

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
泉 陽子 東北メディカル・メガバンク機構 健康政策分野教授
佐々木英之 東北大学医学系研究科 小児外科学分野
大学院非常勤講師

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。

2023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訂作業が本格的に進められた。昨年度実施されたクリニカルクエストの確定の後にシステマティックレビューを経て、推奨策定の作業を受け、ガイドラインの最終化を目指して作業を行った。具体的には推奨文とこれに対応した解説文の作成を経て草案が作成され、これに対する外部評価とパブリックコメントへの対応を行い、ガイドラインの最終化に至った。

胆道閉鎖症全国登録事業はこれまで同様に実施され、2022年の症例が37施設から70例が新たに登録され、全体では3,862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、昨年度の作業をうけて、ビタミンK投与方法と頭蓋内出血の関連について調査研究を実施した。結果として傾向スコアマッチングの後では、頭蓋内出血で有意差はなかったものの、出血症全体ではビタミンKシロップ3ヶ月法に比して3回法で有意に多い結果となった。

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のQOL向上を達成するために、1) 診療ガイドラインの改訂と活用、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2023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 版に則り改訂作業を行った。

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、2022 年度から登録形式をウェブ登録に移行し、2023 年度もウェブ登録での研究を実施した。

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

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 投与方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投与方法との関連調査は、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

2022 年度までの作業を受けて、今年度はガイドラインの最終化を目指して作業を行った。

その結果として、下記のような形で各 CQ に対する推奨文を決定した。

表 1：各 CQ における推奨文とエビデンスの強さ

診断			
クリニカルエスチョン	推奨 [推奨の強さ]	エビデンスの強さ	
CQ 1 スクリーニングは早期診断に有用か？	生後 1 ヶ月前後の新生児・乳児に対するスクリーニングを行うことを推奨する [1]	B	
CQ 2 淡黄色便の新生児・乳児に精査を行うことは有用か？	淡黄色便を呈する新生児・乳児では精査を行うことを推奨する [1]	C	
CQ 3 遷延性黄疸と肝臓大のある患者に精査を行うことは有用か？	遷延性黄疸と肝臓大のある新生児・乳児では精査を行うことを推奨する [1]	C	
CQ 4 術中胆道造影は予後予測に有用か？	術中胆道造影による病理診断を行うことを推奨する [1]	C	
CQ 5 鑑別診断として肝生検は有用か？	鑑別診断として肝生検を行うことを限定的に提案する [2]	D	
CQ 6 病理学的検査は予後予測に有用か？	肝門部組織を含めた病理学的検査を行うことを推奨する [1]	C	

治療			
クリニカルエスチョン	推奨 [推奨の強さ]	エビデンスの強さ	
CQ 7 生後 30 日以内の葛西手術は有用か？	生後 30 日以内の葛西手術を行うことを推奨する [1]	B	
CQ 8 術後のステロイド投与は有用か？	葛西手術後患者にステロイド投与を推奨する [1]	B	
CQ 9 術後の抗真菌薬長期投与は有用か？	早期胆管炎の予防には、術後 2 週間程度の抗真菌薬投与とそれに続く長期経口抗真菌薬投与を提案する [2]	C	
CQ 10 術後の UDCA 投与は有用か？	葛西手術後患者に UDCA 投与を提案する [2]	C	
CQ 11 一旦黄疸消失を得た術後患者に対する再葛西手術は有用か？	葛西手術後いったん減菌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は、再葛西手術を行うことを提案する [2]	C	
CQ 12 腹腔鏡手術は有用か？	推奨なし [なし]	D	

合併症			
クリニカルエスチョン	推奨 [推奨の強さ]	エビデンスの強さ	
CQ 13 胆管炎に対する抗真菌薬の予防投与は有用か？	術後に予防的抗真菌薬投与を行うことを提案する [2]	C	
CQ 14 術後晩期の胆管炎に抗真菌薬治療に加えて利尿療法、禁食管理の併用は有用か？	術後晩期の胆管炎に対して、症状に応じてステロイド、その他の利尿剤の使用を提案する [2] が、禁食管理は行わないことを提案する [2]	D	
CQ 15 術後症例における肝内胆管拡張あるいは肝内膿瘍に対してドレーナージ治療は有用か？	術後症例における肝内胆管拡張あるいは肝内膿瘍に対してドレーナージ治療を行うことを提案する [2]	D	
CQ 16 乳幼児期から胃食道静脈瘤のチェックは有用か？	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 [2]	D	

予後		推奨 [推奨の強さ]	エビデンスの強さ
クリニカルクエスチョン			
Q17	自己肝生存例の成長障害に肝移植は有用か？	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 [2]	C
Q18	自己肝生存例の妊娠出産では、集学的管理は必要か？	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提案する [1]	C
Q19	肝腫瘍のスクリーニング検査は有用か？	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提案する [1]	C
Q20	胃食道静脈瘤に対して予防的静脈瘤治療は有用か？	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 [2]	D
Q21	脾機能亢進症に対する治療は有用か？	脾機能亢進症に対する治療を行うことを提案する [2]	D
Q22	難治性の胆管炎、治療抵抗性の門脈圧亢進症による脾腫に肝移植は有用か？	難治性の胆管炎、治療抵抗性の門脈圧亢進症による脾腫に肝移植を行うことを提案する [1]	C
Q23	初診時病態の進んだ患者に一次肝移植は有用か？	初診時病態の進んだ患者に一次肝移植を行うことを限定的に提案する [2]	D

この推奨文に対する解説文の作成の後に、診療ガイドラインの草案が 2024 年 1 月までに作成された。その草案を日本胆道閉鎖症研究会、日本小児外科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児放射線学会、日本肝移植学会、日本小児肝臓研究会のウェブサイトで 1 ヶ月間の公開のうえでパブリックコメントを求めた。また外部評価では AGREEII または自由記載の形式で評価を受けた。これらの過程を経てガイドラインの最終化を 2024 年 4 月 22 日までにいった。

- 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、2022 年の初回登録症例として 37 施設から 70 例が新たに登録され、全体では 3,862 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 60 巻 2 号へ掲載された。
- 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。289 例の対象症例を 3 回法の 224 例と 3 ヶ月法の 65 例の 2 群として比較検討を行った。さらに傾向スコアマッチングによる追加検討も行った。

た。全症例では 2 群間において出生前診断の有無ならびに入院時便色に有意差を認めていた。傾向スコアマッチングにより 2 つの項目を含めて両群間に有意な背景因子の違いは解消された。2 群間の比較において術前採血および基本病型に有意差は認めなかった。初診時日齢および初回手術時日齢はマッチング後も 3 回法で有意に遅い結果であった。

表 2: ビタミン K 比較検討-患者背景 (傾向スコアマッチング) -

	All patients			Propensity-matched patients		
	3 回法 n = 224	3 か月法 n = 65	p value	3 回法 n = 61	3 か月法 n = 61	p value
初診時日齢*	48 [30, 69]	30 [14, 55]	<.001	53 [28, 69]	32 [17, 57]	.018
T-Bil*	8.1 [6.5, 10.3]	8.2 [6.4, 10.2]	NS	8.5 [6.9, 10.6]	8.6 [6.6, 10.4]	NS
D-Bil*	5.4 [4.0, 7.1]	4.7 [3.8, 6.4]	NS	5.3 [4.0, 7.1]	4.9 [4.0, 6.4]	NS
PT*	84 [58, 100]	86 [73, 102]	NS	80 [59, 103]	86 [73, 102]	NS
PT-INR*	1.1 [1.0, 1.4]	1.1 [1.0, 1.2]	NS	1.1 [1.0, 1.3]	1.1 [1.0, 1.2]	NS
VKDB:n (%)	21 (9.4)	0	.004	5 (8.2)	0	.029
頭蓋内出血:n (%)	14 (6.3)	0	.026	4 (6.6)	0	NS(.059)
初回手術時日齢*	60 [45, 76]	45 [31, 70]	.003	63 [45, 77]	51 [32, 74]	.022
基本病型:n (%)			NS			NS
I 型	5 (2.2)	2 (3.1)		1 (1.6)	2 (3.3)	
I-cyst 型	15 (6.7)	7 (10.8)		5 (8.2)	4 (6.6)	
II 型	3 (1.3)			1 (1.6)		
III 型	201 (89.7)	56 (86.2)		54 (88.5)	55 (90.2)	
黄疸消失率:n (%)	142 (64.0)	42 (65.6)	NS	36 (60.0)	39 (65.0)	NS
胆管炎:n (%)	92 (41.4)	35 (55.6)	.047	23 (38.3)	33 (55.9)	NS
自己肝生存率 (2 歳時)	130 (58.0)	41 (63.1)	NS	35 (57.4)	38 (62.3)	NS

*中央値 [四分位範囲] Mann-Whitney U test、 χ^2 乗検定、NS, not significant

ビタミン K 欠乏性出血症は 3 か月法では認めなかった。傾向スコアマッチングの後では、頭蓋内出血で有意差はなかったものの、出血症全体では 3 回法で有意に多い結果となった。黄疸消失率・胆管炎・2 歳時自己肝生存率に有意差は認めなかった。

この結果をもとに現在論文化の作業が進められている。

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。

これまでの診療ガイドライン改訂の作業を受けて、本年度はガイドライン改訂作業がほぼ完遂された。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りつつ、研究計画書の改訂と倫理的手続きの作業を行なった。

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の投与方法および栄養法（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った。今年度はこれまでの作業を進めて、データ解析を行い、現在論文化の作業を進めている。これにより胆道閉鎖症診療におけるビタミンK欠乏性出血症に対する新たなエビデンスを構築することができた。

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訂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た。

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、2023年度も、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) Hirofumi Tomita, Naoki Shimojima, Hideyuki Sasaki, Akihiro Shimotakahara, Yohei Yamada, Tatsuo Kuroda. Masaki Nio, Seiichi Hirobe. Predicting Cirrhosis and Poor Outcomes of Bile Drainage Surgery for Biliary Atresia: A

Multicentric Observational Study in Japan, *Ann Surg*, 79(4):692-698.

- 2) Saki Sakamoto. Naoki Hashizume, Minoru Yagi, Hideyuki Sasaki, Masaki Nio. Japanese Biliary Atresia Society. Postoperative pharmacotherapy for patients with biliary atresia in Japan, *Pediatr Int. (Pediatrics International)*, 2023, 64(1): e14990.
- 3) 佐々木英之【今日の小児肝移植】胆道閉鎖症年長例に対する肝移植の現状と問題点, *小児外科*, 2023, 55(6): 605-608.

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