

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・改訂を行い、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、併せて改訂作業を進める。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病では 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病では、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、指定難病でない疾病については、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訂
- 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病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

研究対象疾病：

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

各疾病及び横断的研究の結果

- 1) 胆道閉鎖症
 - ① ガイドライン改訂作業
診療ガイドラインの改訂草案が作成され、パブリックコメント及び外部評価を経てガイドライン改訂の最終化を行った。
 - ② 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析
2023年には初回登録症例として37施設から70例が新たに登録され、登録総数が3,862例となった。解析結果を公開した。
 - 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
(ア)289例の胆道閉鎖症症例を、ビタミンK投与方法により3回法と3ヶ月法の2群に分けて比較検討を行った。
(イ)ビタミンK欠乏性出血は3回法では21例認めたが、3か月法では認めなかった。
(ウ)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が、出血合併例数は3回法で有意に多い結果となった。現在論文化の作業を行なっている。
- 2) アラジール症候群
 - ① 全国二次調査を行い、2023年度内に約半数の施設から回答票を得た。
 - ② 乳児黄疸ネットは30症例の相談を受け入れた。全国から多様な症例相談を受け、日本小児栄養消化器肝臓学会学術委員（肝臓）の助言を得て情報提供を行なった。
- 3) 遺伝性膵炎
 - ① *TRPV6* 変異
TRPV6 変異を14/90例(15.6%)に認めた。
 - ② *CELA3B* 変異
機能獲得型ミスセンスバリエーションである *CELA3B* codon 90 change を有する症例はなかった。
- 4) 先天性胆道拡張症(CBD)
 - ① CBDおよび膵・胆管合流異常(PBM)の診療ガイドラインの改訂
BQ、CQ、FRQを決定し、システマテックレビューを経てCQの推奨文と解説文、BQ及び

FRQの解説文を確定した。Delphi法にて各CQに対する推奨度を決定した。

- 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
 - (ア) 小児1,708例では重症度2以上は2.2%、成人846例では重症度2以上は3.9%であった。
 - (イ) 重症度2以上となった判定項目別では、小児及び成人ともに胆道感染、膵石・肝内結石が多かった。
- ③ 海外(アジア)との連携の模索
 - アジアのエキスパートとの連携を深め、今後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
 - (ア) 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。
 - (イ) 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。
 - ② 疾患概要の情報更新
 - OMIM(Online Mendelian Inheritance in Man)において新たにPFICに認定された遺伝子異常を追加し、PFIC1からPFIC12までの情報として疾患概要の情報を更新した。
 - ③ レジストリ研究
 - 「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)」は、順調に参加施設を増やしてきており、2024年3月現在、40都道府県・91医療機関が参加している。
 - ④ AMED研究との連携
 - 本研究は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)。
- 6) カロリ病・先天性肝線維症
 - ① 肝移植例を対象に二次調査を行い以下の結果を得た。
 - (ア) 10施設中7施設より35症例の回答を得た。
 - (イ) 35症例の原疾患の内訳は、先天性肝線維症(CHF)単独が19例、カロリ症候群(CS)が16例であり、カロリ病(CD)単独症例は認めなかった。
 - (ウ) 男性22例女性13例で、27例に腎疾患を合併していた。
 - (エ) 肝移植時の年齢中央値は8.1歳(2.5~18.6歳)で、肝移植適応は門脈圧亢進症状が23例でもっとも多く、次いで難治性の胆管炎が17例であった。
 - (オ) 13例に対して腎移植が必要であり、肝移植前に施行したのが4例、肝移植後が8例、同時が1例であった。
 - (カ) 2例が死亡しており、1例は肝腎同時移植した症例で術後早期に敗血症で、もう

1 例は原疾患と関係ない事象で遠隔期に死亡していた。

7) 先天性門脈欠損症

- ① 日本小児脾臓・門脈研究会会員施設 51 施設に対して一次調査を実施し、20 施設で対象症例を有した。
- ② 20 施設に対して二次調査を施行し以下の結果を得た。
 - (ア) 18 施設より回答を得、今回の解析症例は 122 例であった。
 - (イ) Type 1 (肝内門脈描出なし) が 47 症例、Type 2 (同あり) が 75 症例であった。
 - (ウ) 短絡路により生じる合併症については、高アンモニア血症、肺内シャント、肝腫瘍を Type 1 で有意に多く認めていた ($P < 0.05$)。
 - (エ) 短絡路閉鎖治療を行なった症例は Type 1 で 35 例、Type 2 で 56 例であったが、短絡路閉鎖に関する合併症は Type 1 で有意に多く認めていた (41.4% vs 9.4%、 $P < 0.05$)。
 - (オ) 未治療症例の Type 1 12 例と Type 2 13 例の比較では、観察期間中に Type 1 症例で有意に多く短絡路関連合併症の悪化を認めていた ($P < 0.05$)。

8) 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：令和 2 年～令和 6 年)」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。
- ② 出生した 5 例は、いずれも疾患の発症はなく、生後 IVIG 療法・交換輸血・血液濾過透析・血漿交換・肝移植のいずれの治療も受けずに生存している。

9) 嚢胞性線維症 (CF)

- ① CF 登録制度を利用した症例調査
17 症例の調査票を回収した。また、5 名の患者を新たに登録した。
- ② *CFTR* 遺伝子解析
 - (ア) 18 症例に解析が実施された。3 症例は両アレルに CF-causing バリエントが検出され CF (definite) と診断された。
 - (イ) 7 症例は片アレルのみに病原性のあるバリエントが検出された。
- ③ 汗試験
4 例に汗試験を施行し、CF と診断されたのは 2 例であった。
- ④ 便中膵エラスターゼ試験
10 例に施行した。CF の診断を受けた 7 例のうち膵外分泌機能不全有り PI は 6 例、膵外分泌機能不全無し PS は 1 例であった。
- ⑤ CF 患者の腸内細菌叢
CF 患者 14 名および健常者 25 名を対象として解析し、CF 患者では、Lactobacillales、Ruminococcaceae、Butyricicoccus、Lachnospiraceae、Fusobacterium、Alistipes といった菌種が少ないことが示された。

- ⑥ CF 情報交換会を実施した。
- ⑦ オンライン相談
患者の保護者や主治医の要望に応じてオンライン相談を実施した。
- ⑧ 日本型 CFTR バリエントの分子病態
(ア) Q98R-CFTR は CFTR corrector (Lumacaftor、Tezacaftor、Elexacaftor:Vertex 社) の投与によって、細胞膜上での発現が有意に増強された。
(イ) Vertex corrector が日本人 Q98R 変異患者に有効である可能性が示唆された。
- 10) 先天性高インスリン血症
 - ① 診療ガイドラインの改訂
日本小児内分泌学会、日本小児外科学会と本研究班の枠組みでガイドライン改訂を行うことが決定し、統括委員会を開催して、COI 管理や作成方針、作業工程が決定した。
 - ② レジストリ研究
43 施設より 274 例症例が登録された。
 - ③ 先天性高インスリン血症の包括的遺伝子解析
(ア) 150 例中 96 名に P/LP バリエントを認めた。
(イ) P/LP バリエントが判明し、かつ病歴が確認できたジアゾキシド (DZX) 不応性患者 (43 名) では、ABCC8/KCNJ11 の P/LP バリエントが 42 名 (98%) で同定され、そのうち 8 名は潜性遺伝し、34 名は顕性遺伝していた。
(ウ) さらに 34 名中 32 名に ABCC8/KCNJ11 遺伝子の父由来バリエントが確認され、8 名は局所性病変に対して膵切除術を受けていた。
(エ) c. 2992C>T のバリエントが最多で検出され、86% (6/7) で DZX 不応性であった。
- 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
 - ① 令和元年度には本ガイドブックの対象疾患の絞り込みを行った。対象疾患は以下の通りである。
(ア) 小児期に発症する希少難治性肝・胆道疾患
胆道閉鎖症、門脈血行異常症 (先天性門脈欠損症・低形成 (先天性門脈体循環短絡症))、症候性肝内胆管減少症 (アラジール症候群など)、非症候性肝内胆管減少症、先天性肝線維症、カロリ病、家族性進行性肝内胆汁うっ滞症、良性反復性肝内胆汁うっ滞症、先天性胆道拡張症、体質性黄疸、Wilson 病、シトリン欠損症、肝型糖原病、尿素サイクル異常症、ライソゾーム病、Fontan 術後における肝合併症、自己免疫性肝炎、原発性硬化性胆管炎
(イ) 成人期にみられる原因不明の脂肪肝・肝硬変の原因として鑑別すべき小児期発症希少肝・胆道疾患
脂肪肝の鑑別、肝硬変の鑑別
 - ② 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) 衛生行政報告例からみた小児慢性特定疾病から指定難病への移行について

- ① 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数の推移
2016年から2022年までの胆道閉鎖症の受給者証所持者数の総数は172人から449人まで増加していた。特に、20-29歳については、111人から311人まで大きく増加していた。
 - ② 小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数の推移
胆道閉鎖症が含まれる慢性消化器疾患群の受給者証所持者数の推移は、総数としては2017年の6,592人から9,410人と大きく増加していたが、年齢別では、9歳前後までは期間中大きな変化は認められず、10歳以降から年々受給者数が増えていた。
- 13) 小児期発症の稀少難治性肝胆膵疾患に関する疫学研究
- ① 難治性の肝胆道疾患(肝外門脈閉塞症)に関する調査研究
 - (ア) 肝外門脈閉塞症について、小児例は診断時年齢の中央値が12歳、男性が42%を占めた。
 - (イ) 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。
 - (ウ) 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。
 - (エ) 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%に食道静脈瘤を認めた。
 - (オ) 88%の症例で腹部画像検査を実施していたが、うち87%で脾腫をみとめた。
 - (カ) 重症度としては、約半数がⅢ以上を示した。静脈瘤の治療はほとんどが内視鏡治療であった。
 - (キ) 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 Medical Data VisionのDPCデータベースを活用した小児期発症の稀少難治性肝胆膵疾患の臨床疫学特性の検討については、現在、集計解析中である。

結論

小児期発症の難治性希少肝胆膵疾患の医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究を、関連学会・研究会及び関連研究班との連携の下、小児期および成人期の医療者・研究者が集結しての作業を継続している。

適切なトランジションに関する小児期と成人期の医療者・研究者のコンセンサスを得ながら、それに基づいた理想的なシステム構築に資することが本研究班の重要な役割で、そのためにも診療ガイドラインの整備と疾患レジストリの活用が重要である。研究の対象が希少性の高い疾病であるため、取り組み状況には差があるが、各疾病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はきわめて重要であり、難治性疾患の克服を目指して作業を継続してゆく所存である。

またこの度、日本消化器病学会に「成人移行支援のあり方研究会」が設置され、当研究班の担当疾病を含む消化器疾病におけるトランジションに関する課題解決に向けての作業の枠組みが形成され、今後の進捗に期待が持たれる。

分担研究者

奥山 宏臣 大阪大学小児成育外科学教授

佐々木 英之 宮城県立こども病院外科長

今川 和生 筑波大学附属病院小児科講師

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 近畿大学医学部名誉教授
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
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
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
渡辺 稔彦 東海大学医学部小児外科学教授
樋口 真司 大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科医長

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・改訂を行い、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、指定難病
- 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) 嚢胞性線維症：小慢、指定難病
- 11) 先天性高インスリン血症：小慢

以上の疾病を対象として、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、併せて改訂作業を進める。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病では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病では、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、指定難病でない疾病に

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、泉、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）、森田（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（久）、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、笠原、岡島（協力者）、内田（協力者）
- 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（健）（協力者）、伊藤（考）（協力者）、山本（協力者）、吉村（協力者）
- 10) 先天性高インスリン血症：鈴木（滋）、樋口、渡辺
- 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）
 - 和田（日本小児脾臓・門脈研究会代表世話人）
 - 鈴木（滋）（日本小児内分泌学会評議員）
- 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訂
- 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病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

2023 年分

- 1) ガイドライン有効活用調査結果解析および統合されたエビデンスをもとにしたガイドライン改訂作業
- 2) ガイドライン未策定疾病の現状調査結果解析と文献・エビデンス探索
- 3) 既存レジストリデータの解析から明らかとなった臨床課題の把握

- 4) レジストリ未構築疾病の調査研究解析によるレジストリ構築阻害要因分析
- 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病の現状調査結果解析
- 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病横断的調査結果解析

各疾病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訂作業

(ア) 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。

(イ) 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

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継続して実施した。

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。

2) アラジール症候群

① アラジール症候群全国二次調査

(ア) 日本アラジール症候群の会の会員アンケート同時期に実施した。

(イ) 一次調査で診療歴のある 34 施設に二次調査票を送付した。

(ウ) 筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会（番号：R03-088）で承認を得たのちに調査票を送付した。

② アラジール症候群と鑑別の必要な小児期発症胆汁うっ滞疾患の診療支援として、乳児黄疸ネットで症例相談を実施した。

3) 遺伝性膵炎

① 2007-2021 年の間に既知の膵炎関連遺伝子である Cationic trypsinogen (*PRSSI*)、*SPINK1*、Chymotrypsin C(*CRTC*)、Carboxypeptidase A1(*CPA1*)、Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) の解析を行った再発性急性膵炎(ARP) または CP 患児 [男:女(40:50)、年齢 8.0 歳 (2-15 歳)] のうち、1 つ以上の変異を有する 90 例 (*PRSSI*:18 例、*SPINK1*:20 例、*CPA1*:4 例、*CFTR*: 12 例、その他+重複:36 例) を対象とし、サンガーシーケンシング法により *TRPV6* および *CELA3B* 変異を検索した。

4) 先天性胆道拡張症(CBD)

① CBD および膵・胆管合流異常症(PBM)の診療ガイドラインの改訂を継続した。

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を行なった。

③ 海外レジストリ (アジア) との連携を模索した。

- 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した (<https://www.circle-registry.org/>)。40 都道府県・91 医療機関 (2024 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が実施されている。
 - ・ 遺伝子診断：名古屋市立大学、筑波大学
 - ・ 病理診断：久留米大学
 - ・ 胆汁酸分析：順伸クリニック
 - 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 日本移植学会から提供された 10 施設からの一次調査結果をもとに、各施設で 2002 年から 2020 年までに肝移植が施行された患者の臨床情報を二次調査として収集した。
- 7) 先天性門脈欠損症
- ① 一次調査として、日本小児脾臓・門脈研究会会員施設 51 施設に対して、先天性門脈体循環短絡症症例の有無を調査した。その結果、29 施設より回答があり、うち 20 施設で対象症例を有する結果であった。
 - ② 上記 20 施設に対して二次調査を施行し、その結果について、肝内門脈が画像上描出されないタイプ (Type 1) と描出されるタイプ (Type 2) に分け解析を行った。
- 8) 新生児ヘモクロマトーシス
- ① 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：令和 2 年～令和 6 年)」(以下、本治験) との共同研究として情報共有を行った。
 - (ア) 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、文書での同意を得て実施した。
 - (イ) 治験プロトコールは、妊娠初期のスクリーニング検査にて治験除外項目がないことを確認後 1g/kg/回 (最大 60g/回) の免疫グロブリン製剤を、妊娠 14 週、16 週、18 週以降は分娩まで毎週投与を行った。
 - (ウ) 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 2,000～3,000 mg/dL になるように 5g 単位で調整した。
 - (エ) 主要評価項目は、生後 3 か月時点で児が生後 IVIG 療法・交換輸血・血液濾過透析・血漿交換・肝移植のいずれの治療も受けずに生存している割合とした。
- 9) 嚢胞性線維症 (CF)
- ① 登録制度を用いた症例調査
40 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

(ア) かずさ DNA 研究所で実施された 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。

(イ) また、主治医の希望により、multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) によるゲノム・リアレンジメントの解析を実施した。

③ 汗試験

(ア) ピロカルピンイオン導入法 (Webster 汗誘発装置 3700、Macroduct 汗収集システム) によって汗を採取し、Cl⁻濃度を測定した (Sweat・Check™ 汗伝導度アナライザー)。

(イ) 汗試験と便中膵エラスターゼ迅速試験 (下記) はみよし市民病院 (成瀬 達、二口祥子、近藤啓彰、尾崎真代) で実施した。

④ 便中膵エラスターゼ試験

(ア) 送付された便は、まず、イムノクロマトグラフィーを用いた迅速試験 (Pancreas Elastase 1 Quick、ScheBo 社、基準値は 200 μg/g) 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、結果は翌日までに主治医に報告した。

(イ) 後日、ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法にて定量測定を行い、最終報告とした。定量測定は名古屋女子大学健康科学部 (近藤志保) と共同で実施した。

⑤ CFD 患者の腸内細菌叢

昨年度に引き続いて、三重短期大学食物栄養学科 (福安智哉)、岐阜大学応用生物科学部 (中村浩平) との共同で、CF 患者の便から抽出した 16S rRNA 遺伝子の v3-v4 領域のデータを mothur (ver1.41) と R (ver3.6.1) を用いて解析した。

⑥ CF 情報交換会

第 9 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)。

⑦ オンライン相談

2021 年度から患者の保護者や主治医の要望に応じてオンライン相談を実施している。

⑧ 日本型 CFTR バリエントの分子病態

培養細胞に Q98R-CFTR を安定発現させ、CFTR modulator が Q98R-CFTR の細胞膜への発現を増強させるかどうかを解析した。

10) 先天性高インスリン血症 (CHI)

① 診療ガイドラインの改訂

作成組織の構築と改訂作業を行う。

② レジストリ研究

小児内分泌学会における小児内分泌疾患患者臨床情報の全国登録システムと連携し、

全数把握のための1次調査を、日本小児内分泌学会評議員を対象に施行した。

③ 先天性高インスリン血症の包括的遺伝子解析

(ア) 全国からCHIと臨床的に診断された150例で、サンガー法または次世代シーケンサーを用いて以下の遺伝子を解析した(ABCC8、KCNJ11、GLUD1、GCK、HADH、SLC16A1、HNF4A、HNF1A、INSR)。

(イ) また、GCK、HNF1A、HNF4A遺伝子についてはMLPA法により欠失・重複の解析も行った。バリエントの病原性評価はACMGガイドラインに基づき行った。

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

① 厚生省研究班「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。

(ア) ガイドブックの対象疾患を決定する。

(イ) 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。

(ウ) 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) 衛生行政報告例からみた小児慢性特定疾病から指定難病への移行について

① 衛生行政報告例による公開情報

(ア) 衛生行政報告例は厚生労働省によって年次報告されており、この中に特定医療費(指定難病)受給者証所持者数および小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数が報告されている。指定難病は徐々に対象疾患を増やしており、2016年度以降、本研究班の研究対象疾病の一つである胆道閉鎖症による特定医療費受給者証所持者数が報告されるようになった。

(イ) 小児慢性特定疾病については、2017年度以降に報告されるようになったが、指定難病とは異なり対象疾病別の報告はなく、疾患群ごとの報告に限られる。

13) 小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患に関する疫学研究

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。

(ア) 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

(イ) 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

(ウ) 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、小児慢性特定疾病データベース、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、小児期発症の稀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

研究班全体の結果

令和 5 年度会議開催

第 1 回全体会議：令和 5 年 6 月 5 日（月）18：00－20：00 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 回全体会議：令和 5 年 12 月 11 日（月）18：00－20：00 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。

各疾病及び横断的研究の結果

1) 胆道閉鎖症

① ガイドライン改訂作業

(ア) 前年度までの作業を受けて、ガイドラインの最終化を目指して作業を行ない、各 CQ に対する推奨文を決定した。

(イ) 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作成され、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上にて 1 ヶ月間の公開のうえでパブリックコメントを求めた。

(ウ) 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 日までに行った。

② 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析

(ア) 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。

(イ) 例年通りの解析を行い、その結果が日本小児外科学会雑誌 59 巻 2 号へ掲載され

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

(ア) 289例の胆道閉鎖症症例を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。

(イ) さらに傾向スコアマッチングによる追加検討も行った。

(ウ) 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。

(エ) ビタミンK欠乏性出血は3回法では21例認めたが、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、出血合併例は3回法で有意に多い結果となった。

(オ) この結果をもとに現在論文化の作業が進められている。

2) アラジール症候群

① 2023年度内に約半数の施設から回答票を得た。患者家族会と同時期に全国調査を行うことで、主治医が回答する意識を高めることが可能だった。2024年度前半までに回答の回収を完了し、調査結果をまとめる方針とした。

② 乳児黄疸ネットは2023年4月から2024年4月までに30症例の相談を受け入れた。全国から多様な症例相談を受け、日本小児栄養消化器肝臓学会学術委員(肝臓)の助言を受けて、鑑別診断の進め方や診療方針の策定において情報提供した。

3) 遺伝性膵炎

① *TRPV6*変異

(ア) *TRPV6* 変異を14/90例(15.6%)に認めた[p. A18S (n=3)、p. I223T (n=3)、p. D324N (n=4)、p. V540F (n=1)、p. A606T (n=1)、p. C197R + p. M418V + p. M721T (n=3)、重複変異あり]。

(イ) このうちp. D324N、p. V540F、p. A606Tがpathogenic変異であった。

(ウ) p. D324N変異を有する4例の内訳は、(1) *PRSSI* p. G208Aとの複合変異2例、(2) *PRSSI* p. G208AおよびSPINK1 c. 194+2T>Cとの複合変異2例であった。(3)p. V540F変異を有する1例は*CFTR* p. V470Mと、(4)p. A606T変異を有する1例は*CFTR* p. V470M、p. R1453Wと複合変異を示した。

(エ) *PRSSI* の「古典的変異」であるp. R122Hまたはp. N29Iを有する20例では、*TRPV6* との複合変異は認めなかった。

② *CELA3B*変異

(ア) 機能獲得型ミスセンスバリエントである*CELA3B* codon 90 changeを有する症例はなかった。

(イ) 1例で非病原性変異である*CPAI* p. A341T/Aおよび*CFTR* p. E217G/Eと*CELA3B* p. W162C/Wの共存が確認された。

(ウ) p. W162C変異はClinVarデータベースには登録されておらず、MetaRNN病原性予測

スコアは 0.9869 (scores range from 0 to 1) であった。

(エ) この症例は急性リンパ球性白血病(ALL)の 2 歳女児で、膵炎の家族歴はなかった。

レアスパラギナーゼ薬剤性膵炎を初発として、その後膵炎発作を反復していた。

(オ) ALL 寛解後に膵炎発作は認めていない。

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訂

(ア) 2012 年出版の日本膵・胆管合流異常研究会、日本胆道学会編による「膵・胆管合流異常：診療ガイドライン」を改変して、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。

(イ) 今回、5 年以上が経過しており、ガイドライン改訂にあたり、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 のガイドライン作成マニュアル 2020 版に準拠して作成スコープを作成し、CQ も見直し、システマティ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。

(ウ) 日本膵・胆管合流異常研究会と協力して、ガイドライン改訂委員会を前研究班から立ち上げて、令和 5 年度にまでに 9 回の会議を行った。

(エ) 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): 概念・病態など推奨度が付かないものと Future Research Question(FRQ): 現時点ではエビデンスレベルが低く、推度が付け難いものの 2 つを新設した。

(オ) BQ11 項目、CQ18 項目、FRQ2 項目で決定し、これらの BQ、CQ、FRQ に対してシステマティ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。

(カ) CQ の推奨文と解説文のブラッシュアップ作業を行った。今年度は、Delphi 法にて委員間投票を 3 回行い、各 CQ に対する推奨度を決定した。第 46 回日本膵・胆管合流異常研究会(岡山: 2023 年 9 月 9 日)及び第 59 回日本胆道学会(札幌: 2023 年 9 月 14 日)にて公聴会を開催し、パブリックコメント及び外部委員 2 名の審査を経て発刊に向け準備中である。

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

(ア) 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。

(イ) 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。

(ウ) 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。

- (エ)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、2023年10月に日本膵・胆管合流異常研究会施設会員へのGoogleフォームを用いた重症度分類に基づく長期予後アンケート調査を行なった。
- (オ)回答が63/115施設(55%)から得られ、2,554例を集積した。
- (カ)なお、重症度は直近の状態での判断、胆管非拡張のPBM・胆道がん合併例は除外した。
- (キ)小児1,708例ではS(重症度)1:6.6%、S2:1.6%、S3:0.6%で重症度2以上は2.2%、成人846例ではS1:11.9%、S2:2.7%、S3:1.2%で重症度2以上は3.9%であった。
- (ク)また、重症度2以上となった判定項目別では、小児及び成人ともに胆道感染、膵石・肝内結石での判定が多かった。
- (ケ)今後は、この結果を論文化する予定である。
- ③ 海外(アジア)との連携の模索
- (ア)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、World-wide surveyに関する国際シンポジウムをWebで開催した。
- (イ)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。
- (ウ)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予定であるが、今年度は進展がなかった。
- 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
- (ア)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。
- (イ)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の承認を得た。
- (ウ)本研究班の最終年度の完成を目標に、Mindsのガイドライン作成マニュアルに準拠した診療ガイドラインを作成する事とした。
- (エ)本年は、SCOPEを作成し、最終年度にシステマティック・レビューを実施、ガイドラインの完成をめざしている。
- (オ)ガイドラインの基礎データとなる主治医および患者家族を対象としたアンケート調査を準備しており、これは、PFICの患者会発足に向けての準備を兼ねている。
- ② 昨年に厚労省難病対策課より指定難病のアップデートにつき希望調査があり、OMIMにおいて新たにPFICに認定された遺伝子異常を追加し、PFIC1からPFIC12までの情報と

して疾患概要の情報を更新した。

- ③ 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、2024年3月現在、40都道府県・91医療機関が参加している。本レジストリシステムは、疾患の診断水準の向上、研究基盤の構築に不可欠と考えている。
 - ④ 本研究は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完了し、治験の実施に向け、次年度上半期にPMDA事前面談(RS戦略相談)を予定している。
- 6) カロリ病・先天性肝線維症
- ① 10施設中7施設より35症例の回答を得た。
 - (ア) 35症例の原疾患の内訳は、CHF単独が19例、CSが16例であり、CD単独症例は認めなかった。
 - (イ) 男性22例で女性が13例、27例に腎疾患を合併していた。
 - (ウ) 合併した腎疾患として嚢胞腎がもっとも多く、23例に合併していた。
 - (エ) 肝移植時の年齢中央値は8.1歳(2.5~18.6歳)で、肝移植適応は門脈圧亢進症状が23例でもっとも多く、次いで難治性の胆管炎が17例であった。
 - (オ) 13例に対して腎移植が必要であり、肝移植前に施行したのが4例、肝移植後が8例、同時が1例であった。
 - (カ) 肝単独移植22症例において、腎疾患を合併している症例は14例あり、移植時のeGFRは腎疾患を合併していない症例に比し有意に低かった。
 - (キ) 腎疾患合併症例14例中4例が移植時に慢性腎臓病のステージ3以下相当の腎障害を認めており、直近の外来では9例が同様の腎障害を認めていた。
 - (ク) 腎疾患を合併していなかった症例は全て、移植前も直近の外来でも腎機能は正常に保っていた。移植後経過観察期間の中央値は8.9年(1ヶ月~18.4年)であった。
 - (ケ) 2例が死亡しており、1例は肝腎同時移植した症例で術後早期に敗血症で、もう1例は原疾患と関係ない事象で遠隔期に死亡していた。
- 7) 先天性門脈欠損症
- ① 20施設中18施設より149症例分の回答を得た。このうち、情報不足症例などを除外し、今回の解析症例は122例であった。
 - (ア) 122症例のうち、Type1が47症例、Type2が75症例であった。短絡路により生じる合併症については、高アンモニア血症、肺内シャント、肝腫瘍をType1で有意に多く認めていた($P<0.05$)。
 - (イ) 短絡路閉鎖治療を行なった症例はType1で35例、Type2で56例であったが、短絡路閉鎖に関する合併症はType1で有意に多く認めていた(41.4% vs 9.4%、

P<0.05)。

(ウ) 未治療症例の Type1 12 例と Type 2 13 例の比較では、観察期間中に Type 1 症例で有意に多く短絡路関連合併症の悪化を認めていた (P<0.05)。

8) 新生児ヘモクロマトーシス

① 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 (国立成育医療研究センター、自治医科大学、金沢大学) と新規症例エントリーのあった鹿児島市立病院で実施した。

(ア) 現在 5 例が治験終了し、1 例が治験中、1 例が治験待機中である。

(イ) 出生した 5 例は、いずれも疾患の発症はなく、生後 IVIG 療法・交換輸血・血液濾過透析・血漿交換・肝移植のいずれの治療も受けずに生存している。

9) 嚢胞性線維症 (CF)

① CF 登録制度を利用した症例調査

17 症例の調査票を回収した。また、5 名の患者を新たに登録した。

② *CFTR* 遺伝子解析

(ア) 2023 年度は 18 症例に医療保険による *CFTR* 遺伝子解析が実施され、初年度 2022 年度の 7 症例より増加した。

(イ) 3 症例は両アレルに CF-causing バリエントが検出され CF (definite) と診断された。

(ウ) 7 症例は片アレルのみに病原性のあるバリエントが検出された。

(エ) *CFTR* の軽度の機能低下が病態に関わっている可能性があり、一部の症例は CF (probable) と診断される。

③ 汗試験

(ア) 4 例に汗試験を施行した。

(イ) 来院が困難な 1 例については、みよし市民病院の検査技師を派遣して検査を行なった。

(ウ) 汗試験の結果、CF と診断されたのは 2 例であった。

(エ) 症例 2 (びまん性汎細気管支炎) は境界領域であったため経過観察となった。

(オ) 症例 4 は副鼻腔気管支症候群として少量マクロライド療法を続けていたが、効果に乏しく喀痰から黄色ブドウ球菌が検出されていた。汗 Cl⁻濃度は 87 (左腕)、85 (右腕) mmol/L と異常高値を示し CF と診断された。便中膵エラスターゼは正常であった。このような症例では CF が鑑別診断に上がりにくく、47 歳と遅い年齢での診断となった。

④ 便中膵エラスターゼ試験

(ア) 10 例に施行した。

(イ) 来院を要せず便検体の郵送で済むため、岩手県から沖縄県を含む広範な地域の依頼に応えることが可能であった。

- (ウ) CF の診断を受けた 7 例のうち PI は 6 例、PS は 1 例であった。
- (エ) CF 以外で PI であったのは Schwachman Diamond 症候群 1 例であった。
- ⑤ CF 患者の腸内細菌叢
- (ア) CF 患者 14 名および健常者 25 名を対象として解析した。
- (イ) CF 患者では、有機酸を産生する Lactobacillales、短鎖脂肪酸を産生する Ruminococcaceae、Butyricicoccus、Lachnospiraceae、潰瘍性大腸炎や大腸がんに関連する Fusobacterium、大腸がんやうつ病に関連する Alistipes といった菌種が少ないことが示された。
- ⑥ CF 情報交換会を実施した。
- ⑦ オンライン相談
- (ア) CF 兄妹例の保護者から、兄 (7 歳) の食道静脈瘤について今後の経過や将来の肝移植の可能性などについて相談を受けた。
- (イ) CF 疑いの双子 (7 歳男児) の保護者 (日本在住の米異国人) から、診断の過程や CF だった場合の治療薬などについて相談を受けた。
- (ウ) 先天性両側精管欠損があり CFTR 遺伝子解析を受けた 1 歳男児の保護者から、検出された CFTR バリエント (片アレルに p. Ile556Val : CF-causing ではない軽症のバリエント) の健康への影響について相談を受けた。
- ⑧ 日本型 CFTR バリエントの分子病態
- (ア) -CFTR は CFTR corrector (Lumacaftor、Tezacaftor、Elexacaftor : Vertex 社) の投与によって、細胞膜上での発現が有意に増強された。
- (イ) Vertex corrector が日本人 Q98R 変異患者に有効である可能性を強く示唆している。
- 10) 先天性高インスリン血症
- ① 診療ガイドラインの改訂
- 日本小児内分泌学会、日本小児外科学会理事会の承認を得て、両学会と本研究班の枠組みでガイドライン改訂を行うことに決定した。作成組織を立ち上げ、2 回の作成組織統括委員会を開催し、COI 管理や作成方針や工程が決定した。
- ② レジストリ研究
- 43 施設より 274 例 (男性 147 例、女性 127 例) の先天性高インスリン血症症例が登録された。診断時年齢は乳児期に集中していたが、学童期にも散見され、また成人期発症例も認められた。
- ③ 先天性高インスリン血症の包括的遺伝子解析
- (ア) 96 名に P/LP バリエントを認めた。
- (イ) 内訳は ABCC8 65 名 (68%)、GLUD1 13 名 (14%)、KCNJ11 9 名 (9%)、HNF4A 7 名 (7%)、GCK 2 名 (2%) であった。
- (ウ) P/LP バリエントが判明し、かつ病歴が確認できたジアゾキシド (DZX) 不応性患者

(43名)では、ABCC8/KCNJ11のP/LPバリエントが42名(98%)で同定され、そのうち8名は潜性遺伝し、34名は顕性遺伝していた。

(エ)さらに34名中32名にABCC8/KCNJ11遺伝子の父由来バリエントが確認され、8名は局所性病変に対して膵切除術を受けていた。

(オ)c.2992C>Tのバリエントが最多で検出され、86%(6/7)でDZX不応性であった。

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

① 令和元年度には本ガイドブックの対象疾患の絞り込みを行った。対象疾患は以下の通りである。

(ア) 小児期に発症する希少難治性肝・胆道疾患

胆道閉鎖症、門脈血行異常症(先天性門脈欠損症・低形成(先天性門脈体循環短絡症))、症候性肝内胆管減少症(アラジール症候群など)、非症候性肝内胆管減少症、先天性肝線維症、カロリ病、家族性進行性肝内胆汁うっ滞症、良性反復性肝内胆汁うっ滞症、先天性胆道拡張症、体質性黄疸、Wilson病、シトリン欠損症、肝型糖原病、尿素サイクル異常症、ライソゾーム病、Fontan術後における肝合併症、自己免疫性肝炎、原発性硬化性胆管炎

(イ) 成人期にみられる原因不明の脂肪肝・肝硬変の原因として鑑別すべき小児期希少肝・胆道疾患

脂肪肝の鑑別、肝硬変の鑑別

② 令和5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) 衛生行政報告例からみた小児慢性特定疾病から指定難病への移行について

① 特定医療費(指定難病)受給者証所持者数の推移

(ア) 2016年から2022年までの胆道閉鎖症の受給者証所持者数の総数は172人から449人まで増加していた。

(イ) 内訳としては、0-9歳までは例年2人前後、10-19歳は9人前後であり、期間中大きな変化はみられなかった。

(ウ) 一方、20-29歳については、111人から311人まで大きく増加していた。

(エ) 期間中の20-29歳の年齢階層の増分は、およそ40人であった。

② 小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数の推移

対象疾患ごとの報告がないため、胆道閉鎖症が含まれる慢性消化器疾患群の受給者証所持者数の推移を見たところ、総数としては2017年の6,592人から9,410人と大きく増加していたが、年齢別で推移をみたところ、9歳前後までは期間中大きな変化は認められず、10歳以降から年々受給者数が増えていた。

13) 小児期発症の稀少難治性肝胆膵疾患に関する疫学研究

① 難治性の肝胆道疾患に関する調査研究

(ア) 肝外門脈閉塞症について、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。

- (イ) 手術歴を 19%、既往歴を 31%に認めた。
 - (ウ) 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。
 - (エ) 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。
 - (オ) 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。
 - (カ) 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。
 - (キ) 重症度としては、約半数がⅢ以上を示した。
 - (ク) 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。
 - (ケ) 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。
 - (コ) 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 Medical Data Vision の DPC データベースを活用した小児期発症の稀少難治性肝胆膵疾患の臨床疫学特性の検討については、現在、集計解析中である。

D 考察

本研究班としての2年目が終了した。2019年末に始まる新型コロナウイルス感染症が2023年5月に5類に移行し、コロナによる影響から徐々に脱却してはいるものの、研究者が所属する医療機関ではなお緊張が続く中での診療及び研究活動となり、そのご苦労に敬意を表する。

本研究班が研究対象とする疾病は計11であるが、この中でカロリー病と先天性肝線維症は関連の強い疾病として合同の研究グループが担当している。本研究班は担当疾病の医療水準と患者QOLの向上のための調査研究を目的として発足し、担当疾病のうち5疾病（胆道閉鎖症、アラジール症候群、遺伝性膵炎、進行性家族性胆汁うっ滞症、嚢胞性線維症）について指定難病としての調査研究が実施されているが、これら以外の疾病にも小児期から成人期まで引き続いて重篤な病態を持ち越す疾病があり、その実態を明らかにして指定難病としての認定につなげることも重要な作業と考えている。

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、6つの小児医療系学会・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5つの成人を含む肝胆膵疾患の主要学会・研究会（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、日本肝移植学会）を連携協力学会・研究会として研究組織が構築され、小児期・成人期双方の研究者の間でのコンセンサスを図りながら研究を継続している。

また、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ために、主に成人疾病を扱う研究班、すなわち「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」（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、希少性の高い疾病を対象としていることと関連して、疾病ごとに調査研究の段階に差があり、疾病間での作業の足並みが揃いにくいという実情がある。例えば、胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症、先天性高インスリン血症、遺伝性膵炎などではレジストリが構築され、ガイドラインも作成されているのに対し、アラジール症候群、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症及び先天性門脈欠損症ではレジストリが構築されたが、ガイドライン作成についてはその準備段階にある。また、嚢胞性線維症では診断基準、レジストリは構築されているがガイドラインは未作成で、先天性肝線維症・カロリー病や新生児ヘモクロマトーシスでは診断基準はあるが、レジストリ・ガイドラインともに未整備となっていて、さらなる疾病概念の確立や診断、治療の標準化に向けての調査研究が行われている。

レジストリの構築は希少疾病の発生状況や病状の推移の把握のためにきわめて有用で、適切なトランジションに対応するためには移行期の症例のデータがとくに重要である。この

面では胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症のレジストリではこの年齢層のデータ蓄積が進んでいてさらなる蓄積と活用に期待がもたれる。このようなレジストリ構築とデータの蓄積・解析は各疾病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、必ずしも全ての疾病で作成されるべきとは考えておらず、とくに極端に希少な疾病ではエビデンスの創出も困難で、当面は症例ごとの対応を行わざるを言えない部分もありうる。しかし、いずれの疾病においても、それぞれの時点での疾病概念の理解や診断・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。

本研究班のテーマであるトランジションについて、研究班としては小児期発症の希少肝胆膵疾患の枠内の議論にとどまっていたが、理想的なトランジションのあり方の検討について、2024年5月に日本消化器病学会に「成人移行支援のあり方研究会」が設置され、小児期発症の消化器疾病を担当する学会及び研究班の協力の下、小児期と成人期の医療者・研究者が連携して作業を行う枠組みが構築された。従来、適切なトランジションは専ら小児期の医療者の問題であったが、さらに大きな枠組みで小児期と成人期の医療者の情報交換が活発化して問題意識が共有されることにより、問題解決に向けての大きな進展が期待される。この会を設置してくださった日本消化器病学会と、この取り組みにたいへんご尽力をいただいた「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班（田中班）の研究代表者で、本研究班の分担研究者でもある田中篤先生と関連各位に対し深甚なる感謝の意を表す。

E 結論

小児期発症の難治性希少肝胆膵疾患の医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究を、関連学会・研究会及び関連研究班との連携の下、小児期および成人期の医療者・研究者が集結しての作業を継続している。

適切なトランジションに関する小児期と成人期の医療者・研究者のコンセンサスを得ながら、それに基づいた理想的なシステム構築に資することが本研究班の重要な役割で、そのためにも診療ガイドラインの整備と疾病レジストリの活用が重要である。研究の対象が希少性の高い疾病であるため、取り組み状況には差があるが、各疾病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はきわめて重要であり、難治性疾病の克服を目指して作業を継続してゆく所存である。

またこの度、日本消化器病学会に「成人移行支援のあり方研究会」が設置され、当研究班の担当疾病を含む消化器疾病におけるトランジションに関する課題解決に向けての作業の枠組みが形成され、今後の進捗に期待が持たれる。

F 研究発表

分担研究報告書に記載