

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し

診療の質の向上に関する研究

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 仁尾 正記

令和元年5月

目 次

I. 総括研究報告

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究 1

研究代表者 仁尾正記

II. 分担研究報告

1. 胆道閉鎖症診療ガイドライン作成および成人期調査に関する研究 15
 仁尾正記（東北大学医学系研究科小児外科学分野）、黒田達夫（慶應義塾大学小児外科）、
 窪田正幸（新潟大学小児外科）、佐々木英之（東北大学病院小児外科）
 【資料1】全国登録ウェブ登録システム ユーザーマニュアル（案）
 【資料2】難病医療費助成制度調査票
 【資料3】胆道閉鎖症2次調査結果
 【資料4】難病医療費助成制度調査結果
2. アラジール症候群など乳児胆汁うっ滞性疾患の診療水準の向上および
 研究促進のためのプラットフォームの構築 62
 須磨崎亮（筑波大学医学医療系）、水田耕一（自治医科大学移植外科）、
 田川学（筑波大学医学医療系小児科）、今川和生（筑波大学附属病院小児科）、
 和田宏来（県西総合病院小児科）
3. 遺伝性膵炎全国疫学調査と重症度分類の改定 65
 清水俊明（順天堂大学小児科）、竹山宜典（近畿大学医学部外科）、
 正宗淳（東北大学消化器内科）、鈴木光幸（順天堂大学小児科）、箕輪圭（順天堂大学小児科）
4. 先天性胆道拡張症 69
 安藤久寛（愛知県医療療育総合センター発達障害研究所）、島田光生（徳島大学消化器・移植外科）、
 神澤輝実（東京都立駒込病院）、瀧田吉則（関西医科大学）、田口智章（九州大学小児外科）、
 石橋広樹（徳島大学病院小児外科・小児内視鏡外科）
5. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に関する研究 71
 虫明聡太郎（近畿大学奈良病院小児科）、林久允（東京大学大学院薬学系研究科）、
 近藤宏樹（近畿大学奈良病院小児科）
6. カロリ病 75
 乾あやの（済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科）、玉井浩（大阪医科大学小児科）、
 工藤豊一郎（水戸済生会総合病院小児科）、角田知之（済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科）
 【資料1】図1.線維性多嚢胞性疾患の概念
 【資料2】図2.胎生期における胆管形成不全

【資料3】表1.小児と成人の比較

7. 肝内胆管減少症に関する研究 80
 乾あやの（済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科）、工藤豊一郎（水戸済生会総合病院小児科）
 梅津守一郎（済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科）
 【資料1】表1.1歳以降に発症した胆管減少症の特徴
 【資料2】表2.6か月以上黄疸が持続している症例の経過
 【資料3】表3.胆管消失症候群の原因
 【資料4】表4.EM、SIS、TEMに伴う薬剤関連胆管消失症候群の報告例
8. 小児期発症原因不明肝硬変 85
 田尻仁（大阪急性期・総合医療センター・臨床研究支援センター）
 工藤豊一郎（水戸済生会総合病院小児科）、村上潤（鳥取大学医学部附属病院小児科）
9. 先天性門脈欠損症および低形成の成人領域の全国調査結果と課題 87
 田中篤（帝京大学医学部内科学講座）、工藤豊一郎（水戸済生会総合病院小児科）
 呉繁夫（東北大学大学院医学系研究科小児病体学分野）
 坂本修（故人）（東北大学大学院医学系研究科小児病体学分野）
 水田耕一（自治医科大学移植外科）、上本伸二（京都大学肝胆膵・移植外科／小児外科）
 笠原群生（国立成育医療研究センター臓器移植センター）
10. 新生児ヘモクロマトーシス 90
 水田耕一（自治医科大学移植外科）、乾あやの（済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科）
11. 先天性高インスリン血症に関する研究 94
 依藤亨（大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌科）
 金森豊（国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部外科）
 【資料1】図1. 18F DOPA - PET検査を施行して病変部位を指摘された12例の児の
 18F DOPA - PET検査の結果手術による切除範囲_病理学的な病変部位の広がりとの対応関係
 【資料2】内因性高インスリン血症実態調査一次調査票
12. 嚢胞性線維症に関する研究 101
 竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵部門）、成瀬達（みよし市民病院）
 石黒洋（名古屋大学総合保健体育科学センター）、吉村邦彦（社会福祉法人 賛育会病院）
 藤木理代（名古屋学芸大学管理栄養学部）、神田康司（名古屋第二赤十字病院小児アレルギー科）
 相馬義郎（国際医療福祉大学薬学部/基礎医学研究センター）
 【資料】別表1.栄養評価の対象 / 別表2.食事摂取状況と栄養状態

13. クリグラー・ナジャール症候群に関する研究	107
丸尾良浩（滋賀医科大学小児科）	
14. 小児期に発症する希少難治性肝・胆道疾患の移行期医療に関する実態調査.....	109
田中篤（帝京大学医学部内科学講座）	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	111

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質の向上に関する研究

総括研究報告書

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
(H28-難治等(難)-一般-021)
総括研究報告書

研究代表者 仁尾 正記 国立大学法人東北大学大学院 教授

研究要旨

研究目的

小児期発症難治性希少肝胆膵疾患の診療の質はこれまでの取り組みによって向上し、成長して成人期を迎える症例が増加している。しかし長期的な問題を抱えながらの生活を余儀なくされている症例も希ではなく、さらに各疾患の認知度は決して高くは無いため、解決すべき課題は多い。本研究の目的は当該疾患患者が抱える問題を解決し、最終的に当該疾患の診療水準のさらなる向上に貢献することである。現在、各疾患の共通の診断基準と重症度分類が作成されているが、調査研究を重ねてより現状に即した基準や分類の見直しを行うと同時に診療ガイドライン(CPG)の作成・普及および改訂が必要である。本研究は平成26年度から実態把握と診断基準・重症度分類、CPG作成を目指した研究「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」を継続、発展することを基本とする。以上の状況で、小児期から成人期までを切れ目なく捉え、医療水準の向上を通じて患者の療育環境を改善するための研究が必要である。本研究の特色は、関連する学会・研究会を中心に研究班を結成した既存の研究班を発展させ、成人診療関連学会との連携強化により移行期医療を包含して研究することである。当該疾患では、このような研究は行われていない。

研究方法

本研究は、下に掲げた小児期発症の希少肝胆膵疾患について3年計画で作業を行っており、2年目の平成29年度までに、本邦における発生状況・実態・予後等が明らかでない希少疾患における調査研究の継続、重症度分類による層別化を伴う調査研究、現行診断基準の問題点の抽出、現行CPGあるいは治療方針の問題点の抽出を行う。これらと並行し、包括的研究として移行期医療を見据え、成人症例を中心とした調査研究と非専門医に対する周知に対する研究活動を行う。

研究対象疾患：

- 1) 胆道閉鎖症
- 2) アラジール症候群
- 3) 遺伝性膵炎
- 4) 先天性胆道拡張症
- 5) 家族性肝内胆汁うっ滞症

- 6) カロリ病
- 7) 肝内胆管減少症
- 8) 原因不明肝硬変症
- 9) 先天性門脈欠損症
- 10) 新生児ヘモクロマトーシス
- 11) 先天性高インスリン血症
- 12) 嚢胞性線維症
- 13) クリグラー・ナジャール症候群

研究結果

1) 胆道閉鎖症

診療ガイドラインの作成・普及を行った。
胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析を行った。
成人症例の療養環境の改善に向けた研究を行った。

2) アラジール症候群

Alagille 症候群の移行期医療における注意点や課題が見出された。
成人期の Alagille 症候群を集計し、画像検査等の実施状況が明らかとした。
希少難治肝疾患における診療の円滑化のために乳児黄疸ネットを改訂した。

3) 遺伝性膵炎

小児期遺伝性膵炎患者における臨床像の解析を行った。
遺伝性膵炎の全国疫学調査を行った。
重症度分類の改定を行った。

4) 先天性胆道拡張症

診療ガイドラインの普及のための作業を行った。
重症度分類の策定を行った。
小児期発症の成人期症例の状況調査を行った。

5) 家族性肝内胆汁うっ滞症

一次および二次アンケート調査を行った。
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症診療ガイドライン（案）を作成した。

6) カロリ病

一次および二次アンケート調査で検討を行った。
ARPKD、門脈圧亢進症、慢性肝不全状態等の合併の実態を把握した。
成人例の病状や就学・就業、出産等についての現状を確認した。

7) 肝内胆管減少症

肝内胆管減少症症例の年齢分布や診断方法を確認した。

予後の検討を行った。

8) 原因不明肝硬変症

一次アンケート調査および二次アンケート調査委を行った。

成人期の実態調査を行った。

9) 先天性門脈欠損症

小児例について一次アンケート調査および二次アンケート調査を行った。

成人例について一次アンケート調査および二次アンケート調査を行った。

10) 新生児ヘモクロマトーシス

一次アンケート調査、二次アンケート調査および三次アンケート調査を行った。

診断と予後についての解析を行った。

11) 先天性高インスリン血症

診療ガイドラインの策定と周知に関する作業を行った。

診断のためのカットオフ値の検討を行った。

外科治療の実態調査を行った。

内因性高インスリン血症実態調査を行った。

12) 嚢胞性線維症

登録制度を利用した症例調査と *CFTR* 遺伝子解析を実施した。

情報交換会プログラムを施行した。

新規承認薬の市販後調査を行った。

汗試験と便中膵エラスターゼ検査を行った。

重症度分類基準の改訂案を策定した。

診療の手引き [改訂 2 版] を作成した。

嚢胞性線維症患者の栄養ケアを発刊した。

患者の栄養状態と栄養ケアの検討を行った。

食生活状況調査を行った。

13) クリグラー・ナジャール症候群

遺伝子診断で、日本国内発症のクリグラー・ナジャール症候群の症入は確認されなかった。

14) 肝・胆道疾患の成人領域の調査研究

一次調査および二次調査で検討を行った。

結論

小児期発症の稀少難治性肝胆膵疾患の診療水準を高レベルで均てん化し、理想的なトランジション体制を図るための研究が徐々に進行している。診療ガイドラインがすでに完成し、普及と改定の作業にかかる疾患から、その前段階の調査・研究作業が行われている疾患、

ガイドラインの作成までにはまだかなり時間を要することが見込まれる疾患、きわめて希少で病像の把握自体が課題となっている疾患まで、本研究班が扱う疾患について行うべき作業段階には差があるが、専門医療職のコンセンサスに基づき、かつ患者にとって有用性の高い診療ガイドライン、あるいはこれに準じた指針形成に向けて、個々の疾患の状況に応じて、関連する学会・研究会間の連携を深めて作業を継続している。小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患をトランジションまで包含して扱うためには、本研究班で構築された全日本的な学会連携の枠組みを継続的に活用することが重要である。

研究分担者

黒田達夫	慶應義塾大学医学部小児外科教授
窪田正幸	新潟大学医歯学総合研究科小児外科学分野教授
佐々木英之	東北大学病院小児外科非常勤講師
須磨崎亮	筑波大学医学医療系小児科客員教授
清水俊明	順天堂大学医学部小児科教授
安藤久實	愛知県医療療育総合センター発達障害研究所・非常勤研究員
島田光生	徳島大学大学院医歯薬学研究部 消化器・移植外科学教授
田口智章	九州大学大学院医学研究院・小児外科学分野教授
濱田吉則	関西医科大学名誉教授
神澤輝実	東京都立駒込病院消化器内科副院長
虫明聡太郎	近畿大学奈良病院・小児科教授
林久允	東京大学大学院薬学系研究科助教
玉井浩	大阪医科大学小児科教授
田尻仁	大阪急性期・総合医療センター・臨床研究支援センターセンター長
呉繁夫	東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野教授
水田耕一	自治医科大学医学部移植外科教授
乾あやの	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科部長
依藤亨	大阪市立総合医療センター小児内分泌代謝病学部長
金森豊	国立成育医療研究センター 臓器運動器病態外科部外科診療部長
正宗淳	東北大学大学院医消化器病態学分野教授
竹山宜典	近畿大学医学部外科学教室主任教授
成瀬達	みよし市民病院消化器科病院事業管理者
石黒洋	名古屋大学大学院医学系研究科健康栄養医学研究室教授
丸尾良浩	滋賀医科大学小児科学講座教授
上本伸二	京都大学医学研究科 肝胆膵・移植外科 / 小児外科教授
笠原群生	国立成育医療研究センター臓器移植センターセンター長
田中篤	帝京大学医学部内科学講座消化器内科学教授

A 研究目的

小児期発症難治性希少肝胆膵疾患の診療の質はこれまでの取り組みによる向上に伴い、成人期へと至る症例も増加している。しかし全ての症例が決して問題無く生活が送れてはおらず、さらに各疾患の認知度は決して高くは無いため、医学的、社会的に解決すべき問題がある。

本研究の目的は当該疾患患者が抱える問題点を解決することで、最終的に当該疾患の診療水準の向上に貢献することである。現在、各疾患の全国共通の診断基準と重症度分類はあるが、目的達成のためには現状に適合した基準へ改定を行う事が必要である。また、科学的で均てん化された医療を提供するため、診療ガイドライン（CPG）の作成、普及が必要である。

本研究は平成 26 年度から実態把握と診断基準・重症度分類、ならびに CPG 作成を目指した研究の「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究（H26 - 難治等（難） - 一般 - 082）」を継続、発展させることを基本としている。

以上の状況で、小児期から成人期までを切れ目なくとらえ、医療水準の向上を通じて患者の療育環境を改善するための研究が必要である。

本研究は 3 年計画でこの問題に取り組んでおり、2 年目の平成 29 年度までに、本邦における発生状況・実態・予後等が明らかでない希少疾患における調査研究の継続、重症度分類による層別化を伴う調査研究、現行診断基準の問題点抽出、現行 CPG あるいは治療方針の問題点の抽出を行う。これらと平行し、包括的研究として移行期医療を見据え、成人症例を中心とした調査研究と非専門医に対する周知に対する研究活動を行う。その研究成果は、現在わが国が目指している難病を抱えた患者も活躍することができる「一億総活躍社会」の実現の一助となり得る。本研究の特色・独創的な点は、関連する 9 つの学会・研究会を中心として研究班を結成して、これまでの枠組みをさらに発展させ、成人診療関連学会との連携強化により移行期医療を包含して研究することである。本班研究が包含する疾患で、このような厚生労働政策研究は行われていない。

B 研究方法

【対象疾患】本研究では、以下の1) -13)の各疾患の研究および対象疾患の横断的な成人期調査を行う。

- 1) 胆道閉鎖症
- 2) アラジール症候群
- 3) 遺伝性膵炎
- 4) 先天性胆道拡張症
- 5) 家族性肝内胆汁うっ滞症
- 6) カロリ病
- 7) 肝内胆管減少症
- 8) 原因不明肝硬変症
- 9) 先天性門脈欠損症
- 10) 新生児ヘモクロマトーシス
- 11) 先天性高インスリン血症
- 12) 嚢胞性線維症
- 13) クリグラー・ナジャール症候群

【方法】

1) 胆道閉鎖症

胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析

胆道閉鎖症全国登録事業の追跡登録からみた胆道閉鎖症患者の身体発育状況について、身長と体重のZスコアを算出して臨床状況毎に解析する。

登録システムのウェブ登録システムへの移行についての作業を行う。

国際共同研究を見据えて、英語版ウェブサイトを作成し、世界に向けて全国登録集計データを公開する。

成人症例の療養環境の改善に向けた研究

胆道閉鎖症の成人領域の療養環境の改善に向けて、「難治性肝・胆道疾患の調査研究班」との連携のもと成人期調査を継続する。平成29年度に一次調査を行った結果を受けて、本年は二次調査を実施する。また、患者会である胆道閉鎖症のこどもを守る会との連携の元、全国の患者を対象として直接アンケート調査を実施する。

2) アラジール症候群

成人期診療における実態調査を実施する。

3) 遺伝性膵炎

小児期遺伝性膵炎患者における臨床像の解析：

特発性および家族内集積性を示す小児膵炎患者128例について、PRSS1、SPINK1、CTRC、CPA1 遺伝子解析を行った。また、PRSS1、SPINK1、CTRC、CPA1 遺伝子に既報の病的バ

リアントを認めなかった 28 例について CFTR 遺伝子全長の解析を行い、検出したバリエーションのアレル頻度を算出した。

4) 先天性胆道拡張症

先天性胆道拡張症の診療ガイドラインの普及のための作業を行う。

先天性胆道拡張症の重症度分類を策定する。

小児期発症の先天性胆道拡張症の成人期状況を調査する。

5) 家族性肝内胆汁うっ滞症

一次アンケート調査で症例を有すると回答した 20 施設の PFIC 患者につきカルテ調査を実施する。

6) カロリ病

アンケート調査を実施して、小児および成人の病状の実態を把握する。

7) 肝内胆管減少症

胆管減少症症例の臨床経過を把握し、予後を解析する。

8) 原因不明肝硬変症

希少難治性肝疾患の成人期における診療状況の実態調査のため 532 施設に一次アンケート調査を行ったところ、小児期発症の原因不明肝硬変症のある施設は 11 施設で、これらを対象としてさらに二次調査を実施する。

9) 先天性門脈欠損症

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の協力により、成人例に関して、日本肝臓学会役員・評議員、日本小児栄養消化器肝臓学会役員・運営委員、日本小児外科学会進呈施設・教育関連施設、日本肝胆膵学会高度技能専門医修練施設を対象に一次調査を実施する。

成人例に関する二次調査を実施する。

10) 新生児ヘモクロマトーシス

全国の総合周産期母子医療センター（産婦人科、新生児科）と臓器移植センターを対象として一次調査を行なう。

二次調査および三次調査を行なう。

11) 先天性高インスリン血症

外科治療の実態調査：小児外科認定施設とその関連施設を対象として、まず一次調査を実施し 18FDOPA-PET 検査を施行したのちに手術治療を施行した症例の有無を調べる。二次調査を実施して外科治療の実態を検討する

内因性高インスリン性低血糖症の実態調査：患者会と共同で我が国の 300 床以上の病院の小児科、新生児科、小児内分泌科、成人内分泌代謝科の診療科を対象として、先天性高インスリン血症、内因性高インスリン性低血糖症の診療状況を成人領域まで調査する。

12) 嚢胞性線維症

登録制度を利用した症例調査と CFTR 遺伝子解析：調査票を用いて、臨床経過、検査値、治療について調査し、新規症例の、CFTR 遺伝子解析を実施する。

情報交換会：家族会と合同で情報交換会を開催する。

新規承認薬の副作用調査に登録された患者数を把握する。

汗試験の実施と便中膵エラスターゼ測定

食生活状況調査：食事記録および BDHQ（簡易型自記式食事歴法）により患者状況調査を実施する。

13) クリグラー・ナジャール症候群

日本国内発症のクリグラー・ナジャール症候群の臨床像を検討する。

14) 肝・胆道疾患の成人領域の調査研究

胆道閉鎖症、アラジール症候群、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、カロリー病、肝内胆管減少症、原因不明肝硬変症、先天性門脈欠損症、先天性高インスリン血症の 8 疾患について、日本肝臓学会役員・評議員、日本小児栄養消化器肝臓学会運営委員、日本小児外科学会役員・評議員、および日本肝胆膵外科学会高度技能専門医修練施設を対象として一次調査を行い、その結果をもとに該当施設に対して二次調査を実施する。

【研究体制】

- 1) 胆道閉鎖症：仁尾、黒田、窪田、佐々木
 - A) ガイドライン作成・改訂：窪田 佐々木
 - B) 胆道閉鎖症全国登録事業関連：仁尾 佐々木
 - C) 成人期調査：黒田
- 2) アラジール症候群：須磨崎、和田（協力者）、田川（協力者）
 - A) ガイドライン作成・改訂：和田（協力者）
 - B) 診断基準・重症度分類改訂：須磨崎
 - C) 成人期調査：田川（協力者）
- 3) 遺伝性膵炎：清水、正宗、鈴木（協力者）
 - A) 診断基準・重症度分類改訂：清水
 - B) ガイドライン作成・改訂：清水
 - C) 成人期調査：小児期発症症例の特徴：鈴木（協力者）
- 4) 先天性胆道拡張症：安藤、田口、島田、神澤、濱田
 - A) 診断基準・重症度分類改訂：濱田 安藤
 - B) 成人期調査：小児期発症症例の特徴：島田 石橋（協力者）田口 神澤
- 5) 家族性肝内胆汁うっ滞症：虫明、近藤（協力者）
 - A) 診断基準・重症度分類改訂：近藤（協力者）
 - B) 成人期調査：虫明
- 6) カロリ病 玉井、工藤

- A) 診断基準・重症度分類改訂：工藤
- B) 成人期調査：玉井
- 7) 肝内胆管減少症 工藤、杉浦（協力者）
 - A) 診断基準・重症度分類改訂：工藤、杉浦（協力者）
 - B) 成人期調査：工藤
- 8) 原因不明肝硬変症 田尻、工藤
 - A) 診断基準・重症度分類改訂：工藤
 - B) 成人期調査：田尻
- 9) 先天性門脈欠損症 呉、工藤、坂本（協力者）
 - A) 診断基準・重症度分類改訂：工藤 坂本（協力者）
 - B) 成人期調査：呉
- 10) 新生児ヘモクロマトーシス 乾、工藤
 - A) 診断基準・重症度分類改訂：工藤
 - B) 成人期調査：乾
- 11) 先天性高インスリン血症 依藤、金森
 - A) 診断基準・重症度分類改訂：依藤
 - B) 成人期調査：金森
- 12) 嚢胞性線維症
 - A) 診断基準・重症度分類改訂：成瀬
 - B) ガイドライン作成・改訂：石黒
 - C) 成人期調査：竹山
- 13) クリグラー・ナジャール症候群
国内発症例の調査：丸尾
- 14) 本研究班が担当する肝・胆道疾患の成人領域の調査研究：
滝川、田中、持田（協力者）、大平（協力者）
- 15) 学会代表：
 - 黒田（日本小児外科学会前理事長）
 - 玉井（日本小児栄養消化器肝臓学会運営委員長）
 - 仁尾（日本胆道閉鎖症研究会事務局代表、日本小児脾臓・門脈研究会代表世話人）
 - 島田（日本膵・胆管合流異常研究会事務局代表幹事）
 - 田尻（日本小児肝臓研究会代表）
 - 依藤（日本小児内分泌学会理事）
 - 正宗（日本消化器病学会）
 - 滝川（日本肝臓学会副理事長）

C 研究結果

研究班全体の結果

平成 30 年度会議開催

- 1) 第 1 回全体会議：平成 30 年 6 月 24 日（日）10：00 - 15：00 ステーションコンファレンス万世橋 404B+C 会議室
 - 2) 第 2 回全体会議：平成 30 年 12 月 23 日（日）10：00 - 15：00 TC フォーラム AP 品川 10 階 A+B 会議室
- 1) 「AMED 難治性疾患実用化研究事業 胆道閉鎖症診療ガイドライン改定を目指したエビデンス創出研究」班との合同で、第 1 回全体会議が開催され、本研究班のミッションの確認と研究の方向性の検討がなされた。研究体制の構築とグループ毎の研究計画が承認された。
 - 2) 「AMED 難治性疾患実用化研究事業 胆道閉鎖症診療ガイドライン改定を目指したエビデンス創出研究」班との合同で、第 2 回全体会議を開催し、各グループの研究の進捗状況と今後の方向性が報告され、承認された。

各疾患研究の結果

1) 胆道閉鎖症

胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析

胆道閉鎖症全国登録事業の追跡登録からみた胆道閉鎖症患者の身体発育状況についての解析結果を得た。黄疸なし自己肝生存症例では、身長、体重のいずれにおいても健常児との間で統計学的有意差を認めなかった。手術実施前の凝固異常の状況についての情報の収集を開始した。

成人症例の療養環境の改善に向けた研究

「難治性肝・胆道疾患の調査研究班」との連携での二次調査で計 472 例（成人施設：170 例、小児施設 302 例）が、胆道閉鎖症の子どもを守る会との連携での調査で、計 335 例が、それぞれ集計された。

2) アラジール症候群

成人期の Alagille 症候群は 20 例で、小児関連施設受療者が 10 例（50%）であった。

成人期診療では、脳血管や腹部血管を評価するための画像検査の実施例は半数未満にとどまっていた。

次世代高速シーケンサーを用いた複数の遺伝性肝疾患の網羅的解析を実施できる体制を構築し、遺伝性胆汁うっ滞性疾患の遺伝子診断体制が強化された。

3) 遺伝性膵炎

CFTR 遺伝子解析を行った 28 例中 19 例（39.4%）においてアミノ酸置換を伴うバリアン

トを確認した。R352Q および R1453W のアレル頻度が健常人と比較して有意に高頻度であった ($p=0.0078, 0.044$)。PRSS1、SPINK1、CTRC、CPA1 遺伝子に病的バリエントを認めた症例における解析では、21 例において SPINK1 遺伝子との複合バリエントを認めた。

4) 先天性胆道拡張症

診療ガイドラインの普及

ガイドラインの英文化を行い出版した。ダイジェスト版を和文誌に投稿した。

重症度分類の策定

術後患者を対象として重症度分類を策定し、軽快者、重症度 1~3 に分類し、重症度 2 以上を指定難病の対象とした。

小児期発症の成人期症例の状況調査

日本膵・胆管合流異常研究会登録症例 1,459 例について調査を実施して結果を得た。

5) 家族性肝内胆汁うっ滞症

一次アンケート調査で症例を有すると回答した 20 施設の PFIC 患者につきカルテ調査を実施した。

日本肝移植研究会の症例登録から、2015 年末までに 45 例の登録が確認され、うち 20 歳以上は 8 人で 2 人は死亡していることが判明した。

日本国内の PFIC の成人症例の多くが小児期に肝移植を受けていることが確認された。

6) カロリ病

アンケートは 10 施設から回答があり、小児 11 症例、成人 16 例が集まった。

ARPKD、門脈圧亢進症、慢性肝不全状態等の合併の実態を把握した。

成人例の病状や就学・就業、出産等についての現状を確認した。

7) 肝内胆管減少症

胆管消失症候群は全国調査で 3 例の報告があり、いずれも生存していたが、他疾患との鑑別に問題を認めた。

全国調査後に発症した 2 例では、治療による肝病態の改善は認められていなかった。

8) 原因不明肝硬変症

成人期の実態調査で、5 例 (男性 2 例、女性 3 例) のデータが集積され、年齢分布、就学状況、病状、移植状況、結婚や妊娠・出産等の現状が把握された。

9) 先天性門脈欠損症

成人例の一次調査では本疾患に関して 40 施設からありと回答があった。

二次調査については、17 施設から 25 症例分の回答を得た。このうち 20 歳以上の 23 例を解析し、病状、年齢分布、結婚・出産、就学・就労等について結果を得た。

10) 新生児ヘモクロマトーシス

一次調査は 197 施設（回答率 72%）から回答が得られ、5 年間の症例は 19 例であった。二次及び三次調査で、疫学的事項、診断状況、周生期情報、妊娠経過中の異常の有無、治療状況、予後などが明らかとなった。

診断について、診断基準を完全に満たした例は 2 例（10%）であった。

NH の予後は、生存が 14 例（74%）であった。肝移植は 9 例（47%）に実施され、肝移植後に死亡したのが 1 例であった。

11) 先天性高インスリン血症

外科治療の実態調査

14 例が集計され、性別・年齢、遺伝子検索結果、診断状況、病態、病型、局在、などが確認された。手術治療については、手術時年齢、術中診断、肉眼所見、術中迅速病理診断、術式、術中合併症、術後合併症、術後病理診断、術後経過などの情報が確認された。

内因性高インスリン血症実態調査

全 1710 診療科のうち、878 診療科より返信を得て、998 例の症例を把握し得た。

12) 嚢胞性線維症

登録制度を利用した症例調査と CFTR 遺伝子解析

2018 年は 11 名の患者が登録された。

情報交換会プログラム：参加者は、41 名（患者さんとご家族 10 名）であった

新規承認薬の市販後調査

リパクレオン®）、プルモザイム®、トブラマイシン吸入用製剤（トービイ®）の登録患者数は、それぞれ 17、26、11 例で、これら症例について調査を行ない有害事象や副作用の発生状況を確認した。

汗試験と便中膵エラスターゼの施行状況

患者 5 名の検査依頼を受け、全員が嚢胞性線維症確定であった。便中膵エラスターゼ測定は 16 名に行われ、6 例に膵外分泌不全を認めた。

食生活状況調査

食事調査は 4 例に行われ、身長が標準よりも低い症例 1 と症例 2 で、カルシウムの摂取不足が顕著であった。低栄養状態が見られる症例 2 については、鉄およびビタミン K の摂取不足が顕著であった。

13) クリグラー・ナジャール症候群

日本国内発症のクリグラー・ナジャール症候群の臨床像を検討するため、遺伝性非抱合型高ビリルビン血症の遺伝子診断を行ったところ、今回は、クリグラー・ナジャール症候群の症例は確認されなかった。

14) 肝・胆道疾患の成人領域の調査研究

640 施設に対して一次調査票を送付し、548 施設 (85.6%) から回答を得た。二次調査票を該当する 178 施設に対して送付し、うち 100 施設から回答を得た (回収率 56.1%)。小児施設は 95 施設中 45 施設 (回収率 47.4%)、成人施設は 83 施設中 55 施設 (同 66.3%) であった。この結果各疾患におけるフォローアップ施設の状況が確認された。

D 考察

本研究班では、小児期に発症し成人期への医療移行 (トランジション) が問題となる 13 の希少肝胆膵疾患を対象として、診療ガイドラインの作成・普及、望ましいトランジションの在り方とその達成に向けての調査研究を行っている。診療ガイドラインの作成については、先天性胆道拡張症、胆道閉鎖症、先天性高インスリン血症については完成しており、胆道閉鎖症では次回の改定に向けての作業が開始されている。また家族性肝内胆汁うっ滞症でも診療ガイドラインの作成のための作業が開始されている。一方で、きわめて希少で、疾患概念の十分なコンセンサスが得られるにいたっていない疾患や、診断基準や重症度分類の見なおし作業中の疾患や、クリグラー・ナジャール症候群のように国内での発生状況の実態把握が課題となっている疾患もあり、それぞれのレベルに応じた作業が進行中である。

トランジションの問題は患者にとって重要であるが、とくに小児医療者にとって切実な問題となっている。今回主に成人疾患を扱う研究班と小児を中心とする研究班との連携を目的として、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班・「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班の連携による作業が開始された。小児期発症の希少疾患のトランジションに関する諸問題についての討論が行われた結果、小児期発症の希少難治性疾患患者が成人の医療機関を受診した際に参考となる診療指針の必要性が確認され、その作成に向けての調査研究が開始された。

本研究班は、日本小児外科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本胆道閉鎖症研究会、日本小児肝臓研究会、日本小児内分泌学会、日本小児脾臓・門脈研究会という小児医療系学会・研究会と、日本膵・胆管合流異常研究会、日本消化器病学会、日本肝臓学会という成人を含む肝胆膵疾患の主要学会・研究会の医療者が一堂に会して検討を行い、それぞれの疾患の特徴や経過に応じて、理想的なトランジションを追及することができる貴重な組織体制が構築されている。さらなる調査研究に基づき、小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の標準的な治療法を示す診療ガイドラインを提示し、その普及を図るとともに、小児期

医療者と成人期医療者が密に連携して、よりスムーズなトランジションを図って診療の質の向上を達成することが期待される。

E 結論

小児期発症の稀少難治性肝胆膵疾患の診療水準を高レベルで均てん化し、理想的なトランジション体制を図るための研究が徐々に進行している。診療ガイドラインがすでに完成し、普及と改定の作業にかかる疾患から、その前段階の調査・研究作業が行われている疾患、ガイドライン作成までかなり時間を要することが見込まれる疾患、きわめて希少で病像の把握自体が課題となっている疾患まで、本研究班が扱う疾患について行うべき作業段階には差があるが、専門医療職のコンセンサスに基づき、かつ患者にとって有用性の高い診療ガイドラインやそれに準ずる指針作成に向けて、個々の疾患の状況に応じて、関連する学会、研究会間の連携を深めて作業を継続している。本研究班で構築された小児期発症の稀少難治性肝胆膵疾患を扱う小児および成人の学会間の連携の枠組みをさらに効率的に活用することがきわめて重要である。

F 研究発表

分担報告書に記載

G . 知的財産権の出願・登録状況

- 1 . 特許取得
 該当なし
- 2 . 実用新案登録
 該当なし
- 3 . その他
 該当なし

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質の向上に関する研究

分担研究報告書

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質の向上に関する研究

胆道閉鎖症診療ガイドライン作成および成人期調査に関する研究

研究分担者（順不同） 仁尾 正記 東北大学医学系研究科 小児外科学分野 教授
黒田 達夫 慶應義塾大学小児外科 教授
窪田 正幸 新潟大学小児外科 教授
佐々木英之 東北大学病院小児外科 講師
田中 篤 帝京大学医学部内科学講座 教授

研究要旨

胆道閉鎖症は新生児期から乳児期早期に発症する希少難治性疾患であるがその治療成績は徐々に改善し、20年自己肝生存率が50%に迫っている。このような状況で胆道閉鎖症の診療を行うにあたって、移行期医療への対応は必須である。

約30年間にわたり胆道閉鎖症の症例登録事業を継続されてきたが、とくに今年度は胆道閉鎖症全国登録事業の追跡登録からみた胆道閉鎖症患者の身体発育状況についての解析を実施した。

本症における移行期医療の現状の調査を難治性肝・胆道疾患の調査研究班との連携体制のもとで昨年度より実施した。今年度は昨年度の一次調査を踏まえて二次調査を実施して、解析を行った。

さらに患者会である胆道閉鎖症の子どもを守る会との連携の元での調査も実施した。

A. 研究目的

胆道閉鎖症（以下、「本症」）は葛西手術が開発されて以降、術式ならびに術後管理の改善がなされてきたが、日本胆道閉鎖症研究会による全国集計結果を見る限り、その治療成績はこの10年来ほぼ横ばいの状態である。本症は希少疾患であるため経験例も少なく、統一した治療等がなされていないことも一因となっている。また、葛西手術後において肝移植には至らないまでも、持続する肝障害の為に満足に働けず成人期を迎える患者および家族にとって、高額な医療費は大きな負担となっている。

この問題を解決するために、平成26年より厚生労働科学研究補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))により世界で初めての胆道閉鎖症診療ガイドラインの作成に取りかかった。これにより、本症の標準的な治療指針を確立し、治療成績の均てん化と向上ならびに良好なQOL獲得を目指した取り組みを行っている。今回は、

この取り組みを継続して、作成されたガイドラインの公開ならびに周知を図ることで、研究成果を臨床現場への還元することと、胆道閉鎖症の移行期医療の現状を調査することを目的とする。

さらに本症で自己肝をもって成人期を迎えている患者数は緩徐ながら増加している。しかし本症が小児期のみが発症する希少疾患であるために、成人診療科の医療関係者においては、決してなじみ深い疾患とは言えない。このことは、本症の成人患者がより良い療養環境で医療の提供を受けるためには、解決しなければいけない問題と考えられる。本研究のもう一つの目的はこの問題を解決することである。

B. 研究方法

1. 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析
胆道閉鎖症全国登録事業は1989年より日本胆道閉鎖症研究会が主体となって毎年の症例登録および長期予後把握の為に定期的な追跡登録よりなっ

ている。

本事業は質問紙を用いた郵送で、胆道閉鎖症を診療している専門施設を対象に実施している。また今年度から胆道閉鎖症全国登録事業の追跡登録からみた胆道閉鎖症患者の身体発育状況についての解析を実施した。具体的には身長と体重のデータが利用可能な375例の身長と体重のZスコアを算出して臨床状況毎に解析を行った。

また登録システムを現在の質問紙を利用した形式からウェブ登録システムへの移行についての作業を進めた(資料1)。

さらに国際共同研究を見据えた取り組みとして、胆道閉鎖症全国登録の集計データを含めた英語版ウェブサイトの作成を行った。

2. 成人症例の療養環境の改善に向けた研究

胆道閉鎖症の成人領域の療養環境の改善に向けては、成人診療科との連携が重要である。そのため2016年は本厚生労働科学研究事業全体として、国立保健医療科学院の指導の下で、成人領域の肝胆道系疾患の研究班である「難治性肝・胆道疾患の調査研究班」との連携体制が確立され、成人症例の療養環境の改善に向けた研究として成人期調査を実施した。この調査は平成29年度に一次調査を行った結果を受けて、本年は二次調査を実施した。さらに医療者側で把握しきれない患者が抱える問題点を深く掘り下げるため、患者会である胆道閉鎖症の子どもを守る会との連携の元での調査も別途実施した。この調査は資料2の調査票を用いて実施した。

(倫理面への配慮)

胆道閉鎖症全国登録事業については、登録事業の取りまとめ機関である東北大学において、すでに倫理委員会への申請ならびに許諾を得て実施されている。また、本事業は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則り実施されている。

成人期調査については人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則り実施されている。

C. 研究結果

1. 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析

全国登録事業は2018年度もこれまで同様に実施され、2017年の症例が47施設から87例が新たに登録され、全体では3361例の症例が登録された。例年通りの解析を行い、日本小児外科学会雑誌55巻2号へ掲載された。

登録症例の2017年時点での生死の状況は図1の如くである。

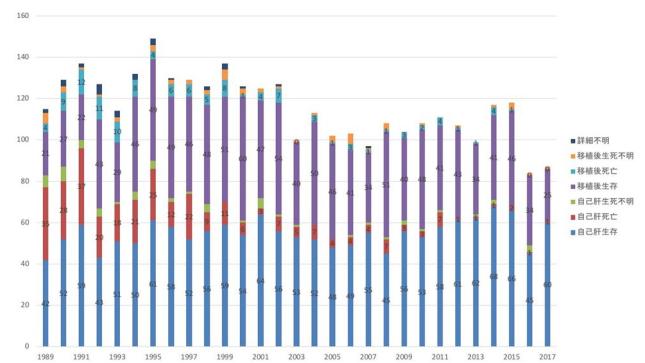


図1: 登録年別転帰

胆道閉鎖症全国登録事業の追跡登録からみた胆道閉鎖症患者の身体発育状況についての解析結果を以下に示す。

まず性別毎、移植の有無毎に追跡登録症例の身長・体重をプロットした。(図2)大まかな傾向としては、性別や肝移植の有無に関わらず、平均を中心に比較的均等に分布していた。

対象症例の身長・体重 -性別毎、移植の有無別-

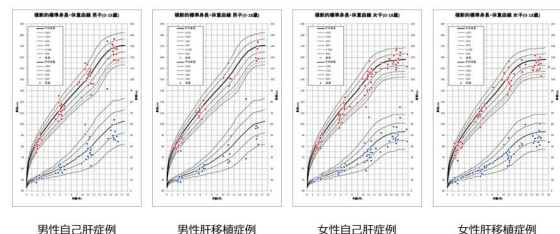


図2: 追跡登録症例の身長・体重(性別毎、移植の有無毎)

次いで黄疸なし自己肝生存症例に限定して各追跡年の間の分布の違いを検討したが、身長、体重の

いずれにおいても統計学的有意差を認めなかった。
(図3, 4)

一方で肝移植の時期と身体発育状況については今後のさらなる症例の集積と検討が必要と考えられた。

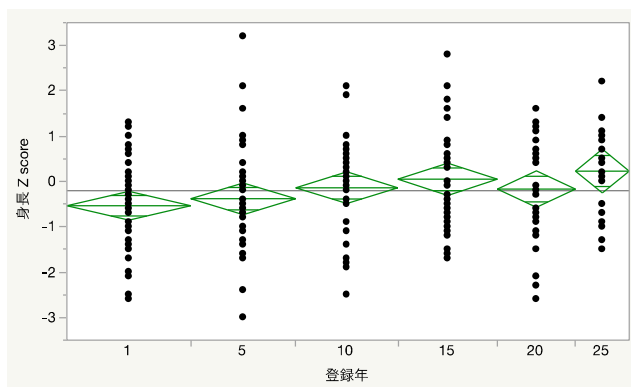


図3：黄疸なし自己肝生存群の身長

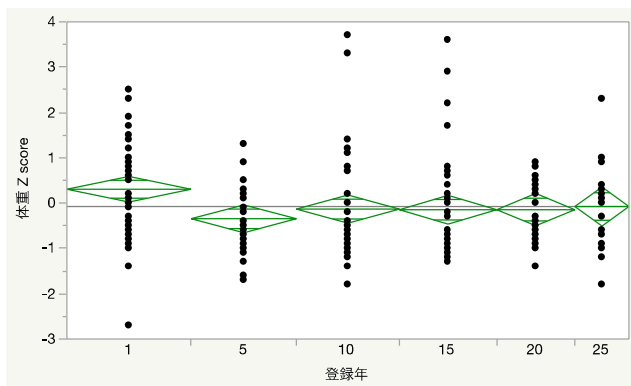


図4：黄疸なし自己肝生存群の体重

このように適切に管理された黄疸なし自己肝生存例では良好な身体発育が認められた。一方で肝移植の時期と身体発育状況については今後のさらなる症例の集積と検討が必要と考えられた。

また全国登録を現状に即した形での利便性と悉皆性の確保を図るためのウェブ登録システム構築も進めている。今後はテスト入力を経てシステム移行を図る予定である。

2. 成人症例の療養環境の改善に向けた研究

成人領域の関係団体との協力体制のもとで実施した胆道閉鎖症の二次調査結果を資料3にて示す。今回の調査は調査対象として過去6か月以内に診療した18歳以上の患者として実施した。一次調査

は147施設(うち成人施設からは48施設(33%))の回答を得ていた。最終的には二次調査の回答を得た症例は計472例(成人施設:170例、小児施設302例)だった。

今回は小児領域と成人領域の関連団体が協働して実施した本症に対する調査研究としてははじめての試みであり、胆道閉鎖症全国登録事業では把握出来ない成人患者の治療環境や生活状況の実態を知ることが出来た。

次いで患者会である胆道閉鎖症のこどもを守る会との連携の元での調査結果を資料4に示す。

D. 考察

本症手術により黄疸消失が得られるのは全体の約6割程度である。術後に続発症として胆管炎や門脈圧亢進症の発症が認められることも関係し、全国登録の集計では10年自己肝生存率が53.1%、20年自己肝生存率が48.5%であり、約半数が移植等を受けている。本症患者が必要かつ適切な医療を受け、良好なQOLを維持しつつ成育できる環境の構築が必要である。

本研究において今年度は移行期医療の側面を重点的に研究を進めた。

全国登録事業は例年通り情報の収集を行い、定型の解析を行い集計結果を報告できた。また全国登録データのなかの追跡登録データより胆道閉鎖症患者の身体発育状況についての解析を行った。本邦においては適切に管理された黄疸なし自己肝生存例では良好な身体発育が認められた。しかし肝移植の適応の一つである成長発育障害と肝移植適応の現状については今回の検討では明らかにすることが出来ず、今後の更なる検討の必要性が明らかとなった。

さらに全国登録データをもとにした国際共同研究への移行も進めて行く必要がある。その端緒として今年度は日本語で公開されていた集計データを英文化してウェブで公開することができた。今後は欧米の団体との共同研究を進めていくことが重要である。

成人領域の療養環境の改善に向けた研究とし

ては今年度は1)成人関係団体との協力関係のもとで実施した調査研究の詳細な二次調査、2)患者会と共同で実施した調査研究を実施し得た。

それぞれ胆道閉鎖症全国登録事業では把握できない情報を包含した内容であった。今回は概略を集計したが、今後は詳細な解析を進めて行くことで、適切な移行期医療の環境を整備するための貴重な資料とすることが肝要である。

E. 結論

本症の更なる病態究明のための全国登録事業を継続しており、胆道閉鎖症患者の身体発育状況についてデータの集積と解析を実施した。

また適切な移行期医療の体制整備のため、医療者・研究者、医学的団体や患者組織関連との協働のもとで適切な調査研究を実施し得た。

F. 研究発表

論文発表

- (1). Murase N, Hinoki A, Shirota C, Tomita H, Shimojima N, Sasaki H, Nio M, Tahara K, Kanamori Y, Shinkai M, Yamamoto H, Sugawara Y, Hibi T, Ishimaru T, Kawashima H, Koga H, Yamataka A, Uchida H. Multicenter, retrospective, comparative study of laparoscopic and open Kasai portoenterostomy in children with biliary atresia from Japanese high-volume centers. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*26(1):43-50, Wiley Japan 2019 Jan 12
- (2). Nakamura M, Wada M, Fukuzawa T, Tanaka H, Kudo H, Ando R, Yamaki S, Watanabe T, Tada K, Nakajima Y, Nio M. Treatment of classic-type Hirschsprung's disease: rectoplasty with posterior triangular colonic flap versus transanal endorectal pull-through with rectoanal myotomy. *Pediatric surgery international* 35(2):203-207, Springer Berlin Heidelberg, 2018 Nov 2
- (3). Kazama T, Nio M, Sasaki H, Fukuzawa T, Sato T. Estimated glomerular filtration rate after nephrectomy for Wilms tumor. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society* 60(10): 962-965, Blackwell Science 2018 Oct 15.
- (4). Kanamori Y, Watanabe T, Yorifuji T, Masue M, Sasaki H, Nio M. Congenital hyperinsulinism treated by surgical resection of the hyperplastic lesion which had been preoperatively diagnosed by 18F-DOPA PET examination in Japan: a nationwide survey. *Pediatric surgery international* 34(10): 1093-1098, Springer Berlin Heidelberg 2018 Aug 3.
- (5). Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Nakamura M, Kudo H. Using ^{99m}Tc-DTPA galactosyl human serum albumin liver scintigraphy as a prognostic indicator in jaundice-free patients with biliary atresia. *Journal of pediatric surgery* 53(12): 2412-2415, W.B. Saunders 2018 Sep 7.
- (6). Muto M, Matsufuji H, Taguchi T, Tomomasa T, Nio M, Tamai H, Tamura M, Sago H, Toki A, Nosaka S, Kuroda T, Yoshida M, Nakajima A, Kobayashi H, Sou H, Masumoto K, Watanabe Y, Kanamori Y, Hamada Y, Yamataka A, Shimojima N, Kubota A, Ushijima K, Haruma K, Fukudo S, Araki Y, Kudo T, Obata S, Sumita W, Watanabe T, Fukahori S, Fujii Y, Yamada Y, Jimbo K, Kawai F, Fukuoka T, Onuma S, Morizane T, Ieiri S, Esumi G, Jimbo T, Yamasaki T. Japanese clinical practice guidelines for allied disorders of Hirschsprung's

disease, 2017. Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society 60(5): 400-410, Blackwell Science, 2018 May

- (7). Masamune A, Kikuta K, Hamada S, Nakano E, Kume K, Inui A, Shimizu T, Takeyama Y, Nio M, Shimosegawa T. Nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan. Journal of gastroenterology 53(1):152-160, Cairo: Hindawi Publishing Corporation 2018 Jan

学会発表

- (1). Using 99mTc-DTPA Galactosyl Human Serum Albumin Liver Scintigraphy as a Prognostic Indicator in Jaundice-Free Patients with Biliary Atresia, 口頭, Masaki Nio, Motoshi Wada, Hideyuki Sasaki, Hiromu Tanaka, Hironori Kudo, Megumi Nakamura, PAPS2018(Sapporo, Hokkaido), 2018.5.15, 国内
- (2). Current laparoscopic approaches to treating abdominal neuroblastoma focusing on the technical aspect -Results from a nationwide survey after mass screening in Japan, 口頭, Takafumi Kawano, Ryota Sozaki, Tomoro Hishiki, Yoshiaki Kinoshita, Tatsuro Tajiri, Akihiro Yoneda, Takaharu Ou, Tatsuo Kuroda, Tsugumichi Koshinaga, Eiso Hiyama, Masaki Nio, Yukihiko Inomata, Tomoaki Taguchi Satoshi Ieiri, PAPS2018(Sapporo, Hokkaido), 2018.5.15, 国内
- (3). The relationship between microRNA expression and the clinical course in biliary atresia, ポスター, Hideyuki Sasaki, Hiromu Tanaka, Masaki Nio, Motoshi Wada, Hironori Kudo, Megumi Nakamura, PAPS2018(Sapporo, Hokkaido), 2018.5.15, 国内
- (4). 胆道閉鎖症全国登録事業の追跡登録からみた胆道閉鎖症患者の身体発育状況, 口頭, 佐々木英之 黒田達夫、窪田正幸、仁尾正記, 第45回日本胆道閉鎖症研究会(福岡県久留米市), 2018.11.3国内
- (5). 20歳以降に肝病態の進行を認めた胆道閉鎖症症例の検討, 口頭, 中島雄大, 田中拡 佐々木英之, 和田基, 福澤太一, 中村恵美, 工藤博典, 安藤亮, 山木聡史, 渡邊智彦, 多田圭祐, 齋藤尚子, 仁尾正記, 第45回日本胆道閉鎖症研究会(福岡県久留米市), 2018.11.3, 国内
- (6). 下部胆管形態は胆道閉鎖症術後の長期予後に影響するか, 口頭, 田中拡, 佐々木英之, 和田基, 風間理郎, 中村恵美, 工藤博典, 安藤亮, 山木聡史, 二科オリエ, 仁尾正記, 第55回日本小児外科学会学術集会(新潟県新潟市), 2018.6.1, 国内
- (7). Gd-EOB-DTPA造影MRIによる胆道閉鎖症術後肝病態評価の有用性の検討, 口頭, 田中拡, 佐々木英之, 北見昌広, 仁尾正記, 第45回日本胆道閉鎖症研究会(福岡県久留米市), 2018.11.3, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

胆道閉鎖症全国登録システム 概要

1

システムの目的 あいうえおかきくけこさしすせそ、たちつてとなにぬねのはひふへほ。
まみむめもやゆよわをん。あいうえおかきくけこさしすせそ、たちつて
となにぬねのはひふへほまみむめもやゆよわをん。あいうえおかきくけ
こさしすせそたちつてとなにぬねのはひふへほ。まみむめもやゆよわを
ん。あいうえおかきくけこ、さしすせそたちつてと。
なにぬねのはひふへほ。まみむめもやゆよわをん。あいうえおかきくけ
こさしすせそ、たちつてとなにぬねのはひふへほ。まみむめもやゆよわ
をん。あいうえおかきくけこさしすせそたちつてとなにぬねのはひふへ
ほ。まみむめもやゆよわをん。

連絡先 東北大学病院 小児外科
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1
電話 022-0000-0000
担当 00000 xxxxx@xxxxxxxx.xxx.jp
担当 00000 xxxxx@xxxxxxxx.xxx.jp

管理画面 URL http://jbas-resist.sakura.ne.jp/member_login.php
※USER・PASSの入力が必要となります。

ユーザー登録 (ユーザー登録)

2

ユーザーの種類

■編集者/データ入力担当者

データのエントリーを行うユーザーです。

データのエントリーの他、すでに登録されているデータの閲覧と修正を行うことができます。

■編集者/管理者

各施設ごとに一名以上設定することができます。

データのエントリー完了後に、**データを「登録」**することができます。

入力されたデータは、管理者が「登録」しない限り集計用のダウンロードを行えません。

管理者は、各施設内でデータ入力担当者としての**ユーザー登録依頼**を行うことができます。

管理者は登録されている施設情報（施設名称・住所当）の編集を行うことができます。

■事務局

事務局は、各施設と、その施設の管理者ユーザーを設定したり、入力担当者としてのユーザー登録依頼を認証することができます。

事務局は**登録されたデータ**を、一括ダウンロードすることができます。

ダウンロード後は、報告書作成用の集計データとして編集されます。

ユーザーの登録手順

事務局宛に、下記内容をお知らせください。

管理者ユーザーのアカウントを発行して折り返しご連絡いたします。

- ・施設名（医療機関名）
- ・都道府県
- ・科名
- ・管理者ユーザー/氏名
- ・管理者ユーザー/E-mail
- ・管理者ユーザー/希望パスワード

その後、管理者ユーザーは各施設内でデータエントリーを行うユーザーアカウントを管理画面から登録依頼することができます。

→ データ入力担当者ユーザー登録依頼

http://jbas-resist.sakura.ne.jp/member_login.php にアクセスします。

胆道閉鎖症全国登録システム

① USER	<input type="text"/>
② PASS	<input type="password"/>
USER、PASSを入力後ここをクリックしてください。 2nd.パスワードが送信されます。	セカンド・パスワード発行
③ 2nd. PASS	<input type="password"/>
送信された2nd.パスワードを入れてクリックしてください。	ログイン

予めお知らせしている「USER / PASS」を入力後、「セカンド・パスワード発行」をクリックしてください。

登録されたメールアドレス宛に、セカンド・パスワードが送信されますので、そのパスワードを「2nd. PASS」に入力します。

セカンド・パスワードは 24 時間有効ですので、有効期間内であれば送信されたセカンド・パスワードを使ってログインすることができます。

胆道閉鎖症全国登録システム

Login [施設名] aaa@aaaaa.com

TOP MENU 患者登録 患者検索 施設情報編集 Logout

お知らせ

ログイン直後の画面は、お知らせのページです。事務局からのお知らせや、マニュアルのアップデートなどを掲載いたします。

メインメニュー

4

入力担当者用画面

胆道閉鎖症全国登録システム

Login [施設名] aaa@aaaaa.com

TOP MENU 患者登録 患者検索 Logout

管理者用画面

胆道閉鎖症全国登録システム

Login [施設名] aaa@aaaaa.com

TOP MENU 患者登録 患者検索 施設情報編集 Logout

患者の性別、生年月日、郵便番号
任意の ID を入力してレコードを
追加します。

患者登録

性別 男 女

生年月日 西暦 年 月 日

郵便番号

登録ID

登録

管理者のみ表示される項目。
施設名や住所等の連絡先を入力します。
この項目から、事務局宛に入力担当者の
アカウントの発行依頼を送ります。

施設情報編集

施設情報修正・変更

地域

名称 ○○○○大学附属病院 ○○学部

住所 〒000-0000 ○○県○○市○○町1-2-3

建物名

部署 ○○○○○○○○

TEL 000-000-0000

更新

患者のレコードを表示して、各登録画面
から、症例の内容を登録します。

患者検索

性別 男 女

生年月日 西暦 年 月 日

郵便番号

初回登録日 西暦 年 月 日から 西暦 年 月 日まで

検索

登録済データを全て表示

ユーザー登録

ユーザー追加依頼 氏名

メールアドレス

送信

データエントリー ～ 各登録画面

5

患者登録

性別 男 女

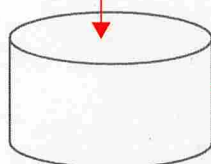
生年月日 西暦 年 月 日

郵便番号 -

登録ID

登録

① データレコードを登録します。



② データレコードから編集対象レコードを検索します。

患者検索

性別 男 女

生年月日 西暦 年 月 日

郵便番号 -

初回登録日 西暦 年 月 日から
西暦 年 月 日まで

検索

登録済データを全て表示

③ 検索結果リストから、

- ・初回登録
- ・追跡登録
- ・移植登録

を選択してそれぞれの登録画面に入ります。

患者検索

登録ID	性別	初回登録日	初回登録			追跡登録			移植登録		
001	男	2018-12-10	閲覧	新規	編集	閲覧	新規	編集	閲覧	新規	編集
002	女	2018-12-11	閲覧	新規	編集	閲覧	新規	編集	閲覧	新規	編集
003	男	2018-12-12	閲覧	新規	編集	閲覧	新規	編集	閲覧	新規	編集
004	女	-	閲覧	新規	編集	閲覧	新規	編集	閲覧	新規	編集
005	男	-	閲覧	新規	編集	閲覧	新規	編集	閲覧	新規	編集
006	女	-	閲覧	新規	編集	閲覧	新規	編集	閲覧	新規	編集
H001	男	2018-12-11	閲覧	新規	編集	閲覧	新規	編集	閲覧	新規	編集
I001	男	2018-12-11	閲覧	新規	編集	閲覧	新規	編集	閲覧	新規	編集

「初回登録」画面へ

「追跡登録」画面へ

「移植登録」画面へ

初回登録 ①

6

胆道閉鎖症全国登録票【初回登録用】	
Login [施設名] aaa@aaaaa.com	
※ブラウザのバックボタンは使用しないで下さい。	
データ登録・編集 ▶ ステップ① ステップ② ステップ③ 内容確認・登録・更新	
施設名	〇〇〇〇病院
登録ID	001
生年月日	西暦2018年 1月 1日
郵便番号	222 - 2222
1. 妊娠歴・家族歴	
父親年齢	<input type="text"/> 歳 (半角数字で入力して下さい)
母親年齢	<input type="text"/> 歳 (半角数字で入力して下さい)
妊娠病歴 (ありのときのみ記入)	
発熱発疹疾患	<input type="text"/>
薬剤服用	<input type="text"/>
その他	<input type="text"/>
家族歴	
胆道閉鎖症	<input type="checkbox"/> 父 <input type="checkbox"/> 母 <input type="checkbox"/> 同胞 <input type="checkbox"/> その他
胆道拡張症	<input type="checkbox"/> 父 <input type="checkbox"/> 母 <input type="checkbox"/> 同胞 <input type="checkbox"/> その他
肝炎	<input type="checkbox"/> 父 <input type="checkbox"/> 母 <input type="checkbox"/> 同胞 <input type="checkbox"/> その他
その他	具体的に <input type="text"/>
2. 周生期歴	
第 <input type="text"/> 子	<input type="radio"/> 単胎 <input type="radio"/> 双胎以上 (<input type="text"/> 卵生 <input type="text"/> 胎の第 <input type="text"/> 子)
性別	男
出生体重	<input type="text"/> g (半角数字で入力して下さい)
在胎週数	<input type="text"/> 週 (半角数字で入力して下さい)
染色体異常	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし 詳細 <input type="text"/>
胎便色	<input type="radio"/> 正常 <input type="radio"/> 異常 <input type="radio"/> 不明
黄色便の有無	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 黄色便ありの時 <input type="text"/> 週まで
新生児黄疸	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
光線療法	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
病的出血	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし 生後 <input type="text"/> 日 <input type="checkbox"/> 頭蓋内 <input type="checkbox"/> 消化管 <input type="checkbox"/> 皮下 <input type="checkbox"/> その他 <input type="text"/>
戻る [STEP 2] へ続く	
初回登録時にすでに肝移植を施行の場合、移植登録用フォームにも記入して下さい。	

初回登録 ②

胆道閉鎖症全国登録票【初回登録用】

Login【施設名】aaa@aaa2a.com

※ブラウザのバックボタンは使用しないで下さい。

データ登録・編集 ステップ ① ▶ ステップ ② ステップ ③ 内容確認・登録・更新

3. 診断

初診日(真施設) 年 月 日

入院日(真施設) 年 月 日

出生前診断の有無 あり なし

胆道閉鎖症スクリーニングの有無 あり なし

スクリーニングの場合 検査カード あり なし

●生後1ヶ月より前

観察日 年 月 日

判定者 家族 医療従事者 その他

染色番号 1 2 3 4 5 6 7 不明

●生後1ヶ月

観察日 年 月 日

判定者 家族 医療従事者 その他

染色番号 1 2 3 4 5 6 7 不明

●生後1ヶ月以降

観察日 年 月 日

判定者 家族 医療従事者 その他

染色番号 1 2 3 4 5 6 7 不明

尿中胆酸白色型胆酸 あり なし

異常あり 正常

胆汁ビリルビン あり なし

異常あり 正常

その他 あり なし

入院時尿色 黄色 淡黄色 灰白便

入院時尿色番号 1 2 3 4 5 6 7 不明

入院時尿検査

検査日 年 月 日

PT% %

PT-NR %

HPT %

手術直前の血清総ビリルビン値 mg/dl

手術直前の血清直接ビリルビン値 mg/dl

施行した特殊診断法(いくつでも)

血清Lp-x スコアアスト 超音波検査 ERCP 血清胆汁酸 経皮肝生検

十二指腸鏡検査 胆道シンチ その他

直接胆道造影について

胆道造影の実施 あり なし

注/胆道造影の実施については造影剤の投与について、実施を試みた場合は「あり」を選択

合併症の有無

(1)関連合併症

多嚢 嚢腫 胆管 十二指腸腸門腫 内臓逆位症

(2)その他の合併症

4. 初回手術ならびにその所見

手術施行 あり なし

※「なし」の場合は設問9「最終転帰」へ

初回手術内容 胆汁流出を認る術式 肝移植 試験胆道術

手術日 ▼胆汁流出を認る術式の場合に記入

年 月 日

基本胆汁流出路 胆管 肝門部 その他

胆道再建法

単純Roux-Y吻合

脚の長さ(単純Roux-Y吻合の時に記載)

20cm未満 20cm以上40cm未満 40cm以上60cm未満 60cm以上()cm

人工胃管付初Roux-Y法

その他(分りやすく記載して下さい)

(分りやすく記載して下さい)

以下は肝移植・試験胆道術の場合も分かる範囲で記入して下さい。

画像添付

[1] 参照 正面から見た画像

[2] 参照 側面から見た画像

[3] 参照 背面から見た画像

基本型分類 I I-cyst II III 不明

下腹腔管分類 a1 a2 b1 b2 c1 c2 d 不明

肝門部管分枝 a b r u v o 不明

胆管の有無 あり なし

▼ありの場合、内容液の色

内液液なし 黄色 淡黄色 無色

その他

肝外胆管囊状拡張の有無 あり なし

▼ありの場合、内容液の色

黄色 淡黄色 無色

その他

膵前・膵中の食道静脈瘤 検出せず 顕微鏡あり 顕微鏡なし

胆道閉鎖症全国登録票【初回登録用】

Login【施設名】aaa@aaa2a.com

※ブラウザのバックボタンは使用しないで下さい。

データ登録・編集 ステップ ① ▶ ステップ ② ステップ ③ 内容確認・登録・更新

4. 初回手術ならびにその所見

手術施行 あり なし

※「なし」の場合は設問9「最終転帰」へ

初回手術内容 胆汁流出を認る術式 肝移植 試験胆道術

手術日 ▼胆汁流出を認る術式の場合に記入

年 月 日

基本胆汁流出路 胆管 肝門部 その他

胆道再建法

単純Roux-Y吻合

脚の長さ(単純Roux-Y吻合の時に記載)

20cm未満 20cm以上40cm未満 40cm以上60cm未満 60cm以上()cm

人工胃管付初Roux-Y法

その他(分りやすく記載して下さい)

(分りやすく記載して下さい)

以下は肝移植・試験胆道術の場合も分かる範囲で記入して下さい。

画像添付

[1] 参照 正面から見た画像

[2] 参照 側面から見た画像

[3] 参照 背面から見た画像

基本型分類 I I-cyst II III 不明

下腹腔管分類 a1 a2 b1 b2 c1 c2 d 不明

肝門部管分枝 a b r u v o 不明

胆管の有無 あり なし

▼ありの場合、内容液の色

内液液なし 黄色 淡黄色 無色

その他

肝外胆管囊状拡張の有無 あり なし

▼ありの場合、内容液の色

黄色 淡黄色 無色

その他

膵前・膵中の食道静脈瘤 検出せず 顕微鏡あり 顕微鏡なし

5. 術後経過 1 (初回肝移植、試験胆道術を除く)

使用した薬剤をすべてチェック

アセドロール薬 ウルソ グルカゴン セクレチン

PGE1 PGF₂ スアロイド タクリン インチンコウトウ

その他

初回手術後胆汁流出 あり なし

初回手術後黄疸の消長

消失(総ビリルビン値が正常範囲)

軽減 不変 悪悪 不明

総ビリルビン mg/dl

黄疸の再上昇(消失・軽減のみ) 再上昇なし 消失後再上昇 軽減後再上昇 不明

再上昇に対する最終的対策 経過観察 保存的療法 再根治手術 肝移植

◀ [STEP 1] へ戻る [STEP 3] へ進む ▶

初回登録時にすでに肝移植を施行した場合、移植登録用フォームにも記入して下さい。

初回登録 ③

8

胆道閉鎖症全国登録票【初回登録用】	
Login [施設名] aaa@aaaa.com	
※ブラウザのバックボタンは使用しないで下さい。	
データ登録・編集 ステップ① ステップ② ステップ③ 内容確認・登録・更新	
6. 術後経過 2 (初回肝移植、試験胆管形成を除く)	
上行性胆管炎	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし 1回目 術後 <input type="text"/> 週 2回目 術後 <input type="text"/> 週
その他の術後合併症を全てチェック	<input type="checkbox"/> イレウス <input type="checkbox"/> 胆管炎 <input type="checkbox"/> 出血 <input type="checkbox"/> 結合部症 <input type="checkbox"/> 急性肝不全 <input type="checkbox"/> 感染 <input type="checkbox"/> その他 <input type="text"/>
7. 初回手術施行後6ヶ月時の経過	
初回手術から6ヶ月時の日付を記入して下さい。(手術未施行時は初診日から6ヶ月時)	
<input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日 <small>この項では上記日付時点での結果を記入して下さい。登録用紙記入時の最終転帰は最後の設問で再度お聞きします。</small>	
転帰	<input type="radio"/> 死亡 <input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日 <input type="radio"/> 生存 (初回手術後6ヶ月時点において) <input type="radio"/> 自己肝生存 <input type="radio"/> 黄疸なし生存 総ビリルビン値 <input type="text"/> mg/dl (総ビリルビン値が黄疸後の正常範囲) <input type="radio"/> 黄疸あり生存 総ビリルビン値 <input type="text"/> mg/dl <input type="radio"/> 黄疸不明だが生存 <input type="radio"/> 肝移植後生存 <input type="radio"/> 生死不明
初回手術6ヶ月以内での再手術または肝移植 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし	
8. 再手術 (初回手術後6ヶ月以降も含めて記入日までの全てを記入して下さい)	
再手術	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし
(1)再手術年月日	<input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日
▼再手術の内容	<input type="radio"/> 肝移植 <input type="radio"/> 肝門部再切除 <input type="radio"/> 肝門部再構築 <input type="radio"/> その他 <input type="text"/>
▼再手術後胆汁流出	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし
▼再手術後黄疸の消長	<input type="radio"/> 消失 (総ビリルビン値が黄疸後の正常範囲) <input type="radio"/> 軽減 <input type="radio"/> 不変 <input type="radio"/> 増悪 <input type="radio"/> 不明 総ビリルビン値 <input type="text"/> mg/dl
再々手術	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし
(2)再々手術年月日	<input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日
▼再々手術の内容	<input type="radio"/> 肝移植 <input type="radio"/> 肝門部再切除 <input type="radio"/> 肝門部再構築 <input type="radio"/> その他 <input type="text"/>
▼再々手術後胆汁流出	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし
▼再々手術後黄疸の消長	<input type="radio"/> 消失 (総ビリルビン値が黄疸後の正常範囲) <input type="radio"/> 軽減 <input type="radio"/> 不変 <input type="radio"/> 増悪 <input type="radio"/> 不明 総ビリルビン値 <input type="text"/> mg/dl
(3)更なる追加手術	<input type="text"/>
9. 最終転帰 (登録用紙記入時の最新の転帰を記入)	
転帰 (記載) 日	<input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日
転 帰	<input type="radio"/> 死亡 <input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日 ▼死因 <input type="radio"/> 肝不全 <input type="radio"/> 食道静脈瘤破裂 <input type="radio"/> 肺炎 <input type="radio"/> 敗血症 <input type="radio"/> 胆管炎後敗血症 <input type="radio"/> 移植後死亡 <input type="radio"/> その他 <input type="text"/>
生存	<input type="radio"/> 自己肝生存 <input type="radio"/> 黄疸なし生存 総ビリルビン値 <input type="text"/> mg/dl (総ビリルビン値が黄疸後の正常範囲) <input type="radio"/> 黄疸あり生存 総ビリルビン値 <input type="text"/> mg/dl <input type="radio"/> 黄疸不明だが生存 <input type="radio"/> 肝移植後生存 <input type="radio"/> 生死不明
<input type="button" value="戻る"/> <input type="button" value="送信内容を確認"/>	
初回登録時にすでに肝移植を施行の場合、 移植登録用 フォームにも記入して下さい。	

初回登録 ④ (確認画面)

9

胆道閉鎖症全国登録票【初回登録用】

Login [総称名] aaa@aaaa.com

※ブラウザのバックボタンは使用しないで下さい。

データ登録・編集 ステップ① ステップ② ステップ③ ▶ 内容確認・登録・更新

施設名	〇〇〇〇病院
登録ID	001
生年月日	西暦 2018年 01月 01日
郵便番号	222-2222

1. 妊婦歴・家族歴

父親年齢	歳
母親年齢	歳
妊娠疾患 (ありのときのみ記入)	
発熱発疹疾患	
薬剤服用	
その他	
家族歴	
胆道閉鎖症	
胆道拡張症	
肝炎	
その他	

2. 周生期歴

菓子	
性別	男
出生体重	g
在胎週数	週
染色体異常	
胎便色	
臍尿管の有無	標準で
その他	

① 再々手術日

再々手術の内容	▼再々手術の内容
再々手術後胆汁量	▼再々手術後胆汁量
再々手術後黄疸の消長	▼再々手術後黄疸の消長
総ビリルビン値 (mg/dl)	総ビリルビン値 (mg/dl)
(2) 再々手術年月日	年 月 日
再々手術の内容	▼再々手術の内容
再々手術後胆汁量	▼再々手術後胆汁量
再々手術後黄疸の消長	▼再々手術後黄疸の消長
総ビリルビン値 (mg/dl)	総ビリルビン値 (mg/dl)
(3) 異なる追加手術	

9. 最終転帰 (登録用紙記入時の最新の転帰を記入)

確認 (記載) 日	年 月 日
転 帰	

戻る 保存します

初回登録時にすでに肝移植を施行の場合、移植登録用フォームにも記入して下さい。

ここで「保存」されたデータは
まだ編集中の状態です。

データ登録が完了されるため
には、管理者による「登録」処理
が必要になります。

管理者の管理画面の場合、登録
完了後に「データを登録」ボタ
ンが表示されます。

ここで「登録」されないデータ
は集計用のダウンロード対象に
なりませんので、集計締め切り
までに「登録」を済ませるよう
お願いいたします。

戻る 保存します 登録します (管理者のみ)

初回登録時にすでに肝移植を施行の場合、移植登録用フォームにも記入して下さい。

追跡登録 ①

10

胆道閉鎖症全国登録票【追跡登録用】

Login [施設名] aaa@aaaaa.com

※ブラウザのバックボタンは使用しないで下さい。

データ登録・編集 ▶ **ステップ①** ステップ② 内容確認・登録・更新

施設名	〇〇〇病院
登録ID	B001
整理番号	201800106
生年月日	西暦2017年 1月 1日 (※必ずしも記載の必要はありません)
郵便番号	999 - 9999
初回登録年	西暦2016年
追跡登録年	0000 年 (0 年目登録)

1. 肝移植の有無(時期にかかわらず記入)

移植施行 あり なし

移植年月日 年 [選択] 月 [選択] 日
(こちらに記入の場合は生年月日の記載も必要になります)
または日付 [] 日
(上記年月日への記載のない場合は必ずご記入下さい)
※今年度以前の移植の場合も記入して下さい

現在服用中の免疫抑制剤 服用せず サイクロスポリン タクロリムス アザチオプリン ステロイド
 その他 []

2. 転帰(移植例、非移植例を問わず)

生存 死亡 追跡不能

生存の場合 記録年年齢: [] 歳 [選択] ヶ月

良好なし生存
総ビリルビン [] mg/dl (総ビリルビン値が長期の正常範囲)

良好あり生存

良好不明だが生存

死亡の場合 死亡年月日 年 [選択] 月 [選択] 日
(こちらに記入の場合は生年月日の記載も必要になります)
または 日付 [] 日 (上記年月日への記載のない場合は必ずご記入下さい)

死因 肝不全 食道静脈瘤破裂 肺炎 敗血症 胆管炎後腹血症 移植後死亡 死因不明
 その他、具体的に []

3. 肝機能検査(前回登録時以降)

施行した 施行しなかった

施行した場合 血清総ビリルビン値 [] mg/dl
血清ALT(GPT)値 [] IU/l
血清γ-GTP値 [] IU/l
血清CHE値 正常範囲以上 正常範囲未満
血清ALP値 正常範囲以上 正常範囲未満

4. 食道静脈瘤の有無と治療(前回登録時以降)

食道静脈瘤 あり なし 検査せず

▼食道静脈瘤ありの場合、治療の有無/ あり なし

▼治療ありのとき
 内科的治療 直達手術 シェント手術
 その他、具体的に []

5. 脾機能亢進症の有無と治療(前回登録時以降)

脾機能亢進症 あり なし 検査せず

▼脾機能亢進症ありの場合、治療の有無/ あり なし

▼治療ありのとき
 部分的脾動脈栓塞 摘脾
 その他、具体的に []

戻る [STEP 2] へ続く

この追跡登録は初回登録後、1年後、5年後、以降5年毎に30年間行われます。

胆道閉鎖症全国登録票【追跡登録用】

Login [施設名] aaa@aaaa.com

※ブラウザのバックボタンは使用しないで下さい。

データ登録・編集 ステップ① ▶ ステップ② 内容確認・登録・更新

6. その他の続発症の有無（前回登録時以降）

その他の続発症

腸管萎縮

腸管以外の消化管出血

腹水

脂溶性ビタミン欠乏症

胆内結石

腸胃血圧症

肝臓癌

胆管炎

その他、具体的に

具体的に

7. 肝移植以外の手術（前回登録時以降）

あり なし 不明

再発地手術

年 月 日
（こちらに記入の場合は生年月日の記載も必要になります）
 または 日齢 日 （上記年月日への記載のない場合は必ずご記入下さい）

肝門部再切開 肝門部再構築 内視鏡的肝門部再構築

その他、具体的に

その他本症に関連する各種の手術

施行日 年 月 日
（こちらに記入の場合は生年月日の記載も必要になります）
 または 日齢 日 （上記年月日への記載のない場合は必ずご記入下さい）

内容

8. 黄疸の再上昇（前回登録時以降）

あり なし 不明

再上昇前

黄疸なし 黄疸軽度あり

上昇原因

上行性胆管炎 その他、具体的に

再上昇に対する最終的対策

経過観察

保存的療法

再発地手術

肝移植

その他、具体的に

9. 精神知能発達の種類

上 普通 低 不明

10-1. 運動機能発育の種類

上 普通 低 不明

10-2. 身体状況

計測日 年 月 日

身長 cm

体重 kg

11. 女性の場合 月経の有無

あり なし 不明

初来年齢 歳 月

12. 女性の場合 妊娠の有無

あり なし 不明

▼妊娠ありの場合、出産の有無

あり なし 不明

13. 生活様式

乳児、未就学児など 学生生活、就業に原則的に制限なし 学生生活、就業に制限を要する

具体的に

14. 結婚の有無

あり なし 不明

15. 職業の有無

あり なし 不明 具体的に

◀ [STEP 1] へ戻る 送信内容を確認 ▶

この追跡登録は初回登録後、1年後、5年後、以降5年毎に30年開行われます。

追跡登録 ③ (確認画面)

12

胆道閉鎖症全国登録票【追跡登録用】

Login [施設名] aaa@aaaa.com

※ブラウザのバックボタンは使用しないで下さい。

データ登録・編集 ステップ① ステップ② ステップ③ ▶ 内容確認・登録・更新

施設名	〇〇〇〇病院
登録ID	B001
整理番号	201800106
症例番号	
生年月日	西暦2017年 01月 01日 (※必ずしも記載の必要はありません)
郵便番号	999 - 9999
初回登録年	西暦2018年
追跡登録年	2018年 (1年目登録)

1. 肝移植の有無 (時期にかかわらず記入)

移植施行	なし
移植年月日	年 月 日 (こちらにご記入の場合は生年月日の記載も必要になります) または日齢 日 (上記年月日への記載のない場合は必ずご記入下さい) ※今年度以前の移植の場合も記入して下さい
現在服用中の免疫抑制剤	

2. 転院 (移植前、移植後を問わず)

13. 生活様式

14. 結婚の有無

15. 職業の有無

戻る 保存します

この追跡登録は初回登録後、1年後、5年後、以降5年毎に30年間行われます。

戻る 保存します 登録します (管理者のみ)

この追跡登録は初回登録後、1年後、5年後、以降5年毎に30年間行われます。

ここで「保存」されたデータは
まだ編集中の状態です。

データ登録が完了されるためには、
管理者による「登録」処理
が必要になります。

管理者の管理画面の場合、登録
完了後に「データを登録」ボタ
ンが表示されます。

ここで「登録」されないデータ
は集計用のダウンロード対象
になりませんので、集計締め切り
までに「登録」を済ませるよう
お願いいたします。

胆道閉鎖症全国登録票【移植登録用】	
Login [施設名] aaa@aaaaa.com	
※ブラウザのバックボタンは使用しないで下さい。	
データ登録・編集 ▶ ステップ① ステップ② 内容確認・登録・更新	
施設名	〇〇〇〇病院
登録ID	1001
整理番号	201800113
生年月日	西暦2010年 1月 1日 (※必ずしも記載の必要はありません)
郵便番号	999 - 9999
初回登録年	西暦2018年
1. 移植年月日	
<input type="text"/> 年 <input type="text"/> ↓選択↓ 月 <input type="text"/> ↓選択↓ 日 (こちらにご記入の場合は生年月日の記載も必要になります) または 日齢 <input type="text"/> 日 (上記年月日への記載のない場合は必ずご記入下さい)	
移植時体重	<input type="text"/> . <input type="text"/> kg
移植時身長	<input type="text"/> . <input type="text"/> cm
<input type="radio"/> 初回移植 <input type="radio"/> 再移植 (<input type="text"/>) 回目	
移植施設名	<input type="text"/>
2. 移植方法	
(1)	<input type="radio"/> 全肝 <input type="radio"/> 部分肝 <input type="radio"/> 不明
(2)	<input type="radio"/> 同所性 <input type="radio"/> 異所性 <input type="radio"/> 不明
3. 臓器提供者	
<input type="radio"/> 臓死体 <input type="radio"/> 生体	
▼生体の時	
<input type="radio"/> 父 <input type="radio"/> 母 <input type="radio"/> 血縁者 <input type="radio"/> 非血縁者	
4. 肝移植前検査	
血清総ビリルビン値	<input type="text"/> . <input type="text"/> mg/dl
血清ALT (GPT) 値	<input type="text"/> . <input type="text"/> IU/l
血清γGTP値	<input type="text"/> . <input type="text"/> IU/l
血清ChE値	<input type="radio"/> 正常範囲以上 <input type="radio"/> 正常範囲未満
血清ALP値	<input type="radio"/> 正常範囲以上 <input type="radio"/> 正常範囲未満
戻る 【STEP 2】へ続く	
この移植登録は初回登録後、肝移植(含再移植)が施行された年のみ行って下さい。 ・移植後症例の追跡登録はこちらから登録して下さい。	

移植登録 ②

14

胆道閉鎖症全国登録票【移植登録用】

Login [施設名] aaa@aaaaa.com

※ブラウザのバックボタンは使用しないで下さい。

データ登録・編集
ステップ①
▶ ステップ②
内容確認・登録・更新

5. 食道静脈瘤の有無と治療

食道静脈瘤	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 検査せず
静脈瘤ありの場合、治療	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし
治療ありのとき	<input type="radio"/> 内視鏡的治療 <input type="radio"/> 直達手術 <input type="radio"/> シヤント手術 <input type="radio"/> その他静脈瘤治療を具体的に <input style="width: 150px;" type="text"/>

6. 移植前脾機能亢進症の有無と治療

<input checked="" type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 検査せず	
脾機能亢進症ありの場合、治療	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし
治療ありのとき	<input type="radio"/> 部分的脾動脈塞栓術 <input type="radio"/> 摘脾 <input type="radio"/> その他 その他亢進症治療を具体的に <input style="width: 150px;" type="text"/>

7. その他の続発症合併症の有無（移植施設転院時）

<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし
<input type="checkbox"/> 肝性昏睡 <input type="checkbox"/> 腹水 <input type="checkbox"/> 腫瘍が造設されている <input type="checkbox"/> 呼吸障害 <input type="checkbox"/> 消化管出血 <input type="checkbox"/> 骨折 <input type="checkbox"/> その他、具体的に <input style="width: 150px;" type="text"/>

8. 転帰

<input type="radio"/> 生存 <input type="radio"/> 死亡 <input type="radio"/> 不明
移植後死亡の場合 死亡年月日 <input style="width: 50px;" type="text"/> 年 <input style="width: 50px;" type="text"/> 月 <input style="width: 50px;" type="text"/> 日 （こちらにご記入の場合は生年月日の記載も必要になります） または 日齢 <input style="width: 50px;" type="text"/> 日 （上記年月日への記載のない場合は必ずご記入下さい） 死亡原因を詳しく <input style="width: 200px;" type="text"/>

9. 免疫抑制剤の種類

<input type="checkbox"/> サイクロスポリン <input type="checkbox"/> タクロリムス <input type="checkbox"/> アザチオプリン <input type="checkbox"/> ステロイド <input type="checkbox"/> その他、具体的に <input style="width: 150px;" type="text"/>
--

◀ [STEP 1] へ戻る
送信内容を確認 ▶

この移植登録は初回登録後、肝移植（含再移植）が施行された年のみ行って下さい。
 →移植後症例の追跡登録はこちらから登録して下さい。

移植登録 ③ (確認画面)

12

胆道閉鎖症全国登録票【移植登録用】

Login [施設名] aaa@aaaaa.com

※ブラウザのバックボタンは使用しないで下さい。

データ登録・編集 ステップ① ステップ② ステップ③ ▶ 内容確認・登録・更新

施設名	〇〇〇〇病院
登録ID	1001
整理番号	201800113
生年月日	西暦2010年 01月 01日 (指しずしも記載の必要はありません)
検査番号	999 - 9999
初回登録年	西暦2018年

1. 移植年月日

2011年 03月 01日 (こちらにご記入の場合は生年月日の記載も必要になります)
または 日 月 日 (上記年月日への記載のない場合は必ずご記入下さい)

移植料体重	.kg
移植料身長	.cm

母・生体

生存	
移植後死亡の場合	死亡年月日 年 月 日 (こちらにご記入の場合は生年月日の記載も必要になります) または 日 月 日 (上記年月日への記載のない場合は必ずご記入下さい) 死亡原因を詳しく

9. 免疫抑制剤の種類

戻る 保存します

この移植登録は初回登録後、新移植(含再移植)が施行された年のみ行って下さい。
-移植後症例の追加登録はこちらから登録して下さい。

戻る 保存します 登録します(管理者のみ)

この移植登録は初回登録後、新移植(含再移植)が施行された年のみ行って下さい。
-移植後症例の追加登録はこちらから登録して下さい。

ここで「保存」されたデータはまだ編集の状態です。

データ登録が完了されるためには、管理者による「登録」処理が必要になります。

管理者の管理画面の場合、登録完了後に「データを登録」ボタンが表示されます。

ここで「登録」されないデータは集計用のダウンロード対象になりませんので、集計締め切りまでに「登録」を済ませるようお願いいたします。

施設情報編集	
施設情報修正・変更	
地域	<input type="text"/>
名称	〇〇〇〇大学附属病院 〇〇学部 <input type="text"/>
住所	〒000-0000 〇〇県〇〇市〇〇〇町1-2-3 〒 <input type="text"/> <input type="text"/> 建物名 <input type="text"/>
部署	〇〇〇〇〇〇〇〇 <input type="text"/>
TEL	000-000-0000 <input type="text"/>
<input type="button" value="更新"/>	

ユーザー登録	
ユーザー追加依頼	氏名 <input type="text"/>
	メールアドレス <input type="text"/>
<input type="button" value="送信"/>	

管理者の方は、最初に施設名や住所等の連絡先を入力して下さい。

入力担当のユーザーを追加する際は、こちらから送信して下さい。
事務局で受付処理を行い、折り返しパスワードをご連絡いたします。

入力担当ユーザーのパスワードは、管理者と違って自動発行されますので
任意の文字列にすることはできません。

異動等により入力担当ユーザーが代わった場合など、ユーザーアカウントの
削除は、事務局で処理を行いますので、その都度ご連絡下さい。

胆道閉鎖症の助成制度（指定難病等）に関する調査へのご協力をお願い

胆道閉鎖症については、2015年より指定難病としての医療費助成が開始されましたが、患者さんの中でとくに治療の必要度が高い方が助成の対象となり、重症度という基準でその線引きが行われています。この重症度はある程度客観的なものですが、患者さんの中にはなぜご自分が助成の対象となっていないかに疑問や不公平感をもっておられる方もおられるのではないかと存じます。今回、「胆道閉鎖症の子どもを守る会」と厚労省難病政策研究班が合同で胆道閉鎖症の患者さんの実態と公的助成の給付状況を調査し、厚労省に対して指定難病を含む助成制度の改善に向けての提言を行っていきたいと考えております。

つきましては、患者さんの現在の治療状況と助成給付の有無、ならびに助成制度以外の事柄も含めて胆道閉鎖症の治療についてのご意見やご要望などをお知らせくださいますよう、よろしくお願い致します。

なお、本アンケート調査は、東北大学医学系研究科倫理委員会の承認のもと、厚労省科学研究補助金を利用した調査研究の一環として行われるもので、個人が特定されない形で調査結果が解析され、論文等に報告され、さらに研究報告書として厚労省に提出される予定です。調査へのご回答をもって、本調査研究へのご参加をお認めいただいたものとして解析が行われますが、もし調査への参加をとりやめたい場合には、「胆道閉鎖症の子どもを守る会」または本研究班事務局までお知らせください。

皆様ご自身のみならず胆道閉鎖症の将来の患者さんにとってもたいへん重要な調査であるものと理解いただき、ぜひご協力くださいますよう重ねてお願い申し上げます。

2018年〇月

胆道閉鎖症の子どもを守る会

代表 竹内公一

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」

研究代表者 仁尾正記

註) 指定難病の調査票の重症度分類を参考資料として同封いたします。ただしこれはあくまでも参考資料であり本調査での重症度等についての回答は、必ずしもこの基準に厳密に従う必要はなく、それぞれの病状に対する患者さんのご判断で記入していただくことで構いません。

氏名 _____ 生年月日 _____

代諾者氏名 _____ (本人との続柄 _____) 記載日 _____

注)「代諾者」とは患者さんが未成年の場合に、患者さんに代わって本アンケート調査への参加を承諾する方を指します。

該当する項目にチェックして、質問にご回答ください。 の選択肢は一つだけ、 の選択肢は当てはまるもの全てを選んで下さい。

1) 患者さんの情報を教えてください

(ア) 性別 男 女

(イ) 年齢 _____ 歳

2) 患者さんの状況について教えてください

(ア) 肝移植を受けていますか? 肝移植を受けていない 肝移植を受けている
肝移植を受けている方にお伺いします。初回の肝移植は何歳のときですか? _____ 歳

(イ) 黄疸はありますか? 全く無い 稀にある 時々ある 頻回又は持続的にある

(ウ) 黄疸以外の症状はありますか? 全く無い 稀にある 時々ある 頻回又は持続的にある

3) 患者さんの医療機関への受診状況について教えてください。

(ア) 外来受診について

定期的を受診している 胆管炎などの症状があるときのみ受診している 胆道閉鎖症に関する受診はしていない

(イ) 受診していない場合、その理由を以下の該当する項目を全て選んで下さい。

医師より、定期受診の必要がないと言われた

とくに症状もなく元気なので受診の必要性を感じない

自分の都合(仕事や勉強が忙しいなど)で受診を中止または中断した

その他

受診していない理由を記載してください

(ウ) 入院加療について

過去1年のうちに計6ヶ月以上の入院を必要としている

過去1年のうちに計1ヶ月以上6ヶ月未満の入院を必要としている

過去1年のうちに計1ヶ月未満の入院を必要としている

過去1年以内に入院加療を必要としていない

4) 胆道閉鎖症の重症度についてお伺いします。過去3年間について相当する重症度をそれぞれ1つずつ教えてください。

● 現在 軽快者 重症度1 重症度2 重症度3

● 1年前 軽快者 重症度1 重症度2 重症度3

● 2年前 軽快者 重症度1 重症度2 重症度3

● 3年前 軽快者 重症度1 重症度2 重症度3

注)重症度とは以下のように定義されます。

軽快者: 治療を必要としない状態

重症度1: 治療を要するが、活動制限や介護を必要としない状態

重症度2: 治療のため活動制限や介護を要するが、肝移植を急ぐほどではない

重症度3: 生命が危険な状態、または早期に肝移植が必要な状態

5) 現在の生活にもっとも大きく影響しているのは以下のうちの項目ですか? 同程度の項目が複数ある場合は、そのすべてにチェックしてください。ただし現在の重症度が「軽快者」の場合には回答は不要です。

胆汁うっ滞(黄疸)

胆管炎

門脈圧亢進症(食道静脈瘤などの消化管出血、肝肺症候群、門脈肺高血圧症、脾機能亢進症(血小板減少など))

肝機能障害・肝硬変

関連症状(皮膚掻痒や成長障害など)

その他

その内容を記載してください

6) 指定難病医療費助成制度についてお伺いします。

(ア) 指定難病医療費助成の申請をしたことがありますか。 ある ない

(イ) 申請に際して困ったことがあれば教えてください。 ある ない

「ある」とお答えの場合、困った内容について教えてください

(ウ) 認定状況について教えてください。 認定された 認定されなかった 保留となった 現在申請中

「認定されなかった」とお答えの場合、認定されなかった理由を聞きましたか。 聞いた 聞いていない

「聞いた」とお答えの場合、聞いた内容について教えてください

認定の結果について感じたことを教えてください。

(エ) 申請をしない状況を教えてください。

指定難病医療費助成制度に胆道閉鎖症が該当するのを知っていましたか？ 知っていた 知らなかった
 今後申請する意志はありますか？ ある ない

申請する意志がないのはなぜですか。該当する項目を全て選んで下さい。

体調が良いため

重症度要件に当てはまる程ではないと思うから

軽症高額要件に当てはまらないから

医療費の負担をあまり感じないから

他の医療費助成制度を受けているから

その他

内容を記載してください

7) 胆道閉鎖症に対して、現在の公的助成の受給状況を教えてください。

受けている(ア)に進んで下さい) 受けていない(イ)に進んで下さい)

(ア) 受けている公的助成の種類について以下の項目から該当する項目を全て選んで下さい。

指定難病

小児慢性特定疾病

自立支援(育成)医療

特別児童扶養手当

障害基礎年金

身体障害者手帳 認定を受けている場合には等級を教えてください。()級

その他

助成の内容を記載してください

(イ) 助成を受けていない場合、その理由を教えてください？以下の項目から該当する項目を全て選んで下さい。

治療を必要としない、または助成を必要としないため

症状や検査データが助成の条件に合わないため

手続きが難しい、または申請の仕方がわからないため

乳幼児医療費助成制度で必要な医療費が賄われるため

その他

その他の内容をお書きください。

8) 昨年度の金銭的負担について教えてください。

(ア) 助成分を除いた医療費の実質自己負担はどれくらいでしたか 約_____万円

(イ) 昨年度の通院のための交通費の負担はどれくらいでしたか 約_____万円

9) 現在の公的助成制度について

適正と思う

適正と思わない (ア)に進んで下さい)

わからない (イ)に進んで下さい)

(ア) (9)で「適正と思わない」とお答えの場合、どのような点が適正でないかを記載してください。

(イ) 現在の公的助成制度に対する疑問や要望、その他助成制度以外の事柄も含めてお困りのことなどをご自由に記載してください

2018.12.23
「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質向上に関する研究」班

成人領域における小児期発症 希少難治性肝・胆道疾患の調査研究

胆道閉鎖症 2次調査集計結果

東北大学 小児外科 渡邊 智彦

診療状況についての実態調査

- ▶小児期に希少難治性肝・胆道疾患を発症し、移行期・成人に達した患児・患者の現時点における診療実態を明らかにするための実態調査を行う。

2017.2.19 帝京大学倫理委員会承認

2017年2月～6月 日本肝臓学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児外科学会、
日本肝胆膵外科学会 それぞれの理事会で承認

2017年7月 一次調査票発送（2017/8/31返送期限）

送付先：日本肝臓学会役員・評議員 日本小児栄養消化器肝臓学会役員・運営委員
日本小児外科学会認定施設・教育関連施設
日本肝胆膵外科学会高度技能専門医修練施設

2017年8月～9月 未着施設に対して催促状発送

2017年10月 一次調査結果固定

小児期に発症する希少難治性肝・胆道疾患の移行期医療に関する実態調査・一次調査の結果
(施設数のみ; 症例数ではありません)

	胆道閉鎖症	先天性門脈欠損症・低形成 (先天性門脈体循環短絡症)	アラジール 症候群	カロリ病	小児期発症原因 不明肝硬変症	肝内胆管減少症	進行性家族性肝 内胆汁うっ滞症	良性反復性肝内 胆汁うっ滞症	先天性 高インスリン血症
総施設数	147	40	32	23	9	6	6	6	2
成人 (肝臓、 肝胆膵外科)	48 (33%)	15 (38%)	8 (25%)	20 (87%)	3 (67%)	1 (17%)	1 (17%)	5 (83%)	1 (50%)
小児 (小児栄養、 小児外科)	99	25	24	3	6	5	5	1	1

(%): 総施設数のうち成人施設が占める割合

2018年1月 二次調査依頼
2018年3月 未着施設に対して催促状発送
2018年4月 二次調査結果固定

二次調査発送	178施設
二次調査票回収	100施設
(回収率 56.1%)	
小児施設	45/95 (47%)
成人施設	55/83 (66%)

➤調査対象：上記疾患に罹患し、過去6か月以内に診療した18歳以上の患者

	胆道閉鎖症	先天性門脈欠損症・低形成 (先天性門脈体循環短絡症)	アラジール症候群	カロリ病	小児期発症原因不明肝硬変症	肝内胆管減少症	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症	良性反復性肝内胆汁うっ滞症	先天性高インスリン血症
一次調査 総施設数	147	40	32	23	9	6	6	6	2
二次調査 総症例数	472	25	24	16	5	0	4	3	0
成人	170	19	11	16	3	NA	2	1	NA
小児	302 (64%)	6 (24%)	13 (54%)	0 (0%)	2	NA	1	1	NA

二次調査票（胆道閉鎖症） 質問内容

- 1 回答施設名
- 2 回答診療科名
- 3 現在フォローアップしている診療施設、診療科
- 4 基礎情報 性別 年齢 身長 体重 結婚の有無 就業・就学状況
女性の場合 妊娠・出産の経験 周産期のトラブル
- 5 治療内容 葛西手術実施年齢 肝移植実施年齢
その他治療歴（PTCD、胃食道静脈瘤、脾摘、再根治術、
門脈体循環シャント手術）

自己肝症例・・・黄疸再発、胃食道静脈瘤、胆管炎、脾機能亢進症
肝肺症候群、門脈肺高血圧症、発がん、肝内結石

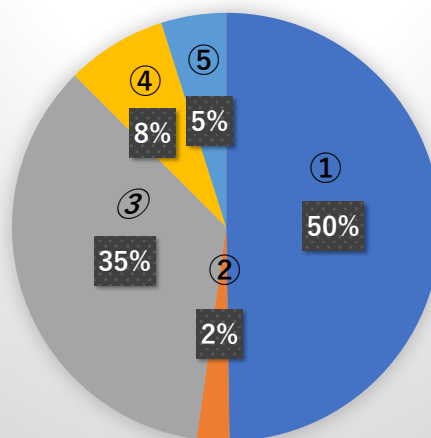
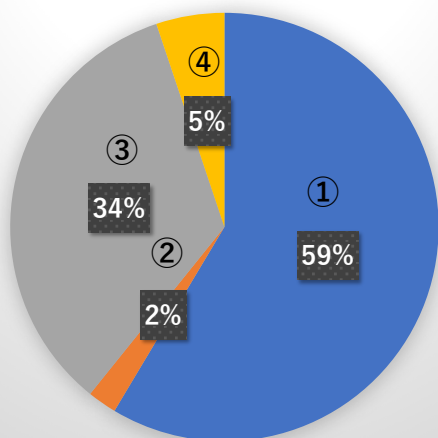
肝移植症例・・・急性拒絶反応、慢性拒絶反応、重症感染症、胆管炎、
胆道狭窄、血管系トラブル、発がん

胆道閉鎖症 症例 408例

性別	
男	142
女	260
不明	6

回答診療科

現在のフォローアップ診療科

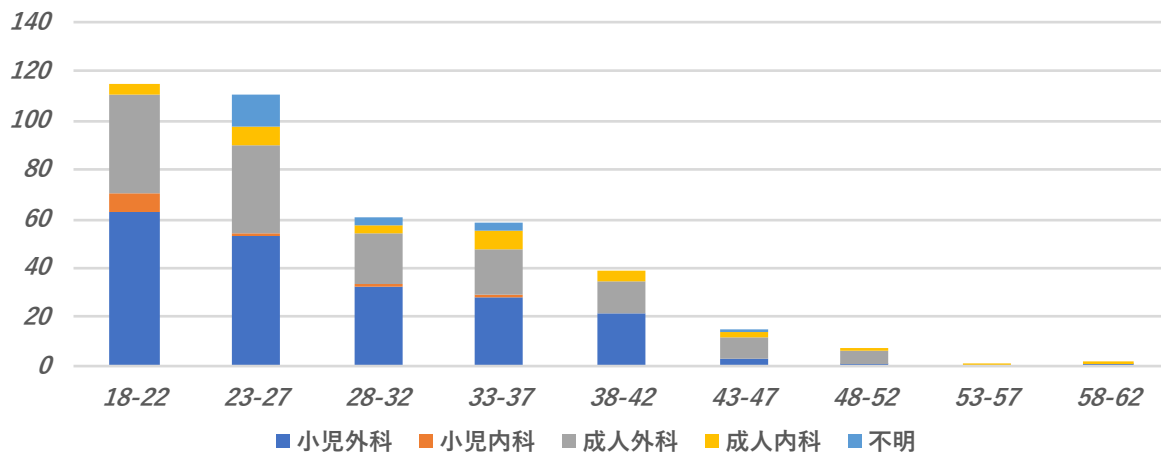


- ① 小児外科
- ② 小児内科
- ③ 成人外科
- ④ 成人内科
- ⑤ 不明

患者の年齢

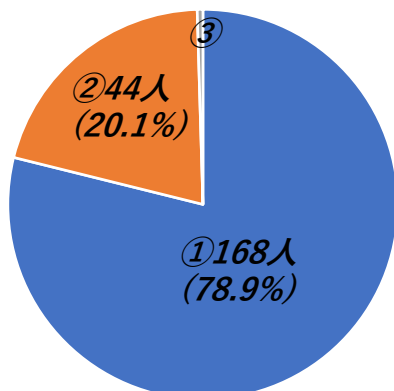
平均値	中央値	最大値	最小値
28.51	26	62	18

年齢分布

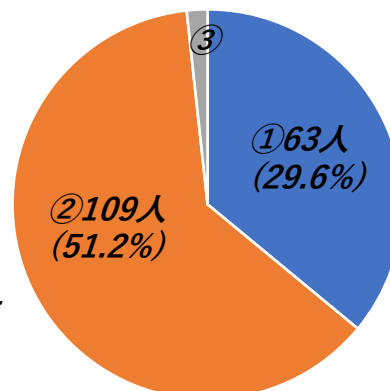


18才以上の患者状況

小児診療科 (213人)



成人診療科 (175人)



- ①自己肝生存
②肝移植
③不明

18才以上 自己肝生存例 治療状況

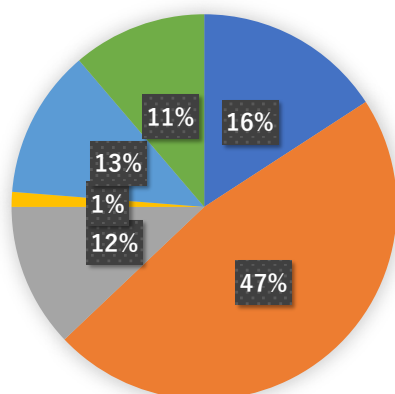
	小児診療科 168例	成人診療科 63例
黄疸再発	60 (35.7%)	24 (38.1%)
食道静脈瘤	21 (12.5%)	11 (17.5%)
胆管炎	76 (45.2%)	34 (53.9%)
脾機能亢進	34 (20.2%)	16 (25.4%)
肝肺症候群	0	2 (3.2%)
門脈圧亢進	6 (3.6%)	5 (7.9%)
発がん	2 (1.2%)	2 (3.2%)
肝内結石	3 (1.8%)	12 (1.9%)

18才以上 肝移植施行例 治療状況

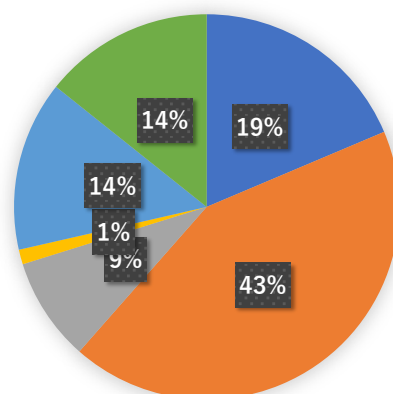
	小児診療科 (44例)	成人診療科 (109例)
急性拒絶反応	9 (20.5%)	40 (36.7%)
慢性拒絶反応	3 (6.8%)	12 (11.0%)
感染症	7 (16.0%)	34 (31.2%)
胆管炎	3 (6.8%)	34 (31.2%)
胆管狭窄	2 (4.5%)	22 (20.2%)
動脈	1 (2.3%)	3 (2.8%)
門脈	4 (9.1%)	7 (6.4%)
肝静脈	0	3 (2.8%)
発がん	0	2 (1.8%)

18才以上症例 就学・就業の状況

自己肝



肝移植



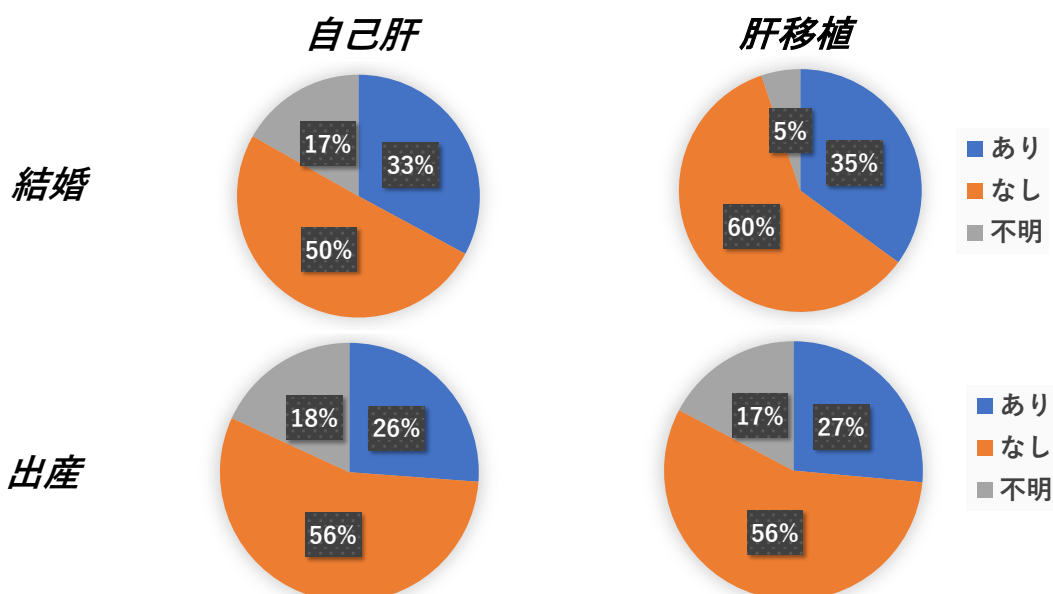
18才以上症例 就学・就業の状況

就業・就学に際し、現病が原因によるトラブルがあるか？

	自己肝	肝移植
トラブルあり	23 (9.6%)	14 (8.7%)

現病の続発症の遷延による活動制限	5	5
突然の症状発症による休みを強いられる	12	1
精神・神経系の原因で通常作業が困難	2	3

成人女性症例 結婚・出産の状況



成人女性症例 結婚・出産の状況

本疾患が原因による周産期のトラブル

	自己肝	肝移植
あり	13 (15.6%)	7 (14.3%)
流産	1	1
胆管炎	4	2
門脈圧亢進症	8	0
手術による影響	1	0
早産、子宮内発育遅延	1	4

結語

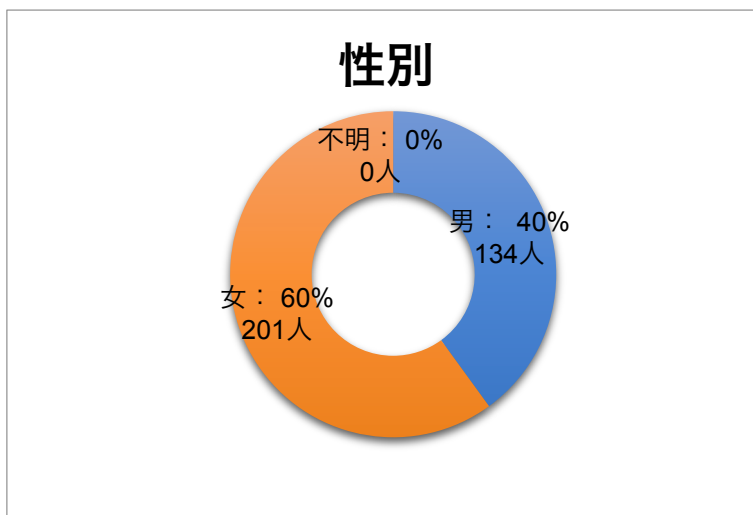
・実態調査により、成人患者の治療環境や生活状況の実態を知ることが出来た。

・患者は病態の状況により、生活で支障をきたすこともあり、患者個々に応じて適した治療環境が用意されることが望ましい。

1. 患者情報

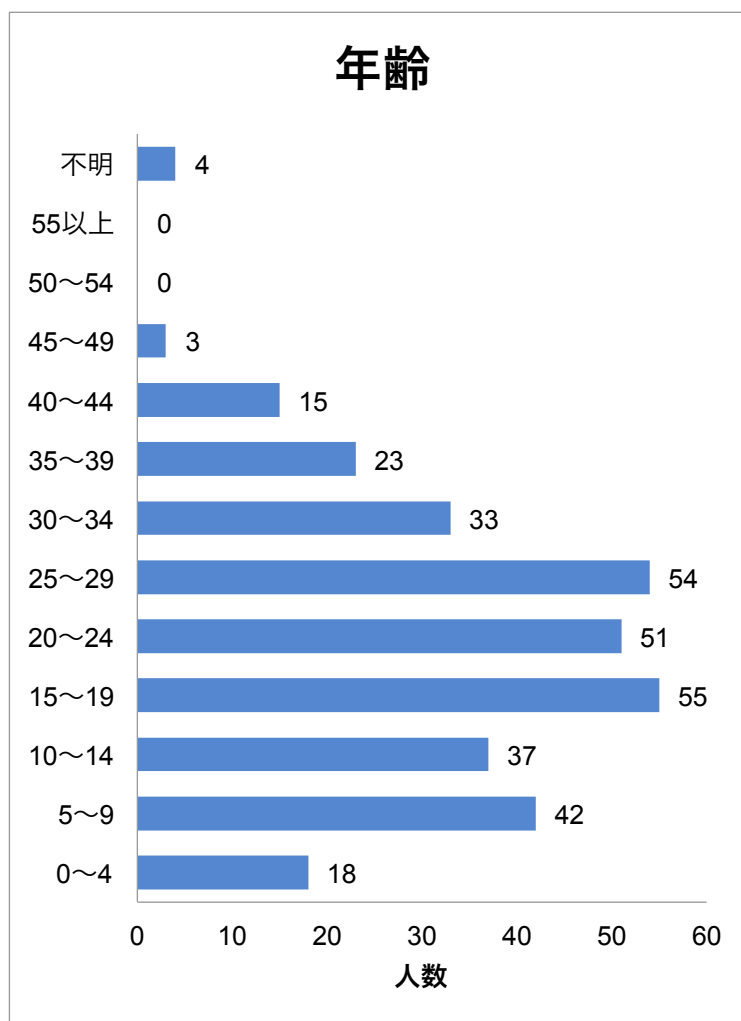
(ア) 性別

男	134	40%
女	201	60%
不明	0	0%
合計	335	100%



(イ) 年齢

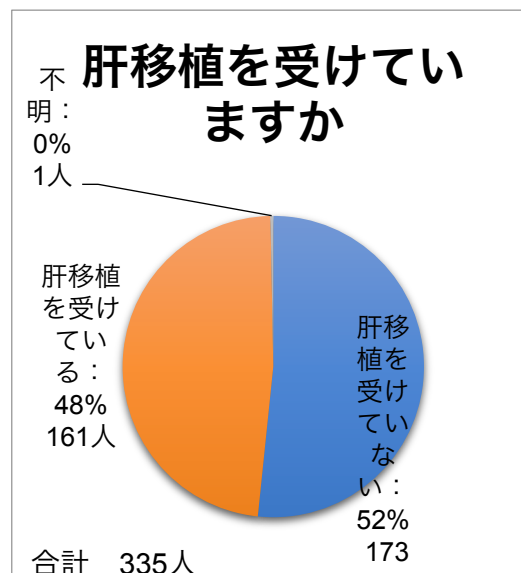
年齢	人数
0～4	18
5～9	42
10～14	37
15～19	55
20～24	51
25～29	54
30～34	33
35～39	23
40～44	15
45～49	3
50～54	0
55 以上	0
不明	4
合計	335



2. 患者の状況

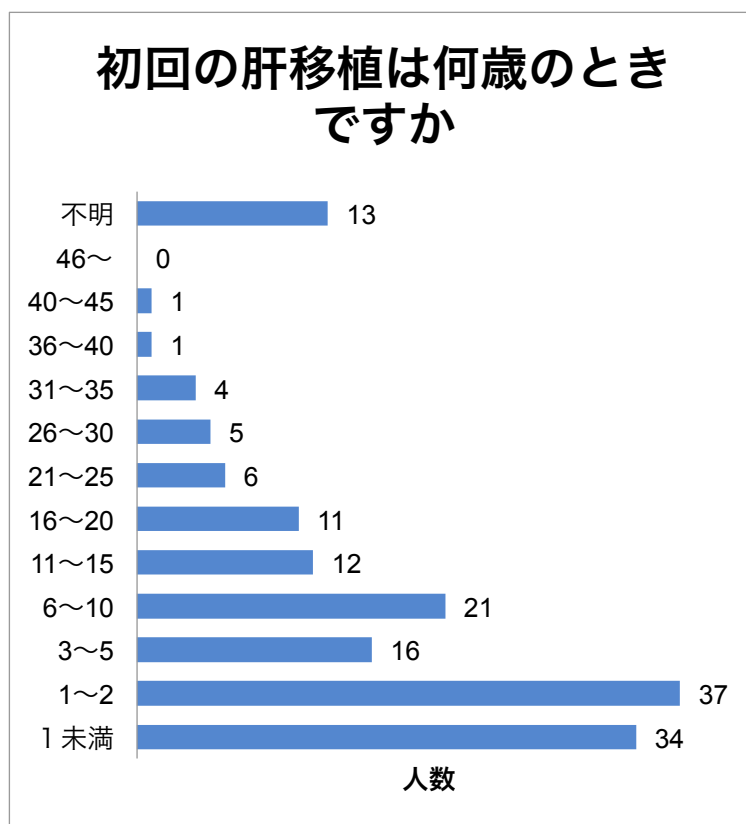
(ア) 肝移植の有無

肝移植を受けていない	173	52%
肝移植を受けている	161	48%
不明	1	0%
合計	335	100%



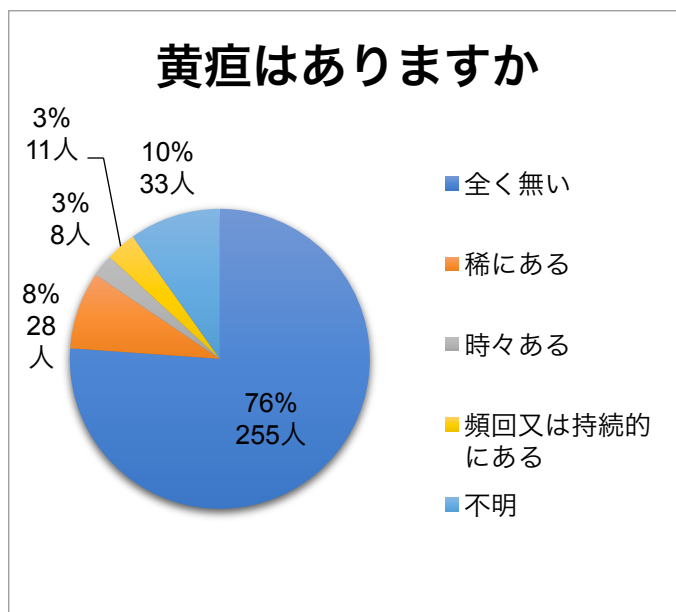
(イ) 肝移植症例の初回移植年齢

年齢	人数
1未満	34
1～2	37
3～5	16
6～10	21
11～15	12
16～20	11
21～25	6
26～30	5
31～35	4
36～40	1
40～45	1
46～	0
不明	13
合計	161



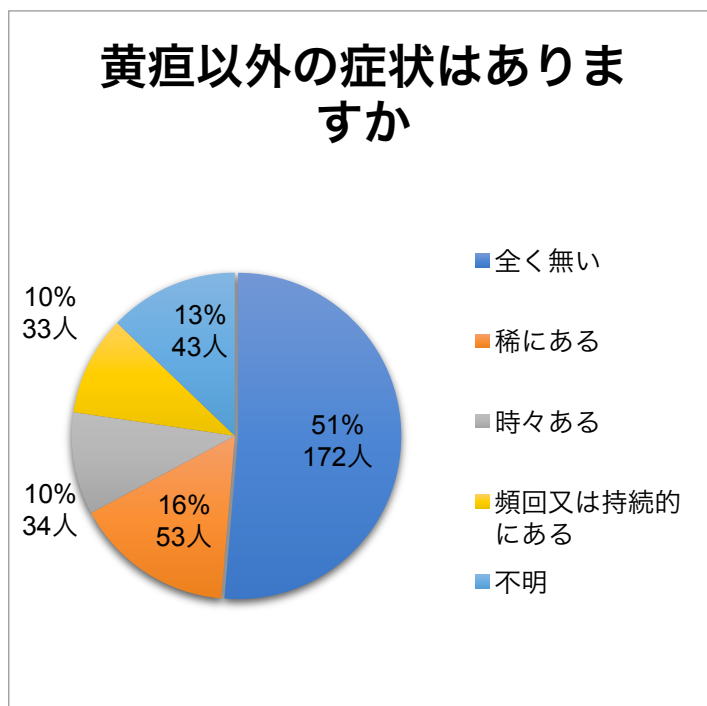
(ウ) 黄疸の有無

全く無い	255	76%
稀にある	28	8%
時々ある	8	3%
頻回又は持続的にある	11	3%
不明	33	10%
合計	335	100%



(エ) 黄疸以外の症状について

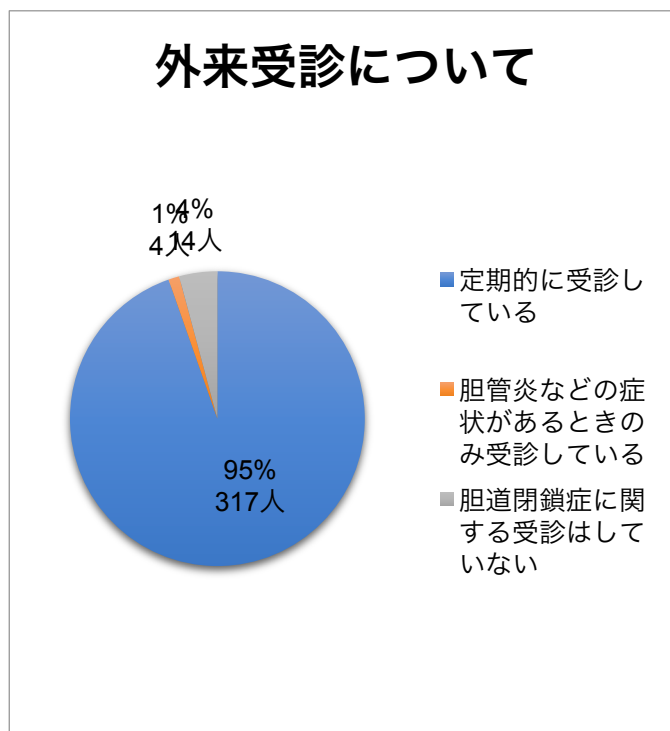
全く無い	172	51%
稀にある	53	16%
時々ある	34	10%
頻回又は持続的にある	33	10%
不明	43	13%
合計	335	100%



3. 患者の医療機関への受診状況

(ア) 外来受診状況

定期的を受診している	317	95%
胆管炎などの症状がある ときのみ受診している	4	1%
胆道閉鎖症に関する受診 はしていない	14	4%
合計	335	100%

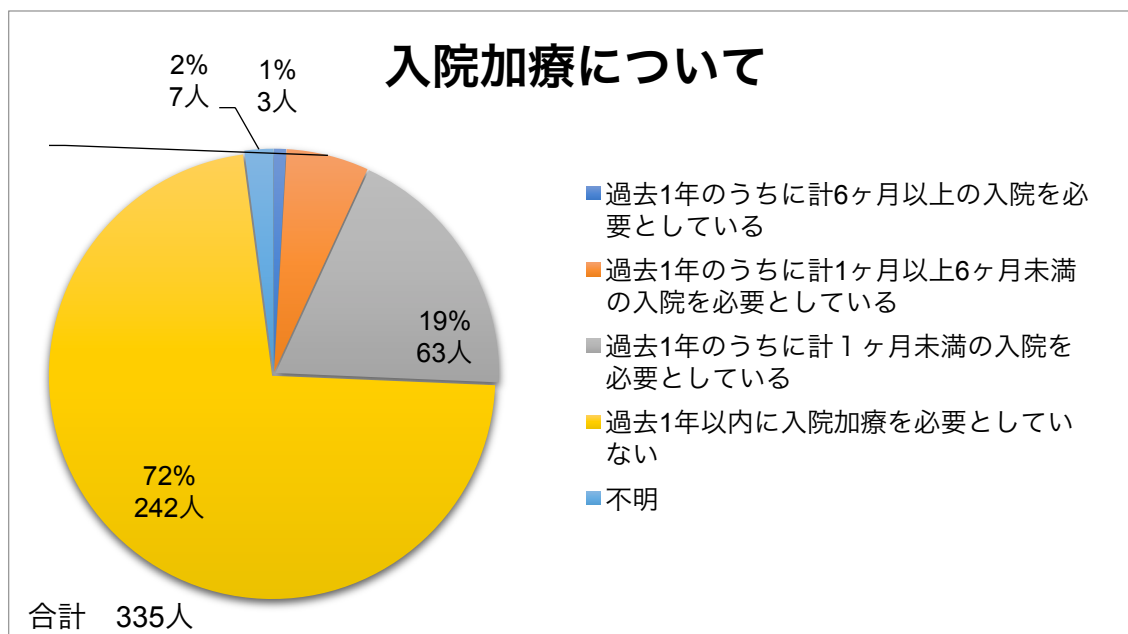


(イ) 受診していない場合の理由 (複数回答)

医師より、定期受診の必要がないと言われた	2
とくに症状もなく元気なので受診の必要性を感じない	7
自分の都合(仕事や勉強が忙しいなど)で受診を中止または中断した	4
その他	4
合計	17

(ウ) 入院加療について

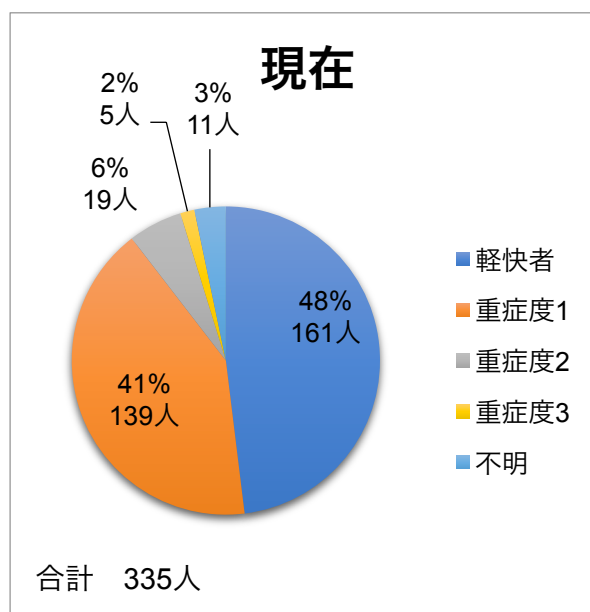
過去1年のうちに計6ヶ月以上の入院を必要としている	3	1%
過去1年のうちに計1ヶ月以上6ヶ月未満の入院を必要としている	20	6%
過去1年のうちに計1ヶ月未満の入院を必要としている	63	19%
過去1年以内に入院加療を必要としていない	242	72%
不明	7	2%
合計	335	100%



4. 胆道閉鎖症の重症度状況

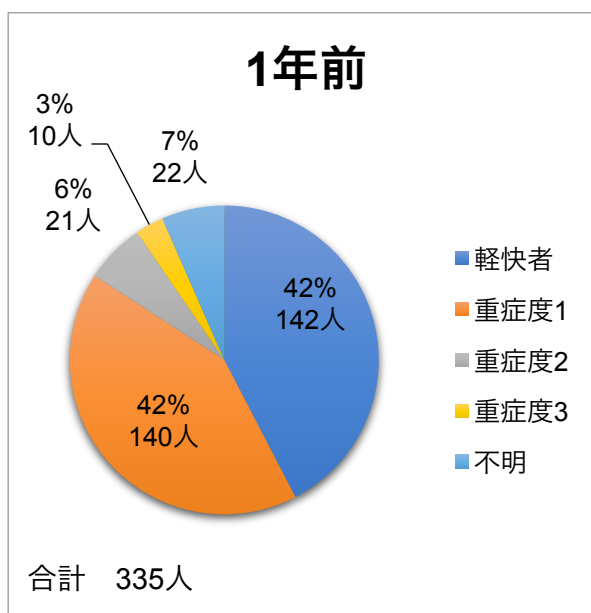
(ア) 現在

軽快者	161
重症度 1	139
重症度 2	19
重症度 3	5
不明	11
合計	335



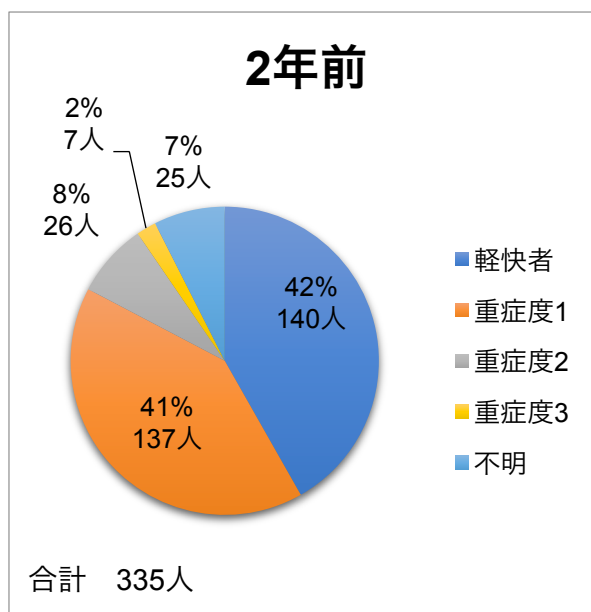
(イ) 1年前

軽快者	142
重症度 1	140
重症度 2	21
重症度 3	10
不明	22
合計	335



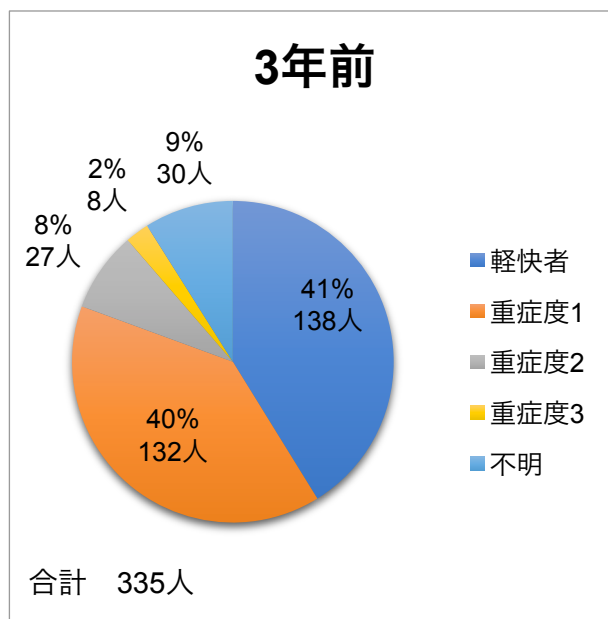
(ウ) 2年前

軽快者	140
重症度 1	137
重症度 2	26
重症度 3	7
不明	25
合計	335



(工) 3年前

軽快者	138
重症度 1	132
重症度 2	27
重症度 3	8
不明	30
合計	335

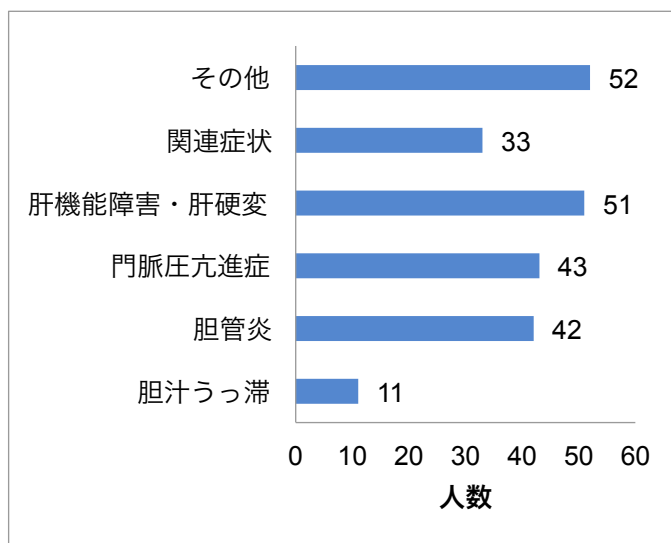


5. 重症度分類の項目のなか

で現在の生活にもっとも

大きく影響している項目

胆汁うっ滞	11
胆管炎	42
門脈圧亢進症	43
肝機能障害・肝硬変	51
関連症状	33
その他	52
合計	232



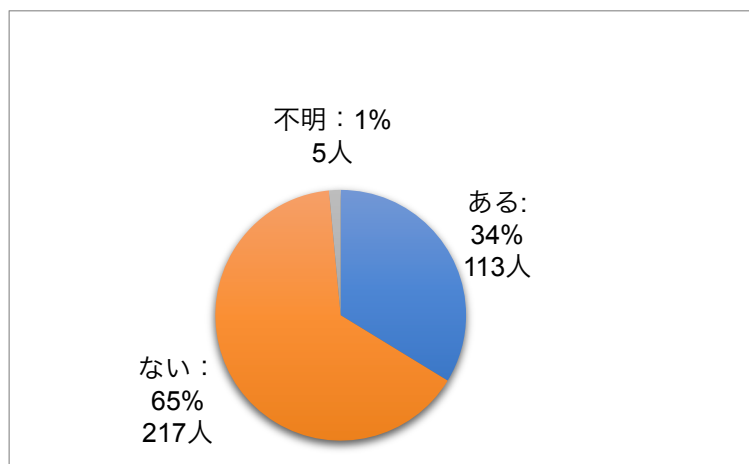
6. 指定難病医療費助成制度について

(ア) 指定難病医療費助成

の申請をしたことがあ

るか

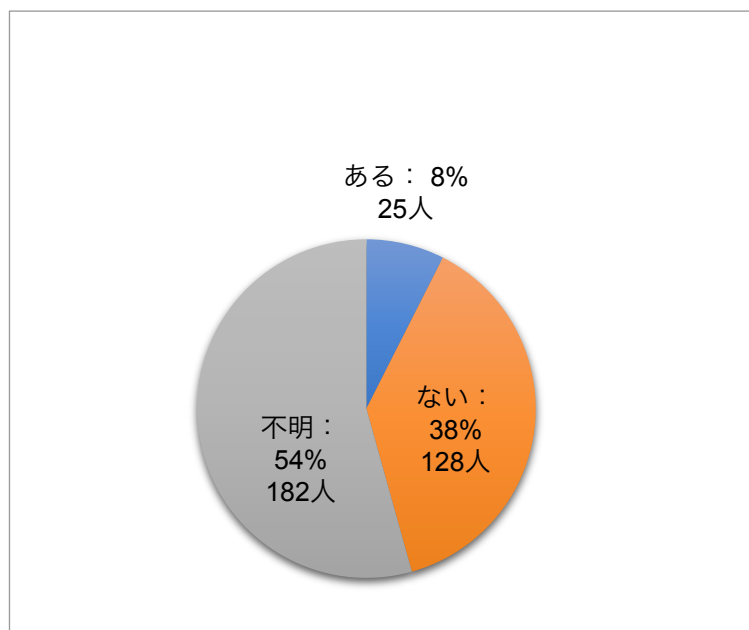
ある	113	34%
ない	217	65%
不明	5	1%
合計	335	100%



(イ) 申請に際して困っ

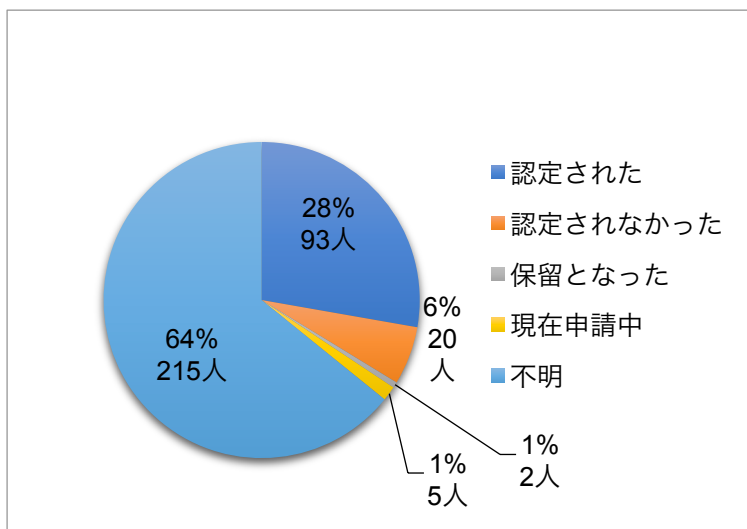
たこと

ある	25	8%
ない	128	38%
不明	182	54%
合計	335	100%



(ウ) 認定状況について

認定された	93	28%
認定されなかった	20	6%
保留となった	2	1%
現在申請中	5	1%
不明	215	64%
合計	335	100%



(エ) 申請しない状況について

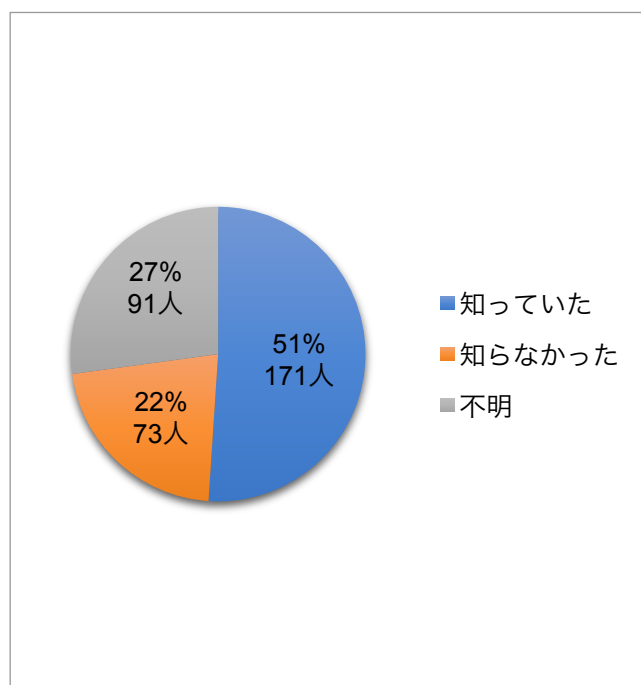
① 指定難病医療費助

成制度に胆道閉鎖

症が該当すること

について

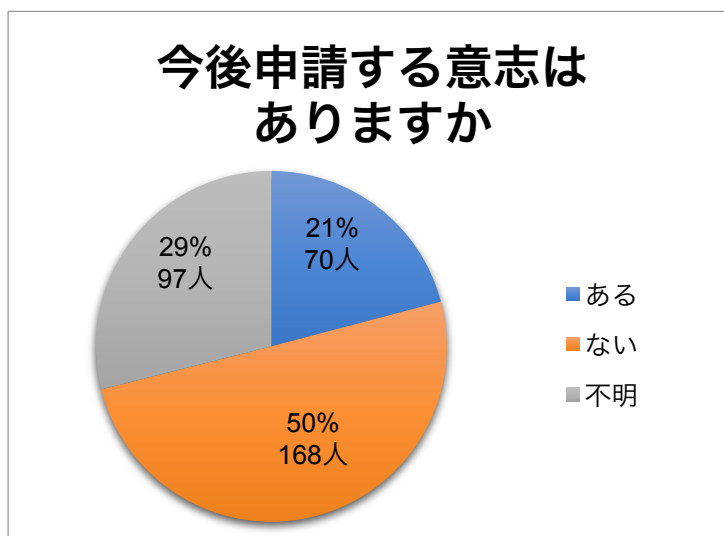
知っていた	171	51%
知らなかった	73	22%
不明	91	27%
合計	335	100%



② 今後の申請意

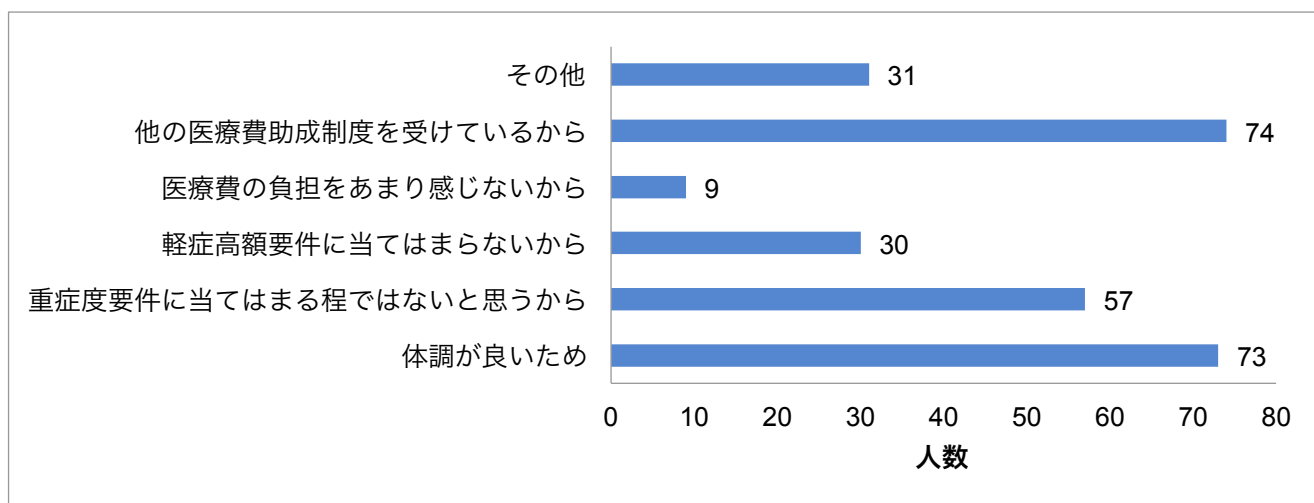
志について

ある	70	21%
ない	168	50%
不明	97	29%
合計	335	100%



③ 申請する意志がない理由（複数回答）

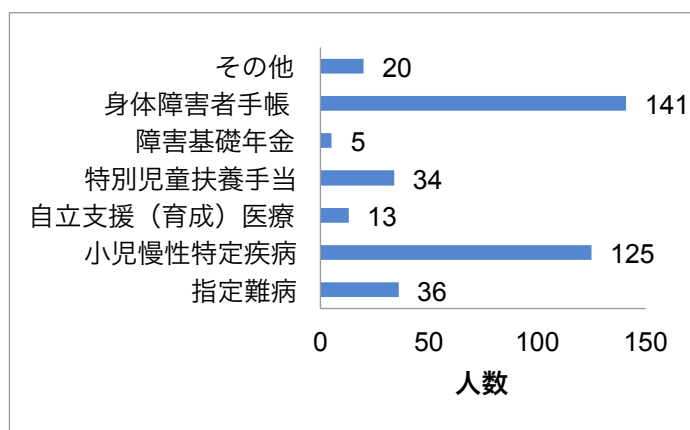
体調が良いため	73
重症度要件に当てはまる程ではないと思うから	57
軽症高額要件に当てはまらないから	30
医療費の負担をあまり感じないから	9
他の医療費助成制度を受けているから	74
その他	31
合計	274



7. 胆道閉鎖症に対して、現在の公的助成の受給状況

(ア) 受けている公的助成の種類（複数回答）

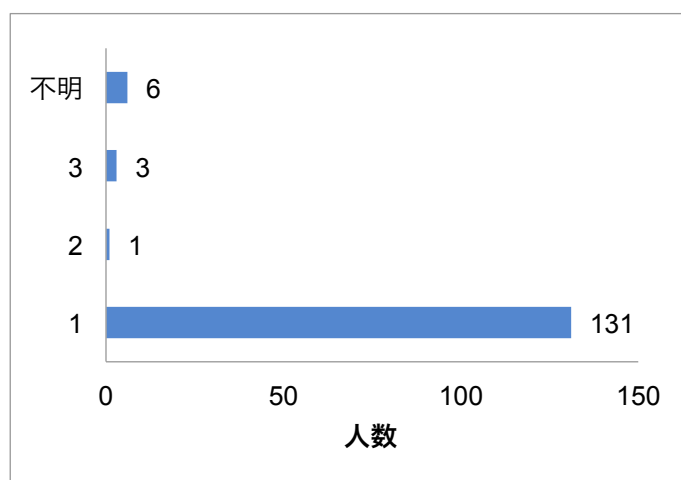
指定難病	36
小児慢性特定疾病	125
自立支援(育成)医療	13
特別児童扶養手当	34
障害基礎年金	5
身体障害者手帳	141
その他	20
合計	374



(イ) 身体障害者手帳認定を

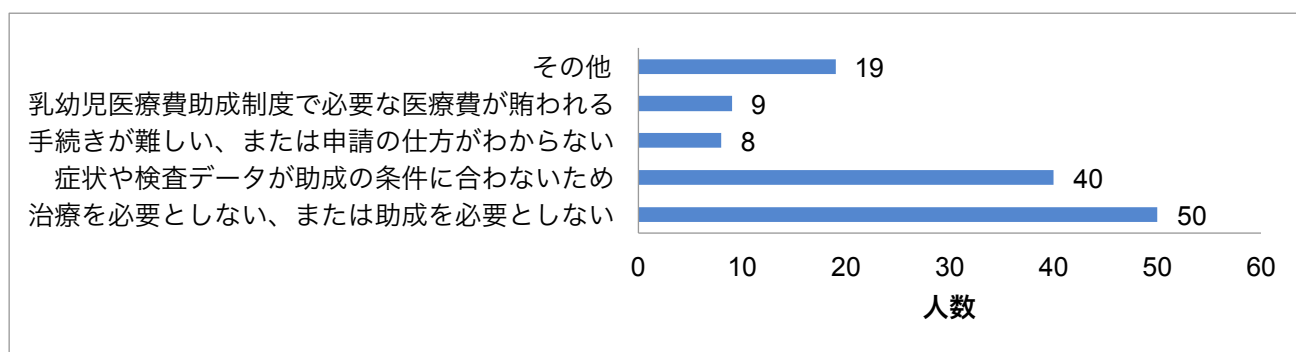
受けている場合の等級

等級	人数
1	131
2	1
3	3
不明	6
合計	141



(ウ) 助成を受けていない場合の理由 (複数回答)

治療を必要としない、または助成を必要としないため	50
症状や検査データが助成の条件に合わないため	40
手続きが難しい、または申請の仕方がわからないため	8
乳幼児医療費助成制度で必要な医療費が賄われるため	9
その他	19
合計	126



8.昨年度の金銭的負担

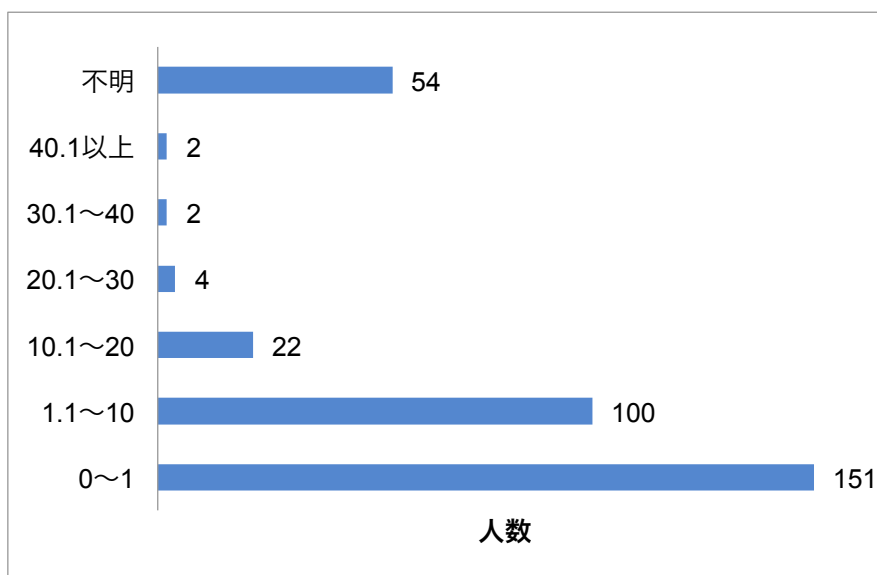
(工) 助成分を除い

た医療費の実

質自己負担(単

位:万円)

負担(万円)	人数
0~1	151
1.1~10	100
10.1~20	22
20.1~30	4
30.1~40	2
40.1以上	2
不明	54
合計	335



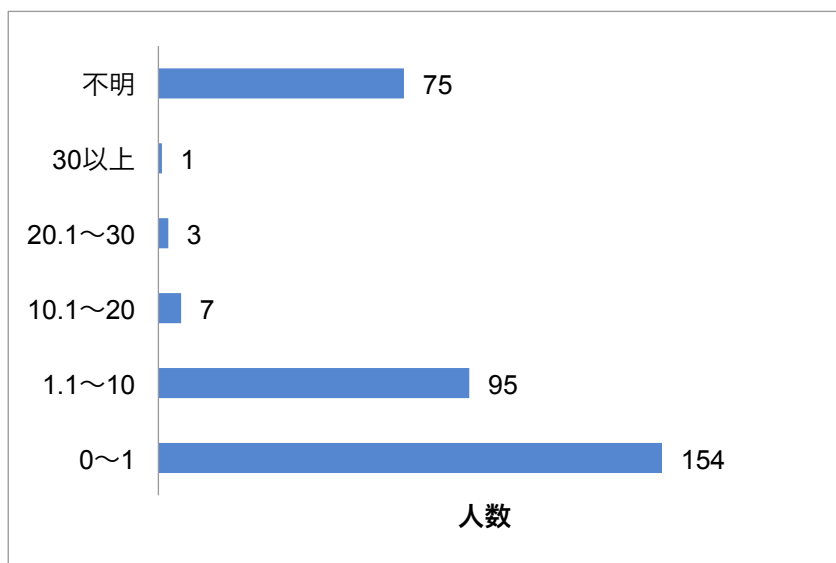
(才) 昨年度の通院

のための交通

費の負担（単

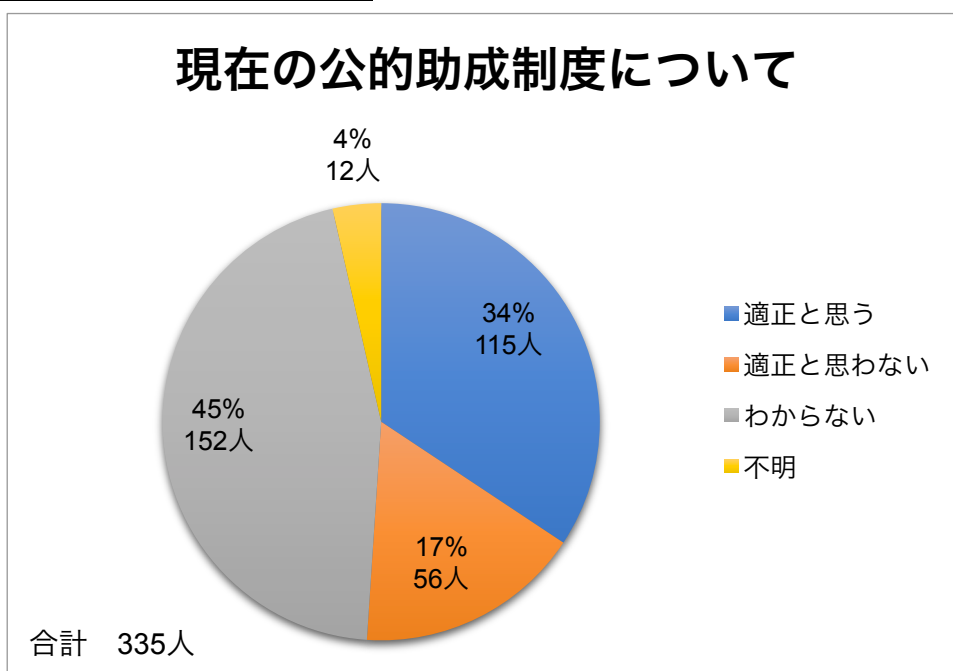
位：万円)

負担(万円)	人数
0～1	154
1.1～10	95
10.1～20	7
20.1～30	3
30以上	1
不明	75
合計	335



8. 現在の公的助成制度について

適正と思う	115	34%
適正と思わない	56	17%
わからない	152	45%
不明	12	4%
合計	335	100%



小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質の向上に関する研究
分担研究報告書

アラジール症候群など乳児胆汁うっ滞性疾患の診療水準の向上
および研究促進のためのプラットフォームの構築

研究分担者	須磨崎 亮	筑波大学医学医療系	小児科	教授
研究分担者	水田 耕一	自治医科大学	移植外科	教授
研究協力者	田川 学	筑波大学医学医療系	小児科	診療講師
研究協力者	今川 和生	筑波大学附属病院	小児科	病院講師
研究協力者	和田 宏来	県西総合病院	小児科	医師

研究要旨 Alagille 症候群は肝臓だけでなく全身の臓器に障害が及ぶため、特に生涯に渡る医学的管理が求められる。本症における成人期医療の全国調査を行ったところ、頭部や腹部の血管評価が十分には実施されていないことが明らかとなった。生命予後に影響を与える合併症として脳血管や腹部血管、腎機能の標準的な評価方法を策定していくことが求められる。また、日本全国を対象にした効率的な遺伝子診断システムを整備した。

A. 研究目的

Alagille 症候群は平成 27 年に難病指定された遺伝性肝疾患の一つで、JAG1 や NOTCH2 の変異により、肝内胆管減少から乳児期に胆汁うっ滞性肝障害を呈する。Notch シグナル経路の異常による胚発生段階での胆管形成不全が新生児・乳児期から起きる胆汁うっ滞性肝障害の原因であるが、その他にも心血管奇形や腎障害、椎骨形成異常など全身に表現型を呈する。これらの症状は乳幼児期のみならず、生涯にわたって発症することがある。そのため、Alagille 症候群では肝臓だけでなく、包括的な医学的管理が求められており、とりわけ脳血管異常は生命予後に影響することが既に知られている。近年、脳血管のみならず腹部の血管、特に腎動脈の異常により腎不全や腎性高血圧を起

こすことが報告されている。しかしながら、このような腹部血管の異常に関する情報はまだ少なく、未だ不明な点が多く残されている。また、その他にも脳血管障害や腎機能障害などの肝臓以外の臓器障害に関する成人期診療の実態は不明である。そこで、これらの成人期における肝臓以外の全身合併症に関する実態把握に努めた。

B. 研究方法

成人診療分野における診療実態調査を帝京大学内科学田中篤教授に実施頂いた。

C. 研究結果

今回判明した成人期の Alagille 症候群は 20 例であった。そのうち小児科、小児外科、小児病院

など小児関連施設で受療を継続している者が 10 例 (50%) であった。また、12 例 (60%) で年 2 回以上の受診を要していた。Alagille 症候群の成人期診療では、血液検査や腹部超音波検査、心臓超音波検査はほぼ全例で実施されているが、脳血管や腹部血管を評価するための画像検査の実施例は半数未満にとどまっていた (図 1)。

新生児期や乳児期早期の胆汁うっ滞性疾患は鑑別診断が多岐にわたる。胆道閉鎖症が否定された例では Alagille 症候群をはじめ遺伝性胆汁うっ滞性疾患を考慮する必要がある。Alagille 症候群では疾患関連遺伝子として JAG1 と NOTCH2 が知られており、これらの遺伝子解析は診断に有用である。特に Alagille 症候群では症状が多様であることから非定型の Alagille 症候群で遺伝子診断が参考になる。次世代高速シーケンサーを用いた複数の遺伝性肝疾患の網羅的解析を名古屋市立大学小児科 (戸川貴夫博士ら) と筑波大学小児科の共同研究で実施できる体制を構築した。国内における本症をはじめ遺伝性胆汁うっ滞性疾患の遺伝子診断体制が強化された。

D. 考察

Alagille 症候群では、脳血管障害や腎障害など成人期においても注意すべき合併症が複数あるが、これらの潜在的なリスクがあるかどうかについて画像的検査が行われていない実態が明らかとなった。しかし、Alagille 症候群において脳血管や腹部血管の評価にどのような画像検査モダリティが有用であるかの定まった知見は未だない。全例で血管造影検査を行うことは侵襲や被曝の面でデメリットが少なからずあり、超音波検査や造影 MRI、造影 CT などのモダリティでの評価が現実的であ

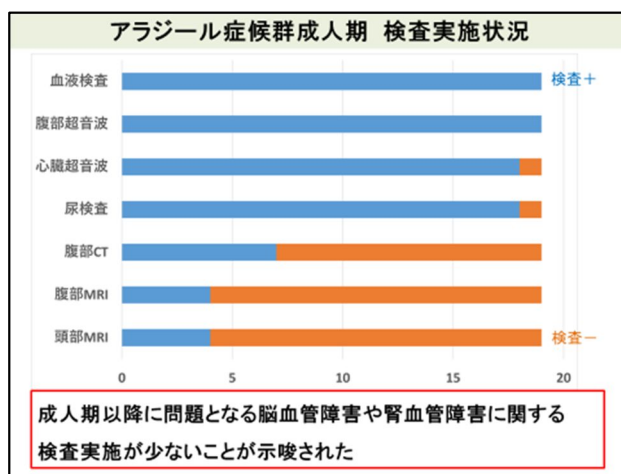
る。評価方法の標準化が今後の課題である。これらより本研究では Alagille 症候群の成人期診療における合併症を早期抽出する上での課題が明らかとなった。

また、Alagille 症候群のように表現型が多彩な疾患では遺伝子診断の位置付けが大きいと、国内における遺伝子診断体制を整備したことで、今後の診療に大きく役立つと期待される。

E. 結論

成人期の Alagille 症候群の診療において、頭部や腹部の血管評価が十分には実施されていないことが明らかとなった。生命予後に影響を与える合併症として脳血管や腹部血管、腎機能の標準的な評価方法を策定していくことが求められる。

(図 1)



F. 研究発表

1. 論文発表

(1) 今川 和生 .【小児疾患の診断治療基準】 (第 2 部) 疾患 消化器疾患 新生児肝炎症候群. 小児内科. 50 巻増刊, Page442-443(2018.11)

(2) 今川 和生、和田宏来、田川学、須磨崎亮 .

指定難病最前線 vol. 74 アラジール症候群. 新薬と臨床. 第 67 巻 12 号, Page1572-1576(2018.12)

2 . 実用新案登録
該当なし

(3) Imagawa K, Hayashi H, Sabu Y, Tanikawa K, Fujishiro J, Kajikawa D, Wada H, Kudo T, Kage M, Kusahara H, Sumazaki R. Clinical phenotype and molecular analysis of a homozygous ABCB11 mutation responsible for progressive infantile cholestasis. Journal of Human Genetics. 2018 May;63(5):569-577.

3 . その他
該当なし

2 . 学会発表

(1) 今川 和生, 戸川 貴夫, 伊藤 彰悟, 遠藤 剛, 新生児・乳児の胆汁うっ滞性疾患を効率よく診断するための乳児黄疸ネット, 第 63 回日本新生児成育医学会, 2018 年 11 月, 東京

(2) 今川 和生, 林 久允, 谷川 健, 和田 宏来, 工藤 豊一郎, 鹿毛 政義, 須磨崎 亮: 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型乳児の臨床像と胆汁酸トランスポーター-BSEP の変異機能解析, 第 54 回日本肝臓学会総会, 2018 年 6 月, 大阪

(3) 今川 和生, 林 久允, 佐分 雄祐, 伊藤 彰悟, 戸川 貴夫, 高田 英俊: 本邦の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型で頻度の多い ABCB11 C129Y 変異の機能解析, 第 35 回日本小児肝臓研究会, 2018 年 7 月, 仙台

G. 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得
該当なし

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質の向上に関する研究
分担研究報告書

遺伝性膵炎の臨床像・疫学調査と重症度分類の改定

研究分担者 清水俊明 順天堂大学小児科 教授
研究分担者 竹山宜典 近畿大学肝胆膵外科 教授
研究分担者 正宗 淳 東北大学消化器内科 教授
研究協力者 箕輪 圭 順天堂大学小児科 助教
研究協力者 鈴木光幸 順天堂大学小児科 非常勤助教

研究要旨

遺伝性膵炎は平成 27 年 1 月から小児慢性特定疾病（慢性消化器疾患、大分類：遺伝性膵炎）に、同年 7 月からは成人の指定難病に認定された。認定に当たり、小児慢性特定疾病では「対象基準」が、指定難病では「重症度分類」が設定され医療費助成対象者を決定している。しかし、小児期発症の特発性膵炎患者と膵炎関連遺伝子の関係については未だ不明な点が多い。現行の診断基準および認定基準の定期的な見直し、改定を円滑に行っていくためにも、わが国における遺伝性膵炎患者の実態を解明する必要がある。本研究では、「小児期患者の膵炎関連遺伝子変異の解析」を行った。PRSS1 遺伝子以外の膵炎関連遺伝子と若年発症膵炎には一定の関連があり、診断基準におけるこれら遺伝子異常の位置づけは今後の検討課題と考えられた。

A．研究目的

カチオニックトリプシノーゲン（PRSS1）、膵分泌性トリプシンインヒビター（SPINK1）遺伝子異常は家族性・若年性膵炎の原因として知られており、小児期発症の再発性急性膵炎および慢性膵炎症例にはこれらの遺伝子変異例が含まれると推測される。

厚生労働省難治性膵疾患研究班の診断体系（2002 年）では、PRSS1 遺伝子変異（p.R122H ないし p.N29I 変異）を認める再発性膵炎や慢性膵炎、あるいは 1 例以上で既知の既往がなく 40 歳以下で発症した家族性膵炎（家系内に 2 人以上の患者がみられる膵炎）を遺伝性膵炎と定義している。SPINK1 遺伝子変異を有する症例は、家族歴がある場合にのみ定義上、遺伝性膵炎と診断できる。遺伝性膵炎は平成 27 年 1 月から小児慢性特定疾病（慢性消化器疾患、大分

類：遺伝性膵炎）に、同年 7 月からは成人の指定難病となり、その実態把握は厚生労働行政上も重要な課題となっている。近年、キモトリプシン C（CTRC）やカルボキシペプチダーゼ A1（CPA1）遺伝子、膵嚢胞繊維症の原因遺伝子である cystic fibrosis transmembrane conductance regulator（CFTR）遺伝子異常が疾患関連遺伝子として注目されている。しかし、小児期遺伝性膵炎患者における遺伝子変異と膵炎の関連についての調査はいまだ十分ではない。小児期に発症した特発性膵炎患者の膵炎関連遺伝子変異を解析し、遺伝性膵炎患者の実態を明らかにするために本研究を施行した。

B．研究方法

全国小児医療機関 62 施設から集積した特発性および家族内集積性を示す小児膵炎

患者 128 例（中央値 7.6 歳、男:女=50:78）について、*PRSS1*、*SPINK1*、*CTRC*、*CPA1* 遺伝子に既報の病的バリエーションを認めなかった 28 例について次世代シーケンサーでプロモーター領域を含む *CFTR* 遺伝子全長の解析を行い、検出したバリエーションのアレル頻度を算出した。また、先行研究で *PRSS1*、*SPINK1*、*CTRC*、*CPA1* 遺伝子に病的バリエーションを認めた症例において、検出されたバリエーションのエクソンに対し、サンガーシーケンシングを行った（順大医倫第 2018030 号）。

（倫理的配慮）

1. 研究等の対象となる個人及びその家族等の関係者に対する人権の擁護

本研究は「ヘルシンキ宣言（2012 年改定）」に基づく倫理的原則」の精神に基づき、被験者の人権および福祉を守り、試験の科学的な質と信頼性および安全性を確保するために GCP の理念に準拠し実施した。

2. 研究等の対象となる個人及びその族等の関係者に対し理解を求め、同意を得る方法

被験者または代諾者（親または後見人）から申込書による同意を得て、また同意を得た場合でも、その後自由意志によって申し込みを撤回することが可能であり、これによって不利益な扱いをすることはない。

3. 研究等によって生ずる個人及びその家族等の関係者に対する不利益並びに医学上の貢献の度合いの予測

家族性・遺伝性膵炎の患者は膵癌のリスクが高いことが知られており、早期診断のために注意を喚起したり、将来的には膵癌の危険性を抑制する治療に結びつく可能性がある。本研究によって明らかになった遺伝情報が不適切に扱われた場合には、被験者および被験者の家族に社会的不利益がもたらされる可能性があるため「ヒトゲノ

ム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」および「医療における遺伝子学的検査・診断に関するガイドライン」を遵守し研究を遂行した。

4. 個人情報を保護する方法（匿名化の方法、発表の際の配慮等、特に検体等を学外に移動する場合の配慮）

個人情報の取り扱いに関しては、連結可能匿名化を行い、データの解析を行う前に、被験者の検体や診療情報から住所、氏名などを削除し、代わりに新しい符号を付与する。被験者との符号を連結する対応表は、本病院にて個人情報管理担当医師が厳重に保管した。ただし、結果を被験者本人もしくは代諾者（親または後見人）に説明する場合には、この符号を対応表を用いて復元することにした。試験結果の公表に際しても、被験者のプライバシーを保護し、個人が特定できない形で行った。

C. 研究結果

CFTR 遺伝子解析を行った 28 例中 19 例（39.4%）においてアミノ酸置換を伴うバリエーションを確認した。検出されたバリエーションは全て既報告のものであったが、R352Q および R1453W のアレル頻度が健常人と比較して有意に高頻度であった（ $p=0.0078$ ， 0.044 ）。*PRSS1*、*SPINK1*、*CTRC*、*CPA1* 遺伝子に病的バリエーションを認めた症例における解析では、21 例において *SPINK1* 遺伝子との複合バリエーションを認めた。本研究の主旨は文献 2 に掲載された。

D. 考察

2015 年より遺伝性膵炎が指定難病となり、その実態把握ならびに的確な診断は臨床上のみなならず医療行政上も重要な課題となっている。また、膵炎関連新規遺伝子変異が次々に同定され、疾患概念の変遷も予想

される中、重症度分類・診断基準の改定、最新のエビデンスへ適合した CPG への改定が必要である。

今回の研究から、小児期発症の特発性膵炎患者においては、PRSS1 遺伝子変異のみならず、さまざまな遺伝子変異が複合的・間接的に関与している可能性が示唆された。SPINK1 遺伝子変異は遺伝性膵炎患者の約 3 割に認められており、本研究でも特発性膵炎との関連がうかがわれたが、2002 年に公表された現行の診断基準にはその概念が反映されてはいない。今後、有症状患者における SPINK1 遺伝子検査の是非、現行の遺伝性膵炎診断基準の改訂作業は検討課題と考えられた。

E . 結論

小児期の反復性・慢性膵炎患者における膵炎関連遺伝子解析の結果、PRSS1 遺伝子変異のみならず、さまざまな遺伝子変異が複合的・間接的に関与している可能性が示唆された。診断基準制定後に同定された新規遺伝子変異による膵炎患者も存在することから、これらの患者も含めた経時的な疫学調査は医療行政上も必要である。また、小児遺伝性膵炎診療のガイドライン算定は、関連学会との調整も含め今後の検討課題と考えられた

F . 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. Hama T, Nakanishi N, Suzuki M, Shima Y, Suzuki H. Serine protease inhibitor Kazal type I (*SPINK1*) mutation: a risk factor for early

onset chronic pancreatitis? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67: e40

2. Iso M, Suzuki M, Yanagi K, Minowa K, Sakurai Y, Nakano S, Shimizu T, Kaname T. *CFTR* variants in Japanese children with idiopathic pancreatitis. *Human Genome Variation.* (2019 Apr 11;6:17. doi: 10.1038/ s41439-019-0049- 7. eCollection 2019.)

2 . 学会発表

1. 長谷川茉莉, 岡田和子, 高橋健一郎, 馬淵沙希子, 加藤文代, 箕輪 圭, 清水俊明, 杉原茂孝. 急性膵炎を 3 回反復し、SPINK1 遺伝子変異を認めた若年性膵炎の一例. 平成 30 年 4 月 14-16 日: 第 121 回日本小児科学会学術集会 (福岡)
2. 磯まなみ, 要 匡, 鈴木光幸, 柳久美子, 櫻井由美子, 箕輪 圭, 清水俊明. *CFTR* 遺伝子バリエーションは他の膵炎関連遺伝子バリエーションとともに小児期膵炎発症に関与する. 平成 30 年 10 月 6-7 日: 第 45 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (大宮)
3. Iso M, Suzuki M, Yanagi K, Sakurai Y, Minowa K, Shimizu T, Kaname T. Variants of the *CFTR* gene in Japanese patients with childhood pancreatitis. 2018 年 10 月 23-26 日: Asian Pan-Pacific Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (Bangkok, Thailand)

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質の向上に関する研究

分担研究報告書

先天性胆道拡張症

研究分担者 島田 光生 徳島大学消化器・移植外科 教授
(順不同) 安藤 久實 愛知県医療療育総合センター発達障害研究所 総長
神澤 輝実 東京都立駒込病院消化器内科 副院長
濱田 吉則 関西医科大学小児外科 名誉教授
田口 智章 九州大学小児外科 教授

研究要旨

本研究の目的は小児期発症難治性希少肝胆膵疾患において、関連する6学会・研究会を中心に研究班を結成し、成人診療関連学会との連携強化により移行期医療を包含した研究を目的として、重症度分類・診断基準の改訂、最新のエビデンスへ適合したCPGへの改訂と治療方針改訂、移行期医療を見据えた包括的研究を実施することを目指すものである。先天性胆道拡張症(CBD)では、ほぼ全例に膵・胆管合流異常を合併する事が知られており、日本膵・胆管合流異常研究会では、1990年から全国症例登録を開始し、現在までに約3,000例の膵・胆管合流異常症例が登録されている。平成25年には膵・胆管合流異常診療ガイドラインを出版した。さらに「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」(平成25~27年)において小児のCBDの定義と診断基準を策定し、診断・治療ガイドライン(CPG)も作成し、研究報告書に記載した。

本研究では、具体的に1.先天性胆道拡張症の診療ガイドラインの普及、(診療ガイドラインの全文を英語化する、診療ガイドラインのダイジェスト版を雑誌に投稿する、診療ガイドラインをMindsホームページでの公開を目指し審査に提出する、診療ガイドラインは、2名の外部評価を受ける)2.先天性胆道拡張症の重症度分類を策定する、3.先天性胆道拡張症の小児期発症例での成人期状況調査の3つの目標を立てた。

平成30年度は引き続き、日本膵・胆管合流異常研究会の登録症例(追跡症例)の詳細な検討を行い、小児と成人に分けて検討し、小児CBD術後症例で、成人になっても重症度2以上の合併症を有するのは、約8%あることが判明し、平成30年10月第5次難病指定申請を行った。

研究協力者 石橋広樹 徳島大学病院小児外科・小児内視鏡外科 教授

A. 研究目的

本研究の目的は小児期発症難治性希少肝胆膵疾患において、関連する6学会・研究会を中心に研究班を結成し、成人診療関連学会との連携強化により移行期医療を包含した研究を目的として、重症度分類・診断基準の改訂、最新のエビデンスへ適合したCPGへの改訂と治療方針改訂、移行期医療を見据えた包括的研究を実施することを目指すものである。先天性胆道拡張症(CBD)では、ほぼ全例に膵・胆管合流異常を合併する事が知られており、日本膵・胆管合流異常研究会では、1990年から全国症例登録を開始し、現在までに約3,000例の膵・胆管合流異常症例が登録されている。平成25年には膵・胆管合流異常診療ガイドラインを出版された。さらに「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関す

る研究」(平成25~27年)において小児のCBDの定義と診断基準を策定し、診断・治療ガイドライン(CPG)も作成し、研究報告書に記載した。

B. 研究計画

本研究では、具体的に1.先天性胆道拡張症の診療ガイドラインの普及、(診療ガイドラインの全文を英語化する、診療ガイドラインのダイジェスト版を雑誌に投稿する、診療ガイドラインをMindsホームページでの公開を目指し審査に提出する)2.先天性胆道拡張症の重症度分類を策定する、3.先天性胆道拡張症の小児期発症例での成人期状況調査の3つの目標を立てた。

C. 研究結果

(1) 先天性胆道拡張症の診療ガイドラインの普

及

Minds ホームページへの掲載

Minds ホームページへの掲載を目指し、「先天性胆道拡張症診療ガイドライン」の全文を審査に提出した。結果は、総評として「作成方法についての情報がほとんど記載されていません。また、文書内に作成者の一覧がなく、資金源や COI についての記載も見当たりません。ガイドライン作成メンバーに方法に関する専門家を入れ、特に推奨決定までのプロセスの見直しとガイドラインへの記載が望まれます。次回改訂に向けてご検討ください」というコメントを頂き、全体の評価も 25%の達成度であり、掲載には至らなかった。

(2) 先天性胆道拡張症の小児期発症例での成人期状況調査

難病指定において、長期療養の必要性を指摘されており、小児期だけでなく成人期になっても療養が必要であることを状況調査で明らかにする目的である。

平成 30 年度は、日本膵・胆管合流異常研究会での登録症例（追跡調査）で詳細に術後の合併症の有無を調査した。

3,419 例（1990～2015 年）の CBD および合流異常症例が登録されており、これらの症例で 2012 年と 2017 年に追跡調査を行なっている。1,459 例（42.7%）の追跡が可能であった。内訳は、根治手術後の小児 CBD が 482 例、成人 CBD が 354 例であった。

小児 CBD 482 例のうち、51 例（10.6%）に合併症を認めた。小児 CBD 482 例のうち、322 例は成人に到達し、このうち 28 例（8.7%）が成人期になっても合併症を有していた。成人 CBD 354 例のうち、43 例（12.1%）が肝外胆管切除後に合併症を認めた。さらに、重症度 2 以上の症例は、小児 7.9%、成人 8.2%であった。

D. 考察

本研究では、「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」（平成 25～27 年）において小児の CBD の定義と診断基準が策定され、診断・治療ガイドライン（CPG）も作成されたことを受け、さらに研究を進展させ、CBD ガイドラインの普及と指定難病取得に向けて重症度分類の策定と小児期発症患者の成人期での予後調査を目的として研究を行った。

今回、初めて CBD の重症度分類が策定された。胆道閉鎖症と違い、CBD の場合にはほとんど症例は、肝外胆管切除の手術により、軽快し、さらなる治療は必要なくなるが、少数ながら長期にわたり合併症のために治療が必要な症例もあり、これらの症例を評価するためにも重症度分類は重要で、今回の調査で、小児でも成人でも CBD 根治術後にも約 10%前後の症例で合併症を有し、特に重症度 2 以上の症例が、小児・成人

とも 8%いることが判明した。

CBD は小児期発症で、療養期間は成人発症疾患に比べ著しく長期化する。すなわちわが国の医療体制に存在する移行期医療の問題にも直面する。長期的視野に立った診断・治療ガイドライン作成と、希少疾患の診断治療の標準化と拠点化を図ることにより、「厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会からの難病対策の改革について（提言）」にある小児から成人へと切れ目のない医療支援の提供が可能となると思われる。

E. 結論

本研究は、CBD ガイドラインの普及と指定難病取得に向けて重症度分類の策定と小児期発症患者の成人期での予後調査を目的としており、平成 30 年度の成果により、小児でも成人でも CBD 根治術後にも約 10%前後の症例で合併症を有し、特に重症度 2 以上の症例が、小児・成人とも 8%いることが明らかになった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表：なし

2. 学会発表：

石橋広樹、森根裕二、島田光生、安藤久實
【肝胆膵外科学会、特別コラボ企画】

「先天性胆道拡張症の全国集計からみた小児から成人移行への問題 -追跡調査と重症度分類での検討-」日本小児外科学会
2018 年 5 月、新潟

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質の向上に関する研究

分担研究報告書

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に関する研究

研究分担者（順不同）

虫明聡太郎 近畿大学医学部奈良病院 小児科 教授

林 久允 東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室 助教

研究協力者

近藤 宏樹 近畿大学医学部奈良病院 小児科 准教授

研究要旨

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（Progressive familial intrahepatic cholestasis ; PFIC）における成人の全国調査を行い、およその PFIC 患者数が明らかとなった。また、PFIC2 型の日本人における自然歴が明らかとなった。さらに、日本人における正確な自然歴や現在における診療の実態を明らかとし、小児から成人へのトランジションを見据えた、PFIC 診療ガイドライン（案）を作成した。

A . 研究目的

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(Progressive familial intrahepatic cholestasis ; PFIC) は、乳児期に発症し、常染色体劣性遺伝形式をとる家族性の肝内胆汁うっ滞症である。特徴としては、直接ビリルビン、血清胆汁酸および AST・ALT の高値を呈するが、GTP 値は正常もしくは軽度高値のみである。Byler 病が疾患の基礎概念になったが、その後分子生物学の発展により原因遺伝子のことなる 3 つの型に分類された。いずれも慢性肝内胆汁うっ滞を呈して進行性・致死性の経過をとる。1969 年に米国ユダヤ人家系の家族性肝内胆汁うっ滞症が報告された。その家系の名前をとって Byler 病とよばれたが、これが PFIC の臨床概念のもとになった。乳児期に発症し、直接ビリルビン高値、小腸吸収障害、成長障害、致死性胆汁うっ滞を呈する。

PFIC 1 型(PFIC1; Byler 病)は 18q21 に存在する ATP8B1 遺伝子にエンコードされたアミノリン脂質の輸送にかかわる FIC1 の異常によって発症する。PFIC 2 型(PFIC2)は染色体

2q24 に位置する ABCB11 遺伝子にエンコードされた胆汁酸トランスポーターである BSEP(bile salt export pump)の異常によって発症する。PFIC 3 型(PFIC3)は染色体 7q21 に位置する ABCB4 遺伝子にエンコードされた MDR3(multidrug resistance 3)の異常によって発症する。

PFIC は肝細胞から胆汁中への胆汁酸トランスポートの異常のため、乳児期から慢性の肝内胆汁うっ滞とそれに伴う成長障害、睡眠障害を伴う著明な掻痒感、脂溶性ビタミン欠乏症を呈し、肝硬変・肝不全へと進行性の経過をとる。PFIC1 では、さらに ATP8B1 遺伝子が複数臓器に発現するために膵炎、難聴、下痢などの多彩な症状を呈する。生存率は 5 歳で 50%、20 歳で 10%程度と見積もられている。現状では根本的な治療は存在しない。その一方で、肝細胞における Bile salt export pump(BSEP)の機能低下が PFIC1 の胆汁うっ滞に関与することが観察されている。

これまでの研究で、われわれは尿素サイクル異常症(UCD)治療薬として日本では 2012 年

に薬価収載されたフェニル酪酸(4PB)が、ラットにおいて毛細胆管膜上における BSEP 発現量を顕著に増加させ、肝細胞内から胆汁中への胆汁酸排泄の促進作用を有することを示した(Hayashi et al. Hepatology, 2007)。また、肝内胆汁うっ滞の動物モデルにおいて、4PB を投与した場合には、BSEP の発現量低下が抑制され、胆汁流が回復すること、すなわち肝内胆汁うっ滞が軽減することも明らかとした。従って、4PB がヒトに対しても BSEP の発現量を増加させ、肝内胆汁うっ滞を改善する可能性が期待された。そこでわれわれは先行研究として、PFIC2 型患者 1 例、PFIC1 型患者 3 例に対して 4PB の投与を行った。PFIC2 型患者では、6 か月間の投与において肝機能、胆汁うっ滞の著明な改善が認められ、生化学検査値は正常化し、肝組織病理像も観察された(Hayashi et al. J Pediatr. 2014)。一方、PFIC1 型患者では、肝機能、胆汁うっ滞の改善は得られなかったが、掻痒感の著明な改善を得て、皮膚所見の改善および夜間の睡眠の中断が消失し熟睡を得ることができた(Hasegawa et al. Orphanet J Rare Dis. 2014)。

PFIC の診療に関するガイドラインは存在せず、PFIC の日本における症例数、発生頻度、自然歴などの疫学調査に必要性が増してきており、前回われわれは、日本小児栄養消化器肝臓学会、厚生労働省・仁尾班から全面的な支援を受け、PFIC の症例数に関するアンケート調査を行い、症例報告のあった施設に対して倫理審査を受け承認された施設からカルテ調査を実施したが、成人症例については未調査であったため、本研究の支援を受けて、一次アンケート調査を実施した。

B . 研究方法

まず第 1 回仁尾班会議の討議を受け、帝京大学・田中篤教授に依頼し、2017 年 8 月に一

次調査として日本肝臓学会役員・評議員、日本小児栄養消化器肝臓学会役員・運営委員、日本小児外科学会認定施設・教育関連施設、日本肝胆膵外科学会高度技能専門医修練施設、以上国内 636 施設に一次調査票を送付した。一次アンケートとして日本小児栄養消化器肝臓学会・運営委員会で承認を受け、関連施設 207 施設にアンケートを送付した。さらに、二次アンケートとして症例を有すると回答した 20 施設に現在通院している、もしくは以前通院していた PFIC 患者につきカルテ調査を各施設の倫理委員会にはかり承認が得られた施設から順次カルテ調査を実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は、各施設における倫理委員会の審査受け、承認を得られた上で実施している。

C . 研究結果

帝京大学・田中篤教授により送付された一次アンケート調査では、2017 年 10 月 20 日締め切り日までに 636 施設中、532 施設からご返答をいただき、回収率は 83.6%と良好な結果だった。その結果、18 歳以上症例における PFIC 症例数は PFIC1 3 人・PFIC2 0 人・不明 1 人という結果だった。

一方、日本肝移植研究会の症例登録からは、2015 年末までに 45 例の登録が確認されている(2016 年 6 月事務局確認)。うち 20 歳以上は 8 人(最終確認時年齢は 38、35、31、28、28、27、26、24 歳)で 2 人は死亡していることが明らかとなった。

以上を合わせると、PFIC の成人症例は日本国内では非常に少なく、多くは小児期に肝移植を受けた症例と思われた。

D . 考察

全世界的な疫学としては、2009 年の

Orphanet Journal of Rare Diseases では 5 万から 10 万出生に 1 名の患者発生率が推測されている。また 2010 年の Journal of Hepatology 誌に掲載された報告によれば全世界における調査で、生存率は 5 歳で 50%、20 歳で 10%程度と見積もられている。一方で本邦では全国の医療施設における栄養消化器肝臓分野を専門とする医師において知られている疾患にも関わらず、これまで本邦においては正確な患者数、病歴、予後などの疫学データも存在しなかった。

今回の調査から、およその PFIC 小児および成人患者数が明らかとなった。今後、PFIC1 型、2 型についてカルテ調査を実施し、詳細な自然経過、かゆみなどの症状の推移を明らかとしていく予定である。

E . 結論

日本国内における PFIC 小児および成人患者数が、ほぼ把握できたと考える。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1). Imagawa K, OHayashi H, Sabu Y, Tanikawa K, Fujishiro J, Kajikawa D, Wada H, Kudo T, Kage M, Kusahara H, Sumazaki R. Clinical phenotype and molecular analysis of a homozygous ABCB11 mutation responsible for progressive infantile cholestasis. J Hum Genet. 2018 May;63(5):569-577.
- 2). OHayashi H, Naoi S, Togawa T, Hirose Y, OKondou H, Hasegawa Y, Abukawa D, Sasaki M, Muroya K, Watanabe S, Nakano S, Minowa K, Inui A, Fukuda A, Kasahara

M, Nagasaka H, Bessho K, Suzuki M, Kusahara H. Assessment of ATP8B1 Deficiency in Pediatric Patients With Cholestasis Using Peripheral Blood Monocyte-Derived Macrophages. EBioMedicine. 2018 Jan; 27:187-199.

2 . 学会発表

- 1). 長谷川泰浩、木村武司、別所一彦、毛利育子、奥田英佑、中川幸延、林久允、室田浩之、近藤宏樹
Pruritus in Patients with Pediatric Cholestatic Diseases (小児胆汁うっ滞性肝疾患における痒みとその診療
28th International Symposium of Itch (第 28 回 国際痒みシンポジウム)
2018/9/29
- 2). 中野聡、林久允、平井沙依子、齋藤暢知、箕輪圭、鈴木光幸、清水俊明
フェニル酪酸 Na の継続投与で自己肝生存している進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型の 2 例
第 121 回日本小児科学会学術集会
2018/4/20
- 3). 中野聡、大坂周平、長谷川泰浩、東良紘、乾あやの、鈴木光幸、林久允
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症におけるフェニル酪酸ナトリウムの薬物動態に食事が及ぼす影響
第 54 回日本肝臓学会総会 2018/6/15
- 4). 今川和生、林久允、佐分雄祐、伊藤彰悟、戸川貴夫、高田英俊
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型乳児の臨床像と胆汁酸トランスポーター BSEP の変異機能解析
第 54 回日本肝臓学会総会 2018/6/15
- 5). 今川和生、林久允、佐分雄祐、伊藤彰悟、戸川貴夫、高田英俊
本邦の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2

型で頻度の多い ABCB11 C129Y 変異の機能解析

第 35 回 日本小児肝臓研究会 2018/7/15

- 6). Yusuke Sabu, Shogo Ito, Koichi Ito, Hiroyuki Kusuhara, Takao Togawa, ○林久允

Molecular analysis of ABCB11 mutations identified in pediatric patients suffering from progressive or benign recurrent intrahepatic cholestasis with normal-GGT level. 2018 International Meeting on 2nd MDO and 33rd JSSX 2018/10/3

- 7). ○林久允、○近藤宏樹、別所一彦、箕輪圭、戸川貴夫、水落建輝、村上潤、虻川大樹、乾あやの

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対するブフェニールの医薬品開発研究について（進捗状況報告）

第 45 回日本小児消化器肝臓学会 2018/10/6

- 8). 中野聡、○林久允、大坂周平、箕輪圭、平岡由佳、三浦芳樹、鈴木光幸、清水俊明

尿素サイクル異常症に対するフェニル酪酸ナトリウムの至適用法・用量を探索するための臨床研究

第 45 回日本小児消化器肝臓学会 2018/10/6

- 9). 中野聡、長谷川泰浩、乾あやの、鈴木光幸、○林久允

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型におけるフェニル酪酸ナトリウムの至適な用法 - 薬物動態に食事が及ぼす影響 -

JDDW2018 2018/11/2

- 10). 林久允、近藤宏樹、別所一彦、戸川貴夫

胆道閉鎖症が否定された胆汁うっ滞症例の早期診断・症例登録システムの構築

に向けた試み

第 45 回 日本胆道閉鎖症研究会 2018/11/3

- 11). 今川和生、○林久允、戸川貴夫、草野弘宣、鹿毛政義

胆道閉鎖症と鑑別の必要な新生児・乳児期胆汁うっ滞症例における乳児黄疸ネットを活用した診断支援

第 45 回 日本胆道閉鎖症研究会 2018/11/3

- 12). 林久允

日本における希少難病を対象とした治験について～PFIC2 の事例を通して感じたこと～

RDD 東大薬学部 2019/2/17

- 13). 林久允

トランスポーターを標的とした創薬研究による小児肝臓難病の克服への挑戦 第 92 回 日本薬理学会年会 2019/3/16

- 14). 大坂周平、中野聡、佐分雄祐、平井沙依子、箕輪圭、東良紘、渡辺聡、乾あやの、別所一彦、楠原洋之、鈴木光幸、○林久允

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対するフェニル酪酸ナトリウムの用法至適化のための臨床研究

日本薬学会 第 139 年会 2019/3/22

- 15). 佐分雄祐、伊藤彰吾、伊藤孝一、楠原洋之、戸川貴夫、○林久允

家族性肝内胆汁うっ滞症の予後予測を目的とした ABCB11 の病因変異の解析 日本薬学会 第 139 年会 2019/3/21

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質の向上に関する研究

分担研究報告書

カロリ病

研究研究者 乾 あやの 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 部長
玉井浩 大阪医科大学 小児科 教授
研究協力者 工藤豊一郎 水戸済生会病院 小児科 主任部長
角田知之 東京医科歯科大学 消化器病態学
(現 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 医長)

研究要旨:カロリ病は小児から成人に至る希少疾患であるが、アンケート調査項目から小児では胆管炎が成人では、多発性肝膿瘍、慢性肝不全、肝性脳症の調査項目がなかった。カロリ病における ARPKD は小児ならびに成人でも合併することが明らかとなった。カロリ病により就学・就業に困難をきたしている症例が存在し、肝移植しか治療法が無い本疾患において、医療的介入だけでなく、QOL 低下に対する社会的救済をどのようにおこなうべきかを検討する必要がある。さらに、小児から成人までのカロリ病を含む線維性多嚢胞性疾患の統一した概念ならびに診断の手引きの策定が必要である。

A. 研究目的

カロリ病は胎生期の ductal plate 形成不全に端を発し、出生後に肝嚢胞をきたすことから、肝嚢胞性疾患という疾患概念に包括されている(資料 1)。

線維性多嚢胞性疾患に分類される疾患の共通した特徴として、胎生期の胆管形成もとなる ductal plate の形成不全が認められる。Ductal plate とは、横中隔から形成された liver bud 内で TGF β と Notch signal の勾配によって門脈周囲に形成された 2 層の細胞層である。門脈側に近い細胞層が胆管細胞へと specification がかかり、Hhex や HNF6 などの発現が上昇し、一方で HNF4 α や FOXA といった遺伝子は抑制される。そして、胆管細胞へと分化し、2 層の細胞層だったものが remodeling され、閉じた管腔構造を形成するのが胆管形成の流れである(資料 2)。一方で、この胆管細胞への specification の障害や remodeling の異常によって ductal plate の形成不全をきたす。

カロリ病は Ductal plate malformation が組織学的に認められることが特徴である。本疾患は小児から成人にわたる希少疾患であり、小児期と成人期のアンケート調査を比較した。

B. 研究方法

アンケート調査で報告された、小児 11 症例、成人 16 例の調査項目の比較検討。

C. 研究結果

アンケート調査項目は、小児と成人で統一され

ていなかった(資料 3)。小児では胆管炎の調査項目がなかったが、成人では多発性肝膿瘍、慢性肝不全、肝性脳症の調査項目がなかった。ARPKD の合併例は、小児では 4 例(非合併例 7 例)、成人では 2 例(非合併例 14 例)であった。門脈圧亢進症は小児 ARPKD 非合併例では 2 例(50%)、ARPKD 合併例では 2 例(29%)、成人例では 2 例(13%)に認められた。

成人 16 例の年齢分布は 17~79 歳で、男女比は男:女=5:10(記載なし 1 例)であった。このうち、本疾患が原因で就学・就業に支障をきたしている症例が 6 例(38%)いた。症状の内訳は、難治性胆管炎 1 例(60 歳で死亡)、倦怠感 2 例、腹水 1 例、透析 1 例、不明 2 例であった。肝細胞癌の合併例はいなかった。

また、女性例では、出産歴のある症例が 6 例いた。(挙児数 1~3 人)

D. 考 察

本邦のカロリ病の症例において、成人では約 10%、小児では約 30%の頻度で ARPKD の合併が認められることが明らかになった。門脈圧亢進症はカロリ病での合併は少なく、先天性肝線維症で認められることが多いが、カロリ病と診断されている症例においても門脈圧亢進症例が存在することが明らかになった。慢性肝不全は、成人での認知度が少ない可能性がある。

また、本アンケート調査の結果から、カロリ病のために就学・就業に困難をきたしている症例が約

40%もいることが明らかになった。肝移植しか治療が無い本疾患において、医療的介入だけでなく、こうしたQOL低下に対する社会的救済をどのようにおこなうべきかを検討するためにQOLを中心とした三次調査をおこなう必要があると考えられた。また、本疾患における妊娠出産に関する指針の策定も必要と考えられる。

E. 結 論

小児から成人までのカリ病を含む線維性多嚢胞性疾患の統一した概念ならびに診断の手引きの策定が必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

図1: 線維性多嚢胞性疾患の概念 (fibrocystic disease)

肝嚢胞性疾患の分類

多嚢胞性肝疾患 (PCLD)

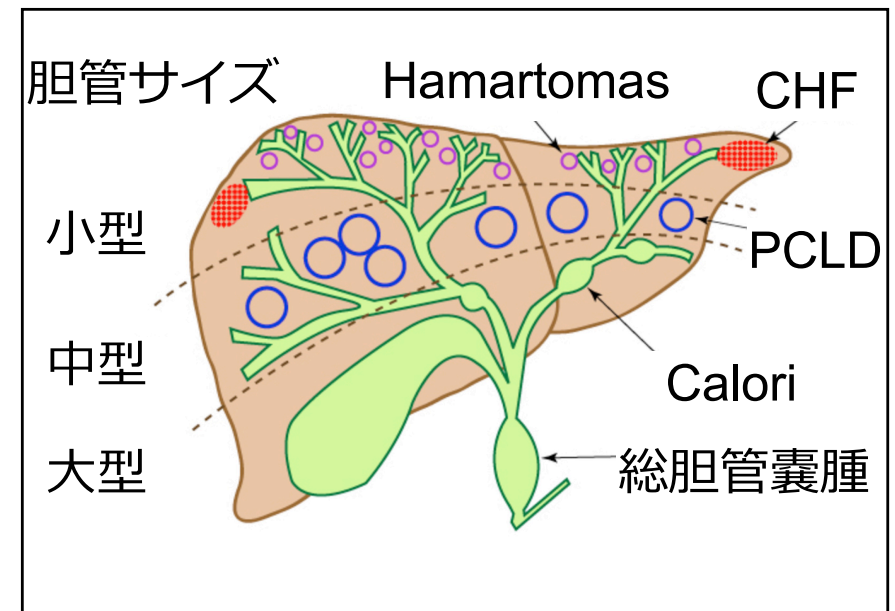
常染色体優性多嚢胞性肝症 (ADPLD)

常染色体優性多嚢胞性腎症 (ADPKD)

常染色体劣勢多嚢胞性腎症 (ARPKD)

先天性肝内胆管拡張症 (Calori 病)

先天性肝線維症 (CHF)

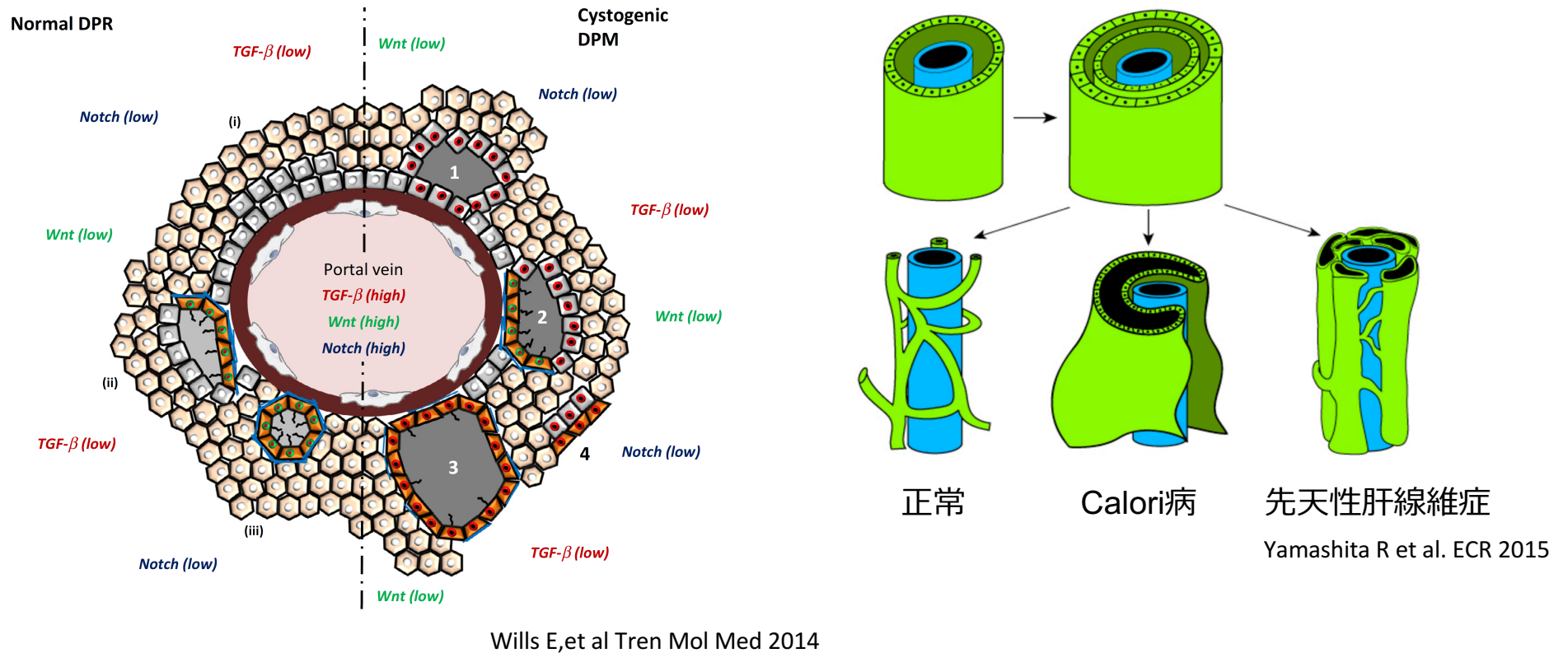


Yamashita R et al. ECR 2015

胆管性微小過誤腫 (von Meyenburg complexes)

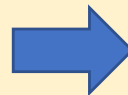
総胆管嚢腫

図2: 胎生期における胆管形成不全 (Ductal Plate Malformation)



Ductal plate形成初期

$TGF\beta$, Notch
signaling



胆管細胞へのspecification

Hhex, HNF6, SOX9 \uparrow
HNF4a, TBX3, C/EBP α , FOXA \downarrow



Ductal Plate Remodeling

線毛機能
PRKCSH, PKHD1, PKD

表1：小児と成人の比較

	小児例		成人例	
	非ARPKD	ARPKD		ARPKD合併
多発性肝膿瘍	0/4	0/7	調査項目なし	2/16
肝細胞癌	0/4	0/7	0/16	
慢性肝不全	0/4	2/7	調査項目なし	
門脈圧亢進症	2/4	2/7	2/16	
肝肺症候群	0/4	0/7	0/16	
肺高血圧	0/4	0/7	0/16	
肝性脳症	0/4	0/7	調査項目なし	
胆管炎	調査項目なし	調査項目なし	8/16	

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質の向上に関する研究

分担研究報告書

肝内胆管減少症に関する研究

研究分担者 乾あやの 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 部長
研究協力者 工藤豊一郎 水戸済生会総合病院 小児科 主任部長
梅津守一郎 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 医長

研究要旨: 1歳以降に発症する胆管減少症には、良性反復性肝内胆汁うっ滞症、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、原発性硬化性胆管炎、後天性胆管減少症(胆管消失症候群)などがあり、診断には肝組織所見を含めた検索が重要である。中でも、胆管消失症候群の原因には免疫、感染、薬物などが関与しており、治療法の確立と予後予測の検討が必要である

A. 研究目的

小児期発症の後天性胆管減少症(胆管消失症候群)の病因ならびに予後を解析する。

B. 研究方法

肝内胆管減少症の全国調査と済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科で経験した症例をもとに胆管消失症候群の病因ならびに予後を検討した。

(倫理面への配慮)

匿名化により症例の特定を回避した。

C. 研究結果

胆管消失症候群は1歳以降に発症し、全国調査では資料1の3例が報告されていた。いずれも生存しているが、この調査からでは良性反復性肝内胆汁うっ滞症、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、原発性硬化性胆管炎が鑑別されているかが不明であった。

一方、済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科で経験した2例(資料2)は、全国調査後に発症し、6か月以上黄疸は持続している。血漿交換や経鼻胆道ドレナージでは、肝病態の改善は認められていなかった。

D. 考察

胆管消失症候群は、後天的な原因により、肝内胆管が進行性に破壊され消失する疾患で、慢性の胆汁うっ滞を来す疾患である。診断は、肝組織で門脈域の50%以上で小葉間胆管の消失を認めることでなされる。原因は別添資料表3に示した。過去の報告例では、予後は治癒するものから、肝移

植あるいは死亡する症例まで様々である(資料4)。

E. 結論

胆管消失症候群は、後天的な要因によって発症し、予後不良で肝移植を考慮すべき症例が存在する。治療法の確立、予後予測因子の検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

表1:1歳以降に発症した胆管減少症の特徴

症例	性	診断 時年 齢(月)	黄疸	肝腫 大	脾腫	症状の 持続	MRI	PILBD 以外の 肝組織所見	成長 障害	転帰	食道 静脈 瘤	かゆ み	鑑別 すべ き疾 患
1	女	20	あり	あり	なし	なし			なし	生存	なし	なし	BRIC
2	男	39	なし	あり	あり	あり	総胆管から胆内 胆管にかけて拡 張および狭窄が 多発	胆汁性肝硬変	なし	生存	あり	なし	PSC
3	男	75	なし	なし	なし	あり			あり	生存	なし	あり	PFIC

表2:6か月以上黄疸が持続している症例の経過

	症例1		症例2	
T-Bil	16.5	mg/dL	7.0	mg/dL
D-Bil	13.2	mg/dL	6.0	mg/dL
AST	325	IU/L	73	IU/L
ALT	650	IU/L	50	IU/L
γ-GTP	1,511	IU/L	164	IU/L
病初期の治療	血漿交換		血漿交換	経鼻胆道 ドレナージ ENBD
黄疸持続期間	11か月		2年	
合併症			大腿部病的骨折(2回)	

表3:胆管消失症候群の原因

免疫学的:	多形紅斑(EM)、SJS、中毒性表皮壊死症(TEN)、 原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、 サルコイドーシス、慢性移植片対宿主病、 急性・慢性肝細胞拒絶
感染:	サイトメガロウイルス、梅毒、レオウイルス3型、 風疹、B,C型肝炎ウイルス、EBウイルス、 クリプトスポリジウム
虚血:	
腫瘍性疾患:	ホジキン病、Histiocytosis X
Toxin・薬剤:	解熱鎮痛薬、抗菌薬、抗痙攣薬、抗うつ薬など

表4: EM、SJS、TENに伴う薬剤関連胆管消失症候群の報告例

資料4

出典/年	年齢/性別	既往	被疑薬剤	DLST	皮膚病変	治療	経過/予後
自験例	10歳	特記なし	カルバマゼピン	(-)	SJS	血漿交換	胆汁うっ滞持続
Basturk A et al. 2016	7歳/女児	特記なし	イブプロフェン	記載なし	TEN	mPSL、UDCA	8か月後に改善
Harimoto N et al. 2015	40歳/女性	記載なし	アセトアミノフェン	記載なし	SJS	mPSL pulse、 γ -グロブリン	肝移植
White JC et al. 2014	6歳/男児	喘息	不明(セフジニル、セフトリアキソンなど使用歴あり)	記載なし	TEN	UDCA、RFN、血漿交換、mPSL pulse、IFX	ARDSを発症し、死亡
Kim HY et al. 2014	生後7か月/女児	特記なし	イブプロフェン	記載なし	TEN	UDCA	3年後に改善
隅田ら 2013	19歳/女性	特記なし	イブプロフェンまたは、アセトアミノフェン	記載なし	TEN	mPSL pulse、UDCA	9か月後に改善
Juricic D et al. 2010	62歳/男性	記載なし	アジスロマイシン	記載なし	SJS	mPSL、抗ヒスタミン剤、UDCA、Tac	7か月後に肝移植
Tajiri et al. 2008	8歳/男児	記載なし	セフジニル、アセトアミノフェン	(+)	EM	UDCA、mPSL	1か月後に改善
Okan G et al. 2008	26歳/女性	特記なし	シプロフロキサシン	記載なし	SJS	UDCA、PSL、Tac	10か月後に改善
Takeyama et al. 2006	6歳/女児	AMPCでEM	アセトアミノフェン	(-)	EM	グリチルリチン、抗ヒスタミン剤	4か月後に改善
Karnsakul W et al. 2006	7歳/女児	特記なし	ST合剤	記載なし	TEN	γ -グロブリン、PSL、mPSL pulse、UDCA、CyA	肝移植待機
Taghian M et al. 2004	10歳/女児	接触性皮膚炎、扁桃摘出術	イブプロフェン	記載なし	SJS	UDCA、RFN	7か月後に改善
Garcia M et al. 2002	4歳/男児	精神発達遅滞、脳性麻痺、てんかん	カルバマゼピン	記載なし	SJS	UDCA、mPSL pulse、Tac	6か月後に改善
Srivastava M et al. 1998	9歳/女児	特記なし	イブプロフェン	記載なし	SJS	UDCA、PSL、Tac	4か月後に肝移植
大川ら 1994	7歳/男児	特記なし	ドキシサイクリン	(+)	SJS	UDCA、PSL	約1年後に胆道系酵素は改善
de Galoscy C et al. 1994	40歳/女性	重度の頭痛	カルバマゼピン	記載なし	紅斑	被疑薬剤の中止のみ	9か月後に改善
Forbes GM et al. 1992	59歳/男性	舌咽神経痛	カルバマゼピン	記載なし	紅斑	PSL、UDCA	1年4か月時点で黄疸持続
Cavanzo FJ et al. 1990	35歳/女性	蚊咬傷のアレルギー	アンピシリン	記載なし	SJS	デキサメタゾン、PSL、PB	4年後に改善

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質の向上に関する研究に関する研究
小児期発症原因不明肝硬変

研究分担者 田尻 仁 大阪急性期・総合医療センター・臨床研究支援センター長
研究協力者 工藤豊一郎 茨城県済生会 水戸済生会総合病院小児科主任部長
研究協力者 村上 潤 鳥取大学医学部附属病院小児科講師

研究要旨：希少難治性肝疾患の成人期における診療状況の実態調査の一環として、小児期発症の原因不明肝硬変症の実態調査を行った。対象は男性2例、女性3例。肝移植施行は3例（全例女性）。男女1例ずつは慢性肝不全症状のため就業困難であった。

A．研究目的

小児期発症の原因不明肝硬変の病態を明らかにするため、小児期に発症し成人まで達した肝硬変症例の原因検索範囲を平成29年度に調査した。対象の8例中7例が肝移植あるいは待機中と末期肝硬変であった。今回、希少難治性肝疾患の成人期における診療状況の実態調査の一環として、小児期発症の原因不明肝硬変症の実態調査を行った。

B．研究方法

希少難治性肝疾患の成人期における診療状況の実態調査のため532施設にアンケート調査を行った。小児期発症の原因不明肝硬変症のある施設は11施設であり、二次調査への回答が得られたのは5例であった。アンケート項目は、基礎情報（年齢、結婚や就業・就学の状況、出産等）肝硬変症に対する治療内容（肝移植、肝硬変症の各種合併症に対する治療等）とした。（倫理面への配慮）本研究は診療録からの情報収集にて行ったため、研究対象者に新たな負担は生じていない。

C．研究結果

対象は男性2例、女性3例。診断時年齢は中央値17歳（6-17歳）、調査時の年齢は中央値32歳（20-37歳）、3例は移植外科で、1例は小児外科、1例は小児科でフォローされていた。女性1例のみ既婚、残り4例は未婚であった。この女性1例は出産の経験があるが、妊娠高血圧症候群常位胎盤早期剥離、死産を経験されているものの、これらに原疾患が影響したかは不明である。

肝移植施行は3例（全例女性）移植時の年齢は11歳、17歳、30歳で、30歳の症例は移植前に難治性腹水や蜂窩織炎などで入院のため休職されていた。

肝移植後の経過は、過去のnon-adherenceによる慢性拒絶反応以外は概ね合併症なく良好な経過を示した。男性の1例は胃食道静脈瘤に対する治療を小児期に受けているものの、現在は就学に困難はない。男性のもう1例は慢性肝不全症状、門脈圧亢進症状を有し、就業困難に陥っていた。なお全例発がんは認めなかった。

D．考察

慢性肝不全症状、門脈圧亢進症状のコントロール不良な場合に就学・就業に困難を認めたが、肝移植後の経過は概ね良好であった。

今回の「小児期発症の原因不明肝硬変」症例の長期経過は、一般的な肝硬変症の経過と大差はなさそうであるが、症例数が少ないため差を見出すことは困難であった。

E．結論

「小児期発症の原因不明肝硬変」症例の合併症や肝移植後の就学・就業への影響は、一般的な肝硬変症の経過と同様である可能性が示唆された。

F．研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

先天性門脈欠損症および低形成の成人領域の全国調査結果と課題

田中 篤 帝京大学医学部内科学講座教授

工藤 豊一郎 水戸済生会総合病院主任部長

呉 繁夫 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野教授

坂本 修（故人） 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野特命教授

水田 耕一 自治医科大学移植外科教授

上本 伸二 京都大学医学研究科肝移植小児外科教授

笠原 群生 国立成育医療研究センター臓器移植センター長

研究要旨

先天的な門脈欠損症(CAPV)もしくは低形成(CHPV)は先天性門脈体循環短絡症の一つであり、門脈血が体循環で検出される。そのため新生児マススクリーニングにおいて血中ガラクトース高値を契機に診断される例が多い。新生児期以降は偶然の画像検査または心疾患の追跡で見いだされたり、肝腫瘍・消化管出血・肝性脳症の精査などで見いだされる例がある。成人後の経過など詳細は不明である。

今回厚生労働省研究班（難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班）で本症を含む移行期の症例調査が行われるにあたり、合併症などの調査を同時に依頼し、結果を解析した。

17施設から25例の報告があり、うち23症例を対象とした。平均年齢33.2歳、男16例、女7例であった。門脈圧亢進症ありと判断されていた症例が23例中13例と当班ですすでに行った小児例の調査より高頻度であった。神経症状、肺高血圧症、肝肺症候群、肝性脳症については小児の調査と明らかな差は無かった。

これら合併症の有無が就労・婚姻などのQOLと関連しており難病として評価する上で重要と思われた。

A. 研究目的

先天的な門脈欠損症(CAPV)もしくは低形成(CHPV)では門脈体循環短絡が必ずみられる。短絡血管を通して肝臓で代謝されるべきガラクトース含む門脈血が体循環に流入するため、新生児マススクリーニングにおいて血中ガラクトース高値を契機に診断される例が多い。比較的本邦に多い(2-5万人に1人)と推測されているが、詳細は不明である。

またガラクトース以外にも肝臓で代謝されるべきアンモニア、肺血管拡張物質などを含む門脈血が体循環に流入することで、長期的には肝性脳症や精神発達遅滞、肝肺症候群、肺高血圧症、肝腫瘍など様々な合併症を引き起こすとされる。しかしながら剖検などで初めて気づかれる例もあり、その自然歴は不明である。

よってその治療的介入の是非、内容(内科的/外科的)、タイミングなどは経験に基づいて実施されている現状である。

先行研究(小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究、H26-難治等(難)-一般-082)ではCAPV/CHPVおよび門脈体循環短絡症の小児に対しての全国調査で下記の結果が得られている。

・56例(男児27例、女児28例、不明1例)を解

析。

- ・マススクリーニングが契機で診断されるのは約半数である
- ・肝内シャント：肝外シャントは約1：2である
- ・肝外シャントはほとんど自然閉鎖しない
- ・自然閉鎖を認められない症例のうちの58%に外科的治療が実施されていた
- ・肝移植が6例に実施されていた
- ・25%に何らかの内科的な薬物治療を継続的な要する

成人期の報告の多くはスクリーニング検査がないため、消化管出血や肝腫瘍の手術時に偶然見いだされるものが多いが、肺高血圧症、肝肺症候群を呈している例もありうる。今回は滝川班(難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究、H29-難治等(難)-一般-038)で成人を対象としての移行期症例の調査が行われるためあわせて小児で行った調査を行った。

B. 研究方法

1. 一次アンケート

滝川班(難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究、H29-難治等(難)-一般-038)の協力により一次調査が行われた。日本肝臓学会役員・評議員、日本小児栄養消化器肝臓学会役員・運営委員、日

本小児外科学会進呈施設・教育関連施設、日本肝胆膵学会高度技能専門医修練施設の国内 636 施設に質問状を送り、532 施設から回答があった。

2. 二次アンケート

一次アンケートで対象疾患「有」の回答で、二次アンケートへの協力を了解した施設に対し、以下の項目について調査を行った。

移行期にある疾患共通の質問事項は以下の通り。

- ・基礎情報現在の年齢、性別、身長、体重、結婚の有無、就業・就学状況 疾患が原因で就業・就学に困難がある、「女性」の場合（月経周期、妊娠の有無、出産の有無、お子さんの人数、出産年齢、周産期トラブルの有無、妊娠中絶、流産、死産、肝酵素上昇（基準値上限の 1.5 倍以上）、胆管炎、門脈圧亢進症）

さらに仁尾班小児期の二次アンケートに合わせ下記を尋ねた。

- ・シャント閉塞術実施施設（実施年齢、術式）
- ・肝移植の有無、
- ・合併症の有無（肝肺症候群、低血糖発作、門脈圧亢進症、肺高血圧症、肝性脳症、肝腫瘍）
- ・現在（または肝移植前）の重症度（神経系、門脈圧亢進症、肝肺症候群、門脈肺高血圧症）

C. 研究結果

1) 解析症例

一次調査では本疾患に関して 40 施設からありと返答があった。これを対象に二次調査を行った。

17 施設から 25 症例分の回答を得た。このうち 20 歳以上の 23 例を解析対象とした。平均年齢 33.2 歳、男 16 例、女 7 例であった。

2) 移行期に関する事項

< 体格 >

平均身長 167.5cm、平均体重 64.4kg、特定の傾向は抽出されなかった。

< 婚姻 >

あり 7 例
なし 12 例
不明 4 例

< 就業・就学状況 >

フルタイム就業 9 例
パートタイム就業 2 例
その他就労 5 例

無職 5 例
学生 2 例

< 疾患が原因で就業・就労に困難があるか >

あり 6 例
なし 10 例
不明 7 例

< 女性の場合の出産 >

7 例中 4 例で出産あり、合計 7 子。出産年齢は 31-36 歳。

3) 本症に関する事項

< 治療 >

(1) 内科的治療

要する 17 例

要しない 5 例

不明 1 例

(2) 外科的治療

施行されていない 10 例

施行された 2 例

（2 例とも一次的短絡血管結紮術。1 例はその後肝移植術。IVR や二期的短絡血管結紮術はなし）

不明 11 例

< 合併症の有無 >

肝肺症候群なし 21 例

不明 2 例

低血糖発作なし 21 例

不明 2 例

門脈圧亢進症なし 9 例

あり 12 例

分類不能 1 例、不明 1 例

肺高血圧症なし 19 例

あり 2 例

不明 2 例

肝性脳症 なし 19 例

あり 4 例

肝腫瘍 なし 13 例

あり 9 例

不明 1 例

門脈圧亢進症ありとなしで、ほかの合併症などが関連するか検討したが、一定の傾向は見いだされなかった。

< 現在の重症度 >

(1) 神経症状

異常を認めない 18 例

軽度（IQ70 未満、自立歩行可能） 4 例

中等度（IQ50 未満、歩行不可能） 1 例

高度（IQ35 未満や保母寝たきり） なし

(2) 門脈圧亢進症（治療例は治療後の状態）

なし（内視鏡は未施行） 7 例

食道静脈瘤なし 7 例

静脈瘤あり、易出血性ではない 1 例

静脈瘤あり、易出血性だが未出血 1 例

静脈瘤あり、出血既往あり 7 例

(3) 肝肺症候群

低酸素血症なし 22 例

先天性心疾患による低酸素血症 1 例

(4) 肺高血圧症

なし 21 例

不明 2 例

D. 考察

男 16 例、女 7 例と男性が多かった。平均年齢は 33.2 歳であった。

本症によって就業に支障があるとの回答が 6 例あり、神経症状のある例がほとんどであった。また女性 7 例のうち門脈圧亢進症・神経症状など合併症の無い例で 4 例が出産していた。

従って合併症と QOL が関連すると思われる。

合併症として門脈圧亢進症が多く（23 症例中 12

例で)挙げられていたが、小児例を対象とした先行研究では60症例中12例程度と成人より頻度が低かった。

この背景として以下の可能性を挙げる。

- 1)成人例では年余を経て門脈圧亢進症を合併する。
- 2)小児期に後天性に発症する肝外門脈閉塞症を、本症と混同している。
- 3)成人例は門脈圧亢進症で発見されるというバイアスがある。

1)については、「先天性」門脈欠損症であれば、短絡血管は胎生期に形成され、可塑性の高い時期であるため出生時には成人のような門脈圧亢進症はみられない。しかし合併する心疾患のために静脈圧上昇を招く例や、短絡血管が成長とともに発達しない例は門脈圧亢進症をきたしうる。今後、こうした病態についてコンセンサス形成が必要であろう。

しかし、門脈疾患は症例も少なく、診療する医師は数も少ないため、2)のように門脈圧亢進症が成人で発見された場合、門脈圧亢進症を主徴とする肝外門脈閉塞症は、本症で肝門部に海綿状血管増生をきたした場合と混同されうる。

診断時の画像の中央評価、追跡経過の評価が必要と思われ、今後の課題である。

3)の可能性も念頭に置く必要があり、消化管出血をきたさず無症状であるために、出生時スクリーニングの無い成人例では本調査から漏れた例が多い可能性もあろう。

門脈圧亢進症とほかの合併症などが関連するか検討したが、一定の傾向は見いだされなかった。

肺高血圧症、肝肺症候群、肝性脳症の頻度が小児の調査と比べて高まることは無かった。肺高血圧症は年余を経て悪化するよりは、発症するならば小児期に起きてしまう例が多いと推測された。

本症の合併症を規定する因子として、門脈シンチグラフィで測定される門脈シャント率が挙げられる。診断初期にこれが評価されることが望ましい。今後この検査の普及のためガイドラインなどでも言及する必要があるであろう。

E．結論

- ・成人例の調査結果を解析した。
- ・男が女より多かった。
- ・合併症とQOLが関連すると思われた。
- ・門脈圧亢進症を伴う例が小児での調査に比べて多かったが、この解釈は定めがたい。今後の調査の継続が必要と思われた。
- ・診療ガイドラインの見直しをしていく。

F．健康危険情報

特になし。

G．研究発表

1．論文発表

該当なし

2.学会発表

該当なし

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 1．特許取得 なし

- 2．実用新案登録 なし
- 3．その他 なし

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質の向上に関する研究

分担研究報告書

新生児ヘモクロマトーシス

研究分担者 乾 あやの（済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科）

水田 耕一（自治医科大学 外科学講座 移植外科学部門）

研究要旨：新生児ヘモクロマトーシス（Neonatal hemochromatosis：NH）は、胎児期・新生児期に組織障害を来し肝障害・肝不全を発症する予後不良な疾患で、肝臓や膵臓など多臓器への鉄沈着が特徴である。平成 22 年から平成 26 年の 5 年間における本邦の実態調査では 19 例の報告があったが、本邦の診断基準をすべて満たしている症例はわずか 2 例（11%）にとどまっていた。生存率は 74%（14/19）と予後は良好で、交換輸血などの内科的治療での生存率は 60%（6/10）、肝移植治療での生存率は 89%（8/9）であった。本邦における新生児ヘモクロマトーシスの発症頻度は約 27 万出生中 1 人であり、近年では、年間 4～5 例発症していた。しかし現在のわが国の診断基準は、煩雑で感度も低く、平成 30 年度に改定案を作成した。今後、改定された診断基準を産科、新生児科、小児科の臨床現場に広く啓蒙し診断率を上げるとともに、今後は、胎内グロブリン治療や肝移植も含めた治療ガイドラインの作成が望まれる。

A．研究の目的

新生児ヘモクロマトーシス（Neonatal hemochromatosis：NH）は、胎児期・新生児期に肝障害・肝不全を発症する予後不良な疾患で、肝臓や膵臓など多臓器への鉄沈着が特徴である。同胞発症が 80%以上と極めて高く、病因は、母子間の同種免疫である同種免疫性胎児肝障害（Gestational alloimmune liver disease：GALD）と推測されている。

本研究では、小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患である「新生児ヘモクロマトーシス」に対し、重症度分類・診断基準の改訂、最新のエビデンスへ適合した診療ガイドラインへの改訂と治療方針改訂、移行期医療を見据えた包括的研究を実施す

ることを目的としている。

平成 30 年度は、実態調査の結果と現在の診断基準の適合性を検討し、診断基準改定案の作成を行った。

B．研究方法

2015 年から 2016 年にかけて、成育医療研究センター周産期・母性診療センターにて実施された「新生児ヘモクロマトーシスに対する実態調査（成育医療研究センター倫理委員会受付番号 934）」の結果を解析した。一次調査は、全国の総合周産期母子医療センター（産婦人科、新生児科）と臓器移植センター、計 275 施設に郵送にてアンケート調査を行った。一次調査では、臨床所見、画像検査、病理検査などから、NH の該当症例数

を調査し、二次調査、三次調査では、該当症例を有する施設を対象に、各症例についての基本情報（在胎週数・出生体重・性別など）母体既往歴や妊娠経過、NHの診断方法、日本小児栄養消化器肝臓病学会によるNH診断基準との対比、鑑別診断のための検査内容、同胞内発症の有無、胎内治療の有無、生後の治療方法、肝移植の有無、血液検査値や画像検査、治療経過や転帰などの詳細な情報を収集した。

（倫理面への配慮）本研究は「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って実施した。アンケートは、連結不可能匿名化したデータを用いて解析した

C . 研究結果

一次調査における回答は197施設（回答率72%）から得られた。そのうち2010年から2014年の5年間でNHと臨床診断された症例は19例（男児11、女児7、不明1）であった。同期間（5年間）の出生数からの計算では、27.3万人に1人の発生頻度であった（19人/519万人）。出生在胎週数は27週6日～41週4日（中央値38週4日）、出生体重は482g～3401g（中央値2548g）であった。前児が存在したのは10例（53%）で、5例がNHと考えられていた（同胞発症率50%）。妊娠経過中に異常を認めた例は8例（42%）で、その内、胎児発育不全が8例（42%）、羊水過少が5例（26%）であった。

日本小児栄養消化器肝臓病学会で作成されたNH診断基準（2014年）は、全身状態不良、胎児発育遅延、胎児水腫、肝不全徴候、トランスフェリン飽和度高値、他原因による肝障害否定、のすべて

を満たし、MRIで肝臓以外の臓器に鉄沈着、唾液腺組織に鉄沈着、同胞がNH、のいずれかを認めるものをNHと診断するとしているが、それを完全に満たした例は2例（10%）であった。項目別に見ると、該当数が最も多かった項目はとで各12例（63%）であり、次に多かったのはで10例（53%）であった。は3例（16%）に認め、を認めた症例はなく、は5例（26%）に認めた。また参考所見として、a)胎児期に流産や早産、子宮内発育不全、羊水過少、胎動減少、胎盤浮腫のいずれかを認める、b)敗血症に起因しない播種性血管内凝固症候群、c)フェリチン高値、d)フェトプロテイン高値（100,000ng/mL以上）の4項目が挙げられており、そのすべてを満たす症例は認めず、3項目を満たした症例が4例（21%）であった。該当数が最も多かったのはc)で16例（84%）であり、次に多かったのはb)で9例（47%）であった。

NHとの鑑別を要する高チロシン血症、ミトコンドリア病、ニーマンピック病C型を除外する検査を行っていたのは4例（21%）であった。鑑別診断ではいずれの疾患も否定的であったが、鑑別診断未実施例において、後に病状や諸検査から、ニーマンピック病C型と診断された例を2例認めた。

治療は、新生児期に内科的治療が19例中17例（89%）に行われ、内訳は、輸血が14例（74%）、交換輸血が10例（53%）、グロブリン静注療法（Intravenous immunoglobulin : IVIG）が9例（47%）、鉄キレート・抗酸化療法が7例（37%）、血漿交換が5例（26%）、血液濾過透析が4例（21%）であった。新生児期に内科的治療が行われなかつ

た2例は、いずれも胎内 IVIG 療法が行われており、生後は治療を必要としていなかった。肝移植は9例(47%)に実施された。移植時年齢は日齢9~2ヶ月で、生体ドナーが8例、脳死ドナーが1例であった。

NHの予後は、生存が14例(74%)で、死亡が5例(26%)であった。1日以内に死亡したのが2例(11%)、3か月以内に死亡したのが3例(16%)、そのうち肝移植後に死亡したのが1例であった。

D. 考察

本調査において、臨床的 NH と診断されていた19症例のうち、現行の日本小児栄養消化器肝臓病学会の診断基準(2014年)の診断基準を完全に満たす症例は2例(11%)と非常に少なく、本診断基準が現状に即していない可能性が示唆された。また、NH 症例に対して、各施設で行っている診断のための検査や治療の選択に大きなばらつきを認めた。

海外でのNH診断基準は、King's collegeの診断基準(2005年)では、1)家族歴または出生前診断で羊水過少、胎動減少、胎盤浮腫、胎児発育不全のいずれかを認める、2)フェリチン高値、3)肝および肝外臓器で組織学的に鉄沈着あり、4)MRIで肝外に鉄沈着あり、から少なくとも二つを認めること、となっている。また、Rand(2009年)らは、1)ビタミンKに反応しない肝原性の凝固異常、2)敗血症に起因しない播種性血管内凝固症候群、3)PT 20秒もしくはINR 2のすべてを認め、a)MRIで肝以外の鉄沈着の証明、b)口唇の粘膜生検による鉄沈着の証明、c)同胞がNHの診断、のうちいずれか一

つを認めること、としている。これらと日本の診断基準を比較すると、項目は類似しているものが多いが、日本の診断基準ではすべてを満たすことを条件としている主要な ~ の3項目は海外の診断基準には含まれていない。日本の診断基準は再検討する必要があると考えられ、本研究班において、平成30年度に、NHの診断基準の改定案を作成した。

まず、A.主症状の項目では、これまで、出生直後(新生児期)に限定して記載していたが、重症NHでの子宮内胎児死亡例を考慮して、1.原因不明の子宮内胎児死亡、2.新生児期の全身状態不良、あるいは多臓器障害、3.新生児期の原因不明の肝不全、あるいは肝硬変、4.新生児期の敗血症に起因しない播種性血管内凝固障害、の4項目を列記し、A.の症状の少なくとも一つを満たすものとした。

次に、B.血液・画像・病理所見、家族歴として、1.フェリチン高値、2.MRI T2強調画像で肝臓以外の臓器に鉄沈着を示唆する低信号を認める、3.口唇小唾液腺生検や剖検により肝臓以外の臓器(唾液腺、甲状腺、膵臓、心臓)への鉄沈着が組織的に証明される、4.同一の母から出生した同胞がNHと診断されている、の4項目を挙げ、B.の項目の少なくとも二つを満たすものとした。これは、海外の診断基準と同様、病因論や病態から、NHの同胞発症、肝外臓器の鉄沈着の証明をより重視し、また、鉄代謝障害の検査として簡便・迅速なフェリチン高値を加えて、診断率を高めることを期待した。

更に、ニーマンピック病C型など、新生児期の病態がNHと類似し、治療法が異なるため鑑別診断が必要な代表的な疾患を、疾患特異的な検査とともに、C.鑑別診断として挙げ、除外診断を促すようにした。

本改定案は、日本小児栄養消化器肝臓学会で承認され、2019年2月より、小児慢性特定疾病情報センターの新生児ヘモクロマトーシスの診断の手引きとして運用が始まっている。

上記の診断基準の改定案を、調査結果の19例にあてはめると、7例(37%)がNHの診断となった。感度は、10%から37%に上昇したが、まだ、不十分な理由としては、MRIや口唇小唾液生検の実施率の少なさが大きく影響している。今後は、改定された診断基準の啓蒙活動と、感度・特異度の検証、胎内グロブリン治療や肝移植も含めた治療ガイドラインの作成に着手する予定である。

E . 結論

本邦における新生児ヘモクロマトーシスの発症頻度は約27万出生中1人であり、近年では、年間4～5例発症していた。しかし現在のわが国の診断基準は、煩雑で感度も低く、平成30年度に改定案を作成した。今後、改定された診断基準を産科、新生児科、小児科の臨床現場に広く啓蒙し診断率を上げるとともに、胎内グロブリン治療や肝移植も含めた治療ガイドラインの作成が必要である。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表

1. 水田耕一，他：新生児ヘモクロマトーシスに対する胎内ガンマグロブリン大量療法(会議録)．日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌2018年，32巻，155頁．

2. 岡田憲樹，他：新生児ヘモクロマトーシス同胞発症予防に対する母体高用量 グロブリン療法を施行した2例(会議録)．日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 2018 年，32 巻，63 頁．
3. 長澤純子，他：国内における新生児ヘモクロマトーシス症例の実態調査(会議録)．日本周産期・新生児医学会雑誌 2018 年，54 巻，644 頁．

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質の向上に関する研究

先天性高インスリン血症に関する研究

研究分担者

金森 豊（国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部外科 診療部長）

依藤 亨（大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科 部長）

研究要旨

日本の先天性高インスリン血症に対する我が国における外科治療の現状を全国調査した。この結果、14例の症例で詳細な検討が可能であった。これらの症例はすべて限局性の膵インスリン分泌細胞過形成性病変を有するもので、的確な術前診断のもと安全に手術治療が行われていた。術後経過も順調な症例がほとんどで、予後良好であった。しかし、びまん性の病変に対する手術治療例はなく、今後はびまん性病変に対する治療方針の検討が必要である。また、先天性高インスリン血症を含め、内因性高インスリン性低血糖症の診療状況を広く成人領域まで調査する目的で、患者会と共同で我が国の300床以上の病院の小児科、新生児科、小児内分泌科、成人内分泌代謝科の計1710診療科に対し、過去2年間の診療症例を対象として調査を行った。予備調査票では、878診療科より返信を得て998例の症例を把握した。今後2次調査によって我が国での内因性高インスリン性低血糖症の診療実態、合併症・後遺症の現状、患者のQOLを調査する。

A. 研究目的

- 先天性高インスリン血症の外科治療
先天性高インスリン血症診断法の進歩により、膵インスリン分泌細胞の限局性過形成性病変の存在が明らかになってきたことを受け、我が国の外科治療の現状がどのようなものかを調べるために、平成29年度に全国調査を行いその結果を平成30年度にまとめたので報告する。
- 内因性高インスリン血症実態調査
先天性高インスリン血症を含む内因性高インスリン血症では、切除可能なインスリンローマを除いて、治療方針が確立しておらず、また膵切除等の外科治療後の糖尿病などの合併症に苦しむ患者もまれではない。個々

にまれな疾患が多く、その実態が明らかでなかった。本研究では、小児、成人を含めた内因性高インスリン血症の全国調査により実態を明らかにする。

B. 研究方法

- 先天性高インスリン血症の外科治療
先天性高インスリン血症において、膵インスリン分泌細胞の過形成病変の分布を調べる18F-DOPA PET(18 fluoro -L-dihydroxyphenylalanine-positron emission tomography)CT試験を施行して、かつ外科治療を行った症例を、日本小児外科学会認定施設ならびに教育関連施設159施設に対してアンケート調査の形で調査し

た。調査症例は、2000年から2017年までに、18F-DOPA PET 検査を施行してかつ手術治療を行った先天性高インスリン血症症例の有無を一次アンケート調査で確認し、症例のある施設には二次調査としてその詳細をさらにアンケート調査で回答を得た。二次調査の内訳は、症例の年齢、性別、手術治療時の年齢、遺伝子検索の結果、18F-DOPA PET 検査の結果、その他の診断検査施行の有無 (ASVS : arterial stimulation venous sampling 試験)、術前診断、術中診断(肉眼所見、超音波検査、病理迅速診断)、手術術式、術中合併症、術後経過、術中病理診断、術後病理診断などについて質問した。一次調査の結果は、123施設から回答を得た(回答率77.4%)。そのうちで6施設から症例があるとの回答を得て、合計症例数は14例であった。二次調査用紙がこの症例ありの6施設に送られ、すべての施設から回答を得て、14例の症例について詳細な検討を行った。

● 内因性高インスリン血症実態調査
先天性高インスリン血症を含め、内因性高インスリン性低血糖症の診療状況を広く成人領域まで調査する目的で、患者会と共同で我が国の300床以上の病院の小児科、新生児科、小児内分泌科、成人内分泌代謝科の計1710診療科に対し、過去2年間の診療症例を対象として調査を行った。対象は、一過性・持続性先天性高インスリン血症、インスリノーマ、平田病、非インスリノーマ低血糖症候群(NIPHS)、その他である。NIPHSには、食後反応性低血糖症、上部消化管術後低血糖症、成人発症膵島細胞症を含めた。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立成育医療研究センター研究倫理委員会の承認(No.1332)を得て、かつ日本小児外科学会の承認を得て施行した。全国調査については、大阪市立総合医療センター臨床研究倫理委員会の承認を受けた(No.1812106)。

C. 研究結果

● 先天性高インスリン血症の外科治療

(1) 性別・年齢(資料・表1)

10例が男児、4例が女児であった。年齢分布は0歳から11歳(平均4.9歳)であった。

(2) 遺伝子検索(資料・表1)

13例が明らかな遺伝子変異を父方 allele に認めた。そのうち、10例は K_{ATP} チャンネルをコードする *ABCC8* 遺伝子変異を、3例は *KCNJ11* 遺伝子変異を認めた。

(3) 術前検査と診断(資料・表1)

14例全例が18F-DOPA PET 検査を施行された。このうち1例はびまん型、1例は病変検出なし、と診断されていた。この2例はいずれも、ASVS 検査が施行されて、限局型と最終的に判断されて手術治療の方針となっていた。この2例以外の12例では、18F-DOPA PET 検査で限局性病変と診断されて手術治療の方針となっていた。診断された病変の存在は、頭部6例、頭・体部1例、体・尾部2例、体部3例であった(資料・図1)。これらの限局性病変は、増江によって報告されている、pancreas%理論に基づいて診断された。

(4) 手術治療

手術時年齢は2か月から23か月(平均8.7か月)であった。12例は乳児期(1歳未満)に手術が施行されていた。術中の診断では、7例が術中超音波検査を施行されていたが

有効とされたのは 1 例のみであった（資料 1. 表 1）。肉眼所見は 11 例で診断に有効と回答された。またすべての症例で術中迅速病理診断が提出されていて、有効と回答された（資料・表 1）。これらの診断をもとに術式が選択されていた（資料・図 1）が、膵区域切除が 9 例で施行され、その内訳は、頭・体部切除、ルーワイ再建が 4 例、体・尾部切除が 4 例、尾部切除が 1 例であった。1 例は術前に膵鉤部と体部の病変が指摘され、膵鉤部・体・尾部を切除する 85% 切除が施行されていた。また 4 例では病変の核出術が施行されていたが、そのうちの 3 例は術中迅速病理診断では、切除断端陰性が明らかではなかった。また 1 例では追加切除した際に、膵管が露出したとの記載があった。臨床的に血糖値が上昇していることで病変切除できたと判断した症例もあった。術中合併症は、膵頭部切除時の総胆管損傷（術中修復）が 1 例あった。術後合併症としては、胃排泄遅延で幽門形成を施行した症例が 1 例、創部感染で保存的に加療された症例が 1 例あった。

（ 5 ）術後病理診断（資料 表 1・図 1）

18F-DOPA PET 検査で限局性とされた症例は 12 例あったが、11 例は術前検査と同じ病変分布であった。1 例のみ、頭部病変と術前診断されていたが術後に頭・体部病変と診断された。18F-DOPA PET 検査で、びまん性、陰性と診断された 2 例は ASVS 検査で限局性と診断され術後に限局性病変が確認された。

（ 6 ）術後経過

10 例は術後血糖値が安定して経過した。3 例では術後の低血糖が一過性にみられたが、その後血糖値は安定した。1 例は術後間もなく、アンケート実施には低血糖が遷延し

ており保存的治療が継続されていた。

● 内因性高インスリン血症実態調査
予備調査を送付した、全 1710 診療科のうち、878 診療科より返信を得た（返信率=51.3%）。998 例の症例を把握し、内訳は以下の通りであった。

（小児）

一過性先天性高インスリン血症 260

持続性先天性高インスリン血症 194

インスリノーマ 13

平田病 1

NIPHS 31

その他 4

不明 15

（成人）

インスリノーマ 256

平田病 35

NIPHS 197

D. 考察

● 先天性高インスリン血症の外科治療

先天性高インスリン血症はびまん性の膵インスリン分泌細胞過形成症として従来認識されており、不可逆性の低血糖性脳細胞障害を防ぐためには、膵垂全摘が外科的治療として行われてきた。しかしこの治療により術後長期にわたって糖尿病やそれに合併する様々な疾患に患児は悩まされてきた。しかし近年の同疾患に対する診断法の進歩により、父方 allele の K_{ATP} チャンネル遺伝子変異がある患児ではおよそ 60% において限局性の膵インスリン分泌細胞の過形成病変であることが明らかになってきた。このような限局性病変に対する手術療法は、病変の完全切除と、糖尿病合併の回避が可能になった。このような進歩をふまえて 2017

年に先天性高インスリン血症診療ガイドラインが依藤らによって発表されたことや、世界的に診療の現状を報告する論文や症例をまとめた論文が報告されたことを受け、現在我が国での外科治療がどのように行われているかを調査する必要性を感じて今回の調査を行った。

その結果、術前に限局性病変と診断された14例に手術治療が施行されていることが明らかになった。12例は18F-DOPA PET検査で限局性と診断され、2例はASVS検査で限局性が強く疑われ手術治療が施行された。18F-DOPA PET検査はかなりの診断率で限局性病変を指摘できるが、中には検出が難しい症例があることも知っておく必要がある。また厳密な病変の分布は明らかにできない可能性もあり、この検査の限界も十分に理解しておくことが重要と思われる。そのため限局性と診断されても、実際の切除ラインの決定は術中の迅速病理診断で行う必要がある。外科医としてはこの点を十分に理解しておくことが重要で、そのためには術中迅速病理診断で切除断端が陰性であることを明らかにする方法論を確立する必要がある。実際、今回の調査では4例に核出術が行われていたが、切除断端が病変陰性であることを確認するにはかなりの困難があることが病理診断レポートから推測された。核出では切離面は曲面になっており、小さな標本での断端陰性を確認することはかなり難しいことで、迅速病理診断も断端陰性を確定できない、とした症例が存在した。そのような症例では、臨床上血糖値の上昇から切除できたと判断するなどの次善の判断が行われていた。また完全切除を目指して、追加で核出を行った症例では膵管

が露出し膵管損傷の危険性があったことも示されていた。我々の経験でも、過形成性病変はタコ足状に複雑な広がりを示す症例もあり、切除断端陰性を確認することは実際上かなり難しい事であると認識している。さらには迅速診断で切除断端陰性を診断することは病理医にとってもかなりプレッシャーのかかる仕事である。我々は、今回明らかになった核出に関する問題点を考慮して、病変切除に際しては基本的には膵区域切除を推奨したいと考えている。この切除方法だと切除断端は平面になり迅速病理診断も判断がしやすくなると思われる。また膵管損傷の危険性を考えて、核出術は膵鉤部に限局した小病変に限る、ということを推奨したい。

また、膵頭部切除、という術式が4例で施行されているが、これはかなり特殊な術式と考えられ、成人領域でも習熟していない外科医が多い。術中合併症として1例に総胆管損傷があったが幸いこれは術中に修復されている。注意深く行えば可能な術式と思われるが、門脈、上腸間膜静脈、上腸間膜動脈、総胆管の損傷や、十二指腸血行障害、膵液漏などの重篤な合併症を起こしうる術式であることは十分に認識しておく必要がある。先天性高インスリン血症は内科的な治療を継続するうちに次第に症状が軽快するものもあり、びまん型では4.2歳、限局型では2.5歳で軽快したとのデータも報告されている。このような事実を勘案すると、膵頭部病変は内科的治療が可能であればそちらを優先させるべきとの考え方も支持されるべき一つの意見と考える。最後に、今回の調査ではびまん型と診断された病変に手術を行った症例はなかった。

最近の傾向としてびまん型は内科的治療を行って症状軽快を待つという考え方が一般的と理解している。しかし保存的治療で症状軽快が得られない場合には、従来通り膵垂全摘を行うべきかについてはいまだ結論が出ておらず、今後の課題の一つである。

● 内因性高インスリン血症実態調査

一般に希少疾患と考えられている内因性高インスリン血症について、多くの患者を把握した。今後、2次調査によりこれらの患者の診療実態、予後、QOLを明らかにし、より良い診療方針の策定、孤立しがちな患者の支援体制確立の基礎資料としたい。

E. 結論

我が国における本症に対する手術治療は、的確な術前診断のもとに限局性病変についてのみ行われており、その成績は良好なものであった。今後はびまん性病変に対する外科治療の妥当性や方向性を検討する必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Kanamori Y, Watanabe T, Yorifuji T, Masue M, Sasaki H, Nio M. Congenital hyperinsulinism treated by surgical resection of the hyperplastic lesion which had been preoperatively diagnosed by 18F-DOPA PET examination in Japan: a nationwide survey. *Pediatr Surg Int*; 34: 1093-1098, 2018.

(2) 依藤 亨 高インスリン性低血糖症 小児の治療指針 小児科診療 81 巻増刊 pp 627-629, 2018.

2. 学会発表

(1) 金森豊、渡辺稔彦、田原和典、大野通暢、山田洋平、朝長高太郎、沓掛真衣、藤田拓郎、菱木知郎、藤野明浩義岡孝子. 18F DOPA-PET 検査にて限局性病変と診断された先天性高インスリン血症の病変切除に際して、術中肉眼所見と病理所見を加味した膵切除範囲決定に関する考察. 第38回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会、東京 2018/10/26

(2) Yutaka Kanamori. Recent dynamic change of the surgical treatment strategy for congenital hyperinsulinism-From a nationwide survey in Japan and experience in our center-. 70th Annual Congress of the Korean Surgical Society at Seoul, Korea, 2018/11/1

(3) 山田勇氣, 北山 称, 大矢知真希, 樋口真司, 川北理恵, 畑毛一枝, 加藤 勝, 高橋 透, 依藤 亨. Beckwith-Wiedemann 症候群における低血糖の重症度と遺伝子型の関連. 第52回日本小児内分泌学会(ポスターP1-6-7、東京) 2018.10.05

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

図 1

術前に 18F-DOPA PET 検査にて限局性病変と診断された先天性高インスリン血症 12 例の術前診断、手術術式、術後病理診断の結果

1 例のみ術前診断で頭部病変と診断されたが、術中に体部まで病変が広がっていることが判明し、術後病理診断で頭・体部病変と診断された症例があったが、他の 11 例は術前診断と術後病理診断は病変の広がりが一致していた。

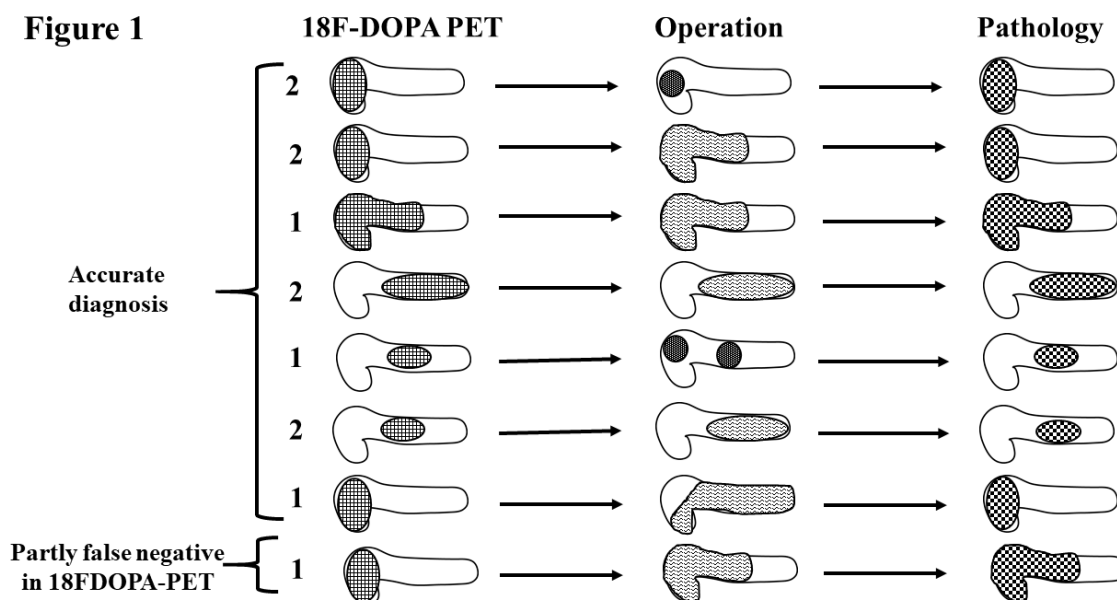


表1 手術治療を受けた14例の患児の臨床情報と病理診断

患児	性別	父方遺伝子変異	PET診断	ASVS *	手術時年齢	手術術式	術中超音波検査	肉眼所見の有効性 **	術中迅速診断の有効性 **	病理診断
1	M	<i>P-ABCC8</i>	H	-	6Mo.	H,B	+	effective	effective	H
2	M	<i>P-ABCC8</i>	B,T	+	11Mo.	B,T	-	effective	effective	B,T
3	M	<i>P-KCNJ11</i>	B	-	7Mo.	B,T	+	effective	effective	B
4	F	<i>P-ABCC8</i>	B	-	10Mo.	B,T	-	effective	effective	B
5	F	none	H	-	10Mo.	H,B	+	effective	effective	H,B
6	M	<i>P-KCNJ11</i>	B,T	-	4Mo.	B,T	+	effective	effective	B,T
7	F	<i>P-ABCC8</i>	H	+	19Mo.	Enucleation(H)	-	effective	effective	H
8	M	<i>P-ABCC8</i>	diffuse	+	23Mo.	T	-	not effective	effective	T
9	M	<i>P-ABCC8</i>	B	+	2Mo.	Enucleation(H,B)	-	effective	effective	B
10	F	<i>P-ABCC8</i>	Not detected	+	8Mo.	Enucleation(H)	-	effective	effective	H
11	M	<i>P-ABCC8</i>	H	-	6Mo.	H,B	+	effective	effective	H
12	M	<i>P-ABCC8</i>	H,B	-	6Mo.	H,B	-	not effective	effective	H,B
13	M	<i>P-KCNJ11</i>	H	-	3Mo.	H,B,T(85% resection)	+	effective	effective	H
14	M	<i>P-ABCC8</i>	H	-	7Mo.	Enucleation(H)	+	not effective	effective	H

*:arterial stimulation venous sampling test,** effective means "effective to detect the focal lesion"

H: head and/or uncus, B: body, T: tail, of pancreas

(文献1より改変引用)

内因性高インスリン血症実態調査一次調査票

貴診療科において、過去 2 年間における下記疾患に起因する低血糖、または下記疾患に起因する合併症・後遺症（治療後糖尿病、神経後遺症など）の診療経験を教えてください。

*この間の初診、再診とも可。合併症・後遺症のみの受診も可。

a 小児発症（20 歳未満）高インスリン性低血糖症【あり、なし】

ありの場合、下記の例数をお教えてください。

- 先天性高インスリン血症
 - ◇ 一過性(生後 3 か月以内に治療不要となったもの)
【 例】
 - ◇ 持続性(上記以外)【 例】
 - ◇ 不明【 例】
- 後天性高インスリン血症
 - ◇ インスリノーマ【 例】
 - ◇ インスリン自己免疫症候群(平田病)【 例】
 - ◇ 非インスリノーマ低血糖症候群(NIPHS)【 例】

*下記疾患を含む

食後反応性低血糖症

上部消化管術後低血糖

後天性発症膵島細胞症

◇ その他【 例 : 疾患
名】

b 成人（20 歳以上）発症高インスリン性低血糖症

- ◇ インスリノーマ【 例】
- ◇ インスリン自己免疫症候群(平田病)【 例】
- ◇ 非インスリノーマ低血糖症候群(NIPHS)
【 例】

貴施設名 ()

回答者名 ()

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質の向上に関する研究

嚢胞性線維症に関する研究

研究分担者：竹山宜典（近畿大学医学部外科・主任教授） 成瀬達（みよし市民病院・病院事業管理者）
石黒洋（名古屋大学総合保健体育科学センター・教授） 研究協力者：吉村邦彦（社会福祉法人 賛育
会病院・内科部長） 藤木理代（名古屋学芸大学管理栄養学部・教授） 神田康司（名古屋第二赤十字病
院小児アレルギー科・部長） 相馬義郎（国際医療福祉大学薬学部/基礎医学研究センター・教授）

研究要旨 稀な疾患である嚢胞性線維症（cystic fibrosis: CF）の診療体制を構築し予後を改善して
いくためには、臨床データの集積、患者とその家族を含めた情報交換、一般診療医への啓発が必要であ
る。CF 登録制度には、現在、45 名の患者を受け持つ主治医が参加している。2015 年より“嚢胞性線維
症患者と家族の会”と合同の情報交換会を継続して開催している。CF では気道の慢性感染症と咳そうに
よる消耗が加わって栄養状態が悪化することが多く、栄養状態が良好になると肺機能が改善する。今後、
個々の栄養素の充足率を高めるための栄養教育を行い、栄養状態を改善していく必要がある。CF 治療薬
の高力価リパーゼ製剤、ドルナーゼ およびトブラシン吸入薬については、重篤な副作用報告はなかつ
た。CF の診断に必要なピロカルピンイオン導入法による汗試験、膵外分泌不全の判定に必要な便中膵エ
ラスターゼ測定は、保険承認されていない。

A. 研究目的

嚢胞性線維症（Cystic Fibrosis: CF）は、CFTR（cystic fibrosis transmembrane conductance regulator）を原因分子とする常染色体劣性遺伝性疾患である。乳児期に発症し、腸閉塞、栄養不良、繰り返す呼吸器感染を来す難病である。CF はヨーロッパ人種に多くみられるが、日本を含むアジア人種では稀である。2012 年に始まった CF 登録制度（www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/1hn/cftr.html）は、名古屋大学健康栄養医学研究室に事務局を置き、CF 患者を受け持つ主治医、診療の助言ができる相談医、遺伝子診断（CFTR 遺伝子解析）および機能診断（汗試験、便中膵エラスターゼ測定による膵外分泌機能の把握）を提供する協力施設、栄養学の専門家、基礎研究者などが参加し、治療薬情報をウェブサイトに公開し、臨床情報と疫学調査を解析して個人が特定できない形で公表している。また、CF 患者の診療に携わる医療関係者、患者さんとその家族、事務局、基礎研究者の間の緊密な連携を保つために、2015 年より、「嚢胞性線維症患者と家族の会」（CF 家族会）（<http://jcfm.jimdo.com/>）と合同で、情報交換会を開催している。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（2010 年）を受けて、3 種類の CF の治療薬が承認された。CF に伴う膵外分泌不全（pancreatic insufficiency: PI）による消化吸収障害は、高

力価のリパーゼ製剤（リパクレオン®、2011 年承認）により改善が可能になった。CF では粘稠な分泌液により下気道が閉塞し、細菌感染を繰り返す。白血球由来の DNA により粘稠となった感染性の気道分泌物は、DNA 分解酵素のドルナーゼアルファ（プルモザイム®、2012 年承認）により分解され、痰の喀出が改善される。トブラマイシンの定期的吸入療法（トービー®、2013 年承認）により気道の緑膿菌感染の進展を抑制され、肺機能が改善される。製造販売企業の協力を得て、副作用調査を行っている。

CF の診断には汗の Cl⁻濃度の測定が必須である。国際的な標準法はピロカルピンイオン導入法であるが、日本では未承認である。みよし市民病院に本装置を導入して、全国の主治医からの依頼検査を施行している。CF の膵の障害は胎生期に始まり、約 80%の患者は、幼児期に腺房細胞機能がほとんど失われ PI となる。約 20%の患者は膵外分泌機能が残存する（pancreatic sufficiency: PS）。その診断には、便中膵エラスターゼの測定が有用であり、欧米のガイドラインで推奨されている。本検査もわが国では未承認であるため、みよし市民病院にて測定のサービスを提供している。

B. 研究方法

1. CF 登録制度を利用した症例調査と CFTR 遺伝子解析

45名の登録患者の各主治医に調査票を送り、最近1年間の臨床経過、検査値、治療について調査した。本年度は7年目となるが、33症例の調査票を回収できた。また、本年度は、11名のCF患者のCFTR遺伝子解析を実施した。

2. CF情報交換会

2018年7月28日に名古屋大学野依記念学术交流館において、第4回CF情報交換会を開催した。

3. 新規承認薬の使用状況

製造販売企業の協力により、副作用調査に登録された患者数を把握した。

4. 汗試験

汗中のCl⁻濃度は、汗試験用イオン導入装置（Webster汗誘発装置3700）、Macroduct汗収集システム、Sweat・CheckTM汗伝導度アナライザーを用いて、ピロカルピンイオン導入法にて測定した。

5. 便中膵エラスターゼ

モノクローナル抗体を用いた迅速試験（Pancreas Elastase 1 Quick、ScheBo社）により測定した。

6. 食生活状況調査

CF患者4症例（資料別表1）の食生活状況を、3日間の食事記録およびBDHQ（簡易型自記式食事歴法）により調査した。

（倫理面への配慮）

1. CF登録制度を利用した症例調査およびCFTR遺伝子解析は、名古屋大学医学部生命倫理審査委員会（2012-0310-2、2008-0650-2）の承認を得て、患者あるいは保護者の同意を書面で得て実施した。

2. 新規承認薬の使用状況の調査は、みよし市民病院倫理委員会承認されている。調査内容は、登録患者数と重篤な副作用のみであるので、患者の匿名性は守られている。

3. 汗試験の他の医療機関からの依頼は、みよし市民病院地域医療連携室にて受付けた。主治医ならびに当院の医師が検査の目的、意義、内容、副作用につき、十分に説明して施行した。汗試験の結果は患者および主治医に報告した。

C. 研究結果

1. CF登録制度を利用した症例調査とCFTR遺伝子解析

下表に、本年度解析した11名のCF患者のCFTR

遺伝子解析（全 exon シーケンスとゲノム・リアレンジメント解析）結果を示す。

年齢	性別	CFTR 遺伝子変異-1	CFTR 遺伝子変異-2	汗中 Cl ⁻ (mM)	膵外分泌機能
0	女	F508del	F508del	未	PI
0	女			98	PI
1	女	F508del	F508del	未	PI
2	男	c.2989-2 A>G	c.2989-2 A>G	未	PI
6	女	H1085R	dele 16-17b	131	PI
7	男	G85R	S1231P	未	PI
11	男	G934S	N.D.	106	PS
14	女	-790T9/8	N.D.	143	PS
15	女	R352W	L1156F	63	PS
18	女	Q1352H	N.D.	74	PS
34	男	c.869+11 C>T	F508del	未	PS

2. CF情報交換会プログラム

- 13:00 開会の挨拶、わが国の嚢胞性線維症の現状（事務局からの報告）
石黒 洋 名古屋大学
- 13:10 症例報告
深澤光晴 別府医療センター
- 13:25 汗試験と膵外分泌機能検査
成瀬 達 みよし市民病院
- 13:40 嚢胞性線維症の消化酵素補充療法
洪 繁 慶應義塾大学
- 14:10 肺移植前後の栄養状態と栄養ケアの実際
甲村亮二 名古屋第二赤十字病院
- 14:30 欧米における栄養ケアの実際
藤木理代 名古屋学芸大学
- 14:40 休憩
- 14:50 私と病気を振り返る～私と院内学級～
坂本千夏 NPO法人トベック
- 15:10 病気入院児の学習保障・学習空白・進学について
山本純士 大府特別支援学校
- 16:10 全体討論
- 16:25 閉会の挨拶
竹山宜典 近畿大学
- 16:30 閉会

参加者は、41名（主治医8名、看護師3名、管理栄養士7名、薬剤師2名、患者さんご家族10名、研究班班員2名、登録制度事務局2名、その他7名）であった。

3. 新規承認薬の使用状況

リパクレオン®の特定使用成績調査は2018年3月31日で終了した。この時点で17名が服用を継続していた。新規登録患者は1例、死亡1例であった。有害事象は2件の報告があったが、重篤な副作用の報告はなかった。プルモザイム®は2018年12月末時点で26名が使用していた。副作用の新たな報告はなく、これまでの累積4例7件（発声障害、呼吸困難、咯血、発熱、発熱、口腔咽頭痛、上室性徐脈）は、すべて非重篤であった。トブラマイシン吸入用製剤（トービイ®）は2018年12月末時点で11名に使用されていた。新規登録は2例、中止が0例、転院が2例であった。有害事象の報告はなかった。

治療薬	リパクレオン®	プルモザイム®	トービイ®
発売日	2011/8/31	2012/6/8	2013/1/9
調査時期	2018/3/31*	2018/12/31	2018/12/31
新規登録患者数	1	2	2
前年度から継続	17	24	9
中止/中断	0	0	0
死亡による中止	1	0	0
その他（転院）	0	2	2
調査時点の患者数	17	26	11
副作用	0	0	0
有害事象	2	7	0

使用開始時点と登録時点は手続き上一致しないことがある

* 2018/3/31 調査終了

4. 汗試験の施行状況

全国から5名の検査依頼を受けた。呼吸不全などにより来院困難な3例については、技師を派遣して検査を施行した。全員が汗試験の結果でCF確定であった。診断年齢の中央値は5(0.5~15)歳であった。

性別	年齢	居住県	汗中Cl ⁻ (mM)		診断	対応
			右	左		
女	5	大分	126	131	CF	派遣

女	1	福岡	119	119	CF	派遣
男	11	東京	123	88	CF	来院
女	0.5	愛知	102	98	CF	来院
女	15	岐阜	65	60	CF	派遣

異常高値： 60 mM、境界領域：40~59 mM

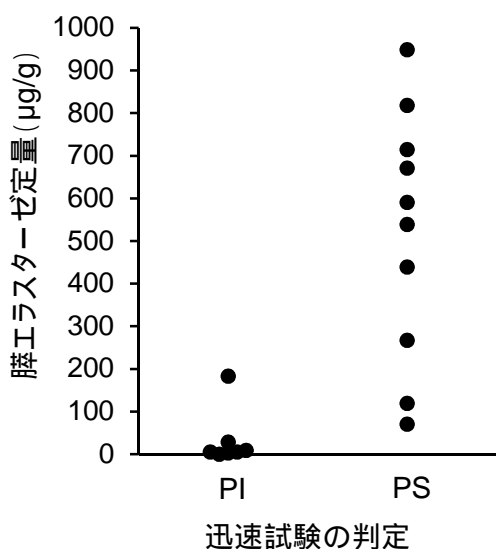
5. 便中膵エラスターゼ

2017年度から迅速試験を導入して、検体到着から48時間以内に主治医に結果を報告できる体制を取っている。2018年は全国から16名(17サンプル)の検査依頼を受けた。男性9名、女性7名であった。6例に膵外分泌不全(PI:定量試験の200 µg/g未満に相当)を認めた。重症型の古典的CFに伴う膵外分泌不全は、便中に膵エラスターゼがほとんど検出できない状態になる。これら6例はCFの可能性が非常に高いので、汗試験および遺伝子検査による確認を主治医に勧めた。

性別	年齢	居住県	膵外分泌機能
女	2ヶ月	愛知	PS
男	9ヶ月	東京	PS
男	11歳	東京	PS
男	2歳	沖縄	PI
男	1歳	宮崎	PS
女	19日	東京	PI
男	12歳	青森	PS
女	6ヶ月	愛知	PI
男	6ヶ月	徳島	PS
女	15歳	岐阜	PS
男	7歳	福岡	PI
男	1ヶ月	神奈川	PS
女	15歳	神奈川	PS
女	1歳	神奈川	PI
女	6ヶ月	東京	PI
男	1歳	新潟	PS
女	1歳	金沢	PI

次ページの図は、同一検体の迅速試験による判定結果とELISA法による定量試験の値を比較したものである。迅速試験にてPIと判定された7検体は、定量試験でも 33.5 ± 66.6 (平均値 \pm SD、中央値:5.1) µg/gとPIの判定基準(<200 µg/g)を満たした。一方、迅速試験にてPSと判定された10検体中2検体は、それぞれ71 µg/g、120 µg/gと定量試験ではPIであった。迅速試験では100~200 µg/gの境界では、判定を誤る可能性が

あるが、膵外分泌機能がほとんど失われた古典的 CF 症例を誤って判定することはなかった。



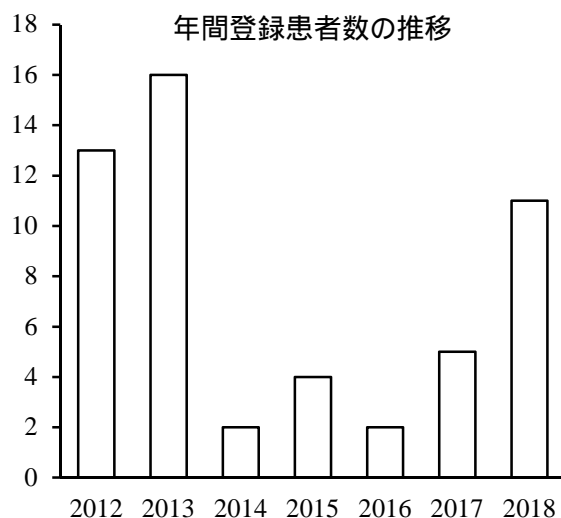
迅速試験の判定

6. 食生活状況調査

資料・別表 2 に、食事バランスおよび CF 患者で不足しやすい栄養素についてまとめた。4 症例とも膵消化酵素剤が処方されており、比較的食事は確保できているが、身長が標準よりも低い症例 1 および症例 2 ではカルシウムの摂取不足が顕著であった。低栄養状態の症例 2 では、鉄およびビタミン K の摂取不足が顕著であった。

D. 考察

稀な疾患である CF の診療体制を構築し予後を改善していくためには、臨床データの集積、患者とその家族を含めた情報交換、一般診療医への啓発が必要である。臨床データの集積については、現在、CF 登録制度 (2012 年～) に 45 名の患者を受け持つ主治医が参加している。下図は年間登録患者数の推移を示すが、2012 年と 2013 年に事務局が把握していた患者の登録が済み、その後は毎年 2～5 名の患者が新規に診断・登録されていたが、2018 年は 11 名の患者が登録された。啓発活動により、診断例が急速に増えている。



患者とその家族を含めた情報交換については、2015 年から毎年、「嚢胞性線維症患者と家族の会」(CF 家族会) と合同で、主治医、看護師、管理栄養士、薬剤師、相談医、基礎研究者による情報交換会を開催している。今年度は、病児教育をトピックスとした講演を企画した。今後も引き続いて開催し、医療ニーズに答えていきたい。

CF では、気道の慢性感染症と咳そうによる消耗が加わって、栄養状態が悪化することが多い。腸溶性の消化酵素製剤を十分に補充して、小児の場合、健常な子供よりも 30～50% 多いカロリーを摂る必要がある。栄養状態が良好になると肺機能が改善することが知られており、標準的な体格 (BMI : 50 パーセンタイル) に近づくことを目指す。また、CF では脂溶性ビタミンなどが欠乏することが多いため、今年度は 4 名の患者の食事調査を行った。今後、個々の栄養素の充足率を高めるための栄養教育を行い、栄養状態を改善していく必要がある。

E. 結論

CF の診療体制を構築し予後を改善していくためには、臨床データの集積、患者とその家族を含めた情報交換、一般診療医への啓発が必要である。CF 家族会と合同の情報交換会を継続して開催し、医療ニーズに答えていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

CFTR function and CFTR mutations of cystic

fibrosis in Japan. Kozawa Y, Yamamoto A,
Nakakuki M, Fujiki K, Kondo S, Taniguchi I,
Naruse S, Ishiguro H. 9th Congress of
Federation of the Asian and Oceanian
Physiological Societies、第96回日本生理学会
大会 合同会議(神戸)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
なし

別表 1 栄養評価の対象

	年齢	性別	膵外分泌不全	呼吸器症状	汗中 Cl ⁻ 濃度	胎便性イレウス	CFTR 遺伝子変異
症例 1	12 歳	女	なし	あり	高値	あり	L441P
症例 2	10 歳	女	あり	あり	高値	あり	dele 16-17b、F508del
症例 3	3 歳	男	あり	あり	高値	なし	dele16-17b ホモ接合体
症例 4	5 歳	女	あり	あり	未測定	なし	dele16-17b ホモ接合体

別表 2 食事摂取状況と栄養状態

		症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
食事バランス	主食	適量	やや多い	やや少ない	適量
	副菜	やや少ない	少ない	少ない	少ない
	主菜	多い	やや多い	やや少ない	適量
	牛乳・乳製品	適量	適量	多い	多い
	果物	少ない	少ない	やや少ない	やや少ない
栄養素充足率 (%)	エネルギー	81	92	120	136
	たんぱく質	140	119	248	253
	カルシウム	40	18	103	108
	鉄	80	24	70	62
	ビタミン D	96	104	192	127
	ビタミン K	139	15	459	385
栄養状態	身長	134.6 (-3.0SD)	120.0 (-3.0SD)	97.0 (0.0SD)	103.0 (-1.5SD)
	体重	32.5 (-1.5SD)	20.0 (-2.0SD)	14.0 (-0.4SD)	19.0 (0.2SD)
	パーセンタイル BMI	25~50	3~10	25~50	50~75
	アルブミン値 (g/dl)	4.7	2.7	4.2	4.3
	ヘモグロビン (g/dl)	11.7	10.8	13.9	12.9

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質の向上に関する研究
分担研究報告書

クリグラー・ナジャー爾症候群に関する研究

研究分担者 丸尾良浩 滋賀医科大学小児科学講座教授

研究要旨：遺伝性非抱合型高ビリルビン血症のなかでクリグラー・ナジャー爾症候群は頻度が低く、診療ガイドラインを作るにも情報が無い。そこで遺伝性非抱合型高ビリルビン血症の診断を通して日本人におけるクリグラー・ナジャー爾症候群の臨床像を明らかにする。

A．研究目的

遺伝性非抱合型高ビリルビン血症にはジルベール症候群とクリグラー・ナジャー爾症候群がある。軽症型のジルベール症候群は6-8%の疾患頻度に比べ、クリグラー・ナジャー爾症候群は100万人に1人以下と稀なため日本における実態が不明である。本研究では日本人における遺伝性非抱合型高ビリルビン血症症例の解析を行い、クリグラー・ナジャー爾症候群症例を見出し、臨床像を明らかにし、診療ガイドラインを作り基礎データを得る。

B．研究方法

日本国内発症のクリグラー・ナジャー爾症候群の臨床像を検討するため、遺伝性非抱合型高ビリルビン血症の遺伝子診断を行う。

(倫理面への配慮)

匿名化検体の二次利用を用い、滋賀医科大学倫理委員会の承認を受けている。

C．研究結果

今回の研究期間で診断を行なった症例結成ビリルビン値からはいずれもジルベール症候群でありクリグラー・ナジャー爾症候群は含まれなかった。

D．考察

極めて疾患頻度の低い疾患であるため、短い期間では見出せず、継続的な検索が必要であると考えられた。

E．結論

疾患頻度が稀であり、今回の研究期間にはクリグラー・ナジャー爾症候群症例は見出せなかった。臨床像を明らかにして行くためには更なる症例の解析が必要である。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

- (1). Yanagi T, Nakahara S, Maruo Y. Bilirubin Uridine Diphosphate- glucuronosyltransferase Polymorphism as a Risk Factor for Prolonged Hyperbilirubinemia in Japanese Preterm Infants. J Pediatr. 2017; 90: 159-162.e1.
- (2). 丸尾良浩. 体質性黄疸【小児の治療指針】消化器. 小児科診療 81 巻増刊 641-643. 2018.
- (3). 丸尾良浩. 体質性黄疸 [小児疾患の診断 治療基準] 第5版. 小児内科 50 巻 増刊号 458-459. 2018.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質向上に関する研究

小児期に発症する希少難治性肝・胆道疾患の移行期医療に関する実態調査

研究分担者 田中 篤 帝京大学医学部内科学講座 教授

研究要旨：小児期に希少難治性肝・胆道疾患を発症した患児が成人期に達した際は小児科医から成人診療科へ移行、ないし連携するのが本来あるべき姿である。しかし実際には、患児が成人した後も小児科医・小児外科医が診療を継続しているケースが多いと推測され、その実態も明らかになっていない。そこで本研究では、小児期に希少難治性肝・胆道疾患を発症し、移行期・成人に達した患児・患者の現時点における診療実態を明らかにするための実態調査を行う。本年度は、日本肝臓学会役員・評議員、日本小児栄養消化器肝臓学会役員・運営委員、日本小児外科学会認定施設・教育関連施設、日本肝胆膵外科学会高度技能専門医修練施設を対象として平成 29 年度に行った一次調査の結果に基づき、症例が存在するとの回答のあった施設を対象として二次調査を依頼し、得られた結果を本研究班研究分担者へ送付した。

A . 研究目的

小児期に発症する希少難治性肝・胆道疾患には、胆道閉鎖症、アラジール症候群、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症など、多種の疾患が知られている。近年の治療の進歩により、多くの患児が治療を続けながら成人期に達するようになった。小児期・成人期にはそれぞれ特有の身体的・社会的問題があり、小児期に肝・胆道疾患を発症した患児が成人期に達した際は、小児科医から通常成人を診ている消化器・肝臓専門医へシームレスにバトンタッチする、あるいは両者が連携して診療を行うのが本来あるべき姿である。しかし実際には、患児が成人した後も小児科医・小児外科医が診療を継続しているケースが多いと推測され、その実態も明らかになっていない。

そこで本研究では、小児期に希少難治性肝・胆道疾患を発症し移行期・成人に達した患児・患者が、現在どの診療科で、どのように診療されているかを明らかにするための実態調査を行うことを目的とする。

B . 研究方法

本調査における対象疾患は、胆道閉鎖症、アラジール症候群、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、カロリー病、肝内胆管減少症、原因不明肝硬変症、先天性門脈欠損症、先天性高インスリン血症の 8 疾患であり、調査

対象者・施設は、日本肝臓学会役員・評議員、日本小児栄養消化器肝臓学会運営委員、日本小児外科学会役員・評議員、および日本肝胆膵外科学会高度技能専門医修練施設である。

平成 29 年度には、過去 1 年の間にこれらの疾患に罹患した 18 歳以上の患者を診療したかどうかについて葉書による一次調査を行った。今年度はこの一次調査の結果を固定・集計し、症例が存在するとの回答のあった施設を対象として二次調査を依頼した。各疾患の二次調査票は本研究班の研究分担者に作成いただいた。

(倫理面への配慮)

本研究計画は 2017 年 2 月 16 日付で帝京大学倫理委員会の承認を得ている。

C . 研究結果

一次調査の結果に基づき、二次調査票を 178 施設に対して送付し、うち 100 施設から回答を得た(回収率 56.1%)。小児施設は 95 施設中 45 施設(回収率 47.4%)、成人施設は 83 施設中 55 施設(同 66.3%)であった。

二次調査によって臨床情報が得られた各疾患の症例数を表に示す。もっとも症例数が多かったのは胆道閉鎖症で計 472 例、うち小児施設でフォローされていたのは 302 例(64%)、次いで先天性門脈欠損・低形成 25 例(小児施設 6 例・24%)、アラジール症

候群 24 例(小児施設 13 例・54%)であった。カロリー病は 16 例集計されたが、すべて成人施設でフォローされていた。

D. 考察

調査対象施設から二次調査においても各施設における倫理審査が必要であるとのことで協力が得られなかったこと、また二次調査票の記入が若干煩雑であったことなどのため、二次調査の回収率は必ずしも良好ではなかった。しかし今回得られた結果から、18 歳以上の症例が成人施設・小児施設によってフォローされている割合は疾患によって異なることが明らかになった。

E. 結論

各疾患の二次調査票については、今後本研究班の研究分担者によって詳細な解析が

行われる見込みである。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 疾患ごとにみた二次調査の結果

	胆道閉鎖症	先天性門脈欠損症・低形成 (先天性門脈体循環短絡症)	アラジール症候群	カロリー病	小児期発症原因不明肝硬変症	肝内胆管減少症	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症	良性反復性肝内胆汁うっ滞症	先天性高インスリン血症
一次調査 総施設数	147	40	32	23	9	6	6	6	2
二次調査 総症例数	472	25	24	16	5	0	4	3	0
成人	170	19	11	16	3	NA	2	1	NA
小児	302 (64%)	6 (24%)	13 (54%)	0 (0%)	2	NA	1	1	NA

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質の向上に関する研究

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
仁尾正記	ガイドライン作成にあたって	日本胆道閉鎖症研究会	胆道閉鎖症診療ガイドライン	へるす出版	東京	2018	
仁尾正記、佐々木英之	第1章 本ガイドラインの概要	日本胆道閉鎖症研究会	胆道閉鎖症診療ガイドライン	へるす出版	東京	2018	12-21
仁尾正記、佐々木英之	第2章 スコープ	日本胆道閉鎖症研究会	胆道閉鎖症診療ガイドライン	へるす出版	東京	2018	24-37
安藤久實	序文	日本胆道閉鎖症研究会	胆道閉鎖症診療ガイドライン	へるす出版	東京	2018	
安藤久實	第4章 治療	日本胆道閉鎖症研究会	胆道閉鎖症診療ガイドライン	へるす出版	東京	2018	59-80
黒田達夫	第5章 合併症	日本胆道閉鎖症研究会	胆道閉鎖症診療ガイドライン	へるす出版	東京	2018	82-97
Hisami Ando, Tadahiro Takada	Cystic Disorders of the Bile Ducts	Charles J. Yeo, Steven R. DeMeester, David W. McFadden, Jeffrey B. Matthews, James W. Fleshman	Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 8th edition	Elsevier Saunders	Philadelphia	2018	1367-1377
Hisami Ando	Outline of congenital biliary dilatation and pancreaticobiliary maljunction	Terumi Kamisawa, Hisami Ando	Pancreaticobiliary Maljunction and Congenital Biliary Dilatation.	Springer Singapore	Singapore	2018	1-8
Hisami Ando	How to deal with intrahepatic bile duct stenosis in congenital biliary dilatation and pancreaticobiliary maljunction	Terumi Kamisawa, Hisami Ando	Pancreaticobiliary Maljunction and Congenital Biliary Dilatation	Springer Singapore	Singapore	2018	219-225

松浦俊治、 田口智章	脾臓 脾臓部分切 除術	調憲	5年でマスター ー 消化器標 準手術 消化 器外科専門医 への道	メジカル ビュー社	東京		435-441
田口智章	膵・胆管合流異常 症TODAY'S THERAP Y 2018	福井次矢、 高木誠、小 室一成	今日の治療方 針 私はこう 治療している Volume60 デ スク判・ポケ ット判	株式会社 医学書院	東京		556-557
Yoshinori Hamada	Chapter11. Diagn ostic criteria o f pancreaticobil iary maljunction and congenital biliary dilatati on	Kamisawa T, Ando H	Pancreaticob iliary Malju nction and C ongenital Bi liary Dilata tion	Springer	東京		91-101
白井剛、瀨 田洋、中村 有佑、瀨田 吉則	疾患各論 膵へ ルニア/膵ヘル ニア手術. 一般的 な手術: 膵内下縁 弧状切開法	土岐彰、奥 山宏臣	膵の外科 小 児の膵疾患治 療と膵を利用 した手術	メジカル ビュー社	東京		35-41
瀨田吉則	膵を利用した 手術 膵からの開 腹手術 総論	土岐彰、奥 山宏臣	膵の外科 小 児の膵疾患治 療と膵を利用 した手術	メジカル ビュー社	東京		148-151
瀨田洋、白 井剛、高橋 良彰、瀨田 吉則	膵を利用した 手術 膵からの開 腹手術/切開法 の実際 膵内縦切 開法	土岐彰、奥 山宏臣	膵の外科 小 児の膵疾患治 療と膵を利用 した手術	メジカル ビュー社	東京		155-157
白井剛、瀨 田吉則、瀨 田洋、廣瀬 龍一郎	膵を利用した 手術 膵からの手 術が可能な疾患 ・手術 腸重複症	土岐彰、奥 山宏臣	膵の外科 小 児の膵疾患治 療と膵を利用 した手術	メジカル ビュー社	東京		214-220
瀨田吉則	膵を利用した 手術 膵からの手 術が可能な疾患 ・手術 ストーマ 造設術	土岐彰、奥 山宏臣	膵の外科 小 児の膵疾患治 療と膵を利用 した手術	メジカル ビュー社	東京		236-241
Terumi Ka misawa, H isami And o	Preface	Terumi Ka misawa, Hi sami Ando	Pancreaticob iliary malju nction and c ongenital bi liary dilata tion	Springer	Tokyo		v-vi

Terumi Kamisawa, Sawako Kuruma, Kazuro Chiba, Masataka Kikuyama	Pancreatobiliary reflux	Terumi Kamisawa, Hisami Ando	Pancreaticobiliary maljunction and congenital biliary dilatation	Springer	Tokyo		81-88
虫明聡太郎	第5章 症候と鑑別診断「下痢」	日本小児栄養消化器肝臓学会	小児臨床栄養学 改訂第2版	診断と治療社	東京		108-110
虫明聡太郎	第6章 疾患別の栄養療法「難治性下痢症」	日本小児栄養消化器肝臓学会	小児臨床栄養学 改訂第2版	診断と治療社	東京		108-110
金森豊	消化管穿孔	田口智章	ナースのための小児・新生児の外科疾患完全マスターガイド	メディカ出版	大阪		111 - 114
成瀬達	一般検査	佐々木裕, 木下芳一, 下瀬川徹, 渡辺 守	最新ガイドライン準拠 消化器疾患 診断・治療指針	中山書店	東京		90-92
Tanaka A	IgG4-Related Sclerosing Cholangitis: Epidemiology	Kamisawa T, Kim Myung-Hwan	IgG4-Related Sclerosing Cholangitis	Springer	Tokyo		9-13
Tanaka A	The Genetics and Epigenetics of Primary Biliary Cholangitis The Genetics and Epigenetics of Primary Biliary Cholangitis	Carey EJ, Levy C	Primary Biliary Cholangitis	Elsevier			443-454

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Murase N, Hinoki A, Shirota C, Tomita H, Shimojima N, Sasaki H, Nio M, Tahara K, Kanamori Y, Shinkai M, Yamamoto H, Sugawara Y, Hibi T, Ishimaru T, Kawashima H, Koga H, Yamataka A, Uchida H	Multicenter, retrospective, comparative study of laparoscopic and open Kasai portoenterostomy in children with biliary atresia from Japanese high-volume centers	Journal of hepatobiliary-pancreatic sciences	26(1)	43-50	2019
Nakamura M, Wada M, Fukuzawa T, Tanaka H, Kudo H, Ando R, Yamaki S, Watanabe T, Tada K, Nakajima Y, Nio M.	Treatment of classic Hirschsprung's disease: rectoplasty with posterior triangular colonic flap versus transanal endorectal pull-through with rectoanal myotomy	Pediatric surgery international	35(2)	203-207	2018
Kazama T, Nio M, Sasaki H, Fukuzawa T, Sato T.	Estimated glomerular filtration rate after nephrectomy for Wilms tumor	Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society	60(10)	962-965	2018
Kanamori Y, Watanabe T, Yorifuji T, Masue M, Sasaki H, Nio M	Congenital hyperinsulinism treated by surgical resection of the hyperplastic lesion which had been preoperatively diagnosed by 18F-DOPA PET examination in Japan: a nationwide survey	Pediatric surgery international	34(10)	1093-1098	2018
Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Nakamura M, Kudo H	Using 99mTc-DTPA galactosyl human serum albumin liver scintigraphy as a prognostic indicator in jaundice-free patients with biliary atresia	Journal of pediatric surgery	53(12)	2412-2415	2018

Masamune A, Kikuta K, Hamada S, Nakano E, Kume K, Inui A, Shimizu T, Takeyama Y, Nio M, Shimosegawa T	Nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan	Journal of gastroenterology	53(1)	152-160	2018
田中 拓, 佐々木 英之, 仁尾正記	【胆道・膵疾患術後の晩期障害】葛西手術後の長期管理	胆と膵	39(5)	485-490	2018
佐々木 英之, 田中 拓, 仁尾 正記	【私の施設の術前・術後管理(ICから退院指導まで)】胆道閉鎖症(直視下手術)	小児外科	50(10)	1043-1046	2018
Michikawa T, Yamazaki S, Ono M, Kuroda T, Nakayama SF, Suda E, Isobe T, Iwai-Shimada M, Kobayashi Y, Yonemoto J, Tamura K, Kawamoto T, Nitta H	Isoflavone Intake in Early Pregnancy and Hypospadias in the Japan Environment and Children's Study	Urology	124	229-236	2018
Michikawa T, Yamazaki S, Ono M, Kuroda T, Nakayama SF, Suda E, Isobe T, Iwai-Shimada M, Kobayashi Y, Tamura K, Yonemoto J, Kawamoto T, Nitta H	Fish consumption in early pregnancy and congenital gastrointestinal tract atresia in the Japan Environment and Children's Study	Br J Nutr	121 (1)	100-108	2018
Shimizu T, Fuchimoto Y, Okita H, Fukuda K, Kitagawa Y, Ueno S, Kuroda T	A curative treatment strategy using tumor debulking surgery combined with immune checkpoint inhibitors for advanced pediatric solid tumors: An in vivo study using a murine model of osteosarcoma	J Pediatr Surg	53 (12)	2460-2464	2018
Shimura K, Shibata H, Mizuno Y, Amano N, Hoshino K, Kuroda T, Kameyama K, Matsuse M, Mitsuake N, Sugino K, Yoshimura Nobuhiko J, Hasegawa T, Ishii T	Rapid Growth and Early Metastasis of Papillary Thyroid Carcinoma in an Adolescent Girl with Graves' Disease	Horm Res Paediatr	Epub ahead of print		2018

Ishida Y, Maeda M, Adachi S, Rikiishi T, Sato M, Kawaguchi H, Manabe A, Tooyama M, Hori H, Okamura J, Ogawa A, Goto H, Kobayashi R, Yoshinaga S, Fujimoto J, Kuroda T	Secondary bone/soft tissue sarcoma in childhood cancer survivors: a nationwide hospital-based case-series study in Japan	Jpn J Clin Oncol	48(9)	806-814	2018
Yamada Y, Hoshino K, Mori T, Kawaida M, Abe K, Takahashi N, Fujimura T, Kayama K, Kuroda T	Metastasectomy of Hepatoblastoma Utilizing a Novel Overlay Fluorescence Imaging System	J Laparoendosc Adv Surg Tech A	28(9)	1152-1155	2018
Ishida Y, Maeda M, Adachi S, Inada H, Kawaguchi H, Hori H, Onogawa A, Kudo K, Kiyotani C, Shichino H, Rikiishi T, Kobayashi R, Sato M, Okamura J, Goto H, Manabe A, Yoshinaga S, Qiu D, Fujimoto J, Kuroda T	Secondary cancer after a childhood cancer diagnosis: viewpoints considering primary cancer	Int J Clin Oncol	23(6)	1178-1188	2018
Yamada Y, Hoshino K, Oyanagi T, Gatayama R, Maeda J, Katori N, Fuchimoto Y, Hibi T, Shineoda M, Matsubara K, Obara H, Aheba R, Kitagawa Y, Yamagishi H, Kuroda T	Successful management of living donor liver transplantation for biliary atresia with single ventricle physiology-from pediatric-transplant through total cavopulmonary connection: A case report	Pediatr Transplant	22(3)	e13118	2018

Hishiki T, Matsumoto K, Ohira M, Kamijo T, Shikichino H, Kuroda T, Yoneda A, Soejima T, Nakazawa A, Takimoto T, Yokota I, Teramukai S, Takahashi H, Fukushima T, Kaneko T, Hara J, Kaneko M, Ikeda H, Tajiri T, Nakagawara A	Results of a phase I trial for high-risk neuroblastoma treatment protocol JN-H-07: a report from the Japan Childhood Cancer Group Neuroblastoma Committee (JNBSG)	Int J Clin Oncol	23(5)	965-973	2018
Yamazaki F, Shimama H, Osumi T, Narumi S, Kuroda T, Shimada H	Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma in a 15-Year-Old Boy With Li-Fraumeni Syndrome Having a Germline TP53 D49H Mutation	J Pediatr Hematol Oncol	40(3)	e195-e197	2018
Yamada Y, Hoshino K, Mori T, Kawawada M, Abe K, Ishihama H, Shimizu T, Takahashi N, Matsubara K, Hibi T, Abe Y, Yagi H, Shimojima N, Shinoda M, Kitagawa M, Obara H, Fujimoto Y, Kameyama K, Kitagawa Y, Kuroda T	Successful living donor liver retransplantation for graft failure within 7 days due to acute de novo donor-specific anti-human leukocyte antigen antibody-mediated rejection	Hepatol Res	48(3)	E360-E363	2018
黒田達夫	乳幼児肝巨大血管腫の特徴と治療の実際	新薬と臨床	67(7)	861-864	2018
黒田達夫	腹直筋内に作成するブリッジ付き腸管ループストーマの造設手技	小児外科	50(9)	890-892	2018
黒田 達夫	急性虫垂炎の保存的治療 "すべきこと" "すべきでないこと"	チャイルドヘルス	9	691-693	2018
黒田達夫	小児外科疾患における移行期医療	医学のあゆみ	267	159-163	2018
黒田達夫	救急場面における初期対応 外傷(頭部、胸腹部、四肢)	小児科診療	81Suppl	89-92	2018

Masayuki Kubota, Yutaka Osuga, Kiyoko Kato, Kenji Ishikura, Kazunari Kaneko, Kohhei Akazawa, Takeo Yonekura, Yuko Tazuke, Satoshi Ijiri, Akihiko Fujino, Shigeru Ueno, Yutaro Hayashi, Kaoru Yoshino, Toshihiro Yanai, Jun Iwai, Takanori Yamaguchi, Shintaro Amae, Yuichiro Yamazaki, Yoshifumi Sugita, Miyuki Kohno, Yutaka Kanamori, Yuko Bitoh, Masato Shinkai, Yasuharu Ohno, Yoshiaki Kinoshita	Treatment guidelines for persistent cloaca, cloacal extrophy, and Mayer-Rokitansky-Küster-Häuser syndrome for the proper transitional care of patients	Surgery Today	accepted		2019
窪田正幸	小児短腸症候群・小腸機能不全の最前線 4 . 腸回転異常に伴う中腸軸捻転－早期診断のack and pitfalls	日外会誌	119	629-635	2018
窪田正幸	胆道閉鎖症アップデート 臨床からみた成因と発症時期	小児外科	50(1)	21-26	2018
Tumenjin Enkhbat, Nishi M, Yoshikawa K, Higashijima J, Yokunaga T, Takasu C, Kashihara H, Ishikawa D, Tominaga M, Shimada M	Epigallocatechin-3-gallate Enhances Radiation Sensitivity in Colorectal Cancer Cells Through Nrf2 Activation and Autophagy	Anticancer Research	38(11)	6247-6252	2018
川瀬 和美, 前田 耕太郎, 岩瀬 弘敬, 野村 幸世, 小川 朋子, 柴崎 郁子, 島田 光生, 田口 智章, 竹下 恵美子, 富澤 康子, 花崎 和弘, 葉梨 智子, 山下 啓子, 中村 清吾, 富永 隆治	外科医の働き方改革 現状と改善方策 外科医の意識と働き方改革 外科における男女共 同参画はどうあるべきか?	日本外科学会 雑誌	119(6)	705-708	2018

野村 幸世, 富澤康子, 大津 洋, 小川 朋子, 柴崎 郁子, 島田光生, 竹下 惠美子, 花崎 和弘, 葉梨 智子, 山下 啓子, 明石 定子, 山内 英子, 岩瀬 弘敬, 田口 智章, 前田 耕太郎, 中村 清吾	女性外科医総活躍社会 を目指して 日本医学 会分科会における女性 医師支援2015年 第3回 アンケート調査	日本外科学会 雑誌	119(1)	97-99	2018
Feng Rui, Morine Y, Ikemoto T, Imura S, Iwahashi S, Saito Y, Shimada M	Photobiomodulation with red light emitting diodes accelerates hepatocytes proliferation through reactive oxygen species / extracellular signal-regulated kinase pathway	Hepato Res	48(11)	926-936	2018
Feng R, Morine Y, Ikemoto T, Imura S, Iwahashi S, Saito Y, Shimada M	Nrf2 activation drives macrophages polarization and cancer cell epithelial-mesenchymal transition during interaction	Cell Commun Signal	16(1)	54	2018
石橋広樹, 島田光生, 森大樹, 森根裕二, 安藤久實	慢性炎症から肝胆膵癌にいたるランドスケープ】膵・胆管合流異常と胆道癌	肝胆膵	77(3)	659-667	2018
齋藤裕, 居村暁, 池本哲也, 森根裕二, 杉本真樹, 島田光生	肝癌手術エキスパートへの道	日本臨床外科学会雑誌	73(9)	1108-1114	2018
Kashihara H, Shimada M, Yoshikawa K, Higashijima J, Miyatani T, Tokunaga T, Nishi M, Takasugu C	The Effect of Roux-en-Y Reconstruction on Type 2 Diabetes in the Early Postoperative Period	Anticancer Res	38(8)	4901-4905	2018
Kajiura D, Yamanaoka-Okumura H, Hirayama A, Tachibana H, Endo K, Honma M, Igarashi K, Shoji F, Ikeda S, Yamaguchi N, Katayama T, Morine Y, Imura S, Utsunomiya T, Soga T, Tomita M, Shimada M.	Perioperative serum and urine metabolome analyses in patients with hepatocellular carcinoma undergoing partial hepatectomy	Nutrition	58	110-119	2018

Shirabe K, Eguchi S, Okajima H, Hasegawa K, Marubashi S, Umeshita K, Kawasaki S, Yanaga K, Shimada M, Kaida T, Kawagishi N, Taketomi A, Mizuta K, Kokudo N, Uemoto S, Maehara Y	Japanese Liver Transplantation Society. Current Status of Surgical Incisions Used in Donors During Living Related Liver Transplantation-A Nationwide Survey in Japan	Transplantation	102(8)	1293-1299	2018
齋藤 裕, 山田眞一郎, 岩橋 衆一, 池本 哲也, 居村 暁, 森根裕二, 島田 光生	【手術で臓器が「どうなる?」から術後ケアが見える!わかる!イラスト理解 消化器外科の術式・術後ケア】胆道再建を含む肝切除術	消化器外科Nursing	23(8)	709-714	2018
吉川 幸造, 島田 光生	【手術で臓器が「どうなる?」から術後ケアが見える!わかる!イラスト理解 消化器外科の術式・術後ケア】実はこんな臓器も切られている!	消化器外科Nursing	23(8)	681-682	2018
Saito Y, Yamada S, Imura S, Morine Y, Ikemoto T, Iwahashi S, Shimada M	A learning curve for laparoscopic liver resection: an effective training system and standardization of technique	Transl Gastroenterol Hepatol	3	45	2018
Enkhbat T, Nishi M, Takasu C, Yoshikawa K, Jun H, Tokunaga T, Kashihara H, Ishikawa D, Shimada M	Programmed Cell Death Ligand 1 Expression Is an Independent Prognostic Factor in Colorectal Cancer	Anticancer Res	38(6)	3367-3373	2018
Kawashita Y, Morine Y, Saito Y, Takasu C, Ikemoto T, Iwahashi S, Teraoku H, Yoshikawa M, Imura S, Yagi T, Shimada M.	Role of heat shock factor 1 expression in the microenvironment of intrahepatic cholangiocarcinomas	J Gastroenterol Hepatol	33(7)	1407-1412	2018
Feng Rui, Morine Y, Ikemoto T, Imura S, Iwahashi S, Saito Y, Shimada M	Nab-paclitaxel interrupts cancer-stromal interaction through C-X-C motif chemokine 10-mediated interleukin-6 downregulation in vitro	Cancer Science	109(8)	2509-2519	2018

Nishi M, Yoshikawa K, Higashijima J, Tokunaga T, Kashihara H, Takasu C, Ishikawa D, Wada Y, <u>Shimada M</u>	The Impact of Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) Expression on Stage III Gastric Cancer	Anticancer R	38(6)	3387-3392	2018
Ikemoto T, Rui Feng, <u>Shimada M</u> , Saito Y, Iwashashi S, Morine Y, Imura S	A new 2-step acceleration protocol using a histone deacetylase inhibitor to generate insulin-producing cells from adipose-derived mesenchymal stem cells	Pancreas	47(4)	477-481	2018
Yoshikawa K, <u>Shimada M</u> , Higashijima J, Tokunaga T, Nishi M, Takasu C, Kashihara H, Ishikawa D	Usefulness of the Transoral Anvil Delivery System for Esophageal Jejunostomy After Laparoscopic Total Gastrectomy: A Single-institution Comparative Study of Transoral Anvil Delivery System and the Overlap Method	Surg Laparosc Endosc Percutan Tech	28(2)	e40-e43	2018
Yoshikawa K, <u>Shimada M</u> , Higashijima J, Nakao T, Nishi M, Takasu C, Kashihara H, Eto S, Banpydo Y	Ki-67 and Survivin as Predictive Factors for Rectal Cancer Treated with Preoperative Chemoradiotherapy	Anticancer R	38(3)	1735-1739	2018
Kawase K, Nomura K, Tominaga R, Iwase H, Ogawa T, Shibasaki I, <u>Shimada M</u> , Taguchi T, Takeshita E, Tomizawa Y, Nomura S, Hanazaki K, Hanashi T, Yamashita H, Kokudo N, Maeda K	Analysis of gender-based differences among surgeons in Japan: results of a survey conducted by the Japan Surgical Society. Part. 2: personal life	Surg Today	48(3)	308-319	2018
Yada K, Morine Y, Ishibashi H, Mori H, <u>Shimada M</u>	Treatment strategy for successful hepatic resection of icteric liver	J Med Invest	65(1.2)	37-42	2018

Kasahara M, Ume shita K, Sakamo to S, Fukuda A, Furukawa H, Sa kisaka S, Kobay ashi E, Tanaka E, Inomata Y, K awasaki S, <u>Shim ada M</u> , Kokudo N, Egawa H, Oh an H, Uemoto S	Japanese Liver Trans plantation Society. Living donor liver t ransplantation for b iliary atresia: An a nalysis of 2085 case s in the registry of the Japanese Liver Transplantation Soci ety	Am J Transpl ant	18(3)	659-668	2018
Wada S, Yamanak a-Okumura H, Kan tayama T, Morin e Y, Imura S, <u>S himada M</u>	Major liver resectio n reduces nonprotein respiratory quotien t and increases none sterified fatty acid at postoperative da y 14 in patients wit h hepatocellular car cinoma	Clin Nutr ES PEN	23	194-199	2018
Imura S, Teraok u H, Yoshikawa M, Ishikawa D, Yamada S, Saito Y, Iwahashi S, Ikemoto T, Mori ine Y, Shimada M	Potential predictive factors for microva scular invasion in h epatocellular carcin oma classified withi n the Milan criteria	Int J Clin Oncol	23(1)	98-103	2018
Yoshimoto T, Mo rine Y, Takasu C, Feng R, Ikem oto T, Yoshikawa K, Iwahashi S, Saito Y, Kashi hara H, Akutaga wa M, Emoto T, Kinouchi Y, <u>Shi mada M</u>	Blue light-emitting diodes induce autoph agy in colon cancer cells by Opsin 3	Ann Gastroen terol Surg	2(2)	154-161	2018
Yoshimoto T, Im ura S, Morine Y, Ikemoto T, A rakawa Y, Iwah ashi S, Saito Y, Takasu C, Ishi kawa D, Teraoku H, Bando Y, <u>Sh imada M</u> .	The Outcome of Soraf enib Therapy on Unre sectable Hepatocellu lar Carcinoma: Exper ience of Conversion and Salvage Hepatect omy	Anticancer R	38(1)	501-507	2018
Saito Y, Morine Y, Iwahashi S, Ikemoto T, Imu ra S, Yamanaka Okumura H, Hira yama A, Soga T, Tomita M, <u>Shim ada M</u>	Changes of liver met abolites following h epatectomy with isch emia reperfusion tow ards liver regenerat ion	Ann Gastroen terol Surg	2(3)	204-211	2018

Matsuura T, Yanagi Y, Hayashida M, Takahashi Y, Yoshimaru K, Taguchi T	The incidence of chylous ascites after liver transplantation and the proposal of a diagnostic and management protocol	Journal of Pediatric Surgery	53(4)	671-675	2018
田口智章、吉丸耕一郎、柳佑典、松浦俊治.	小児外科領域における新規治療の開発-難治性疾患に対する乳歯歯髄幹細胞を用いた新規治療	第118回日本外科学会定期学術集会 宿題報告		61-70	2018
田口智章、吉丸耕一郎、柳佑典、張秀英、桐野浩輔、山座孝義	小児外科領域における乳歯肝細胞を用いた再生医療	周産期医学	48(7)	855-862	2018
Tatsuma Sakaguchi, Yoshinori Hamada, Hideyuki Matsushima, Hiroshi Hamada, Takeshi Shirai, Yusuke Shigeta, Yusuke Nakamura, Takashi Doi, Masanori Kon	Congenital urethroperineal fistula	Journal of Pediatric Surgery Case Reports	28	17-20	2018
Yusuke Nakamura, Hiroya Iida, Richi Nakatake, Tatsuma Sakaguchi, Masaki Kuroi, Tadayoshi Okumura, Yoshinori Hamada, Takashi Doi	L-Carnitine has a liver-protective effect through inhibition of inducible nitric oxide synthase induction in primary cultured rat hepatocytes	Functional Foods in Health and Disease	8(3)	212-227	2018
T. Sakaguchi, Y. Hamada, T. Shirai, H. Hamada, T. Doi	Biliary atresia associated with pancreaticobiliary maljunction: a report of two cases	Journal of Pediatric Surgery Case Reports	39	48-52	2018
Hiroshi Hamada, Yoshinori Hamada, Tatsuma Sakaguchi, Takashi Doi	Heterotopic pancreas causing jejunal obstruction in a neonate	Journal of Pediatric Surgery Case Reports	42	34-37	2018
濱田吉則、白井剛、濱田洋、高橋良彰、坂口達馬、服部健吾、重田裕介、中村有佑、土井崇	臍ヘルニアの標準術式	小児外科	50(4)	333-336	2018

神澤輝実、来間佐和子、千葉和朗、田畑拓久、小泉理美、菊山正隆、土井愛美、本田五郎	胆嚢癌のリスクファクター	胆と膵	39(3)	195-200	2018
神澤輝実、来間佐和子、千葉和朗、田畑拓久、小泉理美、菊山正隆	性差による臨床像の差違 - 膵・胆管合流異常と先天性胆道拡張症-	胆と膵	39(6)	505-508	
虫明聡太郎	急性肝不全，劇症肝不全（劇症肝炎），小児疾患の診断治療基準第5版	小児内科	50	434-435	
虫明聡太郎	小腸機能不全 (intestinal failure) 患者への栄養療法	診断と治療	107 (1)	73-78	2019
Imagawa K, Hayaashi H, Sabu Y, Tanikawa K, Fujishiro J, Kajikawa D, Wada H, Kudo T, Kage M, Kusahara H, Susimazaki R.	Clinical phenotype and molecular analysis of a homozygous ABCB11 mutation responsible for progressive infantile cholestasis.	J Hum Genet. 2018	63(5)	569-577	2018
扇田裕允、平岩理雅、奥洞智太、大関ゆか、瀧北彰一、成田努、玉井浩	小児科における細菌性腸炎(腸管出血性大腸炎、サルモネラ腸炎、カンピロバクター腸炎)の糞便からのPCR法による迅速診断法の構築	医学検査	67(1)	78-83	2018
Ikuse T, Kudo T, Arai K, Fuyuki Y, Ida S, Ishijima T, Mushiaki S, Nagata K, Tanmai H, Toki A, Tomomasa T, Ushijima K, Yanabi T, Yonekura T, Taguchi T, Shimizu T	Shwachman Diamond Syndrome: A Nationwide Survey and A Systematic Review in Japan	Ped Internat			2018
齋藤武，井上幹大，国崎玲子，南部隆亮，村越孝次，角田文彦，石毛崇，田尻仁，水落建輝，加藤沢子，吉年俊文，岩田直美，吉田英生，内田恵一，清水泰岳，平野友梨，新井勝大	日本小児炎症性腸疾患レジストリ研究報告2018手術症例の検討	日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌	32(1)	45	2018

Suzuki M, Minowa K, Tajiri H	Interferon-based Simprevir Therapy for Pediatric Patients with Chronic Hepatitis C Viral Infection	Ann Hepatol	17(5)	756-758	2018
Tajiri H, Takanoto T, Tanaka Y, Murakami J, Brooks S	Suppression of hepatitis B. surface antigen production by combination therapy with nucleotide analogues and interferon in children with genotype C hepatitis B virus infection	Hepatol Res	48(13)	1172-1177	2018
Wakano Y, Sugiyama T, Endo T, Ito K, Suzuki M, Tajiri H, Tanaka Y, Saitoh S	Antiviral therapy for hepatitis B virus during second pregnancies	J Obstet Gynaecol Res	44(3)	566-569	2017
Tajiri H, Zen Y, Takano T, Brooks S	Favorable response to immunosuppressive combination therapy with mizoribine and azathioprine in children with primary sclerosing cholangitis	Hepatol Res	48(4)	322-328	2018
Mizuochi T, Takano T, Yanagi T, Ushijima K, Suzuki M, Miyoshi Y, Ito Y, Inoue A, Tajiri H	Epidemiologic features of 348 children with hepatitis C virus infection over a 30-year period: a nationwide survey in Japan	J Gastroenterol	53(3)	419-4	2018
Tajiri H, Motoyama S, Kinjo F, Maemoto A, Matsuhashi T, Sato N, Yamada H, Nagano M, Susuta Y, Ozaki K, Kondo K, Hibi T	Infliximab for pediatric patients with Crohn's disease: A Phase 3, open-label, uncontrolled, multicenter trial in Japan	PLoS One	13(8)	e 0201956	2018
Iwasawa S, Kikuchi A, Wada Y, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Tamamiya G, Kure S	The prevalence of GALM mutations that cause galactosemia: A database of functionally evaluated variants.c	Molecular genetics and metabolism			2019

<p>Ashraf S, Kudo H, Rao J, Kikuchi A, Widmeier E, Lawson JA, Tan W, Hermle T, Warejko JK, Shiril S, Airik M, Jobst-Schwan T, Lovric S, Braun DA, Gee HY, Schapiro D, Majmudar AJ, Sadowski CE, Pabst WL, Daga A, van der Ven AT, Schmidt JM, Low BC, Gupta AB, Tripathi BK, Wong J, Campbell K, Metcalfe K, Schanze D, Niihori T, Kaito H, Nozu K, Tsukaguchi H, Tanaka R, Hamahira K, Kobayashi Y, Takizawa T, Funayama R, Nakayama K, Aoki Y, Kumagai N, Iijima K, Fehrenbach H, Kari JA, El Desoky S, Jalalah S, Bogdanovic R, Stajić N, Zappel H, Rakhmetova A, Wassmer SR, Jungraitshmayr T, Strehlau J, Kumar AS, Bagga A, Soliman NA, Mane SM, Kaufman L, Lowy DR, Jairajpuri MA, Lifton RP, Pei Y, Zenker M, Kure S, Hildebrandt F</p>	<p>Mutations in six nephrosis genes delineate a pathogenic pathway amenable to treatment</p>	<p>Nature communications</p>	<p>9(1)</p>	<p>1960</p>	<p>2018</p>
---	--	------------------------------	-------------	-------------	-------------

Wada Y, Kikuchi A, Arai-Ichinoji N, Sakamoto O, Takezawa Y, Iwasawa S, Niihori T, Nyuzuki H, Nakajima Y, Ogawa E, Ishige M, Hirai H, Sasai H, Fujiki R, Shirota M, Funayama R, Yamamoto M, Ito T, Ohara O, Nakayama K, Aoki Y, Koshihara S, Fukao T, Kure S	Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia	Genet Med	Epub ahead of print		2018
Satoshi Hirayama, Hironori Nagasaka, Akira Honda, Haruki Komatsu, Takahiro Kodama, Ayano Inui, Ichiro Morioka, Shunsaku Kaji, Tsuyoshi Ueno, Kenji Ihara, Mariko Yagi, Zenro Kizaki, Kazuhiko Bessho, Hiroki Kondou, Tohru Yoriyoshi, Hirokazu Tsukahara, Kazumoto Iijima, Takashi Miida	Cholesterol Metabolism Is Enhanced in the Liver and Brain of Children With Citrin Deficiency	J Clin Endocrinol Metab	103(7)	2488-2497	2018
Hisamitsu Hayashi, Sotaro Naoi, Takao Togawa, Yu Hirose, Hiroki Kondou, Yippei Hasegawa, Daiki Abukawa, Mika Sasaki, Koji Muroya, Satoshi Watanabe, Satoshi Nakano, Kei Minowa, Ayano Inui, Akinari Fukuda, Mureo Kasahara, Hironori Nagasaka, Kazuhiko Bessho, Mitsuyoshi Suzuki, Hiroyuki Kusuhara	Assessment of ATP8B1 Deficiency in Pediatric Patients With Cholestasis Using Peripheral Blood Monocyte-Derived Macrophages	EbioMedicine	27	187-199	2018

Ikuse T, Kudo T, Arai K, Fyji i Y, Ida S, Isha i T, Mushiaki S, Nagata K, Tan mai H, Toki A, Tomomasa T, Ush ijima K, Yanabi T, Yonekura T, Taguchi T, Shimizu T	Shwachman Diamond Syndrome: A Nationwide Survey and A Systematic Review in Japan	Ped Internat			2018
Muto M, Matsufuji H, Taguchi T, Tomomasa T, Nio M, Tamai H, Mtamura M, Sagasr, o H, Toki A, Nosaka S, Kuroda T, Yoshida M, Nakajima A, Kobayashi H, Sou H, Masumoto K, Watanabe Y, Kamnamori Y, Hamada Y, Yamataka A, Shimojima N, Kubota A, Ushijima K, Haruma K, Fukudo S, Araki Y, Kudo T, Obata S, Sumita W, Watanabe T, Fukahori S, Fujii Y, Yamada Y, Jimbo K, Kawai F, Fukuoka T, Onuma S, Morizane T, Ieiri S, Esumi G, Jimbo T, Yamasaki T	Japanese clinical practice guidelines for Crohn's disease of Hirshsprung's disease,	Ped Internat	60	400-410	2018
Teruo Miyazaki, Hironori Nagasaka, Haruki Komatsu, Ayano Inubiki, Ichiro Morio, Hirokazu Tsukahara, Shunsaku Kaji, Satoshi Hirayama, Takashi Miida, Hiroki Kondou, Kenji Ihara, Mariko Yagi, Zenro Kizaki, Kazuhiko Bessho, Takahiro Kodama, Kazumoto Iijima, Toru Yorifuji, Yasushi Matsuzaki, Akira Honda	Serum Amino Acid Profiling in Citrin-Deficient Children Exhibiting Normal Liver Function During the Apparently Healthy Period	IMD Reports 2018	Free PMC Article		2018

Tadayuki Kumagai, Hiroshi Terashima, Hajime Uchida, Akinari Fukuda, Mureo Kasahara, Motomichi Kosuga, Torayuki Okuyama, Tomoyuki Tsunoda, Ayano Inui, Tomoo Fujisawa, Aya Narita, Yoshikatsu Eto, Masaya Kubota	A case of Niemann-Pick disease type C with neonatal liver failure initially diagnosed as neonatal hemochromatosis	Brain&Development	41(5)	460-464	2019
乾あやの	非アルコール性脂肪肝/非アルコール性脂肪肝炎	小児科診療	81(増刊)	664-666	2018
乾あやの、藤澤知雄、小松陽樹	急性・慢性およびウイルス性肝炎	小児科臨床	71(5)	733-736	2018
乾あやの、藤澤知雄	遺伝性肝疾患	日本臨牀	76(2)	315-322	2018
依藤亨	高インスリン性低血糖症 小児の治療指針	小児科診療	81巻増刊	627-629	2018
Ogawa K, Kanamori Y, Watanabe T, Tomonaga K, Kutsukake M, Goering M, Ohno M, Terahara K, Hishiki T, Fujino A	Acute pancreatitis caused by a duodenal duplication cyst covering ampulla of Vater	J Pediatr Surg Case Reports 2018	34	23-26	2018
Kanamori Y, Watanabe T, Yorifuji T, Masue M, Sasaki H, Nio M.	Congenital hyperinsulinism treated by surgical resection of the hyperplastic lesion which had been preoperatively diagnosed by 18F-DOPA PET examination in Japan: a nationwide survey	Pediatr Surg Int	34	1093-1098	2018
Tomonaga K, Tahara K, Watanabe T, Ohno M, Ogawa K, Kutsukake M, Fujino A, Hishiki T, Kinjo K, Horikawa R, Katsumata N, Kanamori Y	A case of congenital hyperthyroidism (autonomous thyroid adenoma: AA) with a somatic activating gene mutation in the thyroid-stimulating hormone receptor (<i>TSHR</i>)	J Pediatr Surg Case Reports 2018	38	50-52	2018

Watanabe T, Ohno M, Tahara K, Tomonaga K, Fuchimoto Y, Fujino A, Hishiki T, Tsukamoto K, Ito Y, Sugibayashi R, Wada S, Sago H, Kawasaki K, Yoshioka T, Kanamori Y	An investigation on clinical differences between congenital pulmonary airway malformation and bronchial atresia	J Pediatr Surg 2018	53	2390-2393	2018
Fuchimoto Y, Watanabe T, Fujino A, Kanamori Y, Itoh Y, Wada S, Sago H, Yoshioka T.	Predictors of early lobectomy after birth in prenatally diagnosed congenital pulmonary airway obstruction syndrome	J Pediatr Surg 2018	53	2386-2389	2018
朝倉真理、前川貴伸、大野通暢、野坂俊介、野村伊知郎、金森豊、宮崎治、石黒精	胆汁性嘔吐の軽快・増悪を繰り返し、診断に複数回の画像検査を要した腸回転異常の1例	小児科臨床	71	1545-1550	2018
Tomonaga K, Tahara K, Kutsukake M, Fujita T, Yamada Y, Ohno M, Hishiki T, Fujino A, Aoki H, Miyazaki O, Nosaka S, Honjo M, Ishii K, Itoi T, Kanamori Y	Pancreaticobiliary maljunction (PBM) complicated with complete pancreas divisum	J Pediatr Surg Case Reports 2019	43	93-95	2018
田原和典、金森豊	胆道閉鎖症アップデート：妊娠と出産	小児外科	50(1)	75-80	2018
Kamata K, Takenaka M, Omoto S, Miyata T, Minaga K, Yamao K, Imai H, Sakurai T, Nishida N, Chikugo T, Chibana Y, Matsumoto I, Takeyama Y, Kudo M	Impact of avascular areas, as measured by contrast-enhanced harmonic EUS, on the accuracy of FNA for pancreatic adenocarcinoma.	Gastrointestinal Endosc	87(1)	158-163	2018

Kamata K, Takenaka M, Kitano M, Omoto S, Miyata T, Minaga K, Yamao K, Imai H, Sakurai T, Nishida N, Kashida H, Chikugo T, Chiba Y, Nakai T, Takeyama Y, Lisotti A, Fusaroli P, Kudoh M.	Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of localized gallbladder lesions	Dig Endosc	30	98-106	2018
Niwano F, Hiromine Y, Noso S, Babaya N, Ito H, Yasutake S, Matsumoto I, Takeyama Y, Kawabata Y, Ikegami H	Insulin deficiency with and without glucagon: A comparative study between total pancreatectomy and type 1 diabetes	J Diabetes Investig	9	1084- 1090	2018
Kubota K, Kamisawa T, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Ikeura T, Shiomi H, Omohara H, Shimizu K, Arakura N, Kanno A, Sakagami J, Itoi T, Ito T, Ueki T, Nishino T, Inui K, Mizuno N, Yoshida H, Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, Okazaki K, Kawasaka S, Shimosegawa T, Takeyama Y, Chiba T	Clinical course of type 1 autoimmune pancreatitis patients without steroid treatment: a Japanese multicenter study of 97 patients	J Hepatobiliary Pancreat Sci	25	223-230	2018
Kamata K, Takenaka M, Minaga K, Omoto S, Miyata T, Yamao K, Imai H, Nakai A, Tanaka H, Chiba Y, Watanabe T, Sakurai T, Nishida N, Chikugo T, Matsumoto I, Takeyama Y, Kitano M, Kudoh M	Value of additional endoscopic ultrasonography for surveillance after surgical removal of intraductal papillary mucinous neoplasms	Dig Endosc	30	659-666	2018

Inui K, Masamune A, Igarashi Y, Ohara H, Tazuma S, Sugiyama M, Suzuki Y, Miyoshi H, Yamamoto S, Takeyama Y, Nakano E, Takuma K, Sakagami J, Hayashi K, Kogure A, Ito T, Mukai T, Maetani I, Nagahama M, Serikawa M, Ueki T, Furuya K, Isayama H, Moriyama I, Shigeno M, Mizukami K, Nanashima A, Oana S, Ikehata A, Watanabe N, Hirooka Y, Ogoshi K, Sasaki Y, Iwata Y, Kudo Y, Nakayama A, Nakamura M	Management of Pancreatic Gallstone Lithiasis: A Nationwide Survey in Japan	Pancreas	47	708-714	2018
Satoi S, Yamamoto T, Motoi F, Matsumoto I, Yoshitomi H, Amanoue R, Tahara M, Murakami Y, Arimura H, Hironaka S, Sho M, Ryotatsu H, Ohtsuka M, Unno M, Takeyama Y, Yamaue H.	Clinical impact of developing better practices at the institutional level on surgical outcomes after distal pancreatectomy in 1515 patients: Domestic audit of the Japanese Society of Pancreatic Surgery.	Ann Gastroenterol Surg	2(3)	212-219	2018
Yoshida A, Yamamoto K, Takenaka M, Nakai A, Omoto S, Kamata K, Minaga K, Miyata T, Imai H, Matsumoto I, Takeyama Y, Chikugo T, Kudo M	Neurilemmoma Mimicking a Multilocular Cystic Lesion of the Liver	Intern Med	57	3377-3380	2018
Matsumoto I, Kamei K, Satoi S, Murase T, Matsumoto M, Kawaguchi K, Yoshida Y, Iwasaki T, Takebe A, Nakai T, Takeyama Y	Laparoscopic versus open distal pancreatectomy for benign and low-grade malignant lesions of the pancreas: a single-center comparative study	Surg Today	Epub ahead of print		2018

Yasuda H, Kataoka K, Takeyama Y, Takeda K, Ito T, Mayumi T, Isaji S, Mine T, Kitagawa M, Kiriyama S, Sakagami J, Masamune A, Inui K, Hirano K, Akashi R, Yokoe M, Sogame Y, Okazaki K, Morioka C, Kihara Y, Kawa S, Tanaka M, Andoh A, Kimura W, Nishimori I, Furuse J, Yokota I, Shimosegawa T	Usefulness of urinary trypsinogen-2 and trypsinogen activation peptide in acute pancreatitis: A multicenter study in Japan	World J Gastroenterol	25	107-117	2018
Wakabayashi-Nakao K, Yu Y, Nakakuki M, Hwang TC, Ishiguro H, Sohma Y	Characterization of (G970-T1122)-CFTR, the most frequent CFTR mutant identified in Japanese cystic fibrosis patients	J Physiol Sci	69	103-112	2019
Kerschner JL, Ghosh S, Paranjape A, Cosme WR, Audrézet MP, Nakakuki M, Ishiguro H, Férec C, Rommens J, Harris A	Screening for regulatory variants in 460 kb encompassing the CFTR locus in cystic fibrosis patients	J Mol Diagn	21	70-80	2019
石黒洋、連利博、丸山慎介、眞田幸弘、山本明子	知っておこう遺伝性消化器疾患：嚢胞性線維症	消化器内視鏡	30	1090-1095	2018
石黒洋、神田康司	嚢胞性線維症 小児疾患の診断治療基準第5版	小児内科	50(増刊号)	506-507	2018
Hoshino S, Somura J, Furukawa O, Yanagi T, Manruo Y	The histological findings in transpositiones of the great artery with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn	J Cardiol Cases	17	159-162	2018

Nishikura N, Yamagata T, Morimune T, Matsui J, Sokoda T, Sawai C, Sakaue Y, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Takeuchi Y, Maruo Y	X-linked Charcot-Marie-Tooth disease type 5 with recurrent weakness after febrile illness	Brain Dev	41	201-204	2018
Okano T, Imai K, Tsujita Y, Mitsui N, Yoshida K, Kamae C, Honma K, Mitsuyoshi-Sekinaka K, Saito Y, Kato T, Hanabusa K, Endo E, Takashima T, Hiroki H, Yeh TW, Tanaka K, Nagahori M, Tsuge I, Bando Y, Iwasaki F, Shikama Y, Inoue M, Kimoto T, Moriguchi N, Yuza Y, Kaneko T, Suzuki K, Matsubara T, Maruo Y, Kunitsu T, Waragai T, Sano H, Hashimoto Y, Tasaki K, Suzuki O, Shirakawa T, Kato M, Uchiyama T, Ishimura M, Tauchi T, Yagasaki H, Jou ST, Yu HH, Kanegane H, Kracker S, Durandy A, Kojima D, Muramatsu H, Wada T, Inoue Y, Takada H, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Nonoyama S, Morio T	Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase syndrome type 1	J Allergy Clin Immunol	143	266-275	2018
Tano A, Kadota Y, Morimune T, Jam FA, Yukiue H, Bellier JP, Sokoda T, Maruo Y, Tooyama I, Mori M.	The juvenility-associated long noncoding RNA <i>Gm14230</i> maintains cellular juvenescence	J Cell Sci	132		2019

Hosokawa Y, Higuchi S, Kawakita R, Hata I, Urita R, Takasawa T, Takasawa T, Takasawa K, Matsubara Y, Mizuno H, Maruo Y, Matsui K, Aizu K, Jinno K, Araki S, Fujisawa Y, Osugi K, Tono C, Takekoshi Y, Yorifuji T.	Pregnancy outcome of Japanese patients with glucokinase-maturity-onset diabetes of the young	J Diabetes Investig	in press		
丸尾良浩	体質性黄疸【小児の治療指針】 消化器	小児科診療	81	641-643	2018
丸尾良浩	体質性黄疸 [小児疾患の診断治療基準] 第5版	小児内科	50	458-459	2018
Younossi Z, Henry L, Ong J, Tanaka A, Eguchi Y, Mizokami M, Lim, YS, Dan, Y, Yu, ML, Stepanova, M	Systematic Review with Meta-Analysis: The Extrahepatic Manifestations in Chronic Hepatitis C Virus-Infected Patients in East Asia	Aliment Pharmacol Ther	in press		2019
Tanaka A, Leung ME	The Genetics of Primary Biliary Cholangitis	Curr Opin Gastroenterol	Epub ahead of print		2018
Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T, Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K, Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno T, Yoshida M.	Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	Epub ahead of print		2018
Tanaka A, Leung ME	The Genetics and Epigenetics of Primary Biliary Cholangitis	Clin Liver Dis	22(3)	443-455	2018

Tanaka A	IgG4-Related Sclerosing Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis	Gut Liver	Epub ahead of print		2018
Rosa R, Cristofori L, Tanaka A	Invernizzi P. Geoepidemiology and (epi-)genetics in primary biliary cholangitis	Best Practice & Research Clinical Gastroenterology	34- 35	11-15	2018
Moritoki Y, Tsuneyama K, Nakamura Y, Kikuchi K, Shiota A, Ohnishi Y, Lian Z, Zhang W, Yan GX, Ueki S, Tanaka M, Omokawa A, Saga T, Wang M, Ueno Y, Leung PSC, Tanaka A, Gershwin ME, Hirokawa M	Anti-drug antibodies against a novel humanized anti-CD20 antibody impair its therapeutic effect on primary biliary cholangitis in human CD20- and FcγR-expressing mice	Front Immunol	9	2534	2018
Takahashi A, Moriya K, Ohira H, Arinaga-Hino T, Zeniya M, Torimura T, Abe M, Takaki A, Kaung JH, Inui A, Fujisawa T, Yoshizawa K, Suzuki Y, Nakamoto N, Yoshiji H, Goto A, Tanaka A, Takikawa H	The Autoimmune Hepatitis Study Group, a sub group of the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group in Japan. Health-Related Quality of Life in patients with autoimmune hepatitis: a questionnaire survey	PLoS One	13(10)	e0204772	2018

Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Nakazawa T, Notohara K, Mizuno S, Akamatsu N, Serikawa M, Naitoh I, Hirooka Y, Wakai T, Itoi T, Ebata T, Okaniwa S, Kamisawa T, Kawashima H, Kanno A, Kubota K, Tabata M, Unno M, Takikawa H; PSC guideline committee Members: Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan) Research Project, The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group.	Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017	J Gastroenterol	53(9)	1006-1034	2018
Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME	Evolution of our understanding of PBC. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology	Best Pract Res Clin Gastroenterol	34-35	3-9	2018
Yagi M, Tanaka A, Abe M, Namisaki T, Yoshiji H, Takahashi A, Ohira H, Komori A, Yamagiwa S, Kikuchi K, Yasunaka T, Takaki A, Ueno Y, Honda A, Matsuzaki Y, Takikawa H	Symptoms and health-related quality of life in Japanese patients with primary biliary cholangitis	Sci Rep	8(1)	12542	2018
Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME	Pathogen infections and primary biliary cholangitis	Clin Exp Immunol	Epub ahead of print		2018

<p>Deneau MR, Mack C, Abdou R, Amin M, Amir A, Assouh M, Bazerbachi F, Broderick AM, Chan A, Di Guglielmo M, El-Matary W, El-Youssef M, Ferrari F, Furuya KN, Gottrand F, Gupta N, Homan M, Jensen MK, Kamath BM, Kim KM, Kolho KL, Konidari A, Koot B, Iorio R, Martinez M, Mohan P, Palle S, Papadopolou A, Ricciuto A, Saubermann L, Sathya P, Shteyer E, Smolka V, Tanaka A, Valentino PL, Varier R, Venkat V, Vitola B, Vos MB, Woynarowski M, Yap J, Miloh T</p>	<p>Gamma Glutamyltransferase Reduction Is Associated With Favorable Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis</p>	<p>Hepatol Comm</p>	<p>2(11)</p>	<p>1369-1378</p>	<p>2018</p>
<p>Nishida N, Aiba Y, Hitomi Y, Kawashima M, Kojima K, Kawai Y, Ueno K, Nakamura H, Yamashiki N, Tanaka T, Tamamura S, Mori A, Yagi S, Soejima Y, Yoshizumi T, Takatsuki M, Tanaka A, Harada K, Shimoda S, Komori A, Eguchi S, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M.</p>	<p>NELFCD and CTSZ loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population</p>	<p>Sci Rep</p>	<p>8(1)</p>	<p>8071</p>	<p>2018</p>
<p>Yagi M, Tanaka A, Namisaki T, Takahashi A, Abe M, Honda A, Moritsuzaki Y, Ohira H, Yoshiji H, Takikawa H; Japan PBC Study Group (JPBCSG)</p>	<p>Is patient-reported outcome improved by nalfurafine hydrochloride in patients with primary biliary cholangitis and refractory pruritus? A pilot-marketing, single-arm, prospective study</p>	<p>J Gastroenterol</p>	<p>Epub ahead of print</p>		<p>2018</p>

Ikeda H, Watanabe T, Matsumoto N, Hiraishi T, Nakano N, Noguchi Y, Hattori N, Shigefuku R, Matsunaga K, Iwashii T, Okuse C, Yotsuyanagi H, Tanaka A, Suzuki M and Itoh F	Treatment with Daclatasvir and Asunaprevir for 24 weeks improves health-related quality of life in Japanese patients infected with hepatitis C virus	JGH open	2(3)	82-87	2018
Joshita S, Yoshizawa K, Uemura T, Ohira H, Takahashi A, Harada K, Hiep CN, Tsuneyama K, Kage M, Nakano M, Kan JH, Koike K, Zeniya M, Takaki A, Torimura T, Abe M, Yokosuka O, Tanaka A, Takikawa H	the Japan Autoimmune Hepatitis Study Group (JAIHG). Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey	J Gastroenterol	53(9)	1079-1088	2018
Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, Yagi M, Namisaki T, Yoshiji H, Nakanuma Y, Takikawa H; Japan PBC Study Group (JPBCSG)	Effect of deferred or no treatment with ursodeoxycholic acid in patients with early primary biliary cholangitis	Hepatol Res	Epub ahead of print		2018
Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Abe K, Torimura T, Zeniya M, Abe M, Yoshizawa K, Takaki A, Suzuki Y, Kang JH, Nakamoto N, Fujisawa T, Tanaka A, Takikawa H, Japan AIH Study Group (JAIHSG)	Nonalcoholic fatty liver disease in patients with autoimmune hepatitis	JGH Open	2(2)	54-58	2018
Zobair M. Younossi, Tanaka A, Eguchi Y, L Henry, Beckerman R, Mizokami M	Treatment of Hepatitis C Virus Leads to Economic Gain Related to Reduction in Cases of Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Decompensated Cirrhosis in Japan	J Viral Hepat	Epub ahead of print		2018

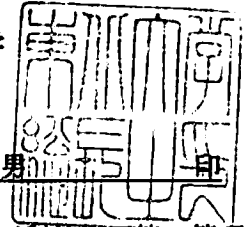
Natsume M, Watanabe K, Matumoto S, Naruge D, Hayashi K, Furuse J, Kawamura M, Jinno H, Sano K, Fukushima R, Aruga E, Hashiguchi Y, Tanaka A, Takikawa H, Eguchi K, Seki N	Factors influencing cancer patients' choice of palliative care place.	J Palliative Medicine	21(6)	751-765	2018
Tanaka A	Is HBV-associated intrahepatic cholangiocarcinoma preventable with antiviral treatment?	Clin Gastroenterol Hepatol	16(6)	821-822	2018
Tanaka A, Gershwin ME	Environmental Basis of Autoimmunity	Experimental Biology and Medicine	243(2)	184-189	2018
Suzuki Y, Mori T, Yokoyama M, Kim S, Momose H, Matsuki R, Kusogure M, Nakazato T, Abe N, Itoyama H, Nakazawa T, Notohara K, Tanaka A, Tsubuyuguchi T, Tazuma S, Takikawa H, Sugiyama M.	A proposed severity classification system for hepatolithiasis based on an analysis of prognostic factors in a Japanese patient cohort: Implication to update clinical guideline(s) for gallstone disease	J Gastroenterol	53(7)	854-860	2018
Tanaka A, Gershwin ME	Therapeutic and immunological interventions in primary biliary cholangitis: from mouse models to humans	Archives of Medical Science	14(4)	930-940	2018
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 自己免疫性肝炎分科会・原発性胆汁性胆管炎分科会	「改訂自己免疫性肝炎・原発性胆汁性胆管炎ガイドライン」	肝臓	59(4)	211-216	2018
田中篤	「原発性硬化性胆管炎 (PSC) のup-to-date」	胆道	50(32)	241-250	2018
大平弘正、田中篤	「自己免疫性肝炎におけるアザチオプリンの公知申請について」	肝臓	59(11)	653-654	2018

Fukuda A, Sakamoto S, Sasaki K, Narumoto S, Kitajima T, Hirata Y, Hishiki T, Kasahara M	Modified triangular hepatic vein reconstruction for preventing hepatic venous outflow obstruction in pediatric living donor liver transplantation using left lateral segment grafts	Pediatr Transplant	22(3)	e13167	2018
Sakamoto S, Sasaki K, Kitajima T, Hirata Y, Narumoto S, Kazemi K, Fukuda A, Miyazaki O, Nosaka S, Kasahara M	A novel technique for collateral interportal venous flow in pediatric liver transplantation. Liver Transplant	Liver Transplant	24(7)	969-973	2018
Kitajima T, Sakamoto S, Sasaki K, Narumoto S, Kazemi K, Hirata Y, Fukuda A, Imai R, Miyazaki O, Irie R, Teramukai S, Uemoto S, Kasahara M	Impact of graft thickness reduction of left lateral segment on outcomes following pediatric living donor liver transplantation	Am J Transplant	18(9)	2208-2219	2018
Kasahara M, Sasaki K, Uchida H, Hirata Y, Takeda M, Fukuda A, Sakamoto S	Novel technique for pediatric living donor liver transplantation in patients with portal vein obstruction: The "pullout technique"	Pediatr Transplant	22(8)	e13297	2018
Kasahara M, Sakamoto S, Horikawa R, Fukuda A, Umezawa A, Matsubara Y, Kato H, Igarashi T	Present State and Future Prospects of Pediatric Liver Transplantations	JMA Journal	1	50-56	2018
Kasahara M, Sakamoto S, Horikawa R, Fukuda A	Auxiliary Partial Orthotopic Liver Transplantation for Noncirrhotic Metabolic Liver Disease: Reigniting Interest in an Old but New Technique	Liver Transplant	25(1)	12-13	2019

笠原群生，内田孟，佐々木健吾，平田義弘，武田昌寛，北嶋俊寛，上遠野雅美，久保田智美，中里弥生，福田晃也，阪本靖介	国立成育医療研究センターにおける肝移植50例の成績	移植2018	53(2)(3)	197-208	2018
--	---------------------------	--------	----------	---------	------

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学
 所属研究機関長 職名 総長
 氏名 大野 英男



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授
 (氏名・フリガナ) 仁尾 正記 (ニオ マサキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
 (※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 長谷山 彰



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 慶應義塾大学医学部・教授
(氏名・フリガナ) 黒田 達夫・クロダ タツオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

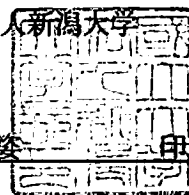
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人新潟大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 高橋 姿



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医歯学総合研究科・教授
(氏名・フリガナ) 窪田 正幸・クボタ マサユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

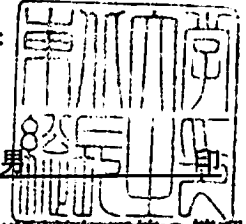
平成31年2月26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 大学院医学系研究科・非常勤講師
（氏名・フリガナ） 佐々木 英之（ササキ ヒデユキ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容：研究実施の際の留意点を示した)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

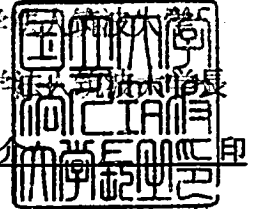
平成31年4月15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学

所属研究機関長 職名 国立大学

氏名 永田 恭介



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学医療系 客員教授
(氏名・フリガナ) 須磨崎 亮 (スマザキ リョウ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 順天堂大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 新井 一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
3. 研究者名 （所属部局・職名）大学院医学研究科・教授
（氏名・フリガナ）清水 俊明（シミズ トシアキ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	順天堂大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する口にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛知県医療療育総合センター
発達障害研究所

所属研究機関長 職名 総長

氏名 安藤 久實



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
3. 研究者名 （所属部局・職名）細胞病態研究部 非常勤研究員
（氏名・フリガナ）安藤 久實 （アンドウ ヒサミ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

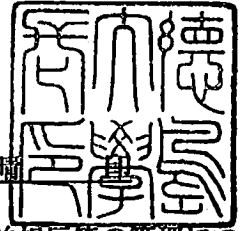
平成31年 3月12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 徳島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 野地 澄 晴



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 大学院医歯薬学研究部・教授
（氏名・フリガナ） 島田 光生・シマダ ミツオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	徳島大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

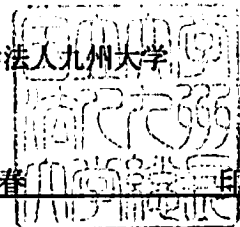
研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立大学法人九州大学
 所属研究機関長 職名 総長
 氏名 久保 千春



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
3. 研究者名 （所属部局・職名）大学院医学研究院・教授
（氏名・フリガナ）田口 智章（タグチ トモアキ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

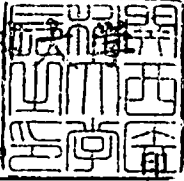
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 関西医科大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 友田 幸一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
- 研究者名 （所属部局・職名） 医学部・名誉教授
（氏名・フリガナ） 濱田吉則（ハマダ ヨシノリ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



平成31年3月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京都立駒込病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 鷹巢 賢一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
- 研究者名 （所属部局・職名） 東京都立駒込病院 副院長
（氏名・フリガナ） 神澤 輝実 （カミサワ テルミ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	駒込病院倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

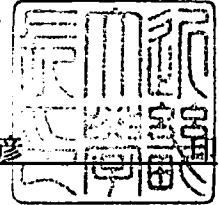
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成30年 3月 25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 近畿大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 細井 美彦



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部奈良病院・小児科・教授
(氏名・フリガナ) 虫明 聡太郎 ・ ムシアケ ソウタロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	近畿大学医学部奈良病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

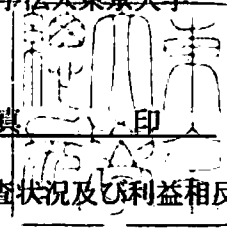
平成31年 3月 14日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 東京大学大学院薬学系研究科・助教
（氏名・フリガナ） 林 久允・ハヤシ ヒサミツ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 大阪医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 大槻 勝紀 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 小児科学教室 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 玉井 浩 ・ タマイ ヒロシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

- (留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
- ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 地方独立行政法人大阪府立病院機構
大阪急性期 総合医療センター
所属研究機関長 職名 総長
氏名 後藤 満一 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
3. 研究者名 （所属部局・職名）臨床研究支援センター ・ センター長
（氏名・フリガナ）田尻 仁 ・ タジリ ヒトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

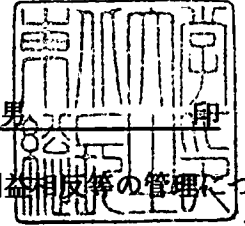
平成31年 3月 19日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 呉 繁夫・クレ シゲオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容：研究実施の際の留意点を示した)

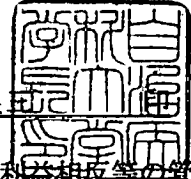
(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井 良



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
3. 研究者名 （所属部局・職名） 自治医科大学 移植外科 教授
（氏名・フリガナ） 水田 耕一（ミズタ コウイチ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年3月8日

国立保健医療科学院長 殿

社会福祉法人 済生会 支部 神奈川県 済生会 横浜 市 東部 病院

機関名

所属研究機関長 職名 院長 三角

氏名



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 小児肝臓消化器科 部長
(氏名・フリガナ) 乾 あやの (イヌイ アヤノ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	済生会横浜市東部病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

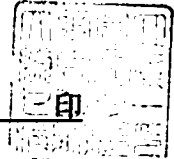
平成31年 3月 4日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 大阪市立総合医療センター

所属研究機関長 職名 病院長

氏名 瀧藤 伸英 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 小児代謝・内分泌内科 部長
(氏名・フリガナ) 依藤 亨・ヨリフジ トオル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 3 月 5 日

国立保健医療科学院長 殿

所属研究機関名 機関名 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター
職名 理事長

氏名 五十嵐 隆 印

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
3. 研究者名 （所属部局・職名）臓器・運動器病態外科部 外科 診療部長（主任）
（氏名・フリガナ）金森 豊・カナモリ ユタカ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。

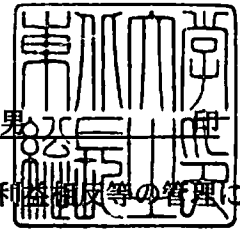
平成31年3月22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学系研究科・教授
（氏名・フリガナ） 正宗 淳・マサムネ アツシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

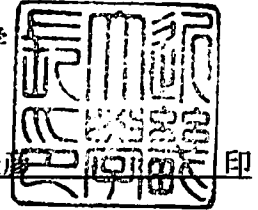
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した)

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 〇 月 〇 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 近畿大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 細井 美彦 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
- 研究者名（所属部局・職名） 医学部・主任教授
(氏名・フリガナ) 竹山 宜典（タケヤマ ヨシフミ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	近畿大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 みよし市民病院

所属研究機関長 職名 病院事業管理者

氏名 成瀬 達



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) みよし市民病院・病院事業管理者
(氏名・フリガナ) 成瀬 達・ナルセ サトル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	みよし市民病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

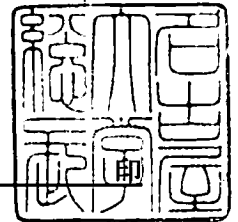
2019年3月19日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 名古屋大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 松尾 清一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 総合保健体育科学センター・教授
(氏名・フリガナ) 石黒 洋 (イシグロ ヒロシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学医学部生命倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学医学部生命倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

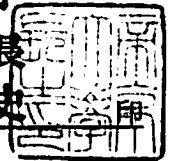
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 帝京大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 冲永佳史



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部内科学講座 ・ 教授
 (氏名・フリガナ) 田中 篤 ・ タナカ アツシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	帝京大学倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

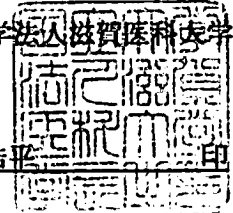
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人滋賀医科大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 塩田 浩平



次の職員の前記平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
3. 研究者名 （所属部局・職名）医学科・教授
（氏名・フリガナ） 丸尾 良浩・マルオ ヨシヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立大学法人滋賀医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

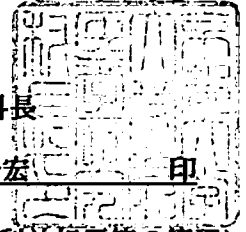
平成 31年 3月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職名 医学研究科長

氏名 岩井 一宏



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 医学研究科 ・ 教授
（氏名・フリガナ） 上本 伸二 ・ ウエモト シンジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

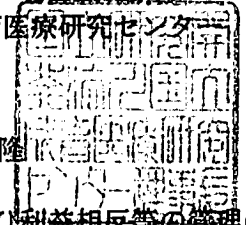
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・ 該当する口チェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立成育医療研究センター
 所属研究機関長 職名 理事長
 氏名 五十嵐 隆



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究
3. 研究者名（所属部局・職名） 国立成育医療研究センター臓器移植センター 臓器移植センター長
 （氏名・フリガナ） 笠原 群生（カサハラ ムレオ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。