

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し

診療の質の向上に関する研究

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 仁尾 正記

平成29（2017）年5月

目 次

I . 総括研究報告	
小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し 診療の質の向上に関する研究.....	4
仁尾正記	
II . 分担研究報告	
1. 胆道閉鎖症診療ガイドライン作成および成人期調査に関する研究.....	21
仁尾正記、黒田達夫、窪田正幸、佐々木英之 (資料1)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班に対する本研究班説明資料 (資料2)胆道閉鎖症診療ガイドライン	
2. アラジール症候群など乳児胆汁うっ滞疾患の診療水準の向上 および研究促進のためのプラットフォームの構築.....	308
須磨崎亮、田川学、今川和生、和田宏来	
3. 遺伝性膵炎の全国疫学調査と小児期患者の膵炎関連遺伝子変異の解析.....	312
清水俊明、竹山宜典、正宗淳、鈴木光幸、箕輪圭	
4. 先天性胆道拡張症.....	317
安藤久實、田口智章、島田光生、神澤輝実、濱田吉則、石橋広樹 (資料)先天性胆道拡張症診療ガイドライン(簡易版)	
5. 家族性肝内胆汁うっ滞症に関する研究.....	321
虫明聡太郎、近藤宏樹、林久允	
6. 小児期に発症したカロリー病の全国調査(二次調査).....	325
工藤豊一郎、玉井浩	
7. 小児期に発症した肝内胆管減少症の全国調査(二次調査).....	328
工藤豊一郎、杉浦時雄	
8. 原因不明肝硬変症に関する研究.....	331
田尻仁、工藤豊一郎、村上潤 (資料)厚生労働省の肝障害分類、厚生労働省の身体活動制限分類	
9. 先天性門脈欠損症・門脈体循環短絡症の全国調査(二次調査).....	335
呉繁夫、工藤豊一郎、坂本修	
10. わが国における新生児ヘモクロマトーシスの診断に関する 現状把握に関する研究.....	338
(資料)新生児ヘモクロマトーシス診断の手がかり、新生児肝不全をきたす疾患 乾あやの、工藤豊一郎	
11. 先天性高インスリン血症に関する研究.....	344
依藤亨、金森豊 (資料1)先天性高インスリン血症診療ガイドライン (資料2)手術症例アンケート	
12. 嚢胞性線維症に関する研究.....	388
竹山宜典、成瀬達、石黒洋、吉村邦彦、藤木理代	
13. 小児期に発症する希少難治性肝・胆道疾患の移行期医療に関する実態調査.....	395
田中篤	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表.....	398

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質の向上に関する研究

総括研究報告書

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究（H28- 難治等（難）-一般-021）

研究代表者 仁尾 正記 国立大学法人東北大学大学院 教授

研究要旨

研究目的

小児期発症難治性希少肝胆膵疾患の診療の質はこれまでの取り組みによって向上し、成長して成人期を迎える症例が増加している。しかし長期的な問題を抱えながらの生活を余儀なくされている症例も希ではなく、さらに各疾患の認知度は決して高くは無いため、解決すべき課題は多い。本研究の目的は当該疾患患者が抱える問題を解決し、最終的に当該疾患の診療水準のさらなる向上に貢献することである。現在、各疾患の共通の診断基準と重症度分類が作成されているが、調査研究を重ねてより現状に即した基準や分類の見直しを行うと同時に診療ガイドライン（CPG）の作成・普及および改訂が必要である。本研究は平成 26 年度から実態把握と診断基準・重症度分類、CPG 作成を目指した研究「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」を継続、発展することを基本とする。以上の状況で、小児期から成人期までを切れ目なく捉え、医療水準の向上を通じて患者の療育環境を改善するための研究が必要である。本研究の特色は、関連する学会・研究会を中心に研究班を結成した既存の研究班を発展させ、成人診療関連学会との連携強化により移行期医療を包含して研究することである。当該疾患では、このような研究は行われていない。

研究方法

本研究は、下に掲げた小児期発症の希少肝胆膵疾患について 3 年計画で取り組むことを計画している。1 年目の平成 28 年度は、本邦における発生状況・実態・予後等が明らかでない希少疾患における調査研究の継続、重症度分類による層別化を伴う調査研究、現行診断基準の問題点の抽出、現行 CPG あるいは治療方針の問題点の抽出である。これらと並行し、包括的研究として移行期医療を見据え、成人症例を中心とした調査研究と非専門医に対する周知に対する研究活動を行う。

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) 家族性肝内胆汁うっ滞症
- 6) カロリ病
- 7) 肝内胆管減少症
- 8) 原因不明肝硬変症
- 9) 先天性門脈欠損症
- 10) 新生児ヘモクロマトーシス

- 11) 先天性高インスリン血症
- 12) 嚢胞性線維症

研究結果

1) 胆道閉鎖症

1. 診療ガイドラインの作成

Minds2014 に基づいた診療ガイドラインを作成し、25 の CQ の推奨を決定し、公開に向けての最終作業を行っている。

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 2016 年度もこれまで同様に実施され、2014 年の症例が 51 施設から 113 例が新たに登録され、全体では 3160 例の症例が登録された。例年通りの解析を行い、日本小児外科学会雑誌 53 巻 2 号へ掲載された。

2) アラジール症候群

Alagille 症候群の移行期医療の実際について調査研究を行った。

3) 遺伝性膵炎

1. 遺伝膵炎の疫学調査を行った。

2. 小児期発症の膵炎関連遺伝子異常による膵炎患者の臨床像の検討を行った

4) 先天性胆道拡張症

1. 診療ガイドラインの普及

2. 重症度分類の策定

3. 小児期発症例での成人期状況調査

等の活動および調査研究を行った。

5) 家族性肝内胆汁うっ滞症

PFIC 一次アンケート調査と肝移植を行った PFIC2 型症例 15 例について二次調査を実施した。肝移植例 11 例、自己肝生存例 4 例であった

6) カロリ病

一次調査で 35 例、二次調査で 12 例の回答を得て検討を行った。

7) 肝内胆管減少症

一次調査で 142 例、二次調査で 24 例の回答を得て検討を行った。

8) 原因不明肝硬変症

一次調査で 26 例、二次調査で 4 例の回答が得られ検討を行った。

9) 先天性門脈欠損症

25 施設から 60 例分の回答が得られ検討を行った。

10) 新生児ヘモクロマトーシス

出生年 2009 年から 2014 年の症例について調査検討を行った。男児 4 例、女児 3 例、記載なしが 1 例であった。家族歴で同胞に新生児ヘモクロマトーシスの発症を認めたのは 1 家系であった。

新生児期に新生児ヘモクロマトーシスと鑑別すべき疾患の検索を行った。

11) 先天性高インスリン血症

1. CQ を決定して、推奨の作成、推奨のレベルと個々の項目に対する解説を付与した診療ガイ

ドラインを作成し公開した。

2. 外科手術を施行した症例の診療状況の再調査のための準備作業を行った。平成 29 年中に調査を行う予定である。

12) 嚢胞性線維症

1. 登録制度を利用した症例調査と CFTR 遺伝子解析を行った。
2. 嚢胞性線維症情報交換会を開催した。
3. 新規承認薬の市販後調査を施行した。
4. マクロライド療法について調査を行った。
5. 汗試験の施行状況を解析した。
6. 便中膵エラスターゼの施行状況を検討した。
7. 嚢胞性線維症患者の栄養状態を検討した。
8. 嚢胞性線維症患者の食事摂取状況を調査した。
9. 嚢胞性線維症の重症度分類基準の改訂作業を行った。

13) 肝・胆道疾患の成人領域の調査研究

トランジションの対象となる胆道閉鎖症等 8 疾患について、一次・二次調査を計画した。

結論

小児期発症の稀少難治性肝胆膵疾患の診療水準を高レベルで均てん化し、理想的なトランジション体制を図るための研究が徐々に進行している。診療ガイドラインがすでに完成し、普及と改定の作業にかかる疾患から、その前段階の調査・研究作業が行われている疾患まで、本研究班が扱う疾患の進捗度には差があるが、専門医療職のコンセンサスに基づき、かつ患者にとって有用性の高い診療ガイドライン作成に向けて、個々の疾患の状況に応じて、関連する学会・研究会間の連携を深めて作業を継続している。本研究班で構築された小児期発症の稀少難治性肝胆膵疾患を扱う全日本的な学会連携の枠組みをさらに効率的に活用することがきわめて重要である。

分担研究者

黒田達夫 慶應義塾大学医学部小児外科教授

窪田正幸 新潟大学医歯学総合研究科小児外科学分野教授

佐々木英之 東北大学病院小児外科講師

須磨崎亮 筑波大学医学医療系小児科客員教授

清水俊明 順天堂大学医学部小児科教授

安藤久實 愛知県心身障害者コロニー・発達障害研究所・小児外科非常勤研究員

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

田口智章 九州大学大学院医学研究院・小児外科学分野教授

濱田吉則 関西医科大学小児外科教授

神澤輝実 東京都立駒込病院消化器内科副院長

虫明聡太郎 近畿大学医学部奈良病院・小児科教授

玉井浩 大阪医科大学小児科教授

工藤豊一郎 茨城県済生会水戸済生会総合病院小児科主任部長

田尻仁 大阪急性期・総合医療センター臨床研究支援センターセンター長

呉繁夫 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野教授
乾あやの 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科部長
依藤亨 大阪市立総合医療センター小児内分泌代謝病学部長
金森豊 国立成育医療研究センター 臓器運動器病態外科部外科医長
正宗淳 東北大学大学院医消化器病態学分野准教授
竹山宜典 近畿大学医学部外科学教室主任教授
成瀬達 みよし市民病院消化器科病院事業管理者
石黒洋 名古屋大学大学院医学系研究科健康栄養医学研究室教授

A 研究目的

小児期発症難治性希少肝胆膵疾患の診療の質はこれまでの取り組みによる向上に伴い、成人期へと至る症例も増加している。しかし全ての症例が決して問題無く生活が送れてはならず、さらに各疾患の認知度は決して高くは無いため、医学的、社会的に解決すべき問題がある。

本研究の目的は当該疾患患者が抱える問題点を解決することで、最終的に当該疾患の診療水準の向上に貢献することである。現在、各疾患の全国共通の診断基準と重症度分類はあるが、目的達成のためには現状に適合した基準へ改定を行う必要がある。また、科学的で均てん化された医療を提供するため、診療ガイドライン（CPG）の作成、普及が必要である。

本研究は平成 26 年度から実態把握と診断基準・重症度分類、ならびに CPG 作成を目指した研究の「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究（H26 - 難治等（難） - 一般 - 082）」を継続、発展させることを基本としている。

以上の状況で、小児期から成人期までを切れ目なくとらえ、医療水準の向上を通じて患者の療育環境を改善するための研究が必要である。

本研究は3年計画でこの問題に取り組むことを計画しており、1年目の平成 28 年度は、本邦における発生状況・実態・予後等が明らかでない希少疾患における調査研究の継続、重症度分類による層別化を伴う調査研究、現行診断基準の問題点抽出、現行 CPG あるいは治療方針の問題点の抽出である。これらと平行し、包括的研究として移行

期医療を見据え、成人症例を中心とした調査研究と非専門医に対する周知に対する研究活動を行う。その研究成果は、現在わが国が目指している難病を抱えた患者も活躍することができる「一億総活躍社会」の実現の一助となり得る。本研究の特色・独創的な点は、関連する6つの学会・研究会を中心として研究班を結成して2年間で実施された厚生労働科学研究の枠組みをさらに発展させ、成人診療関連学会との連携強化により移行期医療を包含して研究することである。本班研究が包含する疾患で、このような厚生労働政策研究は行われていない。

B 研究方法

【対象疾患】本研究では、以下の12疾患を研究の対象とする。

- 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) 家族性肝内胆汁うっ滞症
- 6) カロリ病
- 7) 肝内胆管減少症
- 8) 原因不明肝硬変症
- 9) 先天性門脈欠損症
- 10) 新生児ヘモクロマトーシス
- 11) 先天性高インスリン血症
- 12) 嚢胞性線維症

【方法】

1) 診断基準・重症度分類を作成または改訂するための調査研究を行う。この調査では、当該疾患

を診療している医療機関・研究者に対するアンケート調査を実施する。

2) 現行の診断基準・重症度分類の問題点抽出して、必要な改訂を行う。

3) CPGの作成または現行CPGの問題点の抽出し改訂を行う。

4) 成人症例を中心とし、重症度分類を含めた医学的状況ならびに就学就業状況を含めた社会的状況についての調査研究を行う。この調査は当該疾患を診療している医療機関を通じたアンケート調査を実施する。医学的状況については1)の調査と連動して実施し、社会的状況については担当医師を介して患者本人へのアンケート調査を実施する。

5) 非専門医に対する適切な周知に関する必要項目の検討を行う。このために、当該疾患を診療する可能性のある成人診療科へのアンケート調査を実施する。

【研究体制】

1) 胆道閉鎖症：仁尾、黒田、窪田、佐々木

A) 診断基準・重症度分類改訂：仁尾

B) ガイドライン作成・改訂：窪田
佐々木

C) 成人期調査：黒田

2) アラジール症候群：須磨崎、和田(協力者)、
田川(協力者)

A) ガイドライン作成・改訂：
和田(協力者)

B) 診断基準・重症度分類改訂：須磨崎

C) 成人期調査：田川(協力者)

3) 遺伝性膵炎：清水、正宗、鈴木(協力者)

A) 診断基準・重症度分類改訂：清水

B) ガイドライン作成・改訂：清水

C) 成人期調査：小児期発症症例の特徴：
鈴木(協力者)

4) 先天性胆道拡張症：安藤、田口、島田、神澤、
濱田

A) 診断基準・重症度分類改訂：濱田
安藤

B) 成人期調査：小児期発症症例の特徴：

島田 石橋(協力者) 田口 神澤

5) 家族性肝内胆汁うっ滞症：虫明、近藤(協力者)

A) 診断基準・重症度分類改訂：近藤(協力者)

B) 成人期調査：虫明

6) カロリ病 玉井、工藤

A) 診断基準・重症度分類改訂：工藤

B) 成人期調査：玉井

7) 肝内胆管減少症 工藤、杉浦(協力者)

A) 診断基準・重症度分類改訂：工藤、杉浦(協力者)

B) 成人期調査：工藤

8) 原因不明肝硬変症 田尻、工藤

A) 診断基準・重症度分類改訂：工藤

B) 成人期調査：田尻

9) 先天性門脈欠損症 呉、工藤、坂本(協力者)

A) 診断基準・重症度分類改訂：工藤
坂本(協力者)

B) 成人期調査：呉

10) 新生児ヘモクロマトーシス 乾、工藤

A) 診断基準・重症度分類改訂：工藤

B) 成人期調査：乾

11) 先天性高インスリン血症 依藤、金森

A) 診断基準・重症度分類改訂：依藤

B) 成人期調査：金森

12) 嚢胞性線維症

A) 診断基準・重症度分類改訂：成瀬

B) ガイドライン作成・改訂：石黒

C) 成人期調査：竹山

13) 本研究班が担当する肝・胆道疾患の成人領域の調査研究：

滝川、田中、持田(協力者)、大平(協力者)

14) 学会代表

・黒田(日本小児外科学会理事長)

・玉井(日本小児栄養消化器肝臓学会運営委員長)

・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)

- ・田尻（日本小児肝臓研究会代表）
- ・依藤（日本小児内分泌学会理事）
- ・正宗（日本消化器病学会）
- ・滝川（日本肝臓学会副理事長）

C 研究結果

研究班全体の結果

会議開催

- 1) 第1回全体会議:平成28年6月19日(日)
11:00 - 15:00 東京八重洲ホール901会議室
- 2) 第2回全体会議:平成28年12月11日(日)
11:00 - 15:00 東京八重洲ホール901会議室
 - 1) 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、研究の方向性が検討された。研究体制の構築とグループ毎の研究計画が承認された。
 - 2) 第2回全体会議において、各グループの研究の進捗状況と今後の方向性が報告され、承認された。
- 3) 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班および「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班の代表者会合:
平成28年6月2日(木) 18:00-20:00 東京八重洲ホール413会議室
本会合にて、小児期発症の希少疾患のトランジションに関する諸問題についての討論が行われ、成人と小児の研究班が連携して作業を行うことの重要性が確認された。

各疾患研究の結果

1) 胆道閉鎖症

1. 診療ガイドラインの作成

Minds2014 に基づいた診療ガイドラインを作成した。各々のCQおよび推奨は以下のごとくである（最終化されたガイドラインを本報告書の最後に添付）。

【診断】

CQ1 胆道閉鎖症のスクリーニングは有用か？

推奨：便色カードを用いたスクリーニングによる早期診断例の増加と自己肝生存率の改善が報告されており、胆道閉鎖症のスクリーニング検査を行う事を提案する。エビデンスの強さ：C

CQ2 カラーカード4番の新生児・乳児に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？

推奨：推奨なし エビデンスの強さ：D
注釈：カラーカード4番でも胆道閉鎖症が否定できないこと、正常児にもカラーカード4番は大勢いること、などが議論された。

CQ3 遷延性黄疸と肝腫大のある患者に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？

推奨：遷延性黄疸患者において肝腫大、便色異常、褐色尿を認める場合には、直接ビリルビンを含めた採血を行い、胆汁うっ滞が疑われる場合には胆道閉鎖症の鑑別のための精査を行うことを推奨する。エビデンスの強さ：B

CQ4 術中胆道造影は胆道閉鎖症の診療に有用か？

推奨：術中胆道造影によって胆道閉鎖症以外の疾患の除外と胆道閉鎖症の病型分類がなされ、病型により予後が異なり予後予測に有用であることから、術中胆道造影の施行を推奨する。エビデンスの強さ：C

CQ5 胆道閉鎖症の術前診断に肝生検は有用か？

推奨：肝生検診断の特異性と感受性は高く、術前診断に有用と判定される。しかし、経皮針生検手技は、重篤な合併症や死亡事故を引き起こす可能性がある。また、肝生検を行うことで根治手術の遅れが生じるため、行わないことを提案する。エビデンスの強さ：C

CQ6 胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か？

推奨：葛西手術時に採取した肝・肝門部結合塊の病理組織所見は自己肝生存の予測に有用であり、治療方針を決める際に参考とすることを推奨する。エビデンスの強さ：C

【治療】

CQ7 術前のビタミン K 投与は有用か？

推奨：胆道閉鎖症が疑われるような閉塞性黄疸患者において、ビタミン K 不足による出血傾向への注意が必要であり、手術の際の出血性合併症の提言を考慮した場合、術前にビタミン K を静脈内投与する事を推奨する。エビデンスの強さ：D

CQ8 30 日以内の葛西手術は有用か？

推奨：胆道閉鎖症の自己肝生存率を考慮した場合、30 日以内の葛西手術を行う事を提案する。エビデンスの強さ：C

CQ9 術後のステロイド投与は有用か？

推奨：現時点でのエビデンスの集積では長期的な減黄や自己肝生存率の改善において有意な効果が有るとは認められなかった。一方、これまでの専門家の治療経験やコンセンサスミーティングの結果を考慮すると、黄疸無し自己肝生存率の向上を目的としたステロイドの投与についての推奨を本ガイドラインでは確定できない。エビデンスの強さ：B

CQ10 術後の抗菌剤長期静脈投与は有用か？

推奨：胆管炎の発症、黄疸無し自己肝生存率の向上を考慮した場合、胆道閉鎖症術後 2~4 週間の静脈内抗菌剤投与とそれに続く経口抗菌剤投与を行う事を提案する。エビデンスの強さ：D

CQ11 術後の UDCA 投与は有用か？

推奨：胆道閉鎖症術後の黄疸無し自己肝生存率の向上を考慮した場合、UDCA の投与を行う事を提案する。エビデンスの強さ：D

CQ12 一旦黄疸消失を得た胆道閉鎖症術後患者に対する再葛西手術は有用か？

推奨：一旦減黄したが再上昇した例、または一旦良好な胆汁排泄を認め突然胆汁排泄の途絶を来した胆道閉鎖症術後患者に対して、自己肝生存率および総生存率の向上を考慮した場合には、再葛西手術を行う事を提案する。エビデンスの強さ：D

【合併症】

CQ13 胆管炎に対する抗菌薬の予防投与は有用か？

推奨：胆道閉鎖症術後に胆管炎予防の目的で TMP/SBT などの抗菌剤投与の考慮を提案する。エビデンスの強さ：C

CQ14 胆管炎治療に対する薬物投与は有用か？

推奨：分離菌に感受性を有する抗菌薬使用を推奨する。エビデンスの強さ：C

CQ15 胆道閉鎖症術後症例における肝内胆管拡張あるいは肝内嚢胞に対して PTBD は有用か？

推奨：胆道閉鎖症術後肝内胆管嚢胞状拡張に対する PTBD は、胆管炎制御のために短期間の橋渡しの姑息的治療として行う事を提案する。エビデンスの強さ：D

CQ16 胆道閉鎖症術後の胃食道静脈瘤出血に対して有用な治療法はなにか？

推奨：急性期の治療として血管作動薬も含めた出血性ショック対策後、速やかに内視鏡的治療（静脈瘤結紮療法あるいはそれが困難な場合には硬化療法）を行う事を推奨する。エビデンスの強さ：C

CQ17 肝肺症候群を早期に発見するために、外来での SpO2 測定は有用か？

推奨：肝肺症候群の早期発見のために経時的に SpO2 の測定を行なう事を提案する。エビデンスの強さ：D

CQ18 肺高血圧症の早期診断に定期的な心臓エコーは有用か？

推奨：肺高血圧が疑われる症例に対して心臓エコー検査を行う事を推奨する。エビデンスの強さ：B

【予後】

CQ19 成長発育障害を伴う胆道閉鎖症自己肝症例に対する肝移植は有用か？

推奨：成長発育障害を伴う胆道閉鎖症自己肝症例に対する肝移植は、特に1歳や5歳などの比較的早期に行われた場合に、成長発育障害の改善に有用である事を提案する。エビデンスの強さ：C

CQ20 胆道閉鎖症自己肝生存例の妊娠出産では、集学的管理は必要か？

推奨：胆道閉鎖症自己肝生存例の妊娠出産では、妊娠経過中の全身状態、あるいは肝機能悪化に備え、集学的管理を行う事を推奨する。エビデンスの強さ：C

CQ21 定期的な画像検査は有用か？

推奨：早期の障害探知のために、定期的な画像検査は有用である事を推奨する。放射線被曝を伴う場合には、as low as reasonably achievable (ALARA)の原則に沿った画像検査とする。エビデンスの強さ：C

CQ22 胃食道静脈瘤に対して予防的静脈瘤治療は有用か？

推奨：胃食道静脈瘤に対して予防的静脈瘤治療は自己肝生存率を向上させ、出血のリスクを軽減することで有用である事を提案する。エビデンスの強さ：C

CQ23 脾機能亢進症に対する治療は有用か？

推奨：脾機能亢進症に対する治療を行う事を推奨する。エビデンスの強さ：D

CQ24 葛西術後の肝移植はどの時期に行うことが推奨されるか？

推奨：肝移植の時期を明確に推奨できる根拠がない。エビデンスの強さ：D

CQ25 PELD score 10点以上の胆道閉鎖症患者に対して一次肝移植は有用か？

推奨：推奨を提示すべきではない。エビデンスの強さ：D

これらの推奨に解説文をつけて、最終的

なガイドラインの文書とする最終作業を継続中である。

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2016年度もこれまで同様に実施され、2014年の症例が51施設から113例が新たに登録され、全体では3160例の症例が登録された。例年通りの解析を行い、日本小児外科学会雑誌53巻2号へ掲載された。

2) アラジール症候群

Alagille 症候群の移行期医療の実際について検討し、以下の結果を得た。

1. Alagille 症候群では小児期から続く肝病変や心・血管障害のほか、肝細胞癌、移植後合併症、腎病変、脳血管病変、脾病変、妊孕性、内科など成人診療科へのトランジションなどが移行期医療の課題として挙げられる。

2. 腎病変や脳血管病変は年齢とともに進行して顕在化することがあり、この中には主要な症候に乏しく小児期に未診断であった例や家族歴も明らかでない非典型例も含まれる。小児期から肝病変、心血管病変、腎障害、脳血管異常があればそれぞれに対するサーベイランスを行い、成人期における健康障害のリスクを減じることを図る。

3. 成人期には親元を離れる患者も多く、生活環境の変化が大きい。患者本人が疾患を十分に理解して健康管理を行う意識がなければ内科へのトランジションがうまく進まない。また、薬剤の副作用や多忙などから服薬コンプライアンスも低下しやすく、転居や経済的理由も絡んで通院を中断することもあるほか、心理社会的な問題も影響する。これらの背景を医療者がよく理解した上で、各個人の合併症や社会環境、心情に配慮した対応が必要である。

4. 希少難治肝疾患に対する新しい診断法や治療法の開発が強く求められており、その研究プラットフォームの構築は希少難治

肝疾患の診療水準向上に不可欠である。乳児黄疸ネットでは、これまでに乳児胆汁うっ滞に対する網羅的遺伝子解析などの最新の診断法を案内してきた。近年は、新規治療薬の開発に伴う治験情報の提供体制整備も求められており、治験内容を乳児黄疸ネットで公開した。また、診断や治療を含め、主治医から専門医のネットワークにアクセスしやすいように、乳児黄疸ネット内に症例相談フォームを作製した。

3) 遺伝性膵炎

1. 遺伝性膵炎の疫学調査

100 家系 270 例(男性 152 例、女性 118 例)の遺伝性膵炎患者が報告された。平均発症年齢は 18.1 歳であり、5 歳までに 23%の患者が、20 歳までに 68%が発症していた。32%の患者は 20 歳以降に発症しており、60 歳以降に発症している症例もみられた。発症からの進行は欧米の報告と同様に比較的遅く、膵外分泌機能不全や糖尿病を 20 歳までに認める症例はそれぞれ 10%ならびに 5%以下に過ぎなかった。したがって、小児例においては急性膵炎発作を中心とした腹痛コントロールが治療の主眼となる一方、年齢を重ねるにつれ膵外内分泌障害に対する治療が重要となってくると想定された。膵癌の家族歴は 100 家系中 25 家系に認められ、欧米と同様に膵癌の高リスクであることが示された。

2. 小児期発症の膵炎関連遺伝子異常による膵炎患者の臨床像の検討

遺伝子異常はそれぞれ PRSS1 遺伝子:26/128 (20.3%)、SPINK1 遺伝子:23/128 (18.0%)、CTRC 遺伝子:3/128 (2.3%)、CPA1 遺伝子:5/128 (3.9%)で認めた。PRSS1 遺伝子変異のうち p.R122H 変異は単独で膵炎を発症していた。一方、SPINK1、CTRC、CPA1 遺伝子では、遺伝子異常の重複例 16/31 (51.6%)を複数認めた。膵炎発作を予防す

るために 6 例が内視鏡または外科的治療を受けていた。これらの症例では処置後 2 年の追跡で膵炎発作を認めず、積極的な治療介入は遺伝子異常による膵炎発作の抑制に有効と考えられた。膵癌の小児例は認めなかった。

4) 先天性胆道拡張症

1. 診療ガイドラインの普及

「先天性胆道拡張症診療ガイドライン」の全文を英文化して、JHBPS に投稿して 2017 年 24 号に採用され、出版された。

ガイドラインをダイジェスト版としてまとめ直して、日本消化器病学会雑誌と胆と膵 (in press) に投稿した。

Minds ホームページへの掲載を目指し、「先天性胆道拡張症診療ガイドライン」の全文を審査に提出した。

2. 重症度分類の策定

CBD では、診断基準は策定されたが、重症度分類が策定されておらず、新たな重症度分類を現在、検討中である。

3. 小児期発症例での成人期状況調査

上記の難病指定において、長期療養の必要性を指摘されており、小児期だけでなく成人期になっても療養が必要のことを状況調査で明らかにする目的である。具体的には、合流異常事務局で合流異常症例を約 2800 例登録しており、2013 年に登録症例の追跡調査施行 (1027 例登録)を行った。このうち小児期に治療し、2013 年時点で成人になっているのは 232 例登録であり、これらの症例についての予後を解析する。さらに全国アンケート調査の実施を検討している。

5) 家族性肝内胆汁うっ滞症

PFIC 一次アンケートの集計結果の内訳は、1 型:24 例、2 型:26 例、3 型:4 例、未診断で GGT 正常、胆汁うっ滞型肝障害:15 例であった。このうち、肝移植を行った PFIC2

型症例 15 例について二次調査のカルテ調査を実施できた。内訳は、肝移植例 11 例、自己肝生存例 4 例であった。肝移植のうち 1 歳未満で肝移植を実施された症例は 7 例、1 歳以上で移植された症例は 4 例であった。

また「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症診療指針(案)」を作成し、厚生労働省厚生科学審議会疾病対策部会の指定難病検討委員会に提出した。

6) カロリ病

1. 解析症例

一次調査で 35 例、二次調査で 12 例の回答を得た。

2. 解析項目

(1) ARPKD かどうか

非 ARPKD 例 4(男 2、女 2、4-11 歳)

ARPKD 例 8(男 5、女 3、2 か月-16 歳)

(2) 症状(複数回答あり)

	非 ARPKD	ARPKD
不明熱	0/4	4/8
上腹部痛	0/4	2/7
肝腫大	3/4	4/7
吐血	0/4	1/6
下血	0/4	1/6
その他	白色便 1	腹部膨満 1

(3) 診断に至る画像検査

	非 ARPKD	ARPKD
腹部エコー	4/4	7/8
腹部 CT	3/4	4/8
腹部 MRI	3/4	4/6

(4) 画像所見

	非 ARPKD	ARPKD
多発性肝内胆管拡張	2/4	7/7
Cwnreal Dot Sign	0/4	4/7
多発性肝嚢胞の除外	3/4	6/7

(5) 合併症

	非 ARPKD	ARPKD
多発性肝膿瘍	0/4	0/7

肝細胞癌	0/4	0/7
慢性肝不全	0/4	2/7
門脈圧亢進症	2/4	2/7
肝肺症候群	0/4	0/7
肺高血圧	0/4	2/7
肝性脳症	0/4	2/7

(6) 肝および腎移植の実施

	非 ARPKD	ARPKD
肝移植の実施	0/3	2/8
腎移植の実施	1/3	1/8

(7) 予後

	非 ARPKD	ARPKD
死亡を確認	0/3	1/8

7) 肝内胆管減少症

1. 解析症例

一次調査で 142 例、二次調査で 24 例の回答を得た。生年月日などで判定可能な重複症例はなかった。うち 22 例(男 12 例、女 10 例)で肝生検が施行されており、これを対象とした。

2. 肝生検の時期

22 例中 16 例が乳児期に、2 例は幼児期に、3 例は学童期に肝生検が行われていた。多くは胆道閉鎖症の精査時に行われていたが、それ以外の時期の例も報告された。

3. 症状(複数回答あり)

乳児期例は黄疸、それ以降では血液検査の異常値を挙げる例が多かった。乳児期例で 1 例尿細管性アシドーシスが報告された。

	乳児期例	それ以降
白色便	13/17	1/5
黄疸	15/16	3/5
肝腫大	8/15	2/5
脾腫	2/15	2/5
血液検査異常	13/16	5/5

4. 鑑別診断の過程

(1) Alagille 症候群の除外

	乳児期例	それ以降
できていない	5/17	1/5

臨床像で否定	9/17	3/5
遺伝子解析で否定	5/14	1/2
(2)ミトコンドリア肝症の除外		
乳児期例		それ以降
できていない	4/16	1/5
臨床像で否定	11/16	4/5
遺伝子解析で否定	0/8	0/1
酵素活性で除外	1/7	0/1

(3)シトリン欠損症の除外		
乳児期例		それ以降
できていない	1/17	0/5
臨床像で否定	6/16	5/5
遺伝子解析で否定	5/12	0/3
アミノ酸分析で除外	7/9	3/3

5. 合併症

乳児期例		それ以降
多発性肝膿瘍	0/17	0/5
肝細胞癌	0/17	0/5
慢性肝不全	1/17	1/5
門脈圧亢進症	0/15	1/5
肝肺症候群	0/16	1/5
肺高血圧	1/14	0/5
肝性脳症	0/17	0/5

6. 肝移植の実施

乳児期例		それ以降
肝移植の実施	2/18	0/5

7. 予後

乳児期例		それ以降
死亡を確認	2/18	0/4

8) 原因不明肝硬変症

一次調査にて 26 例の原因不明肝硬変症例が存在した。このうち 4 例の二次調査結果が得られた。

- 2 例は生後 1 か月で診断、1 例は 1 歳 5 か月で診断された(1 例は不明)。3 例で黄疸を認めたが、白色便・肝腫大は認められていない。
- 不明の 1 例を除き全例胆汁うっ滞を認めた。しかし画像所見・肝組織で典型的

な肝硬変像を呈したのは 1 例のみであったが、APRI 1 以上(肝硬変の指標とされる)は 2 例で認めた。APRI 高値の症例は予後不良で、残りの 3 例は予後良好であった。

- 除外診断としては、1 例は臨床検査、特異的酵素活性、肝組織学的に除外されていた。2 例は Alagille 症候群、PFIC、先天性胆汁酸代謝異常症について臨床的の除外されていた。遺伝子診断はされていない。
- 併存疾患では、予後不良であった症例 3 で慢性肝不全、門脈圧亢進症、消化管出血、肝性脳症、成長障害を認めたが、予後良好の 3 例はこれらの併存疾患を認めなかった。
- 全例肝移植は行っておらず、肝障害分類・身体活動制限は生存例では程度が軽く、死亡例では重度であった。

9) 先天性門脈欠損症

1. 解析症例

25 施設から 60 例分の回答をえた。このうち生年月日などから 3 例は同一症例と判定され、実症例は 56 例とした(男 27 例、女 28 例、不明(記載なし) 1 例)。

2. 診断

(1) 診断の契機(複数回答あり)

マスキング 29 (男 12、女 16、不明 1)
 先天性心疾患 6(男 5、女 1)
 乳児期の黄疸 3(男 2、女 1)
 多呼吸 3(男 2、女 1)
 発熱 2(男 2)
 染色体異常 1(男 1)
 その他 20

(2) 実施された検査(複数回答あり)

CT 45 件(うち造影あり 33 件)
 腹部エコー 44 件
 血管造影 24 件

MRI 15 件 (うち造影あり 6 件)
 門脈シンチ 6 件
 (シャント率記載 5 件 0, 22.8, 76.1,
 81.2, 89.5)

3. 病型と自然歴

(1) 短絡血管の部位

肝内 15
 肝外 30
 不明 4
 記載なし 7

(2) 自然閉鎖の有無

はい 9 (肝内 7、肝外 1、記載なし 1)
 いいえ 38 (肝内 7、肝外 29、記載なし
 2)
 不明 4
 記載なし 5

4. 治療

(1) 外科的治療

IVR 7
 一次的血管結紮術 10 (2 例は IVR にも
 「はい」)
 二次的血管結紮術 1
 肝移植 6
 生体肝移植 4
 脳死肝移植 1
 記載なし 1

5. 現在の重症度

(1) 神経症状

異常をみとめない 39
 軽度 (IQ70 未満、自立歩行可能) 13
 中等度 (IQ50 未満、歩行不可能) 1
 高度 (IQ35 未満やほぼ寝たきり) 1
 記載なし 1

(2) 門脈圧亢進症

なし (内視鏡は未施行) 36
 静脈瘤なし 6
 静脈瘤あり、易出血性ではない 4
 静脈瘤あり、出血既往あり 8
 記載なし 1

(3) 肝肺症候群

低酸素血症なし 51
 PaO2 80mmHg 未満
 (参考: SpO2 93-95%) 1
 記載なし 3

(4) 肺高血圧症

肺高血圧症なし 44
 肺高血圧症あり
 安静時平均肺動脈圧
 25mmHg 以上 35mmHg 未満 2
 安静時平均肺動脈圧 35mmHg 以上 2
 記載なし 7

(5) 薬物療法

治療を要しない 38
 何らかの薬物を用いた治療を継続して
 いる 13
 疾患特異的な薬物治療が中断できない 1
 記載なし 3

10) 新生児ヘモクロマトーシス

1. 出生年は 2009 年から 2014 年で、男児 4 例、女児 3 例、記載なしが 1 例であった。
2. 診断時年齢は日齢 2 から 10 であった。
3. 7 例 (1 例で記載なし) で PT INR 値の上昇があり、2.29 から 24.3 であった。
4. 肝への鉄沈着の診断
 - 1) 腹部エコーは、6 例 (75%) で施行されていたが鉄沈着を示唆する肝エコー輝度の上昇の記載はなかった。
 - 2) 腹部 CT は、4 例 (50%) で施行され、そのうち 2 例で肝 CT 値が測定されていたが、1 例は鉄沈着を示唆する CT 値の上昇が認められたが、1 例はむしろ低下していた。
 - 3) 腹部 MRI は、6 例 (75%) で施行されており、鉄沈着を示唆する T2 強調画像での肝での信号低下は 3 例で認められた。
5. 肝外への鉄沈着の診断
 - 1) 口唇生検は 2 例施行され、いずれも鉄沈着は認められなかった。
 - 2) 1 例で剖検にて肝、膵、甲状腺に鉄沈

着を認めた。

6. 家族歴で同胞に新生児ヘモクロマトーシスの発症を認めたのは1家系であった。

7. 新生児期に新生児ヘモクロマトーシスと鑑別すべき疾患の検索

1) チロジン血症2型を血漿アミノ酸分析から鑑別していたのは2例(25%)であった。

2) ニーマンピック病C型を骨髄検査や血中オキシステロール値から鑑別していた症例はなかった。

3) ミトコンドリア病を肝臓、繊維芽細胞、遺伝子検索を用いて鑑別していた症例はなかった。

4) シトリン欠損症をアミノ酸分析あるいは遺伝子診断で鑑別していたのは1例(12.5%)であった。

5) 胆汁酸代謝異常症を尿中胆汁酸分析から鑑別していたのは2例(25%)であった。

6) 先天性サイトメガロウイルス感染症は、7例(87.5%)で血液のPCRあるいはIgM抗体から鑑別しており、尿中PCRを施行されている症例はなかった。

7) 先天性風疹症候群は、7例(87.5%)で血清IgM抗体から鑑別していた。

8) 先天性梅毒は、3例(37.5%)で血清TPHAから鑑別していた。

9) 新生児血球貪食症候群は、骨髄検査での鑑別はされていなかった。

11) 先天性高インスリン血症

1. ガイドラインの対象、目的を明確にしたうえで、診療におけるCQを決定し、個々のCQに対する系統的文献検索を行い、それぞれのエビデンスレベルを決定したうえで、CQに対する推奨の作成、推奨のレベルと個々の項目に対する解説を付与した。

2. 作成したガイドラインはパブリックコメントの上で、両学会の承認をえて学会ホームページで公表した。

3. 外科手術を施行した症例の診療状況の再調査については調査票作成、倫理委員会承認まで終了した。平成29年中に調査を行う予定である。

12) 嚢胞性線維症

1. 嚢胞性線維症登録制度を利用した症例調査とCFTR遺伝子解析

2015年7月以降に、3名の患者さんが新たに診断された。現在は、27名の患者さん(男性12名、女性15名)を受け持つ主治医が参加している。CFTR遺伝子変異は、人種によって変異のスペクトルが異なる。今後、アジア型のCFTR遺伝子変異の性質(治療薬への反応性など)を解析していく。

2. 嚢胞性線維症情報交換会プログラム

参加者は、39名(主治医9名、看護師3名、管理栄養士7名、理学療法士1名、患者さんのご家族11名、相談医1名、登録制度事務局5名、その他2名)であった。

3. 新規承認薬の市販後調査の登録患者数

1) 高力価パンクレアチン製剤(リパクレオン®)は2016年12月末時点で17例に使用されていた。2016年の新規登録患者は2例、中止例はなかった。有害事象は3件あったが重篤な副作用の報告はなかった。

2) 遺伝子組み換え型ヒトデオキシリボヌクレアーゼであるドルナーゼアルファ(ブルモザイム®)は2016年12月末時点で19例に使用されていた。中止は5例あり、その理由は副作用1例、肺移植1例、転院1例、個人輸入1例、不明1例であった。副作用の喀血はCFに多い合併症で

あるが、因果関係が否定できないため主治医から報告されたものであった。

4. 嚢胞性線維症患者に対するマクロライド療法

登録患者 32 例中、アジスロマイシン(AZM)は 2 例、クラリスロマイシン(CAM)は 14 例、エリスロマイシン(EM)は 2 例に用いられていた。

5. 汗試験の施行状況

- 1) みよし市民病院では、2013 年~2016 年までの 4 年間に、全国の医療機関より嚢胞性線維症疑いの患者 18 名の検査依頼を受けた。
- 2) この内、5 名は汗の Cl⁻濃度が 60 mmol/L 以上で嚢胞性線維症確定であった。
- 3) 3 名は境界領域(40-60 mmol/L)であったが、1 名はその後、肺移植を受けた。
- 4) 患者の居住地は愛知県が 4 名、県外が 14 名(東北 2 名、関東 2 名、北陸 3 名、近畿 3 名、四国 1 名、九州 3 名)であった。
- 5) 呼吸不全などにより来院が困難な 7 名は、当院の検査技師を依頼施設に派遣して施行した。
- 6) 患者および健常人の皮膚において、発汗刺激に用いるピロカルピンイオン導入法(計 52 回)による副作用は認めなかった。

6. 便中膵エラスターゼの施行状況

- 1) 嚢胞性線維症登録制度に基づき、みよし市民病院に測定依頼を受けた CF 患者(n=28)および嚢胞性線維症疑い患者(n=8)において便中膵エラスターゼ濃度を測定した。
- 2) PI を伴う CF 患者(n=17、男性 10 名、女性 7 名、年齢の中央値 6.2 歳、範囲

0.7-25.3 歳)の便中膵エラスターゼの中央値は 0.8(0-38.6) $\mu\text{g/g}$ であった。

- 3) 膵外分泌の保たれる(pancreatic sufficiency: PS)患者(n=11、男性 7 名、女性 4 名、年齢 25.5、8.9-37.1 歳)の便中膵エラスターゼは 51(280-795) $\mu\text{g/g}$ であった。
- 4) 嚢胞性線維症疑いで汗試験を施行した患者(男性 5 名、女性 3 名、年齢 6.6、0.2-39 歳)の便中膵エラスターゼは 579(458-681) $\mu\text{g/g}$ であった。

7. 嚢胞性線維症患者の栄養状態

- 1) 18 歳以上の患者 9 名のうち、BMI(Body Mass Index)が 18.5 未満の者は 8 名(89%)であった。
- 2) 血中アルブミン値は BMI と有意な正の相関($p<0.05$)を示し、特に BMI が 16 未満の者で顕著に低値であった。
- 3) PI の患者でも、膵消化酵素補充療法を行っている者のアルブミン値は正常であった。
- 4) ヘモグロビン値においても同様の結果であった。
- 5) 総コレステロール値と中性脂肪値は BMI との相関が認められなかった。
- 6) 成長期(18 歳未満)の患者 13 名では、BMI が 50 パーセントイル未満の者は 10 名(77%)であった。
- 7) BMI が 10 パーセントイル未満の者において、アルブミン値およびヘモグロビン値が顕著に低値であった。

8. 嚢胞性線維症患者の食事摂取状況

「脂肪を摂ると脂肪便が出てしまう。膵消化酵素剤を服用しても改善しない。」「好き嫌いが多く、栄養が偏る。量もあまり食べられない。」「肺の移植手術の後、食欲が亢進し急激に体重が増加した。これまでは沢山食べることを努力してきたが、今はむしろ制限しなければならず戸惑っている。」「便

の匂いが強く気になる。」などの状況であった。

9. 嚢胞性線維症の重症度分類基準の改訂

乳幼児（6歳未満）の肺病変の重症度を判定する案を作成した。

13) 肝・胆道疾患の成人領域の調査研究

日本肝臓学会役員・評議員、日本小児栄養消化器肝臓学会運営委員、日本小児外科学会役員・評議員、および日本肝胆膵外科学会高度技能専門医修練施設を対象とし、トランジション症例について一次調査、および詳細についての二次調査を計画した。本調査における対象疾患は、胆道閉鎖症、アラジール症候群、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(PFIC)、カロリ病、肝内胆管減少症、原因不明肝硬変症、先天性門脈欠損症、先天性高インスリン血症の8疾患である。

D 考察

本研究班では、小児期に発症し成人期への医療移行(トランジション)が問題となる12の希少肝胆膵疾患を対象として、診療ガイドラインの作成・普及、望ましいトランジションの在り方とその達成に向けての研究調査研究を行っている。診療ガイドラインの作成については、先天性胆道拡張症、胆道閉鎖症、先天性高インスリン血症については完成して公開済みまたは公開目前の状態である。一方で、きわめて希少で、疾患概念の十分なコンセンサスが得られるにいたっていない疾患や、診断基準の見なおしを検討中の疾患もあり、それぞれのレベルに応じた作業が必要な状況にある。

トランジションの問題は患者にとって重要であるが、とくに小児医療者にとって切実な問題となっている。今回主に成人疾患を扱う研究班と小児を中心とする研究班との連携を目的として、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班・「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期

を包含し診療の質の向上に関する研究」班の合同会議が開催され、小児期発症の希少疾患のトランジションに関する諸問題についての討論が行われた。ここで、とくに希少疾患では、患者や小児医療者が有する問題が、成人診療科の側に情報として伝わりにくい状況にあること、成人と小児の研究班が連携して作業を行うことの重要性が確認された。

本研究班は、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、日本肝臓学会という成人を含む肝胆膵疾患の主要学会・研究会の医療者が一堂に会して検討を行い、それぞれの疾患の特徴や経過に応じて、理想的なトランジションを追及することができる貴重な組織体制が構築されている。さらなる調査研究に基づき、小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の標準的な治療法を示す診療ガイドラインを提示し、その普及を図るとともに、小児期医療者と成人期医療者が密に連携して、よりスムーズなトランジションを図って診療の質の向上を達成することが期待される。

E 結論

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の診療水準を高レベルで均てん化し、理想的なトランジション体制を図るための研究が徐々に進行している。診療ガイドラインがすでに完成し、普及と改定の作業にかかる疾患から、その前段階の調査・研究作業が行われている疾患まで、本研究班が扱う疾患の進捗度には差があるが、専門医療職のコンセンサスに基づき、かつ患者にとって有用性の高い診療ガイドライン作成に向けて、個々の疾患の状況に応じて、関連する学会、研究会間の連携を深めて作業を継続している。本研究班で構築された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学会間の連携の枠組みをさらに効率的に活用することがきわめて重要である。

F 研究発表

1. Sato T, Kazama T, Fukuzawa T, Wada M, Sasaki H, Kudo H, Tanaka H, Nakamura M, Nio M. Mediastinal tumor resection via open or video-assisted surgery in 31 pediatric cases: Experiences at a single institution. *J Pediatr Surg*;51(4), W.B. Saunders, 2016 Apr,
2. 工藤博典, 仁尾正記. 先天性胆道拡張症における診断・治療の進歩, *小児科*51(2), 金原出版, 2016年2月1日
3. 工藤博典, 和田基, 佐々木英之, 風間理郎, 田中拡, 中村恵美, 大久保龍二, 櫻井毅, 仁尾正記, 腸閉塞症, *小児外科* 48(3), 東京医学社, 2016年3月25日
4. Fujiwara S, Wada M, Kudo H, Yamaki S, Fujishima F, Ishida K, Nakamura M, Sasaki H, Kazama T, Tanaka H, Nio M, Effectiveness of Bortezomib in a Patient With Acute Rejection Associated With an Elevation of Donor-Specific HLA Antibodies After Small-Bowel Transplantation: Case Report, *Transplantation Proceedings* 51(2), Elsevier Science Inc 2016 Mar
5. Sasaki H, Tanaka H, Wada M, Kazama T, Nakamura M, Kudo H, Okubo R, Sakurai T, Nio M. Analysis of the prognostic factors of long-term native liver survival insurvivors of biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 32(9), Berlin : Springer International, 2016 Sep
6. Nio M, Wada M, Sasaki H, Kazama T, Tanaka H, Kudo H. Technical standardization of Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Surg*. W.B. Saunders, 2016 Dec
7. Morimoto T, Yata Y, Nio M, Yonenaga Y, Hanaki K, Mise M, Higashide S, Kanda Y, Noda H. A Case of Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus with Achalasia -- Conversion from Chemoradiotherapy to Surger, *Gan To Kagaku Ryoho* 43(4), Tokyo : Gan To Kagaku Ryohosha, 2016 Apr
8. Tanaka H, Muto A, Shima H, Katoh Y, Sax N, Tajima S, Brydun A, Ikura T, Yoshizawa N, Masai H, Hoshikawa Y, Noda T, Nio M, Ochiai K, Igarashi K. Epigenetic Regulation of the Blimp-1 Gene (Prdm1) in B Cells Involves Bach2 and Histone Deacetylase 3. *J Biol Chem* 291(12), Knickerbocker Press, 2016 Mar 18
9. 工藤博典, 仁尾正記. 難治性膿胸, *小児外科*;48(9), 東京医学社, 2016年9月25日
10. 田中拡, 佐々木英之, 仁尾正記. 胆道閉鎖症術後の反復性胆管炎に対する大建中湯の応用, *小児外科*;48(7), 東京医学社, 2016年7月25日
11. 佐藤智行, 西功太郎, 中村恵美, 澤直哉, 仁尾正記. 臍部型小切開によるHirschsprung病根治術, *小児外科*;48(3), 東京医学社, 2016年3月25日
12. 佐々木英之, 仁尾正記. エネルギーデバイスとステープラーの安全な使用法, *小児外科* 48(4), 東京医学社, 2016年4月25日
13. 仁尾正記. 学会の現状と今後のあり方, *日本小児外科学会雑誌*;52(1), 2016年2月20日
14. 佐々木英之, 仁尾正記. 小児外科領域における移行期医療の現状 *臨床外科*;71(3), 2016年3月20日