

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 大阪府立母子保健総合医療センター消化器・内分泌科 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、診療ガイドラインの確立、および登録とフォローアップ体制の構築に向けた研究を行った。平成26年度は過去10年間を対象期間として全国の小児科関連610施設、小児外科関連98施設に対して乳児期までに発症する慢性下痢症と周辺疾患19疾患に関する症例数調査(第一次調査)を行った。その結果に基づき、平成27年度は本邦において有病患者数の多かった7疾患(乳児難治性下痢症(IDI)53例、Shwachman-Diamond症候群(SDS)33例、ミトコンドリア呼吸鎖異常症腸症(MRCD腸症)31例、先天性クローラ下痢症(CCD)17例、原発性腸リンパ管拡張症(PIL)15例、多発性内分泌腺腫症(MEN)9例、およびIPEX症候群/自己免疫腸症(IPEX/AIE)7例)についてそれぞれ症例調査票を作成し、症例を有する施設に送付して二次調査を行った。平成28年度は7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、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、腸上皮冊子縁酵素障害、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。

本研究班では、1) 全国調査による実態把

握、2)二次調査による治療と予後の検討、それをもとに3)診断基準やガイドラインを作成し、登録、およびフォローアップ体制の構築に向けた研究を行うことを目的とした。

B. 研究方法

平成26年度、「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)について平成17年1月～平成26年12月までの10年間を対象期間として診療経験のあるなしと例数を記載する形で調査した。平成27年度は、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)に対して症例背景、治療、予後、および各疾患特異的項目に関する質問で構成する二次調査票を作成し、調査協力の同意が得られた施設に送付してデータを回収した。平成28年度、上記7疾患の二次調査で得た情報の分析をそれぞれについて行い、このうち5疾患(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”を設定してシステマティックレビューを行い、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についてはSR対象とせず、別途二次症例調査の分析を行った。

C. 研究結果

一次調査結果を下記に示す。

【腸上皮酵素障害】

ショ糖・イソ麦芽糖分解酵素欠損症	1例
先天性乳糖不耐症	3例
エンテロキナーゼ欠損症	0例
膵リパーゼ欠損症	1例

【分子輸送障害】

グルコース・ガラクトース吸収不全症	2例
先天性クロール下痢症(CCD)	17例
先天性ナトリウム下痢症	4例
果糖吸収不全症	5例
無βリポ蛋白血症	3例

【形成異常】

微絨毛封入体病	2例
Tufting enteropathy	0例
原発性腸管リンパ管拡張症(PIL)	15例

【血液・免疫系異常】

Shwachman-Diamond症候群(SDS)	22例
IPEX症候群/自己免疫腸症(IPEX/AIE)	7例
セリアック病*	1例(*米国人)

【内分泌異常】

VIP産生腫瘍	3例
多発性内分泌腺腫症(MEN)	9例

【代謝異常】

ミトコンドリア呼吸鎖異常症(MRCD)腸症	31例
-----------------------	-----

【成因不明】

乳児難治性下痢症(IDI)	53例
---------------	-----

結果としてはいずれも10年間で100例に満たない稀少疾患であることがわかった中で、IDI, MRCD腸症, SDS, CCD, PIL, MEN, およびIPEX/AIEの症例数が比較的多かった。一方、エンテロキナーゼ欠損症、tufting enteropathy、およびセリアック病は過去10年間で本邦での発症例がなかった。

二次調査対象とした7疾患の回答は、IDI 38例、MRCD腸症 5例、SDS 24例、CCD 14例、PIL 11例、MEN 5例、およびIPEX/AIE 2例が得られた。

上記のうち5疾患(MRCD腸症、SDS、CCD、PIL、およびIPEX/AIE)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。その結果は2016年度分担研究報告書(先天性吸収不全症グループ2016年度報告)に記述した。

当研究班が調査対象とした19疾患はいずれも稀少であり、エビデンスレベルの高いSRは困難であったが、このうちSDS, CCD, およびPILに関しては今回のSRに基づいて予後を視野に入れた治療法の推奨案を作成した(第43回日本小児栄養消化器肝臓学会において発表し、それぞれ論文投稿中)。また、IDIに関しては、全国調査結果報告をまとめた(2016年度分担研究報告書添付書類参照)。

D. 考察

本班研究は、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を確立することをテーマとし、さらに小児領域の稀少難病を成人領域の指定難病の概念に該当するものを整理し、政策医療においてシームレスにつなげて行くことを目的としている。その中で今回取り上げた「先天性吸収不全症」は乳幼児期に発症する慢性下痢症とその周辺疾患と言うべき疾患群である。今回の研究では、19疾患の本邦における疫学的データを初めて得ることができ、そのうちエンテロキナーゼ欠損症、tufting entero-pathy、およびセリアック病が過去10年間で本邦での発症例がないことが明らかとなった。

平成27～28年度に行った二次症例調査とSRにおいては、対象疾患がいずれも稀少であり、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。

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、本研究班においてこれを新たに定義したうえで全ての疾患を網羅して診断・治療に関する統一的な診療指針やガイドラインを作成することは困難であり、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)の症例には重症難治例、成人移行例があり、いずれも高度の医療を要するにも関わらずこれまで小児慢性特定疾患にも指定難病にも認定されていないことは、患者を救済すべき政策医療の観点で問題であることが明らかとなった。従って、多種の疾患を鑑別・除外することがIDIの診断根拠となるために、今回我々が得た知見は、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に必須の基礎データとなると考えられた。

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ことが必要である。

F. 研究発表

1. 学会発表

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)

- 1) 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)
 - 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)
- 1) 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
 - 2) 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
 - 3) 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
 - 4) 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」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

【研究協力者】

新井勝大 国立成育医療研究センター 消化器科
幾瀬 圭 順天堂大学小児科
石井智弘 近畿大学医学部奈良病院 小児外科
牛島高介 久留米大学小児科
河合富士美 聖路加国際大学 学術情報センター
工藤孝広 順天堂大学小児科
工藤豊一郎 水戸済生会総合病院 小児科
玉井 浩 大阪医科大学 小児科学
土岐 彰 昭和大学医学部外科学講座 小児外科
友政 剛 パルこどもクリニック
永田公二 九州大学大学院医学研究院 小児外科
藤井喜充 東北医科薬科大学小児科
松井 陽 聖路加国際大学 看護学部
柳 忠宏 久留米大学 小児科
米倉竹夫 近畿大学医学部奈良病院 小児外科