

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

総合研究報告書

研究代表者 仁尾 正記

令和元年 5 月

目 次

I. 総合研究報告

- 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. 総合研究報告（各疾患分野）

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 18
 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）、田中篤（帝京大学
 医学部内科学講座）
 【資料1】胆道閉鎖症全国登録・ウェブ登録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】胆道閉鎖症成人期2次調査 集計結果
 【資料4】難病医療費助成制度調査 集計結果
2. アラジール症候群など乳児胆汁うっ滞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 71
 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. 遺伝性膵炎の臨床像・疫学調査と重症度分類の改定 75
 清水俊明（順天堂大学小児科）、竹山宜典（近畿大学肝胆膵外科）、
 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 83
 安藤久實（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）
 【資料1】英文雑誌投稿論文(CBDGuideline-JHBPS)
 【資料2】診療ガイドライン 日本消化器病学会雑誌投稿版
 【資料3】診療ガイドライン 雑誌「肝と膵」投稿版
 【資料4】重症度分類
5. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に関する研究 125
 虫明聡太郎（近畿大学医学部奈良病院小児科）、林久允（東京大学大学院薬学系研究科）、
 近藤宏樹（近畿大学医学部奈良病院小児科）

【資料】「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症」ガイドライン（案）

6. カロリ病 145
 玉井浩（大阪医科大学小児科） 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） 角田知之（済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科）
7. 肝内胆管減少症に関する研究 147
 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）
8. 小児期発症原因不明肝硬変症 149
 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(CAPV)および低形成(CHPV)の疫学調査 152
 工藤豊一郎（水戸済生会総合病院小児科） 田中篤（帝京大学医学部内科学講座）
 呉繁夫（東北大学小児科） 坂本修(故人)(東北大学小児科) 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 156
 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）
 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）
11. 先天性高インスリン血症に関する研究 162
 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】先天性高インスリン血症診療ガイドライン
 【資料2】小児高インスリン血症低血糖症の生化学診断のカットオフ
 【資料3】先天性高インスリン血症の外科治療
 【資料4】一次調査票
12. 嚢胞性線維症に関する研究 214
 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】図1.CF確診患者33名から検出された病的CFTR遺伝子変異と位置 /
 表1.リバクレオンの登録患者数 / 表2.ブルモザイムの登録患者数 /
 表3.トービイの登録患者数 / 表4.栄養評価の対象 / 表5.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	227
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.....	229
田中篤（帝京大学医学部内科学講座） 滝川一（帝京大学医療技術学部）	
大平弘正（福島県立医科大学医学部消化器内科学講座）	
持田智（埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科）	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	231

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

総合研究報告書（総括）

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総合研究報告書（総括）

**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）**

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が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・ナジャー爾症候群
遺伝子診断で、日本国内発症のクリグラー・ナジャー爾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助教
玉井浩	大阪医科大学小児科教授
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
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医長
正宗淳	東北大学大学院医消化器病態学分野准教授
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・臓器移植センター長
滝川一	帝京大学医学部内科学講座消化器内科学主任教授
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を送れてはおらず、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

診療ガイドライン作成：Minds2014に基づいた診療ガイドラインを作成する。

胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析：胆道閉鎖症患者の、術前凝固異常の有無、および長期的な身体発育状況についての解析を行う。登録システムのウェブ登録システムへの移行の作業を行う。国際共同研究を見据え、胆道閉鎖症全国登録の集計データの英語版ウェブサイト作成を行なう。

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」との連携により、成人期調査を実施する。患者が抱える問題点を掘り下げるため、患者会「胆道閉鎖症の子どもを守る会」との連携で調査を実施する。

2) アラジール症候群

Alagille 症候群の成人期診療における課題を文献的に検討・抽出する。

成人期診療における実態調査を実施する。

本症の診断支援システム整備のため、乳児黄疸ネットを改訂する。

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エーションを認めなかった 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を報告する。

アントのアレル頻度を算出した。

遺伝性膵炎の全国疫学調査

重症度分類の改定：現行分類の問題点を整理し、改訂案を作成する。

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

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 施設に調査票を送付し一次調査実施した。

症例を有する施設を対象に二次調査を実施した。

「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

胆管減少症症例の病状を把握し、予後を解析する。

8) 原因不明肝硬変症

日本小児科学会の研修施設と日本小児外科学会専門医が在籍する施設を対象に一次調査を行なう。

原因不明肝硬変症例の経験がある施設に二次調査を行い、また、20 歳以上まで生存した症例に関する追加調査を行なう。

9) 先天性門脈欠損症

日本小児科学会の研修施設と日本小児外科学会専門医が在籍する施設を対象に、小児例に関する一次調査を実施する。

小児例に関する二次調査を実施する。

「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

診療ガイドラインの策定：Minds のガイドライン策定手順に従いガイドラインを策定する。

診断のためのカットオフ値の検討：低血糖時のインスリン、遊離脂肪酸、ケトン体分画のデータを集積して診断のためのカットオフ値を決定する。

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。

新規承認薬の市販後調査：パングレアチン製剤（リバクレオン®、エーザイ/EA ファーマ/マイラン EPD）、ドルナーゼアルファ（プルモザイム®、中外製薬）およびトブラマイシン吸入用製剤（トービー®、ノバルティス）の登録患者数を確認する。

汗試験と便中膵エラスターゼの施行状況：汗中のクロライドイオン（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・Check™ 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する。便中膵エラスターゼはモノクローナル抗体を用いた迅速試験（Pancreas Elastase 1 Quick、ScheBo 社）および ELISA キット（Pancreatic Elastase 1 Stool Test ELISA、ScheBo 社）により測定する。

現行の重症度分類基準の妥当性の検討：登録制度のデータを用いて妥当性を検討する。
重症度分類基準の改訂案の作成

「嚢胞性線維症の診療の手引き [改訂 2 版]」の発刊

患者の栄養状態と栄養ケアの検討：登録制度より、患者 22 名（8 ヶ月～39 歳、男性 10 人、女性 12 人）の身長、体重、膵外分泌機能、血中アルブミン値、ヘモグロビン値、総コレステロール値、中性脂肪値のデータを集め、栄養状態および栄養管理法を検討する。

「嚢胞性線維症患者の栄養ケア」の発刊

食生活状況調査：情報交換会において、主治医、担当管理栄養士、家族から、患者の情報を得る。

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。

13) 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なう。

その後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、水田、上本、笠原、工藤（協力者）、坂本（協力者）
 - A) 診断基準・重症度分類改訂：水田、上本、笠原、工藤（協力者）、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・ナジャーラ症候群
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 28 年度会議開催

- 1) 第 1 回全体会議：平成 28 年 6 月 19 日（日）11：00 - 15：00 東京八重洲ホール 901 会議室
 - 2) 第 2 回全体会議：平成 28 年 12 月 11 日（日）11：00 - 15：00 東京八重洲ホール 901 会議室
- 1) 第 1 回全体会議において本研究班のミッションが確認され、研究の方向性が検討された。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) 第2回全体会議において、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。
- 3) 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班および「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」班の代表者会合：平成28年6月2日（木） 18:00-20:00 東京八重洲ホール413会議室
本会合にて、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、成人と小児の研究班が連携して作業を行うことの重要性が確認された。

平成29年度会議開催

- 1) 第1回全体会議：平成29年6月25日（日）11:00 - 15:00 東京八重洲ホールB2会議室
- 2) 第2回全体会議：平成29年12月17日（日）11:00 - 15:00 TKP 東京駅前カンファレンスセンター5階 ホール5A
 - 1) 第1回全体会議において本研究班のミッションが確認され、研究の方向性が検討された。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) 第2回全体会議において、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。

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

診療ガイドラインの作成

2013年の作成組織を立ち上げから作業が開始され、2017年に外部評価に対する対応を加えて最終化とした。

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、胆道閉鎖症のこ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

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 20 例が集計され、画像検査等の実施状況が明らかとなった。希少難治肝疾患における診療が円滑化のため、全国の主治医から専門医のネットワークにアクセスしやすいよう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

PRSS1、SPINK1、CTRC、CPA1 遺伝子の異常の頻度を確認した。PRSS1 遺伝子変異のうち p.R122H 変異はすべて単独変異で膵炎を発症していた。SPINK1、CTRC、CPA1 遺伝子では、異常の重複例を認めた。積極的な治療介入は遺伝子異常による膵炎発作の抑制に有効であった。CFTR 遺伝子解析では、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。

遺伝性膵炎の全国疫学調査

100 家系 270 例（男性 152 例、女性 118 例）の遺伝性膵炎患者が集計された。

重症度分類の改定

重症度分類を改定し、難病対策課へ個票の修正要望を行った

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

一次アンケートを実施して結果を得た。

二次アンケートで症例を有すると回答したのは 20 施設で、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実施し、結果を得た。

診療ガイドライン（案）を作成した。

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

肝内胆管減少症症例の年齢分布や診断方法を確認した。

転帰は、新生児期発症の 2 例が死亡した以外は全例生存していた。ただし、疾患の鑑別精度の検討が必要と考えられた。

8) 原因不明肝硬変症

一次調査対象は計 782 施設で、26 例の原因不明肝硬変症例が存在した。

二次調査では、小児例 4 例、20 歳以上まで生存した 8 例の結果が得られた。

成人期の実態調査は、男性 2 例、女性 3 例が対象となり、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

小児例の一次調査では 153 例の存在が示された。

二次調査に応じた 25 施設から 60 例の情報を得た。そのうち 56 例を解析して結果を得た。

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、19 例中 14 例が生存し、生存率 74%であった。治療別では、内科的治療（肝移植なし）が 60%（6/10）、肝移植治療は 89%（8/9）であった

11) 先天性高インスリン血症

診療ガイドラインの策定

ガイドラインを策定し学会ホームページで公表した。また、英文版を作成し、論文として公表した。ガイドラインは Minds ガイドラインライブラリに掲載された。日本小児内分泌学会ガイドライン集の一部として収載し、出版された。ガイドラインの解説論文を邦文誌に公開した。

診断のためのカットオフ値の検討

診断の困難なことが多い生後 5 か月以降における、低血糖時のインスリン、ヒドロキシ酪酸のカットオフ値を検討し、設定した。

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

45 名の患者を受け持つ主治医が登録制度に参加している。2018 年は 11 名の患者が登録された。2007 年以降、全国の医療機関から依頼されて CF の遺伝子診断を実施している。CF 確診患者 33 名 (全 66 アレル) から 27 種類の病的 CFTR 遺伝子変異が検出された。日本人 (あるいはアジア人) 由来の 45 アレル中 42 アレルに 16 種類の病的変異が検出され、ヨーロッパ人種由来の 21 アレルには 11 種類の変異 (下線) が検出された。

情報交換会

年一回の情報交換会を実施し、家族会や主治医を含む医療関係者の意見を参考にトピックスと講演者を選んだ。

新規承認薬の市販後調査

高力価パングレアチン製剤 (リパクレオン®)、遺伝子組み換え型ヒトデオキシリボヌクレアーゼ: プルモザイム®、トブラマイシン吸入用製剤 (トービー®) 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

みよし市民病院では、2016 年~2018 年までの 3 年間に CF 疑いの患者 15 名の検査依頼を受けた、この内 11 名 (73%) は CF 確診であった。患者および健常人の皮膚におい

て、発汗刺激に用いるピロカルピンイオン導入法（計 30 回）による副作用は認めなかった。CF 登録制度に基づき、みよし市民病院は便中膵エラスターゼ測定依頼を受付けている。2017 年~2018 年度は 27 例の測定依頼を受け、11 例が PI、16 例が PS と判定された。

重症度分類基準の改訂案を策定した。

現行の重症度分類基準の妥当性を検討して、重症度分類基準の改訂案を策定した。

「嚢胞性線維症の診療の手引き [改訂 2 版]」を策定した。

「嚢胞性線維症患者の栄養ケア」を発刊患者の栄養状態と栄養ケアの検討

18 歳以上の患者 9 名の、BMI、血中アルブミン値、ヘモグロビン値、総コレステロール値、中性脂肪値等の値および関連を検討し結果を得た。

「嚢胞性線維症患者の栄養ケア」を発刊した。

食生活状況調査

食事調査結果では、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。4 症例とも膵酵素剤を処方されており、比較的食事は確保できているが、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ものと評価された。

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

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。

胆道閉鎖症は 147 施設から症例が存在するとの回答があり、うち 48 施設（33%）は成人診療施設であった。その他の疾患については症例が存在するとの回答が得られた施設数は比較的少なかったが、カロリー病や両性反復性肝内胆汁うっ滞症では成人施設数が 80% を超えていた。

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。

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ヨ

ンの在り方とその達成に向けての研究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

小児期発症の希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希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

各疾患分担報告書に記載

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

総合研究報告書（各疾患）

総合研究報告書

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 非常勤講師
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。

ガイドライン作成に関する研究では本班研究の前身の研究内容を受けてエビデンスに基づいた「診療ガイドライン」の作成を進め、パブリックコメントおよび外部評価を受けて、より幅広く受け入れられる事が可能な形でのガイドラインの公開することができて、さらに様々な形での普及活動を実施した。

胆道閉鎖症の実態解明に関する研究では、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、本研究期間においては経年的に実施している集計のほかに、初回登録からみた発症時の凝固障害ならびに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。

ま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

児期のみで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. 診療ガイドライン作成

Minds2014 に基づいた診療ガイドラインを作成するために 2013 年 11 月からの統括委員会、事務局、ガイドライン作成グループ、システムティックレビューチーム、外部評価委員からなる組織委員会を立ち上げ、2015 年までにクリニカルクエスション（以下、「CQ」）の作成、システムティックレビューとエビデンスの統合、Delphi 法を用いた推奨および推奨度の合意形成を実施した。2016 年は 2015 年までに作成された推奨に対する解説を作成し、2016 年 9 月からの 1 ヶ月間、パブリックコメントを募集した。さらにガイドライン作成手法、胆道閉鎖症診療の専門家の立場および診療を受ける患者の立場からの外部評価を 2017 年 1 月までの間に受けて、評価に対する対応を加えて最終化した。

2. 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。

3. 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い、平成 30 年度には詳細な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. 診療ガイドラインの作成

Minds2014 に基づいた診療ガイドラインを作成するために 2013 年 11 月からの統括委員会、事務局、ガイドライン作成グループ、システムティックレビューチーム、外部評価委員からなる組織委員会を立ち上げ、2015 年までにクリニカルクエスション（以下、「CQ」）の作成、システムティックレビューとエビデンスの統合、Delphi 法を用いた推奨および推奨度の合意形成を実施した。2016 年は 2015 年までに作成された推奨に対する解説を作成し、2016 年 9 月からの 1 ヶ月間、パブリックコ

メントを募集した。さらにガイドライン作成手法、胆道閉鎖症診療の専門家の立場および診療を受ける患者の立場からの外部評価を2017年1月までの間に受けて、評価に対する対応を加えて最終化とした。最終化されたガイドラインを本報告書の最後に添付するが各々のCQおよび推奨は以下のごとくである。

診断

CQ1 胆道閉鎖症のスクリーニングは有用か？

推奨：便色カードを用いたスクリーニングによる早期診断例の増加と自己肝生存率の改善が報告されており、胆道閉鎖症のスクリーニング検査を行う事を提案する。

エビデンスの強さ：C

CQ2 カラーカード4番の新生児・乳児に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？

推奨：推奨なし

エビデンスの強さ：D

注釈：カラーカード4番でも胆道閉鎖症が否定できないこと、正常児にもカラーカード4番は大勢いること、などが議論された。

CQ3 遷延性黄疸と肝腫大のある患者に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？

推奨：遷延性黄疸患者において肝腫大、便色異常、褐色尿を認める場合には、直接ビリルビンを含めた採血を行い、胆汁うっ滞が疑われる場合には胆道閉鎖症の鑑別のための精査を行うことを推奨する。

エビデンスの強さ：B

CQ4 術中胆道造影は胆道閉鎖症の診療に有用か？

推奨：術中胆道造影によって胆道閉鎖症以外の疾患の除外と胆道閉鎖症の病型分類がなされ、病型により予後が異なり予後予測に有用であることから、術中胆道造影の施行を推奨する。

エビデンスの強さ：C

CQ5 胆道閉鎖症の術前診断に肝生検は有用か？

推奨：肝生検診断の特異性と感受性は高く、術前診断に有用と判定される。しかし、経皮針生検手技は、重篤な合併症や死亡事故を引き起こす可能性がある。また、肝生検を行うことで根治手術の

遅れが生じるため、行わないことを提案する。

エビデンスの強さ：C

CQ6 胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か？

推奨：葛西手術時に採取した肝・肝門部結合塊の病理組織所見は自己肝生存の予測に有用であり、治療方針を決める際に参考とすることを推奨する。

エビデンスの強さ：C

治療

CQ7 術前のビタミンK投与は有用か？

推奨：胆道閉鎖症が疑われるような閉塞性黄疸患者において、ビタミンK不足による出血傾向への注意が必要であり、手術の際の出血性合併症の提言を考慮した場合、術前にビタミンKを静脈内投与する事を推奨する。

エビデンスの強さ：D

CQ8 30日以内の葛西手術は有用か？

推奨：胆道閉鎖症の自己肝生存率を考慮した場合、30日以内の葛西手術を行う事を提案する。

エビデンスの強さ：C

CQ9 術後のステロイド投与は有用か？

推奨：現時点でのエビデンスの集積では長期的な減黄や自己肝生存率の改善において有意な効果が有るとは認められなかった。一方、これまでの専門家の治療経験やコンセンサスマーケティングの結果を考慮すると、黄疸無し自己肝生存率の向上を目的としたステロイドの投与についての推奨を本ガイドラインでは確定できない。

エビデンスの強さ：B

CQ10 術後の抗菌剤長期静脈投与は有用か？

推奨：胆管炎の発症、黄疸無し自己肝生存率の向上を考慮した場合、胆道閉鎖症術後2～4週間の静脈内抗菌剤投与とそれに続く経口抗菌剤投与を行う事を提案する。

エビデンスの強さ：D

CQ11 術後のUDCA投与は有用か？

推奨：胆道閉鎖症術後の黄疸無し自己肝生存率の向上を考慮した場合、UDCAの投与を行う事を提案する。

エビデンスの強さ：D

CQ12 一旦黄疸消失を得た胆道閉鎖症術後患者に対する再葛西手術は有用か？

推奨：一旦減黄したが再上昇した例、または一旦良好な胆汁排泄を認め突然胆汁排泄の途絶を来した胆道閉鎖症術後患者に対して、自己肝生存率および総生存率の向上を考慮した場合には、再葛西手術を行う事を提案する。

エビデンスの強さ：D

合併症

CQ13 胆管炎に対する抗菌薬の予防投与は有用か？

推奨：胆道閉鎖症術後に胆管炎予防の目的でTMP/SBTなどの抗菌剤投与の考慮を提案する。

エビデンスの強さ：C

CQ14 胆管炎治療に対する薬物投与は有用か？

推奨：分離菌に感受性を有する抗菌薬使用を推奨する。

エビデンスの強さ：C

CQ15 胆道閉鎖症術後症例における肝内胆管拡張あるいは肝内嚢胞に対してPTBDは有用か？

推奨：胆道閉鎖症術後肝内胆管嚢胞状拡張に対するPTBDは、胆管炎制御のために短期間の橋渡しの姑息的治療として行うことを提案する。

エビデンスの強さ：D

CQ16 胆道閉鎖症術後の胃食道静脈瘤出血に対して有用な治療法はなにか？

推奨：急性期の治療として血管作動薬も含めた出血性ショック対策後、速やかに内視鏡的治療（静脈瘤結紮療法あるいはそれが困難な場合には硬化療法）を行う事を推奨する。

エビデンスの強さ：C

CQ17 肝肺症候群を早期に発見するために、外来でのSpO2測定は有用か？

推奨：肝肺症候群の早期発見のために経時的にSpO2の測定を行なうことを提案する。

エビデンスの強さ：D

CQ18 肺高血圧症の早期診断に定期的な心臓エコーは有用か？

推奨：肺高血圧が疑われる症例に対して心臓エコー検査を行うことを推奨する。

エビデンスの強さ：B

予後

CQ19 成長発育障害を伴う胆道閉鎖症自己肝症例に対する肝移植は有用か？

推奨：成長発育障害を伴う胆道閉鎖症自己肝症例に対する肝移植は、特に1歳や5歳などの比較的早期に行われた場合に、成長発育障害の改善に有用である事を提案する。

エビデンスの強さ：C

CQ20 胆道閉鎖症自己肝生存例の妊娠出産では、集学的管理は必要か？

推奨：胆道閉鎖症自己肝生存例の妊娠出産では、妊娠経過中の全身状態、あるいは肝機能悪化に備え、集学的管理を行う事を推奨する。

エビデンスの強さ：C

CQ21 定期的な画像検査は有用か？

推奨：早期の障害探知のために、定期的な画像検査は有用である事を推奨する。放射線被曝を伴う場合には、as low as reasonably achievable (ALARA)の原則に沿った画像検査とする。

エビデンスの強さ：C

CQ22 胃食道静脈瘤に対して予防的静脈瘤治療は有用か？

推奨：胃食道静脈瘤に対して予防的静脈瘤治療は自己肝生存率を向上させ、出血のリスクを軽減することで有用である事を提案する。

エビデンスの強さ：C

CQ23 脾機能亢進症に対する治療は有用か？

推奨：脾機能亢進症に対する治療を行う事を推奨する。

エビデンスの強さ：D

CQ24 葛西術後の肝移植はどの時期に行うことが推奨されるか？

推奨：肝移植の時期を明確に推奨できる根拠がない。

エビデンスの強さ：D

CQ25 PELD score 10点以上の胆道閉鎖症患者に対して一次肝移植は有用か？

推奨：推奨を提示すべきではない。

エビデンスの強さ：D

2. 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。

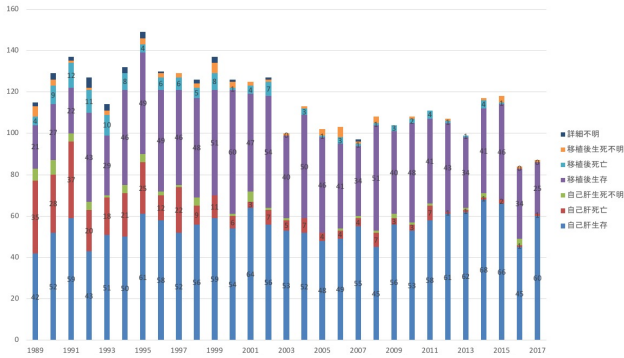


図 1：登録年別転帰

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-

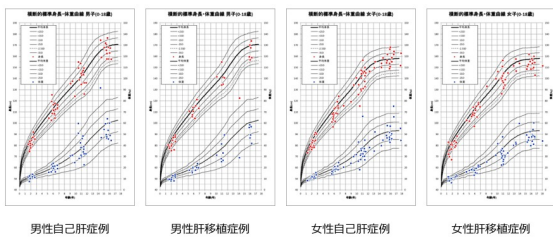


図 2：追跡登録症例の身長・体重（性別毎、移植の有無毎）

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)

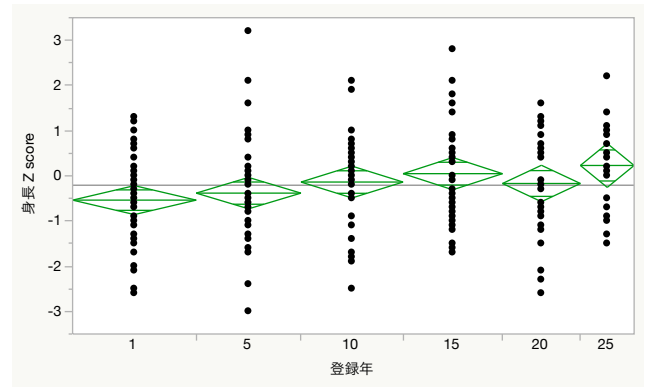


図 3：黄疸なし自己肝生存群の身長

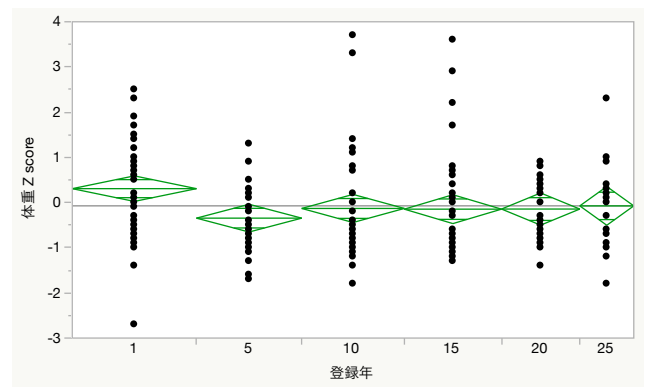


図 4：黄疸なし自己肝生存群の体重

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。

葛西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。その結果は表 1 と図 5 の通りである。

表 1：術前の凝固検査

PT-INR	
最大	10
最小	0.84
平均	1.5
標準偏差	1.4
1.15 未満	57
1.15%以上 1.4%未満	10
1.4 以上	11

凝固検査 PT-INR

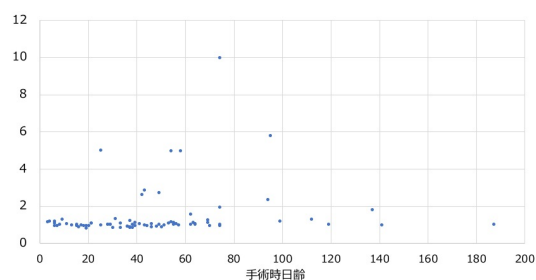


図5: 術前の凝固検査と手術時日齢

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。

3. 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。本研究において移行期医療の側面についても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発症時における凝固障害ならびに長期経過における身体発育状況についての解析を行った。

凝固障害については、閉塞性黄疸にともなうプロトロンビン時間の著明延長の症例が認められる現状があきらかとなり、今後の新生児・乳児期にけるビタミンK投与の適正化に対する重要な資料とすることができた。また中長期的な身体発育状況の解析の結果からは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1)成人関係団体との協力関係のもとで実施した詳細な二次調査をふくむ調査研究、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

3年間の本研究により本邦で初めての胆道閉鎖症診療ガイドラインを完成させることができ、普及活動を行っている。

また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、胆道閉鎖症患者の発症時の凝固障害や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。

G. 研究発表

論文発表

- (1). Sasaki H, Tanaka H, Wada M, Kazama T, Nakamura M, Kudo H, Okubo R, Sakurai T, Nio M. Analysis of the prognostic factors of long-term native liver survival in survivors of biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 32(9), 839-843, 2016
- (2). Nio M, Wada M, Sasaki H, Kazama T, Tanaka H, Kudo H. Technical standardization of Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Surg.* Epub ahead of print, 2016
- (3). 田中 拓, 佐々木英之, 仁尾正記. 胆道閉鎖症術後の反復性胆管炎に対する大建中湯の応用, *小児外科*, 48(7), 981-984, 2016
- (4). 佐々木英之, 仁尾正記. 小児外科領域における移行期医療の現状, *臨床外科*, 71(3), 322-326, 2016
- (5). Tomita H, Ohkuma K, Masugi Y, Hosoe N, Hoshino K, Fuchimoto Y, Fujino A, Shimizu T, Kato M, Fujimura T, Ishihama H, Takahashi N, Tanami Y, Ebinuma H, Saito H, Sakamoto M, Nakano M, Kuroda T. Diagnosing native liver fibrosis and esophageal varices using liver and spleen stiffness measurements in biliary atresia: a pilot study. *Pediatr Radiol*, Sep;46(10):1409-17, 2016
- (6). 富田 紘史, 星野 健, 石濱 秀雄, 清水 隆弘, 藤村 匠, 狩野 元宏, 山田 洋平, 下島 直樹, 藤野 明浩, 黒田 達夫. 生体部分肝移植後早期に妊娠出産し得た胆道閉鎖症の1例, *日本小児外科学会雑誌* 52(3):1103-1107, 2016
- (7). Sasaki H, Tanaka H, Nio M. Current management of long-term survivors of biliary atresia: over 40 years of experience in a single center and review of the literature. *Pediatr Surg Int.* 33: 1327-1333, doi: 10.1007/s00383-017-4163-7. Epub 2017年9月27日
- (8). Nio M. Japanese Biliary Atresia Registry. *Pediatr Surg Int.* 2017Dec; 33(12):1319-1325. doi: 10.1007/s00383-017-4160-x. Epub 2017年10月16日.
- (9). 仁尾正記. ガイドラインと外科 小児外科 胆道閉鎖症の診療ガイドライン. *日本外科学会雑誌*. 2017, 118(4), 486-488.
- (10). Yamada Y, Hoshino K, Mori T, Kawaida M, Abe K, Ishihama H, Shimizu T, Takahashi N, Matsubara K, Hibi T, Abe Y, Yagi H, Shimojima N, Shinoda M, Kitago M, Obara H, Fuchimoto 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.* 2017 Jun 19. doi: 10.1111/hepr.12924. [Epub ahead of print] PMID: 28626871
- (11). Higashi H, Obara H, Miyakoshi K, Shinoda M, Kitago M, Shimojima N, Abe Y, Hibi T, Yagi H, Matsubara K, Yamada Y, Itano O, Hoshino K, Kuroda T, Kitagawa

- Y. First successful perinatal management of pregnancy after ABO-incompatible liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2017 Jan 21; 23(3): 547-550. doi: 10.3748 /wjg. v23 i3.547. PMID: 28210092
- (12). Soeda E, Hoshino K, Izawa Y, Takaoka C, Isobe C, Takahashi A, Takahashi N, Yamada Y, Shimojima N, Fujino A, Shinoda M, Kitagawa Y, Tanabe M, Nakamaru S, Taki N, Sekiguchi A, Nakazawa Y, Turukawa T, Kuroda T. A Report on the Positive Response to an Outdoor Nature Challenge of a Snow Camp for Young Liver Transplant Patients. *Transplant Proc.* 2017 Jan - Feb; 49(1): 115-120. doi: 10.1016 / j. transproceed.2016.10.020. PMID: 28104117
- (13). 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, Wiley Japan 2019 Jan 12
- (14). 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
- (15). 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.
- (16). 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.
- (17). 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.
- (18). 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

- (19). 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). 特別講演 胆道閉鎖症の治療の現況と今後の課題, 口頭, 仁尾正記, 鹿児島小児外科学会, 2017/4/22, 国内
- (2). Long-term Outcomes of Adult Patients with Biliary Atresia at Tohoku University Hospital, 口頭, Hideyuki Sasaki, Hiromu Tanaka, Motoshi Wada, Takuro Kazama, Megumi Nakamura, Hironori Kudo, Masatoshi Hashimoto, Yuki Endo, Masaki Nio, 胆道閉鎖症仙台国際シンポジウム (7th ISSBA), 2017/05/12, 国内
- (3). Portal hypertension is not a risk factor for deterioration of liver function in long-term survivors with biliary atresia, ポスター, Hideyuki Sasaki, Hiromu Tanaka, Motoshi Wada, Takuro Kazama, Megumi Nakamura, Hironori Kudo, Masatoshi Hashimoto, Yuki Endo, Masaki Nio, 胆道閉鎖症仙台国際シンポジウム (7th ISSBA) 2017/05/12, 国内
- (4). Japanese Biliary Atresia Registry and Clinical Practice Guidelines for Treating Biliary Atresia in Japan 口頭,

Masaki Nio, Hideyuki Sasaki, Hiromu Tanaka, 胆道閉鎖症仙台国際シンポジウム (7th ISSBA), 2017/05/12, 国内

- (5). 特別講演 胆道閉鎖症の治療の現況と今後の課題, 口頭, 仁尾正記, 小児外科, 2017/5/16, 国内
- (6). Biliary Atresia: Sendai Experience and Japanese Registry, 口頭, Masaki Nio, International Fudan Symposium on Biliary Atresia, 2017/11/4, 国外
- (7). 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
- (8). 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
- (9). 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
- (10). 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

(11). 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, 田中拓佐々木英之, 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

(12). 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, 田中拓, 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

(13). 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, 田中拓, 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

H. 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

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 〇〇〇〇〇 xxxxx@xxxxxxxx.xxx.jp
担当 〇〇〇〇〇 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。

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	<input type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女
生年月日	西暦 <input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日
郵便番号	<input type="text"/> - <input type="text"/>
登録ID	<input type="text"/>
<input type="button" value="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	<input type="text"/>
名称	〇〇〇〇大学附属病院 〇〇学部
住所	〒000-0000 〇〇県〇〇市〇〇町1-2-3 〒 <input type="text"/> 建物名 <input type="text"/>
部署	〇〇〇〇〇〇〇〇
TEL	000-000-0000
<input type="button" value="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	<input type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女
生年月日	西暦 <input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日
郵便番号	<input type="text"/> - <input type="text"/>
初回登録日	西暦 <input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日から 西暦 <input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日まで
<input type="button" value="検索"/>	
<input type="button" value="登録済データ検索で表示"/>	

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"/>	

患者登録

性別 男 女

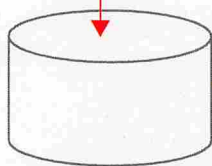
生年月日 西暦 年 月 日

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

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 歳 (半角数字で入力して下さい)

母親年齢 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

薬剤服用

その他

家族歴

胆道閉鎖症 父 母 同胞 その他

胆道拡張症 父 母 同胞 その他

肝炎 父 母 同胞 その他

その他

2. 周生期歴

第 子 単胎 双胎以上 (卵生 胎の第 子)

性別 男

出生体重 g (半角数字で入力して下さい)

在胎週数 週 (半角数字で入力して下さい)

染色体異常 あり なし
詳細

胎便色 正常 異常 不明

黄色便の有無 あり なし 不明
黄色便ありの時 週まで

新生児黄疸 あり なし 不明

光線療法 あり なし 不明

病的出血 あり なし 生後 日
 頭蓋内 消化管 皮下
 その他

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。

胆道閉鎖症全国登録票【初回登録用】

Login 【施設名】 a99@aa999.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 (貴施設) 年 月 日

入院日 (貴施設) 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

スクリーニングありの場合 染色カード 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ヶ月より後

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

尿中胆酸混合型胆汁酸 あり なし
異常あり 正常

遊離ビリルビン 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

入院時胆红素検査

検査日 年 月 日

PT% %

PT-INR

HPT %

手術直前の血清総ビリルビン値 mg/dl

手術直前の血清遊離ビリルビン値 mg/dl

施行した特殊診断法 (いくつでも)

血清 Lp-x スコアテスト 超音波検査 ERCP 血清胆汁酸 胆汁酸生検

十二指腸鏡検査 肝動脈シンチ その他

胆汁酸測定法について

胆道造影の実施 あり なし

※「胆汁酸測定の実施については当該検査の項目について、実施を認めると報告に「あり」を記載

合併症の有無

(1)関連合併症 多発 胆管 肺 十二指腸閉塞 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 試験胆管術

手術日 年 月 日

▼胆汁流出を認る術式の場合に記入

年 月 日

胆道閉鎖症患者について

胆道閉鎖症の実態 あり なし

※「胆道閉鎖症の実態」については当該検査の項目について、実施を認めると報告に「あり」を記載

合併症の有無

(1)関連合併症 多発 胆管 肺 十二指腸閉塞 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 試験胆管術

手術日 年 月 日

基本胆汁流出部 胆管 肝門部 その他

胆道再建法

単純Roux-Y吻合
腸の長さ (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

人工腸管付加Roux-Y法
その他 (分りやすく表現して下さい)

以下は肝移植・試験胆管術の場合も分かる範囲で記入して下さい。

画像送付

[1] 肝臓 正面から見た画像

[2] 肝臓 側面から見た画像

[3] 肝臓 背面から見た画像

基本型分類 I II III 不明

下部胆管分類 a1 a2 b1 b2 c1 c2 d 不明

肝門胆管分類 α β γ μ ν δ 不明

胆管の有無 あり なし
▼ありの場合、内容液の色
内容液なし 黄色 淡黄色 無色
その他

肝外胆管萎縮状拡張の有無 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 静脈瘤あり 静脈瘤なし

5. 術後経過 1 (初回肝移植、試験胆管術を除く)

使用した薬剤をすべてチェック

アセトコロール薬 ウルソ グルカゴン セクレチン

PGE1 PGI2 スロロイド タグリソ インゲンコウトウ

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 (総ビリルビン値が黄疸の正常範囲)
軽減 不変 増悪 不明

総ビリルビン mg/dl

黄疸の再上昇 (再大・軽減のみ) 再上昇なし 再大再上昇 軽減再上昇 不明

再上昇に対する最終的対策 経過観察 保存的療法 再胆道手術 肝移植

◀ [STEP 1] へ戻る [STEP 3] へ進む ▶

初回登録票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。

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

6. 術後経過2 (初回肝移植、試験胆嚢を脱く)

上行性胆管炎 あり なし
 1回目 術後 週
 2回目 術後 週

その他の術後合併症を全てチェック イレウス 腹膜炎 出血 腸吻合症 急性肝不全 感染
 その他

7. 初回手術後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。(手術実施日は初診日から6ヶ月時)

年 月 日

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入力します。

転帰 死亡 年 月 日 日
 生存 (初回手術後6ヶ月時点において)
 自己肝生存
 黄胆なし生存 総ビリルビン値 mg/dl (総ビリルビン値が黄胆脱での正常範囲)
 黄胆あり生存 総ビリルビン値 mg/dl
 黄胆不明だが生存
 肝移植後生存
 生死不明

初回手術6ヶ月以内での再手術または肝移植 あり 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 あり なし

(1)再手術年月日 年 月 日

▼再手術の内容
 肝移植 肝門部再切開 肝門部再構築
 その他

▼再手術後胆汁流出
 あり なし

▼再手術後黄胆の再発
 消失 (総ビリルビン値が黄胆脱の正常範囲)
 軽減 不変 増悪 不明
 総ビリルビン値 mg/dl

再々手術 あり なし

(2)再々手術年月日 年 月 日

▼再々手術の内容
 肝移植 肝門部再切開 肝門部再構築
 その他

▼再々手術後胆汁流出
 あり なし

▼再々手術後黄胆の再発
 消失 (総ビリルビン値が黄胆脱の正常範囲)
 軽減 不変 増悪 不明
 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(記録)日 年 月 日

転帰 死亡 年 月 日 日

▼死因
 肝不全 食道静脈瘤破裂 肺炎 腹膜炎 胆管炎後敗血症 移植後死亡
 その他

生存 自己肝生存
 黄胆なし生存 総ビリルビン値 mg/dl (総ビリルビン値が黄胆脱での正常範囲)
 黄胆あり生存 総ビリルビン値 mg/dl
 黄胆不明だが生存
 肝移植後生存
 生死不明

戻る
送信内容を確定

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。

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 01月 01日
郵便番号	222-2222

1. 妊娠歴・家族歴

父親年齢	歳
母親年齢	歳
妊娠経歴 (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

母子	
性別	男
出生体重	g
石胆酸値	μmol/L
染色体異常	
胎児心	
染色体の異常	有/無
胎児心電図	

(1) 両手術後経過

年月日	▼両手術の内容
	▼両手術後胆汁流出
	▼両手術後胆汁の測定値 総ビリルビン値 - mg/dl
(2) 両手術年月日	年 月 日
	▼両手術の内容
	▼両手術後胆汁流出
	▼両手術後胆汁の測定値 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)

転帰 (転帰) 日	年 月 日
転 帰	

戻る **保存します**

初回登録前ま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)**

初回登録前ま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。

胆道閉鎖症全国登録票【追跡登録用】
Login [施設名] sa@saasa.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	8001
登録番号	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2018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 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 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 記載時年齢: 歳 ヶ月

良好なし生存
総ビリルビン mg/dl (総ビリルビン値が黄胆症の正常範囲)

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 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)

原因 肝不全 食道静脈瘤破裂 肺炎 腹膜炎 胆管炎後敗血症 移植後死亡 原因不明
 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	<input type="text"/> mg/dl
血清ALT(GPT)値	<input type="text"/> IU/l
血清γ-GTP値	<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

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 血管手術 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

部分的脾動脈結紮術 摘脾

その他、具体的に

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 腸管重積症 腸管重積症以外の消化管出血
 薬水 腸管性ビタミン欠乏症
 肝内胆石 肺動脈圧症
 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

再発手術 _____ 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）

肝門部切除 肝門部摘除 内視鏡的肝門部摘除
 その他、具体的に _____

その他本誌に関連する各種の治療 施行日 _____ 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）
 内容 _____

8. 黄疸の再上昇（前回登録時以降）

あり なし 不明

再上昇前は 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
 再発手術
 肝移植
 その他、具体的に _____

9. 精神知能発達程度

上 普通 低 不明

10-1. 運動機能発育程度

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

初潮年齢 _____ 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 学校生活、就業に制限的に制限なし 学校生活、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 送信内容を確定 ▶

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。 38

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 ステップ③ ▶ 内容確認・登録・更新

施設名	〇〇〇病院
登録ID	6001
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

年 ↓選択 月 ↓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 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 . kg

移植時身長 . cm

初回移植 再移植 () 回目

移植施設名

2. 移植方法

(1) 全肝 部分肝 不明

(2) 同所性 異所性 不明

3. 臓器提供者

臓死体 生体

▼生体の時
 父 母 血縁者 非血縁者

4. 肝移植前検査

血清総ビリルビン値 . mg/dl

血清ALT (GPT) 値 . IU/l

血清γGTP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

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。

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 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"/> 腸痙が誘発されている <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: 150px;" 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。

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	〇〇〇病院
登録ID	1001
登録番号	201800113
生年月日	西暦2010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

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 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 .kg
 移植時身長 .cm

4. 病歴

5. 転院

6. 転院理由

7. 転院年月日

8. 転院施設

9. 免疫抑制剤の種類

戻る **保存しよす**

この移植登録は初回登録後、新移植（含再移植）が実行された年のみ行って下さい。
 ・移植後症例の登録登録はこちらから登録して下さい。

戻る 保存しよす **登録しよす (管理者のみ)**

この移植登録は初回登録後、新移植（含再移植）が実行された年のみ行って下さい。
 ・移植後症例の登録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
まだ編集可能な状態です。

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" value="▼"/>
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"/>

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"/>

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変わった場合など、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」と厚生労働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、厚生労働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、厚生労働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生労働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 保留となつた
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こと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

ご回答、ありがとうございました

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

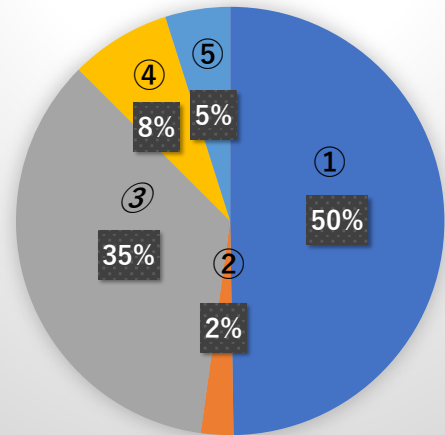
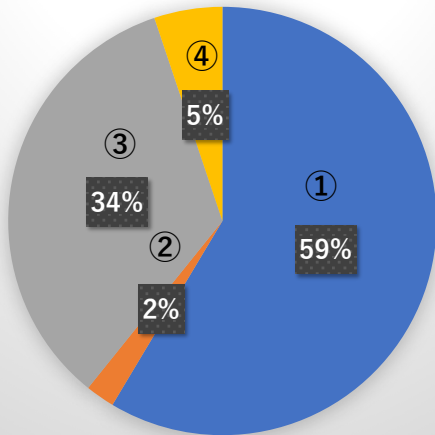
肝移植症例・・・急性拒絶反応、慢性拒絶反応、重症感染症、胆管炎、
胆道狭窄、血管系トラブル、発がん

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

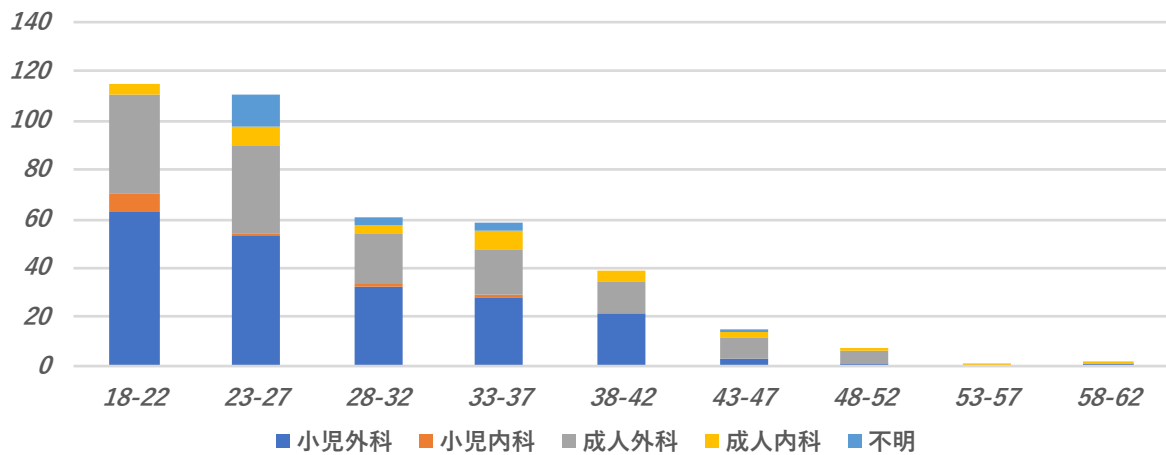


- ① 小児外科
- ② 小児内科
- ③ 成人外科
- ④ 成人内科
- ⑤ 不明

患者の年齢

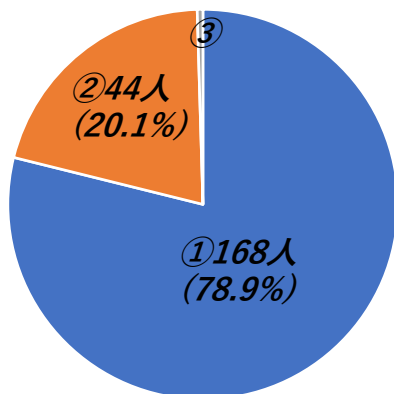
平均値	中央値	最大値	最小値
28.51	26	62	18

年齢分布

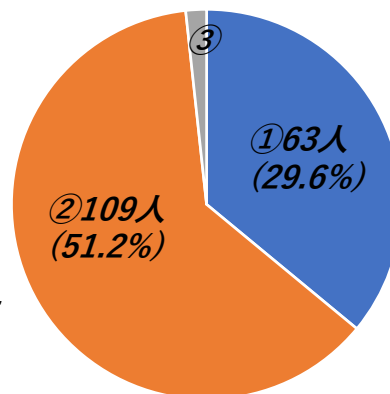


18才以上の患者状況

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

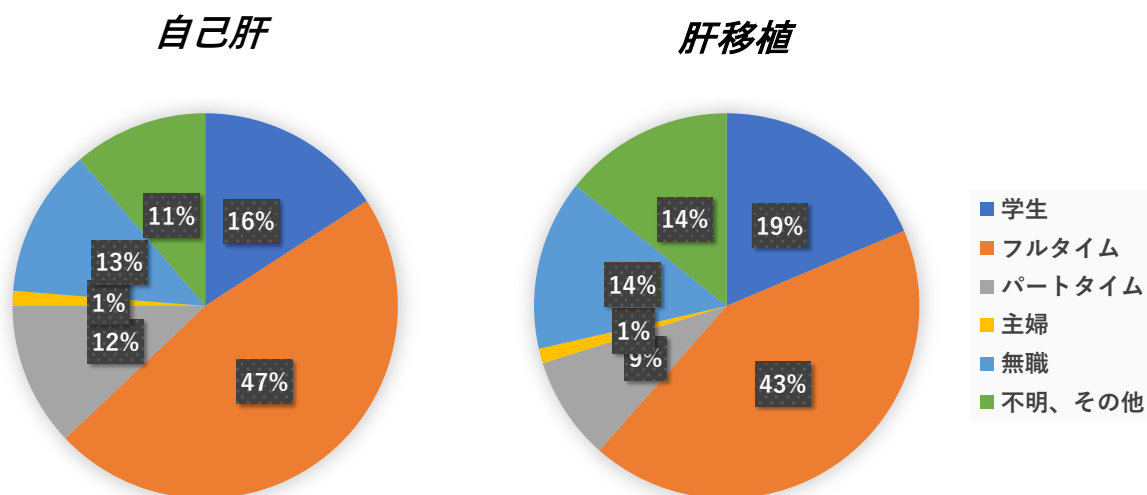
18才以上 自己肝生存例 治療状況

	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



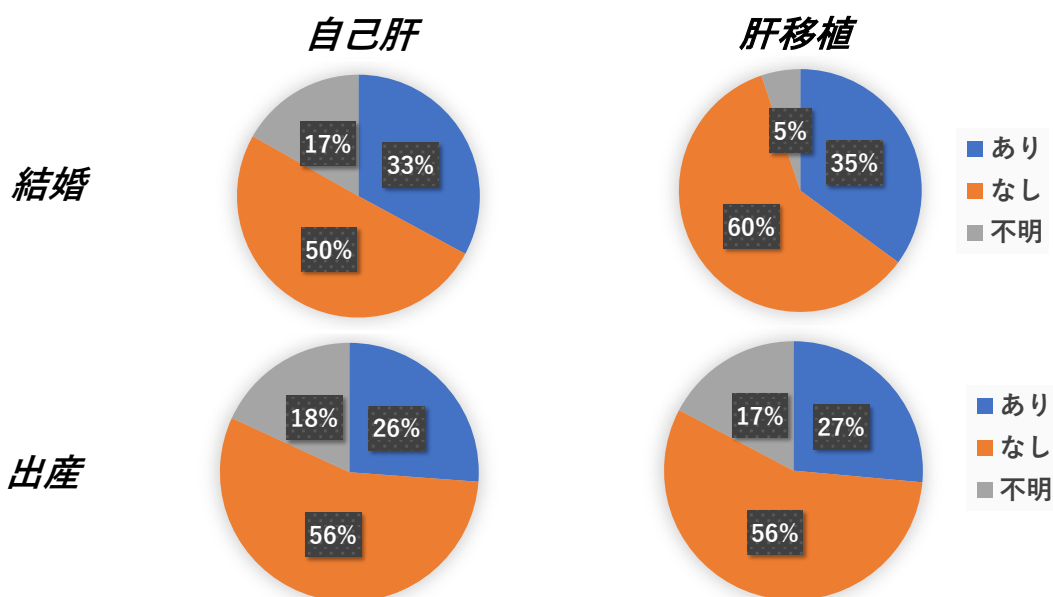
18才以上症例 就学・就業の状況

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

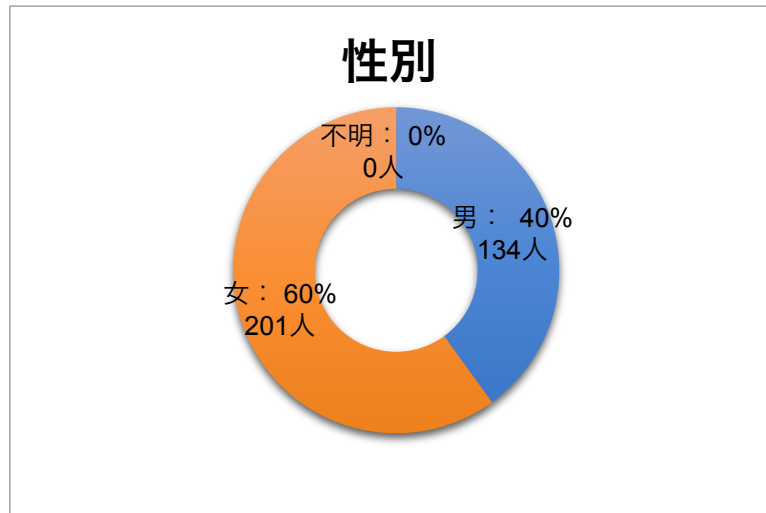
・実態調査により、成人患者の治療環境や生活状況の実態を知ることが出来た。

・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

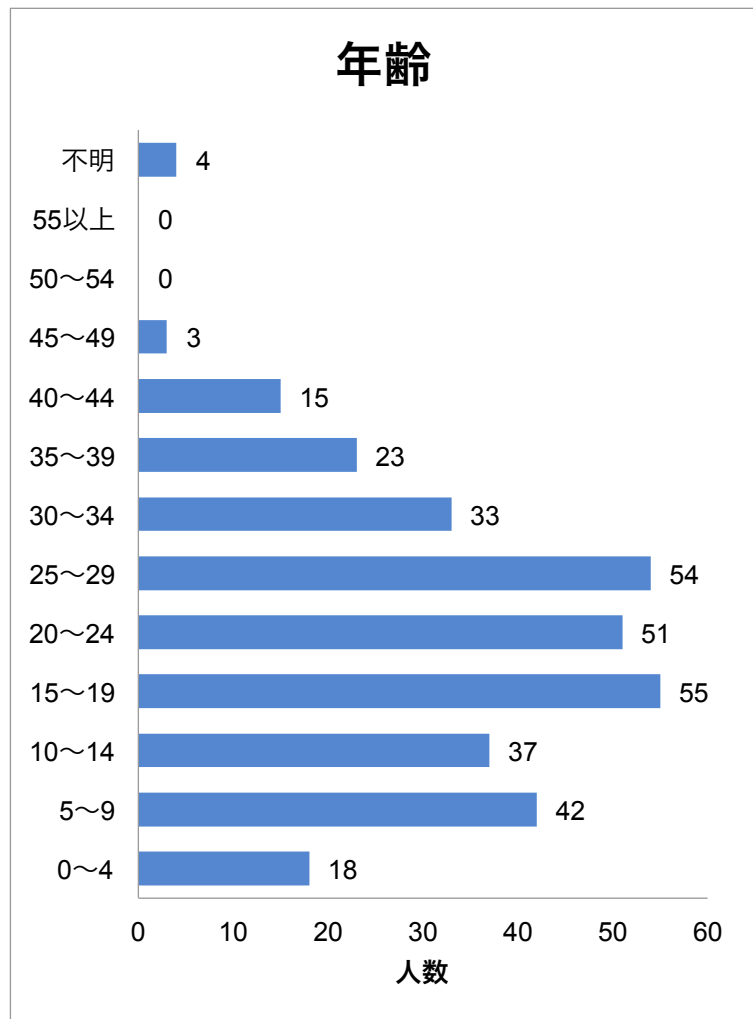
(ア) 性別

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



(イ) 年齢

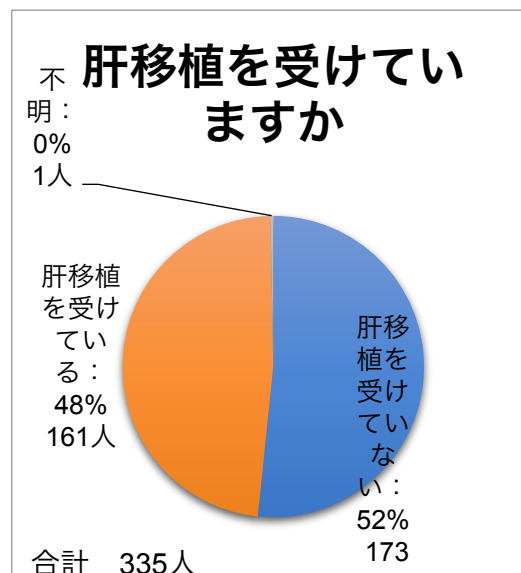
年齢	人数
0~4	18
5~9	42
10~14	37
15~19	55
20~24	51
25~29	54
30~34	33
35~39	23
40~44	15
45~49	3
50~54	0
55以上	0
不明	4
合計	335



2. 患者の状況

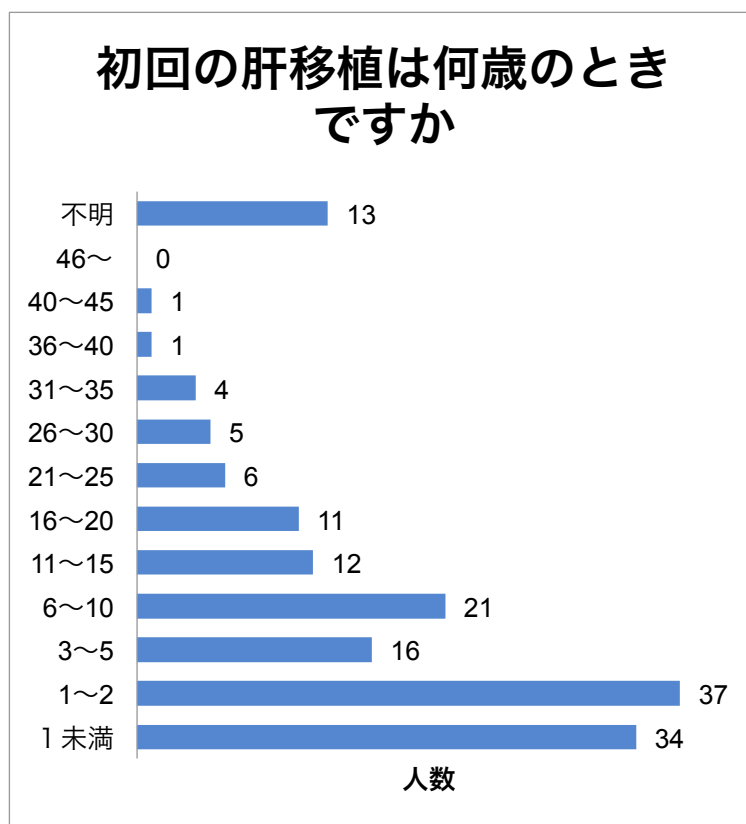
(ア) 肝移植の有無

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%



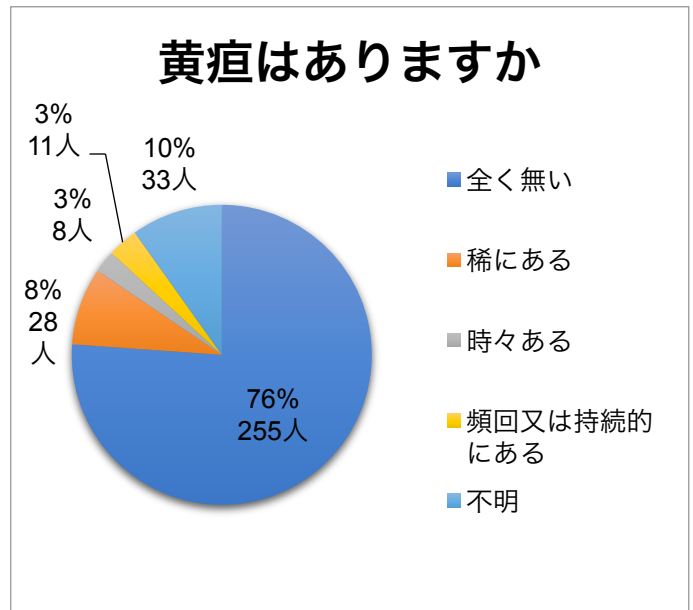
(イ) 肝移植症例の初回移植年齢

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



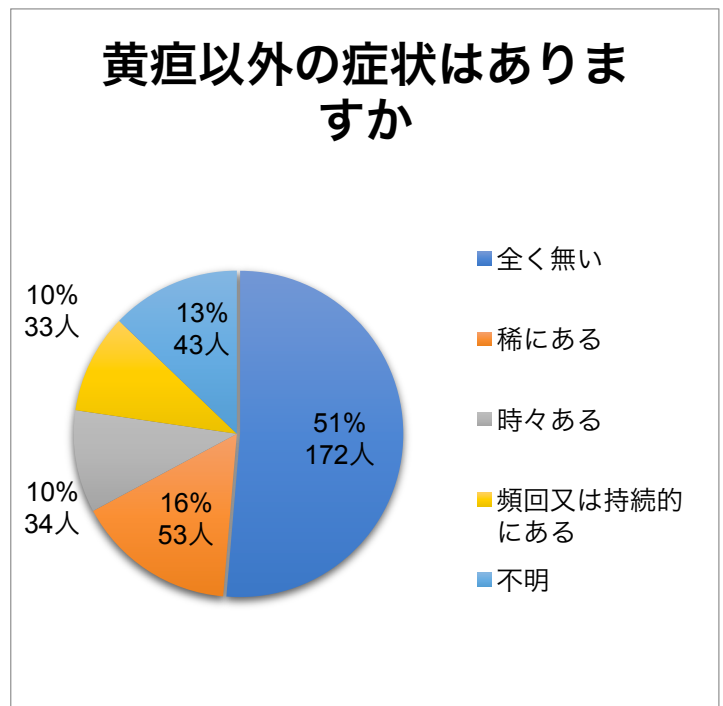
(ウ) 黄疸の有無

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

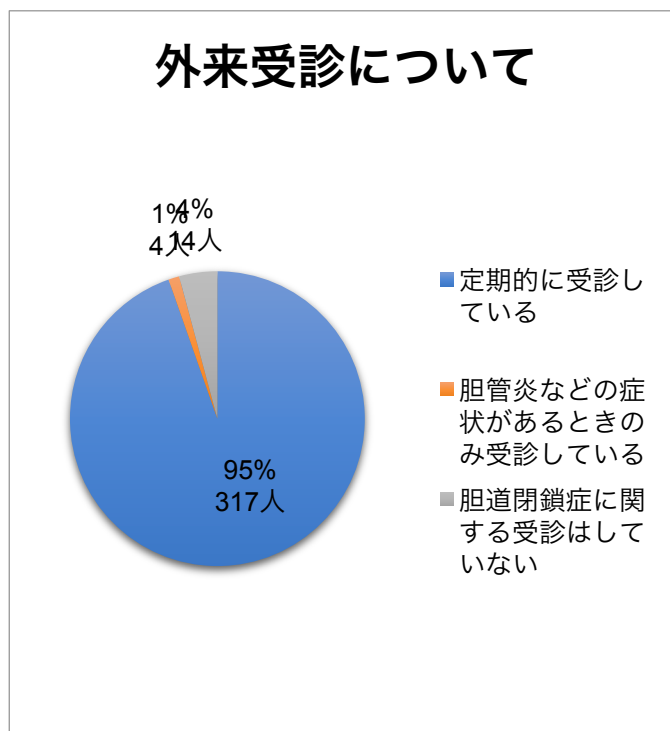
全く無い	172	51%
稀にある	53	16%
時々ある	34	10%
頻回又は持続的にある	33	10%
不明	43	13%
合計	335	100%



3. 患者の医療機関への受診状況

(ア) 外来受診状況

定期的に受診している	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%

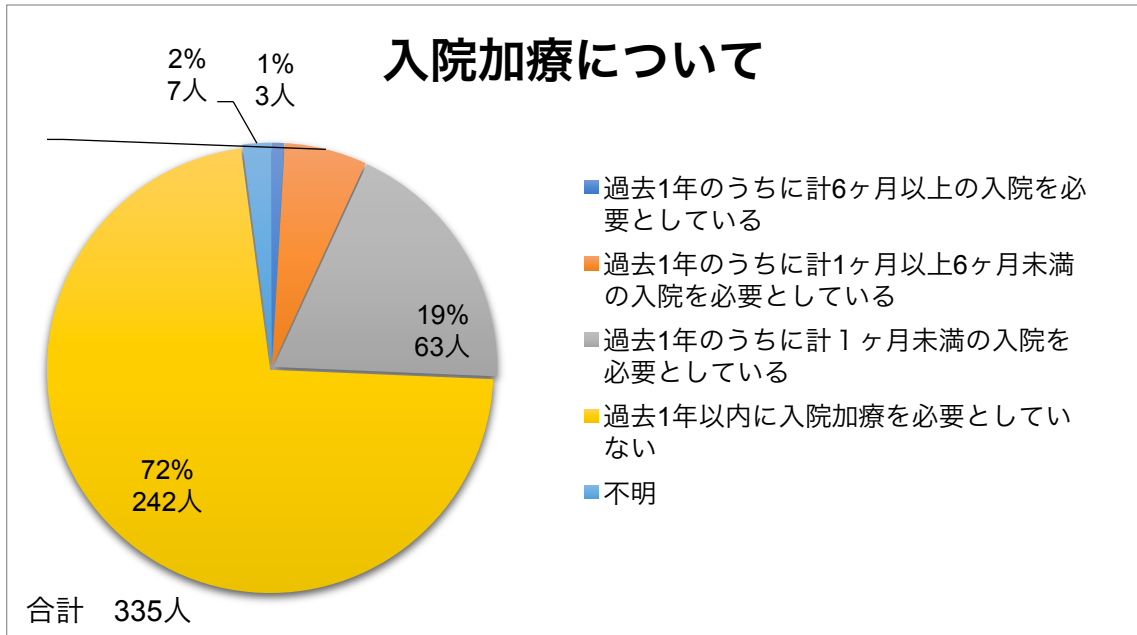


(イ) 受診していない場合の理由（複数回答）

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

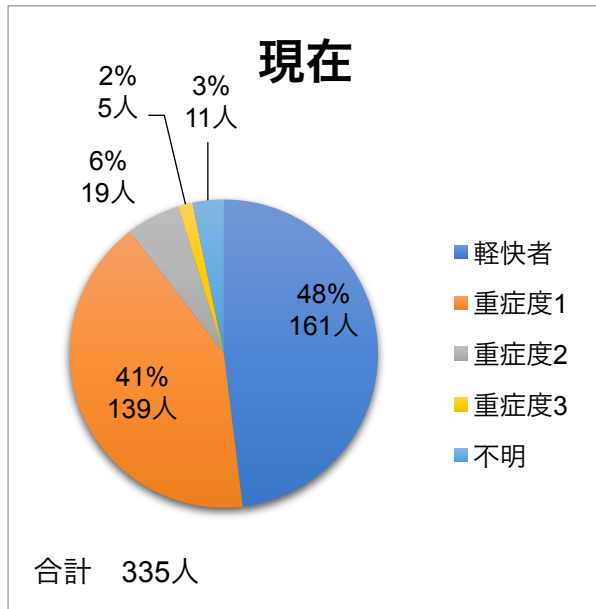
過去1年のうちに計6ヶ月以上の入院を必要としている	3	1%
過去1年のうちに計1ヶ月以上6ヶ月未満の入院を必要としている	20	6%
過去1年のうちに計1ヶ月未満の入院を必要としている	63	19%
過去1年以内に入院加療を必要としない	242	72%
不明	7	2%
合計	335	100%



4. 胆道閉鎖症の重症度状況

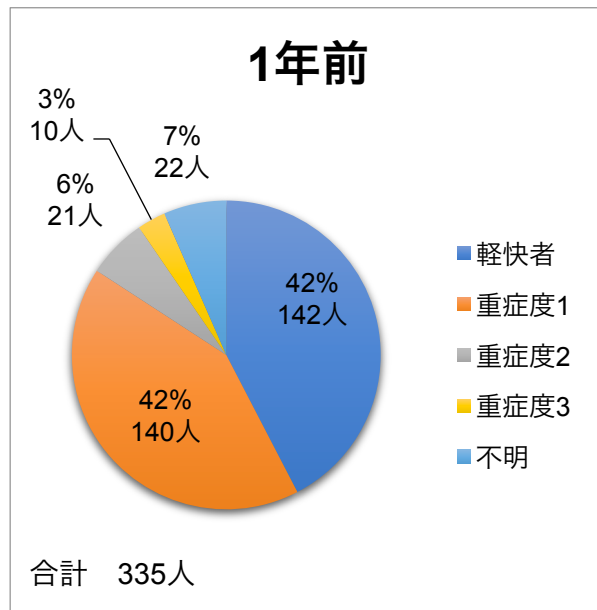
(ア) 現在

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



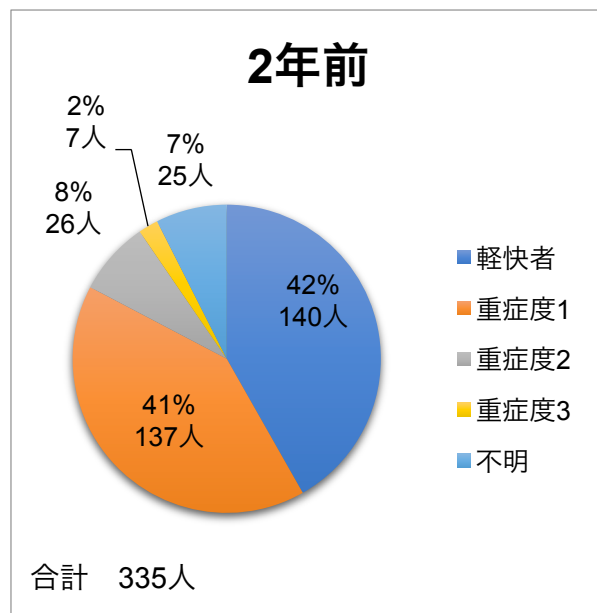
(イ) 1年前

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



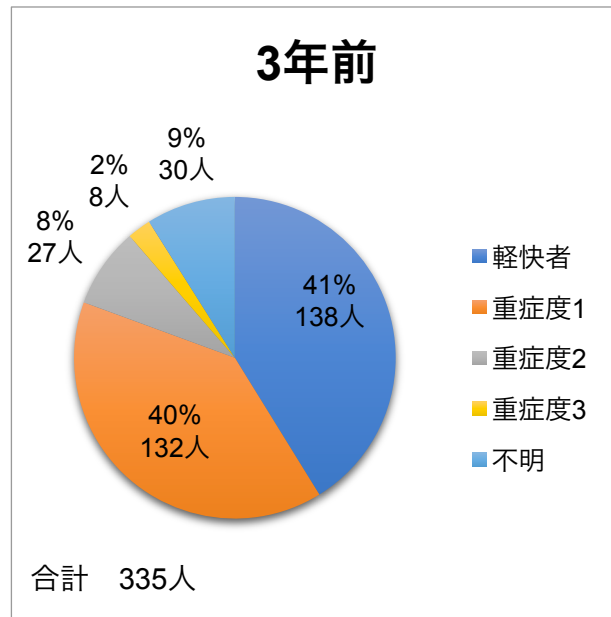
(ウ) 2年前

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

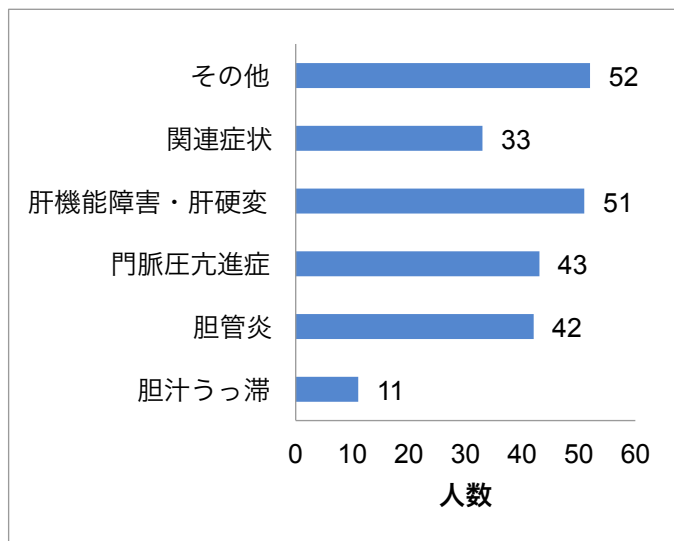


5. 重症度分類の項目のなか

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



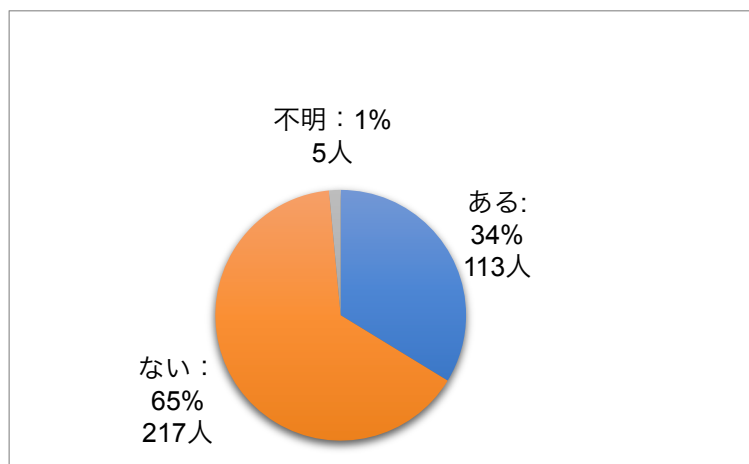
6. 指定難病医療費助成制度について

(ア) 指定難病医療費助成

の申請をしたことがあ

るか

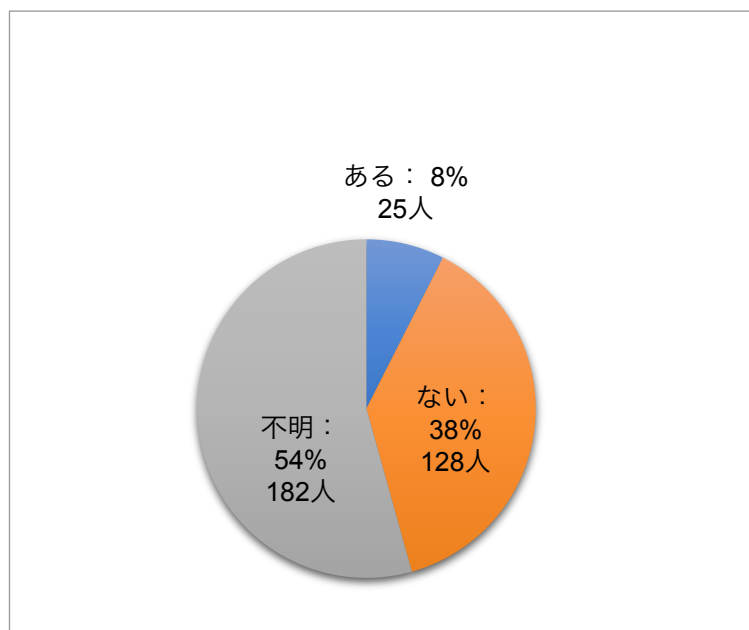
ある	113	34%
ない	217	65%
不明	5	1%
合計	335	100%



(イ) 申請に際して困っ

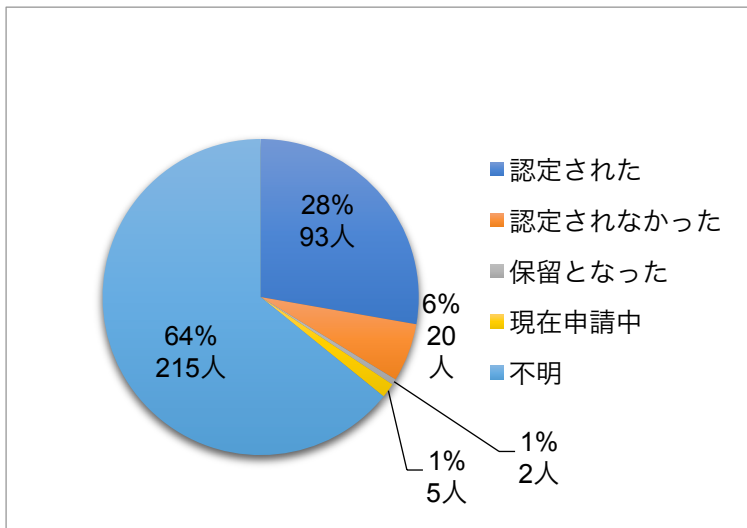
たこと

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

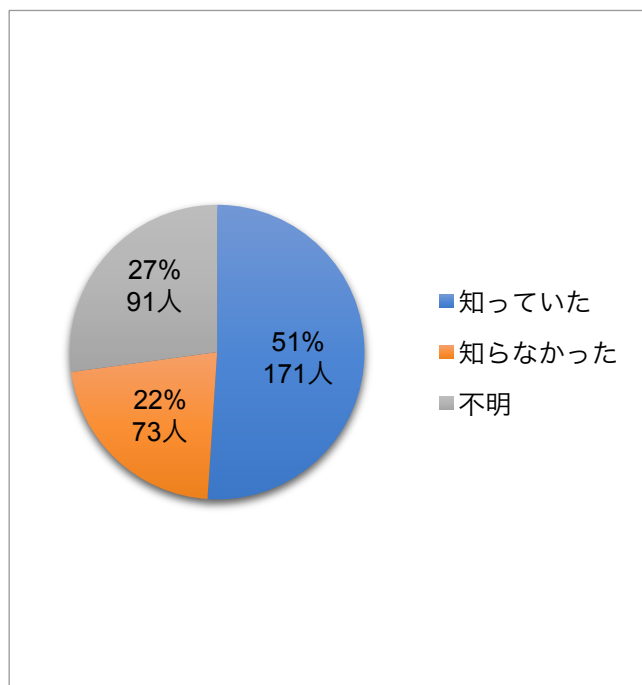
① 指定難病医療費助

成制度に胆道閉鎖

症が該当すること

について

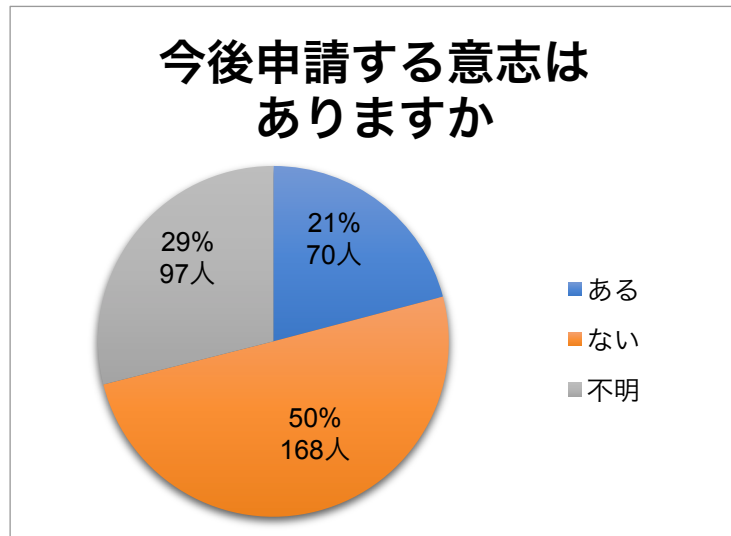
知っていた	171	51%
知らなかった	73	22%
不明	91	27%
合計	335	100%



② 今後の申請意

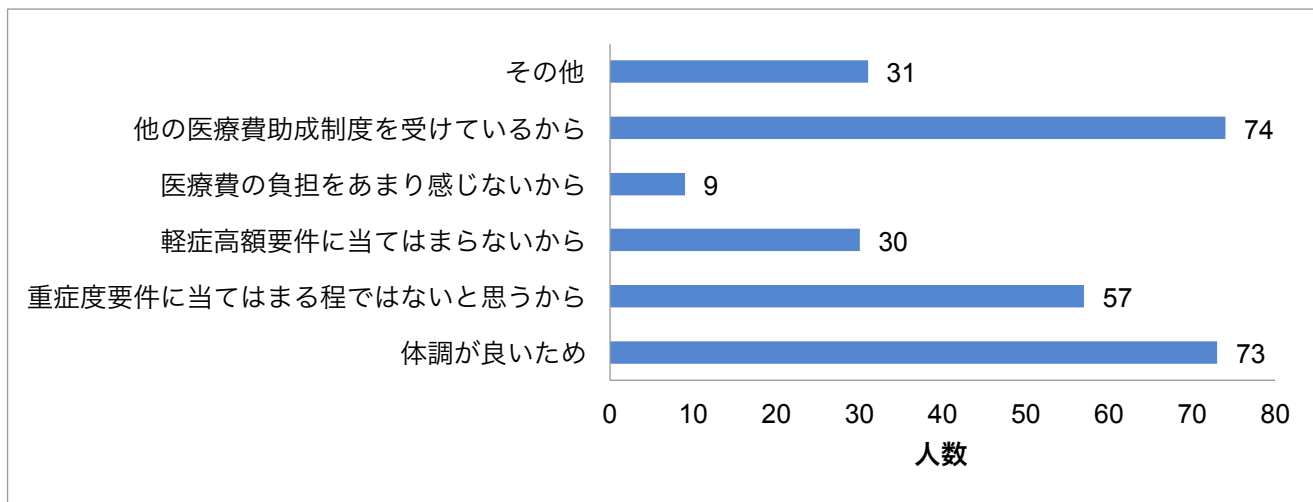
志について

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）

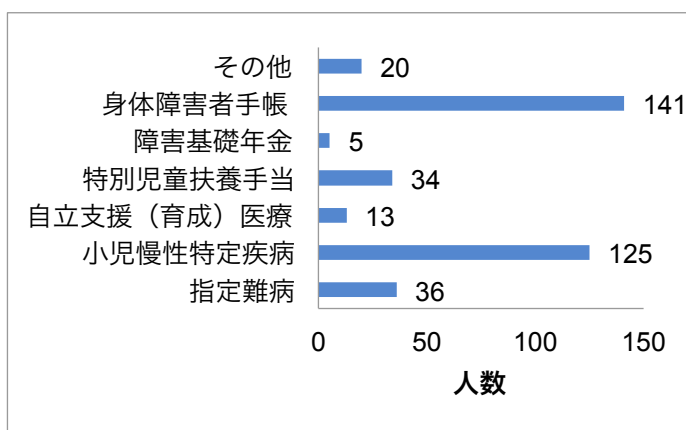
体調が良いため	73
重症度要件に当てはまる程ではないと思うから	57
軽症高額要件に当てはまらないから	30
医療費の負担をあまり感じないから	9
他の医療費助成制度を受けているから	74
その他	31
合計	274



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）

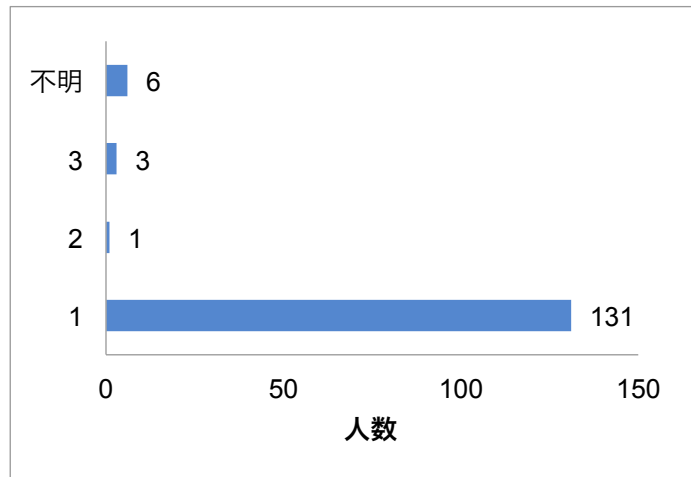
指定難病	36
小児慢性特定疾病	125
自立支援(育成)医療	13
特別児童扶養手当	34
障害基礎年金	5
身体障害者手帳	141
その他	20
合計	374



(イ) 身体障害者手帳認定を

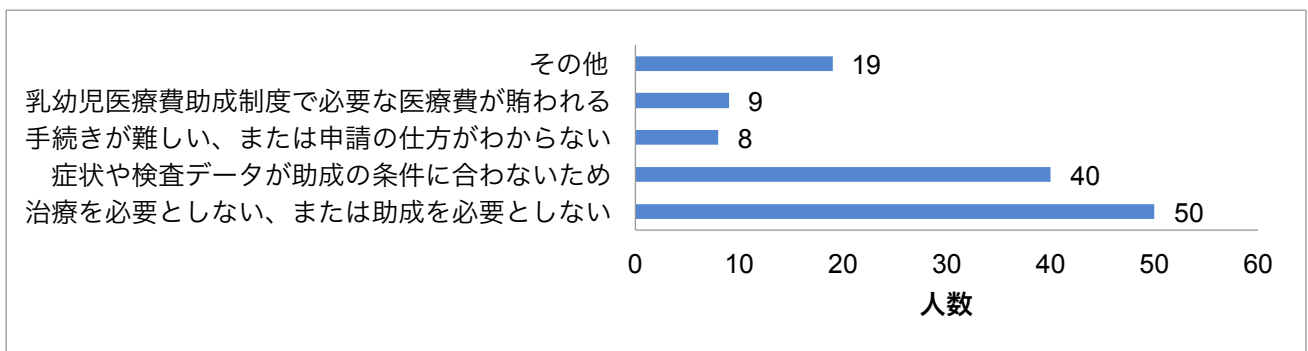
受けている場合の等級

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

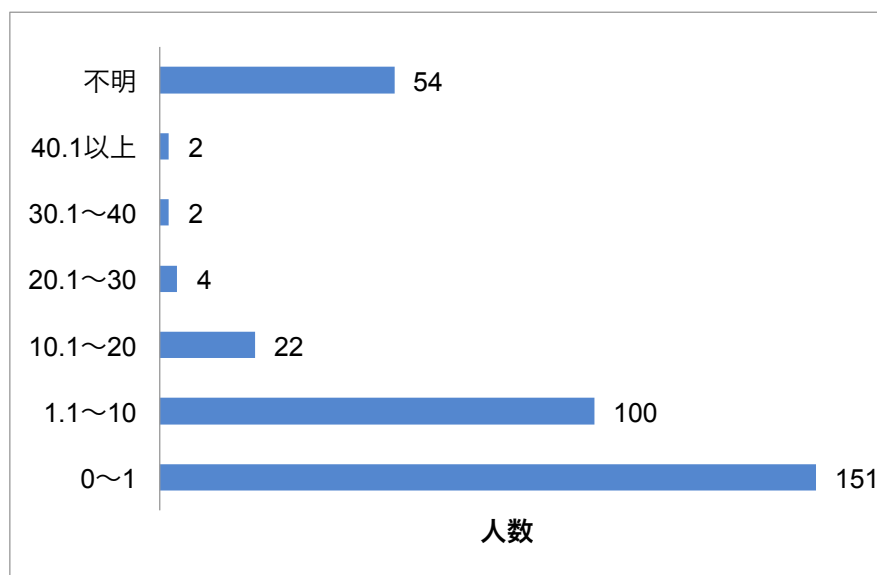
(工) 助成分を除い

た医療費の実

質自己負担(単

位:万円)

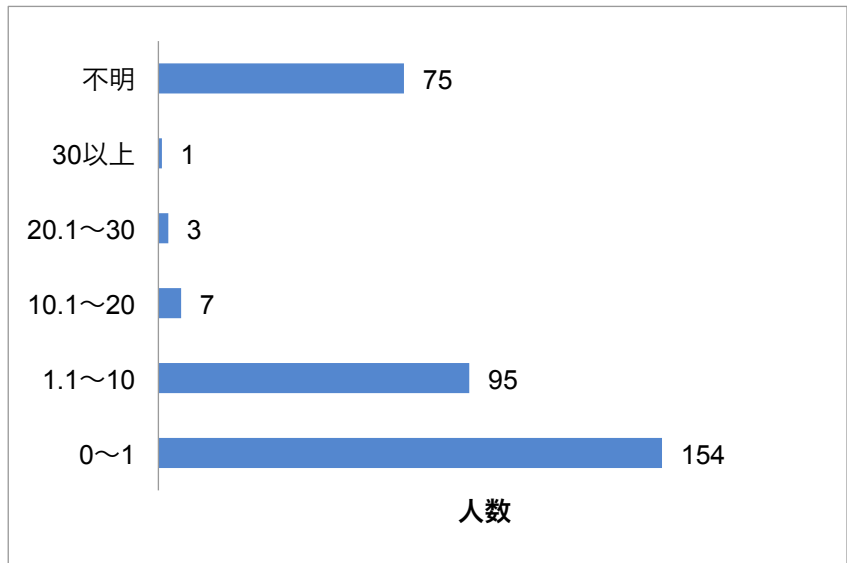
負担(万円)	人数
0~1	151
1.1~10	100
10.1~20	22
20.1~30	4
30.1~40	2
40.1以上	2
不明	54
合計	335



(才) 昨年度の通院

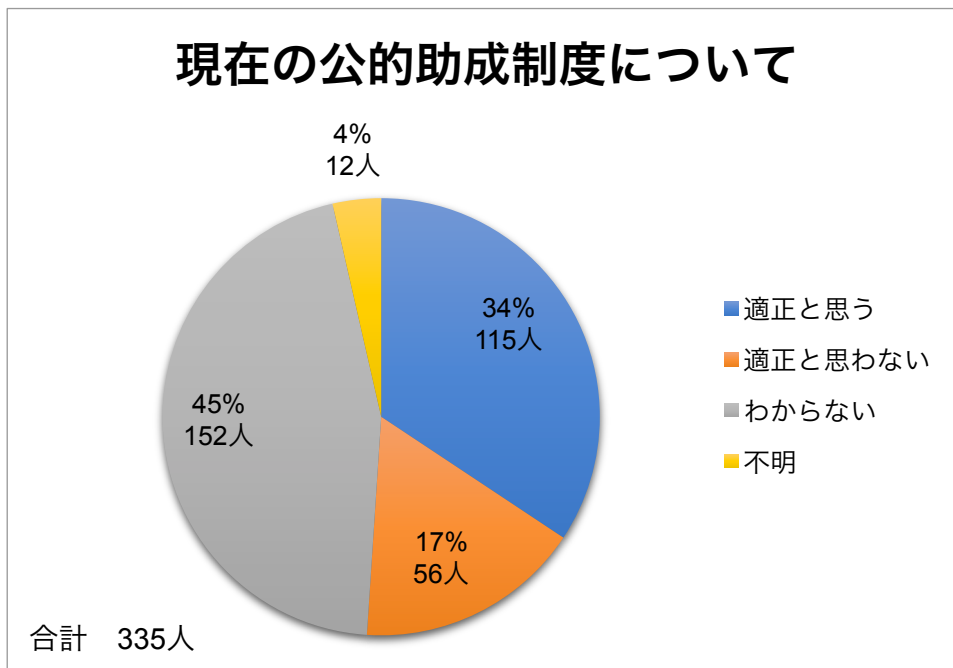
のための交通
費の負担（単
位：万円）

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

総合研究報告書

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 症候群は平成 27 年 7 月 1 日からの第二次実施分の指定難病に承認され、小児期診療だけでなく、成人期も見据えた包括的な医療の充実が求められている。本研究ではその実現に向けて小児期診療・成人期診療のそれぞれの側面から研究を進めた。小児期診療では、早期の診断・治療介入を得るために日本全国を対象にした効率的な遺伝子診断システムを構築したほか、検索エンジンで常に上位にヒットするウェブサイト「乳児黄疸ネット」を活用した症例相談システムを新たに作製した。成人期診療では全国調査を行い、生命予後を左右する脳血管や腹部血管、腎臓の評価が重要な課題であることが判明した。

A. 研究目的

本研究の目的は、Alagille 症候群における小児期から成人期にわたる患者の QOL 向上を目指した包括的な医療の充実を図ることにある。

本症は平成 27 年に難病指定され、小児期だけでなく成人期における医学的管理の実態把握が求められている。特に、脳血管障害や腎障害などは生命予後に影響を与える重要な合併症であるが、本邦におけるこれらの成人期診療の実態は明らかにされていない。特に Alagille 症候群患者の QOL 改善を考える上で、これらの重篤な合併症とそのサーベイランス方法について実態を把握する必要がある。

また、本症は症状が多彩で診断が難しい例も少なくないことから、その診断支援に資するシステム構築が必要である。本症は JAG1 や NOTCH2 という遺伝子に異常があり、Notch シグナル経路の異常から肝内胆管減少や腎不全、脳血管障害、眼球や脊椎の異常などを示す。しかし、これらの所見を全て呈することは多くないため、非典型例の診断には遺伝子診断が有用である。

本研究では国内の遺伝子診断体制を強固にするほか、乳児黄疸ネットを活用した診断支援体制構築を整備する。

B. 研究方法

Alagille 症候群の成人期診療における課題を文

献的に検討・抽出した。成人期診療における実態調査を帝京大学内科学田中篤教授に実施頂いた。また、本症の診断支援システム整備のため、乳児黄疸ネットを改訂した。

C. 研究結果

本研究によって 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。文献調査により、Alagille 症候群では小児期から続く肝病変や心・血管障害のほか、肝細胞癌、肝移植後合併症、腎病変、脳血管病変、膵病変、妊孕性、内科など成人診療科へのトランジションが移行期医療の課題として挙げられた。腎病変や脳血管病変は年齢とともに進行して顕在化することがあり、この中には主要な症候に乏しく小児期に未診断であった例や家族歴も明らかでない非典型例が含まれる。小児期から肝病変、心血管病変、腎障害、脳血管異常が判明していれば、それぞれに対するサーベイランスを行い、成人期における健康障害のリスクを減じることができる。

今回の調査で判明した成人期の Alagille 症候群は 20 例であった。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は半数以下であった。

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。これまで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してきた名古屋市立大学小児科に加え、筑波大学小児科が解析機関として追加された。これらの 2 機関は日本全国から遺伝性胆汁うっ滞症患者の遺伝子診断を受け付けており、遺伝子診断体制が強化された。

Alagille 症候群などの希少難治肝疾患における診療が円滑に進むよう、全国の主治医から専門医のネットワークにアクセスしやすいように、乳児黄疸ネット内に症例相談フォームを作製し、遺伝子検査や病理検査などの特殊検査を案内するなど診断支援に取り組んだ。

D. 考察

Alagille 症候群は成人期においても注意すべき合併症が複数あるが、症状の個人差が大きいため、個々の症例における医学的管理は一律なものではなく、それぞれの症例に応じた対応が必要である。一方で、肝病変、心血管病変、腎障害、脳血管異常は生命予後とも関連するため、そのサーベイランスに関する方針の策定が求められる。

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のリスクを評価するための画像的検索の実施率が低い実態が明らかとなった。しかし、Alagille 症候群における脳血管や腹部血管の評価に適した画像検査方法は未だ定められていない。実際には超音波検査や造影 MRI、造影 CT などのモダリティでの検索が検討されるが、これらによる評価方法の標準化が今後の課題である。

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ため、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であろう。さらに検索エンジンで常に上位にヒットするウェブサイト「乳児黄疸ネット」も活用することで、全国的にAlagille症候群のみならず乳児胆汁うっ滞性疾患の診療水準の向上に繋がることが期待される。

E. 結論

Alagille症候群の移行期医療における問題点を抽出した。成人期のAlagille症候群の診療における脳血管や腹部血管、腎機能の標準的な評価方法を策定していくことが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) 和田 宏来, 田川 学, 須磨崎 亮. 慢性疾患児の一生を診る アラジール症候群. 小児内科. 48巻10号. p1489-1492, (2016.10)

(2) Suzuki H, Fukushima H, Suzuki R, Hosaka S, Yamaki Y, Kobayashi C, Sakai A, Imagawa K, Iwabuchi A, Yoshimi A, Nakao T, Kato K, Tsuchida M, Kiyokawa N, Koike K, Noguchi E, Fukushima T, Sumazaki R.: Genotyping NUDT15 can predict the dose reduction of 6-MP for children with acute lymphoblastic leukemia especially at a preschool age. J Hum Genet. 2016 Sep; 61(9): 797-801.

(3) Onizawa Y, Noguchi E, Okada M, Sumazaki R, Hayashi D.: The Association of the Delayed Introduction of Cow's Milk with IgE-Mediated Cow's Milk Allergies. J Allergy Clin Immunol

Pract. 2016 May-Jun;4(3):481-488.e2.

(4) 和田 宏来, 田川 学, 須磨崎 亮. 【肝胆膵の指定難病を整理する】平成27年7月1日施行の指定難病 アラジール症候群. 肝・胆・膵. 72巻4号. p721-726, (2016.4)

(5) Yoshimatsu S, Sugaya T, Hossain MI, Islam MM, Chisti MJ, Kamoda T, Fukushima T, Wagatsuma Y, Sumazaki R, Ahmed T.: Urinary L-FABP as a mortality predictor in <5-year-old children with sepsis in Bangladesh. Pediatr Int. 2016 Mar;58(3):185-91.

(6) Enokizono T, Ohto T, Tanaka R, Tanaka M, Suzuki H, Sakai A, Imagawa K, Fukushima H, Iwabuchi A, Fukushima T, Sumazaki R, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K. Preaxial polydactyly in an individual with Wiedemann-Steiner syndrome caused by a novel nonsense mutation in KMT2A. Am J Med Genet A. 2017 Oct;173(10):2821-2825.

(7) Ohto T, Enokizono T, Tanaka R, Tanaka M, Suzuki H, Sakai A, Imagawa K, Fukushima H, Fukushima T, Sumazaki R, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K. A novel BBS10 mutation identified in a patient with Bardet-Biedl syndrome with a violent emotional outbreak. Hum Genome Var. 2017 Aug 10;4:17033.

(8) 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)

(9) 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 卷 12 号, Page 1572- 1576 (2018.12)

(10) 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.

2. 学会発表

(1) 今川 和生, 須磨崎 亮. 小児消化器病学の将来展望 多施設共同研究の推進を願って 乳児黄疸ネットを活用した希少難治性肝疾患の研究推進. 第 43 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 2016 年 9 月, つくば

(2) 和田 宏来, 田川 学, 酒井 愛子, 加藤 愛章, 工藤 豊一郎, 須磨崎 亮. 僧帽弁逸脱症・脳内多発石灰化・白内障・軽度精神発達遅滞を合併した若年性肝硬変の 1 例. 第 43 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 2016 年 9 月, つくば

(3) 今川 和生, 田川 学, 酒井 愛子, 須磨崎 亮. 希少難治肝疾患の臨床研究を推進する上での

乳児黄疸ネットの活用. 第 120 回日本小児科学会 学術集会, 2017 年 4 月, 東京

(4) 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

(5) 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

(6) 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

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
総合研究報告書

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 鈴木光幸 順天堂大学小児科 非常勤助教
研究協力者 箕輪 圭 順天堂大学小児科 助教

研究要旨

遺伝性膵炎は2015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。患者認定に当たり、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。本邦における小児遺伝性膵炎患者の報告は極めて少なく、患者疫学および臨床像を把握することは医療行政上の重要課題である。遺伝性膵炎に関する分担研究班では当該研究期間内に(1)小児期遺伝性膵炎患者における臨床像の解析、(2)遺伝性膵炎患者の疫学全国調査、(3)指定難病による重症度分類の改定案作成、を行ったので報告する。また(4)小児遺伝性膵炎診療の診断基準およびガイドライン作成に関しては、遺伝性膵炎自体が比較的新しい疾患概念で、小児領域におけるエビデンスは乏しいこと、関連学会との整合性調整が必要であることなどから更なる検討期間が必要であると考えられた。

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。

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自体の情報は乏しく、疫学調査も十分に行われていない。

遺伝性膵炎の分担研究班では当該研究期間内に(1)小児期遺伝性膵炎患者における臨床像の解析、(2)遺伝性膵炎患者の疫学全国調査、(3)指定難病による重症度分類の改定案作成、を行ったので報告する。

B. 研究方法

1. 小児期遺伝性膵炎患者における臨床像の解析

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 遺伝子解析を行った。また、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（順大医倫第 2018030 号）。

2. 遺伝性膵炎の全国疫学調査

厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班 [遺伝性膵炎・家族性膵炎の全国調査 分担研究者：正宗 淳（東北大学大学院消化器病態学分野、教授）] が主体となり、調査には小児症例が多く取り込まれるように当研究班のネットワークを活用した（倫理審査：東北大 2014-1-548、順大 14-173）。

3. 重症度分類の改定

難治性膵疾患に関する調査研究班（代表者 近畿大学 教授 竹山宜典）によって作成された難病情報センター（指定難病 298）のホームページ上の「重症度判定分類」では、膵炎発作の頻度が重要視され、非代償期の主たる症状である膵機能不全が重症度に含まれていない。そのため「認定不可」となるケースがあり、真の重症患者が認定されない実態があった。2017 年 6 月に厚労省難病対策課からの作業指示として「指定難病の個票の修正要望」があった。遺伝性膵炎を担当する分担研究者および研究協力者間で意見交換を行い、現行分類の問題点を整理し、改訂案を作成した。

（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. 個人情報保護の方法（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

1. 小児期遺伝性膵炎患者における臨床像の解析

遺伝子異常はそれぞれ PRSS1 遺伝子:26/128 (20.3%)、SPINK1 遺伝子:23/128 (18.0%)、CTRC 遺伝子:3/128 (2.3%)、CPA1 遺伝子:5/128 (3.9%) で認めた。PRSS1 遺伝子変異のうち p.R122H 変異はすべて単独変異で膵炎を発症していた。一方、SPINK1、CTRC、CPA1 遺伝子では、遺伝子異常の重複例 16/31 (51.6%) を認めた。膵炎発作を予防するために 6 例が内視鏡または外科的治療を受けていた。これらの症例では処置後 2 年の追跡で膵炎発作を認めず、積極的な治療介入は遺伝子異常による膵炎発作の抑制に有効と考えられた。膵癌の小児例は認めなかった。次世代シーケンサーにて CFTR 遺伝子解析をした 28 例では、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)。本研究の主旨は文献 1, 14 に掲載された。

2. 遺伝性膵炎の全国疫学調査

2005 年から 2014 年受療患者を対象とした遺伝性膵炎全国調査を行った。100 家系 270 例 (男性 152 例、女性 118 例) の遺伝性膵炎患者が報告された。平均発症年齢は 18.1 歳であり、5 歳までに 23% の患者が、20 歳までに 68% が発症していた。32% の患者は 20 歳以降に発症しており、60 歳以降に発症している症例もみられた。発症からの進行は欧米の報告と同様に比較的遅く、膵

外分泌機能不全や糖尿病を 20 歳までに認める症例はそれぞれ 10% ならびに 5% 以下に過ぎなかった。したがって、小児例においては急性膵炎発作を中心とした腹痛コントロールが治療の主眼となる一方、年齢を重ねるにつれ膵外内分泌障害に対する治療が重要となってくると想定された。膵癌の家族歴は 100 家系中 25 家系に認められ、欧米と同様に膵癌の高リスクであることが示された。膵癌の危険率は 40 歳までに 2.8%、60 歳までに 10.8%、70 歳までに 22.8% と推計された。本研究の主旨は文献 11 に掲載された。

3. 重症度分類の改定

<重症度分類>

(1) 急性膵炎発作を直近 1 年に 1 回以上起こしている場合 (変更なし)

(2) 膵外分泌機能不全またはインスリン投与を必要とする膵性糖尿病を認める場合 (新規追加)

を重症とし、対象とする。

(2) について新規追加を行った。これは成人で問題となるのは非代償期の患者であり、膵内外分泌機能障害による QOL の低下などにより定期的な通院が必要となるためである。このような患者を拾い上げるため、2017 年 7 月に難病対策課へ個票の修正要望を行った (2019 年 3 月 31 日現在、指定難病検討委員会未承認)。

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的のみ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。今回の全国調査では、5 歳までに 23%の患者が膵炎を発症し、その後反復性膵炎や慢性膵炎に移行しており、成人診療関連学会との連携強化により移行期医療を円滑に推進していく重要性が再認識された。

また小児例の検討から膵炎発作を反復することが将来的な糖尿病や膵癌のリスクファクターとすれば、小児期から膵炎発作予防のための栄養管理や内服治療を行う意義は大きく、的確な診断が必須と考えられた。厚生労働省では、指定難病の医療費助成を受けるために必須である遺伝学的検査については既に保険収載を始めているが、PRSS1 遺伝子解析は遺伝性膵炎診断に必須ではないため未収載のである。また、SPINK1 遺伝子変異は遺伝性膵炎患者の約 3 割に認められているが、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。また、遺伝性膵炎の急性発作を反復しながら慢性膵炎へと移行する。現行の診断基準の 1 つに「慢性膵炎の家族歴」がある。現在、慢性膵炎臨床診断基準自体が改定作業中であるため、その動向をみながら新たな遺伝性膵炎診断基準の策定を検討することとしている。

また、遺伝性膵炎は比較的新しい疾患概念で、小児領域における遺伝性膵炎診療ガイドラインを作成するにはエビデンスが限られている。本研究班の活動継続によるエビデンス蓄積、関連学会との整合性調整のために更なる検討期間が必要である。

E . 結論

小児期の反復性・慢性膵炎患者において膵炎関連遺伝子解析、および全国疫学調査の結果から近年のわが国における遺伝性膵炎患者の疫学、小児から成人期にかけての自然経過、長期予後などの一端が明らかとなった。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。重症度認定基準の改定案の早期承認が望まれる。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. Saito N, Suzuki M, Sakurai Y, Nakano S, Naritaka N, Minowa K, Sai JK, Shimizu T. Genetic analysis of Japanese children with acute recurrent and chronic pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63: 431-6.
2. Zou W-B, Boulling A, Masamune A (co-first authors), Issarapu P, Emmanuelle M, et al. No association between CEL-HYB Hybrid allele and chronic pancreatitis in Asian populations. *Gastroenterology.* 2016; 150: 1558-60. e5.
3. Masamune A, Nakano E, Niihori T, Hamada S, Nagasaki M, Aoki Y, Shimosegawa T. Variants in the UBR1 gene are not associated with chronic

- pancreatitis in Japan. *Pancreatology* 2016; 16: 814-8.
4. Takasawa K, Miyakawa Y, Masamune A, Kashimada K, Shimohira M. Fibrocalculous pancreatic diabetes in a Japanese girl with severe motor and intellectual disabilities. *Acta Diabetol* 2016; 53: 507-10.
 5. 桑 潔, 正宗 淳, 下瀬川 徹. 遺伝性膵炎から学ぶ慢性膵炎早期像. *医学のあゆみ* 2016;256:129-34.
 6. 中野絵里子, 正宗 淳, 新堀哲也, 桑 潔, 青木洋子, 下瀬川徹. 次世代シーケンサーを用いた膵炎関連遺伝子の網羅的解析. *膵臓* 2016;31:54-62.
 7. 正宗 淳. 平成 27 年 7 月 1 日施行の指定難病. 遺伝性膵炎. *肝・胆・膵* 2016;72:727-32.
 8. 齋藤暢知, 箕輪 圭, 中野 聡, 成高中之, 鈴木光幸, 清水俊明. 小児期慢性膵炎の診断および疼痛治療. *胆と膵* 37 : 1587-90, 2016
 9. Suzuki M, Saito N, Minowa K, Kagimoto S, Shimizu T. Validation of severity assessment for acute in children pancreatitis. *Pediatr Int.* 2017; 59:1127-8.
 10. Sakaguchi S, Higa T, Suzuki M, Fujimura J, Shimizu T. Prophylactic use of octreotide for asparaginase-induced acute pancreatitis. *Int J Haematol.* 2017; 106:266-8.
 11. 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. *J Gastroenterol.* 2018; 53:152-60.
 12. Rosendahl J, Kirsten H, Hegyi E, Kovacs P, Weiss FU, Laumen H, Lichtner P, Ruffert C, Chen J-M, Masson E, Beer S, Zimmer C, Seltsam K, Algül H, Bühler F, Bruno MJ, Bugert P, Burkhardt R, Cavestro GM, Cichoż-Lach H, Farré A, Frank J, Gambaro G, Gimpfl S, Grallert H, Griesmann H, Grützmann R, Hellerbrand C, Hegyi P, Hollenbach M, Iordache S, Jurkowska G, Keim V, Kiefer F, Krug S, Landt O, Milena Di Leo M, Lerch MM, Lévy P, Löffler M, Löhr M, Ludwig M, Milan Macek M Jr., Malats N, Malecka-Panas E, Giovanni Malerba G, Mann K, Mayerle J, Sonja Mohr S, te Morsche RHM, Motyka M, Mueller S, Müller T, Nöthen MM, Pedrazzoli S, Pereira SP, Peters A, Pfützner R, Real FX, Rebours V, Ridinger M, Rietschel M, Rösmann E, Saftoiu A, Schneider A, Schulz H-U, Soranzo N, Soyka M, Simon P, Skipworth J, Stickel F, Strauch K, Stumvoll M, Testoni PA, Tönjes A, Werner L, Jens Werner J, Wodarz N, Ziegler M, Masamune A, Mössner J, Férec C, Michl P, Drenth JPH, Witt H, Scholz M, Sahin-Tóth M. Genome-wide association study identifies inversion in the CTRB1-CTRB2 locus to modify risk for alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 2017, doi: 10.1136/gutjnl-2017-314454.
 13. 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
14. 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.* (in press)
 15. Lasher D, Szabó A, Masamune A, Chen JM, Xiao X, Whitcomb DC, Barmada MM, Ewers M, Ruffert C, Paliwal S, Issarapu P, Bhaskar S, Mani KR, Chandak GR, Laumen H, Masson E, Kume K, Hamada S, Nakano E, Seltsam K, Bugert P, Müller T, Groneberg DA, Shimosegawa T, Rosendahl J, Férec C, Lowe ME, Witt H, Sahin-Tóth M. Protease-Sensitive Pancreatic Lipase Variants Are Associated With Early Onset Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2019 [Epub ahead of print]
2. 著書
 1. 正宗 淳. 膵疾患の疫学 慢性膵炎. 下瀬川徹, 編. *新膵臓病学*. 110-112, 2017.
 2. 正宗 淳. 遺伝子検査 膵炎関連遺伝子. 下瀬川徹, 編. *新膵臓病学*. 160-161, 2017.
 3. 正宗 淳. 膵疾患の臨床. 慢性膵炎. 下瀬川徹, 編. *新膵臓病学*. 331-339, 2017.
 4. 正宗 淳. 遺伝性膵炎, 家族性膵炎. 下瀬川徹, 編. *新膵臓病学*. 438-441 2017.
 3. 学会発表
 1. 時田万英, 箕輪圭, 鈴木光幸, 遠藤周, 安部信平, 藤井徹, 春名英典, 工藤孝広, 崔仁煥, 古賀寛之, 石崎陽一, 山高篤行, 清水俊明. 外科的治療が奏功した SPINK1 遺伝子異常による慢性膵炎の 1 例. 第 626 回日本小児科学会東京都地方会懇話会 2016 年 3 月 12 日(東京)
 2. 齋藤暢知, 鈴木光幸, 櫻井由美子, 箕輪圭, 中野聡, 成高中之, 藤井徹, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明. 小児特発性膵炎患者における膵炎発症関連遺伝子の関与 第 115 回日本小児科学会学術集会. 2016 年 5 月 13-15 日(札幌)
 3. 時田万英, 箕輪圭, 鈴木光幸, 青柳陽, 藤井徹, 工藤孝広, 石毛崇, 虻川大樹, 古賀寛之, 崔仁煥, 石崎陽一, 山高篤行, 清水俊明. 遺伝子異常による小児期反復性膵炎の治療方針と臨床経過の検討. 第 43 回日本小児栄養消化器肝臓学会. 2016 年 9 月 17-18 日(筑波)
 4. 磯まなみ, 柳久美子, 鈴木光幸, 櫻井由美子, 箕輪圭, 清水俊明, 要匡. 小児特発性膵炎患者における膵炎関連遺伝子の解析. 第 39 回日本分子生物学会年会. 2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日(横浜)
 5. Masamune A. 【招請講演】Genetics of pancreatitis in Japan. PancreasFest 2016, 2016 年 7 月 27 日-29 日. (Pittsburgh, USA)
 6. Kume K, Masamune A, Nakano E, Niihori T, Aoki Y, Funayama R, Nakayama K,

- Shimosegawa T. Next generation sequencing might become the new strategy to identify the candidate genes for pancreatitis. Joint conference of the 20th meeting of the International Association of Pancreatology, 47th annual meeting of the Japan Pancreas Society, and the 6th meeting of the Asian Oceanic Pancreatic Association. 2016年8月3-5日 (Sendai, Japan)
7. Nakano E, Kanno A, Masamune A, Yoshida N, Hongo S, Miura S, Hamada S, Kume K, Kikuta K, Hirota M, Morikawa T, Fukase K, Unno M, Fujishima F, Shimosegawa T. A case of autoimmune pancreatitis concomitant with a main duct intraductal papillary mucinous neoplasm. Joint conference of the 20th meeting of the International Association of Pancreatology, 47th annual meeting of the Japan Pancreas Society, and the 6th meeting of the Asian Oceanic Pancreatic Association. 2016年8月3-5日 (Sendai, Japan)
 8. 中野 聡, 齋藤暢知, 箕輪 圭, 鈴木光幸, 櫻井由美子, 志田泰明, 佐々木美香, 鍵本聖一, 清水俊明. PRSS1 遺伝子 p.G208A 変異の小児期の特発性再発性・慢性膵炎への関与. 平成 29 年 4 月 14-16 日: 第 120 回日本小児科学会学術集会 (東京)
 9. 箕輪 圭, 平井沙依子, 中野 聡, 齋藤暢知, 鈴木光幸, 清水俊明. 膵炎発作のコントロールが良好であるにも関わらず膵石灰化の進行を呈した SPINK1 遺伝子変異に伴う慢性膵炎の 1 例. 平成 29 年 10 月 20-22 日: 第 44 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (福岡)
 10. 磯まなみ, 柳久美子, 鈴木光幸, 櫻井由美子, 箕輪 圭, 清水俊明, 要匡. 本邦の特発性膵炎患児における CFTR 遺伝子バリエーション. 平成 29 年 11 月 15-18 日: 日本人類遺伝学会 第 62 回大会 (神戸)
 11. Masamune A. Using genetics to identify novel therapeutic targets in pancreatitis. 2017 annual meeting of American Pancreatic Association. 2017 年 11 月 8 日-11 日 (San Diego, USA)
 12. 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)
 13. 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)
 14. 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)
 15. Masamune A. Next generation sequencing to investigate pancreatitis in Japan. 2018 年 6 月 13 日: European Pancreatic Club, 10th International Symposium on Inherited

Diseases of the Pancreas (Berlin,
Deutschland)

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

総合研究報告書

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
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
神澤 輝実 東京都立駒込病院 副院長

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。

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28年度の成果としては、先天性胆道拡張症の診療ガイドラインの普及に関して、ガイドラインの全文を英文化して、J Hepatobiliary Pancreat Sciに投稿して2017年24号に採用され出版された。また、ダイジェスト版が日本消化器病学会雑誌の2016年12号に掲載された。また、ガイドラインの全文をMindsホームページの審査に提出した。次に重症度分類については、CBDの指定難病登録の落選を受けて、試案を作成した。

平成29年度の成果としては、研究分担者で重症度分類の試案を策定し、合流異常研究会の世話人の評価を受けて、さらに学会発表を経て、CBD重症度分類として確定させた。そして、合流異常研究会の登録症例(追跡症例)で重症度2以上の実態調査もを行い、これらの結果を踏まえ平成29年7月に第4次の難病指定申請を行った。

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が出版された。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26~27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、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。

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

(a) CBD ガイドラインの英文化

「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)において策定し、研究報告書に記載した「先天性胆道拡張症診療ガイドライン」の全文を英文化し JHBPS に投稿、2017 年 24 号に採用され、出版された(資料 1)。

(b) ダイジェスト版を雑誌に投稿

ガイドラインをダイジェスト版としてまとめ直して、日本消化器病学会雑誌と胆と膵(資料 2、3)に投稿した。

(c) 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、Minds の HP への掲載には至らなかった。

(2) 先天性胆道拡張症の重症度分類の策定

CBD では、診断基準は策定されたが、重症度分類が策定されておらず、特に厚労省の指定難病取得においては、必要な項目である。

研究分担者で検討し、胆道閉鎖症の重症度分類も参考に CBD の重症度分類の試案を策定し、合流異常研究会の世話人の評価を受けて、さらに学会発表を経て、CBD 重症度分類として確定させた(資料 4)。

重症度分類では、原則、拡張胆管切除手術(以下、手術等)を受けた術後患者を対象とし、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。重症度判定項目は、肝機能障害の評価、胆道感染、急性膵炎、膵石または肝内結石、身体活動制限(PS)の 5 項目で評価した。そして重症度判定では、重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とした。

(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

難病指定においては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。

今回の研究で、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、さらに今回の調査で、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、全体を通して CBD ガイドラインを英文で論文化し、新たに重症度分類も策定して、合流異常研究会の追跡調査の結果から、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、CBD は長期的に療養が必要である疾患であることが明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表:

(1) Ishibashi H, Shimada M, Kamisawa T, Fujii H, Hamada Y, Kubota M, Urushihara

N, Endo I, Nio M, Taguchi T, Ando H:
Japanese clinical practice guidelines
for congenital biliary dilatation.
J Hepatobiliary Pancreat Sci 24 (1) ;
1-16, 2017

(2) 石橋広樹、島田光生、矢田圭吾：
先天性胆道拡張症の診療ガイドライン(ダ
イジェスト版)。日本消化器病学会雑誌：
113(12), 2004-2015, 2016

(3) 石橋広樹、島田光生、森根裕二、
矢田圭吾、森 大樹：先天性胆道拡張症の
診療ガイドライン(簡易版)。胆と膵：
38(4), 329-337, 2017

2. 学会発表：

(1)石橋広樹、森根裕二、島田光生、安藤久
實：先天性胆道拡張症の重症度分類(案)-
指定難病取得に向けた取り組み-、第40回
日本膵・胆管合流異常研究会(福岡) 2017
年9月

(2)石橋広樹、矢田圭吾、森 大樹、島田光
生、安藤久實：【パネルディスカッション】
小児外科領域の診療ガイドライン「先天性
胆道拡張症の診療ガイドライン」第79回日
本臨床外科学会総会 2017年11月(東京)

(3)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)

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

Japanese clinical practice guidelines for congenital biliary dilatation

Hiroki Ishibashi · Mitsuo Shimada · Terumi Kamisawa · Hideki Fujii · Yoshinori Hamada · Masayuki Kubota · Naoto Urushihara · Itaru Endo · Masaki Nio · Tomoaki Taguchi · Hisami Ando · on behalf of the Japanese Study Group on Congenital Biliary Dilatation (JSCBD)

Published online: 22 January 2017

© 2017 Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery

The author's affiliations are listed in the Appendix.

Correspondence to: Hiroki Ishibashi, Department of Surgery, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, 3-18-15 Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan.
e-mail: hiroki@tokushima-u.ac.jp

DOI: 10.1002/jhbp.415

Abstract Until now, there have been no practical clinical guidelines for congenital biliary dilatation (CBD). In this review article, the Japanese Study Group on Congenital Biliary Dilatation (JSCBD) propose to establish clinical practice guidelines for CBD. Because the evidence-based literature is relatively small, we decided to create guidelines based on the consensus of experts, using the medical literature for reference. A total of 20 clinical questions (CQs) were considered by the members of the editorial committee responsible for the guidelines. The CQs included the distinct aspects of CBD: (1) Concepts and Pathology (three CQs); (2) Diagnosis (six CQs); (3) Pancreaticobiliary Complications (three CQs); Treatments and Prognosis (eight CQs). Each statements and comments for CQs were made by the guidelines committee members. CQs were finally approved after review by members of the editorial committee and the guidelines evaluation board of CBD. These guidelines were created to provide assistance in the clinical practice of CBD management; their contents focus on clinical utility, and they include general information on CBD to make this disease more widely recognized.

Keywords Anomaly · Choledochal cyst · Congenital biliary dilatation · Pancreaticobiliary maljunction

Introduction

The purpose of this research is the preparation of clinical practice guidelines (CPG), which encompasses diagnostic guidelines based on scientific grounds and agreement with the goal of improving the level of treatment of childhood-onset intractable hepatobiliary pancreatic diseases. In congenital biliary dilatation (CBD), it is known that the majority of cases are accompanied by pancreaticobiliary maljunction (PBM), and since the Japanese Study Group on Congenital Biliary Dilatation (JSCBD) commenced nationwide patient registration in 1990, approximately 3,000 cases of PBM have been registered to date. In addition, in 2012, Japanese CPG for PBM was reported. However, the definition and diagnostic criteria of CBD are yet to be established, neither have CPG been prepared.

Thus, a working group was formed to prepare the CBD CPG with the aid of the Health and Labor Sciences Research Grant. The dual purpose of this study was: (1) the establishment of the definition and diagnostic criteria of CBD; and (2) preparation of the CPG of CBD according to Minds 2014. Regarding specific policies, the definition and CPG of CBD have been deliberated and prepared at the guidelines committee of the JSCBD and announced as the CBD CPG 2015. Regarding the CPG preparation, a part of the Japanese CPG for PBM [1] was extracted and partially modified to create

20 clinical questions (CQs) regarding CBD. Specifically, they are Concepts and Pathology (three CQs), (2) Diagnosis (six CQs), (3) Pancreatobiliary Complications (three CQs), and (4) Treatments and Prognosis (eight CQs). Statements and comments on each CQ were newly prepared by each committee member. In addition to the literature searched under Japanese CPG for PBM, literature searches made by 2016 under Pubmed were added, with each cited reference categorized according to the research design, and a systematic review used in the GRADE system was conducted. From the level classification of the cited reference, the level of the evidence as a whole was determined, and the level of recommendation of the statement was also determined. Furthermore, consensus was formed through the votes of eight committee members using the Delphi method in order to complete the CBD CPG. It is notable that regarding CBD, there exists minimal literature with a high level of evidence. Thus, regarding statements of which it is difficult to gauge the level of recommendation in terms of literature, assessment was made with consideration to expert opinion.

The CPG are reference material and are not intended to regulate the discretion of physicians. However, regarding the treatment of CBD, which is a rare disease, it is expected that there would be difficulties in the diagnosis and treatment due to a lack of experience. It is hoped that the guidelines provided herein will deepen the understanding of the pathology of CBD and benefit the patients, their families and the daily treatment by medical professionals.

Guideline preparation method

Literature search, systematic review

In addition to the literature searched under the PBM guidelines, literature searches up to 2016 from Pubmed were added, and cited references which were adopted for each CQ were classified and noted. The evidence quality at the time of assessment was classified into high, medium and low. Next, the important outcome included for each CQ was presented, and the articles related to the outcome were divided into groups. Using the systematic review method used in the GRADE system, an assessment was made in order to determine the level of the overall evidence and was noted “Level *.”

Determination of the recommendation level

The level of recommendation was determined based on the results of the evidence level for each CQ. With recommendation level “1,” the notation was “implementation

recommended,” and for recommendation level “2,” the notation was “implementation suggested.” For CQ irrelevant to diagnosis and treatment, the recommendation level was not given and only the evidence level was noted. Regarding the consensus-reaching method, the Delphi method was generally used, and if consensus could not be reached at one time, the results were announced and votes were taken twice and three times until over 70% of the approval was obtained.

Diagnostic criteria for congenital biliary dilatation 2015 [2]

Definition

CBD is a congenital malformation involving both local dilatation of the extrahepatic bile duct, including the common bile duct, and PBM. However, cases associated with intrahepatic bile duct dilatation can be included in this entity.

Pathophysiology

Various kinds of pathological conditions, such as flow disturbances of bile and pancreatic juice, reciprocal reflux between bile and pancreatic juice, and malignancy of biliary systems, can occur in the hepatobiliary system and pancreas secondary to bile duct dilatation and PBM.

Diagnostic criteria

For a diagnosis of CBD, both abnormal dilatation of the bile duct and PBM must be evident by either imaging or anatomical examination. Acquired or secondary dilatation of the bile duct, which is caused by obstruction due to biliary stones or malignancy, is strictly excluded.

Diagnosis of biliary dilatation

Diagnosis of biliary dilatation must be established by using the diameter, site, and characteristic form of dilatation of the bile duct.

Diameter of the bile duct

Measurement of the diameter of the bile duct must be obtained by non-pressure imaging modalities on the biliary system, such as ultrasonography, magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), and computed tomography (CT; including multi-planar reconstruction [MPR]

images provided by multi-detector row computed tomography [MD-CT], etc). The inner diameter of the most dilated site of the common bile duct must be estimated as the maximum diameter for the patient. The standard diameter of the bile duct, measured by ultrasonography, significantly correlates with age, and diagnosis of dilatation is considered based on the upper limit of bile duct diameter in each patient.

Site of bile duct dilatation

The common bile duct must be included as the site of bile duct dilatation. In addition, cases involving intrahepatic bile duct dilatation can be included in CBD.

Form of bile duct dilatation

Cystic dilatation and cylindrical (fusiform) dilatation of the common bile duct can be classified subjectively. CBD is expressed as Ia, Ic, and IV-A according to Todani's classification.

Diagnosis of PBM

Diagnosis of PBM is essential for diagnosis of CBD, and it must be diagnosed strictly based on the Diagnostic Criteria for Pancreaticobiliary Maljunction 2013.

Chapter I: Concepts and pathology

CQ-I-1: What is the pathogenesis of CBD?

- The pathogenesis of CBD is yet to be elucidated. However, it is closely associated with the development of PBM.
- Regarding the pathogenesis of PBM, there is a convincing hypothesis suggesting that it involves a dysplasia of the ventral pancreas that is formed from the bilobed ventral pancreatic anlagen by the 4th week of gestation.
- Convincing evidence regarding the development of biliary dilatation states that it is associated with the mechanisms involved in lumen formation in the primitive gut.

Comments

CBD is thought to occur in the process of the development of PBM. Because the pathogenesis of PBM has not been elucidated, the details regarding the pathogenesis of

CBD is likewise unknown. The current state is that we can only make an assumption based on what is presently understood regarding the development of the pancreas and the biliary tract.

The biliary system develops from the hepatic diverticulum that originates from the foregut. The hepatic diverticulum itself transforms into the common bile duct, cystic duct and gallbladder. The bilobed ventral pancreatic anlagen (cranial and caudal), each communicating with the foregut through a duct, develops from a part of the hepatic diverticulum that is close to where the hepatic diverticulum is attached to the foregut, and they subsequently fuse into a monolobed ventral pancreas at about the 4th week of gestation [3]. With the rotation of the intestinal tract, the ventral pancreas and dorsal pancreas are fused at about the 6th week, and bile is produced from about the 12th week of gestation [4].

PBM is understood to develop due to a dysplasia of the ventral pancreas which is formed from the bilobed ventral pancreatic anlagen, at about the 4th week of gestation, a process that is considered to affect the formation of the hepatic diverticulum. Normally, the cranial pancreatic anlagen duct disappears. If the cranial pancreatic anlagen duct remains, a complex PBM is formed in which the pancreatic duct system and the biliary system join at two points. If a dysplasia of the ventral pancreatic anlagen causes the end of the common bile duct of the same site to be occluded, PBM with biliary dilatation, namely CBD, will occur. If the dysplasia of the dorsal ventral pancreatic anlagen occurs, the result is PBM without dilatation of the biliary system, namely biliary non-dilatation PBM [1].

The lumen of the primitive gut, especially that of the foregut that generates the hepatic diverticulum, becomes occluded due to epithelial proliferation, although the very same epithelium subsequently recanalizes to finally form the lumen of the intestine. The abnormal dilatation of the biliary tree is thought to occur in the common bile duct, cystic duct, and gallbladder (all of which originate from the hepatic diverticulum), as well as in the hepatic duct (which originates from the hepatic diverticular epithelia) when the continuity between the hepatic diverticular epithelia and that of the primitive gut is lost [5]. Furthermore, when the bile duct bud and the ventral pancreatic anlagen are fused together and the subsequent fusing with the pancreatic duct branches take place, a vacuolization disorder in this region takes place. There is a theory that when vacuolization does not take place in the lower bile duct (transection type occlusion of the bile duct), the result is CBD, when the vacuolization disorder is minor, the result is PBM with minor dilatation of the bile duct, and if there is no vacuolization disorder, the result is non-dilatation PBM.

Regarding the pathogenesis of the dilatation of the bile duct, there exist such theories as the theory of pancreatic juice reflux accompanying PBM, the theory of a fragile bile duct due to premature elastic fiber of the bile duct wall, the theory of biliary obstruction arising from congenital stenosis of the peripheral bile duct [6–8], etc. However, there are many obscure points at the present time.

CQ-I-2: Are there any differences in the incidence of CBD between the different sexes or in distinct regions?

- The male-female ratio in CBD is approximately 1:3, and it is especially predominant in young women (Level C).
- Orientals are considered to be more susceptible to this disease than Occidentals (Level D).

Comments

According to the results of a nationwide study conducted by the Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction (JSPBM), women are three times more likely to be affected by this disease than men, and women up to their 20s account for the majority of patients [1]. While the exact incidences in various ethnic groups are unknown, there are often reports from Japan, China, South Korea, and the incidence of CBD appears to be higher in Orientals than in Occidentals [9]. Approximately one in every 1,000 persons is affected by this disease in Japan [10], and the incidences of CBD and PBM are 0.3% and 4.1%, respectively, in South Korea [11]. In Western countries, it is reported that CBD occurs in one of every two million births, and in one of every 50,000–150,000 individuals [12–14].

CQ-I-3: What are pancreatobiliary reflux and biliopancreatic reflux in CBD?

- In PBM, the reciprocal reflux of pancreatic juices and bile occur because the papillary sphincter fails to control the pancreaticobiliary junction (Level B).
- The reflux of pancreatic juices into the biliary tract is evident from abnormally high levels of pancreatic enzymes in bile, which may subsequently be one of the causes of biliary tract carcinogenesis (Level B).
- It is clear that reflux of bile into the pancreatic duct also occurs, although further research is necessary to determine its involvement in disease states such as pancreatitis (Level D).

Comments

In PBM, the pancreatic and bile ducts join at a site that lies outside the area of influence of the papillary sphincter, and this phenomenon leads to the reciprocal reflux of pancreatic juices and bile. Normally, the intraductal pressure in the pancreatic duct is higher than in the bile duct [15] and thus, the idea that pancreatic juices reflux into the biliary tract is beyond dispute. Pancreatic juice reflux into the biliary tract is also apparent from the findings that the bile samples from the gallbladder or bile duct of patients with PBM contain abnormally high levels of pancreatic enzymes such as amylase and lipase [16]. In recent times, it has become possible to track the reflux through images such as secretin-stimulated dynamic MRCP [17]. The pancreatic enzymes flowing into the biliary tract are activated by enterokinase in the bile, and it is thought that the repeated cycle of biliary epithelium disorder and regeneration leads to carcinogenesis [18, 19].

On the other hand, there are only a few reports regarding the reflux of bile into the pancreatic duct. In PBM, it is well known that the pancreatic duct is enhanced in direct cholangiography, such as that performed through a T-tube. However, as this procedure is a condition in which artificial pressure is applied, it is unclear whether the reflux is physiological. In the T-tube cholangiography, even in patients with no PBM, the pancreatic duct is enhanced with contrast medium in 13.3%–27% of cases [20–22].

Fumino et al. [23] reported that with drip infusion cholangiography with CT (DIC-CT) the pancreatic duct could be seen in six out of 15 patients with PBM, visualizing the reflux of bile into the pancreatic duct by means of imaging. However, it is not clear under what conditions such reflux against the pressure gradient can occur. Similarly, it remains unclear what kind of clinical condition the reflux of the pancreatic juices causes, and whether this reflux contributes to the onset of pancreatitis; both of these issues require further study.

Chapter II: Diagnosis

CQ-II-1: What kind of clinical manifestations are associated with CBD?

- The main symptoms include abdominal pain, vomiting, jaundice, and fever (Level B).
- Abdominal pain, jaundice and an abdominal mass have been referred to as the triad of manifestations in CBD; however, all three manifestations are seldom present at the same time (Level D).

Comments

A survey was carried out by the JSPBM during the 10 years between 1990 and 1999 on 1,627 cases nationwide [16]. Adults with dilatation of 10 mm or wider, and pediatric patients with dilatation of 5 mm or wider were categorized as having biliary dilatation, and they were subdivided into those with biliary dilatation (1,239 cases) and those without (388 cases), and the former group was categorized as CBD and the latter group was categorized as non-dilatation PBM. Of those with CBD, 86.1% were symptomatic, and the main symptoms were abdominal pain (78%), vomiting (36%), jaundice (22%), and fever (22%).

Abdominal pain, jaundice and an abdominal mass have been referred to as the triad of manifestations; however, the proportion of patients who manifest all symptoms are variable. In pediatric patients, there is a correlation between the symptoms and the age of onset, and the differences seen according to the age were prominent. In addition, the symptoms were also related to biliary dilatation form. Many patients with neonatal/infant onset have been classified as the cystic type, whose main symptoms are jaundice and abdominal mass, while patients with onset during early childhood mostly have a fusiform/cylindrical type of biliary dilatation, manifesting mainly abdominal pain [1]. Among the triad of manifestations, a massive cystic-type abdominal mass is seldom seen in adults, thus limiting the triad of symptoms to children.

CQ-II-2: What type of blood tests should be conducted for CBD?

- During asymptomatic periods, abnormal results do not appear in blood tests. When the patient becomes symptomatic, it is recommended that serum levels of amylase, direct bilirubin, biliary enzymes be measured (Recommendation level 1, Level C).

Comments

In CBD, PBM and biliary complications (stones, stenosis, etc), bile from meals and dehydration, and dynamic or qualitative changes in pancreatic juices may cause symptoms to appear temporarily. In other words, the occurrence of symptoms is thought to stem from complications, and abnormalities in the blood test are seen transiently during symptomatic periods. Because test values return to normal when symptoms disappear, most abnormalities in the blood test are attributed to complications. Examination items that manifest abnormal values and the mechanisms thereof are as described below.

Amylase

Abdominal pain occurs when pancreatic juices are retained and is usually accompanied by hyperamylasemia. The younger the patient, the higher the frequency of pancreatitis-like symptoms such as abdominal pain, nausea and vomiting. The majority of pancreatitis occurs when the protein plug in the common duct is impacted in the papilla, causing pancreatic juices and bile to be retained, elevating the internal pressure of the pancreatic duct and biliary tract, causing abdominal pain. There is experimental data indicating that pancreatic juices enter the biliary system, further refluxing into the blood stream due to elevation of the internal pressure of the biliary tract [24].

Bilirubin

There is elevation of mainly the direct bilirubin. When stones or protein plugs exist within the biliary system or common channel due to temporary bile retention, occlusive jaundice may occur. However, while jaundice seen in biliary atresia is continuous, jaundice seen in CBD is intermittent.

Biliary enzymes

Elevation is seen when biliary obstruction occurs. According to the PBM patient registration [25], specific factors in the blood tests and the percentage of patients manifesting abnormal values (number of patients with abnormal values/number of patients studied) were: amylase 20.4% (182/894), elastase 1 31.8% (89/280), trypsin 35.5% (55/155), phospholipase A2 33.3% (34/102), total bilirubin 29.4% (225/766), direct bilirubin 23.3% (200/859), alkaline phosphatase 45.4% (435/959), and γ -GPT 42.7% (395/925).

CQ-II-3: Is ultrasound (US) effective in CBD screening?

- US detects the dilatation of the common bile duct, intrahepatic bile duct and the thickening of the hypoechoic inner layer of the gallbladder, presenting the first opportunity to diagnose CBD. It is useful to screen for CBD and implementation is recommended (Recommendation level 1, Level B).

Comments

In the diagnosis of CBD, US is a simple and non-invasive form of imaging, and is a vital and useful screening method [26, 27]. When conducting an US on cases that are not clinically recognized as jaundice, and severe dilatation of the bile duct is observed, CBD is suspected,

requiring the diagnosis of PBM using MRCP, endoscopic ultrasound (EUS) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) [26, 27]. In comparison to dilatation of the bile duct accompanied by biliary occlusion due to choledocholithiasis or malignant tumor, the dilatation of the bile duct in CBD is characterized by being localized, with sudden transition to a normal-size bile duct.

In CBD, with the influence of the accompanying PBM, a thickening of the gallbladder wall can often be observed. In PBM, a mixture of pancreatic juices and bile is retained in the gallbladder, causing repeated inflammation and recovery of the gallbladder epithelial wall. The resulting enhanced cell proliferation in the gallbladder wall is thought to provoke hyperplasia and subsequent dysplasia, which is assumed to trigger carcinogenesis in the gallbladder [28, 29]. In studying pathological tissue samples, hyperplasia often takes a papillary form, and the membrane height reaches about 1 mm [29], and the area is often identified by the US as a thickening of the low echo layer of the inner gallbladder wall [27]. In US, PBM cannot be depicted; however, from dilatation of the bile duct and thickening of the gallbladder wall, CBD can be detected.

CQ-II-4: Is MRCP useful in the diagnosis of CBD?

- MRCP is useful for diagnosis, as it depicts the overall biliary system including the enhanced image of the intrahepatic/extrahepatic bile ducts as well as the depiction of PBM. In particular, it is a non-invasive test for pediatric patients and implementation is recommended (Recommended level 1, Level B).
- However, for infants and patients with a short common channel, diagnosis may at times be difficult.

Comments

In the diagnosis of CBD, MRCP is superior to ERCP in the depiction of the overall biliary tract including the enhanced image of the intrahepatic and extrahepatic bile duct. In particular, it is a non-invasive test for pediatric patients, and in cases where CBD is suspected, it is thought to be the first test that should be carried out. However, discretion is required for infants and patients with a short common channel due to the fact that diagnosis may be difficult in such cases.

The rate of MRCP accurately detecting CBD is reported to be 38%–100% [30–36]. In addition, the diagnostic criteria of MRCP for PBM is equivalent to ERCP; however, the definitive detection rate thereof is reported to be 60%–

100% [30–38]. The detection rates of PBM for adults and children are reported to be 82%–100% [32, 34, 35, 37] and 40%–80% [30, 31, 33, 36–38], respectively. In cases where the common channel is 15 mm or longer, the detection rate is reported to be 82% [32]. It should be noted that ERCP is indispensable to reach a definitive diagnosis.

The reason for false-positive diagnosis is often due to mistakenly diagnosing the overlap of the bile duct and pancreatic duct for maljunction. As MRCP does not possess such a high spatial resolution as X-rays, it is unclear how precisely it depicts complicated junctions [30–38].

CQ-II-5: Is ERCP useful in the diagnosis of CBD?

- ERCP is useful in the diagnosis of the dilatation of the extrahepatic bile duct and PBM, and implementation is proposed (Recommended level 2, Level B).
- However, in pediatric patients, it is an invasive test and adaptation should be carefully considered along with other image findings.

Comments

In CBD, dilatation of the extrahepatic bile duct including the common bile duct is local, and the dilatation of the extrahepatic bile duct is cystic, cylindrical or fusiform. In cases of extrahepatic bile duct dilatation, there is often stenosis in the hepatic hilum, and there is a sudden move of the dilated region of the extrahepatic bile duct to a normal-size upper bile duct. In cystic dilatation, there is a narrow segment at the end of the bile duct, where the bile duct and pancreatic duct join at right angles (bile duct [junction] type). In cylindrical and fusiform cases, the narrowing at the end of the bile duct is minor, and the pancreatic duct joins the bile duct at an acute angle (pancreatic [junction] type). When the dilatation transcends the junction of three ducts to the hepatic side, there is local dilatation at origin of the cystic duct.

MRCP and DIC-CT are superior in depicting the dilated bile duct and intrahepatic bile duct seen in CBD. On the other hand, in order to grasp the whole picture of the biliary system of CBD by means of ERCP, injection of a great quantity of contrast media is required, and it is common for it to cause pain due to a sudden rise in the internal pressure of the biliary tract.

ERCP is useful in the diagnosis of accompanying PBM. In PBM, it is observed that the pancreatic duct and bile duct are joined by an abnormally long common channel, or are joined in an abnormal manner [39]. In PBM, the action of the papillary sphincter does not extend to the junction of the

pancreatic and bile ducts. Therefore, the communication between the pancreatic and bile ducts is maintained not only during the relaxation phase of the papillary sphincter, but also during the contraction phase. Localized dilatation is often seen in the common channel; however, the dorsal pancreatic duct appears normal [40]. Sometimes, a protein plug is observed in the common channel. In recent years, through MRCP, 3D-DIC-CT, EUS and MPR MD-CT images, it has become possible to diagnosis PBM by observing the outer wall junction of the long common channel or pancreatic tube with the bile duct [39]. However, in cases where the common channel is short or there is a complex junction, a definitive diagnosis of PBM is required by means of direct cholangiography such as ERCP [39].

ERCP is able to clearly depict the details of the pancreatic and biliary junction. However, it is a test accompanied by procedural accidents such as pancreatitis. Particularly in the diagnosis of CBD in pediatric patients, adaptation should be carefully considered along with other image findings.

CQ-II-6: Is it possible to diagnose CBD prenatally?

- There are many cases of prenatal diagnosis; however, this is not possible in all cases (Level C).

Comments

The majority of CBD cases diagnosed prenatally are the Ia type, and they are detected as a cystic lesion adjoining the tubular structure heading towards the lower surface of the liver [41] in prenatal fetal US checkups. Increasing numbers of cases are presently being diagnosed prenatally [41–43]. Detection by means of prenatal fetal US checkups have become possible from the 20th week of gestation [44], and in some cases, diagnosis at 15 weeks of gestation has become possible, at the earliest [42].

Points to verify in the fetal US checkups for definitive diagnosis are: (1) continuity of the cyst to the intrahepatic bile duct [41]; (2) increase in the bile duct diameter corresponding to the number of weeks of gestation [45, 46]; and (3) detection of a cyst [46, 47].

Differential diagnosis must rule out duodenal atresia, renal cyst, ovarian cyst, hepatic cyst and lymphangioma; however, biliary atresia (I cyst) present a problem. With an US checkup, it is considered difficult to differentiate between CBD and I cyst biliary atresia [48]. Therefore, even when the prenatal diagnosis is CBD, some cases are diagnosed for the first time as biliary atresia intraoperatively. It is important to differentiate the increase in bile duct diameter corresponding to the number of weeks of

gestation (particularly from the 35th week onwards) to biliary atresia in which the bile duct diameter does not increase [46, 49].

Prenatal MRI [50] and 3D US checkups [51] are useful as auxiliary methods of diagnosis. In MRI, the dilated bile duct appearing to taper off in the cranial-caudal direction is useful in the diagnosis [50]. One characteristic of prenatal diagnosis is that there are few cases of intrahepatic biliary dilatation in comparison to other age groups [41].

Chapter III: Pancreatobiliary complications

CQ-III-1: How common are gallstones in the biliary tract in association with CBD and what are their characteristics?

- Biliary tract stones are found in 17.9% of patients with CBD (Level C).
- Among the biliary tract stones, gallstones in the bile duct are most frequently found in patients with CBD (Level C).
- Of the different types of gallstones found in patients with CBD, bilirubinate gallstones are most frequently seen (Level D).

Comments

Biliary tract stones develop in 17.9% of patients with CBD [16]. They are observed in 24.1% of adults and 9.0% of pediatric patients, indicating that this is a frequent complication in adults [52]. It is reported that in CBD, the ratio of occurrence is: gallbladder stones 12.7%, common bile duct stones 65.8%, and intrahepatic stones 21.5% [53]. According to another report, among the PBM cases, 100% of biliary stones occurring with cystic dilatation are bile duct stones [54]. From the foregoing, it can be said that the greater number of biliary tract stones accompanying CBD are bile duct stones.

In patients with CBD, cholesterol gallstones were found in 16.7% of cases, while mixed stones were found in 25% of cases, and bilirubinate gallstones were found in 58.3% of cases, indicating the greater ratio of bilirubinate stones [54].

CQ-III-2: How often does acute pancreatitis develop in conjunction with CBD?

- It is reported that the frequency of acute pancreatitis occurring in patients with CBD is 10.5%–56% for adults and 23% for children (Level C).

Comments

It is reported that the frequency of acute pancreatitis occurring in patients with CBD is: 10.5%–56% for adults [55, 56], and 23% [57] for children. The correlation between the pathogenesis of pancreatitis occurring in conjunction with CBD has been suggested [58], and the frequency of pancreatitis accompanying PBM is approximately 9% in adults and approximately 28%–43.6% in children [52]. Temporary abdominal pain due to protein plugs and hyperamylasemia is characteristic of PBM [59]; therefore, there is a possibility that these may also be diagnosed as acute pancreatitis.

CQ-III-3: What is the incidence of biliary tract cancer in CBD and what are its characteristics?

- The frequency of biliary tract cancer occurring in children (15 years or younger) is unknown; however, seven cases of bile duct cancer and one case of gallbladder cancer have been reported as occurring in patients with CBD (Level C).
- The frequency of biliary tract cancer occurring in adults with CBD is extremely high at 21.6%, and the ratio of main malignancies is 62.3% for gallbladder cancer and 32.1% for bile duct cancer (Level C).
- The age range when adult patients are predisposed to develop biliary tract cancers is 50–65 years. This indicates that this age range is 15–20 years earlier than the usual cancer onset age (Level D).

Comments

Patients with CBD have a high rate of biliary tract cancers [16]. In Western countries, the rate of CBD is 20%, but this is based on a few cases ($n = 20$) [60]. In Japan, the nationwide survey taken during 1997–2007 regarding the incidence of biliary tract cancer concurrent with CBD is the greatest in scale ($n = 2,561$). In the aforementioned survey, biliary tract cancer is detected in 21.6% of adult patients with CBD [52]. The main malignancies are gallbladder cancer 62.3%, bile duct cancer 62.5%, and gallbladder + bile duct cancer 4.7%, indicating that gallbladder cancer is most frequently found in association with these conditions [52].

Regarding pediatric patients younger than 15 years of age in Japan, only nine cases of biliary tract cancer have been reported (seven bile duct cancers and two gallbladder cancers), and eight were CBD cases [61–66]. The main malignancies in conjunction with CBD were seven bile duct cancers and one gallbladder cancer.

It is reported that CBD patients are a high risk group for developing biliary tract cancers [16], and the age range that these CBD patients are predisposed to developing gallbladder cancer is 60.1 ± 10.4 years, 52.0 ± 15.0 years for bile duct cancer, and 55.0 ± 14.6 years for gallbladder cancer + bile duct cancer. Comparing these figures to cases without cancer, the patients are more than 10 years older. However, when considering that the age range when people in general in Japan are predisposed to developing biliary tract cancers is 75–79 years, patients with CBD develop biliary tract cancers about 15–20 years earlier than usual [52, 67].

Chapter IV: Treatments and diagnosis

CQ-IV-1: When is it recommended to operate on patients with CBD?

- There are no clear evidence-based recommendations as to when patients with CBD should undergo surgery. However, as CBD enhances the risk of developing biliary tract cancer and as juvenile patients can develop cancer, immediate surgery is recommended once a definitive diagnosis is established (Recommendation level 2, Level C).
- Symptomatic neonates and infants should be operated on as soon as possible, whereas elective operations at around 3–6 months of age may be considered for asymptomatic cases while liver functions, etc. are monitored carefully (Recommendation level 2, Level C).

Comments

According to the nationwide survey conducted by JSPBM between 1990 and 2007 [52], the rate of developing biliary tract cancers is significantly higher in patients with CBD in comparison to the general Japanese population (0.0141%). Considering the incidence rate of concurrent cancer in patients 15 years and older, the youngest average age of concurrent biliary tract cancer with CBD was 52.0 ± 15.0 years, and in this cohort, the youngest patient was a boy of 3 years of age [66]. Therefore, from the perspective of cancer prevention, there is no clear evidence indicating the timing of surgery. However, as there are reports of children and young adults with concurrent cancer, surgery should be performed as soon as a definitive diagnosis is reached.

Timing of surgery for neonates and infants should be determined carefully, with consideration to prenatal diagnosis and symptomatic changes such as jaundice and hepatic dysfunction. In neonates and infants, there may be a sudden progress in liver failure, intracranial hemorrhage

[68], or hepatic fibrosis or cirrhosis may be observed histologically. Thus, surgery should be performed as soon as possible in symptomatic cases. In asymptomatic individuals, many recommend that it is better to wait until they are 3–6 months old or older to avoid the risk of ruptured sutures or anastomotic stricture, both of which are attributed to the small diameter of their bile ducts [69].

CQ-IV-2: How should protein plugs be handled?

- When a protein plug is persistently incarcerated in the narrow distal segment or in the common channel, the symptoms may become exacerbated or protracted (leading to a worst-case scenario of biliary tract perforation), requiring biliary drainage or emergency surgery (Recommendation level 2, Level C).
- In general, protein plugs are fragile, and they have disappeared spontaneously in about 50% of patients by the time they undergo radical surgery. Protein plugs that persist until the time of surgery can generally be eliminated by lavage through a biliary drainage tube inserted in the narrow distal segment, or they can be removed with a spoon-shaped sonde (Level C).
- The future formation of protein plugs can be avoided with concomitant complete resection of the intrapancreatic bile duct is performed during a biliary diversion procedure (Level C).

Comments

In CBD, symptoms such as abdominal pain, vomiting, jaundice, and hyperamylasemia arise due to increase in the pancreatic intraductal pressure and in the biliary tract pressure that result from the obstruction of the common channel or the narrow segment by protein plugs. The majority of obstructions are caused by protein plugs, but in rare cases, they are caused by fatty acid calcium stones [59, 70]. Obstruction by protein plugs occurs primarily during childhood; however, they occur through the same mechanism in adulthood [71]. Hyperamylasemia does not really reflect true pancreatitis, but rather, in most cases it is considered to be the result of amylase flowing back from the bile into the blood through cholangio-venous reflux [72]. Protein plugs are made of lithostathine. Lithostathine is a protein discovered in pancreatic stones; thus, it was initially named pancreatic stone protein. Lithostathine is secreted from the pancreas and is soluble. However, it flows back into the biliary tract through due to PBM, and is broken down by trypsin, which also flows back at the same time and becomes activated, thereby making lithostathine insoluble. Insoluble lithostathine

forms raw fibers through self-assembly by means of electrical coupling, which are gathered together to create protein plugs [73]. Experimentally, electric coupling is eliminated by acid and base, and protein plugs are dissolved [74].

Protein plugs are X-ray negative, and are translucent on cholangiopancreatography. MR detects tomographic images more easily. They are detected in more than 30% of pediatric cases [59]. Since most protein plugs are fragile and disappear naturally, and the symptoms are transient. When protein plugs are repeatedly produced, intermittent symptoms appear. When protein plugs are persistent and remain incarcerated in the common channel or the narrow distal segment, symptoms worsen or are protracted. In such situations, biliary drainage or emergency surgery becomes necessary [59]. There are reports that such biliary drainage as percutaneous transhepatic biliary drainage, laparotomic/laparoscopic external drainage (such as T-tube drainage or external cholecystostomy), and drainage performed through endoscopic procedures (indwelling transnasal tube, stenting, sphincterotomy) have been performed [59, 75]. Symptoms rapidly disappear with drainage, and at the same time, there is the advantage that information regarding the pancreatic duct, intrapancreatic bile duct, hepatic-side bile duct may be obtained [59]. Most protein plugs seen in the drainage disappear naturally, or disappear by means of lavage through the indwelling tube, making surgical removal unnecessary. Of protein plug detection cases, only 20%–30% of protein plugs remain in the common channel or pancreatic duct until the diversion procedure. Even if such plugs persist, most of them can be removed through the narrow distal segment of the lower bile duct, only a few cases requiring pancreatic ductotomy [76, 77]. If complete resection of the pancreatic duct is performed, care is required so as to avoid postoperative pancreatic duct stenosis [76]. There are also reports on the use of small-diameter endoscopy in the protein plug removal in the common channel [77]. However, while there is a consensus on the need for protein plug removal during the diversion procedure, it is not known how frequently pancreatitis and other postoperative problems result when protein plugs remain.

If the pancreatic bile duct is completely resected through surgery, no symptoms from postoperative reformation of protein plugs will occur [78]. Conversely, if there are protein plugs remaining in the intrapancreatic bile duct, protein plugs will recur even after the diversion procedure. In addition, there are reports pointing out that even if papillary sphincterotomy and sphincteroplasty are performed due to attributing the protein plugs to the papillary function, if remnants in the intrapancreatic bile duct exist, protein plugs will recur [79, 80]. In other words, with regard to the pancreatic juice discharge function, the papillary functions of

maljunction patients are normal and irrelevant to the formation of protein plugs. However, if there are remnants of the bile duct, lithostathine breakdown results, leading to the reformation of protein plugs, although the mechanism is yet unclear.

CQ-IV-3: What are methods of surgery for CBD?

Q1: What is the most recommended method of surgery for CBD?

- Extrahepatic bile duct resection encompassing the gallbladder is recommended, as the incidence for concurrent biliary tract cancer is high (Recommendation level 1, Level B).
- Cyst-enterostomy (internal drainage operation) should be ruled out and is not recommended (Recommendation level 1, Level B).

Q2: To what extent should the intrapancreatic bile duct be resected?

- It is recommended that the pancreatic bile duct be resected just above the pancreatic duct junction, leaving as little as possible (Recommendation level 1, Level B).

Q3: When the dilated lesion includes the intrahepatic bile duct, to what extent should resection be made?

- There is no unified view. There are reports of hepatectomy, but it is regarded as excessively invasive in pediatric patients (Level D).

Comments

CBD is accompanied by PBM, triggering biliary tract cancer, cholangitis, pancreatitis, and other disorders of the biliary tract and pancreas. In particular, biliary tract cancers occur in the dilated bile duct and gallbladder at a high rate [81], and according to a nationwide survey in Japan, the incidence of concurrent biliary tract cancer was 10.6%, and restricting this figure to adults, the rate became higher at 21.6%. Of these, the incidence of gallbladder cancer was 62.3% and bile duct cancer was 32.1% [52]. From the foregoing, the standard surgical procedure is extrahepatic bile duct resection and biliary tract reconstruction, including the gallbladder where there is a tendency for carcinogenesis tends to develop [82, 83]. Internal drainage operation (cyst-enterostomy) enhances the risk of postoperative bile duct inflammation and

carcinogenesis, and should be avoided [83, 84]. However, there are reports that the hepatico-enterostomy itself is a risk factor for bile duct cancer [85] and that cancer developed after hepatic bile duct resection from the intrahepatic bile duct and intrapancreatic remnant bile duct [86, 87] requiring a long-term postoperative follow-up.

There are reports on postoperative carcinogenesis, pancreatitis and pancreatic stones from the intrapancreatic remnant bile duct [88, 89]. From the foregoing, it is thought to be vital to resect the lower common bile duct close to the pancreatic duct junction, so as to leave as little intrapancreatic duct as possible [78]. In a cystic dilatation, the narrow segment at the end of the bile duct can be observed, making the resection near the pancreatic junction relatively simple. However, with the fusiform or cylindrical dilatation cases, the narrow segment is obscure, creating a risk for pancreatic duct damage, becoming the source of postoperative pancreatic juice drainage, pancreatitis or pancreatic duct stenosis. In order to avoid these complications, there are reports of confirmation being made using an intraoperative cholangiography with a metal clip [78] or a biliary endoscopy [90].

In recent times, an increase is reportedly seen in the number of hepatectomies performed in the initial intervention when the dilated lesion extends to the intrahepatic bile duct [91–94]. There are also reports that in the IV-A type where intrahepatic bile duct dilatation is observed, comparing the groups that underwent extrahepatic bile duct resection and hepatectomy in the initial intervention, adults in comparison to children had significantly less reoperations for intrahepatic stones and stenosis when hepatectomy was performed at the same time [93]. In addition, reports indicate that in view of the risk of intrahepatic bile duct carcinogenesis, hepatectomy should be an additional consideration for adults [94]. If there are no risks involved, hepatectomy on the initial surgery may be considered. However, there is no consensus in this regard, and in pediatric patients, due to the excessive invasiveness, oftentimes, only cyst resection is performed on the initial surgery and progress observed. However, at the present time, there is little evidence on this matter and no consensus has been reached.

CQ-IV-4: How should hepatic hilum and intrahepatic bile duct stenosis be dealt with?

Q1: Should hepatic hilum and intrahepatic bile duct stenosis be dealt with during the initial intervention?

- Because intrahepatic stones after an extrahepatic bile duct resection may cause intrahepatic stones, it is recommended

that this be dealt with during the extrahepatic bile duct resection (Recommendation level 1, Level C).

Q2: What is an effective way of dealing with bile duct stenosis?

As approaches in dealing with bile duct stenosis, two methods are recommended, that of performing resection from inside the common hepatic duct, or that of making an incision in the lateral wall of the bile duct, cranial to the stricture (Recommendation level 2, Level C).

Q3: How should stenosis that are inaccessible from the hepatic hilum be effectively dealt with?

- There is no definite view. If hepatectomy solves the problem of cystic dilatation or stenosis of the intrahepatic bile duct, the procedure may be considered. However, hepatectomy is thought to be excessively invasive for pediatric patients (Level C).

Comments

It is thought that cholangitis and intrahepatic stones that occur after the extrahepatic bile duct resection are primarily due to stenosis of the anastomotic part, intrahepatic bile duct dilatation and bile duct stenosis [95]. In CBD, stenosis of the hepatic hilum and intrahepatic bile duct are reported to occur frequently, in 80% of cases [96]. Bile duct stenosis are mainly membranous or septal, and since stenosis exist close to the hepatic hilum and cause cholangitis and intrahepatic stones after the extrahepatic bile duct resection, it is recommended that the stenosis be resected or reconstructed during the initial surgery [96]. According to reports, in order to remove the stenosis, the restiform body or membranous stenosis may be resected from inside the lumen of the common bile duct [97], or hepaticojejunostomy may be performed by making an incision into the lateral wall of the hepatic duct, cranial to the stenosis [83, 98]. In hepatic bile duct dilatation cases, because anastomosis at the common bile duct level leads to relative stenosis, some reports recommend performing a bilio-jejunal anastomosis, that is, making an incision in the right and left hepatic ducts to create a wider anastomotic stoma [99]. However, while there is consensus regarding the need to deal appropriately with stenosis, there is little literary basis verifying the effects thereof. There is one comparative article using historical control which reports that by making an incision into the right and left hepatic ducts, cholangitis due to intrahepatic stones decreased from 11.8% to 0% [89]. This remains to be a future issue.

There is no fixed method in dealing with intrahepatic bile duct stenosis during the initial surgery in cases where access from the hepatic hilum is difficult. In recent years, there is reportedly an increase in hepatectomy during the initial intervention [91–93]. In a non-randomized controlled trial article on the IV-A type in which intrahepatic bile duct dilatation is observed, comparing the group which had only an extrahepatic bile duct resection and the group which had both an intrahepatic bile duct resection and hepatectomy, in pediatric patients, good progress was seen in the group which had only an intrahepatic bile duct resection, whereas in adults, the group which also had hepatectomy had significantly less reoperations from intrahepatic stones or stenosis [93]. If it is possible to remove cystic dilatation or stenosis in the intrahepatic bile duct by also having a hepatectomy, this procedure may be considered; however, it is regarded as excessively invasive for pediatric patients. There is no fixed view at present. In many cases, if intrahepatic stones occur after the extrahepatic biliary resection or in cases of stenosis when access from the hepatic hilum is difficult, hepatectomy is generally adopted [100].

CQ-IV-5: What approaches are used for biliary tract reconstruction?

Q1: What is the recommended approach for biliary tract reconstruction?

- Intestinal tracts used in biliary tract reconstruction are roughly divided into jejunum and duodenum, and the reconstruction method most often adopted and recommended in Japan is hepaticojejunostomy with Roux-en-Y anastomosis (Recommendation level 1, Level B).

Q2: Which method is better, hepaticojejunostomy or hepaticoduodenostomy?

- Hepaticojejunostomy with Roux-en-Y anastomosis prevents reflux gastritis in comparison to hepaticoduodenostomy; however, there is no uniform view as to which method is better (Level B).

Comments

Intestinal tracts used in the reconstruction of the biliary tract are roughly divided into jejunum and duodenum, and the typical reconstruction method is hepaticojejunostomy with Roux-en-Y and hepaticoduodenostomy. Hepaticoduodenostomy, in comparison to hepaticojejunostomy, offers certain advantages as being simple procedure with a single anastomosis of the physiological biliary outflow tract and little

likelihood of developing postoperative ileus [98]. However, because there are concerns over complications due to the reflux of duodenal contents into the biliary tract, hepatico-duodenostomy with Roux-en-Y is most widely performed. In addition, cases of gastritis due to bile reflux into the stomach have been reported [101, 102]. However, there is no evidence suggesting carcinogenesis with hepaticoduodenostomy.

In a meta-analysis based on six observational studies, the outcome was categorized as: bile leak, cholangitis, anastomotic stricture, reflux/gastritis, adhesive intestinal obstruction, reoperation rates, operative time and hospital stay. There were no significant differences in bile leak with relative risk (RR): 1.50 [0.51–4.36] ($P = 0.46$), no significant differences in cholangitis with RR: 1.07 [0.41–2.81] ($P = 0.89$), and no significant differences in anastomotic stricture with RR: 1.45 [0.36–5.79] ($P = 0.60$). However, hepaticojejunostomy had significantly little reflux/gastritis with RR: 0.08 [0.02–0.39] ($P = 0.002$). In addition, there were no significant differences in adhesive intestinal obstruction with RR: 2.77 [0.27–27.92] ($P = 0.39$), no significant differences in reoperation rates with RR: 2.14 [0.67–6.89] ($P = 0.20$), and there was only one entry for operative time. There were no significant differences in hospital stay with MD: 0.30 [0.22–0.39] ($P = 0.29$) [103]. As a result, apart from being able to prevent reflux gastritis with hepaticojejunostomy, no conclusion was reached as to the superiority or inferiority of the procedures [103, 104].

However, due to the spread of laparoscopic surgery, for technical reasons, hepaticoduodenostomy is the preferred method in Western countries.

In Japan, based on the fact that the majority of institutions perform hepaticojejunostomy, hepaticojejunostomy with Roux-en-Y is generally the recommended procedure.

CQ-IV-6: What is an effective treatment for cases with bile duct perforation?

- It is suggested that external biliary drainage should be performed for the time being, and then to perform a radical operation once the patient's condition has stabilized (Recommendation level 2, Level C).

Comments

PBM significantly influences the etiology of biliary tract perforation [105]. However, a definite mechanism of biliary tract perforation is unknown. The standard treatment is undefined. In general, an urgent external biliary drainage is first performed, and once the patient's condition has stabilized, a cholangiography is carried out to confirm

the morphological diagnosis. Thereafter, many consider it safe to perform a radical operation as a secondary measure [106].

Various surgical procedures have been reported as follows: (1) intraperitoneal drainage only [107], (2) biliary drainage through a perforation site [108], (3) construction of a tube biliary fistula, (4) suture closure of the perforation site [109], (5) closure by placing a gallbladder patch on the perforation site, (6) sewing a caulescent gallbladder wall as a patch on the perforation site [110], T tube insertion into the common bile duct, (7) cholecystoduodenostomy or cholecystojejunostomy [111], (8) if the perforation site is the gallbladder, cholecystectomy; if the perforation site is the bile duct, choledochojejunostomy (cholechochojejunostomy), (9) choledochojejunostomy (cholechochojejunostomy), (10) T tube biliary fistula, (11) extrahepatic biliary resection after several months [112], (12) extrahepatic biliary resection according to the general physical condition of the patient [113], etc.

CQ-IV-7: What are the early and late postoperative complications and their frequencies?

- Early postoperative complications include ruptured suture, bleeding from the resection surface, acute pancreatitis, pancreatic fistula, gastrointestinal bleeding, and ileus, most of which result from inadequate surgical procedures and are infrequent (Level C).
- Late postoperative complications include cholangitis, hepatolithiasis, residual biliary tract cancer, pancreatic stones, pancreatitis, and ileus. Hepatolithiasis and residual cholangiocarcinoma are the most serious of these complications, often appearing several years or more than a decade after the operation (Level C).

Comments

Early postoperative complications include bleeding, pancreatic fistula, acute pancreatitis, gastrointestinal bleeding, and ileus, all of which are infrequent. Acute pancreatitis or pancreatic fistula may occur postoperatively due to the exfoliation of the intrapancreatic bile ducts, although they are rare complications and generally resolve with conservative treatment.

It has been reported that cholangitis, hepatolithiasis, pancreatic stones, and pancreatitis represent late postoperative complications, which may also include biliary tract cancer. Cholangitis and hepatolithiasis often result from cholestasis due to anastomotic stricture, intrahepatic bile duct stenosis, or the remnants of intrahepatic bile duct dilatation [95]. In particular, there are many IV-A type cases with hepatic bile

duct dilatation, and although the frequencies depend on the differences in the surgical procedures of the institutions or the follow-up term, hepatolithiasis is detected in approximately 10% of patients with late postoperative complications [95, 114–116]. Acute or chronic pancreatitis following cyst excision is attributed to intrapancreatic residual bile duct, dilated common duct, complex duct morphology, or malfusion of the pancreas divisum, etc.

Residual biliary tract cancer: in other words, cancer that develops in the residual hepatic duct on the hepatic side, in the intrahepatic bile duct, or in the residual intrapancreatic bile duct following cyst excision, is an increasing problem. There are reports demonstrating that cholangiocarcinomas develop in approximately 0.7% of patients who undergo cyst excision, an incidence which is 120–200 times higher than the incidence in the population at large [86, 87]. Bile duct digestive tract anastomosis itself is a risk factor for bile duct cancer [85]; however, repeated cases of cholangitis, hepatic stones or cyst remnants due to inadequate intrahepatic bile duct excision are oftentimes the causes of such carcinogenesis [86, 87].

CQ-IV-8: What is the frequency of cholangiocarcinomas following a biliary diversion procedure?

- The incidence of biliary tract cancer following biliary diversion procedure for CBD is reported to be 0.7%–5.4% (Level C).

Comments

There are no major studies regarding the development of bile duct cancer following the diversion and undiversion procedures.

Of the 997 adult cases of CBD during the 18 years between 1990 and 2007 studied by JSPBM, there were 79 cases which had concurrent bile duct cancer at the time of diagnosis (7.9%) [52]. This is the coexistence rate of bile duct cancer at the time of CBD diagnosis. However, knowing the future carcinogenic rate of bile duct cancer without the performance of a diversion procedure for CBD is helpful. On the other hand, regarding the development of bile duct cancer after the diversion procedure for CBD, Watanabe et al. [87] report 0.7%. Furthermore, Kobayashi et al. [86] report the rate of incidence at three cases out of 56 (5.4%) and adds that the RR of developing bile duct cancer after the diversion procedure has not declined. All of the above are based on a few cases, and it is not appropriate to make a definitive statement regarding the incidence rate thereof. On the other hand, regarding the rate of bile duct development after the so-called “internal drainage procedure” which is generally not

performed at present, Todani et al. [84] report that at least two-thirds of the patients who underwent this procedure developed biliary tract cancer within 10 years. Moreover, the age at onset of cancer in patients who underwent an internal drainage procedure was reported to be up to 15 years younger than the age of those who developed cancer without being operated on. In the internal drainage operation in patients with CBD, intestinal juices flow into the dilated bile duct that has not been resected, and thus, the postoperative pathological state of the bile duct is different from that experienced in patients who have not undergone an operation on the dilated bile duct. However, it may be fair to conclude at present that the incidence of biliary tract cancers following biliopancreatic undiversion is higher than that after a biliary diversion procedure.

Acknowledgments This work was partially supported by the Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction (JSPBM) and a grant from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan (H26-nanchitou(nan)-ippan-082, Research on rare and intractable diseases, Health and Labor Sciences Research Grants).

Appendix: author’s affiliation

Hiroki Ishibashi and Mitsuo Shimada, Department of Surgery, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan; Terumi Kamisawa, Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo, Japan; Hideki Fujii, First Department of Surgery, University of Yamana-shi, Kofu, Japan; Yoshinori Hamada, Department of Pediatric Surgery, Kansai Medical University, Hirakata, Japan; Masayuki Kubota, Department of Pediatric Surgery, Niigata University, Niigata, Japan; Naoto Urushihara, Department of Pediatric Surgery, Shizuoka Children’s Hospital, Shizuoka, Japan; Itaru Endo, Department of Surgery, Yokohama City University, Yokohama, Japan; Masaki Nio, Department of Pediatric Surgery, Tohoku University, Sendai, Japan; Tomoaki Taguchi, Department of Pediatric Surgery, Kyushu University, Fukuoka, Japan; Hisami Ando, Aichi Prefectural Colony, Kasugai, Japan.

References

1. Kamisawa T, Ando H, Suyama M, Shimada M, Morine Y, Shimada H. Japanese clinical practice guidelines for pancreaticobiliary maljunction. *J Gastroenterol.* 2012;47:731–59.
2. Hamada Y, Ando H, Kamisawa T, Itoi T, Urushihara N, Koshinaga T, et al. Diagnostic criteria for congenital biliary dilatation 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016;23:342–6.
3. Odgers PN. Some observations on the development of the ventral pancreas in man. *J Anat.* 1930;65:1–7.

4. Patten BM. Human embryology, 2nd edn. Houston: McGraw-Hill Book Company Inc.; 1953. p. 479–83.
5. Oi I, Toki F, Nishino T, Oyama H. A developmental study of cystic biliary dilatation of pancreaticobiliary maljunction based on three cases with cystic dilatation of choledochus and cystic duct but hepatic duct (in Japanese with English abstract). *J Japan Biliary Assoc.* 2007;21:39–44.
6. Ando H, Kaneko K, Ito F, Seo T, Harada T, Watanabe Y. Embryogenesis of pancreaticobiliary maljunction inferred from development of duodenal atresia. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1999;6:50–4.
7. Matsumoto Y, Fujii H, Itakura J, Mogaki M, Matsuda M, Morozumi A, et al. Pancreaticobiliary maljunction: etiologic concepts based on radiologic aspects. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:614–9.
8. Tanaka T. Pathogenesis of choledochal cyst with anomalous pancreatico-biliary ductal union. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:685.
9. Yamaguchi M. Congenital choledochal cyst. Analysis of 1,433 patients in the Japanese literature. *Am J Surg.* 1980;140:653–7.
10. Miyano T, Yamataka A. Choledochal cysts. *Curr Opin Pediatr.* 1997;9:283–8.
11. Kim HJ, Kim MH, Lee SK, Seo DW, Kim YT, Lee DK, et al. Normal structure, variations, and anomalies of the pancreaticobiliary ducts of Koreans: a nationwide cooperative prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:889–96.
12. Olbourne NA. Choledochal cysts. A review of the cystic anomalies of the biliary tree. *Ann R Coll Surg Engl.* 1975;56:26–32.
13. Lenriot JP, Gigot JF, Segol P, Fagniez PL, Fingerhut A, Adloff M. Bile duct cysts in adults: a multi-institutional retrospective study. French associations for surgical research. *Ann Surg.* 1998;228:159–66.
14. Howell CG, Templeton JM, Weiner S, Glassman M, Betts JM, Witzleben CL. Antenatal diagnosis and early surgery for choledochal cyst. *J Pediatr Surg.* 1983;18:387–93.
15. Tanaka M, Ikeda S, Kawakami K, Nakayama F. The presence of a positive pressure gradient from pancreatic duct to choledochal cyst demonstrated by duodenoscopic microtransducer manometry: clue to pancreaticobiliary reflux. *Endoscopy.* 1982;14:45–7.
16. Tashiro S, Imaizumi T, Ohkawa H, Okada A, Katoh T, Kawaharada Y, et al. Pancreaticobiliary maljunction: retrospective and nationwide survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003;10:345–51.
17. Matsufuji H, Araki Y, Nakamura A, Ohigashi S, Watanabe F. Dynamic study of pancreaticobiliary reflux using secretin-stimulated magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with choledochal cysts. *J Pediatr Surg.* 2006;41:1652–6.
18. Nakamura T, Okada A, Higaki J, Tojo H, Okamoto M. Pancreaticobiliary maljunction-associated pancreatitis: an experimental study on the activation of pancreatic phospholipase A2. *World J Surg.* 1996;20:543–50.
19. Tanno S, Obara T, Fujii T, Mizukami Y, Shudo R, Nishino N, et al. Proliferative potential and k-ras mutation in epithelial hyperplasia of the gallbladder in patients with anomalous pancreaticobiliary ductal union. *Cancer.* 1998;83:267–75.
20. Armstrong CP, Taylor TV. Pancreatic-duct reflux and acute gallstone pancreatitis. *Ann Surg.* 1986;204:59–64.
21. Heloury Y, Leborgne J, Rogez JM, Robert R, Lehur PA, Pannier M, et al. Radiological anatomy of the bile ducts based on intraoperative investigation in 250 cases. *Anat Clin.* 1985;7:93–102.
22. Fujisaki S, Tomita R, Koshinaga T, Fukuzawa M. Analysis of pancreaticobiliary ductal union based on intraoperative cholangiography in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:956–9.
23. Fumino S, Tokiwa K, Katoh T, Ono S, Iwai N. New insight into bile flow dynamics in anomalous arrangement of the pancreaticobiliary duct. *Br J Surg.* 2002;89:865–9.
24. Ohkawa H, Sawaguchi S, Yamazaki Y. Experimental analysis of the cause of hyper-amylasemia in choledochal dilation with anomalous pancreatico-biliary ductal union (in Japanese with English abstract). *J Jpn Soc Pediatr Surg.* 1983;19:21–6.
25. Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction (JSPBM): registration study of pancreaticobiliary maljunction cases. In: Funabiki T, editor. *Pancreaticobiliary maljunction – consensus and controversy.* Tokyo: Igaku Tosho; 1997. p. 409–25 (in Japanese).
26. Sato M, Ishida H, Konno K, Naganuma H, Ishida J, Hirata M, et al. Choledochal cyst due to anomalous pancreaticobiliary junction in the adult: sonographic findings. *Abdom Imaging.* 2001;26:395–400.
27. Sugai M, Ishido K, Endoh M, Hada R, Munakata H. Sonographic demonstration of wall thickness of the gallbladder in pediatric patients with pancreatico-biliary maljunction. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17:345–8.
28. Hanada K, Itoh M, Fujii K, Tsuchida A, Hirata M, Ishimaru S, et al. Pathology and cellular kinetics of gallbladder with an anomalous junction of the pancreaticobiliary duct. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:1007–11.
29. Yamamoto M, Nakajo S, Tahara E, Ito M, Taniyama K, Shimamoto F, et al. Mucosal changes of the gallbladder in anomalous union with the pancreatico-biliary duct system. *Pathol Res Pract.* 1991;187:241–6.
30. Saito T, Terui K, Mitsunaga T, Nakata M, Yoshida H. Significance of imaging modalities for preoperative evaluation of the pancreaticobiliary system in surgery for pediatric choledochal cyst. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016;23:347–52.
31. Huang SG, Guo WL, Wang J, Sheng M, Lan XH, Fang L. Factors interfering with delineation on MRCP of pancreaticobiliary maljunction in paediatric patients. *PLoS ONE.* 2016;11:e0154178. doi: 10.1371/journal.pone.0154178.
32. Sugiyama M, Atomi Y. Anomalous pancreaticobiliary junction without congenital choledochal cyst. *Br J Surg.* 1998;85:911–6.
33. Hirohashi S, Hirohashi R, Uchida H, Akira M, Itoh T, Haku E, et al. Pancreatitis: evaluation with mr cholangiopancreatography in children. *Radiology.* 1997;203:411–5.
34. Sugiyama M, Baba M, Atomi Y, Hanaoka H, Mizutani Y, Hachiya J. Diagnosis of anomalous pancreaticobiliary junction: value of magnetic resonance cholangiopancreatography. *Surgery.* 1998;123:391–7.
35. Matos C, Nicaise N, Deviere J, Cassart M, Metens T, Struyven J, et al. Choledochal cysts: comparison of findings at mr cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in eight patients. *Radiology.* 1998;209:443–8.
36. Kim MJ, Han SJ, Yoon CS, Kim JH, Oh JT, Chung KS, et al. Using MR cholangiopancreatography to reveal anomalous pancreaticobiliary ductal union in infants and children with choledochal cysts. *Am J Roentgenol.* 2002;179:209–14.
37. Irie H, Honda H, Jimi M, Yokohata K, Chijiwa K, Kuroiwa T, et al. Value of MR cholangiopancreatography in evaluating choledochal cysts. *Am J Roentgenol.* 1998;171:1381–5.
38. Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N. MRCP of congenital pancreaticobiliary malformation. *Abdom Imaging.* 2007;32:129–33.
39. Kamisawa T, Ando H, Hamada Y, Fujii H, Koshinaga T, Urushihara N, et al. Diagnostic criteria for pancreaticobiliary maljunction 2013. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21:159–61.

40. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A, Matsukawa M. Origin of the long common channel based on pancreatographic findings in pancreaticobiliary maljunction. *Dig Liver Dis.* 2005;37:363–7.
41. Kawashima S, Urushihara N, Fukumoto K, Suzuki K, Mat-suoka T, Fukuzawa H, et al. The management of prenatally diagnosed choledochal cyst (in Japanese with English abstract). *J Jpn Soc Pediatr Surg.* 2009;45:699–705.
42. Lugo-Vicente HL. Prenatally diagnosed choledochal cysts: observation or early surgery? *J Pediatr Surg.* 1995;30:1288–90.
43. Redkar R, Davenport M, Howard ER. Antenatal diagnosis of congenital anomalies of the biliary tract. *J Pediatr Surg.* 1998;33:700–4.
44. Schroeder D, Smith L, Prain HC. Antenatal diagnosis of choledochal cyst at 15 weeks' gestation: etiologic implications and management. *J Pediatr Surg.* 1989;24:936–8.
45. Masumoto K, Kai H, Oka Y, Otake R, Yoshizato T, Miyamoto S, et al. A case of cystic biliary atresia with an antenatally detected cyst: the possibility of changing from a correctable type with a cystic lesion (I cyst) to an uncorrectable one (IIIc). *Pediatr Surg Int.* 2011;27:99–102.
46. Tanaka H, Sasaki H, Wada M, Sato T, Kazama T, Nishi K, et al. Postnatal management of prenatally diagnosed biliary cystic malformation. *J Pediatr Surg.* 2015;50:507–10.
47. Rozel C, Garel L, Rypens F, Viremouneix L, Lapierre C, Decarie JC, et al. Imaging of biliary disorders in children. *Pediatr Radiol.* 2011;41:208–20.
48. Hasegawa T, Sasaki T, Kimura T, Sawai T, Nose K, Kamata S, et al. Prenatal ultrasonographic appearance of type IIIc (uncorrectable type with cystic dilatation) biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 2002;18:425–8.
49. Tanaka N, Ueno T, Takama Y, Fukuzawa M. Diagnosis and management of biliary cystic malformations in neonates. *J Pediatr Surg.* 2010;45:2119–23.
50. Wong AM, Cheung YC, Liu YH, Ng KK, Chan SC, Ng SH. Prenatal diagnosis of choledochal cyst using magnetic resonance imaging: a case report. *World J Gastroenterol.* 2005;11:5082–3.
51. Lee IH, Kim GJ. Fetal choledochal cyst diagnosed at 22 weeks of gestation by three-dimensional ultrasonography: a case report. *J Korean Med Sci.* 2008;23:909–11.
52. Morine Y, Shimada M, Takamatsu H, Arita T, Endo I, Kubota M, et al. Clinical features of pancreaticobiliary maljunction: update analysis of 2nd Japan-nationwide survey. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20:472–80.
53. Matsumoto Y, Fujii H, Itakura J, Matsuda M, Yang Y, Nobukawa B, et al. Pancreaticobiliary maljunction: pathophysiological and clinical aspects and the impact on biliary carcinogenesis. *Langenbecks Arch Surg.* 2003;388:122–31.
54. Uchimura M. Anomalous arrangement of pancreaticobiliary ductal system and cholelithiasis. In: Komi N, editor. *Pancreaticobiliary maljunction.* Tokyo: Herusu; 1987. p. 105–16 (in Japanese).
55. Jesudason SR, Jesudason MR, Mukha RP, Vyas FL, Govil S, Muthusami JC. Management of adult choledochal cysts—a 15 year experience. *HPB (Oxford).* 2006;8:299–305.
56. Swisher SG, Cates JA, Hunt KK, Robert ME, Bennion RS, Thompson JE, et al. Pancreatitis associated with adult choledochal cysts. *Pancreas.* 1994;9:633–7.
57. Lipsett PA, Pitt HA, Colombani PM, Boitnott JK, Cameron JL. Choledochal cyst disease. A changing pattern of presentation. *Ann Surg.* 1994;220:644–52.
58. Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction (JSPBM): registration study of pancreaticobiliary maljunction cases. In: Funabiki T, editor. *Pancreaticobiliary maljunction – consensus and controversy.* Tokyo: Igaku Tosho; 1997. p. 100–218 (in Japanese).
59. Kaneko K, Ando H, Ito T, Watanabe Y, Seo T, Harada T, et al. Protein plugs cause symptoms in patients with choledochal cysts. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1018–21.
60. Rossi RL, Silverman ML, Braasch JW, Munson JL, ReMine SG. Carcinomas arising in cystic conditions of the bile ducts. A clinical and pathologic study. *Ann Surg.* 1987;205:377–84.
61. Iwai N, Deguchi E, Yanagihara J, Iwai M, Matsuo H, Todo S, et al. Cancer arising in a choledochal cyst in a 12-year-old girl. *J Pediatr Surg.* 1990;25:1261–3.
62. Kuriyama Y, Kawamura K, Enomoto H, Asanuma K. Biliary carcinoma associated with choledochal cyst in a 15-year-old girl (in Japanese with English abstract). *J Jpn Soc Pediatr Surg.* 1997;33:314–8.
63. Tanaka S, Kubota M, Yagi M, Okuyama N, Ohtaki M, Yamazaki S, et al. An 11-year-old male patient demonstrating cholangiocarcinoma associated with congenital biliary dilatation. *J Pediatr Surg.* 2006;41:e15–9.
64. Yamashita S, Ashizawa T, Iijima N, Koyanagi Y, Aoki T, Tsuchida A, et al. Two cases of juvenile gallbladder cancer associated with pancreaticobiliary maljunction (in Japanese with English abstract). *J Jpn Soc Pediatr Surg.* 1998;34:907–14.
65. Nakamura H, Katayose Y, Rikiyama T, Onogawa T, Yamamoto K, Yoshida H, et al. Advanced bile duct carcinoma in a 15-year-old patient with pancreaticobiliary maljunction and congenital biliary cystic disease. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008;15:554–9.
66. Saikusa N, Naito S, Inuma Y, Ohtani T, Yokoyama N, Nitta K. Invasive cholangiocarcinoma identified in congenital biliary dilatation in a 3-year-old boy. *J Pediatr Surg.* 2009;44:2202–5.
67. Hasumi A, Matsui H, Sugioka A, Uyama I, Komori Y, Fujita J, et al. Precancerous conditions of biliary tract cancer in patients with pancreaticobiliary maljunction: reappraisal of nationwide survey in japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000;7:551–5.
68. Obatake M, Nomura M, Inamura Y, Tanaka K, Taura Y, Irie T, et al. Intracranial hemorrhage in infants associated with congenital biliary dilatation : a case report (in Japanese with English abstract). *J Jpn Soc Pediatr Surg.* 2007;43:42–7.
69. Okada T, Sasaki F, Ueki S, Hirokata G, Okuyama K, Cho K, et al. Postnatal management for prenatally diagnosed choledochal cysts. *J Pediatr Surg.* 2004;39:1055–8.
70. Kaneko K, Ono Y, Tainaka T, Sumida W, Ando H. Fatty acid calcium stones in patients with pancreaticobiliary maljunction/choledochal cyst as another cause of obstructive symptoms besides protein plugs. *J Pediatr Surg.* 2008;43:564–7.
71. Jeong JB, Whang JH, Ryu JK, Yoon YB, Kim YT. Risk factors for pancreatitis in patients with anomalous union of pancreaticobiliary duct. *Hepatogastroenterology.* 2004;51:1187–90.
72. Todani T, Urushihara N, Watanabe Y, Toki A, Uemura S, Sato Y, et al. Pseudopancreatitis in choledochal cyst in children: intraoperative study of amylase levels in the serum. *J Pediatr Surg.* 1990;25:303–6.
73. Kaneko K, Ando H, Seo T, Ono Y, Tainaka T, Sumida W. Proteomic analysis of protein plugs: causative agent of symptoms in patients with choledochal cyst. *Dig Dis Sci.* 2007;52:1979–86.
74. Kaneko K, Ono Y, Tainaka T, Sumida W, Ando H. Acidic and basic solutions dissolve protein plugs made of lithostathine complicating choledochal cyst/pancreaticobiliary maljunction. *Dig Dis Sci.* 2009;54:1475–80.
75. Terui K, Yoshida H, Kouchi K, Hishiki T, Saito T, Mitsunaga T, et al. Endoscopic sphincterotomy is a useful preoperative management for refractory pancreatitis associated with pancreaticobiliary maljunction. *J Pediatr Surg.* 2008;43:495–9.
76. Ando H, Kaneko K, Ito F, Seo T, Harada T, Watanabe Y, et al. Surgical removal of protein plugs complicating

- choledochal cysts: primary repair after adequate opening of the pancreatic duct. *J Pediatr Surg.* 1998;33:1265–7.
77. Diao M, Li L, Zhang JS, Cheng W. Laparoscopic-assisted clearance of protein plugs in the common channel in children with choledochal cysts. *J Pediatr Surg.* 2010;45:2099–102.
 78. Ando H, Kaneko K, Ito T, Watanabe Y, Seo T, Harada T, et al. Complete excision of the intrapancreatic portion of choledochal cysts. *J Am Coll Surg.* 1996;183:317–21.
 79. Komuro H, Makino SI, Yasuda Y, Ishibashi T, Tahara K, Nagai H. Pancreatic complications in choledochal cyst and their surgical outcomes. *World J Surg.* 2001;25:1519–23.
 80. Chiba K, Kamisawa T, Egawa N. Relapsing acute pancreatitis caused by protein plugs in a remnant choledochal cyst. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17:729–73.
 81. Todani T, Tabuchi K, Watanabe Y, Kobayashi T. Carcinoma arising in the wall of congenital bile duct cysts. *Cancer.* 1979;44:1134–41.
 82. Todani T, Watanabe Y, Narusue M, Tabuchi K, Okajima K. Congenital bile duct cysts: classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg.* 1977;134:263–9.
 83. Lilly JR. Total excision of choledochal cyst. *Surg Gynecol Obstet.* 1978;146:254–6.
 84. Todani T, Watanabe Y, Toki A, Urushihara N. Carcinoma related to choledochal cysts with internal drainage operations. *Surg Gynecol Obstet.* 1987;164:61–4.
 85. Strong RW. Late bile duct cancer complicating biliary-enteric anastomosis for benign disease. *Am J Surg.* 1999;177:472–4.
 86. Kobayashi S, Asano T, Yamasaki M, Kenmochi T, Nakagohri T, Ochiai T. Risk of bile duct carcinogenesis after excision of extrahepatic bile ducts in pancreaticobiliary maljunction. *Surgery.* 1999;126:939–44.
 87. Watanabe Y, Toki A, Todani T. Bile duct cancer developed after cyst excision for choledochal cyst. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1999;6:207–12.
 88. Yoshikawa K, Yoshida K, Shirai Y, Sato N, Kashima Y, Coutinho DS, et al. A case of carcinoma arising in the intrapancreatic terminal choledochus 12 years after primary excision of a giant choledochal cyst. *Am J Gastroenterol.* 1986;81:378–84.
 89. Urushihara N, Fukumoto K, Fukuzawa H, Mitsunaga M, Watanabe K, Aoba T, et al. Long-term outcomes after excision of choledochal cysts in a single institution: operative procedures and late complications. *J Pediatr Surg.* 2012;47:2169–74.
 90. Miyano T, Yamataka A, Kato Y, Kohno S, Fujiwara T. Choledochal cysts: special emphasis on the usefulness of intraoperative endoscopy. *J Pediatr Surg.* 1995;30:482–4.
 91. Pal K, Singh VP, Mitra DK. Partial hepatectomy and total cyst excision is curative for localized type IV-a biliary duct cysts – report of four cases and review of management. *Eur J Pediatr Surg.* 2009;19:148–52.
 92. Kawarada Y, Das BC, Tabata M, Isaji S. Surgical treatment of type iv choledochal cysts. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16:684–7.
 93. Zheng X, Gu W, Xia H, Huang X, Liang B, Yang T, et al. Surgical treatment of type iv-a choledochal cyst in a single institution: children vs. adults. *J Pediatr Surg.* 2013;48:2061–6.
 94. He XD, Wang L, Liu W, Liu Q, Qu Q, Li BL, et al. The risk of carcinogenesis in congenital choledochal cyst patients: an analysis of 214 cases. *Ann Hepatol.* 2014;13:819–26.
 95. Todani T, Watanabe Y, Urushihara N, Noda T, Morotomi Y. Biliary complications after excisional procedure for choledochal cyst. *J Pediatr Surg.* 1995;30:478–81.
 96. Ando H, Ito T, Kaneko K, Seo T. Congenital stenosis of the intrahepatic bile duct associated with choledochal cysts. *J Am Coll Surg.* 1995;181:426–30.
 97. Ando H, Kaneko K, Ito F, Seo T, Ito T. Operative treatment of congenital stenoses of the intrahepatic bile ducts in patients with choledochal cysts. *Am J Surg.* 1997;173:491–4.
 98. Todani T, Watanabe Y, Mizuguchi T, Fujii T, Toki A. Hepaticoduodenostomy at the hepatic hilum after excision of choledochal cyst. *Am J Surg.* 1981;142:584–7.
 99. Todani T, Narusue M, Watanabe Y, Tabuchi K, Okajima K. Management of congenital choledochal cyst with intrahepatic involvement. *Ann Surg.* 1978;187:272–80.
 100. Koshinaga T, Inoue M, Ohashi K, Sugito K, Ikeda T, Hagiwara N, et al. Persistent biliary dilatation and stenosis in post-operative congenital choledochal cyst. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2011;18:47–52.
 101. Takada K, Hamada Y, Watanabe K, Tanano A, Tokuhara K, Kamiyama Y. Duodenogastric reflux following biliary reconstruction after excision of choledochal cyst. *Pediatr Surg Int.* 2005;21:1–4.
 102. Shimotakahara A, Yamataka A, Yanai T, Kobayashi H, Okazaki T, Lane GJ, et al. Roux-en-y hepaticojejunostomy or hepaticoduodenostomy for biliary reconstruction during the surgical treatment of choledochal cyst: which is better? *Pediatr Surg Int.* 2005;21:5–7.
 103. Narayanan SK, Chen Y, Narasimhan KL, Cohen RC. Hepaticoduodenostomy versus hepaticojejunostomy after resection of choledochal cyst: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 2013;48:2336–42.
 104. Santore MT, Behar BJ, Blinman TA, Doolin EJ, Hedrick HL, Mattei P, et al. Hepaticoduodenostomy vs hepaticojejunostomy for reconstruction after resection of choledochal cyst. *J Pediatr Surg.* 2011;46:209–13.
 105. Ando K, Miyano T, Kohno S, Takamizawa S, Lane G. Spontaneous perforation of choledochal cyst: a study of 13 cases. *Eur J Pediatr Surg.* 1998;8:23–5.
 106. Suzuki K, Urushihara N, Fukumoto K, Fukuzawa H, Watanabe K, Nagae H, et al. Seven cases of choledochal cyst with biliary duct perforation (in Japanese with English abstract). *J Jpn Soc Pediatr Surg.* 2010;46:941–5.
 107. Lilly JR, Weintraub WH, Altman RP. Spontaneous perforation of the extrahepatic bile ducts and bile peritonitis in infancy. *Surgery.* 1974;75:664–73.
 108. Davies PA, Elliot-Smith A. Bile peritonitis in infancy. *Arch Dis Child.* 1955;30:174–6.
 109. Snyder Jr WH, Chaffin L, Oettinger L. Cholelithiasis and perforation of the gallbladder in an infant, with recovery. *Am Med Assoc.* 1952;149:1645–6.
 110. Dunn DC, Lees VC. Spontaneous perforation of the common bile duct in infancy. *Br J Surg.* 1986;73:929.
 111. Howard ER, Johnston DI, Mowat AP. Spontaneous perforation of common bile duct in infants. *Arch Dis Child.* 1976;51:883–6.
 112. Franga DL, Howell CG, Mellinger JD, Hatley RM. Single-stage reconstruction of perforated choledochal cyst: case report and review of the literature. *Am Surg.* 2005;71:398–401.
 113. Nishimura T, Fumino S, Iwabuchi T, Shimadera S, Ono S, Deguchi E, et al. Ruptured choledochal cyst in an 11-month-old girl (in Japanese with English abstract). *J Jpn Soc Pediatr Surg.* 2006;42:497–501.
 114. Chijiwa K, Tanaka M. Late complications after excisional operation in patients with choledochal cyst. *J Am Coll Surg.* 1994;179:139–44.
 115. Saing H, Han H, Chan KL, Lam W, Chan FL, Cheng W, et al. Early and late results of excision of choledochal cysts. *J Pediatr Surg.* 1997;32:1563–6.
 116. Tsuchida Y, Takahashi A, Suzuki N, Kuroiwa M, Murai H, Toki F, et al. Development of intrahepatic biliary stones after excision of choledochal cysts. *J Pediatr Surg.* 2002;37:165–7.

今月のテーマ 先天性胆道拡張症の最前線

先天性胆道拡張症の診療ガイドライン (ダイジェスト版)

石橋 広樹 島田 光生 矢田 圭吾¹⁾

要旨: 先天性胆道拡張症 (congenital biliary dilatation ; CBD) は、総胆管を含む肝外胆管が限局性に拡張する先天性の形成異常で、膵・胆管合流異常を合併し、胆汁と膵液の流出障害や相互逆流、胆道癌など肝、胆道および膵にさまざまな病態を引きおこす疾患であるが、診療ガイドラインはいまだ策定されていない。今回、CBD 診療ガイドラインの作成にあたり、膵・胆管合流異常診療ガイドラインから、抜粋、一部改変し、clinical question 作成、引用文献のレベル分類、ステートメントの推奨度決定を行い、科学的根拠に基づいた CBD 診療ガイドラインを作成したので、ダイジェスト版として紹介する。

索引用語: 先天性胆道拡張症、膵・胆管合流異常、総胆管嚢腫、先天異常

はじめに

先天性胆道拡張症 (congenital biliary dilatation ; CBD) では、ほぼ全例に膵・胆管合流異常を合併することが知られており、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 3000 例の膵・胆管合流異常症例が登録されている。さらに 2012 年には膵・胆管合流異常診療ガイドラインが出版された。しかし、CBD の定義と診断基準が未策定で、診断・治療ガイドライン (CPG) も作成されておらず、均てん化された医療が提供されていない。

そこで、厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業) 「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」(仁尾班) において CBD の診療ガイドラインを作成することとなった。本研究で、CBD の定義と診断基準を策定し、Minds 2014 に沿った科学的根拠に基づいた診療ガイド

ラインの作成を最終目標とした。具体的方針に関して、CBD の定義と診断基準は、日本膵・胆管合流異常研究会の診断基準検討委員会で討議、策定し、CBD 診断基準 2015 として発表した。CPG 作成に関しては、膵・胆管合流異常診療ガイドラインから、抜粋、一部改変して clinical question (CQ) を作成した。最終的に I. 診断基準、分類、病態 (3 CQs)、II. 症状、検査所見 (6 CQs)、III. 膵・胆道合併症 (3 CQs)、IV. 治療、予後 (8 CQs) の計 20 個の CQ を作成した。その後、GRADE システムで用いられているシステマティックレビューの方法を用いて評価し、引用文献のレベル分類、ステートメントの推奨度決定を行い、最終的に CBD の定義・診断基準を含めた科学的根拠に基づいた診療ガイドラインの作成を行った。

なお、膵・胆管合流異常診療ガイドライン¹⁾(医学図書出版、2012 年出版) からの引用および転載に関しては、医学図書出版社から承諾 (2015

1) 徳島大学消化器・移植外科

Japanese clinical practice guidelines for congenital biliary dilatation
Hiroyuki ISHIBASHI, Mitsuo SHIMADA and Keigo YADA¹⁾

1) Department of Surgery, the University of Tokushima Graduate School
Corresponding author : 石橋 広樹 (hiroki@tokushima-u.ac.jp)

年6月9日)をいただいた。

今後は、2名の外部評価委員による評価を受け、Mindsのホームページへの掲載を目指し、さらなる普及に努める予定である。

本稿では、CBDに対して病態から診断、治療まで網羅し、初めてまとめられた診療ガイドラインを紹介、概説する。なお、全文は、仁尾班の総合研究報告書に既に記載されており、本稿はそのダイジェスト版であることを追記する。さらにCBDの診断基準は、本特集の他稿で述べられているので、ここでは割愛する。

I ガイドライン作成委員

島田光生 (徳島大学消化器・移植外科)
 神澤輝実 (東京都立駒込病院消化器内科)
 藤井秀樹 (山梨大学外科学講座第1教室)
 遠藤 格 (横浜市立大学消化器・腫瘍外科)
 濱田吉則 (関西医科大学小児外科)
 窪田正幸 (新潟大学小児外科)
 漆原直人 (静岡県立こども病院外科)
 石橋広樹 (徳島大学小児外科)

II ガイドライン作成法

膵・胆管合流異常診療ガイドラインで検索された文献に加え、インターネットを用いてPubMed、医学中央雑誌で新たに2015年まで文献検索を追加し、各CQ毎に採用した引用文献を研究デザイン別に分類し表記した。評価開始時のエビデンスの質を高・中・低と分けた。次に各CQが含む重要なアウトカムを提示し、このアウトカムに関連する論文を研究デザインでグループ分けし、GRADEシステムで用いられているシステマティックレビューの方法を用いて評価し、エビデンス総体のエビデンスの強さを決定し、レベルA(強)、レベルB(中)、レベルC(弱)、レベルD(とても弱い)に分けて表記した。

各CQのエビデンスレベルの結果をもとに、推奨度を決定した。推奨の強さ「1」では「実施することを推奨する」と表記し、推奨の強さ「2」では「実施することを提案する」と表記した。なお、診断、治療に関係しないCQでは推奨度は付けず、エビデンスレベルのみを記載した。コンセンサス形成方法は、基本的にDelphi法を用い、8

名の委員の70%以上の賛成をもって決定した。1回目で結論が集約できないときには、各結果を公表して2回、3回と投票を繰り返した。

III CBD診療ガイドライン (ダイジェスト版)

1. 診断基準, 分類, 病態

CQ-I-1 先天性胆道拡張症の発生機序は?

・先天性胆道拡張症の発生機序は解明されていないが、膵・胆管合流異常の発生と密接に関連している。

・膵・胆管合流異常の発生機序は、胎生4週頃までに起こる2葉の腹側膵原基から形成される腹側膵の形成異常とする説が有力である。

・胆道拡張は原腸の内腔形成機序に関連しているとする説が有力である。

<解説>

胆道系は、前腸より生じる肝憩室から肝臓とともに発生し、肝憩室自体は総胆管、胆嚢管、胆嚢となる。腹側膵は、肝憩室の前腸付着部近傍からそれぞれ導管を持つ2葉の腹側膵原基(頭側及び尾側)が胎生4週頃に癒合して1葉の腹側膵として形成される²⁾。膵・胆管合流異常は、胎生4週頃までに起こる2葉の腹側膵原基から形成される腹側膵の形成異常によって生じると理解される³⁾。正常では頭側膵原基の導管が消褪する。頭側膵原基の導管が遺残すれば膵管系と胆管系が2か所で合流する複雑な膵・胆管合流異常が生じる。腹側膵原基の形成異常により同部位の総胆管末端が閉塞すれば胆道拡張を伴う膵・胆管合流異常、すなわち先天性胆道拡張症が生じ、尾側腹側膵原基の形成不全が起こると胆道拡張を伴わない膵・胆管合流異常、すなわち胆管非拡張型膵・胆管合流異常が生じる¹⁾。

原腸、特に肝憩室を含む前腸の内腔は、上皮の増殖により一度閉塞するが、その後内腔を閉塞した上皮が空洞化することによって再開通し、腸管内腔が形成される。胆管下部の空洞化がなされな

かった場合（胆管の離断型閉塞）に先天性胆道拡張症となり、空胞化の障害が軽度の場合は胆管拡張の程度の少ない膵・胆管合流異常となり、空胞化に異常がなかった場合は胆管非拡張型膵・胆管合流異常となるという考えもある⁴⁾。

QC-I-2 先天性胆道拡張症の発生頻度に、性別や地域で差があるのか？

- ・男女比は約1:3で若年女性に多くみられる（レベルC）。
- ・欧米に比べ東洋人に多いとされている（レベルD）。

<解説>

日本膵・胆管合流異常研究会による全国集計結果によると、男性に比べ約3倍女性に優位に発症し、特に20歳代までの若年女性に多い⁵⁾。正確な人種別での発生頻度は不明であるが、日本、中国、韓国からの報告が多く、欧米に比べ東洋人に発生頻度が高い⁶⁾。本邦では約1,000人に1人⁷⁾、韓国では先天性胆道拡張症は約0.3%、膵・胆管合流異常は約4.1%の頻度⁸⁾、欧米では出生200万人に1人から5万~15万人に1人ぐらいの頻度^{9)~11)}との報告もある。

QC-I-3 先天性胆道拡張症における膵液胆道、胆汁膵管逆流現象とは？

- ・膵・胆管合流異常においては乳頭部括約筋の作用が合流部に及ばないために膵液と胆汁の相互逆流を生じる（レベルB）。
- ・膵液の胆道内逆流は胆汁中の膵酵素が異常高値を示すことから明らかであり、胆道癌の発生原因の可能性はある（レベルB）。
- ・胆汁の膵管内逆流も生じていることは明らかであるが、膵炎などへの関与に関してはさらなる検討が必要である（レベルD）。

<解説>

膵・胆管合流異常においては、膵管と胆管は乳頭部括約筋の作用の及ばない部位で合流することにより、膵液と胆汁は相互に逆流することが可能

となる。通常、膵管内圧は胆管内圧より高いことから¹²⁾、膵液の胆道内逆流が生じることに議論の余地はない。

一方、胆汁の膵管内逆流に関する報告は少ない。どのような条件下で圧勾配に逆らって逆流が生じるのかは明確ではなく、また膵液の逆流がどのような病態を引き起こすのか、膵炎への関与に関しても今後の検討が必要である。

2. 症状、検査所見

CQ-II-1 先天性胆道拡張症にはどのような臨床症状があるか？

- ・主な症状は腹痛、嘔吐、黄疸、発熱などである（レベルB）。
- ・先天性胆道拡張症の症状は腹痛、黄疸、腹部腫瘍が三主徴といわれてきたが、すべて揃うのは少ない（レベルD）。

<解説>

膵・胆管合流異常研究会では1990年から1999年までの10年間に全国集計で得られた1,627例について検討がなされている¹³⁾。先天性胆道拡張症の86.1%に症状がみられ、主なものは腹痛（78%）、嘔吐（36%）、黄疸（22%）、発熱（22%）であった。腹痛、黄疸、腹部腫瘍が三主徴といわれてきたが、すべて揃うのは20~30%程度¹⁴⁾から0%¹⁵⁾までさまざまである。

CQ-II-2 先天性胆道拡張症で行うべき血液検査は？

- ・無症状時には多くの場合、血液検査に異常はなく、有症状時には、血中アマラーゼ、直接型ビリルビン、胆道系酵素などを測定することを推奨する（推奨度1, レベルC）。

<解説>

先天性胆道拡張症では、膵・胆管合流異常と胆道系の合併病変（結石、狭窄など）や、食事や脱水などによる胆汁、膵液の動的变化や質的变化によって一時的に症状が発生する。すなわち症状の発生は合併症が原因と考えられ、血液検査の異常

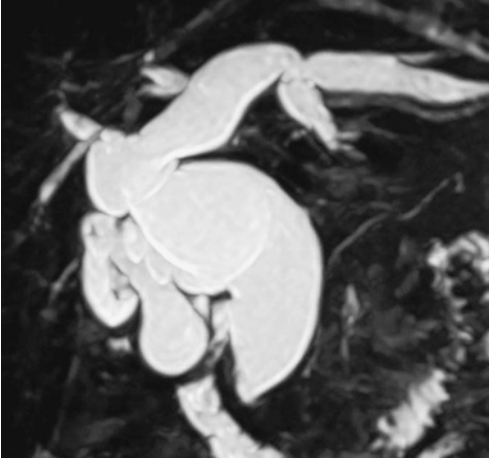


Figure 1. 先天性胆道拡張症のMRCP像。

も有症状時に一過性にみられ、症状が治まると異常であった検査値も正常化することから、血液検査の異常も合併症によるものが多い。

CQ-II-3 先天性胆道拡張症のスクリーニングにUSは有用か？

・USは総胆管・肝内胆管の拡張や胆嚢壁内側の肥厚を描出し、先天性胆道拡張症の診断の契機となる。先天性胆道拡張症のスクリーニングに有用であり、実施することを推奨する（推奨度1，レベルB）。

<解説>

先天性胆道拡張症の診断においてUSは簡便で非侵襲的な画像診断であり、スクリーニング法として重要かつ有用である。臨床的に黄疸を認めない症例においてUSを施行した際、著しい胆管拡張の所見を認めた場合は、先天性胆道拡張症が疑われるので、MRCP、EUSやERCPなどを用いて膵・胆管合流異常の有無を検索する必要がある^{16)~19)}。先天性胆道拡張症では、合併する膵・胆管合流異常の影響で、胆嚢壁の肥厚を認めることが多い。USでは、膵・胆管合流異常は描出できないが、胆管拡張所見や胆嚢壁肥厚所見などの所見から、先天性胆道拡張症を拾い上げることができる。

CQ-II-4 先天性胆道拡張症の診断にMRCPは有用か？

・MRCPは、肝内・外胆管の拡張像を含めた胆道系全体の描出や膵・胆管合流異常を描出可能で診断に有用であり、特に小児においては非侵襲的検査であり、実施することを推奨する（推奨度1，レベルB）。

・ただし乳幼児や共通管が短い例では、診断が困難な場合がある。

<解説>

MRCPは、先天性胆道拡張症の診断において、ERCPより肝内・外胆管の拡張像を含めた胆道系全体の描出に優れている。特に小児においては非侵襲的検査でもあり、先天性胆道拡張症が疑われる症例においては、まず実施すべき検査と考えられるが、乳幼児や共通管が短い例では、診断が困難な場合があるので注意が必要である。

先天性胆道拡張症に対するMRCPの正診率は38~100%^{20)~24)}と報告され、小児における膵・胆管合流異常の描出率は40~80%と報告されている^{21)23)~25)}(Figure 1)。

CQ-II-5 先天性胆道拡張症の診断にERCPは有用か？

・ERCPは、肝外胆管の拡張と膵・胆管合流異常の診断に有用であり、実施することを提案する（推奨度2，レベルB）。

・ただし小児例では、侵襲的検査であり他の画像所見と併せて慎重に適応を決定すべきである。

<解説>

MRCPやDIC-CTは、先天性胆道拡張症における拡張胆管や肝内胆管の描出に優れている²⁶⁾。一方、ERCPにより先天性胆道拡張症の胆道系の全貌を知るには、多量の造影剤の注入が必要であり、胆道内圧の急激な上昇による疼痛などを生じることが少なくない²⁷⁾。合併する膵・胆管合流異常の診断には、ERCPが有用である。膵・胆管合

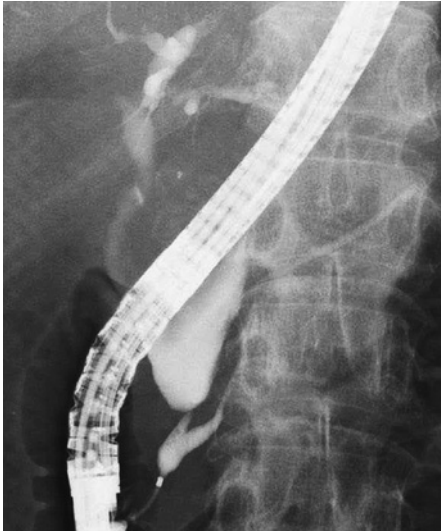


Figure 2. 先天性胆道拡張症のERCP像：共通管長15mmの膵・胆管合流異常と総胆管の紡錘状拡張を認める。

流異常は、膵管と胆管が異常に長い共通管をもって合流する、あるいは異常な形で合流する所見より診断される (Figure 2)²⁸⁾。

ERCPは、膵胆管合流部の詳細な解剖を明瞭に描出できるが、膵炎などの偶発症を伴う検査であり、特に小児の先天性胆道拡張症の診断においては、その適応は他の画像所見と併せて慎重に決定すべきである²⁶⁾。

CQ-II-6 先天性胆道拡張症の出生前診断は可能か？

・出生前診断されている症例は増えているが、全例可能とまでは言えない(レベルC)。

<解説>

出生前診断される先天性胆道拡張症はIa型がほとんどのため、胎児超音波検査で肝下面の嚢胞性病変²⁹⁾として描出される。現在、出生前診断される症例は増加傾向にある^{29)~31)}。在胎20週頃から胎児超音波検査での描出が可能となり³²⁾、早ければ在胎15週で見つけられる³⁰⁾。出生前診断例は、他の年代と比べ肝内胆管拡張症例が少ないことも特徴²⁹⁾の一つである。

3. 膵胆道合併症

CQ-III-1 先天性胆道拡張症に合併する胆道結石の頻度と特徴は？

- ・先天性胆道拡張症に胆道結石が合併する頻度は17.9%である(レベルC)。
- ・先天性胆道拡張症の胆道結石は、胆管結石が多い(レベルC)。
- ・先天性胆道拡張症の結石は、ビリルビン結石の割合が多い(レベルD)。

<解説>

先天性胆道拡張に胆道結石が合併する頻度は17.9%である¹³⁾。成人24.1%、小児9.0%に認められ、小児と比べて、成人に高頻度に認められる³³⁾。先天性胆道拡張症において、胆嚢結石12.7%、総胆管結石65.8%、肝内結石21.5%の割合で発生することが報告されている³⁴⁾。先天性胆道拡張症ではコレステロール結石16.7%、混合石25%、ビリルビン結石58.3%であり、ビリルビン結石の割合が多い³⁵⁾。

CQ-III-2 先天性胆道拡張症に合併する急性膵炎の頻度とは？

- ・先天性胆道拡張症に合併する急性膵炎の頻度は、成人で10.5~56%、小児で23%の報告がある(レベルC)。

<解説>

先天性胆道拡張症に合併する急性膵炎の頻度は、成人で10.5~56%³⁶⁾³⁷⁾、小児で23%³⁸⁾の報告がある。先天性胆道拡張症に合併する急性膵炎の発症機序は、膵・胆管合流異常との関連が指摘されており³⁹⁾、膵・胆管合流異常症例に合併する急性膵炎の頻度は、成人で約9%であり、小児で約28~43.6%である¹⁾。膵・胆管合流異常は、蛋白栓による一時的な腹痛症状と高アミラーゼ血症を示す⁴⁰⁾ため、これらも急性膵炎と診断されている可能性がある。

CQ-III-3 先天性胆道拡張症の胆道癌合併

率とその特徴は？

・小児（15歳以下）における胆道癌合併頻度は不明であるが、先天性胆道拡張症における胆管癌が7例、胆嚢癌が1例報告されている（レベルC）。

・成人先天性胆道拡張症における胆道癌合併頻度は、21.6%と非常に高率で、局在の割合は胆嚢癌 62.3%、胆管癌 32.1%である（レベルC）。

・成人における胆道癌発生の好発年齢は50～65歳で、通常の癌発症年齢よりも15～20歳程度若年である（レベルD）。

<解説>

本邦で15歳未満の小児例における胆道癌合併は9例（胆管癌7例、胆嚢癌2例）報告されるのみで、先天性胆道拡張症は8例である^{41)~49)}。先天性胆道拡張症における癌合併の局在は胆管癌7例、胆嚢癌1例である。

また、本邦における先天性胆道拡張症に合併した胆道癌発生率は1990～2007年の全国集計報告が最も大規模（n=2,561）である。成人先天性胆道拡張症例の検討において21.6%に認められている⁵⁰⁾。その局在の割合は胆嚢癌 62.3%、胆管癌 32.1%、胆嚢+胆管癌 4.7%と胆嚢癌の合併が最も高率である⁵⁰⁾。

4. 治療、予後

CQ-IV-1 先天性胆道拡張症の手術時期はいつ頃が良いか？

・手術時期の明確なエビデンスはないが、先天性胆道拡張症は胆道癌の発生母地であり、若年での癌発症例もあるため、診断確定後は早期手術の実施を提案する（推奨度2，レベルC）。

・新生児や乳児では、有症状例は可及的早期に、無症状例は肝機能等を慎重に観察し、3～6ヶ月頃まで待機して手術を行うことを提案する（推奨度2，レベルC）。

<解説>

発癌予防の観点から手術時期を明確に規定できるエビデンスに乏しいが、小児、成人早期の発癌例もみられることから診断が確定すれば早期に手術を行うべきである。

新生児や乳児症例は出生前診断例を含めて、黄疸、肝機能障害などの症状の推移を慎重に見極めて手術時期を決定しなければならない。新生児・乳児例では急激に肝不全が進行⁵¹⁾したり、頭蓋内出血^{52)~54)}を生じたり、組織学的に肝線維化、肝硬変を認める⁵⁴⁾⁵⁵⁾こともあり、有症状例は可及的早期の手術が推奨される。また、無症状例は胆管系が細く、縫合不全や吻合部狭窄のリスクを回避するため3～6か月頃まで待機する^{56)~59)}という意見が多い。

CQ-IV-2 蛋白栓の処理はどうしたら良いか？

・狭小部や共通管で蛋白栓の嵌頓が持続する場合は、症状の悪化や遷延を認めるため（最重症で胆道穿孔）、胆道ドレナージないし緊急手術の実施を提案する（推奨度2，レベルC）。

・蛋白栓は一般に脆弱であり、根治手術までに半数の症例で自然消失し、手術時まで残存する蛋白栓は、狭小部からのチューブによる洗浄やスプーンによる摘出で大半が除去できる（レベルC）。

・分流手術時に臍内胆管を完全に切除すれば、蛋白栓は再形成されない（レベルC）。

<解説>

先天性胆道拡張症の腹痛・嘔吐・黄疸・高アマミラーゼ血症などの症状は、共通管や狭小部の閉塞による臍胆道系内圧の上昇により生じる。閉塞の原因はほとんどが蛋白栓であり、まれに脂肪酸カルシウム石で生じる⁴⁰⁾⁵⁹⁾。蛋白栓による閉塞は主に小児期に生じるが、成人でも同様の機序で発症する⁶⁰⁾。高アマミラーゼ血症があっても真の膵炎であることはまれで、大半が逆流したアマミラーゼが内圧上昇による cholangio-venous reflux で胆汁が

ら血中に出たものと考えられる⁶¹⁾。蛋白栓は lithostathine でできている。

蛋白栓はほとんどが脆弱で自然消失するため症状は一過性である。蛋白栓が繰り返し産生されることで間歇的に症状が生じる。蛋白栓が強固で共通管や狭小部での嵌頓が持続すると、症状が悪化ないし遷延する。この場合、胆道ドレナージが緊急手術が必要となる⁴⁰⁾。

CQ-IV-3 先天性胆道拡張症の手術法は？

Q1 先天性胆道拡張症で最も推奨される手術法は何か？

- ・胆道癌の合併頻度が高く、胆嚢を含めた肝外胆管切除の実施を推奨する（推奨度1, レベルB）。
- ・嚢胞-消化管吻合（内瘻術）は禁忌であり、実施しないことを推奨する（推奨度1, レベルB）。

Q2 膵内胆管はどこまで切除するのが適切か？

- ・膵内胆管を可能な限り残さないように膵管合流部近くまで切除することを推奨する（推奨度1, レベルB）。

Q3 拡張部が肝内胆管に及ぶ場合、どこまで切除するのが適切か？

- ・統一した見解はない。肝切除の報告もあるが、小児では過大侵襲との考えもある（レベルD）。

<解説>

先天性胆道拡張症は膵・胆管合流異常を合併し胆道癌、胆道炎、膵炎など胆道ないし膵にさまざまな病態を引き起こす。特に胆道癌は拡張胆管と胆嚢に高率に発生し⁶²⁾、このことから発癌母地である胆嚢を含めた肝外胆管切除および胆道再建が標準術式とされている⁶³⁾⁶⁴⁾。内瘻術（嚢胞・消化管吻合）は、術後に胆管炎や発癌リスクをさらに高めることから禁忌とされている⁶⁴⁾⁶⁵⁾。しかし胆管消化管吻合自体が胆管癌の危険因子であるとの報告⁶⁶⁾もあり、肝外胆管切除後に肝内胆管や膵内遺残胆管からの癌の発生の報告⁶⁷⁾⁶⁸⁾もあることか

ら、術後も長期のフォローが必要である。

手術後に膵内遺残胆管からの発癌、膵炎、膵石などの発生が報告⁶⁹⁾⁷⁰⁾されている。このことからできる限り膵内胆管を残さないよう総胆管下部を膵管合流部近くまで追求し切除する必要があるとされている⁷¹⁾。

CQ-IV-4 肝門部・肝内胆管の狭窄はどう対処したら良いか？

Q1 肝門部・肝内胆管の狭窄に対する対処は初回手術時に必要か？

- ・肝外胆道切除後の肝内結石の原因となることがあるため、肝外胆道切除時に対処することを推奨する（推奨度1, レベルC）。

Q2 胆管狭窄に対する適切な対処法は？

- ・胆管狭窄の解除法として、総肝管の内側から切除・形成する方法と、狭窄を越えて胆管側壁を切開し、吻合する方法の実施を提案する（推奨度2, レベルC）。

Q3 肝門部から到達できない狭窄に対する適切な対処法は？

- ・一定の見解はない。肝切除を加えることで肝内胆管の嚢胞状拡張や狭窄が解除できる場合には肝切除が考慮されるが、小児では過大侵襲とも考えられている（レベルC）。

<解説>

肝外胆管切除後の胆管炎や肝内結石は、吻合部狭窄、肝内胆管拡張、胆管狭窄が主な原因と考えられている⁷²⁾。先天性胆道拡張症では肝門部・肝内胆管に狭窄を認めることが多く80%にみられるとの報告⁷³⁾もある。胆管狭窄には膜様狭窄と索状狭窄があり、狭窄は肝門部近くに多く肝外胆管切除後の胆管炎や肝内結石の原因になることから、初回手術時に狭窄部を切除または形成することが推奨されている⁷³⁾。狭窄の解除には、総肝管の内腔から索状物や膜様狭窄部を切除する方法⁷⁴⁾や、膜様狭窄部を越えて上流に側壁を切り込み胆管空腸吻合を行う方法⁶⁴⁾⁷⁵⁾などが報告されている。

CQ-IV-5 先天性胆道拡張症における胆道再建の方法は？

Q1 推奨される胆道再建法は何か？

・胆道再建に用いる腸管は空腸と十二指腸に大別でき、再建法として本邦では原則として、Roux-en-Y 肝管空腸吻合の実施を推奨する（推奨度 1, レベル B）。

Q2 再建法として肝管空腸吻合と肝管十二指腸吻合はどちらが良いか？

・Roux-en-Y 肝管空腸吻合は肝管十二指腸吻合に比べて逆流性胃炎が予防できる術式であるが、どちらが優れているか統一した見解はない（レベル B）。

<解説>

胆道再建に用いる腸管は、空腸と十二指腸に大別でき、その代表的な再建法は Roux-en-Y 肝管空腸吻合と肝管十二指腸吻合である。十二指腸吻合は空腸吻合に比して、胆汁流出路が生理的、吻合が 1 か所で simple なことより術後腸閉塞が少ないなど利点もあるが⁷⁵⁾⁷⁶⁾、十二指腸内容の胆道への逆流による合併症が懸念され、Roux-en-Y 肝管空腸吻合が最も多く行われている。また十二指腸吻合では胆汁の胃内逆流による胃炎が報告⁷⁷⁾⁷⁸⁾されている。しかし十二指腸吻合に発癌が多いとのエビデンスはない。

6 編の観察研究をもとにした meta-analysis (2013 年) では、両再建法の比較を行い、肝管空腸吻合は逆流性胃炎が予防できるという他は優劣の見解は得られず⁷⁹⁾、現時点ではどちらが推奨できるか明確な見解はない。

ただ、腹腔鏡手術の普及により、欧米では手技的な理由で肝管十二指腸吻合が選択されることが多いが、本邦では大多数の施設で Roux-en-Y 肝管空腸吻合が選択されている事実より、原則的には Roux-en-Y 肝管空腸吻合の実施を推奨する。

CQ-IV-6 胆道穿孔を伴った例に対する適切な治療は？

・一時的に外胆道瘻造設術を行い、状態が

安定した後、肝外胆道切除を実施することを提案する（推奨度 2, レベル C）。

<解説>

胆道穿孔の成因に関しては、膵・胆管合流異常が重要な役割を果たしている⁸⁰⁾。しかし、胆道穿孔の明確な機序は不明で、その治療に対する標準術式は確定していない。一般的には、緊急で一次的に外胆道瘻造設術を行い、状態が安定した後、胆道造影を施行して形態診断をする。その後二次的に肝外胆道切除を行うことが安全と考える意見が多い⁸¹⁾。

CQ-IV-7 術後早期と晩期合併症にはどのようなものがあり、その頻度は？

・術後早期合併症には、縫合不全、剥離面からの出血、急性膵炎、膵液瘻、消化管出血、イレウスがある。その多くは手術操作を原因とするもので頻度は高くない（レベル C）。

・術後晩期合併症には、胆管炎や肝内結石、遺残胆管癌、膵石、膵炎、イレウスなどがある。この中でも重篤な合併症である肝内結石や遺残胆管癌は、術後数年から十数年の経過を経て発症することが多い（レベル C）。

<解説>

早期合併症には出血、膵液瘻、急性膵炎、消化管出血、イレウスなどがあるが頻度は高くない。膵内胆管の剥離操作により術後の急性膵炎や膵液瘻がまれにみられることがあるが、その多くは保存的治療で軽快する。

晩期合併症には胆管炎、肝内結石、膵石や膵炎などがあり、また胆道癌の発生例も報告されている。胆管炎や肝内結石は吻合部狭窄、肝内胆管狭窄、肝内胆管拡張の遺残による胆汁うっ滞が原因であることが多い⁷²⁾。嚢胞切除後の遺残胆管癌は、繰り返す胆管炎や肝内結石、あるいは膵内胆管の不適切な切離による嚢胞遺残を原因とすることが多い⁶⁷⁾⁸²⁾。

CQ-IV-8 分流手術術後の胆管癌発生頻度

は？

・先天性胆道拡張症の分流手術後の胆管癌発生頻度に関しては0.7~5.4%との報告がある(レベルC)。

<解説>

先天性胆道拡張症に対する分流手術後の胆管癌の発生については、Watanabeら⁸²⁾は0.7%、竹下ら⁸³⁾は145例中2例(1.4%)、大塚らは⁸⁴⁾は65例中2例(3.1%)と報告し、さらに、Kobayashiら⁶⁷⁾は56例中3例(5.4%)の発生率を報告するとともに分流手術により胆管癌発生の相対的危険度は低下しないとしている。しかし、いずれも症例数が少なく確定的な発生率に言及することは適切ではない。

おわりに

先天性胆道拡張症の定義と診断基準を確立し、科学的根拠に基づきMinds2014に準拠した診断・治療ガイドラインを作成した。診療ガイドラインは、あくまで参考資料であり医師の裁量権を規制するものではない。しかし、希少疾患である先天性胆道拡張症の診療においては、その経験の少なさ故に診断や治療方針に難渋することも予想される。本ガイドラインが、先天性胆道拡張症の病態の理解を深め、患児、家族、さらには医療従事者の日常診療に役立つことを祈念する。

本論文内容に関連する著者の利益相反

:なし

文 献

- 1) 日本膵・胆管合流異常研究会, 日本胆道学会: 膵・胆管合流異常診療ガイドライン, 医学図書出版, 東京, 2012
- 2) Odgers PNB: Some observations on the development of the ventral pancreas in man. J Anat 65; 1-7: 1930
- 3) 大井 至, 大橋正樹: 膵・胆管発生異常の発生の考察. 胆と膵 3; 463-476: 1982
- 4) 安藤久實: 膵・胆管合流異常の発生機序について. 胆と膵 16; 723-728: 1995
- 5) 日本膵・胆管合流異常研究会: 膵・胆管合流異常症例登録. 膵・胆管合流異常 その Consensus

と Controversy, 船曳孝彦編, 医学図書出版, 東京, 409-425: 1980

- 6) Yamaguchi M: Congenital choledochal cysts. Analysis of 1,433 patients in the Japanese literature. Am J Surg 140; 653-657: 1980
- 7) Miyano T, Yamataka A: Choledochal cysts. Curr Opin Pediatr 9; 283-288: 1997
- 8) Kim MH, Lim BC, Park HJ, et al: A study on normal structures, variations, and anomalies of the Korean pancreaticobiliary ducts: cooperative multicenter study. Korean J Gastrointest Endosc 21; 624-632: 2000
- 9) Olbourne NA: Choledochal cysts. A review of the cystic anomalies of the biliary tree. Ann R Coll Surg Engl 56; 26-32: 1975
- 10) Howell CG, Templeton JM, Weiner S, et al: Antenatal diagnosis and early surgery for choledochal cyst. J Pediatr Surg 18; 387-393: 1983
- 11) Lenriot JP, Gigot JF, Ségol P, et al: Bile duct cysts in adults: a multi-institutional retrospective study. French Associations for Surgical Research. Ann Surg 228; 159-166: 1998
- 12) Tanaka M, Ikeda S, Kawakami K, et al: The presence of a positive pressure gradient from pancreatic duct to choledochal cyst demonstrated by duodenoscopic microtransducer manometry: clue to pancreaticobiliary reflux. Endoscopy 14; 45-47: 1982
- 13) Tashiro S, Imaizumi T, Ohkawa H, et al: Pancreaticobiliary maljunction: retrospective and nationwide survey in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Surg 10; 345-351: 2003
- 14) 安藤久實: 先天性胆道拡張症. 標準小児外科, 第6版, 伊藤泰雄, 高松英夫, 福澤正洋編, 医学書院, 東京, 232-235: 2012
- 15) 高松英夫, 矢野常広, 野口啓幸, 他: 胆道拡張症とその病態. 膵・胆管合流異常 その Consensus と Controversy, 船曳孝彦編, 医学図書出版, 東京, 96-100: 1997
- 16) Sato M, Ishida H, Konno K, et al: Choledochal cyst due to anomalous pancreatobiliary junction in the adult: sonographic findings. Abdom Imaging 26; 395-400: 2001
- 17) 篠原 剛, 安藤久實: 膵・胆管合流異常 診断, 小児. 臨床消化器内科 17; 1435-1443: 2002
- 18) 朝倉 徹, 山極哲也, 下瀬川徹: 膵・胆管合流異常の拾い上げ診断, 超音波検診例の検討を中心に. 消化器画像 5; 197-203: 2003
- 19) 松森友昭, 真口宏介, 高橋邦幸, 他: 体外式および超音波内視鏡検査の役割. 小児外科 45; 2013-2016: 2013
- 20) Sugiyama M, Atomi Y: Anomalous pancreatico-

- biliary junction without congenital choledochal cyst. *Br J Surg* 85; 911-916: 1998
- 21) Hirohashi S, Hirohashi R, Uchida H, et al: Pancreatitis: evaluation with MR cholangiopancreatography in children. *Radiology* 203; 411-415: 1997
 - 22) Sugiyama M, Baba M, Atomi Y, et al: Diagnosis of anomalous pancreaticobiliary junction: value of magnetic resonance cholangiopancreatography. *Surgery* 123; 391-397: 1998
 - 23) Matos C, Nicaise N, Devière J, et al: Choledochal cysts: comparison of findings at MR cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in eight patients. *Radiology* 209; 443-448: 1998
 - 24) Kim MJ, Han SJ, Yoon CS, et al: Using MR cholangiopancreatography to reveal anomalous pancreaticobiliary ductal union in infants and children with choledochal cysts. *AJR Am J Roentgenol* 179; 209-214: 2002
 - 25) Irie H, Honda H, Jimi M, et al: Value of MR cholangiopancreatography in evaluating choledochal cysts. *AJR Am J Roentgenol* 171; 1381-1385: 1998
 - 26) 齊藤 武, 照井慶太, 光永哲也, 他: 膵・胆管合流異常の診断の最前線: ERCP. *胆と膵* 35; 883-887: 2014
 - 27) 土岐文武, 西野隆義, 今泉俊秀, 他: IV-A型先天性胆道拡張症の画像診断. *胆と膵* 20; 555-561: 1999
 - 28) 日本膵・胆管合流異常研究会: 日本膵・胆管合流異常研究会診断基準検討委員会. *膵・胆管合流異常の診断基準* 2013. *胆道* 27; 785-787: 2013
 - 29) 川島章子, 漆原直人, 福本弘二, 他: 胎児診断された先天性胆道拡張症7例の治療経験—臨床的特徴と早期一期的根治手術—. *日本小児外科学会雑誌* 45; 699-705: 2009
 - 30) Lugo-Vicente HL: Prenatally diagnosed choledochal cysts: observation or early surgery? *J Pediatr Surg* 30; 1288-1290: 1995
 - 31) Redkar R, Davenport M, Howard ER: Antenatal diagnosis of congenital anomalies of the biliary tract. *J Pediatr Surg* 33; 700-704: 1998
 - 32) Schroeder D, Smith L, Prain HC: Antenatal diagnosis of choledochal cyst at 15 weeks' gestation: etiologic implications and management. *J Pediatr Surg* 24; 936-938: 1989
 - 33) 森根裕二, 森 大樹, 宇都宮徹, 他: 膵・胆管合流異常の特徴. *胆道* 25; 133-140: 2011
 - 34) Matsumoto Y, Fujii H, Itakura J, et al: Pancreaticobiliary maljunction: pathophysiological and clinical aspects and the impact on biliary carcinogenesis. *Langenbecks Arch Surg* 388; 122-131: 2003
 - 35) 内村正幸: 膵管胆道合流異常と胆石症. *消化器病セミナー* 27 膵胆管合流異常, 古味信彦編, へるす出版, 東京, 105-116: 1987
 - 36) Jesudason SR, Jesudason MR, Mukha RP, et al: Management of adult choledochal cysts—a 15-year experience. *HPB* 8; 299-305: 2006
 - 37) Swisher SG, Cates JA, Hunt KK, et al: Pancreatitis associated with adult choledochal cysts. *Pancreas* 9; 633-637: 1994
 - 38) Lipsett PA, Pitt HA, Colombani PM, et al: Choledochal cyst disease. A changing pattern of presentation. *Ann Surg* 220; 644-652: 1994
 - 39) 小倉嘉文, 高橋幸二, 川原田嘉文, 他: 膵炎合併膵・胆管合流異常 その Consensus と Controversy, 船曳孝彦編, 医学図書出版, 東京, 194-218: 1997
 - 40) Kaneko K, Ando H, Ito T, et al: Protein plugs cause symptoms in patients with choledochal cysts. *Am J Gastroenterol* 92; 1018-1021: 1997
 - 41) 中迫利明, 高田忠敬, 佐藤裕一, 他: 先天性胆管拡張症の最年少癌化例. *日本消化器病学会雑誌* 79; 926-927: 1982
 - 42) 大山 崇, 福田 茂, 近藤千博, 他: 先天性胆管拡張症5例の検討—特に癌を合併した10才女児について—. *日本消化器外科学会雑誌* 18; 534: 1985
 - 43) Iwai N, Deguchi E, Yanagihara J, et al: Cancer arising in a choledochal cyst in a 12-year-old girl. *J Pediatr Surg* 25; 1261-1263: 1990
 - 44) 栗山 裕, 川村健児, 榎本秀樹, 他: 先天性胆道拡張症に胆管癌を合併した15歳女児例. *日本小児外科学会雑誌* 32; 314-318: 1997
 - 45) 山下晋也, 葦沢龍人, 飯島位夫, 他: 膵管胆道合流異常に合併した若年胆嚢癌の2例. *日本小児外科学会雑誌* 34; 907-914: 1998
 - 46) 内田順彦, 根塚英昭, 山本精一, 他: 早期胆管癌を合併した13歳女児の先天性胆道拡張症合併膵胆管合流異常の1例. *胆と膵* 21; 593-597: 2000
 - 47) Tanaka S, Kubota M, Yagi M, et al: An 11-year-old male patient demonstrating cholangiocarcinoma associated with congenital biliary dilatation. *J Pediatr Surg* 41; e15-e19: 2006
 - 48) Nakamura H, Katayose Y, Rikiyama T, et al: Advanced bile duct carcinoma in a 15-year-old patient with pancreaticobiliary maljunction and congenital biliary cystic disease. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15; 554-559: 2008
 - 49) Saikusa N, Naito S, Iinuma Y, et al: Invasive cholangiocarcinoma identified in congenital biliary dilatation in a 3-year-old boy. *J Pediatr Surg* 44;

- 2202-2205 : 2009
- 50) 森根裕二, 島田光生, 久山寿子, 他 : 全国集計からみた先天性胆道拡張症, 膵・胆管合流異常の胆道癌発生率とその特徴. 胆と膵 31; 1293-1299 : 2010
- 51) 文野誠久, 小野 滋, 嶋村伸一, 他 : 膵胆管合流異常における発症年齢の臨床的意義. 日本膵・胆管合流異常研究会プロシーディングス 31; 48 : 2008
- 52) 大島雅之, 能村正仁, 稲村幸雄, 他 : 頭蓋内出血を伴った乳児先天性胆道拡張症の1例. 日本小児外科学会雑誌 43; 42-47 : 2007
- 53) 新山 新, 松藤 凡, 加治 健, 他 : 当科における乳児症例の治療経験. 日本膵・胆管合流異常研究会プロシーディングス 31; 49 : 2008
- 54) 漆原直人, 川島章子 : 先天性胆道拡張症の出生前診断ならびにその治療方針. 胆と膵 29; 889-893 : 2008
- 55) 高橋由紀子, 松浦俊治, 佐伯 勇, 他 : 乳児期より肝機能障害を呈した先天性胆道拡張症の一例. 日本膵・胆管合流異常研究会プロシーディングス 31; 50-51 : 2008
- 56) Okada T, Sasaki F, Ueki S, et al : Postnatal management for prenatally diagnosed choledochal cysts. J Pediatr Surg 39; 1055-1058 : 2004
- 57) 野口伸一, 宮崎良太, 松尾 進, 他 : 胆道拡張症出生前診断6症例の治療経験. 小児外科 36; 462-465 : 2004
- 58) 長谷川利路, 奥山宏臣, 川原史好, 他 : 先天性胆道拡張症. 外科治療 95; 673-677 : 2006
- 59) Kaneko K, Ono Y, Tainaka T, et al : Fatty acid calcium stones in patients with pancreaticobiliary maljunction/choledochal cyst as another cause of obstructive symptoms besides protein plugs. J Pediatr Surg 43; 564-567 : 2008
- 60) Jeong JB, Whang JH, Ryu JK, et al : Risk factors for pancreatitis in patients with anomalous union of pancreatobiliary duct. Hepatogastroenterology 51; 1187-1190 : 2004
- 61) Todani T, Urushihara N, Watanabe Y, et al : Pseudopancreatitis in choledochal cyst in children : intraoperative study of amylase levels in the serum. J Pediatr Surg 25; 303-306 : 1990
- 62) Todani T, Tabuchi K, Watanabe Y, et al : Carcinoma arising in the wall of congenital bile duct cysts. Cancer 44; 1134-1141 : 1979
- 63) Todani T, Watanabe Y, Narusue M, et al : Congenital bile duct cysts : Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. Am J Surg 134; 263-269 : 1977
- 64) Lilly JR : Total excision of choledochal cyst. Surg Gynecol Obstet 146; 254-256 : 1978
- 65) Todani T, Watanabe Y, Toki A, et al : Carcinoma related to choledochal cysts with internal drainage operations. Surg Gynecol Obstet 164; 61-64 : 1987
- 66) Strong RW : Late bile duct cancer complicating biliary-enteric anastomosis for benign disease. Am J Surg 177; 472-474 : 1999
- 67) Kobayashi S, Asano T, Yamasaki M, et al : Risk of bile duct carcinogenesis after excision of extrahepatic bile ducts in pancreaticobiliary maljunction. Surgery 126; 939-944 : 1999
- 68) Watanabe Y, Toki A, Todani T : Bile duct cancer developed after cyst excision for choledochal cyst. J Hepatobiliary Pancreat Surg 6; 207-212 : 1999
- 69) Yoshikawa K, Yoshida K, Shirai Y, et al : A case of carcinoma arising in the intrapancreatic terminal choledochus 12 years after primary excision of a giant choledochal cyst. Am J Gastroenterol 81; 378-384 : 1986
- 70) Urushihara N, Fukumoto K, Fukuzawa H, et al : Long-term outcomes after excision of choledochal cysts in a single institution : operative procedures and late complications. J Pediatr Surg 47; 2169-2174 : 2012
- 71) Ando H, Kaneko K, Ito T, et al : Complete excision of the intrapancreatic portion of choledochal cysts. J Am Coll Surg 183; 317-321 : 1996
- 72) Todani T, Watanabe Y, Urushihara N, et al : Biliary complications after excisional procedure for choledochal cyst. J Pediatr Surg 30; 478-481 : 1995
- 73) Ando H, Ito T, Kaneko K, et al : Congenital stenosis of the intrahepatic bile duct associated with choledochal cysts. J Am Coll Surg 181; 426-430 : 1995
- 74) Ando H, Kaneko K, Ito F, et al : Operative treatment of congenital stenosis of the intrahepatic bile ducts in patients with choledochal cysts. Am J Surg 173; 491-494 : 1997
- 75) Todani T, Watanabe Y, Mizuguchi T, et al : Hepaticoduodenostomy at the hepatic hilum after excision of choledochal cyst. Am J Surg 142; 584-587 : 1981
- 76) 船曳孝彦, 菅谷 宏, 蓮見昭武, 他 : 端側型式による総胆管十二指腸吻合術の検討. 日本消化器外科学会雑誌 13; 997-1007 : 1980
- 77) Takada K, Hamada Y, Watanabe K, et al : Duodenogastric reflux following biliary reconstruction after excision of choledochal cyst. Pediatr Surg Int 21; 1-4 : 2005

- 78) Shimotakahara A, Yamataka A, Yanai T, et al: Roux-en-Y hepaticojejunostomy or hepaticoduodenostomy for biliary reconstruction during the surgical treatment of choledochal cyst: which is better? *Pediatr Surg Int* 21; 5-7: 2005
- 79) Narayanan SK, Chen Y, Narasimhan KL, et al: Hepaticoduodenostomy versus hepaticojejunostomy after resection of choledochal cyst: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg* 48; 2336-2342: 2013
- 80) Ando K, Miyano T, Kohno S, et al: Spontaneous perforation of choledochal cyst: a study of 13 cases. *Eur J Pediatr Surg* 8; 23-25: 1998
- 81) 鈴木孝明, 漆原直人, 福本弘二, 他: 胆道穿孔をきたした先天性胆道拡張症の7例: 臨床的検討. *日本小児外科学会雑誌* 46; 941-945: 2010
- 82) Watanabe Y, Toki A, Todani T: Bile duct cancer developed after cyst excision for choledochal cyst. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 6; 207-212: 1999
- 83) 竹下信啓, 太田岳洋, 新井田達雄, 他: 先天性胆道拡張症に対する胆道再建はどうすべきか—各種胆道再建術式の検討—. *胆と膵* 31; 1301-1306: 2010
- 84) 大塚英郎, 吉田 寛, 元井冬彦, 他: 先天性胆道拡張症, 膵・胆管合流異常に対する術後の問題点—術後合併症からみた先天性胆道拡張症手術の問題点—. *胆と膵* 31; 1319-1323: 2010

(論文受領, 2016年7月29日)
 (受理, 2016年9月27日)

先天性胆道拡張症の最前線

先天性胆道拡張症の診療ガイドライン (簡易版)

石橋 広樹¹⁾・島田 光生¹⁾・森根 裕二¹⁾・矢田 圭吾¹⁾・森 大樹¹⁾

要約：先天性胆道拡張症 (congenital biliary dilatation: CBD) は、総胆管を含む肝外胆管が限局性に拡張する先天性の形成異常で、膵・胆管合流異常を合併し、胆汁と膵液の流出障害や相互逆流、胆道癌など肝、胆道および膵にさまざまな病態を引き起こす疾患であるが、診療ガイドラインはいまだ策定されていなかった。今回、新たに CBD 診療ガイドラインを作成することとなり、膵・胆管合流異常診療ガイドラインから、抜粋、一部改変し、Clinical Question 作成、引用文献のレベル分類、ステートメントの推奨度決定を行い、科学的根拠に基づいた CBD 診療ガイドラインを作成した。CBD に対して病態から診断、治療まで網羅し、はじめてまとめられた診療ガイドラインを紹介、概説する。

Key words：先天性胆道拡張症、膵・胆管合流異常、総胆管嚢腫、先天異常

はじめに

2014年、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」(仁尾班)において CBD の診療ガイドラインを作成することとなった。本研究で、CBD の定義と診断基準を策定し、Minds2014 に沿った科学的根拠に基づいた診療ガイドラインの作成を最終目標とした。診療ガイドライン作成に関しては、2012 年に出版された膵・胆管合流異常診療ガイドライン¹⁾から、抜粋、一部改変して Clinical Question (CQ) を作成した。最終的に I. 診断基準、分類、病態 (3CQs)、II. 症状、検査所見 (6CQs)、III. 膵・胆道合併症 (3CQs)、IV. 治療、予後 (8CQs) の計 20 個の CQ を作成した。その後、GRADE システムで用いられているシステムティックレビューの方法を用いて評価し、引用文献のレベル分類、ステートメントの推奨度決定を行い、最

終的に CBD の定義・診断基準を含めた科学的根拠に基づいた診療ガイドラインの作成を行った。

本稿では、CBD に対して病態から診断、治療まで網羅し、はじめてまとめられた診療ガイドラインを紹介し、簡易版として概説する。なお、このガイドラインの全文は、仁尾班の総合研究報告書にすでに記載しており、ダイジェスト版²⁾も日本消化器病学会雑誌に掲載され、さらに英文化された CBD 診療ガイドライン³⁾も Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences に掲載されていることを追記する。なお、CBD の診断基準は、本特集の他稿で述べられているので、ここでは割愛する。

I. ガイドライン作成法

膵・胆管合流異常診療ガイドラインで検索された文献に加え、インターネットを用い PubMed、医学中央雑誌で新たに 2015 年まで文献検索を追加し、各 CQ ごとに採用した引用文献を研究デザイン別に分類し表記した。評価開始時のエビデンスの質を高・中・低と分けた。次に各 CQ が含む重要なアウトカムを提示し、このアウトカムに関連する論文を研究デザインでグループ分けし、GRADE システムで用いられているシステムティックレビューの方法を用いて評価し、エビデンス総体のエビデンスの強さを決定し、レベル A

Japanese Clinical Practice Guidelines for Congenital Biliary Dilatation

Hiroki Ishibashi et al

1) 徳島大学消化器・移植外科, 日本膵・胆管合流異常研究会事務局 (徳島市蔵本町 3-18-15)

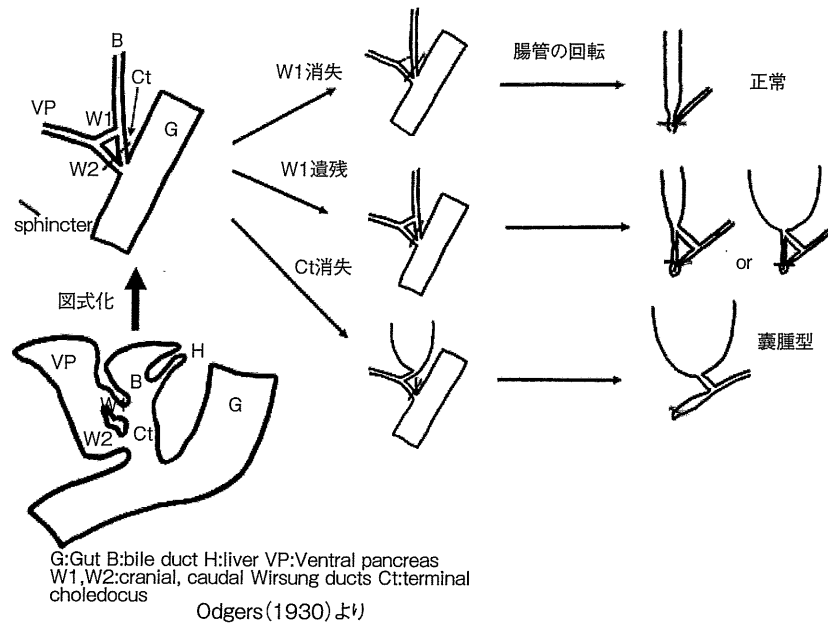


図 1 先天性胆道拡張症の発生に関する説 (文献1より引用)

(強), レベルB (中), レベルC (弱), レベルD (とても弱い) に分けて表記した。

各CQのエビデンスレベルの結果をもとに、推奨度を決定した。推奨の強さ「1」では「実施することを推奨する」と表記し、推奨の強さ「2」では「実施することを提案する」と表記した。なお、診断、治療に関係しないCQでは推奨度は付けず、エビデンスレベルのみを記載した。コンセンサス形成方法は、基本的にDelphi法を用い、8名の委員の70%以上の賛成をもって決定した。1回目で結論が集約できないときには、各結果を公表して2回、3回と投票を繰り返した。

II. CBD 診療ガイドライン (簡易版)

<診断基準, 分類, 病態>

CQ-I-1 先天性胆道拡張症の発生機序は?

- 先天性胆道拡張症の発生機序は解明されていないが、膵・胆管合流異常の発生と密接に関連している。
- 膵・胆管合流異常の発生機序は、胎生4週頃までに起こる2葉の腹側膵原基から形成される腹側膵の形成異常とする説が有力である。
- 胆道拡張は原腸の内腔形成機序に関連しているとする説が有力である。

<解説>

胆道系は、前腸より生じる肝憩室から肝臓とともに発生し、肝憩室自体は総胆管、胆嚢管、胆嚢となる⁴⁾。膵・胆管合流異常は、胎生4週頃までに起こる2葉の腹側膵原基から形成される腹側膵の形成異常によって

生じると理解される⁵⁾。腹側膵原基の形成異常により同部位の総胆管末端が閉塞すれば胆道拡張を伴う膵・胆管合流異常、すなわち先天性胆道拡張症が生じ、尾側腹側膵原基の形成不全が起こると胆道拡張を伴わない膵・胆管合流異常、すなわち胆管非拡張型膵・胆管合流異常が生じる¹⁾(図1)。

原腸、とくに肝憩室を含む前腸の内腔は、上皮の増殖により一度閉塞するが、その後内腔を閉塞した上皮が空洞化することによって再開通し、腸管内腔が形成される。胆管下部の空洞化がなされなかった場合(胆管の離断型閉塞)に先天性胆道拡張症となり、空洞化の障害が軽度の場合は胆管拡張の程度の少ない膵・胆管合流異常となり、空洞化に異常がなかった場合は胆管非拡張型膵・胆管合流異常となるという考えもある⁶⁾。

CQ-I-2 先天性胆道拡張症の発生頻度に、性別や地域で差があるのか?

- 男女比は約1:3で若年女性に多くみられる(レベルC)。
- 欧米に比べ東洋人に多いとされている(レベルD)。

<解説>

全国集計結果によると、男性に比べ約3倍女性に優位に発症し、とくに20代までの若年女性に多い⁷⁾。正確な人種別での発生頻度は不明であるが、日本、中国、韓国からの報告が多く、欧米に比べ東洋人に発生頻度が高い⁸⁾。本邦では約1,000人に1人⁹⁾、韓国では先天性胆道拡張症は約0.3%、膵・胆管合流異常は約4.1%の頻度¹⁰⁾、欧米では出生200万に1人から5万~15万人に1人ぐらゐの頻度^{11~13)}との報告もある。

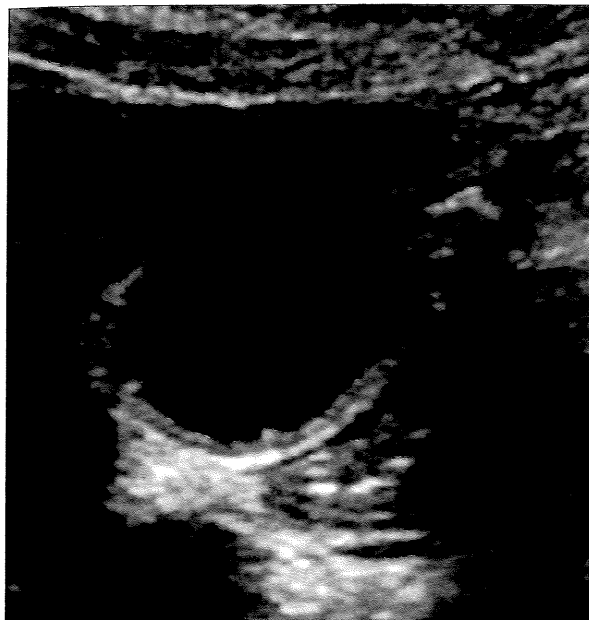


図 2 先天性胆道拡張症の腹部 US 所見
胆嚢壁内層が肥厚している。

CQ-I-3 先天性胆道拡張症における膵液胆道，胆汁膵管逆流現象とは？

- 膵・胆管合流異常においては乳頭部括約筋の作用が合流部に及ばないために膵液と胆汁の相互逆流を生じる（レベル B）。
- 膵液の胆道内逆流は胆汁中の膵酵素が異常高値を示すことから明らかであり，胆道癌の発生原因の可能性もある（レベル B）。
- 胆汁の膵管内逆流も生じていることは明らかであるが，膵炎などへの関与に関してはさらなる検討が必要である（レベル D）。

<解説>

膵・胆管合流異常においては，膵管と胆管は乳頭部括約筋の作用の及ばない部位で合流することにより，膵液と胆汁は相互に逆流することが可能となる。通常，膵管内圧は胆管内圧より高いことから¹⁴⁾，膵液の胆道内逆流が生じることに議論の余地はない。

一方，胆汁の膵管内逆流に関する報告は少なく，どのような条件下で圧勾配に逆らって逆流が生じるのかは明確ではない。

<症状，検査所見>

CQ-II-1 先天性胆道拡張症にはどのような臨床症状があるか？

- 主な症状は腹痛，嘔吐，黄疸，発熱などである（レベル B）。
- 先天性胆道拡張症の症状は腹痛，黄疸，腹部腫瘤が三主徴といわれてきたが，すべて揃うのは少な



図 3 先天性胆道拡張症の MRCP 像

い（レベル D）。

<解説>

先天性胆道拡張症の 86.1% に症状がみられ，主なものは腹痛（78%），嘔吐（36%），黄疸（22%），発熱（22%）であった¹⁵⁾。腹痛，黄疸，腹部腫瘤が三主徴といわれてきたが，すべて揃うのは 20～30% 程度¹⁶⁾ から 0%¹⁷⁾ までさまざまである。

CQ-II-2 先天性胆道拡張症で行うべき血液検査は？

- 無症状時には多くの場合，血液検査に異常はなく，有症状時には，血中アミラーゼ，直接型ビリルビン，胆道系酵素などを測定することを推奨する（推奨度 1，レベル C）。

<解説>

先天性胆道拡張症では，膵・胆管合流異常と胆道系の合併病変（結石，狭窄など）や，食事や脱水などによる胆汁，膵液の動的変化や質的变化によって一時的に症状が発生する。症状が治まると異常であった検査値も正常化する。

CQ-II-3 先天性胆道拡張症のスクリーニングに US は有用か？

- US は総胆管・肝内胆管の拡張や胆嚢壁内側の肥厚を描出し，先天性胆道拡張症の診断の契機となる。先天性胆道拡張症のスクリーニングに有用であり，実施することを推奨する（推奨度 1，レベル B）。

<解説>

先天性胆道拡張症の診断において US は簡便で非侵襲的な画像診断であり，スクリーニング法として重要かつ有用である。臨床的に黄疸を認めない症例において US を施行した際，著しい胆管拡張の所見を認めた

場合は、先天性胆道拡張症が疑われるので、MRCP、EUSやERCPなどを用いて膵・胆管合流異常の有無を検索する必要がある¹⁸⁻²¹⁾。USでは、膵・胆管合流異常は描出できないが、合併する膵・胆管合流異常の影響で、胆嚢壁の肥厚を認めることが多い(図2)。

CQ-II-4 先天性胆道拡張症の診断にMRCPは有用か？

- MRCPは、肝内・外胆管の拡張像を含めた胆道系全体の描出や膵・胆管合流異常を描出可能で診断に有用であり、とくに小児においては非侵襲的検査であり、実施することを推奨する(推奨度1, レベルB)。
- ただし乳幼児や共通管が短い例では、診断が困難な場合がある。

<解説>

MRCPは、先天性胆道拡張症の診断において、ERCPより肝内・外胆管の拡張像を含めた胆道系全体の描出に優れている。とくに小児においては非侵襲的検査でもあり、先天性胆道拡張症が疑われる症例においては、まず実施すべき検査と考えられるが、乳幼児や共通管が短い例では、診断が困難な場合があるので注意が必要である。

先天性胆道拡張症に対するMRCPの正診率は38~100%²²⁻²⁶⁾と報告され、小児における膵・胆管合流異常の描出率は40~80%と報告されている^{23,25-27)}(図3)。

CQ-II-5 先天性胆道拡張症の診断にERCPは有用か？

- ERCPは、肝外胆管の拡張と膵・胆管合流異常の診断に有用であり、実施することを提案する(推奨度2, レベルB)。
- ただし小児例では、侵襲的検査であり他の画像所見と併せて慎重に適応を決定すべきである。

<解説>

MRCPやDIC-CTは、先天性胆道拡張症における拡張胆管や肝内胆管の描出に優れている²⁸⁾。一方、ERCPにより先天性胆道拡張症の胆道系の全貌を知るには、多量の造影剤の注入が必要であり、胆道内圧の急激な上昇による疼痛などを生じることが少なくない²⁹⁾。合併する膵・胆管合流異常の診断には、ERCPが有用である。

CQ-II-6 先天性胆道拡張症の出生前診断は可能か？

- 出生前診断されている症例は増えているが、全例可能とまでは言えない(レベルC)。

<解説>

出生前診断される先天性胆道拡張症はIa型がほとんどのため、胎児超音波検査で肝下面の嚢胞性病変³⁰⁾

として描出される。現在、出生前診断される症例は増加傾向にある³⁰⁻³²⁾。在胎20週頃から胎児超音波検査での描出が可能となり³³⁾、早ければ在胎15週で見つけられる³¹⁾。

<膵胆道合併症>

CQ-III-1 先天性胆道拡張症に合併する胆道結石の頻度と特徴は？

- 先天性胆道拡張症に胆道結石が合併する頻度は17.9%である(レベルC)。
- 先天性胆道拡張症の胆道結石は、胆管結石が多い(レベルC)。
- 先天性胆道拡張症の結石は、ビリルビン結石の割合が多い(レベルD)。

<解説>

先天性胆道拡張に胆道結石が合併する頻度は17.9%である¹⁵⁾。成人24.1%、小児9.0%に認められ、小児と比べて、成人に高頻度に認められる³⁴⁾。先天性胆道拡張症において、胆嚢結石12.7%、総胆管結石65.8%、肝内結石21.5%の割合で発生することが報告されている³⁵⁾。先天性胆道拡張症ではコレステロール結石16.7%、混合石25%、ビリルビン結石58.3%であり、ビリルビン結石の割合が多い³⁶⁾。

CQ-III-2 先天性胆道拡張症に合併する急性膵炎の頻度とは？

- 先天性胆道拡張症に合併する急性膵炎の頻度は、成人で10.5~56%、小児で23%の報告がある(レベルC)。

<解説>

先天性胆道拡張症に合併する急性膵炎の頻度は、成人で10.5~56%^{37,38)}、小児で23%³⁹⁾の報告がある。先天性胆道拡張症に合併する急性膵炎の発症機序は、膵・胆管合流異常との関連が指摘されており⁴⁰⁾、膵・胆管合流異常症例に合併する急性膵炎の頻度は、成人で約9%であり、小児で約28~43.6%である¹⁾。

CQ-III-3 先天性胆道拡張症の胆道癌合併率とその特徴は？

- 小児(15歳以下)における胆道癌合併頻度は不明であるが、先天性胆道拡張症における胆管癌が7例、胆嚢癌が1例報告されている(レベルC)。
- 成人先天性胆道拡張症における胆道癌合併頻度は、21.6%と非常に高率で、局在の割合は胆嚢癌62.3%、胆管癌32.1%である(レベルC)。
- 成人における胆道癌発生の好発年齢は50~65歳で、通常の癌発症年齢よりも15~20歳程度若年である(レベルD)。

表 1 小児（15歳以下）における膵・胆管合流異常の癌合併例

No.	著者	発表年	年齢・性別	胆道拡張	局在
1	Nakasako	1982	14/M	+	胆管
2	Oyama	1985	10/F	+	胆嚢
3	Iwai	1990	12/F	+	胆管
4	Kuriyama	1997	15/F	+	胆管
5	Yamashita	1998	15/F	-	胆嚢
6	Ueda	2000	13/F	+	胆管
7	Tanaka	2006	11/M	+	胆管
8	Nakamura	2008	15/F	+	胆管
9	Saikusa	2009	3/M	+	胆管

<解説>

本邦で15歳以下の小児例における胆道癌合併は9例（胆管癌7例，胆嚢癌2例）報告されるのみで，先天性胆道拡張症は8例である（表1）⁴¹⁻⁴⁹。先天性胆道拡張症における癌合併の局在は胆管癌7例，胆嚢癌1例である。

また，胆道癌発生率は，全国集計報告（n=2,561）によると，成人先天性胆道拡張症例の検討において21.6%に認められている⁵⁰。その局在の割合は胆嚢癌62.3%，胆管癌32.1%，胆嚢+胆管癌4.7%と胆嚢癌の合併がもっとも高率である⁵⁰。

<治療，予後>

CQ-IV-1 先天性胆道拡張症の手術時期はいつ頃がよいか？

- 手術時期の明確なエビデンスはないが，先天性胆道拡張症は胆道癌の発生源であり，若年での癌発症例もあるため，診断確定後は早期手術の実施を提案する（推奨度2，レベルC）。
- 新生児や乳児では，有症状例は可及的早期に，無症状例は肝機能などを慎重に観察し，3～6ヵ月頃まで待機して手術を行うことを提案する（推奨度2，レベルC）。

<解説>

新生児や乳児症例は出生前診断例を含めて，黄疸，肝機能障害などの症状の推移を慎重に見極めて手術時期を決定しなければならない。新生児・乳児例では急激に肝不全が進行⁵¹したり，頭蓋内出血⁵²⁻⁵⁴を生じたり，組織学的に肝線維化，肝硬変を認める^{54,55}こともあり，有症状例は可及的早期の手術が推奨される。また，無症状例は胆管系が細く，縫合不全や吻合部狭窄のリスクを回避するため3～6ヵ月頃まで待機する⁵⁶⁻⁵⁸という意見が多い。

CQ-IV-2 蛋白栓の処理はどうしたらよいか？

- 狭小部や共通管で蛋白栓の嵌頓が持続する場合は，症状の悪化や遷延を認めるため（最重症で胆

道穿孔），胆道ドレナージないし緊急手術の実施を提案する（推奨度2，レベルC）。

- 蛋白栓は一般に脆弱であり，根治手術までに半数の症例で自然消失し，手術時まで残存する蛋白栓は，狭小部からのチューブによる洗浄やスプーンによる摘出で大半が除去できる（レベルC）。
- 分流手術時に膵内胆管を完全に切除すれば，蛋白栓は再形成されない（レベルC）。

<解説>

先天性胆道拡張症の腹痛・嘔吐・黄疸・高アミラーゼ血症などの症状は，共通管や狭小部の閉塞による膵胆道系内圧の上昇により生じる。閉塞の原因はほとんどが蛋白栓であり，まれに脂肪酸カルシウム石で生じる^{59,60}。高アミラーゼ血症があっても真の膵炎であることはまれで，大半が逆流したアミラーゼが内圧上昇による cholangio-venous reflux で胆汁から血中に出たものと考えられる⁶¹。蛋白栓は lithostathine でできている。蛋白栓が強固で共通管や狭小部での嵌頓が持続すると，症状が悪化ないし遷延する。この場合，胆道ドレナージか緊急手術が必要となる⁶⁰。

CQ-IV-3 先天性胆道拡張症の手術法は？

Q1 先天性胆道拡張症でもっとも推奨される手術法は何か？

- 胆道癌の合併頻度が高く，胆嚢を含めた肝外胆管切除の実施を推奨する（推奨度1，レベルB）。
- 嚢胞-消化管吻合（内瘻術）は禁忌であり，実施しないことを推奨する（推奨度1，レベルB）。

Q2 膵内胆管はどこまで切除するのが適切か？

- 膵内胆管を可能な限り残さないように膵管合流部近くまで切除することを推奨する（推奨度1，レベルB）。

Q3 拡張部が肝内胆管におよぶ場合，どこまで切除するのが適切か？

- 統一した見解はない。肝切除の報告もあるが，小児では過大侵襲との考えもある（レベルD）。

<解説>

先天性胆道拡張症において、胆道癌は拡張胆管と胆嚢に高率に発生し⁶²⁾、このことから発癌母地である胆嚢を含めた肝外胆管切除および胆道再建が標準術式とされている^{63,64)}。内瘻術(嚢胞・消化管吻合)は、術後に胆管炎や発癌リスクをさらに高めることから禁忌とされている^{64,65)}。

手術後に膵内遺残胆管からの発癌、膵炎、膵石などの発生が報告^{66,67)}されている。このことからできる限り膵内胆管を残さないよう総胆管下部を膵管合流部近くまで追求し切除する必要があるとされている⁶⁸⁾。

CQ-IV-4 肝門部・肝内胆管の狭窄はどう対処したらよいか?

Q1 肝門部・肝内胆管の狭窄に対する対処は初回手術時に必要か?

- 肝外胆道切除後の肝内結石の原因となることがあるため、肝外胆道切除時に対処することを推奨する(推奨度 1, レベル C)。

Q2 胆管狭窄に対する適切な対処法は?

- 胆管狭窄の解除法として、総肝管の内側から切除・形成する方法と、狭窄を越えて胆管側壁を開き、吻合する方法の実施を提案する(推奨度 2, レベル C)。

Q3 肝門部から到達できない狭窄に対する適切な対処法は?

- 一定の見解はない。肝切除を加えることで肝内胆管の嚢胞状拡張や狭窄が解除できる場合には肝切除が考慮されるが、小児では過大侵襲とも考えられている(レベル C)。

<解説>

肝外胆管切除後の胆管炎や肝内結石は、吻合部狭窄、肝内胆管拡張、胆管狭窄が主な原因と考えられている⁶⁹⁾。先天性胆道拡張症では肝門部・肝内胆管に狭窄を認めることが多く80%にみられるとの報告⁷⁰⁾もある。胆管狭窄には膜様狭窄と索状狭窄があり、狭窄は肝門部近くに多く肝外胆管切除後の胆管炎や肝内結石の原因になることから、初回手術時に狭窄部を切除または形成することが推奨されている⁷⁰⁾。

CQ-IV-5 先天性胆道拡張症における胆道再建の方法は?

Q1 推奨される胆道再建法は何か?

- 胆道再建に用いる腸管は空腸と十二指腸に大別でき、再建法として本邦では原則として、Roux-en-Y 肝管空腸吻合の実施を推奨する(推奨度 1, レベル B)。

Q2 再建法として肝管空腸吻合と肝管十二指腸吻合

はどちらがよいか?

- Roux-en-Y 肝管空腸吻合は肝管十二指腸吻合に比べて逆流性胃炎が予防できる術式であるが、どちらが優れているか統一した見解はない(レベル B)。

<解説>

胆道再建に用いる腸管は、空腸と十二指腸に大別でき、その代表的な再建法はRoux-en-Y 肝管空腸吻合と肝管十二指腸吻合である。十二指腸吻合は空腸吻合に比して、胆汁流出路が生理的、吻合が1カ所で simple なことより術後腸閉塞が少ないなど利点もあるが^{71,72)}、十二指腸内容の胆道への逆流による合併症が懸念され、Roux-en-Y 肝管空腸吻合がもっとも多く行われている。また十二指腸吻合では胆汁の胃内逆流による胃炎が報告⁷³⁻⁷⁵⁾されている。しかし十二指腸吻合に発癌が多いとのエビデンスはない。

ただ、腹腔鏡手術の普及により、海外では手技的な理由で肝管十二指腸吻合が選択されることが多いが、本邦では大多数の施設でRoux-en-Y 肝管空腸吻合が選択されている事実より、原則的にはRoux-en-Y 肝管空腸吻合の実施を推奨する。

CQ-IV-6 胆道穿孔を伴った例に対する適切な治療は?

- 一時的に外胆道瘻造設術を行い、状態が安定した後、肝外胆道切除を実施することを提案する(推奨度 2, レベル C)。

<解説>

胆道穿孔の成因に関しては、膵・胆管合流異常が重要な役割を果たしている⁷⁶⁾。しかし、胆道穿孔の明確な機序は不明で、その治療に対する標準術式は確定していない。一般的には、緊急で一次的に外胆道瘻造設術を行い、状態が安定した後、胆道造影を施行して形態診断をする。その後二次的に肝外胆道切除を行うことが安全と考える意見が多い⁷⁷⁾。

CQ-IV-7 術後早期と晩期合併症にはどのようなものがあり、その頻度は?

- 術後早期合併症には、縫合不全、剝離面からの出血、急性膵炎、膵液瘻、消化管出血、イレウスがある。その多くは手術操作を原因とするもので頻度は高くない(レベル C)。
- 術後晩期合併症には、胆管炎や肝内結石、遺残胆管癌、膵石、膵炎、イレウスなどがある。このなかでも重篤な合併症である肝内結石や遺残胆管癌は、術後数年から十数年の経過を経て発症することが多い(レベル C)。

<解説>

早期合併症には出血、膵液瘻、急性膵炎、消化管出

血, イレウスなどがあるが頻度は高くない。晩期合併症には胆管炎, 肝内結石, 膵石や膵炎などがあり, また胆道癌の発生例も報告されている。胆管炎や肝内結石は吻合部狭窄, 肝内胆管狭窄, 肝内胆管拡張の遺残による胆汁うっ滞が原因であることが多い⁶⁹⁾。

CQ-IV-8 分流手術後の胆管癌発生頻度は?

●先天性胆道拡張症の分流手術後の胆管癌発生頻度に関しては0.7~5.4%との報告がある(レベルC)。

<解説>

先天性胆道拡張症に対する分流手術後の胆管癌の発生については, Watanabeら⁷⁸⁾は0.7%, 竹下ら⁷⁹⁾は145例中2例(1.4%), 大塚ら⁸⁰⁾は65例中2例(3.1%)と報告し, さらに, Kobayashiら⁸¹⁾は56例中3例(5.4%)の発生率を報告するとともに分流手術により胆管癌発生の相対的危険度は低下しないとしている。しかし, いずれも症例数が少なく確定的な発生率に言及することは適切ではない。

おわりに

本邦ではじめて, 先天性胆道拡張症の定義と診断基準が確立し, 科学的根拠に基づきMinds2014に準拠した診断・治療ガイドラインが作成された。希少疾患である先天性胆道拡張症の診療においては, その症例の少なさゆえに診断や治療方針に難渋することも予想される。本稿では簡易版として紹介, 概説したが, 本ガイドラインが, 先天性胆道拡張症の病態の理解を深め, 患児, 家族, さらに医療従事者の日常診療に役立つことを祈念する。

参考文献

- 1) 日本膵・胆管合流異常研究会, 日本胆道学会: 膵・胆管合流異常診療ガイドライン. 医学図書出版, 2012.
- 2) 石橋広樹, 島田光生, 矢田圭吾: 先天性胆道拡張症の診療ガイドライン(ダイジェスト版). 日消誌 113: 2004-2015, 2016.
- 3) Ishibashi H, Shimada M, Kamisawa T, et al.: Japanese clinical practice guidelines for congenital biliary dilatation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 24: 1-16, 2017.
- 4) Odgers PNB: Some observations on the development of the ventral pancreas in man. *J Anat* 65: 1-7, 1930.
- 5) 大井 至, 大橋正樹: 膵・胆管合流異常の発生学的考察. *胆と膵* 3: 463-476, 1982.
- 6) 安藤久實: 膵・胆管合流異常の発生機序について. *胆と膵* 16: 723-728, 1995.
- 7) 日本膵胆道合流異常研究会: 膵・胆管合流異常症例登録. 膵・胆管合流異常その Consensus と Controversy, 船曳孝彦編, 409-425, 医学図書出版, 1997.
- 8) Yamaguchi M: Congenital choledochal cyst. Analysis of 1,433 patients in the Japanese literature. *Am J Surg* 140: 653-657, 1980.
- 9) Miyano T, Yamataka A: Choledochal cysts. *Curr Opin Pediatr* 9: 283-288, 1997.
- 10) Kim MH, Lim BC, Park HJ, et al.: A study on normal structures, variations, and anomalies of the Korean pancreaticobiliary ducts: cooperative multicenter study. *Korean J Gastrointest Endosc* 21: 624-632, 2000.
- 11) Olbourne NA: Choledochal cysts: a review of the cystic anomalies of the biliary tree. *Ann R Coll Surg Engl* 56: 26-32, 1975.
- 12) Howell CG, Templeton JM, Weiner S, et al.: Antenatal diagnosis and early surgery for choledochal cyst. *J Pediatr Surg* 18: 387-393, 1983.
- 13) Lenriot JP, Gigot JF, Ségol P, et al.: Bile duct cysts in adults: a multi-institutional retrospective study. French Associations for Surgical Research. *Ann Surg* 228: 159-166, 1998.
- 14) Tanaka M, Ikeda S, Kawakami K, et al.: The presence of a positive pressure gradient from pancreatic duct to choledochal cyst demonstrated by duodenoscopic microtransducer manometry: clue to pancreaticobiliary reflux. *Endoscopy* 14: 45-47, 1982.
- 15) Tashiro S, Imaizumi T, Ohkawa H, et al.: Pancreaticobiliary maljunction: retrospective and nationwide survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 10: 345-351, 2003.
- 16) 安藤久實: 先天性胆道拡張症. 標準小児外科学 第6版, 伊藤泰雄, 高松英夫, 福澤正洋編, 232-235, 医学書院, 2012.
- 17) 高松英夫, 矢野常広, 野口啓幸, ほか: 胆道拡張症とその病態. 膵・胆管合流異常 その Consensus と Controversy, 船曳孝彦編, 96-100, 医学図書出版, 1997.
- 18) Sato M, Ishida H, Konno K, et al.: Choledochal cyst due to anomalous pancreatobiliary junction in the adult: sonographic findings. *Abdom Imaging* 26: 395-400, 2001.
- 19) 篠原 剛, 安藤久實: 膵・胆管合流異常 診断, 小児. *臨消内科* 17: 1435-1443, 2002.
- 20) 朝倉 徹, 山極哲也, 下瀬川徹: 膵・胆管合流異常の拾い上げ診断, 超音波検診例の検討を中心に. *消画像* 5: 197-203, 2003.
- 21) 松森友昭, 真口宏介, 高橋邦幸, ほか: 体外式および超音波内視鏡検査の役割. *小児外科* 45: 643-646, 2013.
- 22) Sugiyama M, Atomi Y: Anomalous pancreaticobiliary junction without congenital choledochal cyst. *Br J Surg* 85: 911-916, 1998.
- 23) Hirohashi S, Hirohashi R, Uchida H, et al.: Pancreatitis: evaluation with MR cholangiopancreatography in children. *Radiology* 203: 411-415, 1997.
- 24) Sugiyama M, Baba M, Atomi Y, et al.: Diagnosis of anomalous pancreaticobiliary junction: value of mag-

- netic resonance cholangiopancreatography. *Surgery* **123** : 391-397, 1998.
- 25) Matos C, Nicaise N, Devière J, et al. : Choledochal cysts : comparison of findings at MR cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in eight patients. *Radiology* **209** : 443-448, 1998.
- 26) Kim MJ, Han SJ, Yoon CS, et al. : Using MR cholangiopancreatography to reveal anomalous pancreaticobiliary ductal union in infants and children with choledochal cysts. *AJR Am J Roentgenol* **179** : 209-214, 2002.
- 27) Irie H, Honda H, Jimi M, et al. : Value of MR cholangiopancreatography in evaluating choledochal cysts. *AJR Am J Roentgenol* **171** : 1381-1385, 1998.
- 28) 齋藤 武, 照井慶太, 光永哲也, ほか : 膵・胆管合流異常の診断の最前線 : ERCP. *胆と膵* **35** : 883-887, 2014.
- 29) 土岐文武, 西野隆義, 今泉俊秀, ほか : IV-A型先天性胆道拡張症の画像診断. *胆と膵* **20** : 555-561, 1999.
- 30) 川島章子, 漆原直人, 福本弘二, ほか : 胎児診断された先天性胆道拡張症 7 例の治療経験—臨床的特徴と早期一期的根治手術—. *日小外会誌* **45** : 699-705, 2009.
- 31) Lugo-Vicente HL : Prenatally diagnosed choledochal cysts : observation or early surgery? *J Pediatr Surg* **30** : 1288-1290, 1995.
- 32) Redkar R, Davenport M, Howard ER : Antenatal diagnosis of congenital anomalies of the biliary tract. *J pediatr Surg* **33** : 700-704, 1998.
- 33) Schroeder D, Smith L, Prain HC : Antenatal diagnosis of choledochal cyst at 15 weeks' gestation : etiologic implications and management. *J Pediatr Surg* **24** : 936-938, 1989.
- 34) 森根裕二, 森 大樹, 宇都宮徹, ほか : 膵・胆管合流異常の特徴. *胆道* **25** : 133-140, 2011.
- 35) Matsumoto Y, Fujii H, Itakura J, et al. : Pancreaticobiliary maljunction : pathophysiological and clinical aspects and the impact on biliary carcinogenesis. *Langenbecks Arch Surg* **388** : 122-131, 2003.
- 36) 内村正幸 : 膵胆道合流異常と胆石症. *消化器病セミナー 27 膵胆管合流異常*, 古味信彦編, 105-116, へるす出版, 1987.
- 37) Jesudason SR, Jesudason MR, Mukha RP, et al. : Management of adult choledochal cysts—a 15-year experience. *HPB (Oxford)* **8** : 299-305, 2006.
- 38) Swisher SG, Cates JA, Hunt KK, et al. Pancreatitis associated with adult choledochal cysts. *Pancreas* **9** : 633-637, 1994.
- 39) Lipsett PA, Pitt HA, Colombani PM, et al. : Choledochal cyst disease : a changing pattern of presentation. *Ann Surg* **220** : 644-652, 1994.
- 40) 小倉嘉文, 高橋幸二, 川原田嘉文, ほか : 膵炎合併. 膵・胆管合流異常 その Consensus と Controversy, 船曳孝彦編, 194-218, 医学図書出版, 1997.
- 41) 中迫利明, 高田忠敬, 佐藤裕一, ほか : 先天性胆管拡張症の最年少癌化例. *日消誌* **79** : 926-927, 1982.
- 42) 大山 崇, 福田 茂, 近藤千博, ほか : 先天性胆管拡張症 5 例の検討—特に癌を合併した 10 才女児の症例について—. *日消外会誌* **18** : 534, 1985.
- 43) Iwai N, Deguchi E, Yanagihara J, et al. : Cancer arising in a choledochal cyst in a 12-year-old girl. *J Pediatr Surg* **25** : 1261-1263, 1990.
- 44) 栗山 裕, 川村健児, 榎本秀樹, ほか : 先天性胆道拡張症に胆管癌を合併した 15 歳女児例. *日小外会誌* **33** : 314-318, 1997.
- 45) 山下晋矢, 葦沢龍人, 飯島位夫, ほか : 膵胆道合流異常に合併した若年者胆嚢癌の 2 例. *日小外会誌* **34** : 907-914, 1998.
- 46) 上田順彦, 根塚英昭, 山本精一, ほか : 早期胆管癌を合併した 13 歳女児の先天性胆道拡張症合併膵胆管合流異常症の 1 例. *胆と膵* **21** : 593-597, 2000.
- 47) Tanaka S, Kubota M, Yagi M, et al. : An 11-year-old male patient demonstrating cholangiocarcinoma associated with congenital biliary dilatation. *J Pediatr Surg* **41** : e15-e19, 2006.
- 48) Nakamura H, Katayose Y, Rikiyama T, et al. : Advanced bile duct carcinoma in a 15-year-old patient with pancreaticobiliary maljunction and congenital biliary cystic disease. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **15** : 554-559, 2008.
- 49) Saikusa N, Naito S, Inuma Y, et al. : Invasive cholangiocarcinoma identified in congenital biliary dilatation in a 3-year-old boy. *J Pediatr Surg* **44** : 2202-2205, 2009.
- 50) 森根裕二, 島田光生, 久山寿子, ほか : 全国集計からみた先天性胆道拡張症, 膵・胆管合流異常の胆道癌発生率とその特徴. *胆と膵* **31** : 1293-1299, 2010.
- 51) 文野誠久, 小野 滋, 嶋寺伸一, ほか : 膵胆管合流異常における発症年齢の臨床的意義. 第 31 回日本膵・胆管合流異常研究会プロシーディングス **31** : 48, 2008.
- 52) 大島雅之, 能村正仁, 稲村幸雄, ほか : 頭蓋内出血を伴った乳児先天性胆道拡張症の 1 例. *日小外会誌* **43** : 42-47, 2007.
- 53) 新山 新, 松藤 凡, 加治 健, ほか : 当科における乳児症例の治療経験. 第 31 回日本膵・胆管合流異常研究会プロシーディングス **31** : 49, 2008.
- 54) 漆原直人, 川島章子 : 先天性胆道拡張症の出生前診断ならびにその治療方針. *胆と膵* **29** : 889-893, 2008.
- 55) 高橋由紀子, 松浦俊治, 佐伯 勇, ほか : 乳児期より肝機能障害を呈した先天性胆道拡張症の一例. 第 31 回日本膵・胆管合流異常研究会プロシーディングス **31** : 50-51, 2008.
- 56) Okada T, Sasaki F, Ueki S, et al. : Postnatal management for prenatally diagnosed choledochal cysts. *J Pediatr Surg* **39** : 1055-1058, 2004.
- 57) 野口伸一, 宗崎良太, 松尾 進, ほか : 胆道拡張症出生前診断 6 症例の治療経験. *小児外科* **36** : 462-465, 2004.

- 58) 長谷川利路, 奥山宏臣, 川原央好, ほか: 先天性胆道拡張症. 外科治療 95 : 673-677, 2006.
- 59) Kaneko K, Ono Y, Tainaka T, et al. : Fatty acid calcium stones in patients with pancreaticobiliary maljunction/choledochal cyst as another cause of obstructive symptoms besides protein plugs. J Pediatr Surg 43 : 564-567, 2008.
- 60) Kaneko K, Ando H, Ito T, et al. : Protein plugs cause symptoms in patients with choledochal cysts. Am J Gastroenterol 92 : 1018-1021, 1997.
- 61) Todani T, Urushihara N, Watanabe Y, et al. : Pseudopancreatitis in choledochal cyst in children : intraoperative study of amylase levels in the serum. J Pediatr Surg 25 : 303-306, 1990.
- 62) Todani T, Tabuchi K, Watanabe Y, et al. : Carcinoma arising in the wall of congenital bile duct cysts. Cancer 44 : 1134-1141, 1979.
- 63) Todani T, Watanabe Y, Narusue M, et al. : Congenital bile duct cysts : Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. Am J Surg 134 : 263-269, 1977.
- 64) Lilly JR : Total excision of choledochal cyst. Surg Gynecol Obstet 146 : 254-256, 1978.
- 65) Todani T, Watanabe Y, Toki A, et al. : Carcinoma related to choledochal cysts with internal drainage operations. Surg Gynecol Obstet 164 : 61-64, 1987.
- 66) Yoshikawa K, Yoshida K, Shirai Y, et al. : A case of carcinoma arising in the intrapancreatic terminal choledochus 12 years after primary excision of a giant choledochal cyst. Am J Gastroenterol 81 : 378-384, 1986.
- 67) Urushihara N, Fukumoto K, Fukuzawa H, et al. : Long-term outcomes after excision of choledochal cysts in a single institution : operative procedures and late complications. J Pediatr Surg 47 : 2169-2174, 2012.
- 68) Ando H, Kaneko K, Ito T, et al. : Complete excision of the intrapancreatic portion of choledochal cysts. J Am Coll Surg 183 : 317-321, 1996.
- 69) Todani T, Watanabe Y, Urushihara N, et al. : Biliary complications after excisional procedure for choledochal cyst. J Pediatr Surg 30 : 478-481, 1995.
- 70) Ando H, Ito T, Kaneko K, et al. : Congenital stenosis of the intrahepatic bile duct associated with choledochal cysts. J Am Coll Surg 181 : 426-430, 1995.
- 71) Todani T, Watanabe Y, Mizuguchi T, et al. : Hepaticoduodenostomy at the hepatic hilum after excision of choledochal cyst. Am J Surg 142 : 584-587, 1981.
- 72) 船曳孝彦, 菅谷 宏, 蓮見昭武, ほか: 端側型による総胆管十二指腸吻合術の検討. 日消外会誌 13 : 997-1007, 1980.
- 73) Takada K, Hamada Y, Watanabe K, et al. : Duodenogastric reflux following biliary reconstruction after excision of choledochal cyst. Pediatr Surg Int 21 : 1-4, 2005.
- 74) Shimotakahara A, Yamataka A, Yanai T, et al. : Roux-en-Y hepaticojejunostomy or hepaticoduodenostomy for biliary reconstruction during the surgical treatment of choledochal cyst : which is better? Pediatr Surg Int 21 : 5-7, 2005.
- 75) Narayanan SK, Chen Y, Narasimhan KL, et al. : Hepaticoduodenostomy versus hepaticojejunostomy after resection of choledochal cyst : A systematic review and meta-analysis. J Pediatr Surg 48 : 2336-2342, 2013.
- 76) Ando K, Miyano T, Kohno S, et al. : Spontaneous perforation of choledochal cyst : a study of 13 cases. Eur J Pediatr Surg 8 : 23-25, 1998.
- 77) 鈴木孝明, 漆原直人, 福本弘二, ほか: 胆道穿孔をきたした先天性胆道拡張症7例の臨床的検討. 日小外会誌 46 : 941-945, 2010.
- 78) Watanabe Y, Toki A, Todani T : Bile duct cancer developed after cyst excision for choledochal cyst. J Hepatobiliary Pancreat Surg 6 : 207-212, 1999.
- 79) 竹下信啓, 太田岳洋, 新井田達雄, ほか: 先天性胆道拡張症に対する胆道再建はどうすべきか—各種胆道再建術式の検討—. 胆と膵 31 : 1301-1306, 2010.
- 80) 大塚英郎, 吉田 寛, 元井冬彦, ほか: 先天性胆道拡張症, 膵・胆管合流異常に対する術後の問題点—術後合併症からみた先天性胆道拡張症手術の問題点—. 胆と膵 31 : 1319-1323, 2010.
- 81) Kobayashi S, Asano T, Yamasaki M, et al. : Risk of bile duct carcinogenesis after excision of extrahepatic bile ducts in pancreaticobiliary maljunction. Surgery 126 : 939-944, 1999.

* * *

先天性胆道拡張症の重症度分類

重症度分類

1. 軽快者 : 手術等により先天性胆道拡張症に起因する症状・所見がなくなり、新たな治療を必要としない状態
2. 重症度1 : 手術等の治療を受けたが、先天性胆道拡張症に起因する症状・所見があり更なる治療を必要とするものの、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態
3. 重症度2 : 手術等の治療を受けたが、先天性胆道拡張症に起因する症状・所見による身体活動の制限や介護を必要とする状態のため、直近1年間で1回の入院治療を必要とする状態
4. 重症度3 : 手術等の治療を受けたが、先天性胆道拡張症に起因する症状・所見による身体活動の制限や介護を必要とする状態のため、直近1年間で2回以上の入院治療を必要とする状態、または、生命に危険が及んでいる状態

重症度2以上を指定難病の対象とする。なお、原則、拡張胆管切除手術（以下、手術等）を受けた術後患者を対象とする。

<重症度判定項目>

1. 肝機能障害の評価
2. 胆道感染
3. 急性膵炎
4. 膵石または肝内結石
5. 身体活動制限 Performance status

<重症度判定 >

因子/重症度	軽快者	重症度1	重症度2	重症度3
肝機能障害	—	1+	2+	3+
胆道感染	—	1+	2+	3+
急性膵炎	—	1+	2+	3+
膵石または肝内結石	—	1+	2+	3+
身体活動制限	—	1+	2+	3+

(重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。)

＜重症度判定項目＞

1. 肝機能障害の評価

- 1) 血液データ
 1 + : 血中ALT、AST、γ-GTP値のうち2項目以上で100単位以上が認められるもの
- 2) Child-Pugh スコア
 2 + : 7~9点
 3 + : 10点以上

Child-Pughスコア

項目	ポイント	1点	2点	3点
脳症		ない	軽度	ときどき昏睡
腹水		ない	少量	中等量
血清ビリルビン値(mg/dl)		2.0未満	2.0~3.0	3.0超
血清アルブミン値(g/dl)		3.5超	2.8~3.5	2.8未満
プロトロンビン活性値(%)		70超	40~70	40未満

2. 胆道感染

定義：急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン2013に準ずる

重症度

- 1 + : 過去1年以内に胆管炎を発症したが、入院治療は必要でないもの
 2 + : 過去1年以内に胆管炎を1回発症し、入院治療を必要としたもの
 3 + : 過去1年以内に胆管炎を2回以上発症し、入院治療を必要としたもの、あるいは重症敗血症を合併した場合

急性胆管炎診断基準			
A. 全身の炎症所見			
A-1	発熱(悪寒戦慄を伴うこともある)		
A-2	白血球増多、炎症反応亢進		
B. 胆汁うっ滞所見			
B-1	黄疸の出現または増悪		
B-2	血液検査: 肝機能検査異常		
確定 A, Bすべての所見を認めるもの			
疑診 A, Bのいずれかを認めるもの			
注			
A-2	白血球増加の異常: 血液検査の上昇、他の炎症を伴発する所見		
B-2	血清ALP、γ-GTP(GGT)、AST&ALTの上昇		
ALP	alkaline phosphatase	γ-GTP (GGT)	γ-glutamyltransferase
AST	aspartate aminotransferase	ALT	alanine aminotransferase
採値			
A-1	発熱	WBC (×1,000/μl)	BT: ≥38°C
A-2	炎症所見	CRP (mg/dl)	4.0 or >10
B-1	黄疸	胆红素 (mg/dl)	≥2
B-2	肝機能検査異常	ALP (IU)	1.5 × STD
		γ-GTP (IU)	1.5 × STD
		AST (IU)	1.5 × STD
		ALT (IU)	1.5 × STD

*STD (standard): 検査値の平均値の2倍

3. 急性膵炎

定義：急性膵炎臨床診断基準（2008年改訂）による

重症度

- 1 + : 過去1年以内に急性膵炎を発症したが、入院治療は必要でないもの
 2 + : 過去1年以内に急性膵炎を1回発症し、入院治療を必要としたもの
 3 + : 過去1年以内に急性膵炎を2回以上発症し、入院治療を必要としたもの、あるいは重症急性膵炎を合併した場合

急性膵炎診断基準

- 1) 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある。
 2) 血中、または尿中に膵酵素の上昇がある。
 3) 超音波、CTまたはMRIで膵に急性膵炎に伴う異常所見がある。

上記3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断する。ただし、慢性膵炎の急性発症は急性膵炎に含める。膵酵素は膵特異性の高いもの（膵アミラーゼ、リパーゼなど）を測定することが望ましい。

(厚生労働省：難治性膵疾患に関する調査研究班2008年より)

4. 臍石または肝内結石

定義：画像検査（超音波、CT、MRIなど）により確認されたもの

重症度

- 1 + : 画像検査で臍石または肝内結石を認めるが、それに起因する症状がないもの
 2 + : 画像検査で臍石または肝内結石を認め、それに起因する症状のため、過去1年以内に1回の入院治療を必要としたもの
 3 + : 画像検査で臍石または肝内結石を認め、それに起因する症状のため、過去1年以内に2回以上の入院治療を必要としたもの、あるいは重症急性膵炎または重症敗血症を合併するもの

5. 身体活動制限 Performance status

Grade	Performance Status
0	無症状で社会活動ができ、制限をうけることなく、発病前と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体的労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や産業はできる。例えば軽い家事、事務など。
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している。
3	身の回りがある程度はできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

重症度

- 1 + : PS 1
 2 + : PS 2 or PS 3
 3 + : PS 4

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

総合研究報告書

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 の胆汁うっ滞に關与することが觀察されている。

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、肝組織病理像も觀察された (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

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。

この結果を踏まえて、「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(資料)。

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). Recurrence of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 2 Phenotype After Living-donor Liver Transplantation: A Case Report. Masahata K, Uehara S, Ibuka S,

Nakahata K, Hasegawa Y, Kondou H, Kubitz R, Ueno T. Transplant Proc. 2016 Nov;48(9):3156-3162. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.02.067.PMID: 27932171

- 2). Ito S, Hayashi H, Sugiura T, Ito K, Ueda H, Togawa T, Endo T, Tanikawa K, Kage M, Kusuhara H, Saitoh S. Successful 4-phenylbutyrate therapy in a preterm infant with neonatal intrahepatic cholestasis. Pediatr Int. 2016 Jun;58(6):506-509. doi: 10.1111/ped.12839.PMID: 26841694
- 3). Imagawa K, Hayashi H, Sabu Y, Tanikawa K, Fujishiro J, Kajikawa D, Wada H, Kudo T, Kage M, Kusuhara 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.
- 4). Hayashi H, Naoi S, Togawa T, Hirose Y, Kondou 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, Kusuhara 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). Yu Hirose, Hisamitsu Hayashi, Takeshi Inoue, Sotaro Naoi, Ayano Inui, Hiroyuki Kusuhara
Beneficial effect of 4-phenylbutylate in patients with familial intrahepatic cholestasis

The 1st Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics 2016/6/24

- 2). 林久允
小児難治性希少肝疾患(進行性家族性肝内胆汁うっ滞症)の診断法、治療法の開発
第 11 回トランスポーター研究会年会
2016/7/2
- 3). 廣瀬友、林久允、松阪佑介、楠原洋之
Atp11c 機能欠損マウスが示す高胆汁酸・高ビリルビン血症の発症機序の解明
第 33 回日本小児肝臓研究会 2016/7/3
- 4). 林久允
シンポジウム 「小児消化器病学の将来展望」進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の克服に向けた診断法・治療法の開発
第 43 回 日本小児栄養消化器肝臓学会
2016/9/17
- 5). 近藤宏樹
シンポジウム 「小児消化器病学の将来展望」創薬に向けて～進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対する新規治療薬の医師主導治験～
第 43 回 日本小児栄養消化器肝臓学会
2016/9/17
- 6). 林久允
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の克服に向けた病態解明と診断・治療法の開発
第 38 回 胆汁酸研究会 2016/11/26
- 7). 林久允
日本薬理学会・日本臨床薬理学会共催シンポジウム「進むオーファンドラッグ(希少疾患用医薬品)に対する創薬」
ドラッグリポジショニングによる小児難治性肝疾患の医薬品開発
第 37 回 日本臨床薬理学会学術総会
2016/12/2
- 8). 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
- 9). 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
- 10). 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
- 11). 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
- 12). 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
- 13). Yusuke Sabu, Shogo Ito, Koichi Ito, Hiroyuki Kusuhara, Takao Togawa, ○ Hisamitsu Hayashi
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

- 14). ○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

- 15). 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

- 16). 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

- 17). 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

- 18). 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

- 19). 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

- 20). 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

- 21). 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

- 22). 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

診療ガイドライン(案)

「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症」

近畿大学医学部奈良病院小児科

近藤 宏樹

1. 疾患概要

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(Progressive familial intrahepatic cholestasis ;以下 PFIC)は、常染色体劣性遺伝形式をとる先天性の肝内胆汁うっ滞症であり、多くは乳児期(1歳未満)に発症する(1,2,3)。発症の原因は、先天性な遺伝子異常である。現在までに3種類の異なる遺伝子異常が指摘されており、遺伝子異常に基づいてPFIC 1型、PFIC 2型、PFIC 3型の3病型に分類されている(表1)。

表1. PFIC(1型、2型、3型)の常染色体劣性遺伝子の形式等

	PFIC1 型	PFIC2 型	PFIC3 型
遺伝子座	18q21	2q24	7q21
責任遺伝子	<i>ATP8B1</i>	<i>ABCB11</i>	<i>ABCB4</i>
トランスポーター	FIC1	BSEP	MDR3
発現部位	肝臓、胆管、小腸、膵臓、腎臓、胃	肝臓	肝臓
病態発症メカニズム	責任遺伝子 <i>ATP8B1</i> の遺伝子変異で FIC1 の機能が低下することにより毛細胆管脂質二重層が破綻し胆汁鬱滞が発症原因と考えられている。	責任遺伝子 <i>ABCB11</i> の遺伝子変異により胆汁酸トランスポーター BSEP の機能および発現量の低下が発症原因である。	責任遺伝子 <i>ABCB4</i> の遺伝子変異で MDR3 の機能が低下することにより、毛細胆管へと排泄された胆汁酸のミセル化機構が破綻し、胆汁酸の界面活性作用により、肝実質細胞、胆管細胞が障害を受けることが発症原因と考えられている。
診断方法	遺伝子診断+病理組織診断	遺伝子診断+病理組織診断・免疫染色	遺伝子診断+病理組織診断・免疫染色

2. 疫学

PFIC の発症率は、欧米では5万から10万出生に1名の患者発生率であると推測されている(3)。また、生存率は、2010年に報告された全世界における調査では5歳で50%、20歳で10%程度と見積もられている。2014年に日本小児栄養消化器肝臓学会を中心に行われた全国調査では、本邦における患者数は70例程度であった。また、調査のできたPFIC2型患者のうち肝移植を受けた15症例については、ほとんどの症例が生後1か月から3か月に発症しており、全15症例中9症例が生後3か月までに初診に至っている。15症例中11症例が肝移植を受けたが、その時期は生後4~9か月が7例であった。残り3症例の肝移植

時期はそれぞれ 23 か月、57 か月、76 か月であった。PFIC3 型も本邦にて 3 例確認されている。

3. 臨床病型

(1) PFIC

PFIC 患者の 65-85%は生後 3 ヶ月までに発症し、生後 3-4 ヶ月で掻痒感が顕在化する。掻痒感は極めて強く、難治性であり睡眠障害をもたらす。PFIC1 型、PFIC2 型とも 70-80%が発症時に黄疸を認め、著明な成長障害を伴う。肝の線維化は急速に進み、最終的には遷延性黄疸、胆汁うっ滞は必発であり、肝硬変、肝不全による死亡に至る。PFIC1 型、PFIC2 型とも胆汁うっ滞性肝障害から肝硬変、肝癌、肝不全による死亡へと進行するが、その進行は PFIC2 型の方が PFIC1 型よりも早い(1,2,3)。PFIC3 型は乳児期に遷延性黄疸で発症するものから妊娠中に胆石症などで発症する例まで様々である(4)。

(2) 良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (benign recurrent intrahepatic cholestasis; BRIC)

間欠的に症状を呈する軽症型の存在が知られ、良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (benign recurrent intrahepatic cholestasis; BRIC) と呼ばれており、PFIC1 型、PFIC2 型に対応して BRIC 1 型、BRIC 2 型と呼ばれている。遺伝子変異と疾患の重症度の相関は知られていない。BRIC にて発症した後、時間が経過して PFIC に移行する症例が報告されている(1,2,3)。

(3) 妊娠性肝内胆汁うっ滞症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy; ICP)

妊娠性肝内胆汁うっ滞症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy; ICP) は、母体の掻痒感を特徴とし、多くが妊娠第 2 三半期以降にみられる妊娠に特有の疾患で、わが国では比較的まれである。ICP の約 1/3 で *ABCB4* 遺伝子のヘテロ接合体変異が認められている。母体の予後はよいが、胎児合併症として早産や子宮内胎児死亡などがあり注意を要する。妊娠により肝内にうっ滞した胆汁酸が肝細胞膜を障害し血中に多量に放出され、この増加した血中胆汁酸が、母児へ合併症を引き起こすと考えられている。子宮内胎児死亡は妊娠後期に多くみられ、36~38 週までの早期娩出が有効であると考えられている。次回妊娠での再発率は 60~90%といわれている(1,2,3,4)。

4. 臨床所見

(1) PFIC1 型

PFIC1 型は、乳児期から遷延性黄疸として発症し、成長障害、肝不全へと進行する。また肝脾腫、著明な掻痒感を呈する。その他、低身長、特異的指趾(stubby fingers)を呈する。PFIC1 型の責任分子 *FIC1* は肝臓のほか、腎臓、小腸、膵臓、蝸牛有毛細胞、膀胱、胃でも発現しているため、胆汁うっ滞性肝障害とともに、肝外症状として下痢や膵炎、難聴をきたすこともある。間欠的に症状を呈する軽症

型の存在が知られ、良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (benign recurrent intrahepatic cholestasis; BRIC) 1 型と呼ばれているが、遺伝子変異と疾患の重症度の相関は知られていない(1,2,3,5,6)。

(2) PFIC2 型

PFIC2 型の責任分子 BSEP は、FIC1 と異なり肝細胞にのみ発現するため肝外症状をきたすことはないが、PFIC1 と比して肝不全への進行は早く、早期より肝硬変像を呈する。若年のうちに肝細胞癌を発症する例も知られている。また PFIC1 型と同様に、BRIC2 型が存在する(1,2,3,5,6)。

(3) PFIC3 型

PFIC3 型は乳児期に遷延性黄疸で発症するものから妊娠中に胆石症などで発症する例まで様々である。PFIC3 では PFIC1, 2 と異なり、一般的な胆汁うっ滞性疾患と同様に血液検査で直接ビリルビン値、総胆汁酸、AST・ALT 高値とともに γ GTP 値も高値を示す(1,2,3,4)。PFIC3 は日本人では発症が極めて稀であると考えられている。

表 2. PFIC1 型、2 型、3 型の発症部位、血液像、肝組織像等

PFIC の型	症状等
PFIC1 型	<ul style="list-style-type: none"> •FIC1 の発現部位及び症状 肝臓のほか、腎臓、小腸、膵臓、蝸牛有毛細胞、膀胱、胃でも発現しているため、胆汁うっ滞性肝障害とともに、肝以外の症状として下痢や膵炎、くる病、成長障害、難聴をきたすことが特徴である。 •掻痒感:強度著明(難治性、睡眠障害) •血液検査 直接ビリルビン、総胆汁酸および AST/ALT の高値を呈するが、γ GTP 値は正常もしくは軽度高値にとどまる。
PFIC2 型	<ul style="list-style-type: none"> •BSEP 発現部位及び症状 PFIC2 の責任分子 BSEP は、肝細胞細胞膜にのみ発現するため肝外症状をきたすことはないが、PFIC1 と比して肝不全への進行は早く、若年のうちに肝細胞癌を発症する例も知られている。くる病、成長障害がみられる。その他、門脈圧亢進症、コレステロール胆石、肝細胞癌や胆管細胞癌の合併が多い傾向を示す。 •掻痒感:強度著明(難治性、睡眠障害) •血液検査 PFIC1 と同様に直接ビリルビン、総胆汁酸および AST・ALT の高値を呈し、AFP も高値傾向を示すが、γ GTP 値は正常もしくは軽度高値である。

PFIC3 型	<ul style="list-style-type: none"> ・MDR3 の発現部位及び症状 PFIC3 の責任分子 MDR3 は、肝実質細胞の毛細胆管側膜に発現し、当該膜の構成分子であるアミノリン脂質の内膜から外膜への移行を促進する。肝実質細胞から毛細胆管へと排泄された胆汁酸は、MDR3 の本機能を介し、アミノリン脂質、コレステロールとともにミセル化され、安定化する。PFIC3 では、MDR3 の機能低下に伴い、毛細胆管へと排泄された胆汁酸のミセル化機構が破綻するため、胆汁酸の界面活性作用により、肝実質細胞、毛細胆管細胞が毛細胆管側から障害を受け、病態が発症していると考えられている。 ・血液検査 PFIC3 は乳児期に遷延性黄疸で発症するものから妊娠中に胆石症などで発症する例まで様々である。PFIC3 では PFIC1, 2 と異なり、一般的な胆汁うっ滞性疾患と同様に血液検査で直接ビリルビン値、総胆汁酸、AST・ALT 高値とともに γ GTP 値も高値を示す。
---------	--

5. 参考となる検査所見

(1) PFIC1

血液検査では直接ビリルビン、総胆汁酸および AST/ALT の高値を呈するが、血清コレステロール、 γ GTP 値は上昇しない(1,2,3,5,6)。肝組織では、胆汁うっ滞が小葉間胆管よりも毛細胆管で見られることが特徴である。電子顕微鏡では毛細胆管内に Byler's bile と呼ばれる粗雑な胆汁の顆粒が認められる(PFIC2 では胆汁は無構造である)。FIC1 に対する有用な抗体がないため、免疫染色は困難である。

(2) PFIC2 型

PFIC2 型の責任分子 BSEP は、FIC1 と異なり肝細胞にのみ発現するため肝外症状をきたすことはないが、PFIC1 型と比して肝不全への進行は早く、若年のうちに肝細胞癌を発症する例も知られている。血液検査では PFIC1 型と同様に直接ビリルビン、総胆汁酸および AST・ALT の高値を呈するが、 γ GTP 値は上昇しない(1,2,3,5,6)。肝組織では、巨細胞性肝炎が特徴的とされるが、全例で認められるものではない。また早期より肝硬変像を呈する。免疫染色にて肝細胞毛細胆管側膜における BSEP の染色性が欠失または低下している。ただし、ミスセンス変異の場合には除外できない場合がある。

(3) PFIC3 型

PFIC3 型では PFIC1 型、2 型と異なり、一般的な胆汁うっ滞性疾患と同様に、血液検査で直接ビリルビ

ン値、総胆汁酸、AST・ALT高値とともに γ GTP値も高値を示す(1,2,4)。肝組織像では、門脈域の拡大、炎症細胞浸潤、細胆管の増生、小葉内の胆汁うっ滞があり胆汁栓が認められる(4)。免疫染色にて、同様に肝細胞毛細胆管側膜におけるMDR3の染色性が欠失または低下している。ただし、ミスセンス変異の場合には除外できない場合がある。

(4) PFIC4型

最近、血液検査では直接ビリルビン、総胆汁酸およびAST/ALTの高値を呈するが、 γ GTP値は上昇しない先天性胆汁うっ滞症の原因遺伝子の一つとして、タイトジャンクション構成分子の一つ *TJP2* 遺伝子のホモ接合変異例が同定され、OMIMにPFIC4型として登録された。今後、網羅的遺伝子解析により、これまで遺伝子検査にて原因遺伝子が同定されていないPFICの中で、本遺伝子や新たな原因遺伝子の同定が予想される(7)。

6. 診断の根拠となる検査所見

(1) 遺伝子検査

遺伝子検査にて両アレルに原因遺伝子の変異を認めれば、確定診断となる(1,2,3)。

- ・ PFIC1型は、染色体18q21に存在しfamilial intrahepatic cholestasis 1 (FIC1)蛋白をコードする *ATP8B1* 遺伝子の変異によって発症する。FIC1の異常が胆汁うっ滞を来す機序は不明である。
- ・ PFIC2型は、染色体2q24に存在し胆汁酸トランスポーターであるBSEP (bile salt export pump) 蛋白をコードする *ABCB11* 遺伝子の変異によって発症する。肝細胞から胆汁酸を分泌できず肝細胞内胆汁うっ滞をきたす。
- ・ PFIC3型は、染色体7q21に存在しMDR3 (multi drug resistance 3) P糖蛋白をコードする *ABCB4* 遺伝子の変異によって発症する(4)。
- ・ PFIC4型は、染色体9q21に存在し *TJP2* 蛋白をコードする *TJP2* 遺伝子の変異によって発症する。

(2) 病理組織検査

各PFICそれぞれの病理組織像には、ある程度の特徴が見られるが、病理所見はオーバーラップしており、病理組織像のみでは病型を区別することはできない(8)。それぞれに特徴につき以下に示す。

- ・ PFIC1 型は、胆汁うっ滞が小葉間胆管よりも毛細胆管でみられることが特徴である。電子顕微鏡では毛細胆管内に Byler's bile と呼ばれる粗雑な胆汁の顆粒が認められる (PFIC2 では胆汁は無構造である)。FIC1 に対する有用な抗体がないため、免疫染色は困難である。
- ・ PFIC2 型の責任分子 BSEP は、FIC1 と異なり肝細胞にのみ発現するため肝外症状をきたすことはない。肝組織では、巨細胞性肝炎が特徴的とされるが、全例で認められるものではない。また早期より肝硬変像を呈する。免疫染色にて肝細胞毛細胆管側膜における BSEP の染色性が欠

失または低下している。ただし、ミスセンス変異の場合には除外できない場合がある。

- ・ PFIC3 型では門脈域の拡大、炎症細胞浸潤、細胆管の増生、小葉内の胆汁うっ滞があり胆汁栓が認められる。免疫染色にて、同様に肝細胞毛細胆管側膜における MDR3 の染色性が欠失または低下している。ただし、ミスセンス変異の場合には除外できない場合がある。

7. 診断基準

A. 主要症状および所見

1. 遷延する黄疸、白色便、脂肪便
2. 肝腫大

以上に加え、加齢とともに次の項目が加わる。

3. 体重増加不良、低身長
4. 著明な掻痒感
5. 鼻出血などの出血傾向、貧血

B. 検査所見

1. 血液検査所見

直接ビリルビン値・総胆汁酸・AST・ALT が高値である。

1 型 (FIC1 病) および 2 型 (BSEP 病) では AST・ALT の高値にもかかわらず γ -GTP が正常もしくは軽度高値、3 型 (MDR3 病) では γ -GTP は高値である。

2. 肝生検で下記の所見が認められる

光学顕微鏡所見： 1 型では胆汁うっ滞が小葉間胆管よりも毛細胆管でみられやすい。2 型では巨細胞性肝炎が特徴的であり、BSEP 蛋白が免疫染色で観察されない。早期より肝硬変像を呈する。

電子顕微鏡所見： 1 型では Byler bile が時に見られる。2 型では胆汁は無構造。

3. 遺伝子解析では *ATP8B1* (1 型)、*ABCB11* (2 型)、*ABCB4* (3 型) の各遺伝子のいずれかに異常を認めることが多い。

C. 参考所見

- ・ PFIC1 型では下痢、膵炎、難聴をみることがある。
- ・ PFIC2 型は乳児早期に発症し、肝不全へ進行する速度が比較的早い。
- ・ PFIC3 型は、発症時期は乳児期に遷延性黄疸で発症するものから妊娠中に胆石症などで発症する例まで様々である。

<診断のカテゴリー>

A. 1. 2.の症状があり、さらに 3. 4. 5.いずれかがある。B. 3. 遺伝子解析で異常を認める場合を確定例とする。

A. の症状があるが遺伝子解析を行わない場合は、BSEP 染色、Byler bile、 γ -GTP 値、C.などを参考に臨床診断する。

8. 重症度分類

診断基準を満たすものについて、身体障害認定基準を参考とし、以下のように分類する。

軽快者:本症に起因する症状・所見がなく、治療を必要としない状態。

重症度1:本症に起因する症状・所見があり治療を要するが、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態。

重症度2:本症に起因する症状・所見のため、治療を要し、これによる身体活動の制限や介護を要する状態であるが、病状が可逆的またはその進行が緩やかで肝移植を急ぐ必要がない状態。

重症度3:本症に起因する症状・所見、もしくは著しく QOL 低下を来す続発症により生命に危険が及んでいる状態、または早期に肝移植が必要な状態。

重症度分類は、以下の重症度判定項目により判定する。

【重症度判定項目】

1. 胆汁うっ滞の状態

1+. 持続的な顕性黄疸を認めるもの。

2. 易出血性

1+. 出血傾向、貧血のうち一つもしくは複数を認めるが、治療を要しない。

2+. 出血傾向、貧血のうち治療を必要とするものを一つもしくは複数を認める。

3+. 治療に抵抗し、対症療法として輸血を要する。

4. 皮膚掻痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

1+. 下記表の 1 程度の痒み

2+. 下記表の 2 または 3 程度の痒み

3+. 下記表の 4 程度の痒み

① 皮膚掻痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

程度	日中の症状	夜間の症状
0 なし	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない
1 軽微	時にムズムズするが、特に掻かなくても我慢できる	就寝時わずかに痒いが、特に意識して掻くほどでもない。よく眠れる。
2 軽度	時には手がいき、軽く掻く程度。一度おさまり、あまり気にならない。	多少、痒みはあるが、掻けばおさまる。痒みのために目が覚めることはない。
3 中等度	痒くなり、人前でも掻く。痒みのためにイライラし、たえず掻いている。	痒くて目が覚める。ひと描きすると一応は眠れるが、無意識のうちに眠りながら掻く
4 高度	いてもたってもいられない痒み。掻いてもおさまらずますます痒くなり仕事も勉強も手につかない。	痒くてほとんど眠れない。しょっちゅう掻いているが、掻くとますます痒みが強くなる。

5. 成長障害

- 1+. 身長 SD スコアが ≥ -1.5 SD 以下
- 2+. 身長 SD スコアが ≥ -2 SD 以下
- 3+. 身長 SD スコアが ≥ -2.5 SD 以下

6. 肝機能障害の評価: 血液データおよび症状

①血液データ

- 1+. 下記表の血液検査の中等度異常が 1 系列のみ認められるもの。
- 2+. 下記表の血液検査の中等度異常が 2 系列以上認められるもの。
- 3+. 下記表の血液検査の高度異常が 1 系列以上認められるもの。

②症状

- 1+. 下記表の腹水又は脳症を認めないもの。
- 2+ 下記表の腹水又は脳症の中等度の異常を認めるもの。
- 3+ 下記表の腹水又は脳症の高度異常を認めるもの。

検査項目/臨床所見	基準値	中等度の異常	高度異常
血清総ビリルビン (mg/dl)	0.3~1.2	2.0以上3.0以下	3.0超
血清アルブミン (g/dl) (BCG法)	4.2~5.1	3.0以上3.5以下	3.0未満
血小板数 (万/ μ l)	13~35	5以上10未満	5未満
プロトロンビン 時間 (PT) (%)	70超~130	40以上70以下	40未満
腹 水	—	腹水あり	難治性腹水あり
脳 症 (表1)	—	I 度	II 度以上

7. 身体活動制限: performance status

- 1+. 下記表のイに該当するもの
- 2+. 下記表のウまたはエに該当するもの
- 3+. 下記表のオに該当するもの

区 分	一 般 状 態
ア	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえるもの
イ	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできるもの 例え、軽い家事、事務など
ウ	歩行や身のまわりのことはできるが、時に少し介助が必要なこともあり、軽労働はできないが、日中の50%以上は起居しているもの
エ	身のまわりのある程度のことはできるが、しばしば介助が必要で、日中の50%以上は就床しており、自力では屋外への外出等がほぼ不可能となったもの
オ	身のまわりのこともできず、常に介助を必要とし、終日就床を強いられ、活動の範囲がおおむねベッド周辺に限られるもの

重症度判定

	軽快者	重症度1	重症度2	重症度3
胆汁うっ滞	－	1+	ND	ND
易出血性	－	1+	2+	3+
皮膚搔痒	－	1+	2+	3+
成長障害	－	1+	2+	3+
肝機能・血液データ	－	1+	2+	3+
肝機能・症状	－	1+	2+	3+
身体活動制限	－	1+	2+	3+

重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。

胆汁うっ滞については、あれば重症度1以上。重症度2以上かどうかは他の6項目の状態によって決定され、必ずしも胆汁うっ滞の存在は必要とはしない。

9. 鑑別診断

新生児期、乳児期に黄疸を来す疾患として以下の鑑別疾患が挙げられる。

- 胆道閉鎖症
- アラジール症候群
- シトリン欠損症
- ミトコンドリア病
- 先天性胆汁酸代謝異常症
- 敗血症
- TORCH 症候群
- 遺伝性高チロシン血症
- ガラクトース血症
- 新生児ヘモクロマトーシス
- 新生児肝炎

10. 治療

A. 急性期治療

①利胆剤

初期治療としてはPFICいずれも、ウルソデオキシコール酸、フェノバルビタールの内服が用いられる。

ウルソデオキシコール酸は、肝障害予防目的で初期の段階で全ての患児に使用される。また、リファンピシンも一時的に有効であることが多い。

②栄養療法

胆汁酸分泌不全により脂溶性ビタミンの欠乏状態であるため、ビタミンA、D、E、Kの補充や脂肪乳剤の点滴投与が行われる。また、乳児期の体重増加には、胆汁を必要とせず吸収される中鎖脂肪酸(MCT)が強化された、必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ(MCTミルク)が用いられている。

③鎮痒剤

かゆみに対して、抗ヒスタミン薬、胆汁をキレートするためにコレスチラミンなどの陰イオン交換樹脂を用いる場合がある。また最近、ナルフラフィン塩酸塩の使用が試みられている。

B. 慢性期(安定期)治療

(1) 内科的治療

上記治療に加え、肝線維化が進行してくると肝硬変・慢性肝不全の治療が必要となる。易出血性や門脈圧亢進症に伴い腹水コントロールや胃食道静脈瘤の治療が必要となる。また肝腎症候群や肝肺症候群、肺高血圧症、肝性脳症、肝腫瘍の発症に十分注意し、腹部・心臓超音波検査、CTやMRIなどの画像検査、消化管内視鏡検査を定期的に行う。

(2) 外科的治療

掻痒の軽減や病気の進行を遅らせる目的で外胆汁瘻造設術を施行する場合がある(9,10)。肝硬変・慢性肝不全が進行し内科的なコントロールが不良となれば、最終的には肝移植の適応となる。PFIC2では根治的であるが、PFIC1型では肝移植施行後も小腸吸収不全は解消せず、さらに下痢の悪化やグラフト肝が脂肪肝となるなど必ずしも術後のQOLは良くない。また、肝移植後のPFIC2型において”再発”の報告があり、これはレシピエントのBSEPに対する自己抗体の出現によるものである(11,12)。

11. 確定診断後のフォローアップ指針

急性期を過ぎ、安定期に入ったら外来フォローとする。

(1) 一般評価

初期には1ヶ月1回、状態が落ち着けば3ヶ月に1回の外来評価を実施する。

- ・身長、体重測定
- ・末梢血液像、血液凝固機能検査、血液ガス分析
- ・肝酵素、直接・間接ビリルビン、コリンエステラーゼを含む一般的な血液生化学検査
- ・総胆汁酸、血漿アミノ酸分析
- ・ α フェトプロテインによる腫瘍の評価
- ・胸腹部 Xp、腹部・心臓超音波検査、CT・MRI などの画像検査、消化管内視鏡検査を適宜行う

(2) 神経学的評価

- ・発達チェック(乳児期は3ヶ月に1回、それ以降は年1回)
- ・搔痒が強く学習障害を伴うものの心理的ケア

12. 成人期の問題

肝移植症例を除いては成人期に生存する例はまれである。2型の場合、肝移植後のフォローは標準的に肝移植後の管理に準ずる。PFIC2型では根治的であるが、BSEPに対する自己抗体の出現による”再発”の報告(11,12)があり注意を要する。PFIC1型ではグラフト肝の脂肪化や難治性搔痒感、胆汁性下痢のコントロールに難渋するため必ずしもQOLは良くない。小児消化器病医との連携が大切である。

13. 文献

1. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Jacquemin E. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012;36 Suppl 1:S26-35.
2. Canalicular ABC transporters and liver disease. Nicolaou M, Andress EJ, Zolnerciks JK, Dixon PH, Williamson C, Linton KJ. J Pathol. 2012;226:300-315.
3. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Orphanet J Rare Dis. 2009;4:1.
4. The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: pathophysiology and clinical aspects. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Semin Liver Dis. 2010;30:134-146.
5. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Emerick K, Antoniou A, Wanty C, Fischler B, Jacquemin E, Wali S, Blanchard S, Nielsen IM, Bourke B, McQuaid S, Lacaille F, Byrne JA, van Eerde AM, Kolho KL, Klomp L, Houwen R, Bacchetti P, Lobritto S, Hupertz V, McClean P, Mieli-Vergani G, Shneider B, Nemeth A, Sokal E, Freimer NB, Knisely AS, Rosenthal P, Whittington PF, Pawlowska J, Thompson RJ, Bull LN. J Hepatol. 2010;53:170-178.
6. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, Baussan C, Gonzales E, Stieger B, Bernard O,

Jacquemin E. *Hepatology*. 2010;51:1645–1655.

7. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease. Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, Rushton P, Clark BE, Parry DA, Logan CV, Newbury LJ, Kamath BM, Ling S, Grammatikopoulos T, Wagner BE, Magee JC, Sokol RJ, Mieli-Vergani G; University of Washington Center for Mendelian Genomics, Smith JD, Johnson CA, McClean P, Simpson MA, Knisely AS, Bull LN, Thompson RJ. *Nat Genet*. 2014;46:326–328.

8. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) type 1, 2, and 3: a review of the liver pathology findings. Morotti RA, Suchy FJ, Magid MS. *Semin Liver Dis*. 2011;31:3–10.

9. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. Schukfeh N, Metzelder ML, Petersen C, Reismann M, Pfister ED, Ure BM, Kuebler JF. *J Pediatr Surg*. 2012;47:501–505.

10. Total biliary diversion as a treatment option for patients with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille syndrome. van der Woerd WL, Kokke FT, van der Zee DC, Houwen RH. *J Pediatr Surg*. 2015;50:1846–1849.

11. Autoimmune BSEP disease: disease recurrence after liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis. Kubitz R, Dröge C, Kluge S, Stross C, Walter N, Keitel V, Häussinger D, Stindt J. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;48:273–84.

12. Bile salt export pump-reactive antibodies form a polyclonal, multi-inhibitory response in antibody-induced bile salt export pump deficiency. Stindt J, Kluge S, Dröge C, Keitel V, Stross C, Baumann U, Brinkert F, Dhawan A, Engelmann G, Ganschow R, Gerner P, Grabhorn E, Knisely AS, Noli KA, Pukite I, Shepherd RW, Ueno T, Schmitt L, Wiek C, Hanenberg H, Häussinger D, Kubitz R. *Hepatology*. 2016;63:524–537.

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

総合研究報告書

カロリ病

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 主任部長

工藤豊一郎 水戸済生会病院 小児科 部長

玉井浩 大阪医科大学 小児科 教授

研究協力者 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：アンケート調査による小児期から成人期に至るカロリ病の臨床経過では、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。また、慢性肝不全や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こうした症状を呈している症例がいることが明らかになった。このことは、カロリ病と先天性肝線維症が極めて overlap した病態にあることを示していると考えられる。今後は、カロリ病だけでなく、先天性肝線維症およびカロリ症候群と診断されている症例も含めて、組織学的所見を含めた臨床的特徴について検討をおこない、疾患概念の確立と個々の診断基準の策定を行うことが必要と考えられた。

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。先天性の肝疾患と考えられるが、その原因遺伝子は特定されておらず、病態も明らかになっていない。常染色体劣勢多嚢胞性腎症 (ARPKD) の合併がしばしば認められることが特徴である。また、カロリ病に類似した ductal plate 形成不全を呈し、ARPKD の合併も高頻度に認める疾患として、先天性肝線維症 (CHF) がある。CHF では肝門脈域の進行性線維化が認められる点がカロリ病と異なるが、カロリ病と先天性肝線維症の overlap した所見を呈する症例も存在し、カロリ症候群と呼ばれている。このことから、これらの疾患は一連の疾患スペクトラムにあるともされているが、病態については不明な点が多く、疾患概念の確立と診断基準の作成が求められている。

ARPKD はカロリ病および CHF のいずれにも合併することから、ARPKD の合併の有無からみたカロリ病の臨床的特徴を、アンケート調査をもとに集約した。

B. 研究方法

【アンケート調査】

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。

C. 研究結果

アンケート調査の結果、カロリー病症例は小児 11 例、成人 16 例であった。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。

また、慢性肝不全状態にある症例は、小児 ARPKD 非合併例では 0 例、小児 ARPKD 合併例では 2 例 (29%) であった。(成人では慢性肝不全に関する調査項目なし)

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。(拳児数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。また、慢性肝不全や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こうした症状を呈している症例がいることが明らかになった。このことは、カロリ病と先天性肝線維症が極めてoverlapした病態にあることを示していると考えられる。今後は、カロリ病だけでなく、先天性肝線維症およびカロリ症候群と診断されている症例も含めて、組織学的所見を含めた臨床的特徴について検討をおこない、疾患概念の確立と個々の診断基準の策定を行うことが必要と考えられた。

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。肝移植しか治療法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

本研究班のご協力を得て、今後カロリ病ならびに先天性肝線維症を線維性多嚢胞性疾患(fibrocytic disease)と疾患概念を統一し、概念ならびに診断基準を作成・修正を行う。

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。

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

総合研究報告書

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

研究協力者 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:小児期発症の胆管減少症は、1歳未満に発症する症例と1歳以降に発症する症例でその予後も病態も大きく異なっていた。1歳未満で発症する症例で、基礎疾患がない場合は、予後は良好で黄疸も消失していた。1歳以降の症例では、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、後天性胆管減少症(胆管消失症候群)などを鑑別する必要があり、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

小児期発症の胆管減少症の病因と移行期医療を含めた予後を検討する。

B. 研究方法

全国調査で診断された胆管減少症症例と調査後に発症した済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科の症例を含めて、病因と予後を解析した。

(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

全国調査で24例の回答があり、解析可能な症例は、21例であった。年齢は1か月から6歳3か月で、男:女=12:9、胆管減少症の診断は、肝生検により病理所見に由っていた。月齢5までが18例、月齢20以上が3例で、乳児期の発症が多かった。この中で、小葉間胆管/総門脈数 0.4を満たす:8例;門脈域に炎症細胞浸潤を伴うもの:3例;アラジール症候群を臨床的あるいは遺伝子学的に除外:13例;基礎疾患あるいは合併症あり:7例であった。転帰は、新生児慢性肺障害ならびに染色体異常の2例が死亡した以外は全例黄疸は消失してい

た。一方、1歳以降に発症した3例は、いずれも生存しているが、この調査から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。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

乳児期発症の肝内胆管減少症は、基礎疾患が存在しなければ予後は良好であった。後天的な原因により、肝内胆管が進行的に破壊され消失する病態は胆管消失症候群と呼ばれ、慢性の胆汁うっ滞を来す。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。過去の報告例での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った。

E. 結 論

乳児期発症の肝内胆管減少症は、基礎疾患が存在しなければ予後は良好であった。一方、胆管消失症候群症例では予後不良症

例もあり、病因別に治療法の確立ならびに
予後予測因子の検索が必要である。

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。

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：小児期発症の原因不明肝硬変の小児期・成人期の臨床的背景、生活の実態調査を行った。肝硬変症そのものの診断、小児期特有の希少疾患の除外診断のための診断システム構築の必要がある。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。

A. 研究目的

ウイルス肝炎、自己免疫性肝疾患などの原因が明らかでない原因不明肝硬変の存在は、成人領域では肝硬変症の10-20%程度とされており、その原因の多くは非アルコール性脂肪肝炎によるもの(burn out NASH)と考えられているが、高齢者が多いなど小児領域とは臨床像が著しく異なる。一方、小児領域では本邦での調査はされておらず、その病態は明らかではない。

小児における原因不明肝硬変の実態を明らかにするため、胆道閉鎖症以外の小児期発症の希少肝胆道疾患のうち、小児慢性特定疾患に挙げられている疾患の全国調査を行い、疾患の頻度と臨床的特徴、予後、成人期の実態(就学・就業、結婚)について調査した。

B. 研究方法

以下のアンケート調査を行った。

一次調査対象は、日本小児科学会の研修施設 520 施設と日本小児外科学会専門医が在籍する施設 262 施設の計 782 施設に行い、2005 年～2014 年の過去 10 年間での、20 歳以下の対象疾患例の経験を訪ねた。519 施設(66.4%)から回答が得られた。原因不明肝硬変症例の経験がある施設に二次調査を行い、対象症例の診療情報を得た。

また、20 歳以上まで生存した症例を対象に追加調査を行った。

診療情報の項目は、生年月日、性別、診断日、診断の契機、家族歴、診断上重要な検査、除外した疾患(Alagille 症候群、ミトコンドリア病、シトリン欠損症、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(PFIC)、TJP2 異常症、先天性胆汁酸代謝異常症、チロジン血症 2 型、ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、Niemann-Pick 病 C 型(NP-C)、 $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症、Wilson 病、自己免疫性肝炎、新生児ヘモクロマトーシス)、肝硬変合併症とその重症度、肝移植の有無、予後、現在の治療、厚労省の肝障害分類・身体活動制限分類、とした。

成人期の実態(就学・就業、結婚)については、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)

二次調査の診療情報取得に際し、連結可能匿名化を行い個人情報を保護した。また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

一時調査にて26例の原因不明肝硬変症例が存在した。小児例4例、20歳以上まで生存した8例の二次調査結果が得られた。

小児例4例の結果を示す。

2例は生後1か月で診断、1例は1歳5か月で診断された(1例は不明)。3例で黄疸を認めたが、白色便・肝腫大は認めていない。

不明の1例を除き全例胆汁うっ滞を認めた。しかし画像所見・肝組織で典型的な肝硬変像を呈したのは1例のみであったが、APRI 1以上(肝硬変の指標とされる)は2例で認めた。APRI 高値の症例(症例3)は予後不良で、残りの3例は予後良好であった。

除外診断としては、1例はミトコンドリア病、ライソゾーム病について臨床検査、特異的酵素活性、肝組織学的に除外されていた。2例はAlagille症候群、PFIC、先天性胆汁酸代謝異常症について臨床的に除外されていた。遺伝子診断はされていなかった。

併存疾患では、予後不良であった症例3で慢性肝不全、門脈圧亢進症、消化管出血、肝性脳症、成長障害を認めたが、予後良好の3例はこれらの併存疾患を認めなかった。全例肝移植は行っておらず、肝障害分類・身体活動制限は生存例では程度が軽く、死亡例では重度であった。

20歳以上まで生存した8例の結果を示す。

現在の年齢は20-33歳、2例が男性、6例が女性。5例が肝移植後生存、1例が肝移植待機中、1例が肝移植後に死亡した。残る1例は軽快し終診。肝移植適応の7例は、全例慢性肝不全、門脈圧亢進症を呈し、成長障害も4例に認めた。

トリプシン欠損症3例、チロジン血症2例であり、希な疾患であるAlagille症候群、ミトコンドリア病、シトリン欠損症、PFIC、TJP2異常症、先天性胆汁酸代謝異常症、Wolman病、コレステロールエステル蓄積症、NP-C、自己免疫性肝炎、新生児ヘモクロマトーシスは

主に臨床的に除外されていた。

肝移植時(待機例は現在)の重症度は、厚生労働省の身体活動制限分類「ウ」以上が5例と過半数を占め、慢性肝不全症状、身体活動制限も強かった。

成人期の実態調査結果を示す。

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

肝硬変の診断は、血液・画像検査、APRIといった非侵襲的指標、肝組織像を総合的に判断されていると思われる。成人のガイドライン(肝硬変診療ガイドライン2015)でも種々の検査、指標を基に総合的に判断するとされており、今回の調査対象でも同様にされていると思われる。

原因不明肝硬変に何らかの先天代謝異常症や自己免疫性肝炎が潜在する可能性が言われているが、これらの除外診断は疾患特異的な検査で行われている症例は少なかった。3例は予後良好であったことを考慮すると、先天代謝異常症の可能性は低いかもしれない。

肝障害分類・身体活動制限と予後は強い相関を認めた。4例中3例は肝障害の程度が軽く、また残る1例は

死亡しており、小児期対象の調査では成人移行症例を見いだせなかった。

次に成人期に達した小児期発症の原因不明肝硬変症の調査では、対象となった症例のほとんどが移植施設でフォローアップされており、末期の肝硬変から肝移植を受けた、あるいは待機中の慢性肝不全症状の強い重症例であった。

肝硬変の原因疾患は検査で除外されている疾患はごく一部（Wilson 病など）であり、小児期発症の肝硬変に対する系統的な診断システム構築の必要性が明らかとなったため、「小児期における肝硬変症の診断の手引き」を作成し、2019 年 4 月に「乳児黄疸ネット (<http://www.jspghan.org/icterus/>)」への掲載を予定している。

成人期の実態調査からは、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。「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

小児期発症肝硬変症は肝移植が必要な重症疾患であることが多い。肝硬変の診断そのものにおいても APRI を含む血液・画像検査から総合的に判断する必要があるが、小児期特有の稀な代謝疾患を含む除外診断のための、系統的な診断方法の確立が望まれる。

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. 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：なし

H. 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(CAPV)および低形成(CHPV)の疫学調査

工藤 豊一郎 水戸済生会総合病院主任部長

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。しかし頻度、成人後の経過など詳細は不明である。

そこで本症(CAPV/CHPV)について初の全国疫学調査を企画した。小児例については当班で調査した。成人例については厚労科研滝川班(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。

小児例の二次調査では56例の情報が得られた。男児28例、女児27例、不明1例について診断の契機や合併症を問うたところ、診断の契機に新生児マススクリーニング検査を挙げた例が29例あった。門脈圧亢進症は12例であったが、肝外門脈閉塞症など後天性の門脈圧亢進症例の誤診による混在を除外できなかった。

成人例の二次調査では23例の情報が得られた。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例と当班ですで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。

本症の成因は不明だが、近年胎児期に診断されるCAPV例が報告されるようになり、「胎児期静脈管無形成(ADV)」が関与する可能性が考えられる。

また、調査とともに現在小児慢性特定疾病の診断名は「門脈欠損症」のみであるが、IVR技術の進歩により、実際はより正確に「門脈低形成」と修正すべき症例が多く含まれることが判明しており、今後の見直しが必要と思われた。

田中篤	帝京大学医学部内科学講座教授
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 小児病態学分野准教授
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

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。

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を開始した。その結果を引き継いでさらに精査し、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)の協力を得て成人例にも拡大し、解析を試みた。

B. 研究方法

1. 小児例調査

日本小児科学会の研修施設 520 施設と、研修施設でないが日本小児外科学会専門医が在籍する 262 施設の計 782 施設とした。2005 年から 20014 年の 10 年間の 20 歳未満の門脈体循環短絡症例を対象とした。

< 小児例一次アンケート >

往復はがきで症例の存在・概数を確認した。

< 小児例二次アンケート >

一次アンケートで返信のあった施設に下記を尋ねた。

- ・内科治療の要否
- ・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）

2. 成人例調査

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。

< 成人例一次アンケート >

先天性門脈欠損症と診断している例の有無を尋ねた。

< 成人例二次アンケート >

一次アンケートで対象疾患「有」の回答があり、二次アンケートへの協力を了解した施設に対し、滝川班の調査と同時に上記とほぼ同じ項目について調査を行った。

移行期にある疾患に共通な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）

さらに仁尾班小児の二次アンケートに合わせ下記を尋ねた。

- ・内科治療の要否
- ・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、肺高血圧症）

C. 研究結果

1. 小児例の疫学

一次調査では 153 例の存在が示唆された。二次調査に応じた 25 施設から 60 例の情報を得た。そのうち 56 例（男児 27 例、女児 28 例、不明 1 例）を解析した。

- ・マスキリ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
- ・シャント閉塞術は以下のように行われていた。

IVR	7 例
一次的血管結紮術	10 例
二次的血管結紮術	1 例
- ・肝移植術は 6 例で行われていた。
- ・合併症の頻度は以下の通りであった。

肝肺症候群	52 例中 1 例
低血糖発作	報告例なし
門脈圧亢進症	54 例中 12 例
肺高血圧症	48 例中 4 例
- ・25% に何らかの内科的な薬物治療を継続的な要する

2. 成人例の解析

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例とも一期的短絡血管結紮術。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未滿、自立歩行可能)	4例
中等度 (IQ50未滿、歩行不可能)	1例
高度 (IQ35未滿や保母寝たきり)	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

今回 CAPV/CHPV に関する初の全国調査を行った。小児では男女差はなく、成人例では男が女より多かったが、理由は不明であった。

成人期は新生児マススクリーニングのような検査がないため、消化管出血や肝腫瘍の手術時に偶然 CAPV/CHPV を見いだされる例が多いが、今回は小児期から追跡されている成人例も多かった。

IVR の進歩により、従来「欠損」と診断された門脈を「低形成」と描出できるようになり、診断名が病態にそぐわないことが判明してきた。また「胎

児期静脈管欠損 (ADV)」から本症に至る例があり、今後病態を反映した診断名に変更する必要があると思われた。

成人では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た。

成人例の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) 小児例はマススクリーニングで、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りうる (前述)。

2) 成人例では年余を経て門脈圧亢進症を合併する。3) 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。

2) 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。

3) は門脈圧亢進症を主徴とする肝外門脈閉塞症でも門脈は細くなるため、本症と混同されうる。肝門部海綿状血管増生がある例は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。

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。したがって、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

- ・CAPV/CHPV の初の全国調査を行った。
- ・小児では男女差はなく、成人例では男が女より多かったが、理由は不明であった。
- ・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く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

総合研究報告書

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 部長
水田 耕一 自治医科大学 外科学講座 移植外科学部門 教授
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 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：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。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た。平成 28 年度～平成 29 年度は、アンケートによる実態調査と結果の解析を行った。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。新生児に対する血液浄化療法の進歩や、新生児への生体肝移植技術の確立などより、その予後は大きく改善したが、現在の診断基準は、煩雑で感度も低いことが判明したため、平成 30 年度に診断基準の改定案を作成した。今後は、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γグロブリン静注療法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。

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 28 年度～平成 29 年度は、アンケートによる実態調査と結果の解析を行った。平成 30 年度は、それらの結果を元に、MH の新たな診断基準案の作

成を行った。

B. 研究方法

平成27年から平成28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「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）」が実施された。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。そのうち平成22年から平成26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～3,401g（中央値2,548g）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（平成26年）は、①全身状態不良、胎児遅延不全、胎児水腫、肝不全徴候、②トランスフェリン飽和度高値、③他原因による肝障害否定、のすべてを満たし、④MRIで肝臓以外の臓器に鉄沈着、⑤唾液腺組織に鉄沈着、⑥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。項目別にみると、該当数が最も多かった項目は①と③で各12例（63%）であり、次に多かったのは②で10例（53%）であった。④は3例（16%）に認め、⑤を認めた症例はなく、⑥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) α 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。

図1: 新生児ヘモクロマトーシス(NH)診断基準(旧)

(日本小児栄養消化器肝臓病学会;平成26年10月)

- 1)出生直後からの全身状態不良(呼吸・循環不全など)、胎児発育遅延、胎児水腫、肝不全徴候などを認める
- 2)トランスフェリン飽和度が高値を示す
- 3)他の原因による肝障害が否定される
- 4)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
- 5)口唇小唾液生検により唾液腺組織に鉄沈着を認める
- 6)同一の母から出生した同胞が新生児ヘモクロマトーシスと診断されている

(参考所見)

- 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が認められる
- b)敗血症(起因しだい)播種性血管内凝固症候群
- c)フェリチン高値
- d)αフェトプロテイン高値(100,000 ng/mL以上)

1)~3)を満たし、4)~6)のいずれかを認める

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%)、γグロブリン静注療法が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った2例は、いずれも母体への胎内γグロブリン静注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、19例中14例が生存し、生存率74%であった。治療別では、内科的治療(肝移植なし)が60%(6/10)に対し、肝移植治療は89%(8/9)と良好であったが有意差は認めなかった(p=0.153)。

D. 考察

新生児ヘモクロマトーシス(NH)とは、出生後早期から肝機能異常を呈し、組織学的に肝臓および、脾臓や心臓などの網内系以外の諸臓器に鉄沈着を認める稀な疾患である。子宮内発育不全を認

める症例が多いことや、出生時に既に肝硬変に至っている症例がいることから、本疾患は遺伝疾患ではなく母子同種免疫学的機序により胎児期から肝障害をきたすと推測されている。NHの治療は交換輸血と生後γグロブリン静注療法を組み合わせた治療の有効性が報告されており(J Pediatr 2009; 155: 566)、それ以外にも、鉄キレート療法や抗酸化療法、血漿交換などがある。それでも効果が得られない場合には肝移植の適応となる。近年、このNHの機序を抑制する目的で、母体へγグロブリンを大量に静注する胎内γグロブリン静注療法が考案された。これによりNHの発症予防、症状軽減が可能となり(Lancet 2004; 364: 1690)、本邦でもその効果が報告されている(Pediatr Int. 2016; 58:1059)。

実態調査から、平成22年から平成26年の5年間でNHの発症は19例であり、年次出生数からの計算では(19人/519万)、27.3万人に1人の頻度であった。文献調査として、過去20年(平成10年から平成29年)における国内の新生児ヘモクロマトーシスに対する論文・症例報告を収集し86例を確認した。出生数から算出すると(86人/2166万)、25.2万人に1人の頻度であり、以上のことから、わが国におけるNHの発症頻度は、約25万出生に1人であり、年間3~4例発症していることが推測された。

NHに対する2008年までの本邦の内科的救命率は5%と極めて予後不良であったが(日本周産期・新生児医学会雑誌2008; 44: 139)、新生児に対する血液浄化療法の進歩や、新生児への生体肝移植技術の確立などより、その予後は大きく改善

した。本調査でも、19 例中 14 例が生存し（生存率 74%）、交換輸血などの内科的治療で 60%（6/10）、肝移植治療では 89%（8/9）と良好であった。日本肝移植研究会における症例登録においても、10 年生存率 80%（8/10）と報告されており、「早期診断による内科的治療の導入と、内科的治療不応例に対する速やかな肝移植の実施」が、今後、本疾患における診療ガイドラインとなる可能性がある。

今回、実態調査を行った 19 例は、臨床経過、フェリチン値、家族歴、MRI 所見、肝生検や肝移植時の摘出肝病理所見などより、新生児ヘモクロマトーシスと診断された。現在、本邦で用いられている新生児ヘモクロマトーシスの診断基準は、平成 26 年 10 月に日本小児栄養消化器肝臓学会が策定したものであるが、本調査の 19 例をこの診断基準にあてはめてみると、該当するのはわずか 2 例（11%）に過ぎなかった。これは、必須項目となっているトランスフェリン飽和度の検出率（53%）、MRI 実施率（16%）、口唇小唾液生検の実施率（0%）の低さも大きく関係していた。

海外での NH 診断基準は、King's college の診断基準では、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、のうち少なくとも二つを認めること、となっている（Liver Transplant 2005; 11: 1417）。また、Rand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 \geq 20 秒もしくは INR \geq 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（J Pediatr 2009; 155: 566）。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①胎児発育遅延、②トランスフェリン飽和度高値、③他原因による肝障害否定は、海外の診断基準には含まれていない。そこで、本研究班では、海外の診断基準を参考に、わが国の臨床現場に即した、明確で適切な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）に限定して記述していたが、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、平成31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。

図2: 新生児ヘモクロマトーシス(NH)診断基準(新)
(仁尾班、日本小児栄養消化器肝臓病学会:平成31年2月)

A. 主症状
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)新生児期の鉄血症に起因する播種性血管内凝固障害

B. 血液・画像・病理所見、家経歴
1)フェリチン高値
2) MRIで造影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胃鏡により肝臓以外の臓器(唾液腺、甲状腺、脾臓、心臓)への鉄沈着が組織学的に証明される
4) 同一の母から出生した同胞が新生児ヘモクロマトーシスと診断されている

C. 鑑別診断
1) ニーマンピック病C型(血清オキシフェロール、triple染色、遺伝子診断)
2) 高チロシン血症(タンデムマス検査、血中・尿中アミノ酸分析)
3) 先天性胆汁酸異常症(血中・尿中胆汁酸分析、遺伝子診断)
4) ミコトリア菌(臓器)や皮膚線維芽細胞を用いた組織中呼吸鎖酵素活性測定、遺伝子診断)
5) 血球貪食症候群(血球貪食像、NK細胞活性、遺伝子診断)

<診断のカテゴリー> Cの鑑別疾患を除外し、項目Aの症状の少なくとも一つを満たし、かつ、項目Bの少なくとも二つを満たすものを確定診断とする。

上記の診断基準の改定案を、調査結果の19例にあてはめてみると、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や口唇小唾液腺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γグロブリン静注療法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25万出生中1人であり、年間3~4例の発症が予想される。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γグロブリン静注療法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. 論文発表

- 1) 藤澤知雄, 十河 剛, 梅津守一郎, 乾あやの: 新生児胆汁うっ滞. 周産期医 2016年, 46巻:67-70頁.
- 2) 尾沼恵梨香, 水田耕一, 他: 新生児期に肝移植が必要になる家族への精神的・社会的サポートの重要性. 移植 2016年, 51巻: 405-410頁.
- 3) Okada N, Mizuta K et al: Antenatal immunoglobulin for prevention of neonatal hemochromatosis. Pediatr Int. 2016 Oct;58(10):1059-1061.
- 4) Inui A, et al: Chronic hepatitis without hepatic steatosis caused by citrin deficiency in a child. Hepatology Research 2016;46:357-362.

2. 学会発表

- 1) 岡田憲樹, 水田耕一, 他: 新生児劇症肝不全を発症した低出生体重児に対して生体肝移植を施行した2例. 第33回小児肝臓研究会, 岐阜, 2016年7月2~3日
- 2) 梅津守一郎, 乾あやの, 他: 黄疸で発症したニーマン・ピック病C型(NPC)の2例. 第33回日本小児肝臓研究会, 岐阜, 2016年7月2~3日
- 3) 水田耕一, 井原欣幸, 山田直也, 岡田憲樹: 新生児期発症の先天性代謝異常症に対する肝移

植のタイミング. 第52回日本周産期・新生児医学会学術集会, 富山, 2016年7月16日～18日

- 4) 山田直也, 岡田憲樹, 井原欣幸, 水田耕一 : 新生児劇症肝不全で発症し生体肝移植を施行したNiemann-Pick病C型症例 第52回日本周産期・新生児医学会学術集会, 富山, 2016年7月16日～18日
- 5) 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. 第54回日本周産期・新生児医学会学術集会, 東京, 2018年7月8日～10日.
- 6) 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～国内既実施8例のまとめと臨床治験. 第35回日本小児肝臓研究会学術集会, 仙台, 2018年7月15日.
- 7) 岡田憲樹, 水田耕一, 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 γ グロブリン療法を施行した2例. 第45回日本小児栄養消化器肝臓学会, さいたま, 2018年10月7日.

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
総合研究報告書

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

新生児、乳児期に難治性低血糖症をきたす先天性高インスリン血症は、中枢神経障害を回避するために内科治療から外科治療にわたる多分野の協力による迅速な治療が必要な疾患である。しかしながら、本症は超希少疾患であるため国内外にエビデンスにもとづいた診療ガイドラインがなく、個々の医療機関、患者も孤立して手探りの治療を行う現状で、医療行政上の支援も乏しい状況であった。本研究では、これらの状況を改善するため小児外科学会、小児内分泌学会合同でエビデンスベースの診療ガイドラインを世界で初めて策定、公開した。また、将来の改訂に備えてより良いエビデンスを収集するため、診断のための検査値のカットオフの検討、国内で行われた外科治療の実態調査を行った。さらに、成人への移行期をふくめ生涯にわたる支援体制を策定するための基礎資料として先天性高インスリン血症と類似の病態を含めた内因性高インスリン性低血糖症の小児 成人期にわたる全国実態調査を開始した。

A. 研究目的

先天性高インスリン血症は小児の希少難治性疾患である。疾患の希少性から、個々の医療機関における経験が少なく、また医療者が参考にできる診療ガイドラインも存在しなかった。さらに、正規の臨床試験を行うことも困難で、保険承認された治療手段が限られる、十分な保険医療行政上のサポートが策定されないなどの状況から孤立した患者がさまざまな困難に直面してきた。本研究では、これらの現状を改善するために、下記の研究を行った。

- (1) 診療ガイドラインの策定
- (2) 診断のためのカットオフ値の検討
- (3) 外科治療の実態調査
- (4) 内因性高インスリン性低血糖症の小児-成人におよぶ実態調査

B. 研究方法

- 診療ガイドラインの策定
日本小児内分泌学会、日本小児外科学会の

協力により本症診療の経験が豊富なガイドライン策定委員を選定して、策定委員会を設立した。策定委員会は Minds のガイドライン策定手順に従い、診療上必要なクリニカルクエスションの設定、2016年3月までの国内外の文献上のエビデンスの収集と評価、診療ガイドライン案の策定、両学会での評価、パブリックオピニオン募集の実施を経て、最終的な診療ガイドラインを策定した。

● 診断のためのカットオフ値の検討

大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科、東京都立小児総合医療センター内分泌代謝科、春日井市民病院小児科において取り扱った先天性高インスリン血症 298例について、低血糖時のインスリン、遊離脂肪酸、ケトン体分画のデータを集積した。また、コントロールとして高インスリン血症以外の原因による低血糖をきたした 58例のデータを同様に集積し、診断のためのカットオフ値を決定した。

- 外科治療の実態調査

18FDOPA-PET 検査を施行したのちに手術治療を受けた患児の実態を把握するために、全国アンケート調査を施行した。調査対象とした施設は、日本小児外科学会が認定している、小児外科認定施設とその関連施設の全国 159 施設として、まず一次調査を施行し、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た。アンケート項目：患児の調査時年齢、性別、手術時年齢、遺伝子検索の有無とその結果、術前診断検査の結果（18FDOPA-PET 検査、ASVS（arterial stimulation venous sampling test）、術前診断、手術術式、手術中の診断法（肉眼的所見、超音波検査、術中迅速診断）とその有効性、術中合併症、術後合併症、最終病理診断。

- 内因性高インスリン性低血糖症の実態調査

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。

臨床データ、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.743, 1812106）。

C. 研究結果

- 診療ガイドラインの策定

ガイドラインの対象、目的を明確にしたうえで、診療におけるクリニカルクエスチョン（CQ）を同定し、個々の CQ に対する系統的文献検索を行い、それぞれのエビデンスレベルを決定したうえで、CQ に対する推奨の作成、推奨のレベルと個々の項目に対する解説を付与した。作成したガイドラインはパブリックコメントの上で、両学会の承認をえて学会ホームページで公表した（資料 1）。

さらに、ガイドライン周知に関して下記の活動を行った。

（1）英文版を作成し、peer review journal に投稿、採択、出版された。

（2）日本医療機能評価機構のガイドライン評価を受け、Minds ガイドラインライブラリに掲載された。

（3）日本小児内分泌学会ガイドライン集の一部として収載し、出版された。

（4）医学雑誌記事の一部としてガイドラインの解説論文を公開した。

- 診断のためのカットオフ値の検討

本症とコントロールの比較では、低血糖時の血糖 30 vs 46.5 mg/dL、インスリン 9.9 vs 感度以下 $\mu\text{U/mL}$ 、ヒドロキシ酪酸 17.5 vs 3745 $\mu\text{mol/L}$ 、遊離脂肪酸 270.5 vs 2660 $\mu\text{mol/L}$ であった。診断の困難なことが多い生後 5 か月以降では、低血糖時のインスリン $> 1.25 \mu\text{U/mL}$ 、FFA $< 1248 \mu\text{mol/L}$ 、ヒ

ドロキシ酪酸 < 2000 $\mu\text{mol/L}$ をカットオフとすると感度 (97.5, 96.2, 95.2%)、特異度 (84.2, 89.3, 92.3%) となり、良好に診断できることが明らかになった (資料 2)

● 外科治療の実態調査 (資料 3)

(1) 性別・年齢 (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 (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 (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 (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 (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 (表 1)。これらの診断をもとに術式が選択されていた (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 (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

2 年間としては想定外に多くの症例の存在を把握できた。今後 2 次調査を施行し、重複症例を除外した上で、現行の治療トレンド、後遺症・合併症の実態、患者 QOL を把握する予定。

D. 考察

● 診療ガイドラインの策定

多分野の専門医の協力を要する本症に対して、学会合同のガイドラインを正規の手順で作成できたことは小児希少性疾患としては画期的であった。また、本ガイドラインは国際的にも初めてのもので国外からも注目を受けている。ガイドラインは作成するだけでは不十分で、周知をはかる必要がある。本研究でも様々なメディアを通じて周知をはかってきたが、新生児科、一般小児科などガイドライン策定に直接かかわっていない専門科での周知は十分とはいえ、一部不適切な診療が残っている。また、本症は超希少疾患であるため既存のエビデン

スは十分とはいえ、今後さらにエビデンスの集積を行って次期改訂に備える必要があると考えられた。

● 先天性高インスリン血症の外科治療

わが国では、検索し得た限りでは 18FDOPA-PET 検査が導入されてから、14 例が手術治療を施行されており、そのすべてが限局性病変と診断されて手術治療が施行されていた。びまん性病変に対しては、内科的治療が施行されている可能性が示された。また 18FDOPA-PET 検査は多くの症例でその病変分布を正確に検出できていたが、術中に切離線を決めるためには、術中迅速診断は欠かせない検査であることも示された。また核出術では、切除断端の病変陰性を確認することが難しく、病理診断も断端陰性との確定診断に至っていない症例が多いことが明らかとなり、核出という術式選択するには注意が必要である。断端陰性が証明されない場合には、追加切除を行うと主膵管損傷の可能性があるため、膵部分切除に移行することが無難ではないかと考えられた。

また今回の結果からは、びまん性病変では手術治療が行われていないことが想像されるが、この場合には内科治療が妥当なのか、あるいは手術治療を導入すべきなのかについては結論が出せないと考えているので、今後の症例集積が重要と考えている。

● 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、998 例の患者を把握した。想定より多くの患者を把握できたが、一施設当たりの患者数はほとんどが

10名未満であった。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

世界に先駆けて、先天性高インスリン血症のエビデンスベースの診療ガイドラインを小児内分泌学会、小児外科学会合同で作成した。作成後、周知をはかるため英文化、各種メディアでの発信を行った。また、将来的な改訂に備え、エビデンスの乏しかった診断面について、国内症例の観察研究により自らエビデンスの構築をおこなった。さらに、外科治療においてガイドラインレベルの診療と実際の診療実態を全国調査によって比較した。また、本研究班の目的のひとつである移行期を考えるため、内因性高インスリン血症の診療実態について小児、成人を問わない全国実態調査に着手した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, Adachi M, Soneda S, Minagawa M, Ida S, Yonekura T, Kinoshita K, Kanamori Y, Kitagawa H, Shinkai M, Sasaki H, Nio M. Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. *Clin Pediatr Endocrinol*; 26: 127-152, 2017
- (2) 佐々木英之、仁尾正記、依藤亨、堀川玲子、長谷川奉延、足立昌功、曾根田瞬、皆川真規、位田忍、米倉竹夫、木下義晶、金森豊、北川博昭、新開真人。先天性高イ

ンスリン血症診療ガイドライン。小児外科; 49: 791-796, 2017.

- (3) Sakakibara A, Hashimoto Y, Kawakita R, Hosokawa Y, Nagahara K, Hasegawa Y, Hoshino S, Nagasaka H, Yorifuji T.

Diagnosis of congenital hyperinsulinism: Biochemical profiles during hypoglycemia. *Pediatr Diabetes*; 19:259-264, 2018.

- (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. *Pediatr Surg Int*; 34: 1093-1098, 2018.

- (5) 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

- (6) 依藤 亨ほか 日本小児内分泌学会編 先天性高インスリン血症診療ガイドライン 小児内分泌学会ガイドライン集 中山書店, 2018.2

2. 学会発表

- (1) 依藤 亨 新生児低血糖症診療の新展開 第89回日本内分泌学会 シンポジウム 13-1 (京都) 2016.04.22
- (2) Tohru Yorifuji, Azumi Sakakibara, Yukiko Hashimoto, Yuki Hosokawa, Rie Kawakita. Laboratory Findings of 302 Patients with Hyperinsulinemic Hypoglycemia at Hypoglycemia. 2016 European Society of Pediatric

- Endocrinology P1-P547 (Paris)
2016.09.10
- (3) 秋葉 和壽, 後藤 正博, 平畑 枝里子, 宮澤 典子, 小森 広嗣, 福澤 龍二, 依藤 亨, 長谷川 行洋 [P6-17] 膵亜全摘 (90%+) を実施したびまん型先天性高インスリン性低血糖症の術中・術後経過 第50回日本小児内分泌学会(東京) 2016.11.16
- (4) 依藤 亨 高インスリン性低血糖症の診断と治療: 最近の動向 第26回臨床内分泌代謝 Update (シンポジウム講演、大宮) 2016.11.18
- (5) 榊原杏美、橋本有紀子、川北理恵、細川悠紀、永原敬子、長谷川行洋、星野 伸、依藤 亨 小児における高インスリン性低血糖症診断時の臨床検査値についての検討 第90回日本内分泌学会(ポスター、京都) 2017.04.21
- (6) Watanabe T, Horikawa R, Masue M, et al: Surgical management for focal congenital hyperinsulinism based on pancreas percentage in 18 F-DOPA PET. 50th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons Seattle, USA, 2017.5.29.
- (7) Tohru Yorifuji. Epigenetics in neonatal diabetes mellitus and hyperinsulinism. 10th International Meeting of Pediatric Endocrinology. (Invited symposium speaker, Washington D.C.) 2017.09.30
- (8) 榊原杏美、橋本 有紀子、川北 理恵、細川 悠紀、永原 敬子、長谷川 行洋、星野 伸、依藤 亨 小児における高インスリン性低血糖症診断時の臨床検査値についての検討. 第51回日本小児内分泌学会(ポスター、大阪) 2017.09.30
- (9) 川北理恵、榊原杏美、樋口真司、細川悠紀、依藤 亨 先天性高インスリン血症の診断: 低血糖時の生化学プロフィールの検討 第59回日本先天代謝異常学会(口演、川越) 2017.10.13
- (10) 依藤 亨 先天性血糖異常症の新しい治療 第91回日本内分泌学会(シンポジウム10、シンポジスト、宮崎) 2018.04.26
- (11) 金森豊、渡邊稔彦、佐々木英之、仁尾正記. 18FDOPA-PET 検査を施行し手術治療を行った先天性高インスリン血症症例の我が国における現状調査. 第55回日本小児外科学会、新潟、2018.5.31.
- (12) 金森豊、渡辺稔彦、義岡孝子、田原和典、大野通暢、山田洋平、朝長高太郎、藤野明浩、菱木知郎、沓掛真衣、藤田拓郎. 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.
- (13) 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
- (14) 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
- (15) 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

(16) 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, 2018.11.01

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

【資料】

- (1) 先天性高インスリン血症診療ガイドライン
- (2) 小児高インスリン血症性低血糖症の生化学診断のカットオフ
- (3) 先天性高インスリン血症の外科治療
- (4) 一次調査票

先天性高インスリン血症診療ガイドライン

日本小児内分泌学会

依藤 亨 堀川玲子 長谷川奉延 安達昌功 曾根田瞬 皆川真規
位田 忍

日本小児外科学会

米倉竹夫 木下義晶 金森 豊 北川博昭 新開真人 佐々木英之
仁尾正記

平成 28 年 10 月 1 日 version 1.0

目 次

I.	はじめに.....	3
II.	病因・病態・診断.....	5
	表1 小児高インスリン性低血糖症の既知の原因.....	6
	先天性高インスリン血症診療のフローチャート.....	7
III.	血糖管理目標・初期治療.....	12
IV.	セカンドライン治療.....	14
V.	外科治療.....	19
VI.	治療の終了.....	23
VII.	今後の展望.....	24
VIII.	文献.....	24
	ガイドライン作成に関する事項.....	37
	保険収載に関する事項.....	40

I はじめに

A 本ガイドラインの対象疾患

- 1 18歳未満の先天性高インスリン血症（先天性高インスリン性低血糖症）
 - a 症候群性、非症候群性を含む（表1）
- 2 本ガイドラインがカバーしない範囲
 - a インスリノーマの診断が確定した患者
 - b 薬剤性高インスリン性低血糖症の診断が確定した患者
 - c その他、先天性高インスリン血症以外の原因による低血糖症であることが確定した患者
 - d 成人発症の高インスリン性低血糖症
 - e インスリン抵抗性に伴う高インスリン血症を示す患者

B 目的

以下のアウトカムを改善する

- 1 中枢神経後遺症（発達遅滞、てんかん）
- 2 治療後糖尿病の発症
 - 本ガイドラインは一般的な診療方針を示すものである。従って、診療方針を縛るものではなく、実際の診療は個々の患者の状態に応じて担当医が判断すべきものである。

C 想定される利用者

- 1 新生児・小児を診療する医師
- 2 小児内分泌を専門とする医師
- 3 小児外科を専門とする医師

D 疾患の概要

- 先天性高インスリン血症は新生児・乳児期の持続性低血糖症のうち最も多い疾患で、先天性のインスリン分泌過多による持続性低血糖をきたす。後天性に発症するインスリノーマや医原性の高インスリン血症、ダンピング症候群などは含まない。過去に膵島細胞症（nesidioblastosis）、乳児持続性高インスリン血症性低血糖症（persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy, PHHI）と呼ばれていた疾患群とほぼ一致する概念であるが、膵島細胞症は病理学的概念であり、新生児の正常膵組織像としてもみられること、また乳児期以降に発症することもあることから先天性高インスリン血症（congenital hyperinsulinism, CHI）の用語を用

いる(1, 2)。

- 生後間もなく発症し、多くは3-4か月以内に軽快する一過性のものと、以後も持続する持続性のものに大別されるが、持続性先天性高インスリン血症は乳児期以降に症状が明らかになることもある。平成21-22年度厚生労働科学研究による全国調査では一過性が約17,000出生に一人、持続性が約35,400出生に一人とされている(3)。
- 低血糖により意識障害、けいれんなどの症状をきたすほか、反復性・持続性低血糖により高頻度にてんかん、発達遅滞などの高度の中枢神経後遺症を残すため、適切な血糖値の管理が極めて重要である(4, 5)。
- 内科的治療として、高濃度ブドウ糖輸液、胃瘻・経管などによる持続注入、コーンスターチ・糖原病用フォーミュラなどの栄養療法のほか、膵細胞のK_{ATP}チャンネル開放剤であるジアゾキシド(保険適用)内服が使用されている。無効な場合の治療として、オクトレオチド(保険適用外)頻回・持続皮下注、グルカゴン(保険適用外)持続静注、副腎皮質ステロイド(保険適用外)静注、ニフェジピン(保険適用外)内服などが行われてきた(6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16)。
- 内科的治療により血糖が維持できない場合は、中枢神経後遺症をさけるために膵切除が行われてきた。膵全摘を行った場合は、多くの症例に術後インスリン依存性糖尿病が発症し、95%以上膵切除した45人の糖尿病発症率は術後11年で96%(17)、膵全摘を受けたびまん性病変の58人では術後14年で高血糖100%、インスリン依存性糖尿病91%であった(18)と報告されている。K_{ATP}チャンネル遺伝子の父由来片アリル変異を持つものでは、胎児膵細胞における体細胞変異として母由来アリルの喪失がおこることにより、局所性病変をきたすことがあり、遺伝子診断・¹⁸F-DOPA PETで診断できる可能性が高い(19, 20, 21, 22, 23, 24)。局所性病変を膵部分切除で取りきれた場合は後遺症なく治癒することができるが、膵頭部病変では胆管や主膵管などが近傍に存在するため、切除の際には注意が必要である。部分切除できない場合は、膵頭部切除のうえ、Roux-en-Yによる膵体尾部空腸吻合術を行うことが提唱されている(25)。K_{ATP}チャンネル遺伝子の父由来片アリル変異以外の原因によるCHIは基本的にすべて膵全体の細胞に異常があるびまん性病変を示すが、少数例においては、膵の各部にモザイク状に異常細胞が存在することが知られている(非典型的CHI)(26, 27, 28)。また、HRAS遺伝子の変異が証明されたCostello症候群でK_{ATP}チャンネル遺伝子異常がないにもかかわらず、K_{ATP}チャンネル性局所性病変と区別のつきにくい局所性病変を示した例も例外的に報告されている(29, 30)。
- 持続性でも一般には年齢とともに低血糖は軽快する傾向があり、内科治療を継続しているうちに、自然経過で治療不要になることがある(31)。治療後糖尿病の発症は内科治療を行った場合にもありうる(32)が、全摘を行ったものに比して圧倒

的に少ない(5)。

II 病因・病態・診断

A 病因・病態(表1)

1 病態

先天性のインスリン分泌過多による持続性低血糖をきたす疾患群で、生後間もなく発症し、多くは3-4か月以内に軽快する一過性のものと、以後も持続する持続性のものに大別されるが、持続性先天性高インスリン血症は乳児期以降に症状が明らかになることもある。

2 病因

一過性の本症は糖尿病母体児や、SGA出生、新生児期の呼吸器、循環器疾患などに伴うことが多く、*HNF4A*、*HNF1A* 遺伝子異常や、一部の症候群に合併するものなどを除き、大部分は非遺伝性と考えられている。一方、持続性の本症は大部分が遺伝性の要因によると考えられている。近年、多くの遺伝子異常が同定されてきたが、原因遺伝子不明のものも多く、未解明の部分が残っている(6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16)。

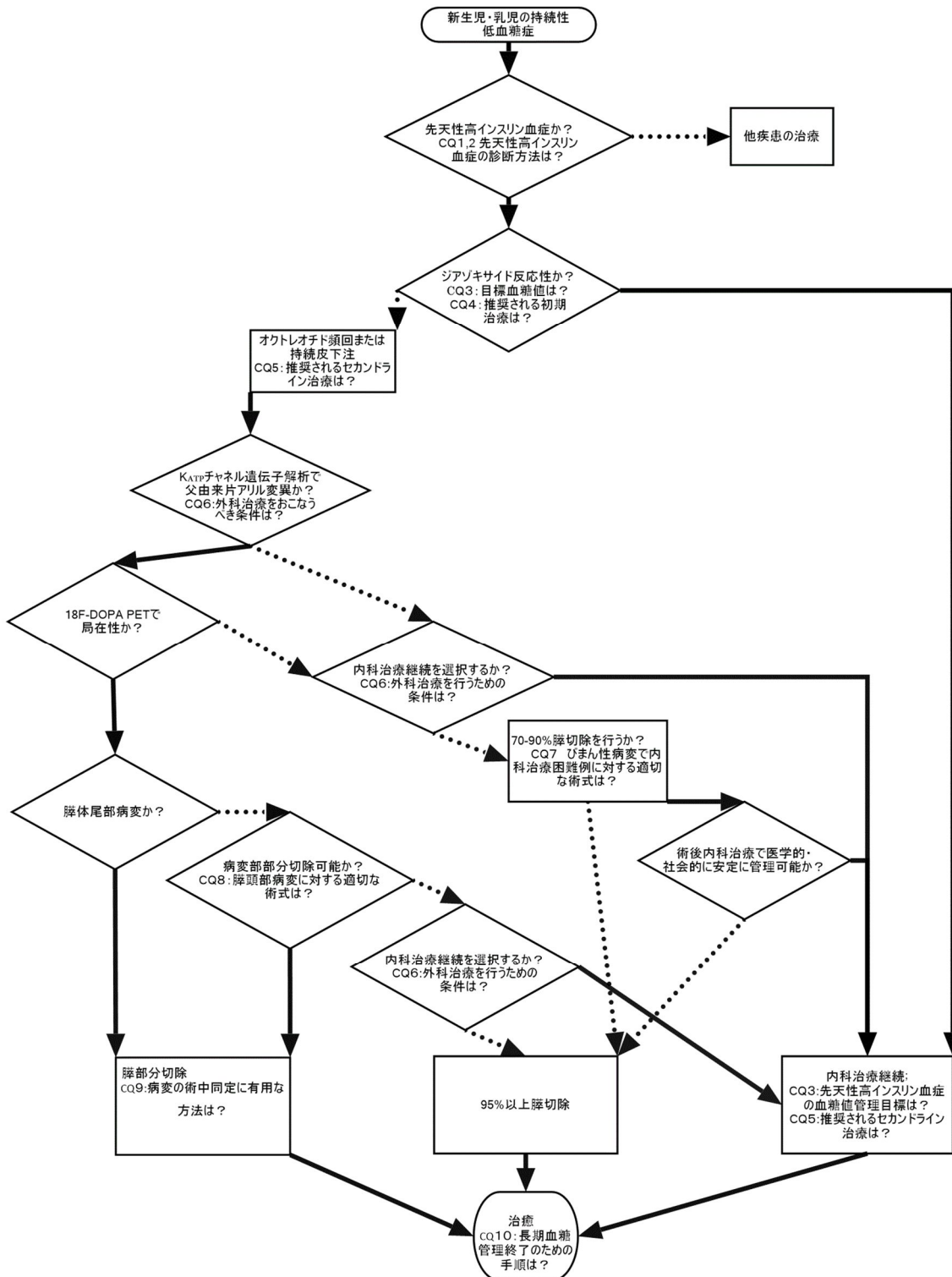
3 診断は低血糖時の比較的高インスリン血症を証明することで行われるが、どの程度の低血糖時にどの程度の高インスリン血症をカットオフとするのかは、明らかではなく、また明確に高インスリン血症を証明できないときも少なくない。

表 1 小児高インスリン性低血糖症の既知の原因(後天性を含む)[6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16]

先天性 (CHI)	持続性 (非症候群性)	<p>K_{ATP} チャンネル遺伝子異常</p> <p>SUR1 (<i>ABCC8</i>)</p> <p>Kir6.2 (<i>KCNJ11</i>)</p> <p>グルタミン酸脱水素酵素 (<i>GLUD1</i>) 遺伝子異常</p> <p><i>HNF4A</i> 遺伝子異常</p> <p>グルコキナーゼ (<i>GCK</i>) 遺伝子異常</p> <p><i>HADH</i> (short chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase) 遺伝子異常</p> <p><i>UCP2</i> 遺伝子異常</p> <p>インスリン受容体遺伝子異常</p> <p>運動誘発性 (<i>SLC16A1</i> 遺伝子異常)</p> <p>6q24-TNDM の高血糖治癒後</p>	<p>AR、AD、父由来片アリル変異 + 母アリル喪失 (局所性)</p> <p>AD</p> <p>AD</p> <p>AD</p> <p>AR</p> <p>AD</p> <p>AD</p> <p>AD</p>
	持続性 (症候群性)	<p>Beckwith-Wiedemann 症候群</p> <p>Congenital disorder of glycosylation 1a, 1b, 1t</p> <p>Sotos 症候群</p> <p>Mosaic Turner 症候群</p> <p>歌舞伎症候群など</p>	
	一過性	<p>糖尿病母体児</p> <p>SGA 出生児</p> <p>ストレス誘発性高インスリン血症</p> <p>母体リトドリン投与後</p> <p><i>HNF4A</i> 遺伝子異常</p> <p><i>HNF1A</i> 遺伝子異常</p>	<p>AD</p> <p>AD</p>
後天性		<p>インスリン過多投与</p> <p>インスリノーマ</p> <p>インスリン自己免疫症候群 (平田病)</p> <p>非インスリノーマ低血糖症候群 (<i>NIPHS</i>)</p> <p>胃バイパス術後</p> <p>胃食道逆流噴門形成術後</p>	

AD、常染色体優性遺伝：AR、常染色体劣性遺伝

先天性高インスリン血症診療のフローチャート



——> YES
- - -> NO

B 診断にかかる CQ

1 CQ1 低血糖が高インスリン血症によることの診断をするために必要な検査・所見は何か？

● 推奨

- 低血糖を認めた場合には、可能な限り治療開始前に下記の検査を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル A】

検体	検査項目
血液	CBC、CRP、血液一般生化学検査、電解質 血糖値 ^{*,**} インスリン [*] ・C ペプチド 血液ガス分析 [*] 遊離脂肪酸 アンモニア [*] 血中ケトン体・ケトン体分画 [*] 乳酸・ピルビン酸 ACTH・コルチゾル FT4・TSH GH・IGF-1 血清アシルカルニチンプロファイル（タンデム質量分析計） 血清保存（凍結） [*]
尿	検尿 [*] 尿有機酸分析 尿保存（凍結） [*]

* 必須

** 血糖値は簡易血糖測定器を用いず、血糖用採血管に採血して測定する。

- 低血糖時の検体が得られない場合は、血清アシルカルニチンプロファイルなどにより脂肪酸 酸化 カルニチン代謝異常症を除外した上で、管理下絶食試験（controlled fasting test）を行って低血糖を誘発したうえで、検査を行うことができる【推奨度 2、エビデンスレベル A】
- 血糖 < 50 mg/dL 時に採血した検体で下記の 3 基準のうち、
(1) 2 つ以上満たす場合、または 1 つを満たし、かつ表 1 の後天性高インスリン性低血糖症の原因の存在か既知の原因遺伝子変異を同定した場合に高インスリン血症性低血糖症と確定診断する。

(2) 1つのみを満たす場合に疑診とする。【推奨度 1、エビデンスレベルB】

1. 血中インスリン値	> 1 μ U/mL
2. グルカゴン 0.5-1 mg 筋注(静注)による血糖上昇	> 30 mg/dL (15-45 分)
3. 正常血糖を維持するためのブドウ糖静注量 (mg/kg/min)	>7 (生後6か月未満), 3-7 (生後6か月以降), >3 (成人),
【補助的所見】 血中 3-ヒドロキシ酪酸 (-ヒドロキシ酪酸) 血中遊離脂肪酸 (FFA, NEFA)	< 2 mmol/L (2000 μ mol/L) < 1.5 mmol/L (1.5 mEq/L)

* 血中 3-ヒドロキシ酪酸 (-ヒドロキシ酪酸) のみ低値で遊離脂肪酸高値のときは脂肪酸 酸化異常症、カルニチン代謝異常症などを除外する必要があり、補助的所見のみで疑診としない。また、生後 48 時間以内の検査では、3-ヒドロキシ酪酸、遊離脂肪酸の評価は困難である。

* 静注では 0.03 mg/kg でグルカゴン負荷を行うことも可能

* 疑診例では、生後 48 時間以降に低血糖時グルカゴン負荷試験を含めた管理下絶食試験 (controlled fasting test) が有用であるが、本症の診療に慣れた施設で十分な監視下で行うべきである。

* 高インスリン性低血糖症と診断できても、それが低血糖の単一の原因でないことがあることに注意する。

● 解説

- 成人の低血糖症の大部分が医源性インスリン過多、インスリノーマ、ダンピング症候群などで占められるのに対し、小児では先天性高インスリン血症、内分泌異常、先天代謝異常を含む多くの鑑別診断がある。低血糖時にしか異常値を示さない項目も多く、低血糖 (< 50 mg/dL) 時の検体 (クリティカルサンプル) を採取することが重要である。
- 低血糖時の検体を得られない場合、患児の状態によっては管理下絶食試験を行って低血糖を誘発することができる (33)。脂肪酸 酸化異常症やカルニチン代謝異常症においては、絶食試験が不整脈を誘発して致命的となることもあり、低血糖の扱いに慣れた施設への入院管理下で行う必要がある。あらかじめタンデム質量分析計による

血清アシルカルニチンプロファイル検査を行うことで、非空腹時であっても、大部分の脂肪酸酸化異常症やカルニチン代謝異常症をスクリーニングすることができる。

- 新生児においては、生直後に一旦空腹時血糖値が生理的に低下し、その後徐々に上昇して生後 72 時間以降は平均 80 mg/dL 前後に安定化することが知られている (34)。生後 48 時間以降は、低血糖ストレスに対する応答の閾値も成人同様であるが、肝グリコーゲンなどのリザーブが少ないため小児では空腹時に血糖 < 70 mg/dL になりやすい (33)。グルコース応答性インスリン分泌も生後 72 時間以降は年長児同様となる (33)。また、生理的な生後の一過性低血糖の原因は相対的インスリン過多によると考えられており (35)、低出生体重児、早産児では著明な一過性血糖低下をみることがある。
- 低血糖時にインスリン分泌が過剰であることが本症の本質である。まず「低血糖時」を定義する必要があるが、上記の正常児の血糖推移より、生後 48 時間以降に血糖 > 60 mg/dL を維持できない場合に低血糖と考えるべきである (33)。生後 48 時間未満の場合は血糖 < 50 mg/dL が提唱されているが、出生体重、在胎週数など、さまざまな条件により正常血糖値が影響をうけるため、はっきりしない場合は生後 48 時間まで判定を伸ばすことができる。
- 低血糖時に観測される血中インスリン値をどこから異常とするかについては議論がある。通常の測定閾値を超えて測定されること自体を異常とするもの (6) から、より高い閾値を設定するものもある (11, 36)。インスリンが測定可能であることが CHI を示唆することは明らかであるが、診断確定とすることには問題があり、実際に最終診断が CHI でなくても血中インスリン値が測定される例もある (11)。インスリンノーマの場合は、低血糖時のインスリン > 3 μ U/mL とすると、感度 93%、特異度 95% とされる (37)。その他の指標としてインスリン (pmol/L) / (血糖 (mmol/L) - 1.7) > 53.6 とすると感度、特異度 98%、C ペプチド (nmol/L) / (血糖 (mmol/L) - 1.7) > 0.61 では感度 95%、特異度 94%、血中インスリン/3-ヒドロキシ酪酸 < 2.7 mmol/L とすると感度特異度 100% などとされる (38)。先天性高インスリン血症においてもインスリン値よりも血中 C ペプチド (> 0.5 ng/mL) の方が良い指標とする意見もある (39) が、低血糖時の検査として C ペプチド、プロインスリンは測定されないことも多いため、インスリン値のみを基準とする診断基準を設定した。
- 同様に、低血糖時の血中ケトン体、遊離脂肪酸値 (FFA) についても

3-ヒドロキシ酪酸 (β-ヒドロキシ酪酸) < 1.5 mmol/L, FFA < 1-1.5 mmol/L (33), 3-ヒドロキシ酪酸 < 0.5mmol/L, FFA < 0.5mmol/L (36), 3-ヒドロキシ酪酸 < 1.8 mmol/L, FFA < 1.7 mmol/L (39) や 3-ヒドロキシ酪酸 < 2.0 mmol/L, FFA < 1.5 mmol/L (40) など様々な記載がある。成人インスリンノーマでは血糖値 < 60mg/dL の際の 3-ヒドロキシ酪酸 < 2.7 mmol/L で感度、特異度 100%とする報告もある (37)。Van Veen ら(41)によると、生後 2 歳までの小児の 20 時間空腹後の血中 3-ヒドロキシ酪酸 は 0.91-3.31 mmol/L (平均 2.23)、FFA は 1.03-3.24 mmol/L (平均 2.15) であることから、診断基準として上記基準を設定した。

- 逆に低血糖時にインスリンが測定感度以下であっても必ずしも CHI を除外できない (36, 42)。インスリン分泌は episodic なことがあり、また血中半減期が短く (2%/分)、測定できないことがある。インスリンに比較して C ペプチドの半減期は長く、診断に適しているが、救急での測定は普及していない。グルカゴン負荷試験は、有用な指標の一つで低血糖時にグルカゴン皮下注 (または静注) で血糖上昇 > 30 mg/dL を示す場合に CHI を強く示唆することが知られている (6, 33, 36, 43)。
- 血糖値を維持できるグルコース静注量 (Glucose Infusion Rate, GIR) は、その年齢での本来の糖新生量に一致する。新生児では 4-6 mg/kg/min であるが、成人では 1-2 mg/kg/min となり、小児期はその中間である。CHI は小児期にも発症することがあり、従来の 8-10mg/kg/min を一律に年長児にあてはめることができない (6, 11) ため、年齢別基準を設定した。
- 以上、いずれの測定値においても検査方法の標準化が行われていないため、カットオフ値を厳格にとらえることなく、臨床症状と併せて判定すべきである。

2 CQ2 高インスリン性低血糖症から、先天性高インスリン血症を診断するために必要な検査・所見は何か？

● 推奨

- **高インスリン性低血糖症と診断した場合は、下記の間診・検査などにより後天性の高インスリン血症を除外する。【推奨度 1、エビデンスレベル A】**

病歴聴取 (胃バイパス術、胃食道逆流に対する噴門形成、糖尿病に対するインスリン・経口血糖降下薬治療歴)

血中インスリン C ペプチド比、抗インスリン抗体、膵画像検査

(症例に応じて造影 CT, 造影 MRI, 超音波内視鏡)

- 解説
 - 先天性高インスリン血症を診断するためには、後天性の原因による高インスリン血症性低血糖症を除外する必要がある。すなわち表 1 にあげた後天性高インスリン血症（インスリン過剰投与、インスリンノーマ、インスリン自己免疫症候群（平田病）、非インスリンノーマ低血糖症候群（NIPHS）、胃バイパス術後、胃食道逆流に対する噴門形成術後、ダンピング症候群）を除外する（10）。
 - そのために、手術などの病歴のほか、外因性インスリン注射の既往（血中インスリンと血中 C ペプチドの不一致でも検討できる）膵画像検査（CT, MRI, 超音波内視鏡）、抗インスリン抗体検査が有用である。

III 血糖管理目標・初期治療**A 血糖管理目標・初期治療にかかる CQ****1 CQ3 先天性高インスリン血症の血糖値管理目標は？**

- **推奨**
 - **先天性高インスリン血症では血糖 > 70 mg/dL を管理目標とする。【推奨度 1、エビデンスレベル B】**
 - **中枢神経後遺症をきたす血糖値の閾値は、患児の状況によるため一定ではない。【推奨度 1、エビデンスレベル A】**
- 解説
 - 高インスリン血症では、グリコーゲン分解や糖新生が抑制されるため、より高度の低血糖に陥りやすいことが知られており、拮抗ホルモンの分泌が始まる血糖値のレベル(70 mg/dL)を目標とすることが推奨されている（33, 44, 45）。
 - 実際に低血糖による中枢神経後遺症を予防するために、血糖値をどの程度に維持するのが良いかについては、十分なエビデンスがない（33）。血糖値そのものだけでなく、年齢、けいれんや意識消失の有無、その時点での患児の状態（感染・発熱・低酸素症・虚血など）にも左右される（46）。血糖 45 mg/dL を下回る程度の低血糖でも、繰り返し反復すると有意の発達遅滞をきたすとされる（47）一方、正期産児では新生児期の血糖値を 47 mg/dL 以上に保てば 2 歳時点での発達に問題がないとする報告がある（48）。血糖値 > 70 mg/dL は安全サイドに立った管理目標で、これを下回った際に必ずしも中

中枢神経後遺症をきたすものではない。

2 CQ4 目標血糖値を維持するために推奨される初期治療は？

● 推奨

- **ブドウ糖持続静注により血糖目標値を維持する。【推奨度 1、エビデンスレベル A】**
- **ブドウ糖持続静注で血糖目標が維持できて、静注が長期化する場合は、栄養療法（頻回哺乳、持続注入、コーンスターチ（9 か月以降）・糖原病用フォーミュラなど）への移行を試みる。【推奨度 1、エビデンスレベル A】**
- **ブドウ糖持続静注により血糖値が維持できない場合、持続静注から離脱困難な場合には禁忌（心不全、肺高血圧など）でない限りジアゾキシド内服（5-15mg/kg/日、5 日間のトライアル）を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル A】**
- **ジアゾキシド内服が有効で血糖目標が維持できる場合は、ブドウ糖静注から栄養療法（頻回哺乳、持続注入、コーンスターチ・糖原病用フォーミュラなど）への移行を試みる。【推奨度 1、エビデンスレベル A】**
- **ジアゾキシド治療中は、在宅自己血糖測定による低血糖の有無、多毛・頻脈・浮腫の有無と血液生化学検査を定期的に行う。【推奨度 1、エビデンスレベル B】**
- **ジアゾキシド内服で血糖値が維持できない場合、持続静注から離脱困難な場合は、すみやかにセカンドライン治療へ移行する。【推奨度 1、エビデンスレベル A】**

● 解説

- 脳の ATP 源はブドウ糖、ケトン体と乳酸で、脂質は利用できない。また、徐々に導入したケトン食療法などの特殊な状態を除き、主たる ATP 源はブドウ糖である（49）ため、ブドウ糖持続静注で血糖値 > 70 mg/dL 以上の維持を目標とする。一過性にも血糖値 < 45 mg/dL は避けることを目標とする（47, 48）。
- ブドウ糖持続静注で、7 mg/kg/分以上のブドウ糖量が必要な場合は通常中心静脈の確保が必要である。
- ブドウ糖持続静注では、ライントラブルなどで予期せぬ高度の低血糖をきたす可能性があり、また中心静脈ラインでは敗血症、血栓症などのリスクがある、自宅に戻るのが困難であるなどの理由から、状態が安定すれば、経腸栄養療法への移行が望まれる。軽症から症状が重くなるにつれて頻回栄養 > コーンスターチ・糖原病用フォー

ミユラ併用>持続注入(持続鼻注、胃瘻など)へと移行する(9, 50)。コーンスターチは高インスリン血症同様にグリコーゲン分解が抑制されて低血糖を来す糖原病 1 型においては、持続注入よりも夜間低血糖の予防に有効であるとされており(51)、CHI においても糖原病用フォーミュラとともにしばしば使用されている(50, 52, 53, 54)が、重症例では有効性は高くない。消化酵素の成熟とのかかわりから、理論上生後 9-12 ヶ月以降が対象とされる(55)。糖原病用フォーミュラは蛋白・脂質の少ない夜間用(GSD-N)が主に用いられている。先天性高インスリン血症におけるコーンスターチや糖原病用フォーミュラの使用については、『わかりやすい肝型糖原病食事療法』(2013 年度版)母子愛育会が参考にできる。

- ジアゾキシドは K_{ATP} チャンネル開放剤で、 K_{ATP} チャンネル性 CHI と重症のグルコキナーゼ遺伝子異常症、*SLC16A1* 遺伝子異常症を除く大部分の CHI に有効であるが、新生児期発症の重症 CHI では K_{ATP} チャンネル性 CHI が多く、無効なことが多い(6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16)。一旦血糖値が上昇しても数日で効果が減弱することがある。また、ジアゾキシドの血中半減期は小児で 9.5-24 時間とされ(52)、少なくとも 5 日間の経過後に効果を判定する。血中濃度の上昇にも一定の時間がかかる。15 mg/kg/日で効果が見られない場合は不応性と判断する(6, 9, 10, 11, 12, 31, 50, 52)。長期に使用した場合の多毛と水分貯留が主な副作用であるが、その他にも好中球減少(57)、肺高血圧(57, 58)、奇異性低血糖(59)などが報告されている。水分貯留により、頻脈、心不全、PDA の再開通などを来すことがあり(57, 58, 60)、特に低出生体重児への投与は慎重に行い、利尿剤の併用が望ましい。利尿剤としては、ループ利尿剤よりもサイアザイドの使用が推奨されている(9)。

IV セカンドライン治療

A セカンドライン治療にかかる CQ

1 CQ5 先天性高インスリン血症のセカンドライン治療の方針は？

- **推奨**
 - **ジアゾキシド不応性の場合、血糖維持のためのセカンドライン治療としてオクトレオチド皮下注、グルカゴン静注、カルシウム拮抗剤内服を順次試みる。【推奨度 1、エビデンスレベル A】**
 - **セカンドライン治療としてのステロイドの投与は勧められない【推奨度 2、エビデンスレベル B】**

- ジアゾキシド不応性の場合、治療方針の決定のために病因診断を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル A】
- ジアゾキシド不応性の場合の病因診断として K_{ATP} チャンネル遺伝子 (*ABCC8, KCNJ11*) の遺伝子診断を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル B】
- ジアゾキシド不応性の場合の病因診断として ^{18}F -DOPA PET 診断を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル A】
- 解説
 - ジアゾキシド不応で初期治療により血糖値が安定できなかった場合、安定的な管理、長期入院の回避、最終的な治癒を目指した 2 次管理（セカンドライン治療）を速やかに開始しなければならない。
 - ジアゾキシド反応性の場合、ジアゾキシドを継続しながら、必要に応じて食事療法を併用しつつ、可能であれば最終的に治療を離脱する（CQ10）。
 - ジアゾキシド不応で初期治療により血糖値が安定できなかった場合は、セカンドライン治療（表 2）で血糖維持をはかりつつ、遺伝子診断・ ^{18}F -DOPA PET など、外科治療による治癒を目指した検討を開始する。セカンドライン以降の薬物療法は、保険適用外である。
 - 本ガイドライン策定時点で、国内では限られた施設でのみ ^{18}F -DOPA PET が施行されている。

食事療法	ブドウ糖投与 コーンスターチ、糖原病用フォーミュラ 頻回食、持続鼻注、胃瘻造設
薬物療法	オクトレオチド 5-25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 皮下注 分 3-4 ないし持続皮下注、（静注） グルカゴン 1-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 皮下注 分 3-4 ないし持続皮下注、静注 ニフェジピン 0.25-2.5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 分 3 経口 （ハイドロコーチゾン 2.5 mg/kg 2-3 回/日静注）

* 用量は開始量を示す。下限から開始し、症状に応じて用量範囲内で増量できる。また、症状軽快に応じて減量できる。

* 括弧内は、行われることがあるが勧められない治療

- オクトレオチドは、長時間作用性のソマトスタチンアナログで、ソマトスタチン受容体 2、5 を介してセカンドライン薬物治療の第一選

択となることが多い。先天性高インスリン血症に対する有効性は 1990 年前後から報告されている (31, 61, 62)。Yorifuji らの K_{ATP} チャネル遺伝子の両アリル変異または父由来片アリル変異の症例では持続皮下注射で 13 例全例に有効 (63)、Demirbilek (64) らの 28 例の使用例では 42.8% に有効で、長期使用に至った 12 例では肝機能障害と胆石・胆嚢炎などの胆道疾患が主な有害事象であったと報告されている。

- オクトレオチドの血中半減期は、約 100-105 分で、頻回皮下注射または持続皮下注射が必要である。血中濃度の安定化は早期に得られるため、効果が不十分な場合早期に増量できる。
- オクトレオチド治療の副作用として、投与初期の白色便、腹部症状、胆汁・胆泥の形成、低血圧 12% (最も高頻度) など (64, 31, 65) の頻度の高いもののほか、肝機能障害 (66, 67, 68)、血小板減少、高カリウム血症、白血球増多、QT 延長 (69)、壊死性腸炎の発症 (70)、長期大量使用時の成長障害 (63) などがあげられる。最も重要な副作用は壊死性腸炎で、致死的になることがある (65)。現在までの発症例は、ほとんどが生後 30 日未満の使用例であるが、小児例も報告されている (71)。新生児に使用する場合は特に慎重に行うべき (9) であるが、乳児期以降でも注意は必要である。問題点として、長期使用中に効果が減弱することがある (tachyphylaxis) ほか、奇異性低血糖も報告されている (72)。使用中はこれらの副作用について定期的に検討を行う必要がある。
- グルカゴンはインスリンの効果に拮抗して、肝グリコーゲンの分解と糖新生を促進して血糖上昇をおこす。低血糖時に $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ の筋注が治療として用いられるほか、単独またはオクトレオチドと併用で、持続静注が行われる (31)。持続皮下注射により長期管理に成功したとする報告もある (73, 74) が、注入ライン内で析出物を作ることが非常に高頻度で、現実には施行困難である (9)。
- ニフェジピンはカルシウム拮抗剤で膵細胞へのカルシウム流入を介するインスリン分泌に拮抗する (31)。有効率は低いが、特に術後残存低血糖症に対する有用性が報告されている (75, 76, 77)。
- ジアゾキシド不応性症例のおよそ 90% は、 K_{ATP} チャネル遺伝子変異陽性である (78, 79)。 K_{ATP} チャネル遺伝子 (*ABCC8*, *KCNJ11*) の父由来片アリル変異を持つものでは、膵局所性病変をとることがあり、膵部分切除で後遺症なく治癒できる可能性がある。セカンドライン治療によっても輸液離脱できない症例、セカンドライン治療で

安定に管理できない症例においては、膵局所性病変の同定は極めて重要である(6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 80)。父由来片アレル変異を持つ場合にもびまん性病変を示すことがあるが、局所性病変をもつ可能性は少なくとも 50%とされており(9)。また日本人においては K_{ATP} チャンネル性病変の 84.2%が父由来片アレル変異をもつと報告されている(81)。

- 局所性病変は、腫瘍と異なり周囲の構造を圧排することがないため、通常の CT、MRI、血管造影などで同定されることはまれである。18-Fluoro-dihydroxy phenylalanine (^{18}F -DOPA) を用いた ^{18}F -DOPA PET は 細胞の DOPA decarboxylase に選択的にとりこまれ、arterial stimulation venous sampling(ASVS) 法や経肝的選択的静脈採血法と比較して局所性病変の同定に有用であることが示されており、局所性病変の部位診断の第一選択である(19, 22, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88)。膵頭部にアーチファクトが出やすいほか、巨大病変(89)や取り込みの少ない小病変では、病変部部位の同定が困難なことがある(90)。

2 CQ6-1 局所性病変に対して外科治療をおこなうべき条件は？

● 推奨

- ^{18}F -DOPA-PET で膵体尾部病変が同定され、栄養療法・ジアゾキシドで血糖値が維持できない場合は膵部分切除を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル A】
- ^{18}F -DOPA-PET で膵頭部病変が同定され、栄養療法・ジアゾキシドで血糖値が維持できない場合は膵部分切除を考慮する。【推奨度 1、エビデンスレベル A】

● 解説

- 局所性病変では、病変部の部分切除により術後糖尿病なく治癒に至ることができる(6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16)。栄養療法・ジアゾキシドを含む内科的治療で安定に血糖値が維持できない場合は手術による合併症のリスクを、内科治療中の低血糖による中枢神経後遺症のリスク + 内科治療そのものによる負担と比較して治療方針を決定する。
- ^{18}F -DOPA PET による局所性病変の診断は、メタアナリシスによる pooled accuracy は 82%とされ(22)。また 2005 年に公表された標準プロトコルによる ^{18}F -DOPA PET/CT の診断は感度 94%、特異度 100%とされている(84)。アーチファクトの出にくい膵体尾部病変における診断特異度は極めて高いと考えられる。

- 膵体尾部病変では主膵管、胆管などの主要構造を手術によって損傷する可能性が少なく、仮に局所性病変が術中に同定できなかったとしても ^{18}F -DOPA PET により同定された病変部とそれより尾側を併せて切除することで治癒できる可能性が高い。手術を前提に、小児外科医を含むチームで検討する。
- 一方、膵頭部病変では手術による主膵管、胆管の損傷の危険があるため核出術が困難な場合がある。特に新生児では主膵管は損傷してはじめてわかるとされ(91)術後膵液漏をきたす可能性がある。核出困難例に対して、膵頭部切除に Roux-en-Y による膵体尾部空腸吻合術が行われる(25)が、手術侵襲は小さくない。セカンドラインを含む内科治療を継続することにより、自然軽快を目指すこととのリスクベネフィットを考慮する必要がある(92)。手術の可能性を考慮し、小児外科医を含むチームで検討する必要がある。
- 少数の症例集積研究ではあるが、先天性高インスリン血症に対する腹腔鏡手術実施例の報告(93, 94, 95, 96)がある。エビデンスは限定的であるが、腹腔鏡手術による膵切除術は施設の経験を考慮して、実施は考慮しても良い。

3 CQ6-2 びまん性病変に対して外科治療を行うべき条件は？

● 推奨

- **遺伝子診断または ^{18}F -DOPA-PET で膵びまん性病変と考えられ、セカンドラインを含む内科治療で血糖値が維持できない場合は膵切除を考慮する。【推奨度 1、エビデンスレベル B】**
- **95%以上の膵垂全摘は避けることが望ましい【推奨度 2、エビデンスレベル B】**

● 解説

- 膵部分切除の範囲の定義は CQ7 解説のとおりである。
- 95%以上の膵垂全摘においても術後低血糖の残存も多く、内科治療が不要になることは少なく、インスリン依存性糖尿病の発症も高頻度である(17, 18, 91)。Beltrandら(18)の105例の検討では、膵垂全摘後の低血糖残存率は59%、術直後の高血糖は53%で、13年後の高血糖は100%、インスリン依存性糖尿病は14年後で91%とされ、Aryaら(17)の成績(95%膵切除後の45人の糖尿病発症率は術後11年で96%)と一致する。
- 一方、内科治療を継続した場合も低血糖症状は徐々に自然軽快していくことが多く、長期の継続により治療不要となることが多い(54, 63, 97)。内科治療のみ行った場合も糖尿病は起こりうるが、膵切除

例と比較すると頻度は極めて低いことも報告されている(98)。神経学的予後も手術例が軽症とは言えないと報告されている(5, 99)。

- セカンドライン治療においても安定的な内科治療が困難な場合に 50 - 75%の膵切除を行って内科的治療を容易にする選択もある(9, 91)。何%までの膵切除で、将来的な糖尿病のリスクがどの程度になるかのまとまったデータはない。

V 外科治療

1 CQ7 びまん性病変で内科的治療困難例に対する適切な術式は？

- **推奨**
 - **びまん性病変に対する適切な膵切除範囲は確立されていないので明確な推奨を提示できない。【推奨度なし, エビデンスレベルC】**
- **解説**
 - 膵切除率 85%とは上腸間膜静脈の右側までの膵体尾部を切除するもの、95%とは総胆管の左側の大部分の膵頭部、膵鉤部および膵体尾部を切除するもの、98%切除は膵十二指腸動脈周囲に島状に残す以外のすべて切除するものをいう(100)。
 - Near total (98%)切除をおこなっても正常血糖は7~50%に得られるに過ぎず、低血糖の持続が17~59%に、高血糖が17~100%にみられるなど症例により様々な経過をたどるため、膵切除術率による術後の低血糖の改善や糖尿病などの合併症を術前に推測することは困難である(18, 100, 101, 102)。しかも術後遠隔期、特に思春期頃には100%が糖尿病を発症し、91%がインスリン依存性となるとの報告がある(18)。
 - 2004年から2012年の223例のメタ検索でびまん性97例の切除量は中央値98%で、わずか23%が正常血糖で退院できたが、51%(40例)は低血糖の治療を38%(35例)では高血糖の治療を要した(103)。
 - 95%切除例についても低血糖が60%に、術後遠隔期(7.3~13歳)には糖尿病の発症が45~100%に認められる(17, 104, 105, 106)など98%切除例と同様の成績である。
 - 95%膵切除を施行し、22例(49%)でインスリンを要する高血糖を認めた。10例は直後より必要となった。うち4例は一過性の使用であった。インスリンを必要とする症例は7年で77%、11年で96%であった(17)。
 - 1997年から2009年までの422例の12論文の集計で、この中のびまん性と診断のついた103例は80-98%切除しても、術後36%で低

血糖が再燃、31%で高血糖あるいは糖尿病を発症した。そのため、80-98%の膵切除をしても低血糖、高血糖のいずれかのコントロールはついていないと報告されている。(107)

- 一施設で経験した 10 年間の 250 例のレビューではびまん性病変においては 50%が低血糖の持続、25%はインスリンが必要で 25%のみが血糖コントロール良好で根治的な治療は困難であったが術前よりは管理はしやすくなった (108)
- また 10 例の症例報告の結果はびまん性病変の 10 例の報告では、95%膵切除を受けた症例の全例で糖尿病を発症した。3 例は直後から残り 7 例は中央値で 8 年で発症している(106)。
- 術中術後合併症としては出血が多いが、95%切除例や再切除例では胆管損傷の頻度が高い (11.9%~22.2%, 109)
- 膵外分泌障害については 95%切除例で便中エラスターゼ I の異常が 72%に、有症状が 49%にみられるなど高頻度である (17)
- 内科的治療が困難な症例においては、95%以上の膵切除は低血糖の治療に有用であると報告されている。しかし一方、加齢に伴う糖尿病の術後合併症の発生のリスクが極めて高く、このため 95%以上の膵切除は避けるべきとの報告もある。びまん性病変でも加齢とともに maturation するという意見もある。以上より、びまん性病変に対しては膵切除術は低血糖の control に有用であるが、短期および長期の経過を考慮すると、推奨される適切な膵の切除範囲については確立されておらず、明確な推奨を提示することはできない。

2 CQ8 膵頭部の局所性病変に対する適切な術式は？

● 推奨

- **膵頭部の局所性病変に対しては、病変部の摘出（膵頭部切除、核出術）を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル C】**
- **膵頭部切除を行った症例では正常膵組織の温存のために Roux-en-Y による残存した膵体尾部と空腸吻合を行う【推奨度 1、エビデンスレベル C】**

● 解説

- 膵頭部局所性病変に対しては病変部の摘出術(膵頭部切除術、核出術)を行うべきであり、これにより病変の完全切除により術後グルコース投与が不要となり、大きな合併症も少なく良好な経過を得たと報告している (25, 110, 111)。
- 局所性病変の場合、その病変の大きさは大半が 1 cm未満であり、その病

変部位が膵頭部のものが 50%を占める (25, 107)。

- 局所性病変かどうかの診断とともに、術前および術中におけるその病変部位の同定は極めて重要である(108)。特に、病変部はたこ足状に広がっていることがあるため、病変部を残さないように術中病理を行い、切除範囲を十分評価する必要がある。なお膵頭部病変に対する鏡視下手術は推奨されていない(112)
- ジアゾキシドの反応が不良であり、遺伝子検査で K_{ATP} チャネル遺伝子の父由来片アリル変異をみとめれば局所性病変による可能性があると考えられ、病変部位の特定のための検査を行う
- 以前は膵頭部の局所性病変に対する術前の評価に動注カルシウム刺激試験(ASVS 法)を行い(静脈サンプリング)、病変部位の特定を行われていた(113)。
- しかし現在ではこのような症例に対する術前の病変部の同定には、 ^{18}F -DOPA PET/CT の検査が有用であると報告されている(114, 115)。 ^{18}F -DOPA PET による局所性病変の診断は、メタアナリシスによる pooled accuracy は 82%とされ(22)、また 2005 年に公表された標準プロトコルによる ^{18}F -DOPA PET/CT の診断は感度 94%、特異度 100%とされている(84)。一方、 ^{18}F -DOPA PET/CT による膵頭部局所性病変の正診率は 70-75%と報告されている(88, 115)。
- 術中における病変の診断に関しては、Palladino らは局所性 CHI の約 2/3 は視認あるいは触診で確認できると報告している(108)。また Adzick らは 38 例中 24 例において視認で病変を確認できたとしているが、経験値があがるにつれて視認できる確率が上がるデータも示しており、外科治療経験の重要性を強調している(111)。
- 術中超音波検査の有用性については von Rohden らの 5 例の局所性 CHI の検討において、3 例では超音波検査の所見が術前の ^{18}F -DOPA PET/CT で同定していた病変と大きさや局在がほぼ一致していたとしている(116)。また PET で同定できなかった病変を同定できた症例もあったとしている。また術中超音波検査では膵管や胆管の構造も確認できることから手術に有用な情報が得られるとしている。なお局所性病変に対する術中超音波所見としては周囲の膵組織より hypoechogenic であることが特徴である。(116)
- 膵頭部の局所性病変が術中の視診/触診/超音波検査で判別がつかない場合、および最終的な切除部位の確認には、膵臓の小葉ごとに多くの箇所を生検し、術中迅速病理診断が必要である。(102)
- 以上より術前の画像情報をもとに、術中には視診、触診、術中超音波検

査、術中病理診断を組み合わせることで病変を同定することが重要である。

- 膵頭部病変が大きな症例、病変部位が膵頭部の膵管や胆管に近い症例では、膵頭部切除を行うとともに正常膵組織を温存するために膵頭部切除後 Roux-en-Y による膵体尾部空腸吻合術を行なう。なお膵頭十二指腸切除は侵襲が大きすぎるためか報告は少ない。
- 膵頭部切除術および Roux-en-Y による残存した膵体尾部と空腸吻合術の手術時期については、明確な基準を示すエビデンスは見いだせなかったが、内科的治療が困難な場合には、年齢によらず適応があると考えられる。ただし、新生児期から乳児期では合併症リスクが高まる事も危惧されるので、小児内科と小児外科との綿密な連携の元で手術時期を決定することが望ましい。
- Adzick (111) らの報告では局所性 CHI の 38 例中のうち 19 例の膵頭部病変に対し膵頭部切除術に Roux-en-Y による膵体尾部空腸吻合術を行っている。膵頭部切除を行う際には胆道系の損傷や十二指腸の血行障害を起こさないために、上膵動静脈の温存を行う必要がある。Fekete ら (110) は 19 例の膵頭部限局性病変に対し同手術を行い低血糖は全例改善したものの、2 例に総胆管狭窄、1 例に乳糜腹水、1 例に膵液貯留、1 例に膵管吻合部狭窄の合併症を認めている。一方 Laje ら (25) は、膵頭部局所性病変の 23 例中 21 例に対し Roux-en-Y による膵体尾部空腸吻合術を、2 例に幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を行い、合併症なく術後正常な血糖になったと報告している。

3 CQ9 病変の術中同定に有用な方法は

- **推奨**
 - **視診および触診にて病変を確認する。【推奨度 1、エビデンスレベル C】**
 - **術中超音波検査を行い病変を確認する。【推奨度 2、エビデンスレベル C】**
 - **視診および触診で判別がつかない症例は複数箇所からの生検による術中迅速病理診断が必要である。【推奨度 1、エビデンスレベル B】**
- **解説**
 - Palladino らは局所性 CHI の約 2/3 は視認あるいは触診で確認できると報告している(108)。また Adzick らは 38 例中 24 例において視認で病変を確認できたとしているが、経験値があがるにつれて視認できる確率が上がるデータも示しており、経験の重要性を強調している(111)。
 - 術中病理診断は視認、触診で判別がつかない場合、特にびまん性病

変ではほぼ必須である。生検部位は頭部、体部、尾部から 3-5mm 径でそれぞれ sampling する (111)。また病理所見の診断に関しても豊富な経験が必要とされる (114)。

- 術中超音波検査の有用性については von Rohden らの 5 例の局所性 CHI の検討において、3 例では超音波検査の所見が術前の PET で同定していた病変と大きさや局在がほぼ一致していたとしている (116)。また PET で同定できなかった病変を同定できた症例もあったとしている。また術中超音波検査では膵管や胆管の構造も確認できることから手術に有用な情報が得られるとしている。一方で大きな分節型では全体を完全に描出できなかったともしている。また病変の描出所見としては周囲の膵組織より hypoechogenic であることが特徴である。(116)
- 以上より術前の画像情報をもとに、術中には視診、触診、術中超音波検査、術中病理診断を組み合わせることで病変を同定することが重要である。術中迅速病理診断は特に重要で、frozen section での確な診断のできる病理医は診療チームに必須である。

VI 治療の終了

1 CQ10 内科的治療を終了するための条件は？

● 推奨

- **ジアゾキシドは、臨床的に低血糖を認めない場合は徐々に減量して、1 mg/kg/日 で中止を試みることができる。【推奨度 2、エビデンスレベル C】**
- **ジアゾキシド減量は、血糖測定値に基づいて行うが、母体糖尿病、SGA 出生など病歴から一過性本症が予想される場合は、血糖測定値が安定していれば 2 週間 - 1 ヶ月ごとに試みてよい。【推奨度 2、エビデンスレベル C】**
- **ジアゾキシド中止後は 7 日間の頻回血糖測定または持続血糖測定により低血糖の再発の有無を確認する。【推奨度 2、エビデンスレベル C】**
- **ジアゾキシド中止後は年齢に応じて 8 - 18 時間の空腹負荷により低血糖が起こらないことを確認する【推奨度 2、エビデンスレベル C】**
- **食事療法を中止する場合は、中止後 7 日間の頻回血糖測定または持続血糖測定により低血糖の再発の有無を確認し、年齢に応じて 8 - 18 時間の空腹負荷により低血糖が起こらないことを確認する。【推奨度 2、エビデンスレベル C】**

- 解説
 - 持続性であっても CHI 患児の多くは、徐々に低血糖が軽快して薬物療法不要になる(7, 10, 52)が、そこに至るまでの期間はさまざまに数か月から数年にわたり、一部は成人になっても治療が必要である。内科的治療の終了の判断は(1)薬物療法を中止できるか?(2)食事療法を中止できるか?の2段階に分かれるが、いずれの場合も治療中断のトライアルにより低血糖なく維持できるかを判断することになる。
 - ジアゾキシドは<5 mg/kg/日に減少していた場合に中止を試みることができるとするものもある(117)が、2 mg/kg/日で中止後低血糖を来す症例もあり、1 mg/kg/日を基準とした。中止後の低血糖の再発は大部分中止後7日以内であるとされる(118)ため、その間の血糖測定を重点的に行う。
 - 一過性 CHI を臨床検査値から鑑別することは困難であるが、糖尿病母体児などの病歴、SGA 出生は一過性を強く示唆する(3)。

VII 今後の展望

CHI の新規治療として、持効性オクトレオチド(119)、GLP1 受容体拮抗剤(120)、ランレオチド(121, 122)、インスリン受容体拮抗剤(123)、パシレオチド(124)、3 不飽和脂肪酸(125)、mTOR 阻害剤(126)などの臨床試験が報告されており、水溶性グルカゴンの開発も進んでいる。近い将来に有用な治療法として確立する可能性があり、本ガイドラインもこれらの進歩を踏まえて改訂する必要性が生じる可能性がある。

VIII 文献

1. Advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in infants and children. Stanley CA. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:4857-9. 「高」
2. Mechanisms of Disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. De León DD, Stanley CA. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007;3:57-68. 「高」
3. 川北理恵、杉峰啓憲、長井静世、河井昌彦、楠田 聡、依藤 亨 本邦における先天性高インスリン血症の実態調査 日児誌 2011, 115;563-569. 「中」
4. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigné C, Barbier V, Nihoul-Fékété C, Saudubray JM, Robert JJ. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia.

- Pediatrics. 2001;107:476-9. 「中」
5. Ludwig A, Ziegenhorn K, Empting S, Meissner T, Marquard J, Holl R; Diabetes Patienten-Verlaufsdokumentationssystem (DPV) Group, Mohnike K. Glucose metabolism and neurological outcome in congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg.* 2011;20:45-9. 「中」
 6. Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, Valayannopoulos V, Brunelle F, Fournet JC, Robert JJ, Aigrain Y, Bellanné-Chantelot C, de Lonlay P. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:63. 「高」
 7. Senniappan S, Shanti B, James C, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35:589-601. 「高」
 8. Sweet CB, Grayson S, Polak M. Management strategies for neonatal hypoglycemia. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2013;18:199-208. 「高」
 9. Lord K, De León DD. Monogenic hyperinsulinemic hypoglycemia: current insights into the pathogenesis and management. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013;2013(1):3. 「高」
 10. Arya VB, Mohammed Z, Blankenstein O, De Lonlay P, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Horm Metab Res.* 2014;46:157-70. 「高」
 11. Yorifuji T. congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;19:57-68. 「高」
 12. Yorifuji T, Masue M, Nishibori H. Congenital hyperinsulinism: global and Japanese perspectives. *Pediatr Int.* 2014;56:467-76. 「高」
 13. Shah P, Demirbilek H, Hussain K. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infancy. *Semin Pediatr Surg.* 2014;23:76-82. 「高」
 14. Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62:1017-36. 「高」
 15. Vora S, Chandran S, Rajadurai VS, Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infancy: Current Concepts in Diagnosis and Management. *Indian Pediatr.* 2015;52:1051-9. 「高」
 16. Stanley CA. Perspective on the Genetics and Diagnosis of Congenital Hyperinsulinism Disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:815-26. 「高」
 17. Arya VB, Senniappan S, Demirbilek H, Alam S, Flanagan SE, Ellard S, Hussain K. Pancreatic endocrine and exocrine function in children

- following near-totalpancreatectomy for diffuse congenital hyperinsulinism. *PLoS One*. 2014;9:e98054. 「中」
18. Beltrand J, Caquard M, Arnoux JB, Laborde K, Velho G, Verkarre V, Rahier J, Brunelle F, Nihoul-Fékété C, Saudubray JM, Robert JJ, de Lonlay P. Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes Care*. 2012;35:198-203. 「中」
 19. Gopal-Kothandapani JS, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: Role of fluorine-18L-3, 4 hydroxyphenylalanine positron emission tomography scanning. *World J Radiol*. 2014;6:252-60. 「高」
 20. Yang J, Hao R, Zhu X. Diagnostic role of 18F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with congenital hyperinsulinism: a meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2013;34:347-53. 「高」
 21. Treglia G, Mirk P, Giordano A, Rufini V. Diagnostic performance of fluorine-18-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing the focal form of congenital hyperinsulinism: a meta-analysis. *Pediatr Radiol*. 2012;42:1372-9. 「高」
 22. Blomberg BA, Moghbel MC, Saboury B, Stanley CA, Alavi A. The value of radiologic interventions and (18)F-DOPA PET in diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism: systematic review and meta-analysis. *Mol Imaging Biol*. 2013;15:97-105. 「高」
 23. Banerjee I, Skae M, Flanagan SE, Rigby L, Patel L, Didi M, Blair J, Ehtisham S, Ellard S, Cosgrove KE, Dunne MJ, Clayton PE. The contribution of rapid KATP channel gene mutation analysis to the clinical management of children with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:733-40. 「中」
 24. Banerjee I, Avatapalle B, Padidela R, Stevens A, Cosgrove KE, Clayton PE, Dunne MJ. Integrating genetic and imaging investigations into the clinical management of congenital hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78:803-13. 「中」
 25. Laje P, Stanley CA, Palladino AA, Becker SA, Adzick NS. Pancreatic head resection and Roux-en-Y pancreaticojejunostomy for the treatment of the focal form of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Surg*. 2012;47:130-5. 「中」

26. Rahman SA, Nessa A, Hussain K. Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism. *J Mol Endocrinol*. 2015;54:R119-29. 「低」
27. Sempoux C, Capito C, Bellanné-Chantelot C, Verkarre V, de Lonlay P, Aigrain Y, Fekete C, Guiot Y, Rahier J. Morphological mosaicism of the pancreatic islets: a novel anatomopathological form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3785-93. 「中」
28. Hussain K, Flanagan SE, Smith VV, Ashworth M, Day M, Pierro A, Ellard S. An ABCC8 gene mutation and mosaic uniparental isodisomy resulting in atypical diffuse congenital hyperinsulinism. *Diabetes*. 2008;57:259-63. 「低」
29. Sheffield BS, Yip S, Ruchelli ED, Dunham CP, Sherwin E, Brooks PA, Sur A, Singh A, Human DG, Patel MS, Lee AF. Fatal congenital hypertrophic cardiomyopathy and a pancreatic nodule morphologically identical to focal lesion of congenital hyperinsulinism in an infant with Costello syndrome: case report and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol*. 2015;18:237-44. 「低」
30. Gripp KW, Robbins KM, Sheffield BS, Lee AF, Patel MS, Yip S, Doyle D, Stabley D, Sol-Church K. Paternal uniparental disomy 11p15.5 in the pancreatic nodule of an infant with Costello syndrome: Shared mechanism for hyperinsulinemic hypoglycemia in neonates with Costello and Beckwith-Wiedemann syndrome and somatic loss of heterozygosity in Costello syndrome driving clonal expansion. *Am J Med Genet A*. 2016;170:559-64. 「低」
31. Welters A, Lerch C, Kummer S, Marquard J, Salgin B, Mayatepek E, Meissner T. Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: a descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:150. 「中」
32. Gussinyer M, Clemente M, Cebrián R, Yeste D, Albisu M, Carrascosa A. Glucose intolerance and diabetes are observed in the long-term follow-up of nonpancreatectomized patients with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy due to mutations in the ABCC8 gene. *Diabetes Care*. 2008;31:1257-9. 「中」
33. Thornton PS, Stanley CA, De León DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, Levitsky LL, Murad MH, Rozance PJ, Simmons RA, Sperling MA, Weinstein DA, White NH, Wolfsdorf JI; Pediatric Endocrine Society.

- Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr.* 2015;167:238-45. 「高」
34. Srinivasan G, Pildes RS, Cattamanchi G, Voora S, Lilien LD. Plasma glucose values in normal neonates: a new look. *J Pediatr.* 1986;109:114-7. 「中」
35. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, De León DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, Levitsky LL, Murad MH, Simmons RA, Sperling MA, Weinstein DA, White NH, Wolfsdorf JL. Re-evaluating "transitional neonatal hypoglycemia": mechanism and implications for management. *J Pediatr.* 2015;166:1520-5.e1. 「中」
36. De León DD, Stanley CA. Determination of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27:763-9. 「高」
37. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, Andrews JC, Lloyd RV, Service FJ. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:1069–1073. 「中」
38. Nauck MA, Meier JJ. Diagnostic accuracy of an “amended” insulin-glucose ratio for the biochemical diagnosis of insulinomas. *Ann Intern Med.* 2012; 157:767–775. 「中」
39. Ferrara C, Patel P, Becker S, Stanley CA, Kelly A. Biomarkers of Insulin for the Diagnosis of Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infants and Children. *J Pediatr.* 2016;168:212-9. 「中」
40. 日本小児内分泌学会薬事委員会 高インスリン血症性低血糖症の診断と治療ガイドライン 日児誌 2006; 110:1472-1474. 「高」
41. van Veen MR, van Hasselt PM, de Sain-van der Velden MG, Verhoeven N, Hofstede FC, de Koning TJ, Visser G. Metabolic profiles in children during fasting. *Pediatrics.* 2011;127:e1021-7. 「中」
42. Brady C, Palladino AA, Gutmark-Little I. A novel case of compound heterozygous congenital hyperinsulinism without high insulin levels. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2015;2015:16. 「低」
43. Finegold DN, Stanley CA, Baker L. Glycemic response to glucagon during fasting hypoglycemia: an aid in the diagnosis of hyperinsulinism. *J Pediatr* 1980;96:257-9. 「中」
44. Seaquist ER et al.: Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of

- the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 36:1384-95e, 2013. 「高」
45. Ly TT, Maahs DM, Rewers A, Dunger D, Oduwole A, Jones TW. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines – Hypoglycemia: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 180–192. 「高」
 46. Gataullina S, Dellatolas G, Perdroy H, Robert JJ, Valayannopoulos V, Touati G, Ottolenghi C, Dulac O, De Lonlay P. Comorbidity and metabolic context are crucial factors determining neurological sequelae of hypoglycaemia. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54:1012-7. 「中」
 47. Lucas A, Morley R, Cole TJ: Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ* 297:1304-8, 1988. 「中」
 48. McKinlay CJ, Alsweiler JM, Ansell JM, Anstice NS, Chase JG, Gamble GD, Harris DL, Jacobs RJ, Jiang Y, Paudel N, Signal M, Thompson B, Wouldes TA, Yu TY, Harding JE; CHYLD Study Group. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. *N Engl J Med.* 2015;373:1507-18. 「高」
 49. Vannucci RC, Vannucci SJ. Glucose metabolism in the developing brain. *Semin Perinatol.* 2000;24:107-15. 「高」
 50. Arnoux JB, de Lonlay P, Ribeiro MJ, Hussain K, Blankenstein O, Mohnike K, Valayannopoulos V, Robert JJ, Rahier J, Sempoux C, Bellanné C, Verkarre V, Aigrain Y, Jaubert F, Brunelle F, Nihoul-Fékété C. Congenital hyperinsulinism. *Early Hum Dev.* 2010;86:287-94. 「高」
 51. Shah KK, O'Dell SD. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet.* 2013;26:329-39. 「高」
 52. Mohamed Z, Arya VB, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia:genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4:169-81. 「高」
 53. 岩崎 陽子, 鴨田 知博, 滝沢 文彦, 小野 敏明, 大久保 久美子, 松井 陽 ジアゾキサイドおよびコーンスターチの併用療法を行っている乳児持続性高インスリン血症性低血糖(PHHI)の1例 ホルモンと臨床 54 巻 11 号 Page1037-1041(2006.11) 「低」
 54. 松原 康策, 和田 珠希, 依藤 亨, 増江 道哉, 西堀 弘記, 磯目 賢一, 由良 和夫, 仁紙 宏之, 深谷 隆 3年間のオクトレオチド持続皮下注射により膵手術

を回避できた先天性高インスリン血症 日児誌(0001-6543)115 巻 9 号
Page1445-1450(2011.09) 「低」

55. Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, Eberschweiler PT, Gajdos V, Labrune P. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:27. 「高」
56. 登録特殊ミルク共同安全事業安全開発委員会編 2013 年度改訂「わかりやすい肝型糖原病食事療法」 母子愛育会
(<http://www.boshiaiikukai.jp/img/milk/kangata-togenbyo.pdf>)
57. Yildizdas D, Erdem S, Küçükosmanoglu O, Yilmaz M, Yüksel B. Pulmonary hypertension, heart failure and neutropenia due to diazoxide therapy. *Adv Ther.* 2008;25:515-9. 「低」
58. Demirel F, Unal S, Çetin II, Esen I, Arasli A. Pulmonary hypertension and reopening of the ductus arteriosus in an infant treated with diazoxide. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24:603-5. 「低」
59. Ponmani C, Gannon H, Hussain K, Senniappan S. Paradoxical hypoglycaemia associated with diazoxide therapy for hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Horm Res Paediatr.* 2013;80:129-33. 「低」
60. Yoshida K, Kawai M, Marumo C, Kanazawa H, Matsukura T, Kusuda S, Yorifuji T, Heike T. High prevalence of severe circulatory complications with diazoxide in premature infants. *Neonatology.* 2014;105:166-71. 「中」
61. Glaser B, Hirsch HJ, Landau H. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term octreotide treatment without pancreatectomy. *J Pediatr.* 1993;123:644-50. 「中」
62. Thornton PS, Alter CA, Katz LE, Baker L, Stanley CA. Short- and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr.* 1993;123:637-43. 「中」
63. Yorifuji T, Kawakita R, Hosokawa Y, Fujimaru R, Matsubara K, Aizu K, Suzuki S, Nagasaka H, Nishibori H, Masue M. Efficacy and safety of long-term, continuous subcutaneous octreotide infusion for patients with different subtypes of KATP-channel hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78:891-7. 「中」
64. Demirbilek H, Shah P, Arya VB, Hinchey L, Flanagan SE, Ellard S, Hussain K. Long-term follow-up of children with congenital hyperinsulinism on octreotide therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3660-7 「中」

65. Testoni D, Hornik CP, Neely ML, Yang Q, McMahon AW, Clark RH, Smith PB; Best Pharmaceuticals for Children Act — Pediatric Trials Network Administrative Core Committee. Safety of octreotide in hospitalized infants. *Early Hum Dev.* 2015;91:387-92. 「中」
66. Avatapalle B, Padidela R, Randell T, Banerjee I. Drug-induced hepatitis following use of octreotide for long-term treatment of congenital hyperinsulinism. *BMJ Case Rep.* 2012;2012. 「低」
67. Ben-Ari J, Greenberg M, Nemet D, Edelstein E, Eliakim A. Octreotide-induced hepatitis in a child with persistent hyperinsulinemia hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26:179-82 「低」
68. Koren I, Riskin A, Barthlen W, Gillis D. Hepatitis in an infant treated with octreotide for congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26:183-5. 「低」
69. Celik N, Cinaz P, Emeksiz HC, Hussain K, Çamurdan O, Bideci A, Döğer E, Yüce Ö, Türkyılmaz Z, Oğuz AD. Octreotide-induced long QT syndrome in a child with congenital hyperinsulinemia and a novel missense mutation (p.Met115Val) in the ABCC8 gene. *Horm Res Paediatr.* 2013;80:299-303. 「低」
70. Laje P, Halaby L, Adzick NS, Stanley CA. Necrotizing enterocolitis in neonates receiving octreotide for the management of congenital hyperinsulinism. *Pediatr Diabetes.* 2010;11:142-7. 「低」
71. Hawkes CP, Adzick NS, Palladino AA, De León DD. Late Presentation of Fulminant Necrotizing Enterocolitis in a Child with Hyperinsulinism on Octreotide Therapy. *Horm Res Paediatr.* 2016 Feb 12. 「低」
72. Abell SK, Teng J, Dowling A, Hofman MS, MacIsaac RJ, Sachithanandan N. Prolonged life-threatening hypoglycaemia following dose escalation of octreotide LAR in a patient with malignant polysecreting pancreatic neuroendocrine tumour. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2015:140097. 「低」
73. Neylon OM, Moran MM, Pellicano A, Nightingale M, O'Connell MA. Successful subcutaneous glucagon use for persistent hypoglycaemia in congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26:1157-61. 「低」
74. Mohnike K, Blankenstein O, Pfuetzner A, Pötzsch S, Schober E, Steiner S, Hardy OT, Grimberg A, van Waarde WM. Long-term non-surgical therapy

- of severe persistent congenital hyperinsulinism with glucagon. *Horm Res.* 2008;70:59-64. 「低」
75. Baş F, Darendeliler F, Demirkol D, Bundak R, Saka N, Günöz H. Successful therapy with calcium channel blocker (nifedipine) in persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999;12:873-8 「低」
76. Durmaz E, Flanagan SE, Parlak M, Ellard S, Akcurin S, Bircan I. A combination of nifedipine and octreotide treatment in an hyperinsulinemic hypoglycemic infant. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6:119-21. 「低」
77. Koklu E, Ozkan KU, Sayar H, Koklu S, Keskin M. Treatment of hyperinsulinemic hypoglycemia because of diffuse nesidioblastosis with nifedipine after surgical therapies in a newborn. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26:1153-6. 「低」
78. Snider KE, Becker S, Boyajian L, Shyng SL, MacMullen C, Hughes N, Ganapathy K, Bhatti T, Stanley CA, Ganguly A. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E355-63. 「中」
79. Kapoor RR, Flanagan SE, Arya VB, Shield JP, Ellard S, Hussain K. Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:557-64. 「中」
80. 長井静世、依藤 亨、土井拓、河井昌彦、百井 亨、岡本晋弥、土井隆一郎、中本裕士、増江道哉、加古伸雄、岡本浩之、加藤英治、長沖優子、上本伸二、中畑龍俊 集学的アプローチにより腫瘍核出術をしえた局所型先天性高インスリン血症 日本小児科学会誌 2009, 113; 838-849. 「低」
81. Yorifuji T, Kawakita R, Nagai S, Sugimine A, Doi H, Nomura A, Masue M, Nishibori H, Yoshizawa A, Okamoto S, Doi R, Uemoto S, Nagasaka H. Molecular and clinical analysis of Japanese patients with persistent congenital hyperinsulinism: predominance of paternally inherited monoallelic mutations in the KATP channel genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E141-5. 「中」
82. Ismail D, Hussain K. Role of 18F-DOPA PET/CT imaging in congenital hyperinsulinism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11:165-9. 「高」
83. Capito C, Khen-Dunlop N, Ribeiro MJ, Brunelle F, Aigrain Y, Crétolle C, Jaubert F, De Lonlay P, Nihoul-Fékété C. Value of 18F-fluoro-L-dopa PET in the preoperative localization of focal lesions in congenital hyperinsulinism. *Radiology.* 2009;253:216-22. 「中」

84. Mohnike K, Blankenstein O, Christesen HT, De Lonlay J, Hussain K, Koopmans KP, Minn H, Mohnike W, Mutair A, Otonkoski T, Rahier J, Ribeiro M, Schoenle E, Fékété CN. Proposal for a standardized protocol for 18F-DOPA-PET (PET/CT) in congenital hyperinsulinism. *Horm Res.* 2006;66:40-2. 「中」
85. Mohnike K, Blankenstein O, Minn H, Mohnike W, Fuchtnner F, Otonkoski T. [18F]-DOPA positron emission tomography for preoperative localization in congenital hyperinsulinism. *Horm Res.* 2008;70:65-72 「中」
86. Barthlen W, Blankenstein O, Mau H, Koch M, Höhne C, Mohnike W, Eberhard T, Fuechtner F, Lorenz-Depiereux B, Mohnike K. Evaluation of [18F]fluoro-L-DOPA positron emission tomography-computed tomography for surgery in focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:869-75 「中」
87. Ribeiro MJ, Boddaert N, Delzescaux T, Valayannopoulos V, Bellanné-Chantelot C, Jaubert F, Verkarre V, Nihoul-Fékété C, Brunelle F, De Lonlay P. Functional imaging of the pancreas: the role of [18F]fluoro-L-DOPA PET in the diagnosis of hyperinsulinism of infancy. *Endocr Dev.* 2007;12:55-66 「中」
88. Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR, Scheuermann JS, Ernst LM, Freifelder R, Zhuang H, MacMullen C, Becker S, Adzick NS, Divgi C, Alavi A, Stanley CA. Accuracy of [18F]fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4706-11 「中」
89. Kühnen P, Matthae R, Arya V, Hauptmann K, Rothe K, Wächter S, Singer M, Mohnike W, Eberhard T, Raile K, Lauffer LM, Iakoubov R, Hussain K, Blankenstein O. Occurrence of giant focal forms of congenital hyperinsulinism with incorrect visualization by (18) F DOPA-PET/CT scanning. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81:847-54. 「低」
90. Masue M, Nishibori H, Fukuyama S, Yoshizawa A, Okamoto S, Doi R, Uemoto S, Tokumi T, Kasai T, Yorifuji T. Diagnostic accuracy of [¹⁸F]-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography scan for persistent congenital hyperinsulinism in Japan. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(3):342-6. 「中」
91. Barthlen W, Mohnike W, Mohnike K. Techniques in pediatric surgery: congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr.* 2011;75:304-10. 「中」

92. 増江 道哉, 西堀 弘記, 高田 勲矢, 依藤 亨 先天性高インスリン血症の 18F-DOPA PET による局在診断と治療予後 日児誌 2014, 118: 1342-1349. 「中」
93. Soheilipour F, Jesmi F, Ahmadi M, Pazouki A, Alibeigi P, Abdolhosseini M. Minimally invasive surgical interventions in the treatment of primary persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Arch Endocrinol Metab. 2015;59:466-9. 「低」
94. Liem NT, Son TN, Hoan NT. Laparoscopic near-total pancreatectomy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: report of two cases. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2010;20:115-7. 「低」
95. Blakely ML, Lobe TE, Cohen J, Burghen GA. Laparoscopic pancreatectomy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Surg Endosc. 2001;15:897-8. 「低」
96. Al-Shanafey S. Laparoscopic vs open pancreatectomy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. J Pediatr Surg. 2009;44:957-61. 「中」
97. Murakami M, Mushiake S, Kashiwagi H, Etani Y, Miyoshi Y, Ozono K. A case of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy successfully managed with subcutaneous octreotide injection and nocturnal intravenous glucose supply. Clin Pediatr Endocrinol. 2007;16:75-80. 「低」
98. Mazor-Aronovitch K, Landau H, Gillis D. Surgical versus non-surgical treatment of congenital hyperinsulinism. Pediatr Endocrinol Rev. 2009;6:424-30. 「低」
99. Mazor-Aronovitch K, Gillis D, Lobel D, Hirsch HJ, Pinhas-Hamiel O, Modan-Moses D, Glaser B, Landau H. Long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated congenital hyperinsulinism. Eur J Endocrinol. 2007;157:491-7. 「中」
100. Lovvorn HN 3rd, Nance ML, Ferry RJ Jr, Stolte L, Baker L, O'Neill JA Jr, Schnaufer L, Stanley CA, Adzick NS. Congenital hyperinsulinism and the surgeon: lessons learned over 35 years. J Pediatr Surg. 1999;34:786-92. 「中」
101. de Lonlay-Debeney P, Poggi-Travert F, Fournet JC, Sempoux C, Dionisi Vici C, Brunelle F, Touati G, Rahier J, Junien C, Nihoul-Fékété C, Robert JJ, Saudubray JM. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. N Engl J Med. 1999;340:1169-75. 「中」

102. Suchi M, Thornton PS, Adzick NS, MacMullen C, Ganguly A, Stanley CA, Ruchelli ED. Congenital hyperinsulinism: intraoperative biopsy interpretation can direct the extent of pancreatectomy. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:1326-35. 「中」
103. Lord K, Dzata E, Snider KE, Gallagher PR, De Leon. Clinical presentation and management of children with diffuse and focal hyperinsulinism: a review of 223 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1786-9. 「中」
104. Leibowitz G, Glaser B, Higazi AA, Salameh M, Cerasi E, Landau H. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (nesidioblastosis) in clinical remission: high incidence of diabetes mellitus and persistent beta-cell dysfunction at long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:386-92. 「中」
105. Shilyansky J, Fisher S, Cutz E, Perlman K, Filler RM. Is 95% pancreatectomy the procedure of choice for treatment of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of the neonate? *J Pediatr Surg.* 1997;32(2):342-6. 「低」
106. Cherian MP, Abduljabbar MA. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (PHHI): Long-term outcome following 95% pancreatectomy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:1441-8. 「中」
107. Barthlen W, Mohnike W, Mohnike K. Techniques in pediatric surgery: congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr.* 2010;74:438-43. 「中」
108. Palladino AA, Stanley CA. A specialized team approach to diagnosis and medical versus surgical treatment of infants with congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg.* 2011;20:32-7. 「中」
109. McAndrew HF, Smith V, Spitz L. Surgical Complications of Pancreatectomy for Persistent Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia of Infancy. *J Pediatr Surg.* 2003; 38: 13-16. 「低」
110. Fekete CN, de Lonlay P, Jaubert F, Rahier J, Brunelle F, Saudubray. The surgical management of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy. *J Pediatr Surg.* 2004; 39: 267-9. 「中」
111. Adzick NS, Thornton PS, Stanley CA, Kaye RD, Ruchelli E. A multidisciplinary approach to the focal form of congenital hyperinsulinism leads to successful treatment by partial pancreatectomy. *J Pediatr Surg.* 2004;39:270-5. 「中」
112. Pierro A, Nah SA. Surgical management of congenital hyperinsulinism of infancy. *Semin Pediatr Surg.* 2011;20:50-3. 「中」

113. Ferry RJ Jr, Kelly A, Grimberg A, Koo-McCoy S, Shapiro MJ, Fellows KE, Glaser B, Aguilar-Bryan L, Stafford DE, Stanley CA. Calcium-stimulated insulin secretion in diffuse and focal forms of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr*. 2000;137:239-46. 「中」
114. Barthlen W. Surgery in congenital hyperinsulinism-tips and tricks not only for surgeons. A practical guide. *Semin Pediatr Surg*. 2011;20(1):56-9. 「中」
115. Zani A, Nah SA, Ron O, Totonelli G, Ismail D, Smith VV, Ashworth M, Blankenstein O, Mohnike W, De Coppi P, Eaton S, Hussain K, Pierro A. The predictive value of preoperative fluorine-18-L-3,4-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography-computed tomography scans in children with congenital hyperinsulinism of infancy. *J Pediatr Surg*. 2011; 46:204-8. 「中」
116. von Rohden L, Mohnike K, Mau H, Eberhard T, Mohnike W, Blankenstein O, Empting S, Koch M, Füchtner F, Barthlen W. Visualization of the focus in congenital hyperinsulinism by intraoperative sonography. *Semin Pediatr Surg*. 2011; 20:28-31. 「低」
117. Arya VB, Flanagan SE, Kumaran A, Shield JP, Ellard S, Hussain K, Kapoor RR. Clinical and molecular characterisation of hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infants born small-for-gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013; 98:F356-8. 「中」
118. Touati G, Poggi-Travert F, Ogier de Baulny H, Rahier J, Brunelle F, Nihoul-Fekete C, Czernichow P, Saudubray JM. Long-term treatment of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy with diazoxide: a retrospective review of 77 cases and analysis of efficacy-predicting criteria. *Eur J Pediatr*. 1998;157:628-33. 「中」
119. Le Quan Sang KH, Arnoux JB, Mamoune A, Saint-Martin C, Bellanné-Chantelot C, Valayannopoulos V, Brassier A, Kayirangwa H, Barbier V, Broissand C, Fabreguettes JR, Charron B, Thalabard JC, de Lonlay P. Successful treatment of congenital hyperinsulinism with long-acting release octreotide. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:333-9. 「低」
120. Calabria AC, Li C, Gallagher PR, Stanley CA, De León DD. GLP-1 receptor antagonist exendin-(9-39) elevates fasting blood glucose levels in congenital hyperinsulinism owing to inactivating mutations in the ATP-sensitive K⁺ channel. *Diabetes*. 2012;61:2585-91. 「中」

121. Modan-Moses D, Koren I, Mazor-Aronovitch K, Pinhas-Hamiel O, Landau H. Treatment of congenital hyperinsulinism with lanreotide acetate (Somatuline Autogel). *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2312-7. 「低」
122. Kühnen P, Marquard J, Ernert A, Meissner T, Raile K, Wannemacher G, Blankenstein O. Long-term lanreotide treatment in six patients with congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr.* 2012; 78:106-12. 「低」
123. Corbin JA, Bhaskar V, Goldfine ID, Issafras H, Bedinger DH, Lau A, Michelson K, Gross LM, Maddux BA, Kuan HF, Tran C, Lao L, Handa M, Watson SR, Narasimha AJ, Zhu S, Levy R, Webster L, Wijesuriya SD, Liu N, Wu X, Chemla-Vogel D, Lee SR, Wong S, Wilcock D, Rubin P, White ML. Inhibition of insulin receptor function by a human, allosteric monoclonal antibody: a potential new approach for the treatment of hyperinsulinemic hypoglycemia. *MAbs.* 2014;6:262-72. 「低」
124. de Heide LJ, Laskewitz AJ, Apers JA. Treatment of severe postRYGB hyperinsulinemic hypoglycemia with pasireotide: a comparison with octreotide on insulin, glucagon, and GLP-1. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10:e31-3. 「低」
125. Skae M, Avatapalle HB, Banerjee I, Rigby L, Vail A, Foster P, Charalambous C, Bowden L, Padidela R, Patel L, Ehtisham S, Cosgrove KE, Dunne MJ, Clayton PE. Reduced Glycemic Variability in Diazoxide-Responsive Children with Congenital Hyperinsulinism Using Supplemental Omega-3-Polyunsaturated Fatty Acids; A Pilot Trial with MaxEPA(R.). *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:31. 「中」
126. Senniappan S, Alexandrescu S, Tatevian N, Shah P, Arya V, Flanagan S, Ellard S, Rampling D, Ashworth M, Brown RE, Hussain K. Sirolimus therapy in infants with severe hyperinsulinemic hypoglycemia. *N Engl J Med.* 2014;370:1131-7. 「中」

ガイドライン作成に関する事項

A. 作成の経緯

本症は新生児・乳児の超希少難治性疾患であるため、臨床試験が困難で診療はエキスパートオピニオンによるところが大きく、診療方針も施設により異なってきた。学会レベルで策定したガイドラインとしては、2006年に日本小児内分泌学会薬事委員会が策定したもの（日本小児内分泌学会 2006）が唯一のガイドラインであるが、本症の診療に必須である外科的対応についての方針、さらに近年の本症診療の進歩をとりこんで、日

本小児内分泌学会、日本小児外科学会の合同ガイドラインとして新たに策定するものである。策定は、平成 27 年度厚生労働省「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」班（研究代表者 東北大学 仁尾正記）の一環として行われた。

B. 策定委員

日本小児内分泌学会

委員	委員所属	専門領域
依藤 亨（委員長）	大阪市立総合医療センター － 小児代謝・内分泌内科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医 臨床遺伝学専門医
堀川玲子	国立成育医療研究センター － 内分泌代謝科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
長谷川奉延	慶應義塾大学 小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
安達昌功	神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
曽根田瞬	聖マリアンナ医科大学 小児科	小児科専門医
皆川真規	千葉県こども病院 内分泌科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
位田 忍	大阪府立母子保健総合医療センター 消化器内分泌科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医 日本小児栄養消化器肝臓学会認定医

日本小児外科学会

委員	委員所属	専門領域
米倉竹夫	近畿大学医学部奈良病院 小児外科	外科専門医 小児外科専門医
木下義晶	九州大学 小児外科	外科専門医 小児外科専門医
金森豊	国立成育医療研究センター － 外科	外科専門医 小児外科専門医
北川博昭	聖マリアンナ医科大学 小児外科	外科専門医 小児外科専門医
新開真人	神奈川県立こども医療セ	外科専門医

	ンター 外科	小児外科専門医
仁尾正記	東北大学 小児外科	外科専門医 小児外科専門医
佐々木英之	東北大学 小児外科	外科専門医 小児外科専門医

【作成委員の利益相反】

各作成委員に本ガイドライン作成における利益相反について報告を受けたが、それに該当する事実は認められなかった（日本医学会「医学研究の COI マネージメントに対するガイドライン」(平成 23 年)に拠る）。

C. 作成のための資金源

このガイドライン作成に要した資金は平成 27 年度厚生労働省「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」班（研究代表者 東北大学 仁尾正記）によるものである。

D. 作成の経過

1. 現状把握の方法

平成21～22 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「先天性高インスリン血症の実態把握と治療適正化に関する研究」班全国調査による。

2. システマティックレビューと推奨作成

(1) システマティックレビューに関する項目

Pubmed (2016 年 3 月 31 日以前)

((congenital) AND hyperinsulinism) OR ((hyperinsulinemic AND hypoglycemia))で検索された 1698 文献から、英文以外、2005 年以前の review, 明らかに異なるテーマ (lipodystrophy, diabetes mellitus, ヒト以外, インスリン抵抗症等) を除く 718 文献

医学中央雑誌

先天性高インスリン血症で検索された 254 文献から会議録を除く 95 文献

ガイドライン委員の判断により必要とされる文献

(2) 文献のエビデンスレベル

1. 「高」システマティックレビュー (SR) , メタアナリシス (MA) , ランダム化比較試験 (RCT)

2. 「中」観察研究 (OS) コホート研究、ケースコントロール研究
3. 「低」症例蓄積 (CS) 症例報告、専門委員会や専門家個人の意見 (EO)

(3) エビデンス総体のエビデンスの強さ

1. レベル A (強): 効果の推定値に強く確信がある
2. レベル B (中): 効果の推定値に中等度の確信がある
3. レベル C (弱): 効果の推定値に対する確信は限定的である
4. レベル D (とても弱い) : 効果の推定値がほとんど確信できない

(4) 推奨の強さ

1. 強さ「1」 (強い推奨)
2. 強さ「2」 (弱い推奨)
3. 強さ「なし」(明確な推奨ができない)

3. 外部評価

学会 HP 上での学会員からの意見聴取およびガイドライン委員会による評価)

日本小児内分泌学会理事会レビュー (2016 年 7 月 5 - 15 日)

日本小児内分泌学会理事会承認 (2016 年 7 月 16 日)

日本小児内分泌学会評議員意見聴取 (2016 年 7 月 19 - 31 日)

日本小児内分泌学会ガイドライン委員会の評価と提言 (2016 年 7 月 19 日 - 31 日)

日本小児外科学会内意見聴取 (2016 年 8 月 1 - 15 日)

日本小児外科学会学術・先進医療検討委員会レビュー (2016 年 8 月 15 - 9 月 4 日)

日本小児外科学会理事会審議 (2016 年 9 月 5 - 9 月 12 日)

日本小児外科学会承認 (2016 年 9 月 13 日)

E. 改訂の時期

本診療ガイドラインは公開 5 年以内に改訂を行う予定である。改訂に係る作成委員会は日本小児内分泌学会理事会および日本小児外科学会理事会の指示により組織する。なお、本診療ガイドラインの内容に重大な影響を与えられらるあらたな状況が発生し、日本小児内分泌学会理事会あるいは日本小児外科学会理事会が緊急を要すると判断した場合には、「提言」として修正を行うことがある。

保険収載に関する事項

本ガイドライン中の下記薬剤、検査は平成 28 年 8 月 1 日時点で保険適用外である。

(治療薬)

オクトレオチド、グルカゴン、ニフェジピン

(検査)

18F-DOPA PET、インスリンと C ペプチドの同時測定

遊離脂肪酸 (FFA)

(資料 2)

発症時の血糖値とインスリン

	CHI	Controls	p
Glucose, g/dL (mmol/L)	(n = 298)*	(n = 58)*	
median	30 (1.67)	46.0 (2.55)	< 0.0001**
range	0-54 (0-3)	8-54 (0.44-3)	
Insulin, μ U/mL (pmol/L)	(n = 297)	(n = 58)	
median	9.90 (68.76)	0.49 (3.4)	< 0.0001**
range	0.6-205.6 (4.17-1427.89)	0.09-3.5 (0.63-24.31)	

* n; number of patients with data available.

** Mann-Whitney tests.

発症時の β -ヒドロキシ酪酸 (BHB)と遊離脂肪酸 (FFA)

	CHI	Controls	p
BHB, μ mol/L	(n = 152)*	(n = 56)*	
median	17.5	3745	< 0.0001**

range	0-2784	1400-6175	
FFA, $\mu\text{mol/L}$	(n = 154)*	(n = 39)*	
median	270.5	2660	< 0.0001**
range	3.7-1762	360-3800	

* n; number of patients with data available.

** Mann-Whitney tests.

(資料3)

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。

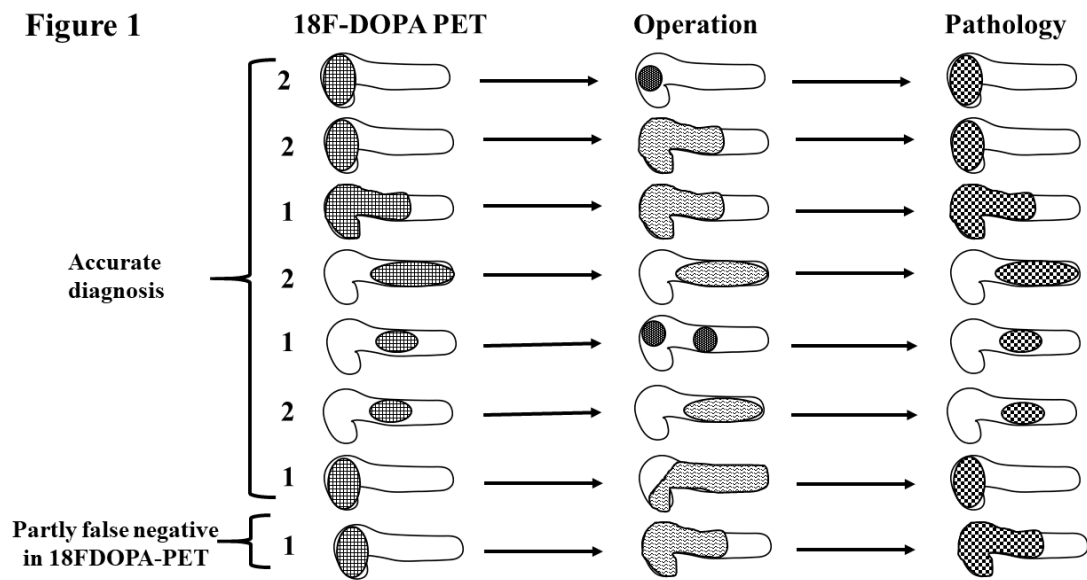


表1 手術治療を受けた14例の患児の臨床情報と病理診断

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)

(資料 4)

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

総合研究報告書

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 嚢胞性線維症 (cystic fibrosis: 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。名古屋大学医学部生命倫理審査委員会の承認を得て集積された登録患者の臨床情報などをもとに、“嚢胞性線維症の診療の手引き[改訂 2 版]”と“嚢胞性線維症患者の栄養ケア”を発刊した。今後も「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、医療ニーズに答えていく。CF 治療薬の高力価リパーゼ製剤、ドルナーゼ α およびトブラシン吸入薬の市販後調査では、重篤な副作用報告はなかった。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装置、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。CFTR 遺伝子の両アレルに重度の遺伝子変異がある患者は、早期に治療を開始して肺病変の進行を防ぐ必要があるため、医療費助成の対象となるよう重症度分類の改訂を要望していく。

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/lhn/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で公開し、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国内で使えるようになった。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 (トービイ ® 、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、新規承認薬の副作用調査に登録された患者数を把握している。

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り、小児でも簡単かつ安全に汗の採取ができる装置があるが、わが国では未承認である。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実施を提供している。

現行の CF の重症度分類 (下表) では、呼吸器異常を肺機能検査の % 予測 1 秒量で、栄養障害を BMI (18 歳以上) あるいはパーセンタイル BMI (18 歳未満) で判定する。肺機能検査の施行が難しい 6 歳以下の患者をどう評価するか、比較的軽症だが遺伝子型から Stage-4 への進行が予想される患者が医療費助成の対象とならない、という問題がある。実態を反映しているか検討のうえ、必要であれば改訂していく必要が

ある。

Stage-0	呼吸器異常および栄養障害が無い
Stage-1	呼吸器異常が無く栄養障害が軽度
Stage-2	呼吸器異常が軽度または栄養障害が中等度
Stage-3	呼吸器異常が中等度または栄養障害が重度
Stage-4	呼吸器異常が重度

[呼吸器異常]

正常	>90%以上
軽度	70%~89%
中等度	40%~69%
重度	<40%

[栄養障害]

	18歳未満 (パーセントイル BMI)	18歳以上 (BMI)
正常	>50	>22
軽度	25~49	18.5~21.9
中等度	10~24	16~18.4
重度	<10	<16

留意事項

- Stage-3 以上を医療費助成の対象とする。
- 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
- 症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

診療ガイドラインについては、難治性膵疾患に関する調査研究班が、2008年に“膵嚢胞線維症の診療の手引き”を発刊した。その後、CF治療薬が日本でも使えるようになり、日本人CF患者に特有のCFTR遺伝子変異が明らかになり、診断される患者さんが徐々に増えてきたため、改訂版を作成した。また、CF患者の多くはPIであり脂質やタンパク質の消化吸収不良を呈しているため、適切な栄養管理を行うことは予後に関わる。日本のCF患者の栄養状態および栄養管理状況を把握するとともに、適切な栄養管理法を確立し、広く医療現場に普及させるため、“嚢胞性線維症患者の栄養ケア”を作成した。

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

毎年6月頃に、各主治医に調査票を送り、臨床経過、検査値、治療について調査した。新規の症例については、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)を実施した。

2. CF情報交換会

毎年1回、CF家族会と合同で、情報交換会を開催した。

3. 新規承認薬の市販後調査

調査の対象期間は2016年1月から2018年12月末までの3年間である。対象はパングレアチン製剤(リパクレオン®、エーザイ/EAファーマ/マイランEPD)、ドルナーゼアルファ(プルモザイム®、中外製薬)およびトブラマイシン吸入用製剤(トービ®、ノバルティス)の製造販売を行った3社である。電子メールにて2016年、2017年、および2018年12月末時点の登録患者数を確認した。

4. 汗試験と便中膵エラスターゼの施行状況

汗中のクロライドイオン(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・Check™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。便中膵エラスターゼはモノクローナル抗体を用いた迅速試験(Pancreas Elastase 1 Quick、ScheBo社)およびELISAキット(Pancreatic Elastase 1 Stool Test ELISA、ScheBo社)により測定した。

5. 現行の重症度分類基準の妥当性の検討

CF登録制度のデータを用いて妥当性を検討した。

6. 重症度分類基準の改訂案の作成

7. “嚢胞性線維症の診療の手引き[改訂2版]”の発刊

8. CF患者の栄養状態と栄養ケアの検討

CF登録制度より、患者22名(8ヵ月~39歳、男性10人、女性12人)の身長、体重、膵外分泌機能、血中アルブミン値、ヘモグロビン値、総コレステロール値、中性脂肪値のデータを集め、栄養状態および栄養管理法を検討した。

9. “嚢胞性線維症患者の栄養ケア”の発刊

10. 食生活状況調査

CF情報交換会において、主治医、担当管理栄養士、患者のご家族から、患者の病状や生活状況、食事摂取状況についての情報を得た。その内、4症例については3日間の食事調査(記録法)および、BDHQ(簡易型自記式食事歴法)を実施した。

(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。

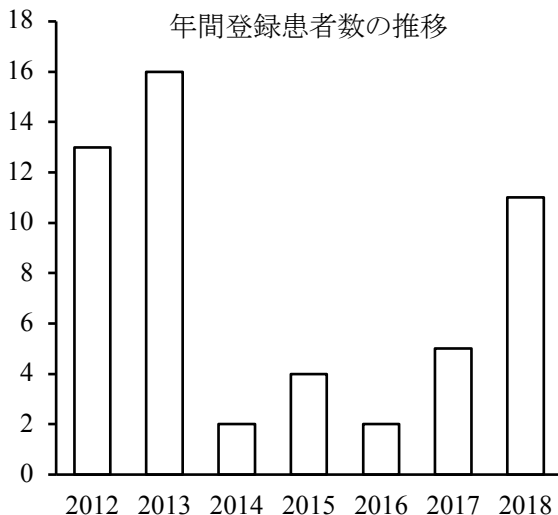
2. 新規承認薬の使用状況の調査は、みよし市民病院倫理委員会で承認されている。調査内容は、登録患者数と重篤な副作用のみであるので、患者の匿名性は守られている。

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

2019年4月現在、45名の患者さんを受け持つ主治医がCF登録制度に参加している。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。



2007年以降、全国の医療機関から依頼されてCFの遺伝子診断を実施している。別図1にCF確診患者33名(全66アレル)から検出された27種類の病的CFTR遺伝子変異と位置を示す(下線はヨーロッパ型変異)。CFTRは多様性に富み2,000種類を超える変異と多型がある。日本人(あるいはアジア人)由来の45アレル中42アレルに16種類の病的変異が検出され、ヨーロッパ人種由来の21アレルには11種類の変異(下線)が検出された。日本人由来アレルから検出される変異は、ほとんどが非常に稀な変異であった。

2. CF 情報交換会

下表は各会の参加人数を示す。

	第1回	第2回	第3回	第4回

	2015年7月	2016年11月	2017年9月	2018年7月
	名古屋大学	名古屋大学	名古屋大学	名古屋大学
主治医	14	9	12	8
看護師	7	3	3	3
管理栄養士	7	7	5	7
検査技師	2			
理学療法士		1		
薬剤師	1		2	2
患者さんとご家族	13	11	10	10
相談医	3	1	4	2
登録制度事務局	3	5	4	2
その他		2	2	7
合計	50	39	42	41

CF 家族会や主治医を含む医療関係者の意見を参考にトピックスと講演者を選んだ。

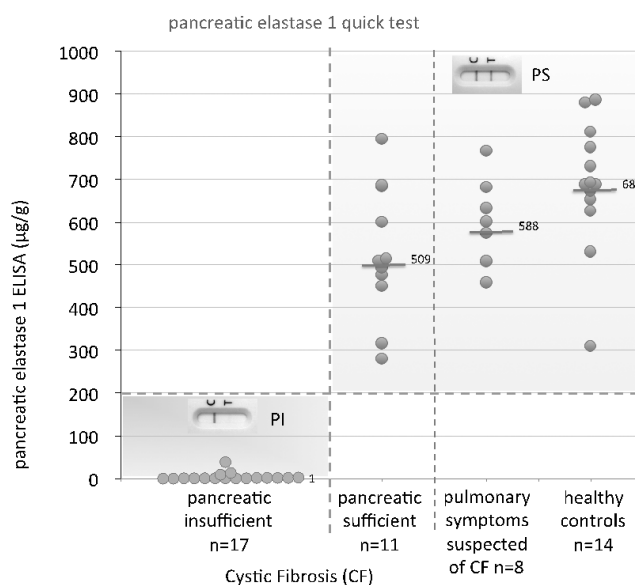
年度	トピックス
2015	CF 患者の保護者の経験
2016	栄養ケア、呼吸理学療法の実践
2017	CF 患者の経験
2018	病气入院児の学習保障・学習空白・進学について

2017年の会の様子は朝日新聞に掲載された。

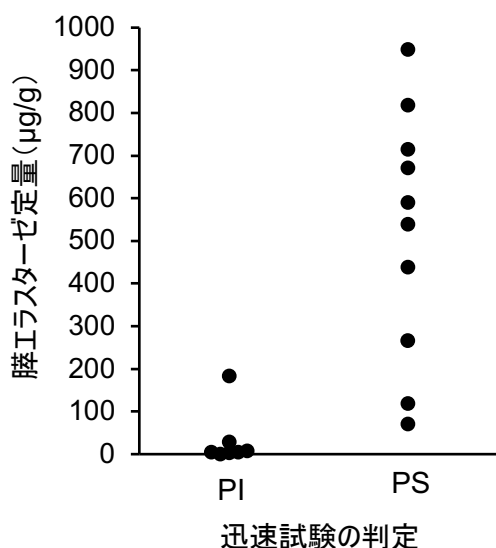
性別	年齢	居住県	膵外分泌機能
2017 年度			
男	15 歳	秋田	PS
女	6 歳	神奈川	PS
女	5 歳	大分	PI
女	2 ヶ月	大分	PI
女	1 ヶ月	千葉	PS
女	1 ヶ月	兵庫	PS
男	10 歳	福岡	PI
女	1 歳	福岡	PI
男	7 ヶ月	東京	PI
女	9 ヶ月	北海道	PS
女	4 ヶ月	愛知	PS
2018 年			
女	2 ヶ月	愛知	PS
男	9 ヶ月	東京	PS
男	11 歳	東京	PS
男	2 歳	沖縄	PI
男	1 歳	宮崎	PS
女	19 日	東京	PI
男	12 歳	青森	PS
女	6 ヶ月	愛知	PI
男	6 ヶ月	徳島	PS
女	15 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

これまで便中膵エラスターゼ濃度は ELISA 法により測定してきた (Naruse *et al.*, *J Gastroenterol* 2006)。この方法の問題としては、測定に 2 日間要すること、1 検体の測定でも標準曲線の作成や測定間の変動を把握するための標準検体が必要なことがある。測定費用を考慮すると検体がある程度集まった時点でまとめて測定することとなり、結果を早く知りたいという患者ならびに主治医の要望に応えることができなかった。最近、膵エラスターゼ濃度を迅速に測定するキットが開発され、CF 患者の膵外分泌機能の迅速診断に有用であると報告された (Walkowiak *et al.*, *J Cyst Fibros* 2016)。そこで、CF 患者 (n=28)、CF 疑い患者 (n=8) および健常児 (n=14) において便中膵エラスターゼ濃度を迅速試験により測定し、ELISA 法による定量値による判定と比較した (成瀬ら、膵臓 2017)。PI を伴う CF 患者 (n=17、男性 10 名、年齢の中央値 6.2; 範囲 0.7-25.3 歳) の迅速試験は全て陽性であり、定量試験の中央値は 0.8 (0-38.6) $\mu\text{g/g}$ であった (下

図)。一方、膵外分泌が保たれる PS 患者 (n=11、男性 7 名、年齢 25.5; 8.9-37.1 歳) では、迅速試験は全て陰性であり、定量試験は 510 (280-795) $\mu\text{g/g}$ であった。CF 疑い患者 (男性 5 名、年齢 6.6; 0.2-39 歳) は全て陰性、定量値は 588 (458-766) $\mu\text{g/g}$ であった。健常児 (男性 9 名、年齢 7.8; 0.1-18.3 歳) の定性試験は全て陰性、定量値は 686 (309-883) $\mu\text{g/g}$ であった。以上の結果から、迅速試験により本症の膵外分泌不全の判定が可能と判断された。



下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) $\mu\text{g/g}$ と PI の判定基準 (< 200 $\mu\text{g/g}$) 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 $\mu\text{g/g}$ 、120 $\mu\text{g/g}$ と定量試験では PI であった。迅速試験では、100~200 $\mu\text{g/g}$ 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。

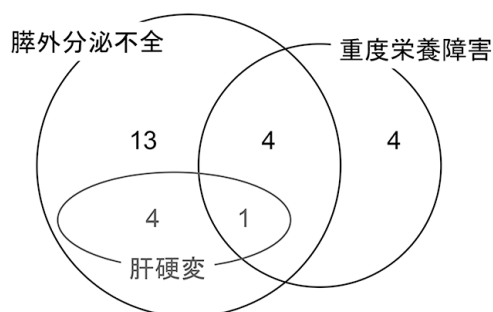


5. 現行の重症度分類基準の妥当性の検討

CF 登録制度で臨床症状が把握されている 36 例のうち、Definite は 31 例、Probable は 5 症例。Definite のうち、遺伝子型から CFTR 機能がほぼ喪失していると推定されるのが 21 例、CFTR 機能が残存していると推定されるのが 10 例。CFTR 機能喪失例は、Stage-1 から 4 までほぼ均等に分布していた(下表)。

	Definite CF		Probable CF
	CFTR 機能 ほぼ喪失	CFTR 機能 残存	
Stage-0	0	0	0
Stage-1	5	0	0
Stage-2	5	1	0
Stage-3	5	5	3
Stage-4	6	4	2

PI(判定は、便中エラスターゼ、脂肪便、CTでの膵萎縮)を伴うのは 22/36 例(下図)。22 例のうち重度栄養障害(Stage-3 相当)は 5 例のみで、ほとんどの患者さんがリパクレオン®を服用しているためかと思われる。一方、PS の患者でも 4 例に重度栄養障害が見られ、強い呼吸器症状による消耗に起因する。



(いずれも当てはまらない:10)

6. 重症度分類基準の改訂案

Stage-0	呼吸器障害および栄養障害が無い
Stage-1	呼吸器障害が無く栄養障害が軽度
Stage-2	呼吸器障害が軽度または栄養障害が中等度
Stage-3	呼吸器障害が中等度または栄養障害が重度
Stage-4	呼吸器障害が重度

ただし、CFTR 遺伝子の両アレルに重度の遺伝子変異がある患者は、早期に適切な治療を開始しないと確実に Stage-4 へ進行していくことが分かっているため、Stage にかかわらず医療費助成の対象とする。

[呼吸器障害]

	肺機能 (%FEV1)	酸素飽和度 SpO ₂ (大気下)	胸部画像 所見
正常	≥90%	≥96%	所見無し
軽度	70%~89%		1~2 項目 有り
中等度	40%~69%	91~95%	3~4 項目 有り
重度	<40%	≤90%	5 項目有り

注 1: 緑膿菌下気道感染症がある場合は、重症度を 1 段階上げる。
注 2: 複数のデータがある場合は、最も重いもので判定する。

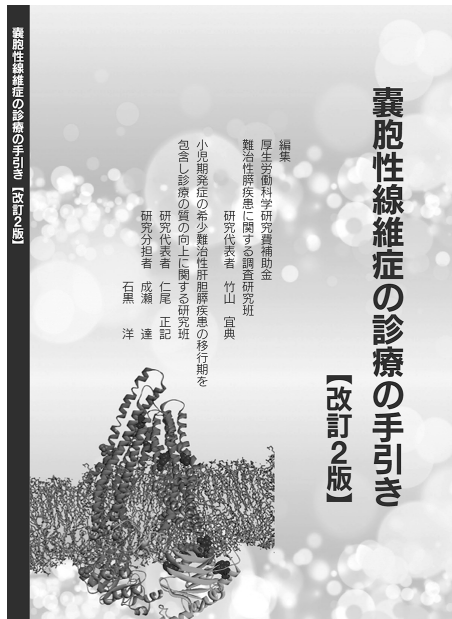
- ・6 歳以上の小児ないし成人では、肺機能検査の%予測 1 秒量(%FEV1)に基づいて判定する。
- ・6 歳未満の乳幼児や 6 歳以上でも肺機能検査を施行できない場合は、大気下の酸素飽和度(SpO₂)または CT での胸部画像所見(CT の施行が困難な場合は胸部単純 X 線)で判定する。
- ・標準 1 秒量(FEV1 予測値)は、日本呼吸器学会あるいは日本小児呼吸器疾患学会の計算式を用いて、性別、身長、年齢によって算出する。
- ・胸部画像所見は、気管支拡張、気管支壁肥厚、粘液栓、肺過膨張、肺実質影の 5 項目とする。

[栄養障害]

	体格		膵外 分泌 不全	肝障害
	18 歳未満 (パーセン タイル BMI)	18 歳以上 (BMI)		
正常	>50	>22	—	—
軽	25~49	18.5~21.9	—	—

度				
中等度	10～24	16～18.4	—	胆汁うっ滞型肝機能障害
重度	<10	<16	有り	肝硬変
複数のデータがある場合は、最も重いもので判定する。				

7. “嚢胞性線維症の診療の手引き[改訂2版]”



8. CF 患者の栄養状態と栄養ケアの検討
 18歳以上の患者9名のうち、BMI (Body Mass Index) が18.5未満の者は8名(89%)であった。血中アルブミン値はBMIと有意な正の相関($p<0.05$)を示し、特にBMIが16未満の者で顕著に低値であった。PIの患者でも、膵消化酵素補充療法を行っている者のアルブミン値は正常であった。ヘモグロビン値においても同様の結果であった。総コレステロール値と中性脂肪値はBMIとの相関が認められなかった。成長期(18歳未満)の患者13名では、BMIが50パーセントイル未満の者が10名(77%)であった。BMIが10パーセントイル未満の者において、アルブミン値およびヘモグロビン値が顕著に低値であった。PI患者は低栄養状態を呈しやすい。特に脂質の消化不良、脂溶性ビタミンの吸収不良が起きる。これは膵消化酵素剤を服用することで改善が期待できる。リパクレオン®等の膵消化酵素剤を、間食を含む毎食後、食事が長時間におよぶ場合は食中も服用する。栄養アセスメント結果をモニターしながら、栄養を付加する(下表)。中鎖脂肪酸(MCTオイル)や脂質の少ない成分栄養剤(エレンタールなど)といった膵消化酵素に依らない栄養補給法も活用する。PIでない場合でも、呼吸器症状によるエネルギーの消耗を考慮し、栄養状態に応じて栄養量を付加する。また、合併症として、

胆汁うっ滞型肝硬変や糖尿病を伴うことがある。エネルギーや糖質制限については、低栄養状態の患者が多く、脂質の消化吸収能力も低いいため、過度な制限にならないように留意する。塩分摂取量については、患者の約8割が汗腺の機能低下により汗への塩分損失が高いことを考慮する必要がある。

CF 患者の栄養アセスメント項目	
必須	身長、体重、血液検査(アルブミン、ヘモグロビン)、食事調査
推奨(膵外分泌不全の場合)	骨量、血中脂溶性ビタミン濃度: ビタミンA(レチノール)、ビタミンD(25-OH-D)、ビタミンE(α トコフェロール)

CF 患者のケア	
膵消化酵素補充剤*(リパクレオン等)	毎食後(間食を含む)服用する。食事が長時間におよぶ場合は食中も服用する。
エネルギー量	基準値の1.3～1.5倍摂取する。
脂質	補充には中鎖脂肪酸(MCTオイル)や成分栄養剤(エレンタール)などを活用する。必須脂肪酸が不足しないように留意する。
脂溶性ビタミン	ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンKを基準値の1.3～1.5倍摂取する。
*膵外分泌不全がない場合、BMI および血液検査値をモニターしながら栄養量を付加する。	

9. “嚢胞性線維症患者の栄養ケア”の発刊
 CF患者の栄養指針として「嚢胞性線維症患者の栄養ケア」を刊行した(ISBN 978-4-909602-01-5)。管理栄養士が病態に応じた栄養ケアを行うことができるよう、疾病の成り立ち、診断基準、病態、栄養アセスメント法、栄養障害と重症度判定、栄養管理法を示した。また、栄養ケアの実践例や、米国における栄養指針も掲載した。

目次

1、 嚢胞性線維症とは	5
2、 診断基準	7
3、 病態	9
4、 栄養ケア	
4-1、 栄養アセスメント	10
4-2、 栄養障害と重症度判定	10
4-3、 栄養管理	13
4-4、 合併症と栄養管理	13
5、 栄養状態の現状	16
6、 米国における栄養ケア	19
7、 栄養ケアの実践例	
症例報告①	22
症例報告②	24
8、 CF 情報交換会	35

1(巻末資料 (年齢、性別 BMI パーセンタイル表) 39

CF 情報交換会において、主治医、担当管理栄養士、患者のご家族から、「脂肪を摂ると脂肪便が出る。膵消化酵素剤を服用しても改善しない。」、「好き嫌いが多く、栄養が偏る。量もあまり食べられない。」、「肺の移植手術の後、食欲が亢進し急激に体重が増加した。今はむしろ制限しなければならず戸惑っている。」、「便の匂いが強く気になる。」などの報告があった。

食事調査結果(資料:表 4、5)では、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。4症例とも膵酵素剤を処方されており、比較的食事は確保できているが、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。

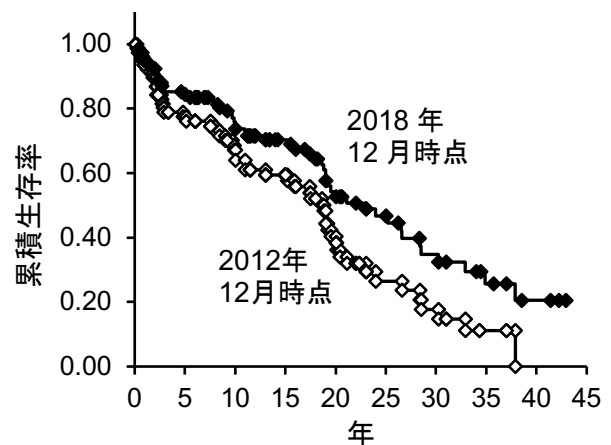
D. 考察

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、①臨床データの集積、②患者とその家族を含めた情報交換、③一般診療医への啓発が必要である。①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おり、啓発活動により、新規に診断される患者が増えている。②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

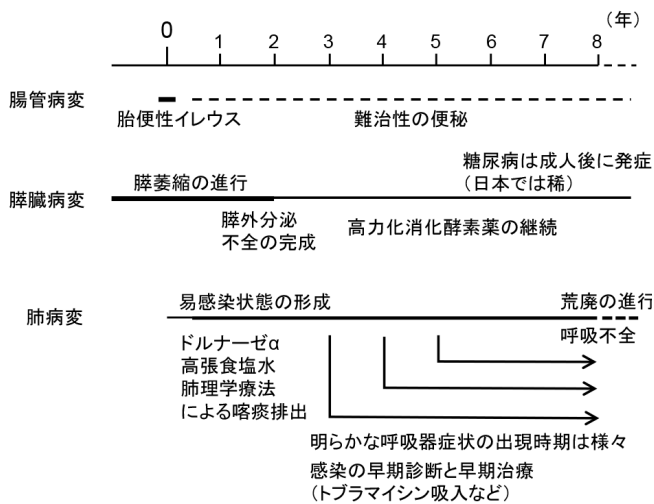
礎研究者による情報交換会を開催している。③一般診療医への啓発については、2017 年度に“嚢胞性線維症の診療の手引き[改訂 2 版]”と“嚢胞性線維症患者の栄養ケア”を発刊した。

CF の治療については、2011～2013 年に、高力価のリパーゼ製剤、ドルナーゼアルファおよびトブラシン吸入薬の製造販売がわが国で承認され、CF の基本治療薬が使える状況になった。その後の副作用調査では重篤なものは報告されていない。一方、CF の診断については、汗の Cl⁻濃度測定に必要なピロカルピンイオン導入法による汗採取装置(米国 Wescor 社製)、膵外分泌機能不全の判定に必要な便中膵エラスターゼの測定はいずれも保険収載されていない。

CF 登録制度事務局には、1994 年以降現在までの 122 症例のデータが蓄積している。2018 年 12 月時点の生存期間の中央値は 23.0 年である(下図)。CF の基本治療薬(高力価リパーゼ製剤、ドルナーゼアルファおよびトブラシン吸入薬)が日本で使えるようになった 2012 年 12 月時点の生存期間の中央値は 18.8 年であり、生命予後は改善してきている。



次ページの図は、CF の主な病変(腸管、膵臓、肺)の出現時期のシェーマである。胎便性イレウス(メコニウムイレウス)は、3 人に 1 人の割合で出生直後に起こり、その後は、難治性の便秘が続く症例が多い。膵臓については、膵液中への水と HCO₃⁻の分泌が失われるため、膵管が酸性の分泌物で閉塞し、膵臓の萎縮が胎生期から始まる。5 人に 4 人の割合で 2 歳頃に PI の状態となり、膵酵素補充療法が継続される。肺病変は必発である。出生後早期に易感染状態が形成される(粘稠な分泌物の貯留による)が、明らかな呼吸器症状の出現時期は患者により様々である。細菌感染を契機として、これを繰り返す(特に緑膿菌感染)ことにより、肺組織の荒廃・呼吸不全が進行する。同一の CFTR 遺伝子型を持つ同胞間でも、呼吸器症状の出現時期や重症度が異なる。



肺病変に対する治療としては、CFと診断され易感染状態が形成されていることが分かり次第、できるだけ早く、ドルナーゼαや高張食塩水の吸入と肺理学療法により喀痰の排出を促す。そして、呼吸器感染の早期診断と早期治療（緑膿菌感染が判明した場合はトブラマイシンの吸入）が重要である。

以上のように、明らかな呼吸器症状が出現する前にCFを診断して治療を始め、呼吸器感染を繰り返すようになってからも、できるだけ肺病変の進行を遅らせる必要がある。そのためには、CFTR遺伝子型からCFTR機能がほぼ喪失していると推定される症例については、呼吸器症状が軽度であっても、医療費助成の対象とすることが望ましい。現行の重症度分類を基準とすると、CFTR遺伝子型からCFTR機能がほぼ喪失していると推定される21症例のうち、医療費助成の対象となるStage-3以上の症例は11例であった。“CFTR遺伝子の両アレルに重度の遺伝子変異がある患者は、早期に適切な治療を開始しないと確実にStage-4へ進行していくことが分かっているため、Stageにかかわらず医療費助成の対象とする”よう重症度分類の改訂を要望していきたい。

重症度分類のもう1つの因子は栄養障害であるが、現行の重症度分類ではBMIで評価される。BMIは治療の影響をうけるため、膵外分泌不全と肝硬変で判定する方が合理的である。肝硬変は確立された検査法がある。膵外分泌不全の判定には便中エラスターゼが最も有用であるため、保険収載を要望していきたい。

重症度判定(分類)基準については、「指定難病の普及・啓発に向けた統合研究班」の均霑分科会(指定難病の重症度分類を見直す)から、疾患による重症度(助成対象)の不公平を是正し、煩雑な判定作業を避けるために、重症度分類の均霑化と簡素化を目指すべきである提案されている。主治医の意見をまと

めたうえで意見交換をする必要がある。

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。患者さんとその家族および主治医の皆さんのご協力によってCF登録制度に集積された臨床データなどを元にして、“嚢胞性線維症の診療の手引き[改訂2版]”と“嚢胞性線維症患者の栄養ケア”を発刊した。また、「嚢胞性線維症患者と家族の会」(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

- 1) Ethnicity impacts the cystic fibrosis diagnosis: A note of caution. Bosch B, Bilton D, Sosnay P, Raraigh KS, Mak DY, Ishiguro H, Gulmans V, Thomas M, Cuppens H, Amaral M, De Boeck K. *J Cyst Fibros* 16: 488-491, 2017.
- 2) Characterization of Δ(G970-T1122)-CFTR, the most frequent CFTR mutant identified in Japanese cystic fibrosis patients. Wakabayashi-Nakao K, Yu Y, Nakakuki M, Hwang TC, Ishiguro H, Sohma Y. *J Physiol Sci* 69: 103-112, 2019.
- 3) Screening for regulatory variants in 460kb encompassing the CFTR locus in cystic fibrosis patients. Kerschner JL, Ghosh S, Paranjapye A, Cosme WR, Audrézet MP, Nakakuki M, Ishiguro H, Férec C, Rommens J, Harris A. *J Mol Diagn* 21: 70-80, 2019.

2. 学会発表

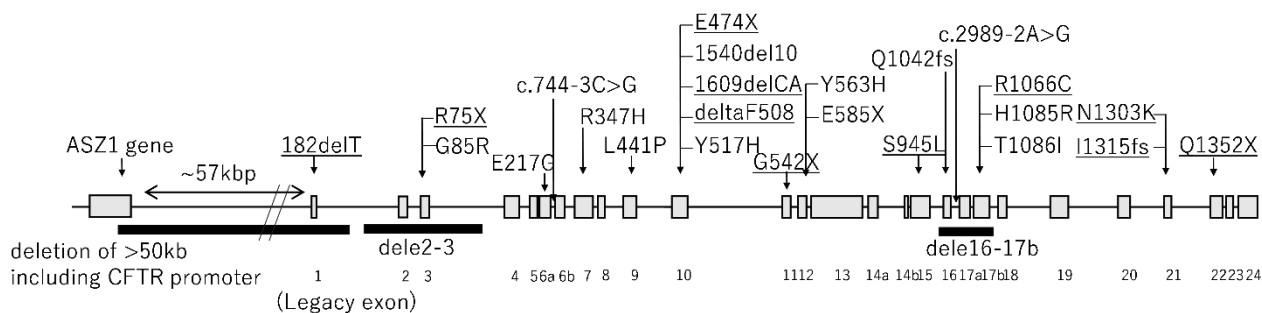
- 1) Nationwide epidemiological survey of cystic fibrosis in Japan. Kozawa Y, Yamamoto A, Nakakuki M, Fujiki K, Naruse S, Ishiguro H. 第47回日本膵臓学会大会 The 20th meeting of the International Association of Pancreatology The 6th meeting of the Asian Oceanic Pancreatic Association 合同会議(仙台)2016.8.
- 2) Exocrine pancreatic function in Japanese patients with cystic fibrosis. Naruse S, Kondo S, Fujiki K, Yamamoto A, Nakakuki M, Shimosegawa T, Takeyama Y, Ishiguro H. 第47回日本膵臓学会大会 The 20th meeting of the International Association of Pancreatology The 6th meeting of the Asian Oceanic Pancreatic Association 合同会議(仙台)2016.8.
- 3) Cystic fibrosis, CFTR mutations, and CFTR-related pancreatitis in Japanese. Ishiguro

H. Symposium "Physiology and pathophysiology of CFTR in Asia: Asian CF and CFTR-mediated non-CF disease" International Conference of Physiological Sciences 2016(Beijing) 2016.9.

- 4) 嚢胞性線維症における膵外分泌機能の追跡調査 成瀬 達、伊藤治、濱田広幸、上野泰明、石黒 洋、山本明子、竹山宣典 第58回日本消化器病学会大会 DDW-Japan 2016(神戸) 2016.11.
- 5) 便中膵エラスターゼ迅速試験による嚢胞性線維症の膵外分泌不全の診断 成瀬 達、近藤志保、藤木理代、中莖みゆき、山本明子、石黒 洋 第48回日本膵臓学会大会(京都)2017.7.
- 6) 嚢胞性線維症患者の栄養状態と栄養ケア 藤木理代、石黒 洋、山本明子、中莖みゆき、近藤志保、竹山宣典、成瀬 達 第49回日本膵臓学会大会(和歌山)2018.6.
- 7) 嚢胞性線維症の重症度判定基準改訂の提案 石黒洋、山本明子、中莖みゆき、藤木理代、近藤志保、成瀬 達、竹山宣典 第49回日本膵臓学会大会(和歌山)2018.6.
- 8) Clinical characteristics, prognosis, and *CFTR* mutations of cystic fibrosis in Japan. Ishiguro H, Yamamoto A, Fujiki K, Nakakuki M, Taniguchi I, Kozawa Y, Sohma Y, Naruse S, Takeyama Y. 49th Annual Meeting of American Pancreatic Association (Miami) 2018.11
- 9) *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)2019.3.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
なし

別図1 CF 確診患者 33 名から検出された病的 CFTR 遺伝子変異と位置(下線はヨーロッパ型変異)



別表1 リパクレオンの登録患者数(2016~2018年)

治療薬	リパクレオン			
発売日	2011/8/31			
調査時期	2015.12/31	2016/12/31	2017/12/31	2018/03/31*
新規登録患者数	3	2	2	1
前調査から継続	14	15	17	17
中止・中断	2	0	0	0
死亡による中止	1	0	1	1
その他(転院)	1	0	1	0
調査時点の患者数	15	17	17	17
副作用	0	0	0	0
有害事象	10	3	20	2
CFに起因する事象	17	43	23	

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

別表2 プルモザイムの登録患者数(2016~2018年)

治療薬	プルモザイム			
発売日	2012/6/8			
調査時期	2015/11/30	2016/12/31	2017/12/31	2018/12/31
新規登録患者数	2	6	6	4
前調査から継続	18	18	19	22
中止・中断	2	5	3	0
症状改善	1			
死亡による中止			2	
副作用		1	1	
肺移植	1	1		
転院		1		1

個人輸入		1	1	1
経済的理由				
不明		1	1	2
調査時点の患者数	18	19	22	26
副作用*	3	0	1	0
有害事象	58	47	26	11
CF に起因する事象				
* 4例7件(すべて非重篤、発声障害、呼吸困難・喀血・発熱、発熱、口腔咽頭痛・上室性徐脈)				

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。

別表 3 トービイの登録患者数(2016～2018年)

治療薬	トービイ			
発売日	2013/1/9			
調査時期	2015/12/31	2016/12/31	2017/12/31	2018/12/31
新規登録患者数	2	1	2	0
前調査から継続	9	9	9	11
中止・中断	1	1	0	0
死亡による中止	0	0	0	0
その他(転院)	1	0	2	1
調査時点の患者数	11	9	11	10
副作用	0	0	0	2
有害事象	1	1	0	4
CF に起因する事象	0	0	0	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。

別表 4 栄養評価の対象

	年齢	性別	膵外分泌不全	呼吸器症状	汗中 CI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 5 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)
	パーセントイル 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
総合研究報告書

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. 体質生黄疸【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
総合研究報告書

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。まず日本肝臓学会役員・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症例が存在するかどうかについて尋ねる一次調査を行い、その結果に基づいて疾患毎に症例数と実態を尋ねる二次調査を行った。二次調査の結果は本研究班の研究分担者へ送付し、詳細な解析を依頼した。

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。これに続き、平成30年度はこの一次調査の結果を集計し、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

2017年2月～6月にかけて本研究計画につき各学会理事会で承認を得、送付先リストをいただいた。2017年7月一次調査票を送付、8月～9月にかけて調査票未着施設に対して催促状を発送し、10月に一次調査結果を固定した。重複を除いた640施設に対して調査票を送付し、548施設(85.6%)から回答を得た。胆道閉鎖症は147施設から症例が存在するとの回答があり、うち48施設(33%)は成人診療施設であった。その他の疾患については症例が存在するとの回答

が得られた施設数は比較的少なかったが、カロリー病や両性反復性肝内胆汁うっ滞症では成人施設数が80%を超えていた。

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 疾患ごとにみた調査結果

	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
安藤久寛	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	
安藤久寛	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 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	2018	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Vol ume60 デスク 判・ポケット判	株式会社 医学書院	東京	2018	556-557
Yoshinori Hamada	Chapter11. Diagn ostic criteria o f pancreaticobil iary maljunction and congenital biliary dilatati on	Kamisawa T, Ando H	Pancreaticobi liary Maljunc tion and Cong enital Biliar y Dilatation	Springer	東京	2018	91-101
白井剛、瀨 田洋、中村 有佑、瀨田 吉則	疾患各論 臍へ ルニア/臍ヘルニ ア手術. 一般的な 手術: 臍内下縁弧 状切開法	土岐彰、奥 山宏臣	臍の外科 小児 の臍疾患治療 と臍を利用し た手術	メジカル ビュー社	東京	2018	35-41
瀨田吉則	臍を利用した 手術 臍からの開 腹手術 総論	土岐彰、奥 山宏臣	臍の外科 小児 の臍疾患治療 と臍を利用し た手術	メジカル ビュー社	東京	2018	148-151
瀨田洋、白 井剛、高橋 良彰、瀨田 吉則	臍を利用した 手術 臍からの開 腹手術/切開法の 実際 臍内縦切開 法	土岐彰、奥 山宏臣	臍の外科 小児 の臍疾患治療 と臍を利用し た手術	メジカル ビュー社	東京	2018	155-157
白井剛、瀨 田吉則、瀨 田洋、廣瀬 龍一郎	臍を利用した 手術 臍からの手 術が可能な疾患・ 手術 腸重複症	土岐彰、奥 山宏臣	臍の外科 小児 の臍疾患治療 と臍を利用し た手術	メジカル ビュー社	東京	2018	214-220
瀨田吉則	臍を利用した 手術 臍からの手 術が可能な疾患・ 手術 ストーマ造 設術	土岐彰、奥 山宏臣	臍の外科 小児 の臍疾患治療 と臍を利用し た手術	メジカル ビュー社	東京	2018	236-241
Terumi Ka misawa, H isami And o	Preface	Terumi Kam isawa, His ami Ando	Pancreaticobi liary maljunc tion and cong enital biliar y dilatation	Springer	Tokyo	2018	v-vi
Terumi Ka misawa, S awako Kur uma, Kazu ro Chiba, Masataka	Pancreatobiliary reflux	Terumi Kam isawa, His ami Ando	Pancreaticobi liary maljunc tion and cong enital biliar y dilatation	Springer	Tokyo	2018	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	2018	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	2018	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	2018	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	2018	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
仁尾正記	胆道閉鎖症	上野滋、仁尾正記、奥山宏臣	標準小児外科学第7版	医学書院	東京	2017	248-252
仁尾正記	胆道閉鎖症	小池和彦、山本博徳、瀬戸泰之	消化器疾患最新の治療2017-2018	南江堂	東京	2017	401-404
佐々木英之、仁尾正記	胆道閉鎖症	堀 進悟、今村 聡、中西洋一 ほか	1336 専門家による私の治療	日本医事新報社	東京	2017	1589-1591
田口智章、宗崎良太、松浦俊治	肝・胆・膵へのアプローチ	田口智章、黒田達夫	スタンダード小児がん手術臓器別アプローチと手技のポイント	メジカルビュー社	東京	2017	86-93
虫明聡太郎、田尻仁	第3章 薬物療法	田尻仁	こどもの潰瘍性大腸炎・クローン病と治療	メディカ出版	大阪	2017	31-37
乾あやの	代謝性肝疾患 (Wilson病, シトリン欠損症)	竹原徹郎、持田智	肝疾患治療マニュアル	南江堂	東京	2017	88-95
乾あやの	肝炎ウイルス	日本小児感染症学会	日常診療に役立つ小児感染症マニュアル	東京医学社	東京	2017	353-361

乾あやの	C型肝炎	水口雅、岡明、尾内一信	小児臨床検査ガイド	文光堂	東京	2017	406-410
乾あやの	E型肝炎	水口雅、岡明、尾内一信	小児臨床検査ガイド	文光堂	東京	2017	397-400
金森豊	腸疾患を持つ子どもの在宅医療	梶原厚子	子供が元気になる在宅医療	南山堂	東京	2017	190-197
正宗淳	遺伝子検査 膵炎関連遺伝子	下瀬川徹	新膵臓病学	南江堂	東京	2017	160-161
正宗淳	遺伝性膵炎, 家族性膵炎	下瀬川徹	新膵臓病学	南江堂	東京	2017	438-441
正宗淳, 下瀬川徹	慢性膵炎	堀 進悟、今村 聡、中西洋一 ほか	1336 専門家による私の治療	日本医事新報社	東京	2017	489-491
成瀬達	3章 膵の生理・生化学 A 膵液 1. 性状	下瀬川徹	新膵臓病学	南江堂	東京	2017	21-22
成瀬達	3章 膵の生理・生化学A 膵液 2. 分泌調節	下瀬川徹	新膵臓病学	南江堂	東京	2017	22-29
成瀬達	9章 膵疾患の検査 A 生化学検査 2. 尿中膵酵素	下瀬川徹	新膵臓病学	南江堂	東京	2017	145-146
成瀬達	15章 膵疾患のガイドライン A 膵炎 4. 慢性膵炎の断酒・生活指導指針	下瀬川徹	新膵臓病学	南江堂	東京	2017	493-494
成瀬達	§6-26 急性膵炎	堀 進悟、今村 聡、中西洋一 ほか	1336 専門家による私の治療	日本医事新報社	東京	2017	487-489
石黒洋	導管細胞	下瀬川徹	新膵臓病学	南江堂	東京	2017	31-35
石黒洋	膵石形成機序	下瀬川徹	新膵臓病学	南江堂	東京	2017	93-96
石黒洋	Cystic Fibrosis	下瀬川徹	新膵臓病学	南江堂	東京	2017	423-428
石黒洋	化学物質による膵炎	下瀬川徹	新膵臓病学	南江堂	東京	2017	456-457
依藤亨	新生児低血糖症・新生児糖尿病	小児内分泌学会	小児内分泌学改訂第2版	診断と治療社	東京	2016	133-137

依藤亨	新生児の電解質代謝異常	小児内分泌学会	小児内分泌学改訂第2版	診断と治療社	東京	2016	539-543
乾あやの, 十河剛, 小松陽樹	肝胆道疾患	三浦大、島袋林秀	ガイドラインと最新文献による小児科学レビュー 2016-'17	総合医学社	東京	2016	100-107
竹山宜典	膵炎の外科治療	岡崎 和一	最新医学別冊 診断と治療のABC115 膵炎・膵がん	最新医学社	大阪	2016	180-189

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 transanorectal 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	Epub ahead of print		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	Epub ahead of print		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	Epub ahead of print		2018
Shimura K, Shibata H, Mizuno Y, Amano N, Hoshino K, Kuroda T, Kameyama K, Matsuse M, Mitsuake N, Sugino K, Yoshimura N, Oh 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, Tokuyama M, Horie H, Okamura J, Otagawa 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, Kawawada M, Abe K, Takahashi N, Fujimura T, Kamayama 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, Tanada H, Kawaguchi H, Horie H, Otagawa 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, Shichino 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, Kawaida 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, Fuchimoto 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	新薬と臨牀	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 Osugata, Kiyoko Kato, Kenji Ishikury, and Mayer-Rokitansky-Küster-Häuser syndrome for the proper transitional care of patients uke, Satoshi Ieri, 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 exstrophy	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ー早期診断のknack 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, Takasuga C, Kashihara H, Ishikawa D, Togyminaga 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 恵美子, 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	Hepatol Res	48(11)	926-936	2018
Feng R, Morine Y, Ikemoto T, Imura S, Iwahashi S, Saito Y, Shimada M	Nrf2 activation drives macrophage 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, Takasuka 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, Tatanano 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, 山田真一郎, 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, Kashiwara H, Takasu C, Ishikawa D, Wada Y, Shimada M	The Impact of Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) Expression on Stage III Gastric Cancer	Anticancer Research	38(6)	3387-3392	2018
Ikemoto T, Rui Feng, Shimada M, Saito Y, Iwahashi 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, Shimada M, Higashijima J, Tokunaga T, Nishi M, Takasu C, Kashiwara 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, Shimada M, Higashijima J, Nakao T, Nishi M, Takasu C, Kashiwara H, Eto S, Banpydo Y	Ki-67 and Survivin as Predictive Factors for Rectal Cancer Treated with Preoperative Chemoradiotherapy	Anticancer Research	38(3)	1735-1739	2018

Kawase K, Nomura K, Tominaga R, Iwase H, Ogawa T, Shibasaki I, Shimada M, Taguchi T, Takeuchi T, Tomizawa 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, Shimada M	Treatment strategy for successful hepatic resection of icteric liver	J Med Invest	65(1.2)	37-42	2018
Kasahara M, Umeshta K, Sakamoto S, Fukuda A, Furukawa H, Sakisaka S, Kobayashi E, Tanaka E, Inomata Y, Kawasaki S, Shimada M, Kokudo N, Egawa H, Ohdean H, Uemoto S	Japanese Liver Transplantation Society. Living donor liver transplantation for biliary atresia: An analysis of 2085 cases in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society	Am J Transplant	18(3)	659-668	2018
Wada S, Yamakawa-Ookumura H, Kanetayama T, Morine Y, Imura S, Shimada M	Major liver resection reduces nonprotein respiratory quotient and increases nonesterified fatty acid at postoperative day 14 in patients with hepatocellular carcinoma	Clin Nutr ESPEN	23	194-199	2018
Imura S, Teraoka H, Yoshikawa M, Ishikawa D, Yamada S, Saito Y, Iwahashi S, Ikemoto T, Morine Y, Shimada M	Potential predictive factors for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma classified within the Milan criteria	Int J Clin Oncol	23(1)	98-103	2018
Yoshimoto T, Morine Y, Takasaka C, Feng R, Ikemoto T, Yoshikawa K, Iwahashi S, Saito Y, Kashihara H, Akutagawa M, Emoto T, Kinouchi Y, Shimada M	Blue light-emitting diodes induce autophagy in colon cancer cells by Opsin 3	Ann Gastroenterol Surg	2(2)	154-161	2018

Yoshimoto T, Imura S, Morine Y, Ikemoto T, Arakawa Y, Iwahashi S, Saito Y, Takasu C, Ishikawa D, Teraokuma H, Bando Y, Shimada M.	The Outcome of Sorafenib Therapy on Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Experience of Conversion and Salvage Hepatectomy	Anticancer Res	38(1)	501-507	2018
Saito Y, Morine Y, Iwahashi S, Ikemoto T, Imura S, Yamanaka Okumura H, Hirayama A, Soga T, Tomita M, Shimada M	Changes of liver metabolites following hepatectomy with ischemia reperfusion towards liver regeneration	Ann Gastroenterol 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 Kobori, 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, Kusuhara H, Susimazaki R.	Clinical phenotype and molecular analysis of a homozygous ABCB11 mutation responsible for progressive infantile cholestasis.	J Hum Genet.	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, Fyji i Y, Ida S, Ishii 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
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, Takano 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, Matsu moto 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, Tadamiya 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, Nihori 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, Jungraitmayr 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, Shiota 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, Ishi i T, Mushiake S, Nagata K, Tan mai H, Toki A, Tomomasa T, Ush ijima K, Yanabi T, Yonekura T, Taguchi T, Shi mizu 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, No saka 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 Kazaki, 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, Terahara K, Watanabe T, Ohno M, Ogawa K, Kutsukake M, Fujino A, Hishiki T, Kinjyo 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, Chiba 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.	Gastrointest Endosc	87(1)	158-163	2018

<p>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.</p>	<p>Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of localized gallbladder lesions</p>	<p>Dig Endosc</p>	<p>30</p>	<p>98-106</p>	<p>2018</p>
<p>Niwano F, Hiromine Y, Noso S, Babaya N, Ito H, Yasutake S, Matsumoto I, Takeyama Y, Kawabata Y, Ikegami H</p>	<p>Insulin deficiency with and without glucagon: A comparative study between total pancreatectomy and type 1 diabetes</p>	<p>J Diabetes Investig</p>	<p>19</p>	<p>1084- 1090</p>	<p>2018</p>
<p>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</p>	<p>Clinical course of type 1 autoimmune pancreatitis patients without steroid treatment: a Japanese multicenter study of 97 patients</p>	<p>J Hepatobiliary Pancreat Sci</p>	<p>25</p>	<p>223-230</p>	<p>2018</p>
<p>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</p>	<p>Value of additional endoscopic ultrasonography for surveillance after surgical removal of intraductal papillary mucinous neoplasms</p>	<p>Dig Endosc</p>	<p>30</p>	<p>659-666</p>	<p>2018</p>

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, Arimatsu H, Hironaka S, Sho M, Ryota 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, Goshoh 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, Sekinaka 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 H, 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, 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	体質生黄疸【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 PSC, Gershwin 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 PSC, Gershwin 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 Fc R-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, DiGuglielmo 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, Kogure 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500例の成績	移植2018	53(2)(3)	197-208	2018
Nio M	Japanese Biliary Atresia Registry	Pediatric Surgery International	33(12)	1319-1325	2017
Sasaki H, Tanaka H, Nio M	Current management of long-term survivors of biliary atresia: over 40 years of experience in a single center and review of the literature	Pediatric Surgery International	33(12)	1327-1333	2017
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	2017
Hoshino E, Hayashi K, Suzuki M, Obatake M, Urayama KY, Nakano S, Taura Y, Nio M, Takahashi O	An iPhone application using a novel stool color detection algorithm for biliary atresia screening	Pediatric Surgery International	33	1115-1121	2017
Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, Adachi M, Soneda S, Minagawa M, Ida S, Yonekura T, Kinoshita Y, Kanamori Y, Kitagawa H, Shinkai M, Sasaki H, Nio M; (on behalf of The Japanese Society for Pediatric Endocrinology and The Japanese Society of Pediatric Surgeons)	Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism	Clin Pediatr Endocrinol	26(3)	127-152	2017
仁尾正記	ガイドラインと外科小児外科 胆道閉鎖症の診療ガイドライン	日本外科学会雑誌	118(4)	486-488	2017

Yamada Y, Hoshino K, Mori T, Kawaida M, Abe K, Ishihama H, Shimizu T, Takahashi N, Matsubara K, Hibi T, Abe Y, Yagi H, Shimajima N, Shinoda M, Kitago M, Obara H, Fuchimoto 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	Hepatology research	48(3)	E360-E366	2017
Higashi H, Obara H, Miyakoshi K, Shinoda M, Kitago M, Shimajima N, Abe Y, Hibi T, Yagi H, Matsubara K, Yamada Y, Itano O, Hoshino K, Kuroda T, Kitagawa Y	First successful perinatal management of pregnancy after ABO-incompatible liver transplantation	World journal of gastroentero logy	23(3)	547-550	2017
Soeda E, Hoshino K, Izawa Y, Takaoka C, Isobe C, Takahashi A, Takahashi N, Yamada Y, Shimajima N, Fujino A, Shinoda M, Kitagawa Y, Tanabe M, Nakamaru S, Taki N, Sekiguchi A, Nakazawa Y, Turukawa T, Kuroda T	A Report on the Positive Response to an Outdoor Nature Challenge of a Snow Camp for Young Liver Transplant Patients	Transplantat ion proceedings	49(1)	115-120	2017
Shimizu T, Fuchimoto Y, Fukuda K, Okita H, Kitagawa Y, Kuroda T	The effect of immune checkpoint inhibitors on lung metastases of osteosarcoma	Journal of pediatric surgery	52(12)	2047-2050	2017
Ohno M, Fuchimoto Y, Hsu HC, Higuchi M, Komura M, Yamaoka T, Umezawa A, Enosawa S, Kuroda T	Airway reconstruction using decellularized tracheal allografts in a porcine model	Pediatric Surgery Internationa l	33(10)	1065-1071	2017

Yamazaki F, Shima 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	Journal of pediatric hematology/oncology	40(3)	e195-e197	2017
Kobayashi M, Sumiyama K, Shimojima N, Ieiri S, Okano H, Kamba S, Fujimura T, Hirobe S, Kuroda T, Takahashi-Fujigasaki J	Technical feasibility of visualizing myenteric plexus using confocal laser endomicroscopy	Journal of gastroenterology and hepatology	32(9)	1604-1610	2017
黒田達夫	小児がん治療における外科の役割	日本小児血液・がん学会雑誌	54(2)	97-100	2017
Kubota M	The current profile of persistent cloaca and cloacal exstrophy in Japan: the result of a nationwide survey in 2014 and a review of the literature	Pediatric Surgery International	33(4)	505-512	2017
窪田正幸、新井田達雄、遠藤格、小野滋、島田光生、土岐彰、野田卓男、松村敏信、安藤久實	先天性胆道拡張症に胆道癌を合併した20歳以下症例の検討：日本膵・胆管合流異常研究会登録委員会報告	胆と膵	38(4)	357-362	2017
窪田正幸	先天性難治性稀少泌尿器疾患群（総排泄腔遺残、総排泄腔外反、MRKH症候群）におけるスムーズな成人期医療移行のための分類・診断・治療ガイドライン作成	小児外科	49(8)	805-809	2017
松藤凡、友政剛、位田忍、岩井潤、牛島高介、上野滋、岡田和子、奥田真珠美、河島尚志、窪田正幸、窪田満、佐々木美香、清水俊明、高野邦夫、田口智章、田尻仁、中山佳子、羽鳥麗子、八木実、渡邊芳夫	小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン	小児外科	49(8)	769-772	2017

佐々木英之, 仁尾正記	【先天性胆道拡張症の最前線】小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における先天性胆道拡張症の位置付け	胆と膵	38(4)	407-412	2017
佐々木英之, 仁尾正記, 依藤亨, 堀川玲子, 長谷川奉延, 安達昌功, 曾根田瞬, 皆川真規, 位田忍, 米倉竹夫, 木下義晶, 金森豊, 北川博昭, 新開真人	【小児にかかわる診療ガイドライン】先天性高インスリン血症診療ガイドライン	小児外科	49(8)	791-796	2017
Enokizono T, Ohto T, Tanaka R, Tanaka M, Suzuki H, Sakai A, Imagawa K, Fukushima H, Iwabuti A, Fukushima T, Sumazaki R, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K	Preaxial polydactyly in an individual with Wiedemann-Steiner syndrome caused by a novel nonsense mutation in KMT2A	American journal of medical genetics. Part A	173(10)	2821-2825	2017
Ohto T, Enokizono T, Tanaka R, Tanaka M, Suzuki H, Sakai A, Imagawa K, Fukushima H, Fukushima T, Sumazaki R, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K	A novel BBS10 mutation identified in a patient with Bardet-Biedl syndrome with a violent emotional outbreak	Human genome variation	eCollection 2017.		2017
Morii W, Sakai A, Ninomiya T, Kidoguchi M, Sumazaki R, Fujieda S, Noguchi E	Association of Japanese cedar pollinosis and sensitization with HLA-DPB1 in the Japanese adolescent	Allergology international	67(1)	61-66	2017

Kato M, Hamada-Tsutsumi S, Okuse C, Sakai A, Matsumoto N, Sato M, Sato T, Arito M, Omoteyama K, Suematsu N, Okamoto K, Kato T, Itoh F, Sumazaki R, Tanaka Y, Yotsuyanagi H, Kato T, Kurokawa MS	Effects of vaccine-acquired polyclonal anti-HBs antibodies on the prevention of HBV infection of non-vaccine genotypes	Journal of gastroenterology	52(9)	1051-1063	2017
Imagawa K, Takayama K, Isoyama S, Tanikawa K, Shinkai M, Harada K, Tachibana M, Sakurai F, Noguchi E, Hirata K, Kage M, Kawabata K, Sumazaki R, Mizuguchi H	Generation of a bile salt export pump deficiency model using patient-specific induced pluripotent stem cell-derived hepatocyte-like cells	Scientific reports		1-11	2017
Suzuki M, Saito N, Minowa K, Kagimoto S, Shimizu T	Validation of severity assessment for acute in children pancreatitis	Pediatrics international	59(10)	1127-8	2017
Kamisawa T, Kaneko K, Itoi T, Ando H	Pancreaticobiliary maljunction and congenital biliary dilatation	The lancet. Gastroenterology & hepatology	2(8)	610-618	2017
Ishibashi Hiroki, Shimada Mitsuo, Kamisawa Terumi, Fujii Hideki, Hamada Yoshinori, Kubota Masayuki, Urushihara Naoto, Endo Itaru, Nio Masaki, Taguchi Tomoaki, Ando Hisami	Japanese clinical practice guidelines for congenital biliary dilatation	Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences	24(1)	1-16	2017

Urushihara N, Hamada Y, Kamisawa T, Fujii H, Koshinaga T, Morotomi Y, Saito T, Itoi T, Kaneko	Classification of pancreaticobiliary maljunction and clinical features in children.	Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences	24(8)	449-455	2017
安藤久實	術後発癌からみた先天性胆道拡張症に対する外科治療の課題	胆と膵	38(4)	381-385	2017
安藤久實、猪股裕紀洋、岩中督、黒田達夫、仁尾正記、松井陽、吉田雅博、佐々木英之	胆道閉鎖症診療ガイドライン	小児外科	49(8)	783-786	2017
安藤久實	膵・胆管合流異常に対する治療上の問題と新しい型分類の提起	胆道	31(4)	697-706	2017
Yoshimoto T, Morine Y, Imura S, Ikemoto T, Iwahashi S, Saito YU, Yamada S, Ishikawa D, Teraoku H, Yoshikawa M, Higashijima J, Takasu C, Shimada M	Maximum Diameter and Number of Tumors as a New Prognostic Indicator of Colorectal Liver Metastases	In Vivo	31(3)	419-423	2017
Yoshikawa M, Morine Y, Ikemoto T, Imura S, Higashijima J, Iwahashi S, Saito Y, Takasu C, Yamada S, Ishikawa D, Teraoku H, Takata A, Yoshimoto T, Shimada M	Elevated Preoperative Serum CEA Level Is Associated with Poor Prognosis in Patients with Hepatocellular Carcinoma Through the Epithelial-Mesenchymal Transition	Anticancer Research	37(3)	1169-1175	2017
Saito Y, Morine Y, Shimada M	Mechanism of impairment on liver regeneration in elderly patients: Role of hepatic stellate cell	Hepatology research	47(6)	505-513	2017

Yoshimoto T, Nishi M, Yoshikawa K, Higashijima J, Tokunaga T, Nakao T, Kashihara H, Takasu C, Ishikawa D, Bando Y, Shimada M	A case of low-grade appendiceal mucinous neoplasm with invagination resected laparoscopically	International Cancer Conference Journal	6(3)	109-113	2017
Kashihara H, Shimada M, Yoshikawa K, Higashijima J, Tokunaga T, Nishi M, Takasu C	Risk factors for recurrence of gastric cancer after curative laparoscopic gastrectomy	The journal of medical investigation	64 (1.2)	79-84	2017
Takasu C, Yismaw WG, Kurita N, Yoshikawa K, Kashihara H, Kono T, Shimada M	TU-100 exerts a protective effect against bacterial translocation by maintaining the tight junction	Surgery today	47(10)	1287-1294	2017
Fujino Y, Takeishi S, Nishida K, Okamoto K, Muguruma N, Kimura T, Kitamura S, Miyamoto H, Fujimoto A, Higashijima J, Shimada M, Rokutan K, Takayama T	Downregulation of microRNA-100/microRN A-125b is associated with lymph node metastasis in early colorectal cancer with submucosal invasion	Cancer Science	108(3)	390-397	2017
Maehara Y, Shirabe K, Kohnoe S, Emi Y, Oki E, Kakeji Y, Baba H, Ikeda M, Kobayashi M, Takayama T, Natsugoe S, Haraguchi M, Yoshida K, Terashima M, Sasako M, Yamaue H, Kokudo N, Uesaka K, Uemoto S, Kosuge T, Sawa Y, Shimada M, Doki Y, Yamamoto M, Taketomi A, Takeuchi M, Akazawa K, Yamanaka T, Shimokawa M	Impact of intra-abdominal absorbable sutures on surgical site infection in gastrointestinal and hepato-biliary-pancr eatic surgery: results of a multicenter, randomized, prospective, phase clinical trial	Surgery today	47(12)	1539-1540	2017

Matsumoto Y, Miyamoto H, Fukuya A, Nakamura F, Goji T, Kitamura S, Kimura T, Okamoto K, Sogabe M, Muguruma N, Shimada M, Bando Y, Takayama T	Hemosuccus pancreaticus caused by a mucinous cystic neoplasm of the pancreas	Clinical journal of gastroenterology	10(2)	185-190	2017
池本哲也, 寺奥大貴, 齋藤裕, 岩橋衆一, 森根裕二, 居村暁, 島田光生	肝臓・胆道の手術 胆道再建を伴う肝切除術	消化器外科 NURSING	22(8)	709	2017
石橋広樹、島田光生、森根裕二、矢田圭吾、森大樹	先天性胆道拡張症の診療ガイドライン（簡易版）	胆と膵	38(4)	329-337	2017
森大樹, 矢田圭吾, 石橋広樹, 島田光生	先天性胆道拡張症における胆道癌の発癌機序	胆と膵	38(4)	351-355	2017
石橋広樹、矢田圭吾、森大樹、島田光生	鼠径ヘルニアの手術 LPEC【小児外科 デイベート対決(日常よくみる疾患)】	小児外科	49(2)	184-188	2017
Ishibashi H, Shimada M, Kamisawa T, Fujii H, Hamada Y, Kubota M, Urushihara N, Endo I, Nio M, Taguchi T, Ando H	Japanese clinical practice guidelines for congenital biliary dilatation	Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences	24(1)	1-16	2017
Yasuoka K, Inoue H, Tanaka K, Fujiyoshi J, Matsushita Y, Ochiai M, Koga Y, Matsuura T, Taguchi T, Ohgas	Successful Liver Transplantation for Transient Abnormal Myelopoiesis-Associated Liver Failure	Neonatology	112(2)	159-162	2017
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	52(6)	online	2017
Kato T, Thanh Thi Mai Pham, Yamazaki H, Matsuda K, Hirofuji Y, Xu Han, Sato H, Tabuchi T, Nonaka K	Mitochondria Regulate the Differentiation of Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth	CELL STRUCTURE AND FUNCTION	42(2)	105-116	2017

Kato H, Han X, Yamaza H, Masuda K, Hirofuji Y, Sato H, T T M Pham, Taguchi T, Nonaka K	Direct effects of mitochondrial dysfunction on poor bone health in Leigh syndrome	Biochemical and biophysical research communications	93(1)	207-212	2017
田口智章、山座孝義、松浦俊治、高橋良彰、岩中剛、柳佑典、吉丸耕一郎、山座治義、野中和明、中山功一、小林英司、大賀正一	近未来の再生医療と外科 - 肝再生医療の展望と乳歯歯髄幹細胞	外科 外科の近未来 - 1,000号記念	79(11)	1023-1030	2017
松浦俊治、高橋良彰、吉丸耕一郎、田口智章	新生児肝移植の現状	日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌	第31巻増刊号	65	2017
Yoshiaki Takahashi, Yoshinori Hamada, Tomoaki Taguchi	Congenital segmental dilatation of the intestine	Pediatric Surgery	Prem Puri (ed.)	1-7	2017
Hiroki Ishibashi, Mitsuo Shimada, Terumi Kamisawa, Hideki Fujii, Yoshinori Hamada, Masayuki Kubota, Naoto Urushihara, Itaru Endo, Masaki Nio, Tomoaki Taguchi, Hisami Ando	Japanese clinical practice guidelines for congenital biliary dilatation	J Hepatobiliary Pancreat Sci	24(1)	1-16	2017
Sakaguchi T, Hamada Y, Sato M, Nakamura Y, Shirai T, Hamada H, Kon M	Subcutaneous bronchogenic cyst: report of five cases and review of the literature	Journal of Pediatric Surgery Case Reports	19	9-15	2017
Okano M, Sakaguchi T, Nakatani K, Hamada H, Nakamura Y, Shirai T, Kon M, Hamada Y	Spontaneous rupture of a splenic abscess in a 2-year-old boy	Journal of Pediatric Surgery Case Reports	19	41-44	2017
Hamada Y, Hamada H, Shirai T, Nakamura Y, Sakaguchi T, Yanagimoto H, Inoue K, Kon M	Duodenogastric regurgitation in hepaticoduodenostomy after excision of congenital biliary dilatation (choledochal cyst)	Journal of Pediatric Surgery	52(10)	1621-1624	2017

Tatsuma Sakaguchi, Yoshinori Hamada, Yusuke Nakamura, Takeshi Shirai, Hiroshi Hamada, Masanori Kon	Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome with a protruding hymen over the vaginal introitus in a newborn	Journal of Pediatric Surgery Case Reports	24	49-52	2017
Takeshi Shirai, Yoshinori Hamada, Tatsuma Sakaguchi, Hiroshi Hamada, Kengo Hattori, Yusuke Nakamura, Masanori Kon	Recurrence of parasite in epigastric heteropagus	Journal of Pediatric Surgery Case Reports	25	25-30	2017
濱田洋、濱田吉則、白井剛、高橋良彰、坂口達馬、中村有佑、諸富嘉樹、權雅憲	鼠径管に発生した血管腫の1例	日本小児外科学会雑誌	53(5)	1068-1072	2017
濱田吉則	特集「先天性胆道拡張症の最前線」. 先天性胆道拡張症の診断基準の制定をめぐる	胆と膵	38(4)	323-327	2017
Kamisawa T, Kuruma S, Chiba K, Tabata T, Koizumi S, Kikuyama M	Biliary carcinogenesis in pancreaticobiliary maljunction	Journal of gastroenterology	52(2)	158-163	2017
Ishibashi H, Shimada M, Kamisawa T, Fujii H, Hamada Y, Kubota M, Urushihara N, Endo I, Nio M, Tshuchi T, Ando H on behalf of the Japanese Study Group of Congenital Biliary Dilatation (JSCBD)	Japanese clinical practice guidelines for congenital biliary dilatation	Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences	24(1)	1-6	2017
神澤輝実	序文:先天性胆道拡張症の概念の変遷	胆と膵	38(4)	313-315	2017
山下雄平、近藤宏樹、一木美穂、永田知裕、井上智弘、三宅俊治、虫明聡太郎、山内勝治、森下祐次、米倉竹夫	AZAによる寛解維持治療中に再生不良性貧血を伴って再燃した分類不能型炎症性腸疾患の一例	日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌	31(1)	38	2017

Hisamitsu Hayashi, Sotaro Naoi, Takao Togawa, Yu Hirose, Hiroki Kondou, Yasuhiro 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	EBio Medicine	27	187-199	2017
藤井裕子、芦田明、松村英樹、白数明彦、山崎哲司、中倉兵庫、玉井浩	腹部MRI拡散強調像が診断に有用であったNSAIDsによる薬剤性急性尿細管間質性腎炎の1例	日本小児腎臓病学会雑誌	30	60-67	2017
蘆田温子、片山博視、金川奈央、謝花幸祐、小田中豊、松村英樹、尾崎智康、岸勘太、玉井浩	3 rd -line治療後も微熱が遷延し、炎症性疾患の鑑別が必要であった難治性川崎病の1例	Progress in Medicine	37	796-799	2017
Niegawa T, Takitani K, Takaya R, Ishiro M, Kuroyanagi Y, Okasora K, Minami Y, Matsuda T, Tamai H	Evaluation of uric acid levels, thyroid function, and anthropometric parameters in Japanese children with Down syndrome	Journal of clinical biochemistry and nutrition	61(2)	146-152	2017
山崎苗穂子、芦田明、藤井裕子、松村英樹、中倉兵庫、山崎哲司、白数明彦、蘆田温子、小田中豊、尾崎智康、岸勘太、片山博視、玉井浩	インフリキシマブ抵抗性川崎病に対して血漿交換療法が有効であった1例	日本アフェレシス学会雑誌	36	189-192	2017
平岩理雅、奥洞智太、扇田裕充、森京子、大関ゆか、成田努、玉井浩	血漿におけるPCR法が早期確定診断に有用であった伝染性単核球症の一例	医学検査	66	691-695	2017

西川徹, 小川加奈, 高野智子, 田尻仁, 石倉照之	経静脈的ガンマグロブリン大量療法が奏効したBickerstaff型脳幹脳炎の10歳女児例	大阪府立急性期・総合医療センター医学雑誌 (1880-8069)	39巻1号	59-62	2017
四柳宏, 田尻仁, 恵谷ゆり, 藤澤知雄, 鹿毛政義, 田中靖人	【小児肝臓学の現在と未来】	肝臓	58(3)	143-167	2017
高野智子, 田尻仁	【この一冊でわかる! 健診とワクチン】 ワクチンB型肝炎ワクチン定期接種と垂直感染予防接種	周産期医学	47(6)	809-812	2017
田尻仁, 高野智子	小児におけるHBV水平感染の実態とB型肝炎ワクチン定期接種化の意義	日本小児科学会雑誌	121(1)	51-59	2017
Tajiri H, Zen Y, Takano T, Brooks S	Favorable response to immunosuppressive combination therapy with mizoribine and azathioprine in children with primary sclerosing	Hepatology research	48(4)	322-328	2017
Ishige T, Tomomasa T, Tajiri H, Yoden A	Japanese Study Group for Pediatric Crohn's Disease. Japanese physicians' attitudes towards enteral nutrition treatment for pediatric patients with Crohn's disease: a questionnaire survey	Intestinal research	15(3)	345-351	2017
Uchida K, Ohtsuka Y, Yoden A, Tajiri H, Kimura H, Ishige T, Yamada H, Arai K, Tomomasa T, Ushijima K, Aomatsu T, Nagata S, Otake K, Matsushita K, Inoue M, Kudo. T, Hosoi K, Takeuchi K,	Immunosuppressive medication is not associated, with surgical site infection after surgery for intractable ulcerative colitis in children	Intractable & rare diseases research	6(2)	106-113	2017

Takano T, Tajiri H, Hosono S, Inui A, Murakami J, Ushijima K, Miyoshi Y, Etani. Y, Abukawa D, Suzuki M, Brooks S	Natural history of chronic hepatitis B virus infection in children in Japan: a comparison of mother-to-child transmission with horizontal transmission	Journal of gastroenterology	52(9)	1041-1050	2017
Suzuki M, Tajiri H, Takano T, Miyoshi Y	Pegylated interferon for hepatitis C virus infection in Down syndrome	Pediatrics international	59(1)	121-122	2017
Hosoi K, Ohtsuka Y, Fujii T, Kudo T, Matsunaga N, Tomomasa T, Tajiri H, Kunisaki R, Ishige T, Yamada H, Arai K, Yoden A, Ushijima K, Aomatsu T, Nagata S, Uchida K, Takeuchi K, Shimizu T	Treatment with infliximab for pediatric Crohn's disease: Nationwide survey of Japan	Journal of gastroenterology and hepatology	32(1)	114-119	2017
Uchida N, Kushida Y, Kitada M, Wakao S, Kumagai N, Kuroda Y, Kondo Y, Hirohara Y, Kure S, Chazenbalk G, Dezawa M	Beneficial Effects of Systemically Administered Human Muse Cells in Adriamycin Nephropathy	Journal of the American Society of Nephrology	28	2946-2960	2017
Katayama S, Suzuki M, Yamaoka A, Keleku-Lukwete N, Katsuoka F, Otsuki A, Kure S, Engel JD, Yamamoto M	GATA2 haploinsufficiency accelerates EVI1-driven leukemia	Blood	130	908-919	2017

Matsuhashi T, Sato T, Kanno SI, Suzuki T, Matsuo A, Oba Y, Kikusato M, Ogasawara E, Kudo T, Suzuki K, Ohara O, Shimbo H, Nanto F, Yamaguchi H, Saigusa D, Mukaiyama Y, Watabe A, Kikuchi K, Shima H, Mishima E, Akiyama Y, Oikawa Y, Hsin-Jung HO, Akiyama Y, Suzuki C, Uematsu M, Ogata M, Kumagai N, Toyomizu M, Hozawa A, Mano N, Owada Y, Aiba S, Yanagisawa T, Tomioka Y, Kure S, Ito S, Nakada K, Hayashi KI, Osaka H, Abe T	Mitochondrial Acid 5 (MA-5) Facilitates ATP Synthase Oligomerization and Cell Survival in Various Mitochondrial Diseases	EBio Medicine	20	27-38	2017
Haruki Komatsu, Ayano Inui, Tomoo Fujisawa	Pediatric hepatitis B Treatment	Annals of Translational Medicine	5(3)		2017
Tomoyuki Tsunoda, Ayano Inui, Kentaro Iwasawa, Manari Oikawa, Tsuyoshi Sogo, Haruki Komatsu, Yoshinori Ito, Tomoo Fujisawa	Acute liver dysfunction not resulting from hepatitis virus in immunocompetent children	Pediatrics International	59(5)	551-556	2017
乾あやの	なぜ今、すべての子どもにB型肝炎ワクチン接種が必要なのか？	日本小児科学会雑誌	121(1)	32-40	2017
乾あやの、梅津守一郎、十河剛、藤澤知雄	PSCを伴うAIH - 小児例を中心に -	肝胆膵	74(6)	977-981	2017
小松陽樹、乾あやの、梅津守一郎、十河剛、藤澤知雄	B型肝炎ウイルス再活性化	小児科	58(1)	27-34	2017
乾あやの、梅津守一郎、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄	自己免疫性肝炎と原発性硬化性胆管炎	Modern Physician	37(3)	265-269	2017
乾あやの	肝炎・膵炎（シトリン欠損症）	小児科診療	80(増刊)	68-70	2017

乾あやの、藤沢知雄、小松陽樹	HBワクチンの定期接種化	医学のあゆみ	262(14)	1353-1358	2017
乾あやの、藤澤知雄	腹部聴診	小児内科	49(9)	1284-1286	2017
乾あやの、藤澤知雄、橋本卓史	脂肪肝・非アルコール性脂肪性肝疾患	小児内科	49(10)	1499-1503	2017
高野智子、田尻仁、虻川大樹、乾あやの、牛島高介、恵谷ゆり、鈴木光幸、三善陽子、村上潤	小児B型肝炎ウイルス感染者における母子感染予防措置と臨床経過	日本小児科学会雑誌	121(10)	1695-1701	2017
Nakano Y, Yamasaki K, Otsuka Y, Ujiro A, Kawakita R, Tamagawa N, Okada K, Fujisaki H, Yorifuji T, Hara J	Acute Myeloid Leukemia With RBM15-MKL1 Presenting as Severe Hepatic Failure	Glob Pediatr Health	eCollection 2017.		2017
Sakakibara A, Hashimoto Y, Kawakita R, Hosokawa Y, Nagahara K, Hasegawa Y, Hoshino S, Nagasaka H, Yorifuji T	Diagnosis of congenital hyperinsulinism: Biochemical profiles during hypoglycemia	Pediatr Diabetes	19(2)	259-264	2017
Kagami M, Nagasaki K, Kosaki R, Horikawa R, Naiki Y, Saitoh S, Tajima T, Yorifuji T, Numakura C, Mizuno S, Nakamura A, Matsubara K, Fukami M, Ogata T	Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients	Genetics in medicine	19(12)	1356-1366	2017
Hosokawa Y, Kawakita R, Yokoya S, Ogata T, Ozono K, Arisaka O, Hasegawa Y, Kusuda S, Masue M, Nishibori H, Sairenchi T, Yorifuji T	Efficacy and safety of octreotide for the treatment of congenital hyperinsulinism: a prospective, open-label clinical trial and an observational study in Japan using a nationwide registry	Endocrine journal	64(9)	867-880	2017

Matsukura H, Nagamori M, Miyake K, Yorifuji T	MODY3, renal cysts, and Dandy-Walker variants with a microdeletion spanning the HNF1A gene	Clinical nephrology	88(9)	162-166	2017
Yamazaki M, Sugie H, Oguma M, Yorifuji T, Tajima T, Yamagata T	Sulfonylurea treatment in an infant with transient neonatal diabetes mellitus caused by an adenosine triphosphate binding cassette subfamily C member 8 gene mutation	Clinical Pediatric Endocrinology	26(3)	165-169	2017
Hirayama S, Nagasaka H, Nakagawa S, Takuwa M, Nakacho M, Yorifuji T, Kondou H, Tsukahara H, Morioka I, Ishida A, Yamato S, Miida T	Growth hormone activates hepatic and cerebral cholesterol metabolism in small-for-gestational age children without catch-up growth	Journal of Clinical Lipidology	11(4)	1032-1042	2017
Nagasaka H, Morioka I, Takuwa M, Nakacho M, Yoshida M, Ishida A, Hirayama S, Miida T, Tsukahara H, Yorifuji T, Iijima K	Blood asymmetric dimethylarginine and nitrite/nitrate concentrations in short-stature children born small for gestational age with and without growth hormone therapy	The Journal of International Medical Research	46(2)	761-772	2017
依藤亨	CCSフォローアップガイドライン	小児内科	49(2)	274-278	2017
中村俊貴、二里茉莉、橋本和彦、濱口陽、庄司寛章、小形勤、和泉啓、青木幹弘、田中茂樹、依藤亨	HNF4A遺伝子に変異を認めた先天性高インスリン性低血糖症の1例	小児科診療	70	465-470	2017
岩井謙治、天羽清子、石川順一、金聖泰、榊原杏美、橋本有紀子、川北理恵、細川悠紀、依藤亨、外川正生	インフルエンザ感染を契機に発症した抗GAD抗体関連症状失調症	日本小児科学会雑誌	121(4)	719-723	2017
依藤亨	新生児の低血糖：何を調べればいいのか？どうなったら退院させていいの？	小児科診療	80(6)	719-723	2017

依藤亨	先天性高インスリン血症診療ガイドライン	小児科臨床	70(6)	153-159	2017
依藤亨	6q24関連糖尿病	医学のあゆみ	263(4)	313-316	2017
村上修一、榊原杏美、川北理恵、細川悠紀、依藤亨	ビタミンD欠乏性くる病のビタミンD治療身長への影響	日本成長学会誌	23	53-58	2017
依藤亨	新生児低血糖症	糖尿病診療マスター	15	153-155	2017
依藤亨	GCK-MODY;常識の誤りとパラダイムシフト	BIO Clinica	32(3)	274-278	2017
Watanabe T, Amari S, Tsukamoto K, Ito Y, Tomizawa D, Yoshioka T, Kanamori Y	Resolution of liver disease in transient abnormal myelopoiesis with fish oil emulsion	Pediatrics international	59(4)	515-518	2017
Ohno M, Kanamori Y, Tahara N, Watanabe T, Tekezoe T, Tomonaga K, Ogawa K, Nomura M, Hishiki T, Fujino A, Komori M, Morimoto N	Cervical esophageal duplication cyst in a male infant	Journal of pediatric surgery Case Reports	18	39-41	2017
Ohno M, Takezoe T, Watanabe T, Tahara K, Hishiki T, Fujino A, Matsuo M, Higuchi M, Kawasaki K, Shioda Y, Kato M, Kiyotani C, Matsumoto K, Takakuwa E, Irie R, Yoshioka T, Kimura S, Seki M, Takita J,	A female case of pleuropulmonary blastoma type 1 whose pulmonary cystic lesion was followed since neonate	Journal of pediatric surgery Case Reports	19	34-37	2017
朝長高太郎、渡邊稔彦、小川雄大、野村美緒子、右田美里、竹添豊志子、大野通暢、田原和典、淵本康史、金森豊	高吸水性樹脂誤飲による十二指腸閉塞の1小児例	日本小児外科学会雑誌	53(1)	100-104	2017

Terui K, Nagata K, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Yoshida H, Taguchi T, Usui N	Risk stratification for congenital diaphragmatic hernia by factors within 24h after birth.	Journal of perinatology	37(7)	805-808	2017
渡辺稔彦、朝長高太郎、小川雄大、野村美緒子、竹添豊志子、大野通暢、田原和典、菱木知郎、藤野明浩、金森豊	小児の痔核に対する硬化療法	小児外科	49(3)	311-314	2017
Maeda K, Watanabe T, Sato K, Takezoe T, Migita M, Takahashi M, Ohno M, Tahara K, Fuchimoto Y, Uchikawa S, Takayama S, Kanamori Y	Two cases of asymptomatic rib exostosis treated by prophylactic surgical excision.	Journal of pediatric surgery Case Reports	20	24-28	2017
渡邊稔彦、竹添豊志子、大野通暢、田原和典、藤野明浩、菱木知郎、瀧本康史、塚本桂子、伊藤裕司、新井勝大、金森豊	IFALDに対する魚油由来脂肪乳剤の治療成績	外科と代謝	51(2)	79-83	2017
渡邊俊彦、高橋正貴、大野通暢、田原和典、瀧本康史、塚本桂子、伊藤裕司、工藤豊一郎、新井勝大、金森豊	小腸機能不全関連肝機能障害に対するw3系脂肪乳剤の効果と適応拡大の可能性	日本静脈経腸栄養学会雑誌	32	977-982	2017
Takezoe T, Nomura M, Ogawa K, Tomonaga K, Ohno M, Tahara K, Watanabe T, Hishiki T, Fujino A, Miyasaka M, Miyazaki O, Fujinaga H, Fujimoto T, Ito Y, Sugibayashi R, Ozawa K, Wada S, Sago H, Irie R, Yoshioka T, Kanamori Y	Prenatally diagnosed, right sided congenital diaphragmatic hernia complicated by hepatic pulmonary fusion and intrahepatic kidney	Birth Defects	1	1-3	2017

Kanamori Y, Takezoe T, Tahara K, Watanabe T, Ohno M, Tomonaga K, Ogawa K, Hishiki T, Fujino A, Ozawa Y, Amari S, Fujinaga H, Ito Y, Miyazaki O, Morimoto N, Sugibayashi R, Ozawa K, Wada S, Sago H	Congenital high airway obstruction syndrome (CHAOS) complicated with esophageal atresia, tracheoesophageal fistula and duodenal atresia - Is this a new distinct disease entity or an association?	Journal of pediatric surgery Case Reports	26	22-25	2017
小川雄大、田原和典、金森豊、竹添豊志子、大野通暢、渡邊稔彦、菱木知郎、藤野明浩、義岡孝子。	呼吸器症状により発症した巨大胸壁原発脂肪芽腫の1例	日本小児外科学会雑誌	53(5)	1064- 1067	2017
朝長高太郎、渡邊稔彦、小川雄大、野村美緒子、竹添豊志子、大野通暢、田原和典、藤野明浩、菱木知郎、野村伊知郎、義岡孝子、金森豊	急性腹症を呈し開腹手術を要した新生児 - 乳児消化管アレルギー症例の検討	小児外科	49(7)	693-697	2017
Watanabe T, Shimizu T, Ohno M, Fuchimoto Y, Mizutari K, Morimoto N, Yoshioka T, Kanamori Y.	An unusual presentation of branchial cleft fistula penetrating the submandibular gland	International journal of pediatric otorhinolaryngology	18	13-15	2017
金森豊、左合治彦	胎児治療の現状	腎臓内科・泌尿器科	5(4)	437-442	2017
佐々木英之、仁尾正記、依藤亨、堀川玲子、長谷川奉延、足立昌功、曾根田瞬、皆川真規、位田忍、米倉竹夫、木下義晶、金森豊、北川博昭、新開真人	先天性高インスリン血症診療ガイドライン	小児外科	49(8)	791-796	2017
田原和典、金森豊	盲腸捻転	小児外科	49(11)	1127-1132	2017

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	2017
Hamada S, Masamune A (equal contributor) *, Kikuta K, Shimosegawa T	Severity assessment of acute pancreatitis using the four prognostic factors -nationwide multicenter study of 3,682 cases in Japan-	United European Gastroenterology Journal			2017
Masamune A, Kikuta K, Nabeshima T, Nakano E, Hirota M, Kanno A, Kume K, Hamada S, Ito T, Fujita M, Irisawa A, Nakashima M, Hanada K, Eguchi T, Kato R, Inatomi O, Shirane A, Takeyama Y,	Nationwide epidemiological survey of early chronic pancreatitis in Japan	Journal of gastroenterology	52(8)	992-1000	2017
正宗淳, 中野絵里子, 下瀬川徹	【今日から役立つ肝胆膵疾患の遺伝子診断学】臨床応用中の遺伝子診断 遺伝性膵炎の遺伝子検査の実際	肝・胆・膵	74(2)	203-209	2017
正宗淳, 下瀬川徹	【胆膵疾患診療の進歩】炎症性疾患 全国調査からみえてきた早期慢性膵炎診断基準の課題	医学のあゆみ	261(1)	41-45	2017
正宗淳, 下瀬川徹	【ここまで進んだ膵炎・膵がんの診療】膵炎の診療の実際 遺伝性膵炎	臨床と研究	94(6)	680-684	2017

乾和郎, 正宗淳, 五十嵐良典, 大原弘隆, 田妻進, 杉山政則, 鈴木裕, 三好広尚, 山本智支, 竹山宜典, 中野絵里子, 宅間健介, 阪上順一, 林月, 木暮敦子, 伊藤哲也, 向井強, 前谷容, 長濱正亞, 芹川正浩, 植木敏晴, 古家乾, 伊佐山浩通, 森山一郎, 重野賢也, 水上一弘, 七島篤志, 小穴修平, 池端 敦, 渡邊典子, 廣岡芳樹, 大越恵一郎, 佐々木洋治, 岩田恵典, 工藤寧, 中山中, 中村雅史	膵石症治療に関する全国実態調査	膵臓	32(4)	714-726	2017
正宗淳, 下瀬川徹	実地医家が知っておくべき治療のポイント 膵外分泌機能不全に対する消化酵素補充療法	Medical Practice	34(7)	1195-1199	2017
濱田晋, 正宗淳	急性膵炎診療ガイドライン -初期治療方針と重症度判定-	Medical Practice	34(7)	1143-1146	2017
菅野敦, 正宗淳, 鍋島立秀, 吉田直樹, 本郷星仁, 中野絵里子, 三浦晋, 濱田晋, 菊田和宏, 桑潔, 廣田衛久, 下瀬川徹	【ERCPのエキスパートを目指して】トラブルシューティング ERCP後膵炎の予防と対処	消化器内視鏡	29(5)	946-951	2017
Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Shioni H, Ohara 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, Shimosegawa T, Takeyama Y, Chiba T	Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients	Journal of gastroenterology	52(8)	955-964	2017

Kamata K, Takenaka M, Omoto S, Miyata T, Minaga K, Yamao K, Imai H, Sakurai T, Nishida N, Chikugo T, Chiba Y, Matsumoto I, Takeyama Y, Kudo M	Impact of avascular areas, as measured by contrast-enhanced harmonic EUS, on the accuracy of fine-needle aspiration for pancreatic adenocarcinoma	Gastrointestinal endoscopy	87(1)	158-163	2017
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, Kudo M.	Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of localized gallbladder lesions	Digestive endoscopy	63(2)	39- 45	2017
Mine T, Morizane T, Kawaguchi Y, Akashi R, Hanada K, Ito T, Kanno A, Kida M, Miyagawa H, Yamaguchi T, Mayumi T, Takeyama Y, Shimosegawa T	Clinical practice guideline for post-ERCP pancreatitis	Journal of gastroenterology	52	1013-1022	2017
松本正孝,竹山宜典	膵炎外科治療の延 -開腹からstep-up approachへ	医学のあゆみ	261(1)	32-35	2017
竹山宜典	急性膵炎	臨床と研究	94(6)	11(663)-16(668)	2017
竹山宜典	膵全摘術	臨床外科	72(11)	281-289	2017
石黒洋、藤木理代、近藤志保、中莖みゆき、小澤祐加、谷口いつか、成瀬達、山本明子	Cystic Fibrosisにおける膵機能の評価と治療	膵臓	32(4)	699-705	2017
田中篤、乾あやの	小児期に発症する肝・胆道疾患 ~ 肝臓専門医への円滑なトランジションを~	肝臓	58(3)	168-169	2017

Hashimoto Y, Dateki S, Hirose M, Satomura K, Sawada H, Mizuno H, Sugihara S, Maruyama K, Urakami T, Sugawara H, Shirai K, Yorifuji T	Molecular and clinical features of KATP -channel neonatal diabetes mellitus in Japan	Pediatr Diabetes	18(7)	532-539	2016
Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, Mungai L, Oral EA, Patni N, Rother K, von Schnurbein J, Sorkina E, Stanley T, Vigouroux C, Wabitsch M,	The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline	J Clin Endocrinol Metab	101 (12)	4500-4511	2016
Takezoe T, Tahara K, Watanabe T, Ohno M, Kawasaki K, Higuchi M, Matsuo M, Nosaka S, Miyazaki O, Tsutsumi Y, Kanamori Y	Patterns of blood supply and venous drainage in pediatric intralobar pulmonary sequestration: a retrospective analysis of 30 pediatric cases from a single center	Open J Pediatr	6	274-279	2016
Kanamori Y, Watanabe T, Ogawa K, Tomonaga K, Takezoe T, Ohno M, Tahara K, Miyazaki O, Yoshioka T	Tailgut cyst in a female infant with a skin dimple at the coccygeal region	J Pediatr Surg Case Reports	14	38-41	
大野通暢、淵本康史、竹添豊志子、渡邊稔彦、田原和典、岩淵英人、吉岡孝子、松岡健太郎、金森豊	隆起性皮膚線維肉腫の1例	日小血液・がん会誌	53	294-299	2016
Nishigaki K, Kanamori Y, Ikeda M, Sugiyama M, Minowa H, Kamibeppu K	Changes in mother's psychosocial perceptions of technology-dependent children and adolescents at home in Japan: Acknowledgement of children's autonomy	Asian Nursing Res 2016	10(2)	100-105	2016

Watanabe T, Horikawa R, Masaki H, Yoshioka T, Matsumoto K, Kanamori Y	Anal canal carcinoma in a child with disorders of sex development	Pediatr Blood Cancer	63(7)	1293-1295	2016
天江新太郎、渡邊稔彦、和田基、金森豊、土岐彰	本邦におけるオメガベン使用の現状と効果	外科と代謝・栄養	50(1)	71-76	2016
武田憲子、山田和歌、金森豊	甲状腺癌との鑑別が問題になった下咽頭梨状窩瘻の一例	北里医学	46(1)	35-39	2016
Toguchi M, Tsurusaki M, Numoto I, Hidaka S, Yamakawa M, Asato N, Im S, Yagyu Y, Matsuki M, Takeyama Y, Murakami T	Utility of Amplatzer Vascular Plug with Preoperative Common Hepatic Artery Embolization for Distal Pancreatectomy with En Bloc Celiac Axis Resection	Cardiovasc Intervent Radiol	40(3)	445-449	2017
Nanno Y, Matsumoto I, Zen Y, Otani K, Uemura J, Toyama H, Asari S, Goto T, Ajiki T, Okano K, Suzuki, Takeyama Y, Fukumoto T, Ku Y	Pancreatic Duct Involvement in Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors is an Independent Poor Prognostic Factor	Ann Surg Oncol	24(4)	1127-1133	2016
Matsumoto I, Takeyama Y, Kamei K, Satoi S, Nakata Y, Ishikawa H, Murase T, Matsumoto M, Nakai T	Transpancreatic Mattress Suture with Vicryl Mesh Around the Stump During Distal Pancreatectomy: A Novel Technique for Preventing Postoperative Pancreatic Fistula	Journal of the American College of Surgeon	223(2)	e1-5	2016
Miyata T, Kitano M, Omoto S, Kadosaka K, Kamata K, Imai H, Sakamoto H, Nisida N, Harwani Y, Murakami T, Takeyama Y, Chiba Y, Kudo M	Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for assessment of lymph node metastases in pancreatobiliary carcinoma	World J Gastroenterol	22(12)	3381-91	2016

Ito T, Ishiguro H, Ohara H, Kamisawa T, Sakagami J, Sata N, Takeyama Y, Hirota M, Miyakawa H, Igarashi H, Lee L, Fujiyama T, Hijioka M, Ueda K, Tachibana Y, Sogame Y, Yasuda H, Kato R, Kataoka K, Shiratori K, Sugiyama M, Okazaki K, Kawa S, Tando Y, Kinoshita Y, Watanabe M, Shimosegawa T	Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015	Journal of Gastroenterology	51(2)	85-92	2016
Kamata K, Kitano M, Omoto S, Kadosaka K, Miyata T, Yamao K, Imai H, Sakamoto H, Harwani Y, Chikugo T, Chiba Y, Matsumoto I, Takeyama Y, Kudo M	Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of pancreatic cysts	Endoscopy	48(1)	35-41	2015
竹山宜典	指定難病最前線 Volume1 嚢胞性線維症の現状とその対応	新薬と臨床	65(1)	107-110	2016
竹山宜典	特集 もう一度、膵臓疾患を学ぶ「急性膵炎診療の最前線」	週刊 日本医事新報	4790	18-25	2016
竹山宜典	特集 膵外分泌機能不全と膵酵素補充療法の進歩「膵全摘術後の栄養管理」	胆と膵	37(2)	191-195	2016
竹山宜典	特集 急性膵炎-診療ガイドラインの改訂を受けて-巻頭言	臨床消化器内科	31(5)	493-494	2016
亀井敬子, 松本逸平, 村瀬貴昭, 石川原, 中居卓也, 竹山宜典	"超音波内視鏡下穿刺吸引法が術前診断,術式選択に有用であった腹腔鏡下尾側膵切除術を施行した膵solid-pseudopapillary neoplasmの1例"	日本内視鏡外科学会雑誌	21(3)	307-313	206
竹山宜典	急性膵炎重症度判定基準	肝胆膵	72(6)	997-1002	2016
松本逸平, 亀井敬子, 松本正孝, 村瀬貴昭, 中多	尾側膵切除後の膵内分泌機能の評価	胆膵の病態生理	32(1)	39-42	

竹山宜典	急性膵炎診療はいかに変わったか？	肝胆膵	73(1)	5	2016
竹山宜典	急性膵炎の臨床像と病態	日本消化器病学会誌	113(8)	1345-1350	2016
峯徹哉, 竹山宜典, 下瀬川徹	ERCP後膵炎の現状と課題	日本消化器病学会誌	113(8)	1365-1370	2016
竹山宜典	外科医からみた”早期の膵癌”とは？	臨床消化器内科	31(13)	1671-1676	
Kazuo Inui, Yoshinori Igarashi, Atsushi Irisawa, Hirotaka Ohara,	Japanese Clinical Guidelines for Endoscopic Treatment of Pancreatolithiasis	Pancreas	44(7)	1053-64	2015
成瀬達, 石黒洋	嚢胞性線維症	肝胆膵	72(4)	733-738	2016
成瀬達	早期慢性膵炎の現状と課題-早期慢性膵炎は慢性膵炎に進行するか	医学のあゆみ	256(2)	123-127	2016
Mochimaru Y, Yamamoto A, Nakakuki M, Yamaguchi M, Taniguchi I, Ishiguro H	Caffeine inhibits fluid secretion by interlobular ducts from guinea-pig pancreas	Pancreas	46(4)	549-556	2017
Yamaguchi M, Steward MC, Smallbone K, Sohma Y, Yamamoto A, Ko SB, Kondo T, Ishiguro H	Bicarbonate-rich fluid secretion predicted by a computational model of guinea-pig pancreatic duct epithelium	J Physiol	595(6)	1947-1972.	2016
Ito T, Ishiguro H, Ohara H, Kamisawa T, Sakagami J, Sata N, Takeyama Y,	Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015	J Gastroenterol	51(2)	85-92	2016
成瀬達, 石黒洋	嚢胞性線維症	肝胆膵	72(4)	733-738	2016
石黒洋, 藤木理代, 中莖みゆき, 近藤志保, 谷口いつか, 宇佐見祐加, 成瀬達, 山本明子	知っておきたい稀な肝胆膵疾患 嚢胞性線維症 Cystic fibrosis	肝胆膵	73(3)	451-459	2016