

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 客員教授
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
佐々木英之 東北大学医学系研究科 小児外科分野 准教授
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実施されたアンケートによる調査研究の結果が日本小児外科学会雑誌に掲載された。

胆道閉鎖症全国登録事業では2021年度もこれまで同様に実施され、2020年の症例が48施設から100例が新たに登録され、全体では3696例の症例が登録された。また次年度からのウェブ登録システム運用にむけての作業を進めた。さらに今年度からは、胆道閉鎖症の診断の契機としてのビタミンK欠乏性出血症、特に頭蓋内出血についての集計を定期的に行うこととなった。これまでの症例の集計では頭蓋内出血の発症日齢は平均61.9日で、約8割は日齢50日以降の発症であることが明らかとなった。

ガイドラインの改訂作業では、統括委員会での議論を受けて、利益相反管理をふくめた作成組織の確定ならびにガイドライン作成グループによるCQの改訂作業を進めた。

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、令和三年度の研究を実施した。

B. 研究方法

1. ガイドライン改訂作業として、利益相反管理をふくめた作成組織の確定とクリニカルクエストの改訂作業

胆道閉鎖症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連携して、Mindsのガイドライン作成マニュアルに則り、利益相反管理の体制を整備しつつ、作成組織の確定を行った。

またガイドライン改定におけるスコープならびにクリニカルクエストの見直し作業を行った。併せてクリニカルクエスト見直しを見据えて、現

行ガイドラインのCQの一部について、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の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。

（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. ガイドライン改訂作業として、利益相反管理をふくめた作成組織の確定とクリニカルクエスチョンの改訂作業

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設置されたガイドライン統括委員会による議論を踏まえて、利益相反管理をふくめた作成組織を確定した。また現行ガイドライン作成と同様に、関連学会、研究会からの作成協力が得られる体制を整備した。

確定されたガイドライン作成組織をもとに、ガイドライン作成グループによるCQの改訂作業を進めた。予備的な文献検索については、前回のガイドライン併せてクリニカルクエスチョン見直しを見据えて、現行ガイドラインのCQの一部について、予備的な文献検索を実施した。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
5	胆道閉鎖症の術前診断に肝生検は有用か?	34	0	10
6	胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か?	433	4	75
10	術後の抗菌剤長期静脈投与は有用か?	12	1	9
11	術後のUDCA投与は有用か?	17	4	12
13	胆管炎に対する抗菌薬の予防投与は有用か?	27	9	11
15	胆道閉鎖症術後症例における肝内胆管拡張あるいは肝内嚢胞に対してPTBDは有用か?	8	0	5
22	胃食道静脈瘤に対して予防的静脈瘤治療は有用か?	24	1	11
23	脾機能亢進症に対する治療は有用か?	34	3	42

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2021年度もこれまで同様に実施され、2020年の症例が48施設から100例が新たに登録され、全体では3696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58巻2号へ掲載された。

登録症例の2020年時点での生死の状況は図1の如くである。

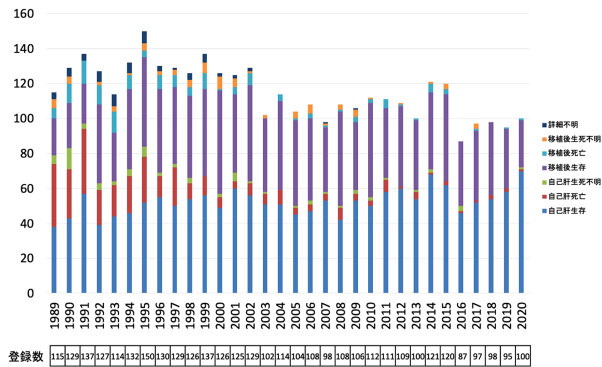


図1 登録年別台帳登録状況

また例年通りの集計に加えて、今年度からは、胆道閉鎖症の診断の契機としてのビタミン K 欠乏性出血症、特に頭蓋内出血についての集計を定期的に行うこととなった。これまでの症例の集計では頭蓋内出血の発症日齢は平均 61.9 日で、約 8 割は日齢 50 日以降の発症であることが明らかとなった。

全国登録のウェブ登録化については、総括機関である東北大学の倫理審査を終了し、次年度以降にシステムを運用できるように手続きを進めた。

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 を維持しつつ成育できる環境の構築が必要である。

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。胆道閉鎖症の発症契機としてのビタミン K 欠乏性出血症は、これまでも解決すべき課題とされていた。解決にむけた基礎データを提供する観点から、今年度より胆道閉鎖症全国登録のデータにおけるビタミン K 欠乏性出血症、特に頭蓋内出血についての集計を定期的に行うこととなった。重篤な後遺症が懸念される頭蓋内出血症例は、その 8 割が日齢 50 以降に見られた。今後は便色カードの有効活用などの活動と連携することで、

胆道閉鎖症の早期発見およびビタミン K 欠乏性出血症の発症率低下を目指していくことが重要と考えられた。

今年度からガイドライン改定の作業が本格化された。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、改定ガイドラインの CQ の確定からシステマティックレビューの作業へと、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). Hideyuki Sasaki, Masaki Nio, Hisami Ando, Hiroaki Kitagawa, Masayuki Kubota, Tatsuya Suzuki, Tomoaki Taguchi, Takashi Hashimoto, Japanese Biliary Atresia Society. Anatomical patterns of biliary atresia including hepatic radicles at the porta hepatis influence short- and long-term prognoses. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2021 28(11):934-41.
- (2). 佐々木英之、仁尾正記。【小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法】胆道閉鎖症，小児外科 52 巻 3 号，290-295
- (3). 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 2019 年集計結果，日本小児外科学会雑誌 57(2)，2021 年 4 月
- (4). 大久保 龍二，佐々木 英之，橋本 昌俊，中島 雄大，仁尾 正記。【みんなで役立てよう 新生児スクリーニング検査】便色カードによる胆道閉鎖症スクリーニング スク

リーニングで発見された胆道閉鎖症の治療
と予後. 周産期医学 51 巻 2 号 Page236-
239(2021. 02)

- (5). 大久保 龍二, 佐々木 英之, 橋本 昌俊, 中
島 雄大, 仁尾 正記. 【必携!外傷と外科疾
患への対応】迅速な判断を必要とする疾患
胆道閉鎖症 胆汁うっ滞性疾患の鑑別、ス
クリーニングの可能性 小児内科 53 巻 2 号
Page235-239(2021. 02)
- (6). 田中 拓, 佐々木 英之, 中島 雄大, 仁尾
正記.
- (7). 胆道閉鎖症成人例の現状と公的助成受給状
況に関する調査研究. 日本小児外科学会雑
誌 57 巻 5 号 Page823-831(2021. 08)

の臨床的意義の検討, 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48回日本胆道閉鎖症研究会, 2020.
12. 11 名古屋

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

学会発表

- (1). 胆道閉鎖症の年長例に対する肝移植適応に
ついて, ポスター 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5
8回日本小児外科学会学術集会 東京, 2021年
4月28日-30日、横浜
- (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, 第57回日
本肝臓学会, 2021. 6. 18 札幌
- (3). 胆道閉鎖症における肝脾容積と病態の関連
についての検討, 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48回日本胆道閉鎖症研究会, 2020. 12. 11
名古屋
- (4). 胆道閉鎖症(I-cyst- α)と先天性胆道拡張症
乳児例の検討, 口頭, 大久保 龍二, 佐々木
英之, 福澤 太一, 工藤 博典, 安藤 亮,
遠藤 悠紀, 遠藤 龍磨, 仁尾 正記, 和田
基, 第44回日本膵・胆管合流異常研究会, 2
021. 9. 11 静岡
- (5). 胆道閉鎖症術後患児における骨塩定量検査