

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）
分担研究報告書

難治性下痢症

【分担研究者】

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
新井 勝大 国立成育医療研究センター 消化器科 医長
工藤 孝広 順天堂大学 小児科 准教授
土岐 彰 昭和大学医学部 小児外科 客員教授
水落 建輝 久留米大学医学部 小児科 医長
虻川 大樹 宮城県立こども病院 副院長 兼 総合診療科消化器科 科長
大賀 正一 九州大学医学部 小児科 教授
米倉 竹夫 近畿大学医学部奈良病院 小児外科 教授

【研究協力者】

友政 剛 パルこどもクリニック 院長
小西 健一郎 久留米大学医学部 小児科
白石 暁 九州大学医学部 小児科
杉山 彰英 昭和大学医学部 小児外科
高木 裕吾 久留米大学医学部 小児科
本間 貴士 宮城県立こども病院 総合診療科
幾瀬 圭 順天堂大学 小児科

【研究要旨】

- 1) 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「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」では、難治性下痢症(乳幼児期に発症する慢性下痢症とその周辺疾患)を再定義するとともに、これに含まれる疾患と病態を整理して診断アルゴリズムを作成した。平成30年度はこの診断アルゴリズムの公開に向けて改訂を行った。また、平成23～28年度の難治性疾患等政策研究事業研究で行った全国症例調査において「乳児難治性下痢症」と診断され、2次調査によって回答が得られた39症例のうち、成因不明の症例は「特発性難治性下痢症」とカテゴライズされるが、今年度はこれに該当する28症例についてそれぞれの経過と予後、およびその後の検討による成因確定の有無などについての3次調査を行った。
- 2) 疾患別研究：本邦におけるShwachman-Diamond症候群(SDS)24症例を対象とした全国調査結果をまとめて論文報告した(幾瀬、工藤)。また、先天性クロール下痢症(CCD)の原因遺伝子であるSLC26A3遺伝子の解析とそれぞれの臨床像に関する研究を行った。(水落、小西)
 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の研究を行って、炎症性腸疾患を合併した免疫不全症の症例に対して臨床症状、診断までの経過、造血細胞移植までの治療法や移植後の経過について後方視的解析を行っている(白石、大賀)。

A. 研究目的

- 1) 難治性下痢症は、乳幼児期に発症する慢性下痢とその周辺疾患からなる疾患群である。多くはその成因に基づいた診断が確定できるが、一部は現在でも成因が不明で、その予後や成人移行症例の症例数などについても詳細は明らかにされていない。さらにこれらの症例の一部は経静脈栄養を必要とし、長期に亘って大きな医療費負担を強いられる。本研究では、このような症例を特発性難治性下痢症と定義し、将来の医療政策において小児慢性特定疾患、あるいは成人移行例については指定難病として認定されるよう、疾患概念を整理し、鑑別方法を明確にすること、および症例登録のシステムを確立して網羅的解析によって新たな疾患原因を解明していくことを目的としている。
- 2) 疾患別研究として、本邦におけるSDSの臨

床像の論文報告、ならびにCCDの臨床・遺伝子像、および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の検討を行って、難治性下痢症に含まれる疾患の背景や病態を明らかにすることを目的としている。

B. 研究方法

- 1) 特発性難治性下痢症3次調査：平成28年度に施行した先天性吸収不全症全国症例2次調査において「乳児難治性下痢症」とされた39症例のうち、その成因が牛乳蛋白アレルギー(food protein induced enterocolitis syndrome: FPIES)と判定された10症例、および微絨毛封入体病と診断された1症例を除く28症例に対して、3次調査を行った(表1)。

表1. 主な3次調査項目 ・ 調査時(または死亡時)年齢

- ・身長・体重(z-score)
- ・診療状況(通院・転院・終診・死亡)
- ・症状(便性・回数など)
- ・栄養法(経口、経管、経静脈)
- ・投薬
- ・成因の確定・未確定
- ・推定される成因
- ・網羅的解析の施行状況について
- ・政策医療補助の受給状況

- 2) CCD臨床・遺伝子像に関する研究：平成28年度施行した先天性吸収不全症全国症例2次調査において、回答を得た14症例を対象として、各症例の臨床像をまとめ、それぞれにおいてSLC26A3遺伝子の変異解析を行った。
- 3) 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：九州大学小児科において、炎症性腸疾患を合併した免疫不全症の症例に対し、臨床症状、診断までの経過、造血細胞移植までの治療法や移植後の経過を後方視的に解析する。

(倫理面への配慮)

本研究は大阪府立母子医療センターにおける倫理審査を経てその承認を得て施行している。また、CCDに関しては久留米大学、および原発性免疫不全症に関しては九州大学大学院医学研究院における倫理審査を経てその承認を得て行っている。

C. 研究結果

1) 特発性難治性下痢症3次調査

対象28症例中26例(93%)で回答を得た。

- ・調査時(あるいは死亡時)年齢は、20歳未満21例、20歳以上5例であった。
- ・調査時診療状況は、通院終了(軽快)8例、通院中11例、入院中2例、転医2例、および死亡3例であった。

- ・2次調査以降に診断(成因)が確定した症例は11例であった(表2)。
- ・診断(成因)未確定症例における推定成因は、免疫異常(免疫不全)4例、消化・吸収異常2例、不詳11例であった。
- ・網羅的解析の実施状況は、実施済み(エクソソーム解析)1例、進行中または検討中2例、および解析を希望5例であった。
- ・政策医療補助の受給状況は、小児慢性特定疾患11例(乳糖不耐症3例、シヨ糖・麦芽糖分解酵素欠損症2例、潰瘍性大腸炎、クローン病、原発性免疫不全症、ミトコンドリア呼吸鎖関連疾患、リンパ管拡張症、先天性副腎過形成症)、特別児童扶養手当1例、身体障害認定(小腸機能不全3級)5例(うち20歳以上4例)であった。

表2. 2次調査以降に診断(成因)が確定した症例 代理ミュンヒハウゼン症候群(2症例) Collagenous sprue 新生児・乳児消化管アレルギー(FPIES)(2症例) STAT3-gain of function免疫不全 CMV感染による遷延性下痢症 ミトコンドリア呼吸鎖関連酵素異常症(2症例 疑い1例) 蛋白漏出性胃腸症 軟骨毛髪低形成症
--

2) CCD臨床・遺伝子像に関する研究

CCD14例の臨床像(診断時、および長期予後)を表4, 5に示す。SLC26A3遺伝子解析は、14例中13例で確定し、これらのうち既報の遺伝子変異と異なる6つの新規変異を発見した。なお、本研究については現在データを追加して論文報告を準備中である。

表4 . CCD14例の臨床像(診断時)

患者番号	性別	周産期所見			診断時所見						
		胎児臨床所見	出生週数	出生体重	診断時時期	水様下痢	脱水	腹部膨満	便中Cl \geq 90mq/L	低Cl血症	代謝性アルカローシス
1	女	無		2985	月齢2	+	-	+	-	-	-
2	女	有、羊水過多、腸管拡張	37週0日	3156	月齢1	+	-	+	+	+	-
3	女	有、羊水過多、腸管拡張	36週5日	2398	日齢1	+	+	+	+	+	+
4	女	無		1800		+	+	+	-	-	-
5	女	有、腸管拡張		2156		+	-	+	-	+	-
6	男	不明		2396	不明	+	+	-	+	+	+
7	男	有、羊水過多、腸管拡張	35週2日	2130	出生時	+	+	-	+	-	-
8	男	有、羊水過多、腸管拡張	36週1日	2755	出生時	+	+	+	+	-	-
9	男	有、羊水過多、腸管拡張	32週2日	2234	出生時	+	-	+	+	-	-
10	男	有、羊水過多、腸管拡張	37週1日	3092	出生時	+	-	-	+	+	-
11	男	有、羊水過少	28週0日	970	月齢3	+	+	-	+	-	-
12	男	有、羊水過多、腸管拡張	36週4日	2748	月齢3	+	+	+	+	-	-
13	男	有、羊水過多、腸管拡張	37週0日	2910	出生時	+	-	-	+	-	-
14		不明			不明	+	+	+	+	+	+

表5 . CCD14例の臨床像(長期予後)

患者番号	発育(BMI-SDS)	便性と便回数	長期予後(現在の所見)								フォローアップ期間(年)
			血清電解質(Na-K-Cl)	治療薬	就労・就学	神経学的異常	併存症	失禁	静脈栄養		
1		水様(1~4)	135-2.9-92	KCl	普通学級						39
2	0.65	軟便(1~4)	140-3.9-103	NaCl・KCl	普通学級	LD(書字障害)	無	無	無	無	10
3	0.48	泥状~軟便(5~9)	137-4.7-103	NaCl・KCl・ミヤBM	2歳	無	無	有	無	無	2.3
4		水様(1~4)		NaCl・KCl・漢方他	普通学級				有		39
5		水様(5~9)		NaCl・KCl	普通学級						16
6		水様(5~9)	138-3.7-100	NaCl・KCl	不明						6
7	-0.23	普通便(1~4)	140-4.4-106	NaCl、グルコン酸K	就学前	無	ミルクアレルギー	不明	無	無	4
8		水様(1~4)	141-4.7-101	なし	就労	無	無	無	無	無	22
9	0.23	泥状(1~4)	135-3.8-99	NaCl	普通学級	チック、夜尿症	アレルギー性鼻炎	有	無	無	12
10	-0.59	水様(1~4)	140-4.4-107	NaCl	普通学級	無	無	無	無	無	6
11	-1.46	軟便(1~4)	140-3.5-105	ポリカルボフィル・PPI・ピオスリー	普通学級(登校拒否)	ADHD/アスペルガー不安神経症	成長ホルモン分泌不全性低身長	有	無	無	9.3
12		不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	2か月
13	-0.73	水様(1~4)	139-4.0-103	ミヤBM、大建中湯、ネキシウム	普通学級	無	無	無	無	無	7
14		水様(5~9)	139-2.9-103	無	普通学級						

3) 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は、現在症例を解析中である。

D . 考察

難治性下痢症は、様々な成因からもたらされる病態の集まりであり、一部の疾患では成因に基づく診断と治療が確立している。しかし、未だ成因不明で治療法も確立していないものもあり、その一部では長期の療養を要して小児期から成人期に移行する例も存在する。本研究に

おいて、本邦におけるSDS、およびCCDの臨床像や遺伝学的背景について研究報告がなされたことの意義は大きい。また、特発性難治性下痢症を診断するためのアルゴリズムの作成と、全国調査によってその症例数や予後、成人移行症例の実態を明らかにすることは、将来この疾患を小児慢性特定疾患、指定難病に挙げていくために重要なプロセスである。さらに、炎症性腸疾患を合併した免疫不全症をはじめとして、成因不明の症例において網羅的遺伝子解析を進めることは、既知疾患の早期診断とともに、新規な

病因病態の解明に繋がるものである。

E . 結論

難治性下痢症をもたらす疾患の診断指針を明らかにし、既知の疾患の病態や治療法のさらなる解明、ならびに特発性難治性下痢症の本邦における実態解明、および新たな成因診断を進めることは、小児消化器疾患領域における医学的な目標である。また、難治性下痢症ならびに特発性難治性下痢症は、移行期医療を念頭に置いた政策医療においてもその位置づけを見直すべき対象である。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shwachman-Diamond syndrome: Nationwide survey and systematic review in Japan. Ikuse T, Kudo T, Arai K, Fujii 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. *Pediatr Int.* 60(8):719-726. 2018.
- 2) 下痢. 虫明聡太郎. 小児臨床栄養学 第5章 症候と鑑別診断 日本小児栄養消化器肝臓学会編 改訂第2版, 診断と治療社: 108-110, 2018.
- 3) 難治性下痢症. 虫明聡太郎. 小児臨床栄養学 第6章 疾患別の栄養療法 B. 消化器疾患 日本小児栄養消化器肝臓学会編 改訂第2版, 診断と治療社: 189-192, 2018.
- 4) Yanagi T, Mizuochi T, Takaki Y, Eda K, Mitsuyama K, Ishimura M, Takada H, Shouval DS, Griffith AE, Snapper SB,

Yamashita Y and Yamamoto K: Novel exonic mutation inducing aberrant splicing in the IL10RA gene and resulting in infantile-onset inflammatory bowel disease: a case report. *BMC Gastroenterol.* doi: 10.1186/s12876-016-0424-5, 2016.

- 5) 腸管T細胞性リンパ増殖症として発症した活性化PI3K 症候群. 寺西 英人, 石村 匡崇, 古賀 友紀, 江口 克秀, 園田 素史, 小林 賢子, 白石 暁, 中島 健太郎, 池上 幸治, 阿萬 紫, 山元 英崇, 高田 英俊, 大賀 正一: *臨床免疫*58: 20-25, 2017.
- 6) 炎症性腸疾患と原発性免疫不全症. 白石 暁, 石村 匡崇, 江口 克秀, 園田 素史, 高田 英俊, 大賀 正一 *福岡医学会雑誌* 108(4): 131-138 , 2017

2. 学会発表

自然免疫と腸管疾患. 白石暁、石村匡崇、江口克秀、園田素史、大賀正一. 第50回日本小児感染症学会学術集会 福岡 2018.

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 なし