

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）

総括研究報告書

小児期から移行期・成人期を包括する 希少難治性慢性消化器疾患の医療政策に関する研究 (H29 - 難治等(難) - 一般 - 015)

研究代表者 田口 智章 国立大学法人九州大学医学研究院 教授

研究要旨

小児期から移行期・成人期に至る希少難治性消化管疾患は、ヒルシュスプルング病類縁疾患（以下H類縁）、ヒルシュスプルング病（以下H病）、乳幼児巨大血管腫、非特異性多発性小腸潰瘍症、難治性下痢症、仙尾部奇形腫、腹部リンパ管腫、胃食道逆流症、食道閉鎖症、高位・中間位鎖肛など長期的な経過をとる。

これらの疾患のうちH類縁、H病、乳幼児巨大血管腫、非特異性多発性小腸潰瘍症、難治性下痢症の一部は難病および小慢に指定されている。仙尾部奇形腫と難治性下痢症の一部は小慢に指定されたが難病には指定されていない。ほかの3疾患も指定難病の4条件を満たしているが難病や小慢に指定されていない。したがってこれらの疾患に適切な医療政策を施行していただくためには、研究班を中心とした小児期から成人期を含む実態調査と疾患概要・診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの整備が急務である。

H類縁、H病、乳幼児巨大血管腫、非特異性多発性小腸潰瘍症、仙尾部奇形腫、腹部リンパ管腫、は先行研究班（H23, H24-H25, H26-28厚労科研）にて全国調査を終了し、各疾患の窓口として診断基準・重症度分類等を整備し成人を含めた関連学会の承認を得た。また、先天性吸収不全症の全国調査から180例程度の症例が抽出されたが、研究班で議論した結果、難治性下痢を呈する疾患を総括した「難治性下痢症」という名称が妥当という結論に達した。診療ガイドラインの整備は、H類縁、H病、腹部リンパ管腫、仙尾部奇形腫の4疾患でほぼ完成した。

今回の研究班では、関連する7つの学会と連携し、上記10疾患について疾患別に成人期も含めた調査、診断基準・重症度分類・ガイドラインの整備とともに、各疾患の学会や国民や患者への普及・啓発をすすめ、早期診断や適切な施設での診療等をめざした診療提供体制の構築をはかる。また、学会や家族会や指定難病データベースと連携した登録制度や長期フォローアップ可能な体制を整備し長期予後の解明と移行期および成人期医療の構築も行う。さらに小児や若年成人の人口が多いASEAN諸国との疫学研究体制も構築する。

医療経済的には、ガイドライン整備により診断治療指針が標準化され、試行錯誤のための多くの医療資源を投入しなくても済み、医療経済の節約に貢献できる。

なお調査研究は申請者または各グループ代表の施設の倫理委員会の承認の元を実施する。

別紙3

分担研究者

松藤 凡	聖路加国際大学	聖路加国際病院	小児外科	統括副院長
武藤 充	鹿児島大学	歯学総合研究科	新生児内科	客員研究員
中島 淳	横浜市立大学	医学研究科	肝胆膵消化器病学	教授
曹 英樹	地方独立行政法人大阪母子医療センター		小児外科	部長
金森 豊	国立研究開発法人国立成育医療研究センター	臓器・運動器病態外科部		医長
吉丸 耕一郎	九州大学	大学院医学研究院	小児外科	助教
家入 里志	鹿児島大学	学術研究院歯学域医学系	小児外科	教授
小幡 聡	九州大学	大学病院	先端医工学診療部(小児外科)	助教
黒田 達夫	慶應義塾大学	医学部	小児外科学・小児腫瘍学	教授
内田 恵一	三重大学	医学部附属病院 医療福祉支援センター	小児外科	准教授
位田 忍	地方独立法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター	消化器・内分泌科	消化器・内分泌科学	副院長
虫明 聡太郎	近畿大学	医学部奈良病院	小児科	教授
土岐 彰	昭和大学	医学部 外科学講座小児外科学部門	小児外科	教授
米倉 竹夫	近畿大学	医学部奈良病院	小児外科	教授
工藤 孝広	順天堂大学		小児科学	准教授
新井 勝大	国立研究開発法人国立成育医療研究センター	器官病態系内科部		医長
水落 建輝	久留米大学	医学部・小児科学講座	小児科	助教
虻川大樹	宮城県立こども病院	総合診療科・消化器科		副院長・科長
大賀 正一	九州大学大学院	大学院医学研究院	小児科	教授
木下 義晶	九州大学	大学病院	総合周産期母子医療センター(小児外科)	准教授
田尻 達郎	京都府立医科大学	医学(系)研究科(研究院)	小児腫瘍外科	教授
臼井 規朗	地方独立法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター		小児外科	主任部長
松浦 俊治	九州大学	大学院医学研究院	小児外科学	講師
藤野 明浩	国立研究開発法人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
野坂 俊介	国立研究開発法人国立成育医療研究センター	放射線診療部		部長
八木 実	久留米大学	医学部外科学講座小児外科学部門		主任教授
川原 央好	浜松医科大学	小児外科		特任准教授
越永 従道	日本大学	医学部	小児外科	教授
淵本 康史	慶應義塾大学	医学部	小児外科・再生医療・小児移植・小児呼吸器外科・新生児外科	専任講師
伊崎 智子	九州大学	大学病院	小児外科	講師
尾花 和子	埼玉医科大学	小児外科		教授
掛江 直子	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター	臨床研究開発センター	生命倫理研究室・小児慢性特定疾病情報室	室長
森 正樹	国立大学法人大阪大学大学院	医学系研究科外科系臨床医学専攻	外科学講座消化器外科学	教授
盛一 享徳	国立成育医療研究センター	臨床研究開発センター・臨床疫学部		上級研究員
中島 直樹	九州大学病院	メディカル・インフォメーションセンター		教授
奥山 宏臣	大阪大学	大学院医学系研究科	小児成育外科	教授
北岡 有喜	独立行政法人国立病院機構 京都医療センター	臨床研究センター		医療情報部長 兼 臨床研究センター 臨床研究企画運営部 情報化推進研究室長
小田 義直	九州大学	形態機能病理学		教授
義岡 孝子	国立研究開発法人国立成育医療研究センター	病理診断部	外科病理学・小児病理学	部長
上野 豪久	大阪大学	大学院医学系研究科	小児成育外科・小腸移植	講師
和田 基	東北大学	大学院医学系研究科	小児外科	准教授
玉井 浩	大阪医科大学	小児科		教授
楠田 聡	東京女子医科大学	院長室	新生児学	非常勤嘱託
和田 和子	地方独立法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター		新生児科	主任部長

A．研究目的

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である、H類縁、H病、乳幼児巨大血管腫、非特異性多発性小腸潰瘍症、難治性下痢症、仙尾部奇形腫、腹部リンパ管腫、胃食道逆流症、食道閉鎖症、高位・中間位鎖肛は指定難病の4条件を満たすものが多いが、難病や小慢に指定されているものは一部である。本研究の目的は、すでに難病指定されている疾患は登録システムやコンサルテーションシステムの整備、小慢指定されているが難病ではない疾患は難病指定に向けた要件の整備、いずれにも未指定のものは全国調査による現状の把握と診療のてびき等を作成し、難病・小慢指定をめざし、疾患の啓発と情報提供を目的とする。

今までの研究班(H23, H24-25, H26-28)の成果として、H類縁は全国調査を実施し(Taguchi T. AJS, 2017)、分類・診断基準・重症度分類の作業を進め3疾患が難病指定となった。H病は重症度の階層化が可能となり重症型が難病指定となった。乳幼児巨大血管腫も難病指定となった。非特異性多発性小腸潰瘍症は小児にも存在すること(Uchida K, JPGN 2016)を明らかにし難病指定となった。難治性下痢症は先天性吸収不全症として180例程度が集積されたが、研究班の議論から「難治性下痢症」を大分類の名称とし、細分類として難治性下痢を主訴とする疾患を網羅し、5個の難病と16個の小慢を含む形として本グループがその窓口を担う予定である。仙尾部奇形腫は小慢に認定された。腹部リンパ管腫はWeb登録体制をスタートした。診療ガイドラインの整備は、H類縁、H病、腹部リンパ管腫、仙尾部奇形腫の4疾患でほぼ完成した。

本研究班の各年度の目標として、H29年度に調査の必要な疾患の全国調査と小慢や第4次指定難病に向けた診断基準等の整備を行う。また国際疫学研究の対象疾患の絞込を開始する。H30-H31年度は症例の分析、疾患別に学会や患者会と連携した啓発活動と情報提供、さらに疾患登録と長期フォローアップ体制、国際研究体制を構築する。

本研究の独創的な点は、小慢の対象となるべき疾患を網羅し難病指定への整備をすすめる点、関連7学会の代表者を分担研究者とし悉皆性の高い調査と広い啓発活動や学会承認を容易にする点、移行期・成人期まで包含する登録体制を整備する点、小児や若年成人の人口が多いASEAN諸国との研究体制を構築する点である。

B．研究方法

難治性消化器疾患10疾患について疾患毎に全国調査未実施の疾患や追加調査が必要な疾患の調査を実施。また疾患横断的な9つのグループが情報提供や検証を行い、臨床研究のqualityを向上させる。さらに関連7学会の代表すべてを分担研究者とし、悉皆性の高い調査と情報交換が行える体制を構築する。

疾患グループ(下線はリーダー)：

(1) H類縁(指定難病) 松藤、田口

慢性特発性偽性腸閉塞症CIIP 松藤、武藤、中島淳

巨大膀胱短結腸腸管蠕動不全症MMIHS 曹

腸管神経節細胞僅少症Hypoganglionosis 金森、吉丸

(2) H病(指定難病) 家入、田口、小幡

- (3)乳幼児肝巨大血管腫（指定難病） 黒田
- (4)非特異性多発性小腸潰瘍症（指定難病） 内田
- (5)難治性下痢症（指定難病、小慢）位田、虫明、土岐、米倉、工藤、新井
水落、虻川、大賀、友政、柳、竹内

指定難病：無 リポ蛋白血症、多発性内分泌腺腫症(MEN)、

Schwachman-Diamond症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病

小慢指定：微絨毛封入体症、腸リンパ管拡張症、早期発症型炎症性腸疾患、

自己免疫性腸炎、乳糖不耐症、ショ糖イソ麦芽糖分解酵素欠損症、

先天性グルコース・ガラクトース吸収不良症、エンテロキナーゼ欠損症、

アミラーゼ欠損症、ミトコンドリア呼吸鎖異常症腸症

未指定の難治疾患：特発性難治性下痢症

- (6)仙尾部奇形腫（小慢） 田尻、白井
- (7)腹部リンパ管腫（症） 藤野、木下、野坂、森川
- (8)胃食道逆流症 八木、川原
- (9)食道閉鎖症 越永
- (10)高位・中間位鎖肛 淵本、伊崎

疾患横断的グループ（下線はリーダー）：

- (1)移行期支援の検討 尾花、掛江
- (2)成人期の対応 中島淳、渡邊
- (3)患者登録、コンサルトシステム構築 盛一、米倉、小幡、吉丸、大賀、中島直樹
- (4)長期フォローアップ体制構築 奥山、北岡、木下、大賀、中島直樹
- (5)病理学的検討 小田、中澤、義岡
- (6)統計学的サポート 中島直樹
- (7)倫理的課題の検討 掛江
- (8)小腸移植の適応基準・登録 上野、和田、松浦
- (9)ASEAN諸国への啓発・調査研究 吉丸、松浦、吉岡

全国調査の実施：

今までの研究班で調査が行われていない胃食道逆流症、食道閉鎖症、高位・中間位鎖肛について全国調査を行う。平成29年度は1次調査の実施と2次調査の項目設定と倫理審査の通過、30年度は2次調査と結果の分析を行う。

疾患概要、診断基準、重症度の整備：

平成29-30年度：難病指定になっていない疾患の4次難病指定を目標として全国調査のデータやエビデンスに基づいた疾患概要、診断基準、重症度分類を整備し関連学会の承認を得る。また小慢に指定されていない疾患で小慢の要件をみたま疾患については「診断のてびき」を整備し、小慢指定を目標にする。

診療ガイドライン作成および改訂準備：

平成29年度はガイドライン未完成の疾患について必要性を検討。平成30年度以後は対象疾患においてMindsの指導を受けガイドライン作成を進め、平成31年度に完成する。ガイドライン既作成の疾患は改訂に向けて情報収集ならびに意見交換を行う。

疾患登録と長期フォローアップ体制の構築：

各学会と連携し、奥山のレッドキャップや北岡のポケットカルテを応用した疾患登録および長期フォローアップ体制を構築する。平成29年度はすでに実装しているNICU退院手帳の検証を行い、難病や小慢の疾患に対応できるよう準備する。平成30年度は、小慢および難病手帳の試作を班員の施設で試行する。平成31年度は小慢および難病手帳の実装。

国際研究体制の構築：

ジャパンハートと連携して小児や若年人口が多いASEAN諸国との研究体制を構築し、疫学および開発研究の国際展開の体制を整える。平成29年度：対象疾患の絞込みと予備調査、平成30年度：現地での疾患の啓発と調査方法の構築、平成31年度：現地での疫学調査と今後の臨床研究展開への提案。

(倫理面への配慮)

本研究は申請者または各グループ代表の施設の倫理委員会の承認の元に実施する。

情報収集は患者番号で行い患者の特定ができないようにし、患者や家族の個人情報の保護に関して十分な配慮を払う。

また、患者やその家族のプライバシーの保護に対しては十分な配慮を払い、当該医療機関が遵守すべき個人情報保護法および臨床研究に関する倫理指針に従う。

なお本研究は後方視的観察研究であり、介入的臨床試験には該当しない。

C. 研究結果

(1) ヒルシュスプルング病類縁疾患

【指定難病および小慢の状況】

指定難病99：慢性特発性偽性腸閉塞症、指定難病100：巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症、指定難病101：腸管神経節細胞僅少症

小児慢性特定疾病：慢性消化器疾患21：ヒルシュスプルング(Hirschsprung)病及び類縁疾患 (34．慢性特発性偽性腸閉塞症、35．巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症、36．腸管神経節細胞僅少症)

ヒルシュスプルング病類縁疾患(H類縁)は、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である。本疾患群のうち、難病に指定された3疾患(腸管神経節細胞僅少症：Isolated hypoganglionosis, 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症：Megacystis Microcolon Intestinal hypomotility syndrome (MMIHS), 慢性特発性偽性腸閉塞：Chronic Intestinal Pseudo

Obstruction(CIPO)) は、重篤な経過をたどり、長期に治療が必要である。しかし、原因不明で根治的な治療法は確立していない。

昨年度までに、H病類縁疾患診療ガイドラインを作成した。本年度は、本診療ガイドラインの公開にむけて作業を行った。主たる学会での承認を経て、HP上で公開した。来年度は印刷物（書籍）として刊行予定である。

これまでに成人慢性偽性腸閉塞症の診療ガイド（中島 淳班）が公開されてはいるものの、小児期から成人期を包括する診療ガイドラインは、国内外を問わず存在しない。研究成果を日本発の情報として国外へ発信するため、本ガイドライン英訳をHP上に公開すると同時にガイドライン要約の英文を *Pediatrics International* に投稿しacceptされた。

今後は、移行症例、成人症例の全国調査、重症例の抽出、長期フォローのための疾患レジストリの体制準備、診断・治療におけるエビデンスの創生をめざして研究を行う。

(2) ヒルシュスプルング病

【指定難病および小慢の状況】

指定難病291：ヒルシュスプルング病(全結腸型又は小腸型)

小児慢性特定疾病：慢性消化器疾患21：ヒルシュスプルング(Hirschsprung)病及び類縁疾患(33：ヒルシュスプルング(Hirschsprung)病)

ヒルシュスプルング病（H病）は肛門から連続性に腸管の神経節細胞が欠如した先天性疾患で、新生児期から小児期まで急性の腸閉塞や重症便秘として発症する。H病の診断ならびに治療方法について一定のコンセンサスは得られているものの、いまだ各施設において統一されていないというのが現状である。このため、各施設においてこれらの症例を詳細に検討することは困難であり、多施設の経験症例を集計することによって、H病の病態・診断・治療の現状を把握し、今後の治療成績向上につなげることが望ましいと考える。本研究の目的は、かつて厚生労働研究でとりあげられたことのないH病の全国調査を、本疾患を網羅できると考えられる日本小児外科学会認定施設・教育関連施設対象に実施し、本疾患の診断・治療ガイドラインまで進めることである。今回全国アンケート調査二次調査まで終了し詳細な解析を行なった。この解析結果を元にガイドライン作成へ向けたSCOPE、CQを作成し、システマティックレビューを行った。

(3) 乳幼児巨大肝血管腫

【指定難病および小慢の状況】

指定難病295：乳幼児肝巨大血管腫

小児慢性特定疾病：慢性消化器疾患22：肝巨大血管腫（37：肝巨大血管腫）

乳幼児肝巨大血管腫に対しては、先行する血管腫・リンパ管腫ガイドライン作成の研究班において、ガイドライン巻末の総説の形で、一旦、診療指針をまとめた。今年度の研究においては、先行研究における文献検索やシステマティック・レビューの実際を勘案して、基本的に旧来の方向性を継承しつつ、

新規にクリニカルクエッション案をまとめて新たなSCOPE案を策定した。この中では新たなCQ案では診断、治療、長期予後の3大項目を建てた。次年度以降、ガイドライン策定に向けて活動を進める予定である。

(4) 非特異性多発性小腸潰瘍症

【指定難病および小慢の状況】

指定難病97：潰瘍性大腸炎

小児慢性特定疾病：慢性消化器疾患：6炎症性腸疾患(13.早期発症型炎症性腸疾患)

非特異性多発性小腸潰瘍症は、回腸中下部に浅い多発性の潰瘍と潰瘍瘢痕の混在した病変を認め、潜在性あるいは顕性出血による高度な貧血を特徴とする小腸潰瘍症である。成人領域・小児領域いずれにおいても非常に稀少かつ難治性の疾患である。病因は未解明な点が多く、今回は小児科・小児外科領域の専門施設を中心にアンケートをFAXにて送付し、本邦における臨床像や治療の実態調査を行った。4症例と少数ではあるが、発症年齢が1歳時の症例も認められ、小児科・小児外科医は、乳幼児早期からの鉄欠乏性貧血・低蛋白血症・便鮮血陽性症例では、本疾患を念頭に置く必要がある。また、2例でSLC02A1遺伝子異常が明らかとなり、英文雑誌に報告した。

その後、成人症例も合わせて集積した論文を英文雑誌に報告した。今後、小児内科医、外科医に周知活動を行う。

(5) 難治性下痢症

【指定難病および小慢の状況】

指定難病97：潰瘍性大腸炎、指定難病96：クローン病、指定難病264：無リポ蛋白血症、指定難病65：原発性免疫不全症候群（Scwachman-Diamond症候群）

小児慢性特定疾病：慢性消化器疾患1：先天性吸収不全症（1．乳糖不耐症、2．ショ糖イソ麦芽糖分解酵素欠損症、3．先天性グルコース・ガラクトース吸収不良症、4．エンテロキナーゼ欠損症、5．アミラーゼ欠損症、6．リパーゼ欠損症）、慢性消化器疾患2：微絨毛封入体病（7．微絨毛封入体病）、慢性消化器疾患3：腸リンパ管拡張症（8．腸リンパ管拡張症）、慢性消化器疾患6：炎症性腸疾患(11．潰瘍性大腸炎、12．クローン(Crohn)病、13．早期発症型炎症性腸疾患)、慢性消化器疾患7:自己免疫性腸症（IPEX症候群を含む。）（14．自己免疫性腸症（IPEX症候群を含む。））

平成23-25、および26-28年度の難治性疾患等政策研究事業研究において、小児領域で下痢を主訴とする疾患群を「先天性吸収不全症」として180例程度が集積され、乳幼児期に発症する慢性下痢症とその周辺疾患の全国症例数とそれぞれの治療と予後に関する調査研究が行われた。この研究から、政策研究の観点ではこれまでの小児慢性特定疾患の「12 慢性消化器疾患」の大分類項目として設けられている疾患名「先天性吸収不全症」とそのサブカテゴリ（細分類）は本邦の症例実態に合わない部分があることが明らかとなった。このため「先天性吸収不全症」に代わって「難治性下痢症」を大分類項目とし、そのサブカテゴリ（細分類）に慢性下痢症を呈する疾患群が含まれる形を提案し、改訂に向けて活動を

開始した。今年度は、難治性下痢症の診療ガイド作成のために「難治性下痢症診断アルゴリズム」を作成した。ここでは、概ね6歳ごろまでに発症するものを対象として「乳幼児において2週間以上続く下痢」を広く難治性下痢として、その背景疾患を鑑別するための診断アルゴリズムを作成した。さらに、これを構成する病因・病態と鑑別疾患、およびアルゴリズムに入らない8疾患について診断の指針となる解説を加えた。その上で、これらのいずれにも該当しないものを「特発性難治性下痢症」と定義した。

(6) 仙尾部奇形腫

【指定難病および小慢の状況】

小児慢性特定疾病：神経・筋疾患：2 仙尾部奇形腫(3 . 仙尾部奇形腫)

仙尾部奇形腫とは、仙骨の先端より発生する奇形腫であり、時に巨大となり、多量出血、高拍出性心不全やDICの原因となり、致命的となることがある。また急性期を脱し、腫瘍切除に至っても、長期的にみて再発、悪性転化や排便障害・排尿障害・下肢の運動障害などが発症する症例もある。しかし、本疾患ではその希少性から、これまで明確な診療指針がなく、適正な医療政策のために、適切な重症度分類や診断治療ガイドラインの確立が急務であった。先行研究である厚生労働科学研究費難治性疾患等克服研究事業「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」の中の一グループとして仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成グループが結成され、平成26年から28年の間に「重症度分類に基づく診療ガイドラインの確立と情報公開」を行った。

第二期となる本研究では、診療ガイドラインについて関連学会・研究会で発表し、広報に努めるガイドラインの英文化を行い、関連する英文学術雑誌に掲載する 長期フォローについて、アンケート調査を行う ことを目的とし活動を行った。

平成29年度は、第50回日本小児血液・がん学会発表（2017年11月；松山）と第79回日本臨床外科学会発表（2017年11月；東京）を行い、広報に努めた。さらに現在ガイドライン英文化のため原稿を作成中である。

最終的には、学会、国民や患者への普及・啓発をすすめ、長期予後を明らかにすることで、ガイドラインの次期改訂に寄与し、仙尾部奇形腫の診療において小児期・移行期・成人期にわたる診療提供体制を構築することを最終目標としている。

(7) 腹部リンパ管疾患

【指定難病および小慢の状況】

指定難病277：リンパ管腫/ゴーハム病

小児慢性特定疾病：慢性消化器疾患：11 ンパ管腫・リンパ管腫症

腹部リンパ管疾患は対象になっていない

腹部リンパ管疾患分担任の目的は以下の点である。

1 , 難病助成対象の拡大（リンパ管腫（リンパ管奇形）の対象部位を、腹部を含む様に拡大修正）、2 , 小児慢性特定疾病における対象拡大、3 , 症例調査研究のまとめ、4 , データベース利用（登録された

データのオープン利用を目指した整備)、5, 難治性度基準のvalidation、6, 医療・社会への情報還元(HP充実化)、7, 第3回小児リンパ管疾患シンポジウム開催、8, シロリムス治験への協力(治験が開始となった。難治性リンパ管異常に対する治療にDBを利用して協力している)、9, AMED藤野班(小児リンパ管疾患研究)との協力

本年度の研究結果としては下記の通りである。

- 1, 7月に腹部を含むリンパ管腫難病認定対象の部位拡大の提言をおこなった。
- 2, 7月に提言をおこない、小慢においてはリンパ管腫とリンパ管腫症は別疾患としてそれぞれ指定され、大分類も脈管奇形という新たな疾患群に分類されるみこみとなった。
- 3, 現在論文発表へ向けてまとめ作業中。
- 4, 登録されたデータのオープン利用を目指した整備作業中。
- 6, 殺風景であったデザインのリニューアル、コンテンツの全面改訂、一般の読者向け内容を大幅拡充、動画による疾患・検査説明、ゆるキャラの登場などの変更を経て、2018年2月に公開。
- 7, 2018年9月に開催予定で準備開始。
- 8, 10月に治験が開始となった。難治性リンパ管異常に対する治療にDBを利用して協力している)

本年度は、小児で腹部や消化管機能障害を生じうるリンパ管疾患(リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーラム病、リンパ管拡張症等)についての多角的な研究を進めてきた。先行する研究を引き継いで進められ、3年間の研究期間内に腹部リンパ管腫の治療・管理について臨床上重要な指標となると考えられるデータを公表することが出来る見込みである。

小児慢性特定疾病の疾患整理作業に貢献したが、指定難病としての部位基準見直しへの提言などには具体的なデータをさらに提示するなど今後も力を入れる必要がある。

臨床的には難治性疾患として鑑別診断などには課題は残されており、今後もさらなる研究の発展が期待される。

(8) 胃食道逆流症

小児胃食道逆流症は指定難病および小慢いずれも指定されていない。

本研究の目的は本邦初の小児の胃食道逆流症(GERD)の全国調査を実施し、現状を把握するとともに難病指定が必要な難治性GERD症例の病態分析と症例の抽出である。更に、収集データを基に小児GERD診療ガイドラインの策定を目指す。

全国アンケート調査に先立ち、一次・二次調査票を作成した。小児GERDに合致する症例を全て集計した中から難治性GERDに該当する症例を抽出する方式とした。しかし、コアメンバー会議でアンケート調査について様々な意見が出たため、アンケート調査内容について検討を繰り返した。特に、難治性GERDの定義について意見がわかれたため、小児外科主要施設に難治性GERDについての意見を求める事前調査を行った。今後、難治性GERDについて明確な定義を作成した上で小児のGERDの全国調査を行う予定である。

(9) 先天性食道閉鎖症

新生児外科の長足の進歩はその救命率の飛躍的向上をもたらした一方で、術後遠隔期にわたって遭遇

する種々の問題に対する検討が必要となってきた。先天性食道閉鎖症（以下本症）も例外ではない。各施設における本症経験症例数はそれほど多くはなく、重篤な症状を呈する比較的稀な症例の経験症例数はさらに少なくなってくる。このため、各施設においてこれらの症例を詳細に検討することは困難であり、多施設の経験症例を集計することによって、本症の病態・診断・治療の現状、そして長期予後を把握し、今後の治療成績向上につなげることが望ましいと考える。

また本研究で詳細に解析することにより、病型別の治療成績、根治術時期による長期治療成績（長期合併症）、根治術式別の長期治療成績（長期合併症）経験症例数別（施設別）の治療成績、予後不良症例の詳細な情報を明らかにし、さらに現在の就学状況を調査することによって、今後の治療成績向上につなげ、フォローアップのあり方について再整備を行う。本年度は全体班会議で調査対象および調査項目の提案を行い、意見交換を行った。

(10) 高位・中間位鎖肛

高位・中間位鎖肛は小児期から移行期・成人期に至る希少難治性消化管疾患であり、失禁、難治性便秘など長期的な経過をとる。

高位・中間位鎖肛では指定難病の4条件を満たしているが難病や小慢に指定されていない。したがってこれらの疾患に適切な医療政策を施行していただくためには、研究班を中心とした小児期から成人期を含む実態調査と疾患概要・診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの整備が急務である。本年度は調査の対象と方法について全体班会議で提案し意見交換を行った。

D．考察

厚生労働行政の重要な課題として健常な子供を生育することは国民の関心と期待が高く、一人の健常児を成長させ生産人口になると経済効果は一人当たり5億円といわれる。消化器の希少難治性疾患は各施設の症例数が少なく、診断法と治療法が確立されておらず試行錯誤している症例が多い。本研究により全国調査のデータに基づく難病や小慢の重症度の階層化が確立されれば、難病や小慢の対象とすべき重症例がクリアに抽出できる。

またガイドライン整備による治療の標準化・均てん化により試行錯誤による医療資源を投入しなくても済むようになる。つまり軽症例では無駄な医療資源を節約でき、逆に重症例では早い時期に高度な治療を導入し生命予後やQOLを改善でき医療資源を有効に使える可能性がある。このようにガイドライン整備が医療経済の節約・有効利用につながる。また研究班の情報集約による早期診断早期治療による intact survivalの増加につながり国民経済を支える就労人口増につながる。

本研究では指定難病や小慢の対象疾患になるべき10疾患をピックアップし、対象疾患の検討に貢献し、小児期・移行期・成人期にまたがる患者さんが、どこどの診療科に相談したらいいか困らないような診療提供体制も構築し医療難民がなくなるように貢献できる。また患者登録とフォローアップ体制の構築により長期予後が明らかとなり次のガイドラインの改訂に寄与する。

E．結論

今年度の進捗は、研究対象とする10疾患のうち2疾患（ヒルシュスプルング病類縁疾患、仙尾部奇形

腫)はガイドライン完成、1疾患(ヒルシュスプルング病)はガイドライン作成が順調に進行、1疾患(難治性下痢症)は全国集計のデータの分析の結果に基づき小慢の分類の見直しの提言と診断アルゴリズムを完成、2疾患(乳幼児巨大血管腫、腹部リンパ管腫)は先行するガイドライン研究班(血管腫リンパ管腫ガイドライン作成研究班)に共同してガイドラインの作成をすすめている。1疾患(非特異性多発性小腸潰瘍症)は小児の症例数が極めて少ないため成人の研究班と連携し遺伝子解析と英文論文発表を行った。新規の3疾患(胃食道逆流症、食道閉鎖症、高位・中間位鎖肛)は全国調査の準備として調査票の作成や論理委員会の承認など順調に進捗している。

【謝辞】本研究は科研費(H29-難治等-一般-015)の助成を受けたものである。

F. 健康危険情報

該当する情報はなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 国内

吉丸耕一郎、山座孝義、梶岡俊一、高橋良彰、柳佑典、小田義直、田口智章.

乳歯歯髄幹細胞を用いた腸管神経再生による先天性腸管蠕動不全に対する新規治療法の開発

日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 第31巻増刊号2017, 84-84

松藤凡、友政剛、位田忍、岩井潤、牛島高介、上野滋、岡田和子、奥田真珠美、河島尚志、窪田正幸、窪田満、佐々木美香、清水俊明、高野邦夫、田口智章、田尻仁、中山佳子、羽鳥麗子、八木実、渡邊芳夫.

小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン.

小児外科 2017, 49(8) : 769-772

松藤凡、田口智章

ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン

小児外科 2017, 49(8) : 773-782

福澤正洋、田口智章、和佐勝史、中村志郎、小山諭

短腸症候群治療における腸管順応の重要性

(臨床雑誌)外科 2017, 79(6)

宗崎良太、松浦俊治、田口智章

3Dプリンターによる手術シミュレーション

スタンダード小児がん手術 臓器別アプローチと手技のポイント

田口智章、黒田達夫 編集
メジカルビュー社2017年8月10日、p.15-18

宗崎良太、小幡聡、家入里志、橋爪誠、田口智章
ナビゲーション手術：体幹
スタンダード小児がん手術 臓器別アプローチと手技のポイント
メジカルビュー社2017年8月10日、p.113-116

田口智章、宗崎良太、木下義晶、田尻達郎
外科治療の役割と考え方 特集 小児固形がんの最新のトピックス
小児外科 2016, 48(11):1160-1168

田口智章、吉丸耕一郎、小幡 聡
5消化器疾患 ヒルシユスプルング病.小児科診療ガイドライン -最新の診療方針-
五十嵐隆 編集 第3版
株式会社 総合医学社2016年3月、p.244-248

虫明聡太郎、鈴木光幸、中山佳子、疋田敏之、窪田正幸、新井勝大、小林一郎、工藤豊一郎、角
田知之、十河 剛、佐々木英之、須磨崎亮、杉浦時雄、近藤宏樹、乾あやの、村上 潤、丸尾良
浩、上野豪久、和田 基、家入里志、松藤 凡、福澤正洋、曹 英樹、田口智章、渡邊芳夫、黒
田達夫

慢性消化器疾患 小児慢性特定疾病 診断の手引き
日本小児科学会 監修、国立成育医療研究センター小児慢性特定疾病情報室 編集 初版第1刷
株式会社 診断と治療社2016年1月、p.857-907

吉丸耕一郎、岩中 剛、小幡 聡、柳 佑典、神保教弘、江角元史郎、宮田潤子、松浦俊治、田
口智章
小児消化管疾患の遺伝子異常(とくにヒルシユスプルング病とその類縁疾患に関して)
分子消化器病 2015, 12(3) : 234-239

田口智章
事例PICK UP 顕微鏡的大腸炎
SRL宝函 2015, 36(3) : 36-40

田口智章、柳 佑典、吉丸耕一郎
難病の治療手段としての幹細胞移植および再生医療

九州臨床外科医学会々誌 2015, 1(1) : 2-9

吉丸耕一郎、山座孝義、柳 佑典、江角元史郎、林田 真、松浦俊治、中島 淳、田口智章
【希少消化器疾患に対する萌芽的研究の最前線】 ヒルシユスプルング病とその類縁疾患は再生医療で治せるか?

分子消化器病 2015, 12(1) : 24-31

2. 学会発表

1) 国内

Matsuura T, Ueno T, Wada M, Hoshino K, Okajima H, Furukawa H, Taguchi T, Nishida S, Beduschi T, Vianna R. Current status of intestinal transplantation in japan. 第117回日本外科学会定期学術集会、平成29年4月27日 - 29日、神奈川

三好きな, 近藤琢也, 岩中剛, 江角元史郎, 木下義晶, 田口智章. 当教室における20年間の先天性食道閉鎖症の治療戦略. 第54回日本小児外科学会学術集会、平成29年5月11日 - 13日、宮城

江角元史郎, 小幡聡, 三好きな, 吉丸耕一郎, 宮田潤子, 松浦俊治, 伊崎智子, 田口智章. 成人期に達したヒルシユスプルング病類縁疾患患者の検討. 第54回日本小児外科学会学術集会、平成29年5月11日 - 13日、宮城

吉丸耕一郎, 木下義晶, 小幡聡, 武本淳吉, 高橋良彰, 岩中剛, 柳佑典, 三好きな, 江角元史郎, 宮田潤子, 久田正昭, 松浦俊治, 考橋賢一, 小田義直, 田口智章. ヒルシユスプルング病の診断におけるAChE染色とHE染色の併用の有用性. 第54回日本小児外科学会学術集会、平成29年5月11日 - 13日、宮城

武本淳吉, 久田正昭, 宗崎良太, 木下義晶, 孝橋賢一, 小田義直, 田口智章. Kaposiform hemangioendothelioma の症例研究. 第14回日本血管腫血管奇形学会学術集会/第9回血管腫血管奇形講習会、平成29年7月14日 ~ 15日、福島

宗崎良太, 川久保尚徳, 木下義晶, 田口智章. 新生児肝血管腫の出生後のサイズ変化について. 第14回日本血管腫血管奇形学会学術集会/第9回血管腫血管奇形講習会、平成29年7月14日 ~ 15日、福島

小幡聡, 宗崎良太, 神保教広, 植村宗則, 松岡紀之, 片山保, 家入里志, 橋爪誠, 田口智章. 先天性食道閉鎖症に対する胸腔鏡下根治術シミュレーターの開発. 第27回九州内視鏡下外科手術研究会、平成29年9月2日、福岡

田口智章. ヒルシュスプルング病類縁疾患. 第44回日本胆道閉鎖症研究会・第44回日本小児栄養消化器肝臓学会、平成29年10月20日～22日、福岡

田口智章. 厚労省難治性疾患研究班の成果と今後の展望(座長). 第44回日本胆道閉鎖症研究会・第44回日本小児栄養消化器肝臓学会、平成29年10月20日～22日、福岡

松浦俊治. 「厚労省難治性疾患研究班の成果と今後の展望」()「短腸症」. 第44回日本胆道閉鎖症研究会・第44回日本小児栄養消化器肝臓学会、平成29年10月20日～22日、福岡

吉丸耕一郎. 乳歯歯髄幹細胞を用いた腸管神経再生による先天性腸管蠕動不全に対する新規治療法の開発. 第44回日本胆道閉鎖症研究会・第44回日本小児栄養消化器肝臓学会、平成29年10月20日～22日、福岡

小幡聡、伊崎智子、三好きな、江角元史郎、宗崎良太、松浦俊治、木下義晶、田口智章. 当科における男児中間位鎖肛に対する PSARP の術後排便機能に関する検討. PSJM2017&秋季シンポジウム、平成29年10月26日～28日、川崎

伊崎智子、江角元史郎、三好きな、小幡聡、川久保尚徳、吉丸耕一郎、船津康孝、鴨打周、田口智章. Hypoganglionosis におけるストーマ閉鎖術前評価の工夫 - 胃瘻ボタンを用いた疑似閉鎖. PSJM2017&秋季シンポジウム、平成29年10月26日～28日、川崎

吉丸耕一郎、山座孝義、梶岡俊一、高橋良彰、柳佑典、松浦俊治、小田義直、田口智章. ヒルシュスプルング病類縁疾患に対する乳歯歯髄幹細胞を用いた腸管神経再生医療. PSJM2017&秋季シンポジウム、平成29年10月26日～28日、川崎

伊崎智子、三好きな、江角元史郎、宮田潤子、小幡聡、鳥井ヶ原幸博、井上貴之、田口智章. 臍部人工肛門造設の経験. 第6回日本小児多職種研究会、平成29年11月3日、沖縄

宗崎良太、小幡聡、田口智章、神保教広、家入里志、ヒルシュスプルング病研究班. 本邦におけるヒルシュスプルング病に対する腹腔鏡手術の現状. 第30回日本内視鏡外科学会、平成29年12月7日～9日、京都

2) 海外

Ieiri S, Jimbo T, Obata S, Nagata K, Miyoshi K, Miyata J, Izaki T, Taguchi T. The Operative Results For Consecutive 200 Cases Of Hirschsprung ' S Disease With The Focus On Redo Surgery Based On Over Half Century Single Institution Experiences. Pediatric Colorectal Club 2017, May15th, Cyprus, 2017

別紙3

Izaki T, Obata S, Miyoshi K, Esumi G, Miyata J, Taguchi T. Rectal Prolapse After Anorectoplasty. Pediatric Colorectal Club 2017, May15th, Cyprus, 2017

Taguchi T, Obata S, Akiyama T, Urushihara N, Kawahara H, Kubota M, Kono M, Nirasawa Y, Honda S, Nio M, Ieiri S. High Mortality Rate of Hirschsprung 's disease-related Short Bowel Syndrome -Result from a Nationwide Survey in Japan-. PAPS 2017, May27 - 30, USA, 2017

Obata S, Ieiri S, Souzaki R, Akiyama T, Urushihara N, Kawahara H, Kubota M, Kono M, Nirakawa Y, Honda S, Nio M, Hashizume M, Taguchi T. The Current Trend of Laparoscopy-assisted Operation for Hirschsprung 's disease in Japan. PAPS 2017, May27 - 30, USA, 2017

Izaki T, Esumi G, Yoshimaru K, Miyoshi K, Taguchi T. Experiences of Isolated hypoganglionosis(IH) in Kyushu University. CSPC, November23~26, Cambodia

Yoshimaru K. Novel therapy for congenital refractory hypoperistalsis using mesenchymal stem cell. TSPGHAN, December 2-3, Taiwan, 2017

H . 知的財産の出願・登録状況

なし