

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 客員教授

研究要旨

研究目的

小児期発症の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が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、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年度から行われた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。これまでの研究を踏まえ、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更なる研究が必要である。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) これ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) 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の既存の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) 疾患レジストリが構築されていない疾患における学会の合意に基づいた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) 進行性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) クリグラール・ナジャール症候群
- 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

各疾患研究の結果

- 1) 胆道閉鎖症
 - ① ガイドライン改訂のための作成組織を確定した。予備的な文献検索を実施し、改訂作業を開始した。
 - ② 胆道閉鎖症全国登録に2020年の100症例が新たに登録され、全体で3,696例となった。集計結果を日本小児外科学会雑誌58巻2号に掲載した。今年度からは、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開始し、頭蓋内出血の約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の作業を進めた。
- 2) アラジール症候群
 - ① アラジール症候群6例を遺伝子診断した。レジストリ内で病理組織所見、胆汁酸分析などを行った。データの推移を取得するための基礎資料を作成した。
 - ② 診療ガイドライン作成のキックオフミーティングを実施した
 - ③ 日本小児肝臓研究会の会員所属機関99施設に対し調査した結果、直近1年間の患者数の合計が118例、過去に診療したことのある患者数の合計は198例であった。
- 3) 遺伝性膵炎

ダイレクトシーケンス法で変異が判明している10症例に対しターゲットシーケンスを行った結果、一致率は100%であった。
- 4) 先天性胆道拡張症
 - ① 診療ガイドラインの改訂について、BQ11項目、CQ18項目、FRQ2項目を決定してシステムテックレビューを行い、CQに対しては推奨文と解説文を、BQ及びFRQに対しては解説文を作成した。
 - ② 重症度分類については、重症度判定項目は5項目とし、判定項目の中で最も症状の重い

項目の重症度をもって該当重症度とした。

- ③ 全国登録症例の追跡調査については、1,459 例の追跡が可能であった。小児先天性胆道拡張症の 51 例 (10.6%) に合併症を認めた。成人に到達した小児先天性胆道拡張症のうち 28 例 (8.7%) が成人期になっても合併症を有していた。成人先天性胆道拡張症の 43 例 (12.1%) が肝外胆管切除後に合併症を認めた。先天性胆道拡張症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。
 - ④ 小児例では、重症度 1 以上は 44 例 (9.1%)、重症度 2 以上は 38 例 (7.9%)、成人では、重症度 1 以上は 34 例 (9.6%)、重症度 2 以上は 29 例 (8.2%) であった。先天性胆道拡張症術後症例では、約 8% に重症度 2 以上の長期的合併症を有することが判明した。
 - ⑤ 海外との連携については、COVID19 の世界的流行の影響で進展していない。
- 5) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC)
- ① 「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」に関し、35 都道府県・55 医療機関で実施承認を得た。2022 年 3 月末日時点での登録数は 77 名 (うち PFIC 3 名) である。
 - ② 疾患概要・診断基準・重症度分類を作成し、学会承認を得たのち、PFIC が指定難病に追加された。
 - ③ ガイドライン作成委員会を組織し、日本小児栄養消化器肝臓学会にガイドライン作成ワーキンググループ結成の申請書を提出した。
- 6) カロリ病・先天性肝線維症
- ① 「難治性腎障害に関する調査研究」班との共同調査では、調査項目の作成を行い、小児腎臓および小児肝臓を専門的に診療している施設に一次調査を行った。
 - ② 日本肝移植学会より肝移植症例の情報を得た。その結果、両疾患に対する肝移植は他疾患に比べ予後が悪い可能性、及び併存する腎疾患が予後に影響している可能性が示唆された。
- 7) 肝内胆管減少症
- ① 臓器合併症の調査票を配布し回収した。
 - ② 旧小児慢性で登録された肝内胆管減少症は 2 例であった。平成 25 年度の年間登録 10 例以下の疾患における検証では、肝内胆管減少症は 2 例であった。
- 8) 原因不明肝硬変症
- 新小慢データベースの解析対象となった症例は 48 例で、登録時年齢 11.7 ± 4.7 歳であり、ほとんど症例は幼児期早期に発症していた。胆汁うっ滞を疑う症例は 10 例、非アルコール性脂肪肝炎、アラジール症候群、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、先天性心疾患、腸管不全合併肝障害、先天性代謝異常症のいずれもが 10 例未満であった。
- 9) 先天性門脈欠損症
- 症例を有する 20 施設中 18 施設より 149 症例分の回答を得た。除外症例を除く 134 例について、症例の疫学、症状、診断、治療、合併症、予後等の詳細が集計された。

- 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を実施した 4 例とも疾患の発症はなく、無治療生存中である。
- 11) 先天性高インスリン血症
- ① KATP チャネル遺伝子異常の同定された 102 名のうち 72 名について回答を得た。ABCC 8 遺伝子異常をもつ 61 名では、低血糖が持続しているもの 23 名、正常血糖のもの 33 名、高血糖・耐糖能異常を示すもの 5 名、同様に KCNJ11 遺伝子異常をもつ 12 名では、低血糖が持続しているもの 4 名、正常血糖のもの 6 名、高血糖・耐糖能異常を示すもの 2 名であった。
 - ② 遺伝子パネル検査の結果、2 名に低頻度モザイクの原因遺伝子バリエントを認めた。
- 12) 嚢胞性線維症 (CF)
- ① 患者登録制度で 24 症例の調査票を回収し、2 例の死亡報告があった。
 - ② CF 患者 6 症例の *CFTR* 遺伝子解析を行った。
 - ③ 汗試験が 5 名で実施され、検査できた 4 例中 1 例が *CFTR* 遺伝子関連疾患と思われた。
 - ④ 便中膵エラスターゼ検査は、全国から 14 名の検査依頼を受け、10 例が PI であった。迅速試験で PS と判定したが、後日、ELISA 法による定量試験で PI と判定された症例は 3 例あった。
 - ⑤ CF 情報交換会を実施した。
 - ⑥ オンライン相談に対する対応を行った。
 - ⑦ 診断基準と重症度分類について、疾患別個票を修正した。
- 13) クリグラー・ナジャール症候群
症例解析でクリグラー・ナジャール症候群の症例はいなかったが、2 つの新規アレルを発見した。
- 14) 肝・胆道疾患の成人領域の調査研究
ガイドブックの対象疾患の絞り込みを行ない、令和 3 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) 小児慢性特定疾病データベース解析
- ① 現在の登録データにおいて、2015～2017 年までは概ね全体の 8 割程度、2018 年は 7 割強の登録率であると考えられた。胆道閉鎖症の登録件数をもっとも多く、次いで胆道拡張症であった。
 - ② 小児慢性特定疾病児童等データにおける胆道閉鎖症の登録件数の 95%信頼区間の解析から、かなりの範囲の当該疾病患者を捕捉できている可能性があった。
 - ③ 希少疾病においても、小児慢性特定疾病児童等データベースで、ある程度の患者を捕捉できている可能性が示唆された。
 - ④ 胆道閉鎖症の小学校・中学校就学期の就学状況について、一般学校内に設置される特別

支援学級または特別支援学校のいずれかに通学している症例は、全体の6～7%であることが分かった。

結論

希少疾患の研究における疾患レジストリの役割はたいへん大きいですが、今回小児期発症の胆汁うっ滞性肝疾患を対象とした疾患レジストリが立ち上がり、本研究班の研究対象疾患からはアラジール症候群と進行性家族性肝内胆汁うっ滞症が登録対象となり、試料・情報の蓄積が開始された。診療ガイドラインをはじめとする疾患の取り扱いに関わるプロダクトの作成・改訂も研究班の重要な作業である。今回は、アラジール症候群と進行性家族性肝内胆汁うっ滞でガイドラインの作成作業が開始され、胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症ではガイドラインの改訂作業が始まっている。このような作業の流れの中から、今年度、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症が指定難病に認定されたことは本研究班の成果の一つといえよう。

ガイドライン以外のプロダクトの作成や改訂の作業や全国調査などによる実態調査も各疾患で行われ、それぞれに進捗を得た。その希少性ゆえに作業の足並みが揃にくいのが本研究班の実情で、ある程度やむを得ないところがあり、それでも多くの疾患ではそれぞれのペースで調査研究が進捗している。

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、他の研究班や患者の家族会との情報交換なども加えた枠組みを維持して、さらに各疾患の実態を追求し患者支援の道を模索していきたい。

研究分担者

田尻 達郎 京都府立医科大学小児外科教授

佐々木 英之 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野准教授

松浦 俊治 九州大学病院小児外科准教授

今川 和生 筑波大学医学医療系小児科学講師

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講師

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・内分泌内科部長
金森 豊 国立成育医療研究センター 小児外科系専門診療部外科診療部長（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
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班との連携を通じ、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、指定難病
- 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) クリグラール・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、疾患によっては、調査に基づいたガイドライン等が作成された。この過程では合意を得た情報発信を行うため関連学会・研究班との連携が必要だった。課題は1) 移行期医療の障害要因抽出、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。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。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。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。

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。また令和元年度まで実施された AMED のエビデンス創出研究班の成果を反映させる。

大枠としては1年目に現状調査を行い、2年目には抽出された問題点を中心に必要な文書改訂や検討を進める。3年目には必要な文書の作成・改訂を行い、患者の意見も反映された診療体制の枠組みを策定する。

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、田口（協力者）、吉田（協力者）、古川（協力者）、大久保（協力者）
- 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）、中野（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) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症：林、近藤、虫明
- 6) カロリ病：乾、別所
- 7) 先天性肝線維症：乾、別所
- 8) 肝内胆管減少症：乾、小林（協力者）
- 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）、安藤（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・ナジャーラ症候群：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）、太平（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）
 - 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（日本膵臓学会理事長）
- 正宗（日本膵臓学会監事）
- 田中（日本肝臓学会評議員）
- 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：盛一

本研究項目

- 1) 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の既存の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

2021 年分

- 1) 2020 年度までに実施した各調査研究の統合的解析
- 2) 既存レジストリの継続と難病プラットフォームとの連携についての方向性決定
- 3) 疾患レジストリが構築されていない疾患における学会を中心としたレジストリの構築
- 4) 本研究班での実態調査結果の各種文書の作成・改訂
- 5) 非専門医に対する周知について、前年度までの結果を踏まえての取り纏め
- 6) 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についての患者の意見も反映された枠組みを策定

各疾患研究の方法

- 1) 胆道閉鎖症
 - ① ガイドライン改訂作業
利益相反管理をふくめた作成組織の確定とガイドラインの改訂に向けた作業を行う。
 - 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。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る。
- 2) アラジール症候群
 - ① 遺伝性胆汁うっ滞疾患を鑑別診断するため、CIRLe で遺伝子解析対象者をリクルートし次世代シーケンサー解析を実施する。
 - ② アンケート調査に先立ち筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た（承認番号：R03-088）。日本小児肝臓研究会の会員所属機関に宛ててアラジール症候群の診療数についてアンケート調査を行なう。

3) 遺伝性膵炎

血液から回収したゲノム DNA から、PRSS1 (protease serine 1)、SPINK1 (*Kazal* type 1)、CEL (carboxyl ester lipase)、CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)、CPA1(carboxypeptidase A1)、CTRC (chymotrypsin C)、TRPV6 (transient receptor cation channel subfamily V member 6 gene)、CLDN2 (claudin-2)、CTRB1/CTRB2 (chymotrypsin B1 and B2)、PNLIP (pancreatic lipase)遺伝子のたんぱく質コード領域エクソンとそのイントロン境界部分をハイブリダイゼーションあるいは酵素的増量法 (polymerase chain reaction 法) により濃縮し、次世代シーケンサー(ターゲットシーケンス)あるいは従来のダイレクトシーケンスによる遺伝子配列決定を行い、検査対象遺伝子のたんぱく質コード領域におけるシーケンシングで検出可能な低出現頻度の塩基配列変化の有無を検出する。

4) 先天性胆道拡張症

- ① 先天性胆道拡張症および膵・胆管合流異常症の診療ガイドラインの改訂を行う。
- ② 全国登録症例の追跡調査を行う。
- ③ 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行う。
- ④ 海外 (アジア) との連携を模索する。

5) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

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開始し、35 都道府県・55 医療機関が参加している。国内の小児胆汁うっ滞性肝疾患の診断に際しては、通常の検査の他に、以下の必須の特殊検査が実施されている。遺伝子診断、病理診断、胆汁酸分析。本研究ではこれらの検査に先立ち、患者基礎情報を登録する構成である。登録後は、初回の追跡調査を半年後、以降は一年毎に追跡調査を実施する。

6) カロリ病・先天性肝線維症

- ① 厚労科難治性疾患政策研究事業「難治性腎障害に関する調査研究」班 嚢胞性腎疾患研究班 常染色体劣性多発性嚢胞腎担当が計画していた「常染色体劣性多発性嚢胞腎レジストリ」に令和 2 年度までに作成していた先天性肝線維症およびカロリ病に関する調査項目を統合し、日本小児腎臓病学会代議員、日本小児栄養消化器肝臓学会の小児腎臓および小児肝臓を専門的に診療している施設に、アンケートを行う。
- ② 日本肝移植学会から、本邦で過去に両疾患に対して行われた肝移植症例に関する症例データを収集し、肝移植の症例数、移植適応、予後の解析を行う。

7) 肝内胆管減少症

- ① 厚労科難治性疾患等政策研究事業「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 (森田班、現浅田班)」との共同研究で胆管消失症候群の症例を検索したが、胆管消失症候群の概念は認識できていなかった。そのため、浅田班の臓器 (肺、腎) 合併症の研究分担者と協力し、肝合併症の三次調査票を作成する方針となった。
- 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した。また本年度は、旧小児慢性に登録された肝内胆管減少症の症例内訳のデータ提供を受けて検討する。

8) 原因不明肝硬変症

新小慢データベースを用いて、2015～2018年（複数年の登録がある症例は最新年のデータを採用）に「肝硬変症」と登録された症例を抽出して検討する。

9) 先天性門脈欠損症

一次調査として、日本小児脾臓・門脈研究会会員施設 51 施設に対して、先天性門脈体循環短絡症症例の有無を調査した。その結果、29 施設より回答があり、うち 20 施設で対象症例を有する結果であった。上記 20 施設に対して二次調査を施行し、その結果について解析を行なう。

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：2018～2022年）」との共同研究を行なう。対象は、新生児ヘモクロマトーシスと診断された児を分娩したことのある 16 歳以上 45 歳未満の妊婦で、治験プロトコールは、妊娠中期から 1g/kg/回（最大 60g/回）の免疫グロブリン製剤を 14 週、16 週、18 週、以降、分娩まで毎週投与を行った。免疫グロブリンの投与量は、前回投与前に測定した血清 IgG 値を参考に、IgG トラフ値が 2,000～3,000mg/dL になるように 5g 単位で調整した。

11) 先天性高インスリン血症

- ① 大阪市立総合医療センターにおいて遺伝子診断した先天性高インスリン血症患児について、治療と血糖予後についてアンケート調査を実施する。
- ② KCNJ11、ABCC8 に異常を認めなかった先天性高インスリン血症の 8 症例に対し、遺伝子パネル検査をサーモフィッシャー社の Ion PGM システムを用いて行い、低頻度モザイクの検出を試みる。

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 汗中の Cl⁻濃度は、ピロカルピンイオン導入法で測定する。
- ③ モノクローナル抗体を用いた迅速試験により便中アスタターゼを測定する。
- ④ 嚢胞性線維症情報交換会を行う。
- ⑤ オンライン相談を行う。
- ⑥ 疾患別個票の修正を行い、学会承認を得る。

13) クリグラール・ナジャール症候群

日本国内で発生する新生児期の重症黄疸（高ビリルビン血症）例の情報収集とその鑑別診断を行う。

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

厚労省研究班「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、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本肝臓学会から委員を募りワーキンググループを作成する。

- ・ガイドブックの対象疾患を決定する。
- ・ワーキンググループ内で分担して各疾患についての執筆を行う。
- ・完成した後には手続きを経て、インターネットで公開する。

15) データベース解析

小児慢性特定疾病について、現行制度では、医療意見書をもとに認定審査が実施されるとともに、医療意見書の写しが全国の自治体より国立成育医療研究センター内に設置されている登録センターに集められ、その内容が電子化されデータベース化されている。このデータベースは、研究利用同意がなされたデータについては、小児慢性特定疾病児童等データベースとして、疾病研究への二次利用が可能となっている。

申請された医療意見書が、データベースに登録されるまでには、数か月から1年以上の時間を要する。また、2020年以降は、新型コロナウイルス感染への対応により、医療意見書の発送が難しい状況が続いたこと等から、2022年3月現在、小児慢性特定疾病児童等データベースには、全ての自治体からのデータが登録されているわけではなく、完全な全国データとはなっていない。

2017（平成29）年度以降、厚生労働省衛生行政報告例に小児慢性特定疾病に係る医療受給者証所持者数が報告されている。本研究では、小児慢性特定疾病の登録データ件数の全国推定登録件数を推定するために、この受給者証所持者数を参考値として利用する。

C 研究結果

研究班全体の結果

令和3年度班会議開催

第1回全体会議：令和3年6月27日（日）13：00－16：00 Web開催

第1回全体会議において本研究班のミッションが確認され、研究の方向性、研究体制の構築とグループ毎の研究計画が承認された。

第2回全体会議：令和3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 ガイドライン改訂作業

ガイドライン改訂のためのガイドライン統括委員会が組織された。利益相反管理をふくめた改訂作業を実施するにあたっての準備作業を行ない、関連学会、研究会との連携体制を整備し、ガイドライン作成組織を確定した。クリニカルクエスション見直しを見

据えて、予備的な文献検索を実施した。ガイドライン作成グループで改訂に向けての作業を開始した。

② 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析

2021年度全国登録事業で、2020年の症例が、48施設から100例新たに登録され、全体では3,696例の症例が登録された。集計結果を日本小児外科学会雑誌58巻2号へ掲載した。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。今回の集計で、頭蓋内出血の約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。

2) アラジール症候群

① アラジール症候群6例を遺伝子診断した。レジストリー内で病理組織所見、胆汁酸分析などを行った。エントリーした時点でのデータ収集や半年後の検査データの推移などを取得していく基礎資料を作成した。

② アラジール症候群の診療ガイドライン作成にあたり、日本小児栄養消化器肝臓学会の学術（肝臓）委員会やガイドライン委員会から参加したメンバーと本研究班メンバーを中心にキックオフミーティングを実施した。

③ 日本小児肝臓研究会の会員所属機関99施設に対し、アラジール症候群について、直近1年間に診療した患者数と過去に診療したことのある患者数を調査した。72施設から返信があり（回答率72.7%）、直近1年間の患者数の合計が118例、過去に診療したことのある患者数の合計は198例であった。

3) 遺伝性膵炎

ダイレクトシーケンス法ですでに変異が判明している10症例(PRSS1、SPINK1、CEL、CFTR、CPA1、CTRC、TRPV6 遺伝子変異あり)に対し、ターゲットシーケンスを行ったところ、一致率は100%であった。

4) 先天性胆道拡張症

① 診療ガイドラインの改訂については、CQの見直し作業を行い、新たなCQを確定し、またBackground Question(BQ)とFuture Research Question(FRQ)を新設した。各CQに対してシステムテックレビュー後に推奨文と解説文を作成してブラッシュアップ作業を行なった。BQ11項目、CQ18項目、FRQ2項目を決定してシステムテックレビューを行い、CQに対しては推奨文と解説文を、BQ及びFRQに対しては解説文を作成した。その後、CQの推奨文と解説文のブラッシュアップ作業を行った。

② 重症度分類については、原則、拡張胆管切除手術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、胆道感染、急性膵炎、膵石または肝内結石、身体活動制限の5項目とし、判定項目の中で最も症状の重い項目の重症度をもって該当重症度とした。

- ③ 全国登録症例の追跡調査については、日本瘻・胆管合流異常研究会の登録例中 1,459 例 (42.7%) の追跡が可能であった。内訳は、根治手術後の小児先天性胆道拡張症が 482 例、成人先天性胆道拡張症が 354 例であった。小児先天性胆道拡張症のうち、51 例 (10.6%) に合併症を認めた。小児先天性胆道拡張症のうち、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。成人先天性胆道拡張症のうち、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、先天性胆道拡張症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。
- ④ 小児例では、重症度 1 以上の症例は 44 例 (9.1%)、重症度 2 以上の症例は 38 例 (7.9%) であった。成人では、重症度 1 以上の症例は 34 例 (9.6%)、重症度 2 以上の症例は 29 例 (8.2%) であった。小児及び成人の先天性胆道拡張症術後症例では、約 8% に重症度 2 以上の長期的合併症を有することが判明した。
- ⑤ 海外との連携については、先天性胆道拡張症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、進展していない。
- 5) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC)
- ① 「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」に関し、中央倫理委員会での一括審査を取得した。また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、各施設での個別審査により実施承認を得た。35 都道府県・55 医療機関で実施承認を得た。2022 年 3 月末日時点での登録数は 77 名 (うち PFIC 3 名) である。
- ② PFIC の疾患概要・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得たのち、厚生労働省の審査を経て令和 3 年 7 月に PFIC が難病医療助成制度 (指定難病) に追加された。
- ③ 本研究班分担研究者、日本小児栄養消化器肝臓学会・学術委員会肝臓部門委員および同・ガイドライン委員会委員を中心にガイドライン作成委員会を組織し、日本小児栄養消化器肝臓学会にガイドライン作成ワーキンググループ結成の申請書を提出した。
- 6) カロリ病・先天性肝線維症
- ① 「難治性腎障害に関する調査研究」班との共同調査では、調査項目の作成を行い、令和 3 年度は日本小児腎臓病学会代議員、日本小児栄養消化器肝臓学会の小児腎臓および小児肝臓を専門的に診療している施設に一次調査を行った。
- ② 日本肝移植学会より、これまで先天性肝線維症およびカロリ病に対して施行された肝移植症例 69 例の情報を得た。その結果、両疾患に対する肝移植は他疾患に比べ予後が悪い可能性、及び併存する腎疾患が予後に影響している可能性が示唆された。移植実施施設に対して行う二次調査項目を策定中である。
- 7) 肝内胆管減少症
- ① 臓器合併症の調査票を配布し回収した。現在データ集計中である。

- ② 旧小児慢性で登録された肝内胆管減少症の症例内訳は、平成 10 年から平成 26 年の間に登録された症例を検証したところ、肝内胆管減少症としては 2 例を認めた。平成 25 年度の年間登録 10 例以下の疾患における検証では、肝内胆管減少症とされるのは 2 例であった。
- 8) 原因不明肝硬変症
解析対象となった症例は 48 例（男児 32 例）で、登録時年齢 11.7±4.7 歳であり、ほとんど症例は幼児期早期に発症していた。胆汁うっ滞を疑う症例は 10 例であった。非アルコール性脂肪肝炎、アラジール症候群、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、先天性心疾患、腸管不全合併肝障害、先天性代謝異常症のいずれもが 10 例未満であった。
- 9) 先天性門脈欠損症
20 施設中 18 施設より 149 症例分の回答を得た。同一症例等を除外した結果、今回の解析症例は 134 例であった。これらの症例の疫学、症状、診断、治療、合併症、予後等の詳細が集計された。
- 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（国立成育医療研究センター、自治医科大学、金沢大学）と新規症例エントリーのあった鹿児島市立病院で実施した。4 例が治験終了し、4 例とも疾患の発症はなく、無治療生存中である。
- 11) 先天性高インスリン血症
① KATP チャネル遺伝子（ABCC8, KCNJ11）異常の同定された 102 名のうち 72 名について回答を得た。ABCC8 遺伝子異常をもつ 61 名では、低血糖が持続しているもの 23 名、正常血糖のもの 33 名、高血糖・耐糖能異常を示すもの 5 名、同様に KCNJ11 遺伝子異常をもつ 12 名では、低血糖が持続しているもの 4 名、正常血糖のもの 6 名、高血糖・耐糖能異常を示すもの 2 名であった。高血糖・耐糖能異常を示すものうち 4 名は膵切除を受けていなかった。遺伝子型の内訳は、KCNJ11 (c.405_405insG/WT)、ABCC8 (c.1773delC/c.4259G>A, c.2506C>T/c.4412-13G>A, c.1773delC/WT)であった。
② 遺伝子パネル検査の結果、2 名に低頻度モザイクの原因遺伝子バリエント（EHMT1, p.Arg287Gln 2.44%; KDM6A, p.Val1195Ala, 3.11%）を認めた。
- 12) 嚢胞性線維症(CF)
① 患者登録制度を利用した症例調査
24 症例の調査票を回収した。また、2 名の患者の死亡の報告があった。
② CF 患者の *CFTR* 遺伝子解析
本年度新たに CF と診断された 6 症例の *CFTR* 遺伝子解析を行った。
③ 汗試験の施行状況
5 名で実施されたが、1 例は発汗量が少なく汗を採取できなかった。検査できた 4 例の内 1 例でアミノ酸置換を伴うバリエント (p.Glu217Gly, p.Arg1453Trp) を認めたが、汗 Cl⁻濃度は正常範囲であり、*CFTR* 遺伝子関連疾患と思われた。

- ④ 便中膵エラスターゼ検査の施行状況
全国から14名の検査依頼を受け、10例がPIであった。迅速試験でPSと判定したが、後日、ELISA法による定量試験でPIと判定された症例は3例あった。その内2例は150~200 μ g/gの領域にあり、定性試験の限界と思われた。
- ⑤ CF情報交換会を実施した。
- ⑥ オンライン相談に対する対応を行った。
- ⑦ 診断基準と重症度分類について、疾患別個票を修正した。学会承認については、日本小児呼吸器学会および日本小児栄養消化器肝臓学会と協議している。
- 13) クリグラー・ナジャール症候群
症例解析で、新生児期からの遷延性・重症黄疸の症例を解析した。クリグラー・ナジャール症候群の症例はいなかったが、p. P342S、p. [G71R:R403H]の2つの新規アレルを発見した。
- 14) 肝・胆道疾患の成人領域の調査研究
令和元年度には本ガイドブックの対象疾患の絞り込みを行ない、令和3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 本研究班の13の研究対象疾患は、全て小児慢性特定疾病の対象疾患であり、指定難病であるものは、令和3年に対象疾患が増えて5疾病となった。
- ② 現在の登録データは、疾患群ごとの登録の偏りはなく、2015~2017年までは概ね全体の8割程度、2018年は7割強の登録率であると考えられた。胆道閉鎖症の登録件数がかつても多く、次いで胆道拡張症が多かった。
- ③ 小児慢性特定疾病は、制度上、全ての患者が対象となるわけでないが、過去の報告における有病率と比較できる場合、小児慢性特定疾病児童等データベースの悉皆性を推測することが可能であると考えられた。
- ④ 胆道閉鎖症に対する小児慢性特定疾病の対象基準は、疾病名に該当する場合、であることから、理論上は20歳未満の全ての胆道閉鎖症の患者が小児慢性特定疾病の申請が可能である。胆道閉鎖症は生後まもなくより発症し、出生9,000~10,000人に一人程度の発症頻度と報告されていることから、20歳未満の患者は2,000~2,500人存在すると計算できる。小児慢性特定疾病児童等データにおける1年間の胆道閉鎖症の登録件数の95%信頼区間は2,000-2,308件であることから、かなりの範囲の当該疾病患者を捕捉できている可能性があった。
- ⑤ 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症や嚢胞性線維症といった希少疾病においても、小児慢性特定疾病児童等データベースの登録件数と症例報告件数が極端に乖離していないことから、ある程度の患者を捕捉できている可能性が示唆された。
- ⑥ 胆道閉鎖症における、小学校・中学校就学期(7~15歳)の就学状況について、2015~2017年度小児慢性特定疾病児童等データのうち解析可能なものを対象に検討した。そ

の結果、一般学校内に設置される特別支援学級または特別支援学校のいずれかに通学している症例は、全体の6~7%であることが分かった。

D 考察

希少疾患の発生状況や病状を正確に把握するために疾患レジストリの構築はたいへん重要である。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が、この中で胆道閉鎖症などいくつかの疾患ではすでに全国レジストリが走っており、経年的な成果を上げている。また、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、今年度からいよいよ本格的な運用が開始された。今後継続的に試料と情報を蓄積することが計画されており、大きな成果が期待される。

また、診療ガイドラインを含む疾患取り扱いに関わるいろいろなプロダクトを作成することは研究班の重要な作業である。特にガイドラインについては、作成されていない疾患が多かったが、現在、アラジール症候群と進行性家族性肝内胆汁うっ滞症でガイドライン作成の作業が進行しており、胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症ではガイドラインの改訂作業が始まっている。

これら以外の研究班の作業の進捗の概要は以下のとおりであり。

遺伝性膵炎は指定難病に認定済みであり、現在レジストリ構築に向けての作業が行なわれている。

先天性胆道拡張症では診療ガイドラインの改訂作業に加えて、重症度分類の見直しや登録症例の長期的予後調査が行われ、指定難病への申請に向けての作業が進行している。

カロリ病および先天性肝線維症では難治性腎障害の研究班や日本肝移植学会と連携して調査を行い、疾患概念や診断基準の再検討と長期的な予後の確認のための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た。

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進められており、同時に疾患レジストリ構築に向けての作業が開始された。また、門脈血行異常を扱う成人の研究班（田中班）との連携も進められている。

新生児ヘモクロマトーシスでは、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蓄積され、良好な結果が産み出されつつある。

先天性高インスリン血症は、遺伝子異常が同定された患者の予後調査が行われ、低血糖の持続や高血糖・耐糖能異常の合併状況などが明らかになった。

嚢胞性線維症では、疾患レジストリが運用され、これを用いた経年調査が行われている

肝内胆管減少症とクリグラー・ナジャール症候群は、極めて希少な疾患で、正確な症例数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。

本研究班が作成に関わる様々なプロダクトは、全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調査研究が本研究班の作業のひとつの柱ともなっている。

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。これらの作業を行う上でも、特にレジストリが未構築の疾患については、さらに継続して構築に向けての作業が重要である。また、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、日本膵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、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おり、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で効率的なものにする上で極めて重要と考えている。

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。

このような動きの中で、今年度進行性家族性肝内胆汁うっ滞症が指定難病に認定された。指定難病の認定を得ること自体が研究班の目的ではないが、ここに至るまでの多くのエビデンスの積み重ねが認定に至るステップの一つ一つであることは間違いなく、研究班としての成果の一つではあるので、担当した研究者諸兄とこれを支援した多くの研究班構成員並びに関係各位の努力に敬意を表する。

E 結論

希少疾患の研究における疾患レジストリの役割はたいへん大きいですが、今回小児期発症の胆汁うっ滞性肝疾患を対象とした疾患レジストリが立ち上がり、本研究班の研究対象疾患からはアラジール症候群と家族性肝内胆汁うっ滞症が登録対象となり、試料・情報の蓄積が開始された。診療ガイドラインをはじめとする疾患の取り扱いに関わるプロダクトの作成・改

訂も研究班の重要な作業である。今回は、アラジール症候群と家族性肝内胆汁うっ滞でガイドラインの作成作業が開始され、胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症ではガイドラインの改訂作業が始まっている。このような作業の流れの中から、今年度、家族性肝内胆汁うっ滞症が指定難病に認定されたことは本研究班の成果の一つといえよう。

ガイドライン以外のプロダクツの作成や改訂の作業や全国調査などによる実態調査も各疾患で行われ、それぞれに進捗を得た。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、ある程度やむを得ないところがあり、それでも多くの疾患ではそれぞれのペースで調査研究が進捗している。

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、他の研究班や患者の家族会との情報交換なども加えた枠組みを維持して、さらに各疾患の実態を追求し患者支援の道を模索していきたい。

F 研究発表

分担研究報告書に記載