

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

## ヒルシュスプルング病

家入里志 鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系 小児外科学分野 教授  
小幡 聡 九州大学 大学病院 先端医工学診療部 助教  
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

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。

### A. 研究目的

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。特に根治手術の術式に関しては、これまでに多数の術式が考案され、年代毎に変遷してきたが、それぞれに長所短所があるため、各施設において施行術式が異なっている。H病は発生頻度が比較的低い疾患であるため、各施設での経験症例数のみでは、手術前後の合併症や長期予後に関する検討が不十分である恐れがある。ま

た、H病患者では、敗血症を伴う重篤な腸炎を発症し、不良な転帰を辿ることもあり、診断までのプロセスならびに手術前後の管理についても留意すべき点がある。さらに、小腸広域に病変が及ぶ病型では機能的短腸症となり、外科的治療の他に厳重な栄養管理を要し、臓器移植の適応となることがある。遺伝子・染色体異常、合併奇形を伴うような症例もあり、比較的治療法が確立されている疾患ではあるが、治療に難渋することも少なくない。各施設におけるH病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、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。

また本研究を詳細に解析することにより、病型別の治療成績、根治術時期による治療成績（短期・長期合併症）、根治術式別の治療成績（短期・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解析、を明らかにする

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。

#### B. 研究方法

- 1) 対象施設:日本小児外科学会の認定設・教育関連施設を対象として実施する。
- 2) 調査表:症例背景、診断方法、治療方法(術式の詳細を含む)、臨床経過、生命予後、短期・長期合併症について観察研究の調査票を作成する。
- 3) 本調査:1)の調査で同意の得られた施設を対象に、2)で作成した調査票を用いた最近5年間の後方視的観察研究を行う。
- 4) 治療に難渋あるいは救命できない症例の特徴を抽出し、診断と治療のガイドラインを立案する。なお、調査票の郵送、回収やデータの管理、統計解析については九州大学で行う。
- 5) 現状調査をもとにガイドライン作成へ向けたCQ, SCOPEを作成する。

#### C. 研究結果

- 1) 発生数と患者背景  
今回の調査より2008 - 2012年間に本邦で発生したH病患者は1087症例でこの間の出生数から計算した発生頻度は4895出生に1人の頻度であった。男女比は2.9:1で家族内発生頻度が6.9%に認められた。
- 2) 無神経節部の範囲  
直腸型が10.9%、S状結腸型が63.4%、長域型(左右結腸型)が15.1%、全結腸型が8.0%、小腸型が2.6%であった

#### 3) 根治術式

経肛門的プルスルー:48.7%、Soave法24.4%、Duhamel法8.8%、Z型吻合術:8.6%、Swenson法:3.5%、Myotomy:1.9%、Martin法4.0%、その他3.7%であった。

#### 4) 予後

全体の死亡率は2.2%で全結腸未満は1.0%、全結腸型は4.1%、小腸型が29.1%であった。  
術前腸炎の発生頻度は17.2%であり腸炎により術前死亡は0.2%であった。

#### 5) 短腸症症例(HDSBS)の検討

無神経節腸管がトライツ靭帯より75cm未満の口側まで及ぶ機能的短腸症例が1087例中10例発生し、根治術が施行されたのは4例(40%)で、その予後は40%が死亡していた、死因は腸炎・敗血症・心不全であった。

#### 6) 過去の全国調査との比較

以上の解析結果を過去九州大学で行なった3期分と比較したものを参考として文末に添付している。

#### 7) 全国調査の解析結果より現在の本邦におけるH病の診断・治療ガイドライン作成に向けたCQ案とSCOPEを作成した。

#### D. 考察

本邦におけるヒルシュスプルング病の変遷について、40年の全国調査の結果を基に解析した。

術式選択においては、TAEPTの割合が4期で48.7%と高くSoaveで約74%を占めていた。

術前腸炎による死亡率、あるいは全死亡率は経年的に低下しており、術前および術後管理方法の改善によるものと思われる。

一方で、小腸型の全死亡率は今もって高く、再生医療を含めた新規治療法の開発・臨床応用と導入が今後期待される。

全結腸型のH病は経年的に生存率の向上が認められているにもかかわらず、小腸型では期でも生存率の改善が認められていない。

今回対象としたHDSBSでも前回よりは改善するものの依然として高い死亡率であり結腸も回盲弁もない極めて重篤な短腸症の状態では、根治術まで持ち込めないかもしくは、持ち込めても予後が極めて不良である

と考えられる。

短腸症に関する平成23年の全国調査128例（小児例）では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ものの、90%近くの症例は生存しているのに比較して、HDSBSは生命予後が極めて不良である。この15年で国内でも小腸移植が可能となったが、肝不全の併発や残存ルートの問題などで小腸移植そのものの導入も困難な症例も多いと考えられる。

E . 結論

H病症例の発生頻度、検査所見、臨床経過、治療方法、およびその予後を本邦の主要施設から収集・集計することにより、診断と治療に関する適切な情報を提

供することが可能になる。

F . 研究発表

1. 論文発表  
別紙参照
2. 学会発表  
別紙参照

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

平成29年度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)
「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」
(研究代表者 田口 智章)

ヒルシュスブルグ病
家入 里志、小幡 聡

Table with 5 columns: (4) 研究チーム, (5) レポート作成チーム, (6) ガイドライン作成委員, (7) ガイドライン作成事務局. Lists names and affiliations of researchers and committee members.

- 2. システマティックレビューに関する事項
(1) 実施スケジュール
(2) エビデンスの検索
(3) 文獻の選択基準
(4) エビデンスの評価
3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項
(1) 推奨作成の基本方針
(2) 最終化
(3) 外部評価の具体的方法
(4) 公開の予定

Table with 3 columns: 重要臨床課題, O0, Comparatorsのリスト. Lists clinical issues and comparators for the review.

CQ案とSCOPE

Table with 2 columns: 疫学, 診断, 治療, 術後管理, 予後. Lists key research questions for each phase of the disease.

【3】 スコープ

- 1. 診断
(1) タイトル
(2) 目的
(3) ヒック
(4) 想定される利用者
(5) 期待される効果
(6) 重要臨床課題
(7) ガイドラインのバリエーション
(8) クニカルエビデンス(Q)リスト

Table with 3 columns: 重要臨床課題, O0, Comparatorsのリスト. Lists clinical issues and comparators for the review.

Table with 3 columns: スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issue), 1. 診断, 2. 治療. Lists clinical issues and comparators for the review.

別紙4-2

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issue)		2. 保存的治療	a薬物療法
【CQの構成要素】			
P (patients, problem, population)			
性	指定なし		
年齢	指定なし		
疾患・病態	消化器造影、肛門内圧、生検(腸管全層生検)、直腸粘膜生検の患者		
地理的要件	日本人		
その他			
I (interventions) / C (comparisons, controls)			
薬物療法を受ける・受けぬ		Comparatorsのリスト	
		削化管運動機能改善薬、漢方薬、プロバイオティクス、抗生剤、洗腸、下剤、止痢剤	
O (outcomes) のリスト			
	Outcome の内容	益か害か (1-9点)	重要度 (1-9点) 採用可否
O1	肝機能が改善する	益	2 ○
O2	経腸栄養摂取量が増える	益	2 ○
O3	腸閉塞症状が改善する	益	2 ○
O4	腸炎の発生頻度が減る	益	2 ○
O5	副作用が増える	害	2 ○
O6	服薬コンプライアンス(アドヒアランス)が高い	益	5 ○
O7	生命予後が改善する	益	1 ○
O8	血清ALP値が上昇する	害	5 ○
O9	腸内容通過時間が短縮する	益	5 ○
O10	入院頻度が減る	益	3 ○
O11	消化管穿孔の頻度が減少する	益	3 ○
O12	身長・体重が増加する(成長障害が改善する)	益	2 ○
O13	腹痛の頻度が減る	益	2 ○
CQ 2 「ヒルシュスプルング病の腸炎に薬物療法は推奨できるか？」			

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issue)		2. 保存的治療	e. 栄養補助療法
【CQの構成要素】			
P (patients, problem, population)			
性	指定なし		
年齢	指定なし		
疾患・病態	ヒルシュスプルング病の患者		
地理的要件	日本人		
その他			
I (interventions) / C (comparisons, controls)			
栄養補助療法を受ける・受けぬ		Comparatorsのリスト	
		経腸栄養、経静脈栄養	
O (outcomes) のリスト			
	Outcome の内容	益か害か (1-9点)	重要度 (1-9点) 採用可否
O1	肝機能障害が増加する	害	5 ○
O2	経腸栄養摂取量が増える	益	3 ○
O3	腸閉塞症状が改善する	益	2 ○
O4	腸炎の発生頻度が減る	益	2 ○
O5	中心静脈留置に伴う敗血症の発生頻度が増える	害	2 ○
O6	身長・体重が増加する(成長障害が改善する)	益	2 ○
O7	生命予後が改善する	益	1 ○
O8	血清ALP値が上昇する	害	5 ○
O9	腸内容通過時間が短縮する	益	5 ○
O10	入院の頻度が増える	害	4 ○
O11	消化管穿孔の頻度が減少する	益	3 ○
O12	腹痛の頻度が減る	益	3 ○
CQ 4 「ヒルシュスプルング病に栄養療法は推奨できるか？」			

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issue)		2. 治療	e. 小腸移植
【CQの構成要素】			
P (patients, problem, population)			
性	指定なし		
年齢	指定なし		
疾患・病態	ヒルシュスプルング病の患者(重症患者)		
地理的要件	日本人		
その他			
I (interventions) / C (comparisons, controls)			
小腸移植を受ける・受けぬ		Comparatorsのリスト	
		小腸移植	
O (outcomes) のリスト			
	Outcome の内容	益か害か (1-9点)	重要度 (1-9点) 採用可否
O1	経腸栄養摂取量が増える	益	2 ○
O2	腸閉塞症状が改善する	益	3 ○
O3	腸炎の発生頻度が減る	益	2 ○
O4	敗血症の発生頻度が増える	害	2 ○
O5	ウイルス感染症の発生頻度が増える	害	3 ○
O6	身長・体重が増加する(成長障害が改善する)	益	2 ○
O7	生命予後を改善する	益	1 ○
O8	腸内容通過時間が短縮する	益	5 ○
O9	入院の頻度が増える	害	4 ○
O10	消化管穿孔の頻度が減少する	益	3 ○
O11	腹痛の頻度が減る	益	2 ○
O12	術後の入院頻度が増加する	害	4 ○
O13	入院期間が増加する	害	4 ○
O14	医療費が増大する	害	4 ○
CQ 6 「ヒルシュスプルング病に小腸移植は推奨できるか？」			

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issue)		3. 予後
【CQの構成要素】		
P (patients, problem, population)		
性	指定なし	
年齢	指定なし	
疾患・病態	ヒルシュスプルング病の患者	
地理的要件	日本人	
その他		
I (interventions) / C (comparisons, controls)		
ヒルシュスプルング病と診断された/されぬ		Comparatorsのリスト
		ヒルシュスプルング病 正常者
O (outcomes) のリスト		
	Outcome の内容	採用可否
O1	生命予後	○
O2	機能的予後	○
O3	身体(身長、体重)発達	○
O4	知識発達	○
O5	読字	○
O6	読算	○
O7	結婚	○
O8	妊孕性	○
CQ 7 「ヒルシュスプルング病の予後は？」		

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issue)		2. 治療	b削化管減圧 (アチューブ (イストーマ
【CQの構成要素】			
P (patients, problem, population)			
性	指定なし		
年齢	指定なし		
疾患・病態	ヒルシュスプルング病の患者		
地理的要件	日本人		
その他			
I (interventions) / C (comparisons, controls)			
削化管減圧治療を受ける・受けぬ		Comparatorsのリスト	
		チューブ(経鼻管、イレウス管、経肛門管)、ストーマ(胃瘻、腸瘻)、洗腸	
O (outcomes) のリスト			
	Outcome の内容	益か害か (1-9点)	重要度 (1-9点) 採用可否
O1	経腸栄養摂取量が増える	益	3 ○
O2	腸閉塞症状が改善する	益	3 ○
O3	腸炎の発生頻度が減る	益	3 ○
O4	敗血症の発生頻度が増える	害	2 ○
O5	身長・体重が増加する	益	2 ○
O6	生命予後を改善する	益	1 ○
O7	腸内容通過時間が短縮する	益	5 ○
O8	入院の頻度が増える	害	4 ○
O9	消化管穿孔の頻度が減少する	益	3 ○
O10	身長・体重が増加する(成長障害が改善する)	益	3 ○
O11	腹痛の頻度が減る	益	3 ○
CQ 3 「ヒルシュスプルング病に削化管減圧治療は推奨できるか？」			

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issue)		2. 治療	d. 根治的外科治療
【CQの構成要素】			
P (patients, problem, population)			
性	指定なし		
年齢	指定なし		
疾患・病態	ヒルシュスプルング病の患者		
地理的要件	日本人		
その他			
I (interventions) / C (comparisons, controls)			
根治的外科治療を受ける・受けぬ		Comparatorsのリスト	
		手術(開腹手術、経肛門手術、腹腔鏡手術、ストーマ造設以外の手術)	
O (outcomes) のリスト			
	Outcome の内容	益か害か (1-9点)	重要度 (1-9点) 採用可否
O1	経腸栄養摂取量が増える	益	2 ○
O2	腸閉塞症状が改善する	益	2 ○
O3	腸炎の発生頻度が減る	益	2 ○
O4	敗血症の発生頻度が増える	害	2 ○
O5	身長・体重が増加する(成長障害が改善する)	益	2 ○
O6	生命予後を改善する	益	1 ○
O7	腸内容通過時間が短縮する	益	5 ○
O8	入院の頻度が増える	害	4 ○
O9	消化管穿孔の頻度が減少する	益	3 ○
O10	身長・体重が増加する	益	3 ○
O11	腹痛の頻度が減る	益	2 ○
O12	術後の入院頻度が減少する	益	4 ○
O13	術後の腹痛の頻度が増加する	害	5 ○
作成したCQ 5 「ヒルシュスプルング病に(根治的)外科治療は推奨できるか？」			

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issue)		3. 予後
【CQの構成要素】		
P (patients, problem, population)		
性	指定なし	
年齢	指定なし	
疾患・病態	ヒルシュスプルング病の患者	
地理的要件	日本人	
その他		
I (interventions) / C (comparisons, controls)		
ヒルシュスプルング病と診断された/されぬ		Comparatorsのリスト
		ヒルシュスプルング病 正常者
O (outcomes) のリスト		
	Outcome の内容	採用可否
O1	生命予後	○
O2	機能的予後	○
O3	身体(身長、体重)発達	○
O4	知識発達	○
O5	読字	○
O6	読算	○
O7	結婚	○
O8	妊孕性	○
CQ 7 「ヒルシュスプルング病の予後は？」		

データベース検索結果

タイトル	Hirschsprung's diseaseの網羅的文献検索
CQ	なし
データベース	PubMed
日付	
検索者	鹿児島大学図書館

#	検索式	文献数
	"hirschsprung disease"[MeSH Terms] OR ("hirschsprung"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "hirschsprung disease"[All Fields] OR "aganglionic"[All Fields]	4832

# データベース検索結果

タイトル	Hirschsprung's diseaseの網羅的文献検索
CQ	なし
データベース	医中誌
日付	
検索者	鹿児島大学図書館

#	検索式	文献数
	Hirschsprung 's/AL and (疾患/TH or disease/AL (Hirschsprung病/TH or ヒルシュスプルング病/AL) ヒルシュスプルング/AL (Hirschsprung病/TH or 無神経筋腸管/AL (Hirschsprung病/TH or Aganglionosis/AL) (巨大結腸/TH or 巨大結腸/AL)	335

# 推奨の強さと推奨

## 推奨の強さは、次の3分類とした

- 1 (強い) : 実施する、または実施しないことを推奨する
- 2 (弱い) : 実施する、または「実施しない」ことを提案する。
- 3 (なし) : 明確な推奨ができない

## 推奨は次の4分類とした

- 行うことを推奨する
- 行うことを弱く推奨する (提案する)
- 行わないことを弱く推奨する (提案する)
- 行わないことを強く推奨する

# 日本内視鏡外科学会 小児外科領域ガイドライン ヒルシュスプルング病

**3.2.3 腸手術後に比べて経肛門的治療の利点はあるか?**

**結論** 腸手術後に比べて経肛門的治療の利点はない。経肛門的治療は手術後の合併症リスクを低減させる可能性がある。経肛門的治療は手術後の合併症リスクを低減させる可能性がある。経肛門的治療は手術後の合併症リスクを低減させる可能性がある。

**3.2.4 腸手術後に比べて経肛門的治療の利点はあるか?**

**結論** 腸手術後に比べて経肛門的治療の利点はない。経肛門的治療は手術後の合併症リスクを低減させる可能性がある。経肛門的治療は手術後の合併症リスクを低減させる可能性がある。経肛門的治療は手術後の合併症リスクを低減させる可能性がある。

# エビデンスの総括

- GRADEシステムによるシステマティックレビュー
  - 高 システマティックレビュー、メタアナリシス、ランダム化比較試験
  - 中 観察研究、コホート研究、ケースコントロール研究
  - 低 症例蓄積、症例報告、専門委員会や専門家個人の意見
- エビデンス総体のエビデンスの強さ
  - A (強) : 効果の推定値に強く確信がある
  - B (中) : 効果の推定値に中程度の確信がある
  - C (低) : 効果の推定値に低程度の確信がある
  - D (非常に弱い) : 効果の推定値にほとんど確信できない

# 日本内視鏡外科学会 小児外科領域ガイドライン ヒルシュスプルング病

**CQ3 ヒルシュスプルング病に対する経肛門的治療は推奨できるか?**

**結論** ヒルシュスプルング病に対する経肛門的治療は手術後の合併症リスクを低減させる可能性がある。経肛門的治療は手術後の合併症リスクを低減させる可能性がある。経肛門的治療は手術後の合併症リスクを低減させる可能性がある。

**3.2.3 腸手術後に比べて経肛門的治療の利点はあるか?**

**結論** 腸手術後に比べて経肛門的治療の利点はない。経肛門的治療は手術後の合併症リスクを低減させる可能性がある。経肛門的治療は手術後の合併症リスクを低減させる可能性がある。経肛門的治療は手術後の合併症リスクを低減させる可能性がある。

# 日本内視鏡外科学会 小児外科領域ガイドライン ヒルシュスプルング病

**3.2.3 腸手術後に比べて経肛門的治療の利点はあるか?**

**結論** 腸手術後に比べて経肛門的治療の利点はない。経肛門的治療は手術後の合併症リスクを低減させる可能性がある。経肛門的治療は手術後の合併症リスクを低減させる可能性がある。経肛門的治療は手術後の合併症リスクを低減させる可能性がある。

**3.2.4 腸手術後に比べて経肛門的治療の利点はあるか?**

**結論** 腸手術後に比べて経肛門的治療の利点はない。経肛門的治療は手術後の合併症リスクを低減させる可能性がある。経肛門的治療は手術後の合併症リスクを低減させる可能性がある。経肛門的治療は手術後の合併症リスクを低減させる可能性がある。

1. ガイドライン作成 (和文・英文)
2. 中長期排便機能からみた術式の再評価
3. 移行期症例の問題点とその対策
4. 超重症例の管理と新規治療開発
5. 新規研究
  - 散発症例に対する原因遺伝子検索・Optical Biopsy
6. 『Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment』

# 中長期排便機能からみた術式の再評価

## 第47回 日本小児消化管機能研究会

期日: 平成27年2月11日(祝・土)  
 会場: 九州大学医学部百年講堂 (九州大学馬出キャンパス内)  
 会長: 田口 朝章 (九州大学大学院医学研究科小児外科分野)

セッション5 ワークショップ: ヒルシュスプルング病前後の排便機能 (14:20-15:20)  
 (長講話発表6分、討論2分、総合討論 20分)

- 26. 当科における経肛門的治療の長期的排便機能: OQ についての検討  
鹿児島大学小児外科 大西 肇
- 27. 経肛門的Sowe法における変形  
神奈川医科大学 消化器センター 外科 吉澤一貴
- 28. ヒルシュスプルング病に対するDuhamel法の経肛門的治療  
静岡県立こども病院小児外科 矢本真也
- 29. 当科におけるヒルシュスプルング病に対する経肛門的Sowe法による排便機能の再評価  
自治医科大学小児外科 山崎大
- 30. 経肛門的Sowe法とSowe法合併後の排便機能の比較  
九州大学大学院医学研究科小児外科分野 小橋 剛

## 中長期排便機能からみた術式の再評価 従来術式との比較による術後排便機能



Long-term outcome of bowel function for 110 consecutive cases of Hirschsprung's disease: Comparison of the abdominal approach with transanal approach more than 30 years in a single institution – is the transanal approach truly beneficial for bowel function?

Shun Onishi, Kazuhiko Nakame, Kouji Yamada, Waka Yamada, Takafumi Kawano, Motoi Mukai, Tatsuru Kaji, Satoshi Ieiri\*

Department of Pediatric Surgery, Research Field in Medical and Health Sciences, Medical and Dental Area, Research and Education Assembly, Kagoshima University



PAPS Prize (Clinical)-SS2.15

Long-term outcome of bowel function  
for 110 consecutive cases of Hirschsprung's disease:  
Comparison of the abdominal approach with transanal approach  
over 30 years in a single institution

**Is the transanal approach  
truly beneficial for bowel function?**

Shun Onishi, Kazuhiko Nakame, Kouji Yamada, Waka Yamada,  
Takafumi Kawano, Motoi Mukai, Tatsuru Kaji, Satoshi Ieiri

Department of Pediatric Surgery

Kagoshima University Graduate School of Medicine and Dentistry



### Purpose

- Long-term outcomes of the bowel function
- SD vs. TA  
SD : Soave-Denda  
TA : Transanal endorectal pull-through

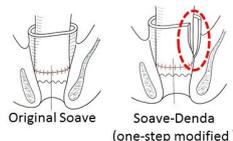
### Patients & Methods

- Period: From 1984 to 2015
- Patient number: 110 (86 boys and 24 girls)

### Operative procedure

SD : 70  
1984 ~ 1998

TA: 37  
1998 ~  
(including Laparoscopy assist)



mucosectomy level  
treatment of muscle cuff  
not changed.

### Extent of aganglionosis

	SD	TA	Total (%)
Short segment	57	30	87 (79.1)
Long segment	12	7	19 (17.4)
Total colon	2	1	3 (2.8)
Unknown	1	0	1 (1.0)
Total	72	38	110

We analyzed 106 patients for postoperative anorectal function.

### Operative result

	SD	TA	p
Age (d)	404.7 ± 826.7	159.0 ± 252.1	p<0.05
BW (g)	7624.9 ± 4375.4	5751.7 ± 1826.8	p<0.05
Blood loss/BW(ml/g)	13.5 ± 9.8	4.5 ± 4.1	p<0.05
Hospital stay (d)	24.0 ± 8.3	17.8 ± 7.2	p<0.05
Time (min)	225.8 ± 107.0	265.9 ± 108.4	p=0.07

### Complication

	SD (n=69) n (%)	TA (n=37) n (%)	p
Leakage	3 (4.3)	0 (0.0)	n.s
Stenosis(cuff)	10 (14.5)	1 (2.7)	n.s
Enterocolitis	12 (17.4)	4 (10.8)	n.s
Achalasia	2 (2.9)	0 (0.0)	n.s
SSI	3 (4.3)	0 (0.0)	n.s
Prolapse	5 (7.2)	0 (0.0)	n.s
Bleeding (cuff)	0 (0.0)	1 (2.7)	n.s
Ileus	0 (0.0)	1 (2.7)	n.s
Total	36 (52.2)	7 (18.9)	<0.01

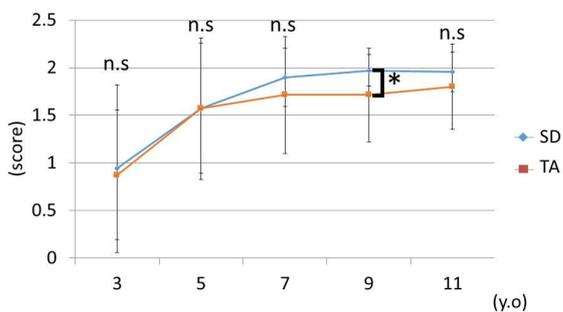
### Evaluation of bowel function

(Japan Society of Ano-Rectal Malformation Study Group)

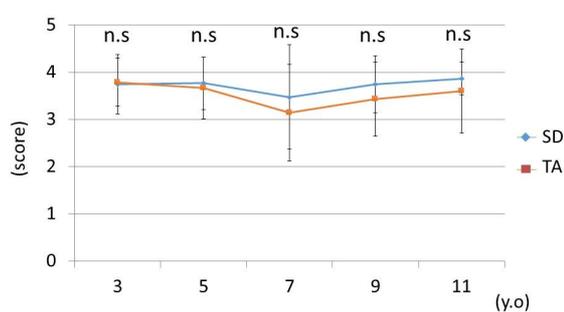
The maximum score is 8 (excellent).

	Frequency	Score
Frequency	Frequent	2
	Sometimes	1
	Absent	0
Constipation	Absent	4
	Accidental	3
	requirement for enema or suppository everyday requirement for colonic irrigation or stool extraction	2 1
Incontinence	Absent	4
	Incontinence with diarrhea	3
	Accidental	2
	More than twice a week	1
Soiling	Frequent	0
	Absent	2
	Accidental	1
	Frequent	0

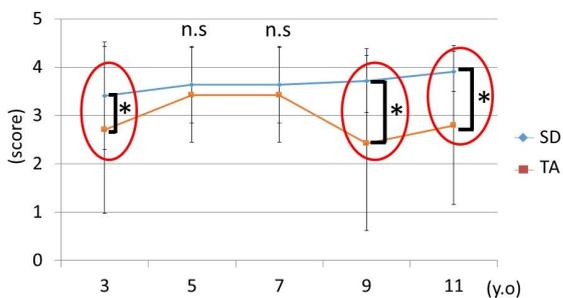
### Frequency



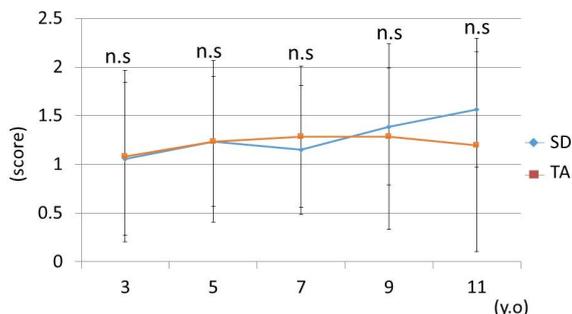
### Constipation



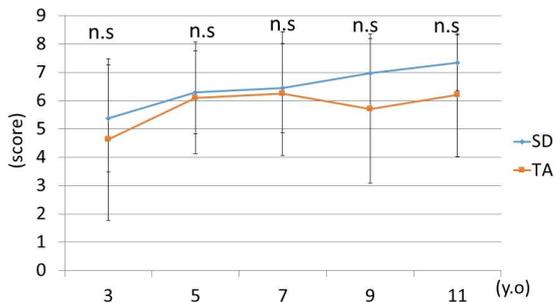
### Incontinence



### Soiling



### Total Score

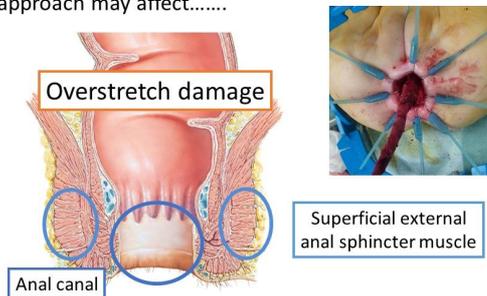


### Summary of result

- TA is simple and less invasive, and adaptive for neonates and small infants.
- Bowel function tends to improve with age.
- As regarding incontinence, TA is not always superior to SD.

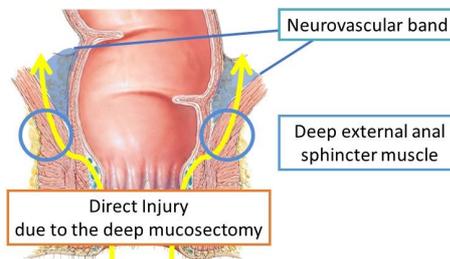
### Discussion

• TA approach may affect.....



### Discussion

• TA approach may affect.....



## Conclusion

- TA approach is simple and less invasive and can apply even for neonates and small infants.
- Pediatric surgeons must improve the surgical technique based on detailed understanding of fragile anatomical structure.

1. ガイドライン作成 (和文・英文)
2. 中長期排便機能からみた術式の再評価
3. 移行期症例の問題点とその対策
4. 超重症例の管理と新規治療開発
5. 新規研究  
散発症例に対する原因遺伝子検索・Optical Biopsy
6. 『Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment』

Department of Pediatric Surgery, Kagoshima University, JAPAN

29th May 2017. PAPS Prize-Clinical 2

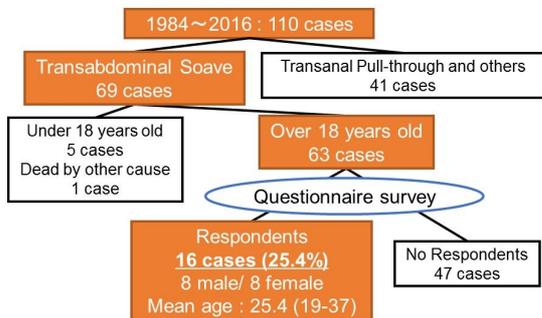
**The bowel function and quality of life of Hirschsprung's disease who have reached 18 years or older - Long-term outcomes after transabdominal Soave Procedure -**

Shun Onishi, Kazuhiko Nakame, Masato Kawano, Tomoe Moriguchi, Koshiro Sugita, Keisuke Yano, Koji Yamada, Waka Yamada, Ryuta Masuya, Takafumi Kawano, Seiro Machigashira, Motoi Mukai, Tatsuru Kaji, Satoshi Ieiri  
**Department of Pediatric Surgery, Kagoshima University, JAPAN**

PAPS 50th Annual Scientific Meeting 28th May- 1st June 2017, Seattle

Department of Pediatric Surgery, Kagoshima University, JAPAN

### Method



PAPS 50th Annual Scientific Meeting 28th May- 1st June 2017, Seattle



## Technical error of the surgeon causes damage to the anal canal and produces fecal incontinence in the treatment of Hirschsprung.

Calisto J, Cogley K, Santos K, Morales O, De La Torre L. Pittsburgh Colorectal Center Objectives

Fecal incontinence after a pull-through is associated with different factors although the damage of the anal canal seems to be the most important. The objective of this article is to identify the variables related to the presence of fecal control and colitis in a homogeneous group of children after pull-through.

### Methods

Retrospective cross-sectional study was performed in patients with HD for evaluation of post-operative problems to the from May 2014 to November 2016. The patients (39) had a transanal approach and were divided into two groups. Group 1 patients with fecal continence, Group 2 patients with fecal incontinence.

### Results

Group 1 patients (13) had the anastomosis in the rectum, no damage of the anal canal and positive history of colitis. Group 2 (26) had the anastomosis at the skin, anoderm, pectinate line or a combination of these and negative history of colitis.

### Conclusions

We demonstrated that patients with a technical error in the anastomosis have fecal incontinence, but not colitis. Preservation of the anal canal is associated with fecal control, and colitis because it is a high-pressure zone. Education for a proper identification of the anal canal during a pull-through is an absolute necessity.

## 移行期症例の問題点とその対策

Journal of Pediatric Surgery (2016) 45, 2396–2402



Journal of Pediatric Surgery

www.elsevier.com/locate/jpedisurg

Long-term outcomes and the quality of life of Hirschsprung disease in adolescents who have reached 18 years or older—a 47-year single-institute experience

Satoshi Ieiri<sup>a,b,c</sup>, Takanori Nakatsuji<sup>a</sup>, Junko Akiyoshi<sup>a</sup>, Mayumi Higashi<sup>a</sup>, Makoto Hashizume<sup>b,c</sup>, Sachio Suita<sup>d</sup>, Tomoaki Taguchi<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Pediatric Surgery, Reproductive and Developmental Medicine, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan  
<sup>b</sup>Department of Advanced Medicine and Innovative Technology, Kyushu University Hospital, Fukuoka 812-8582, Japan  
<sup>c</sup>Department of Advanced Medical Initiatives, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan  
<sup>d</sup>Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan

Received 9 August 2016; accepted 12 August 2016

### Z型吻合術施行後の成人到達症例のQOL・社会的予後

Department of Pediatric Surgery, Kagoshima University, JAPAN

## Introduction

- Hirschsprung's disease is considered curable.
- The post-operative bowel function is not always satisfactory.

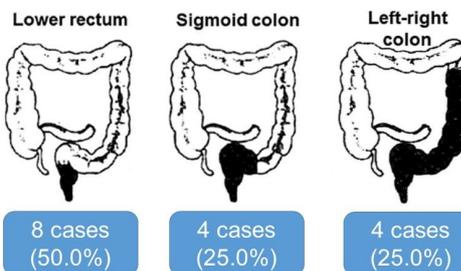
## Purpose

- Evaluate the long-term postoperative function in patients ≥18 years of age who had undergone the transabdominal Soave procedure .
  - Bowel function
  - Social performance

PAPS 50th Annual Scientific Meeting 28th May- 1st June 2017, Seattle

Department of Pediatric Surgery, Kagoshima University, JAPAN

## Extent of aganglionosis



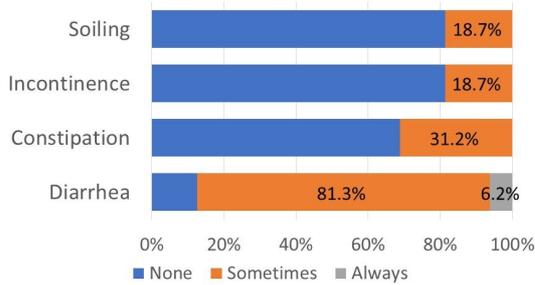
No cases of total aganglionosis.

PAPS 50th Annual Scientific Meeting 28th May- 1st June 2017, Seattle

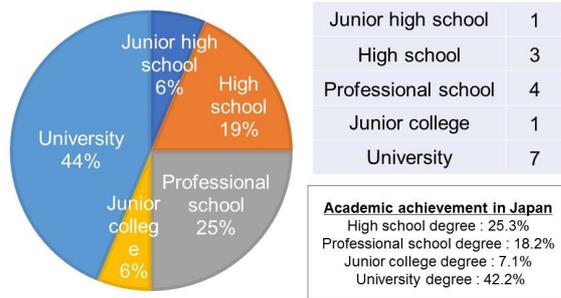
## Result 1.

### Bowel function

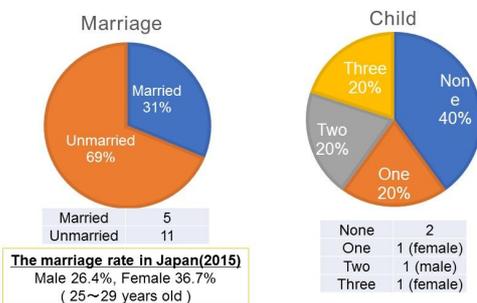
### Result 1. The Bowel function Evacuative symptoms



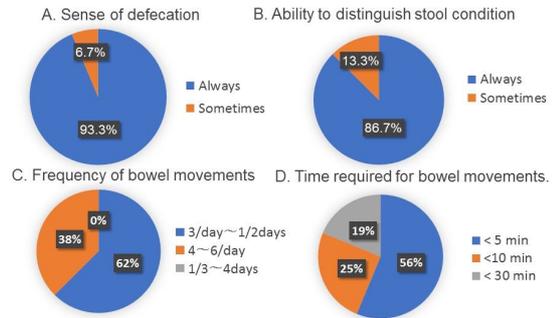
### Result 2. Social performance Education



### Result 2. Social performance Marriage and Child

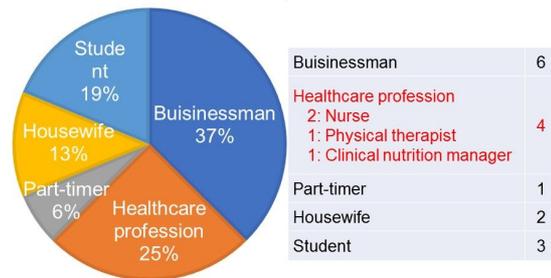


### Result 1. The Bowel function The Bowel function



## Result 2. Social performance

### Result 2. Social performance Occupation



## Result

- The total bowel function was mostly satisfactory.
- A few patients were still suffering from chronic symptoms.
- Reasonable academic backgrounds and jobs contributed to society.

### Conclusion

- The bowel function was satisfactory in adulthood, although some had chronic abdominal symptoms.
- Pediatric surgeons should continue trying to achieve a complete bowel function after definitive surgery for Hirschsprung's disease.

PAPS 50th Annual Scientific Meeting

28<sup>th</sup> May- 1<sup>st</sup> June 2017, Seattle

1. ガイドライン作成(和文・英文)
2. 中長期排便機能からみた術式の再評価
3. 移行期症例の問題点とその対策
4. 超重症例の管理と新規治療開発
5. 新規研究  
散発症例に対する原因遺伝子検索・Optical Biopsy
6. 『Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment』

1. ガイドライン作成(和文・英文)
2. 中長期排便機能からみた術式の再評価
3. 移行期症例の問題点とその対策
4. 超重症例の管理と新規治療開発
5. 新規研究  
散発症例に対する原因遺伝子検索・Optical Biopsy
6. 『Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment』

第54回小児外科学会学術集会

### 背景

- ヒルシュスプルング病(H病)の原因遺伝子として、RET、ECE1、EDN3、EDNRB、GDNF、SOX10、ZFHX1Bなど様々な遺伝子、およびその遺伝子の中の変異が同定されている。
- 約10%に家族性発症が認められるものの、ほとんどのケースで遺伝子は同定されておらず、今回は我々の教室にて経験した家族性症例の遺伝子解析を行うこととした。

2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

### 術式による長期排便機能

術式	年齢	便意なし	便秘	失禁	汚染
Swenson <sup>(1)</sup>	8-16歳	NA	6.7%	37.8%	6.7%
Duhamel <sup>(2)</sup>	6.6歳 (2-18)	NA	26.9%	34.9%	9.5%
Soave (鹿児島大学)	25.7歳 (19-37)	7%	27.0%	20.0%	20.0%
Z-shaped anastomosis <sup>(3)</sup>	31歳 (17歳以上)	4.8%	38.1%	19.0%	16.7%
Endorectal pull-through <sup>(4)</sup>	5.7歳 (3.1-13.2)	36%	25%	NA	54%

(1) Bai et al: JPS. 2002. (2) Heji et al: JPS. 1995. (3) S Ieiri et al: JPS. 2010 (4) Stensrud. et al: JPS. 2010

PAPS2017 in Seattle

### High Mortality Rate of Hirschsprung's disease-related Short Bowel Syndrome -Result from a Nationwide Survey in Japan-

Tomooki Taguchi, Satoshi Obata, Takashi Akiyama, Naoto Urushihara, Hisayoshi Kawahara, Masayuki Kubota, Miyuki Kono, Yuji Nirasawa, Shohei Honda, Masaki Nio, Satoshi Ieiri  
The Japanese Study Group for Hirschsprung's disease

**Objectives**  
Aganglionosis extending orally to 75 cm from Treitz band, called Hirschsprung's disease-related short bowel syndrome (HDSBS), has been reported to show the high mortality rate up to 50-80%, because HDSBS is different from standard SBS due to lack of colon. This study aimed to survey current trends of HDSBS.

**Methods**  
Patient data was extracted from results of a nationwide survey which we conducted collecting the data of total 933 HD patients from 2008 to 2012 in Japan.

**Results**  
The number of HDSBS was 11 (0.9%). All patients underwent jejunostomy in neonate. Radical procedures performed in 5 patients (4: ascending colon patch method, 1: Duhamel's procedure extending to sigmoid colon). Extended myotomy-myectomy (Ziegler's procedure) and serial transverse enteroplasty (STEP) performed in each patient as the 2nd procedure, whereas remaining 4 without any radical operations. The mortality rate was 36.4% (4 patients, including 3 without any radical procedures and 1 with STEP). The causes of death were sepsis due to enterocolitis or central intravenous catheter infection, and hepatic failure. Meanwhile, all the patients with radical procedures survived following satisfactory outcomes.

**Conclusions**  
HDSBS still showed high mortality rate of 36.4% before radical procedures. Further development of new treatment strategy for HDSBS is called for.

第54回小児外科学会学術集会

### 家族性ヒルシュスプルング病 に対する、遺伝子解析の研究

-Rectosigmoid type 家族発症例における  
RETのExon領域における新規遺伝子変異の同定-

鹿児島大学学術研究院 医歯学域医学系 小児外科学分野<sup>1)</sup>,  
国立遺伝学研究所 人類遺伝研究部門<sup>2)</sup>

川野 孝文<sup>1)</sup>, 網道 一善<sup>2)</sup>, 井之上 逸朗<sup>2)</sup>, 大西 峻<sup>1)</sup>,  
中目 和彦<sup>1)</sup>, 加治 建<sup>1)</sup>, 家入 里志<sup>1)</sup>

2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

第54回小児外科学会学術集会

### 対象

期間：1984年4月～2016年12月  
症例数：H病 110例 家族性H病は5家系、

3世代にわたる遺伝  
発症は女性のみ、病型がS状結腸型

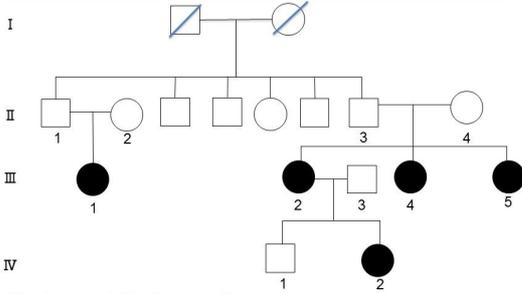
施設内倫理委員会承認後に本人、保護者に同意を得たうえで、  
血液を採取し、遺伝子の抽出と解析を行った。

2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university



### Family tree



●Short segment Hirschsprung disease  
II:1 and II:3 are probably carrier. IV:1 is ?

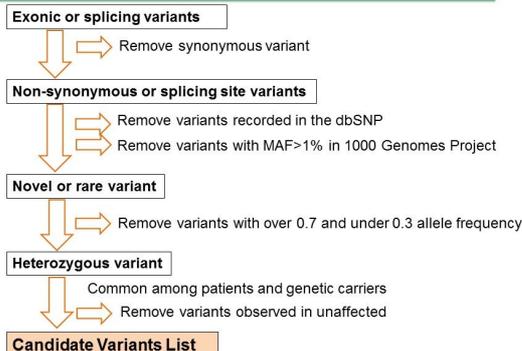
2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

### 候補遺伝子の絞り込みの方法



2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

### Predicting toolsを用いた絞り込み

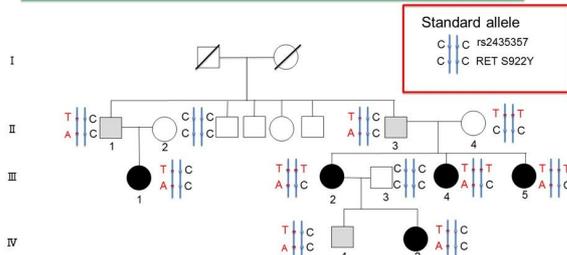
Chromosome	Position of mutation	original allele	changed allele	Gene	Pathogenicity predicting tools		
					GERP	SIFT	Polyphen 2
10	43617428	C	A	RET	5.43	0	1
10	52573747	C	T	A1CF	5.87	0.12	0.984
11	45203382	T	C	PRDM11	2.78	0	0.954
11	46747457	G	A	F2	1.47	0	0.001
11	56431339	T	C	OR5A1	5.25	0	1
11	64366349	C	T	SLC22A12	-1.39	0.07	0.096
11	67047365	T	C	ADRBK1	5.13	0.11	0.199
11	74554918	G	C	XRR1	-2.36	0.17	0.993

RET, OR5A1 (嗅神経) が候補遺伝子  
RETのこの部位での変異は文献上報告はない。

2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

### 家系図における遺伝子変異の状態



キャリアー、発症者ともに、同じ変異をもち、女性  
にのみ発症する理由は同定できなかった。

2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

### 遺伝子解析

Next-generation-sequencerによる全exome解析

候補の絞り込み (narrowing down)

候補変異に対して、3つのprediction tool

Sanger法による解析による確認

2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

### 変異遺伝子候補の絞り込み

	II:1	II:2	II:3	II:4	III:1	III:2	III:3	III:4	III:5	IV:1	IV:2
Status	unaffected carrier	unaffected	unaffected carrier	unaffected	affected	affected	unaffected	affected	affected	unaffected informative	affected
Exonic/splicing	20,845	20,840	20,838	20,919	20,599	20,710	20,931	20,845	20,922	20,879	20,837
Nonsynonymous splicing/stop	10,599	10,522	10,580	10,701	10,327	10,582	10,563	10,599	10,683	10,553	10,544
Unrecorded in dbSNP	1,723	1,585	1,615	1,781	1,586	1,720	1,617	1,723	1,652	1,652	1,679
1000 genomes < 1%	1,660	1,511	1,556	1,716	1,522	1,666	1,534	1,660	1,660	1,581	1,613
Heterozygous 0.3-0.7	324	305	352	356	287	320	323	324	375	334	363

IV:1 was excluded for filtering to narrow down the candidate mutations

Common among affected and genetic carriers

8

2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

### RET遺伝子の変異解析 (Sanger法)

Exon領域 (p. S922Y) 変異→H病では未報告

+

intron1領域 (rs2435357:enhancer) 変異 (H病:sporadic & male dominant)

上記2領域異常による家族例の報告はない

2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

### 結果のまとめ

- 女性のみで、病型はshort segment typeである家族に、RET (Exon) の922番目のアミノ酸に変異を認めた。
- RET (Exon) p. S922Yの変異は、H病の原因遺伝子としての報告がない。
- Intron1領域のRET enhancer (rs2435357: sporadic & male dominant) の変異も認めた。

2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

# 考 察



## Exon領域の変異に関して

In silicoのRET遺伝子の分析では、922番目のアミノ酸が変異すると、電荷が減少し、疎水性が増加する最も機能に影響を与える可能性のある変異と報告されている。

George Priya Doss, et al. Mol Biosyst, 2014

## Intron領域の変異に関して

Intron1領域のrs2435357は、RET enhancerであり、H病のリスクが、Odds ratioで2.98倍上昇すると報告されている。

Emison, et al. Nature, 2005

日本人が30%がもつ変異を持つ領域であり、この変異は、H病に関してはsporadicでmale dominantと報告されており、この変異のみでは説明ができない。

2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

第54回小児外科学会学術集会

# 結 語



- RETのExon、Intronの2領域に変異を認める家族発症例を経験した。
- 今後、遺伝子変異マウスなどによる発現形態の確認を行う必要があると考えられた。

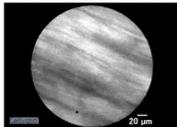
2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

## ヒルシュスプルング病に対する新規診断法

Case No	疾患名	臓器部位	CLE No	CLE 所見
Case 1-1	メンケル症	回腸	⑥, ⑦	2
Case 2-1	Hirschsprung	回腸①	⑧	1
Case 2-2	Hirschsprung	回腸②	⑨	1
Case 2-3	Hirschsprung	回腸③	⑩, ⑪	2
Case 2-4	Hirschsprung	回腸④	⑫, ⑬	2
Case 2-5	Hirschsprung	結腸①	⑭	1
Case 2-6	Hirschsprung	結腸②	⑮	1
Case 2-7	Hirschsprung	結腸③	⑯	1

ヒルシュスプルング病および類縁疾患に対する術中迅速病理診断に替わる軟性内視鏡を用いたOptical Biopsyシステムの開発



共焦点内視鏡によるヒルシュスプルング病腸管の神経ネットワーク可視化に関する研究  
 第54回日本小児外科学会学術集会にて発表予定  
 下島直樹, 小林雅邦, 藤村匠, 家入聖志, 黒田達夫, 田口智暁, 藤ヶ崎幹子, 炭山和毅  
 はじめに我々はこれまで共焦点内視鏡 (Confocal laser endomicroscopy, CLE) による腸管神経ネットワークの可視化について報告してきたが、今回、ヒルシュスプルング病を用いて神経ネットワークの診断を行い、病変型、移行期、無神経節型の診断における有用性について検討したので報告する。  
 【対象と方法】ヒルシュスプルング病術後治療を受けた患者11人を対象とした。病変の分類はrectosigmoid type 10例, total colonic aganglionosis 1例で、年齢は1ヵ月~13ヵ月(平均5.1ヵ月)であった。切除検体にクレシールバイオレット染色を履下し、腸管注射し、腹壁よりCLEを当てて観察した。観察した部位の病理組織標本を作成し、それぞれ同時に神経染色し、病理組織グレード0:標本作製不良、グレード1:神経芽あり、グレード2:神経芽なし、グレード3:神経芽ありと診断された8検体はいずれも移行期であり病理においても神経芽は認められなかった。  
 【結果】CLEにおいて正常部では線状の神経芽が網目状に観察でき、その対して無神経節型では全く神経芽が認められず、その差は明らかであった。またrectosigmoid typeの全例において、移行期もしくは無神経節型で大きい神経線索を認めた。  
 【結論】CLEグレードと病理グレードを対比すると、11例で78検体の検出を行い、感度83%、特異度95%、陽性的中率94%、陰性的中率87%、正診率90%であった。CLEで神経芽なし、病理で神経芽ありと診断された8検体はいずれも移行期であり病理においても神経芽は認められなかった。  
 【考察】ヒルシュスプルング病腸管において、従来の診断法である病理所見と対比してCLEによる神経ネットワークの神経を行い、高い精度で診断可能である事が示された。CLEは術中迅速病理に比べて短時間で広範囲の連続性をもって観察することが可能であり、将来の臨床応用が期待される。

## Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment

Editors: Dr Tomoaki Taguchi, Dr Hiroshi Matsufuji and Dr. Satoshi Ieiri Springer

Chapter No.	Author(s)	Title	Page(s)
1	Tomoaki Taguchi, Hiroshi Matsufuji, Satoshi Ieiri	Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment	1-10
2	Yoshihiro Koga, Kazuo Yamada, Masahito Kuroki, Masahito Kuroki, Masahito Kuroki	Genetic Basis of Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders	11-20
3	Yoshihiro Koga, Kazuo Yamada, Masahito Kuroki, Masahito Kuroki, Masahito Kuroki	Diagnosis and Treatment of Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders	21-30
4	Yoshihiro Koga, Kazuo Yamada, Masahito Kuroki, Masahito Kuroki, Masahito Kuroki	Pathophysiology of Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders	31-40
5	Yoshihiro Koga, Kazuo Yamada, Masahito Kuroki, Masahito Kuroki, Masahito Kuroki	Prognosis and Follow-up of Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders	41-50
6	Yoshihiro Koga, Kazuo Yamada, Masahito Kuroki, Masahito Kuroki, Masahito Kuroki	Emerging Therapies for Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders	51-60
7	Yoshihiro Koga, Kazuo Yamada, Masahito Kuroki, Masahito Kuroki, Masahito Kuroki	Quality of Life in Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders	61-70
8	Yoshihiro Koga, Kazuo Yamada, Masahito Kuroki, Masahito Kuroki, Masahito Kuroki	Future Prospects of Treatment for Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders	71-80

# 考 察



この家系においては、今回の2つの変異が、H病の発症に関与していると考えられる。

## 今後の課題

RETの発現量が30%まで低下すると、H病が発症するという報告がある。RETの腸管における発現量がfemale dominantになっている可能性があり検討が必要。

2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

## 共焦点型内視鏡による 消化管神経叢診断システムの確立



Technical Feasibility of Visualizing Myenteric Plexus Using Confocal Laser Endomicroscopy

Masakuni Kobayashi, Kazuki Sumiyama, Naoki Shimozima, Satoshi Ieiri, Hideyuki Okano, Shunsuke Kamba, Takumi Fujimura, Seichi Hirobe, Tatsuo Kuroda, Junko Takahashi-Fujigasaki

Accepted manuscript online: 31 January 2017

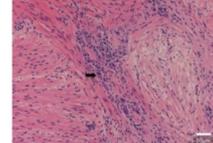
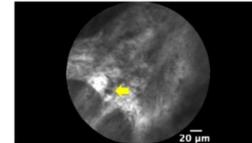


Figure 3C: CLE and histological imaging of a transverse colon specimen. The contrast of CLE images in (A) was increased for ease of identifying the nuclei (arrowhead). Figure 3E: CLE and histological imaging of a transverse colon specimen. A histological image showing the nuclei of intestinal cells were mostly collocated close to the nucleus (arrowhead).

1. ガイドライン作成 (和文・英文)
2. 中長期排便機能からみた術式の再評価
3. 移行期症例の問題点とその対策
4. 超重症例の管理と新規治療開発
5. 新規研究
  - 散発症例に対する原因遺伝子検査・Optical Biopsy
6. 『Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment』

1. ガイドライン作成 (和文・英文)
2. 中長期排便機能からみた術式の再評価
3. 移行期症例の問題点とその対策
4. 超重症例の管理と新規治療開発
5. 新規研究
  - 散発症例に対する原因遺伝子検査・Optical Biopsy
6. 『Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment』