

## 小児慢性特定疾病データから見た慢性消化器疾患・胆道閉鎖症診療の現況

分担研究者 黒田 達夫(慶應義塾大学 小児外科学 教授)

### 研究要旨:

今年度は小児慢性特定疾病の登録データの中で胆道閉鎖症の登録データに着目して解析を行った。2014 年の新規発症数は日本胆道閉鎖症研究会の登録では 115 例とされるが小児慢性特定疾病登録では 85 例と登録数には乖離がみられた。治療施設の四分之三は年間葛西手術数が 2 例以下であり、施設の集約化は極めて遅れていることが明らかにされた。都市と地方を比較すると、東京以外の大都市圏への症例集中は明らかでなかった。さらに地域別では関東、近畿、九州、東海の症例数が多く、小児慢性特定疾患のデータより胆道閉鎖症の地域的な治療実態が推測出来るものと思われた。さらに登録例で年齢毎に直接ビリルビン値の平均値を計算すると、初期・晩期の肝線維化増悪期や学童年齢の安定期に相当する推移のパターンが明らかになり、継続的な登録のある小児慢性特定疾患のデータより、胆道閉鎖症の長期経過の把握が可能であるように思われた。今後も経年的な解析により、小児慢性特定疾病登録データの活用法を探る意義は大きいと思われる。

### 研究協力者

田口 智章(九州大学 小児外科)

#### A. 研究目的

近年、小児外科領域でも、手術後成人期に至るまで原疾患に起因する問題を抱えた症例に対するいわゆる移行期医療の問題が注目されている。このような背景から、小児外科領域では、日本小児外科学会、日本小児栄養消化器肝臓病学会、日本小児呼吸器学会、日本胆道閉鎖症研究会や関連の研究班が連携して、慢性期へ移行する疾患について検討し、情報をまとめて提供して来た。その結果、これまでの制度見直しにより新規疾患を含めて 21 疾患あまりを小児慢性特定疾病として承認を頂いている。新たな対象疾患の元での登録データはまだ集積中で、今年度の解析には供せないが、慢性消化器疾患、とりわけ胆道閉鎖症は従来から小児慢性特定疾病としての登録がなされており、研究会など学術団体による登録データも公表されている。ことより、昨年の解析に引き続いて本年は、小児外科領域の中でも胆道閉鎖症に焦点をあてて検討を行った。これまでの登録制度では、登録症例の病理組織学的な裏付けがない。このため、小児慢性特定疾病データが何を表しているかを解釈することは難しかった。しかしながら胆道閉鎖症では臨床診断の意味づけが比較的強く、その後、乳児期早期までの手術が必須な、得意

な臨床像をもつ疾患である。小児慢性特定疾病の登録例中に一部の胆道閉鎖症以外の新生児・乳児の黄疸症例が紛れ込んでいる可能性はゼロではないものの、その他の登録情報から新規発症の胆道閉鎖症症例はほぼ完全に掌握可能であると考えられる。そこで本年の研究では、小児慢性特定疾病の登録情報から胆道閉鎖症の診療実態がどこまで明らかに出来るかを検討することを目的とした。

#### B. 研究方法

2014 年の小児慢性特定疾病 2595 例のなかから胆道閉鎖症を選出した。これらの登録症例を対象として、以下のような検討を行った。

##### 1) 地域、治療施設分布の検討

発症年齢から新規発症例を選別した。これら新規発症例について、登録地域、治療施設の分布を調べて検討を行った。

##### 2) 長期経過に関する検討

発症年齢から登録症例の年齢を判別し、閉塞性黄疸の指標である直接ビリルビン値について各年齢の登録症例全体の平均値を調べ、グラフ化した。

以上の解析データを、日本胆道閉鎖症研究会が日本小児外科学会雑誌上に公表している胆道閉鎖症の登録データと突き合わせて、この疾病の治療動向や長期経過の傾向を考察した。

## (倫理面の配慮)

本調査は、研究利用について同意がなされている小児慢性特定疾病登録データを用いて行われており、国立成育医療研究センター倫理審査委員会による倫理審査(受付番号:1637)による承認済である。

## C. 研究結果

### 1) 慢性消化器疾患登録例の内訳

2014年の慢性消化器疾患の総累積登録数は2595例あり、このうち圧倒的多くの1953例が胆道閉鎖症であった。2番目に多かったのは胆道拡張症の328例、以下、アラジール症候群の80例、進行性家族制胆汁鬱滞の53例、門脈圧亢進症の52例が続いた。肝硬変症として51例、肝線維症として25例が登録されていたが、これらの原疾患ははっきりしない(表1)。1953例の胆道閉鎖症登録例中、2014年の新規の登録数は119例で、この中でも派そう年齢からして2014年の新規発症例は85例であった。これは日本胆道閉鎖症研究会の公表している2014年の学会登録数114例を顕著に下回った。

### 2) 地域、治療施設分布の検討

新規発症例を施設別に分けると、58施設で治療を受けていた。このうち年間の胆道閉鎖症の登録が1例の施設が33施設(56.8%)、2例の施設が10施設(17.2%)で、年間登録数2例以下の施設が全体のほぼ四分之三を占めた。登録数が3例の施設は6施設、4例の施設が2施設、5例の施設が3施設、6例の施設が2施設で、最多登録数の施設は11例の登録があった施設が1施設だけ見られた(図1)。

新規発症を大都市圏別に見ると、東京と、上記の11例が登録された施設のある名古屋でわずかに新規発症数が多い傾向が見られたが、都市圏による差はなく、圧倒的多数は大都市圏外に分布していた(図2)。

次に地域別に発症数を見ると、関東が圧倒的に多く、次いで近畿、九州、さらに名古屋を擁する東海に多く分布していた(図3)。

### 3) 長期経過に関する検討

直接ビリルビン値の年齢別の平均値をグラフ化すると、2歳から5歳にかけて平均値が高いピークがあり、その後、13歳頃までは平均値が下がる傾向がみられた。いったん下がった平均値は14歳から15歳にかけて再び上昇し、15歳以降は3-4mg/dlと比較的高い値で推移した(図4)。

## D. 考察

胆道閉鎖症は、小児の慢性消化器疾患の中でも圧倒的に公費助成の申請の多い疾患で有ることは、疾患別の登録数を見ても明らかである。これは乳児期早期の葛西手術が長期生存に必須であること、さらに葛西手術によっても黄疸消失が得られる症例は約60%程度であり、黄疸消失が得られなかった症例はもちろん、黄疸消失例でも経年的に肝線維化が進行し、門脈圧亢進症を始め様々な合併症に対する治療、さらには肝移植を要することから、広い年齢での医療給付が必要であることによるものと思われる。日本胆道閉鎖症研究会の2013年統計によれば、自己肝による累積生存率は25歳で50%程度とされる。国立小児病院における自験例の解析でも、思春期以降の20年でも、自己肝生存率は40%程度下がることを報告している。

このような胆道閉鎖症の特異性から、小児慢性疾患の登録データについて、胆道閉鎖症に関してはほかの疾病に比較して実際の登録数が把握しやすいものと考えられたが、2014年の新規発症例数を見ると、学会登録の発症例数をかなり下回っていた。この原因ははっきりしない。疾患の治療が先行して、小児慢性疾患としての登録が遅れる症例が相当数あるのかもしれない。

今年度の解析では、胆道閉鎖症治療施設の集約化について注目した。名古屋圏では、世界的にも評価が定まっていなかったが葛西手術を腹腔鏡下に行う施設があり、ここが突出した症例を集めているほかは、年間の葛西手術症例数が5例以上有る施設は全体の1割程度であった。我が国の小児外科施設の集約化の遅れがはっきり示されているように思われる。海外の事情を見ると、例えば英国では葛西手術を行う施設を3カ所に限定している。それでもこれまでの報告では、手術後の黄疸消失率は我が国の全体の消失率を上回るものではない。社会背景の異なる我が国で欧米型の集約化が、必ずしも患者サイドのニーズに合っていないこともしばしば経験される。地域的な分布を見ても、大都市圏と地方で、都市圏への集中は見られなかった。地域別では東京や神奈川を擁する関東地域の症例数が多いものの、一極集中の傾向は見られなかった。今回の検討で、集約化に関するこうした非常に重要な医療政策的なデータが、小児慢性疾患の登録例の解析により得られることが明らかにされた。今後データが集積される、新システムでのデータ登録で、さらに新たなデータ活用が出来るものと期待される。

今回のもう一つの解析の柱は、小児慢性疾病データの登録の継続性に着目した長期経過の解析であった。登録症例の年齢別の直接ビリルビン値について、単純に平均値を計算してグラフ化したものであったが、まず生後は4歳時に平均値が6mg/dlになるまで平均値が上昇する。これは、葛西手術をしながら黄疸消失が得られなかった症例ならびに、黄疸消失が得られても初期の肝線維化が急速に進行した症例を反映したものである。この時期に黄疸が進行性に上昇した症例は、おそらく移植を受け、黄疸は消失する。この年齢を超えると臨床的にも小学生時期には順調に経過する症例が多い。5歳～12歳の平均値のなだらかな下降はこの安定期を反映していると思われる。臨床的にはこの後、思春期を境に、一部の症例で肝機能障害が急速に増悪することを報告している。12歳～13歳の平均値の上昇はこの思春期増悪症例を反映したものである。思春期を超えると、多くの症例では緩徐に肝機能障害が進行する。直接ビリルビンの平均値はここに至って、若干高いまま推移する。これは手術後晩期の緩徐な肝線維化の進行を反映したものである。このように、長い年月のフォローにより、小児慢性疾病登録データは、胆道閉鎖症の長期の自然史をかなり正確に反映していることが示唆された(図5)。今後ともさらに形跡を続けて、このデータの活用の可能性を探索する必要がある。

#### E. 結論

今年度は小児慢性特定疾病の登録データの中で胆道閉鎖症の登録データに着目して解析を行い、以下のような結果を得た。

- (1) 胆道閉鎖症新規登録数と研究会登録数には乖離がみられる
- (2) 治療施設の集約化は極めて進んでいない
- (3) 東京以外の大都市圏への症例集中は明らかでない
- (4) 小児慢性特定疾患のデータより胆道閉鎖症の地域的な治療実態が推測出来る
- (5) 小児慢性特定疾患のデータは胆道閉鎖症の長期経過把握に活用が可能であると思われる

今後も経年的な解析により、小児慢性疾病登録データの活用法を探る意義は大きいと思われる。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
黒田達夫：成育医療の時代における小児外科  
第50回中国四国小児外科地方会 2017.10  
岡山

#### 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

表 1 . 慢性消化器疾患 (2014年)

合計登録数 2595例

• 胆道閉鎖症	1953例	• 先天性肝線維症	25例
• 胆道拡張症	328例	• 腸リンパ管拡張症	21例
• アラジール症候群	80例	• 肝内胆管減少症	12例
• 進行性家族性胆汁うっ滞	53例	• 肝内胆管拡張症	8例
• 門脈圧亢進症	52例	• 先天性微絨毛萎縮症	6例
• 肝硬変	51例	• 動脈肝異形成	1例
• 原発性硬化性胆管炎	32例	• 微絨毛封入体症	1例

図 1 . 施設別新規発症数

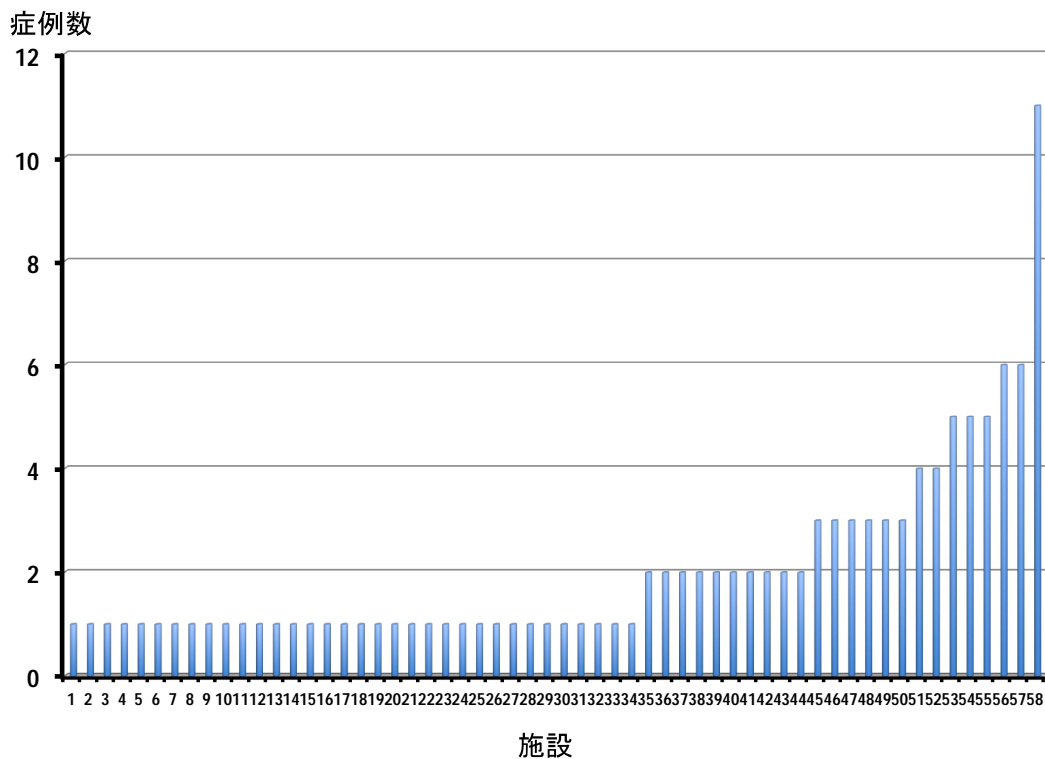


図2 . 大都市と地方の新規発症数

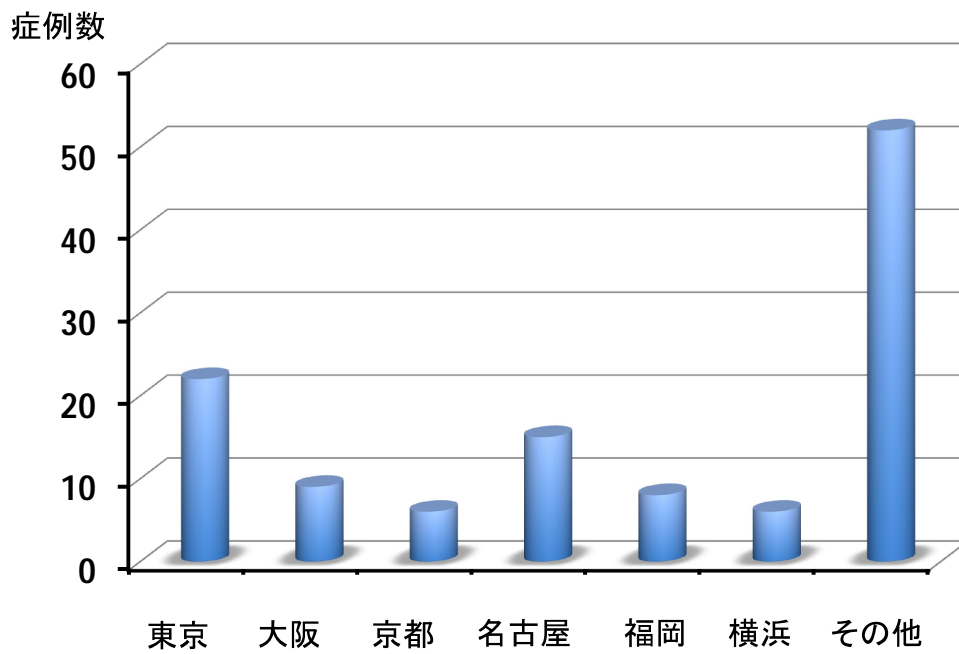


図3 . 地域別新規発症数

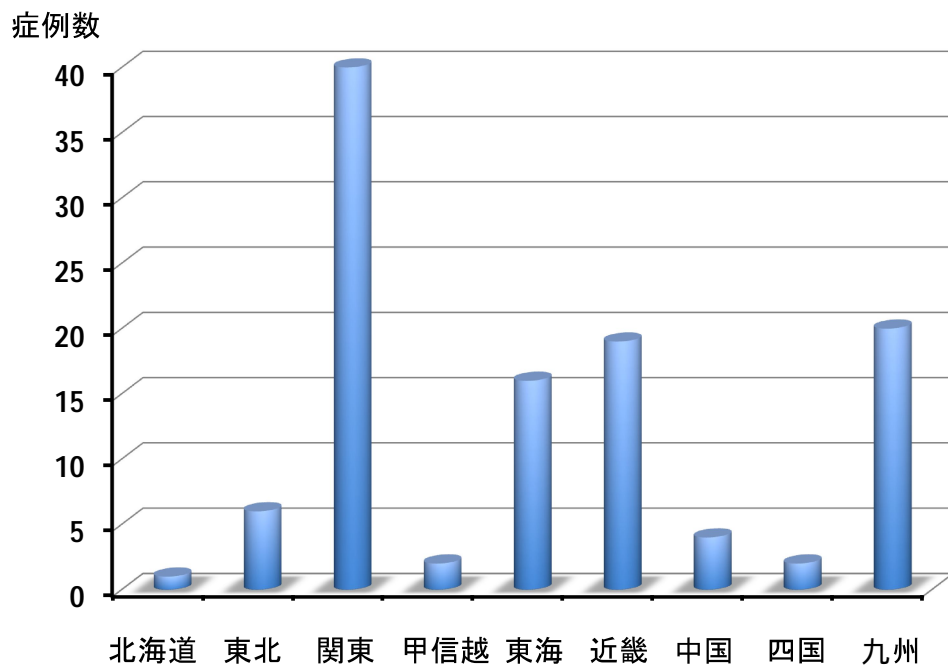


図4 . 年齢別直接ビリルビン平均値

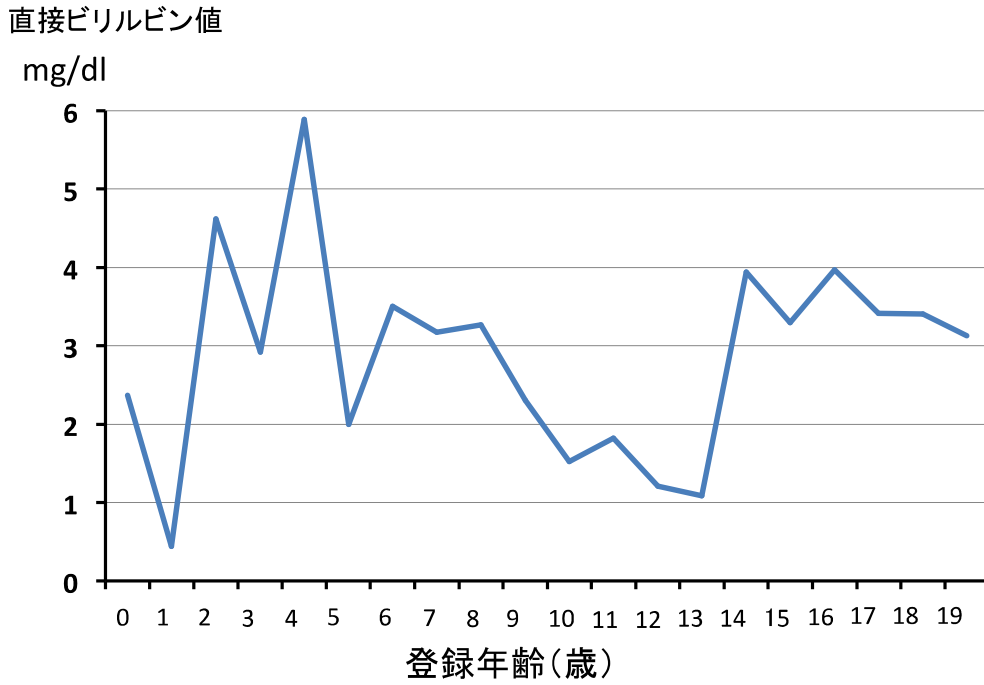


図5 . 胆道閉鎖症自然史との対比

