

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（22FC1014）

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

本研究班では、担当疾病について成人・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。

具体的な内容は以下の通りである。1) 担当疾病の現行ガイドラインの活用状況を調査し、併せて改定作業を進める。2) ガイドライン未策定疾病では作成に向けた作業を行う。3) 移行期を意識した高レベルの研究と診療の体制整備では、患者会・関連研究班と連携して、適切な体制を検討する。4) レジストリの解析研究を進め、5) またレジストリ未構築疾患ではCIRCLe などとの連携を含めて構築を進める。6) 複数のレジストリに登録される疾患では、レジストリ間で照合を行い、実態を明らかにするとともに、各レジストリの強化を図る。7) また、指定難病でない疾患については、更なる解析・調査によりエビデンスの蓄積を図る。医療水準と患者 QOL の向上を目指すこのような研究は本研究班独自のものである。

研究方法

研究計画

- 1) 既存診療ガイドラインの有効活用と最新エビデンスを適応したガイドライン作成と改定
- 2) 移行期を意識した高レベルの研究と診療の体制整備における患者会・関連学会と連携した調査研究
- 3) 既存レジストリの有効活用とレジストリ未構築疾患におけるレジストリ構築
- 4) AMED との連携および診断・治療・治療法開発状況の調査と最新情報をもとにした普及・啓発活動
- 5) 希少難治性肝胆膵疾患における小児と成人領域の研究体制の連携強化による調査研究活動の推進

研究対象疾患：

- 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
- 7) 先天性肝線維症
- 8) 先天性門脈欠損症
- 9) 新生児ヘモクロマトーシス
- 10) 嚢胞性線維症
- 11) 先天性高インスリン血症

各疾患及び横断的研究の結果

1) 胆道閉鎖症

① ガイドライン改定作業

クリニカルクエスチョンが決定し、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。

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、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。

③ 頭蓋内出血の発症とビタミン K 投与方法との関連調査

新たな研究組織を立ち上げて研究を実施し、現在集積されたデータの解析中である。

2) アラジール症候群

① 新規にアラジール症候群 2 例を遺伝子診断した。

② 二次調査項目を選定した。疾患の基本的な症状だけでなく、患者 QOL を重視した内容を選定した。

3) 遺伝性膵炎

① 令和 4 年 4 月 1 日に遺伝子検査が保険収載され、特定の保険医療機関での実施が可能となった。令和 4 年度内に計 18 件の検査依頼があったが、*PRSSI* または *SPINK1* 遺伝子に既知の変異を認めた例はなかった。

② 膵特異的 *Spink1* ノックアウトマウスの膵組織では腺房細胞の脱落と線維化をみとめ、腺房細胞領域が有意に減少しており、慢性膵炎の病態に類似すると考えられた。

4) 先天性胆道拡張症 (CBD)

① CBD および PBM の診療ガイドラインの改定

今回、ガイドライン改定にあたり、CBD と膵・胆管合流異常症の両方を合わせた診療ガイドラインを作成すること、Minds2017 に準拠して行うこと、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。Background Question(BQ)と Future Reserch Question(FRQ)の2つを新設した。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に対する推奨文も確定させた。

- 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
全国登録症例の詳細な長期予後調査を目的としたアンケート調査を行うことを予定し、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
第45回日本膵・胆管合流異常研究会（徳島）において、海外のエキスパートを招聘して、world-wide surveyに関する国際シンポジウムを開催した。今後、アジアのエキスパート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。
- 5) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）
- ① ガイドライン作成に向けてガイドライン作成委員会を組織した。作業はアラジール症候群と平行して行うこととし、日本小児栄養消化器肝臓学会から承認を得て、Mindsに準拠した診療ガイドラインを作成する事とした。
 - 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（CIRCLE）」には、2023年3月現在、38都道府県・70医療機関が参加している。
 - ③ AMED 研究との連携により、PFIC1の肝保護作用を有する化合物について非臨床試験を間もなく完了見込みであるとともに、臨床試験の実施に向け、解析を進めている。
- 6) カロリ病・ 7)先天性肝線維症
- ① 肝移植例を検討した結果、男：女=27：21、先天性肝線維症例：カロリ病例=36：12。全例で生体肝移植を施行され、移植時年齢は中央値8歳。ドナーの年齢は中央値39歳。ARPKD合併例は5例。転帰は、肝移植後6例(12.5%)が死亡。
 - ② ARPKDに関する一次調査時の診療状況は、対象施設のみで診療中78例、対象施設が他施設と併診中49例、また過去の診療経験に関しては、対象施設のみで診療32例、対象施設が他施設と併診14例、対象施設から他施設に紹介済み33例であった。対象施設で診療している患者数は、1例が17施設、2-5例が19施設、6-10例が2施設、12例が1施設、25例が1施設であった。
- 8) 先天性門脈欠損症
- ① 治療症例44例の治療時の中央値年齢は4.7歳。治療適応は、心肺合併症20例(45.7%)で、高アンモニア血症12例、肝腫瘍7例。
 - ② 治療方法として、血管内治療22例、外科的結紮18例、肝移植4例。外科的結紮を受けた症例でその他の症例よりも合併症が有意に多かった（ $p=0.02$ ）。
 - ③ 治療合併症を13例に認め、うち血栓が11例。
 - ④ 肺内シャントはほぼ全例で改善した。肺高血圧症は、7例中1例のみで完全に改善した。

- ⑤ 肝腫瘍は、縮小・消失を認める例がほとんどであったが、一部残存する症例や、悪性を疑う肝細胞腺腫残存例も存在した。
 - ⑥ シヤント治療を受けなかった 11 症例のうち 1 例で肺高血圧症を認め、肝腫瘍 7 例のうち 4 例で腫瘍の増大を認めた。
- 9) 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)」との共同研究として情報共有を行った。
 - ② 免疫グロブリン大量静注療法の経験のある 3 施設と新規症例エントリーのあった 1 施設で実施した。現在、5 例が治験終了し、5 例とも疾患の発症はなく、無治療で生存中である。
- 10) 嚢胞性線維症 (CF)
- ① 患者登録制度を利用した症例調査では、21 症例の調査票を回収した。また、3 名の患者を新たに登録した。
 - ② CF 患者の *CFTR* 遺伝子解析では、両アレルに病的な *CFTR* 遺伝子バリエーションが見られた症例はなかった。
 - ③ 汗試験の施行状況については、COVID-19 パンデミックの影響で 4 名の実施に留まった。
 - ④ 便中膵エラスターゼ試験は、全国から 11 名の検査依頼を受け、4 例に PI を認めた。
 - ⑤ COVID-19 mRNA ワクチン接種と抗体価
医療者を対象とした検討で、mRNA ワクチン (ファイザー社製) の 2 回接種により有意のスパイク蛋白抗体の濃度の上昇を認めたが、6 ヶ月後には約半分に低下した。3 回目の接種 (ブースター接種) では約 50 倍に増加した。ブースター接種ではファイザー製ワクチンとモデルナ製ワクチンが使用されたが、同等の効果が得られた。4 回目、5 回目にも接種前には抗体濃度は低下し、接種後には増加した。
 - ⑥ CF 患者の腸内細菌叢
CF 患者の腸内細菌叢の ACE 指標は健常者に比べて有意に低く多様性が乏しかった。
 - ⑦ CF 情報交換会を実施した。
- 11) 先天性高インスリン血症
- ① 診療ガイドラインの改定に向けた取り組み
現行版ガイドライン公開以降、診断および治療管理の進歩がある。患者会との会合において、病態解明ならびに新規治療法の開発、本症の難病指定、CGM ならびに 12 歳以上の患者に対する自己血糖測定の保険収載に関する要望があった。日本小児内分泌学会ガイドライン委員会へ今後の改定予定に関して諮った。
 - ② レジストリ研究に向けた取り組み
日本小児内分泌学会疾患登録システム構築プロジェクトにおいて、先天性高インスリ

ン血症が疾患レジストリ対象となっており、本研究班も共同で作業する体制を確認した。

- ③ 先天性高インスリン血症の原因不明症例に対する HK1 遺伝子解析
既知原因遺伝子に病的バリエントを認めない先天性高インスリン血症の 13 例中 1 例に、ごく最近新規発症要因として明らかとなった HK1 非翻訳領域 (intron2) 1 例に新規バリエントを同定した。

12) 肝・胆道疾患の成人領域の調査研究

成人診療科の医師を対象とした診療ガイドブックの対象疾患の絞り込みを行った後、令和 4 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。

13) 小児慢性特定疾病受給者証所有者数の疾病ごとの推計

- ① 本研究班の対象としている疾病について、小児慢性特定疾病および指定難病の対象状況を示した。
- ② 小児慢性特定疾病児童等データベースへの登録率を推定した。
- ③ 本研究班の研究対象疾患の登録状況を示した。胆道閉鎖症の登録件数がもっとも多く、次いで胆道拡張症が多かった。
- ④ 疾患ごとの受給者所持者数の推計を示した。

14) 胆道閉鎖症の疫学研究

- ① 罹患率：論文 7 編を選択した。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。日本では、胆道閉鎖症全国登録へ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：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。
- ③ 予後：論文 7 編を選択した。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。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、関連奇形の有無、葛西術後の胆管炎、肝線維化のマーカーなどが挙げられていた。

結論

前期の研究班で構築された関連学会・研究会の連携の下で小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患を扱う小児および成人の医療者・研究者が集結し、さらに新たに学会や研究班の協力を得て、本研究班の作業が開始された。

診療ガイドラインの整備と疾患レジストリの活用が、それぞれ調査研究の柱と考えているが、研究の対象が多数の希少疾患であるため、取り組み状況には差がある。またこれらが整備されていることが疾患の克服に直結しているとも言えず、やはりそれぞれに困難を抱えているのが現状である。その困難を一つ一つ解決していく上で、各疾患の小児と成人のエ

キスパートが一堂に会して議論する場合はきわめて重要であり、それこそが難治性疾患の医療水準と患者 QOL の向上に大きな役割を果たし、ひいては難病克服の鍵となることを期待して作業を継続してゆく所存である。

分担研究者

奥山 宏臣 大阪大学大学院小児成育外科学教授
佐々木 英之 東北大学病院小児外科准教授
今川 和生 筑波大学附属病院小児内科講師
清水 俊明 順天堂大学医学部小児科教授
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
鈴木 光幸 順天堂大学医学部小児科准教授
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
大塚 将之 千葉大学大学院臓器制御外科学教授
濱田 吉則 関西医科大学医学部名誉教授
虫明聡太郎 近畿大学奈良病院小児科教授
林 久允 東京大学大学院薬学系研究科准教授
近藤 宏樹 近畿大学奈良病院小児科准教授
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 滋慶医療科学大学大学院教授
笠原 群生 国立成育医療研究センター病院長
和田 基 東北大学大学院小児外科学教授
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
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
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
大藤 さとこ 大阪公立大学大学院公衆衛生学准教授
鈴木 滋 旭川医科大学医学部小児科講師

A 研究目的

本研究班では、担当疾病について成人・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。

〈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
- 6) カロリ病：小慢
- 7) 先天性肝線維症：小慢
- 8) 先天性門脈欠損症：小慢
- 9) 新生児ヘモクロマトーシス：小慢
- 10) 先天性高インスリン血症：小慢
- 11) 嚢胞性線維症：小慢、指定難病

以上の疾患を対象として、次の1) -7) の研究を行う。

1) 担当疾病の現行ガイドラインの活用状況を調査し、併せて改定作業を進める。2) ガイドライン未策定疾病では作成に向けた作業を行う。3) 移行期を意識した高レベルの研究と診療の体制整備では、患者会・関連研究班と連携して、適切な体制を検討する。4) レジストリの解析研究を進め、5) またレジストリ未構築疾患ではCIRCLeなどとの連携を含めて構築を進める。6) 複数のレジストリに登録される疾患では、レジストリ間で照合を行い、実態を明らかにするとともに、各レジストリの強化を図る。7) また、指定難病でない疾患については、更なる解析・調査によりエビデンスの蓄積を図る。

B 研究方法

研究体制

- 1) 胆道閉鎖症：仁尾、奥山、佐々木、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）、田川（協力者）、和田（宏）（協力者）、戸川（協力者）
- 3) 遺伝性膵炎：清水、竹山、正宗、鈴木（光）、箕輪（協力者）、中野（協力者）
- 4) 先天性胆道拡張症：安藤、島田、大塚、濱田、石橋（協力者）
- 5) 家族性肝内胆汁うっ滞症：林、近藤、虫明
- 6) カロリ病・先天性肝線維症：乾、別所
- 7) 先天性門脈欠損症：笠原、和田（基）、岡本、内田（協力者）、安藤（亮）（協力者）
- 8) 新生児ヘモクロマトーシス：水田、乾
- 9) 嚢胞性線維症：竹山、成瀬、石黒、相馬（協力者）、藤木（協力者）、伊藤（協力者）、神田（協力者）、吉村（協力者）

- 10) 先天性高インスリン血症：鈴木（滋）
- 11) 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）
- 12) 学会代表
 - 奥山（日本小児外科学会理事長）
 - 清水（日本小児栄養消化器肝臓学会理事長）
 - 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）
 - 竹山（日本膵臓学会理事長）
 - 正宗（日本膵臓学会理事）
 - 笠原（日本肝移植学会理事）
 - 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）
- 13) 疫学・データベース研究：盛一、大藤

本研究項目

本研究は以下の項目より構成される。

- 1) 既存診療ガイドラインの有効活用と最新エビデンスを適応したガイドライン作成と改定
- 2) 移行期を意識した高レベルの研究と診療の体制整備における患者会・関連学会と連携した調査研究
- 3) 既存レジストリの有効活用とレジストリ未構築疾患におけるレジストリ構築
- 4) AMED との連携および診断・治療・治療法開発状況の調査と最新情報をもとにした普及・啓発活動

2022 年分

- 1) 現行ガイドラインの有効活用に関する調査研究およびガイドライン改定に向けての文献検索・エビデンス統合
- 2) ガイドライン未策定疾患の診療における現状調査
- 3) 既存レジストリデータの解析を通じた臨床課題の抽出
- 4) レジストリ未構築疾患の現状調査
- 5) 移行期を意識した高レベルの研究と診療の体制に関する各疾患の現状調査
- 6) 移行期を意識した高レベルの研究と診療の体制に関する疾患横断的調査研究

各疾患及び横断的研究の方法

- 1) 胆道閉鎖症
 - ① 胆道閉鎖症診療ガイドライン改定作業
Minds のガイドライン作成マニュアル 2020 版に則り、クリニカルクエスションの確定、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
2022 年度から登録形式をウェブ登録に移行して事業を継続した。
 - ③ 頭蓋内出血の発症とビタミン K 投与方法との関連調査

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投与方法との関連を調査した。

2) アラジール症候群

- ① アラジール症候群など遺伝性胆汁うっ滞疾患を鑑別診断するため、CIRCLEで遺伝子解析対象者をリクルートし、次世代シーケンサー解析を実施した。
- ② 先行の厚労科研「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」で得られた一次調査結果を基に、二次調査票を各診療施設に送る準備を進めた。

3) 遺伝性膵炎

血液から回収したゲノムDNAから、*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)遺伝子のたんぱく質コード領域エクソンとそのイントロン境界部分をハイブリダイゼーションあるいは酵素的増量法 (polymerase chain reaction 法)により濃縮し、次世代シーケンサー(ターゲットシーケンス)による遺伝子配列決定を行い、検査対象遺伝子のたんぱく質コード領域におけるシーケンシングで検出可能な低出現頻度の塩基配列変化の有無を検出した。

特異的 *Spink1* ノックアウトマウスは *Pdx-1-Cre* マウスと *Spink1 flox/flox* マウス (*Spink1* 遺伝子の exon2,3 をはさむように loxP 配列を挿入：兵庫医科大学より供与) の交配により作成した。生後90日の時点で犠牲死させ、膵組織像を評価した。

4) 先天性胆道拡張症(CBD)

今回の本研究では、今までの研究成果をもとに、

- ① CBD および PBM の診療ガイドラインの改定継続
- 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。

5) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

- ① 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継続する。38都道府県・70医療機関(2023年3月)が参加している。
- ② 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(遺伝子診断、病理診断、胆汁酸分析)が実施されている。
- ③ 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 日本肝移植学会から提供された18歳以下で基礎疾患が先天性肝線維症ならびにカロリ

病の移植例(期間：1991～2020年)48例について検討した。

- ② 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性腎障害に関する調査研究」班 嚢胞性腎疾患研究班 に所属する ARPKD の担当者とともに「常染色体劣性多発性嚢胞腎レジストリ」に先天性肝線維症およびカリ病に関する調査項目を統合した調査票を作成し、日本小児腎臓病学会および日本小児栄養消化器肝臓学会の代議員所属施設を対象に疫学調査を行う。令和3～4年度にかけては、上記の施設を対象に ARPKD に関する一次調査を行った。
- 7) 先天性門脈欠損症
2022年3月まで国立成育医療研究センターで経験した先天性肝外門脈体循環短絡症55症例を検討した。
- 8) 新生児ヘモクロマトーシス
前年度に引き続き「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)」との共同研究として情報共有を行った。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のあ
る16歳以上45歳未満の妊婦で、妊娠中期から1g/kg/回(最大60g/回)の免疫グロブリン製剤を14週、16週、18週、以降、分娩まで毎週投与を行った。免疫グロブリンの投与量は、前回投与前に測定した血清IgG値を参考に、IgGトラフ値が2,000～3,000mg/dLになるように5g単位で調整した。
- 9) 嚢胞性線維症(CF)
 - ① 登録制度を用いた症例調査
47名の登録患者について、最近1年間の臨床経過、検査値、治療について調査した。
 - ② CFTR 遺伝子解析
8症例のCFTR 遺伝子解析の結果について、遺伝学的検査報告書作成支援業務を行った。
 - ③ 汗試験
汗中のCl⁻濃度は、ピロカルピンイオン導入法で測定する。
 - ④ 便中膵エラスターゼ試験
全国の主治医から送付された便は、イムノクロマトグラフィーを用いた迅速試験により、膵外分泌機能不全無し(pancreatic sufficient:PS)あるいは膵外分泌機能不全有り(pancreatic insufficient:PI)の判定を行い報告した。後日、ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)法にて定量測定を行い最終報告とした。
 - ⑤ COVID-19 mRNA ワクチン接種と抗体価
医療関係者を対象に計5回のワクチン接種後の血液を採取して、血中のSARS-CoV-2スパイク蛋白抗体の濃度をELISA法(ロシュ・ダイアグノスティクス社)により経時的に測定した。
 - ⑥ CFD 患者の腸内細菌叢

CF 患者 14 名とおよび健常者 25 名を対象として、便から DNA を抽出、16S rRNA 遺伝子の v3-v4 領域を増幅し、次世代シーケンサーにより得られたデータを解析した。

⑦ CF 情報交換会

第 8 回 CF 情報交換会を開催した（オンライン併用によるハイブリッド形式）。

10) 先天性高インスリン血症

① 診療ガイドラインの改定に向けた取り組み

現行版ガイドライン以降の診断治療に関する文献検索。患者会（膵島細胞症患者の会）との会合。日本小児内分泌学会ガイドライン委員会との連携。

② レジストリ研究に向けた取り組み

小児内分泌学会関連委員会との連携。

③ 先天性高インスリン血症の原因不明症例に対する HK1 遺伝子解析

11) 小児期に発症する希少難治性肝・胆道疾患の移行期・成人期診療ガイドの作成

厚生労働省研究班「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（仁尾班）、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班（田中班）、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。

・完成した後には日本小児栄養消化器肝臓学会、日本肝臓学会、日本消化器病学会の査読、パブリックコメント、承認を得た後、インターネットで公開する。

12) 小児慢性特定疾病受給者証所有者数の疾病ごとの推計

① 小児慢性特定疾病児童等データと衛生行政報告例の公開情報

対象疾病ごとに「医療意見書」が提出され、その内容が電子化され、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、データベース化されている。本研究では、厚生労働省指定研究班からの小児慢性特定疾病児童等登録データの現況値に係る報告より登録状況のデータを取得した。

2017 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。小児慢性特定疾病児童等データは、小児慢性特定疾病の登録件数をおおよそ推定する上で参考となる数値と考えられる。本研究では、衛生行政報告例の疾患群ごとの受給者証所持者数から疾病ごとの受給者証所持者数を推計した。

② 統計学的分析

小児慢性特定疾病児童等登録データの現況値から、研究班の対象疾病に関する記述統計データを集めた。また疾患群ごとの登録人数は衛生行政報告例から取得した。受給者数の推計値については母分散が不明な場合の小標本推計として、t 分布による推計値を利用し、有意水準は 0.05 とした。分析には StataCorp LLC Stata/MP 16.1 を使用した。

13) 胆道閉鎖症の疫学研究

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。

C 研究結果

研究班全体の結果

令和4年度会議開催

第1回全体会議：令和4年6月20日（月）17：00－19：10 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4年12月12日（月）17：00－19：20 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。

各疾患及び横断的研究の結果

1) 胆道閉鎖症

① ガイドライン改定作業

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臨床的クエスチョンが決定された。その後、システム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。

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投与方法との関連調査

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。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。

2) アラジール症候群

① 新規にアラジール症候群2例をを遺伝子診断した。その他にもシトリン欠損症、Dubin-Johnson 症候群、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症など、新生児や乳児期早期に胆汁うっ滞を呈する疾患群の鑑別診断を行った。

② 二次調査項目を日本アラジール症候群の会や日本小児栄養消化器肝臓学会学術委員会肝臓部門と協力して選定した。疾患の基本的な症状だけでなく、長期間のQOLに関する調査項目を策定した。就学や就職における難点の有無など社会生活を送るうえでの困難があるかどうか、など患者QOLを重視した内容を選定した。

3) 遺伝性膵炎

- ① 令和4年4月1日に本遺伝子検査は保険収載され、特定の保険医療機関で実施が可能となった。
- ② 令和4年度内に全国の医療機関から計18件（遺伝科12件、小児科6件）の検査依頼があったが、*PRSSI* または *SPINK1* 遺伝子に既知の変異を認めた例はなかった。
- ③ 膵特異的 *Spink1* ノックアウトマウスの膵組織では腺房細胞の脱落と線維化をみとめ、高倍率視野における腺房細胞領域が有意に減少しており、慢性膵炎の病態に類似すると考えられた。

4) 先天性胆道拡張症(CBD)

① CBD および PBM の診療ガイドラインの改定

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。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、システム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。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、Background Question(BQ)とFuture Research Question(FRQ)の2つを新設した。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。

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

日本膵・胆管合流異常研究会の全国登録症例の追跡症例について、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）を行うことを予定し、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のエキスパートを招聘して、world-wide surveyに関する国際シンポジウムを開催した。今後、アジアのエキスパート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。

5) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC)

- ① ガイドライン作成に向けて日本小児栄養消化器肝臓学会・学術委員会（肝臓）およびガイドライン委員会を中心にガイドライン作成委員会を組織した。作業はアラジール症候群と平行して行うこととし、日本小児栄養消化器肝臓学会から承認を得た。本研究班の最終年度の完成を目標に、Mindsに準拠した診療ガイドラインを作成する事とした。

- ② 2021年2月より開始した『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 (CIRCLE)』であるが、順調に参加施設を増やしてきており、2023年3月現在、38都道府県・70医療機関が参加している。
- ③ AMED 研究との連携による新たな治療法開発にも着手している(課題管理番号:22ek0109580)。具体的には、基礎研究から見出したPFIC1の肝保護作用を有する化合物について非臨床試験を間もなく完了見込みであるとともに、臨床試験の実施に向け、本疾患患者リソースの解析を進めている。
- 6) カロリ病・先天性肝線維症
- ① 男:女=27:21、先天性肝線維症例:カロリ病例=36:12。全例で生体肝移植を施行され、移植時年齢は0~18歳(中央値8歳)。ドナーの年齢は13~56歳(中央値39歳)で、13歳のドナーはドミノ移植により提供されていた。ARPKD合併例は5例。転帰は、肝移植後6例(12.5%)が死亡した。死因は敗血症2例、肺高血圧症1例、単純ヘルペスウイルスによる急性肝不全1例、自死1例、原因不明1例であった。
- ② ARPKD診療経験がある施設は49施設で、一次調査時の診療状況は、対象施設のみで診療中78例、対象施設が他施設と併診中49例、また過去の診療経験に関しては、対象施設のみで診療32例、対象施設が他施設と併診14例、対象施設から他施設に紹介済み33例であった。また対象施設で診療しているARPKDの患者数は、1例が17施設、2-5例が19施設、6-10例が2施設、12例が1施設、25例が1施設であった。
- 7) 先天性門脈欠損症
- ① 55症例中治療を受けた症例は44症例であり、治療時の中央値年齢は4.7歳。治療適応は、心肺合併症が20症例(45.7%)で、次いで高アンモニア血症が12例、肝腫瘍が7例であった。
- ② 治療方法として、血管内治療が半数の22例に対し、外科的結紮が18例、肝移植は4例のみであった。
- ③ 外科的結紮を受けた症例はシャント閉塞後の合併症がその他の症例よりも有意に多く認められた($p=0.02$)。治療の合併症を13例で認め、血栓が11例であった。
- ④ 肺内シャントはほぼ全例で改善を認めていたが、肺高血圧症を認めた7症例においては、2ヶ月時で治療を受けた1例のみ完全に改善を認めた。
- ⑤ 肝腫瘍は、縮小・消失を認める症例がほとんどで、一部残存する症例や、悪性を疑う肝細胞腺腫残存で肝移植を必要とする症例も存在した。
- ⑥ シャント閉塞治療を受けなかった11症例のうち1例は25歳時に肺高血圧症を認め、肝腫瘍7例のうち4例は腫瘍の増大を認めた。
- 8) 新生児ヘモクロマトーシス
本治験は、免疫グロブリン大量静注療法の経験のある3施設と新規症例エントリーのあった1施設で実施した。現在、5例が治験終了し、2例が治験待機中である。出生し

た 5 例とも疾患の発症はなく、無治療で生存中である。

9) 嚢胞性線維症 (CF)

① 患者登録制度を利用した症例調査

21 症例の調査票を回収し、3 名の患者を新たに登録した。

② CF 患者の *CFTR* 遺伝子解析

両アレルに病的な *CFTR* 遺伝子バリエーションが見られた症例はなかった。

③ 汗試験の施行状況

COVID-19 パンデミックの影響で 4 名の実施に留まった。1 例はスペイン出身の男性。1 例は発汗量が少なく汗を採取できなかった。

④ 便中膵エラスターゼ試験

全国から 11 名の検査依頼を受け、4 例に PI を認めた。経過観察中の CF 患者の 1 例では、迅速試験で PS と判定されたが、ELISA 法による定量試験では 178 $\mu\text{g/g}$ と PI であった。。

⑤ COVID-19 mRNA ワクチン接種と抗体価

mRNA ワクチン (ファイザー社製) の 2 回接種により有意のスパイク蛋白抗体の濃度の上昇を認めたが、6 ヶ月後には約半分に低下した。3 回目の接種 (ブースター接種) では約 50 倍に増加した。ブースター接種ではファイザー製ワクチンとモデルナ製ワクチンが使用されたが、同等の効果が得られた。4 回目接種前には抗体濃度は約 4 分の 1 に低下し、4 回目接種後には再び増加した。5 回目接種前には抗体濃度は低下し、5 回目接種後には再び増加した。

⑥ CF 患者の腸内細菌叢

CF 患者の腸内細菌叢の ACE 指標は健常者に比べて有意に低く多様性が乏しかった (図 3)。Bray-Curtis 指数では、CF 患者 (n=14) と健常者 (n=24) の菌叢構造には有意な ($p<0.001$) 違いがみられた。

⑦ CF 情報交換会を実施した。

10) 先天性高インスリン血症

① 診療ガイドラインの改定に向けた取り組み

現行版ガイドライン公開以降、以下の診断および治療管理の進歩がある。高インスリン血症診断について、インスリン値、ケトン体分画、遊離脂肪酸のカットオフ値が設定された。オクトレオチドが保険収載された。オクトレオチド徐放製剤ならびにランレオチドの有効性が報告されている。持続血糖モニター (CGM) のエビデンスが集積されている。患者会との会合において、病態解明ならびに新規治療法の開発、本症の難病指定、CGM ならびに 12 歳以上の患者に対する自己血糖測定の保険収載に関する要望があった。日本小児内分泌学会ガイドライン委員会へ今後の改定予定に関して諮った。

② レジストリ研究に向けた取り組み

日本小児内分泌学会疾患登録システム構築プロジェクトにおいて、先天性高インスリン血症が疾患レジストリ対象となっており、本研究班も共同で作業する体制を確認した。

- ③ 先天性高インスリン血症の原因不明症例に対する HK1 遺伝子解析
既知原因遺伝子に病的バリエーションを認めない先天性高インスリン血症の 13 例中 1 例に、ごく最近新規発症要因として明らかとなった HK1 非翻訳領域 (intron2) 1 例に新規バリエーションを同定した。

- 11) 肝・胆道疾患の成人領域の調査研究
本ガイドブックの対象疾患の絞り込みを行った後、令和 4 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。

- 12) 小児慢性特定疾病受給者証所有者数の疾病ごとの推計
 - ① 本研究班の対象としている疾病について、小児慢性特定疾病および指定難病の対象状況を示した。
 - ② 小児慢性特定疾病児童等データベースへの登録率を推定した。登録データの疾患群ごとの登録分布を比較したところ、差を認めなかったことから、疾患群ごとの登録状況に偏りはなく、2015～2018 年までは概ね全体の 9 割程度、2019 年は 3 割程度の登録率であった。
 - ③ 本研究班の研究対象疾患の登録状況を示した。胆道閉鎖症の登録件数がもっとも多く、次いで胆道拡張症が多かった。
 - ④ 疾患ごとの受給者所持者数の推計を示した。

- 13) 胆道閉鎖症の疫学研究
 - ① 罹患率：論文 7 編を選択した。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へ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：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。
 - ③ 予後：論文 7 編を選択した。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、関連奇形の有無、葛西術後の胆管炎、肝線維化のマーカーなどが挙げられていた。

D 考察

2023年3月、本研究班としての一年目が終了した。2019年末に始まる新型コロナ感染症の影響が研究面にも波及し、2023年度もいろいろと制限がある中での活動となったことは否めないが、そのような中であって多くの成果を出していただいた研究班の構成員の皆さんに対し改めて敬意と感謝の意を表したい。

さて、本研究班は、小児期から成人期への医療移行（トランジション）が問題となる希少肝胆膵疾患を研究対象として昨年発足した。この中には先行の「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（2019-2021）が対象としていた先天性高インスリン血症が加わっていなかったが、これには、同班の分担研究者の異動によって研究継続が困難となり、今回の厚生労働科研申請の時点でこの疾患の分担者を確定できなかったという事情があった。その後、患者家族会からの働きかけをいただき、厚労省難病対策課と相談の上、日本小児内分泌学会より研究者の推薦を受けて分担研究者が決定したため、年度途中でこの疾患を本研究班の対象疾患として追加させていただいた経緯がある。もともと、診療ガイドラインの作成や病態ごとの治療法選択について調査研究が進捗していた疾患でもあり、今後のガイドラインの改定やレジストリの構築などさらなる進捗が期待されているところである。

本研究班では、小児期発症の希少肝胆膵疾患のトランジションを調査研究の重要なターゲットの一つとしており、先行の研究班では、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・研究会を連携学会・研究会として研究組織が構築されていた。今回の研究班にはさらに日本肝移植学会にも連携に加わっていただき、肝胆道疾患の最重症例を含む幅広い症例のトランジションに関する調査研究の進捗とコンセンサスの形成が見込まれている。

また、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」班（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を中心に、本研究班の作業をさらに円滑で効率的・効果的なものにする上で極めて重要と考えている。

このように、本研究班は、関連の学会・研究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包括的かつ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。

一方で、多くの希少肝胆膵疾患を対象としていることと関連して、疾患ごとに調査研究の段階に差があり、足並みが揃いにくいという実情がある。診療ガイドラインやレジストリの構築が整い指定難病として調査研究が進められている疾患や指定難病の認定を目指す疾患から、これらの整備作業中または未整備の疾患まで様々な段階での調査研究の作業が行わ

れている。

レジストリの構築は希少疾患の発生状況や病状の推移の把握のための武器となり得るので、是非進めてもらいたいと考えているが、診療ガイドラインについては、必ずしも全ての疾患で作成されるべきとは考えていない。しかし、いずれの疾患においても、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示し続けることは研究班の重要な責務と心得ている。

E 結論

前期の研究班で構築された関連学会・研究会の連携の下で小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患を扱う小児および成人の医療者・研究者が集結し、さらに新たに学会や研究班の協力を得て、本研究班の作業が開始された。

診療ガイドラインの整備と疾患レジストリの活用が、それぞれ調査研究の柱と考えているが、研究の対象が多数の希少疾患であるため、取り組み状況には差がある。またガイドラインやレジストリが整備されていることが、必ずしも疾患の克服に直結しているとも言えず、やはりそれぞれに困難を抱えているのが現状である。その困難を一つ一つ解決していく上で、各疾患の小児と成人のエキスペートが一堂に会して議論する場はきわめて重要であり、それこそが難治性疾患の医療水準と患者 QOL の向上に大きな役割を果たし、ひいては難病克服の鍵となることを期待して作業を継続してゆく所存である。

F 研究発表

分担研究報告書に記載

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

出願番号：PCT/JP2022/ 44650、発明の名称：脂肪肝炎用医薬

出願日（優先日）：2022年12月 5日、審査請求：未請求、 分類：用途、製剤

発明者：林久允、佐分雄祐、田村隆太郎、出願人（特許権者）：東京大学

出願国：PCT（移行前）

2. 実用新案登録

なし