

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

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】

本研究では、平成29～30年度に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」を作成した。ここでは、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。さらに、この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」と定義した。

平成30年度には平成23～28年度の研究班で行った全国症例調査において、その後の調査においても成因不明とされた「特発性難治性下痢症」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。

平成31年（令和元年）度には、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、『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。

難治性下痢症を呈する疾患についての各論的研究も行った。平成30年度には本邦における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。さらに、先天性クロール下痢症の臨床・遺伝子像に関する研究を行い、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、平成31年度にこれを論文報告した。

A. 研究目的

平成27年より新たに小児慢性性疾患対策として14疾患群704告示疾病へと対象が拡大するに伴い、「12 慢性消化器疾患」の大分類が「難治性下痢症」と改正された。難治性下痢症は疾病ではなく慢性下痢という症候を共通項とする疾患の集合体であって、病因・病態も様々である。そこには病因・病態が不明であり、そのために適切な治療を施すことができない未解明疾患も含まれている。現在、「12慢性消化器疾患」には8項目の告示疾病が含まれているが、これらがいわゆる「難病」の要件を満たす小児疾患のすべてではなく、むしろそれらに含まれない疾病の中に一次性、成因不明で、かつ難治で成人期に移行しうる希少疾患が存在することが、平成23～28年度の難治性疾患等政策研究事業研究（先天性吸収不全症グループ）が行った全国調査で明らかとなっている。この疾病こそ難病の要件を満たす「特発性難治性下痢症」である。しかし、本疾病は既知の病態や疾患を鑑別し除外することによって初めて診断されるものであるため、その元となる慢性下痢という症候から導かれる多くの疾病を鑑別、診断する新しいアルゴリズムを作成することが必須である。

本研究では、本邦における小児診療にとって有用な『難治性下痢症診断アルゴリズム』を作成するとともに、「特発性難治性下痢症」に該当する症例の登録と、将来の成因解明に繋げていくことを目的とした。

B. 研究方法

- 1) 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、その診断アルゴリズム案を作成し、グループ会議（平成29年10月20日）を行ってその内容について討議した。この案に基づいて、アルゴリズム、およびこれに含まれる鑑別疾患についての解説文を作成した。
- 2) 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。
- 3) 平成28年度に施行した先天性吸収不全症全国2次調査の結果に基づき、本邦におけるシュワツハマン・ダイヤモンド症候群24症例の分析を行い、疾患治療と予後に関するシステマティックレビューを行った。
- 4) 先天性クロール下痢症（CCD）臨床・遺伝子像に関する研究：平成28年度に施行した先天性吸収不全症全国2次調査の結果に基づき、本邦のCCD 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

平成29年度：作成した難治性下痢症診断アルゴリズム図、およびその解説文（I. アルゴリズムの解説、II. アルゴリズムに含まれる疾患の解説、およびIII. アルゴリズムに含まれていない疾患の解説）を添付する（資料1, 2）。診断アルゴリズムは、問診に続いて便病原体検査による病原体の有無しから始まり、鑑別の対象となる既知の疾患をもって構成した。さらに、このアルゴリズムに当てはめることが適当でないと考えられる疾患、すなわち toddler's diarrhea, ミトコンドリア呼吸鎖異常症腸症、無βリポ蛋白血症、アミラーゼ欠損症、エンテロキナーゼ欠損症、tufting enteropathy、neurogenin-3遺伝子異常症、および代理ミューヒハウゼン症候群を別途項目として、それぞれの解説文を作成した。その上で、このアルゴリズムに含まれる疾患に該当しないものを特発性難治性下痢症として位置づけた。

平成30年度：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、ショ糖・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。

平成31年度：『難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説（簡易版）』の作成

- 1) 『難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説（簡易版）』を添付する（資料3, 4）。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。
- 2) シュワッハマン・ダイヤモンド症候群全国調査から、本邦における疾患治療と予後に関するシステムティックレビューを論文報告した（資料5）。

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（資料6）。

★添付資料（添付するPDFファイル）

- 資料1. IDI診断アルゴリズム
- 資料2. IDIアルゴリズムとその解説(全)
- 資料3. IDI診断アルゴリズム簡易版
- 資料4. IDI診断アルゴリズム解説文簡易版
- 資料5. [PI] SDS_2018
- 資料6. [JP] CCD_2019

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。

特発性難治性下痢症は1) 発病の機構が明らかでなく、2) 治療方法が確立していない、3) 希少な疾患であって、4) 長期の療養を必要とする、という難病の要件を満たしていると言える。したがって、小児慢性特定疾患における消化器疾患領域を再整備し、特発性難治性下痢症の客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）を確立してこれを指定難病とすることによって重症・難症、かつ成人期に移行する患者が適正に医療補助を受けられるようにしていくべきものであるため、本研究においてこれまで除外診断的病名であった特発性難治性下痢症を定義し、診断方法を提示した意義は大きい。

同時に、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、しかもその多くが希少であるために、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、未解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）を作成したので、今後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いし診断治療に関する情報提供やアドバイスを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。

E. 結論

本研究において本邦において小児期に発症する慢性下痢の調査研究を行い、原因疾患と病態の鑑別を進めるための診断アルゴリズムを作成し、これによって特発性難治性下痢症を定義した。本研究は今後本邦における成因不明の難治性下痢症例の集積と、新たな病因病態解明の基盤となる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 腸管T細胞性リンパ増殖症として発症した活性化PI3K δ 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.
- 3) 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
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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
2. 学会発表
- 1) 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.
- 2) 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、本間貴士、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
- 3) 市民公開講座「小児の便秘と下痢 一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

難治性下痢症 診断アルゴリズム

1 乳幼児において2週間以上続く下痢

問診

年齢・季節・海外渡航・流行・家族内の有無・食事内容(食中毒・食物アレルギー)・抗生物質の使用、下痢の家族歴

病原体あり

病原体なし

便病原体検査

2

寄生虫
ランブル鞭毛虫症など

3

Bacterial over growth
短腸症候群
Hirschsprung病
H病類縁疾患など

ロタウイルス
ノロウイルス
アデノウイルス
CMVなど

難治・反復

・腸炎後症候群
・免疫不全状態
・後天性CMV感染症

4

血便・粘血便・便潜血

・炎症性腸疾患
・免疫異常(IPEX症候群など)

・食物蛋白誘発性腸症
・好酸球性腸症
・セリアック病

便の性状

水様下痢

食物除去で改善する

5 絶食で止まらない

Na+ < 70 mEq/L

・VIPoma
・カルチノイド腫瘍
・Zollinger-Ellison症候群
・MEN2
・甲状腺機能亢進症
・アジソン病など

Na+ ≥ 70 mEq/L

・微絨毛封入体病
・先天性クロール下痢症
・ナトリウム下痢症
・VIPoma

7

脂肪便
Sudan III染色(+)
血液凝固能
血中脂溶性ビタミン
腸外分泌機能検査

・リパーゼ欠損症
・膵嚢胞性腺維症
・シュバツハマンダイヤモンド症候群
・胆汁うっ滞による脂肪吸収障害

6

絶食で止まる

便中還元糖 (-) pH > 5

・果糖吸収不全症

便中還元糖 (+) pH < 5

・ブドウ糖・ガラクトース吸収不全症
・先天性乳糖不耐症
・ショ糖・イソ麦芽糖分解酵素欠損症
・二次性乳糖ノ二糖類吸収不全症

原因不明の下痢疾患
特発性難治性下痢症

その他の鑑別疾患
Toddler's diarrhea
ミトコンドリア呼吸鎖異常症(MRCD)腸症
無βリポ蛋白血症
アミラーゼ欠損症
エンテロキナーゼ欠損症
Tufting enteropathy (先天性小腸上皮異形成症)
Neurogenin-3遺伝子異常症
代理ミュンヒハウゼン症候群

*糖質吸収不全が疑われる場合は、各種糖質(ブドウ糖、果糖、ショ糖、麦芽糖、乳糖)の経口負荷試験、あるいは水素呼吸試験を施行して鑑別する。

『難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説』

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

【分担研究者】

位田忍 大阪母子医療センター
虫明聡太郎 近畿大学医学部奈良病院 小児科
新井勝大 国立成育医療研究センター 消化器科
工藤孝広 順天堂大学 小児科
土岐彰 昭和大学医学部 小児外科
水落建輝 久留米大学医学部 小児科
虻川大樹 宮城県立こども病院 総合診療科
大賀正一 九州大学医学部 小児科
米倉竹夫 近畿大学医学部奈良病院 小児外科

【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

目次

I. 緒言

II. 難治性下痢症診断アルゴリズムの解説

- ① 「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と特発性難治性下痢症の定義
- ② 病原体検査において病原体が検出される場合
- ③ Bacterial overgrowth をきたす背景疾患
- ④ 血便・粘血便・便潜血反応陽性の下痢
- ⑤ 絶食で止まらない水様下痢
- ⑥ 絶食で止まる水様下痢
- ⑦ 脂肪便

II. 疾患各論 1 : 難治性下痢症診断アルゴリズムの解説 : アルゴリズムに含まれる疾患の解説

1. 腸炎後症候群 (感染後腸症)
2. 免疫不全状態
3. 後天性サイトメガロウイルス感染症
4. ジアルジア症 (ランブル鞭毛虫症)
5. 短腸症候群
6. ヒルシュスプルング病
7. ヒルシュスプルング病類縁疾患
8. 自己免疫性腸症・IPEX 症候群
9. 消化管ホルモン産生腫瘍
 - 1) VIP 産生腫瘍
 - 2) ガストリン産生腫瘍
 - 3) カルチノイド腫瘍
10. 微絨毛封入体病
11. トランスポーター異常症
 - 1) 先天性クロール下痢症
 - 2) 先天性ナトリウム下痢症

- 3) 先天性グルコース・ガラクトース吸収不全症
- 4) 果糖吸収不全症
- 1 2. 冊子縁酵素欠損症
 - 1) 先天性乳糖不耐症
 - 2) ショ糖・イソ麦芽糖分解酵素欠損症
- 1 3. シュワッハマン・ダイヤモンド症候群

III. 疾患各論 2 : 難治性下痢症診断アルゴリズムの解説 : アルゴリズムに含まれていない疾患の解説

- 1. Toddler's diarrhea
- 2. ミトコンドリア呼吸鎖異常症(MRCD)腸症
- 3. 無 β リポ蛋白血症
- 4. アミラーゼ欠損症
- 5. エンテロキナーゼ欠損症
- 6. 先天性小腸上皮異形成症 (Tufting enteropathy)
- 7. Neurogenin-3 遺伝子異常症
- 8. 代理ミュンヒハウゼン症候群

I. 緒言

平成 23～28 年度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研究において、「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」の一環として「先天性吸収不全症」の全国調査研究が行われた。この研究では、平成 17 年からの 10 年間を対象期間として小児領域で下痢を主訴としうる疾患群の全国調査が行われた（表 1）。本調査研究は、希少難治性消化管疾患の診療ガイドラインを整備することを目的とするが、「先天性吸収不全症」という概念が曖昧で、個々の疾病の集合体として十分なエビデンスに基づいた診療ガイドラインを考案することは困難であると結論付けられた。

調査対象疾病のうちほとんどはそれぞれ独立した成因や病態に基づく疾患概念・定義を有している。しかし、症例数が最も多かった乳児難治性下痢症は、発症時期や下痢の遷延という症状によって規定され、その中から後に成因が確定したり新たな病態が解明される可能性のある、複数の疾患の集まりである。

一方、政策医療の観点では、乳児難治性下痢症は小児慢性特定疾患の対象疾病となっていない。また、成因が不明で、稀少かつ難治で、成人移行例が存在するにもかかわらず指定難病の対象ともなっていない。

そのため、平成 29 年度から構成された研究班「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」では、新たに「難治性下痢症」を対象とした研究班が組織され、「乳幼児において 2 週間以上続く下痢をきたす疾患」の病態、病因、および検査法や鑑別診断を整理することとした。それに基づいて、本邦の実態に則した診断アルゴリズムを新たに作成し、その上でなお原因不明とせざるを得ないものを「特発性難治性下痢症」と定義することとした。

この診断アルゴリズムは、乳幼児の日常診療において一般的な検査や治療を行っても下痢症状が遷延する場合に、症状と便性、検査データをみてどのように診断を進めるかについて示し、解説するものである。また、現時点において原因を特定できない「特発性難治性下痢症」を疾患概念として位置づけし、症例の登録（レジストリ）を行い、その中から網羅的遺伝子解析などの手法によって新たな病態・成因が発見、解明されるものとなることを目的の一つとするものである。

表1. 全国症例数調査結果（対象期間：平成17年1月～26年12月）

乳児難治性下痢症	53例
ミトコンドリア呼吸鎖異常症	31例
Shwachman-Diamond 症候群	30例
先天性クロール下痢症	17例
原発性リンパ管拡張症	15例
多発性内分泌腺腫症	9例
IPEX 症候群・自己免疫性腸症	7例
果糖吸収不全症	5例
先天性ナトリウム下痢症	4例
先天性乳糖不耐症	3例
無 β リポ蛋白血症	2例
VIP 産生腫瘍	2例
グルコース・ガラクトース吸収不全症	2例
微絨毛封入体病	2例
ショ糖・イソ麦芽糖分解酵素欠損症	1例
セリアック病	1例
リパーゼ欠損症	1例
エンテロキナーゼ欠損症	0例
Tufting enteropathy	0例

（小児科関連 610 施設、小児外科関連 98 施設からそれぞれ 431 施設（71%）、98 施設（100%）の回答を得た。全体で回収率は 75%であった。）

II. 難治性下痢症診断アルゴリズムの解説

①「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と特発性難治性下痢症の定義

便の性状や回数は、新生児期から成長に伴って変化するが個人差も大きい。そのため、1 日の回数や硬さや粘度などを客観的に規定して下痢を定義することは難しい。そのため、下痢とは、新生児期も含めてそれぞれの月齢・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”としか表すことができない。一方、下痢は便性の変化だけではなく、その原因により腹痛や腹部膨満、嘔吐などの症状の他、脱水、電解質異常や吸収不全に伴う栄養障害など様々な症候をもたらす、特に幼小児では下痢が遷延することによって成長発育が損なわれることにつながる。日常遭遇する下痢の多くは感染性胃腸炎による急性下痢であるが、感染症が関与しない下痢や、感染の急性期を過ぎても下痢が持続する慢性、あるいは遷延性下痢を呈するものがあり、その背景には様々な疾患が存在する。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。

1968 年、Avery らは 1) 生後 3 ヶ月未満の乳児において、2) 便培養陰性、3) 病因不明で、医療的介入を行っても 2 週間以上の下痢が遷延し、栄養障害・成長障害を伴う病態を“乳児難治性下痢症 (intractable diarrhea of infancy)”と定義し、この用語が広く用いられてきたが、現在までに様々な下痢の原因疾患が解明されるとともに、診断技術や栄養療法が進歩してきた。

ここでは、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。さらに、このアルゴリズムに入らないいくつかの疾患を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。

すなわち、特発性難治性下痢症とは、「便検査で原因となる病原体が検出されず、通常の治療を行っても下痢が遷延し、栄養や発育が損なわれ、明らかな原因が特定されないもの。しばしば経腸あるいは経静脈的な補助栄養管理を必要とする。」と定義される。

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。

② 病原体検査において病原体が検出される場合

【病態】

下痢症状をもたらす感染症には、ウイルス、細菌や寄生虫感染があるが、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、治療を行っても2週間以上下痢が遷延する場合、あるいは感染性腸炎による下痢が反復する場合、以下の様な背景疾患・病態が考えられる。

【鑑別疾患】

- 1) 感染後腸症（腸炎後症候群）
- 2) 免疫不全状態
- 3) 後天性サイトメガロウイルス感染症
- 4) ジアルジア症（ランブル鞭毛虫症）

③ Bacterial overgrowth をきたす背景疾患

【病態】

腸閉塞、blind loop などの腸管バイパス手術、術後の癒着などにより腸管通過障害が発生すると、小腸内において細菌が異常増殖（bacterial overgrowth: BO）する。増殖した腸内細菌は、本来は生体が必要とする栄養素を分解することでガスを産生する。その際に産生される毒素は腸管上皮細胞を損傷することで下痢が助長される。先天性の解剖学的異常により小腸内における細菌の異常増殖（small intestinal bacterial overgrowth: SIBO）をきたし細菌性下痢を呈する。小児では、ヒルシュスプルング病やヒルシュスプルング病類縁疾患などの腸管蠕動不全を伴うものや、短腸症候群などがあげられる。これらの疾患では、増殖した細菌が腸管粘膜から血中に移行して菌血症やカテーテル感染症の原因となることがある（bacterial translocation）。

通常腸液 1 ml 当たりの腸内細菌数は大腸では 10^9 個と多いが小腸では 10^4 個と少ない。一方、SIBO では何らかの機序により腸管鬱滞が発生して bacterial overgrowth が生じる。このため SIBO では小腸内（正確には空腸）での腸内細菌数が 10^5 個以上と定義されている。なおその細菌の種類も *Escherichia coli*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* や *Enterococcus* 属などの大腸内にいる腸内細菌が多くを占める。

多くは腸管拡張による腹部膨満、腹痛を訴える。消化吸収障害によりしばしば水様下痢を呈し、脂肪便となる。時に便秘を訴えることもある。ビタミンやミネラルの欠乏症や体重減少などの栄養障害を合併する。また長期静脈栄養を要する症例における腸炎の発症、反復は肝障害を助長する原因となる。

【鑑別疾患】

- 1) 短腸症候群
- 2) ヒルシュスプルング病
- 3) ヒルシュスプルング病類縁疾患

慢性特発性仮性腸閉塞症状(chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction syndrome (CIIPS)

megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS)

腸管神経節細胞未熟症 (immature ganglionosis)

腸管神経節細胞僅少症 (hypoganglionosis, oligoganglionosis)

④ 血便・粘血便・便潜血反応陽性の下痢

【病態】

感染性腸炎と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、時にポリープの頭部の粘膜が損傷しているのが一般的である。その原因としては、免疫異常に伴う炎症、潰瘍形成、血管異常、虚血、ポリープを含む主要性病変が考えられる。また、横行結腸より口側の大腸、小腸からの出血では、顕血便とはならないことも多く、便潜血陽性患者として、出血の原因を考えねばならないこともある。

【検査法】

下記のような検査を進めることになるが、ほとんどのケースで、確定診断には内視鏡検査と粘膜病理組織検査が不可欠である。

1) 便検査：便細胞診（ギムザ染色による便中好酸球の検出（シャルコ-ライデン結晶）、便中ヘモグロビン（血液混入の確認）、便中カルプロテクチン（炎症性腸疾患の診断補助）

iv) 感染性腸炎の再確認

2) 血液検査：

- i) 一般検査：血算、生化学（CRP、総蛋白、アルブミンなど）、赤血球沈降反応、好酸球分画
 - ii) アレルギー用採血：IgE、IgERAST 検査など
 - iii) 免疫不全関連検査：免疫グロブリン、補体、PAH/ConA、FCM 解析など
 - iv) セリアック病：抗グリアジン抗体、組織トランスアミナーゼ抗体など（日本での検査は困難）
- 3) 内視鏡検査：大腸内視鏡検査、上部消化管内視鏡検査、カプセル内視鏡検査、小腸バルーン内視鏡検査
- 4) 病理組織検査
- 5) 画像検査：腹部超音波検査、MR-enterography
- 6) 遺伝子検査：サンガー法（特定の疾患除外）、全エクソーム解析

【鑑別疾患】

- 1) 炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病など）
- 2) 免疫異常に関連した腸炎（IPEX 症候群、慢性肉芽腫症関連腸炎など）
- 3) 食物蛋白誘発性腸症、好酸球性腸症
- 4) セリアック病など

特に、食物蛋白誘発性腸症、好酸球性腸症、セリアック病などは、食物抗原を原因として腸管炎症を生じていることから、食物除去により著明な改善を見ることがある。一方で、炎症性腸疾患や免疫異常関連腸炎であっても、食事制限による一定の改善を認めるため、注意深い鑑別が必要である。なお、セリアック病については、日本人の症例はほぼ皆無であるが、近年、外国人を診察する機会も増えており、鑑別として重要である。

⑤ 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、便性が水様を呈する場合で、一定の絶食期間をとっても下痢症状が改善しない場合、下述の病態および疾患が考えられる。

【病態】

絶食によって便性が改善しない場合には、様々な輸送体の異常による影響で、

腸管内への腸液過剰分泌や再吸収障害が起こっている「分泌性下痢」の病態を考慮する。腸管上皮においては、食物の消化・栄養分の吸収・体液バランスの維持のために、様々なイオン輸送体による電解質や水の吸収と分泌が行われている。

Na⁺K⁺/Cl⁻輸送体：小腸および結腸の陰窩部（底部）に存在し、Cl⁻分泌を中心とする電解質の分泌を担っている。

Ca²⁺依存性 Cl⁻チャンネル (CLCA1)：結腸（クリプト、杯細胞）の管腔側膜に存在し、Cl⁻分泌を担っている。

Na⁺/H⁺輸送体：小腸および結腸の表層（絨毛）部に存在し、Na⁺分泌を中心に担っている。

Cl⁻/HCO₃⁻輸送体：小腸および結腸の表層（絨毛）部に存在し、Na⁺/H⁺輸送体と共に、Cl⁻が細胞内へと輸送されるNaClの共役吸収機構を担っている。

上皮性 Na⁺チャンネル (ENaC)：

結腸遠位部の表層上皮の管腔側膜に存在し、荷電性のNa⁺の吸収機構を担っている。このNa⁺吸収は、アルドステロン、グルココルチコイド感受性である。

K⁺チャンネル：結腸に存在し、起電性K⁺分泌を担っている。このK⁺分泌はアルドステロン感受性である。

H⁺,K⁺-ATPase：結腸後半部に存在し、プロトンの分泌、K⁺の再吸収を行っている。アルドステロン等の支配下で協調的に作動し、K⁺の恒常性維持に寄与している。

Na⁺/グルコース共輸送体 (SGLT1) や Na⁺/アミノ酸共輸送体：

小腸の管腔心膜に存在する。小腸における栄養吸収とともにNa⁺の吸収機構としても重要である。

水分の吸収において最も関与しているNaは、上記の様に様々な輸送体で制御される。これらの輸送体に先天的な異常を伴うと、NaやClが腸管内に分泌され、下痢が引き起こされる。また、これらの輸送体は細胞内の情報伝達物質であるcyclic AMPやcyclic GMPなどのセカンドメッセンジャーで制御されている。ホルモンの異常分泌は腸管粘膜を刺激し、これらのセカンドメッセンジャーを増加させる。セカンドメッセンジャーの増加は、輸送体を介してNaやClの腸管内への分泌を促進させ、下痢を引き起こす。これらの病態は経口摂取の影響とは関係なく、水分摂取を制限しても効果なく、下痢は慢性化する。

【検査法】

1) 便中電解質測定・便浸透圧検査

便中電解質測定及び便浸透圧検査により分泌性下痢か浸透圧性下痢かを鑑別する。輸送体異常では、 Na^+ を吸収できず、過剰分泌の状態となっており、便中 Na 濃度は上昇する。便中 $\text{Na} > 60\text{mEq/L}$ であれば、分泌性下痢である。また、便浸透圧検査で、便浸透圧ギャップ 100mOsm/L 以上、浸透圧 260mOsm 以上であれば、分泌性下痢を診断できる。これらに加え、便 pH 6以上、便量 20ml/BW/day 以上、還元糖陰性の所見も分泌性下痢の所見である。

また、 Cl の輸送体異常を伴う場合には、 Na^+ の輸送体異常と同様の病態で便中 Cl が上昇する(便中 $\text{Cl} > 90\text{mEq/L}$)。

2) 遺伝子解析

輸送体異常に関しては、様々遺伝子異常との関連が報告されている。先天性クロール下痢症と SLC26A3 遺伝子変異、先天性ナトリウム下痢症と SPINT2 遺伝子・ GUCY2C 遺伝子・ SLC9A3 遺伝子変異が報告されている。

3) 各種ホルモン測定及び血液検査による内分泌疾患の検査

ホルモンの異常分泌に伴う下痢症が報告されている。輸送体を介した電解質の分泌亢進・腸管運動亢進・吸収障害といった病態が挙げられる。ホルモンの測定により、診断される。難治性下痢を主訴としうる内分泌腫瘍として血管作動性小腸ペプチド (vasoactive intestinal polypeptide : VIP) 産生腫瘍, ガストリン産生腫瘍ならびにカルチノイド腫瘍があげられる。いずれも頻度は高くないが、絶食で止まらない水様性下痢が持続する場合は念頭に置く必要がある。

【鑑別疾患】

1) トランスポーター異常症

- ・先天性クロール下痢症 (congenital chloride diarrhea; CCD)
- ・先天性ナトリウム下痢症 (congenital sodium diarrhea)

2) 消化管ホルモン産生腫瘍

- ・VIP産生腫瘍 (VIPoma)
- ・ガストリン産生腫瘍 (gastrinoma)
- ・カルチノイド腫瘍 (carcinoid tumor)

3) 微絨毛封入体症 (microvillus inclusion disease)

⑥ 絶食で止まる水様下痢

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、便性が水様を呈する場合、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、下述の病態および疾患が考えられる。

【病態】

絶食によって明らかに便性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ていたと考えられる。血清浸透圧は 280～290 mOsm/L であり、大腸内の水分の浸透圧がこれより高くなると、腸上皮を介して血管から大腸内へ水が移動する。これが「浸透圧性下痢」の基本病態である。

この場合、電解質や糖質、アミノ酸などが浸透圧負荷をもたらす溶質となるが、未消化な食材や不溶性食物繊維など便中の大きな構成成分は浸透圧負荷を生じない。たとえば、米粒やトウモロコシ粒が不消化のまま小腸を通過しても下痢の原因にはならないが、デンプンが消化されてできる麦芽糖が小腸で吸収されずに大腸に到達すると、それが浸透圧負荷となって水様下痢の原因となる。

絶食で改善する下痢には、糖質の吸収障害を基本病態とする疾患が含まれる。人間が日常的に摂取する糖質には多くの種類があるが、全ての糖質は消化酵素の働きを受けて最終的に単糖類（ブドウ糖、果糖、ガラクトース）となって小腸上皮から吸収される。それらの吸収障害の病態は i) 小腸上皮の冊子縁酵素の異常と、ii) 単糖類の輸送障害に分けられ、それぞれ下記に述べる疾患がある。

（トリプシノーゲン欠損症やエンテロキナーゼ欠損症は蛋白の消化吸収障害による下痢と低タンパク血症をきたすが浮腫や成長障害を主徴候とし、それらは絶食によって改善することはない。また経口摂取した電解質や特定のアミノ酸のみが吸収できないことを基本病態とする疾患はないと考えられる。）

【検査法】

i) 便浸透圧ギャップ

水様下痢の“実測浸透圧”と“電解質による浸透圧”の差を便の“浸透圧ギャップ”と呼ぶ。これを求めるためには、便上清を検体として、Na, K 濃度 (mEq/L) および浸透圧を測定する必要がある。（これらの検査は、遠心分離して上清が取れる程度の液状便であれば測定が可能であるが、分離困難な泥状便や軟便では測定できない。また、そのような便で測定することの意義は乏しい。）

“電解質による浸透圧”とは、水様下痢に含まれる NaCl と K を主な浸透圧構成溶質と仮定して（糖やアミノ酸など塩類電解質以外の溶質は含まれていないと仮定して）、[電解質浸透圧 (mOsm/L) = 2 x (Na + K)] で計算する。これと実際の便浸透圧との差が“便浸透圧ギャップ： Δ Osm”であり、ギャップが大きければ (Δ Osm \geq 100 mOsm/L)、便中に電解質以外の溶質（小腸での吸収を免れた糖やアミノ酸）が多量に含まれていること（消化吸収不全に伴う浸透圧性下痢）を意味する。一方、ギャップが小さければ (Δ Osm \leq 50 mOsm/L)、便中に多量に電解質が分泌されていること（腸上皮細胞からの分泌性下痢）を意味する。

これを簡略化して下記の様な評価も用いられる。

- ・実測浸透圧 $>$ 2 x (Na + K) であれば「浸透圧性下痢」
- ・実測浸透圧 \approx 2 x (Na + K) であれば「分泌性下痢」

ii) 便 pH と便中還元糖

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、ガスの産生と便 pH が低下して酸臭の原因となる。通常、便 pH が 5.5 を下回ると糖質の発酵が示唆される。かつては、便中の還元糖（ブドウ糖や果糖）を判定量的に検出する検査法として“便クリニテスト”が行われたが、検査用試薬である便クリニ錠が製造中止となったため検査法として使用できなくなった。

iii) 経口糖質負荷試験

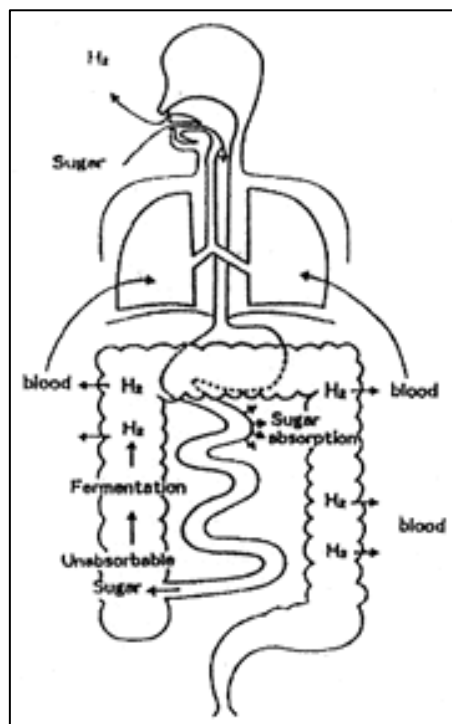
通常、単糖（ブドウ糖、ガラクトース、果糖）は 2 g/kg、二糖類（乳糖、ショ糖、麦芽糖、ラクツロース）は 1 g/kg の負荷量を目安とする。100~200 mL の水に溶解した各種糖質を経口摂取させた後、下記の項目を記録する。

- 1) 症状：下痢、腹部膨満、腹鳴、腹痛などの症状発現の有無とそれらの発現時間を記録する。
- 2) 血糖値：30 分ごとに 120~180 分間に亘って測定する。ブドウ糖、乳糖、ショ糖、麦芽糖の負荷で、血糖上昇幅が 20 mg/dL 未満であれば、それぞれの吸収不全を疑う。ガラクトース、果糖負荷ではブドウ糖に比して血糖上昇が高くないため、血糖値の変動による評価は必ずしも適切ではない。

3) 下述の水素呼気試験*が施行可能場合は、15分ごとに呼気を採取して呼気中のH₂ガス濃度を測定する。糖質負荷による呼気中H₂ガス濃度の上昇幅が20ppm以上であれば、それぞれの吸収不全を疑う。

***水素呼気試験 (hydrogen breath test; HBT)**

通常、乳糖などの糖質は胃で消化され、小腸で吸収されるが、糖質の吸収不良があると吸収されなかった糖質はそのまま大腸に到達する。ヒトの大腸内の腸内細菌叢（水素産生菌 Clostridium）は、吸収されなかった糖質を用いて発酵することにより水素を産生する。発生した腸内の水素は血液へ吸収され、肺を通して呼気中に排出される。つまり、経口糖負荷試験などで糖質の経口摂取後に採取する呼気中の水素濃度が有意に上昇すれば、その糖質の吸収不良があることが証明される。呼気中水素ガスの測定には、米国 Quintron 社製 Breath Tracker H2®を使用する。



【鑑別疾患】

i) 小腸上皮冊子縁酵素の異常による疾患

1. 先天性乳糖不耐症 (congenital lactose intolerance)
2. ショ糖・イソ麦芽糖分解酵素欠損症 (congenital sucrase-isomaltase deficiency; CSID)
3. 二次性二糖類吸収不全 (secondary disaccharide malabsorption)

ii) 単糖類のトランスポート障害による疾患

1. 先天性グルコース・ガラクトース吸収不全症 (glucose-galactose malabsorption; GGM)
2. 果糖吸収不全症 (fructose malabsorption)

⑦ 脂肪便

【病態】

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。食事として摂取された脂質は、十二指腸で胆汁酸と膵リパーゼの作用により分解され小腸粘膜から吸収されるが、糞便中に中性脂肪、遊離脂肪酸、脂肪酸塩などが検出されることがあり、この状態を臨床医学的に「脂肪便」と呼ぶ。便には過剰な脂肪を含むため、比重が低く水に浮き、脂っぽい外観で、悪臭をきたす。肛門からの脂肪の漏出や、ときに便漏れも起こすことがある。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場合もある。体重増加や検査所見などを総合して判断することが望ましい。脂肪便の原因は、脂質の過剰摂取、脂質を分解する酵素である胆汁の不足や膵外分泌能低下、脂質を吸収するための腸管粘膜の障害などがあげられる。

【検査法】

三大栄養素のうち、脂質は重要なカロリー源であるとともに最も消化吸收障害を受け易い。本検査は消化吸收障害を生じる膵疾患、肝胆道疾患、小腸粘膜病変を伴う疾患のスクリーニングとして有用で、保険適応もある。便中脂肪検査が陽性の場合、消化不良の存在が示唆される。しかし、所見が消化異常と吸収異常のどちらに起因するかを鑑別するのは不可能である。従って、原因疾患の鑑別のためには臨床症状（下痢、体重増加不良）や他の検査結果（血清学的検査や他の消化吸收検査など）から総合的に評価する。

i) 化学的定量法（van de Kamer 法など）

糞便中の脂肪をアルカリ滴定（van de Kamer 法）、あるいは塩酸・エーテルで抽出し脂肪量を直接定量する。健常成人における1日の便中脂肪排泄は6g未満で、それは1日の脂肪摂取量が100から125gの場合でも維持される。従って、1日当り6g以上の脂肪排泄があれば成人では脂肪吸収障害と考える。小児の脂肪排泄量も成人に準拠すると考えられるが、乳幼児では吸収障害が存在しない場合でも便への脂肪排泄が多いことに注意しなければならない。1日の排便量は食事量などで変動するため、変動を最小限にするためには3から5日間の測定量の平均値を用いることが推奨される。検査前の過剰な脂肪摂取（1日140g以上）は偽陽性を惹起するため、食事メニューは標準的、かつ月齢あるいは年齢相応のものを検査3日前から摂食させ検査に備えることが肝要である。また、近年

のダイエットブームで普及しつつある吸収されにくい食用油を用いて調理された食品を摂食することも偽陽性の原因となり得るため注意が必要である 2)。逆に、脂肪制限食や脂肪制限乳を摂取中、および絶食中の児で検査を行った場合、便中脂肪が減少するため偽陰性を呈する可能性がある。

ii) 便 Sudan III 染色

便中の脂肪滴を鏡検で直接観察する手法である。スライドグラス上の便に Sudan III 液を数滴加え加温染色し、倍率 100 の視野で検鏡する。健常児でも 1 視野に数個の脂肪滴を認めることがあるが、鏡検上、1 視野に比較的大きめの 10 個以上の脂肪滴を認めた場合、検査陽性とする。本検査法は前出の化学的定量法と異なり、数日間のデータを平均化することが不要で、ワンポイントでの評価が可能な簡便法であるため、現行の臨床現場では定量法よりも頻用されている検査法である。検査実施に当たっての準備および注意事項は前出の化学的定量法と同様で、検査前の食事内容や脂肪含有量に注意し、3 日ほど一定の食事内容とした後に検査することが望ましい。

【鑑別疾患】

脂肪便は、健常人でも脂肪の過剰摂取で陽性となるが、脂肪の消化吸収障害によって陽性となる病態を示す。脂質を分解する酵素である胆汁の不足や膵外分泌能低下、脂質を吸収するための腸管粘膜の障害などがあげられる。

i) 腸管粘膜の異常による疾患

炎症性腸疾患、セリアック病、先天的脂肪吸収障害などによる吸収不良

細菌異常増殖

短腸症候群 (Short bowel syndrome)

Blind loop 症候群

ビルロート 2 法による胃摘出を行うと、盲端部に細菌が増殖して胆汁酸が奪われてしまい、脂肪の消化吸収能が低下して脂肪便となる。

ii) 膵臓の外分泌障害による疾患

膵臓の外分泌機能が低下している疾患（たとえば慢性膵炎、膵癌、膵結石など）において膵リパーゼの分泌の低下が見られ、中性脂肪の消化が不良になり、

脂肪が便中に認められる。ただし、リパーゼは膵臓だけでなく、腸液にも存在するので、膵臓の機能が低下してもある程度の脂肪は吸収可能である。

膵外分泌機能不全

膵臓炎

ゾリンジャー・エリソン症候群

嚢胞性線維症

iii) 胆汁分泌障害による疾患

胆管が閉塞し胆汁が分泌されない病態である。胆汁酸が減少すると脂肪の消化や吸収能力は低下する。

総胆管結石症（胆石による胆管の障害）

膵癌（胆汁分泌障害）

原発性硬化性胆管炎

iv) その他

ランブル鞭毛虫症

腸管への吸着による蠕動運動や消化吸収の阻害、消化酵素の分泌障害、胆管炎などが原因として挙げられているが、詳細は不明である。これらの要因が重複して下痢を引き起こすと考えられる。

オルリスタット（Orlistat）などの痩せ薬の乱用

II. 疾患各論 1 : 難治性下痢症診断アルゴリズムの解説 : アルゴリズムに含まれる疾患の解説

1. 腸炎後症候群 (感染後腸症)

乳幼児の急性下痢症の原因としてはウイルス感染症が多く、通常は数日で自然に軽快する。乳児期早期にロタウイルスなどの感染性胃腸炎を契機として3週間以上下痢が続く場合があり、感染後腸症(腸炎後症候群)(以下本症)と呼ばれる。

本症の病態には、二次性乳糖(二糖類)不耐症や食物過敏性腸症が関与していると考えられる。消化管感染による小腸粘膜の損傷のため消化管粘膜防御機構が破綻し、牛乳蛋白など特定の食物抗原に対するアレルギー反応により、絨毛萎縮など小腸粘膜に形態学的変化を生じる。その結果、乳糖など二糖類の吸収不全が生じ、腸管内で高浸透圧性溶質となって浸透圧性下痢を惹起する。さらに消化管の蠕動亢進、栄養障害、腸管内糖質による細菌増殖、免疫能低下といった因子が複雑に絡み合い、悪循環に陥って治療抵抗性となり、下痢がさらに遷延する。

また、感染性腸炎後には過敏性腸症候群(IBS)の発症率は約6-7倍増加することが知られており、IBD全体の5~25%をしめると推定される。感染性腸炎後IBSの危険因子としては、ストレス、うち、身体化傾向、年齢60歳未満、女性、喫煙、リンパ球増大、クロム親和性細胞過形成、起炎菌のElongating toxin、感染性腸炎の持続期間の長さがあげられる。

2. 免疫不全状態

免疫不全状態では糞便中にロタウイルスが検出される期間(感染性のある期間)が長期に及ぶため、ウイルス性胃腸炎罹患後に下痢が遷延する場合は、原発性免疫不全症や後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency syndrome; AIDS)なども考慮する必要がある。

3. 後天性サイトメガロウイルス感染症

後天性サイトメガロウイルス(CMV)感染症の症状のひとつに下痢があげられる。生後早期のCMV感染はおおむね不顕性で後遺症もないとされてきたが、周産期医療の進歩によって救命されるようになった未熟性の強い児にお

いては症候性となり、ときに致死的となる。主な感染経路として母乳、産道、輸血があげられるが、既感染の母親の多くが母乳中に CMV を分泌しており、最も重要な感染源と考えられる。診断は抗 CMV 抗体検査のみでは難しく、また CMV 抗原検査は好中球の貪食能が生理的に弱い未熟児では感度が低い。もっとも臨床的に有用な検査は real-time PCR であり、viral load を定量的に検出できるので、治療効果の判定にも利用できる。活動性の病変が生命予後に影響し、後遺症を残す恐れを持つ場合は抗ウイルス療法が有効である可能性はあるが、現状ではエビデンスのあるガイドラインは存在しない。

4. ジアルジア症（ランブル鞭毛虫症）

人畜共通寄生虫であるランブル鞭毛虫（*Giardia lamblia*）の感染によって引き起こされる下痢性疾患である。感染経路はいわゆる糞口感染で、ヒトとヒトの接触（oral-anal sex などの性行為感染を含む）や食品を介した小規模集団感染と、飲料水を介した大規模な集団感染が知られている。熱帯・亜熱帯に患者が多く、流行地では小児の感染率が高い。下痢、腹痛、腹部不快感などで、細菌性やウイルス性腸炎に比較して遷延することが多く、数週間下痢が持続する。5 類感染症（全数把握）に指定され、診断した医師は 7 日以内に最寄りの保健所へ届ける必要がある。検便でランブル鞭毛虫の栄養体または嚢子（シスト）を検出することで確定診断する。治療はメトロニダゾールが第一選択である。

5. 短腸症候群

大量の小腸切除に伴う消化管の吸収障害と定義され、症状として下痢や体重減少、脱水栄養障害などがみられる。乳幼児の短腸症候群の原因疾患として壊死性腸炎、中腸軸捻転、多発性の先天性小腸閉鎖症、ヒルシュスプルング病などがある。

6. ヒルシュスプルング病

肛門側腸管の腸管壁内神経節細胞の先天性欠如(aganglionosis)に起因し、正常な蠕動運動が不可能であるため、腸閉塞症状を生じる。腸管壁神経節細胞の欠如は、常に肛門から口側に至る肛門側の腸管に局限する。無神経節腸管の長さにより症状の程度は異なるが、新生児期には胎便排泄遅延や腹部膨

満、嘔吐を認めることが多く、頑固な便秘を主症状とする。新生児期や乳児期に発症する症例のうち、短期間に下痢や腸炎を認め、**endotoxic shock**に移行するなど重篤な症状を呈することがある。直ちに輸液や浣腸、洗腸による腸内容物の除去を要し、症状により緊急人工肛門造設を行うこともある。

7. ヒルシュスプルング病類縁疾患

ヒルシュスプルング病と異なり、直腸末端まで腸管壁内神経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腸管の蠕動不全をきたす疾患の総称である。ヒルシュスプルング病に比し予後不良の疾患が多い。病型分類についてのコンセンサスは得られていないが、腸管内神経系に形態学的異常のない群（慢性特発性仮性腸閉塞症状(**chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction syndrome (CIIPS)**)と **megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS)**)と、形態学的異常のある群（腸管神経節細胞未熟症(**immature ganglionosis**)、および腸管神経節細胞僅少症(**hypoganglionosis, oligoganglionosis**)）に分けられる。

新生児期から小児期に腸閉塞や重症の便秘として発症するが、新生児期発症のものは重症で、全消化管の蠕動不全をきたす。長期の絶食、中心静脈栄養管理を必要とするものが多いため、カテーテル感染症や肝不全などの合併症を起こしやすい。また腸管の蠕動不全や異常拡張のため腸管内で細菌が異常増殖をきたし **bacterial translocation** による **endotoxic shock** を呈する症例もみられる。

8. 自己免疫性腸症・IPEX 症候群

【概念・定義】Unsworth らは難治性下痢症を構成する疾患のうち、小腸生検組織で絨毛萎縮があり、食餌療法に反応せず、抗腸管上皮細胞抗体を認め、明らかな免疫不全症がないものを自己免疫性腸症と定義した。多くは乳児期に慢性難治性の浸透圧性下痢として発症するが、成人発症例の報告もある。自己免疫性腸症の表現型には腸管のみが障害されるものから、内分泌系、腎臓、肺、肝臓、血液系、筋骨格系を含む多臓器が障害されるものまで幅がある。原因となる遺伝子変異を含む病態解明が進められており、自己免疫性腸症には現在以下の4つの病型が含まれると考えられている。

1. 消化管のみが障害され男女双方に発症する、抗腸管細胞抗体が陽性のもの

2. 男児にのみ発症する多腺性内分泌不全症、腸疾患を伴う X 連鎖劣性免疫調節異常である IPEX(immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked)症候群
3. 男女双方で発症がみられる IPEX 様症候群
4. 皮膚粘膜カンジダ症、副甲状腺機能低下症、副腎不全を 3 徴とする APECED(Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal syndrome)症候群

【疫学】 発生頻度は 1/100,000 出生以下と推定されている。

【病態】 詳細な発症機序は不明であるが、自己免疫機序による腸管やその他の臓器への障害が病態に深く関与していると考えられている。制御性 T 細胞は免疫系において自己免疫寛容の維持に重要な役割を担っているが、IPEX 症候群の原因遺伝子である *FOXP3* 遺伝子はこの制御性 T 細胞の機能・分化調節を行っている。*FOXP3* 遺伝子変異により免疫寛容の破綻が起こり、消化管を含む多臓器が障害され IPEX 症候群が発症すると考えられている。APECED 症候群の原因遺伝子である *AIRE* 遺伝子も胸腺細胞の分化・選択を調節しており、免疫寛容の成立に深く関与していると考えられている。

【症状】 通常乳児期に慢性の分泌性下痢として発症し、食餌制限に反応せず吸収不良を来し経静脈栄養を必要とする。IPEX 症候群では難治性下痢、1 型糖尿病、湿疹の 3 徴以外にも、甲状腺機能低下/亢進症、自己免疫性肝炎、禿瘡、結節性類天疱瘡、乾癬様皮膚炎、自己免疫性溶結性貧血、好中球減少症、血小板減少症、糸球体腎炎、尿細管障害、痙攣、発達遅滞、易感染性などが見られることがある。APECED 症候群は自己免疫性多内分泌腺症候群(Autoimmune polyglandular syndrome)1 型とも呼ばれ、皮膚粘膜カンジダ症、副甲状腺機能低下症、副腎不全を 3 徴とするが、消化管も障害される場合があり難治性下痢による吸収不良症候群や慢性萎縮性胃炎を呈する。

【検査】 一般検査では低蛋白血症や電解質異常などに加えて、好酸球増多や IgE の上昇を認めることがある。リンパ球分画(B および T リンパ球)は正常であり、リンパ球幼弱化試験でも異常を認めないことが多い。患者血清中の抗腸管細胞抗体(正常腸管と患者血清を用いて検出)、抗 AIE-75 抗体、抗 villin 抗体が多くの場合陽性となる。消化管症状を呈する APECED 症候群では抗 TPH(tryptophan hydroxylase)抗体が陽性となることがある。小腸生検組織では絨毛の萎縮、陰窩のリンパ球浸潤、アポトーシス小体の増加、上皮内のリンパ

球浸潤がみられる。*FOXP3* 遺伝子変異が同定されれば IPEX 症候群の、*AIRE* 遺伝子変異が同定されれば APECED 症候群の診断が確定する。

【治療・予後】 IPEX 症候群では多くの場合静脈栄養による水分・電解質・栄養管理が必要となる。ステロイドやタクロリムス、シクロスポリン A、ラパマイシンなどの免疫抑制薬により消化管症状の一部改善を認めることがあるが、寛解には至らないことも多く、副作用も問題となる。IPEX 症候群に対する根治的治療法として造血幹細胞移植が行われており、骨髄非破壊的前処置の有効性を示した報告が多い。APECED 症候群に関しては栄養管理や各種ホルモン補充といった対症療法が中心となる。IPEX 症候群においては、治療が行われない場合の予後は不良である。これ以外の自己免疫性腸症の報告例は限られており、予後に関する不明である。

参考文献

- 1) Nicole M et al. Autoimmune enteropathy; a review and update of clinical management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14:380-85.
- 2) Akarm et al. Adult autoimmune enteropathy; Mayo Clinic Rochester experience. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1282-90.
- 3) Singhi et al. Pediatric autoimmune enteropathy; an entity frequently associated with immunodeficiency disorders. *Mod Pathol.* 2014;27:543-53.
- 4) Barzaghi et al. Long-term follow up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies; an international multicenter retrospective study. *J Allergy Clin Immunol*, Advance online publication. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.041.
- 5) 虻川大樹. 乳児難治性下痢症. *小児内科.* 2009;12:1751-53.
- 6) 村上龍一ら. IPEX 症候群と FOXP3+制御性 T 細胞. *実験医学* 2015;33:1915-19.
- 7) Nedelkopoulou et al. (2016). The spectrum of autoimmune enteropathy. In *Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.* Switzerland: Springer International Publishing, pp.13-22.

9. 消化管ホルモン産生腫瘍

- 1) VIP 産生腫瘍

典型例では難治性水様性下痢，低カリウム血症，および胃無酸症を呈する WDHA (watery-diarrhea-hypokalemia-achlohydria syndrome) 症候群を呈する。VIP は胃，腸，膵臓，全身自律神経系に広く分泌する神経伝達物質ペプチドホルモンで，本症では VIP の血管拡張，胃液分泌抑制，胆汁・膵液・腸液分泌亢進作用が亢進し，大量の水分，電解質が十二指腸，小腸上部に分泌され，水分吸収不全状態が生じ，下痢を引き起こす。また，大腸では水分と NaCl の一部を吸収するが，同時にカリウムと重炭酸イオンが分泌され，これが水様性便とともに排泄され，低カリウム血症と代謝性アシドーシスが惹起される。さらに，腸管運動を抑制する傾向を認めるため，麻痺性イレウスを呈する場合もある。成人の本症は大部分が膵内分泌腫瘍で，その他に褐色細胞腫や肺癌が原因となりうるが，小児では神経芽腫，神経節腫，神経節芽腫といった神経芽腫群腫瘍が主な原因疾患となる。

本症の下痢の特徴として，蛋白漏出がない，腸管運動亢進がないので腹痛を伴わない，24 時間の絶食の後にも下痢が続く，便浸透圧の低下，便中ナトリウム，カリウムの上昇を認めることなどがある。

本症の診断は上記の下痢が持続する場合，本症を疑い，血中 VIP 濃度測定を行う。その他に尿中 VMA，尿中 HVA，血清 NSE 値といった神経芽腫群腫瘍の腫瘍マーカーも必要であるが，小児本症は高分化型腫瘍が多く，腫瘍マーカーが正常であることもある。その他に成人の膵内分泌腫瘍による本症では半数以上の症例で高カルシウム血症が認められ，重要な所見とされているが，小児神経芽腫群症例では，その頻度は低いとされている。上記による存在診断の後，超音波検査，CT スキャン，血管造影などの画像検査により部位診断を行う。

治療は外科的切除が原則で，術前に下痢に伴う脱水，電解質，アシドーシスの是正と経静脈的な栄養状態改善を行う。腫瘍が摘出できない症例の治療として副腎皮質ステロイドホルモンや somatostatin analogue の投与が考慮される。somatostatin analogue については成人の膵内分泌腫瘍で VIP の分泌抑制，下痢の改善に有効とされるが，小児の報告は少なく，効果は一過性であったとの報告もある。本症の予後は腫瘍の悪性度による。

なお，小児本症ならびにその原因となる神経芽腫，神経節腫，神経節芽腫瘍は小児慢性特定疾患に登録されている。

2) Zollinger-Ellison 症候群

ガストリン産生腫瘍は膵，十二指腸に好発し，難治性潰瘍，胃酸過分泌，膵非β細胞腫瘍を3主徴とするものを Zollinger-Ellison 症候群とよぶ。約 25%に多発性内分泌腺腫症（multiple endocrine neoplasia type 1 : MEN1）の合併を認める。MEN1 は膵内分泌腫瘍の他，下垂体腺腫，副甲状腺腫など多くの内分泌臓器に腺腫や過形成を生じる常染色体優性遺伝性疾患である。

本症は過剰分泌されるガストリンにより胃底腺壁細胞の過形成と機能亢進が起り，胃酸分泌亢進状態が持続する。上腹部痛，吐・下血，嘔吐，胸やけ，体重減少などの消化性潰瘍に伴う症状の他に，下痢も本症に認められる症状のひとつである。過剰な胃酸による小腸粘膜の炎症と，小腸内 pH の低下による膵酵素の不活性化や胆汁酸の沈澱により脂肪性下痢の原因となる。

本症の診断は上記の症状と，血中ガストリン値測定や胃液検査による。部位診断は腹部超音波，CT，MRI などの画像検査により行われるが，ガストリノーマの多くは微小かつ多発性であるため，正確な局在診断が困難であることが多い。経皮経肝門脈採取法（percutaneous transhepatic portal venous sampling : PTPVS）や選択的動脈内カルシウム注入試験（selective arterial calcium injection test : SACI test）などの部位別血中ホルモン測定検査はより小さな腫瘍の局在診断が可能である。

本症の治療は悪性の頻度が高いため，腫瘍の完全切除が最終目標となる。また，H2拮抗薬が登場する以前は胃酸分泌のコントロール目的で胃全摘術が行われたこともあったが，現在はより強力な胃酸分泌抑制作用をもつプロトンポンプ阻害薬により胃酸分泌過多のコントロールが可能である。予後は腫瘍の病理学的悪性度とその広がりによる。

なお，本症はガストリノーマとして小児慢性特定疾患に登録されている。

3) カルチノイド腫瘍

消化管内分泌腫瘍のひとつで，セロトニンなどの神経内分泌物質の過剰分泌により皮膚紅潮，気管支喘息様発作，ペラグラ様皮疹，心臓発作，下痢，吸収不良，腹痛などが出現する症候群をカルチノイド症候群とよぶ。セロトニンの他にブラジキニン，カリクレイン，カテコールアミン，プロスタグランジン，ヒスタミンなども関与するとされる。下痢，腹痛，吸収不良にはセロトニン，プロスタグランジンなどが関与しているといわれている。

成人の本症は約 60～70%が消化管に発生し，本邦の報告では直腸，十二指腸，

胃，虫垂の順に多い。消化管以外には肺・気管支，胸腺・縦隔，腓に発生する。小児では虫垂，肺・気管支発生が多い。

本症は粘膜深層から発生し，増殖ともに発育の主座は粘膜下層に移るため，粘膜下腫瘍様の形態を示し，消化管内視鏡，消化管造影，CT，MRI，超音波，胸部 X 線，気管支鏡などの画像検査で発見されることもあるが，小児で多い虫垂発生例は急性虫垂炎として手術され，病理組織学的に本症と診断されている。生化学検査は尿中 5-HIAA (5-ヒドロキシインドール酢酸) 排泄量，血中セロトニン (5-HT) 濃度の他に ACTH，カルシトニン，グルカゴン，ソマトスタチンの測定が行われる。病理組織学的には小型の円形の核，好酸球の微細顆粒を有し，中腸由来の小腸，虫垂，上行・横行結腸から発生では銀親和性反応，好銀反応とも陽性で，セロトニンを産生し，後腸由来の下行結腸，直腸からの発生では両者とも陰性となることが多いとされている。その他にセロトニン，ソマトスタチン，ガストリン，カルシトニン，腓ポリペプチド，ACTH，NSE などの免疫組織化学検査が補助診断として用いられている。

治療は外科的腫瘍切除が第一選択となるが，進行例に対する化学療法や肝転移に対する選択的肝動脈塞栓術等も考慮される。また，神経内分泌物質による症状については，下痢に抗セロトニン薬，止痢薬，皮膚紅潮に抗ヒスタミン薬，喘息に対するステロイドなどが使用される。予後は診断時の進展度による。

なお，カルチノイド症候群は小児慢性特定疾患に登録されている。

10. 微絨毛封入体病

【概念・定義】腸管上皮細胞の微絨毛が腸管管腔に正常に局在出来ないために大量の下痢をきたし、水、電解質、重炭酸の喪失と栄養素の吸収障害を来す常染色体劣性遺伝性疾患。電子顕微鏡的に微絨毛の密度が疎で丈が低いことから先天性微絨毛萎縮症とも呼称される。

【疫学】英国では 20 万出生に 1 人の発症率と報告されている。本邦での正確な疫学は不詳であるが、欧米の報告に比してかなり発症率は低いと考えられている。

【病因】腸管上皮細胞の成熟過程で起こるべき細胞内での微細構造の移送に関わる機能異常により、微絨毛が腸管腔側に正常に局在できることが病因であり、

Myosin-Vb をコードする MYO5B 遺伝子はその原因遺伝子であることが 2008 年に Mueller T らによって報告されている。

【診断】特徴的な臨床症状(生後数日以内からの著しい水様性下痢と電解質異常)や便電解質所見が重要であるが、診断の確定には小腸粘膜生検が必要である。透過電子顕微鏡での観察で管腔側の微絨毛が疎で丈が短く、細胞質内に微絨毛構造が封入体となつてとどまっている像が観察される。光学顕微鏡では、PAS 陽性やアルカリフォスファターゼ染色、CD10 免疫染色によって細胞質内に微絨毛封入体が観察される。MYO5B 遺伝子解析が可能である。

【治療と予後】例外的に加齢とともに吸収能力が回復したとの報告もあるが、通常は小腸機能不全の状態で経静脈栄養からの離脱は不可能で、長期の合併症から小腸移植の適応となる。

文献

1) Ruemmele FM, Schmitz J and Goulet O. Review: Microvillous inclusion disease (microvillous atrophy). Orphanet Journal of Rare Diseases 2006, 1:22

2) Müller T, Hess MW, Schiefermeier N, Pfaller K, et al. MYO5B mutations cause microvillus inclusion disease and disrupt epithelial cell polarity. Nat Genet. 2008 Oct;40(10):1163-5.

3) Koepsell SA, Talmon G. Light microscopic diagnosis of microvillus inclusion disease on colorectal specimens using CD10. Am J Surg Pathol. 2010 Jul;34(7):970-2.

4) Thoeni CE, Vogel GF, Tancevski I et al. Microvillus inclusion disease: loss of Myosin vb disrupts intracellular traffic and cell polarity. Traffic. 2014 Jan;15(1):22-42.

1 1. トランスポーター異常症

1) 先天性クロール下痢症 (congenital chloride diarrhea; CCD)

回腸末端および結腸の腸管上皮における $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ イオンの輸送障害により、 Cl^- を腸管から大量に喪失する為、分泌性下痢が惹起され、低 Cl^- 血症及び代謝性アルカローシスを来す。それにより腸管内 HCO_3^- が欠乏し、便は酸性となり、二次的に Na^+/H^+ 交換輸送による Na^+ 吸収が減少する為、低 Na^+ 血症を来す。また、腎臓の Na^+/K^+ 交換輸送においては Na^+ 吸収が優先され、脱水による二次

性アルドステロン症も伴うので、低 K 血症が進行する。病因は 7q22-q31 上の Cl⁻/HCO₃⁻イオン輸送体蛋白を発現する *SLC26A3* 遺伝子変異である。下痢は胎児期より始まる為、母体に羊水過多を認める。

2) 先天性ナトリウム下痢症

小腸および結腸の腸管上皮 における Na⁺/H⁺イオンの輸送障害により、便中に Na⁺を大量に喪失する為、分泌性下痢が惹起される。先天性クロール下痢症にと異なり、便中 Na⁺は Cl⁻よりも高値となる。*SPINT2* 遺伝子・*GUCY2C* 遺伝子・*SLC9A3* 遺伝子の変異や肝と小腸上皮のミトコンドリア呼吸鎖酵素の complex1 の欠損に伴う Na⁺/H⁺イオンの輸送障害が報告されている。先天疾患であり、先天性クロール下痢症と同様に羊水過多、生直後からの重度の下痢を認める一方で、便中 Na は Cl よりも高値(100mEq/L 以上)となり、アシドーシスを示すことが異なる点である。

3) 先天性グルコース・ガラクトース吸収不全症 (glucose-galactose malabsorption; GGM)

小腸上皮からブドウ糖とガラクトース、およびそれらで構成される分子を吸収することができないために、出生後の哺乳開始とともに激しい下痢がはじまり、数日ないし数週のうちに重篤な脱水、低血糖やアシドーシスに陥る疾患である。その病因は、*SLC5A1* 遺伝子の変異により主に小腸上皮細胞の微絨毛でナトリウムとブドウ糖を一緒に取り込むトランスポーターである SGLT1 (sodium/glucose cotransporter) の機能が失われることにある。

なお、本疾患は小児慢性特定疾患に指定されており、疾患の詳細は小児慢性特定疾患情報センターのサイトで検索可能である。

(https://www.shouman.jp/details/12_1_3.html)

4) 果糖吸収不全症 (fructose malabsorption)

果糖の特異的トランスポーター機能低下のため、果糖を含む食品の摂取により下痢や腹部膨満をきたす先天疾患である。果糖は 6 炭素からなる単糖類で、3 つの形態で摂取される-単糖・二糖類およびオリゴサッカライドやポリサッカライドなどの多重合体である。果糖は浸透圧差を利用した膜輸送体蛋白である GLUT5 により輸送されるが、果糖の過量摂取により腸管内の膜輸送は容易に障

害され、腹部膨満や下痢、腹痛など様々な腹部症状を呈する。また、グルコースやガラクトースを輸送するトランスポーターである GLUT-2 も果糖の吸収に一部関わっている。水素呼気試験(hydrogen breath test: HBT) が診断に有用である。HBT は各種糖質の吸収不良がある場合に、その糖質の腸内発酵によって生じ呼気中に排出される水素ガスを測定するもので、糖質吸収不全や小腸内細菌過増殖の診断に有用である。

なお、本疾患は小児慢性特定疾患および指定難病には登録されていない。

1 2. 冊子縁酵素欠損症

1) 先天性乳糖不耐症 (congenital lactose intolerance)

【概念・定義】乳糖不耐症とは、ミルクに含まれる糖質である乳糖をグルコースとガラクトースに分解する乳糖分解酵素（ラクターゼ）の活性が低下しているために、乳糖を消化吸収できず、著しい下痢や体重増加不良をきたす疾患である。ラクターゼ活性低下の原因には、先天性の酵素欠損と二次性の酵素活性低下がある。ただし、哺乳類では生後一定期間ラクターゼ活性は非常に高く、授乳期を過ぎると活性が生理的に低下する。また、感染性腸炎などによる二次的なラクターゼ活性低下は原則として生理的活性レベルに回復するため、ここで述べる乳糖不耐症は新生児・乳児早期に発症する先天性なラクターゼ活性低下に基づく病態をさす。

【疫学】先天性の乳糖不耐症はまれであり、本邦でも海外でも正確な疫学は不詳であるが、最も高頻度とされるフィンランドでも 60,000 出生に 1 人とされている。

【病態】先天性の乳糖不耐症はラクターゼの構造遺伝子である LCT 遺伝子の異常によって引き起こされる。LCT 遺伝子の変異によってラクターゼ活性が障害された患児では、母乳やミルクに多量に含まれる乳糖を分解・吸収することができない。消化されずに大腸に流れ込んだ乳糖は激しい水様下痢（浸透圧性下痢）と大腸内での腸内細菌による乳糖の発酵のため、著しい腹部膨満や腹鳴をきたす。

なお、LCT 遺伝子の発現は MCM6 遺伝子と呼ばれる調節遺伝子の制御を受けており、通常はこの遺伝子の働きによって離乳期を過ぎると LCT 遺伝子からのラクターゼ産生が徐々に低下し、幼児期以降には乳児期以前に比して相対的に乳糖の消化吸収能力が低下する。このことは後天性、二次性の乳糖不耐症の

成因と関係している。

【症状】乳糖不耐症では、新生児期あるいは乳児早期に、哺乳後数時間ないし数日で著しい下痢を呈することで発症する。症状の発現時期や程度は残存ラクターゼ活性の程度による。ラクターゼ活性は加齢とともにさらに低下し、少量の乳糖（を含む食品）の摂取で著しい水様下痢と腹鳴、腹部膨満を呈するようになる。時に反復性の痙攣性腹痛を伴う場合がある。乳糖の摂取を中止することによって下痢や腹部症状は数時間から1日程度で治まる。

【診断】新生児期ないし乳児早期に出現する上記症状があり、乳糖の除去（無乳糖ミルクの投与）によって症状の改善が確認される場合に本症が疑われる。便の生化学的検査では $\text{pH} < 5.5$ 、便中 $\text{Na}^+ < 70 \text{ mEq/L}$ である。経口乳糖負荷試験で腹部症状を呈し、血糖値の上昇が 20 mg/dL 未満であり、呼気中水素ガス濃度が 20 ppm 以上上昇となる。グルコース・ガラクトース吸収不全症を否定するために経口ブドウ糖負荷試験でブドウ糖吸収が正常であることを確認することが望ましい。

【治療と予後】新生児・乳児期においては、母乳やレギュラーミルクの摂取を中止して無乳糖ミルクに切り替える。離乳期以降も乳糖、乳製品の摂取を禁止する。 β -ガラクトシダーゼ製剤（ガラクターゼ®、オリザチム®、ミルラクト®）がラクターゼ活性を補助するが、先天性乳糖不耐症に対しては酵素活性が不十分で効果が低い。米国などで販売されている Lactaid®（個人輸入が可能）は高活性で本疾患でも乳製品の摂取前に服用することで症状の発現を抑制することができる。本症は乳糖除去食や酵素製剤の併用によって日常生活への障害度は低く、生命予後は良好であるが、ラクターゼ活性が回復することは期待できない。

2) ショ糖・イソ麦芽糖分解酵素欠損症 (congenital sucrase-isomaltase deficiency)

【概念・定義】ショ糖・イソ麦芽糖分解酵素欠損症 (CSID) は、二糖類であるショ糖と麦芽糖を腸で分解する酵素の働きが欠損したり、著しく低下しているために、ショ糖、麦芽糖、および澱粉を小腸で分解して吸収することができず、砂糖や澱粉を摂取すると激しい下痢と腹部膨満をきたす先天疾患である。

【疫学】CSID の頻度はヨーロッパ系では 5,000 人に 1 人とされているが、グリ

ーンランド、アラスカ、カナダエスキモーでは非常に高く 20 人に 1 人とみなされている。アジア系人種では白人と比べてはるかに稀であるが、正確な疫学は不詳である。

【病態】ショ糖と麦芽糖は、二つの単糖が結合した構造をもつ二糖類であり、スクラーゼ・イソマルターゼという小腸上皮の冊子縁（微絨毛）に発現している分解酵素の働きによって、それぞれブドウ糖と果糖、および 2 分子のブドウ糖に分解されてはじめて小腸上皮から吸収される。これらは **sucrase-isomaltase (SI)** 遺伝子から作られるが、その変異によってそれぞれの酵素の活性が損なわれると、ショ糖や麦芽糖を単糖に分解することができなくなる。消化されずに大腸に流れ込んだ糖質は下痢や腹部膨満などの症状をもたらす。その構造特性から、通常スクラーゼ活性の方が低下しやすく、イソマルターゼ活性は比較的保たれていることが多い。SI 遺伝子は染色体 3q26.1 に存在し、本疾患は常染色体劣性遺伝形式をとる。

【症状】CSID の患児はブドウ糖水や母乳、ミルクでは下痢をきたさず、ショ糖を含むものを摂取した時点から下痢を発症する。症状の強さは摂取量によるが、著しい腹部膨満と腹鳴を伴って、大量の水様下痢を呈する。ジュースや果物の他、キャベツや白菜などの野菜類を摂取しても下痢が悪化する。ショ糖と澱粉・麦芽糖の摂取をやめると下痢は治まるが、診断が確定されないまま摂取を続けると重篤な脱水や体重増加不良の原因となる。ショ糖は少量でも強い症状をきたすのに対して、澱粉・麦芽糖では下痢・腹部膨満の程度が比較的軽い傾向がある。

【診断】発症の時期ときっかけ、悪化と改善に関する食事内容などについて注意深い問診を行うことで本症を積極的に疑うことができる。CSID でみられる下痢は糖質の消化不良による浸透圧性下痢であり、塩類の喪失を伴わず、大腸内での糖質の発酵過多のため便 pH が低くなる (pH <5.5)。乳児期の慢性、非感染性下痢の原因として、乳糖不耐症、食物アレルギー（乳、大豆など）との鑑別が必要である。特異的診断法としては、経口糖質負荷での血糖値測定と呼気中 H₂ ガス測定試験がある。経口的にブドウ糖、果糖、乳糖、麦芽糖、およびショ糖を負荷し、経時的に採取した呼気中の H₂ ガス濃度を測定し、基礎値から 20ppm 以上の濃度上昇が認められればその糖質の吸収障害があると判定される。小腸粘膜生検での酵素活性測定も有用であるが容易でない。米国では、2012 年より有償での遺伝子検査が可能となっている (University of Washington

Molecular Development Laboratory) が、現在は米国内のみが対象となっている。

【治療と予後】治療は、診断が疑われた時点でショ糖の摂取を中止することである。ショ糖はキャベツや白菜などの野菜類にも多く含まれているため、これらの摂取も中止する。乳糖の消化吸収は正常であるため、母乳やミルクは継続し、食事やおやつにはブドウ糖を使用する。澱粉は一度に多量でなければひどい下痢にならないことが多い。欧米ではスクラーゼ製剤である Sucraid®が医薬品として処方され、食事前と食事中に規定量を内服することでショ糖を摂取しても下痢を防ぐことができるが、本邦では入手不可能である。多くの患児では加齢とともに症状は軽くなることが知られているが、量的負荷が大きいと症状は免れない。

1 3. シュワッハマン・ダイヤモンド症候群 (Shwachman-Diamond syndrome)

【疾患概要】シュワッハマン・ダイヤモンド症候群 (Shwachman-Diamond syndrome: SDS) は膵外分泌の異常と血球減少、骨格異常を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患で、リボソーム生成に関与する SBDS 蛋白の異常である。治療としては膵酵素、脂溶性ビタミンの補充、貧血、血小板減少に対しては輸血、重症例では造血幹細胞移植が考慮される。

【病因 遺伝子】常染色体劣性遺伝形式をとり、患者の 90%が SBDS に変異を認める。SBDS はリボソームの生成や細胞の有糸分裂の際の紡錘体の安定化に関わっているとされている。

【疫学】世界における推定発症率は 75,000 人に 1 人とされ、本邦では 20 家系程度の報告がある。

【臨床症状】膵外分泌異常、血球減少、骨格異常を主な症状とする。膵外分泌異常による栄養吸収障害や好中球減少による易感染性、貧血や血小板減少、骨格異常、低身長などがみられる。

【治療】膵外分泌異常に対しては膵酵素補充と脂溶性ビタミン (A、D、E、K) の補充が行なわれる。好中球減少に対しては、抗生剤の投与や必要に応じて G-CSF 投与が行なわれる。重度の貧血や血小板減少にはそれぞれ輸血が行われるが、重症の場合や白血病、骨髄異形成症候群を伴う場合には造血幹細胞移植が選択される

【合併症】15~30%において骨髄異形成症候群 (MDS) や急性骨髄性白血病 (AML) を発症する。

【診断の手引き】

診断方法

1. 常染色体劣性遺伝
2. 好中球減少による易感染性、貧血、血小板減少

3. 腺外分泌異常
4. 骨格異常（低身長など）を伴うことが多い
5. 骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病を発症することが多い
6. 90%以上で SBDS 遺伝子に変異が認められる

上記臨床症状のもと SBDS 遺伝子解析により確定診断に至る

III. 疾患各論 2 : 難治性下痢症診断アルゴリズムの解説 : アルゴリズムに含まれていない疾患の解説

1. Toddler's diarrhea

【概念・定義】よちよち歩きの幼児 (toddler) 期に、非特異性の下痢が数週間から数ヶ月続く状態を toddler's diarrhea と呼ぶ。

【病因】真の原因は不明であるが、腸蠕動速度の相対的な亢進、不安定性から消化不良性下痢をきたすものと考えられ、幼児型の過敏性腸症候群とも解釈される。食事中の甘味料やジュースやスポーツ飲料を摂ることでソルビトールやフルクトース、コーンシロップなどの糖質が小腸で吸収されずに大腸に到達して浸透圧性の水様下痢が誘発されることも一因と考えられる。

【症状】下痢は1日3~10回程度であり、便性は泥状ないし水様で血便は見られない。腹痛を訴えることは少なく基本的に児の活気や食欲があり、通常のカロリーが与えられていれば成長発育に問題がない。

【治療・予後】甘味料を含む飲料の摂取を控えることが勧められるが、それ以外の食品除去は根拠に乏しく、乳製品や脂肪も制限する必要はない。水様下痢の回数が多いケースではロペラミド塩酸塩 (ロペミン®) が有効な場合がある。幼児期を過ぎるとともに自然軽快する。

2. ミトコンドリア呼吸鎖異常症(MRCD)腸症 (mitochondrial respiratory chain disorders -related enteropathy)

【概念・病因・症状】ミトコンドリアの役割うち最も重要なエネルギー (ATP) の生合成を担うのがミトコンドリア呼吸鎖複合体である。したがって、これまでミトコンドリア病とされてきた疾患群は、現在ではミトコンドリア呼吸鎖複合体異常症 (MRCD) と呼ばれ、いかなる症状、いかなる臓器・組織、いかなる年齢、そしていかなる遺伝形式でも発病しうる。従来ミトコンドリア病として知られていた疾患としては神経・筋肉の疾患が主であったが、心筋症、肝症のほか、慢性仮性腸閉塞症や難治性下痢症の原因であることが明らかとなってきた。便の性状は水様下痢を呈するが、便電解質は症例や投与している経腸栄養剤の種類によって様々であり、浸透圧性下痢と分泌性下痢のいずれかに分類することは難しい。

なお、本疾患は“ミトコンドリア呼吸鎖複合体欠損症”として小児慢性特定

疾患に登録され、“ミトコンドリア病”として指定難病に登録されている。さらに、指定難病の関連資料としてミトコンドリア病ハンドブック（PDF版）が発行されている（http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/mt_handbook.pdf）。

3. 無 β リポ蛋白血症

【概念・定義】無 β リポ蛋白血症はアポB含有リポ蛋白の欠如により著しい低コレステロール血症及び低トリグリセリド血症を来す、まれな常染色体劣性遺伝疾患である。アポB含有リポ蛋白であるカイロミクロン、VLDL、LDLが欠如しており、脂肪吸収障害とそれによる脂溶性ビタミン欠乏症が授乳開始時より持続するため、適切な治療を長期に継続しないと不可逆的な眼症状、神経障害を来しうる。1993年に本疾患においてMTPの遺伝子異常が同定され、MTP欠損症とも呼ばれる。

【病因】MTP遺伝子異常が病態形成に大きく関与する。MTPは肝細胞および小腸上皮細胞のミクロソーム分画に存在し、細胞内でのトリグリセリドやコレステロールエステルの転送を担う蛋白として同定された。肝・小腸で合成されたアポB蛋白にトリグリセリドが付加されVLDL及びカイロミクロン粒子が形成される過程にMTPが不可欠である。肝でのVLDL産生により末梢組織に必要なコレステロールの輸送がなされ、小腸でのカイロミクロン形成により脂肪が吸収される。この疾患ではMTPの欠損によりトリグリセリドと結合しないアポBは速やかに分解されて血中に分泌されない。

【症状】脂肪吸収障害と、それに伴う脂溶性ビタミンの吸収障害（特にビタミンE欠乏）を認める。患者は通常、生下時には明らかな異常はないが、授乳開始とともに脂肪吸収の障害により、脂肪便、慢性下痢、嘔吐と発育障害を呈する。また、脂溶性ビタミンの吸収障害により、思春期までに網膜色素変性などの眼症状、多彩な神経症状（脊髄小脳変性による運動失調や痙性麻痺、末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など）を呈する。ほかにビタミンK欠乏による出血傾向や心筋症による不整脈死の報告もある。

本疾患は“無 β -リポタンパク血症”として小児慢性特定疾患に登録され、“無 β リポタンパク血症”として指定難病に登録されている（指定難病264）。

4. アミラーゼ欠損症

【概念・定義】先天性のアミラーゼ欠損症は、膵アミラーゼ分泌能の成熟遅延が

原因とされている。一般的には多糖類の吸収が阻害されることで、発育障害やでんぷん顆粒を混じた発酵性の下痢をきたす。リパーゼやトリプシンなど他の膵酵素の活性低下を合併するものが多い。一方、家族内発生を認めた膵アミラーゼ単独欠損症の成人例が報告されており、稀ではあるが永続的な膵アミラーゼ欠損症も存在する。

【病因】成人例での膵アミラーゼ欠損症は、家族歴を有することから遺伝的要因が関与すると考えられる。

【症状】通常、膵アミラーゼ活性は生後3か月まではほとんど認められず、1歳で成人の1/4、2歳で1/2、5～10歳で9/10、10～15歳で成人値に達する。本症では膵アミラーゼ分泌能の成熟が遅延するため、人工乳や離乳食の負荷による消化不良便に始まり、特に他の膵酵素活性低下を合併する場合は体重増加不良を認めることもある。加齢とともに膵アミラーゼ活性は上昇する。成人例では便秘、軟便（脂肪性下痢）などを認めるが、無症状のこともある。

【診断】血中膵アミラーゼ活性に加え、十二指腸液採取による膵アミラーゼ活性を測定する。経口的にでんぷんを投与（50g/m²）しても血中グルコースの上昇を認めない（でんぷん負荷試験）。便クリニテストは陽性を示す。

【治療・予後】でんぷん除去食とし、糖質としては二糖類や単糖類を与える。リパーゼやトリプシン活性低下を合併する乳幼児例では、中鎖脂肪酸（MCT）ミルクを併用し、消化酵素配合剤や脂溶性ビタミン剤の補充を行う。予後は良好である。

5. エンテロキナーゼ欠損症

【概念・定義】本症は1969年 Hadorn らにより最初に報告された。エンテロキナーゼは十二指腸、空腸粘膜に存在し、トリプシノゲンを活性化してトリプシンにする働きがある。エンテロキナーゼが先天性に欠損することにより、蛋白質分解活性の完全な欠損を来す。

【疫学】発生頻度は不明であり、極少数の報告が存在する。同胞内発生があり遺伝形式は常染色体劣性遺伝と推測されている。2002年、本症家系において Holzinger らにより *PRSS7* 遺伝子変異が証明された。本症の報告はきわめて少ない。

【病因】先天性なエンテロキナーゼのみの選択的な欠損によりトリプシノゲンからトリプシンへの活性化がおこらないため、トリプシノゲン欠損症と同様に

摂取蛋白の分解および吸収が障害される。十二指腸液におけるトリプシン作用が失われるが、リパーゼ、アミラーゼは正常である。

【症状】蛋白の分解および吸収が障害されることにより、生後まもなくより重度の下痢を認め、重篤な低蛋白血症となり、浮腫、貧血、成長障害をきたす。

【治療・予後】蛋白分解酵素の投与、またエンテロキナーゼが含まれている消化酵素配合薬が効果的である。治療に対する反応性はよく、予後は良好である。

【診断方法】

A. 主要症状

1. 乳児期の下痢と体重増加不良

B. 検査所見

1. 十二指腸液にエンテロキナーゼ、トリプシン、キモトリプシンの活性を認めない。リパーゼ、アミラーゼ活性は正常である。しかし、*in vitro* でエンテロキナーゼを添加するとトリプシン活性が認められる。
2. 小腸粘膜生検で小腸上皮にエンテロキナーゼ活性を認めない。
3. *PRSS7* 遺伝子検査による変異検出する。

※ Aに該当し、さらにBの1があり、2または3に該当する場合を本症とする。

(補足) エンテロキナーゼは十二指腸、空腸粘膜に存在し、トリプシノゲンを活性化してトリプシンにする働きがある。従ってエンテロキナーゼ欠損症では、トリプシノゲンからトリプシンへの活性化が起こらない。

文献

- 1) Hadorn B, Tarlow MJ, Lloyd JK, Wolff OH. Intestinal enterokinase deficiency. *Lancet*. 1969 Apr 19;1(7599):812-3.
- 2) Holzinger A, Maier EM, Bück C, Mayerhofer PU, Kappler M, Haworth JC, Moroz SP, Hadorn HB, Sadler JE, Roscher AA. Mutations in the proenteropeptidase gene are the molecular cause of congenital enteropeptidase deficiency. *Am J Hum Genet*. 2002 Jan;70(1):20-5.

6. 先天性小腸上皮異形成症 (Tufting enteropathy)

【疾患概念】 Tufting enteropathy は生後数日以内の大量水様便で発症し、多くの症例では不可逆的な腸管不全のため経静脈栄養依存となる難治性下痢症の一

疾患である。

【疫学】常染色体劣性遺伝形式をとり、欧州では1例/50,000~100,000出生の頻度と推定されている。中東地域での報告が多く、これまで国内での報告例はない。

【診断】小腸生検組織の顕微鏡像で絨毛萎縮に加えて絨毛先端の上皮が毛玉様小房(tufts)を形成することが特徴的所見とされる。原因遺伝子として epithelial cell adhesion molecule をコードする *EpCAM* 遺伝子、及び Kunitz-type 2 serine-protease inhibitor をコードする *SPINT2* 遺伝子が報告された。

【症状】これらの遺伝子変異により下痢を来す機序の詳細は不明であるが、両遺伝子は共に腸管粘膜上皮細胞間の細胞接着の維持に関与しており、変異により粘膜上皮のバリア機能が失われ下痢を発症すると考えられている。

【治療・予後】本疾患の患者の多くは絶食や持続経腸栄養には反応せず、永続的な静脈栄養を必要とし、海外では小腸移植も実施されている。

参考文献

- 1) Goulet et al. Intestinal epithelial dysplasia (tufting enteropathy). Orphanet Journal of Rare Diseases. 2007;2:20.
- 2) Wu et al. Matriptase-mediated cleavage of EpCAM destabilizes claudins and dysregulates intestinal epithelial homeostasis. The Journal of Clinical Investigation. 2017;127(2):623-634.
- 3) Sivagnanam et al. Identification of EpCAM as the gene for congenital tufting enteropathy. Gastroenterology. 2008;135: 429-37.
- 4) Salomon et al. Genetic characterization of congenital tufting enteropathy: Epcam associated phenotype and involvement of SPINT2 in the syndromic form. Human Genetics. 2014;133:299-310.
- 5) 虻川大樹. 乳児難治性下痢症. 小児内科. 2009;12:1751-53.

7. Neurogenin-3 遺伝子異常症

【概念・病因】Neurogenin-3 (NEUROG3) は、組織発生・分化における様々な局面を制御する塩基性 helix-loop-helix (bHLH) 因子のひとつで、消化管の内分泌細胞、Panrth 細胞や杯細胞の発生・分化に関与している。ヒトにおける NEUROG3 のホモ接合体変異 (Neurogenin-3 遺伝子異常症) は、2006年に

Wang Jらによって報告された。本疾患では、腸上皮において chromogranin A など免疫染色で描出される内分泌細胞 (enteroendocrine cells) がなく、膵臓では β 細胞からのインスリン分泌が障害され、先天性吸収不全性下痢と小児期発症の I 型糖尿病を発症する。発症頻度は不明である。米国、トルコ、および中国から症例報告があるが、本邦での報告はまだない。

文献

1) Wang J, Cortina G, Wu SV et. al. Mutant neurogenin-3 in congenital malabsorptive diarrhea. N Engl J Med. 2006 Jul 20;355(3):270-80.

2) Pinney SE,* Jennifer Oliver-Krasinski J,* Linda Ernst L, et. al. Neonatal diabetes and congenital malabsorptive diarrhea attributable to a novel mutation in the human neurogenin-3 gene coding sequence. J Clin Endocrinol Metab, July 2011, 96(7):1960–1965.

8. 代理ミュンヒハウゼン症候群(Münchhausen syndrome by proxy : MSBP)

【疾患概念】 こどもを病気に仕立ててしまう親 (おもに母親) の精神疾患であり、児童虐待の一型として認識されている。各種の検査や適切な治療にも関わらず、長期間に及ぶ不自然な下痢を呈する場合は、本疾患を疑って母子分離を試みる必要がある。診断が確定しない場合は不幸な転帰をとりうる疾患であることを十分に認識すべきである。

【病因・病態】 MSBP の基本病因として、加害者自身に Münchhausen syndrome もしくは虚偽性障害 (factitious disorder) と診断される精神疾患があることが少なくない。加害者はほとんどの場合女性で、14～30%は医療関係者である。英国と米国からの事例報告が多いが、世界中から報告があり、特定の文化圏や社会的・医療的システムに限られる疾患ではない。

【特徴】

1. 身体的・心理的な徴候・症状、検査結果を意図的に偽装、または作出する。
2. 行動の動機は病児の献身的な養育者の役割を演じることにある。
3. 行動の外的動機 (詐病のような経済的利得、法的責任の回避、または身体的健康の向上) を欠如している。

【MSBP を疑う徴候】

1. 医学的に不自然な病的状態が持続・または反復する。
2. 病歴、検査所見と児の状態に相違がある。
3. 経験ある臨床家に “今まで見たことがない” 稀な疾患を想定させる。

4. 保護者が付き添っているときに症状が生じる。
5. 保護者は常に子どもから離れない。
6. 子どもはしばしば治療を受け入れることが出来ない。
7. 子どもの病気に関して保護者の不安は、医療スタッフが危惧しているほどではない。
8. 適切な治療に反応しない
9. 養育者と分離すると症状が落ち着く
10. 家庭内に過去に説明できない乳児の突然死の既往がある

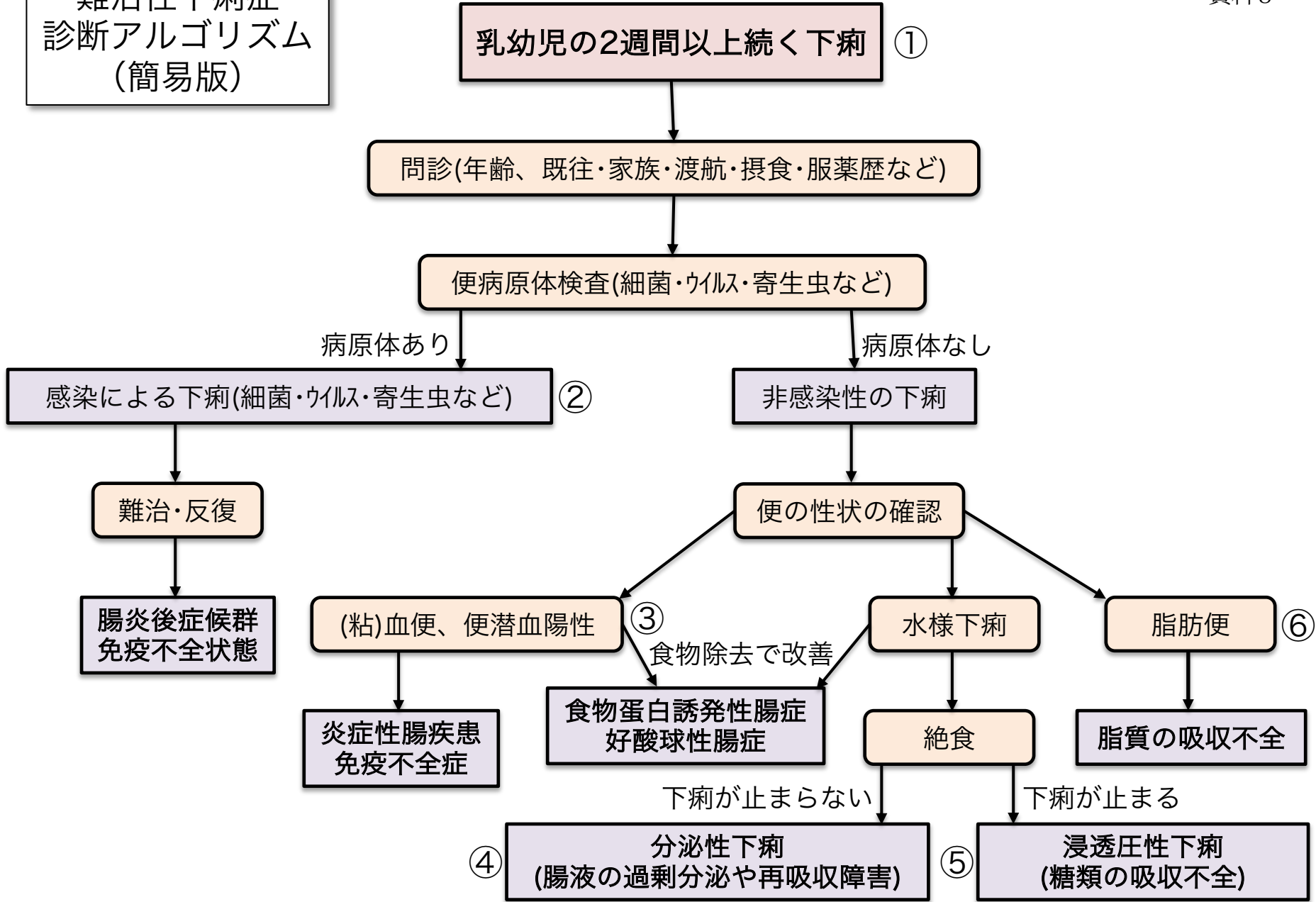
【診断の手順】

1. 子どもの病歴を詳細に取り、今までその家族と関わった医療・福祉・学校関係者から、各時点の症状と検査結果、加害者の結果を説明した時の反応や態度を、直接会って確認する
2. 直接、加害者の口から今までの病歴を詳細に聴取する。（出来るだけ録音・録画をする）
3. 母以外の家族と面会する
4. 母親に Münchausen syndrome や原因不明の病歴がないか、母親の主治医と連絡をとる
5. MSBP が疑われた時は、院内虐待対応チーム、児童相談所、弁護士とともに法的介入が出来る準備を行う。
6. 子どもを加害者と分離して、最低でも 3 週間、出来れば 6 週間、子どもを観察し、加害者の訴える症状や問題行動の推移を確認する。
7. MSBP の場合、子どもの異常行動や症状の背景に常に中毒を念頭に置き、必要に応じ各種検体の保存を行う。

文献

- 1) 子ども虐待対応医師のための子ども虐待対応・医学診断ガイド
https://beams.childfirst.or.jp/shared/pdf/BEAMS_Stage2.pdf
- 2) 小川厚：子どもを代理とした Münchausen 症候群．小児科診療
79(suppl.):134, 2016

難治性下痢症
診断アルゴリズム
(簡易版)



難治性下痢症診断アルゴリズムの解説(簡易版)

①「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を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。

② 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。

③ 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。

④ 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。

⑤ 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。

⑥ 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。



Original Article

Shwachman–Diamond syndrome: Nationwide survey and systematic review in Japan

Tamaki Ikuse,^{1,2}  Takahiro Kudo,^{1,2} Katsuhiko Arai,^{1,3} Yoshimitsu Fujii,^{1,5} Shinobu Ida,^{1,6} Tomohiro Ishii,^{1,8} Sotaro Mushiake,^{1,9} Kouji Nagata,^{1,10} Hiroshi Tamai,^{1,7} Akira Toki,^{1,4} Takeshi Tomomasa,^{1,13} Kosuke Ushijima,^{1,12} Tadahiro Yanagi,^{1,12} Takeo Yonekura,^{1,8} Tomoaki Taguchi^{1,10,11} and Toshiaki Shimizu²

¹Study Group for Rare and Intractable Chronic Gastrointestinal Diseases supported by Health Labour Sciences Research Grant, Ministry of Health Labour and Welfare; ²Department of Pediatrics, Juntendo University Faculty of Medicine, ³Division of Gastroenterology, National Center for Child Health and Development, ⁴Division of Pediatric Surgery, Department of Surgery, Showa University School of Medicine, Tokyo, ⁵Division of Pediatrics, Department of Medicine, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, Miyagi, ⁶Osaka Women's and Children's Hospital, ⁷Department of Pediatrics, Osaka Medical College, Osaka, Departments of ⁸Pediatric Surgery and ⁹Pediatrics, Kindai University Nara Hospital, Nara, ¹⁰Department of Pediatric Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ¹¹Children's Medical Center, Kyushu University Hospital, ¹²Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine, Fukuoka and ¹³PAL Children's Clinic, Gunma, Japan

Abstract **Background:** Shwachman–Diamond syndrome (SDS) is a rare multisystem disorder associated with exocrine pancreatic insufficiency. The present study reports the results of a nationwide survey and a systematic review on SDS to develop consensus guidelines for intractable diarrhea including SDS.

Methods: Questionnaires were sent to 616 departments of pediatrics or of pediatric surgery in Japan in a nationwide survey. A second questionnaire was sent to doctors who had treated SDS patients and included questions on clinical information. Additionally, a systematic review was performed using digital literature databases to assess the influence of medical (i.e. non-surgical) treatment on SDS prognosis.

Results: Answers were received from 529 institutions (85.9%), which included information on 24 patients with SDS (median age, 10.4 years; male, $n = 15$) treated from January 2005 to December 2014. Although 75% of patients received pancreatic enzyme replacement therapy, there was no significant association between treatment and prognosis. Systematic review identified one clinical practice guideline, two case series, eight case reports and 26 reviews. Patient information from those studies was insufficient for meta-analysis.

Conclusions: The rarity of SDS makes it difficult to establish evidence-based treatment for SDS. According to the limited information from patients and published reports, medical treatment for malabsorption due to SDS should be performed to improve fat absorption and stool condition, but it is not clear whether this treatment improves the prognosis of malabsorption.

Key words congenital malabsorption, diarrhea, pancreatic exocrine insufficiency, Shwachman–Diamond syndrome, steatorrhea.

There are rare chronic intractable digestive diseases that are not medically or clearly defined. Intractable diarrhea is one such rare disease. Intractable diarrhea often results from congenital malabsorption of nutrients due to congenital defects in luminal and brush border processing, absorption in the intestinal mucosa or transport into the circulation. Furthermore, multiple conditions may exist concurrently. Congenital malabsorption occurs in many rare diseases that have resulted

from an unidentifiable cause and, without a clearly established treatment, have a considerably high risk of disability.

Shwachman–Diamond syndrome (SDS, also known as Shwachman–Bodian–Diamond syndrome), one of the congenital malabsorption diseases, is an autosomal recessive multisystem disorder associated with exocrine pancreatic insufficiency, bone marrow dysfunction and skeletal abnormalities. Exocrine pancreatic insufficiency leads to malabsorption of fat and fat-soluble vitamins.¹ SDS is caused by a mutation in *Shwachman–Bodian–Diamond syndrome (SBDS)*, chromosomal position 7q11. Given that SDS is a rare inherited syndrome with an estimated incidence of 1/76 000² based on the Canadian population, its true incidence and status in Japan are unknown. The aim of the present study was therefore to develop

Correspondence: Takahiro Kudo, MD PhD, Department of Pediatrics, Juntendo University Faculty of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan. Email: t-kudo@juntendo.ac.jp

Received 20 July 2017; revised 11 December 2017; accepted 24 May 2018.

consensus guidelines using a nationwide survey, and to carry out a systematic review to advance the medical standard regarding intractable diarrhea.

Methods

Ethics

This study was reviewed and approved by the Institutional Ethics Committee of Osaka Women's and Children's Hospital (no. 779 in 2015).

Nationwide survey and questionnaire

The survey was conducted by mailing a questionnaire to a total of 616 institutions throughout Japan (518 institutions of pediatric internal medicine approved by the Japan Pediatric Society as Board-certified pediatrician training facilities, and 98 institutions of pediatric surgery approved by the Japanese Society of Pediatric Surgeons as providing pediatric surgical services). The questionnaire asked whether the doctor had treated any cases of congenital malabsorption including SDS, congenital sucrase–isomaltase deficiency, congenital lactose intolerance, enterokinase deficiency, pancreatic lipase deficiency, glucose–galactose malabsorption, congenital chloride diarrhea, congenital sodium diarrhea, fructose malabsorption, abetalipoproteinemia, microvillus inclusion disease, tufting enteropathy, primary intestinal lymphangiectasia, autoimmune enteropathy, immunodysregulation, polyendocrinopathy and enteropathy X-linked (IPEX) syndrome, celiac disease, vasoactive intestinal peptide (VIP)oma, multiple endocrine neoplasia, infant intractable diarrhea and mitochondrial respiratory chain disorders between January 2005 and December 2014. We also provided a set of diagnostic criteria for each disease to ensure a uniform method of diagnosis (the criteria for SDS are given in Table 1¹). Responses were received from 431 institutions of pediatric internal medicine (431/518; 83.2%) and from 98 surgical institutions (98/98; 100%). Thirty-three treated SDS patients were reported from 23 institutions. A second questionnaire was then sent out, requesting the following information: age (at onset, diagnosis and at present), sex, body height and weight (at diagnosis and at present), symptoms, family history, diagnostic examination (blood and stool examinations and molecular testing for *SBDS* mutation), treatment, complications, school attendance, working experience and prognosis. We ultimately received detailed information on 24 SDS patients from 18 institutions.

Systematic review

Defining the clinical question

Development of clearly established treatment that improves the prognosis of SDS is a key clinical issue. To identify the association between medical (i.e. non-surgical) interventions and outcomes (development, non-handicapped school attendance rate, employment rate, necessity of treatment, quality of

Table 1 Clinical and molecular diagnostic criteria for SDS (reproduced from Dror *et al.*¹ with permission)

<p>Diagnostic criteria</p> <p>Clinical diagnosis:</p> <p>Fulfill the combined presence of hematological cytopenia of any given lineage (most often neutropenia) and exocrine pancreas dysfunction</p> <p>Hematologic abnormalities may include:</p> <ol style="list-style-type: none"> Neutropenia $<1.5 \times 10^9/L$ on at least 2 occasions over at least 3 months Hypoproliferative cytopenia detected on 2 occasions over at least 3 months <p>Tests that support the diagnosis but require corroboration:</p> <ol style="list-style-type: none"> Persistent elevation of hemoglobin F (on at least 2 occasions over at least 3 months apart) Persistent red blood cell macrocytosis (on at least 2 occasions over at least 3 months apart), not caused by other etiologies such as hemolysis or a nutritional deficiency <p>Pancreatic dysfunction may be diagnosed by the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> Reduced levels of pancreatic enzymes adjusted for age (fecal elastase, serum trypsinogen, serum (iso)amylase, serum lipase) <p>Tests that support the diagnosis but require corroboration:</p> <ol style="list-style-type: none"> Abnormal 72 h fecal fat analysis Reduced levels of at least 2 fat-soluble vitamins (A, D, E, K) Evidence of pancreatic lipomatosis (e.g. ultrasound, CT, MRI, or pathological examination of the pancreas by autopsy) <p>Additional supportive evidence of SDS may arise from:</p> <ol style="list-style-type: none"> Bone abnormalities Behavioral problems Presence of a first degree-family member diagnosed before with SDS <p>Other causes of pancreatic insufficiency should be excluded, in particular when the <i>SBDS</i> gene mutation analysis is negative</p> <p>Molecular diagnosis: biallelic <i>SBDS</i> mutation</p> <p>Positive genetic testing for <i>SBDS</i> mutations known or predicted to be deleterious, e.g. from protein modeling or expression systems for mutant <i>SBDS</i></p> <p>Caveats:</p> <p>Many situations arise when molecular diagnosis is NOT confirmatory in the presence of clinical symptoms:</p> <p>No identified mutations (approx. 10% of cases)</p> <p>Mutation on one allele only</p> <p>Gene sequence variations that have unknown or NO phenotypic consequence:</p> <p>A novel mutation, such as a predicted missense alteration, for which it is not yet possible to predict whether it is disease-causing.</p> <p><i>SBDS</i> polymorphisms on one or both alleles. Large population studies may be needed to exclude a sequence polymorphism as a bona fide irrelevant variant.</p>

CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; SBDS, Shwachman-Bodian-Diamond syndrome; SDS, Shwachman–Diamond syndrome.

life and life expectancy), we stated the clinical question as follows: can medical treatment for malabsorption in SDS improve prognosis?

Identification of evidence

The electronic databases PubMed, Cochrane Library and ICHUSHI (Japan's largest medical-literature database) were searched in December 2015 using the following strategy.

Articles published in English and Japanese were included. For PubMed, we performed a detailed search as follows: (((“Shwachman syndrome”[Supplementary Concept]) OR (Shwachman–Diamond[TW]) OR (Shwachman-Bodian[TW]) OR (“Shwachman syndrome”[TIAB]) OR (“Shwachman’s syndrome”[TIAB]) OR (“Pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction”)) AND English[LA] NOT (Animals[MH] NOT Humans[MH]) AND 1985 : 2015[DP]) AND ((therapy[TW]) OR (“Enzyme Therapy”[Mesh] OR “Enzymes/therapeutic use”[Mesh]) OR (“pancreatic enzyme”[TW] OR “pancreatic enzymes”[TW]) OR (“Treatment Outcome”[Mesh]) OR (systematic[SB] OR guideline[TW]) OR (“Failure to Thrive”[Mesh]) OR (“Growth and Development”[Mesh])). A total of 117 articles were retrieved. For Cochrane Library, we performed a detailed search as follows: Shwachman syndrome: ti, ab, kw (word variations have been searched) or Shwachman–Diamond: ti, ab, kw (word variations have been searched), and found three articles. For ICHUSHI, we performed detailed search as follows: (((shwachman-diamond/AL) or (Shwachman syndrome (in Japanese) TH) or (shwachman/AL))) and (PT = except record of proceedings (in Japanese) and CK = human (in Japanese)), and found 78 articles. A total of 198 articles were retrieved from the combined searches.

Study selection

Two reviewers (T.I. and T.K.) independently performed the primary screening based on title and abstract. Studies were considered eligible for inclusion if they related to any medical treatment for absorption disorder or to prognosis. We applied the following exclusion criteria: (i) papers not written in English or Japanese; (ii) research not involving humans (e.g. *in vitro* or animal research); and (iii) papers restricted to oncological complications. Articles that could not be judged in primary screening were retained for secondary screening. The results of the two reviewers were cross-checked, and a dataset for secondary screening was prepared, and 62 full-text articles were collected. Two reviewers (T.I. and T.K.) independently read full-text articles, and performed the secondary screening. Articles that met the inclusion criteria were selected independently, and the results of the two reviewers were cross-checked. When the two reviewers had different opinions that

could not be resolved by discussion, a third person was invited to make a final decision. We ultimately identified 37 studies addressing the medical treatment for malabsorption or prognosis in SDS.^{1,3–38} The strength of evidence for each study was determined according to the Medical Information Network Distribution Service (MINDS) *Handbook for Clinical Practice Guideline Development 2014* of the Japan Council for Quality Health Care,³⁹ and Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE),⁴⁰ and an evidence table constructed.^{1,3–38}

Statistical analysis

Statistical analysis to compare patients was performed using paired *t*-test. We also used multiple regression analysis to assess the associations between interventions and outcomes. $P < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Evaluation of physical size

To calculate height and weight SD scores, we used the data from the National Growth Survey on Preschool Children (2000) conducted by the Ministry of Health, Labour and Welfare and the data from the School Health Survey (2000) conducted by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology in Japan.

Results

Nationwide survey

Detailed information was analyzed from 24 SDS patients from 18 institutions consisting of 15 male and eight female patients (one unknown) with a median age of 10.4 years (range, 1.3–34.7 years) at the point of survey. At the point of diagnosis, the median age was 1.6 years (range, 0–17.0 years; Fig. 1a). Thus, the median time between diagnosis and survey was 6 years 3 months (range, 8 months–34 years 3 months; Fig. 1b). The median height and weight SD scores at diagnosis were -2.68 SD (range, -6.19 to 3.23 SD) and -1.93 SD (range, -5.2 to 0.95 SD), respectively. At the point of survey, the median height and weight SD scores were -2.5 SD

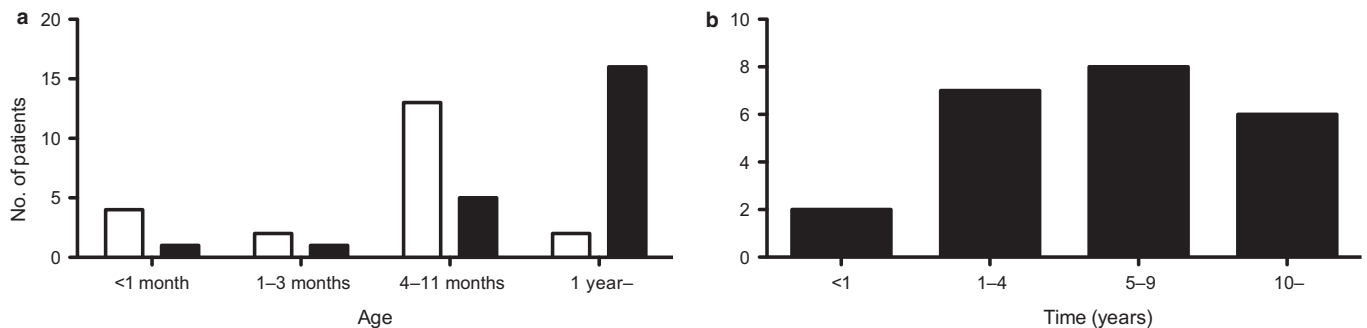


Fig. 1 Distribution of (a) age at (□) onset and (■) diagnosis in Shwachman–Diamond syndrome patients, and (b) time from diagnosis to the survey (median time, 6 years 3 months; range, 8 months–34 years 3 months).

Table 2 Primary symptoms in SDS ($n = 24$)

Symptom	No. patients	%
Failure to thrive	11	50.5
Elevation of serum liver enzymes	8	36.4
Diarrhea	5	22.7
Pyrexia	5	22.7
Vomiting	2	9.1
Neutropenia	2	9.1
Abdominal pain	1	4.5
Loss of consciousness; convulsion	1	4.5
Constipation	1	4.5
Anemia	1	4.5
Short stature	1	4.5
Pale stool	1	4.5
Hypothyroidism	1	4.5
Unknown	1	4.5

SDS, Shwachman–Diamond syndrome.

(range, -5.08 to -0.11 SD) and -1.45 SD (range, -3.43 to 0.34 SD), respectively. Therefore, the mean height and weight SD scores were significantly lower for SDS patients. Meanwhile, the difference in SD score between the points of survey and diagnosis was not significant (height, $P = 0.59$; weight, $P = 0.24$).

Primary manifestations were seen most frequently at 3–11 months, constituting 61.9% of cases, while 69.6% of the patients were diagnosed at ≥ 1 year old. With regard to primary symptoms, failure to thrive was seen most frequently (50.5%; Table 2). At diagnosis, 73.9% of patients had stool problems such as steatorrhea (39.1%) and loose stool (30.4%; Fig. 2a), but these had mostly resolved at the point of survey (normal stool, 86.4%). Although fecal fat excretion in healthy young children is < 3 g/day, the ability to assimilate fat varies with age.⁴¹ Given the lack of a clear definition of steatorrhea with regard to patient age, confirmation of steatorrhea was left to each attending physician. In nine patients with steatorrhea at diagnosis, all five with Sudan III stain for fecal fat excretion were positive. Although 31.6% of patients had ≥ 5 defecation events per day when diagnosed, the frequency of defecation decreased to < 5 times per day in all patients at the time of the survey (Fig. 2b).

With regard to blood cell count, significantly higher hemoglobin ($P = 0.008$; Fig. 3d) and fewer thrombocytes ($P = 0.021$; Fig. 3e) were observed at the point of survey than at diagnosis. To evaluate pancreatic exocrine function, *N*-benzoyl-L-tyrosyl-p-aminobenzoic acid (BT-PABA) test or Sudan III stain were carried out to determine the level of fecal fat to diagnose steatorrhea. In eight cases BT-PABA test was performed, and all results were clearly decreased ($< 71\%$) with an average of $33.1 \pm 17.2\%$. In 14 cases Sudan III stain was performed, and 10 patients had positive results (71.4%). Although one patient had to be excluded, on genetic analysis in 21 patients, mutations in *SBDS* were noted in 18 patients (85.7%; Table 3). Nine of these patients with multiple mutations in *SBDS* were from six families. When the family members of these nine patients were tested, five families were found to have the same mutations in *SBDS*.

Treatment for malabsorption with pancreatic exocrine insufficiency was performed in 18 patients (75%; Table 4). All 18 patients received pancreatic enzyme supplementation, and six patients also received fat-soluble vitamin supplementation. Of 18 patients, 12 were treated with enteric coated microsphere preparations and the other four patients (excluding two with insufficient information) took non-coated medicines when they received pancreatic enzyme supplementation. A significant relationship between very high-dose pancreatic enzyme supplementation and fibrosing colonopathy in patients with cystic fibrosis has been suggested.⁴² Given that the present questionnaire did not include questions about complications with treatment, the prevalence of fibrosing colonopathy in the present 24 SDS patients is not known. One patient was given H2 blockers. Eight patients were treated with artificial formula such as elemental diet, polymeric formula, hydrolyzed formula and medium-chain triglyceride (MCT) formula. Three patients temporarily needed assisted feeding using nasogastric or nasojejunal tube. No patient had long-term parenteral nutrition.

Complications occurred in 16 patients (69.6%, excluding one patient with insufficient information). Pancytopenia was seen most frequently ($n = 8$; 34.8%). Oncological or neoplastic complications were detected in three patients (13.0%):

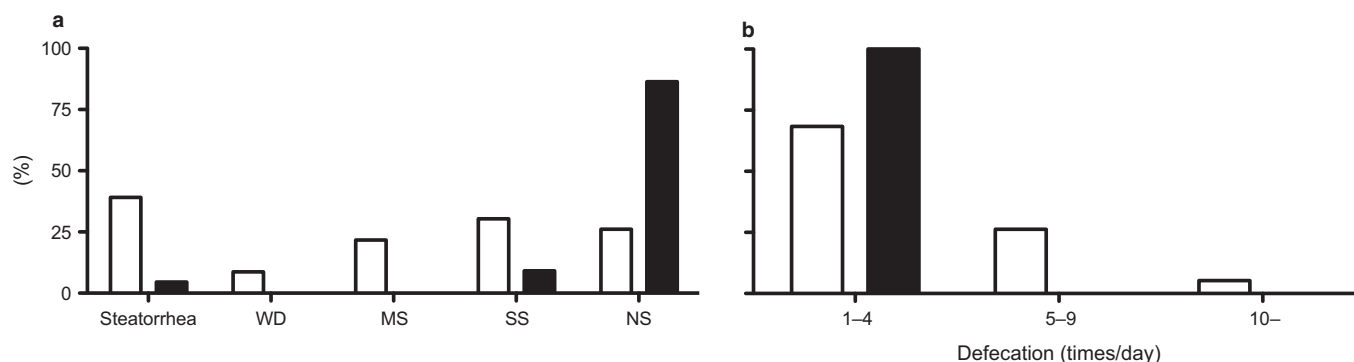


Fig. 2 (a) Prevalence of stool conditions and (b) frequency of defecation at (□) diagnosis and (■) survey in Shwachman–Diamond syndrome patients. MS, mushy stool; NS, normal stool; SS, soft stool; WD, watery diarrhea.

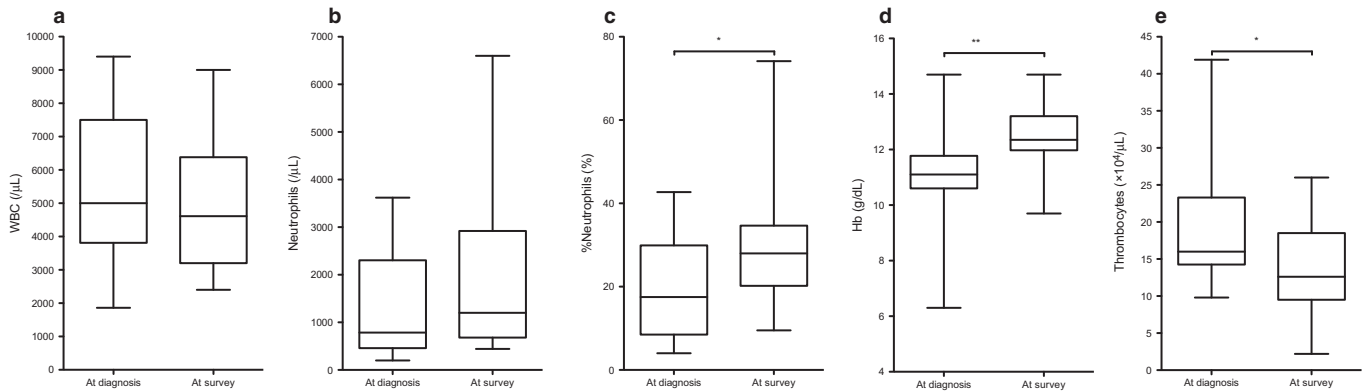


Fig. 3 Change in (a) white blood cells (WBC), (b) neutrophils, (c) % neutrophils, (d) hemoglobin (Hb) and (e) thrombocytes, from diagnosis to survey in Shwachman–Diamond syndrome patients. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$. Central box, IQR; horizontal line, median; whiskers, minimum and maximum.

Table 3 Molecular testing for mutations in *SBDS*

	<i>n</i>	%
Molecular testing (<i>n</i> = 23)		
Performed	21	91.3
Not analyzed	2	8.7
Location (<i>n</i> = 21)		
Total	18	85.7
c.258+2T>C	13	61.9
c.183_184TA>CT	11	52.4
c.201A>G	3	14.3
c.97A>G	2	9.5
c.292_295delAAAG	1	4.8
c.141C>T	1	4.8
Unknown	3	14.3
Not detected	3	14.3
(c.183_184TA>CT/c.258+2T>C)	7	33.3
(c.183_184TA>CT/c.201A>G/c.258+2T>C)	2	9.5
(c.97A>G/c.258+2T>C)	2	9.5
(c.141C>T/c.183_184TA>CT/c.201A>G/c.258+2T>C)	1	4.8
(c.258+2T>C/c.292_295delAAAG)	1	4.8
Family history of mutations	No. patients	No. families
Both parents	5	4
One parent	2	1
Not detected	1	1

SBDS, Shwachman-Bodian-Diamond syndrome.

acute myeloblastic leukemia with minimal maturation; myelodysplastic syndrome; and pancreatoduodenal carcinoma. Bone marrow transplantation was performed in two patients. Delayed puberty was seen in a female patient.

At the point of survey, 21 patients were still living (95.5%), two patients had no recorded information, and one patient had died of pancreatoduodenal carcinoma aged 24 years old. Of 13 patients with information on school attendance, 15.4% of patients attended special classes for handicapped children. Three of four patients >18 years old had been employed, excluding one with lack of data. Twenty-one patients continue to receive outpatient treatment, and three of four patients >18 years old still consult with pediatricians.

Table 4 Treatment for malabsorption with pancreatic exocrine insufficiency

Treatment	No. patients	%
Pancreatic enzyme replacement	18	75.0
Fat-soluble vitamin supplementation	6	25.0
(vitamin A)	3	12.5
(vitamin D)	2	8.3
(vitamin E)	2	8.3
(vitamin K)	2	8.3
(multivitamin supplement)	3	12.5
Vitamin B7	3	12.5
Elemental diet	2	8.3
MCT supplementation	5	20.8
I.v. LCT supplementation	1	4.2
Not performed	6	25.0

LCT, long-chain triglyceride; MCT, medium-chain triglyceride.

On multiple regression analysis, no correlation was observed between interventions and outcomes with regard to height and weight SD scores, time elapsed between diagnosis and survey, school attendance, or employment as objective variables. Additionally, no correlations were observed for height and weight SD scores at survey, existence of stool problems, frequency of defecations and necessity of supplement therapy (pancreatic enzymes or fat-soluble vitamins) as explanatory variables.

Systematic review

We searched three electronic databases to identify the relationship between medical treatment and prognosis of SDS patients. On PubMed, 24 articles were identified, consisting of a clinical practice guideline,¹ two case series,^{3,4} six case reports,^{5–10} and 15 reviews.^{11–25} On ICHUSHI, 13 articles were identified: two case reports^{26,27} and 11 reviews.^{28–38} No articles were identified in the Cochrane Library. No randomized controlled trials (RCT), meta-analyses, systematic reviews or case-control studies were retrieved.

In these reports, pancreatic enzyme replacement therapy,^{3–16,18–32,34–38} fat-soluble vitamins^{1,3,5,11,13,16,22,23} and trace

element³ supplementation, parenteral nutrition therapy^{27,29} and intake of MCT formula^{28,36} were performed as medical interventions, and these treatments often improved the condition of malabsorption and provided relief from steatorrhea and diarrhea in several reports.^{5,6,8,24,31,37} Pichler *et al.*³ noted a high prevalence of deficiencies of vitamins A and E and of trace elements such as zinc, copper, and selenium, despite adequate supplementation of pancreatic enzyme replacement. Moreover, most children remained consistently short in stature and lower in weight despite appropriate therapy.^{1,3,15,16,19,22,23} No reports mentioned an alteration of prognosis owing to medical treatment. Many reports referred to spontaneous improvement of pancreatic exocrine function by 4 years of age in almost 50% of patients.^{1,4,11–13,15–20,23,24,31,33–35,37,38} Dror reported a median survival time in SDS patients of 35 years of age.¹⁵

In the present systematic review, we obtained clinical information on 46 patients in two case series^{3,4} and eight case reports.^{5–10,26,27} The age range was 0.25–19 years old. Pancreatic exocrine insufficiency was noted in 39 patients; 43 patients had pancreatic enzyme replacement; and nine patients had fat-soluble vitamin supplementation. While only three reports mentioned improvement in malabsorption and stools,^{5,6,8} most reports did not refer to prognosis. In the Pichler *et al.*³ study, for 21 patients the median height SD score was -2.4 SD (range, -5.3 to 0.6 SD) and the median weight SD score was -1.6 SD (range, -4.4 to 0.9 SD).

Discussion

Clinical features

Shwachman–Diamond syndrome is a rare congenital disorder with an estimated incidence of 1/76 000,² and is characterized by exocrine pancreatic insufficiency, bone marrow dysfunction and skeletal abnormalities. We sent a questionnaire to 616 institutions of pediatric medicine throughout Japan, and received responses from 529 institutions (529/616; 85.9%). Despite a high response rate, we obtained information on only 24 SDS patients treated from January 2005 to December 2014 after removing duplicated data. Although SDS is an autosomal recessive disorder, the male : female ratio is 1.7:1.⁴³ In the present survey, there were more male patients compared with past reports, and the male : female ratio was 1.88:1. SDS presents with a wide range of abnormalities and symptoms. The most common manifestations are pancreatic exocrine insufficiency, elevated serum liver enzymes, growth failure and neutropenia. A total of 90% of SDS patients have suspected pancreatic dysfunction before 1 year of age, due to symptoms such as steatorrhea.^{16,44} Hepatomegaly and elevation of serum liver enzymes are common in pediatric SDS. Elevated serum liver enzymes are seen in up to 75% of patients.¹ Growth failure is also a common feature in the first year of life. In the first year of life, more than half of SDS patients drop below the 3rd percentile for both height and weight.⁴⁴ Failure to thrive was the most common primary manifestation, constituting 50% of the present cases. The second most frequent

primary symptom was elevation of serum liver enzymes, which comprised 36.4% of cases. Primary manifestations were observed in 90.5% of patients before their first birthday, as previously reported.^{1,16,44} In contrast, 69.6% of patients were diagnosed with SDS at >1 year of age, with a median age of 1.58 years (range, 0–17.0 years) at diagnosis. Given that failure to thrive or elevation of serum liver enzymes can be observed in many diseases, it is often difficult to differentiate SDS correctly in the early stage due to the rarity of the disease. Failure to thrive is seen in many patients with congenital malabsorption. To reduce the time from occurrence to diagnosis, we need simpler methods to diagnose SDS. Therefore, development of consensus guidelines may contribute to progress in establishing medical standards on intractable diarrhea including congenital malabsorption.

Diagnosis

The clinical diagnosis of SDS is established on evidence of characteristic pancreatic exocrine dysfunction and hematological abnormalities. Other known causes of pancreatic exocrine dysfunction and bone marrow failure such as cystic fibrosis, Pearson disease and cartilage-hair hypoplasia should be ruled out. Table 1 lists the diagnostic criteria of SDS according to US guidelines.¹ Although characteristic manifestations are usually seen in many cases, diagnosis is often difficult, as the duration from occurrence to diagnosis implies. Therefore, molecular testing is very useful for diagnosis. Ninety percent of SDS patients harbor at least one mutation of *SBDS*.^{45,46} In the present survey, several mutations of *SBDS* were identified in 85.7% of patients. Although approximately 10% of patients may be negative for mutations, it is advisable to test for mutations in *SBDS* in most cases of suspected SDS, and genetic analysis may lead to diagnosis in complex cases.

The BT-PABA test, 72 h fecal fat balance, and fecal elastase or serum pancreatic enzyme concentration (i.e. immunoreactive trypsinogen and pancreatic (iso) amylase) are used to assess patients with a suspected diagnosis of SDS for evidence of pancreatic dysfunction. Although fecal elastase measurement, which is a non-invasive method, has a high level of sensitivity and specificity for pancreatic insufficiency, Ministry of Health, Labour and Welfare does not approve fecal elastase measurement for practical use. Sudan III stain for fecal fat is also useful to diagnose steatorrhea. Most pancreatic dysfunction tests are considered to lack sufficient sensitivity and/or specificity. In this survey, steatorrhea was seen in only 39.2% of patients clinically. All eight patients who had the BT-PABA test, however, were positive (100%), and 71.4% of the 14 patients who had Sudan III stain had positive results. Larger studies are needed to evaluate the accuracy of pancreatic dysfunction diagnosis.

Neutropenia is one of the most characteristic manifestations of SDS and occurs in nearly all SDS patients. It might be seen in the neonatal period.⁴⁵ In the present study, 73.7% of patients had neutropenia, with absolute neutrophil count (ANC) <1,500 cells/ μ L whole blood at the point of diagnosis.

Moreover, severe neutropenia (ANC <500 cells/ μ L whole blood) was seen in 31.6% of patients at the same point. Although the prevalence of neutropenia decreased to 57.1% at the point of survey, severe neutropenia was still seen in 9.5% of patients. The percentage of neutrophils in whole white blood cells at the time of the survey was significantly higher ($P = 0.028$) than at diagnosis. Hemoglobin at the time of survey was also significantly higher ($P = 0.008$) than at diagnosis. Conversely, thrombocytes were significantly lower ($P = 0.021$) at the time of survey compared with diagnosis. We identified significant changes in three lineages of blood cells due to aging. To understand the natural history of blood cell counts in SDS patients correctly, more information after adjustment for differences in age and treatment is needed. Although the present questionnaire did not include questions on pancreatic enzymes or imaging results, we would include those questions in the next questionnaire.

Management

There is no radical medical treatment for SDS, and appropriate symptomatic therapy should be performed. To assess the status of the pancreas, liver, bone marrow and skeleton, and treat manifestations, a multidisciplinary team including specialists is recommended.^{6,7,19,21} In this survey, pancreatic enzyme replacement therapy was noted in 75% of patients and fat-soluble vitamins supplementation in 25.0%. We did not observe any significant correlation between treatment and growth. Because of the rarity of this syndrome, it is difficult to perform a controlled study to develop evidence-based treatment. The clinical response to enzyme replacement in SDS patients was usually excellent.^{1,5,6,8,24,31,37} Thus, when pancreatic exocrine insufficiency or steatorrhea is detected in association with SDS, pancreatic enzyme replacement therapy should be started. Given that pancreatic function in approximately 50% of patients may improve to a sufficient level,^{1,4,11–13,15–20,23,24,31,33–35,37,38} pancreatic function should be reassessed every couple of years, along with the necessity for replacement therapy. In the next survey, we would include a question on the duration of therapy to elucidate the length of pancreatic insufficiency in SDS patients.

In conclusion, to solve the clinical question “can medical treatment for malabsorption in SDS improve prognosis”, we performed a nationwide survey and a systematic review. Limited information on a small number of patients was obtained from the survey, and no high-quality evidence from RCT or meta-analysis was identified on systematic review. Based on case reports, expert opinions and clinical information on SDS patients in Japan with regard to the efficacy of medicine such as enzyme replacement and vitamin supplementation, we concluded that the answer to the clinical question was as follows: medical treatment for malabsorption in SDS should be performed to improve fat absorption and stool condition, but it is not clear whether this treatment improves the prognosis of malabsorption. The present study has confirmed the rarity of SDS in Japan. Clinical investigations involving adult patients

should be carried out in order to collect information on a larger number of patients. Moreover, construction of a case registration system of SDS is crucial to increase the understanding of SDS and to the establishment of evidence-based strategies for diagnosis, treatment and management.

Acknowledgments

The authors thank Ms Fujimi Kawai (Manager, St Luke's International University Library, Tokyo, Japan) for her support of this work. This work was supported by Health Labour Sciences Research Grants for Research on Intractable Disease (H29-015).

Disclosure

The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

T.Ik., T.K., S.I. and S.M. designed the study, and collected and analyzed data; T.Ik. and T.K. wrote the manuscript. All other authors contributed to data collection and interpretation, and critically reviewed the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

References

- 1 Dror Y, Donadieu J, Koglmeyer J *et al.* Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. *Ann. NY Acad. Sci.* 2011; **1242**: 40–55.
- 2 Goobie S, Popovic M, Morrison J *et al.* Shwachman-Diamond syndrome with exocrine pancreatic dysfunction and bone marrow failure maps to the centromeric region of chromosome 7. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; **68**: 1048–54.
- 3 Pichler J, Meyer R, Koglmeyer J, Ancliff P, Shah N. Nutritional status in children with Shwachman-Diamond syndrome. *Pancreas* 2015; **44**: 590–5.
- 4 Shah N, Cambrook H, Koglmeyer J *et al.* Enteropathic histopathological features may be associated with Shwachman-Diamond syndrome. *J. Clin. Pathol.* 2010; **63**: 592–4.
- 5 Albrecht LA, Gorges SW, Styne DM, Bremer AA. Shwachman-Diamond syndrome presenting as hypoglycemia. *Clin. Pediatr.* 2009; **48**: 212–4.
- 6 Alves C, Fernandes JC, Sampaio S, Paiva Rde M, Calado RT. Shwachman-Diamond syndrome: First molecular diagnosis in a Brazilian child. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2013; **35**: 290–2.
- 7 Hisha H, Kohdera U, Hirayama M *et al.* Treatment of Shwachman syndrome by Japanese herbal medicine (Juzentaiho-to): Stimulatory effects of its fatty acids on hemopoiesis in patients. *Stem Cells* 2002; **20**: 311–9.
- 8 Lee JH, Bae SH, Yu JJ, Lee R, Yun YM, Song EY. A case of Shwachman-Diamond syndrome confirmed with genetic analysis in a Korean child. *J. Korean Med. Sci.* 2008; **23**: 142–5.
- 9 Terlizzi V, Zito E, Mozzillo E, Raia V, Franzese A. Can continuous subcutaneous insulin infusion improve health-related quality of life in patients with Shwachman-Bodian-Diamond syndrome and diabetes? *Diabetes Technol. Ther.* 2015; **17**: 64–7.

- 10 Veropalumbo C, Campanozzi A, De Gregorio F, Correria A, Raia V, Vajro P. Shwachman-Diamond syndrome with autoimmune-like liver disease and enteropathy mimicking celiac disease. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2015; **39**: e1–4.
- 11 Alter BP. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2007; 29–39.
- 12 Ancliff PJ. Congenital neutropenia. *Blood Rev.* 2003; **17**: 209–16.
- 13 Burroughs L, Woolfrey A, Shimamura A. Shwachman-Diamond syndrome: A review of the clinical presentation, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2009; **23**: 233–48.
- 14 Dokal I, Vulliamy T. Inherited aplastic anaemias/bone marrow failure syndromes. *Blood Rev.* 2008; **22**: 141–53.
- 15 Dror Y. Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatr. Blood Cancer* 2005; **45**: 892–901.
- 16 Dror Y, Freedman MH. Shwachman-Diamond syndrome. *Br. J. Haematol.* 2002; **118**: 701–13.
- 17 Liu JM, Lipton JM, Mani S. Sixth International Congress on Shwachman-Diamond syndrome: From patients to genes and back. *Ann. NY Acad. Sci.* 2011; **1242**: 26–39.
- 18 Mack DR. Shwachman-Diamond syndrome. *J. Pediatr.* 2002; **141**: 164–5.
- 19 Myers K. Shwachman-Diamond syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH *et al.* (eds). *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle, WA, 1993.
- 20 Myers KC, Davies SM, Shimamura A. Clinical and molecular pathophysiology of Shwachman-Diamond syndrome: An update. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2013; **27**: 117–28,ix.
- 21 Roberts IM. Disorders of the pancreas in children. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1990; **19**: 963–73.
- 22 Rothbaum R, Perrault J, Vlachos A *et al.* Shwachman-Diamond syndrome: Report from an international conference. *J. Pediatr.* 2002; **141**: 266–70.
- 23 Shimamura A. Shwachman-Diamond syndrome. *Semin. Hematol.* 2006; **43**: 178–88.
- 24 Smith OP. Shwachman-Diamond syndrome. *Semin. Hematol.* 2002; **39**: 95–102.
- 25 Wilson DB, Link DC, Mason PJ, Bessler M. Inherited bone marrow failure syndromes in adolescents and young adults. *Ann. Med.* 2014; **46**: 353–63.
- 26 Hama A, Kamachi Y, Yagasaki H *et al.* Case report of a female pediatric patient of Shwachman syndrome and overview of past case reports in Japan. *Pediatr. Japan* 2005; **46**: 299–303 (in Japanese).
- 27 Oka T, Kawakita A, Shiraiishi I, Hamaoka K, Zen Y. An infant with Schwachman syndrome was successfully treated with intravenous hyperalimentation. *Jpn. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2001; **15**: 10–4. (in Japanese).
- 28 Ida S. Malabsorption syndrome due to disorders of the exocrine pancreas. *Pediatr. Japan* 2004;**45**:2261–5 (in Japanese).
- 29 Igarashi J, Tokita A, Shimizu T. Chronic pancreatic diseases. *Jpn. J. Pediatr. Med.* 2001; **33**: 1298–301. (in Japanese).
- 30 Kagimoto S. Congenital pancreatic disorders due to abnormal formation (including congenital pancreatic cyst). *Kan, Tan, Sui* 2007; **55**: 321–5 (in Japanese).
- 31 Kanegane H, Shimizu A, Watanabe K, Taneichi H, Miyawaki T. Shwachman-Diamond syndrome. *Bessatsu Nihon Rinsho Shin-ryoikibetsu Shokogun Ser.* 2011; **16**: 65–8 (in Japanese).
- 32 Kojima H, Fukushima Y. Shwachman syndrome. *Bessatsu Nihon Rinsho Ryoikibetsu Shokogun Ser.* 2001; **34**: 631–2 (in Japanese).
- 33 Nakashima E. Shwachman-Diamond syndrome. *Jpn. J. Pediatr. Med.* 2004; **36**: 376–7 (in Japanese).
- 34 Sasaki M, Imamura T, Kihara A. Shwachman-Diamond syndrome. *J. Pediatr. Pract.* 2009; **72**: 292 (in Japanese).
- 35 Sato S. Shwachman syndrome. *J. Pediatr. Pract.* 2009; **72**: 474 (in Japanese).
- 36 Takehara H, Tashiro S. Cystic fibrosis and Shwachman syndrome. *Kan, Tan, Sui* 1995; **30**: 889–95 (in Japanese).
- 37 Watanabe K. Shwachman-Diamond syndrome. *Bessatsu Nihon Rinsho Shin-ryoikibetsu Shokogun Ser.* 2014; **29**: 681–4 (in Japanese).
- 38 Yagasaki H. Shwachman-Diamond syndrome. *J. Pediatr. Pract.* 2009; **72**: 86 (in Japanese).
- 39 Morizane T, Yoshida M, Kojimahara N, Fukui T, Yamaguchi N, *Minds Guideline Center Japan Council for Quality Health Care.* *Minds Handbook for Clinical Practice Guideline Development* 2014. Igakushoin, Tokyo, 2015.
- 40 Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ *et al.* GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J. Clin. Epidemiol.* 2011;**64**:401–6.
- 41 Shmerling DH, Forrer JC, Prader A. Fecal fat and nitrogen in healthy children and in children with malabsorption or maldigestion. *Pediatrics* 1970; **46**: 690–5.
- 42 Stevens JC, Maguiness KM, Hollingsworth J, Heilman DK, Chong SK. Pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis patients before and after fibrosing colonopathy. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1998; **26**: 80–4.
- 43 Ginzberg H, Shin J, Ellis L *et al.* Shwachman syndrome: Phenotypic manifestations of sibling sets and isolated cases in a large patient cohort are similar. *J. Pediatr.* 1999; **135**: 81–8.
- 44 Mack DR, Forstner GG, Wilschanski M, Freedman MH, Durie PR. Shwachman syndrome: Exocrine pancreatic dysfunction and variable phenotypic expression. *Gastroenterology* 1996; **111**: 1593–602.
- 45 Kuijpers TW, Nannenber E, Alders M, Bredius R, Hennekam RC. Congenital aplastic anemia caused by mutations in the SBDS gene: A rare presentation of Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatrics* 2004; **114**: e387–91.
- 46 Woloszynek JR, Rothbaum RJ, Rawls AS *et al.* Mutations of the SBDS gene are present in most patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Blood* 2004; **104**: 3588–90.



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

Ken-ichiro Konishi, MD^{1,2}, Tatsuki Mizuochi, MD, PhD¹, Tadahiro Yanagi, MD, PhD¹, Yoriko Watanabe, MD, PhD¹, Kazuhiro Ohkubo, MD, PhD³, Shouchi Ohga, MD, PhD³, Hidehiko Maruyama, MD, PhD⁴, Ichiro Takeuchi, MD⁵, Yuji Sekine, MD, PhD⁶, Kei Masuda, MD⁷, Nobuyuki Kikuchi, MD, PhD⁸, Yuka Yotsumoto, MD, PhD⁹, Yasufumi Ohtsuka, MD, PhD¹⁰, Hidenori Tanaka, MD¹¹, Takahiro Kudo, MD, PhD¹², Atsuko Noguchi, MD, PhD¹³, Kazumasa Fuwa, MD, PhD¹⁴, Sotaro Mushiake, MD, PhD¹⁵, Shinobu Ida, MD, PhD¹⁶, Jun Fujishiro, MD, PhD², Yushiro Yamashita, MD, PhD¹, Tomoaki Taguchi, MD, PhD¹⁷, and Ken Yamamoto, MD, PhD¹⁸

Objective To clarify clinical and genetic features of Japanese children with congenital chloride diarrhea (CCD). **Study design** This was a multi-institutional, retrospective survey of 616 pediatric centers in Japan with identified patients with CCD between 2014 and 2018. Mutations involving *SLC26A3* were detected by Sanger sequencing. **Results** Thirteen patients met all entry criteria including mutations in *SLC26A3*, and 14 patients satisfied clinical diagnostic criteria. Homozygous or compound heterozygous mutations in *SLC26A3*, including 6 novel mutations, were identified in 13 of these 14 patients (93%). The most common (detected in 7 of 13) was c.2063-1g>t. Median age at diagnosis was 1 day. Nine of the patients meeting all criteria were diagnosed as neonates (69%). Median follow-up duration was 10 years. When studied, 8 patients had <5 stools daily (62%), and all had fewer than in infancy. Only 1 patient had nephrocalcinosis, and 3 (23%) had mild chronic kidney disease. Neurodevelopment was generally good; only 1 patient required special education. Five patients (38%) received long-term sodium, potassium, and chloride supplementation. **Conclusions** Early fetal ultrasound diagnosis and prompt long-term sodium, potassium, and chloride supplementation were common management features. Genetic analysis of *SLC26A3* provided definitive diagnosis of CCD. In contrast with previously reported localities, c.2063-1g>t might be a founder mutation in East Asia. (*J Pediatr* 2019;214:151-7).

Congenital chloride diarrhea (CCD; MIM# 214700) is a rare autosomal-recessive disorder caused by mutations in the solute carrier family 26 member 3 (*SLC26A3*) gene, which encodes an intestinal Cl⁻/HCO₃⁻, Na⁺-independent exchanger.^{1,2} Intrauterine onset manifests as polyhydramnios, dilated fetal bowel loops, and lack of infant meconium,³ findings mimicking intestinal obstruction, sometimes leading to unnecessary surgery.⁴

Children with CCD often are born premature and, soon after birth, profuse diarrhea leads to dehydration, hypochloremia, hypokalemia, metabolic alkalosis, and failure to thrive. Diagnosis of CCD involves watery diarrhea soon after birth and excessive fecal chloride. Misdiagnosis of Bartter syndrome may occur when watery diarrhea is unnoticed or misinterpreted as urine.^{5,6} Although untreated CCD causes early death from impaired renal function, nephrocalcinosis, and end-stage renal disease,⁷ oral salt replacement with sodium chloride (NaCl) and potassium chloride (KCl) allows normal growth and development, with favorable long-term outcome.^{3,8,9} Prompt diagnosis and replacement therapy are essential.

From the ¹Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine, Kurume; ²Department of Pediatric Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo; ³Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka; ⁴Division of Neonatology; ⁵Division of Gastroenterology, National Center for Child Health and Development, Tokyo; ⁶Department of Emergency and General Medicine, Shizuoka Children's Hospital, Shizuoka; ⁷Department of Pediatrics, Doai Memorial Hospital, Tokyo; ⁸Department of Pediatrics, Yokohama City Minato Red Cross Hospital, Yokohama; ⁹Department of Pediatrics, Takatsuki General Hospital, Takatsuki; ¹⁰Department of Pediatrics, Saga University, Saga; ¹¹Department of Pediatrics, Komaki City Hospital, Komaki; ¹²Department of Pediatrics, Juntendo University Faculty of Medicine, Tokyo; ¹³Department of Pediatrics, Akita University Graduate School of Medicine, Akita; ¹⁴Department of Pediatrics and Child Health, Nihon University School of Medicine, Tokyo; ¹⁵Department of Pediatrics, Nara Hospital Kinki University, Ikoma; ¹⁶Department of Pediatric Gastroenterology, Nutrition and Endocrinology, Osaka Women's and Children's Hospital, Osaka; ¹⁷Department of Pediatric Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka; ¹⁸Department of Medical Biochemistry, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan

Supported by the Japanese Ministry of Health, Labour, and Sciences (Research Grants for Research on Intractable Disease; H24-037, H26-045, and H29-015, to T.T.). The authors declare no conflicts of interest.

0022-3476/\$ - see front matter. © 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.07.039>

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics	KCl	Potassium chloride
BMI	Body mass index	NaCl	Sodium chloride
CCD	Congenital chloride diarrhea	PPI	Proton pump inhibitor
CKD	Chronic kidney disease	<i>SLC26A3</i>	Solute carrier family 26 member 3
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	STAS	Sulfate transporter and anti-sigma antagonist
HGVD	Human Genetic Variation Database	UCSC	University of California, Santa Cruz

Clinical and genetic findings of CCD have been reported mostly from 3 high-incidence areas: Finland, Poland, and Saudi Arabia¹⁰⁻¹² (The Human Gene Mutation Database in January 2015; <http://www.hgmd.org/>; BIOBASE, Waltham, Massachusetts). One single-center study¹³ and a few cases^{14,15} have been reported from East Asia, so whether East Asian patients clinically or genetically differ from others remains unclear. We conducted a nationwide study of Japanese children with CCD, focusing on clinical features and *SLC26A3* mutations.

Methods

This retrospective observational and prospective genetic analysis was conducted within the framework of the Nationwide Survey of Congenital Diarrheas and Enteropathies in Japan, established in 2014 by a study group seeking guidelines for managing intractable pediatric gastrointestinal diseases. Study protocols complied with the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki (2013 revision). The nationwide survey and the genetic analysis protocols respectively were approved by the ethics committees at Osaka Women's and Children's Hospital and at Kurume University. Written informed consent was obtained from enrolled patients or their parents.

Nationwide Questionnaire Survey

Questionnaires were mailed to 616 Japanese pediatric centers. This initial survey asked whether centers had encountered patients with 20 congenital diarrheas and enteropathies between January 2005 and December 2014, including CCD. The second questionnaire survey, sent to centers initially reporting CCD, asked about fulfillment of clinical diagnostic criteria; fetal, infantile, and recent clinical and laboratory findings; and results of molecular analyses involving *SLC26A3*. Clinical diagnosis was based on high fecal chloride (>90 mmol/L) and persistent watery diarrhea beginning soon after birth.

Genetic Analysis of *SLC26A3*

For detection of *SLC26A3* mutations, genomic DNA was isolated from peripheral blood cells from each patient and participating parent. DNA was subjected to polymerase chain reaction using primers listed in Table I (available at www.jpeds.com). Primer sets were designed to amplify 21 exons including the 5'-untranslated region and the coding regions including exon-intron boundaries. Polymerase chain reaction products were treated with ExoSAP-IT Express PCR Cleanup Reagents (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts) to inactivate free primers and dNTPs, and then subjected to sequencing reactions using forward or reverse primers and BigDye Terminator v3.1 (Thermo Fisher Scientific). DNA fragments were purified using Centri-Sep spin columns (Princeton Separations, Princeton, New Jersey). Sequencing was carried out with an

ABI 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Waltham, Massachusetts).

Sample sequences were aligned to reference sequences obtained from the University of California, Santa Cruz (UCSC) Genome Bioinformatics Web site (<http://genome.ucsc.edu/index.html>) using the ClustalW program (<https://www.genome.jp/tools-bin/clustalw>) to identify nucleotide changes. Mutations were numbered according to GenBank Reference Sequence NM_000111. Names of identified variants were assigned following guidelines from the Human Genome Variation Society (version 2; <http://www.hgvs.org/mutnomen/>). Chromosomal coordinates were assigned according to the GRCh37/hg19 assembly. The Human Gene Mutation Database (January 2015; <http://www.hgmd.org/>), Sorting Intolerant From Tolerant (<http://sift.jcvi.org/>), and MutationTaster2 (<http://www.mutationtaster.org/>) were used as computational predictive programs. Minor allele frequency was referred to the UCSC Genome Browser and the Japanese data set of the Human Genetic Variation Database (HGVD; <http://www.hgvd.genome.med.kyoto-u.ac.jp/>). American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) interpretation guidelines were followed in assessing pathogenicity of detected variants.¹⁶

Clinical and Laboratory Findings

Clinical and laboratory findings were analyzed for patients in whom mutations of *SLC26A3* were identified. Perinatal observations as well as clinical and laboratory findings at diagnosis, during infancy, and at most recent follow-up were obtained retrospectively from medical records. Perinatal observations included date of birth, sex, gestational duration, birth weight, presence or absence of polyhydramnios and dilated fetal bowel loops on fetal ultrasound scan, and any fetal diagnoses. Clinical and laboratory data at diagnosis included age; watery diarrhea; abdominal distention; fecal chloride content; serum sodium, potassium, and chloride concentrations; and treatments during infancy. Features representing long-term outcome included follow-up duration; fecal characteristics; number of stools; serum sodium, potassium, and chloride; estimated glomerular filtration rate (eGFR); 24-hour urinary sodium, potassium, and chloride; treatments; growth; education and employment; presence or absence of soiling; and complications and problems. Number of stools per day was evaluated as 1-4, 5-9, or >9. Mild and moderate-to-severe chronic kidney disease (CKD) were defined as eGFR from 60 to 89 mL/min/1.73 m² or <60, respectively.^{17,18} Growth was evaluated by height, weight, and body mass index (BMI), all expressed in terms of SD.¹⁹ Recent soiling was evaluated in patients ≥6 years old.

Results

The initial survey sent to 616 pediatric centers yielded replies from 529 (86%) between 2014 and 2015, with information

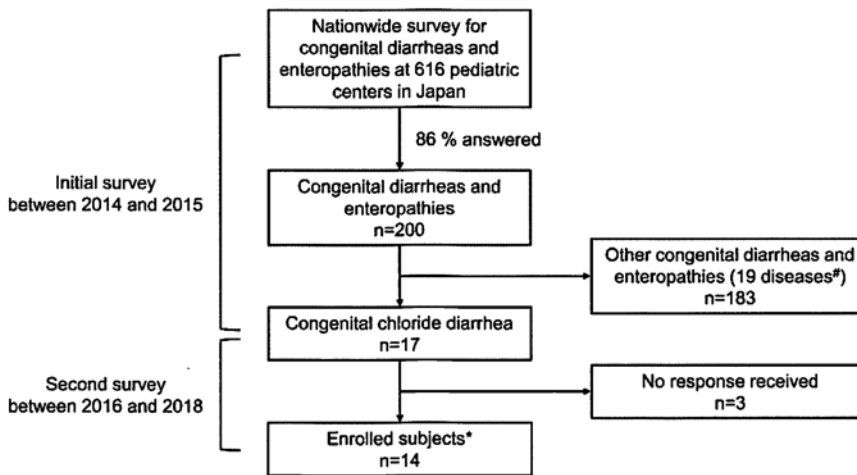


Figure 1. Flow chart of this nationwide survey. *Clinical diagnostic criteria for CCD in this study were high fecal chloride concentration (>90 mmol/L) and persistent watery diarrhea beginning soon after birth. #The other 19 diseases included Shwachman-Diamond syndrome, congenital sucrase-isomaltase deficiency, congenital lactose intolerance, enterokinase deficiency, pancreatic lipase deficiency, glucose-galactose malabsorption, congenital sodium diarrhea, fructose malabsorption, abetalipoproteinemia, microvillus inclusion disease, tufting enteropathy, primary intestinal lymphangiectasia, autoimmune enteropathy, immunodysregulation, polyendocrinopathy and enteropathy X-linked (IPEX) syndrome, celiac disease, vasoactive intestinal peptide-secreting tumor (VIPoma), multiple endocrine neoplasia, infant intractable diarrhea, and mitochondrial respiratory chain disorders.

concerning 200 patients with congenital diarrheas and enteropathies including 17 with CCD. In the second survey sent to the 14 centers encountering CCD, we received detailed information between 2016 and 2018 for 14 CCD patients from 11 centers. We enrolled these patients in our study (Figure 1). All were Japanese. Two had undergone genetic analysis of *SLC26A3* at their centers, including 1 reported previously.¹⁴ We performed genetic analysis at Kurume University for the remaining 12 patients.

Genetic Features

We identified 12 different sequence alterations including 7 missense mutations (c.358G>T, c.358G>A, c.392C>T, c.392C>G, 1043T>A, c.1198T>C, and c.1644C>G), 3 splice-site mutations (c.888+1g>a, c.1677+1g>c, and c.2063-1g>t), and 2 truncating insertion/deletions (c.1007_1008insT and c.1342_1343del) in *SLC26A3* in 13 of 14 patients (93%), including 1 previously reported (#9).¹⁴ One patient showed no mutation (#14; Table II). Among mutations detected, 6 were unreported previously: c.358G>T, c.888+1g>a, c.1043T>A, c.1198T>C, c.1644C>G, and c.1677+1g>c (Figure 2; available at www.jpeds.com). None of these were registered previously in genome databases, including the UCSC genome browser, HGVD, and Human Gene Mutation Database. Three patients had homozygous aberrations (numbers 1, 3, and 13), and the remaining 10 patients had compound heterozygous abnormalities. The most common mutation was c.2063-1g>t (detected in 7 patients). We also examined available DNA from parents of 7 patients; all were carriers

(Table II and Figure 3 [available at www.jpeds.com]). All 12 mutations identified were classified as pathogenic or possibly pathogenic according to ACMG standards and guidelines.¹⁶ Characteristics of these *SLC26A3* variants are summarized in Table II.

Patient Characteristics During the Perinatal Period and Infancy

Perinatal information for 4 patients (#4, 9, 10, and 14) was published previously.^{14,20-22} Table III (available at www.jpeds.com) summarizes perinatal findings, clinical and laboratory features at diagnosis, and treatment during infancy for the 13 patients with mutations of *SLC26A3*. Three, 1, 3, and 6 patients were born in the 1970s, 1990s, 2000s, and 2010s, respectively. Seven were male and 6 were female. Median gestational duration and birth weight were 36 weeks (range, 28-38) and 2640 g (range, 970-3156), respectively. Eight patients (62%) were premature (before 37 weeks), and 5 (38%) had low birth weight (<2500 g), including 1 with extremely low birth weight (<1000). Median age at diagnosis was 1 day (range, first day to 8 months); 9 patients (69%) were diagnosed while neonates. Fetal ultrasound scan showed both polyhydramnios and dilated fetal bowel loops in 9 patients (69%). Three patients (#1, 2, and 3) showed only polyhydramnios with no information about dilated fetal bowel loops because ultrasound scan was performed in the 1970s. One patient (#8) had no fetal ultrasound scan because he was born at extremely low birth weight following premature rupture of membranes. Six (46%) and 3 patients (23%), respectively,

Table II. Characteristics of detected variants in *SLC26A3*

Patients	Exon/intron	Nucleotide change	Predicted amino acid change	Mutation type	Classified sequence variants	HGMD	Mutation taster	SIFT	Frequency (%) ^a	Parental origin
1	Exon 15	c.1644C>G	p.N548K	Missense	Likely pathogenic	-	Disease causing	Damaging	-/-	Not determined
2	Exon 15	c.1644C>G	p.N548K	Missense	Likely pathogenic	-	Disease causing	Damaging	-/-	Not determined
3	Exon 5	c.392C>G	p.P131R	Missense	Likely pathogenic	DM	Disease causing	Damaging	0.006/-	Not determined
3	Intron 18	c.2063-1g>t	Intron acceptor site AG loss	Splice-site change	Pathogenic	DM	-	-	0.006/-	Paternal
3	Intron 18	c.2063-1g>t	Intron acceptor site AG loss	Splice-site change	Pathogenic	DM	-	-	0.006/-	Paternal
4	Intron 18	c.2063-1g>t	Intron acceptor site AG loss	Splice-site change	Pathogenic	DM	-	-	0.006/-	Paternal
4	Exon 12	c.1342_1343del	p.Leu448Lysis ⁹	Deletion	Pathogenic	DM	-	-	-	Paternal
4	Intron 18	c.2063-1g>t	Intron acceptor site AG loss	Splice-site change	Pathogenic	DM	-	-	0.006/-	Maternal
5	Exon 4	c.3586>T	p.G120C	Missense	Likely pathogenic	-	Disease causing	Damaging	0.006/-	Maternal
5	Intron 18	c.2063-1g>t	Intron acceptor site AG loss	Splice-site change	Pathogenic	DM	-	-	0.005/-	Paternal
6	Exon 9	c.1007_1008insT	p.Phe336Phefs*34	Insertion	Pathogenic	-	-	-	-	Maternal
6	Exon 12	c.1342_1343del	p.Leu448Lysis ⁹	Deletion	Pathogenic	DM	-	-	-	Paternal
7	Intron 15	c.1677+1g>c	Intron donor site GT loss	Splice-site change	Pathogenic	DM	-	-	0.006/-	Not determined
7	Intron 18	c.2063-1g>t	Intron acceptor site AG loss	Splice-site change	Pathogenic	DM	-	-	-	Not determined
8	Exon 9	c.1043T>A	p.M348K	Missense	Likely pathogenic	-	Disease causing	Damaging	-/-	Not determined
8	Exon 12	c.1342_1343del	p.Leu448Lysis ⁹	Deletion	Pathogenic	DM	-	-	-	Not determined
9†	Exon 5	c.392C>T	p.P131A	Missense	Likely pathogenic	DM	Disease causing	Damaging	0.001/-	Paternal
10	Intron 18	c.2063-1g>t	Intron acceptor site AG loss	Splice-site change	Pathogenic	DM	-	-	0.006/-	Maternal
10	Intron 7	c.888+1g>a	Intron donor site GT loss	Splice-site change	Likely pathogenic	-	-	-	0.02/-	Maternal
10	Exon 10	c.1198T>C	p.S400P	Missense	Likely pathogenic	-	-	-	-	Paternal
11	Exon 4	c.3586>A	p.G120S	Missense	Likely pathogenic	DM	Disease causing	Damaging	0.005/-	Paternal
12	Intron 18	c.2063-1g>t	Intron acceptor site AG loss	Splice-site change	Pathogenic	DM	-	-	0.006/-	Maternal
12	Intron 7	c.888+1g>a	Intron donor site GT loss	Splice-site change	Likely pathogenic	-	-	-	0.02/-	Not determined
13	Exon 9	c.1007_1008insT	p.Phe336Phefs*34	Insertion	Pathogenic	-	-	-	-	Not determined
13	Exon 9	c.1007_1008insT	p.Phe336Phefs*34	Insertion	Pathogenic	-	-	-	-	Not determined
14	Exon 9	c.1007_1008insT	p.Phe336Phefs*34	Insertion	Pathogenic	-	-	-	-	Not determined
		Not detected	Not detected	Insertion	Pathogenic	-	-	-	-	Not determined

DM, disease-causing mutation; HGMD, Human Gene Mutation Database; SIFT, Sorting Intolerant From Tolerant; -, no registration data.

^aUCSC Genome Browser/Human Genetic Variation Database.

[†]Patient 9 was reported previously.¹

were suspected to have CCD and intestinal atresia during the fetal period. One patient (#6) underwent surgery on the date of birth because of false suspicion of intestinal atresia. All patients showed persistent watery diarrhea beginning soon after birth and high fecal chloride content (>90 mmol/L). Actual stool volumes at diagnosis obtainable for 6 patients ranged from 19 to 110 g/kg/d. Among patients whose serum electrolytes were evaluated, 4 (31%), 2 (15%), and 5 (38%), respectively, showed hyponatremia (Na <130 mmol/L), hypokalemia (K <3.5 mmol/L), and hypochloremia (Cl <100 mmol/L) at diagnosis. All patients received oral NaCl. Nine (69%), 3 (23%), 1 (8%), and 4 (31%) also, respectively, received oral KCl; antidiarrheal medications such as cholestyramine, loperamide, butyrate, or polycarbophil calcium; a proton pump inhibitor (PPI); and probiotics.

Long-Term Outcome

Table IV (available at www.jpeds.com). summarizes current clinical and laboratory features including long-term outcome of the 13 patients with mutations of *SLC26A3*. Median follow-up duration was 10 years (range, 2-39). At the end of follow-up, 4 (31%) and 8 patients (62%) had no watery diarrhea and <5 stools per day, respectively; all patients had fewer stools per day than in infancy. Four (31%) and 3 patients (23%) had hypokalemia and hypochloremia, respectively, and none had hyponatremia. When they developed intercurrent respiratory infections or infectious enterocolitis, most patients had temporarily increased stool volume, serum electrolyte abnormalities, and dehydration, often requiring infusion of electrolyte solutions (data not shown). Median eGFR was 103 mL/min/1.73 m² (range, 79-158). Most patients had undergone only spot urine testing including sodium, potassium, and chloride concentrations, with no 24-hour urine collections. One patient had nephrocalcinosis; 3 (23%) had mild CKD. Eight (62%), 6 (46%), 1 (8%), and 3 (23%) received NaCl, KCl, antidiarrheal medication, and probiotics, respectively. Two patients (15%) received no medication. Median height, weight, and BMI were -0.5 SD, -0.6 SD, and -0.6 SD, respectively. Among 11 patients ≥6 years old, 10 (91%) received a regular education; only 1 attended special education, and only 3 had frequent soiling (27%). All 4 adult patients were employed. Three patients had a neurologic disorder (dysgraphia, tic disorder, attention deficit hyperactivity disorder, Asperger syndrome, or anxiety; 23%). Other complications and problems such as need for home parenteral nutrition, nephrocalcinosis, megacolon syndrome, enuresis, and growth hormone deficiency were seen among 3 patients (23%).

Discussion

We report 13 Japanese children with CCD and *SLC26A3* mutations with respect to clinical and genetic features. On the basis of this nationwide survey, CCD would be one of the

most common congenital diarrheas and enteropathies in Japan, along with Shwachman–Diamond syndrome (24 patients in 1 report).²³ When one considers all pediatric diarrheas and enteropathies, however, CCD is very rare in Japan.

Watery diarrhea in CCD can be mistaken for urine, whereas hyperreninemia and hyperaldosteronism, leading to hyperkalemia and hypokalemia, may mimic Bartter syndrome.^{6,11,24} Such early misinterpretations can delay CCD diagnosis by months or years. Close attention to fetal ultrasonographic findings characteristic of CCD is important for accurate early diagnosis.²⁰⁻²² In this study, 9 patients (69%) initially suspected to have CCD (6) or intestinal atresia (3) by fetal ultrasound scan were diagnosed neonatally with CCD. CCD diagnosis was earlier than in previous reports,^{13,24,25} probably because of advances in fetal ultrasound equipment. CCD must be distinguished from intestinal atresia or other congenital abnormalities prenatally because CCD is treated medically rather than surgically.²⁶ A patient born in the 2000s (#6) underwent surgery upon birth because fetal ultrasound scan suggested intestinal atresia. Pediatricians, obstetricians, and pediatric surgeons should be aware of CCD as a diagnostic alternative to Bartter syndrome and intestinal atresia.¹³

A previous nationwide CCD study in Finland by Hihnala et al included long-term outcomes, but all patients were born before 1990.⁸ Our study is the first nationwide report including long-term outcomes in patients with CCD born after 1990. At the most recent visit, all patients between ages 2 and 39 years had fewer stools than in infancy. In 11 patients ≥6 years old at last visit, numbers of stools had decreased to <5 daily in 8 (73%), stool characteristics were improved in 3 (27%), and soiling problems were indentified in 3 (27%). Hihnala et al reported that amount of diarrhea was reduced in only 14% of patients, and soiling remained common at all ages.⁸ In our study, all patients developed normally, falling within ±2 SD for height, body weight, and BMI. Among 11 patients ≥6 years old, 10 (91%) underwent general education and 1 required special education. All 4 adult patients were employed. No patient in this study developed inflammatory bowel disease, although *SLC26A3* mutations reportedly have contributed to onset of inflammatory bowel disease in some patients.^{9,27} Overall, then, long-term outcome was fairly good. We believe that early diagnosis and intervention improved outcomes compared with previous reports.^{8,28}

Three patients (23%) received antidiarrheal medications, which were discontinued because of ineffectiveness. In the study by Hihnala et al, antidiarrheals also had a limited effect.⁸ The only agent showing even moderate temporary effect was cholestyramine, which binds bile acids and reduces intestinal secretion, reducing diarrhea somewhat for 2-4 weeks. In children, short courses to reduce diarrhea and prevent soiling temporarily may be beneficial.⁹ One patient (#2) in this study received cholestyramine during infancy, without benefit. Two patients (15%; #8 and 9) received PPI for diarrhea, but effectiveness has been controversial; instead, salt substitution should be optimized.^{8,28,29} Although patients 8 and 9 achieved long-term normalization of serum

electrolytes, so did others who never received PPI; moreover, patient 8 still had soiling problems.

Frequencies of hyponatremia, hypokalemia, and hypochloremia at diagnosis resembled those in previous reports.^{13,25} Nine patients (69%) received both NaCl and KCl during infancy. Previous studies reported that NaCl or KCl monotherapy might result in renal dysfunction or growth retardation, so both NaCl and KCl were needed.^{8,30} Hyperreninemia and hyperaldosteronism from inadequate salt substitution can result in juxtaglomerular hyperplasia, hyalinization of glomeruli, calcium deposition, and vascular changes.³¹ Oral administration of both NaCl and KCl during infancy was more common in our study than in a previous Austrian report.²⁴ Altogether, available studies indicate that sodium, potassium, and chloride supplementation is more important than antidiarrheal therapy or PPI.^{8,9,28}

As for long-term electrolyte balance, 4 (31%) and 3 patients (23%), respectively, showed hypokalemia and hypochloremia; none had hyponatremia. Five patients (38%) continued both NaCl and KCl long term, and 9 (69%) received both during infancy. Long-term persistence of hypokalemia and hypochloremia was more frequent in this study than in a previous report.⁸ Normalization of serum potassium and chloride is important in preventing renal injury in CCD. Wedenoja et al examined 24-hour urinary chloride concentrations to assess long-term therapeutic response to electrolyte supplements in CCD.^{7,9} In patients between 3 and 7 years old, urinary chloride should be 10-30 mmol/L, and in older children, at least 30-50. In adults, physicians additionally should monitor eGFR because of the risk of CKD.⁹ In our study, only 1 patient developed nephrocalcinosis, and 3 had mild CKD. CKD clearly is associated with both delayed CCD diagnosis and inadequate salt replacement, particularly during early in life.⁷ Most patients in our study had no monitoring of 24-hour urinary chloride, leading to suboptimal salt supplementation. We recommend that physicians treating patients with CCD should evaluate not only serum electrolytes and eGFR but also 24-hour urinary chloride to ensure salt replacement sufficient to prevent CKD.

The *SLC26A3* gene, previously known as down-regulated in adenoma, is located on chromosome 7q31 and consists of 21 exons. Its product is an apical transmembrane protein with 764 amino acids, including 14 probable hydrophobic membrane-spanning domains and a cytoplasmic COOH-terminal tail. The tail possesses 2 protein interaction motifs: a sulfate transporter and anti-sigma antagonist (STAS) domain including amino acids 525-720, and a post-synaptic density 95/discs large/zona occlusion-binding domain including amino acids 762-764.^{11,32} Of the 101 mutations reported previously, 68 and 29 are located in the transmembrane domain and the STAS domain, respectively. Similarly, the 12 mutations among our patients involved these domains (9 transmembrane, 3 STAS), which clearly are essential to anion-exchange functions of the *SLC26A3* protein (Figure 2).

We confirmed that the parents who provided DNA all were carriers. Moderate evidence exists for pathogenicity of the variants.¹⁶ We identified 6 novel mutations: 2 splice-site mutations (c.888+1 g>a and c.1677+1 g>c) in patients #7, 10, and 12, and 4 missense mutations (c.358G>T, c.1043T>A, c.1198T>C, and c.1644C>G) in patients #1, 5, 8, and 10. Splice-site mutations can disrupt gene function by causing complete transcription failure or nonsense-mediated decay of an altered transcript, and the 4 novel missense mutations either are located in critical functional domains or would lead to a missense amino acid change at the same position as another known pathogenic missense change.¹¹ Considering ACMG standards and guidelines,¹⁶ these 6 novel mutations could affect synthesis or activity of the *SLC26A3* protein, thus resulting in CCD.

The c.2063-1g>t mutation was found in at least 1 allele of 7 patients. This mutation was identified in all reported Korean patients, but was not observed in Finland, Poland, or Arab countries.^{11,15} Accordingly, c.2063-1g>t might represent a founder mutation in East Asia, even though *SLC26A3* mutations causing Japanese CCD are more diverse than those reported from Korea. Of 101 previously known mutations, 3 (c.559G>T, c.951_953del, and c.2024_2026dup) account for 47%-94% of mutations in Finland, Poland, and Saudi Arabia¹⁰; distributions of these mutations have been explained as founder effects. According to HGVD, frequencies of c.559G>T, c.951_953del, and c.2024_2026dup are nil. Thus, the mutation spectrum of *SLC26A3* in CCD shows ethnic variation.

Although 12 types of pathogenic variants of *SLC26A3* were identified in 13 Japanese patients, correlation between genotype and phenotype in CCD remains limited. Previous reports have stated that patients with the same genotype showed different responses to diarrhea-modulating agents such as butyrate, with benefit for Italian but not Finnish patients.³³⁻³⁵ Study of additional patients may clarify genotype-phenotype relationships. Some limitations in this study could be addressed in future research. First, surveys were limited to pediatric centers, so little new knowledge was gained about CCD in adults. Second, compared with studies from Europe,^{3,11} our patient numbers were relatively small because of lower prevalence of CCD. Additional systematic identification of cases in other East Asian countries will be important.

In conclusion, we examined clinical features, molecular genetics, and long-term outcomes in Japanese patients with CCD. Early diagnosis by fetal ultrasound scan and fecal chloride determinations, differentiating CCD from congenital intestinal atresia or Bartter syndrome, and early initiation of long-term treatment with both NaCl and KCl may be important to improve outcomes. We identified 12 abnormalities of *SLC26A3*, including 6 novel mutations, among 13 patients. Another patient had no mutation of this gene. The *SLC26A3* mutation spectrum in CCD appears to vary between ethnic groups; c.2063-1g>t might represent a founder mutation in East Asia. ■

We thank all participating patients and their families for collaborating in data collection. We also thank all physicians and surgeons who participated in the nationwide survey for data collection and Dr Takao Togawa at Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences for insightful advice on the genetic analysis.

Submitted for publication Apr 26, 2019; last revision received Jun 26, 2019; accepted Jul 12, 2019.

Reprint requests: Tatsuki Mizuuchi, MD, PhD, Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine, 67 Asahi-machi, Kurume, 8300011, Japan. E-mail: mizuuchi_tatsuki@kurume-u.ac.jp

References

- Haila S, Hoglund P, Scherer SW, Lee JR, Kristo P, Coyle B, et al. Genomic structure of the human congenital chloride diarrhea (CLD) gene. *Gene* 1998;214:87-93.
- Norio R, Perheentupa J, Launiala K, Hallman N. Congenital chloride diarrhea, an autosomal recessive disease. Genetic study of 14 Finnish and 12 other families. *Clin Genet* 1971;2:182-92.
- Holmberg C. Congenital chloride diarrhoea. *Clin Gastroenterol* 1986;15:583-602.
- Langer JC, Winthrop AL, Burrows RF, Issenman RM, Caco CC. False diagnosis of intestinal obstruction in a fetus with congenital chloride diarrhea. *J Pediatr Surg* 1991;26:1282-4.
- Seyberth HW, Schlingmann KP. Bartter- and Gitelman-like syndromes: salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1789-802.
- Matsunoshita N, Nozu K, Yoshikane M, Kawaguchi A, Fujita N, Morisada N, et al. Congenital chloride diarrhea needs to be distinguished from Bartter and Gitelman syndrome. *J Hum Genet* 2018;63:887-92.
- Wedenoja S, Ormala T, Berg UB, Halling SF, Jalanko JJ, Karikoski R, et al. The impact of sodium chloride and volume depletion in the chronic kidney disease of congenital chloride diarrhea. *Kidney Int* 2008;74:1085-93.
- Hihnalala S, Hoglund P, Lammi L, Kokkonen J, Ormala T, Holmberg C. Long-term clinical outcome in patients with congenital chloride diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:369-75.
- Wedenoja S, Hoglund P, Holmberg C. Review article: the clinical management of congenital chloride diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:477-85.
- Hoglund P, Auranen M, Socha J, Popinska K, Nazer H, Rajaram U, et al. Genetic background of congenital chloride diarrhea in high-incidence populations: Finland, Poland, and Saudi Arabia and Kuwait. *Am J Hum Genet* 1998;63:760-8.
- Wedenoja S, Pekansaari E, Hoglund P, Makela S, Holmberg C, Kere J. Update on SLC26A3 mutations in congenital chloride diarrhea. *Hum Mutat* 2011;32:715-22.
- Makela S, Kere J, Holmberg C, Hoglund P. SLC26A3 mutations in congenital chloride diarrhea. *Hum Mutat* 2002;20:425-38.
- Hong J, Seo JK, Ko JS, Cheong HI, Choi JH, Lee JH, et al. Congenital chloride diarrhea in Korean children: novel mutations and genetic characteristics. *Eur J Pediatr* 2013;172:545-50.
- Fuwa K, Hosono S, Nagano N, Munakata S, Fukamachi R, Okada T, et al. Japanese neonate with congenital chloride diarrhea caused by SLC26A3 mutation. *Pediatr Int* 2015;57:e11-3.
- Guo H, Zheng BX, Jin Y. A novel missense mutation Q495K of SLC26A3 gene identified in a Chinese child with congenital chloride-losing diarrhoea. *Acta Paediatr* 2017;106:1004-5.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-24.
- Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37.
- Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;156:785-95, w-270, w-1, w-2, w-3, w-4, w-5, w-6, w-7, w-8.
- Isojima T, Kato N, Ito Y, Kanzaki S, Murata M. Growth standard charts for Japanese children with mean and standard deviation (SD) values based on the year 2000 national survey. *Clin Pediatr Endocrinol* 2016;25:71-6.
- Tsukimori K, Nakanami N, Wake N, Masumoto K, Taguchi T. Prenatal sonographic findings and biochemical assessment of amniotic fluid in a fetus with congenital chloride diarrhea. *J Ultrasound Med* 2007;26:1805-7.
- Hirakawa M, Hidaka N, Kido S, Fukushima K, Kato K. Congenital chloride diarrhea: accurate prenatal diagnosis using color Doppler sonography to show the passage of diarrhea. *J Ultrasound Med* 2015;34:2113-5.
- Kawamura T, Nishiguchi T. Congenital chloride diarrhea (CCD): a case report of CCD suspected by prenatal ultrasonography and magnetic resonance imaging (MRI). *Am J Case Rep* 2017;18:707-13.
- Ikuse T, Kudo T, Arai K, Fujii Y, Ida S, Ishii T, et al. Shwachman-Diamond syndrome: nationwide survey and systematic review in Japan. *Pediatr Int* 2018;60:719-26.
- Lechner S, Rummel FM, Zankl A, Lausch E, Huber WD, Mihatsch W, et al. Significance of molecular testing for congenital chloride diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:48-54.
- Elrefae F, Elhassanien AF, Alghaiy HA. Congenital chloride diarrhea: a review of twelve Arabian children. *Clin Exp Gastroenterol* 2013;6:71-5.
- Chouikh T, Mottet N, Lenoir M, Chaussy Y. Bowel dilation diagnosed prenatally. *J Pediatr* 2017;190:284. e1.
- Asano K, Matsushita T, Umeno J, Hosono N, Takahashi A, Kawaguchi T, et al. A genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for ulcerative colitis in the Japanese population. *Nat Genet* 2009;41:1325-9.
- Hoglund P, Holmberg C, Sherman P, Kere J. Distinct outcomes of chloride diarrhoea in two siblings with identical genetic background of the disease: implications for early diagnosis and treatment. *Gut* 2001;48:724-7.
- Aichbichler BW, Zerr CH, Santa Ana CA, Porter JL, Fordtran JS. Proton-pump inhibition of gastric chloride secretion in congenital chloridorrhea. *N Engl J Med* 1997;336:106-9.
- Holmberg C, Perheentupa J, Pasternack A. The renal lesion in congenital chloride diarrhea. *J Pediatr* 1977;91:738-43.
- Holmberg C, Perheentupa J, Launiala K, Hallman N. Congenital chloride diarrhoea. Clinical analysis of 21 Finnish patients. *Arch Dis Child* 1977;52:255-67.
- Byeon MK, Westerman MA, Maroulakou IG, Henderson KW, Suster S, Zhang XK, et al. The down-regulated in adenoma (DRA) gene encodes an intestine-specific membrane glycoprotein. *Oncogene* 1996;12:387-96.
- Canani RB, Terrin G, Cirillo P, Castaldo G, Salvatore F, Cardillo G, et al. Butyrate as an effective treatment of congenital chloride diarrhea. *Gastroenterology* 2004;127:630-4.
- Wedenoja S, Holmberg C, Hoglund P. Oral butyrate in treatment of congenital chloride diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2008;103:252-4.
- Canani RB, Terrin G, Elce A, Pezzella V, Heinz-Erian P, Pedrolli A, et al. Genotype-dependency of butyrate efficacy in children with congenital chloride diarrhea. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:194.