

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

## 先天性吸収不全症

研究分担者 位田 忍 大阪府立母子保健総合医療センター 診療局長(内科系)  
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 国立成育医療研究センター 小児科学、小児肝臓学 名誉院長  
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 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 助教  
玉井 浩 大阪医科大学・小児科学 教授

### 【研究要旨】

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の一環として先天性吸収不全症を取り上げた。全国の実態を知るために一次調査票を全国の小児科関連610施設、小児外科関連98施設に郵送し19疾患について診療経験のあるなしと例数を記載する形で調査した。対象期間：平成17年1月～平成26年12月までの10年間とし、調査期間を平成27年8月までに延長した結果で、回収率は小児関連で431施設（71%）、小児外科関連98施設（100%）で、全体で75%であった。昨年度の報告症例のうち症例数の比較的多かった、乳児難治性下痢症 53例、ミトコンドリア呼吸鎖異常症31例、Shwachman-Diamond症候群30例、先天性クロール下痢症 17例、原発性リンパ管拡張症 15例、多発性内分泌腺腫症 9例、IPEX症候群・自己免疫性腸症 7疾患に対して二次調査を行い、約半数の症例の蓄積を得た。それぞれの疾患に対してPICO, CQを確定しSRを開始した。今後疾患の診断法、治療法や予後を検討し、診療ガイドラインを確立し登録およびフォローアップ体制の構築方向に研究を進めていく。

### 研究協力者

石井 智浩（近畿大学）  
幾瀬 圭（順天堂大学）  
友政 剛（パルこどもクリニック）  
村山 圭（千葉県こども病院）  
柳 忠宏（久留米大学）  
河合 富士美（聖路加国際大学）

### A．研究目的

先天性の吸収不全症は、吸収されるべき栄養を腸管から失う稀な病態である。小腸刷子縁酵素の異常である二糖類（乳糖、蔗糖・イソ麦芽糖）分解酵素欠損症、トランスポーターの異常である グルコース・ガラクトース吸収不全症、果糖吸収不全症、先天性クロール下痢症、先天性ナトリウム下痢症、その他として腸

上皮細胞内に微絨毛封入体をみる先天性微絨毛萎縮症、接着分子異常による腸上皮異形成症（tufting enteropathy）、腸リンパ管拡張症、成因不明の乳児難治性下痢症 など原因は多彩である。

症状は、刷子縁酵素、トランスポーターの異常症では、生後早期、あるいは胎児期からの著しい下痢に伴って各栄養成分の吸収不全や喪失を呈する。先天性微絨毛萎縮症では全ての栄養素と電解質の欠乏とアシドーシスをきたす。腸リンパ管拡張症では低タンパク血症に伴う浮腫を呈しする。乳児難治性下痢症では生後早期より著しい下痢が遷延し、成長発育障害を呈する、重症な疾患を多く含んでいる。栄養成長を維持するために経静脈栄養による補助を必要とすることが多い。しかし、わが国の実態は明らかでないし、治療法や予後の検討はされていない。

本研究班の目的は、1) 全国調査を行い、実態を把握することさらに、2) 二次調査、再調査を行い治療や予後の検討を行う。それをもとに3) 診断基準作成し4) ガイドライン作成5) 登録およびフォローアップ体制の構築をすることである。今年度は前年度の全国調査の結果を受けて、19疾患のうち症例の数が比較的多かった7疾患に絞って、診断基準重症度分類を作成し二次調査を行い、診療ガイドライン作成に向けてそれぞれのPICO,COQを、確定しSRを開始することである。

## B. 研究方法

「先天性吸収不全症の全国調査」一次調査票を全国の小児科関連610施設、小児外科関連98施設に郵送し19疾患（後述）について診療経験のあるなしと例数を記載する形で調査した。対象期間：平成17年1月～平成26年12月までの10年間とした。また調査期間は平成27年8月まで

延長し調査票の郵送に加えて電話での個別対応を行った。さらに、今年度は、二次調査を行った。二次調査に当たっては個人情報が含まれることより、大阪府立母子保健総合医療センターの倫理委員会での承認を得た(受付番号779)。

## C. 研究結果

### 1) 一次調査の回収率

一次調査の回収率を上げるため再送付と電話連絡で確認を取り最終的に小児科関連610施設、小児外科関連98施設からそれぞれ431施設（71%）、98施設（100%）の回答を得た。全体で回収率は75%であった。

### 2) 症例数

昨年報告したデータを再確認した結果症例数は以下の結果であった。

乳児難治性下痢症	53例
ミトコンドリア呼吸鎖異常症	31例
Shwachman-Diamond症候群	30例
先天性クロール下痢症	17例
原発性リンパ管拡張症	15例
多発性内分泌腺腫症	9例
IPEX症候群・自己免疫性腸症	7例
果糖吸収不全症	5例
先天性ナトリウム下痢症	4例
先天性乳糖不耐症	3例
無リポ蛋白血症	2例
VIP産生腫瘍	2例
グルコース・ガラクトース吸収不全症	2例
微絨毛封入体病	2例
ショ糖・イソ麦芽糖分解酵素欠損症	1例
セリアック病	1例
リパーゼ欠損症	1例
エンテロキナーゼ欠損症	0例
Tufting enteropathy	0例

これらの内、二次調査の対象疾患と症例数は、クロール下痢症 17例、乳児難治性下痢症 53

例、IPEX症候群 7例、多発性内分泌腺腫症 9例、ミトコンドリア呼吸鎖異常症腸症 31例、Shwachman-Diamond症候群 30例、原発性腸リンパ管拡張症 15例とした。

二次調査票の様式については参考資料1から9に示している。

- ・患者プロフィール項目追加：発症時年齢、初発症状、確診・疑診
- ・症候と診断：疾患別に小児慢性特定疾患（小慢web）、または難病情報センターHPなどより入手可能な「診断基準」または「手引き」を利用した様式を用意し、それぞれに添付する。
- ・治療：疾患別に主な治療薬、治療法を列挙し、チェックボックスを利用して回答してもらいやすい様式を用意する
- ・補助栄養療法（PN，EN）：経腸栄養（EN）の種類として、「経口、経管（経鼻、胃瘻、小腸瘻）」を選択するよう項目を追加しさらに
- ・転帰：入院、在宅、就学（普通学級、特別支援学級、特別支援学校）、就労、および思春期の発来などについての記載欄を作成し、郵送した

本報告書作成時点までに二次調査の回収できた症例数は、クロール下痢症 14例、乳児難治性下痢症 19例IPEX症候群 2例、多発性内分泌腺腫症 5例、ミトコンドリア呼吸鎖異常症腸症 11例、Shwachman-Diamond症候群 13例、原発性腸リンパ管拡張症9例である。

また、診療ガイドライン作成に向けてそれぞれのPICO,CQを確定しSRを開始した。

#### D．考察

全国のおもな小児関連施設小児外科関連施設へ個別の対応も加えて働きかけで回収率は75%

となった。また、クロール下痢症、乳児難治性下痢症、IPEX症候群、多発性内分泌腺腫症、ミトコンドリア呼吸鎖異常症腸症、Shwachman-Diamond症候群、原発性腸リンパ管拡張症の7疾患において二次調査票を作成し、症例のある施設へ郵送で調査を依頼し、現時点で約半数の回収ができています。希少疾患であるため、二次調査の回収率を上げるように今後個別対応などを行ってできるだけ症例を蓄積し、ガイドラインの作成へ生かしていきたい。また、SRが現在進行中であり、これから得られる情報を加えて診断・治療・予後についての詳細を検討しガイドラインの確立に向けて検討していく予定である。

#### E．結論

クロール下痢症 14例、乳児難治性下痢症 19例IPEX症候群 2例、多発性内分泌腺腫症 5例、ミトコンドリア呼吸鎖異常症腸症 11例、Shwachman-Diamond症候群 13例、原発性腸リンパ管拡張症9例 7疾患に対して二次調査票を作成し二次調査を行った。また、それぞれの疾患に対してPICO,CQを確定しSRを開始した。今後疾患の診断法、治療法や予後を検討し、診療ガイドラインを確立し登録およびフォローアップ体制の構築方向に研究を進めていく。

#### F．研究発表

- 1．論文発表  
なし
- 2．学会発表  
なし

#### G．知的財産権の出願・登録状況

- 1．特許取得  
該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

参考資料1～9