

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患克服研究事業）
総合分担研究報告書

ヒルシュスプルング病類縁疾患

松藤 凡 聖路加国際大学 聖路加国際病院 副院長
中島 淳 横浜市立大学 肝胆膵消化器病学 教授
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
住田 亙 あいち小児保健医療総合センター 小児外科 診療科医長
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
下島 直樹 慶應大学医学部 小児外科 講師
濱田 吉則 関西医科大学外科学講座 小児外科 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病院 医療情報部 講師

【研究要旨】

平成23年度厚労科研「ヒルシュスプルング病類縁疾患の現状調査と診断基準に関するガイドライン作成」（田口智章班）において全国調査を行い、平成24～25年度「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」（田口智章班）において疾患概念、分類、診断基準、重症度分類を策定した。

ヒルシュスプルング病類縁7疾患のうち、腸管神経細胞僅少症、巨大膀胱短小結腸腸管蠕動低下症、慢性特発性偽性腸閉塞の3疾患は、難治性疾患であることが明らかになり指定難病に登録された。本研究においては、小児期から移行期、成人期までを包含する“ヒルシュスプルング病類縁診療ガイドライン”を作成した。希少疾患である難病では質の高いエビデンスは少ない。エビデンスの収集、評価と統合、推奨の策定では、Mindsの助言を得ながら一部に独自の方法を取り入れ、診療の場で患者と医療者のニーズに応えられるガイドライン作成を目指した。このような取り組みにより、高い外部評価を頂くことができた。公開、出版に向けて準備中である。また、英語版を作成し、研究成果を国外にも周知、普及する。

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治療のガイドラインを作成する。

B. 研究方法

ヒルシュ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、Minds 2014に沿って、診療ガイドラインを策定する。希少難治性疾患では、質の高いエビデンスに限りがあるため、エビデンスの収集、評価、推奨の作成では、Mindsの助言を得ながら

一部に独自の方法を取り入れ、患者と医療者のニーズに応えられるガイドライン作成を目指す。推奨の作成においては、一人の専門科の意見に偏らないように充分配慮しながら作業を進める。同時に成人領域の研究者、学会とも連携をとりながら移行期医療や成人期医療も念頭においてガイドラインを作成する。本研究は、検索文献によるエビデンスの収集をもとにしたガイドライン作成であり、倫理面での問題はないと判断した。

C. 研究結果

“ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン”が完成した（添付資料：ガイドライン詳細版、エビデンステーブル）。

ヒルシュスプルング病類縁7疾患のうち、以下の3疾患が重篤な経過をたどることが判明し、治療法が確立していないことから指定難病に登録された。

- ・腸管神経細胞僅少症
- ・巨大膀胱・短小結腸・腸管蠕動低下症
- ・慢性特発性偽性腸閉塞

主な研究成果は、論文や国内外の学会で発表した。

D. 考察

希少難治性疾患診療のシステマティックレビューにおいて独自の手法を採用し、専門科の公平な意見を取り入れて、実際の診療の場で患者、医療者のニーズに応えられるガイドライン作成を行った。このことが高い外部評価につながった。

E. 結論

“ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン”が完成した。

腸管神経細胞僅少症、巨大膀胱短小結腸腸

管蠕動低下症、慢性特発性偽性腸閉塞の3疾患が、新規に指定難病に登録された。

今後は本ガイドラインの普及に努める。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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): 1799-1803, 2014
- 2) 窪田 満、牛島高介、八木 実、中山佳子、位田 忍、岡田和子、羽鳥麗子、松藤 凡、友政 剛. 小児慢性機能性便秘症診療ガイドラインの作成に向けたアンケート調査. *日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌* 28巻1号: 1-10, 2014
- 3) Suzuki R, Miyahara K, Murakami H, Doi T, Lane GJ, Mabuchi Y, Suzuki N, Yamataka A Akazawa C. Abnormal neural crest innervation in Sox10-Venus mice with all-trans retinoic acid-induced anorectal malformations. *Pediatr Surg Int.* 30 : 189-195 2014
- 4) Muto M, Matsufuji H, Muranaga F, Tomomasa T, Nakajima A, Taguchi T. Data mined distinctive features of pediatric chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in Japan. *Pediat Therapeut* 5(1), 2015
- 5) 田口智章、渡邊芳夫、松藤 凡. 【子ども

- もの外科をめぐる最新の話題】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巻3号: 199-203, 2015
- 6) 松藤 凡. 【子どもの外科をめぐる最新の話題】小児の便秘症. チャイルドヘルス 18巻3号: 209-212, 2015
- 7) 田口智章、渡邊芳夫、松藤 凡、福澤正洋. 【腸をもっと知る】Hirschsprung 病類縁疾患の分類. 小児外科 47巻4号: 372-376, 2015
- 8) 松藤 凡、武藤 充. 【腸をもっと知る】小児期に発症した慢性突発性偽性腸閉塞 (CIIP) の臨床像. 小児外科 47巻4号: 387-391, 2015
- 9) Nakazawa, Tanaka N, Miyahara K, Fujiwara N, Urao M, Akazawa C, Yamataka A. Three- and four-dimensional analysis of altered behavior of enteric neural crest derived cells in the Hirschsprung's disease mouse model. *Pediatr Surg Int.* 32 1095-1101, 2016
- 10) Fujiwara N, Miyahara K, Nakazawa-Tanaka N, Akazawa C, Yamataka A. Rectal mucosal/ submucosal biopsy under general anesthesia ensures optimum diagnosis of bowel motility disorders. *Pediatr Surg Int.* 32 1095-1101, 2016.
- 11) Tomoaki Taguchi, Satoshi Ieiri, Kina Miyoshi, Kenichi Kohashi, Yoshinao Oda, Akio Kubota, Yoshio Watanabe Hiroshi Matsufuji, Masahiro Fukuzawa, Takeshi Tomomasa. The incidence and outcome of allied disorders of Hirschsprung's disease in Japan: Results from a nationwide survey. *Asian Journal of Surgery* 40 29-34, 2017.
2. 学会発表
- 1) 中島 淳、松藤 凡. 我が国初の神経消化器疾患難病認定を受けた慢性特発性偽性腸閉塞症の成人での現状と問題点. 合同学術集会 2015、沖縄県、2015/11/12-13.
- 2) 松藤 凡、田口智章、友政 剛、中島 淳、曹英樹、増本幸二、渡邊芳夫、金森 豊、浜田吉則、山高篤行、下島直樹、窪田昭男、牛島高介、春間 賢、福土 審. 慢性特発性偽性腸閉塞・難病登録までの経過報告. 合同学術集会 2015、沖縄県、2015/11/12-13.
- 3) 松藤 凡、武藤 充、田口智章、友政 剛、中島 淳. 小児・慢性特発性偽性腸閉塞 (CIIP) の臨床像. 合同学術集会 2015、沖縄県、2015/11/12-13.
- 4) 松藤 凡. 難治性便秘：慢性偽性腸閉塞症のガイドラインの現状と公費助成. 合同学術集会 2016、札幌市、2016/9/9-10.
- 5) 仙骨神経・結腸 ascending nerve 温存を目的とした Hirschsprung 病根治術の開発：松藤 凡. 第 46 回日本小児消化管機能研究会, 2016. 02. 13
- 6) 難治性便秘：慢性偽性腸閉塞症のガイドラインの現状と公費助成：松藤 凡. 日本神経消化器病学会 2016, 札幌市, 2016. 9. 9~10
- 7) 34 歳で小腸瘻造設を行い腹部症状が改善した全結腸型 Hirschsprung 病根治術後の 1 例：右田美里、松藤 凡、鈴木高

祐、義岡孝子. 第 47 回日本小児消化管
機能研究会, 2017. 2. 11

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