

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総合分担研究報告書

ヒルシユスプルング病類縁疾患

研究分担者	田口 智章	九州大学医学研究院 小児外科 教授
	松藤 凡	聖路加国際大 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	九州大学 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 講師

【研究要旨】

ヒルシユ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。しかし現状では、これら疾患の原因は不明で、根治的な治療法は確立していない。

これまでに成人慢性偽性腸閉塞症の診療ガイド（中島 淳班）が公開されてはいるものの、小児期から成人期を包括する診療ガイドラインは、国内外を問わず存在しなかった。我々は、平成28年度に、ヒルシユスプルング病類縁疾患診療ガイドラインを策定した。29年度、30年度、31年度を通し、本診療ガイドラインの公開・普及にむけて作業を行った。主たる学会での承認を経て、ホームページ上で公開し、広く情報開示を国内にむけて実践した。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同時にガイドライン要約の英文をPediatric Internationalに投稿した。

A．研究目的

ヒルシユ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、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った。本研究では、ヒルシユスプルング病類縁疾患診療ガイドラインの策定後、その公開・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、一連の厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等政策研究事業（田口班）において、ヒルシュスプルング病類縁疾患の全国調査を行い、疾患概念、定義、分類、診断基準、重症度分類を策定してきた。平成28年度にH病類縁疾患診療ガイドラインを作成した。H病類縁7疾患のうち腸管神経節細胞僅少症、巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症、慢性特発性偽性腸閉塞の3疾患が新しく指定難病に登録された。

本研究では、H病類縁疾患診療ガイドラインの公開・普及を通じて、広く疾患概念のコンセンサスを得る。同時に、前回全国調査症例から成人期への移行症例、重症例の抽出を行うことで、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て研究を行う。

策定した診療ガイドライン（平成28年1月）の実用版を編集し、臨床応用を促進する。

また、実用版診療ガイドライン英訳作業を行い、国際誌へ掲載する。診療ガイドラインは書籍として出版し、情報の普及に努める。

（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29年度は、関連学会によりauthorizeされたガイドライン原版に実臨床に即した修正を加え、「ヒルシュスプルング病類縁疾患ガイドライン・実用版」完成させた。また、H病類縁

疾患の英語表記を“ Allied disorders of Hirschsprung's disease ”と定め、ガイドライン本体を英訳し、“ Clinical practice guidelines for Allied Disorders of Hirschsprung's Disease - Practical version ”を編集した。両版をガイドライン統括委員会代表である九州大学大学院医学研究院小児外科学分野のホームページ (<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/pedsurg/public/HDADguideline/>) に掲載し、公開した。また、実用版ガイドラインの要約を日本発の情報としてPediatrics International誌へ投稿し、掲載された。

平成30年度、31年度は学会誌、学術集会において研究成果を発表し普及に努めた。

ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン・実用版（新版）、Clinical practice guideline for Allied Hirschsprung's diseases _Practical version <http://www.med.kyushu-u.ac.jp/pedsurg/public/HDADguideline> を平成30年1月に補完した。また、ガイドライン策定時に作成したエビデンステーブルの情報も併せて5月に掲載した。ガイドラインを、関連学会（日本外科学会、日本小児外科学会、日本周産期・新生児医学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本神経消化器病学会）の学会ホームページにリンク掲載し、Web公開を行った。また、国立成育医療研究センター、昭和大学小児外科等の研究協力施設のホームページにリンク掲載を行った。12月10日には、MEDICALVIEW社より「ヒルシュスプルング病類縁疾患 診療ガイドライン」監修 ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン作成グループ を刊行した。

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が行われた。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。

D . 考察

ヒルシュスプルング病類縁疾患の7疾患は、いずれも希少疾患である。一部の疾患では、診断法も確立していない。これまで、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たが、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と考えている。また、各疾患の長期予後把握するには、全国調査、多施設における共同研究が必要不可欠であると考え。希少疾患ゆえにエビデンス創出の工夫を要し、ガイドライン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。薬物療法、栄養療法、外科治療、小腸移植の適応と成績等のレビューも併せて研究を継続してゆきたい。

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、研究計画目標をほぼ達成することができた。

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) Muto M, Matsufuji H, Taguchi T, Tomomasa T, Nio M, Tamai H, Tamura M, Sago H, Toki A, Nosaka S, Kuroda T, Yoshida M, Nakajima A, Kobayashi H, Sou H, Masumoto K, Watanabe Y, Kanamori Y, Hamada Y, Yamataka A, Shimojima N, Kubota A, Ushijima K, Haruma K, Fukudo S, Araki Y, Kudo T, Obata S, Sumita W, Watanabe T, Fukahori S, Fujii Y, Yamada Y, Jimbo K, Kawai F, Fukuoka T, Onuma S, Morizane T, Ieiri S, Esumi G, Jimbo T, Yamasaki T.

Japanese clinical practice guidelines for allied disorders of

Hirschsprung's disease, 2017.

Pediatr Int. 2018 May;60(5):400-410. doi: 10.1111/ped.13559.

- 3) Hashizume N, Yagi M, Ushijima K, Seki Y, Fukahori S, Muto M, Matsufuji H, Taguchi T.

Pharmacotherapy for pediatric chronic intestinal pseudo-obstruction:

- Nationwide survey in Japan.
Pediatr Int. 2017 Apr;59(4):467-472.
doi: 10.1111/ped.13201.
- 4) Taguchi T, Ieiri S, Miyoshi K, Kohashi K, Oda Y, Kubota A, Watanabe Y, Matsufuji H, Fukuzawa M, Tomomasa T.
The incidence and outcome of allied disorders of Hirschsprung's disease in Japan: Results from a nationwide survey.
Asian J Surg. 2017 Jan;40(1):29-34.
doi: 10.1016/j.asjsur.2015.04.004.
- 5) Ohkubo H, Fuyuki A, Arimoto J, Higurashi T, Nonaka T, Inoh Y, Iida H, Inamori M, Kaneda T, Nakajima A.
Efficacy of percutaneous endoscopic gastro-jejunostomy (PEG-J) decompression therapy for patients with chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO).
Neurogastroenterol Motil. 2017 Dec;29(12). doi: 10.1111/nmo.13127.
- 6) 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.
- 7) 曹 英樹 輸液療法の種類と原則 小児外科 51(11) 1068-1071, 2019.
- 8) 児玉 浩、浅桐公男、恵谷ゆり、小山洋、曹 英樹、位田 忍、田中芳明、高柳正樹、船越政史、吉田宗弘 セレン欠乏症の診療指針2018
日臨床栄養会誌 40(4) 239-283, 2018.
- 9) 松藤凡, 田口智章
ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン
小児外科 49(8): 773-782, 2017.

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) 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.
- 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，ばーそん書房 p186-192 Book, 2019年2月20日発行
2. 学会発表
- 1) 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
- 2) 武藤 充、松藤 凡、田口智章、他 . PD28-03 ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン完成に寄せて . 特別演題 パネルディスカッション28 小児外科領域の診療ガイドライン . 第79回日本臨床外科学会総会 2017年11月25日 東京
- 3) Ohkubo H, Fuyuki A, Nakajima A. et.al. Efficacy of Percutaneous Endoscopic Gastro-jejunostomy (PEG-J) Decompression Therapy for Patients with Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction (CIPO). Poster Session, United European Gastroenterology Week. Oct 30, 2017. Barcelona, Spain
- 4) 大久保秀則、冬木晶子、中島淳. 臨床的特徴に基づいた腹部膨満患者の治療戦略：自験例での検討. シンポジウム2「大腸機能性疾患の病態、診断と治療の現状と展望」第72回日本大腸肛門病学会学術集会 2017年11月10日～11日 福岡

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