

2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

HOME >> 平成27年7月1日から 難病法の施行の指定難病 >> リンパ管腫症/ゴース病

リンパ管腫症/ゴース病

りんぱかんしゅしょう/ごーはむびょう

【概要】

1. 概要

中枢神経系を除く、骨や胸部（肺、縦隔、心臓）、腹部（腹腔内、脾臓）、皮膚、皮下組織など全身臓器にびまん性に異常に拡張したリンパ管組織が浸潤する原因不明の希少性難治性疾患である。小児、若年者に多く発症するが先天性と考えられている。症状や予後は様々であるが、胸部に病変を認める場合は予後不良である。骨溶解を起こすゴース病も、骨病変だけでなく同様の内臓病変を持つ場合があるため、類縁疾患と考えられ、現時点では1つの疾患としてとらえられている。病理学的には不規則に拡張したリンパ管が同定されるが、内皮細胞のMIB-1は陰性で腫瘍性の増殖は無い。また鑑別上問題となるリンパ管奇形（リンパ管腫）は多くの場合病変の範囲拡大や離れた部位の新たな出現はなく、一方でリンパ管腫症は多発性・びまん性（多臓器に及ぶ、リンパ液貯留や周囲の組織に浸潤傾向があるなど）である。なおリンパ管腫症/ゴース病は、びまん性リンパ管腫症、ゴース・スタウト症候群、大量骨溶解症と呼ばれることもある。

2. 原因

原因は不明である。遺伝性は認められていない。

3. 症状

症状は病変の浸潤部位による。

- 胸水（胸腔内に液体が貯留）、乳び胸、心嚢水、縦隔浸潤、肺浸潤により、息切れ、咳、喘鳴、呼吸苦、慢性呼吸不全、心タンポナーデ、心不全を起こす。胸部単純エックス線写真、CTで（両側肺に）びまん性に広がる肥厚した間質陰影や縦隔影拡大、胸水貯留、胸膜肥厚、心嚢水を認める。多くは致命的で、特に小児例は予後不良である。
- 骨溶解、骨欠損による疼痛や病的骨折、四肢短縮、病変周囲の浮腫、脊椎神経の障害などを起こす。頭蓋骨が溶解し、髄液漏や髄膜炎、脳神経麻痺などを起こす場合もある。単純X線写真にて骨皮質の菲薄化や欠損、骨内の多発性骨溶解病変などを認める。
- 腹水（腹腔内に液体が貯留）や脾臓内および他の腹腔内臓器に多発性の嚢胞性リンパ管腫（リンパ管奇形）病変を認める。また皮膚、軟部組織のリンパ浮腫、リンパ漏や、血小板減少、血液凝固異常（フィブリノーゲン低下、FDP、D-dimer上昇）なども起こす。

4. 治療法

局所病変のコントロール目的に外科的切除が行われるが、全身性、びまん性であるため、根治は困難である。胸部病変に対して胸腔穿刺、胸膜癒着術、胸管結紮術、腹部病変に対しては腹腔穿刺、脾臓摘出などの外科的治療を行う。病変部位によっては放射線治療を行うこともあるが、小児例が多く推奨されない。手術困難な病変に対しては、ステロイド、インターフェロン α 、プロプラノロール、化学療法（ビンクリスチン）などが試されるが治療効果は限られる。

5. 予後

乳び胸などの胸部病変を持つと生命予後は不良である。また病変が多臓器に渡り、様々な症状を引き起こし、慢性呼吸不全や運動機能障害などの永続的な障害を残す場合が多い。多くの症例が長期間に渡って診療が必要であり、治癒率は極めて低い。

【要件の判定に必要な事項】

- 患者数
約100人（研究班全国調査より推定）
- 発病の機構
不明（リンパ管の発生異常と考えられている。）
- 効果的な治療方法
未確立（根本的治療はなく、対症療法が主である。）
- 長期の療養
必要（治癒しないため、永続的な診療が必要である。）
- 診断基準
あり（学会で承認された診断基準あり。）
- 重症度分類
modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

【情報提供元】

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」

研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文

「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究班」

研究代表者 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 助教 小関道夫

<リンパ管腫症・ゴーハム病診断基準>

リンパ管腫症・ゴーハム病の診断は、(I) 脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準を追加して行なう。鑑別疾患は除外する。

(I) 脈管奇形（血管奇形およびリンパ管奇形）診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形（海綿状血管腫）、動静脈奇形、リンパ管奇形（リンパ管腫）、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形（単純性血管腫・ポートワイン母斑）および混合型脈管奇形（混合型血管奇形）が含まれる。

鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患

例) 乳児血管腫（イチゴ状血管腫）、血管肉腫など

2. 明らかな後天性病変

例) 静脈瘤、リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

(II) 細分類 リンパ管腫症/ゴーハム病診断基準

下記(1)のa)~c)のうち一つ以上の主要所見を満たし、(2)の病理所見を認めた場合に診断とする。病理検査が困難な症例は、a)~c)のうち一つ以上の主要所見を満たし、臨床的に除外疾患を全て否定できる場合に限り、診断可能とする。

(1) 主要所見

a) 骨皮質もしくは髄質が局在性もしくは散在性に溶解（全身骨に起こりうる）。

b) 肺、縦隔、心臓など胸腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、またはリンパ液貯留。

c) 肝臓、脾臓など腹腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、または腹腔内にリンパ液貯留。

(2) 病理学的所見

組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた不規則に拡張したリンパ管組織よりなり、一部に紡錘形細胞の集簇を認めることがある。腫瘍性の増殖は認めない。

特記事項

- ・除外疾患：リンパ脈管筋腫症などの他のリンパ管疾患や悪性新生物による溶骨性疾患、遺伝性先端骨溶解症、特発性多中心性溶骨性腎症、遺伝性溶骨症候群などの先天性骨溶解疾患（皮膚、皮下軟部組織、脾臓単独のリンパ管腫症は、医療費助成の対象としない。）。
- ・リンパ管奇形（リンパ管腫）が明らかに多発もしくは浸潤拡大傾向を示す場合には、リンパ管腫症と診断する。

<重症度分類>

リンパ管腫症・ゴーハム病の重症度分類

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0_	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1_	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2_	軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3_	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4_	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5_	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6_	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

ヒルシュスプルング病類縁疾患に対する病理学的検討

研究分担者 中澤 温子 東海大学医学部基盤診療学系 病理診断学 准教授
小田 義直 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学 教授

【研究要旨】

H類縁で最も多い疾患であるcongenital isolated hypoganglionosis(以下CIH)についてHuC/D 抗体を用い、簡便で再現性のある組織学的診断方法を検討してきた。今回、CIHについて、HuC/D、Sox10、CD56などの抗体を使用した免疫組織学的手法を用い、神経節細胞の数、神経叢の数・面積などを測定し、正常群と統計学的に比較検討した。筋間神経叢におけるSox10/HuC/D陽性細胞比はCIH群で有意に低く、神経細胞とグリア細胞の数のアンバランスがCIHの組織学的特徴と推察された。

研究協力者

義岡 孝子 (国立成育医療研究センター)
三好 きな (九州大学)

例 (日齢1日～5.3歳)、CIH 18例 (日齢1日～4.0歳；空腸10例、回腸8例) の全層生検ホルマリン固定パラフィン切片。

A. 研究目的

HD類縁は、新生児期に発症し成人に至るまで長期の経過をたどる疾患であるが、稀少疾患であるがゆえにまとまった報告が少なく、病態も不明な点が多いため、国際的に統一された定義や分類はないのが現状である。

CIHはHirschsprung 病類縁疾患で最も多い疾患であるが、病理組織学的診断基準は未だ定められていない。免疫組織学的手法を用いて、神経節細胞の数、神経叢の数・面積などを測定し、正常群と統計学的に比較検討することにより、CIHにおける腸管神経系の組織学的異常所見を明らかにし、診断基準の確立を目指す。

方法：抗HuC/D抗体（16A11, Life technologies）、抗Sox10 goat poly clonal抗体（Santa cruz Biotech -nology）、抗CD56抗体（1B6, Leica Biosystems）を用いた免疫染色標本を作成し、切除腸管1cmあたりの筋層間神経叢および粘膜下神経叢におけるHuC/D陽性細胞、Sox10陽性細胞、CD56陽性の神経叢の数と面積を計数する。陽性細胞の計数方法は、Maya Swaminathan らの論文（Human Pathology, 41, 1097-1108, 2010年）に記載されている基準を用いた。各群の平均値比較は統計ソフト IBM SPSS Statistics ver. 21 を用い、t 検定を行った。

（倫理面への配慮）

B. 研究方法

1. CIHの免疫組織学的評価

対象：対照となる正常腸管として、手術検体22

本研究における病理診断は、関連法規を遵守し、倫理委員会の承認を経た上で、検体提供者への人権擁護、個人情報保護に細心の注意を

払って実施した。

C. 研究結果

1. HuC/D (神経細胞に陽性) およびSox10 (腸管グリア細胞に陽性) の免疫染色を行った。標本上1cmあたりの陽性細胞を計数した。

- 1) CIH群ではHuC/D陽性細胞数 14.0 ± 11.4 (コントロール群 69.4 ± 59.4 , $p < 0.01$)、Sox10陽性細胞の数 33.8 ± 24.1 (コントロール群 224.4 ± 110.9 , $p < 0.01$) が有意に減少していた。
- 2) HuC/D陽性細胞はCIH群では 20個/1cm以下であった。
- 3) グリア細胞と考えられるSox10陽性細胞はCIH群では100個/1cm以下であった。
- 4) Sox10/HuC/D陽性細胞数比はCIH群において有意に減少していた。

2. CD56 (神経叢に陽性) の免疫染色を行い、標本上1cm当りの神経叢の数と面積を計測した。

- 1) HG群で神経叢の数は 33.8 ± 24.1 (コントロール群 224.4 ± 110.9 , $p < 0.01$)、面積は $913.6 \pm 1041.8 \mu\text{m}^2$ (コントロール群 $3157.2 \pm 2678.1 \mu\text{m}^2$ $p < 0.01$) と有意に減少していた。
- 2) 神経叢1個あたりのHuC/D陽性細胞、Sox10陽性細胞はCIH群で有意に減少していた。
- 3) 神経叢単位面積当たりのSox10陽性細胞の数の両群で有意差はなかった
- 4) 神経叢単位面積当たりのHuC/D陽性細胞の数は、CIH群で有意に増加していた。これはCIH群の1cmあたりの神経叢面積が非常に小さいためと考えている。

3. 粘膜下神経叢におけるHuC/D 陽性細胞数とSox10陽性細胞を計測した。

1) HuC/D陽性細胞およびSox10陽性細胞はCIH群で有意に減少していた。

2) 粘膜下神経叢ではSox10/HuC/D陽性細胞数比は両群で有意差を認めなかった。

D. 考察

腸管壁内神経細胞が存在するにもかかわらず腸管蠕動不全を来たすHD類縁疾患の診断や分類に関して、いまだ一定のコンセンサスが得られていない。これはHD類縁疾患の希少性だけでなく、HD類縁疾患の病理学的診断はH.E染色やAchE染色による形態学的検討が主であり、診断の精度や再現性に問題があることが理由としてあげられる。近年、新たなアプローチとして免疫組織化学染色によるHD類縁疾患の病理学的診断・分類の試みが報告されるようになったが、HD類縁疾患の定義に利用されるまでには至っていない。

これまでの研究から、HuC/D染色にて、HuC/D陽性細胞が概ね、20個/1cm以上あれば、CIHの可能性は低いと考えられた。今回、CIH群およびコントロール群の対象を乳幼児期に切除された小腸に限定し、組織学的に検索した。

Sox10/HuC/D 陽性細胞数比を検討した結果、筋間神経叢ではCIH群が有意に減少していたが、粘膜下神経叢では有意差は見られなかったことから、筋間神経叢での神経細胞とグリア細胞の数のアンバランスはCIHの組織学的特徴と考えられた。

多施設の条件の異なる検体で検討したにも関わらず、2群間で有意差を持ったデータを得ることができた。

今後は統一した検索方法でデータを集積し、CIHの診断基準を策定できると考えられる。

E. 結論

HuC/D およびSox10を用いた免疫組織学的検討では、CIH症例の筋層間神経節細胞は全例で20個/1cm以下、グリア細胞は100個/1cm 以下であった。また、筋間神経叢におけるSox10/HuC/D 陽性細胞数比はCIH群で有意に低く、CIHの組織学的特徴と推察した。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 義岡孝子, 下島直樹, 三好きな, 孝橋 賢一, 小田義直, 田口智章, 中澤温子: Hirschsprung病およびその類縁疾患における腸管神経系の異常. 第104回 日本病理学会総会 シンポジウム6 神経提症—発生物学から考える発症機構— (愛知県名古屋市, 2015. 5. 1)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

小腸移植の適応や体制づくり

分担研究者 福澤 正洋 大阪府立母子保健総合医療センター 総長
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
和田 基 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野・小児外科学 准教授
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
上本 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・
肝臓外科／肝臓移植・小腸移植／小児外科 教授
星野 健 慶應義塾大学医学部・小児外科 准教授
阪本 靖介 熊本大学大学院生命科学研究部 小児外科・移植外科 准教授

【研究要旨】

〔研究目的〕本研究の目的は、小児期からの希少難治性消化肝疾患の究極の治療である小腸移植を推進していくための適応基準を明らかにし、小腸移植実施に向けての体制を作ることにある。

〔研究方法〕欧米における小腸移植の適応基準について調査を行ない、すでに実施している小腸登録事業、腸管不全登録事業のデータを利用し、国内での小腸移植の実態に合わせて、適応基準についての検討を行った。

〔研究結果〕適応疾患としては1. 短腸症 下記疾患およびその治療の結果生じた栄養吸収障害のため電解質、主要栄養素、微量元素などの維持を中心静脈栄養に依存する状態。2. 機能的難治性腸管不全 改善が期待できない小腸蠕動運動または消化吸收能の異常のために健全な小腸機能が保たれていない状態とした。除外基準としては 移植希望者としては基礎疾患が良性であること。再発の徴候がなく完治していると判断される場合は禁忌としない。年齢基準としては 原則として65歳以下が望ましいとした。

適応基準として次のものを策定した。1. 中心静脈栄養の合併症として、a. 中心静脈栄養による肝障害 b. 中心静脈の閉塞 c. 頻回のカテーテル敗血症入院が必要なカテーテル敗血症が年2回以上 d. 輸液管理によっても頻回の重篤な脱水症または腎障害 2. 先天性粘膜異常や超短腸症などの高リスク症例 3. 頻回に入院を繰り返す 高い罹病率

〔結論〕本邦における小腸移植は、海外より優れた成績を示しているものの症例数は極めて限られている。小腸移植の適応基準を策定することにより小腸移植を必要とする患者を抽出分類し、今後ガイドラインの作成に関与することが期待できる。

A. 研究目的

小児期からの希少難治性消化肝疾患のうち重症腸管不全については、小腸移植によって救命することができる。しかし、診断治療に難渋しているのが現状である。現在のところ実施数は25例程度である。小腸移植は保険適用となっておらず、海外に比してその件数は大きく後れを取っている。

しかし、小腸移植の成績向上と保険適応に向けての基礎的資料を得るため、小腸移植の適応基準を策定する必要がある。

本研究においては小腸移植の適応を明らかにし、今後の実施の体制を整えることを目的とする。

B. 研究方法

欧米における小腸移植の適応基準について調査を行った。すでに実施している小腸登録事業、腸管不全登録事業のデータを利用し、国内での小腸移植の実態に合わせて、適応基準についての検討を行った。腸管不全登録、小腸移植登録のデータ収集については以下の通り行われた。

1) 基本デザイン

小腸移植実施症例に対しての観察研究とする。日本小腸移植研究会に実施報告された症例を対象とし、症例の登録ならびに試料の登録を行う。データセンターより1症例あたり1部の症例登録票、1試料あたり1部の登録を依頼する。各実施施設は連結可能匿名化を行った上でWeb上でデータセンターのサーバーに症例を登録する。

2) 対象

小腸移植実施症例：

小腸移植を実施された全症例を対象とする。(目標症例数：20例以上)

3) 評価方法

プライマリアウトカム：1年生存、中心静脈栄養離脱、最終生存確認日

観察項目：腸管機能の所見、中枢静脈ルートする所見、臓器合併症の所見、成長に関する所見、手術に関する所見、投与された薬剤、予後に関する所見などについて観察研究をおこなう。また、実施された小腸生検試料についても病理所見、病理写真、使用している免疫抑制剤等の共有化を行う。本研究は観察研究であるため、研究対象者から同意を受けることを要しないが、研究者代表者はホームページによって必要な事項を情報公開することとする。

C. 研究結果

2001年のPediatric Transplantation誌によると、米国の移植学会においては小児肝移植の適応が以下のように定められている。

Table 1. Risk factors for pediatric intestinal transplantation

Initial post-resection small intestinal length less than 30 cm - no ileocecal valve
Enterocolonic discontinuity
Refractory fluid and electrolyte disorders
Neonatal hyperbilirubinemia (>3-6 mg/dL) persisting in early infancy despite enteral nutrition
Recurring life-threatening sepsis
Threatening exhaustion of central venous access

Table 2. Disorders in children that are potentially treatable with intestinal transplantation (in descending order of frequency)

Short bowel syndrome
Congenital malformation
Necrotizing enterocolitis
Trauma
Tumors, including massive intestinal polyposis syndromes
Defective intestinal motility
Intestinal pseudo-obstruction, with or without concurrent urinary tract pseudo-obstruction
Intestinal aganglionosis
Impaired enterocyte absorptive capacity
Microvillus inclusion disease
Autoimmune or idiopathic enteropathy

1. Failure of HPN

1a. Impending (total bilirubin 3-6 mg/dL, progressive thrombocytopenia, and progressive splenomegaly) or overt liver failure (portal hypertension, hepatosplenomegaly, hepatic fibrosis, or cirrhosis) because of

parenteral nutrition-liver injury

1b. Central venous catheter (CVC)-related thrombosis of 2 central veins

1c. Frequent central line sepsis: 2 episodes/year of systemic sepsis secondary to line infections requiring hospitalization; a single episode of line-related fungemia; septic shock or acute respiratory distress syndrome

1d. Frequent episodes of severe dehydration despite intravenous fluid in addition to HPN

2. High risk of death attributable to the underlying disease

2a. Desmoid tumors associated with familial adenomatous polyposis

2b. Congenital mucosal disorders (eg, microvillus atrophy, intestinal epithelial dysplasia)

2c. Ultra short bowel syndrome (gastrostomy, duodenostomy, residual small bowel 10 cm in infants and 20 cm in adults)

3. Intestinal failure with high morbidity or low acceptance of HPN

3a. Intestinal failure with high morbidity (frequent hospitalization, narcotic dependency) or inability to function (eg, pseudo-obstruction, high outputstoma)

3b. Patient's unwillingness to accept long-term HPN (eg, young patients)

A. Absolute

a1. Nonresectable malignancy (local or

metastatic)

a2. Severe congenital or acquired immunologic deficiencies

a3. Advanced cardiopulmonary disease

a4. Advanced neurologic dysfunction

a5. Sepsis with multisystem organ failure

a6. Major psychiatric illness

a7. Demonstrated patient noncompliance with medical recommendations

a8. Insufficient vascular patency for central venous access for 6 months after ITx

b. Relative

b1. Age older than 65 years (depending on associated vascular, cardiac, and respiratory disease)

b2. History of cancer in the past 5 years (depending on the judgment of the oncologist)

b3. Physical debilitation (risk of poor survival after ITx)

b4. Lack of family support (risk of low compliance after ITx)

これらの基準を本邦の実情に合わせ設定すると以下のように策定できる。

まずは、適応疾患としては以下の通りとなる。

1) 短腸症

下記疾患およびその治療の結果生じた栄養吸収障害のため電解質、主要栄養素、微量元素などの維持を中心静脈栄養に依存する状態

①中腸軸捻転

②小腸閉鎖症

③壊死性腸炎

④腹壁破裂・臍帯ヘルニア

- ⑤上腸間膜動静脈血栓症
- ⑥クローン病
- ⑦外傷
- ⑧デスモイド腫瘍
- ⑨腸癒着症

2) 機能的難治性腸管不全

改善が期待できない小腸蠕動運動または消化吸収能の異常のために健常な小腸機能が保たれていない状態

- ①慢性特発性偽小腸閉塞症
- ②広汎腸無神経節症
- ③巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症
- ④腸管神経節細胞僅少症
- ⑤micro villus inclusion 病
- ⑥その他

除外基準としては以下の基準が設定できる。

2. 移植希望者（レシピエント）

基礎疾患が良性であること。ただし、悪性腫瘍の治療終了後の観察期間において再発の徴候がなく完治していると判断される場合は禁忌としない。伝染性の活動性の感染症を有する者（HIVを含む）は除外する。

3. 年齢

原則として65歳以下が望ましい。

適応基準としては以下の基準が設定できる。

1. 中心静脈栄養の合併症

①中心静脈栄養による肝障害

血清ビリルビン値が2.0 mg/dl以上を持続、または門脈圧亢進症、肝線維化、肝硬変など肝障

害がある状態

②中心静脈の閉塞

2か所以上の中心静脈*の閉塞

(*中心静脈：左右の内頸静脈、鎖骨下静脈、大腿静脈の計6本)

③頻回のカテーテル敗血症

入院が必要なカテーテル敗血症が年2回以上真菌血症でseptic shock またはARDS (acute respiratory distress syndrome) のエピソード

④輸液管理によっても頻回の重篤な脱水症または腎障害

2. 高リスク症例

①先天性粘膜異常 (micro villus inclusion 病, intestinal epithelial dysplasia)

②超短腸症(残存小腸：小児10cm未満、成人20cm未満)

3. 高い罹病率 (High morbidity)

頻回に入院を繰り返す

優先順位としては以下の順位設定とする。

医学的緊急度：Status 1を最優先とし、次にStatus2、Status3の順に優先する。

Status 1: 中心静脈栄養法の維持が不可能になった状態。

鎖骨下・内頸・大腿静脈などの一般的静脈より中心静脈へのアクセスが不可能になった患者。特殊な静脈を介する栄養法を用いざるを得なくなった患者を含む。

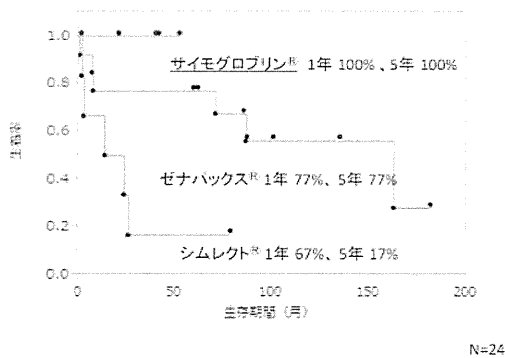
Status 2: 血清ビリルビン値の高値持続と、肝臓障害が進行しつつある状態。

肝生検組織にて胆汁うっ滞・線維化・肝細胞障害などを伴っており、血清総ビリルビン値が2.0 mg/dl以上を持続しているが、小腸移植によりこれらの改善が期待しうる患者。

Status 3: 中心静脈栄養法の維持が不可能になりつつある状態。

免疫抑制剤の標準プロトコールとしては国内における免疫抑制剤別の成績を参考に検討した。

導入療法別グラフト生着率 2014.12.31



現在のところ、サイモグロブリンの成績が良いことと、市場に流通していることからサイモグロブリンを標準免疫抑制剤として次の標準プロトコールを検討している。

導入免疫抑制プロトコール(投与スケジュール)の概要

標準(試験)プロトコール	移植後経過(日)
①抗トランスジエン抗体ワザベ色免疫グロブリン サイモグロブリン	0 1 2 3 4 6 8 14 42 70 ↑ ↑ ↑ ↑ ↑
③メチルpredニゾロン(フル・メドロール)	0 1 2 3 4 6 8 14 42 70
④CD20モノクローナル抗体 リツキシマブ(リツキサン)	0 1 2 3 4 6 8 14 42 70
⑤CD25モノクローナル抗体 バシリキマブ(シムレクト)	0 1 2 3 4 6 8 14 42 70

維持免疫抑制プロトコール

標準(試験)プロトコール	移植後経過(月)
②タクロリムス(プログラフ)	0 3 6 12 15 18 21 24
③メチルpredニゾロン(フル・メドロール)	0 1 2 3 4 6 8 14 42 70
標準(保険適用)プロトコール外	
④エベロリムス(サーティガン)	0 3 6 12 15 18 21 24
⑤シクロフェニール酸 モフェデル(セルセプト)	0 3 6 12 15 18 21 24

また、術後の標準的フォローとしては以下の項目を検討している。

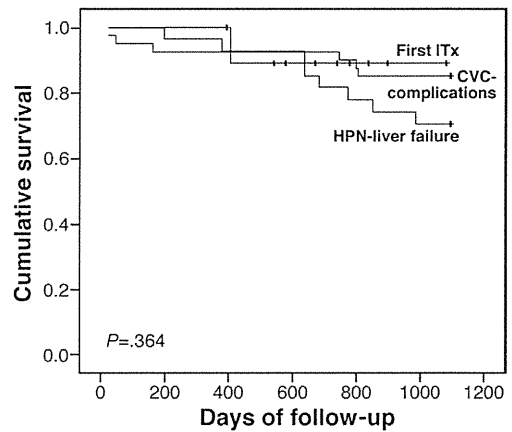
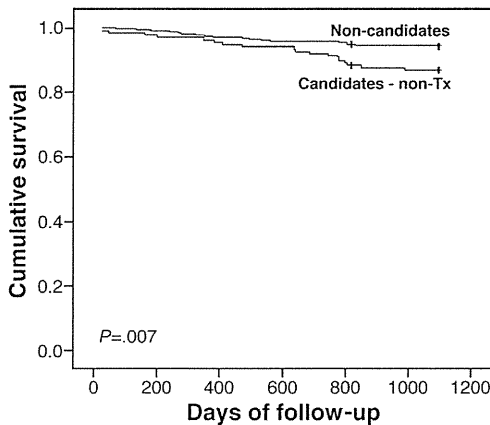
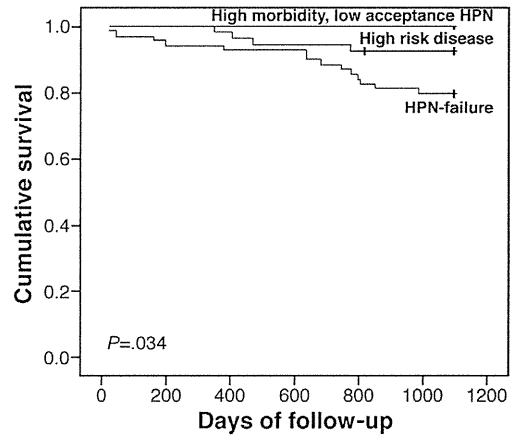
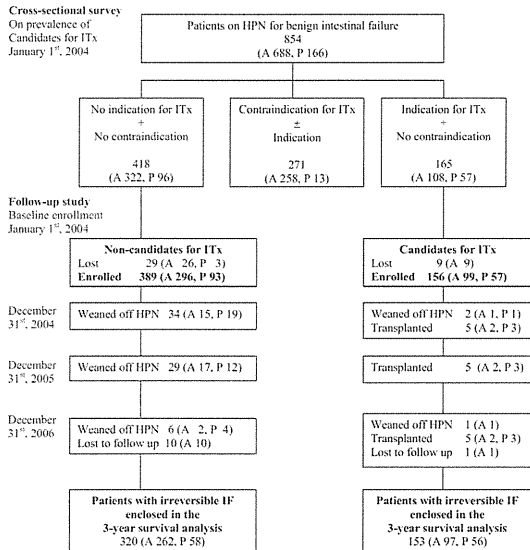
1. 術後の全身管理 (in-out 8時間毎、安静度等の指示内容)
2. 検査 (連日のCBC、電解質、肝機能、腎機能、免疫抑制剤濃度等)
3. 点滴 (ベース、免疫抑制剤、抗生剤、抗ウイルス薬等)
4. 内服薬
5. 拒絶反応の管理
6. 感染症の管理
7. 外来診察等の長期管理

D. 考察

小腸移植の登録事業は現在まで小腸移植研究会によって続けられ、2014年に第6回目の登録集計の公表が行われている。現在、登録事業の参加施設は、東北大学、慶應義塾大学、京都大学、大阪大学、九州大学と5施設にわたり、国内で行われた小腸移植の全症例が登録され追跡調査が行われている。

腸管不全登録においても100例を超える症例が追跡調査されていて国内随一の腸管不全の追跡調査である。

2008年に欧米で行われた腸管不全患者の追跡調査においては次の結果となっている。



今後、腸管不全患者の登録、追跡調査を行い小腸移植が必要とされている患者が適切に移植施設に紹介されることと考える。また、今回の適応基準に照らし合わせて患者を選別しより本邦の実情に合った適応基準とガイドラインの策定を行うことが重要だと考える。

E. 結論

本邦における小腸移植は、海外より優れた成績を示しているものの症例数は極めて限られている。小腸移植の適応基準を策定することにより小腸移植を必要とする患者を抽出分類し、今後ガイドラインの作成に関与することが期待できる。

<参考文献>

- 1) 上野豪久, 田口智章, 福澤正洋 本邦小腸移植登録 移植 2013;48(6)390-394
- 2) Guidelines for referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. Transplantation 2001;71:1189-1204.
- 3) Survival of Patients Identified as Candidates for Intestinal Transplantation: A 3-Year Prospective Follow-Up GASTROENTEROLOGY 2008;135:61-71
- 4) Ueno T, Wada M, Hoshino K, Uemoto S, Taguchi T, Furukawa H, Fukuzawa M. Impact of intestinal transplantation for intestinal failure in Japan. Transplant Proc. 2014; 46(6) 2122-4
- 5) 上野豪久 移植療法の現況と今後の展望 小腸移植 診断と治療 2014;102 (10) 1515
- 6) 上野豪久, 福澤正洋 全国調査に基づく我が国におけるIntestinal failureの現状—治療指針策定に向けて— 日本消化器吸収学会誌 2014
- 7) 上野豪久 “わが国の小児移植医療—現状と今後— 小腸移植 小児科 2014; 55(9) 1275-83
- 8) Ueno T, Wada M, Hoshino K, Uemoto S, Taguchi T, Furukawa H, Fukuzawa M. Impact of pediatric intestinal transplantation on intestinal failure in Japan: findings based on the Japanese intestinal transplant registry. Pediatr Surg Int. 2013;29(10)1065-70.
- 9) Ueno T, Wada M, Hoshino K, Sakamoto S, Furukawa H, Fukuzawa M. A national survey of patients with intestinal motility disorders who are potential candidates for intestinal transplantation in Japan. Transplant Proc. 2013;45(5) 2029-31
- 10) Ueno T, Takama Y, Masahata K, Uehara S, Ibuka S, Kondou H, Hasegawa Y, Fukuzawa M. Conversion to prolonged-release tacrolimus for pediatric living related donor liver transplant recipients. Transplant Proc. 2013;45(5) 1975-84
- 11) 上野豪久, 福澤正洋 腸管不全患者における小腸移植の適応 小児外科 2013; 45(7) 703-706
- 12) 上野豪久, 正畠和典, 井深泰司, 銭谷昌弘, 中畠賢吾, 奈良啓悟, 上原秀一郎, 大植孝治, 臼井規朗 小腸移植術 (レシピエント手術) 小児外科 2013;45(8)851-858
- 13) 上野豪久 他 小腸、多臓器移植 系統小児外科学 改訂第3版 2013
- 14) 上野豪久, 田口智章, 福澤正洋 本邦小腸移植登録 移植 2013;48(6)390-394
- 15) 井深泰司, 上野豪久 小腸移植における急性拒絶反応の抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫

- グロブリン (サイモグロブリン®) 治療小児外科 2013 : 45(7)734-737
- 16) 萩原邦子、上野豪久 小腸移植の意思決定と看護支援 小児外科 2013 : 45(7)761-764
2. 学会発表
- 1) 上野豪久. 小腸移植の国際的潮流とトピックス 第27回 日本小腸移植研究会 2015
- 2) 上野豪久、和田基、星野健、位田忍、藤山佳秀、馬場 重樹、貞森裕、福澤正洋 腸管不全の予後と小腸移植の適応に関する検討 第52回 日本小児外科学会定期学術集会 2015
- 3) 上野豪久、和田基、星野健、位田忍、藤山佳秀、馬場 重樹、貞森裕、福澤正洋 ヒルシュスプルング類縁疾患の小腸移植 第51回 日本小児外科学会学術集会 2014
- 4) 上野豪久 小児肝・小腸移植 第51回 日本小児外科学会学術集会 2014
- 5) 上野 豪久、福澤 正洋 “ 「腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究」 の活動報告 小腸移植研究会 2014
- 6) 上野豪久、松浦玲、出口幸一、奈良啓吾、大割貢、上原秀一郎、大植孝治、奥山宏臣” 短腸症の小腸移植待機中に急速に肝不全の進行した1例 第44回 日本小児外科代謝研究会 2014
- 7) 上野豪久、山道拓、梅田聡、奈良啓悟、中島賢吾、銭谷昌弘、井深泰司、正嶋和典、大割貢、上原秀一郎、大植孝治、近藤宏樹、臼井規朗 小腸移植後13年目に下痢により発症した重症急性拒絶に サイモグロブリンを投与した1例 第49回日本移植学会総会京都 2013. 9. 6
- 8) 上野豪久、和田基、星野健、阪本靖介、古川博之、福澤正洋. ヒルシュスプルング病類縁疾患の重症度分類と小腸移植適応についての検討. 第113回日本外科学会総会 福岡 2013. 4. 12
3. 単行本
- 1) 上野豪久、他. 小腸移植、臓器移植とそのコーディネーション 2015、477-480
- 2) 上野豪久. 小腸移植 移植ファクトブック 2014
- 3) Ueno T. et.al. Marginal Donor. ECD for small Intestinal Transplant 2014 p 259-268
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

移行期ならびに成人期の対応

研究分担者 尾花 和子 社会福祉法人恩賜財団母子愛育会 愛育病院 小児外科 医長
中島 淳 横浜市立大学 肝胆膵消化器病学 教授
春間 賢 川崎医科大学 総合内科学2 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
位田 忍 大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科 診療局長
八木 実 久留米大学医学部外科学講座小児外科部門 主任教授
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

【研究要旨】

小児期発症疾患を有する患者の成人期への移行について、欧米のみならず、国内各学会、分科会でも注目されてきているが、一定の指針は示されていない。本研究班は小児期から成人期まで治療を要する疾患や、成人ではあるが小児科が主治医として診療している症例が小児特有の疾患を発症した場合の問題点について調査し、移行期ならびに成人期の対応を確立することを目的とする。

今年度は小児期発症疾患を有する疾患のうち成人期への移行に関連しやすい疾患をとりあげ、病態、治療概略、合併症・後遺症、社会支援、移行期の問題点などを記載したガイドブック作成を行い、移行期・成人期の問題点を抽出した。今後これを移行期医療における情報共有のツールの一つとするとともに、患者毎の診療情報の要約伝達につなげていく予定である。

A. 研究目的

小児期発症疾患を有する患者の成人期にむかっの診療について、個々の患者に相応しい成人医療への移り変わり、すなわち移行期医療（transition：トランジション、移行）という概念が重症視されている。小児期から成人期まで治療を要する疾患のなかで、移行期に関連しやすい疾患をあげ、移行期医療の問題点を抽出し、成人期の対応を検討する。

B. 研究方法

日本小児外科学会トランジション検

討委員会を中心に、移行期に関連しやすい病態の中で成人期まで診療継続を要する5病態をあげ、1. 疾患名および病態、2. 一般的な治療概略、3. 合併症、後遺障害とその対応、4. 社会支援、5. 移行期、成人期の問題点についてガイドブックを作成した。

（倫理面への配慮）

本研究において情報収集を行う場合は、患者の特定ができないようにし、患者や家族の個人情報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。

本研究は介入的臨床試験には該当しない。

C. 研究結果

1. 移行期にかかわる対象病態として鎖肛（中間位・高位鎖肛、総排泄腔遺残症、総排泄腔外反症）、腸管不全（短腸症候群、Hirschsprung病類縁疾患）、二分脊椎症、胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症をあげた。
2. 上記病態毎に、1. 疾患名および病態、2. 一般的な治療概略、3. 合併症、後遺障害とその対応、4. 社会支援、5. 移行期、成人期の問題点の項目を設けてガイドブックを作成し、成人期に診療を担当する診療科への情報共有ツールとした。その内容から、二分脊椎症、先天性胆道拡張症は成人診療科への転科が可能であることが多いが、鎖肛、腸管不全、胆道閉鎖症は小児診療科での継続治療も必要なことが多いと考えられた。

D. 考察

移行期にかかわる病態として、鎖肛については、成人にはみられない病態であり、小児診療科が継続して移行期、成人期の手術治療に対応せざるをえない状況であった。腸管不全は、栄養管理手技などは確立されているが、病態の個体差が大きく、緊急対応を必要とする場合があるため施設の変更や転科は容易ではないと考えられた。胆道閉鎖症については、成人発症の肝硬変症とは病態が異なることが、成人診療科のみでの診療を困難としている。

二分脊椎症の排泄管理については、小児・成人共通の泌尿器科や排泄専門看護師が関わっていること、先天性胆道拡張症も成人診療科でも同疾患の診療がなされていることから転科は可能であるが、患者、医療者ともに段階を経て準備をする必要がある。

今後はガイドブックの対象疾患を拡大するとともに、診療概略をまとめた患者サマリー作成を検討し、移行期医療における情報共有のツールの一つとするとともに、患者毎の診療情報の要約伝達につなげていく予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 尾花和子、八木 實：成人期に達した小児外科疾患患者の治療とフォロー体制. チャイルドヘルス18(3)：217-220、2015
- 2) 尾花和子、八木 實、田口智章、他：トランジションの問題点と学会の取り組み. 小児外科47(7)：681-683、2015

2. 学会発表

- 1) 尾花和子、八木 實、深堀 優、他：小児外科におけるトランジション患者の支援と課題. 第26回日本小児外科QOL研究会、甲州市、2015. 10. 17

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し

疾患登録やフォローアップ体制の構築について

分担研究者 北岡 有喜 京都医療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
岩中 督 東京大学大学院医学系研究科小児外科教授
澤口 聡子 国立保健医療科学院生涯保健システム研究分野 統括研究官
岡本 悦司 国立保健医療科学院国際保健支援研究分野 統括研究官

【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、ヒルシュスプルング病、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、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、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ことが本研究事業の目的である。

本目的を達成するためには、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療情報データベース基盤を構築し、情報収集し、分析することが必要である。

分担研究者が考案・開発した「ポケットカルテ」は、本邦で実稼働中のクラウド型個人向け健康・医療・福祉・介護情報管理（Personal Health Records: PHR）サービスである。2008年のサービス開始以降、2015年末時点でフルサービス利用者数は49,500人を越え、電子版透析手帳など緊急事態対応のための限定利用者数を加えると80,000人を越える。この「ポケットカルテ」に「電子版母子手帳」および「NICU退院手帳」機能を追加予定としていたが、本研究事業研究代表者名の田口智章氏より、このNICU退院手帳機能に、ヒルシュスプルング病類縁疾患、ヒルシュスプルング病、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希少難治性消化管疾患のフォローアップ機能の追加実装と、その利用による全国に居住する対象者の全数登録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療情報データベース収集基盤構築のため、「ポケットカルテ」上に同機能を実装するための要求仕様作成とテスト実装および運用テストを行った。

A. 研究目的

分担研究者が考案・開発した「ポケットカルテ」クラウドに実装中のNICU退院手帳機能に、ヒルシユスプルング病類縁疾患、ヒルシユスプルング病、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希少難治性消化管疾患のフォローアップ機能の追加実装と、その利用による全国に居住する対象者の全数登録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療情報データベース収集基盤を構築する。

B. 研究方法

本邦で実稼働中のクラウド型個人向け健康・医療・福祉・介護情報管理（PHR）サービス「ポケットカルテ」に実装中のNICU退院手帳機能を基板システムとして、ヒルシユスプルング病類縁疾患、ヒルシユスプルング病、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希少難治性消化管疾患のフォローアップ機能の追加実装と、その利用による全国に居住する対象者の全数登録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療情報データベース収集基盤を構築するために、情報収集項目や表示様式などの要求仕様作成とテスト実装を行った。

（倫理面への配慮）

本分担研究では対象研究無し

C. 研究結果

1. 基盤となる「ポケットカルテ」の

「NICU退院手帳」を平成26年12月に構築した。（別紙1）

2. 「NICU退院手帳」の運用開始のための患児保護者向けパンフレットを平成26年12月に作成した。（別紙2）
3. 「NICU退院手帳」を平成27年4月に本番運用を開始した。
4. 「NICU退院手帳」へサンプル疾患の登録と長期フォローアップ体制（現時点ではサンプル疾患としてヒルシユスプルング病類縁疾患を想定）を平成27年4月に実装した。
5. 「NICU退院手帳」へ実装したサンプル疾患の登録と長期フォローアップ体制のテスト運用を平成27年10月に開始した。
6. 平成28年4月以降、サンプル疾患以外の希少難治性消化管疾患症例の登録と長期フォローアップ体制を順次展開予定である。

D. 考察

本邦で実稼働中のクラウド型個人向け健康・医療・福祉・介護情報管理（PHR）サービス「ポケットカルテ」に実装中のNICU退院手帳機能を基板システムとして利用することにより、新たなシステムを一から構築する場合に比べて、極めて短時間にかつ極めて低コストで希少難治性消化管疾患症例の登録と長期フォローアップ体制を構築・運用出来る可能性を証明できた。

E. 結論：今後の論点について

クラウド型個人向け健康・医療・福祉・介護情報管理（PHR）サービス「ポケットカルテ」に実装中のNICU退院手帳機能基板に、ヒルシユスプルング病類縁疾患、ヒルシユスプ