

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

研究代表者 仁尾 正記 国立大学法人東北大学大学院 教授

研究要旨

研究目的

小児期発症難治性希少肝胆膵疾患の診療の質はこれまでの取り組みによって向上し、成長して成人期を迎える症例が増加している。しかし長期的な問題を抱えながらの生活を余儀なくされている症例も希ではなく、さらに各疾患の認知度は決して高くは無いため、解決すべき課題は多い。本研究の目的は当該疾患患者が抱える問題を解決し、最終的に当該疾患の診療水準のさらなる向上に貢献することである。現在、各疾患の診断基準と重症度分類が作成されているが、調査研究を重ねてより現状に即した基準や分類の見直しを行うと同時に診療ガイドライン（CPG）の作成・普及および改訂が必要である。本研究は平成26年度から実態把握と診断基準・重症度分類、CPG作成を目指した研究「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」を継続、発展することを基本とする。以上の状況で、小児期から成人期までを切れ目なく捉え、医療水準の向上を通じて患者の療育環境を改善するための研究が必要である。本研究の特色は、関連する学会・研究会を中心に研究班を結成した既存の研究班を発展させ、成人診療関連学会との連携強化により移行期医療を包含して研究することである。当該疾患では、このような研究は行われていない。

研究方法

研究計画

- 1) 小児慢性特定疾病や指定難病のデータを用いた現状調査
- 2) 2018年度までに実施した成人症例の実態についての調査結果の解析と必要な調査研究の立案
- 3) 既存の胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、嚢胞性線維症といった疾患レジストリの継続と難病プラットフォームとの連携の可能性についての検討
- 4) 経年的レジストリがない疾患における学会の合意に基づいた疾患レジストリの構築作業の準備
- 5) 本研究班が担当する希少難治性疾患における小児・成人領域の診療連携体制の問題点抽出のための調査研究立案

研究対象：

- 1) 胆道閉鎖症
- 2) アラジール症候群

- 3) 遺伝性膵炎
- 4) 先天性胆道拡張症
- 5) 家族性肝内胆汁うっ滞症
- 6) カロリ病・先天性肝線維症
- 7) 肝内胆管減少症
- 8) 原因不明肝硬変症
- 9) 先天性門脈欠損症
- 10) 新生児ヘモクロマトーシス
- 11) 先天性高インスリン血症
- 12) 嚢胞性線維症
- 13) クリグラー・ナジャーラ症候群
- 14) 小児期に発症する希少難治性肝・胆道疾患の移行期医療に関する実態調査
- 15) データベース解析
 - ① ゲノムコホート・バイオバンクと希少疾患
 - ② 小児慢性特定疾病児童等データの現況値と全国登録推定値

各疾患研究の結果

- 1) 胆道閉鎖症
 - ① 診療ガイドラインの普及・改定のための作業
現在の胆道閉鎖症診療ガイドラインの英文抜粋版を作成し、英文誌に掲載した。またガイドライン改訂のための作業を開始した。
 - ② 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析
全国登録症例の解析結果を日本小児外科学会雑誌 57 巻 3 号に報告した。2018 年までの登録症例を対象として予後に与える因子を検討した。
 - ③ 患者会からの発表演題を含めた学術集会の開催
患者会と連携して第 47 回日本胆道閉鎖症研究会を実施した。
- 2) アラジール症候群
 - ① 疾患レジストリを準備して全国運用を開始した。
 - ② Alagille 症候群の診療ガイドライン作成に関する作業を開始した。
- 3) 遺伝性膵炎
 - ① アンケート調査につき倫理委員会の承認を得た。SF-12[®]の使用契約を締結して、調査を行い、評価を実施した。
- 4) 先天性胆道拡張症
 - ① 診療ガイドラインの改訂
ガイドライン改定委員会を立ち上げ、CQ の見直し作業を行なった。
 - ② 小児期発症患者の成人期の調査

全国登録追跡症例の詳細な術後経過の問い合わせを行った。先天性胆道拡張症を指定難病に申請した。

③ 海外との連携を模索中である。

5) 家族性肝内胆汁うっ滞症

① レジストリ研究に関し倫理的手続きを経て、運用を開始した。

② 指定難病にむけて資料を整え、厚生労働省に提出した。

6) カロリ病・先天性肝線維症

① 先天性肝線維症としての旧小児慢性特定疾病データベース登録症例より情報を得た。

② 多嚢胞腎ワーキンググループに共同研究を申し入れた。

③ 全国調査について倫理委員会の承認を得て作業を開始した。

7) 肝内胆管減少症

① 森田班の研究分担者を中心に臓器合併症の調査票を作成した。

② 疾患概要の改訂を小児慢性特定疾病情報室へ提案した。

8) 原因不明肝硬変症

① 「小児慢性特定疾病児童等データベース」を検討して、手術既往のある症例の多くに胆道閉鎖症等が含まれる可能性が示唆された。

② 経静脈栄養施行症例の中に腸管不全合併肝障害例が含まれる可能性が示唆された。

③ 高度肥満症例は非アルコール性脂肪性肝障害であることが示唆された。

9) 先天性門脈欠損症

① 先天性肝外門脈大循環短絡症に対する肝移植の結果を英文誌に報告した。

② 先天性門脈欠損症・先天性門脈体循環短絡症例の一次調査を行なった。

10) 新生児ヘモクロマトーシス

免疫グロブリン大量静注療法の経験のある3施設で胎内ガンマグロブリン大量静注療法の治験が実施された。

11) 先天性高インスリン血症

① 2009年以前と以後の比較で、膵垂全摘の減少に伴って術後糖尿病が激減し、また内科的血糖管理の向上から神経後遺症も減少傾向にあった。

② 内科的管理中に耐糖能異常をきたした2例で、ABCC8遺伝子のR1420H/F591fs604*、F591fs604*/WTを同定した。

③ MODY(若年発症優性遺伝性糖尿病)様の糖尿病で、MODY遺伝子に病的バリエントを持たない症例においてR702Hを同定した。

④ 先天性高インスリン血症患児の長期予後調査について、臨床研究倫理委員会承認を受け調査票を作成した。

⑤ 十二指腸温存膵頭部切除の手術操作を解析し、その注意点を確認した。

12) 嚢胞性線維症

① 登録症例の臨床的特徴および体格を検討した。

② 嚢胞性線維症情報交換会を実施した。

- ③ 汗試験で2例が嚢胞性線維症であった。
- ④ 便中膵エラスターゼ検査で、嚢胞性線維症患者8名のうち3名が膵外分泌機能不全であった。

13) クリグラール・ナジャーール症候群

新たにクリグラール・ナジャーール症候群をきたすと考えるビリルビンUDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT1A1) の変異が発見された。

14) 肝・胆道疾患の成人領域の調査研究

対象疾患の妥当性の検証および執筆内容の調整を行った。

15) データベース解析

① ゲノムコホート・バイオバンクと希少疾患

クラスターに基づいたGWAS (クラスターベース GWAS) で、SRRM4 遺伝子内に位置する rs11064685 は、ASD の原因のひとつである可能性が示唆された。

② 小児慢性特定疾病児童等データの現況値と全国登録推定値

1. 研究対象疾患別の登録数現況値は、胆道閉鎖症がもっとも多く、次いで胆道拡張症であった。
2. 研究対象疾患には極めて稀少な疾患も含まれるが、小慢登録データが存在する可能性があった。

結論

今回いくつかの疾患でレジストリの構築が行われ、あるいはその見通しが立ったことは、研究班としての大きな進捗と考えられた。診療ガイドラインを含む研究班のプロダクトについては、その希少性ゆえに作業の足並みが揃いにくいのが本研究班の実情であるが、それぞれの疾患の国内のエキスパートが集結して、現状のコンセンサスを確認することはたいへん意義深いことと思われる。

本研究班で構築された、関連する学会・研究会を包含する形での、小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患を扱う小児および成人の医療者・研究者間の連携に、患者の家族会との情報交換なども加えた枠組みをさらに効率的に活用することを目指している。

分担研究者

田尻 達郎 京都府立医科大学小児外科教授
佐々木 英之 東北大学病院小児外科講師
松浦 俊治 九州大学病院小児外科准教授
今川 和生 筑波大学附属病院小児内科講師
清水 俊明 順天堂大学医学部小児科教授
安藤 久實 愛知県医療療育総合センター発達障害研究所客員研究員

島田 光生 徳島大学大学院医歯薬学研究部 消化器・移植外科学教授
濱田 吉則 関西医科大学医学部名誉教授
神澤 輝実 東京都立駒込病院消化器内科院長
近藤 宏樹 近畿大学奈良病院小児科准教授
林 久允 東京大学大学院薬学系研究科助教
乾 あやの 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科部長
別所 一彦 大阪大学大学院医学系研究科小児科学准教授
虫明聡太郎 近畿大学奈良病院小児科教授
村上 潤 鳥取大学医学部周産期・小児医学講師
笠原 群生 国立成育医療研究センター臓器移植センター長
岡本 竜弥 京都大学医学研究科肝胆膵・移植外科／小児外科助教
水田 耕一 埼玉県立小児医療センター移植センター長
依藤 亨 大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科副院長
金森 豊 国立成育医療研究センター 臓器運動器病態外科部外科診療部長（主任）
正宗 淳 東北大学大学院医学系研究科・消化器病態学分野教授
竹山 宜典 近畿大学医学部肝胆膵外科学主任教授
成瀬 達 みよし市民病院消化器科病院事業管理者
石黒 洋 名古屋大学総合保健体育科学センター教授
田中 篤 帝京大学医学部内科学講座消化器内科学教授
丸尾 良浩 滋賀医科大学医学部小児科教授
栗山 進一 東北大学災害科学国際研究所教授
盛一 享徳 国立成育医療研究センター研究所小児慢性特定疾病情報室長

A 研究目的

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

〈研究対象疾病〉

- 1) 胆道閉鎖症：小児慢性特定疾病（以下小慢）、指定難病
- 2) アラジール症候群：小慢、指定難病
- 3) 遺伝性膵炎：小慢、指定難病
- 4) 先天性胆道拡張症：小慢
- 5) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症：小慢
- 6) カロリ病：小慢
- 7) 先天性肝線維症：小慢
- 8) 肝内胆管減少症：小慢

- 9) 原因不明肝硬変症：小慢
- 10) 先天性門脈欠損症：小慢
- 11) 新生児ヘモクロマトーシス：小慢
- 12) 先天性高インスリン血症：小慢
- 13) 嚢胞性線維症：小慢、指定難病
- 14) クリグラー・ナジャール症候群：小慢

既に、1) 診断基準に基づく疾患発生の現状、2) 疾患発生や診療の分布・集約化の現状、3) 小児期の治療状況、4) 移行期の病態、5) 移行期医療の受診状況と担当診療科の現状などが明らかとなり、調査に基づいたガイドライン等が作成された。この過程で、関連学会・研究班との連携、並びに合意形成がなされ、情報発信が行われた。

課題としては、1) 移行期医療の阻害要因解明、2) 診療集約化への情報提供と診療体制整備、3) ガイドライン等の問題点把握と改定、4) 小慢・指定難病登録症例の実態把握と重症度分類改定、5) 海外レジストリデータとの比較を含む疾患レジストリ研究遂行や希少疾患の包括的レジストリ構築等の検討が挙げられる。

当面の作業についての基本的な方向性は以下の通りである。

- ① 移行期医療や診療体制に関しては患者会と連携して作業を進める。
- ② ガイドラインや診療実態に関して小慢や指定難病の症例登録施設へ調査を行う。
- ③ 疾患レジストリでは既存レジストリ継続と活用、海外レジストリとの連携、レジストリ未整備希少疾患の包括的レジストリ構築検討に取り組む。
- ④ 本研究班は診断の手引き・重症度分類・ガイドライン等の改定を目指す疾患から実態把握が必要な疾患までを担当可能な研究班を組織する。また AMED のエビデンス創出研究班と連携してその成果を反映させる。

B 研究方法

研究体制

- 1) 胆道閉鎖症：仁尾、田尻（達）、松浦、佐々木
- 2) アラジール症候群：水田、今川、須磨崎（協力者）、和田（協力者）、田川（協力者）
戸川（協力者）
- 3) 遺伝性膵炎：清水、竹山、正宗、鈴木（協力者）、箕輪（協力者）
- 4) 先天性胆道拡張症：安藤、島田、神澤、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：乾、別所、角田（協力者）
- 7) 先天性肝線維症：乾、別所、角田（協力者）
- 8) 肝内胆管減少症：乾
- 9) 原因不明肝硬変症：虫明、村上、田尻（仁）（協力者）
- 10) 先天性門脈欠損症：水田、笠原、岡本、内田（協力者）
- 11) 新生児ヘモクロマトーシス：水田、乾
- 12) 先天性高インスリン血症：依藤、金森

- 13) 嚢胞性線維症：竹山、成瀬、石黒、伊藤（協力者）、神田（協力者）、相馬（協力者）、藤木（協力者）、吉村（協力者）
- 14) クリグラー・ナジャール症候群：丸尾
- 15) 本研究班が担当する肝・胆道疾患の成人領域の調査研究
田中、滝川（協力者）、持田（協力者）、大平（協力者）
- 16) 学会代表
 - 田尻（達）（日本小児外科学会副理事長）
 - 清水（日本小児栄養消化器肝臓学会副理事長）
 - 仁尾（日本胆道閉鎖症研究会事務局代表および第47回日本胆道閉鎖症研究会会長）
 - 島田（日本膵・胆管合流異常研究会事務局代表幹事）
 - 虫明（日本小児肝臓研究会運営委員長）
 - 依藤（日本小児内分泌学会理事）
 - 竹山（日本膵臓学会理事および大会会長）
 - 正宗（日本膵臓学会監事）
 - 田中（日本肝臓学会評議員、ガイドライン統括委員会オブザーバー）
 - 仁尾（日本小児脾臓・門脈研究会代表世話人）
- 17) 疫学・データベース研究：栗山、盛一

本研究項目

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

2020年分

- 1) 小児慢性特定疾病や難病のデータを用いた現状調査
- 2) 2018年度までに実施した成人症例の実態についての調査結果の解析と必要な調査研究の立案
- 3) 既存の胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、嚢胞性線維症といった疾患レジストリの継続と難病プラットフォームとの連携の可能性についての検討
- 4) 経年的レジストリがない疾患における学会を中心とした疾患レジストリの構築作業
- 5) 本研究班が担当する希少難治性疾患における小児・成人領域の診療連携体制の問題点抽出のための調査研究

各疾患研究の方法

- 1) 胆道閉鎖症
 - ① ガイドラインの普及・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、ガイドライン抜粋版を英文誌に発表する。また改訂のための作業及び手続きを行う。
 - 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を継続することと、本登録システムを、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のための作業を行う。2018年までの登録症例を対象として、予後に与える因子を検討する。

- ③ 患者会からの発表演題を含めた学術集会の開催
学術集会内で、患者会「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し、患者および療育者の意識や要望を医療者間で共有する。
- 2) アラジール症候群
 - ① Alagille 症候群を含む遺伝性胆汁うっ滞症を対象とした多施設共同研究のための作業を行う。
 - ② Alagille 症候群の診療ガイドライン作成のための作業を行う。
- 3) 遺伝性膵炎
 - ① 全国小児医療機関から集積した小児膵炎患者を対象にアンケート調査を行うための作業を行い、調査を実施する。
 - ② 健康関連 QOL 尺度 SF-12[®]を用いた検討を実施する。
- 4) 先天性胆道拡張症
 - ① 診療ガイドライン改訂のための作業を行う。
 - 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を実施する。
 - ③ 海外（アジア）との連携を模索する。
- 5) 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実施する。
 - ② 疾患概要・診断基準・重症度分類を作成して学会承認を受ける。
- 6) カロリ病・先天性肝線維症
 - ① 先天性肝線維症の実態調査を実施する。
 - ② 「難治性腎障害に関する調査研究」班 多発性嚢胞腎ワーキンググループを含む繊毛疾患の既存研究と連携して診断基準を策定する。
 - ③ 医療状況および QOL について評価を行い、医療体制、患者支援のあり方を検討する。
- 7) 肝内胆管減少症
 - ① 森田班と協力して、肝合併症の三次調査票を作成する。
 - ② 疾患概念の確立のため、小児慢性特定疾病情報センター「肝内胆管減少症」の疾患概要の改訂を小児慢性特定疾病情報室へ提案する。
- 8) 原因不明肝硬変症
「小児慢性特定疾病児童等データベース」を用いて患者データを網羅的に収集し、「原因不明」とされる症例の特徴を検討する。
- 9) 先天性門脈欠損症
 - ① 先天性肝外門脈大循環短絡症に対する肝移植症例の全国調査の論文を発表する。
 - ② 日本小児脾臓・門脈研究会の登録施設を対象に、先天性門脈欠損症・先天性門脈体循環短絡の全国調査を行なう。
- 10) 新生児ヘモクロマトーシス
「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) と共同研究及び情報共有を行う。

11) 先天性高インスリン血症

- ① 内因性高インスリン性低血糖症の全国調査の先天性高インスリン血症の治療方法・短期予後の推移を検討する。
- ② 経過観察中に耐糖能異常をきたした症例について KATP チャンネルを構成する KCNJ11, ABCC8 遺伝子解析を行う。
- ③ 若年発症非 1 型糖尿病のうち、MODY 遺伝子に変異を持たない症例について KATP チャンネル遺伝子解析を行う。
- ④ 自施設で診断した先天性高インスリン血症患児の長期予後調査を計画する。
- ⑤ 十二指腸温存膵頭部切除術の実態を解析して本術式における困難さや注意点を検討する。

12) 嚢胞性線維症

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

13) クリグラー・ナジャール症候群

- ① クリグラー・ナジャール症候群の実態調査（アンケート）を行う。
- ② クリグラー・ナジャール症候群の分子遺伝学的診断と遺伝学的背景の解明を行う。

14) 小児期に発症する希少難治性肝・胆道疾患の移行期医療に関する実態調査

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班（滝川班）、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本肝臓学会と連携してガイドブックを作成し、完成後には関連学会の承認を得てインターネットで公開する。

15) データベース解析

① ゲノムコホート・バイオバンクと希少疾患

自閉スペクトラム症（ASD）を分割して、ASD が示す多様な症状とビタミン B6 処方歴を変数として、「クラスターごとの患者群」と対照群で遺伝情報上の比較を行う。

② 小児慢性特定疾病児童等データの現況値と全国登録推定値

1. 本研究では、小慢登録データ件数の全国推定登録数を推定するために、受給者証所持者数を利用する。
2. 小児慢性特定疾病児童等登録データより、研究対象疾患について記述統計データを集める。

C 研究結果

研究班全体の結果

令和 2 年度会議開催

第1回全体会議：令和2年12月12日（日）13：00－16：00 Web開催

各グループの研究の進捗状況を確認し、審議の上、今後の方向性が報告された。

各疾患研究の結果

1) 胆道閉鎖症

① 診療ガイドラインの普及・改訂のための作業

現在の胆道閉鎖症診療ガイドラインの英文抜粋版を作成し、J Hepatobiliary Pancreatic Sciences 誌に掲載した。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ガイドライン統括委員会が組織された。前回ガイドライン作成以降のエビデンスの集積状況を確認するためのテストサーチを実施した。

② 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析

全国登録事業は、2019年の症例が94例加わり、全3,591例の解析結果を日本小児外科学会雑誌57巻3号に報告した。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。

④ 患者会からの発表演題を含めた学術集会の開催

第47回日本胆道閉鎖症研究会を実施した。新型コロナウイルス感染症に対する感染対策に留意して、現地及びWeb併用のハイブリッド形式で開催された。家族会との共催シンポジウムでは、患者及び患者家族、臨床心理士による発表が行われた。

2) アラジール症候群

① 疾患レジストリの準備として、患者に付帯する情報や検査情報などの収集プラットフォームを作った。レジストリ内で行われる解析のため、検体取扱・収集・検体管理方法などが策定された。2021年2月から全国運用を開始した。

② Alagille 症候群の診療ガイドライン作成に関し、日本小児栄養消化器肝臓学会学術（肝臓）委員会の支援を得て具体的な作業が開始された。

3) 遺伝性膵炎

① 小児遺伝性膵炎専門家による協議の上、アンケート内容及び倫理書類を作成し、倫理委員会の承認を得た。SF-12[®]の使用契約を締結して、調査を開始した。10例から有効回答を得た。臨床経過、膵外分泌機能、医療費助成状況などの情報を得た。

② SF-12[®]による評価を実施した。

4) 先天性胆道拡張症

① 診療ガイドラインの改訂

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、委員会でCQの見直し作業を行なった。

② 小児期発症患者の成人期の詳細な状況調査

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）の問い合わせを行った。さらに、これらのデータを

もとに、先天性胆道拡張症を指定難病に申請した。

③ 海外との連携の模索

韓国、ベトナム、台湾、イギリスとの連携を模索中である。

5) 家族性肝内胆汁うっ滞症

① 多施設前向きレジストリ研究に関し中央倫理委員会での一括審査を取得し、中央倫理委員会への委託審査が認められていない施設に関しては、個別審査により実施承認を得て、運用を開始した。

② 指定難病にむけて、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受けた。厚生労働省に指定難病としての検討のための資料を提出した。

6) カロリ病・先天性肝線維症

① 先天性肝線維症として旧小児慢性特定疾病データベースに平成 17 年～平成 26 年度までに登録されていた症例より、発症時年齢、肝腫大、肝生検、就学状況等の情報を得た。

② 多嚢胞腎ワーキンググループに共同研究の申し入れをおこない、常染色体劣勢多嚢胞腎のレジストリに先天性肝線維症および Caroli 病の追加を依頼した。

③ 全国調査について倫理委員会の承認が得られ、関連学会に対して全国調査に必要な評議員在籍施設の開示申請を行なった。

7) 肝内胆管減少症

① 森田班の研究分担者を中心に臓器合併症の調査票を作成した。

② 小児慢性特定疾病情報センター「肝内胆管減少症」の疾患概要の改訂を小児慢性特定疾病情報室へ提案した。

8) 原因不明肝硬変症

① 169 例が検索され、手術既往のある 90 例の約半数に胆道閉鎖症やそれ以外の胆汁うっ滞症が含まれる可能性が示唆された。

② 経静脈栄養施行症例のうち、手術歴のある 12 例では短腸症候群等の腸管不全合併肝障害例が含まれる可能性が示唆された。

③ 肥満度 50%以上の高度肥満症例は 10 例未満で、10 歳代が多く、非アルコール性脂肪性肝障害であることが示唆された。

9) 先天性門脈欠損症

① 先天性肝外門脈体循環短絡症に対する肝移植の結果を英文誌に報告した。

② 一次調査として、先天性門脈欠損症・先天性門脈体循環短絡症例の有無を調べ、149 例が集計された。

10) 新生児ヘモクロマトーシス

免疫グロブリン大量静注療法の経験のある 3 施設で治験が実施された。3 例が治験終了し、2 例が治験待機中である。出生した 3 例とも疾患の発症はなく、無治療で生存中である。

11) 先天性高インスリン血症

① 2009 年以前と以後の比較で、膵垂全摘の減少に伴って術後糖尿病が激減しており、また内科的血糖管理の向上から神経後遺症も減少傾向にあった。

② 内科的管理中に耐糖能異常をきたした 2 例で、ABCC8 遺伝子の R1420H/F591fs604*、

F591fs604*/WT を同定した。いずれも先天性高インスリン血症は経過中に改善し、食後低血糖をとともなう耐糖能異常の表現型を示した。

- ③ MODY (若年発症優性遺伝性糖尿病) 様の糖尿病で、MODY 遺伝子に病的バリエーションを持たない症例において従来先天性高インスリン血症の原因と考えられる R702H を同定した。
- ④ 自施設で診断した先天性高インスリン血症患児の長期予後調査について、臨床研究倫理委員会承認を受け、調査票を作成した。
- ⑤ 十二指腸温存膵頭部切除においては、確実に病変を切除していることを術中に確認することと、総胆管の損傷を回避するために注意深い剥離操作を行うことが重要と考えられた。

12) 嚢胞性線維症

① 患者登録制度を利用した症例調査

1994 年以降に登録された 130 例の情報を得て、臨床的特徴および体格を検討した。

② CF 情報交換会を実施した。

③ 汗試験の施行状況

汗試験の結果で 2 例が嚢胞性線維症であった。

④ 便中膵エラスターゼ検査の施行状況

2020 年は全国から 15 名の検査依頼を受け、嚢胞性線維症患者 8 名のうち 3 名が膵外分泌機能不全であった。

13) クリグラー・ナジャール症候群

新たにクリグラー・ナジャール症候群をきたすと考えるビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT1A1) の変異が発見された。

14) 肝・胆道疾患の成人領域の調査研究

令和元年度に本ガイドブックの対象疾患を絞り込み、令和 2 年度には対象疾患の妥当性の検証および執筆内容についての調整を行った。

15) データベース解析

① ゲノムコホート・バイオバンクと希少疾患

クラスターに基づいた GWAS (クラスターベース GWAS) では、65 個の有意な遺伝子座を特定し、SRRM4 遺伝子内に位置する rs11064685 は、ASD の原因のひとつである可能性が示唆された。

② 小児慢性特定疾病児童等データの現況値と全国登録推定値

1. 研究対象疾患別の登録数現況値は、胆道閉鎖症がもっとも多く、次いで胆道拡張症が多かった。
2. 研究対象疾患には極めて稀少な疾患も含まれるが、小慢登録データが存在する可能性があった。

D 考察

本研究班では、小児期から成人期への医療移行（トランジション）が問題となる 14 の希少肝胆膵疾患を研究対象としている。いずれも希少疾患であり、国内における発生状況や正確な病状の把握のために疾患登録システム（レジストリ）の存在はきわめて重要である。

対象疾患のレジストリの構築、運用、並びに進捗状況は以下のとおりである。

胆道閉鎖症は、1989 年に疾患レジストリの運用が開始され、集計結果が毎年日本小児外科学会雑誌に報告されている。本疾患では疾患レジストリデータを基盤として診療ガイドラインが作成され活用されているが、昨年その英語の概要版が公表され、世界的な普及にも期待が寄せられる。さらに今回、3,600 例に迫る登録症例が詳細に解析され、予後因子の検討結果が英文誌に掲載された。診療ガイドラインの改訂に向けた作業も開始されている。

アラジール症候群と進行性家族性肝内胆汁うっ滞症は、「小児期発症の胆汁うっ滞性肝疾患を対象とした多施設前向きレジストリ研究」として、REDCap のシステムを用いた疾患レジストリが構築され、2021 年 2 月に運用が開始された。このレジストリは、疾患登録に加えて、特殊検査の普及・迅速化や生体サンプルの保管・管理までを含み、希少疾患の診断治療への幅広い活用が見込まれており、たいへん大きな進捗といえよう。アラジール症候群については、診療ガイドライン作成に向けて学会の合意形成やクリニカルクエスト作成のための作業が開始されている。

遺伝性膵炎は、小児遺伝性膵炎患児の置かれている社会的背景および問題点を明らかにすること、またその疫学を明らかにすることを目的に QOL 調査に着手した。

先天性胆道拡張症は研究会ベースの疾患レジストリが進行中で、すでに運用されている診療ガイドラインの改訂のため、クリニカルクエストの見直し作業が行われている。またレジストリの追跡症例について、重症度別の合併症の頻度調査が行われている。

カロリ病および先天性肝線維症では疾患概念に重複がみられることから、診断基準について検討を行っており、また肝内胆管減少症においても、疾病概念の見直し作業中である。さらに、これらの疾患については、他臓器の障害を合併する症候群的な位置づけをなすものがあり、多領域の研究班（成田班、森田班）と連携して作業が行われている。

原因不明肝硬変症は疾患概念と診断基準の確立が完全でないため、「小児慢性特定疾病児童等データベース」を用いて患者データを網羅的解析が行われ、この疾患と切り離すべき症例の洗い出しが行われている。

先天性門脈欠損症は、日本小児脾臓・門脈研究会を母体とした疫学調査が開始され、同時に疾患レジストリの構築が見込まれている。次年度には二次調査結果から治療に関する提言の策定、さらに成人の研究班（田中班）との連携で、診療ガイドライン作成に向けての進捗も期待されている。

新生児ヘモクロマトーシスは、本研究班で策定された診断基準改定案が承認され、運用が開始されている。今回は AMED 佐々木班との共同研究で、治療法の開発を目指した患者登録が進んでいる。

先天性高インスリン血症は、診療ガイドラインが運用されていて、現在治療法や予後を検討する疫学研究、遺伝子解析、外科療法に関する検討などが行われている。今回、合併症としての糖尿病のリスクや手術の注意点などが明らかになった。

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

クリグラー・ナジャール症候群は、希少性の極めて高い疾患で、正確な症例数 m の把握自体がなかなか困難で、そのための作業が継続されている。

このようにレジストリ構築とそれをベースとした診療の標準化への取り組みという側面でも、疾患ごとにさまざまである。

本研究班の重要なプロダクトに、診断基準、診療の手引き、重症度分類、そして診療ガイドラインなどがあるが、すべて診療の標準化を目指したものであり、その先には、診療の質の向上と均てん化がある。とくに小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患においては、望ましいトランジションの在り方に関する検討とその達成に向けての研究調査が本研究班の作業のひとつの柱ともなっており、ここでも疾患レジストリに期待される役割は大きい。今回アレルギー症候群と進行性家族性肝内胆汁うっ滞症のレジストリ運用が開始され、また先天性門脈欠損症も漸くその端緒についた。それ以外のレジストリが未構築の疾患についても同様にその構築にむけての流れを作っていく努力が肝要と思われる。

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

本研究班は、日本小児外科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本胆道閉鎖症研究会、日本小児肝臓研究会、日本小児内分泌学会、日本小児脾臓・門脈研究会という小児医療系学会・研究会と、日本膵・胆管合流異常研究会、日本消化器病学会、日本肝臓学会という成人を含む肝胆膵疾患の主要学会・研究会の医療者が一堂に会して検討を行い、それぞれの疾患の特徴や経過に応じて、理想的なトランジションを追及することができる貴重な組織体制が構築されている。

さらに、診断基準が定まっていない疾患や見直しが行われている疾患について疾患概念を明確にすることやトランジションの問題への対応も含めて本研究班の作業をさらに円滑なものにする目的で、主に成人疾患を扱う研究班、すなわち「難治性の肝・胆道疾患に関す

る調査研究」(田中班)、「難治性腎障害に関する調査研究」班(成田班)、および「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」(森田班)との連携が図られている。

以上、本研究班は、学会及び研究班間の連携をベースとした調査研究に基づいて、小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患に対し、より高品質な診療とよりスムーズなトランジションシステムの提供を目指している。

E 結論

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の診療水準を高レベルで均てん化し、理想的なトランジション体制を図るための調査研究が本研究班のめざすところであり、そのためには、疾患レジストリの構築、運用と診療ガイドラインを含む各種プロダクツの作成・普及が大きな武器となる。今回いくつかの疾患でレジストリの構築が行われ、あるいはその見通しが立ったことは、研究班としての大きな進捗と考えられた。診療ガイドラインを含む研究班のプロダクツについても毎年進捗が図られているが、同じ希少疾患といっても、疾患概念の確立に時間を要するもの、あるいは極端に発生頻度の低い疾患などもあり、作業の足並みが揃いにくいのが本研究班の実情である。それでもそれぞれの疾患の国内のエキスパートが集結して、現状のコンセンサスを確認することはたいへん意義深いことと思われる。この中から個々の疾患の状況に応じて、関連する学会、研究会間の連携を深めて、患者にとって有用性の高い作業を継続していくことが重要と考えている。

本研究班で構築された、関連する学会・研究会を包含する形での、小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患を扱う小児および成人の医療者・研究者間の連携に、患者の家族会との情報交換なども加えた枠組みをさらに効率的に活用することを目指している。

F 研究発表

分担研究報告書に記載