

2014/5080A

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)

小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含する  
ガイドラインの確立に関する研究

(H26-難治等(難)一般-045)

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田口 智章

平成 27(2015) 年 3 月

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)

小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含する  
ガイドラインの確立に関する研究

(H26-難治等(難)-一般-045)

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田口 智章

平成 27(2015) 年 3 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

- 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 ..... 1  
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 ..... 11  
松藤 凡、中島 淳、窪田 昭男、渡邊 芳夫、金森 豊、下島 直樹  
濱田 吉則、増本 幸二、山高 篤行、村永 文学
2. ヒルシュスプルング病 ..... 13  
家入 里志、葦澤 融司、仁尾 正記、窪田 正幸、秋山 卓士、河野 美幸、  
川原 央好、本多 昌平、漆原 直人
3. 腹部リンパ管疾患(リンパ管腫・リンパ管腫症) ..... 32  
藤野 明浩、小関 道夫、上野 滋、岩中 督、森川 康英、野坂 俊介  
松岡 健太郎、木下 義晶
4. 仙尾部奇形腫 ..... 51  
田尻 達郎、臼井 規朗、田村 正徳、左合 治彦、野坂 俊介、米田 光宏  
宗崎 良太
5. 非特異性多発性小腸潰瘍症 ..... 68  
内田 恵一、中島 淳、位田 忍、牛島 高介
6. 先天性吸収不全 ..... 70  
位田 忍、虫明 聡太郎、工藤 孝広、松井 陽、新井 勝大、工藤 豊一郎  
米倉 竹夫、土岐 彰、永田 公二、玉井 浩
7. 小腸移植の適応基準 ..... 73  
福澤 正洋、上野 豪久、和田 基、古川 博之、上本 伸二、星野 健  
阪本 靖介
8. 疾患登録やフォローアップ体制の構築について ..... 81  
北岡 有喜

9. 移行期および成人期の対応 .....	88
中島 淳、春間 賢、福土 審、位田 忍、八木 實、北川 博昭、前田 貢作 奥山 宏臣、尾花 和子	
10. Hirschsprung 病類縁疾患に対する病理学的検討 .....	90
中澤 温子、小田 義直、義岡 孝子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	93
IV. 研究成果の刊行物・別刷 .....	99
V. 資料	
1. 疾患概要 .....	185
2. 班会議	
[全体] .....	195
a) 第 1 回コアメンバー会議 議題	
b) 第 1 回ガイドライン作成コアメンバー会議 議事録	
c) 第 2 回ガイドライン作成コアメンバー会議 議事録	
d) 全体会議 議題	
[ヒルシュスプルング病類縁疾患] .....	203
a) ガイドライン作成コアメンバー会議 議事録	
b) ガイドライン作成グループ会議 議事録	
[腹部リンパ管疾患] .....	207
a) 第 1 回「腹部リンパ管疾患」サブグループ会議 議事録	
b) 第 2 回「腹部リンパ管疾患」サブグループ会議 議事録	
c) 第 3 回「腹部リンパ管疾患」サブグループ会議 議事録	
d) 第 4 回「腹部リンパ管疾患」サブグループ会議 議事録	
e) 第 5 回「腹部リンパ管疾患」サブグループ会議 議事録	
[仙尾部奇形腫] .....	233
第 1 回仙尾部奇形腫班会議 議事録	
3. 研究班名簿 .....	235

# I . 総括研究報告

## 小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含する ガイドラインの確立に関する研究 (H26—難治等(難)—一般—045)

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

小児期からの希少難治性消化管疾患は、ヒルシュスプルング病類縁疾患（以下H類縁）、ヒルシュスプルング病（以下H病）、非特異性多発性小腸潰瘍症、先天性吸収不全症、仙尾部奇形腫、腹部リンパ管腫など、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とるものが多い。

これらの疾患は特定疾患(指定難病)の条件である(1)希少性、(2)原因もしくは病態不明、(3)治療法未確立、(4)長期にわたる医療費を必要とする、の4条件をいずれも満たすものが多く含まれているが、特定疾患に指定されていない。したがってこれらの疾患に適切な医療政策を施行していただくためには、全国調査による病態把握と適切な疾患分類に基づく診断基準や重症度分類の作成、移行期、成人期までを包含する診断治療のガイドラインの確立が急務である。

今年度はH類縁、腹部リンパ管腫、仙尾部奇形腫はガイドライン作成のための説明会ならびにCQ作成を行い、文献のピックアップを進めている。H病と先天性吸収不全症は全国調査に取りかかった。

非特異性多発性小腸潰瘍症は小児例が極めて少ないため、まず英文論文作成を行い、成人例のガイドライン作成に情報提供を行っている。

尚、この研究班の成果としてH類縁のうち重症3疾患の99慢性特発性偽性腸閉塞症、100巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症、101腸管神経節細胞僅少症は平成27年1月1日から指定難病110に指定された。

以上のように、初年度の目標はほぼ達成できている。

### 分担研究者

松藤 凡 聖路加国際病院 副院長  
位田 忍 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 診療局長(内科)  
牛島 高介 久留米大学医療センター 小児科 准教授  
川原 央好 浜松医科大学 小児外科 特任准教授  
中島 淳 横浜市立大学 消化器内科 教授  
春間 賢 川崎医科大学 消化管内科 教授  
福土 審 東北大学大学院医学系研究科 行動医学分野 教授

福澤 正洋 大阪府立母子保健医療総合医療センター 総長  
 窪田 昭男 和歌山県立医科大学 外科学第二講座 学長特命教授  
 漆原 直人 静岡県立こども病院 小児外科 科長  
 渡邊 芳夫 あいち小児保健医療総合センター 副センター長  
 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  
 内田 恵一 三重大学医学部附属病院 医療福祉支援センター 部長  
 下島 直樹 慶應義塾大学医学部 小児外科 講師  
 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  
 上野 滋 東海大学医学部 外科学系小児外科学 教授  
 濱田 吉則 関西医科大学外科学講座教授・小児外科診療教授  
 増本 幸二 筑波大学医学医療系 小児外科 教授  
 山高 篤行 順天堂大学 小児外科 主任教授  
 家入 里志 九州大学医学研究院 小児外科学分野 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  
 菫澤 融司 杏林大学医学部 小児外科学 教授  
 窪田 正幸 新潟大学医歯学系 小児外科学 教授  
 秋山 卓士 広島市立広島市民病院 小児外科 主任部長  
 河野 美幸 金沢医科大学 小児外科 教授  
 本多 昌平 北海道大学病院 消化器外科 I 助教  
 虫明聡太郎 近畿大学医学部奈良病院 小児科 教授  
 工藤 孝広 順天堂大学小児科 准教授  
 松井 陽 聖路加国際大学 看護学部・小児科学 特任教授  
 新井 勝大 国立成育医療研究センター 消化器科 医長  
 工藤豊一郎 国立成育医療研究センター 器官病態系内科部 肝臓内科医長  
 米倉 竹夫 近畿大学医学部奈良病院 小児外科 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  
 永田 公二 九州大学病院 総合周産期母子医療センター（新生児外科部門） 助教  
 田尻 達郎 京都府立医科大学医学系研究科 小児成育外科 教授  
 臼井 規朗 大阪府立母子保健医療総合医療センター 小児外科 主任部長  
 田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター 小児科 教授  
 左合 治彦 国立成育医療研究センター 副院長、周産期・母性診療センター長  
 米田 光宏 大阪市立総合医療センター 小児外科 部長  
 野坂 俊介 国立成育医療研究センター 放射線診療部 部長  
 宗崎 良太 九州病院 先端医工学診療部 助教  
 藤野 明浩 慶應義塾大学医学部 外科学（小児） 専任講師  
 岩中 督 東京大学大学院医学系研究科 小児外科 教授  
 森川 康英 慶應義塾大学医学部 小児外科 講師

小関 道夫 岐阜大学医学部附属病院 小児科 助教  
 松岡健太郎 国立成育医療研究センター 病理診断部 病理診断科医長  
 木下 義晶 九州大学病院 総合周産期母子医療センター（新生児外科部門） 准教授  
 尾花 和子 山梨県立中央病院 小児外科 科長  
 北川 博昭 聖マリアンナ医科大学 外科学 小児外科 教授  
 前田 貢作 神戸大学大学院医学研究科 小児外科学 客員教授  
 奥山 宏臣 大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科 教授  
 和田 基 東北大学大学院医学系研究科 小児外科学分野 准教授  
 上野 豪久 大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科 助教  
 古川 博之 旭川医科大学医学部 外科学講座消化器病態外科学分野 教授  
 上野 伸二 京都大学大学院医学研究科 外科学講座肝胆膵・移植外科学分野 教授  
 星野 健 慶應義塾大学医学部 小児外科 准教授  
 阪本 靖彦 熊本大学大学院 生命科学研究部 講師  
 中澤 温子 国立成育医療研究センター 病理診断部 部長  
 小田 義直 九州大学医学研究院 腫瘍病理学 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  
 本多 昌平 北海道大学病院 消化器外科 I 助教  
 北岡 有喜 京都医療センター臨床研究センター 医療情報部長  
 臨床研究センター臨床研究企画運営部 情報化推進研究室長  
 玉井 浩 大阪医科大学小児科学 教授  
 黒田 達夫 慶應義塾大学医学部 小児外科 教授  
 藤井 喜充 関西医科大学 小児科学講座 講師  
 山田 佳之 群馬県立小児医療センター アレルギー感染免疫・呼吸器科 部長

## A. 研究目的

小児期からの希少難治性消化管疾患である、H類縁、H病、非特異性多発性小腸潰瘍症、先天性吸収不全症、仙尾部奇形腫、腹部リンパ管腫は、特定疾患の4条件を満たすものが多いものの未だ指定されていない。そのため診断基準や重症度分類や診療ガイドラインの確立が急務である。

H類縁は腸管神経節細胞が存在するが恒常的に蠕動不全をきたす疾患である。先行研究（H24-25厚労科研）で全国調査を実施し、分類(Taguchi T. JPGN投稿中)、診断基準、重症度分類の作業を進めてきた(Watanabe Y. PSI, 2013)。H病は無神経節領域が長いものは栄養障害のみならず高度脱水になる。本症は30年間にわたり教室で全国調査を行ってきた実績があり(Suita S. JPS, 2005)重症度の階層化が可能である。非特異性多発性小腸潰瘍症は小児にも存在することが先行研究（H24-25厚労科研）にて明らかになり詳細な調査を進めている。先天性吸収不全症は難治性下痢や成長障害をきたす数種の疾患を含み小慢の実績から100例程度の症例数が推測されるが、実態が不明である。仙尾部奇形腫は成人に至るまで排便障害などの消化管障害をきたし、先行研究（H22-23厚労科研）で胎児診断例の全国調査を実施し(Usui N. JPS, 2012)「治療フローチャート」をまとめたが、



ガイドラインは未着手である。腹部リンパ管腫は消化管からの感染による敗血症や、蛋白漏出や腸閉塞による成長障害をきたす。先行研究（H24-25厚労科研）にて登録体制をスタートした。

この研究では、H26年度に新規調査と追加調査の必要な疾患の全国調査を関連学会と連携して行い、調査が終了している領域はガイドラインの作成開始。H27-H28年度は症例の分析、疾患別に学会と連携して診断基準、重症度、ガイドラインを確立する。さらに疾患登録と長期フォローアップ体制を構築する。

## B. 研究方法

6つの疾患群について、全国調査未実施の疾患群、追加調査が必要な疾患群の調査研究を実施する。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、悉皆性の高い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6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証を行い、学会がauthorizeする診断基準、重症度分類、ガイドラインを作成する。また疾患登録と長期フォローアップシステムを構築する。手術例はNCDのデータと照合して悉皆性を高める。

（倫理面への配慮）

本研究は申請者または各グループ代表の施設の倫理委員会の承認の元に実施している。

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、患者やその家族の個人情報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。

なお、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。

## C. 研究結果

### (1) H病類縁疾患

重症3疾患（神経節細胞僅少症、巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症、慢性特発性偽性腸閉塞症）の診断基準、重症度を日本小児外科学会承認いただき、平成27年1月に新規小慢および難病に指定された。さらに、ガイドライン作成メンバーを決定し、SCOPEを策定し、CQを7つ設定した。

### (2) H病

本疾患の診断基準、重症度を学会承認され、平成27年1月に新規小慢に指定された。全国アンケート調査票を作成した。年度内にH病全国アンケート調査を実施・終了する見込み。

### (3) 非特異性多発性小腸潰瘍

集積症例の遺伝子検査は終了し、平成26年7月25日および平成27年1月23日開催の成人の研究班「難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に基づいた治療法探索」（松本主之班）にて診断基準に関する意見交換を行う。小児例まとめの英文論文作成中。

### (4) 先天性吸収不全症

疾患の分類整理と調査対象の決定を終了。全国調査を施行。一次調査一回目の回収率不良の

ため補足調査を行い一次調査を平成27年1月に終える見込み。その結果を踏まえ二次調査を平成27年5月に達成見込み。

一次調査の回収率は、平成26年12月22日現在、小児科関連297/610(49%)、小児外科関連27/98(28%)であった。

(5) 仙尾部奇形腫

診断基準、重症度を学会承認され、平成27年1月に新規小慢に指定された。ガイドラインのSCOPEが決定し、システマティックレビューを開始する段階。

(6) 腹部リンパ管腫・リンパ管腫症

リンパ管腫・リンパ管腫症の診断基準等を作成し学会承認を得て、平成27年1月より新規の小慢として指定された。またリンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーム病をそれぞれ難病指定されるべく三村班と共同で診断基準と重症度・難治性度分類を作成し厚労省に提出した。ガイドラインはSCOPEの作成まで終了。

#### D. 考察

H類縁、非特異性多発性小腸潰瘍症、腹部リンパ管腫は先行研究（H24,H25厚労科研）にて全国調査を実施し、疾患概念の整備、診断基準、重症度分類の作業を進めてきた。また仙尾部奇形腫は先行研究（H22,H23厚労科研）で胎児診断例の全国調査を実施し、「治療フローチャート」としてまとめたが、出生後診断例は未着手である。またH病は30年間にわたり教室で全国調査を行ってきた実績があり重症例の階層化が可能である。一方、先天性吸収不全症は小児慢性特定疾患(小慢)の実績から100例程度の症例数が推測されるが、きちんとした調査がなされておらず実態が不明である。

しかしいずれの疾患も我々の研究班を中心に、診断基準、重症度分類、疾患概要を作成し、平成27年1月1日に小慢に指定された。さらにH類縁のうち3疾患は平成27年1月1日に指定難病110に指定された。

今回、これらの疾患群に対して、関連する7つの学会・研究会およびNCDと連携し、Mindsに指導を仰ぎながら、必要に応じた調査研究、ガイドラインの作成を開始した。手術症例はNCDに照合し悉皆性を担保する。また、学会と連携した登録制度やポケットカルテを応用した。長期フォローアップが可能な体制を整備し、長期フォローアップデータに基づいた特定疾患の対象疾患や認定要件の見直し、移行期および成人期医療に関する検討もスタートした。

#### E. 結論

- ①6つの疾患群のうち、3つの群はガイドライン作成に着手した。
- ②2つの群は全国調査のフォーマットを作成し、調査に着手した。
- ③残る1つの群は症例数が極めて少ないため成人例との連携をはかる。
- ④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、移行期医療の検討にも着手した。

【謝辞】本研究は科研費(H26-難治等一般-045)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

藤田紋佳, 林田真, 田口智章. 生体肝移植後の学童後期・思春期の小児の療養生活の実態と生活の満足度. 移植, 49(2-3):303-311,2014

松浦俊治, 林田真, 吉住朋晴, 調憲, 前原喜彦, 田口智章. 特集 小児肝胆膵疾患のトランジション 肝移植. 肝胆膵. 69(4):527-531,2014

田口智章. 乳歯歯髄幹細胞を用いた肝再生療法の開発. 九州大学医学部同窓会誌学士鍋. 170:7-9,2014

田口智章. ヒルシュスプルング病および類縁疾患. 隔月刊誌 こどもケア 特集 消化器疾患の見方. 岸田良平 編集, 日総研グループ. 44-51,2014

田口智章, 玉井浩, 友政剛, 松井陽 編集主幹. 小児栄養消化器肝臓病学. 日本小児栄養消化器肝臓学会 編集, 株式会社 診断と治療社,2014

田口智章. D 腸・肛門 IV. 機能性消化管疾患 21. Hirschsprung病. 小児栄養消化器肝臓病学. 日本小児栄養消化器肝臓学会 編集, 株式会社 診断と治療社. 290-294,2014

田口智章. D 腸・肛門 IV. 機能性消化管疾患 22. Hirschsprung病類縁疾患. 小児栄養消化器肝臓病学日本小児栄養消化器肝臓学会 編集, 株式会社 診断と治療社. 295-298,2014

田口智章. 小児外科学, 週刊日本医事新報 臨床医学の展望—30領域のトピックス, 106-108, 2015

田口智章, 渡邊芳夫, 松藤 凡. ヒルシュスプルング病類縁疾患の診断と治療の現状, チャイルドヘルス, 18(3). 31-35, 2015

#### 2) 海外

Sakamoto S, Kasahara M, Mizuta K, Kuroda T, Yagi T, Taguchi T, Inomata Y, Umeshita K, Uemoto

S.Nationwide survey of the outcomes of living donor liver transplantation for hepatoblastoma in Japan.Liver Transpl. 20(3):333-46, 2014

Taguchi T, Kobayashi H, Kanamori Y, Segawa O, Yamataka A, Sugiyama M, Iwanaka T,Shimojima N, Kuroda T, Nakazawa A, Oda Y, Miyoshi K, Ieiri S.Isolated intestinal neuronal dysplasia Type B (IND-B) in Japan: results from a nationwide survey. Pediatr Surg Int. 30(8):815-822,2014

Yuniartha R, Alatas FS, Nagata K, Kuda M, Yanagi Y, Esumi G, Yamaza T, Kinoshita Y, Taguchi T.Therapeutic potential of mesenchymal stem cell transplantation in a nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia rat model. Pediatr Surg Int. 30(9):907-14,2014

Muto M, Matsufuji H, Tomomasa T, Nakajima A, Kawahara H, Ida S, Ushijima K, Kubota A, Mushiake S, Taguchi T.Pediatric chronic intestinal pseudo-obstruction is a rare, serious, and intractable disease: A report of a nationwide survey in Japan.J Pediatr Surg. 49(12):1799-803,2014

## 2. 学会発表

### 1) 国内

田口智章. ヒルシユスプルング病 (巨大結腸症) および類縁疾患の基礎と治療. 静岡県立こども病院オープンセミナー. 平成26年1月10日, 静岡

永田公二, 家入里志, 田口智章. 当科におけるcongenital hypoganglionosisの治療方針. 第44回日本小児消化管機能研究会. 平成26年2月15日, 大阪市

江角元史郎, 永田公二, 宗崎良太, 林田真, 家入里志, 木下義晶, 田口智章. Immaturity of Ganglia 3例の臨床経過. 第44回日本小児消化管機能研究会. 平成26年2月15日, 大阪市

小幡聡, 家入里志, 吉丸耕一郎, 三好きな, 宮田潤子, 田口智章. “Suspected” IND 8例の経験. 第44回日本小児消化管機能研究会. 平成26年2月15日, 大阪市

田口智章. 日本におけるヒルシユスプルング類縁疾患の現状. 第26回日本小腸移植研究会. 平成26年3月15日, 栃木

林田真, 永田公二, 江角元史郎, 吉丸耕一郎, 柳佑典, 田口智章. Congenital hypoganglionosisに対する治療方針. 第26回日本小腸移植研究会. 平成26年3月15日, 栃木

吉丸耕一郎, 林田真, 柳佑典, 江角元史郎, 永田公二, 家入里志, 木下義晶, 田口智章. 当科における慢性特発性偽性腸管塞(CIIP)症例に対する検討. 第26回日本小腸移植研究会. 平成

26年3月15日, 栃木

田口智章. ヒルシュスプルング病類縁疾患(H類縁)の歴史, 定義, 分類, 予後. 第51回日本小児外科学会学術集会. 平成26年5月8日(木)~10日(土), 大阪

永田公二, 林田真, 江角元史郎, 田口智章. 当科における超短腸症候群の長期経過に関する検討. 第51回日本小児外科学会学術集会. 平成26年5月8日(木)~10日(土), 大阪

永田公二, 江角元史郎, 宗崎良太, 林田真, 松浦俊治, 家入里志, 木下義晶, 田口智章. Congenital hypoganglionosis と超短腸症候群の治療方針に関する検討. 日本外科代謝栄養学会第51回学術集会. 平成26年7月4日(金)~5日(土), 大阪

Taguchi T. The Current Status of Liver Transplantation in Department of Pediatric Surgery. 第74回刀圭会. 平成26年7月26日(土), 福岡

福原雅弘, 永田公二, 江角元史郎, 宗崎良太, 林田真, 松浦俊治, 家入里志, 木下義晶, 田口智章. Congenital hypoganglionosisにおける治療方針の検討. 第44回九州小児外科研究会. 平成26年9月6日(土), 福岡

林田真, 松浦俊治, 吉丸耕一朗, 柳佑典, 江角元史郎, 池上徹, 吉住朋晴, 調憲, 前原喜彦, 田口智章. 小児肝移植におけるサイトメガロウイルス感染. 第50回日本移植学会総会. 平成26年9月10日(水)~12日(金), 東京

林田真, 松浦俊治, 吉丸耕一朗, 柳佑典, 田口智章. 肝移植を念頭に置いた葛西手術の妥当性. 第41回日本胆道閉鎖症研究会. 平成26年11月15日, 熊本

## 2) 海外

Taguchi T, Ieiri S, Miyoshi K, Watanabe Y, Kobayashi H, Fukuzuwa M, Hamada Y, Yagi M, Matsufuji H, Nakazawa A, Kubota A, Iwanaka T, Matsui A. Current status and prognosis of allied disorders of Hirschsprung's disease in Japan-A report from Japanese Study Group of allied disorders of Hirschsprung's disease-. PAPS2014. May 25-29, 2014, Banff, Alberta

Taguchi T, Miyoshi K, Ieiri S, Kobayashi H, Yamataka A, Shimojima N, Kuroda T. Isolated intestinal neuronal dysplasia Type B in Japan-results from nationwide survey. EUPSA2014. June 18-21 2014, Dublin, Ireland

Obata S, Ieiri S, Jinbo T, Yoshimaru K, Miyoshi K, Miyata J, Taguchi T. Clinical Courses of

“Suspected” Intestinal Neuronal Dysplasia Type B in Infant: A Single Institution Experience. XXVIIth INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PAEDIATRIC SURGICAL RESEARCH. September 22-23, Toronto, Canada

Yoshimaru K, Ieiri S, Ishimoto K, Kuriyama N, Joden F, Wada M, Taguchi T. Clinical Characteristics of 77 Bowel Obstruction cases without a History of the Laparotomy – a 10-years single-institute experience -. 第8回カンボジア小児外科学会. November 21-22, 2014, Phnom Penh, Cambodia

#### H. 知的財産の出願・登録状況

なし

## Ⅱ.分担研究報告

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）  
分担研究報告書

## ヒルシユスプルング病類縁疾患

研究分担者 松藤 凡 聖路加国際病院 副院長  
中島 淳 横浜市立大学附属病院・消化器内科 教授  
窪田 昭男 和歌山県立医科大学外科学第二講座・消化器外科 学長特命教授  
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  
金森 豊 独立行政法人国立成育医療研究センター  
臓器・運動器病態外科部・外科(小児外科学、消化管免疫学) 医長  
下島 直樹 慶應義塾大学医学部・小児外科 講師  
濱田 吉則 関西医科大学 外科学講座教授・小児外科診療教授  
増本 幸二 筑波大学医学医療系・小児外科 教授  
山高 篤行 順天堂大学小児外科 主任教授  
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

### 【研究要旨】

小児期からの希少難治性消化管疾患のうちヒルシユスプルング病類縁7疾患について、全国調査による病態把握と適切な疾患分類に基づく診断基準や重症度分類の作成、移行期、成人期までを包含する診断治療のガイドラインを作成する。

### 研究協力者

友政 剛（パルこどもクリニック）

小林 弘幸（順天堂大学）

河合 富士美（聖路加国際大学）

荒木 夕字子（NEC 玉川健康管理センター）

山田 洋平（慶應義塾大学）

狩野 元宏（慶應義塾大学）

高橋 信博（慶應義塾大学）

清水 隆弘（慶應義塾大学）

曹 英樹

（大阪府立母子保健総合医療センター）

松浦 俊治（九州大学）

宮田 潤子（九州大学）

江角 元史郎（九州大学）

神保 教広（九州大学）

小幡 聡（九州大学）

柳 忠宏（久留米大学医療センター）

眞部 紀明（川崎医科大学）

### A. 研究目的

全国調査による病態把握と適切な疾患分類に基づく診断基準や重症度分類の作成、移行期、成人期までを包含する診断治療のガイドラインを作成する。

### B. 研究方法

ヒルシユスプルング病類縁疾患の全国調査結果をもとに、診断基準、重傷度分類策定し、MINDS2014に沿って、診療ガイドラインを策定する。



(倫理面への配慮)

全国調査資料については、患者個人が認識できないように、連結可能な匿名化された資料として九州大学で保存し、実際の分析には個人が特定できないよう匿名化したデータを用いた。

### C. 研究結果

Hirschsprung病類縁7疾患のうち6疾患で診断基準を策定した。全国調査の結果、以下の3疾患が重篤な経過をたどることが判明した。

- 1) Hypoganglionosi (腸管神経細胞減少症)
- 2) Megacystis-Microcolon-Intestinal Hypoperistalsis Syndrome (MMIHS) (巨大膀胱・小結腸・腸管蠕動低下症)
- 3) Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-obstruction(CIIP) (特発性慢性偽性腸閉塞)

このうち2)と3)については、診断基準、重傷度分類の策定が終了した。

現在、MINDS2014にそって診療ガイドライン作成中である。

### D. 結論

予定通り研究が進行している。来年度中に診療ガイドラインを作成し、2年後には、パブリックコメントを求め発刊予定である。

### E. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Muto M, Matsufuji H, Tomomasa T et al: Pediatric chronic intestinal pseudo-obstruction is a rare, serious, and intractable disease: A report of a nationwide survey in Japan. J Pediatr Surg;49:1799-1803,2014.
- 2) 村永文学, 武藤充, 松藤凡 他: 小児慢性特発性偽性腸閉塞症の診断基準案の策定に利用したアソシエーション分析方

法. 日本医療情報学会春季学術大会抄録集18:58-59 2014.

#### 2. 学会発表

Pediatric chronic intestinal pseudo-obstruction is a rare, serious, and intractable disease: A report of a nationwide survey in Japan PAPS 2014 Calgary

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## Hirschsprung病

研究分担者 家入 里志 九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野 准教授  
菑澤 融司 杏林大学医学部・小児外科学 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  
窪田 正幸 新潟大学医歯学研究院・小児外科学 教授  
秋山 卓士 地方独立行政法人広島市立病院機構広島市立広島市民病院・小児外科  
小児外科主任部長  
河野 美幸 金沢医科大学・小児外科 教授  
川原 央好 浜松医科大学・小児外科 特任准教授  
本多 昌平 北海道大学病院消化器外科 I 助教  
漆原 直人 静岡県立こども病院・小児外科 科長

### 【研究要旨】

ヒルシュスプルング病（H病）は肛門から連続性に腸管の神経節細胞が欠如した先天性疾患で、新生児期から小児期まで急性の腸閉塞や重症便秘として発症する。H病の診断ならびに治療方法について一定のコンセンサスは得られているものの、いまだ各施設において統一されていないというのが現状である。このため、各施設においてこれらの症例を詳細に検討することは困難であり、多施設の経験症例を集計することによって、H病の病態・診断・治療の現状を把握し、今後の治療成績向上につなげることが望ましいと考える。

本研究の目的は、かつて厚生労働研究でとりあげられたことのないH病の全国調査を、本疾患を網羅できると考えられる日本小児外科学会認定施設・教育関連施設対象に実施し、本疾患の診断・治療ガイドラインまで進めることである。

現在全国アンケート調査を実施中で年度末に症例数の把握を行い、二次調査で詳細な解析が進む予定である。

### A. 研究目的

ヒルシュスプルング病（H病）は肛門から連続性に腸管の神経節細胞が欠如した先天性疾患で、新生児期から小児期まで急性の腸閉塞や重症便秘として発症する。H病の診断ならびに治療方法について一定のコンセンサスは得られているものの、いまだ各施設において統一されていないというのが現状である。特に根治手術

の術式に関しては、これまでに多数の術式が考案され、年代毎に変遷してきたが、それぞれに長所短所があるため、各施設において施行術式が異なっている。H病は発生頻度が比較的低い疾患であるため、各施設での経験症例数のみでは、手術前後の合併症や長期予後に関する検討が不十分である恐れがある。また、H病患者では、敗血症を伴う重篤な腸炎を発症し、不良な

転帰を辿ることもあり、診断までのプロセスならびに手術前後の管理についても留意すべき点がある。さらに、小腸広域に病変が及ぶ病型では機能的短腸症となり、外科的治療の他に厳重な栄養管理を要し、臓器移植の適応となることがある。遺伝子・染色体異常、合併奇形を伴うような症例もあり、比較的治療法が確立されている疾患ではあるが、治療に難渋することも少なくない。各施設におけるH病経験症例数はそれほど多くはなく、重篤な症状を呈する比較的稀な症例の経験症例数はさらに少なくなってくる。このため、各施設においてこれらの症例を詳細に検討することは困難であり、多施設の経験症例を集計することによって、H病の病態・診断・治療の現状を把握し、今後の治療成績向上につなげることが望ましいと考える。

また本研究を詳細に解析することにより、①病型別の治療成績、②根治術時期による治療成績（短期・長期合併症）、③根治術式別の治療成績（短期・長期合併症）④経験症例数別（施設別）の治療成績、⑤予後不良症例の詳細な解析、を明らかにする

本研究の目的は、かつて厚生労働研究でとりあげられたことのないH病の全国調査を、本疾患を網羅できると考えられる日本小児外科学会認定施設・教育関連施設対象に実施し、本疾患の診断・治療ガイドラインまで進めることである。

## B. 研究方法

- 1) 対象施設:日本小児外科学会の認定設・教育関連施設を対象として実施する。
- 2) 調査表:症例背景、診断方法、治療方法（術式の詳細を含む）、臨床経過、生命予後、短期・長期合併症について観察研究の調査票を作成する。
- 3) 本調査:1)の調査で同意の得られた施設を

対象に、2)で作成した調査票を用いた最近5年間の後方視的観察研究を行う。

観察研究の結果から、現在診断および研究要旨 ヒルシュスプルング病に合併する長期静脈栄養に伴う肝障害に対し、生着率が高く、より有効な肝細胞移入方法として、立体的肝細胞構造体を腹腔鏡を用いて患児肝臓内に移植する新たな治療法の開発を目指すものである。本事業内ではヒト乳歯幹細胞より分化誘導した肝細胞をバイオ3Dプリンターを用いて立体化するための細胞培養条件を検討し、立体化に成功した。さらに、最適な移植方法を確立するため、ミニブタを用いて移植手技の検討と最適な構造体の形状の検討を行った。

- 4) 治療に難渋あるいは救命できない症例の特徴を抽出し、診断と治療のガイドラインを立案する。

なお、調査票の郵送、回収やデータの管理、統計解析については九州大学で行う。

## C. 研究結果

現在H病全国アンケート調査を行っており今年度末に症例数の集計が終わり、その後詳細な二次調査が行われる。

## D. 考察

NCDのデータベースによると本邦のH病年間手術症例が約250例前後と推定され、5年間で1200-1300症例の集計が予測される。この症例数はば本邦のH病発生数を網羅していると考えられる。

## E. 結論

H病症例の発生頻度、検査所見、臨床経

過、治療方法、およびその予後を本邦の主要施設から収集・集計することにより、診断と治療に関する適切な情報を提供することが可能になる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 仁尾正記, 佐々木英之, 田中祐, 岡村敦, 渡邊智彦. 【小児肝胆膵疾患のトランジション】小児肝疾患の外科的治療 葛西手術. 肝・胆・膵. 69(4) : 519-525,2014
- 2) 田中祐, 和田基, 佐々木英之, 風間理郎, 西功太郎, 工藤博典, 中村恵美, 山木聡史, 鹿股利一郎, 渡邊智彦, 仁尾正記. 【エビデンスに基づく手術の適応とタイミング】当科における先天性嚢胞性肺疾患[先天性嚢胞状腺腫様奇形(CCAM)および肺分画症]での検討. 小児外科. 46(8) : 798-802, 2014
- 3) 工藤博典, 和田基, 仁尾正記. 【Intestinal Failureへの挑戦】新生児期, 乳児期発症のIntestinal failureの病態とその予後 特に肝障害の観点から. 消化と吸収. 36(3) : 295-300,2014
- 4) 工藤博典, 和田基, 仁尾正記. 【小児の移植】小児移植医療 小腸移植. 移植. 49(2-3) : 215-223,2014
- 5) 佐々木英之, 田中祐, 仁尾正記. 【肝胆膵・術後病態を学ぶ】膵胆管合流異常・先天性胆道閉鎖症術後 胆汁性肝硬変・肝不全に至る場合は(どのような疾患に移植が必要となるか, その頻度・術後経過時間も含めて). 肝・胆・膵. 69(1) : 29-35,2014
- 6) 仁尾正記. 胆道閉鎖症. 日本小児外科学会雑誌 50周年記念号. 210-212,2014
- 7) 西功太郎, 仁尾正記, 和田基, 佐々木英之, 風間理郎, 工藤典, 田中祐, 中村恵美, 天江新太郎. 【直腸肛門奇形術後遠隔期の評価と再手術】直腸肛門奇形術後の高度排便機能障害に対してantegrade continence enema法を導入した3例. 小児外科. 46(1) : 61-65,2014
- 8) Kubota M, Nakaya K, Arai Y, Ohyama T, Yokota N, Nagai Y. The area and attachment abnormalities of the gubernaculum in patients with undescended testes in comparison with those with retractile testes. Pediatr Surg Int.30:1149-1154,2014
- 9) 窪田正幸.小児の消化管の解剖生理・特徴. こどものケア. 9 : 6-10,2014
- 10) 窪田正幸. 膵・胆管合流異常の最前線 : 出生前診断例の臨床的検討. 胆と膵.35:927-931, 2014
- 11) 窪田正幸. 保護者への説明マニュアル 慢性便秘. 小児科診療. 77 : 1422-1426, 2014
- 12) 窪田正幸. 停留精巣. 小児外科. 46 : 1151-1154, 2014
- 13) 秋山卓士. 腹部膨満・腹部腫瘤 小児栄養化器肝臓学. 日本小児栄養消化器肝臓学会 編集, 診断と治療社. 30-31, 2014
- 14) 迫田直也, 今治玲助, 橋本晋太郎, 向井亘, 佐伯勇, 秋山卓士. 単孔式腹腔鏡下根治術を施行した小児メッケル憩室下血の1例. 広島医学. 67(1) : 48-50,2014
- 15) 今治玲助, 加藤怜子, 橋本晋太郎, 向井亘, 佐伯勇, 秋山卓士. 腸回転異常による新生児中腸軸捻転症は超音波で診断可能か?. 小児科臨床. 67(3) : 485-488,2014
- 16) 佐伯勇, 加藤怜子, 向井亘, 今治玲助, 西村裕, 林谷道子, 秋山卓士. 消化管手術を施行した超低出生体重児(ELBWI)の検討. 広市病医誌. 30(1) : 71-77,2014