

厚生労働科学研究費補助金（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が存在する。

このような疾患の中には、難病および小慢に指定されているもの、小慢に指定されたが難病には指定されていないもの、難病や小慢に指定されていないものが混在しているが、どの疾患についても病気の理解や診療体制の構築、診断・治療などあらゆる局面において多くの問題が存在する。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や疾患概要・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。

我々は先行する研究班（H23, H24-H25, H26-28厚労科研）において、ヒルシユスプルング病類縁疾患（H類縁）、ヒルシユスプルング病（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、腹部リンパ管腫の全国調査を行い、診断基準・重症度分類等の整備をすすめてきた。その結果、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疾患において、診療ガイドラインの整備を完遂した。

今回の研究班では、上記の疾患を含む全12疾患カテゴリー（H類縁、H病、乳幼児巨大血管腫、難治性下痢症、非特異性多発性小腸潰瘍症、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）について、成人期も含めた調査の試行、診断基準・重症度分類・ガイドラインの整備とともに、学会や国民・患者への疾患の普及・啓発を積極的に促し、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行った。同時に学会や家族会との連携に努めるとともに、横断的な取り組みとして登録制度や長期フォローアップ可能な体制の整備に少しずつ着手し、移行期および成人期医療の構築を目的とした具体的な議論を重ねた。

完成したガイドラインの普及やガイドライン完成に向けた作業、ガイドライン改定に向けた方針策定、診断や分類に関する提言、現状調査や長期フォローアップデータの収集および問題点の抽出、といった疾患の置かれた状況に応じた着実な進捗を果たすことができた。

また本研究班は、小児期から移行期・成人期に至る難治性消化管疾患を系統的に網羅しており横断的な意見交換が可能であり、小児科・小児外科・産婦人科・成人外科の4領域から班員を構成することで広い啓発活動と学会承認が可能であった

## 分担研究者

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
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	附属病院 周産期母子センター	講師
中島 淳	横浜市立大学	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 外科	診療部長(主任)
吉丸 耕一朗	九州大学	大学院医学研究院小児外科学分野	講師
家人 里志	鹿児島大学	学術研究院医歯学域医学系	教授
小幡 聡	九州大学	大学病院 小児外科	助教
黒田 達夫	慶應義塾大学	医学部小児外科	教授
内田 恵一	三重大学医学部附属病院	医学部附属病院	准教授
位田 忍	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪母子医療センター	臨床研究部	部長
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	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	小児科	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 消化器科	診療部長
水落 建輝	久留米大学	小児科	講師
蛇川 大樹	宮城県立こども病院	総合診療科・消化器科	副院長兼科長
大賀 正一	九州大学	大学院医学研究院 生殖発達医学分野	教授
加藤 聖子	九州大学	大学院医学研究院 生殖病態生理学分野	教授
木下 義晶	新潟大学	小児外科	教授
江頭 活子	九州大学	大学病院 産婦人科	助教
田尻 達郎	京都府立医科大学	小児外科	教授
白井 規朗	大阪母子医療センター	小児外科	診療局長
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	准教授
仁尾 正記	東北大学	大学院医学系研究科	教授
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	診療部長
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	統括部長
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	特任教授
伊崎 智子	九州大学	九州大学病院 小児外科	講師
尾花 和子	埼玉医科大学病院	小児外科	教授
掛江 直子	国立成育医療研究センター	生命倫理研究室・小児慢性特定疾病情報室	室長・スーパーバイザー
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	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	医療情報部 兼 臨床研究センター	部長 兼 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	統括部長
上野 豪久	大阪大学医学部附属病院	移植医療部	特任准教授
和田 基	東北大学	大学院医学系研究科	准教授
玉井 浩	大阪医科大学	小児高次脳機能研究所	名誉教授
中村 友彦	長野県立こども病院		病院長
和田 和子	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、総排泄腔遺残・総排泄空外反症・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

- (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、中村、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：

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 (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

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。

我々は、平成 28 年度に、ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドラインを策定したが、実臨床への応用を図るため、本診療ガイドラインの公開・普及にむけて作業を行ってきた。

ガイドラインについては、平成 31 年 1 月 22 日に Minds ガイドラインライブラリー (<https://minds.jcqhc.or.jp/n/med/4/med0352/G0001048>) にヒルシュスプルング病類縁疾患ガイドライン詳細版、実用版（新版）、エビデンスレベルの掲載を達成した。

また、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ホームページ上に公開するとともに、令和元年5月16日にSpringer Nature Singapore Pte Ltd. 社よりHirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment . Editors: Taguchi, Tomoaki, Matsufuji, Hiroshi, Ieiri, Satoshi を刊行した。

2012年の全国調査の回収結果を再度集計し、ヒルシュ類縁疾患7疾患について204症例の情報を整理し、レジストリ体制構築の準備作業を行った。指定難病の3疾患に限ると、現在136例の症例が国内に存在していることを改めて把握した。

## (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、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。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】

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、乳幼児巨大肝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・SCOPE案をまとめた。

今年度は直近の当該分野のトピックスを勘案してSCOPEの微修正を加え、これに基づいた系統的文献検索を終了した。SCOPEの根幹は昨年度策定案を踏襲したが、新たに最新版のISSVA国際分類や、肝血管腫と直接性のあるプロプラノロールの有用性の検証、mTOR阻害剤の有用性の検証などをPIC0に取り入れた。体系的文献検索では一次検索で延べ1,323件の英文論文と85件の和文論文が選出され、これよりさらに二次検索を行った結果、743件の英文論文と61件の和文論文が抽出された。これらの論文をシステマティック・レビューチームに割り振っている。

### (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290：非特異性多発性小腸潰瘍症

小児慢性特定疾病：慢性消化器疾患18：非特異性多発性小腸潰瘍症

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、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た。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炎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、臨床像についての解析を行い、以下の特徴を見出した。つまり、胃病変は女子には35%にみられるものの男性には全く見られず、外科手術は男性40%、女性74%の症例で行われていた。また、SLC02A1遺伝子のc.940+1G>Aホモ変異が、男性で70%、女性で32%に見られ、63%の症例では十二指腸

病変を有していた。小児症例6例の検討では、発症時期が1歳の症例があったが、診断は8-18歳でなされていた。5例で十二指腸潰瘍、4例で多発小腸潰瘍を有し、幽門即位切除、十二指腸狭窄形成術、小腸狭窄形成術、小腸部分切除などが行われていた。遺伝子変異と臨床像に明らかな関連は見いだせなかった。1例にばち状指が認められるようになっている。

また、令和元年7月1日に本症を小児慢性特定疾患に登録することができた。

#### (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．シヨ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、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、平成30年度に作成した『難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説』に基づいて、平成31年4月に『難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説（簡易版）』を作成した。

また、先天性クロール下痢症（CCD）の臨床・遺伝子増に関する研究では、本邦の14症例においてその原因遺伝子であるSLC26A3遺伝子解析を行って、13例で遺伝子異常を確定し、その中から既報の遺伝子変異と異なる6つの新規変異を発見した。

#### (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．



## 総排泄空外反症)

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。先行研究により全体像は把握されたものの、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。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した。

まず、レジストリー構築では、現存してやや重複するデータを保有する直腸肛門奇形研究会における登録制度との連携を考慮したが、本疾患の登録に必須と思われる調査項目がないことなどが明らかになった。

日本産科婦人科学会学術講演会、日本女性医学学会学術集会において本疾患が大きく取り上げられ、女性ヘルスケア委員会（委員長 加藤聖子）の中に「性分化疾患の治療の実態調査に関する小委員会」を設置し、総排泄腔遺残症も含めて、性分化疾患の手術とその予後に関する実態調査を行うことが決定するなど、着実に診療科をまたいだ活動の基盤ができてきている。

自立支援を含めた多職種による移行期医療体制の確立にむけて日本小児外科学会トランジション委員会の取り組みとして、小慢から難病へスムーズな移行のための”サマリー”フォームの作成に取り組んでいる。また、本疾患の患者と医療従事者の交流を図る「総排泄腔症交流会」を今年度2回行った。

### (7) 仙尾部奇形腫

#### 【指定難病および小慢の状況】

小児慢性特定疾患：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。

令和元年度は、第55回日本周産期・新生児医学会学術集会（2019年7月13日；松本）でポスター発表を行った。また、誌面での広報として「小児外科」51巻1号86-89頁（2019年1月号発刊）特集 新生児外科疾患の精神・身体発育において「仙尾部奇形腫術後の身体発育に関する長期予後」を発表し、その中で仙尾部奇形腫ガイドラインの抜粋を掲載した。作成したガイドラインの英文ダイジェスト版を作成

し、英文雑誌「Pediatrics International」に掲載された。また、アンケートの調査対象、調査方法について検討した。

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、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。

小腸リハビリテーション指針については、比較的新しい概念であることから、上記の議論を十分に踏まえたうえでの方向性の策定が必要である。

#### (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）

当分担当研究は、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。

今年度は、腹部病変に関する全国調査の結果の総括を行うとともに、リンパ管腫（嚢胞性リンパ管奇形）の自然退縮の検討についての論文を作成している。全国調査から得られた難治性度スコアのvalidationは、上海第九人民病院の脈管奇形診療チームにおいて協力を得ることになった。また、現在行

われている難治性リンパ管異常に対する医師主導治験において、DB利用から協力している。

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」の英文化が厚労科研秋田班との協力で完成し、J Dermatology, Pediatrics Internationalの2誌にacceptされた(2019年11月)。

2020年度の第4回小児リンパ管疾患シンポジウム開催に向けて準備を開始した。

#### (10) 胃食道逆流症

【指定難病および小慢の状況】

未認定

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。

今年度は「小児難治性胃食道逆流症の現状に関する全国アンケート調査」を行った。小児外科学会認定施設97施設・教育関連施設67施設及び、日本小児栄養消化器肝臓学会代議員の所属施設に対し一次調査を行い191施設から回答を得た。「小児GERD全症例数 (91施設)」は5年間では3463例であった。難治性GERDの定義に該当する症例数は81/3463 (2.34%)であった。難治性GERDが「あり」で協力可であった27施設に症例の臨床情報の詳細に関する二次調査票を行い、20施設から回答を得た。最終的に41症例が真の難治性GERDに該当する症例として抽出された。これらの症例の基礎疾患として、食道閉鎖・重心・先天性心疾患が85.4%を占めていた。

今後、今回行った全国アンケートの解析結果を参考にしながら、診断基準と重症度分類策定を視野に入れた具体的な議論を進める予定である。

#### (11) 先天性食道閉鎖症

【指定難病および小慢の状況】

未認定

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。

平成30年12月1日に一次調査として19施設にアンケート調査を配布し、計572症例が登録された。小学校、中学校、高校での問題点の洗い出しを目的に、2002年（30例）、2005年（42例）、2011年（58例）の症例について2次調査を行い、18施設からアンケートを回収した（2019/2/1～2019/8/30）。

通院中の割合は7歳で56.9%、13歳で50.0%、16歳で26.7%と年齢が上昇するにつれて、通院の中断や終了が多い傾向にあった。通院中断の理由として治癒・軽快が多かったが、転居や転院によるものが最多であり、転居や転院後口ストフォローアップとなっている症例がほとんどであった。術直後の合併症は縫合不全や吻合部狭窄が多く、各年代を通して20~60%程度の割合で起こっていることから、未だ課題があると考えられた。長期経過での問題点は精神発達遅滞を伴う症例はどの年代でも一定数存在し、社会的な援助が必要と考えられた。呼吸や経口摂取の異常は近年の症例でも克服されていない課題であり、また手術の影響と考えられる胸郭変形は頻度こそ減りつつあるが、手術時に配慮すべき問題であると思われた。就学・社会生活の状況について、特別支援学級に通学している症例はどの年代を通しても存在し、6~15%程度であった。またその問題点として普通学級での医療的ケア時の受け入れの問題、重症例における在宅人工呼吸管理、栄養管理の問題、学習障害による就学困難などの問題点が明らかとなった。

## (12) 高位・中間位鎖肛

### 【指定難病および小慢の状況】

未認定

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、1975年より40年間、4000例以上の病型診断を行ってきた直腸肛門奇形研究会の年次登録から年齢は2020年1月1日において6歳、12歳、18歳の患児を抽出し、各施設に調査依頼を行った。調査内容は具体的には客観的評価法であるMRIによる貫通経路のずれの有無、注腸検造影による直腸肛門角、内圧検査による直腸肛門反射の有無で行われた。更にQOLの重み付けを付与した排便機能の評価試案である直腸肛門奇形長期予後追跡調査 Japanese Study Group of Anorectal Anomalies Follow-up Project(JASGAP)を用いた。年齢は2020年1月1日において6歳、12歳、18歳の患者を年次登録リストより抽出して、各施設への調査を依頼して行った。

36施設中24施設、全123例のうち73例の情報を得た。73例の内訳は6歳44例、12歳14例、18歳15例であった。尚、既に多施設でのフォローや外来に来なくなった追跡困難例が6例あった。病型は中間位29

例、高位44例であった。根治手術時の平均年齢は9.5か月、術式は括約筋切開術47例（仙骨会陰式14例、腹会陰式14例などこの内、腹腔鏡手術が17例）、括約筋切開術（PSARP法）26例であった。術後客観的評価検査としては注腸造影52例、MRI 21例、内圧検査10例が行われ、このうち注腸造影による直腸肛門角が良好30例、不良19例であった。またMRIによる貫通経路のずれが無15例、有4例であった。また直腸肛門反射は無5例、有4例であった。

JASGAPIに従った排便機能評価アンケートについての有効性症例数は60例であった。JASGAPIは排便機能を失禁、汚染、便意、便秘、排便管理の各項目につきスコア化したものであるが、そのスコア合計（満点15点）は6歳（中間位11.54、高位10.49）、12歳（中間位11.14、高位11.25）、18歳（中間位12.33、高位12.71）であった。このデータからは中間位、高位でQOLを重視した排便機能に差はなかった。

#### D．考察

厚生労働行政の重要な課題として健全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、どこの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

今年度も、完成したガイドラインの普及やガイドライン完成に向けた作業、ガイドライン改定に向けた方針策定、診断や分類に関する提言、現状調査や長期フォローアップデータの収集とおよび問題点の抽出、といった疾患の置かれた状況に応じた着実な進捗を果たすことができた。

3疾患（胃食道逆流症、食道閉鎖症、高位・中間位鎖肛）については今回あらたに全国調査を行い、これまででない貴重な情報を獲得することができた。得られた情報から問題点や今後の方針を十分に議論していく必要がある。

総じて、個々の希少な疾患に対してどのような形で情報を集積していくかという問題が常に存在した。一部の疾患についてはレジストリ構築を行うか構想されているが、コストに対する効果について十分に議論する必要がある。

## 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

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

田口智章、吉丸耕一郎、小幡 聡.  
ヒルシュプスルング病  
小児科診療ガイドライン 最新の診療指針  
総合医学者 第4章 262-266, 2019

田口智章.  
「慢性特発性偽性腸閉塞症」  
日本医師会雑誌 148特別号(1) : 234-235, 指定難病ペディア2019

田口智章、小幡 聡、吉丸耕一郎.  
特集 境界領域の診療 外科的疾患  
Hirschsprung病 類縁疾患を含めて  
小児内科51 (10) : 1532-1537, 2019

田口智章、武本淳吉、宗崎良太、木下義晶.  
仙尾部奇形腫：手術中に出血が止まらない  
小児外科 51 (10) : 1029-1033, 2019

#### 2) 海外

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

Obata S, Ieiri S, Akiyama T, Urushihara N, Kawahara H, Kubota M, Kono M, Nirasawa Y, Honda S, Nio M, Taguchi T.

Nationwide survey of outcome in patients with extensive aganglionosis in Japan  
Pediatric Surgery International 35 : 547-550, 2019

Konishi K, Mizuochi T, Yanagi T, Watanabe Y, Ohkubo K, Ohga S, Maruyama H, Takeuchi I, Sekine Y, Masuda K, Kikuchi N, Yotsumoto Y, Ohtsuka Y, Tanaka H, Kudo T, Noguchi A, Fuwa K, Mushiake S, Ida S, Fujishiro J, Yamashita Y, Taguchi T, Yamamoto K.

Clinical Features, Molecular Genetics, and Long-Term Outcome in Congenital Chloride Diarrhea: A Nationwide Study in Japan

The Journal of Pediatrics. 214 : 151-157, e6. 2019

Fumino S, Tajiri T, Usui N, Tamura M, Sago H, Ono S, Nosaka S, Yoneda A, Souzaki R, Higashi M, Sakai K, Takahashi K, Sugiura T, Taguchi T.

Japanese clinical practice guidelines for sacrococcygeal teratoma, 2017.

Pediatr International. 61 (7) : 672-678, 2019

Taguchi T, Yanagi Y, Yoshimaru K, Zhang X, Matsuura T, Nakayama K, Kobayashi E, Yamaza H, Nonaka K, Ohga S, Yamaza T.

Regenerative medicine using stem cell from human exfoliated deciduous teeth (SHED) : promising new treatment in pediatric surgery

Surg Today. 49 : 316-322, 2019

Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S (編著).

Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders

Springer 2019年5月27日発行

## 2. 学会発表

### 1) 国内

小幡 聡, 伊崎 智子, 宮田 潤子, 入江 敬子, 江角 元史郎, 宗崎 良太, 松浦 俊治, 廣瀬 龍一郎, 岩崎 昭憲, 田口 智章. 男児中間位・高位鎖肛に対する肛門形成術: 当科の手法と術後排便機能についての検討. 第119回日本外科学会定期学術集会、平成31年4月18日-20日、大阪

田口 智章.

Transplantation of Hepatocyte-like cells derived from stem cells from human exfoliated deciduous teeth in alternative of liver transplantation in mice. 第119回日本外科学会定期学術集会、平成31年4月18日-20日、大阪

吉丸耕一朗, 山座孝義, 梶岡俊一, 松浦俊治, 小田義直, 田口智章.

「歯髄幹細胞を用いたhypoganglionosisに対する新規治療法」～克服すべき課題とひらけてきた未来～. 第61回日本平滑筋学会総会、令和元年8月1日-3日、名古屋

松浦俊治, 河野雄紀, 内田康幸, 高橋良彰, 吉丸耕一朗, 田口智章.

保険収載後の臨床小腸移植における課題 「腸管不全患者を移植医療で救うために～単独小腸移植の挑戦と限界～. 第55回日本移植学会総会、令和元年10月10日-12日、広島

入江敬子, 小幡聡, 伊崎智子, 宮田潤子, 田口智章.

第76回 直腸肛門奇形研究会【低位鎖肛・薬物療法】「直腸肛門奇形疾患術後患者におけるモビコールの使用経験」. PSJM2019/第35回日本小児外科学会秋季シンポジウム、令和元年10月17日-20日、大阪

伊崎智子, 小幡聡, 宮田潤子, 入江敬子, 田口智章.

第76回 直腸肛門奇形研究会【中間位・高位鎖肛】「鎖肛患児におけるストーマ閉鎖についての検討」. PSJM2019/第35回日本小児外科学会秋季シンポジウム、令和元年10月17日-20日、大阪

福田篤久, 小幡聡, 神保教広, 松岡紀之, 片山保, 河野淳, 宗崎良太, 田口智章.

第39回 日本小児内視鏡外科・手術手技研究会【その他】「若手小児外科医に対する腹腔鏡下噴門形成術シミュレーターを用いたトレーニング効果の検討」. PSJM2019/第35回日本小児外科学会秋季シンポジウム、令和元年10月17日-20日、大阪

## 2) 海外

Taguchi T. WORKSHOP ( INTESTINAL FAILURE )

Allied Functional Bowel Disorders Simulating Hirschsprung's Disease. ISPSR2019, September6-8, Fukuoka, 2019

Takahashi Y, Yamaza T, Yuniartha R, Kirino K, Yoshimaru K, Matsuura T, Taguchi T.

THERAPEUTIC POTENTIAL OF SPHEROIDS OF STEM CELLS FROM HUMAN EXFOLIATED DECIDUOUS TEETH (SHED) TO CHRONIC LIVER FIBROSIS AND HEMOPHILIA A. ISPSR2019, September6-8, Fukuoka, 2019

Izaki T, Kondo T, Furuno W, Kono J, Taguchi T. 一般口演 Esophageal atresia with right aortic arch. CSPS2019, November15, Phnom Penh, Cambodia, 2019

Matsuura T, Yoshimaru K, Yamaza T, Kajioka S, Takahashi Y, Yanagi Y, Taguchi T.

Stem cell therapy and future treatment for congenital refractory hypoperistalsis



SIPS2019, December4, Seoul, Korea, 2019

Matsuura T, Taguchi T

Allied Functional Bowel Disorders Simulating Hirschsprung 's Disease

SIPS2019, December4, Seoul, Korea, 2019

H . 知的財産の出願・登録状況

なし