

201324075A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

# 小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究と シームレスなガイドライン作成

(H24-難治等(難)-一般-037)

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田口 智章

平成 26 (2014) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究と  
シームレスなガイドライン作成

(H24-難治等(難)-一般-037)

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田口 智章

平成 26 (2014) 年 3 月

## 目 次

I. 総括研究報告	1
小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究と シームレスなガイドライン作成 田口 智章	
II. 分担研究報告	
1. ヒルシュスプルング病類縁疾患	15
a) Hirschsprung 病類縁疾患の分類と予後 田口 智章	
b) Immaturity of ganglia (IG)	18
田口 智章、家入 里志、孝橋 賢一、三好 きな	
c) Hypoganglionosis	23
渡邊 芳夫、金森 豊、内田 恵一、下島 直樹、渡邊 稔彦、下島 直樹	
d) Intestinal Neuronal Dysplasia (IND)	29
田口 智章、山高 篤行、小林 弘幸、家入 里志、三好 きな	
e) MMIHS : Megacystis Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome	35
福澤 正洋、窪田 昭男、曹 英樹、上野 豪久	
f) Segmental dilatation of intestine	40
濱田 吉則、増本 幸二、坂口 達馬	
g) Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)に関する研究	43
八木 實、上野 滋、牛島 高介、関 祥孝、深堀 優	
h) 小児慢性偽性腸閉塞症	47
松藤 凡、友政 剛、位田 忍、虫明 聡太郎、川原 央好、村永 文学、武藤 充、 義岡 孝子、池田 佳世	
i) ①成人における慢性偽性腸閉塞症	52
中島 淳、春間 賢、松橋 信行、福土 審、大久保 秀則	

②慢性特発性偽性腸閉塞症ならびに関連疾患の調査研究	55
福土 審、庄司 知隆、遠藤 由香、佐藤 康弘、田村 太作、町田 貴胤、 町田 知美	
j) Hirschsprung 病類縁疾患(hypoganglionosis)の肝機能障害	62
松井 陽、金森 豊、渡邊 稔彦	
k) 薬物療法に関する検討	69
牛島 高介、八木 實、関 祥孝、深堀 優	
l) Hirschsprung 病類縁疾患に対する病理学的検討	72
中澤 温子、小田 義直、孝橋 賢一、畑中 政博、三好 きな	
m) 「疾患特異的 iPS 細胞を用いた疾患解析と新規治療法開発の可能性」に 関する研究	75
中畑 龍俊、桐野 浩輔	
2. 胆道閉鎖症・非胆道閉鎖症新生児・乳児胆汁うっ滞症候群に関する検討	79
仁尾 正記、松井 陽、窪田 正幸、北川 博昭、葦澤 融司、安藤 久實、 橋本 俊、鈴木 達也、工藤 豊一郎、岡田 忠雄、虻川 大樹、林田 真、 佐々木 英之、坂本 修、野坂 俊介、伊藤 玲子、脇坂 宗親	
3. 難治性肝血管腫に関する調査研究	92
黒田 達夫、田村 正徳、田尻 達郎、前田 貢作、土岐 彰、月森 清巳、 星野 健、加藤 稲子、Mohamed Hamed Hussein Saleh、宗崎 良太	
4. 腹部リンパ管腫および関連疾患	97
藤野 明浩、森川 康英、上野 滋、岩中 督、木村 修、木下 義晶、 住江 正大	
5. 顕微鏡的大腸炎、原因不明小腸潰瘍	106
中島 淳、位田 忍、牛島 高介、内田 恵一、関 祥孝、池田 佳世、 恵谷 ゆり、山田 寛之、江角 元史郎	
7. 胎児診断例の検討	109
月森 清巳、左合 治彦、中並 尚幸、住江 正大	

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	113
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	117
Ⅴ. 資料	365
1. 班会議	
1) 全体会議	
a) 第1回全体会議 議事次第	
b) 第1回コアメンバー会議 議事次第	
c) 第2回コアメンバー会議 議事次第	
d) 第2回全体会議 議事次第	
2) 胆道閉鎖症・非胆道閉鎖症新生児・乳児胆汁うっ滞症候群 グループ会議資料	
3) 腹部リンパ管腫及び関連疾患 分担研究班 第7回班会議 議事録	
2. 研究班名簿	



# I. 総合研究報告

## 小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究と シームレスなガイドライン作成 (H24-難治等(難)-一般-037)

研究代表者 田口 智章 国立大学法人九州大学医学研究院 教授

### 研究要旨

#### 【研究目的】

消化器系の希少難治性疾患群は、ヒルシュスプルング病類縁疾患（慢性特発性偽性腸閉塞症を含む、以下H類縁と略す）、先天性胆道閉鎖を含む新生児胆汁うっ滞症候群、乳幼児巨大肝血管腫、腹部リンパ管腫、顕微鏡的大腸炎、原因不明小腸潰瘍など、胎児期・新生児期や小児期に発症し成人に至る長期的な経過をたどるものが多い。したがって胎児期、新生児期、乳幼児期、学童期から成人までシームレスな診療が提供できるような、的確な分類に基づく重症度の階層化や診断基準や治療指針を提供するガイドラインの作成が急務とされている。

この研究では、初年度に関連学会を基盤とした全国調査の準備を整え文献的考察を行い、次年度に全国調査の実施と症例の集積と分析を行い、疾患別に重症度による新分類を提唱し、小児から成人へのトランジションを考慮に入れたシームレスな医療を提供できる診断基準の作成を行う。さらにすでに登録制度が確立されている胆道閉鎖症をモデルとして、他の疾患の登録システムを発足し、中長期的な追跡調査が可能な登録体制を構築することを目的とする。

#### 【研究方法】

消化器系の希少難治性疾患群である、(1)H類縁（慢性特発性偽性腸閉塞症を含む）、(2)先天性胆道閉鎖を含む新生児胆汁うっ滞症候群、(3)乳幼児巨大肝血管腫、(4)腹部リンパ管腫、(5)顕微鏡的大腸炎および原因不明小腸潰瘍各疾患の5つの疾患群に分類し全数把握と診断法と治療に関する調査研究を実施する。

本疾患群はかなり専門的で特殊な疾患のため、本疾患群をとり扱っている関連7学会の代表すべてを分担研究者とし、全数調査および情報交換が容易に行える協力体制を構築する。

さらに疾患横断的に(a)病理学的検討、(b)胎児診断、(c)疾患iPS細胞の作成の3つのグループがそれぞれの疾患グループに情報提供や検体の検索を行う。病理は特にH類縁、新生児胆汁うっ滞、胎児診断は胆道閉鎖、新生児胆汁うっ滞症候群、乳幼児巨大肝血管腫、腹部リンパ管腫。iPS細胞の作成はHおよびH類縁に限定してスタートし可能であれば他の疾患にも広げる。

#### 【研究結果】

1) H類縁

二次調査の結果から予後はHypoganglionosisとMMIHSとCIIPSが不良であり、ImmaturityとINDとSegmental DilatationとIASAは良好であった。グループ会議を開催し、それぞれの診断基準と重症度分類を研究班としてまとめた。治療方針についてはHypoの人工肛門造設部位に関する提言ができた。

## 2) 新生児胆汁うっ滞

現状にあった疾患分類の改定のためグループ会議を開催し案を作成。非胆道閉鎖胆汁うっ滞について実態調査を行うべく各学会の認可を得た。胆道閉鎖症および先天性胆道拡張症の診断基準と重症度分類を研究班としてまとめた。

## 3) 巨大肝血管腫

肝血管腫に対する全国調査を周産期領域まで拡大して調査を行った。ガイドライン作成にむけた文献調査・観察研究を進め、診断基準と重症度分類を研究班としてまとめた。

## 4) 腹部リンパ管腫

Web登録システムを構築し登録を進めるとともに問題点の洗い出しを行い、腹部リンパ管腫のみならずリンパ管腫全体の診断基準及び重症度・難治性度診断基準案の策定を行った。基準案は完成したが、平行して同じ疾患、及び非常に近く鑑別が困難な疾患を研究している研究班がありその整合性を取るに到らず、今後の課題が明確になった。

## 5) 小児顕微鏡的大腸炎、他

症例の全国調査を繰り返し実施し、10施設から12症例が集計された。初期検討において非該当症例を除外すると、単純性潰瘍症例は2症例、非特異性多発性小腸潰瘍症例は4症例、その他の原因不明の小腸潰瘍症例は1症例、顕微鏡的大腸炎は無かった。現在、小児症例の希少性から、成人の診断基準案を採用しているため今後の症例の蓄積が重要である。

### a) 病理学的検討

H類縁の腸管神経叢の観察に適切な抗体を選別し、Hypoganglionosisの病理診断基準を作成した。

### b) 胎児診断例の検討

各疾患の胎児診断・治療の実態を把握するため、研究班の施設での症例検討と文献的考察を行った。とくに胆道拡張症と胆道閉鎖症の鑑別について文献評価を行った。

### c) 疾患特異的iPS細胞作成

H病の1家族例3名より血液を採取し、エピソーマルベクターを用いてiPS細胞を樹立しゲノムDNAを網羅的に解析。さらに神経堤細胞へと分化誘導しその遊走能・分化能を比較。

## 【結論】

5つの疾患別グループおよび3つの横断的グループに学会が関連性を保ちながら、全国調査をすすめる、疾患別の診断基準、重症度分類を研究班として作成することができた。また長期的展望に立って疾患登録と長期フォローアップ体制の構築、患者会との連携や希少疾患に対する患者家族会の立ち上げへの支援、病因解明と新規治療法の開発に向けた疾患特異的iPS細胞の樹立の研究に着手した。今後、これらの希少難病に対する治療方針を含めたガイドラインの作成が次の課題である。



## 分担研究者

中島 淳 横浜市立大学附属病院 消化器内科 教授  
松藤 凡 鹿児島大学大学院 小児外科 教授  
村永 文学 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 医療情報部 講師  
虫明聡太郎 近畿大学医学部奈良病院 小児科 教授  
春間 賢 川崎医科大学 消化器内科 教授  
松橋 信行 東京医療保健大学 臨床教授  
福土 審 東北大学大学院医学系研究科 行動医学・東北大学病院心療内科 教授  
窪田 昭男 和歌山県立医科大学 第2外科（消化器・内分泌・小児外科） 学長特命教授  
福澤 正洋 地方独立法人大阪府立病院機構 大阪府立母子保健医療総合医療センター 総長  
濱田 吉則 関西医科大学附属枚方病院 小児外科 教授  
増本 幸二 筑波大学医学医療系 小児外科 教授  
八木 實 久留米大学医学部 外科学講座小児外科学部門 主任教授  
渡邊 芳夫 あいち小児保健医療総合センター 小児外科 副センター長  
山高 篤行 順天堂大学医学部附属順天堂医院 小児外科 主任教授  
家入 里志 九州大学大学病院 小児外科 講師  
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  
川原 央好 浜松医科大学医学部附属病院 小児外科 特任准教授  
仁尾 正記 東北大学大学院医学系研究科 小児外科学分野 教授  
松井 陽 国立成育医療研究センター（小児科学、小児肝臓学） 病院長  
安藤 久實 愛知県心身障害者コロニー 総長  
北川 博昭 聖マリアンナ医科大学 小児外科 教授  
窪田 正幸 新潟大学医歯学系 小児外科学 教授  
葺澤 融司 杏林大学医学部 小児外科学 教授  
鈴木 達也 藤田保健衛生大学医学部 小児外科講座 教授  
岡田 忠雄 北海道大学病院 消化器外科Ⅰ 講師  
橋本 俊 名古屋市立大学大学院医学研究科 分子神経生物学 研究員  
工藤豊一郎 独立行政法人国立成育医療研究センター 肝臓内科 准教授  
黒田 達夫 慶應義塾大学医学部 外科学（小児外科） 教授  
田尻 達郎 京都府立医科大学医学研究科 小児外科 教授  
田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター 小児科・総合周産期母子医療センター  
教授・センター長  
前田 貢作 自治医科大学医学部 外科学講座・小児外科学部門 教授  
土岐 彰 昭和大学医学部 外科学講座小児外科学部門 教授  
藤野 明浩 慶應義塾大学医学部 小児外科 講師  
森川 康英 慶應義塾大学医学部 小児外科 非常勤講師  
岩中 督 東京大学大学院医学系研究科 小児外科 教授

上野 滋 東海大学医学部 外科学系小児外科学 教授  
牛島 高介 久留米大学医療センター 小児科 准教授  
位田 忍 地方独立法人大阪府立病院機構 大阪府立母子保健医療総合医療センター  
消化器・内分泌科 主任部長  
内田 恵一 三重大学医学部付属病院 小児外科 医療福祉支援センター部長・准教授  
中澤 温子 国立成育医療研究センター 病理診断部・小児病理学 部長  
小田 義直 九州大学医学研究院 形態機能病理学 教授  
中畑 龍俊 京都大学IPS細胞研究所・再生医学 副所長・特定拠点教授  
月森 清巳 福岡市立こども病院 産科 科長  
左合 治彦 国立成育医療研究センター 副院長・周産期センター長

## A. 研究目的

消化器系の希少難治性疾患群は、1)ヒルシュスプルング病類縁疾患（慢性特発性偽性腸閉塞症を含む、以下H類縁と略す）、2)先天性胆道閉鎖を含む新生児胆汁うっ滞症候群、3)乳幼児巨大肝血管腫、4)腹部リンパ管腫、5)顕微鏡的大腸炎、原因不明小腸潰瘍など、胎児期・新生児期や小児期に発症し成人に至る長期的な経過をたどるものが多い。したがって胎児期、新生児期、乳幼児期、学童期から成人までシームレスな診療が提供できるような、的確な分類に基づく重症度の階層化や診断基準や治療指針を提供するガイドラインの作成が急務とされている。

いままでこれらの疾患群は疾患ごとに調査研究され、ある程度の成果をあげ有益な提言や情報提供を行ってきたが、希少疾患のため調査対象や分析法などがまちまちで、悉皆性や分析精度の向上などさらなる調査研究を要するものがほとんどで、どの疾患もガイドライン作成まで至っていないのが現状である。

今回包括的な観点から「小児期から成人まで診断及び治療を継続して行う必要があるシームレスな疾患群」としての調査研究を遂行するため関連する7つの学会および研究会（日本小児外科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本周産期新生児医学会、日本胎児治療学会、日本胆道閉鎖症研究会、日本小児炎症性腸疾患研究会、小児慢性便秘治療法検討WG）と連携し、調査研究の悉皆性の向上と情報収集を容易にする。

この研究により得られる成果は、消化器系の希少難治性疾患群に関する全国の症例を集積・分析し、分類、診断基準、治療方針に関して、学会に承認される小児から成人までのシームレスな診療ガイドラインを作成に着手する。さらに学会と連携した登録制度の構築または充実や長期フォローアップが可能な体制を構築することにより、小児慢性特定疾患や難病の見直しや成人医療へのトランジションに関する提言を行う。

## B. 研究方法

### 【研究組織の構築と全数把握調査研究】

消化器系の希少難治性疾患群である5つの疾患群について全数把握と診断法と治療に関する調査研究を実施する。本疾患群はかなり専門的で特殊な疾患のため、関連7学会の代表すべてを分担研

究者とし、全数調査および情報交換が容易に行える協力体制を構築する。

さらに疾患横断的に(a)病理学的検討、(b)胎児診断、(c)疾患iPS細胞の作成の3つのグループがそれぞれの疾患グループに情報提供や検体の検索を行う。

尚、リンパ管腫については、平成21-23年度研究「日本におけるリンパ管腫患者（特に重症患者の長期経過）の実態調査及び治療指針の作成」における腹部症例データの見直しを行い、旧登録症例から腹部リンパ管腫に対する重症・難治性診断基準を設定する。

#### 【疾患別および疾患横断的グループ担当】

疾患別グループ（下線はグループリーダー）

- (1) H病類（慢性特発性偽性腸閉塞症含む）：田口、中島、窪田昭、福澤、松藤、渡邊、金森、八木、濱田、増本、家入、虫明、友政、小林
- (2) 先天性胆道閉鎖症および新生児胆汁うっ滞症候群：仁尾、松井、窪田正、北川、蕨澤、鈴木、安藤、橋本
- (3) 乳幼児巨大肝血管腫：黒田、田村、田尻、前田、土岐
- (4) 腹部リンパ管腫及び関連疾患：藤野、森川、上野、岩中
- (5) 顕微鏡的大腸炎および原因不明小腸潰瘍：中島、牛島、位田、内田

疾患横断的グループ

- (a) 病理学的検討および診断基準作成：中澤、小田、孝橋、三好
- (b) 胎児診断例の検討：左合、月森
- (c) 疾患特異的iPS細胞作成：中畑、桐野

#### 【データの分析と診断基準作成】

疾患グループ別にデータを分析し、分類・診断・治療に関するコンセンサスを構築し、文献検索によりevidenceを構築。それに基づきガイドライン作成へ進める。Mindsとの連携をすすめ、厚生労働省小児慢性特定疾患の新規候補としての診断基準の整備を行う

#### 【疾患別iPS細胞作成】

H類縁のiPS細胞作成を平成24年度に開始した。この研究の推進によりH類縁の原因および新規治療法の開発を並行して遂行する。この研究の成果をみて他の疾患への研究の展開を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は申請者または研究分担者の施設の倫理委員会の承認の元に実施した。

情報収集は患者番号で行い患者の特定ができないようにし、患者や家族の個人情報の保護に関して十分な配慮を払う。

また、患者やその家族のプライバシーの保護に対しては十分な配慮を払い、当該医療機関が遵守すべき個人情報保護法および臨床研究に関する倫理指針に従う。

本研究は後方視的観察研究であり、介入的臨床試験には該当しない。

なお、疾患別iPS細胞作成に関してはすでに京都大学、九州大学の倫理委員会で承認済みである。

## C. 研究結果

- ・ 研究班全体としての研究成果

今年度は、データ解析および文献のレビューにより消化器系の希少難治性5疾患群の診断および治療の実態の把握および分析を行い、診断基準と重症度分類は研究班としてほぼ完成し、各関連学会の認定を受ける準備が整った。

社会的には、本疾患群のような希少難治性疾患に対して厚生労働行政が積極的に取り組むことの意義は大きく、病気を有したまま成人に達する症例も多いため、シームレスに成人医療にトランジションできる体制への政策提言へもっていく。そこで研究成果をウェブサイト等を通じて広く国民に周知されるようにしくみを構築している。現在、厚生労働省および日本小児科学会の小慢委員会で小慢の見直しが行われている。胆道閉鎖症や胆汁うっ滞疾患は従来小慢対象でさらに再認定される方向である。新しい小慢候補としてH類縁、リンパ管腫、肝血管腫がノミネートされている。さらにこれらの疾患は成人に達しても治療の継続が必要なため、特定疾患に指定されるよう提言できる。

#### 【患者家族会の設立および整備】

「胆道閉鎖症の子供を守る会」（竹内公一代表）と連携し、守る会から厚労省疾病対策課に難病指定の要望を提出した。H類縁疾患の家族会は短腸症候群の会（高橋正志代表）と連絡を取り始めた段階。今後進めていく方針である。

#### ・班会議ならびにグループ毎の研究結果

全体班会議は平成25年度は第1回を5月28日に開催、第2回は2月14日に開催した。グループ別の結果はそれぞれの分担研究報告書に詳記する。

#### D. 考察

これまでH類縁は小児外科、小児内科、成人、病理の各領域において、その疾患概念、診断、治療等に共通の理解が得られていなかった。本研究班においてそれぞれそれぞれの専門領域の研究員が一同に会して、診断基準、重症度基準を策定したことの意義は大きい。胆道閉鎖症は予後をふまえた再分類の検討がなされて、成人に至る自己肝生存例の登録が進んでおり、その予後やQOLの不良さが判明し、現在の小慢に加え、難病指定の必要性が浮き彫りにされてきた。肝血管腫や腹部リンパ管腫も今回の研究で実態が判明し、診断基準と重症度が提案され小慢の対象としてあがっている。顕微鏡的大腸炎は小児例はなく、非特異性小腸潰瘍は希少であるが存在することが判明した。

病理は、正常腸管神経叢の発達およびHypoganglionosis症例について、免疫組織化学評価を行い、神経節細胞にはHuC/D抗体、Phox2b抗体、グリア細胞にはSox10抗体、Sox2抗体が特異度の高い良好な染色性を有していた。Cajal細胞、固有筋層の同定には、CD117抗体、SMA抗体が各々有用であることが分かった。また、Phox2b抗体は未熟な神経節細胞に優位な染色性を示す一方、Tyrosine hydroxylase抗体は成熟した神経節細胞に優位な染色性を示した。以上の成果からHypoganglionosisの診断基準を作成した。

胎児診断は、消化器系の希少難治性疾患群の胎児診断・胎児治療に関する国内外における現状の把握と問題点の抽出を行った。なかでも胎児肝血管腫では、周産期死亡の頻度が高く、また胎児治療が奏功した症例も報告されていることから、胎児治療を含めた周産期の治療指針の基盤となる情

報を集積し、胎児期から成人までシームレスな診療が提供できるような、診断・治療のガイドラインの作成が急務であると考えられた。

iPS細胞を用いた疾患解析に関しては、疾患特異的iPS細胞を用いることにより、これまで困難であったヒト神経堤細胞の機能異常を解析することが可能となった。神経堤細胞に由来する腸管神経系の発生、および腸管神経系の発生異常に起因するHirschsprung病やHirschsprung病類縁疾患といった疾患の病態については不明な点が多い。本研究はこれらの疾患原因を解明する糸口になると考えた。

今後は、小児期から成人期までを網羅した本各疾患のガイドライン作成へ進む必要がある。また、得られた研究成果を学会や社会に向けて発表してゆく予定である。

## E. 結論

H類縁のうち、Hypoganglionosis、CIIP、MMIHSの3疾患、胆道閉鎖症、巨大肝血管腫、腹部リンパ管腫を含むリンパ管腫は、稀少で難治性で予後不良であり、病悩期間も長期にわたることが明らかとなった。診断基準および重症度をこの研究班で慎重な議論の上、作成したので、厚生労働省の小児慢性特定疾患および難病として指定いただくよう提言したい。また治療の標準化をふまえた診療ガイドラインの作成が急がれる。これは次の研究班の課題である。

【謝辞】 本研究は科研費(H24-難治等一般-037)の助成を受けたものである。

## F. 健康危険情報

該当する情報はなし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 1) 国内

永田公二, 手柴理沙, 木下義晶, 田口智章. 特集 小児NST病態栄養シリーズ: 中心静脈栄養法の諸問題. 長期中心静脈カテーテル管理中の微量元素欠乏症(銅, 亜鉛, セレンなど) 小児外科. 45(4)442-446, 2013

田口智章, 林田真, 松浦俊治, 副島雄二. 特集 プロが見せる手術シリーズ(3): 難易度の高い肝・胆・脾・横隔膜手術. 肝移植後の門脈閉塞に対するRex shunt手術. 小児外科. 45(11)1253-1258, 2013

田口智章, 前田貢作, 仁尾正記. 総論 小児外科から成人内科への移行(トランジション) 101(12), 2013

位田忍. 小児科から内科へのシームレスな診療をめざして小腸不全. 診断と治療101:1873-

187, 2013

位田忍. 乳幼児および小児期の疾患と栄養管理. 消化器の病気. 臨床栄養学概論 病態生理と臨床栄養管理を理解するために. 化学同人, 京都. 189-196, 2013

永井良三, 太田健, 位田忍, 他. イレウス. 疾患・症状別今日の治療と看護. 南江堂, 東京, 1267-1269, 2013

仁尾正記, 佐々木英之, 田中祐, 岡村敦. 小児から成人に至る外科 こどもからおとなへ胆道閉鎖症術後の成人期の問題日本外科学会雑誌. 114(4):201-205

藤野明浩, 山田耕嗣, 石濱秀雄, 高橋正貴, 山田和歌, 大野通暢, 佐藤かおり, 渡邊稔彦, 田中秀明, 瀧本康史, 金森豊, 黒田達夫. リンパ管腫術後のリンパ漏を持続する皮膚隆起病変(限局性リンパ管腫)に対するエタノール局注療法. 日本小児外科学会雑誌. 49(1): 156, 2013

高橋正貴, 松岡健太郎, 大喜多肇, 中澤温子, 藤野明浩. リンパ管関連疾患の臨床病理学的検討. 日本病理学会会誌. 102(1): 476, 2013

藤野明浩. 頭頸部炎症疾患の画像診断と治療5「頸部瘻・嚢胞性疾患の炎症」. 小児科. 54, 1221-1228, 2013

斎藤潤, 中畑龍俊. 疾患特異的iPS細胞. 再生医療. 12(1):19-29, 2013

中畑龍俊. 総論 疾患iPS細胞の樹立と臨床病態解析への応用. Medical Science Digest(MSD) 39 (11) : 4(504)-6(506), 2013

## 2) 海外

Taguchi T, Ieiri S, Miyoshi K, Kohashi K, Matsufuji H, Watanabe Y, Kobayashi H, Yagi M, Ueno S, Kawahara H, Hamada Y, Masumoto K, Fukazawa M, Kuroda T, Kubota A, Iwanaka T, Nio M, Tajiri T, Tomomasa T, Ushijima K, Ida S, Nakazawa A, Matsui A. The incidence and criteria of allied disorders of Hirschsprung's disease in Japan -Results from the preliminary nationwide survey-. J Pediatr Gastroenterol Nutr, on submission, 2013

Nagata K, Esumi G, Teshiba R, Kinoshita Y, Taguchi T. Current profile and outcome of 100 esophageal atresia patients in the Kyushu area of Japan. Open Journal of Pediatrics. 3 (3) :239-242, 2013



Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T Isolated hypoganglionosis: results of a nationwide survey in Japan *Pediatr Surg Int.* 29(11):1127–30, 2013

Muto M, Kaji T, Mukai M, Nakame K, Yoshioka T, Tanimoto A, Matsufuji H. Ghrelin and glucagon-like peptide-2 increase immediately following massive small bowel resection. *Peptides.* 43:160–166, 2013

Ohkubo H, Kessoku T, Fuyuki A, Iida H, Inamori M, Fujii T, Kawamura H, Hata Y, Manabe N, Chiba T, Kwee TC, Haruma K, Matsuhashi N, Nakajima A, Takahara T. Assessment of Small Bowel Motility in Patients with Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction Using Cine-MRI. *Am J Gastroenterol.* 108(7):1130–108:1130–9, 2013

Ohkubo H, Masaki T, Matsuhashi N, et al. Histopathologic findings in patients with idiopathic megacolon: a comparison between dilated and non-dilated loops. *Neurogastroenterol Motil.* 2014 (in press)

Nio M, Sasaki H, Takana H, Okamura A. Redo surgery for biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 29(10):989–93, 2013

Hussein MH, Hashimoto T, Suzuki T, Daoud GA, Goto T, Nakajima Y, Kato T, Hibi M, Tomishige H, Hara F, Kato S, Kakita H, Kamei M, Ito T, Kato I, Sugioka A, Togari H. Children undergoing liver transplantation for treatment of inherited metabolic diseases are prone to higher oxidative stress, complement activity and transforming growth factor- $\beta$  1. *Ann Transplant.* 18:63–68, 2103

Kuroda T, Hoshino K, Nosaka S, Shiota Y, Nakazawa A, Takioto T: Critical hepatic hemangiomas in infants: from the results of a recent nationwide survey in Japan *Pediatr Int* 2014 (in press)

Ozeki M, Kanda K, Kawamoto N, Ohnishi H, Fujino A, Hirayama M, Kato Z, Azuma E, Fukao T, Kondo N: Propranolol as an alternative treatment option for pediatric lymphatic malformation. *Tohoku J Exp Med* 229, 61–66, 2013

Morishima T, Watanabe KI, Niwa A, Hirai H, Saida S, Tanaka T, Kato I, Umeda K, Hiramatsu H, Saito MK, Matsubara K, Adachi S, Kobayashi M, Nakahata T, Heike T. Genetic correction of HAX1 in induced pluripotent stem cells from a patient with severe congenital neutropenia improves defective granulopoiesis. *Haematologica.* 99(1):19–27, 2014

Yanagimachi MD, Niwa A, Tanaka T, Ozaki F, Nishimoto S, Murata Y, Yasumi T, Ito J, Tomida S,

Oshima K, Asaka I, Goto H, Heike T, Nakahata T, Saito MK: Robust and highly-efficient differentiation of functional monocytic cells from human pluripotent stem cells under serum- and feeder cell- free conditions. PLoS ONE. 8(4): e59243, 2013

Kondo T, Asai M, Tsukita K, Kutoku Y, Ohsawa Y, Sunada Y, Imamura K, Egawa N, Yahata N, Okita K, Takahashi K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Watanabe K, Kadoya C, Nakano R, Watanabe D, Maruyama K, Hori O, Hibino S, Choshi T, Nakahata T, Hioki H, Kaneko T, Naitoh M, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Hata R, Ueno S, Seki T, Kobayashi K, Toda T, Murakami K, Irie K, Klein W.K, Mori H, Asada T, Takahashi R, Iwata N, Yamanaka S, Inoue H.: Modeling Alzheimer's disease using iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular A $\beta$  and differential drug responsiveness. Cell Stem Cell. 12(4):487-496, 2013.

Egawa N, Kitaoka S, Tsukita K, Naitoh M, Takahashi K, Yamamoto T, Adachi F, Kondo T, Okita K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Yamada Y, Morizane A, Takahashi J, Ayaki T, Ito H, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Watanabe D, Hioki H, Kaneko T, Makioka K, Okamoto K, Takuma H, Tamaoka A, Hasegawa K, Nonaka T, Hasegawa M, Kawata A, Yoshida M, Nakahata T, Takahashi R, Marchetto M.C, Gage F.H, Yamanaka S, Inoue H. Response to Comment on "Drug Screening for ALS Using Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells". Sci Transl Med. 5(188):188lr2, 2013

## 2. 学会発表

### 1) 国内

田口智章. 創始と継志—Memorial Lectures— (11) 「小児—小児外科—」新生児外科の最近の進歩と今後の展望. 第113回日本外科学会定期学術集会. 平成25年4月11～13日, 福岡

家入里志, 岩中督, 窪田昭男, 渡邊芳夫, 小林弘幸, 上野滋, 仁尾正記, 松藤凡, 増本幸二, 孝橋賢一, 田口智章. 「Hirschsprung 病類縁疾患の現状調査と診断基準に関するガイドライン作成」に関する研究班報告. 第113回日本外科学会定期学術集会. 平成25年4月11～13日, 福岡

林田真, 江角元史郎, 柳佑典, 田口智章. 肝移植導入による胆道閉鎖症の予後に関する検討. 第113回日本外科学会定期学術集会. 平成25年4月11～13日, 福岡

林田真, 柳佑典, 江角元史郎, 池上徹, 吉住朋晴, 副島雄二, 調憲, 前原喜彦, 田口智章. 当院における小児肝移植の術後合併症と予後. 第50回日本小児外科学会学術集会. 平成25年5月30日, 東京

田口智章, 家入里志, 岩中督, 窪田昭男, 松藤凡, 渡邊芳夫, 小林弘幸, 上野滋, 八木実,

増本幸二, 金森豊, 黒田達夫, 濱田吉則, 仁尾正記, 孝橋賢一, 友政剛, 牛島高介, 位田忍, 松井陽. 我が国における多施設共同研究「ヒルシュスプルング病類縁疾患の多施設共同研究」. 第50回日本小児外科学会学術集会. 平成25年6月1日, 東京

Budianto IR, Kinsohita Y, Obata S, Yanagi Y, Miyata J, Nagata K, Ieiri S, Taguchi T. Acetylcholinesterase Staining Examination for the diagnosis of Constipation Children. 第12回九州・沖縄小児救急医学研究会. 平成25年8月17日, 熊本

林田真, 江角元史郎, 柳佑典, 吉丸耕一朗, 田口智章. ヒルシュスプルング病類縁疾患に対する脳死小腸移植後急性拒絶の1例. 第49回日本移植学会総会. 平成25年9月5～7日, 京都

渡邊芳夫, 金森豊, 内田恵一, 田口智章. Hypoganglionosis における初期治療の重要性. 第50回 日本小児外科学会学術集会. 平成25年5月30日～6月1日, 東京

渡邊芳夫, 住田互, 高須英見. Hypoganglionosis診断と治療. 第113回日本外科学会定期学術集会. 平成25年4月11日～13日, 福岡

大久保秀則, 中島淳, 冬木晶子, 秦康夫, 菅原和彦. 症状に周期性変化を認めた代償期偽性腸閉塞症の1例. 日本消化器病学会関東支部例会. 平成25年9月14日, 埼玉

大久保秀則, 中島淳, 河原弥生, 西田茂. 突然発症し結腸垂全摘にて改善した結腸限局型偽性腸閉塞の1例. 第326回 日本消化器病学会関東支部例会. 平成25年9月14日, 埼玉

中島淳. 慢性偽性腸閉塞症患者の腸管全層生検の病理学的解析：拡張部と非拡張部の比較」第15回日本神経消化器病学会 慢性偽性腸閉塞ミニシンポ. 平成25年11月8日, 島根

中島淳. シネMRIは慢性偽性腸閉塞症の小腸蠕動を明確に描出する：症例対照研究. 第15回日本神経消化器病学会 慢性偽性腸閉塞ミニシンポ. 平成25年11月8日, 島根

河村晴信, 大久保秀則, 中島淳. シネMRIで診断しルビプロストーンが奏功した巨大結腸症の1例. 第327回 日本消化器病学会関東支部例会. 平成25年12月7日, 茨城

小島伸一郎, 浅桐公男, 深堀優, 石井信二, 七種伸行, 古賀義法, 吉田索, 小松崎尚子, 田中芳明, 八木実. バルーン付サークル型8chインフュージョンカテーテルと動態モニタソフトを用いたCurrarino症候群症例の消化管機能評価. 第43回日本小児消化管機能研究会. 平成25年2月9日, 久留米

浅桐公男, 小松崎尚子, 吉田索, 古賀義法, 七種伸行. Hirschsprung病類縁疾患の診断基準と治療戦略 長期予後の目指したMMIHSに対する治療戦略 第113回日本外科学会学術集会. 平成25年4月11-13日, 福岡

和田友香, 藤野明浩, 兼重昌夫, 花井彩江, 高橋重裕, 藤永英志, 塚本桂子, 瀧本康史, 金森豊, 中村知夫, 伊藤裕司. 当院における乳糜胸水に対する治療. 第49回日本周産期・新生児医学会学術集会. 平成25年7月14日-16日, 横浜

藤野明浩, 大庭真梨, 森川康英, 上野滋, 岩中督. 小児外科医によるリンパ管腫の重症・難治性の臨床診断基準. 第10回血管腫・血管奇形研究会. 平成25年7月19日-12日, 盛岡

藤野明浩, 山田耕嗣, 石濱秀雄, 高橋信博, 藤村匠, 富田紘史, 星野 健, 黒田達夫, 瀧本康史, 金森豊. リンパ漏を呈する限局性リンパ管腫に対する無水エタノール局注療法. 第24回日本小児外科QOL研究会. 平成25年10月5日, 福岡

畑中政博. 免疫組織化学染色を用いたヒルシュスプルング病類縁疾患に対する病理学的評価. 第50回日本小児外科学会学術集会, 平成25年6月1日, 東京

畑中政博, 中野夏子, 加賀千都子. 免疫組織化学染色を用いた腸管神経叢発育の評価. 第102回日本病理学会総会. 平成25年6月7日, 北海道

中畑龍俊. 特別講演, iPS細胞研究が切り開く未来の医療. 日本学術会議公開学術講演会「未来社を築く生命科学と医療のフロンティア」平成25年8月3日, 京都

中畑龍俊. 特別講演, iPS細胞の小児医療への応用. 第38回東日本小児科学会. 平成25年11月23日, 埼玉

中畑龍俊. 教育講演, iPS細胞の臨床応用. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会. 平成25年11月29日-12月1日, 福岡

## 2) 海外

Taguchi T, Hayashida M, Matsuura T, Yanagi Y, Yoshimaru K. 招待講演: A Single-Center Experience of Biliary Atresia in Transplantation Era. 第53回台湾小児外科学会学術講演会. Sep 28, 2013, Taiwan, China

Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T. Hepatology and Nutrition Symposium Symposium Congenital Isolated Hypoganglionosis: Results of a Nationwide Survey in Japan. 13th

APPSPGHAN&40th JSPGHAN. Oct 31, 2013, Tokyo

Matsufuji H, Taguchi T, Tomomasa T, Mushikae S, Ida S, Nakajima J. Clinical aspect of Chronic Intestinal Pseudo-obstruction in children / the nationwide survey in Japan, Japanese CIIP study Group, 13th APPSPGHAN&40th JSPGHAN. Oct 31, 2013, Tokyo

Ohkuboh H. Histopathologic features of surgical specimens in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction: Analysis in Japanese population. DDW 2013 Poster Session, May 21, 2013, Orland, USA.

Ohkuboh H. HISTOPATHOLOGIC FEATURES OF SURGICAL SPECIMENS IN PATIENTS WITH CHRONIC INTESTINAL PSEUDO-OBSTRUCTION IN JAPANESE POPULATION. UEGW 2013 Poster Session, Oct 16, 2013, Berlin, German.

Okada T, Honda S, Miyagi H, Minato M, Cho K, Taketomi A,. Outcomes are Different between Prenatal and Postnatal Diagnosed Cystic Biliary Atresia Infants. 13th APPSPGHAN&40th JSPGHAN. Nov 1, 2013, Tokyo.

Sasaki H, Tanaka H, Wada M, Sato T, Nishi K, Nakamura M, Okamura A, Sekiguchi S, Kawagishi N, Nio M. Analysis of 59 biliary atresia patients who required liver transplantation following with Kasai operation in a single institution 45th Annual Meeting of The Pacific Association of Pediatric Surgeons, 2013, April,

Fujino A, Ozeki M, Kanamori Y, Tanka H, Watanabe T, Takeda N, Yamada W, Takahashi M, Yamada K, Ishihama H: Propranolol for intractable lymphatic malformation (lymphangioma): a report of 4 cases. ISSVA 2012 (International Society of Studying Vascular Anomaly, 国際血管奇形研究学会) . Jun 16-19, Malmö, Sweden

Fujino A, Ooba M, Morikawa Y, Ueno S, Iwanaka T. The clinical criteria for “intractable” lymphangioma led by decisions of Japanese pediatric surgeons. 4th World Congress of Pediatric Surgery. Oct 13-16, 2013, Berlin, Germany.

Takahashi M, Fujino A, Suzuhigashi M, Tanaka H, Watanabe T, Satou K, Ohno M, Yamada W, Yamada K, Fuchimoto Y, Kanamori Y, Umezawa A. Direct effects of each drugs (especially OK-432) for human lymphangioma derived lymphatic Endothelial Cell. PAPS 2013. Apr.7-11, 2013, Sydney, Australia

Fujino A, Ooba M, Morikawa Y, Ueno S, Iwanaka T. The clinical criteria for “intractable” lymphangioma led by decisions of Japanese pediatric surgeons. EUPSA 2013. Jun 5–8, 2013, Leipzig, Germany

Nakazawa A. Pathological Evaluation of Hypoganglionosis using Immunohistochemistry. PAPS2013. Apr 10, 2013, Hunter Valley, Australia.

Suzuki N, Hira A, Niwa A, Matsuo K, Takata M, Yabe M, Nakahata T, Saito M.: Mesodermal development from reprogrammed Fanconi anemia cells is affected by ALDH2 enzymatic activity. 11th Annual Meeting of international Society for Stem Cell Research (ISSCR). Jul 12–15, 2013, Boston, MA, USA.

Yoshida M, Kitaoka S, Yamane M, Tsukita K, Inoue H, Saito M, Nakahata T.: Spinal moter neurons generated from induced pluripotent stem cells derived from spinal muscular atrophy patients failed to cluster acetylcholine receptors at the neuromuscular junctions. 11th Annual Meeting of international Society for Stem Cell Research (ISSCR). Jul 12–15, 2013, Boston, MA, USA.

#### H. 知的財産の出願・登録状況

なし