

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）  
分担研究報告書

## 小児外科疾患における小児慢性特定疾患と指定難病の現状

研究分担者 田口 智章 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 教授

【研究要旨】小児期から移行期・成人期にまたがる希少難治性消化管疾患のうち小児外科で担当する疾患は小慢の4条件ならびに指定難病の4要件をみたすものが多い。いままで田口班が消化管、仁尾班が肝胆道系、白井班が呼吸器系、窪田班が泌尿器系疾患の小慢や指定難病の窓口として、全国調査による実態調査、疾患概要や診断基準や重症度の作成、文献のシステムティックレビューによるガイドラインの作成を行い、いままで小慢にも難病にも指定されていなかった疾患の実態を明らかにし、2015年から2016年の小慢および指定難病の見直しにより、ヒルシュスプルング病、ヒルシュスプルング病類縁疾患のうち重症の3疾患、総排泄腔遺残、総排泄腔外反、先天性横隔膜ヘルニア、胆道閉鎖症などが難病に指定された。

短腸症は小慢の4要件および指定難病の4要件をみたす疾患と考えられるが、現時点では小慢には認定されたものの、指定難病に関しては第三次指定難病の候補にあがったものの指定には至っていない。その理由として「診断に関し客観的な指標による一定の基準が定まっている」との要件を満たしていないと考えられる疾病としてカテゴライズされているが、その原因としてこの疾患を取り扱う窓口としての研究班が存在しないことがあげられる。この研究班で疾患の現状把握、疾患概要や診断基準や重症度の再検討、ガイドラインの作成などを行い指定難病の4要件に合致するように整備をすすめることが大切である。

またこの疾患には患者および家族会「短腸症の会」が存在し積極的に活動しているので家族会との連携を図り、日本小児外科学会や日本小児栄養消化器肝臓学会はもとより、移行期もふまえて成人も含めた学会である日本外科学会等と連携して事業をすすめていく予定である。

### A．研究目的

小児慢性特定疾患である短腸症は成人になってもQOLが不良で生命を著しくおびやかすことがあるため指定難病になるように4要件を再検討する。現時点の短腸症の疾患概要、診断基準、重症度、等の整備を再検討していく必要がある。

### B．研究方法

小児慢性特定疾患および指定難病のいまま

での認定基準のピックアップ、および現在まで提示してきた短腸症の疾患概要、診断基準、重症度のピックアップする。

### C．研究結果

【小児慢性特定疾病】の要件は

[1] 4要件をすべてみたすこと

発症後6ヵ月以上にわたって症状が持続する  
(慢性に経過する疾患)

無治療でいると死に至る

(生命を長期にわたって脅かす疾患)

症状や治療による生活の制限により、長期にわたり、生活の質が低下する

長期にわたって高額な医療費の負担が続く  
[2]診断基準、治療指針に関するガイドラインのあること

【指定難病】の要件は

発病の機構が明らかでない

治療方法が確立していない

希少な疾患

長期の療養を必要とするもの、という4つの条件に

患者数が本邦において一定の人数（人口の約0.1%程度）に達しないこと

6客観的な診断基準（またはそれに準ずるもの）が成立していること。

現在の小児慢性特定疾病情報センターの「短腸症」は以下の記述である。

【概念・定義】

短腸症は小腸の大量切除に伴う吸収不良の状態と定義される。一般的に小腸の70-80%が切除すると嚴重な栄養管理を要するとされる。小児における短腸症の原因としては壊死性腸炎、中腸軸捻転、小腸閉鎖など先天性腸疾患や外傷が原因となる。下痢、体重減少、脱水、栄養障害などが見られ、小児ではしばしば成長障害に陥る。

【疫学】

短腸症の小児例は、本邦での平成23年の全国調査では128例であり、中腸軸捻転が49例、小腸閉鎖が38例、壊死性腸炎が10例であった。男女比は79:49（男児62%）であった。診断時年齢は新生児期64%、乳児期13%、幼児期14%、学童以上で9%であった。

【病因】

中腸軸捻転は腸回転異常症から、小腸閉鎖は虚血性壊死から発生すると考えられている。残存小腸の長さや、部位、回盲弁の有無によって吸

収障害の程度は影響を受ける。残存小腸に機能的、形態的なadaptationが起こるが、栄養吸収が不十分である場合は、初期の間もしくは永続的に中心静脈栄養法により管理することが必要である。

【症状】

症状は下痢、体重減少、脱水、栄養障害などが見られ、著しい場合は成長障害に陥る。症状は大きく分けると三期に分けることができる。第一期は多量の下痢に伴う水分と電解質の喪失である。第二期は残存腸管の再生が促進され、吸収能の改善と共に下痢が改善していく。第三期は腸管が十分に適応され、下痢がコントロールされて中心静脈栄養から離脱できるようになる。

【治療】

治療の一つは栄養管理で初期の段階では中心静脈栄養管理を行う。急性期が過ぎ病状が安定した段階で可及的速やかに経腸栄養を開始する。必須脂肪酸や脂溶性ビタミンの欠乏に注意する。中心静脈栄養の離脱が困難と判断された場合は在宅経静脈栄養への移行を考慮する。外科的にはSTEP手術など腸管の長さを延長させ、吸収能を改善させる手技が報告されている。難治性の重症例などでは小腸移植の適応となる。

【予後】

平成23年の全国調査128例では90%近くの症例は生存しているものの、48%とおよそ半数近い症例が、中心静脈栄養に依存している。

【参考文献】

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）総括研究報告書

小腸機能不全の治療指針の作成に関する研究（H23 - 難治 - 一般 - 041）

また、第三次指定難病に向けて我々が準備し提出したものは以下のものである。

(研究病名) 先天性短腸症

一、指定された疾病の病名等に関する資料

当該疾病は行政的に1つの疾病として取り扱うことが適当である(注1)

はい

別名がある場合は全て記載して下さい

短腸症候群

表記の病名も含めて医学的に最も適切な病名を記載して下さい(注2)

短腸症

主として関係する学会(注3)

日本外科学会、日本小児科学会、日本小児外科学会

その他関係する学会(注4)

日本消化器病学会、日本消化器外科学会、日本静脈経腸栄養学会

二、指定された疾病について、指定難病の要件に関する資料

悪性腫瘍と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(b)

a. 悪性腫瘍である b. 全く関係ない c. その他 d. 定まった見解がない

精神疾患と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(b)

a. 精神疾患である b. 精神疾患ではない c. その他 d. 検討中、定まった見解がない

「発病の機構が明らかでない」ことについて以下のいずれに該当するか 答(e)

a. 外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発症する  
b. ウイルス等の感染が原因(一般的に知られた感染症状と異なる場合はチェック)  
c. 何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病  
d. 生活習慣が原因とされている  
e. 原因不明または病態が未解明

f. 検討中、定まった見解がない

(混在している場合は重複回答可)

ただしクローン病、潰瘍性大腸炎を除外する

関連因子の有無について以下のいずれに該当するか 答(e)

(関連因子は、原因とは断定されないものの疫学的に有意な相関関係があるもの)

a. 遺伝子異常 b. 薬剤 c. 生活習慣 d. その他 e. 特になし

「治療方法が確立していない」ことについて以下のいずれに該当するか 答(b)

(混在している場合は複数回答可)

a. 治療方法が全くない。  
b. 対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。  
c. 一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要。  
d. 治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する

e. 定まった見解がない

注) 移植医療については、機会が限定的であることから現時点では完治することが可能な治療方法には含めないこととする。

「長期の療養を必要とする」ことについて以下のいずれに該当するか 答(d)

(通常の治療を行った場合に多くの症例がたどる転帰をお答え下さい)

a. 急性疾患  
b. 妊娠時など限られた期間のみ罹患  
c. 治療等により治癒する  
d. 発症後生涯継続または潜在する  
e. 症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない  
f. 定まった見解がない

「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について以下のいずれに該当するか 答(a)

a. 疫学調査等により患者数が推計できる  
本邦における患者数の推計： 約200人   このうち成人の患者数の推計： 約20人  
根拠となった調査：平成23年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「小腸機能不全の治療指針作成に関する研究」班による調査

b. 本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は100人未満と予想される。また、成人の患者が確認できている。

c. 本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は100人未満と予想される。成人の患者については確認できていない。

d. 疫学調査を行っておらず患者数が推計できない

e. 複数の疫学調査があり、ばらつきが多く推計が困難

### 三、指定された疾病の診断基準、重症度分類等についての資料

診断基準について以下のいずれに該当するか  
答( a, b )

- a. 学会で承認された診断基準あり（学会名：日本外科学会、日本小児外科学会）
- b. 研究班で作成した診断基準あり（研究班名：厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）小腸機能不全の治療指針の作成に関する研究（H23 - 難治 - 一般 - 041）、（c）静脈経腸栄養ガイドライン）
- c. 広く一般的に用いられている診断基準あり
- d. 診断基準未確立または自覚症状を中心とした診断基準しかない

重症度分類等について以下のいずれに該当するか 答( b )

- a. 学会で承認された重症度分類あり
- b. 研究班で作成した重症度分類あり
- c. 広く一般的に用いられている重症度分類あり
- d. 重症度分類がない

### 四、指定された疾病について、概要などのとりまとめられた資料（次ページ）

## 先天性短腸症

## 概要

## 1. 概要

先天性短腸症は小腸の先天性欠損に伴う吸収不良の状態と定義される。一般的に小腸の70-80%が欠損すると嚴重な栄養管理を要するとされる。先天性短腸症の原因としては腸回転異常、小腸閉鎖、壊死性腸炎、ヒルシュスプルング病、腹壁異常などの原因の明らかになっていない先天性の腸疾患である。下痢、体重減少、脱水、栄養障害などが見られ、小児ではしばしば成長障害に陥る。

## 2. 原因

腸回転異常、小腸閉鎖、壊死性腸炎、ヒルシュスプルング病、腹壁異常は発生の異常と考えられているが発症機序は不明である。残存小腸の長さや、部位、回盲弁の有無によって吸収障害の程度は影響を受ける。残存小腸に機能的、形態的なadaptationが起こるが、栄養吸収が不十分である重症例では永続的に静脈栄養により管理することが必要である。

## 3. 症状

症状は下痢、体重減少、脱水、栄養障害などが見られ、著しい場合は成長障害に陥る。症状は大きく分けると三期に分けることができる。第一期は多量の下痢に伴う水分と電解質の喪失である。第二期は残存腸管の再生が促進され、吸収能の改善と共に下痢が改善していく。第三期は腸管が十分に適応され、下痢がコントロールされ、軽症例では静脈栄養から離脱できることもある。

## 4. 治療法

治療の一つは栄養管理で初期の段階では静脈栄養を行う。急性期が過ぎ病状が安定した段階で可及的速やかに経腸栄養を開始する。必須脂肪酸や脂溶性ビタミンの欠乏に注意する。静脈栄養の離脱が困難と判断された場合は在宅経静脈栄養への移行を考慮する。外科的にはSTEP手術など腸管の長さを延長させ、吸収能を改善させる手技が報告されている。難治性の重症例などでは小腸移植の適応となる。

## 5. 予後

平成23年の全国調査で先天性短腸症は114例であった。そのうち生存は102例と90%近くの症例は生存しているものの、58%とおよそ半数以上の症例が、中心静脈栄養を必要としている。また成人の患者は12例であった。

## 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約200人
2. 発病の機構  
発症機構が不明な先天性のもの
3. 効果的な治療方法  
未確立（対症療法のみである）
4. 長期の療養  
必要（改善が見込まれないため）
5. 診断基準  
あり（研究班が作成し、学会が承認した診断基準あり）
6. 重症度分類  
研究班作成の重症度分類を用いて項目を満たすものとする。

## 情報提供元

日本小児科学会、日本小児外科学会  
当該疾病担当者 大阪大学小児成育外科 助教  
(外来医長)、移植医療部副部長 上野豪久  
日本外科学会  
当該疾病担当者 九州大学 小児外科  
教授 田口 智章  
厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)総括研究報告書  
小腸機能不全の治療指針の作成に関する研究  
(H23-難治-一般-041)研究代表者 大阪  
府立母子保健総合医療センター 総長 福澤正  
洋

<診断基準>

診断方法

以下の項目を満たすもの

- 1 腸回転異常、小腸閉鎖、壊死性腸炎、腹壁異常などの先天的の腸疾患によるもの
- 2 小腸の残存腸管が75cm未満であること
- 3 乳幼児期は小腸の残存腸管が30cm未満であること
- 4 クローン病、潰瘍性大腸炎、ヒルシュスプルング病を除外する(これらの疾患については原疾患で申請を行う)

<重症度分類>

静脈栄養を必要とすることにより、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の5項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを、重症例とする。

- 1 静脈栄養への依存性が高く、あらゆる手段をもってしても離脱が期待できない
- 2 中心静脈アクセスルートが減少している
- 3 頻回なカテーテル関連血流感染症を来す
- 4 肝障害や腎障害などを合併している
- 5 難治性の下痢など著しいQOLの低下

D. 考察

第三次指定難病に関して、厚労省から提示された現時点で指定難病の要件を満たしていないと考えられる疾病一覧によると、A「発病の機構が明らかでない」との要件を満たしていないと考えられる疾病、B「治療法が確立していない」との要件を満たしていないと考えられる疾病、C「長期の療養を必要とする」との要件を満たしていないと考えられる疾病、D「患者数が本邦において一定の人数に達しない」との要件を満たしていないと考えられる疾病、E「診断に関し客観的な指標による一定の基準が定まっている」との要件を満たしていないと考えられる疾病と分類されている。この中で短腸症は「E-49短腸症」つまり「診断に関し客観的な指標による一定の基準が定まっている」との要件を満たしていないと考えられる疾病としてカテゴライズされている。しかしこの分類は「提出資料から十分な情報が得られないものも含む」となっているため、この研究班で「診断に関し客観的な指標による一定の基準」の見直しを行い定めることにより、第4次指定難病にノミネートされ指定される可能性がある。

E. 結論

第四次指定難病に向けて「診断に関し客観的な指標による一定の基準」をこの研究班で再検討し定める必要がある。

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  
なし

別紙4-1

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし