

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究  
分担研究報告書

小児期の門脈血行異常症に関する調査研究

研究分担者 鹿毛 政義 久留米大学先端癌治療研究センター・分子標的部門  
客員教授

研究分担者 大藤さとし 大阪市立大学大学院医学研究科 准教授

研究分担者 仁尾 正記 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 教授

研究協力者 古市 好宏 東京医科大学消化器内科学分野 准教授

研究協力者 佐々木英之 東北大学病院小児外科 講師

研究協力者 考藤 達哉 国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター  
研究センター長

研究協力者 赤星朋比古 九州大学災害・救急医学 准教授

研究協力者 橋爪 誠 北九州古賀病院 病院長

研究協力者 乾 あやの 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 部長

研究要旨：門脈血行異常症分科会は、肝外門脈閉塞症、特発性門脈圧亢進症、バッドキアリ症候群を対象に、疫学調査やガイドラインの作成など成果を挙げてきた。しかし、門脈血行異常症の研究は、主に成人を対象としたものであった。今年度は、小児期発症の門脈血行異常症と Fontan 関連肝疾患（FALD）を新たな対象とし、その実態調査の体制作りを行った。

研究目的は、小児の門脈血行異常症と FALD 患者の診療指針・ガイドラインを作り、患者の QOL の向上に資することである。この目的を達成するには、成人例と同様に、患者の実態調査、診断・治療症例の登録、定点モニタリングの実施、データベース化(EDC化)などの作業を行う必要がある。ただし小児の門脈血行異常症と FALD は、成人と比して、患者は極めて少ない。患者の実態調査を進めるためには、小児の肝疾患に関連する諸学会や研究会の協力が必須の要件となる。今年度は、難治性疾患等政策研究事業、小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究班、日本小児脾臓・門脈研究会本研究会、国立国際医療研究センター国際研究開発費・重点研究班の協力により、患者レジストリ体制を整えることができた。FALD に関しては一次調査を行った。

今後、本研究班と小児領域の諸学会や研究班との連携強化を図り、小児患者の全国的な実態調査を積極的に進めていきたい。

A. 研究目的  
門脈血行異常症分科会では肝外門脈閉塞症、特発性門脈圧亢進症、バッドキアリ症

候群を対象に研究を行ってきた。今年度は、厚生労働省から指導されていた、門脈血行異常症の移行期医療について研究を新

たに開始した。対象疾患は、小児期発症の門脈血行異常症と、本分科会では新たに取り組む Fontan 関連肝疾患 (FALD) である。門脈血行異常症と FALD は小児期に発症する例があるが希少疾患であり、患者数など、その実態は明らかにされていない。また診断・治療のガイドラインもない。

本研究の目的は、本邦における小児の門脈血行異常症と FALD の実態を解明して、診断と治療のガイドラインを作成し、患者の予後と QOL の改善を図ることである。

## B. 研究方法

研究方法の概要は、小児の門脈血行異常症と FALD の患者の実態調査、診断・治療症例の登録、定点モニタリングの実施、予後の評価を可能とする体制づくり、患者情報のデータベース化 (EDC 化) などを通して、診療ガイドラインの作成を目指す。

小児の門脈血行異常症と FALD は、成人例に比し、さらに希少な疾患である。したがって、精度の高い患者の実態調査を行うため、まず本症に関連する諸学会や研究会に協力を要請した。

(倫理面への配慮)

疫学調査「定点モニタリング」に関しては、大阪市立大学の倫理審査委員会の承認を受けている。(「特定大規模施設における門脈血行異常症の記述疫学に関する研究 (定点モニタリングシステム)」平成 23 年より承認)

## C. 研究結果

1. 小児の門脈血行異常症の患者実態調査について

仁尾正記のご支援のもと、以下の 2 つの研究事業と研究会が患者レジストリに協力して頂けるとなった。

1) 厚生労働省難治性疾患等政策研究事

業：小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究 (研究代表者：仁尾正記)

事業概要：小児期発症する希少な種々の肝胆膵疾患を対象に、診療の質の向上に目的に研究行っている。

令和 2 年 12 月 12 日開催の令和 2 年度 第 1 回班会議において、分科会会長の鹿毛と共同研究者の古市好宏が患者レジストリ協力を依頼した。

2) 日本小児脾臓・門脈研究会本研究会 (代表世話人：仁尾正記)

研究会概要：小児特有の門脈圧亢進症・脾機能亢進を呈する様々な疾患に関する最先端の知見について情報交換を行なっている。

小児の FALD の小児患者実態調査について共同研究者である考藤達哉 (国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター) は、FALD の疾患レジストリ構築と診療ガイドラインの作成を目指す研究班、すなわち“国立国際医療研究センター国際研究開発費・重点研究” (考藤班) を主催している。今後、考藤班と本分科会と協同して研究を進めていく。

考藤班研究の骨子は、1. FALD レジストリ構築・疫学・自然史の解明。2. FALD 病理診断法・診断基準の検討。3. FALD 肝線維化診断法・バイオマーカー探索。4. FALD マウスモデルの樹立と病態研究。

対象診療科は、消化器科、循環器科、心臓血管外科、小児科、小児外科である。

今後の FALD 実態調査の実実施計画：

- 1) 一次調査：全国 11, 175 診療科から調査対象施設として 3, 570 施設を選定し、2021 年 3 月一次調査を行った。
- 2) 二次調査：一次調査で回答が得られた施設を対象に実施する。

### 3. 小児期肝疾患の肝生検組織の病理学的検討について

肝疾患の研究を進める上で、病理学的評価や診断の果たす役割は大きい。鹿毛らは、仁尾正記や考藤達哉が主催する前記の研究事業や班研究に於いて、小児の種々の肝疾患の病理診断や評価に携わっている

(F. 研究論文を参照)。また、考藤達哉の FALD 実験モデルの病理学的検討にも参画している (未発表)。このような病理を通じた連携は、今後の小児の門脈血行異常症と FALD の共同研究の展開に生かされると期待できる。

#### D. 考察

門脈血行異常症の 1 つである肝外門脈閉塞症 (EHO) の予後は良好と考えられている。EHO を追跡調査した研究によると、3~7 年生存率は 90~98%、10 年生存率は 69~86%と報告されている。胃食道静脈瘤の有無や腹水の有無、海綿状血管腫様所見のパターンは、生命予後に影響を与えないことを示した報告がある。成人は 610~930 名との報告があるが、小児の実態は不明である。今後、小児 EHO の実態の解明が期待される。

FALD とは、単心室症を含む複雑心奇形に対する機能的修復術であるフォンタン術後の合併症の 1 つである。フォンタン術後患者の長期生存例の増加に伴い、約 50% の症例は FALD を合併すると推測されている。うっ血性肝線維化の進行に伴い肝細胞癌の合併などの重篤な合併症も報告され、近年関心を集めている。推定 4000 人の患者がいると推定されているが、実態は不明である。全国的なレジストリが行われていない現状では、FALD 患者の疫学や自然歴は明らかにされておらず、したがって進行リスク群の囲い込みができていない。無論、診療の指針となるガイドラインも作られていない。

今回 FALD の一次調査が 2021 年 3 月に実

施された。今後の FALD 実態調査の進展が期待される。

#### E. 結論

諸学会や研究会の協力のもと、FALD 患者の実態調査を開始した。今後、小児領域の学会や研究班との連携を一層深め、小児患者の全国実態調査を進めていきたい。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Zen Y., Kondou H., Nakazawa A., Tanikawa K., Hasegawa Y., Bessho K., Imagawa K., Ishige T., Inui A., Suzuki M., Kasahara M., Yamamoto K., Yoshioka T., Kage M., Hayashi H. Proposal of a liver histology-based scoring system for bile salt export pump deficiency. *Hepatol Res*, 50, 6, 754-762, 2020.
2. Oeda S., Takahashi H., Imajo K., Seko Y., Ogawa Y., Moriguchi M., Yoneda M., Anzai K., Aishima S., Kage M., Itoh Y., Nakajima A., Eguchi Y. Accuracy of liver stiffness measurement and controlled attenuation parameter using FibroScan((R)) M/XL probes to diagnose liver fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study. *J Gastroenterol*, 55, 4, 428-440, 2020.
3. Oeda S., Takahashi H., Imajo K., Seko Y., Kobayashi T., Ogawa Y., Moriguchi M., Yoneda M., Anzai K., Irie H., Sueoka E., Aishima S., Kage M., Itoh Y., Eguchi Y., Nakajima A. Diagnostic accuracy of FibroScan-AST score to identify non-alcoholic steatohepatitis with significant

activity and fibrosis in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease: Comparison between M and XL probes. Hepatol Res, 50, 7, 831-839, 2020.

4. Fukushima M., Miyaaki H., Sasaki R., Haraguchi M., Miura S., Ishimaru H., Hidaka M., Okudaira S., Eguchi S., Futakuchi M., Kusano H., Kage M., Nakao K. Inferior Vena Cava Anomalies with Portal Vein System Continuation Presenting as Portal Hypertension with a Long-term Follow-up. Intern Med, 59, 22, 2897-2901, 2020.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他