

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究と

シームレスなガイドライン作成

(H24-難治等(難)-一般-037)

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田口 智章

平成25(2013)年 3月

目 次

・ 総括研究報告

小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究と
シームレスなガイドライン作成

田口 智章

・ 分担研究報告

1. ヒルシュスプルング病類縁疾患

a) Hirschsprung 病類縁疾患の定義と分類

松藤 凡、窪田 昭男

b) 小児 CIPO グループ

松藤 凡、中島 淳、位田 忍

c) 成人における慢性偽性腸閉塞症

中島 淳

d) MMIHS : Megacystis Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome

福澤 正洋、窪田 昭男

e) Segmental dilatation of intestine

濱田 吉則、増本 幸二

f) Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)に関する検討

八木 實、上野 滋、牛島 高介

g) Immaturity of ganglia (IG)

田口 智章、家入 里志、孝橋 賢一

h) Hypoganglionosis

渡邊 芳夫、金森 豊、内田 恵一

i) Intestinal Neuronal Dysplasia (IND)

田口 智章、家入 里志、孝橋 賢一

2. 胆道閉鎖症・非胆道閉鎖症新生児・乳児胆汁うっ滞症候群に関する検討
仁尾 正記、松井 陽、窪田 正幸、北川 博昭、葦澤 融司、安藤 久實
鈴木 達也、橋本 俊

3. 難治性肝血管腫に関する研究
黒田 達夫、田村 正徳、田尻 達郎、前田 貢作、土岐 彰

4. 腹部リンパ管腫および関連疾患
藤野 明浩、森川 康英、上野 滋、岩中 督

5. 小児の顕微鏡的大腸炎と原因不明の小腸潰瘍症の実態調査
中島 淳、牛島 高介、位田 忍、内田 恵一

6. Hirschsprung 病類縁疾患に対する病理学的検討
中澤 温子、孝橋 賢一

7. 胎児診断例の検討
月森 清巳、左合 治彦

8. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた疾患解析と新規治療法開発の可能性に関する研究
中畑 龍俊

. 研究成果の刊行に関する一覧表

. 研究成果の刊行物・別刷

. 資料

1. 疾患概要

2. 班会議

[全体・ヒルシュスプルング病類縁疾患]

a) 第 1 回全体会議・分科会 議題

b) ヒルシュスプルング病類縁疾患第 2 回小委員会 議題

c) 第 2 回全体会議・第 3 回 H 類縁疾患の分類に関するグループ会議 議題

[胆道閉鎖症・非胆道閉鎖症新生児・乳児胆汁うっ滞症候群]

a) 新生児胆汁うっ滞症候群グループ 議事次第

- b) 第 1 回 胆道閉鎖症の病型分類に関する作業部会 議事次第
- c) 題 2 回 腹部リンパ管腫及び関連疾患
- d) 平成 25 年胆道閉鎖症全国登録「登録運営管理委員会」

[腹部リンパ管腫および関連疾患]

- a) 「腹部リンパ管腫及び関連疾患」分担研究班 第 1 回班会議 議事録
- b) 「腹部リンパ管腫及び関連疾患」分担研究班 第 2 回班会議 議事録
- c) 「腹部リンパ管腫及び関連疾患」分担研究班 第 3 回班会議 議事録
- d) 「腹部リンパ管腫及び関連疾患」分担研究班 第 4 回班会議 議事録
- e) 「腹部リンパ管腫及び関連疾患」分担研究班 第 5 回班会議 議事録
- f) 「腹部リンパ管腫及び関連疾患」分担研究班 第 6 回班会議 議事録

3. 研究班名簿

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
総括研究報告書

小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究と
シームレスなガイドライン作成
(H24 - 難治等(難) - 一般 - 037)

研究代表者 田口 智章 国立大学法人九州大学医学研究院 教授

研究要旨

【研究目的】

消化器系の希少難治性疾患群は、ヒルシュスプルング病類縁疾患（慢性特発性偽性腸閉塞症を含む、以下H類縁と略す）、先天性胆道閉鎖を含む新生児胆汁うっ滞症候群、乳幼児巨大肝血管腫、腹部リンパ管腫、顕微鏡的大腸炎、原因不明小腸潰瘍など、胎児期・新生児期や小児期に発症し成人に至る長期的な経過をたどるものが多い。したがって胎児期、新生児期、乳幼児期、学童期から成人までシームレスな診療が提供できるような、的確な分類に基づく重症度の階層化や診断基準や治療指針を提供するガイドラインの作成が急務とされている。

この研究では、初年度に関連学会を基盤とした全国調査の準備を整え文献的考察を行い、次年度に全国調査の実施と症例の集積と分析を行い、疾患別に重症度による新分類を提唱し、小児から成人へのトランジションを考慮に入れたシームレスな医療を提供できる診断・治療のガイドラインの作成に着手する。さらにすでに登録制度が確立されている胆道閉鎖症をモデルとして、他の疾患の登録システムを発足し、中長期的な追跡調査が可能な登録体制を構築することを目的とする。

【研究方法】

消化器系の希少難治性疾患群である、(1)H類縁（慢性特発性偽性腸閉塞症を含む）、(2)先天性胆道閉鎖を含む新生児胆汁うっ滞症候群、(3)乳幼児巨大肝血管腫、(4)腹部リンパ管腫、(5)顕微鏡的大腸炎および原因不明小腸潰瘍各疾患の5つの疾患群に分類し全数把握と診断法と治療に関する調査研究を実施する。

本疾患群はかなり専門的で特殊な疾患のため、本疾患群をとり扱っている関連7学会の代表すべてを分担研究者とし、全数調査および情報交換が容易に行える協力体制を構築する。

さらに疾患横断的に(a)病理学的検討、(b)胎児診断、(c)疾患 iPS 細胞の作成の3つのグループがそれぞれの疾患グループに情報提供や検体の検索を行う。病理は特にH類縁、新生児胆汁うっ滞、胎児診断は胆道閉鎖、新生児胆汁うっ滞症候群、乳幼児巨大肝血管腫、腹部リンパ管腫。iPS細胞の作成はHおよびH類縁に限定してスタートし可能であれば他の疾患にも広げる。

【研究結果】

1)H 類縁

一次調査で集計した 353 例の二次調査を督促し、ほぼ全例のデータが集まった。症例数から CIPS と Congenital Hypoganglionosis が二大疾患であることが判明。これらのデータを分担研究者に配布し疾患別の分析を開始。分類についてグループ会議を 1 回開催。

2)新生児胆汁うっ滞

胆道閉鎖症についてオンライン登録への移行を計画し準備を行った。また現状にあった疾患分類の改定のためグループ会議を 2 回開催。非胆道閉鎖胆汁うっ滞について実態調査を行うべく各学会の認可を得た。

3)巨大肝血管腫

肝血管腫に対する全国調査の準備をすすめ周産期領域まで拡大して調査予定。ガイドライン作成にむけた文献調査・観察研究を進めている。

4)腹部リンパ管腫

グループ会議 4 回を経て、前身の「リンパ管腫研究班（平成 21-23 年度）」の調査結果の見直し、文献調査、来年度に実施するアンケート調査の方向性が決定。

5)小児顕微鏡的大腸炎、他

当該希少難病の認知が医療者になく邦文成書にも記載がないのが現状であることが明らかになった。本年度は「本疾患と思われる症例の経験の有無」の第一次調査を実施。

a)病理学的検討

H 類縁の免疫組織化学染色に関して、胎児期から成人期にかけての正常回腸を用いて、腸管神経叢の経時的変化と、適切な抗体を選別。

b)胎児診断例の検討

各疾患の胎児診断・治療の実態を把握するため、文献的考察と全国調査の調査票を作成している。

c)疾患特異的 iPS 細胞作成

H 病の 1 家族例 3 名より血液を採取し、エピソーマルベクターを用いて iPS 細胞を樹立しゲノム DNA を網羅的に解析。さらに神経堤細胞へと分化誘導しその遊走能・分化能を比較。

【結論】

5 つの疾患別グループおよび 3 つの横断的グループに学会が関連性を保ちながら、全国調査をすすめ、診断基準、重症度分類、治療指針、ガイドライン作成に向けて邁進している。また長期的展望に立って疾患登録と長期フォローアップ体制の構築、患者会との連携や希少疾患に対する患者家族会の立ち上げへの支援、病因解明と新規治療法の開発に向けた疾患特異的 iPS 細胞の樹立の研究に着手した。

分担研究者

中島 淳

横浜市立大学附属病院

消化器内科 教授

窪田 昭男

地方独立法人大阪府立病院機構

大阪府立母子保健医療総合医療センター

小児外科 主任部長

福澤 正洋

地方独立法人大阪府立病院機構

大阪府立母子保健医療総合医療センター

総長

松藤 凡

鹿児島大学大学院

小児外科 教授

渡邊 芳夫

あいち小児保健医療総合センター

小児外科 副センター長

金森 豊

国立成育医療研究センター

臓器・運動器病態外科部外科 医長

八木 實

久留米大学医学部

外科学講座小児外科学部門 主任教授

濱田 吉則

関西医科大学附属枚方病院

小児外科 教授

増本 幸二

筑波大学医学医療系

小児外科 教授

牛島 高介

久留米大学医療センター

小児科 准教授

位田 忍

地方独立法人大阪府立病院機構
大阪府立母子保健医療総合医療センター
消化器・内分泌科 主任部長

内田 恵一

三重大学医学部附属病院 小児外科
医療福祉支援センター部長・准教授

中澤 温子

国立成育医療研究センター
病理診断部・小児病理学 部長

孝橋 賢一

九州大学医学研究院
腫瘍病理学 助教

中畑 龍俊

京都大学 iPS 細胞研究所・再生医学
副所長・特定拠点教授

家入 里志

九州大学大学病院
小児外科 講師

仁尾 正記

東北大学大学院医学系研究科
小児外科学分野 教授

松井 陽

国立成育医療研究センター
(小児科学、小児肝臓学) 病院長

安藤 久實

名古屋大学医学部
小児肝・胆・膵外科 教授

北川 博昭

聖マリアンナ医科大学
小児外科 教授

窪田 正幸

新潟大学医歯学系
小児外科学 教授

菲澤 融司

杏林大学医学部
小児外科学 教授

鈴木 達也

藤田保健衛生大学医学部
小児外科講座 教授

黒田 達夫

慶應義塾大学医学部
外科学(小児外科) 教授

田尻 達郎

京都府立医科大学医学研究科
小児外科 教授

田村 正徳

埼玉医科大学総合医療センター
小児科・総合周産期母子医療センター
教授・センター長

前田 貢作

自治医科大学医学部
外科学講座・小児外科学部門 教授

土岐 彰

昭和大学医学部
外科学講座小児外科学部門 教授

月森 清巳

福岡市立こども病院
産科 科長

藤野 明浩

慶應義塾大学医学部
小児外科 講師

森川 康英

慶應義塾大学医学部
小児外科 非常勤講師

岩中 督

東京大学大学院医学系研究科
小児外科 教授

上野 滋

東海大学医学部
外科学系小児外科学 教授

左合 治彦

国立成育医療研究センター
周産期センター センター長

A. 研究目的

消化器系の希少難治性疾患群は、H類縁(慢性特発性偽性腸閉塞症を含む)、先天性胆道閉鎖を含む新生児胆汁うっ滞症候群、乳幼児巨大肝血管腫、腹部リンパ管腫、顕微鏡的大腸炎および原因不明小腸潰瘍など、胎児期や小児期に発症し成人に至る長期経過をたどるものが多いためトランジションを考慮に入れた、胎児から成人までシームレスな診療が提供できるような、診断・治療のガイドラインの作成が急務である。

いままでこの疾患群は各疾患別に調査研究されてきたが、希少疾患のため調査法や分析法などがまちまちで、全数把握やガイドライン作成まで至っていない。H類縁は腸管神経節細胞が存在するにも拘わらず蠕動不全をきたす希少疾患で難治性である。先天性胆道閉鎖と新生児胆汁うっ滞症は新生児期から閉塞性黄疸をきたす疾患で予後改善のために早期診断が必要である。今年から便のカラーカードが母子手帳に印刷されることになりスクリーニング効果が期待されるが、発見後のガイドラインは未整備である。肝血管腫と腹部リンパ管腫は良性疾患であるが難治性で予後不良である。前班の調査では症例数が限定されるため、実態把握のため調査の拡大および診断治療指針の整備が必要であ

る。顕微鏡的大腸炎および原因不明小腸潰瘍は小児例は全く未着手で本邦での疾患の認知度もきわめて低い状態である。なお、日比班との調整で偽性腸閉塞症は成人も含めて本研究班が担当し、顕微鏡的大腸炎他は小児の調査を本研究班が担当し詳細な分析は日比班が担当することになった。

この研究では、初年度に関連学会を基盤とした全国調査の準備を整え文献的考察を行い、次年度に全国調査の実施と症例の集積と分析を行い、疾患別に重症度による新分類を提唱し、小児から成人へのトランジションを考慮に入れたシームレスな医療を提供できる診断・治療のガイドラインの作成に着手する。さらにすでに登録制度が確立されている胆道閉鎖症をモデルとして、他の疾患の登録システムを発足し、中長期的な追跡調査が可能な登録体制を構築する。

本研究の特色、独創的な点は、関連7学会の代表者をすべて分担研究者とし、それぞれの学会の全会員を対象として悉皆性の高い調査を可能にする点、学会と連携して診断基準、治療指針、ガイドライン作成に着手する点である。

B . 研究方法

消化器系の希少難治性疾患群である、(1)H類縁(慢性特発性偽性腸閉塞症を含む)、(2)先天性胆道閉鎖症を含む新生児胆汁うっ滞症候群、(3)乳幼児巨大肝血管腫、(4)腹部リンパ管腫、(5)顕微鏡的大腸炎および原因不明小腸潰瘍各疾患の5つの疾患群に分類し全数把握と診断法と治療に関する調査研究を実施する。

本疾患群はかなり専門的で特殊な疾患のため、本疾患群をとり扱っている関連7

学会の代表すべてを分担研究者とし、全数調査および情報交換が容易に行える協力体制を構築する。

さらに疾患横断的に(a)病理学的検討、(b)胎児診断、(c)疾患iPS細胞の作成の3つのグループがそれぞれの疾患グループに情報提供や検体の検索を行う。病理は特にH類縁、新生児胆汁うっ滞、胎児診断は胆道閉鎖、新生児胆汁うっ滞症候群、乳幼児巨大肝血管腫、腹部リンパ管腫。iPS細胞の作成はHおよびH類縁に限定してスタートし可能であれば他の疾患にも広げる。

【疾患別および疾患横断的グループ担当】
疾患別グループ(下線はグループリーダー)

(1) H病類(慢性特発性偽性腸閉塞症含む): 田口、中島、窪田昭、福澤、松藤、渡邊、金森、八木、濱田、増本、家人、虫明、友政、小林

(2) 先天性胆道閉鎖症および新生児胆汁うっ滞症候群: 仁尾、松井、窪田正、北川、葦澤、鈴木、安藤、橋本

(3) 乳幼児巨大肝血管腫: 黒田、田村、田尻、前田、土岐

(4) 腹部リンパ管腫及び関連疾患: 藤野、森川、上野、岩中

(5) 顕微鏡的大腸炎および原因不明小腸潰瘍: 中島、牛島、位田、内田

疾患横断的グループ

(a) 病理学的検討および診断基準作成: 中澤、小田、孝橋、三好、田口

(b) 胎児診断例の検討: 左合、月森

(c) 疾患特異的iPS細胞作成: 中畑、桐野

【調査票の作成と全国調査の準備と実施】
(平成24年度、25年度)

疾患グループ別に調査票を作成し以下の要領で調査を行う。各疾患により今までの実施段階が異なるため疾患別に調査戦略を構築する。

1次調査: 症例数および施設毎の診断基準の調査で、疾患の概要を把握

2次調査: 一次調査の回答のあった症例毎の詳細な調査と分析

【小児消化管病理のコントロール作成】

九州大学病理学教室および成育医療研究センターの正常小児の剖検例および手術例の正常部から胎児、新生児、乳児、幼児、学童それぞれ6例ずつ、S状結腸、横行結腸、回腸、空腸から3cm程度切り出し、通常のパラフィン標本とし検鏡し、長軸方向1cmあたりのAuerbach神経叢の神経節細胞の数の標準値を算出し、Hypoganglionosisの診断基準を作成する。神経の未熟性に関しては免疫染色の適切なマーカーを追求。

【データの分析とガイドライン作成開始】

疾患グループ別にデータを分析し、分類・診断・治療に関するコンセンサスを構築し、文献検索によりevidenceを構築。それに基づきガイドライン作成へ進める。Mindsとの連携をすすめる。

【疾患別登録システムの準備と構築】

先天性胆道閉鎖症は日本胆道閉鎖症研究会の施設会員を対象にした全国登録をすでに実施している。これをモデルとして

各疾患の登録システムを学会と協力して構築する。この疾患登録により長期フォローアップによる予後調査が可能になる。

【疾患別iPS細胞作成】

H類縁のiPS細胞作成を平成24年度に開始した。この研究の推進によりH類縁の原因および新規治療法の開発を並行して遂行する。この研究の成果をみて他の疾患への研究の展開を検討する。

C. グループ毎の研究結果

本研究は5つの疾患グループと3つの横断的研究グループで構成されている。それぞれの進捗状況を述べる(詳細は添付資料参照)。全体班会議は第1回を7月16日、第2回は2月10日に開催した。以下グループ別の進捗状況をまとめる。

【H類縁】

平成23年度の一次調査で集計した353例の二次調査を今年度督促し、ほぼ全例のデータが集まった。症例数からCIPSとCongenital Hypoganglionosisが二大疾患であることが判明した。現在これらのデータを分担研究者に配布し、疾患別の詳細な分析を開始した。SD35例についてはすでに分析が進み28例が確診例となった。H類縁の分類についてグループ会議を1回開催し、偽性腸閉塞症(CIPO, CIPS)の概念及び分類について議論を深めた。

なお国立保健医療科学院の武村先生と意見交換し、日比班の班会議に出席し、成人例のCIPOも田口班でカバーすることになった。

疾患分類と定義

岡本班の分類および文献的考察も加味し、また岡本班とのデータの比較や整合性を加味した tentative な分類を提案し、調査の対象とした。その後議論を重ね、現時点では以下の 7 疾患を H 類縁疾患として研究対象とすることでコンセンサスを得た。

a) 神経節細胞正常群 (HE または AchE 染色にて正常)

・CIPS (Chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome)

この中に idiopathic (CIIPS), myopathy も包括される

- ・MMIHS (Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome)
- ・Segmental dilatation of intestine
- ・Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)

b) 神経節細胞異常群 (HE または AchE 染色にて異常)

- ・Immaturity of ganglia (別名 Immature ganglionosis)
- ・Hypoganglionosis (別名 Oligoganglionosis)
- ・Congenital Hypoganglionosis (別名 Hypogenesis, Hypoplasia)
- ・Acquired Hypoganglionosis
- ・Intestinal Neuronal Dysplasia (IND, NID)

しかし、このうち CIPS に関しては CIPO, CIIPS など文献的にも言葉の使い方や定義が研究者により異なっており、議論を要している。グループ内での会議を 2 回に開催したが結論がでず、二次調査の分析結果を待って再度議論をすすめる予定である。

一次調査の方法と結果

症例数(2001-2010 年の 10 年間)の症例

一次調査対象施設に郵送 (198 施設)

日本小児外科学会 (認定施設・教育関連施設) 138 施設

日本小児栄養消化器肝臓学会 (運営委員) 32 施設

小児慢性便秘 WG (メンバー) 28 施設

重複および不相当施設 37 施設

198-37=161 施設

157 施設から回答 157/161 (回答率 98%)

95 施設で経験症例あり (回答施設の 61%)

疑義症例まで含めた総症例数 **353 例**

症例数の内訳と 1996 年の岡本班 (文部省科研総合研究 A) との比較

	今回 (2012)	岡本班 (1996)
Normal ganglia		
CIPS(CIPO)	100 (28.3%)	24 (22.2%)
MMHS	33 (9.4%)	9 (8.3%)
SD	42 (11.9%)	ND
IASA	3 (0.9%)	ND
Abnormal ganglia		
Immaturity	28 (7.9%)	26 (24.1%)
Hypoganglionosis	130 (36.8%)	44 (40.8%)
Congenital	121 (34.3%)	
Acquired	9 (2.5%)	
IND	17 (4.8%)	5 (4.6%)
Total	353 (100%)	108 (100%)

太字の 2 疾患 CIPS と Congenital Hypoganglionosis が今回および岡本班の症例数を総合して、症例数が多く、二大疾患と考えられる。それに次ぐのが Segmental

Dilatation, MMIHS, Immaturity で 10%前後で、これも前回の調査とほぼ同様の結果であった。ただし Segmental Dilatation は今回初めて調査の対象としたがある程度の症例数があることが判明した。IND は 5%弱であるが前回とほぼ同様であり、欧米の施設でも認知されている疾患であり、ある程度の認知度があるものと思われた。一方、Acquired Hypoganglionosis と IASA (Internal Anal Sphincter Achalasia) は極めて少なかった。

診断基準

施設ごとにそれぞれの疾患について診断基準を有しているか、回答のあった 69 施設のうち何%の施設が診断基準を有しているか調査した。その結果、症例数と同様に CIPS と Congenital Hypoganglionosis に関して 80%以上の施設が診断基準を有しており、疾患としての認知度が高かった。いっぽう症例数の少ない Acquired Hypoganglionosis と IASA (Internal Anal Sphincter Achalasia) に関しては 30%程度の施設しか診断基準を有しておらず、疾患認知度も低いものと思われた。

a) Normal ganglia

CIPS	57/69	83%
MMIHS	47/69	68%
Segmental dilatation of intestine	42/69	61%
IASA	21/69	30%

b) Abnormal ganglia

Immaturity of ganglia	46/69	67%
Hypoganglionosis		
Congenital Hypoganglionosis	55/69	80%

Acquired Hypoganglionosis

19/69 28%

IND 34/69 49%

ガイドライン作成に向けて

2012 年 9 月 11 日に日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部 (Minds) を訪問しガイドライン作成の指導を受けた。さらに 12 月 8 日に Minds 主催第 12 回診療ガイドライン作成グループ意見交換会に出席し情報収集した。ガイドラインは医療の質の指標つまり Quality Indicator の指標として使用されるので、とくに Evidence level の高い推奨度 A に関してはそのまま Quality Indicator となるので責任重大である。ガイドライン作成に当たり RCT は evidence level が高いが、必ずしも論文がそろわない場合は国内のコホート study を根拠にして進めていく方法もある。また文献については網羅するのもよいがキーワードを決めて検索していったほうが目的に合った evidence が見つかる可能性が高い。また Quality Indicator は医療の質の保証・改善に役立たせるもので、病院を格付け・順位づけするものではない。

小児慢性特定疾患のみなおしやトランジションに関して

松井班の調査に対して本研究班から小児慢性特定疾患のみなおしの候補として H 類縁疾患、全結腸型 H 病、肝巨大血管腫、リンパ管腫を候補としてピックアップし、松井班を介して厚生労働省母子保健課に資料を提出した。トランジションに関しては厚生労働省疾病対策課に情報提供した。

二次調査の結果分析

二次調査用紙の回収を遅延していた施設に督促し、一次調査で集計した症例のほぼ

全症例を回収することができた。これを PDF ファイルとし、担当の分担研究者に 11 月に郵送した。7 疾患の分析の進捗状況は 分担研究報告に譲る。なお 7 疾患に関して それぞれ診断基準、重症度分類、治療指針 を作成し、ガイドライン作成へと向かう。

【新生児胆汁うっ滞】

胆道閉鎖症については 1989 年より全国 登録が開始され、2011 年現在で 2622 例の 登録が行われているが、近年登録率の低下 が危惧されている。登録の悉皆性向上のため にオンライン登録への移行を計画しており、 本年はこれに対する準備を行った。また胆道閉鎖症という疾患の理解を深めると ともに、その治療の個別化という点からも 臨床経過に即した病型分類は重要である。 以前からの分類については学会などでも議 論されてきたが、今回は現在の分類と臨床 経過との関連や年長例における肝内胆管形 態の変化などを調査することで分類の改定 を図るための作業工程や具体的なスタディ デザインの策定など準備作業を行った。 非胆道閉鎖新生児胆汁うっ滞症候群につい てはこれまでの個別の疾患の全国調査では なく、シームレスな診断治療ガイドライン 策定を見据えた包括的な実態調査を行うべ く準備を進めている。

なお、診断基準作成は、まず、胆道閉鎖 症の診断基準と治療指針作成に向けてコア メンバーが動き始めた。

【巨大肝血管腫】

肝血管腫に対する全国調査の準備をすす め周産期領域まで拡大して調査予定。診断 基準、治療指針、ガイドライン作成にむけ

た文献調査・観察研究を進めている。

1) 拡大全国調査

前の黒田班の班研究の調査は対象が小児 外科施設に限定していたので、これに加え て拡大全国調査の準備中。周産期領域まで 拡大して調査予定である。現在リストおよ び調査用紙の作成中。

2) 文献調査・観察研究

ガイドライン作成に向けて、分担研究者 個々に進めている。

3) 情報センターの運営

2011 年 4 月の「小児がん相談窓口」開設 以来、現在まで述べ 63 通の問合せを受け ている。この中には関連疾患としてリンパ 管腫 2 通、肝腫瘍 8 通が含まれたが、肝 血管腫自体はなかった。情報センターの機 能の拡大により登録業務が可能か検討す る。

【腹部リンパ管腫】

グループ会議 4 回を経て前身となる「リ ンパ管腫研究班（平成 21-23 年度：藤野 班）」の調査結果の見直し、文献調査を行 い、来年度にするアンケート調査の方向性 が決まった。前研究班の平成 23 年度の全 国調査結果より「腹部」リンパ管腫のみを 対象として難治性に関わると考えられる病 態・症状各因子の Odds 比を算出し「難治性 度スコアリング」を行ったところ、特異度 は 90%程度が得られるが、感度が 70%程 度となる結果が得られた。この結果より、 研究班にて定義する「腹部の難治性リンパ 管腫」に合致する症例につき前調査を踏ま えて詳細に調査することとなった。目的と しては難治性度に応じた治療に関わるク リニカル・クエスチョンへの回答を得るため

調査を行う。本調査は Web 調査となるため、現在登録システムを構築中である。

なお、診断基準、治療指針作成に関しては腹部に限らず、リンパ管腫全体を見据えたものをつくる方向に全体会議で議論された。

【小児顕微鏡的大腸炎、他】

当該希少難病の我が国における実態は全く不明である。そもそも疾患の認知が医療者になく、邦文成書にも記載がないのが現状であることが明らかになった。

しかしながら海外での論文報告や、英文での医学教科書には記載があり、我が国においては小児領域で疾患の認知がないことからその実態が明らかにされてない理由であると考えられる。

以上の問題から、本年度は以下の活動を遂行している。

(1) 海外における当該疾患の報告例などの論文検索を行い、小児領域における本疾患の疾患概念の整理(特に症状や、診断)を行った。

(2) この海外の文献的考察をもとに成人にはない小児特有の病態などを加味した実態調査を企画した。

(3) 我が国での現状調査のために「本疾患と思われる症例の経験があるか無いか」の第一次調査を日本小児栄養消化器肝臓学会、および小児 IBD 研究会の会員宛に行った。今後は 1 次調査で症例の経験ある医師への詳細な 2 次調査により我が国における小児例の当該疾患の実態解明を目指すものである。

【病理学的検討】

[研究の背景]

腸管壁内神経細胞が存在するにもかかわらず腸管蠕動不全を来すヒルシュスプルング病(HD)類縁疾患の診断や分類に関して、いまだ一定のコンセンサスが得られていない。これは HD 類縁疾患の希少性だけでなく、病理学的診断には H.E 染色や AchE 染色による形態学的検討が主であり、近年、新たなアプローチとして免疫組織化学染色による HD 類縁疾患の病理学的診断・分類の試みが報告例されるようにはなったが、HD 類縁疾患の分類の一役を担うまでには至っていないことが大きい。また、HD 類縁疾患の診断の対照となる正常腸管の評価が未確立であることも診断の難しさを助長していると思われる。

そこで今回我々は、HD 類縁疾患の免疫組織化学染色による病理学的検討を行うにあたり、胎児期から成人期にかけての正常回腸を用いて、腸管神経叢の経時的变化と、腸管蠕動に必要な要素である神経叢内の神経節細胞やグリア細胞、固有筋層、Cajal 細胞について、それぞれの細胞を同定するための適切な抗体を選別した。さらに、HD 類縁疾患に対する免疫組織化学染色による診断法の確立を目指して、個々の症例についての検討を試みた。

[研究目的]

新たな免疫染色法による HD 類縁疾患の診断方法の確立

[研究方法]

アウエルバッハ・マイスナー神経叢の評価

Hirschsprung 病類縁疾患の腸管組織を 3 重免疫染色し、1cm 当たりのアウエルバッハ神経叢内の神経節細胞数とグリア細胞数

をカウント、正常腸管との比較を行う。

神経節細胞のアポトーシスについて

神経節細胞の成熟度について

Cajal 細胞の評価

Hirschsprung 病類縁疾患の腸管組織を CD117 抗体による免疫染色を行い正常腸管との比較検討を行う。

固有筋層の評価

Hirschsprung 病類縁疾患の腸管組織を SMA 抗体による免疫染色を行い正常腸管との比較検討を行う。

[研究方法と結果]

対象は 25 例（胎生 8 週～20 歳）の正常腸管（回腸）組織とし、神経系マーカー 24 種類の抗体を用いて免疫組織化学染色を行った。

胎生 8 週のアウエルバッハ神経叢内にはすでに神経節細胞とグリア細胞が分化しており、腸管壁の発達は、腸間膜側から対側に向かって神経叢内の神経細胞や固有筋層が分化・成熟していくことが分かった。また、アウエルバッハ神経叢内の神経節細胞数とグリア細胞数の比率は出生直前までは 1:1 だが、その後年齢と共に神経節細胞の比率が低下（グリア細胞の比率が増加）しており、神経節細胞が成熟過程においてアポトーシスを起こしていることが示唆された。それぞれの細胞を同定するために有用な抗体としては神経節細胞には HuC/D 抗体、Phox2b 抗体、グリア細胞には Sox10 抗体、Sox2 抗体が独自の染色性を有していることが分かり、既に知られている Cajal 細胞を同定する CD117 抗体、固有筋層を同定する SMA 抗体を組み合わせることで同一組織内での二重ないし三重免疫組織化学染色

が可能であることが分かった。また、Phox2b 抗体は未熟な神経節細胞に優位な染色性を示す一方、TH 抗体は成熟した神経節細胞に優位な染色性を示した。これらの新たな染色方法を Hirschsprung 病類縁疾患に応用することで、腸管組織内の神経節、Cajal 細胞、固有筋層をより精密に同定し、分布異常を明確にすることが可能と考えられた。

【胎児診断例の検討】

先天性胆道閉鎖を含む新生児胆汁うっ滞症候群、乳幼児巨大肝血管腫、腹部リンパ管腫における胎児診断・治療例の実態を把握するために、これら疾患に対する胎児診断・治療に関する文献的考察を行うとともに全国調査の準備を進めている。

1) 文献的考察：

新生児胆汁うっ滞症候群のなかで胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症については、胎児超音波検査で肝門部の嚢胞状腫瘤として胎児診断された報告が欧文で 23 例あった。胎児期に両者の鑑別は難しいが、胆道拡張症では胆道閉鎖症と比較して嚢腫のサイズが大きく（2～3cm 以上）、経時的に増大する特徴があった。

肝血管腫の胎児診断は欧文 25 例あり、腫瘍サイズが 5cm 径以上あるいは AV shunt を認めるものは予後が不良であった。また、胎児水腫を伴う肝血管腫に対する胎児治療として母体あるいは胎児への副腎皮質ステロイド投与が 3 例報告されていた。

腹部リンパ管腫の胎児診断は欧文 13 例あり、後腹膜リンパ管腫は臀部・下肢に腫瘍の浸潤をきたし予後が不良であった。

2) 全国調査：

胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症、乳幼児巨大肝血管腫、腹部リンパ管腫における胎児診断・治療に関する調査票を作成している。調査票ができ次第、全国調査を実施する予定である。

【疾患特異的 iPS 細胞作成】

○研究方法

Hirschsprung 病および Hirschsprung 病類縁疾患に関する疾患解析を行うため、患者より皮膚または血液を採取し、エピソーマルベクターを用いて iPS 細胞を樹立する（疾患特異的 iPS 細胞）。同時に患者家族からも皮膚または血液を採取し、同様の方法で iPS 細胞を樹立してコントロールとする。患者細胞より樹立した疾患特異的 iPS 細胞は患者の持つ遺伝情報を全て有する細胞であり、様々な細胞へと分化誘導することが可能であることから、胎生期に起こる病気の病態を再現することが可能である。

Hirschsprung 病および一部の Hirschsprung 病類縁疾患において、胎生期の腸管神経系の発生異常が病気の原因であると考えられており、この発生段階の異常を iPS 細胞を用いて解析する。

このために、iPS 細胞を腸管神経系を構成する細胞の前駆細胞である神経堤細胞へ分化誘導し、神経堤細胞の遊走能や増殖能、分化能などを患者および家族や健常者の間で比較検討する。

倫理面への配慮

「ヒト疾患特異的 iPS 細胞の作成とそれを用いた疾患解析に関する研究」に対し、九州大学医系地区部局ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会において審査され、九州大学病院長より平成 24 年 8 月 1 日に承認さ

れた。

研究成果

- ・ Hirschsprung 病の 1 家族例 3 名よりそれぞれ血液を採取し、エピソーマルベクターを用いて iPS 細胞を樹立した。
- ・ 上記 3 名のゲノム DNA を網羅的に解析した。
- ・ 樹立した iPS 細胞を神経堤細胞へと分化誘導した。
- ・ 患者と家族および健常コントロールそれぞれにおいて、iPS 細胞由来神経堤細胞の遊走能・分化能を比較した。

D. 考察

5つの疾患別グループおよび3つの横断的グループに複数の学会が関連性を保ちながら、全国調査をすすめ、診断基準、治療指針、ガイドライン作成に向けて邁進している。初年度はすでに全国調査を行ったグループ（H類縁、肝血管腫、リンパ管腫）ではその結果の分析をすすめ、データが不足しているグループは再調査のための準備を行った。データがそろっているグループはデータの分析を進め、難治性疾患としての診断基準、治療指針、ガイドライン作成に向けて動き始めている。

横断的グループでは、病理は病理的な診断基準作成にむけて正常胎児の腸管の神経節細胞の免疫組織化学的分析を行い、有力なマーカーの分析に着手し、未熟な神経節細胞とグリア細胞の区別、成熟神経節細胞と未熟神経節細胞の区別ができるように研究を進めている。胎児診断ではとくに胆道拡張症と閉鎖症の区別について着目し全国調査の準備を行っている。出生後でも胆道閉鎖の cyst と d と胆道拡張症の

区別が困難な場合があり、胎児診断例の分析は期待がもたれる。

また長期的展望に立って疾患登録と長期フォローアップ体制の構築、患者会との連携や希少疾患に対する患者家族会の立ち上げへの支援、病因解明と新規治療法の開発に向けた疾患特異的iPS細胞の樹立の研究に着手した。

E . 結論

5つの疾患別グループ別に複数の学会と連携して全国調査を実施または準備し、悉皆性の高い調査を可能にしている。さらに3つの横断的グループがサポートしていく構築で、小児の消化器系難治性疾患の診断基準、重症度分類、治療指針、ガイドライン作成に向かって前進している。

【謝辞】本研究は科研費(H24-難治等-一般-037)の助成を受けたものである。

F . 健康危険情報

該当する情報はなし

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Alatas FS, Masumoto K, Esumi G, Nagata K, Taguchi T. Significance of abnormalities in systems proximal and distal to the obstructed site of duodenal atresia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 54(2):242-247, 2012
- 2) Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, Koga Y, Suminoe A, Hara T, Taguchi T. Implications of surgical intervention in the treatment of neuroblastomas: 20-year experience of a single institution. Surg Today 42(3):220-224, 2012
- 3) Taguchi T, Nagata K, Kinoshita Y, Ieiri S, Tajiri T, Teshiba R, Esumi G, Karashima Y, Hoka S, Masumoto K. The utility of muscle sparing axillar skin crease incision for pediatric thoracic surgery. Pediatr Surg Int 28:239-244, 2012
- 4) Morimatsu K, Aishima S, Kayashima T, Hayashi A, nakata K, Oda Y, Taguchi T, Tsuneyoshi M, Tanaka M, Oda Y. Liver-Intestine Cadherin Expression Is Associated with Intestinal Differentiation and Carcinogenesis in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. Pathobiology 79:107-114, 2012
- 5) Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, Yosue R, Kohashi K, Oda Y, Taguchi T. Surgical intervention strategies for pediatric ovarian tumors: experience with 60 cases at one institution. Pediatr Surg Int 28(1):27-31, 2012
- 6) Kohashi K, Takahashi Y, Taguchi T, Oda Y. Pediatric Rhabdomyosarcoma: Role of Cell Cycle Regulators Alteration. Pediatric Cancer 2(1) : 23-30, 2012
- 7) Saeki I, Tokunaga S, Matsuura T, Hayashida M, Yanagi Y, Taguchi T. A formula for determining the standard liver volume in children: a special reference for neonates and infants.

- Pediatr Transplant 16(3) : 244-249, 2012
- 8) Uchiyama H, Kayashima H, Matono R, Shirabe K, Yoshizumi T, Ikegami T, Soejima Y, Matsuura T, Taguchi T, Maehara Y. Relevance of HLA compatibility in living donor liver transplantation: the double-edged sword associated with the patient outcome. Clin Transplant 26(5) : E522-529, 2012
- 9) Alatas FS, Hayashida M, Matsuura T, Saeki I, Yanagi Y, Taguchi T. Intracranial hemorrhage associated with vitamin K-deficiency bleeding in patients with biliary atresia: focus on long-term outcomes. J Pediatr Gastroenterol Nutr 54(4):552-557, 2012
- 10) Usui N, Kitano Y, Sago H, Kanamori Y, Yoneda A, Nakamura T, Nosaka S, Saito M, Taguchi T. Outcomes of prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a Japanese nationwide survey. J Pediatr Surg 47(3):441-447, 2012
- 11) Kinoshita Y, Suminoe A, Inada H, Yagi M, Yanai F, Zaizen Y, Nishi M, Inomata Y, Kawakami K, Matsufuji H, Suenobu S, Handa N, Kohashi K, Oda Y, Hara T, Taguchi T. The prognostic significance of blastemal predominant histology in initially resected Wilms' tumors: a report from the Study Group for Pediatric Solid Tumors in the Kyushu Area, Japan. J Pediatr Surg 47(12):2205-2209, 2012
- 12) Matsuura T, Kohashi K, Yanagi Y, Saeki I, Hayashida M, Aishima S, Oda Y, Taguchi T. A morphological study of the removed livers from patients receiving living donor liver transplantation for adult biliary atresia. Pediatr Surg Int. 28(12):1171-1175, 2012
- 13) 金森 豊、白井 規朗、北野 良博、左合 治彦、左 勝則、米田 光宏、中村 知夫、野坂 俊介、宗崎 良太、田口 智章. 本邦で胎児診断された仙尾部奇形腫の生命予後に関する検討 - 厚生労働省科学研究・胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療方針作成に関する研究から -. 日小外誌 48(5) : 834-839, 2012
- 14) 永田 公二、手柴 理沙、江角 元史郎、木下義晶、増本 幸二、藤田 恭之、福島恒太郎、和氣 徳夫、田口 智章. 当科にて出生前診断された isolated CDH の長期予後. 周産期シンポジウム抄録集 30 : 93-99, 2012
- 15) 宮本 和俊、田口 智章. 第 48 回日本小児外科学会学術集会 ワークショップ 「Hirschsprung 病術後の術式別排便機能」. 日小外誌 48(1) : 22-24, 2012
- 16) 田口 智章、福重 淳一郎. 小児外科の進歩. 臨床と研究 89(6) : 141-152, 2012
- 17) 松浦 俊治、田口 智章. 小腸移植の現状 - 九州初の脳死小腸移植を実施して -. 福岡医学雑誌 103(8) : 151-158, 2012

- 18) 永田 公二、手柴 理沙、江角 元史郎、宗崎 良太、林田 真、家入 里志、和田 美香、原田 起代枝、宮崎 敬子、立花 由紀子、木下 義晶、田口 智章。難治性手術創に対する局所陰圧閉鎖療法の適応。小児外科 44(10) : 943-950, 2012
- 19) 永田 公二、手柴 沙、江角 元史郎、宗崎 良太、林田 真、家入 里志、金城 唯宗、落合 正行、木下 義晶、原 寿郎、田口 智章。外科疾患を伴う極低出生体重児と外科疾患を伴わない極低出生体重児の長期予後。小児外科 44(11) : 1077-1081, 2012
- 20) 田口 智章、宗崎 良太、手柴 理沙。知っておくべき消化器疾患の最新治療 虫垂炎。小児科診療 76(2) : 255-261, 2013
- 21) 田口 智章。胎児治療の最前線と今後の展望 胎児治療の現状。小児外科 45(1) : 5-7, 2013
2. 学会発表
- 1) 田口 智章。ヒルシュスプルング病根治術式の変遷と最新の術式。第 112 回日本外科学科定期学術集会 平成 24 年 4 月 12-14 日, 千葉
- 2) 家入 里志、岩中 督、窪田 昭男、渡邊 芳夫、小林 弘幸、上野 滋、仁尾 正記、松藤 凡、増本 幸二、孝橋 賢一、田口 智章。「Hirschsprung 病類縁疾患の現状調査と診断基準に関するガイドライン作成」に関する研究班報告。第 49 回日本小児外科学会学術集会 2012 年 5 月 14-16 日, 横浜
- 3) Taguchi T, Ieiri S, Kubota A, Iwanaka T, Watanabe Y, Kobayashi H, Ueno S, Nio M, Matsufuji H, Masumoto K, Yagi M, Hamada Y, Kuroda T, Ushijima K, Matsui A. The incidence and criteria of variant Hirschsprung 's disease -Results from the nationwide survey in Japan-. PAPS2012 Jun3-7, 2012, Shanghai, China
- 4) 田口 智章、家入 里志、岩中 督、窪田 昭男、渡邊 芳夫、小林 弘幸、上野 滋、仁尾 正記、松藤 凡、増本 幸二、孝橋 賢一、牛島 高介、松井 陽。「Hirschsprung 病類縁疾患の分類と診断基準」～研究班報告から～。第 37 回日本外科系連合学会学術集会 2012 年 6 月 28-29 日, 福岡
- 5) 田口 智章、家入 里志、位田 忍、池田 佳世、窪田 昭男、川原 央好、友政 剛、松藤 凡、増本 幸二、牛島 高介、松井 陽。わが国の小児 CIPS の現状 - Hirschsprung 病類縁疾患研究の全国調査結果から -。第 39 回日本小児栄養消化器肝臓学会 2012 年 7 月 13-14 日, 大阪
- 6) 田口 智章。国内における腸管運動機能障害の現状調査と小腸移植の適応。第 48 回日本移植学会総会 2012 年 9 月 20-22 日, 愛知

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

Hirschsprung 病類縁疾患: Hirschsprung 病類縁疾患の定義と分類

研究分担者(順不同)

松藤 凡 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授
窪田 昭男 大阪府立母子保健総合医療センター小児外科 主任部長

研究要旨

Hirschsprung 病類縁疾患の定義と分類を作成するにあたって、本疾患の造詣の深い小児外科、小児科、消化器内科各分野の研究者によるコンセンサス会議を経て、定義と分類を作成した。

Hirschsprung 病類縁疾患は、腸管神経節細胞が存在するにもかかわらず、Hirschsprung 病と類似した症状や所見を認める疾患群の総称である。Hypoganglionosis, Immaturity of ganglion cells, Neuronal Intestinal Dysplasia (NID), Megacystis-Micocolon-intestinal Hypoperistalsis Syndrome (MMIHS), Segmental dilatation, idiopathic Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction (CIIP), Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA) の7疾患が含まれ、これらを腸管神経節細胞病理学的な異常の有無により分類を試みた。

分担研究者

友政 剛(パルこどもクリニック病院長)
川原 央好
(大阪府立母子保健総合医療センター
小児外科副部長)

A. 背景

1886年、デンマークの小児科医である Harold Hirschsprung が便秘、結腸の拡張を主訴とした2乳児の経過と剖検所見の詳細な報告したことから、本症は、Hirschsprung 病(ヒルシュスプルング病、以下H病)または先天性巨大結腸症(congenital megacolon)と呼ばれるようになった。1948年、小児外科医 Swenson が、蠕動の低下した遠位側結腸を切除し根治に成功した2)。これを機に、H病では、遠位側結腸において神経節細胞が欠如し

ていること、acetylcholine esterase (AchE)陽性神経線維が増生していること、直腸肛門反射が陰性であることなどが相次いで報告された。その後も、多くの研究者とりわけ小児外科医によって腸管神経系を中心に、発生学、病理学、生理学的な研究が精力的に行われてきた。

このようななかで、腸管神経節細胞が存在するにもかかわらず腸閉塞症状、腸管拡張、慢性便秘などのHirschsprung病に類似した症状や検査所見を認める幾つかの疾患が報告され、これらはHirschsprung病類縁疾患(variant Hirschsprung's disease, allied Hirschsprung's disease, 以下H病類縁疾患)と呼ばれるようになった。その後の腸管神経節細胞を中心とした病態の理解が深まるとともに、H病類縁疾患に含まれる疾患にも変遷がみられてきた。

一方，小児科および成人領域においても消化管機能の研究が幅広くなされ，器質的な閉塞がないにも関わらず長期に腸閉塞症状をきたすものを慢性偽性腸閉塞症（chronic intestinal pseudo-obstruction, CIPO）と称し，その病態の解明と分類が行われてきた。

この班研究を開始するあたり，H 病類縁疾患と CIPO，それぞれの疾患概念と分類の一部に齟齬が生じる可能性が危惧された。また，これらの疾患は，発生頻度が少なく未だ治療方法も確立していないが，栄養療法や感染コントロールなどの補助療法の進歩に伴い長期生存例が増えてきた。これらの患者は病悩期間が長く，小児期から成人期への移行症例も多々見られる。このため本研究班では，H 病類縁疾患の概念と分類に関して，小児および成人領域においても共通の理解を得る必要があると判断した。

B . コンセンサス会議

研究分担者，研究協力者に加えて，この分野に造詣の深い小児外科，小児科，成人消化器内科の研究協力者が，3 度にわたって一同に介し長時間に及ぶ議論を行った。また，この間，メールによる審議も頻回に行われた。

C . Hirschsprung 病類縁疾患の定義

Hirschsprung 病は，遠位側腸管の無神経節細胞症に起因する蠕動不全と直腸肛門反射の欠如により，近位側腸管の拡張，胎便排泄遅延，腹部膨満，胆汁性嘔吐，便秘をきたすが，腸管神経節細胞が存在するにもかかわらず Hirschsprung 病と類似した症状や所見を認めるものがあり，これらを

Hirschsprung 病類縁疾患と称する。このなかには，Hypoganglionosis，Immaturity of ganglion cells，Neuronal Intestinal Dysplasia (NID)，Megacystis-Microlon-intestinal Hypoperistalsis Syndrome (MMIHS)，Segmental dilatation，Idiopathic Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction (CIPO)，Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA) の 7 疾患が含まれる。これらには，腸管神経の異常を認めるもの，蠕動障害をきたすもの，腸管の拡張をきたすもの，直腸肛門反射が陰性のものが含まれており，病理所見，消化管機能，臨床像などのいずれかが H 病と類似しているが，全ての所見が H 病と一致したものはない。

D . Hirschsprung 病類縁疾患の分類

Hirschsprung 病類縁疾患を病理組織学的な腸管神経節細胞の異常所見の有無により，以下のように分類を行った（図-1）。

Hirschsprung 病類縁疾患

- 神経節細胞に異常所見があるもの（HE 染色または AchE 染色）
 - Hypoganglionosis
 - congenital
 - acquired
 - Immaturity of ganglion cells
 - Neuronal Intestinal Dysplasia (NID)
- 神経節細胞に異常所見のないもの（HE 染色または AchE 染色）
 - Megacystis-Microlon-intestinal Hypoperistalsis Syndrome

(MMIHS)

- Segmental dilatation
- Idiopathic Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction (CIIP)
- Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)

註)病理学的診断は HE 染色または AchE 染色の所見により行う。病理学的検索が行われていないものは、疑い症例とする。

E . 考察

Hirschsprung 病類縁疾患の定義と分類を作成した。今後、小児期から成人期への移行症例が増加することが予測され、各領域が共通の認識のもとに診療にあたる必要性を痛感した。Hirschsprung 病類縁疾患の各項目においても、多領域に配慮した診断基準やガイドラインの作成が不可欠である。

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) 長谷川 泰浩 ,位田 忍 ,窪田 昭男 他. Hirschsprung 病類縁疾患に対する synbiotics の投与経験, 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌. 26:54, 2012
- 2) 川原 央好 ,池田 佳世 ,橘 真紀子. ヒルシュスプルング病 小児消化器疾患 臨床・病理カンファレンス. 82-85 , 2012

2 . 学会発表

- 1) 川原 央好 ,窪田 昭男 ,位田 忍 ,他. QOL の向上をめざした慢性特発性偽性腸閉塞(CIIPS)に対する治療戦略 ,

第 49 回日本小児外科学会学術集会
平成 24 年 5 月 14-16 日, 横浜

- 2) Onishi S, Matsufuji H et.al. Clinical features for congenital jejunal stenosis,PAPS2012, Jun3-7, 2012, Shanghai,China
- 3) Taguchi T, Ieiri S, Kubota A, Iwanaka T, Watanabe Y, Kobayashi H, Ueno S, Nio M, Matsufuji H, Masumoto K, Yagi M, Hamada Y, Kuroda T, Ushijima K, Matsui A. The incidence and criteria of variant Hirschsprung 's disease -Results from the nationwide survey in Japan-. PAPS2012 Jun3-7, 2012, Shanghai , China
- 4) 田口 智章、家入 里志、岩中 督、窪田 昭男、渡邊 芳夫、小林 弘幸、上野 滋、仁尾 正記、松藤 凡、増本 幸二、孝橋 賢一、牛島 高介、松井 陽. 「Hirschsprung 病類縁疾患の分類と診断基準」～研究班報告から～. 第 37 回日本外科系連合学会学術集会 2012 年 6 月 28-29 日, 福岡
- 5) 田口 智章、家入 里志、位田 忍、池田 佳世、窪田 昭男、川原 央好、友政 剛、松藤 凡、増本 幸二、牛島 高介、松井 陽. わが国の小児 CIPS の現状 - Hirschsprung 病類縁疾患研究の全国調査結果から -. 第 39 回日本小児栄養消化器肝臓学会 2012 年 7 月 13-14 日, 大阪

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

Hirschsprung病類縁疾患

- 神経節細胞に異常所見があるもの (HE染色またはAChE染色)
 - Hypoganglionosis
 - congenital
 - acquired
 - Immature of ganglion cells
 - Neuronal Intestinal Dysplasia (NID)
- 神経節細胞に異常所見のないもの (HE染色またはAChE染色)
 - Megacystis-Micolon-intestinal Hypoperistalsis Syndrome (MMIHS)
 - Segmental dilatation
 - idiopathic Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction (CIIP)
 - Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

Hirschsprung 病類縁疾患：小児 CIPO グループ

研究分担者（順不同）

松藤 凡 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授

中島 淳 横浜市立大学附属病院 教授

位田 忍 大阪府立母子保健総合医療センター消化器内分泌科 主任部長

研究要旨

小児期発症の慢性偽性腸閉塞（CIPO）は症例も少なく未だ治療方法も確立していない。小児期発症の原発性 CIPO の臨床像を把握するためにアンケート調査を行った。一次調査で報告のあった 92 例に対して 2 次アンケート調査を行い以下の集計結果が得られた。全ての年齢で発症していたが、新生児期発症が半数を占め最も多い。病変部位が広範囲である。平均病悩期間は 14.6 年（2 - 29 年）と長く、成人期へ移行した症例も多い。この間、長期の経管栄養管理と腸瘻管理を余儀なくされる。また、平均 3, 8 回の開腹手術を受けていた。死亡例では、高率に重症の肝障害を併発している。

今後は、成人期への移行も念頭に診断基準と重症度分類の作成、新規治療法の開発、肝障害の予防や治療に有効な経静脈栄養剤の開発や orphan drug の早期導入が必要である。

分担研究者

友政 剛（パルこどもクリニック 病院長）

虫明 聡太郎

（近畿大学医学部奈良病院 教授）

武藤 充（鹿児島大学病院 助教）

池田 佳世（大阪大学 医員）

A . 研究目的

慢性偽性腸閉塞（以下 CIPO）は、器質的な閉塞がないにもかかわらず、長期に腸閉塞症状をきたす疾患である。新生児期から成人までのいずれの時期においても発症することが知られているが、発症の時期により病像も異なっている。未だ本症に対する有効な治療法は開発されていないが、栄養療法等の進歩により長期生存例も増加し

てきた。この度は、小児期発症の原発性 CIPO の臨床像を把握し、成人期への移行を踏まえた診断基準、重症度分類の作成の基礎となる資料の収集を目的とした。

B . 研究方法

全国の主だった小児診療施設への郵送によるアンケート調査を行った。

（倫理面への配慮）

返送されてきた調査用紙は、九州大学小児外科において保管し、連結不可能状態で DATA BASE 化して集計を行った。

C . 研究結果

2 次調査では 92 例の症例を集計した。各施設の診断基準に照らし合わせて 56 例が

確診、36 例が疑診として報告された。4 症例が複数の施設から報告されていたが 1 例は施設により、確診と疑診の判断が異なっていた。各施設が異なった内容の項目を診断の根拠としており、共通のものは見られなかった。

確診 56 例の発症時期は、新生児期 28 例 (50%)、乳児期 12 例 (21.4%)、幼児期 9 例 (16.1%)、学童期以降 6 例 (10.7%) であった (図 1)。

病変部位は、胃 25%、空腸 46.4%、回腸 55.4%、上行結腸 42.6%、横行結腸 44.6%、下行結腸 41.1%、S 状結腸 42.6%、直腸 33.9% と全腸管に広く分布していた。

56 例中 41 例 (73.2%) に腸瘻が増設されており、平均 3.76 回 (1 - 22 回) と複数回の手術が行われていた。平均病期期間は 14.6 年 (2 - 29 年) と長く、成人期へ移行した症例も多い (図 2)。

生存中の 50 例中 37 例 (58%) が経静脈栄養を必要としている。7 例は完全静脈栄養、に依存し全く経腸栄養は行われいない。17 例は、経腸栄養との併用である。経静脈栄養を必要としないものでも、成分栄養や半消化態栄養に依存しているものが多くみられ、13 例 (26%) だけが普通食だけで生活を送っているにすぎない (図 3)。

6 例 (10.7%) が死亡し、死亡時の平均年齢は 13.8 歳 (2 - 30 歳) であった。死亡原因の記載があるもの 5 例では、腸炎カテーテル感染症、腸管穿孔、心不全、移植後の拒絶等が直接の死亡原因であったが、このうち 4 例に重症の肝障害を認めている (図 4)。

疑診例においても、各検討項目におて、確診例と同様の集計結果が得られた。

D . 考察

小児期発症の CIP0 は、治療方法が確立していない。病状が進行するにつれ成分栄養食や経静脈栄養などへの依存度が高くなり、長期の経管栄養管理と腸瘻管理を余儀なくされ、複数回の開腹手術を受けることも多々あり、患者の QOL は著しく阻害される。一方、このような補助療法の進歩により、長期生存が可能な症例が増え成人期への移行症例も増加している。

E . 考察

小児期発症の CIP0 は、治療方法が確立していない。病状が進行するにつれ成分栄養食や経静脈栄養などへの依存度が高くなり、長期の経管栄養管理と腸瘻管理を余儀なくされ、複数回の開腹手術を受けることも多々あり、患者の QOL は著しく阻害される。一方、このような補助療法の進歩により、長期生存が可能な症例が増え成人期への移行症例も増加している。

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Ohkubo H, Nakajima A, et al. An epidemiologic survey of chronic intestinal pseudo-obstruction and evaluation of the newly proposed diagnostic criteria. *Digestion*. 86:12-9, 2012
- 2) 中島 淳、他. 慢性偽性腸閉塞症の診療ガイド 平成 23 年 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

- 3) 長谷川 泰浩、位田 忍、窪田 昭男
他：Hirschsprung 病類縁疾患に対する synbiotics の投与経験、日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌，26： 54，2012
- 4) 加治 建、武藤 充、松藤 凡：【NST のための小児の栄養管理】小児短腸症候群の栄養管理 静脈経腸栄養．27： 1203-1207，2012

2. 学会発表

- 1) Ohkubo H, Nakajima A, et al.
Assessment of cine-MRI as a novel diagnostic modality for chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO). NGM2012 Sep6-8, 2012, Bologna, Italy
- 2) Ohkubo H, Nakajima A et al. An epidemiologic survey of chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO) and evaluation of the newly proposed diagnostic criteria. NGM2012 Sep6-8, 2012, Bologna, Italy
- 3) Ohkubo H, Nakajima A, et al.
Evaluation of cine-MRI as a novel diagnostic method for chronic intestinal pseudo-obstruction. NGM2012 Sep6-8, 2012, Bologna, Italy
- 4) 大久保 秀則，中島 淳.慢性偽性腸閉塞の腸管蠕動評価におけるシネ MRI の有用性．第 20 回日本消化器関連学会週間(JDDW) 平成 24 年 10 月 10-13 日，神戸

- 5) 榎屋 隆太、松藤 凡. D-乳酸アシドーシスを呈した短腸症候群の 1 例．日本外科代謝栄養学会第 49 回学術集会 平成 24 年 7 月 5-6 日，東京
- 6) Sakamoto K, Matsufuji H. HB-EGF/HGF Inhibit Bile Duct Ligated Cholestatic Liver Injury in Mice by Different Actions. BAPS2012, Jun14-16, Rome
- 7) Onishi S, Matsufuji H. Clinical features for congenital jejunal stenosis, PAPS2012 Jun3-7, 2012, Shanghai, China

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

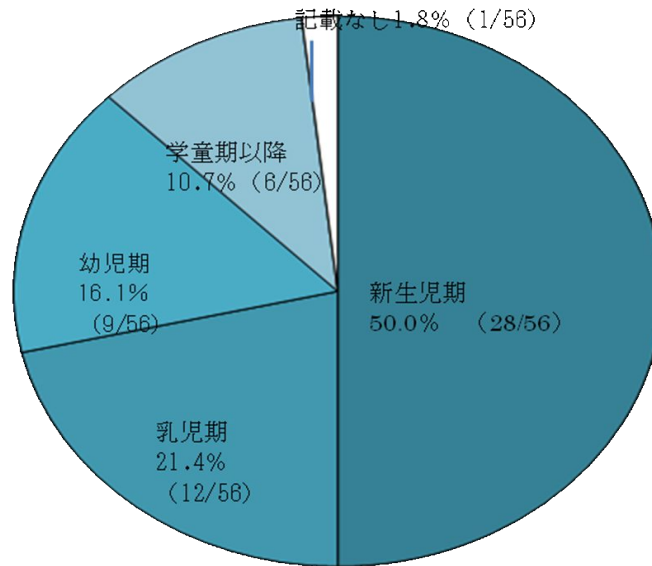


図 1：小児原発性 CIPD の発症時期、新生児期発症が半数を占める。

平均病悩期間 14.6 年

新生児期発症例 11.6年 (2-29年)

乳児期発症例 15.3年 (4.9-31.9年)

幼児期発症例 16.8年 (11 - 25年)

学童期以降発症例 26.2年 (5-36年)

図 2：平均病悩期間

平均病悩期間は 14.6 年と長く、成人期へ移行した症例も多い。

註：発症年齢は調査していないため、新生児期 = 0 歳、乳児期 = 0.008 歳、幼児期 = 1 歳、学童期以降 = 7 歳を発症年齢として、発症年齢の明記された生存例 49 例について、病悩年数を算出した

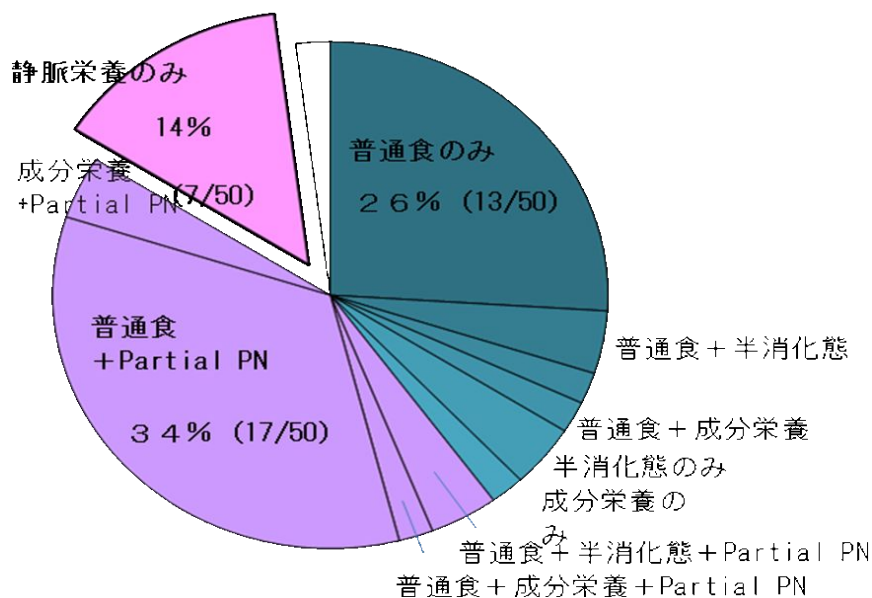


図 3 : 栄養管理法、註: 確診回答56例のうち生存50例について集計
 経静脈栄養は58%に行われていた。経腸栄養が可能なものでも、成分栄養や半消化態栄養に依存しているものが多くみられ、普通食だけで生活を送っているものは13例(26%)にすぎない

直接の死亡原因 (n=5)

静脈栄養 関連肝障害	80.0% (4/5)
カテーテル 感染症	60.0% (3/5)
うっ滞性 腸炎	40.0% (2/5)
心不全	20.0% (1/5)

死亡症例と肝機能障害 (n=6)

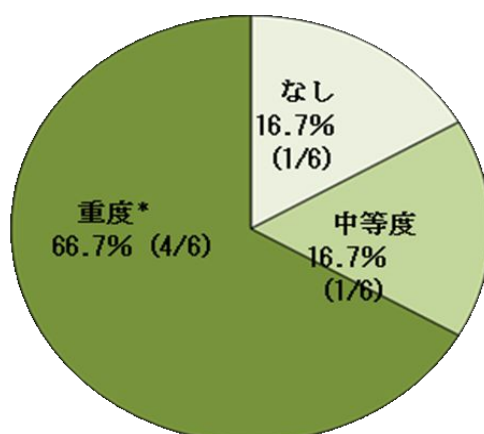


図 4 : 死亡症例の検討: 直接の死亡原因(上)と肝機能障害(下)、重度肝機能障害: T B 10.0、あるいはG P T 300 とした。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

Hirschsprung 病類縁疾患：成人における慢性偽性腸閉塞症

研究分担者 中島 淳 横浜市立大学附属病院 教授

研究要旨

慢性偽性腸閉塞症は、その希少性ゆえに疾患概念や診断方法の認知が非常に低く、患者の症状発症から確定診断までに長期間要することが臨床大きな問題である。このため本邦の医療環境で容易に使用でき、感度特異度がある程度高い診断基準案の作成が必要である。我々は国内外の専門家の批判を踏まえながら改訂を行い、世界初の診断基準の作成と、論文や国際学会を通じての世界への発信を行った。

また我が国におけるこの診断基準の感度は 86.3%と、臨床現場において非常に有用であることが判明した。この診断基準は、腹部単純 X 線検査や CT 画像所見などで簡単に診断できる点を重視して作られたが、一方で実際の腸管蠕動を直接的に評価することができない、という欠点も存在する。この点を克服すべく、近年非侵襲的検査として消化管蠕動評価に利用されるようになったシネ MRI を、本疾患に対する新たな診断モダリティとして普及することを目指し、慢性偽性腸閉塞症患者の腸管蠕動評価に対する有用性を証明、さらに論文化及び国内外の学会を通じてその成果の発表を行った。

A . 研究目的

慢性偽性腸閉塞症 (CIPO) は、その希少性ゆえに疾患概念や診断方法の認知が非常に低く、患者の症状発症から確定診断までに長期間要することが大きな問題である。このため、臨床現場で簡単に使用可能な「明確な診断基準」の作成と世界への発信が極めて重要である。

一方で、CIPO の診断には腹部単純 X 線検査や CT などの画像所見が重要であるが、これらは腸管蠕動を直接的に把握できず、さらに放射線被曝を伴うという欠点も存在する。近年シネ MRI が被曝を伴わない非侵襲的検査として消化管蠕動評価に利用されるようになってきている。本年度は、本疾患の新たな診断モダリティとしてのシネ MRI の有用性

を証明し、論文化するとともに国内外の学会を通じてその成果の発表を行った。

B . 研究方法

1) 世界初の CIPO 診断基準の作成

平成 21 年度作成の診断基準 (案) を、ポーニャ大学の Vincenzo Stanghellini 教授、マドリッド大学の Munoz Yague Teresa 教授、セントマークス病院 Michael Kamm 教授、カロリンスカ研究所 Greger Lindberg 教授、ハンブルグ Oberärztin 病院 Jutta Keller 先生、アイオワ大学 Satish SC Rao 教授ら 6 名の欧米の専門家に批判いただいた。平成 23 年度はこの際にいただいた海外専門家からのコメントを組み込み、より国際性の高いものにするべく診断基準案の改訂を

行い、さらに平成 24 年度は、これを国際学会で発表し、また論文化することで全世界に向けての発信をおこなった。

2) CIPO に対する新たな診断モダリティとしてのシネ MRI の有用性評価

CIPO の X 線被曝を伴わない非侵襲的な新たな診断モダリティとしてのシネ MRI の有用性を示すために、上記診断基準を満たす CIPO 患者 12 名、健常者 12 名、過敏性腸症候群 (IBS) 患者 12 人にそれぞれシネ MRI (1.5T、b-TFE シーケンス) を施行し、その蠕動の群間比較を行う症例対照研究を行った。平均腸管径、収縮率、収縮周期を主な評価項目とした。なお、適切な小腸拡張を得るため健常者群と IBS 群には事前に飲水 1000ml を負荷したが患者群はそもそも腸液が停滞していることと、症状増悪の可能性が危惧されることを理由に事前の飲水は行わなかった。

(倫理面への配慮)

横浜市立大学での倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1) 世界初の CIPO 診断基準の作成

平成 23 年度慢性偽性腸閉塞の改訂診断基準案

疾患概念

消化管に器質的な狭窄・閉塞病変を認めないにもかかわらず腸管蠕動障害 (腸管内容物の移送障害) を認めるもので、慢性の経過をみるもの。

診断基準

下記の 1) ~ 3) すべてを満たすもの。

- 1) 6 ヶ月以上前から腸閉塞症状があり、そのうち 12 週は腹部膨満を伴う。
- 2) 腹部単純 X 線検査、超音波検査、CT で腸管拡張または鏡面像を認める。
- 3) 消化管 X 線造影検査、内視鏡検査、CT で器質的狭窄・閉塞が除外される。

付記所見・参考所見

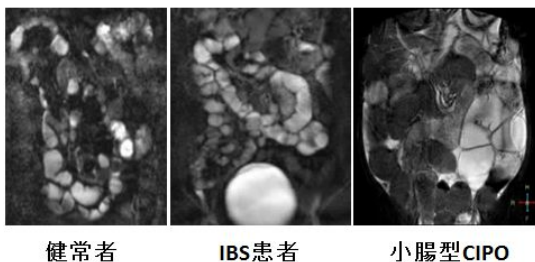
1. 慢性の経過 (6 ヶ月以上) で 15 歳以上の発症とする。* 先天性・小児は別途定める。
2. 薬剤性・腹部術後によるものは除く。
3. 原発性と続発性に分け、原発性は病理学的に筋性、神経性、カハール介在細胞性、混合型に分けられる。続発性は全身性硬化症、パーキンソン病、ミトコンドリア異常症、2 型糖尿病などによるものがある。
4. 家族歴があることがある。
5. 腸閉塞症状とは、腸管内容の通過障害に伴う腹痛・腹部膨満。悪心嘔吐、排便排ガスの減少を指す。食欲不振や体重減少、Bacterial overgrowth による下痢・消化吸収障害を認めることがある。
6. 障害部位は小腸や大腸のみならず食道から直腸に至る全消化管に起こることが知られており、同一患者で複数の障害部位を認めたり、障害部位の増大を認めることもある。また神経障害 (排尿障害など) 及び精神疾患を伴うことがある。
7. シネ MRI で腸管蠕動低下を認めた場合、診断はより確定的となる。

上記の診断基準案を 2012 年 9 月にボローニャ (イタリア) で開催された Neurogastroenterology and Motility Meeting で学会発表した。また論文化し、Digestion 2012;86:12-9.

に掲載された。

2) CIPO に対する新たな診断モダリティとしてのシネ MRI の有用性評価

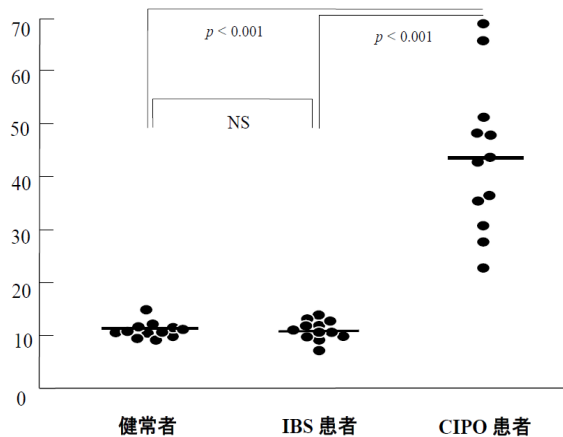
Cine-MRI



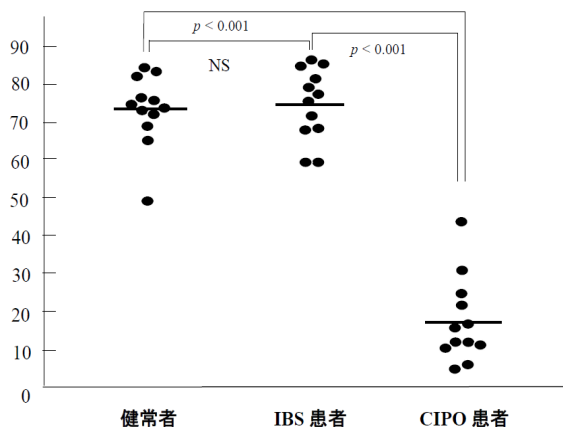
	健常者 N=12	IBS 患者 N=12	CIPO 患者 N=12	P value
平均腸管径 (mm)	11.1±1.5	10.9±1.9	43.4±14.1	<0.001
収縮率 (%)	73.0±9.3	74.6±9.4	17.1±11.0	<0.001
収縮周期 (秒)	7.8±1.0	7.4±1.0	7.9±1.4	NS

CIPO は他の 2 群と比較し、平均腸管径は有意に拡張し、収縮率は有意に低下していた。いずれも明らかな有意差であり、シネ MRI は CIPO の診断へ大いに役立つ診断モダリティであると考えられた。実際のドットプロットを以下に示す。

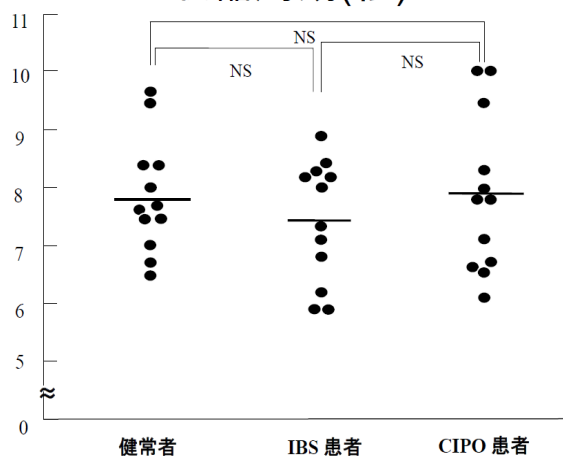
平均腸管径(mm)



収縮率(%)



収縮周期(秒)



上記の成果は 2012 年 5 月にサンディエゴ (米国) で開催された DDW 2012 と、9 月に

ボローニャ（イタリア）で開催された Neurogastroenterology and Motility Meeting で学会発表した。

また論文化し、Am.J. Gastroenterol 2013 に受理された。

D . 考察

マノメトリーやシンチグラフィーなどの特殊なモダリティを必要とせず、容易に利用可能な CIPO の診断基準を作成し、国際的批判を仰ぎ英文論文にてこれを全世界に発信した。本診断基準は世界初の診断基準であり今後国内外で改定を継続的に行うことでさらに実用的になると考えられた。

また CIPO の新たな診断モダリティとして、シネ MRI は放射線被曝を伴わず、高い時間的・空間的分解能を有し、腸管の拡張のみならず、従来のもダリティでは指摘しえなかった蠕動低下を描出することが可能であった。マノメトリーと比較し、シネ MRI は低侵襲であり、本邦では多くの施設で施行可能である。シネ MRI は CIPO の診断へ大いに役立つ診断モダリティであり、さらに CIPO 患者の外来でのフォローアップ、治療前後での腸管蠕動の比較など、さまざまな場面で今後の臨床応用が期待される。

E . 結論

世界初の CIPO の明確な診断基準を作成した。今後も国際批判に耐えられるよう、継続的に専門家の意見を仰ぎながら改訂が必要である。一方シネ MRI は CIPO の診断へ大いに役立つ診断モダリティであり、さらに CIPO 患者の外来でのフォローアップ、治療前後での腸管蠕動の比較など、さまざまな場面で今後の臨床応用が期待される。

F . 健康危険情報

該当する健康危険情報はない

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Ohkubo H, Nakajima A, et al. An epidemiologic survey of chronic intestinal pseudo-obstruction and evaluation of the newly proposed diagnostic criteria. Digestion. 86:12-9, 2012
- 2) Ohkubo H, Nakajima A, et al. Assessment of small bowel motility in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction using cine-MRI. Am. J. Gastroenterol, 2013 in press.

2 . 学会発表

- 1) Ohkubo H, Nakajima A, et al. Assessment of cine-MRI as a novel diagnostic modality for chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO). Poster Session, Joint International Neurogastroenterology and Motility Meeting from 6 - 8 September 2012 in Bologna, Italy.
- 2) Ohkubo H, Nakajima A et al. An epidemiologic survey of chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO) and evaluation of the newly proposed diagnostic criteria. Poster Session, Joint International Neurogastroenterology and Motility Meeting from 6 - 8 September 2012 in

Bologna, Italy.

- 3) Ohkubo H, Nakajima A, et al.
Evaluation of cine-MRI as a novel diagnostic method for chronic intestinal pseudo-obstruction. GASTROPARESIS FUNCTIONAL DYSPESIA AND OTHER GASTRODUODENAL AND INTESTINAL MOTILITY AND FUNCTIONAL DISORDERS: DIAGNOSIS AND TREATMENT Poster Session, Digestive Disease Week 2012 in San Diego
- 4) 大久保 秀則, 中島 淳. 下部消化管運動障害の評価におけるシネ MRI の有用性の検討. 第 98 回日本消化器病学会総会 2012 年 4 月, 東京 ミニシンポジウム 7: MRI の Topics
- 5) 大久保 秀則, 高橋 宏和, 中島 淳. 慢性偽性腸閉塞の腸管蠕動評価におけるシネ MRI の有用性 第 20 回日本消化器関連学会週間 (JDDW) 2012 年 10 月, 神戸: シンポジウム 14 機能性消化管障害の病態と治療
- 6) 大久保 秀則, 中島 淳. 妊娠中に症状増悪を反復し結腸切除の検討を余儀なくされた大腸限局型偽性腸閉塞の一例. 第 319 回日本消化器病学会関東支部例会 2012 年 5 月, 東京
- 7) 大久保 秀則, 中島 淳. 回盲部切除術後に症状増悪をきたした慢性偽性腸閉塞の 1 例. 第 321 回日本消化器病学会関東支部例会. 2012 年 9 月, 東京
- 8) 大久保 秀則, 中島 淳. 自己免疫性自律神経ガングリオパチーに続発した結腸限局型偽性腸閉塞の 1 例. 第 322 回日本消化器病学会関東支部例会 2012 年 12 月, 東京

3. 執筆 その他

- 1) 中島 淳. 消化管疾患「偽性腸閉塞、巨大結腸症、鼓腸、呑気症」今日の治療指針 2013 私はこう治療している p.467-469 総編集 山口徹、北原光夫、福井次矢 出版社 医学書院
- 2) 中島 淳. 「偽性腸閉塞症」朝倉内科学 朝倉書店 2013 刊行予定

H. 知的財産の出願・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

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

Hirschsprung 病類縁疾患:

MMIHS : Megacystis Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome

研究分担者(順不同)

福澤 正洋 大阪府立母子保健総合医療センター 総長
窪田 昭男 大阪府立母子保健総合医療センター小児外科 主任部長

研究要旨

【研究目的】 本研究の目的は、小児消化器系希少難治性疾患である MMIHS の診断基準、および診療ガイドラインの作成にむけて、後方視的に臨床経過を調査、検討を行うものである。

【研究方法】 昨年度に登録した症例のうち、MMIHS と確診もしくは疑診された 28 例分を対象とし、発症時期、症状、病変部位、手術の有無と内容、最終転帰、中心静脈栄養の有無、合併症について検討を行なった。

【研究結果】 20 施設より 23 症例確診、5 例の疑診症例を検討した。最終的に 19 例の確診症例を検討した。全例巨大膀胱、Microcolon、腸管運動障害の症状を新生児期より発症していた。腸管の生検は全例に行われ、18 例で筋層、神経叢に異常を認めなかった。16 例で手術が行われ、腸瘻が造設されていた。うち 11 例で高位の空腸瘻が作成されていた。調査時点で 10 例が生存、9 例が死亡しており、5 年生存率 62.8%、10 年生存率 56.5%であった。現在生存中の 9 例中、7 例で中心静脈栄養を施行されており、軽度から中等度の肝障害を認めていた。

【結論】 今回の調査により MMIHS は予後不良疾患であり症状や病期期間も長期にわたることが明らかとなった。診断も臨床的に可能であり、早期の難病指定、診療ガイドラインの作成が急がれる。

研究協力者:

曹 英樹(大阪大学医学系研究科 助教)
上野 豪久(大阪大学医学系研究科 助教)

Hypoperistalsis Syndrome(以下 MMIHS) は稀ではあるが予後不良の先天性消化管疾患として知られている。多くは生命維持のために中心静脈栄養が長期にわたり必要であり、小腸移植の適応にもなり得る。

A. 研究目的

小児期より消化管運動障害を来すヒルシュスプルング病類縁疾患のうち、巨大膀胱、Microcolon を呈する疾患群である Megacystis Microcolon Intestinal

本研究の目的は全国に分布するヒルシュスプルング病類縁疾患のうち、MMIHS について診断基準、診療ガイドライン作成にむけて臨床的な特徴、経過を分析調査するこ

とである。

B . 研究方法

1) 基本デザイン

昨年の実態調査によって登録された症例の後方視的観察研究とした。

2) 対 象

MMIHSと診断され治療され登録された28症例を対象とした。

新生児期より腸管運動障害の症状を呈する
巨大膀胱、Microcolonを合併する
腸管の全層生検にて神経叢が存在し、
明らかな形態異常を認めない

以上の3項目を満たすものをMMIHSと確定診断とする。転医症例で同一と思われる症例については統合して検討に加えた。他院に途中で転医したものは可能な限り追跡調査を行った。

3) 評価方法

プライマリアウトカム：

転帰：最終生存または死亡確認日

腸瘻作成の有無とその部位

中心静脈栄養施行の有無と合併症

観察項目：新生児期の症状、胎児期の異常の有無、注腸検査、直腸肛門内圧検査、粘膜生検の有無とその結果、全層生検の有無とその結果、病変部位、腸瘻の有無と部位、栄養管理方法、合併症の有無（肝障害）など。

【研究対象者のプライバシー確保】

本研究では研究対象者の氏名、イニシアル、診療録 ID 等は症例調査票に一切記載されていない。症例調査票に含まれる患者識別情報は、アウトカムや背景因子として研

究に必要な性別と生年月日に限らせている。各施設において、連結可能匿名化を行った上で症例調査票を送付されたため、各調査施設の診療情報にアクセスすることはできず、個人を同定できるような情報は入手できない。また、施設名、生年月日など個人同定につながる情報の公開は一切行わない。

C . 結果

19 施設から 22 例の確定例、4 例の疑診例の登録があった。多施設から報告のあった同一症例を統合し、確定 20 例、疑診 4 例となった。疑診 4 例中 3 例は転医先の施設で他の疾患として治療されていた。1 例は過去の症例で詳細の検討が困難であった。また確定例 1 例は経過から他の疾患と判断しこれらをのぞいた確定例は 19 例となり、以降の解析はこの 19 例を対象として行った。

1) 症例と予後

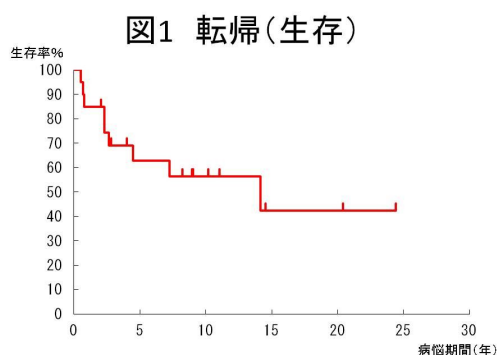
19 例全例で新生児期に発症していた。発症時期の症状は下記表 1 の通りであった。

表 1 初発時の臨床症状 (n=19)

- 腹部膨満 19 例
- 巨大膀胱 19 例
- 腹部膨満 19 例
- 胎便排泄遅延 7 例
- 嘔吐 7 例
- その他（蠕動障害、水腎症など）

転帰は 10 例死亡、9 例生存であった。死亡原因は明らかな 7 例のうち、1 例が敗血症、6 例が肝障害であった。5 年生存率は 62.8%、10 年死亡率は 56.5%であった（図 1）。

図1 転帰（生存曲線 n=19）



2) 病変部位

病変部位は胃から肛門までの消化管全体にわたってみられた。記載のあった16例中全例で回腸からS状結腸に病変を認めた。その他、空腸、14例、直腸15例、その他胃・十二指腸7例、肛門4例に病変を認めた。

3) 検査

注腸検査は19例全例に行われ、そのうち16例でMicrocolonが描出されていた。

直腸肛門検査内圧は5例に行われ、4例で正常な直腸肛門反射が認められた。

直腸粘膜生検とアセチルコリン染色は11例に行われ、10例で正常であった。1例は一旦は異常と診断されたが後に正常と診断されていた。

全層標本による病理学的検索は全例に行われていた。17例で筋層、神経に異常なしと報告された。1例で神経節に未熟な印象があったとの報告があった。1例で不明であった。

4) 診断

診断項目と該当症例数を表2に示す。

表2 診断項目と該当症例数

診断項目	該当数
新生児期発症	19
腸閉塞症状、蠕動不全	19
巨大膀胱	19
Microcolon	19
壁内神経叢の組織正常	18
粘膜生検でAChE染色正常	11
直腸粘膜反射陽性	4
女児	16

MMIHSの症候である巨大膀胱(Megacyst)とMicrocolon、腸管蠕動不全は全例に認められた。壁内神経叢の組織正常との記載があるのは19例中18例であった。

5) 外科的治療

16例で減圧のための腸瘻が造設されていた。腸瘻部位は初回手術では空腸7例、回腸3例、結腸6例であった。このうち、6例で腸瘻が再増設もしくは追加造設が行われた。最終的な腸瘻の位置は高位の空腸が11例であった(図2)。

図2 最終口側腸瘻位置

口側	複数腸瘻
なし 3例	空腸+回腸 1例
空腸 11例	空腸+結腸 1例
~20cm 5例	虫垂瘻 2例
20~40cm 3例	胃瘻 3例
40~ 1例	
不明 2例	
回腸 0例	
結腸 5例	

6) 栄養法

栄養法は中心静脈栄養が16例でそのうち、4例がすべての栄養を静脈栄養に頼っ

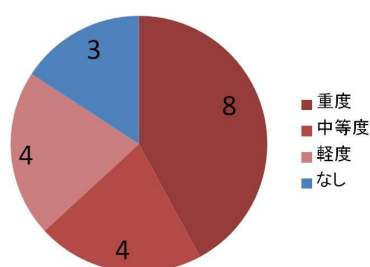
ていた。12例で経口もしくは経腸栄養の併用が行われていた。生存例9例中7例で現在も静脈栄養が継続されていた。

経腸栄養では11例に行われ、6例で成分栄養剤が、5例で半消化態栄養剤が使用されていた。

7) 肝障害

肝障害をきたしている症例が16例にみられた。うち、高度の肝障害を8例に、中等度を4例に、軽度を4例に認めた。

図3 肝障害の程度



肝機能障害の原因として中心静脈栄養に伴うと考えられたものが14例、腸炎によると考えられたものが6例、カテーテル関連血流感染症に伴うと思われたものが7例であった。

D. 考察

本研究では小児の消化器系希少疾患のうち、腸管不全を来す疾患群であるヒルシュスプルング病類縁疾患のうち、巨大膀胱、Microcolonを呈し、新生児期から重篤なイレウス症状を来すMMIHSの全国調査による検討を行った。

本疾患では、症候の有無が診断に直結することより、すくなくともMMIHSの診断が

疑われ、症候がそろっている段階でほぼ全例が確診となる。すなわち、新生児期発症、巨大膀胱、Microcolon、神経叢に組織学的異常を認めない、の4項目を満たし、かつ基質的な閉塞のない長期にわたり腸閉塞症状を呈する患者ということで診断は可能であると考ええる。

ただし、Microcolonについては新生児期に判定が必要であり、新生児期、乳児期に注腸検査、もしくは開腹手術が行われた無かった患者についてはCIPSとの鑑別が临床上困難となる可能性がある。また、組織については重症患者が多いため今回の検査では全例で組織所見の記載があったが、今後の診断に病理検査を必須とするかどうかは議論の余地がある。肛門内圧検査、粘膜生検によるアセチルコリン染色陽性線維の増生有無が補助診断に有用となる可能性がある。

重症度については、その多くが重症の経過をたどり、16例で中心静脈栄養を行っている。死亡原因として静脈栄養とうっ滞性腸炎に起因する肝障害があげられており、この静脈栄養に対する依存度とその成否が重症度をわける鍵となる。

診療方針については、中心静脈栄養、経腸栄養による栄養管理をおこないながら、うっ滞性腸炎に対する減圧手術を付加することがポイントとなる。今回の分析では半数以上にわたる11例が最終的に高位の空腸瘻となっていたが、造設部位と時期について、またチューブ式腸瘻か二連銃形式か、Bishop-Koop式か検討を要する。また腸管切除の是非についても今後検討する必要がある。

MMIHSは症例数が極めて少なく治療の標準化は困難であるが、新生児期発症のCIPO、hypoganglionosisなどの他のヒルシユスプルング病類縁疾患の治療経過と比較しながら、診療ガイドラインにむけてさらなる調査が必要である。

また、今回は詳細な検討を加えていないが死亡症例も小腸移植により救命しえた可能性も否定できず、小腸移植の対象疾患となるかどうか今後の検討課題となりうる。

E . 結論

今回のMMIHSの調査により、希少疾患であること、予後が不良な難病であること、長期生存については栄養管理と減圧手術が重要であると考えられた。早急な難病指定が望まれる。

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Miyagawa S, Takama U, Nagashima H, Ueno T, Fukuzawa M. Carbohydrate antigens. Curr Opin Organ Transplant. 17 174-9
- 2) Ikeda K, Yamamoto A, Nanjo A, Inuinaka C, Takama Y, Ueno T, Fukuzawa M, Nakano K, Matsunari H, Nagashima H, Miyagawa S. A cloning of cytidine monophospho-N-acetylneuraminic acid hydroxylase from porcine endothelial cells. Transplant Proc. 44 1136-8
- 3) 曹 英樹 小児の経皮内視鏡的胃瘻造設術(Percutaneous Endoscopic Gastrostomy:PEG) 静脈経腸栄養 27 1189-1193

- 4) 曹 英樹【実地臨床栄養 日常診療に不可欠な情報とその活用】プロバイオティクス・プレバイオティクス・シンバイオティクス Medical Practice 29 1531-1532
- 5) 曹 英樹 間接熱量計を用いた新生児周術期の栄養管理 静脈経腸栄養 27 1343-1348
- 6) 曹 英樹 合併症を持った児の管理 在宅静脈栄養 周産期医学 42増刊 574-578 1.

2 . 学会発表

- 1) Ueno T, Wada M., Hoshino K, Sakamoto S, Furukawa H, Fukuzawa M. National Survey of Patients with Intestinal Motility Disorder Who Are Potential Candidate for Intestinal Transplantation in Japan The Transplant Society Jul 17, 2012, Berlin, Germany
- 2) Ueno T, Fukuzawa M. A REPORT OF JAPANESE PEDIATRIC INTESTINAL TRANSPLANT REGISTRY International Pediatric Transplant Association Regional Meeting Sep 23, 2012, Nagoya, Japan
- 3) 曹 英樹、上原 秀一郎、上野 豪久、和佐 勝史、山田 寛之、近藤 宏樹. 小児腸管不全症例にたいする在宅静脈栄養の現状と問題点 30年の経験より 日本小児消化器肝臓学会(39) 平成24年7月14-15日, 大阪
- 4) 曹 英樹、奈良 啓悟、中畠 憲吾、銭谷 昌弘、井深 奏司、正畠 和典、野村 元成、上野 豪久、上原 秀一郎、大植 孝治、臼井 規朗. 小児に対する経皮内視鏡的胃瘻造設術における透視の有用性 日本小児内視鏡外科・手術手技研究会(32) 平成24年11月1-2日, 静岡

- 5) 上原 秀一郎、曹 英樹、井深 奏司、奈良 啓悟、上野 豪久、大植 孝治、臼井 規朗、池田 佳世、近藤 宏樹、三善 陽子. プロビアックカテーテル長期留置後抜去困難となり、カテーテルに対するDLSTが強陽性を示した1例 第42回日本小児外科代謝研究会 静岡 2012年11月2日
- 6) 上原 秀一郎、曹 英樹、和佐 勝史、大石 雅子、福澤 正洋. 在宅中心静脈栄養施行症例における経静脈的セレン投与の取り組みとその意義 第23回日本微量元素学会 平成24年7月6日, 東京
- 7) 上野 豪久、和田 基、星野 健、阪本 靖介、岡本 晋弥、松浦 俊治、古川 博之、福澤 正洋. 小児腸管不全患者における小腸移植適応の検討 第49回日本小児外科学会学術集会 平成24年5月16日, 横浜
- 8) 上野 豪久、中畠 憲吾、銭谷 昌宏、井深 奏司、正畠 和典、野村 元成、奈良 啓悟、上原 秀一郎、曹 英樹、大植 孝治、臼井 規朗. 当科における小児生体肝移植後の栄養管理 - 経管栄養と中心静脈栄養 - "第42回日本小児外科代謝研究会 平成24年11月2日, 静岡

3. 単行本

- 1) 上野 豪久、浅野 武秀 監修 脳死ドナーからの臓器摘出と保存：小腸移植のための臓器摘出と保存 p144-153

G . 知的財産の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

Hirschsprung 病類縁疾患: Segmental dilatation of intestine

研究分担者(順不同) 濱田 吉則 関西医科大学枚方病院 教授
増本 幸二 筑波大学医学医療系 教授

研究協力者:

坂口 達馬(関西医科大学枚方病院)

A. 研究目的

Segmental dilatation of intestine(以下、本症)は、限局性の腸管拡張を認めるが明らかな腸閉塞機転がなく、腸管神経叢の形態異常を認めない稀な疾患である。本症は1959年にSwensonとRathauer¹⁾が“new entity”として報告して以来、成因に関しては様々な説が唱えられてきたが、臨床像、病理所見に多様性が認められ、疾患概念が一元的に捉えきれず、限局性腸管拡張疾患群の総称と捉えるのが妥当と考えられている。Hirschsprung病類縁疾患の神経節細胞正常群に位置付けられる希少疾患であり、本邦においては2011年までに34例の文献的報告²⁻⁸⁾がみられるが網羅的な検討は行われていない。

[全国施設より集計したアンケート結果]

確診26例、疑診9例が集計された。確診例のうち以下の3例は、Swensonらの定義を一部満たさないが、臨床的に確診例とした。

- 3か月の女児。腹部膨満と慢性便秘を認め、注腸造影で恒常的かつ限局的なS状結腸の拡張と直腸S状部に

caliber changeが認められた。直腸粘膜生検、直腸肛門内圧検査で反射陽性でHirschsprung病は否定された。報告時点では手術待機中であり、切除標本の観察が行われていないが、臨床所見を優先し確診とした。

- 26生日の女児。腹部膨満、嘔吐を認め4生日に開腹手術が施行された。回腸末端の小腸閉鎖症に合併して、回腸末端から口側50cmの小腸に10cmにわたる範囲で限局的な拡張を認めた。初回手術では小腸閉鎖症に対する手術のみが施行され、拡張部に関しては無治療であった。しかし術後イレウス症状が遷延し26生日に再手術が施行され、腸管拡張部切除、端々吻合術によりイレウス症状は軽快した。肛門側に完全閉塞を認めた症例ではあるが、拡張部に影響を与えたとは考えにくく確診とした。
- 3生日の男児。腸回転異常症に対し開腹手術が施行された。空腸起始部に限局した拡張を認めた。病変部位の切除は行われなかったが、術後1年にわたり恒常的な拡張が存在し、同部位において鬱滞傾向が認められた。1歳9か月時に拡張部切除が施行され経過良好である。切除標本に

よる検討でも神経節細胞が確認された。

また、疑診 2 例は確診と判断し、計 28 例について以下の検討を行った。

性別（図 1）と出生週数、体重

性別では、男児 19 例（68%）、女児 9 例と男児に多かった。

在胎週数は平均 30.2 週で 7 例が早産であった。

出生体重は平均 2,319g で、低出生体重児が 9 例含まれていた。低出生体重児のうち 1 例が極低出生体重児、2 例が超低出生体重児であった。

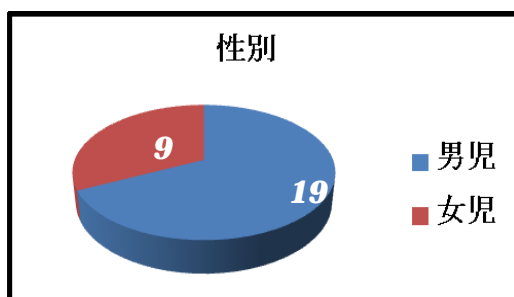


図 1

発症年齢（図 2）

新生児期が 18 例（64%）と最多で、次いで乳児期 6 例、幼児期 2 例、学童期以降 2 例であった。

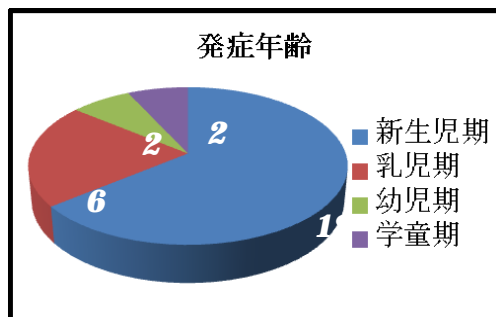


図 2

拡張部位（図 3）

回腸が 14 例（50%）と最も多く、次いで結腸が 10 例であった。結腸の中では S 状結腸が 5 例と多く、横行結腸 3 例、横行結腸から盲腸 1 例、盲腸 1 例であった。そのほか空腸 3 例、十二指腸 1 例であった。

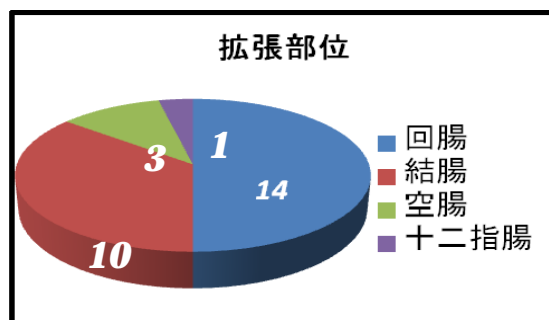


図 3

初発症状は、腹部膨満が 20 例（71%）と最も多く、そのほか嘔吐 13 例（46%）、出生前診断で異常を指摘されていたもの 7 例（25%）慢性便秘 6 例、胎便排泄遅延 4 例、腸炎 2 例であった。

消化管合併病変として腸回転異常症 2 例、小腸閉鎖 1 例、鎖肛 1 例があった。

合併奇形は、なし 21 例、あり 7 例であった。その内訳は、ファロー 4 徴、PDA、PDA、VSD、脳性まひ、脳梁欠損・下顎低形成・耳介低位・FG 症候群、ファロー 4 徴・脳萎縮・側弯症・口唇口蓋裂・耳介低位・馬蹄腎・右水腎症・尿道下裂の各 1 例であった。

染色体異常は 2 例でみられ、ともに 21 トリソミーであった。

家族歴のあるものは 2 例で、兄弟に著明な便秘症状のあるものと、母方従兄弟 4 名が結腸部分拡張症と診断されうち 1 名が死亡している症例であった。

検査所見では 25 例において腹部単純写

真で腸管異常拡張像を指摘されていた。注腸造影は22例で正常であった。直腸肛門反射は7例中全例で陽性。直腸粘膜生検は5例でアセチルコリンエステラーゼ陽性神経は正常であった。

診断基準は、小腸の限局的な拡張23例、正常部から拡張部への急激な移行25例、拡張部の肛門側に内因性・外因性の閉塞原因が存在しない24例、画像診断で完全または不完全な腸閉塞所見がある17例、神経叢が正常21例、病変部の切除により完全に回復する25例が主なもので、その他、筋層肥厚または菲薄化を伴う6例、出生前診断あり7例などであった。

手術は27例に施行され、1例は手術未施行。手術年齢は新生児期13例、乳児期4例、幼児期5例、学童期3例、不明2例であった。26例で開腹手術により拡張部腸管切除・腸管吻合術が施行され、1例は非切除。うち4例で腸瘻造設術、2例で胃瘻造設術も施行されていた。

病理所見は26例中、HE染色で神経節細胞に異常なしは22例(85%)であった。異常ありは3例で、神経節細胞減少2例、未熟性1例で、壊死で判定不能が1例であった。その他、粘膜下層の菲薄・途絶、筋層菲薄化・途絶、筋層断裂・線維化、筋層肥厚が各1例ずつあった。切除標本に合併病変として、異所性膵組織1例、異所性胃組織1例がみられた。

転帰は27例において生存であった。盲腸部分拡張例で壊死性変化を認めた9歳男児例のみ敗血症により死亡していた。

B. 結論

集計結果から、Segmental dilatation of

intestine は比較的男児に多く、病変部位は回腸に多かった。新生児期に腸閉塞症状を発症することが多く、病変部の拡張部から正常部へ急激な移行があり、内因性・外因性閉塞機転を認めず、腸管神経叢に異常を認めない点が本症に特徴的であった。治療は拡張部切除、端々吻合でおおむね予後良好な疾患である。病理ではHE染色で神経節細胞に明らかな異常を認めない疾患としているが、今回のアンケート集計では詳細な検討はなされていないので今後の課題である。

参考文献

1. Swenson O, Rathauer F: Segmental dilatation of the colon. Am J Surg, 97: 734-738; 1959.
2. 松田 健、江上 格、渡辺 章、他: Segmental Dilatation of the Intestine -回腸部分拡張症の1 治験例と文献的報告例の検討- 日小外会誌.29(4): 109-115; 1993.
3. 本田 晴康、清水 公男、北原 修一郎、他 . 腸管部分拡張症: 自験例2例と報告例の分析 .日小外会誌 .30(2): 279-287; 1994.
4. 田口 順教、細野 茂春、田内 守之、他 . Segmental dilatation of the ileum の1 極低出生体重児例 .日本新生児学会雑誌 . 31(3): 447-452; 1995.
5. 黒田 達夫 . 消化管部分拡張症 . 小児外科 32, 1315-1320, 2000.
6. 照井 慶太、吉田 英生、松永 正訓、他 . 限局性腸管拡張症の2例 .日小外会誌 . 38(5); 782-786: 2002.
7. 上杉 達、田尻 達郎、永田 公二、他 .

メッケル憩室を伴った新生児腸管部分
拡張症の1例．小児外科 40(6):
721-724; 2008.

- 8) 仲田 惣一、高田 佳輝、秋山 卓士、他．
新生児期に発症した回腸部分拡張症の
2例．日小外会誌．45(2); 215-219,
2009.

C . 研究発表

1 . 論文発表

和文著書

- 1) 濱田 吉則．鼠径ヘルニア、臍ヘルニ
ア『今日の治療指針』総編集 山口 徹、
北原 光夫、福井 次矢 医学書院
p1160, 2012
- 2) 濱田 吉則．炎症性腸疾患『標準小児
外科学』第6版．高松 英夫、福澤 正
洋、上野 滋編 医学書院 p180-184,
2012
- 3) 濱田 吉則．腸管ポリープ・ポリポー
シス．『標準小児外科学』第6版．高
松 英夫、福澤 正洋、上野 滋 編
医学書院 p184-187, 2012
- 4) 濱田 吉則．虫垂炎『標準小児外科学』
第6版．高松 英夫、福澤 正洋、上野
滋 編 医学書院 p187-190, 2012
- 5) 濱田 吉則．CQ-11-2 臍・胆管合流異
常にはどのような臨床症状があるか？
日本臍・胆管合流異常研究会、日本胆
道学会 編 医学図書出版．臍・胆管
合流異常診療ガイドライン p20-21,
2012
- 6) 濱田 吉則．CQ-11-3 臍・胆管合流異
常には血液検査の異常はあるか？ 日
本臍・胆管合流異常研究会、日本胆道
学会 編 医学図書出版．臍・胆管合

流異常診療ガイドライン p21-22,
2012

- 7) 濱田 吉則．CQ-IV-2 無症状例の手術
適応は？日本臍・胆管合流異常研究会、
日本胆道学会 編 医学図書出版．
臍・胆管合流異常診療ガイドライン
p57-58, 2012
- 8) 濱田 吉則．ヒルシユスブルグ病．
日経メディカル 2012年 1月 No530
p77-78,日経 BP社, 2012
- 9) 増本 幸二、濱田 吉則．Segmental
dilatationの現状調査と診断につい
て 厚生労働科学研究費補助金 難治
性疾患克服研究事業．Hirschsprung 病
類縁疾患の現状調査と診断基準に関
するガイドライン作成 平成 23 年度
総括・分担研究報告書 (研究代表者：
田口智章) p35-39, 2012
- 10) 増本 幸二、岩崎 昭憲．1．基礎的な
栄養学的知識、19．呼吸不全患者の栄
養管理 新呼吸療法テキスト、3学会
(日本胸部外科学会、日本呼吸器学会、
日本麻酔科学 会) 合同呼吸療
法認定士認定委員会 編、アトムス、
東京、p308-315, 2012
- 11) 増本 幸二、水田 祥代． 臨床編．B.
栄養法．4．静脈栄養．b.小児．新臨床
栄養学 第2版、馬場忠雄、山城雄一
郎 編、医学書院、p322-330, 2012

英文原著

- 1) Hamada Y, Takada K, Nakamura Y, Sato
M, Kwon A-Hon. Temporary umbilical
loop colostomy for anorectal
malformations. *Pediatr Surg Int*,
28(11):1133-1136, 2012

- 2) Yamamoto D, Hamada Y, Tsubota Y, Kawakami K, Yamamoto C, Sueoka N, Yamamoto M. Simultaneous development of adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor(GIST) in the stomach: Case report. *World J Surg Oncol* 10:6, 2012
- 3) Ohashi A, Tsuji S, Kuroyanagi Y, Kinoshita Y, Kaneko K, Mine K, Hamada Y, Inagaki T. Multidetector computed tomography angiography for successful surgical separation in pygopagus conjoined twins. *Pediatr Int* 54(1):150-152, 2012
- 4) Itoi T, Kamisawa T, Fujii H, Inui K, Maguchi H, Hamada Y, Nakano T, Ando H, Koshinaga T, Shibagaki K, Obayashi T, Miyazawa Y. Extrahepatic bile duct measurement by using transabdominal ultrasound in Japanese adults: multi-center prospective study. *J Gastroenterol* DOI 10.1007/s00535-012-0702-0
- 5) Masumoto K, Oka Y, Nakamura M, Ida M, Takano K, Yoshimitsu K, Hirose S, Sakata N, Iwasaki A. Pleomorphic adenoma of the submandibular gland in children: a case report and a review of the Japanese literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 34(1):e39-e41, 2012
- 6) Taguchi T, Nagata K, Kinoshita Y, Ieiri S, Tajiri T, Teshiba R, Esumi G, Karashima Y, Hoka S, Masumoto K. The utility of muscle sparing axillar skin crease incision for pediatric thoracic surgery. *Pediatr Surg Int* 28(3):239-44, 2012
- 7) Alatas FS, Masumoto K, Esumi G, Nagata K, Taguchi T. Potential significance of abnormalities in the interstitial cells of Cajal, smooth muscle, and the enteric nervous system, proximal and distal to the obstructed site of duodenal atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54(2):242-247, 2012
- 8) Fujishiro J, Komuro H, Ono K, Urita Y, Shinkai T, Minami Y, Kawabata Y, Kishimoto H, Masumoto K. Massive pneumatic expansion of lymphatic vessel resulting in cystic lesions in the pulmonary parenchyma: A rare case of persistent interstitial pulmonary emphysema in a non-ventilated infant. *J Pediatr Surg* 47: E21-E25, 2012
- 9) Fujishiro J, Hori T, Kaneko M, Fukunaga K, Ohkouchi N, Takada Y, Masumoto K. Liver transplantation from a donor with asymptomatic type IV-A choledochal_cyst: The long-term postoperative course . *Transplantation* 94(12): e72, 2012

和文原著

- 1) 瀧田 吉則. 編集者への手紙 腸回転異常症の術後再軸捻転. *日本小児外科学会雑誌* 48(4): 792, 2012
- 2) 矢内 洋次, 瀧田 吉則, 高田 晃平, 中竹 利知, 石崎 守彦, 権 雅憲.

- Ehlers-Danlos 症候群 型に合併した後腹膜血腫の1例. 日本小児外科学会雑誌 48(1):56-62, 2012
- 3) 中竹 利知、瀧田 吉則、高田 晃平、荒木 吉朗、矢内 洋次、三木 博和、岩井 愛子、権 雅憲. ダブルバルーン法を用いた小腸内視鏡にてポリープ切除を施行した Peutz-Jeghers 症候群の7歳女児の1例. 日本小児外科学会雑誌 48(4): 738-742, 2012
- 4) 坂口 達馬、瀧田 吉則、高田 晃平、松島 英之、権 雅憲. 限局性腸穿孔の病態を示した新生児メッケル憩室穿孔の1例. 日本小児外科学会雑誌. 48(7):1055-1059, 2012
- 5) 増本 幸二. 創感染後の創離開. Nutrition Support Journal 特別号 創傷治癒経過記録集 Vol.3: 11, 2012
- 発性腸重積症の治療. 小児外科 44(1): 71-75, 2012
- 4) 佐藤 正人、服部 健吾、宮内 雄也、園田 真理、棚野 晃秀、高田 晃平、瀧田 吉則. 腹腔鏡下整復の手術手技. 小児外科 44(6): 549-552, 2012
- 5) 高田 晃平、瀧田 吉則、矢内 洋次、津田 匠、末岡 憲子、上山 庸佑、佐藤 正人、権 雅憲. 頻回再発例の臨床像と予防的手術. 小児外科 44(6): 563-567, 2012
- 6) 増本 幸二、光田 信明. 長期予後からみた出生前診断症例における周産期管理の再評価. 周産期学シンポジウム抄録集 30: 119-120, 2012
- 7) 増本 幸二、新開 統子、上杉 達. 診療報酬上の問題: 栄養管理. 小児外科 44(8): 791-793, 2012
- 8) 増本 幸二、新開 統子、上杉 達. 新生児における栄養管理. 静脈経腸栄養 27(5): 1195-1202, 2012
- 9) 増本 幸二. 「諦めるな」の精神. 小児外科 44(9): 908-909, 2012
- 10) 増本 幸二、新開 統子、上杉 達、中村 晶俊、岡 陽一郎、岩崎 昭憲、永田 公二、田口智章. 手術部位感染による創哆開に対する栄養学的治療. 小児外科 44(12): 1133-1138, 2012
- 総説
- 1) 岩中 督、瀧田 吉則. 第48回日本小児外科学会学術集会 ワークショップ 『各地域における小児外科のかかわり』 日本小児外科学会雑誌 48(1):18-21, 2012
- 2) 瀧田 吉則、神澤 輝実、糸井 隆夫、仲野 俊成、島田 光生、嶋田 紘. 先天性胆道拡張症と胆管非拡張型膵・胆管合流異常は区別できるのか? 小児から成人の胆管径基準値からの考察 特集: そうだったのか 先天性胆道拡張症、膵・胆管合流異常の学べる知識. 胆と膵 33 (1):33-36, 2012
- 3) 高田 晃平、瀧田 吉則、矢内 洋次、末岡 憲子、植田 愛子、上山 庸佑、中竹 利知、佐藤 正人、権 雅憲. 再

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

Hirschsprung 病類縁疾患: Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)に関する検討

研究分担者(順不同) 八木 實 久留米大学医学部外科学小児外科 主任教授
上野 滋 東海大学医学部外科系 教授
牛島 高介 久留米大学医療センター 准教授

研究要旨

【消化器系の希少・難治性疾患群としてHirschsprung 病類縁疾患の一つである Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA) (内肛門括約筋アカラシア) に関して研究を行った。全国施設より集計したアンケート調査(二次調査)から得られた知見を検討し、シームレスな診断ガイドライン作成にむけての研究に取り組んだ。全国アンケート調査では、確診例 1 例、疑診例 2 例が報告された。該当症例としてはごく僅かであった。診断として成立するか? 本疾患を 1 つのエンティティとして捉えるか? 等について今後さらなる研究、検討が必要である。

研究協力者

関 祥孝(久留米大学 助教)
深堀 優(久留米大学 助教)

A. 研究目的

消化器系の希少・難治性疾患群として Hirschsprung 病類縁疾患の一つである Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA) (内肛門括約筋アカラシア) に関して研究を行い、疾患概念を確立し、シームレスな診断ガイドラインを作成する。

B. 研究方法

昨年行われた一次アンケート調査をもとに、全国施設にアンケート調査(二次調査)を実施。

C. 研究結果

確診例 1 例、疑診例 2 例が報告された。

報告例概要

	1	2	3
	確診	疑診	疑診
施設	東海大学	順天堂練馬	飯塚病院
誕生日	19900523	20080123	19961106
性別	女	女	女
在胎週数	40 週 1 日	37 週 5 日	不明
出生体重	不明	2390	不明
発症時年齢	乳児期	新生児期	幼児期
初発症状	慢性便秘	腹部膨満 慢性便秘	慢性便秘
病変部位	肛門	肛門、直腸	肛門
合併奇形	無	無	無
染色体異常	不明	不明	不明
遺伝子検査	不明	不明	未施行
家族歴	不明	無	兄も慢性便秘
最終的な転帰	生存	生存	生存

	(19920224)		
栄養管理方法	普通食	普通食	普通食
肝機能障害	なし	なし	なし
自施設以外での診断治療	不明	無	有

検査所見概要

	1	2	3
腹部単純 Xp	便秘	腸管異常拡張像	直腸内便貯留
注腸造影	正常	Megacolon	直腸拡張
直腸肛門内圧検査	陰性	陰性	測定困難
直腸粘膜生検	AchE 陽性線維	AchE 線維増強	AchE 陽性線維増生なし
永久標本病理所見	AV3.5cmの部位に AchE 陽性線維の軽度増生と神経節細胞の共存	ganglion cell(+)	HE 染色で meissner 神経叢は確認できず、AchE 陽性線維増生なし

IASA 診断基準

	1	2	3
新生児期から続く治療抵抗性の便秘			
狭小部のない腸管			
Ultrashort type の H 病のことをさす			
肛門管が狭い			
直腸肛門反射陰性			
生検で神経節細胞あり			
その他	AchE 軽度増生と神経節細胞		

	の共存		
確診 or 疑診の決め手	病理所見から		

治療経過

	1	2	3
	確診	疑診	疑診
内科的治療効果	不明	ピオスリ - ?	ピオスリ - x
: 有		ラキソベロン	ラキソベロン
x : 無		カマグ	カマグ
? : 不明			テレミンソフト坐薬
			コロネル?
			大連中湯 x
			調胃承気湯
			大黃甘草湯
外科的治療	括約筋切除	括約筋切除	未施行
	手術回数 1 回	手術回数 2 回	
カテーテル関連感染症	なし	0 回	0 回

< 確診例の概要 >

1歳8ヶ月女児。生後3時間より腹部膨満・嘔吐を認め、胎便性イレウスの診断で治療、軽快した。3ヶ月健診で肝脾腫を指摘され、CMV 感染症の診断で治療を受けた。その後便秘が持続するため、緩下剤による治療を受けていたが、嘔吐を契機に精査目的で入院。直腸肛門内圧検査で反射陰性、直腸粘膜生検で AchE 染色陽性線維の軽度増生を認め、Hirschsprung 病を疑ったが、再度行った直腸生検で肛門縁より 3.5cm の部の粘膜下層に神

神経節細胞を認めた。Lynn の方法に従い内肛門括約筋を 5cm にわたり切除。切除した筋について病理組織学的検討を行った結果、筋層間神経節細胞の膨化と変性、神経線維の増生などの異常を認めた。切除した内括約筋の検討の結果、AchE 染色陽性線維が増生し、神経叢にはわずかな数の神経節細胞と細胞質顆粒のあるシュワン細胞が認められた。電顕的には、きわめて多数の顆粒が細胞質中に認められ、顆粒細胞腫に類似していた。Hirschsprung 病腸管の神経叢におけるシュワン細胞の腫大像は時折認められるが、本症例のように細胞質に顆粒状の変化を来す例の報告はなく、きわめて興味ある所見と考えられる 1)。

D . 考察

IASA は Hirschsprung 病に類似した症状を呈するものの、直腸生検で神経節細胞が存在する Hirschsprung 病類縁疾患の一つである。本症は小児慢性便秘の約 4.5% を占めるといわれ、その病因は multifactorial で、absence of nitregic innervation、defective innervation of the neuromuscular junction、altered distribution of ICC、などの関与が考えられているが十分には解明されていない。本症の診断は直腸生検で ganglion cell が存在し、AchE 活性は正常であるものの、直腸肛門内圧検査で直腸肛門反射陰性であることである。推奨される治療は内肛門括約筋切開術である。最近では内肛門括約筋後壁へのボツリヌス毒素局注が報告されているものの、有効性に関し長期経過観察研究の必要性が提唱されている 2)。今回の検討で確診例 1 例、疑診例 2 例と診断基準に適合する症例が非常に少なかった。従って、本症が診断として成立するのか？ 本症を 1 つのエンティティとして捉えられるのか？ 等、疑問が残るのも事実である。小児外科や小児科ではそれらの日常診療で慢性便秘例に遭遇することは非常に多い。しかしながら、直腸生検で神経節細胞を認めることがあっても、概して直腸が拡

張していることが多い。直腸拡張例における直腸肛門内圧検査において通常のパルーン刺激容積で定型的な直腸肛門反射を高率かつ確実に得ることは案外、難しいのも事実である。従って、内圧検査で反射陰性が疑われたり、反射判定不能例であっても生検所見が正常ないし、便秘の程度が内科治療可能である症例の中に本症が紛れ込んでいる可能性も否定できない。このような点を考慮しつつ今後さらなる研究、検討が必要である。

E . 結論

該当症例としてはごく僅かであった。診断として成立するか？ 本疾患を 1 つのエンティティとして捉えるか？ 等について今後さらなる研究、検討が必要である。

参考文献

- 1) Ueno S, Sato T, Yokoyama S, Soeda J, Tajima T, Mitomi T. Granular-cell tumorlike Schwann cell degeneration in the anal sphincter of an infant suspected of having ultrashort Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int* 10: 196-198, 1995
- 2) Doodnath R, Puri P: Internal Anal Sphincter Achalasia. *Seminars in Pediatric Surgery* 18:246-248, 2009

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 平田 留美子, 水落 建輝, 柳 忠宏, 関 祥孝, 深堀 優, 牛島 高介, 木村 昭彦, 松石豊次郎. Hirschsprung病との鑑別を要した新生児ミルクアレルギーの1例. *小児科臨床*. 65:2250-3, 2012
- 2) 八木 実. 小児便秘に対する大建中湯の効果フェコプロメトリーにより判定. *漢方医学*36(1): 38-42, 2012

2. 学会発表

- 1) 関 祥孝, 水落 建輝, 柳 忠宏, 生島 高介, 木村 昭彦, 松石 豊次郎.
消化管感染症を契機に症状が顕性化した乳児消化管アレルギーの2例. 第115回日本小児科学会学術集会 平成24年4月20-22日, 福岡
- 2) 小島 伸一郎, 浅桐 公男, 深堀 優, 石井 信二, 七種 伸行, 古賀 義法, 吉田 索, 小松崎 尚子, 田中 芳明, 八木 寛. バルーン付サークル型8chインフュージョンカテーテルと動態モニタソフトを用いたCurrarino症候群症例の消化管機能評価. 第43回日本小児消化管機能研究会 平成25年年2月9日, 久留米

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

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

Hirschsprung 病類縁疾患: Immaturity of ganglia (IG)

研究代表者 田口 智章 国立大学法人九州大学医学研究院 教授
研究分担者(順不同) 家入 里志 九州大学 大学病院 講師
孝橋 賢一 九州大学医学研究院 助教

研究要旨

【研究目的】ヒルシュスプルング病類縁疾患(H類縁)の1つである Immaturity of Ganglia(IG) (1)新生児期からイレウス症状を示し、(2)Ach-E 活性は正常で、(3)注腸所見では microcolon~small colon を示す。(4)新生児期では直腸肛門内圧検査では陰性を示すことが多いが、乳児期では正常化する。(5)meconium disease 様形態を示すことが多い。IG は腸管切除標本の病理学的検索では、壁内神経細胞数は十分認めるが、神経細胞は小型で著しい未熟性を示し病変範囲は小腸に及び、通常回腸瘻で排便機能が得られ、数カ月後には神経細胞の成熟化と共に腸瘻を閉鎖でき良好な予後を示すこと多いと考えられている。今回、1996年の岡本班に続いて本邦におけるIGの病態と臨床像を後方視的に検討した。

【研究方法】2001年から2010年の10年間一次調査で回答の得られた施設にさらに詳細な二次調査用紙を依頼し合計28例の調査票を回収した。今回この28例を対象として後方視的分析を行った。

【研究結果】H23年度の研究班の一次調査で2001年から2010年の10年間で確診例15例、疑診例13例の合計28例が集計された。これは1996年の岡本班の研究におけるH類縁に占めるIGの症例数26例と大きな変化はなかったが、割合7.9%と岡本班の24.1%から約1/3に大幅に減少していた。男女比は17:11,出生体重は平均2392gで、発症は27例が新生児期であった。初発症状は腹部膨満77.8%、嘔吐50%、胎便排泄遅延28.6%であった。XPで腸管異常拡張を78.5%に、注腸では46.4%にmicrocolonを認めた。開腹時にcaliber changeを64.3%に認め、腸瘻造設は82.1%に施行され、その65%は回腸瘻であった。永久病理診断は89.2%に施行され、全例が生存していた。

【結論】IGはそのほとんどが新生児期に、腹部膨満・嘔吐・胎便排泄遅延などで発症しており、合併奇形はほとんどなく、X線・造影上あるいは開腹時所見で腸管異常拡張とCaliber changeを伴っておりそのほとんどに腸瘻造設が施行され、複数回に及ぶ症例もあるが大部分は腸瘻閉鎖がなされており全例生存、生命予後は良好で極めてある。

研究協力者

手柴 理沙(九州大学医学研究院 助教)
三好 きな(九州大学医学研究院 大学院生)

A. 研究目的

Hirschsprung 病類縁疾患のなかで、特に immaturity of ganglia(IG)は以下のような臨床的・病理学的特徴をもつと考えられて

いる。

臨床的特徴としては一般的に(1)新生児期からイレウス症状を示し、(2)Ach-E活性は正常で、(3)注腸所見ではmicrocolon～small colonを示す。(4)新生児期では直腸肛門内圧検査では陰性を示すことが多いが、乳児期では正常化する(5)meconium disease 様形態を示すことが多い。(6)病変範囲は小腸に及び、(7)通常回腸瘻で排便機能が得られ、(8)数カ月後には神経細胞の成熟化と共に腸瘻を閉鎖でき良好な予後を示す、と考えられている。また病理組織学的特徴としては腸管切除標本の検索では、壁内神経細胞数は十分認められるが、神経細胞は小型で著しい未熟性を示す。以上よりIGは新生児の機能性腸閉塞疾患の中で独立した疾患としてのentityに分類されるべきと考える。

今回、1996年の岡本班に続いて本邦におけるIGの病態と臨床像を後方視的に検討した。

まず平成23年度の研究班で、症例数と診断基準を有するか否かの一次調査を行った。平成24年度は症例毎の詳細な二次調査を依頼しその回収に努めた。

B . 研究方法

1) 文献的研究と診断基準の検討

本症に関する文献を包括的に検索し、疾患概念や診断基準について検討した。

2) 二次調査

H23年度研究班一次調査、今年度、新たな調査票を策定した。一次調査で回答の得られた施設にさらに詳細な二次調査用紙を郵送し結果を回収した。

3) 研究情報の開示

本研究班の代表研究者の九州大学小児外科のホームページ上に研究の進捗情報を開示し、本症で悩む患者さんや診療に従事する医療従事者に情報提供に努めた。

C . 研究結果

1) 診断基準の提案

岡本班の診断基準の項目としては下記があげられるが 今回の2次調査の結果をふまえた数字を()内に示す(表1)

新生児期発症(26)

病変範囲が広く小腸まで及び(23)

神経節細胞数と分布は正常(17)

神経節細胞未熟(大きさが小さい)(21)

経時的に成熟(症状改善)(15)

Hypoganglionosisの一部(1)

AchE陽性神経線維の増生なし(10)

直腸肛門反射は経時的に陽性を示す(9)

Microcolonまたは左半結腸の狭小化(14)

術中にcaliber changeあり(19)

Meconium diseaseやMeconium ileus様所見(7)

以上となっていた。また今回新たに加えた
予後良好(23)

を考慮して50%以上を満たす項目から考えると新しい診断基準としては

新生児期発症

病変範囲が広く小腸まで及び

予後良好

術中にcaliber changeあり

神経節細胞数と分布は正常

経時的に成熟(症状改善)

Microcolonまたは左半結腸の狭小化

の7項目がふさわしいと考えられた。

2) 二次調査の結果

二次調査の回答は、確診例 15 例、疑診例 13 例の計 28 例得られた。今回は疑診例 13 例をくわえた全 28 例を対象とした。(表 2)

症例の概要

在胎週数は 37 週以後が 17 例、37 週未満が 11 例、出生体重は 1000g 未満 2 例、1000-1500g 未満が 4 例、1500-2000g 未満が 2 例、2000-2500g 未満が 6 例、2500g 以上が 14 例と低出生体重児と、成熟時の比率は同等であった(表 3)。発症時期は新生児期が 27 例と多く、乳児期が 1 例であった。初発症状は腹部膨満が 21 例と最も多く、嘔吐が 14 例と続いた。胎便排泄遅延が 8 例、慢性便秘として発症したのも 4 例あった。合併奇形は少なく、2 例のみに認めた。(表 4) 家族歴は 7 例に認め、双体他児といとこに同疾患を認めたものが 4 例あった。染色体および遺伝子異常も無かほとんどが検索されていなかった(表 5)。

検査所見

腹部単純 X 線では腸管異常拡張を 22 例に、二 ポーを 3 例に、Free Air を 3 例に認めた。注腸造影は 21 例に施行され、Micro colon を 13 例に Caliber change を 6 例に、Megacolon を 1 例に認めた。直腸肛門内圧検査は 14 例に施行され、陽性 8 例、非定形陽性 2 例、陰性 4 例であった(表 6)。直腸粘膜生検は 9 例に施行され、うち 6 例は AchE 線維正常で 2 例に AchE 線維増強を認めた(表 7)。

術中所見

開腹時所見では Caliber change を 18 例、腸管異常拡張を 17 例、Microcolon を 9 例に認めた。術中迅速病理診断は 11 例に施行されうち 5 例で異常あり、6 例で異常なしという結果であった(表 7)。

外科的治療

腸瘻造設(初回)は 23 例に施行され、その内訳は 20 例が 2 連続式、Bishop-Koop または Samtulli 型が 1 例、チューブ腸瘻は 1 例であった。腸瘻造設の部位は回腸 15 例、空腸 3 例、横行結腸 3 例、上行結腸 2 例、盲腸 1 例であった。腸切除は 4 例に施行されていた。2 回以上の腸瘻造設は 9 例に、3 回以上の腸瘻造設 2 例に、また 4 回の腸瘻造設も 1 例に行われていた(表 8)。

外科的治療と予後

腸瘻閉鎖は 17 例に施行され、平均の種々回数は 3 回であった。カテーテル関連感染症を平均 1.18 回認め、残存中心静脈の本数は 4.85 本で臓器移植を施行された症例はなかった。28 例全例が生存し、現在の栄養管理方法としては普通食 25 例、半消化態 3 例、成分栄養 2 例、静脈栄養 2 例であった(表 9)。

D. 考察

本疾患は新生児の機能性腸閉塞疾患の中で独立した疾患としての entity に分類されるべきと考えられているが、今回の調査結果より極めて予後はよいことが明らかになった。しかしながら確定診断例は 28 例中 15 例に過ぎなかった。この診断根拠としては、腸瘻造設時の単独、あるいは腸瘻閉鎖時を含む双方の永久標本病理診断にて神経節細胞の未熟性とその成熟にて診断されていたことである(表 10)。残る 13 例に関しては術中病理診断と永久標本病理診断の行われており、神経節細胞はみとめられるものの未熟性を証明できない、あるいは成熟化を確認できていない症例が認められる。症例数がそれほど多くないため、永久標本

の回収と詳細な3次調査が必要と考えられる。

二次調査に協力していただいた施設を表11に示す。貴重な症例を提示していただき紙面を借りて謝意を表する。

E . 結論

- 1) 全国調査にて10年間(2001-2010年)で、疑診例を含む28例を集計。
- 2) ほとんどが新生児期に、腹部膨満・嘔吐・胎便排泄遅延などで発症。
- 3) 合併奇形はほとんどなく、X線・造影上あるいは開腹時所見で腸管異常拡張とCaliber changeを伴っている。
- 4) 腸瘻造設が23例に施行され、複数回に及ぶ症例もあるが大部分は腸瘻閉鎖がなされており全例生存、生命予後は良好で極めてある。
- 5) 確診例は、腸瘻造設時の単独、あるいは腸瘻閉鎖時を含む双方の永久標本病理診断にて神経節細胞の未熟性とその成熟にて診断されていた。
- 6) 診断基準は岡本班ものとはほぼ合致するが、今回の調査結果より予後が良好であるということが新たに加えてよいと考えられた。

F . 健康危険情報

該当する健康危険情報はない

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) leiri S, Uemura M, Konishi K, Souzaki R, Nagao Y, Tsutsumi N, Akahoshi Y, Ohuchida K, Ohdaira T, Tomikawa M, Tanoue K, Hashizume M, Taguchi T. Augmented reality

navigation system for laparoscopic splenectomy in children based on preoperative CT image using optical tracking device. *Ped Surg Int* 28(4):341-346, 2012

- 2) 村守 克巳、宗崎 良太、家入 里志、松浦 俊治、永田 公二、林田 真、木下 義晶、富川 盛雅、橋爪 誠、田口 智章. 小児における腹腔鏡下虫垂切除術の有用性および Interval Appendectomy の必要性について. *臨床と研究* 89(4):108-112, 2012
- 3) Xu H, Ohdaira T, Nagao Y, Tsutsumi N, Mori M, Uemura M, Toyoda K, leiri S, Hashizume M. New detachable occlusion balloon unit for transrectal natural orifice transluminal endoscopic surgery. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2012 Oct 30. [Epub ahead of print]
- 4) Zuo S, Ohdaira T, Kuwana K, Nagao Y, leiri S, Hashizume M, Dohi T, Masamune K. Developing essential rigid-flexible outer sheath to enable novel multi-piercing surgery. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 15(Pt 1):26-33, 2012
- 5) Tsutsumi N, Tomikawa M, Uemura M, Akahoshi T, Nagao Y, Konishi K, leiri S, Hong J, Maehara Y, Hashizume M. Image-guided laparoscopic surgery in an open MRI operating theater. *Surg Endosc*. 2013 Jan 26. [Epub ahead of print]
- 6) Suzuki N, Hattori A, leiri S, Tomikawa M, Kenmotsu H, Hashizume M.

Formulation of wire control mechanism for surgical robot to create virtual reality environment aimed at conducting surgery inside the body. Stud Health Technol Inform 184:424-30, 2013

- 7) Jeiri S, Ishii H, Souzaki R, Uemura U, Tomikawa M, Matsuoka N, Takanishi A, Hashizume M, Taguchi T.
Development of an objective endoscopic surgical skill assessment system for pediatric surgeons: Suture ligation model of the crura of the diaphragm in infant fundoplication. Ped Surg Int, in press

2. 学会発表

- 1) 家入 里志、岩中 督、窪田 昭男、渡邊 芳夫、小林 弘幸、上野 滋、仁尾 正記、松藤 凡、増本 幸二、孝橋 賢一、田口 智章. 「Hirschsprung 病類縁疾患の現状調査と診断基準に関するガイドライン作成」に関する研究班報告. 第49回日本小児外科学会学術集会 平成 24 年 5 月 15 日, 横浜

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

表1 Immaturity of Ganglia
(診断基準)

1	新生児期発症 (5) *	26
2	病変範囲が広く小腸 *	23
3	神経節細胞数と分布は正常 (19) *	17
4	神経節細胞未熟 (大きさが小さい) (33) *	21
5	経時的に成熟 (症状改善) (7) *	15
6	Hypoganglionosisの一部 (1)	1
7	AchE陽性神経線維の増生なし (3) *	10
8	直腸肛門反射は経時的に陽性を示す* (はじめ陰性でちに陽性) (1)	9
9	Microcolonまたは左半結腸の狭小化 (1) *	14
10	術中にcaliber changeあり (1) *	19
11	Meconium diseaseやMeconium ileus様所見 (1) *	7
12	予後良好	23

(): 一次調査結果、 * : 岡本基準

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

表2 疾患別症例数
(一次調査結果より)

	今回 (2012)		岡本班 (1996)	
Normal ganglia				
CIPS	100	28.3%	24	22.2%
MMHS	33	9.3%	9	8.3%
SD	42	11.9%	ND	
IASA	3	0.8%	ND	
Abnormal ganglia				
Immaturity	28	7.9%	26	24.1%
Hypoganglionosis	130	36.8%	44	40.8%
Congenital	121	34.3%		
Acquired	9	2.5%		
IND	17	4.8%	5	4.6%
Total	353	100%	108	100%

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

表3 Immaturity of Ganglia
(症例の概要)

確診例	15例
疑診例	13例
男児	17例
女児	11例
在胎週数	37週未満 11例 37週～ 17例 (平均:36週3日)
出生体重	1000g未満 2例 1000～1500g未満 4例 1500～2000g未満 2例 2000～2500g未満 6例 2500～3000g未満 6例 3000g以上 8例 (平均2392g)

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

表4 Immaturity of Ganglia
(症例の概要)

発症時期	新生児期 27例 乳児期 1例
初発症状	腹部膨満 21例 嘔吐 14例 胎便排泄遅延 8例 慢性便秘 4例 腸炎 3例 出生前に異常指摘 4例
合併奇形	無 26例 有 2例 (WEST症候群+EVAVS症候群, 腸間膜裂孔ヘルニア)

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

表5 Immaturity of Ganglia
(症例の概要)

染色体異常	無 14例 未検査・不明 14例
遺伝子検査	未施行 26例 不明 2例
家族歴	なし 19例 有 7例 双胎他児・いとこに同疾患: 4 胎便性腹膜炎: 1, その他: 2 不明 2例

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

表6 Immaturity of Ganglia
(検査・術中所見)

腹部単純X-P	腸管異常拡張 22例 ニ-ホー 3例 Free Air 3例
注腸造影	施行 21例 microcolon 13例 caliber change 6例 megacolon 1例 未施行 5例 不明 2例
直腸肛門内圧	施行 14例 陽性 8例 非定型陽性 2例 陰性 4例 未施行 13例 不明 1例

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

表7 Immaturity of Ganglia
(検査・術中所見)

直腸粘膜生検	施行 9例 AchE繊維正常 6例 AchE繊維増強 2例 未施行 18例 不明 1例
開腹時所見 (複数回答可)	腸管異常拡張 17例 Caliber change 18例 Microcolon 9例 その他 4例
術中迅速病理診断	施行 11例 異常あり 5例 異常なし 6例 未施行 14例 不明 2例

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

表8 Immaturity of Ganglia
(外科的治療)

手術	腸瘻造設 (1回目) 23例 2連続式 20例 Bishop-Koop型またはSantulli型 1例 チューブ腸瘻 1例 不明 1例
腸瘻の位置 (1例のみ回腸・上行結腸の2か所)	空腸 3例 回腸 15例 盲腸 1例 上行結腸 2例 横行結腸 3例
腸切除	あり 4例 なし 10例
腸瘻造設	2回 9例 3回 2例 4回 1例

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

表9 Immaturity of Ganglia
(外科的治療・予後)

腸瘻閉鎖	閉鎖 未	17例 5例
手術回数	平均	3回
カテーテル関連感染症	平均	1.18回
残存中心静脈の数	平均	4.85本
移植	なし 不明	23例 5例
最終的な転帰	生存 死亡	28例 0例
現在の栄養管理方法 (複数回答可)	普通食 半消化膳 成分栄養 静脈栄養	25例 3例 2例 2例

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

表10 Immaturity of Ganglia
(確診・疑診の根拠)

永久標本病理診断	施行	25例
	異常あり	15例
	異常なし	10例
	未施行	1例
	不明	2例

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

表11 2次調査協力施設一覧

順天堂大学小児外科
東京女子医科大学小児外科
東京女子医科大学附属八千代医療センター小児外科
筑波大学小児外科
山梨県立中央病院小児外科
あいち小児保健医療総合センター小児外科
姫路赤十字病院小児外科
広島市立広島市民病院小児外科
広島大学病院小児外科
金沢医科大学小児外科
国立成育医療研究センター外科
千葉県こども病院小児外科
近畿大学外科学教室小児外科学部門
兵庫県立こども病院外科
福岡大学呼吸器乳腸内分泌小児外科
長崎大学病院第一外科(腫瘍外科)
石川県立中央病院小児外科

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

Hirschsprung 病類縁疾患: Hypoganglionosis

研究分担者(順不同)

渡邊 芳夫 あいち小児保健医療総合センター 副センター長
金森 豊 国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部医長
内田 恵一 三重大学医学部附属病院 教授

研究要旨

Hypoganglionosis (Hypo) の診断と治療方法を検討する目的で集積された症例について検討した。診断方法の確立と初期治療としての腸瘻の位置の決定を含めた治療法の改善がさらに必要とされる。

研究分担者

下島 直樹(慶應義塾大学医学部 講師)
渡邊 稔彦(国立成育医療研究センター)

A . 研究目的

Hypoganglionosis (Hypo) の診断と治療方法を検討する目的で集積された症例について検討した。

B . 研究方法

対象: Hypo の二次調査にて確診症例として登録された 109 例中、記載内容の検討で、疑診断例、検討項目未記載例、と重複症例を除いた 90 例を対象とした。

検討項目 アンケートの項目のうち、症例の概要から発症年齢、初発症状、合併奇形、家族歴、最終的な転帰の 5 項目、検査・術中所見から腹部単純 X-P とその所見、注腸造影とその所見、直腸肛門内圧検査とその所見、直腸粘膜生検とその所見、開腹時所見(複数選択可)、術中迅速病理診断とその

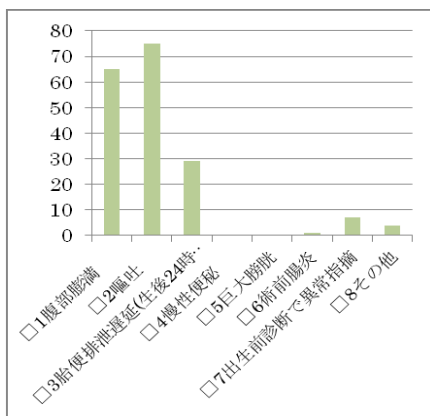
所見、永久標本病理診断とその所見、肝機能障害(経過中の最も悪いデータ)、肝機能障害の原因(複数選択可)、診断基準から 23 項目を検討した。外科治療項目から初回スト - マの作成部位を検討した。

(倫理面への配慮) 後方視的な症例検討であり、匿名化された情報の調査であり倫理的な問題はないと判断した。

C . 研究結果

1 発症年齢は全例が新生児期に発症していた。

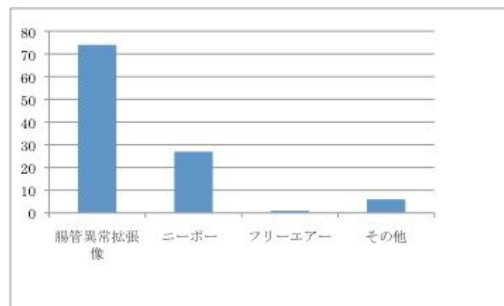
2 初発症状：数字は例数



ニーボー：27

フリーエアー：1

その他：6



3 合併奇形

合併奇形 無し：85例 有り：5（超回転異常：1、West 症候群：1、後部尿道弁＋尿道下裂：1、ダウン症：1、多指症：1）

4 遺伝子検査

施行：2 異常染色体：1（SIP1）未執行：73、不明：12、未記載3

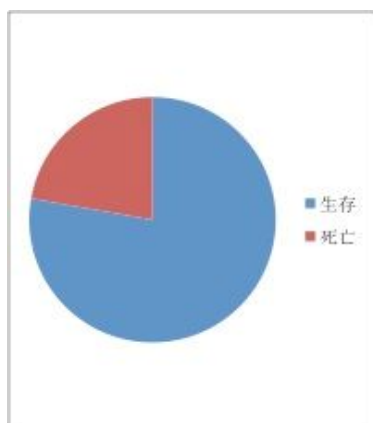
5 家族歴

無し：86、有り：1（兄が内蔵発育不全で死亡）不明：3

6 最終的な転記

生存：70、死亡：20

死亡率 22.22%



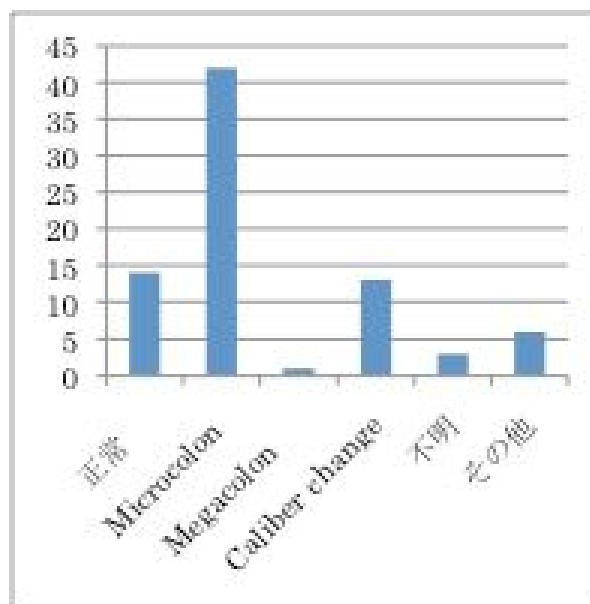
7 検査結果

a 腹部単純 X-P 施行：83、未執行：0、不明：6、未記載：1

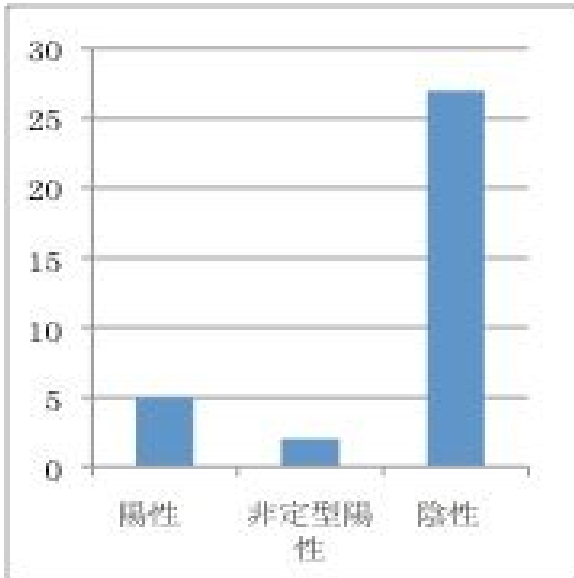
腸管異常拡張像：74

b 注腸検査 施行：77、未執行：5、不明：7、未記載：1

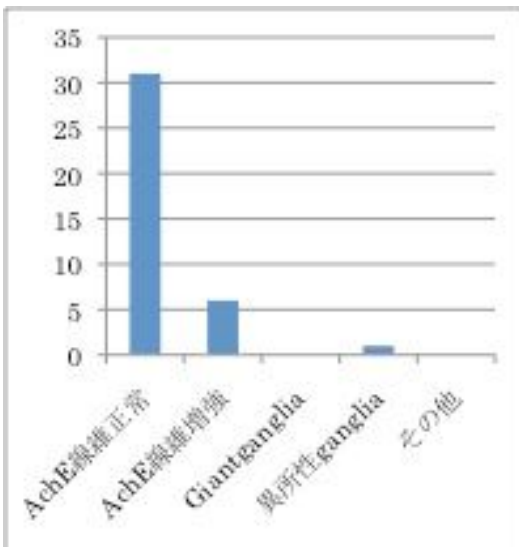
所見（施行の場合、複数選択可）



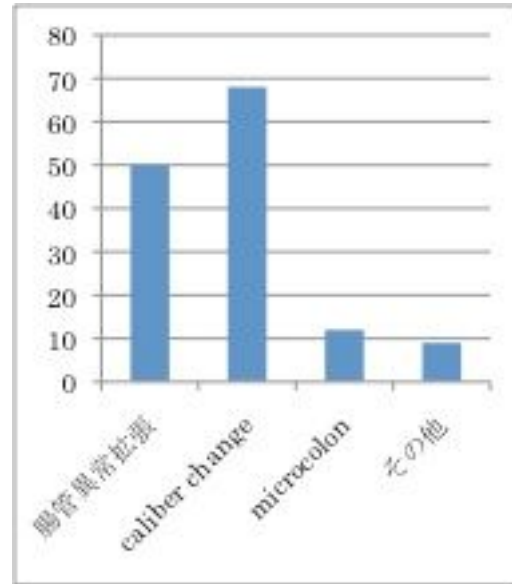
c 直腸肛門内圧検査 施行：37、未執行：34、不明：16、未記載：3
所見（施行の場合）



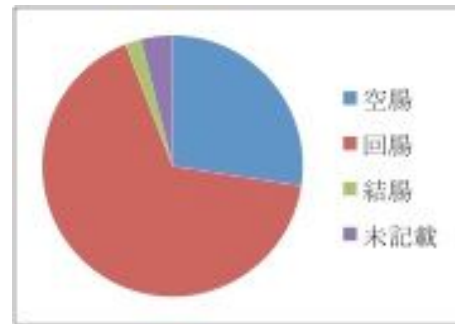
d 直腸粘膜生検 施行：41、未執行：37、不明：10、未記載：2



e 開腹時所見（複数選択可）

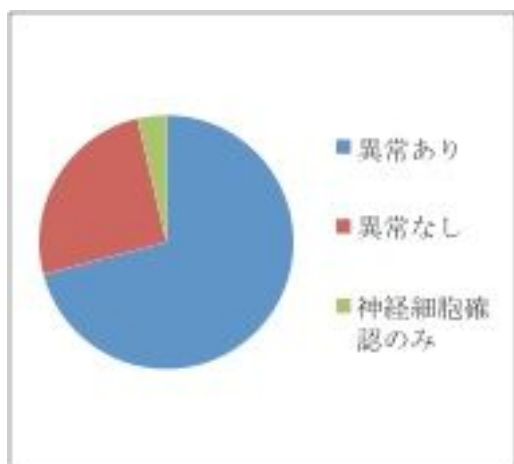


Caliber change の部位



f 術中迅速病理診断 施行：55、未執行：24、不明：8、未記載：3
術中迅速病理診断の結果

異常あり：39
異常なし：14
記載なし：2



異常あり (39 例) の詳細

神経節の低形成 : 29

無神経節 : 10

g 永久標本病理診断 (切除または生検) 施行 : 88、未執行 : 0、不明 : 0、未記載 : 2
永久標本病理診断の結果

神経節の低形成 : 81

無神経節 : 5

異常なし : 2

h 肝機能障害 (経過中の最も悪いデータ)

なし (TB<1.かつ GPT<30) : 20

軽度あり (1.0 TB<3.0 あるいは 30 GPT<100) : 16

中等度あり (3.0 TB<10.0 あるいは 100 GPT<300) : 29

重度あり (10.0 TB あるいは 300 GPT) : 23

i 肝機能障害の原因 (複数選択可)

カテーテル感染症 : 30

うっ滞性腸炎 : 31

静脈栄養関連肝障害 : 44

その他 : 4

8 外科的治療

初回治療 (腸瘻造設) ストーマ造設 : 89、
造設なし : 1

ストーマ造設部位

十二指腸 : 2

空腸 : 40

回腸 : 41

結腸 : 6

死亡例と初回ストーマ位置

	十二指腸	空腸	回腸	結腸
症例	2	40	41	6
死亡	2	5	13	0
死亡率	100%	12.5%	31.7%	0

D. 考察

発症年齢は全て新生児期であり、この疾患が新生児期に腹部膨満や嘔吐等の腸閉塞症状を主体に発症すると考えられ、このことは 1996 の岡本らの 26 例の報告とも相違無い。合併奇形はほとんど認めず、遺伝的背景も乏しいと考えられる。遺伝子異常はほとんど遺伝子検索がされておらず、現時点での判断は時期尚早であり、今後の検討を待つ必要がある。また、家族歴にも有用なものはない。予後に関して、今回の検査では死亡率が 22.22% と岡本らの集計した神経細胞減少例 44 例中の死亡例 10 例の死亡率 22.73% と比較して改善を認めていない。さらに治療法の改善が望まれる疾患である。

診断が難しい疾患であることもこの予後に大きく関与していると考えられる。一般的に入院時に施行される検査の特徴は類似する疾患のヒルシュスプルング病との鑑別がとりわけ重要である。しかしながら、注腸、直腸肛門内圧検査での鑑別は困難である。直腸粘膜生検は検査症例の 41 例中 31 例 75.6% でヒルシュスプルング病と異なり AchE 線維正常と判断され、ほかの所見と合わせてこの疾患とヒルシュスプルング病と

の鑑別診断に有用な検査法と考えられる。開腹所見ではヒルシスプルング病の鑑別診断に有用な所見は乏しいと考えられる。また、ヒルシスプルング病で最も有用な神経節の迅速病理による確定診断は、この疾患では十分に機能しないことが推測される。すなわち、迅速病理に提供される組織の大きさによる問題と対象が小腸であることで、迅速病理にて異常なし、または無神経節と判断される可能性が極めて多くなる。今回の回答から術中生検施行例 55 例中で、迅速生検で Hypoganglionosis と診断されたのは 29 例 (52.72%) とこの方法で診断を確定することの難しさが示されている。従って、術中に如何に本疾患を考えて将来的な治療計画を立てるのが重要な問題である。最終診断には永久標本病理診断が必要であるが、永久法本で Hypo の診断が付いた症例が病理診断の記載のある 88 例中 81 例の 88.63% で、初期にヒルシスプルング病と診断され、後日に Hypo と診断されのが 88 例中 5 例 5.67% あり、さらに Hypo の診断法の確立が検討される必要がある治療に際しては、依然として予後の不良な疾患であり、1996 の岡本らの報告から改善を認めていない。初期のストーマ造設が Hypo の治療成績を決定する鍵となっており、初回に空腸瘻造設例が回腸瘻造設例に比較して良好な予後を認めた。

E . 結論

Hypo においては、診断方法の確立と初期治療としての腸瘻の位置の決定を含めた治療法の改善がさらに必要とされる。

F . 健康危険情報

該当する健康危険情報はない

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Shinoda M, Tanabe M, Nagao K, Kitago M, Fujisaki H, Odaira M, Kawachi S, Itano O, Obara H, Matsubara K, Shimojima N, Fuchimoto Y, Hoshino K, Amagai M, Kuroda T, Kitagawa Y. Discontinuation of Living Donor Liver Transplantation due to Donor's Intraoperative Latex- Induced Anaphylactic Shock. *Int Surg* 97:356-9, 2012
- 2) Izumi Y, Hoshino K, Shimojima N, Fuchimoto Y, Hayashi Y, Morikawa Y, Nomori H. Hepatoblastoma Metastasis Confined to the Pulmonary Artery: Report of a Case. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 20: Epub ahead of print, 2012
- 3) Arisue A, Shimojima N, Tomiya M, Shimizu T, Harada D, Nakayama M, Tomita H, Shinoda M, Tanabe M, Maruyama I, Mizuno M, Kuroda T, Wakabayashi G, Morikawa Y. Effect of an omega-3 lipid emulsion in reducing oxidative stress in a rat model of intestinal ischemia-reperfusion injury. *Pediatr Surg Int* 28:913-8, 2012
- 4) Shinoda M, Tanabe M, Kawachi S, Ono Y, Hayakawa T, Iketani O, Kojima M, Itano O, Obara H, Kitago M, Hibi T, Matsubara K, Shimojima N, Fuchimoto Y, Hoshino K, Wakabayashi G, Shimazu M, Tanigawara Y, Kuroda T, Morikawa Y, Kitajima M, Kitagawa Y. Pharmacokinetics of mizoribine in adult living donor liver

- transplantation. *Transplant Proc* 44:1329-35, 2012
- 5) Shinjoh M, Iketani O, Watanabe K, Shimojima N, Kudo M, Yamagishi H, Shimada H, Sugita K, Takahashi T, Mori T, Hasegawa N, Iwata S. Safety and efficacy of linezolid in 16 infants and children in Japan. *J Infect Chemother.* 18:591-6, 2012
 - 6) 下島 直樹、星野 健、清水 隆弘、石濱 秀雄、藤村 匠、狩野 元宏、富田 紘史、高里 文香、藤野 明浩、田邊 稔、北川 雄光、嶋田 博之、高橋 孝雄、黒田 達夫. 小児移植後のEBウイルス感染. *小児外科* 44:1216-1220, 2012
 - 7) 有末 篤弘, 下島 直樹, 水野 大, 黒田 達夫, 森川 康英. 小児移植後のEBウイルス感染. *岩手医学雑誌* 64:299-306, 2012
 - 8) 下島 直樹. 小児の消化器疾患 ヒルシュスプルング病. *日本医師会雑誌* 141: S334, 2012
 - 9) Tanaka K, Araki T, Okita Y, Fujikawa H, Kawamura M, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Pyoderma gangrenosum occurring at the peri-ileal pouch-anal anastomosis in a patient with ulcerative colitis: report of a case. *Surg Today.* Epub ahead of print, 2012
 - 10) Uchida K, Araki T, Kusunoki M. History of and current issues affecting surgery for pediatric ulcerative colitis. *Surg Today.* Epub ahead of print, 2012
 - 11) Uchida K, Kawamata A, Hashimoto K, Inoue M, Otake K, Koike Y, Matsushita K, Fujikawa H, Okita Y, Araki T, Tanaka K, Kusunoki M. Self-reported assessment of health-related quality of life in children who underwent restorative proctocolectomy with ileal J-pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Pediatr Surg Int.* Epub ahead of print, 2012
 - 12) Okugawa Y, Inoue Y, Tanaka K, Kawamura M, Saigusa S, Toiyama Y, Ohi M, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Smad interacting protein 1 (SIP1) is associated with peritoneal carcinomatosis in intestinal type gastric cancer. *Clin Exp Metastasis.* Epub ahead of print, 2012
 - 13) Uchida K, Otake K, Inoue M, Koike Y, Matsushita K, Araki T, Okita Y, Tanaka K, Uchida K, Yodoya N, Iwamoto S, Arai K, Kusunoki M. Chronic intestinal pseudo-obstruction due to lymphocytic intestinal leiomyositis: Case report and literature review. *Intractable Rare Dis Res* 1:Sep-35, 2012
 - 14) Uchida K, Otake K, Inoue M, Koike Y, Matsushita K, Hashimoto K, Saigusa S, Tanaka K, Inoue Y, Kusunoki M. Unique capsule endoscopic appearance of segmental intestinal dilatation in a child. *Pediatr Int* 54:727-9, 2012
 - 15) Matsushita K, Uchida K, Saigusa S, Ide S, Hashimoto K, Koike Y, Otake K, Inoue M, Tanaka K, Kusunoki M. Glycolysis inhibitors as a potential therapeutic option to treat aggressive neuroblastoma expressing GLUT1. *J Pediatr Surg* 47: 1323-30, 2012
 - 16) Ide S, Uchida K, Inoue M, Koike Y, Otake K, Matsushita K, Hashimoto K, Nagano Y, Inoue H, Isaji S,

- Kusunoki M. Tumor enucleation with preoperative endoscopic transpapillary stenting for pediatric insulinoma. *Pediatr Surg Int* 28: 707-9, 2012
- 17) Uchida K, Yoshiyama S, Inoue M, Koike Y, Yasuda H, Fujikawa H, Okita Y, Araki T, Tanaka K, Kusunoki M. Double balloon enteroscopy for pediatric inflammatory bowel disease. *Pediatr Int* 54:806-9, 2012
- 18) Kawamura M, Saigusa S, Toiyama Y, Tanaka K, Okugawa Y, Hiro J, Uchida K, Mohri Y, Inoue Y, Kusunoki M. Correlation of MACC1 and MET expression in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Anticancer Res* 32:1527-31, 2012
- 19) Fujikawa H, Tanaka K, Toiyama Y, Saigusa S, Inoue Y, Uchida K, Kusunoki M. High TrkB expression levels are associated with poor prognosis and EMT induction in colorectal cancer cells. *J Gastroenterol* 47: 775-84, 2012
- 20) Koike Y, Uchida K, Kusunoki M. Successful switch-over administration of intravenous-to-oral tacrolimus after isolated living-donor liver transplantation in a child with ultra short gut syndrome. *Transpl Int* 25: e29-30, 2012
- 21) Okugawa Y, Toiyama Y, Inoue Y, Iwata T, Fujikawa H, Saigusa S, Konishi N, Tanaka K, Uchida K, Kusunoki M. Clinical significance of serum soluble E-cadherin in colorectal carcinoma. *J Surg Res*. 15: e67-73, 2012
- 22) Kawamura M, Toiyama Y, Tanaka K, Saigusa S, Okugawa Y, Hiro J, Uchida K, Mohri Y, Inoue Y, Kusunoki M. CXCL5, a promoter of cell proliferation, migration and invasion, is a novel serum prognostic marker in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer* 48: 2244-51, 2012
- 23) Tanaka K, Morimoto Y, Toiyama Y, Matsushita K, Kawamura M, Koike Y, Okugawa Y, Inoue Y, Uchida K, Araki T, Mizoguchi A, Kusunoki M. In vivo time-course imaging of tumor angiogenesis in colorectal liver metastases in the same living mice using two-photon laser scanning microscopy. *J Oncol*. doi:10.1155/2012/265487, 2012
- 24) Okugawa Y, Toiyama Y, Tanaka K, Matsusita K, Fujikawa H, Saigusa S, Ohi M, Inoue Y, Mohri Y, Uchida K, Kusunoki M. Clinical significance of Zinc finger E-box Binding homeobox 1 (ZEB1) in human gastric cancer. *J Surg Oncol*. 1;163: 280-5, 2012
- 25) Usui N, Kitano Y, Sago H, Kanamori Y, Yoneda A, Nakamura T, Nosaka S, Saito M, Taguchi T. Outcome of prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a Japanese nationwide survey. *J Pediatr Surg* 47:441-7, 2012
- 26) Kanamori Y, Terawaki K, Takayasu H, Sugiyama M, Komura M, Kodaka T, Suzuki K, Kitano H, Kuroda T, Iwanaka T. Interleukin 6 and interleukin 8 play important roles in systemic inflammatory response syndrome of meconium peritonitis. *Surg Today* 42: 431-4, 2012
- 27) Suzuki K, Kanamori Y, Sugiyama M, Komura M, Terawaki K, Kodaka T,

- Takahashi M, Fukami E, Iwanaka T. Plasma citrulline may be a good marker of intestinal functions in intestinal dysfunction. *Pediatr Int* 54: 899-904, 2012
- 28) 高橋 正貴、金森 豊、杉山 正彦、古村 眞、寺脇 幹、小高 哲郎、鈴木 完、石丸 哲也、深見 絵里子、岩中 督. 急速に増大し、術後に再発を認めた後頸部脂肪芽腫の1例. *日小外会誌* 48: 249-53, 2012
- 29) 金森 豊、臼井 規朗、北野 良博、左合 治彦、左 勝則、米田 光宏、中村 知夫、野坂 俊介、宗崎 良太、田口 智章. 本邦で胎児診断された仙尾部奇形腫の生命予後に関する検討 -厚生労働省科学研究・胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成に関する研究から-. *日小外会誌* 48: 834-9, 2012
- 30) 田中 秀明、渡邊 稔彦、佐藤 かおり、大野 通暢、高橋 正貴、山田 和歌、山田 耕嗣、淵本 康史、金森 豊. 消化管を介して肝に迷入したと思われる小金属片を腹腔鏡下に摘出した1例. *日小外会誌* 48: 877-81, 2012
- 31) 金森 豊. 尿管ポリープ. *小児外科* 44: 325-8, 2012
- 32) 渡邊 稔彦、船山 理恵、山田 耕嗣、山田 和歌、高橋 正貴、石濱 秀雄、武田 憲子、藤野 明浩、田中 秀明、淵本 康史、金森 豊. 乳幼児の急性虫垂炎. *小児外科* 44: 586-8, 2012
- 33) 山田 和歌、金森 豊. 小児ソケイヘルニアと感染症予防, *小児外科* 44: 981-3, 2012
- 34) Sumida W, Watanabe Y, Takasu H. Strategies for catheter-related blood stream infection based on medical course in children receiving parenteral nutrition. *Pediatr Surg Int* 28, 2012
- 35) 渡邊 芳夫. メッケル憩室による病態と治療 (特集 乳幼児小腸疾患あれこれ). *小児外科* 44, 2012
- 36) 岩出 珠幾、住田 互、高須 英見、渡邊 芳夫、町田 水穂、好沢 克、高見澤 滋. 陰嚢水腫に対する Laparoscopic Percutaneous Extraperitoneal Closure (LPEC) 法. *日小外会誌* 48: 705-9, 2012
- 37) 髙原 裕夫、渡邊 芳夫、住田 互、亀岡 一祐、諸富 嘉樹、植村 貞繁、久山 寿子、寺倉 宏嗣、江村 隆起. 特集 そけいヘルニアの手術: 小児と成人の違い 小児再発性ヘルニア. *小児外科* 44: 988-93, 2012
- 38) 渡邊 芳夫. シネMRI. *Frontiers in Gastroenterology* 18, 2012
- 39) 渡邊 芳夫. 乳幼児の繰り返す腹痛 (特集 この症状の診断と次の一手). *小児外科* 45: 176-181, 2013

2. 学会発表

- 1) 渡邊 芳夫、高須 英見、住田 互、森 健策. 直腸肛門奇形の骨盤底筋群形態検索における IT 活用. 第 49 回日本小児外科学会学術集会 平成 24 年 5 月 14-16 日, 横浜
- 2) 渡邊 芳夫. Hirschsprung 病類縁疾患の治療戦略: Hypoganglionosis に対する治療戦略. 第 37 回日本外科学系連合学会学術集会. 平成 24 年 6 月 28-29 日, 福岡
- 3) 渡邊 芳夫. CIPS をめぐる諸問題: CIPS の病態と治療. 第 39 回日本小児栄養消化器肝臓学会. 平成 24 年 7 月 14-15 日, 大阪

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

Hirschsprung 病類縁疾患: Intestinal Neuronal Dysplasia (IND)

研究代表者 田口 智章 国立大学法人九州大学医学研究院 教授
研究分担者(順不同) 家入 里志 九州大学 大学病院 講師
孝橋 賢一 九州大学医学研究院 助教

研究要旨

【研究目的】

Intestinal Neuronal Dysplasia (IND)は下部腸管の閉塞症状で発症し、ヒルシュスプルング病(H病)を疑って直腸粘膜生検のAchE染色を行ったところ、(1)粘膜下層のhyperganglionosis、(2)Giant ganglia、(3)異所性神経節細胞、(4)AchE陽性線維の増生、などの所見がみられるとINDと診断している。H23年度の研究班の一次調査で2001年から2010年の10年間で確診例8例、疑診例9例の合計17例が集計された。これは1996年の岡本班の研究におけるヒルシュスプルング病類縁疾患(H類縁)に占めるINDの割合4.6%とほぼ同様の4.8%であった。

【研究方法】

一次調査で回答の得られた施設にさらに詳細な二次調査用紙を郵送し結果を回収した。繰返し返事を督促し確診例7、疑診例8例の15例の調査票が戻ってきた。確診例のうち1例は2施設での重複例であったため6例となった。疑診例のうち3例は病理的エビデンスが全くないので除外し5例となった。その結果、合計11例が候補例として残ったため、今回この11例について分析した。分析方法は調査票の内容による後方視的分析である。

【研究結果】

確診例は6例はいずれもAchE染色所見にて診断されていた。疑診例8例のうち3例は他の染色でIND様の所見があったが、2例はAchE陽性線維増強のみ、1例は異所性のみ、2例は組織学的根拠なしであった。このうち後者の3例は除外可能と考えた。したがってINDと診断可能なのは6例+5例=11例と考えられた。満期産の正常出生体重児が大部分で、発症年齢は新生児期が7例、乳児期が3例、幼児期が1例と新生児発症が多く、初発症状は腹部膨満が9例と最も多かった。また治療は6例がストーマ造設をうけ5例で閉鎖されていた。また7例はSoave法や経肛門的pull-throughやMartin法などのH病に準じた根治手術が施行されていた。生命予後は良好で全例生存していたが、2例は便秘が継続している。

【結論】

全国調査にて10年間(2001-2010年)で11例のINDを集計した。正期産の成熟児にみられ、新生児期に腹部膨満を主訴として発症するものが多い。診断はAchE染色所見によるものが大部分である。腸瘻造設およびH病に準じた根治手術が半数以上に施行されていた。

研究協力者

小林 弘幸 (順天堂大学 教授)

三好 きな (九州大学医学研究院 大学院生)

A . 研究目的

Intestinal Neuronal Dysplasia (IND)はヒルシュスプルング病 (H病) に類似した症状、つまり下部消化管閉塞症状や高度な便秘をきたし、ヒルシュスプルング病を疑って粘膜生検を行うと、神経節細胞が存在するにもかかわらず AchE 陽性線維が増殖しているものがあり(表 1) Meier-Ruge により 1971 年に報告された (Meier-Ruge. “Malformation of enteric plexus. Clinical condition resembles Hirschsprung’s disease” Vehr Dtsch Ges Pathol 55:506-10, 1971)

表1 Intestinal Neuronal Dysplasia (IND, NID)

正常	神経節細胞(+)	AchE陽性線維(-)
Hirschsprung病	神経節細胞(-)	AchE陽性線維(+)
NID/IND	神経節細胞(+ +)	AchE陽性線維(+)

その後同じグループの Fadda らが 1983 年に IND には Type A と Type B があることを提唱した(表 2)。また IND 単独の isolate なものとH病に合併した IND も報告されている (表 2)

表2 INDの分類

Fadda B, Maier WA, Meier-Ruge et al. Z Kinderchir 38:302-12, 1983
“Two type of NID”

Type A: INDの5%未満、症状:腸閉塞、下痢、血便 (新生児)

Type B: INDの95%以上、症状:H病に類似 (年齢はH病と同じ)

Type Bの診断基準(AchE染色)

1) 粘膜下および腸間神経節のHyperganglionosis

2) giant ganglia (ganglion cellの数が5-7個以上)

3) ectopic ganglion cellsがipm

4) AchE陽性線維の増加がipmやsmの血管周囲

小林弘幸教授 (H病第1回班会議2011/6/29のまとめおよび私見から)

INDの種類には2つの分類

(1) isolated IND (IND単独)

(2) IND associated with Hirschsprung’s disease (HD) (H病に合併したIND)とに分かれ、H病の25~35%にINDが合併すると報告されている。isolated INDは全IND症例の0.3~62%と施設によりまちまちである。この理由は、INDの診断基準が明確にされていないことが大きな要因。

まず平成 23 年度の研究班で、症例数と診断基準を有するか否かの一次調査を行った。その結果、岡本班とほぼ同様の頻度であった (表 3)

表3 一次調査の疾患別症例数

	今回 (2012)		岡本班 (1996)	
Normal ganglia				
CIPS	100	28.3%	24	22.2%
MMIHS	33	9.3%	9	8.3%
SD	42	11.9%	ND	
IASA	3	0.8%	ND	
Abnormal ganglia				
Immaturity	28	7.9%	26	24.1%
Hypoganglionosis	130	36.8%	44	40.8%
Congenital	121	34.3%		
Acquired	9	2.5%		
IND	17	4.8%	5	4.6%
Total	353	100%	108	100%

(今回の分は疑診例を含む)

また診断基準は 49%の施設で有しており (表 4) 疾患の認知度はますます高かった。平成 24 年度は症例毎の詳細な二次調査を依頼しその回収に努めた。

表4 疾患別診断基準の回答率

a) Normal ganglia	
CIPS	57/69 83%
MMIHS	47/69 68%
Segmental dilatation of intestine	42/69 61%
IASA	21/69 30%
b) Abnormal ganglia	
Immaturity of ganglia	46/69 67%
Hypoganglionosis	
Congenital Hypoganglionosis	55/69 80%
Acquired Hypoganglionosis	19/69 28%
IND	34/69 49%

B . 研究方法

1) 病型別対象疾患の検討

IND の病型について検討し、今回の研究の対象について検討した。

2) 文献的研究と診断基準の検討

本症に関する文献を包括的に検索し、疾患概念や診断基準について検討した。

3) 二次調査

H23 年度研究班一次調査、今年度、新たな調査票を策定した。一次調査で回答の得られた施設にさらに詳細な二次調査用紙を郵送し結果を回収した。繰返し返事を督促した。

4) 研究情報の開示

本研究班の代表研究者の九州大学小児外科のホームページ上に研究の進捗情報を開示し、本症で悩む患者さんや診療に従事する医療従事者に情報提供を行っている。

C . 研究結果

1) 病型別対象疾患の検討

IND Type A は新生児期に腸閉塞、下痢、血便で発症するものとされたが実際はほとんどなく現在ミルクアレルギーとして扱われている疾患の症状と近似しているので存在が疑問視されているので除外した。Type B は H 病に類似した症状であるので現在

IND と考えられているのは Type B でありこれを対象とした。また H 病に合併した IND を対象に加えると疾患概念が混乱するので、今回は isolate なもののみを対象にした。

2) 文献的研究と診断基準の提案

病型別分類 (表 2)、重症度に関する提案 (表 5)、診断基準に関する giant ganglia に関する検討 (図 1)、臨床経過と治療 (表 6) など論文発表があるが、いずれも限定された施設からのものであることが問題点である。ヨーロッパや南米や日本の一部の施設からの報告はあるが、米国からの報告は調べた限りでは見当たらない。ただ 2004 年の Grosfeld 教授も含めたコンセンサスマーケティングの報告では IND の存在は一応認めている (表 7)。本邦における診断基準について小林教授と討議して現時点での診断基準を提示した (表 8)。

表5 INDの重症度

組織診断基準	
1) Giant ganglia (>7 ggl cells)	
2) AchE陽性線維増生 in lpm	
3) AchE陽性線維増生 surrounding vessels in sm	
4) Heterotopic neuronal cells in lpm	
Severe IND	1) + 2) + 3) + 4)
Mild IND	1) + one of 2),3),4)
1977-2001年 651例 persistent chronic constipation	
粘膜 + 粘膜下層の生検 2 cm above the pectinate line	
normal	356 (54.7%)
aganglionosis	104 (15.9%)
severe IND	83 (12.7%)
mild IND	31 (4.8%)
hypoganglionosis	12 (1.8%)
not classified	65 (9.9%)

Montedonico S, Acevedo S, Fadda B "Clinical aspects of IND"
J Pediatr Surg 37:1772-4, 2002

図1 INDのgiant gangliaの神経節細胞の数について

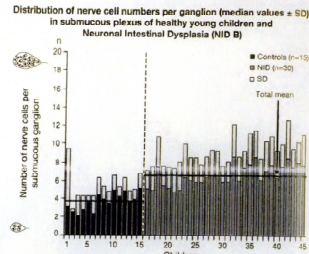


Fig. 4 Graphic representation of morphometric measurements of mean number of nerve cells per ganglion in 15 control and 30 IND children.

NID B: submucosal giant ganglia with more than 8 nerve cells with an average of 10+/-2 nerve cells per ganglion.

Normally innervated colonic mucosa: 4+/-2 nerve cells in submucosal ganglia

Meier-Ruge WA et al. Eur J Pediatr Surg 14:384-91, 2004

表6 INDの臨床経過と治療

418例 H病を疑い生検 (1992-1998)のうち
33例が IND (7.8%)であった。

男女比 : 26/7、年齢 : 1週 ~ 10歳

治療経過

- 21例(64%) 保存的治療に良好に反応→現在正常排便
- 12例(36%) 内肛門括約筋切開術
 - 7例 現在正常排便
 - 2例 洗腸にてコントロール可能
 - 3例 拡張S状結腸切除→現在正常排便

Gillick J, Tazawa H, Puri P "IND: Results of treatment in 33 patients"
J Pediatr Surg 36:777-9, 2001

表7 The 4th International Symposium on Hirschsprung's disease and related neurocristopathies (2004)

- 1) Almost all the participants believe that **IND does exist**.
- 2) Some believe in presently defined diagnostic criteria, whereas others suggest that **these diagnostic criteria are not reliable enough**.
- 3) Some participants question if **IND is a truly separate entity or an acquired secondary phenomenon** related to long-standing constipation or chronic obstruction.

(Martucciello G, et al. J Pediatr Surg 40: 1527-30, 2005)

表8 INDの組織診断基準(案)

小林弘幸教授 (H類縁第1回班会議2011/6/29のまとめおよび私見から)

INDの確定診断は、病理組織診断所見 (H&E染色およびAChE染色など)のみ

- (1) 粘膜下層における hyperganglionosis
粘膜筋板直下と固有筋層直上の神経叢の間に神経叢が増生する
 - (2) giant ganglia (1つの神経節が5個以上神経細胞からなっている)の存在
 - (3) ectopic ganglion cell (異所性神経細胞)の存在
 - (4) AChE陽性神経線維の増生
- 以上の条件のうち、(2)と(4)を絶対必要条件とする。(小林教授とメール討議)

2) 二次調査の結果

二次調査の回答は、確定例 7 例、疑診例 8 例の計 15 例得られた。確定例 7 例中 1 例は 2 施設に重複していたため 6 例となった(表 9)。疑診例 8 例中 3 例は病理学的エビデンスが全く欠如するため除外した(表 10)。したがって疑診例 5 例をくわえた 11 例を対象とした。

表9 二次調査回答例の病理分析

回答例15例の分析(2001-2010)

- 確定例 7例: No. 1 ~ No. 7 (1例除外:n=6)**
 診断基準 AChEにて確定
 このうちNo.3とNo.5は同一症例 1例除外
- 疑診例 8例: 症例 8 ~ 15 (3例除外:n=5)**
 No.8 IND否定できないがEctopic Gのみ 除外
 No.9 病理根拠なし、早期死亡 除外
 No.10 臨床+病理から高い確率でIND
 No.11 臨床+病理から高い確率でIND
 No.12 臨床+病理から高い確率でIND
 No.13 臨床+病理からHypoganglionosis疑い 除外
 No.14 臨床は慢性便秘、病理はIND様
 No.15 臨床は慢性便秘、病理はIND様

合計11例が可能性のある症例として残存

表10 二次調査疑診例の分析

疑診例のうちINDが疑われるものは5/8

- No.10 HE: 粘膜下層Hyperganglionosis, AChE: 粘膜固有層に陽性線維の増生
- No.11 直腸筋層にAuerbach神経叢を多数 NSDPH diaphorase強陽性
- No.12 神経節細胞の数が多く存在
- No.14 AChE: 線維増生
- No.15 AChE: 線維増生

小林教授と田口の議論でINDが疑われるもの

これら 11 例を分析すると、在胎週数は

37 週以後の満期産が多く、出生体重も 2500g 以上が多い。発症時期は新生児期が 7 例と多く、乳児期が 3 例、幼児期が 1 例であった。初発症状は腹部膨満が 9 例と最も多く、嘔吐が 5 例と続いた。慢性便秘として発症したのも 4 例あった(表 11)。合併奇形は少なく、家族歴も明らかなものはほとんどなかった。遺伝子検査もなされていない。腹部単純 X-P 検査では、腸管の異常拡張が 6 例にみられたが、ニーボーは 1 例のみであった(表 12)。検査では注腸造影で megacolon が 4 例、caliber change が 3 例にみられている。直腸肛門反射の結果はまちまちであった。直腸粘膜生検は 10 例で施行され、AchE 染色の所見が診断根拠になっている。1 例は術中に採取した標本の HE 染色で Hyperganglionosis の所見が診断根拠となっている(表 13)。治療は 11 例中 6 例に腸瘻造設が施行され(表 14)、また H 病に準じた根治手術が 7 例に行われていた(表 15)。二次調査に協力していただいた施設を表 16 に示す。貴重な症例を提示していただき紙面を借りて謝意を表する。

表11 IND11例の分析(疾患概要)
(2001-2010)

在胎週数	36週	2例
	37週~40週	7例
	不明	2例
出生体重	~2000g	1例
	2000~2500	0例
	2500~3000	2例
	3000~3500	7例
	不明	1例
発症時期	新生児期	7例
	乳児期	3例
	幼児期	1例
初発症状	腹部膨満	9例
	嘔吐	5例
	慢性便秘	4例

表12 IND11例の分析(概要と検査)

(2001-2010)		
合併奇形	なし	8例
	あり	3例
	心奇形1(PS)、内反足1、21trisomy1	
家族歴	なし	8例
	便秘	2例
	不明	1例
遺伝子検査	未施行	9例
	不明	2例
腹部単純X-P	腸管異常拡張	6例
	ニーボー	1例
	便秘の貯留	2例

表13 IND11例の分析(検査)

(2001-2010)		
注腸造影	施行	9例
	megacolon	4例
	caliber change	3例
	microcolon	1例
未施行	不明	1例
	不明	1例
直腸肛門内圧	施行	8例
	陽性	2例
	非定型陽性	3例
	陰性	2例
	不明	1例
	未施行	2例
不明	1例	
直腸粘膜生検	施行	10例
	未施行	1例(HEで診断)

表14 IND11例の分析(腸瘻)

(2001-2010)		
腸瘻造設	あり	6例
	2連続式	4例
	単孔式	1例
	チューブ腸瘻	1例
なし	5例	
腸瘻の位置	回腸	1例
	盲腸	1例
	上行結腸	1例
	横行結腸	2例
	S状結腸	1例
腸瘻再造設	回腸瘻 + MACE	1例

表15 IND11例の分析(根治手術)
(2001-2010)

根治手術	Soave	3例
	TAEPT	3例(1例無効)
	Martin	1例
	括約筋切除	1例(無効)
	手術なし	4例
	腸瘻閉鎖	閉鎖
未	3例	
(Soave術後stoma未閉鎖: 1例、Permanent Transverse colostomy: 1例、MACE: 1例)		
予後	生存	11例

表16 謝辞

二次調査にご協力いただきました以下の施設に深謝します。

順天堂大学小児外科
国立成育医療センター外科
東京女子医大小児外科
千葉県こども病院小児外科
JA尾道総合病院小児外科
九州大学小児外科
旭川医科大学小児外科
東京大学小児外科
慶應義塾大学小児外科
長野県立こども病院小児外科
京都大学小児外科
群馬大学小児科

D . 考察

本症の調査の対象とするのはIND TypeBで isolate な症例であることは異論のないところである。IND TypeA はその存在が怪しいし、H病合併例も入れると混乱を招くので除外する。

診断基準は小林教授との議論で、giant ganglia と粘膜固有層への AchE 陽性線維の増生は最低限の条件とし、giant ganglia は5個以上とすることにした。しかし giant ganglia についても Meier-Ruge の検討では4-5個は正常で7個以上とすべきという意見もある。これも染色法や標本の厚さなどでも変わってくるので診断基準として正しいかは疑問が残る。また Meier-Ruge の最近の著書ではIND B は1歳未満では immaturity と合併し便秘が immaturity のためにおこる場合がある。したがって1歳未満でINDの診断をするのは危険と記述している。今回の我々の集計や Puri 教授の報告でも新生児例がたなり多く含まれているので、疾患の存在そのものが危うくなってくる。

治療に関して、今回の本邦の分析では半数以上が腸瘻造設やSoave等の根治術を行っている。これはヨーロッパや南米の報告に比べて明らかに多い。これはINDの診断がついたために根治を行ったのか？臨床症状が改

善しないので根治を行う必要があったのか？さらなる調査が必要である。

E . 結論

- 1)全国調査にて10年間(2001-2010年)で11例のINDを集計した。
- 2)正期産の成熟児にみられ、新生児期に腹部膨満を主訴として発症するものが多い。
- 3)注腸造影や直腸肛門内圧検査の結果は variety に富んでいる。
- 4)診断は AchE 染色所見によるものが大部分である。
- 5)腸瘻造設が11例中6例に施行され、H病に準じた根治手術も7例に行われ、大部分の症例は腸瘻が閉鎖され生命予後は良好である。しかし2例は便秘が継続している(ストーマからの浣腸やMACEからの順行性浣腸が必要)。
- 6)腸瘻非造設5例中1例はSoave手術を施行、4例は保存的治療のみで良好な結果であった。

F . 健康危険情報

該当する健康危険情報はない

G . 研究発表

総括研究報告書参照

H . 知的財産の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

胆道閉鎖症・非胆道閉鎖症新生児・乳児胆汁うっ滞症候群に関する検討

研究分担者(順不同)	仁尾 正記	東北大学大学院医学系研究科 教授
	松井 陽	国立成育医療研究センター 病院長
	窪田 正幸	新潟大学医歯学総合研究科 教授
	北川 博昭	聖マリアンナ医科大学医学研究科 教授
	葦澤 融司	杏林大学医学研究科 教授
	安藤 久實	名古屋大学医学系研究科 教授
	鈴木 達也	藤田保健衛生大学医学研究科 教授

研究要旨

消化器系の希少・難治性疾患群として特に上記分担研究者のグループにより胆道閉鎖症ならびに非胆道閉鎖症新生児・乳児胆汁うっ滞症候群に関する研究を行った。具体的には胆道閉鎖症と非胆道閉鎖症新生児・乳児胆汁うっ滞とに分けて現状の把握と必要な調査研究を行った上、最終的に両者を統合するかたちでシームレスな診断ガイドライン作成にむけての研究を行うこととした。

具体的には胆道閉鎖症については、仁尾、安藤、北川、窪田、鈴木、橋本の各分担研究者により現在の分類試案の見直しと日本胆道閉鎖症研究会による全国登録データの解析ならびに悉皆性向上に向けたオンライン化への取り組みを行うことで、本年度は準備を進めた。

非胆道閉鎖症新生児・乳児胆汁うっ滞症候群については、松井、葦澤、仁尾の各分担研究者によりこのカテゴリーの疾患状況がどのようなものなのかを把握するための全国調査を企画し、来年度の実施に向けて準備を行った。

研究協力者

橋本 俊(名古屋市立大学大学院医学研究科 研究員)

工藤 豊一朗(筑波大学医学医療系 准教授)

虻川 大樹(宮城県立こども病院 部長)

林田 真(九州大学大学病院 助教)

佐々木 英之(東北大学大学病院 講師)

坂本 修(東北大学大学病院 准教授)

A. 研究目的

消化器系の希少・難治性疾患群として、今回の分担研究者のグループでは胆道閉鎖症ならびに非胆道閉鎖症新生児・乳児胆汁うっ滞症候群に関連した検討を行い、最終的にこれらの疾患に対応したシームレスな診断ガイドライン作成を目指すこととした。

B . 研究方法

この分野の研究を行うにあたり、まずは胆道閉鎖症と非胆道閉鎖症新生児・乳児胆汁うっ滞とに分けて現状の把握と必要な調査研究を行った上、最終的に両者を統合するかたちでシームレスな診断ガイドライン作成にむけての研究を行うこととした。

1 . 胆道閉鎖症に関して

分担研究者の仁尾が事務局代表を務めている日本胆道閉鎖症研究会では 1989 年より胆道閉鎖症の全国登録事業を行っている。胆道閉鎖症については、この登録事業をベースに研究を進めていくこととした。

具体的な研究方法としては

1) 現在の登録内容の詳細な検討

2) 胆道閉鎖症の病態解析

現在の病型分類の見直し

肝内胆管の形態と予後の関連調査

登録事業の悉皆性向上に向けた取り組みを行うこととした。

このカテゴリーの研究は特に仁尾、安藤、北川、窪田、鈴木、橋本の各分担研究者と研究協力者の佐々木が担当することとした。

非胆道閉鎖症胆汁うっ滞症候群についてこのカテゴリーには様々な疾患が含まれている。その中で Alagille 症候群や TORCH 症候群などの限られた疾患の現状調査が行われているのみで、包括的かつ網羅的な現状調査が行われていない。よって本研究ではこの実態調査を行う予定とした。

このカテゴリーの研究は松井、仁尾、葦沢の各分担研究者と工藤、虻川の両研究協力者により行われることとなった。

これらの実態調査は取りまとめ機関としての東北大学で倫理委員会の承認を得ることで倫理的配慮を行った。

C . 研究結果

1. 胆道閉鎖症に関して

1) 登録内容の検討 (図 1)

これまでの登録情報より今回各因子

別に Kaplan-Meier 法による生存率曲線を作成した。これまでも言われていたことであるが、病型や手術時日令は予後に有意に関連していることが示された。特に病型では 1cyst 型が最も良好な病型であった。

2) 胆道閉鎖症の病態解析

上述のように治療成績と胆道閉鎖症の病型に関連があることが示された。しかし最も良好である 1cyst 型は以前より先天性胆道拡張症との異同について学会で論じられていたところである。本研究ではこれについての検討を行うために、葛西手術時の術中胆道造影所見と臨床経過との検討・長期生存例の肝内胆管像と臨床経過との検討という二つを行うことで現在の病型分類の見直しに必要な基礎資料を収集することとなった。本年はこの研究の行うための準備を行った。具体的には開催手術時に肝内胆管の造影像が得られている可能性のある症例を全国登録のデータから 2006 年より 2011 年までの症例 57 例をピックアップした。(図 2)

長期生存例における MRI の検討については検討項目を確認し、研究デザインの確定を進めつつ、現在プロトコールを作成中である。

3) 登録の悉皆性向上に向けて

現在の登録事業は登録用紙による紙ベースの登録である。この登録に関する業務軽減ならびに、データ精度の向上をはかり、より有用なデータを登録参加者へ還元することが悉皆性向上に向けて必要と考えられた。それに向けて、登録をオンライン化することを計画した。具体的には UMIN のオンライン登録システムを利用して行うことについて、UMIN との話し合いを行った。

2. 非胆道閉鎖症胆汁うっ滞症候群について
非胆道閉鎖症胆汁うっ滞症候群についての包括的・網羅的実態調査を行うための準備を本年度は行った。
まず調査する具体的疾患として
 新生児肝炎
 シトリン欠損症
 Alagille 症候群
 非症候性肝内胆管減少症
 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
 胆汁酸代謝異常症
 ウイルス性肝炎
 腸管不全・静脈栄養関連肝障害
の調査を行うこととした。
また調査対象として
 日本小児外科学会の関連施設
 日本周産期・新生児医学会の関連施設
 日本小児栄養消化器肝臓学会の関連施設
に対して行うこととした。
それに向けてアンケートのフォームを策定し、グループ内での検討を重ねた。また各学会に対してアンケート調査を行う許可申請を行い、3学会からの承諾を得ることができた。

D．考察

今回は胆道閉鎖症ならびに非胆道閉鎖症新生児乳児胆汁うっ滞症候群の包括的調査研究ならびにシームレスな診断治療ガイドライン作成の1年目の研究を行った。上記のように、既存のデータ解析ならびに新規のデータ収集に向けての準備を中心に行った。

既存のデータ解析では、従来言われていた胆道閉鎖症の治療成績に病型と手術時日令が影響を与えているということが統計学的に証明された。これにより現在の病型分類にある程度の妥当性があることが考えら

れる。しかし一方で以前から学会で議論がなされてきた嚢胞を形成している胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症との異同については未だ結論が出ておらず、このことが病型と予後との関係に影響を与えることが懸念される。これを解消する目的で本研究では病型分類の見直しを行うことを計画した。これに必要な調査研究として、葛西手術時の肝内胆管像の検討と長期生存例の肝内胆管像の検討を行う準備を進めることができた。
胆道閉鎖症研究会による全国登録事業の悉皆性回復にむけてのオンライン化移行についても、これまでの全国登録との整合性を保ちつつ、より有効かつ簡便な登録へと移行できるように、検討を重ねているところである。

非胆道閉鎖症新生児乳児胆汁うっ滞症候群については、これまでこのカテゴリーの包括的かつ網羅的な調査研究が行われていなかったことが改めて確認された。このカテゴリーは胆道閉鎖症との鑑別診断も含めて重要なカテゴリーであると同時に、昨今の周産期医療の進歩に伴う体出生体重増加による腸管不全・静脈栄養関連肝障害がクローズアップされている状況でもあり、実態把握は重要である。さらに、昨今静脈栄養関連肝障害の治療効果が注目されている3系脂肪酸製剤の国内使用承認にむけての基礎的データとなる可能性もある。

本年度は関連施設に向けての調査研究を次年度に速やかに行えるようにアンケート調査内容の検討ならびに関連学会からの承認を得た。

E．結論

本年度は本研究の目的遂行に向けた1年目としてのデータ解析ならびに次年度の速やかな研究遂行のための準備を十分に行うことができた。

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) 松井 陽. 第 90 回学術講演会「胆道閉鎖症早期発見のための便色カード 全国的導入の意義」. 東京小児科医学会報 31(2):37-41, 2012
- 2) 松井 陽. 胆道閉鎖症のスクリーニング 便色カードを母子健康手帳に綴じ込むことの意義 . 小児保健研究 71(6):795-799, 2012
- 3) 松井 陽. 母子健康手帳に便色見本が掲載された意義. 小児科臨床 65(8):1778-86, 2012
- 4) 虻川 大樹. 胆道閉鎖症 . 日本医師会雑誌 141 特別号(2):S336-S337, 2012
- 5) 虻川 大樹. 胆道閉鎖症 . 小児内科 44 増刊号:424-425, 2012

2 . 学会発表

- 1) Nio M. Experience of biliary atresia in Tohoku University. 23rd congress of the Asian Association of Pediatric Surgery, Oct 9, 2012, Seoul
- 2) Matsui A. Post Graduate Course (PG)-PG2. Prevention and Early Detection of Digestive Diseases in Children PG-2-2 : Screening and Early Intervention of Infantile Cholestasis - The Effect on Outcome. WCPGHAN2012 Nov 14, 2012, Taipei
- 3) Matsui A. Sub Special Mini Symposium : The Korean Society of

Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and

Nutrition mini-symposium :Recent advances in biliary atresia.

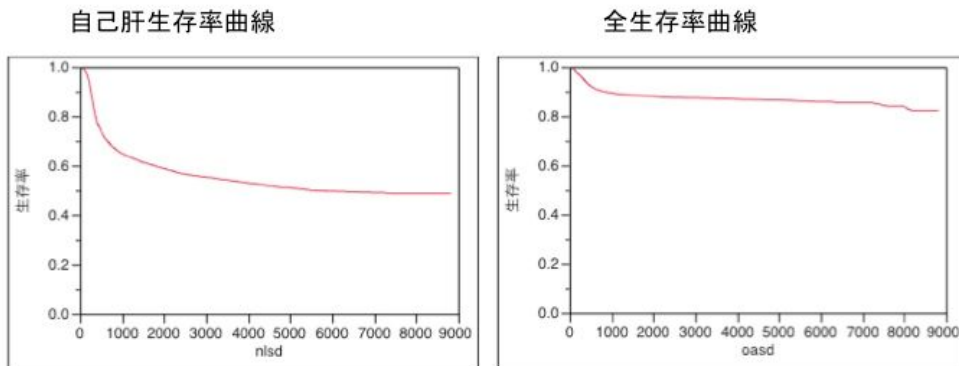
ASPR2012 May 19, 2012, Seoul

- 4) Abukawa D, Kakuta F, Takeyama J, Tazawa Y. Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts in transient neonatal cholestasis. WCPGHAN2012 Nov 14-15, 2012, Taipei, Taiwan
- 5) Wada H, Kudo T et al. A Nationwide Survey of Liver Transplantation for Children with Alagille Syndrome in Japan. International Pediatric Transplant Association(IPTA) Regional Education Meeting, Sep 23, 2012, Nagoya
- 6) 佐々木 英之. 胆道閉鎖症におけるキャリアオーバー症例の問題点 . 第 49 回日本小児外科学会学術集会 2012 年 5 月 15 日, 横浜
- 7) 佐々木 英之、仁尾 正記 他. 当科の胆道閉鎖症における肝移植症例についての検討 : 特に年長者の肝移植問題について . 第 39 回日本胆道閉鎖症研究会 2012 年 11 月 17 日, 大阪

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

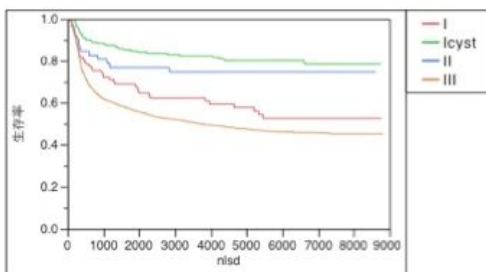
図1 胆道閉鎖症全国登録における Kaplan-Meier 法による生存率曲線



1年自己肝生存率: 80.2%
 3年自己肝生存率: 64.1%
 5年自己肝生存率: 59.6%
 10年自己肝生存率: 53.7%
 15年自己肝生存率: 50.0%
 20年自己肝生存率: 48.9%

1年全生存率: 94.2%
 3年全生存率: 89.0%
 5年全生存率: 88.2%
 10年全生存率: 87.2%
 15年全生存率: 86.2%
 20年全生存率: 85.1%

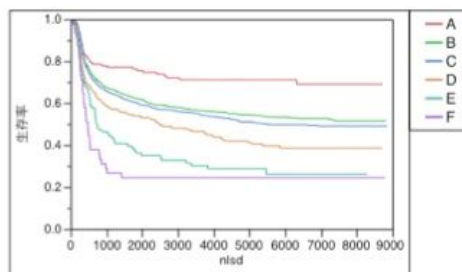
自己肝生存率曲線(病型別)



20年自己肝生存率
 I: 52.5%
 I-cyst: 78.4%
 II: 74.7%
 III: 45.3%

log-rank test $p=0.0023$

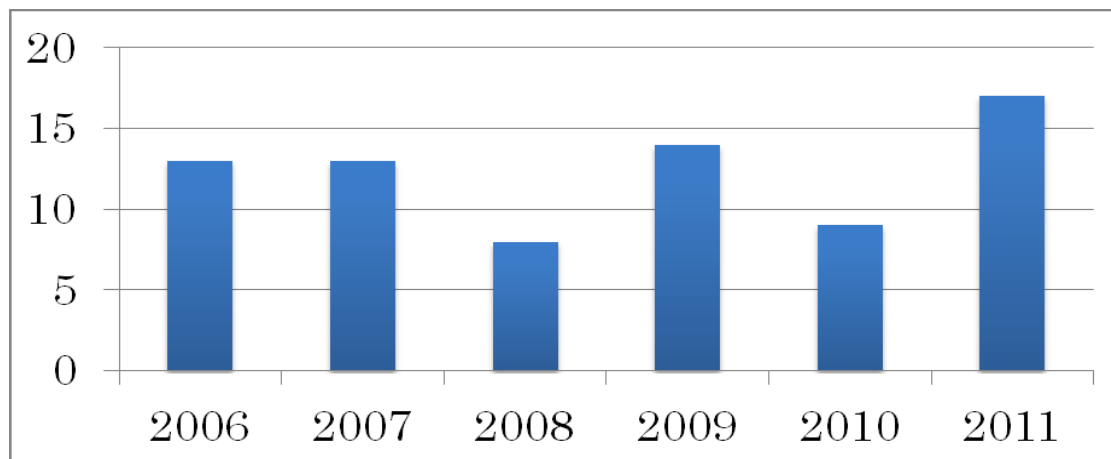
自己肝生存率曲線(初回手術日令別)



20年自己肝生存率
 A (- 30): 69.0%
 B (31-60): 52.1%
 C (61-90): 49.0%
 D (91-120): 38.6%
 E (121-150): 26.1%
 F (151-): 24.4%

log-rank test $p<0.0001$

図2 胆道閉鎖症全国登録における最近の1型・2型症例



厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

難治性肝血管腫に関する研究

研究分担者(順不同) 黒田 達夫 慶應義塾大学小児外科 教授
田村 正徳 埼玉医科大学 教授
田尻 達郎 京都府立医科大学医学研究科 教授
前田 貢作 自治医科大学医学部 教授
土岐 彰 昭和大学医学部 教授

研究要旨

【研究目的】新生児・乳児の難治性肝血管腫についてはこれまでの難治性疾患克服研究事業において小児外科領域からの全国調査が施行された。本研究では、新生児、乳幼児の肝血管腫の臨床像をさらに詳細かつ広範囲で検討し、治療実態の把握とともに様々な先端的治療手技の応用可能性を検証することを目的とした。加えて本症の病理学的背景と病態や臨床像との関連を分析し、これに基づいて先端的治療手技も包括した総合的治療戦略を提唱することをも目指す。

【研究方法】産科施設などへ対象を拡大した全国調査のための準備を進めた。関連疾患も含めた観察研究、文献的研究により、本疾患の情報を集約化を図った。双方向性情報ステーションを開設、運用し、有用性などの検証を行なった。

【研究結果】全国調査は調査票の策定が進んで倫理審査申請、関連学会への協力要請の働きかけなどが進んでいる。観察研究ではプロプラノロールの有用性が示唆される症例が見られた一方、腫瘍内出血による死亡例も見られた。情報ステーションは利用者には高い評価を得られているが、肝血管腫自体に関する問い合わせはまだ見られない。

【結論】研究計画に沿って、各々のプロジェクトが進められた。

研究協力者

宗崎 良太(九州大学大学病院 助教)
加藤 稲子(埼玉医科大学 教授)
星野 健(慶應義塾大学)

年からの「新生児および乳児肝血管腫に対する治療の実態把握ならびに治療ガイドライン作成の研究(H22-難治-一般-153)」研究班では、全国の日本小児外科学会の認定施設11施設で11施設で該当する23例が同定され、うち19例の二次調査結果が検討された。その結果、本疾患は従来言われるような肝内の瀰漫性病変のみならず単発性病変でも致死的病態を呈しうること、

A. 研究目的

新生児や乳児にみられる肝血管腫の中には、稀少ではあるが、特異な病態から治療抵抗性で致死的経過をとるものがある。平成21

血液凝固障害がリスク因子として重要であること、新規治療薬としてプロプラノロールのよう有用性が期待できることなどが明らかにされた。さらに関連疾患も合わせて新生児治療技術の監察研究の結果を合わせて、出生前診断症例に対する治療の提言がまとめられた。一方で、小児外科のみならず新生児科施設も含めた本症症例の悉皆的把握や、本症の情報を患者、医療者へ広くフィードバックの仕組みの検証、病理組織画像や診断画像も含めた臨床情報データベースの充実などは今後の課題とされた。そこで本研究では、新生児、乳幼児の肝血管腫の臨床像をさらに詳細かつ広範囲で検討し、治療実態の把握とともに様々な先端的治療手技の応用可能性を検証することを目的とした。緊急肝移植の適応や、脳死移植ドナー臓器の本症患者への配分など医療政策的議論の基礎資料を得るとともに、本症の病理学的背景と病態や臨床像との関連を分析し、これに基づいて先端的治療手技も包括した総合的治療戦略を提唱することをも目指す。

B . 研究方法

1) 全国調査に向けた準備

全国の周産期施設へ調査対象を広げて、前研究班における全国調査と同様の調査を行なうこととした。この際、日本小児外科学会認定施設を対象にした再調査を行なうこととして、今年度、新たな調査票を策定した。

2) 本症ならびに関連疾患の観察研究

分担研究者、研究協力者の施設において、難治性乳児肝血管腫のほか、関連疾患として年長児も含めた難治性血管腫症、新生児

巨大腫瘍などの症例を対象とした観察研究を継続した。

3) 文献的研究

本症の治療に関する内科的、外科的な文献を包括的に検索し、検討した。

4) 情報ステーション開設の検証的研究

小児がんに対する双方向的な情報ステーションとして、代表研究者の慶應義塾大学小児外科のホームページ上

(<http://www.ped-surg.med.keio.ac.jp/patients/consultation.html>)に「小児がん相談窓口」を開設し、一般に対してE-メールによる対応を行い、その運用の問題点、有用性などを検証した。

C . 研究結果

1) 全国調査

今年度、調査票が策定され、報告書の時点で倫理審査申請を準備している。あわせて関連学会への働きかけが検討された。

2) 観察研究

今年度、新規に診断された出生前診断例2例について観察研究が行われた。ともに出生時に凝固異常、著明な腹部膨満による呼吸障害を認めた。1例は単発性に近い構造で4分の2区域を占めた。画像上は嚢胞性構造を内容する点が特徴的であった。出生直後の循環動態は安定しておりステロイド治療の開始が検討されたが、第2生日頃に突然ショック状態に陥り蘇生に反応せず死亡した。急変後の画像診断では腫瘍嚢胞内への大量出血が疑われた。

2例目の症例では、出生前より典型的な肝巨大血管腫を認め、生直後より凝固異常ならびに検査上心不全徴候がみられた。ステロイド治療を開始したが明らかな凝固異常

の改善が見られないため、前研究班の提言に沿ってプロプラノロールが開始された。この結果、心不全徴候の消失および凝固異常の改善、血小板値の上昇をみた。この症例はプロプラノロールより離脱したい印となった。

3) 文献研究

近年、血管腫のみならず、同じく脈管系の疾患であるリンパ管腫に対するプロプラノロールの有用性が報告されている。大規模RCTに基づいた有用性検証が必要と考えられる。

肝移植の適応に関して、乳児期までの急性期を乗り切った後の肝不全進行、幼児期以降の腫瘍増大に関する肝移植の報告が散見された。一方、乳児期における急性、致死性病態の管理を目的とした緊急肝不全に関して、生体肝移植の症例のシリーズが旧社会主義圏のポーランドから見られている。さらに小児内科・新生児科、小児外科および産科領域にわけて文献検索を継続している。

4) 双方向性情報ステーションの運用検証
2011年4月の「小児がん相談窓口」開設以来、2012年12月までに延べ63件の問合せを受けた。この中には関連疾患としてリンパ管腫に関する問い合わせ2件、肝腫瘍に関する問い合わせ8件が含まれたが、肝血管腫に関する問い合わせはなかった。サイトに関するサイバー攻撃や冷やかしのような悪意のあるアクセスは1件もなかったが、異常性行動と発癌に関する問い合わせなど、情報ステーションの趣旨と異なるアクセスがみられ、対応に苦慮する場合も見られた。

D. 考察

本年度は前研究班を引き継いで組織の拡大と研究体制の整備が行われた。病態、治療実態のより詳細な把握のために全国調査が計画され、準備が進められているが、調査対象を拡大したことにより、倫理審査申請や関連学会への働きかけに時間を要している。

観察研究に関して、重篤な症例2例の経過が観察されたが、1例は生直後に循環虚脱により死亡していた。嚢胞性構造内への腫瘍内出血が原因と考えられたが、現時点で正確なリスク予測は不可能と思われた。後方視的には外科的切除も選択肢となりうる症例と思われたが、生直後の肝切除手術の一般的なリスクと、待期中の腫瘍内出血などの致死的事象のリスクの相対的な比較は困難と思われた。他1例ではプロプラノロールの有用性が示唆された。プロプラノロールの効果の科学的検証のためには、単発的な文献報告の集計では限界があり、大規模なRCTが必要であることは文献研究からも示唆されている。一方において、少なくとも本調査や学術報告として明らかになっている本症例の稀少性が大規模症例の集積を難しくしている。本疾患の概念と、症例群の独立性に関しては比較的近年に提唱されたものであり、その普及、浸透の程度を考えると直ちに国際的な研究グループの立ち上げにも困難が予想され、RCTの施行は将来的な課題の段階であると思われる。

文献的研究も初年度として一定の結論には至っていないが、乳児期早期の緊急肝移植が治療の選択肢になりうるか否かに関しては議論が残る。成功例のシリーズとして旧社会主義圏からの報告が見られるが、社会構造、社会通念的に本邦にそのまま容認さ

れるものか否かは考慮を要する。本疾患の急性期病態に対する緊急肝移植を是としたとして考察を続けると、病態の緊急性から脳死移植を想定した場合、ドナー分配にも相当の配慮を求める必要がある。解決すべき課題が今年度の研究により、さらに浮き彫りにされた。

双方向性情報ステーションの有用性に関して、肝血管腫に関する直接的な問い合わせは見られていないが、関連疾患についてはアクセスが見られた。これらは利用者からは極めて評判が良く、高い評価を頂いている。情報サイトの存在に関する広報や、民間商業機関による私的なサイトではない authorization、サイトの安全性に関する保障など、ユーザーの信頼を高めることによりアクセス数は増加が可能であろうと思われる。一方で、こうしたサイトへの、本来の趣旨とは異なるアクセスについて、特に悪意のないアクセスであった場合に対応の難しさも明らかになった。

各々の研究テーマについて、初年度の基礎体制確立に続いて、今後、作業を進め、あるいは継続することにより、さらに情報を収集してゆく必要がある。

E . 結論

初年度の研究活動として、

- 1) 前研究班を引き継いで、難治性肝血管腫の治療実態ならびに病態把握の調査研究を組織し、準備している。
- 2) 観察研究、文献研究を継続している。
- 3) 双方向性情報ステーションを開設、運用して、問題点を検証した。

F . 健康危険情報

該当する健康危険情報はない

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Fuchimoto Y, Morikawa N, Kuroda T, Hirobe S, Kamagata S, Kumagai M, Matsuoka K, Morikawa Y. Vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide chemotherapy resolves Kasabach-Merritt syndrome resistant to conventional therapies. *Pediatr Int : official journal of the Japan Pediatric Society* 54(2): 285-7, 2012

H . 知的財産の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

腹部リンパ管腫および関連疾患

研究分担者(順不同) 藤野 明浩 慶應義塾大学医学部 講師
森川 康英 国際医療福祉大学病院 教授
上野 滋 東海大学医学部外科学系 教授
岩中 督 東京大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

小児の腹部におけるリンパ管疾患はリンパ管腫をはじめとして診断、治療に苦慮することが比較的多く、30%以上の症例が難治性であり、成人期へのキャリアオーバーとなることが多い。これらは症例が少なく診療に役立つ情報を得るためには全国規模で症例情報をまとめる必要がある。当分担研究においては平成21-23年度に行われた「日本におけるリンパ管腫患者(特に重症患者の長期経過)の実態調査及び治療指針の作成」研究に引き続き、腹部リンパ管疾患に関するクリニカル・クエスチョンに対して、対象の一部を「腹部リンパ管腫及び関連疾患」に拡大して症例調査及び文献調査を行い、ガイドラインを作成する。本年度は前調査の見直し、腹部リンパ管疾患の重症・難治性度診断基準の試作、文献調査が行われ、検討すべきクリニカル・クエスチョンを設定した。今後全国調査を行い文献調査結果と統合し診療ガイドラインを作成する。

研究協力者

木村 修(京都府立医科大学 准教授)
木下 義晶(九州大学医学研究院 准教授)
手柴 理沙(九州大学医学研究院 助教)

A. 研究目的

小児の腹部におけるリンパ管疾患はリンパ管腫をはじめとして診断、治療に苦慮することが比較的多く、30%以上の症例が難治性であり、成人期へのキャリアオーバーとなることが多い。これらは症例が少なく診療に役立つ情報を得るためには全国規模で症例情報をまとめる必要がある。当分担研

究においては平成21-23年度に行われた「日本におけるリンパ管腫患者(特に重症患者の長期経過)の実態調査及び治療指針の作成」研究に引き続き、腹部リンパ管疾患に関するクリニカルクエスチョンに対して、対象の一部を「腹部リンパ管腫及び関連疾患」に拡大して症例調査及び文献調査を行い、ガイドラインを作成する。

B. 研究方法

・平成21-23年度研究「日本におけるリンパ管腫患者(特に重症患者の長期経過)の実態調査及び治療指針の作成」における腹部

症例データの見直しを行い、旧登録症例から腹部リンパ管腫に対する重症・難治性診断基準を設定する。

・文献調査にて問題点を列挙し、その結果を考慮して解決が望まれるクリニカルクエスチョンを協議により設定する。クリニカルクエスチョンへの回答を目的としつつ調査項目を設定する。対象は日本小児外科学会の認定施設とする。

・得られた臨床データに文献データを加えつつ診療のガイドラインを作成する。

(倫理面への配慮)

本年度は新たな症例調査を行う前段階の準備のみが行われた。すでに倫理委員会にて承認を得た調査結果の見直しを行ったのみであり、倫理問題には抵触する活動は行われていない。

来年度新たな症例調査を行う際には臨床研究の一つとして研究機関においては研究計画の倫理審査を要する。

C . 研究結果及び考察

腹部リンパ管腫に対する重症・難治性診断基準の設定

前研究にて導かれたリンパ管腫の難治性度スコア化と同様に、腹部リンパ管腫について式を導くと(図1、2)、感度・特異度ともに約80%が最高となり、このスコアリング法では十分とはいえないと考えられた。

図1 腹部リンパ管腫における難治性度スコアリング

		4因子でスコア											
		2未満	2~4未満	4~6未満	6~8未満	8~10未満	10未満	14未満	16未満	18未満	20未満	20以上	202
難治性でない		83	42	26	15	12	11	8	0	2	2	1	202
		41.1%	20.8%	12.9%	7.4%	5.9%	5.5%	4.0%	0.0%	1.0%	1.0%	0.5%	(100%)
難治性		2	2	1	2	3	1	3	4	1	3	11	33
		6.1%	6.1%	3.0%	6.1%	9.1%	3.0%	9.1%	12.1%	3.0%	9%	33.3%	(100%)
合計		85	44	27	17	15	12	11	4	20	235	12	

感度・特異度ともに高いスコアリング法は前回調査では得られない。

図2 難治性度スコアリング結果の評価

難治性度スコア =	cutoff (未満/ 以上)	特異度	感度	特異度+感度
罹病期間(年) × 1 + (病変数3以上) × 6	5	66.3	87.9	154.2
(治療効果わずかに縮 小・不変・増大) × 5 + (完全切除不能・部分切 除不能) × 3	6	74.8	84.8	159.6
	7	77.7	78.8	156.5
	8	82.2	78.8	161.0
	9	86.1	69.7	155.8
	10	88.1	69.7	157.8
	11	90.6	66.7	157.3
	12	93.6	66.7	160.2
	13	95.5	66.7	162.2
	14	97.5	57.6	155.1
	15	97.5	51.5	149.0
	16	97.5	45.5	143.0
	17	98.0	45.5	143.5

関連文献検索結果

「腹部」「後腹膜」「腸間膜」「大網」などのkeywordを用いて検索が行われた。ほとんどが症例報告及び複数症例の後方視的検討であり、前方視的研究を行ったエビデンスレベルの高い文献は全く認められなかった(表1)。文献の検索範囲は本研究の対象疾患をすべてカバーしてレビューする。

表1 腹部リンパ管腫検索結果

(2012年12月)

番号	文献番号	country	報告年	症例数	年齢	部位	内容
1	5	韓国	2012	23	9ヶ月~18歳	腸間膜、大網、後腹膜	Clinical feature
2	8	ベトナム	2012	47	平均4.3歳	腹部	ラ/ロで切除
3	12	米国	2012	13	平均9歳	腹部	切除後のVAC Tx
4	14	スペイン	2011	10	9ヶ月~8歳	腹部	外科的治療法
5	23	サウジアラビア	2011	8	新生児	腹部	ラ/ロで切除
6	26	インド	2010	2	3歳、4歳	腸間膜	Clinical feature
7	35	米国	2011	21		腸間膜	Clinical feature
8	39	中国	2010	22	平均4.2歳	消化管、腸間膜	画像診断
9	56	インド	2009	8	18ヶ月~10歳	腸間膜	Clinical feature
10	70	日本	2009	3		大網、後腹膜	外科治療
11	81	英国	2008	5			先天血管奇形
12	84	スイス	2008	7		腹部	外科治療
13	112	フランス	2007	15	5ヶ月~14歳	腹部	ラ/ロで切除
14	115	インド	2005	5	4歳~38歳	腸間膜	Clinical feature
15	132	台湾	2004	12	8生月~6歳	腹部	Clinical feature
16	165	イスラエル	2002	6		腹部	画像診断
17	172	チエコ	2000	10	平均5.8歳	腹部	Clinical feature
18	173	スペイン	2001	15		大網	Clinical feature
19	182	インド	2000	45	6ヶ月~8歳	腹部	Clinical feature

Evidence levelの高い文献は皆無

リンパ管腫情報ステーション

クリニカル・クエスチョンの設定

文献検討、過去のデータの結果より研究班にて協議し、以下のクリニカル・クエスチョンを設定した。特に難治性症例における問題は比較的明瞭であり、文献調査結果を踏まえて検討すべき項目と認識された。

これらに基づき全国調査における調査項目の選定が開始され、現在調整中である。以下に列挙する。

【疾患分類・疾患名・定義・診断基準など】

- # 1 腹部リンパ管腫の種類と頻度は？
- # 2 腹部リンパ管腫の難治性度の評価・診断基準は？
- # 3 腹部リンパ管腫と診断した根拠は？

【症状】

- # 4 腹部リンパ管腫の症状・合併症は何か？
- # 5 臨床症状、臨床所見と難治度は関連するか？

【診断方法・検査】

- # 3 腹部リンパ管腫と診断した根拠は？
- # 6 腹部リンパ管腫の画像診断にはMRIを行うべきか？
- # 7 腹部リンパ管腫のフォローはMRIで行うべきか？
- # 8 腹部リンパ管腫の診断（病態の把握）に用いられる検査は？
- # 9 臨床検査所見と難治度は関連するか？

【治療】

- # 10 腹部リンパ管腫の治療に手術は有用か？
- # 11 腹部リンパ管腫の手術に腹腔鏡手術を積極的に導入するべきか？
- # 12 腹部リンパ管腫の治療にOK432局注は有用か？
- # 13 腹部リンパ管腫の治療にプレオマイシン局注は有用か？
- # 14 腹部リンパ管腫の治療にリンパ管静脈吻合は有用か？
- # 15 腹部リンパ管腫の治療方法にはどのような方法があるか？
- # 16 腹部リンパ管腫に対する有効な治療法は何か？
- # 17 腹部リンパ管腫の手術適応はどのような場合か？
- # 18 広範な腸間膜リンパ管腫は局注療法を第一選択とする？
- # 19 難治性乳糜腹水、リンパ管腫症に対してミノマイシン注入は有用か？
- # 20 難治性乳糜腹水、リンパ管腫症に乳糜叢結紮は有用か？
- # 21 腹部リンパ管腫の感染時には抗生

剤投与を第一選択とするか？

【疫学・病因】

- # 1 腹部リンパ管腫の種類と頻度は？
- # 2 2 小児腹部リンパ管腫のわが国における発生頻度（数）は？
- # 2 3 腹部リンパ管腫の成因は？
- # 2 4 出生前発見例の頻度（数）は？
- # 2 5 腹部リンパ管腫の性差はどうなっているか？

【予後】

- # 2 6 胎児期発見のリンパ管腫はまず待機的に経過観察か？
- # 2 7 腹部リンパ管腫は臨床症状がなければ待機的に経過観察でよいか？
- # 2 8 腹部リンパ管腫による死亡数はどれくらいか？
- # 2 8 腹部リンパ管腫の治療合併症にはどのようなものがあるか？
- # 2 9 腹部リンパ管腫のある患児の成長はどうなっているのか？
- # 3 0 出生時身長体重は？（体重はあてにならない？）
- # 3 1 治療時の身長体重は？（体重はあてにならない？）

【出生前診断】

- # 2 6 胎児期発見のリンパ管腫はまず待機的に経過観察か？

Web調査準備

リンパ管疾患情報ステーション (<http://lymphangioma.net/>) 内の研究ページに入力システムを作成中である。

当ページは平成24年中に「リンパ管腫情報ステーション」から「リンパ管疾患情報

ステーション」に改編された。

図3 リンパ管疾患情報ステーションHP



D. 結論

重症・難治性の腹部リンパ管疾患の定義(診断基準)、様々なクリニカル・クエスチョンへの回答を得るために、目的を明確にして全国症例調査を行う必要があることが明らかになった。現在症例調査項目を選定しており「リンパ管疾患情報ステーション」内での調査システムを作成中である。来年度初頭より調査を開始し、年度末に文献解析結果とまとめてクリニカル・クエスチョンへの回答を作成し、ガイドラインとする予定である。を拡充され研究利用のため準備中である。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 藤野 明浩. リンパ管腫(リンパ管奇形)の診断・治療戦略. PEPARS 71, 血管腫・血管奇形治療マニュアル(11), 68-77, 2012
- 2) 藤野 明浩. リンパ管腫. 小児科診療 75(2), 207-212, 2012

- 3) Fujino A, Kitamura M, Kuroda T, et al. A study of lymphatic flow in lymphangioma by lymphoscintigraphy. (Submitted)
- 4) Ozeki M, Kanda K, Kawamoto N, Ohnishi H, Fujino A, Hirayama M, Kato Z, Azuma E, Fukao T, Kondo N. Propranolol for pediatric lymphatic malformation. The Tohoku Journal of Experimental Medicine (in process, accepted on Nov. 26, 2012)
2. 学会発表
- 1) 藤野 明浩, 高橋 正貴, 石濱 秀雄, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 武田 憲子, 渡邊 稔彦, 田中 秀明, 金森 豊. プロプラノロール療法を施行した難治性リンパ管腫 4 例の検討. 第 49 回日本小児外科学会学術集会 2012 年 5 月 16 日, 横浜
- 2) 藤野 明浩, 斉藤 真梨, 森川 康英, 上野 滋, 岩中 督. リンパ管腫の重症・難治性度診断基準の作成-厚生労働省科研費難治性疾患克服研究事業研究結果報告-. 第 49 回日本小児外科学会学術集会 2012 年 5 月 16 日, 横浜
- 3) Fujino A, Ozeki M, Kanamori Y, Tanaka H, Watanabe T, Takeda N, Yamada W, Takahashi M, Yamada K, Ishihama H. Propranolol for intractable lymphatic malformation (lymphangioma): a report of 4 cases. ISSVA 2012(International Society of Studying Vascular Anomaly, 国際血管奇形研究学会 Jun 16-19, 2012, Malmo, Sweden
- 4) 藤野 明浩, 小関 道夫, 高橋 正貴, 石濱 秀雄, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 武田 憲子, 渡邊 稔彦, 田中 秀明, 金森 豊. プロプラノロール療法を施行した難治性リンパ管腫症例の検討. 第 9 回血管腫・血管奇形研究会 2012 年 7 月 14 日, 長崎
- 5) Fujino A, Kitamura M, Tanaka H, Takeda N, Watanabe T, Kitano Y, Kuroda T. A Study of Lymphatic Flow in Lymphangioma. リンパ研究会 2012 年 9 月 5 日, 東京
- 6) Fujino A, Kitamura M, Kuroda T, Kitano Y, Morikawa N, Tanaka H, Takayasu H, Takeda N, Suzuhigashi M, Matsuda S, Yamane Y, Masaki H. A Study of Lymphatic Flow in Lymphangioma. AAPS 2012, Oct 10, 2012, Seoul
- 7) 藤野 明浩, 山田 耕嗣, 石濱 秀雄, 高橋 正貴, 山田 和歌, 大野 通暢, 佐藤 かおり, 渡邊 稔彦, 田中 秀明, 淵本 康史, 金森 豊, 黒田 達夫. リンパ管腫術後のリンパ漏を持続する皮膚隆起病変(現局性リンパ管腫)に対するエタノール局注療法. 第 32 回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会 2012 年 11 月 2 日, 静岡

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

小児の顕微鏡的大腸炎と原因不明の小腸潰瘍症の実態調査

研究分担者(順不同)

中島 淳 横浜市立大学附属病院 教授
牛島 高介 久留米大学医療センター 准教授
位田 忍 大阪府立母子保健総合医療センター消化器・内分泌科 主任部長
内田 恵一 三重大学医学部附属病院 准教授

研究要旨

小児の顕微鏡的大腸炎と原因不明の小腸潰瘍症、特に非特異的多発性小腸潰瘍に関しては小児における国内での報告は皆無であるが海外の報告例は散見される。小児科領域での当該疾患の我が国における実態は不詳。近年小児でも簡便に小腸の異常を検査できるカプセル内視鏡の普及により医療現場の実態が大きく変わってきている。以上の背景のもと小児希少難病領域において我が国における当該疾患の小児領域の実態調査を行った。本邦では報告例がないために海外の報告例や文献を検討し一時アンケートの作成を行った。学会の学術委員会などに承認の依頼を得たうえで、日本小児栄養消化器肝臓学会の会員、日本小児外科学会へ一次アンケートの依頼を発送し、我が国における当該小児疾患の初の実態調査を行った。まだ一次調査の途中であるが、予想以上に多くの症例がいることが寄せられている。今後は一次調査を終えて、各症例についての詳細な二次調査を行う予定である。

研究協力者

池田 佳世
(大阪府立母子保健総合医療センター 医員)
江角 元史郎(九州大学小児外科 助教)

A . 研究目的

小児の顕微鏡的大腸炎と原因不明の小腸潰瘍症、特に非特異的多発性小腸潰瘍に関しては小児における国内での報告は皆無であるが海外の報告例は散見される (Wael El-Matary et al. Dig Dis Sci, 2010)。顕微鏡的大腸炎はプロトンポンプ阻害剤 (PPI) と免疫抑制の投与によるものが主な原因とされている。小児科領域で

の経験例が知られているが我が国における実態は不詳。また、小腸疾患に関しては小児ではこれまで容易に検査する方法がなく放置されることが多かったと推測されるが、近年小児でも簡便に小腸の異常を検査できるカプセル内視鏡の普及により医療現場の実態が大きく変わってきている。以上の背景で小児希少難病領域において我が国における当該疾患の小児領域の実態調査をする価値は高いと考えられ、その実態調査を行うことを本研究の目的とした。

B . 研究方法

本邦では報告例がないために海外の報告例や文献を検討し一時アンケートの作成を行った。学会の学術委員会などに承認の依頼を得たうえで、日本小児栄養消化器肝臓学会の会員（担当：位田先生）、日本小児外科学会（担当：内山先生）へ一次アンケートの依頼を発送した。アンケートの内容は以下のとおりである。

アンケート調査のお願い

アンケート項目

1. 原因不明の小腸の潰瘍性病変の患者さんの経験がおりでしょうか。

（たとえば非特異性多発性小腸潰瘍など。クローン病や潰瘍性大腸炎、感染症、薬剤性ではない）

回答 有り 無し

（どちらかに を付けてください）

2. 内視鏡などで特別な器質的所見を認めない原因不明の慢性の下痢の患者さんの経験がおりでしょうか。（たとえば免疫不全症に見られる microscopic colitis など、クローン病や潰瘍性大腸炎、感染症、薬剤性、過敏性大腸炎などでない）

回答 有り 無し

（どちらかに を付けてください）

対象は小児（18歳以下）に限ります。

付記

1. 原因不明の小腸潰瘍とは臨床的に種々の検査をしたが、感染症やベーチェット病やクローン病、あるいは薬剤起因性の腸管障害でない慢性の原因不明の小

腸の潰瘍性病変を指します。あくまで第一次調査ですので原因がわからなかった小児小腸潰瘍のご経験がおりでしたら「経験あり」としてくださっていただければ幸いです。

2. 顕微鏡的大腸炎とは、感染症の除外や炎症性腸疾患などの器質的疾患が除外され、慢性の下痢症状で内視鏡等の画像検査で異常所見を認めない生検病理などでは大腸上皮に膠原繊維の増生をみとめる collagenous colitis やリンパ球の集簇を認める lymphocytic colitis などが知られております。原因は不明ですが消炎鎮痛薬によるものプロトンポンプ阻害薬によるものなどの薬剤性も知られております。海外では免疫不全症の小児で本疾患が報告されておりますが本邦の実態は不明です。

C. 研究結果

小児外科学会

一次アンケート途中結果（平成25年1月16日11時現在）140施設発送

原因不明の小腸潰瘍病変

あり10、なし61

顕微鏡的大腸炎疑い

あり6、なし65

日本小児栄養肝臓消化器学会 途中経過

（平成25年1月16日11時現在）

小腸潰瘍 4例

顕微鏡的大腸炎疑い なし

D . 考察

我が国における当該小児疾患の初の実態調査を行った。まだ一次調査の途中であるが、予想以上に多くの症例がいることが寄せられている。今後は一次調査を終えて、各症例についての詳細な二次調査を行う予定である。

E . 結論

我が国で初めての小児の顕微鏡的大腸炎と原因不明の小腸潰瘍症、特に非特異的多発性小腸潰瘍に関しての実態調査に着手し、一次調査を行った。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Ohkubo H, Nakajima A, et al. Assessment of small bowel motility in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction using cine-MRI. Am. J. Gastroenterol, 2013 in press.
- 2) Ohkubo H, Nakajima A, et al. An epidemiologic survey of chronic intestinal pseudo-obstruction and evaluation of the newly proposed diagnostic criteria. Digestion. 86:12-9, 2012
- 3) Masaki T, Sugihara K, Nakajima A, Muto T. Nationwide survey on adult type chronic intestinal pseudo-obstruction in surgical

institutions in Japan. Surg Today. 42(3):264-71, 2012

- 4) Suzuki K, Uchiyama S, Imajyo K, Tomeno W, Sakai E, Yamada E, Tanida E, Akiyama T, Watanabe S, Endo H, Fujita K, Yoneda M, Takahashi H, Koide T, Tokoro C, Abe Y, Kawaguchi M, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A, Inamori M. Risk factors for colonic diverticular hemorrhage: Japanese multicenter study. Digestion. 85(4):261-5, 2012
- 5) Homma Y, Akiyama H, Matsuyama R, Makino H, Sakamoto Y, Inamori M, Nakajima A, Maeda S, Tanaka K, Kunisaki C, Endo I. Assessment of Gastric Emptying Function after Gastrectomy using a Real-Time 13C Breath Test. Hepatogastroenterology. 59(119), 2012
- 6) Ohkubo H, Takahashi H, Yamada E, Sakai E, Higurashi T, Uchiyama T, Hosono K, Endo H, Taguri M, Nakajima A. Natural history of human aberrant crypt foci and correlation with risk factors for colorectal cancer. Oncol Rep. May;27(5):1475-80, 2012
- 7) Okada K, Fujisaki J, Yoshida T, Ishikawa H, Suganuma T, Kasuga A, Omae M, Kubota M, Ishiyama A, Hirasawa T, Chino A, Inamori M, Yamamoto Y, Yamamoto N, Tsuchida T, Tamegai Y, Nakajima A, Hoshino E, Igarashi M. Long-term outcomes of

- endoscopic submucosal dissection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Endoscopy*. Feb;44(2):122-7, 2012
- 8) Yoneda M, Naka S, Nakano K, Wada K, Endo H, Mawatari H, Imajo K, Nomura R, Hokamura K, Ono M, Murata S, Tohnai I, Sumida Y, Shima T, Kuboniwa M, Umemura K, Kamisaki Y, Amano A, Okanoue T, Ooshima T, Nakajima A. Involvement of a periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. Feb 16;12(1):16, 2012
- 9) Akiyama T, Chiba K, Jono F, Akimoto K, Takahata A, Fujisawa N, Inamori M, Maeda S, Nakajima A, Nakamura A, Koyama S. Successful endoscopic removal of a press-through package in the terminal ileum causing obstructive ileus. *Gastrointest Endosc*. Mar;75(3):671-2, 2012
- 10) Hotta K, Kitamoto A, Kitamoto T, Mizusawa S, Teranishi H, So R, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A. Association between type 2 diabetes genetic susceptibility loci and visceral and subcutaneous fat area as determined by computed tomography. *J Hum Genet*. May;57(5):305-10, 2012
- 11) Mawatari H, Yoneda M, Kirikoshi H, Maeda S, Nakajima A, Saito S. Thrombocytopenia is more severe in patients with chronic hepatitis C than in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. May;47(5):606-7, 2012
- 12) Iida H, Inamori M, Fujii T, Sekino Y, Endo H, Hosono K, Nonaka T, Koide T, Takahashi H, Yoneda M, Goto A, Abe Y, Kobayashi N, Kirikoshi H, Kubota K, Saito S, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A. Early effect of oral administration of omeprazole with mosapride as compared with those of omeprazole alone on the intragastric pH. *BMC Gastroenterol*. Mar 26;12(1):25, 2012
- 13) Higurashi T, Takahashi H, Endo H, Hosono K, Yamada E, Ohkubo H, Sakai E, Uchiyama T, Hata Y, Fujisawa N, Uchiyama S, Ezuka A, Nagase H, Kessoku T, Matsuhashi N, Nakayama S, Inayama Y, Morita S, Nakajima A. Metformin efficacy and safety for colorectal polyps: a double-blind randomized controlled trial. *BMC Cancer*. Mar 26;12(1):118, 2012

- 14) Kojima A, Nakano K, Wada K, Takahashi H, Katayama K, Yoneda M, Higurashi T, Nomura R, Hokamura K, Muranaka Y, Matsuhashi N, Umemura K, Kamisaki Y, Nakajima A, Ooshima T. Infection of specific strains of *Streptococcus mutans*, oral bacteria, confers a risk of ulcerative colitis. *Sci Rep.* 2:332, 2012
- 15) Kobayashi N, Sugimori K, Shimamura T, Hosono K, Watanabe S, Kato S, Ueda M, Endo I, Inayama Y, Maeda S, Nakajima A, Kubota K. Endoscopic ultrasonographic findings predict the risk of carcinoma in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreatology.* Mar;12(2):141-5, 2012
- 16) Kirikoshi H, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Imajo K, Kato S, Suzuki K, Kobayashi N, Kubota K, Maeda S, Nakajima A, Saito S. Is hepatic arterial infusion chemotherapy effective treatment for advanced hepatocellular carcinoma resistant to transarterial chemoembolization? *World J Gastroenterol.* Apr 28;18(16):1933-9, 2012
- 17) Ishimoto S, Wada K, Usami Y, Tanaka N, Aikawa T, Okura M, Nakajima A, Kogo M, Kamisaki Y. Differential expression of aquaporin 5 and aquaporin 3 in squamous cell carcinoma and adenoid cystic carcinoma. *Int J Oncol.* Jul;41(1):67-75, 2012
- 18) Akiyama T, Sekino Y, Iida H, Koyama S, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A, Inamori M. Endoscopic diagnosis of Barrett 's esophagus. *World J Gastroenterol.* Jul 14;18(26):3477-8, 2012
- 19) Sekino Y, Endo H, Yamada E, Sakai E, Ohkubo H, Higurashi T, Iida H, Hosono K, Takahashi H, Koide T, Nonaka T, Abe Y, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A, Inamori M (Corresponding author). Clinical associations and risk factors for bleeding from colonic angiectasia: a case-controlled study. *Colorectal Disease.* Oct;14(10):e740-6, 2012
- 20) Imajo K, Fujita K, Nozaki Y, Kato S, Yoneda M, Kirikoshi H, Ikejima K, Watanabe S, Wada K, Nakajima A. Hyperresponsivity to low-dose endotoxin during progression to nonalcoholic steatohepatitis is regulated by leptin-mediated signaling. *Cell Metab.* Jul 3;16(1):44-54, 2012
- 21) Sekino Y, Yamada E, Sakai E, Ohkubo H, Higurashi T, Iida H, Endo H, Takahashi H, Koide T, Sakamoto Y, Nonaka T, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A, Inamori M. Influence of sumatriptan on gastric accommodation and on antral

- contraction in healthy subjects assessed by ultrasonography. *Neurogastroenterology and Motility*. Dec;24(12):1083-e564, 2012
- 22) Nakajima T, Matsushashi N, Nara S, Nakajima A, Imura J, Kihara A, Murata K, Fukushima J, Horiuchi H. An adult case of midgut volvulus in familial visceralmyopathy. *Pathol Int*. Aug;62(8):554-8, 2012
- 23) Sakamoto Y, Sekino Y, Yamada E, Higurashi T, Ohkubo H, Sakai E, Endo H, Iida H, Nonaka T, Fujita K, Yoneda M, Koide T, Takahashi H, Goto A, Abe Y, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A, Inamori M. Effect of sumatriptan on gastric emptying: A crossover study using the BreathID system. *World J Gastroenterol*. Jul 14;18(26):3415-9, 2012
- 24) Imajo K, Fujita K, Yoneda M, Shinohara Y, Suzuki K, Mawatari H, Takahashi J, Nozaki Y, Sumida Y, Kirikoshi H, Saito S, Nakamuta M, Matsushashi N, Wada K, Nakajima A. Plasma free choline is a novel non-invasive biomarker for early-stage non-alcoholic steatohepatitis: A multi-center validation study. *Hepatol Res*. Aug;42(8):757-66, 2012
- 25) Sato T, Kato S, Watanabe S, Hosono K, Kobayashi N, Nakajima A, Kubota K. Primary leiomyoma of the pancreas diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Dig Endosc*. Sep;24(5):380, 2012
- 26) Uchiyama T, Takahashi H, Endo H, Kato S, Sakai E, Hosono K, Yoneda M, Inamori M, Hippo Y, Nakagama H, Nakajima A. Number of aberrant crypt foci in the rectum is a useful surrogate marker of colorectal adenoma recurrence. *Dig Endosc*. Sep;24(5):353-7, 2012
- 27) Nakamura A, Tajima K, Zolzaya K, Sato K, Inoue R, Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y, Kubota KC, Haga H, Kubota N, Nagashima Y, Nakajima A, Maeda S, Kadowaki T, Terauchi Y. Protection from non-alcoholic steatohepatitis and liver tumorigenesis in high fat-fed insulin receptor substrate-1-knockout mice despite insulin resistance. *Diabetologia*. Dec;55(12):3382-91, 2012
- 28) Sekino Y, Inamori M, Yamada E, Ohkubo H, Sakai E, Higurashi T, Iida H, Hosono K, Endo H, Nonaka T, Takahashi H, Koide T, Abe Y, Gotoh E, Koyano S, Kuroiwa Y, Maeda S, Nakajima A. Characteristics of intestinal pseudo-obstruction in patients with mitochondrial diseases. *World J Gastroenterol*. Sep 7;18(33):4557-62, 2012
- 29) Higurashi T, Hosono K, Endo H, Takahashi H, Iida H, Uchiyama T, Ezuka A, Uchiyama S, Yamada E, Ohkubo H, Sakai E, Maeda S, Morita S, Natsumeda Y, Nagase H, Nakajima

- A. Eicosapentaenoic acid (EPA) efficacy for colorectal aberrant crypt foci (ACF): a double-blind randomized controlled trial. *BMC Cancer*. Sep 19;12(1):413, 2012
- 30) Kubota K, Sato T, Kato S, Watanabe S, Hosono K, Kobayashi N, Hisatomi K, Matsushashi N, Nakajima A. Needle-knife precut papillotomy with a small incision over a pancreatic stent improves the success rate and reduces the complication rate in difficult biliary cannulations. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. Sep 20, 2012
- 31) Nonaka T, Kessoku T, Ogawa Y, Yanagisawa S, Shiba T, Sakaguchi T, Atsukawa K, Takahashi H, Sekino Y, Iida H, Endo H, Sakamoto Y, Koide T, Takahashi H, Yoneda M, Maeda S, Nakajima A, Gotoh E, Inamori M (Corresponding author). Comparative Study of 2 Different Questionnaires in Japanese Patients: The Quality of Life and Utility Evaluation Survey Technology Questionnaire (QUEST) Versus the Frequency Scale for the Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire (FSSG). *J Neurogastroenterol Motil*. Jan;19(1):54-60, 2013
- 32) Endo H, Sakai E, Higurashi T, Yamada E, Ohkubo H, Iida H, Koide T, Yoneda M, Abe Y, Inamori M, Hosono K, Takahashi H, Kubota K, Nakajima A. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Dig Liver Dis*. Oct;44(10):833-8, 2012
- 33) Kadomatsu Y, Kojima T, Kohara M, Inamori M. Hepatic Portal Venous Gas Following Percutaneous Endoscopic Gastrostomy. *Internal Medicine*. 52(1):153. Epub 2013 Jan 1, 2013
- 34) Hirata K, Katayama K, Nakajima A, Takada K, Kamisaki Y, Wada K. Role of leukotriene B(4) receptor signaling in human preadipocyte differentiation. *Biochem Biophys Res Commun*. Nov 5, 2012
- 35) Hosono K, Yamada E, Endo H, Takahashi H, Inamori M, Hippo Y, Nakagama H, Nakajima A. Increased tumor necrosis factor receptor 1 expression in human colorectal adenomas. *World J Gastroenterol*. Oct 14;18(38):5360-8, 2012
- 36) Yoneda M, Imajo K, Eguchi Y, Fujii H, Sumida Y, Hyogo H, Ono M, Suzuki Y, Kawaguchi T, Aoki N, Sata M, Kanemasa K, Kohgo Y, Saibara T, Chayama K, Itoh Y, Yoshikawa T, Anzai K, Fujimoto K, Okanoue T, Nakajima A. Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Noninvasive scoring systems in patients with nonalcoholic fatty liver disease

with normal alanine
aminotransferase levels. J
Gastroenterol. Nov 27, 2012

- 37) Yagi K, Takahashi H, Akagi K,
Matsusaka K, Seto Y, Aburatani H,
Nakajima A, Kaneda A.
Intermediate methylation
epigenotype and its correlation to
KRAS mutation in conventional
colorectal adenoma. Am J Pathol.
Feb;180(2):616-25, 2012

2. 学会発表

- 1) Sakai E, Takahashi H, Yamada E,
Takuma Higurashi, Ohkubo H, Hosono
K, Endo H, Kato S, Nakajima A, Cui
C, Takamatsu R, Yoshimi N. The
histopathological characteristics
of mucin-depleted foci in patients
with sporadic colorectal cancer
Pathogenesis of Gastrointestinal
and Hepatocellular Carcinomas AACR
May 31-Apr 4, 2012, Chicago
- 2) 日暮 琢磨, 遠藤 宏樹, 中島 淳.
S9-10 大腸腫瘍を増大させるレプチ
ンシグナル:動物モデルを用いた検討
第98回日本消化器病学会総会 シン
ポジウム9:疾患モデル動物を用いた
消化器病研究の最前線 平成24年4
月20日, 東京
- 3) 中島 淳, 米田正人、角田 圭雄. 診
断minireview 第98回日本消化器病
学会総会 パネルディスカッション
3:日本消化器病学会診療ガイドライ
ン(NASH・NAFLD)を目指して 平成
24年4月20日, 東京
- 4) 山田 英司, 酒井 英嗣, 中島 淳. 内
臓脂肪と憩室炎の関連についての検
討 第98回日本消化器病学会総会
ワークショップ2:大腸憩室の諸問題
と解決法 平成24年4月19日, 東京
- 5) 中島 淳, 大久保 秀則, 稲森 正彦.
難治性便秘 第98回日本消化器病学
会総会 ミニシンポジウム6:消化管
残された課題 平成24年4月20日,
東京
- 6) 大久保 秀則, 高橋 宏和, 中島 淳.
下部消化管運動障害の評価における
シネMRIの有用性の検討 第98回日
本消化器病学会総会 ミニシンポジ
ウム7: MRIのTopics 平成24年4
月19日, 東京
- 7) 飯田 洋、稲森 正彦、藤井 徹朗、加
藤 真吾、山田 英司、関野 雄典、酒
井 英嗣、日暮 琢磨、大久保 秀則、
遠藤 宏樹、細野 邦広、野中 敬、古
出 智子、高橋 宏和、後藤 歩、阿部 泰
伸、後藤 英司、佐藤 元、中島 淳.
本邦における慢性偽性腸閉塞の疫学
調査『慢性特発性偽性腸閉塞症(CIIP)
の我が国における疫学・診断・治療の
実態調査(厚生労働省難治性疾患克服
研究事業)』研究班報告 第98回日
本消化器病学会総会 一般演題(口
演)小腸IBD・その他平成24年4月
19日, 東京
- 8) 野中 敬、藤井 徹朗、加藤 真吾、山
田 英司、酒井 英嗣、大久保 秀則、
日暮 琢磨、関野 雄典、渡辺 誠太郎、
飯田 洋、細野 邦広、遠藤 宏樹、米
田 正人、古出 智子、高橋 宏和、阿
部 泰伸、後藤 英司、前田 慎、中島 淳、

- 稲森 正彦. シタグリプチンによる胃排出能に及ぼす影響に関する検討 第 98 回日本消化器病学会総会 一般演題(ポスター)胃・十二指腸病態・機能 平成 24 年 4 月 19 日, 東京
- 9) 遠藤 宏樹、酒井 英嗣、中島 淳. 低用量アスピリン関連小腸粘膜傷害に対する PPI の効果 第 83 回日本消化器内視鏡学会総会 ワークショップ 2 W2-10 NSAIDs, LDA による小腸粘膜傷害 5 月 12 日, 東京
- 10) 稲森 正彦. W8-1. 内視鏡的胃内バルーン留置術の現状と問題点 第 83 回日本消化器内視鏡学会総会 ワークショップ 8 肥満症に対する内視鏡治療の最前線 平成 24 年 5 月 14 日, 東京
- 11) 関野 雄典、稲森 正彦、中島 淳. W8-3. 日本人患者に対する内視鏡的胃内バルーン留置術の効果 第 83 回日本消化器内視鏡学会総会 ワークショップ 8 肥満症に対する内視鏡治療の最前線 平成 24 年 5 月 14 日, 東京
- 12) 大久保 秀則、山田 英司、酒井 英嗣、日暮 琢磨、遠藤 宏樹、高橋 宏和、稲森 正彦、中島 淳. 妊娠中に症状憎悪を反復し結腸切除の検討を余儀なくされた大腸限局型偽性腸閉塞の一例 第 319 回 日本消化器病学会 関東支部例会 (11) 大腸 平成 24 年 5 月 26 日, 東京
- 13) Higurashi T. Capsule endoscopic findings of ulcerative colitis patients DDW2012 Poster May19-22,2012, San Diego
- 14) 遠渡 貴子、佐藤 高光、飯田 洋、野中 敬、古出 智子、後藤 歩、稲森 正彦、今城 健人、渡辺 誠太郎、米田 正人、芝田 渉、小林 規俊、桐越 博之、斉藤 聡、前田 慎、細野 邦広、遠藤 宏樹、高橋 宏和、窪田 賢輔、中島 淳. カプセル内視鏡および小腸内視鏡により診断し得た Meckel 憩室出血の 1 例 第 320 回 日本消化器病学会 関東支部例会(16)研修医 (小腸) 平成 24 年 7 月 7 日, 東京
- 15) 中島 淳. 成人における CIPS の現状 第 39 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (招待シンポジスト) シンポジウム 1 CIPS (Chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome) をめぐる諸問題 平成 24 年 7 月 13 日, 大阪
- 16) 酒井 英嗣、遠藤 宏樹、山田 英司、大久保 秀則、日暮 琢磨、高橋 宏和、藤田 祐司、永瀬 肇、谷口 礼央、留野 渉、松浦 哲也、秦 康夫、河村 晴信、中島 淳. すべての潜在性原因不明消化管出血に対してカプセル内視鏡検査を施行すべきか 第 5 回カプセル内視鏡学会学術集会 シンポジウム「カプセル内視鏡の適応拡大と今後の展望」平成 24 年 7 月 29 日, 東京
- 17) 中島 淳. 患者背景を考慮した慢性便秘への対処法 軽症から重症まで 第 8 回消化器病における性差医学・医療研究会 (特別講演) 平成 24 年 8 月 4 日, 京都
- 18) 内田 苗利、山田 英司、高橋 宏和、中島 淳. 男女別にみた大腸憩室炎の疫学的背景に関する検討 第 8 回

- 消化器病における性差医学・医療研究会 セッション1:消化管・膵臓 平成24年8月4日, 京都
- 19) 大久保 秀則、高橋 宏和、中島 淳。慢性偽性腸閉塞の腸管蠕動評価におけるシネ MRI の有用性 第54回日本消化器病学会大会 シンポジウム14 (消化器病学会・消化器内視鏡学会・消化吸収学会合同)機能性消化管障害の病態と治療 平成24年10月12日, 神戸
- 20) 酒井 英嗣、遠藤 宏樹、中島 淳。原因不明消化管出血における小腸血管性病変・潰瘍性病変のリスクファクター 第54回日本消化器病学会大会 パネルディスカッション9(消化器内視鏡学会・消化器病学会・消化器外科学会合同)原因不明消化管出血の診断と治療 顕在性(Overt) vs 潜在性(Occult) 平成24年10月11日, 神戸
- 21) 遠藤 宏樹、酒井 英嗣、中島 淳。低用量アスピリン関連小腸粘膜障害の診断・評価におけるPPI併用の影響 第54回日本消化器病学会大会 パネルディスカッション18(消化器内視鏡学会・消化器病学会・消化器外科学会合同)小腸疾患に対する診断治療の現況と今後の展望 平成24年10月12日, 神戸
- 22) 日暮 琢磨、高橋 宏和、中島 淳。大腸内視鏡検査中の映像観賞は苦痛を軽減させるか:無作為対照試験 第54回日本消化器病学会大会 ワークショップ10(消化器内視鏡学会・消化器病学会・消化器がん検診学会合同)患者にやさしい大腸内視鏡検査の工夫 平成24年10月11日, 神戸
- 23) Nakajima A. Colon Epithelial Proliferation and carcinogenesis in Diet Induced Obesity. The 3rd Asian-pacific Topic Conference Part7:Nutritional Factors(Nutritional Aspect) in GI Disorders Nov.3,2012, Tokyo
- 24) 冬木 晶子、秦 康夫、大久保 秀則、中島 淳、岡本 智子、河原 秀次郎。自己免疫性自律神経ガングリオパチーに続発した結腸型偽性腸閉塞の一例 第322回 日本消化器病学会関東支部例会 (6)専修医 (下部消化器) 平成24年12月1日, 東京
- 25) 野中 敬、日下部 明彦、関野 雄典、飯田 洋、遠藤 宏樹、古出 智子、高橋 宏和、後藤 英司、前田 慎、中島 淳、稲森 正彦。ラモセトロン[®]の胃排出への影響について ~0.1mg錠と5μg錠を用いた検討~ 第9回日本消化器病学会総会学術集会 一般演題(オーラルセッション)10(胃運動) 平成25年1月25日, 東京
- 26) 関野 雄典、飯田 洋、野中 敬、前田 慎、中島 淳、稲森 正彦。胃排出の遅延がどのように症状と関連するのか:食後愁訴症候群の症状を中心に 第9回日本消化器病学会総会学術集会 コアシンポジウム3(機能性消化管疾患:消化管運動を見直す) 平成25年1月25日, 東京
- 27) 大久保 秀則、稲森 正彦、中島 淳。慢性偽性腸閉塞症の消化管蠕動評価におけるシネ MRI の有用性:症例対照

研究 ワークショップ6(小腸画像検査の進歩、普及によって小腸疾患の概念や認識はどう変わったか?) 平成25年1月26日, 東京

- 28) 飯田 洋、稲森 正彦、中島 淳. 消化管のpHを測る(小腸から大腸へ)ワークショップ6(小腸画像検査の進歩、普及によって小腸疾患の概念や認識はどう変わったか?) 平成25年1月26日, 東京

H . 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

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

Hirschsprung 病類縁疾患に対する病理学的検討

研究分担者(順不同) 中澤 温子 国立成育医療研究センター病理診断部 部長
孝橋 賢一 九州大学大学院医学研究院 助教研究分担者

研究要旨

Hirschsprung disease(HD)類縁疾患の病理学的検討を行うにあたり、胎児期から成人期にかけての正常回腸を用いて、腸管神経叢の経時的変化と、腸管蠕動に必要な要素である神経叢内の神経節細胞やグリア細胞、固有筋層、Cajal 細胞について、それぞれの細胞を同定するために適切な免疫組織化学染色用抗体を選別した。さらに、HD 類縁疾患に対する免疫組織化学染色による診断法の確立を目指して、個々の症例についての検討を試みた。神経節細胞の同定には HuC/D 抗体、Phox2b 抗体、グリア細胞には Sox10 抗体、Sox2 抗体 Cajal 細胞には CD117 抗体、固有筋層には SMA 抗体が、それぞれ適した抗体であると考えられた。これらの新たな染色方法を HD 病類縁疾患に応用することで、腸管組織内の神経節、Cajal 細胞、固有筋層をより精密に同定し、分布異常を明確にすることが可能と考えられた。また、病理診断ガイドラインの策定にあたっては、腸管神経叢の発達を考慮した生検部位の検討が必要と考えられた。

研究協力者

小田 義直(九州大学医学研究院 教授)

三好 きな

(九州大学医学研究院 大学院生)

A . 研究目的

Hirschsprung disease(HD)類縁疾患の病理学的診断基準を作成するための、基礎的検討を行う。

1. 腸管神経叢の病理学的評価に有用な免疫組織化学染色の方法を確立する。HD 類縁疾患における Auerbach 神経叢及び Cajal 細胞、固有筋層の評価に有益なマーカーを探索する。
2. 対照となる正常腸管について、胎児期から成人期にかけての腸管神経叢、固有筋

層、Cajal 細胞などの評価を行う。

B . 研究方法

対象：対照となる正常腸管として、剖検検体 13 例(胎齢 16~38 週) 手術検体 13 例(胎齢 8 週・日齢 3 日~20 歳) HD 及び HD 類縁疾患 8 例の主に回腸組織のホルマリン固定パラフィン切片。

方法：24 種類の神経および平滑筋関連マーカーによる網羅的な免疫組織化学染色を用い、経時的な胎児期腸管の発達を観察した。

(倫理面への配慮)

本研究における病理診断は、関連法規を遵守し、倫理委員会の承認を経た上で、検体提供者への人権擁護、個人情報保護に細

心の注意を払って実施した。

C . 研究結果

胎生 8 週のアウエルバッハ神経叢内にはすでに神経節細胞とグリア細胞が分化しており、腸管壁の発達は、腸間膜側から対側に向かって神経叢内の神経細胞や固有筋層が分化・成熟していくことが分かった。また、アウエルバッハ神経叢内の神経節細胞数とグリア細胞数の比率は出生直前までは 1 : 1 たが、その後年齢と共に神経節細胞の比率が低下（グリア細胞の比率が増加）しており、神経節細胞が成熟過程においてアポトーシスを起こしていることが示唆された。それぞれの細胞を同定するために有用な抗体としては神経節細胞には HuC/D 抗体、Phox2b 抗体、グリア細胞には Sox10 抗体、Sox2 抗体が最も良好な染色性を有していた。これらに加えて、既に知られている Cajal 細胞を同定する CD117 抗体、固有筋層を同定する SMA 抗体を組み合わせることで同一組織内での二重ないし三重免疫組織化学染色が可能であることが分かった。また、Phox2b 抗体は未熟な神経節細胞に優位な染色性を示す一方、tyrpsine hydroxylase (TH) 抗体は成熟した神経節細胞に優位な染色性を示した。

D . 考察

腸管壁内神経細胞が存在するにもかかわらず腸管蠕動不全を来たす HD 類縁疾患の診断や分類に関して、いまだ一定のコンセンサスが得られていない。これは HD 類縁疾患の希少性だけでなく、HD 類縁疾患の病理学的診断は H.E 染色や AchE 染色による形態学的検討が主であり、診断の精度や再現性

に問題があることが理由としてあげられる。近年、新たなアプローチとして免疫組織化学染色による HD 類縁疾患の病理学的診断・分類の試みが報告されるようになったが、HD 類縁疾患の定義に利用されるまでには至っていない。また、HD 類縁疾患の診断の対照となる年齢に応じた正常腸管神経叢の評価基準・方法が未確立であることも診断の難しさを助長していると思われる。

今回我々は、HD 類縁疾患の免疫組織化学染色による病理学的検討を行うにあたり、胎児期から成人期にかけての正常回腸を用いて、腸管神経叢の経時的変化と、腸管蠕動に必要な要素である神経叢内の神経節細胞やグリア細胞、固有筋層、Cajal 細胞について、それぞれの細胞を同定するために適切な抗体を選別した。さらに、HD 類縁疾患に対する免疫組織化学染色による診断法の確立を目指して、個々の症例についての検討を試みた。神経節細胞の同定には HuC/D 抗体、Phox2b 抗体、グリア細胞には Sox10 抗体、Sox2 抗体 Cajal 細胞には CD117 抗体、固有筋層には SMA 抗体が、それぞれ適した抗体であると考えられた。これらの新たな染色方法を HD 病類縁疾患に応用することで、腸管組織内の神経節、Cajal 細胞、固有筋層をより精密に同定し、分布異常を明確にすることが可能と考えられた。

神経節細胞の未熟性の評価については、BCL-2 抗体による免疫組織化学染色が有用との検討結果があるが、染色強度の判定が困難で、更なる検討が必要と考えられた。Phox2b、TH についても未熟性のマーカーとしての有用性を検討していく予定である。

また、病理診断ガイドラインの策定にあたっては、腸管神経叢の発達を考慮した生

検部位の検討が必要と考えられた。

E . 結論

HD 類縁疾患の病理診断ガイドラインの策定にあたり、腸管神経叢の神経節細胞およびグリア細胞、固有筋層、Cajal 細胞の評価に適切な抗体を選定した。胎児期から成人までの正常腸管神経叢の発達について、免疫組織化学染色により、評価を試みた。

F . 研究発表

1 . 論文発表

1. Matsuoka K, Hayashi S, Urano F, Lihua J. Zhu, Okita H, Sato H, Nakazawa A. Squamous metaplasia in the cyst epithelium of type 1 congenital pulmonary airway malformation after thoracoamniotic shunt placement. Human Pathology 2012;43:1413-1417

2 . 学会発表

1. 畑中 政博, 中野 夏子, 羽賀 千都子, 大喜 多肇, 松岡 健太郎, 中澤 温子. 胎児期から成人期にかけての腸管神経叢神経節細胞の病理学的検討 . 第 32 回日本小児病理研究会 2012 月 9 月 8 日, 大阪

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

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

胎児診断例の検討

研究分担者 月森 清巳 福岡市立こども病院 産科科長
左合 治彦 国立成育医療研究センター 周産期センター長

研究要旨

【研究目的】先天性胆道閉鎖を含む新生児胆汁うっ滞症候群、乳幼児巨大肝血管腫、腹部リンパ管腫における胎児診断・治療の実態を把握するために、これら疾患の胎児診断・治療に関する先行研究の文献レビューを行った。

【研究方法】医学文献データベース MEDLINE を用いて文献を検索し、胎児診断に用いた検査法と検査所見、胎児治療の有無と治療内容・治療効果、児の予後についてこれまでの研究成果を整理した。

【研究結果】胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、肝血管腫、腹部リンパ管腫においては胎児超音波検査により胎児診断できた例が数多く報告されていた。胎児治療については、肝血管腫のために心不全に進行した胎児に対して副腎皮質ステロイドを投与し、奏功した報告例があった。児の予後については、肝血管腫と後腹膜リンパ管腫では人工妊娠中絶を含めた胎児死亡の報告例があり、周産期死亡は各々26% (7/27例)、57% (4/7例)であった。胎児超音波検査所見と児の生命予後との関連について検討すると、肝血管腫では腫瘍の大きさ(5cm以上)とAV shuntの存在、後腹膜リンパ管腫では臀部・下肢への腫瘍の浸潤が生命予後不良の因子であった。

【結論】胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、肝血管腫、腹部リンパ管腫における胎児診断、胎児治療に関するこれまでの研究成果を整理した。これらの疾患の胎児診断例は数多く報告されており、また胎児肝血管腫と後腹膜リンパ管腫では周産期死亡の頻度が高いことから、胎児治療を含めた周産期の治療指針の基盤となる情報を集積し、胎児期から成人までシームレスな診療が提供できるような診断・治療のガイドラインの作成が急務であると考えられた。

研究協力者

住江 正大 (国立成育医療研究センター 医員)

A . 研究目的

先天性胆道閉鎖を含む新生児胆汁うっ滞症候群、乳幼児巨大肝血管腫、腹部リンパ管腫における胎児診断・治療の実態を把握するために、これら疾患の胎児診断・治療に関する先行研究の文献レビューを行った。

B . 研究方法

胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、肝血管腫、腹部リンパ管腫における胎児診断と胎児治療例について医学文献データベース MEDLINE を用いて検索した。検索した文献とそれらのなかで引用されている文献を参照して、胎児診断に用いた検査法・検査所見と診断時期、胎児治療の有無と治療内容・治療効果、児の予後についてこれまでの研究成果を整理した。

(倫理面への配慮)

本年度の研究は文献レビューのため、倫理的な問題はない。

C. 研究結果

1. 胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症

胆道閉鎖症および先天性胆道拡張症における胎児診断については欧文でそれぞれ 23 例(type I と IIId)と 14 例(type I)の報告例があった。最も早いものは妊娠 13 週に診断されていた。胎児超音波検査では胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症はともに肝門部の嚢胞状腫瘍(嚢腫)が特徴的所見であるが、胎児期に両者の鑑別は困難であると報告されている。

これまで報告されている胎児診断例を参照して、胎児胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症における嚢腫の最大径と経時的な変化について検討すると、胆道拡張症では胆道閉鎖症と比較して嚢腫のサイズが大きく(2~3cm 以上)、妊娠週数が進行するに伴い増大する特徴があった(表 1)。

2. 肝血管腫

肝血管腫の胎児診断については欧文で 27 例の報告例があった。胎児肝血管腫の診断には胎児超音波ドプラ法による血管抵抗の低い血流の検出が有用であるという報告があり、最も早いものは妊娠 16 週に診断されていた。

児の予後に関わる重篤な合併症として胎児心不全による胎児水腫が 33%(9/27 例)、Kasabach-Merritt 症候群(消費性凝固障害)が 22%(6/27 例)に認められた。周産期死亡は 26%(7/27 例)であった。

胎児肝血管腫における胎児超音波所見(腫瘍内エコー輝度、腫瘍サイズ、腫瘍内血流)と児の予後(胎児水腫、Kasabach-Merritt 症候群、周産期死亡)との関連について検討すると、腫瘍サイズが 5cm 径以上あるいは AV shunt を認めるものは予後が不良であった(表 2)。

肝血管腫に対する胎児治療としては、肝血管腫のために心不全に進行した胎児への副腎皮質ステロイド投与が 3 例(経母体投与 2 例、臍帯静脈内・羊水腔内投与 1 例)報告されていた。

このうち 2 例(経母体投与 1 例、臍帯静脈内・羊水腔内投与 1 例)は血管腫の縮小と心不全の改善を認めた。また、肝血管腫による Kasabach-Merritt 症候群を合併した胎児に臍帯静脈内へ血小板を輸血し、血小板減少の改善を認めた症例が報告されていた。

3. 腹部リンパ管腫

腹部リンパ管腫の胎児診断は欧文で 13 例の報告例があった。胎児腹部リンパ管腫の超音波所見は腹部の多発性嚢胞状腫瘍を特徴とするが、腫瘍の存在部位の診断には胎児 MRI 検査が有用であるという報告があった。

胎児後腹膜リンパ管腫では 86%(6/7 例)に臀部・下肢に腫瘍の浸潤をきたし、57%(4/7 例)は予後不良と判断され人工妊娠中絶が行われていた。

D. 考察

胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、肝血管腫、腹部リンパ管腫における胎児診断、胎児治療に関するこれまでの研究成果を整理した。

これら疾患の胎児診断については胎児超音波検査により診断できた例が数多く報告されている。胎児超音波検査における特徴的な所見としては、胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症はともに肝門部の嚢胞状腫瘍(嚢腫)、胎児肝血管腫では血管抵抗の低い血流を有する肝腫瘍、腹部リンパ管腫では腹部の多発性嚢胞状腫瘍であった。胎児期に胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症とを鑑別することは困難であるが、胆道拡張症では胆道閉鎖症と比較して嚢腫のサイズが大きく(2~3cm 以上)、経時的に増大する特徴があった。このことから胎児超音波検査における肝門部の嚢腫の大きさと経時的な変化を観察することによって胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症とを胎児期に鑑別診断できる可能性が示唆された。

胎児治療については、肝血管腫のために心不全に進行した胎児に対して副腎皮質ステロイドを投与し、奏功した報告例があった。

一方、児の予後については、肝血管腫と後腹膜リンパ管腫では人工妊娠中絶を含めた胎児死亡の報告例があり、周産期死亡は各々 26%(7/27

例) 57% (4/7例)であった。胎児超音波検査所見と児の生命予後との関連について検討すると、肝血管腫では腫瘍の大きさ(5cm以上)とAV shuntの存在、後腹膜リンパ管腫では臀部・下肢への腫瘍の浸潤が生命予後不良の因子であった。

このように胎児肝血管腫と後腹膜リンパ管腫では周産期死亡の頻度が高いことから、胎児治療を含めた周産期の治療指針の基盤となる情報を集積することが急務であると考えられた。

現在、胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症、肝血管腫、腹部リンパ管腫における胎児診断・治療に関する症例調査票の作成に取り組んでいる。症例調査票では、出生前診断できた週数、胎児画像所見を中心とした出生前診断の方法と検査所見、胎児治療の有無とその内容、妊娠経過、出生後の検査所見、生命予後、短期・長期合併症などを調査項目として選定した(表3)。調査票ができ次第、全国調査を実施する予定である。

E . 結論

胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、肝血管腫、腹部リンパ管腫における胎児診断、胎児治療に関するこれまでの研究成果を整理した。これらの疾患の胎児診断例は数多く報告されており、また胎児肝血管腫と後腹膜リンパ管腫では周産期死亡の頻度が高いことから、胎児治療を含めた周産期の治療指針の基盤となる情報を集積し、胎児期から成人までシームレスな診療が提供できるような、診断・治療のガイドラインの作成が急務であると考えられた。

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Miyazaki O, Nishimura G, Sago H, Horiuchi T, Hayashi S, Kosaki R. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia with 3D CT. *Pediatr Radiol* 42(7):842-852, 2012
- 2) Ishii K, Murakoshi T, Sago H. Adverse outcome in monochorionic twins with selective intrauterine fetal growth restriction in the presence of abnormal umbilical artery Doppler and severe oligohydramnios. *J Obstet Gynaecol Res* 38(10):1271, 2012
- 3) Takahashi Y, Kawabata I, Sumie M, Nakata M, Ishii K, Murakoshi T, Katsuragi S, Ikeda T, Saito M, Kawamoto H, Hayashi S, Sago H. Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions using a double-basket shunt. *Prenat Diagn* 8:1-6, 2012
- 4) Egawa M, Hayashi S, Yang L, Sakamoto N, Sago H. Chorioamniotic membrane separation after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 33(1):89-94, 2013
- 5) Morokuma S, Fukushima K, Otera Y, Yumoto Y, Tsukimori K, Ochiai M, Hara T, Wake N. Ultrasound evaluation of fetal brain dysfunction based on behavioral patterns. *Brain Dev* 35(1):61-67, 2013
- 6) Tsukimori K, Hamasaki Y, Morihana E, Fusazaki N, Fujita Y, Takahata Y, Oda S, Kado H: Aortic Regurgitation Associated With Critical Aortic Stenosis in a Fetus. *Pediatr Cardiol*. 2013 in press
- 7) Sato M, Tsukimori K, Fujita Y, Morihana E, Fusazaki N, Takahata Y, Kado H. Prenatal Diagnosis of Coarctation of the Aorta Using Four- dimensional Fetal Echocardiography with Power Doppler and Spatiotemporal Image Correlation. *J Ultrasound Med*. 2013 in press
- 8) Tsukimori K, Fujita Y, Morihana E, Fusazaki N. Prenatal images of left hemitruncus in tetralogy of Fallot with an absent pulmonary valve.

2. 学会発表

- 1) 鈴木 朋, 高橋 健, 今野 秀洋, 上出 泰山, 青木 宏明, 上田 英梨子, 江川 真希子, 佐々木 愛子, 杉林 里佳, 住江 正大, 左合 治彦. 胎児鏡下胎盤吻合血管凝固術後の術後早期分娩における術前予測因子の検討. 第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会. 平成 24 年年 7 月, 埼玉
- 2) 杉林 里佳, 田沼 有希子, 岡田 朋美, 鈴木 朋, 今野 秀洋, 小川 浩平, 上田 英梨子, 江川 真希子, 住江 正大, 北川 道弘, 名取 道也, 左合 治彦. 双胎間輸血症候群に対し胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を受けた児の心構造異常に関する検討. 第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会. 平成 24 年年 7 月, 埼玉
- 3) 三好 潤一, 前野 泰樹, 左合 治彦, 稲村 昇, 川滝 元良, 堀米 仁志, 与田 仁志, 竹田津 未生, 生水 真紀夫, 上田 恵子, 桂木 真司, 池田 智明. 胎児徐脈性不整脈に対する胎児治療効果についての検討 (胎児徐脈の胎児治療に関する現状調査 2002-2008 より). 第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会. 平成 24 年 7 月, 埼玉
- 4) 今野 秀洋, 杉林 里佳, 上田 英梨子, 青木 宏明, 江川 真希子, 佐々木 愛子, 住江 正大, 渡辺 典芳, 名取 道也, 左合 治彦. 双胎間輸血症候群、胎児鏡下レーザー手術後に臍帯相互巻絡発症例の検討. 第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会. 平成 24 年 7 月, 埼玉
- 5) 井上 毅信, 伊藤 裕司, 兼重 昌夫, 花井 彩江, 和田 友香, 高橋 重裕, 藤永 英志, 塚本 桂子, 中村 知夫, 左合 治彦. TTTS に対して FLP を施行するも早産となった症例の臨床像の検討. 第 57 回日本未熟児新生児学会学術集会. 平成 24 年 11 月, 熊本

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

表 1 胎児胆道閉鎖症と胆道拡張症における嚢腫の最大径と経時的な変化

	嚢腫の最大径(mm)				嚢腫の経時的な変化			
	<20	20-30	>30	計	増大	不変	縮小	計
胆道閉鎖症	15 (63)	5 (21)	4 (16)	24 (100)	2 (10)	17 (80)	2 (10)	21 (100)
type I	4 (36)	3 (28)	4 (36)	11 (46)	2 (29)	5 (71)	0 (0)	7 (33)
type III d	11 (85)	2 (15)	0 (0)	13 (54)	0 (0)	12 (86)	2 (14)	14 (67)
胆道拡張症	2 (15)	3 (23)	8 (62)	13(100)	7 (70)	3 (30)	0(10)	10 (100)

データは症例数 (%) で示す。

表 2 胎児肝血管腫における超音波所見と児の予後との関連

合併症	計	腫瘍内エコー輝度			腫瘍サイズ (cm)			腫瘍内血流		
		hypoechoic	hyperechoic	mixed	<1	1-5	>5	増加	AV シャント	血流なし
	27 (100)	7 (28)	7 (28)	11 (44)	4 (18)	11 (50)	7 (32)	9 (41)	8 (36)	5 (23)
胎児水腫	9 (33)	3 (43)	2 (29)	3 (27)	1 (25)	3 (27)	2 (29)	2 (22)	5 (63)	0 (0)
Kasabach-Merritt 症候群	6 (22)	3 (43)	1 (14)	2 (18)	1 (25)	1 (9)	3 (43)	1 (11)	4 (50)	1 (20)
周産期死亡	7 (26)	0 (0)	2 (29)	5 (45)	1 (25)	3 (27)	2 (29)	2 (22)	3 (38)	1 (20)

データは症例数 (%) で示す。

表 3 胎児診断例の全国調査項目

大項目	中項目	小項目
出生前の情報	出生前診断	最初に診断された週数、分娩予定日
	母体情報	年齢(診断時)、単胎または多胎、妊娠分娩歴、不妊治療の有無
	初回診断時 超音波検査	超音波検査実施日、腫瘍の性状、腫瘍最大径(cm)、腫瘍内血流 腫瘍の進展、胎児水腫の有無、児頭大横径、推定体重
	胎児MRI検査	MRI検査実施日、腫瘍の性状、腫瘍最大径(cm)、腫瘍内血流 腫瘍の進展、超音波と比較して有用だった点
	最終 超音波検査	超音波検査実施日、腫瘍の性状、腫瘍最大径(cm)、腫瘍内血流 腫瘍の進展、胎児水腫の有無、児頭大横径、推定体重
	胎児診断された合併奇形	合併奇形の有無とその内容
	母体合併症状	合併症状の有無とその内容
	胎児治療	胎児治療の有無とその内容、実施日
	胎児死亡	人工妊娠中絶の有無、子宮内胎児死亡の有無、剖検の有無
分娩時の情報	分娩のための他施設への 搬送	他施設への搬送の有無
	分娩時の状況	出生日時、性別、出生体重、分娩方法、分娩時母体合併症の有無
	新生児の状況	Apgar Score 1分、5分、皮下浮腫の有無、他の合併奇形の有無 人工呼吸管理の必要性、新生児蘇生の有無
	出生直後の血液検査 生後搬送の有無	Hb、血小板数、pH、Base Excess、Lactate、T-bil、D-bil 生後に他施設への搬送の有無
児の情報	出生後の超音波検査	超音波検査実施日、腫瘍の性状、腫瘍最大径(cm)、腫瘍内血流 腫瘍の進展
	出生後のMRI検査	MRI検査実施日、腫瘍の性状、腫瘍最大径(cm)、腫瘍内血流 腫瘍の進展
	出生後のCT検査	CT検査実施日、撮影方法、腫瘍の性状、腫瘍最大径(cm)、腫瘍内血流 腫瘍の進展
	予後	最終診断、手術の有無、転帰、退院時後障害の有無

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

「疾患特異的 iPS 細胞を用いた疾患解析と新規治療法開発の可能性」に関する研究

研究分担者 中畑 龍俊 京都大学 iPS 細胞研究所 副所長・特定拠点教授

研究要旨

Hirschsprung 病や Hirschsprung 病類縁疾患は、小児期からの消化器系の希少難治性疾患群であり、その原因については不明な点が多い。本分担研究においては、疾患の原因解明を目的として疾患特異的 iPS 細胞を樹立し、疾患解析を行った。

具体的には、Hirschsprung 病患者末梢血より疾患特異的 iPS 細胞を樹立し、樹立した iPS 細胞を神経堤細胞へと分化誘導し、増殖能・遊走能・分化能の評価を行った。本研究により Hirschsprung 病や Hirschsprung 病類縁疾患の病態像が明らかになり、新規治療法の開発につながれば、患者や家族に福音をもたらすのみならず、医学研究領域に本邦発の大きなインパクトを与えることが期待される。

研究協力者

桐野 浩輔 (京都大学 iPS 細胞研究所)

腸管神経系の発生異常が原因として考えられている。

A. 研究目的

Hirschsprung 病および Hirschsprung 病類縁疾患は、ともに小児期より腸管蠕動不全をきたす疾患である。Hirschsprung 病は、胎生期における腸管神経系の発生異常によって生じ、腸管神経系細胞の前駆細胞である神経堤細胞の機能異常が主な疾患原因と考えられている。疾患の解析において、モデルマウスにおける表現型がヒトでの表現型と異なること・胎生期にのみ存在するヒト神経堤細胞を実験材料として入手困難であることなどから、ヒトにおける研究は進んでいない。Hirschsprung 病類縁疾患は、その希少性により原因を含めた疾患概念に関するコンセンサスが十分に得られていないが、一部では Hirschsprung 病と類似した

近年、疾患特異的 iPS 細胞を用いることで、多くの疾患で発生段階における細胞機能異常を再現することが可能となった。本分担研究は、京都大学 iPS 細胞研究所・臨床応用研究部門を中心として行っており、疾患特異的 iPS 細胞を用いた疾患解析により Hirschsprung 病および Hirschsprung 病類縁疾患の病態解明を目指し、これらの難病に対する新規治療法を開発を行うことを目的としている。

B. 研究方法

1) Hirschsprung 病家族例 (父および娘、娘の方がより重症) と非罹患家族 (母) よりインフォームドコンセントを得て末梢血を採取し、一部よりゲノム DNA を抽出した。このゲノム DNA を用いてエキソームシーケ

ンス解析を行っている。

2) 1)で採取した末梢血より、Lymphoprepを用いて単核球を得た。それぞれに Oct3/4, Sox2, Klf4, L-Myc, Lin28, shp53 の6つの遺伝子をエピソーマルベクターで導入し、iPS細胞の樹立を行った。

3) 樹立した iPS 細胞を、TGF- 阻害剤を含む無血清培地を用いて背側神経上皮細胞へと分化誘導し、既知の神経堤表面マーカーである CD271 陽性・CD49d 陽性の神経堤細胞を FACS (fluorescence activated cell sorting) により分離した。

4) 疾患特異的 iPS 細胞および健常コントロール iPS 細胞より分化誘導した神経堤細胞の網羅的遺伝子発現解析を行っている (マイクロアレイ)。また神経堤細胞の増殖能や遊走能、神経堤細胞から神経細胞やグリア細胞への分化能を現在解析している。

(倫理面への配慮)

すべての資料は書面にてインフォームドコンセントを得て収集された資料である。本研究の研究対象資料は、九州大学病院および京都大学の臨床研究・遺伝子解析研究に関する倫理委員会の承認を得て開始された。

(倫理面への配慮)

本研究における病理診断は、関連法規を遵守し、倫理委員会の承認を経た上で、検体提供者への人権擁護、個人情報保護に細心の注意を払って実施した。

C . 研究結果

1) 患者2名(70-HSR, 71-HSR)および非罹患家族1名(72-NOR)の末梢血よりゲノム DNA

を抽出し、エキソームシーケンス解析を現在行っている。

2) 同時に、採取した末梢血より分離した単核球から iPS 細胞を樹立し (図1) それぞれ10クローンずつ pick up して凍結保存した。樹立した iPS 細胞については、未分化マーカーである Tra1-81, SSEA4, Nanog を発現していること、導入された遺伝子 (transgene) の発現解析を行い各 transgene が silencing されていることを確認した。

3) 樹立した iPS 細胞を TGF- 阻害剤を含む無血清培地を用いて7日間分化誘導した。分化開始7日目に、ほとんどの細胞は神経堤細胞を含む背側神経上皮細胞へと分化した。フローサイトメトリーを用いて解析すると、神経堤細胞マーカーである CD271 陽性・CD49d 陽性の細胞を認め、この細胞を FACS により分離することができた (図2)。

分化効率 (CD271 陽性かつ CD49d 陽性細胞の割合) は疾患および健常人の間で差を認めなかった (図3)。

4) 疾患特異的 iPS 細胞および健常コントロール iPS 細胞・ES 細胞それぞれより分化誘導した神経堤細胞の網羅的遺伝子発現解析を行っている。また、神経堤細胞の増殖能・遊走能・分化能の評価を現在行っている。

図1. 樹立した iPS 細胞



70-HSR

72-NOR

図2. 分化誘導し分離した神経堤細胞

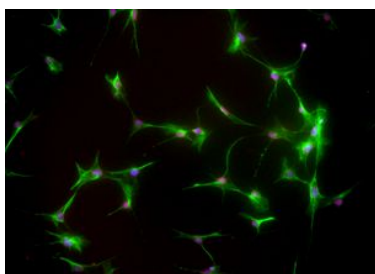
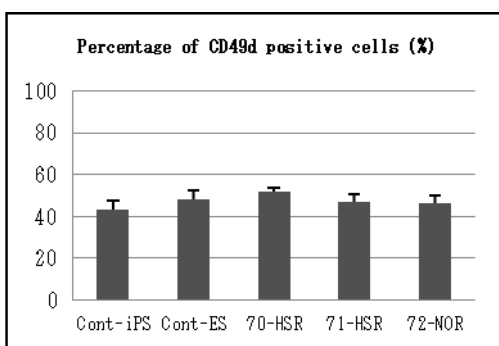


図3. iPS細胞から神経堤細胞への分化誘導効率



D. 考察

Hirschsprung病およびHirschsprung病類縁疾患の疾患特異的 iPS 細胞を用いて病態解明を目指し、これらの難病に対する新規治療法の開発を行うことを目的とした研究の1年目の研究を行った。

疾患原因に関し、先行する研究によりある程度の知見が集積している Hirschsprung 病をはじめに解析することとし、上記のように疾患特異的 iPS 細胞を樹立した。また、iPS 細胞より比較的短期間で神経堤細胞を分化誘導する方法を確立し、目的とする神経堤細胞を FACS を用いて濃縮して得ることが可能となった。

Hirschsprung 病はおもに腸管神経系細胞の前駆細胞である神経堤細胞の機能異常が疾患原因と考えられており、今後 iPS 細胞

由来神経堤細胞について詳細な機能解析を行うことで、疾患の原因や腸管神経系発生に関する新たな知見が得られるものと考えられる。今回は表現促進現象を有する家族例より細胞採取を行った(父より娘が重症)が、現在この1家族に関して遺伝子解析を網羅的に行っている。細胞機能解析と遺伝子解析を併せて評価することで、従来の家系解析や連鎖解析では解明することの出来なかった「遺伝型と表現型の相関」を明らかにすることが期待される。

E. 結論

本年度は本研究の目的遂行に向けた1年目としての研究を行う事ができ、また次年度の速やかな研究遂行のための準備を十分に行うことができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sakai H, Okafuji I, Nishikomori R, Abe J, Izawa K, Kambe N, Yasumi T, Nakahata T, Heike T. The CD40-CD40L axis and INF-g play critical roles in Langerhans giant cell formation. *Int. Immunol* 24(1):5-15,2012
2. Izawa K, Hijikata A, Tanaka N, Kawai T, Saito M.K, Goldbach-Mansky R, Aksentijevich I, Yasumi T, Nakahata T, Heike T, Nishikomori R, Ohara O. Detection of base substitution-type somatic mosaicism of the NLRP3 gene with >99.9% statistical confidence by massively parallel sequencing.

- DNA Res 19(2):143-152,2012
3. Morishima T, Nomura A, Saida S, Watanabe K, Yagi H, Matsumoto M, Fujimura Y, Heike T, Nakahata T, Adachi S. Pediatric idiopathic TTP diagnosed with decreased ADAMTS13 activity. *Pediatr. Int* 54(3):422-3, 2012
 4. Tsuchiya A, Imai M, Kamimura H, Takamura M, Yamagiwa S, Sugiyama T, Nomoto M, Heike T, Nagasawa T, Nakahata T, Aoyagi Y. Increased susceptibility to severe chronic liver damage in CXCR4 conditional knock-out mice. *Dig. Dis. Sci.* 57(11):2892-2900, 2012. DOI 10.1007/s10620-012-2239-8, 2012.
 5. Hiejima E, Komatsu H, Takeda Y, Sogo T, Inui A, Okafuji I, Nishikomori R, Nakahata T, Fujisawa T. Acute liver failure in young children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis without macrophage activation syndrome: Report of two cases. *J. Pediatr. Child Health* 48(3):E122-5,2012
 6. Kawai T, Nishikomori R, Izawa K, Murata Y, Tanaka N, Sakai H, Saito M, Yasumi T, Takaoka Y, Nakahata T, Mizukami T, Nunoi H, Kiyohara Y, Yoden A, Mutara T, Sasaki S, Ito E, Akutagawa H, Kawai T, Imai C, Okada S, Kobayashi M, Heike T. Frequent somatic mosaicism of NEMO in T cells of patients with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency. *Blood* 119(23):5458-66,2012
 7. Tsumura M, Okada S, Sakai H, Yasunaga S, Ohtsubo M, Murata T, Obata H, Yasumi T, Kong X, Abhyankar A, Heike T, Nakahata T, Nishikomori R, Al-Muhsen S, Boisson-Dupuis S, Casanova J, AlZahrani M, Shehri MA, ElGhazali G, Takihara Y, Kobayashi M. Dominant-negative STAT1 SH2 domain mutations in unrelated patients with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. *Human Mutation* 33(9):1377-87, 2012 doi: 10.1002/humu.22113, 2012 Sep
 8. Kikuchi A, Hasegawa D, Ohtsuka Y, Hamamoto K, Kojima S, Okamura J, Nakahata T, Manabe A. Outcome of children with Refractory Anaemia with Excess of Blast (RAEB) and RAEB in Transformation (RAEB-T) in the Japanese MDS99 study. *Brit. J. Haematol.* 158(5):657-661, 2012. 06/2012; DOI:10.1111/j.1365-2141.2012.09210.x
 9. Tanaka T, Takahashi K, Yamane M, Tomida S, Nakamura S, Oshima K, Niwa A, Nishikomori R, Kambe N, Hara H, Mitsuyama M, Morone N, Heuse J.E, Yamamoto T, Watanabe A, Sato-Ohtsubo A, Ozawa S, Asaka I, Heike T, Yamanaka S, Nakahata T, Saito M.K. Induced pluripotent stem cells from CINCA syndrome patients as a model

- for dissecting somatic mosaicism and drug discovery. *Blood* 120(6):1299-308, 2012
10. Egawa N, Kitaoka S, Tsukita K, Naitoh M, Takahashi K, Yamamoto T, Adachi F, Kondo T, Okita K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Yamada Y, Morizane A, Takahashi J, Ayaki T, Ito H, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Watanabe D, Hioki H, Kaneko T, Makioka K, Okamoto K, Takuma H, Tamaoka A, Hasegawa K, Nonaka T, Hasegawa M, Kawata A, Yoshida M, Nakahata T, Takahashi R, Marchetto M.C, Gage F.H, Yamanaka S, Inoue H. Drug screening for ALS using patient-specific induced pluripotent stem cells. *Sci Transl Med* 1;4(145):145ra104, 2012
11. Kawai T, Saito M, Nishikomori R, Yasumi T, Izawa K, Murakami T, Okamoto N, Mori Y, Nakagawa N, Imai K, Nonoyama S, Wada T, Yatie A, Oomori K, Nakahata T, Heike T. Multiple reversions of an IL2RG mutation restore combined immunodeficiency patient. *J. Clin. Immunol* 32(4):690-7, 2012
12. Nakazawa Y, Saito S, Yanagisawa R, Suzuki T, Ito T, Ishida F, Muramatsu H, Matsumoto K, Kato K, Ishida H, Umeda K, Adachi S, Nakahata T, Koike K. Recipient seropositivity for adenovirus type 11 is highly predictive of the development of hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* in press
13. Kondo T, Asai M, Tsukita K, Kutoku Y, Ohsawa Y, Sunada Y, Imamura K, Egawa N, Yahata N, Okita K, Takahashi K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Watanabe K, Kadoya C, Nakano R, Watanabe D, Maruyama K, Hori O, Hibino S, Choshi T, Nakahata T, Hioki H, Kaneko T, Naitoh M, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Hata R, Ueno S, Seki T, Kobayashi K, Toda T, Murakami K, Irie K, Klein W.K, Mori H, Asada T, Takahashi R, Iwata N, Yamanaka S, Inoue H. Modeling Alzheimer's disease using iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular A and differential drug responsiveness. *Cell Stem Cell* in press.
14. Saida S, Watanabe K, Sato-Otsubo A, Terui K, Yoshida K, Okuno Y, Toki T, Wang RN, Shiraishi Y, Miyano S, Kato I, Morishima T, Fujino H, Umeda K, Hiramatsu H, Adachi S, Ito E, Ogawa S, Ito M, Nakahata T, Heike T. Clonal selection in xenografted TAM recapitulates the evolutionary process of myeloid leukemia in Down syndrome. *Blood* in press
15. 中畑 龍俊. 総論 再生医療の進歩 (再生医療の進歩). *小児科診療* (Vol.75 No.1) 57-63, 2012年1月(特集 最先端医療の進歩 - 臓器移

植・再生医療・遺伝子治療)

16. 中畑 龍俊. 白血病治療の進歩と今後の展望. 日本小児血液・がん学会雑誌 第49巻1・2号, 2012
17. 中畑 龍俊、丹羽 明. 幹細胞増幅、第10章 内科疾患と再生医療、カラー版内科学、門脇孝、永井良三(総編集)、p447-450, 2012, 西村書店、東京
18. 斎藤 潤、中畑 龍俊. 疾患特異的 iPS 細胞. 再生医療 12(1):19-29, 2013

2. 学会発表

特別講演、招待講演、招請講演、教育講演

1. 中畑 龍俊. 特別講演、iPS 細胞研究の今、その可能性と将来展望. 第115回日本小児科学学術集会 平成24年4月20-22日, 福岡
2. 中畑 龍俊. 招待講演、iPS 細胞を用いたこれからの小児医療の可能性. 旭川小児科医会講演会 平成24年5月15日, 旭川
3. 中畑 龍俊. 招請講演、iPS 細胞研究の進展. 第59回日本臨床検査医学会学術集会 平成24年11月29日-12月2日, 京都
4. 中畑 龍俊. 教育講演、小児患者における iPS 細胞の応用. 第49回日本小児アレルギー学会 平成24年9月15-16日, 大阪

国際学会

5. Yanagimachi M, Niwa A, Tanaka T, Oshima K, Saito M Nakahata T. Differentiation of monocytic lineage cells from human iPS cells by using a serum and feeder free

culture method. 10th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (ISSCR), June13-16, 2012, Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan.

6. Niwa A, Saito M, Oshima K, Yanagimachi M, Tanaka T, Kato I, Nakahata T. Human ESC/IPSC-Derived mesenchymal stroma can support hematopoietic progenitors. 10th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (ISSCR), Jun13-16, 2012, Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan.
7. Morishima T, Watanabe K, Niwa A, Tanaka T, Saida S, Kato I, Umeda K, Hiramatsu H, Matsubara K, Adachi S, Nakahata T, Heike T. Induced pluripotent stem cell model of severe congenital neutropenia with HAX1 gene deficiency. 10th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (ISSCR), Jun13-16, 2012, Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan.
8. Yokoyama K, Ikeya M, Nasu A, Tanaka T, Saito M, Umeda K, Nishikomori R, Nakahata T, Heike T, Toguchida J. Understanding the pathology of the arthropathy in chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome by using iPS cells technology. 10th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (ISSCR), Jun13-16, 2012, Pacifico

- Yokohama, Yokohama, Japan.
9. Tanaka T, Saito MK, Takahashi K, Yamanaka S, Nakahata T. Induced pluripotent stem cells from CINCA syndrome patients as a model for dissecting somatic mosaicism and drug discovery. 10th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (ISSCR), Jun13-16, 2012, Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan.
 10. Manabe A, Kikuchi A, Kojima S, Tsuchida M, Hayashi Y, Koike K, Ohara A, Ishii E, Komada Y, Nakahata T. Long-term follow-up of more than 545 children with myelodysplastic syndrome (MDS) and myeloproliferative neoplasms (MPN). VI International Symposium on Myelodysplastic Syndromes and Bone Marrow Failures in Childhood, Nov7-9, 2012, Prague
 11. Honda Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Kojima S, Ito M, Kikuchi A, Nakahata T, Manabe A. Clinic characteristics of 23 children with juvenile myelomonocytic leukemia who developed blast crisis: MDS Committee of LSPHO. VI International Symposium on Myelodysplastic Syndromes and Bone Marrow Failures in Childhood, Nov7-9, 2012, Prague
 12. Hasegawa D, Chen X-j, Hirabayashi S, Ishida Y, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Hama A, Kojima S, Ito M, Nakahata T, Manabe A. Treatment outcome of 67 cases with refractory cytopenia of childhood (RCC): A Prospective Registration Through The Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology (JSPHO). VI International Symposium on Myelodysplastic Syndromes and Bone Marrow Failures in Childhood, Nov7-9, 2012, Prague
 13. Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Saito A.M, Kudo K, Taga T, Iwamoto S., Shimada A, Terui K, MD, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Kigasawa H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Excess reduction of anthracyclines results in inferior event-free survival in core binding factor acute myeloid leukemia in children; A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 54th Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, Dec8-11, 2012, Atlanta.
 14. Suzuki N, Hira A, Niwa A, Saito M, Matsuo K, Nakahata T, Takata M, Yabe M. Mesodermal development from reprogrammed Fanconi anemia cells is affected by ALDH2 enzymatic activity. 54th Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, Dec8-11, 2012, Atlanta

15. Yagasaki H, Watanabe K, Kudo K, Tsuchida M, Shichino H, Morimoto A, Kobayashi R, Yabe H, Kikuchi A, Ohga S, Ito E, Ohara A, Nakahata N, Kojima S. Immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and Cyclosporine for fulminant aplastic anemia. 54th Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, Dec8-11, 2012, Atlanta
16. Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Saito A.M, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Kigasawa H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Appropriate dose modification in induction therapy is essential for the treatment of infants with acute myeloid leukemia; A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 54th Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, Dec8-11, 2012, Atlanta
17. Hasegawa D, Tawa A, Tomizawa D, Watanabe T, Saito A, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Kigasawa H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Attempts to optimize post-induction treatment in childhood acute myeloid leukemia without core binding factors: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 54th Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, Dec8-11, 2012, Atlanta
- 国内学会（一般演題）**
18. 中畑 龍俊. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた難治性疾患の画期的診断・治療法の開発に関する研究. (重点研究成果発表) 平成 23 年度厚生労働省難治性疾患克服研究推進事業研究成果発表会「再生医療技術及び遺伝子治療技術の難治性疾患治療への応用」平成 24 年 1 月 14 日, 大阪
19. 井澤 和司、土方 敦司、西小森 隆太、小原 収、田中 尚子、河合 朋樹、八角 高裕、斎藤 潤、中畑 龍俊、平家俊男. 次世代シーケンサーによる NLRP3 体制モザイクの診断. 第 115 回日本小児科学会学術集会 平成 24 年 4 月 20-22 日, 福岡
20. 石田 宏之、今井 耕輔、本間 健一、田村 真一、今村 俊彦、斎藤 潤、大嶋 宏一、伊藤 雅文、中畑 龍俊、野々山 恵章. 白血球減少、骨髄異形成とリンパ浮腫を呈する GATA-2 異常. 第 115 回日本小児科学会学術集会 平成 24 年 4 月 20-22 日, 福岡
21. 川村 晃久、十河 孝浩、上辻 麻子、加藤 格、長谷川 浩二、戎家 美紀、西田 栄介、中畑 龍俊. 表面マーカーによる初期化成功予測因子の解析. 第 33 回日本炎症・再生医学会 平成 24 年 7 月 5-6 日, 福岡

22. 川村 晃久、十河 孝浩、尾野 亘、加藤 格、長谷川 浩二、中畑 龍俊 . 初期化誘導過程で出現する心筋前駆様細胞を用いた安全かつ効率的な心筋再生療法の確立 . 第 33 回日本炎症・再生医学会 平成 24 年 7 月 5-6 日, 福岡
23. 井澤 和司、西小森 隆太、吉岡 耕平、齋藤 潤、中畑 龍俊、平家 俊男 . CINCA 症候群における NLRP3 体細胞モザイク変異 . 第 33 回日本炎症・再生医学会 平成 24 年 7 月 5-6 日, 福岡
24. 本田 裕子、土田 昌宏、増永 敦子、吉見 礼美、小島 勢二、伊藤 雅文、菊池 陽、中畑 龍俊、真部 淳 : 経過中に急性転化した JMML23 例の検討 ; MDS 委員会のデータベースから(口演) 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 平成 24 年 11 月 30-12 月 2 日, 横浜
25. 才田 聡、渡邊 健一郎、佐藤 亜以子、照井 君典、吉田 健一、奥野 友介、土岐 力、王汝 南、白石 友一、宮野 悟、加藤 格、森嶋 達也、梅田 雄嗣、平松 英文、藤野 寿典、足立 壮一、丹羽 明、中畑 龍俊、伊藤 悦朗、小川 誠司、平家 俊男 . NOG マウスを用いた TAM の病態解析(口演) 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 平成 24 年 11 月 30-12 月 2 日, 横浜
26. Hasegawa D, Chen X-j, Hirabayashi S, Ishida Y, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Hama A, Kojima S, Ito M, Nakahata T, Manabe A. Treatment outcome of refractory cytopenia of childhood(RCC): A prospective registration through the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology(JSPHO) between 1999 and 2008. (ワ-ケシヨツブ) 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 平成 24 年 11 月 30-12 月 2 日, 横浜
27. Yagasaki H, Shichino H, Ohara A, Kudo K, Tsuchida M, Kobayashi R, Ito E, Watanabe K, Kikuchi A, Morimoto A, Yabe H, Ohga S, Nakahata T, Kojima S on behalf of Japanese Childhood Aplastic Anemia Study Group: Outcome of Immunosuppressive therapy in children with fulminant aplastic anemia. (ワ-ケシヨツブ) 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 平成 24 年 11 月 30-12 月 2 日, 横浜
28. 柳町 昌克、丹羽 明、田中 孝之、村田 祐樹、八角 高裕、金澤 伸雄、平家 俊男、中畑 龍俊、齋藤 潤 . iPS 細胞から単球・樹状細胞の分化誘導と疾患 iPS 細胞研究への応用 . 第 5 回自己炎症疾患研究会 平成 24 年 7 月 6 日, 福岡

その他、専門医、一般医等医療従事者への情報提供(シンポジウムの開催、講演等での発表)

29. 中畑 龍俊 . 患者さんから樹立する iPS 細胞を用いた今後の小児医療 . 第 8 回医学生・若手医師のための小児科診療最前線 平成 24 年 6 月 23 日 北野病院 5F(きたのホール)

30. 中畑 龍俊. iPS 細胞を用いた今後の医療の可能性 . 第 23 回小児科血液セミナー 平成 24 年 7 月 19 日, 広島
31. 中畑 龍俊. iPS 細胞を用いた今後の医療の可能性 . 第 7 回信州肝胆膵外科先端医療研究会 平成 24 年 11 月 17 日, 松本
32. 中畑 龍俊. 患者さんから作成する iPS 細胞を用いた今後の医療 . 第 6 回高知県血液・細胞治療研究会 平成 24 年 12 月 15 日, 高知

患者、家族、患者会や一般市民への情報提供（シンポジウムの開催、講演等での発表、マスコミでの発表など）

33. 中畑 龍俊. 小児の難治性血液疾患と iPS 細胞 . 再生つばさの会大阪医療講演会 / 相談会 平成 24 年 3 月 10 日 エルおおさか（大阪府立労働センター）
34. 中畑 龍俊. 難治性血液疾患と iPS 細胞 . 再生つばさの会（再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、発作性夜間ヘモグロビン素尿症患者・家族の会）「横浜医療講演会」 平成 24 年 9 月 8 日 神奈川県総合薬事保健センター
35. 中畑 龍俊. iPS 細胞の今とこれから . 第一回市民公開講座「iPS 細胞こんにちは！～さい帯血は生命のお母さん～」 平成 24 年 11 月 29 日, 東京

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

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Taguchi T, Nagata K, Kinoshita Y, Ieiri S, Tajiri T, Teshiba R, Esumi G, Karashima Y, Hoka S, Masumoto K	The utility of muscle sparing axillar skin crease incision for pediatric thoracic surgery	Pediatr Surg Int	28	239-244	2012
Ohkubo H, Nakajima A, et al	An epidemiologic survey of chronic intestinal pseudo-obstruction and evaluation of the newly proposed diagnostic criteria	Digestion	86	12-19	2012
長谷川 泰浩, 位田 忍, 窪田 昭男 他	Hirschsprung病類縁疾患に対するsynbioticsの投与経験	日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌	26	54	2012
Uchida K, Otake K, Inoue M, Koike Y, Matsushita K, Araki T, Okita Y, Tanaka K, Uchida K, Yodoya N, Iwamoto S, Arai K, Kusunoki M	Chronic intestinal pseudo-obstruction due to lymphocytic intestinal leiomyositis: Case report and literature review	Intractable Rare Dis Res	1(1)	35-39	2012
Suzuki K, Kanamori Y, Sugiyama M, Komura M, Terawaki K, Kodaka T, Takahashi M, Fukami E, Iwanaka T	Plasma citrulline may be a good marker of intestinal functions in intestinal dysfunction	Pediatr Int	54	899-904	2012
Sumida W, Watanabe Y, Takasu H	Strategies for catheter-related blood stream infection based on medical course in children receiving parenteral nutrition	Pediatr Surg Int	28	21-25	2012
Arisue A, Shimojima N, Tomiya M, Shimizu T, Harada D, Nakayama M, Tomita H, Shinoda M, Tanabe M, Maruyama I, Mizuno M, Kuroda T, Wakabayashi G, Morikawa Y	Effect of an omega-3 lipid emulsion in reducing oxidative stress in a rat model of intestinal ischemia-reperfusion injury	Pediatr Surg Int	28	913-918	2012
Alatas FS, Hayashida M, Matsuura T, Saeki I, Yanagi Y, Taguchi T	Intracranial hemorrhage associated with vitamin K-deficiency bleeding in patients with biliary atresia: focus on long-term outcomes	J Pediatr Gastroenterol Nutr	54(4)	552-557	2012
Matsuura T, Kohashi K, Yanagi Y, Saeki I, Hayashida M, Aishima S, Oda Y, Taguchi T	A morphological study of the removed livers from patients receiving living donor liver transplantation for adult biliary atresia	Pediatr Surg Int	28(12)	1171-1175	2012
松井 陽	母子健康手帳に便色見本が掲載された意義	小児科臨床	65(8)	1778-1787	2012

Fuchimoto Y, Morikawa N, Kuroda T., Hirobe S, Kamagata S, Kumagai M, Matsuoka K, Morikawa Y	Vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide chemotherapy resolves Kasabach-Merritt syndrome resistant to conventional therapies	Pediatr Int : official journal of the Japan Pediatric Society	54(2)	285-287	2012
藤野明浩	リンパ管腫（リンパ管奇形）の診断・治療戦略	PEPARS 71, 血管腫・血管奇形治療マニュアル	11	68-77	2012
Matsuoka K, Hayashi S, Urago F, Lihua J. Zhu, Okita H, Sato H, Nakazawa A	Squamous metaplasia in the cyst epithelium of type 1 congenital pulmonary airway malformation after thoracoamniotic shunt placement	Human Pathology	43	1413-1417	2012
Takahashi Y, Kawabata I, Sumie M, Nakata M, Ishii K, Murakoshi T, Katsuragi S, Ikeda T, Saito M, Kawamoto H, Hayashi S, Sago H	Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions using a double-basket shunt.	Prenat Diagn	8	1-6	2012
Tsukimori K, Fujita Y, Morihana E, Fusazaki N	Prenatal images of left hemitruncus in tetralogy of Fallot with an absent pulmonary valve	Pediatr Cardiol.		in press	2013

消化器系疾患分野

ヒルシュスブルグ病類縁疾患（小児例）

1. 概要

ヒルシュスブルグ病は先天的に腸管の神経節細胞が欠如するために腸管蠕動不全をきたし腸閉塞症状を呈する疾患であるが、病変の範囲が限定されておりその診断と治療法は確立されている。一方、ヒルシュスブルグ病類縁疾患(H類縁)は腸管の神経節細胞が存在するにもかかわらず腸管の蠕動不全をきたす疾患の総称で、疾患の稀少性のためその分類や治療方針に関するコンセンサスが得られていない。現在のところ、神経節細胞が正常なもの(CIPS や MMIHS など)と異常なもの(Immaturity や Hypoganglionosis など)に分類するのが一般的である。

2. 疫学

2001-2010年の10年間で353例(平成23年度の一次調査:40000出生に1)

3. 原因

ヒルシュスブルグ病は神経堤からの神経節細胞の遊走分布が途絶したためにおこるとされておりいくつかの原因遺伝子の報告があるが、多様で変異の部位もまちまちであり一元的には解明されていない。一方、H類縁に関しては全く不明である。一部神経節細胞僅少症のなかには後天的原因で腸管神経節細胞が消失するものもあるが原因については不明である。

4. 症状

新生児期から小児期まで急性の腸閉塞や重症便秘として発症するが、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し、長期の絶食、静脈栄養管理を必要とするものが多い。しかし、H類縁疾患には難治性のものと自然治癒傾向のものが混在している。さらにそれぞれの診断基準が定まっていないのが現状である。

5. 合併症

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による敗血症によるショックで突然死亡する症例や、長期にわたる静脈栄養の合併症としての敗血症や肝不全により死に至る。また常時静脈路を必要とするため静脈路が枯渇するという問題点もある。

6. 治療法

蠕動不全の腸管を切除して腸閉塞がおこらない程度の長さで管理し、人工肛門で腸管減圧を行う。長期にわたる静脈栄養と経腸栄養で延命をはかる。小腸移植や肝+小腸移植の適応になる症例もある。症例によっては急性期の腸閉塞の時期を乗り切れば自然治癒傾向をしめすものもあるため保存的治療が奏効するものもある。したがって、重症度の階層化と治療指針の決定が急務である。

7. 研究班

小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成

消化器系疾患分野

慢性特発性偽性腸閉塞症（成人例）

1. 概要

慢性偽性腸閉塞症は全消化管運動機能障害で、物理的な腸管の閉塞を認めないにも関わらず、腸閉塞様症状をきたす原因不明の難治性疾患である。疾患名の如く罹病期間は慢性的、長期にわたり、患者の生活の質を著しく低下させている。我が国での報告例は少数であり詳細は未だ不明である。現時点では治療法は確立されておらず、薬物療法や栄養療法などの対症療法が行われている他、腸閉塞に対しての手術療法が行われた後に再燃をきたし、より難治化した報告もある。海外では小腸移植が行われている。

2. 疫学

過去の研究班の調査で推定全国で 2000 名程度（成人例のみ）

3. 原因

原因不明の特発性と、神経疾患や膠原病に併発する続発性があることが知られている。病理学的には腸神経障害型と腸筋障害型、カハール細胞の異常による型などがあると考えられているが、それ以上の病態は現時点では不明であり、解明が急務と考えられる。

4. 症状

消化管機能低下に伴う下痢、便秘、腹痛、悪心、嘔吐などを日常的に繰り返している症例が多い。そのため食欲不振、栄養吸収障害もあり、体重減少をきたすこともある。また腸閉塞が悪化した場合に入院加療が必要になり、さらに腸管壊死等に伴う重篤な症状をきたすことがある。

5. 合併症

腸閉塞の悪化に伴う腸管壊死、腸管穿孔等、外科的治療を要する病態が発生することがある。また腸内容物停滞による細菌異常繁殖による腸炎、下痢も出現することがある。低栄養のため経管栄養や中心静脈栄養が必要となる症例もある。最も問題となる合併症は慢性的な症状の繰り返しによる生活の質の低下である。

6. 治療法

確立された治療法はない。症状が軽度の場合は食事コントロールのみで経過をみることもある。薬物療法としてはクエン酸モサプリドなどの消化管運動賦活薬や、緩下剤、胃酸分泌抑制薬、漢方薬、抗生物質、整腸剤などが用いられていた。低栄養症例に対しては経管栄養や中心静脈栄養などが行われる。腸閉塞の手術が行われたとの回答もあった。海外では手術療法として腸管移植が行われている報告もあるが、確立された治療法ではない。

7. 研究班

小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成

消化器系疾患分野

胆道閉鎖症

1. 概要

胆道閉鎖症は、新生児期から乳児期早期に発症する難治性の胆汁うっ滞疾患である。炎症性に肝外胆管組織の破壊が起こり、様々なレベルでの肝外胆管の閉塞が認められる。全体の約 85%が肝門部において胆管の閉塞が認められる。また多くの症例で炎症性の胆管障害は肝外胆管のみならず肝内の小葉間胆管までおよんでいる。発生頻度は 10,000 から 15,000 出生に 1 人とされている。1989 年から行われている日本胆道閉鎖症研究会による全国登録には 2010 年までに 2516 例の登録が行われている。

2. 疫学

1989 年から 2010 年までに 2516 例の全国登録が行われている。

3. 原因

原因としては先天的要素、遺伝的要素、感染などの種々の説が挙げられているが未だ解明はされていない。海外からは新生児マウスへのロタウイルス腹腔内投与による胆道閉鎖症類似動物モデルの報告がなされている。しかし国内での追試は成功例の報告がない。病理組織学的検討などでは炎症性変化は Th1 優位の炎症反応であることが示されている。また胆管細胞におけるアポトーシスの亢進などの現象は同定されているものの、このような現象を来す原因は未だ不明である。

4. 症状

新生児期から乳児期早期に出現する便色異常、肝腫大、黄疸が主な症状である。また胆汁うっ滞に伴うビタミン K の吸収障害のために出血傾向を来す場合がある。それに付随して全体の約 4%が脳出血で発症することが知られている。合併奇形としては無脾・多脾症候群、腸回転異常症、十二指腸前門脈などがある。外科的な治療が成功しなければ、全ての症例で胆汁性肝硬変の急速な進行から死に至る。

5. 合併症

術後に発症する合併症としては胆管炎と門脈圧亢進症が代表的なものである。胆管炎は術後早期に発症すると予後に大きな影響を及ぼす。全国登録のデータによると全体の約 40%に胆管炎の発症が認められる。門脈圧亢進症は、それに付随するものとして消化管に発生する静脈瘤と脾機能亢進症が代表的なものである。消化管の静脈瘤は破裂により大量の消化管出血を来す可能性がある。脾機能亢進症は血小板をはじめとする血球減少を来す。また門脈圧亢進症に伴い肺血流異常（肝肺症候群や門脈肺高血圧）が起こりうる可能性がある。

6. 治療法

胆道閉鎖症が疑われる症例に対して、採血検査や手術の画像検索を行う。しかし最終的な確定診断は直接胆道造影が必要である。胆道閉鎖症の診断が確定したら、病型に応じて肝外胆管を切除して、肝管あるいは肝門部空腸吻合術が施行される。上記手術により黄疸消失が得られるのは全体の約 6割程度である。手術で黄疸が消失しない例、術後に黄疸が再発した場合や、上記合併症で著しく QOL が障害されている場合などには最終的に肝移植が必要となる。

7. 研究班

小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成

消化器系疾患分野

非胆道閉鎖新生児胆汁うっ滞症

1. 概要

非胆道閉鎖新生児胆汁うっ滞症とは、新生児から乳児期に発症する閉塞性黄疸を主訴とする疾患の内で胆道閉鎖症が否定された内科的な胆汁うっ滞を来す疾患群である。この疾患群に含まれるものとしては、Alagille 症候群、シトリン欠損に伴う新生児胆汁うっ滞 (NICCD)、PFIC、新生児肝炎などが含まれる。これらの疾患群は以前は特発性の新生児肝炎として診断されていたものである。しかし最近になり分子レベルでの病態解明が進んだ結果、NICCD や PFIC などが新生児肝炎から独立して認知されるようになってきた。

2. 疫学

この疾患群の正確な発症数は未調査である。

3. 原因

Alagille 症候群はその原因遺伝子として JAG1, Notch2 が同定されている。JAG1 が原因のものを 1 型、Notch2 が原因のものを 2 型とされている。NICCD は SLC25A13 の遺伝子産物であるシトリンの欠損により細胞質へのアスパラギン酸供給障害やミトコンドリアへの NADH の供給障害、糖新生障害を生じる。新生児・乳児期では胆汁うっ滞症、高シトルリン血症を生じる。PFIC は胆汁酸トランスポーターの遺伝子異常により発症する。FIC1, ABCB11 BSEP, ABCB4 MDR3 が原因遺伝子として同定されており、それぞれの異常が 1 型、2 型、3 型とされている。

4. 症状

この疾患群に共通する症状は黄疸である。この黄疸は閉塞性黄疸であるため、時にビタミン K 欠乏による出血傾向を伴う場合がある。胆道閉鎖症と重複する部分も多く、鑑別が必要となる。あとは各疾患に特徴的な症状としては Alagille 症候群では肝外徴候としての心血管系の異常、椎体異常、後部胎生環がある。NICCD では高ガラクトース血症、高メチオニン血症を来し、新生児マススクリーニングが発見の契機となることがある。PFIC は乳児期に胆汁うっ滞による肝障害を発症し、その後慢性かつ進行性の経過で通常 10 年以内に肝硬変に至る。

5. 合併症

Alagille 症候群では、黄疸を伴う患者の 1/3 が乳児期以降に胆汁性肝硬変へと進行し、肝移植を必要とする。また移植後にも成長障害や血管奇形による頭蓋内出血の可能性がある。PFIC は PFIC 1 において、肝移植後にも難治な脂肪下痢や成長障害を伴うことがある。NICCD は一般的には予後良好であるが、時に胆汁性肝硬変に至るものや、十数年後に神経・精神的症状を伴った CTLN2 を発症する症例もある。

6. 治療法

胆汁うっ滞を認めた場合は、通常の血液生化学検査、血液凝固検査、アミノ酸分析、胆汁酸分析、各種感染症検査、内分泌的検査や腹部超音波などの検査を行う。Alagille 症候群を検索するためには心エコーによる末梢性肺動脈狭窄の検索や眼科的検索が必要となる。PFIC や NICCD はそれぞれの遺伝子検査が有用である。胆汁うっ滞に対する治療は、凝固障害がある場合にはビタミン K の静脈内投与が有効である。また MCT ミルクや脂溶性ビタミンの補充、UDCA、フェノバルビタールの投与を行う。掻痒感に対しては抗ヒスタミン剤やコレステラミンを投与する。原疾患によっては肝硬変へと進展し、最終的に肝移植を必要とする。

7. 研究班

小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成

消化器系疾患分野

新生児・乳児巨大肝血管腫

1. 概要

新生児および乳児の肝血管腫は、低年齢児にみられる代表的な肝腫瘍の一つである。組織学的には良性腫瘍に分類されるが、全身的な脈管系の形成異常の部分症としても発症する。患児の体重が小さく身体機能が未熟であることに加えて、腹腔の相当の容積を巨大な腫瘍が占拠し、容易に呼吸循環不全を起こすなど、特異な危急的病態を呈する。一般的に血管腫に対する治療としてステロイド、放射線照射、血管塞栓などが提唱されるが、新生児などの低年齢児における肝血管腫の病態は危急的であり、治療は未確立である。

2. 疫学

平成 21 年度の研究班一次調査では全国の小児外科施設で年間 8 例程度が治療。

3. 原因

血管増生、血管形成異常、母体のホルモンの影響など諸説あり。

4. 症状

肝腫大、腹部膨満、呼吸障害、合併症による症状（心不全、出血傾向）など 胎児水腫や子宮内胎児死亡、生後の頭蓋内出血や腹腔内出血による出血性ショックなどの症状を呈する場合もある。

5. 合併症

心不全、Kasabach-Merritt 症候群（消費性凝固障害）： 巨大な肝血管腫は血管床増大による循環系負荷により胎児水腫や新生児心不全を併発し致命的経過をとる。また、血管腫内の微小血管内における凝固因子の消費による凝固障害も、本症に見られる重大な合併症の一つである。

6. 治療法

ステロイド療法、プロプラノロール療法、抗がん剤投与、血管腫塞栓療法、外科手術、肝移植

7. 研究班

小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成

消化器系疾患分野

腹部リンパ管腫及び関連疾患

1. 概要

リンパ管腫は主に小児（多くは先天性）に発生する大小のリンパ嚢胞を主体とした腫瘍性病変であり、生物学的には良性とされる。全身どこにでも発生しうるが、特に頭頸部や縦隔、腋窩、腹腔・後腹膜内に好発する。腹部リンパ管腫の多くの症例では硬化療法や外科的切除等による治療が可能であるが、重症例はしばしば治療困難であり、腸閉塞等の機能的な問題や血尿、慢性的な腹痛、腫瘍による圧迫感などの問題を抱えている。血管病変を同時に有することもあり、診断をより困難にしている。リンパ管腫を病態の一つに含む、より複雑な症候性疾患が知られており、診断・定義についてはまだ不確かなところがある。鑑別を要する疾患として、リンパ管拡張症、Klippel-Weber-Trenaunev 症候群、Blue-Rubber-Bleb Nevus 症候群、Gorham-Stout 症候群などがあり、診断までに非常に長い時間を要する症例もある。

2. 疫学

推定 1,000 人未満

平成 21-23 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「日本におけるリンパ管腫患者（特に重症患者の長期経過）の実態調査及び治療指針の作成」による「リンパ管腫患者の全国実態調査のための予備調査」結果より推定

3. 原因

多くは先天性であり、胎生期のリンパ管の発生異常により生じた病変と考えられており、脈管奇形の一つとして理解することが試みられているが、現時点では証明されていない。

4. 症状

リンパ管腫の多くは頭頸部、体幹、四肢の体表から認められる腫瘍を形成するが、胸腔・腹腔内にあって外観上分かりにくい場合もある。内部に感染や出血を起こし、急性の腫脹・炎症により、特に腹部病変では消化管通過障害や膵炎・胆管炎、水腎症、血尿等の症状を呈することがある。腹腔内から体表までを広範に占拠する病変や実質臓器に浸潤するものもあり、重症度は様々である。

5. 合併症

局所の急性感染、出血、リンパ漏、乳糜腹水、リンパ管腫内出血、腹痛、嘔吐、下痢、血尿等

6. 治療法

外科的切除、硬化療法（ピシバニール、プレオマイシン、高濃度アルコール、高濃度糖水、フィブリン糊等）、抗癌剤（プレオマイシン、ピンクリスチン等）、インターフェロン療法、ステロイド療法など。

7. 研究班

小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成

消化器系疾患分野

顕微鏡的大腸炎（microscopic colitis）（小児例）

1. 概要

顕微鏡的大腸炎は大腸の組織標本を顕微鏡で観察して初めて診断される疾患で、膠原線維性大腸炎（collagenous colitis）とリンパ球浸潤大腸炎（lymphocytic colitis）の2つに分類される。長期にわたり水様下痢の再燃と寛解を繰り返して患者の生活の質を低下させる。詳細な原因は不明であるが、発症にプロトンポンプ阻害薬や NSAIDs の投与が関与していることがであるとされる。現時点での治療法は薬物療法などの対症療法の他、生活習慣を変えることや、原因となりうる薬物の休薬などが行われている。

2. 疫学

欧米では慢性水様下痢の1-2割程度。本邦では小児の報告なく不明。

3. 原因

膠原線維性大腸炎（collagenous colitis）とリンパ球浸潤大腸炎（lymphocytic colitis）のいずれも発症機序は不明である。内視鏡観察では異常所見を認めないことも多く、病理学的には上皮直下に10 μ m以上の膠原線維帯を認める膠原線維性大腸炎（collagenous colitis）と、それを認めないリンパ球浸潤大腸炎（lymphocytic colitis）の2病態が知られているが、それ以上の病態は現時点では不明であり、解明が急務と考えられる。

4. 症状

主症状は長期にわたり繰り返す水様下痢である。基本的には血性の下痢を認めることはない。腹痛を伴うこともある。

5. 合併症

少量の粘血を伴ったり、腹膜炎を合併したりする症例も報告されている。最も問題となる合併症は慢性的な症状の繰り返しによる生活の質の低下である。

6. 治療法

確立された治療法はない。自然軽快することもあるが、ほとんどの症例で再発する。下痢改善のため脂肪食の制限やカフェインに的中止など食事コントロールのみで経過をみることもある。またPPIやNSAIDなど原因となりうる薬剤を服用している場合は休薬する。これらで改善しない場合はあみのサリチル酸製剤を投与し、効果不十分の場合、経口ステロイドを投与することもある。

7. 研究班

小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成

消化器系疾患分野

非特異性多発性小腸潰瘍症（小児例）

1. 概要

非特異性多発性小腸潰瘍症は、非特異的な病理所見にとどまり、肉眼的には浅い潰瘍が多発する疾患で、その臨床像として若年時からの慢性に経過する潜出血とそれによる貧血と低蛋白血症が特徴的である。長期例では小腸の狭窄を伴うことが多い。現時点では有効な治療法が確立されておらず、難治性・再発性の経過を辿る。病変部小腸の切除後も短期間で高率に再発する。

2. 疫学

詳細不明（極めて稀。九州大学において45年間で成人で10例程度）

3. 原因

成因は不明であるが、常染色体劣勢の遺伝形式が推測される例が少なくなく、遺伝的要因の関与が考えられているが、それ以上の病態は現時点では不明であり、解明が急務と考えられる。

4. 症状

若年時からの慢性的持続潜出血による貧血と低栄養状態に起因する易疲労感、浮腫、成長障害を認めるが、消化器症状（下痢・血便）や発熱は少ない。長期例では小腸狭窄による通過障害を認めることがある。

5. 合併症

罹患小腸を外科的に切除しても、残存小腸に短期間に小腸潰瘍や狭窄の再発を繰り返すことが多い。中心静脈栄養療法は潰瘍を治癒させ貧血も改善させるが、潰瘍の治癒に伴う管腔狭小化が起こり、外科手術が必要となることがある。

6. 治療法

確立された治療法はない。貧血と低栄養状態に対する対症療法が中心となる。潰瘍に有効な薬剤はないのが現状であり、サラゾスルファピリジンやステロイドなどの薬物療法も無効である。

7. 研究班

小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成

平成24年度 第1回厚生労働科学研究費 班会議

平成24年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

日時：平成23年7月16日（月・祝） 11時00分 - 15時30分

（全体会議11時00分 - 12時55分、昼食13時00分 - 13時30分

分科会13時30分 - 14時20分、全体会議14時30分 - 15時30分）

場所：[全体会議] 九州大学(病院地区) コラボ・ステーション 視聴覚ホール(2階)

[分科会] 九州大学(病院地区) 総合研究棟 101,102,104,204,205

議題：

全体会議 (11:00-12:55) コラボ・ステーション 視聴覚ホール

1)開会のごあいさつと当班研究について 田口智章

2)研究班構成員、グループリーダーと横断的研究分担者の紹介

3)5つの疾患別グループの進捗状況について

a)ヒルシュスプルング病類縁疾患（小児） 田口智章(10)

b)成人の慢性特発性偽性腸閉塞症 中島 淳(10)

c)先天性胆道閉鎖および新生児胆汁うっ滞症候群 仁尾正記、松井 陽(10)

d)乳幼児巨大肝血管腫 黒田達夫(10)

e)腹部リンパ管腫及び関連疾患 藤野明浩(10)

f)顕微鏡的大腸炎、原因不明小腸潰瘍（成人） 中島 淳(10)

4)疾患特異的iPS細胞による新規治療法の開発の可能性 中畑龍俊(10)

5)ガイドライン作成の経験 友政 剛、松藤 凡(10)

昼 食(13:00-13:30) コラボ・ステーション コミュニティラウンジ

分科会 (13:30-14:20) 総合研究棟 101(c),102(a,b),104(d),204,205

各グループ別に今年度の活動計画について討論

a)b)研究分担の確認、病理、iPSはとりあえずこのグループに参加

c)活動計画、全国調査など

d)再調査の必要性、出生前診断例や胎児治療適応などの検討

e)再調査の必要性、出生前診断例や胎児治療適応などの検討

f)小児例に限定した症例数の調査：日比班との関連

全体会議 (14:30-15:30) コラボ・ステーション 視聴覚ホール

各グループ代表に今年度の活動計画を説明

各グループ代表はコンピュータ持参でお願いします。当日PPに作成をお願いします。

平成 24年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」
ヒルシュスプルング病類縁疾患第2回小委員会

日時： 平成24年9月24日（月） 11時00分 - 17時00分
（10時45分入室可、21時00分まで延長可）

場所： 新大阪丸ビル別館 9-6号室

【出席者】

九州大学医学研究院小児外科	田口 智章
九州大学病院小児外科	家入 里志
九州大学病院小児外科	手柴 理沙
パルこどもクリニック	友政 剛
横浜市立大学附属病院消化器内科	中島 淳
近畿大学医学部奈良病院小児科	虫明 聡太郎
大阪府立母子保健総合医療センター小児外科	窪田 昭男
大阪府立母子保健総合医療センター小児外科	川原 央好
大阪府立母子保健総合医療センター消化器・内分泌科	位田 忍
大阪府立母子保健総合医療センター消化器・内分泌科	池田 佳世
鹿児島大学大学院小児外科	松藤 凡
鹿児島大学大学院小児外科	武藤 充
久留米大学医学部外科学講座小児外科学部門	八木 實
筑波大学医学医療系小児外科	増本 幸二
久留米大学医療センター小児科	牛島 高介
三重大学医学部附属病院小児外科	内田 恵一
京都大学iPS細胞研究所・臨床応用研究部門疾患再現研究分野	中畑 龍俊
京都大学iPS細胞研究所 臨床応用研究部門疾患再現研究分野	桐野 浩輔
大阪大学大学院医学系研究科外科学講座小児成育外科	曹 英樹
国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部・外科	渡邊 稔彦
国立成育医療研究センター病理診断部小児病理学	畑中 政博
久留米大学小児科	関 祥孝
慶應義塾大学医学部小児外科	下島 直樹
九州大学医学研究院小児外科	山崎 智子

【議題】

・ プレゼンテーション

- | | |
|------------------------------|-------------|
| 1) ガイドライン作成にあたって。Minds 訪問の成果 | 手柴 理沙 |
| 2) 最近の論文のレビュー | 手柴 理沙 |
| 3) いままでの本班研究の分類の流れ | 田口 智章 |
| 4) 成人における慢性偽性腸閉塞の変遷 | 中島 淳 |
| 5) 分類に関して | 松藤 凡 |
| 6) 分類に関して | 渡邊 芳夫（代 川原） |
| 7) 分類に関して | 友政 剛 |
| 8) 分類に関して | 川原 央好 |
| 9) H類縁疾患の病理 | 虫明 聡太郎 |

・ 総合討論

司会 友政 剛
松藤 凡

・ 今後の予定

二次調査の進捗状況	田口 智章
研究班への提言	中島 淳

平成 25 年 2 月 10 日

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

第 2 回班会議

日時：平成 25 年 2 月 10 日（日）9 時 00 分～13 時 00 分

場所：久留米ホテルエスプリ 13F ビジネスカンファレンスルーム 3

〒830-0032 福岡県久留米市東町 399 番地

9:00 - 13:00 全体班会議

1. 厚生労働省からのごあいさつ 厚生労働省健康局疾病対策課 課長補佐 田中 桜
2. ガイドライン作成にあたり準備状況(10) 手柴または江角
3. 各研究グループの進捗状況と今後の研究計画
 - 1) 胆道閉鎖、新生児胆汁うっ滞(15) 仁尾、松井、窪田正、北川、葺澤
安藤、橋本、鈴木
 - 2) 肝巨大血管腫(15) 黒田、田村、田尻、前田、土岐
 - 3) 腹部リンパ管腫(15) 藤野、森川、上野滋、岩中
 - 4) 顕微鏡的大腸炎、原因不明小腸潰瘍(15) 中島、牛島、位田、内田
 - 5) ヒルシュスブルング病類縁疾患(35)
 - a) CIPS 松藤、友政
 - b) MMIHS 福澤、曹
 - c) Segmental dilatation 濱田、増本
 - d) IASA 八木実、上野
 - e) Immaturity 田口、家入、三好
 - f) Hypoganglionosis 渡邊、金森、内田
 - g) IND 田口、小林、家入、三好
 - 6) 病理学的検討(10) 中澤、孝橋
 - 7) 胎児診断例の検討(10) 月森、左合
 - 8) 疾患特異的 iPS(10) 中畑、桐野
 - 9) その他発表希望の方は歓迎します。

13:00 - 17:00(最大 18:00 まで延長可能) H 類縁疾患の分類に関するグループ会議

司会：松藤、友政

- 1) H 類縁疾患の分類についていままでの流れのまとめ 田口
 - 2) 成人の慢性偽性腸閉塞症の考え方 中島
- そのほかの演者および討論は司会にお任せします。

小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成-新生児胆汁うっ滞症候群グループ議事次第

日時 平成 24 年 7 月 7 日 17 時 00 分から 19 時 00 分

場所 学士会館 305 号室

グループ構成メンバー (敬称略)

分担研究者

松井 陽	国立成育医療研究センター病院長	出席
蕪沢融司	杏林大学小児外科教授	欠席
仁尾正記	東北大学小児外科教授	出席

研究協力者

虻川大樹	宮城県立こども病院総合診療部部長	出席
工藤豊一郎	筑波大学小児内科講師	出席
佐々木英之	東北大学小児外科講師	出席

協議事項

1. 非胆道閉鎖症新生児乳児胆汁うっ滞疾患の現況

現時点での知見

- 1) 松井班の成果
 - A) 新版便色カードの導入
 - B) 胆道閉鎖症以外の胆汁うっ滞性疾患についての検討
- 2) 須磨崎班の成果
 - A) 新生児肝炎
 - B) シトリン欠損症
 - C) アラジールの全国調査
 - D) PFIC

- E) 胆汁酸代謝異常症
- F) ウイルス性肝炎
- G) 小腸不全・静脈栄養関連肝障害
- H) その他

このカテゴリーにおける今後の展開

- 1) 新生児乳児期胆汁うっ滞性疾患に対するシームレスな診断・治療基準
- 2) 現状調査の必要性

2. 全国調査実施について

調査票試案の説明

- 1) 一次調査と二次調査

調査の実施に向けて

- 1) 対象 案：過去5年間・生後6ヶ月までの乳児
- 2) 方法 送付先は？

3. 今後の作業工程

調査時期

- 1) 一次調査 平成24年10月までに終了できるように
- 2) 二次調査 平成24年度後半に開始できるように

A) 二次調査票の内容の策定

B) グループ内での役割分担

二次調査の解析方法

診断・治療基準策定および報告書作成について

4. その他

会議資料

- 1. 松井班研究報告書
- 2. 須磨崎班研究報告書（回覧）
- 3. 全国調査票試案
- 4. 作業工程案

文責 佐々木英之

胆道閉鎖症の病型分類に関する作業部会議事次第

日時 平成 24 年 7 月 8 日 16 時 00 分から 18 時 00 分

場所 学士会館 308 号室

作業部会構成メンバー（五十音順）

安藤久實	名古屋大学小児外科教授	出席
北川博昭	聖マリアンナ医科大学小児外科教授	出席
窪田正幸	新潟大学小児外科教授	欠席
鈴木達也	藤田保健衛生大学小児外科教授	出席
田口智章	九州大学小児外科教授	出席
仁尾正記	東北大学小児外科教授	出席

オブザーバー

橋本 俊 先生	出席
---------	----

事務局

佐々木英之

はじめに 田口智章教授よりご挨拶

協議事項

1. 現在の BA の病型分類試案について

現在の試案についての説明

現在の試案の問題点

- 1) I 型・II 型と III 型
- 2) 嚢胞形成型 BA と CBD
- 3) 肝門部胆管分類 、 、 について
- 4) 外観が結合織塊で肝内が造影される場合
- 5) 吻合可能型と吻合不能型
 - A) は肝門部吻合になるので経過は III と同じ？
- 6) その他

2. 造影データの集積・解析

α つまり吻合可能型の肝内胆管と β つまり吻合不能型の肝内胆管像
嚢胞形成型 BA と CBD の造影像

根治術時の造影と時期が経過した後の造影像の比較
データ集積の方法

1) 対象

- A) WG 参加施設の状況を確認
- B) 症例が不足していれば他施設をあたる

2) 方法

- A) 調査票方式か
- B) 調査票の記載内容
- C) 全国登録データの活用

3) 調査時期

3. その他

会議資料

- 1. 胆道閉鎖症病型分類試案
- 2. 全国登録における病型などの分布状況

文責 佐々木英之

胆道閉鎖症の病型分類に関する作業部会議事次第

日時 平成 24 年 11 月 1 日 18 時 30 分から 20 時 30 分

場所 静岡コンベンションアーツセンター グランシップ 1002 号

作業部会構成メンバー（五十音順）

安藤久實	名古屋大学小児外科教授	出席
北川博昭	聖マリアンナ医科大学小児外科教授	出席
窪田正幸	新潟大学小児外科教授	出席
鈴木達也	藤田保健衛生大学小児外科教授	出席
田口智章	九州大学小児外科教授	出席
仁尾正記	東北大学小児外科教授	出席

オブザーバー

橋本 俊 先生	欠席
---------	----

事務局

佐々木英之

報告事項

1. 第一回胆道閉鎖症の病型分類に関する作業部会議事録案（平成 24 年 7 月 8 日開催）（資料 1）
2. 作業進行状況：造影データの集積・解析
 - A) 過去の造影所見の検討
過去 5 年間の登録データからの症例抽出（資料 2）
 1. 今後各施設へ協力をお願いを事務局より出す
倫理委員会への申請：すみ
 - B) 長期生存例における肝内胆管像の検討
倫理委員会への申請：作業中
 1. プロトコールについて合意が必要
前回の議事で WG 内での症例ピックアップを行うこと
に：未実施

協議事項

1. 過去の造影所見の検討について

A) 造影所見の検討

造影所見について写真を送ってもらう

1. 統一した見解で所見をとることができる
2. 写真をどのように送ってもらうかを詰める必要有り

(ア) デジタルデータか写真そのものか

チェックリストで回答してもらうのか

1. 見解の統一性が欠ける可能性あり
2. 協力が得られやすいかもしれない
3. チェックリストの内容を確定する必要有り

B) 肝生検所見との照合

(ア) 肝生検の所見をどのようにとるか

(イ) 上記の造影の所見と同様の問題

C) 臨床データとの照合

(ア) どの程度の臨床データを送ってもらうべきか？

2. 長期生存例における肝内胆管像の検討について

A) MRCP のプロトコールについて

B) MRCP の所見をどのようにとるか

(ア) 画像をみて所見をとる

(イ) チェックリストで回答

(ウ) 臨床データの照合は行うか

行うのであればどの程度の臨床データと照合すべきか

平成25年胆道閉鎖症全国登録「登録運営管理委員会」

日時 平成25年2月2日13時00分から15時00分
場所 サピアタワー10F 東北大学東京分室 会議室C

委員会構成メンバー（五十音順）

安藤久實	名古屋大学小児外科教授	出席
猪俣裕紀洋	熊本大学小児外科・移植外科教授	出席
福澤正洋	大阪府立母子保健総合医療センター総長	出席
松井 陽	国立成育医療研究センター病院長	出席
仁尾正記	東北大学小児外科教授	出席

事務局

佐々木英之

報告事項

1. 全国登録の現状（資料1）
2. 登録オンライン化に関するこれまでの作業内容（資料2）

協議事項

1. 全国登録における評価項目（資料3）
primary end-point と secondly end-point
2. オンライン登録のフォーム策定（資料4）
初回登録
追跡登録
移植登録
台帳
3. オンライン登録移行への工程（資料5）
4. その他

文責 佐々木英之

小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成

分担課題「腹部リンパ管腫及び関連疾患」

分担研究班

- ・藤野 明浩（慶應義塾大学医学部・小児外科）
- ・森川 康英（国際医療福祉大学病院・小児外科）
- ・上野 滋（東海大学医学部・外科学系小児外科学）
- ・岩中 督（東京大学大学院医学系研究科・小児外科）
- ・左合 治彦（国立成育医療研究センター・周産期センター）

研究の目的

- ・腹部のリンパ管腫及び関連疾患の診断・治療指針の作成

現在の状況

- ・平成 21-23 年度に同じ研究班にて「日本におけるリンパ管腫患者（特に重症患者の長期経過）の実態調査及び治療指針の作成に関する研究」が行われた。
- ・平成 21-22 年度に 14 の全国の小児外科各施設にて診療録調査「リンパ管腫患者の全国実態調査のための予備調査」。610 例登録。経過・病態の調査。
- ・平成 23 年度から「リンパ管腫の重症・難治性診断基準」作成のための全国調査>を行っている。現在約 1450 例登録。診断基準案作成中。
- ・引き続き診断基準案の検討。
- ・小児リンパ管疾患（リンパ管腫以外）の調査研究開始予定。

研究計画

- ・現在までの登録データを腹部に関して抽出し総括。
- ・前研究の総括を引き続き行う。
- ・リンパ管腫以外のリンパ管関連疾患について現状再調査。
- ・周産期における関連疾患の調査。

「腹部リンパ管腫及び関連疾患」班会議事録

平成 24 年 7 月 16 日

於 九州大学医学部

コラボステーション I 1 階ラウンジ

司会：藤野

参加者自己紹介

藤野 明浩 (慶應義塾大学)
上野 滋 (東海大学)
岩中 督 (東京大学)
左合 治彦 (国立成育医療研究センター)
住江 正大 (国立成育医療研究センター)
木下 義晶 (九州大学)

目的と計画についてディスカッション

<腹部リンパ管腫及びリンパ管関連疾患について、実態把握とガイドライン作成は可能か？どこを目標にするか？>

(岩中)

- ・リンパ管腫についてはエビデンスレベルの高い論文がない(藤野)。ガイドライン作成は難しい(岩中)。
- ・コンセンサス中心となる。どのように肉付けするか(岩中)。
- ・Minds の吉田先生(小児救急、岩中先生ご推薦)に参加して頂くのがよいだろう。(会議後、友政先生より、田口班全体で申し入れするのでコンタクトは待つようにと指示あり)
- ・目標として1年間で臨床像をまとめて、2年目で「提言」「簡単な指針」「診断治療の手順」作成にこぎつける。
- ・今までの調査とは別に、胎児の症例、生まれてからの新生児など集め

る様になる。

- ・ 予後調査が必要であるが、観察期間の設定・調査が難しい。
- ・ 文献で腹部リンパ管腫に関連した症例を集めることは意義がある。
- ・ 腹部リンパ管腫関連の文献をレビューする必要がある。
- ・ 文献から作成する指針、診断・治療手順を考えるべき。(テーマを拾って分担する)
- ・ 日本の症例として、前回調査及び補充のこれからの調査をまとめ、文献データと比較検討する。

(左合)

- ・ 臼井班の胎児の低形成肺の調査に潜り込み一緒に腹水症例をピックアップするのは無理だろう。
- ・ 胎児診断症例については現在までのデータを先に調べて、何が必要なデータかを確認して調査をし直すのがいいだろう。
- ・ 胎児死亡例などは前調査には出てこない。
- ・ 診断と治療の手順(胎児診断例またその他など。)

(上野)

- ・ 前データを班員みんなで見、調査研究追加の項目などを検討する。
- ・ 全調査で登録していない施設も含めて、腹部症例に限って症例登録を集めた方がよい(岩中)。

<その他>

【倫理委員会について】

- ・ 今まで研究中心であった成育医療研究センター、共同研究施設であった、慶應・東海・東京大学については前調査が倫理審査済みである。
- ・ ただし、期限が切れている可能性あり(藤野)。

【HA & VA 研究会、形成外科領域の症例について】

- ・ 形成外科領域、血管腫血管奇形研究会所属施設で、小児外科と接していない腹部リンパ管腫症例があり、ガイドライン作成にあたっては必ず

折衝が必要になると思われる（藤野）

- ・コンセンサスを得る要に早めにコンタクトを取る（藤野）

研究計画

既存データ・文献の整理

- 1, 先ず、前調査の生データ（腹部について）を班員に送付し（8月初旬まで）各班員がデータを吟味・検討する。
- 2, 各班員が追加調査必要項目等を考案し、それを集積する。（9月中）
- 3, 注目すべきデータにつき文献レビューを行なう。
- 4, 整理後、追加検討項目につき症例調査の準備を進める（11月以降）
- 5, 本年末までに既に収集済みデータについて傾向などをまとめる（12月）

ガイドライン（手引き？）の作成

- 1, 既存データ・文献整理の後、症例調査（平成25年1月以降）
- 2, 平成26年度以降の研究継続へ向けた準備
- 3, 来年末にはガイドラインの手前「診断・治療の手順」提言のようなものを作る（平成25年12月）

担当

統括・・・藤野・上野・森川

胎児診断について・・・左合、住江

ガイドラインに向けて指導・・・岩中、森川

検討項目に関する文献検索等・・・上野、岩中、藤野、木下

中央とのパイプ役・・・木下

次回会議について

9/21（金） 18:00 慶應義塾大学医学部

以上

平成24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業
「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

「腹部リンパ管腫及び関連疾患」分担研究班
平成24年度 第二回班会議
議事録

平成24年9月21日 18:30～20:30
於 慶應義塾大学医学部
臨床研究棟1階ラウンジ

参加者

上野、岩中、木村、住江、木下、藤野（6名）

議題

1, 第一回会議議事録確認

前回議事録をスライドにて確認した。特に異論はなし。

2, 進捗状況確認～計画見直し

・藤野より配付資料の説明。(データの見方、及び重症・難治性度診断基準作成のための全国調査の統計による難治性度基準の説明)

・Endpoint をしっかり考えて研究を進めるべきであり、そこを間違うとあまり意味をなさないだろう(岩中)

・興味深い腹部のリンパ管腫に関する治療経験(angiosarcoma、京都のope症例等)

・最終的に治療ガイドラインのようなものを作るに当たり、meta-analysis のようなことは出来ないだろう。作り方もよく検討すべきである。

- ・治療 strategy の recommendation などについても、症例を分類するために重症度・難治性の基準が必要となるだろう。

- ・そのために、腹部リンパ管腫について、既存のデータ（238 症例）を用いて重症・難治性度診断基準を作成してみる。

- ・それを元にデータを再度見直してみる。

- ・その上で、どの範囲の症例を対象にするかはまだ分からないが（難治性と診断された症例のみか、238 例全部か等）、二次調査を行って問題への解答を得る。

- ・文献サーチ by 木下 Dr. （プリント資料配布）

keyword を lymphangioma, abdominal として 500 件サーチ。

腹部のみの検討論文は非常に少ない。硬化療法の報告はみられなかった。

後腹膜、骨盤等他の keyword もサーチしてみる必要あり。

- ・胎児診断の有用性について

臨床的には、胎児期に診断されたリンパ管腫に対する出生前診断の特別な有用性はないように思われた。（頸部症例では出産法などの選択に影響あり。

現在のデータ、二次調査結果より、胎児診断症例をピックアップしてから、もう一度検討する。

4, 今後の予定

- ・ 次回会議予定

11月3日(土) 時間未定 於静岡

(日本小児外科学会秋季シンポジウムに合わせて行う。)

(配布資料)

- 1, 予備調査調査票(2009年予備調査)
- 2, 予備調査結果(予備調査結果)
- 3, 重症・難治性度診断基準設定のための全国調査(症例入力1~5)
- 4, まとめ(腹部20120814)
- 5, 田口班第1回班会議(2012.7.16)
- 6, 文献サーチ結果(pubmed)(木下 Dr.持参)

尚、今後資料については Dropbox を利用してファイルを共有出来るようにする予定である。

以上

平成24年9月24日
慶應義塾大学医学部 小児外科
藤野 明浩

平成24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業
「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

「腹部リンパ管腫及び関連疾患」分担研究班
平成24年度 第三回班会議
議事録

平成24年11月3日 9:50～11:20
於 静岡県コンベンションアーツセンター
グランシップ 11階 ラウンジ

参加者

岩中、木村、藤野（3名）

議題

1, 第二回会議議事録確認

前回議事録をスライドにて確認した。特に異論はなし。

2, 前回宿題であった腹部リンパ管腫に関する難治性診断基準を全国調査から統計的に解析した結果を確認した。(資料: 20121022 腹部スコア案)

- ・ 難治性か否かで統計的有意差のあった項目は「罹病期間(年)」、「病変数3以上」、「治療効果わずかに縮小・不変・増大」、「完全切除不能・部分切除不能」であった。これらにOdds比に基づいてスコア化を行った。

・ スコアリング

罹病期間(年) × 1
+ (病変数3以上) × 6
+ (治療効果わずかに縮小・不変・増大) × 5
+ (完全切除不能・部分切除不能) × 3

すると10-13点あたりで感度70%弱、特異度が約90%となり最も妥当な診断

ラインであった。

- これに次に有意差の大きかった「四肢の運動障害中等度以上」というラインを加えても、感度・特異度はほとんど変化なかった。これはこの項目が上記の4つの難治性との関連が有意な項目のいずれかとほぼ完全に連動する結果となったためと考えられる。

3, 今後の方針

- このアンケート結果だけから当研究班の求めるべき結果を導くのはむずかしいだろう。もう少し焦点を絞った調査をする必要がある。
- そのために、もう一度過去のデータを見直し、部位別（腹部の中で）症状や治療効果との関係を列挙してみて、調べるべき点について検討する。（次回班会議での課題）
- その上で関連項目をクリニカルクエスチョンとして、文献サーチしガイドライン作成手順に則り整理する。それにアンケート調査結果を加える。
- 2年間の最終目標は、腹部リンパ管腫（乳糜腹水も含むかも）について部位、症状等から治療効果などのアンケート結果を踏まえた一つのガイドラインのようなものを作成する、とするのがよいだろう。（難治性の診断基準もそういった客観的データの方から出てくるだろう。）
- 調査結果は他にないデータとして発信できるだろう。
- 来年度末までの大まかな日程
次回12月に過去データの検討、検討すべき項目の立案開始。
年度内に協議を重ね、アンケートを完成。
新年度には全国調査を開始する。（以前に調査済んでいる施設を含む）
その際には謝金を準備する。症例数は恐らく500程度と見込まれる。
秋頃にはデータを集計して指針をつくる。

4, 今後の予定

- ・ 次回会議予定

12月3日(月) 18時頃 東京駅付近

出席可能人数が少ない場合の option として 12月2日(日)(横浜:小児がん学会の後)

(配布資料)

- 1, 20121022 腹部スコア案 (電子ファイル)
- 2, スクリーンショット 2012-11-03 9.46.19 (腹部表在・深部の難治性について)(電子ファイル)
- 3, 症例登録ページ例 (1-5) (電子ファイル)
- 4, 第2回腹部リンパ管腫及び関連疾患班会議事録 (電子ファイル)
- 5, 文献サーチ結果 (pubmed)(木下 Dr.)(プリント)

以上

平成 24 年 11 月 3 日

慶應義塾大学医学部 小児外科
藤野 明浩

平成24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業
「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

「腹部リンパ管腫及び関連疾患」分担研究班
平成24年度 第四回班会議
議事録

平成24年12月3日 18:00～20:00
於 「八重洲倶楽部」内第10会議室

出席者：4名

岩中督（東京大学小児外科）

木村修（京都府立医科大学小児外科）

住江正大（国立成育医療研究センター胎児診療科）

藤野明浩（慶應義塾大学医学部小児外科）

議事録

1, 第三回会議議事録確認

2, 検討事項

・「難治性」の定義は？

前リンパ管腫研究班の調査結果より得られる難治性の予想関連因子のオッズ比によるスコアリングでは、難治性感度が低く、今回の調査対象とすべき症例の定義にそのまま用いることは出来ない。よって研究班にて定義づけを行って調査をし、妥当性はその結果から検討する形にするのがよいだろう。

・「腹部難治性リンパ管腫および関連疾患」の対象をどこまで広げるか？

a. 少なくとも腹部に病変がある（他の部位にもあってもよい。体表も対象とする。）

- b. 腹部の病変が有症状である（慢性的でも時々出現でもよい）
- c. 根治療法が困難である（1回の手術で完全切除出来てしまうものは含まない）
- d. 根治までの期間が〇年以上（治療経過が困難であった症例を拾う）
- e. 国内で OK-432 治療が保険適応となった 1996 年以降の受診患者
- f. 発症年齢が 15 歳以下

その他、入力者が理由をもって登録すべきであるとする症例

Klippel-Trenaunay 症候群で骨盤内や会陰部に症状があるものも対象。フォロー中に症状が後で出てきたものも含む。そのあたりは対象範囲を広げて考える。また難治性乳糜腹水なども対象とする。（手術による二次性の乳糜腹水については議論されていない。）

・調査項目について

まず Clinical Question を設定する必要がある。それに基づき、調査項目を挙げる。アルブミン値などラボデータも含むとよい。Clinical Question とそれに関連する調査項目を各班員が次回までに列挙して藤野へ提出。次回の検討事項とする。

・胎児診断リンパ管疾患について

リンパ管腫の胎児診断症例は経験的には非常に少ないように思われる。胸水のない胎児腹水で結局リンパ管疾患であるという症例も経験されない。（前研究班の調査結果では腹部リンパ管腫 125 症例中 9 例であった。）実際に胎児診断症例がどれくらいあるか国立成育医療研究センターとその他の出産数の多い病院における状況を調べる。

「いずれにせよ出生後には小児外科への依頼があり、小児外科側からも把握は出来るのではないか？」という意見あったが、実際の症例頻度などを知るのに参考になるだろう。

4 , 今後の予定

次回会議日程

平成 25 年 1 月 15 日 (火) 18 時

【予定議題】

- ・ 調査対象の定義
- ・ 調査目的となる Clinical Question の決定と Answer を得るための調査項目の考案
- ・ 胎児診断症例の実際の発生頻度

(可能であれば、統計専門家、データマネージャに出席してもらう)

次々回会議

平成 25 年 2 月 10 日 (日) 9:00-13:00 田口班全体の班会議
研究進捗状況を報告予定

(配布資料)

- 1 , 第 3 回腹部リンパ管腫及び関連疾患班会議事録
- 2 , 20121022 腹部スコア案
- 3 , 症例登録ページ例 (4 枚)
- 4 , 腹部リンパ管腫問題点に関するまとめ
- 5 , 文献 2 種

以上

平成 24 年 12 月 7 日

文責 藤野 明浩

平成24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業
「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

「腹部リンパ管腫及び関連疾患」分担研究班
平成24年度 第五回班会議
議事録

平成25年1月7日 18:00～20:00
於 「八重洲倶楽部」内第10会議室

出席者

上野滋（東海大学小児外科）
岩中督（東京大学小児外科）
木下義晶（九州大学小児外科）
住江正大（国立成育医療研究センター胎児診療科）
藤野明浩（慶應義塾大学医学部小児外科）
以上 5名

（可能であれば、統計専門家、データマネージャも出席の予定だったが、実際に調査票のたたき台が出来てからの方が効率的と考えられたため出席依頼せず。）

議事録

1, 第四回会議議事録確認

・特に指摘事項なく承認。

2 , クリニカル・クエスチョンについて

資料 5 に沿って議論した。

<対象疾患について>

- ・ 前回班会議において調査対象の「難治性」について研究班からある程度絞って登録をしてもらうことを計画した（第四回議事録参照、下記の a-f）が、予想される登録症例数は 300 例程度であり多すぎて困ることはないだろうということ、客観的解析をするためには軽症も含めてデータを収集しておいた方がよい、と考えられることから第四回で提案された以下の a-f のうち b-d を削除することとなった。
 - a. 少なくとも腹部に病変がある（他の部位にもあってもよい。体表も対象とする。）
 - b. ~~腹部の病変が有症状である（慢性的でも時々出現でもよい）~~
 - c. ~~根治療法が困難である（1 回の手術で完全切除出来てしまうものは含まない）~~
 - d. ~~根治までの期間が〇年以上（治療経過が困難であった症例を拾う）~~
 - e. 国内で OK-432 治療が保険適応となった 1996 年以降の受診患者
 - f. 発症年齢が 15 歳以下

- ・ 対象疾患はリンパ管腫、リンパ管腫症、乳び腹水とその他のあらゆるリンパ管疾患とした。
 - 、リンパ管腫・リンパ管腫症（後腹膜、腸間膜、大網、各臓器、腹壁など腹部に病変があるものすべて）
 - 、Klippel-Trenaunay 症候群で腹部に病変があるもの
 - 、乳糜腹水（二次性を除く）
 - 、その他リンパ管疾患

- ・ 調査票（Web 調査）の中で、入力者が病変部位を選択出来るようにする。また部位毎に異なる調査項目が必要となるが、これは Web 調査票上で選択肢にひ

も付けが出来る。

< Clinical Questions >

- ・ 列挙した上野案・木下案 CQ について個別に議論した。
- ・ 調査票内では列挙した CQ をそのまま質問にするのではなく、結果から CQ に関する答えを導ける様にする。
- ・ question 形式としては yes or no で回答できるものがよいが、必ずしもすべてがそうではない。(資料5 腸重積のガイドラインの CQ 参照)
- ・ CQ に対する回答を得るのに、エビデンスレベルの高い論文はほとんどないことが分かっているため、最終的には当研究結果に文献的考察を加えるような形で情報をまとめるというのが実際のところだろう。

【疾患分類・疾患名・定義・診断基準など】

- # 1 腹部リンパ管腫の種類と頻度は？
 - ・ 頻度については疫学の項目に入る。ここで言う種類は部位と関連するもの(後腹膜・腸間膜・大網など)
- # 2 腹部リンパ管腫の難治性度の評価・診断基準は？
 - ・ これは調査の結果導き出す。
- # 3 腹部リンパ管腫と診断した根拠は？
 - ・ 検査の項目とも関連する。
 - ・ どの検査で判断したのか。臨床診断なのか、画像診断(の種類)なのか、病理診断なのか(生検、切除) など。

【症状】

- # 4 腹部リンパ管腫の症状・合併症は何か？
 - ・ 質問票の中で列挙する。
 - ・ この疾患に直接関連する症状なのか、合併症なのか判断が難しいものもあるが、区別せずにその症状の有無を問えば良い。(例：成長障害)
- # 5 臨床症状、臨床所見と難治度は関連するか？
 - ・ こういった疑問に対して、調査結果を解析して回答が出来るようにしたい。

【診断方法・検査】

3 腹部リンパ管腫と診断した根拠は？

・【疾患分類・疾患名・定義・診断基準など】の項目参照

6 腹部リンパ管腫の画像診断にはMRIを行うべきか？

7 腹部リンパ管腫のフォローはMRIで行うべきか？

8 腹部リンパ管腫の診断（病態の把握）に用いられる検査は？

9 臨床検査所見と難治度は関連するか？

- ・ # 6-9 のような問いに対する回答は難しいが、当研究においては、実際にどういった症例に対してどの検査が、どれくらいの間隔で用いられているか、などを調査した結果をまとめればよいだろう。MRI(造影有無)、CT(造影有無)、US、リンパ管シンチグラフィなど。

【治療】

10 腹部リンパ管腫の治療に手術は有用か？

11 腹部リンパ管腫の手術に腹腔鏡手術を積極的に導入するべきか？

12 腹部リンパ管腫の治療にOK432局注は有用か？

13 腹部リンパ管腫の治療にブレオマイシン局注は有用か？

14 腹部リンパ管腫の治療にリンパ管静脈吻合は有用か？

15 腹部リンパ管腫の治療方法にはどのような方法があるか？

16 腹部リンパ管腫に対する有効な治療法は何か？

17 腹部リンパ管腫の手術適応はどのような場合か？

18 広範な腸間膜リンパ管腫は局注療法を第一選択とする？

- ・ # 10-19 については、調査票に治療を列挙、効果についても記入してもらった上で、結果をまとめる。

19 難治性乳糜腹水、リンパ管腫症に対してミノマイシン注入は有用か？

20 難治性乳糜腹水、リンパ管腫症に乳糜叢結紮は有用か？

- ・ # 15, 16 についても調査票の選択肢を工夫する。
- ・ サンドスタチンの投与量、期間など。
- ・ 乳び腹水についてはリンパ管腫とは別の調査とするべきだろう。

21 腹部リンパ管腫の感染時には抗生剤投与を第一選択とするか？

- ・ これは通常のリンパ管腫に対する治療とは別個に情報を集めた方がよいと考えられる。感染時に手術に踏み切るタイミングなど回答が集められ

ると CQ として意義が大きい。

【疫学・病因】

- # 1 腹部リンパ管腫の種類と頻度は？
- # 2 2 小児腹部リンパ管腫のわが国における発生頻度（数）は？
 - ・腹部のリンパ管腫症例は多くは小児外科で治療する事になるはずが、成人発症例もあり、総数を捉えるのは難しいだろう。当調査法では困難と思われる。
- # 2 3 腹部リンパ管腫の成因は？
 - ・調査からは回答が得られないだろう。CQ からは除く。
- # 2 4 出生前発見例の頻度（数）は？
 - ・【出生前診断】の項参照。
- # 2 5 腹部リンパ管腫の性差はどうなっているか？
 - ・調査結果から回答は得られるだろう。

【予後】

- # 2 6 胎児期発見のリンパ管腫はまず待機的に経過観察か？
- # 2 7 腹部リンパ管腫は臨床症状がなければ待機的に経過観察でよいか？
- # 2 8 腹部リンパ管腫による死亡数はどれくらいか？
 - ・# 2 6-2 8 には、各症例の治療結果や経過観察結果を集計して回答する。十分な数が得られない可能性あり。
 - ・改善具合は調査票で段階付けに工夫する。治療効果には実際の病気の程度と主治医や患者・家族の満足度も大きく関与する。
- # 2 8 腹部リンパ管腫の治療合併症にはどのようなものがあるか？
 - ・【症状】、【治療】の項目とも関連。調査票では各治療に質問をひも付けする。
- # 2 9 腹部リンパ管腫のある患児の成長はどうなっているのか？
- # 3 0 出生時身長体重は？（体重はあてにならない？）
- # 3 1 治療時の身長体重は？（体重はあてにならない？）
 - ・必ずしもデータが得られない症例が多いと予想される。

【出生前診断】

26 胎児期発見のリンパ管腫はまず待機的に経過観察か？

- ・破裂とともに消失した例や開窓術のみで軽快した症例などが挙げられたが、症例がある程度集まれば治療選択に参考となるデータが出来る。

<胎児診断リンパ管疾患について>

- ・リンパ管腫の胎児診断症例は経験的には非常に少ない。住江 Dr. プライベート調査にて大阪府立母子、聖隷浜松、長良医療、兵庫こども、NCCHD に訊いたところ胎児診断のリンパ管腫症例は1例しか挙がらなかった。
- ・乳び腹水についてはどこの施設でも胎児腹水症例の経験はあるようである。
- ・胎児診断症例で治療が必要でしかも難治性のものが、生後小児外科に診療依頼がないことはあり得ないと考えられ、生後症例の調査で捉えられると考えられる。産科に症例調査を依頼するのは「労多くして功少なし」なので、産科側からの調査は行わない。
- ・胎児診療科としての立場からのCQを改めて列挙する。

3, 第2回田口班全体会議での報告内容について

- ・現在までの班会議の経過、前研究を腹部に応用した難治性度スコアの結果と考察、最終的な到達目標などを報告する。

4 , 今後の予定

- ・ 次回班会議日程

日時：平成 25 年 2 月 10 日（日）8:00 – 9:00

場所：久留米ホテルエスプリ 13F ビジネスカンファレンスルーム 3
（第 2 回田口班会議<9-13 時>の直前に同じ会議室で行う）

- ・ ガイドライン作成に必要なエビデンスレベルの高い論文はないことが予想されるが、少なくとも当調査研究と関連する文献の検討は必要。文献サーチをもう一度行う（前回の調査を改訂、担当木下）。出てきた論文は班員に振り分けて内容を確認する作業を行う。
- ・ 本年度中に調査票、Web 調査ページを作成し、新年度から登録開始予定。

配布資料

- 1 , 第 4 回腹部リンパ管腫及び関連疾患班会議事録
- 2 , クリニカル・クエスチョン岩中案
- 3 , クリニカル・クエスチョン上野案及び e-mail
- 4 , クリニカル・クエスチョン木下案
- 5 , 腹部リンパ管腫及び関連疾患に関する CQs
- 6 , 腸重積ガイドライン CQ

以上

平成 25 年 1 月 18 日

文責 藤野 明浩

平成24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業
「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

「腹部リンパ管腫及び関連疾患」分担研究班
平成24年度 第六回班会議
議事録

平成25年2月10日 8:15～8:45
於 久留米ホテルエスプリ 13F
ビジネスカンファレンスルーム3

出席者

上野滋（東海大学小児外科）
岩中督（東京大学小児外科）
木下義晶（九州大学小児外科）
藤野明浩（慶應義塾大学医学部小児外科）
以上 4名

議事録

- 1 ,
前回議事録を確認しつつ進捗確認及び今後の方向確認
- 2 ,
調査対象（疾患、期間、年齢等）の確認。異論なし。
（第5回会議の議事録参照）
- 3 ,

クリニカル・クエスチョンをまとめた（資料2）。追加あれば適宜加える。

4 ,

胎児診断症例の調査は胎児診療科側からでなく、出生後症例の側から集める。（その後総会にて胎児診断の側から症例調査を行う計画の報告あり。そうであればそちらからのピックアップも試みるのが良いと思われる。）

5 ,

関連論文の調査は、木下先生が抄録集を作成してすでにメールにて全員に配布した。

チェック項目素案に適宜項目追加して抄録をまずチェックする（3月末まで。木下先生担当）

成人症例の報告も除外しない。

6 ,

症例調査の項目については2年前のリンパ管腫全国調査を元に加えて作成。すでにウェブサイトを作る会社と契約済み。年度末まで（藤野）

7 ,

次回会議

4月13日（土）福岡の外科学会会期中（10-12時あたりか）に時間を見つかる予定。

- ・年度始めのWeb症例調査開始のための内容の確認
- ・抄録まとめとその後の進め方確認

8 ,

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」班会議（9:00～13:00）においての藤野の発表に対して意見交換あり。

会の冒頭に説明があったが、最近「難病」や「小児慢性疾患」の見直しが行われており、国の方針としては新たにこれに値する稀少疾患を認定しようという動きがある。それにより4年前に多くの稀少疾患に関する調査研究が

始まった。田口班での研究対象疾患はそれぞれ難病候補である。その中でリンパ管腫も申請により難病として指定される可能性がある。

現在の研究は「腹部」を対象とした研究であるが、難病としての申請は腹部のみではなく、「リンパ管腫」として申請すべきだろう、という点では概ね一致していた。厚労省から参加した田中先生も昨年まで研究班として行われたものであり、問題ないだろうとのことであった。

「リンパ管腫」を「リンパ管奇形」と呼ぶことが増えてきているおり、こういった用語の問題や血管腫・血管奇形研究班との整合性なども今後考慮すべき問題として挙げられた。

配布資料

- 1 , 第 5 回腹部リンパ管腫及び関連疾患班会議事録
- 2 , クリニカル・クエスチョンまとめ
- 3 , 欠
- 4 , 文献チェック項目
- 5 , 発表内容（電子ファイル）

以上

平成 25 年 2 月 11 日

文責 藤野 明浩

小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成研究班			
区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	田口 智章	九州大学医学研究院小児外科	教授
研究分担者	中島 淳	横浜市立大学附属病院消化器内科	教授
	窪田 昭男	大阪府立母子医療センター小児外科	主任部長
	福澤 正洋	大阪府立母子保健総合医療センター	総長
	松藤 凡	鹿児島大学大学院小児外科	教授
	渡邊 芳夫	あいち小児保健医療総合センター小児外科	副センター長
	金森 豊	国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部・外科	医長
	八木 實	久留米大学医学部外科学講座小児外科学部門	主任教授
	濱田 吉則	関西医科大学附属枚方病院小児外科	教授
	増本 幸二	筑波大学医学医療系小児外科	教授
	牛島 高介	久留米大学医療センター小児科	准教授
	位田 忍	地方独立法人大阪府立病院機構 大阪府立母子保健総合医療センター消化器・内分泌科	主任部長
	内田 恵一	三重大学医学部附属病院小児外科	医療福祉支援センター 部長・准教授
	中澤 温子	国立成育医療研究センター病理診断部	部長
	孝橋 賢一	九州大学医学研究院形態機能病理学、外科病理学	助教
	中畑 龍俊	京都大学iPS細胞研究所・臨床応用研究部門 疾患再現研究分野	副所長・特定拠点教授
	家入 里志	九州大学大学病院小児外科	講師
	仁尾 正記	東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野	教授
	松井 陽	国立成育医療研究センター	病院長
	安藤 久實	名古屋大学医学部 小児肝・胆・膵外科	教授
	北川 博昭	聖マリアンナ医科大学小児外科	教授
	窪田 正幸	新潟大学医歯学系小児外科学	教授
	藤澤 融司	杏林大学医学部小児外科学	教授
	鈴木 達也	藤田保健衛生大学小児外科	教授
	黒田 達夫	慶應義塾大学外科学(小児外科)	教授
	田尻 達郎	京都府立医科大学医学研究科小児外科	教授
	田村 正徳	埼玉医科大学総合医療センター 小児科・総合周産期母子医療センター	教授・センター長
	前田 眞作	自治医科大学医学部外科学講座小児外科学部門	教授
	土岐 彰	昭和大学医学部外科学講座小児外科学部門	教授
	月森 清巳	福岡市立こども病院産科	科長
	藤野 明浩	慶應義塾大学医学部小児外科	講師
	森川 康英	慶應義塾大学医学部小児外科	非常勤講師
	岩中 督	東京大学大学院医学系研究科小児外科	教授
上野 滋	東海大学医学部外科学系小児外科学	教授	
左合 治彦	国立成育医療研究センター周産期センター	センター長	
研究協力者	小林 弘幸	順天堂大学総合診療科・病院管理学研究室 漢方医学先端臨床センター	教授
	友政 剛	バルこどもクリニック	院長
	虫明聡太郎	近畿大学医学部奈良病院小児科	教授
	永田 公二	九州大学大学病院総合周産期母子医療センター	助教
	川原 央好	大阪府立母子保健総合医療センター小児外科	副部長
	上野 豪久	大阪大学大学院医学系研究科外科学講座小児成育外科	助教
	曹 英樹	大阪大学大学院医学系研究科外科学講座小児成育外科	助教
	武藤 充	鹿児島大学大学院小児外科	助教
	義岡 孝子	鹿児島大学大学院(小児病理)	助教
	渡邊 稔彦	国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部・外科	医師
	坂口 達馬	関西医科大学附属枚方病院小児外科	
	関 祥孝	久留米大学小児科	助教
	深堀 優	久留米大学小児外科	助教
	池田 佳世	大阪大学医学部附属病院小児科	医員
	畑中 政博	国立成育医療研究センター病理診断部小児病理学	
	小田 義直	九州大学医学研究院形態機能病理学、腫瘍病理学	教授
	三好 きな	九州大学大学病院小児外科	医員
	桐野 浩輔	京都大学iPS細胞研究所 臨床応用研究部門疾患再現研究分野	大学院特別研究学生
	下島 直樹	慶應義塾大学医学部小児外科	講師
	坂本 修	東北大学小児科	准教授
	佐々木英之	東北大学小児外科	講師
	虻川 大樹	宮城県立こども病院総合診療科	部長
	工藤豊一郎	筑波大学小児科	准教授
	大浦 敬博	仙台市立病院小児科	医長、栄養管理課長
	橋本 俊	名古屋大学大学院医学研究科分子神経生物学分野	研究員
	林田 真	九州大学大学病院小児外科	助教
	星野 健	慶應義塾大学外科学(小児外科)	専任講師
	加藤 福子	埼玉医科大学総合医療センター 小児科・総合周産期母子医療センター	教授
	宗崎 良太	九州大学大学病院先端医学診療部	助教
	住江 正大	国立成育医療研究センター周産期センター胎児診療科	医員
	木村 修	京都府立医科大学医学研究科小児外科	准教授
	木下 義晶	九州大学医学研究院保健学科	准教授
	手柴 理沙	九州大学医学研究院小児外科	助教
	江角元史郎	九州大学医学研究院小児外科	助教
事務局		九州大学医学系学部等事務部学術協力課研究戦略係 〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1 TEL 092-642-6006 FAX 092-642-6776 e-mail ijksenyaku@jimu.kyushu-u.ac.jp	
	都々木 明	九州大学医学系学部等事務部財務課経理第一係 TEL 092-642-6006 FAX 092-642-6022 e-mail ijzkeiri1@jimu.kyushu-u.ac.jp	