

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）

総括研究報告書

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
葺澤 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 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 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・ゴーハ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

6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。

2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。

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。

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．ヒルシユスブ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 ．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 ．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．ヒルシユスブ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,Shimajima 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．ヒルシュスプルング病（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ュ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，吉丸耕一郎，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，吉丸耕一郎，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