

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
栗山 進一 東北大学災害科学国際研究所 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アンケートによる調査研究および第47回日本胆道閉鎖症研究会における共催シンポジウムを開催した。

胆道閉鎖症全国登録事業は継続的に実施され、2020年までの症例が計3696例の症例が登録された。通常の解析に加えて、手術日齢および病型が予後に与える影響を新たに解析することで、ガイドライン改定にも資するエビデンスを得ることができた。また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。また2022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。ガイドラインに関する研究では、現行ガイドラインの英文化による国際的な公開を果たした。さらにガイドライン改定作業も進めており、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の研究を実施した。

B. 研究方法

1. 患者会「胆道閉鎖症の子どもを守る会」との連携の元で実施した調査研究のなかで、テキストマイニングによる自由記載欄の検討を行うことで、詳細な実態把握を試みた。

2. ガイドラインの普及およびガイドライン改訂作業

胆道閉鎖症診療ガイドラインの普及のために、英文としてガイドライン抜粋版を作成して、英文誌への投稿を行った。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ションの見直し作業を行った。併せてクリニカルクエスシ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。

3. 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。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。

また2020年度の研究では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。2021年度の研究ではビタミンK欠乏性出血症についての集計を実施した。

（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. 患者会「胆道閉鎖症の子どもを守る会」821例にアンケート調査を送付して、335名より回答があ

った。その中で、病状の把握が可能でかつ自由記載による意見を記述している157名を対象として検討を行った。

157例の内訳は男：67名、女：90名、年齢は0歳から45歳（中央値22歳）で20歳以上が82名、自己肝：93名、肝移植後：64名だった。公的助成制度の適正さについての意見（以下、適正さ）が53名、問題点や要望（以下、要望）についての意見が127名から回答があった。単語頻度解析では、適正さでは、「受けない、9件」、「人、8件」、「医療費、8件」、「負担、8件」、「指定難病、7件」、「小児慢性特定疾病（以下小慢）、7件」、要望では「良い、25件」、「医療費、24件」、「不安、21件」、「小慢、20件」、「子供、18件」、「成人、17件」、「負担、17件」であった。係り受け頻度解析では、適正さでは、「公的助成制度-受ける」、「医療費-負担」、「お金-かかる」、「体調-悪い」、「不安-思う」、「負担-大きい」などが抽出された。要望でも「公的助成制度-受ける」、「医療費-負担」、「お金-かかる」、「患者-負担」などが抽出された。最後にクラスター分析による意見の分類を行ったところ、適正さでは大変さの訴え（14件）、病態の不安定さへの配慮（14件）、移行期に関する不安（9件）、認定のしくみ（9件）、重症度について（7件）に分類された。要望では情報不足（31件）、社会生活（28件）、移行期に関する不安（26件）、申請に関して（18件）、将来への不安（18件）に分類された。このように本研究では、医療費負担、助成認定、および健康や経済面での患者の不安・不満や要望を抽出し得た。

また2020年に開催された第47回日本胆道閉鎖症研究会では、通常の学術的な演題に加えて共催シンポジウム（胆道閉鎖症の子どもを守る会 共催）「ともに歩む、難病の克服を目指して」を開催し、6名の演者（患者3名、患者母親2名、臨床心理士1名）による発表が行われた。

2. ガイドラインの普及およびガイドライン改訂作業

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

誌に掲載された。

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
1	胆道閉鎖症のスクリーニングは有用か？	58	3	72
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
8	30 日以内の葛西手術は有用か？	185	8	51
9	術後のステロイド投与は有用か？	244	28	130
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
12	一旦黄疸消失を	70	0	38

	得た胆道閉鎖症術後患者に対する再葛西手術は有用か？			
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
19	成長発育障害を伴う胆道閉鎖症自己肝症例に対する肝移植は有用か？	119	2	132
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
24	葛西術後の肝移植はどの時期に行うことが推奨されるか？	178	4	107
25	PELD score10 点以上の胆道閉鎖症患者に対して一次的肝移植は有用か？	171	16	148

表 1 予備検索結果

3. 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 年度まで同様に実施され、2020 年までの症例が計 3696 例の症例が登録された。

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。

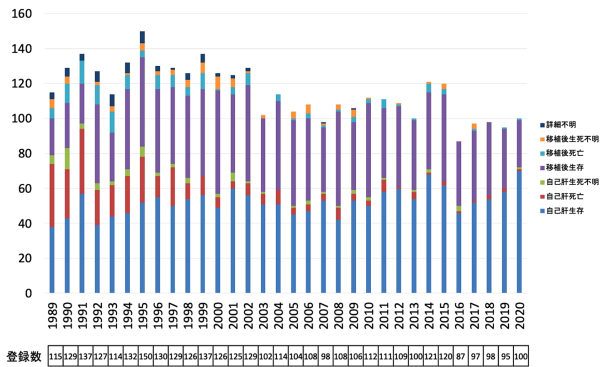
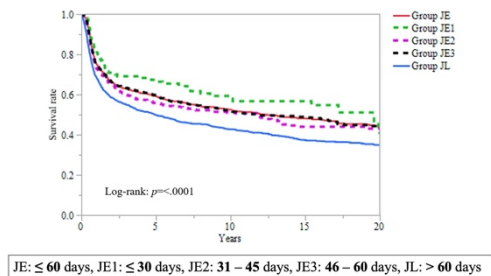


図1 登録年別台帳登録状況

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。

検討結果より 1) 早期手術は予後に良い影響を与える、2) 日齢31-45の手術症例については注意が必要、3) 日齢31-45の群には、日齢30以内で手術が望ましい症例が含まれている可能性、が示された。

図2 Kaplan-Meier survival curves for all groups in the JBAR.

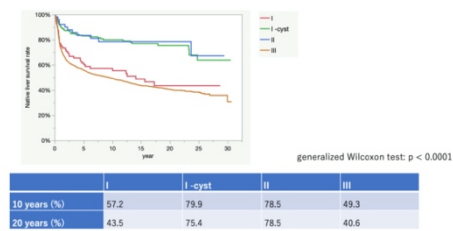


病型についての検討では 1) 基本病型における Type I-cyst と Type II は予後良好であるが、Type I と Type III は予後不良 (図3)、2) 肝門部胆管分類では Type I, I-cyst, II における subgroup α は予後良好であるが、Type III における subgroup α は予後不良であることがしめされ、現行の病型分類の妥当性が示された。

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。2020年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。

図3 The estimated native liver survival rates -basic type-



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。

移行期に関する研究としては患者会と共同で実施した調査研究の解析として、自由記載欄に記述されている内容について、テキストマイニングの手法による詳細な検討を実施した。今回の調査では、医療費負担、助成認定、および健康や経済面での患者の不安・不満や要望が表出した。また多くの制度が利用できる環境でありながら、情報不足のためにそれらを有効に活用できていない可能性も示唆された。患者の視点を考慮した制度改善と情報提供に向けての取り組みが必要である。また患者会と共同で企画した第 47 回日本胆道閉鎖症研究会における共催シンポジウム(胆道閉鎖症の子どもを守る会 共催)「ともに歩む、難病の克服を目指して」を開催することで、医療の受ける患者および家族と医療提供者とのさらなる意思疎通をはかることができた。

全国登録事業は本研究期間も研究を継続することができ、定型の解析を行った。さらにこれまでも臨床経過に大きな影響を与えられてきた

葛西手術日齢および病型に対する新たなエビデンスを創出するべく実施した二つの研究の成果を得ることができた。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。これらは今後のガイドライン改定にも大いに資する結果と考えられる。

ガイドラインに関する研究では、現行ガイドラインの英語版の公開がなされ、今後の国際共同研究へとつながる契機としていく予定である。また本研究期間に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). Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Hashimoto M, Nakajima Y. Correctable biliary atresia and cholangiocarcinoma: a case report of a 63-year-old patient.

Surgical case reports 5(1) 185, Heidelberg: Springer-Verlag, GmbH, 2019年11月29日

- (2). Uto Keiichi, Inomata Yukihiro, Sakamoto Seisuke, Hibi Taizo, Sasaki Hideyuki, Nio Masaki. A multicenter study of primary liver transplantation for biliary atresia in Japan. PEDIATRIC SURGERY INTERNATIONAL 35(11) 1223 - 1229, Berlin: Springer International, 2019年11月
- (3). Tanaka Hiromu, Sasaki Hideyuki, Hashimoto Masatoshi, Nio Masaki. Re-do Kasai procedure in a preterm infant. JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY CASE REPORTS 46 1-3, Amsterdam: Elsevier Inc. 2019年7月
- (4). Obata Satoshi, Ieiri Satoshi, Akiyama Takashi, Urushihara Naoto, Kawahara Hisayoshi, Kubota Masayuki, Kono Miyuki, Nirasawa Yuji, Honda Shohei, Nio Masaki, Taguchi Tomoaki. Nationwide survey of outcome in patients with extensive aganglionosis in Japan. PEDIATRIC SURGERY INTERNATIONAL 35(5) 547 - 550, Berlin: Springer International, 2019年5月
- (5). Murase N, Hinoki A, Shirota C, Tomita H, Shimojima N, Sasaki H, Nio M, Tahara K, Kanamori Y, Shinkai M, Yamamoto H, Sugawara Y, Hibi T, Ishimaru T, Kawashima H, Koga H, Yamataka A, Uchida H. Multicenter, retrospective, comparative study of laparoscopic and open Kasai portoenterostomy in children with biliary atresia from Japanese high-volume centers. Journal of hepatobiliary-pancreatic sciences 26(1) 43-50, Tokyo: Wiley Japan, 2019年1月
- (6). 田中 拓、仁尾正記. 【境界領域の診療】外科的疾患胆道閉鎖症, 小児内科 51(10), 1512-1515, 東京医学社, 2019年10月
- (7). 田中 拓、佐々木英之、仁尾正記. 【外来必携フォローのポイント-いつまで何をみるか】胆道閉鎖症, 小児外科 51(7), 704-708, 東京医学社, 2019年7月
- (8). 佐々木英之、仁尾正記. 【指定難病ペディア2019】個別の指定難病 消化器系 胆道閉鎖症

- [指定難病 296], 日本医師会雑誌 148(1), 233-234, 2019年4月1日
- (9). 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2017年集計結果, 日本小児外科学会雑誌 55(2), 2019年4月20日
- (1). Hisami Ando, Yukihiro Inomata, Tadashi Iwanaka, Tatsuo Kuroda, Masaki Nio, Akira Matsui, Masahiro Yoshida, Japanese Biliary Atresia Society, Clinical practice guidelines for biliary atresia in Japan: A secondary publication of the abbreviated version translated into English. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2021 Jan;28(1):55-61. doi: 10.1002/jhbp.816.
- (2). Ryuji Okubo, Masaki Nio, Hideyuki Sasaki, Japanese Biliary Atresia Society, Impacts of Early Kasai Portoenterostomy on Short-Term and Long-Term Outcomes of Biliary Atresia. Hepatol Commun. 2020 Nov 8;5(2):234-243. doi: 10.1002/hep4.1615. eCollection 2021 Feb.
- (3). 佐々木英之、仁尾正記. 【最新のリスク・重症度分類に応じた治療】胆道閉鎖症, 小児外科 52巻6号, 603-606
- (4). 佐々木英之、仁尾正記. 胆道閉鎖症, 小児外科 52巻2号, 【そこが知りたいシリーズ:手術に必要な局所解剖(腹部編)】肝門部腸吻合術(胆道閉鎖症)177-180
- (5). 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2018年集計結果, 日本小児外科学会雑誌 56(2), 2020年4月
- (6). 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.
- (7). 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
- (8). 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
- (9). 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)
- (10). 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)
- (11). 田中 拓, 佐々木 英之, 中島 雄大, 仁尾 正記.
- (12). 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)
- 学会発表
- (1). Biliary Atresia, oral, Hideyuki Sasaki, the Asian Pacific Association for the Study of the Liver Single Topic Conference (Tokyo, Japan) 2019.4.19
- (2). Masahiro Kitami, Hiromu Tanaka, Hideki Ota, Mioko Saito, Masaki Nio, Kei Takase, Hepatic function assessment using T1 value change on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in patients with biliary atresia - preliminary results, ESPR2019(55th Annual Meeting & 41st Post Graduate Course of The European Society of Paediatric Radiology), Scandic Marina Congress Center

r, 2019年5月16日

神奈川県横浜市), 2019. 12. 7 国内

- (3). 中島雄大、田中拡、佐々木英之、和田基、福澤太一、中村恵美、工藤博典、安藤亮、山木聡史、渡邊智彦、多田圭佑、仁尾正記. 20歳以降に死亡または肝移植を要した胆道閉鎖症症例の検討, 第56回日本小児外科学会学術集会, 久留米シティプラザ, 2019年5月24日
- (4). 仁尾正記、佐々木英之、田中拡、橋本昌俊、中島雄大. Icyst 型胆道閉鎖症術後長期経過後に胆管がんを発症した63歳女性例, 第56回日本小児外科学会学術集会 久留米シティプラザ, 2019年5月25日
- (5). 胆道閉鎖症全国登録事業からみた本邦における胆道閉鎖症の移行期医療の現状と問題点, 口頭, 佐々木英之、日本胆道閉鎖症研究会事務局 第55回日本肝臓学会(東京都新宿区), 2019. 5. 30 国内
- (6). 仁尾正記. How to extend native liver survival in Biliary Atresia, ISPSR2019 (32nd International Symposium on Pediatric Surgical Research), ヒルトン福岡シーホーク, 2019年9月6日
- (7). 仁尾正記. 新生児マススクリーニングにおける胆道閉鎖症:胆道閉鎖層の現状, 第46回日本マススクリーニング学会, 沖縄県市町村自治会館, 2019年11月23日
- (8). 胆道閉鎖症術後黄疸消失例における胃食道静脈瘤予測因子の検討, 口頭, 佐々木英之、田中 拡、和田 基、福澤太一、工藤博典、中村恵美、安藤 亮、山木聡史、大久保龍二、仁尾正記, 第46回日本胆道閉鎖症研究会(広島県広島市), 2019. 11. 30 国内
- (9). 当科の術式の変遷と治療成績から検討する適切な葛西手術について, 口頭, 佐々木英之、仁尾正記, 第32回日本内視鏡外科学会(
- (10). 仁尾正記、佐々木英之、田中拡、橋本昌俊、中島雄大. 胆道閉鎖症患者からみた公的助成制度の問題点の検討:アンケート調査結果のテキストマイニングによる自由記載欄の解析, 第57回日本小児外科学会学術集会 東京, 2020年9月20日
- (11). 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、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47回日本胆道閉鎖症研究会(宮城県仙台市), 2020. 12. 5 国内
- (12). 葛西術後の肝内胆管拡張に対する経皮経肝胆管ドレナージ術(PTCD)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47回日本胆道閉鎖症研究会(宮城県仙台市), 2020. 12. 5 国内
- (13). 肝内胆管減少を示した胆道閉鎖症の5例, 口頭, 中島雄大、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47回日本胆道閉鎖症研究会(宮城県仙台市), 2020. 12. 5 国内
- (14). 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58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
- (15). 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
- (16). 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

(17). 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

(18). 胆道閉鎖症術後患児における骨塩定量検査
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