

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・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 患者会会員にアンケート調査を送付し、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 名について検討したところ、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。  
第 47 回日本胆道閉鎖症研究会では、患者会との合同シンポジウムを開催した。
  - ② ガイドラインの普及活動  
診療ガイドラインの英文抜粋版を公表した。
  - ③ ガイドライン改訂作業  
関連学会、研究会との連携の下、作成組織を確定した。予備的文献検索を行い、作成グループによる改訂作業を開始した。
  - ④ 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析  
全国登録事業で計 3,696 例の症例が登録された。  
手術日齢および病型が予後に与える影響を検討し、早期手術は予後に良い影響を与えること、基本型分類 Type I-cyst、Type II、肝門部胆管分類 subgroup  $\alpha$  は予後良好であるが、Type I と Type III、subgroup  $\circ$  は不良であることが示された。  
ビタミン K 欠乏性出血症についての解析を行い、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。
  - ⑤ 全国登録のウェブ登録化のための作業を進めた。
- 2) アラジール症候群
  - ① 疾患レジストリの全国運用が開始された。
  - ② 診療ガイドライン作成にあたり、コアメンバーによるキックオフミーティングを開催し

た。

③ ガイドライン作成前の一次アンケートで 200 例程度を把握した。

### 3) 遺伝性膵炎

① 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。

#### ② 患児の QOL 調査

膵外分泌機能低下を 4 例(33%)に認めた。10 例(83%)が医療費助成制度受給者、休むことなく通学可能なのは 6 例(50%)であった。SF-12<sup>®</sup>による評価は、身体機能:50.3 点(33.8-55.9)、日常役割機能/身体:48.7 点(34.2-56.7)、体の痛み:50.3 点(24.4-57.7)、全体的健康感:52.6 点(36.3-62.2)、活力:50.3 点(50.6-59.6)、社会生活機能:48.0 点(16.4-57.1)、日常役割機能/精神:47.9 点(35.2-56.8)、心の健康:47.2 点(54.2-65.8)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、各 CQ に対してシステマ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マ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、日本膵・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、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、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 68 施設よりアンケートの回答があり、遺伝子解析で、PFIC1 1 例、Dubin-Johnson 症候群 1 例を新たに診断し得た。

② PFIC の臨床経過は多様であった。PFIC の把握された成人症例は全て小児期に肝移植を受けた症例であった。

③ 「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。

④ 疾患概要・診断基準・重症度分類を作成し、厚生労働省の審査を経て令和 3 年 7 月に PFIC 指定難病に追加された。

⑤ 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 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全国で合計 38 例が登録をされていた。発症時の年齢の中央値は 0 歳、肝生検は 23 例で実施され、全例で所見を認めた。就学状況については、通常学級 21 例、障害児学級 2 例であった。
- ② 多嚢胞腎ワーキンググループの会議にて共同研究を開始し、常染色体劣勢多嚢胞腎のレジストリーに先天性肝線維症およびカロリ病の項目を追加した。
- ③ 日本小児栄養消化器肝臓学会登録施設、小児腎臓専門施設、成田班に参加の成人施設に対する一次調査を行った。
- ④ 日本移植学会より、肝移植症例 69 例の情報を得た。その結果、カロリ病・先天性肝線維症に対する肝移植は他疾患に比べ予後が悪い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 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、肝内胆管減少症は 2 例であった。

8) 原因不明肝硬変症

① 小児期の肝硬変症診断の手引き

診断の手引きを作成し「乳児黄疸ネット」上に公開した。

② 旧小慢データベース解析

解析対象症例は 169 例。約半数の症例に胆汁うっ滞所見を認めた。

胆道閉鎖症や胆道閉鎖症以外の胆汁うっ滞症、腸管不全合併肝障害例等が含まれる可能性が示唆された。高度肥満症例は 10 例未満で、非アルコール性脂肪性肝障害が示唆された。

③ 新小慢データベース解析

解析対象症例は 48 例で、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

- ① 先天性門脈欠損症 26 例に対して肝移植が施行されていた。生存 25 例、死亡 1 例で、心肺血管合併症（10 例）の症状は、評価を行なった 7 例で改善した。
- ② 全症例全国調査では 134 例が集計され、これらの症例の疫学、症状、診断、治療、合併症、予後等の詳細が解析された。

10) 新生児ヘモクロマトーシス

- ① 197 施設（回答率 72%）から一次調査の回答が得られた。新生児ヘモクロマトーシスと臨床診断された症例は 19 例であった。日本小児栄養消化器肝臓病学会の診断基準

を完全に満たした例は2例(10%)に過ぎなかった。予後は、19例中14例(内科的治療のみで6例、肝移植で8例)が生存した。

② 免疫グロブリン大量静注療法は4例が治験終了し、4例とも無治療生存中である。

#### 11) 先天性高インスリン血症

① 先天性高インスリン血症 447例について解析した。

治療は一過性では食事療法とジアゾキシドが大部分で、持続性ではこれらに加えて、ソマトスタチンアナログ、膵切除が行われていた。神経学的後遺症はまれではなく、一過性症例より持続性症例でより頻度が高かった。注目すべき点として、最近の持続的オクトレオチド皮下注療法と膵部分切除の普及を反映して、以膵垂全摘が減少し、それに伴って術後糖尿病の発症も激減した。管理の改善とともに神経学的予後にも改善傾向がみられた。

② 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。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。

③ 十二指腸温存膵頭部切除術の検討では、切離断端での病変取り残しがない事を十分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であるが、最近の内科的治療法の進歩に伴い、本術式はできるだけ避けることが望ましいのではないかと考えるようになっている。

④ 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.Val195Ala, 3.11%) を認めた。

#### 12) 嚢胞性線維症 (CF)

① CF 登録制度を利用した症例調査

2012年から2021年に毎年2例から15例(計63例)が登録された。

② CF患者のCFTR 遺伝子解析 (2019~2021年度)

CFと診断した11症例について解析した。これまでに報告がない4種類の新規(pathogenic)バリエントが検出された。

③ 汗試験 (2019~2021年度)

汗試験を18例に施行した。汗試験の結果CFと診断されたのは7例(39%)であった。この内6例が60 mmol/L以上であった。ほとんどの症例の診断年齢は20歳未満であった。

④ 便中膵エラスターゼ (2019~2021年度)

36例に便中膵エラスターゼ試験を施行した。CFの診断を受けた17例の内、PI症例は12例、PS症例は5例であった。PSの患者では診断年齢が13~47歳と高かった。

外来で、短時間で判断ができる便中膵エラスターゼ迅速試験はCF患者における膵外分

泌機能の判定 (PS or PI) に有用であると考えられる。

⑤ CF 情報交換会 (2019~2021 年度)

CF 家族会や主治医を含む医療関係者の意見を参考にトピックスと講演者を選んだ。

13) クリグラール・ナジャーール症候群

- ① 日本国内より診断依頼のあった、13 例のクリグラール・ナジャーール症候群 1 型疑い症例の *UGT1A1* 解析を行った。13 例中 4 例が 2 型、7 例症 Gilbert 症候群で、1 型は発見されなかった。また、p. P342S、p. [G71R:R403H]、frame shift 変異の 3 つの新規変異アレルを発見した。
- ② 過去に診断されたクリグラール・ナジャーール症候群 1 型は肝移植を受けており現在把握できている症例は治癒しているものと考えている。

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増え、次いで胆道拡張症が多かった。
- ③ 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%信頼区間の検討から、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。
- ④ 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。
- ⑤ 胆道閉鎖症では、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

小児期発症の稀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。疾患レジストリについては、胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、嚢胞性線維症の既存のものに継続に加えて、今回、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開始となった。遺伝性膵炎や先天性門脈欠損症においても、レジストリ構築に向けての作業が進められている。

診療ガイドラインについても、アラジール症候群と進行性家族性肝内胆汁うっ滞で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改訂作業が始まっている。

ガイドライン以外のプロダクツの作成・改訂の作業や全国調査などによる患者実態調査も

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るが、それでも多くの疾患でそれぞれのペースで調査研究が進捗している。一方で、あまりに希少で、症例が検討の俎上に登りにくい疾患があり、これらの疾患の取り扱いが課題である。このような疾患を含めて、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。

このような作業の流れの中から、新たに、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。

本研究班で構築された、小児と成人の医療者・研究者及び関連する学会・研究会の連携に、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適切な患者支援のための道を模索していきたい。

### 研究分担者

田尻 達郎 京都府立医科大学大学院医学系研究科教授  
佐々木 英之 東北大学大学院医学系研究科准教授  
松浦 俊治 九州大学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 順天堂大学医学研究科小児科教授  
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  
田尻 仁 大阪急性期総合医療センター・臨床研究支援センター顧問  
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  
上本 伸二 京都大学医学研究科肝胆膵・移植外科／小児外科教授  
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  
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  
澤口 聡子 東京福祉大学社会福祉学部教授

## 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・ナジャーラ症候群：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)移行期医療の阻害要因抽出、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）
  - 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

## 各疾患研究の方法

- 1) 胆道閉鎖症
  - ① 患者会「胆道閉鎖症の子どもを守る会」との連携  
患者会と連携で実施した調査研究のなかから、詳細な実態把握を行なう。
  - ② ガイドラインの普及  
胆道閉鎖症診療ガイドラインの普及および海外との研究連携を前提として、ガイドライン抜粋版を英文化する
  - ③ 診療ガイドラインの改定  
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った作成組織の確定を行なう。  
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なう。  
ガイドライン改訂のための予備的な文献検索を実施する。
  - ④ 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析  
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を継続する。  
質問紙ベースからウェブ登録システムへの移行の作業を進める。  
手術日齢および病型が予後に与える影響を検討する。  
ビタミンK欠乏性出血症についての集計を実施する。
- 2) アラジール症候群
  - ① 全国から遺伝子解析の依頼を受け、アラジール症候群の疾患原因遺伝子である JAG1 遺伝子、NOTCH2 遺伝子の変異解析を行う。
  - ② 難病プラットフォームを活用したレジストリーシステム (CIRCLe : Comprehensive and Informative Registry system for Childhood Liver disease) を構築する。
  - ③ 診療ガイドライン作成に向けての作業を行う。
- 3) 遺伝性膵炎
  - ① 遺伝子検査  
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) 遺伝子について、パネルシークエンスとしての probe をデザインした。ダイレクトシークエンス法でゲノム DNA 解析を用い精度を検証する。

② 患児の QOL 調査

12 例の小児患者を対象として SF-12<sup>®</sup> [Health Related Quality of Life 尺度、標準 50 点]を用いたアンケート調査を行なう。

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

① 日本胆道閉鎖症研究会の支援を受け、「胆道閉鎖症を否定された原因不明の黄疸・胆汁うっ滞症例」について調査を実施する。「該当症例あり」との回答を頂いた施設に、遺伝子診断を促す。

② 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 先天性肝線維症の実態調査を、小児慢性特定疾患登録データと新規に実施する全国調査のデータ解析により実施する。

先天性肝線維症の全国調査については、患者が通院していると考えられる、関連学会（日本小児栄養消化器肝臓学会、日本移植外科学会、日本小児外科学会、日本肝臓学会）の評議員在籍施設を対象に行なう。

② 厚労科研「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、先天性肝線維症や他の繊毛病とも整合性の取れた、診療実態に基づく診断基準を策定する。

③ 実態調査をもとに、医療状況および QOL について評価をおこない、どのような医療体制、患者支援が望ましいか検討する。

④ 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 厚労科研「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する。
  - ③ 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
- ① 小児期発症の原因不明肝硬変症の診断は除外診断となることから、可能な限り診断をはっきりさせるため、小児期の肝硬変症の診断の手引きを作成する。
  - ② 小児慢性特定疾病児童等データベース（小慢データベース）を用いて肝硬変症の背景疾患を推定する。小慢データベースに肝硬変症で登録された症例の中で、他に分類すべき疾患の存在を特定し、また原因不明症例の特徴を抽出する。小慢データベースは2004～2014年度（旧小慢）と2015年度以降（新小慢）に分かれる。
- 9) 先天性門脈欠損症
- ① 日本肝移植学会の登録施設を対象として先天性門脈欠損症に対する肝移植治療の全国調査を行なう。
  - ② 日本小児脾臓・門脈研究会の登録施設を対象に、全症例の全国調査を行なう。この調査では、51施設に対して一次調査を行い、対象症例を有する施設に対して二次調査を施行し、その結果を解析する。
- 10) 新生児ヘモクロマトーシス
- ① 新生児ヘモクロマトーシスに対する実態調査を実施する。一次調査は、全国の総合周産期母子医療センターと臓器移植センター、計275施設にアンケート調査を行なう。一次調査で該当症例数を調査し、二次調査、三次調査では、該当症例を有する施設を対象に詳細な情報を収集する。アンケートによる実態調査と結果の解析し、その結果を元に、新たな診断基準案の作成を行なう。
  - ② 「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がある16歳以上45歳未満の妊婦とする。
- 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  
患者会と共同で300床以上の病院の小児系、成人系の計1,717診療科に対し、過去2年間の診療症例を対象として調査を行なう。予備調査票で症例経験のある施設を把握し、それらに対して疾患特異的2次調査票を送付する。
  - ② 先天性高インスリン血症の遺伝子型別の予後調査  
遺伝子診断した先天性高インスリン血症患児の担当医を対象に、調査時点での治療と血糖予後について調査する。
  - ③ 先天性高インスリン血症の十二指腸温存膵頭部切除術の検討

膵頭部限局病変に対する十二指腸温存膵頭部切除の安全性や確実性を評価するために、手術手技の詳細を検討する。

- ④ 遺伝子変異不明の先天性高インスリン血症の原因としての体細胞モザイクの検討  
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<sup>-</sup>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膵エラスターゼを測定する。  
④ 嚢胞性線維症情報交換会を行う。

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より発症する重症黄疸（非抱合型高ビリルビン血症）例の情報収集とその鑑別診断を行う。また、過去の 1 型の症例についてのその後の調査を行う。

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

厚生労働省研究班「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

#### 令和元年度班会議開催

- 1) 第1回全体会議：令和元年6月23日（日）10：00－15：00 AP品川 10階 A+B会議室
  - 2) 第2回全体会議：令和元年12月14日（土）10：00－16：00 AP東京八重洲 13階 A会議室
- 1) 「AMED 難治性疾患実用化研究事業「胆道閉鎖症 CPG 改定を目指したエビデンス創出研究」班との合同で、第1回全体会議が開催され、本研究班のミッションの確認と研究の方向性の検討がなされた。研究体制の構築とグループ毎の研究計画が承認された。
  - 2) 「AMED 難治性疾患実用化研究事業「胆道閉鎖症 CPG 改定を目指したエビデンス創出研究」班との合同で、第2回全体会議を開催し、各グループの研究の進捗状況と今後の方向性が報告され、承認された。

#### 令和2年度班会議開催（新型コロナウイルス感染蔓延のため1回のみで開催となる）

第1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。

#### 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回全大会議：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

#### 2) 胆道閉鎖症

- ① 患者会会員にアンケート調査を送付して、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156名を対象として検討を行った。

158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。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。

2020年の第47回日本胆道閉鎖症研究会では、患者会との合同シンポジウムを開催し、患者会から5名の演者による発表が行われた。

- ② ガイドラインの普及活動

診療ガイドラインの英文抜粋版を作成し、これが J Hepatobiliary Pancreatic Sciences 誌に掲載された。

### ③ ガイドライン改訂作業

Minds の作成マニュアル 2020 年版に沿って、関連学会、研究会との連携の下、利益相反管理をふくめた作成組織を確定した。

改訂にあたっての予備的文献検索を行い、作成グループによる改訂作業を開始した。

### ④ 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析

全国登録事業では 2020 年までの症例が計 3,696 例の症例が登録された。

手術日齢および病型が予後に与える影響を検討し、手術日齢については、1) 早期手術は予後に良い影響を与えること、2) 日齢 31-45 の手術症例については特に注意が必要で、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等が示された。病型については、1) 基本型分類 Type I-cyst と Type II は予後良好であるが、Type I と Type III は不良であること、2) 肝門部胆管分類 subgroup  $\alpha$  は予後良好であるが、subgroup  $\sigma$  は不良であること等が、それぞれ示された。

ビタミン K 欠乏性出血症、特に頭蓋内出血についての解析を行い、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。

### ⑤ 全国登録のウェブ登録化のための作業を進め、2022 年より移行できる見通しとなった。

#### 3) アラジール症候群

##### ① 疾患レジストリー-CIRCLe の全国運用が開始された。

アラジール症候群などの遺伝性胆汁うっ滞症のエントリーが開始され、遺伝子解析データや全身の臓器合併症に関わる情報の収集が始まった。

② 診療ガイドライン作成にあたり、コアメンバーによるキックオフミーティングを開催した。2-3 年以内にガイドライン策定することを目標とした。

③ ガイドライン作成前の一次アンケートを実施し、200 例程度の診療数を把握した。

#### 13) 遺伝性腓炎

① 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。

##### ② 患児の QOL 調査

男:女=6:6、年齢 14.0 $\pm$ 3.0 歳 (range:10-21 歳)、罹患期間 7 年 (2-12 年)。腓外分泌機能低下を 4 例 (33%) に認めた。10 例 (83%) が医療費助成制度受給者であった。休むことなく通学可能なのは 6 例 (50%) であった。SF-12<sup>®</sup>による評価は、身体機能:50.3 点 (33.8-55.9)、日常役割機能/身体:48.7 点 (34.2-56.7)、体の痛み:50.3 点 (24.4-57.7)、全体的健康感:52.6 点 (36.3-62.2)、活力:50.3 点 (50.6-59.6)、社会生活機能:48.0 点 (16.4-57.1)、日常役割機能/精神:47.9 点 (35.2-56.8)、心の健康:47.2 点 (54.2-65.8) であった。

#### 14) 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 に対してシステマ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マ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、日本膵・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 CBD 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。

#### 15) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

- ① アンケートの結果 68 施設より回答があり、遺伝子解析を勧めたところ、PFIC1 1 例、Dubin-Johnson 症候群 1 例を新たに診断し得た。
- ② PFIC の臨床経過は、乳児期に急速に胆汁うっ滞性肝硬変へ進行し肝移植に至る例、一旦改善するが再び増悪する例、黄疸発作を繰り返す例など多様であった。PFIC の成人症例は日本国内では非常に少なく、把握された例は全て小児期に肝移植を受けた症例であった。
- ③ 「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。
- ④ 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 指定難病に追加された。
- ⑤ 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。

16) 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年度までに全国で合計38例、男：女=20：18が登録をされていた。発症時の年齢の中央値は0歳、肝腫大を27例に認めた。肝生検は23例で実施され、全例で所見を認めた。就学状況については、通常学級21例、障害児学級2例、就学前および未記入13例であった。
- ② 多嚢胞腎ワーキンググループの会議にて共同研究を開始し、常染色体劣勢多嚢胞腎のレジストリーに先天性肝線維症およびカロリ病についての項目を追加した。
- ③ 日本小児栄養消化器肝臓学会登録施設に加え、小児腎臓専門施設、成田班に参加の成人施設に対する一次および二次調査項目を策定し一次調査を行った。
- ④ 日本移植学会より、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。

17) 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。

18) 原因不明肝硬変症

① 小児期の肝硬変症診断の手引き

成人の肝硬変診療ガイドラインや、慢性肝疾患（胆道閉鎖症、ミトコンドリア病など）の各ガイドライン、既報の総説を参考に診断の手引きを作成し「乳児黄疸ネット」上に公開した。

② 旧小慢データベース解析

解析対象症例は169例。登録時年齢中央値7.7歳（0.1-19.9）、出生体重中央値2,838（547-4,465）g。血液検査データでは、約半数の症例に胆汁うっ滞所見を認めた。手術既往のある90例のうち初診時年齢が生後6か月未満の症例が約半数であり、乳児期早期に胆道閉鎖症や胆道閉鎖症以外の胆汁うっ滞症が含まれる可能性が示唆された。経静脈栄養施行症例26例には腸管不全合併肝障害例が含まれる可能性が示唆された。高度肥満症例数は10例未満で、非アルコール性脂肪性肝障害が示唆された。

③ 新小慢データベース解析

解析対象症例は48例。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。

#### 19) 先天性門脈欠損症

先天性門脈欠損症 26 例に対して肝移植が施行されていた。移植時年齢の中央値は 5.2 歳。移植適応は、高アンモニア血症が 16 例、次いで心肺血管合併症が 10 例であった。生存 25 例、死亡 1 例で、心肺血管合併症の症状は、評価を行なった 7 例で改善した。全症例全国調査では 134 例が集計され、これらの症例の疫学、症状、診断、治療、合併症、予後等の詳細が解析された。

#### 20) 新生児ヘモクロマトーシス

- ① 197 施設（回答率 72%）から一次調査の回答が得られた。新生児ヘモクロマトーシスと臨床診断された症例は 19 例であった。27.3 万人に 1 人の発生頻度と推測された（19 人/519 万人）。同胞発症率は 50%、妊娠経過中に異常（胎児発育不全、羊水過小）を認めた例は 8 例。日本小児栄養消化器肝臓病学会の診断基準を完全に満たした例は 2 例（10%）に過ぎなかった。治療は、内科的治療が 19 例中 17 例（89%）に、肝移植が 9 例（47%）に実施された。19 例中 14 例（内科的治療のみで 6 例、肝移植で 8 例）が生存した。
- ② 免疫グロブリン大量静注療法は、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された。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。

#### 21) 先天性高インスリン血症

- ① 先天性高インスリン血症 447 例（一過性 197 例、持続性 225 例、不明 25 例）、インスリノーマ 205 例、非インスリノーマ低血糖症候群（NIPHS）111 例、インスリン自己免疫症候群 22 例を把握し、それぞれの疾患について、発症頻度、治療動向、予後を把握した。  
治療は一過性では食事療法とジアゾキシドが大部分で、持続性ではこれらに加えて、ソマトスタチンアナログ、膵切除が行われていた。神経学的後遺症はまれではなく、一過性症例より持続性症例でより頻度が高かった。注目すべき点として、最近の持続的オクトレオチド皮下注療法と 18F-DOPA PET の膵局所性病変の同定に基づく膵部分切除の普及を反映して、以前行われていた膵全摘が減少し、それに伴って術後糖尿病の発症も激減した。管理の改善とともに神経学的予後にも改善傾向がみられた。
- ② 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。

③ 十二指腸温存膵頭部切除にあたっては、まず膵頭部限局病変であることを生検で確認する。次いで、門脈に沿って剥離を進め、非病変部と思われる部分で膵を離断する。膵鉤部を剥離し、総胆管までの膵頭部を切除する。その後十二指腸側の膵病変を可及的に切除する。切離断端での病変取り残しが無い事を十分に確認する。最近の内科的治療法の進歩に伴い、本術式はできるだけ避けることが望ましいのではないかと考えるようになっている。

④ 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.Val195Ala, 3.11%) を認めた。

## 22) 嚢胞性線維症 (CF)

### ① CF 登録制度を利用した症例調査

2012年から2021年に毎年2例から15例(計63例)が登録された。

### ② CF患者のCFTR遺伝子解析(2019~2021年度)

CFと診断した11症例について解析した。これまでに報告がない4種類の新規(pathogenic)バリエントが検出された。新規cnvであるdele promoterについて、欠失範囲を確定した。リアルタイムPCRにより切断点のある範囲を狭めた後に、欠失領域を含むPCRを行い、PCR断片をTAクローニングしシーケンスした。その結果、CFTR遺伝子のexon1とプロモーター部、さらに上流のASZI遺伝子を含む約138kbの欠失であることが分かった。

### ③ 汗試験(2019~2021年度)

汗試験を18例に施行した。汗試験の結果CFと診断されたのは7例(39%)であった。この内6例が60 mmol/L以上であった。ほとんどの症例の診断年齢は20歳未満で、10歳以下が50%、20歳以下が89%、30歳以下が94%であった。

### ④ 便中膵エラスターゼ(2019~2021年度)

36例に便中膵エラスターゼ試験を施行した。CFの診断を受けた17例の内、PI症例は12例、PS症例は5例であった。PSの患者では診断年齢が13~47歳と高かった。

汗試験やCFTR遺伝子検査が未施行だが、胎便性イレウスを合併してPIを示しCFが強く疑われる症例が2例あった。

迅速定性試験では、明瞭なバンドが検出された場合は陽性(+)、バンドがない場合は陰性(-)、薄いバンドを認めた場合は(+/-)と判定した。定量試験の判定結果を基準とすると、迅速定性試験によるPIの診断感度は76%(13/17)、診断特異度は95%(18/19)であった。

外来で、短時間で判断ができる便中膵エラスターゼ迅速試験はCF患者における膵外分泌機能の判定(PS or PI)に有用であると考えられる。

### ⑤ CF情報交換会(2019~2021年度)

CF家族会や主治医を含む医療関係者の意見を参考にトピックスと講演者を選んだ。

## 15) クリグラール・ナジャーラ症候群

- ① 日本国内より診断依頼のあった、13例のクリグラール・ナジャーラ症候群1型疑い症例の *UGT1A1* 解析を行った。13例中4例が2型、7例症 Gilbert 症候群で、1型は発見されなかった。また、p.P342S、p.[G71R:R403H]、frame shift 変異の3つの新規変異アレルを発見した。
  - ② 過去に診断されたクリグラール・ナジャーラ症候群1型は肝移植を受けており現在把握できている症例は治癒しているものと考えている。
- 16) 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。
- 17) データベース解析
- ① 本研究班の研究対象疾患は、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をもっとも多く、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

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実

態の把握のために疾患レジストリの存在はきわめて重要である。また診療ガイドラインその他診療支援のためのプロダクトの作成も研究班の重要な作業である。

それぞれの対象疾患における作業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、2020年までに3,696例が登録解析され、その集計結果が公表された。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、すでに広く活用されている。ガイドラインの公表から3年を経過し、現在その改訂作業が進行している。

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の本格運用が開始された。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。また、この両疾患の診療ガイドラインは未作成であるが、その作成に向けて学会の合意形成等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調査が行われ、限定的な症例数ながら、多方面からの検討が行われた。

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、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た。また、現在、診療ガイドラインの改訂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、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、他領域の研究班（成田班、森田班）と連携して作業が行われている。また、日本肝移植学会より移植症例の情報提供を受け、長期的な予後が検討された。

原因不明肝硬変症では、小児期の肝硬変症診断の手引きを作成し「乳児黄疸ネット」上に公開した。また、「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の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と疾患レジストリの構築に向けて作業が行われた。また、成人の門脈血行異常症の研究班（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は、本研究班で策定された診断基準改定案が学会承認され、全国調査で、診断基準に関する検討と予後の解析が行われた。さらに、AMED佐々木班との共同研究で、免疫グロブリン大量静注療法の患者登録が進んでいて、良好な結果が蓄積されつつある。

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、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た。この中で、治療後の合併

症や手術の注意点などが明らかになった。また、遺伝子異常を示す患者の低血糖の持続や耐糖能異常などの頻度が明らかとなった。

嚢胞性線維症は、疾患レジストリに2012年から2021年に毎年2例から15例（計63例）が登録され、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・ナジャーレ症候群は、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。

成人の研究班（田中班）との連携で、トランジションが行われている疾患のガイドブック作成の作業が行われ、また、小児慢性特定疾病のデータベースの検討を行い、本研究班の対象疾患の疫学情報の収集と疾患レジストリデータとの比較検討が行われた。

研究班が作成する診断基準、診療の手引き、重症度分類、そして診療ガイドラインなどは、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。レジストリが構築されている疾患では、その丁寧な解析が重要で、また未構築の疾患についてはその構築が急がれる。

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、必ずしも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て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、担当され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

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。疾患レジストリについては、胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、嚢胞性線維症の既存のものに継続に加えて、今回、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開始となった。遺伝性膵炎や先天性門脈欠損症においても、レジストリ構築に向けての作業が進められている。

診療ガイドラインについても、アラジール症候群と進行性家族性肝内胆汁うっ滞で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改訂作業が始まっている。

ガイドライン以外のプロダクツの作成・改訂の作業や全国調査などによる患者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るが、それでも多くの疾患でそれぞれのペースで調査研究が進捗している。一方で、あまりに希少で、症例が検討の俎上に登りにくい疾患があり、これらの疾患の取り扱いが課題である。このような疾患を含めて、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。

このような作業の流れの中から、新たに、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。

本研究班で構築された、小児と成人の医療者・研究者及び関連する学会・研究会の連携に、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適切な患者支援のため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