厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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

胆道閉鎖症における医療水準並びに患者QOLの向上に関する研究

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
奥山　宏臣　大阪大学大医学系研究科　小児成育外科学　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り、近年の治療成績向上に伴い、自己肝で成人期を迎える症例が増加しているが、長期にわたり種々の問題を抱える例が決して少なくないことも事実である。このような状況にあって、移行期を含む患者に対する医療水準並びに患者QOL向上への取り組みはきわめて重要である。

本年度は、本症における移行期を含む医療の水準向上と標準化を目指して2018年に作成された胆道閉鎖症診療ガイドラインの改定作業が本格的に進められた。具体的にはクリニカルクエスチョンの確定の後にシステマティックレビューを経て、推奨策定へと作業を行うことができた。

胆道閉鎖症全国登録事業はこれまで同様に実施され、2021年の症例が38施設から77例が新たに登録され、全体では3.777例の症例が登録された。また今年度からウェブ登録システムが本格的に運用された。

さらに、本症の深刻な合併症であるビタミンK欠乏性の頭蓋内出血に注目して、ビタミンK投与法と頭蓋内出血の関連について調査研究を実施し、症例集積を終えることができた。今後解析を進める予定である。

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、自己肝で成人期を迎える患者が増加している。その中には、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る例もあり、このような患者に対していかに適切な医療を提供し、QOLを向上させるかが大きな課題である。

本研究では、本症における医療水準並びに患者QOLの向上を達成するために、１）診療ガイドラインの改定と活用、２）移行期を包含するシームレスで高レベルの診療提供体制の整備、３）既存レジストリの精度向上とさらなる利活用、４）成人の研究班やAMED研究との連携推進などを目標として2022年度の研究を実施した。

B. 研究方法

1. 胆道閉鎖症診療ガイドライン改訂作業

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協力学会・研究会及び本研究班が連携して作成組織が構成され、改訂作業が行われた。Mindsのガイドライン作成マニュアル 2020 版に則り、クリニカルクエスチョンの確定、システマティックレビューによるエビデンスの収集、および推奨確定のための作業を行なった。

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手術症例登録と

肝移植登録及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。本登録事業は、本症を診療している専門施設を対象に、従来は紙ベースで情報収集が行われていたが、2022 年度から登録形式をウェブ登録に移行した。

３． 頭蓋内出血の発症とビタミン K 投与法との関連調査

ビタミン K 欠乏性の頭蓋内出血は早期診断が行われなかった本症の深刻な合併症であるが、2015 年から 2020 年までの登録症例を対象として、頭蓋内出血の発症とビタミン K 投与法との関連を調査した。

（倫理面への配慮と COI 管理）

胆道閉鎖症全国登録事業及び頭蓋内出血の発症とビタミンK投与法との関連調査は、いずれも事務局が東北大学に置かれ、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に則って、倫理委員会承認と適正な手続きの下で実施されている。

診療ガイドラインの改訂作業にあたっては、日本胆道閉鎖症研究会の COI 管理委員会と連携して、明確な COI 管理方針の下で作業が行われている。

C. 研究結果

１．診療ガイドライン改訂作業

ガイドライン作成グループによる作業を経て、改定ガイドラインにおけるクリニカルクエスチョンが下表のように決定された（表 1）。

表 1

	クリニカルクエスチョン
CQ1	胆道閉鎖症のスクリーニングは早期診断に有用か？
CQ2	淡黄色便の新生児・乳児に胆道閉鎖症の精査を行うことは有用か？
CQ3	遷延性黄疸と肝腫大のある患者に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？
CQ4	術中胆道造影は胆道閉鎖症の予後予測に有用か？
CQ5	胆道閉鎖症の鑑別診断として肝生検は有用か？
CQ6	病理学的検査は胆道閉鎖症の予後予測に有用か？
CQ7	30 日以内の葛西手術は有用か？
CQ8	術後のステロイド投与は有用か？
CQ9	術後の抗菌薬長期投与は有用か？
CQ10	術後の UDCA 投与は有用か？
CQ11	一旦黄疸消失を得た胆道閉鎖症術後患者に対する再葛西手術は有用か？
CQ12	胆道閉鎖症患者に対する腹腔鏡手術は有用か？
CQ13	胆管炎に対する抗菌薬の予防投与は有用か？
CQ14	術後晩期の胆管炎に抗菌薬治療に加えて利胆療法、禁食管理の併施は有用か？
CQ15	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ドレナージ治療は有用か？
CQ16	胆道閉鎖症術後では乳幼児期から胃食道静脈瘤のチェックは有用か？
CQ17	胆道閉鎖症自己肝生存例の成長障害に肝移植は有用か？
CQ18	胆道閉鎖症自己肝生存例の妊娠出産では、集学的管理は必要か？
CQ19	肝腫瘍のスクリーニング検査は有用か？
CQ20	胃食道静脈瘤に対して予防的静脈瘤治療は有用か？
CQ21	脾機能亢進症に対する治療は有用か？
CQ22	難治性の胆管炎、治療抵抗性の門脈圧亢進症による病態に肝移植は有用か？
CQ23	初診時病態の進んだ胆道閉鎖症患者に一次肝移植は有用か？

その後、システマティックレビューが行われ、レビュー結果がまとまったものから順次、修正 Delphi 法で推奨文の決定が行われた。現時点で 21 個の CQ の推奨文案を決定した（表 2）。

表 2

	推奨文案
CQ1	生後 1 ヶ月前後の新生児・乳児に対する胆道閉鎖症スクリーニングを行うことを

	推奨する
CQ2	淡黄色便を呈する新生児・乳児では胆道閉鎖症を疑って精査を行うことを推奨する
CQ3	（未決）
CQ4	術中胆道造影による病型診断を行うことを推奨する
CQ5	胆道閉鎖症の鑑別診断として肝生検を行うことを限定的に提案する。
CQ6	（未決）
CQ7	30 日以内の葛西手術を行うことを推奨する
CQ8	胆道閉鎖症の術後患者にステロイド投与を推奨する
CQ9	早期胆管炎の予防には、術後 2 週間程度の抗菌薬静脈投与とそれに続く長期経口抗菌薬投与を提案する
CQ10	胆道閉鎖症葛西術後の患者に対して、UDCA を投与することを提案する
CQ11	胆道閉鎖症葛西手術後いったん減黄したが再上昇した例、または、いったん良好な胆汁排泄を認めたものの、突然胆汁排泄の途絶をきたした場合、再葛西手術を行うことを提案する
CQ12	推奨なし
CQ13	胆道閉鎖症手術後に予防的抗菌薬投与を行うことを提案する
CQ14	術後晩期の胆管炎に対して、症状に応じてステロイド、その他の利胆剤の使用を提案するが、禁食管理は行わないことを提案する
CQ15	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ドレナージ治療を行うことを提案する
CQ16	胃食道静脈瘤に関して、病態に応じて適切な方法によりチェックすることを提案する
CQ17	胆道閉鎖症自己肝生存例の成長障害の改善のために肝移植を行うことを提案する
CQ18	胆道閉鎖症自己肝生存例の妊娠出産では、周産期中や産後の全身状態や肝機能の悪化に備え、集学的管理を行うことを推奨する
CQ19	胆道閉鎖症自己肝生存例では、長期経過症例において肝腫瘍のスクリーニング検査を行うことを推奨する
CQ20	胃食道静脈瘤に対する予防的静脈瘤治療を行うことを提案する
CQ21	脾機能亢進症に対する治療を行うことを提案する
CQ22	難治性の胆管炎、治療抵抗性の門脈圧亢進症による病態に肝移植を行うことを推奨する
CQ23	初診時病態の進んだ胆道閉鎖症患者に一次肝移植を行うことを限定的に提案する。

2023 年 5 月には全ての推奨文案についての作業を終える予定である。

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 2022 年度よりウェブ登録へ移行し、これまで同様に実施され、2021 年の初回登録症例として 38 施設から 75 例が新たに登録され、全体では 3,775 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 59 巻 4 へ掲載するべく準備を進めている。

３． 頭蓋内出血の発症とビタミン K 投与法との関連調査

頭蓋内出血合併例を有する 9 施設を含む全 15 施設で新たな研究組織を立ち上げて研究を実施した。2022 年度中にデータ収集が終了し、現在集積されたデータの解析中である。

D. 考察

全国登録データによると、葛西手術により本症全体の約 6 割程度で黄疸消失が得られるが、その後の自己肝生存率は 10 年で約 50%、20 年では 43%まで低下し、その後も徐々に低下傾向を示す。これは術後多くの患者が、胆管炎や門脈圧亢進症などの続発症を含む様々な問題を有し、高水準の継続

的な医療的ケアが必要なことと、良好な QOL を維持するための体制の整備や有効な施策が重要であることを意味している。

昨年度からの診療ガイドライン改定の作業を受けて、本年度は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及び協力学会・研究会と本研究班との緊密な連携の下で、ガイドラインの最終化から公開へと作業を進める予定である。

全国登録事業は例年通り情報の収集および解析を行った。2022 年度にウェブ登録システムを取り入れ、作業の精緻化と効率化を図ったが、登録事業に参加する情報提供施設側の手続きの足並みが揃わず、集計作業が例年より若干遅れたことが今回の問題であった。現在、登録参加施設が登録データにアクセスできるようにするための研究計画書の改定と倫理的手続きの作業を行なっている。登録データの利活用が活性化され、多方面からの解析が可能となることが大きなメリットであるが、情報提供施設の対応が遅れないような配慮と支援が必要と考えている。

ビタミン K 欠乏性出血症は、早期診断が行われなかった本症に時にみられる合併症で、特に頭蓋内出血が生じると予後に深刻な影響を及ぼす。今回、閉塞性黄疸症例における頭蓋内出血の発症予防を可能とするビタミン K の適切な投与法を検討する目的で、2015 年から 2020 年の登録症例を用いて、ビタミン K の投与法および栄養法(母乳、人工乳、混合）などの情報を新たに収集して解析を行なうこととした。今年度はこの研究のための研究組織を立ち上げ、倫理的手続きを経て、必要な情報の集積を終えることができた。今後、適切なビタミン K 投与法の推奨を目指してデータ解析を進める。

E. 結論

移行期を含む適切な医療の提供体制の整備のため、関連学会・研究会との連携の下、医療者・研究者、患者及び患者家族団体との協働で診療ガイドライン改定のための組織を構築し、Minds のマニュアル 2020 年版に従って、最新のエビデンス集積に基づくコンセンサスの形成が図られている。

本症の病態究明と治療成績向上を目的として発足した全国登録事業を継続し、本年も、本症患者のデータの集積と解析を実施した。

全国登録の枠組みを活用して、頭蓋内出血の予防を可能とする適切なビタミン K 投与法の推奨を目指した研究が進められている。

F. 研究発表

1) Serum matrix metalloproteinase-7 in biliary atresia: A Japanese multicenter study Hepatol Res. 52 479-487 2022 Sakaguchi H, Konishi KI, Yasuda R, Sasaki H, Yoshimaru K, Tainaka T, Fukahori S, Sanada Y, Iwama I, Shoji H, Kinoshita M, Matsuura T, Fujishiro J, Uchida H, Nio M, Yamashita Y, Mizuochi T.

2) Association between mitochondrial and nuclear DNA damages and cellular senescence in the patients with biliary atresia undergoing Kasai portoenterostomy and liver transplantation. Med Mol Morphol. 55 131-145 2022 Nakajima Y, Yamazaki Y, Gao X, Hashimoto M, Nio M, Wada M, Fujishima F, Sasano H.

3) The outcome of patients with cystic biliary atresia with intact proximal hepatic ducts following hepatic-cyst-jejunostomy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1;75 131-137 2022 Asai A, Wu JF, Wang KS, Yamataka A, Nio M, Su DJ, Short C, Tsuboi K, Ochi T, Sasaki H, Okubo R, Yodoshi T, Konishi K, Rogers ME, Tiao GM; Pacific Biliary Atresia Study Group (PaBAS).

4) 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症予防 胆道閉鎖症全国登録からみた胆道閉鎖症におけるビタミンK欠乏性出血症. 佐々木 英之, 大久保 龍二, 和田 基, 仁尾 正記.

第125回日本小児科学会学術集会（福島県郡山市）．2022.04.15

5) 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．佐々木　英之，大　久　保　龍二，和田　基，福澤　太一，工藤　博典，安藤　亮，遠藤　悠紀，遠藤　龍眞，仁　尾　正記．第59回日本小児外科学会学術集会．（東京都港区）．2022.05.19

6) 当科における胆道閉鎖症の術後機能評価．佐々木　英之，大久保　龍二，中島雄大．佐藤　皓祐，和田　基．第84回日本臨床外科学会総会（福岡県福岡市）．2022.11.24

7) 胆道閉鎖症全国登録症例における腸閉鎖および胎便性腹膜炎合併胆道閉鎖症例の検討．藤野 明浩，佐々木　英之，大久保　龍二，日本胆道閉鎖症研究会．第59回日本小児外科学会学術集会．（東京都港区）．2022.05.20

8) 術前データによる胆道閉鎖症手術成功率の層別化と一次肝移植適応基準作成のための多期間共同後方視的調査研究．富田　紘史，下島　直樹，佐々木　英之，下髙原　昭廣，山田　洋平，黒田　達夫，仁尾　正記，廣部　誠一．第49回日本胆道閉鎖症研究会（東京都港区）．2022.12.04

9) 胆道閉鎖症術後成人例での難治性胆管炎および肝機能障害遷延に対する柴苓湯と茵蔯蒿湯併用の使用経験．大久保龍二，佐々木英之，福澤太一，中村恵美，安藤亮，櫻　井毅，中島雄大，齋藤奏絵，和田基．第26回日本小児外科漢方研究会（岡山）．2022.10.28

10) 胆道閉鎖症における胆汁分泌活性の指標としてのγGTPの意義．大久保龍二，佐々木英之，福澤太一，工藤博典，安藤　亮，櫻　井毅，中島雄大，仁尾正記，和田　基．第59回日本小児外科学会学術集会．（東京都港区）．2022.05.20

11) 挙上空腸に原発性小腸癌を認めた胆道閉鎖症術後の1例．大久保龍二，佐々木英之，村上圭吾，福澤太一，中村恵美，安藤　亮，櫻井毅，中島雄大，和田　基．第49回日本胆道閉鎖症研究会（東京都港区）．2022.12.04

12) 【先天性胆道拡張症up-to-date】胆道閉鎖症との鑑別困難例．大久保龍二，佐々木英之，橋本昌俊，中島雄大，仁尾正記，和田　基．小児外科(0385-6313)54巻9号　Page868-871(2022.09)

13) 【肝内結石症はこう診てこう治す】胆道閉鎖症術後の肝内結石の治療．大久保龍二，佐々木英之，橋本昌俊，中島雄大，仁尾正記，和田　基．胆と膵(0388-9408)43巻7号　Page691-695(2022.07)

G. 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