

ヒルシュスプルング病類縁疾患

研究分担者	田口 智章	九州大学大学院医学研究院 小児外科 教授
	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	鹿児島大学市立病院 総合周産期母子医療センター 新生児内科 医長 鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系 小児外科学分野 講師
	中島 淳	横浜市立大学医学研究科 肝胆膵消化器病学 教授
	曹 英樹	地方独立法人大阪府立病院機構大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科 部長
	金森 豊	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 小児外科学、消化管免疫学 医長
	小幡 聡	九州大 大学病院 小児外科 助教
	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

【研究要旨】

ヒルシュスプルング病類縁疾患は、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群であり、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、長期に治療を要する疾患である。

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。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。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、Springer Nature Singapore Pte Ltd. 社より英文テキストを刊行した。

A. 研究目的

直腸に神経節細胞が存在するにもかかわらずヒルシュスプルング病と類似した病像を示す疾患があることは小児外科医の間で知られていた。このような疾患群の概念は、時代とともに変化し、しかも含まれるもの個々のものは希少疾患である。本邦ではヒルシュスプルング病類縁疾患と称されてきた。

ヒルシュスプルング病類縁疾患は、1) 類

義語が多く存在し整理されていない、2) 定義、分類、診断基準、重症度、治療方針、予後などに関するコンセンサスがなされていない、3) 希少疾患であり、1施設当たりの症例数が少ない、4) 多施設共同研究による実態調査が必要な疾患群である。本研究では、ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドラインの策定後の公開・普及を通じて、これらの問題点の解決を図ると同時に、広く疾患概念のコンセンサスを得るこ

とを目的とした。また、全国調査症例の詳細解析、追跡調査を行い、重症例の抽出、長期フォロー体制の確立に向けた活動を行うことを旨とした。

B．研究方法

これまで、疾患概念、定義、分類、診断基準、重症度分類を策定したうえで診療ガイドラインを作成してきた。

本研究では、疾患概念のコンセンサスを広く得るため、ガイドラインの公開・普及につとめた。同時に、前回全国調査症例から成人期への移行症例、重症例の抽出を行い、長期フォローのための疾患レジストリの体制準備、診断・治療におけるエビデンスの創生をめざした。

(倫理面への配慮)

すでに策定したガイドラインの公開であり、倫理面での配慮は不要と考えられる。

C．研究結果

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)、エビデンステーブルの掲載を達成した。

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、ヒルシュスプルング病類縁疾患について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。

D．考察

ヒルシュスプルング病類縁疾患は、いずれも希少疾患である。少ないエビデンスを集積し、現時点でのガイドラインを策定しているが、未だ不明な点が多く残されている。今後、診断法と治療方法を開発するためのエビデンス創出を行ってゆく必要がある。ガイドラインの次の改定に向けては長期生存例のフォロー情報、長期フォローへ向けた診療指針の考案が新たな柱となると思われる。指定難病登録データを利用した重症例の解析、成人期移行症例の動向把握、解析から新たなエビデンスが創出できるのではないかと考える。

E．結論

診療ガイドラインの学会承認、ホームページでの公開、英文化した情報の国際発信等を積極的に行い、研究計画目標はほぼ達成することができている。

F．研究発表

1. 論文発表

- 1) Obata S, Yoshimaru 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.

Pediatr Surg Int. 2019 Feb;35(2):215-220. doi: 10.1007/s00383-018-4398-y.

- 2) 曹 英樹 在宅静脈栄養と諸問題：【在宅栄養療法の最前線】栄養療法の基本と進歩 診断と治療 107(1) 23-31, 2019.

- 3) 曹 英樹 輸液療法の種類と原則 小児外科 51(11) 1068-1071, 2019.

書籍

- 1) Taguchi T
Vascular Abnormality and Ischemic Theory.
"Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders: Status Quo and Future Prospects of Treatment.
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S, editors.
Singapore, Springer Nature. P33-36, 2019.
- 2) Yoshimaru K
Rectal Biopsy.
"Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders: Status Quo and Future Prospects of Treatment.
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S, editors.
Singapore, Springer Nature. P75-84, 2019.
- 3) Kanamori Y
Surgical Management of Total Colonic Aganglionosis and Extensive Aganglionosis.
"Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders: Status Quo and Future Prospects of Treatment.
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S, editors.
Singapore, Springer Nature. P163-166, 2019.
- 4) Matsufuji H
History of Allied Hirschsprung's Disease.
"Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders: Status Quo and Future Prospects of Treatment.
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S, editors.
Singapore, Springer Nature. P217-220, 2019.
- 5) Kirino K, Yoshimatsu K
Genetic Aspect of Allied Disorders of Hirschsprung's Disease.
"Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders: Status Quo and Future Prospects of Treatment.
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S, editors.
Singapore, Springer Nature. P231-234, 2019.
- 6) Ieiri S, Taguchi T
Immaturity of Ganglia.
"Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders: Status Quo and Future Prospects of Treatment.
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S, editors.
Singapore, Springer Nature. P235-238, 2019.
- 7) Watanabe Y
Congenital Generalized Hypoganglionosis: Clinical Aspect.
"Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders: Status Quo and Future Prospects of Treatment.
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S, editors.
Singapore, Springer Nature. P239-242, 2019.
- 8) Obata S, Kirino K, Taguchi T

- Isolated Hypoganglionosis, Acquired.
"Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders: Status Quo and Future Prospects of Treatment.
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S, editors.
Singapore, Springer Nature. P243-248, 2019.
- 9) Ishida FA, Kobayashi H
Intestinal Neuronal Dysplasia (IND).
"Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders: Status Quo and Future Prospects of Treatment.
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S, editors.
Singapore, Springer Nature. P249-254, 2019.
- 10) Soh H
Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome.
"Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders: Status Quo and Future Prospects of Treatment.
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S, editors.
Singapore, Springer Nature. p255-259, 2019.
- 11) Ueno S
Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA).
"Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders: Status Quo and Future Prospects of Treatment.
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S, editors.
Singapore, Springer Nature. P261-268, 2019.
- 12) Muto M
Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction (CIIP).
"Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders: Status Quo and Future Prospects of Treatment.
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S, editors.
Singapore, Springer Nature. P269-278, 2019.
- 13) Takahashi Y, Hamada Y, Taguchi T
Segmental Dilatation of the Intestine.
"Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders: Status Quo and Future Prospects of Treatment.
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S, editors.
Singapore, Springer Nature. P277-282, 2019.
- 14) Ono S
The Future Consideration in Allied Disorders of Hirschsprung's Disease.
"Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders: Status Quo and Future Prospects of Treatment.
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S, editors.
Singapore, Springer Nature. P283-286, 2019.
- 15) Soh H
Health-Care Transition for Patients with Allied Disorders of Hirschsprung's Disease.
"Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders: Status Quo and Future Prospects of Treatment.

Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S,
editors.
Singapore, Springer Nature. p291-292,
2019.

外科学会秋季シンポジウム(35) /小児集
中治療ワークショップ
(27)/PSJM (Pediatric Surgery Joint
Meeting) 2019 大阪

- 16) 曹 英樹 ヒルシュスプルング病 最新新
生児外科学
窪田昭男、奥山宏臣編，東京，ぱーそん
書房 p186-192 Book, 2019年2月20日発刊

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

2. 学会発表

曹 英樹 小児外科における栄養管理の重
要性 ～微量栄養素を中心に～ 日本小児