

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・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

先天性胆道拡張症

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

研究要旨

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

先天性胆道拡張症 (CBD) では、ほぼ全例に膵・胆管合流異常 (PBM) を合併する事が知られており、日本膵・胆管合流異常研究会では、1990 年から全国症例登録を開始し、現在までに約 3,500 例の膵・胆管合流異常症例が登録されている。平成 25 年には膵・胆管合流異常診療ガイドラインを出版された。さらに「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」(平成 25～27 年)において小児の CBD の定義と診断基準を策定し、診断・治療ガイドライン (CPG) も作成し、研究報告書に記載した。

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

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

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

令和 2 年度の成果としては、第 3 回のガイドライン改定委員会で、CQ の見直しを行い、左右的な CQ、BQ、FRQ を確定する作業を行なった。さらに前年に引き続き、全国登録症例の追跡症例について、重症度別の合併症の頻度の調査を継続した。なお、海外との連携の模索については、COVID19 世界的流行の影響もあり、進展していない。

研究協力者 石橋広樹 徳島大学病院小児外科・小児内視鏡外科 教授

A. 研究目的

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

先天性胆道拡張症 (CBD) では、ほぼ全例に膵・胆管合流異常 (PBM) を合併する事が知られており、日本膵・胆管合流異常研究会では、1990 年

から全国症例登録を開始し、現在までに約 3,000 例の膵・胆管合流異常症例が登録されている。平成 25 年には膵・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）の詳細な検討を行い、小児と成人に分けて検討し、小児 CBD 術後症例で、成人になっても合併症を有するのは、約 8%あることが判明した。

B. 研究計画

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

C. 研究結果

1. CBD および PBM の診療ガイドラインの改訂

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

さらに、このガイドラインを元に改変して、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。

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

具体的には、日本膵・胆管合流異常研究会と協力して、ガイドライン改定委員会を立ち上げて、昨年度に 2 回の会議を行った。

今年度は、2020 年 11 月 11 日に第 3 回のガイドライン改定委員会をオンラインで開催した。

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的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、一次的切除は推奨されるか？

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

BQ10 術後早期と晩期合併症にはどのようなものがあり、またその頻度は？

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

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

FRQ2 無症状の膵内遺残胆管の切除は推奨されるか？

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

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

以上のように、BQ11 項目、CQ18 項目、FRQ2 項目で決定した。

今後、確定した BQ、CQ、FRQ の担当者を決定し (5~6 個/1 人)、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、回答、推奨度、エビデンスレベル、推奨度を付ける作業を行う予定である。

2. 重症度分類に基づく小児期発症患者の成人期の詳細な状況調査

(1) CBD 重症度分類

重症度分類では、原則、拡張胆管切除手術 (以下、手術等) を受けた術後患者を対象とし、軽快者、重症度 1~3 に分類し、重症度 2 以上を指定難病の対象とした。重症度判

定項目は、肝機能障害の評価、胆道感染、急性膵炎、膵石または肝内結石、身体活動制限(PS)の5項目で評価した。そして重症度判定では、重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とした。

(2) 全国登録症例の追跡調査

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

小児CBD482例のうち、51例(10.6%)に合併症を認めた。小児CBD482例のうち、322例は成人に到達し、このうち28例(8.7%)が成人期になっても合併症を有していた。

成人CBD354例のうち、43例(12.1%)が肝外胆管切除後に合併症を認めた。

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

(3) よって、本研究班では、全国登録症例の追跡症例(1,459例)について詳細な術後経過(合併症の原因、具体的な病態、入院の頻度、治療費など)について、各施設に問い合わせを行った。現在、データを集計中で、重症度別の合併症の頻度の調査を継続している。

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

3. 海外(アジア)との連携の模索

CBDはアジア人に多いこともあり、韓国、ベトナム、台湾、イギリスのDrとの連携を模索して

いたが、COVID19の世界的流行の影響もあり、全く進展していない。

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(約8%に合併症あり)などの研究成果を挙げてきた。

本研究では、これらの成果をさらに継続・発展させるために、具体的に1.CBDおよびPBMの診療ガイドラインの改訂、2.重症度分類に基づく小児期発症患者の成人期の詳細な状況調査、3.海外(アジア)との連携の模索の3つの目標を立てて、今年度は研究を行ってきた。特に、ガイドラインの改定と重症度分類に基づく小児期発症患者の成人期の詳細な状況調査は、重要であると考えており継続する予定である。

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

E. 結論

本研究は、1. CBD および PBM の診療ガイドラインの改訂、2. 重症度分類に基づく小児期発症患者の成人期の詳細な状況調査、3. 海外（アジア）との連携の模索の3つの目標を立てており、今後も研究を継続する予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表：

- (1) 山田眞一郎、森根裕二、石橋広樹、島田光生：【臨床に役立つ胆と膵の解剖学】膵・胆管合流異常の解剖と病型分類．胆と膵 41(11), 1085-1092, 2020
- (2) 石橋広樹、島田光生、森根裕二：特集：膵・胆管合流異常と先天性胆道拡張症（疫学）．臨床消化器内科 35(4), 355-362, 2020

2. 学会発表：

- (1) 石橋広樹、森 大樹、森根裕二、島田光生、藤井秀樹．小児先天性胆道拡張症における晩期合併症と長期予後について-重症度分類と全国登録症例の追跡調査による検討-．第 120 回日本外科学会学術集会：サージカルフォーラム．2020 年 8 月（Web）

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし