

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
総合研究報告書

小児期発症の門脈血行異常症について

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 客員教授

研究要旨：研究要旨：小児期発症の門脈血行異常症について、小児領域の「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究」班と本研究班との緊密な連携のもとで研究を行った。さらに門脈血行異常症診療ガイドライン改定作業を見据えて、海外のガイドラインの状況をデータベースサーチにより調査した。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）への参加施設拡大については、日本小児脾臓・門脈研究会からの働きかけで本研究期間に 12 施設が新たに参加し、さらに令和 4 年度には 7 施設の参加意向が確認された。今回のデータベースサーチでは、フランスおよびメキシコのガイドライン、The Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) による consensus statement が抽出された。これらのガイドラインでは項目により小児と成人との記述が独立して併記されていることが、現行の門脈血行異常症診療ガイドラインとは異なる点だった。またフランスのガイドラインでは移行期医療についての言及がなされていた。海外のガイドライン状況調査より、小児領域からみた肝外門脈閉塞症に関するガイドライン改訂においては、1) 項目 (CQ) に応じて、成人と小児との記述を分割する、2) フランスのガイドラインのような移行期に関する記述を追加する、などが望ましいと考えられた。今後は小児領域の研究班と成人領域の本研究班との連携による枠組みをもとに、研究を継続する予定である。

共同研究者

佐々木英之（東北大学）

A. 研究目的

小児期発症の門脈血行異常症の 3 疾患（特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッドキアリ症候群）のうち、特に小児で診療する機会が多い肝外門脈閉塞症を中心に、(1) 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の門脈血行異常分科会が中心となって実施し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）（以下、定点モニタリ

ング）の悉皆性を向上させることと、(2) 海外のガイドラインの状況をデータベースサーチにより調査することで、より実態に即した門脈血行異常症診療ガイドライン改定作業へとつなげることを目的とした。

B. 研究方法

(1) 定点モニタリングの悉皆性向上については「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究」班および日本小児脾臓・門脈研究会において、必要な情報周知と手続きをとることで、小児領域における本研究

への参加施設増加を図ることとした。

(2) データベースサーチでは、PubMed でキーワード「extrahepatic portal vein obstruction」「portal cavernoma」

「children」を用いて検索し、ガイドライン論文を抽出した。

(倫理面への配慮)

本研究は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」及び「ヘルシンキ宣言」を遵守して、実施する。

C. 研究結果

(1) 定点モニタリングの参加施設拡大については、令和2年度の日本小児脾臓・門脈研究会（以下、研究会）の幹事会にて本研究への研究会としてのサポートが承認された。その承認を受けて、研究会施設会員に対して、本研究の説明と研究参加の意思を確認したところ、令和3年度に12施設が新たに参加し、症例登録が行われた。さらに令和4年度には新たに7施設の参加意向が確認された。

(2) ガイドラインとして以下の3点が抽出された。それぞれの構成とともに示す

1. Vascular liver diseases: Position paper(s) from the francophone network for vascular liver diseases, the French Association for the Study of the Liver (AFEF), and the European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER). Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020 Sep;44(4):407-409.

ガイドラインの構成

Portal cavernoma or chronic non cirrhotic extrahepatic portal vein obstruction		
What are the manifestations and how can we perform the diagnosis?	What are the manifestations?	In adults In children
	What complications can occur? How is the diagnosis obtained?	
What treatments are available for chronic non cirrhotic extrahepatic portal vein obstruction?	Anticoagulation	In adults In children
	How can portal hypertension-related complications be managed?	In adults In children
	How should portal cavernoma cholangiopathy be managed?	In adults In children
	When to perform surgery?	In adults In children

2. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction. Liver Int. 2006 Jun;26(5):512-9. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01269.x.

Consensus statementの構成

The Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)によるconsensus statement		
Terminology		
prevalence		
etiology		In children In adults
pathology		
clinical presentation and natural history		In children In adults
EHPVO and pregnancy		
Hemodynamic studies in EHPVO		
diagnosis		
management	variceal bleeding	endoscopic therapies shunt surgery
	anti-coagulants	recent EHPVO chronic EHPVO
	special situations	hypersplenism portal biliopathy

3. Guidelines for the diagnosis and treatment of extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) in children. Ann Hepatol. 2013 Jan-Feb;12 Suppl 1:S3-S24. doi: 10.1016/S1665-2681(19)31403-6.

ガイドラインの構成

Guidelines for the diagnosis and treatment of extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) in children	
GENERAL INFORMATION, CAUSES AND DIAGNOSIS	INTRODUCTION NON-ENDOSCOPIC DIAGNOSIS ENDOSCOPIC DIAGNOSIS
TREATMENT	PRIMARY PROPHYLAXIS CONTROL OF ACUTE VARICEAL BLEEDING SECONDARY PROPHYLAXIS MANAGEMENT OF GASTRIC AND DUODENAL VARICES
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE CLINICAL COMPLICATIONS OF EHPVO IN CHILDREN	SECONDARY HYPERSPLENISM HEPATOPULMONARY SYNDROME PORTOPULMONARY HYPERTENSION PORTAL BILIOPATHY
SURGICAL TREATMENT FOR EHPVO	

いずれのガイドラインも項目（CQ）に応じて、成人と小児との記述を分割されていた。また1)では移行期医療についての独立した記述があることが特徴的だった。

D. 考察

門脈血行異常症の3疾患（特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッドキアリ症候群）のなかで、肝外門脈閉塞症は小児期に発症して、小児診療科での診療を要することが見られる疾患である。

現行の門脈血行異常症の診療ガイドラインでもCQ D-2「肝外門脈閉塞症において、食道・胃静脈瘤の治療として、シャント手術と直達術のどちらが有効か？」における解説に「特に小児の場合は meso-Rex bypass 作成の成績が良好である。」と記載されている。しかし小児領域では Meso-Rex shunt の位置づけ・適応などについてのコンセンサスが得られているとは言えない状況である。小児領域の門脈血行異常症3疾患に対する新たなエビデンスを求めるためにも、現在実施されている本研究の枠組みを小児領域に拡大することは有意義である。その基盤として本研究班との連携が確立されている「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究」班および日本小児脾臓・門脈研究会への働きかけにより、門脈血行異常の定点モニタリングへの参加施設ならびに登録症例の増加を果たすことができた。

さらに小児領域で診療される肝外門脈閉塞症と成人領域で診療される同疾患とでは、患者背景や病態が異なることが知られており、この点は現行の門脈血行異常症診療ガイドラインでも述べられている。今回の抽出された海外のガイドラインではこの点がより明確に構成されていたことが明らかとなった。

E. 結論

小児期発症の門脈血行異常症について「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究」班との連携した研究活動により、当該疾患の実態把握に必要な、より悉皆性を高めた形での研究を行うことができた。また海外のガイドライン状況調査より、小児領域からみた肝外門脈閉塞症に関するガイドライン改訂においては、1) 項目 (CQ) に応じて、成人と小児との記述を分割する、2) フランスのガイドラインのような移行期に関する記述、などが望ましいと考えられた。さらに良質なガイドライン作成のために、必要な情報収集も重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
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
該当無し
2. 実用新案登録
該当無し
3. その他
該当無し