

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

胆道閉鎖症における良好な移行期医療環境整備に関する研究

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

研究要旨

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

本年度は本症における移行期医療の適切な環境構築のために、患者会である胆道閉鎖症の子どもを守る会との連携の元で第47回日本胆道閉鎖症研究会における共催シンポジウムを開催した。またガイドラインの普及ならびに改定の作業を作成主体の日本胆道閉鎖症研究会との連携のもとで進めることができた。

胆道閉鎖症全国登録事業では2020年度もこれまで同様に実施され、2019年の症例が43施設から94例が新たに登録され、全体では3591例の症例が登録されるとともに、これまで登録症例を対象として、手術日齢および病型が予後に与える影響を新たに解析することで、ガイドライン改定にも資するエビデンスを得ることができた。

A. 研究目的

胆道閉鎖症（以下、「本症」）は葛西手術が開発されて以降、術式ならびに術後管理の改善がなされ、自己肝をもって成人期を迎えている患者数は増加している。その中で葛西手術後の成人期を迎える患者および家族にとって、肝移植には至らないまでも持続する肝障害や様々な続発症を抱えて、高額な医療費を必要とする症例が存在する。

本政策研究の目的である診療体制構築、疫学研究、普及啓発、診断基準・診療ガイドライン等の作成・改訂、移行期医療推進、データベース構築や関連研究との連携を通じた医療水準と患者QOL向上を達成するために、令和二年度の研究を実施した。

B. 研究方法

1. ガイドラインの普及および改定の枠組み策定と作業着手

胆道閉鎖症診療ガイドラインの普及のために、英文としてガイドライン抜粋版を作成して、英文誌への投稿を行った。また改訂のために必要な手続きを関連研究団体である日本胆道閉鎖症研究会内にて行うとともに、改訂を見据えて予備的な文献検索を実施した。

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

本事業は質問紙を用いた郵送で、胆道閉鎖症を診療

している専門施設を対象に実施している。

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

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

3. 患者会からの発表演題を含めた学術集会の開催
2020 年 12 月 5 日に開催された第 47 回日本胆道閉鎖症研究会において、胆道閉鎖症の患者会である胆道閉鎖症の子どもを守る会との共催シンポジウムを企画することで、療養を必要とする患者および療育者の意見を関係者間で共有することとした。

（倫理面への配慮）

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

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

C. 研究結果

1. ガイドラインの普及および改定の枠組み策定と作業着手

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

またガイドライン改訂のために、作成主体である日本胆道閉鎖症研究会内にこれまでのガイドライン統括委員会の再編が行われ、幹事会での承認が得られた。

予備的な文献検索については、前回のガイドライン作成以降に新たなエビデンスが発表されているクリニカルクエスチョンあるいは作成時に議論が多かったクリニカルクエスチョンについて、ガイドライン作成以降のエビデンスの状況を確認するためのテストサーチを実施した。予備検索の結果、表 1 の文献を検索することができた。

	clinical question	MEDLINE	Cochrane	医中誌
1	胆道閉鎖症のスクリーニングは有用か？	58	3	72
8	30 日以内の葛西手術は有用か？	185	8	51
9	術後のステロイド投与は有用か？	244	28	130
12	一旦黄疸消失を得た胆道閉鎖症術後患者に対する再葛西手術は有用か？	70	0	38
19	成長発育障害を伴う胆道閉鎖症自己肝症例に対する肝移植は有用か？	119	2	132
24	葛西術後の肝移植はどの時期に行うことが推奨されるか？	178	4	107
25	PELD score10 点以上の胆道閉鎖症患者に対して一次的肝移植は有用か？	171	16	148

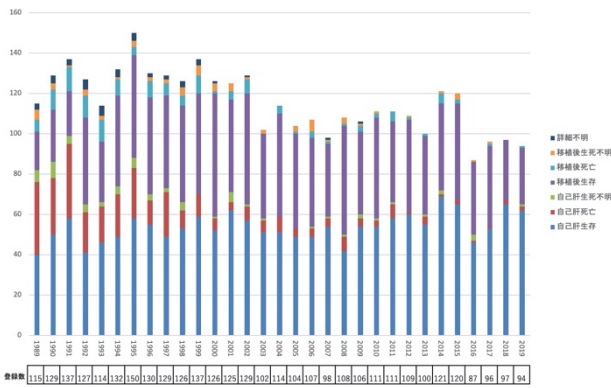
表 1 予備検索結果

2. 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析 全国登録事業は 2020 年度もこれまで同様に実

施され、2019年の症例が43施設から94例が新たに登録され、全体では3591例の症例が登録された。例年通りの解析を行い、日本小児外科学会雑誌57巻3号へ掲載予定である。

登録症例の2019年時点での生死の状況は図1の如くである。

図1: 登録年別台帳登録状況

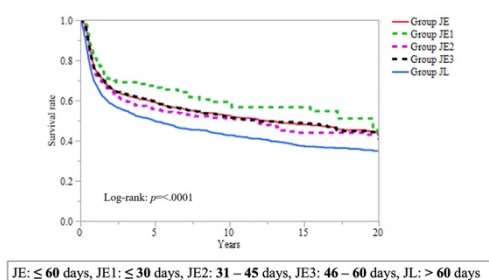


また例年通りの集計に加えて実施した2018年までの登録症例を対象として、手術日齢および病型が予後に与える影響を検討した。

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

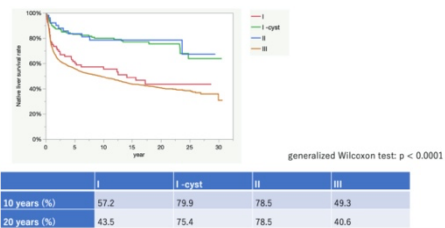
(図2)

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



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

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



3. 患者会からの発表演題を含めた学術集会の開催
新型コロナ感染症に対する感染症対策に留意して、仙台の現地および Zoom 併用のハイブリッド形式にて開催され、参加者は160名と例年同様だった。通常の学術的な演題に加えて、共催シンポジウム (胆道閉鎖症の子どもを守る会 共催) 「ともに歩む、難病の克服を目指して」を開催し、6名の演者 (患者3名、患者母親2名、臨床心理士1名) による発表が行われた。

D. 考察

本症手術により黄疸消失が得られるのは全体の約6割程度である。術後に続発症として胆管炎や門脈圧亢進症の発症が認められることも関係し、全国登録の集計でも、約半数が遠隔期には移植等を受けている。本症患者が必要かつ適切な医療を受け、良好な QOL を維持しつつ育成できる環境の構築が必要である。

移行期に関する研究としては患者会と共同で企画した第47回日本胆道閉鎖症研究会における共催シンポジウム (胆道閉鎖症の子どもを守る会 共催) 「ともに歩む、難病の克服を目指して」を開催することで、医療の受ける患者および家族と医療提供者とのさらなる意思疎通をはかることができた。

全国登録事業は例年通り情報の収集を行い、定型の解析を行った。またこれまでも臨床経過に大きな影響を与えてきた葛西手術日齢および病型に対する新たなエビデンスを創出するべく実施した二つの研究の成果を得ることができた。これらは今後のガイドライン改定にも大いに資する結果と考えられる。今後は作成主体の日本胆道閉鎖症研究会との緊密な連携のもとで、予備検索の結

果を受けつつ、さらに改訂作業を進めて行く予定である。

E. 結論

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

また適切な移行期医療の体制整備のため、医療者・研究者、医学的団体や患者組織関連との協働での意思疎通を図るとともに、最新のエビデンスに基づいたガイドライン改定を進めていくことが肝要と考えられる。

G. 研究発表

論文発表

- (1). Hisami Ando, Yukihiro Inomata, Tadashi Iwanaka, Tatsuo Kuroda, Masaki Nio, Akira Matsui, Masahiro Yoshida, Japanese Biliary Atresia Society, Clinical practice guidelines for biliary atresia in Japan: A secondary publication of the abbreviated version translated into English. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2021 Jan;28(1):55-61. doi: 10.1002/jhbp.816.
- (2). Ryuji Okubo, Masaki Nio, Hideyuki Sasaki, Japanese Biliary Atresia Society, Impacts of Early Kasai Portoenterostomy on Short-Term and Long-Term Outcomes of Biliary Atresia. Hepatol Commun. 2020 Nov 8;5(2):234-243. doi: 10.1002/hep4.1615. eCollection 2021 Feb.
- (3). 佐々木英之、仁尾正記. 【最新のリスク・重症度分類に応じた治療】胆道閉鎖症, 小児外科 52巻6号, 603-606
- (4). 佐々木英之、仁尾正記. 胆道閉鎖症, 小児外科 52巻2号, 【そこが知りたいシリーズ:手術で必要な局所解剖(腹部編)】肝門部腸吻合術(胆道閉鎖症)177-180
- (5). 仁尾正記、佐々木英之、日本胆道閉鎖症研究会・胆道閉鎖症全国登録事務局. 胆道閉鎖症全国登録2018年集計結果, 日本小児外科学会雑誌 56(2), 2020年4月

学会発表

- (1). 仁尾正記、佐々木英之、田中拓、橋本昌俊、中島雄大. 胆道閉鎖症患者からみた公的助成制度の問題点の検討: アンケート調査結果のテキストマイニングによる自由記載欄の解析, 第57回日本小児外科学会学術集会 東京, 2020年9月20日
- (2). 当科の胆道閉鎖症における移行期医療の現状について, 口頭, 佐々木英之、大久保龍二、和田基、福澤太一、工藤博典、安藤亮、橋本昌俊、遠藤悠紀、仁尾正記, 第47回日本胆道閉鎖症研究会(宮城県仙台市), 2020.12.5 国内
- (3). 葛西術後の肝内胆管拡張に対する経皮経肝胆管ドレナージ術(PTCD)の検討, 口頭, 大久保龍二、佐々木英之、和田基、福澤太一、工藤博典、安藤亮、橋本昌俊、遠藤悠紀、仁尾正記, 第47回日本胆道閉鎖症研究会(宮城県仙台市), 2020.12.5 国内
- (4). 肝内胆管減少を示した胆道閉鎖症の5例, 口頭, 中島雄大、佐々木英之、大久保龍二、和田基、福澤太一、工藤博典、安藤亮、橋本昌俊、遠藤悠紀、仁尾正記, 第47回日本胆道閉鎖症研究会(宮城県仙台市), 2020.12.5 国内

H. 知的財産権の出願・登録状況

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