

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における  
医療水準並びに患者QOLの向上のための調査研究

総括・分担研究報告書

(令和5年度)

研究代表者 仁尾 正記

令和6年5月

## 目 次

## I. 総括研究報告

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者QOLの向上のための  
調査研究 (22FC1014)

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) …………… 1

## II. 分担研究報告

1. 胆道閉鎖症における医療水準並びに患者QOLの向上に関する研究…………… 25  
仁尾正記 (東北大学大学院医学系研究科)、奥山宏臣 (大阪大学小児成育外科)、  
泉陽子 (東北メディカル・メガバンク機構 健康政策分野)、  
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…………… 29  
今川和生 (筑波大学医学医療系小児科)、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 (豊橋市民病院小児科)、伊藤孝一 (名古屋市立大学医学部附属東部医療センター小児科)  
須磨崎亮 (茨城県立こども病院)
3. 小児期発症膵炎に対するTRPV6およびCELA3B遺伝子変異の関与…………… 31  
清水俊明 (順天堂大学小児科)、竹山宜典 (近畿大学病院)  
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)  
資料1: 患者相談会告知ポスター
4. 先天性胆道拡張症…………… 35  
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)、  
濱田吉則 (関西医科大学医学部)、大塚将之 (千葉大学大学院医学研究院臓器制御外科学)、  
石橋広樹 (徳島大学病院小児外科・小児内視鏡外科)
5. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に関する研究…………… 39  
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)  
資料1: Clinical symptoms, biochemistry, and liver histology during the native liver  
period of progressive familial intrahepatic cholestasis type 2 (英文論文)
6. 先天性肝線維症とカロリー病の肝移植適応基準策定にむけて…………… 56  
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 (滋慶医療科学大学医療管理学研究科)、岡島英明 (金沢医科大学小児外科)、  
笠原群生、内田孟 (国立成育医療研究センター)

7.	先天性門脈体循環短絡症の全国調査にむけて.....	58
	笠原群生(国立成育医療研究センター)、和田基(東北大学小児外科)、岡本竜弥(京都大学小児外科)、 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)	
8.	新生児ヘモクロマトーシスに関する調査研究.....	60
	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)	
9.	先天性高インスリン血症に関する研究.....	62
	鈴木滋(旭川大学小児科)、樋口真司(大阪市立総合医療センター 小児代謝・内分泌内科)、 渡辺稔彦(東海大学医学部医学科外科学系 小児外科)	
10.	嚢胞性線維症に関する研究.....	65
	竹山宜典(近畿大学病院)、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)、 伊藤健太(あいち小児保健医療総合センター 総合診療部)、 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)、山本明子(名古屋大学総合保健体育科学センター)	
11.	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.....	70
	田中篤(帝京大学医学部内科学講座)	
12.	衛生行政報告例からみた小児慢性特定疾病から指定難病への移行について.....	72
	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)	
13.	小児期発症の稀少難治性肝胆膵疾患に関する疫学研究～各種データベースによる検討～	76
	大藤さとし(大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表.....	81

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準  
並びに患者QOLの向上のための調査研究

I 総括研究報告書

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための  
調査研究（22FC1014）

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

本研究班では、担当疾病について成人・小児の主要学会と連携して、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成・改訂を行い、また移行期を意識した高レベルの研究と診療の体制整備を目指す。さらにレジストリ構築・強化や AMED 研究との連携を進めて、国内外の診断・治療・治療法開発状況を調査し、かつ、これらの情報を適切に発信する普及啓発活動を行う。

具体的な内容は以下の通りである。1) 担当疾病の現行ガイドラインの活用状況を調査し、併せて改訂作業を進める。2) ガイドライン未策定疾病では作成に向けた作業を行う。3) 移行期を意識した高レベルの研究と診療の体制整備では、患者会・関連研究班と連携して、適切な体制を検討する。4) レジストリの解析研究を進め、5) またレジストリ未構築疾病では CIRCLe などとの連携を含めて構築を進める。6) 複数のレジストリに登録される疾病では、レジストリ間で照合を行い、実態を明らかにするとともに、各レジストリの強化を図る。7) また、指定難病でない疾病については、更なる解析・調査によりエビデンスの蓄積を図る。医療水準と患者 QOL の向上を目指すこのような研究は本研究班独自のものである。

## 研究方法

### 研究計画

- 1) 既存診療ガイドラインの有効活用と最新エビデンスを適応したガイドライン作成と改訂
- 2) 移行期を意識した高レベルの研究と診療の体制整備における患者会・関連学会と連携した調査研究
- 3) 既存レジストリの有効活用とレジストリ未構築疾病におけるレジストリ構築
- 4) AMED との連携および診断・治療・治療法開発状況の調査と最新情報をもとにした普及・啓発活動
- 5) 希少難治性肝胆膵疾患における小児と成人領域の研究体制の連携強化による調査研究活動の推進

### 研究対象疾病：

- 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) 先天性門脈欠損症
- 8) 新生児ヘモクロマトーシス
- 9) 嚢胞性線維症
- 10) 先天性高インスリン血症

## 各疾病及び横断的研究の結果

### 1) 胆道閉鎖症

#### ① ガイドライン改訂作業

診療ガイドラインの改訂草案が作成され、パブリックコメント及び外部評価を経てガイドライン改訂の最終化を行った。

#### ② 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析

2023年には初回登録症例として37施設から70例が新たに登録され、登録総数が3,862例となった。解析結果を公開した。

#### ③ 頭蓋内出血の発症とビタミンK投与方法との関連調査

(ア)289例の胆道閉鎖症症例を、ビタミンK投与方法により3回法と3ヶ月法の2群に分けて比較検討を行った。

(イ)ビタミンK欠乏性出血は3回法では21例認めたが、3か月法では認めなかった。

(ウ)傾向スコアマッチングの後では、頭蓋内出血で有意差はなかったが、出血合併例数は3回法で有意に多い結果となった。現在論文化の作業を行なっている。

### 2) アラジール症候群

#### ① 全国二次調査を行い、2023年度内に約半数の施設から回答票を得た。

#### ② 乳児黄疸ネットは30症例の相談を受け入れた。全国から多様な症例相談を受け、日本小児栄養消化器肝臓学会学術委員（肝臓）の助言を得て情報提供を行なった。

### 3) 遺伝性膵炎

#### ① *TRPV6* 変異

*TRPV6* 変異を14/90例(15.6%)に認めた。

#### ② *CELA3B* 変異

機能獲得型ミスセンスバリエーションである *CELA3B* codon 90 change を有する症例はなかった。

### 4) 先天性胆道拡張症(CBD)

#### ① CBDおよび膵・胆管合流異常(PBM)の診療ガイドラインの改訂

BQ、CQ、FRQを決定し、システマテックレビューを経てCQの推奨文と解説文、BQ及び

FRQの解説文を確定した。Delphi法にて各CQに対する推奨度を決定した。

- ② 重症度分類に基づくCBD小児期発症患者の長期予後調査
  - (ア) 小児1,708例では重症度2以上は2.2%、成人846例では重症度2以上は3.9%であった。
  - (イ) 重症度2以上となった判定項目別では、小児及び成人ともに胆道感染、膵石・肝内結石が多かった。
- ③ 海外(アジア)との連携の模索
  - アジアのエキスパートとの連携を深め、今後国際レジストリの構築の模索、治療におけるエビデンス創出などを検討する。
- 5) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(PFIC)
  - ① ガイドライン作成
    - (ア) 日本小児栄養消化器肝臓学会学術委員会(肝臓)およびガイドライン委員会を中心にガイドライン作成委員会を組織した。
    - (イ) 作業はアラジール症候群と平行して行うこととし、日本小児栄養消化器肝臓学会から承認を得た。
  - ② 疾患概要の情報更新
    - OMIM(Online Mendelian Inheritance in Man)において新たにPFICに認定された遺伝子異常を追加し、PFIC1からPFIC12までの情報として疾患概要の情報を更新した。
  - ③ レジストリ研究
    - 「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(CIRCLE)」は、順調に参加施設を増やしてきており、2024年3月現在、40都道府県・91医療機関が参加している。
  - ④ AMED研究との連携
    - 本研究はAMED研究との連携による新たな治療法開発にも着手している(課題管理番号:22ek0109580)。
- 6) カロリ病・先天性肝線維症
  - ① 肝移植例を対象に二次調査を行い以下の結果を得た。
    - (ア) 10施設中7施設より35症例の回答を得た。
    - (イ) 35症例の原疾患の内訳は、先天性肝線維症(CHF)単独が19例、カロリ症候群(CS)が16例であり、カロリ病(CD)単独症例は認めなかった。
    - (ウ) 男性22例女性13例で、27例に腎疾患を合併していた。
    - (エ) 肝移植時の年齢中央値は8.1歳(2.5~18.6歳)で、肝移植適応は門脈圧亢進症状が23例でもっとも多く、次いで難治性の胆管炎が17例であった。
    - (オ) 13例に対して腎移植が必要であり、肝移植前に施行したのが4例、肝移植後が8例、同時が1例であった。
    - (カ) 2例が死亡しており、1例は肝腎同時移植した症例で術後早期に敗血症で、もう

1 例は原疾患と関係ない事象で遠隔期に死亡していた。

7) 先天性門脈欠損症

- ① 日本小児脾臓・門脈研究会会員施設 51 施設に対して一次調査を実施し、20 施設で対象症例を有した。
- ② 20 施設に対して二次調査を施行し以下の結果を得た。
  - (ア) 18 施設より回答を得、今回の解析症例は 122 例であった。
  - (イ) Type 1 (肝内門脈描出なし) が 47 症例、Type 2 (同あり) が 75 症例であった。
  - (ウ) 短絡路により生じる合併症については、高アンモニア血症、肺内シャント、肝腫瘍を Type 1 で有意に多く認めていた ( $P < 0.05$ )。
  - (エ) 短絡路閉鎖治療を行なった症例は Type 1 で 35 例、Type 2 で 56 例であったが、短絡路閉鎖に関する合併症は Type 1 で有意に多く認めていた (41.4% vs 9.4%、 $P < 0.05$ )。
  - (オ) 未治療症例の Type 1 12 例と Type 2 13 例の比較では、観察期間中に Type 1 症例で有意に多く短絡路関連合併症の悪化を認めていた ( $P < 0.05$ )。

8) 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：令和 2 年～令和 6 年)」は、免疫グロブリン大量静注療法の経験のある 3 施設と新規症例エントリーのあった 1 施設で実施した。
- ② 出生した 5 例は、いずれも疾患の発症はなく、生後 IVIG 療法・交換輸血・血液濾過透析・血漿交換・肝移植のいずれの治療も受けずに生存している。

9) 嚢胞性線維症 (CF)

- ① CF 登録制度を利用した症例調査  
17 症例の調査票を回収した。また、5 名の患者を新たに登録した。
- ② *CFTR* 遺伝子解析
  - (ア) 18 症例に解析が実施された。3 症例は両アレルに CF-causing バリエントが検出され CF (definite) と診断された。
  - (イ) 7 症例は片アレルのみに病原性のあるバリエントが検出された。
- ③ 汗試験  
4 例に汗試験を施行し、CF と診断されたのは 2 例であった。
- ④ 便中膵エラスターゼ試験  
10 例に施行した。CF の診断を受けた 7 例のうち膵外分泌機能不全有り PI は 6 例、膵外分泌機能不全無し PS は 1 例であった。
- ⑤ CF 患者の腸内細菌叢  
CF 患者 14 名および健常者 25 名を対象として解析し、CF 患者では、Lactobacillales、Ruminococcaceae、Butyricicoccus、Lachnospiraceae、Fusobacterium、Alistipes といった菌種が少ないことが示された。

- ⑥ CF 情報交換会を実施した。
- ⑦ オンライン相談  
患者の保護者や主治医の要望に応じてオンライン相談を実施した。
- ⑧ 日本型 CFTR バリエントの分子病態  
(ア) Q98R-CFTR は CFTR corrector (Lumacaftor、Tezacaftor、Elexacaftor:Vertex 社) の投与によって、細胞膜上での発現が有意に増強された。  
(イ) Vertex corrector が日本人 Q98R 変異患者に有効である可能性が示唆された。
- 10) 先天性高インスリン血症
  - ① 診療ガイドラインの改訂  
日本小児内分泌学会、日本小児外科学会と本研究班の枠組みでガイドライン改訂を行うことが決定し、統括委員会を開催して、COI 管理や作成方針、作業工程が決定した。
  - ② レジストリ研究  
43 施設より 274 例症例が登録された。
  - ③ 先天性高インスリン血症の包括的遺伝子解析  
(ア) 150 例中 96 名に P/LP バリエントを認めた。  
(イ) P/LP バリエントが判明し、かつ病歴が確認できたジアゾキシド (DZX) 不応性患者 (43 名) では、ABCC8/KCNJ11 の P/LP バリエントが 42 名 (98%) で同定され、そのうち 8 名は潜性遺伝し、34 名は顕性遺伝していた。  
(ウ) さらに 34 名中 32 名に ABCC8/KCNJ11 遺伝子の父由来バリエントが確認され、8 名は局所性病変に対して膵切除術を受けていた。  
(エ) c. 2992C>T のバリエントが最多で検出され、86% (6/7) で DZX 不応性であった。
- 11) 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
  - ① 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った。対象疾患は以下の通りである。  
(ア) 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  
(イ) 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
  - ② 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。
- 12) 衛生行政報告例からみた小児慢性特定疾病から指定難病への移行について

- ① 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数の推移  
2016年から2022年までの胆道閉鎖症の受給者証所持者数の総数は172人から449人まで増加していた。特に、20-29歳については、111人から311人まで大きく増加していた。
  - ② 小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数の推移  
胆道閉鎖症が含まれる慢性消化器疾患群の受給者証所持者数の推移は、総数としては2017年の6,592人から9,410人と大きく増加していたが、年齢別では、9歳前後までは期間中大きな変化は認められず、10歳以降から年々受給者数が増えていた。
- 13) 小児期発症の稀少難治性肝胆膵疾患に関する疫学研究
- ① 難治性の肝胆道疾患(肝外門脈閉塞症)に関する調査研究
    - (ア) 肝外門脈閉塞症について、小児例は診断時年齢の中央値が12歳、男性が42%を占めた。
    - (イ) 84%の患者は診断時に何らかの症状を認め、最も多い症状は吐下血37%であった。
    - (ウ) 血液検査所見では、貧血を75%に認め、血小板減少を63%に認めた。
    - (エ) 画像検査所見では、76%の症例で上部内視鏡検査を実施していたが、うち92%に食道静脈瘤を認めた。
    - (オ) 88%の症例で腹部画像検査を実施していたが、うち87%で脾腫をみとめた。
    - (カ) 重症度としては、約半数がⅢ以上を示した。静脈瘤の治療はほとんどが内視鏡治療であった。
    - (キ) 脾機能亢進症の治療を受けていた4人は全例が部分的脾動脈塞栓術であった。
  - ② Medical Data VisionのDPCデータベースを活用した小児期発症の稀少難治性肝胆膵疾患の臨床疫学特性の検討については、現在、集計解析中である。

## 結論

小児期発症の難治性希少肝胆膵疾患の医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究を、関連学会・研究会及び関連研究班との連携の下、小児期および成人期の医療者・研究者が集結しての作業を継続している。

適切なトランジションに関する小児期と成人期の医療者・研究者のコンセンサスを得ながら、それに基づいた理想的なシステム構築に資することが本研究班の重要な役割で、そのためにも診療ガイドラインの整備と疾患レジストリの活用が重要である。研究の対象が希少性の高い疾病であるため、取り組み状況には差があるが、各疾病の小児と成人のエキスパートが一堂に会して議論する場はきわめて重要であり、難治性疾患の克服を目指して作業を継続してゆく所存である。

またこの度、日本消化器病学会に「成人移行支援のあり方研究会」が設置され、当研究班の担当疾病を含む消化器疾病におけるトランジションに関する課題解決に向けての作業の枠組みが形成され、今後の進捗に期待が持たれる。

## 分担研究者

奥山 宏臣 大阪大学小児成育外科学教授

佐々木 英之 宮城県立こども病院外科長

今川 和生 筑波大学附属病院小児科講師

清水 俊明 順天堂大学医学部小児科教授

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

鈴木 光幸 順天堂大学医学部小児科准教授

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

大塚 将之 千葉大学大学院臓器制御外科学教授

濱田 吉則 関西医科大学医学部名誉教授

虫明聡太郎 近畿大学奈良病院小児科教授

林 久允 東京大学大学院薬学系研究科准教授

近藤 宏樹 近畿大学奈良病院小児科准教授

乾 あやの 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科部長

別所 一彦 滋慶医療科学大学大学院教授

笠原 群生 国立成育医療研究センター病院長

和田 基 東北大学大学院小児外科学教授

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

竹山 宜典 近畿大学医学部名誉教授  
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  
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  
泉 陽子 東北メディカル・メガバンク機構 健康政策分野教授  
大藤 さとこ 大阪公立大学大学院公衆衛生学准教授  
鈴木 滋 旭川医科大学医学部小児科講師  
渡辺 稔彦 東海大学医学部小児外科学教授  
樋口 真司 大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科医長

## A 研究目的

本研究班では、担当疾病について成人・小児の主要学会と連携して、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成・改訂を行い、また移行期を意識した高レベルの研究と診療の体制整備を目指す。さらにレジストリ構築・強化やAMED研究との連携を進めて、国内外の診断・治療・治療法開発状況を調査し、かつ、これらの情報を適切に発信する普及啓発活動を行う。

〈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) 先天性門脈欠損症：小慢
- 9) 新生児ヘモクロマトーシス：小慢
- 10) 嚢胞性線維症：小慢、指定難病
- 11) 先天性高インスリン血症：小慢

以上の疾病を対象として、次の1) -7) の研究を行う。

1) 担当疾病の現行ガイドラインの活用状況を調査し、併せて改訂作業を進める。2) ガイドライン未策定疾病では作成に向けた作業を行う。3) 移行期を意識した高レベルの研究と診療の体制整備では、患者会・関連研究班と連携して、適切な体制を検討する。4) レジストリの解析研究を進め、5) またレジストリ未構築疾病ではCIRCLEなどとの連携を含めて構築を進める。6) 複数のレジストリに登録される疾病では、レジストリ間で照合を行い、実態を明らかにするとともに、各レジストリの強化を図る。7) また、指定難病でない疾病に

については、更なる解析・調査によりエビデンスの蓄積を図る。

## B 研究方法

### 研究体制

- 1) 胆道閉鎖症：仁尾、奥山、佐々木、泉、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）、田川（協力者）、和田（宏）（協力者）、戸川（協力者）、森田（協力者）
- 3) 遺伝性膵炎：清水、竹山、正宗、鈴木（光）、箕輪（協力者）、中野（協力者）
- 4) 先天性胆道拡張症：安藤（久）、島田、大塚、濱田、石橋（協力者）
- 5) 家族性肝内胆汁うっ滞症：林、近藤、虫明
- 6) カロリ病・先天性肝線維症：乾、別所、笠原、岡島（協力者）、内田（協力者）
- 7) 先天性門脈欠損症：笠原、和田（基）、岡本、内田（協力者）、安藤（亮）（協力者）
- 8) 新生児ヘモクロマトーシス：水田、乾
- 9) 嚢胞性線維症：竹山、成瀬、石黒、相馬（協力者）、藤木（協力者）、伊藤（健）（協力者）、伊藤（考）（協力者）、山本（協力者）、吉村（協力者）
- 10) 先天性高インスリン血症：鈴木（滋）、樋口、渡辺
- 11) 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）、
- 12) 学会代表
  - 奥山（日本小児外科学会理事長）
  - 清水（日本小児栄養消化器肝臓学会理事長）
  - 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）
  - 竹山（日本膵臓学会理事長）
  - 正宗（日本膵臓学会理事）
  - 笠原（日本肝移植学会理事）
  - 田中（日本肝臓学会評議員）
  - 和田（日本小児脾臓・門脈研究会代表世話人）
  - 鈴木（滋）（日本小児内分泌学会評議員）
- 13) 疫学・データベース研究：盛一、大藤

### 本研究項目

本研究は以下の項目より構成される。

- 1) 既存診療ガイドラインの有効活用と最新エビデンスを適応したガイドライン作成と改訂
- 2) 移行期を意識した高レベルの研究と診療の体制整備における患者会・関連学会と連携した調査研究
- 3) 既存レジストリの有効活用とレジストリ未構築疾病におけるレジストリ構築
- 4) AMED との連携および診断・治療・治療法開発状況の調査と最新情報をもとにした普及・啓発活動

### 2023 年分

- 1) ガイドライン有効活用調査結果解析および統合されたエビデンスをもとにしたガイドライン改訂作業
- 2) ガイドライン未策定疾病の現状調査結果解析と文献・エビデンス探索
- 3) 既存レジストリデータの解析から明らかとなった臨床課題の把握

- 4) レジストリ未構築疾病の調査研究解析によるレジストリ構築阻害要因分析
- 5) 移行期を意識した高レベルの研究と診療の体制に関する各疾病の現状調査結果解析
- 6) 移行期を意識した高レベルの研究と診療の体制に関する疾病横断的調査結果解析

## 各疾病及び横断的研究の方法

### 1) 胆道閉鎖症

#### ① 胆道閉鎖症診療ガイドライン改訂作業

(ア) 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協力学会・研究会及び本研究班が連携して作成組織が構成され、改訂作業が行われた。

(イ) Minds のガイドライン作成マニュアル 2020 版に則り改訂作業を行った。

#### ② 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析

2022 年度から登録形式をウェブ登録に移行し 2023 年度もウェブ登録での研究を継続して実施した。

#### ③ 頭蓋内出血の発症とビタミン K 投与方法との関連調査

ビタミン K 欠乏性の頭蓋内出血は本症の深刻な合併症であるが、2015 年から 2020 年までの登録症例を対象として、頭蓋内出血の発症とビタミン K 投与方法との関連を調査した。

### 2) アラジール症候群

#### ① アラジール症候群全国二次調査

(ア) 日本アラジール症候群の会の会員アンケート同時期に実施した。

(イ) 一次調査で診療歴のある 34 施設に二次調査票を送付した。

(ウ) 筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会（番号：R03-088）で承認を得たのちに調査票を送付した。

#### ② アラジール症候群と鑑別の必要な小児期発症胆汁うっ滞疾患の診療支援として、乳児黄疸ネットで症例相談を実施した。

### 3) 遺伝性膵炎

#### ① 2007-2021 年の間に既知の膵炎関連遺伝子である Cationic trypsinogen (*PRSSI*)、*SPINK1*、Chymotrypsin C(*CRTC*)、Carboxypeptidase A1(*CPA1*)、Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) の解析を行った再発性急性膵炎(ARP) または CP 患児 [男:女(40:50)、年齢 8.0 歳 (2-15 歳)] のうち、1 つ以上の変異を有する 90 例 (*PRSSI*:18 例、*SPINK1*:20 例、*CPA1*:4 例、*CFTR*: 12 例、その他+重複:36 例) を対象とし、サンガーシーケンシング法により *TRPV6* および *CELA3B* 変異を検索した。

### 4) 先天性胆道拡張症(CBD)

#### ① CBD および膵・胆管合流異常症(PBM)の診療ガイドラインの改訂を継続した。

#### ② 重症度分類に基づく CBD 小児期発症患者の長期予後調査を行なった。

#### ③ 海外レジストリ (アジア) との連携を模索した。

- 5) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
- ① 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継続した (<https://www.circle-registry.org/>)。40 都道府県・91 医療機関 (2024 年 3 月) が参加している。
  - ② 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
  - ③ 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 日本移植学会から提供された 10 施設からの一次調査結果をもとに、各施設で 2002 年から 2020 年までに肝移植が施行された患者の臨床情報を二次調査として収集した。
- 7) 先天性門脈欠損症
- ① 一次調査として、日本小児脾臓・門脈研究会会員施設 51 施設に対して、先天性門脈体循環短絡症症例の有無を調査した。その結果、29 施設より回答があり、うち 20 施設で対象症例を有する結果であった。
  - ② 上記 20 施設に対して二次調査を施行し、その結果について、肝内門脈が画像上描出されないタイプ (Type 1) と描出されるタイプ (Type 2) に分け解析を行った。
- 8) 新生児ヘモクロマトーシス
- ① 前年度に引き続き「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：令和 2 年～令和 6 年)」(以下、本治験) との共同研究として情報共有を行った。
    - (ア) 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のある 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。
    - (イ) 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 1g/kg/回 (最大 60g/回) の免疫グロブリン製剤を、妊娠 14 週、16 週、18 週以降は分娩まで毎週投与を行った。
    - (ウ) 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 2,000～3,000 mg/dL になるように 5g 単位で調整した。
    - (エ) 主要評価項目は、生後 3 か月時点で児が生後 IVIG 療法・交換輸血・血液濾過透析・血漿交換・肝移植のいずれの治療も受けずに生存している割合とした。
- 9) 嚢胞性線維症 (CF)
- ① 登録制度を用いた症例調査  
40 名の登録患者について、最近 1 年間の臨床経過、検査値、治療について調査した。

## ② CFTR 遺伝子解析

(ア) かずさ DNA 研究所で実施された CFTR 遺伝子解析の結果について、遺伝学的検査報告書作成支援業務を行った。

(イ) また、主治医の希望により、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

(ア) ピロカルピンイオン導入法 (Webster 汗誘発装置 3700、Macroduct 汗収集システム) によって汗を採取し、Cl<sup>-</sup>濃度を測定した (Sweat・Check™ 汗伝導度アナライザー)。

(イ) 汗試験と便中膵エラスターゼ迅速試験 (下記) はみよし市民病院 (成瀬 達、二口祥子、近藤啓彰、尾崎真代) で実施した。

## ④ 便中膵エラスターゼ試験

(ア) 送付された便は、まず、イムノクロマトグラフィーを用いた迅速試験 (Pancreas Elastase 1 Quick、ScheBo 社、基準値は 200 μg/g) により、膵外分泌機能不全無し (pancreatic sufficient : PS) あるいは膵外分泌機能不全有り (pancreatic insufficient : PI) の判定を行い、結果は翌日までに主治医に報告した。

(イ) 後日、ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法にて定量測定を行い、最終報告とした。定量測定は名古屋女子大学健康科学部 (近藤志保) と共同で実施した。

## ⑤ CFD 患者の腸内細菌叢

昨年度に引き続いて、三重短期大学食物栄養学科 (福安智哉)、岐阜大学応用生物科学部 (中村浩平) との共同で、CF 患者の便から抽出した 16S rRNA 遺伝子の v3-v4 領域のデータを mothur (ver1.41) と R (ver3.6.1) を用いて解析した。

## ⑥ CF 情報交換会

第 9 回 CF 情報交換会を開催した (オンライン併用によるハイブリッド形式)。

## ⑦ オンライン相談

2021 年度から患者の保護者や主治医の要望に応じてオンライン相談を実施している。

## ⑧ 日本型 CFTR バリエントの分子病態

培養細胞に Q98R-CFTR を安定発現させ、CFTR modulator が Q98R-CFTR の細胞膜への発現を増強させるかどうかを解析した。

## 10) 先天性高インスリン血症 (CHI)

### ① 診療ガイドラインの改訂

作成組織の構築と改訂作業を行う。

### ② レジストリ研究

小児内分泌学会における小児内分泌疾患患者臨床情報の全国登録システムと連携し、

全数把握のための1次調査を、日本小児内分泌学会評議員を対象に施行した。

③ 先天性高インスリン血症の包括的遺伝子解析

(ア) 全国からCHIと臨床的に診断された150例で、サンガー法または次世代シーケンサーを用いて以下の遺伝子を解析した(ABCC8、KCNJ11、GLUD1、GCK、HADH、SLC16A1、HNF4A、HNF1A、INSR)。

(イ) また、GCK、HNF1A、HNF4A遺伝子についてはMLPA法により欠失・重複の解析も行った。バリエーションの病原性評価はACMGガイドラインに基づき行った。

11) 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

① 厚生省研究班「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者QOLの向上のための調査研究」班(仁尾班)、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班(田中班)、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。

(ア) ガイドブックの対象疾患を決定する。

(イ) 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。

(ウ) 完成した後に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。

12) 衛生行政報告例からみた小児慢性特定疾病から指定難病への移行について

① 衛生行政報告例による公開情報

(ア) 衛生行政報告例は厚生労働省によって年次報告されており、この中に特定医療費(指定難病)受給者証所持者数および小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数が報告されている。指定難病は徐々に対象疾患を増やしており、2016年度以降、本研究班の研究対象疾病の一つである胆道閉鎖症による特定医療費受給者証所持者数が報告されるようになった。

(イ) 小児慢性特定疾病については、2017年度以降に報告されるようになったが、指定難病とは異なり対象疾病別の報告はなく、疾患群ごとの報告に限られる。

13) 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患に関する疫学研究

① 「難治性の肝胆道疾患に関する調査研究」では、2016年以降に初めて診断された特発性門脈圧亢進症(IPH)・肝外門脈閉塞症(EHO)・バッドキアリ症候群(BCS)の患者に関するレジストリを構築し、Viedoc 4を通じたEDCシステムにより、以下の情報を収集している。

(ア) 登録時: 診断名、性別、生年月、発症日、診断日、身長、体重、家族歴、飲酒、喫煙、輸血・手術・既往歴、確定診断時の症状、各種検査所見(血液・上部消化管内視鏡・画像所見)、重症度、治療内容

(イ) 更新時(2年毎): 症状、各種検査所見(血液・上部消化管内視鏡・画像所見)、重症度、治療内容、生存・死亡など

(ウ) 本研究では、このレジストリを活用して、先天性門脈閉鎖症の患者が含まれている可能性を精査するとともに、小児期発症の多い EHO について、小児例（診断時年齢：20 歳未満）と成人例（診断時年齢：20 歳以上）の臨床疫学特性を比較検討して、移行期医療を検討する際の論拠とする。

② わが国では、指定難病患者データベース、小児慢性特定疾病データベース、National Data Base (NDB)、保険者データベース、をはじめ、様々なデータベースが構築されている。このようなデータベースでは悉皆性が高く、難病研究においても十分な対象者数が得られるという利点がある。そこで、本研究では Medical Data Vision の DPC データベースを活用し、小児期発症の稀少難治性肝胆膵疾患の臨床疫学特性を検討する。

## C 研究結果

### 研究班全体の結果

令和 5 年度会議開催

第 1 回全体会議：令和 5 年 6 月 5 日（月）18：00－20：00 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 回全体会議：令和 5 年 12 月 11 日（月）18：00－20：00 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。

### 各疾病及び横断的研究の結果

1) 胆道閉鎖症

① ガイドライン改訂作業

(ア) 前年度までの作業を受けて、ガイドラインの最終化を目指して作業を行ない、各 CQ に対する推奨文を決定した。

(イ) この推奨文に対する解説文の作成の後に、診療ガイドラインの草案が作成され、その草案を日本胆道閉鎖症研究会、日本小児外科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児放射線学会、日本肝移植学会、日本小児肝臓研究会のウェブサイト上にて 1 ヶ月間の公開のうえでパブリックコメントを求めた。

(ウ) 外部評価では AGREEII または自由記載の形式で評価を受けた。これらの過程を経てガイドラインの最終化を 2024 年 4 月 22 日までにいった。

② 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析

(ア) 全国登録事業は 2022 年度よりウェブ登録へ移行し、これまで同様に実施され、2022 年の初回登録症例として 37 施設から 70 例が新たに登録され、全体では 3,862 例が登録された。

(イ) 例年通りの解析を行い、その結果が日本小児外科学会雑誌 59 巻 2 号へ掲載され

た。

③ 頭蓋内出血の発症とビタミンK投与方法との関連調査

(ア) 289例の胆道閉鎖症症例を3回法の224例と3ヶ月法の65例の2群として比較検討を行った。

(イ) さらに傾向スコアマッチングによる追加検討も行った。

(ウ) 初診時日齢および初回手術時日齢はマッチング後も3回法で有意に遅い結果であった。

(エ) ビタミンK欠乏性出血は3回法では21例認めたが、3か月法では認めなかった。

傾向スコアマッチングの後では、頭蓋内出血で有意差はなかったものの、出血合併例は3回法で有意に多い結果となった。

(オ) この結果をもとに現在論文化の作業が進められている。

2) アラジール症候群

① 2023年度内に約半数の施設から回答票を得た。患者家族会と同時期に全国調査を行うことで、主治医が回答する意識を高めることが可能だった。2024年度前半までに回答の回収を完了し、調査結果をまとめる方針とした。

② 乳児黄疸ネットは2023年4月から2024年4月までに30症例の相談を受け入れた。全国から多様な症例相談を受け、日本小児栄養消化器肝臓学会学術委員(肝臓)の助言を受けて、鑑別診断の進め方や診療方針の策定において情報提供した。

3) 遺伝性膵炎

① *TRPV6*変異

(ア) *TRPV6* 変異を14/90例(15.6%)に認めた[p. A18S (n=3)、p. I223T (n=3)、p. D324N (n=4)、p. V540F (n=1)、p. A606T (n=1)、p. C197R + p. M418V + p. M721T (n=3)、重複変異あり]。

(イ) このうちp. D324N、p. V540F、p. A606Tがpathogenic変異であった。

(ウ) p. D324N変異を有する4例の内訳は、(1) *PRSSI* p. G208Aとの複合変異2例、(2) *PRSSI* p. G208Aおよび*SPINK1* c. 194+2T>Cとの複合変異2例であった。(3)p. V540F変異を有する1例は*CFTR* p. V470Mと、(4)p. A606T変異を有する1例は*CFTR* p. V470M、p. R1453Wと複合変異を示した。

(エ) *PRSSI* の「古典的変異」であるp. R122Hまたはp. N29Iを有する20例では、*TRPV6*との複合変異は認めなかった。

② *CELA3B*変異

(ア) 機能獲得型ミスセンスバリエントである*CELA3B* codon 90 changeを有する症例はなかった。

(イ) 1例で非病原性変異である*CPAI* p. A341T/Aおよび*CFTR* p. E217G/Eと*CELA3B* p. W162C/Wの共存が確認された。

(ウ) p. W162C変異はClinVarデータベースには登録されておらず、MetaRNN病原性予測

スコアは0.9869(scores range from 0 to 1)であった。

(エ) この症例は急性リンパ球性白血病(ALL)の2歳女児で、膵炎の家族歴はなかった。

レアスパラギナーゼ薬剤性膵炎を初発として、その後膵炎発作を反復していた。

(オ) ALL寛解後に膵炎発作は認めていない。

#### 4) 先天性胆道拡張症(CBD)

##### ① CBD および PBM の診療ガイドラインの改訂

(ア) 2012年出版の日本膵・胆管合流異常研究会、日本胆道学会編による「膵・胆管合流異常：診療ガイドライン」を改変して、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。

(イ) 今回、5年以上が経過しており、ガイドライン改訂にあたり、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のガイドライン作成マニュアル2020版に準拠して作成スコープを作成し、CQも見直し、システマティ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。

(ウ) 日本膵・胆管合流異常研究会と協力して、ガイドライン改訂委員会を前研究班から立ち上げて、令和5年度にまでに9回の会議を行った。

(エ) 以前のガイドラインの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、推度が付け難いものの2つを新設した。

(オ) BQ11項目、CQ18項目、FRQ2項目で決定し、これらのBQ、CQ、FRQに対してシステマティ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、確定した。

(カ) CQの推奨文と解説文のブラッシュアップ作業を行った。今年度は、Delphi法にて委員間投票を3回行い、各CQに対する推奨度を決定した。第46回日本膵・胆管合流異常研究会(岡山:2023年9月9日)及び第59回日本胆道学会(札幌:2023年9月14日)にて公聴会を開催し、パブリックコメント及び外部委員2名の審査を経て発刊に向け準備中である。

##### ② 重症度分類に基づくCBD小児期発症患者の長期予後調査

(ア) 前研究班の研究で、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について調査した結果、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。

(イ) 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。

(ウ) 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約8%いることが確認された。

- (エ) さらなる詳細な長期予後調査を行う目的として、今年度は、2023 年 10 月に日本膵・胆管合流異常研究会施設会員への Google フォームを用いた重症度分類に基づく長期予後アンケート調査を行なった。
- (オ) 回答が 63/115 施設 (55%) から得られ、2,554 例を集積した。
- (カ) なお、重症度は直近の状態での判断、胆管非拡張の PBM・胆道がん合併例は除外した。
- (キ) 小児 1,708 例では S (重症度) 1:6.6%、S2:1.6%、S3:0.6%で重症度 2 以上は 2.2%、成人 846 例では S1:11.9%、S2:2.7%、S3:1.2%で重症度 2 以上は 3.9%であった。
- (ク) また、重症度 2 以上となった判定項目別では、小児及び成人ともに胆道感染、膵石・肝内結石での判定が多かった。
- (ケ) 今後は、この結果を論文化する予定である。

### ③ 海外 (アジア) との連携の模索

- (ア) 2022 年 9 月 3 日に研究分担者の島田を会長として開催した第 45 回日本膵・胆管合流異常研究会 (徳島) において、World-wide survey に関する国際シンポジウムを Web で開催した。
- (イ) アジアから、Prof. Tae Jun Song (Asan Medical Center、South Korea)、Prof. Wei-Chih Liao (National Taiwan University)、Prof. Dong Qian (中国青島大学) の 3 名を招聘し、米国に留学していた村木 Dr 及び日本膵・胆管合流異常研究会事務局/登録委員会 (森根 Dr) の計 5 名で、それぞれの CBD 及び PBM の治療の現況を発表頂いた。
- (ウ) 今後、これらのアジアのエキスパート Dr と連携して国際レジストリの構築の模索、治療におけるエビデンス創出などを検討する予定であるが、今年度は進展がなかった。

## 5) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC)

### ① ガイドライン作成

- (ア) 日本小児栄養消化器肝臓学会・学術委員会 (肝臓) およびガイドライン委員会を中心にガイドライン作成委員会を組織した。
- (イ) 作業はアラジール症候群と平行して行うこととし、日本小児栄養消化器肝臓学会の承認を得た。
- (ウ) 本研究班の最終年度の完成を目標に、Minds のガイドライン作成マニュアルに準拠した診療ガイドラインを作成する事とした。
- (エ) 本年は、SCOPE を作成し、最終年度にシステマティック・レビューを実施、ガイドラインの完成をめざしている。
- (オ) ガイドラインの基礎データとなる主治医および患者家族を対象としたアンケート調査を準備しており、これは、PFIC の患者会発足に向けての準備を兼ねている。

### ② 昨年に厚労省難病対策課より指定難病のアップデートにつき希望調査があり、OMIM において新たに PFIC に認定された遺伝子異常を追加し、PFIC1 から PFIC12 までの情報と

して疾患概要の情報を更新した。

- ③ 2021年2月より開始した「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 (CIRCLe)」であるが、順調に参加施設を増やしてきており、2024年3月現在、40都道府県・91医療機関が参加している。本レジストリシステムは、疾患の診断水準の向上、研究基盤の構築に不可欠と考えている。
- ④ 本研究はAMED研究との連携による新たな治療法開発にも着手している(課題管理番号:22ek0109580)。具体的には、基礎研究から見出したPFIC1の肝保護作用を有する化合物について非臨床試験を完了し、治験の実施に向け、次年度上半期にPMDA事前面談(RS戦略相談)を予定している。

#### 6) カロリ病・先天性肝線維症

- ① 10施設中7施設より35症例の回答を得た。
  - (ア) 35症例の原疾患の内訳は、CHF単独が19例、CSが16例であり、CD単独症例は認めなかった。
  - (イ) 男性22例で女性が13例、27例に腎疾患を合併していた。
  - (ウ) 合併した腎疾患として嚢胞腎がもっとも多く、23例に合併していた。
  - (エ) 肝移植時の年齢中央値は8.1歳(2.5~18.6歳)で、肝移植適応は門脈圧亢進症状が23例でもっとも多く、次いで難治性の胆管炎が17例であった。
  - (オ) 13例に対して腎移植が必要であり、肝移植前に施行したのが4例、肝移植後が8例、同時が1例であった。
  - (カ) 肝単独移植22症例において、腎疾患を合併している症例は14例あり、移植時のeGFRは腎疾患を合併していない症例に比し有意に低かった。
  - (キ) 腎疾患合併症例14例中4例が移植時に慢性腎臓病のステージ3以下相当の腎障害を認めており、直近の外来では9例が同様の腎障害を認めていた。
  - (ク) 腎疾患を合併していなかった症例は全て、移植前も直近の外来でも腎機能は正常に保っていた。移植後経過観察期間の中央値は8.9年(1ヶ月~18.4年)であった。
  - (ケ) 2例が死亡しており、1例は肝腎同時移植した症例で術後早期に敗血症で、もう1例は原疾患と関係ない事象で遠隔期に死亡していた。

#### 7) 先天性門脈欠損症

- ① 20施設中18施設より149症例分の回答を得た。このうち、情報不足症例などを除外し、今回の解析症例は122例であった。
  - (ア) 122症例のうち、Type1が47症例、Type2が75症例であった。短絡路により生じる合併症については、高アンモニア血症、肺内シャント、肝腫瘍をType1で有意に多く認めていた( $P < 0.05$ )。
  - (イ) 短絡路閉鎖治療を行なった症例はType1で35例、Type2で56例であったが、短絡路閉鎖に関する合併症はType1で有意に多く認めていた(41.4% vs 9.4%、

P<0.05)。

(ウ) 未治療症例の Type1 12 例と Type 2 13 例の比較では、観察期間中に Type 1 症例で有意に多く短絡路関連合併症の悪化を認めていた (P<0.05)。

8) 新生児ヘモクロマトーシス

① 本治験は、免疫グロブリン大量静注療法の経験のある 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。

(ア) 現在 5 例が治験終了し、1 例が治験中、1 例が治験待機中である。

(イ) 出生した 5 例は、いずれも疾患の発症はなく、生後 IVIG 療法・交換輸血・血液濾過透析・血漿交換・肝移植のいずれの治療も受けずに生存している。

9) 嚢胞性線維症 (CF)

① CF 登録制度を利用した症例調査

17 症例の調査票を回収した。また、5 名の患者を新たに登録した。

② *CFTR* 遺伝子解析

(ア) 2023 年度は 18 症例に医療保険による *CFTR* 遺伝子解析が実施され、初年度 2022 年度の 7 症例より増加した。

(イ) 3 症例は両アレルに CF-causing バリエントが検出され CF (definite) と診断された。

(ウ) 7 症例は片アレルのみに病原性のあるバリエントが検出された。

(エ) *CFTR* の軽度の機能低下が病態に関わっている可能性があり、一部の症例は CF (probable) と診断される。

③ 汗試験

(ア) 4 例に汗試験を施行した。

(イ) 来院が困難な 1 例については、みよし市民病院の検査技師を派遣して検査を行った。

(ウ) 汗試験の結果、CF と診断されたのは 2 例であった。

(エ) 症例 2 (びまん性汎細気管支炎) は境界領域であったため経過観察となった。

(オ) 症例 4 は副鼻腔気管支症候群として少量マクロライド療法を続けていたが、効果に乏しく喀痰から黄色ブドウ球菌が検出されていた。汗 Cl<sup>-</sup>濃度は 87 (左腕)、85 (右腕) mmol/L と異常高値を示し CF と診断された。便中膵エラスターゼは正常であった。このような症例では CF が鑑別診断に上がりにくく、47 歳と遅い年齢での診断となった。

④ 便中膵エラスターゼ試験

(ア) 10 例に施行した。

(イ) 来院を要せず便検体の郵送で済むため、岩手県から沖縄県を含む広範な地域の依頼に応えることが可能であった。

- (ウ) CF の診断を受けた 7 例のうち PI は 6 例、PS は 1 例であった。
- (エ) CF 以外で PI であったのは Schwachman Diamond 症候群 1 例であった。
- ⑤ CF 患者の腸内細菌叢
- (ア) CF 患者 14 名および健常者 25 名を対象として解析した。
- (イ) CF 患者では、有機酸を産生する Lactobacillales、短鎖脂肪酸を産生する Ruminococcaceae、Butyricicoccus、Lachnospiraceae、潰瘍性大腸炎や大腸がんに関連する Fusobacterium、大腸がんやうつ病に関連する Alistipes といった菌種が少ないことが示された。
- ⑥ CF 情報交換会を実施した。
- ⑦ オンライン相談
- (ア) CF 兄妹例の保護者から、兄 (7 歳) の食道静脈瘤について今後の経過や将来の肝移植の可能性などについて相談を受けた。
- (イ) CF 疑いの双子 (7 歳男児) の保護者 (日本在住の米異国人) から、診断の過程や CF だった場合の治療薬などについて相談を受けた。
- (ウ) 先天性両側精管欠損があり CFTR 遺伝子解析を受けた 1 歳男児の保護者から、検出された CFTR バリエント (片アレルに p. Ile556Val : CF-causing ではない軽症のバリエント) の健康への影響について相談を受けた。
- ⑧ 日本型 CFTR バリエントの分子病態
- (ア) -CFTR は CFTR corrector (Lumacaftor、Tezacaftor、Elexacaftor : Vertex 社) の投与によって、細胞膜上での発現が有意に増強された。
- (イ) Vertex corrector が日本人 Q98R 変異患者に有効である可能性を強く示唆している。
- 10) 先天性高インスリン血症
- ① 診療ガイドラインの改訂
- 日本小児内分泌学会、日本小児外科学会理事会の承認を得て、両学会と本研究班の枠組みでガイドライン改訂を行うことに決定した。作成組織を立ち上げ、2 回の作成組織統括委員会を開催し、COI 管理や作成方針や工程が決定した。
- ② レジストリ研究
- 43 施設より 274 例 (男性 147 例、女性 127 例) の先天性高インスリン血症症例が登録された。診断時年齢は乳児期に集中していたが、学童期にも散見され、また成人期発症例も認められた。
- ③ 先天性高インスリン血症の包括的遺伝子解析
- (ア) 96 名に P/LP バリエントを認めた。
- (イ) 内訳は ABCC8 65 名 (68%)、GLUD1 13 名 (14%)、KCNJ11 9 名 (9%)、HNF4A 7 名 (7%)、GCK 2 名 (2%) であった。
- (ウ) P/LP バリエントが判明し、かつ病歴が確認できたジアゾキシド (DZX) 不応性患者

(43名)では、ABCC8/KCNJ11のP/LPバリエントが42名(98%)で同定され、そのうち8名は潜性遺伝し、34名は顕性遺伝していた。

(エ)さらに34名中32名にABCC8/KCNJ11遺伝子の父由来バリエントが確認され、8名は局所性病変に対して膵切除術を受けていた。

(オ)c.2992C>Tのバリエントが最多で検出され、86%(6/7)でDZX不応性であった。

11) 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

① 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った。対象疾患は以下の通りである。

(ア) 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

(イ) 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希少肝・胆道疾患

脂肪肝の鑑別、肝硬変の鑑別

② 令和5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。

12) 衛生行政報告例からみた小児慢性特定疾病から指定難病への移行について

① 特定医療費(指定難病)受給者証所持者数の推移

(ア) 2016年から2022年までの胆道閉鎖症の受給者証所持者数の総数は172人から449人まで増加していた。

(イ) 内訳としては、0-9歳までは例年2人前後、10-19歳は9人前後であり、期間中大きな変化はみられなかった。

(ウ) 一方、20-29歳については、111人から311人まで大きく増加していた。

(エ) 期間中の20-29歳の年齢階層の増分は、およそ40人であった。

② 小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数の推移

対象疾患ごとの報告がないため、胆道閉鎖症が含まれる慢性消化器疾患群の受給者証所持者数の推移を見たところ、総数としては2017年の6,592人から9,410人と大きく増加していたが、年齢別で推移をみたところ、9歳前後までは期間中大きな変化は認められず、10歳以降から年々受給者数が増えていた。

13) 小児期発症の稀少難治性肝胆膵疾患に関する疫学研究

① 難治性の肝胆道疾患に関する調査研究

(ア) 肝外門脈閉塞症について、小児例は診断時年齢の中央値が12歳、男性が42%を占め、家庭内同病者はいなかった。

- (イ) 手術歴を 19%、既往歴を 31%に認めた。
  - (ウ) 84%の患者は診断時に何らかの症状を認め、最も多い症状は吐下血 37%であった。
  - (エ) 血液検査所見では、貧血を 75%に認め、血小板減少を 63%に認めたが、AST・ALT・GGT の上昇を認めたものはわずかであった。
  - (オ) 画像検査所見では、76%の症例で上部内視鏡検査を実施していたが、うち 92%には食道静脈瘤を認めた。
  - (カ) 88%の症例で腹部画像検査を実施していたが、うち 87%で脾腫をみとめ、半数で脾静脈血流量の増加、脾動静脈の怒張を認めた。
  - (キ) 重症度としては、約半数がⅢ以上を示した。
  - (ク) 静脈瘤や脾機能亢進症の治療を行ったものは 56%であった。
  - (ケ) 静脈瘤の治療は血行遮断術を受けていた 1 人を除き、ほとんどが内視鏡治療であった。
  - (コ) 脾機能亢進症の治療を受けていた 4 人は全例が部分的脾動脈塞栓術であった。
- ② Medical Data Vision の DPC データベースを活用した小児期発症の稀少難治性肝胆膵疾患の臨床疫学特性の検討については、現在、集計解析中である。

## D 考察

本研究班としての2年目が終了した。2019年末に始まる新型コロナウイルス感染症が2023年5月に5類に移行し、コロナによる影響から徐々に脱却してはいるものの、研究者が所属する医療機関ではなお緊張が続く中での診療及び研究活動となり、そのご苦勞に敬意を表する。

本研究班が研究対象とする疾病は計11であるが、この中でカロリー病と先天性肝線維症は関連の強い疾病として合同の研究グループが担当している。本研究班は担当疾病の医療水準と患者QOLの向上のための調査研究を目的として発足し、担当疾病のうち5疾病（胆道閉鎖症、アラジール症候群、遺伝性膵炎、進行性家族性胆汁うっ滞症、嚢胞性線維症）について指定難病としての調査研究が実施されているが、これら以外の疾病にも小児期から成人期まで引き続いて重篤な病態を持ち越す疾病があり、その実態を明らかにして指定難病としての認定につなげることも重要な作業と考えている。

本研究班では、小児期発症の希少肝胆膵疾患のトランジションを調査研究の重要なターゲットの一つとしており、6つの小児医療系学会・研究会（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5つの成人を含む肝胆膵疾患の主要学会・研究会（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、日本肝移植学会）を連携協力学会・研究会として研究組織が構築され、小児期・成人期双方の研究者の間でのコンセンサスを図りながら研究を継続している。

また、本研究班の作業をさらに円滑で効率的・効果的なものにするために、主に成人疾病を扱う研究班、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いる。

このように、本研究班は、関連の学会・研究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包括的かつ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。

一方で、希少性の高い疾病を対象としていることと関連して、疾病ごとに調査研究の段階に差があり、疾病間での作業の足並みが揃いにくいという実情がある。例えば、胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症、先天性高インスリン血症、遺伝性膵炎などではレジストリが構築され、ガイドラインも作成されているのに対し、アラジール症候群、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症及び先天性門脈欠損症ではレジストリが構築されたが、ガイドライン作成についてはその準備段階にある。また、嚢胞性線維症では診断基準、レジストリは構築されているがガイドラインは未作成で、先天性肝線維症・カロリー病や新生児ヘモクロマトーシスでは診断基準はあるが、レジストリ・ガイドラインともに未整備となっていて、さらなる疾病概念の確立や診断、治療の標準化に向けての調査研究が行われている。

レジストリの構築は希少疾病の発生状況や病状の推移の把握のためにきわめて有用で、適切なトランジションに対応するためには移行期の症例のデータがとくに重要である。この

面では胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症のレジストリではこの年齢層のデータ蓄積が進んでいてさらなる蓄積と活用に期待がもたれる。このようなレジストリ構築とデータの蓄積・解析は各疾病で是非進めてもらいたいと考えているが、診療ガイドラインについては、必ずしも全ての疾病で作成されるべきとは考えておらず、とくに極端に希少な疾病ではエビデンスの創出も困難で、当面は症例ごとの対応を行わざるを言えない部分もありうる。しかし、いずれの疾病においても、それぞれの時点での疾病概念の理解や診断・治療への考え方などを含む標準的な取扱いを検討し示し続けることは研究班の重要な責務と心得ている。

本研究班のテーマであるトランジションについて、研究班としては小児期発症の希少肝胆膵疾患の枠内の議論にとどまっていたが、理想的なトランジションのあり方の検討について、2024年5月に日本消化器病学会に「成人移行支援のあり方研究会」が設置され、小児期発症の消化器疾病を担当する学会及び研究班の協力の下、小児期と成人期の医療者・研究者が連携して作業を行う枠組みが構築された。従来、適切なトランジションは専ら小児期の医療者の問題であったが、さらに大きな枠組みで小児期と成人期の医療者の情報交換が活発化して問題意識が共有されることにより、問題解決に向けての大きな進展が期待される。この会を設置してくださった日本消化器病学会と、この取り組みにたいへんご尽力をいただいた「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班（田中班）の研究代表者で、本研究班の分担研究者でもある田中篤先生と関連各位に対し深甚なる感謝の意を表す。

## E 結論

小児期発症の難治性希少肝胆膵疾患の医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究を、関連学会・研究会及び関連研究班との連携の下、小児期および成人期の医療者・研究者が集結しての作業を継続している。

適切なトランジションに関する小児期と成人期の医療者・研究者のコンセンサスを得ながら、それに基づいた理想的なシステム構築に資することが本研究班の重要な役割で、そのためにも診療ガイドラインの整備と疾病レジストリの活用が重要である。研究の対象が希少性の高い疾病であるため、取り組み状況には差があるが、各疾病の小児と成人のエキスパートが一堂に会して議論する場はきわめて重要であり、難治性疾病の克服を目指して作業を継続してゆく所存である。

またこの度、日本消化器病学会に「成人移行支援のあり方研究会」が設置され、当研究班の担当疾病を含む消化器疾病におけるトランジションに関する課題解決に向けての作業の枠組みが形成され、今後の進捗に期待が持たれる。

## F 研究発表

分担研究報告書に記載

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準  
並びに患者QOLの向上のための調査研究

Ⅱ 分担研究報告書

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

### 胆道閉鎖症における医療水準並びに患者 QOL の向上に関する研究

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  
奥山 宏臣 大阪大学大医学系研究科 小児成育外科学 教授  
泉 陽子 東北メディカル・メガバンク機構 健康政策分野教授  
佐々木英之 東北大学医学系研究科 小児外科学分野  
大学院非常勤講師

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り、近年の治療成績向上に伴い、自己肝で成人期を迎える症例が増加しているが、長期にわたり種々の問題を抱える例が決して少なくないことも事実である。このような状況にあって、移行期を含む患者に対する医療水準並びに患者QOL向上への取り組みはきわめて重要である。

2023年度は、本症における移行期を含む医療の水準向上と標準化を目指して2018年に作成された胆道閉鎖症診療ガイドラインの改訂作業が本格的に進められた。昨年度実施されたクリニカルクエストの確定の後にシステマティックレビューを経て、推奨策定の作業を受け、ガイドラインの最終化を目指して作業を行った。具体的には推奨文とこれに対応した解説文の作成を経て草案が作成され、これに対する外部評価とパブリックコメントへの対応を行い、ガイドラインの最終化に至った。

胆道閉鎖症全国登録事業はこれまで同様に実施され、2022年の症例が37施設から70例が新たに登録され、全体では3,862例の症例が登録された。また今年度からウェブ登録システムが本格的に運用された。さらに、本症の深刻な合併症であるビタミンK欠乏性の頭蓋内出血に注目して、昨年度の作業をうけて、ビタミンK投与方法と頭蓋内出血の関連について調査研究を実施した。結果として傾向スコアマッチングの後では、頭蓋内出血で有意差はなかったものの、出血症全体ではビタミンKシロップ3ヶ月法に比して3回法で有意に多い結果となった。

#### 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、自己肝で成人期を迎える患者が増加している。その中には、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る例もあり、このような患者に対していかに適切な医療を提供し、QOLを向上させるかが大きな課題である。

本研究では、本症における医療水準並びに患者のQOL向上を達成するために、1) 診療ガイドラインの改訂と活用、2) 移行期を包含するシームレスで高レベルの診療提供体制の整備、3) 既存レジストリの精度向上とさらなる利活用、4) 成人の研究班やAMED研究との連携推進などを目標として2023年度の研究を実施した。

## B. 研究方法

### 1. 胆道閉鎖症診療ガイドライン改訂作業

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協力学会・研究会及び本研究班が連携して作成組織が構成され、改訂作業が行われた。Mindsのガイドライン作成マニュアル 2020 版に則り改訂作業を行った。

### 2. 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析

胆道閉鎖症全国登録事業は 1989 年より日本胆道閉鎖症研究会が主体となって毎年の手術症例登録と肝移植登録及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。本登録事業は、本症を診療している専門施設を対象に、2022 年度から登録形式をウェブ登録に移行し、2023 年度もウェブ登録での研究を実施した。

### 3. 頭蓋内出血の発症とビタミン K 投与方法との関連調査

ビタミン K 欠乏性の頭蓋内出血は早期診断が行われなかった本症の深刻な合併症であるが、2015 年から 2020 年までの登録症例を対象として、頭蓋内出血の発症とビタミン K 投与方法との関連を調査した。

#### （倫理面への配慮と COI 管理）

胆道閉鎖症全国登録事業及び頭蓋内出血の発症とビタミンK投与方法との関連調査は、いずれも事務局が東北大学に置かれ、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に則って、倫理委員会承認と適正な手続きの下で実施されている。

診療ガイドラインの改訂作業にあたっては、日本胆道閉鎖症研究会の COI 管理委員会と連携して、明確な COI 管理方針の下で作業が行われている。

## C. 研究結果

### 1. 診療ガイドライン改訂作業

2022 年度までの作業を受けて、今年度はガイドラインの最終化を目指して作業を行った。

その結果として、下記のような形で各 CQ に対する推奨文を決定した。

表 1：各 CQ における推奨文とエビデンスの強さ

診断			
クリニカルエスチョン	推奨 [推奨の強さ]	エビデンスの強さ	
CQ 1 スクリーニングは早期診断に有用か？	生後 1 ヶ月前後の新生児・乳児に対するスクリーニングを行うことを推奨する [1]	B	
CQ 2 淡黄色便の新生児・乳児に精査を行うことは有用か？	淡黄色便を呈する新生児・乳児では精査を行うことを推奨する [1]	C	
CQ 3 遷延性黄疸と肝臓大のある患者に精査を行うことは有用か？	遷延性黄疸と肝臓大のある新生児・乳児では精査を行うことを推奨する [1]	C	
CQ 4 術中胆道造影は予後予測に有用か？	術中胆道造影による病理診断を行うことを推奨する [1]	C	
CQ 5 鑑別診断として肝生検は有用か？	鑑別診断として肝生検を行うことを限定的に提案する [2]	D	
CQ 6 病理学的検査は予後予測に有用か？	肝門部組織を含めた病理学的検査を行うことを推奨する [1]	C	

治療			
クリニカルエスチョン	推奨 [推奨の強さ]	エビデンスの強さ	
CQ 7 生後 30 日以内の葛西手術は有用か？	生後 30 日以内の葛西手術を行うことを推奨する [1]	B	
CQ 8 術後のステロイド投与は有用か？	葛西手術後患者にステロイド投与を推奨する [1]	B	
CQ 9 術後の抗真菌薬長期投与は有用か？	早期胆管炎の予防には、術後 2 週間程度の抗真菌薬投与とそれに続く長期経口抗真菌薬投与を提案する [2]	C	
CQ 10 術後の UDCA 投与は有用か？	葛西手術後患者に UDCA 投与を提案する [2]	C	
CQ 11 一旦黄疸消失を得た術後患者に対する再葛西手術は有用か？	葛西手術後いったん減菌したが再上昇した例、または、いったん良好な胆汁排泄を認めたものの、突然胆汁排泄の途絶をきたした場合は、再葛西手術を行うことを提案する [2]	C	
CQ 12 腹腔鏡手術は有用か？	推奨なし [なし]	D	

合併症			
クリニカルエスチョン	推奨 [推奨の強さ]	エビデンスの強さ	
CQ 13 胆管炎に対する抗真菌薬の予防投与は有用か？	術後に予防的抗真菌薬投与を行うことを提案する [2]	C	
CQ 14 術後晩期の胆管炎に抗真菌薬治療に加えて利尿療法、禁食管理の併用は有用か？	術後晩期の胆管炎に対して、症状に応じてステロイド、その他の利尿剤の使用を提案する [2] が、禁食管理は行わないことを提案する [2]	D	
CQ 15 術後症例における肝内胆管拡張あるいは肝内膿瘍に対してドレーナージ治療は有用か？	術後症例における肝内胆管拡張あるいは肝内膿瘍に対してドレーナージ治療を行うことを提案する [2]	D	
CQ 16 乳幼児期から胃食道静脈瘤のチェックは有用か？	胃食道静脈瘤に関して、病態に応じて適切な方法によりチェックすることを提案する [2]	D	

予後		推奨 [推奨の強さ]	エビデンスの強さ
クリニカルクエスチョン			
Q17	自己肝生存例の成長障害に肝移植は有用か？	自己肝生存例の成長障害の改善のために肝移植を行うことを提案する [2]	C
Q18	自己肝生存例の妊娠出産では、集学的管理は必要か？	自己肝生存例の妊娠出産では、周産期中や産後の全身状態や肝機能の悪化に備え、集学的管理を行うことを提案する [1]	C
Q19	肝腫瘍のスクリーニング検査は有用か？	自己肝生存例では、長期経過症例において肝腫瘍のスクリーニング検査を行うことを提案する [1]	C
Q20	胃食道静脈瘤に対して予防的静脈瘤治療は有用か？	胃食道静脈瘤に対する予防的静脈瘤治療を行うことを提案する [2]	D
Q21	脾機能亢進症に対する治療は有用か？	脾機能亢進症に対する治療を行うことを提案する [2]	D
Q22	難治性の胆管炎、治療抵抗性の門脈圧亢進症による脾腫に肝移植は有用か？	難治性の胆管炎、治療抵抗性の門脈圧亢進症による脾腫に肝移植を行うことを提案する [1]	C
Q23	初診時病態の進んだ患者に一次肝移植は有用か？	初診時病態の進んだ患者に一次肝移植を行うことを限定的に提案する [2]	D

この推奨文に対する解説文の作成の後に、診療ガイドラインの草案が 2024 年 1 月までに作成された。その草案を日本胆道閉鎖症研究会、日本小児外科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児放射線学会、日本肝移植学会、日本小児肝臓研究会のウェブサイトで 1 ヶ月間の公開のうえでパブリックコメントを求めた。また外部評価では AGREEII または自由記載の形式で評価を受けた。これらの過程を経てガイドラインの最終化を 2024 年 4 月 22 日までにいった。

- 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 2022 年度よりウェブ登録へ移行し、これまで同様に実施され、2022 年の初回登録症例として 37 施設から 70 例が新たに登録され、全体では 3,862 例が登録された。例年通りの解析を行い、日本小児外科学会雑誌 60 巻 2 号へ掲載された。
- 頭蓋内出血の発症とビタミン K 投与方法との関連調査

頭蓋内出血合併例を有する 9 施設を含む全 15 施設で新たな研究組織を立ち上げて研究を実施した。289 例の対象症例を 3 回法の 224 例と 3 ヶ月法の 65 例の 2 群として比較検討を行った。さらに傾向スコアマッチングによる追加検討も行った。

た。全症例では 2 群間において出生前診断の有無ならびに入院時便色に有意差を認めていた。傾向スコアマッチングにより 2 つの項目を含めて両群間に有意な背景因子の違いは解消された。2 群間の比較において術前採血および基本病型に有意差は認めなかった。初診時日齢および初回手術時日齢はマッチング後も 3 回法で有意に遅い結果であった。

表 2: ビタミン K 比較検討-患者背景 (傾向スコアマッチング) -

	All patients			Propensity-matched patients		
	3 回法 n = 224	3 か月法 n = 65	p value	3 回法 n = 61	3 か月法 n = 61	p value
初診時日齢*	48 [30, 69]	30 [14, 55]	<.001	53 [28, 69]	32 [17, 57]	.018
T-Bil*	8.1 [6.5, 10.3]	8.2 [6.4, 10.2]	NS	8.5 [6.9, 10.6]	8.6 [6.6, 10.4]	NS
D-Bil*	5.4 [4.0, 7.1]	4.7 [3.8, 6.4]	NS	5.3 [4.0, 7.1]	4.9 [4.0, 6.4]	NS
PT*	84 [58, 100]	86 [73, 102]	NS	80 [59, 103]	86 [73, 102]	NS
PT-INR*	1.1 [1.0, 1.4]	1.1 [1.0, 1.2]	NS	1.1 [1.0, 1.3]	1.1 [1.0, 1.2]	NS
VKDB:n (%)	21 (9.4)	0	.004	5 (8.2)	0	.029
頭蓋内出血:n (%)	14 (6.3)	0	.026	4 (6.6)	0	NS(.059)
初回手術時日齢*	60 [45, 76]	45 [31, 70]	.003	63 [45, 77]	51 [32, 74]	.022
基本病型:n (%)			NS			NS
I 型	5 (2.2)	2 (3.1)		1 (1.6)	2 (3.3)	
I-cyst 型	15 (6.7)	7 (10.8)		5 (8.2)	4 (6.6)	
II 型	3 (1.3)			1 (1.6)		
III 型	201 (89.7)	56 (86.2)		54 (88.5)	55 (90.2)	
黄疸消失率:n (%)	142 (64.0)	42 (65.6)	NS	36 (60.0)	39 (65.0)	NS
胆管炎:n (%)	92 (41.4)	35 (55.6)	.047	23 (38.3)	33 (55.9)	NS
自己肝生存率 (2 歳時)	130 (58.0)	41 (63.1)	NS	35 (57.4)	38 (62.3)	NS

\*中央値 [四分位範囲]      Mann-Whitney U test、 $\chi^2$  乗検定、NS, not significant

ビタミン K 欠乏性出血症は 3 か月法では認めなかった。傾向スコアマッチングの後では、頭蓋内出血で有意差はなかったものの、出血症全体では 3 回法で有意に多い結果となった。黄疸消失率・胆管炎・2 歳時自己肝生存率に有意差は認めなかった。

この結果をもとに現在論文化の作業が進められている。

#### D. 考察

全国登録データによると、葛西手術により本症全体の約 6 割程度で黄疸消失が得られるが、その後の自己肝生存率は 10 年で約 50%、20 年では 43%まで低下し、その後も徐々に低下傾向を示す。これは術後多くの患者が、胆管炎や門脈圧亢進症などの続発症を含む様々な問題を有し、高水準の継続的な医療的ケアが必要なことと、良好な QOL を維持するための体制の整備や有効な施策が重要であることを意味している。

これまでの診療ガイドライン改訂の作業を受けて、本年度はガイドライン改訂作業がほぼ完遂された。全国登録事業は例年通り情報の収集および解析を行った。2022年度にウェブ登録システムを取り入れ、作業の精緻化と効率化を図りつつ、研究計画書の改訂と倫理的手続きの作業を行なった。

ビタミンK欠乏性出血症は、早期診断が行われなかった本症に時にみられる合併症で、特に頭蓋内出血が生じると予後に深刻な影響を及ぼす。今回、閉塞性黄疸症例における頭蓋内出血の発症予防を可能とするビタミンKの適切な投与法を検討する目的で、2015年から2020年の登録症例を用いて、ビタミンKの投与方法および栄養法（母乳、人工乳、混合）などの情報を新たに収集して解析を行なった。今年度はこれまでの作業を進めて、データ解析を行い、現在論文化の作業を進めている。これにより胆道閉鎖症診療におけるビタミンK欠乏性出血症に対する新たなエビデンスを構築することができた。

## E. 結論

移行期を含む適切な医療の提供体制の整備のため、関連学会・研究会との連携の下、医療者・研究者、患者及び患者家族団体との協働で診療ガイドライン改訂のための組織を構築し、Mindsのマニュアル2020年版に従って、最新のエビデンス集積に基づくコンセンサスの形成が図られた。

本症の病態究明と治療成績向上を目的として発足した全国登録事業を継続し、2023年度も、本症患者のデータの集積と解析を実施した。

全国登録の枠組みを活用して、頭蓋内出血の予防を可能とする適切なビタミンK投与法の推奨を目指した研究が進められている。

## F. 研究発表

- 1) Hirofumi Tomita, Naoki Shimojima, Hideyuki Sasaki, Akihiro Shimotakahara, Yohei Yamada, Tatsuo Kuroda. Masaki Nio, Seiichi Hirobe. Predicting Cirrhosis and Poor Outcomes of Bile Drainage Surgery for Biliary Atresia: A

Multicentric Observational Study in Japan, *Ann Surg*, 79(4):692-698.

- 2) Saki Sakamoto. Naoki Hashizume, Minoru Yagi, Hideyuki Sasaki, Masaki Nio. Japanese Biliary Atresia Society. Postoperative pharmacotherapy for patients with biliary atresia in Japan, *Pediatr Int. (Pediatrics International)*, 2023, 64(1): e14990.
- 3) 佐々木英之【今日の小児肝移植】胆道閉鎖症年長例に対する肝移植の現状と問題点, *小児外科*, 2023, 55(6): 605-608.

## 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

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

## 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 豊橋市民病院 小児科 部長  
研究協力者 伊藤 孝一 名古屋市立大学医学部附属東部医療センター 小児科 講師  
研究協力者 須磨崎 亮 茨城県立こども病院 小児科 名誉院長  
研究協力者 森田 篤志 筑波大学附属病院 小児科 病院助教

### 研究要旨

肝臓や腎臓、血管など様々な臓器に病変を生じる **Alagille**症候群は先天異常症候群として生涯にわたる健康管理が必要な指定難病であり、小児だけでなく成人期も含めた医学的管理方針の策定が求められている。長期におよぶ合併症や予後因子を把握するために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の運用が開始された。さらに、関連学会と協働して本疾患の診療指針改訂と診療ガイドライン作成に着手し、クリニカルクエスションを見出すため全国の小児肝臓診療医に向けてアンケート調査を実施する。

### A. 研究目的

アラジール症候群など小児期発症胆汁うっ滞性疾患の診療ガイドライン作成におけるクリニカルクエスション導出のため、全国の小児肝臓診療医にアンケート調査を行う。患者家族会「日本アラジール症候群の会」とも協力して具体的な調査内容を確立する。

全国調査と通じてアラジール症候群の乳幼児期から青年期あるいは成人期に至るまでの自然歴を知る基礎資料の作成を行う。

乳児黄疸ネット <https://plaza.umin.ac.jp/icterus/> の運用を通じ、全国の主治医から症例相談を引き受け、診療支援を行う。

### B. 研究方法

アラジール症候群全国二次調査を日本アラジール症候群の会の会員アンケート同時期に実施した。一次調査で診療歴のある 34 施設に二次調査票を送付した。筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会（番号：R03-088）で承認を得たのちに

調査票を送付した。

また、アラジール症候群と鑑別の必要な小児期発症胆汁うっ滞疾患の診療支援として、乳児黄疸ネットで症例相談を実施した。

### C. 研究結果

2023 年度内に約半数の施設から回答票を得た。患者家族会と同時期に全国調査を行うことで、主治医が回答する意識を高めることが可能だった。2024 年度前半までに回答の回収を完了し、調査結果をまとめる方針とした。

乳児黄疸ネットは 2023 年 4 月から 2024 年 4 月までに 30 症例の相談を受け入れた。全国から多様な症例相談を受け、日本小児栄養消化器肝臓学会学術委員（肝臓）の助言を受けて、鑑別診断の進め方や診療方針の策定において情報提供した。

### D. 考察

約 10 年ぶりとなるアラジール症候群の全国調

査を実施した。肝臓以外の合併症（眼、心臓、腎臓、脊椎、血管など）の罹患頻度や診療の実態、そして長期予後や成人期診療移行など自然歴に即した項目を明らかにしたい。今後策定されるアラジール症候群など胆汁うっ滞性疾患のガイドラインの土台となることが期待される。

また、稀な疾患が多く症状が似ていることから鑑別が困難な胆汁うっ滞性疾患の診療に役立てるため、乳児黄疸ネットからの問い合わせに応需した。進行性家族性肝内胆汁うっ滞症やアラジール症候群など特異的診断に至ったケースもあり、小児肝臓診療施設が不足している地域に対して一定の役割を果たしているものと考えられた。

#### E. 結論

アラジール症候群の全国調査を行い、同症の自然歴を把握する資料を収集した。乳児黄疸ネットによる診療支援が稀少疾患の診断・治療に有用であった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文

Kawahara S, Imagawa K, Takeuchi S., Iwasaki T., Okada Y., Nakamura Y., Saito S., Sasaki T., Masumoto K., Takada H. Differential diagnosis of neonatal cholestasis by genetic testing: A case report. Journal of Pediatric Surgery Case Reports, 94, 102658. 2023

今川 和生 : 1. 【エキスパートが教える 小児の薬物治療】疾患別 D. 消化器疾患 急性・慢性肝炎 小児内科(0385-6305)55 巻増刊 Page476-479(2023. 11)

##### 2. 学会発表

1. Kazuo Imagawa. Genetic Liver Disease: A New Perspective. Use of a Comprehensive 61-Gene Cholestasis Sequencing Panel

Cholestatic Infants, Children in Japan and Southeast Asia. Pediatric Academic Societies (PAS) Annual Meeting 2023. Apr 27-May 1, 2023, Washington D.C., USA

2. Takao Togawa, Shogo Ito, Kazuo Imagawa, Hisamitsu Hayashi, Koichi Ito, Takeshi Endo, Tokio Sugiura, Shinji Saitoh : Clinical and Genetic Features of 22 Neonatal Dubin-Johnson Syndrome in Japan. American Society of Human Genetics Annual Meeting 2023. Washington D.C., 2023. 11.1-5
3. Shogo Ito, Takao Togawa, Tomoshige Tanimura, Kazuo Imagawa, Hisamitsu Hayashi, Koichi Ito, Takeshi Endo, Tokio Sugiura, Shinji Saitoh : Whole exome sequencing for prolonged neonatal/infantile intrahepatic cholestasis discovered a definitive molecular genetic diagnosis. American Society of Human Genetics Annual Meeting 2023. Washington D.C., USA, 2023. 11.1-5
4. Tomoshige Tanimura, Takao Togawa, Shogo Ito, Kei Ohashi, Kazuo Imagawa, Hisamitsu Hayashi, Koichi Ito, Takeshi Endo, Tokio Sugiura, Shinji Saitoh : Characteristics of JAG1 and NOTCH2 variants in patients with Alagille syndrome in Japan. American Society of Human Genetics Annual Meeting 2023. Washington D.C., USA, 2023. 11.1-5

G. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

## 小児期発症膵炎に対するTRPV6およびCELA3B遺伝子変異の関与

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 近畿大学病院 非常勤教員  
研究分担者 正宗 淳 東北大学消化器内科 教授  
研究分担者 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

2020年に、膵炎に関連する新しい遺伝子として Transient Receptor Potential Vanilloid subfamily member 6 (TRPV6)の変異が報告された。TRPV6はカルシウムを選択的に透過する膜タンパク質であり、本変異により膵細胞内のカルシウムの恒常性を維持できずトリプシンの細胞内滞留を起し膵炎を発症する。また、chymotrypsin-like elastases 3B(CELA3B)は膵外分泌細胞内に豊富に存在している消化性プロテアーゼである。2019年、糖尿病を伴う家族性膵炎家系で *CELA3B* p. R90C による機能獲得型変異が膵炎発症に関連していることが報告された。本研究では、再発性急性膵炎または慢性膵炎の患児90例のうち、1つ以上の既知の膵炎関連遺伝子変異を持つ患者に対して *TRPV6* または *CELA3B* 変異の有無を検討した。14例(15.6%)に *TRPV6* 変異が検出された。その内訳は、p. A18S (n=3), p. I223T (n=3), p. D324N (n=4), p. V540F (n=1), p. A606T (n=1), および p. C197R + p. M418V + p. M721T (n=3)であった。このうち p. D324N, p. V540F, p. A606T が pathogenic 変異であった。p. D324N 変異を有する4例の内訳は、(1) *PRSSI* p. G208A との複合変異2例、(2) *PRSSI* p. G208A および *SPINK1* c. 194+2T>C との複合変異2例であった。機能獲得型ミスセンスバリエーションである *CELA3B* codon 90 change を有する症例はなかった。1例で非病原性変異である *CPAI* p. A341T/A および *CFTR* p. E217G/E と *CELA3B* p. W162C/W の共存が確認された。*PRSSI* の「古典的変異」である p. R122H または p. N29I を有する20例では、*TRPV6* または *CELA3B* との複合変異はなかった。若年性膵炎患者の一部では *TRPV6* や *CELA3B* 変異が疾患感受性遺伝子の1つとして機能している可能性がある。

### 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 (*PRSSI*) 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。2020年、Genome Wide Association Studyにより Transient Receptor Potential Vanilloid subfamily member 6 (TRPV6)変異が新たな膵炎関連遺伝子として報告された。TRPV6はカルシウムを選択的に透過する膜タンパク質であり、本変異により膵細胞内のカルシウムの恒常性を維持できずトリプシンの細胞内滞留を起し膵炎を発症する。早期発症の慢性膵炎(CP)では、TRPV6と Serine protease inhibitor Kazal type 1(SPINK1)との複

合変異が 20-58%の症例で観察されている。

Chymotrypsin-like elastases 3B(CELA3B)は膵外分泌細胞内に豊富に存在している消化性プロテアーゼである。2019 年、糖尿病を伴う家族性膵炎家系で *CELA3B* p. R90C による機能獲得型変異が膵炎発症に関連していることが報告された。Codon 90 change では upregulation translation により CELA3B 変異タンパク質量が上昇し、このタンパク質はトリプシンによってより容易に活性化される。さらに 2022 年に欧州のコホート研究にて CELA3B の機能喪失型変異が非アルコール性慢性膵炎の発症と関連していることが示された。

今回、既知の膵炎遺伝子変異を有する症例で *TRPV6* および *CELA3B* 変異の関与を検討した。

## B. 研究方法

2007-2021 年の間に既知の膵炎関連遺伝子である Cationic trypsinogen (*PRSSI*), *SPINK1*, Chymotrypsin C(*CRTC*), Carboxypeptidase A1(*CPAI*), Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) の解析を行った再発性急性膵炎(ARP)または CP 患児 [男:女(40:50), 年齢 8.0 歳 (2-15 歳)], のうち、1つ以上の変異を有する 90 例 (*PRSSI*:18 例, *SPINK1*:20 例, *CPAI*:4 例, *CFTR*: 12 例, その他+重複:36 例) を対象とし、サンガーシーケンシング法により *TRPV6* および *CELA3B* 変異を検索した。

(倫理面への配慮)

本研究は順天堂大学の施設審査委員会の承認を得た(承認番号 M18-0016)。本研究への登録に先立ち、各対象者の両親からインフォームド・コンセントを得た。本研究は、1964 年のヘルシンキ宣言およびその後の改正、または同等の倫理基準(2000 年にエジンバラで改訂)に準拠して実施された。

## C. 研究結果

< *TRPV6* 変異 >

*TRPV6* 変異を 14/90 例(15.6%)に認めた[p. A18S (n=3), p. I223T (n=3), p. D324N (n=4), p. V540F

(n=1), p. A606T (n=1), p. C197R + p. M418V + p. M721T(n=3), 重複変異あり]。このうち p. D324N, p. V540F, p. A606T が pathogenic 変異であった。p. D324N 変異を有する 4 例の内訳は、(1) *PRSSI* p. G208A との複合変異 2 例, (2) *PRSSI* p. G208A および *SPINK1* c. 194+2T>C との複合変異 2 例であった。(3) p. V540F 変異を有する 1 例は *CFTR* p. V470M と, (4) p. A606T 変異を有する 1 例は *CFTR* p. V470M, p. R1453W と複合変異を示した。*PRSSI* の「古典的変異」である p. R122H または p. N29I を有する 20 例では、*TRPV6* との複合変異は認めなかった。

< *CELA3B* 変異 >

機能獲得型ミスセンスバリエーションである *CELA3B* codon 90 change を有する症例はなかった。1 例で非病原性変異である *CPAI* p. A341T/A および *CFTR* p. E217G/E と *CELA3B* p. W162C/W の共存が確認された。p. W162C 変異は ClinVar データベースには登録されておらず、MetaRNN 病原性予測スコアは 0.9869(scores range from 0 to 1)であった。この症例は急性リンパ球性白血病(ALL)の 2 歳女児で、膵炎の家族歴はなかった。L-アスパラギナーゼ薬剤性膵炎を初発として、その後膵炎発作を反復していた。ALL 寛解後に膵炎発作は認めていない。

## D. 考察

< *TRPV6* 変異 >

本集団では 6/90(6.7%)例に *TRPV6* の pathogenic 変異を確認した。*TRPV6* p. D324N, *PRSSI* p. G208A, および *SPINK1* c. 194+2T>C はいずれもアジア人に頻度が高い変異であることが知られている。これまでにこれら 3 遺伝子の重複変異による膵炎例の報告はなく、若年性膵炎発症の原因として我が国特有の遺伝学的背景である可能性がある。

< *CELA3B* 変異 >

本集団において 1/90(1.1%)例に *CELA3B* 変異を認めたが、病原性のある既知の膵炎関連遺伝子変異との重複はなかった。この 1 例は化学療法中に膵炎発作を反復しており *CELA3B* 変異は疾患感受性遺伝子の 1 つとして機能した可能性がある。

## E. 結論

本研究では *TRPV6* または *CELA3B* 変異の存在とその複合変異が膵炎発症のリスクになり得ることを報告した。特に，*TRPV6* p.D324N 変異と *PRSS1* p.G208A，*SPINK1* c.194+2T>C の複合変異が確認され，アジア人に特有の若年性膵炎発症の遺伝的背景の存在が示唆された。*CELA3B* 変異は疾患感受性遺伝子として機能している可能性があり，今後さらなる検討が必要である。

## F. 研究発表

### <論文発表>

1. Hirai S, Suzuki M, Sakurai Y, Nakano S, Minowa K, Shimizu T. Co-existence of *TRPV6* variants with other pancreatitis-associated genes affects early-onset chronic pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023; 76: 483-8.
2. Suzuki M, Hirai S, Sakurai Y, Shimizu T. Does the coexistence of *CELA3B* variants with other pancreatitis-related genes enhance childhood pancreatitis development? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;77: e62.
3. Isayama H, Ishii, S, Suzuki M, Shimizu T. Editorial Commentary: From Cradle to Grave: seamless management of chronic pancreatitis but consider the special requests for children. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2023; 12:585-9.
4. Goma M, Hagiwara S, Wada T, Maeyama T, Okamoto N, Ishii S, Etani Y, Atsushi Masamune A. A case of early - onset idiopathic chronic pancreatitis associated with a loss - of - function *TRPV6* p.R483Q variant successfully treated by pancreatic duct stenting. *Clin J Gastroenterol*. 2023; 16:623-7.
5. Ikeda M, Kikuta K, Hamada S, Takikawa T, Matsumoto R, Sano T, Sasaki A, Sakano M, Tarasawa K, Fujimori K, Fushimi K, Masamune A. Trends and clinical characteristics of pediatric acute pancreatitis patients in Japan: A comparison with adult

cases based on a national administrative inpatient database. *Pancreatology*. 2023; 23:797-804.


6. Masson E, Kume K, Kikuta K, Hamada S, Masamune A, et al. The PRSS3P2 and TRY7 deletion copy number variant modifies risk for chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2023; 23:48-56.

### <学会発表>

1. 福嶋健志，鈴木光幸，平井沙依子，櫻井由美子，中野 聡，神保圭佑，箕輪 圭，清水俊明. 小児期反復性・慢性膵炎患者における *CELA3B* バリエーションの検討. 2023.10.20-22 第50回日本小児栄養消化器肝臓学会(仙台)
2. 佐々木滉，菊田和宏，正宗淳. *SPINK1* 変異陽性膵炎症例の臨床像の検討. 2023.11.2-5. 第31回日本消化器病関連学会週間(神戸)
3. 有賀啓之，鹿志村純也，滝川哲也，濱田晋，菊田和宏，正宗淳. カチオニックトリプシノーゲン(*PRSS1*)遺伝子変異を認めた遺伝性膵炎の一家系. 2023.7.21-22. 第54回日本膵臓学会大会(福岡)
4. 濱田晋，佐々木滉，松本諒太郎，菊田和宏，滝川哲也，坂野美紗子，林秀大，正宗淳. 膵特異的 *Trpv6* 欠損は *Spink1* 欠損による膵腺房細胞脱落を促進する. 2023.7.21-22. 第54回日本膵臓学会大会(福岡)

## 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



# 臍の会 zoom相談会


## 2023.11.27(月)

### 19:00～20:00

回答してくださる先生：  
順天堂医院 小児科 鈴木光幸(スズキ ミツヨシ)先生

- ※ 参加費：1000円 (年会費として)
- お問合せは、[sukai@outlook.jp](mailto:sukai@outlook.jp)までお願いいたします。

<http://sukai.cocolog-nifty.com/blog/2023/10/post-2efadc.html>



# 臍の会 zoom相談会

日時：12月17日(日) 13時～15時 (予定)

アドバイザーの先生をお迎えして、相談会を実施します！

テーマ：「患者として困っていること」

講師：伊藤敏文先生  
(関西支部アドバイザー)

会費：1000円 (年会費として相談会后お支払いください)

※ paypay、linepayでもお受けできます。

お問い合わせは、[sukai@outlook.jp](mailto:sukai@outlook.jp)まで。お待ちしております。

<http://sukai.cocolog-nifty.com/blog/2023/12/post-b66d8d.html>

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者QOLの向上のための調査研究

### 先天性胆道拡張症

研究分担者（順不同） 島田 光生 徳島大学消化器・移植外科 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  
濱田 吉則 関西医科大学医学部 名誉教授  
大塚 将之 千葉大学大学院医学研究院臓器制御外科学 教授

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

#### 研究要旨

本研究班では、担当 10 疾病について成人・小児の主要学会と連携して、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成・改訂を行い、また移行期を意識した高レベルの研究と診療の体制整備を目指す。さらにレジストリ構築・強化やAMED 研究との連携を進めて、国内外の診断・治療・治療法開発状況を調査し、かつ、これらの情報を適切に発信する普及啓発活動を行うことを目的とする。

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）の検討を行い、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。そして、「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」（令和元～3 年）では、主に、日本膵・胆管合流異常研究会のガイドライン改訂委員会と合同で、CBD および PBM の診療ガイドラインの改訂作業を行った。

今回の本研究では、今までの研究成果をもとに、具体的に 1. CBD および PBM の診療ガイドラインの改訂継続、2. 重症度分類に基づく CBD 小児期発症患者の長期予後調査、3. 海外レジストリ（アジア）との連携の模索の 3 つの目標を立てて研究を行う方針とした。

令和 4 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、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。BQ 及び FRQ も解説文は作成し、各 CQ に対する推奨文を作成した。2. 長期予後調査に関しては、日本小児外科学会認定施設及び日本膵・胆管合流異常研究会施設会員へのアンケート調査（長期合併症の種類や、頻度、その治療法など）を行う予定として、日本小児外科学会へ提出する研究計画書・申請書の作成準備を行なった。3. 海外レジストリとの連携の模索に関しては、2022 年 9 月 3 日に研究分担者の島田を会長として第 45 回日本膵・胆管合流異常研究会において、韓国、台湾、中国、米国、日本の Dr を招聘して、Web で World-wide survey に関する国際シンポジウムを開催した。

令和 5 年度の成果として、1. 各 CQ に対する推奨度を Delphi 法を用い、委員の 3 回の投票で決定した。公聴会も行い、外部委員 2 名の審査を受けて、現在発刊に向けて準備中である。2. 2023 年 10 月に日本膵・胆管合流異常研究会の施設会員に重症度（Severity）分類に基づいた長期予後アンケート調査を実施した。55% の施設から回答が得られ 2,554 例を集積した。その結果、小児 1,708 例では S1 : 6.6%、S2 : 1.6%、S3 : 0.6% で重症度 2 以上は 2.2%、成人 846 例では S1 : 11.9%、S2 : 2.7%、S3 : 1.2% で重症度 2 以上は 3.9% であった。3. 海外レジストリに関して、進展はなかった。

#### A. 研究目的

本研究班では、担当 10 疾病について成人・小児の主要学会と連携して、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成・改訂を行い、また移行期を意識した高レベルの研究と診療の体制整備を目

指す。さらにレジストリ構築・強化やAMED 研究との連携を進めて、国内外の診断・治療・治療法開発状況を調査し、かつ、これらの情報を適切に発信する普及啓発活動を行うことを目的とする。

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 4,000 例の膵・胆管合流異常症例が登録されている。平成 25 年には膵・胆管合流異常診療ガイドラインを出版された。さらに「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」(平成 25~27 年)において小児の CBD の定義と診断基準を策定し、診断・治療ガイドライン(CPG)も作成し、研究報告書に記載した。

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。

そして、「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」(令和元~3 年)では、主に、日本膵・胆管合流異常研究会のガイドライン改訂委員会と合同で、CBD および PBM の診療ガイドラインの改訂作業を行った。

## B. 研究計画

今回の本研究では、今までの研究成果をもとに、具体的に 1. CBD および PBM の診療ガイドラインの改訂継続、2. 重症度分類に基づく CBD 小児期発症患者の長期予後調査、3. 海外レジストリ(アジア)との連携の模索の 3 つの目標を立てて研究を行う方針とした。

## 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変して、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、ガイドライン改訂にあたり、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 2020 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、ガイドライン改訂委員会を前研究班から立ち上げて、令和 5 年度にまでに 9 回の会議を行った。

以前のガイドラインの 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 Reserch 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 胆汁中アミラーゼの測定は膵・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、生涯にわたる観察期間が推奨されるか？

重症度2以上となった判定項目別症例数 (図3)

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、確定した。CQの推奨文と解説文のブラッシュアップ作業を行い、各CQに対する推奨文も作成して確定させた。

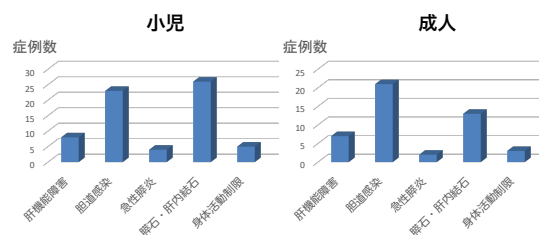
今年度は、Delphi法にて委員間投票を3回行い、各CQに対する推奨度を決定した。第46回日本膵・胆管合流異常研究会(岡山:2023年9月9日)及び第59回日本胆道学会(札幌:2023年9月14日)にて公聴会を開催し、パブリックコメント及び外部委員2名の審査を経て発刊に向け準備中である。

## 2. 重症度分類に基づくCBD小児期発症患者の長期予後調査

前研究班の研究で、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について調査した結果、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、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。

さらなる詳細な長期予後調査を行う目的として、今年度は、2023年10月に日本膵・胆管合流異常研究会施設会員へのGoogleフォームを用いた重症度分類に基づく長期予後アンケート調査(図1:長期合併症の種類や、頻度、その治療法など)を行なった。回答が63/115施設(55%)から得られ、2,554例を集積した。なお、重症度は直近の状態を判断、胆管非拡張のPBM・胆道がん合併例は除外した。



小児1,708例ではS(重症度)1:6.6%、S2:1.6%、S3:0.6%で重症度2以上は2.2%、成人846例ではS1:11.9%、S2:2.7%、S3:1.2%で重症度2以上は3.9%であった。また、重症度2以上となった判定項目別では、小児及び成人ともに胆道感染、膵石・肝内結石での判定が多かった(図2、3)。今後は、この結果を論文化する予定である。

## 3. 海外(アジア)との連携の模索

2022年9月3日に研究分担者の島田を会長として開催した第45回日本膵・胆管合流異常研究会(徳島)において、韓国、台湾、中国、米国、日本のCBDのエキスパートDrを招聘して、WebでWorld-wide surveyに関する国際シンポジウムを開催した。

アジアから、Prof. Tae Jun Song (Asan Medical Center, South Korea)、Prof. Wei-Chih Liao (National Taiwan University)、Prof. Dong Qian (中国青島大学)の3名を招聘し、米国に留学していた村木Dr及び日本膵・胆管合流異常研究会事務局/登録委員会(森根Dr)の計5名で、それぞれのCBD及びPBMの治療の現況を発表頂いた。

今後、これらのアジアのエキスパートDrと連携して国際レジストリの構築の模索、治療におけるエビデンス創出などを検討する予定であるが、今年度は進展がなかった。

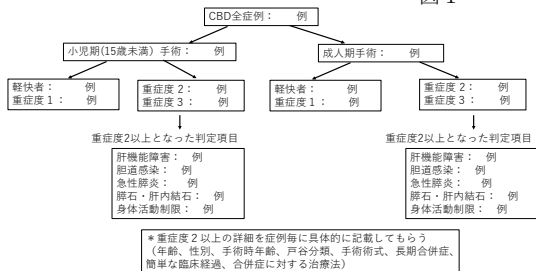
## D. 考察

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。

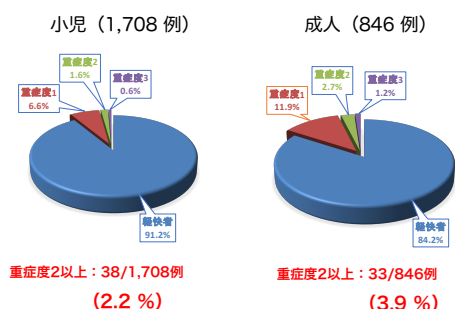
本研究では、これらの成果をさらに継続・発展させるために、具体的に1.CBDおよびPBMの診療ガイドラインの改訂、2.重症度分類に基づくCBD小児期発症患者の長期予後調査、3.海外(アジア)との連携の模索の3つの目標を立てて、令和5年度も研究を継続した。特に、ガイドラインの改訂作業は進展し、推奨度の決定、公聴会(パブリックコメント)、外部委員審査も完了して、現在、発刊準備中であり令和6年には発刊予定である。

また、今年度は、日本膵・胆管合流異常研究会施設会員へのGoogleフォームを用いた重症度分類に

重症度分類に基づくCBDアンケート実態調査 図1



重症度分類別症例数 (図2)



基づく長期予後アンケート調査を行なった。指定難病の対象となる重症度 2 以上の割合は、小児 2.2%で、成人 3.9%であり、以前に行った追跡調査での重症度 2 以上の割合（約 8%）と比べると少ないが、CBD 術後の長期的予後としては、胆管炎や肝内結石で入退院を繰り返している症例が確実に存在することが再確認できた。

また、昨年度に World-wide survey に関する国際シンポジウムを開催して、活発な討論ができ、非常に有意義な研究会となった。今後は、これらのアジアのエキスパート Dr と連携・足がかりとして国際レジストリの構築の可能性を模索したい。

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 CBD 小児期発症患者の長期予後調査、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 5 年度は 3 の海外（アジア）との連携の模索以外は比順調に進捗して研究成果が得られた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表：

- (1) Mori H, Noma T, Morine Y, [Ishibashi H](#), [Shimada M](#) : Carcinogenic risk in the biliary epithelium of children with congenital biliary dilatation via the DNA damage repair pathway. Surg Today. 2023 Oct;53(10):1126-1131. doi: 10.1007/s00595-023-02664-2. Epub 2023 Feb 24.
- (2) Yamashita S, Takasu C, Morine Y, [Ishibashi H](#), Ikemoto T, Mori H, Yamada S, Oya T, Tsuneyama K, [Shimada M](#) : Characteristic submucosal alteration in biliary carcinogenesis of pancreaticobiliary maljunction with a focus on inflammasome activation. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2023 Apr;30(4):462-472. doi:10.1002/jhbp.1253. Epub 2022 Nov 1.

##### 2. 学会発表：

森 大樹、石橋広樹、島田光生：先天性胆道拡張症根治術後 8 年経過して発症した膵管内蛋白栓の 1 例。第 46 回日本膵・胆管合流異常研究会（2023 年 9 月 9 日、岡山）

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

## 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 准教授

### 研究要旨

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（Progressive familial intrahepatic cholestasis ; PFIC）における診療ガイドラインのSCOPEを作成した。また、小児胆汁うっ滞性疾患レジストリの運用を継続し参加施設を順調に伸ばしている。PFIC2の疫学調査の論文化を行った。厚労省難病対策課より指定難病のアップデートにつき希望調査があり、新たに認定された遺伝子異常を追加し、PFICの情報を更新した。AMED研究との連携を行い、新たなエビデンスの創出が期待されている。

### 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、 $\gamma$ 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異なる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あることが報告された。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の必要性から、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。この結果を踏まえ、PFIC の診断水準の向上、研究基盤の構築のために、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 2021 年 2 月より開始した。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。

本研究では、移行期を意識した高レベルの研究と診療の体制整備を目指す。さらにレジストリ構

築・強化や AMED 研究との連携を進めて、国内外の診断・治療・治療法開発状況を調査し、かつ、これらの情報を適切に発信する普及啓発活動を行いつつ、診療ガイドラインの作成を目指す。

## B. 研究方法

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継続する (<https://www.circle-registry.org/>)。40 都道府県・91 医療機関（2024 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

ガイドライン作成に向けて日本小児栄養消化器肝臓学会・学術委員会（肝臓）およびガイドライン委員会を中心にガイドライン作成委員会を組織した。作業はアラジール症候群と平行して行うこととし、日本小児栄養消化器肝臓学会から承認を得た。本研究班の最終年度の完成を目標に、Minds に準拠した診療ガイドラインを作成する事とした。本年は、SCOPE を作成し、最終年度にシステマティック・レビューを実施、ガイドラインの完成をめざしている。ガイドラインの基礎データとなる主治医および患者家族を対象としたアンケート調査を準備しており、これは、PFIC の患者会発足に向けての準備を兼ねている。

また、昨年に厚労省難病対策課より指定難病のアップデートにつき希望調査があり、OMIM において新たに PFIC に認定された遺伝子異常を追加し、

PFIC1 から PFIC12 までの情報として疾患概要の情報を更新した。

次に、2021 年 2 月より開始した『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（CIRCLE）』であるが、順調に参加施設を増やしてきており、2024 年 3 月現在、40 都道府県・91 医療機関が参加している。本レジストリシステムは、疾患の診断水準の向上、研究基盤の構築に不可欠と考えている。

また、本研究は AMED 研究との連携による新たな治療法開発にも着手している（課題管理番号:22ek0109580）。具体的には、基礎研究から見出した PFIC1 の肝保護作用を有する化合物について非臨床試験を完了し、治験の実施に向け、次年度上半期に PMDA 事前面談（RS 戦略相談）を予定している。

## 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、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訂もリンクさせ

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<sup>®</sup>）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り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

PFIC 診療ガイドラインの作成を開始した。また、小児胆汁うっ滞性疾患レジストリの運用を継続し参加施設を順調に伸ばしている。また、AMED 研究との連携を行い、新たなエビデンスの創出が期待されている。

## F. 研究発表

### ①論文発表

1) ○Kondou H, Nakano S, Mizuno T, Bessho K, Hasegawa Y, Nakazawa A, Tanikawa K, Azuma Y, Okamoto T, Inui A, Imagawa K, Kasahara M, Zen Y, Suzuki M, ○Hayashi

H. Clinical symptoms, biochemistry, and liver histology during the native liver period of progressive familial intrahepatic cholestasis type 2.

Orphanet J Rare Dis. 2024 Feb 10;19(1):57.

- 2) Wakasa K, Tamura R, Osaka S, Takei H, Asai A, Nittono H, Kusahara H, ○Hayashi H. Rapid in vivo evaluation system for cholestasis-related genes in mice with humanized bile acid profiles. Hepatol Commun. 2024 Mar 22;8(4): e0382.
- 3) Kimura A, Mori J, Pham AN, Thi KB, Takei H, Murai T, ○Hayashi H, Nittono H. Healthy Patients With AKR1D1 Mutation Not Requiring Primary Bile Acid Therapy: A Case Series. JPN Rep. 2023 Oct 9;4(4): e372.
- 4) Tamura R, Sabu Y, Mizuno T, Mizuno S, Nakano S, Suzuki M, Abukawa D, Kaji S, Azuma Y, Inui A, Okamoto T, Shimizu S, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, Takahashi S, Kusahara H, Zen Y, Ando T, ○Hayashi H. Intestinal Atp8b1 dysfunction causes hepatic choline deficiency and steatohepatitis. Nat Commun. 2023 Nov 21;14(1):6763.
- 5) Muto Y, Suzuki M, Takei H, Saito N, Mori J, Sugimoto S, Imagawa K, Nambu R, Oguri S, Itonaga T, Ihara K, ○Hayashi H, Murayama K, Kakiyama G, Nittono H, Shimizu T. Dried blood spot-based newborn screening for bile acid synthesis disorders, Zellweger spectrum disorder, and Niemann-Pick type C1 by detection of bile acid metabolites. Mol Genet Metab. 2023 Sep-Oct;140(1-2):107703.
- 6) Kato K, Umetsu S, Togawa T, Ito K, Kawabata T, Arinaga-Hino T, Tsumura N,

Yasuda R, Mihara Y, Kusano H, Ito S, Imagawa K, Hayashi H, Inui A, Yamashita Y, Mizuochi T. Clinicopathologic Features, Genetics, Treatment, and Long-Term Outcomes in Japanese Children and Young Adults with Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis: A Multicenter Study. *J Clin Med*. 2023 Sep 15;12(18):5979.

## ②学会発表

- 1). ○近藤 宏樹(近畿大学奈良病院 小児科), 中野 聡, 水野 忠快, 別所 一彦, 長谷川 泰浩, 中澤 温子, 谷川 健, 東 良紘, 岡本 竜弥, 乾 あやの, 今川 和生, 笠原 群生, 全陽, 鈴木 光幸, ○林 久允  
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型の自己肝自然歴についての疫学調査  
第 39 回日本小児肝臓研究会、2023/7/16
- 2). ○林久允、小児遺伝性肝疾患の病態機序解明と治療法創出、第 59 回日本肝臓学会総会、2023/6/16
- 3). 中野聡, 入戸野博, 鈴木光幸, 乾あやの, ○林 久允、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC) における肝逸脱酵素値による病型鑑別、第 38 回 神奈川県小児肝・消化器疾患研究会、2023/8/26
- 4). ○林久允、小児期発症の胆汁うっ滞性肝疾患を対象としたレジストリ (CIRCLe) ~構築の経緯、運用の現況、今後の活用を見据えた取り組みについて~、第 50 回 日本小児栄養消化器肝臓学会 学術集会、2023/10/22
- 5). 中野聡, 今川和生, 伊藤彰悟, 戸川貴夫, 三原勇太郎, 草野弘宣, 入戸野博, ○林久允、小児期発症胆汁うっ滞疾患レジストリ CIRCLe 報告 1: 現在までの進捗状況、第 50 回 日本小児栄養消化器肝臓学会 学術集会、2023/10/22
- 6). 今川和生、鈴木寿人、伊藤彰悟、戸川貴夫、中野聡、小崎健次郎、○林久允、小児期発症胆汁うっ滞疾患レジストリ CIRCLe 報告 2: 遺伝子パネルの改良と未診断症例に対する全エクソーム解析、第 50 回 日本小児栄養消化器肝臓学会 学術集会、2023/10/22
- 7). 伊藤彰悟、伊藤孝一、谷村知繁、戸川貴夫、今川和生、○林久允、小児期発症胆汁うっ滞疾患レジストリ CIRCLe 報告 3: 全エクソーム解析が診断の一助となったミオチューブラーミオパチー肝紫斑病の 1 例、第 50 回 日本小児栄養消化器肝臓学会 学術集会、2023/10/22
- 8). ○林久允、小児胆汁うっ滞性肝疾患の病態分子基盤の理解に基づく治療法の創出、第 39 回日本小児肝臓研究会、2023/7/16
- 9). 齋藤博大、今川和生、須磨崎亮、伊藤彰悟、戸川貴夫、○林久允、成人期に遺伝子診断された進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型の 1 例、第 39 回日本小児肝臓研究会、2023/7/16
- 10). 今川和生、伊藤彰悟、戸川貴夫、鈴木寿人、東良紘、谷川健、○林久允、未診断の小児期発症胆汁うっ滞性疾患における全エクソーム解析及び RNAseq の有用性、第 39 回日本小児肝臓研究会、2023/7/16
- 11). 伊藤彰悟、伊藤孝一、谷村知繁、戸川貴夫、今川和生、○林久允、MY05B に複合ヘテロ変異を認めた  $\gamma$  GTP 正常胆汁うっ滞の 1 例、第 39 回日本小児肝臓研究会、2023/7/16
- 12). 齊藤寛貴、中野聡、武藤大和、平井沙依子、箕輪圭、谷川健、阪本靖介、福田晃也、笠原群生、林久允、鈴木光幸、清水俊明、生体肝移植後に脂肪肝を来たした PFIC5 の 1 例、第 39 回日本小児肝臓研究会、2023/7/16
- 13). Yutaro Mihara, Hironori Kusano, ○ Hisamitsu Hayashi, Kazuo Imagawa, Satoshi Nakano, Takao Togawa, Hiroshi Nittono, Masayoshi Kage, Hirohisa Yano. The Comprehensive and Informative Registry system for Childhood Liver

disease in Japan (CIRCLE)、第 113 回 日本  
病理学会総会、2024/3/29

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

出願番号：PCT/JP2022/ 44650

発明の名称：脂肪肝炎用医薬

出願日（優先日）：2022 年 12 月 5 日

審査請求：未請求

分類：用途、製剤

発明者：林久允、佐分雄祐、田村隆太郎

出願人（特許権者）：東京大学

出願国：PCT（移行前）

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他


なし

RESEARCH

Open Access



# Clinical symptoms, biochemistry, and liver histology during the native liver period of progressive familial intrahepatic cholestasis type 2

Hiroki Kondou<sup>1</sup>, Satoshi Nakano<sup>2</sup>, Tadahaya Mizuno<sup>3</sup>, Kazuhiko Bessho<sup>4</sup>, Yasuhiro Hasegawa<sup>4</sup>, Atsuko Nakazawa<sup>5</sup>, Ken Tanikawa<sup>6</sup>, Yoshihiro Azuma<sup>7</sup>, Tatsuya Okamoto<sup>8</sup>, Ayano Inui<sup>9</sup>, Kazuo Imagawa<sup>10</sup>, Mureo Kasahara<sup>11</sup>, Yoh Zen<sup>12</sup>, Mitsuyoshi Suzuki<sup>2</sup> and Hisamitsu Hayashi<sup>3\*</sup> 

## Abstract

**Background** Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2 (PFIC2) is an ultra-rare disease caused by mutations in the *ABCB11* gene. This study aimed to understand the course of PFIC2 during the native liver period.

**Methods** From November 2014 to October 2015, a survey to identify PFIC2 patients was conducted in 207 hospitals registered with the Japanese Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Investigators retrospectively collected clinical data at each facility in November 2018 using pre-specified forms.

**Results** Based on the biallelic pathogenic variants in *ABCB11* and/or no hepatic immunohistochemical detection of BSEP, 14 Japanese PFIC2 patients were enrolled at seven facilities. The median follow-up was 63.2 [47.7–123.3] months. The median age of disease onset was 2.5 [1–4] months. Twelve patients underwent living donor liver transplantation (LDLT), with a median age at LDLT of 9 [4–57] months. Two other patients received sodium 4-phenylbutyrate (NaPB) therapy and survived over 60 months with the native liver. No patients received biliary diversion. The cases that resulted in LDLT had gradually deteriorated growth retardation, biochemical tests, and liver histology since the initial visit. In the other two patients, jaundice, growth retardation, and most of the biochemical tests improved after NaPB therapy was started, but pruritus and liver fibrosis did not.

**Conclusions** Japanese PFIC2 patients had gradually worsening clinical findings since the initial visit, resulting in LDLT during infancy. NaPB therapy improved jaundice and growth retardation but was insufficient to treat pruritus and liver fibrosis.

**Keywords** BSEP, Pediatric liver disease, Liver transplantation, NaPB, Ultra-rare diseases

\*Correspondence:  
Hisamitsu Hayashi  
hayapi@mol.f.u-tokyo.ac.jp  
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2024. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

## Introduction

*ABCB11* (chromosome 2q31) encodes BSEP, an ATP-binding cassette transporter responsible for the secretion of bile salts from hepatocytes to the bile canaliculi [1–3]. Biallelic mutations in the *ABCB11* gene lead to progressive familial intrahepatic cholestasis type 2 (PFIC2), an inherited autosomal recessive liver disease. Its prevalence remains unknown, but its estimated incidence varies between 1/50,000 and 1/100,000 births, with relatively higher incidences in Saudi Arabia (approximately 1:7000) [4–6]. PFIC2 develops persistent cholestasis with normal GGT levels, intractable itching, jaundice, diarrhea, and failure to thrive in the first year of life, eventually leading to cirrhosis before adulthood [2, 3, 6]. PFIC2 is also associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma in childhood [7]. A liver biopsy of PFIC2 patients typically shows extensive giant cell transformation of hepatocytes, lobular cholestasis, lobular inflammation, and the loss of BSEP expression using immunostaining [8, 9].

Patients with PFIC2 benefit from surgical treatment, such as partial external biliary diversion (PEBD), which decreases the size of the bile acid pool by interrupting the enterohepatic circulation [6, 10]. Liver transplantation (LTx) is the ultimate therapeutic option, but there is an additional risk in patients with PFIC2 because recurrent graft failure occurs in some patients with PFIC2 [11–13]. Pharmacotherapy for PFIC2 is under development. Selective inhibitors of the ileal bile acid transporter (IBAT), which mediates luminal uptake of bile acids in enterocytes, reduce serum BA levels and improve growth and pruritus in patients with cholestatic liver disease [14, 15]. Sodium 4-phenylbutyrate (NaPB), a drug approved for treating urea cycle disorders, has a newly identified pharmacological effect that increases the expression and function of BSEP [16, 17]. This drug improves the clinical abnormalities and liver histology of PFIC2 patients who have decreased BSEP expression at the canalicular membrane of hepatocytes but maintain its transport activity [18–20].

Due to its rarity, clinical symptoms, biochemistry, and liver histology of PFIC2 during the native liver period have remained poorly characterized. A recent report from the global consortium showed the effects of genotype and surgical interventions on clinical events such as native liver survival and the occurrence of hepatocellular carcinoma [6, 10]. However, there is no clinical information on PFIC2 regarding changes over time before surgical interventions. This fact makes it difficult for clinicians to provide optimal patient care and counseling. To obtain more detailed insights into PFIC2 during the native liver period, we report physical and biochemical parameters, clinical symptoms, and liver histology of Japanese PFIC2

patients at presentation and during the course of the disease before LTx.

## Methods

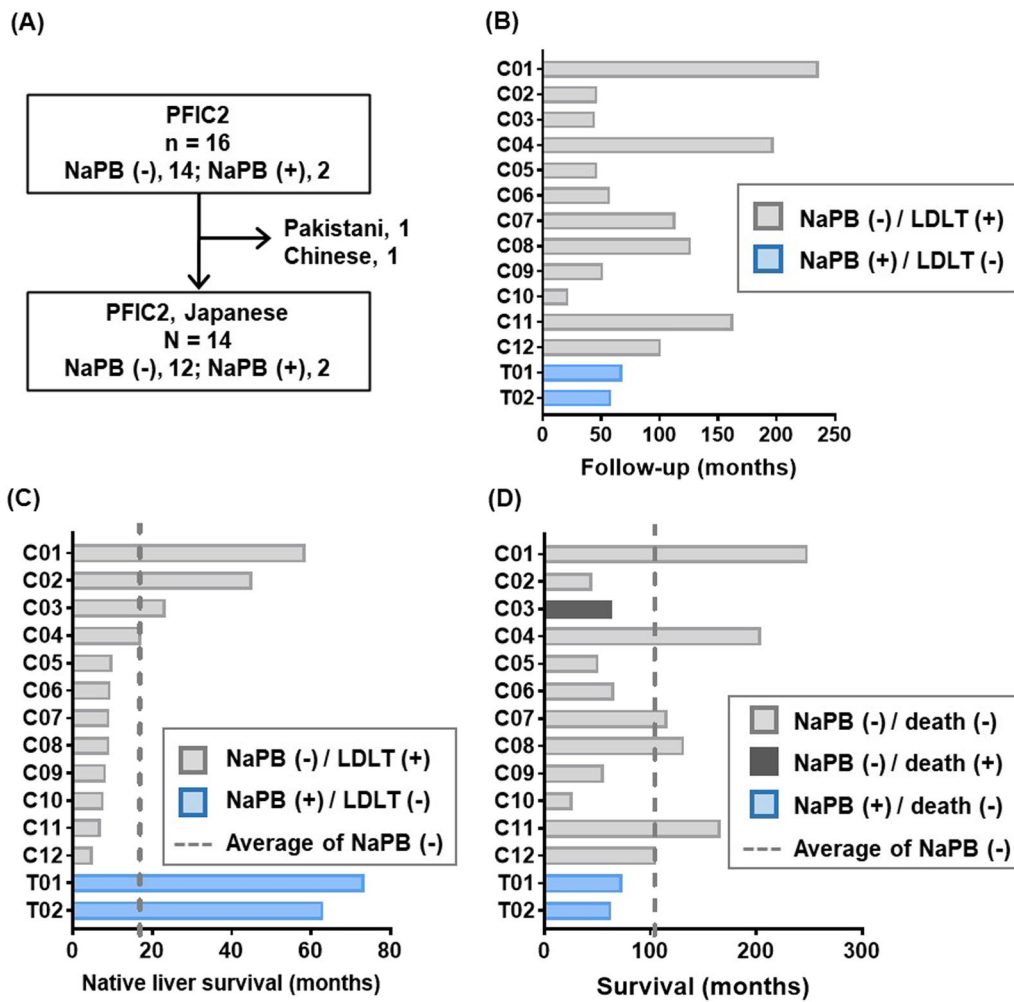
This study was approved by the institutional review boards at all participating facilities and performed by the amended Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards (as revised in Edinburgh 2000). In addition, we obtained informed consent in written form from patients' parents or provided opportunities for refusal to participate in this study by opt-out. The participating medical institutions disclosed the opt-out document approved by the ethics committee.

## Patients and study design

From November 2014 to October 2015, a nationwide Japanese survey was conducted to identify patients with PFIC at facilities registered with the Japanese Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (207 hospitals). The clinical diagnosis of PFIC was based on unremitting hepatocellular cholestasis with intractable pruritus, jaundice with conjugated hyperbilirubinemia, and elevated serum bile acid concentrations. Complete physical examination, measurements of serological, viral, and metabolic markers, imaging, and urine screening were performed to rule out other causes of cholestasis, including hepatitis B and C virus infections, inborn errors in bile acid synthesis, and ductal origin. These patients were subjected to genetic testing for the *ABCB11* gene and/or targeted next-generation sequencing panel for neonatal/infantile intrahepatic cholestasis, including *ABCB11*, to analyze all exons and flanking intron–exon boundaries of the responsible genes [21]. Patients with normal serum GGT levels who carried disease-causing mutations in both alleles of *ABCB11* and/or showed no immunohistochemical detection of BSEP in the liver were diagnosed with PFIC2. Sixteen PFIC2 patients, who consisted of 14 Japanese, 1 Chinese, and 1 Pakistani, were identified at seven facilities. Fourteen Japanese patients were enrolled in this study because of racial differences or insufficient clinical information before LTx in the two others (Fig. 1A). Investigators at each center collected demographic, clinical, and outcome data retrospectively using a pre-specified form. Data reported in the present manuscript were exported in November 2018.

## Blood chemistry test

Blood chemistry values were divided into three groups in each patient as follows. The initial and end values are defined as the values of the first visit and last visits before living donor liver transplantation (LDLT), respectively. Concerning the patients without LDLT, the values at the



**Fig. 1** Period of follow-up, native liver survival, and survival of Japanese PFIC2 patients. **A** Flowchart of patient inclusion in this study. **B** The follow-up period of the Japanese PFIC2 patients. The patients without NaPB treatment and with NaPB treatment are shown in the gray and blue bars, respectively. **C** Native liver survival period of the Japanese PFIC2 patients. **D** Survival period of the Japanese PFIC2 patients. LDLT, living donor liver transplantation; NaPB, sodium 4-phenylbutyrate

end of the research period were employed. The median value is defined as the median of the values between the first and last visits. To adjust for differences in reference ranges between institutions, domain experts manually standardized the dimension of each value.

### Height and weight

The height and weight values were separated into three groups in each patient in the same way as above. Then, the values were standardized based on the mean and standard deviation values calculated using the growth standard for Japanese children [22] as follows:

$$z_{i,m} = \frac{x_{i,m} - \mu_m}{\sigma_m},$$

where  $z_{i,m}$  and  $x_{i,m}$  are the standardized and the raw values of patient  $i$ , and  $\mu_m$  and  $\sigma_m$  are the mean and standard deviation, at the corresponding month age, respectively.

### Clinical symptoms

Considering the institutional differences in diagnosis, only apparent phenotypes easily converted into binary were investigated in this study: diarrhea, grey-white stool, intracranial hemorrhage, jaundice, hepatosplenomegaly, pruritus, and rickets. All data were collected as written descriptions by clinicians and converted into the binary, whether a phenotype of interest was observed in the indicated time points. We employed three time points: the first visit (Init), the period between the first

and last visits (Mid), and the last visit or the last visit before LDLT (End).

### Liver histology

Histology slides of liver biopsies and explants obtained from the PFIC2 patients were prepared and subjected to hematoxylin and eosin staining and Masson's trichrome staining. Based on the scoring system described previously [9], three pathologists evaluated the liver histology using a multi-head microscope. The pathologists were blinded to clinical information, including the patient's name, age, symptoms, treatment history, and serological data.

## Results

### Demographic and genetic features

Demographic and genetic information on the participants is summarized in Table 1. The number of new cases of PFIC2 each year ranged from 0 to 2. Based on this finding and the Vital Statistics published by the Ministry of Health, Labour and Welfare (<https://www.mhlw.go.jp/english/database/db-hw/vs01.html>), the prevalence of PFIC2 in Japan is speculated between 1/500,000 and 1/1,000,000 births. Most of the patients were girls (10/14=71.4%), and the median follow-up was 63.2 [47.7–123.3] months (Fig. 1B). Disease-causing mutations in both alleles of *ABCB11* were found in ten patients, 8 of whom were compound heterozygotes, and 2 were homozygous carriers. Both homozygous carriers possessed the same mutation (c.386 G>A, p.C129Y). In the remaining four patients (C02, C06, C09, and C10), disease-causing mutations in *ABCB11* were identified only in one allele. They were diagnosed with PFIC2 because immunohistological staining of BSEP in liver sections and pathogenic mutations in NR1H4 were undetectable [23]. The median age of disease onset was 2.5 [1–4] months. All patients were treated with ursodeoxycholic acid and fat-soluble vitamins but not with surgery to reduce bile salt recirculation, such as partial external biliary diversion, until the date of the last visit (T01 and T02) or LDLT (C1–C12). Two patients (T01 and T02) started NaPB therapy at 14 and 22 months of age [20]. All patients underwent LDLT (C1–C12) except for these two cases. The median age at LDLT was 9 [4–57] months, and the median from disease onset to LDLT was 7 [3–45] months. The median duration of native liver survival for the 12 patients without NaPB therapy (C1–C12) was 9.5 [8.2–18.5] months. Both patients with NaPB treatment (T01, T02) survived without LDLT for over 60 months (Fig. 1C). All but one patient (C03) are alive, and the median duration of survival of them was 69.6 [57.7–128] months (Fig. 1D). The patient (C03) died after LDLT because of antibody-induced BSEP deficiency [24].

### Growth

The Z-scores for height and weight were available in 8 of the 14 patients at the first visit. Patients who did not receive NaPB therapy (C01, C02, C03, C06, C08, and C10) had progressive growth retardation in both height and weight over time. Two patients treated with NaPB therapy (T01 and T02) showed improvement in growth retardation, especially in weight, which normalized at the end of observation (Fig. 2). The Z-score for height remained unchanged in both patients.

### Clinical features

Changes in clinical symptoms from the initial visit are shown in Fig. 3. The most common symptom observed was jaundice (14/14=100%), followed by hepatosplenomegaly (12/14=85.7%) and pruritus (9/14=64.3%). Diarrhea (3/14=21.4%) and rickets (2/14=14.3%) were observed. Intracranial hemorrhage was identified in one case (T01) at the initial visit, but she recovered without neurological sequelae. In two cases (T01 and T02) where NaPB administration was started after the initial visit, jaundice improved, but pruritus remained at the end of observation.

### Laboratory evaluations

In blood biochemistry at the first visit, all patients had elevated transaminases, total and direct bilirubin (T-bil, D-bil), and total bile acids (TBA). Still, GGT was within the standard limit in all cases. Cholinesterase (ChE) was decreased in half of the patients (7/14=50%), and PT-INR was prolonged in 8 patients (8/13=61.5%). Platelet counts and coagulation function were within normal limits in T01, who presented with intracranial hemorrhage. None had hypoalbuminemia at the initial presentation.

Changes in biochemical blood tests after the first visit are shown in Fig. 4. Patients who resulted in LDLT (C01–C12) had progressively elevated T-bil, D-bil, and TBA levels. ChE levels and platelet counts decreased in these patients, and PT-INR was prolonged. No such changes in the values of these tests were observed in the patients with NaPB therapy (T01 and T02). In both cases, the elevated levels of transaminase and T-bil and D-bil were normalized at the end of observation. Total protein level was decreased in both patients with NaPB therapy (T01 and T02), and the opposite trend was observed in the patients who resulted in LDLT (C01–C12).

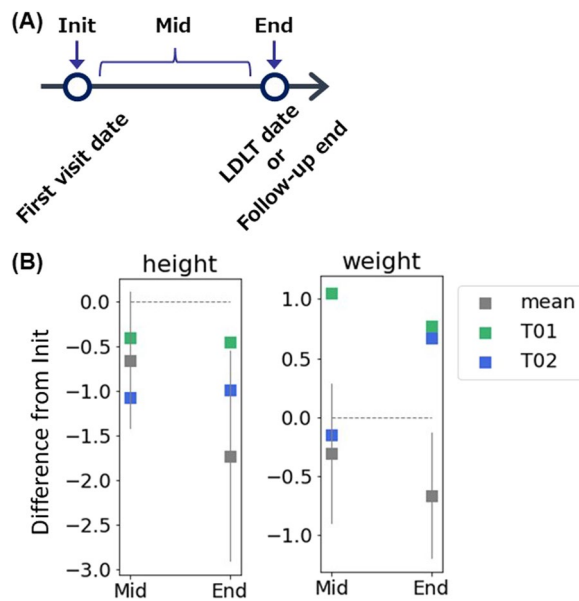
### Liver histological analysis

The liver histology of the participants is summarized in Table 2. Liver pathology specimens were available in 9 of the 14 cases, of which 6 had the specimens available at two-time points. In four cases (C01, C03, C06, and C12), the first liver specimens were collected by percutaneous

**Table 1** List of patients enrolled in this study

Patient number	Birth year	Gender	Diagnosis		Clinical course										
			ABCB11 mutation 1		ABCB11 mutation 2		IHC BSEP signal	Onset (YM)	Surgical intervention	NaPB therapy	Status				
			Exon	Nucleotide change	AA change	Exon						Nucleotide change	AA change	Surgery	Age (YM)
C01	1998	Female	14	c.1613A>G	p.Y538C	23	c.2842C>T	p.R948C	NA	1Y0M	LDLT	4Y9M	-	Alive	20Y6M
C02	2015	Male	6	c.459_462delinsA	p.I154del	ND			-	0Y4M	LDLT	3Y8M	-	Alive	3Y9M
C03 [24]	2007	Male	13	c.1425T>A	p.C475X	10	c.953_954delAA	p.K318RfsX33	NA	0Y5M	LDLT	1Y11M	-	Dead	5Y3M
C04	2002	Female	22	c.2703C>G	p.S901R	25	c.3248G>A	p.C1083Y	NA	0Y1M	LDLT	1Y5M	-	Alive	16Y10M
C05	2014	Female	15	c.1709C>T	p.A570V	28	c.3802C>T	p.R1268W	-	0Y4M	LDLT	0Y9M	-	Alive	4Y3M
C06	2013	Female	18	c.2150A>G	p.H717R	ND			-	0Y2M	LDLT	0Y9M	-	Alive	5Y5M
C07 [29]	2009	Female	5	c.386G>A	p.C129Y	5	c.386G>A	p.C129Y	NA	0Y1M	LDLT	0Y9M	-	Alive	9Y7M
C08	2008	Female	22	c.2703C>G	p.S901R	25	c.3248G>A	p.C1083Y	NA	0Y5M	LDLT	0Y9M	-	Alive	10Y10M
C09	2014	Female	5	c.386G>A	p.C129Y	ND			-	0Y1M	LDLT	0Y8M	-	Alive	4Y7M
C10	2015	Female	10	c.989G>A	p.W330X	ND			-	0Y1M	LDLT	0Y7M	-	Alive	2Y2M
C11	2005	Male	5	c.386G>A	p.C129Y	15	c.1723C>T	p.R575X	NA	0Y2M	LDLT	0Y6M	-	Alive	13Y8M
C12	2010	Male	2	c.22C>T	p.R8X	18	c.2150A>G	p.H717R	-	0Y1M	LDLT	0Y4M	-	Alive	8Y8M
T01 [20]	2012	Female	5	c.386G>A	p.C129Y	14	c.1460G>A	p.R487H	-	0Y4M	-	-	+	Alive	6Y1M
T02 [20]	2013	Female	5	c.386G>A	p.C129Y	5	c.386G>A	p.C129Y	-	0Y3M	-	-	+	Alive	5Y2M

[20] Nakano S, et al., Sci Rep. 2019 Nov 19;9(1):17075. [24] Masahata K, et al., Transplant Proc. 2016 Nov;48(9):3156–62. [29] Imagawa K, et al., J Hum Genet. 2018 May;63(5):569–77  
M month, NA not available, ND not detected, Y year



**Fig. 2** Height and weight gain in Japanese PFIC2 patients with native liver. **A** Definition of the category of the follow-up time points. Init, the initial visit; End, the last visit (T01 and T02) or the last visit before LDLT (C01, C02, C03, C06, C08, and C10); Mid, visits between the initial and the end. **B** Height and weight gain. Height and weight were scored as z score based on the mean and SD of the Japanese population at each month's age. The difference in z-score of height and weight between Init and Mid or End was calculated and plotted. The median z-score measured during the Mid-period was used for the Mid-values. Data concerning patients without NaPB therapy are shown as means with 95% CI (n=6; C01, C02, C03, C06, C08, and C10). A grey horizontal and dotted line indicates 0

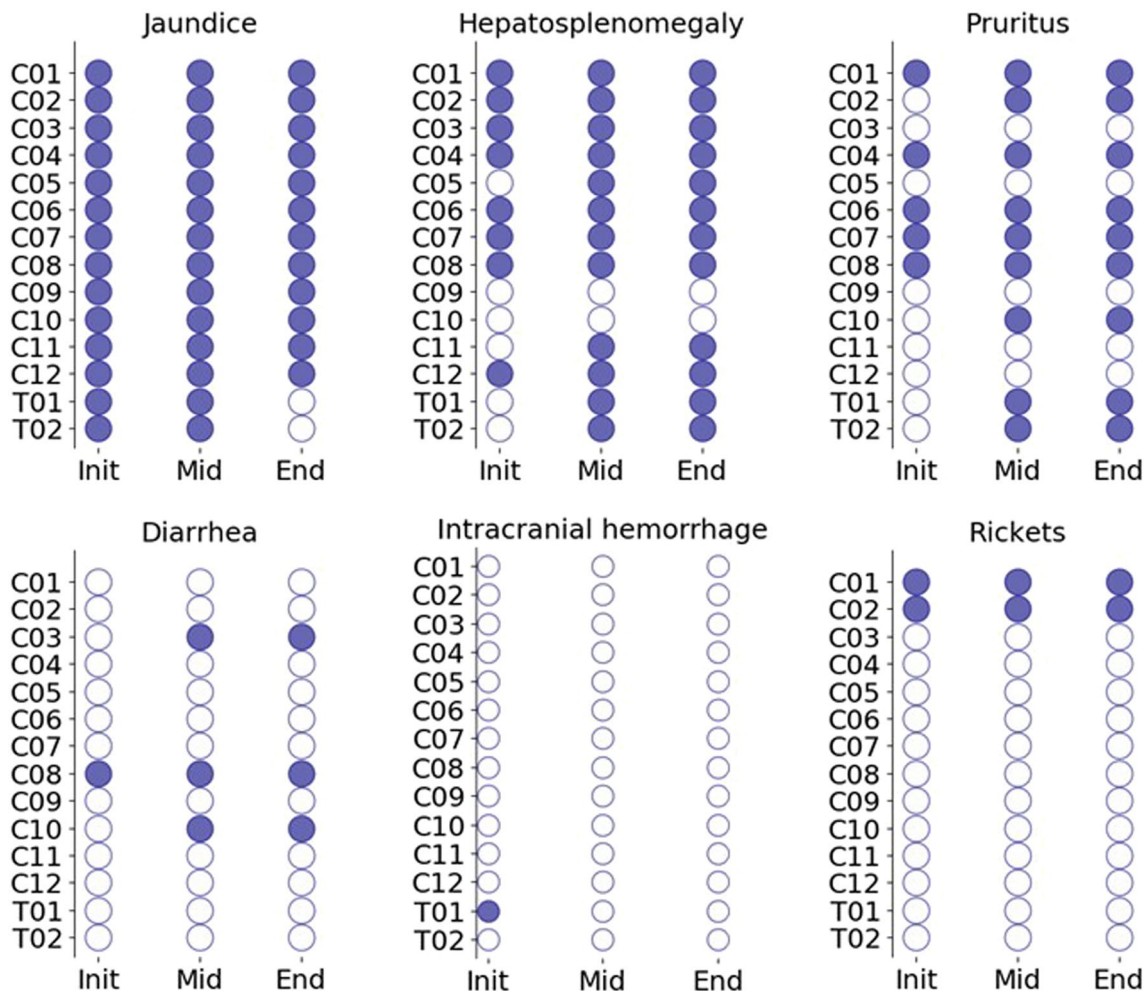
needle liver biopsy, and the second liver specimens were taken from the explant liver at LDLT. Two patients who received NaPB therapy (T01 and T02) underwent percutaneous needle liver biopsy for collecting liver specimens at both time points. The median age at the first liver biopsy was 4 [4–6.5] months, and the median time from onset to the first liver biopsy was 3 [1–4] months. The collected specimens were analyzed using the previously described method [9]. In this method, the score increases as the histology worsens. The median scores of each histological finding in the initial liver biopsy were as follows: cholestasis: 3 [3–6.5] (min: 0, max: 9), parenchymal change: 5 [4.5–9] (min: 0, max: 11), portal tract change: 3 [3–4.5] (min: 0, max: 9), fibrosis: 3 [3, 4] (min: 0, max: 8). In the four cases (C01, C03, C06, and C12) who underwent LDLT and had liver specimens available at two-time points, all histological findings were worse in the explanted livers at LDLT compared to the initial liver biopsy specimens. The median scores of each histological finding at LDLT were as follows; cholestasis: 8 [6–8], parenchymal change: 10 [9–11], portal tract change: 5

[4–6], fibrosis: 5.5 [5–7]. All histological findings were improved or unchanged in 2 cases who received NaPB therapy (T01 and T02).

## Discussion

Because of its rarity, the clinical symptoms, biochemistry, and liver histology of PFIC2 during the native liver period have remained poorly characterized. Recent reports from the global consortium have provided information on native liver survival time and the incidence of hepatocellular carcinoma in PFIC2 patients [6, 10]. However, there is still no clinical data on PFIC2 regarding changes over time before surgical intervention. The present study investigated the detailed clinical information of Japanese PFIC2 patients during the native liver period. Fourteen Japanese PFIC2 patients identified through a nationwide survey in Japan were enrolled in this study. Based on their year of birth and the number of births in Japan, the incidence of PFIC2 in Japan was estimated to be 1/500,000 to 1/1,000,000 births. This is lower than in other countries, where it is estimated to be 1/50,000 to 1/100,000 births [4–6]. None of the participants had *ABCB11* mutations with a relatively favorable prognosis, p.E297G (c.890A>G) and p.D482G (c.1445A>G) [6, 25]. All patients except those treated with NaPB underwent LDLT at less than 5 years of age (Fig. 1C). The gradual deterioration of laboratory and histological findings up to the time of LDLT (Fig. 4 and Table 2) suggests that LDLT was inevitable to save each patient's life. The age of LTx in Japanese PFIC2 patients was earlier than previously reported in the global database study, in which the native liver survival rate at 5 years of age was 34% (66/192) in PFIC2 patients, excluding cases with p.E297G (c.890A>G) and p.D482G (c.1445A>G) [6, 25]. This may be because of the difference in the rate of patients who underwent biliary diversion, a surgical procedure to decrease the size of the bile acid pool by interrupting the enterohepatic circulation and to prolong native liver survival. None of the patients in this study underwent biliary diversion, while 23% (61/264) did in the report from the global consortium [6].

At the initial visit, all patients had elevated serum levels of AST, ALT, T-bil, D-bil, and TBA, suggesting hepatocellular damage and obstructive jaundice because of cholestasis. On the other hand, GGT levels were within the normal range, reflecting the characteristic of PFIC2. These biochemical results are consistent with the histological findings of cholestasis and parenchymal change on the initial liver biopsy (Table 2). After the initial visit, the patients who resulted in LDLT (C01–C12) had progressively elevated T-bil, D-bil, and TBA levels, decreased ChE levels and platelet counts, and prolonged PT-INR, suggesting decreased liver functional reserve.

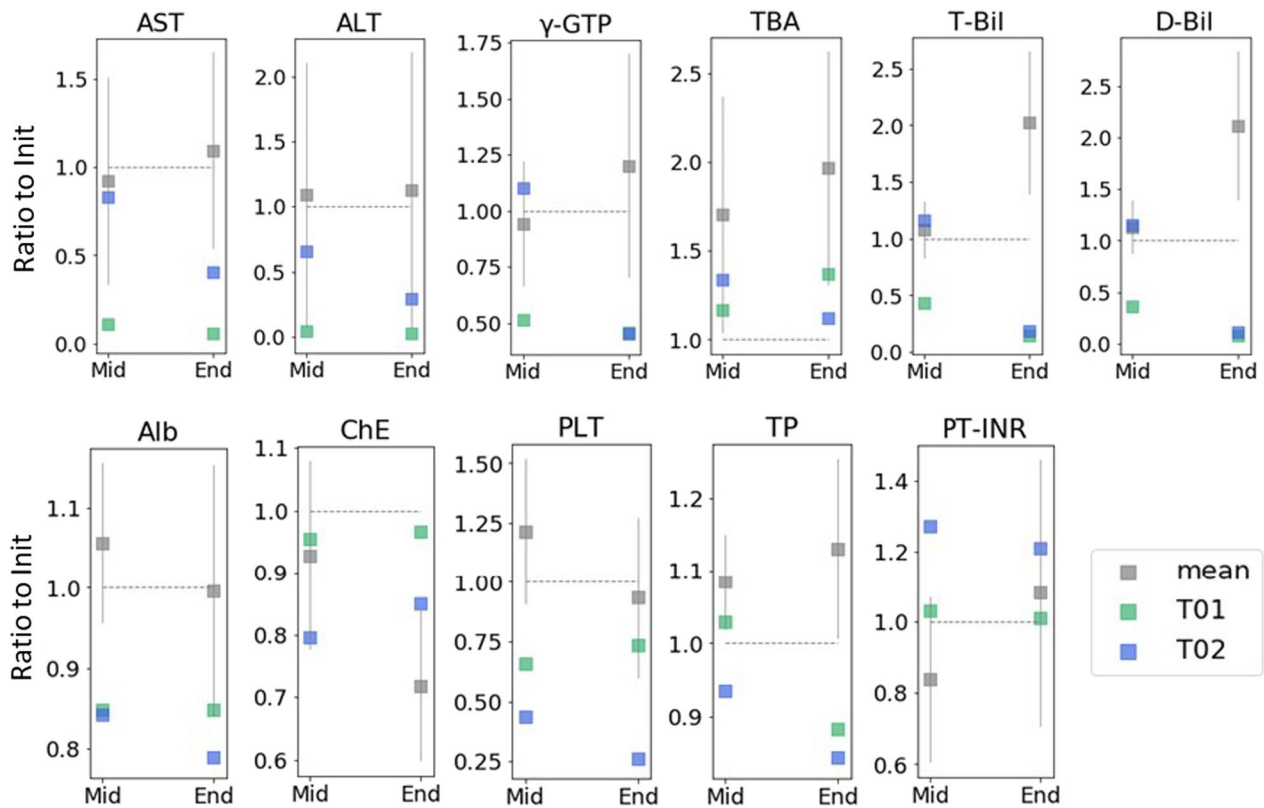


**Fig. 3** Clinical symptoms in Japanese PFIC2 patients with native liver. The closed and open circles show that each clinical symptom was observed and not observed at the indicated period, respectively. Init, the initial data available; End, the last visit (T01 and T02) or the last visit before LDLT (C01–C12); Mid, visits between the initial and the end

The significant components of serum total protein are albumin (50–60%) and immunoglobulins (20–30%) [26, 27]. In cirrhosis, the albumin/globulin ratio (A/G ratio) is decreased because of decreased albumin synthesis in the liver and increased immunoglobulin associated with chronic inflammation [28]. The patients who underwent LDLT were suggested to be approaching cirrhosis because of decreased serum albumin and unchanged serum total protein over time, thereby the gradual decrease in the A/G ratio. The histological findings of the explanted liver reflected these changes in biochemical tests because of worsening cholestasis, parenchymal change, portal tract change, and fibrosis (Table 2).

The two cases treated with NaPB therapy (T01 and T02) are those described in the previously published literature that examined the pharmacokinetics of NaPB and its efficacy and safety in the short term [20]. They had

the c.386 G > A, p.C129Y mutation in the *ABCB11* gene, the most common mutation in Japanese PFIC2 patients (Table 1) [29]. This study provides information on the long-term treatment of NaPB in PFIC2. In both patients, biochemical and histological findings in cholestasis and hepatocellular damage were improved after the initiation of NaPB therapy. It was accompanied by the disappearance of jaundice and improvement of growth retardation. On the other hand, NaPB is not effective enough to ameliorate liver fibrosis once formed and itching. The effect of NaPB on pruritus has been evaluated in five PFIC2 patients in two studies [18, 19]. NaPB administration partially improved pruritus in 4 cases and completely in 1 case. Serum TBA level normalized only in one case with complete resolution of itching. In both patients in this study, serum TBA levels remained relatively high even after NaPB administration was started, suggesting that



**Fig. 4** Biochemistry in Japanese PFIC2 patients with native liver. Each test result is shown as a ratio to values at the Inti. The median measured during the Mid-period was used for the Mid-values. Data concerning patients without NaPB therapy are shown as means with 95% CI (n=12). A grey horizontal and dotted line indicates 1.0. Init, the initial visit; End, the last visit (T01 and T02) or the last visit before LDLT (C01–C12); Mid, visits between the initial and the end

the pharmacologic effect of NaPB may not be sufficient for the complete resolution of pruritus. The action mechanism of NaPB is to increase BSEP expression on the hepatocellular membrane [16, 18, 20]. The difference in the extent of NaPB efficacy among PFIC2 patients may be due to the amount of functional BSEP in hepatocytes at baseline depending primarily on the type of mutation in each patient. Selective inhibitors of IBAT prevents intestinal absorption of bile acids, reduces serum TBA level, and improves pruritus in patients with cholestatic liver disease [14, 15]. The combination of NaPB and IBAT inhibitors may act synergistically on pruritus and provide more favorable clinical outcomes for PFIC2 patients than NaPB alone.

The relationship between genotype and phenotype has been intensively studied in the European PFIC2 cohorts [6, 30, 31]. The global database study, in which about 80% of cases are European, shows that PFIC2 patients with at least one p.E297G (c.890A > G) or p.D482G (c.1445A > G) mutation have more extended periods of native liver survival and lower incidence of hepatocellular carcinoma than other PFIC2 patients. In contrast, no significant

differences were detectable in biochemistry at presentation [6]. Because p.E297G (c.890A > G) and p.D482G (c.1445A > G) are not found in Japanese patients, a similar genotype-based analysis is not practical in this study. This study included three carriers of p.C129Y (c.386 G > A) in 10 patients who did not receive NaPB therapy, but there were no notable differences in their clinical course. A possible ethnic difference is that cholelithiasis and hepatocellular carcinoma were not observed in the patients of this study. Both medical problems are relatively frequent in the European cohorts [6, 30, 31]. On the other hand, there are no significant ethnic differences in age of onset, clinical findings (jaundice and/or hepatomegaly) at onset, subsequent progression to pruritus and hepatosplenomegaly, and liver histological findings represented by mild to severe portal and lobular fibrosis around 1 year of age (Fig. 3, Tables 1 and 2) [30].

In conclusion, Japanese PFIC2 patients had gradually worsening clinical findings since the initial visit, resulting in LDLT during infancy. NaPB therapy improved cholestasis and jaundice in two patients, prolonged their survival time with the native liver, and may avoid LTx.

**Table 2** Liver histology score

Patient number	Init				End					
	Age	Sampling	Score	Fibrosis	Age	Sampling	Score	Fibrosis		
C01	3Y	Biopsy	2	4	3	3	8	9	6	7
C02	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
C03	0Y6M	Biopsy	3	5	3	1	8	11	6	7
C04	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
C05	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8	10	4	5
C06	0Y7M	Biopsy	7	9	3	4	8	10	5	6
C07	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
C08	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5	6	4	3
C09	0Y4M	Biopsy	7	9	5	7	NA	NA	NA	NA
C10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
C11	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
C12	0Y4M	Biopsy	3	10	4	3	5	11	5	5
T01	0Y4M	Biopsy	3	1	7	4	3	1	1	4
T02	0Y3M	Biopsy	6	5	3	3	2	3	2	3

M month, NA not available, Y year

In contrast, it was insufficient to treat pruritus and liver fibrosis. These clinical challenges may be overcome by starting the combination of NaPB with IBAT inhibitor, approved for treating cholestatic pruritus in children [15, 16], early in the course of the disease before liver fibrosis develops.

#### Abbreviations

BSEP	Bile salt export pump
GGT	$\gamma$ -Glutamyltransferase
LTx	Liver transplantation
LDLT	Living donor liver transplantation
NaPB	Sodium 4-phenylbutyrate
PFIC	Progressive familial intrahepatic cholestasis

#### Acknowledgements

We thank the patients and their families who participated in this study. We would also like to thank Akinari Fukuda and Reiko Ito (National Center for Child Health and Development) for their support in data collection.

#### Author contributions

HK, YH, and HH contributed to the study conception and design. SN, KB, YH, AN, KT, YA, TO, AI, KI, MK, YZ, and MS performed data collection. SN, TM, and HH performed data analysis. HK and HH supervised the study. SN, TM, and HH wrote the first draft of the manuscript, and all authors commented on previous versions. All authors read and approved the final manuscript.

#### Funding

This work was supported by Grants JP17ak0101036 and JP19ek0109298 from the Japan Agency for Medical Research and Development to HH. The authors confirm independence from the sponsors; the sponsors have not influenced the content of the article.

#### Availability of data and materials

All data generated or analyzed during this study are included in this published article.

#### Declarations

##### Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the institutional review boards at Juntendo University Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Osaka University Graduate School of Medicine, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Kyoto University Hospital, Saiseikai Yokohama City Eastern Hospital, University of Tsukuba Hospital, and National Center for Child Health and Development and performed by the amended Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards (as revised in Edinburgh 2000). We obtained informed consent in written form from patients' parents or provided opportunities for refusal to participate in this study by opt-out. The participating medical institutions disclosed the opt-out document approved by the ethics committee.

##### Consent for publication

Not applicable.

##### Competing interests

Hiroki Kondou has received NaPB as a gift from OrphanPacific, Inc. for an ongoing clinical trial (UMIN000024753). The other authors declare that they have no conflicts of interest.

##### Author details

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Kindai University Nara Hospital, Nara, Japan. <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan. <sup>3</sup>Laboratory of Molecular Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan. <sup>4</sup>Department of Pediatrics, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan. <sup>5</sup>Department of Clinical Research, Saitama Children's Medical Center, Saitama,

Japan. <sup>6</sup>Department of Diagnostic Pathology, Kurume University Hospital, Fukuoka, Japan. <sup>7</sup>Department of Pediatrics, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Yamaguchi, Japan. <sup>8</sup>Department of Pediatric Surgery, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan. <sup>9</sup>Department of Pediatric Hepatology and Gastroenterology, Saiseikai Yokohama City Eastern Hospital, Kanagawa, Japan. <sup>10</sup>Department of Pediatrics, University of Tsukuba Hospital, Ibaraki, Japan. <sup>11</sup>Organ Transplantation Center, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan. <sup>12</sup>Institute of Liver Studies, King's College Hospital and King's College London, London, UK.

Received: 22 May 2023 Accepted: 5 February 2024

Published online: 10 February 2024

#### References

- Gerloff T, Stieger B, Hagenbuch B, Madon J, Landmann L, Roth J, et al. The sister of P-glycoprotein represents the canalicular bile salt export pump of mammalian liver. *J Biol Chem*. 1998;273(16):10046–50.
- Jansen PLM, Strautnieks SS, Jacquemin E, Hadchouel M, Sokal EM, Hooiveld GJEJ, et al. Hepatocanalicular bile salt export pump deficiency in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*. 1999;117(6):1370–9.
- Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Kocoshis SA, Dahl N, Arnell H, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet*. 1998;20(3):233–8.
- Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;8(4):1.
- Shagrani M, Burkholder J, Broering D, Abouelhoda M, Faquih T, El-Kalioby M, et al. Genetic profiling of children with advanced cholestatic liver disease. *Clin Genet*. 2017;92(1):52–61.
- van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Sokal E, Grammatikopoulos T, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. *J Hepatol*. 2020;73(1):84–93.
- Knisely AS, Strautnieks SS, Meier Y, Stieger B, Byrne JA, Portmann BC, et al. Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. *Hepatology*. 2006;44(2):478–86.
- Morotti RA, Suchy FJ, Magid MS. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) type 1, 2, and 3: a review of the liver pathology findings. *Semin Liver Dis*. 2011;31(1):3–10.
- Zen Y, Kondou H, Nakazawa A, Tanikawa K, Hasegawa Y, Bessho K, et al. Proposal of a liver histology-based scoring system for bile salt export pump deficiency. *Hepatol Res*. 2020;50(6):754–62.
- Bull LN, Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Dodge JL, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. *Hepatol Commun*. 2018;2(5):515–28.
- Maggiore G, Gonzales E, Sciveres M, Redon M-J, Grosse B, Stieger B, et al. Relapsing features of bile salt export pump deficiency after liver transplantation in two patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. *J Hepatol*. 2010;53(5):981–6.
- Jara P, Hierro L, Martínez-Fernández P, Alvarez-Doorno R, Yáñez F, Díaz MC, et al. Recurrence of bile salt export pump deficiency after liver transplantation. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1359–67.
- Keitel V, Burdelski M, Vojnisek Z, Schmitt L, Häussinger D, Kubitz R. De novo bile salt transporter antibodies as a possible cause of recurrent graft failure after liver transplantation: a novel mechanism of cholestasis. *Hepatology*. 2009;50(2):510–7.
- Thompson RJ, Arnell H, Artan R, Baumann U, Calvo PL, Czubkowski P, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):830–42.
- Loomes KM, Squires RH, Kelly D, Rajwal S, Soufi N, Lachaux A, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. *Hepatol Commun*. 2022;6(9):2379–90.
- Hayashi H, Sugiyama Y. 4-phenylbutyrate enhances the cell surface expression and the transport capacity of wild-type and mutated bile salt export pumps. *Hepatology*. 2007;45(6):1506–16.

17. Hayashi H, Takada T, Suzuki H, Akita H, Sugiyama Y. Two common PFIC2 mutations are associated with the impaired membrane trafficking of BSEP/ABCB11. *Hepatology*. 2005;41(4):916–24.
18. Naoi S, Hayashi H, Inoue T, Tanikawa K, Igarashi K, Nagasaka H, et al. Improved liver function and relieved pruritus after 4-phenylbutyrate therapy in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. *J Pediatr*. 2014;164(5):1219–1227.e3.
19. Gonzales E, Grosse B, Schuller B, Davit-Spraul A, Conti F, Guettier C, et al. Targeted pharmacotherapy in progressive familial intrahepatic cholestasis type 2: evidence for improvement of cholestasis with 4-phenylbutyrate. *Hepatology*. 2015;62(2):558–66.
20. Nakano S, Osaka S, Sabu Y, Minowa K, Hirai S, Kondou H, et al. Effect of food on the pharmacokinetics and therapeutic efficacy of 4-phenylbutyrate in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Sci Rep*. 2019;9(1):17075.
21. Togawa T, Sugiura T, Ito K, Endo T, Aoyama K, Ohashi K, et al. Molecular genetic dissection and neonatal/infantile intrahepatic cholestasis using targeted next-generation sequencing. *J Pediatr*. 2016;171:171–7.
22. Isojima T, Kato N, Ito Y, Kanzaki S, Murata M. Growth standard charts for Japanese children with mean and standard deviation (SD) values based on the year 2000 national survey. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2016;25(2):71–6.
23. Gomez-Ospina N, Potter CJ, Xiao R, Manickam K, Kim M-S, Kim KH, et al. Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Commun*. 2016;7(1):10713.
24. Masahata K, Uehara S, Ibuka S, Nakahata K, Hasegawa Y, Kondou H, et al. Recurrence of progressive familial intrahepatic cholestasis type 2 phenotype after living-donor liver transplantation: a case report. *Transplant Proc*. 2016;48(9):3156–62.
25. Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Emerick K, Antoniou A, et al. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. *J Hepatol*. 2010;53(1):170–8.
26. Gounden V, Vashisht R, Jialal I. Hypoalbuminemia. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022.
27. Lala V, Zubair M, Minter DA. Liver function tests. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022.
28. Gray SJ, Barron ES. The electrophoretic analyses of the serum proteins in diseases of the liver. *J Clin Investig*. 1943;22(2):191–200.
29. Imagawa K, Hayashi H, Sabu Y, Tanikawa K, Fujishiro J, Kajikawa D, et al. Clinical phenotype and molecular analysis of a homozygous ABCB11 mutation responsible for progressive infantile cholestasis. *J Hum Genet*. 2018;63(5):569–77.
30. Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, Baussan C, Gonzales E, Stieger B, et al. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. *Hepatology*. 2010;51(5):1645–55.
31. Pfister E-D, Jaeger VK, Karch A, Shay D, Schukfeh N, Ohlendorf J, et al. Native liver survival in bile salt export pump deficiency: results of a retrospective cohort study. *Hepatol Commun*. 2023;7(4):e0092. <https://doi.org/10.1097/HC9.000000000000092>.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

## 先天性肝線維症とカロリー病の肝移植適応基準策定にむけて

研究分担者（順不同） 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 乾 あやの  
滋慶医療科学大学 医療管理学研究科 別所 一彦

研究協力者（順不同） 金沢医科大学 小児外科 岡島英明  
国立成育医療研究センター 臓器移植センター 笠原 群生  
国立成育医療研究センター 臓器移植センター 内田 孟

### 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。一方でカロリー（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・嚢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ー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、カロリー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。一方で治療においては、肝移植治療も含め明確な適応基準は定まっていない。本研究では、各施設で肝移植が施行された患者を対象に、肝移植適応、腎機能を含めた予後を検討することを目的とする。

### A. 研究目的

本邦における先天性肝線維症（CHF）とカロリー病（CD）、またはそれらを合併したカロリー症候群（CS）に対する肝移植適応や予後などについて検討する。

### B. 研究方法

日本移植学会から提供された 10 施設からの一次調査結果をもとに、各施設で 2002 年から 2020 年までに肝移植が施行された患者の臨床情報を二次調査として収集した。

### C. 研究結果

10 施設中 7 施設より 35 症例の回答を得た。35 症例の原疾患の内訳は、CHF 単独が 19 例、CS が 16

例であり、CD 単独症例は認めなかった。男性 22 例で女性が 13 例、27 例に腎疾患を合併していた。合併した腎疾患として嚢胞腎がもっとも多く、23 例に合併していた。肝移植時の年齢中央値は 8.1 歳（2.5～18.6 歳）で、肝移植適応は門脈圧亢進症状が 23 例でもっとも多く、次いで難治性の胆管炎が 17 例であった。13 例に対して腎移植が必要であり、肝移植前に施行したのが 4 例、肝移植後が 8 例、同時が 1 例であった。肝単独移植 22 症例において、腎疾患を合併している症例は 14 例あり、移植時の eGFR は腎疾患を合併していない症例に比し有意に低かった。腎疾患合併症例 14 例中 4 例が移植時に慢性腎臓病のステージ 3 以下相当の腎障害を認めており、直近の外来では 9 例が同様の腎障害を認めていた。一方で、腎疾患を合併していなかった

症例は全て、移植前も直近の外来でも腎機能は正常に保てていた。移植後経過観察期間の中央値は 8.9 年（1 ヶ月～18.4 年）であった。2 例が死亡しており、1 例は肝腎同時移植した症例で術後早期に敗血症で、もう 1 例は原疾患と関係ない事象で遠隔期に死亡していた。

#### D. 考察

CHF と CD は絨毛症であり、胆管拡張を伴う疾患である。臨床症状としては、門脈圧亢進症状である脾腫や食道静脈瘤や胆管炎を認める。これらの症状が進行した症例はもちろん、それらの予防として肝移植が適応とされていた。

肝移植の長期予後は良好であった。また、腎病変を合併した症例に対しては、一部の症例では、腎移植も合わせて行われていた。しかし、腎病変を合併していた全症例において、腎機能は肝移植後徐々に低下していたため注意が必要と思われる。

#### E. 結論

CHF、CS に対する肝移植治療成績は良好であった。腎疾患を合併している症例においては肝移植後長期経過中に腎機能低下を認めるため注意が必要である。

#### 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

なし。

##### 2. 実用新案登録

なし。

##### 3. その他

なし。

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

## 先天性門脈体循環短絡症の全国調査にむけて

研究分担者（順不同） 笠原群生 国立成育医療研究センター  
和田基 東北大学 小児外科  
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ものも含める）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、かつて本症重症例に対する治療の主流であった肝移植症例の全国調査を行い、その後、全国調査の論文化の準備段階として、単一施設で最も症例数の多い国立成育医療研究センターでの症例を解析、論文化した。今回、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を行い、その結果を解析し、論文化した。

### A. 研究目的

先天性門脈体循環短絡症（以下、本症）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、本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）と正常に形成され開通しているタイプに分けられる。全体の有病率は3万出生に1人と稀であり、症例により様々な症状を示すため診断時期、治療時期、治療方法など施設ごとに大きく異なっているのが現状である。

全国調査を行い、その結果を論文化し、現在投稿中であるが、その概要を報告する。

### B. 研究方法

一次調査として、日本小児脾臓・門脈研究会会員施設51施設に対して、本症例の有無を調査した。29施設より回答があり、うち20施設で本症例を有す

るとの結果であった。上記20施設に対して二次調査を施行し、その結果について、肝内門脈が画像上描出されないタイプ（Type 1）と描出されるタイプ（Type 2）に分け解析を行った。

### C. 研究結果

20施設中18施設より149例の回答を得た。このうち、情報不足例、肝硬変や門脈圧亢進症に伴うものなどを除外し、122例を解析対象とした。

122症例のうち、Type 1が47例（38.5%）、Type 2が75例（61.5%）であった。本症により生じる合併症として、高アンモニア血症、肺内シャント、肝腫瘍をType 1で有意に多く認めた（ $p < 0.05$ ）。

短絡路閉鎖治療を行なった症例はType 1で35例、Type 2で56例であったが、短絡路閉鎖に関する合併症はType 1で有意に多く認めた（41.4% vs 9.4%,  $p < 0.05$ ）。また、未治療のType 1 12例とType 2 13

例の比較では、観察期間中に Type 1 症例で有意に短絡路関連合併症の悪化を認めた ( $p < 0.05$ )。

#### D. 考察

現在のところ、本症に対する治療やその適応に関するガイドラインなどの根拠に基づく一定の見解は得られていない。治療法についても、自然閉鎖から血管内治療、外科的結紮、肝移植と多様な症例に対する様々な報告を認めるのみである。今回の解析から、診断時の画像検査で肝内門脈が描出されない症例に関しては、肝腫瘍や肺血流異常などの不可逆的な合併症の発症率も高く、早期の介入、治療が必要であることが示唆された。しかし、肝内門脈低形成の影響により短絡路閉鎖後の合併症頻度も高いため短絡路閉鎖の適応、時期や合併症への対応などについては更なる検討が必要と考えられた。

#### E. 結論

本症、特に肝内門脈の低形成を伴う症例（先天性門脈欠損症）に対しては早期治療介入が必要と考えられるが、無症状例に対する治療適応、短絡路閉鎖後の合併症に対する対応、肝移植の適応などについては今後の更なる検討が必要である。

#### F. 研究発表

Journal of Pediatric Surgeryに投稿中

#### 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

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

## 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 専門部長

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訂を行った。令和5年度は令和4年度に引き続き「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。胎内ガンマグロブリン大量静注療法の医師主導治験は、現在5例が治験終了し1例が治験中である。出生した5例とも疾患の発症はなく無治療で生存中である。今後は、胎内ガンマグロブリン大量静注療法の保険適用に向けて症例を蓄積するとともに、肝移植症例や内科的救命例の長期予後などのアンケート調査を実施し、関連学会と協働して本疾患の診療ガイドライン作成に着手する。

### 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、急性期患者の迅速な確定診断と適切な治療選択、長期患者の QOL 向上のための外来管理などを含む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

令和5年度は、令和4年度に引き続き「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 : 令和2年~令和6年)」(以下、本治験) との共同研究として情報共有を行った。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のある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1g/kg/回 (最大60g/回) の免疫グロブリン製剤を、妊娠14週、16週、18週以降は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2,000~3,000 mg/dLになるように5g単位で調整した。主要評価項目は、生後3か月時点で児が生後IVIG療法・交換輸血・血液濾過透析・血漿交換・肝移植のいずれの治療も受けずに生存している割合とした。

### C. 研究結果

本治験は、免疫グロブリン大量静注療法の経験のある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5例が治験終了し、1例が治験中、1例が治験待機中である。出生した5例は、いずれも疾患の発症はなく、生後 IVIG 療法・交換輸血・血液濾過透析・血漿交換・肝移植のいずれの治療も受けずに生存している。

#### D. 考察

本研究班は、令和元年度に、過去の全国実態調査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の改訂に尽力した。今後、改訂された診断基準を産科、新生児科、小児科の臨床現場に、広く普及啓発する必要がある。

胎内ガンマグロブリン大量静注療法は、Whittingtonらが2004年に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用となっている。わが国では2009年の香川大学での報告後、金沢大学、成育医療研究センター、自治医科大学の4施設で、臨床研究や自費診療として8例の胎内ガンマグロブリン大量静注療法が行われ、母子ともに全例が経過良好であった。しかしながら650万～1,300万におよぶ高額な費用が問題であり、わが国での保険適用を目的に本治験が実施された。

これまで本治験を実施した5例において、免疫グロブリンによる出生前治療は有効で、母体にも安全に実施可能であった。令和2年以降、コロナ禍での妊娠・出産控えも相まって、候補者のエントリーが滞っていたが、本研究班を通して、治験中の1例と治験待機中の1例の情報提供があり、本治験につなげることができた。本研究班では引き続きAMED佐々木班と協働して症例エントリー増加に向けて取り組んでいく。

#### E. 結論

AMED 佐々木班と協働し、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を遂行した。

今後は、胎内ガンマグロブリン大量静注療法の保険適用に向けて症例を蓄積するとともに、肝移植症例や内科的救命例の長期予後などのアンケート調査を実施し、関連学会と協働して本疾患の診療ガイドライン作成に着手する。

#### F. 研究発表

該当なし

#### 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

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

## 先天性高インスリン血症に関する研究

研究分担者（順不同）鈴木 滋（旭川医科大学小児科 講師）

樋口 真司（大阪市立総合医療センター 小児代謝・内分泌内科 医長）

渡辺 稔彦（東海大学医学部医学科外科学系 小児外科 教授）

### 研究要旨

先天性高インスリン血症(CHI)は、膵からのインスリン過剰分泌により主に新生児期・乳児期に高度の持続性低血糖症をきたす希少難治性疾患である。現行診療ガイドライン改訂に着手し、作成組織決定と統括委員会を開催した。また、診療実態とアンメットニーズ解消に向けた継続的な解析に資するレジストリ構築のため、小児内分泌学会疾患登録システム構築プロジェクトと共同し、一次調査にて274例を登録した。日本人CHI 150例の包括的遺伝子解析と表現型相関解析を行い、遺伝背景は欧米と異なり、表現型や治療反応性にも違いを認めることが初めて明らかになった。

### A. 研究目的

先天性高インスリン血症 (congenital hyperinsulinism、以下 CHI)は、膵からのインスリン過剰分泌により新生児期・乳児期に高度の持続性低血糖症をきたす希少難治性疾患である。中枢神経障害を回避するため多分野の協力による迅速かつ適切な内科および外科治療が必須である。診断、治療の標準化のため、先行班研究において2017年に現行版ガイドラインが策定、公開された。その後も治療管理方法の進展がある一方で、未だ保険承認された手段は限られ、十分な保険医療行政上のサポートが策定されないなどの状況も存在する。また、本症は遺伝性疾患と考えられている、約半数の原因は不明であり、さらに原因毎の長期予後も明らかになっていない。本研究では、最新のエビデンスに基づくガイドライン改訂とともに、診療実態とアンメットニーズ解消に向けた継続的な解析に資するレジストリ構築をはじめとした調査研究を目的とする。

### B. 研究方法

#### 1. 診療ガイドラインの改訂

作成組織の構築と改訂作業を行う。

#### 2. レジストリ研究

小児内分泌学会における小児内分泌疾患患者臨床情報の全国登録システムと連携し、全数把握のための1次調査を日本小児内分泌学会評議員を対象に施行した。

#### 3. 先天性高インスリン血症の包括的遺伝子解析

全国からCHIと臨床的に診断された150例で、サンガー法または次世代シーケンサーを用いて以下の遺伝子を解析した(ABCC8, KCNJ11, GLUD1, GCK, HADH, SLC16A1, HNF4A, HNF1A, INSR)。また、GCK, HNF1A, HNF4A 遺伝子についてはMLPA法により欠失・重複の解析も行った。バリエーションの病原性評価はACMGガイドラインに基づき行った。

### C. 研究結果

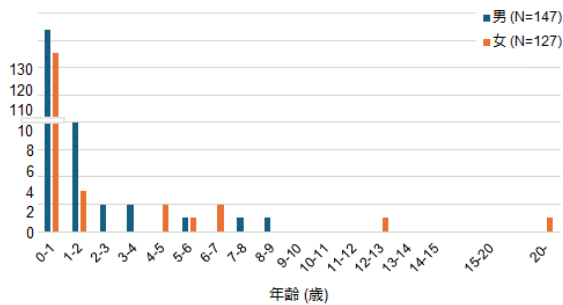
#### 1. 診療ガイドラインの改訂

日本小児内分泌学会、日本小児外科学会理事会の承認を得て、両学会と本研究班の枠組みでガイドライン改訂を行うことに決定した。作成組織を立ち上げ、2回の作成組織統括委員会を開催し、COI管理や作成方針や工程が決定した。

#### 2. レジストリ研究

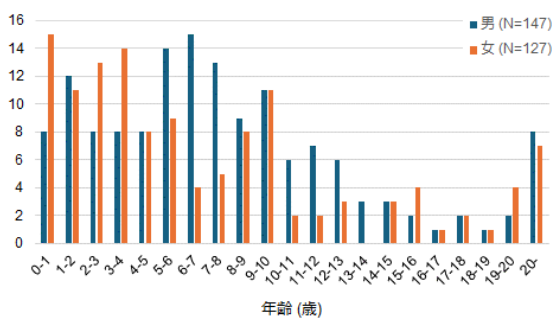
43 施設より 274 例（男性 147 例、女性 127 例）の先天性高インスリン血症症例が登録された。診断時年齢は乳児期に集中していたが、学童期にも散見され、また成人期発症例も認められた（図 1）。

図1. 先天性高インスリン血症レジストリ登録症例の診断時年齢分布



登録時年齢は、小児期から成人期まで幅広く分布していた（図 2）。

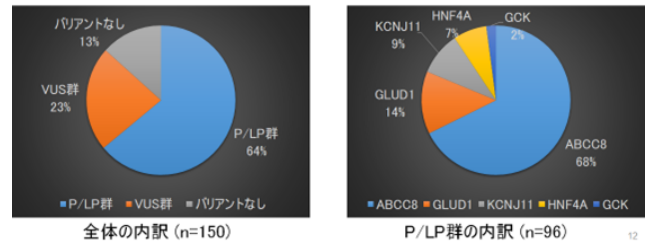
図2. 先天性高インスリン血症レジストリ登録症例の最終受診時年齢分布



### 3. 先天性高インスリン血症の包括的遺伝子解析

96 名に P/LP バリエントを認めた。内訳は ABCC8 65 名 (68%)、GLUD1 13 名 (14%)、KCNJ11 9 名 (9%)、HNF4A 7 名 (7%)、GCK 2 名 (2%) であった（図 3）。P/LP バリエントが判明し、かつ病歴が確認できたジアゾキシド (DZX) 不応性患者 (43 名) では、ABCC8/KCNJ11 の P/LP バリエントが 42 名 (98%) で同定され、そのうち 8 名は潜性遺伝し、34 名は顕性遺伝していた。さらに 34 名中 32 名に ABCC8/KCNJ11 遺伝子の父由来バリエントが確認され、8 名は局所性病変に対して膵切除術を受けていた。c. 2992C>T のバリエントが最多で検出され、86% (6/7) で DZX 不応性であった。

図3. 先天性高インスリン血症150例の遺伝学的要因



## D. 考察

CHI は、超稀少疾患であり、未だ治療に難渋することも少なくない。2017 年の診療ガイドライン公開後も診断精度向上や有効な治療方法の進展があり、ガイドライン改訂に着手した。作成組織が決定し、統括委員会を開催した。来年度より具体的な作業を進めていく。

CHI の長期予後データは限られており、治療効果や神経学的後遺症や糖尿病等の合併症、移行期医療の現状は十分に明らかではない。このような課題に対応するためには、レジストリ研究で実態を明らかにする必要がある。今回一次調査でこれらを解明しうる幅広い年齢層の十分な症例登録がなされた。今後、二次調査において、治療内容、後遺症・合併症の実態、患者 QOL に関する調査を展開することで、治療の最適化や、より良い治療法の開発に繋げていく。

今回の包括的遺伝子解析は、日本人のみならずアジア人 CHI で最大のコホートである。全体の 64% に P/LP バリエントが同定され、パネル検査の有用性が明らかになった。欧米人と日本人ではバリエントのアリル頻度が異なり、かつ日本人に多い病的バリエントを複数認めた。このことは遺伝カウンセリング実施の際に注意すべきことである。また、c. 2992C>T のバリエントは DZX 不応性の予測に有用である可能性がある。

## E. 結論

現行ガイドラインの改訂作業に着手し、またレジストリの構築と一次調査による症例集積を行った。これらの作業を来年度も継続し進展させる。また、日本人 CHI の遺伝背景は欧米と異なり、表現型や治療反応性にも違いを認めることが初めて明らかになった。

## F. 研究発表

（学会発表）

1. 樋口真司、岩田康平、渡部瑤、山田勇氣、永安佑衣、橋口綾乃、栞谷沙織、加藤勝、高橋透、奥田徳子、中村博昭、依藤亨、森潤. 日本人における先天性高インスリン血症の包括的遺伝子解析. 第56回日本小児内分泌学会学術集会, 2023年10月19日-21日, 埼玉
2. 末岡秀文、石井玲、大山和紗、住川拓哉、大門祐介、岩佐真実、中村慧、佐藤俊哉、鈴木滋、森川俊太郎、津川毅. HK1 intron2 の組織特異的調節領域に新規バリエントを同定した先天性高インスリン血症の1家系. 第56回日本小児内分泌学会学術集会, 2023年10月19日-21日, 埼玉

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

該当なし

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

## 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 近畿大学病院）  
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）  
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）  
藤木理代（名古屋学芸大学 管理栄養学部）  
伊藤健太（あいち小児保健医療総合センター 総合診療部）  
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（名古屋市立大学医学部附属東部医療センター小児科）  
山本明子（名古屋大学 総合保健体育科学センター）

**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、診断に必要な検査体制の充実、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、現在、全国の 51 名の患者を受け持つ主治医が参加している。2015 年より“嚢胞性線維症患者と家族の会”と合同の情報交換会を継続して開催している（2019 年からは NPO 法人 CF 支援ネットワークが参画）。診断に必要な検査については、CFTR 遺伝子解析が 2022 年度から保険収載され、検出されたバリエーションの病原性について名古屋大学健康栄養医学研究室がコメントする体制となっている。汗試験と便中膵エラスターゼ試験はみよし市民病院で受けることができるが保険収載されていない。

### A. 研究目的

嚢胞性線維症（Cystic Fibrosis : CF）は、CF Transmembrane conductance Regulator（CFTR）というクロライドイオン（Cl<sup>-</sup>）チャンネルを原因分子とする常染色体潜性（劣性）遺伝性疾患である。日本では出生 100 万人に 2 人程度と極めて稀な疾患である。乳児期に発症することが多く、腸閉塞、栄養不良、繰り返す呼吸器感染などをきたし、生存期間の中央値は男性 26.5 歳、女性 21.1 歳と予後不良の難病である。2011～2013 年にドルナーゼアルファ、トブラマイシン吸入薬、高力価リパーゼ製剤が承認され、早期に治療を開始することにより予後が改善してきている。しかし、欧米（平均生存期間は 40 歳前後）に比べて予後は悪く、日本

型 CFTR バリエーションの分子治療薬（CFTR modulator）への感受性を検討する必要がある。

CFTR 遺伝子解析が 2022 年度から保険収載された。かずさ DNA 研究所が次世代シーケンサーを用いて解析し、検出されたバリエーションの病原性などについて名古屋大学健康栄養医学研究室がコメントする体制となっている。一方、診断に必要な汗試験、便中膵エラスターゼ測定は保険収載されていない。みよし市民病院では、全国の患者さんの主治医からの紹介を受けて、汗試験と便中膵エラスターゼ試験を無償で施行し、早期診断を支援している。

CF では CFTR 遺伝子バリエーションにより CFTR Cl<sup>-</sup>チャンネル機能が喪失し、汗腺における汗の Cl<sup>-</sup>

の再吸収が障害され「塩辛い汗」になる。CFの診断は、汗を採取してCl濃度を測定して、一定以上の濃度（>60 mmol/L）であることを確認することが国際的に定められている。また、この病気では、膵臓の導管が粘稠な膵液により嚢胞状に拡張し、腺房は萎縮して線維化が進み、膵嚢胞線維症となる。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となる。膵エラスターゼは安定な膵酵素であり、便を採取して濃度を測定するだけで膵外分泌機能不全の判定ができるので、患者さんの負担はなく乳児から成人まで簡単に施行できる。

日本のCF診療の課題の1つに栄養状態の改善がある。多くの患者が高力価パンクレリパーゼ腸溶剤を服用しているにもかかわらず栄養状態が不良であり、こうした患者では頑固な便秘や腹部膨満などの消化器症状のため十分な食事を摂取できていない。CF患者では腸内フローラが乱れているという欧米からの報告があるが、腸内フローラは人種や食習慣の影響を受けやすいため、日本の患者の腸内フローラの解析および食事調査を行っている。

本稿では、CF登録制度（患者レジストリ登録）による全症例の経年調査、CFTR遺伝子解析、汗試験、便中膵エラスターゼ測定の結果などを中心に2023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

極めて稀な疾患であるCFに関する医療情報を主治医の間で共有するために、2012年にCF登録制度（患者レジストリ：事務局は名古屋大学健康栄養医学研究室）が始まった。本年度はCF登録制度を始めて12年目である。40名の登録患者（男性17名、女性23名）の各主治医に調査票を送り、最近1年間の臨床経過、検査値、治療について調査した。

### 2. CFTR遺伝子解析

かずさDNA研究所で実施されたCFTR遺伝子解析の結果について、遺伝学的検査報告書作成

支援業務を行った。また、主治医の希望により、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

ピロカルピンイオン導入法（Webster汗誘発装置3700、Macroduct汗収集システム）によって汗を採取し、Cl濃度を測定した（Sweat・Check<sup>TM</sup>汗伝導度アナライザー）。汗試験と便中膵エラスターゼ迅速試験（下記）はみよし市民病院（成瀬達、二口祥子、近藤啓彰、尾崎真代）で実施した。

### 4. 便中膵エラスターゼ試験

送付された便は、まず、イムノクロマトグラフィを用いた迅速試験（Pancreas Elastase 1 Quick、ScheBo社、基準値は200 µg/g）により、膵外分泌機能不全無し（pancreatic sufficient：PS）あるいは膵外分泌機能不全有り（pancreatic insufficient：PI）の判定を行い、結果は翌日までに主治医に報告した。後日、ELISA（enzyme-linked immunosorbent assay）法にて定量測定を行い、最終報告とした。定量測定は名古屋女子大学健康科学部（近藤志保）と共同で実施した。

### 5. CF患者の腸内細菌叢

昨年度に引き続いて、三重短期大学食物栄養学科（福安智哉）、岐阜大学応用生物科学部（中村浩平）との共同で、CF患者の便から抽出した16S rRNA遺伝子のv3-v4領域のデータをmothur（ver1.41）とR（ver3.6.1）を用いて解析した。

### 6. CF情報交換会

CFの診療に携わる医療関係者、患者さんとその家族、基礎研究者の連携を保つために、2015年より“嚢胞性線維症患者と家族の会”と合同で情報交換会を毎年開催している。2019年6月にはNPO法人CF支援ネットワークが設立され、合同で活動している。

2023年8月19日に名古屋大学鶴舞キャンパス鶴友会館会議室において第9回CF情報交換会を開催した（オンライン併用によるハイブリ

ッド形式）。

### 7. オンライン相談

2021年度から患者の保護者や主治医の要望に応じてオンライン相談を実施している。

### 8. 日本型 CFTR バリエーションの分子病態

培養細胞に Q98R-CFTR を安定発現させ、CFTR modulator が Q98R-CFTR の細胞膜への発現を増強させるかどうかを解析した。

（倫理面への配慮）

1. CF 登録制度を利用した症例調査、CFTR 遺伝子解析および腸内細菌叢の解析は、名古屋大学医学部生命倫理審査委員会（2008-0650-3、2012-0310-3、2022-0001）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. 全国の医療機関からの汗試験の依頼は、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

17 症例の調査票を回収した。また、5 名の患者を新たに登録した。

### 2. CFTR 遺伝子解析

2023 年度は 18 症例に医療保険による CFTR 遺伝子解析が実施され、初年度 2022 年度の 7 症例より増加した。

3 症例は両アレルに CF-causing バリエーションが検出され CF (definite) と診断された。

7 症例は片アレルのみに病原性のあるバリエーションが検出された。CFTR の軽度の機能低下が病態に関わっている可能性があり、一部の症例は CF (probable) と診断される。

### 3. 汗試験

4 例に汗試験を施行した（表 1）。来院が困難な 1 例については、みよし市民病院の検査技師を派遣して検査を行なった。汗試験の結果、CF と診断されたのは 2 例であった。

症例	性別	年齢	居住県	汗[Cl <sup>-</sup> ] (mmol/L)		診断	対応
				右	左		
1	女	44	神奈川県	24	27	気管支拡張症	来院
2	女	10	愛知県	45	46	びまん性汎細気管支炎	来院
3	男	6	京都府	74	-	CF	派遣
4	男	47	福岡県	87	85	CF	来院

表 1. 汗試験（みよし市民病院 2023 年度）

症例 2（びまん性汎細気管支炎）は境界領域であったため経過観察となった。

症例 4 は副鼻腔気管支症候群として少量マクロライド療法を続けていたが、効果に乏しく喀痰から黄色ブドウ球菌が検出されていた。汗 Cl<sup>-</sup>濃度は 87（左腕）、85（右腕）mmol/L と異常高値を示し CF と診断された。便中膵エラスターゼは正常であった。このような症例では CF が鑑別診断に上がりにくく、47 歳と遅い年齢での診断となった。

### 4. 便中膵エラスターゼ試験

10 例に施行した（表 2）。来院を要せず便検体の郵送で済むため、岩手県から沖縄県を含む広範な地域の依頼に応えることが可能であった。

性別	年齢	居住県	定性	定量 (μg/g)	判定	診断
男	5M	岩手	-	100	PI	CF
女	1	広島	-	2	PI	CF・ターナー症候群
男	1M	大阪	+	479	PS	脂肪便未熟児
男	6M	沖縄	-	0	PI	CF
女	9	福井	+	848	PI	びまん性細気管支炎
男	6	福岡	+	41	PI	Schwachman Diamond 症候群
女	4	石川	+	104	PI	CF

						(経過観察)
女	9	福岡	±	7	PI	CF
女	46	福岡	+	792	PS	CF
女	9	神奈川	-	0	PI	CF

表 2. 便中脛エラスターゼ試験（2023 年度）

CF の診断を受けた 7 例のうち PI は 6 例、PS は 1 例であった。CF 以外で PI であったのは Schwachman Diamond 症候群 1 例であった。

### 5. CF 患者の腸内細菌叢

CF 患者 14 名および健常者 25 名を対象として解析した。図 1 に LEfSe 解析の結果を示す。

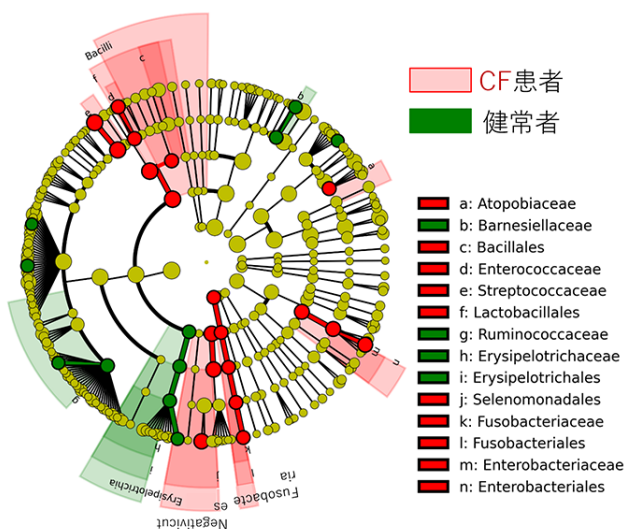


図 1. CF 患者の腸内細菌叢のクラドグラム図

CF 患者では、有機酸を産生する Lactobacillales、短鎖脂肪酸を産生する Ruminococcaceae、Butyricoccus、Lachnospiraceae、潰瘍性大腸炎や大腸がんに関連する Fusobacterium、大腸がんやうつ病に関連する Alistipes といった菌種が少ないことを示している。

### 6. CF 情報交換会

2023 年度（第 9 回）は 48 名が参加した（主治医 11 名、管理栄養士 7 名、薬剤師 2 名、患者さんご家族 11 名、研究班員 3 名、事務局 4 名、その他 6 名、NPO 4 名）。2023 年度は“子どもアドボカシー”をトピックとした。プログラムは以下の通りである。

- 13 : 00 日本の嚢胞性線維症の現状  
小澤祐加 名古屋大学健康栄養医学
- 13 : 15 NPO 法人 CF 支援ネットワークの報告  
福井佐和、小澤祐加
- 13 : 25 CF 関連肝疾患の兄妹例  
新垣洋平 那覇市立病院小児科
- 13 : 45 鼻粘膜 CFTR トランスクリプトの解析  
中莖みゆき 名古屋大学健康栄養医学
- 14 : 00 症例提示  
永井悠史 長野県立こども病院
- 14 : 30 自分のことは自分で決める  
—権利擁護（アドボカシー）を考える—  
中澤未美子 山形大学学術研究院
- 14 : 55 米国における子どもアドボカシー  
伊藤健太  
あいち小児保健医療総合センター
- 15 : 25 日本人 Q98R-CFTR 変異体への白人型 CF 治療薬の効果  
高橋柚妃、中島乃愛、齋藤佑香、小林可奈、植松咲貴、有泉咲良、小林 結、尾崎若菜、諏訪慶光、谷口 舞、君島莉央、相馬光流、中尾香菜子、中川 大、古田忠臣、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、中部大学応用生物学部 応用生物化学科、東京工業大学生命理工学院
- 15 : 55 閉会の挨拶  
竹山宜典 大阪暁明館病院外科

### 7. オンライン相談

- 1) CF 兄妹例の保護者から、兄（7 歳）の食道静脈瘤について今後の経過や将来の肝移植の可能性などについて相談を受けた。
- 2) CF 疑いの双子（7 歳男児）の保護者（日本在住の米異国人）から、診断の過程や CF だった場合の治療薬などについて相談を受けた。
- 3) 先天性両側精管欠損があり CFTR 遺伝子解析を受けた 1 歳男児の保護者から、検出された CFTR バリエント（片アレルに p.Ile556Val : CF-causing ではない軽症のバリエント）の健康への影響について相談を受けた。

## 8. 日本型 CFTR バリエントの分子病態

Q98R-CFTR は CFTR corrector（Lumacaftor、Tezacaftor、Elexacaftor：Vertex 社）の投与によって、細胞膜上での発現が有意に増強された。Vertex corrector が日本人 Q98R 変異患者に有効である可能性を強く示唆している。

### D. 考察

稀な疾患である CF の診療体制を構築し予後を改善していくためには、①臨床データの集積、②診断に必要な検査体制の充実、③患者とその家族、医療関係者、基礎研究者を含めた情報交換、④一般診療医への啓発が必要である。臨床データの集積については、現在、CF 登録制度（2012 年～）に全国から 51 名の患者を受け持つ主治医が参加している。

CF は予後が悪い難病であり、早期に診断して適切な治療と生活指導を行う必要がある。2023 年度は 47 歳になって診断できた 1 例があり、汗試験が手軽に施行できる診療体制が必要である。栄養状態の把握と重症度の推測に便中膵エラスターゼ試験が有用である。これらの検査が保険収載されるまで、みよし市民病院は、全国の患者さんに両試験を提供して、患者さんの予後改善に寄与していく。

患者とその家族を含めた情報交換については、2015 年度から毎年、CF 家族会と合同で（2019 年度からは NPO 法人 CF 支援ネットワークも参画）、主治医、看護師、管理栄養士、薬剤師、相談医、基礎研究者による情報交換会を開催している。今年度は“子どもアドボカシー”をトピックとして講演を企画した。今後も引き続いて開催してニーズに答えていく。

欧米では、基本的な対症療法に加えて、根本的な治療として CFTR modulator の内服治療が行われている。米国では 10 歳以上の患者の 80% が使用している。クラス II バリエントに対しては CFTR corrector（細胞膜に移行させる）、クラス III バリエントに対しては CFTR potentiator（チャンネルを開口させる）が用いられる。日本の CF

の予後を改善するためには CFTR modulator の導入が必要であり、日本型 CFTR バリエントの分子病態（クラス分類など）および CFTR modulator への反応性の解析を続けていく予定である。

### 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、診断に必要な検査体制の充実、患者とその家族を含めた情報交換、一般診療医への啓発が必要である。CF 家族会と合同の情報交換会を継続して開催し、医療ニーズに答えていく。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Clinical and genetic features of cystic fibrosis in Japan. Kozawa Y, Yamamoto A, Nakakuki M, Fujiki K, Kondo S, Okada T, Fukuyasu T, Yamaguchi M, Taniguchi I, Nomura N, Liu L, Higuchi M, Niwa E, Sohma Y, Naruse S, Takeyama Y, Ishiguro H. *J Hum Genet* 2023, 68 (10): 671-680.

#### 2. 学会発表

嚢胞性線維症患者と家族への多職種による医療支援 ワークショップ「膵疾患患者・家族へのチーム医療による支援」 小澤祐加、藤木理代、山本明子、中莖みゆき、近藤志保、福安智哉、山口 誠、谷口いつか、野村奈央、樋口万佑子、丹羽永理奈、成瀬 達、竹山宜典、石黒洋 第54回日本膵臓学会大会（福岡）2023.7.

### 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

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

## 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、日本消化器病学会附置研究会「成人移行支援のあり方研究会」と共同し、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、令和 6 年 1 月に設立された日本消化器病学会附置研究会「成人移行支援のあり方研究会」と共同し、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「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究」班（仁尾班）、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班（田中班）、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

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った。対象疾患は以下の通りである。

- （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	3. その他
カロリ病	なし
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	

これを受け、令和5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。

#### D. 考察

なし

#### E. 結論

令和6年5月11日、日本消化器病学会附置研究会  
「成人移行支援のあり方研究会」の第1回会合を  
行う。ここで本ガイドブックの作成について協議  
を行う予定である。

#### 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

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

## 衛生行政報告例からみた小児慢性特定疾病から指定難病への移行について

研究分担者：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）

### 研究要旨

【目的】小児慢性特定疾病から指定難病への移行について検討することを目的とした。

【方法】2016年度から2022年度までの衛生行政報告例を用い、胆道閉鎖症の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数の推移を評価するとともに、新たに20歳から特定医療費を受給した人数を推計した。

【結果】2017年度から2022年度まで、前年度比較で20～29歳階層では毎年約40人の増加が認められた。

【結論】指定難病において継続申請者の脱落や再申請がないと仮定すると、小児慢性特定疾病には各年齢階層に100人程度の登録者がいると推定されていることから、最大で4割程度の者が小児慢性特定疾病から指定難病へ移行している可能性があった。

### A. 研究目的

本研究班が研究対象としている疾病は先天性であり、手術や治療により生命予後が改善するが、根治することはなく、影響が生涯つづく可能性が高い。このため小児期から成人期への移行医療は大きな関心の一つである。小児期には乳幼児子ども医療費助成制度に加えて、本研究の対象疾病については、小児慢性特定疾病による医療費等の支援が受けられる。しかし当該制度は20歳未満を対象としており、20歳以降に医療費等の支援を求める場合には、他の施策に移行しなければならない。成人の疾病に対する支援は、主に指定難病が該当するが、本研究班の研究対象疾病の全てが指定難病に指定されている訳ではない。また指定難病には重症度基準が設けられていることから、小児慢性特定疾病の受給者の全てが指定難病へ移行できるわけではない。

小児慢性特定疾病から指定難病へ制度上は移行できたとしても、実際にどの程度の者が制度移行をしているのかは不透明な点が多く、またその把握は非常に難しい。

胆道閉鎖症は比較的患者数が多く、また小児慢性特定疾病を全例受給することが可能であり、実際に小児慢性特定疾病に登録している割合も高いことが過去の本分担研究の結果から分かっている。小児慢性特定疾病の対象疾病である胆道閉鎖症として登録されている人数は、毎年およそ2,000人程度と予測され、わが国の胆道閉鎖症は年間100～140人程度の発症率と推計されていることから、0～19歳までの症例のほとんどは小児慢性特定疾病に登録されていると考えられる。

本研究では、患者登録状況が比較的明らかとなっている胆道閉鎖症を例として、衛生行政報告例の年次推移を分析し、胆道閉鎖症の小児慢性特定疾病から指定難病への移行状況を推測することを目的とした。

### B. 研究方法

#### 衛生行政報告例による公開情報

衛生行政報告例は厚生労働省によって年次報告されている。この中に特定医療費（指定難病）受

給者証所持者数および小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数が報告されている。指定難病は徐々に対象疾患を増やしており、2016（平成28）年度以降、本研究班の研究対象疾病の一つである胆道閉鎖症による特定医療費受給者証所持者数が報告されるようになった。一方、小児慢性特定疾病については、2017（平成29）年度以降に報告されるようになったが、指定難病とは異なり対象疾病別の報告はなく、疾患群ごとの報告に限られる。

### 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

### 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数の推移

2016（平成28）年から2022（令和4）年までの胆道閉鎖症の受給者証所持者数の総数は172人から449人まで増加していた。内訳としては、0-9歳までは例年2人前後、10-19歳は9人前後であり、期間中大きな変化はみられなかった。一方、20-29歳については、111人から311人まで大きく増加していた。期間中の20-29歳の年齢階層の増分は、およそ40人であった（表1）。

### 小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数の推移

対象疾患ごとの報告がないため、胆道閉鎖症が含まれる慢性消化器疾患群の受給者証所持者数の推移を見たところ、総数としては2017年の6,592人から9,410人と大きく増加していたが、年齢別で推移をみたところ、9歳前後までは期間中大きな変化は認められず、10歳以降から年々受給者数が増えていた（表2）。

## D. 考察

### 小児慢性特定疾病から指定難病への移行

過去の検討から小児慢性特定疾病に登録されている胆道閉鎖症は2,000件程度と予想される。小児慢性特定疾病は、0-19歳までの登録となることから、先天性疾患である胆道閉鎖症の場合、単純計算

で1年齢階層につき100人前後の登録があることになる。一方、特定医療費（指定難病）の20-29歳の階層における年間の増分は、およそ40人であることから、指定難病の既対象者がそのまま翌年も対象者として継続されていると仮定すると、最大で4割程度の患者が小児慢性特定疾病から指定難病に移行している可能性があった。

指定難病には重症度基準があるため、一定以上の病態を有していないと特定医療費による助成はうけられない。一方、小児慢性特定疾病は症状に寄らず、全ての胆道閉鎖症が対象となる。このため全ての小児慢性特定疾病医療受給者が、指定難病の対象となるわけではない。今回の検討において、その事実が具体的に明らかとなった。

### 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の評価

小児慢性特定疾病については対象疾患ごとの報告がないことから、衛生行政報告例だけでの評価は極めて難しいことが分かった。過去の報告から、小児慢性特定疾病における慢性消化器疾患群では、クローン病や潰瘍性大腸炎といった炎症性腸疾患の患者の登録が年々急増しており、本研究による分析においても10歳以降で受給者証所持者数が増加していることから、炎症性腸疾患患者の増加による影響を現していることが推察される。具体的な分析については、小児慢性特定疾病児童等データを用いるべきであろう。ただし当該データの入手までには時間がかかることや直近の申請の電子化作業が終了していないこと等から、直ぐに評価を行うのは難しいと考えられた。

## E. 結論

衛生行政報告例を利用した検討により、胆道閉鎖症の患者のおよそ4割程度が特定医療費（指定難病）受給者となっている可能性があった。今後は受給対象となれなかった者に対する支援の必要性などについても検討が求められると考えられた。

## 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

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

表 1 衛生行政報告例より特定医療費（指定難病）受給者証所持者数，年齢階級・対象疾患別（胆道閉鎖症）

年度	対象疾病	総数	0～9歳	10～19歳	20～29歳	30～39歳	40～49歳	50～59歳	60～69歳	70～74歳	75歳以上	20～29歳 の増分	30～39歳 の増分	20～29歳 の新規増加
2016	胆道閉鎖症	172	1	5	111	42	13	-	-	-	-			
2017	胆道閉鎖症	227	3	9	155	44	14	2	-	-	-	44	2	47
2018	胆道閉鎖症	263	5	9	176	48	20	3	1	-	1	21	4	30
2019	胆道閉鎖症	332	1	13	228	61	24	4	1	-	-	52	13	56
2020	胆道閉鎖症	373	1	5	270	61	30	5	1	-	-	42	0	49
2021	胆道閉鎖症	422	1	10	293	69	42	6	1	-	-	23	8	36
2022	胆道閉鎖症	449	4	8	311	75	43	7	1	-	-	18	6	20
	(平均値)		2	8										40

表 2 衛生行政報告例より小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数，各歳・対象疾患群別（慢性消化器疾患群）

年度	総数	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳	8歳	9歳	10歳	11歳	12歳	13歳	14歳	15歳	16歳	17歳	18歳	19歳
2017	6,592	181	213	207	206	185	219	206	222	213	212	238	264	317	365	447	530	637	729	595	406
2018	7,007	150	230	221	202	222	194	228	220	229	215	245	253	304	362	454	564	667	757	776	514
2019	7,748	158	230	221	218	223	240	211	251	249	257	251	290	323	400	501	606	759	852	826	682
2020	8,518	162	257	234	240	240	229	235	217	259	264	291	312	380	445	512	727	792	946	958	818
2021	8,666	156	218	244	234	223	221	227	243	216	259	271	342	367	459	514	762	893	954	1,014	849
2022	9,410	109	215	220	236	241	247	234	255	263	258	318	337	451	476	642	761	944	1,087	1,106	1,010

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

## 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患に関する疫学研究 ～各種データベースによる検討～

研究分担者 大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大藤さとこ

### 研究要旨

各種データベースを活用して、小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の疫学像を明らかにすることを目的とした。先天性門脈閉鎖症と小児期に後天的に発症する肝外門脈閉塞症（EHO）は、いずれも門脈の狭小化を認めるため、混同される可能性が指摘されているが、EHOレジストリを精査した結果、先天性門脈閉鎖症の患者が登録されている可能性は低かった。また、現在、Medical Data Vision社のDPCデータベースを活用して、各種疾患の臨床疫学特性の解析を進めている。

### A. 研究目的

各種データベースを活用して、小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の疫学像を明らかにする。

### B. 研究方法

①「難治性の肝胆道疾患に関する調査研究」では、2016年以降に初めて診断された特発性門脈圧亢進症（IPH）・肝外門脈閉塞症（EHO）・バッドキアリ症候群（BCS）の患者に関するレジストリを構築し、Viedoc 4を通じたEDCシステムにより、以下の情報を収集している。

**登録時**：診断名、性別、生年月、発症日、診断日、身長、体重、家族歴、飲酒、喫煙、輸血・手術・既往歴、確定診断時の症状、各種検査所見（血液・上部消化管内視鏡・画像所見）、重症度、治療内容

**更新時（2年毎）**：症状、各種検査所見（血液・上部消化管内視鏡・画像所見）、重症度、治療内容、生存・死亡など

本研究では、このレジストリを活用して、先天性門脈閉鎖症の患者が含まれている可能性を精査するとともに、小児期発症の多いEHOについて、小児例（診断時年齢：20歳未満）と成人例（診断時年齢：20歳以上）の臨床疫学特性を比較検討して、移行期医療を検討する際の論拠とする。

②わが国では、指定難病患者データベース、小児慢性特定疾患データベース、National Data Base（NDB）、保険者データベース、をはじめ、様々なデータベースが構築されている。このようなデータベースでは悉皆性が高く、難病研究においても十分な対象者数が得られるという利点がある。そこで、本研究ではMedical Data VisionのDPCデータベースを活用し、小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の臨床疫学特性を検討する。

### C. 研究結果

①EHO診断時の特性を表1にまとめた。小児例は診断時年齢の中央値が12歳、男性が42%を占め、家庭内同病者はいなかった。手術歴を19%、既往歴を31%に認めた。84%の患者は診断時に何らかの症状を認め、最も多い症状は吐下血37%であった。血液検査所見では、貧血を75%に認め、血小板減少を63%に認めたが、AST・ALT・GGTの上昇を認めたものはわずかであった。

画像検査所見では、76%の症例で上部内視鏡検査を実施していたが、うち92%には食道静脈瘤を認めた。88%の症例で腹部画像検査を実施していたが、うち87%で脾腫をみとめ、半数で脾静脈血流量の増加、脾動静脈の怒張を認めた。重症度としては、

約半数がⅢ以上を示した、

治療状況を表3に示した。静脈瘤や脾機能亢進症の治療を行ったものは56%であった。静脈瘤の治療は血行遮断術を受けていた1人を除き、ほとんどが内視鏡治療であった。脾機能亢進症の治療を受けていた4人は全例が部分的脾動脈塞栓術であった。

②現在、集計解析中である。

#### D. 考察

①先天性門脈閉鎖症と小児期に後天的に発症するEHOは、いずれも門脈の狭小化を認めるため、混同される可能性が指摘されている。そこで、EHOのレジストリから小児例を抽出し、先天性門脈閉鎖症の可能性を検討したが、脾腫や静脈瘤など門脈圧亢進症の所見を呈する者が多く、先天性門脈閉鎖症が含まれている可能性は低かった。小児例に既往歴として「その他」を挙げているものが5人あり、先天性門脈閉鎖症が含まれた可能性を検討したが、いずれも脾腫あるいは静脈瘤の所見を有しており、その可能性は低かった。また、EHOの小児例と成人例の特性を比較した結果、GGT高値例が成人で多い、門脈血栓例が成人で多い、ほかは特記すべき差を認めず、EHOに関する移行期医療での基礎資料となろう。

②本研究班の調査対象とする小児期発症の稀少難治性肝胆膵疾患は、いずれも患者数が少ないため、大規模データベースによる研究が必要である。そこで、Medical Data Vision社のDPCデータベースを用いて、各種疾患の臨床疫学特性の検討に着手した。

#### E. 結論

EHOレジストリを精査した結果、先天性門脈閉鎖症の患者が登録されている可能性は低かった。今後、Medical Data Vision社のDPCデータベースを活用しながら各種疾患の臨床疫学特性についての検討を進めていく。

#### 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 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

表 1. 肝外門脈閉塞症患者（小児例）の特性

		小児例（20歳未満） (N=19)	成人例（20歳以上） (N=35)	P値
診断時年齢（歳）	中央値（範囲）	12（0～19）	53（20～75）	<0.01
性別	男性	8（42%）	21（60%）	0.21
家庭内同病者	あり	0/14	0/27	
輸血歴	あり	2/15（13%）	1/15（7%）	1.00
手術歴	あり	3/16（19%）	18/34（53%）	0.02
既往歴	あり	5/16（31%）	23/35（66%）	0.02
	胆嚢胆管炎		1	
	悪性腫瘍		2	
	血液疾患		3	
	糖尿病		1	
	高血圧		2	
	脂質異常症		1	
	その他	5	19	
症状	あり	16（84%）	25（71%）	0.34
	吐下血	7（37%）	9（26%）	0.39
	腹水	1（5%）	2（6%）	1.00
	意識障害	0	1（3%）	1.00
	黄疸	1（5%）	2（6%）	1.00
	肝機能異常	2（11%）	3（9%）	1.00
	全身倦怠感	2（11%）	2（6%）	0.61
	脾腫	5（26%）	3（9%）	0.11
	腹痛	4（21%）	8（23%）	1.00
	嘔吐	2（11%）	1（3%）	0.28
血液検査所見	Hb<13.5（男）11.3（女）	12/16（75%）	17/35（49%）	0.08
	PLT<13万	10/16（63%）	14/35（40%）	0.14
	T-Bil>1.2	6/16（38%）	11/35（31%）	0.67
	AST>40	1/16（6%）	4/35（11%）	1.00
	ALT>40	0/16（0%）	4/35（11%）	0.30
	GGT>70（男）30（女）	0/16（0%）	9/35（26%）	0.04
	Alb<3.8	5/16（31%）	10/34（29%）	1.00
	PT<70	5/14（36%）	12/31（39%）	0.85
	NH3>80	1/10（10%）	3/22（14%）	1.00

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

表2. 肝外門脈閉塞症患者（小児例）の画像検査所見

	小児例（20歳未満） (N=19)	成人例（20歳以上） (N=35)	P値
上部内視鏡検査 実施	13/17 (76%)	33/35 (94%)	0.08
食道静脈瘤	12/13 (92%)	20/33 (61%)	0.07
胃静脈瘤	9/13 (69%)	17/33 (52%)	0.28
異所性静脈瘤	0	5/33 (15%)	0.30
門脈圧亢進症性胃腸症	2/13 (15%)	9/32 (28%)	0.47
画像検査 実施	15/17 (88%)	35 (100%)	0.10
肝萎縮	1/15 (7%)	6/33 (18%)	0.41
肝腫大	1/15 (7%)	1/33 (3%)	0.53
肝腫瘍	0	1/34 (3%)	1.00
脾腫	13/15 (87%)	22/35 (63%)	0.18
肝内門脈血栓	1/15 (7%)	9/33 (27%)	0.14
肝外門脈血栓	0	20/34 (59%)	<0.01
門脈血栓	1/15 (7%)	20/34 (59%)	<0.01
肝内門脈狭窄・閉塞	9/15 (60%)	21/33 (63%)	0.97
肝外門脈狭窄・閉塞	12/15 (80%)	24/34 (70%)	0.76
門脈狭窄・閉塞	15/15 (100%)	27/34 (79%)	0.08
傍臍静脈短絡	1/15 (7%)	1/33 (3%)	0.53
脾腎短絡	3/15 (20%)	6/33 (18%)	1.00
肝表面の不整	1/15 (7%)	2/33 (6%)	1.00
肝内結節	1/15 (7%)	2/33 (6%)	1.00
脾動静脈の怒張	6/15 (40%)	7/33 (21%)	0.29
門脈血流量の増加	1/15 (7%)	1/33 (3%)	0.53
脾静脈血流量の増加	8/15 (53%)	6/33 (18%)	0.02
血管造影検査 実施	1/17 (6%)	14/34 (41%)	<0.01
肝内末梢門脈走行異常	1	2	
血栓	0	9	
肝静脈相互間吻合	0	2	
しだれ柳様所見	0	1	
重症度 I	3/17 (18%)	0	0.30
II	6/17 (35%)	15 (43%)	
III	7/17 (41%)	18 (51%)	
IV	0	1 (3%)	
V	1/17 (6%)	1 (3%)	

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

表 3. 肝外門脈閉塞症患者（小児例）の治療状況

	小児例（20歳未満） (N=18)	成人例（20歳以上） (N=35)	P値
治療 実施	10 (56%)	20 (57%)	0.91
静脈瘤治療 実施	10 (100%)	17 (85%)	0.53
内視鏡的硬化療法	8 (80%)	9 (53%)	0.23
内視鏡的結紮術	6 (60%)	7 (41%)	1.00
BRTO	0	1 (6%)	1.00
Hassab手術	0	5 (29%)	0.12
血行遮断術	1 (10%)	1 (6%)	1.00
脾機能亢進症の治療 実施	4 (40%)	5 (25%)	0.43
部分的脾動脈塞栓術	4 (100%)	2 (40%)	0.17
脾臓摘出術	0	3 (60%)	0.17

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準  
並びに患者QOLの向上のための調査研究

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
盛一享徳	小児慢性特定疾病対策	五十嵐隆、中村政雄、竹田省	母子保健マニュアル改訂8版	南山堂	東京	2023	14-15
中野聡, 鈴木光幸	アミラーゼ、リパーゼ、トリプシン、エラスターゼ	加藤元博, 高橋尚人	小児臨床検査ガイド第3版	文光堂	東京	2023	122-5

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
田中 篤	自己免疫性肝・胆道疾患 up to date	日本消化器病学会誌	121	6-9	2024
田中 篤	薬物性肝障害と自己免疫性肝疾患	日本内科学会雑誌	113	32-38	2024
鈴木 滋	ここに注目、新生児の低血糖症	小児内科	56	193-197	2024
Ayano Inui, Jae Sung Ko, Voranush Chongsrisawat, Anupam Sibal, Winita Hardikar, Mei-Hwei Chang, Suporn Treepongkaruna, Katsuhiko Arai, Kyung Mo Kim, Huey-Ling Chen	Update on the diagnosis and management of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: Expert review on behalf of the Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (JPGN)	78(2)	178-187	2024
Hirofumi Tomita, Naoki Shimojima, Hideyuki Sasaki, Akihiro Shimotakahara, Yohei Yamada, Tatsuo Kuroda, Masaki Nio, Seiichi Hirobe	Predicting Cirrhosis and Poor Outcomes of Bile Drainage Surgery for Biliary Atresia: A Multicentric Observational Study in Japan	Ann Surg	279(4)	692-698	2024
F. Carvalho M, L. Boteon Y, V. Guarrera J, R. Modi P, Llado L, Lurje G, Kasahara M, Dutkowski P, Schlegel A,	Obstacles to implement machine perfusion technology in routine clinical practice of transplantation- Why are we not there yet?	Hepatology	79(3)	713-730	2024
Kondou H, Nakano S, Mizuno T, Bessho K, Hasegawa Y, Nakazawa A, Tanikawa K, Azuma Y, Okamoto T, Inui A, Imagawa K, Kasahara M, Zen Y, Suzuki M, Hayashi H.	Clinical symptoms, biochemistry, and liver histology during the native liver period of progressive familial intrahepatic cholestasis type 2.	Orphanet J Rare Diseases	19	57	2024

Wakasa K, Tamura R, Osaka S, Takei H, Asai A, Nittono H, Kusuhara H, Hayashi H.	Rapid in vivo evaluation system for cholestasis-related genes in mice with humanized bile acid profiles.	Hepatol Commun	8	e0382.	2024
Suto M, Takehara K, Morisaki N, Moriichi A, Gai R, Mori R.	Disease Trends in Children and Adolescents in Japan: A Retrospective Observational Study Using the Nationwide Claims Data for 2012-2016.	Children	11(1)	81	2024
Kimura A, Mori J, Pham AN, Thi KB, Takei H, Murai T, Hayashi H, Nittono H.	Healthy Patients With AKR1D1 Mutation Not Requiring Primary Bile Acid Therapy: A Case Series.	JPGN Rep.	4	e372	2023
加賀元宗, 松木茂伸, 中村理恵, 仁尾正記	病勢把握に各種サイトカインを測定した新型コロナウイルス感染症の新生児例	日本周産期・新生児医学学会雑誌	59(1)	153-155	2023
Saki Sakamoto. Naoki Hashizume, Minoru Yagi, Hideyuki Sasaki, Masaki Nio. Japanese Biliary Atresia Society	Postoperative pharmacotherapy for patients with biliary atresia in Japan	Pediatr Int	64(1)	e14990	2023
Mishima S, Naito Y, Akagi K, Hayashi N, Hirasawa A, Hishiki T, Igarashi A, Ikeda M, Kadowaki S, Kajiyama H, Kato M, Kenmotsu H, Kodera Y, Komine K, Koyama T, Maeda O, Miyachi M, Nishihara H, Nishiyama H, Ohga S, Okamoto W, Oki E, Ono S, Sanada M, Sekine I, Takano T, Tano K, Terashima K, Tsuchihara K, Yatabe Y, Yoshino T, Baba E	Japanese Society of Medical Oncology/Japan Society of Clinical Oncology/Japanese Society of Pediatric Hematology/ Oncology led clinical recommendations on the diagnosis and use of immunotherapy in patients with high tumor mutational burden tumors	International Journal of Clinical Oncology	28	941-955	2023
Mishima S, Naito Y, Akagi K, Hayashi N, Hirasawa A, Hishiki T, Igarashi A, Ikeda M, Kadowaki S, Kajiyama H, Kato M, Kenmotsu H, Kodera Y, Komine K, Koyama T, Maeda O, Miyachi M, Nishihara H, Nishiyama H, Ohga S, Okamoto W, Oki E, Ono S, Sanada M, Sekine I, Takano T, Tano K, Terashima K, Tsuchihara K, Yatabe Y, Yoshino T, Baba E	Japanese Society of Medical Oncology/ Japan Society of Clinical Oncology/Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of immunotherapy in patients with DNA mismatch repair deficient (dMMR) tumors, third edition	International Journal of Clinical Oncology	28(10)	1237-1258	2023
小野滋	小児外科における臨床研究	京都府立医科大学雑誌	132	301-308	2023
高山勝平, 瀧本篤朗,	【小児外科疾患に関連する症候群】	小児外科	55	385-389	2023

金聖和, 文野誠久, 青井重善, 小野滋	Cornelia de Lange症候群				
金聖和, 文野誠久, 青井重善, 小野滋	【小児外科疾患に関連する症候群】 Li-Fraumeni症候群	小児外科	55	406-410	2023
小野滋	先天性気管狭窄症に対する治療アルゴリズム	小児外科	55	1096-1100	2023
Kono J, Yoshimaru K, Kondo T, Takahashi Y, Toriigahara Y, Fukuta A, Obata S, Kawakubo N, Nagata K, Matsuura T, Tajiri T	The volume of intestinal decompression can predict the necessity of surgical Intervention for adhesive small bowel obstruction	J Pediatr Surg	58(7)	1252-1257	2023
Shirai T, Matsuura T, Tamaki A, Kajihara K, Uchida Y, Kawano Y, Toriigahara Y, Obata S, Kawakubo N, Yoshimaru K, Yanagi Y, Nagata K, Oda Y, Tajiri T	The factors associated with the selection of early excision surgery for congenital biliary dilatation with a prenatal diagnosis	J Pediatr Surg	58(7)	1246-1251	2023
Chiba M, Masumoto K, Kaji T, Matsuura T, Mori M, Fagbemi A, Hill S, Protheroe S, Urs S, Chen ST, Sakui S, Udagawa E, Wada M	Efficacy and safety of Teduglutide in infants and children with short bowel syndrome dependent on parenteral support	J Pediatr Gastroenterol Nutr	77(3)	339-346	2023
Kawakubo N, Takemoto J, Irie K, Souzaki R, Maniwa J, Obata S, Yoshimaru K, Nagata K, Miyata J, Matsuura T, Tajiri T	Surgical outcome and prognosis of pediatric solid-pseudopapillary neoplasm	Pediatr Int	65(1)	e15666	2023
Fukuta A, Nagata K, Tamaki A, Kawakubo N, Matsuura T, Tajiri T	Necrotizing enterocolitis associated with food protein-induced enterocolitis syndrome: A case report	Int J Surg Case Rep	103	107885	2023
Goto H, Koga Y, Kohashi K, Ono H, Takemoto J, Matsuura T, Tajiri T, Ihara K, Oda Y, Ohga S	Pancreatoblastoma with a novel fusion gene of IQSEC1-RAF1	Pediatr Blood Cancer	70(4)	e30155	2023
原田昇, 戸島剛男, 伊藤心二, 松浦俊治, 吉住朋晴	特集 肝移植手術を再考する レジピエント手術における血行再建	手術	77(1)	67-76	2023
梶原啓資, 松浦俊治, 前田翔平, 内田康幸, 鳥井ケ原幸博, 河野雄紀, 玉城昭彦, 濱田洋, 日野祐子, 孝橋賢一, 小田義直, 田尻達郎	Langerhans細胞組織球症に伴う肝線維化に対する移植	小児外科	55(6)	626-630	2023
佐々木英之	今日の小児肝移植】胆道閉鎖症年長例に対する肝移植の現状と問題点	小児外科	55(6)	605-608	2023
佐々木英之	【希少固形がんの診断と治療】胆道閉鎖症に発症したがん	小児外科	55(8)	843-846	2023

Kato K, Umetsu S, Togawa T, Ito K, Kawabata T, Arinaga-Hino T, Tsumura N, Yasuda R, Mihara Y, Kusano H, Ito S, Imagawa K, Hayashi H, Inui A, Yamashita Y, Mizuochi T	Clinicopathologic Features, Genetics, Treatment, and Long-Term Outcomes in Japanese Children and Young Adults with Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis: A Multicenter Study	J Clin Med	12(18)	5979	2023
Hayashi H, Tanaka K, Inui A, Nittono H, Imagawa K, Kawakami M, Yuza Y	Transient myelodysplasia triggered by parvovirus B19 infection in a male with inborn error of bile acid metabolism	Pediatr Blood Cancer	5	e30486	2023
Kawahara S., Imagawa K, Suzuki H, Ohto T, Takada H	Marked hypertriglyceridemia with a novel splicing mutation in GP1HBP1	Pediatr Int	65(1)	e15559	2023
Kawahara S, Imagawa K, Takeuchi S, Iwasaki T, Okada Y, Nakamura Y, Saito S, Sasaki T, Masumoto K, Takada H	Differential diagnosis of neonatal cholestasis by genetic testing: A case report	Journal of Pediatric Surgery Case Reports	94	102658	2023
Morita A#, Imagawa K#, Asayama K, Terakado T, Takahashi S, Yaita K, Tagawa M, Matsubara D, Takada H	Immunological characteristics of severe acute hepatitis of unknown origin in a child post SARS-CoV-2 infection	Clin Immunol	245	109138	2023
Ikeda M, Kikuta K, Hamada S, Takikawa T, Matsumoto R, Sano T, Sasaki A, Sakano M, Tarasawa K, Fujimori K, Fushimi K, Masamune A	Trends and clinical characteristics of pediatric acute pancreatitis patients in Japan: A comparison with adult cases based on a national administrative inpatient database	Pancreatology	23(7)	797-804	2023
Masson E, Ewers M, Palliwal S, et al	The PRSS3P2 and TRY7 deletion copy number variant modifies risk for chronic pancreatitis	Pancreatology	23(1)	48-56	2023
Sano T, Kikuta K, Takikawa T, Matsumoto R, Hamada S, Sasaki A, Kataoka F, Ikeda M, Miura S, Kume K, Masamune A	The M-ANNHEIM-AiP-Activity-Score is useful for predicting relapse in patients with type 1 autoimmune pancreatitis	Pancreatology	23(1)	112-119	2023
Kubota K, Oguchi T, Fujimori N, Yamada K, Naitoh I, Okabe Y, Iwasaki E, Masamune A, Ikeura T, Kamisawa T, Inoue D, Kumagi T, Ogura T, Kodama Y, Katayama A, Hirano K, Inui K, Isayama H, Sakagami J, Nishino T, Kanno A, Kurita Y, Okazaki K, Nakamura S	Collaborators. Steroid therapy has an acceptable role as the initial treatment in autoimmune pancreatitis patients with pancreatic cyst formation: Based on a Japanese nationwide study	J Hepatobiliary Pancreat Sci	30(5)	664-677	2023
Hoshino E, Moriwaki K, Morimoto K, Sakai K, Shimohata N, Konomi	Cost-effectiveness analysis of universal screening of biliary atresia in Japan	J Pediatr	253	101-6 e2	2023

ura K, Urayama KY, Suzuki M, Shimozuma K.					
Nagata M, Jimbo K, Arai N, Kashiwagi K, Tokushima K, Suzuki M, Kudo T, Shimizu T	An isolated intestinal juvenile polyp diagnosed by abdominal ultrasonography and resected by double-balloon endoscopy: A case report and literature review	Diagnostics	13	494	2023
Hirai S, Suzuki M, Sakurai Y, Nakano S, Minowa K, Shimizu T	Co-existence of TRPV6 variants with other pancreatitis-associated genes affects early-onset chronic pancreatitis	J Pediatr Gastroenterol Nutr	76	483-8	2023
Kubo Y, Miura T, Obinata K, Hisada K, Suzuki M, Inage E, Yanagisawa N, Shoji H, Ogata N, Shibata J, Shibata T, Shimizu T	Relationship between COVID-19 and Use of Chlorine Dioxide Gas-Release Agents in Elementary Schools	Global Journal of Medical Research	23(F2)	1-5	2023
Jimbo K, Hosoi K, Suzuki M, Kyodo R, Maruyama K, Arai N, Sato M, Miyata R, Hoshino E, Kudo T, Shimizu T	Accuracy of Transperineal Ultrasonography and Superb Micro-vascular Imaging for Assessing Rectal Lesions in Pediatric Ulcerative Colitis: A Prospective Study	J Crohns Colitis	17	1122-7	2023
Minowa K, Rodriguez-Agudo D, Suzuki M, Muto Y, Hirai S, Wang Y, Su L, Zhou H, Chen Q, Lsnefsky E, Mitamura K, Ikegawa S, Takei H, Nittono H, Fuchs M, Pandak WM, Kakiyama G	Insulin dysregulation drives mitochondrial cholesterol metabolite accumulation: Initiating hepatic toxicity in NAFLD	J Lip Res	64	10063	2023
Hoshino E, Muto Y, Sakai K, Shimohata M, Urayama KY, Suzuki M	Age at Surgery and Native Liver Survival in Biliary Atresia: A Systematic Review and Meta-Analysis	Eur J Pediatr	182	2693-704	2023
Kimura K, Jimbo K, Arai N, Sato M, Suzuki M, Kudo T, Yano T, Shimizu T	Eosinophilic enteritis requiring differentiation from chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene: A case report	World J Gastroenterol	29	1757-64	2023
Fukuda S, Suzuki M, Minowa K, Koga H, Yamataka A, Shimizu T	Pediatric pancreatic endocrine tumor presenting as acute pancreatitis: a case report and review of the literature	Children	10	900	2023
Isayama H, Ishii S, Suzuki M, Shimizu T	Editorial Commentary: From Cradle to Grave: seamless management of chronic pancreatitis but consider the special requests for children	Hepatobiliary Surg Nutr	12	585-9	2023
Suzuki M, Hirai S, Sakurai Y, Shimizu T	Does the coexistence of CELA3B variants with other pancreatitis-related genes enhance childhood pancreatitis development?	J Pediatr Gastroenterol Nutr	77	e62	2023
Fukunaga H, Suzuki M, Sato K, Miyazaki S, Yamashina S, Miyashita M, Takahashi K, Shi	Young adult case of Fontan associated liver disease with hepatocellular carcinoma	Juntendo Medical Journal	69	246-251	2023

mizu T					
Muto Y, Suzuki M, Takei H, Saito N, Sasaki T, Mori J, Sugimoto S, Imagawa K, Nambu R, Oguri S, Itonaga T, Kenji Ihara K, Hayashi H, Kei Murayama, Genta Kakiyama, Nittono H, Shimizu T	Dried blood spot-based newborn screening for bile acid synthesis disorders, Zellweger leukodystrophy, and Niemann-Pick type C1 bly detection of bile acid metabolites	Molecular Genetics and Metabolism	140(1-2)	107703	2023
Matsumoto M, Yamazaki S, Inage E, Jimbo K, Suzuki M, Mori M, Shimizu T	TAFRO syndrome in an adolescent with acute hepatitis-like imaging findings	Ped Int	65(1)	e15695	2023
Tamura R, Sabu Y, Mizuno T, Mizuno S, Nakanishi S, Suzuki M, Abukawa D, Kaji S, Azuma Y, Inui A, Okamoto T, Shimizu S, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, Takahashi S, Kusuhara H, Zen Y, Ando T, Hayashi H	Intestinal Atp8b1 dysfunction causes hepatic choline deficiency and steatohepatitis	Nature Communications	14(1)	6763	2023
Goma M, Hagiwara S, Wada T, Maeyama T, Okamoto N, Ishii S, Etani Y, Atsushi Masamune A	A case of early-onset idiopathic chronic pancreatitis associated with a loss-of-function TRPV6 p.R483Q variant successfully treated by pancreatic duct stenting	Clin J Gastroenterol	16	623-7	2023
Masson E, Kume K, Kikuta K, Hamada S, Masamune A, et al.	The PRSS3P2 and TRY7 deletion copy number variant modifies risk for chronic pancreatitis	Pancreatology	23	48-56	2023
鈴木光幸, 清水俊明	急性膵炎・慢性膵炎.	小児科診療	86(増)	686-8	2023
福嶋健志, 鈴木光幸, 清水俊明	「エキスパートが教える小児の薬物治療」急性・慢性膵炎	小児内科	55(増)	480-5	2023
今川和生	「エキスパートが教える小児の薬物治療」急性・慢性肝炎	小児内科	55(増)	476-9	2023
Saito T, Ando H, Ishihara S, Itoi T, Urushihara N, Otsuka M, Koshinaga T, Nagakawa Y, Mamada Y, Morotomi Y	Dose congenital biliary dilatation Todani type II (diverticular type) really exist?	J Pediatr Surg	59(2)	240-246	2023
Miyazaki K, Wada Y, Okuno K, Murano T, Morine Y, Ikemoto T, Saito Y, Ikematsu H, Kinugasa Y, Shimada M, Ajay Goel	An exosome-based liquid biopsy signature for pre-operative identification of lymph node metastasis in patients with pathological high-risk T1 colorectal cancer	Mol Cancer	22(1)	2	2023
Miyazaki K, Morine Y, Caiming Xu, Nakasuna C, Wada Y, Teraoku H, Yamada S, Saito Y, Ikemoto T, Shimada M,	Curcumin-Mediated Resistance to Lenvatinib via EGFR Signaling Pathway in Hepatocellular Carcinom	Cells	12(4)	612	2023

Ajay Goel					
Yamada S, Morine Y, Ikemoto T, Saito Y, Teraoku H, Waki Y, Nakasu C, Shimada M	Impact of apparent diffusion coefficient on prognosis of early hepatocellular carcinoma: a case control study	BMC Surg	23(1)	6	2023
Yamada S, Morine Y, Ikemoto T, Saito Y, Miyazaki K, Shimizu M, Tsuneyama K, Shimada M	Inhibitory effect of non-alcoholic steatohepatitis on colon cancer liver metastasis	Eur J Surg Oncol	49(2)	410-415	2023
Yamada S, Morine Y, Ikemura S, Ikemoto T, Saito Y, Shimizu M, Koiuchi Tsuneyama K, Nishiyama M, Ishizawa S, and Shimada M	Effect of daikenchuto (TU-100) on carcinogenesis in non-alcoholic steatohepatitis	J Med Invest	70(1.2)	66-73	2023
Morine Y, Saito Y, Yamada S, Teraoku H, Waki Y, Noma T, Ikemoto T, Shimada M	Multiplication of tumor maximum diameter and number as a new surgical indicator for Barcelona Clinic Liver Cancer intermediate-stage hepatocellular carcinoma	Hepatol Res	53(6)	531-539	2023
Teraoku H, Morine Y, Ikemoto T, Saito Y, Yamada S, Waki Y, Okikawa S, Miyazaki K, Nakasu C, Noma T, Takahashi A, and Shimada M	Impact of pancreatic resection in patients with liver cirrhosis	J Med Invest	70(1.2)	189-194	2023
Teraoku H, Morine Y, Ikemoto T, Saito Y, Yamada S, Okikawa S, Miyazaki K, Shimada M	Short- and long-term outcomes of pancreatectomy in patients with hemodialysis	J Med Invest	70(1.2)	160-165	2023
Miyazaki K, Caiming Xu, Shimada M, Ajay Goel	Curcumin and Andrographis Exhibit Anti-Tumor Effects in Colorectal Cancer via Activation of Ferroptosis and Dual Suppression of Glutathione Peroxidase-4 and Ferroptosis Suppressor Protein-1	Pharmaceuticals (Basel)	16(3)	383	2023
Shuhai Chen, Morine Y, Saito Y, Yamada S, Teraoku H, Ikemoto T, Shimada M	TU-100 Antagonizes the M2 Polarization Phenotype of Macrophages in the Tumor Microenvironment by Suppressing the TLR4/NF- $\kappa$ B/STAT3 Axis	Anticancer Res	43(5)	1985-1992	2023
Susumu Kunisawa, Haku Ishida, Hiroshi Ikaeda, Hiroaki Nagano, Toshioyoshi Fujiwara, Hiroyuki Ohdan, Yoshiyuki Fujiwara, Yoshitsugu Tajima, Tomio Ueno, Yoshinori Fujiwara, Mitsuo Shimada, Yasuyuki Suzuki, Yuji Watanabe, Kazuhiro Hanazaki, Yoshihiro Kakeji, Hiraku Kumamaru, Arata Takahashi, Hiroaki	Impact of the hospital volume and setting on postoperative complications of surgery for gastrointestinal cancers in a regional area of Western Japan	Surg Today	53(2)	214-222	2023

Miyata, Yuichi Imanaka					
Mori H, Noma T, Morine Y, Ishibashi H, Shimada M	Carcinogenic risk in the biliary epithelium of children with congenital biliary dilatation via the DNA damage repair pathway	Surg Today	53(10)	1126-1131	2023
Iwakawa Y, Nishi M, Wada Y, Yoshikawa K, Takasu C, Shimada M, Saijo Y, Matsumoto M, Oya T, Uehara H	Pleomorphic type undifferentiated gastric sarcoma, report of a case	Clin J Gastroenterol	16(1)	20-25	2023
Okikawa S, Kashihara H, Shimada M, Yoshikawa K, Tokunaga T, Nishi M, Takasu C, Wada Y, Yoshimoto T	Effect of duodenal-jejunal bypass on diabetes in the early postoperative period	Sci Rep	13(1)	1856	2023
Kashihara H, Shimada M, Yoshikawa K, Tokunaga T, Nakao T, Nishi M, Takasu C, Wada Y and Yoshimoto T	The Impact of the Pre-operative Neutrophil-lymphocyte Ratio as the Predictive Marker of Post-operative Weight Loss and Improving Diabetes in Sleeve Gastrectomy	J Med Invest	70(1.2)	140-144	2023
Yoshikawa K, Shimada M, Tokunaga T, Nakao T, Nishi M, Takasu C, Kashihara H, Wada Y, Yoshimoto T	Stapler insertion angle toward the esophagus reduces the incidence of early postoperative Roux stasis syndrome after distal gastrectomy in minimally invasive surgery	BMC Surg	23(1)	54	2023
Yamashita S, Takasu C, Morine Y, Ishibashi H, Ikemoto T, Mori H, Yamada S, Oya T, Tsuneyama K, Shimada M	Characteristic submucosal alteration in biliary carcinogenesis of pancreaticobiliary maljunction with a focus on inflammasome activation	J Hepatobiliary Pancreat Sci	30(4)	462-472	2023
Yoshikawa K, Shimada M, Higashijima J, Tokunaga T, Nishi M, Takasu C, Kashihara H, Eto S, Yoshimoto T Yoshikawa K, Shimada M, Higashijima J, Tokunaga T, Nishi M, Takasu C, Kashihara H, Eto S, Yoshimoto T	Usefulness of Diagnostic Staging Laparoscopy for Advanced Gastric Cancer	Am Surg	89(4)	685-690	2023
Yoshikawa K, Shimada M, Tokunaga T, Nakao T, Nishi M, Takasu C, Kashihara H, Wada Y, Yoshimoto T	The application of enhanced recovery after surgery in total gastrectomy: a propensity score-matched analysis	World J Surg Oncol	21(1)	148	2023
Nishi M, Wada Y, Yoshikawa K, Takasu C, Tokunaga T, Nakao T, Kashihara H, Yoshimoto T, Shimada M	Utility of robotic surgery for Siewert type II/III adenocarcinoma of esophagogastric junction: transhiatal robotic versus laparoscopic approach	BMC Surg	23(1)	128	2023
Yoshimoto T, Yoshikawa K, Nakao T, Tokunaga T, Nishi M, Takasu C, Kashihara H, Wada Y, Noma T, Shimada M	Surgical Outcomes of Gastrectomy in Hemodialysis Patients with Gastric Cancer	Am Surg	89(12)	6328-6330	2023

Nakao T, Shimada M, Yoshikawa K, Tokunaga T, Nishi M, Kashihara H, Takasu C, Wada Y, Yoshimoto T	Visualization of the pelvic nerves using magnetic resonance imaging for rectal cancer surgery	Surg Endosc	37(6)	4315-4320	2023
Tokunaga T, Sugimoto M, Saito Y, Kashihara H, Yoshikawa K, Nakao T, Nishi M, Takasu C, Wada Y, Waki Y, Yoshimoto T, Shimada M	Transanal lateral lymph node dissection with intraoperative hologram support in low rectal cancer	Surg Endosc	37(7)	5414-5420	2023
Takasu C, Shuhai Chen, Luping Gao, Saito Y, Morine Y, Ikemoto T, Yamada S, Shimada M	Role of Nrf2 signaling in development of hepatocyte-like cells	J Med Invest	70	No. 3, 4	2023
野間隆礼, 寺奥大貴, 山田眞一郎, 齋藤裕, 池本哲也, 森根裕二, 島田光生	細胞癌との鑑別が困難であった筋腫型肝血管筋脂肪腫の1例	肝臓	64(4)	201-208	2023
齋藤裕, 森根裕二, 山田眞一郎, 寺奥大貴, 池本哲也, 島田光生	Fontan associated liver disease (FALD) 関連肝癌に対しての腹腔鏡肝切除の1例 Fontan循環における肝離断対策	肝臓	64(1)	18-25	2023
Yogi N, Usui G, Matsusaka K, Fukuyo M, Fujiki R, Seki M, Takano S, Abe H, Morikawa T, Ushiku T, Ohtsuka M, Kaneda A	Association of tumors having Epstein-Barr virus in surrounding lymphocytes with poor prognosis	Cancer Med	12	1122-36	2023
Sakamoto T, Kuboki S, Furukawa K, Takayashi T, Takano S, Yoshizumi A, Ohtsuka M	TRIM27-USP7 complex promotes tumor progression via STAT3 activation in human hepatocellular carcinoma	Liver Int	43	194-207	2023
Otsubo T, Kobayashi S, Sano K, Misawa T, Katagiri S, Nakayama H, Suzuki S, Watanabe M, Ariizumi S, Unno M, Tanabe M, Nagano H, Kokudo N, Hirano S, Nakamura M, Shirabe K, Suzuki Y, Yoshida M, Takada Y, Nakagohri T, Horiguchi A, Ohdan H, Eguchi S, Ohtsuka M, Sho M, Rikiyama T, Hatano E, Taketomi A, Fujii T, Yamauze H, Miyazaki M, Yamamoto M, Takada T, Endo I	A nationwide certification system to increase the safety of highly advanced hepatobiliary-pancreatic surgery	J Hepatobiliary Pancreat Sci	30	60-7	2023
Kim HS, Kim W, Endo I, Jang JY, Kim H, Song KB, Hwang DW, Kang CM, Hwang HK, Park SJ, Han SS, Yoon YS, D	Proposal of nomograms to predict clinical outcomes in patients with ampulla of Vater cancer based on the Korea-Japan collaborative study	J Hepatobiliary Pancreat Sci	30	360-73	2023

o Yang J, Amano R, Yamazoe S, Yanagimoto H, Ajiki T, Ohtsuka M, Suzuki D, Lee DS, Kitahata Y, Amaya K, Sakata J, Seo HI, Yamachi J, Yabushita Y, Tanaka T, Sakurai N, Hirashita T, Horiguchi A, Unno M, Do You D, Yamashita YI, Kobayashi S, Kyoden Y, Ide T, Nagano H, Nakamura M, Yamaue H, Yamamoto M, Park JS					
Lee W, Hwang DW, Han HS, Han IW, Heo JS, Unno M, Ishida M, Tajima H, Nishizawa N, Nakata K, Seyama Y, Isikawa Y, Hwang HK, Jiang JY, Hong T, Park JS, Kim HJ, Jeong CY, Matsumoto I, Yamaue H, Kawai M, Ohtsuka M, Mizuno S, Asakuma M, Soejima Y, Hirashita T, Sho M, Takeda Y, Park JI, Kim YH, Kim HJ, Yamaue H, Yamamoto M, Endo I, Nakamura M, Yoon YS	Comparison of infectious complications after spleen preservation versus splenectomy during laparoscopic distal pancreatectomy for benign or low-grade malignant pancreatic tumors: A multicenter, propensity score-matched analysis	J Hepatobiliary Pancreat Sci	30	252-62	2023
Fujiwara K, Yasui S, Kondo T, Nakamura M, Arai M, Kanda T, Yokosuka O, Ohtsuka M, Abe R, Kato N	Thirty-to years' experience of treating fulminant hepatitis in a Japanese single center	Hepatol Res	53	357-69	2023
Kan M, Chiba T, Konno R, Kouchi Y, Mishima T, Kawashima Y, Kishimoto T, Ohtsuka M, Obara O, Kato N	Bile proteome analysis by high-precision mass spectrometry to examine novel biomarkers of primary sclerosing cholangitis	J Hepatobiliary Pancreat Sci	30	914-23	2023
Takahashi M, Tsuchikawa T, Hiwasa T, Nakamura T, Hontani K, Kusuhibiki T, Inoko K, Takano H, Hatanaka Y, Matsushita H, Hoshino T, Ohtsuka M, Shimada H, Tanaka K, Nakanishi Y, Asano T, Noji T, Okamura K, Shichinohe T, Hirano S	Identification of antibody against wingless-type MMTV integration site family member 7B as a biliary cancer tumor marker	Oncol Rep	49	34	2023
濱田吉則	先天性胆道拡張症の診断基準2015	胆と膵	44特別号	1441-1445	2023
Miyake T, Inoue T, Mushiaki S	Quadricuspid Pulmonary Valve: Case Report and the Comparison with Quadricuspid Aortic Valve	Curr Cardiol	19(2)	101-110	2023

Mizuochi T, Iwama I, Inui A, Ito Y, Takagi Y, Mushiake S, et.al	Real-world efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese adolescents with chronic hepatitis C: a prospective multicenter study	J Gastroenterol	58(4)	405-412	2023
Hagiwara SI, Abe N, Hosoiki K, Hara T, Ishiguro T, Shimizu H, Mizuochi T, Kakiuchi T, Kunisaki R, Matsuoka R, Kondou H, Kakuta F, Nakayama Y, Kimura T, Maeyama T, Honma H, Hirano D, Saruta M, Yoshida T, Okayasu I, Etani Y	Utility of a rapid assay for prostaglandin E-major urinary metabolite as a biomarker in pediatric ulcerative colitis	Sci Rep	13(1)	9898	2023
Hironari Kawai, Yosuke Osawa, Tomoyuki Tsunoda, Michitaka Matsumoto, Miku Okawara, Yuzuru Sakamoto, Tomonari Shimagaki, Yuriko Tsutsui, Yuichi Yoshida, Shiori Yoshikawa, Hiroyoshi Doi, Taizo Mori, Taiji Yamazoe, Sachiyo Yoshio, Tadahiko Okamura, Masaya Sugiyama, Daisuke Okuzaki, Haruki Komatsu, Ayano Inui, Katsuhiko Yanaga, Toru Ikegami, Tatsuya Kanto	Peripheral - dominant liver fibrosis and tumor distribution in a mouse model of congestive hepatopathy	Hepatology Research	53(4)	370-376	2023
乾あやの、藤澤知雄	急性肝不全 up to date. 世界的に流行した原因不明の小児急性肝炎	日本消化器病学会雑誌	120(5)	388-392	2023
乾あやの、藤澤知雄	消化器内科医も知っておくべき黄疸(2)小児肝疾患と黄疸	臨牀消化器内科特集;黄疸を極める	38(3)	318-323	2023
乾あやの、藤澤知雄	ビタミンK欠乏性出血症	別冊日本臨牀 血液症候群(第3版) III -その他の血液疾患を含めて-	No. 28	287-290	2023
Tokiko Fukuda, Tetsuya Ito, Takashi Hamazaki, Ayano Inui, Mika Ishige, Reiko Kagawa, Norio Sakai, Yoriko Watanabe, Hironori Kobayashi, Yosuke Wasaki, Junki Taura, Yuki Imamura, Tsutomu Tsukuda, Kimitoshi Nakamura	Blood glucose trends in glycogen storage disease type Ia: A cross-sectional study	Journal of Inherited Metabolic Disease	46(4)	618-633	2023
近藤宏樹、多屋馨子、天羽清子、乾あやの、笠原群生、鈴木光幸、田中孝明、津川毅、別所一彦、保科隆之、宮入烈、虫明聡太郎、吉	原因不明の小児急性肝炎に関する実態調査(一次調査)報告書	日本小児科学会雑誌	127(7)	1033-1038	2023

川哲史、齋藤昭彦、塚原宏一、森岡一朗、須磨崎 亮、細矢光亮					
乾あやの	ワークショップ：感染症診療における問診（症状）聴取および理学所見の重要性 消化器症状と腹部所見-とくに肝臓を中心に-	小児感染免疫	35(2)	161-167	2023
Satomura Y, Tachibana M, Yasuda K, Yamano Y, Inoue T, Fukui M, Onuma S, Fukuoka T, Kimura T, Ueno T, Tachibana M, Ozono K, Besho K	Comprehensive analyses of neurodevelopmental outcomes and quality of life of children with biliary atresia	J Pediatr Gastroenterol Nutr	78(3)	514-523	2023
Yamada M, Shoji K, Miyairi I, Kasahara M, Saitoh A	Pediatric Infectious Diseases Related to Transplantation: Insights From Japan	Pediatr Infect Dis J	42(1)	e18-e25	2023
Uchida H, Sakamoto S, Komine R, Kodama T, Nakao T, Okada N, Yanagi Y, Shimizu S, Fukuda A, Shioda Y, Kiyotani C, Matsumoto K, Yoneda A, Haga C, Yoshioka T, Miyazaki O, Nosaka S, Kasahara M	Strategy for hepatoblastoma with major vascular involvement: A guideline for surgical decision-making	Surgery	173(2)	457-463	2023
Uchida H, Sakamoto S, Yanagi Y, Shimizu S, Fukuda A, Ono H, Miyazaki O, Nosaka S, Schlegel A, Kasahara M	Significance of a multidisciplinary approach to congenital extrahepatic portosystemic shunt: A changing paradigm for the treatment	Hepatol Res	53(6)	540-555	2023
Shimizu S, Sakamoto S, Yamada M, Funaki T, Fukuda A, Uchida H, Okada N, Nakao T, Kodama T, Komine R, Shoji K, Baba C, Suzuki Y, Nakagawa S, Ogimi C, Kasahara M	Successful pediatric liver transplantation case with a positive SARS-CoV-2 test at the time of transplant	Hepatol Res	53(6)	569-573	2023
Ide K, Uchida H, Sakamoto S, Hayakawa I, Nakagawa S, Kobayashi T, Ito S, Kasahara M	Perioperative risk factors for neurological impairment in infants with acute liver failure following liver transplantation	Pediatr Transplant	27(4)	e14524	2023
Sakamoto S, Shimizu S, Uchida H, Fukuda A, Kasahara M	Portal vein pressure and flow modulation in pediatric liver transplantation	Pediatr Transplant	27(7)	e14563	2023
Kasahara M, Sakamoto S	Optimal graft size in pediatric living donor liver transplantation: How are children different from adults?	Pediatr Transplant	27(7)	e14543	2023
Funaki T, Yamada M, Ide K, Ito R, Shoji K, Ogimi C, Imadome KI, Kasahara M	Etiology of Severe Acute Hepatitis in a Pediatric Transplant Center in Japan	J Pediatric Infect Dis Soc	12(4)	248-251	2023
Baba C, Yukimasa S, Yasuno R, Ichiyanagi	Anesthesia management protocol for liver transplantation as treat	Pediatr Anaesth	33(8)	620-630	2023

H, Ninagawa J, Kasuya S, Kasahara M, Horikawa R, Nagasaka Y, Suzuki Y	tment for ornithine transcarbamylase deficiency				
Tamaoka S, Fukuda A, Nakabayashi K, Matsubara K, Ogata-Kawata H, Muranishi Y, Hata K, Kato-Fukui Y, Sakamoto S, Kasahara M, Fukami M	Rare sequence variants associated with the risk of non-syndromic biliary atresia	Hepatol Res	53(11)	1134-1141	2023
Rodriguez-Davalos MI, Lopez-Verdugo F, Kasahara M, Muiesan P, Reddy MS, Flores-Huidobro MA, Xia Q Hong J, C, Niemann CU, Sedano J, Miloh TA, Yin J, Mazariegos GV, Ng VL, Esquivel CO, Lerut J, Rela M	International Liver Transplantation Society Global Census: First Look at Pediatric Liver Transplantation Activity Around the World	Transplantation	107(10)	2087-2097	2023
Yamada M, Fukuda A, Obara M, Shimizu S, Uchida H, Yanagi Y, Ishikawa Y, Sakamoto S, Kasahara M, Imadome KI	Early Detection of Epstein-Barr Virus as a Risk Factor for Chronic High Epstein-Barr Viral Load Carriage at a Living-donor-dominant Pediatric Liver Transplantation Center	Transplantation	107(6)	1322-1329	2023
Uchida H, Sakamoto S, Komine R, Kodama T, Nakao T, Yanagi Y, Shimizu S, Abbas SH, Fukuda A, Kasahara M	Optimal liver transplant procedure in progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 treated with biliary diversion or intestinal transplantation: Lessons learned from three cases treated with different approaches	Pediatr Transplant	27(6)	e14566	2023
Alfares BA, van der Doef HPJ, Wildhaber BE, Casswall T, Nowak G, Delle M, Aldrian D, Berchtold V, Vogel GF, Kaliciński P, Markiewicz-Kijewska M, Kolesnik A, Bernabeu JQ, Hally MM, Larrarte K M, Marra P, Bravim M, Pinelli D, Kasahara M, Sakamoto S, Uchida H, Mali V, Aw M, Franchi-Abella S, Gonzales E, Guérin F, Cervio G, Minetto J, Sierre S, de Santibañes M, Ardiles V, Uno J W, Evans H, Duncan D, McCall J, Hartleif S, Sturm E, Patel J, Mtegha M, Prasad R, Ferreira CT, Nader LS, Farina M, Jaramillo C, Rodriguez-Davalos MI, Feola P, Shah AA,	Prevalence, management and efficacy of treatment in portal vein obstruction after paediatric liver transplantation: protocol of the retrospective international multicentre PORTAL registry	BMJ Open	13(7)	e066343	2023

Wood PM, Acord MR, F ischer RT, Mullapudi B, Hendrickson RJ, Khanna R, Pamecha V, Mukund A, Sharif K, Gupta G, McGuirk S, Porta G, Spada M, Alterio T, Maggiore G, Hardikar W, Beretta M, Dieckx R, de Kleine RH J, Bokkers RPH					
Takemura Y, Shinoda M, Hasegawa Y, Yamada Y, Obara H, Kitago M, Kasahara M, Umeshita K, Eguchi S, Kitagawa Y, Ohdan H, Egawa H	Japanese national survey on the declined liver allografts from brain-dead donors: High decline rate but promising outcomes in allografts with moderate steatosis	Ann Gastroenterol Surg	7(4)	654-665	2023
Akiyama S, Saku N, Miyata S, Ite K, Nonaka H, Toyoda M, Kamiya A, Kiyono T, Kimura T, Kasahara M, Umezawa A	Drug metabolic activity as a selection factor for pluripotent stem cell-derived hepatic progenitor cells	Prog Mol Biol Transl Sci	199	155-178	2023
笠原群生	世界における臓器移植の展開	小児外科	55(6)	588-591	2023
阪本靖介, 内田孟, 福田晃也, 笠原群生	小児悪性肝腫瘍に対する移植治療	小児外科	55(6)	631-635	2023
福田晃也, 内田孟, 阪本靖介, 笠原群生	小児急性肝不全（劇症肝炎）に対する移植治療	小児外科	55(6)	643-647	2023
内田孟, 福田晃也, 阪本靖介, 笠原群生	小児生体肝移植後の神経学的合併症	小児外科	55(6)	665-669	2023
Nakamura S, Wada M, Mizushima T, Sugita A, Tazuke Y, Ohge H, Udagawa E, Suzuki RK, Yoon M, Grimm AC, Chen ST, Ikeuchi H	Efficacy, safety, and pharmacokinetics of teduglutide in adult Japanese patients with short bowel syndrome and intestinal failure: two phase III studies with an extension	Surgery Today	53(3)	347-359	2023
Takehisa Ueno, Motoshi Wada, Eri Ogawa, Toshiharu Matsuura, Yohsei Yamada, Seisuke Sakamoto, Hiroomi Okuyama	Present state of intestinal transplantation in Japan	Pediatr Surg Int	39(1)	276	2023
和田基	消化器外科Special Lectures (第6回) 短腸症候群に対する腸管リハビリテーション	消化器外科	46(1)	99-104	2023
Yamada Y, Mori T, Takahashi N, Fujimura T, Kano M, Kato M, Takahashi M, Shimojima N, Watanabe T, Yoshioka T, Kanamori Y, Kuroda T, Fujino A	Historical Cohort Study of Congenital Isolated Hypoganglionosis of the Intestine: Determining the Best Surgical Interventions	Biomolecules	13(10)	1560	2023
Takasawa K, Mabe H, Nagamatsu F, Amano N, Miyakawa Y, Sutani A,	Growth Hormone Injection Log Analysis with Electronic Injection Device for Qualifying Adherence	Patient Prefer Adherence	17	1885-1894	2023

Kagawa R, Okada S, Tanahashi Y, Suzuki S, Hiroshima S, Nagasaki K, Dateki S, Takishima S, Takahashi I, Kashimada K	to Low-Irritant Formulation and Exploring Influential Factors on Adherence				
Suzuki S, Kokumai T, Furuya A, Takahashi S	SGLT2i as a Useful Adjunctive Medication for HNF4A-MODY	Diabetes Care	46(3)	e74-e75	2023
Saito S, Yamamura H, Kokumai T, Furuya A, Suzuki S, Takahashi S	Impact of small for gestational age on type 2 diabetes in obese siblings	Pediatr Int	65(1)	e15506	2023
Kozawa Y, Yamamoto A, Nakakuki M, Fujiki K, Kondo S, Okada T, Fukuyasu T, Yamaguchi M, Taniguchi I, Nomura N, Liu L, Higuchi M, Niwa E, Sohma Y, Naruse S, Takeyama Y, Ishiguro H	Clinical and genetic features of cystic fibrosis in Japan	J Hum Genet	68(10)	671-680	2023
Matsumoto K, Hirohara J, Takeuchi A, Miura R, Asaoka Y, Nakano T, Tanaka A	Determinants of the effectiveness of bezafibrate combined with ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cholangitis	Hepatol Res	53(10)	989-997	2023
Michael Trauner, Chuan Chung, Kate Sterling, Xiangyu Liu, Xiaomin Lu, Jun Xu, Clare Tempany-Afdhal, Zachary D Goodman, Martti Färkkilä, Tanaka A, Palak Trivedi, Kris V Kowdley, Christopher L Bowlus, Cynthia Levy, Robert P Myers	PRIMIS: design of a pivotal, randomized, phase 3 study evaluating the safety and efficacy of the nonsteroidal farnesoid X receptor agonist cilofexor in noncirrhotic patients with primary sclerosing cholangitis	BMC Gastroenterol	23(1)	75	2023
Yamashita M, Honda A, Shimoyama S, Umemura M, Ohta K, Chida T, Noritake H, Kurono N, Shimizu M, Tsuneyama K4, Miyazaki T, Tanaka A, Patrick S.C. Leung, M. Eric Gershwin, Suda T, Kawata K	Breach of tolerance versus burden of bile acids: Resolving the conundrum in the immunopathogenesis and natural history of primary biliary cholangitis	J Autoimmunity	136	103027	2023
Tanaka A, Atsukawa M, Tsuji K, Notsumata K, Suyama A, Ito H, Sugato Das, Robyn von Maltzahn, Megan McLoughlin	Japanese subgroup analysis of GLIMMER: a global Phase 2b study of linciclibat for the treatment of cholestatic pruritus in patients with primary biliary cholangitis	Hepatol Res	53(7)	629-640	2023
Yamashita Y, Umemura T, Kimura T, Joshita S, Hirohara J, Nakano T, Komori A, Tanaka A	Nationwide Cohort Study on Albumin-Bilirubin Score/Grade and Prognosis in Primary Biliary Cholangitis	JHEP Reports	5(4)	100662	2023
Fujii T, Moriichi A, Kakee N, Kato H, Tomi	Epidemiologic study of patients after Fontan operation based on	Cardiol Young	33	248-254	2023

ta H	Medical Aid Program for Chronic Pediatric Diseases of Specified Categories cohort				
盛一享徳	小児慢性特定疾病児童等データベースの概要<総説>	保健医療科学	72(4)	303-309	2023
盛一享徳、桑原絵里加、茂木成美	過去50年間におけるわが国の小児期慢性疾患の死亡率の推移	日本小児科学会雑誌	127(4)	577-585	2023
Yamazaki S, Izawa K, Matsushita M, Moriichi A, Kishida D, Yoshifuji H, Yamaji K, Nishikomori R, Mori M, Miyamae T	Promoting awareness of terminology related to unmet medical needs in context of rheumatic diseases in Japan: a systematic review for evaluating unmet medical needs	Rheumatol Int	43(11)	2021-2030	2023
泉陽子	個別化医療の現状と、職場における遺伝情報の事例検討	産業保健法学会誌	2(1)	101-107	2023
泉陽子, 菰口高志, 立道昌幸, 三柴丈典	職場におけるがん検診推進の背景と課題～法定外健康情報の取扱いの適正化へ向けた序論～	産業保健法学会誌	2(2)	21-32	2023
Sayuri Tokioka, Naoki Nakaya, Kumi Nakaya, Mana Kogure, Rieko Hatanaka, Ippei Chiba, Ikumi Kanno, Kotaro Nochioka, Hirohito Metoki, Takahisa Murakami, Michihiro Satoh, Tomohiro Nakamura, Mami Ishikuro, Taku Obayara, Yohei Hamanaka, Masatsugu Orui, Tomoko Kobayashi, Akira Uruno, Eiichi N. Kodama, Satoshi Nagaie, Soichi Ogishima, Yoko Izumi, Nobuo Fuse, Shiniichi Kuriyama & Atsushi Hozawa	The association between depressive symptoms and masked hypertension in participants with normotension measured at research center	Hypertens Res	47(3)	586-597	2023
Mukai E, Fukushima W, Morikawa S, Nakata K, Hiroi S, Fujioka M, Matsushita T, Kubota M, Yagi Y, Takechi T, Takasaki Y, Shindo S, Yamashita Y, Yokoyama T, Kiyomatsu Y, Matsumoto K, Maeda A, Kondo K, Ito K, Kase T, Ohfuji S, Hirota Y	No association between inactivated influenza vaccination and influenza viral load at diagnosis among young Japanese children: An observational study of the 2013/2014 through 2017/2018 influenza seasons	Influenza Other Respir Viruses	17(10)	e13213	2023
Takeuchi Y, Nomura A, Yamamoto M, Ohfuji S, Fujii S, Yoshimoto S, Funakoshi T, Shinkai M, Urushihara N, Yokoi A	The Association between the First Cry and Clinical Outcomes in CDH Neonates: A Retrospective Study	Children (Basel)	10(7)	1145	2023
Nakashima K, Homma Y, Taniguchi J, Kubota N, Otsuki A, Ito H, O	Immunogenicity and safety of influenza vaccine in patients with lung cancer receiving immune che	J Infect Chemother	29(11)	1038-1045	2023

tsuka Y, Kondo K, Ohfuji S, Fukushima W, Hirota Y	Checkpoint inhibitors: A single-center prospective cohort study				
Matsumoto K, Ohfuji S, Inohara K, Akechi M, Kumashiro H, Ishibashi M, Irie S, Hirota Y	Effectiveness of Live Attenuated Varicella-Zoster Vaccine in Adults Older than 50 Years in Japan: A Retrospective Cohort Study	Vaccines (Basel)	11(2)	259	2023
Okuda H, Hosomi S, Itani S, Kurimoto N, Kobayashi Y, Nakata R, Nishida Y, Ominami M, Nadatani Y, Fukunaga S, Otani K, Kamata N, Tanaka F, Nagami Y, Taira K, Ohfuji S, Fujiwara Y	Pretreatment serum monocyte chemoattractant protein-1 as a predictor of long-term outcome by ustekinumab in patients with Crohn's disease	J Gastroenterol Hepatol	38(6)	910-920	2023
Suita A, Ohfuji S, Fukushima W, Ito K, Kasai T, Kondo K, Ishibashi M, Kumashiro H, Kawai S, Deguchi A, Nakata H, Iba K, Kita T, Kinugawa K, Hamada K, Fujimoto M, Furukawa Y, Sowa E, Nakazawa H, Hirota Y	Incidence and risk factors for norovirus-related diarrhea in Japanese geriatric intermediate care facilities: A prospective cohort study	Geriatr Gerontol Int	23(3)	179-187	2023

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準  
並びに患者QOLの向上のための調査研究

令和5年度 倫理審査等報告書の写し

令和6年2月20日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科 客員教授

(氏名・フリガナ) 仁尾 正記・ニオ マサキ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

令和 6 年 2 月 7 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職 名 大学院医学系研究科長

氏 名 熊ノ郷 淳

次の職員の令和 5 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 奥山 宏臣・オクヤマ ヒロオミ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和6年2月20日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科 大学院非常勤講師  
(氏名・フリガナ) 佐々木 英之・ササキ ヒデユキ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

令和 6 年 2 月 20 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人筑波大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 永田 恭介

次の職員の令和 5 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学医療系・講師  
(氏名・フリガナ) 今川 和生・イマガワ カズオ

#### 4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項) アラジール症候群の診療ガイドライン作成を指向した全国実態調査 (承認番号: R03-088)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

#### 6. 利益相反の管理

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 代田 浩之

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 清水 俊明・シミズ トシアキ

## 4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究
3. 研究者名 大学院医学系研究科・教授  
正宗 淳・マサムネ アツシ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 代田 浩之

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・准教授  
(氏名・フリガナ) 鈴木 光幸・スズキ ミツヨシ

## 4. 倫理審査の状況

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

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

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛知県医療療育総合センター

所属研究機関長 職名 総長

氏名 石黒 直樹

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 発達障害研究所・細胞病態研究部・客員研究員  
(氏名・フリガナ) 安藤 久寛 (アンドウ ヒサミ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 徳島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 河村保彦

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯薬学研究部・教授  
(氏名・フリガナ) 島田 光生・シマダ ミツオ

## 4. 倫理審査の状況

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

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

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人千葉大学

所属研究機関長 職名 学長代行

氏名 中谷 晴昭

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究院・教授  
(氏名・フリガナ) 大塚 将之 オオツカ マサユキ

## 4. 倫理審査の状況

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

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

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 関西医科大学  
 所属研究機関長 職名 学長  
 氏名 木梨 達雄

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・名誉教授  
 (氏名・フリガナ) 濱田吉則・ハマダヨシノリ

## 4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 近畿大学  
 所属研究機関長 職名 学長  
 氏名 細井 美彦

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 奈良病院・教授  
 (氏名・フリガナ) 虫明 聡太郎 (ムシアケ ソウタロウ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。  
 (※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

令和6年5月22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 藤井 輝夫

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院薬学系研究科・准教授

(氏名・フリガナ) 林 久允・ハヤシ ヒサミツ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

令和6年 2 月 29 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 近畿大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 細井 美彦

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 奈良病院・准教授  
(氏名・フリガナ) 近藤 宏樹 (コンドウ ヒロキ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 社会福祉法人恩賜財団済生会支部  
神奈川県済生会横浜市東部病院  
所属研究機関長 職 名 院長  
氏 名 三角 隆彦

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 小児肝臓消化器科 ・ 専門部長  
(氏名・フリガナ) 乾 あやの (イヌイ アヤノ)

## 4. 倫理審査の状況

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

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

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 滋慶医療科学大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 千原 國宏

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医療管理学研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 別所 一彦 (ベッショ カズヒコ)

## 4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 病院長  
(氏名・フリガナ) 笠原 群生 (カサハラ ムレオ)

## 4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

令和6年2月20日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科 教授  
(氏名・フリガナ) 和田 基・ワダ モトシ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職名 医学研究科長

氏名 伊佐 正

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・助教

(氏名・フリガナ) 岡本竜弥・オカモトタツヤ

## 4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉県立小児医療センター

所属研究機関長 職 名 病院長

氏 名 岡 明

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 臨床研究部・移植センター長  
(氏名・フリガナ) 水田耕一・ミズタコウイチ

## 4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東海大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 松前 義昭

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 渡辺 稔彦 (ワタナベ トシヒコ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 旭川医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 西川 祐司

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・講師  
(氏名・フリガナ) 鈴木 滋・スズキ シゲル

## 4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 大阪市立総合医療センター

所属研究機関長 職 名 病院長

氏 名 西口 幸雄

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 小児代謝・内分泌内科 医長  
(氏名・フリガナ) 樋口 真司・ヒグチ シンジ

## 4. 倫理審査の状況

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

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

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

令和6年2月16日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 近畿大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 細井 美彦

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 病院・非常勤教員

(氏名・フリガナ) 竹山 宜典・タケヤマ ヨシフミ

#### 4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

#### 6. 利益相反の管理

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 みよし市民病院

所属研究機関長 職名 病院事業管理者

氏名 成瀬 達

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 内科 ・ 病院事業管理者  
(氏名・フリガナ) 成瀬 達 ・ ナルセ サトル

## 4. 倫理審査の状況

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

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

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

令和6年3月8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構  
名古屋大学

所属研究機関長 職名 総合保健体育科学センター長  
氏名 石黒 洋

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 総合保健体育科学センター・教授  
(氏名・フリガナ) 石黒 洋・イシグロ ヒロシ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

令和6年 2月 20日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 帝京大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 沖永 佳史

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 ・ 教授

(氏名・フリガナ) 田中 篤 ・ タナカ アツシ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 研究所 小児慢性特定疾病情報室 ・ 室長  
(氏名・フリガナ) 盛一 享徳 ・ モリイチ アキノリ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

令和6年2月21日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 東北メディカル・メガバンク機構 教授

(氏名・フリガナ) 泉 陽子 (イズミ ヨウコ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人大阪

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 福島 伸一

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・准教授  
(氏名・フリガナ) 大藤さとこ・オオフジサトコ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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