

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

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患に関する疫学研究 ～各種データベースによる検討～

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

各種データベースを活用して、小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の疫学像を明らかにすることを目的とした。先天性門脈閉鎖症と小児期に後天的に発症する肝外門脈閉塞症（EHO）は、いずれも門脈の狭小化を認めるため、混同される可能性が指摘されているが、EHOレジストリを精査した結果、先天性門脈閉鎖症の患者が登録されている可能性は低かった。また、現在、Medical Data Vision社のDPCデータベースを活用して、各種疾患の臨床疫学特性の解析を進めている。

A. 研究目的

各種データベースを活用して、小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の疫学像を明らかにする。

B. 研究方法

①「難治性の肝胆道疾患に関する調査研究」では、2016年以降に初めて診断された特発性門脈圧亢進症（IPH）・肝外門脈閉塞症（EHO）・バッドキアリ症候群（BCS）の患者に関するレジストリを構築し、Viedoc 4を通じたEDCシステムにより、以下の情報を収集している。

登録時：診断名、性別、生年月、発症日、診断日、身長、体重、家族歴、飲酒、喫煙、輸血・手術・既往歴、確定診断時の症状、各種検査所見（血液・上部消化管内視鏡・画像所見）、重症度、治療内容

更新時（2年毎）：症状、各種検査所見（血液・上部消化管内視鏡・画像所見）、重症度、治療内容、生存・死亡など

本研究では、このレジストリを活用して、先天性門脈閉鎖症の患者が含まれている可能性を精査するとともに、小児期発症の多いEHOについて、小児例（診断時年齢：20歳未満）と成人例（診断時年齢：20歳以上）の臨床疫学特性を比較検討して、移行期医療を検討する際の論拠とする。

②わが国では、指定難病患者データベース、小児慢性特定疾患データベース、National Data Base（NDB）、保険者データベース、をはじめ、様々なデータベースが構築されている。このようなデータベースでは悉皆性が高く、難病研究においても十分な対象者数が得られるという利点がある。そこで、本研究ではMedical Data VisionのDPCデータベースを活用し、小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の臨床疫学特性を検討する。

C. 研究結果

①EHO診断時の特性を表1にまとめた。小児例は診断時年齢の中央値が12歳、男性が42%を占め、家庭内同病者はいなかった。手術歴を19%、既往歴を31%に認めた。84%の患者は診断時に何らかの症状を認め、最も多い症状は吐下血37%であった。血液検査所見では、貧血を75%に認め、血小板減少を63%に認めたが、AST・ALT・GGTの上昇を認めたものはわずかであった。

画像検査所見では、76%の症例で上部内視鏡検査を実施していたが、うち92%には食道静脈瘤を認めた。88%の症例で腹部画像検査を実施していたが、うち87%で脾腫をみとめ、半数で脾静脈血流量の増加、脾動静脈の怒張を認めた。重症度としては、

約半数がⅢ以上を示した、

治療状況を表3に示した。静脈瘤や脾機能亢進症の治療を行ったものは56%であった。静脈瘤の治療は血行遮断術を受けていた1人を除き、ほとんどが内視鏡治療であった。脾機能亢進症の治療を受けていた4人は全例が部分的脾動脈塞栓術であった。

②現在、集計解析中である。

D. 考察

①先天性門脈閉鎖症と小児期に後天的に発症するEHOは、いずれも門脈の狭小化を認めるため、混同される可能性が指摘されている。そこで、EHOのレジストリから小児例を抽出し、先天性門脈閉鎖症の可能性を検討したが、脾腫や静脈瘤など門脈圧亢進症の所見を呈する者が多く、先天性門脈閉鎖症が含まれている可能性は低かった。小児例に既往歴として「その他」を挙げているものが5人あり、先天性門脈閉鎖症が含まれた可能性を検討したが、いずれも脾腫あるいは静脈瘤の所見を有しており、その可能性は低かった。また、EHOの小児例と成人例の特性を比較した結果、GGT高値例が成人で多い、門脈血栓例が成人で多い、ほかは特記すべき差を認めず、EHOに関する移行期医療での基礎資料となろう。

②本研究班の調査対象とする小児期発症の稀少難治性肝胆膵疾患は、いずれも患者数が少ないため、大規模データベースによる研究が必要である。そこで、Medical Data Vision社のDPCデータベースを用いて、各種疾患の臨床疫学特性の検討に着手した。

E. 結論

EHOレジストリを精査した結果、先天性門脈閉鎖症の患者が登録されている可能性は低かった。今後、Medical Data Vision社のDPCデータベースを活用しながら各種疾患の臨床疫学特性についての検討を進めていく。

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. 肝外門脈閉塞症患者（小児例）の特性

		小児例（20歳未満） (N=19)	成人例（20歳以上） (N=35)	P値
診断時年齢（歳）	中央値（範囲）	12（0～19）	53（20～75）	<0.01
性別	男性	8（42%）	21（60%）	0.21
家庭内同病者	あり	0/14	0/27	
輸血歴	あり	2/15（13%）	1/15（7%）	1.00
手術歴	あり	3/16（19%）	18/34（53%）	0.02
既往歴	あり	5/16（31%）	23/35（66%）	0.02
	胆嚢胆管炎		1	
	悪性腫瘍		2	
	血液疾患		3	
	糖尿病		1	
	高血圧		2	
	脂質異常症		1	
	その他	5	19	
症状	あり	16（84%）	25（71%）	0.34
	吐下血	7（37%）	9（26%）	0.39
	腹水	1（5%）	2（6%）	1.00
	意識障害	0	1（3%）	1.00
	黄疸	1（5%）	2（6%）	1.00
	肝機能異常	2（11%）	3（9%）	1.00
	全身倦怠感	2（11%）	2（6%）	0.61
	脾腫	5（26%）	3（9%）	0.11
	腹痛	4（21%）	8（23%）	1.00
	嘔吐	2（11%）	1（3%）	0.28
血液検査所見	Hb<13.5（男）11.3（女）	12/16（75%）	17/35（49%）	0.08
	PLT<13万	10/16（63%）	14/35（40%）	0.14
	T-Bil>1.2	6/16（38%）	11/35（31%）	0.67
	AST>40	1/16（6%）	4/35（11%）	1.00
	ALT>40	0/16（0%）	4/35（11%）	0.30
	GGT>70（男）30（女）	0/16（0%）	9/35（26%）	0.04
	Alb<3.8	5/16（31%）	10/34（29%）	1.00
	PT<70	5/14（36%）	12/31（39%）	0.85
	NH3>80	1/10（10%）	3/22（14%）	1.00

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2. 肝外門脈閉塞症患者（小児例）の画像検査所見

	小児例（20歳未満） (N=19)	成人例（20歳以上） (N=35)	P値
上部内視鏡検査 実施	13/17 (76%)	33/35 (94%)	0.08
食道静脈瘤	12/13 (92%)	20/33 (61%)	0.07
胃静脈瘤	9/13 (69%)	17/33 (52%)	0.28
異所性静脈瘤	0	5/33 (15%)	0.30
門脈圧亢進症性胃腸症	2/13 (15%)	9/32 (28%)	0.47
画像検査 実施	15/17 (88%)	35 (100%)	0.10
肝萎縮	1/15 (7%)	6/33 (18%)	0.41
肝腫大	1/15 (7%)	1/33 (3%)	0.53
肝腫瘍	0	1/34 (3%)	1.00
脾腫	13/15 (87%)	22/35 (63%)	0.18
肝内門脈血栓	1/15 (7%)	9/33 (27%)	0.14
肝外門脈血栓	0	20/34 (59%)	<0.01
門脈血栓	1/15 (7%)	20/34 (59%)	<0.01
肝内門脈狭窄・閉塞	9/15 (60%)	21/33 (63%)	0.97
肝外門脈狭窄・閉塞	12/15 (80%)	24/34 (70%)	0.76
門脈狭窄・閉塞	15/15 (100%)	27/34 (79%)	0.08
傍臍静脈短絡	1/15 (7%)	1/33 (3%)	0.53
脾腎短絡	3/15 (20%)	6/33 (18%)	1.00
肝表面の不整	1/15 (7%)	2/33 (6%)	1.00
肝内結節	1/15 (7%)	2/33 (6%)	1.00
脾動静脈の怒張	6/15 (40%)	7/33 (21%)	0.29
門脈血流量の増加	1/15 (7%)	1/33 (3%)	0.53
脾静脈血流量の増加	8/15 (53%)	6/33 (18%)	0.02
血管造影検査 実施	1/17 (6%)	14/34 (41%)	<0.01
肝内末梢門脈走行異常	1	2	
血栓	0	9	
肝静脈相互間吻合	0	2	
しだれ柳様所見	0	1	
重症度 I	3/17 (18%)	0	0.30
II	6/17 (35%)	15 (43%)	
III	7/17 (41%)	18 (51%)	
IV	0	1 (3%)	
V	1/17 (6%)	1 (3%)	

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. 肝外門脈閉塞症患者（小児例）の治療状況

	小児例（20歳未満） (N=18)	成人例（20歳以上） (N=35)	P値
治療 実施	10 (56%)	20 (57%)	0.91
静脈瘤治療 実施	10 (100%)	17 (85%)	0.53
内視鏡的硬化療法	8 (80%)	9 (53%)	0.23
内視鏡的結紮術	6 (60%)	7 (41%)	1.00
BRTO	0	1 (6%)	1.00
Hassab手術	0	5 (29%)	0.12
血行遮断術	1 (10%)	1 (6%)	1.00
脾機能亢進症の治療 実施	4 (40%)	5 (25%)	0.43
部分的脾動脈塞栓術	4 (100%)	2 (40%)	0.17
脾臓摘出術	0	3 (60%)	0.17