

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10疾患に加えて平成30年度から先天性難治性稀少泌尿生殖器疾患群（総排泄腔遺残・総排泄腔外反症・MRKH症候群）および短腸症の2疾患(群)を追加して全12疾患を研究対象とした。

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、総排泄腔遺残および外反症、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。仙尾部奇形腫と短腸症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、腹部リンパ管腫、仙尾部奇形腫、先天性難治性稀少泌尿生殖器疾患群（総排泄腔遺残・総排泄腔外反・MRKH症候群）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12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に実施する。

別添 3

分担研究者

松藤 凡	聖路加国際大学	聖路加国際病院	統括副院長
武藤 充	鹿児島大学	医歯学域医学系 小児外科学分野	客員研究員
中島 淳	横浜国立大学	医学研究科 肝胆膵消化器病学	教授
曹 英樹	大阪母子医療センター	小児外科	部長
金森 豊	国立成育医療研究センター	臓器・運動器病態外科部	診療部長(主任)
吉丸 耕一郎	九州大学	大学院医学研究院 小児外科学分野	助教
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 救命救急センター(小児外科)	助教
黒田 達夫	慶應義塾大学医学部	医学部 外科学(小児)	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	センター長
位田 忍	大阪母子医療センター		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	小児外科	客員教授
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	順天堂大学病院	小児科	准教授
新井 勝大	国立成育医療研究センター	器官病態系内科部 消化器科	医長
水落 建輝	久留米大学	医学部 小児科	講師
虻川 大樹	宮城県立こども病院		副院長・総合診療科消化器科科長
大賀 正一	九州大学	大学院医学研究院 成長発達医学分野	教授
加藤 聖子	九州大学	産科婦人科	教授
木下 義晶	国立大学法人 新潟大学	小児外科	准教授
江頭 活子	国立大学法人 九州大学	産科婦人科	助教
田尻 達郎	京都府立医科大学	小児外科	教授
臼井 規朗	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	大学病院 総合周産期母子医療センター(新生児外科)	准教授
仁尾 正記	東北大学	小児外科	教授
藤野明浩	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	外科学講座小児外科部門	主任教授、久留米大学病院長
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	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	特任教授
伊崎 智子	九州大学	九州大学病院 小児外科	助教
尾花 和子	埼玉医科大学病院	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	臨床研究センター 生命倫理研究室	室長
森 正樹	九州大学	大学院医学研究院 消化器・総合外科	教授
盛一 享徳	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター	研究所 小児慢性特定疾病情報室	室長
中島 直樹	九州大学	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外科学講座小児成育外科学	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・情報化推進研究室長
小田 義直	九州大学	大学院医学研究院 形態機能病理学	教授
義岡 孝子	国立成育医療研究センター	病理診断部	部長
上野 豪久	大阪大学医学系研究科	小児成育外科	講師
和田 基	東北大学	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	非常勤嘱託
和田 和子	大阪母子医療センター	新生児科	主任部長

別添 3

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、総排泄腔遺残・総排泄腔外反症・MRKH症候群、仙尾部奇形腫、短腸症、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、先天性難治性稀少泌尿生殖器疾患群(総排泄腔遺残・総排泄腔外反症・MRKH症候群)、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12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

別添 3

- (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、小西

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：特異性難治性下痢症

- (6)総排泄腔遺残・総排泄腔外反症・MRKH症候群(指定難病、小慢) 加藤、木下、江頭
- (7)仙尾部奇形腫(小慢) 田尻、臼井
- (8)短腸症(小慢) 松浦、仁尾
- (9)腹部リンパ管腫(症) 藤野、木下、野坂、森川
- (10)胃食道逆流症 八木、川原
- (11)食道閉鎖症 越永
- (12)高位・中間位鎖肛 淵本、伊崎、藤村

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、玉井、楠田、和田(和)
- (2)成人期の対応 中島(淳)、森
- (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)
- (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)
- (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)
- (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(基)、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：

別添 3

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IASEAN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 (38.慢性特発性偽性腸閉塞症、39.巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症、40.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

別添 3

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。

本研究班では昨年度までに、H病類縁疾患診療ガイドラインを作成・公開を行ってきた。本年度はさらなる発信をするべく活動してきた。結果としてガイドライン英訳が英文雑誌に掲載され、刊行物としてガイドラインが発行された。さらには日本医療機能評価機構Mindsガイドラインライブラリに登録・掲載された。また啓発活動の一環としてインターネット上の情報サイトの準備作業を重ね2019年3月に開設に至った。

課題はさらなるエビデンス創出である。Minds EBM医療情報部からの診療ガイドライン評価結果フィードバックで指摘された点を改訂に生かす必要がある。今後は、患者支援・医療体制の構築に向けて、患者情報収集、レジストリ整備を行う。なおこのエビデンス創出については、平成30年度よりスタートしたAMED難治性疾患実用化研究事業「ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン改定を目指したエビデンス創出研究」（AMED田口班）と連携してすすめている。

(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(37：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。

昨年までに、本研究ではこれまでに、全国調査を行い、ガイドライン作成に向けた活動を行ってきた。本年度は、全国調査の解析結果より診断・治療ガイドライン作成に向けたCQ案とSCOPEおよび診療アルゴリズム作成した。さらには手術手技に関する検討を行い、経肛門的Pull through法において、月齢6か月以上で手術をした症例で排便機能障害が持続しているという傾向を認めた。

今後はガイドラインの作成にあたり手術時期の項目もシステマティックレビューを追加で行い、検討する予定である。

(3) 乳幼児巨大肝血管腫

【指定難病および小慢の状況】

別添 3

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（41.肝巨大血管腫）

肝血管腫は、無症状で偶然に診断されるものも含めれば、小児で最も頻度の高い肝の腫瘍性病変とされる。その中でも特にびまん性に病変のある症例では重篤な病態を呈することが多く、肝血管腫の中でも臨床的に独立した一群であることが提唱され、この疾患概念は徐々に支持を拡げてきた。本邦の小児外科施設を対象に数回にわたる全国調査から、2017年に刊行した血管腫（リンパ管腫を含む）診療ガイドラインの中に肝血管腫に対する記載を掲載するに至ったが、CQ - 推奨文形式ではなく総説の形で診療ガイドラインをまとめざるを得なかった。

本研究班においては、乳幼児肝巨大血管腫に関する新たなCQをたてて、システマティック・レビューを行い、MINDS2014年版のガイドライン作成マニュアルに乗っ取った形でのガイドライン作成を目指すこととした。昨年度までにCQの見直しが行われ、今年度は、診断、治療、長期予後の3大項目を軸とした新規CQ案をまとめて新たなSCOPE案を策定した。

また、今年度はリンパ管腫研究班との同時開催という形で公開シンポジウムを開催した。本疾患が独立した疾患と見做されるに至った経緯、本疾患の臨床像、現行の治療方法、またそれらの効果などについて議論した。

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(16.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。

本研究班ではこれまでに、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。*SLC02A1* 遺伝子変異は原発性肥厚性皮膚骨膜症と同一であることが最近の発表で認められ、Chronic Enteropathy Associated with *SLC02A1* gene (CEAS、*SLC02A1* 関連腸症)と呼称されている。

今年度は、小児と成人を含めた 65 症例を集積して解析を行った。65 例中 46 例で *SLC02A1* 遺伝子の遺伝子検査が可能であった。46 人中、13 名が男性で 33 名が女性、平均発症年齢は 16.5 歳、血族結婚が 28%に認められた。貧血は 98%の患者に認められたが、血液所見では炎症性変化はほぼ認められなかった。もっとも侵された臓器は回腸で 98%の症例で認められた。クローン病と異なり回腸末端に病変を有する症例は認めなかった。クローン病との鑑別には、回腸末端の病変の有無と *SLC02A1* 遺伝子異

別添 3

常の検査が有用であった。

上記に基づき、成人症例とともにクローン病との鑑別に関して英文論文とした。また、現在、小児慢性特定疾患に申請中である。

(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（14．潰瘍性大腸炎、15．クローン(Crohn)病、16．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。）（17．自己免疫性腸症（IPEX症候群を含む。））

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り、「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。

本研究班ではこれまでに、上記の経緯であらたに提案した疾患群「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」を立案し、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。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。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。

今年度は特発性難治性下痢症3次調査を行い、対象28症例中26例（93%）で回答を得た。これにより現在の状況が詳細に把握された。また先天性クローラ下痢症 (CCD) 14例の臨床像を調査によって明らかにするとともに、原因遺伝子 *SLC26A3* の解析により14例中13例で同遺伝子の変異を見出し、6つの新規変異を発見した。また、原発性免疫不全症に合併した腸管疾患に対する造血細胞移植の有用性について現在症例を解析中である。

(6) 総排泄腔遺残・総排泄腔外反症・MRKH症候群

【指定難病および小慢の状況】

指定難病293：総排泄腔遺残、指定難病292：総排泄腔外反症

小児慢性特定疾病：慢性消化器疾患23：総排泄腔遺残（42．総排泄腔遺残）、慢性消化器疾患24：（43．総排泄腔外反症）

総排泄腔遺残・総排泄腔外反症・MRKH症候群は、主に女兒を主体とした消化管・泌尿器・生殖器にまたがる形態異常である。総排泄腔遺残・総排泄腔外反症については、先行する研究において全国調査で概要が把握され小児慢性特定疾患・難病指定を達成することができた。またMRKH症候群も含めてCQを設定しガイドラインの策定がなされた。本疾患群はバリエーションがあるために多診療科、多職種が長期に関わる包括的オーダーメイド型診療が必要である。先行研究により全体像は把握されたものの、今後、患者一人一人の状況をさらに細かく把握し、適切な治療を提供するためには前向きレジストリー構築が必要である。本研究班においては、レジストリーの構築を主目的とし、さらに診療科間の情報共有、市民への啓発活動、新規治療開発の基盤構築などを行うこととする。

今年度、まずレジストリー体制構築にとりかかった。現存する直腸肛門奇形研究会における登録制度と連携可能かを検討することとなった。同時に、新規レジストリーシステムを構築するための研究基盤（新規研究資金）獲得の努力を行うこととした。今年度に行われた関連諸学会において、本邦の症例を元にした複数の報告が行われて、現状の問題点がクローズアップされた。引き続き関連科の情報共有を進めていくとともに、市民公開講座などの啓発活動、新規治療の開発に向けた研究基盤の構築を進めていく。

(7) 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(4．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、致死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。先行研究におい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。

本研究班では、診療ガイドラインについての広報、長期フォローアップ（アンケート調査実施）を主目的とした。これまでに主に関連諸学会における発表を行い広報に努めてきた。

本年度は、学会および紙面における広報活動を継続し、ガイドライン英文科を行いそのダイジェスト版として英文論文を作成し、英文雑誌に投稿した。長期フォロー調査については現在準備段階であり、平成31年度中に術後10年以上経過した症例の長期フォローの現状・問題点について調査を開始する。

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。

(8) 短腸症

【指定難病および小慢の状況】

小児慢性特定疾病：慢性消化器疾患20：短腸症（36.短腸症）

短腸症は、先天性に腸が短いか後天性に小腸の大量切除を余儀なくされた結果生じる腸管不全である。多くは小児期から成人期をこえて中心静脈栄養に依存し長期的医療ケアを必要としている。また、生命にかかわる重篤な合併症を生じるリスクを常に抱えている。2015年1月に短腸症は小児慢性特定疾患に認定されたが、指定難病には現在認定されておらず、また短腸症に関する身体障害者手帳の交付基準の見直しも必要な状況にあるなど短腸症患者および家族支援体制は十分とは言い難い。

本研究班では、全国症例の登録システムを構築しデータを集積したうえで、以下の点について指針作成を行う。（１）疾患概念、診断基準、重症度評価基準の作成、（２）小腸リハビリテーションプログラムの実態調査とガイドライン作成、（３）患者および家族会への情報提供、社会福祉支援体制の見直し。

これまでのところ、疾患概念（小児・成人）作成メンバー決定、診断基準、重症度評価基準（小児・成人）作成メンバー決定、重症度分類についての提案作成、短腸症の疫学的調査、予後についての検討報告、短腸症治療に関わる医療保健制度についての考察、これらの項目について今後の課題点とその対策についてディスカッションした。先行研究で得られた短腸症に対する結果を踏まえながら、その診断基準および重症度分類について規定する必要がある。また、小腸リハビリテーション指針についても臨床現場ですぐに役立てられるようなガイドライン作成が今後本研究班の成果目標として必須であると考えている。

(9)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：脈管系疾患1：脈管奇形（6.リンパ管腫、7.リンパ管腫症）

当分担研究は、主に小児において重篤な消化器通過障害、感染症、貧血、低タンパク症等を生じることがある疾患である、腹部（腹腔内、後腹膜）に病変をもつリンパ管疾患のリンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症・ゴーハム病、そして乳び腹水を研究対象としている。これらはいずれも稀少疾患であり難治性である。これまで得られた結果について目的毎に以下に示す。

- ・ 難病助成対象の拡大・小慢整理：昨年度に引き続き本年度の難病見直しにおいても、部位を削除した診断基準での指定を提言した。小児慢性特定疾病については、2018年4月よりリンパ管腫とリンパ管腫症/ゴーハム病はいずれも新しい疾患群「脈管奇形」に、別疾患として再分類され、部位によらない疾患カテゴリーとなった。
- ・ 症例調査研究のまとめ：課題である「腹腔・後腹膜腔内のリンパ管腫の感染時の治療の選択」について解析作業が行われたが、まだ総括にいたっていない。来年度中に論文化される見込みである。
- ・ データベース利用（オープン化、治験への利用整備）：データベースの整理、画像、病理写真の収

集等が進められている。どのような形で一般アクセスを可能とするかについてはまだ検討中である。

- ・ 医療・社会への情報還元 (HP充実、シンポジウム開催) : リンパ管疾患情報ステーションは医療者以外の意見を取り入れて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月にリニューアル公開された。<http://lymphangioma.net>。その後、本年度も改訂を行っているが、現在ホームページアクセス数は30万件を超え、「リンパ管腫」「リンパ管」等のkeywordによるgoogle検索で常に上位に上がるwebページとして広く一般に利用されている。

まとめると、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。また、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。

(10) 胃食道逆流症

胃食道逆流 (GER)とは非随意的な胃から食道への胃内容物の逆流のことであり、そのうちなんらかの症状や病的状態が惹起される状況が胃食道逆流症(GERD)と定義されている。健常小児においては4か月以下の乳児で約50%、1才以下では5 - 10%に嘔吐を主症状とするGERDがみられるが、成長と共に改善していくと報告されている。一方で重症GERDを高率で発症する疾患、いわゆるGERDハイリスク疾患が存在し、食道閉鎖症、先天性横隔膜ヘルニア、重症心身障がい児などでは内科的・外科治療が必要となることが多い。診断基準は施設により異なり、治療法も一定ではない。難治性GERD症例も存在すると考えられるが実態は不明である。

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。これまでに、全国調査に向けた準備活動を行ってきた。紆余曲折はあったが、対象症例の絞り込み戦略と難治性GERDの定義について検討しコンセンサスを得た。また、責任者施設での倫理委員会での承認を得た。今後調査を実施する。

(11) 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。先天性食道閉鎖症も例外ではなく、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。

本研究班では、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。

本年度は上記を達成するため、全国の日本小児外科学会認定施設、教育関連施設を対象に術後の

別添 3

実態調査を行うための準備をすすめ、一次調査として19施設にアンケート調査を配布した。

(12) 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。

本研究では、ガイドライン整備を目指した実態調査を行う方針として、現在準備をすすめている。調査としては、直腸肛門奇形研究会の登録事業で既に登録された症例のうち6,12,18歳の患児を抽出し、術後の状況についての2次調査の依頼を行っていくこととし、各種評価パラメータ(1.排便管理状況、2.失禁スコア、3.汚染スコア、4.便秘スコア)および客観的評価法であるMRIや注腸検査、内圧検査について調査する。責任者施設での倫理委員会での承認を得た。今後、調査を開始していく。

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12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を進行中、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

別添 3

行った。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を順調に進捗し、来年度には調査を終了できる見込みである。新規の2疾患（総排泄腔遺残・総排泄空反症・MRKH症候群および短腸症）については既存のレジストリ活用の方向で調査に向けた準備を速やかに開始することができた。

【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

田口智章、吉丸耕一郎、柳佑典、松浦俊治

小児外科領域における新規治療の開発-難治性疾患に対する乳歯歯髄肝細胞を用いた新規治療-
第118回日本外科学会定期学術集会 宿題報告61-70, 2018

田口智章、吉丸耕一郎、柳佑典、張 秀英、桐野浩輔、山座孝義

小児外科領域における乳歯肝細胞を用いた再生医療
周産期医学48(7):855-862, 2018

松浦俊治、田口智章

第6章疾患別の栄養法 B:消化器疾患 短腸症
小児臨床栄養学 改訂第2版 株式会社 診断と治療法 186-188,2018

松浦俊治、田口智章

第6章疾患別の栄養法 E:小腸移植
小児臨床栄養学 改訂第2版 株式会社 診断と治療法 230-233,2018

吉丸耕一郎、桐野浩輔、柳佑典、河野雄紀、河野淳、入江敬子、高橋良彰

小幡聡、伊崎智子、松浦俊治、山座孝義、田口智章
小児短腸症候群・小腸機能不全の最前線 2．ヒルシュスルング病およびその類縁疾患-成因から再生医療まで-
日本外科学会雑誌 119(6):616-622, 2018

田口智章

「医工連携」によせて

別添 3

日本外科学会第93回卒後教育セミナー

日本外科学会雑誌 別刷 120(1):132, 2018

文野誠久、宗崎良太、田口智章、田尻達郎

仙尾部奇形腫術後の身体発育に関する長期予後

小児外科 51(1):86:2019-1

2) 海外

Zhang XY, Yanagi Y, Sheng Z, Nagata K, Nakayama K, Taguchi T.

Regeneration of diaphragm with bio-3D cellular patch.

Biomaterials. 167(6):1-14, 2018

Matsuura T, Yanagi Y, Hayashida M, Takahashi Y, Yoshimaru K, Taguchi T

The incidence of chylous ascites after liver transplantation and the proposal of a diagnostic and management protocol

Journal of Pediatric Surgery, Apr 8;53(4):671-675, 2018

Kawakubo N, Harada Y, Ishii M, Souzaki R, Kinoshita Y, Tajiri T, Taguchi T, Yonemitsu Y.

Natural antibody against neuroblastoma of TH-MYCN transgenic mice Does not correlate with spontaneous regression

Biochemical and Biophysical Research Communications 503(3):1666-1673, 2018

Ikuse T, Kudo T, Arai K, Fuzii Y, Ida S, Ishii T, Mushiake S, Nagata K, Tamai H, Toki A, Tomomasa T, Ushijima K, Yanagi T, Yonekura T, Taguchi T, Shimizu T.

Shwachman-Diamond syndrome: Nationwide Survey and Systematic review in Japan

Pediatrics International 60:719-726, 2018

H Inoue, M Ochiai, Y Sakai, K Yasuoka, K Tanaka, M Ichiyama, H Kurata,

J Fujiyoshi, Y Matsushita, S Honjo, K Nonaka, T Taguchi, K Kato, S Ohga, and on behalf of the Neonatal Research Network of Japan

Neurodevelopmental Outcomes in Infants With Birth Weight ≤ 500 g at 3 Years of Age

PEDIATRICS Vol142(6):e20174286

Obata S, Yoshimau K, Kirino K, Izaki T, Ieiri S, Yamataka A, Koshinaga T, Iwai J, Ikeda H, Matsufuji H, Oda Y, Taguchi T

Acquired isolated hypoganglionosis as a distinct entity: results from a nationwide

別添 3

survey

Pediatric Surgery International 35-2 : 215-220, 2019

2. 学会発表

1) 国内

吉丸耕一郎, 山座孝義, 梶岡俊一, 高橋良彰, 柳佑典, 松浦俊治, 小田義直, 田口智章. ヒト脱落乳歯歯髄幹細胞を用いた腸管神経節細胞僅少症に対する腸管神経再生医療. 第118回日本外科学会定期学術集会、平成30年4月5日-7日、東京

田口智章. 小児外科領域における新規治療の開発-難治性疾患に対する乳歯歯髄肝細胞を用いた新規治療-. 第118回日本外科学会定期学術集会、平成30年4月5日-7日、東京

田口智章. 小児領域の漢方-小児外科疾患を中心に-. クリニカルカンファレンス、平成30年4月16日、福岡

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. 間葉系幹細胞を用いた腸管神経節細胞僅少症に対する新規再生医療の確立 Regenerative therapy for hypoganglioneosis using mesenchymal stem cell. 第121回日本小児科学会学術集会、平成30年4月20日-22日、福岡

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. ひらけてきた未来と克服すべき課題~歯髄幹細胞を用いたhypoganglioneosis に対する新規治療法の確立~. 第55回日本小児外科学会学術集会、平成30年5月30日-6月1日、新潟

古澤敬子, 伊崎智子, 三好きな, 宮田潤子, 木下義晶, 家入里志, 田口智章. 総排泄腔遺残症に対する当院における膈形成術の検討. 第55回日本小児外科学会学術集会、平成30年5月30日-6月1日、新潟

柳佑典, 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53年間における先天性心疾患を伴う先天性食道閉鎖症の検討. 第55回日本小児外科学会学術集会、平成30年5月30日-6月1日、新潟

田口智章. 供覧ビデオ術式: 従来のしわを利用した食道閉鎖根治術. 第54回日本周産期・新生児医学会学術集会、平成30年7月8日-10日、東京

宗崎良太, 河野淳, 宮寄航, 吉田聖, 武本淳吉, 洪井勇一, 孝橋賢一, 小田義直, 田口智章. 体

別添 3

幹体表の巨大リンパ管奇形の感染から、敗血症性ショックをきたした1例。第15回日本血管腫血管奇形学術集会、平成30年7月20日-21日、大阪

田口智章。小児再生医療の進歩と小児在宅医療。第43回北九州ブロック医師会全体協議会、平成30年9月12日、北九州

江角元史郎、桐野浩輔、吉丸耕一郎、小幡聡、柳佑典、宗崎良太、宮田潤子、松浦俊治、伊崎智子、田口智章。小児便秘症に対する下剤の長期処方 主要薬剤の処方期間調査結果。第29回日本小児外科QOL研究会、平成30年10月20日、金沢

小幡聡、家入里志、田口智章。粘膜剥去開始位置からみたTAEPTの術後経過についての全国調査結果の検討。PSJM2018/第34回日本小児外科学会秋季シンポジウム、平成30年10月25日-27日、東京

中村睦、江角元史郎、桐野浩輔、吉丸耕一郎、小幡聡、柳佑典、宗崎良太、宮田潤子、松浦俊治、伊崎智子、田口智章。膀胱腸裂に対する回腸膀胱造設術後に難治膀胱皮膚瘻を生じた1症例。PSJM2018/第34回日本小児外科学会秋季シンポジウム、平成30年10月25日-27日、東京

古澤敬子、宮田潤子、小幡聡、江角元史郎、伊崎智子、田口智章。Hirschsprung病術後臀部皮膚トラブルへの漢方治療の可能性。PSJM2018/第34回日本小児外科学会秋季シンポジウム、平成30年10月25日-27日、東京

小幡聡、伊崎智子、入江敬子、宮田潤子、江角元史郎、宗崎良太、松浦俊治、田口智章。当科における高位鎖肛症例の術後排便排尿機能に関する検討。PSJM2018/第34回日本小児外科学会秋季シンポジウム、平成30年10月25日-27日、東京

伊崎智子、宮田潤子、古澤敬子、大森淳子、田口智章、江頭活子、加藤聖子。総排泄腔遺残患者における生殖器合併症。PSJM2018/第34回日本小児外科学会秋季シンポジウム、平成30年10月25日-27日、東京

宗崎良太、吉田聖、武本淳吉、渋井勇一、孝橋賢一、小田義直、田口智章。感染による敗血症性ショックをきたした巨大リンパ管奇形の1例。第60回日本小児血液・がん学会学術集会、平成30年11月14日-16日、京都

大森淳子、宗崎良太、伊崎智子、松浦俊治、江角元史郎、宮田潤子、小幡聡、桐野浩輔、吉丸耕一郎、田口智章。気管切開を要したリンパ管腫(リンパ管奇形)症例に関する検討。第60回日本小児血液・がん学会学術集会、平成30年11月14日-16日、京都

別添 3

田口智章. 小児外科の進歩と傷の残らない手術の開発. 第7回日本小児診療多職種研究会、平成30年11月24日-25日、北九州

宗崎良太、小幡聡、伊崎智子、木下義晶、田口智章. 内視鏡的逆防止術 (Deflux) におけるKirschner鋼線を用いた工夫. 第20回NEEDLESCOPIC SURGERY MEETING、平成31年2月2日、鹿児島

江角元史郎、中村睦、河野淳、近藤琢也、柳佑典、小幡聡、松浦俊治、伊崎智子、田口智章. 母の腸洗浄により維持されているCIIP症例. 第49回日本小児消化管機能研究会、平成31年2月16日、大阪

伊崎智子、柳 佑典、江角元史郎、深水倫子、宮田潤子、小幡 聡、入江敬子、田口智章、城戸咲、片山由大、加藤聖子. 産科DICとなった慢性特発性偽性腸閉塞 (CIIP) の1例. 第49回日本小児消化管機能研究会、平成31年2月16日、大阪

2) 海外

Obata S, Souzaki R, Ieiri S, Akiyama T, Urushihara N, Kawahara H, Kubota M, Kono M, Nirasawa Y, Honda S, Nio M, Hashizume M, Taguchi T. The Outcomes of Laparoscopy-assisted Operation for Rectosigmoid Hirschsprung's disease in Japan: Comparison to Non-laparoscopy-assisted Operations. IPEG's 27th Annual Congress for Endosurgery in Children, Apr11-14, USA, 2018

Souzaki R, Kawakubo N, Miyoshi K, Obata S, Kinoshita Y, Takemoto J, Kohashi K, Oda Y, Taguchi T. The utility of muscle-sparing axillar skin crease incision with thoracoscopic surgery in children. IPEG's 27th Annual Congress for Endosurgery in Children, Apr11-14, USA, 2018

Taguchi T. Nationwide survey on allied disorders of Hirschsprung's disease in Japan. PAPS 2018, May14-17, Sapporo, 2018

Obata S, Yoshimaru K, Miyoshi K, Esumi G, Miyata J, Izaki T, Taguchi T. Intestinal Neuronal Dysplasia Type B-like Lesion; Possible Finding of Pathological Maturation Process in Immaturity of Ganglia. PAPS 2018, May14-17, Sapporo, 2018

Taguchi T. Hirschsprung's disease, Japanese nation-wide survey. The 40th Anniversary Memorial Lecture, Division of Pediatric surgery, SNUH, May24, Seoul, Korea, 2018

別添 3

Taguchi T, Yoshimaru K, Kirino K, Esumi G, Izaki T . Novel Therapy for Congenital Isolated Generalized Hypoganglionosis Using Mesenchymal Stem Cell. PCC25, Oct5-7, Tokyo, 2018

Obata S, Yoshimaru K, Kirino K, Izaki T, Ieiri S, Yamataka A, Koshinaga S, Iwai J, Ikeda H, Taguchi T. Acquired Hypoganglionosis as a Distinct Entity: Results from a Nationwide Survey. PCC25, Oct5-7, Tokyo, 2018

Taguchi T. Therapeutic Innovation using Stem Cell for Intractable Pediatric Surgical Disease. PCC25, Oct5-7, Tokyo, 2018

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 Complications in a Single Institution Experiences. PCC25, Oct5-7, Tokyo, 2018

Taguchi T, Yoshimaru K, Kirino K, Esumi G, Izaki T. Management of Hypoganglionosis. ISPSR2018, Oct12-14, Taormina,Italy, 2018

Taguchi T, Obata S, Takashi A. Urushihara N, Kawahara H, Kubota M, Kono M, Nirasawa Y, Honda S, Nio M, Ieiri S. Hirschsprung 's disease-related Short Bowel Syndrome-High Mortality Rate from a Nationwide Survey Result in Japan. AAPS2018, Nov29-Dec3, 2018

H . 知的財産の出願・登録状況

なし