

先天性吸収不全症

虫明 聡太郎 近畿大学医学部奈良病院小児科 教授
位田 忍 地方独立法人大阪府立病院機構 大阪府立母子保健総合医療センター 副院長

【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、平成26、27年度の当研究において下痢を主訴とする19疾患の症例数の全国一次調査、および一次調査で症例数の多かった乳児難治性下痢症(IDI)、ミトコンドリア呼吸鎖異常症腸症(MRCD腸症)、Shwachman-Diamond症候群(SDS)、先天性クロール下痢症(CCD)、原発性リンパ管拡張症(PIL)、多発性内分泌腺腫症(MEN)、およびIPEX症候群・自己免疫性腸症(IPEX/AIE)に対して二次調査を行い、各疾患の症例背景、治療、予後、および疾患特異的項目についての分析を行った。これに基づき、MRCD腸症、SDS、CCD、PIL、およびIPEX/AIEに関してそれぞれに対する治療の有効性と予後に関するCQを設定し、システマティックレビューを行ってそれぞれの推奨文案を作成し、修正Delphi法により推奨度を決定した。IDIについては、今回の研究により指定難病として認定されるべき疾患であることが明確にされた。そのために、乳幼児期に発症する慢性下痢症と周辺疾患の中に成因未解明の特発性難治性下痢症を再定義して、これを含む診療指針作成を目指すべきと結論付けた。

A. 研究目的

先天性吸収不全症は、吸収されるべき栄養を腸管から失う稀な病態である。その背景には、腸上皮細胞縁酵素障害、分子輸送(トランスポーター)障害、形成異常、免疫異常、内分泌異常、代謝異常がこれそれぞれ関与す現在までに多くの疾患が分子レベルで病因が解明されてきたが、一部は成因不明である。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、これまでわが国の疫学的実態は明らかでなく、治療法や予後の検討はされていなかった。

本研究の目的は、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) 診断指針を作成し、4) 登録およびフォローアップ体制の構築を図ることにある。今年度は平成26、27年度に行った全国調査の結果を受けて、本邦で有病患者数の比較的多かった疾患の

症例分析を行い、評価可能なものに対してそれぞれの疾患に対する治療の有用性と予後に関するCQを立て、システマティックレビュー(SR)を行ってそれぞれの推奨度を決定する。

一方、先天性吸収不全症には複数の疾患と病態が含まれており、学術的に定義が定まっていないIDIも含めて統一した診療ガイドラインや診療指針を作成することは現状において適切でないと考えられる。このため、現在治療に難渋している本領域の稀少疾患患者の受益のために今後解決していくべき課題を明確にすることを目的とした。

B. 研究方法

平成27年度に行った全国一次調査において本邦における患者数が多かった7疾患(IDI, MRCD腸症, SDS, CCD, PIL, MENおよびIPEX/AIE)に対する二次症例調査で得た情報(それぞれ38例、5例、24例、14例、11例、5例、および2例)の分析をおこなった。

MRCD腸症、SDS、CCD、PIL、およびIPEX/AIEについて、それぞれにおける治療の有用性と予後に関するCQ“〇〇に対する内科的(または外科的)治療は有用か”を設定し、SRを行った。

SR結果に基づき、それぞれに対する治療と予後に関する推奨文案を作成し、修正Delphi法により推奨度の決定を行った。

IDIは疾患定義が定まっておらず、文献の一次検索において過去10年以内にSR対象となりうる有用な文献がほとんどなかったためにSR対象とせず、今回の二次症例調査の分析を行ってこれを報告することとした。

C. 研究結果

各疾患に対する治療の有効性についてそれぞれCQを立て、SRを行って各々の推奨文案を作成した。作成した推奨文案は、修正Delphi法により

その推奨度を決定した。なお、IDIは上述した理由により、また、MENはそれぞれの腫瘍に対する治療が根本治療であり、内科的治療の消化器症状への有用性を問うCQを立てる必要性はないと判断したことからSR対象から除外した。

・CQ1: Shwachman-Diamond症候群の吸収不全症に対して内科的治療は有効か

推奨: Shwachman-Diamond症候群の吸収不全に対する内科的治療は、下痢や脂質吸収を軽快させるために必要であるが、吸収不全症の予後改善に寄与するかは不明である。(推奨の強さ: 2D)

・CQ2: 先天性クロール下痢症の吸収不全症に対して内科的治療は有効か

推奨: 先天性クロール下痢症に対する内科的治療(電解質補充)は、早期診断、早期介入によって予後を改善出来る可能性がある。(推奨の強さ: 1C)

・CQ3: ミトコンドリア呼吸鎖異常症(MRCD)腸症の吸収不全症に対して内科的治療(ミトコンドリアレスキュー薬)は有効か

推奨: MRCD腸症の吸収不全に対するミトコンドリアレスキュー薬による治療は、吸収不全症の予後改善に寄与するかは不明である。(推奨の強さ: 2D)

・CQ4-1: 小児期発症の原発性腸リンパ管拡張症(PIL)に対して内科的治療は有効か

推奨: 小児期発症のPILに対しては、補充療法、食事療法、薬物療法が有用である。ただし、重症度を加味した場合の治療の組み合わせや治療期間については、個別の病態に応じて判断されるべきである。(推奨の強さ: 2D)

・CQ4-2: 小児期発症の原発性腸リンパ管拡張症(PIL)に対して外科的治療は有効か

推奨: 小児期発症のPILに対しては、必要であれば、個別の病態に応じた外科的治療が選択されるべきである。(推奨の強さ: 2D)

・CQ5-1: 自己免疫腸症(AIE)の吸収不全の予後

改善に中心静脈栄養は有効か？

推奨: 全身状態を改善させ、積極的治療を実施するために、必要な状態であれば中心静脈栄養を施行することを推奨する。(推奨の強さ: 1D)

・ CQ5-2: 自己免疫腸症(AIE)の吸収不全の予後改善に免疫抑制療法は有効か？

推奨: 寛解導入ならびに維持が期待できるため、施行することを推奨する。(推奨の強さ: 1D)

・ CQ6-1: IPEX症候群の吸収不全症の予後改善に中心静脈栄養は有効か

推奨: 全身状態を改善させ、積極的治療を実施するために、必要な状態であれば中心静脈栄養を施行することを推奨する。(推奨の強さ: 1D)

・ CQ6-2: IPEX症候群の吸収不全症の予後改善に遺伝子治療は推奨されるか？

推奨: 治療法として遺伝子治療は確立しておらず、吸収不全症の改善に有効かも不明であるため、遺伝子治療は推奨されない。(推奨の強さ: 1D)

・ CQ6-3: IPEX症候群の吸収不全症の予後改善に造血幹細胞移植は推奨されるか？

推奨: 造血幹細胞移植が骨髄破壊的に施行されていた時期には、合併症死亡もあったが、骨髄非破壊的に施行されてからは、生命予後が有意に改善しており、根治療法として推奨される。(推奨の強さ: 2D)

・ CQ6-4: IPEX症候群の吸収不全症の予後改善にアルブミン、血漿成分の補充療法は有効か

推奨: 全身状態を改善させ、積極的治療を実施するために、必要な状態であればアルブミン、血漿成分の補充療法を施行することを推奨する。(推奨の強さ: 2D)

・ CQ6-5: IPEX症候群の吸収不全症の予後改善に免疫抑制療法は有効か

推奨: 効果は限局的であり一部に無効症例も存在することから、骨髄移植など根治的治療まで

の一時的手段としてなど、個別の症例に応じて施行することを推奨する。(推奨の強さ: 2D)

上記のそれぞれの推奨とその作成の経過を添付する(添付書類1a~k)。

また、CCD, SDS, PILの治療と予後に関する分析結果の報告書(添付書類2a, b, c)、およびIDIに関する全国調査結果報告書を添付する(添付書類3)。

D. 考察

CQを設定した各疾患のSRにおいては、いずれも稀少疾患で規模の大きいコホート研究や、RCTを行った論文やそれに基づくレビューがきわめて少なく、エビデンスレベルの高い推奨度を提案することはできなかったが、CCD, SDS, PIL, およびIDIについては下痢を中心とした臨床像と治療、および予後について有用な分析をおこなうことができた。

一方、先天性吸収不全症ではその診療ガイドラインを作成することを目標として調査研究を行ってきたが、「先天性吸収不全症」が既成の疾患名として定義されたものではなく、当研究班の一次調査において乳幼児期に下痢を主訴とする19の疾患を対象とした疾患群であり、本研究においてこれを新たに定義してここに含まれる全ての疾患を網羅して診断・治療をガイドライン化することは困難で、かつ適切ではないと判断した。一方、今回の調査研究において、乳児難治性下痢症(IDI)が今後指定難病として認定されるべき疾患であることが明確にされた。IDIは、乳幼児期に発症する慢性下痢症のうち成因不明のものを指し、我々が調査対象とした多種の疾患を鑑別・除外することがその診断の根拠となる。従って、今後当研究をもとにIDIを含む乳幼児期に発症する慢性下痢症と周辺疾患を対象とした診療指針の作成を目指すこととした。

E. 結論

全国で初めての先天性吸収不全症の実態調査を施行し、19疾患の症例数を把握し、さらに有病患者数の多い7疾患の症例調査を行うことにより、本邦において乳幼児期に下痢を主訴とする疾患の構成と臨床実態についての分析を行った。今後、成因不明の稀少難治性疾患である乳児難治性下痢症が指定難病として認定されるよう、疾患定義の見直しとともに診療指針を作成し、次世代診断システムを活用した病態解明を進める必要がある。

F. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 第43回日本小児栄養消化器肝臓学会(平成28年9月17日～18日 茨城県つくば市)
シンポジウム I-5 難病指定への取り組み ～先天性吸収不全症:乳児難治性下痢症～(虫明聡太郎)
- 2) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 田口班研究報告 1:先天性吸収不全症の診療ガイドライン確立に向けた全国調査(位田忍)
- 3) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 田口班研究報告 2:Shwachman-Diamond 症候群

の治療と予後(順天堂大学小児科 工藤孝広)

- 4) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 田口班研究報告 3:先天性クロール下痢症の治療と予後(久留米大学小児科 柳忠宏)
2. 論文発表(投稿中)
- 5) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 田口班研究報告:先天性クロール下痢症の治療と予後. 柳忠宏, 牛島高介 他
- 6) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 田口班研究報告:Shwachman-Diamond 症候群の治療と予後. 幾瀬圭, 工藤孝広 他
- 7) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 田口班研究報告原:発性腸リンパ管拡張症の治療と予後. 永田公二, 土岐彰 他
- 8) 乳児難治性下痢症に関する全国調査結果(厚生労働省班会議「小児期からの稀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」先天性吸収不全症全国調査より). 虫明聡太郎, 位田忍 他

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし