

の難治性疾患情報ステーションの需要と有用性が示唆された。一方で利用者の立場、利用目的は多様で、対応は極めて難しいことが検証された。

研究の中核をなす全国調査について、学会の協力を得て効率よく進められた。一方で疾患の希少性から、症例の洗い出しや詳細情報の収集には時間を要している。

重篤な経過をとり治療に難渋する乳児肝血管腫につき、全国的な再調査を行い、全国で過去10年間に26症例を同定した。主要症状の頻度や治療の現状が解析され、新規治療を受けている症例の増加傾向が認められた。調査結果や、付带的に行われた観察研究に基づいて、診断の手引き、重症度分類案が策定された。

新生児・乳児難治性肝血管腫診断基準案（田口班案）

A 肝内に単発で径5 cm以上または多発の血管腫

B 以下にあげる症状、徴候のうち一つ以上を呈する。呼吸異常、循環障害、凝固異常、血小板減少、腎不全、肝腫大、肝機能障害、甲状腺機能低下症、体重増加不良

付記 本症を疑う参考所見

高ガラクトース血症、高アンモニア血症、皮膚血管腫

重症度分類案

- ・重症：生命の危険が差し迫っているもの
凝固異常（PT20秒以上）
血小板減少（血小板数 <10 万/mm³）
Steroid投与に対してPT活性、血小板数の低下が改善しないもの
- ・中等症：放置すれば生命の危険があるもの
肝不全徴候
心機能低下
呼吸障害
(いずれかひとつ以上の徴候がみられるもの)
- ・軽症：上記以外

【腹部リンパ管腫】

リンパ管腫診断基準案の設定

リンパ管腫の臨床上の扱いの問題点としては

- ・リンパ管腫の定義はあいまい
- ・異なる病態の疾患の混在
- ・症候群のひとつの徴候としてのリンパ管腫が存在する

などがあり、これらを克服した診断基準を設けることが必要であった。これに対し、

- ・現実の臨床診断に即して定める
- ・異なる病態は可能な限り除外
- ・症候群は除外

という方針にて診断基準を作成した。

リンパ管腫診断基準案および重症度・難治性度診断基準の設定においては成果が得られたが、小児外科の中で作成した本基準が他科に承認される必要性があり、その調整が難航している。他の研究班にオーバーラップする部分があり、これを調整して初めて難病として提言が可能になると考えられる。その上で関連学会（小児外科、形成外科、皮膚科、耳鼻咽喉科、放射線科、病理診断科）の承認をうけ、さらに患者意見を反映するため患者会が現在存在しないことを受けて、webサイト上で意見求めることを今後必要とする。

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がおこなわれた。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。今後3年間でこれを行い、さらに関連する複数の学会、及び患者側の意見を十分取り入れて難治疾患として提言したい。

リンパ管腫診断基準（田口班案）

リンパ管腫・リンパ管腫症とは、「1～複数のリンパ嚢胞が病変内に集簇性もしくは散在性に存在する腫瘍性病変^{注1}」であり、以下の3項目のひとつ以上を満たす。

- A. 嚢胞内にリンパ液を含む^{注2}。（生化学的診断）
- B. 嚢胞壁がリンパ管内皮で覆われている。（病理診断）
- C. 他の疾患が除外される。（画像診断）

部位：病変は頭頸部・縦隔・腋窩等に多いが全身どこにでも発生しうる。

注1：リンパ管腫症はリンパ管腫様病変が広範に存在し明らかな腫瘍を形成しないこともある。乳糜胸、乳糜心嚢液、乳糜腹水、骨融解（ゴーハム病）などを呈することもある。

注2：病変よりリンパ液の漏出を認める場合も含む

【原因不明の小腸潰瘍および顕微鏡的大腸炎】

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。

単純性潰瘍症例は、発症年齢が7歳11か月と8歳で、回盲部に単発で打ち抜き状の潰瘍を形成し、ベーチェット病兆候を認めず、腸管・腸管外合併症を認めなかった。5ASAで寛解導入された症例と抗TNF α 製剤が使用されている症例があった。

非特異性多発性小腸潰瘍症例4例は、発症年齢が1歳8か月から10歳で、主に回腸に浅い多発性の潰瘍が輪走・斜走し、鉄欠乏性貧血や蛋白漏出性胃腸症を特徴とし、鉄剤投与に多剤が使用されていた。手術を要する症例もあり難治の経過であった。

その他の原因不明の小腸潰瘍症例では、既往に肺動脈狭窄症を有する5歳発症症例が、空腸に単発で輪状に広がる潰瘍を認め、鉄剤投与を受けていた。

研究の中核をなす全国調査について、学会の協力を得て効率よく進められた。一方で疾患の希少

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。

【病理学的検討】

胎生8週の筋層間神経叢内にはすでに神経節細胞とグリア細胞が分化しており、それぞれの細胞を同定するために有用な抗体としては神経節細胞には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。

Hypo症例の筋層間神経叢における神経節細胞数は $7.10 \pm 3.73/\text{cm}$ で、正常腸管 $51.47 \pm 15.57/\text{cm}$ と比較して明らかに減少していた ($P < 0.0001$)。

【胎児診断例の検討】

胎児総胆管嚢腫と診断された9症例を対象として肝門部の嚢腫の大きさと経時的な変化について観察研究を行った。出生後の検査で7例は先天性胆道拡張症、2例は胆道閉鎖症と診断された。胎児期の肝門部の嚢腫のサイズが2cm以上であった割合は先天性胆道拡張症で100% (7/7例)、胆道閉鎖症で50% (2/2例)であった。妊娠週数の進行に伴い嚢腫のサイズが増大した割合は、先天性胆道拡張症で71.4% (5/7例)、胆道閉鎖症で0% (0/2例)であった。

【疾患特異的iPS細胞を用いた疾患解析】

Hirschsprung病家族例 (父・娘、娘の方がより重症) と非罹患者家族 (母) よりインフォームドコンセントを得て末梢血を採取した。得られた末梢血より単核球を分離し、それぞれにOct3/4, Sox2, Klf4, L-Myc, Lin28, shp53の6つの遺伝子をエピソーマルベクターで導入し、iPS細胞の樹立を行った。

疾患解析に用いるiPS細胞を樹立し神経堤細胞への分化系を構築することができたが、病態解明につながる表現型を明確に提示できていない。神経堤細胞の分化能や遊走能の解析のための実験系を構築しつつあり、これらの実験系を用いてより病態に迫るデータを集積していく必要がある。

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者が一同に会して、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Hypo例について、免疫組織化学評価を行い、H類縁の診

断基準作成に貢献。

胎児診断に関しては、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H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。

【薬物療法およびオーファンドラッグのピックアップ】

H類縁に対する薬物療法の分析を漢方薬も含めて行いおよびオーファンドラッグの候補を文献的にピックアップした。大建中湯が使用頻度が多くやや有効なものがみられたがあきらか推奨できる有効なものは見出せなかった。IFALDに対するオメガベンはすでに動き始めている。

【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。

尚、自己評価としては以下の通りである。

1) 達成度について

各疾患について、診断基準、重症度分類を策定できたことは、一定の目的に到達できたものと判断できる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

小児外科、小児（内）科、小児病理、成人消化器内科、新生児科、産科の横断的分野の分担研究者および研究協力者により一定の研究成果が得られたことは、今後、各疾患の研究を発展させるうえで学術的価値あるものと考えられる。

また希少疾患であるH類縁、胆道閉鎖症、肝血管腫、腹部リンパ管腫、小児非特異性小腸潰瘍の全国横断調査解析資料は、国際的にも価値あるものと考えられる。

これらの疾患の診断基準、重症度分類が策定されたことは、本疾患の存在が広く医療機関に普及し、患者への理解が深まり、小慢や難病指定への道を拓くものである。

3) 今後の展望について

小児科から成人領域までの各専門領域にまたがる横断的な研究が今後加速するものと期待できる。

H類縁のHypoに関しては、上位空腸瘻を先ず造設し、その後に腸瘻肛門側腸管の機能判定と萎縮防止を行い、全腸管温存する方法が最も本疾患の予後を改善するものと判断され、治療指針を作成できる。

全国横断的調査から得られた解析結果は国外へも発信する必要があるため逐次英文論文化する。

本研究で策定した診断基準（案）、重症度基準（案）を、各関連学会等で認定した上で公開し、Public commentを得たのち確定する予定である。

今後成人期へのシームレスな移行が望まれる。

4) 研究内容の効率性について

学会の協力が得られたため、悉皆性の高い調査が可能であった。

当初は多領域の研究者により意見が異なり研究の遂行に時間を要したが、研究者が一同に会した数回の会議を経て共通の理解が得られた。その後は、会議やメール会議を経て効率的に研究が行われた。

E. 結論

H類縁のうち、Hypo、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. 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・膵・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

平田留美子, 水落建輝, 柳忠宏, 関祥孝, 深堀優, 牛島高介, 木村昭彦, 松石豊次郎. Hirschsprung病との鑑別を要した新生児ミルクアレルギーの1例. 小児科臨床. 65:2250-3,2012

八木実. 小児便秘に対する大建中湯の効果をフェコフローメトリーにより判定. 漢方医学. 36(1):38-42,2012

松井陽.胆道閉鎖症のスクリーニング-便色カードを母子健康手帳に綴じ込むことの意義-小児保健研究.71(6):795-799,2012

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, 荻本康史, 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

藤野明浩. リンパ管腫(リンパ管奇形)の診断・治療戦略. PEPARS 71, 血管腫・血管奇形治療マニュアル. (11), 68-77,2012

藤野明浩. リンパ管腫. 小児科診療. 75(2)207-212,2012

齋藤潤, 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

Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T. Isolated hypoganglionosis: results of a nationwide survey in Japan. Pediatr Surg Int. 29(11) : 1127-1130, 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

Alatas FS, Masumoto K, Esumi G, Nagata K, Taguchi T. Significance of abnormalities in systems proximal and distal to the obstructed site of duodenal atresia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 54(2):242-7, 2012

Taguchi T, Nagata K, Kinoshita Y, Ieiri S, Tajiri T, Teshiba R, Esumi G, Karashima Y, Hoka S, Masumoto K. The utility of muscle sparing axillar skin crease incision for pediatric thoracic surgery. Pediatr Surg Int. 28:239-244, 2012

Saeki I, Tokunaga S, Matsuura T, Hayashida M, Yanagi Y, Taguchi T. A formula for determining the standard liver volume in children: a special reference for neonates and infants. Pediatr Transplant. 16(3) : 244-9, 2012

Uchiyama H, Kayashima H, Matomo R, Shirabe K, Yoshizumi T, Ikegami T, Soejima Y, Matsuura T, Taguchi T, Maehara Y. Relevance of HLA compatibility in living donor liver transplantation : the double-edged sword associated with the patient outcome. Clin Transplant. 26(5): E522-9, 2012

Alatas FS, Hayashida M, Matsuura T, Saeki I, Yanagi Y, Taguchi T. Intracranial hemorrhage associated with vitamin K-deficiency bleeding in patients with biliary atresia : focus on long-term outcomes. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 54(4): 552-7, 2012

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- β 1. *Ann Transplant.* 18:63-68,2013

Matsuura T, Kohashi K, Yanagi Y, Saeki I, Hayashida M, Aishima S, Oda Y, Taguchi, A morphological study of the removed livers from patients receiving living donor liver transplantation for adult biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 8(12):1171-5,2012

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)

Fuchimoto Y, Morikawa N, Kuroda T, Hirobe S, Kamagata S, Kumagai M, Matsuoka K, Morikawa Y. Vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide chemotherapy resolves Kasabach-Merritt syndrome resistant to conventional therapies. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society.* 54(2):285-7,2012

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 β 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

家入里志, 手柴理沙, 永田公二, 三好きな, 田口智章. 本邦におけるImmaturity of Gangliaの病態と臨床像—厚労科研全国2次調査結果より—. 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

田口智章, 家入里志, 手柴理沙, 三好きな, 小林弘幸. 本邦におけるINDの現状—ヒルシユスプルング病類縁疾患全国調査の二次調査結果より—. 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

家入里志, 手柴理沙, 永田公二, 三好きな. 本邦におけるImmaturity of Gangliaの病態と臨床像. 一厚労科研全国2次調査結果より一. 第25回日本小腸移植研究会. 平成25年3月16日, 福岡

永田公二, 林田真, 手柴理沙, 江角元史郎, 柳佑典. 腸管機能不全長期生存例の問題点. 第25回日本小腸移植研究会. 平成25年3月16日, 福岡

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

田口智章. 基調講演: ヒルシュスプルング病根治術式の変遷と最新の術式. 第112回日本外科学会定期学術集会. 平成24年4月12日, 千葉

永田公二, 手柴理沙, 宗崎良太, 林田真, 木下義晶, 家入里志, 田口智章. 当科における carry-over 診療の課題. 第49回日本小児外科学会学術集会. 平成24年5月14～16日, 横浜

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49回日本小児外科学会学術集会. 平成24年5月14～16日, 横浜

田口智章, 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, 牛島高介, 松井陽. Hirschsprung 病類縁疾患の分類と診断基準」～研究班報告から～. 第37回日本外科系連合学会学術集会. 平成24年6月28日～29日, 福岡

Taguchi T, Ieiri S, Kubota A, Iwanaka T, Watanabe Y, Kobayashi H, Ueno S, Nio M, Matsufuji H, Masumoto K, Yagi M, Hamada Y, Kuroda T, Ushijima K, Matsui A. The incidence and criteria of variant Hirschsprung's disease -Results from the nationwide survey in Japan-. 第26回日本小児救急医学会. 平成24年6月1～2日, 東京

林田真, 柳佑典, 池上徹, 吉住朋晴, 副島雄二, 調憲, 前原善彦, 田口智章.
Transplantation Eraにおける胆道閉鎖症の予後. ～A Single-Center Experiences～. 第30回日本肝移植研究会. 平成24年6月14～15日, 福岡

田口智章, 家入里志, 位田忍, 池田佳世, 窪田昭男, 川原央好, 友政剛, 松藤凡, 増本幸二, 牛島高介, 松井陽. わが国の小児CIPSの現状 -Hirschsprung病類縁疾患研究の全国調査結果から-. 第39回日本小児栄養消化器肝臓学会. 平成24年7月13日～14日, 大阪

永田公二, 手柴理沙, 江角元史郎, 家入里志, 木下義晶, 田口智章. 小児外科疾患を有する患者の在宅医療における問題点. 第39回日本小児栄養消化器肝臓学会. 平成24年7月13日～14日, 大阪

林田真, Fatima Safira Alatas, 柳佑典, 田口智章. 現在の新生児ビタミンK投与方法の問題点 -胆道閉鎖症におけるビタミンK欠乏性出血症の検討-. 第39回日本小児栄養消化器肝臓学会. 平成24年7月13日～14日, 大阪

田口智章, 家入里志, 窪田昭男, 岩中督, 松藤凡, 仁尾正記, 上野滋, 黒田達夫, 松井陽. ワークショップ4「小腸移植の適応と将来への展望」国内における腸管運動機能障害の現状調査と小腸移植の適応. 第48回日本移植学会総会. 平成24年9月20～22日, 愛知

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

渡辺芳夫, 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

関祥孝, 水落建輝, 柳忠宏, 牛島高介, 木村昭彦, 松石豊次郎. 消化管感染症を契機に症状が顕在化した乳児消化管アレルギーの2例. 第115回日本小児科学会学術集会 平成24年4月20-22日, 福岡

八木実, 朝川貴博, 田中芳明, 浅桐公男, 深堀優, 田中宏明, 石井信二, 小島伸一郎, 古賀義法, 升井大介, 小松崎尚子. Hirschsprung病類縁疾患の治療戦略 Hirschsprung病類縁疾患患児に対する漢方治療. 第37回日本外科系連合学会学術集会. 平成24年6月29日, 福岡

窪田正幸, 奥山直樹, 佐藤佳奈子, 仲谷健吾, 荒井勇樹, 大山俊之. 当科における胆道閉鎖術後自己肝長期生存例の現況と問題点 第39回日本胆道閉鎖研究会. 平成24年11月17日, 大阪

林田真, 柳佑典, 田口智章. 脳死肝臓移植希望レシピエント選択基準の現状と問題点. 第49回日本小児外科学会. 平成24年年5月14-16日, 横浜

黒田達夫. 血管腫. 第32回日本周産期新生児医学会シンポジウム. 平成25年2月7日-8日, 福岡

藤野明浩, 斉藤真梨, 森川康英, 上野滋, 岩中督. リンパ管腫の重症・難治性度診断基準の作成-厚生労働省科研費難治性疾患克服研究事業研究結果報告-. 第49回日本小児外科学会学術集会. 平成24年5月16日, 横浜

藤野明浩, 小関道夫, 高橋正貴, 石濱秀雄, 山田耕嗣, 山田和歌, 武田憲子, 渡邊稔彦, 田中秀明, 金森豊. プロプラノロール療法を施行した難治性リンパ管腫症例の検討(シンポジウム). 第9回血管腫・血管奇形研究会. 平成24年7月14日, 長崎

Fujino A, Kitamura M, Tanaka H, Takeda N, Watanabe T, Kitano Y, Kuroda T. A Study of Lymphatic Flow in Lymphangioma. リンパ研究会. 平成24年9月5日, 東京

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(現局性リンパ管腫)に対するエタノール局注療法. 第32回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会. 平成24年11月2日, 静岡

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

F S Alatas, Hayashida M, Yanagi Y, Taguchi T. Gastrointestinal complications following liver transplantation. AAPS2012. Oct 8-10, 2012, Seoul

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

Abukawa D, Kakuta F, Takeyama J, Tazawa Y. Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts in transient neonatal cholestasis. WCPGHAN 2012. Nov 14,2012, Taipei, Taiwan.

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, Kitamura M, Kuroda T, Kitano Y, Morikawa N, Tanaka H, Takayasu H, Takeda N, Suzuhigashi M, Matsuda S, Yamane Y, Masaki H: A Study of Lymphatic Flow in Lymphangioma. AAPS 2012. Oct 10, 2012, Seoul, Korea

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 drug (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.

G. 知的財産の出願・登録状況

なし

II. 分担研究報告

Hirschsprung病類縁疾患：Hirschsprung病類縁疾患の定義と分類

研究代表者 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
研究分担者（順不同） 松藤 凡 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授
窪田 昭男 大阪府立母子保健総合医療センター小児外科 主任部長

【研究要旨】

Hirschsprung病類縁疾患の定義と分類を作成するにあたって、本疾患の造詣の深い小児外科、小児科、消化器内科各分野の研究者によるコンセンサス会議を経て、定義と分類を作成した。

Hirschsprung病類縁疾患は、直腸に神経節細胞が存在するにもかかわらず、Hirschsprung病と類似した症状を呈する疾患群の総称である。Hypoganglionosis, Immaturity of ganglion cells, Neuronal Intestinal Dysplasia (NID), Megacystis-Micron-intestinal Hypoperistalsis Syndrome (MMIHS), Segmental dilatation, idiopathic Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction (CIIP), Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)の7疾患が含まれ、これらを腸管神経節細胞病理学的な異常の有無により分類を試みた。

研究協力者

友政 剛（パルこどもクリニック病院長）
川原 央好
（大阪府立母子保健総合医療センター
小児外科副部長）

いて神経節細胞が欠如していること、acetylcholine esterase (AChE) 陽性神経線維が増生していること、直腸肛門反射が陰性であることなどが相次いで報告された。その後も、多くの研究者とりわけ小児外科医によって腸管神経系を中心に、発生学、病理学、生理学的な研究が精力的に行われてきた。

A. 背景

1886年、デンマークの小児科医であるHarold Hirschsprungが便秘、結腸の拡張を主訴とした2乳児の経過と剖検所見の詳細な報告したことから、本症は、Hirschsprung病（ヒルシュスプルング病、以下H病）または先天性巨大結腸症（congenital megacolon）と呼ばれるようになった。1948年、小児外科医Swensonが、蠕動の低下した遠位側結腸を切除し根治に成功した（2）。これを機に、H病では、遠位側結腸にお

このようななかで、腸管神経節細胞が存在するにもかかわらず腸閉塞症状、腸管拡張、慢性便秘などのHirschsprung病に類似した症状や検査所見を認める幾つかの疾患が報告され、これらはHirschsprung病類縁疾患（variant Hirschsprung's disease, a allied Hirschsprung's disease、以下H病類縁疾患）と呼ばれるようになった。その後の腸管神経節細胞を中心とした病態の理解が深まるとともに、H病類縁疾患に

含まれる疾患にも変遷がみられてきた。

一方、小児科および成人領域においても消化管機能の研究が幅広くなされ、器質的な閉塞がないにも関わらず長期に腸閉塞症状をきたすものを慢性偽性腸閉塞症 (chronic intestinal pseudo-obstruction, CIPO) と称し、その病態の解明と分類が行われてきた。

この班研究を開始するあたり、H病類縁疾患とCIPO、それぞれの疾患概念と分類の一部に齟齬が生じる可能性が危惧された。また、これらの疾患は、発生頻度が少なく未だ治療方法も確立していないが、栄養療法や感染コントロールなどの補助療法の進歩に伴い長期生存例が増えてきた。これらの患者は病悩期間が長く、小児期から成人期への移行症例も多々見られる。このため本研究班では、H病類縁疾患の概念と分類に関して、小児および成人領域においても共通の理解を得る必要があると判断した。

B. コンセンサス会議

研究分担者、研究協力者に加えて、この分野に造詣の深い小児外科、小児科、成人消化器内科の研究協力者が、3度にわたって一同に介し長時間に及ぶ議論を行った。また、この間、メールによる審議も頻回に行われた。

C. Hirschsprung病類縁疾患の定義

Hirschsprung病は、遠位側腸管の無神経節細胞症に起因する蠕動不全と直腸肛門反射の欠如により、近位側腸管の拡張、胎便排泄遅延、腹部膨満、胆汁性嘔吐、便秘をきたすが、腸管神経節細胞が存在するにもかかわらずHirschsprung病と類似した症状や所見を認めるものがあり、これらをHirschsprung病類縁疾患と称する。このなかには、Hypoganglionosis, Immaturity of ganglion cells, Neuronal Intestinal Dysplasia (NID), Megacystis-Micolon-intestinal

Hypoperistalsis Syndrome (MMIHS), Segmental dilatation, Idiopathic Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction (CIPO), Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)の7疾患が含まれる。これらには、腸管神経の異常を認めるもの、蠕動障害をきたすもの、腸管の拡張をきたすもの、直腸肛門反射が陰性のものが含まれており、病理所見、消化管機能、臨床像などのいずれかがH病と類似しているが、全ての所見がH病と一致したものはない。

D. Hirschsprung病類縁疾患の分類

Hirschsprung病類縁疾患を病理組織学的な腸管神経節細胞の異常所見の有無により、以下のように分類を行った (図-1)。

Hirschsprung病類縁疾患

- 神経節細胞に異常所見があるもの (HE染色またはAchE染色)
 - Hypoganglionosis
 - congenital
 - acquired
 - Immaturity of ganglion cells
 - Intestinal Neuronal Dysplasia (IND)
- 神経節細胞に異常所見のないもの (HE染色またはAchE染色)
 - Megacystis-Micolon-intestinal Hypoperistalsis Syndrome (MMIHS)
 - Segmental dilatation
 - Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)
 - Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction (CIPO)

註) 病理学的診断は、HE染色またはAchE染色の所見により行う。病理学的検索が行われていないものは、疑い症例とする。

E. 考察

Hirschsprung病類縁疾患の定義と分類を作成した。今後、小児期から成人期への移行症例が増加することが予測され、各領域が共通の認識のもとに診療にあたる必要性を痛感した。Hirschsprung病類縁疾患の各項目においても、多領域に配慮した診断基準やガイドラインの作成が不可欠である。

F. 研究発表

1. 論文発表

長谷川泰浩，位田忍，窪田昭男他．Hirschsprung病類縁疾患に対するsynbioticsの投与経験，日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌．26:54，2012

川原央好，池田佳世，橘真紀子．ヒルシュスプルング病 小児消化器疾患 臨床・病理カンファレンス．82-85，2012

田口智章，前田貢作，仁尾正記．小児外科から成人内科への移行（トランジション）診断と治療 101(12)：1785-1791，2013

Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T. Isolated hypoganglionosis: results of a nationwide survey in Japan.

Pediatr Surg Int 29(11)：1127-1130，2013

2. 学会発表

川原央好，窪田昭男，位田忍，他．QOLの向上をめざした慢性特発性偽性腸閉塞(CIIPS)に対する治療戦略，第49回日本小児外科学会学会集會 平成24年5月14-16日，横浜

Onishi S, Matsufuji H et.al. Clinical features for

congenital jejunal stenosis, PAPS2012, Jun3-7, 2012, Shanghai, China

Taguchi T, Ieiri S, Kubota A, Iwanaka T, Watanabe Y, Kobayashi H, Ueno S, Nio M, Matsufuji H, Masumoto K, Yagi M, Hamada Y, Kuroda T, Ushijima K, Matsui A. The incidence and criteria of variant Hirschsprung's disease - Results from the nationwide survey in Japan-. PAPS2012 Jun3-7, 2012, Shanghai, China

田口智章，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，牛島高介，松井陽。「Hirschsprung病類縁疾患の分類と診断基準」～研究班報告から～．第37回日本外科系連合学会学術集會 平成24年6月28-29日，福岡

田口智章，家入里志，位田忍，池田佳世，窪田昭男，川原央好，友政剛，松藤凡，増本幸二，牛島高介，松井陽．わが国の小児CIPSの現状 -Hirschsprung病類縁疾患研究の全国調査結果から-．第39回日本小児栄養消化器肝臓学会，平成24年7月13-14日，大阪

田口智章，家入里志，手柴理沙，三好きな，小林弘幸．本邦におけるINDの現状－ヒルシュスプルング病類縁疾患全国調査の二次調査結果より－．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

家入里志，手柴理沙，永田公二，三好きな，田口智章．本邦におけるImmaturity of Gangliaの病態と臨床像－厚労科研全国2次調査結果より－，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