

201324075B

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 24-25 年度 総合研究報告書

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 24－25 年度 総合研究報告書

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	31
a) Hirschsprung 病類縁疾患の分類と予後 田口 智章	
b) Immaturity of ganglia (IG)	35
田口 智章、家入 里志、孝橋 賢一、三好 きな	
c) Hypoganglionosis	43
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)	50
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	56
福澤 正洋、窪田 昭男、曹 英樹、上野 豪久	
f) Segmental dilatation of intestine	63
濱田 吉則、増本 幸二、坂口 達馬	
g) Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)に関する研究	66
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	70
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) 成人における慢性偽性腸閉塞症	76
中島 淳、春間 賢、松橋 信行、福土 審、大久保 秀則	

j) Hirschsprung 病類縁疾患(hypoganglionosis)の肝機能障害	82
松井 陽、金森 豊、渡邊 稔彦	
k) 薬物療法に関する検討	90
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	93
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	98
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	107
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	114
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	120
藤野 明浩、森川 康英、上野 滋、岩中 督、左合 治彦、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	130
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	133
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	137
IV. 研究成果の刊行物・別刷	143

V. 資料..... 355

日本小児科学会小児慢性疾患委員会、
厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課 提出資料（診断の手引き）

ヒルシュスプルング病
腸管神経節細胞僅少症
慢性特発性偽性腸閉塞症
巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症
胆道閉鎖症
先天性胆道閉鎖症
乳幼児難治性肝血管腫
リンパ管腫・リンパ管腫症

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

一次調査で集計した353例の二次調査を督促し、ほぼ全例のデータが集まった。症例数からCIPS

と Congenital Hypoganglionosis が 二大疾患であることが判明。さらに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。

2) 新生児胆汁うっ滞

胆道閉鎖症についてオンライン登録への移行を計画し準備を行った。また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。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の準備をすすめ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

前身の「リンパ管腫研究班（平成21-23年度）」の調査結果の見直し、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なかった。

5) 小児顕微鏡的大腸炎、他

当該希少難病の認知が医療者になく邦文成書にも記載がないのが現状であることが明らかになった。さらに症例の全国調査を実施。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類縁の免疫組織化学染色に関して、胎児期から成人期にかけての正常回腸を用いて、腸管神経叢の経時的変化と、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、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 消化管内科 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
- 菲澤 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 三重大学医学部附属病院 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
孝橋 賢一 九州大学医学研究院 腫瘍病理学 助教
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、葦澤、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

【調査票の作成と全国調査の準備と実施】

疾患グループ別に調査票を作成し以下の要領で調査を行う。各疾患により今までの実施段階が異なるため疾患別に調査戦略を構築する。

- 1次調査：症例数および施設毎の診断基準の調査で、疾患の概要を把握
- 2次調査：一次調査の回答のあった症例毎の詳細な調査と分析

【小児消化管病理のコントロール作成】

九州大学病理学教室および成育医療研究センターの正常小児の剖検例および手術例の正常部から胎児、新生児、乳児、幼児、学童それぞれ6例ずつ、S状結腸、横行結腸、回腸、空腸から3cm程度切り出し、通常のパラフィン標本とし検鏡し、Hypoganglionosisの診断基準を作成する。神経の未熟性に関しては免疫染色の適切なマーカーを追求。

【データの分析とガイドライン作成開始】

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との連携をすすめる。

【疾患別登録システムの準備と構築】

先天性胆道閉鎖症は日本胆道閉鎖症研究会の施設会員を対象にした全国登録をすでに実施している。これをモデルとして各疾患の登録システムを学会と協力して構築する。この疾患登録により長期フォローアップによる予後調査が可能になる。

【薬物療法およびオーファンドラッグのピックアップ】

H類縁に対する治療法として薬物療法の分析およびオーファンドラッグの候補をピックアップする。

【患者家族会の設立および整備】

すでに家族会が存在する「胆道閉鎖症の子供を守る会」を母体とした胆汁うっ滞症候群を対象とした家族会の整備およびH類縁疾患の家族会の設立を支援する。

【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を実施した。

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

学術的には、これまで実態が明らかでなかった5疾患群に関する詳細な症例データベースが構築され、わが国における本症各疾患における病態や予後が明らかとなった。

臨床的には、データ解析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。

・グループ毎の研究結果

全体班会議は平成24年度の第1回を7月16日、第2回は2月10日に開催した。平成25年度は第1回を5月28日、第2回は2月14日に開催した。以下グループ別の結果を述べる。

【H類縁】

一次調査で集計した353例の二次調査を進め、詳細な分析を行った。また文献検索や診断基準に関する調査結果から表1の分類となり、症例数からHypoganglionosisとCIIPが二大疾患であることが判明した。

表1 H類縁疾患分類(田口班)

- a) 神経節細胞異常群
 - 1) Immaturity of ganglia(28)
 - 2) Hypoganglionosis(Hypo)
 - Congenital Hypoganglionosis(121)
 - Acquired Hypoganglionosis(9)
 - 3) IND(Intestinal Neuronal Dysplasia)
 - b) 神経節細胞正常群
 - 1) CIIP (Chronic Idiopathic intestinal pseudo-obstruction)(100)
 - 2) MMIHS (Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome)(33)
 - 3) Segmental dilatation of intestine(SD)(42)
 - 4) Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)(3)
- ()は一次調査の症例数

さらに分析を進めると、7疾患のうち症状が遷延し予後不良なものはCongenital Hypo, CIIP, MMIHSの3疾患であることが判明したので、成人のCIPOも含めて詳記する。その他の4疾患は全国調査にて死亡例はほとんどないので、成績と診断基準のみ掲載する。

確診例の予後	生存率	生存例のうち普通栄養単独
HYPO	70/90(77.8%)	42/69(60.1%)
MMIHS	10/19(52.6%)	1/10(10%)
CIIP	50/56(89.2%)	13/50(26%)

1) Immaturity

二次調査の結果28例中死亡例0例

Immaturity診断基準 (田口班案)

腸瘻造設時の病理学的検討を必須とする。(神経節細胞が正常でない、形態学的異常の確認)

主診断基準 (3分の2の症例が該当)

1. 新生児期発症
2. 病変範囲が広く小腸まで及ぶ
3. 術中にcaliber changeを認める

副診断基準（50%以上の症例が該当）

1. 経時的に症状改善
2. 画像診断上、Microcolonまたは左半結腸の狭小化

病理学的診断基準（1 & 2、もしくは1 & 3）

1. 神経節細胞未熟（大きさが小さい）
2. 神経節細胞数と分布は正常
3. 経時的に神経節細胞の成熟を認める

腸瘻造設時の病理学的検討を必須としたうえで主診断基準を2項目以上もしくは主診断基準1項目+副診断基準2項目を満たすものをImmaturity of Gangliaと診断する

2) Hypoganglionosis (Congenital Hypo)

全国調査のデータからの検証（診断基準及び予後因子の検証）

- ① 発症年齢が全例30日以内の新生児例（90例/90例）である。
- ② 初発症状は腹部膨満、嘔吐、胎便排の3大症状である
- ③ 生存例と死亡例の比較：栄養摂取状態と合併症調査時に成分・静脈栄養のみの症例は死亡群で有意に多く、また、経過中の最重症肝障害の重症度も、死亡群で有意に多く認めた。

一方で、カテーテル関連感染症の発症回数は生存群で有意に多い結果となったが、これは治療経過が長いためと考えられる。

従って、CIHの明確な予後因子としては、栄養摂取状態、肝障害重症度が挙げられる。

治療に際しては、依然として予後の不良な疾患であり、1996年の岡本らの報告から改善を認めていない。初期のストーマ造設がHypoの治療成績を決定する鍵となっており、初回に空腸瘻造設例、特にトライツから50cm以内の空腸瘻造設が回腸瘻造設に比較して良好な予後を示した。

尚、経過20年での推定生存率は約65%となった。

Hyoganglionosis診断基準（田口班案）

1. 新生児早期から腸閉塞症状を発症する
2. 病理診断基準
 - 1) 病変採取部位：少なくとも空腸または回腸（できれば両方）とS状結腸の十分量（全周の1/2程度）な全層生検標本で診断する。
 - 2) 全層生検標本において、筋層間神経叢の神経節細胞を対象として検索し、神経細胞が存在するが、いずれの部位においても明らかに数が少ない場合は、hypoganglionosisと診断する。
 - 3) しかしながら、生検標本量の制約やHematoxylin Eosin (HE) 標本における新生児期腸管神経細胞とグリヤ細胞との識別が困難なことから（特に、凍結切片による術中迅速標本）初回の新生児期の生検では、確定診断が得られず、疑診にとどめざるを得ない場合もある。

重症度に影響する因子（先天的因子による重症度と、治療が影響を与えた後天的因子による重症度の2系統を考慮する）

1. 病理学的な腸管神経節細胞低形成の程度（低形成の程度が高度なほど予後不良と考えられるが、今後、その評価法を検討する必要がある）→ 先天的因子
2. 最終的な経静脈栄養の依存度→ 先天的因子+後天的因子
3. 合併する肝障害の程度→ 先天的因子+後天的因子
4. 初期治療（ストーマ作成を含む）の効果→ 後天的因子
5. 管理可能な腸瘻の位置→ 先天的因子
6. ストーマ肛門側腸管の機能→ 先天的因子+後天的因子

3) IND

二次調査の症例で診断基準を甘くして11例をピックアップ。このうち半数以上に手術が行われていた。生存率は100%で生命予後は良好であった。

INDは直腸粘膜生検のアセチルコリンエステラーゼ染色の所見から提案された疾患で、正常発育の過程をみている可能性や便秘のための二次的变化といった可能性も報告されている。最近では1歳未満は診断すべきでないという報告もある。

INDの診断基準（田口班案）

- 1) 臨床症状はヒルシュスプルング病と類似の症状
- 2) 病理組織所見にて以下の2つを満たす
 - (a) giant ganglia（1つの神経節が8個以上の神経節細胞）の存在
 - (b) AchE陽性神経線維の増生
- 3) 新生児および乳児例を除外する

注記) なお新生児および乳児例で上記診断基準を満たす場合は、疑診例として厳重にフォローする。

4) CIIP

1次調査では、170施設のうち148施設（87%）から回答が得られた。92例が42施設で診療されていた。各施設の基準により36例が確診、56例が疑診例と判断されていた。これらの調査票の集計から解析を行った。

小児慢性特発性偽性腸閉塞症の病像

その結果、小児期発症のものには、以下の特徴があることが明らかとなった。

- ① 約半数は、新生児期発症である。
- ② 成人CIPOの診断項目の一つである腹部単純XP撮影における鏡面像は、小児では確認されていないことが多い。
- ③ 成人と比して高率（62%）に消化管の全層生検が行われていた。
- ④ 報告された慢性偽性腸閉塞（CIPO）の90%以上が特発性であった。
- ⑤ 半数近い症例が、胃瘻・腸瘻や消化管留置カテーテル等による消化管減圧を必要としている。
- ⑥ 30%以上の症例が、経静脈栄養や経腸栄養などの何らかの栄養療法を必要としている。

- ⑦ 90%以上の症例は長期に生存している。
- ⑧ 病状の改善が得られたものは少なく、平均病悩期間は14.6年と長期に及んである。

診断基準および重症度基準の策定

87調査の項目から、診断に関連するものをLogistic解析で抽出することは不可能なため、Data Mining Association Analysisを用いて、患者の予後、QOLを損なう因子と関連する項目を抽出し、これをもとに本研究員を中心とした専門科による、診断基準（案）と重症度基準（案）を策定した。

CIIP診断基準（田口班案）

以下の7項目を全て満たすもの

1. 腹部膨満、嘔気・嘔吐、腹痛等の入院を要するような重篤な腸閉塞症状を長期に持続的または反復的に認める
2. 新生児期発症では2か月以上、乳児期以降の発症では6か月以上の病悩期間を有する
3. 画像診断では消化管の拡張と鏡面像を呈する註1)
4. 消化管を閉塞する器質的な病変を認めない
5. 腸管全層生検のHE染色で神経叢に形態異常を認めない
6. Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome(MMIHS)とSegmental Dilatation of intestineを除外する
7. 続発性CIPOを除外する

註1) 新生児期には、立位での腹部単純Xpによる鏡面像は、必ずしも必要としない。

CIIP重症例（案）

腹痛、腹部膨満、嘔気・嘔吐などの腸閉塞症状により、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の3項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを、重症例とする。

1. 経静脈栄養を必要とする
2. 経管栄養管理を必要とする
3. 継続的な消化管減圧を必要とする註2)

註2) 消化管減圧とは、腸瘻、胃瘻、経鼻胃管、イレウス管、経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす

5) 成人のCIPO

研究1：厚労省診断基準を満たすCIPO患者12名、IBS患者12名、健常者12名にそれぞれシネMRIを施行した。

	健常者	IBS患者	CIPO患者	P value
	N=12	N=12	N=12	
平均腸管径(mm)	11.1±1.5	10.9±1.9	43.4±14.1	<0.001
収縮率(%)	73.0±9.3	74.6±9.4	17.1±11.0	<0.001
収縮周期(秒)	7.8±1.0	7.4±1.0	7.9±1.4	NS

CIPO群は他の2群よりも有意に平均腸管径が高く、また有意に収縮率が低かった。一方収縮周期はいずれの群においても有意差を認めなかった。

研究2：結腸限局型慢性偽性腸閉塞症（巨大結腸症）患者31名の手術検体（全層生検標本）を全国から集積した。計53検体（病変部31検体、非病変部22検体）に対して、筋異常評価のためにHE染色、神経異常評価のためにHu C/D染色、カハール介在細胞評価のためにCD117（c-kit）染色を行った。

Stain		Concordance rates (%)
HE	Myopathy	5/6 (83.3)
	Neuropathy	5/5 (100)
Hu C/D	Hypoganglionosis	14/15 (93.3)
	Non-hypoganglionosis	5/7 (71.5)
CD117	ICC abnormalities	5/6 (83.3)

筋原性は35%、神経原性は61%、カハール介在細胞性は32%の症例に認められ、若干であるが各サブタイプのオーバーラップも認められた。非病変部検体の解析では、70-100%の高い確率で病変部と同様な病理学的異常が認められた。

成人のCIPO診断基準（先行の中島班）

疾患概念

消化管に物質的な狭窄・閉塞病変を認めないにもかかわらず腸管蠕動障害（腸管内容物の移送障害）を認めるもので、慢性の経過を経るもの

診断基準

6か月以上前から腸閉塞症状があり、そのうち12週は腹部膨満を伴うこと

画像所見

1. 腹部単純X線検査、超音波検査、CTで腸管拡張または鏡画像を認める
2. 消化管X線造影検査、内視鏡検査、CTで器質的狭窄、あるいは閉塞が除外できる

付記所見

1. 慢性の経過（6か月以上）で15歳以上の発症とする *先天性・小児は別途定める
2. 薬物性、腹部術後によるものは除く
3. 原発性と続発性に分け、原発性は病理学的に筋性、神経性、カハールの介在細胞の異常による間質性、混合型に分けられる。続発性は全身性硬化症、パーキンソン症候群、ミトコンドリア異常症、2型糖尿病などによるものがある
4. 家族歴のあることがある
5. 腸閉塞症状とは、腸管内容の通過障害に伴う腹痛（67%）、悪心・嘔吐（51%）、腹部膨満・腹部膨隆（96%）、排ガス・排便の減少を指す。食欲不振や体重減少、腸内細菌過剰増殖症による下痢・消化吸収障害などをみとめる。
6. 障害部位は小腸や大腸のみならず食道から直腸に至る全消化管に起こることが知られており、同一患者で複数の障害部位を認めたり、障害部位の増大を認めたりすることがある。ま

た、神経障害（排尿障害など）、及び精神疾患を伴うことがある。

6) MMIHS

20施設より23症例確診、5例の疑診症例を得、最終的に19例の確診症例を検討した。全例で巨大膀胱、Microcolon、腸管運動障害の症状を新生児期より発症していた。全例で生検にて筋層、神経叢に異常を認めなかった。16例で手術が行われそのうち11例で高位の空腸瘻が作成されていた。調査時点で10例が生存、9例が死亡しており、5年生存率62.8%、10年生存率56.5%であった。生存中の9例中、7例で中心静脈栄養を施行されており、軽度から中等度の肝障害を認めていた。

MMIHS診断基準（田口班案）

以下の5項目を全て満たすもの

1. 出生直後から腹部膨満、嘔吐、腹痛 等の腸閉塞症状を呈する
2. 巨大膀胱を呈する
3. 新生児期の注腸造影でMicrocolonを認める.
4. 消化管を閉塞する器質的な病変を認めない
5. 全層生検において病理組織学的に神経叢に形態学的異常を認めない

重症例

腹痛、腹部膨満、嘔吐などの腸閉塞症状により、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の3項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを、重症例とする。

1. 経静脈栄養を必要とする
2. 経管栄養を必要とする
3. 継続的な消化管減圧を必要とする註3)

註3) 消化管減圧とは、腸瘻、胃瘻、経鼻胃管、イレウス管、経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす

7) SD

二次調査では28例中生存例は27例であり、術後の予後は良好である。診断基準は文献および全国調査より以下ようになった。

SD診断基準（田口班案）

以下の6つの条件を満たすものを本症と最終診断する。

1. 腸管の限局的な（恒常的な）拡張
2. 正常腸管と拡張腸管への急激な移行
3. 拡張部の肛門側に内因性・外因性の閉塞原因が存在しない
4. 画像診断で完全または不完全な腸閉塞所見がある
5. 病理学検査では神経叢が正常分布している
6. 病変部の切除により症状の改善を認める

重症度

本症は合併疾患を有しない場合、手術による病変部の切除により、症状の著しい改善が認めら

れる。予後は良好であり、重症度による分類は必要ないと考えられる。

8) IASA

二次調査では3例で、学会発表からピックアップし合計5例集計できた。死亡例は0例である。

IASA診断基準（田口班案）

1. 出生時より重症便秘
2. 正確な直腸肛門内圧測定による直腸肛門反射陰性の確認
3. 直腸粘膜生検におけるAchE活性正常所見 とMeissner神経叢内のGanglion cellの確認
4. 診断を兼ねたボツリヌス毒素注入療法による治療が奏功
5. 内肛門括約筋切除による病理所見でGanglion cellの存在

【胆道閉鎖症・非胆道閉鎖症・非胆道閉鎖症新生児・新生児胆汁うっ滞症候群】

1. 胆道閉鎖症に関して

1) 登録内容の検討

これまでの登録情報より今回各因子別にKaplan-Meier法による生存率曲線を作成した。これまでも言われていたことであるが、病型や手術時日令は予後に有意に関連していることが示された。特に病型では1cyst型が最も良好な病型であった。

2) 胆道閉鎖症の病態解析

上述のように治療成績と胆道閉鎖症の病型に関連があることがしめされた。しかし最も良好である1cyst型は以前より先天性胆道拡張症との異同について学会で論じられていたところである。本年はこの研究の行うための準備として、葛西手術時に肝内胆管の造影像が得られている可能性のある症例を全国登録のデータから2006年より2011年までの症例57例をピックアップした。

長期生存例におけるMRIの検討については検討項目を確認し、研究デザインの確定を進めつつ、現在プロトコールを作成中である。

3) 登録の悉皆性向上に向けて

現在の登録事業は登録用紙による紙ベースの登録である。この登録に関する業務軽減ならびに、データ精度の向上をはかり、より有用なデータを登録参加者へ還元することが悉皆性向上に向けて必要と考えられた。それに向けて、登録をオンライン化することを計画した。具体的にはUMINのオンライン登録システムを利用して行うことについて、UMINとの話し合いを行った。

4) 胆道閉鎖症の診断基準ならびに重症度分類の作成について

① 診断基準

診断基準については、主に松井、工藤らにより、これまでの文献をレビューして、診断の手引きを作成した。

② 重症度分類の作成

胆道閉鎖症の重症度分類については、その重症度を規定するものが多岐に渡ることが班内で開催されたエキスパートミーティングで明らかにされた。具体的には

i. 胆汁うっ滞の有無

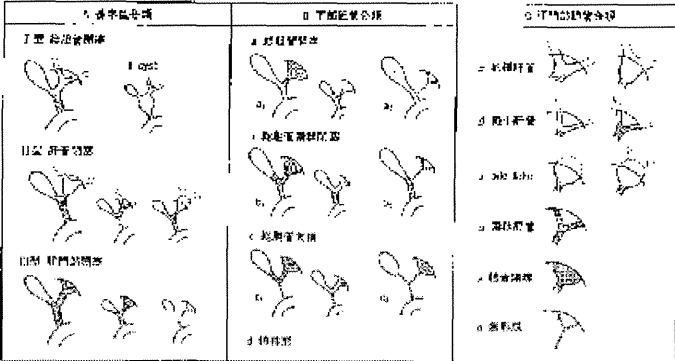
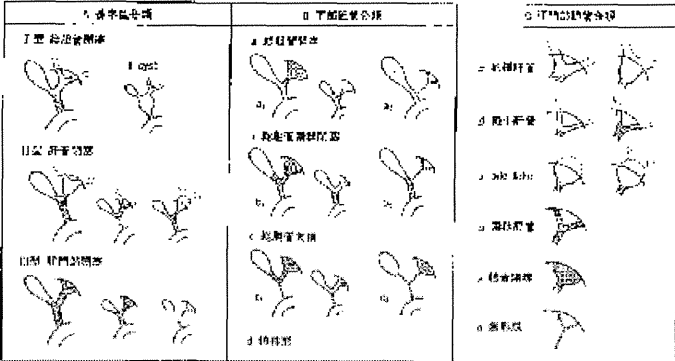
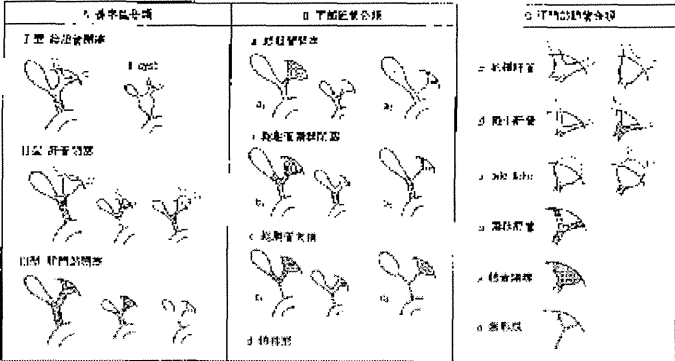
- ii. 胆道感染の程度
- iii. 門脈圧亢進症の程度
- iv. 身体活動制限
- v. 関連する病態の程度
- vi. 肝機能障害の程度

によって規定されることが確認された。2.非胆道閉鎖症胆汁うっ滞症候群について

非胆道閉鎖症胆汁うっ滞症候群についての包括的・網羅的実態調査を行うための準備を25年度は行った。

胆道閉鎖診断基準（田口班案）

- 確定診断は手術時（又は剖検時）の肉眼的所見（胆道造影像）に基づいて行う
- 胆道閉鎖症病型分類（下表）における基本型の3つの形態のいずれかに当てはまるもの

I 胆道閉鎖症	II 胆道閉鎖症	III 胆道閉鎖症
<p>胆道閉鎖症</p>  <p>胆道閉鎖症</p> <p>胆道閉鎖症</p>	<p>胆道閉鎖症</p>  <p>胆道閉鎖症</p> <p>胆道閉鎖症</p>	<p>胆道閉鎖症</p>  <p>胆道閉鎖症</p> <p>胆道閉鎖症</p>

【難治性肝巨大血管腫】

1) 全国調査

本症の発生数把握のための全国調査は、日本小児外科学会の認定施設148施設を対象に行われた。このうち56施設より回答があり、過去10年において、本症と考えられる26症例が同定された。周産期医療施設に対する調査ならびに小児外科施設に対するより詳細な第四次調査も着手されている。

26例における代表的な症状とその頻度は、心不全26.9%、凝固異常23.1%、呼吸不全15.4%、腫瘍出血・貧血11.5%であった。

内科治療としては、ステロイド療法が61.5%で、インターフェロン療法が30.8%で、プロプラノロール療法15.4%で、また抗がん剤治療が3.8%で行われていた。

さらに塞栓療法は23.1%、放射線照射は5.4%で、また肝切除、肝動脈結紮などの外科手術が26.9%で行われていた。加えて肝移植も2例で行われていた。

2) 観察研究

新規新生児症例に対する観察研究から、腫瘍内出血による急激な全身状態増悪の危険性が確認され、即時的な危機回避手段として手術治療の適応が検討された。また、本症に対する新規治療薬としてプロプラノロールの効果が観察された。

3) 情報ステーションの検証

本症に対する直接の問い合わせはなかったが、関連疾患に関しての問い合わせがあり、双方向性