

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・移行期を含む包括的対応を要する
希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

総合研究報告書

(令和1～3年度)

研究代表者 仁尾 正記

令和4年5月

目 次

I. 総合研究報告（総括研究）

- 小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究 1
 研究代表者 仁尾正記（東北大学大学院医学系研究科 小児外科学分野）

II. 総合研究報告（分担研究）

1. 胆道閉鎖症における良好な移行期医療環境整備に関する研究 24
 仁尾正記（東北大学大学院医学系研究科）、田尻達郎（京都府立医科大学小児外科）、
 栗山進一（東北大学災害科学国際研究所）、松浦俊治（九州大学小児外科）、
 佐々木英之（東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野）、大久保龍二（東北大学病院小児外科）
2. アラジール症候群など遺伝性胆汁うっ滞症レジストリー構築のための研究 32
 今川和生（筑波大学附属病院小児科）、水田耕一（埼玉県立小児医療センター移植センター）
 戸川貴夫（名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学）
 須磨崎亮（茨城県立こども病院）、田川学（筑波大学医学医療系小児科）
 和田宏来（国際親善病院小児科）
3. 遺伝性膵炎患者のレジストリシステム構築にむけて-遺伝子検査体制の整備とQOL調査 37
 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、箕輪圭、中野聡（順天堂大学小児科）
 図1. ターゲットシーケンスによる解析結果
 図2. ARP・CP患児における健康関連QOL尺度
4. 先天性胆道拡張症 45
 島田光生（徳島大学消化器・移植外科）、安藤久實（愛知県医療療育総合センター発達障害研究所）
 神澤輝実（東京都立駒込病院）、濱田吉則（関西医科大学）
 石橋広樹（徳島大学病院小児外科・小児内視鏡外科）
 資料：追跡調査結果発表論文（膵・胆管合流異常と先天性胆道拡張症（疫学））
5. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に関する研究 57
 近藤宏樹、虫明聡太郎（近畿大学奈良病院小児科）、林久允（東京大学大学院薬学系研究科）
6. 先天性肝線維症ならびにカロリ病に関する研究 64
 乾あやの（済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科）
 別所一彦（大阪大学大学院医学系研究科小児科学）
 角田知之（済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科）

資料1：一次調査項目依頼文書

資料2：一次調査資料項目票

資料3：二次調査項目票

7. 肝内胆管減少症 特に胆管消失症候群に関する研究 79
乾あやの（済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科）、小林宗也（沖縄県立中部病院小児科）
8. 小児期発症の原因不明肝硬変症 81
村上潤（鳥取大学医学部附属病院小児科）、虫明聡太郎（近畿大学奈良病院小児科）
田尻仁（近畿大学医学部附属病院小児科）
9. 先天性門脈体循環短絡症の全国調査 85
笠原群生（国立成育医療研究センター臓器移植センター）
上本伸二（滋賀医科大学）
水田耕一（埼玉県立小児医療センター移植外科）
岡本竜弥（京都大学肝胆膵小児外科）
内田孟（国立成育医療研究センター臓器移植センター）、安藤亮（東北大学小児外科）
10. 新生児ヘモクロマトーシスに関する研究 87
乾あやの（済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科）
水田耕一（埼玉県立小児医療センター移植センター）
11. 先天性高インスリン血症 90
依藤亨（大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科）、
金森豊（国立成育医療研究センター小児外科）
- 表1 先天性高インスリン血症のまとめ
表2 2017-2018年出生の先天性高インスリン血症
表3 2009年以前出生の先天性高インスリン血症と2009-2018年出生例の比較
表4 先天性高インスリン血症遺伝子バリエーション別長期予後
資料 内因性高インスリン性低血糖症全国調査にかかる成果発表論文
12. 嚢胞性線維症に関する研究 111
竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵外科学）、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（社会福祉法人東京有隣会有隣病院）
藤木理代（名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科）
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）、伊藤孝一（名古屋市立大学小児科）

13. 日本におけるCriger-Najjar症候群1型の疾患背景の検索と 診療ガイドラインの作成	119
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・成人期診療ガイドの作成	121
田中篤 (帝京大学医学部内科学講座)	
15. 小児慢性特定疾病児童等データの現況値と全国登録推定値に関する検討	123
盛一享徳 (国立成育医療研究センター 小児慢性特定疾病情報室)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	126

小児期・移行期を含む包括的対応を要する
希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

I 総合研究報告書（総括研究）

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究（19FC1008）

研究代表者 仁尾 正記 国立大学法人東北大学大学院 客員教授

研究要旨

研究目的

小児期発症の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が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、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年度から行われた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。これまでの研究を踏まえ、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更なる研究が必要である。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

研究計画

- 1) 小児慢性特定疾病や指定難病のデータを用いた現状調査
- 2) これまでに実施した成人症例の実態についての調査結果の解析と必要な調査研究の立案
- 3) 胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、嚢胞性線維症といった疾患の既存のレジストリの継続と難病プラットフォームとの連携の可能性についての検討
- 4) 疾患レジストリが構築されていない疾患における学会の合意に基づいたレジストリの構築作業の準備
- 5) 本研究班が担当する希少難治性疾患における小児・成人領域の診療連携体制の問題点抽出のための調査研究立案

研究対象：

- 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) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
- 6) カロリ病・先天性肝線維症
- 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
- 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
- 15) データベース解析

各疾患研究の結果

1) 胆道閉鎖症

- ① 患者会会員にアンケート調査を送付し、病状の把握が可能でかつ自由記載による意見を記述している 157 名について検討したところ、医療費負担、助成認定、および健康や経済面での患者の不安・不満や要望を抽出し得た。

第 47 回日本胆道閉鎖症研究会では、患者会との合同シンポジウムを開催した。

② ガイドラインの普及活動

診療ガイドラインの英文抜粋版を公表した。

③ ガイドライン改訂作業

関連学会、研究会との連携の下、作成組織を確定した。予備的文献検索を行い、作成グループによる改訂作業を開始した。

④ 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析

全国登録事業で計 3,696 例の症例が登録された。

手術日齢および病型が予後に与える影響を検討し、早期手術は予後に良い影響を与えること、基本型分類 Type I-cyst、Type II、肝門部胆管分類 subgroup α は予後良好であるが、Type I と Type III、subgroup σ は不良であることが示された。

ビタミン K 欠乏性出血症についての解析を行い、頭蓋内出血の約 8 割は日齢 50 日以降の発症であることが明らかとなった。

⑤ 全国登録のウェブ登録化のための作業を進めた。

2) アラジール症候群

- ① 疾患レジストリの全国運用が開始された。

- ② 診療ガイドライン作成にあたり、コアメンバーによるキックオフミーティングを開催し

た。

- ③ ガイドライン作成前の一次アンケートで 200 例程度を把握した。

3) 遺伝性膵炎

- ① ダイレクトシーケンス法ですでに変異が判明している 10 症例に対しターゲットシーケンスを行ったところ、一致率は 100%であった。

② 患児の QOL 調査

膵外分泌機能低下を 4 例(33%)に認めた。10 例(83%)が医療費助成制度受給者、休むことなく通学可能なのは 6 例(50%)であった。SF-12[®]による評価は、身体機能:50.3 点(33.8-55.9)、日常役割機能/身体:48.7 点(34.2-56.7)、体の痛み:50.3 点(24.4-57.7)、全体的健康感:52.6 点(36.3-62.2)、活力:50.3 点(50.6-59.6)、社会生活機能:48.0 点(16.4-57.1)、日常役割機能/精神:47.9 点(35.2-56.8)、心の健康:47.2 点(54.2-65.8)であった。

4) 先天性胆道拡張症

- ① 診療ガイドラインの改訂については、CQ の見直し作業を行い、各 CQ に対してシステマテックレビュー後に推奨文と解説文を作成してブラッシュアップ作業を行なった。BQ11 項目、CQ18 項目、FRQ2 項目を決定してシステマテックレビューを行い、CQ に対しては推奨文と解説文を、BQ 及び FRQ に対しては解説文を作成した。

- ② 重症度分類については、重症度判定項目は 5 項目とし、判定項目の中で最も症状の重い項目の重症度をもって該当重症度とした。

- ③ 全国登録症例の追跡調査については、日本膵・胆管合流異常研究会の登録例中 1,459 例(42.7%)の追跡が可能で、先天性胆道拡張症症例では術後長期的には 8~12%に合併症を有することが判明した。

- ④ 小児及び成人の先天性胆道拡張症術後症例では、約 8%に重症度 2 以上の長期的合併症を有することが判明した。

- ⑤ 海外との連携については、COVID19 の世界的流行の影響もあり、進展していない。

5) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC)

- ① 68 施設よりアンケートの回答があり、遺伝子解析で、PFIC1 1 例、Dubin-Johnson 症候群 1 例を新たに診断し得た。

- ② PFIC の臨床経過は多様であった。PFIC の把握された成人症例は全て小児期に肝移植を受けた症例であった。

- ③ 「小児期発症の胆汁うっ滞性肝疾患を対象とした多施設前向きレジストリ研究」に関し、35 都道府県・55 医療機関で実施承認を得た。2022 年 3 月末日時点での登録数は 77 名(うち PFIC 3 名)である。

- ④ 疾患概要・診断基準・重症度分類を作成し、厚生労働省の審査を経て令和 3 年 7 月に PFIC 指定難病に追加された。

- ⑤ 日本小児栄養消化器肝臓学会にガイドライン作成ワーキンググループ結成の申請書を提

出した。

6) カロリ病・先天性肝線維症

- ① 先天性肝線維症として旧小児慢性特定疾病データベースに全国で合計 38 例が登録をされていた。発症時の年齢の中央値は 0 歳、肝生検は 23 例で実施され、全例で所見を認めた。就学状況については、通常学級 21 例、障害児学級 2 例であった。
- ② 多嚢胞腎ワーキンググループの会議にて共同研究を開始し、常染色体劣勢多嚢胞腎のレジストリーに先天性肝線維症およびカロリ病の項目を追加した。
- ③ 日本小児栄養消化器肝臓学会登録施設、小児腎臓専門施設、成田班に参加の成人施設に対する一次調査を行った。
- ④ 日本移植学会より、肝移植症例 69 例の情報を得た。その結果、カロリ病・先天性肝線維症に対する肝移植は他疾患に比べ予後が悪い可能性が示唆された。

7) 肝内胆管減少症

- ① 臓器合併症の調査票を配布し回収した。
- ② 旧小児慢性で登録された肝内胆管減少症 2 例を認めた。平成 25 年度の年間登録 10 例以下の疾患における検証では、肝内胆管減少症は 2 例であった。

8) 原因不明肝硬変症

① 小児期の肝硬変症診断の手引き

診断の手引きを作成し「乳児黄疸ネット」上に公開した。

② 旧小慢データベース解析

解析対象症例は 169 例。約半数の症例に胆汁うっ滞所見を認めた。

胆道閉鎖症や胆道閉鎖症以外の胆汁うっ滞症、腸管不全合併肝障害例等が含まれる可能性が示唆された。高度肥満症例は 10 例未満で、非アルコール性脂肪性肝障害が示唆された。

③ 新小慢データベース解析

解析対象症例は 48 例で、ほとんど症例は幼児期早期に発症していた。胆汁うっ滞を疑う症例は 10 例であった。非アルコール性脂肪肝炎、アラジール症候群、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、先天性心疾患、腸管不全合併肝障害、先天性代謝異常症のいずれもが 10 例未満であった。

9) 先天性門脈欠損症

- ① 先天性門脈欠損症 26 例に対して肝移植が施行されていた。生存 25 例、死亡 1 例で、心肺血管合併症（10 例）の症状は、評価を行なった 7 例で改善した。
- ② 全症例全国調査では 134 例が集計され、これらの症例の疫学、症状、診断、治療、合併症、予後等の詳細が解析された。

10) 新生児ヘモクロマトーシス

- ① 197 施設（回答率 72%）から一次調査の回答が得られた。新生児ヘモクロマトーシスと臨床診断された症例は 19 例であった。日本小児栄養消化器肝臓病学会の診断基準

を完全に満たした例は2例(10%)に過ぎなかった。予後は、19例中14例(内科的治療のみで6例、肝移植で8例)が生存した。

② 免疫グロブリン大量静注療法は4例が治験終了し、4例とも無治療生存中である。

11) 先天性高インスリン血症

① 先天性高インスリン血症 447例について解析した。

治療は一過性では食事療法とジアゾキシドが大部分で、持続性ではこれらに加えて、ソマトスタチンアナログ、膵切除が行われていた。神経学的後遺症はまれではなく、一過性症例より持続性症例でより頻度が高かった。注目すべき点として、最近の持続的オクトレオチド皮下注療法と膵部分切除の普及を反映して、以膵垂全摘が減少し、それに伴って術後糖尿病の発症も激減した。管理の改善とともに神経学的予後にも改善傾向がみられた。

② KATP チャネル遺伝子異常の同定された102名のうち72名について回答を得た。ABCC8 遺伝子異常をもつ61名では、低血糖が持続しているもの23名、正常血糖のもの33名、高血糖・耐糖能異常を示すもの5名、同様にKCNJ11 遺伝子異常をもつ12名では、低血糖が持続しているもの4名、正常血糖のもの6名、高血糖・耐糖能異常を示すもの2名であった。

③ 十二指腸温存膵頭部切除術の検討では、切離断端での病変取り残しがない事を十分に確認することと総胆管の損傷を回避するために注意深い剥離操作を行うことが重要であるが、最近の内科的治療法の進歩に伴い、本術式はできるだけ避けることが望ましいのではないかと考えるようになっている。

④ 遺伝子パネル検査の結果、2名に低頻度モザイクの原因遺伝子バリエント (EHMT1, p.Arg287Gln 2.44%; KDM6A, p.Val195Ala, 3.11%) を認めた。

12) 嚢胞性線維症 (CF)

① CF 登録制度を利用した症例調査

2012年から2021年に毎年2例から15例(計63例)が登録された。

② CF患者のCFTR 遺伝子解析 (2019~2021年度)

CFと診断した11症例について解析した。これまでに報告がない4種類の新規(pathogenic)バリエントが検出された。

③ 汗試験 (2019~2021年度)

汗試験を18例に施行した。汗試験の結果CFと診断されたのは7例(39%)であった。この内6例が60 mmol/L以上であった。ほとんどの症例の診断年齢は20歳未満であった。

④ 便中膵エラスターゼ (2019~2021年度)

36例に便中膵エラスターゼ試験を施行した。CFの診断を受けた17例の内、PI症例は12例、PS症例は5例であった。PSの患者では診断年齢が13~47歳と高かった。

外来で、短時間で判断ができる便中膵エラスターゼ迅速試験はCF患者における膵外分

泌機能の判定 (PS or PI) に有用であると考えられる。

⑤ CF 情報交換会 (2019～2021 年度)

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。

13) クリグラール・ナジャーール症候群

① 日本国内より診断依頼のあった、13 例のクリグラール・ナジャーール症候群 1 型疑い症例の *UGT1A1* 解析を行った。13 例中 4 例が 2 型、7 例症 Gilbert 症候群で、1 型は発見されなかった。また、p. P342S、p. [G71R:R403H]、frame shift 変異の 3 つの新規変異アレルを発見した。

② 過去に診断されたクリグラール・ナジャーール症候群 1 型は肝移植を受けており現在把握できている症例は治癒しているものと考えている。

14) 肝・胆道疾患の成人領域の調査研究

令和元年度には本ガイドブックの対象疾患の絞り込みを行ない、令和 3 年度には対象疾患の妥当性の検証および執筆内容についての調整を行った。

15) データベース解析

① 本研究班の研究対象疾患は、全て小児慢性特定疾病の対象疾患であり、指定難病であるものは、令和 3 年に対象疾患が増えて 5 疾病となった。

② 現在の登録データは、疾患群ごとの登録の偏りはなく、2015～2017 年までは概ね全体の 8 割程度、2018 年は 7 割強の登録率であると考えられた。胆道閉鎖症の登録件数が増え、次いで胆道拡張症が多かった。

③ 小児慢性特定疾病児童等データにおける 1 年間の胆道閉鎖症の登録件数の 95%信頼区間の検討から、かなりの範囲の当該疾病患者を捕捉できている可能性があった。

④ 希少疾病においても、小児慢性特定疾病児童等データベースで、ある程度の患者を捕捉できている可能性が示唆された。

⑤ 胆道閉鎖症では、一般学校内に設置される特別支援学級または特別支援学校のいずれかに通学している症例は、全体の 6～7%であることが分かった。

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調査研究が本研究班のめざすところであり、そのためには、疾患レジストリの構築、運用と診療ガイドラインを含む各種プロダクツの作成・普及が大きな武器となる。疾患レジストリについては、胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、嚢胞性線維症の既存のものに継続に加えて、今回、アラジール症候群と進行性家族性肝内胆汁うっ滞症が登録開始となった。遺伝性膵炎や先天性門脈欠損症においても、レジストリ構築に向けての作業が進められている。

診療ガイドラインについても、アラジール症候群と進行性家族性肝内胆汁うっ滞で作成作業が開始され、胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症では改訂作業が始まっている。

ガイドライン以外のプロダクツの作成・改訂の作業や全国調査などによる患者実態調査も

各疾患で行われ、それぞれに進捗を得た。その希少性ゆえに作業の足並みが揃いにくいのが本研究班の実情で、ある程度やむを得ないところがあるが、それでも多くの疾患でそれぞれのペースで調査研究が進捗している。一方で、あまりに希少で、症例が検討の俎上に登りにくい疾患があり、これらの疾患の取り扱いが課題である。このような疾患を含めて、それぞれの疾患の国内のエキスパートが集結して、現状のコンセンサスを確認することはたいへん意義深いことと思われる。

このような作業の流れの中から、新たに、家族性肝内胆汁うっ滞症が指定難病に認定されたことは本研究班の成果の一つといえよう。

本研究班で構築された、小児と成人の医療者・研究者及び関連する学会・研究会の連携に、他の研究班や患者の家族会との情報交換なども加えた枠組みを維持して、さらに各疾患の実態を追求し適切な患者支援のための道を模索していきたい。

研究分担者

田尻 達郎 京都府立医科大学大学院医学系研究科教授
佐々木 英之 東北大学大学院医学系研究科准教授
松浦 俊治 九州大学大学病院小児外科准教授
今川 和生 筑波大学医学医療系小児科学講師
清水 俊明 順天堂大学医学研究科小児科教授
安藤 久實 愛知県医療療育総合センター発達障害研究所客員研究員
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
濱田 吉則 関西医科大学医学部名誉教授
神澤 輝実 東京都立駒込病院院長
近藤 宏樹 近畿大学奈良病院小児科准教授
林 久允 東京大学大学院薬学系研究科講師
乾 あやの 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科部長
別所 一彦 大阪大学大学院医学系研究科小児科学准教授
田尻 仁 大阪急性期総合医療センター・臨床研究支援センター顧問
虫明聡太郎 近畿大学奈良病院小児科教授
村上 潤 鳥取大学医学部周産期・小児医学講師
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
上本 伸二 京都大学医学研究科肝胆膵・移植外科／小児外科教授
岡本 竜弥 京都大学医学研究科肝胆膵・移植外科／小児外科助教
水田 耕一 埼玉県立小児医療センター移植センター長
依藤 亨 大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科副部長
金森 豊 国立成育医療研究センター 小児外科系専門診療部外科診療部長（主任）
正宗 淳 東北大学大学院医学系研究科・消化器病態学分野教授

竹山 宜典 近畿大学医学部肝胆膵外科学主任教授
成瀬 達 みよし市民病院消化器科病院事業管理者
石黒 洋 名古屋大学総合保健体育科学センター教授
田中 篤 帝京大学医学部内科学講座消化器内科学教授
丸尾 良浩 滋賀医科大学医学部小児科教授
栗山 進一 東北大学災害科学国際研究所教授
盛一 享徳 国立成育医療研究センター研究所小児慢性特定疾病情報室長
澤口 聡子 東京福祉大学社会福祉学部教授

A 研究目的

関連学会と連携し、診療体制構築、疫学研究、普及啓発、診断基準・診療ガイドライン等の作成・改訂、移行期医療推進、データベース構築や関連研究班との連携を通じ、下記希少難治性肝胆膵14疾患の医療水準と患者QOL向上を目指すことを目的とする。

〈研究対象疾病〉

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

既に1)診断基準に基づく疾患発生の現状、2)疾患発生や診療の分布・集約化の現状、3)小児期の治療状況、4)移行期の病態、5)移行期医療の受診状況と担当診療科の現状などが明らかとなり、疾患によっては、調査に基づいたガイドライン等が作成された。この過程では合意を得た情報発信を行うため関連学会・研究班との連携が必要だった。課題は1)移行期医療の阻害要因抽出、2)診療集約化への情報提供と診療体制整備、3)ガイドライン等の問題点把握と改定、4)小慢・指定難病登録症例の実態把握と重症度分類改定、5)海外レジストリデータとの比較を含む疾患レジストリ研究遂行や希少疾患の包括的レジストリ構築等の検討が挙げられる。移行期医療や診療体制に関しては患者会と連携して作業を進める。ガイドライ

ンや診療実態に関して小慢や指定難病の症例登録施設へ調査を行う。疾患レジストリでは既存レジストリ継続と活用、海外レジストリとの連携、レジストリ未整備希少疾患の包括的レジストリ構築検討に取り組む。

本研究班は診断の手引き・重症度分類・ガイドライン等の改定を目指す疾患から実態把握が必要な疾患までを担当可能な研究班を組織する。また令和元年度まで実施されたAMEDのエビデンス創出研究班の成果を反映させる。

大枠としては1年目に現状調査を行い、2年目には抽出された問題点を中心に必要な文書改訂や検討を進める。3年目には必要な文書の作成・改訂を行い、患者の意見も反映された診療体制の枠組みを策定する。

B 研究方法

研究体制

- 1) 胆道閉鎖症：仁尾、田尻（達）、松浦、佐々木、田口（協力者）、吉田（協力者）、古川（協力者）、大久保（協力者）
- 2) アラジール症候群：水田、今川、須磨崎（協力者）、和田（協力者）、田川（協力者）
戸川（協力者）
- 3) 遺伝性膵炎：清水、竹山、正宗、鈴木（協力者）、箕輪（協力者）、中野（協力者）
- 4) 先天性胆道拡張症：安藤、島田、神澤、濱田、石橋（協力者）
- 5) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症：林、近藤、虫明
- 6) カロリ病：乾、別所
- 7) 先天性肝線維症：乾、別所
- 8) 肝内胆管減少症：乾、小林（協力者）
- 9) 原因不明肝硬変症：虫明、村上、田尻（仁）（協力者）
- 10) 先天性門脈欠損症：水田、笠原、岡本、内田（協力者）、安藤（協力者）
- 11) 新生児ヘモクロマトーシス：水田、乾
- 12) 先天性高インスリン血症：依藤、金森
- 13) 嚢胞性線維症：竹山、成瀬、石黒、伊藤（協力者）、神田（協力者）、相馬（協力者）、藤木（協力者）、吉村（協力者）
- 14) クリグラー・ナジャール症候群：丸尾
- 15) 本研究班が担当する肝・胆道疾患の成人領域の調査研究：田中、滝川（協力者）、持田（協力者）、大平（協力者）
- 16) 学会代表
 - 田尻（達）（日本小児外科学会副理事長）
 - 清水（日本小児栄養消化器肝臓学会副理事長）
 - 仁尾（日本胆道閉鎖症研究会事務局代表）
 - 島田（日本膵・胆管合流異常研究会事務局代表幹事）
 - 虫明（日本小児肝臓研究会運営委員長）
 - 依藤（日本小児内分泌学会理事）
 - 竹山（日本膵臓学会理事長）
 - 正宗（日本膵臓学会監事）
 - 田中（日本肝臓学会評議員）
 - 仁尾（日本小児脾臓・門脈研究会代表世話人）
- 17) 疫学・データベース研究：盛一

本研究項目

- 1) 胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、嚢胞性線維症といった疾患の既存のレジストリの継続と、それ以外の疾患における学会を中心とした疾患レジストリの構築
- 2) 小児慢性特定疾病や難病のデータ解析を含めた調査研究
- 3) 患者会と連携した調査研究
- 4) 移行期医療や診療体制の構築
- 5) 必要な診断の手引き・重症度分類・ガイドライン等の作成・改訂

各疾患研究の方法

- 1) 胆道閉鎖症
 - ① 患者会「胆道閉鎖症の子どもを守る会」との連携
患者会と連携で実施した調査研究のなかから、詳細な実態把握を行なう。
 - ② ガイドラインの普及
胆道閉鎖症診療ガイドラインの普及および海外との研究連携を前提として、ガイドライン抜粋版を英文化する
 - ③ 診療ガイドラインの改定
日本胆道閉鎖症研究会と連携して、Minds のガイドライン作成マニュアルに則った作成組織の確定を行なう。
ガイドライン改定におけるスコープならびにクリニカルクエスションの見直し作業を行なう。
ガイドライン改訂のための予備的な文献検索を実施する。
 - ④ 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析
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を継続する。
質問紙ベースからウェブ登録システムへの移行の作業を進める。
手術日齢および病型が予後に与える影響を検討する。
ビタミンK欠乏性出血症についての集計を実施する。
- 2) アラジール症候群
 - ① 全国から遺伝子解析の依頼を受け、アラジール症候群の疾患原因遺伝子である JAG1 遺伝子、NOTCH2 遺伝子の変異解析を行う。
 - ② 難病プラットフォームを活用したレジストリーシステム (CIRCLe : Comprehensive and Informative Registry system for Childhood Liver disease) を構築する。
 - ③ 診療ガイドライン作成に向けての作業を行う。
- 3) 遺伝性膵炎
 - ① 遺伝子検査
PRSS1 (protease serine 1)、SPINK1 (*Kazal* type 1)、CEL (carboxyl ester lipase)、CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)、CPA1(carboxypeptidase A1)、CTRC (chymotrypsin C)、TRPV6 (transient receptor cation channel subfamily V member 6 gene)、CLDN2 (claudin-2)、CTRB1/CTRB2

(chymotrypsin B1 and B2)、PNLIP (pancreatic lipase) 遺伝子について、パネルシークエンスとしての probe をデザインした。ダイレクトシークエンス法でゲノム DNA 解析を用い精度を検証する。

② 患児の QOL 調査

12 例の小児患者を対象として SF-12[®] [Health Related Quality of Life 尺度、標準 50 点]を用いたアンケート調査を行なう。

4) 先天性胆道拡張症

① 先天性胆道拡張症および膵・胆管合流異常症の診療ガイドラインの改訂を行う。

② 全国登録症例の追跡調査を行う。

③ 重症度分類に基づく小児期発症患者の成人期の詳細な状況調査を行う。

④ 海外（アジア）との連携を模索する。

5) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

① 日本胆道閉鎖症研究会の支援を受け、「胆道閉鎖症を否定された原因不明の黄疸・胆汁うっ滞症例」について調査を実施する。「該当症例あり」との回答を頂いた施設に、遺伝子診断を促す。

② 小児期発症の肝内胆汁うっ滞性疾患を対象としたレジストリ研究を開始し、35 都道府県・55 医療機関が参加している。国内の小児胆汁うっ滞性肝疾患の診断に際しては、通常の検査の他に、以下の必須の特殊検査が実施されている。遺伝子診断、病理診断、胆汁酸分析。本研究ではこれらの検査に先立ち、患者基礎情報を登録する構成である。登録後は、初回の追跡調査を半年後、以降は一年毎に追跡調査を実施する。

6) カロリ病・先天性肝線維症

① 先天性肝線維症の実態調査を、小児慢性特定疾患登録データと新規に実施する全国調査のデータ解析により実施する。

先天性肝線維症の全国調査については、患者が通院していると考えられる、関連学会（日本小児栄養消化器肝臓学会、日本移植外科学会、日本小児外科学会、日本肝臓学会）の評議員在籍施設を対象に行なう。

② 厚労科研「難治性腎障害に関する調査研究」班 多発性嚢胞腎ワーキンググループを含む繊毛疾患の既存研究と連携し、先天性肝線維症や他の繊毛病とも整合性の取れた、診療実態に基づく診断基準を策定する。

③ 実態調査をもとに、医療状況および QOL について評価をおこない、どのような医療体制、患者支援が望ましいか検討する。

④ 日本肝移植学会から、本邦で過去に両疾患に対して行われた肝移植症例に関する症例データを収集し、肝移植の症例数、移植適応、予後の解析を行う。

7) 肝内胆管減少症

① 厚労科研「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究（森田班、現浅田班）」との共同研究で胆管消失症候群の症例を検索したが、胆管消失症候群の概念は認識できていなかった。

そのため、浅田班の臓器（肺、腎）合併症の研究分担者と協力し、肝合併症の三次調査票を作成する方針となった。

- ② 疾患概念の確立のため、小児慢性特定疾病情報センター「肝内胆管減少症」の疾患概要の改訂を小児慢性特定疾病情報室へ提案する。
 - ③ 旧小児慢性に登録された肝内胆管減少症の症例内訳のデータ提供を受けて検討する。
- 8) 原因不明肝硬変症
- ① 小児期発症の原因不明肝硬変症の診断は除外診断となることから、可能な限り診断をはっきりさせるため、小児期の肝硬変症の診断の手引きを作成する。
 - ② 小児慢性特定疾病児童等データベース（小慢データベース）を用いて肝硬変症の背景疾患を推定する。小慢データベースに肝硬変症で登録された症例の中で、他に分類すべき疾患の存在を特定し、また原因不明症例の特徴を抽出する。小慢データベースは2004～2014年度（旧小慢）と2015年度以降（新小慢）に分かれる。
- 9) 先天性門脈欠損症
- ① 日本肝移植学会の登録施設を対象として先天性門脈欠損症に対する肝移植治療の全国調査を行なう。
 - ② 日本小児脾臓・門脈研究会の登録施設を対象に、全症例の全国調査を行なう。この調査では、51施設に対して一次調査を行い、対象症例を有する施設に対して二次調査を施行し、その結果を解析する。
- 10) 新生児ヘモクロマトーシス
- ① 新生児ヘモクロマトーシスに対する実態調査を実施する。一次調査は、全国の総合周産期母子医療センターと臓器移植センター、計275施設にアンケート調査を行なう。一次調査で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詳細な情報を収集する。アンケートによる実態調査と結果の解析し、その結果を元に、新たな診断基準案の作成を行なう。
 - ② 「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静注療法の医師主導治験（AMED 佐々木班：2018～2022年）」との共同研究を行なう。対象は、新生児ヘモクロマトーシスと診断された児を分娩したことがある16歳以上45歳未満の妊婦とする。
- 11) 先天性高インスリン血症
- ① 内因性高インスリン性低血糖症の全国調査
患者会と共同で300床以上の病院の小児系、成人系の計1,717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なう。予備調査票で症例経験のある施設を把握し、それらに対して疾患特異的2次調査票を送付する。
 - ② 先天性高インスリン血症の遺伝子型別の予後調査
遺伝子診断した先天性高インスリン血症患児の担当医を対象に、調査時点での治療と血糖予後について調査する。
 - ③ 先天性高インスリン血症の十二指腸温存膵頭部切除術の検討

膵頭部限局病変に対する十二指腸温存膵頭部切除の安全性や確実性を評価するために、手術手技の詳細を検討する。

- ④ 遺伝子変異不明の先天性高インスリン血症の原因としての体細胞モザイクの検討
KCNJ11、ABCC8 に異常を認めなかった先天性高インスリン血症の 8 症例に対し、遺伝子パネル検査をサーモフィッシャー社の Ion PGM システムを用いて行い、低頻度モザイクの検出を試みる。

12) 嚢胞性線維症

- ① 症例調査および *CFTR* 遺伝子解析を実施する。
② 汗中の Cl⁻濃度は、ピロカルピンイオン導入法で測定する。
③ モノクローナル抗体を用いた迅速試験により便中膵エラスターゼを測定する。
④ 嚢胞性線維症情報交換会を行う。

13) クリグラール・ナジャール症候群

日本国内で発生する新生児期より発症する重症黄疸（非抱合型高ビリルビン血症）例の情報収集とその鑑別診断を行う。また、過去の 1 型の症例についてのその後の調査を行う。

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

厚生労働省研究班「小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究」班、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本肝臓学会から委員を募りワーキンググループを作成する。
・ガイドブックの対象疾患を決定する。
・ワーキンググループ内で分担して各疾患についての執筆を行う。
・完成した後には手続きを経て、インターネットで公開する。

15) データベース解析

小児慢性特定疾病について、現行制度では、医療意見書をもとに認定審査が実施されるとともに、医療意見書の写しが全国の自治体より国立成育医療研究センター内に設置されている登録センターに集められ、その内容が電子化されデータベース化されている。

このデータベースは、研究利用同意がなされたデータについては、小児慢性特定疾病児童等データベースとして、疾病研究への二次利用が可能となっている。

申請された医療意見書が、データベースに登録されるまでには、数か月から 1 年以上の時間を要する。また、2020 年以降は、新型コロナウイルス感染への対応により、医療意見書の発送が難しい状況が続いたこと等から、2022 年 3 月現在、小児慢性特定疾病児童等データベースには、全ての自治体からのデータが登録されているわけではなく、完全な全国データとはなっていない。

2017（平成 29）年度以降、厚生労働省衛生行政報告例に小児慢性特定疾病に係る医療受給者証所持者数が報告されている。本研究では、小児慢性特定疾病の登録データ件数の全国推定登録件数を推定するために、この受給者証所持者数を参考値として利用する。

C 研究結果

研究班全体の結果

令和元年度班会議開催

- 1) 第1回全体会議：令和元年6月23日（日）10：00－15：00 AP品川 10階 A+B会議室
 - 2) 第2回全体会議：令和元年12月14日（土）10：00－16：00 AP東京八重洲 13階 A会議室
- 1) 「AMED 難治性疾患実用化研究事業「胆道閉鎖症 CPG 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 CPG 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。

令和2年度班会議開催（新型コロナウイルス感染蔓延のため1回のみで開催となる）

第1回全体会議：令和3年12月12日（日）13：00－16：00 Web開催

各グループの研究の進捗状況を確認し、審議の上、今後の方向性が報告された。

令和3年度班会議開催

第1回全体会議：令和3年6月27日（日）13：00－16：00 Web開催

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、研究体制の構築とグループ毎の研究計画が承認された。

第2回全大会議：令和3年12月12日（日）13：00－16：00 Web開催

各グループの研究の進捗状況を確認し、審議の上、今後の方向性が報告された。

各疾患研究の結果

2) 胆道閉鎖症

- ① 患者会会員にアンケート調査を送付して、病状の把握が可能でかつ自由記載による意見を記述している156名を対象として検討を行った。

158例の内訳は男67名、女90名、年齢は0歳から45歳（中央値22歳）で20歳以上が82名、自己肝93名、肝移植後64名。医療費負担、助成認定、および健康や経済面での患者の不安・不満や要望を抽出し得た。

2020年の第47回日本胆道閉鎖症研究会では、患者会との合同シンポジウムを開催し、患者会から5名の演者による発表が行われた。

- ② ガイドラインの普及活動

診療ガイドラインの英文抜粋版を作成し、これが J Hepatobiliary Pancreatic Sciences 誌に掲載された。

③ ガイドライン改訂作業

Minds の作成マニュアル 2020 年版に沿って、関連学会、研究会との連携の下、利益相反管理をふくめた作成組織を確定した。

改訂にあたっての予備的文献検索を行い、作成グループによる改訂作業を開始した。

④ 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析

全国登録事業では 2020 年までの症例が計 3,696 例の症例が登録された。

手術日齢および病型が予後に与える影響を検討し、手術日齢については、1) 早期手術は予後に良い影響を与えること、2) 日齢 31-45 の手術症例については特に注意が必要で、日齢 30 以内で手術が望ましい症例が含まれている可能性等が示された。病型については、1) 基本型分類 Type I-cyst と Type II は予後良好であるが、Type I と Type III は不良であること、2) 肝門部胆管分類 subgroup α は予後良好であるが、subgroup σ は不良であること等が、それぞれ示された。

ビタミン K 欠乏性出血症、特に頭蓋内出血についての解析を行い、頭蓋内出血の発症日齢は平均 61.9 日で、約 8 割は日齢 50 日以降の発症であることが明らかとなった。

⑤ 全国登録のウェブ登録化のための作業を進め、2022 年より移行できる見通しとなった。

3) アラジール症候群

① 疾患レジストリー-CIRCLe の全国運用が開始された。

アラジール症候群などの遺伝性胆汁うっ滞症のエントリーが開始され、遺伝子解析データや全身の臓器合併症に関わる情報の収集が始まった。

② 診療ガイドライン作成にあたり、コアメンバーによるキックオフミーティングを開催した。2-3 年以内にガイドライン策定することを目標とした。

③ ガイドライン作成前の一次アンケートを実施し、200 例程度の診療数を把握した。

13) 遺伝性腓炎

① ダイレクトシーケンス法ですでに変異が判明している 10 症例に対しターゲットシーケンスを行ったところ、一致率は 100%であった。

② 患児の QOL 調査

男:女=6:6、年齢 14.0 \pm 3.0 歳 (range:10-21 歳)、罹患期間 7 年 (2-12 年)。腓外分泌機能低下を 4 例 (33%) に認めた。10 例 (83%) が医療費助成制度受給者であった。休むことなく通学可能なのは 6 例 (50%) であった。SF-12[®]による評価は、身体機能:50.3 点 (33.8-55.9)、日常役割機能/身体:48.7 点 (34.2-56.7)、体の痛み:50.3 点 (24.4-57.7)、全体的健康感:52.6 点 (36.3-62.2)、活力:50.3 点 (50.6-59.6)、社会生活機能:48.0 点 (16.4-57.1)、日常役割機能/精神:47.9 点 (35.2-56.8)、心の健康:47.2 点 (54.2-65.8) であった。

14) 先天性胆道拡張症

① 診療ガイドラインの改訂については、CQ の見直し作業を行い、新たな CQ を確定し、また Background Question (BQ) と Future Research Question (FRQ) を新設した。各 CQ に対してシステマテックレビュー後に推奨文と解説文を作成してブラッシュアップ作業を行

なった。BQ11 項目、CQ18 項目、FRQ2 項目を決定してシステマテックレビューを行い、CQ に対しては推奨文と解説文を、BQ 及び FRQ に対しては解説文を作成した。その後、CQ の推奨文と解説文のブラッシュアップ作業を行った。

- ② 重症度分類については、原則、拡張胆管切除手術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、胆道感染、急性膵炎、膵石または肝内結石、身体活動制限の 5 項目とし、判定項目の中で最も症状の重い項目の重症度をもって該当重症度とした。
- ③ 全国登録症例の追跡調査については、日本膵・胆管合流異常研究会の登録例中 1,459 例（42.7%）の追跡が可能であった。内訳は、根治手術後の小児先天性胆道拡張症が 482 例、成人 CBD が 354 例であった。小児先天性胆道拡張症のうち、51 例（10.6%）に合併症を認めた。小児先天性胆道拡張症のうち、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。成人先天性胆道拡張症のうち、43 例（12.1%）が肝外胆管切除後に合併症を認めた。この結果から、先天性胆道拡張症症例では術後長期的には 8～12% に合併症を有することが判明した。
- ④ 小児例では、重症度 1 以上の症例は 44 例（9.1%）、重症度 2 以上の症例は 38 例（7.9%）であった。成人では、重症度 1 以上の症例は 34 例（9.6%）、重症度 2 以上の症例は 29 例（8.2%）であった。小児及び成人の先天性胆道拡張症術後症例では、約 8% に重症度 2 以上の長期的合併症を有することが判明した。
- ⑤ 海外との連携については、先天性胆道拡張症はアジア人に多いこともあり、韓国、ベトナム、台湾、イギリスとの連携を模索していたが、COVID19 の世界的流行の影響もあり、進展していない。

15) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

- ① アンケートの結果 68 施設より回答があり、遺伝子解析を勧めたところ、PFIC1 1 例、Dubin-Johnson 症候群 1 例を新たに診断し得た。
- ② PFIC の臨床経過は、乳児期に急速に胆汁うっ滞性肝硬変へ進行し肝移植に至る例、一旦改善するが再び増悪する例、黄疸発作を繰り返す例など多様であった。PFIC の成人症例は日本国内では非常に少なく、把握された例は全て小児期に肝移植を受けた症例であった。
- ③ 「小児期発症の胆汁うっ滞性肝疾患を対象とした多施設前向きレジストリ研究」に関し、中央倫理委員会での一括審査を取得した。また中央倫理委員会への委託審査が認められていない施設に関しては、各施設での個別審査により実施承認を得た。35 都道府県・55 医療機関で実施承認を得た。2022 年 3 月末日時点での登録数は 77 名（うち PFIC 3 名）である。
- ④ 疾患概要・診断基準・重症度分類を作成し、日本小児栄養消化器肝臓学会の承認を得たのち、厚生労働省の審査を経て令和 3 年 7 月に PFIC 指定難病に追加された。
- ⑤ ガイドライン作成委員会を組織し、日本小児栄養消化器肝臓学会にガイドライン作成ワ

ーキンググループ結成の申請書を提出した。

16) カロリ病・先天性肝線維症

- ① 先天性肝線維症として旧小児慢性特定疾病データベースに平成17年～平成26年度までに全国で合計38例、男：女=20：18が登録をされていた。発症時の年齢の中央値は0歳、肝腫大を27例に認めた。肝生検は23例で実施され、全例で所見を認めた。就学状況については、通常学級21例、障害児学級2例、就学前および未記入13例であった。
- ② 多嚢胞腎ワーキンググループの会議にて共同研究を開始し、常染色体劣勢多嚢胞腎のレジストリーに先天性肝線維症およびカロリ病についての項目を追加した。
- ③ 日本小児栄養消化器肝臓学会登録施設に加え、小児腎臓専門施設、成田班に参加の成人施設に対する一次および二次調査項目を策定し一次調査を行った。
- ④ 日本移植学会より、これまで先天性肝線維症およびカロリ病に対して施行された肝移植症例69例の情報を得た。その結果、両疾患に対する肝移植は他疾患に比べ予後が悪い可能性、及び併存する腎疾患が予後に影響している可能性が示唆された。移植実施施設に対して行う二次調査項目を策定中である。

17) 肝内胆管減少症

- ① 臓器合併症の調査票を配布し回収した。現在データ集計中である。
- ② 旧小児慢性で登録された肝内胆管減少症の症例内訳は、平成10年から平成26年の間に登録された症例を検証したところ、肝内胆管減少症としては2例を認めた。平成25年度の年間登録10例以下の疾患における検証では、肝内胆管減少症とされるのは2例であった。

18) 原因不明肝硬変症

① 小児期の肝硬変症診断の手引き

成人の肝硬変診療ガイドラインや、慢性肝疾患（胆道閉鎖症、ミトコンドリア病など）の各ガイドライン、既報の総説を参考に診断の手引きを作成し「乳児黄疸ネット」上に公開した。

② 旧小慢データベース解析

解析対象症例は169例。登録時年齢中央値7.7歳(0.1-19.9)、出生体重中央値2,838(547-4,465)g。血液検査データでは、約半数の症例に胆汁うっ滞所見を認めた。手術既往のある90例のうち初診時年齢が生後6か月未満の症例が約半数であり、乳児期早期に胆道閉鎖症や胆道閉鎖症以外の胆汁うっ滞症が含まれる可能性が示唆された。経静脈栄養施行症例26例には腸管不全合併肝障害例が含まれる可能性が示唆された。高度肥満症例数は10例未満で、非アルコール性脂肪性肝障害が示唆された。

③ 新小慢データベース解析

解析対象症例は48例。登録時年齢11.7±4.7歳であり、ほとんど症例は幼児期早期に発症していた。胆汁うっ滞を疑う症例は10例であった。非アルコール性脂肪肝炎、アレルギー症候群、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、先天性心疾患、腸管不全合併肝障害、先

天性代謝異常症のいずれもが 10 例未満であった。

19) 先天性門脈欠損症

先天性門脈欠損症 26 例に対して肝移植が施行されていた。移植時年齢の中央値は 5.2 歳。移植適応は、高アンモニア血症が 16 例、次いで心肺血管合併症が 10 例であった。生存 25 例、死亡 1 例で、心肺血管合併症の症状は、評価を行なった 7 例で改善した。全症例全国調査では 134 例が集計され、これらの症例の疫学、症状、診断、治療、合併症、予後等の詳細が解析された。

20) 新生児ヘモクロマトーシス

- ① 197 施設（回答率 72%）から一次調査の回答が得られた。新生児ヘモクロマトーシスと臨床診断された症例は 19 例であった。27.3 万人に 1 人の発生頻度と推測された（19 人/519 万人）。同胞発症率は 50%、妊娠経過中に異常（胎児発育不全、羊水過小）を認めた例は 8 例。日本小児栄養消化器肝臓病学会の診断基準を完全に満たした例は 2 例（10%）に過ぎなかった。治療は、内科的治療が 19 例中 17 例（89%）に、肝移植が 9 例（47%）に実施された。19 例中 14 例（内科的治療のみで 6 例、肝移植で 8 例）が生存した。
- ② 免疫グロブリン大量静注療法は、経験のある 3 施設（国立成育医療研究センター、自治医科大学、金沢大学）と新規症例エントリーのあった鹿児島市立病院で実施された。4 例が治験終了し、4 例とも疾患の発症はなく、無治療生存中である。

21) 先天性高インスリン血症

- ① 先天性高インスリン血症 447 例（一過性 197 例、持続性 225 例、不明 25 例）、インスリノーマ 205 例、非インスリノーマ低血糖症候群（NIPHS）111 例、インスリン自己免疫症候群 22 例を把握し、それぞれの疾患について、発症頻度、治療動向、予後を把握した。
治療は一過性では食事療法とジアゾキシドが大部分で、持続性ではこれらに加えて、ソマトスタチンアナログ、膵切除が行われていた。神経学的後遺症はまれではなく、一過性症例より持続性症例でより頻度が高かった。注目すべき点として、最近の持続的オクトレオチド皮下注療法と 18F-DOPA PET の膵局所性病変の同定に基づく膵部分切除の普及を反映して、以前行われていた膵全摘が減少し、それに伴って術後糖尿病の発症も激減した。管理の改善とともに神経学的予後にも改善傾向がみられた。
- ② KATP チャネル遺伝子（ABCC8, KCNJ11）異常の同定された 102 名のうち 72 名について回答を得た。ABCC8 遺伝子異常をもつ 61 名では、低血糖が持続しているもの 23 名、正常血糖のもの 33 名、高血糖・耐糖能異常を示すもの 5 名、同様に KCNJ11 遺伝子異常をもつ 12 名では、低血糖が持続しているもの 4 名、正常血糖のもの 6 名、高血糖・耐糖能異常を示すもの 2 名であった。高血糖・耐糖能異常を示すものうち 4 名は膵切除を受けていなかった。遺伝子型の内訳は、KCNJ11（c.405_405insG/WT）、ABCC8（c.1773delC/c.4259G>A, c.2506C>T/c.4412-13G>A, c.1773delC/WT）であった。

③ 十二指腸温存膵頭部切除にあたっては、まず膵頭部限局病変であることを生検で確認する。次いで、門脈に沿って剥離を進め、非病変部と思われる部分で膵を離断する。膵鉤部を剥離し、総胆管までの膵頭部を切除する。その後十二指腸側の膵病変を可及的に切除する。切離断端での病変取り残しがない事を十分に確認する。最近の内科的治療法の進歩に伴い、本術式はできるだけ避けることが望ましいのではないかと考えるようになっている。

④ 遺伝子パネル検査の結果、2名に低頻度モザイクの原因遺伝子バリエント (EHMT1, p.Arg287Gln 2.44%; KDM6A, p.Val195Ala, 3.11%) を認めた。

22) 嚢胞性線維症 (CF)

① CF 登録制度を利用した症例調査

2012年から2021年に毎年2例から15例(計63例)が登録された。

② CF患者のCFTR遺伝子解析(2019~2021年度)

CFと診断した11症例について解析した。これまでに報告がない4種類の新規(pathogenic)バリエントが検出された。新規cnvであるdele promoterについて、欠失範囲を確定した。リアルタイムPCRにより切断点のある範囲を狭めた後に、欠失領域を含むPCRを行い、PCR断片をTAクローニングしシーケンスした。その結果、CFTR遺伝子のexon1とプロモーター部、さらに上流のASZI遺伝子を含む約138kbの欠失であることが分かった。

③ 汗試験(2019~2021年度)

汗試験を18例に施行した。汗試験の結果CFと診断されたのは7例(39%)であった。この内6例が60 mmol/L以上であった。ほとんどの症例の診断年齢は20歳未満で、10歳以下が50%、20歳以下が89%、30歳以下が94%であった。

④ 便中膵エラスターゼ(2019~2021年度)

36例に便中膵エラスターゼ試験を施行した。CFの診断を受けた17例の内、PI症例は12例、PS症例は5例であった。PSの患者では診断年齢が13~47歳と高かった。

汗試験やCFTR遺伝子検査が未施行だが、胎便性イレウスを合併してPIを示しCFが強く疑われる症例が2例あった。

迅速定性試験では、明瞭なバンドが検出された場合は陽性(+)、バンドがない場合は陰性(-)、薄いバンドを認めた場合は(+/-)と判定した。定量試験の判定結果を基準とすると、迅速定性試験によるPIの診断感度は76%(13/17)、診断特異度は95%(18/19)であった。

外来で、短時間で判断ができる便中膵エラスターゼ迅速試験はCF患者における膵外分泌機能の判定(PS or PI)に有用であると考えられる。

⑤ CF情報交換会(2019~2021年度)

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。

15) クリグラール・ナジャール症候群

- ① 日本国内より診断依頼のあった、13例のクリグラール・ナジャーール症候群1型疑い症例の *UGT1A1* 解析を行った。13例中4例が2型、7例症 Gilbert 症候群で、1型は発見されなかった。また、p.P342S、p.[G71R:R403H]、frame shift 変異の3つの新規変異アレルを発見した。
 - ② 過去に診断されたクリグラール・ナジャーール症候群1型は肝移植を受けており現在把握できている症例は治癒しているものと考えている。
- 16) 肝・胆道疾患の成人領域の調査研究
令和元年度には本ガイドブックの対象疾患の絞り込みを行ない、令和3年度には対象疾患の妥当性の検証および執筆内容についての調整を行った。
- 17) データベース解析
- ① 本研究班の研究対象疾患は、全て小児慢性特定疾病の対象疾患であり、指定難病であるものは、令和3年に対象疾患が増えて5疾病となった。
 - ② 現在の登録データは、疾患群ごとの登録の偏りはなく、2015～2017年までは概ね全体の8割程度、2018年は7割強の登録率であると考えられた。胆道閉鎖症の登録件数をもっとも多く、次いで胆道拡張症が多かった。
 - ③ 小児慢性特定疾病は、制度上、全ての患者が対象となるわけでないが、過去の報告における有病率と比較できる場合、小児慢性特定疾病児童等データベースの悉皆性を推測することが可能であると考えられた。
 - ④ 胆道閉鎖症に対する小児慢性特定疾病の対象基準は、疾病名に該当する場合、であることから、理論上は20歳未満の全ての胆道閉鎖症の患者が小児慢性特定疾病の申請が可能である。胆道閉鎖症は生後まもなくより発症し、出生9,000～10,000人に一人程度の発症頻度と報告されていることから、20歳未満の患者は2,000～2,500人存在すると計算できる。小児慢性特定疾病児童等データにおける1年間の胆道閉鎖症の登録件数の95%信頼区間は2,000-2,308件であることから、かなりの範囲の当該疾病患者を捕捉できている可能性があった。
 - ⑤ 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症や嚢胞性線維症といった希少疾病においても、小児慢性特定疾病児童等データベースの登録件数と症例報告件数が極端に乖離していないことから、ある程度の患者を捕捉できている可能性が示唆された。
 - ⑥ 胆道閉鎖症における、小学校・中学校就学期（7～15歳）の就学状況について、2015～2017年度小児慢性特定疾病児童等データのうち解析可能なものを対象に検討した。その結果、一般学校内に設置される特別支援学級または特別支援学校のいずれかに通学している症例は、全体の6～7%であることが分かった。

D 考察

本研究班では、小児期から成人期への医療移行（トランジション）が問題となる14の肝胆膵疾患を研究対象としている。いずれも希少疾患であり、国内における発生状況や正確な実

態の把握のために疾患レジストリの存在はきわめて重要である。また診療ガイドラインその他診療支援のためのプロダクトの作成も研究班の重要な作業である。

それぞれの対象疾患における作業進捗状況は以下のとおりである。

胆道閉鎖症は、1989年に疾患レジストリの運用が開始され、2020年までに3,696例が登録解析され、その集計結果が公表された。本疾患では疾患レジストリデータを基盤として診療ガイドラインが作成され、すでに広く活用されている。ガイドラインの公表から3年を経過し、現在その改訂作業が進行している。

アラジール症候群と進行性家族性肝内胆汁うっ滞症は、「小児期発症の胆汁うっ滞性肝疾患を対象とした多施設前向きレジストリ研究」として、REDCapのシステムを用いた疾患レジストリの本格運用が開始された。このレジストリは、疾患登録に加えて、特殊検査の普及・迅速化や生体サンプルの保管・管理までを含み、希少疾患の診断治療への幅広い活用が見込まれており、たいへん大きな進捗といえよう。また、この両疾患の診療ガイドラインは未作成であるが、その作成に向けて学会の合意形成等の作業が開始されている。

遺伝性膵炎は、小児遺伝性膵炎患児の置かれている社会的背景および問題点を明らかにすること、またその疫学を明らかにすることを目的にQOL調査が行われ、限定的な症例数ながら、多方面からの検討が行われた。

先天性胆道拡張症は研究会ベースの疾患レジストリが進行中で、レジストリの追跡症例について、重症度別の合併症の頻度調査が行われた。また、現在、診療ガイドラインの改訂作業が進行している。

カロリ病および先天性肝線維症では、診断基準について検討を行っており、また肝内胆管減少症においても、疾病概念の見直し作業中である。さらに、これらの疾患については、他臓器の障害を合併する症候群的な位置づけをなすものがあり、他領域の研究班（成田班、森田班）と連携して作業が行われている。また、日本肝移植学会より移植症例の情報提供を受け、長期的な予後が検討された。

原因不明肝硬変症では、小児期の肝硬変症診断の手引きを作成し「乳児黄疸ネット」上に公開した。また、「小児慢性特定疾病児童等データベース」を用いて患者データの網羅的解析が行われ、この疾患と切り離すべき症例の洗い出しが行われた。

先天性門脈欠損症は、日本小児脾臓・門脈研究会を母体とした疫学調査と疾患レジストリの構築に向けて作業が行われた。また、成人の門脈血行異常症の研究班（田中班）との連携も進められている。

新生児ヘモクロマトーシスは、本研究班で策定された診断基準改定案が学会承認され、全国調査で、診断基準に関する検討と予後の解析が行われた。さらに、AMED佐々木班との共同研究で、免疫グロブリン大量静注療法の患者登録が進んでいて、良好な結果が蓄積されつつある。

先天性高インスリン血症は、診療ガイドラインが運用されていて、治療法や予後を検討する疫学研究、遺伝子解析、外科療法に関する検討などが行われた。この中で、治療後の合併

症や手術の注意点などが明らかになった。また、遺伝子異常を示す患者の低血糖の持続や耐糖能異常などの頻度が明らかとなった。

嚢胞性線維症は、疾患レジストリに2012年から2021年に毎年2例から15例（計63例）が登録され、調査が行われている。希少疾患で国内での経験例が限定的である中で、内科的治療の改善で徐々に予後も改善している様子が窺われるが、欧米より悪いというデータが出されている。状況の改善には、臨床データの更なる集積、関係者間での情報交換、さらに一般診療医への啓発が重要で、診療の標準化に向けての作業が必要と思われる。

クリグラー・ナジャーラ症候群は、極めて希少な疾患で、正確な症例数の把握自体がなかなか困難で、そのための作業が継続されている。

成人の研究班（田中班）との連携で、トランジションが行われている疾患のガイドブック作成の作業が行われ、また、小児慢性特定疾病のデータベースの検討を行い、本研究班の対象疾患の疫学情報の収集と疾患レジストリデータとの比較検討が行われた。

研究班が作成する診断基準、診療の手引き、重症度分類、そして診療ガイドラインなどは、すべて診療の標準化を目指したものであり、その先には、診療の質の向上と均てん化がある。とくに小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患においては、望ましいトランジションの在り方に関する検討とその達成に向けての研究調査が本研究班の作業のひとつの柱ともなっており、ここでも疾患レジストリに期待される役割は大きい。レジストリが構築されている疾患では、その丁寧な解析が重要で、また未構築の疾患についてはその構築が急がれる。

診療ガイドラインについては、先に示したようにいくつかの疾患については既に完成し、活用されており、さらに次回の改訂に向けての作業が開始されている。一方で、診断基準や重症度分類の見なおし作業中の疾患や、国内での発生状況の実態把握が課題となっている疾患があることは前述のとおりである。診療ガイドラインについては、必ずしも全ての疾患で是非作成されるべきとは考えていないが、各疾患についてそれぞれの時点での疾患概念の理解や診断・治療への考え方などを含む標準的な取扱いを検討して示し続けることは研究班の重要な責務である。

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、日本膵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。

さらに、主に成人疾患を扱う研究班、すなわち「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」（田中班）、「難治性腎障害に関する調査研究」班（成田班）、および「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」（森田班）との連携が図られており、トランジションの問題への対応も含めて本研究班の作業をさらに円滑で効率的なものにする上で極めて重要と考えている。

以上、本研究班は、学会及び研究班間の連携をベースとした調査研究に基づいて、小児期

発症の希少難治性肝胆膵疾患に対し、より高品質な診療とよりスムーズなトランジションシステムの提供を目指している。

このような動きの中で、今年度進行性家族性肝内胆汁うっ滞症が指定難病に認定された。指定難病の認定を得ること自体が研究班の目的ではないが、ここに至るまでの多くのエビデンスの積み重ねが認定に至るステップの一つ一つであることは間違いなく、研究班としての成果の一つではあるので、担当された研究者諸兄とこれを支援した多くの研究班構成員並びに関係各位の努力に敬意を表する。

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調査研究が本研究班のめざすところであり、そのためには、疾患レジストリの構築、運用と診療ガイドラインを含む各種プロダクツの作成・普及が大きな武器となる。疾患レジストリについては、胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、嚢胞性線維症の既存のものに継続に加えて、今回、アラジール症候群と進行性家族性肝内胆汁うっ滞症が登録開始となった。遺伝性膵炎や先天性門脈欠損症においても、レジストリ構築に向けての作業が進められている。

診療ガイドラインについても、アラジール症候群と進行性家族性肝内胆汁うっ滞で作成作業が開始され、胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症では改訂作業が始まっている。

ガイドライン以外のプロダクツの作成・改訂の作業や全国調査などによる患者実態調査も各疾患で行われ、それぞれに進捗を得た。その希少性ゆえに作業の足並みが揃にくいのが本研究班の実情で、ある程度やむを得ないところがあるが、それでも多くの疾患でそれぞれのペースで調査研究が進捗している。一方で、あまりに希少で、症例が検討の俎上に登りにくい疾患があり、これらの疾患の取り扱いが課題である。このような疾患を含めて、それぞれの疾患の国内のエキスパートが集結して、現状のコンセンサスを確認することはたいへん意義深いことと思われる。

このような作業の流れの中から、新たに、家族性肝内胆汁うっ滞症が指定難病に認定されたことは本研究班の成果の一つといえよう。

本研究班で構築された、小児と成人の医療者・研究者及び関連する学会・研究会の連携に、他の研究班や患者の家族会との情報交換なども加えた枠組みを維持して、さらに各疾患の実態を追求し適切な患者支援のための道を模索していきたい。

F 研究発表

分担研究報告書に記載

小児期・移行期を含む包括的対応を要する
希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

Ⅱ 総合研究報告書（分担研究）

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

胆道閉鎖症における良好な移行期医療環境整備に関する研究

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 客員教授
田尻 達郎 京都府立医科大学小児外科 教授
栗山 進一 東北大学災害科学国際研究所 教授
松浦 俊治 九州大学小児外科 准教授
佐々木英之 東北大学医学系研究科 小児外科分野 准教授
研究協力者（順不同） 大久保龍二 東北大学病院小児外科 助教

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。

本症における移行期医療の適切な環境構築のために、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アンケートによる調査研究および第47回日本胆道閉鎖症研究会における共催シンポジウムを開催した。

胆道閉鎖症全国登録事業は継続的に実施され、2020年までの症例が計3696例の症例が登録された。通常の解析に加えて、手術日齢および病型が予後に与える影響を新たに解析することで、ガイドライン改定にも資するエビデンスを得ることができた。また胆道閉鎖症の診断の契機としてのビタミンK欠乏性出血症、特に頭蓋内出血についての集計では頭蓋内出血の発症日齢は平均61.9日で、約8割は日齢50日以降の発症であることが明らかとなった。また2022年度からのウェブ登録システム運用にむけての作業を進めた。ガイドラインに関する研究では、現行ガイドラインの英文化による国際的な公開を果たした。さらにガイドライン改定作業も進めており、統括委員会での議論を受けて、利益相反管理をふくめた作成組織の確定ならびにガイドライン作成グループによるCQの改訂作業を進めた。

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、自己肝をもって成人期を迎えている患者数は増加している。その中で葛西手術後の成人期を迎える患者および家族にとって、肝移植には至らないまでも持続する肝障害や様々な続発症を抱えて、高額な医療費を必要とする症例が存在する。本政策研究の目的である診療体制構築、疫学研究、

普及啓発、診断基準・診療ガイドライン等の作成・改訂、移行期医療推進、データベース構築や関連研究との連携を通じた医療水準と患者QOL向上を達成するための研究を実施した。

B. 研究方法

1. 患者会「胆道閉鎖症の子どもを守る会」との連携の元で実施した調査研究のなかで、テキストマイニングによる自由記載欄の検討を行うことで、詳細な実態把握を試みた。

2. ガイドラインの普及およびガイドライン改訂作業

胆道閉鎖症診療ガイドラインの普及のために、英文としてガイドライン抜粋版を作成して、英文誌への投稿を行った。胆道閉鎖症診療ガイドラインの作成主体である日本胆道閉鎖症研究会と連携して、Mindsのガイドライン作成マニュアルに則り、利益相反管理の体制を整備しつつ、作成組織の確定を行った。

またガイドライン改定におけるスコープならびにクリニカルクエスションの見直し作業を行った。併せてクリニカルクエスション見直しを見据えて、現行ガイドラインのCQの一部について、予備的な文献検索を実施した。

3. 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の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。

また2020年度の研究では2018年までの登録症例を対象として、手術日齢および病型が予後に与える影響を検討した。2021年度の研究ではビタミンK欠乏性出血症についての集計を実施した。

（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. 患者会「胆道閉鎖症の子どもを守る会」821例にアンケート調査を送付して、335名より回答があ

った。その中で、病状の把握が可能でかつ自由記載による意見を記述している157名を対象として検討を行った。

157例の内訳は男：67名、女：90名、年齢は0歳から45歳（中央値22歳）で20歳以上が82名、自己肝：93名、肝移植後：64名だった。公的助成制度の適正さについての意見（以下、適正さ）が53名、問題点や要望（以下、要望）についての意見が127名から回答があった。単語頻度解析では、適正さでは、「受けない、9件」、「人、8件」、「医療費、8件」、「負担、8件」、「指定難病、7件」、「小児慢性特定疾病（以下小慢）、7件」、要望では「良い、25件」、「医療費、24件」、「不安、21件」、「小慢、20件」、「子供、18件」、「成人、17件」、「負担、17件」であった。係り受け頻度解析では、適正さでは、「公的助成制度-受ける」、「医療費-負担」、「お金-かかる」、「体調-悪い」、「不安-思う」、「負担-大きい」などが抽出された。要望でも「公的助成制度-受ける」、「医療費-負担」、「お金-かかる」、「患者-負担」などが抽出された。最後にクラスター分析による意見の分類を行ったところ、適正さでは大変さの訴え（14件）、病態の不安定さへの配慮（14件）、移行期に関する不安（9件）、認定のしくみ（9件）、重症度について（7件）に分類された。要望では情報不足（31件）、社会生活（28件）、移行期に関する不安（26件）、申請に関して（18件）、将来への不安（18件）に分類された。このように本研究では、医療費負担、助成認定、および健康や経済面での患者の不安・不満や要望を抽出し得た。

また2020年に開催された第47回日本胆道閉鎖症研究会では、通常の学術的な演題に加えて共催シンポジウム（胆道閉鎖症の子どもを守る会 共催）「ともに歩む、難病の克服を目指して」を開催し、6名の演者（患者3名、患者母親2名、臨床心理士1名）による発表が行われた。

2. ガイドラインの普及およびガイドライン改訂作業

現在の胆道閉鎖症診療ガイドラインの英文抜粋版を作成し、J Hepatobiliary Pancreatic Sciences

誌に掲載された。

ガイドライン改訂のために、作成主体である日本胆道閉鎖症研究会内に設置されたガイドライン統括委員会による議論を踏まえて、利益相反管理をふくめた作成組織を確定した。また現行ガイドライン作成と同様に、関連学会、研究会からの作成協力が得られる体制を整備した。

確定されたガイドライン作成組織をもとに、ガイドライン作成グループによる CQ の改訂作業を進めた。予備的な文献検索については、前回のガイドライン併せてクリニカルクエスチョン見直しを見据えて、現行ガイドラインの CQ の一部について、予備的な文献検索を実施した。予備検索の結果、表 1 の文献を検索することができた。

	clinical question	MEDLINE	Cochrane	医中誌
1	胆道閉鎖症のスクリーニングは有用か？	58	3	72
5	胆道閉鎖症の術前診断に肝生検は有用か？	34	0	10
6	胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か？	433	4	75
8	30 日以内の葛西手術は有用か？	185	8	51
9	術後のステロイド投与は有用か？	244	28	130
10	術後の抗菌剤長期静脈投与は有用か？	12	1	9
11	術後の UDCA 投与は有用か？	17	4	12
12	一旦黄疸消失を	70	0	38

	得た胆道閉鎖症術後患者に対する再葛西手術は有用か？			
13	胆管炎に対する抗菌薬の予防投与は有用か？	27	9	11
15	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？	8	0	5
19	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？	119	2	132
22	胃食道静脈瘤に対して予防的静脈瘤治療は有用か？	24	1	11
23	脾機能亢進症に対する治療は有用か？	34	3	42
24	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？	178	4	107
25	PELD score10 点以上の胆道閉鎖症患者に対して一次的肝移植は有用か？	171	16	148

表 1 予備検索結果

3. 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 2021 年度まで同様に実施され、2020 年までの症例が計 3696 例の症例が登録された。

登録症例の2020年時点での生死の状況は図1の如くである。

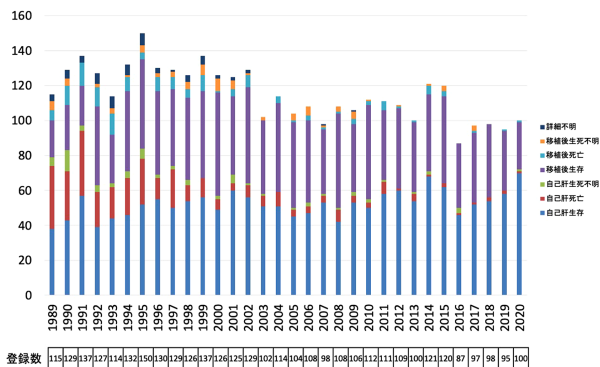
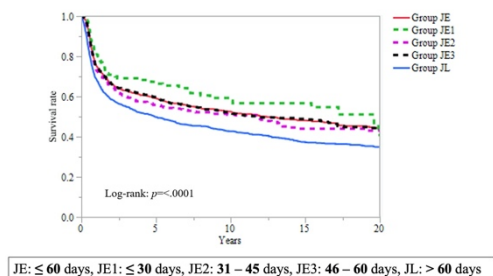


図1 登録年別台帳登録状況

2018年までの登録症例を対象として、手術日齢および病型が予後に与える影響を検討した。

検討結果より 1) 早期手術は予後に良い影響を与える、2) 日齢31-45の手術症例については注意が必要、3) 日齢31-45の群には、日齢30以内で手術が望ましい症例が含まれている可能性、が示された。

図2 Kaplan-Meier survival curves for all groups in the JBAR.

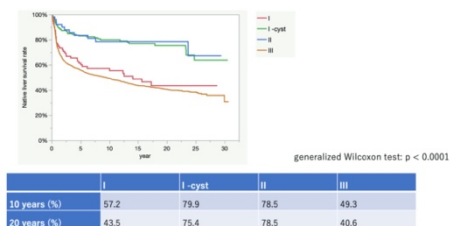


病型についての検討では 1) 基本病型における Type I-cyst と Type II は予後良好であるが、Type I と Type III は予後不良（図3）、2) 肝門部胆管分類では Type I, I-cyst, II における subgroup α は予後良好であるが、Type III における subgroup α は予後不良であることがしめされ、現行の病型分類の妥当性が示された。

胆道閉鎖症の診断の契機としてのビタミン K 欠乏性出血症、特に頭蓋内出血についての集計を定期的に行うこととなった。2020年までの症例の集計では頭蓋内出血の発症日齢は平均61.9日で、約8割

は日齢50日以降の発症であることが明らかとなった。

図3 The estimated native liver survival rates -basic type-



た。

全国登録のウェブ登録化については、総括機関である東北大学の倫理審査を終了し、次年度以降にシステムを運用できるように手続きを進めた。

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、全国登録の集計でも、約半数が遠隔期には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。

移行期に関する研究としては患者会と共同で実施した調査研究の解析として、自由記載欄に記述されている内容について、テキストマイニングの手法による詳細な検討を実施した。今回の調査では、医療費負担、助成認定、および健康や経済面での患者の不安・不満や要望が表出した。また多くの制度が利用できる環境でありながら、情報不足のためにそれらを有効に活用できていない可能性も示唆された。患者の視点を考慮した制度改善と情報提供に向けての取り組みが必要である。また患者会と共同で企画した第47回日本胆道閉鎖症研究会における共催シンポジウム(胆道閉鎖症の子どもを守る会 共催)「ともに歩む、難病の克服を目指して」を開催することで、医療の受ける患者および家族と医療提供者とのさらなる意思疎通をはかることができた。

全国登録事業は本研究期間も研究を継続することができ、定型の解析を行った。さらにこれまでも臨床経過に大きな影響を与えてきた

葛西手術日齢および病型に対する新たなエビデンスを創出するべく実施した二つの研究の成果を得ることができた。胆道閉鎖症の発症契機としてのビタミンK欠乏性出血症は、これまでも解決すべき課題とされていた。解決にむけた基礎データを提供する観点から、今年度より胆道閉鎖症全国登録のデータにおけるビタミンK欠乏性出血症、特に頭蓋内出血についての集計を定期的に行うこととなった。重篤な後遺症が懸念される頭蓋内出血症例は、その8割が日齢50以降に見られた。今後は便色カードの有効活用などの活動と連携することで、胆道閉鎖症の早期発見およびビタミンK欠乏性出血症の発症率低下を目指していくことが重要と考えられた。これらは今後のガイドライン改定にも大いに資する結果と考えられる。

ガイドラインに関する研究では、現行ガイドラインの英語版の公開がなされ、今後の国際共同研究へとつながる契機としていく予定である。また本研究期間にガイドライン改定の作業が本格化された。今後は作成主体の日本胆道閉鎖症研究会との緊密な連携のもとで、改定ガイドラインのCQの確定からシステマティックレビューの作業へと、さらに改訂作業を進めて行く予定である。

E. 結論

本症の更なる病態究明のための全国登録事業を継続しており、胆道閉鎖症患者の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での意思疎通を図るとともに、最新のエビデンスに基づいたガイドライン改定を進めていくことが肝要と考えられる。

G. 研究発表

論文発表

- (1). Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Hashimoto M, Nakajima Y. Correctable biliary atresia and cholangiocarcinoma: a case report of a 63-year-old patient.

Surgical case reports 5(1) 185, Heidelberg: Springer-Verlag, GmbH, 2019年11月29日

- (2). Uto Keiichi, Inomata Yukihiro, Sakamoto Seisuke, Hibi Taizo, Sasaki Hideyuki, Nio Masaki. A multicenter study of primary liver transplantation for biliary atresia in Japan. PEDIATRIC SURGERY INTERNATIONAL 35(11) 1223 - 1229, Berlin: Springer International, 2019年11月
- (3). Tanaka Hiromu, Sasaki Hideyuki, Hashimoto Masatoshi, Nio Masaki. Re-do Kasai procedure in a preterm infant. JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY CASE REPORTS 46 1-3, Amsterdam: Elsevier Inc. 2019年7月
- (4). Obata Satoshi, Ieiri Satoshi, Akiyama Takashi, Urushihara Naoto, Kawahara Hisayoshi, Kubota Masayuki, Kono Miyuki, Nirasawa Yuji, Honda Shohei, Nio Masaki, Taguchi Tomoaki. Nationwide survey of outcome in patients with extensive aganglionosis in Japan. PEDIATRIC SURGERY INTERNATIONAL 35(5) 547 - 550, Berlin: Springer International, 2019年5月
- (5). 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, Tokyo: Wiley Japan, 2019年1月
- (6). 田中 拓、仁尾正記. 【境界領域の診療】外科的疾患胆道閉鎖症, 小児内科 51(10), 1512-1515, 東京医学社, 2019年10月
- (7). 田中 拓、佐々木英之、仁尾正記. 【外来必携フォローのポイント-いつまで何をみるか】胆道閉鎖症, 小児外科 51(7), 704-708, 東京医学社, 2019年7月
- (8). 佐々木英之、仁尾正記. 【指定難病ペディア2019】個別の指定難病 消化器系 胆道閉鎖症

- [指定難病 296], 日本医師会雑誌 148(1), 233-234, 2019年4月1日
- (9). 仁尾正記、佐々木英之、日本胆道閉鎖症研究会・胆道閉鎖症全国登録事務局. 胆道閉鎖症全国登録2017年集計結果, 日本小児外科学会雑誌 55(2), 2019年4月20日
- (1). Hisami Ando, Yukihiro Inomata, Tadashi Iwanaka, Tatsuo Kuroda, Masaki Nio, Akira Matsui, Masahiro Yoshida, Japanese Biliary Atresia Society, Clinical practice guidelines for biliary atresia in Japan: A secondary publication of the abbreviated version translated into English. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2021 Jan;28(1):55-61. doi: 10.1002/jhbp.816.
- (2). Ryuji Okubo, Masaki Nio, Hideyuki Sasaki, Japanese Biliary Atresia Society, Impacts of Early Kasai Portoenterostomy on Short-Term and Long-Term Outcomes of Biliary Atresia. Hepatol Commun. 2020 Nov 8;5(2):234-243. doi: 10.1002/hep4.1615. eCollection 2021 Feb.
- (3). 佐々木英之、仁尾正記. 【最新のリスク・重症度分類に応じた治療】胆道閉鎖症, 小児外科 52巻6号, 603-606
- (4). 佐々木英之、仁尾正記. 胆道閉鎖症, 小児外科 52巻2号, 【そこが知りたいシリーズ:手術に必要な局所解剖(腹部編)】肝門部腸吻合術(胆道閉鎖症)177-180
- (5). 仁尾正記、佐々木英之、日本胆道閉鎖症研究会・胆道閉鎖症全国登録事務局. 胆道閉鎖症全国登録2018年集計結果, 日本小児外科学会雑誌 56(2), 2020年4月
- (6). Hideyuki Sasaki, Masaki Nio, Hisami Ando, Hiroaki Kitagawa, Masayuki Kubota, Tatsuya Suzuki, Tomoaki Taguchi, Takashi Hashimoto, Japanese Biliary Atresia Society. Anatomical patterns of biliary atresia including hepatic radicles at the porta hepatis influence short- and long-term prognoses. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2021 28(11):934-41.
- (7). 佐々木英之、仁尾正記. 【小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法】胆道閉鎖症, 小児外科 52巻3号, 290-295
- (8). 仁尾正記、佐々木英之、日本胆道閉鎖症研究会・胆道閉鎖症全国登録事務局. 胆道閉鎖症全国登録2019年集計結果, 日本小児外科学会雑誌 57(2), 2021年4月
- (9). 大久保 龍二, 佐々木 英之, 橋本 昌俊, 中島 雄大, 仁尾 正記. 【みんなで役立てよう 新生児スクリーニング検査】便色カードによる胆道閉鎖症スクリーニング スクリーニングで発見された胆道閉鎖症の治療と予後. 周産期医学 51巻2号 Page236-239(2021.02)
- (10). 大久保 龍二, 佐々木 英之, 橋本 昌俊, 中島 雄大, 仁尾 正記. 【必携!外傷と外科疾患への対応】迅速な判断を必要とする疾患 胆道閉鎖症 胆汁うっ滞性疾患の鑑別、スクリーニングの可能性 小児内科 53巻2号 Page235-239(2021.02)
- (11). 田中 拓, 佐々木 英之, 中島 雄大, 仁尾 正記.
- (12). 胆道閉鎖症成人例の現状と公的助成受給状況に関する調査研究. 日本小児外科学会雑誌 57巻5号 Page823-831(2021.08)
- 学会発表
- (1). Biliary Atresia, oral, Hideyuki Sasaki, the Asian Pacific Association for the Study of the Liver Single Topic Conference (Tokyo, Japan) 2019.4.19
- (2). Masahiro Kitami, Hiromu Tanaka, Hideki Ota, Mioko Saito, Masaki Nio, Kei Takase, Hepatic function assessment using T1 value change on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in patients with biliary atresia - preliminary results, ESPR2019(55th Annual Meeting & 41st Post Graduate Course of The European Society of Paediatric Radiology), Scandic Marina Congress Center

r, 2019年5月16日

神奈川県横浜市), 2019. 12. 7 国内

- (3). 中島雄大、田中拡、佐々木英之、和田基、福澤太一、中村恵美、工藤博典、安藤亮、山木聡史、渡邊智彦、多田圭佑、仁尾正記. 20歳以降に死亡または肝移植を要した胆道閉鎖症症例の検討, 第56回日本小児外科学会学術集会, 久留米シティプラザ, 2019年5月24日
- (4). 仁尾正記、佐々木英之、田中拡、橋本昌俊、中島雄大. Icyst 型胆道閉鎖症術後長期経過後に胆管がんを発症した63歳女性例, 第56回日本小児外科学会学術集会 久留米シティプラザ, 2019年5月25日
- (5). 胆道閉鎖症全国登録事業からみた本邦における胆道閉鎖症の移行期医療の現状と問題点, 口頭, 佐々木英之、日本胆道閉鎖症研究会事務局 第55回日本肝臓学会(東京都新宿区), 2019. 5. 30 国内
- (6). 仁尾正記. How to extend native liver survival in Biliary Atresia, ISPSR2019 (32nd International Symposium on Pediatric Surgical Research), ヒルトン福岡シーホーク, 2019年9月6日
- (7). 仁尾正記. 新生児マススクリーニングにおける胆道閉鎖症:胆道閉鎖層の現状, 第46回日本マススクリーニング学会, 沖縄県市町村自治会館, 2019年11月23日
- (8). 胆道閉鎖症術後黄疸消失例における胃食道静脈瘤予測因子の検討, 口頭, 佐々木英之、田中 拡、和田 基、福澤太一、工藤博典、中村恵美、安藤 亮、山木聡史、大久保龍二、仁尾正記, 第46回日本胆道閉鎖症研究会(広島県広島市), 2019. 11. 30 国内
- (9). 当科の術式の変遷と治療成績から検討する適切な葛西手術について, 口頭, 佐々木英之、仁尾正記, 第32回日本内視鏡外科学会(
- (10). 仁尾正記、佐々木英之、田中拡、橋本昌俊、中島雄大. 胆道閉鎖症患者からみた公的助成制度の問題点の検討: アンケート調査結果のテキストマイニングによる自由記載欄の解析, 第57回日本小児外科学会学術集会 東京, 2020年9月20日
- (11). 当科の胆道閉鎖症における移行期医療の現状について, 口頭, 佐々木英之、大久保龍二、和田基、福澤太一、工藤博典、安藤亮、橋本昌俊、遠藤悠紀、仁尾正記, 第47回日本胆道閉鎖症研究会(宮城県仙台市), 2020. 12. 5 国内
- (12). 葛西術後の肝内胆管拡張に対する経皮経肝胆管ドレナージ術(PTCD)の検討, 口頭, 大久保龍二、佐々木英之、和田基、福澤太一、工藤博典、安藤亮、橋本昌俊、遠藤悠紀、仁尾正記, 第47回日本胆道閉鎖症研究会(宮城県仙台市), 2020. 12. 5 国内
- (13). 肝内胆管減少を示した胆道閉鎖症の5例, 口頭, 中島雄大、佐々木英之、大久保龍二、和田基、福澤太一、工藤博典、安藤亮、橋本昌俊、遠藤悠紀、仁尾正記, 第47回日本胆道閉鎖症研究会(宮城県仙台市), 2020. 12. 5 国内
- (14). 胆道閉鎖症の年長例に対する肝移植適応について, ポスター 佐々木 英之, 大久保龍二、和田 基、福澤太一、工藤博典、安藤亮、橋本昌俊、遠藤悠紀、仁尾正記. 第58回日本小児外科学会学術集会 東京, 2021年4月28日-30日、横浜
- (15). 当科の胆道閉鎖症における移行期医療の現状について, 口頭, 佐々木英之, 第57回日本肝臓学会, 2021. 6. 18 札幌
- (16). 胆道閉鎖症における肝脾容積と病態の関連についての検討, 口頭, 佐々木 英之, 大久

保龍二、和田 基、福澤太一、工藤博典、
安藤 亮、橋本昌俊、遠藤悠紀、仁尾正記。
第48回日本胆道閉鎖症研究会，2020. 12. 11
名古屋

(17). 胆道閉鎖症(I-cyst- α)と先天性胆道拡張症
乳児例の検討，口頭，大久保 龍二，佐々木
英之，福澤 太一，工藤 博典，安藤 亮，
遠藤 悠紀，遠藤 龍磨，仁尾 正記，和田
基，第44回日本膵・胆管合流異常研究会，2
021. 9. 11 静岡

(18). 胆道閉鎖症術後患児における骨塩定量検査
の臨床的意義の検討，口頭，大久保龍二、
佐々木 英之，和田 基、福澤太一、工藤博
典、安藤 亮、橋本昌俊、遠藤悠紀、仁尾
正記。第48回日本胆道閉鎖症研究会，2020.
12. 11 名古屋

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

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

アラジール症候群など遺伝性胆汁うっ滞症レジストリー構築のための研究

研究分担者 今川 和生 筑波大学医学医療系 小児科 講師
研究分担者 水田 耕一 埼玉県立小児医療センター移植センター センター長
研究協力者 戸川 貴夫 名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学 講師
研究協力者 須磨崎 亮 茨城県立こども病院 小児科 病院長
研究協力者 田川 学 筑波大学医学医療系 小児科 講師
研究協力者 和田 宏来 国際親善病院 小児科 医長

研究要旨

指定難病であるAlagille症候群はNotchシグナルの異常に起因する胆管発生異常とそれに伴う胆汁うっ滞を乳幼児期に発症する遺伝性肝疾患で、その他にも腎臓や血管など様々な臓器にも病変を伴う。先行の厚生労働省研究班において明らかとなった生命予後に影響を与えるこれらの肝外合併症を評価する方法を策定していくため、国内で診療を受けているAlagille症候群の追加調査を実施した。Alagille症候群における合併症や予後因子を正確に把握するために必要な日本全国を対象にした遺伝性胆汁うっ滞症レジストリーを構築した。

A. 研究目的

本研究では、Alagille 症候群における全身合併症に焦点を当て、成人期診療を含めた診療の手引き改訂および診療ガイドラインの作成を目標とした。また、その過程で現時点では未整備となっている疾患レジストリーシステムの構築を行い、合併症や予後についての縦断的な情報登録体制を作る。

Alagille 症候群の症状は乳幼児期だけでなく成人期にも発症することがあるため、肝臓だけでなく様々な臓器の合併症も含む医学的管理が必要であり、特に脳血管異常は生命予後に影響することが知られている。近年、

脳血管のみならず腹部の血管の異常により腎不全や腎性高血圧を起こすことが報告されている。先行研究では、成人期 Alagille 症候群診療において腹部血管の評価機会は限られており、未だ不明な点が多く残されていることが明らかとなった。そこで、本研究では国内における Alagille 症候群の肝外合併症の状況について調査を行い、将来のガイドライン作成に役立てることを目標とした。

B. 研究方法

全国から遺伝子解析の依頼を筑波大学小児科と名古屋市立大学小児科で受け、Alagille 症候群の疾患原因遺伝子である

JAG1 遺伝子、NOTCH2 遺伝子の変異解析を行う。

縦断的な調査を進めるため難病プラットフォーム（RADDAR-J）を活用した中央倫理審査によるレジストリーシステム「小児期発症の胆汁うっ滞性肝疾患を対象とした多施設前向きレジストリー研究（CIRCLe：Comprehensive and Informative Registry system for Childhood Liver disease）、事務局：東京大学薬学部 林久允助教」を構築する。

診療ガイドライン作成に向けて関係学会の支援を得ることに加え、クリニカルクエスト策定のためのアンケート調査を行う。

C. 研究結果

疾患レジストリーCIRCLeが2021年2月から全国運用開始された。Alagille 症候群などの遺伝性胆汁うっ滞症のエントリーが開始され、遺伝子解析データや全身の臓器合併症に関わる情報の収集が始まった。

Alagille 症候群の診療ガイドライン作成にあたり、2020年10月の日本小児栄養消化器肝臓学会学術（肝臓）委員会（委員長：近藤宏樹・近畿大学奈良病院准教授）の支援を得て準備を進めた。2021年7月には本研究班メンバーを含めたコアメンバーによるキックオフミーティングを開催した。新型コロナウイルス感染症流行に伴い、集合形式のミーティングが行えない状況ではあったが、2-3年以内にガイドライン策定することを目標とした。

全身臓器の合併症や移行期医療などのクリニカルクエストを見出すため、

Alagille 症候群を診療している施設宛てに一次アンケートを実施し、200例程度の診療数を把握した。

D. 結論

疾患レジストリーが開始され、臓器横断的かつ時系列に沿った縦断的な臨床情報や検体の収集が可能になった。全国アンケート調査の内容をもとにしたクリニカルクエストも取り入れ、小児期・移行期を含む包括的対応ができる診療ガイドライン作成を目指す。

E. 研究発表

1. 論文発表

Ito S, Togawa T, Imagawa K, Ito K, Endo T, Sugiura T, Saitoh S. Real-life progression of the use of a genetic panel in to diagnose neonatal cholestasis. JPGN Rep. 2022 Jan 26. in press.

Imagawa K, Morita A, Fukushima H, Tagawa M, Takada H. A novel BMPR1A mutation affects mRNA splicing in juvenile polyposis syndrome. Pediatr Int. 2021 Oct 26. Online ahead of print.

Morita A, Imagawa K, Ishiodori T, Tagawa M, Takada H. Kawasaki disease with dilatation of the common bile duct: A case report and review of literature. Int J Rheum Dis. 2021 Oct;24(10):1325-1330.

今川 和生. 膵と胆道の先天性形成異常～発生から臨床まで～アラジール症候群.

胆と脾. 第 42 卷 10 号, 603-607 頁, 2021 年 10 月

Yuhara Y, Kido T, **Imagawa K**, Yano Y, Nozaki Y, Ishiodori T, Ishikawa N, Kato H, Kato Y, Takahashi - Igari M, Murakami T, Horigome H, Takada H. Abdominal aortic thrombus formation in a neonate with an interrupted aortic arch. Clin Case Rep, Early View. First published: 10 February 2021

Tagawa M, Morita A, **Imagawa K**, Mizokami Y. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic ultrasound in children. Dig Endosc. 2021 Jan 10. Online ahead of print.

Shimohata H, **Imagawa K**, Yamashita M, Ohgi K, Maruyama H, Takayasu M, Hirayama K, Kobayashi M. An Adult Patient with Alagille Syndrome Showing Mainly Renal Failure and Vascular Abnormality without Liver Manifestation. Intern Med. 2020 Nov 15;59(22):2907-2910.

Sanada Y, Naya I, Katano T, Hirata Y, Yamada N, Okada N, Ihara Y, Onishi Y, **Mizuta K**. Visceral artery anomalies in patients with Alagille syndrome. Pediatr Transplant. 2019 Mar;23(2):e13352.

Hoshino Y, Enokizono T, **Imagawa K**, Tanaka R, Suzuki H, Fukushima H, Sakai

A, Kajikawa D, Tanaka M, Arai J, **Sumazaki R**, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K. Schuurs-Hoeijmakers Syndrome in Two Patients from Japan. American Journal of Medical Genetics Part A. 2019 Mar;179(3):341-343.

Zen Y, **Kondou H**, Nakazawa A, Tanikawa K, Hasegawa Y, **Bessho K**, **Imagawa K**, Ishige T, **Inui A**, Suzuki M, **Kasahara M**, Yamamoto K, Yoshioka T, Kage M, **Hayashi H**. Proposal of a liver histology-based scoring system for bile salt export pump deficiency. Hepatol Res. 2020 Feb 19. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

今川和生、伊藤彰悟、**戸川貴夫**、伊藤孝一、齋藤伸治、**林久允**. 東南アジア地域における原因不明胆汁うっ滞小児に対するゲノム解析. 第 48 回日本小児栄養消化器肝臓学会ワークショップ 2 「原因不明の胆汁うっ滞症の診断」. 2021.10.1 松本（ワークショップ口演）

今川和生、森田篤志、**田川学**. 肝臓を含む多臓器の先天異常を伴う疾患における移行期医療. 第 57 回日本肝臓学会総会ワークショップ 6 「肝疾患移行期医療の現状と問題点」 札幌 2021.6.17-18 web（ワークショップ口演）

今川和生、**戸川貴夫**、伊藤彰悟、伊藤孝一、水野忠快、**林久允**、高田英俊、齋藤伸治. 胆汁うっ滞を伴う早産児・低出生体重児における遺伝学的解析. 第 124 回日本小児科学会学術集会. 2021.4.16-18 京都

（口演）

03-06, 2020 (誌上発表)

今川 和生, 田川 学, 森田 篤志, 須磨崎 亮, シトリン欠損症の 7 例 成人発症型シトルリン血症 2 型発症前の小児期診療, 第 43 回日本肝臓学会東部会, 2020 年 12 月 3 日～5 日, 国内, web

今川 和生: 子どもの難病とともに生きる-患者会の取り組み-「乳児黄疸ネット」を活用した希少難治性肝疾患の診断支援と情報発信, 第46回日本小児栄養消化器肝臓学会, 2019.11.3 奈良 (シンポジウム)

今川 和生, 森田篤志, 田川学, 須磨崎亮. Alagille症候群における肝外合併症. 第24回日本肝臓学会大会. 2020.11.5-8 神戸 (誌上発表)

戸川 貴夫, 伊藤 彰悟, 伊藤 孝一, 杉浦 時雄, 今川 和生, 林 久允, 阿久津 英憲, 齋藤 伸治: 新生児・乳児胆汁うっ滞疾患と遺伝学的検査・診断の最前線. 第64回日本人類遺伝学会大会, 2019.11.7 長崎 (シンポジウム)

今川 和生, 森田 篤志, 田川 学. 肝疾患における移行期医療 Alagille症候群など遺伝性胆汁うっ滞疾患における進学時期と移行期医療. 第56回日本肝臓学会総会 2020.8.28-29 大阪 (誌上発表)

今川 和生, 佐々木 英之, 田中 篤: 小児肝疾患の移行期医療:現状と問題点 Alagille症候群の成人期診療に関する全国調査. 第55回日本肝臓学会総会, 2019.5 東京 (ワークショップ口演)

Morita A, Imagawa K, Tagawa M, Takada H: Congenital biliary dilatation in an infant with citrin deficiency. The 6th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Copenhagen, Denmark, June 03-06, 2020 (誌上発表)

今川 和生, 戸川 貴夫, 伊藤 孝一, 伊藤 彰吾, 森田 篤志, 田川 学, 高田英俊: Alagille症候群における染色体検査の有用性. 第36回 日本小児肝臓研究会, 2019.7 京都 (口演)

Sakai A, Noguchi E, Imagawa K, Suzuki H, Morii W, Fukushima H, Mizokami M, Sumazaki R. The role of HLA-DP polymorphisms associated with immune response to hepatitis B surface antigen. The 6th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Copenhagen, Denmark, June

森田 篤志, 田川 学, 今川 和生, 高田 英俊: 非代償性肝硬変のために生体肝移植を検討しているアラジール症候群の成人男性の一例. 第36回 日本小児肝臓研究会, 2019.7 京都 (口演)

F. 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・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

遺伝性膵炎患者のレジストリシステム構築にむけて -遺伝子検査体制の整備と QOL 調査-

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 准教授
研究協力者 箕輪 圭 順天堂大学小児科 非常勤助教
研究協力者 中野 聡 順天堂大学小児科 非常勤助教

研究要旨

遺伝性膵炎は平成27年1月から小児慢性特定疾病（慢性消化器疾患、大分類：遺伝性膵炎）に、同年7月には成人の指定難病に認定された。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」が医療費助成対象者の認定基準として設定されている。遺伝性膵炎の診断基準には、「PRSS1 遺伝子の p. R122H ないし p. N29I 変異が認められる」ことが1項目として挙げられているが、我が国で PRSS1 遺伝子解析は保険適応外の検査となっている。遺伝性膵炎患者のレジストリ構築のためには、診断基準に準じ PRSS1 遺伝子解析を行い、患者数を正確に把握する必要がある。成人領域では遺伝性膵炎患者の全国調査が行われ、患者に対する治療内容、膵内・外分泌機能評価、発癌とその予後などが過去の本研究班の調査により明らかになっている（Masamune A, et al. *J Gastroenterol* 2018）。しかし、遺伝性膵炎は若年発症（平均17.8歳）が多いとされているが、小児患者における調査は行われておらず、小児期の予後（QOL含む）は不明である。

上述の問題点を解決するために、当該研究期間内に、(1) ISO 認証施設において、PRSS1 および SPINK1 遺伝子などを含むターゲットシークエンス（パネルシークエンス）実施体制を整え、保険収載に備えた検査受託システムを立ち上げた。また、(2) 遺伝性膵炎と診断された患児または保護者に対する QOL 調査を行い、患児の置かれている社会的背景および問題点を明らかにした。これらの成果により小児慢性特定疾病「対象基準」の改定作業や患者およびその家族の医療ニーズ拾い上げに大いに寄与できる可能性がある。

A. 研究目的

遺伝性膵炎 (hereditary pancreatitis) は、家系内に慢性膵炎が多発する稀な疾患である。多くは幼少時から腹痛、悪心、嘔吐などの急性膵炎発作を繰り返し、慢性膵炎に進行する。カチオニックトリプシノーゲン (PRSS1) 遺伝子変異によるトリプシン活性の持続が膵炎の原因となる。本邦における遺伝性膵炎家系の調査では約 3 割に膵分泌性トリプシンインヒビター (SPINK1) 遺伝子変異が認められて

いる。再発性急性膵炎あるいは慢性膵炎（確診及び準確診）症例で、以下の①～④の4項目のうち①を満たす場合、あるいは②、③、④の全てを満たす場合、遺伝性膵炎と診断する。① PRSS1 遺伝子の p. R122H ないし p. N29I 変異が認められる。② 世代にかかわらず、膵炎患者 2 人以上の家族歴がある。③ 少なくとも 1 人の膵炎患者は、大量飲酒など慢性膵炎の成因と考えられるものが認められない。④ 単一代の場合、少なくとも 1 人の患者は 40 歳以下

で発症している。

遺伝性膵炎患者のレジストリ構築のためには、診断基準に準じ PRSS1 遺伝子解析を行い、患者数を正確に把握する必要がある。しかし、わが国では PRSS1 遺伝子検査は保険適応外である。また、膵炎関連遺伝子変異による慢性膵炎患者では、罹病期間が長期化すると膵内・外分泌機能低下をきたし、発がんリスクも高く、患者の quality of life(QOL) に大きな影響を及ぼす(Masamune A, et al. *J Gastroenterol* 2018)。一方、小児期発症例では反復性急性膵炎発作から慢性膵炎への移行期にあり、この時期にどの程度の身体的、社会的、経済的負担を強いられているのかは明らかではない。小児期遺伝性膵炎患者の QOL および疫学が明らかになることで、小児慢性特定疾病「対象基準」の改定作業や患者およびその家族の医療ニーズ拾い上げに大いに寄与できる可能性がある。

本研究班では、当該期間において下記の(1)および(2)を明らかにすることを研究目的とした。(1) ISO 認証施設において、PRSS1 および SPINK1 遺伝子などを含むターゲットシーケンス(パネルシーケンス)実施体制を整え、保険収載に備えた検査受託システムを確立する、(2) 遺伝性膵炎と診断された患児または保護者に対する QOL 調査を行い、患児の置かれている社会的背景および問題点を明らかにする。

B. 研究方法

(1) 遺伝子検査

PRSS1 (protease serine 1)、SPINK1 (*Kazal* type 1)、CEL (carboxyl ester lipase)、CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)、CPA1(carboxypeptidase A1)、CTRC (chymotrypsin C)、TRPV6 (transient receptor cation channel subfamily V member 6 gene)、CLDN2 (claudin-2)、CTRB1/CTRB2 (chymotrypsin B1 and B2)、PNLIP (pancreatic lipase) 遺伝子について、パネルシーケンスとしての probe をデザインした。従来のダイレクトシーケンス法で上記の遺伝子変異が

確定している症例の血液から回収したゲノム DNA を用い、その精度を検証した。

(2) 患児の QOL 調査

2020年4月～12月に受診歴のあった12例の小児患者を対象とし、患者情報(年齢、性別)、臨床経過、経済状況、就学状況、SF-12[®] [Health Related Quality of Life 尺度、標準 50 点]を用いたアンケート調査を行った。

C. 研究結果

(1) 遺伝子検査

ダイレクトシーケンス法ですでに変異が判明している10症例(PRSS1、SPINK1、CEL、CFTR、CPA1、CTRC、TRPV6遺伝子変異あり)に対し、前述の方法で作成したパネルシーケンスを行った。一致率は100%であった(図1)。なお、残りのCEL、CLDN2、CTRB1/CTRB2、PNLIP遺伝子変異は作成したターゲットシーケンスでは検出されなかった。本検査は2021年8月から「かずさDNA研究所」の非保険検査として受託が開始された。

(2) 患児の QOL 調査

男:女=6:6(再発性膵炎 4 例、慢性膵炎 8 例)、年齢 14.0±3.0 歳(range:10-21 歳)、罹患期間 7 年(2-12 年)であった。膵外分泌機能低下:4 例(33%)を認めたが、糖尿病発症例はなかった。10 例(83%)が医療費助成制度受給者で 1 か月に支払う医療交通費は 1000 円/月未満:3 例(25%)、1000-5000 円/月:5 例(42%)、1-2 万/月:4 例(33%)であった。休むことなく通学可能なのは 6 例(50%)であった。SF-12[®]による評価は、身体機能:50.3 点(33.8-55.9)、日常役割機能/身体:48.7 点(34.2-56.7)、体の痛み:50.3 点(24.4-57.7)、全体的健康感:52.6 点(36.3-62.2)、活力:50.3 点(50.6-59.6)、社会生活機能:48.0 点(16.4-57.1)、日常役割機能/精神:47.9 点(35.2-56.8)、心の健康:47.2 点(54.2-65.8)であった(図2)。

D. 考察

(1) 遺伝子検査

今回作成した膵炎関連遺伝子解析パネルでは、10

種類の遺伝子変異が検出可能である。遺伝性膵炎は発症時年齢が若年であり小児科または小児外科医が初期診療に携わる可能性が高い疾患であるにもかかわらず、慢性化するまで診断に至らないケースは少なからず存在する。遺伝性膵炎における炎症の反復が将来的な糖尿病や膵癌のリスクファクターであることも考慮すると、保険診療内で速やかに膵炎の原因が明らかにな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い。また、医療者サイドの治療方針の決定、および患者および家族の治療継続のための動機付けにも遺伝子診断の有用性は高いと考えられる。

(2) 患児の QOL 調査

慢性膵炎に移行した症例では定期的な通院や入院を要し、通学に支障を来していた。20 歳未満については医療費助成制度により経済的負担は概ね軽減されていた。SF-12[®]では、患者群では家族や友人とのつきあい、学業や普段の活動が身体的あるいは心理的な理由で妨げられる傾向にあった。

E. 結論

令和 4 年の診療報酬改定で遺伝子検査の保険収載を目指し、ISO 認証施設である「かずさ DNA 研究所」で PRSS1 遺伝子、および補助診断遺伝子として SPINK1 遺伝子解析が行える検査体制を立ち上げ、まずは非保険検査として受託を開始した。また、小児期遺伝性膵炎患者の QOL を明らかにした。これらの成果により小児慢性特定疾病「対象基準」の改定作業や患者およびその家族の医療ニーズ拾い上げに大いに寄与できる可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

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

2. Suzuki M, Shimizu T. Is *SPINK1* gene mutation associated with development of pancreatic cancer? -New insight from a large retrospective study-. *EBioMedicine*. 50: 5-6, 2019.
3. Masamune A, Kotani H, Sörgel FL, Chen JM, Hamada S, Sakaguchi R, Masson E, Nakano E, Kakuta Y, Niihori T, Funayama R, Shirota M, Hirano T, Kawamoto T, Hosokoshi A, Kume K, Unger L, Ewers M, Laumen H, Bugert P, Mori MX, Tsvilovskyy V, Weißgerber P, Kriebis U, Fecher-Trost C, Freichel M, Diakopoulos KN, Berninger A, Lesina M, Ishii K, Itoi T, Ikeura T, Okazaki K, Kaune T, Rosendahl J, Nagasaki M, Uezono Y, Algül H, Nakayama K, Matsubara Y, Aoki Y, Férec C, Mori Y, Witt H, Shimosegawa T. Variants that affect function of calcium channel TRPV6 are associated with early-onset chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 158: 1626-41, 2020.
4. Masamune A, Nabeshima T, Kikuta K, Hamada S, Nakano E, Kume K, Kanno A, Sato A, Tachibana Y, Inatomi O, Yamamoto S, Ikeura T, Futagami S, Taguchi M, Hanada K, Shimizu K, Kageoka M, Saito T, Eguchi T, Kubota K, Takenaka M, Mima A, Irisawa A, Ito T, Andoh A, Inui K, Takeyama Y, Yamaue H, Okazaki K, Shimosegawa T. Prospective study of early chronic pancreatitis diagnosed based on the Japanese diagnostic criteria. *J Gastroenterol*. 54: 928-35, 2019.
5. 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*. 114: 974-83, 2019.
6. Yasuda H, Kataoka K, Takeyama Y, Takeda K, Ito T, Mayumi T, Isaji S, Mine T, Kitagawa M, Kiriya 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: 107-17, 2019.
7. Ito T, Kawa S, Matsumoto A, Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Masuda A, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Masamune A, 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, Chiba T. Risk Factors for Pancreatic Stone Formation in Type 1 Autoimmune Pancreatitis: A Long-term Japanese Multicenter Analysis of 624 Patients. *Pancreas*. 48: 49-54, 2019.
8. 正宗 淳, 入澤 篤志, 菊田 和宏, 池浦 司, 伊佐地 秀司, 石黒 洋, 糸井 隆夫, 伊藤 鉄英, 乾 和郎, 大原 弘隆, 片岡 慶正, 神澤 輝実, 岸和田 昌之, 北野 雅之, 阪上 順一, 佐田 尚宏, 清水 京子, 竹中 完, 竹山 宜典, 能登原 憲司, 廣岡 芳樹, 松本 逸平, 宮川 宏之, 岡崎 和一, 日本膵臓学会膵炎調査研究委員会慢性膵炎分科会「慢性膵炎臨床診断基準 2019」の背景と概要 *膵臓* 34: 82-292, 2019.
9. 平井沙依子, 鈴木光幸. 特集: 症候・疾患からみる小児の検査 膵疾患が疑われる場合. *小児科診療* 83(増): 287-93, 2020.
10. 箕輪圭, 鈴木光幸, 清水俊明. 特集*最新のリスク・重症度分類に応じた治療 急性膵炎. *小児外科* 52: 613-7, 2020.
11. 平井沙依子, 鈴木光幸. 急性膵炎 小児疾患診療のための病態生理 1 (改定第 6 班). *小児内科* 52 (増) :703-8, 2020.
12. Masamune A, Kotani H, Sörgel FL, Chen JM, Hamada S, Sakaguchi R, Masson E, Nakano E, Kakuta Y, Niihori T, Funayama R, Shirota M, Hirano T, Kawamoto T, Hosokoshi A, Kume K, Unger L, Ewers M, Laumen H, Bugert P, Mori MX, Tsvilovskyy V, Weißgerber P, Kriebs U, Fecher-Trost C, Freichel M, Diakopoulos KN, Berninger A, Lesina M, Ishii K, Itoi T, Ikeura T, Okazaki K, Kaune T, Rosendahl J, Nagasaki M, Uezono Y, Algül H, Nakayama K, Matsubara Y, Aoki Y, Férec C, Mori Y, Witt H, Shimosegawa T. Variants that affect function of calcium channel TRPV6 are associated with early-onset chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 158: 1626-41, 2020.
13. Masamune A, Kikuta K, Kume K, Hamada S, Tsuji I, Takeyama Y, Shimosegawa T, Okazaki K; Japan Pancreas Society. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan: introduction and validation of the new Japanese diagnostic criteria 2019. *J Gastroenterol* 55: 1062-71, 2020.
14. Hegyi P, Párnitzky A, Lerch MM, Sheel ARG, Rebours V, Forsmark CE, Del Chiaro M, Rosendahl J, de-Madaria E, Szücs Á, Takaori K, Yadav D, Gheorghe C, Rakonczay Z Jr, Molero X, Inui K, Masamune A, Fernandez-Del Castillo C,

- Shimosegawa T, Neoptolemos JP, Whitcomb DC, Sahin-Tóth M; Working Group for the International (IAP - APA - JPS - EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International Consensus Guidelines for Risk Factors in Chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology* 20: 597-85, 2020.
15. Mel Wilcox C, Gress T, Boermeester M, Masamune A, Lévy P, Itoi T, Varadarajulu S, Irisawa A, Levy M, Kitano M, Garg P, Isaji S, Shimosegawa T, Sheel ARG, Whitcomb DC, Neoptolemos JP; International (IAP-APA-JPS-EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International consensus guidelines on the role of diagnostic endoscopic ultrasound in the management of chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology* 20: 822-27, 2020.
16. Suzuki M, Minowa K, Nakano S, Isayama H, Shimizu T. Genetic abnormalities in pancreatitis: An update on diagnosis, clinical features, and treatment. *Diagnostics* 11: 31, 2021.
17. Suzuki M, Minowa K, Isayama H, Shimizu T. Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis in Children. *Ped Int* 63: 137-149, 2021.
18. 鈴木光幸, 平井沙依子, 清水俊明. 小児の急性膵炎の実態 (成人例とは異なる特徴は). *肝胆膵* 82: 39-44, 2021.
19. 鈴木光幸. 遺伝性膵炎の疫学, 診断, 治療など最近の知見について. *日本醫事新報* 55: 5096, 2021.
- ## 2. 著書
1. 箕輪圭. 消化器疾患・肝疾患: 膵外分泌不全症, 慢性膵炎. *今日の小児治療指針* 第17版 2020; 483 医学書院
- ## 3. 学会発表
1. 箕輪圭, 平井沙依子, 中野聡, 齋藤暢知, 細井賢二, 北村裕梨, 神保圭佑, 遠藤周, 安部信平, 春名英典, 工藤孝広, 鈴木光幸, 斉藤紘昭, 藤澤聡郎, 伊佐山浩通, 山高篤行, 清水俊明. 小児慢性膵炎15例の臨床像および治療についての検討. 第122回日本小児科学会学術集会 2019年4月19-21日
2. 高橋 翔, 藤澤聡郎, 高崎裕介, 鈴木彬実, 冨嶋 亨, 金澤 亮, 石井重登, 斉藤紘昭, 伊佐山浩道, 箕輪圭, 清水俊明. 小児再発性膵炎に対する経乳頭的膵管ステント留置術の有効性と安全性の検討. 第97回日本消化器内視鏡学会総会. 2019年5月31日-6月2日
3. 武藤大和, 平井沙依子, 中野 聡, 齋藤暢知, 箕輪 圭, 櫻井由美子, 鈴木光幸, 伊佐山浩通, 山高篤行, 清水俊明. 小児慢性膵炎に対する内視鏡的治療の効果. 第46回日本小児栄養消化器肝臓学会 2019年11月1-3日
4. 鈴木光幸, 箕輪 圭, 武藤大和, 平井沙依子, 中野 聡, 齋藤暢知, 清水俊明. 小児特発性膵炎患者における膵炎関連遺伝子の関与と臨床像の解析. 第123回日本小児科学会学術集会.

2020年8月21-23日

5. 平井沙依子, 鈴木光幸, 箕輪圭, 中野聡, 武藤大和, 櫻井由美子, 虻川大樹, 清水俊明. 小児期に発症した遺伝性膵炎患者の生活および医療に関する実態調査. 第46回日本小児栄養消化器肝臓学会. 2020年10月23-25日
6. 菊田和宏, 岡崎和一, 正宗淳. 慢性膵炎の診断と治療戦略 全国調査からみた慢性膵炎の現状. 第106回日本消化器病学会総会. 2020年8月11-13日
7. 菊田和宏, 岡崎和一, 正宗淳. 全国調査からみた高齢者慢性膵炎における疼痛管理の現況. JDDW2020. 2020年11月5-7日
8. 佐野 貴紀, 菊田 和宏, 正宗 淳 前向き追跡調査からみた自己免疫性膵炎に対するステロイド治療の有効性と有害事象の現況 第107回日本消化器病学会総会 4月15-17日
9. Sano T, Kikuta K, Masamune A. The M-ANNHEIM-AiP-Activity Score is useful for predicting relapse of type 1 autoimmune pancreatitis The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases: diagnosis and treatment development 12月3-5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

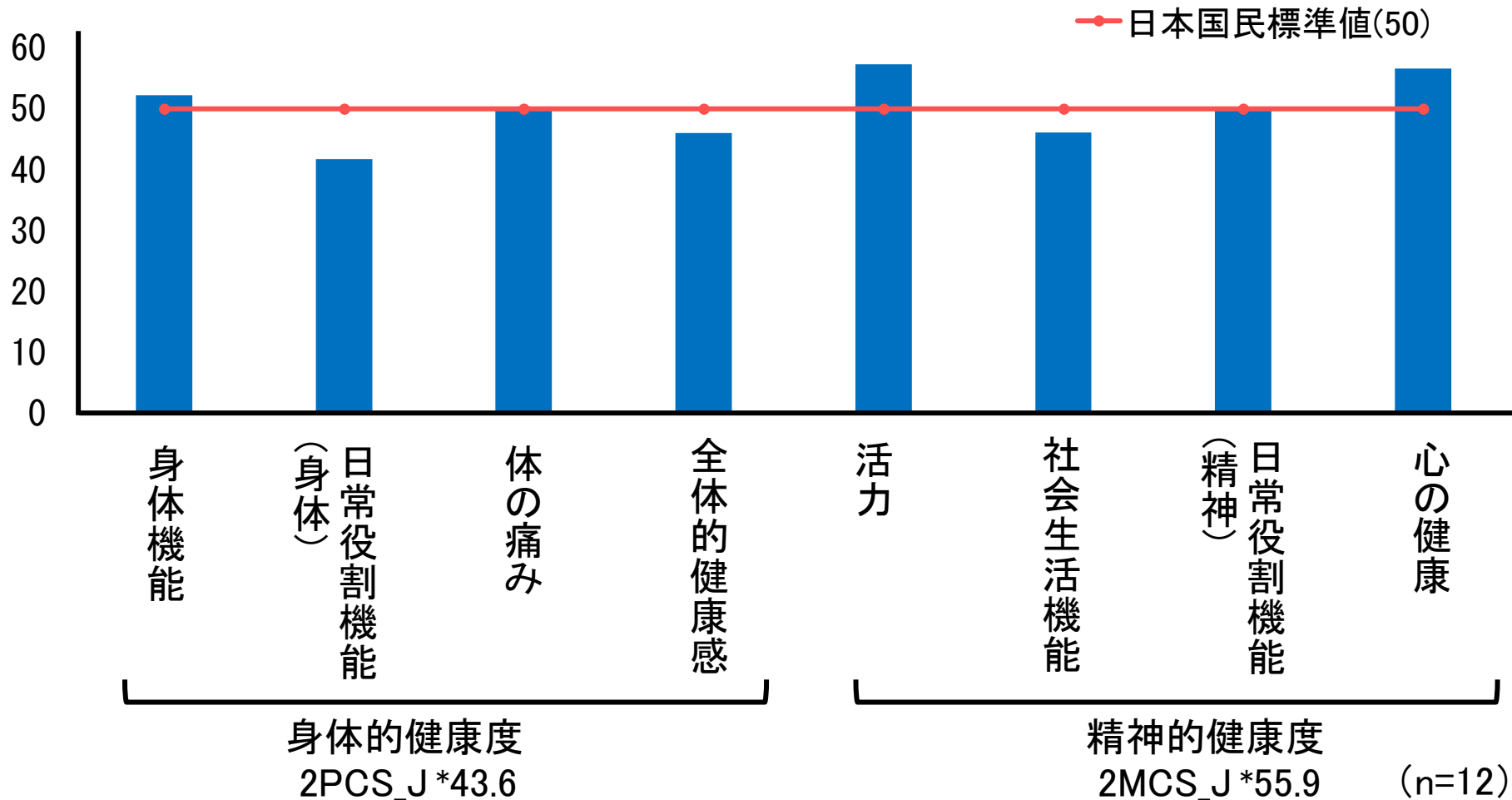
なし

表1. ターゲットシーケンスによる解析結果

No.	PRSS1	SPINK1	CTRC	CPA1	TRV6	CFTR
1			Arg29Gln	Ala341Thr		
2		IVS3+2T→T/C		Ala137Gly		Leu1156Phe
3		IVS3+2T→T/C				Ile556Val Asn417Lys
4	Asn29Ile			Ala341Thr		Val470Met
5		Asn34Ser IVS3+2T→T/C				Arg31Cys
6				Ala137Gly	Cys197Arg Met721Thr Met418Val	Val470Met
7	Arg122His					Leu1156Phe
8	Gly208Ala				Asp324Asn Ile223Thr	Leu1156Phe
9		Asn34Ser	Tyr235Ile			
10						Val470Met Ile556Val

(すべてヘテロ変異)

図2. ARP・CP患児における健康関連QOL尺度



小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

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
神澤 輝実 東京都立駒込病院 院長
濱田 吉則 関西医科大学 名誉教授

研究要旨

本研究班全体では、関連学会と連携し、診療体制構築、疫学研究、普及啓発、診断基準・診療ガイドライン等の作成・改訂、移行期医療推進、データベース構築や関連研究との連携を通じ、下記希少難治性肝胆膵 14 疾患の医療水準と患者 QOL 向上を目指すことを目的とする。

先天性胆道拡張症（CBD）では、ほぼ全例に膵・胆管合流異常（PBM）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 3,500 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。

さらに「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」（平成 28～30 年）では、CBD 診療ガイドラインの論文化（英文）を行い、新たに重症度分類を策定し、日本膵・胆管合流異常研究会の登録症例（追跡症例）で、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合併症を有するのは、約 8% あることが判明した。

本研究では、具体的に 1. CBD および PBM の診療ガイドラインの改訂、2. 重症度分類に基づく小児期発症患者の成人期の詳細な状況調査、3. 海外（アジア）との連携の模索の 3 つの目標を立てて研究を行った。

令和元年度の成果としては、1. CBD および PBM の診療ガイドラインの改訂に向けて、日本膵・胆管合流異常研究会と協力し、ガイドライン改定委員会を立ち上げて、2 回の会議を行った。2. 日本膵・胆管合流異常研究会の全国登録症例の追跡症例（1,459 例）について詳細な術後経過（合併症の原因、具体的な病態、入院の頻度、治療費など）について、各施設に問い合わせを行い、重症度別の合併症の頻度の調査を継続した。

令和 2 年度の成果としては、第 3 回のガイドライン改定委員会で、CQ の見直しを行い、最終的な CQ、BQ、FRQ を確定する作業を行なった。さらに前年に引き続き、全国登録症例の追跡症例について、重症度別の合併症の頻度の調査を継続した。

令和 3 年度の成果としては、2 回のガイドライン改定委員会を開催し、各 CQ に対してシステマチックレビュー後に推奨文と解説文を作成してブラッシュアップ作業を行なった。BQ 及び FRQ も解説文は作成した。全国登録症例の追跡症例（1,459 例）について詳細な術後経過を調べたところ、小児及び成人の CBD 術後症例では、長期的に重症度 2 以上の合併症を有する症例がやはり約 8% いることが確認できた。

なお、3 の海外との連携の模索については、COVID19 世界的流行の影響もあり、進展できなかった。

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

本研究班全体では、関連学会と連携し、診療体制構築、疫学研究、普及啓発、診断基準・診療ガイドライン等の作成・改訂、移行期医療推進、データベース構築や関連研究との連携を通じ、下記希少難治性肝胆膵 14 疾患の医療水準と患者 QOL 向上を目指すことを目的としている。

先天性胆道拡張症（CBD）では、ほぼ全例に膵・胆管合流異常（PBM）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

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。

さらに「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」（平成 28～30 年）では、CBD 診療ガイドラインの論文化（英文）を行い、新たに重症度分類を策定し、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、成人になっても合併症を有

するのは、約8%あることが判明した。

B. 研究計画

本研究では、具体的に 1. CBD および PBM の診療ガイドラインの改訂、2. 重症度分類に基づく小児期発症患者の成人期の詳細な状況調査、3. 海外（アジア）との連携の模索の3つの目標を立てた。

C. 研究結果

1. CBD および PBM の診療ガイドラインの改訂

2012年に日本膵・胆管合流異常研究会、胆道学会編による「膵・胆管合流異常：診療ガイドライン」が出版された。これは、現在の専門家のコンセンサスに基づく診療ガイドラインとして作成されており、エビデンスレベル、推奨度の記載もなかった。

さらに、このガイドラインを元に改定して、エビデンスレベル、推奨度を付けた「CBD 診療ガイドライン」を仁尾班（2014-15年）で作成し、英文で論文化して発表した。

今回、5年以上が経過しており、ガイドライン改定にあたり、その方針として、CBD と PBM の両方を合わせた診療ガイドラインを作成すること、Minds 2017 に準拠して作成スコープを作成し、CQ も見直し、システマテックレビューも新たに行うこと、一般医家や開業医などを対象として作成することなどを決めた。

具体的には、日本膵・胆管合流異常研究会と協力して、ガイドライン改定委員会を立ち上げて、令和元年度からこの研究班の3年間で計5回の会議（オンライン及びメール審議）を行った。

タイトルは、『先天性胆道拡張症 / 膵・胆管合流異常診療ガイドライン』とした。

作業としては、以前の「膵・胆管合流異常：診療ガイドライン」と「CBD 診療ガイドライン」の CQ の見直し作業を行い、新たな CQ を確定し、Background Question (BQ)：概念・病態など推奨度が付かないものと Future Research Question (FRQ)：現時点ではエビデンスレベルが低く、推奨度が付け難いものの2つを新設した。

先天性胆道拡張症 / 膵・胆管合流異常診療ガイドライン

I. 概念、病態、病理

- BQ1 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常とはどのような疾患なのか？
- BQ2 膵・胆管合流異常と高位合流の異同は何か？
- BQ3 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常はどのように分類されるか？非拡張の定義も含む
- BQ4 膵・胆管合流異常に伴う胆道の病理学的変化は？

II. 診断

- BQ5 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常を疑う臨床症状は？
- BQ6 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常を疑う腹部 US 所見は？
- CQ1 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常の診断において MRCP は ERCP より推奨されるか？
- CQ2 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常の診断において MD-CT、DIC-CT は ERCP より推奨されるか？
- CQ3 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常の診断において EUS は ERCP より推奨されるか？

CQ4 胆汁中アマラーゼの測定は膵・胆管合流異常の診断に有用か？

BQ7 先天性胆道拡張症の出生前診断は可能か？

III. 膵胆道合併症

BQ8 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常に合併する良性の膵胆道合併症にはどのようなものがあるか？（機序を含む）

BQ9 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常に合併する胆道癌の頻度と特徴は？

IV. 治療

CQ5 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常は無治療経過観察が可能か？

CQ6 先天性胆道拡張症/出生前診断または早期乳児発症例に対して早期手術が推奨されるか？

CQ7 胆管非拡張型膵・胆管合流異常に対し、胆管切除は推奨されるか？

CQ8 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常に膵内胆管切除は必要か？

CQ9 術中胆道造影は胆管切除範囲の決定に推奨されるか？

CQ10 肝門部先天性胆管狭窄に対する処置は推奨されるか？

FRQ1 戸谷 IV-A 型に対し、肝切除は推奨されるか？

CQ11 膵管内蛋白栓に対する術中処置は推奨されるか？

CQ12 胆道再建術式として胆管十二指腸吻合は推奨されるか？

CQ13 胆管穿孔を伴った症例に対し、一期的切除は推奨されるか？

CQ14 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常に対し、腹腔鏡下手術は推奨されるか？

BQ10 術後早期と晩期合併症にはどのようなものがあり、またその頻度は？

CQ15 胆管切除後の肝内結石や胆管炎に再手術が内視鏡的治療に比較して推奨されるか？

CQ16 胆管切除後の膵内結石や膵炎に再手術が内視鏡的治療に比較して推奨されるか？

FRQ2 無症状の膵内遺残胆管の切除は推奨されるか？

BQ11 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常術後の胆管癌発生頻度は、一般人と変わらないか？

CQ18 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常術後は、一生にわたる観察期間が推奨されるか？

以上のように、BQ11 項目、CQ18 項目、FRQ2 項目で決定した。

上記の BQ、CQ、FRQ に対してシステマテックレビューをかけて、論文の精査・選定を行い、CQ に対しては推奨文と解説文、BQ 及び FRQ に対しては解説文を作成した。

その後、CQ の推奨文と解説文のブラッシュアップ作業を行い、ほぼ確定させた。

今後、推奨度をつけて、パブリックコメントなどを経て発刊する予定であるが、継続研究となった。

2. 重症度分類に基づく小児期発症患者の成人期の詳細な状況調査

(1) CBD 重症度分類

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。

(2) 全国登録症例の追跡調査

日本膵・胆管合流異常研究会では、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。

この結果から、CBD症例では術後長期的には8～12%に合併症を有することが判明したが、詳細な重症度別の合併症頻度については不明であった。

- (3) よって、本研究班では、全国登録症例の追跡症例(1,459例)について詳細な術後経過(合併症の原因、具体的な病態、入院の頻度、治療費など)について、各施設に問い合わせを行った。その結果、小児術後例では、重症度1以上の症例は44例(9.1%)で、重症度2以上の症例は38例(7.9%)であった。さらに成人術後例では、重症度1以上の症例は34例(9.6%)で、重症度2以上の症例は29例(8.2%)であった。

小児及び成人のCBD術後症例では、詳細な調査でも長期的に重症度2以上の合併症を有する症例が約8%いることが確認された。

この結果及びCBD重症度分類については、論文(3)にて研究発表した(資料1)。

- (4) さらに、これらのデータを元に、令和2年に先天性胆道拡張症を第六次指定難病登録に申請を行なった。

3. 海外(アジア)との連携の模索

CBDはアジア人に多いこともあり、韓国、ベトナム、台湾、イギリスのDrとの連携を模索していたが、COVID19の世界的流行の影響もあり、全く進展しなかった。

D. 考察

本研究班では、「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)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」(平成28～30年)から継続研究を行っているが、現在までに、CBDの定義と診断基準の策定、CBDの診断・治療ガイドライン(CPG)の作成、CBDの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などの研究成果を挙げてきた。

本研究では、これらの成果をさらに継続・発展させるために、具体的に1. CBDおよびPBMの診療ガイドラインの改訂、2. 重症度分類に基づく小児期発症患者の成人期の詳細な状況調査、3. 海外(アジア)との連携の模索の3つの目標を立てて、3年間で研究を行ってきた。

ガイドラインの改定作業では、システムテックレビュー後に、各CQに対する推奨文と解説文を確定させることができた。今後も作業を継続して、令和4年には『先天性胆道拡張症 / 膵・胆管合流異常診療ガイドライン』として、完成させて発刊する予定である。

前研究班で策定した重症度分類に基づく小児期発症CBD患者の成人期の術後の詳細な状況調査では、詳細な調査でも長期的に重症度2以上の合併症を有する症例が約8%いることが確認された。

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、1. CBDおよびPBMの診療ガイドラインの改訂、2. 重症度分類に基づく小児期発症患者の成人期の詳細な状況調査、3. 海外(アジア)との連携の模索の3つの目標を立てて研究を行った。3年間で診療ガイドラインの改訂作業はかなり進捗が見られ、全国登録症例の追跡症例(1,459例)を用いた術後症例の詳細な調査でも、CBDでは小児及び成人で長期的に重症度2以上の合併症を有する症例が約8%いることが確認された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

- 論文発表:
 - (1) 石橋広樹, 森大樹, 横田典子, 島田光生: 先天性胆道拡張症と膵・胆管合流異常(特集: 境界領域の診療). 小児内科 51(10): 1516-1520, 2019
 - (2) 石橋広樹: 今日の診断指針 2019(先天性胆道拡張症、膵・胆管合流異常). 医学書院 pp808-810, 2019
 - (3) 石橋広樹, 島田光生, 森根裕二: 特集: 膵・胆管合流異常と先天性胆道拡張症(疫学). 臨床消化器内科 35(4), 355-362, 2020
 - (4) 神澤輝美, 吉本憲介: 【胆道疾患の診断-速やかな治療のために】膵・胆管合流異常と先天性胆道拡張症の診断のポイント. 消化器の臨床 20(1): 62-67, 2019
 - (5) Kamisawa T, Honda G: Pancreaticobiliary Maljunction: Markedly High Risk for Biliary Cancer. Digestion. 99(2): 123-125, 2019
 - (6) Yoshimoto K, Kamisawa T, Kikuyama M,

Kuruma S, Chiba K, Igarashi Y. :
Classification of pancreaticobiliary
maljunction and its clinical features in
adults. J Hepatobiliary Pancreat
Sci. 26(12):541-547, 2019

- (7) 安藤久實、堀口明彦. 膵・胆管合流異常および先天性胆道拡張症診療ガイドラインの残された問題と課題(総説). 胆道 33(4):713-717, 2019
 - (8) 山田眞一郎、森根裕二、石橋広樹、島田光生:
【臨床に役立つ胆と膵の解剖学】膵・胆管合流異常の解剖と病型分類. 胆と膵 41(11), 1085-1092, 2020
 - (9) 石橋広樹、島田光生、森根裕二: 特集: 膵・胆管合流異常と先天性胆道拡張症(疫学). 臨床消化器内科 35(4), 355-362, 2020
 - (10) Mori H, Morine Y, Mawatari K, Chiba A, Yamada S, Saito YU, Ishibashi H, Takahashi A, Shimada M.: Bile Metabolites and Risk of Carcinogenesis in Patients With Pancreaticobiliary Maljunction: A Pilot Study. **Anticancer Res.** 41(1):327-334,2021
2. 学会発表:
- (1) 石橋広樹、森 大樹、森根裕二、島田光生、藤井秀樹. 小児先天性胆道拡張症における晩期合併症と長期予後について-重症度分類と全国登録症例の追跡調査による検討-. 第120回日本外科学会学術集会: サージカルフォーラム. 2020年8月(Web)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

特集 ● 膵・胆管合流異常と先天性胆道拡張症



2 疫 学

石橋 広樹^{*,#} 島田 光生^{**,#}
森根 裕二^{**,#}**要 旨**

日本膵・胆管合流異常研究会が集積した3,419例の全国登録症例をもとに膵・胆管合流異常(PBM),先天性胆道拡張症(CBD)症例における臨床的特徴と発癌頻度について概説した。詳細不明症例を除いて,小児1,344例(CBD 1,258例,胆管非拡張PBM 86例),成人1,945例(CBD 1,280例,胆管非拡張PBM 665例)で検討した。初発症状では,頻度順に腹痛,嘔気・嘔吐,黄疸が多く,併存疾患および合併症としては肝障害,急性膵炎の順に多く,胆管穿孔も,成人より小児で高頻度であった。初診時の胆道癌合併の頻度は,小児ではまれだが,成人症例では,CBD 21.1%,PBM胆管非拡張 43.5%である。その局在では,胆管拡張の有無に関係なく,胆嚢癌の合併がもっとも多かった。

Key words膵・胆管合流異常
先天性胆道拡張症
疫学
全国登録**はじめに**

膵・胆管合流異常(pancreatico-biliary maljunction; PBM)は,膵管と胆管が十二指腸壁外で合流する先天奇形である¹⁾。合流異常の病態の要因は,このOddi括約筋機能の及ばない共通管を介した圧勾配による膵液と胆汁の相互逆流で,とくに膵管内圧が胆管内圧より高いことによる膵液の胆道内逆流により胆道粘膜傷害を引き起こす。さらに膵液と胆汁の混和物の停滞は,胆管もしくは膵に炎症や結石形成によるさまざまな病態を引き起こすとともに,胆道

癌の発生率をも増加させる²⁾。

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,PBMをほぼ100%に合併する。ただし,肝内胆管の拡張を伴う例もある³⁾。

日本膵・胆管合流異常研究会では,1990年からCBDおよびPBMの全国症例登録を開始し,そのつど,概要を報告してきた^{2),4)}。2015年までに小児・成人合わせて3,419例を登録している。

本稿では,日本膵・胆管合流異常研究会が集積した3,419例の全国登録症例をもとにPBM,CBD症例における疫学を中心に,その臨床的特徴と発癌頻度について概説する。

*徳島大学病院小児外科・小児内視鏡外科
(〒770-8503 徳島市蔵本町2-50-1)

**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

I 病型分類・病態

ポイント

- 病型分類としては、戸谷分類がよく用いられる。
- 欧米人より東洋人に多い。

CBDの病型分類として、戸谷が1995年にPBMの概念を加えた分類を発表した。I a型、I c型およびIV-A型は、ほぼ全例にPBMを合併するが、他のI b型、II型、III型、IV-B型、V型ではPBMの合併はほとんどみられない。現在、CBDの病型分類としては、この戸谷分類が広く用いられている。Caroli病、choledochocoele、戸谷分類のI a型、I c型、IV-A型以外でPBMのない胆道拡張症などは原則的にはCBDに含めない。

また、PBMの分類では、一般に、造影所見による膵管と胆管の合流部の角度から、①胆管が膵管に合流する胆管合流型(Type A)、②膵管が胆管に合流する膵管合流型(Type B)、③どちらにも属さない複雑型(Type C)の三つに分類することが多いが、これらに共通管拡張の有無や膵管癒合不全の概念を取り入れた新古味分類もよく用いられている。

一般的に、欧米人に比較して東洋人に多く、半数は10歳以下の小児期に発症し、男女比は1:3で若年女性に多く、本邦での発生頻度は約1,000人に1人とされている。

その病態は、胆管拡張やしばしば合併する総胆管の十二指腸側の狭小部(narrow segment)による胆汁流出障害と合併するPBMのため、乳頭部括約筋作用が膵胆管合流部に及ばないことによる膵液と胆汁の相互逆流である。通常、膵管内圧は胆管内圧より高いことから、膵液の胆道内逆流が生じる。胆道内に流入した膵酵素は胆汁中のenterokinaseにより活性化し、胆道上皮の障害、再生を繰り返すことで遺伝子変異を生じ、発癌(胆道癌)に至ると推測されている。

る。胆汁の膵管内への逆流は、膵炎の原因と考えられているが、どのような条件下で圧勾配に逆らって胆汁の逆流が生じるのかは明確ではない。

II 全国登録症例の概要

ポイント

- 女性に多く、合流形態は、小児・成人例ともにCBDではA型、PBM胆管非拡張ではB型が多い。

1990年から2015年までに、全国141施設から集計したCBDおよびPBM症例は3,419例あり、詳細不明症例を除いて、胆管拡張の基準に従って分類すると、小児1,344例(CBD 1,258例、胆管非拡張PBM 86例)、成人1,945例(CBD 1,280例、胆管非拡張PBM 665例)で、胆管非拡張PBMは小児例が有意に少なかった(図1)。

性別は胆管拡張の有無や小児・成人に関係なく女性に高頻度であった。また合流形態の分類に関しては、CBDでは小児・成人例ともにA型が高頻度で、PBM胆管非拡張では小児・成人ともにB型がもっとも高頻度であった(表1)。

1 症状および合併症

ポイント

- 三主徴は、腹痛、黄疸、腹部腫瘤であるが、すべて揃うのは少ない。
- 小児では胆管穿孔で発症することがある。

初発症状では、頻度順に腹痛、嘔気・嘔吐、黄疸、発熱、灰白色便、腹部腫瘤、背部痛であった(図2)。従来、小児において症状の三主徴は、腹痛、黄疸、腹部腫瘤といわれてきたが、すべて揃うのは少なかった。また、成人と比較すると小児のほうが症状を有する割合が高かった。

併存疾患および合併症を見ると(図3)、肝障害、急性膵炎の順に多く、胆管炎が続いており、とくに小児での割合が高かった。さらに胆管穿

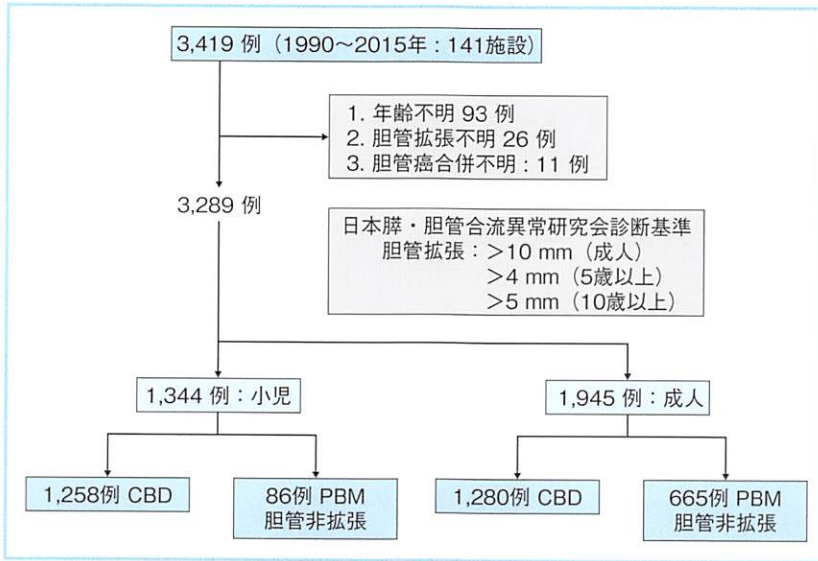


図1 日本膵・胆管合流異常研究会登録症例の概要

表1 全国登録症例の概要(1990~2015年)

因子	小児 (n=1,344例)		成人 (n=1,945例)	
	CBD (1,258例)	PBM 胆管非拡張 (n=86例)	CBD (n=1,280例)	PBM 胆管非拡張 (n=665例)
性別 男性:女性 (不明)	305:943 (10)	23:63 (0)	326:936 (18)	175:481 (9)
合流形態 A:B:C (不明)	721:399:53 (85)	26:44:11 (5)	708:454:81 (37)	205:404:29 (27)
臨床症状の有無	1,168(92.8%)	76(88.4%)	914(71.4%)	452(68.0%)
胆石の有無	136(10.8%)	7(8.1%)	277(21.6%)	152(22.9%)
膵石の有無	165(13.1%)	12(14.0%)	69(5.4%)	9(1.4%)

孔の合併が小児 CBD で 3.6%，小児 PBM(胆管非拡張)で 4.6%と，成人と比較すると，有意に小児での発症が多かった。

結石の合併頻度を見ると(図4)，胆石合併は成人症例に多く，膵石合併は小児症例に高頻度であった。

2 癌合併の頻度

ポイント

- 小児ではまれだが，成人症例での胆道癌合併の頻度は，CBD 21.1%，PBM 胆管非拡張 43.5%である。

初診時に胆道癌を認めた小児例は，CBDにお

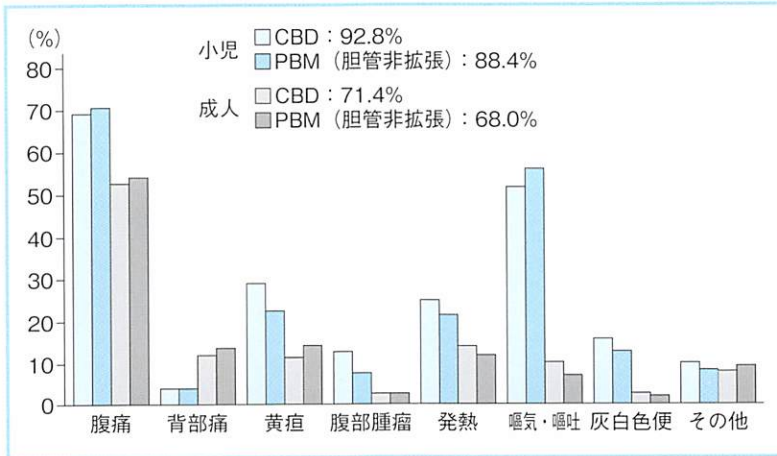


図2 初発症状の頻度

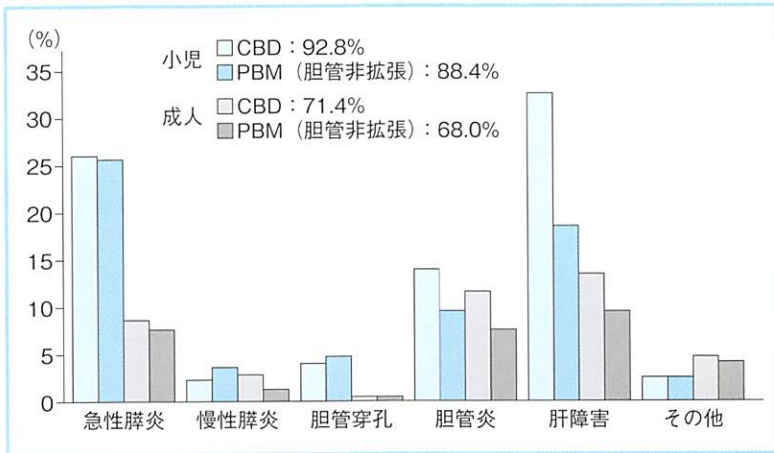


図3 併存疾患および合併症の頻度

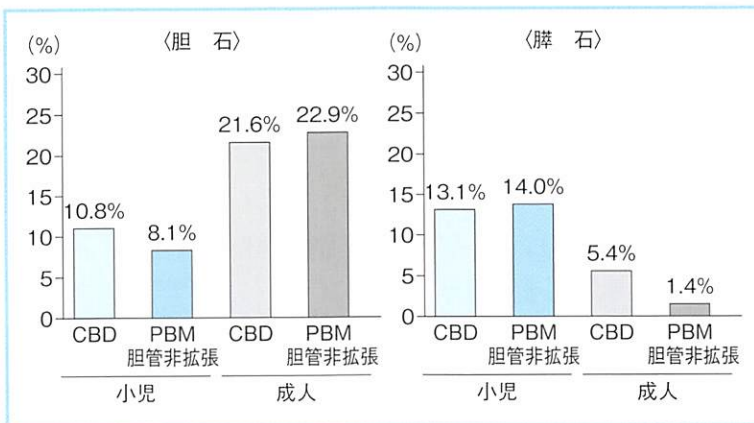
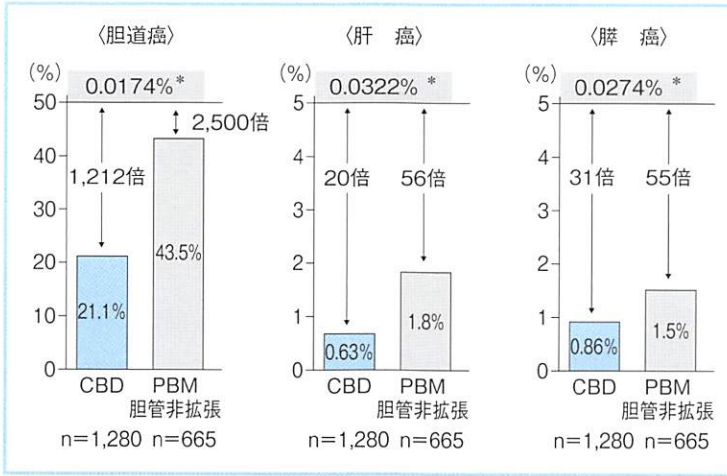


図4 結石合併の頻度

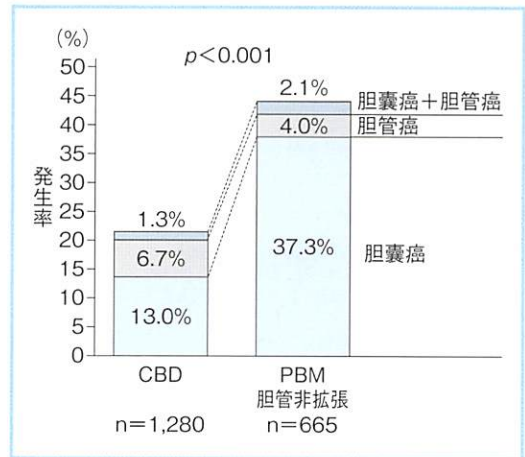


【図5】 癌合併の頻度 (成人症例)

〔*厚生労働省の人口動態統計による癌罹患率による〕

ける胆管癌2例(3歳, 11歳でどちらも男児)のみで, PBM胆管非拡張に肝胆膵領域癌の合併例は認められなかった. このため成人例のみで胆道癌合併頻度を検討すると(図5), CBD・成人が21.1%(270/1,280例)で, PBM胆管非拡張・成人が43.5%(289/665例)となり, Tashiroらの報告²⁾と比較し, さらに高率な胆道癌の発癌頻度であった. また肝癌合併率はCBD・成人0.63%, PBM胆管非拡張・成人1.8%であったが, 肝細胞癌・肝内胆管癌などの詳細は不明であった. さらに膵癌合併率はCBD・成人0.86%, PBM胆管非拡張・成人1.5%であった.

これら合流異常における癌合併率は, 厚生労働省の人口動態統計による胆道癌の罹患率が人口100,000人年当り17.4人(0.0174%), 膵癌の罹患率が人口100,000人年当り27.4人(0.0274%)であることを考慮すると, 単純比較で胆道癌では1,000~2,500倍の高危険率で, 膵癌においても約50倍の高危険率となる. しかしながら合流異常における膵癌の発癌機序を示唆する報告はなく, 合流異常と膵癌との関連については依然不明である.



【図6】 胆道癌の局在 (成人症例)

3 胆道癌の局在

ポイント

- ・局在では, 胆管拡張の有無に関係なく, 胆嚢癌の合併がもっとも多い.

胆道癌合併例における癌局在の割合を検討すると, CBD・成人では胆嚢癌13.0%, 胆管癌6.7%, 胆嚢+胆管癌1.3%で, PBM胆管非拡張・成人では胆嚢癌37.3%, 胆管癌4.0%, 胆嚢+胆管癌2.1%であった(図6). 胆管拡張の有

表2 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 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 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)	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 4. 膵石または肝内結石 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+：画像検査で膵石または肝内結石を認めるが、それ起因する症状がないもの 2+：画像検査で膵石または肝内結石を認め、それ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+：画像検査で膵石または肝内結石を認め、それ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			
<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)				
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、軽労働や座業はできる、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	身の回りにある程度のことはできるが、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+：PS1				
2+：PS2 or PS3				
3+：PS4				

無に関係なく、胆嚢癌の合併がもっとも高頻度で、PBM 胆管非拡張では胆管癌の頻度は比較的 low (4.0%) であった。これらの結果から、PBM は胆管拡張の有無にかかわらず高率な胆道癌の癌発生母地であり、とくに胆嚢癌合併に注意する必要がある。しかしながら、比較的 low 頻度と考えられている PBM 胆管非拡張においても胆管癌合併があることにも注意が必要である。

Ⅲ 最近のトピックス

日本膵・胆管合流異常研究会では、2012 年に「膵・胆管合流異常診療ガイドライン」を出版した⁵⁾。さらに 2017 年には厚生労働科学研究費による仁尾班での研究で、「先天性胆道拡張症の診療ガイドライン」も作成し、論文として報告した^{6),7)}。

胆道癌合併以外の CBD 症例のほとんどは、肝外胆管切除の根治手術により、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るが、その実態は不明であった。そこで、仁尾班で、CBD の重症度分類の策定と術後の長期的な予後調査を行い、最終的には指定難病の取得を目指す研究を行った。

まず、重症度分類(表 2)では、原則、拡張胆管切除手術(以下、手術など)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、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(PS)の 5 項目で評価した。そして重症度判定では、重症度判定項目のなかでもっとも症状の重い項目を該当重症度とした。

3,419 例(1990~2015 年)の CBD および PBM の全国登録症例は、2012 年と 2017 年に追跡調

査を行っている。1,459 例(42.7%)の追跡が可能であった。おもな内訳は、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(胆管炎、膵炎、肝内結石、膵石など)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。最終的に、重症度 2 以上の症例は、小児 7.9%、成人 8.2%であった。

CBD および PBM は、根治手術後でも、約 8% になんらかの合併症(胆管炎、膵炎、肝内結石、膵石など)を有し、さらに残存胆管の発癌の可能性もあるので、長期にわたる定期的な経過観察の必要性を再認識させられた。

おわりに

膵・胆管合流異常研究会の全国登録症例をもとに CBD および PBM の臨床的特徴と発癌頻度について概説した。これらの結果が今後の合流異常の病態解析や診断・治療の参考になることを祈念するとともに、長年にわたり集積していただいた関連施設の先生方の御尽力に感謝いたします。

文 献

- 1) The Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction (JSPBM), The Committee of JSPBM for Diagnostic Criteria: Diagnostic criteria of pancreaticobiliary maljunction. J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 1; 219-221, 1994
- 2) Tashiro, S., Imaizumi, T., Ohkawa, H., et al.: Pancreaticobiliary maljunction: retrospective and nationwide survey in Japan. J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 10; 345-351, 2003
- 3) Hamada, Y., Ando, H., Kamisawa, T., et al.: Diagnostic criteria for congenital biliary dilatation

2015. J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 23 ; 342-346, 2016
- 4) 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
- 5) 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, 戸田, 2012
- 6) Ishibashi, H., Shimada, M., Kamisawa, T., et al.: Japanese clinical practice guidelines for congenital biliary dilatation. J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. 24 ; 1-16, 2017
- 7) 石橋広樹, 島田光生, 森根裕二, 他: 先天性胆道拡張症の診療ガイドライン(簡易版), 胆と膵 38 ; 329-337, 2017

Summary

Clinical Feature of Pancreaticobiliary Maljunction with or without Biliary Dilatation : Nationwide Survey in Japan

Hiroki Ishibashi^{*,#}, Mitsuo Shimada^{**,#}
and Yuji Morine^{*,#}

Key words : pancreaticobiliary maljunction, congenital biliary dilatation, epidemiology, nationwide survey

^{*}Department of Pediatric Surgery, Tokushima University Hospital, 2-50-1 Kuramoto-cho, Tokushima-shi, Tokushima 770-8503, Japan

^{**}Department of Digestive Surgery, Tokushima University
[#]Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction

正確な病状把握には正確な画像診断による質的診断が必要不可欠

2016年5月刊



炎症性腸疾患 Imaging Atlas



— 診断の極意と鑑別のポイント

監修：緒方 晴彦／松本 主之 編集：大塚 和朗／長沼 誠／平井 郁仁

アトラスとしての本書の特徴は、まず UC と CD の典型例に加えて多彩な非典型例を数多く提示してあり、日常診療において診断に迷う際の参考になるよう工夫してある。

さらに UC/CD と鑑別を要する 26 項目にわたる疾患群をピックアップし、中には UC と CD のオーバーラップした症例や UC から CD への診断変更例、鑑別困難例のうち最終的にも確定診断がつけられない症例をはじめ、感染性、血管性、薬剤性腸炎など、UC と CD 以外の炎症性消化管疾患もほぼすべて網羅した。

B5判 約230頁 定価(本体 7,900円 + 税)



日本メディカルセンター

ホームページアドレス：<http://www.nmckk.jp>

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町1-64 ☎ 03(3291)3901 FAX03(3291)3904

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

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）

近藤 宏樹 近畿大学医学部奈良病院 小児科 准教授

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 講師

研究要旨

日本国内における小児胆汁うっ滞症例のうち未診断の症例における遺伝子診断を進め、新たな進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（Progressive familial intrahepatic cholestasis ; PFIC）を同定した。PFICにおける疾患概要・診断基準・重症度分類について作成し、日本小児栄養消化器肝臓学会の承認を受け、厚生労働省の審査を経て、2021年7月に新たな指定難病に指定された。また、2021年2月より小児胆汁うっ滞性疾患レジストリの運用を開始し、登録を進めている。以上の成果を元に、PFIC診療ガイドラインの作成を開始した。

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、 γ 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18q21.31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2q31.1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7q21.12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 4型(PFIC4)は染色体9q21.11に位置する*TJP2* 遺伝子にエンコードされたタイトジャンクション蛋白TJP2の異常により毛細胆管の構造異常によって発症する。PFIC 5型(PFIC5)は染色体12q23.1に位置する*NR1H4* 遺伝子にエンコードされた核内受容体FXRの異常により発症する。近年、新たなPFIC疾患候補遺伝子が続々と報告されている。Myosin 5B (MYO5B)は腸管において小胞体封入症の表現型をもたらすが肝臓においてもBSEPの適切な局在やリサイクリングに関与し胆汁うっ滞の表現型を示すことが報告された。他にもタイトジャンクション関連分子であるUbiquitin Specific Peptidase 53 (USP53)やLipolysis stimulated lipoprotein receptor (LSR)、細胞内輸送関連分子であるVacuolar protein sorting-associated protein 33B (VPS33B)や

Kinesin-like protein KIF12 (KIF12) の欠損症も報告されている。しかし、エビデンスがわずかであり、これらの欠損症については自然歴や病態生理に関して、さらなる検討が必要である。PFIC 病型の名称については、PFIC1 は FIC1 欠損症、PFIC2 は BSEP 欠損症のように呼んだ方が良いとの意見も存在する。

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 BSEP の機能低下が PFIC1 の胆汁うっ滞に関与することが観察されている。

これまでの研究で、われわれは尿素サイクル異常症(UCD)治療薬として日本では 2012 年に薬価収載されたフェニル酪酸ナトリウム(4PB)が、ラットにおいて毛細胆管膜上における BSEP 発現量を顕著に増加させ、肝細胞内から胆汁中への胆汁酸排泄の促進作用を有することを示した(Hayashi et al. *Hepatology*, 2007)。また、肝内胆汁うっ滞の動物モデルにおいて、4PB を投与した場合には、BSEP の発現量低下が抑制され、胆汁流が回復すること、すなわち肝内胆汁うっ滞が軽減することも明らかとした。従って、4PB がヒトに対しても BSEP の発現量を増加させ、肝内胆汁うっ滞を改善する可能性が期待された。そこでわれわれは先行研究として、PFIC2 型患者 1 例、PFIC1 型患者 3 例に対して 4PB の投与を行った。PFIC2 型患者では、6 か月間の投与において肝機能、胆汁うっ滞の著明な改善が認められ、生化学検査値は正常化し、肝組織病理像も観察された(Hayashi et al. *J Pediatr*. 2014)。一方、PFIC1 型患者では、肝機能、胆汁うっ滞の改善は得られなかったが、掻痒感の著明な改善を得て、皮膚所見の改善および夜間の

睡眠の中断が消失し熟睡を得ることができた (Hasegawa et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2014)。

PFIC の診療に関するガイドラインは存在せず、PFIC の日本における症例数、発生頻度、自然歴などの疫学調査に必要性から、まず、日本小児栄養消化器肝臓学会会員が所属する大学病院、病院、診療所 207 施設において現在および以前に通院していた PFIC 患者（疑い含む）の実数調査を実施した。回答があったのは 100 施設(48.3%)で、症例を有していたのは 20 施設であった。結果の内訳は、PFIC1 24 名、PFIC2 26 名、PFIC3 4 名、分類不明・疑い症例 15 名であった。次に、成人における調査として、平成 30 年度の厚生労働科学研究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（仁尾班）』において帝京大学・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。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。そして、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。

本研究の課題として、PFIC の診断水準の向上、研究基盤の構築のために疾患レジストリの構築に取り組む。また、疫学調査も継続して日本における疾患エビデンスの基盤を固め小慢・指定難病登録症例の実態把握と重症度分類改定もリンクさせつつ、診療ガイドラインの作成に必要なエビデンスの集積を行い、移行期医療の阻害要因解明を行うこととした。

B. 研究方法

まず、日本における胆汁うっ滞症において遺伝子診断がされていない例につき、診断確定を促進する

目的で、日本胆道閉鎖症研究会の支援を受け、施設会員を対象に「胆道閉鎖症を否定された原因不明の黄疸・胆汁うっ滞症例」について Google form にて調査を実施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「該当症例あり」との回答を頂いた施設に、名古屋市立大学が保有する「新生児・乳児胆汁うっ滞網羅的遺伝子解析システム」を紹介し遺伝子診断を各主治医に進めるように促した。

次に、小児期発症の肝内胆汁うっ滞性疾患を対象としたレジストリ研究を開始した (<https://www.circle-registry.org/>)。35 都道府県・55 医療機関（2022 年 3 月）が参加している。

国内の小児胆汁うっ滞性肝疾患の診断に際しては、通常の検査の他に、以下の必須の特殊検査が実施されている。

- ・遺伝子診断：名古屋市立大学、筑波大学
- ・病理診断：久留米大学
- ・胆汁酸分析：順伸クリニック

本研究ではこれらの検査に先立ち、患者基礎情報を登録する構成である。登録後は、初回の追跡調査を半年後、以降は一年毎に追跡調査を実施する。

（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

「胆道閉鎖症を否定された原因不明の黄疸・胆汁うっ滞症例」についてアンケートを依頼した結果、日本胆道閉鎖症研究会の 68 施設より回答あり。未診断例について「新生児・乳児胆汁うっ滞網羅的遺伝子解析システム」を紹介し遺伝子診断を進めたところ、PFIC1 1 例、Dubin-Johnson 症候群 1 例を新たに診断出来た。

これまでの疫学調査を合わせると、PFIC の臨床経過は、乳児期に急速に胆汁うっ滞性肝硬変へ進行し肝移植に至る例、一旦改善するが再び増悪する例、黄疸発作を繰り返す例といった具合にその経過は多様であった。

一方、PFIC の成人症例は日本国内では非常に少なく、把握できた症例は全て小児期に肝移植を受け

た症例であった。

次に、課題名「小児期発症の胆汁うっ滞性肝疾患を対象とした多施設前向きレジストリ研究」に関し、京都大学の中央倫理委員会での一括審査を取得した。また中央倫理委員会への委託審査が認められていない施設に関しては、各施設での個別審査により実施承認を得た。2022 年 3 月時点で、35 都道府県・55 医療機関で実施承認を得ている。2021 年 1 月に本研究のキックオフ・ミーティングを行い、2 月より実際の運用を開始した。2022 年 3 月末日時点での登録数は 77 名（うち PFIC 3 名）である。

また、PFIC の疾患概要・診断基準・重症度分類を作成し、日本小児栄養消化器肝臓学会の承認を得たのち、厚生労働省の審査を経て令和 3 年 7 月に PFIC を難病医療助成制度（指定難病）に追加していただくことが出来た。

以上の成果を元に、仁尾班分担研究者、日本小児栄養消化器肝臓学会・学術委員会肝臓部門委員および同・ガイドライン委員会委員を中心にガイドライン作成委員会を組織し、日本小児栄養消化器肝臓学会にガイドライン作成ワーキンググループ結成の申請書を提出し、承認待ちである。

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。

これまでの仁尾班から支援を受けた調査から、およその PFIC 小児および成人患者数を把握できたが、今回、さらに診断確定がされていない国内胆汁うっ滞症例についても遺伝子診断を進め、新たな PFIC を同定できた。今後、疫学調査のデータをまとめ論

文化する予定である。

また、PFIC の成人症例は日本国内では非常に少なく、把握できた症例は全て小児期に肝移植を受けた症例であり、現時点で移行期医療に関する問題は見いだせなかった。

次に、小児期発症の肝内胆汁うっ滞性疾患を対象としたレジストリ研究の運用を開始することができた。新たな診療ガイドラインの作成に向けては、ガイドライン等の問題点把握し、かつ小慢・指定難病登録症例の実態把握と重症度分類改定もリンクさせるよう求められている。これまでの調査結果を解析し、ガイドラインに資するエビデンスを構築しつつ、前向きレジストリ研究を推進する。PFIC2 に対する医師主導治験の結果、フェニル酪酸ナトリウム（ブフェニール®）が承認されれば世界初の新規治療法として記載することができる。また、新たな検査法として単球由来マクロファージを用いた PFIC1 検査、胆汁うっ滞パネル、IRUD 遺伝子検査など疾患特異的検査をガイドラインに盛り込むべく、新たな原因遺伝子の探索「小児胆汁うっ滞性疾患の病態進展機構の理解、予後予測因子の探索に関する研究(後方視的研究)」を進行中である。

以上のデータを集約して PFIC 診療ガイドラインの作成を開始した。

PFIC が指定難病となったことにより、罹患患者の医療費が公費負担となり、PFIC 患者の負担軽減が図られることとなった。また、従来、PFIC の様な希少難病の新規治療法の開発研究は、1) マーケットが小さいこと(治療薬の対象となる患者さんが少なく、開発のメリットが少ないということ)、2) 病因が不明であるために治療薬の開発が難しいこと、などの理由から製薬会社からは敬遠されてきた傾向が否めなかったが、指定難病に追加されたことによって脚光を浴びることにより、病因・病態研究や新規治療法の開発が大きく加速することが期待でき、大きな前進と考える。

E. 結論

日本国内における小児胆汁うっ滞症例のうち未診

断の症例における遺伝子診断を進め、PFIC 小児および成人患者数が、ほぼ把握できた状態と考える。

小児胆汁うっ滞性疾患レジストリの運用を開始した。また、PFIC における疾患概要・診断基準・重症度分類について作成し、日本小児栄養消化器肝臓学会の承認を受け、厚生労働省の審査を経て、新規指定難病に指定された。また、PFIC 診療ガイドラインの作成を開始した。

F. 研究発表

論文発表

- 1). Nakano S, Osaka S, Sabu Y, Minowa K, Hirai S, ○ Kondou H, Kimura T, Azuma Y, Watanabe S, Inui A, Bessho K, Nakamura H, Kusano H, Nakazawa A, Tanikawa K, Kage M, Shimizu T, Kusuhara H, Zen Y, Suzuki M, ○ Havashi H. Effect of food on the pharmacokinetics and therapeutic efficacy of 4-phenylbutyrate in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Scientific Report*. 2019 ;9:17075.
- 2). Zen Y, ○ Kondou H, Nakazawa A, Tanikawa K, Hasegawa Y, Bessho K, Imagawa K, Ishige T, Inui A, Suzuki M, Kasahara M, Yamamoto K, Yoshioka T, Kage M, ○ Havashi H. Proposal of a liver histology-based scoring system for bile salt export pump deficiency. *Hepatology Research*. 2020;50:754-762.
- 3). Mizutani A, Sabu Y, Naoi S, Ito S, Nakano S, Minowa K, Mizuochi T, Ito K, Abukawa D, Kaji S, Sasaki M, Muroya K, Azuma Y, Watanabe S, Oya Y, Inomata Y, Fukuda A, Kasahara M, Inui A, Takikawa H, Kusuhara H, Bessho K, Suzuki M, Togawa T, ○ Havashi H. Assessment of Adenosine Triphosphatase Phospholipid Transporting 8B1 (ATP8B1) Function in Patients With Cholestasis With ATP8B1 Deficiency by Using Peripheral Blood Monocyte-Derived Macrophages. *Hepatol Commun*. 2020 Sep 26;5(1):52-62.

- 4). ○ **Hayashi H**, Osaka S, Sakabe K, Fukami A, Kishimoto E, Aihara E, Sabu Y, Mizutani A, Kusuhara H, Naritaka N, Zhang W, Huppert SS, Sakabe M, Nakamura T, Hu YC, Mayhew C, Setchell K, Takebe T, Asai A. Modeling Human Bile Acid Transport and Synthesis in Stem Cell-Derived Hepatocytes with a Patient-Specific Mutation. *Stem Cell Reports*. 2021 Feb 9;16(2):309-323.
- 5). Okamoto T, Sonoda M, Ogawa E, Ito S, Togawa T, ○ **Hayashi H**, Okajima H, Uemoto S. Long-term Outcomes of Living-donor Liver Transplantation for Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 1. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021 Mar 1;72(3):425-429.
- 6). Osaka S, Nakano S, Mizuno T, Hiraoka Y, Minowa K, Hirai S, Mizutani A, Sabu Y, Miura Y, Shimizu T, Kusuhara H, Suzuki M, ○ **Hayashi H**. A randomized trial to examine the impact of food on pharmacokinetics of 4-phenylbutyrate and change in amino acid availability after a single oral administration of sodium 4-phenylbutyrate in healthy volunteers. *Mol Genet Metab*. 2021 Apr;132(4):220-226
- 7). Nakajima Y, Osaka S, Mizuno T, Yokoi K, Nakano S, Hirai S, Hiraoka Y, Miura Y, Suzuki M, Kusuhara H, ○ **Hayashi H**. Influence of food on pharmacokinetics and pharmacodynamics of 4-phenylbutyrate in patients with urea cycle disorders. *Mol Genet Metab Rep*. 2021 Sep 4;29:100799.
- 8). Li CZ, Ogawa H, Ng SS, Chen X, Kishimoto E, Sakabe K, Fukami A, Hu YH, Mayhew CN, Hellmann J, Miethke A, Tasnova NL, Blackford SJI, Tang ZM, Syanda AM, Ma L, Xiao F, Sambrotta M, Tavabie O, Soares F, Baker O, Danovi D, ○ **Hayashi H**, Thompson RJ, Asai A. Human iPSC-derived hepatocyte system models cholestasis with tight junction protein 2 deficiency. *JHEP Rep*. 2022 Feb 1;4(4):100446.
- 9). 児玉匡、上野豪久、正嶋和典、出口幸一、野村元成、阪龍太、田附裕子、○ **近藤宏樹**、別所一彦、奥山宏. PFIC1 型、4 型に対し生体肝移植を行った 2 例. 日本小児外科学会雑誌. 2021;57(6):965-970.
- 2). 学会発表
- 1). ○ **林久允**
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型の病態解明を基盤とした創薬研究
京都小児外科セミナー 2019/04/14
- 2). ○ **Hisamitsu Hayashi**
Development of Novel Medical Therapy for Pediatric Liver Diseases with Intrahepatic Cholestasis
APASL STC Tokyo 2019 2019/4/19
- 3). Satoshi Nakano, Shuhei Osaka, Yusuke Sabu, Kei Minowa, Saeko Hirai, Takeshi Kimura, Yoshihiro Azuma, Satoshi Watanabe, Ayano Inui, Kazuhiko Bessho, Toshiaki Shimizu, Mitsuyoshi Suzuki, ○ **Hisamitsu Hayashi**
Effect of food on pharmacokinetics and therapeutic efficacy of 4-phenylbutyrate in progressive familial intrahepatic cholestasis
ESPGHAN 2019 2019/6/5
- 4). ○ **林久允**
トランスポーター関連希少疾患に対する新規治療戦略の開発を指向した創薬研究
第 26 回 HAB 研究機構学術年会 2019/06/21
- 5). 里村宜紀、別所一彦、福岡智哉、木村武司、橘真紀子、三善陽子、長谷川泰浩、○ **林久允**、戸川貴夫、大園恵一
VIPAS39 に変異を同定しえた本邦初の ARC 症候群 2 型の 1 例
第 36 回日本小児肝臓研究会 2019/7/13
- 6). 佐分雄祐、水谷歩、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 2 型の病型鑑別を目的とした ABCB11 の病因変異の解析
第 36 回日本小児肝臓研究会 2019/7/13
- 7). 水谷歩、佐分雄祐、伊藤彰吾、伊藤孝一、楠原

- 洋之、戸川貴夫、○林久允
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者が保因する変異が病因遺伝子の splicing に及ぼす影響の検討
第 36 回日本小児肝臓研究会 2019/7/13
- 8). ○林久允
難治性肝内胆汁うっ滞症の医薬品開発研究を基盤としたリバーstransレーショナルリサーチ
第 11 回小児肝臓・肝移植研究会 2019/09/28
- 9). 平井沙依子、中野聡、箕輪圭、鈴木光幸、○林久允、清水俊明
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型に対するフェニル酪酸ナトリウムの効果
～ 当院 2 例の治療経過 ～
第 11 回小児肝臓・肝移植研究会 2019/09/28
- 10). ○Hisamitsu Hayashi
Translational and reverse translational research on pediatric cholestatic liver diseases
THE 14th SUGIYAMA LABORATORY (RIKEN) OPEN SYMPOSIUM 2019/10/11
- 11). ○林久允
家族性肝内胆汁うっ滞症の成因、診断、治療に関する最新知見
第 46 回日本小児栄養消化器肝臓学会 2019/11/3
- 12). 水谷歩、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患者の保因変異が病因遺伝子の splicing に及ぼす影響に関する検討
第 46 回日本小児栄養消化器肝臓学会 2019/11/3
- 13). ○林久允
肝内胆汁うっ滞症に対する創薬研究を基盤としたリバーstransレーショナルリサーチ
順天堂大学第 2 回若手研究者コミュニティー 2019/11/13
- 14). ○Hisamitsu Hayashi
Repurposing of 4-phenylbutyrate for treatment of pediatric liver diseases with intrahepatic cholestasis
JDDW2019 2019/11/22
- 15). 水谷歩、佐分雄祐、楠原洋之、○林久允
Atp11c 欠損は肝臓を起因とする TG 代謝異常を呈する
第 37 回日本小児肝臓研究会 2021/6/6
- 16). 水谷歩、○林久允
Atp11c 欠損により生じる TG 代謝異常の機序解析
第 48 回日本小児栄養消化器肝臓学会 2021/10/2
- 17). 田村隆太郎、武井一、鈴木光幸、成高中之、佐々木隆浩、村井毅、木村昭彦、清水俊明、楠原洋之、入戸野博、○林久允
Atp11c 欠損により生じる TG 代謝異常の機序解析
第 48 回日本小児栄養消化器肝臓学会 2021/10/2
- 18). ○林久允
小児遺伝性肝疾患の病態解明と治療戦略の創出
第 48 回日本小児栄養消化器肝臓学会 2021/10/2
- 19). ○林久允
小児期発症の胆汁うっ滞性肝疾患を対象とした多施設前向きレジストリ研究 (CIRCLE) の立案の経緯、進捗状況、今後の展望
第 48 回日本小児栄養消化器肝臓学会 2021/10/2
- 20). 田村隆太郎、武井一、鈴木光幸、成高中之、佐々木隆浩、村井毅、木村昭彦、清水俊明、楠原洋之、入戸野博、○林久允
胆汁酸 3 位グルクロン酸抱合体の肝取り込みには OATP1B1、OATP1B3 が寄与する
第 42 回日本胆汁酸研究会 2021/11/27

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1. 出願番号：特願 2021-197450

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

発明の名称：難治性肝疾患の治療薬

出願日（優先日）：2021年 12月 6日（特

許権残存期間：20年 0月）

出願人（特許権者）：林 久允、佐分 雄祐、

田村 隆太郎

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

先天性肝線維症ならびにカロリ病に関する研究

研究分担者 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 部長 乾 あやの
研究分担者 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学 准教授 別所 一彦
研究協力者 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 医長 角田 知之

研究要旨

先天性肝線維症は小児期から肝線維化を来す稀な遺伝性肝疾患であり、本邦における実態は明らかになっていない。一方でカロリ(Caroli)病は先天性の肝内胆管拡張症で、胆道系と交通のある肉眼的な多発性・分節状・囊状の肝内胆管拡張が特徴とされている。本邦で報告されるカロリ病は先天性肝線維症を伴っていることが多く、多発性嚢胞腎を背景とする症例も多いなど、両者は類似点を持つことから、近年、カロリ病と先天性肝線維症は一次繊毛の異常により生ずる「繊毛病」の肝病型のスペクトラムであるとする考え方が受け入れられつつある。本研究では、全国調査などにより先天性肝線維症の疫学的調査をおこなうとともに、多嚢胞性腎症班会議など他臓器分野の研究分野と協力し、診療実態に即した整合性のある診断基準の策定を目指す。また、全国調査におけるQOL調査結果を踏まえ、適切な医療体制の構築に寄与することを目指す。

A. 研究目的

先天性肝線維症は小児期から肝臓に線維化を来す希少性肝疾患である。一方で、カロリ (Caroli) 病は肝内胆管拡張症であり、肉眼で肝内胆管の多発性・分節状・囊状の拡張を認めるものが古典的である。両疾患ともに、胎生期における胆管板の形成不全 (ductal plate malformation: DPM) が病態に関与すると考えられており、しばしば両者を合併する症例が認められる。また両疾患ともに、多発性嚢胞腎・ネフロン癆・Joubert 症候群・Jeune 症候群など一次繊毛の異常に起因する疾患を背景に持つ症例があることから、カロリ病と先天性肝線維症は繊毛病の肝病型のスペクトラムであることと考えられるようになってきた。

これまで先天性肝線維症の本邦での実態は明らかとなっていない。一方で、カロリ (Caroli) は難治性疾患等政策研究事業「小児期発症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)平成 27 年度全国調査により、国内の小児 11 例、成人 16 例が明らかになっているが、先天性肝線維症を含む常染色体劣性多嚢胞性腎症以外の疾患との overlap は調査されておらず、繊毛病の中で整合性のある診断基準は確立されていない。また、疾患頻度が低いこともあり、本邦における疫学的特徴や診療実態も不明であり、QOL についても明らかとなっていない。

本研究では、繊毛病という分子病態学に基づいた疾患概念の中で先天性肝線維症ならびにカロリ病

が占める位置を明らかにし、診断基準を再策定することを目指す。また新たに策定した診断基準に基づく両疾患罹患患者の実態調査および、適切な医療提供を目的とした関連診療科との連携構築を目指す。

B. 研究方法

カロリ病に関しては、上記厚生労働研究班による全国調査の実績があるため、まず本邦における先天性肝線維症の実態調査を小児慢性特定疾患として登録されている既存のデータ、および新規に実施する全国調査のデータ解析により実施する。

小児慢性特定疾患登録データについては、成育医療研究センター小児慢性特定疾病情報センターで管理されている平成 26 年度以前のデータ (以下、旧小慢データ) と、平成 27 年度以降に厚生労働省小児慢性特定疾病児童等データベースに登録されているデータのそれぞれについて利用申請をおこなう。

先天性肝線維症の全国調査については、カロリ病の全国調査で用いた調査項目を参考に調査票を作成し、倫理委員会の承認をたうえて、患者が通院していると考えられる、関連学会 (日本小児栄養消化器肝臓学会、日本移植外科学会、日本小児外科学会、日本肝臓学会) の評議員在籍施設を対象に全国調査を行い、そのデータを解析する。また厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性腎障害に関する調査研究」班 多発性嚢胞腎ワーキング

グループを含む織毛疾患の既存研究と連携し、先天性肝線維症や他の織毛病とも整合性の取れた、診療実態に基づく診断基準を策定する。さらに実態調査をもとに、医療状況およびQOLについて評価をおこない、どのような医療体制、患者支援が望ましいか検討する。

C. 研究結果

本邦においては、先天性肝線維症として旧小児慢性特定疾病データベースに平成17年～平成26年度までに全国で合計38例（生年月日をもとに重複症例は除外した）、男：女=20：18が23施設において登録を受けていた。発症時の年齢の中央値は0歳、肝腫大を27例に認めていた。また肝生検は23例で実施され、全例所見を認めていた。就学状況については、通常学級21例、障害児学級2例、就学前および未記入13例であった。

また多嚢胞腎WGの会議にて共同研究を開始し、常染色体劣勢多嚢胞腎のレジストリーに先天性肝線維症およびカロリ（Caroli）病についての項目を追加した。令和4年度には日本小児栄養消化器肝臓学会登録施設に加え、小児腎臓専門施設、成田班に参加の成人施設に対する一次および二次調査項目を策定し一次調査を行った（添付資料3）。さらに日本移植学会に登録されている本邦でこれまで先天性肝線維症およびカロリ（Caroli）病に対してお施行された肝移植症例69例の情報を得た。その結果、両疾患に対する肝移植は他疾患に比べ予後が悪く、併存する腎疾患が影響している可能性が示唆された。現在移植実施施設に対して行う調査項目を策定中である。

D. 考察

旧小児慢性特定疾病データベースに登録されている先天性肝線維症38名のうち、肝腫大は70%の症例で認められており、本疾患の診断契機となりうる所見と考えられた。発症時年齢の中央値が0歳となっているが、これは合併する多嚢胞性腎症に由来する新生児呼吸障害を契機に診断にいたった症例が含まれている可能性があることから、全国調査の際には調査項目として含める必要があると考えられた。また、現在の小児慢性特定疾病の診断基準では、カロリ（Caroli）との鑑別が含まれていない。先天性肝線維症患者で胆管炎を発症する症例はカロリ（Caroli）の合併率が高いことが知られており、両疾患のoverlapの解析が必要と考えられた。このため今後行う全国調査の際には調査項目として胆管炎の罹患歴など、両者の鑑別のための項目も含める必要があると考えられた。今後先天性肝線維症及びカロリ（Caroli）病に対する肝移植の適応基準を検討する際には、多嚢胞腎など肝外合併症も考慮す

る必要がある。

E. 結論

今後、全国調査による疫学調査を進めるとともに、診断基準、肝移植適応基準の作成を目指す。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tsunoda T, Kakinuma S, Watanabe M, et al. Loss of fibrocystin promotes interleukin-8-dependent proliferation and CTGF production of biliary epithelium. J Hepatol. 2019 Jul;71(1):143-152.

2. 学会発表

第27回日本消化器関連学会週間『ヒトiPS細胞による疾患モデルを利用した先天性肝線維症分子標的の探索』（2019年11月21日、神戸）
第46回小児栄養消化器肝臓学会『Whole Exome SequencingにてPKD1遺伝子変異を同定した先天性肝線維症の姉妹例』（2019年11月3日、奈良）

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

「常染色体劣性多発性嚢胞腎レジストリ」へのご協力をお願い

ご担当の先生 各位

謹啓 時下ますますご清祥のこととお喜び申し上げます。

このたび、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）難治性腎疾患に関する調査研究班（研究代表者：成田一衛）多発性嚢胞腎分科会（研究分担者：武藤智）におきまして、多発性嚢胞腎のレジストリを構築することとなりました。

そこで、常染色体劣性多発性嚢胞腎（以下 ARPKD; autosomal recessive polycystic kidney disease）につきお伺いさせていただきたく存じます。このお願いは、ホームページで公開されている小児腎臓病学会代議員や小児肝臓研究会運営委員、日本小児栄養消化器肝臓学会の代議員の名簿を参考に、小児腎臓および小児肝臓を専門的に診療しているご施設の代表の先生にお送りしています。

ARPKD は腎集合管の拡張と胆管異形成および肝内門脈周囲線維化を含む肝病変を特徴とする疾患です。重症例では胎児期からの腎不全・羊水過少による肺低形成により約 25%が周産期に死亡するとされています。生存し得た症例においては、幅広い臨床像を示しますが、進行性の肝・腎合併症によりいずれかあるいは両臓器の移植が必要になることがあります。

これまでわが国で本症についての大規模な実態調査は行われておらず、臨床経過の実態は明らかになっていません。また、同一家系での臨床像や、軽症例に関する情報は分かっていません。今回、ARPKD 患者の長期予後を明らかとし、幅広い臨床像を示す本患者の治療戦略を明確にするために、電子的臨床データ登録システム REDCap (Research Electronic Data Capture) を用いた年次調査を行う予定です。患者登録期間は 5 年間、10 年間の追跡調査を目処にできる限り長期に経過を追わせていただきたいと思いますと考えております。

倫理申請につきましては、順天堂大学病院の倫理委員会で中央一括審査を行う予定ですが、レジストリにご登録いただく際には、各施設長の承認と患者さんまたは保護者の同意取得が必要となります。ただし、過去の診療で現在患者さんの来院がない場合は、オプトアウトで対応させていただきますので、各施設長の承認のみで可能です。

同封いたしました「常染色体劣性多発性嚢胞腎 施設調査票」のはがきに、症例の有無、症例数、レジストリにご協力可能かをご記入いただき、2022 年 3 月末日までに、ご返送いただけますと幸いです。

先生方の多大なご協力により、ARPKD の実態が明らかになっていくものと思われま。お忙しい中申し訳ございませんが、研究の趣旨をご理解くださりご協力いただけますよう重ねてお願いいたします。

同封書類：施設調査票（はがき）・個人情報保護シール（はがきに記載後貼付ください）

2022年3月吉日

敬白

以下の対象者についてご記入ください。

1) 以下の **ARPKD の診断基準をみたす患者**

ARPKD 診断基準（多発性嚢胞腎（PKD）診療ガイドライン 2020）

下記①に加えて②の1項目以上を認める場合に ARPKD と診断する。

- ① 皮髄境界が不明瞭で腫大し高輝度を示す典型的超音波画像所見
- ② a) 両親に腎嚢胞を認めない（特に30歳以上の場合）
 - b) 臨床所見，生化学検査，画像検査などにより確認される肝線維症
 - c) ductal plate の異常を示す肝臓病理所見
 - d) 病理学的に ARPKD と確認された同胞の存在
 - e) 両親の近親婚

2) 上記を満たさなくても、**遺伝子検査で ARPKD と診断された患者およびその同胞**

で ARPKD と考えられる患者も含めてください。

* **病理学的検査，遺伝子検査にて他の疾患と診断された患者は除外**してください。

・紹介されてきた症例も含めてください。

研究責任者：順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学講座 武藤智

ARPKD 研究担当者：琉球大学大学院医学研究科育成医学講座 中西浩一，島袋渡

東京女子医科大学腎臓小児科 三浦健一郎

研究協力者：済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 乾あやの

大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻情報統合医学講座小児科学 別所一彦

事務局：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科 佐藤舞

常染色体劣性多発性嚢胞腎（ARPKD）患者の診療

【現在】

 ・なし ・あり

ARPKD につき自施設のみで診療 患者数 _____ 例

ARPKD につき他施設と併診 患者数 _____ 例

【過去】（特定可能でデータがあれば期間を問わず，死亡・経過不明を含む）

 ・なし ・あり

ARPKD につき自施設のみで診療 患者数 _____ 例

ARPKD につき他施設と併診 患者数 _____ 例

ARPKD につき他施設に紹介済み 患者数 _____ 例

■ いずれか「あり」の場合，レジストリ登録へご協力いただけますか。

・協力する

・協力しない

ご施設名 : _____

診療科 : _____

ご記入者名 : _____

お忙しい中ご記入いただき，ありがとうございました。

大変お手数ではありますが，〇年〇月末日までに投函をお願いいたします。

初年度（レジストリ登録時までの経過を入力してください）

I. 遺伝子検査

質問（1） 遺伝子検査の有無

なし

あり

→ありの場合

遺伝子検査施行施設名（ _____ ）

PKHD1 遺伝子に変異の指摘なし

PKHD1 遺伝子に変異の指摘あり

→結果（ _____ ）

II. 肺・心合併症

質問（2） 肺合併症

①新生児期の肺合併症

なし

不明

あり

→ありの場合（該当したものを選択してください。複数選択可）

羊水過少

肺低形成

新生児期人工呼吸器管理（NPPV：非侵襲的陽圧換気療法は除く）

→人工呼吸器管理の継続期間： _____ 日

（抜管後に再度挿管となった場合は最終的に抜管した日までの期間）

NO 使用

ECMO（Extracorporeal Membrane Oxygenation）

②直近の呼吸状態

呼吸サポートなし

酸素投与のみ継続

人工呼吸器管理

非侵襲的陽圧換気療法（NPPV）

質問（3） 高血圧・心合併症

①治療を要する高血圧

なし

あり

→ありの場合

降圧剤開始年月：西暦 _____ 年 _____ 月 不明

使用した降圧剤（複数選択可）

アンジオテンシン変換酵素阻害薬

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

- カルシウム拮抗薬 α ブロッカー β ブロッカー
クロニジン その他 ()
 同時に使用した降圧剤の最大数 (不明の場合は現在使用している降圧剤の使用数)
1剤 2剤 3剤 4剤 5剤 6剤 7剤以上

②PRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) の発症

- あり：西暦_____年_____月 発症日不明
なし
不明

③心筋障害

心筋肥厚

- なし 不明
あり→診断年月：西暦_____年_____月 診断日不明

拡張障害

- なし 不明
あり→診断年月：西暦_____年_____月 診断日不明

心収縮力低下

- なし 不明
あり→診断年月：西暦_____年_____月 診断日不明

Ⅲ. 肝合併症

質問 (4) 肝線維症/カロリ病合併の有無

- 肝線維症：あり なし
 カロリ病：あり なし

①現在の症状・所見

- 腹壁静脈の怒張 あり なし 不明
 脾腫 (下記参考値参照) あり なし 不明
 肝不全 あり なし

②肝合併症の評価のために行った検査 (最終の検査年月を記載してください。)

- 腹部超音波検査 (検査年月：西暦_____年_____月 検査日不明)
CT 検査 (検査年月：西暦_____年_____月 検査日不明)
肝生検 (肝生検施行年月：西暦_____年_____月 検査日不明)

→肝生検結果：□ductal plate malformation

□その他（

）

☆脾腫の基準の参考値（Rosenberg HK, et al. Am J Roentgenol 1991;157:119-121）

下記の年齢に応じた最大値よりも大きい場合に脾腫と定義する。

年齢	中央値 (cm)	最大値 (cm)
0-3 ヶ月	4.5	6.0
3-6 ヶ月	5.3	6.5
6-12 ヶ月	6.2	7.0
1-2 歳	6.9	8.0
2-4 歳	7.4	9.0
4-6 歳	7.8	9.5
6-8 歳	8.2	10.0
8-10 歳	9.2	11.0
10-12 歳	9.9	11.5
12-15 歳	10.1	12.0
15 歳以上 (女)	10.0	12.0
15 歳以上 (男)	11.2	13.0

質問 (5) 食道静脈瘤

①吐血・下血

□なし □不明

□あり

→ありの場合 初回の吐血・下血：西暦_____年_____月

吐血・下血の回数

□1回 □2回 □3回 □4回 □5回 □6回以上

□不明

②内視鏡検査の有無

□なし □不明

□あり

→ありの場合 初回内視鏡施行年月：西暦_____年_____月

内視鏡検査の理由（複数選択可）

：□定期検査 □吐血 □下血 □血小板減少

□肝線維化マーカーの上昇（4型コラーゲン，M2BPGi など）

□その他（ _____ ）

③食道静脈瘤の治療

なし

あり

→ありの場合（施行したものをすべて選択）

内視鏡的静脈瘤硬化療法（EIS：Endoscopic injection sclerotherapy）

内視鏡的静脈瘤結紮術（EVL：Endoscopic variceal ligation）

βブロッカー

その他（ _____ ）

質問（6） 胆管炎

なし 不明

あり

→ありの場合 初回胆管炎罹患年月：西暦_____年_____月

胆管炎罹患回数

1回 2回 3回 4回 5回 6回以上

不明

質問（7） 敗血症

なし 不明

あり

→ありの場合 初回敗血症罹患年月：西暦_____年_____月

敗血症罹患回数

1回 2回 3回 4回 5回 6回以上

不明

質問（8） 肝線維症に対する肝移植以外の外科的治療

①脾摘

なし

あり

→ありの場合 脾摘施行年月：西暦_____年_____月

②門脈-下大静脈シャント

なしあり

→ありの場合 施行年月：西暦_____年_____月

IV. 肝移植

質問 (9) 肝移植

なし (→質問 (10) に進んでください)あり

→ありの場合

肝移植年月：西暦_____年_____月

肝移植施行施設 (_____)

①肝移植適応 (複数選択可)

血小板減少食道静脈瘤繰り返す胆管炎肝不全その他 (_____)

②肝移植ドナー

脳死ドナー生体ドナー (実父 実母 その他 _____)

③肝移植時の体格

身長_____cm

体重_____kg

④肝移植時腎機能

Cr_____mg/dL

シスタチンC_____mg/L シスタチンCの測定なし

V. 腎摘出

質問 (10) 腎摘出の有無

腎摘出なし (→質問 (12) へ進んでください)腎摘出あり

→ありの場合

片腎摘出 (西暦_____年_____月)

一期的に両腎摘出（西暦_____年_____月）

二期的に両腎摘出 1 回目（西暦_____年_____月）

2 回目（西暦_____年_____月）

腎摘出の理由（複数選択可）

- 呼吸障害 腹膜透析のスペース確保 腎移植のスペース確保
 栄養をいれるための腹腔内のスペース確保 高血圧のコントロール
 その他（ _____ ） 不明

質問（11） 腎摘出に伴う合併症

なし 不明

あり

→ありの場合

片腎摘出時

合併症の内容（複数選択可）

血圧低下 腹腔内出血

その他（ _____ ）

一期的に両腎摘出時

合併症の内容（複数選択可）

血圧低下 腹腔内出血

その他（ _____ ）

二期的に両腎摘出の 1 回目

合併症の内容（複数選択可）

血圧低下 腹腔内出血

その他（ _____ ）

二期的に両腎摘出の 2 回目

合併症の内容（複数選択可）

血圧低下 腹腔内出血

その他（ _____ ）

質問（12） 腎生検の有無（腎摘出時の病理検査も含む）

なし

あり

→ありの場合

腎生検施行年月：西暦_____年_____月 不明

腎生検所見：ボーマン囊の拡張 近位尿細管の拡張 遠位尿細管の拡張
集合管の拡張 間質の線維化
その他()

VI. 腎代替療法

質問（13） 透析

①透析導入

透析導入なし

透析導入あり

→ありの場合 腹膜透析 西暦_____年_____月

血液透析 西暦_____年_____月

②PD 関連腹膜炎の有無

腹膜炎なし

腹膜炎あり

→ありの場合 初回腹膜炎罹患年月：西暦_____年_____月

腹膜炎罹患回数

1回 2回 3回 4回 5回 6回以上

不明

③エリスロポイエチン製剤の使用

なし

あり

→ありの場合 初回投与年月：西暦_____年_____月

初回投与年月不明

④成長ホルモンの使用

なし

あり

→ありの場合 初回投与年月：西暦_____年_____月

初回投与年月不明

質問（14） 腎移植

①腎移植

なし（→質問（15）に進んでください）

あり

→ありの場合

腎移植年月：西暦_____年_____月

腎移植施行施設（_____）

腎移植時の状態 腹膜透析 血液透析 保存期腎不全

②腎移植ドナー

心停止ドナー 脳死ドナー

生体ドナー（ 実父 実母 その他_____）

③抗ドナー抗体

不明

陰性

陽性

→陽性の場合（複数選択可）

Class1 陽性 Class2 陽性 不明

抗ドナー抗体に対する前処置

不明

なし

あり

→ありの場合（複数選択可）

リツキシマブ 血漿交換 ガンマグロブリン

Ⅶ. 中枢神経合併症

質問（15）知的障害の有無

知的障害なし 軽度知的障害あり 中等度知的障害あり

重度知的障害あり

乳幼児のため判断不能

☆知的障害の程度は下記のように定義する。

軽度	日常会話はできるが、抽象的な思考が不得手で、こみいった話は困難である。日常的な家事をこなすことはできるが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。身の清潔保持は困難が少ない。
中等度	読み書きや計算は不得手だが、簡単な日常会話はできる。生活習慣になっていることであれば、言葉での指示を理解し、ごく身近なことについては、身振りや短い言葉で自ら表現することができる。

重度	言葉の理解も困難またはごく身近なことに限られており、意思表示はごく簡単なものに限られる。
----	--

質問（16）てんかんの有無

なし 不明

あり→診断年月：西暦_____年_____月_____ 診断日不明

VI. 登録時の状態

質問（17）現在の腎代替療法の有無

腎代替療法なし

腎代替療法あり

→ありの場合

腹膜透析管理中

血液透析管理中

腎移植後

質問（18）登録時直近の身体・検査所見

①登録時直近の身体所見

測定年月：西暦 年 月

身長	cm	体重	kg
血圧	/	mmHg	

②登録時直近の血液学的検査値

測定年月：西暦 年 月

白血球数	/ μ L	赤血球数	/ μ L	ヘマトクリット	g/dL
血小板数	$\times 10^4$ / μ L	AST	U/L	ALT	U/L
γ -GTP	U/L	T-Bil	mg/dL	D-Bil	mg/dL
TP	g/dL	Alb	g/dL	クレアチニン	U/L
ナトリウム	mEq/L	カリウム	mEq/L	カルシウム	mEq/L
クレアチニン	mg/dL	尿素窒素	mg/L	PT-INR	
アミリア	μ g/dL	IV型コラーゲン7S	ng/mL <input type="checkbox"/> 未測定	M2BPGi	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> 1+ <input type="checkbox"/> 2+ <input type="checkbox"/> 未測定（いずれか選択）

③登録時直近の尿所見

測定年月：西暦 年 月

蛋白定量	mg/dL	尿クレアチン	mg/dL	尿β2MG	mg/L
尿中赤血球	(いずれか選択) □5未満/HPF		□5-9/HPF	□10</HPF	
	肉眼的血尿	□あり	□なし	□不明	

④登録時直近の腎長径

- 超音波検査：右_____cm 左_____cm (測定年月：西暦_____年__月)
CT：右_____cm 左_____cm (測定年月：西暦_____年__月)
MRI：右_____cm 左_____cm (測定年月：西暦_____年__月)
不明

⑤登録時の栄養の方法

- 全て経口摂取 経管栄養併用 静脈栄養併用

質問(19)登録時直近の社会的状況(いずれか一つ選択)

- 3ヶ月未満のため未評価
未就学児：ほぼ正常発達 就学児：明らかな発達の遅れあり
通常学級レベル 支援学級レベル
 18歳以上・非学生の場合は就労の状態
フルタイム勤務 パートタイム勤務 作業所勤
主婦/主夫

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

肝内胆管減少症 特に胆管消失症候群に関する研究

研究分担者（順不同） 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（順不同） 小林宗也 沖縄県立中部病院 小児科 医員

研究要旨

肝内胆管減少症の病因のうち、後天的な要因により慢性的な胆汁うっ滞をきたす病態（胆管消失症候群）があるが、小児慢性特定疾病対象疾患に分類されていない。胆管消失症候群は多形紅斑(EM)、Stevens-Johnson症候群(SJS)、中毒性表皮壊死症(TEN)に関連することが判明した。一方、EM、SJS、TENを診療する皮膚科医には、肝内胆管減少症あるいは胆管消失症候群の概念は浸透しておらず、上記疾患の調査研究班（森田班、現浅田班）との共同研究を行うことが必須である。

A. 研究目的

2018年度までの研究で肝内胆管減少症の病因のうち、小児慢性特定疾病対象疾患に分類されていない、後天的な要因により慢性的な胆汁うっ滞をきたす病態（胆管消失症候群）が、多形紅斑(EM)、Stevens-Johnson症候群(SJS)、中毒性表皮壊死症(TEN)に関連することが判明した。そこで、EM、SJS、TENに合併した胆管消失症候群の頻度ならびに予後を解析する。

B. 研究方法

厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)):重症多形滲出性紅斑に関する調査研究【森田班(現浅田班)】との共同研究でEM、SJS、TENの登録症例から胆管消失症候群の症例を検索した。トランスアミナーゼ値、総ビリルビン値、 γ -GTP値の記載はあるが、胆管消失症候群の概念は認識できていなかった。そのため、浅田班の臓器(肺、腎)合併症の研究分担者と協力し、肝合併症の三次調査票を作成する方針となった。

また、疾患概念の確立のため、小児慢性特定疾病情報センター「肝内胆管減少症」の疾患概要の改訂を小児慢性特定疾病情報室へ提案した。

肝内胆管減少症を来す基礎疾患を検証するため、旧小児慢性で登録された肝内胆管減少症の症例内

訳を国立成育医療研究センター盛一了徳先生の協力を得てデータを提供していただき検討した。

C. 研究結果

浅田班による研究分担者を中心に重症薬疹に伴う臓器合併症の三次調査票を作成した。その調査票を配布回収し、現在データ集計中である。

小児慢性特定疾病情報センター「肝内胆管減少症」の疾患概要の改訂を小児慢性特定疾病情報室へ提案した。

また、旧小児慢性で登録された肝内胆管減少症の症例内訳は、平成10年から平成26年の間に登録された症例を検証したところ、アラジール症候群が大多数であったが、肝内胆管減少症としては2例を認めた。さらに窪田が報告した平成25年度の年間登録10例以下の疾患における検証では、肝内胆管減少症とされるのは2例のみであり、いずれも改善していた。

D. 考察

EM、SJS、TENを診察するのは、主に皮膚科医であり、胆管消失症候群の概念を理解してもらうことが重要である。調査票の結果を解析し、胆管消失症候群の頻度や予後を明らかにする。

肝内胆管減少症を来す基礎疾患を分類すると、アラジール症候群が大多数であり、アラジール症候群

のような遺伝性疾患は「アラジール症候群」や「CIRCLe（小児期発症の胆汁うっ滞性肝疾患を対象とした多施設前向きレジストリ研究）」へ移行ができるのではないかと検討を要する。また、肝内胆管減少症による胆汁うっ滞により線維化が進行し肝硬変に至った場合は「原因不明肝硬変症」に分類できるのではないかと考えられる

E. 結論

浅田班の三次調査で胆管消失症候群を含めた肝合併症の頻度と予後を検討する。

対象疾患として「肝内胆管減少症」を継続する必要があるか検討を要する。

G. 研究発表

藤井まどから. トラニラストによるStevens-Johnson症候群と胆管消失症候群の合併. 日本小児科学会雑誌125(5),784-790,2021

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

小児期発症の原因不明肝硬変症

研究分担者（順不同） 鳥取大学医学部附属病院小児科 村上 潤
近畿大学奈良病院小児科 虫明聡太郎
研究協力者（順不同） 近畿大学医学部 田尻 仁

研究要旨

小児期発症の原因不明肝硬変症の診断の手引きとして「小児期における肝硬変症の診断の手引き」を作成、公開した。

2005～2014年の小児慢性特定疾病（小慢）データベースの解析では、「肝硬変症」で登録された169例のうち、胆道閉鎖症およびそれ以外の乳児胆汁うっ滞性疾患が示唆される症例が1/4を占め、短腸症候群に伴う腸管不全合併肝障害、非アルコール性脂肪性肝疾患が示唆される症例も小数例認められた。

2015～2018年の小慢データベースの解析では、「肝硬変症」で登録された48例のほとんど症例は幼児期早期に発症していた。低出生体重児、幼児期早期に肝硬変症を発症した症例が比較的多くみられ、先天性代謝異常症、腸管不全合併肝障害などの疾患が疑われたが、データ不足のため背景疾患の推定は困難であった。原因不明肝硬変・胆汁うっ滞症例に対する遺伝子解析により、希少疾患や新規の疾患概念が見つかる可能性があると考えられ、今後遺伝学的検査を組入れた枠組みが必要であると考えられた。

A. 研究目的

1. 小児期発症の原因不明肝硬変症の診断の手引きを作成する。
2. 「小児慢性特定疾病児童等データベース」を用いた「肝硬変症」の背景疾患を推定する。

B. 研究方法

1. 小児期の肝硬変症診断の手引き

小児期発症の原因不明肝硬変症の診断は除外診断となることから、小児期の肝硬変症を可能な限り診断をはっきりさせるため、小児期の肝硬変症の診断の手引きを作成した。

2. 「小児慢性特定疾病児童等データベース」（小慢データベース）を用いた「肝硬変症」の背景疾患の推定

小慢データベースを用いて患者データを網羅的に収集し、「肝硬変症」で登録された症例の中で、他に分類すべき疾患の存在を特定し、また「原因不明」とされる症例の特徴を抽出する。小慢データベースは2004～2014年度（旧小慢：申請先 国立成育医療研究センター）と2015年度以降（新小慢：申請先 厚生労働省健康局難病対策課）に分かれる。（倫理面への配慮）

新・旧小慢データベースを用いた研究は鳥取大学医学部倫理審査の承認を得た。

a. 旧小慢データベースでの解析

旧小慢データベースを用いて、2005～2014年（複数年の登録がある症例は最新年のデータを採用）に「肝硬変症」と登録された症例について以下の項目を抽出して検討した。

背景データ：ICD（国際疾病分類）疾患名、新規・継続、性別、年齢、出生体重、発病時年齢、初診時年齢、診断時年齢

臨床所見：肝腫、黄疸、白色便、下痢、吐血、腹部膨満、易疲労性、体重増加不良、体重、身長、その他、臨床所見に関連する項目

血液検査：総蛋白、アルブミン、直接ビリルビン、GOT、GPT、LDH

病理・画像検査：生検所見、画像診断所見、その他

臨床経過：合併症、主な治療、手術予定、経過、今後の治療方針、挿管、中心静脈栄養、気管切開管理、人工肛門、胃瘻

b. 新小慢データベースでの解析

新小慢データベースを用いて、2015～2018年（複数年の登録がある症例は最新年のデータを採用）に「肝硬変症」と登録された症例について以下の項目を抽出して検討した。

背景データ：性別、年齢、出生体重、発病時年齢、申請時の身長・体重

臨床所見（診断時・申請時）：低身長、肝腫大、肝性昏睡分類

検査所見（診断時・申請時）：

血液検査：アルブミン、総ビリルビン、D/T比、ALT、 γ -GTP、総胆汁酸、総コレステロール、PT%、フェリチン、 α -フエトプロテイン、APRI

画像検査：腹部超音波検査、腹部CTまたはMRI

経過（申請時）：その他の治療

C. 研究結果

1. 小児期の肝硬変症診断の手引き

成人の肝硬変診療ガイドラインや、小児期の代表的な肝硬変症に至る慢性肝疾患（胆道閉鎖症、ミトコンドリア病など）の各ガイドライン、既報の総説を参考に診断の手引きを作成した。この手引きは日本小児栄養消化器肝臓学会の手続きを経て2019年5月に「乳児黄疸ネット」上に公開した。

（<http://www.jspghan.org/icterus/01/1-2-13.html>）

2. 小慢データベースを用いた「肝硬変症」の背景疾患の推定

a. 旧小慢データベースでの解析

【対象】

解析対象となった症例は169例。登録時年齢中央値7.7歳（0.1-19.9）、出生体重中央値2838g（547-4465）g（無記入92例）であった。

【血液検査データ】図1

検査項目	平均値±SD	n
TP (g/dL)	6.34±1.17	151
Alb (g/dL)	3.54±0.78	152
D-Bil (mg/dL)	5.53±8.59	152
AST (IU/L)	134±176	157
ALT (IU/L)	111±151	157
LDH (IU/L)	300±156	143

血液検査データでは、肝胆道系酵素の上昇とDBil上昇（1.0mg/dLより高値の症例は70/152例）を認め、約半数の症例に胆汁うっ滞所見を認めた。

【合併症】

合併症を認めたのは102例で、そのうち手術既往あるのが90例、経静脈栄養を受けた症例が26例認めた。挿管あり、気管切開あり、人工肛門あり、胃瘻ありはいずれも10例未満であった*。

(*以下、要素の症例数が10例未満の場合は、個人情報保護のためデータのマスクングを実施)

手術既往のある90例のうち初診時年齢が生後6か月未満である症例が47例と約半数であり、乳児期早期に胆道閉鎖症や胆道閉鎖症以外の胆汁うっ滞症が含まれる可能性が示唆された。

経静脈栄養施行症例26例のうち、手術歴のある症例は12例で、これらは短腸症候群等の腸管不全合併肝障害例が含まれる可能性が示唆された。

【高度肥満症例の解析】

申請時の年齢・性別・身長・体重から肥満度を算出した。肥満度50%以上の高度肥満症例数は10例未満*であった。これらは初診時年齢11.2歳（中央値）、登録時年齢15.5歳（中央値）で10歳代が多く、非アルコール性脂肪性肝障害であることが示唆された。

b. 新小慢データベースでの解析

【対象】

解析対象となった症例は48例（男児32例）。登録時年齢11.7±4.7歳であり、ほとんど症例は幼児期早期に発症していた。

出生体重2667±802g（無記入10例未満*）

【身体所見の項目】

成長障害あり18例、肝腫大あり：16例、97%タイムル以上の肥満あり：10例未満*

【血液検査データ】図2

検査項目	中央値（範囲）	n
Alb (g/dL)	3.7 (2-4.9)	40
T-Bil (mg/dL)	1.63 (0-41.5)	44
D-Bil (mg/dL)	0.6 (0-23.8)	40
ALT (IU/L)	55.5 (5-1090)	44
γ-GTP (IU/L)	54 (9-640)	39
TBA (μmol/L)	46.3 (2.4-280.3)	29
T-Chol (mg/dL)	152 (78-493)	29
フェリチン(ng/mL)	98.2 (21-1876.9)	11
AFP (ng/mL)	2 (0.7-189688)	15

なお、DBil > 1.0 mg/dLの胆汁うっ滞を疑う症例は10/40例であった。

【背景疾患の推定】

非アルコール性脂肪肝炎：BMI高値、肥満度30%以上かつ画像診断で脂肪肝所見ありと定義し、10例未満*

アラジール症候群：Tcho1000mg/dL以上かつγ-GTP500 IU/L以上と定義し、10例未満*

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症：DB1.0mg/dL以上かつ総胆汁酸50μmol/L以上かつγ-GTP<20 IU/Lと定義し、10例未満*

先天性心疾患：超音波検査で肝静脈拡張、肝実質の斑状エコーと定義し、10例未満*

腸管不全合併肝障害：治療で大量腸管切除、中心静脈栄養ありと定義し、10例未満*

先天性代謝異常症：出生体重2500g未満、発病時期（乳児期、幼児期早期）、低身長、肝腫大、フェリチン500ng/mL以上、AFP20000ng/mL以上、肝不全所見、APRI>2を総合的に判断とした。

出生体重2500g未満が15例あり、全例幼児期早期までに発症していた。このうち、成長障害、肝腫大、肝不全所見を呈した症例と定義し、10例未満*であった。

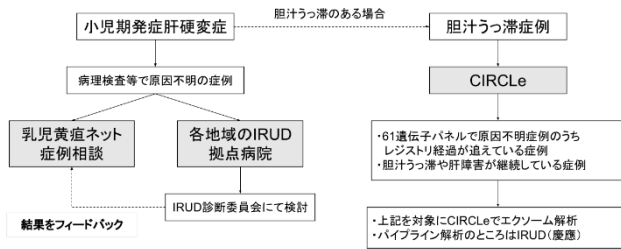
D. 考察

小児期に肝硬変症を来たしうる疾患は、解剖学的な構造異常によるもの、遺伝性疾患や先天代謝異常症、自己免疫疾患など多岐に渡る。肝硬変症の原因疾患の同定にはそれぞれの疾患特異的な各種検査が必要であり、その診断に苦慮することも多い。「小児期の肝硬変症診断の手引き」を作成、公開することで、小児肝臓疾患の専門医だけでなく、一般臨床医にも活用され、迅速で的確な診断の一助になることが望まれる。

小慢データベース解析による背景疾患の推定においては、「肝硬変症」と登録された小児例のうち、胆道閉鎖症やその他の胆汁うっ滞性肝疾患、腸管不全合併肝障害、非アルコール性脂肪性肝障害、先天性代謝異常症などが示唆された症例も一部含まれていたが、背景疾患の推定は困難であった。同時に、胆道閉鎖症など診断名が明らかな症例も「肝硬変症」として登録されている可能性も示唆された。

一方、近年の遺伝学的検査の進展に伴い、これまで診断困難であった症例の中から遺伝学的検査で希少疾患の診断が可能になり、また新たな疾患概念が判明することも報告されるようになった（先天性グリコシル化異常症；田川 学、他. 第37回日本小児肝臓研究会：千葉，2021、LSR変異による胆汁うっ滞症；Uehara T, et al. J Pediatr 221, 2020）。すなわち、原因不明肝硬変・胆汁うっ滞症例に対する遺伝子解析により、希少疾患や新規の疾患概念がみつかる可能性があると考えられる。

原因不明肝疾患例の原因検索（案）として、以下のような遺伝学的検査を組入れた枠組みを考案した。



上記の遺伝学的検査について臨床医に対する啓蒙方法として、「乳児黄疸ネット」上の「小児期における肝硬変症の診断の手引き」（<https://www.jspghan.org/icterus/01/1-2-13.html>）＜4. 小児期に肝硬変を来たす疾患の診断方法の要約＞に、「既存の検査で原因不明の場合は「乳児黄疸ネット症例相談」に連絡してください。エクソーム解析などゲノム解析の適用判断を行い、各地域のIRUD拠点病院への紹介を助言します。」と追加することを計画した。

E. 結論

小児期発症の原因不明肝硬変症の診断の手引きとして「小児期における肝硬変症の診断の手引き」を作成、公開した。小児期の肝硬変症診断のためのツールとして活用されることが期待される。

小慢データベース用いた一般的な臨床所見データの解析研究では、「小児期発症の肝硬変症」の背景疾患を推定するのは困難であった。

原因不明肝硬変・胆汁うっ滞症例に対する遺伝子解析により、希少疾患や新規の疾患概念が見つかる可能性があると考えられ、今後遺伝学的検査を組入れた枠組みが必要であると考えられた。

F. 研究発表

なし

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・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

先天性門脈体循環短絡症の全国調査

研究分担者（順不同） 笠原群生 国立成育医療研究センター 臓器移植センター
上本伸二 滋賀医科大学
水田耕一 埼玉県立小児医療センター 移植外科
岡本竜弥 京都大学 小児外科

研究協力者（順不同） 内田 孟 国立成育医療研究センター 臓器移植センター
安藤 亮 東北大学 小児外科

研究要旨

先天性肝外門脈体循環短絡症（過去には先天性門脈欠損症と呼称されていた）は、消化管からの静脈血が肝臓を経由せず体循環に直接流入する静脈系の異常である。有病率は3万出生に1人と稀な疾患だが、新生児マス・スクリーニングの普及や画像検査技術の向上により近年報告例は増加している。しかしながら、症状が多彩であるため、治療適応、治療法、予後においても依然未知な部分が多く、これらの治療方法・経過管理方法の確立が必要と考える。我々は、以前は主だった治療であった肝移植症例の全国調査を行い、その後、肝内門脈体循環短絡を含めたすべての症例に対する全国調査へと広げ、予後等を検討した。関連合併症の中には治療後も改善に乏しい症例も多く、早期診断・早期治療が必要であることが示唆された。今後は、診断、至適治療法・時期に言及した先天性門脈体循環短絡に対するガイドライン作成を検討している。

A. 研究目的

先天性門脈体循環短絡症は短絡路の局在が肝外か肝内によって大きく2つに分類される。さらに、先天性肝外門脈体循環短絡症は肝内門脈が低形成のタイプ（過去に先天性門脈欠損症と呼称されていた）と正常に開通しているタイプに分けられる。

本研究では、先天性門脈体循環短絡に対して、過去・現在の経過情報を集積することで、本邦における本症の診療状況を把握し、問題点を明らかにするとともに診療。治療の指針を示すことが目的である。

B. 研究方法

過去に先天性門脈欠損症と呼称されていた先天性肝外門脈体循環短絡症に対する肝移植治療の全国調査を行った。その後、調査対象を肝内門脈短絡症まで広げ、全国調査を行った。肝移植調査の対象施

設は肝移植学会の登録施設、全症例の全国調査の対象施設は小児門脈脾臓研究会の登録施設とした。

C. 研究結果

本邦では、2018年8月までに26症例の先天性肝外門脈体循環短絡症に対して肝移植が施行されていた。移植時年齢の中央値は5.2歳。適応としては高アンモニア血症が最も多く16症例、次いで心肺血管合併症10例（肝肺症候群：6例、肺高血圧症：4例）であった。25例が生存しており、死亡した1例の死亡原因は嘔吐による窒息であり原病や肝移植に関係するものではなかった。また、術前10例に認めていた心肺血管合併症（肝肺症候群：6例、門脈性肺高血圧症：4例）に関しては、評価を行なった7例すべて（肝肺症候群：3例、肺高血圧：4例）で正常化もしくは改善していた（3例は未評価）。

全国調査に関して、解析対象症例は 134 例であった。診断時の中央値年齢は 9 ヶ月で、35 例が肝内短絡、95 例が肝外短絡、残り 4 例が両短絡を有していた。100 例に対して治療が行われており、治療適応は肝移植調査と同様で、高アンモニア血症が最も多く 80 症例、次いで心肺血管合併症 33 例（肝肺症候群：18 例、門脈性肺高血圧症：15 例）であった。治療として、48 症例が外科的結紮、33 症例が血管内治療、13 症例が肝移植を受けていた（その他 7 例）。治療前 80 例に認めていた高アンモニア血症は、治療後 71 例に改善を認めた。一方で、治療前 33 例に認めていた心肺血管合併症（肝肺症候群：18 例、門脈性肺高血圧症：15 例）に関しては、評価を行なった 30 例中正常化もしくは改善した症例は 18 例であった（3 例は未評価）。門脈性肺高血圧症に関しては短絡路治療後も 4 例において病態進行を認めた。

D. 考察

先天性門脈体循環短絡症に対する治療は安全に行われ、特に肝移植後の成績も良好であった。治療法に関しても以前は主流であった肝移植から短絡路閉鎖が主流となっている様子が窺われた。どの治療法においても、多くの症例で高アンモニア血症に関しては改善を認めるが、心肺血管合併症に関しては肝移植治療の方が予後は良い。その理由に関しては不明であるが、少なくともこれらの症状が出現する前に、短絡路を閉鎖することが重要であることが今回の結果からは示唆された。

E. 結論

先天性門脈体循環短絡症に対し、早期診断を心がけ、関連症状が出現する前に早期治療を計画することが現時点では望ましいと考える。その中で、関連症状次第で、一部の症例に対しては、肝移植が第一選択となる可能性があり、さらなる検討が必要である。

F. 研究発表

論文:Long-term outcom of liver transplantation for congenital extrahepatic portosystemic

shunt. Liver Transpl. 2021; 27:236-247.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

新生児ヘモクロマトーシスに関する調査研究

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

研究分担者 水田 耕一 埼玉県立小児医療センター 移植センター センター長

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。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。本研究班では、令和元年度に海外の診断基準を参考にして、これまでの診断基準から本邦の臨床現場に即した明確で簡便な診断基準への改定を行った。令和2年度には2010年から2014年の5年間にわが国でNHと臨床診断された19例を対象とした実態調査の結果を論文化し報告した。令和3年度は「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静注療法の医師主導治験 (AMED佐々木班)」との共同研究によりNHの母体治療に対する情報共有を行った。NHは、病態の特殊性から、産科、新生児科、小児科、移植外科の臨床現場で遭遇する希少難治性肝胆膵疾患である。今後は、改訂された診断基準を広く啓蒙し診断率を上げるとともに、胎内ガンマグロブリン大量静注療法によるNHの発症予防、出生後ガンマグロブリン静注療法や交換輸血などによる内科治療、内科治療困難症例に対する肝移植治療を含む診療ガイドラインを策定し、関連学会と協働してNHに対する多角的な治療戦略を構築することが重要である。

A. 研究目的

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 (NH) に対し疫学的研究を行い、実態とエビデンスに適合した診断基準の改訂と本疾患の診療ガイドラインを作成することを目的としている。

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、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。

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～令和元年度は、それらの結果を元に、NHの新たな診断基準案の作成を行った。

平成30年～令和3年度は、「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静注

療法の医師主導治験（AMED 佐々木班：2018～2022年）」との共同研究によりNHの母体治療に対する情報共有を行った。対象は、新生児ヘモクロマトーシスと診断された児を分娩したことがある16歳以上45歳未満の妊婦で、文書での同意を得て実施した。治験プロトコールは、妊娠初期のスクリーニング検査にて治験除外項目がないことを確認後、妊娠中期から1g/kg/回（最大60g/回）の免疫グロブリン製剤を14週、16週、18週、以降、分娩まで毎週投与を行った。免疫グロブリンの投与量は、前回投与前に測定した血清IgG値を参考に、IgGトラフ値が2,000～3,000mg/dLになるように5g単位で調整した。

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例であった。同期間の出生数からの計算では、27.3万人に1人の発生頻度と推測された（19人/519万人）。前児が存在したのは10例（53%）で、同胞発症率は50%、妊娠経過中に異常（胎児発育不全、羊水過小）を認めた例は8例であった。2014年に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同胞発症、のいずれかを認めるものをNHと診断しているが、それを完全に満たした例は2例（10%）に過ぎなかった。治療は、新生児期に鉄キレート・抗酸化療法、ガンマグロブリン静注療法、交換輸血、血漿交換、血液濾過透析などの内科的治療が19例中17例（89%）に行われた。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。

胎内ガンマグロブリン大量静注療法の医師主導治験は、同治療の経験のある3施設（国立成育医療研究センター、自治医科大学、金沢大学）と新規症例エントリーのあった鹿児島市立病院で実施した。現在、4例が治験終了し、2例が治験待機中である。出生した4例とも疾患の発症はなく、無治療で生存中である。

D. 考察

2015年に実施した実態調査より、2014年に日本小児栄養消化器肝臓病学会で作成されたNH診断基準は煩雑で診断率も低いことが明らかになったため、本研究班での診断基準案と海外の診断基準を参考にして、これまでの診断基準から本邦の臨床現場に即した明確で簡便な診断基準への改定を行った。具体的には、胎児期～新生児期の原因不明の肝不全・DICなどの臨床症状に加え、①フェリチン高値、②MRIでの肝外臓器の鉄沈着の証明、③病理での肝外臓器の鉄沈着の証明、④同胞発症の4項目のうち2項目を満たすものであり、平成元年に日本小児栄養消化器肝臓病学会でも承認された。

令和2年度には、前述した本邦での5年間の全国実態調査の結果と診断基準改定の必要性を論文化し、日本周産期・新生児医学会雑誌に報告した。本論文は2020年の日本周産期・新生児医学会論文賞に採択され、小児慢性特定疾病である本疾患の「診断の手引き」が改訂にも大きく貢献した。

平成30年～令和3年度で、AMED佐々木班と共同研究をしている胎内ガンマグロブリン大量静注療法は、2004年にWhittingtonらが初めて報告した治療であり、NH同胞に対する疾患発症や、重症化の予防を可能にし、その有効性と安全性から海外では保険適応となっている。これまで本治験を実施した4例において、免疫グロブリンによる出生前治療は有効であった。本治療の保険適応に向けては更に2例以上の登録が必要であるが、20万～30万人に1人の発症と極めて希少な疾患に加え、コロナ禍での妊娠・出産控えも相まって、現在、候補者の選定に難渋している。引き続き、本研究班とAMED佐々木

班とで協働して、症例エントリー増加に向けて取り組んでいく。

学会雑誌 56(1), 23-30, 2020.

E. 結論

過去3年間で診断基準の改訂、疫学調査の論文発表、母体治療の医師主導型治験に取り組んできた。本疾患は、病態の特殊性から、産科、新生児科、小児科、移植外科の臨床現場で遭遇する希少難治性肝胆膵疾患である。今後は、改訂された診断基準を広く啓蒙し診断率を上げるとともに、胎内ガンマグロブリン大量静注療法によるNHの発症予防、出生後ガンマグロブリン静注療法や交換輸血などによる内科治療、内科治療困難症例に対する肝移植治療を含む診療ガイドラインを策定し、関連学会と協働してNHに対する多角的な治療戦略を構築することが重要である。

G. 研究発表

1. Okada N, Aiko S, Saito J, Mitani Y, Yachie A, Takahashi H, Matsubara S, Tenkumo C, Tanaka H, Hata T, Motomura K, Nagasawa J, Y, Sako M, Yamaguchi K, Matsumoto K, Nakamura H, Sago H, Mizuta K; The Japanese experience and pharmacokinetics of antenatal maternal high-dose immunoglobulin treatment as a prophylaxis for neonatal hemochromatosis in siblings. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Jan;33(1):142-148.
2. 長澤純子, 和田友香, 佐々木愛子, 本村健一郎, 伊藤玲子, 松本健治, 左合治彦, 原田英明, 神田洋, 上野康尚, 中田裕也, 近藤園子, 小谷野耕佑, 高倉正博, 三谷裕介, 松浦俊治, 田口智章, 林田信太郎, 松本志郎, 中村久理子, 乾あやの, 岡田憲樹, 水田耕一, 増永健, 堀川慎二郎, 田中太平, 廣岡孝子, 中尾厚, 釣澤智沙, 釦持孝博, 関和男, 伊藤裕司. 日本における新生児ヘモクロマトーシス実態調査: 2010-2014年. *日本周産期・新生児医*

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

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

先天性高インスリン血症

研究分担者（順不同） 依藤 亨（大阪市立総合医療センター 小児代謝・内分泌内科）
金森 豊（国立成育医療研究センター 小児外科）

研究要旨

主として新生児、乳児期に発症することが多い先天性高インスリン血症の長期予後は明らかではなかった。本研究では、本症の小児期・移行期を含む包括的対応を行うための基礎資料として下記の検討を行った。（1）先天性高インスリン血症を含む、内因性高インスリン性低血糖症について全国調査を行い、各疾患の患者数、治療方法、予後について検討した。（2）先天性高インスリン血症の遺伝子型別の予後を検討するため遺伝子型が確定している患者について予後調査を行った。これらの研究により、最近の持続的オクトレオチド皮下注療法と18F-DOPA PETの膵局所性病変の同定に基づく膵部分切除の普及を反映して、過去10年間に治療動向の大きな変化がみられ、以前行われていた膵垂全摘が減少し、それに伴って術後糖尿病の発症も激減、また管理の改善とともに神経学的予後にも改善傾向がみられることが明らかになった。一方、遺伝子異常別の予後調査により、本症発症後の血糖予後の概略が明らかになり、少なくとも10年間低血糖が残存する症例がある一方、膵切除を行わなくても耐糖能異常を来してくる症例があることも明らかになった。また、本研究班で作成した診療ガイドラインの時期改訂に向けて、次の研究も行った。（3）先天性高インスリン血症の新たな遺伝的原因を同定するため、変異未同定の患者について体細胞モザイクの可能性を検討するため、既知遺伝子の次世代シーケンスパネルを作成してdeep sequencingを行った。（4）先天性高インスリン血症膵頭部限局性病変に対する十二指腸温存膵頭部切除術に際しての術中における注意点や工夫についての検討・調査を行った。

A. 研究目的

（1）先天性高インスリン血症の我が国における発症、治療、予後の実態を明らかにすること、（2）遺伝子型・治療法の違いによる予後の違いを明らかにすること、（3）困難と考えられているが患者の合併症のない長期予後に重要な十二指腸温存膵頭部切除術の手技を検討すること、（4）本症の新規の遺伝的原因を明らかにすること、を研究の目的とした。

B. 研究方法

（1）内因性高インスリン性低血糖症の全国調査患者会と共同で我が国の300床以上の病院の小児系、成人系の計1717診療科に対し、過去2年間の診療症例を対象として調査を行った。予備調査票

で症例経験のある施設を把握し、それらに対して疾患特異的2次調査票を送付した。

（2）先天性高インスリン血症の遺伝子型別の予後調査

分担研究者が大阪市立総合医療センターにおいて遺伝子診断した先天性高インスリン血症患児の現在の担当医にアンケート送付し、調査時点での治療と血糖予後について調査した。調査にあたっては大阪市立総合医療センター臨床研究倫理委員会の審査、承認を得た。

（3）先天性高インスリン血症の十二指腸温存膵頭部切除術の検討

外科治療のうち膵頭部限局病変に対する十二指腸温存膵頭部切除は手技的に難しいものであり、その実際を検証して、安全性や確実性を評価するこ

とが今後の先天性高インスリン血症診療ガイドラインの改定に向けて必要と考え、手術手技の詳細を検討した。

(4) 遺伝子変異不明の先天性高インスリン血症の原因としての体細胞モザイクの検討

大阪市立総合医療センターにおいて遺伝子検査を行い、KCNJ11, ABCC8に異常を認めなかった先天性高インスリン血症の8症例に対し、下記の遺伝子を含む遺伝子パネル検査をサーモフィッシュャー社のIon PGMシステムを用いて行い、低頻度モザイクの検出を試みた。パネル検査に含まれる既知の先天性高インスリン血症原因遺伝子(KCNJ11, ABCC8, GLUD1, HADH, UCP2, PGM1, PMM2, FOXA2, CACNA1D, HK1, KDM6A, EHMT1, SLC2A2)

上記研究にあたっては大阪市立総合医療センターおよび国立成育医療センターの臨床研究倫理委員会の審査、承認を得た。

C. 研究結果

(1) 先天性高インスリン血症 447例（一過性 197例、持続性 225例、不明 25例）、インスリノーマ 205例、非インスリノーマ低血糖症候群（NIPHS） 111例、インスリン自己免疫症候群 22例を把握し、それぞれの疾患について、発症頻度、治療動向、予後を調査した。表1-3に全例のまとめを示す。

発症頻度
一過性 13600出生に1人
持続性 31600出生に1人

性別

一過性 男児 63.5% 女児 36.5%
持続性 男児 53.3% 女児 46.7%

一過性では有意に男児の比率が高く、持続性では発症頻度に性差が見られなかった。

治療は一過性では食事療法とジアゾキシドが大部分で、一部の症例にステロイド、グルカゴンが使用されていたが、持続性ではこれらに加えて、ソマトスタチンアナログ、膵切除が行われていた。神経学的後遺症はまれではなく、一過性症例より持続性症例でより頻度が高かった（表2）。注目すべき点として、最近の持続的オクトレオチド皮下

注療法と¹⁸F-DOPA PETの膵局所性病変の同定に基づく膵部分切除の普及を反映して、過去10年間に治療動向の大きな変化がみられ、以前行われていた膵垂全摘が減少し、それに伴って術後糖尿病の発症も激減した。管理の改善とともに神経学的予後にも改善傾向がみられた（表3）。

(2) KATPチャネル遺伝子（ABCC8, KCNJ11）異常の同定された102名のうち72名について回答を得た。ABCC8遺伝子異常をもつ61名では、観察期間中央値5年（0-27年）のうち、低血糖が持続強いもの23名、正常血糖のもの33名、高血糖・耐糖能異常を示すもの5名、同様にKCNJ11遺伝子異常をもつ12名では、観察期間中央値7年（1-24年）のうち、低血糖が持続強いもの4名、正常血糖のもの6名、高血糖・耐糖能異常を示すもの2名であった。興味深いことに高血糖・耐糖能異常を示すものうち4名は膵切除を受けていなかった。遺伝子型の内訳は、KCNJ11（c.405_405insG/WT）、ABCC8（c.1773delC/c.4259G>A, c.2506C>T/c.4412-13G>A, c.1773delC/WT）であった。

一方、低血糖が持続しているものとして、ABCC8で最長10年、KCNJ11で9年間持続しているものが存在した。表4にデータの詳細を記載した。

(3) まず膵頭部限局病変であることを膵各所の生検で確認する。次いで、門脈に沿って膵背面を剥離して膵尾部方向に剥離を進め、肉眼的に非病変部と思われる部分で膵を離断して切離断端を術中迅速診断に提出し、病変が含まれていないことを確認する。膵鉤部を膵周囲の血管温存に注意しながら剥離し、次いで総胆管までの膵頭部を一度剥離して切除する。その後十二指腸側の膵病変を可及的に切除する。留意する点は、確実に病変を切除していることを術中迅速病理診断にて確認することと、総胆管の損傷を回避するために注意深い剥離操作を行うことと考えた。限局性病変とはいえ本疾患における病変の拡がりには複雑なものもあり、術中迅速診断に際しては病理医の熟練と切離断端での病変取り残しがない事を十分に確認することが重要である。また最近の内科的治療法の進歩に伴い、リスクが高く稀な術式である本術式は

できるだけ避けることが望ましいのではないかと考えるようになっている。

(4) 遺伝子パネル検査の結果、2名の患者において低頻度モザイクの原因遺伝子バリエーション（EHMT1, p.Arg287Gln 2.44%; KDM6A, p.Val195Ala, 3.11%）を認めたが、明らかな病原性バリエーションと考えられず、全体として陰性の結果であった。

D. 考察

本研究班の先行研究として日本小児内分泌学会、日本小児外科学会共同で作成した「先天性高インスリン血症診療ガイドライン」の普及とともに、我が国における先天性高インスリン血症の診療レベルは過去10年間に大きな変化を見せ、患者の予後も大きく改善していることが明らかになった。その要因として、内科管理の改善による膵全摘の減少があげられるが、一方で内科的管理のみでも長期に低血糖が持続する症例、逆に耐糖能異常をきたすようになる症例があることも明らかになった。さらに予後を改善すべく、手術方法の検討、新規発症機序の同定などの疾患研究の継続が必要であるとともに、成人期まで持ち越した場合は、引き続くケアが必要となるが、本疾患の成人領域での認知度は低く、態勢整備が必要と考えられた。

E. 結論

我が国における先天性高インスリン血症の発症、治療、予後の現況を明らかにした。また、遺伝子型別に長期予後を明らかにした。

F. 研究発表

(論文発表)

- (1) Yamada, Y., Kitayama, K., Oyachi, M., Higuchi, S., Kawakita, R., Kanamori, Y., & Yorifuji, T. (2020). Nationwide survey of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia in Japan (2017-2018): Congenital hyperinsulinism, insulinoma, non-

insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome and insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease). *Journal of diabetes investigation*, 11(3), 554-563.

(学会発表)

- (1) 2021.04.17 青木 政子、青木 亮二、香山 一憲、長野 伸彦、上原 秀一郎、浦上 達彦、森岡 一朗、依藤 亨 Beckwith-Wiedemann症候群に伴うホルモン産生を認めたadrenal cytomegalyの一例 第124回日本小児科学会（口演[2-0-239]、京都—webハイブリッド）
- (2) 2021.04.22 依藤 亨 グルコキナーゼ活性化？不活性化？ヒト、マウスモデルからの糖尿病治療への教訓 第94回日本内分泌学会（シンポジウムSY4-2、シンポジスト、web開催）
- (3) 依藤 亨 先天性高インスリン血症 別冊日本臨床 膵臓症候群 pp83-86 日本臨床社 2021
- (4) 依藤 亨 新生児の低血糖症 今日の小児治療指針pp126 医学書院2020
- (5) 2020.11.18 Tohru Yorifuji Landscape of early-onset monogenic diabetes mellitus in Japan. 第65回日本人類遺伝学会（OE10-2, web開催）
- (6) 2021.01.29 先天性高インスリン血症 UPDATE 依藤 亨 第39回小児内分泌・代謝研究会信濃町フォーラム（特別講演、Web開催）
- (7) 2020.09.19 金森豊、渡辺稔彦. 先天性高インスリン血症膵頭部限局病変に対する十二指腸温存膵頭部切除手術の特殊性とその術式の工夫. 第57回日本小児外科学会学術集会、東京.
- (8) 依藤 亨 低血糖鑑別のための負荷試験 小児内科 2019; 51: 509-512
- (9) 依藤 亨 診療ガイドライン 小児外科 2019; 51:533-537.

- (10) 川北理恵、依藤 亨 遺伝子変異の解析
小児外科 2019; 51: 538-542.
- (11) 金森豊、渡辺稔彦、依藤 亨、増江道哉、佐々木英之、仁尾正記 日本の先天性高インスリン血症に対する外科治療の現状：全国調査の結果から 小児外科 2019; 51: 559-563.
- (12) 渡辺稔彦、大野通暢、朝長高太郎、田原和典、菱木知郎、藤野明浩、淵本康、堀川玲子、義岡孝子、金森豊. 臍体尾部病変に対する術中診断と体尾部切除. 小児外科 51: 575-578, 2019.
- (13) 岡本晋弥、依藤 亨、増江道哉、上本伸二 限局性小病変に対する核出術－自験例3例の検討から－ 小児外科 2019; 51: 565-568.
- (14) 依藤 亨 先天性高インスリン血症 小児内科 2019; 51: 1007-1009.
- (15) 依藤 亨 先天性高インスリン血症 内分泌症候群（第3版） IV pp199-203. 日本臨床社 2019.
- (16) 依藤 亨 低血糖 小児科診療ガイドライン（第4版） pp519-523. 総合医学社 2019.
- (17) 依藤 亨 小児の低血糖症 伊藤裕 下村伊一郎編 改訂第9版内科学書vol 5 pp324-327 中山書店 2019.
- (18) 2019. 05. 09 中山加奈子、菱村希、山口健史、森川俊太郎、石津桂、依藤亨、田島敏弘、中村明枝オクトレオチド持続皮下注を要したが4年後にジアゾキサイド内服へ変更できた先天性高インスリン血症の一例 第92回日本内分泌学会（口演01-7-8、仙台）
- (19) 2019. 05. 09山田勇氣、北山称、大矢知真希、樋口真司、川北理恵、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92回日本内分泌学会（口演02-9-16、仙台）
- (20) 2019. 09. 06 Tohru Yorifuji, Yuki Yamada, Rie Kawakita, Shinji Higuchi, Kana Kitayama, Maki Oyachi, Toru Takahashi, Masaru Kato, Michiya Masue, Hiroki Nishibori, Takeshi Inoue, Mitsuhiro Yoneda, Yutaka Kanamori. Clinical and Molecular landscape of CHI in Japan: improvements in patients' outcome and features of molecular backgrounds. Updates in the Diagnosis and Management of Hyperinsulinism and Neonatal Hypoglycemia. (Philadelphia)
- (21) 2019. 09. 26 佐々木 聡子、児島 加奈子、笹岡 大記、古賀 信彦、吉村 和子、廣瀬 伸一、依藤 亨 多動・衝動性が目立った高インスリン性低血糖症（GLUD1遺伝子異常）の1例 第59回日本小児内分泌学会
- (22) 2019. 09. 26 山田 勇氣、渡部 瑤、北山称、大矢知 真希、樋口 真司、川北 理恵、金森 豊、高橋 満保、依藤 亨 本邦における内因性高インスリン性低血糖症の実態調査 第59回日本小児内分泌学会（ポスター、京都）
- (23) 2019. 09. 28 依藤 亨 遺伝性インスリン分泌異常症：現状と展望 第59回日本小児内分泌学会（会長講演、京都）
- (24)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1 先天性高インスリン血症のまとめ

	Transient CHI	Persistent CHI	Unknown	Total
Number of patients				
total	197	225	25	447
male	125 (63.5%)	120 (53.3%)	14 (56.0%)	259 (57.9%)
female	72 (36.5%)	105 (46.7%)	11 (44.0%)	188 (42.1%)
Age at onset				
median	0 d	0 d	0 d	0 d
range	0 d-1m	0 d-2 y 4 m	0 d-2 m	0 d-2 y 4 m
Treatment				
nutritional treatment	80 (40.6%)	124 (55.1%)	10 (40.0%)	214 (47.9%)
diazoxide	99 (50.3%)	213 (94.7%)	14 (56.0%)	326 (72.9%)
somatostatin analogues	1 (0.5%)	58 (25.8%)	0 (0%)	59 (13.2%)
glucagon	9 (4.6%)	29 (12.9%)	3 (12.0%)	41 (9.2%)
glucocorticoids	20 (10.2%)	31 (13.8%)	3 (12.0%)	54 (12.1%)
alpha-glucosidase inhibitors	0 (0%)	3 (1.3%)	0 (0%)	3 (0.7%)
calcium channel blockers	0 (0%)	2 (0.9%)	0 (0%)	2 (0.4%)
mTOR inhibitors	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
pancreatectomy	0 (0%)	25 (11.1%)	0 (0%)	25 (5.6%)
Posttreatment complications				
residual hypoglycemia	1 (0.5%)	80 (35.6%)	2 (8.0%)	83 (18.6%)
diabetes mellitus	2 (1.0%)	14 (6.2%)	0 (0%)	16 (3.6%)
developmental delay	23 (11.7%)	63 (28.0%)	4 (16.0%)	90 (20.1%)
epilepsy	4 (2.0%)	32 (14.2%)	1 (4.0%)	37 (8.3%)

表 2 2017-2018 年出生の先天性高インスリン血症

	Transient CHI	Persistent CHI
Number of patients		
total	137	59
male	83 (60.6%)	35 (59.3%)
female	54 (39.4%)	24 (40.7%)
Treatment		
nutritional treatment	59 (43.1%)	32 (54.2%)
diazoxide	68 (49.6%)	57 (96.6%)
somatostatin analogues	0 (0%)	8 (13.6%)
glucagon	5 (3.6%)	4 (6.8%)
glucocorticoids	12 (8.8%)	8 (13.6%)
mTOR inhibitors	0 (0%)	0 (0%)
pancreatectomy	0 (0%)	1 (1.7%)
Posttreatment complications		
residual hypoglycemia	0 (0%)	22 (37.3%)
diabetes mellitus	0 (0%)	1 (1.7%)
developmental delay		
total	11 (8.0%)	11 (18.6%)
mild	7 (5.1%)	2 (3.4%)
moderate	2 (1.5%)	3 (5.1%)
severe	2 (1.5%)	6 (10.2%)
epilepsy	2 (1.5%)	6 (10.2%)

表3 2009年以前出生の先天性高インスリン血症と2009-2018年出生例の比較

Year at diagnosis	before 2009	2009-2018
Number of patients		
total	62	162
male	29 (46.8%)	91 (56.2%)
female	33 (53.2%)	71 (43.8%)
Treatment		
nutritional treatment	33 (53.2%)	92 (56.8%)
diazoxide	57 (91.9%)	155 (95.7%)
somatostatin analogues	13 (21.0%)	45 (27.8%)
glucagon	7 (11.3%)	22 (13.6%)
glucocorticoids	8 (12.9%)	23 (14.2%)
alpha-glucosidase inhibitors	2 (3.2%)	1 (0.5%)
calcium channel blockers	1 (1.6%)	1 (0.5%)
mTOR inhibitors	0 (0%)	0 (0%)
Pancreatectomy		
total	11 (17.7%)	14 (8.6%)
near/subtotal	10 (16.1%)	4 (2.5%)
partial	1 (1.6%)	9 (5.6%)
unknown	0 (0%)	1 (0.5%)
Posttreatment complications		
residual hypoglycemia	18 (29.0%)	62 (38.3%)
diabetes mellitus		
total	13 (21.0%)	1 (6.2%)
post-pancreatectomy	10 (16.1%)	0 (0%)
developmental delay	25 (40.3%)	38 (23.5%)
epilepsy	15 (24.4%)	17 (10.5%)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

（表4）先天性高インスリン血症遺伝子バリエーション別長期予後

（1）ABCC8 遺伝子

Sex	c.DNA	protein	年齢(才)	最終観察時点での血糖予後
M	c.68delA		9	正常
F	c.62insG	p.Val21Valfs88*	6	正常
M	c.716delC	p.Thr239MeThrfs*19	4	低血糖
F	c.716delC	p.Thr239MeThrfs*19	2	正常
M	c.742C>T	p.Arg248*	2	低血糖
F	c.1134T>A	p.Ala380*	1	正常
M	c.1773delC	p.Phe591Phefs604*	27	糖尿病
F	c.1773delC /c.4259G>A	p.Phe591Phefs604*/p.Arg1420His	22	糖尿病
M	c.2506C>T	p.Arg836*	14	正常
F	c.2506C>T	p.Arg836*	12	正常
F	c.2506C>T	p.Arg836*		正常
F	c.2506C>T	p.Arg836*	0	正常
F	c.2506C>T	p.Arg836*	9	低血糖
F	c.2506C>T/ c.4412- 13G>A	p.Arg836*		耐糖能異常
N	c.2506C>T P/c.4575_45 87del13	p.Arg836*/p.Met1524Metfs1539*	11	低血糖
F	c.2800C>T	p.Arg934*	8	正常
N	c.2992C>T	p.Arg998*	8	正常
N	c.2992C>T	p.Arg998*	6	耐糖能異常
M	c.2992C>T	p.Arg998*		正常
F	c.2992C>T	p.Arg998*	5	正常
M	c.2992C>T	p.Arg998*		正常
M	c.2992C>T	p.Arg998*	1	低血糖
M	c.2992C>T	p.Arg998*		
F	c.2992C>T	p.Arg998*		
M	c.2992C>T	p.Arg998*	1	正常
M	c.2992C>T/ c.3124_312 6delACCins CAGCCAG GAACTG	p.Arg998*	10	低血糖
M	c.2992C>T/ c.1773delC	p.Arg998*/p.Phe591Phefs604*	11	低血糖
M	c.3618_362	p.Glu1208Argfs*12	0	低血糖

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

	1dupCGTA			
M	c.3929insG	p.Ala1310Alafs1405*	15	正常
M	exon 8-10欠失		5	正常
M	c.4612C>T	p.Arg1538*	10	低血糖
M	c.3621_3622insCGTA		8	正常
M	c.837_852delGCTGAGCGATCCAGGG	p.Leu280Argfs*11	3	低血糖
F	c.382G>A/c.3748C>T	p.E128K/p.R1250*	13	糖尿病
F	c.1712_1738delTCTCCGCCCTCCGTGGCCTTTGCC TCCC	p.Phe571_Ser579del	0	低血糖
M	IVS36-1G>A	splice	6	正常
	c.3557+1G>A	splice	4	正常
F	IVS38+1G>C	splice	7	正常
M	c.4120-19C>T		5	正常
N	c.4198+1G>T		3	低血糖
F	c.4611G+2T>G			
M	c.1412C>T/c.2921-19G>A	p.Ala471Val/?	2	正常
N	c.3650+2T>A		1	低血糖
N	IVS10+1G>C		9	糖尿病
F	c.4120-19C>T		9	正常
M	c.4120-19C>T		3	低血糖
F	c.4412-13G>A		5	正常
M	c.1A>C	p.Met1Leu	6	正常
M	c62T>A	p.Val21Asp		
M	c.73G>A	p.Gly25Ser		
	c.167C>G	p.Ser56Cys	3	正常
M	c.307C>T	p.His103Tyr	2	正常
M	c.331G>A	p.Gly111Arg/p.Gly111Arg	21	糖尿病
F	c.382G>A	p.Glu128Lys	7	正常

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

M	c.382G>C	p.Glu128Gln	7	低血糖
M	c.587T>A/c.946G>A	p.Ile196Asn/p.Gly316Arg		
N	c.410T>A/c.946G>A	p.Ile137Asn/p.Gly316Arg	3	正常
F	c.893G>A	p.Arg298His	7	正常
M	c.1109G>C	p.Arg370Thr	2	不明
N	c.1126T>C/ c.1126T>C	p.Ser376Pro/p.Ser376Pro		
M	c.1768C>G	p.Leu590ValLeu	15	低血糖
F	c.2434G>A	p.Asp812Asn	5	正常
F	c.2105G>A/ c.2500C>T	p.Arg702His / p.Arg834Cys	0	低血糖
M	c.2665A>G	p.Lys889Glu	3	正常
F	c.3112G>A	p.Asp1038Asn		
F	c.3745G>T	p.Val1249Phe	13	糖尿病
M	c.4055G>A	p.Arg1352His		
M	c.4078G>A	p.Val1360Met	8	低血糖
N	c.4081G>A	p.Val1361Met	7	正常
N	c.4135G>A	p.Gly1379Ser		
	c.4307G>A	p.Arg1436Gln	10	低血糖
N	c.4411G>A	p.Asp1472Asn	1	低血糖
F	c.4411G>A	p.Asp1472Asn	3	正常
N	c.4432G>A	p.Gly1478Glu	7	低血糖
F	c.4453G>A	p.Gly1485ArgGly		
M	c.4457G>A	p.Arg1486Lys	5	正常
F	c.4457G>A	p.Arg1486Lys	7	低血糖
N	c.4478G>A	p.Arg1493Gln	3	低血糖
F	c.4515C>G	p.Asp1505Glu		
M	c.4516G>A	p.Glu1506Lys	15	正常
F	c.4519G>A	p.Glu1507Lys	1	低血糖
M	c.4519G>A	p.Glu1507Lys		
N	c.4532T>C	p.Ile1511Thr	10	低血糖
M	c.4532T>C	p.Ile1511Thr	10	正常

(2) KCNJ11遺伝子

Sex	c.DNA	protein	年齢 (才)	最終観察時点 での血糖予後
M	c.923A>G	p.Gly308Glu	0	低血糖
M	c.129C>A/c.376G>T	p.Asn43Lys/p.Glu126*	9	低血糖
M	c.902G>A	p.Arg301His	1	正常

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

M	c.637G>A	p.Ala213Thr	12	耐糖能異常
F	c.1A>G	p. Met1Val	1	正常
M	c.617G>T	p.Arg206Leu	24	正常
M	c.161G>A	p.Arg54His	5	低血糖
M	c.270G>A	p.Trp90*	3	正常
M	c.203G>A	p.Trp68*	2	低血糖
F	c.918-920delTCT		10	正常
F	c.782T>C	p.Ile261Thr	3	低血糖
F	c.901C>T	p.Arg301Cys	10	正常
F	c.405_405insG		11	耐糖能異常
F	c.1173A>G	p.*391Trp	3	正常
F	c.457A>T	p.Asp153Tyr		

(3) GLUD1遺伝子

Sex			年齢 (才)	最終観察 時点での 血糖予後
M	c.1491A>G	p.Ile497Met	3	低血糖
M	c.797A>G	p.Tyr266Cys		正常
F		p.Arg221Cys	16	正常
F	c.1493C>T	p.Ser498Leu	20	正常
F	c.1336G>A	p.Gly446Ser	21	正常
F	c.1496G>T	p.Gly499Val		
M	c.797A>G	p.Tyr266Cys	4	正常
M	c.1496G>A	p.Gly499Asp	30	糖尿病
M	c.964C>A	p.Arg322Ser		
F	c.943C>T	p.His315Tyr	7	低血糖
F	c.1493C>T	p.Ser498Leu	0	低血糖
M	c.820C>T	p.Arg274Cys	4	正常
F	c.820C>T	p.Arg274Cys	2	正常
M	c.1519C>T	p.His507Tyr	3	低血糖
M	c.1496G>A	p.Gly499Asp	2	低血糖
M	c.956A>G	p.Tyr319Cys	9	低血糖
F	c.820C>T	p.Arg274Cys	9	正常

Nationwide survey of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia in Japan (2017–2018): Congenital hyperinsulinism, insulinoma, non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome and insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease)

Yuki Yamada¹, Kana Kitayama¹, Maki Oyachi¹, Shinji Higuchi¹, Rie Kawakita¹, Yutaka Kanamori², Tohru Yorifuji^{1*} 

¹Division of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Children's Medical Center, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan, and ²Division of Surgery, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

Keywords

Hyperinsulinism, Hypoglycemia, Surveys

*Correspondence

Tohru Yorifuji
 Tel.: +81-6-6929-1221
 Fax: +81-6-6929-1090
 E-mail address:
 t-yorifuji@med.osakacity-hp.or.jp

J Diabetes Investig 2020; 11: 554–563

doi:10.1111/jdi.13180

ABSTRACT

Aims/Introduction: We aimed to investigate the nationwide incidence, treatment details and outcomes of patients with endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia (EHH), including those with transient/persistent congenital hyperinsulinism (CHI), insulinoma, non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome and insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease) in Japan.

Materials and Methods: A nationwide, questionnaire-based survey was carried out to determine the number of patients with EHH who were treated for hypoglycemia or hypoglycemia-related complications in 2017–2018. The questionnaires were sent to all hospitals in Japan with >300 beds, and with pediatric and/or adult clinics likely managing EHH patients. The secondary questionnaires were sent to obtain the patients' date of birth, sex, age at onset, treatment details and post-treatment outcomes.

Results: A total of 447 patients with CHI (197 transient CHI, 225 persistent CHI and 25, unknown subtype), 205 with insulinoma (118 benign, 18 malignant and 69 unknown subtype), 111 with non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome (33 post-gastric surgery HH, 57 postprandial HH, 10 nesidioblastosis and 11 unknown subtype) and 22 with insulin autoimmune syndrome were identified. Novel findings included: (i) marked improvement in the prognosis of persistent CHI over the past 10 years; (ii) male dominance in the incidence of transient CHI; (iii) non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome emerging as the second most common form of EHH in adults; (iv) frequent association of diabetes mellitus with insulin autoimmune syndrome; and (v) frequent post-treatment residual hypoglycemia and impaired quality of life.

Conclusions: The first nationwide, all age group survey of EHH showed the current status of each type of EHH disorder and the unmet needs of the patients.

INTRODUCTION

Endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia (EHH) is defined as a group of disorders causing hyperinsulinemic hypoglycemia

without exogenous administration of insulin or its secretagogues, with various etiologies. The effector arm, however, is common across these disorders – persistent endogenous hyperinsulinemia causing neuroglycopenic and neurogenic symptoms¹. These disorders have the same differential diagnosis and

Received 2 October 2019; revised 2 November 2019; accepted 14 November 2019

common treatment strategies. Compared with hypoglycemia associated with diabetes mellitus, few standard clinical guidelines exist for the treatment of EHH, and few formal clinical trials have been carried out to treat patients with this condition, causing difficulty for patients and medical caregivers. In the present study, we aimed to carry out a nationwide survey to explore the incidence of EHH and the treatment details, post-treatment outcomes, and quality of life of patients with this condition.

METHODS

Definition of EHH

Before the study, EHH was defined as a group of disorders causing hyperinsulinemic hypoglycemia without exogenous administration of insulin or its secretagogues. It included congenital hyperinsulinism (CHI), insulinoma, non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome (NIPHS)² and insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease)³. CHI was further categorized into transient or persistent CHI, depending on its resolution before 3 months of life⁴. Similarly, NIPHS was further divided into three categories, post-gastric surgery HH, postprandial HH and adult-onset nesidioblastosis (β -cell hyperplasia)^{5–7}.

Survey procedure

The primary questionnaires were administered to determine the number of patients with each of the EHH disorders who were treated for hypoglycemia or hypoglycemia-related complications in 2017–2018. The questionnaires were sent to all hospitals in Japan with >300 beds (<https://hospi.jp/hoslist>, accessed 1/12/2018), and with pediatric and/or adult clinics that are likely managing EHH patients. Briefly, when departments of endocrinology, metabolism or diabetology were present, these were prioritized over general internal medicine or pediatrics as addressees. For pediatric clinics, all neonatology clinics were also included as addressees.

Secondary questionnaires were sent to the responding clinics with at least one EHH patient and contained disorder-specific questions. For CHI, the questionnaire contained questions on the patients' sociodemographic information (date of birth, sex, age at onset), treatment details (nutritional treatment including tube-feeding, gastrostomy, uncooked cornstarch; medications including diazoxide, somatostatin analogs, glucagon, glucocorticoids, alpha-glucosidase inhibitors, calcium channel blockers, and mammalian target of rapamycin [mTOR] inhibitors; or pancreatectomy with its extent) and post-treatment outcomes (residual hypoglycemia, diabetes mellitus, neurological abnormalities and quality of life) of the patients. Similarly, for insulinoma, the questionnaire included questions related to the patients' date of birth, sex, age at onset, histological diagnosis, treatment details (nutritional treatment, medications, pancreatectomy with its extent) and post-treatment outcomes. For NIPHS, the questionnaire contained questions related to the patients' date of birth, sex, age at onset, disease category,

treatment details and post-treatment outcomes. For insulin autoimmune syndrome, the questionnaire contained questions related to the patients' date of birth, sex, age at onset, comorbidities, treatment details and post-treatment outcomes.

The study protocol was approved by the institutional review board of Osaka City General Hospital (approval no. 1812106).

RESULTS

Nationwide survey

We sent primary questionnaires to 1,717 clinics (939 adult clinics and 778 pediatric clinics) of 947 hospitals, and received responses from 359 (38.2%) adult and 530 (68.1%) pediatric clinics. Of these, 312 clinics (144 adult clinics and 168 pediatric clinics) experienced EHH patients during the study period. Secondary questionnaires were sent to these clinics, and responses were obtained from 255 clinics (108 adult clinics and 147 pediatric clinics).

After excluding overlapping patients with the date of birth, sex and age at onset, 785 with EHH were finally identified. Of them, 447 had CHI (197 transient, 225 persistent and 25 unknown subtype), 205 had insulinoma (118 benign, 18 malignant and 69 unknown histology), 111 had NIPHS (33 post-gastric surgery, 57 postprandial, 10 adult-onset nesidioblastosis and 11 unknown etiology) and 22 had insulin autoimmune syndrome.

Congenital hyperinsulinism

Table 1 summarizes the survey results for CHI. The subtypes could not be specified in 25 newborns at the time of the survey.

Although most of these CHI patients developed hypoglycemia soon after birth, some patients, especially in the persistent CHI group, developed hypoglycemia later in life (Figure 1).

In patients with transient CHI, other than intravenous dextrose infusion, treatment modalities mostly included nutritional support and/or diazoxide therapy. Although glucocorticoids were used in 10.2% of the patients, other medications including somatostatin analogs and glucagon were used only for a limited number of patients, and none of them received alpha-glucosidase inhibitors, calcium channel blockers, mTOR inhibitors or underwent pancreatectomy. In patients with persistent CHI, other treatment modalities were used more often: somatostatin analogs (25.8%), glucagon (12.9%), glucocorticoid (13.8%), alpha-glucosidase inhibitors (1.3%), calcium channel blockers (0.9%) and pancreatectomy (11.1%).

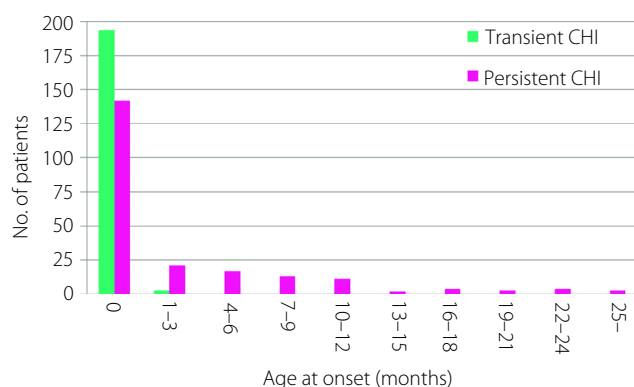
As expected, even with the intensified treatment, residual hypoglycemia was prevalent (35.6%) in patients with persistent HI. Neurological complications, such as developmental delay and epilepsy, were also commonly observed in 28.0% and 14.2% of the patients, respectively.

Some patients, even those with transient CHI, developed developmental delay (12%), epilepsy (2.0%), ketotic hypoglycemia (0.5%) and diabetes mellitus (1.0%). Two patients with transient CHI who developed diabetes mellitus as a late complication had mutations in the *ABCC8* gene.

Table 1 | Summary of the survey results for congenital hyperinsulinism

	Transient CHI	Persistent CHI	Unknown	Total
No. patients (%)				
Total	197	225	25	447
Male	125 (63.5)	120 (53.3)	14 (56.0)	259 (57.9)
Female	72 (36.5)	105 (46.7)	11 (44.0)	188 (42.1)
Age at onset				
Median	0 day	0 day	0 day	0 day
Range	0 day–1 month	0 day–2 years 4 months	0 day–2 months	0 day–2 years 4 months
Treatment (%)				
Nutritional treatment	80 (40.6)	124 (55.1)	10 (40.0)	214 (47.9)
Diazoxide	99 (50.3)	213 (94.7)	14 (56.0)	326 (72.9)
Somatostatin analogs	1 (0.5)	58 (25.8)	0 (0)	59 (13.2)
Glucagon	9 (4.6)	29 (12.9)	3 (12.0)	41 (9.2)
Glucocorticoids	20 (10.2)	31 (13.8)	3 (12.0)	54 (12.1)
Alpha-glucosidase inhibitors	0 (0)	3 (1.3)	0 (0)	3 (0.7)
Calcium channel blockers	0 (0)	2 (0.9)	0 (0)	2 (0.4)
mTOR inhibitors	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pancreatectomy	0 (0)	25 (11.1)	0 (0)	25 (5.6)
Posttreatment complications (%)				
Residual hypoglycaemia	1 (0.5)	80 (35.6)	2 (8.0)	83 (18.6)
Diabetes mellitus	2 (1.0)	14 (6.2)	0 (0)	16 (3.6)
Developmental delay	23 (11.7)	63 (28.0)	4 (16.0)	90 (20.1)
Epilepsy	4 (2.0)	32 (14.2)	1 (4.0)	37 (8.3)

Abbreviations: CHI, congenital hyperinsulinism; mTOR, mammalian target of rapamycin.

**Figure 1** | Age at onset of patients with transient and persistent congenital hyperinsulinism. CHI, congenital hyperinsulinism.

CHI patients born in 2017–2018

As many transient CHI patients without complications were expected to be lost to follow up and not represented in Table 1, we then focused on CHI patients who were born during the survey period (2017–2018; Table 2).

Of the 197 patients with transient CHI, 137 were born in 2017–2018, translating to the annual incidence of transient CHI of at least one in 13,600 births. Transient CHI was more prevalent in males than in females ($P = 0.0355$ by the χ^2 -test). Similarly, of the 225 patients with persistent CHI, 59 were born in

Table 2 | Treatment modalities and outcomes of patients with transient or persistent congenital hyperinsulinism born in 2017–2018

	Transient CHI	Persistent CHI
No. patients (%)		
Total	137	59
Male	83 (60.6)	35 (59.3)
Female	54 (39.4)	24 (40.7)
Treatment (%)		
Nutritional treatment	59 (43.1)	32 (54.2)
Diazoxide	68 (49.6)	57 (96.6)
Somatostatin analogs	0 (0)	8 (13.6)
Glucagon	5 (3.6)	4 (6.8)
Glucocorticoids	12 (8.8)	8 (13.6)
mTOR inhibitors	0 (0)	0 (0)
Pancreatectomy	0 (0)	1 (1.7)
Posttreatment complications (%)		
Residual hypoglycemia	0 (0)	22 (37.3)
Diabetes mellitus	0 (0)	1 (1.7)
Developmental delay (%)		
Total	11 (8.0)	11 (18.6)
Mild	7 (5.1)	2 (3.4)
Moderate	2 (1.5)	3 (5.1)
Severe	2 (1.5)	6 (10.2)
epilepsy	2 (1.5)	6 (10.2)

Abbreviations: Mild, moderate and severe developmental delay were defined as developmental or intelligence quotient of 50–70, 30–49 and <30, respectively. mTOR, mammalian target of rapamycin.

2017–2018, translating to the annual incidence of persistent CHI of at least one in 31,600 births. Contrary to transient CHI, there was no significant sex difference in the incidence of persistent CHI ($P = 0.266$).

When the treatment modalities and outcomes of transient and persistent CHI were compared, residual hypoglycemia and post-treatment diabetes mellitus were found only in patients with persistent CHI. Notably, neurological complications, including developmental delay or epilepsy, were more common and more severe in patients with persistent CHI than in those with transient CHI.

Secular changes in pancreatectomy and outcomes of persistent CHI

Next, we compared the treatment modalities and the outcomes of patients with persistent CHI diagnosed before and after 2009 (Table 3).

In terms of treatment, the most significant change was the clear shift toward partial pancreatectomy from near/subtotal pancreatectomy (Table 3). Before 2009, 91.0% of the pancreatectomies for CHI were near/subtotal; after 2009, partial pancreatectomy represented 64.3%, whereas just four underwent near/

subtotal pancreatectomy. Because of the shift toward partial pancreatectomy, there had been a dramatic decrease in the number of patients with post-treatment diabetes mellitus over the years. In total, 14 patients with post-treatment diabetes mellitus were identified in the study. Of them, 13 were treated before 2009, 10 with a history of near/subtotal pancreatectomy. In contrast, there was only one patient with diabetes who was treated after 2009.

Insulinoma

Table 4 shows the survey results for insulinoma. The estimated prevalence was 0.16 per 100,000 population. As previously described⁸, insulinoma was more prevalent among female patients than among male patients (140/65), although the sex difference was smaller in those with malignant cases (10/8). The median ages of onset for benign and malignant insulinoma were 53 and 49 years, respectively (Figure 2). Reflecting the nature of the study, pediatric patients were represented better in the present study compared with those in previous studies, which mostly focused on adult Japanese patients with neuroendocrine tumors^{8–10}. In total, 11 patients developed insulinoma before the age of 20 years: one at the age of 5 years, one at the age of 6 years, one at the age of 7 years and the remaining eight had onset between the ages of 12 and 17 years.

Medical treatments were more aggressive as compared with those for other forms of EHH; diazoxide was used in 32.7% of patients with insulinoma, somatostatin analog in 16.1%, glucagon in 1.0%, glucocorticoid in 3.0%, alpha-glucosidase inhibitors in 10.2%, calcium channel blockers in 2.9% and mTOR inhibitors in 6.3%. Pancreatectomy was carried out in 159 patients (77.6%): 52 underwent tumor enucleation, 80 underwent body and/or tail resection, 19 underwent pancreatoduodenectomy, and one underwent subtotal resection (Tables 4,5). In seven patients, the extent of surgery was unknown. Post-treatment residual hypoglycemia was found in 29 patients (14.1%; Table 5), and was common among those who did not undergo pancreatectomy (21 patients). Post-surgery residual hypoglycemia was found in eight patients: one had benign, five had malignant, and two had unknown histology. By contrast, post-treatment diabetes mellitus was more prevalent and found in 25 (15.8%) patients who underwent pancreatectomy: 3.8% of those who had tumor enucleation, 21.3% of body and/or tail resection, 26.3% of pancreatoduodenectomy, and 100% of subtotal resection. Post-treatment diabetes mellitus was less frequent among patients who did not undergo surgery; just two (4.3%) developed diabetes.

Even after undergoing these extensive treatments, neurological impairment still occurred in 22 (10.7%) patients with insulinoma: seven had dementia, seven had epilepsy and eight had other neurological deficits. In addition, impaired quality of life was often reported in patients with residual hypoglycemia (9/29), which included persistent hypoglycemia requiring frequent snacks causing obesity or frequent hypoglycemic loss of consciousness.

Table 3 | Secular changes in the surgical treatment and outcomes of patients with persistent congenital hyperinsulinism

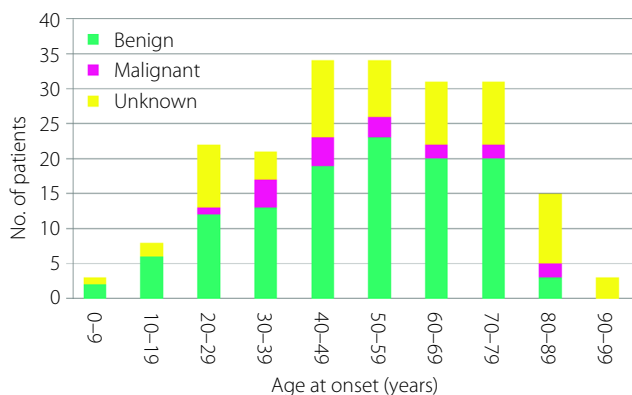
Year at diagnosis	Before 2009	2009–2018
No. (%)		
Total	62	162
Male	29 (46.8)	91 (56.2)
Female	33 (53.2)	71 (43.8)
Treatment (%)		
Nutritional treatment	33 (53.2)	92 (56.8)
Diazoxide	57 (91.9)	155 (95.7)
Somatostatin analogs	13 (21.0)	45 (27.8)
Glucagon	7 (11.3)	22 (13.6)
Glucocorticoids	8 (12.9)	23 (14.2)
Alpha-glucosidase inhibitors	2 (3.2)	1 (0.5)
Calcium channel blockers	1 (1.6)	1 (0.5)
mTOR inhibitors	0 (0)	0 (0)
Pancreatectomy (%)		
Total	11 (17.7)	14 (8.6)
Near/subtotal	10 (16.1)	4 (2.5)
Partial	1 (1.6)	9 (5.6)
Unknown	0 (0)	1 (0.5)
Posttreatment complications (%)		
Residual hypoglycemia	18 (29.0)	62 (38.3)
Diabetes mellitus (%)		
Total	13 (21.0)	1 (6.2)
Post-pancreatectomy	10 (16.1)	0 (0)
Developmental delay	25 (40.3)	38 (23.5)
Epilepsy	15 (24.4)	17 (10.5)

Note: Patients diagnosed before and after 2009 were compared. mTOR, mammalian target of rapamycin.

Table 4 | Summary of the survey results for insulinoma

	Benign	Malignant	Unknown	Total
No. patients (%)				
Total	118	18	69	205
Male	38 (32.2)	8 (44.4)	19 (27.5)	65 (31.7)
Female	80 (67.8)	10 (55.6)	50 (72.5)	140 (68.3)
Age at onset				
Median (years)	53	49	58	55
Range	5–88	24–86	6–98	5–98
Treatment (%)				
Nutritional treatment	32 (27.1)	3 (16.7)	14 (20.3)	49 (23.9)
Diazoxide	31 (26.3)	12 (66.7)	24 (34.8)	67 (32.7)
Somatostatin analogs	8 (6.8)	13 (72.2)	12 (17.4)	33 (16.1)
Glucagon	0 (0)	0 (0)	2 (2.9)	2 (1.0)
Glucocorticoids	2 (1.7)	0 (0)	4 (5.8)	6 (3.0)
Alpha-glucosidase inhibitors	4 (3.4)	5 (27.8)	12 (17.4)	21 (10.2)
Calcium channel blockers	4 (3.4)	0 (0)	2 (2.9)	6 (2.9)
mTOR inhibitors	0 (0)	11 (61.1)	2 (2.9)	13 (6.3)
Pancreatectomy (%)				
Total	118 (100)	11 (61.1)	30 (43.5)	159 (77.6)
Tumor enucleation	43 (36.4)	0 (0)	9 (13.0)	52 (25.4)
Body and/or tail resection	58 (49.2)	9 (50.0)	13 (18.8)	80 (39.0)
Pancreatoduodenectomy	13 (11.0)	2 (11.1)	4 (5.8)	19 (9.3)
Subtotal resection	0 (0)	0 (0)	1 (1.4)	1 (0.5)
Unknown	4 (3.4)	0 (0)	3 (4.3)	7 (3.4)
Posttreatment complications (%)				
Residual hypoglycemia	1 (0.8)	9 (50.0)	19 (27.5)	29 (14.1)
Diabetes mellitus	16 (13.6)	4 (22.2)	7 (10.1)	27 (13.2)
Dementia	0 (0)	0 (0)	7 (10.1)	7 (3.4)
Epilepsy	6 (5.1)	0 (0)	1 (1.4)	7 (3.4)
Other neurological deficits	4 (3.4)	1 (5.6)	3 (4.3)	8 (3.9)

Abbreviation: mTOR, mammalian target of rapamycin.

**Figure 2** | Age at onset of patients with insulinoma.

Non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome

Table 6 summarizes the survey results for NIPHS. The estimated prevalence was 0.09 per 100,000 population. Of the 33 patients with post-gastric surgery HH (23 males and 10 females), the median age of onset was 69 years (range 1–89 years), although

the age distribution was bimodal: the first peak was observed at ages 0–9 years, whereas the second peak occurred after 30 years (Figure 3). Although the treatment modalities were mostly nutritional support and/or administration of alpha-glucosidase inhibitors, one patient underwent pancreatectomy. After a median follow up of 3.2 years (range 0.4–34.2 years), 13 patients (39.4%) had residual hypoglycemia. The associated comorbidities included cerebral infarction and dementia after an episode of atrial fibrillation (onset 69 years), cerebral infarction associated with asplenia and single ventricle (onset 1 year), and severe multiple handicaps (onset 4 years). One adult-onset patient (onset 75 years) reported frequent episodes of morning hypoglycemia associated with muscle weakness.

Of the 57 patients with postprandial HH (21 males and 36 females), the median age at onset was 41 years (range 8 months–91 years; Figure 3). Management consisted mostly of dietary treatment and/or administration of alpha-glucosidase inhibitors. After a median follow up of 2.5 years (range 0.5–19.4 years), 17 patients (29.3%) still had residual hypoglycemia. Six patients (10.5%) had intellectual disabilities, whereas four (7.0%) had epilepsy. Five patients with severe developmental

Table 5 | Post-treatment complications for insulinoma

	Patients with pancreatectomy						Patients without pancreatectomy
	Total	Tumor enucleation	Body and/or tail resection	Pancreato-duodenectomy	Subtotal resection	Unknown	
No. patients	159	52	80	19	1	7	46
Residual hypoglycemia	8 (5.1%)	0 (0%)	6 (7.5%)	1 (5.3%)	1 (100%)	0 (0%)	21 (44.7%)
Diabetes mellitus	25 (15.8%)	2 (3.8%)	17 (21.3%)	5 (26.3%)	1 (100%)	0 (0%)	2 (4.3%)
Dementia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (14.9%)
Epilepsy	6 (3.8%)	1 (1.9%)	4 (5.0%)	1 (5.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.1%)
Other neurological deficits	5 (3.2%)	1 (1.9%)	4 (5.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (6.4%)

delay had congenital abnormalities: cerebral palsy in two, Fukuyama-type congenital muscular dystrophy in one, congenital cytomegalovirus infection in one and de Lange syndrome in one. Two adult-onset patients reported difficulties in driving a car, and one reported an episode of hypoglycemic coma.

Of the 10 patients with adult-onset nesidioblastosis (five men and five women), the median age of onset was 49 years (range 19–79 years; Figure 3). Medical management included dietary treatment in one patient, diazoxide in seven, somatostatin analog in two, glucocorticoid in one, calcium channel blockers in one and alpha-glucosidase inhibitors in three. Six patients underwent pancreatic resection resulting in the histological diagnosis of nesidioblastosis. The surgical procedures included body and/or tail resection in four patients, and pancreatoduodenectomy in one. In one patient, the extent of pancreatic resection was unknown.

After a median follow up of 5.65 years (range 3.9–16.2 years), four patients (40%) still presented with residual hypoglycemia. Post-treatment diabetes mellitus was reported in one patient, and neurological abnormalities in two patients.

Of the 11 patients (four males and seven females) with NIPHS of unknown etiologies, the median age of onset was 43 years (range 12–82 years). Medical management included dietary treatment in four patients, diazoxide in three, glucocorticoid in one and alpha-glucosidase inhibitor in one. None of the patients underwent pancreatectomy.

After a median follow up of 1.8 years (range 0.6–49 years), five patients (45.4%) still presented with residual hypoglycemia, one with diabetes mellitus and one with intellectual disabilities. Two patients reported psychological problems: one had impaired cognitive function, while the other had schizophrenia.

Insulin autoimmune syndrome

Table 6 summarizes the survey results for insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease). The estimated prevalence was 0.017 per 100,000 population. The median age of onset was 63 years (range 3–88 years; Figure 4). The associated comorbidities were diabetes mellitus (12), Graves' disease (2), rheumatoid arthritis (2) and vasculitis (1). Management mostly

included dietary treatment and/or by the administration of alpha-glucosidase inhibitors. After a median follow up of 4.54 years (range 0.55–21.9 years), four patients (18.2%) still presented with hypoglycemia, and eight (36.4%) with diabetes mellitus. Two patients had deteriorated cognitive function.

DISCUSSION

This is the first nationwide survey to report the different etiologies of EHH in all ages: neonates, childhood and adulthood. As we used a more systematic approach, we were able to identify more patients compared with previous studies, which focused on a limited number of specialized centers¹¹.

The estimated incidence of transient CHI (1/13,600 births) and persistent CHI (1/31,600 births) in 2017–2018 was higher than those reported by Kawakita *et al.*^{12,13} for patients born in 2007–2009: 1/17,000 for transient CHI and 1/35,400 for persistent CHI. It remains unclear whether this increase reflects the actual increasing trend or is caused by other factors, such as increased capture rate or increased awareness of these disorders.

Interestingly, transient CHI was significantly more common in males (male/female = 1.74), but there was no sex difference in the incidence of persistent CHI. This finding was also reported in a previous study carried out in 2007–2009 in Japan (male/female = 2.20)¹². This difference cannot be explained by the increased male/female ratio (approximately 1.05) of live births or by the increased incidence of male neonates with lower birth weights (Vital Statistics by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan, <https://www.mhlw.go.jp/english/databse/db-hw/vs01.html>).

As previously reported, neurological sequelae were frequently observed in patients with CHI^{14–16}. In patients born in 2017–2018, developmental delay and epilepsy were more commonly observed in patients with persistent CHI (developmental delay 18.6%, epilepsy 10.2%) than in those with transient CHI (developmental delay 8.0%, epilepsy 1.5%; Table 3). The developmental delay was more severe in patients with persistent CHI. This finding is in contrast with the results of a previous study, which reported a similar incidence, and the severity of neurological

Table 6 | Summary of the survey results for non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome and insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease)

	Non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome			Insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease)
	Post-gastric surgery HH	No surgery	Unknown	
		Postprandial HH	Adult nesidioblastosis	
No. patients (%)				
Total	33	57	10	11
Male	23 (69.7)	21 (36.8)	5 (50.0)	4 (36.4)
Female	10 (30.3)	36 (63.2)	5 (50.0)	7 (63.6)
Age at onset				
Median (years)	69	41	49	43
Range	1–89	0.7–91	19–79	12–82
Treatment (%)				
Nutritional Treatment	18 (54.5)	26 (45.6)	1 (10.0)	4 (36.4)
Diazoxide	2 (6.1)	0 (0)	7 (70.0)	3 (27.3)
Somatostatin analogs	0 (0)	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)
Glucagon	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Glucocorticoids	2 (6.1)	4 (7.0)	1 (10.0)	1 (9.1)
Alpha-glucosidase inhibitors	18 (54.5)	19 (33.3)	3 (30.0)	1 (9.1)
Calcium channel blockers	0 (0)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)
mTOR inhibitors	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pancreatectomy	1 (3.0)	0 (0)	6 (60.0)	0 (0)
Posttreatment complications (%)				
Residual hypoglycemia	13 (39.4)	17 (29.8)	4 (40.0)	5 (45.5)
Diabetes mellitus	4 (12.1)	6 (10.5)	1 (10.0)	1 (9.1)
Developmental delay	1 (3.0)	7 (12.3)	2 (20.0)	1 (9.1)
Epilepsy	2 (6.1)	4 (7.0)	1 (10.0)	0 (0)

Abbreviations: HH, hyperinsulinemic hypoglycaemia; mTOR, mammalian target of rapamycin.

complications in patients with transient and persistent CHI¹⁷. Although the reason for this difference is unclear, this might be due to the smaller number of patients in the previous study (33 transient, 34 persistent)¹⁷. In fact, in the previous study, although there was no statistical significance, the proportion of patients with neurological abnormality was larger in persistent CHI (47%), as compared with transient (30%)¹⁷.

As the severity of initial hypoglycemia does not significantly differ between patients with transient CHI and those with persistent CHI¹², the present findings might support the encouraging notion that the neurological outcome can be improved by better medical care after the initial episodes to avoid further hypoglycemic episodes.

With regard to the post-treatment diabetes mellitus, there was a significant decline in its incidence over the past 10 years. In Japan, the pre-emptive identification of the focal form of adenosine triphosphate-sensitive potassium channel CHI by fluorine-18-l-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography followed by local surgical resection was first reported in 2009, and has gradually become the standard management^{13,18}. With the progress in the diagnosis of focal CHI, more aggressive medical treatments of diazoxide-unresponsive CHI using

continuous octreotide infusion and/or enteral nutrition using gastrostomy or nasogastric feeding have also become the standard care^{19,20} (management flowchart available in Yorifuji *et al.*¹³). These factors led to the remarkable decrease in the number of patients treated with near/subtotal pancreatectomy (only one since 2009), thus causing a decline in the incidence of post-treatment diabetes.

The number of insulinoma patients, the age distribution, female predominance and the proportion of patients with malignant pathology (8.8%) were similar to those reported in previous studies^{8–10}.

Reflecting the more severe nature of the disorder, medical treatments other than diet and alpha-glucosidase inhibitors were more often used in these patients. Off-label use of somatostatin analogs or mTOR inhibitors was common in patients with insulinoma.

However, post-surgical diabetes mellitus and residual hypoglycemia remain the major endocrinological problems of these patients. The incidence of residual hypoglycemia was lower in patients who underwent pancreatectomy than in those who received medical treatment alone. However, the incidence of post-surgery diabetes mellitus is clearly elevated in patients who

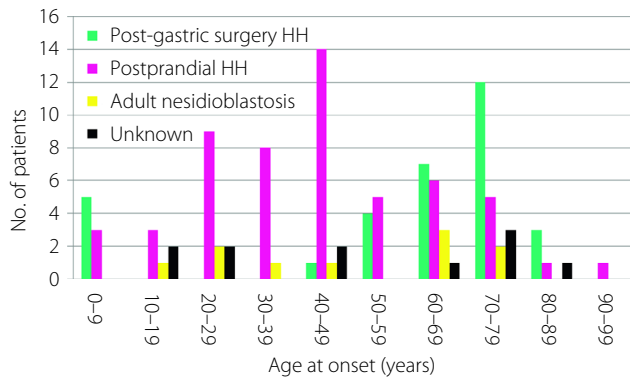


Figure 3 | Age at onset of non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome. HH, hyperinsulinemic hypoglycemia.

underwent body/tail resection, pancreatoduonectomy or subtotal pancreatectomy compared with those who had tumor enucleation.

Non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome was first described as a syndrome characterized by endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia in adults not caused by insulinoma². Histologically, these patients show features of nesidioblastosis, which is similar to that observed in patients with CHI, and the clinical features are postprandial hypoglycemia without fasting hypoglycemia⁵. Post-gastric surgery hypoglycemia, which has similar clinical and histological features, is regarded as a different entity, but is often described as a form of NIPHS⁵.

The current survey included post-gastric surgery HH, postprandial HH and adult-onset nesidioblastosis as forms of NIPHS. Although post-gastric surgery HH can be clearly distinguished by history, the distinction between postprandial HH and adult-onset nesidioblastosis is not entirely clear. Nesidioblastosis is a histological term for islet hyperplasia associated with the continuous budding of islet cells from the ductal epithelium^{6,7,21}; therefore, the diagnosis of adult-onset nesidioblastosis should not be made without the results of patients'

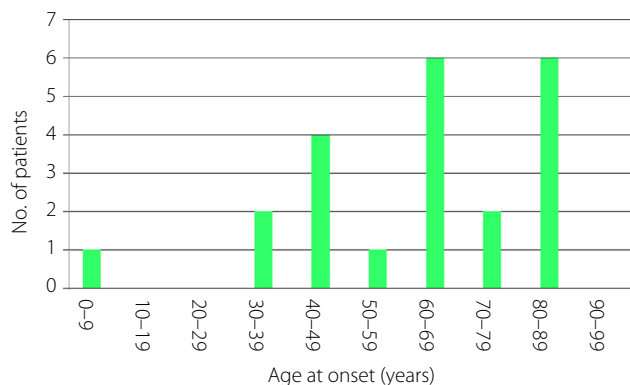


Figure 4 | Age at onset of patients with insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease).

pancreatic histology. In real life, however, the diagnosis is often used to describe patients with features of NIPHS without histological confirmation⁷.

Although few systematic epidemiological studies were carried out to explore this condition, NIPHS is believed to be a very rare condition affecting <100 patients described in the literature during 1975–2014⁷. The current nationwide survey identified 67 patients, excluding 33 with post-gastric surgery HH. The incidence, therefore, is approximately one-third of that for insulinoma: rare, but not extremely rare.

As previously reported, postprandial HH and adult-onset nesidioblastosis appeared to be more common in females, whereas post-gastric surgery HH was more common in males (Table 6), which is one of the features that distinguishes post-gastric surgery HH from other forms of NIPHS⁵.

Although the median ages at onset for post-gastric surgery HH, postprandial HH and adult-onset nesidioblastosis were 69, 41 and 49 years, respectively, the age distribution of post-gastric surgery HH was bimodal; its first peak occurred at the age of <10 years, whereas the second peak occurred after 40 years. Each of these findings reflects the specific age when surgical intervention can be carried out in children with gastroesophageal reflux (fundoplication) and in adults with obesity (gastric bypass) or gastric cancer (gastrectomy)^{22,23}.

Nutritional management and alpha-glucosidase inhibitors were more commonly used in patients with NIPHS compared with those with persistent CHI or insulinoma. However, hypoglycemia was not well controlled in a significant fraction of these patients (29.8–40.0%). As all forms of EHH have similar pathophysiological backgrounds, intensified treatment strategies used for persistent CHI or insulinoma might be applicable in these patients^{24–26}.

Insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease) was first described in 1970³. It is characterized by the production of low-affinity, high-binding capacity autoantibodies against insulin, which causes spontaneous HH in patients without exogenous insulin²⁷. The disorder appears to be more common in Asian countries including Japan where the majority of cases are drug induced (e.g., methimazole and alpha-lipoic acids) and transient^{28–30}. In other parts of the world, however, the syndrome is more often associated with autoimmune or hematological disorders³⁰. In this survey, 22 patients with insulin autoimmune syndrome were registered. As previously reported³⁰, the median age at onset was 63 years, and males and females were equally affected.

In contrast to previous reports, 50% of these patients had comorbid diabetes mellitus, and one patient developed this disease at the age of 3 years. In addition, 18.2% of the patients still presented with hypoglycemia 2.1–21.9 years after the disease onset.

Whether these patients with diabetes mellitus were on insulin therapy or not was not specifically asked in the survey and remained unclear. Generally, when administered exogenous insulins, many patients develop antibodies against insulin;

normally, these antibodies have high affinity and do not cause hypoglycemia²⁷. However, there have been reports of insulin-treated patients who developed low-affinity, high-capacity insulin autoantibodies similar to those found in patients with insulin autoimmune syndrome, resulting in unstable blood glucose control^{31–33}. These patients with diabetes as comorbidity might have such conditions.

Hirata's disease has also been reported as the cause of transient hypoglycemia in children^{34–36}, who could have lower levels of blood insulin than in older patients, making this disorder as an important pitfall in the differential diagnosis of childhood HH.

There were limitations of the present study. First, compared with the pediatric clinics, the response rate from the adult clinics was lower (68.1% vs 38.2%), which might have affected the estimated prevalence of each EHH disorder. However, the response rate was similar to the average response rate for academic surveys in non-Western countries (37.8%)³⁷, and was higher than that of the previous Japanese national survey for the estimation of neuroendocrine tumors (10.8%)⁸. Second, to place more emphasis on the overall landscape, we did not go into the details of the clinical course enough to analyze the contribution of different factors affecting the clinical outcome. This needs to be addressed in future studies.

The differences from previous Japanese reports on insulin autoimmune syndrome might suggest that the disease structure in Japanese is changing.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Mitsuyasu Takahashi of the Patients Support Group for his help in the study, and all our colleagues in Japan who responded to the survey. This work was supported by a grant-in-aid for scientific research from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (Research on Measures for Intractable Diseases 19FC1008).

DISCLOSURE

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Cryer PE. Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 495–500.
2. Service FJ, Natt N, Thompson GB, *et al.* Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1582–1589.
3. Hirata Y, Ishizu H, Ouchi N, *et al.* Insulin autoimmunity in a case of spontaneous hypoglycemia. *J Jpn Diabetes Soc* 1970; 13: 312–320. (Japanese).
4. Yorifuji T. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 19: 57–68.
5. Service FJ, Vella ANoninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome. In UpToDate® Available from: www.uptodate.com. Accessed August 11, 2019.
6. Klöppel G, Anlauf M, Raffel A, *et al.* Adult diffuse nesidioblastosis: genetically or environmentally induced? *Hum Pathol* 2008; 39: 3–8.
7. Dravecka I, Lazurova I. Nesidioblastosis in adults. *Neoplasma* 2014; 61: 252–256.
8. Ito T, Sasano H, Tanaka M, *et al.* Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 2010; 45: 234–243.
9. Ito T, Igarashi H, Nakamura K, *et al.* Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol* 2015; 50: 58–64.
10. Ito T, Lee L, Hijioka M, *et al.* The up-to-date review of epidemiological pancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 574–577.
11. Woo CY, Jeong JY, Jang JE, *et al.* Clinical features and causes of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia in Korea. *Diabetes Metab J* 2015; 39: 126–131.
12. Kawakita R, Sugimine H, Nagai S, *et al.* Clinical characteristics of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia in infant: a nationwide epidemiological survey in Japan. *J Jpn Pediatr Soc* 2011; 115: 563–569. (Japanese).
13. Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, *et al.* Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. *Clin Pediatr Endocrinol* 2017; 26: 127–152.
14. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, *et al.* Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001; 107: 476–495.
15. Ludwig A, Ziegenhorn K, Empting S, *et al.* Glucose metabolism and neurological outcome in congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg* 2011; 20: 45–49.
16. Ludwig A, Enke S, Heindorf J, *et al.* Formal neurocognitive testing in 60 patients with congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr* 2018; 89: 1–6.
17. Avatapalle HB, Banerjee I, Shah S, *et al.* Abnormal neurodevelopmental outcomes are common in children with transient congenital hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 60.
18. Kanamori Y, Watanabe T, Yorifuji T, *et al.* 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* 2018; 34: 1093–1098.
19. Yorifuji T, Kawakita R, Hosokawa Y, *et al.* Efficacy and safety of long-term, continuous subcutaneous octreotide infusion for patients with different subtypes of K(ATP) - channel hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78: 891–897.
20. Hosokawa Y, Kawakita R, Yokoya S, *et al.* 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. *Endocr J* 2017; 64: 867–880.
21. Rumilla KM, Erickson LA, Service FJ, *et al.* Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis: histologic features and growth factor expression. *Mod Pathol* 2009; 22: 239–245.
 22. Calabria AC, Charles L, Givler S, *et al.* Postprandial hypoglycemia in children after gastric surgery: clinical characterization and pathophysiology. *Horm Res Paediatr* 2016; 85: 140–146.
 23. Cardoso JB, Sousa D, Pereira C, *et al.* Dumping syndrome: a rare complication following nissen fundoplication. *Eur J Case Rep Intern Med* 2019; 6: 001177.
 24. Davi MV, Pia A, Guarnotta V, *et al.* The treatment of hyperinsulinemic hypoglycaemia in adults: an update. *J Endocrinol Invest* 2017; 40: 9–20.
 25. Schwetz V, Horvath K, Kump P, *et al.* Successful medical treatment of adult nesidioblastosis with pasireotide over 3 years: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3272.
 26. Guseva N, Phillips D, Mordes JP. Successful treatment of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia with nifedipine in an adult patient. *Endocr Pract* 2010; 16: 107–111.
 27. Eguchi Y, Uchigata Y, Yao K, *et al.* Longitudinal changes of serum insulin concentration and insulin antibody features in persistent insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease). *Autoimmunity* 1994; 19: 279–284.
 28. Uchigata Y, Eguchi Y, Takayama-Hasumi S, *et al.* Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease): clinical features and epidemiology in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 22: 89–94.
 29. Uchigata Y, Hirata Y, Iwamoto Y. Drug-induced insulin autoimmune syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83: e19–e20.
 30. Uchigata Y, Hirata Y, Iwamoto Y. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease): epidemiology in Asia, including Japan. *Diabetol Int* 2010; 1: 21–25.
 31. Ishizuka T, Ogawa S, Mori T, *et al.* Characteristics of the antibodies of two patients who developed daytime hyperglycemia and morning hypoglycemia because of insulin antibodies. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84: e21–23.
 32. Iizuka K, Tomita R, Horikawa Y, *et al.* A case of glycemic instability and insulin allergy due to anti-insulin antibodies in a patient with type 2 diabetes. *Diabetol Int* 2012; 3: 233–238.
 33. Tamura Y, Kimbara Y, Funatsuki S, *et al.* A case of insulin antibody-induced glucose instability in an elderly woman with type 2 diabetes on hemodialysis, successfully ameliorated with liraglutide. *Diabetol Int* 2013; 4: 71–75.
 34. Alves C, Constança J, De León DD, *et al.* A novel atypical presentation of insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease) in a child. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26: 1163–1166.
 35. Dos Santos TJ, Passone CGB, Ybarra M, *et al.* Pitfalls in the diagnosis of insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease) in a hypoglycemic child: a case report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019; 32: 421–428.
 36. Censi S, Mian C, Betterle C. Insulin autoimmune syndrome: from diagnosis to clinical management. *Ann Transl Med.* 2018; 6: 335.
 37. Baruch Y. Response Rate in Academic Studies-A Comparative Analysis. *Human Relations.* 2016; 52(4): 421–438.

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

嚢胞性線維症に関する研究

- 研究分担者（順不同） 竹山宜典（近畿大学医学部肝胆膵外科学・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（順不同） 吉村邦彦（社会福祉法人東京有隣会有隣病院・診療部長）
藤木理代（名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科・教授）
神田康司（日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二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）
伊藤孝一（名古屋市立大学小児科・助教）

研究要旨 稀な疾患である嚢胞性線維症（cystic fibrosis: CF）の予後を改善するためには、臨床データの集積、医療関係者・患者とその家族を含めた情報交換、一般診療医への啓発が必要である。CF登録制度（患者レジストリ）には、2022年3月現在、全国の50名の患者を受け持つ主治医が参加している。2015年より毎年“嚢胞性線維症患者と家族の会”と合同の情報交換会を継続して開催している（2019年からはNPO法人嚢胞性線維症支援ネットワークも参画）。診断に必要な検査については、CFTR遺伝子解析はこれまで名古屋大学健康栄養医学研究室が実施してきたが、2022年度から保険収載されることになった。ピロカルピンイオン導入法による汗試験と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、みよし市民病院において無償で施行しており、この二つについても保険収載を要望していく。

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潜性（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などをきたす難病である。CFはヨーロッパ人種に多くみられるが、日本を含む東アジアでは稀である。2012年に始まったCF登録制度（患者レジストリ）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、診療について助言をする相談医、遺伝子診断（CFTR遺伝子解析）および機能診断（汗試験、便中

膵エラスターゼ測定による膵外分泌機能の把握）を提供する協力施設などが参加している。2015年より毎年「嚢胞性線維症患者と家族の会」（CF家族会：<http://jcfn.jimdo.com/>）と合同で、情報交換会を開催している。2019年6月には、有志により特定非営利活動法人嚢胞性線維症支援ネットワーク（<https://www.cfnetworkjapan.org/>）を設立し、名古屋市スポーツ市民局市民活動推進センターの指導のもとに活動を始めた。

汗中のCl⁻濃度はCFTR Cl⁻チャンネル機能を反映しており、Cl⁻濃度の異常高値はCFの診断に必須の診断項目である。みよし市民病院では、ピロカルピン

イオン導入法により汗試験を行っている。Cl⁻濃度が 60 mmol/L 以上であれば異常高値とし、59～40 mmol/L を境界領域、40 mmol/L 未満を正常と判定している。本検査は医薬品医療機器法上未承認のため、全国の主治医の紹介にて来院された患者さんに無償で施行している。

CF において CFTR Cl⁻チャンネル機能が完全に失われると膵液の分泌とアルカリ化が障害される。その結果、膵導管は粘稠な膵液と蛋白栓により嚢胞状に拡張し、腺房は萎縮し、小葉間および小葉内の線維化が進み、膵嚢胞線維症の病理象を示す。膵臓の酵素分泌が正常の 10%未満となると、食物の消化ができず脂肪便など膵外分泌機能不全（Pancreatic Insufficiency：PI）の症状をしめす。膵エラスターゼは安定な酵素であり、便中に排泄される。そこで便中の膵エラスターゼ濃度を測定することにより膵外分泌機能を間接的に評価することができる。便中膵エラスターゼ試験は、ヒト膵エラスターゼに特異的なモノクローナル抗体を用いて、便中の濃度を免疫学的測定する検査である。便を採取して膵エラスターゼの濃度を測定するだけで良いので、患者の負担はなく、乳児から成人まで簡単に施行できる。本検査は医薬品医療機器法上未承認のため、みよし市民病院において無償で施行している。

CF 登録制度（患者レジストリ登録）、全症例の経年調査、CFTR 遺伝子解析、汗試験、便中膵エラスターゼ測定、情報交換会など 2019～2021 年度の活動について報告する。

B. 研究方法

1. CF 登録制度を利用した症例調査

CF 登録制度を始めて以来、毎年、各主治医に調査票を送り、最近 1 年間の臨床経過、検査値、治療について調査している。

2. CF 患者の CFTR 遺伝子解析（2019～2021 年度）

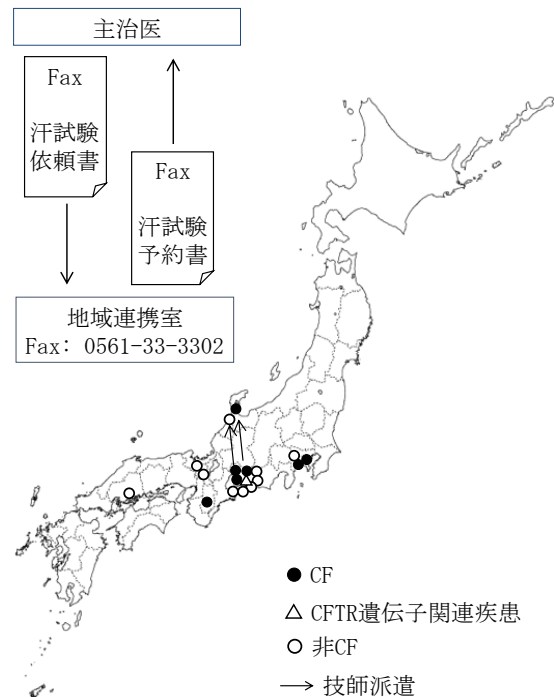
CF が疑われた 37 名の患者の CFTR 遺伝子解析を実施した。CFTR 遺伝子の全 27 エクソン領域とその近傍（約 300～600bp）およびプロモーター領域約 1,100bp のシーケンスに加えて、multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)

によるゲノム・リアレンジメントの解析を実施した。

3. 汗試験（2019～2021 年度）

来院（みよし市民病院）あるいは技師を派遣して実施した（図 1）。

図1 汗クロライド試験受診者の居住県
みよし市民病院（2019～2021年）



これまでに延 139 回の検査を施行してきたが、乳幼児から成人まで簡単かつ安全に施行できた。発汗を認めず結果が得られなかった症例は 3 例であった。5 分間のピロカルピンイオン導入時の皮膚のピリピリとした感覚以外には副作用はなかった。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た。

4. 便中膵エラスターゼ（2019～2021 年度）

全国の主治医からみよし市民病院に送付された便は、まずモノクローナル抗体を用いた迅速試験（Pancreas Elastase 1 Quick、ScheBo 社）により、膵外分泌不全無し（ $\geq 200 \mu\text{g/g}$ ：pancreatic sufficient:PS）あるいは膵外分泌不全有り（ $< 200 \mu\text{g/g}$ ：pancreatic insufficient:PI）の判定を行い、翌日までに主治医に報告した。後日、ELISA（enzyme-linked immunosorbent assay）キット（Pancreas Elastase 1 Stool Test ELISA、ScheBo

社）にて定量測定を行い、最終報告とした。

5. CF 情報交換会（2019～2021 年度）

CF 家族会および NPO 法人 CF 支援ネットワークと共同で年 1 回情報交換会を開催した（名古屋大学鶴友会館、2020 年度と 2021 年度はオンライン併用によるハイブリッド形式）。

（倫理面への配慮）

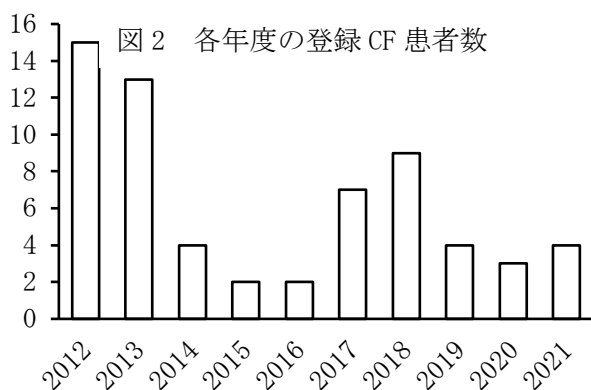
1. CF 登録制度を利用した症例調査および CFTR 遺伝子解析は、名古屋大学医学部生命倫理審査委員会（2008-0650、2012-0310）の承認を得て、患者あるいは保護者の同意を書面で得て実施した。

2. 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

各年度ごとの登録患者数を図 2 に示す。



2. CF 患者の CFTR 遺伝子解析（2019～2021 年度）

CF と診断した 11 症例について解析結果を示す（表 1）。これまでに報告がない 4 種類の新規（pathogenic）バリエント（dele promoter、dele 20、L812fsX、c. 1340-3C>G）が検出された。

年齢	性別	バリエント —1	バリエント —2	汗 Cl ⁻ (mM)	PS/PI
10	男	dele promoter	dele 16-17b	120	PI

0.5	女	dele promoter	dele 16-17b	126	PI
0.2	女	H1085R	dele 16-17b	113	PI
18	女	L1156F	ND	64	PS
13	女	R347H	dele 16-17b	105	PS
0.5	男	405+1G->A	dele 20	150	PI
1	女	L812fsX	dele 16-17b	150	PI
5	男	F508del	1949del184	未	PI
5	女	dele 16-17b	c. 1340-3C>G	未	PI
0.2	女	c. 2989-2A>G	c. 2989-2A>G	未	未
31	男	F508del	5T	未	PS

表 1 CF 患者に検出された CFTR バリエント新規 cnv である dele promoter について、欠失範囲を確定した。リアルタイム PCR により切断点のある範囲を狭めた後に、欠失領域を含む PCR を行い、PCR 断片を TA クローニングしシーケンスした。その結果、CFTR 遺伝子の exon1 とプロモーター部、さらに上流の ASZI 遺伝子を含む約 138kb の欠失であることが分かった（論文発表 3）。

3. 汗試験（2019～2021 年度）

汗試験を 18 例に施行した（表 2）。1 歳以下で来院が困難な 3 例については、依頼先の病院に当院の検査技師を派遣して検査を行った。原則は両腕の皮膚で施行し、両側で得られた値がほぼ等しいことを確認した。2 例では片腕しか十分な汗が得られなかった。汗試験の結果 CF と診断されたのは 7 例（39%）であった。この内 6 例が 60 mmol/L 以上であった。

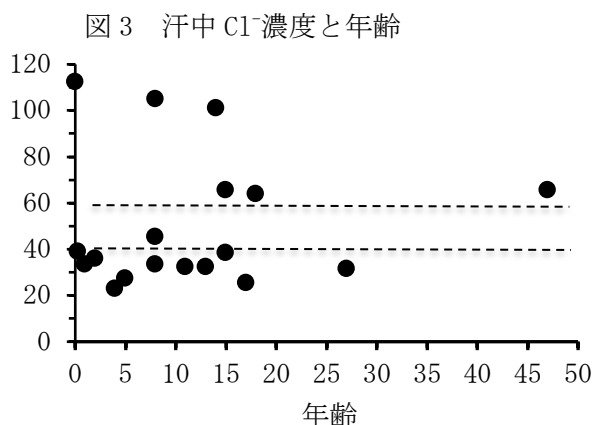
性別	年齢	居住県	汗 Cl ⁻ 濃度 (mmol/L)		診断	対応
			右	左		
女	0	石川	109	116	CF	派遣
男	8	愛知	45	46	CF	来院
女	8	愛知	101	109	CF	来院
女	14	神奈川	105	97	CF	来院
男	15	愛知	67	64	CF	来院
女	18	奈良	64	64	CF	来院
女	47	神奈川	64	67	CF	来院
男	13	愛知	33	32	CFTR 関連疾患	来院

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

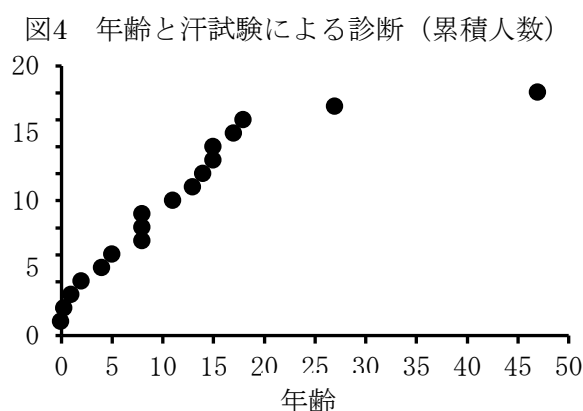
男	2	神奈川	36	—	非CF	来院
男	4	広島	22	24	非CF	来院
女	5	愛知	28	27	非CF	来院
女	11	愛知	33	32	非CF	来院
男	0	愛知	39	—	非CF	派遣
男	1	石川	35	32	非CF	派遣
女	8	京都	32	35	非CF	来院
男	15	愛知	38	39	非CF	来院
女	17	京都	24	27	非CF	来院
男	27	愛知	31	32	非CF	来院

表2 汗試験（みよし市民病院2019～2021年度）

ほとんどの症例の診断年齢は20歳未満であったが、1例は46歳での診断であった（図3）。



汗試験による診断年齢は、10歳以下が50%、20歳以下が89%、30歳以下が94%であった（図4）。



4. 便中膵エラスターゼ（2019～2021年度）

36例に便中膵エラスターゼ試験を施行した（表3）。

性別	年齢	居住県	定性	定量	判定	診断
----	----	-----	----	----	----	----

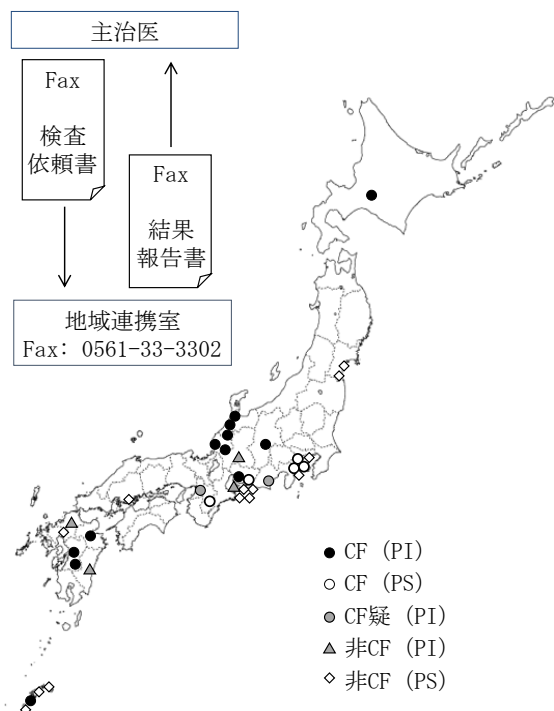
女	0	石川	-	85	PI	CF
女	0	沖縄	-	4	PI	CF
男	2	福井	-	2	PI	CF
男	5	長野	-	0	PI	CF、肝硬変
女	5	大分	-	0	PI	CF
男	0	岐阜	-	0	PI	1GATA6 遺伝子異常症
女	1	大阪	-	0	PI	胎便性イレウス
女	1	宮城	-	0	PI	Shwachman-Diamond
女	1	石川	+	143	PI	CF
男	0	北海道	+/-	0	PI	CF
男	3	福井	+/-	2	PI	CF
男	7	熊本	+/-	7	PI	CF
女	8	愛知	+/-	1	PI	CF
男	9	熊本	+/-	4	PI	CF
女	0	静岡	+	161	PI	超低出生体重、イレウス
男	4	福岡	+	46	PI	Shwachman-Diamond
女	7	愛知	+	151	PI	輪状膵、膵萎縮
女	5	愛知	+/-	1,103	PS	非CF
女	1	石川	+	238	PS	CF
女	13	神奈川	+	984	PS	CF
男	15	愛知	+	461	PS	CF
女	15	神奈川	+	1,069	PS	CF
女	18	奈良	+	622	PS	CF
女	47	神奈川	+	899	PS	CF
女	0	東京	+	337	PS	胎便性イレウス
男	0	沖縄	+	470	PS	非CF

男	1	宮城	+	490	PS	CF 疑
男	4	宮城	+	698	PS	非 CF
男	4	広島	+	753	PS	気管支喘息
女	6	福岡	+	389	PS	先天性好中球減少症、SRP50 遺伝子変異
男	8	愛知	+	455	PS	喘息、ネフローゼ
男	9	神奈川県	+	513	PS	脂肪便
女	13	沖縄	+	1,004	PS	CF 疑い
男	15	愛知	+	826	PS	CF 疑い
女	19	愛知	+	634	PS	MODY8 疑
女	25	沖縄	+	677	PS	トリソミー 3q 2

表 3 便中膵エラスターゼ（みよし市民病院 2019～2021 年度）

この検査は来院を要せず、便検体の郵送で済むため、COVID-19 感染症のパンデミックの影響を大きくは受けず、北海道と沖縄を含むより広範な地域の依頼に応えることが可能であった（図 5）。

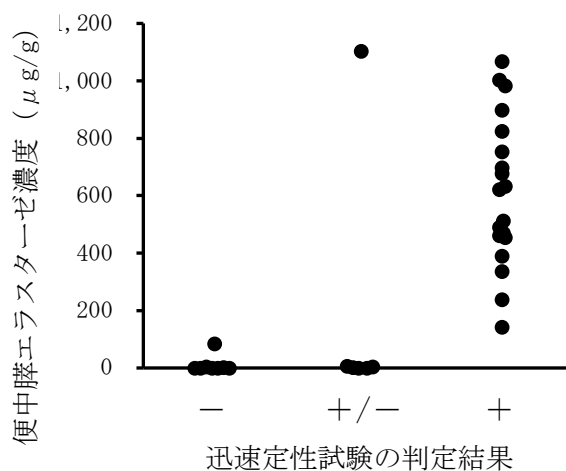
図 5 便中膵エラスターゼ試験受検者の居住県みよし市民病院（2019-2021年）



CF の診断を受けた 17 例の内、PI 症例は 12 例、PS 症例は 5 例であった。PS の患者では診断年齢が 13～47 歳と高かった。汗試験や *CFTR* 遺伝子検査が未施行で CF と診断されていないが、胎便性イレウスを合併して PI を示し CF が強く疑われる症例が 2 例あった。CF 以外に PI となった症例は、Shwachman-Diamond 症候群 2 例、1GATA6 遺伝子異常症 1 例、腭の先天的奇形（輪状腭・腭萎縮）1 例であった。

図 6 に迅速定性試験と定量試験の比較を示す。

図 6 便中膵エラスターゼの迅速定性試験と定量試験の比較



迅速定性試験では、明瞭なバンドが検出された場合は陽性（+）、バンドがない場合は陰性（-）、薄いバンドを認めた場合は（+/-）と判定した。定性試験で（-）と判定した 8 例は定量試験で全例 PI（ $<200 \mu\text{g/g}$ ）であった。定性試験で（+/-）と判定した 6 例の内 5 例は定量試験で PI であった。定性試験で（+）と判定した 19 例中 18 例は定量試験で PS（ $\geq 200 \mu\text{g/g}$ ）であった。定性試験で（-）または（+/-）の場合は PI、（+）の場合は PS とすると、両試験の判定の関係は、表 4 のようになる。

		定量試験判定		計
		PS	PI	
定性試験判定	PS	18	4	22
	PI	1	13	14
計		19	17	36

表 4 便中膵エラスターゼ試験
：迅速定性試験と定量試験の関係

定量試験の判定結果を基準とすると、迅速定性試験による PI の診断感度は 76% (13/17)、診断特異度は 95% (18/19) であった。外来で短時間で簡単に判断ができる便中腓エラストラーゼ迅速試験は CF 患者における腓外分泌機能の判定 (PS or PI) に有用であると考えられる。

5. CF 情報交換会 (2019~2021 年度)

	第 5 回	第 6 回	第 7 回
	2019 年 11 月	2020 年 8 月	2021 年 8 月
主治医	14	11	11
看護師	1	1	
管理栄養士	5	5	3
検査技師			
理学療法士			
薬剤師	1	1	
患者さんとご家族	16	6	10
研究班員	4	5	6
事務局	2	3	6
その他	11	13	17
合計	54	45	53

表 5 情報交換会の参加者 (2019~2021 年度)

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 (表 6)。

年度	トピックス
2015	保護者の経験 出生から肺移植まで
2016	栄養ケア、呼吸理学療法の実践
2017	患者の経験 食事の実際
2018	病气入院児の学習保障・学習空白・進学について
2019	患者と家族の会について NPO 法人の紹介
2020	在宅医療について 新型コロナウイルス感染症対策
2021	日本の肺移植の現状

表 6 情報交換会の各会のトピックス

D. 考察

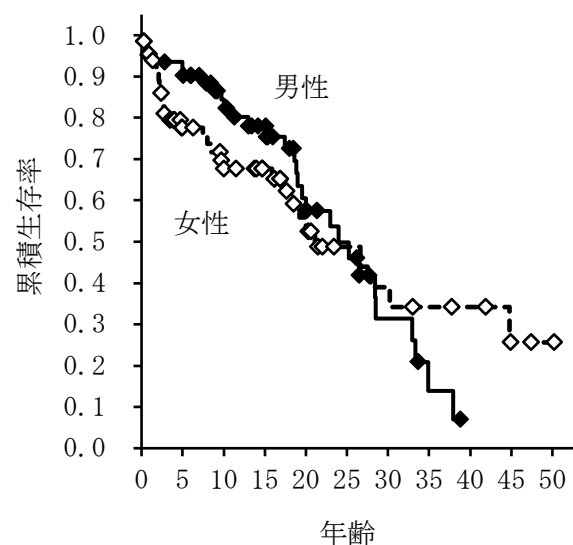
1994 年以降事務局には 139 名の CF 患者のデータが蓄積されている。うち海外で生まれた 8 名を除く 131 名の患者の概要を表 7 に示す。PI を伴う古典的 (典型的) な CF は 63% であった。胎便性イレウスの合併が多い (36%) が日本の特徴である。

		全患者 (131)	男性 (64)	女性 (67)
カテゴリー	Definite	115	55	60
	Probable	16	9	7
汗中[Cl ⁻]	高値	103	53	50
	境界域	6	2	4
	正常	4	1	3
腓外分泌不全 PI		83	40	43
呼吸器症状		112	56	56
胎便性イレウス		47	21	26
家族歴		29	16	13
CF 原因 バリエーション	2	47	20	27
	1	15	7	8
	0	22	13	9
	未検査	34	19	15
肝障害		18	14	4
糖尿病		8	5	3

表 7 日本における CF 患者の概要

生存期間の中央値は男性 24.0 歳、女性 21.1 歳である (図 7)。

図 7 日本における CF 患者の生存曲線



この10年間で生存期間は約5年延長したが、欧米（米国では約35年、カナダでは約42年、ヨーロッパでは約30年、オーストラリア約30年）に比較すると予後は不良である。女性の方が予後が悪い傾向がある（図7、有意差無し）のは欧米と同様である。

日本におけるCFの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。小児慢性特定疾病に加えて2015年に難病に指定され患者への支援は手厚くなってきている。現状の課題は、診断に必須の検査のほぼ全てに保険適応がないこと及び検査を実施できる施設が限られていることであり、CFの診断が遅れる要因となっているおそれがある。

CFTR遺伝子解析はこれまで名古屋大学健康栄養医学研究室（当研究室）が実施してきたが、2022年度から保険収載されることになった。今後は、遺伝子解析はかずさDNA研究所で実施され、検出されたバリエーションの病原性などについて当研究室がコメント（遺伝学的検査報告書作成支援業務）する体制となる。必要に応じて、当研究室が追加解析したり、主治医から臨床情報を提供いただいて汗検査や便中膵エラスターゼ検査を案内することになる。

ピロカルピンイオン導入法による汗試験と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、みよし市民病院において無償で施行しており、この二つについても保険収載を要望していく。

E. 結論

CFの予後を改善していくためには、臨床データの集積、患者とその家族を含めた情報交換、一般診療医への啓発が必要である。CF家族会と合同の情報交換会を継続して開催し、医療ニーズに答えていく。また、診療体制を確立するために、汗検査と便中膵エラスターゼ検査の保険収載を要望していく。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 嚢胞性線維症に伴う膵外分泌機能不全 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 胆と膵 2019, 40: 1299-1302.

- 2) 嚢胞性線維症 石黒 洋、相馬義郎、山本明子 [増大特集]難病研究の進歩 生体の科学 2020, 71: 436-437.
 - 3) Japanese siblings of cystic fibrosis with a novel large heterozygous deletion in the CFTR gene. Kawase M, Ogawa M, Hoshina T, Kojiro M, Nakakuki M, Naruse S, Ishiguro H, Kusuhara K. Front Pediatr 2022, 9: 800095.
 - 4) Focal biliary cirrhosisと門脈圧亢進症をともなう嚢胞性線維症の1例 山本明子、伊藤孝一、成瀬 達、服部日出雄、中莖みゆき、藤木理代、石黒 洋 日消誌 2021, 118: 686-697.
 - 5) 嚢胞性線維症 石黒 洋、中莖みゆき、小澤祐加、山本明子 膵臓症候群 日本臨床 2021: 57-61.
 - 6) 膵嚢胞線維症（嚢胞性線維症） 成瀬 達、中莖みゆき、藤木理代、近藤志保、小澤祐加、山本明子、石黒 洋 胆と膵 2021, 42: 937-941.
- ### 2. 学会発表
- 1) 偽性Bartter症候群を契機に診断された嚢胞性線維症の日本人乳児例 郡 温子、伊藤孝一、堀いくみ、田中達之、青山幸平、戸川貴夫、齋藤伸治 第122回日本小児科学会学術集会（金沢）2019. 4.
 - 2) 嚢胞性線維症患者の病態と栄養ケア 藤木理代、石黒 洋、山本明子、竹山宜典、成瀬 達 第105回日本消化器病学会総会（金沢）2019. 5.
 - 3) 日本における嚢胞性線維症患者の膵外分泌機能、栄養状態および膵酵素補充療法の現状 小澤祐加、山本明子、中莖みゆき、谷口いつか、藤木理代、近藤志保、成瀬 達、竹山宜典、石黒 洋 第50回日本膵臓学会大会（東京）2019. 7.
 - 4) わが国の嚢胞性線維症（CF）の発症頻度—CF登録制度からの推定値— 成瀬 達、石黒 洋、

山本明子、中莖みゆき、小澤祐加、谷口いつか、
竹山宜典 第50回日本膵臓学会大会（東京）
2019. 7.

- 5) 日本における嚢胞性線維症患者のCFTR遺伝子
変異 中莖みゆき、藤木理代、山本明子、山口
誠、谷口いつか、小澤祐加、野村奈央、福安智
哉、Liu Libin、樋口万祐子、丹羽永理奈、成
瀬 達、石黒 洋 第43回全日本遺伝カウンセ
リング学会学術集会・第26回日本遺伝子診療学
会大会合同学術集会（北海道）2019. 8.
- 6) Pancreatic presentation and CFTR mutations
of cystic fibrosis in Japan. Ishiguro H .
50th anniversary meeting of American
Pancreatic Association and Japan Pancreas
Society (Maui, Hawaii) 2019. 11.
- 7) Incidence of cystic fibrosis in Japanese.
Naruse S, Ishiguro H, Yamamoto A, Nakakuki
M, Ozawa Y, Taniguchi I, Kondo S, Fujiki K,
Futakuchi S, Takeyama Y. 50th anniversary
meeting of American Pancreatic Association
and Japan Pancreas Society (Maui, Hawaii)
2019. 11.
- 8) Genetics and pancreatic exocrine status of
cystic fibrosis patients in Japan. Kondo
S, Fujiki K, Nakakuki M, Yamamoto A,
Kozawa Y, Takeyama Y, Naruse S, Ishiguro
H. 50th anniversary meeting of American
Pancreatic Association and Japan Pancreas
Society (Maui, Hawaii) 2019. 11.
- 9) Comparison of pancreatic exocrine status
between patients with cystic fibrosis in
pediatric and adult age in Japan. Fujiki
K, Kondo S, Nakakuki M, Kozawa Y, Yamamoto
A, Takeyama Y, Naruse S, Ishiguro H. 50th
anniversary meeting of American Pancreatic
Association and Japan Pancreas Society
(Maui, Hawaii) 2019. 11.
- 10) 日本の嚢胞性線維症患者のCFTRバリエーションと
膵外分泌機能 パネルディスカッション「膵内
外分泌機能障害の診断と治療」 山本明子、中

莖みゆき、成瀬 達、小澤祐加、藤木理代、近
藤志保、竹山宜典、石黒 洋 第51回日本膵
臓学会大会（東京）2021. 9.

- 11) 嚢胞性線維症患者の腸内細菌叢解析 福安智
哉、藤木理代、中村浩平、鈴木 徹、成瀬 達、
山本明子、近藤志保、中莖みゆき、小澤祐加、
石黒 洋 第52回日本膵臓学会大会（東京）
2021. 9.

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

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

日本におけるCriger-Najjar症候群1型の疾患背景の検索と診療ガイドラインの作成

研究分担者 丸尾良浩

研究要旨

日本国内でのCriger-Najjar症候群1型の発生症例の把握を行い、臨床症状より高ビリルビン血症の管理法、診療ガイドラインの作成を行う。

A. 研究目的

遺伝性非抱合型高ビリルビン血症の中でも重症型である Criger-Najjar 症候群 1 型はその発生頻度が極めて低く、日本ではこれまでに 4 例の報告があるだけである。新生児期より重度の高ビリルビン血症が持続し、交換輸血、光線療法、そして最終的には肝移植が必要である。しかし、実際に Criger-Najjar 症候群 1 型が疑われた症例でもほとんどが中等症の Criger-Najjar 症候群 2 型や軽症例の Gilbert 症候群であり、Criger-Najjar 症候群 1 型は稀である。これらの診断はビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素遺伝子 (*UGT1A1*) の解析によりできる。本研究では日本国内で発生する遺伝性非抱合型高ビリルビン血症の診断を来ない重症例である 1 型発見を行い、診断・治療・ガイドライン作成のための基礎的情報を収集する。

B. 研究方法

日本国内で発生する新生児期より発症する重症黄疸（非抱合型高ビリルビン血症）例の情報収集とその鑑別診断を行う。また、過去の 1 型の症例についてのその後の調査を行う。

C. 研究結果

この研究期間に日本国内より診断依頼のあった、13

例の Criger-Najjar 症候群 1 型疑い症例の *UGT1A1* 解析を行った。13 例中 4 例が Criger-Najjar 症候群 2 型、7 例症 Gilbert 症候群で、1 型は発見されなかった。また、p. P342S、p. [G71R:R403H]、frame shift 変異 の 3 つの新規変異アレルを発見した。過去に診断された Criger-Najjar 症候群 1 型は肝移植を受けており現在把握できている症例は治癒しているものと考えている。

D. 考察

新生児期より遷延性黄疸や重症黄疸をきたす症例には *UGT1A1* の変異がその原因にあることが明らかになったが、日本国内ではこの研究期間中に Criger-Najjar 症候群 1 型の発生はなかった。本研究で同定された *UGT1A1* の新規変異については今後発現実験により病態に関わるメカニズムを解明してゆく必要がある。

E. 結論

この一年間、日本国内では新たな Criger-Najjar 症候群 1 型は発症しなかった。日本では極めて少ない症例のため、今後も診断体制は維持してゆく必要がある。

F. 研究発表

- 1) Mennillo E, Maruo Y, et al. Drug Metab Dispos. 2022;50(1):33-42.
- 2) Obata S, Maruo Y, et al. PLoS One. 2021;16(12):e0261095.
- 3) Morimune T, Maruo Y, et al. PLoS One. 2021;16(4):e0248517.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

小児期に発症する希少難治性肝・胆道疾患の移行期・成人期診療ガイドの作成

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。成人診療科へのスムーズな移行の妨げとなっている理由の一つとして、成人診療科の医師がこれら小児期に発症する希少難治性肝・胆道疾患の診療に慣れていないことが挙げられる。そこで本研究では、成人診療科の医師を対象とした診療ガイドブック（「小児期発症希少肝・胆道疾患 移行期・成人期診療ガイドブック」（仮称））を作成することを目的とする。

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。

成人診療科へのスムーズな移行の妨げとなっている理由の一つとして、成人診療科の医師がこれら小児期に発症する希少難治性肝・胆道疾患の診療に慣れていないことが挙げられる。そこで本研究では、成人診療科の医師を対象とした診療ガイドブックを作成することを目的とする。

B. 研究方法

・厚労省研究班「小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究」班（仁尾班）、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班（滝川班）、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本肝臓学

会から委員を募りワーキンググループを作成する。

- ・ガイドブックの対象疾患を決定する。
- ・ワーキンググループ内で分担して各疾患についての執筆を行う。
- ・完成した後は日本小児栄養消化器肝臓学会、日本肝臓学会、日本消化器病学会の査読、パブリックコメント、承認を得た後、インターネットで公開する。

（倫理面への配慮）

倫理審査は不要である。

C. 研究結果

今次3年間において、まず対象疾患の絞り込みを行った。ガイドブックの対象疾患は以下のとおりである。

- （1）小児期に発症する希少難治性肝・胆道疾患
胆道閉鎖症
門脈血行異常症（先天性門脈欠損症・低形成（先天性門脈体循環短絡症））
症候性肝内胆管減少症（アラジール症候群など）
非症候性肝内胆管減少症
先天性肝線維症
カロリ病
家族性進行性肝内胆汁うっ滞症
良性反復性肝内胆汁うっ滞症
先天性胆道拡張症
体質性黄疸
Wilson 病

シトリン欠損症
肝型糖原病
尿素サイクル異常症
ライソゾーム病
Fontan 術後における肝合併症
自己免疫性肝炎
原発性硬化性胆管炎
（2）成人期にみられる原因不明の脂肪
肝・肝硬変の原因として鑑別すべき小児期
発症希少肝・胆道疾患
脂肪肝の鑑別
肝硬変の鑑別

これに加え、執筆者の選択、対象疾患の妥当性の検証および執筆内容についての調整を行った。

D. 考察

なし

E. 結論

令和4年度以降実際のガイドブックの執筆を行う予定である。

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

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

小児慢性特定疾病児童等データの現況値と全国登録推定値に関する検討

研究分担者：盛一 享徳（国立成育医療研究センター 小児慢性特定疾病情報室）

研究要旨

【目的】 研究対象疾病ごとに小児慢性特定疾病児童等登録データの現況値と全国登録推定値を算出し、登録件数の妥当性について検討することを目的とした。

【方法】 小児慢性特定疾病児童等データを用いて、登録データの集計値（現況値）から疾患ごとの全国登録推定値を算出し、過去に全国調査等によって報告されている患者数と比較した。

【結果】 小児慢性特定疾病児童等データのもととなる医療意見書項目の電子化作業は完全には終了しておらず、徐々に登録が進んでいる状況であった。検討した期間の最終的な予想登録率は8割前後であり、疾患群ごとの登録状況にばらつきは認められなかったことから、全国データの代替として利用する事は可能であると思われた。推定された疾病ごとの年間の全国登録件数は、嚢胞性線維症 8-28 件（95%信頼区間、 $p < 0.05$ ）、先天性高インスリン血症 101-127 件、胆道閉鎖症 2,000-2,308 件、アラジール症候群 99-116 件、遺伝性膵炎 14-34 件、先天性胆道拡張症 285-355 件、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 43-52 件、先天性多発肝内胆管拡張症（カロリ病） 7-13 件、先天性肝線維症 18-27 件、肝内胆管減少症 4-11 件、肝硬変症 43-45 件、先天性門脈欠損症 25-40 件、新生児ヘモクロマトーシス 2-12 件、クリグラー・ナジャー症候群 1-1 件であった。

【結論】 小児慢性特定疾病の対象範囲により申請状況が変わるため、疾病により登録状況が異なるが、稀少疾病についても登録症例が存在しており、登録データの特性を踏まえた上で、小児慢性特定疾病児童等登録データを利用した疾病研究を進められる可能性があると考えられた。

A. 研究目的

本研究班が研究対象としている疾病には、発症数が少ない稀少疾病が多く存在し、症例の捕捉が難しいという問題を抱えている。近年、治療技術の進歩等により、長期生存が望める疾患が多くなってきている一方で、長期予後に関する知見は、疾病レジストリの構築・運用の難しさから、不明な点が多く残っている。

小児慢性特定疾病対策は、慢性疾病を抱える子どもに対し、国が行う医療費等の支援施策である。その対象疾病は、稀少疾病を含めて幅広く小児期発症の慢性疾病を網羅しており、本研究班の研究対象となる疾病のほとんどが小児慢性特定疾病の対象疾病となっている。当該施策は申請の際に、疾病ごとに様式が定められた医師の診断書である「医療意見書」を提出する。医療意見書の項目は、電子化されデータベースとして蓄積されており、

疾病研究等の二次利用が可能となっている。

本研究は、登録が進んでいる小児慢性特定疾病児童等データを用いて、研究対象疾病について、その登録状況を明らかにするとともに、現況値から疾病ごとの登録推定値を算出し、過去の報告から得られている患者推定値と比較することを目的とした。

B. 研究方法

小児慢性特定疾病児童等データ

現行制度では申請を行う際に、対象疾病ごとに定められた専用の医師の診断書である「医療意見書」が提出される。医療意見書をもとに認定審査が実施されるとともに、医療意見書の写しが全国の自治体より国立成育医療研究センター内に設置されている登録センターに集められ、その内容が電子化されデータベース化されている。このデータベースは、研究利用同意がなされたデータについては、小児慢性特定疾病児童等データベースとして、疾病研究への二次利用が可能となっている。

医療意見書の写しが自治体から登録センターに送付されるタイミングは任意であり、また必ずしも古い順に送られてくるとは限らないため、申請された医療意見書が、データベースに登録されるまでには、数か月から1年以上の時間を要する。また、2020年以降は、新型コロナウイルス感染への対応により、医療意見書の発送が難しい状況が続いたこと等から、2022年3月現在、小児慢性特定疾病児童等データベースには、全ての自治体からのデータが登録されているわけではなく、完全な全国データとはなっていない。

2017（平成29）年度以降、厚生労働省衛生行政報告例に小児慢性特定疾病に係る医療受給者証所持者数が報告されている。小児慢性特定疾病児童等データは、申請された医療意見書のうち研究同意がなされたものの件数であることから、数えている対象が異なっているが、小児慢性特定疾病の登録件数をおおよそ推定する上で参考となる数値と考えられる。本研究では、小児慢性特定疾病の

登録データ件数の全国推定登録件数を推定するために、この受給者証所持者数を参考値として利用した。

統計学的分析

小児慢性特定疾病児童等登録データより、研究班の対象疾病について記述統計データを集めた。推計値については母分散が不明な場合の小標本推計として、 t 分布による推計値を利用し、有意水準は 0.05 とした。分析には StataCorp LLC Stata/MP 16.1 を使用した。

倫理的配慮等

記述統計等に利用したデータは匿名加工後の集計後データであり、個人情報保護等の配慮は特段必要無いと考えられた。

C. 研究結果

本研究班の対象としている疾病について小児期から成人期への移行等を検討する上で、小児慢性特定疾病および指定難病の対象状況を把握する必要がある。2021（令和3）年度現在13の研究対象疾病は、全て小児慢性特定疾病の対象疾病であり、指定難病であるものは、嚢胞性線維症（告示番号299）、胆道閉鎖症（告示番号296）、アラジール症候群（告示番号297）、遺伝性膵炎（告示番号298）、家族性肝内胆汁うっ滞症（告示番号338）の5疾病であった。

衛生行政報告例による小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数が、小児慢性特定疾病の医療意見書の申請件数と類似すると仮定し、現在の登録率を推定した。衛生行政報告例では個別の対象疾病ごとの受給者証所持者数は報告されないが、疾患群ごとの人数は報告される。現在の登録データと疾患群ごとの登録分布を比較したところ、差を認めなかったことから、現在の登録データは、疾患群ごとの登録の偏りはなく、2015～2017年までは概ね全体の8割程度、2018年は7割強の登録率であると考えられた。

小児慢性特定疾病は、制度上、全ての患者が対

象となるわけでないが、過去の報告における有病率と比較できる場合、小児慢性特定疾病児童等データベースの悉皆性を推測することが可能であると考えられた。

研究対象の疾病において最も登録件数が多かった疾病は、胆道閉鎖症であった。胆道閉鎖症に対する小児慢性特定疾病の対象基準は、疾病名に該当する場合、であることから、理論上は20歳未満の全ての胆道閉鎖症の患者が小児慢性特定疾病の申請が可能である。胆道閉鎖症は生後まもなくより発症し、出生9,000～10,000人に一人程度の発症頻度と報告されていることから、20歳未満の患者は2,000～2,500人存在すると計算できる。表4に示すように、小児慢性特定疾病児童等データにおける1年間の胆道閉鎖症の登録件数の95%信頼区間は2,000-2,308件であることから、かなりの範囲の当該疾病患者を捕捉できている可能性があった。

また進行性家族性肝内胆汁うっ滞症や嚢胞性線維症といった希少疾病においても、小児慢性特定疾病児童等データベースの登録件数と症例報告件数が極端に乖離していないことから、ある程度の患者を捕捉できている可能性が示唆された。

D. 考察

2015（平成27）年～2018（平成30）年度の各疾病の小慢登録件数について全国登録推定値検討した。過去の疾病登録や全国調査における数値と大きく矛盾はしていないと思われた。

E. 結論

本研究班の研究対象となる疾病については、疾病ごとに登録状況に差異は認められるが、小児慢性特定疾病児童等データの登録が進んでいることから、今後当該データを利用した研究が進むことが期待できると思われた。

G. 研究発表

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

小児期・移行期を含む包括的対応を要する
希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表
(2019～2021年度)

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
乾あやの	新生児黄疸	矢崎義雄、小室一成	内科学(第12版)	朝倉書店	東京	2022	271-273
Nio M	Preface	Masaki Nio	Introduction to Biliary Atresia	Springer	東京	2021	vii
Sasaki H, Nio M, Okubo R, et al.	Japanese Biliary Atresia Registry	Masaki Nio	Introduction to Biliary Atresia	Springer	東京	2021	19-26
Inui A, Fujisawa T	Overview	Masaki Nio	Introduction to Biliary Atresia	Springer	東京	2021	35-39
Bessho K, Satomura Y.	Pathogenesis: Genetics/Epigenetics	Masaki Nio	Introduction to Biliary Atresia	Springer	東京	2021	41-46
Nio M, Masaki H, Hashimoto M, Nakajima Y	Operative Procedures: Open Kasai Procedure	Masaki Nio	Introduction to Biliary Atresia	Springer	東京	2021	139-146
Kasahara M, Fukuda A, Sakamoto S.	Operative Procedures: Living Donor Liver Transplantation	Masaki Nio	Introduction to Biliary Atresia	Springer	東京	2021	161-173
Tajiri T, Furukawa T.	Protocols of Follow-up Management	Masaki Nio	Introduction to Biliary Atresia	Springer	東京	2021	209-215
Kanamori Y	Long-term Complications: Gastro-Esophageal Varices/GI bleeding	Masaki Nio	Introduction to Biliary Atresia	Springer	東京	2021	227-232
Tanaka H, Nio M	Social Support System for Biliary Atresia in Japan	Masaki Nio	Introduction to Biliary Atresia	Springer	東京	2021	311-316
Matsuura T, Yoshimaru K, Taguchi T.	International Collaboration in Biliary Atresia	Masaki Nio	Introduction to Biliary Atresia	Springer	東京	2021	323-328
Ando H	Clinical Practice Guidelines for Biliary Atresia	Masaki Nio	Introduction to Biliary Atresia	Springer	東京	2021	341-350

仁尾 正記	胆道閉鎖症	木下芳一、金子周一 ほか	専門医のための消化器病学第3版	医学書院	東京	2021	585-587
依藤 亨	先天性高インスリン血症	岡崎和一	膵臓症候群第3版	日本臨床社	東京	2021	83-86
田尻達郎、文野誠久	Chapter13その他の胎児疾患と胎児治療 胎児疾患②仙尾部奇形腫	中田雅彦	胎児疾患と胎児治療—病態生理、診断・治療のすべて	メディカ出版	大阪	2020	267-271
依藤 亨	新生児の低血糖症	水口雅、市橋光	今日の小児治療指針	医学書院	東京	2020	126
箕輪 圭	消化器疾患・肝疾患：膵外分泌不全症，慢性膵炎	水口雅、市橋光	今日の小児治療指針	医学書院	東京	2020	483
乾あやの	先天代謝異常による肝障害	永井良三	今日の診断指針	医学書院	東京	2020	777-778
乾あやの	新生児期以降の黄疸、体を痒がる	稲毛康司	症候から入る小児の身体診察	文光堂	東京	2020	122-124
乾あやの	肝炎	日本小児感染症学会	小児感染免疫学-初版第1版-	朝倉書店	東京	2020	291-294
Ishiguro H, Yamamoto A	Pancreatic Bicarbonate Secretion	Kuipers EJ	Encyclopedia of Gastroenterology 2nd Edition	Elsevier	Amsterdam	2020	24-29
竹山宜典	急性膵炎	門脇孝 小室一成 宮地良樹	日常診療に活かす診療ガイドライン UP-TO-DATE2020-2021	メディカルレビュー社	大阪	2020	378-384
竹山宜典	急性膵炎	袴田 健一	消化器外科専門医の心得（下）	杏林舎	東京	2020	753-756
乾あやの、藤澤知雄	新生児胆汁うっ滞症	南学正臣（総編）	内科学書（改訂第9版）	中山書店	東京	2019	403-404
乾あやの、藤澤知雄	特発性新生児肝炎	南学正臣（総編）	内科学書（改訂第9版）	中山書店	東京	2019	404-405
依藤亨	先天性高インスリン血症	柳瀬敏彦	内分泌症候群（第3版）IV	日本臨床社	大阪	2019	199-203
依藤亨	低血糖	五十嵐隆	小児科診療ガイドライン（第4版）	総合医学社	東京	2019	519-523

依藤亨	小児の低血糖症	伊藤裕、 下村伊一郎	改訂第9版内科学書 vol 5	中山書店	東京	2019	324-327
Kasahara M, Sakamoto S, Fukuda A	Pediatric Living Donor Liver Transplantation	Lorenzo D'Antiga	Pediatric Hepatology and Liver Transplantation	Springer	Switzerland	2019	487-513
竹山宜典	急性膵炎	南学正臣（総編）	内科学書（改訂第9版）	中山書店	東京	2019	459-465
澤口聡子	母子保健の水準	鈴木庄亮, 久道茂, 監. 小山羊, 辻一郎, 編	シンプル衛生公衆衛生学	南江堂	東京	2019	229-233
澤口聡子	母子保健活動と行政	鈴木庄亮, 久道茂, 監. 小山羊, 辻一郎, 編	シンプル衛生公衆衛生学	南江堂	東京	2019	238-246

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
Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ikeura T, Itoi T, Ito T, Inui K, Irisawa A, Uchida K, Ohara H, Kubota K, Kodama Y, Shimizu K, Tonozuka R, Nakazawa T, Nishino T, Notohara K, Fujinaga Y, Masamune A, Yamamoto H, Watanabe T, Nishiyama T, Kawano M, Shiratori K, Shimosegawa T, Takeyama Y; Members of the Research C.	Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2020	J Gastroenterol	57	225-45	2022
Li CZ, Ogawa H, Ng S S, Chen X, Kishimoto E, Sakabe K, Fukami A, Hu YC, Mayhew C N, Hellmann J, Miethke A, Tasnova NL, Blackford SJI, Tang Z M, Syanda AM, Ma L, Xiao F, Sambrotta M, Tavabie O, Soares F, Baker O, Danovici D, Hayashi H, Thompson RJ, Asai A.	Human iPSC-derived hepatocyte system models cholestasis with tight junction protein 2 deficiency.	JHEP Rep	4(4)	100446	2022
Liu L, Yamamoto A, Yamaguchi M, Taniguchi I, Nomura N, Nakakuki M, Kozawa Y, Fukuyasu T, Higuchi M, Niwa E, Tamada T, Ishiguro H.	Bicarbonate transport of airway surface epithelia in luminally perfused mice bronchioles	J Physiol Sci	72	Article number: 4	2022
Ando H, Inomata Y, Iwanaka T, Kuroda T, Nio M, Matsui A, Yoshida M, Japanese Biliary Atresia S: Clinical practice guidelines for biliary atresia in Japan	A secondary publication of the abbreviated version translated into English	J Hepatobiliary Pancreat Sci	28 (1)	55-61	2021
Hashimoto M, Fujishima F, Lomphithak T, Jitkaew S, Nio M, Sasano H	Necroptosis in biliary atresia of the liver	Med Mol Morphol	54 (4)	305-315	2021
Ken-Ichiro Konishi, Tatsuki Mizuochi, Hajime Takei, Ryosuke Yasuda, Hirotaka Sakaguchi, Jun Ishihara, Yugo Takaki, Masahiro Kinoshita, Naoki	A Japanese prospective multicenter study of urinary oxysterols in biliary atresia	Scientific reports	11(1)	4986	2021

i Hashizume, Suguru Fukahori, Hiromichi Shoji, Go Miyano, Ko ichiro Yoshimaru, To shiharu Matsuura, Yu kihiro Sanada, Takah isa Tainaka, Hiroo U chida, Yumiko Kubo, Hiromu Tanaka, Hidey uki Sasaki, Tsuyoshi Murai, Jun Fujishir o, Yushiro Yamashit a, Masaki Nio, Hiros hi Nittono, Akihiko Kimura					
大久保 龍二, 佐々木 英之, 橋本 昌俊, 中島 雄大, 仁尾 正 記	【みんなで役立てよう 新生児スク リーニング検査】便色カードに よる胆道閉鎖症スクリーニング スクリーニングで発見された胆道 閉鎖症の治療と予後	周産期医学	51(2)	236-239	2021
大久保 龍二, 佐々木 英之, 橋本 昌俊, 中島 雄大, 仁尾 正 記	【必携!外傷と外科疾患への対 応】迅速な判断を必要とする疾患 胆道閉鎖症 胆汁うっ滞性疾患 の鑑別、スクリーニングの可能性	小児内科	53(2)	235-239	2021
佐々木 英之	【小児外科疾患における公費負担 医療の種類と申請方法】胆道閉鎖 症	小児外科	53(3)	290-295	2021
佐々木 英之	【小児期発症慢性肝疾患における 移行期医療の現状と課題-小児と 成人のダイアログ-】胆道閉鎖症 葛西手術とその後の長期予後	肝胆膵	82(3)	363-370	2021
田中 拓, 佐々木 英 之, 中島 雄大, 仁 尾 正記	胆道閉鎖症成人例の現状と公的助 成受給状況に関する調査研究	日本小児外科学会 雑誌	57(3)	823-831	2021
Sakamoto S, Hashizum e N, Yagi M, Sasaki H, Nio M; Japanese B iliary Atresia Socie ty	Postoperative pharmacotherapy for patients with biliary atre sia in Japan	Postoperative pha rmacotherapy for patients with bil iary atresia in J apan	64(1)	e14990	2021
Sasaki H, Nio M, And o H, Kitagawa H, Kub ota M, Suzuki T, Tag uchi T, Hashimoto T, and the Japanese Bi liary Atresia Societ y	Anatomical patterns of biliary atresia including hepatic rad icles at the porta hepatis inf luence short- and long-term pr og noses	J Hepatobiliary P ancreat Sci	28(11)	931-941	2021
Sonoda S, Yoshimaru K, Yamaza H, Yuniart ha R, Matsuura T, Ya mauchi Tomoda E, Mur ata S, Nishida K, Od a Y, Ohga S, Tajiri T, Taguchi T, and Ya maza T	Biliary atresia-specific deciduo us pulp stem cells feature bilir ary deficiency	Stem Cell Res The	12(1)	582	2021
高山勝平, 文野誠久, 田尻達郎	胆嚢, 胆管	小児外科	53(9)	961-964	2021

Yuniartha R, Yamaza T, Sonoda S, Yoshimaru K, Matsuura T, Yamaza H, Oda Y, Ohga S, Taguchi T	Cholangiogenic potential of human deciduous pulp stem cell-converted hepatocyte-like cells	Pediatr Int	63	1095-1102	2021
Naitoh I, Kamisawa T, Tanaka A, Nakazawa T, Kubota K, Takikawa H, Unno M, Masamune A, Kawa S, Nakamura S, Okazaki K; collaborators.	Clinical characteristics of immunoglobulin IgG4-related sclerosing cholangitis: Comparison of cases with and without autoimmune pancreatitis in a large cohort	Dig Liver Dis	53	1308-14	2021
Nakazawa T, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Tazuma S, Nishino T, Inoue D, Naitoh I, Watanabe T, Notohara K, Kubota K, Ohgura H, Tanaka A, Takikawa H, Masamune A, Unno M	Clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2020: (Revision of the clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2012)	J Hepatobiliary Pancreat Sci	28	235-42	2021
Ren H, Mori N, Hamada S, Takasawa C, Mugikura S, Masamune A, Takase K	Effective apparent diffusion coefficient parameters for differentiation between mass-forming autoimmune pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma.	Abdom Radiol (NY)	46	1640-7	2021
Suzuki M, Minowa K, Nakano S, Isayama H, Shimizu T.	Genetic abnormalities in pancreatitis: An update on diagnosis, clinical features, and treatment.	Diagnostics	11	31	2021
鈴木光幸, 平井沙依子, 清水俊明	小児の急性膵炎の実態（成人例とは異なる特徴は）	肝胆膵	82	39-44	2021
鈴木光幸	遺伝性膵炎の疫学、診断、治療法など最近の知見について	日本醫事新報	5096	55	2021
Hamada S, Masson E, Chen JM, Sakaguchi R, Rebours V, Buscail L, Matsumoto R, Tanaka Y, Kikuta K, Kataoka F, Sasaki A, Lee Rhun M, Audin H, Lechaux A, Caumont B, Lorenzo D, Billietz K, Besnard R, Koch S, Lamireau T, De Koninck X; GREPAN (Genetic REsearch on PANcreatitis) Study Group, Génin E, Cooper DN, Mori Y, Masamune A, Férec C	Functionally deficient TRPV6 variants contribute to hereditary and familial chronic pancreatitis	Hum Mutat	43 (2)	228-239	2021
Matsumoto R, Hamada S, Tanaka Y, Taguchi K, Yamamoto M, Masamune A	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 depletion sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine via aldehyde dehydrogenase 3a1 repression	J Pharmacol Exp Ther	379	33-40	2021

Tanaka Y, Hamada S, Matsumoto R, Taguchi K, Yamamoto M, Masamune A	Nrf2 expression in pancreatic stellate cells promotes progression of cancer	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	321	G378-G388	2021
安藤久實	先天性胆道拡張症の発生論	胆と膵	42(10)	909-913	2021
Mori H, Masahata K, Umeda S, Morine Y, Ishibashi H, Usui N, Shimada M	Risk of carcinogenesis in the biliary epithelium of children with congenital biliary dilatation through epigenetic and genetic regulation	Surg Today	52 (2)	215-223	2021
Mori H, Morine Y, Matsumoto R, Chiba A, Yamada S, Saito Y, Ishibashi H, Takahashi A, Shimada M	Bile Metabolites and Risk of Carcinogenesis in Patients With Pancreaticobiliary Maljunction: A Pilot Study	Anticancer Res	41(1)	327-334	2021
Mizutani A, Sabu Y, Naoi S, Ito S, Nakano S, Minowa K, Mizutani T, Ito K, Abukawa D, Kaji S, Sasaki M, Muroya K, Azuma Y, Watanabe S, Oya Y, Inomata Y, Fukuda A, Kasahara M, Inui A, Takikawa H, Kusuhashi H, Bessho K, Suzuki M, Togawa T, Hayashi H	Assessment of ATP8B1 Function in Cholestatic Patients with ATP8B1 Deficiency using Peripheral Blood Monocyte-Derived Macrophages	Hepatol Commun	In press		2021
Nakajima Y, Osaka S, Mizuno T, Yokoi K, Nakano S, Hirai S, Hiraoka Y, Miura Y, Suzuki M, Kusuhara H, Hayashi H [§] .	Influence of food on pharmacokinetics and pharmacodynamics of 4-phenylbutyrate in patients with urea cycle disorders.	Mol Genet Metab Rep	29	100799	2021
Osaka S, Nakano S, Mizuno T, Hiraoka Y, Minowa K, Hirai S, Mizutani A, Sabu Y, Miura Y, Shimizu T, Kusuhara H, Suzuki M, Hayashi H [§]	A randomized trial to examine the impact of food on pharmacokinetics of 4-phenylbutyrate and change in amino acid availability after a single oral administration of sodium 4-phenylbutyrate in healthy volunteers.	Mol Genet Metab.	132(4)	220-226	2021
児玉匡, 上野豪久, 正嶋和典, 出口幸一, 野村元成, 阪龍太, 田附裕子, 近藤宏樹, 別所一彦, 奥山宏臣	PFIC 1型、4型に対し生体肝移植を行った2例	日本小児外科学会雑誌	57(6)	965-970	2021
西野裕貴、近藤宏樹、山下雄平、一木美穂、井上智弘、虫明聡太郎	反復する肝機能障害を呈して診断に至った肝サルコイドーシスの一児例	肝臓	62(8)	479-486	2021
小林宗也、乾あやの	重症薬疹の肝障害	Monthly Book Dermatol. 日常診療にこの1冊！皮膚アレルギー診療のすべて<増刊号>	307	91-96	2021

藤井まどか	トラニラストによるStevens-Johnson症候群と胆管消失症候群の合併	日本小児科学会雑誌	125(5)	784-790	2021
Tajiri H, Bessho K, Nakayama Y, Abukawa, D, Iitsuka Y, Ito Y, Inui, A, Etani Y, Suzuki M, Takano, T, Tanaka, A, Mizuuchi, T, Miyoshi Y, Murakami J	Clinical practice guidelines for the management of children with mother-to-child transmitted hepatitis C virus infection	Pediatrics International	64(1)	e14962	2021
Yoshiyuki Okano, Miki Okamoto, Masahide Yazakim, Ayano Inui, Toshihiro Ohura, Kei Murayama, Yoriko Watanabe, Daisuke Tokuhara, Yasuhiro Takeshima	Analysis of daily energy, protein, fat, and carbohydrate intake in citrin-deficient patients: Towards prevention of adult-onset type II citrullinemia	Molecular Genetics and Metabolism	133(1)	63-70	2021
Kay Tanita, Fumiaki Sakura, Ryusuke Nambu, Miyuki Tsumura, Yusuke Imanaka, Hidenori Ohnishi, Zenichiro Kato, Jie Pan, Akihiro Hoshino, Koji Suzuki, Motoko Yasutomi, Shuichiro Umet su, Chizuru Okada, Masatoshi Takagi, Kohsuke Imai, Osamu Ohara, Alexo M. Muise, Satoshi Okada, Tomohiro Morio, Hirokazu Kanegane	Clinical and Immunological Heterogeneity in Japanese Patients with Gain-of-Function Variants in STAT3	Journal of Clinical Immunology	41(4)	780-790	2021
Miki Okamoto, Yoshiyuki Okano, Mai Okano, Masahide Yazaki, Ayano Inui, Toshihiro Ohura, Kei Murayama, Yoriko Watanabe, Daisuke Tokuhara and Yasuhiro Takeshima	Food Preferences of Patients with Citrin Deficiency	Nutrients	13(9)	3123	2021
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	74	1761-1763	2021
乾あやの、藤澤知雄	小児科から内科診療科への円滑な移行 -小児期発症慢性肝疾患における移行期医療の現状と課題	医学のあゆみ	278(12)	1050-1053	2021
十河剛、梅津守一郎、陶山友徳、住居慎一郎、乾あやの、藤澤知雄	原発性硬化性胆管炎に合併する潰瘍性大腸炎	IBD Research	15(4)	52-56	2021
乾あやの、藤澤知雄、小松陽樹	HBユニバーサルワクチネーション	周産期医学	51(12)	1788-1790	2021
Kasahara M, Sakamoto S, Fukuda A, Horikawa R, Ito R, Uchida	Macroscopic Characteristics of the Native Liver in Children With MPV17-Related Mitochondri	Liver Transpl	28(3)	497-500	2021

H, Yanagi Y, Shimizu S, Nakao T, Mimori K, Haga C, Schlegel A, Ohtake A, Shimura M, Fushimi T, Ichimoto K, Matsunaga A, Murayama K	al DNA Depletion Syndrome: An Indication for Performing Liver Transplantation?				
Uchida H, Sakamoto S, Kasahara M	Response to "Current quandaries in the management of congenital portosystemic shunts"	Liver Transpl	27(8)	1214	2021
Uchida H, Sakamoto S, Kasahara M, Ueno Y, Mochida S, Haga H, Okajima H, Eguchi S, Takada Y, Umeshita K, Kokudo N, Egawa H, Uemoto S, Ohdan H Japanese Liver Transplantation Society	An analysis of the outcomes in living donor liver transplantation for pediatric malignant hepatic tumors using nationwide survey data in Japan	Transpl Int	34(8)	1408-1421	2021
Uchida H, Sakamoto S, Shimizu S, Takeda M, Yanagi Y, Fukuda A, Kasahara M	Impact of prolonged clamping of the portal vein during liver transplantation in infants with biliary atresia: renewed interest in a long-standing issue	Surg Today	51(8)	1292-1299	2021
Mayumi Kawase, Masato Ogawa, Takayuki Hoshina, Masumi Kojiro, Miyuki Nakakuki, Satoru Naruse, Hiroshi Ishiguro and Koichi Kusuhara	Case Report: Japanese siblings of cystic fibrosis with a novel large Heterozygous Deletion in the CFTR gene	Frontiers in Pediatrics	9	800095	2021
山本明子、伊藤孝一、成瀬 達、服部日出雄、中莖みゆき、藤木理代、石黒 洋	Focal biliary cirrhosisと門脈圧亢進症をともなう嚢胞性線維症の1例	日本消化器病学会雑誌	118(7)	686-697	2021
成瀬達、中莖みゆき、藤木理代、近藤志保、小澤祐加、山本明子、石黒 洋	脾嚢胞性線維症（嚢胞性線維症）	胆と脾	42(10)	937-941	2021
石黒 洋、中莖みゆき、小澤祐加、山本明子	嚢胞性線維症	日本臨床 脾臓症候群	第3版	57-61	2021
Deneau M, Valentino P, Mack C, Alqoer K, Amin M, Amir A, Akumar M, Auth M, Broderick A, DiGuglielmo M, Draijer LG, El-Matary W, Ferrari F, Furuya K, Gottrand F, Gupta N, Homan M, Jensen MK, Kamath BM, Kim KM, Kolho KL, Koot BG, Iorio R, Martinez M, Miloh T, Mohan P, Palle S, Pa	The Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics (SCOPE) index: a prognostic tool for children	Hepatology	73(3)	1074-1087	2021

padopoulou A, Ricciuto A, Saubermann L, Sathya P, Shteyer E, Smolka V, Tanaka A, Varier R, Venkat V, Vitola B, Woynarowski M, Guthery S					
Takahashi A, Ohira H, Abe K, Zeniya M, Abe M, Arinaga-Hino T, Torimura T, Yoshizawa K, Takaki A, Kang JH, Suzuki Y, Nakamoto N, Inui A, Tanaka A, Takikawa H	Differences in autoimmune hepatitis based on inflammation localization	Med Mol Morphology	54(1)	8-13	2021
Yagi M, Matsumoto K, Komori A, Abe M, Hadeshimoto N, Inao M, Nishimura T, Kawata K, Ninomiya M, Fujii H, Takahashi A, Kang JH, Takamura M, Arakawa M, Joshita S, Sato K, Itakura J, Nomura T, Kakisaka K, Kaneko A, Tamura Y, Miura R, Aiso M, Arizumi T, Asaoka Y, Kikuchi K, Takikawa Y, Masaki T, Umemura T, Honda A, Ohira H, Kawada N, Yoshiji H, Mochida S, Takikawa H, and Tanaka A, on behalf of Japan PBC Study Group (JPBC SG)	A validation study of the Urso deoxycholic Acid Response Score in Japanese patients with primary biliary cholangitis	Liver Int	40(8)	1926-1933	2021
Tanaka A	Current Understanding of Primary Biliary Cholangitis	Clin Mol Hepatol	27(1)	1-21	2021
Takahashi A, Ohira H, Abe K, Zeniya M, Abe M, Arinaga-Hino A, Torimura T, Yoshizawa K, Takaki A, Kang JH, Suzuki Y, Nakamoto N, Inui A, Tanaka A, Takikawa H	Increasing incidence of acute autoimmune hepatitis: a nationwide survey in Japan	Sci Rep	10(1)	14250	2021
Montali L, Gragnano A, Miglioretti M, Frigerio A, Vecchio L, Gerussi A, Cristofori L, Ronca V, D'Amato D, Elizabeth O'Donnell S, Mancuso C, Luca M, Yagi M, Reig A, Jopson L, Pillar S, Jones D, Pares A, Mells G, Tanaka A, Carbone M, Invernizzi P	Quality of life in patients with primary biliary cholangitis: A cross-geographical comparison	J Trans Autoimmun	4	100081	2021

Asselta R, Paraboschi EM, Gerussi A, Corbelli HJ, Mells GF, Sandford RN, Jones DE, Nakamura M, Ueno K, Hitomi Y, Kawashima M, Nishida N, Tokunaga K, Nagasaki M, Tanaka A, Tang R, Li Z, Shi Y, Liu X, Xiong M, Hirschfield G, Siminovitch KA; Canadian-US PBC Consortium; Italian PBC Genetics Study Group; UK-PBC Consortium; Japan PBC-GWAS Consortium, Carbone M, Cardamone G, Duga S, Gershwil ME, Seldin MF, Invernizzi P	X chromosome contribution to the genetic architecture of primary biliary cholangitis	Gastroenterology	160(7)	2483-2495	2021
Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, Matsumoto K, Chazouillères O, Takikawa H, Hansen BE, Carrat F, Corpechot C	Association of Bezafibrate with Transplant-Free Survival in Patients with Primary Biliary Cholangitis	J Hepatol	75(3)	565-571	2021
Nakayama N, Uemura H, Uchida Y, Imai Y, Tomiya T, Terai S, Yoshiji H, Genda T, Ido A, Inoue K, Katon N, Sakaida I, Shimizu M, Takikawa Y, Abe M, Abe R, Chayama K, Hasegawa K, Inui A, Kasahara M, Ohira H, Tanaka A, Takikawa H, Mochida S	Nationwide Survey for Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure Occurring between 2017 and 2019 and Diagnosed According to Proposed Japanese Criteria	J Gastroenterol	56(12)	1092-1106	2021
Matsumoto K, Ohfuji S, Abe M, Komori A, Takahashi A, Fujii H, Kawata K, Noritake H, Tadokoro T, Honda A, Asami M, Namisaki T, Ueno M, Sato K, Kakisaka K, Arakawa M, Ito T, Tanaka K, Matsui T, Setsu T, Takamura M, Yasuda S, Katsumi T, Itakura J, Sano T, Tamura Y, Miura R, Arizumi T, Asaoka Y, Uno K, Nishitani A, Ueno Y, Terai S, Takikawa, Morimoto Y, Yoshiji H, Mochida S, Ikegami T, Masaki T, Kawada N, Ohira H, and Tanaka A	Environmental factors, medical and family history, and comorbidities associated with primary biliary cholangitis in Japan: A multicenter case-control study	J Gastroenterol	57(1)	19-29	2021

Gerussi A, Verda D, Paolo Bernasconi D, Carbone M, Komori A, Abe M, Inao M, Namisaki T, Mochida S, Yoshiji H, Hirschfeld G, Lindor K, Pares A, Corpechot C, Cazagon N, Floreani A, Marzioni M, Alvaro D, Vespasiani-Gentilucci U, Cristoferi L, Grazia Valsecchi M, Muselli M, the Japan PBC Study Group, the Global PBC Study Group and the Italian PBC study group, Hansen BE, Tanaka A, Pietro Invernizzi	Machine learning in primary biliary cholangitis: a novel approach for risk stratification	Liver Int	42(3)	615-627	2021
Akamatsu N, Hasegawa K, Egawa H, Ohdan H, Uemoto S, Kokudo N, Tazuma S, Tanaka A, and Takikawa H	Donor age (≥ 45 years) and reduced immunosuppression are associated with the recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation	Transplant International	34(5)	916-929	2021
Martinez M, Perito ER, Valentino P, Valentino CL, Aumar M, Broderick A, Draijer LG, Fagundes EDT, Furuya KN, Gupta N, Horslen S, Jonas MM, Kamath BM, Kerkar N, Kim KM, Kolho KL, Kot BG, Laborda TJ, Lee CK, Loomes KM, Miloh T, Mogul D, Mohammed S, Ovchinsky N, Rao G, Ricciuto A, Schwarz KB, Smolka V, Tanaka A, Tessier MEM, Venkat VL, Vitola BE, Woynarowski M, Zerofsky M, Deneau MR	Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation in children: an international observational study	Hepatology	74(4)	2047-2057	2021
Wang G, Tanaka A, Zhao H, Jia J, Ma X, Harada K, Wang FS, Wei L, Wang Q, Sun Y, Hong Y, Rao H, Efe C, Lau G, Payawal D, Gani R, Lindor K, Jafri W, Omata M, Sarin SK	The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with autoimmune hepatitis	Hepatol Int	15(2)	223-257	2021
盛一享徳	指定難病と今後の展開 小児慢性特定疾病と指定難病	腎と透析	91(1)	39-43	2021
盛一享徳	小児慢性特定疾病児童等データベースの現状と活用	小児科臨床	74(6)	621-627	2021

Ando H, Inomata Y, Iwanaka T, Kuroda T, Nio M, Matsui A, Yoshida M; Japanese Biliary Atresia Society	Clinical practice guidelines for biliary atresia in Japan: A secondary publication of the abbreviated version translated into English	Journal of hepatobiliary-pancreatic sciences	28(1)	55-61	2021
Ryuji Okubo, Masaki Nio, Hideyuki Sasaki, the Japanese Biliary Atresia Society	Impacts of Early Kasai Portoenterostomy on Short - Term and Long - Term Outcomes of Biliary Atresia	Hepatology Communications	5(2)	234-243	2021
佐々木英之, 仁尾正記	【最新のリスク・重症度分類に応じた治療】胆道閉鎖症	小児外科	52(6)	603-606	2020
佐々木英之, 仁尾正記	【そこが知りたいシリーズ:手術で必要な局所解剖(腹部編)】肝門部腸吻合術(胆道閉鎖症)	小児外科	52(2)	177-180	2020
仁尾正記、佐々木英之、日本胆道閉鎖症研究会・胆道閉鎖症全国登録事務局	胆道閉鎖症全国登録2018年集計結果	日本小児外科学会雑誌	56(2)	219-225	2020
Uchida H, Sakamoto S, Kasahara M, Kudo H, Okajima H, Nio M, Umeshita K, Ohdan H, Egawa H, Uemoto S, Japanese Liver Transplantation Society	Longterm Outcome of Liver Transplantation for Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunt	Liver transplantation	27 (2)	236-247	2020
Nozawa A, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Kawamoto N, Ohnishi H, Fumino S, Furukawa T, Tajiri T, Maekawa T, Fujino A, Souzaki R, Fukao T	Immunologic Effects of Sirolimus in Patients With Vascular Anomalies	Journal of pediatric hematology/oncology	42(5)	e355-e360	2020
Uemura M, Higashi M, Pattarapanawan M, Takami S, Ichikawa N, Higashiyama H, Furukawa T, Fujishiro J, Fukumura Y, Yao T, Tajiri T, Kanai-Azuma M, and Kanai Y	Gallbladder Wall Abnormality in Biliary Atresia of Mouse Sox17 +/- Neonates and Human Infants	Disease Models & Mechanisms	13(4)	dmm042119	2020
Tando S, Sakai K, Takayama S, Fukunaga K, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Furukawa T, Tajiri T, Ogi H, Itoh K	Maldevelopment of intrapulmonary bronchial cartilage in congenital diaphragmatic hernia	Wiley Periodicals	55(7)	1771-1780	2020
Hiyama E, Hishiki T, Watanabe K, Ida K, Ueda Y, Kurihara S, Yano M, Hoshino K, Yokoi A, Takama Y, Nogami Y, Taguchi T, Mori M, Kihira K, Miyazaki O, Fuji H, Honda S, Iehara T, Kazama T, Fujimura J, Ta	Outcome and Late Complications of Hepatoblastomas Treated Using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor 2 Protocol	Journal of Clinical Oncology 1	38(22)	2488-2498	2020

naka Y, Inoue T, Tajiri T, Kondo S, Oue T, Yoshimura K					
青井重善、古川泰三、文野誠久、坂井宏平、出口英一、岡伸、内藤泰行、田尻達郎	当科で経験した総排泄腔外反症—教室42年間の治療の変遷—	京都府立医科大学雑誌	129(3)	183-190	2020
瀧本篤朗、井口雅史、坂井宏平、東真弓、文野誠久、青井重善、古川泰三、田尻達郎	臍動脈索からの炎症波及が疑われた二次性虫垂炎の1例	日本小児外科学会雑誌	56(2)	210-213	2020
Tanaka T, Amano H, Tanaka Y, Takahashi Y, Tajiri T, Tainaka T, Shirota C, Sumida W, Yokota K, Makita S, Tani Y, Hinoki A and Uchida H	Safe diagnostic management of malignant mediastinal tumors in the presence of respiratory distress: a 10-year experience	BMC Pediatrics	20(1)	292	2020
文野誠久、田尻達郎	神経芽腫	小児外科	52(6)	627-630	2020
米田光宏、菱木知郎、田尻達郎	【小児がんプロフェッショナル養成講座-基礎編】固形腫瘍の外科治療	小児外科	52(5)	429-433	2020
田尻達郎、文野誠久	【小児外科臨床研究の基本と展望】小児悪性固形腫瘍の臨床研究の現状と今後	小児外科	52(7)	763-767	2020
文野誠久、田尻達郎	【そこが知りたいシリーズ：手術で必要な局所解剖（腹壁・後腹膜・泌尿器・腫瘍編）】仙尾部奇形腫	小児外科	52(10)	1123-1125	2020
文野誠久、田尻達郎	【小児がん手術の問題点-わたしはここを重視している】腹部神経芽腫：腎血管の保護とリンパ節郭清	小児外科	52(12)	1245-1248	2020
Kuwahara Y, Iehara T, Ichise E, Katsumi Y, Ouchi K, Tsuchiya K, Miyachi M, Konishi E, Sasajima H, Nakamura S, Fumino S, Tajiri T, Johann P D, Frühwald MC, Yoshida T, Okuda T, Hosoi H	Novel Two MRT Cell Lines Established from Multiple Sites of a Synchronous MRT Patient	Anticancer Res	40(11)	6159-6170	2020
Hishiki T, Matsumoto K, Ohira M, Kamiyo 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; Japan Childhood Cancer Group Neuroblastoma Committee (JNBSG)	Correction to: Results of a phase II trial for high-risk neuroblastoma treatment protocol JNH-07: a report from the Japan Childhood Cancer Group Neuroblastoma Committee (JNBSG)	Int J Clin Oncol	25(9)	1744-1745	2020

三村和哉, 青井重善, 竹内雄毅, 坂井宏平, 東 真弓, 文野誠久, 古川泰三, 田尻達郎	診断に苦慮した腸間膜内ヘルニアの1例	日小外会誌	56(7)	1088-1092	2020
鈴木健斗, 文野誠久, 古川泰三, 竹内雄毅, 竹本正和, 坂井宏平, 東 真弓, 青井重善, 田尻達郎	Tension gastrothorax をきたした遅発性横隔膜ヘルニア3例の検討	日小外会誌	56(7)	1123-1127	2020
川久保尚徳, 菱木知郎, 田尻達郎, 田口智章	【小児がんプロフェッショナル養成講座-基礎編】ゲノム医療の基礎.	小児外科	52(5)	460-463	2020
Iwanaka T, Yamaza T, Sonoda S, Yoshimaru K, Matsuura T, Yamaza H, Ohga S, Oda Y, Taguchi T.	A model study for the manufacture and validation of clinical-grade deciduous dental pulp stem cells for chronic liver fibrosis treatment.	Stem Cell Res Ther	11(1)	134	2020
Alatas FS, Matsuura T, Pudjiadi AH, Wiaya S, Taguchi T.	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist attenuates liver fibrosis by several fibrogenic pathways in an animal model of cholestatic fibrosis.	Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr	23(4)	346-355	2020
Alatas FS, Masumoto K, Matsuura T, Pudjiadi AH, Taguchi T.	Modified Puestow procedure for chronic pancreatitis in a child due to annular pancreas and duodenal duplication: A case report.	Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr	23(3)	304-309	2020
Yoshimaru K, Matsuura T, Yanagi Y, Takahashi Y, Kohashi K, Kaku N, Oda Y, Ohga S, Taguchi T.	Successful urgent living donor liver transplantation for massive liver necrosis accompanied by non-occlusive mesenteric ischemia in a biliary atresia infant: A case report.	Transplantation Proceedings	52(9)	2802-2808	2020
Harada N, Yoshizumi T, Matsuura T, Taguchi T, Mori M.	Usefulness of microsurgical back-table angioplasty for multiple hepatic arteries in living donor liver transplantation.	Ann Gastroenterol Surg	4(6)	735-740	2020
Matsuura T, Kohashi K, Kawano Y, Takahashi Y, Yoshimaru K, Yoshizumi T, Oda Y, Mori M, Taguchi T.	Successful management to prevent early graft loss due to Seventh-day Syndrome After liver retransplantation: A case report and literature review.	Pediatr Transplant	25(5)	e13907	2020
佐々木英之	【小児外科臨床研究の基本と展望】肝胆道疾患	小児外科	52(7)	738-742	2020
Shimohata H, Imagawa K, Yamashita M, Ohgi K, Maruyama H, Takayasu M, Hirayama K, Kobayashi M	An adult patient with Alagille syndrome showing mainly renal failure and vascular abnormality without liver manifestation	Internal Medicine	59(22)	2907-2910	2020
Suzuki M, Minowa K, Isayama H, Shimizu T	Acute recurrent and chronic pancreatitis in children	Pediatrics international	63(2)	137-149	2020
箕輪圭, 鈴木光幸, 清水俊明.	重症度分類に応じた治療 急性膵炎	小児外科	52	613-617	2020

平井沙依子, 鈴木光幸.	症候・疾患からみる小児の検査 膵疾患が疑われる場合	小児科診療	83(増)	287-293	2020
平井沙依子, 鈴木光幸.	急性膵炎 小児疾患診療のための 病態生理1	小児内科	52(増)	703-708	2020
Kawano Y, Yoshimaru K, Uchida Y, Kajihara K, Toriigahara Y, Shirai T, Takahashi Y, Matsuura T.	Biliary atresia in a preterm and extremely low birth weight infant: a case report and literature review.	Surg Case Rep	6(1)	735-740	2020
石橋広樹、島田光生、森根裕二	特集：膵・胆管合流異常と先天性胆道拡張症（2疫学）	臨床消化器内科	35(4)	355-362	2020
Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Hashimoto M, Nakajima Y	Correctable biliary atresia and cholangiocarcinoma: a case report of a 63-year-old patient	Surg Case Rep	5(1)	185	2019
Uto K, Inomata Y, Sakamoto S, Hibi T, Sasaki H, Nio M	A multicenter study of primary liver transplantation for biliary atresia in Japan	Pediatr Surg Int	35(11)	1223-1229	2019
Tanaka Hiromu, Sasaki Hideyuki, Hashimoto Masatoshi, Nio Masaki	Re-do Kasai procedure in a preterm infant	JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY CASE REPORTS	46	1-3	2019
Obata Satoshi, Ieiri Satoshi, Akiyama Takashi, Urushihara Naoto, Kawahara Hisayoshi, Kubota Masayuki, Kono Miyuki, Nirasawa Yuji, Honda Shohei, Nio Masaki, Taguchi Tomoaki	Nationwide survey of outcome in patients with extensive agan glionosis in Japan	PEDIATRIC SURGERY INTERNATIONAL	35(5)	547-550	2019
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	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	26(1)	43-50	2019
田中拡、仁尾正記	【境界領域の診療】外科的疾患胆道閉鎖症	小児内科	51(10)	1512-1515	2019
田中拡、佐々木英之、仁尾正記	【外来必携フォローのポイント-いつまで何をみるか】胆道閉鎖症	小児外科	51(7)	704-708	2019
佐々木英之、仁尾正記	【指定難病ペディア2019】個別の指定難病 消化器系 胆道閉鎖症 [指定難病296]	日本医師会雑誌	148(1)	233-234	2019
仁尾正記、佐々木英之、日本胆道閉鎖症研究会・胆道閉鎖症全国登録事務局	胆道閉鎖症全国登録2017年集計結果	日本小児外科学会雑誌	55(2)	291-297	2019
青井重善、田尻達郎	18ヒルシュスプルング病（全結腸型又は小腸型）指定難病ペディア2019	日本医師会雑誌	148 (特別号1)	239	2019

Nakagawa N, Kikuchi K, Yagyu S, Miyachi M, Iehara T, Tajiri T, Sakai T, Sakai T, Hosoi H	Mutations in the RAS pathway as potential precision medicine targets in treatment of rhabdomyosarcoma	Biochemical and Biophysical Research Communications	512(3)	524-530	2019
Fumino S, Tajiri T, Usui N, Tamura M, Sago H, Ono S, Nosaka S, Yoneda A, Souzaki R, Higashi M, Sakai K, Takahashi K, Sugiyama T, Taguchi T	Japanese Clinical Practice Guidelines for Sacrococcygeal Teratoma	Pediatrics International	61(7)	672-678	2019
Ozeki M, Asada R, Saito AM, Hashimoto H, Fujimura T, Kuroda T, Ueno S, Watanabe S, Nosaka S, Miyasaka M, Umezawa A, Matsuo K, Maekawa T, Yamada Y, Fujino A, Hirakawa S, Furukawa T, Tajiri T, Kinoshita Y14, Souzaki R15, Fukao T	Efficacy and safety of sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies: A study protocol for an open-label, single-arm, multicenter, prospective study (SILA)	Regen Ther	10	84-91	2019
Iehara T, Yoneda A, Yokota I, Takahashi H, Teramukai S, Kamijyo T, Nakazawa A, Takimoto T, Kikuta A, Yagyu S, Ikeda H, Nakagawara A, Tajiri T	Results of a prospective clinical trial JN-L-10 using image-defined risk factors to inform surgical decisions for children with low-risk neuroblastoma disease: A report from the Japan Children's Cancer Group Neuroblastoma Committee	Pediatric Blood & Cancer	66(11)	e27914	2019
Takayama S, Sakai K, Fumino S, Furukawa T, Kishida T, Mazda O & Tajiri T	An intra-amniotic injection of mesenchymal stem cells promotes lung maturity in a rat congenital diaphragmatic hernia model	Pediatr Surg Int	35(12)	1353-1361	2019
Inoue M, Tsuchiya Y, Koike N, Umemura Y, Inokawa H, Togashi Y, Maniwa J, Higashi M, Fumino S, Tajiri T, Yagita K	Enhanced metastatic growth after local tumor resection in the presence of synchronous metastasis in a mouse allograft model of neuroblastoma	Pediatr Surg Int	35(12)	1403-1411	2019
Kim K, Higashi M, Fumino S, Tajiri T	Derivation of neural stem cells from human teratomas	Stem Cell Research	41	101633	2019
Maniwa J, Fumino S, Kimura K, Tanaka T, Higashi M, Kishida T, Mazda O, Tajiri T	Novel mesenchymal stem cell delivery system as targeted therapy against neuroblastoma using the TH-MYCN mouse model	J Pediatr Surg	54(12)	2600-2605	2019
Takai A, Hasegawa T, Furukawa T, Tajiri T, Hosoi H	Ultrasonographic findings of multiple intussusception in an extremely preterm infant	Arch Dis Child Mo	104(5)	488	2019
Furukawa T, Sakai K, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Tajiri T	Thoracoscopic resection for mediastinal thymolipoma in a child	Asian J Endosc Surg	12(2)	218-221	2019
Tanaka T, Fumino S, Shirai T, Konishi E,	Mesenchymal hamartoma of the chest wall in a 10-year-old girl	Skeletal Radiol	48(4)	643-647	2019

Tajiri T	mimicking malignancy				
馬庭淳之介, 古川泰三, 曾我美朋子, 田中智子, 東 真弓, 坂井宏平, 文野誠久, 青井重善, 田尻達郎	Segmental dilatation of the duodenumに対し, 病変部のtaperingが有効であった1例	日小外会誌	55(1)	68-73	2019
井岡笑子, 文野誠久, 古川泰三, 三村和哉, 坂井宏平, 東 真弓, 青井重善, 小関道夫, 田尻達郎	術中胆道造影で診断しえた副肝管の損傷に対して肝門部空腸吻合によるサルベージ手術を施行した肝芽腫の1例	日小外会誌	55(1)	99-103	2019
谷口彰宏, 井上真帆, 廣畑吉昭, 東 真弓, 坂井宏平, 文野誠久, 青井重善, 古川泰三, 田尻達郎	腸重積症を契機に発見された悪性所見を有する盲腸若年性ポリープの1例	日小外会誌	55(5)	957-96	2019
竹本正和, 竹内雄毅, 坂井宏平, 東 真弓, 文野誠久, 青井重善, 古川泰三, 田尻達郎	排尿時腹痛を契機に発見された骨盤内リンパ管腫の1例	日小外会誌	55(6)	1081-1086	2019
文野誠久, 宗崎良太, 田口智章, 田尻達郎	仙尾部奇形腫術後の身体発育に関する長期予後	小児外科	51(1)	86-89	2019
文野誠久, 田尻達郎	前縦隔腫瘍摘出(奇形腫・胸腺腫瘍)	小児外科	51(8)	795-798	2019
Higashi M, Sakai K, Fumino S, Aoi S, Furukawa T, Tajiri T	The roles played by the MYCN, Trk, and ALK genes in neuroblastoma and neural development	Surg Today	49(9)	721-727	2019
Taguchi T, Yanagi Y, Yoshimaru K, Zhang X, Matsuura T, Nakayama K, Kobayashi E, Yamaza H, Nonaka K, Ohga S, Yamaza T	Regenerative medicine using stem cell from human exfoliated deciduous teeth (SHED): promising new treatment in pediatric surgery.	Surg Today	49(4)	316-322	2019
Takahashi Y, Yuniartha R, Yamaza T, Sonoda S, Yamaza H, Kirino K, Yoshimaru K, Matsuura T, Taguchi T	Therapeutic potential of spheroids of stem cells from human exfoliated deciduous teeth for chronic liver fibrosis and hemophilia A.	Pediatr Surg Int	35(12)	1379-1388	2019
Yanagi Y, Yoshimaru K, Matsuura T, Shibui Y, Kohashi K, Takahashi Y, Obata S, Sozaki R, Izaki T, Taguchi T	The outcome of real-time evaluation of biliary flow using near-infrared fluorescence cholangiography with Indocyanine green in biliary atresia surgery.	J Pediatr Surg	54(12)	2574-2578	2019
Sanada Y, Naya I, Katano T, Hirata Y, Yamada N, Okada N, Ihara Y, Onishi Y, Mizuta K	Visceral artery anomalies in patients with Alagille syndrome	Pediatr Transplant.	23(2)	e13352	2019
Hoshino Y, Enokizono T, Imagawa K, Tanaka R, Suzuki H, Fukushima H, Sakai A, Kaj	Schuurs-Hoeijmakers Syndrome in Two Patients from Japan	American Journal of Medical Genetics Part A	179(3)	341-343	2019

ikawa D, Tanaka M, Arai J, Sumazaki R, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K					
Zen Y, Kondou H, Nakazawa A, Tanikawa K, Hasegawa Y, Bessho K, Imagawa K, Ishige T, Inui A, Suzuki M, Kasahara M, Yamamoto K, Yoshioka T, Kage M, Hayashi H	Proposal of a liver histology-based scoring system for bile salt export pump deficiency	Hepatol Res	50(6)	754-762	2019
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	6	17	2019
Suzuki M, Shimizu T	Is SPINK1 gene mutation associated with development of pancreatic cancer? - New insight from a large retrospective study-	EBio Medicine	50	5-6	2019
正宗 淳, 入澤 篤志, 菊田 和宏, 池浦 司, 伊佐地 秀司, 石黒 洋, 糸井 隆夫, 伊藤 鉄英, 乾 和郎, 大原 弘隆, 片岡 慶正, 神澤 輝実, 岸和田 昌之, 北野 雅之, 阪上 順一, 佐田 尚宏, 清水 京子, 竹中 完, 竹山 宜典, 能登原 憲司, 廣岡 芳樹, 松本 逸平, 宮川 宏之, 岡崎 和一	日本膵臓学会膵炎調査研究委員会慢性膵炎分科会「慢性膵炎臨床診断基準2019」の背景と概要	膵臓	34	282-292	2019
安藤久實、堀口明彦	膵・胆管合流異常および先天性胆道拡張症診療ガイドラインの残された問題	胆道	33(4)	717-717	2019
石橋広樹, 森大樹, 横田典子, 島田光生	先天性胆道拡張症と膵・胆管合流異常(特集:境界領域の診療)	小児内科51	51(10)	1516-1520	2019
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	2019
Tatsuma Sakaguchi, Yoshinori Hamada, Takeshi Shirai, Hiroshi Hamada, Yusuke Shigetani, Yusuke Nakamura and Takashi Doi	Postoperative complications of umbilical loop colostomy for anorectal malformations in neonates compared with the conventional abdominal stoma: a non-randomized study	World J Ped Surg	2(1)	1-3	2019
T. Kamisawa, G. Honda	Pancreaticobiliary maljunction: markedly high risk for biliary cancer	Digestion	99(2)	123-125	2019
K. Yoshimoto, T. Kamisawa, M. Kikuyama, S. Kuruma, K. Chiba, Y. Igarashi	Classification of pancreaticobiliary maljunction and its clinical features in adults	J Hepatobiliary Pancreat Sci	26(12)	541-547	2019

Nakano S, Osaka S, Sabu Y, Minowa K, Hirai S, Kondou H, Kimura T, Azuma Y, Watanabe S, Inui A, Bessho K, Nakamura H, Kusano H, Nakazawa A, Tanikawa K, Kage M, Shimizu T, Kusuhara H, Zen Y, Suzuki M, Hayashi H	Effect of food on the pharmacokinetics and therapeutic efficacy of 4-phenylbutyrate in progressive familial intrahepatic cholestasis	Sci Rep	9(1)	17075	2019
Tsunoda T, Kakinuma S, Watanabe M, et al	Loss of fibrocystin promotes interleukin -8- dependent proliferation and CTGF production of biliary epithelium.	J Hepatol	71(1)	143-152	2019
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 Transpl	25(1)	12-13	2019
Takeda M, Sakamoto S, Uchida H, Yoshimura S, Shimizu S, Hirata Y, Fukuda A, Schlegel A, Kasahara M	Technical considerations in liver transplantation for biliary atresia with situs inversus	Liver Transpl Liver Transpl	25(9)	1333-1341	2019
Hirata Y, Sakamoto S, Yoshimura S, Takeda M, Uchida H, Shimizu S, Kitamura M, Irie R, Miyazaki O, Yoshioka T, Nosaka S, Kasahara M	Outcomes of 50 Cases of Pediatric Liver Transplantation for Intrapulmonary Shunt While Considering the Deteriorated Prognosis of Severe Intrapulmonary Shunt Patients	Transplant Proc 2019	51(8)	2793-2797	2019
Kasahara M, Katono M, Schlegel A, Kubota T, Nakazato Y, Uchida H, Shimizu S, Yanagi Y, Takeda M, Fukuda A, Sakamoto S	Waiting list mortality for pediatric deceased donor liver transplantation in a Japanese living-donor-dominant program	Pediatr Transplant 2019	23(8)	e13578	2019
Yamada N, Inui A, Sanada Y, Ihara Y, Ueharashi T, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, Yoshizawa A, Okamoto S, Okajima H, Fujisawa T, Mizuta K.	Pediatric liver transplantation for neonatal-onset Niemann-Pick disease type C: Japanese multicenter experience.	Pediatr Transplant.	23(5)	e13462	2019
Teruo Miyazaki, Hirokuni Nagasaka, Haruki Komatsu, Ayano Inui, Ichiro Morioka, Hirokazu Tsukahara, Shunsaku Kaji, Satoshi Hirayama, Takashi Miida, Hiroki Kondo, Kenji Ihara, Mariako Yagi, Zenro Kizaki, Kazuhiko Bessho, Takahiro Kodama, Kaz	Serum Amino Acid Profiling in Citrin-Deficient Children Exhibiting Normal Liver Function During the Apparently Healthy Period	JIMD Reports	43	53-61	2019

umoto Iijima, Tohru Yorifuji, Yasushi Ma tsuzaki, Akira Honda					
Tadayuki Kumagai, Hi roshi Terashima, Haj ime Uchida, Akinari Fukuda, Mureo Kasaha ra, Motomichi Kosug a, Torayuki Okuyama, Tomoyuki Tsunoda, A yano Inui, Tomoo Fuj isawa, Aya Narita, Y oshikatsu Eto, Masay a Kubota	A case of Niemann-Pick disease type C with neonatal liver fail ure initially diagnosed as neon atal hemochromatosis	Brain & Developme nt	41(5)	460-464	2019
Tomoyuki Tsunoda, Sei i Kakinuma, Masato M iyoshi, Akihide Kami ya, Shun Kaneko, Aya ko Sato, Jun Tsuchiy a, Sayuri Nitta, Fuk iko Kawai-Kitahara, Miyako Murakawa, Yas uhiro Itsui, Mina Na kagawa, Seishin Azum a, Tsuyoshi Sogo, Ha ruki Komatsu, Ryutar o Mukouchi, Ayano In ui, Tomoo Fujisawa, Hiromitsu Nakauchi, Yasuhiro Asahina, Ma moru Watanabe	Loss of fibrocystin promotes in terleukin-8-dependent proliferat ion and CTGF production of bil iary epithelium	Journal of Hepato logy	71(1)	143-152	2019
Haruki Komatsu, Ayan o Inui, Kanako Kishi ki, Hironari Kawai, Sachiyo Yoshio, Yos uke Osawa, Tatsuya Ka nto, Tomoo Fujisawa	Liver disease secondary to cong enital heart disease in childre n	Expert Review of Gastroenterology & Hepatology	13(7)	651-666	2019
Yoshiyuki Okano, Tos hihiro Ohura, Osamu Sakamoto, Ayano Inui	Current treatment for citrin de ficiency during NICCD and adapt ation/ compensation stages: Str ategy to prevent CTLN2	Molecular Genetic s and Metabolism	127(3)	175-183	2019
東礼次郎、杉山謙二、 牛田英里、乙部裕、櫻 井直人、大森雄介、小 川昌宏、西森久史、太 田穂高、乾あやの	マイコプラズマ肺炎後に合併した 薬剤性肝障害による胆管消失症候 小群	日本小児科学会雑 誌	123(10)	1549-1554	2019
乾あやの、藤澤知雄、 小松陽樹	B型肝炎	臨床と研究	96(2)	177-182	2019
乾あやの	代謝性疾患による肝性脳症とその 治療－尿素サイクル異常症を中心 として－	肝胆膵	78(3)	433-440	2019
乾あやの	ICG試験	小児内科	51(4)	519-520	2019
乾あやの	黄疸	小児科	60(5)	612-616	2019
乾あやの、橋本卓史、 藤澤知雄	小児のNAFLD/NASH	日本臨床	77(5)	874-877	2019

乾あやの、藤澤知雄、小松陽樹	乾あやの、藤澤知雄、小松陽樹	消化器・肝臓内科	5(6)	647-650	2019
乾あやの	肝機能異常(liver function disorder)	小児科臨床	72(増刊)	1239-1240	2019
Shuichiro Umetsu, Ayano Inui, Sohya Kobayashi, Masaru Shimura, Tomoko Uehara, Hajime Uchida, Rie Irie, Tsuyoshi Sogo, Haruki Komatsu, Takako Yoshioka, Kei Murayama, Kenjiro Kosaki, Mureo Kasahara, Tomoo Fujisawa	First cases of MPV17 related mitochondrial DNA depletion syndrome with compound heterozygous mutations in p. R50Q/p. R50W:a case report	Hepatoma Research	6	1	2020
Yamada Y, Kitayama K, Oyachi M, Higuchi S, Kawakita R, Kanamori Y, Yorifuji T	Nationwide survey of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia in Japan (2017-2018): Congenital hyperinsulinism, insulinoma, non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome and insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease)	J Diabetes Investigation	11(3)	554-563	2019
依藤亨	診療ガイドライン	小児外科	51(6)	533-537	2019
川北理恵、依藤 亨	遺伝子変異の解析	小児外科	51(6)	538-542	2019
金森豊、渡辺稔彦、依藤 亨、増江道哉、佐々木英之、仁尾正記	日本の先天性高インスリン血症に対する外科治療の現状：全国調査の結果から	小児外科	51(6)	559-563	2019
岡本晋弥、依藤 亨、増江道哉、上本伸二	限局性小病変に対する核出術－自験例3例の検討から－	小児外科	51(6)	565-568	2019
依藤亨	先天性高インスリン血症	小児内科	51(7)	1007-1009	2019
渡辺稔彦、大野通暢、朝長高太郎、田原和典、菱木知郎、藤野明浩、淵本康、堀川玲子、義岡孝子、金森豊	膵体尾部病変に対する術中診断と体尾部切除	小児外科	51(6)	559-563	2019
Masamune A, Kotani H, Sörgel FL, Chen J M, Hamada S, Sakaguchi R, Masson E, Nakano E, Kakuta Y, Niihori T, Funayama R, Shiota M, Hirano T, Kawamoto T, Hosokoshi A, Kume K, Unger L, Ewers M, Laumen H, Bugert P, Mori M X, Tsvilovskyy V, Weißgerber P, Kriebs U, Fecher-Trost C, Freichel M, Diakopoulos KN, Berninger A, Lesina M, Ishii K, Itoi T, Ikeura T, Oka	Variants that affect function of calcium channel TRPV6 are associated with early-onset chronic pancreatitis	Gastroenterology	158(6)	1626-1641	2020

zaki K, Kaune T, Rosendahl J, Nagasaki M, Uezono Y, Algül H, Nakayama K, Matsu bara Y, Aoki Y, Férec C, Mori Y, Witt H, Shimosegawa T					
Masamune A, Nabeshima T, Kikuta K, Hamada S, Nakano E, Kume K, Kanno A, Sato A, Tachibana Y, Inatomi O, Yamamoto S, Ikeura T, Futagami S, Taguchi M, Hanada K, Shimizu K, Kageoka M, Saito T, Eguchi T, Kubota K, Takenaka M, Mima A, Irisawa A, Ito T, Andoh A, Inui K, Takeyama Y, Yamaue H, Okazaki K, Shimosegawa T	Prospective study of early chronic pancreatitis diagnosed based on the Japanese diagnostic criteria	J Gastroenterol	54(10)	928-935	2019
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, Seltam 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	114(6)	974-983	2019
Yasuda H, Kataoka K, Takeyama Y, Takeda K, Ito T, Mayumi T, Isaji S, Mine T, Kitagawa M, Kiriya 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(1)	107-117	2019
Ito T, Kawa S, Matsu moto A, Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Masuda A, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Masamu	Risk Factors for Pancreatic Stone Formation in Type 1 Autoimmune Pancreatitis: A Long-term Japanese Multicenter Analysis of 624 Patients	Pancreas	48(1)	49-54	2019

ne A, Kanno A, Sakagami J, Itoi T, Ito T, Ueki T, Nishino T, Inui K, Mizuno N, Yoshida H, Sugiyama M, Iwasaki E, Iriawa A, Shimosegawa T, Chiba T					
菊田和宏, 正宗淳	慢性膵炎と膵癌	医学のあゆみ	269(3)	232	2019
菊田和宏, 正宗淳	特集 肝胆膵の線維化 up-to-date IV. 胆膵の線維化 -臨床- 慢性膵炎の早期診断	肝胆膵	79(5)	949-953	2019
菊田和宏, 正宗淳	特集I 慢性膵炎診療Up to date 早期慢性膵炎の病態と進展	消化器・肝臓内科	6(6)	473-478	2019
菊田和宏, 正宗淳	特集 膵炎大全Ⅱ～膵炎・Up to date～家族性・遺伝性膵炎	胆と膵	40(特大号)	1207-1210	2019
糸潔, 濱田晋, 正宗淳	慢性膵炎と膵癌	胆と膵	40(特大号)	1277-1281	2019
竹山宜典	膵石に対する外科治療	消化器内視鏡	31(11)	1714-1718	2019
竹山宜典	急性膵炎の重症化機序	胆と膵	40(11)	1091-1098	2019
竹山宜典	慢性膵炎の診断と治療のup to date	胆と膵	40(特大号)	1303-1310	2019
竹山宜典	慢性膵炎：内視鏡VS. 手術	肝胆膵	8(1)	119-124	2020
竹山宜典	主膵管型IPMNの手術適応と術式	胆と膵	41(1)	37-40	2020
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	嚢胞性線維症に伴う膵外分泌機能不全	胆と膵	40(特大号)	1299-1302	2019
Sarin SK, Choudhury A, Tanaka A, et al	APASL ACLF Research Consortium (AARC) for APASL ACLF working Party. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update	Hepatol Int	13(4)	353-390	2019
Deneau M, Valentino P, Tanaka A, et al	Assessing the Validity of Adult-Derived Prognostic Models for Primary Sclerosing Cholangitis Outcomes in Children	J Pediatr Gastroenterol Nutr	70(1)	e12-e17	2019
Chang C, Tanaka A, Gershwil ME	Unmet needs in autoimmune liver diseases	J Dig Dis	20(7)	327-330	2019
Tanaka A	Autoimmune Hepatitis: 2019 Update	Gut and Liver	14(4)	430-438	2019
Tanaka A, Leung P, Kono H, et al	Recurrence of Disease Following Organ Transplantation in Autoimmune Liver Disease and Systemic Lupus Erythematosus	Cellular Immunol	347	104021	2019
Chang C, Tanaka A, Gershwil ME	The Use of Biologics in the Treatment of Autoimmune Liver Disease	Expt Opin Invest Drugs	29(4)	385-398	2019

	ase				
Beretta-Piccoli BT, Mieli-Vergani G, Tanaka A, et al	The Challenges of Primary Biliary Cholangitis: What is new and what needs to be done	J Autoimmunity	105	102328	2019
Umetsu S, Notohara K, Tanaka A, et al	The long-term outcomes of pediatric-onset primary sclerosing cholangitis: a single center experience in Japan	Hepatol Res	49(12)	1386-1397	2019
Tanaka A	Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: A review	J Dig Dis	20(7)	357-362	2019
Tanaka A	IgG4-Related Sclerosing Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis	Gut and Liver	13(3)	300-307	2019
Tanaka A	Emerging novel treatments for autoimmune liver diseases	Hepatol Res	49(5)	489-499	2019
Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, et al	An increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan	Hepatol Res	49(8)	881-889	2019
Honda A, Tanaka A, Kaneko T, et al	Bezafibrate improves GLOBE and UK-PBC scores and long-term outcomes in patients with primary biliary cholangitis	Hepatology	70(6)	2035-2046	2019
Aiso M, Takikawa H, Tanaka A, et al	An analysis of 307 cases with drug-induced liver injury between 2010 and 2018 in Japan	Hepatol Res	49(1)	105-110	2019
Hitomi Y, Ueno K, Tanaka A, et al	POGLUT1, the putative effector gene driven by rs2293370 in primary biliary cholangitis susceptibility locus chromosome 3q13.33	Sci Rep	9(1)	102	2019
Younossi Z, Henry L, Tanaka A, et al	Systematic Review with Meta-Analysis: The Extrahepatic Manifestations in Chronic Hepatitis C Virus-Infected Patients in East Asia	Aliment Pharmacol Ther	49(6)	644-653	2019
伊佐山浩通、田中篤、田妻進	「原発性硬化性胆管炎ガイドラインについて」	日本消化器病学会雑誌	116(8)	631-638	2019
神澤輝実、中沢貴宏、田中篤、等	「IgG4関連硬化性胆管炎診療ガイドライン」	胆道	33(2)	169-210	2019
Sawaguchi T	Multi-level analysis of symptoms after exposure opened by JAPAN POISON INFORMATION CENTER-with multi-visional prospects within multi-level framework	Reviews on Environmental Health	35	27	2020
Sawaguchi T, Okamoto E	The Data Management for High-risk Groups (including Abuse and DV) in Mother-Child and Pediatric Healthcare and the Study of Related Issues	IMJ	26(6)	1-3	2019

Fukuchi T, Sawaguchi T, Ikeda D, Kawahara K, Sugawara M	Lifetime administrative prospects for emergency survival rate after traffic accidents	IMJ	26(3)	in print	2019
Sawaguchi T	What have been brought forth by the nested analysis and propensity score-matching?	Showa Univ J Med Sci	31(1)	93-99	2019
Sawaguchi T	What can be gained by aurally approach?-Basis of making the aurally information from each numerical value of national voice, the causes of deaths and willful negligence? -Social Aurally Approach-	Showa Univ J Med Sci	31(1)	100-114	2019
Numazawa S, Sawaguchi T	What can be gained by reanalysis with nested logistic regression on prospect of published benchmark experiments? - Latent time navigation of a metaRNA study-	Showa Univ J Med Sci	31(1)	90-93	2019
Tomohisa Mori, Sawaguchi T.	What changed have been brought by specific cell manipulation? - using optogenetics-	Showa Univ J Med Sci	31(1)	87-90	2019