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

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

先天性胆道拡張症

研究分担者（順不同）　島田　光生　徳島大学消化器・移植外科　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
濱田　吉則　関西医科大学医学部　名誉教授
大塚　将之　千葉大学大学院医学研究院臓器制御外科学　教授

研究協力者　石橋　広樹　徳島大学病院小児外科・小児内視鏡外科　教授

研究要旨
本研究班では、担当 10 疾病について成人・小児の主要学会と連携して、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成・改定を行い、また移行期を意識した高レベルの研究と診療の体制整備を目指す。さらにレジストリ構築・強化や AMED 研究との連携を進めて、国内外の診断・治療・治療法開発状況を調査し、かつ、これらの情報を適切に発信する普及啓発活動を行うことを目的とする。
先天性胆道拡張症（CBD）では、ほぼ全例に膵・胆管合流異常(PBM)を合併する事が知られており、日本膵・胆管合流異常研究会では、1990 年から全国症例登録を開始し、現在までに約 3,500 例の膵・胆管合流異常症例が登録されている。平成 25 年には膵・胆管合流異常診療ガイドラインを出版された。さらに「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」（平成 25～27 年）において小児の CBD の定義と診断基準を策定し、診断・治療ガイドライン(CPG)も作成し、研究報告書に記載した。
さらに「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」（平成28～30年）では、CBD診療ガイドラインの論文化（英文）を行い、新たに重症度分類を策定し、日本膵・胆管合流異常研究会の登録症例（追跡症例）の検討を行い、小児と成人に分けて検討し、小児CBD術後症例で、成人になっても合併症を有するのは、約８％あることが判明した。そして、「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」（令和元～3年）では、主に、日本膵・胆管合流異常研究会のガイドライン改訂委員会と合同で、CBDおよびPBMの診療ガイドラインの改訂作業を行った。
今回の本研究では、今までの研究成果をもとに、具体的に 1.CBD および PBM の診療ガイドラインの改訂継続、2.重症度分類に基づく CBD 小児期発症患者の長期予後調査、3.海外レジストリ（アジア）との連携の模索の 3 つの目標を立てて研究を行う方針とした。
令和 4 年度の成果としては、1. CBD および PBM の診療ガイドラインの改訂に向けて、日本膵・胆管合流異常研究会と協力し、ガイドライン改定委員会にて Web 会議を行い、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。BQ 及び FRQ も解説文は作成し、各 CQ に対する推奨文を作成した。2.長期予後調査に関しては、日本小児外科学会認定施設及び日本膵・胆管合流異常研究会施設会員へのアンケート調査（長期合併症の種類や、頻度、その治療法など）を行う予定として、日本小児外科学会へ提出する研究計画書・申請書の作成準備を行なった。3.海外レジストリとの連携の模索に関しては、2022 年 9 月 3 日に研究分担者の島田を会長として第 45 回日本膵・胆管合流異常研究会において、韓国、台湾、中国、米国、日本の Dr を招聘して、Web で World-wide survey に関する国際シンポジウムを開催した。

A. 研究目的

本研究班では、担当 10 疾病について成人・小児の主要学会と連携して、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成・改定を行い、また移行期を意識した高レベルの研究と診療の体制整備を目指す。さらにレジストリ構築・強化や AMED 研究との連携を進めて、国内外の診断・治療・治療法開発状況を調査し、かつ、これらの情報を適切に発信する普及啓発活動を行うことを目的とする。
先天性胆道拡張症（CBD）では、ほぼ全例に膵・胆管合流異常(PBM)を合併する事が知られており、日本膵・胆管合流異常研究会では、1990 年から全国症例登録を開始し、現在までに約 3,000 例の膵・胆管合流異常症例が登録されている。平成 25 年には膵・胆管合流異常診療ガイドラインを出版された。さらに「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」（平成 25～27 年）において小児の CBD の定義と診断基準を策定し、診断・治療ガイドライン(CPG)も作成し、研究報告書に記載した。
さらに「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」（平成 28～30 年）では、CBD 診療ガイドラインの論文

化（英文）を行い、新たに重症度分類を策定し、日本膵・胆管合流異常研究会の登録症例（追跡症例）の詳細な検討を行い、小児と成人に分けて検討し、小児 CBD 術後症例で、成人になっても合併症を有するのは、約 8%あることが判明した。

そして、「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」（令和元～3 年）では、主に、日本膵・胆管合流異常研究会のガイドライン改訂委員会と合同で、CBD および PBM の診療ガイドラインの改訂作業を行った。

B. 研究計画

今回の本研究では、今までの研究成果をもとに、具体的に 1.CBD および PBM の診療ガイドラインの改訂継続、2.重症度分類に基づく CBD 小児期発症患者の長期予後調査、3.海外レジストリ（アジア）との連携の模索の 3 つの目標を立てて研究を行う方針とした。

C. 研究結果

1.CBD および PBM の診療ガイドラインの改訂

2012 年に日本膵・胆管合流異常研究会、胆道学会編による「膵・胆管合流異常：診療ガイドライン」が出版された。これは、現在の専門家のコンセンサスに基づく診療ガイドラインとして作成されており、エビデンスレベル、推奨度の記載もなかった。

さらに、このガイドラインを元に改変して、エビデンスレベル、推奨度を付けた「CBD 診療ガイドライン」を仁尾班（2014-15 年）で作成し、英文で論文化して発表した。

今回、5 年以上が経過しており、ガイドライン改定にあたり、その方針として、CBD と PBM の両方を合わせた診療ガイドラインを作成すること、Minds 2017 に準拠して作成スコープを作成し、CQ も見直し、システマテックレビューも新たに行うこと、一般医家や開業医などを対象として作成することなどを決めた。

具体的には、日本膵・胆管合流異常研究会と協力して、ガイドライン改定委員会を前研究班から立ち上げて、令和 4 年度にまでに 7 回の会議を行った。

以前のガイドラインの CQ の見直し作業を行い、新たな CQ を確定し、Backgroud Question(BQ)：概念・病態など推奨度が付かないものと Future Reserch Question(FRQ)：現時点ではエビデンスレバルが低く、推奨度が付け難いものの２つを新設した。

先天性胆道拡張症 / 膵・胆管合流異常診療ガイドライン

I. 概念，病態，病理

BQ1 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常とはどのような疾患なのか？

BQ2 膵・胆管合流異常と高位合流の異同は何か？

BQ3 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常はどのように分類されるか？非拡張の定義も含む

BQ4 膵・胆管合流異常に伴う胆道の病理学的変化は？

II. 診断

BQ5 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常を疑う臨床症状は？

BQ6 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常を疑う腹部 US 所見は？

CQ1 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常の診断において MRCP は ERCP より推奨されるか？

CQ2 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常の診断において MD-CT，DIC-CT は ERCP より推奨されるか？

CQ3 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常の診断において EUS は ERCP より推奨されるか？

CQ4 胆汁中アミラーゼの測定は膵・胆管合流異常の診断に有用か？

BQ7 先天性胆道拡張症の出生前診断は可能か？

III. 膵胆道合併症

BQ8 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常に合併する良性の膵胆道合併症にはどのようなものがあるか？(機序を含む)

BQ9 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常に合併する胆道癌の頻度と特徴は？

IV. 治療

CQ5 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常は無治療経過観察が可能か？

CQ6 先天性胆道拡張症/出生前診断または早期乳児発症例に対して早期手術が推奨されるか？

CQ7 胆管非拡張型膵・胆管合流異常に対し，胆管切除は推奨されるか？

CQ8 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常に膵内胆管切除は必要か？

CQ9 術中胆道造影は胆管切除範囲の決定に推奨されるか？

CQ10 肝門部先天性胆管狭窄に対する処置は推奨されるか？

FRQ1 戸谷 IV-A 型に対し,肝切除は推奨されるか？

CQ11 膵管内蛋白栓に対する術中処置は推奨されるか？

CQ12 胆道再建術式として胆管十二指腸吻合は推奨されるか？

CQ13 胆管穿孔を伴った症例に対し，一期的切除は推奨されるか？

CQ14 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常に対し，腹腔鏡下手術は推奨されるか？

BQ10 術後早期と晩期合併症にはどのようなものがあり，またその頻度は？

CQ15 胆管切除後の肝内結石や胆管炎に再手術が内視鏡的治療に比較して推奨されるか？

CQ16 胆管切除後の膵内結石や膵炎に再手術が内視鏡的治療に比較して推奨されるか？

FRQ2 無症状の膵内遺残胆管の切除は推奨されるか？

BQ11 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常術後の胆管癌発生頻度は，一般人と変わらないか？

CQ18 先天性胆道拡張症/膵・胆管合流異常術後は，一生涯にわたる観察期間が推奨されるか？

以上のように、BQ11 項目、CQ18 項目、FRQ2 項目で決定した。

上記の BQ、CQ、FRQ に対してシステマテックレビューをかけて、論文の精査・選定を行い、CQ に対しては推奨文と解説文、BQ 及び FRQ に対しては解説文を作成し、確定した。

今年度は、CQ の推奨文と解説文のブラッシュアップ作業を行い、各 CQ に対する推奨文も作成して確定させた。

今後、Delphi 法にて委員間で投票を行い、推奨度をつけて、パブリックコメントを経て発刊の予定である。

2. 重症度分類に基づく CBD 小児期発症患者の長期予後調査

前研究班の研究で、日本膵・胆管合流異常研究会の全国登録症例の追跡症例（1,459 例）について詳細な術後経過について調査した結果、小児術後例では、重症度 1 以上の症例は 44 例（9.1%）で、重症度 2 以上の症例は 38 例（7.9%）であった。さらに成人術後例では、重症度 1 以上の症例は 34 例（9.6%）で、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 CBD 術後症例では、長期的に重症度 2 以上の合併症を有する症例が約 8%いることが確認された。

さらなる詳細な長期予後調査を行う目的として、今年度は、日本小児外科学会認定施設及び日本膵・胆管合流異常研究会施設会員へのアンケート調査（長期合併症の種類や、頻度、その治療法など）を行う予定として、日本小児外科学会へ提出する研究計画書・申請書の作成準備を行なった。

3. 海外（アジア）との連携の模索

2022 年 9 月 3 日に研究分担者の島田を会長として開催した第 45 回日本膵・胆管合流異常研究会（徳島）において、韓国、台湾、中国、米国、日本の CBD のエキスパート Dr を招聘して、Web で World-wide survey に関する国際シンポジウムを開催した。

アジアから、Prof. **Tae Jun Song** (Asan Medical Center, South Korea)、Prof. **Wei-Chih Liao** (National Taiwan University)、Prof. **Dong Qian**（中国青島大学）の 3 名を招聘し、米国に留学していた村木 Dr 及び日本膵・胆管合流異常研究会事務局/登録委員会（森根 Dr）の計 5 名で、それぞれの CBD 及び PBM の治療の現況を発表頂いた（下記図 1.2）。

図 1

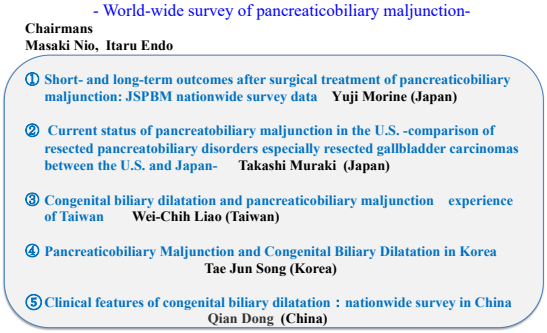

図 2

今後、これらのアジアのエキスパート Dr と連携して国際レジストリの構築の模索、治療におけるエビデンス創出などを検討する。

D. 考察

本研究班では、「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」（平成 25～27 年）および「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」（平成 28～30 年）から継続研究を行っているが、現在までに、CBD の定義と診断基準の策定、CBD の診断・治療ガイドライン(CPG)の作成、CBD の重症度分類の策定と小児期発症患者の成人期での予後調査などの研究成果を挙げてきた。

本研究では、これらの成果をさらに継続・発展させるために、具体的に 1.CBD および PBM の診療ガイドラインの改訂、2.重症度分類に基づく CBD 小児期発症患者の長期予後調査、3.海外（アジア）との連携の模索の 3 つの目標を立てて、令和 4 年度も研究を継続した。特に、ガイドラインの改定作業は進展し、システマテックレビュー後に、各 CQ に対する推奨文と解説文を確定させることができ、完成に向けて目処がたった。

また、前研究班でも模索した東アジアの CBD エキスパート Dr との連携が今回可能となり、今年度に World-wide survey に関する国際シンポジウムを開催して、活発な討論ができ、非常に有意義な研究会となった。今後は、これらのアジアのエキスパート Dr と連携・足がかりとして国際レジストリの構築の可能性を模索したい。

CBD は小児期発症で、療養期間は成人発症疾患に比べ著しく長期化する。すなわちわが国の医療体制に存在する移行期医療の問題にも直面する。長期的視野に立った診断・治療ガイドライン作成と、希少疾患の診断治療の標準化と拠点化を図ることにより、「厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会からの難病対策の改革について（提言）」にある小児から成人へと切れ目のない医療支援の提供が可能となると思われる。

E. 結論

本研究は、1.CBD および PBM の診療ガイドラインの改訂、2.重症度分類に基づく CBD 小児期発症患者の長期予後調査、3.海外（アジア）との連携の模索の 3 つの目標を立てて研究を行った。令和 4 年度は 2 のアンケート調査以外は比較的順調に進捗して研究成果が得られた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表：

(1) 石橋広樹，森大樹，横田典子、島田光生：【先天性胆道拡張症 up-to-date】胆嚢外瘻と手術術式 小児外科 54（9）：861-864, 2022

(2) Mori H, Masahata K, Umeda S, Morine Y, Ishibashi H, Usui N, Shimada M. **Surg Today**.

52(2): 215-223,2022

2. 学会発表：
日本膵・胆管合流異常研究会事務局・登録委員会.Short- and long-term outcomes after surgical treatment of pancreaticobiliary maljunction : JSPBM nationwaide survey data. 第 45 回日本膵・胆管合流異常研究会（2022 年 9 月 3 日、徳島）

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし