

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

胆道閉鎖症の疫学研究

研究分担者 大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大藤さとこ

研究要旨

胆道閉鎖症の疫学像を把握するため、Pubmedを用いて、疾患の罹患率、発症リスク因子、予後に関する文献レビューを行った。

疾患の罹患率は1万出生あたり0.5~1であり、若干の地域差を認めた。発症リスク因子については報告が少なく、未だ明らかなリスク因子は確立されていないと考えられた。本疾患の予後は病型によって異なるが、5年自己肝生存率は50%前後であり、約半数が肝移植を必要とする。また、葛西手術時の月齢や関連奇形、葛西術後の胆管炎、肝線維化などが予後に影響するため、早期診断や的確な術後管理が必要となる。

疾患の罹患率やリスク因子、予後の検討は、疾患の疫学像を把握するための重要項目であり、継続的に検討していく必要がある。今後、各種データベースを元に、疾患の疫学像解明のための研究を進めていく予定である。

A. 研究目的

胆道閉鎖症の疫学像を把握するため、疾患の罹患率、発症リスク因子、予後に関する文献レビューを行った。

B. 研究方法

胆道閉鎖症について、過去に報告された罹患率、リスク因子、予後を記載した文献に関する情報収集を行った。Pubmedを用いて、以下のキーワードにより文献検索を行った。罹患率についてはBiliary atresia AND incidence [Title]、リスク因子については Biliary atresia AND risk factor [Title/Abstract] で検索し、該当文献に記載されていた Reference 文献も検討対象に含めた。予後については Biliary atresia AND prognosis [Title] で検索を行った。

C. 研究結果

1) 罹患率(表1): 合計 34 編の論文が該当したが、このうち要約から考慮すべき論文 7 編を選択した。

諸外国でも疾患登録のデータベースを元に検討した報告が多く、アジアでは1万出生あたり 1.5 人程度、ヨーロッパやアメリカでは1万出生あたり 0.5 人程度で、若干の地域差を認めた。日本では、本研究班で実施している胆道閉鎖症全国登録データベースへの登録数が毎年報告されており、その登録数を日本での罹患数とみなすと、罹患率は1万出生あたり 1.19 であった。

2) リスク因子(表2): 合計 57 編の論文が該当したが、このうち要約から考慮すべき論文 3 編を選択した。ロタウイルス感染や季節、地域差についての報告が散見されたが、その他の因子については報告を認めなかった。

3) 予後(表3): 合計 60 編の論文が該当したが、このうち要約から考慮すべき論文 7 編を選択した。多くの研究で、疾患登録データベースに登録された患者を追跡することにより、予後の検討を行っていた。総じて5年生存率は70%~90%であるものの5年自己肝生存率は50%前後であり、半数近くが肝移植を行っていた。また、予後に影響する要因とし

て、葛西手術時の月齢や各施設の経験症例数¹⁾、関連奇形の有無²⁾、葛西術後の胆管炎³⁾、肝線維化のマーカー^{4,5)}などが挙げられていた。

D. 考察

胆道閉鎖症は新生児期から乳児期早期に発症し肝外胆管の閉塞により黄疸をきたす。稀少疾患であるため、多くの国で疾患登録データベースを利用して罹患率の算出が行われている。その罹患率は1万出生あたり0.5~1であり、若干の地域差を認めたが、この違いは各地域におけるデータベース登録の運用状況にも影響を受けている可能性がある。本疾患は診断後にほとんどの症例で手術が行われるため、NCDによる手術登録データベースを活用することで日本の罹患率を推定することも可能であるかもしれない。

本疾患の原因は未だ確立されていない。新生児期から乳児期早期に発症することから、遺伝的素因が関連している可能性もある。また、ロタウイルス感染などのウイルス感染が関与している可能性もあるが、その機序は不明である。季節性が関与したとする報告は、季節に関連する感染症が関与したのかもしれない。しかし、妊娠期に予防できる手段があるのであれば、患者数を減らすことにつながる可能性もあるため、症例対照研究などの手法でリスク因子を探索するのも重要である。

本疾患の予後は病型によって異なるが、5年自己肝生存率は50%前後であり、約半数が肝移植を必要とする。葛西手術時の月齢や関連奇形、葛西術後の胆管炎、肝線維化などが予後に影響するため、早期診断や的確な術後管理が必要となる。葛西手術の導入によって本疾患の予後は格段に改善したが、肝移植の適応となる症例も多く、本疾患の予後を継続的にモニタリングしていくことが必要である。諸外国でもデータベース登録症例を追跡することにより予後の検討が実施されている。従って、本研究班で実施している胆道閉鎖症全国登録データベースを元に、予後因子の検討も進めていければと考えている。

E. 結論

Pubmedによる文献レビューを行い、予後、発症リスク因子、予後に着目して胆道閉鎖症の疫学像を検討した。今後、各種データベースを元に、疾患の疫学像解明のための研究を進めていく予定である。

引用文献

- 1) Jimenez-Rivera C, et al. International incidence and outcomes of biliary atresia. JPN 2013;56:344-54.
- 2) Chung PHY, et al. Predictors for failure after Kasai operation. J Pediatr Surg 2015;50:293-6.
- 3) Chen SY, et al. Number of cholangitis episodes as a prognostic marker to predict timing of liver transplantation in biliary atresia patients after Kasai portoenterostomy. BMC Pediatr 2018;18:119.
- 4) Ihn K, et al. Correlation between gamma-glutamyl transpeptidase activity and outcomes after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. J Pediatr Surg 2018;53:461-7.
- 5) Capparelli MA, et al. Preoperative risk factors for the early failure of the Kasai portoenterostomy in patients with biliary atresia. Pediatr Surg Int 2021;37:1183-9.

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

表 1. 胆道閉鎖症の罹患率

地域	年	罹患率 (/1万出生)	情報源	引用
日本	2020	1.19	胆道閉鎖症全国登録DB	日小外会誌 2022; 58: 201-7.
韓国	2006-2015	1.2	健康保険 DB、 難病DB	Acta Paediatr. 2019;108:2278-84.
台湾	2004-2009	1.51	全国登録DB	Pediatrics 2011;128:e530-6.
オランダ	1987-2018	0.52	全国登録DB	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021;72:202-9.
UK	1999-2006	0.58	全国登録DB	Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009;94:F451-5.
米国	1997-2012	0.45	入院DB	J Pediatr. 2017;187:253-7.
ニュージ ーランド	2002-2014	1.09	診療録	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 201;66:218-21.

表 2. 胆道閉鎖症のリスク因子

地域	リスク因子	RR (95%CI)	研究デザイン	引用
韓国	ロタウイルス感染	3.14 (1.87-5.26)	健康保険DB、難病DB	Acta Paediatr. 2019;108:2278-84.
日本	季節 地域	1.45 (0.93-2.27) 1.24 (0.83-1.86)	胆道閉鎖症 全国登録DB	J Pediatr Surgery 2007;42:2090-2.
米国	季節 (春 vs 冬) 母年齢、出産回数、 飲酒、喫煙、感染、 内服、栄養	2.33 (1.05-5.16) 関連なし	症例対照研究	Am J Med Genet Part A 2007;143:2274-84.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

表 3. 胆道閉鎖症の予後

地域	年	5年生存率／ 5年自己肝生存率	情報源	引用
日本	2020	89.6% / 56.8%	胆道閉鎖症全国登録DB	日小外会誌 2022; 58: 201-7.
クロアチア	1992-2006	75.6% / 51.7%	1施設の診療録	Eur J Pediatr 2010;169:1529-34.
フランス	1986-2002	4y: 78.1% / 40.6%	45施設の疾患登録DB	Hepatology 2006;44:75-84.
ドイツ	2001-2005	2y: 83.3% / 20.3%	全国登録DB	Eur J Pediatr Surg 2011;21:82-7.
台湾	1996-2003	70.2% / 45.1%	健康保険DB	J Gastroenterol Hepatol 2008;23:62-6.
UK	1999-2009	90% / 46%	全国登録DB	J Pediatr Surg 2011;46:1689-94.
米国	1997-2000	2y: 91.3% / 55.7%	9施設の疾患登録DB	J Pediatr 2006;148:467-74.