

III. 難治性下痢症診断アルゴリズムの解説: アルゴリズムに含まれていない疾患の解説

1 . Toddler's diarrhea

【概念・定義】よちよち歩きの幼児 (toddler) 期に、非特異性の下痢が数週間から数ヶ月続く状態を toddler ' s diarrhea と呼ぶ。

【病因】真の原因は不明であるが、腸蠕動速度の相対的な亢進、不安定性から消化不良性下痢をきたすものと考えられ、幼児型の過敏性腸症候群とも解釈される。食事の中の甘味料やジュースやスポーツ飲料を摂ることでソルビトールやフルクトース、コーンシロップなどの糖質が小腸で吸収されずに大腸に到達して浸透圧性の水様下痢が誘発されることも一因と考えられる。

【症状】下痢は1日3～10回程度であり、便性は泥状ないし水様で血便は見られない。腹痛を訴えることは少なく基本的に児の活気や食欲があり、通常のカロリーが与えられていれば成長発育に問題がない。

【治療・予後】甘味料を含む飲料の摂取を控えることが勧められるが、それ以外の食品除去は根拠に乏しく、乳製品や脂肪も制限する必要はない。水様下痢の回数が多いケースではロペラミド塩酸塩 (ロペミン®) が有効な場合がある。幼児期を過ぎるとともに自然軽快する。

2 . ミトコンドリア呼吸鎖異常症(MRCD)腸症 (mitochondrial respiratory chain disorders -related enteropathy)

【概念・病因・症状】ミトコンドリアの役割うち最も重要なエネルギー (ATP) の生合成を担うのがミトコンドリア呼吸鎖複合体である。したがって、これまでミトコンドリア病とされてきた疾患群は、現在ではミトコンドリア呼吸鎖複合体異常症 (MRCD) と呼ばれ、いかなる症状、いかなる臓器・組織、いかなる年齢、そしていかなる遺伝形式でも発病しうる。従来ミトコンドリア病として知られていた疾患としては神経・筋肉の疾患が主であったが、心筋症、肝症のほか、慢性仮性腸閉塞症や難治性下痢症の原因であることが明らかとなってきた。便の性状は水様下痢を呈するが、便電解質は症例や投与している経腸栄養剤の種類によって様々であり、浸透圧性下痢と分泌性下痢のいずれかに分類することは難しい。

なお、本疾患は“ミトコンドリア呼吸鎖複合体欠損症”として小児慢性特定疾患に登録され、“ミトコンドリア病”として指定難病に登録されている。さらに、指定難病の関連資料としてミトコンドリア病ハンドブック (PDF版) が発行されている (http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/mt_handbook.pdf)

2. 無 リポ蛋白血症

【概念・定義】無 β リポ蛋白血症はアポ B 含有リポ蛋白の欠如により著しい低コレステロール血症及び低トリグリセリド血症を来す、まれな常染色体劣性遺伝疾患である。アポ B 含有リポ蛋白であるカイロミクロン、VLDL、LDL が欠如しており、脂肪吸収障害とそれによる脂溶性ビタミン欠乏症が授乳開始時より持続するため、適切な治療を長期に継続しないと不可逆的な眼症状、神経障害を来しうる。1993 年に本疾患において MTP の遺伝子異常が同定され、MTP 欠損症とも呼ばれる。

【病因】MTP 遺伝子異常が病態形成に大きく関与する。MTP は肝細胞および小腸上皮細胞のミクロソーム分画に存在し、細胞内でのトリグリセリドやコレステロールエステルの転送を担う蛋白として同定された。肝・小腸で合成されたアポ B 蛋白にトリグリセリドが付加され VLDL 及びカイロミクロン粒子が形成される過程に MTP が不可欠である。肝での VLDL 産生により末梢組織に必要なコレステロールの輸送がなされ、小腸でのカイロミクロン形成により脂肪が吸収される。この疾患では MTP の欠損によりトリグリセリドと結合しないアポ B は速やかに分解されて血中に分泌されない。

【症状】脂肪吸収障害と、それに伴う脂溶性ビタミンの吸収障害（特にビタミン E 欠乏）を認める。患者は通常、生下時には明らかな異常はないが、授乳開始とともに脂肪吸収の障害により、脂肪便、慢性下痢、嘔吐と発育障害を呈する。また、脂溶性ビタミンの吸収障害により、思春期までに網膜色素変性などの眼症状、多彩な神経症状（脊髄小脳変性による運動失調や痙性麻痺、末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など）を呈する。ほかにビタミン K 欠乏による出血傾向や心筋症による不整脈死の報告もある。

本疾患は“無 β -リポタンパク血症”として小児慢性特定疾患に登録され、“無 β -リポタンパク血症”として指定難病に登録されている（指定難病 264）。

3. アミラーゼ欠損症

【概念・定義】先天性のアミラーゼ欠損症は、膵アミラーゼ分泌能の成熟遅延が原因とされている。一般的には多糖類の吸収が阻害されることで、発育障害やでんぷん顆粒を混じた発酵性の下痢をきたす。リパーゼやトリプシンなど他の膵酵素の活性低下を合併するものが多い。一方、家族内発生を認めた膵アミラーゼ単独欠損症の成人例が報告されており、稀ではあるが永続的な膵アミラーゼ欠損症も存在する。

【病因】成人例での膵アミラーゼ欠損症は、家族歴を有することから遺伝的要因が関与すると考えられる。

【症状】通常、膵アミラーゼ活性は生後 3 か月まではほとんど認められず、1 歳で成人の 1/4、2 歳で 1/2、5~10 歳で 9/10、10~15 歳で成人値に達する。本症では膵ア

ミラーゼ分泌能の成熟が遅延するため、人工乳や離乳食の負荷による消化不良便に始まり、特に他の膵酵素活性低下を合併する場合は体重増加不良を認めることもある。加齢とともに膵アミラーゼ活性は上昇する。成人例では便秘、軟便（脂肪性下痢）などを認めるが、無症状のこともある。

【診断】血中膵アミラーゼ活性に加え、十二指腸液採取による膵アミラーゼ活性を測定する。経口的にでんぷんを投与（50g/m²）しても血中グルコースの上昇を認めない（でんぷん負荷試験）。便クリニテストは陽性を示す。

【治療・予後】でんぷん除去食とし、糖質としては二糖類や単糖類を与える。リパーゼやトリプシン活性低下を合併する乳幼児例では、中鎖脂肪酸（MCT）ミルクを併用し、消化酵素配合剤や脂溶性ビタミン剤の補充を行う。予後は良好である。

4．エンテロキナーゼ欠損症

【概念・定義】本症は1969年 Hadorn らにより最初に報告された。エンテロキナーゼは十二指腸、空腸粘膜に存在し、トリプシノゲンを活性化してトリプシンにする働きがある。エンテロキナーゼが先天的に欠損することにより、蛋白質分解活性の完全な欠損を来す。

【疫学】発生頻度は不明であり、極少数の報告が存在する。同胞内発生があり遺伝形式は常染色体劣性遺伝と推測されている。2002年、本症家系において Holzinger らにより *PRSS7* 遺伝子変異が証明された。本症の報告はきわめて少ない。

【病因】先天的なエンテロキナーゼのみの選択的な欠損によりトリプシノゲンからトリプシンへの活性化がおこらないため、トリプシノゲン欠損症と同様に摂取蛋白の分解および吸収が障害される。十二指腸液におけるトリプシン作用が失われるが、リパーゼ、アミラーゼは正常である。

【症状】蛋白の分解および吸収が障害されることにより、生後まもなくより重度の下痢を認め、重篤な低蛋白血症となり、浮腫、貧血、成長障害をきたす。

【治療・予後】蛋白分解酵素の投与、またエンテロキナーゼが含まれている消化酵素配合薬が効果的である。治療に対する反応性はよく、予後は良好である。

【診断方法】

A. 主要症状

1. 乳児期の下痢と体重増加不良

B. 検査所見

1. 十二指腸液にエンテロキナーゼ、トリプシン、キモトリプシンの活性を認めない。リパーゼ、アミラーゼ活性は正常である。しかし、*in vitro* でエンテロキナーゼを添加するとトリプシン活性が認められる。
2. 小腸粘膜生検で小腸上皮にエンテロキナーゼ活性を認めない。

3. *PRSS7* 遺伝子検査による変異検出する。

A に該当し、さらに B の 1 があり、2 または 3 に該当する場合を本症とする。

(補足) エンテロキナーゼは十二指腸、空腸粘膜に存在し、トリプシノゲンを活性化してトリプシンにする働きがある。従ってエンテロキナーゼ欠損症では、トリプシノゲンからトリプシンへの活性化が起こらない。

文献

- 1) Hadorn B, Tarlow MJ, Lloyd JK, Wolff OH. Intestinal enterokinase deficiency. *Lancet*. 1969 Apr 19;1(7599):812-3.
- 2) Holzinger A, Maier EM, Bück C, Mayerhofer PU, Kappler M, Haworth JC, Moroz SP, Hadorn HB, Sadler JE, Roscher AA. Mutations in the proenteropeptidase gene are the molecular cause of congenital enteropeptidase deficiency. *Am J Hum Genet*. 2002 Jan;70(1):20-5.

5 . Tufting enteropathy (先天性小腸上皮異形成症)

【疾患概念】 Tufting enteropathy は生後数日以内の大量水様便で発症し、多くの症例では不可逆的な腸管不全のため経静脈栄養依存となる難治性下痢症の一疾患である。

【疫学】常染色体劣性遺伝形式をとり、欧州では 1 例/50,000 ~ 100,000 出生の頻度と推定されている。中東地域での報告が多く、これまで国内での報告例はない。

【診断】小腸生検組織の光顕像で絨毛萎縮に加えて絨毛先端の上皮が毛玉様小房 (tufts) を形成することが特徴的所見とされる。原因遺伝子として epithelial cell adhesion molecule をコードする *EpCAM* 遺伝子、及び Kunitz-type 2 serine-protease inhibitor をコードする *SPINT2* 遺伝子が報告された。

【症状】これらの遺伝子変異により下痢を来す機序の詳細は不明であるが、両遺伝子は共に腸管粘膜上皮細胞間の細胞接着の維持に関与しており、変異により粘膜上皮のバリア機能が失われ下痢を発症すると考えられている。

【治療・予後】本疾患の患者の多くは絶食や持続経腸栄養には反応せず、永続的な静脈栄養を必要とし、海外では小腸移植も実施されている。

参考文献

- 1) Goulet et al. Intestinal epithelial dysplasia (tufting enteropathy). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007;2:20.
- 2) Wu et al. Matriptase-mediated cleavage of EpCAM destabilizes claudins and dysregulates intestinal epithelial homeostasis. *The Journal of Clinical*

Investigation. 2017;127(2):623-634.

3) Sivagnanam et al. Identification of EpCAM as the gene for congenital tufting enteropathy . Gastroenterology. 2008;135: 429-37.

4) Salomon et al. Genetic characterization of congenital tufting enteropathy: Epcam associated phenotype and involvement of SPINT2 in the syndromic form. Human Genetics. 2014;133:299-310.

5) 虻川大樹. 乳児難治性下痢症. 小児内科. 2009;12:1751-53.

6 . Neurogenin-3 遺伝子異常症

【概念・病因】Neurogenin-3 (NEUROG3) は、組織発生・分化における様々な局面を制御する塩基性 helix-loop-helix (bHLH) 因子のひとつで、消化管の内分泌細胞、Panrth 細胞や杯細胞の発生・分化に関与している。ヒトにおける NEUROG3 のホモ接合体変異 (Neurogenin-3 遺伝子異常症) は、2006 年に Wang J らによって報告された。本疾患では、腸上皮において chromogranin A など免疫染色で描出される内分泌細胞 (enteroendocrine cells) がなく、膵臓では β 細胞からのインスリン分泌が障害され、先天性吸収不全性下痢と小児期発症の I 型糖尿病を発症する。発症頻度は不明である。米国、トルコ、および中国から症例報告があるが、本邦での報告はまだない。

文献

1) Wang J, Cortina G, Wu SV et. al. Mutant neurogenin-3 in congenital malabsorptive diarrhea. N Engl J Med. 2006 Jul 20;355(3):270-80.

2) Pinney SE,* Jennifer Oliver-Krasinski J,* Linda Ernst L, et. al. Neonatal diabetes and congenital malabsorptive diarrhea attributable to a novel mutation in the human neurogenin-3 gene coding sequence. J Clin Endocrinol Metab, July 2011, 96(7):1960–1965.

7 . 代理ミュンヒハウゼン症候群(Münchhausen syndrome by proxy : MSBP)

【疾患概念】こどもを病気に仕立ててしまう親 (おもに母親) の精神疾患であり、児童虐待の一型として認識されている。各種の検査や適切な治療にも関わらず、長期間に及ぶ不自然な下痢を呈する場合は、本疾患を疑って母子分離を試みる必要がある。診断が確定しない場合は不幸な転帰をとりうる疾患であることを十分に認識すべきである。

【病因・病態】MSBP の基本病因として、加害者自身に Münchhausen syndrome もしくは虚偽性障害 (factitious disorder) と診断される精神疾患があることが少なくない。加害者はほとんどの場合女性で、14～30%は医療関係者である。英国と米国からの事例報告が多いが、世界中から報告があり、特定の文化圏や社会的・医療的シス

テムに限られる疾患ではない。

【特徴】

1. 身体的・心理的な徴候・症状、検査結果を意図的に偽装、または作出する。
2. 行動の動機は病児の献身的な養育者の役割を演じることにある。
3. 行動の外的動機（詐病のような経済的利得、法的責任の回避、または身体的健康の向上）を欠如している。

【MSBP を疑う徴候】

1. 医学的に不自然な病的状態が持続・または反復する。
2. 病歴、検査所見と児の状態に相違がある。
3. 経験ある臨床家に“今まで見たことがない”稀な疾患を想定させる。
4. 保護者が付き添っているときに症状が生じる。
5. 保護者は常に子どもから離れない。
6. 子どもはしばしば治療を受け入れることが出来ない。
7. 子どもの病気に関して保護者の不安は、医療スタッフが危惧しているほどではない。
8. 適切な治療に反応しない
9. 養育者と分離すると症状が落ち着く
10. 家庭内に過去に説明できない乳児の突然死の既往がある

【診断の手順】

1. 子どもの病歴を詳細に取り、今までその家族と関わった医療・福祉・学校関係者から、各時点の症状と検査結果、加害者の結果を説明した時の反応や態度を、直接会って確認する
2. 直接、加害者の口から今までの病歴を詳細に聴取する。（出来るだけ録音・録画をする）
3. 母以外の家族と面会する
4. 母親に Münchhausen syndrome や原因不明の病歴がないか、母親の主治医と連絡をとる
5. MSBP が疑われた時は、院内虐待対応チーム、児童相談所、弁護士とともに法的介入が出来る準備を行う。
6. 子どもを加害者と分離して、最低でも 3 週間、出来れば 6 週間、子どもを観察し、加害者の訴える症状や問題行動の推移を確認する。
7. MSBP の場合、子どもの異常行動や症状の背景に常に中毒を念頭に置き、必要に応じ各種検体の保存を行う。

文献

1) 子ども虐待対応医師のための子ども虐待対応・医学診断ガイド

https://beams.childfirst.or.jp/shared/pdf/BEAMS_Stage2.pdf

2) 小川厚：子どもを代理とした Munchausen 症候群．小児科診療 79(suppl.) :134, 2016