

厚生労働科学研究費補助金（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 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
	新井 勝大	国立成育医療研究センター 消化器科 診療部長
	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 講師
	虻川 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
	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】

平成31年度（令和元年度）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、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、昨年度から行ってい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。

A．研究目的

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。

- 1) 今年度は、昨年度作成した難治性下痢症診断のためのアルゴリズムと詳細な解説を、一般診療ならびに患者家族が利用しうる内容にまとめた『難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説（簡易版）』を作成するとともに、これを広く学会ならびに一般診療医や患者家族が利用できるものとするを目的とした。
- 2) また、本研究班の学術研究として、先天性クロール下痢症症例の臨床像と遺伝子像について詳細な解析を行って、本邦における本症の実態について解明することを目的とした。

B．研究方法

- 1) 「乳幼児において2週間以上続く下痢」の診断をどう進めるか、病原体检査において病原体が検出される場

合、Bacterial overgrowthをきたす背景疾患、血便・粘血便・便潜血反応陽性の下痢、絶食で止まらない水様下痢、絶食で止まる水様下痢、脂肪便の7つの項目について解説を加えた。

- 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。

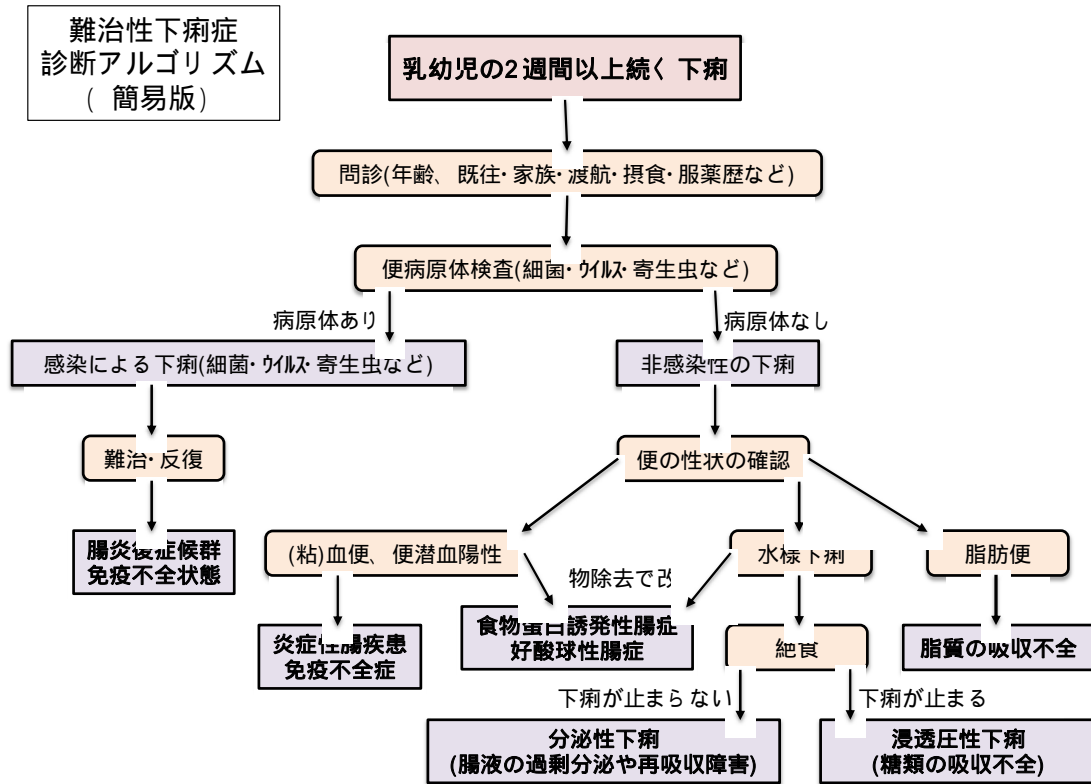
(倫理面への配慮)

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た。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た。

C．研究結果

- 1) 『難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説（簡易版）』を資料1として添付する。また、令和元年11月3日に第46回日本小児栄養消化器肝臓学会において難治性下痢症ワークショップを開催し、また、2020年2月15日には第50回日本消化管機能研究会（金沢）と合同開催の形式で市民公開講座『小児の便秘と下痢-原因と日常の対策-』を開催し、『難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説』を公開するとともにパブリックコメントを募集した。

資料1.



難治性下痢症診断アルゴリズムの解説(簡易版)

「乳幼児の2週間以上続く下痢」の診断アルゴリズムと特発性難治性下痢症の定義

下痢とは、それぞれの月齢・年齢において“標準より、あるいはいつもより便中の水分が多くなった状態”として表される。下痢は腹痛などの症状や栄養障害などをもたらすことがあり、特に幼小児期の遷延する下痢は成長発育を損なわせることにつながる。

したがって、下痢の原因を病態別に把握してその背景にある疾患を鑑別することは重要である。

ここでは、概ね6歳ごろまでの乳幼児における2週間以上続く下痢を難治性下痢として、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。さらに、詳細版ではアルゴリズム

に入らないいくつかの疾患に含めて鑑別の対象とし、これらのいずれにも該当しないものを「特発性難治性下痢症」とした。

以下に、乳幼児において2週間以上続く下痢の診断アルゴリズムを構成する各項目の解説を述べる。

病原体検査において病原体が検出される場合

細菌、ウイルス、寄生虫などの感染を契機とした下痢があてはまる。通常これらは急性の経過をとり、免疫学的機構や解剖学的構造に問題がない場合は、自然に排除されて治癒するか、抗菌薬の投与により治癒させることが可能である。しかし、腸炎後症候群や免疫不全状態などにある場合には2週間以上にわたって下痢

が遷延したり、感染性腸炎による下痢が反復したりする。

また、腸閉塞、腸管の術後などによる腸管の通過障害は小腸内における細菌の異常増殖 (bacterial overgrowth) を促し、その際に産生される毒素によって下痢を遷延させることがある。

血便・粘血便・便潜血反応が陽性の下痢

感染性腸炎と裂肛などの肛門病変が除外された血便 (粘血便含む) では、腸管粘膜の損傷を伴う病変が大腸の一部もしくは全大腸にみられることが一般的であり、その原因には炎症性腸疾患や原発性免疫不全症、大腸ポリープなどが考えられる。このような症例の確定診断には内視鏡検査と粘膜病理組織検査が必要となることがほとんどである。

食物の除去によって血便や水様下痢が改善する場合には食物蛋白誘発性腸症や好酸球性腸症などを疑う。

絶食で止まらない水様下痢

便中に原因となる病原体が検出されず、血便、便潜血がなく、食物除去によっても改善しない水様下痢の場合には一定の絶食期間をとって病態、疾患の鑑別を行う。

絶食によって便性が改善しない場合には、腸管内への腸液の過剰分泌や再吸収障害によって生じる分泌性下痢を考慮する。分泌性下痢の原因にはNaイオンなどの輸送体の異常や、それらの輸送体を制御するホルモン分泌の異常などが挙げられる。

分泌性下痢を証明するためには便中電解質測定と便浸透圧検査が有用である。

便中のNaイオン濃度とKイオン濃度を足して2倍した値が便浸透圧値に近い場合には、下痢中に塩類電解質が多く存在する分泌性下痢を考える。

絶食で止まる水様下痢

十分な経静脈補液による管理下に一旦絶食期間をとることによって下痢症状が改善する場合には、小腸における消化吸収に問題があり、吸収されなかった物質が大腸に入って浸透圧負荷となることで水様下痢が生じる浸透圧性下痢の存在が疑われる。浸透圧性下痢の多くは糖質の吸収障害を基本病態としており、小腸内の酵素の異常や単糖類の輸送障害が原因となる。

血清浸透圧 (280~290 mOsm/L) を超える便浸透圧の存在は浸透圧性下痢の証明となる。また、小腸で吸収されなかった糖質が大腸内に入ると、腸内細菌による

発酵が起こり、ガスを産生して便のpHを低下させる。酸臭があり、便pHが5.5を下回る場合には吸収されなかった糖質の発酵が示唆される。

脂肪便

脂肪便とは、脂肪が吸収されず便中に過剰な脂肪が存在している状態である。

比重が低く水に浮き、脂っぽい外観で、悪臭をきたす。健常な人でも過剰に脂質を摂取した際には脂肪便を呈するため、脂肪便を認めたとしてもすべてが病的であるとはいえない。そのため、体重増加や検査所見などを総合して病的な脂肪便かを判断することが望ましい。その他の脂肪便の原因には、脂質の分解障害 (胆汁の不足や膵外分泌能低下)、腸管粘膜の障害などがあげられる。

便中の脂肪量を直接定量する化学的定量法や便中の脂肪滴を鏡検で観察する便Sudan III染色法によって脂肪便の証明が可能である。また、脂肪便の原因検索には血清学的検査や消化吸収検査などを要する。

上述の各項目 (①~⑥) において適用される検査・診断法と鑑別疾患の各論について

は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「小児期から移行期・成人期を包括する稀少難治性慢性消化器疾患の医療政策に関する研究」難治性下痢症グループが作成した『難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説』に詳細を示していますので、これをご参照下さい。

- 2) 先天性クロール下痢症 (CCD) の臨床・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)、および *SLC26A3* 遺伝子解析を行って、14例中13例で確定した遺伝子異常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、*Journal of Pediatrics* に論文報告した。

D. 考察

慢性かつ難治の下痢という症候を呈する症例の中には、未診断例や根本治療がないために長期にわたり中心静脈栄養による補助栄養を必要とする症例が存在する。この乳幼児・小児の慢性下痢についてその病態を系統的に分類し、的確な診断に至らしめるアルゴリズムを示すことは日常診療において有用であるとともに、成因を特定できない難治症例を「特発性難治性下痢症」という疾患単位として認知するための道標となる。

難治性下痢症は単一の疾患ではなく多数の疾患を含む病態であり、しかもその多くが稀少であるために、疾患登録 (レジストリ) システム構築の対象となり難い。しかし、「特発性難治性下痢症」は除外診断ではあるものの、未説明疾患としてこれを研究対象とすることにより新しい疾患や病態の発見の元となるものである。

今回、診断アルゴリズム (詳細版と簡易

版) を学会と市民公開講座において公開したので、今後はこれを日本小児栄養消化器肝臓学会の承認を得て出版、あるいはホームページに公開し、これを通じて症例相談を受けて回答なし診断治療に関する情報提供やアドバイスを行うとともに症例の蓄積・登録を行っていく予定である。

一方、今回は本邦における CCD 症例を集積してその臨床像と遺伝子像についての解析を遂行し、本疾患の原因となる新規な遺伝子異常を発見・報告できたことは当研究班における重要な成果である。

E. 結論

今年度は、乳幼児・小児の慢性下痢についてその病態を系統的に分類し、的確な診断に至らしめるアルゴリズムを公開し、一般医療者と市民を対象とした簡易版を作成した。また、本邦における CCD の臨床像と遺伝子増に関する解析を遂行して論文発表を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Clinical Features, Molecular Genetics, and Long-Term Outcome in Congenital Chloride Diarrhea: A Nationwide Study in Japan. 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. *J Pediatr.* 214:151-157, 2019.

- 2) 小児クローン病治療指針 (2019年). 新井勝大, 工藤孝広, 熊谷秀規, 齋藤武,

- 清水泰岳, 高橋美智子, 立花奈緒, 南部隆亮, 水落建輝, 内田恵一, 国崎玲子, 石毛 崇, 福岡智哉, 虻川大樹, 清水俊明, 田尻 仁. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 33(2): 90-109, 2019.
- 3) 小児潰瘍性大腸炎治療指針 (2019年). 虻川大樹, 青松友槻, 井上幹大, 岩間達, 熊谷秀規, 清水泰岳, 神保圭佑, 南部隆亮, 水落建輝, 内田恵一, 国崎玲子, 石毛 崇, 福岡智哉, 新井勝大, 清水俊明, 田尻 仁. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 33(2):110-127, 2019.
- 4) 小児短腸症候群の栄養管理. 米倉竹夫, 森下祐次, 山内勝治, 木村浩基, 梅田聡, 石井智浩. 日本静脈経腸栄養学会雑誌 34(1):11-19, 2019.
- 5) CIIPS: くり返すカテーテル感染でCVラインがない. 森下祐次, 米倉竹夫. 小児外科 51:1010-1013, 2019.
- 6) 小腸機能不全 (intestinal failure) 患者への栄養療法. 虫明聡太郎. 診断と治療 107(1): 73-78, 2019.
- 7) 特集「知っておきたい小児の栄養」. 栄養障害とその対応 1. 乳幼児期の体重増加不良 “Failure to thrive”. 虫明聡太郎. 小児科臨床 72(4):433-437, 2019.
- 8) 特集:子どものための食の安全 テーマ:II.各論 2.食品の摂り方による問題とその対応 6)特殊ミルクや経管栄養剤による栄養素の欠乏 (ビオチン, セレン, カルニチンなど). 虫明聡太郎. 小児内科 51(9):1290-1294, 2019.
2. 学会発表
- 1) ワークショップ「難治性下痢症」. 位田忍, 虫明聡太郎, 新井勝大, 工藤孝広, 土岐彰, 水落建輝, 虻川大樹, 大賀正一, 米倉竹夫, 友政剛, 小西健一郎, 白石暁, 杉山彰英, 高木裕吾, 本間貴土, 幾瀬圭. 第46回日本小児栄養消化器肝臓学会 2019年11月2日 奈良市
- 2) 市民公開講座「小児の便秘と下痢 原因と日常の対策について 慢性下痢」. 虫明聡太郎. 主催:厚生労働科学研究 難治性疾患政策研究事業 2020年2月15日 金沢市
- 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