

**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 - 25年度 総合研究報告書

研究代表者 田 口 智 章

平成26(2014)年 3月

目 次

・ 総合研究報告

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

・ 総合分担研究報告

1. ヒルシュスプルング病類縁疾患

a) Hirschsprung 病類縁疾患の分類と予後

田口 智章、松藤 凡、窪田 昭男

b) Immaturity of ganglia (IG)

田口 智章、家入 里志

c) Hypoganglionosis

渡邊 芳夫、金森 豊、内田 恵一、下島 直樹

d) Intestinal Neuronal Dysplasia (IND)

田口 智章、山高 篤行、小林 弘幸、家入 里志、三好 きな

e) MMIHS : Megacystis Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome

福澤 正洋、窪田 昭男、曹 英樹

f) Segmental dilatation of intestine

濱田 吉則、増本 幸二、坂口 達馬

g) Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)に関する研究

八木 實、上野 滋、牛島 高介

h) 小児慢性偽性腸閉塞症グループ

松藤 凡、友政 剛、位田 忍、牛島 高介、虫明 聡太郎、川原 央好、村永 文

学

i) 成人における慢性偽性腸閉塞症

中島 淳、春間 賢、松橋 信行、福土 審、大久保 秀則

j) Hirschsprung 病類縁疾患(hypoganglionosis)の肝機能障害

松井 陽、金森 豊、渡邊 稔彦

k) 薬物療法に関する検討

牛島 高介、八木 實、関 祥孝、深堀 優

l) Hirschsprung 病類縁疾患に対する病理学的検討

中澤 温子、小田 義直、孝橋 賢一

m) 「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、桐野 浩輔

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、橋
本 俊、鈴木 達也、工藤 豊一郎、岡田 忠雄

3. 難治性肝血管腫に関する調査研究

黒田 達夫、田村 正徳、田尻 達郎、前田 貢作、土岐 彰、月森 清巳

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、左合 治彦

5. 顕微鏡的大腸炎、原因不明小腸潰瘍

中島 淳、位田 忍、牛島 高介、内田 恵一

7. 胎児診断例の検討

月森 清巳、左合 治彦

. 研究成果の刊行に関する一覧表

. 研究成果の刊行物・別刷

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基準の作成を行う。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。さらに二次調査の結果から予後はHypoganglionosisとMMIHSとCIIPSが不良であり、ImmaturityとINDとSegmental DilatationとIASAは良好であった。グループ会議を開催し、それぞれの診断基準と重症度分類を研究班としてまとめた。

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。胆道閉鎖症および先天性胆道拡張症の診断基準と重症度分類を研究班としてまとめた。

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を行った。ガイドライン作成にむけた文献調査・観察研究を進め、診断基準と重症度分類を研究班としてまとめた。

4) 腹部リンパ管腫

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、Web登録システムを構築し登録を進めるとともに問題点の洗い出しを行い、腹部リンパ管腫のみならずリンパ管腫全体の診断基準及び重症度・難治性診断基準案の策定を行った。基準案は完成したが、平行して同じ疾患、及び非常に近く鑑別が困難な疾患を研究している研究班がありその整合性を取るに到らなかった。

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。さらに症例の全国調査を実施。10施設から12症例が集計された。初期検討において非該当症例を除外すると、単純性潰瘍症例は2症例、非特異性多発性小腸潰瘍症例は4症例、その他の原因不明の小腸潰瘍症例は1症例、顕微鏡的大腸炎は無かった。現在、小児症例の希少性から、成人の診断基準案を採用しているため今後の症例の蓄積が重要である。

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、適切な抗体を選別し、Hypoganglionosisの病理診断基準を作成した。

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、研究班の施設での症例検討と文献的考察を行った。とくに胆道拡張症と胆道閉鎖症の鑑別について文献評価を行った。

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、疾患別の診断基準、重症度分類を研究班として作成することができた。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。今後、これらの希少難病に対する治療方針を含めたガイドラインの作成が次の課題である。

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
松藤 凡 鹿児島大学大学院 小児外科 教授
村永 文学 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 医療情報部 講師
虫明聡太郎 近畿大学医学部奈良病院 小児科 教授
春間 賢 川崎医科大学 消化管内科 教授
松橋 信行 東京医療保健大学 臨床教授
福土 審 東北大学大学院医学系研究科 行動医学・東北大学病院心療内科 教授
窪田 昭男 和歌山県立医科大学 第2外科(消化器・内分泌・小児外科) 学長特命教授
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
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
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
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
山高 篤行 順天堂大学医学部附属順天堂医院 小児外科 主任教授
家入 里志 九州大学大学病院 小児外科 講師
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
川原 央好 浜松医科大学医学部附属病院 小児外科 特任准教授
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 愛知県心身障害者コロニー 総長
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
葺澤 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
岡田 忠雄 北海道大学病院 消化器外科 講師
橋本 俊 名古屋市立大学大学院医学研究科 分子神経生物学 研究員
工藤豊一郎 独立行政法人国立成育医療研究センター 肝臓内科 准教授
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
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
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 三重大学医学部付属病院 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
小田 義直 九州大学医学研究院 形態機能病理学 教授
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
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 副院長・周産期センター長

A．研究目的

消化器系の希少難治性疾患群は、1)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）、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、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。

いままでこれらの疾患群は疾患ごとに調査研究され、ある程度の成果をあげ有益な提言や情報提供を行ってきたが、希少疾患のため調査対象や分析法などがまちまちで、悉皆性や分析精度の向上などさらなる調査研究を要するものがほとんどで、どの疾患もガイドライン作成まで至っていないのが現状である。

今回包括的な観点から「小児期から成人まで診断及び治療を継続して行う必要があるシームレスな疾患群」としての調査研究を遂行するため関連する7つの学会および研究会（日本小児外科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本周産期新生児医学会、日本胎児治療学会、日本胆道閉鎖症研究会、日本小児炎症性腸疾患研究会、小児慢性便秘治療法検討WG）と連携し、調査研究の悉皆性の向上と情報収集を容易にする。

この研究により得られる成果は、消化器系の希少難治性疾患群に関する全国の症例を集積・分析し、分類、診断基準、治療方針に関して、学会に承認される小児から成人までのシームレスな診療ガイドラインを作成に着手する。さらに学会と連携した登録制度の構築または充実や長期フォローアップが可能な体制を構築することにより、小児慢性特定疾患や難病の見直しや成人医療へのトランジションに関する提言を行う。

B．研究方法

【研究組織の構築と全数把握調査研究】

消化器系の希少難治性疾患群である5つの疾患群について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、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。

尚、リンパ管腫については、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。

【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、家入、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
- (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】

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、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。

【薬物療法およびオーファンドラッグのピックアップ】

H類縁に対する治療法として薬物療法の分析およびオーファンドラッグの候補をピックアップする。

【患者家族会の設立および整備】

すでに家族会が存在する「胆道閉鎖症の子供を守る会」を母体とした胆汁うっ滞症候群を対象とした家族会の整備およびH類縁疾患の家族会の設立を支援する。

【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。

(倫理面への配慮)

本研究は申請者または研究分担者の施設の倫理委員会の承認の元に実施した。

情報収集は患者番号で行い患者の特定ができないようにし、患者や家族の個人情報の保護に関して十分な配慮を払う。

また、患者やその家族のプライバシーの保護に対しては十分な配慮を払い、当該医療機関が遵守すべき個人情報保護法および臨床研究に関する倫理指針に従う。

本研究は後方視的観察研究であり、介入的臨床試験には該当しない。

なお、疾患別iPS細胞作成に関してはすでに京都大学、九州大学の倫理委員会で承認済みである。

C. 研究結果

・研究班全体としての研究成果

学術的には、これまで実態が明らかでなかった5疾患群に関する詳細な症例データベースが構築され、わが国における本症各疾患における病態や予後が明らかとなった。

臨床的には、データ解析により消化器系の希少難治性5疾患群の診断および治療の実態の把握および分析を行い、診断基準と重症度分類は研究班としてほぼ完成し、各関連学会の認定を受ける準備が整った。

社会的には、本疾患群のような希少難治性疾患に対して厚生労働行政が積極的に取り組むことの意義は大きく、病気を有したまま成人に達する症例も多いため、シームレスに成人医療にトランジションできる体制への政策提言へもっていく。そこで研究成果をウェブサイト等を通じて広く国民に周知されるようにしくみを構築している。現在、厚生労働省および日本小児科学会の小慢委員会で小慢の見直しが行われている。

胆道閉鎖症や胆汁うっ滞疾患は従来小慢対象でさらに再認定される方向である。新しい小慢候補としてH類縁、リンパ管腫、肝血管腫がノミネートされている。さらにこれらの疾患は成人に達しても治療の継続が必要なため、特定疾患に指定されるよう提言できる。

・グループ毎の研究結果

全体班会議は平成24年度の第1回を7月16日、第2回は2月10日に開催した。平成25年度は第1回を5月28日、第2回は2月14日に開催した。以下グループ別の結果を述べる。

【H類縁】

一次調査で集計した353例の二次調査を進め、詳細な分析を行った。また文献検索や診断基準に関する調査結果から表1の分類となり、症例数からHypoganglionosisとCIIPが二大疾患であることが判明した。

表1 H類縁疾患分類(田口班)

- a) 神経節細胞異常群
 - 1) Immaturity of ganglia(28)
 - 2) Hypoganglionosis(Hypo)
 - Congenital Hypoganglionosis(121)
 - Acquired Hypoganglionosis(9)
 - 3) IND(Intestinal Neuronal Dysplasia)
- b) 神経節細胞正常群
 - 1) CIIP (Chronic Idiopathic intestinal pseudo-obstruction)(100)
 - 2) MMIHS (Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome)(33)
 - 3) Segmental dilatation of intestine(SD)(42)
 - 4) Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)(3)

()は一次調査の症例数

さらに分析を進めると、7疾患のうち症状が遷延し予後不良なものはCongenital Hypo, CIIP, MMIHSの3疾患であることが判明したので、成人のCIPOも含めて詳記する。その他の4疾患は全国調査にて死亡例はほとんどないので、成績と診断基準のみ掲載する。

確診例の予後

生存率	生存例のうち普通栄養単独	
HYPO	70/90(77.8%)	42/69(60.1%)
MMIHS	10/19(52.6%)	1/10(10%)
CIIP	50/56(89.2%)	13/50(26%)

1) Immaturity

二次調査の結果28例中死亡例0例

Immaturity診断基準(田口班案)

腸瘻造設時の病理学的検討を必須とする。(神経節細胞が正常でない、形態学的異常の確認)

主診断基準(3分の2の症例が該当)

1. 新生児期発症
2. 病変範囲が広く小腸まで及ぶ

3. 術中にcaliber changeを認める

副診断基準（50%以上の症例が該当）

1. 経時的に症状改善

2. 画像診断上、Microcolonまたは左半結腸の狭小化

病理学的診断基準（1 & 2、もしくは1 & 3）

1. 神経節細胞未熟（大きさが小さい）

2. 神経節細胞数と分布は正常

3. 経時的に神経節細胞の成熟を認める

腸瘻造設時の病理学的検討を必須としたうえで主診断基準を2項目以上もしくは主診断基準1項目 + 副診断基準2項目を満たすものをImmaturity of Gangliaと診断する

2) Hypoganglionosis (Congenital Hypo)

全国調査のデータからの検証（診断基準及び予後因子の検証）

発症年齢が全例30日以内の新生児例（90例/90例）である。

初発症状は腹部膨満、嘔吐、胎便排の3大症状である

生存例と死亡例の比較：栄養摂取状態と合併症調査時に成分・静脈栄養のみの症例は死亡群で有意に多く、また、経過中の最重症肝障害の重症度も、死亡群で有意に多く認めた。

一方で、カテーテル関連感染症の発症回数は生存群で有意に多い結果となったが、これは治療経過が長いと考えられる。

従って、CIHの明確な予後因子としては、栄養摂取状態、肝障害重症度が挙げられる。

治療に際しては、依然として予後の不良な疾患であり、1996年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、初回到空腸瘻造設例、特にトライツから50cm以内の空腸瘻造設が回腸瘻造設に比較して良好な予後を示した。

尚、経過20年での推定生存率は約65%となった。

Hypoganglionosis診断基準（田口班案）

1. 新生児早期から腸閉塞症状を発症する

2. 病理診断基準

1) 病変採取部位：少なくとも空腸または回腸（できれば両方）とS状結腸の十分量（全周の1/2程度）な全層生検標本で診断する。

2) 全層生検標本において、筋層間神経叢の神経節細胞を対象として検索し、神経細胞が存在するが、いずれの部位においても明らかに数が少ない場合は、hypoganglionosisと診断する。

3) しかしながら、生検標本量の制約やHematoxylin Eosin (HE) 標本における新生児期腸管神経細胞とグリヤ細胞との識別が困難なことから（特に、凍結切片による術中迅速標本）初回の新生児期の生検では、確定診断が得られず、疑診にとどめざるを得ない場合もある。

重症度に影響する因子（先天性因子による重症度と、治療が影響を与えた後天的因子による重症度の2系統を考慮する）

1. 病理学的な腸管神経節細胞低形成の程度（低形成の程度が高度なほど予後不良と考えられるが、今後、その評価法を検討する必要がある） -> 先天性因子
2. 最終的な経静脈栄養の依存度 -> 先天性因子+後天的因子
3. 合併する肝障害の程度 -> 先天性因子 + 後天的因子
4. 初期治療（ストーマ作成を含む）の効果 -> 後天的因子
5. 管理可能な腸瘻の位置 -> 先天性因子
6. ストーマ肛門側腸管の機能 -> 先天性因子+後天的因子

3) IND

二次調査の症例で診断基準を甘くして11例をピックアップ。このうち半数以上に手術が行われていた。生存率は100%で生命予後は良好であった。

INDは直腸粘膜生検のアセチルコリンエステラーゼ染色の所見から提案された疾患で、正常発育の過程をみている可能性や便秘のための二次的变化といった可能性も報告されている。最近では1歳未満は診断すべきでないという報告もある。

INDの診断基準（田口班案）

- 1) 臨床症状はヒルシュスプルング病と類似の症状
- 2) 病理組織所見にて以下の2つを満たす
 - (a) giant ganglia（1つの神経節が8個以上の神経節細胞）の存在
 - (b) AchE陽性神経線維の増生
- 3) 新生児および乳児例を除外する

注記）なお新生児および乳児例で上記診断基準を満たす場合は、疑診例として厳重にフォローする。

4) CIIP

1次調査では、170施設のうち148施設（87%）から回答が得られた。92例が42施設で診療されていた。各施設の基準により36例が確診、56例が疑診例と判断されていた。これらの調査票の集計から解析を行った。

小児慢性特発性偽性腸閉塞症の病像

その結果、小児期発症のものには、以下の特徴があることが明らかとなった。

約半数は、新生児期発症である。

成人CIPOの診断項目の一つである腹部単純XP撮影における鏡面像は、小児では確認されていないことが多い。

成人と比して高率（62%）に消化管の全層生検が行われていた。

報告された慢性偽性腸閉塞（CIPO）の90%以上が特発性であった。

半数近い症例が、胃瘻・腸瘻や消化管留置カテーテル等による消化管減圧を必要としている。
30%以上の症例が、経静脈栄養や経腸栄養などの何らかの栄養療法を必要としている。
90%以上の症例は長期に生存している。
病状の改善が得られたものは少なく、平均病悩期間は14.6年と長期に及んである。

診断基準および重症度基準の策定

87調査の項目から、診断に関連するものをLogistic解析で抽出することは不可能なため、Data Mining Association Analysisを用いて、患者の予後、QOLを損なう因子と関連する項目を抽出し、これをもとに本研究員を中心とした専門科による、診断基準（案）と重症度基準（案）を策定した。

CIIP診断基準（田口班案）

以下の7項目を全て満たすもの

1. 腹部膨満，嘔気・嘔吐，腹痛等の入院を要するような重篤な腸閉塞症状を長期に持続的または反復的に認める
2. 新生児期発症では2か月以上，乳児期以降の発症では6か月以上の病悩期間を有する
3. 画像診断では消化管の拡張と鏡面像を呈する註1)
4. 消化管を閉塞する器質的な病変を認めない
5. 腸管全層生検のHE染色で神経叢に形態異常を認めない
6. Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome(MMIHS)とSegmental Dilatation of intestineを除外する
7. 続発性CIPOを除外する

註1) 新生児期には、立位での腹部単純Xpによる鏡面像は、必ずしも必要としない。

CIIP重症例（案）

腹痛、腹部膨満、嘔気・嘔吐などの腸閉塞症状により、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の3項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを、重症例とする。

1. 経静脈栄養を必要とする
2. 経管栄養管理を必要とする
3. 継続的な消化管減圧を必要とする註2)

註2) 消化管減圧とは、腸瘻、胃瘻、経鼻胃管、イレウス管、経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす

5) 成人のCIPO

研究1：厚労省診断基準を満たすCIPO患者12名、IBS患者12名、健常者12名にそれぞれシネMRIを施行した。

	健常者	IBS 患者	CIPO 患者	P value
	N=12	N=12	N=12	
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群は他の2群よりも有意に平均腸管径が高く、また有意に収縮率が低かった。一方収縮周期はいずれの群においても有意差を認めなかった。

研究2：結腸限局型慢性偽性腸閉塞症（巨大結腸症）患者31名の手術検体（全層生検標本）を全国から集積した。計53検体（病変部31検体、非病変部22検体）に対して、筋異常評価のためにHE染色、神経異常評価のためにHu C/D染色、カハール介在細胞評価のためにCD117（c-kit）染色を行った。

Stain		Concordance rates (%)
HE	Myopathy	5/6 (83.3)
	Neuropathy	5/5 (100)
Hu C/D	Hypoganglionosis	14/15 (93.3)
	Non-hypoganglionosis	5/7 (71.5)
CD117	ICC abnormalities	5/6 (83.3)

筋原性は35%、神経原性は61%、カハール介在細胞性は32%の症例に認められ、若干であるが各サブタイプのオーバーラップも認められた。非病変部検体の解析では、70-100%の高い確率で病変部と同様な病理学的異常が認められた。

<p>成人のCIPO診断基準（先行の中島班）</p> <p>疾患概念</p> <p>消化管に物質的な狭窄・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、慢性の経過を経るもの</p> <p>診断基準</p> <p>6か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こと</p> <p>画像所見</p> <p>1. 腹部単純X線検査、超音波検査、CTで腸管拡張または鏡画像を認める</p> <p>2. 消化管X線造影検査、内視鏡検査、CTで器質的狭窄、あるいは閉塞が除外できる</p> <p>付記所見</p> <p>1. 慢性の経過（6か月以上）で15歳以上の発症とする *先天性・小児は別途定める</p> <p>2. 薬物性、腹部術後によるものは除く</p> <p>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、カハールの介在細胞の異常による間質性、混合型に分けられる。続発性は全身性硬化症、パーキンソン症候群、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</p>
--

4. 家族歴のあることがある
5. 腸閉塞症状とは、腸管内容の通過障害に伴う腹痛（67%）、悪心・嘔吐（51%）、腹部膨満・腹部膨隆（96%）、排ガス・排便の減少を指す。食欲不振や体重減少、腸内細菌過剰増殖症による下痢・消化吸収障害などをみとめる。
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たりすることがある。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。

6) MMIHS

20施設より23症例確診、5例の疑診症例を得、最終的に19例の確診症例を検討した。全例で巨大膀胱、Microcolon、腸管運動障害の症状を新生児期より発症していた。全例で生検にて筋層、神経叢に異常を認めなかった。16例で手術が行われそのうち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。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。

MMIHS診断基準（田口班案）

以下の5項目を全て満たすもの

1. 出生直後から腹部膨満、嘔吐、腹痛 等の腸閉塞症状を呈する
2. 巨大膀胱を呈する
3. 新生児期の注腸造影でMicrocolonを認める。
4. 消化管を閉塞する器質的な病変を認めない
5. 全層生検において病理組織学的に神経叢に形態学的異常を認めない

重症例

腹痛、腹部膨満、嘔吐などの腸閉塞症状により、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の3項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを、重症例とする。

1. 経静脈栄養を必要とする
2. 経管栄養を必要とする
3. 継続的な消化管減圧を必要とする（註3）

註3）消化管減圧とは、腸瘻、胃瘻、経鼻胃管、イレウス管、経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす

7) SD

二次調査では28例中生存例は27例であり、術後の予後は良好である。診断基準は文献および全国調査より以下ようになった。

SD診断基準（田口班案）

以下の6つの条件を満たすものを本症と最終診断する。

1. 腸管の限局的な（恒常的な）拡張

2. 正常腸管と拡張腸管への急激な移行
3. 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
4. 画像診断で完全または不完全な腸閉塞所見がある
5. 病理学検査では神経叢が正常分布している
6. 病変部の切除により症状の改善を認める

重症度

本症は合併疾患を有しない場合、手術による病変部の切除により、症状の著しい改善が認められる。予後は良好であり、重症度による分類は必要ないと考えられる。

8) IASA

二次調査では3例で、学会発表からピックアップし合計5例集計できた。死亡例は0例である。

IASA診断基準（田口班案）

1. 出生時より重症便秘
2. 正確な直腸肛門内圧測定による直腸肛門反射陰性の確認
3. 直腸粘膜生検におけるAchE活性正常所見 とMeissner神経叢内のGanglion cellの確認
4. 診断を兼ねたボツリヌス毒素注入療法による治療が奏功
5. 内肛門括約筋切除による病理所見でGanglion cellの存在

【胆道閉鎖症・非胆道閉鎖症・非胆道閉鎖症新生児・新生児胆汁うっ滞症候群】

1. 胆道閉鎖症に関して

1) 登録内容の検討

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しめされた。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。本年はこの研究の行うための準備として、葛西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。

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。

4) 胆道閉鎖症の診断基準ならびに重症度分類の作成について

診断基準

診断基準については、主に松井、工藤らにより、これまでの文献をレビューして、診断の手引きを作成した。

重症度分類の作成

胆道閉鎖症の重症度分類については、その重症度を規定するものが多岐に渡ることが班内で開催されたエキスパートミーティングで明らかにされた。具体的には

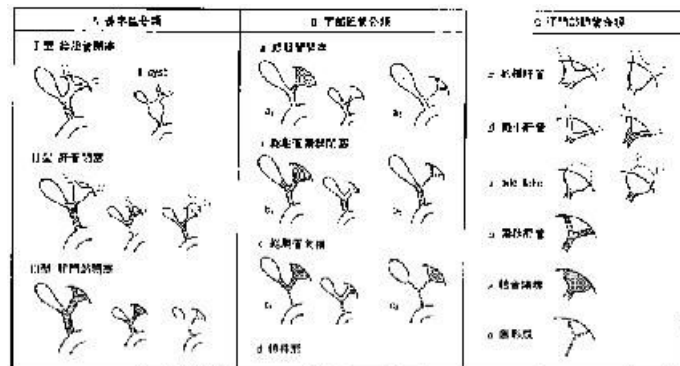
- i. 胆汁うっ滞の有無
- ii. 胆道感染の程度
- iii. 門脈圧亢進症の程度
- iv. 身体活動制限
- v. 関連する病態の程度
- vi. 肝機能障害の程度

によって規定されることが確認された。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25年度は行った。

胆道閉鎖診断基準（田口班案）

- 確定診断は手術時（又は剖検時）の肉眼的所見（胆道造影像）に基づいて行う
- 胆道閉鎖症病型分類（下表）における基本型の3つの形態のいずれかに当てはまるもの



【難治性肝巨大血管腫】

1) 全国調査

本症の発生数把握のための全国調査は、日本小児外科学会の認定施設148施設を対象に行われた。このうち56施設より回答があり、過去10年において、本症と考えられる26症例が同定された。周産期医療施設に対する調査ならびに小児外科施設に対するより詳細な第四次調査も着手されている。

26例における代表的な症状とその頻度は、心不全26.9%、凝固異常23.1%、呼吸不全15.4%、腫瘍出血・貧血11.5%であった。

内科治療としては、ステロイド療法が61.5%で、インターフェロン療法が30.8%で、プロプラノロール療法15.4%で、また抗がん剤治療が3.8%で行われていた。

さらに塞栓療法は23.1%、放射線照射は5.4%で、また肝切除、肝動脈結紮などの外科手術が

26.9%で行われていた。加えて肝移植も2例で行われていた。

2) 観察研究

新規新生児症例に対する観察研究から、腫瘍内出血による急激な全身状態増悪の危険性が確認され、即時的な危機回避手段として手術治療の適応が検討された。また、本症に対する新規治療薬としてプロプラノロールの効果が観察された。

3) 情報ステーションの検証

本症に対する直接の問い合わせはなかったが、関連疾患に関しての問い合わせがあり、双方向性の難治性疾患情報ステーションの需要と有用性が示唆された。一方で利用者の立場、利用目的は多様で、対応は極めて難しいことが検証された。

研究の中核をなす全国調査について、学会の協力を得て効率よく進められた。一方で疾患の希少性から、症例の洗い出しや詳細情報の収集には時間を要している。

重篤な経過をとり治療に難渋する乳児肝血管腫につき、全国的な再調査を行い、全国で過去10年間に26症例を同定した。主要症状の頻度や治療の現状が解析され、新規治療を受けている症例の増加傾向が認められた。調査結果や、付帯的に行われた観察研究に基づいて、診断の手引き、重症度分類案が策定された。

新生児・乳児難治性肝血管腫診断基準案（田口班案）

A 肝内に単発で径5 cm以上または多発の血管腫

B 以下にあげる症状、徴候のうち一つ以上を呈する。呼吸異常、循環障害、凝固異常、血小板減少、腎不全、肝腫大、肝機能障害、甲状腺機能低下症、体重増加不良

付記 本症を疑う参考所見

高ガラクトース血症、高アンモニア血症、皮膚血管腫

重症度分類案

・重症：生命の危険が差し迫っているもの

凝固異常（PT20秒以上）

血小板減少（血小板数 <10 万/mm³）

Steroid投与に対してPT活性、血小板数の低下が改善しないもの

・中等症：放置すれば生命の危険があるもの

肝不全徴候

心機能低下

呼吸障害

（いずれかひとつ以上の徴候がみられるもの）

・軽症：上記以外

【腹部リンパ管腫】

リンパ管腫診断基準案の設定

リンパ管腫の臨床上の扱いの問題点としては

- ・リンパ管腫の定義はあいまい
- ・異なる病態の疾患の混在
- ・症候群のひとつの徴候としてのリンパ管腫が存在する

などがあり、これらを克服した診断基準を設けることが必要であった。これに対し、

- ・現実の臨床診断に即して定める
- ・異なる病態は可能な限り除外
- ・症候群は除外

という方針にて診断基準を作成した。

リンパ管腫診断基準案および重症度・難治性度診断基準の設定においては成果が得られたが、小児外科の中で作成した本基準が他科に承認される必要性があり、その調整が難航している。他の研究班にオーバーラップする部分があり、これを調整して初めて難病として提言が可能になると考えられる。その上で関連学会（小児外科、形成外科、皮膚科、耳鼻咽喉科、放射線科、病理診断科）の承認を受け、さらに患者意見を反映するため患者会が現在存在しないことを受けて、webサイト上で意見求めることを今後必要とする。

腹部リンパ管腫のみならずリンパ管腫全体の診断基準及び重症度・難治性度診断基準案の策定がおこなわれた。基準案は完成したが、平行して同じ疾患、及び非常に近く鑑別が困難な疾患を研究している研究班がありその整合性を取るに到らなかった。今後3年間でこれを行い、さらに関連する複数の学会、及び患者側の意見を十分取り入れて難治疾患として提言したい。

リンパ管腫診断基準（田口班案）

リンパ管腫・リンパ管腫症とは、「1～複数のリンパ嚢胞が病変内に集簇性もしくは散在性に存在する腫瘍性病変^{注1}」であり、以下の3項目のひとつ以上を満たす。

- A．嚢胞内にリンパ液を含む^{注2}。（生化学的診断）
- B．嚢胞壁がリンパ管内皮で覆われている。（病理診断）
- C．他の疾患が除外される。（画像診断）

部位：病変は頭頸部・縦隔・腋窩等に多いが全身どこにでも発生しうる。

注1：リンパ管腫症はリンパ管腫様病変が広範に存在し明らかな腫瘤を形成しないこともある。乳糜胸、乳糜心嚢液、乳糜腹水、骨融解（ゴーム病）などを呈することもある。

注2：病変よりリンパ液の漏出を認める場合も含む

【原因不明の小腸潰瘍および顕微鏡的大腸炎】

10施設から12症例が集計された。初期検討において非該当症例を除外すると、単純性潰瘍症例は2症例、非特異性多発性小腸潰瘍症例は4症例、その他の原因不明の小腸潰瘍症例は1症例、顕微鏡的大腸炎は無かった。

単純性潰瘍症例は、発症年齢が7歳11か月と8歳で、回盲部に単発で打ち抜き状の潰瘍を形成し、ベーチェット病兆候を認めず、腸管・腸管外合併症を認めなかった。5ASAで寛解導入された症例

と抗TNF 製剤が使用されている症例があった。

非特異性多発性小腸潰瘍症例4例は、発症年齢が1歳8か月から10歳で、主に回腸に浅い多発性の潰瘍が輪走・斜走し、鉄欠乏性貧血や蛋白漏出性胃腸症を特徴とし、鉄剤投与に多剤が使用されていた。手術を要する症例もあり難治の経過であった。

その他の原因不明の小腸潰瘍症例では、既往に肺動脈狭窄症を有する5歳発症症例が、空腸に単発で輪状に広がる潰瘍を認め、鉄剤投与を受けていた。

研究の中核をなす全国調査について、学会の協力を得て効率よく進められた。一方で疾患の希少性から、成人の診断基準案を採用しているため今後の症例の蓄積が重要である。

【病理学的検討】

胎生8週の筋層間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、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抗体が特異度の高い良好な染色性を有していた。Cajal細胞、固有筋層の同定には、CD117抗体、SMA抗体が各々有用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、tyrosine hydroxylase抗体は成熟した神経節細胞に優位な染色性を示した。

Hypo症例の筋層間神経叢における神経節細胞数は $7.10 \pm 3.73/cm$ で、正常腸管 $51.47 \pm 15.57/cm$ と比較して明らかに減少していた ($P < 0.0001$)。

【胎児診断例の検討】

胎児総胆管嚢腫と診断された9症例を対象として肝門部の嚢腫の大きさと経時的な変化について観察研究を行った。出生後の検査で7例は先天性胆道拡張症、2例は胆道閉鎖症と診断された。胎児期の肝門部の嚢腫のサイズが2cm以上であった割合は先天性胆道拡張症で100% (7/7例)、胆道閉鎖症で50% (2/2例)であった。妊娠週数の進行に伴い嚢腫のサイズが増大した割合は、先天性胆道拡張症で71.4% (5/7例)、胆道閉鎖症で0% (0/2例)であった。

【疾患特異的iPS細胞を用いた疾患解析】

Hirschsprung病家族例(父・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た。得られた末梢血より単核球を分離し、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。

疾患解析に用いるiPS細胞を樹立し神経堤細胞への分化系を構築することができたが、病態解明につながる表現型を明確に提示できていない。神経堤細胞の分化能や遊走能の解析のための実験系を構築しつつあり、これらの実験系を用いてより病態に迫るデータを集積していく必要がある。

D. 考察

これまでH類縁は小児外科、小児内科、成人、病理の各領域において、その疾患概念、診断、治

療等に共通の理解が得られていなかった。本研究班においてそれぞれそれぞれの専門領域の研究者が一同に会して、診断基準、重症度基準を策定したことの意義は大きい。胆道閉鎖症は予後をふまえた再分類の検討がなされて、成人に至る自己肝生存例の登録が進んでおり、その予後やQOLの不良さが判明し、現在の小慢に加え、難病指定の必要性が浮き彫りにされてきた。肝血管腫や腹部リンパ管腫も今回の研究で実態が判明し、診断基準と重症度が提案され小慢の対象としてあがっている。顕微鏡的大腸炎は小児例はなく、非特異性小腸潰瘍は希少であるが存在することが判明した。

病理は、正常腸管神経叢の発達およびHypo例について、免疫組織化学評価を行い、H類縁の診断基準作成に貢献。

胎児診断に関しては、消化器系の希少難治性疾患群の胎児診断・胎児治療に関する国内外における現状の把握と問題点の抽出を行った。なかでも胎児肝血管腫では、周産期死亡の頻度が高く、また胎児治療が奏功した症例も報告されていることから、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。

iPS細胞を用いた疾患解析に関しては、疾患特異的iPS細胞を用いることにより、これまで困難であったヒト神経堤細胞の機能異常を解析することが可能となった。神経堤細胞に由来する腸管神経系の発生、および腸管神経系の発生異常に起因するHirschsprung病やH類縁疾患といった疾患の病態については不明な点が多い。本研究はこれらの疾患原因を解明する糸口になると考えた。

今後は、小児期から成人期までを網羅した本各疾患のガイドライン作成へ進む必要がある。また、得られた研究成果を学会や社会に向けて発表してゆく予定である。

【薬物療法およびオーファンドラッグのピックアップ】

H類縁に対する薬物療法の分析を漢方薬も含めて行いおよびオーファンドラッグの候補を文献的にピックアップした。大建中湯が使用頻度が多くやや有効なものがみられたがあきらか推奨できる有効なものは見出せなかった。IFALDに対するオメガベンはすでに動き始めている。

【患者家族会の設立および整備】

「胆道閉鎖症の子供を守る会」（竹内公一代表）と連携し、守る会から厚労省疾病対策課に難病指定の要望を提出した。H類縁疾患の家族会は短腸症候群の会（高橋正志代表）と連絡を取り始めた段階。今後進めていく方針である。

尚、自己評価としては以下の通りである。

1) 達成度について

各疾患について、診断基準、重症度分類を策定できたことは、一定の目的に到達できたものと判断できる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

小児外科、小児（内）科、小児病理、成人消化器内科、新生児科、産科の横断的分野の分担研究者および研究協力者により一定の研究成果が得られたことは、今後、各疾患の研究を発展させるう

えで学術的価値あるものと考えられる。

また希少疾患であるH類縁、胆道閉鎖症、肝血管腫、腹部リンパ管腫、小児非特異性小腸潰瘍の全国横断調査解析資料は、国際的にも価値あるものと考えられる。

これらの疾患の診断基準、重症度分類が策定されたことは、本疾患の存在が広く医療機関に普及し、患者への理解が深まり、小慢や難病指定への道を拓くものである。

3) 今後の展望について

小児科から成人領域までの各専門領域にまたがる横断的な研究が今後加速するものと期待できる。H類縁のHypoに関しては、上位空腸瘻を先ず造設し、その後に腸瘻肛門側腸管の機能判定と萎縮防止を行い、全腸管温存する方法が最も本疾患の予後を改善するものと判断され、治療指針を作成できる。

全国横断的調査から得られた解析結果は国外へも発信する必要があるため逐次英文論文化する。

本研究で策定した診断基準(案)、重症度基準(案)を、各関連学会等で認定した上で公開し、Public commentを得たのち確定する予定である。

今後成人期へのシームレスな移行が望まれる。

4) 研究内容の効率性について

学会の協力が得られたため、悉皆性の高い調査が可能であった。

当初は多領域の研究者により意見が異なり研究の遂行に時間を要したが、研究者が一同に会した数回の会議を経て共通の理解が得られた。その後は、会議やメール会議を経て効率的に研究が行われた。

E . 結論

H類縁のうち、Hypo、CIIP、MMIHSの3疾患、胆道閉鎖症、巨大肝血管腫、腹部リンパ管腫を含むリンパ管腫は、稀少で難治性で予後不良であり、病恟期間も長期にわたることが明らかとなった。診断基準および重症度をこの研究班で慎重な議論の上、作成したので、厚生労働省の小児慢性特定疾患および難病として指定いただくよう提言したい。また治療の標準化をふまえた診療ガイドラインの作成が急がれる。これは次の研究班の課題である。

【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 . 研究発表

1. 論文発表

1) 国内

永田公二, 手柴理沙, 木下義晶, 田口智章. 特集 小児NST病態栄養シリーズ: 中心静脈栄養法の諸問題. 長期中心静脈カテーテル管理中の微量元素欠乏症(銅, 亜鉛, セレンなど) 小児外科. 45(4)442-446, 2013

田口智章, 林田真, 松浦俊治, 副島雄二. 特集 プロが見せる手術シリーズ(3): 難易度の

高い肝・胆・膵・脾・横隔膜手術．肝移植後の門脈閉塞に対するRex shunt手術．小児外科．45(11):1253-1258,2013

田口智章，前田貢作，仁尾正記．総論 小児外科から成人内科への移行（トランジション）101(12),2013

位田忍．小児科から内科へのシームレスな診療をめざして小腸不全．診断と治療101:1873-187,2013

位田忍．乳幼児および小児期の疾患と栄養管理．消化器の病気．臨床栄養学概論 病態生理と臨床栄養管理を理解するために．化学同人，京都.189-196,2013

永井良三，太田健，位田忍，他．イレウス．疾患・症状別今日の治療と看護．南江堂，東京，1267-1269,2013

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

八木実．小児便秘に対する大建中湯の効果をフェコフローメトリーにより判定．漢方医学．36(1):38-42,2012

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

仁尾正記，佐々木英之，田中拓，岡村敦．小児から成人に至る外科 こどもからおとなへ胆道閉鎖症術後の成人期の問題日本外科学会雑誌．114(4):201-205

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，瀧本康史，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(限局性リンパ管腫)に対するエタノール局注療法. 日本小児外科学会雑誌．49(1): 156,2013

高橋正貴，松岡健太郎，大喜多肇，中澤 温子，藤野明浩．リンパ管関連疾患の臨床病理学的検討．日本病理学会会誌. 102(1): 476,2013

藤野明浩．頭頸部炎症疾患の画像診断と治療5「頸部瘻・嚢胞性疾患の炎症」．小児科．54,1221-1228,2013

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

藤野明浩．リンパ管腫．小児科診療．75(2)207-212,2012

斎藤潤，中畑龍俊．疾患特異的iPS細胞．再生医療．12(1):19-29,2013

中畑龍俊．総論 疾患iPS細胞の樹立と臨床病態解析への応用．Medical Science Digest(MSD) 39 (11) : 4(504)-6(506),2013

2) 海外

Taguchi T, Ieiri S, Miyoshi K, Kohashi K, Matsufuji H, Watanabe Y, Kobayashi H, Yagi M, Ueno S, Kawahara H, Hamada Y, Masumoto K, Fukazawa M, Kuroda T, Kubota A, Iwanaka T, Nio M, Tajiri T, Tomomasa T, Ushijima K, Ida S, Nakazawa A, Matsui A. The incidence and criteria of allied disorders of Hirschsprung's disease in Japan -Results from the preliminary nationwide survey-. J Pediatr Gastroenterol Nutr, on submission, 2013

Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T. Isolated hypoganglionosis: results of a nationwide survey in Japan. Pediatr Surg Int. 29(11) : 1127-1130, 2013

Nagata K, Esumi G, Teshiba R, Kinoshita Y, Taguchi T. Current profile and outcome of 100 esophageal atresia patients in the Kyushu area of Japan. Open Journal of Pediatrics. 3 (3) :239-242, 2013

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):242-7, 2012

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

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) : 244-9, 2012

Uchiyama H, Kayashima H, Matomo 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): E522-9, 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): 552-7, 2012

Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T. Isolated hypoganglionosis: results of a nationwide survey in Japan. *Pediatr Surg Int*. 29(11):1127-30, 2013

Muto M, Kaji T, Mukai M, Nakame K, Yoshioka T, Tanimoto A, Matsufuji H. Ghrelin and glucagon-like peptide-2 increase immediately following massive small bowel resection. *Peptides*. 43:160-166, 2013

Ohkubo H, Kessoku T, Fuyuki A, Iida H, Inamori M, Fujii T, Kawamura H, Hata Y, Manabe N, Chiba T, Kwee TC, Haruma K, Matsuhashi N, Nakajima A, Takahara T. Assessment of Small Bowel Motility in Patients with Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction Using Cine-MRI. *Am J Gastroenterol*. 108(7):1130-108:1130-9, 2013

Ohkubo H, Masaki T, Matsuhashi N, et al. Histopathologic findings in patients with idiopathic megacolon: a comparison between dilated and non-dilated loops. *Neurogastroenterol Motil*. 2014 (in press)

Nio M, Sasaki H, Takana H, Okamura A. Redo surgery for biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 29(10):989-93, 2013

Hussein MH, Hashimoto T, Suzuki T, Daoud GA, Goto T, Nakajima Y, Kato T, Hibi M, Tomishige H, Hara F, Kato S, Kakita H, Kamei M, Ito T, Kato I, Sugioka A, Togari H. Children undergoing liver transplantation for treatment of inherited metabolic diseases are prone to higher oxidative stress, complement activity and transforming growth factor- β 1. *Ann Transplant*. 18:63-68, 2013

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*. 8(12):1171-5, 2012

Kuroda T, Hoshino K, Nosaka S, Shiota Y, Nakazawa A, Takioto T. Critical hepatic hemangiomas in

infants: from the results of a recent nationwide survey in Japan *Pediatr Int* 2014 (in press)

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. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society.* 54(2):285-7,2012

Ozeki M, Kanda K, Kawamoto N, Ohnishi H, Fujino A, Hirayama M, Kato Z, Azuma E, Fukao T, Kondo N: Propranolol as an alternative treatment option for pediatric lymphatic malformation. *Tohoku J Exp Med* 229, 61-66,2013

Morishima T, Watanabe KI, Niwa A, Hirai H, Saida S, Tanaka T, Kato I, Umeda K, Hiramatsu H, Saito MK, Matsubara K, Adachi S, Kobayashi M, Nakahata T, Heike T. Genetic correction of HAX1 in induced pluripotent stem cells from a patient with severe congenital neutropenia improves defective granulopoiesis. *Haematologica.* 99(1):19-27,2014

Yanagimachi MD, Niwa A, Tanaka T, Ozaki F, Nishimoto S, Murata Y, Yasumi T, Ito J, Tomida S, Oshima K, Asaka I, Goto H, Heike T, Nakahata T, Saito MK: Robust and highly-efficient differentiation of functional monocytic cells from human pluripotent stem cells under serum- and feeder cell- free conditions. *PLoS ONE.* 8(4): e59243,2013

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 β and differential drug responsiveness. *Cell Stem Cell.* 12(4):487-496,2013.

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. Response to Comment on "Drug Screening for ALS Using Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells". *Sci Transl Med.*5(188):188lr2,2013

2 . 学会発表

1) 国内

家入里志, 手柴理沙, 永田公二, 三好きな, 田口智章. 本邦におけるImmaturity of Gangliaの病態と臨床像 - 厚労科研全国2次調査結果より - . 第43回日本小児消化管機能研究会 . 平成25年2月9日, 久留米

田口智章, 家入里志, 手柴理沙, 三好きな, 小林弘幸. 本邦におけるINDの現状 - ヒルシュスプルング病類縁疾患全国調査の二次調査結果より - . 第43回日本小児消化管機能研究会 . 平成25年2月9日, 久留米

家入里志, 手柴理沙, 永田公二, 三好きな. 本邦におけるImmaturity of Gangliaの病態と臨床像 . 厚労科研全国2次調査結果より - . 第25回日本小腸移植研究会 . 平成25年3月16日, 福岡

永田公二, 林田真, 手柴理沙, 江角元史郎, 柳佑典. 腸管機能不全長期生存例の問題点 . 第25回日本小腸移植研究会 . 平成25年3月16日, 福岡

田口智章. 創始と継志 Memorial Lectures (11) 「小児 小児外科」新生児外科の最近の進歩と今後の展望. 第113回日本外科学会定期学術集会. 平成25年4月11~13日, 福岡

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113回日本外科学会定期学術集会. 平成25年4月11~13日, 福岡

林田真, 江角元史郎, 柳佑典, 田口智章. 肝移植導入による胆道閉鎖症の予後に関する検討 . 第113回日本外科学会定期学術集会 . 平成25年4月11~13日, 福岡

林田真, 柳佑典, 江角元史郎, 池上徹, 吉住朋晴, 副島雄二, 調憲, 前原喜彦, 田口智章. 当院における小児肝移植の術後合併症と予後 . 第50回日本小児外科学会学術集会 . 平成25年5月30日, 東京

田口智章, 家入里志, 岩中督, 窪田昭男, 松藤凡, 渡邊芳夫, 小林弘幸, 上野滋, 八木実, 増本幸二, 金森豊, 黒田達夫, 濱田吉則, 仁尾正記, 孝橋賢一, 友政剛, 牛島高介, 位田忍, 松井陽. 我が国における多施設共同研究「ヒルシュスプルング病類縁疾患の多施設共同研究」. 第50回日本小児外科学会学術集会 . 平成25年6月1日, 東京

Budianto IR, Kinsohita Y, Obata S, Yanagi Y, Miyata J, Nagata K, Ieiri S, Taguchi T . Acetylcholinesterase Staining Examination for the diagnosis of Constipation Children. 第12回九州・

沖縄小児救急医学研究会．平成25年8月17日，熊本

林田真，江角元史郎，柳佑典，吉丸耕一朗，田口智章．ヒルシュスプルング病類縁疾患に対する脳死小腸移植後急性拒絶の1例．第49回日本移植学会総会．平成25年9月5～7日，京都

田口智章．基調講演：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日，千葉

永田公二，手柴理沙，宗崎良太，林田真，木下義晶，家入里志，田口智章．当科におけるcarry-over診療の課題．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

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14～16日，横浜

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．平成24年6月28日～29日，福岡

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-. 第26回日本小児救急医学会．平成24年6月1～2日，東京

林田真，柳佑典，池上徹，吉住朋晴，副島雄二，調憲，前原善彦，田口智章．

Transplantation Eraにおける胆道閉鎖症の予後．～A Single-Center Experiences～．第30回日本肝移植研究会．平成24年6月14～15日，福岡

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．平成24年7月13日～14日，大阪

永田公二，手柴理沙，江角元史郎，家入里志，木下義晶，田口智章．小児外科疾患を有する患者の在宅医療における問題点．第39回日本小児栄養消化器肝臓学会．平成24年7月13日～14日，大阪

林田真，Fatima Safira Alatas，柳佑典，田口智章．現在の新生児ビタミンK投与方法の問題点

- 胆道閉鎖症におけるビタミンK欠乏性出血症の検討 - . 第39回日本小児栄養消化器肝臓学会 .
平成24年7月13日～14日, 大阪

田口智章, 家入里志, 窪田昭男, 岩中督, 松藤凡, 仁尾正記, 上野滋, 黒田達夫, 松井陽 .
ワークショップ4「小腸移植の適応と将来への展望」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 . 平成24年9月20～22日, 愛知

渡邊芳夫, 金森豊, 内田恵一, 田口智章. Hypoganglionosis における初期治療の重要性 . 第
50回 日本小児外科学会学術集会 . 平成25年5月30日～6月1日, 東京

渡邊芳夫, 住田互, 高須英見 . Hypoganglionosis診断と治療 . 第113回日本外科学会定期学
術集会 . 平成25年4月11日～13日, 福岡

大久保秀則, 中島淳, 冬木晶子, 秦康夫, 菅原和彦 . 症状に周期性変化を認めた代償期偽性
腸閉塞症の1例 . 日本消化器病学会関東支部例会 . 平成25年9月14日, 埼玉

大久保秀則, 中島淳, 河原弥生, 西田茂 . 突然発症し結腸亜全摘にて改善した結腸限局型偽
性腸閉塞の1例 . 第326回 日本消化器病学会関東支部例会 . 平成25年9月14日, 埼玉

中島淳 . 慢性偽性腸閉塞症患者の腸管全層生検の病理学的解析 : 拡張部と非拡張部の比較」
第15回日本神経消化器病学会 慢性偽性腸閉塞ミニシンポ . 平成25年11月8日, 島根

中島淳 . シネMRIは慢性偽性腸閉塞症の小腸蠕動を明確に描出する : 症例対照研究 . 第15回
日本神経消化器病学会 慢性偽性腸閉塞ミニシンポ . 平成25年11月8日, 島根

河村晴信, 大久保秀則, 中島淳 . シネMRIで診断しルビプロストーンが奏功した巨大結腸症の
1例 . 第327回 日本消化器病学会関東支部例会 . 平成25年12月7日, 茨城

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, 八木実 . パ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2
月9日, 久留米

浅桐公男, 小松崎尚子, 吉田索, 古賀義法, 七種伸行 . Hirschsprung病類縁疾患の診断基準
と治療戦略 長期予後の目指したMMIHSに対する治療戦略 第113回日本外科学会学術集会 .
平成25年4月11-13日, 福岡

関祥孝，水落建輝，柳忠宏，牛島高介，木村昭彦，松石豊次郎．消化管感染症を契機に症状が顕在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

八木実，朝川貴博，田中芳明，浅桐公男，深堀優，田中宏明，石井信二，小島伸一郎，古賀義法，升井大介，小松崎尚子．Hirschsprung病類縁疾患の治療戦略 Hirschsprung病類縁疾患患児に対する漢方治療．第37回日本外科系連合学会学術集会．平成24年6月29日，福岡

窪田正幸，奥山直樹，佐藤佳奈子，仲谷健吾，荒井勇樹，大山俊之．当科における胆道閉鎖術後自己肝長期生存例の現況と問題点 第39回日本胆道閉鎖研究会．平成24年11月17日，大阪

林田真，柳佑典，田口智章．脳死肝臓移植希望レシピエント選択基準の現状と問題点．第49回日本小児外科学会．平成24年年5月14-16日，横浜

黒田達夫．血管腫．第32回日本周産期新生児医学会シンポジウム．平成25年2月7日-8日，福岡

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．平成24年5月16日，横浜

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（シンポジウム）．第9回血管腫・血管奇形研究会．平成24年7月14日，長崎

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．平成24年9月5日，東京

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，瀧本康史，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．平成24年11月2日，静岡

和田友香，藤野明浩，兼重昌夫，花井彩江，高橋重裕，藤永英志，塚本桂子，瀧本康史，金森豊，中村知夫，伊藤裕司．当院における乳糜胸水に対する治療．第49回日本周産期・新生児医学会学術集会．平成25年7月14日-16日，横浜

藤野明浩，大庭真梨，森川康英，上野滋，岩中督．小児外科医によるリンパ管腫の重症・難治性の臨床診断基準．第10回血管腫・血管奇形研究会．平成25年7月19日-12日，盛岡

藤野明浩，山田耕嗣，石濱秀雄，高橋信博，藤村匠，富田紘史，星野健，黒田達夫，瀧本康史，金森豊．リンパ漏を呈する限局性リンパ管腫に対する無水エタノール局注療法．第24回日本小児外科QOL研究会．平成25年10月5日，福岡

畑中政博．免疫組織化学染色を用いたヒルシスブルング病類縁疾患に対する病理学的評価．第50回日本小児外科学会学術集会，平成25年6月1日，東京

畑中政博，中野夏子，加賀千都子．免疫組織化学染色を用いた腸管神経叢発育の評価．第102回日本病理学会総会．平成25年6月7日，北海道

中畑龍俊．特別講演，iPS細胞研究が切り開く未来の医療．日本学術会議公開学術講演会「未来社を築く生命科学と医療のフロンティア」平成25年8月3日，京都

中畑龍俊．特別講演，iPS細胞の小児医療への応用．第38回東日本小児科学会．平成25年11月23日，埼玉

中畑龍俊．教育講演，iPS細胞の臨床応用．第55回日本小児血液・がん学会学術集会．平成25年11月29日-12月1日，福岡

2) 海外

F S Alatas, Hayashida M, Yanagi Y, Taguchi T. Gastrointestinal complications following liver transplantation. AAPS2012. Oct 8-10, 2012, Seoul

Taguchi T, Hayashida M, Matsuura T, Yanagi Y, Yoshimaru K . 招待講演：A Single-Center Experience of Biliary Atresia in Transplantation Era. 第53回台湾小児外科学会学術講演会．Sep 28, 2013, Taiwan, China

Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T. Hepatology and Nutrition Symposium Symposium Congenital Isolated Hypoganglionosis: Results of a Nationwide Survey in Japan. 13th APPSPGHAN&40th JSPGHAN. Oct 31,2013, Tokyo

Matsufuji H, Taguchi T, Tomomasa T, Mushikae S, Ida S, Nakajima J. Clinical aspect of Chronic Intestinal Pseudo-obstruction in children / the nationwide survey in Japan, Japanese CIIP study Group, 13th APPSPGHAN&40th JSPGHAN. Oct 31,2013, Tokyo

Ohkuboh H. Histopathologic features of surgical specimens in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction: Analysis in Japanese population. DDW 2013 Poster Session, May 21, 2013, Orland, USA.

Ohkuboh H HISTOPATHOLOGIC FEATURES OF SURGICAL SPECIMENS IN PATIENTS WITH CHRONIC INTESTINAL PSEUDO-OBSTRUCTION IN JAPANESE POPULATION. UEGW 2013 Poster Session, Oct 16, 2013, Berlin, German.

Abukawa D, Kakuta F, Takeyama J, Tazawa Y. Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts in transient neonatal cholestasis. WCPGHAN 2012. Nov 14, 2012, Taipei, Taiwan.

Okada T, Honda S, Miyagi H, Minato M, Cho K, Taketomi A,. Outcomes are Different between Prenatal and Postnatal Diagnosed Cystic Biliary Atresia Infants. 13th APPSPGHAN&40th JSPGHAN. Nov 1, 2013, Tokyo.

Sasaki H, Tanaka H, Wada M, Sato T, Nishi K, Nakamura M, Okamura A, Sekiguchi S, Kawagishi N, Nio M. Analysis of 59 biliary atresia patients who required liver transplantation following with Kasai operation in a single institution 45th Annual Meeting of The Pacific Association of Pediatric Surgeons, 2013, April,

Fujino A, Ozeki M, Kanamori Y, Tanka 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 , Malmo, Sweden

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, Korea

Fujino A, Ooba M, Morikawa Y, Ueno S, Iwanaka T. The clinical criteria for “intractable” lymphangioma led by decisions of Japanese pediatric surgeons. 4th World Congress of Pediatric Surgery . Oct 13-16, 2013, Berlin, Germany .

Takahashi M, Fujino A, Suzuhigashi M, Tanaka H, Watanabe T, Satou K, Ohno M, Yamada W, Yamada K, Fuchimoto Y, Kanamori Y, Umezawa A. Direct effects of each drugs (especially OK-432) for human lymphangioma derived lymphatic Endothelial Cell. PAPS 2013. Apr. 7-11, 2013, Sydney,

Australia

Fujino A, Ooba M, Morikawa Y, Ueno S, Iwanaka T. The clinical criteria for “intractable” lymphangioma led by decisions of Japanese pediatric surgeons. EUPSA 2013. Jun 5-8,2013, Leipzig, Germany

Nakazawa A. Pathological Evaluation of Hypoganglionosis using Immunohistochemistry. PAPS2013. Apr 10, 2013, Hunter Valley, Australia.

Suzuki N, Hira A, Niwa A, Matsuo K, Takata M, Yabe M, Nakahata T, Saito M.: Mesodermal development from reprogrammed Fanconi anemia cells is affected by ALDH2 enzymatic activity. 11th Annual Meeting of international Society for Stem Cell Research (ISSCR). Jul 12-15, 2013, Boston, MA, USA.

Yoshida M, Kitaoka S, Yamane M, Tsukita K, Inoue H, Saito M, Nakahata T.: Spinal moter neurons generated from induced pluripotent stem cells derived from spinal muscular atrophy patients failed to cluster acetylcholine receptors at the neuromuscular junctions. 11th Annual Meeting of international Society for Stem Cell Research (ISSCR). Jul 12-15, 2013,Boston, MA, USA.

G . 知的財産の出願・登録状況

なし

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

研究代表者 田口 智章 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 教授
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、直腸に神経節細胞が存在するにもかかわらず、Hirschsprung病と類似した症状を呈す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。

研究協力者
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（ヒルシュスブルング病、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, a llied 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-Micolon-intestinal

Hypoperista Isis Syndrome (MMIHS), Segmental dilatation, Idiopathic Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction (CIIP), 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
- Intestinal Neuronal Dysplasia (IND)

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

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

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

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

田口智章，前田貢作，仁尾正記．小児外科から成人内科への移行（トランジション）診断と治療 101(12)：1785-1791，2013

Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T. Isolated hypoganglionosis: results of a nationwide survey in Japan.

Pediatr Surg Int 29(11)：1127-1130，2013

2 . 学会発表

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

Onishi S, Matsufuji H et.al. Clinical features for

congenital jejunal stenosis, PAPS2012, Jun3-7, 2012, Shanghai, China

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

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．「Hirshcsprung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 平成24年6月28-29日，福岡

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 - Hirshcsprung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，平成24年7月13-14日，大阪

田口智章，家入里志，手柴理沙，三好きな，小林弘幸．本邦におけるINDの現状 - ヒルシュスプルング病類縁疾患全国調査の二次調査結果より - ．第43回日本小児消化管機能研究会，平成25年2月9日，久留米

家入里志，手柴理沙，永田公二，三好きな，田口智章．本邦におけるImmaturity of Gangliaの病態と臨床像 - 厚労科研全国2次調査結果より - ，第43回日本小児消化管機能研究会，平成25年2月9日，久留米

家入里志，手柴理沙，永田公二，三好きな，田口智章．本邦におけるImmaturity of Gangliaの病態と臨床像 厚労科研全国2次調査結果より - ．第25回日本小腸移植研究会，平成25年3月16日，福岡

永田公二，林田真，手柴理沙，江角元史郎，柳佑典，増本幸二，田口智章．腸管機能不全長期生存例の問題点．第25回日本小腸移植研究会，平成25年3月16日，福岡

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，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113回日本外科学会定期学術集会，平成25年4月11-13日，福岡

田口智章，家入里志，岩中督，窪田昭男，松藤凡，渡邊芳夫，小林弘幸，上野滋，八木

実，増本幸二，金森豊，黒田達夫，濱田吉則，仁尾正記，孝橋賢一，友政剛，牛島高介，位田忍，松井陽．ヒルシュスプルング病類縁疾患の多施設共同研究，第50回日本小児外科学会学術集会，平成25年5月30日-6月1日，東京

林田真，江角元史郎，柳佑典，吉丸耕一朗，田口智章．ヒルシュスプルング病類縁疾患に対する脳死小腸移植後急性拒絶の1例，第49回日本移植学会総会，平成25年9月5-7日，京都

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

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-Micocolon-intestinal Hypoperistalsis Syndrome (MMIHS)
 - Segmental dilatation
 - idiopathic Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction (CIIP)
 - Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)

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 家入 里志 九州大学 大学病院 講師

【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が多いと考えられている。今回、本邦におけるIGの病態と臨床像を後方視的に検討し、診断基準案を策定することを目的とした。

[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。2次調査の結果を詳細に検討して診断基準案を検討した。

[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。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。診断基準としては

主診断基準

1. 新生児期発症
2. 病変範囲が広く小腸まで及び
3. 術中にcaliber changeを認める

副診断基準

1. 経時的に症状改善
2. 画像診断上、Microcolonまたは左半結腸の狭小化

病理学的診断基準（1&2、もしくは1&3）

1. 神経節細胞未熟（大きさが小さい）
2. 神経節細胞数と分布は正常
3. 経時的に神経節細胞の成熟を認める

腸瘻造設時の病理学的検討を必須としたうえで主診断基準を2項目以上もしくは主診断基準1項目 + 副診断基準2項目を満たすものをIGと診断する

[結論] 今回の詳細な調査結果より診断基準案を策定した。

研究協力者

孝橋 賢一（九州大学医学研究院 講師）

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ぶ(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ぶ

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 ボーを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連銃式、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。
- 7) 今回の詳細な2次調査のまでの結果を検討し以下の診断基準案を策定した(表11)。腸瘻造設時の病理学的検討を必須とする。(神経節細胞が正常でない、形態学的異常の確認)

主診断基準(3分の2の症例が該当)

1. 新生児期発症
2. 病変範囲が広く小腸まで及ぶ
3. 術中にcaliber changeを認める

副診断基準(50%以上の症例が該当)

1. 経時的に症状改善
2. 画像診断上、Microcolonまたは左半結腸の狭小化

病理学的診断基準

(1&2、もしくは1&3)

1. 神経節細胞未熟(大きさが小さい)
 2. 神経節細胞数と分布は正常
 3. 経時的に神経節細胞の成熟を認める
- 腸瘻造設時の病理学的検討を必須としたう

えで主診断基準を2項目以上もしくは主診断基準1項目+副診断基準2項目を満たすものをImmaturity of Gangliaと診断する(表12)。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ieiri 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

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

Zuo S, Ohdaira T, Kuwana K, Nagao Y, Ieiri S, Hashizume M, Dohi T, Masamune K. Developing essential rigid-flexible outer sheath to enable novel multi-piercing surgery. *Med Image Comput Assist Interv*. 15(Pt 1):26-33, 2012

Xu H, Ohdaira T, Nagao Y, Tsutsumi N, Mori M, Uemura M, Toyoda K, Ieiri S, Hashizume M. New detachable occlusion balloon unit for transrectal natural orifice transluminal endoscopic surgery. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 22:136-43, 2013

Uemura M, Tomikawa M, Kumashiro R, Miao T, Souzaki R, Ieiri S, Ohuchida K, Lefor AT, Hashizume M. Analysis of hand motion

differentiates expert and novice surgeons. J Surg Res. [Epub ahead of print], 2013

leiri S, Ishii H, Souzaki R, Uemura M, 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. *Pediatr Surg Int.* 29:501-4, 2013

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

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.* 27:2178-84, 2013

2. 学会発表

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

leiri S, Souzaki R, Uemura M, Tomikawa M, Hashizume M, Taguchi T. The new concept and minimally invasive technique of laparoscopic intra-gastric surgery for pediatric rare diseases using augmented reality navigation and single incision

approach. IPEG 2013. June 17-22, 2013, Beijing, China

家入里志, 手柴理沙, 永田公二, 三好きな, 田口智章. 本邦における Immaturity of Ganglia の病態と臨床像 - 厚労科研全国2次調査結果より - . 第43回日本小児消化管機能研究会. 平成25年2月9日, 久留米

家入里志, 手柴理沙, 永田公二, 三好きな, 田口智章. 本邦における Immaturity of Ganglia の病態と臨床像 厚労科研全国2次調査結果より - . 第25回日本小腸移植研究会. 平成25年3月16日, 福岡

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, 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113回日本外科学会定期学術集会. 平成25年4月11~13日, 福岡

家入里志, 宗崎良太, 小林洋, 石井裕之, 植村宗則, 富川盛雅, 高西淳夫, 藤江正克, 橋爪 誠, 田口智章. Made in Japan の小児外科手術支援システムの臨床応用を目指して 九大早稲田ジョイントチームの取り組み . 第50回日本小児外科学会学術集会. 平成25年5月30日~6月1日, 東京

家入里志, 木下義晶, 加藤聖子, 田口智章. 総排泄腔症に対する膈形成の至適手術時期及び術式に関する検討. 第50回日本小児外科学会学術集会. 平成25年5月30日~6月1日, 東京

家入里志, 松浦俊治, 宗崎良太, 林田真,

橋爪誠，田口智章．小児生体肝移植におけるグラフト肝容量と脾容量に関する検討．第20回日本門脈圧亢進症学会．平成25年9月19日～20日、名古屋

家入里志，永田公二，田口智章．食道閉鎖症(Long Gap含む)に対する外科治療の工夫:胃挙上食道再建術(gastric transposition)．第75回日本臨床外科学会総会．平成25年11月21日～23日、名古屋

家入里志，廣瀬龍一郎，田上和夫，富川盛雅，橋爪誠，田口智章．九州大学における安全な小児内視鏡外科手術普及のための教育訓練の取り組み．第26回日本内視鏡外科学会総会．平成25年11月28日～30日，福岡

G．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* (はじめ陰性でうちに陽性) (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	ND
IASA	3	0.8%	ND	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 ニーホー 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

表9 Immaturity of Ganglia
(外科的治療・予後)

腸瘻閉鎖	閉鎖	17例
	未	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	23例
	不明	5例
最終的な転帰	生存	28例
	死亡	0例
現在の栄養管理方法 (複数回答可)	普通食	25例
	半消化食	3例
	成分栄養	2例
	静脈栄養	2例

表10 Immaturity of Ganglia
(確認・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

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
 福岡大学呼吸器乳臓内分分泌小児外科
 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

表12 Immaturity of Ganglia
(診断基準案)

腸瘻造設時の病理学的検討を必須とする。
(神経節細胞が正常でない、形態学的異常の確認)

主診断基準(3分の2の症例が該当)

1. 新生児期発症
2. 病変範囲が広く小腸まで及ぶ
3. 術中にcaliber changeを認める

副診断基準(50%以上の症例が該当)

1. 経時的に症状改善
2. 画像診断上、Microcolonまたは左半結腸の狭小化

病理学的診断基準(1&2、もしくは1&3)

1. 神経節細胞未熟(大きさが小さい)
2. 神経節細胞数と分布は正常
3. 経時的に神経節細胞の成熟を認める

表13 Immaturity of Ganglia
(診断基準案)

腸瘻造設時の病理学的検討を必須としたうえで

主診断基準を2項目以上もしくは

主診断基準1項目+副診断基準2項目

を満たすものをImmaturity of Gangliaと診断する

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）
総合分担研究報告書

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 独立行政法人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
内田 恵一 三重大学大学院医学系研究科 准教授

【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。

研究協力者

渡邊 稔彦

（独立行政法人国立成育医療研究センター）

下島 直樹

（東京都立小児総合医療センター 医員）

(ア) アンケート調査に関しては九州大学の倫理委員会にて審査が終了している。

この情報に関しては、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るので、倫理的な問題はないと判断した。

A．研究目的

まれな疾患で治療成績の向上が求められる、Hypoganglionosis (Hypo) の診断と治療方法を検討し、全国小児外科のこの疾患に関するコンセンサスの樹立と治療ガイドライン作成の基礎を確立する。

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。

PDFで得られたデータをエクセルに転記し、必要項目を集計し、統計学的な有意差を検討した。

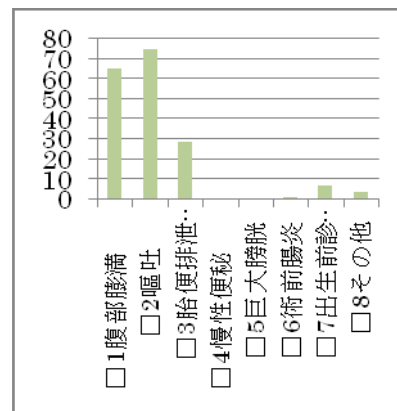
（倫理面への配慮）

C．研究結果

全国調査のデータからの検証（診断基準及び予後因子の検証）

発症年齢が全例30日以内の新生児例（90例/90例）である。

初発症状：数字は例数



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）

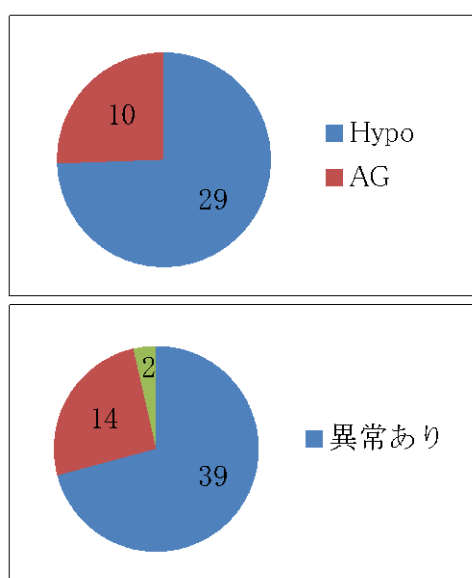
遺伝子検査

施行：2 異常染色体：1（SIP1）、未執行：73、不明：12、未記載3

家族歴

無し：86、有り：1（兄が内蔵発育不全で死亡）、不明：3

術中迅速病理診断結果



術中生検施行例55例

異常ありの内訳

術中生検異常例

迅速病理に提供される組織量が少ない場合が多く、迅速病理にて“異常なし、または無神経節”と判断されることが多い。

全国調査のデータでは、術中生検施行例55例中で、迅速生検でHypoと診断されたのは29例（52.72%）と約半数に過ぎず、術中生検で確定的な診断を得ることは難しいと考えられる。

従って、治療方針を立てる際に、術中に如何にHypoを疑って、その後のストーマ作成部位を含む治療計画を立てるか、が重要な課題となる。

また、術中迅速病理診断で最終診断を得ることは困難な状況であり、最終診断には十分量の組織片から得られた永久標本の病理診断が必要となるものが多く、手術から確定診断までに長時間を要する。病理診断の記載のある88例中81例（88.63%）が永久標本でHypoと最終診断されているが、最初にヒルシュスプルング病と診断され、後日にHypoと訂正されたものが88例中5例（5.67%）あり、どこの施設でも正確にHypoと診断できる診断法の確立が必要である。

生存例と死亡例の比較：栄養摂取状態と合併症

	生存 (n=70)		死亡 (n=20)		p値
	有	無	有	無	
普通栄養単独	有	38	有	3	0.0079
	無	28	無	15	
	不明	4	不明	2	
成分・経静脈栄養のみ	有	8	有	15	<0.0001
	無	58	無	3	
	不明		不明	2	
静脈栄養単独	有	4	有	11	<0.0001
	無	62	無	7	
	不明	4	不明	2	

調査時に成分・静脈栄養のみの症例は死亡群で有意に多く

また、経過中の最重症肝障害の重症度も、死亡群で有意に多く認めた。

最終的な転記

生存：70、死亡：20

死亡率 22.22%

	生存 (n=70)	死亡 (n=20)	p値	
肝障害 の程度		20	1	<0.0001
		16	0	
		25	4	
		8	14	
	不明	1	不明	

カテーテル関連感染症発症回数 / 観察期間検討

生存 (n=64)	死亡 (n=19)
0.0048 ± 0.0130	0.0061 ± 0.0082

一方で、カテーテル関連感染症の発症回数は生存群で有意に多い結果となったが、これは治療経過が長いためと考えられる。

従って、CIHの明確な予後因子としては、栄養摂取状態、肝障害重症度が挙げられる。

腸瘻の造設位置と予後

腸瘻の造設部位の記載のある空腸瘻と回腸瘻すべてを合わせて77例で腸瘻造設後の腸管拡張の残存ありの症例を追加して検討した。

(ア) 上位空腸瘻（空腸瘻がトライツから50cm未満、十二指腸瘻2例を除く）13例、それより肛門側例63例を腸瘻造設後の腸管拡張の残存の有無で比較

分割表	残存	消失	合計
トライツから50cm未満	4	9	13
それより肛門側	44	19	63
合計	48	28	76

カイ二乗値は 6.63899，自由度は 1，P 値は 0.00997702

Pearson の方法により計算した正確な P 値は 0.0137672 (= Sw / S) 両側検定

上位空腸瘻の作成により速やかにイレウス状態の改善が認められた。

さらに、上位空腸瘻 -> 死亡例は 0 であった。

(イ) 初回空腸瘻造設41例と初回回腸瘻造設の40例での死亡率を比較した。

分割表	死亡例	生存例	合計
初回回腸瘻	13	28	41
初回空腸瘻	5	35	40
合計	18	63	81

カイ二乗値は 4.32165，自由度は 1，P 値は 0.0376305

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、初回到空腸瘻造設例、特にトライツから50cm以内の空腸瘻造設が回腸瘻造設に比較して良好な予後を示した。

回腸瘻で腸閉塞改善例の予後を検討した。

	死亡例	生存例	合計
初回回腸瘻、腸閉塞遷延	11	16	27
初回回腸瘻、腸閉塞改善	2	12	14
合計	13	28	41

回腸瘻で、腸閉塞が改善した症例は予後が良い傾向にあった。カイ二乗値は 2.97982，自由度は 1，P 値は 0.0843084

(ウ) 腸瘻を回腸から空腸に移動した例と空腸から回腸に移動した例の比較

	死亡例	生存例	合計
回腸から空腸	7*	11	19
空腸から回腸	1**	4	5
合計	8	15	24

空腸から回腸に移行できた例の予後は良好である。*死亡例7例：肝不全3例、敗血症1例、腸炎3例、

**死亡例 1 例は小腸大量切除例で心不全により死亡

従って、上位空腸瘻でまずイレウスを確実に寛解させ、後に、肛門側に腸瘻を移行することが推奨される。

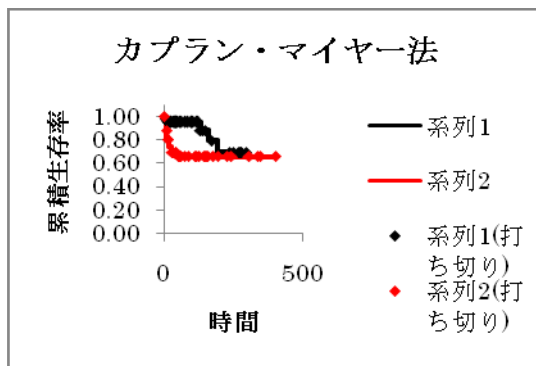
(エ) 全症例のうち初回空腸瘻と回腸瘻症例 (81 例) のカプランマイヤー法による検討

全症例で、十二指腸瘻、横行結腸瘻の症例は除外した81症例

グループ分けは、空腸瘻と回腸瘻

打ち切りを死亡「0」とし、生存は「1」とした。

観察期間の単位は「月」



ケースの要約

系列	死亡	打ち切り	全体
系列1 (空腸瘻)	5	35	40
系列2 (回腸瘻)	13	28	41

生存時間の平均値と中央値

系列	平均値	中央値
系列1	247.901	-
系列2	268.174	-

生存率曲線の差の検定

手法		カイ二乗値	P 値
ログランク検定	Peto-Peto	4.4137	0.0357
	Cochran-Mantel-Haenszel	4.4189	0.0355
一般化Wilcoxon検定	Gehan-Breslow	6.9593	0.0083
	Peto-Prentice	5.0086	0.0252

統計学的には、ログランクで有意差あり、ウィルコクソンではさらに有意差を認めた。この違いは、一般化ウィルコクソン検定が相対的に初期に起きた死亡を重く評価するのに対し、ログランク検定は後期の死亡を重く評価することによる。

経過20年での推定生存率は約65%となった。

この検討で、空腸瘻に比較して回腸瘻では治療早期に死亡する例が多いことが明らかとなった。

(オ) 死亡原因別生存期間

	空腸瘻 (n=8)	期間 (月)	回腸瘻 (n=12)	期間 (月)		
死亡原因	腸炎	1	4	腸炎	0	
	敗血症	1	1, 11	敗血症	5	1-70
	肝不全	1	189	肝不全	5	9-18
	小腸移植	3	125-171	小腸移植	0	
	その他 (心不全)	1	132	その他	2	3, 26

初回腸瘻造設部別のカプランマイヤー曲線では、空腸瘻死亡例で有意に生存期間が長くなった。

従って、空腸例にその後の治療の選択肢が増えることを意味する結果となった。

(カ) 肛門側腸管機能の検討

人工肛門の肛門側腸管の機能の予後への影響を検討した。BishopKoop型またはSantulli型に変更されて、肛門側腸管を使用した症例を検討した。

BishopKoop型 またはSantulli型	生存	死亡	合計
	18	2	20

死亡例2例はBishopKoop型またはSantulli型に変更時に、既に肛門側腸管の機能が廃絶していた。従って、腸管大量切除+ストーマ閉鎖後に死亡している。

空腸瘻症例の後半の落ち込みを防ぐためには、肛門側腸管のハビリテーションと無用な切除を防ぐ必要がある。

D. 考察

病名の変更

世界の標準的な用語に照らし合わせて本疾患をCongenital IsolatedHypoganglionosis (CIH)と呼ぶ。

診断基準

- ・新生児早期から腸閉塞症状を発症する
- ・病理診断基準
- ・病変採取部位：少なくとも空腸または回腸（できれば両方）とS状結腸の十分量な全層生検標本で診断する。
全層生検標本において、筋層間神経叢の神経節細胞を対象として検索し、神経細胞が存在するが、いずれの部位においても明らかに数が少ない場合は、CIHと診断する。
- ・しかしながら、生検標本量の制約やHematoxylin Eosin (HE) 標本における新生児期腸管神経細胞とグリヤ細胞との識別が困難なことから（特に、凍結切片による術中迅速標本）初回の新生児期の生検では、確定診断が得られず、疑診にとどめざるを得ない場合

もある。

- ・重症度に影響する因子（先天的因子による重症度と、治療が影響を与えた後天的因子による重症度の2系統を考慮する）

- (ア) 病理学的な腸管神経節細胞低形成の程度（低形成の程度が高度なほど予後不良と考えられるが、今後、その評価法を検討する必要がある） -> 先天的因子
- (イ) 最終的な経静脈栄養の依存度 -> 先天的因子 + 後天的因子
- (ウ) 合併する肝障害の程度 -> 先天的因子 + 後天的因子
- (エ) 初期治療（ストーマ作成を含む）の効果 -> 後天的因子
- (オ) 管理可能な腸瘻の位置 -> 先天的因子
- (カ) ストーマ肛門側腸管の機能 -> 先天的因子 + 後天的因子

解説と追加検討項目

正確な診断がなされないままに、初期治療がなされた症例があり予後に影響を及ぼしたHDの治療概念で治療が続けられており、多くの症例が根治手術に全結腸型のHDの概念で対応されている。

適切な腸瘻管理の概念が理解されず、不適切な部位に腸瘻が作成された可能性があり、予後に影響している

新生児期のハビリテーション機能温存が図られず、無用な腸管切除が行われていることが長期予後に影響している。

全腸管病変であるとの概念が乏しく、口側の病変範囲が特定されていない症例がある。

適切な治療方法が確立されていないために、現疾患の病態だけでなく、治療方法によって患児の重症度に差が出ている。

従って、重症度は神経の低形成の程度に影響されると考えられるが、症例ごとの比較が困難な状態である。

E . 評価

1) 達成度について

診断方法と治療法の解明は十分に達成できた。長期予後を得るための方策は、新たに提唱した方法に基づいて、今後の症例の蓄積が必要な課題として残された。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

当研究はCongenital Isolated Hypoganglionosis症例を集約した国際的にも特質すべきアンケートデータに基づいた研究成果であり、当疾患が初期の診断の難しさと初期の対応により予後が大きく作用される点を明らかにし、今後の治療生成機の向上に対する寄与は大きいと考えられる。

3) 今後の展望について

本疾患の特徴を捉えた治療法の選択により、現在の生後20年での推定生存率60%が改善されることを確認するとともに、さらに、本疾患患児のQOLを改善できるような治療法を確立する。

4) 研究内容の効率性について

一施設の経験症例数が少ない難治性疾患であり、全国レベルでの症例の集積から診断治療を検討することが必須であると考えられる。

F . 結論

全国調査による症例の集積と分析から、本疾患の予後と治療に関して、新生児期早期に腸瘻造設の部位を決定することはこんなであり、上位空腸瘻を先ず造設し、その後に腸瘻肛門側腸管の機能判定と萎縮防止を行い、全腸管温存する方法が最も本疾患の予後を改善するものと判断された。

G . 研究発表

論文発表

Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T

Isolated hypoganglionosis: results of a nationwide survey in Japan *Pediatr Surg Int.* 2013 Nov;29(11):1127-30.doi: 10.1007/s00383-013-3378-5.

学会発表

Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T. *Hepatology and Nutrition Symposium Symposium Congenital Isolated Hypoganglionosis: Results of a Nationwide Survey in Japan.* 13回 Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, 2013/10/31 Tokyo

渡邊芳夫, 高須英見, 住田互 第42回日本小児消化管機能研究会 腸管不全治療に対する戦略 レインボー桜島 2012/2/18

渡邊芳夫, 高須英見, 住田互, 森健策 第49回日本小児外科学会学術集会 直腸肛門奇形の骨盤底筋群形態検索におけるIT活用 2012/05/14-16 横浜

第37回日本外科系連合学会学術集会 シンポジウム 12 Hirschsprung 病類縁疾患の治療戦略: Hypoganglionosis に対する治療戦略 2012/6/28-29 九州大学医学部百年講堂・同窓会館

渡邊芳夫 第39回日本小児栄養消化器肝臓学会 シンポジウム 1 CIPSをめぐる諸問題: CIPSの病態と治療 新梅田シティ(梅田スカイビル) 2012/07/14-15

渡邊芳夫, 金森豊, 内田恵一, 田口智章 第50回日本小児外科学会学術集会 シンポジウム Hypoganglionosis における初期治療の重要性 2013/5/30 2013/0601 東京

渡邊芳夫, 住田互, 高須英見 第113回日本外科学会定期学術集会 パネルディスカッション Hypoganglionosis 診断と治療 2013/4/11 2013/4/13 福岡

H. 知的所有権の出願・取得状況

(予定を含む)

- 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）
総合分担研究報告書

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
山高 篤行 順天堂大学小児外科 教授

【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 漢方医学先端臨床センター 教授)
小林 弘幸 孝橋 賢一（九州大学医学研究院 講師）
（順天堂大学総合診療科・病院管理学研究室・ 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なものと同様に合併した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叢の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回研究会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0.3~0.2%と各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	ND
IASA	3	0.8%	ND	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%

(今回の分は既診例を含む)

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ため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ミー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研究班スタート時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

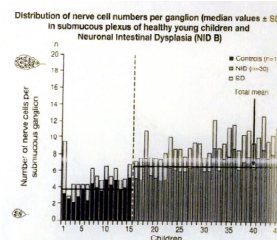


Fig. 4 Graphic representation of morphometric measurements of mean number of nerve cells per ganglion in 15 control and 30 IND children.

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)

3) 二次調査の結果

二次調査の回答は、確診例7例、疑診例8例の計15例得られた。確診例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)

確診例 7例: No.1 ~ No.7 (1例除外:n=6)
 診断基準 AchEにて確診
 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、21trisomy 1		
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	1例
	不明	1例
	直腸肛門内圧	施行
陽性		2例
非定量的陽性		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
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	5例	
	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に関して

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いく。

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。

H25年度は、さらに文献的考察を進めた結果、INDは直腸粘膜生検のアセチルコリンエステラーゼ染色の所見から提案された疾患で、正常発育の過程をみている可能性や便秘のための二次的变化といった可能性も報告されている。最近では1歳未満は診断すべきでないという報告が多く、最終案は、以下ようになった。

INDの診断基準(田口班案)

- 1) 臨床症状はヒルシュスプルング病と類似の症状
 - 2) 病理組織所見にて以下の2つを満たす
 - (a)giant ganglia (1つの神経節が8個以上の神経節細胞)の存在
 - (b)AchE陽性神経線維の増生
 - 3) 新生児および乳児例を除外する
- 注記) なお新生児および乳児例で上記診断基準を満たす場合は、疑診例として厳重にフォローする。

今回ピックアップした11例には1歳未満が含まれるため、さらに1歳以上の症例に絞って再調査を進めている。

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。
- 7) 研究班としての最終診断基準が完成したため、この基準にあう症例を絞り込む必要がある。

F．研究発表

総括研究報告書参照

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）
総合分担研究報告書

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 和歌山県立医大第二外科 学長特命教授

【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、検討を行うことである。

〔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。以上の分析結果から新生児期からの腸管運動障害、巨大膀胱、microcolon、器質的閉塞の否定、病理組織学的に神経叢に異常なし、の5項目を診断基準とした。さらに、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ことより、重症の基準は経静脈栄養、経管栄養、継続的な消化管減圧と定められた。

〔結論〕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。診断基準、重症の基準も定めることが可能であり、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

（大阪府立母子保健総合医療センター
副部長）

上野 豪久

（大阪大学大学院医学系研究科 助教）

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 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

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。

以上の結果を踏まえ、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を検討し、診断基準、重症の基準を作成した。

【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れていれる。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、確定例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9例死亡、10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）

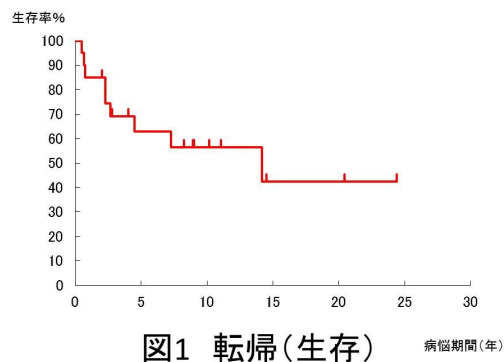


図1 転帰(生存)

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
女兒	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。

以上より、これまでの研究成果より、診断基準を表3のごとく定めた。

表3 診断基準（案）

以下の5項目すべてを満たすもの	
1	出生直後から腹部膨満、嘔吐、腹痛等の腸閉塞症状を呈する
2	巨大膀胱を呈する
3	新生児期の注腸造影でMicrocolonを認める
4	消化管を閉塞する器質的な病変を認めない
5	全層生検において病理組織学的に神経叢に形態学的異常を認めない

5) 重症度

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（表4）。

表4 最終口側腸瘻位置

口側腸瘻部位	死亡	生存
なし	1/9例	2/10例
空腸 11例	8/9例	4/10例
回腸 0例	0/9例	1/10例
結腸 5例	0/9例	2/10例

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(表5)。

表5 栄養療法

栄養投与方法	死亡	生存
• 静脈栄養 16例		
– 静脈栄養	9/9例	8/10例
• 経腸栄養 11例		
– 成分栄養	5例	1例
– 半消化態	3例	3例
• 食事 7例		
– 普通食摂取	1例	7例

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。

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(表6)。

表6 肝障害

	死亡	生存
• 肝障害		
– 重度	8/9例	1/10例
– 中等症	1/9例	3/10例
– 軽症	0/9例	4/10例
– なし	0/9例	3/10例
• 肝障害の原因と考えられるもの(複数回答)		
– 静脈栄養関連肝障害	9/9例	6/10例
– うっ滞性腸炎	6/9例	5/10例
– CRBSI	7/9例	1/10例

以上より重症度基準を表7のごとく定めた。

表7 重症の基準(案)

腹痛、腹部膨満、嘔吐などの腸閉塞症状により、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の3項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを、重症例とする。

1. 経静脈栄養を必要とする
2. 経管栄養を必要とする
3. 継続的な消化管減圧を必要とする^{註1)}

^{註1)}消化管減圧とは、腸瘻、胃瘻、経鼻胃管、イレウス管、経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす。

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。

1976年にBerdonがこの疾患を定義し報告したときの基準である、新生児期発症、閉塞起点のない腸閉塞症状、巨大膀胱、Microcolonについて、アンケート症例を検討した結果、すべての確信症例ですべての項目を満たしていた。

病理検査については、全例で施行されてい

た。本疾患は新生児期よりヒルシスプルング病との鑑別が問題となり、また、多くの症例で新生児期、乳児期に腸瘻、胃瘻などの開腹手術が行われていたため、全層生検が行われうると判断し、診断基準に採用した。

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との鑑別が臨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、半数ちかくが小児期に死亡しており、本疾患が重症で難治性の疾患であることがわかる。生存例も重症の経過をたどっている。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。本疾患の19例中16例で静脈栄養を、11例で経腸栄養を行われていた。また19例中17例で腸瘻、胃瘻などの減圧処置が執られていた。死亡原因は、静脈栄養に伴う肝障害、敗血症、腸炎がほとんどを占めていた。

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。以上を背景に静脈栄養、経腸栄養、消化管減圧は著しく患児のQOLを損なう上に、これらの治療が走行しない場合は死に

至ることが考えられるため、重症の判断基準とした。

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) Ueno T, Wada M, Hoshino K, Uemoto S, Taguchi T, Furukawa H, Fukuzawa M. Impact of pediatric intestinal transplantation on intestinal failure in Japan: findings based on the Japanese intestinal transplant registry. *Pediatr Surg Int.* 29 1065-70
- 2) Ueno T, Wada M, Hoshino K, Sakamoto S, Furukawa H, Fukuzawa M. A national survey of patients with intestinal motility disorders who are potential candidates for intestinal transplantation in Japan. *Transplant Proc.* 45 2029-31
- 3) Kubota A, Mochizuki N, Shiraiishi J, Nakayama M, Kawahara H, Yoneda A, Tazuke Y, Goda T, Nakahata K, Sano H, Hirano S, Kitajima H. PN-associated Liver Disease after Intestinal Perforation in ELBW

- Infants:Consequent Lethal Portal Hypertension. *Pediatr Int*, 2013; 55 39-43
- 4) 窪田昭男, 川原央好, 米田光宏, 田附裕子, 谷岳人, 石井智浩, 合田太郎, 梅田聡, 平野勝久: Hirschsprung病 . *小児科* 54:401-405 , 2013
 - 5) 上野豪久, 福澤正洋. 腸管不全患者における小腸移植の適応 . *小児外科* 45 703-6
 - 6) 曹英樹, 上原秀一郎, 上野豪久, 和佐勝史, 奈良啓悟, 大植孝治, 臼井規朗, 野村元成, 正畠和典, 井深奏司, 銭谷昌弘, 中島賢吾, 近藤宏樹. 小児腸管不全症例に対する在宅静脈栄養の現状と問題点 . *日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌* 27 123-128 .
 - 7) 曹英樹. 在宅中心静脈栄養 . *小児内科* 45 1274-1279 .
 - 8) 曹英樹. 腸管機能障害の在宅栄養 . *小児外科* 45 1358-1361
 - 9) 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
 - 10) 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.
 - 11) 上野豪久, 福澤正洋. 本邦小腸移植登録移植47(6) p450-3 *Journal*
- 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 Berlin, Germany 7/17
 - 2) Ueno T., Fukuzawa M. A REPORT OF JAPANESE PEDIATRICINTESTINAL TRANSPLANT REGISTRY International Pediatric Transplant Association Regional Meeting Nagoya, Japan 9/23
 - 3) Ueno T. Small Bowel Transplantation for intestinal motility disorders. 13th APPSPGHAN, Tokyo, Japan 11/1
 - 4) Ueno T., Wada M., Hoshino K., Uemoto S., Taguchi T., Furukawa H., Fukuzawa M. Impact of pediatric intestinal transplantation on intestinal failure in Japan. The 13th International Small Bowel Transplant Symposium 2013, Oxford UK 6/27
 - 5) Soh H., Uehara S., Ueno T., Nara K., Masahata K., Oue T., Usui N., Wasa M., Fukuzawa M. Long-term outcome of pediatric patients receiving home parenteral nutrition: a 27-year single center experience in Japan. 35th ESPEN congress, Leipzig Germany. 8.31-9.3
 - 6) 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) 大阪市 7.14-15 S
 - 7) 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 プロピアクカテール長期留置後抜去困難となり, カテールに対する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 11.2
 - 8) 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 東京・千代田区 7.6 S
 - 9) 上野豪久, 福澤正洋 腸管不全患者における小腸移植適応の検討 第24回日本小腸移植研究会 京都 3/17

- 10) 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 横浜 5/16
- 11) 曹英樹，上原秀一郎，上野豪久，奈良啓悟，中畠賢吾，銭谷昌弘，正畠和典，井深奏司，野村元成，田附裕子，大植孝治，臼井規朗，和佐勝史. 小児腸管不全症例にたいする在宅静脈栄養の長期成績 30年の経験より - . 日本小児外科学会学術集会(50) 新宿区5.30-6.1
- 12) 上野豪久，和田基，星野健，阪本靖介，古川博之，福澤正洋．ヒルシユスプルング病類縁疾患の重症度分類と小腸移植適応についての検討．第113回外科学会総会 福岡 4.12

3. 単行本

- 1) 曹英樹．在宅静脈栄養．土岐彰，増本幸二編．小児の静脈栄養マニュアル．メジカルレビュー社．東京都新宿区．
- 2) 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

Hirschsprung病類縁疾患：Segmental dilatation of intestine

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

【研究要旨】

Segmental dilatationは、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、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。本事業の分担研究において、全国調査により国内の最近10年間における網羅的な検討を行った。

確診28例の解析結果から、以下のような結果を得た。Segmental dilatationは比較的男児に多く、病変部位は回腸に多い。新生児期に腸閉塞症状を発症することが多く、腸回転異常症、小腸閉鎖、鎖肛など消化管奇形の合併例が散見される。正常部から拡張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る。拡張部切除・腸管端々吻合を行うことで予後は良好である。

研究協力者

坂口 達馬

（関西医科大学附属枚方病院外科 病院助教）

A．研究目的

Segmental dilatation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。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例の文献的報告がみられるが網羅的な検討は行われていない。

B．研究方法

全国調査：「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」により小児外科学会認定施設

から本症28例を集計し検討を行った。

C．研究結果

集計された症例の男女比は男児19例（68%）、女児9例であった。在胎週数は平均30.2週で7例が早産。出生体重は平均2,319gであり、低出生体重児が9例、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。

発症年齢は新生児期が18例（64%）と最多で、乳児期6例、幼児期2例、学童期以降2例であった。

拡張部位は回腸が14例（50%）と最多で、次いでS状結腸5例が多く、他に空腸3例、横行結腸3例、横行結腸から盲腸1例、盲腸1例、十二指腸1例であった。

初発症状は腹部膨満が20例（71%）、嘔吐13例（46%）、出生前診断で異常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。消化管合併奇形として腸回転異常症を2例、小腸閉鎖、鎖肛を各1例認めた。染色体異常が2例でともに21トリソミーであった。

家族歴のあるものは2例あった（兄弟に著名な便秘症状あり。母方従兄弟4名が結腸部分拡張症と診断されている）。

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が指摘されている。注腸造影は22例で正常。直腸肛門反射は7例中全例で陽性。直腸粘膜生検が行われたものは5例で、全例AChE陽性神経の分布は正常であった。

診断に関してはSwensonらの診断基準に準じて検討したが、小腸の限局的な拡張が23例、正常部から拡張部への急激な移行が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ものが24例、画像診断で完全または不完全な腸閉塞所見があるものが17例、神経叢を正常に認めるものが21例、病変部の切除により完全に回復したものが25例であった。その他、筋層肥厚または菲薄化を伴うもの6例、出生前診断ありを7例に認めた。

手術は27例に施行され、1例は手術未施行であった。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例は非切除だった。このうち4例で腸瘻造設術、2例で胃瘻造設術も施行されていた。

転帰は27例が生存しており、盲腸部分拡張例で壊死性変化を認めた9歳例のみ敗血症により死亡していた。

病理所見は26例中HEで神経節細胞に異常なしと判定されたものは22例（85%）。異常ありだったものは3例であった。その内訳は神経節細胞減少が2例、未熟性を認めたものが1例であった。壊死により判定不能だったものも1

例あった。その他、筋間神経叢の増生、粘膜下層の菲薄、途絶また筋層肥厚を認めた例が1例ずつあり、異所性腓組織や異所性胃組織が認められた例が各1例あった。

D．考察

今回の検討からは、Segmental dilatationは比較的男児に多く、病変部位は回腸に多い、また新生児期に腸閉塞症状を発症することが多く、腸回転異常症、小腸閉鎖、鎖肛など消化管奇形の合併例が散見されることが分かった。以前から言われているように、正常部から拡張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为本症に特徴的であることも確認された。拡張部切除・腸管端々吻合を行うことで予後は良好であった。

E．結論

正常部から拡張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为本症に特徴的である。また本症は、治療として拡張部切除・腸管端々吻合を行うことで予後は良好である。

F．研究発表

1. 論文発表

- 1) 腸管部分拡張症の2例：腸管神経叢の免疫染色による検討

坂口達馬，濱田吉則，高田晃平，中村有佑，權雅憲，関西医科大学附属枚方病院小児外科，外科 日本小児外科学会雑誌投稿中

2. 学会発表

- 1) 新生児におけるSegmental dilatationの臨床的特徴 筑波大学医学医療系 小児外科

関西医科大学枚方病院 小児外科 厚生
労働省ヒルシユスプルング病類縁疾患研
究班 増本幸二，濱田吉則，坂口達馬，
家入里志，中島淳，松藤凡，八木実，渡
邊芳夫，福澤正洋，田口智章 2013年周産
期・新生児学会

- 2) 腸管部分拡張症における腸管壁内神経の
免疫組織学的検討 関西医科大学附属枚
方病院小児外科 坂口達馬，濱田吉則，
高田晃平，松島英之，山木壮，權雅憲
2012年日本小児外科学会総会

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

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

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

【研究要旨】

消化器系の稀少・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)に関してアンケートによる全国調査を行い、最終的に6症例(確診例:2例 疑診例:4例)が報告された。該当症例がごく少数であり、本疾患が診断として成立するか疑問が残る結果であった。しかしながら本疾患は臨床の現場で鑑別困難な慢性便秘症例に混入している可能性が否定できないことから疾患として残す方向でコンセンサスが得られた。診断ガイドラインを策定にするにあたり、本疾患をUltrashort-typeのHirschsprung病(UHD)との区別するのかと直腸肛門内圧検査における直腸伸展刺激が客観的でないという2点が問題となった。これらの問題点に対して今回集計した本疾患症例の現状と欧米の診断基準等を考慮し、以下の様に本疾患の定義及び診断基準を策定した。

定義：直腸壁内神経叢に神経節細胞があるにもかかわらず内肛門括約筋の弛緩不全を認め、治療抵抗性の難治性便秘を呈する病態

診断基準

- ・治療抵抗性の便秘を認める。
- ・注腸造影で直腸に狭小部がない。
- ・直腸肛門内圧検査で明らかな律動波が存在し、かつ直腸肛門反射陰性である。
- ・直腸粘膜生検で神経節細胞が存在する。

(診断上の注意点)

- ・直腸肛門反射の判定は、直腸を空虚にした後の確実な直腸刺激により内肛門括約筋に弛緩反応が見られないことを確認する。
- ・可能であればAchE染色で陽性線維の状態について確認するのが望ましい。

研究協力者

関 祥孝（久留米大学 助教）
深堀 優（久留米大学 講師）

A．研究目的

消化器系の稀少・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)に関してアンケートによる全国調査を行い、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

全国施設に一次アンケート調査の結果をもとに二次アンケートを実施。さらに国内での本疾患に関連した報告症例を抽出し、二次アンケート症例として追加した。

(倫理面への配慮)

本研究課題は九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会により承認を受けている。個人情報保護に関しては患者の特定が出来ないよう情報収集は患者番号で行い、対応表は各施設で管理する。結果は個人情報を含まない集計結果だけを公表する。

C．研究結果

IASAと考えられる症例として最終的に6症例(確診例:2例 疑診例:4例)が報告された。

報告例概要

(性別)男:1 女:5、(発症時期) 新生児期:2 乳児期:2 学童期:2 (初発症状)慢性便秘:5 腸炎:1、(病変部位) ~ 肛門:3 ~ 直腸:2 ~ 横行結腸:1 (合併奇形) 有:1 無:5 (染色体・遺伝子異常) 不明:6 (転帰) 生:5 死:1 (肝障害) 有:1 無:5

検査所見

(腹部レントゲン) 腸管異常拡張像:3 便塊貯留:3 (注腸造影) Megacolon:3 直腸拡張:2 正常:1 (直腸肛門内圧検査) 反射陰性: 5 測定不可:1 (直腸粘膜生検) AchE陽性:3 AchE陰性:2 未施行:1 (神経節細胞) 有:4 未施行:1 確認出来ず:1

治療

(内科的治療) 何らかの効果有:5 不明:1
(外科的治療) 括約筋切除:3 未施行:2 ボツリ

ヌス毒素注入: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 などの関与が指摘されているが未だ十分には解明されていない。

今回の全国調査で、IASAと考えられる症例は追加症例を合わせても最終的に6例と非常に少数であった。

本疾患が診断として成立するのか、Hirschsprung病類縁疾患の一つのエンティティ として捉えるべきなのか疑問の残る集計結果であった。しかし平成25年度第1回班会議において、本疾患は実際の臨床現場では難治性便秘症例との鑑別が困難な場合もあると考えられ、正確に診断されずに便秘症例の中に混入している可能性が否定できないとの意見が出、本疾患は残す方向でのコンセンサスが得られた。

この結果からIASAをHirschsprung病類縁疾患の一つのエンティティ とする診断基準策定の準備にあたり、Ultrashort-typeのHirschsprung病(UHD)とどう区別するべきかが問題となった。

本疾患は従来、UHDと同じ疾患として取り扱われてきた。両疾患の診断上の相違として一致点：慢性便秘 狭小部が無い 直腸末端・括約筋の弛緩なし AchE活性で粘膜内の増生なしで、不一致点：UHDで神経節細胞がない直腸があるという点である。しかし、直腸末端の壁内神経叢には生理的に神経節細胞がない部分があるといわれ、どの部分まで神経節細胞がないことが正常であると言い切れないことから

直腸生検による神経節細胞の有無のみでの判定は実際に明確に区別するのは困難と考えられる。従って、病態を神経節細胞がない直腸と考えるより、内肛門括約筋に何らかの異常があつて直腸肛門(内肛門括約筋)の弛緩不全があると考えることで両疾患を明確に区別せずにUHDを本疾患に含まれると考えた方がいいのではないかとH23年度の班会議で提案してきた。

一方、欧米での本疾患の診断基準ではAChE活性の有無を加えることで両疾患を明確に区別している。今回の研究での6症例もAChE活性が施行された5症例は陽性:3 陰性:2という結果であった。

またもう一つの問題点として、本疾患の確定診断に重要な直腸肛門内圧検査における直腸伸展刺激に対する反射の判定が客観的でないという点である。例えば長期間の便秘状態による直腸の拡張や直腸内に便塊が貯留している状態では適切な直腸刺激にならない。

この2点の問題点に関して平成25年度第2回班会議で議論がなされた。UHDとの区別に関しては今回集計の結果も考慮し、現時点ではAChE活性の有無は問わないということになった。また直腸肛門反射の判定に関しては、適切な直腸刺激となっているかを確認するために明らかな肛門律動波の存在を確認しながら直腸刺激(十分なバルーンによる伸展刺激または電気刺激)を行うこととした。

E . 結論

本研究の結果、IASAと考えられる報告症例は6例と非常に少数であり、本疾患が診断として成立するか疑問が残る集計結果であった。しかしながら本疾患は臨床の現場で鑑別困難な慢性便秘症例に混入している可能性が否定できな

いことから疾患として残す方向でコンセンサスが得られた。

診断ガイドラインを策定にするにあたり、本疾患をUHDと区別するのかと直腸肛門内圧検査における直腸伸展刺激が客観的でないという2点が問題となった。これらの問題点に対して今回集計した本疾患症例の現状、欧米の診断基準等を考慮し、以下の様に本疾患の定義及び診断基準を策定した。

定義：直腸壁内神経叢に神経節細胞があるにもかかわらず内肛門括約筋の弛緩不全を認め、治療抵抗性の難治性便秘を呈する病態

診断基準

- ・治療抵抗性の便秘を認める。
- ・注腸造影で直腸に狭小部がない。
- ・直腸肛門内圧検査で明らかな律動波が存在し、かつ直腸肛門反射陰性である。
- ・直腸粘膜生検で神経節細胞が存在する。

診断上の注意点

- ・直腸肛門反射の判定は直腸を空虚にした後の確実な直腸刺激により内肛門括約筋に弛緩反応が見られないことを確認する。
- ・可能であればAChE染色で陽性線維の状態について確認するのが望ましい。

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

3) Friedmacher F, Puri P.
Classification and diagnostic criteria of
variants of Hirschsprung's disease. *Pediatr
Surg Int* 29:855-872, 2013

4) Holschneider A, Puri P.
Hirschsprung's Disease and Allied Disorders.
Third Edition. Springer, 1994

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
をフェコフ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, 牛島高介, 木
村昭彦, 松石豊次郎. 消化管感染症を契機
に症状が顕在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, 八木実. 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2月9日, 久留米

3) 八木実, 朝川貴博, 田中芳明, 浅桐公男,
深堀優, 田中宏明, 石井信二, 小島伸一
郎, 古賀義法, 升井大介, 小松崎尚子.
Hirschsprung病類縁疾患の治療戦略
Hirschsprung病類縁疾患患児に対する漢方
治療. 第37回日本外科系連合学会学術集会
平成24年6月29日, 福岡

4) 浅桐公男, 小松崎尚子, 吉田索, 古賀義法,
七種伸行, Hirschsprung病類縁疾患の診断
基準と治療戦略 長期予後の目指した
MMIHSに対する治療戦略 第113回日本外
科学会学術集会 平成25年4月11-13日, 福
岡

G. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

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）
総合分担研究報告書

Hirschsprung病類縁疾患：小児慢性偽性腸閉塞症

研究分担者（順不同） 松藤 凡 鹿児島大学大学院小児外科 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
虫明 聡太郎 近畿大学医学部奈良病院小児科 教授
川原 央好 浜松医科大学医学部附属病院小児外科 特任准教授
村永 文学 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 医療情報部 講師

【研究要旨】

小児慢性偽性腸閉塞症は、非常に希な疾患であり、疾患概念も完全な一致を得ていない。全国横断調査集計結果を基に、本疾患の臨床像の把握とData Mining Association Analysisを用いた客観的な手法により生命の危機とQOLに関連する項目を抽出し、疾患概念、診断基準、重症基準を策定した。生命予後は比較的保たれているものの治療法は開発されていない。このため患病期間は長期に及びQOLは著しく低下する難治疾患である。また、管理の進歩とともに小児期から成人期への移行症例が増加している。seamlessな診療体制の構築と治療法の開発が急務である。

研究協力者

友政 剛（パルこどもクリニック 院長）
武藤 充（鹿児島大学大学院 助教）
義岡 孝子（鹿児島大学大学院 助教）
池田 佳世（大阪大学小児科 医員）

治療の実態調査研究（中島淳班）において、成人領域における我が国における本症の現状調査が行われ、疾患概念の定義と診療ガイドが策定されている。この概念では、Hirschsprung病やその類縁疾患の一部もCIPOに含まれている。

A．研究目的

慢性偽性腸閉塞症（chronic intestinal pseudo-obstruction: CIPO）は、発生頻度が少ないためその認知度も低く、治療方法も確立していない難治性疾患である。本症の疾患概念や分類も時代とともに変遷しており、臨床の現場での混乱が生じている。これに対して平成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・慢性特発性偽性腸閉塞症における疫学・診断・

一方、小児領域においては、主に小児外科を中心にHirschsprung病と類似した臨床像を示すものをHirschsprung病類縁疾患として偽性腸閉塞症の診療・研究が行われ、いくつかの独立した疾患が確立されてきた。慢性特発性機偽性機能性腸閉塞症 chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction: CIIP)も、この中にも含まれている。

このように成人領域と小児領域では、背景を

異にしている。近年、これらの疾患の診療成績が向上し、小児期から成人期への移行症例も増加してきた。

本研究の目的は、小児期慢性機偽性機能性腸閉塞症の現状を調査し、成人期までの移行を念頭に疾患概念を共有しseamlessな診療体制の構築を提案することを目的としている。

B．研究方法

これまでに慢性機能性腸閉塞（CIPO）とHirschsprung 病類縁疾患の概念を、相互に理解し共通の認識のもとに研究をすすめることが、最も重要なことであるため、成人消化器科、小児科消化器科、小児外科の専門家による数回の会議を経て、Hirschsprung 病類縁疾患の定義（案）と分類（案）を策定した。

小児慢性特発性偽性腸閉塞症は、非常に希な疾患であり、その診療には高度の専門性が要求されることから、全国の小児消化器病疾患を診療している主だった170施設（日本小児外科学会認定施設と日本小児栄養消化器肝臓病学会員施設）への調査票郵送による横断的調査を行った。

1次調査で回答のあった小児慢性特発性偽性腸閉塞症診療経験施設へ、87項目からなる詳細な2次調査票を郵送し小児慢性特発性機偽性機能性腸閉塞症（chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction: CIIP）の臨床像の把握を行った。

個々の施設により疾患認識が異なっているため、診断基準と重症度分類の策定においては、客観的な資料に基づいて作業をすすめることが重要である。2次調査87項目から診断に関連するものをLogistic解析で抽出することは不可能であったため、Data Mining Association Analysisを用いて、患者の予後、QOLを損なう因子と関連する項目を抽出し、これをもとに慢

性特発性偽性腸閉塞症(CIIP)の診断基準（案）、重症基準（案）の策定を行った。

（倫理面への配慮）

調査票には、患者が特定できるような個人上は含まれていない。希少疾患であるため、報告施設から患者が特定できないように、調査票は九州大学小児外科において保管され、連結不可能なDATAとして鹿児島大学小児外科へ提供され解析を行った。

C．研究結果

平成24年度

全国アンケート調査分析を行った。

1次調査では、170施設のうち148施設（87%）から回答が得られた。92例が42施設で診療されていた。各施設の基準により36例が確認、56例が疑診例と判断されていた。これらの調査票の集計から以下の解析結果が得られた。

小児慢性偽性腸閉塞症（CIPO）の臨床像

約半数は、新生児期発症である。

成人CIPOの診断項目の一つである腹部単純XP撮影における鏡面像は、小児では確認されていないことが多い。

成人と比して高率（62%）に消化管の全層生検査が行われていた。

慢性偽性腸閉塞（CIPO）の90%以上が特発性であった。

半数近い症例が、胃瘻・腸瘻や消化管留置カテーテル等による消化管減圧を必要としている。

60%以上の症例が、経静脈栄養や経腸栄養などの何らかの栄養療法を必要としている。

90%以上の症例は長期に生存している。

病状の改善が得られたものは少なく、平均病悩期間は14.6年と長期に及んでいる

平成25年度

前年度行った小児慢性偽性腸閉塞症の解析結果をもとに、疾患概念、診断基準、重症度分類を策定した。

慢性特発性偽性腸閉塞症の定義（案）

慢性特発性偽性腸閉塞症（Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction：CIIP）は、消化管運動機能障害のために、解剖学的な腸管の閉塞がないにもかかわらず、腹部膨満、嘔気・嘔吐、腹痛、腸管拡張などの腸閉塞様症状をきたす原因不明の難治性疾患である。

消化管内容物の輸送を妨げる物理的閉塞がないにも関わらず、腸閉塞様症状を呈し画像検査で腸管拡張や鏡面像を認める偽性腸閉塞症には、Hirschsprung病（腸管無神経節症）のように消化管病変による原発性(Primary)のものと甲状腺機能低下症、膠原病、中枢神経疾患などの全身疾患や薬剤に伴う続発性 (Secondary)のものがある。小児期発症の慢性偽性腸閉塞症(Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction: CIPO)の多くは、特発性 (idiopathic) である。

次にData Mining Association Analysisを用いて、患者の予後、QOLを損なう因子と関連する項目を抽出し、これをもとに本研究員を中心とした専門科による数回の討議を経て、小児の慢性特発性偽性腸閉塞症（Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction：CIIP）は診断基準（案）と重症度基準（案）を策定した。

診断基準（案）

以下の7項目を全て満たすもの

1. 腹部膨満、嘔気・嘔吐、腹痛等の入院を要するような重篤な腸閉塞症状を長期に持続

的または反復的に認める

2. 新生児期発症では2か月以上、乳児期以降の発症では6か月以上の病悩期間を有する
3. 画像診断では消化管の拡張と鏡面像を呈する^{註1)}
4. 消化管を閉塞する器質的な病変を認めない
5. 腸管全層生検のHE染色で神経叢に形態異常を認めない
6. Megacystis Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome(MMIHS) と Segmental Dilatation of Intestineを除外する
7. 続発性CIPOを除外する^{註2)}

註1) 新生児期には、立位での腹部単純Xpによる鏡面像は、必ずしも必要としない。

註2) 除外すべき続発性CIPOを別表1に示す

重症の基準

腹部膨満、嘔気・嘔吐腹痛などの腸閉塞症状により、日常生活が著しく、障害されており、かつ以下の3項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを、重症例とする。

1. 経静脈栄養を必要とする
2. 経管栄養管理を必要とする
3. 継続的な消化管減圧を必要とする^{註1)}

註1：消化管減圧とは、腸瘻、胃瘻、経鼻胃管、イレウス管、経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす。

D. 考察

全国調査の解析結果から、小児期発症の慢性特発性偽性腸閉塞の臨床像は、成人期発症のものとは比べていくつかの特徴があることが明らかとなった。

本症は、極めて希な疾患である。生命予後は比較的良好であるが、栄養療法や消化管減圧などの補助治療を長期に行う必要があり、このこ

とが患者のQOLを長期に損なっている。

E．結論

横断的な全国アンケート調査を基に、客観的な手法により小児慢性特発性偽性機能性腸閉塞症 (chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction: CIIP) の定義 (案)、診断基準 (案)、重症度分類 (案) を策定した。

診断や治療に関する治療指針の製作と新規薬剤や手術方法を含めた治療の開発が望まれる。今後は得られた研究成果を国内外の学会や社会に向けて発表しコンセンサスを得てゆく予定である。

F．研究発表

1．論文発表

加治建, 向井基, 林田良啓, 武藤充, 榎屋隆太, 山下達也, 右田美里, 松藤凡: 小児短腸症候群の栄養管理, 静脈経腸栄養, 27 1203-1207, 2012

友政剛: 浣腸は癖になるので, あまりやらないほうがよい? 小児内科, 44, 1565-1566, 2012.9

大西峻, 向井基, 加治建, 下野隆一, 中目和彦, 榎屋隆太, 野村美緒子, 春松敏夫, 松藤凡: 先天性空腸狭窄症の臨床像に関する検討, 日本小児外科学会雑誌 49 195-200, 2013

清水義之 川原央好, 土岐彰, 増本幸二: デバイスの選択, 手技, 小児の静脈栄養マニュアル, メジカルビュー社, 76-83, 2013

川原央好, 窪田昭男: 本邦における超・極低出生体重児の外科治療の現状, 低出生体重児の外科, 永井書店, 1-6, 2013

位田忍 小児科から内科へのシームレスな診療をめざして小腸不全. 診断と治療 2013;101:1873-187

位田忍. 乳幼児および小児期の疾患と栄養管理. 消化器の病気. 臨床栄養学概論 病態生理と臨床栄養管理を理解するために. 化学同人, 京都, 189-196, 2013

永井良三, 太田健, 位田忍, 他. イレウス. 疾患・症状別今日の治療と看護. 南江堂, 東京, 1267-1269, 2013

Muto M, Kaji T, Mukai M, Nakame K, Yoshioka T, Tanimoto A, Matsufuji H: Ghrelin and glucagon-like peptide-2 increase immediately following massive small bowel resection, Peptides 43 160-166 2013

Goda T, Kawahara H, Kubota A, Hirano K, Umeda S, Tani G, Ishii T, Tazuke Y, Yoneda A, Etani Y, Ida S: The most reliable early predictors of outcome in patients with biliary atresia after Kasai's operation. J Pediatr Surg 48 2373-2377 2013

Umeda S, Kawahara H, Yoneda A, Tazuke Y, Tani G, Ishii T, Goda T, Hirano K, Ikeda K, Ida S, Nakayama M, Kubota A, Fukuzawa M: Impact of cow's milk allergy on enterocolitis associated with Hirschsprung's disease. Pediatr Surg Int 29 1159-1163 2013

友政剛: 便秘症, 小児科診療, 107, 277-284, 2013.2

友政剛, 石毛崇, 牛島高介, 大塚宣一, 内田恵: 小児・思春期のIBD診療マニュアル, 診断と治療社, 2-7, 2013.4

2．学会発表

榎屋隆太, 加治建, 向井基, 林田良啓, 山下達也, 右田美里, 松藤凡: D-乳酸アシドーシスを呈した短腸症候群の1例, 第49回日本外科代謝栄養学会学術集会 2012 浦安
加治建, 向井基, 林田良啓, 榎屋隆太, 山下達也, 右田美里, 松藤凡: 小児短腸症候群症

例の栄養管理の検討，第28回日本静脈経腸栄養学会学術集会 2013 金沢

加治建，向井基，林田良啓，武藤充，右田美里，後藤倫子，松藤凡：短腸症候群の栄養管理：第13回新生児栄養フォーラム 2013 東京

Mitsuru Muto, Tatsuru Kaji, Motoi Mukai, Kazuhiko Nakame, Hiroshi Matsufuji : Changes of plasma Ghrelin and Glucagon-like peptide-2 following massive small bowel resection : 第50回日本小児外科学会学術集会 2013 東京

Clinical aspect of Chronic Intestinal Pseudo-obstruction in children /the nationwide survey in Japan,H. Matsufuji, T.Taguchi, T.Tomomasa, S.Mushiake S. Ida, J Nakajima , Japanese CIIP study Group, 13th Meeting of Asian Pan-pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatologyand Neutrition,2013,Tokyo.

川原央好，平野勝久，梅田聡，合田太郎，谷岳人，田附裕子，米田光宏，窪田昭男，福澤正洋：Hirschsprung病類縁疾患の診断基準と治療戦略：第113日本外科学会学術集会 2013.4.11 福岡市

川原央好，田附裕子，曹英樹，米田光宏：在宅経管栄養管理中の重症心身障がい児（者）の血中セレン/カルニチン値の検討（第2報）：第43回日本小児外科代謝研究会 2013.10.24 東京都

G . 知的財産の出願・登録
なし

別表-1 続発性CIPO

1) 消化管平滑筋関連疾患

全身性硬化症
皮膚筋炎
多発筋炎
全身性エリテマトーシス
MCTD (mixed connective tissue disease)
Ehlers-Danlos 症候群
筋ジストロフィー
アミロイド シス
小腸主体のLymphoid infiltration
Brown bowel syndrome (Ceroidosis)
ミトコンドリア脳筋症

2) 消化管神経関連疾患

家族性自律神経障害
原発性自律神経障害
糖尿病性神経症
筋緊張性ジストロフィー
EBウイルス, Herpes Zosterウイルス,
Rotaウイルスなどの感染後偽性腸閉塞

3) 内分泌性疾患

甲状腺機能低下症
副甲状腺機能低下症
褐色細胞腫

4) 代謝性疾患

尿毒症
ポルフィリン症
重篤な電解質異常 (K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+})

5) その他

セリアック病
川崎病
好酸球性腸炎
傍腫瘍症候群 (Paraneoplastic pseudo-obstruction)
腸間膜静脈血栓症
放射線治療による副反応
血管浮腫

腸結核

クローン病

Chagas病

外傷, 消化管術後, 腹腔内炎症等に起因する麻痺性イレウス

Ogilvie症候群

6) 薬剤性

抗うつ薬

抗不安薬

アントラキノン系下剤

フェノチアジン系

Vinca alkaloid

抗コリン薬

オピオイド

Caチャンネル拮抗薬

ベラパミル

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（順不同） 中島 淳 横浜市立大学附属病院内視鏡センター 教授
春間 賢 川崎医科大学・消化管内科 教授
松橋 信行 NTT東日本関東病院・消化器内科 部長
福土 審 東北大学病院心療内科 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临床上大きな問題である。このため我々はこれまで診断基準案を作成し、その有用性を証明してきた。平成24年度は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、本疾患患者の腸管蠕動評価に対する有用性を証明した。平成25年度には全国より結腸限局型偽性腸閉塞症（巨大結腸症）の全層生検標本を集積し、病理学的側面からの本疾患の病態解明を試みた。また併せてCIPOの臨床例の集積データをまとめた。

研究協力者

大久保 秀則

（横浜市立大学附属病院内視鏡センター
指導診療医）

A．研究目的

慢性偽性腸閉塞症は、重篤な難病であるにもかかわらず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。本疾患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。平成24年度は、本疾患の新たな診断モダリティと

してのシネMRIの有用性を検証した。さらに平成25年度は、全国より結腸限局型偽性腸閉塞症（巨大結腸症）の全層生検標本を集積し、病理学的側面からの本疾患の病態解明を試みた。また本疾患は各種膠原病や神経疾患に併発する「続発型」とこれらの基礎疾患を有さない「特発性」に分類されるが、東北大学を主体とした症例集積により、本疾患の病態解明の前提となる情報収集を行った。

B．研究方法

1) 本疾患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。

2) 巨大結腸症の病理学的解析：拡張部と非拡張部の比較

結腸限局型偽性腸閉塞（巨大結腸症）患者31名の全層生検標本を全国から集積した。計53検体（病変部31検体、非病変部22検体）に対して、筋異常評価のためにHE染色、神経異常評価のためにHu C/D染色、カハール介在細胞評価のためにCD117染色を行った。病変部と非病変部の病理学的所見の比較を行った。一方で大腸癌もしくはS状結腸軸捻転など機械的腸閉塞により結腸切除術を行った8症例の全層標本16標本（拡張部8標本及び非拡張部8標本）をコントロールとした。

3) 臨床例の集積データ解析

1996年-2014年の間、東北大学病院心療内科において入院加療を実施したCIPO患者18例を対象とした。入院後、症状を分析するとともに、立位腹部単純X線写真、小腸内圧、大腸内圧、マーカー消化管通過試験、胃電図、血液検査を実施した。

CIPO患者は、全身検索の結果、小腸・大腸運動の低下の原因となる疾患の診断がついた場合、そのままCIPOとし、小腸・大腸運動の低下の原因となる疾患が見いだされない場合にはCIPOとした。

治療は固形食物摂取量を減量し、減量熱量を液体補助栄養食または中心静脈栄養法にて補給した。薬物療法はprobiotics、mosapride、もし

くは、大建中湯を投与した。1例には脳死下小腸移植手術が実施された。

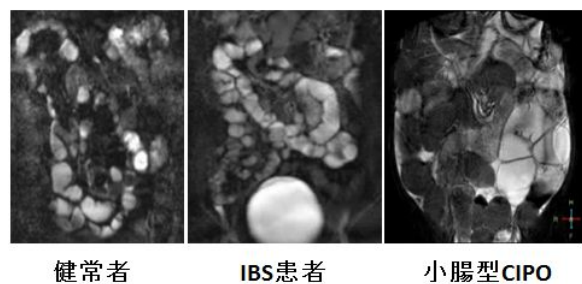
(倫理面への配慮)

倫理委員会での承認を得ている。

C. 研究結果

1) 本疾患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

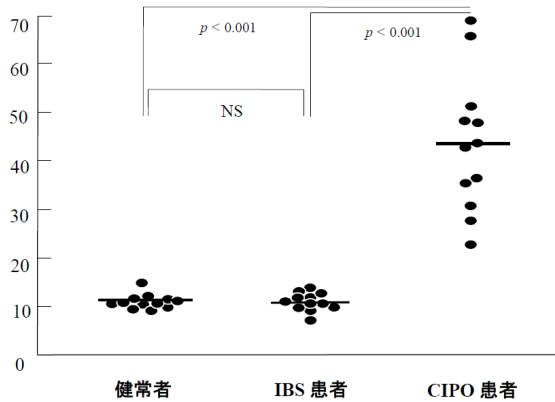


	健常者 N=12	IBS患者 N=12	CIPO患者 N=12	P value
平均腸管径 (mm)	11.1±1.5	10.9±1.9	43.4±14.1	<0.001
収縮率 (%)	73.0±9.3	74.6±9.4	17.1±11.0	<0.001
収縮周期 (秒)	7.8±1.0	7.4±1.0	7.9±1.4	NS

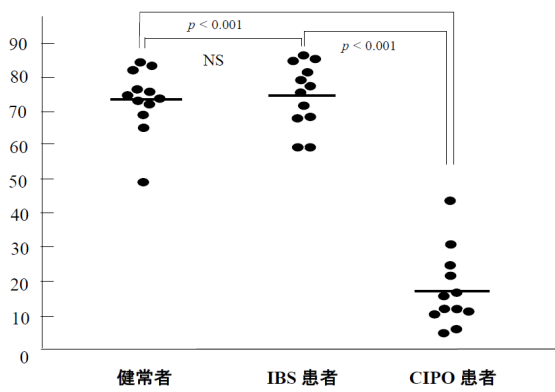
CIPOは他の2群と比較し、平均腸管径は有意に拡張し、収縮率は有意に低下していた。

いずれも明らかな有意差であり、シネMRIは偽性腸閉塞症患者を健常者やIBS患者と確実に区別することができ、本疾患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。

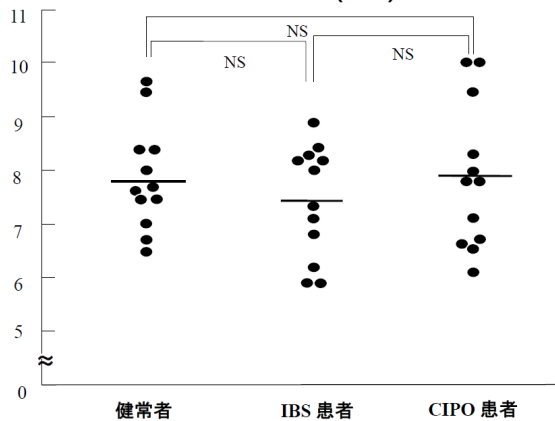
平均腸管径(mm)



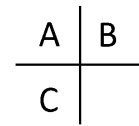
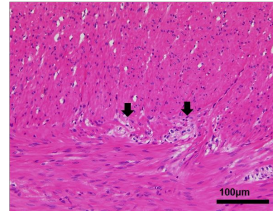
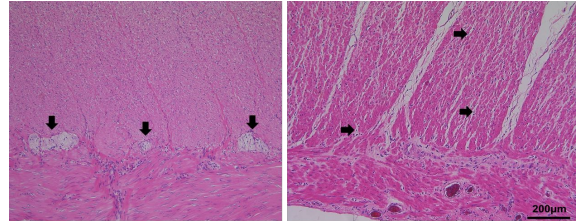
収縮率(%)



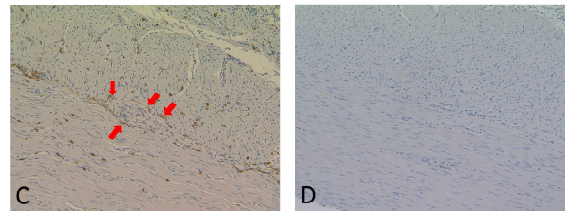
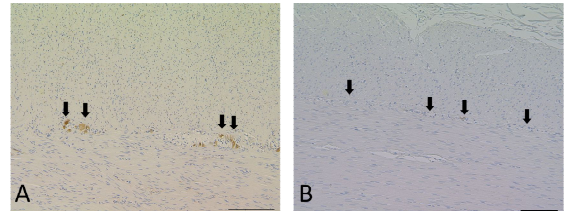
収縮周期(秒)



ウントでは、拡張部89.0個/cm (63.0-115.0)、非拡張部91.6個/cm (63.7-119.5)であった。この結果を踏まえ、本研究では神経節細胞数60個/cm未満をhypoganglionosisと定義した。



< HE染色 > A : 正常 B: Myopathy C: Neuropathy



< 免疫染色 >

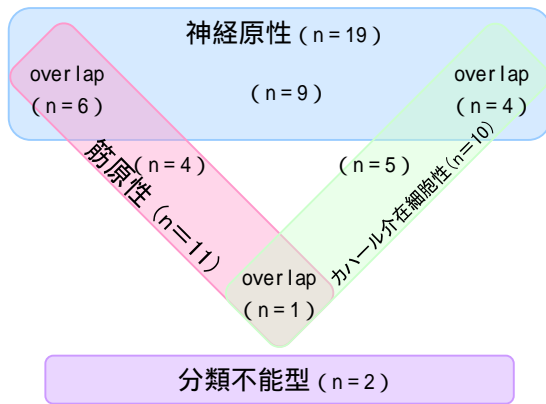
A: 正常 (HuC/D), B: neuropathy (HuC/D), C: 正常 (CD117), D: mesenchymopathy (CD117)

2) 巨大結腸症の病理学的解析：拡張部と非拡張部の比較

コントロール群全ての症例において、拡張部も非拡張部もHE染色は正常所見であった。またCD117染色でもICCの減少は見られなかった。

一方でHuC/D染色による神経節細胞数のカ

本研究では上記のhypoganglionosisの定義を用い、さらにHE所見、CD117所見もとに、巨大結腸症患者の病型分類を行った。結果以下の図のように各病型にはオーバーラップがみられた。



< 病変部と非病変部の所見一致率 >

Stain		Concordance rates (%)
HE	Myopathy	5/6 (83.3)
	Neuropathy	5/5 (100)
Hu C/D	Hypoganglionosis	14/15 (93.3)
	Non-hypoganglionosis	5/7 (71.5)
CD117	ICC abnormalities	5/6 (83.3)

非拡張部（非病変部）でも非常に高確率で拡張部（病変部）と同様の病理学的異常が見られることが明らかとなった。

3) 臨床例の集積データ解析

CIPO患者18例の臨床像を表1と表2に示した。年齢は16歳から73歳、男性8例、女性10例である。性別と特発型/続発型 診断に有意な関連性を認められた(Fisher exact test, $p = 0.025$)。即ち、特発型においては、男性が70%、女性が30%であるのに対し、続発型では男性が12.5%、女性が87.5%であった。これに並行して、CIPOがCIPOよりも有意に低身長であった($p = 0.025$)。

続発型の原因疾患としては、全身性硬化症ならびにその関連疾患のcalcinosis, Raynaud's syndrome, esophageal motility, sclerodactyly, telangiectasias (CREST)症候群が87.5%を占め、僅かにミトコンドリア脳筋症が12.5%であった。初診時の主訴は上部消化管症状では腹痛、腹部膨満、悪心、嘔吐、食物詰まり感、下部消化管症状では、腹痛、腹部膨満、便秘、下痢で

あった。

立位腹部単純X線写真にて72.2%の症例に小腸の鏡面像を認めた。大腸のガス増加は94.4%の症例に認めた。病像に関して統計的検索を実施したが、性別と特発型/続発型 診断に有意な関連性を認められた以外には統計学的に意味がある関連はなかった。

D. 考察

本疾患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、従来のモ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は本疾患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る。

病理学的解析では、巨大結腸症患者の病変部のみならず非病変部の病理学的解析も同時に行い、両者の比較を行った初の研究である。非病変部検体の解析でも病変部と同様な病理学的異常が認められたことにより、CIPO（巨大結腸症）には病理学的異常がもとより存在し、何らかの契機を経て結果として徐々に腸管拡張が生じる可能性が示唆された。

臨床例の集積データ解析に関して、特発型においては、男性が70%、女性が30%と男性優位であるのに対し、続発型では男性が12.5%、女性が87.5%と女性優位であった。これは、CIPOの原因疾患には自己免疫疾患が多く、自己免疫疾患は女性優位に発症し、その比率は9:1であることが一因であると考えられる。しかし、これだけでは、特発型において、男性が70%、女性が30%と男性優位であることは説明できない。差がなければ期待値はいずれの性も50%である。しかし、これは単一施設のデータであって、限

界がある。但し、われわれの施設においては、消化管機能と全体像から診断を下しており、これが、偶然の所見であるのか否か、組織診断も含めた症例集積が必要である。

E . 結論

シネMRIは本疾患の診断へ大いに役立つ診断モダリティであり、さらに外来でのフォローアップ、治療介入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。また病理学的解析に関しては、腸管拡張を生じさせるトリガーの解明が今後の課題である。また、病理学的解析を用いて本疾患の病型に応じた治療法の開発 (subtype oriented treatment) も重要な課題である。このためには患者の臨床データをさらに多施設で集積し、より大規模での解析が必要である。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Ohkubo H, Kessoku T, Fuyuki A, Iida H, Inamori M, Fujii T, Kawamura H, Hata Y, Manabe N, Chiba T, Kwee TC, Haruma K, Matsuhashi N, Nakajima A, Takahara T. Assessment of small bowel motility in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction using cine-MRI. Am J Gastroenterol. 108(7): 1130-9. 2013
2. Ohkubo H, Masaki T, Matsuhashi N, Kawahara H, Yokoyama T, Nakajima A, Ohkura Y. Histopathologic findings in patients with idiopathic megacolon: a comparison between dilated and non-dilated loops. Neurogastroenterol Motil. 2014 Jan 6. doi: 10.1111/nmo.12303. 2014[Epub ahead of print] PMID: 24387755
3. Fukudo S, Machida T, Endo Y, Shoji T, Kano

M, Kanazawa M. When and how should we study colonic motility? In; Quigley EMM, Hongo M, Fukudo S (eds): Functional and GI Motility Disorders. Frontiers of Gastrointestinal Research, Karger, Basel, Switzerland, vol 33, pp65-81, 2014. (DOI: 10.1159/ 000356745)

4. 福土審.クロライドチャンネルを介した便秘治療.

Medical Science Digest 39 (14): 680-683, 2013.

2. 学会発表

1. 大久保秀則, 冬木晶子, 飯田洋, 稲森正彦, 千葉俊美, 松橋信行, 眞部紀明, 春間賢, 高原太郎, 中島淳:シネMRIは慢性偽性腸閉塞症の小腸蠕動低下を明確に描出する: 症例対照研究, 第15回神経消化器病学会 慢性偽性腸閉塞ミニシンポ, 出雲, 2013
2. 大久保秀則, 冬木晶子, 飯田洋, 稲森正彦, 正木忠彦, 大倉康男, 中島淳:慢性偽性腸閉塞症患者の腸管全層生検の病理学的解析: 拡張部と非拡張部の比較, 第15回神経消化器病学会 慢性偽性腸閉塞ミニシンポ, 出雲, 2013
3. Ohkubo H, Yamada E, Sakai E, Higurashi T, Endo H, Takahashi H, Nakajima A. Histopathologic features of surgical specimens in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction : Analysis in Japanese population. Poster Session, UEGW 2013 in Berlin, German, 2013
4. 大久保秀則, 千葉俊美, 中島淳:シネMRIは小腸内細菌異常増殖症候群 (SIBO) を呈するIBS患者を指摘できるか?, 第21回日本消化器関連学会週間 (JDDW) ワーク

- シヨップ 4 「過敏性腸症候群の診療における現状と問題点」, 東京, 2013
5. Ohkubo H, Yamada E, Sakai E, Higurashi T, Endo H, Takahashi H, Nakajima A. Histopathologic features of surgical specimens in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction: Analysis in Japanese population. Poster Session, Digestive Disease Week 2013 in Orlando, USA, 2013
 6. 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, 第9回日本消化管学会総会学術集会, ワークシヨップ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, 東京, 2013
 7. 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)シンポジウム14 機能性消化管障害の病態と治療, 神戸, 2012
 8. Ohkubo H, Yamada E, Higurashi T, Sakai E, Endo H, Takahashi H, Sato H, Nakajima A. 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 in Bologna, Italy, 2012.
 9. Ohkubo H, Yamada E, Higurashi T, Sakai E, Endo H, Takahashi H, Takahara T, Nakajima A. Assessment of cine-MRI as a novel diagnostic modality for chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO). Poster Session, Joint International Neurogastroenterology and Motility Meeting in Bologna, Italy, 2012
 10. Ohkubo H, Yamada E, Higurashi T, Sakai E, Endo H, Takahashi H, Takahara T, Nakajima A. Evaluation of cine-MRI as a novel diagnostic method for chronic intestinal pseudo-obstruction. Poster Session, Digestive Disease Week 2012 in San Diego, USA, 2012
 11. 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, 東京, 2012
- G. 知的所有権の取得状況
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： Hirschsprung病類縁疾患(hypoganglionosis)の肝機能障害

研究分担者(順不同) 松井 陽 国立成育医療研究センター 院長
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

【研究要旨】

Hirschsprung病類縁疾患は、腸閉塞症状や重症便秘を呈し、機能的な小腸不全に陥るため長期にわたる静脈栄養管理(TPN)が余儀なくされることが少なくない。田口班アンケートの全国調査(二次調査)にてhypoganglionosisとして集計された90例を対象に、肝機能障害に関して検討した。90例のうち、肝機能障害なし：20例(22%)、軽度：16例(18%)、中等度：29例(32%)、重度：23例(26%)、不明：2例(2%)、であった。肝機能障害の程度は、カテーテル感染症：20例(19%)、うっ滞性腸炎：28例(30%)、静脈栄養関連肝障害：48例(46%)、不明：5例(5%)、であった。全体90例のうち、生存は70例、死亡は20例であった。死亡した20例で、死因から見た肝機能障害は、中等度：4例(20%)、重度：15例(75%)、不明：1例(5%)、であった。死亡原因として、うっ滞性腸炎：3例(15%)、敗血症：8例(40%)、肝不全：5例(25%)、その他：4例(20%)、であった。以上より、Hirschsprung病類縁疾患の病態と肝障害は密接に関わっており、Hypoganglionosisの76%に肝機能障害を認め、58%は中等度以上の肝機能障害であった。肝機能障害の原因は、静脈栄養関連、うっ滞性腸炎、カテーテル感染症の順に多かった。90例中、20例が死亡しており、死因は敗血症、肝不全、うっ滞性腸炎の順に多い。死亡症例の95%は中等度以上の肝機能障害を認め、hypoganglionosisにおける肝機能障害は予後予測因子と言える可能性が示唆された。

研究協力者

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)

A. 研究目的

Hirschsprung病類縁疾患は、腸管の神経節細胞が存在するにもかかわらず、腸管蠕動運動不全をきたす疾患群である。腸閉塞症状や重症便

秘を呈するために、機能的な小腸不全に陥り、長期にわたる静脈栄養管理(TPN:total parenteral nutrition)が余儀なくされることが少なくない。Hirschsprung病類縁疾患の管理において、腸管のうっ滞に伴うbowel rest・細菌性腸炎、反復するCRBSI、TPNの持続投与などによる複合因子から小腸不全関連肝障害(IFALD)へと進展し、最終的に肝不全に陥る症例がある。全国調査にて抽出されたデータの中から、

hypoganglionosisの肝機能障害について検討した。

B．方法

田口班アンケートの全国調査（二次調査）にて集計された。109症例が hypoganglionosisとして集計された。抽出された情報をもとに、3名の経験のある小児外科医が検討して、最終的にhypoganglionosisと確定診断された90例を対象とした。

以下の肝機能障害に関する項目につきアンケート調査された。

肝機能障害（経過中の最も悪いデータ）

なし（TB < 1.0かつGPT < 30）

軽度あり（1.0 TB < 3.0あるいは30 GPT < 100）

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

重度あり（10.0 TB あるいは 300 GPT）

肝機能障害の原因（複数選択可）

カテーテル感染症

うっ滞性腸炎

静脈栄養関連肝障害

その他（ ）

C．結果

90例のうち、肝機能障害なし：20例（22%）、軽度：16例（18%）、中等度：29例（32%）、重度：23例（26%）、不明：2例（2%）、であった。肝機能障害の程度は、カテーテル感染症：20例（19%）、うっ滞性腸炎：28例（30%）、静脈栄養関連肝障害：48例（46%）、不明：5例（5%）、であった。全体90例のうち、生存は70例、死亡は20例であった。死亡した20例で、死因から見た肝機能障害

は、中等度：4例（20%）、重度：15例（75%）、不明：1例（5%）、であった。死亡原因として、うっ滞性腸炎：3例（15%）、敗血症：8例（40%）、肝不全：5例（25%）、その他：4例（20%）、であった。

D．考察

TPNに伴う肝障害は、胆汁うっ滞を主な病因とする新生児・乳児型と脂肪肝を呈する場合が多い成人型とに分けられる。さらにその病因は生体側因子とTPN側因子に分けられ、生体側因子は新生児・乳児期での細胆管での胆汁輸送機構の未熟性やタウリンの合成障害、bowel restに伴う消化管ホルモンや胆汁分泌量の低下、腸内細菌の異常増殖によるリトコール酸の産生亢進、さらには腸粘膜の萎縮・透過性亢進によるbacterial translocationと、これに続発する炎症性サイトカインの産生亢進、酸化ストレス障害、腸管免疫能の破綻、感染症の合併など多くの因子があげられる。一方、TPN側因子は糖質・アミノ酸の過剰投与、内因性カルニチンの欠乏、無脂肪TPN,TPNの持続投与などがあげられる。最近ではこのような病態は、小腸機能不全肝機能障害（Intestinal failure associated liver disease：IFALD）は、100,000出生に対して24.5人の頻度で発生し、その30-60%で長期静脈栄養管理が必要とされる。長期静脈栄養、新生児の未熟性、頻回におよぶ手術、経腸栄養の不足、敗血症が、黄疸・肝機能障害のリスクファクターとされ、その致死率は37.5%に及ぶ重篤な疾患である。

今回の「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」について、Hirschsprung病類縁疾患の分類や診断、治療に関するコンセンサスを得るため、全国的に調査・分析を行うことが主目的であるが、本分担研究からHirschsprung病類縁疾患のほとんど

で肝障害が認められ、死亡例では肝不全が死因であったことから、全体像を把握するという観点からは、死因や肝障害についての調査は不可欠と考えられた。当初、アンケートにおける肝障害の診断基準項目としては、簡潔かつ意義のあるデータの抽出が重要で、肝障害「あり」、「なし」の解答だけでは、病態、死因に迫る考察をするうえで不十分と考えられた。一般的に、肝排泄障害、肝細胞障害、胆汁排泄障害、肝合成能障害、肝線維化の指標として、それぞれTB、AST、ALT、 γ -GTP、Ch-E、PLT、PT-INRの評価が行われ、その他の肝機能評価項目として、病理（肝生検）、超音波検査、CT検査、Fibroscan（肝臓の硬さ評価）、特殊採血（IV型コラーゲン7S、ヒアルロン酸、P3P）が施行される。回答者の過大な負担にならないこと、施設により欠損するデータがないこと、を考慮して、最終的に抽出データはTBとASTのみとし、重症度に応じて4段階に分類することとした。さらに肝機能障害の原因として臨床的に診断された項目を、カテーテル感染症、うっ滞性腸炎、静脈栄養関連肝障害、その他から選択してもらう形式となった。

今回の分析から、hypoganglionosisの8割程度の患者がIFALDに陥っていることが明らかとなった。IFALDは致死的な合併症であるが、近年3系脂肪乳剤の有効性が報告されている。ボストンのグループは、IFALDの乳児に対して、魚油由来と大豆由来の脂肪乳剤を用いた比較試験を行い、魚油を用いた群では胆汁うっ滞が9.4週で改善し、大豆油を用いた群より4.8倍早く改善したと報告した。また死亡例や肝移植例も魚油使用群で少なく、必須脂肪酸欠乏や高トリグリセリド血症、凝固能異常、感染症、発達遅滞を認めなかった。トロントのグループは、6系と3系脂肪酸の比率を1:1～2:1と併用して使用し、同様の効果と安全性を報告している。

さまざまな油脂由来の5種類の脂肪乳剤の比較を行った動物実験でも、魚油は組織学的に脂肪肝を予防し、必須脂肪酸欠乏を起こさないことが報告された。hypoganglionosisにおいては、3系脂肪乳剤を使用することで有利に治療を進められると考えられる。hypoganglionosisの病態はIFALDとリンクしており、肝機能障害の有無の評価と重症度を階層化できれば、本疾患の病態が把握できるうえに、重症度別の治療ガイドラインや3系脂肪乳剤の適応の指診作成に寄与するものと考えられた。

E．結論

Hirschsprung病類縁疾患の病態と肝障害は密接に関わっていた。Hypoganglionosisの76%に肝機能障害を認める、58%は中等度以上の肝機能障害であった。肝機能障害の原因は、静脈栄養関連、うっ滞性腸炎、カテーテル感染症の順に多かった。90例中、20例が死亡しており、死因は敗血症、肝不全、うっ滞性腸炎の順に多い。死亡症例の95%は中等度以上の肝機能障害を認め、hypoganglionosisにおける肝機能障害は予後予測因子と言える可能性が示唆された。

F．研究発表

1．論文発表

- 1．武田憲子，田中秀明，藤野明浩，渡邊稔彦，淵本康史，金森豊．症例から学ぶ：新生児心臓カテーテル治療後に発症した腸重積．小児外科 44; 586-588, 2012．
- 2．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: 431-434, 2012.

- 3 . 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.
- 4 . 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: 249-253, 2012 .
- 5 . 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* 2012;48:834-839.
- 6 . 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, 瀧本康史, 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* 2012;48:877-881 .
- 7 . 金森豊. (編集) はじめに-小児腸内細菌叢と病態形成. *医学のあゆみ* 243; 135, 2012.
- 8 . 金森豊. 新生児・乳児消化管外科とプロバイオティクス. *小児外科* 44: 1152-1155, 2012.
- 9 . Yamada K, Kanamori Y, Tanaka H, Fujino A, Watanabe T, Takeda N, Takahashi M, Yamada W, Ishihama H. Congenital prepubic sinus closely associated with a urachal remnant: Report of a case. *Surg Today*, 2013; 43: 1330-1332. DOI: 10.1007/s00595-012-0469-1.
- 10 . Tanaka H, Arai K, Fujino A, Takeda N, Watanabe T, Fuchimoto Y, Kanamori Y. Treatment for hypergranulation at gastrostomy sites with sprinkling salt in paediatric patients. *J Wound Care* 2013; 22: 17-18, 20.
- 11 . Kanamori Y, Sato K, Yamada K, Yamada W, Kitami M. A case of absence of extrahepatic portal bifurcation in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 48; E29-31, 2013. Doi: 10.1016/j.pedsurg.2012.12.021.
- 12 . 高橋正貴, 渡邊稔彦, 田中秀明, 藤野明浩, 武田憲子, 山田和歌, 山田幸嗣, 石濱秀雄, 瀧本康史, 金森豊. 術前に回腸腫瘍を疑われた異所性胃粘膜を先進部とした腸重積症の1例. *日小外会誌* 2013;49:225-230 .
- 13 . Nagata K, Usui N, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Fujino Y, Taguchi T. The current profile and outcome of congenital diaphragmatic hernia: A nation wide survey in Japan. *J Pediatr Surg* 2013; 48; 738-44. Doi: 10.1016/j.pedsurg.@2012.12.017.
- 14 . Yoshida M, Matsuoka K, Nakazawa A, Yoshida M, Inoue T, Kishimoto H, Nakayama M, Takaba E, Hamazaki M, Yokoyama S, Horie H, Tanaka M, Gomi K, Ohama Y, Kigasawa H, Kitano Y, Uchida H, Kanamori Y, Iwanaka T, Tanaka Y. Sacrococcygeal yolk sac tumor developing after teratoma: A clinicopathological study of pediatric sacrococcygeal germ cell tumors and a proposal of the pathogenesis of sacrococcygeal yolk sac tumors. *J Pediatr Surg* 2013; 48; 776-81. doi: 10.1016/j.pedsurg.2012.08.028.
- 15 . 宗崎良太, 木下義昌, 臼井規朗, 左合治

- 彦, 左勝則, 米田光宏, 中村知夫, 野坂俊介, 金森豊, 斎藤真梨, 北野良博, 田口智章. 胎児診断された仙尾部奇形腫の胎児治療の適応と予後. 小児外科 2013; 45: 74-79 .
- 16 . 武田憲子, 山根裕介, 田中秀明, 藤野明浩, 渡邊稔彦, 高橋正貴, 山田和歌, 山田幸嗣, 石濱秀雄, 瀧本康史, 金森豊. 中心静脈カテーテル関連血流感染症に対するエタノールロック療法の効用. 小児外科 2013; 45: 424-426 .
- 17 . Komura M, Komura H, Otani Y, Kanamori Y, Iwanaka T, Hoshi K, Tsuyoshi T, Tabata Y. The junction between hyaline cartilage and engineered cartilage in rabbits. Laryngoscope 2013 (Epub ahead of print) doi: 10.1002/lary.23269.
- 18 . Takahashi S, Sago H, Kanamori Y, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Fujino Y, Usui N, Taguchi T. Prognostic factors of congenital diaphragmatic hernia accompanied by cardiovascular malformation. Pediatr Int 2013 (Epub ahead of print) doi: 10.1111/ped.12104
- 19 . Hayakawa M, Ito M, Hattori T, Kanamori Y, Okuyama H, Inamura N, Takahashi S, Nagata K, Taguchi T, Usui N. The effect of hospital volume on the mortality of congenital diaphragmatic hernia in Japan. Pediatr Int 2013 (e-pub ahead of print). Doi: 10.1111/ped.12059.
- 20 . Tanaka H, Kitano Y, Takayasu H, Matsuda S, Yamada W, Kasahara M, Genma Y, Kiyotani C, Mori T, Matsuoka K, Nakazawa A, Fuchimoto Y, Kanamori Y: Pancreatoblastoma with portal vein involvement in a child: A case report. J Solid Tumor 2013; 3:44-49. DOI 10.5430/jst.v3n2p44.
- 21 . 金森豊. 乳児腸内細菌叢コントロールと腸管機能. 家畜感染症学会誌 2013: 2; 39-44 .
- 22 . Takahashi M, Watanabe T, Tanaka H, Yamada W, Yamada K, Fuchimoto Y, Nosaka S, Kanamori Y. Cecal volvulus associated with mobile cecum in Cornelia de Lange syndrome: Report of a case. Open J Pediatr 2013; 3; 96-98. doi:10.4236/ojped.2013.32018
- 23 . Takahashi M, Kanamori Y, Takahashi M, Momose T, Iwanaka T. Detection of a metastatic lesion and tiny yolk sac tumors in two teenage patients by FDG-PET: Report of two cases. Surg Today, 2013(epub ahead of print) . doi:10.1007/s00595-013-0656-8.
- 24 . 佐藤かおり, 山田和歌, 田中秀明, 渡邊稔彦, 大野通暢, 高橋正貴, 山田耕嗣, 瀧本康史, 金森豊. 新生児先天性胆道拡張症の手術時期. 小児外科 2013: 45; 679-682 .
- 25 . 渡邊稔彦, 船山理恵, 山田幸嗣, 山田和歌, 高橋正貴, 大野通暢, 佐藤かおり, 田中秀明, 樋口昌孝, 川崎一輝, 杉林里佳, 住江正大, 和田誠司, 左合治彦, 中村知夫, 伊藤裕司, 松岡健太郎, 中澤温子, 瀧本康史, 金森豊. 胎児診断eraにおける先天性嚢胞性肺疾患 日本小児呼吸器学会雑誌 24:14-19, 2013 .
- 26 . 臼井規朗, 早川昌弘, 奥山宏臣, 金森豊, 高橋重裕, 稲村昇, 藤野裕士, 田口智明. 新生児横隔膜ヘルニア全国調査からみた治療方針の収束化と施設間差異 日本周産期・新生児医学会雑誌 49: 149-152, 2013 .
- 27 . Watanabe T, Takahashi M, Amari S, Ohno M, Sato K, Tanaka H, Miyasaka M, Fuchimoto Y, Ito Y, Kanamori Y. Olive oil enema in a pre-

- term infant with milk curd syndrome. *Pediatr Int* 2013; 55; e93-5. Doi: 10.1111/ped.12082.
- 28 . Yoneda A, Usui N, Taguchi T, Kitano Y, Sago H, Kanamori Y, Nakamura T, Nosaka S, Oba MS. Impact of the histological type on the prognosis of patients with prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma: the results of a nationwide Japanese survey. *Pediatr Surg Int*, e-pub ahead of print, DOI 10.1007/s00383-013-3384-7.
- 29 . Takahashi M, Watanabe T, Sato K, Ohno M, Yamada K, Takezoe T, Fuchimoto Y, Ohkita H, Matsuoka K, Kanamori Y. Congenital median raphe cysts: Coexistence of cystic lesions and canal like lesions. *Open J Pediatr* 2013; 3; 274-275.
- 30 . Ohno M, Tanaka H, Watanabe T, Sato K, Takahashi M, Yamada K, Yamada W, Shioda Y, Mori T, Matsuoka K, Fuchimoto Y, Kanamori Y. Giant infantile immature teratoma derived from the hepatoduodenal ligament: report of a case. *J Pediatr Surg Case Report* 2013; 1: 301- 303. DOI:org/10.1016/j.epsc.2013.08.006.
- 31 . Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T. Isolated hypoganglionosis: results of a nationwide survey in Japan. *Pediatr Surg Int* 2013, e-pub ahead of print, DOI 10.1007/s00383-013-3378-5.
- 32 . 寺脇幹, 古村眞, 金森豊, 杉山正彦, 鈴木完, 小西健一郎, 上岡克彦, 長谷川雄一, 山崎雄一郎, 岩中督. 前部尿道弁・憩室に起因する下部尿路通過障害の3例. *日小外会誌* 2013; 49: 1027-1031.
- 33 . 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, 濱郁子, 兼重昌夫, 和田友香, 淵本康史, 伊藤玲子, 中村知夫, 伊藤裕司, 新井勝大, 金森豊. 小腸機能不全関連肝機能障害に対するFish oilの使用経験. *日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌* 2013; 27: 143-147 .
- 34 . 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. 乳幼児の虫垂炎. *小児外科* 2012; 44: 455-459 .
- 35 . 渡邊稔彦, 清水隆弘, 竹添豊志子, 右田美里, 高橋正貴, 大野通暢, 佐藤かおり, 淵本康史, 堀川玲子, 松岡健太郎, 北村正幸, 岩中督, 金森豊. 限局性先天性高インスリン血症に対する膵切除・膵空腸吻合. *小児外科* 2013; 45: 1210-1214 .
- 36 . 渡邊稔彦, 清水隆弘, 竹添豊志子, 右田美里, 高橋正貴, 大野通暢, 佐藤かおり, 淵本康史, 船山理恵, 新井勝大, 中村知夫, 金森豊. 短腸症候群の在宅栄養. *小児外科* 2013; 45: 1354-1357 .
- 37 . 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」*東京小児科医会報*2012;31(2):37-41
- 38 . 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*2012,71(6):795-799
- 39 . 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*2012;65(8):1778-86
- 40 . 梅澤明弘, 松井陽: 先進医療Navigator 第2章先進医療治療の実例 診療科別先進医療 3小児科 2013年2月1日, 日本医学出版発行:55-58

- 1 田中秀明, 藤野明浩, 渡邊稔彦, 武田憲子, 高橋正貴, 山田耕嗣, 山田和歌, 石濱秀雄, 藤丸拓也, 亀井宏一, 伊藤秀一, 中村知夫, 伊藤裕司, 左合治彦, 金森豊. 特発性胃破裂を合併し, 間欠的血液透析を導入して究明したPotter症候群の一例. 第47周産期・新生児医学会, 大宮, 2012.7.12.
 - 2 渡邊稔彦, 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, 森鉄也, 樋口昌孝, 中澤温子, 松岡健太郎, 金森豊. 神経原発巨大縦隔腫瘍の1例. 2011年度関東甲信越地区小児がん登録研究会, 東京, 2012. 3. 24.
 - 3 高橋正貴, 藤野明浩, 田中秀明, 渡邊稔彦, 武田憲子, 山田和歌, 山田耕嗣, 石濱秀雄, 金森豊. 遊走脾による重症急性胃軸捻転解除後に待機的に腹腔鏡下胃固定術を施行した1例. 第25回日本脾臓研究会, 東京, 2012.2.25.
 - 4 山田耕嗣, 金森豊, 田中秀明, 藤野明浩, 渡邊稔彦, 武田憲子, 高橋正貴, 山田和歌, 石濱秀雄. ストーマ閉鎖時の腸管口径差改善と遠位腸管機能賦活化の試み. 第42回日本消化管機能研究会, 鹿児島, 2012.2.18.
 - 5 金森豊, 田中秀明, 藤野明浩, 渡邊稔彦, 武田憲子, 高橋正貴, 山田和歌, 山田耕嗣, 石濱秀雄. 消化管機能不全症に対する保存的治療の意義と位置付け.(シンポジウム) 第42回日本消化管機能研究会, 鹿児島, 2012.2.18.
 - 6 藤野明浩, 森川信行, 金森豊, 田中秀明, 渡邊稔彦, 武田憲子, 高橋正貴, 山田和歌, 山田耕嗣, 石濱秀雄, 平間敏徳. 短腸症候群3例に対するSTEP手術の経験.(シンポジウム) 第42回日本消化管機能研究会, 鹿児島, 2012.2.18.
 - 7 石濱秀雄, 藤野明浩, 渡邊稔彦, 山田耕嗣, 高橋正貴, 山田和歌, 武田憲子, 田中秀明, 金森豊. 経胃瘻の胃内圧測定法の確立. 第42回日本消化管機能研究会, 鹿児島, 2012.2.18.
 - 8 高橋正貴, 田中秀明, 藤野明浩, 渡邊稔彦, 武田憲子, 山田和歌, 山田耕嗣, 石濱秀雄, 金森豊. 大量の胸水で発症したリンパ管腫症(Gorham-Stout syndrome)の女兒例. 第29回関東小児外科症例検討会, 東京, 2012.3.3.
 - 9 山田耕嗣, 田中秀明, 藤野明浩, 渡邊稔彦, 武田憲子, 高橋正貴, 山田和歌, 石濱秀雄, 金森豊. 尿管管と関連性が強いCongenital prepubic sinusの一例. 第21回日本小児泌尿器科学会, 岡山, 2012.7.5-6.
 - 10 山田和歌, 山田耕嗣, 田中秀明, 藤野明浩, 渡邊稔彦, 武田憲子, 高橋正貴, 石濱秀雄, 金森豊. Muller管遺残症を合併した交叉性転移性精巣の一例. 第21回日本小児泌尿器科学会, 岡山, 2012.7.5-6.
 - 11 山田和歌, 藤野明浩, 田中秀明, 渡邊稔彦, 武田憲子, 高橋正貴, 山田耕嗣, 石濱秀雄, 金森豊. 腹痛発作を繰り返した膵炎の一例. モーニングカンファランス, 東京, 2012.3.3.
 - 12 山田耕嗣, 藤野明浩, 金森豊, 淵本康史, 田中秀明, 渡邊稔彦, 武田憲子, 高橋正貴, 山田和歌, 石濱秀雄. 肝の還納不能の臍帯ヘルニアを伴った総排泄腔外反症に対してtissue expanderを用いて腹壁進展後に閉鎖を試みた1例. 第65回東京地区国立病院外科研究会, 東京, 2012.3.17.
- 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

Hirschsprung病類縁疾患：薬物療法に関する検討

研究分担者（順不同） 牛島 高介 久留米大学医療センター小児科 准教授
八木 実 久留米大学医学部外科学小児外科 主任教授

【研究要旨】

ヒルシュスプルング病類縁疾患はその希少性のため各種治療に関するエビデンスの蓄積が乏しく、各医療機関によっても治療方針が異なるのが現状である。手術療法がその治療の中心であると考えられるが、補助療法として薬物療法がおこなわれている。今回ヒルシュスプルング病類縁疾患の全国アンケート調査から、集計症例数が多かった慢性特発性偽性腸閉塞症（Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction : CIIP）92例（確診例 56例、疑診例 36例）の薬剤の使用状況について検討を行った。

研究協力者

関 祥孝（久留米大学医学部 助教）
深堀 優（久留米大学医学部 講師）

A．研究目的

ヒルシュスプルング病類縁疾患はその希少性のため各種治療に関するエビデンスの蓄積が乏しい。ヒルシュスプルング病類縁疾患の一つである慢性特発性偽性腸閉塞症（Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction : CIIP）の薬剤使用状況について調査、検討を行った。

B．研究方法

ヒルシュスプルング病類縁疾患に関して全国一次アンケート調査を行い、それをもとに詳細な二次アンケート調査を実施。集計症例数が比較的多かったCIIP症例の使用内服薬剤、併用薬、効果の有無、成人と比較について調査検討した。なお集計データは本研究班小児CIIPグループより提供を受けた。

（倫理面への配慮）

アンケート調査では個人が特定できないよう

に配慮した

C．研究結果

CIIPは46施設より92例（確診例56例、疑診例36例）が報告された。うち、記載なし、薬剤投与なしを除いた76例について検討を行った。

1、薬剤使用状況

乳酸菌製剤

	使用	うち有効	不明	うち無効
ピオラクチス <i>Lactobacillus casei</i>	20	9	6	5
オリゴメイト ガラクトオリゴ糖	3	1	1	1
ピフィズス菌	3	1	0	2
ミヤBM <i>Clostridium butyricum</i>	6	4	2	0
ラックビー <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Bifidobacterium infantis</i>	9	2	3	4
ピオスリー <i>Streptococcus faecalis</i> <i>Clostridium butyricum</i>	10	3	6	1
エンテロノンR <i>Streptococcus faecalis</i>	7	1	5	1
レベニンS <i>Streptococcus faecalis</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i>	1	0	0	1
ピオフェルミン <i>Bifidobacterium bifidum</i>	10	4	4	2

漢方薬

	使用	うち有効	不明	うち無効
大建中湯	50	17	17	16
六君子湯	11	5	4	2
小建中湯	1	0	0	1
大黃甘草湯	3	3	0	0
半夏瀉心湯	1	1	0	0
茯苓飲	1	1	0	0

便秘薬

	使用	うち有効	不明	うち無効
ラクソベロン/ベルベロン	12	6	5	1
グリセリン洗腸/ケンEG	8	7	1	0
ひまし油	1	1	0	0
マグラックス/酸化Mg	6	5	1	0
プルセニド	1	0	0	1
モニラック/モリラック	2	1	1	0

消化管運動促進剤・その他

	使用	うち有効	不明	うち無効
ガスモチン	31	11	13	7
シザブライド/アセナリン	2	0	2	0
ナウゼリン	1	0	0	1
ファモチジン	1	0	0	1
ガスコン	3	3	0	1
エリスロシン	2	1	0	1
ガナトン	1	1	0	0
セレキノ	2	0	0	2
タケブロン	1	1	0	0
制吐剤(内容不明)	1	0	1	0
ワゴスチグミン	1	0	0	1
パンピタン	1	1	0	0

2、薬剤併用状況

乳酸菌製剤	漢方薬	便秘薬	消化管運動促進薬	例数
49(53.3%)	54(58.7%)	27(29.3%)	41(43.5%)	5
				9
				2
				9
				6
				7
				3
				8
				9
				5
				8
				2
				1
				2

3、成人例との比較

薬剤名	成人例数	%	小児例数	%
クエン酸モサブライド(ガスモチン)	108	68.8	31	40.8
大建中湯	96	61.1	50	65.8
酸化マグネシウム	81	51.6	6	7.9
乳酸菌製剤	79	50.3	49	64.5
エリスロマイシン	50	31.8	2	2.6
プロトンポンプ阻害剤	46	29.3	1	1.3
パントテン酸	45	28.7	1	1.3
メトクロプラミド(プリンペラン)	44	28.0	0	0.0
胃粘膜保護剤	23	14.6	0	0.0
メトロニダゾール	21	13.4	0	0.0
ドンペリドン(ナウゼリン)	21	13.4	1	1.3
H2受容体拮抗薬	19	12.1	1	1.3
塩酸イトブリド(ガナトン)	17	10.8	1	1.3
ジメチコン(ガスコン)	14	8.9	3	3.9
カナマイシン	13	8.3	0	0.0
ポリカルボフィルカルシウム(ポリフィル)	11	7.0	0	0.0
ソマトスタチンアナログ	8	5.1	0	0.0
ポリミキシンB	5	3.2	0	0.0
スルピリド	5	3.2	0	0.0
ロペラミド	5	3.2	0	0.0
タンニン酸アルブミン	3	1.9	0	0.0
その他下剤	47	29.9	24	31.6
集計数	157		76	

*成人データ：慢性偽性腸閉塞症の診療ガイド(平成23年度慢性特発性偽性腸閉塞症の我が国における疫学・診断・治療の実態調査研究班(中島班))P38より引用

D. 考察

ヒルシュスプルング病類縁疾患の一つである慢性特発性偽性腸閉塞症(Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction: CIIP)の薬剤使用について現状調査を行った。

CIIPは、消化管運動機能障害のために、解剖学的な腸管の閉塞がないにもかかわらず、腹部膨満、嘔気・嘔吐、腹痛、腸管拡張などの腸閉塞様症状をきたす原因不明の難治性疾患である。疾患の希少性から薬剤の有効性のデータも収集されることはないため、内服薬剤の選択については各施設によって異なり、全国的なデータの蓄積もできていないのが現状である。

施設によって有効と報告されている薬剤もあるが、今回のアンケートでは有効/無効の定義

が定まっておらず、また併用期間や併用期間、薬用量なども評価に入れていなかったため、エビデンスの確立には至ることが出来なかった。また、薬剤が単独で使用されているケースが少なく、ほとんどは2種類以上の薬剤を使用していることから、有効性の評価が非常に困難であった。

中島班の研究で示された成人でのデータと比較するとクエン酸モサプリド（ガスモチン）、大建中湯の使用が中心となるなど、ほぼ成人と類似した傾向が認められた。エリスロマイシン使用例が小児では極端に低いのは、恐らく肥厚性幽門狭窄症の発生リスクになりうることから新生児への投与を忌避したことが考えられる。

E．おわりに

ヒルシユスプルング病類縁疾患は稀少であり、かつ難治性のものが多く、治療成績が不良で不幸な転機をとる患児が多い。今後さらなるエビデンスに基づく治療の研究、検討が必要である。

F．研究発表

〔雑誌論文〕（計2件）

- 1) Yanagi T, Mizuochi T, Seki Y, Yagi M, Matsuishi T: Ulcerative colitis with rare chromosomal abnormalities: report of 2 patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2013:68-9
- 2) Fukahori S, Asagiri K, Ishii S, Tanaka Y, Kojima S, Saikusa N, Koga Y, Yoshida M, Masui D, Komatsuzaki N, Seki Y, Yagi M.: Pre and post-operative evaluation of gastroesophageal reflux and esophageal motility in neurologically impaired children using combined pH-multichannel intraluminal impedance measurements. *Pediatr Surg Int.*2013:545-51

〔学会発表〕（計2件）

- 1) 関祥孝, 水落建輝, 柳忠宏, 吉本裕良, 工藤嘉公, 家村素史, 須田憲治, 松石豊次郎: 非フォンタン術後の難治性蛋白漏出性腸症に対し利尿剤が有効であった1例, 第116回日本小児科学会学術集会総会（広島）
- 2) 深堀優, 石井信二, 浅桐公男, 田中芳明, 七種信行, 小島伸一郎, 古賀義法, 吉田索, 小松崎尚子, 八木実: 24時間食道インピーダンスを用いた小児GERD症例の噴門形成術前・術後の検討, 第10回日本消化管学会学術集会（福島）

〔図書〕（計0件）

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

Hirschsprung病類縁疾患： 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
小田 義直 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学 教授
孝橋 賢一 九州大学病院病理部 講師（H24）

【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。神経節細胞の同定にはHuC/D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、各々最適な抗体であると考えられた。さらにHD病類縁疾患で最も多いhypoganglionosis(HG)についてHuC/D抗体を用い、簡便で再現性のある組織学的診断方法を検討した。HGでは24例全例切除腸管1cmあたりの神経節細胞数は20個未満であった。生検部位を含めたHGの病理診断ガイドラインの作成を行った。

研究協力者

孝橋 賢一（九州大学医学研究院 講師）
（H25）

畑中 政博（獨協大学越谷病院 助教）

三好 きな（九州大学医学研究院 大学院生）

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。

3. HD病類縁疾患で最も多いhypoganglionosis(HG)について、免疫組織学的評価を行い、病理診断ガイドラインを作成する。

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。

B. 研究方法

1. 腸管神経叢の免疫組織化学的評価法の確立
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-

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。

2. HGの免疫組織学的評価

対象：対照となる正常腸管として、手術検体26例（日齢1日～10歳）、HG 24例（日齢1日～15歳；空腸13例、回腸8例、結腸3例）の全層生検ホルマリン固定パラフィン切片。

方法：HuC/D抗体を用いた免疫染色標本を作成し、切除腸管1cmあたりの筋層間神経叢におけるHuC/D陽性細胞を計数する。陽性細胞の計数方法は、Maya Swaminathanらの論文 (Human Pathology, 41, 1097-1108, 2010年) に記載されている基準を用いた。各群の平均値比較は統計ソフト IBM SPSS Statistics ver. 21 を用い、t 検定を行った。

3. HG病理診断ガイドラインの作成

当研究班において小児外科医、病理医が討論し、全国調査の結果も踏まえて、HG病理診断ガイドラインの作成を行った。

(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. 腸管神経叢の免疫組織化学的評価法の確立

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。

2. HGの免疫組織学的評価

HG群では対照群と比較してHuC/D陽性細胞が有意に少なく、全例20個/cm未満であった。対照群の中に、HuC/D陽性細胞が20個/cm以下の症例が5例（臍腸管遺残1、メッケル憩室1、NEC1、鎖肛1、胎便性腹膜炎1）認められたが、その原因は明らかでなかった。

3. HG病理診断ガイドラインの作成

当研究班での検討の結果、下記のガイドライン（案）を作成した。

Isolated congenital hypoganglionosis (hypoganglionosis) の病理診断ガイドライン(案)

Hypoganglionosisは新生児期にイレウスとして発症することがほとんどであり、鑑別診断として小腸閉鎖、Hypoganglionosis、Hirschsprung病、Immaturity of gangliaが挙げられる。小腸閉鎖は術中所見で診断できるが、Hypoganglionosis、Hirschsprung病、Immaturity of gangliaの鑑別は術中所見、術中迅速診断では不可能な場合が多いため、常時対応可能な病理医がいる場合を除き術中迅速診断は行わない。

新生児イレウスで緊急開腹手術を行う場合には、Hypoganglionosisの病理診断を正確に行うために、腸管全層を観察できる十分な検体（目安としては1cm長）を採取する（下図参照）。全層生検の検体採取は、(1)caliber changeより十分口側小腸に人工肛門を造設し、全周（竹輪状）標本、(2)回腸末端、(3)S状結腸（もしくは横行結腸）で行う。標本は直ちに通常ホルマリン固定を行いパラフィン切片のHE染色による診断を原則とする。

(1)に正常サイズのplexusが存在しganglion cellも正常で、(2)(3)にganglion cellがない場合はHirschsprung病と診断される。この場合(3)には肥大神経線維束が存在する。

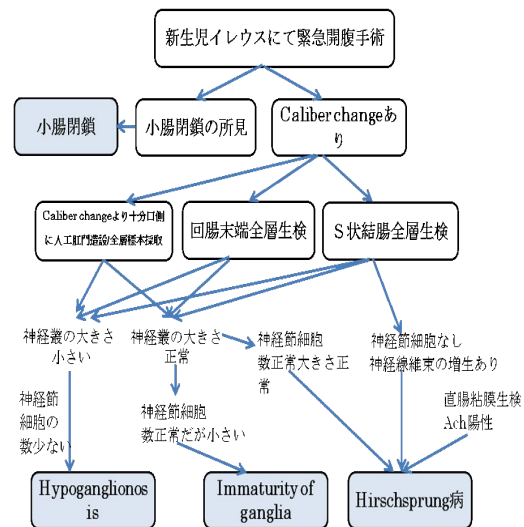
(1)(2)(3)に正常サイズのplexusが存在し、ganglion cellの数は正常だが大きさが小さく胞体が少ない場合はImmaturity of gangliaと診断される。Immaturity of gangliaでは、gangliaが小さく、神経節細胞も小型で細胞質が狭く、未熟である。

(1)(2)(3)ともganglion cellは存在するが少なく、大きさも小さい場合isolated congenital hypoganglionosisと診断される。Ganglion cellの数が極めて少ない場合はHirschsprung病の無神経節腸管との区別が難しい場合もある。Hypoganglionosisでは結腸のganglion cellは小腸よりもやや多いことが多く、また肥大神経線維束は欠如するので、診断の一助となる。

もし(1)(2)(3)に全くganglion cellがない場合は非常にまれであるがTotal intestinal aganglionosisとなる。

なおHypoganglionosisの病理診断には、HuC/D抗体を用いた免疫組織化学染色を行うと、ganglion cellが特異的に染色されるので、小型の未熟なganglion cellとSchwan細胞を区別するのに極めて有効である。Ganglion cellの数

を正確に数えることも可能である。



*Immaturity of gangliaについては、人工肛門切除時に神経叢、神経細胞に異常がないことを確認し、最終的に診断を確定する。

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。

HGについては、HuC/D染色にて、概ね、20個/cm以上のHuC/D陽性細胞があれば、HGの可能性は低いと考えられた。対照群の中に、HuC/D陽性細胞が20個/cm以下の症例が5例（臍腸管遺残1、メッケル憩室1、NEC1、鎖肛1、胎便性腹膜炎1）認められたが、その原因は明らかでなかった。

今回の全国調査の登録症例全例で、新生児期早期に腸閉塞症状を認めた。したがって新生児期の腸閉塞の緊急手術時に、HGの病理診断に必要な全層生検を行うことを想定し、生検部位や方法（腸管全周を人工肛門造設部で採取するなど）について、病理診断ガイドライン（案）を作成した。今後この方法により、統一された全層生検のデータが集積すれば、HGの診断基準として、具体的な数値が策定できると考えられる。

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。

HuC/D抗体を用いた免疫組織学的検討では、HG症例の筋層間神経節細胞は全例で20/cm未満であった。

HDとの鑑別を確実にを行うことを主旨とし、HG病理診断のためのガイドライン（案）を作成した。

F．研究発表

1．論文発表

該当なし

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，大阪，2012.9.8.

2. Masahiro Hatanaka, Astuko Nakazawa, Nastuko Nakano, Chizuko Haga, Hajime Okita, Kentaro Matuoka, Mariko Aoki, Akihiro Igarashi, Junko Fujino, Makoto Suzuki, Yuki Ishimaru, Kazunori Tahara, Hitosi Ikeda. Pathological Evaluation of Hypo ganglionosis using Immunohisto chemistry. 第46回太平洋小児外科学会議，Hunter Valley, Australia 2013.4.10.

3. 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:免疫組織化学染色を用いたヒルシュスブルグ病類縁疾患に対する病理学的評価．第50回日本小児外科学会学術集会，東京，2013.6.1．

4. 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:免疫組織化学
染色を用いた腸管神経叢発育の評価．第
102回日本病理学会総会，札幌，2013.6.7.

G．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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）
総合分担研究報告書

Hirschsprung病類縁疾患： 「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。

今回我々は、Hirschsprung病患者末梢血より疾患特異的iPS細胞を樹立し、iPS細胞を神経堤細胞・さらには末梢神経およびグリア細胞へと分化誘導する分化系を確立した。

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
大学院特別研究学生）

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病と類似した腸管神経系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。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手に入れることが困難であることなどから、ヒトにおける疾患解析は進んでいない。

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、Hirschsprung病およびHirschsprung病類縁疾患の疾患特異的iPS細胞を用いた疾患解析を行い、腸管神経系細胞の発生異常であるHirschsprung病の疾患モデルを作成し、病態や遺伝型と表現型の相関などに関する新たな知見を得ることを目的とする。

B．研究方法

- 1) Hirschsprung病家族例（父・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た。得られた末梢血より単核球を分離し、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ムベクターで導入し、iPS細胞の樹立を行った。
- 2) 原因遺伝子の抽出を目的とし、採取した末梢血よりゲノムDNAを抽出してエキソーム解析を行った。解析用ツールとして、参照配列へのマッピングにはBWA(Burrows-Wheeler Aligner)を、一塩基変異および欠失/挿入変異のコールにはGATK(The Genome Analysis Toolkit)を用いた。
- 3) ヒトiPS細胞をTGF- β 阻害薬を含む無血清培地を用いて分化誘導し、CD271およびCD49d陽性の神経堤細胞をFACSにより分離した。
- 4) 分離・濃縮したiPS細胞由来神経堤細胞を用いてsphereを作成、培養することで神経細胞・グリア細胞への分化能を確認した。
- 5) 神経堤細胞をレチノイン酸で刺激することでRETを発現誘導し、RETのリガンドであるGDNFを添加した培地で培養し遊走能を比較した。

（倫理面への配慮）

本研究は、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。

また、すべての試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。

C. 研究結果

- 1) 患者2名(70-HSR: 娘, 71-HSR: 父)および非罹患家族1名(72-NOR: 母)より採取した末

梢血よりLymphoprepを用いて単核球を分離し、Oct3/4, Sox2, Klf4, L-Myc, Lin28, shp53の6つの遺伝子を導入した。遺伝子導入にはエレクトロポレーション法を用いた。SNL feeder細胞上で4週間培養を行い、iPS細胞を得た(図1)。得られたiPS細胞は、未分化細胞マーカーの発現およびtransgeneのsilencingを確認した。

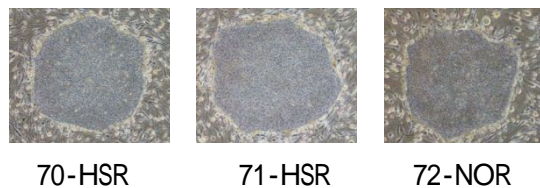


図1. 樹立したiPS細胞

- 2) 採取した末梢血よりゲノムDNAを抽出し、エキソーム解析を行った。過去に論文での報告のあるRET遺伝子のヘテロ接合ナンセンス変異(c.C538T:p.R180X)が罹患患者である父・娘に同定された。同定された変異を、ゲノムDNAをPCRで増幅後に直接シーケンス法にて再解析した(図2)。

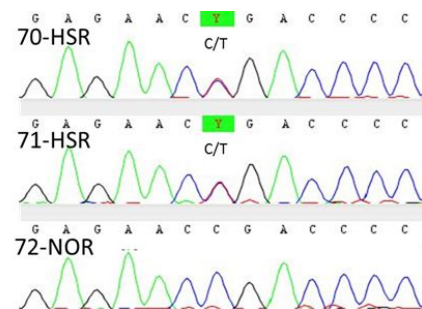


図2. 同定されたRET遺伝子の変異

- 3) 樹立したiPS細胞をTGF- β 阻害剤(SB431542)を含む無血清培地を用いて7日間分化誘導した。神経堤細胞を含む細胞集団をフローサイトメトリーを用いて解析し、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。免疫染色により

神経堤細胞マーカーであるNestinおよびAP2の発現を確認した(図3)。分化効率(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4)。

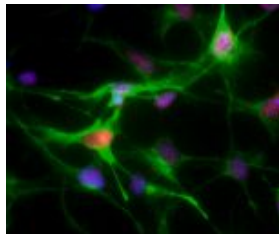


図3. 分化誘導した神経堤細胞
Nestin:緑,AP2 :赤,DAPI:青

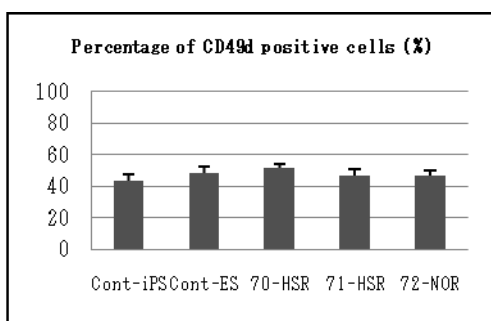


図4. 神経堤細胞の分化誘導効率

- 4) iPS細胞より分化誘導した神経堤細胞を、神経栄養因子(GDNF, BDNF, NGF)を添加した無血清培地で培養し、末梢神経およびグリア細胞を誘導した。免疫染色により末梢神経マーカーであるPeripherinおよびTuj1、グリア細胞マーカーであるGFAPの発現を確認した(図5)。

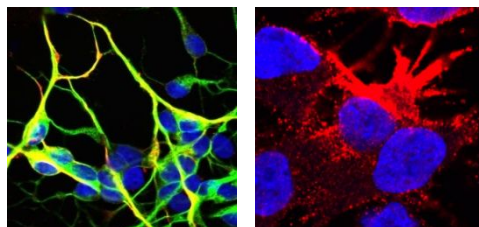


図5. 末梢神経細胞およびグリア細胞
左:末梢神経細胞 Tuj1:緑,Peripherin:赤,DAPI:青
右:グリア細胞 GFPA:赤,DAPI:青

- 5) 神経堤細胞をレチノイン酸(all-trans型)で

48時間刺激し、RETの発現誘導を行った(図6)。このRET陽性神経堤細胞を用いて遊走能解析を行った。RETのリガンドであるGDNFを添加することにより、神経堤細胞の遊走が促進された(図7)。

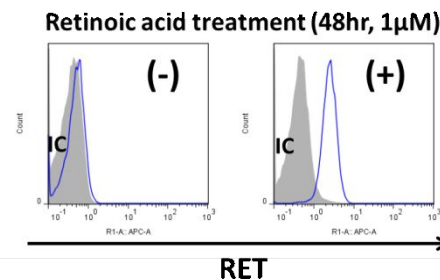
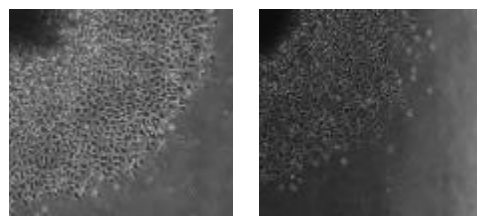
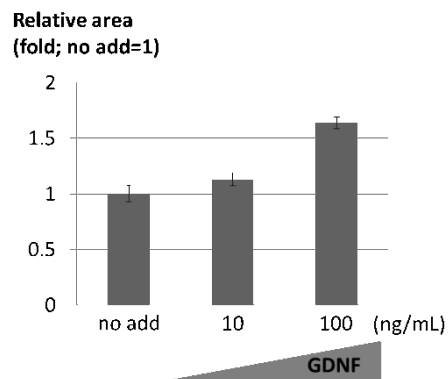


図6. 神経堤細胞のRET発現誘導



GDNF添加なし GDNF100ng/mL添加
図7. RET陽性神経堤細胞の遊走能解析

D. 考察

Hirschsprung病およびHirschsprung病類縁疾患の病態解明を目指した研究を行うにあたり、疾患原因に関する知見がある程度集積しているHirschsprung病の解析を優先することとし、上述のように疾患特異的iPS細胞を樹立した。また、ヒトiPS細胞を比較的短期間で神経堤細胞を分化誘導し、分離することが可能となった。

これまでに神経堤細胞の分化能および遊走能を評価する解析系を立ち上げたが、今後はこれらの解析系を用いて疾患とコントロールiPS由来神経堤細胞の機能評価・比較検討を行っていく。

また今回は表現促進現象を有する家族例（父より娘が重症）から細胞検体の採取を行った。この家族例において父子に共通するRET遺伝子の変異が同定されたが、表現促進現象にはこれとは別に何らかのmodifierの存在が示唆される。今後予定している細胞機能解析と網羅的遺伝子解析(エキソーム解析)を総合することで、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

疾患特異的iPS細胞を用いることにより、これまで困難であったヒト神経堤細胞の機能異常を解析することが可能となった。神経堤細胞に由来する腸管神経系の発生、および腸管神経系の発生異常に起因するHirschsprung病やHirschsprung病類縁疾患といった疾患の病態については不明な点が多い。本研究はこれらの疾患原因を解明する糸口になると考えた。

F . 研究発表

・学術雑誌等での発表

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-Otsubo 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. *SciTransl Med.* 1;4(145):145ra104, 2012 Aug
 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., Toshiro Ito T., Ishida F., Muramatsu H., Matsumoto K., Kato K., Ishida H., Umeda K., Souichi 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. Yanagimachi MD, Niwa A, Tanaka T, Ozaki F, Nishimoto S, Murata Y, Yasumi T, Ito J, Tomida S, Oshima K, Asaka I, Goto H, Heike T, Nakahata T, Saito MK: Robust and highly-efficient differentiation of functional monocytic cells from human pluripotent stem cells under serum- and feeder cell- free conditions. *PLoS ONE.* 4/3/ 2013; 8(4): e59243.
 14. 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* 12(4):487-496. 2013.
15. Morishima T, Watanabe KI, Niwa A, Hirai H, Saida S, Tanaka T, Kato I, Umeda K, Hiramatsu H, Saito MK, Matsubara K, Adachi S, Kobayashi M, Nakahata T, Heike T. Genetic correction of HAX1 in induced pluripotent stem cells from a patient with severe congenital neutropenia improves defective granulopoiesis. *Haematologica*. 2013 Aug.23.98: doi 10.3324/haematol.2013.083873
16. 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.: Response to Comment on "Drug Screening for ALS Using Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells". *Science Transl. Med.* 06/2013; 5(188):188lr2. DOI:10.1126/scitranslmed.3005697
17. 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）．
18. 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）．
19. 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
20. 斎藤潤，中畑龍俊：疾患特異的 iPS細胞．再生医療12(1):19-29，2013．
21. 中畑龍俊：総論疾患iPS細胞の樹立と臨床病態解析への応用．*Medical Science Digest(MSD)* 39 (11)：4(504)-6(506) 2013．
- ・学会等での講演、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 2012年4月20-22日（20日）福岡国際会議場 福岡市
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 2012年5月15日 旭川ロワジュールホテル
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 2012年11月29日～12月2日（11/30）国立京都国際会館
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 2012年9月15-16日（16日）大阪国際会議場中畑龍俊：特別講演，iPS細胞研究が切り開く未来の医療．日本学術会議公開学術講演会「未来社会を築く生命科学と医療のフロンティア」2013年8月3日 京都大学薬学部記念講堂
5. 中畑龍俊：特別講演，iPS細胞の小児医療への応用．第38回東日本小児科学会 2013

年11月23日 大宮ソニックシティ（さいたま市）

6. 中畑龍俊：教育講演，iPS細胞の臨床応用．第55回日本小児血液・がん学会学術集会．2013年11月29日-12月1日（30日）ヒルトン福岡シーホーク

国際学会

7. 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), June 13-16, 2012, Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan.
8. Niwa, Akira, Saito, Megumu, Oshima, Koichi, Yanagimachi, Masakatsu, Tanaka, Takayuki, Kato, Itaru, Nakahata T, Tatsutoshi: Human ESC/iPSC-Derived mesenchymal stroma can support hematopoietic progenitors. 10th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (ISSCR), June 13-16, 2012, Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan.
9. 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), June 13-16, 2012, Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan.
10. 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), June 13-16, 2012, Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan.
11. 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), June 13-16, 2012, Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan.
12. 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, November 7-9, 2012, Prague
13. 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, November 7-9, 2012, Prague
14. Hasegawa D, Chen X-j, Hirabayashi S, Ishida Y, Watanabe S, Zaika 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, November 7-9, 2012, Prague
15. Suzuki N., Hira A., Niwa A., Matsuo K., Takata M., Yabe M., Nakahata T., Saito M.: Mesodermal development from reprogrammed Fanconi anemia cells is affected by ALDH2 enzymatic activity. 11th Annual Meeting of international Society for Stem Cell Research (ISSCR). 7/12-7/15, Boston, MA, USA.
 16. Yoshida M., Kitaoka S., Yamane M., Tsukita K., Inoue H., Saito M., Nakahata T.: Spinal moter neurons generated from induced pluripotent stem cells derived from spinal muscular atrophy patients failed to cluster acetylcholine receptors at the neuromuscular junctions. 11th Annual Meeting of international Society for Stem Cell Research (ISSCR). 7/12-7/15, Boston, MA, USA.
- 国内学会（一般演題）
15. 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」2012年1月14日 大阪国際会議場
 16. 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，齋藤潤，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 2012年4月20-22日（21日）福岡国際会議場 福岡市（口演）
 17. 石田宏之，今井耕輔，本間健一，田村真一，今村俊彦，齋藤潤，大嶋宏一，伊藤雅文，中畑龍俊，野々山恵章：白血球減少，骨髓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 2012年4月20-22日（21日）福岡国際会議場 福岡市（口演）
 18. 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 2012年7月5-6日（5日）ホテル日航福岡
 19. 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 2012年7月5-6日（5日）ホテル日航福岡
 20. 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 2012年7月5-6日（5日）ホテル日航福岡
 21. 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 2012年11月30-12月2日（11/30）パシフィコ横浜会議センター
 22. 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 2012年11月30-12月2日(12/2)パシフィコ横浜会議センター
23. Hasegawa D, Chen X-j, Hirabayashi S, Ishida Y, Watanabe S, Zaïke 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-クショツプ) 第54回日本小児血液・がん学会学術集会 2012年11月30-12月2日(12/2)パシフィコ横浜会議センター
24. 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-クショツプ) 第54回日本小児血液・がん学会学術集会 2012年11月30-12月2日(12/2)パシフィコ横浜会議センター
25. 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 2012年7月6日 福岡朝日ビル
- ・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)
1. 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 2012年6月23日 北野病院5F(きたのホール)
 2. 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2012年7月19日 広島大学病院
 3. 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 2012年11月17日 ホテルブエナビスタ(松本市)
 4. 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 2012年12月15日 高知大学医学部附属病院臨床講義棟(南国市)
- ・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)
1. 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 2012年3月10日 エルおおさか(大阪府立労働センター)
 2. 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」2012年9月8日 神奈川県総合薬事保健センター
 3. 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~」2012年11月29日 よみうりホール(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

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）
総合分担研究報告書

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・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
	橋本 俊	名古屋市立大学大学院医学研究科分子神経生物学 研究員(医療法人 純正会 名古屋西病院 院長)
	鈴木 達也	藤田保健衛生大学医学研究科 教授
	工藤 豊一郎	国立成育医療研究センター肝臓内科 医長
	岡田 忠雄	北海道大学消化器外科 講師

【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、岡田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診断基準ならびに重症度分類の策定を行った。

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、工藤、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た。

研究協力者

蛇川 大樹（宮城県立こども病院 部長）

林田 真（九州大学病院 助教）

佐々木 英之（東北大学大学病院 講師）

坂本 修（東北大学 准教授）

野坂 俊介

（独立行政法人国立成育医療研究センター 部長）

伊藤 玲子

（独立行政法人国立成育医療研究センター）

脇坂 宗親
(聖マリアンナ医科大学 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

- 3) 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、岡田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。

2. 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、工藤、蕨沢の各分担研究者と虻川の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しめされた。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。全国登録のデータから葛西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)

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。

4) 胆道閉鎖症の診断基準ならびに重症度分類の作成について

診断基準

診断基準については、主に松井、工藤らにより、これまでの文献をレビューして、診断の手引きを作成した。(資料1)

重症度分類の作成

胆道閉鎖症の重症度分類については、その重症度を規定するものが多岐に渡ることが班内で開催されたエキスパートミーティングで明らかにされた。具体的には

- i. 胆汁うっ滞の有無
- ii. 胆道感染の程度
- iii. 門脈圧亢進症の程度
- iv. 身体活動制限
- v. 関連する病態の程度
- vi. 肝機能障害の程度

によって規定されることが確認された。それぞれの病態の重症度を過去の論文のレビューないしは既存のガイドラインを参照して規定して、それらを総合的に判定する形で重症度判定を行うこと方式を採用した。(資料2)

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児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。

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て、順次調査を進行中であるが、集計を終えるには至らなかった。

2年目は主に、当該疾患領域において最も患者数が多い胆道閉鎖症に絞って、その診断基準ならびに重症度分類の作成の作業を行った。この作業を通じて、まずは最も基本的な診断基準ならびに重症度分類が作成された。また今回の作業の中から、本格的な系統的レビューによる胆道閉鎖症の診断治療ガイドラインを作成するための作業を行う中核作業チームが結成され、現在本格的な作成作業の準備段階である。

1 評価

1) 達成度について

既存の胆道閉鎖症全国登録制度の悉皆性を向上させるためのオンライン化へ向けた作業に着

手することができた。またこの作業過程において、既存の登録制度の情報制度向上の作業を推進することができた。

またこれまで明確に規定されていなかった胆道閉鎖症の診断の手引きと重症度分類について文書化し、学会の評価手続きを進めるに至ったことは、今後の胆道閉鎖症の病態評価の均一化を図ることにつながり、より高精度の情報収集が可能となることが期待される。

E . 結論

小児領域において最も肝移植を要する症例の多い胆道閉鎖症について全国的な調査のより高精度化を図り、主要症状の頻度や治療の現状が解析された。これらのデータとともに、文献検索やエキスパートパネルによるミーティングなどを経て診断の手引き、重症度分類案が策定され、さらにより系統的レビューによる診断治療ガイドライン作成への端緒を開くことができた。

非胆道閉鎖症新生児乳児胆汁うっ滞症候群については、その疾患領域の複雑さと希少さが改めて浮き彫りとなり、今後さらに詳細な検討が必要であることが再認識された。

引用文献・出典

F . 研究発表

1) 国内

口頭発表	46件
原著論文による発表	1件
それ以外（レビュー等）の発表	24件
そのうち主なもの	

論文発表

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2012,71(6):795-799

仁尾正記, 佐々木英之, 田中拓, 岡村敦, 小児から成人に至る外科 こどもからおとなへ胆道閉鎖症術後の成人期の問題 日本外科学会雑誌(0301-4894)114巻4号 Page201-205

学会発表

窪田正幸, 奥山直樹, 佐藤佳奈子, 仲谷健吾, 荒井勇樹, 大山俊之, 当科における胆道閉鎖術後自己肝長期生存例の現況と問題点 第39回日本胆道閉鎖研究会(大阪)2012.11.17

林田真, 柳佑典, 田口智章脳死肝臓移植希望レシピエント選択基準の現状と問題点第49回日本小児外科学会2011年5月14-16日

2) 海外

口頭発表 29件

原著論文による発表 26件

それ以外(レビュー等)の発表 2件

そのうち主なもの

論文発表

Nio M, Sasaki H, Takana H, Okamura A. Redo surgery for biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 29(10): 989 -93, 2013

Hussein M.H, Hashimoto T, Suzuki T, Daoud G.A-H, Goto T, Children undergoing liver transplantation for treatment of inherited metabolic diseases are prone to higher oxidative stress, complement activity and transforming growth factor- 1, *Annals of Transplantation,* 18,63-68,2103

Matsuura T, Kohashi K, Yanagi Y, Saeki I, Hayashida M, Aishima S, Oda Y, Taguchi, A morphological study of the removed livers from patients receiving living donor liver transplantation

for adult biliary atresia. *PediatrSurg Int.* 2012 Dec;28(12):1171-5

学会発表

Abukawa D, Kakuta F, Takeyama J, Tazawa Y Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts in transient neonatal cholestasis. The 4th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (WCPGHAN 2012), Taipei, Taiwan, 2012.11.14

Okada T, Honda S, Miyagi H, Minato M, Cho K, Taketomi A, Outcomes are Different between Prenatal and Postnatal Diagnosed Cystic Biliary Atresia Infants 2013 Joint Meeting of 13 th APPSPGHAN and 40 th JSPGHAN 2013.11.1.

Sasaki H, Tanaka H, Wada M, Sato T, Nishi K, Nakamura M, Okamura A, Sekiguchi S, Kawagishi N, Nio M, Analysis of 59 biliary atresia patients who required liver transplantation following with Kasai operation in a single institution 45th Annual Meeting of The Pacific Association of Pediatric Surgeons, 2013, April

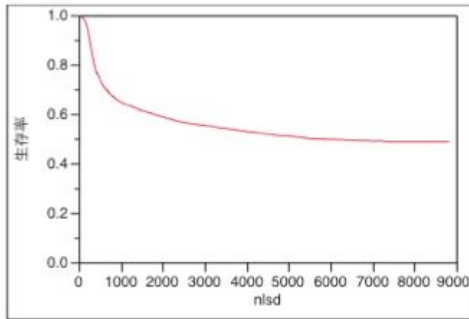
〔図書〕(計5件)

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

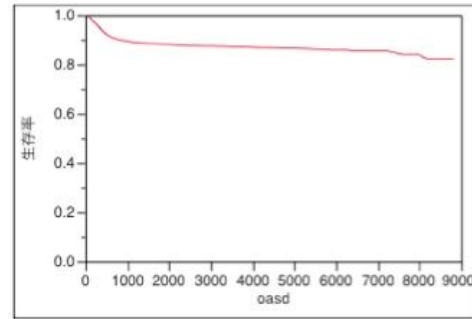
図1 胆道閉鎖症全国登録におけるKaplan-Meier法による生存率曲線

自己肝生存率曲線



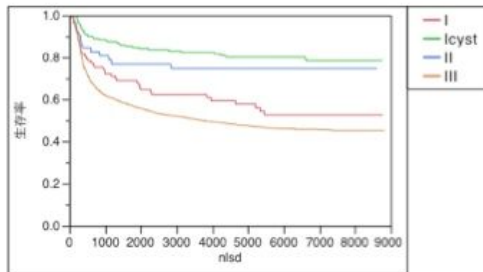
1年自己肝生存率: 80.2%
 3年自己肝生存率: 64.1%
 5年自己肝生存率: 59.6%
 10年自己肝生存率: 53.7%
 15年自己肝生存率: 50.0%
 20年自己肝生存率: 48.9%

全生存率曲線



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%

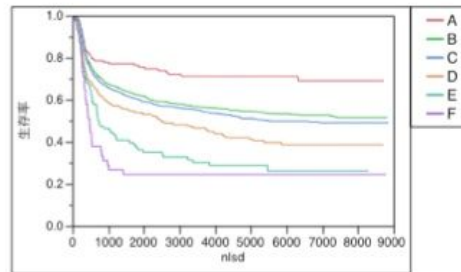
自己肝生存率曲線(病型別)



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

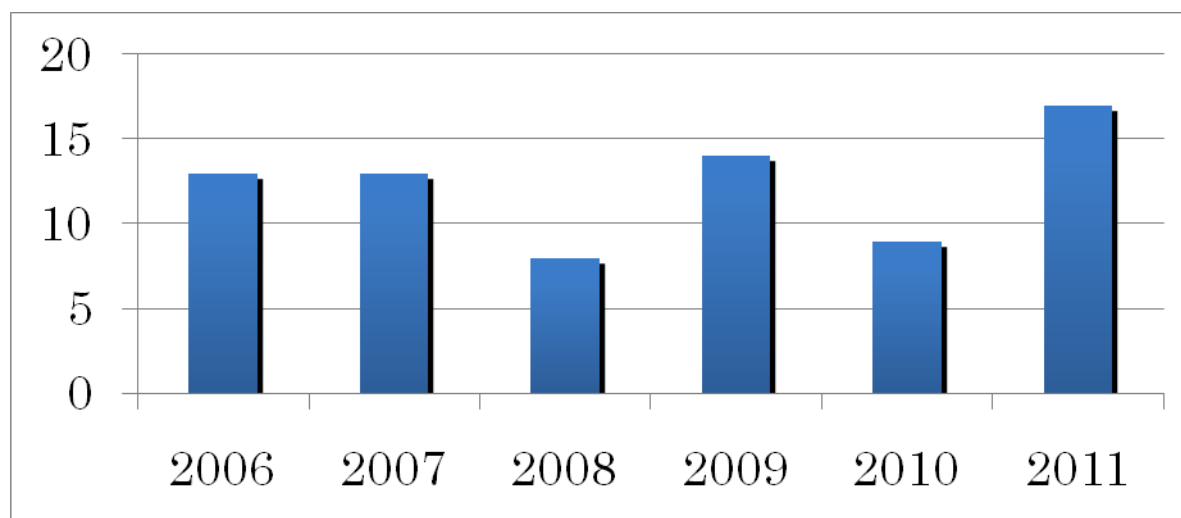
自己肝生存率曲線(初回手術日令別)



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）
総合分担研究報告書

難治性肝血管腫に関する調査研究

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
田尻 達郎 京都府立医科大学小児外科 教授
前田 貢作 自治医科大学小児外科 教授
土岐 彰 昭和大学小児外科 教授
月森 清巳 福岡市立こども病院産科 部長

【研究要旨】

[研究目的] 新生児・乳幼児にみられる一部の肝血管腫は、重篤な病態と致死的な経過から独立した疾患群とする文献が海外で散見される。本研究では、重篤な病態を呈する難治性の新生児・乳幼児肝血管腫の臨床像を詳細かつ広域な調査により把握し、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目的とした。加えて、本症に関する情報発信に関しても研究の一環として検討することを目指した。

[研究方法] 日本小児外科学会認定施設ならびに全国の周産期施設を対象に可及的に悉皆的な症例数の調査を行った。日本小児外科学会認定施設に対してはより詳細な第四次調査に着手した。合わせて関連疾患に関する観察研究を行った。また「小児がん相談窓口」を開設して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。

[研究結果] 日本小児外科学会の認定施設148施設を対象に行われた調査では56施設より回答があり、過去10年において、本症と考えられる26症例が同定された。周産期医療施設に対する調査ならびに小児外科施設に対するより詳細な第四次調査も着手されている。

26例における代表的な症状とその頻度は、心不全26.9%、凝固異常23.1%、呼吸不全15.4%、腫瘍出血・貧血11.5%であった。プロプラノロールや肝移植などの新規治療の導入例が増加する傾向がみられる一方、ステロイドが標準的治療として過半数の症例に投与されていた。観察研究からは腫瘍内出血によるショック進行の危険性や、頸動脈アプローチによる新生児塞栓療法のfeasibilityなどが示唆された。双方向性情報発信システムの運用にあたって、諸種の問題点が検証された。

[結論] 平成22年からの先行研究による19例のデータベースと合わせて、致死的风险のある難治性肝血管腫は本邦で年間5-10例程度が発症しているものと考えられた。肝腫瘍は孤立性、多発性、双方の形態がみられ、リスク解析からは心不全徴候よりも凝固傷害が致死経過と直接に結びついていることが示唆された。これらに基づいて診断の手引きと重症度分類案が策定された。血管腫のISSVA分類を勘案しつつ、治療抵抗性の症例には内科的、外科的な新規治療の導入を、早い時期に考慮すべきものと思われた。

研究協力者

星野 健（慶應義塾大学 専任講師）

加藤 稲子

（埼玉医科大学総合医療センター 教授）

Mohamed Hamed Hussein Saleh

（埼玉医科大学総合医療センター新生児科
特任講師）

宗崎 良太（九州大学大学病院 助教）

A．研究目的

血管腫は小児肝腫瘍の中で最も頻度の高い腫瘍性病変であり、多くの文献では血管内皮細胞の増殖した良性腫瘍と説明されている。臨床的には多くの肝血管腫は無症状で偶然に発見されるものも多いが、一方で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経過をとるものがある。新生児の巨大な肝血管腫は、増大した血管床による心負荷による高拍出性心不全や、消費性凝固障害から全身性の播種性血管内凝固障害（DIC）などの重篤な病態を呈することが1990年代から指摘されており、周産期医療の領域では重要な疾患である。2007年にChristison-Lagayらは新たに重篤な症状を呈する肝血管腫症例をまとめて、特にび慢性に肝内にひろがる肝血管腫は最もリスクが高く、無症状の肝血管腫とは異なる独立した疾患群であることを主張した。その後、この疾患群の提唱を支持する文献が散見されるが、大きな症例数における広域規模での検討は見られず、それぞれの報告で若干異なった臨床像が提唱されている。

一方で、“血管腫”と言われる病変について、特に浅在性の病変については皮膚科、形成外科領域でやはり1990年代から、これを血管内皮の増殖した腫瘍性病変と血管奇形・形成異常の2つのカテゴリーに分けて考える概念が提唱されてきた。前者は自然退縮やステロイド、抗

腫瘍剤などへの感受性が期待できるが、後者では期待できない。臨床的に治療に直結した分類概念として、これはその後、International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) 分類としてまとめられ、今日、広く普及している。しかしながら、ISSVA分類は基本的に浅在性病変の観察から確立された分類概念であり、肝血管腫のような深部病変に関してこの概念がそのまま導入可能か否かは今後の検討課題となっている。

近年、血管腫に対する新たな治療が導入されつつある。Leaute-Labrezeらは2008年にプロロッカーのプロプラノロールが重症の血管腫に著効を示すことを報告した。さらに新生児に対する血管内治療技術や、急性期病態に対する肝移植などが報告された。出生前診断技術も飛躍的に進歩し、難治性肝血管腫に対する新規治療をどのように選択すべきか、治療指針の策定に向けて大きなシリーズでの臨床像、治療実態の把握が求められている。

これらの背景を受けて、平成22年より厚生労働省の難治性疾患研究事業の一環として研究班が発足し、第一次・第二次の全国調査が行われた。調査では小児外科領域の学会認定施設を対象とし、全国の11施設から過去5年間で19症例の生後1歳未満で治療を要した肝血管腫症例が同定され、その臨床情報がデータベース化された。さらに全国的な症例の洗い出しと、上記の症例も含めた詳細な解析から、難治性肝血管腫のより質の高い臨床像の把握が可能と思われる。

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。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。加えて、本症に

関する情報発信の方法に関しても研究班の一環として検討することを目的とした。

B．研究方法

1) 全国調査

「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）」研究班における調査を拡大し、日本小児外科学会認定施設ならびに全国の周産期施設を対象に可及的に悉皆的な症例数の調査を行った。日本小児外科学会認定施設に対してはより詳細な第四次調査に着手した。

2) 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) 情報ステーションの検証的研究

小児がんに対する双方向的な情報ステーションとして、領域リーダー研究者の慶應義塾大学小児外科のホームページ上（<http://www.pedsurg.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。

（倫理面への配慮）

患者の個人情報に関しては、施設外へ出さないように匿名化して分析を行なう。医療情報の利用に関しては、匿名化した利用に関して十分な説明と同意を得る様にし、必要に応じて施設の倫理審査委員会の承認を受ける様にする。日本小児外科学会認定施設における調査に関しては、同学会学術委員会に申請し、審査のうえ承認を得た。

C．研究結果

1) 全国調査

本症の発生数把握のための全国調査は、日本小児外科学会の認定施設148施設を対象に行われた。このうち56施設より回答があり、過去10年において、本症と考えられる26症例が同定された。周産期医療施設に対する調査ならびに小児外科施設に対するより詳細な第四次調査も着手されている。

26例における代表的な症状とその頻度は、心不全26.9%、凝固異常23.1%、呼吸不全15.4%、腫瘍出血・貧血11.5%であった。

内科治療としては、ステロイド療法が61.5%で、インターフェロン療法が30.8%で、プロプラノロール療法15.4%で、また抗がん剤治療が3.8%で行われていた。

さらに塞栓療法は23.1%、放射線照射は5.4%で、また肝切除、肝動脈結紮などの外科手術が26.9%で行われていた。加えて肝移植も2例で行われていた。

2) 観察研究

新規新生児症例に対する観察研究から、腫瘍内出血による急激な全身状態増悪の危険性が確認され、即時的な危機回避手段として手術治療の適応が検討された。また、頸動脈アプローチによる新生児塞栓療法のfeasibilityや、本症に対する新規治療薬としてプロプラノロールの効果が観察された。

3) 情報ステーションの検証

本症に対する直接の問い合わせはなかったが、関連疾患に関する問い合わせがあり、双方向性の難治性疾患情報ステーションの需要と有用性が示唆された。一方で利用者の立場、利用目的は多様で、対応は極めて難しいことが検証された。

D．考察

平成22年度から23年度かけて行われた全国調

査では、直近5年間に生後1歳未満で治療を要した肝血管腫症例として19例が洗い出されたが、今回の調査では過去10年の症例を対象として症例の掘り出しが行なわれ、現在の段階で23例が同定された。小児外科学会認定施設からの回答率は前回調査より大幅に上がって、37.8%となっている。前回調査で同定された症例と重複している症例があるか、データクリーニングは今後の作業となっているが、回答率ならびに疾患の希少性を勘案して年間の発生数は本邦では5 - 10例程度かと思われる。

臨床像の傾向に関しては、前回調査と今回の調査の結果は類似しているように思われる。今回、腫瘍の出血に関する症状も多く指摘された。これは出生前診断の普及により出血を起こす前の状態で発見される症例が増加しつつあることと関係があるのではないかと思われる。

今回の調査では、肝移植症例も2例含まれ、外科治療、塞栓療法、プロプラノロール療法を受けた症例数がわずかず増えている。これら新規治療が積極的に導入されている状況を反映しているものと思われる。

現在進行中の周産期施設へのちょうさあ、さらなる詳細調査を進めて行くことで、より信頼度の高い解析結果が得られるものと考えられる。

情報ステーションの検証では、有用性ととも医療情報サービス提供の問題点が浮き彫りにされた。問題の解決のために、ステーションの運用、検証を継続する必要があると思われる。

第一次・第二次調査で構築されたデータベースと今回の調査を統合して解析すると、さらに色々な臨床的指針が得られた。

まず、新生児・乳幼児の難治性肝血管腫の形態的側面として、病変は必ずしもび慢性や多発性でなくても致死的な経過をとりうる事が前回調査でも明らかにされた。これはChristison-

Lagayらの主張とは異なる。2回の調査を通じて、径60mmの孤立性腫瘍が有症状の症例として同定されており、この大きさでも注意を要することが示唆された。

病理組織学的な検討に関しては、深部臓器の血管腫では標本が容易に得られないという高い障害がある。これまでに検討可能であった肝血管腫症例は8例に過ぎないが、これらは全て腫瘍性病変の診断がつけられた。その一方で、hemangioendotheliomaのマーカーであるGLUT1の発現率が3分の一定度で低く、臨床的にも腫瘍性病変の退縮後に門脈循環シャントが明らかになった症例が観察された。GLUT1の発現と予後は必ずしも相関がみられていない。ISSVA分類でいう腫瘍性病変と血管奇形が肝血管腫の中では混在している可能性も考えられ、肝血管腫の病理組織は今後の極めて重要な検討課題であることが明らかにされた。

症状としては心不全、呼吸不全、凝固障害、腫瘍内出血などが高頻度かつ重篤な症状としてあらためて注目された。このうち、心不全徴候は多くの症例でコントロール可能であり、腫瘍内出血も含めて、致死経過をとるものは凝固障害であった。前回調査のデータからみると、死亡例では治療に反応せずに血小板数が10万/mm³以下に低下するか、あるいはプロトロンビン時間が20秒以上に延長している。これより、重症度として、生命の危険が迫っている重症例、放置すれば死亡の危険のある中等症、すぐには生命の危険のないと思われる軽症に分けることが可能と思われる。平成25年度には、これらをもとに以下のような難治性肝血管腫の診断手引き案、重症度案を策定した。

新生児・乳児難治性肝血管腫 診断の手引き

肝内血管性病変で以下の1), 2)の双方を満たすもの

- 1) 肝内に単発で径60mm以上または多発の血管腫
(画像診断)
- 2) 下にあげるうち一つ以上の症状を呈するもの:
呼吸異常、循環障害、凝固異常、血小板減少、
腎不全、肝腫大、肝機能障害、甲状腺機能低下、
体重増加不良

付記 本症を疑う参考所見

高ガラクトース血症、高アンモニア血症、皮膚血管腫

新生児・乳児難治性肝血管腫 重症度分類案

- ・重症: 生命の危険が差し迫っているもの
凝固異常 (PT20秒以上)
血小板減少 (血小板数<10万/mm³)
Steroid投与に対してPT活性、血小板数の低下が
改善しないもの
- ・中等症: 放置すれば生命の危険があるもの
下に上げるうち一つ以上の徴候がみられるもの
心機能低下
呼吸障害
肝不全徴候
- ・軽症: 上記以外

最後に、平成24 - 25年度の本研究について、
統合的な評価を以下にまとめる。

1) 達成度について

悉皆性を向上させるための小児外科学会認定
施設における全国調査は達成できた。この解析
により、前調査と合わせてさらに信頼度の高い
情報が得られた。周産期施設への調査や、詳細
調査は完遂に至っていないが、進行中である。
そのほか観察研究や情報ステーションの検証な
ど付帯的な研究を行うことができた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義に ついて

本症は時に治療抵抗性で重篤な転帰を来すこ
とから、海外でも関心が高い。英文総説等の形
で研究結果や本症に関する情報発信を続けてい
る。血管腫に関しては国際的な組織 (ISSVA)
による新分類が提唱され、広く普及しつつある
が、深部臓器の血管病変への研究は限定的で、
全国レベルの大規模な調査結果は意義深い。

3) 今後の展望について

小児慢性特定疾患制度や難病治療の公費助成
制度の見直しが進行しており、本研究結果を基
に診断の手引き、重症度分類案などが提唱され
た。今後は、詳細調査、多領域調査の情報をで
きるだけ統合して、治療の均てん化にむけてガ
イドラインの策定へ進む予定である。

4) 研究内容の効率性について

研究の中核をなす全国調査について、学会の
協力を得て効率よく進められた。一方で疾患の
希少性から、症例の洗い出しや詳細情報の収集
には時間を要している。

E . 結論

重篤な経過をとり治療に難渋する乳児肝血管
腫につき、全国的な再調査を行い、全国で過去
10年間に26症例を同定した。主要症状の頻度や
治療の現状が解析され、新規治療を受けている
症例の増加傾向が認められた。調査結果や、付
帯的に行われた観察研究に基づいて、診断の手
引き、重症度分類案が策定された。血管腫の
ISSVA分類に準拠しつつ、治療抵抗性の症例に
は内科的、外科的な新規治療の導入を、早い時
期に考慮すべきものと思われる。

F . 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. Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society. 2012; 54(2): 285-7.
- 2) Kuroda T, Hoshino K, Nosaka S, Shiota Y, Nakazawa A, Takioto T: Critical hepatic

hemangiomas in infants: from the results of a recent nationwide survey in Japan *Pediatr Int* 2014 (in press)

2.学会発表

- 1) 黒田達夫：血管腫 第32回日本周産期新生児医学会シンポジウム（2014.2福岡）

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）
総合分担研究報告書

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小児外科・
国立成育医療研究センター外科 専任講師
森川 康英 国際医療福祉大学病院小児外科
慶應義塾大学医学部小児外科 非常勤講師
上野 滋 東海大学医学部外科学系小児外科学 教授
岩中 督 東京大学大学院医学系研究科小児外科 教授
左合 治彦 国立成育医療研究センター 副院長 周産期センター長

【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」研究において行った症例調査の結果を用いて「リンパ管腫の重症・難治性度診断基準」を作成すべく統計学的処理に基づいた難治性度スコアを作成した。今後関連各科との整合性をはかり難病としての提言へ向けて情報を整える。またリンパ管腫の診断基準（案）を作成した。腹部リンパ管疾患に関しては、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、腹部リンパ管疾患の重症・難治性度診断基準の試作、今後検討すべきクリニカル・クエスチョンを設定したが調査を完遂出来なかった。

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）
住江 正大（国立成育医療研究センター）

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」において収集したデータの詳細な検討を追加し、難治性を点数化することを試みる。またリンパ管腫の診断基準を設定する。

腹部症例については特に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。

リンパ管疾患に関する情報のハブとしてホームページ「リンパ管疾患情報ステーション」を拡充する。

（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

リンパ管腫診断基準（案）の作成
リンパ管腫の臨床上の扱いの問題点としては

- ・リンパ管腫の定義はあいまい。
- ・異なる病態の疾患の混在
- ・症候群のひとつの徴候としてのリンパ管腫が存在する

などがあり、これらを克服した診断基準を設け

ることが必要であった。これに対し、

- ・現実の臨床診断に即して定める
- ・異なる病態は可能な限り除外
- ・症候群は除外

という方針にて診断基準を作成した。

<リンパ管腫診断基準案>

リンパ管腫とは、「1～複数の嚢胞が病変内に集簇あ性もしくは散在性に存在する病変」であり、その「病変の分布域は様々だがひとつの連続病変（脾臓を除く）」であり、「病変の膨らみは増減することがあるが病変の範囲は拡大しない」ものであり、以下の3項目のひとつ以上を満たす。

- A. 嚢胞内にはリンパ液を含む。
- B. 嚢胞壁がリンパ管内皮で覆われている。
- C. 他の疾患が除外される。

鑑別疾患として以下の様な疾患が挙げられる。

<リンパ管疾患>

リンパ管腫症、リンパ管拡張症、腸管リンパ管拡張症、リンパ浮腫、リンパ管形成不全、リンパ管形成異常、胎児期のcystic hygroma

<症候群>

Klippel-Trenaunay症候群、Gorham-Stout症候群、プロテウス症候群、青色ゴム腫様母斑症候群、Maffucci's症候群

<その他の腫瘍性疾患>

奇形腫、神経線維腫、血管腫症、静脈奇形、海綿状血管腫

リンパ管腫の重症・難治性診断基準の作成
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「リンパ管腫の重症・難治性診断基準の作成」の結果をまとめた。

先の予備調査（平成21年）にて重症度・難治性度に関わると考えられる因子が以下のとおり

列挙された。

- # 外観
- # 気道狭窄
- # 経口摂取困難
- # 開口・閉口障害
- # 構音障害
- # 神経麻痺
- # 四肢・体幹等の運動障害
- # 上記以外の腫瘤の存在・圧排による臓器

等の機能障害

- # リンパ漏
- # 出血
- # 疼痛
- # かゆみ
- # 局所の感染

これらを参照としてアンケートを作成し、Web登録システムを作成した。

特に部位については図1のごとく体表の図より選択する方式を採った

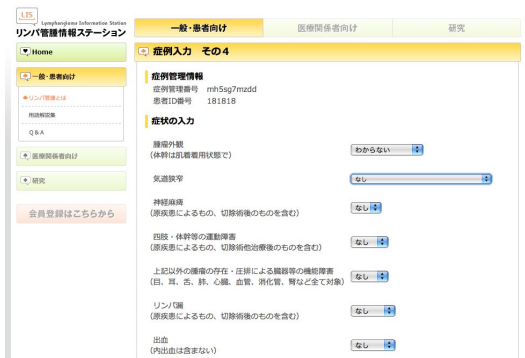


図1、リンパ管腫情報ステーション内の症例登録ページ(例)



図2、リンパ管腫部位を選択するページ

約半年間で日本小児外科学会会員施設の役半数より1325症例が登録され、そのうちリンパ管腫以外を除外した1277例のデータを統計的に解析した結果、統計的に難治性度と相関の特に強い因子として以下の9因子が挙げられた。

1. 病悩期間
2. リンパ管腫のタイプ(嚢胞性かどうか)
3. 病変の広がるエリア(別図より選択)
4. 病変の最大径
5. 頭頸部病変の有無
6. 治療回数(手術・硬化療法・全身療法)
7. 治療結果
8. 病変の外科的切除可否
9. 外観上の目立ち具合

これら因子の難治性との相関を示すOdds比より各因子の難治性度への寄与度を点数表示したものをSCOREとし、その合計点をそれぞれの患者の難治性度点数とした。表1に得られた配点を示す。

Intractability Score for lymphangioma

Factors	Variables	Estimate *SCORE	N	
1	Duration of illness	N x 1	0.078	11
2	Type of lymphangioma	Not cystic type Cystic type	1.1428	0
3	Number of involved areas	≥ 4 ≤ 3	0.9373	9
4	Maximum diameter of the lesion	15 ≤ 10 ≤, <15 5 ≤, <10 < 5	1.76 1.0147 0.7077	18 10 7 0
5	Head or neck involvement	Yes No	1.8001	18 0
6	Number of attempted therapies	5 ≤, ≤ 4	1.1853	12 0
7	Outcome of the therapies	Enlarged, No change, Slightly reduced Significantly reduced or disappeared	1.4439	14 0
8	Surgical resectability of the lesion	Not resectable, Not clear Resectable	0.9963	10 0
9	Gross appearance of the lesion	Outstanding, Apparent Hardly or not recognizable	0.9626	10 0

Intractability is represented by the sum of the SCOREs.

表1、リンパ管腫の難治性度スコア

登録症例のスコアと難治性診断

SCORE	難治性でない	どちらともいえない	難治性である
5未満	217(96.44)	5(2.22)	3(1.33)
5-10未満	138(89.61)	8(5.19)	8(5.19)
10-15未満	80(94.12)	4(4.71)	1(1.18)
15-20未満	94(81.74)	12(10.43)	9(7.83)
20-25未満	81(76.42)	15(14.15)	10(9.43)
25-30未満	42(84.00)	3(6.00)	5(10.00)
30-35未満	47(69.12)	9(13.24)	12(17.65)
35-40未満	15(36.59)	9(21.95)	17(41.46)
40-45未満	12(25.00)	12(25.00)	24(50.00)
45-50未満	5(13.89)	1(2.78)	30(83.33)
50-55未満	10(28.57)	4(11.43)	21(60.00)
55-60未満	7(22.58)	2(6.45)	22(70.97)
60-65未満	1(5.26)	2(10.53)	16(84.21)
65-70未満	2(12.50)	0	14(87.50)
70以上	0	0	52(100.0)

表2、難治性度診断とスコア

この難治性度スコア(表1)より各患者の難治性度が点数として表示されるが、この点数と担当が登録した元の難治性度診断を対比したのが表2である。

また図に変換したものが図3の分布図である。

表2より35点を難治性の診断ラインを仮に設定してその妥当性を検討すると図3上では担当医の診断とほぼ一致する難治性診断がなされることが考えられた。

感度特異度を確認すると(表3)感度80%、特異度90%と妥当な値が得られた。

難治性度を示す良い指標となることが考えられた。

難治性診断とスコアの分布

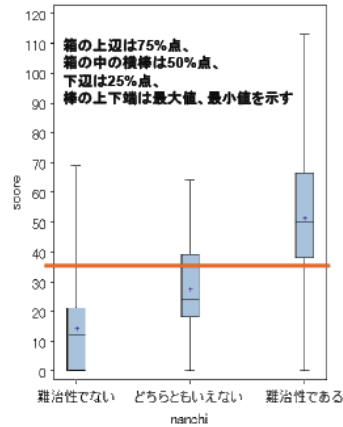


図3、難治性診断とスコアの分布図

スコアを2分類した場合の感度と特異度

	難治性でない どちらともいえない	難治性である
35点未満	755	48
35点以上	82	196
	特異度=90.2%	感度=80.3%

表3、難治性度スコアの感度・特異度

腹部リンパ管腫に対する重症・難治性診断基準の設定

前項の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同様の手法にて式を導くと(図4、5)、感度・特異度ともに約80%が最高となり、腹部のみを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。

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	5	66.3	87.9	154.2
+	6	74.8	84.8	159.6
(病変数3以上) × 6	7	77.7	78.8	156.5
+	8	82.2	78.8	161.0
(治療効果わずかに縮小・不変・増大) × 5	9	86.1	69.7	155.8
+	10	88.1	69.7	157.8
(完全切除不能・部分切除不能) × 3	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

図4、腹部リンパ管腫における難治性度スコアリング

難治性でない	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	10-12未満	12-14未満	14-16未満	16-18未満	18-20未満	20以上
41.1%	20.8%	12.9%	7.4%	5.9%	5.5%	4.0%	0.0%	1.0%	1.0%	0.5%	(100%)
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5、難治性スコアリング結果の評価

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。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した。

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~16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	ラパロで切除
3	12	米国	2012	13	平均8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
5	23	サウジアラビア	2011	8	新生児	腹部	ラパロで切除
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	2008	8	18ヶ月~10歳	腸間膜	Clinical feature
10	70	日本	2008	3		大網、後腹膜	外科治療
11	81	英国	2008	5			先天血管畸形
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	ラパロで切除
14	115	インド	2005	5	4歳~38歳	腸間膜	Clinical feature
15	132	台湾	2004	12	8生口~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

表4、腹部リンパ管腫関連文献検索結果

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？
- # 22 小児腹部リンパ管腫のわが国における発生頻度（数）は？
- # 23 腹部リンパ管腫の成因は？
- # 24 出生前発見例の頻度（数）は？
- # 25 腹部リンパ管腫の性差はどうか？

【予後】

- # 26 胎児期発見のリンパ管腫はまず待機的に経過観察か？
- # 27 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のか？
- # 28 腹部リンパ管腫による死亡数はどれくらいか？
- # 28 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？
- # 29 腹部リンパ管腫のある患児の成長はどうか？
- # 30 出生時身長体重は？（体重はあてにならない？）
- # 31 治療時の身長体重は？（体重はあてにならない？）

【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？

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

また「リンパ管腫・リンパ管疾患相談窓口」（http://www.ped-surg.med.keio.ac.jp/patients/consultation_lymph.html）を開設し、リンパ管腫及びリンパ管疾患患者からの相談窓口となっている。現在2件/月程度の問い合わせがあり、分担研究者が対応している。情報が十分であればそのままアドバイスし、不十分であれば直接診察をした上で地域の専門医を紹介したりしている。

小児リンパ管疾患相談窓口

～リンパ管腫・その他リンパ管疾患に関する最新の情報を提供します～

リンパ管疾患は多くは小児期に発症します。リンパ管疾患にはリンパ管腫（リンパ管奇形とも呼ばれる）、リンパ浮腫、リンパ管拡張症、リンパ管形成不全、リンパ管腫症、リンパ腫、乳癌（にゅうび）腹水、乳癌胸など様々なものがありますが、それらを区別して正確に診断することは非常に難しく、また多くの場合、治療も困難であるのが現状です。

リンパ管疾患に関する詳しい情報源がなく不安を感じている患者さんは少なくないようです。慶應義塾大学小児外科では、厚生労働省の事業として平成21～23年度に行われたリンパ管腫の調査研究の主任研究者を務めた藤野明治（元国立成育医療研究センター外科、現非営働）を中心として、リンパ管疾患に関する臨床及び研究の情報を広く収集し治療と研究に取り組んでいます。治療が難しい疾患においても、臨床診療と基礎研究に関する最新の情報をお伝えして、納得いくまで話し合うことを実践しています。

リンパ管腫やその他のリンパ管疾患について心配なこと、詳しく知りたいことなどがありましたら、このアドレスへメールにてご相談ください。



図4、小児リンパ管疾患相談窓口

D．考察

リンパ管腫診断基準案および重症度・難治性度診断基準の設定においては成果が得られたが、小児外科の中で作成した本基準が他科に承認される必要性があり、その調整が難航している。他の研究班にオーバーラップする部分があり、これを調整して初めて難病として提言が可能になると考えられる。その上で関連学会（小児外科、形成外科、皮膚科、耳鼻咽喉科、放射線科、病理診断科）の承認をうけ、さらに患者意見を反映するため患者会が現在存在しないことを受けて、webサイト上で意見求めることを今後必要とする。

関連文献検索の結果、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。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したが、本調査の結果と統合して初めて意味をなすと考えられた。

臨床上非常に重要と考えられるクリニカル・クエスチョンが設定され、web上の調査システムが作成されたが、実際の調査を開始出来なかった。これは腹部のみの調査を行う前にリンパ管腫全体の輪段基準を作成することが優先されたからである。準備が整っているため、今後続けて行っていきたい。

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．結論

1) 達成度について

当疾患について腹部に絞った調査の形で進行していたが、難病として提言する際の基準として、他の部位により多く存在するなか腹部についてのみ基準を設ける妥当生について議論がなされ、結果としてリンパ管腫全体に対する検討が主に進められた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

リンパ管腫の重症・難治性度に関する客観的な評価基準は世界にない。その上で本研究により得られた重症度・難治性度基準は大きな意義がある。場合により国際的にも用いられる可能性があると考えられる。

3) 今後の展望について

リンパ管腫のうち重症・難治性の基準を満たす場合に難病として補助を受けることを提言することが目標であるが、その上で他の研究班と整合性をとり、共通の基準を設ける必要がある。また関連学会（小児外科、形成外科、皮膚科、耳鼻咽喉科、放射線科、病理診断科）の承認を受ける必要がある。このために、研究班の構成において関連する研究班の統合を図る。

さらに患者意見を反映するため患者会が現在存在しないことを受けて、webサイト上で意見求めることを行う。

調査研究は重要であるが、現時点では特効治療はなく、本質的には病態解明と治療法の開発が課題である。分担研究者らはこれを平行して行っているが、こちらにも力をいれるべきである。

4) 研究内容の効率性について

腹部リンパ管腫の問題点として非常に鑑別の困難なリンパ管腫症が存在している。この両者を明確に区別することが、難治性診断基準を応用するために非常に重要であるが、リンパ管腫症については現在他の研究班において精力的に研究が進められている。また脈管奇形の一部としてリンパ管腫の調査をしている研究班もあり、基準制定においては、リンパ管腫の診断基準の地点から根本的に考え方を異としており、整合性を図ることに難渋した。

5) 最後に

腹部リンパ管腫のみならずリンパ管腫全体の診断基準及び重症度・難治性度診断基準案の策定がおこなわれた。基準案は完成したが、平行して同じ疾患、及び非常に近く鑑別が困難な疾患を研究している研究班がありその整合性を取

るに到らなかった。今後3年間でこれを行い、さらに関連する複数の学会、及び患者側の意見を十分取り入れて難治疾患として提言したい。

腹部につき特別に行っている調査は今後も引き続き行い、まとめていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 国内

口頭発表	9件
原著論文による発表	3件
それ以外（レビュー等）の発表	2件

そのうち主なもの

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 2012(11), 68-77
2. 藤野明浩. リンパ管腫. 小児科診療 75(2), 207-212, 2012
3. 藤野明浩. 頭頸部炎症疾患の画像診断と治療 5 「頸部瘻・嚢胞性疾患の炎症」. 小児科 54,1221-1228, 2013
4. 芳賀大樹, 問田千晶, 六車崇, 藤野明浩. 集中治療管理を要した縦隔リンパ管腫症の2例. 日本小児科学雑誌117, 1483-1488, 2013.
5. 藤野明浩, 他. 気道周囲を取り巻く頸部・縦隔リンパ管腫切除. 小児外科46 105-110, 2014.

学会発表

1. 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（平成24年5月16日

- 横浜)
2. 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(シンポジウム)第9回血管腫・血管奇形研究会(平成24年7月14日 長崎大学)
 3. 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(平成24年9月5日 東京大学)
 4. 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(平成24年11月2日 静岡)
 5. 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(限局性リンパ管腫)に対するエタノール局注療法. 日本小児外科学会雑誌. 2013; 49(1): 156 .
 6. 高橋正貴, 松岡健太郎, 大喜多肇, 中澤温子, 藤野明浩. リンパ管関連疾患の臨床病理学的検討. 日本病理学会会誌 . 2013; 102(1): 476.
 7. 和田友香, 藤野明浩, 兼重昌夫, 花井彩江, 高橋重裕, 藤永英志, 塚本桂子, 淵本康史, 金森豊, 中村知夫, 伊藤裕司. 当院における乳糜胸水に対する治療. 第49回日本周産期・新生児医学会学術集会(2013/7/14-16, 横浜)
 8. 藤野明浩, 大庭真梨, 森川康英, 上野滋, 岩中督. 小児外科医によるリンパ管腫の重症・難治性の臨床診断基準. 第10回血管腫・血管奇形研究会(2013/7/19-20, 盛岡)
 9. 藤野明浩, 山田耕嗣, 石濱秀雄, 高橋信博, 藤村匠, 富田紘史, 星野健, 黒田達夫, 淵本康史, 金森豊. リンパ漏を呈する限局性リンパ管腫に対する無水エタノール局注療法. 第24回日本小児外科QOL研究会(2013/10/, 福岡)
- 2) 海外
- | | |
|----------------|----|
| 口頭発表 | 5件 |
| 原著論文による発表 | 1件 |
| それ以外(レビュー等)の発表 | 0件 |
| そのうち主なもの | |
- 論文発表
1. Ozeki M, Kanda K, Kawamoto N, Ohnishi H, Fujino A, Hirayama M, Kato Z, Azuma E, Fukao T, Kondo N: Propranolol as an alternative treatment option for pediatric lymphatic malformation. Tohoku J Exp Med 229, 61-66 (2013).
- 学会発表
1. Fujino A, Ozeki M, Kanamori Y, Tanka 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)(2012年6月16-19日 マルメ・スウェーデン)
 2. 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 (Asian Association of Pediatric Surgeons, アジア小児外科学会) (2012年10月10日 ソウル・韓国)

3. Fujino A, Ooba M, Morikawa Y, Ueno S, Iwanaka T. The clinical criteria for “intractable” lymphangioma led by decisions of Japanese pediatric surgeons. 4th World Congress of Pediatric Surgery (2013/10/13-16, Berlin, Germany)
4. Takahashi M, Fujino A, Suzuhigashi M, Tanaka H, Watanabe T, Satou K, Ohno M, Yamada W, Yamada K, Fuchimoto Y, Kanamori Y, Umezawa A. Direct effects of each drugs (especially OK-432) for human lymphangioma derived lymphatic Endothelial Cell. PAPS 2013 (Pacific Association of Paediatric Surgeons, Annual Meeting) (2013.4.7-11 , Sydney, Australia)
5. Fujino A, Ooba M, Morikawa Y, Ueno S, Iwanaka T. The clinical criteria for “intractable” lymphangioma led by decisions of Japanese pediatric surgeons. EUPSA 2013 (European Pediatric Surgical Association, Annual Meeting),(2013/6/5-8, Leipzig, Germany)

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）
総合分担研究報告書

顕微鏡的大腸炎、原因不明小腸潰瘍

研究分担者（順不同） 中島 淳 横浜市立大学附属病院 内視鏡センター 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
部長
牛島 高介 久留米大学医療センター小児科 准教授
内田 恵一 三重大学消化管・小児外科 准教授

【研究要旨】

非特異性多発性小腸潰瘍症は、回腸中下部に浅い多発性の潰瘍と潰瘍癒痕の混在した病変を認め、潜在性あるいは顕性出血による高度な貧血を特徴とする小腸潰瘍症である。成人領域・小児領域いずれにおいても非常に稀少かつ難治性の疾患である。病因は未解明な点が多く、今回は小児科・小児外科領域の専門施設を中心にアンケートをFAXにて送付し、本邦における臨床像や治療の実態調査を行った。本邦小児症例は、クローン病や潰瘍性大腸炎に準じた治療法（サリチル酸製剤、ステロイド剤、免疫調整剤、栄養療法）が試みられていることが本研究より明らかとなった。少数ではあるが（特に）稀少である小児症例を集積したという点で非常に価値ある研究である。

研究協力者
関 祥孝（久留米大学 助教）
池田 佳世（大阪大学小児科 医員）
（埼玉医科大学総合医療センター 教授）
恵谷 ゆり
（大阪府立母子保健総合医療センター 部長）
山田 寛之
（大阪府立母子保健総合医療センター
診療主任）
江角 元史郎（九州大学医学研究院 助教）

A．研究目的

非特異性多発性小腸潰瘍症は、回腸中下部に浅い多発性の潰瘍と潰瘍癒痕の混在した病変を認め、潜在性あるいは顕性出血による高度な貧血を特徴とする小腸潰瘍症である。成人領

域・小児領域いずれにおいても非常に稀少かつ難治性の疾患である。病因は未解明な点が多く、今回は小児科・小児外科領域の専門施設を中心にアンケートをFAXにて送付し、本邦における臨床像や治療の実態調査を行った。

B．研究方法

本邦における小児栄養消化器肝臓学会運営委員施設30施設と小児外科学会認定・教育関連施設138施設（重複2施設）に1次アンケートをFAXし、返信があった施設にはさらに2次アンケートにて患者背景や臨床像、治療に関して調査をおこなった。

また、非特異性小腸潰瘍症に関しては3次調査を行った。

（倫理面への配慮）

この調査は日本小児外科学会学術先進医療検討委員会および日本小児栄養消化器肝臓学会運営委員長の承諾を得て実施した。

C．研究結果

登録された12症例の内訳は以下の通りであった。

10施設から12症例が集計された。初期検討において非該当症例を除外すると、単純性潰瘍症例は2症例、非特異性多発性小腸潰瘍症例は4症例、その他の原因不明の小腸潰瘍症例は1症例、顕微鏡的大腸炎は無かった。

単純性潰瘍症例は、発症年齢が7歳11か月と8歳で、回盲部に単発で打ち抜き状の潰瘍を形成し、ベーチェット病兆候を認めず、腸管・腸管外合併症を認めなかった。5ASAで寛解導入された症例と抗TNF製剤が使用されている症例があった。

非特異性多発性小腸潰瘍症例は、4例という少数例であるが疾患の特徴を把握するには有益な情報でありのちに詳述する。

その他の原因不明の小腸潰瘍症例では、既往に肺動脈狭窄症を有する5歳発症症例が、空腸に単発で輪状に広がる潰瘍を認め、鉄剤投与を受けていた。

非特異的小腸潰瘍症の検討において、平成21年度の日比班による「原因不明の小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究」班の、「非特異性多発性小腸潰瘍症コンセンサスステートメント」の診断基準の項目に関して、合致するかを再確認し、家族歴・血族結婚の有無を質問した。結果を以下に示す。

4例の性別は、女兒3例男児1例、発症年齢が1歳、1歳8か月、4歳8か月、7歳で、初発症状は、貧血、低蛋白血症、腹痛であった。臨床経過中に、貧血、低蛋白質血症、便鮮血は全例陽

性の既往があった。他には、成長障害、糖尿病、メッケル憩室切除の既往があった。聞き取り調査では、家族歴、血族結婚は認めなかった。2例に十二指腸潰瘍の既往があった。

小腸の潰瘍の特徴は、3～30個の浅い円形地図状潰瘍が、おもに回腸に存在し、輪走・斜走していた。生検で肉芽種は認めず、結核、ベーチェット、アレルギー腸炎などの所見は無かった。

治療は鉄剤投与などの対症療法が主体であるが、栄養療法、中心静脈栄養、そして、5-ASA、アザチオプリン、インフリキシマブなどの投与がされていた。初発時からの経過が10年を超えている2例では、回腸切除や回腸狭窄解除術がされていた。

現在の症状は、2例では貧血や低蛋白血症も改善し、2例で貧血が認められている。鉄剤や胃酸分泌抑制剤などの対症療法が継続されている。

D．考察

非特異性多発性小腸潰瘍症は原因不明の難治性疾患であり対処療法が主体とされる。本邦小児症例は、クローン病や潰瘍性大腸炎に準じた治療法（サリチル酸製剤、ステロイド剤、免疫調整剤、栄養療法）が試みられていることが本研究より明らかとなった。本邦における推定患者160人程度と極めて稀少であり標準的治療は未確定であるため、本調査は少数ではあるが（特に）小児症例を集積したという点で非常に価値ある研究である。

E．結論

難治性稀少疾患である本疾患の病態解明には症例集積および実態調査は必要不可欠であり、今後さらなる症例集積が望まれる。

F．研究発表

1. 論文発表

英文論文化を予定している。

2. 学会発表

平成26年5月の第51回日本小児外科学会での発表を予定している。

G．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

1. その他

特記事項なし

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）
総合分担研究報告書

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〕 消化器系の希少難治性疾患群の胎児診断・胎児治療に関する実態を把握することによって、これら疾患の胎児期における診断・治療の可能性を検証することを目的とした。

〔研究方法〕 文献的研究により消化器系の希少難治性疾患群の胎児診断・胎児治療に関する国内外における現状の把握と問題点の抽出を行った。胎児期に総胆管嚢腫と診断した症例の後方視的観察研究により、先天性胆道拡張症と胆道閉鎖症を胎児期に鑑別できるか否か検討した。胎児期に診断された肝血管腫の全国調査のための準備を進めた。

〔研究結果〕 消化器系の希少難治性疾患群のなかで胎児診断が報告されているものは胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、肝血管腫、腹部リンパ管腫であった。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。文献的研究および観察研究から胎児期の先天性胆道拡張症は胆道閉鎖症と比較して嚢腫のサイズが大きく(最大径2cm以上)、経時的に増大する傾向があることが示された。全国調査は症例調査票の作成、倫理審査申請、関連学会への協力要請の働きかけなどを進めた。

〔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。希少な疾患だけに出生前診断された症例数が少なく、今後全国規模での調査や胎児治療を含めた周産期の治療指針の基盤となる情報の集積を行うことが必要であると考えられた。

研究協力者

中並 尚幸（福岡市立こども病院 医師）

住江 正大

（国立成育医療研究センター 医員）

A．研究目的

最近では胎児超音波検査により胎児期に胆道閉鎖症や肝血管腫などの消化器系の希少難治性疾患群が発見される症例が増加している。消化器系の希少難治性疾患群の胎児診断・胎児治療に関する実態を把握することによって、これら

疾患の胎児期における診断・治療の可能性を検証することを目的とした。

B．研究方法

1) 文献的研究

医学文献データベースMEDLINEを用いて消化器系の希少難治性疾患群(ヒルシュスプルング病類縁疾患、新生児胆汁うっ滞症候群、巨大肝血管腫、腹部リンパ管腫)に関する文献を検索し、これら疾患の胎児診断・胎児治療に関する国内外における現状の把握と問題点の抽出を

行った。

2) 観察研究

2006年1月から2013年12月に国立成育医療研究センターで出生前に胎児総胆管嚢腫と診断した9症例を対象とし、胎児超音波所見、出生後の所見、術後診断について診療録より後方視的に観察し、先天性胆道拡張症と胆道閉鎖症を胎児期に鑑別できるか否か検討した。

3) 全国調査に向けた準備

肝血管腫における胎児診断・治療に関する症例調査票を策定した。日本小児外科学会認定施設ならびに全国の周産期施設を対象に調査を行うこととした。

(倫理面への配慮)

データ解析は、匿名化された情報を用いて行われ、個人情報保護に厳重な配慮がなされた。

C. 研究結果

1) 文献的研究

消化器系希少難治性疾患群の胎児診断については胆道閉鎖症23例、先天性胆道拡張症14例、肝血管腫27例、腹部リンパ管腫13例の欧文での報告があった。

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)を特徴的所見として有し、胎児期に両者の鑑別は困難であると報告されていた。今回検索し得た胎児診断例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)、妊娠週数の進行に伴いサイズが増大する特徴があった。

胎児肝血管腫では、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、周産期死亡は26%(7/27例)であった。胎児水腫を伴う肝血管腫

に対しては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例に施行され、このうち2例は血管腫の縮小と心不全の改善を認めた。

腹部リンパ管腫のなかで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)は人工妊娠中絶が行われていた。

2) 観察研究

胎児総胆管嚢腫と診断された9症例のうち8例は出生後に手術療法を受け、6例は先天性胆道拡張症、2例は胆道閉鎖症と診断された。胎児超音波検査では先天性胆道拡張症と胆道閉鎖症はともに肝下面右側の球形嚢腫が特徴的な所見であった。胆嚢あるいは胆管との連続性は先天性胆道拡張症では6例中3例(50%)、胆道閉鎖症では2例中1例(50%)にみられた。胎児期の嚢腫の最大径が2cm以上であったものは、先天性胆道拡張症では6例中6例(100%)、胆道閉鎖症では2例中1例(50%)であった。また、妊娠週数の進行に伴い嚢腫のサイズが増大したものは、先天性胆道拡張症では6例中4例(67%)、胆道閉鎖症では2例中0例(0%)であった。

3) 全国調査に向けた準備

症例調査票では、出生前診断した週数、診断方法とその所見、胎児治療の有無とその内容、妊娠経過、出生後の検査所見、予後や短期・長期合併症などを調査項目として選定した。現在、倫理審査申請を準備している。あわせて関連学会への調査協力を働きかけている。

D. 考察

消化器系の希少難治性疾患群のなかで胎児診断が報告されているものは胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、肝血管腫、腹部リンパ管腫であった。

胎児期に胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症を鑑

別することは困難であるが、文献的研究および観察研究から胎児期の先天性胆道拡張症は胆道閉鎖症と比較して嚢腫のサイズが大きく(最大径2cm以上)、経時的に増大する傾向があることが示された。しかし希少な疾患だけに出生前診断された症例数が少なく、今後全国的規模での調査や症例の集積を行い、嚢腫のサイズとその経時的な変化が両疾患の鑑別診断に有用な指標となるのか否か検証することが必要であると考えられた。

胎児肝血管腫では、周産期死亡の頻度が高く、また胎児治療が奏功した症例も報告されていることから、胎児治療を含めた周産期の診断・治療指針の作成が急務であると考えられた。肝血管腫における胎児診断・治療に関する全国調査を進めて行くことで、肝血管腫の周産期における診断・治療指針の基盤となる情報が得られるものと考えられた。

後腹膜リンパ管腫では胎児診断後に人工妊娠中絶が施行されたものが多く、胎児期からの症例の洗い出しや詳細情報の収集が必要であると考えられた。

E．結論

消化器系の希少難治性疾患群の胎児診断・胎児治療に関する国内外における現状の把握と問題点の抽出を行った。希少な疾患だけに出生前診断された症例数が少なく、今後全国規模での調査や胎児治療を含めた周産期の治療指針の基盤となる情報の集積を行うことが必要であると考えられた。

F．研究発表

- 1．論文発表
なし
- 2．学会発表
なし

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

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
友政剛 松藤凡 位田忍 牛島高介 田口智章 川原央好 他 カワハラ		友政剛 松藤凡	小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン	診断と治療社	東京	2013	1-74
友政剛 羽島麗子 他		友政 剛 松藤 凡	こどもの便秘診療パンフレット (：小児慢性機能性便秘症診療ガイドライ作成委員会編			2013	3篇
友政剛 石毛崇	疫学	大塚宣一、 内田恵一	小児・思春期のIBD診療マニュアル	診断と治療社	東京	2013	2-7
清水義之 川原央好	デバイスの選択、 手技	土岐 彰 増本幸二	小児の静脈栄養マニュアル	メジカルビュー社	東京	2013	76-83
川原央好	本邦における超・ 極低出生体重児の 外科治療の現状	窪田昭男	低出生体重児の 外科	永井書店	大阪	2013	1-6
位田忍	乳幼児および小児 期の疾患と栄養管理		消化器の病気・ 臨床栄養学概論 病態生理と臨床 栄養管理を理解 するために	化学同人	京都	2013	189-196
永井良三、 太田健、 位田忍、他	イレウス		疾患・症状別今 日の治療と看護	南江堂	東京	2013	1267-1269
Fukudo S, Machida T, Endo Y, Shoji T, Kano M, Kanazawa M	When and how should we study colonic motility?	Quigley EMM, Hongo M, Fukudo S (eds)	Functional and GI Motility Disorders. Frontiers of Gastrointestinal Research.	Basel, Switzerland, vol 33	pp65-81	2014. (DOI: 10.1159/ 000356745)	Basel, Switzerland, vol 33
梅澤明弘、 松井陽	先進医療Navigator 第2章先進医療治療 の実際		診療科別先進医 療 小児科	日本医学出 版発行	日本	2013	55-58
仁尾正記、 佐々木英之	胆道閉鎖症の根治 手術		スタンダード小 児外科手術	メジカル ビュー社	日本	2013	244-249
仁尾正記	胆道閉鎖症		専門医のための 消化器病学第2版	医学書院・ 東京	日本	2013	563-566
仁尾正記	日本胆道閉鎖症研 究会と全国登録制 度について		新・胆道閉鎖症 のすべて	胆道閉鎖法 の子どもを 守る会・東 京	日本	2013	80-84
安藤久實	肝・胆・膵		標準小児外科学 第6版	医学書院	日本	2012	229-238

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
藤野明浩、他	気道周囲を取り巻く頸部・縦隔リンパ管腫切除.	小児外科	46	105-110	2014
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
Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T	Isolated hypoganglionosis: results of a nationwide survey in Japan	Pediatr Surg Int	29	1127-1130	2013
友政剛	便秘症	小児科診療	107	277-284	2013
Goda T, Kawahara H, Kubota A, Hirano K, Umeda S, Tani G, Ishii T, Tazuke Y, Yoneda A, Etani Y, Ida S.	The most reliable early predictors of outcome in patients with biliary atresia after Kasai's operation	J Pediatr Surg	48	2373-2377	2013
Umeda S, Kawahara H, Yoneda A, Tazuke Y, Tani G, Ishii T, Goda T, Hirano K, Ikeda K, Ida S, Nakayama M, Kubota A, Fukuzawa M	Impact of cow's milk allergy on enterocolitis associated with Hirschsprung's disease	Pediatr Surg Int	29	1159-1163	2013
Muto M, Kaji T, Mukai M, Nakame K, Yoshioka T, Tanimoto A, Matsufuji H	Ghrelin and glucagon-like peptide-2 increase immediately following massive small bowel resection	Peptides	43	160-166	2013
曹英樹・他	小児腸管不全に対する在宅静脈栄養の現状と問題点	日本小児消化器肝臓病学会雑誌	27	123-8	2013
Ueno T, Wada M, Hoshino K, Uemoto S, Taguchi T, Furukawa H, Fukuzawa M.	Impact of pediatric intestinal transplantation on intestinal failure in Japan: findings based on the Japanese intestinal transplant registry	Pediatric Surgery International	29	1065-70	2013
福土審	クロライドチャンネルを介した便秘治療	Medical Science Digest	39 (14)	680-683	2013
Ohashi T, Wakai T, Kubota M, Matsuda Y, Arai Y, Ohyama T, Nakaya K, Okuyama N, Sakata J, Shirai Y, Ajioka Y	Risk of subsequent biliary malignancy in patients undergoing cyst excision for congenital choledochal cysts.	J Gastroenterol Hepatol	28	243-247	2013
Hisami Ando, Tadahiro Takada	Cystic Disorders of the Bile Ducts.	Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract.		1397-1404	2013
Hisami Ando	Choledochal cyst	Surgical Gastroenterology and Liver Transplantation Surgery of the Bile Ducts			2013
Itoi T, Kamisawa T, Fujii H, Inui K, Maguchi H, Hamada Y, Nakano T, Ando H, Koshinaga T,	Extrahepatic bile duct measurement by using transabdominal ultrasound in Japanese adults: multi-center prospective study.	Journal of Gastroenterology	48	1045-1050	2013

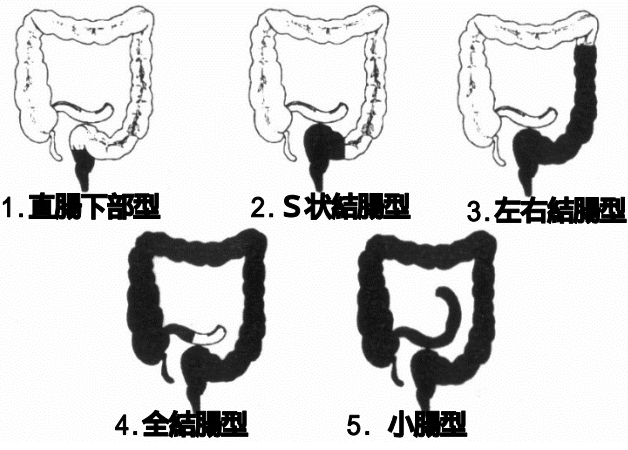
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki M, Torii Y, Kawada J, Kimura H, Kamei H, Onishi Y, Kaneko K, Ando H, Kiuchi T, Ito Y.	Immunogenicity of inactivated seasonal influenza vaccine in adult and pediatric liver transplant recipients over two seasons.	Microbiological Immunology	57	715-722	2013
Tsuchiya H, Kaneko K, Itoh A, Kawashima H, Ono Y, Tainaka T, Murase N, Ando H.	Endoscopic biliary drainage for children with persistent or exacerbated symptoms of choledochal cysts.	Journal of HepatoBiliaryPancreatic Sciences			2013
Okada T, Honda S, Miyagi H, Minato, Kubota K, Cho K, Taketomi A	Liver Fibrosis in Prenatally Diagnosed Choledochal Cysts	J Pediatr Gastr Nutr	57(2)	e14	2013
Okada T, Honda S, Miyagi H, Minato M, Cho K, Taketomi A	Adequate postnatal diagnostic modalities for prenatally diagnosed choledochal cyst	Italian J Pediatr			in press
Okada T, Honda S, Miyagi H, Minato M, Cho K, Taketomi A	Postnatal management for prenatally diagnosed biliary cystic malformations	Italian J Pediatr			in press
Enosawa S, Horikawa R, Yamamoto A, Sakamoto S, Shigeta T, Nosaka S, Fujimoto J, Tanoue A, Nakamura K, Umezawa A, Matsubara Y, Matsui A, Kasahara M	Hepatocyte transplantation using the living donor reduced-graft in a baby with ornithine transcarbamylase deficiency: A novel source for hepatocytes	Liver Transplantation accepted on line			2013
Suzuki T, Hashimoto T, Hussein M.H, Hara F, Hibi M, Kato T.	Biliary atresia type I cyst and choledochal cyst: can we differentiate or not?	journal of Hepatobiliary Pancreatic Sciences	20(5)	465-470	2013
Hussein M.H, Hashimoto T, Suzuki T, Daoud G.A-H, Goto T,	Children undergoing liver transplantation for treatment of inherited metabolic diseases are prone to higher oxidative stress, complement activity and transforming growth factor- 1,	Annals of Transplantation		1863-68	2013
Nio M, Sasaki H, Takana H, Okamura A.	Redo surgery for biliary atresia.	Pediatr Surg Int.	29(10)	989 -93	2013
Japanese Biliary Atresia Society , Nio M, Muraji T.	Multicenter randomized trial of postoperative corticosteroid therapy for biliary atresia.	Pediatr Surg Int.	29 (11)	1091-5	2013
Okamura A , Harada K, Nio M, Nakamura Y.	Participation of natural killer cell in the pathogenesis of bile duct lesions in biliary atresia.	J Clin Pathol.	66 (2)	99-108	2013
Okamura A, Harada K, Nio M, Nakanuma Y.	Interleukin-32 production associated with biliary innate immunity and proinflammatory cytokines contributes to the pathogenesis of cholangitis in biliary atresia.	Clin Exp Immunol.	173 (2)	268-275	2013
Fukuda A, Sakamoto S, Kanazawa H, Shigeta T, Karaki C, Hamano I, Uchida H, Kitagawa H.	Incidentally detected cholangiocarcinoma in an explanted liver with biliary atresia after Kasai operation.				in press
仲谷健吾、窪田正幸、奥山直樹、小林久美子、佐藤佳奈子、荒井勇樹、大山俊之	乳児期に消化管穿孔で発症し牛乳アレルギーが疑われた1例	日小外会誌	49	231-235	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
安藤久實	良性胆道閉塞（狭窄）1） 胆道閉鎖症	内科学		1209-1211	2013
安藤久實、金子健一郎、小野靖之、 村瀬成彦、牧田智、小田嶋貴之	膵・胆管合流異常の歴史と その概念	小児外科	45	604-608	2013
濱田吉則、安藤久實、糸井隆夫、 漆原直人、神澤輝実、越永従道、 藤井秀樹、仲野俊成、島田光生、 嶋田紘	先天性胆道拡張症の定義を 巡る問題点	胆と膵	34	229-233	2013
小野靖之、金子健一郎、村瀬成彦、 小田嶋貴之、牧田智、安藤久實	膵・胆管合流異常と胆道結 石、淡白栓	小児外科	45	652-656	2013
仁尾正記、佐々木英之、田中拓 岡村敦	小児から成人に至る外科 こどもからおとなへ 胆道 閉鎖症術後の成人期の問題	日本外科学会雑 誌	114巻 4号	Page201- 205	2013
虻川大樹	胆汁うっ滞症に対するMCT フォーミュラ.	日本小児科学会 雑誌	117(5)	947-948	2013
虻川大樹	特殊ミルクを用いた消化器 疾患の治療法の改良・ 開発・厚生労働科学研究費 補助金（厚生労働科学特別 研究事業）「先天代謝異常 症等の治療のために特殊調 合した調製粉乳（特殊ミル ク）の効果的な使用に關す る研究」	平成24年度総括 ・分担研究報告 書		80-88	2013
Ozeki M, Kanda K, Kawamoto N, Ohnishi H, Fujino A, Hirayama M, Kato Z, Azuma E, Fukao T, Kondo N	Propranolol as an alternative treatment option for pediatric lymphatic malformation.	Tohoku J Exp Med	229	61-66	2013
藤野明浩	頭頸部炎症疾患の画像診断 と治療 5 「頸部瘻・嚢胞性 疾患の炎症」	小児科	54	1221-1228	2013
芳賀大樹、問田千晶、六車崇、 藤野明浩	集中治療管理を要した縦隔 リンパ管腫症の2例	日本小児科学雑 誌	117	1483-1488	2013
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
友政剛	浣腸は癖になるので、あま りやらないほうがいい？	小児内科	44	1565-1566	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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
Kamisawa T, Ando H, Suyama M, Shimada M, Morine Y, Shimada H	Japanese clinical practice guidelines for pancreaticobiliary maljunction.	Journal of Gastroenterology	47	731-759	2012
Ismael O, Shimada A, Hama A, Takahashi Y, Sato Y, Hayakawa M, Tsuchiya H, Tainaka T, Ono Y, Kaneko K, Ando H, Sato K, Kojima S.	Congenital pancreatoblastoma associated with ss-catenin mutation.	Pediatr Blood & Cancer	58	827-827	2012
Okada T, Honda S, Miyagi H, Minato M, Taketomi A	Hepatic osteodystrophy complicated with bone fracture in early infants with biliary atresia	World J Hepatol	4(10)	284-287	2012
Okada T, Honda S, Miyagi H, Minato M, Kubota K C, Taketomi A	Nafamostat Mesilate-induced Hepatocellular Necrosis in a Child with Pancreatitis Caused by Pancreaticobiliary Maljunction: Drug-induced Liver Injury	Pancreas	41(6)	981-983	2012
Mizukami T, Okada T, Honda S, Miyagi H, Minato M, Oono Y, Todo S	Chylous ascites caused by resection of a choledochal cyst	Afr J Paediatr Surg	9(1)	68-70	2012
Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Okamura A.	Risk factors affecting late-presenting liver failure in adult patients with biliary atresia.	J Pediatr Surg.	47(12)	2179-83	2012
Nakanishi C, Kawagishi N, Sekiguchi S, Akamatsu Y, Sato K, Miyagi S, Takeda I, Fukushima D, Kobayashi Y, Ishida K, Niizuma H, Tsuchiya S, Wada M, Nio M, Satomi S.	Post-transplantation lymphoproliferative disorder in living-donor liver transplantation: a single-center experience.	Surg Today.	42(8)	741-51	2012
Shima H, Igarashi G, Wakisaka M, Hamano S, Nagae H, Koyama M, Kitagawa H.	Noninvasive acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for assessing the severity of fibrosis in the post-operative patients with biliary atresia.	Pediatric Surgery International.	28(9)	869-872	2012
安藤久實	先天性胆道拡張症、膵・胆管合流異常	胆と膵	33	15-16	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
濱田吉則、神澤輝美、安藤久實、 嵩原裕夫、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 -	胆と膵	33	33-36	2012
金子健一郎、小野靖之、 田井中貴久、土屋博紀、村瀬成彦、 安藤久實	先天性胆道拡張症、膵・胆 管合流異常の諸症状は蛋白 栓の存在で説明できるのか ？	胆と膵	33	49-54	2012
伊藤玲子、 松井陽	肝胆道疾患（胆道閉鎖症、 先天性胆道拡張症）	小児科臨床	65(4)	861-65	2012
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 - 」	東京小児科医会 報	31(2)	37-41	2012
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
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
松井陽	改訂母子健康手帳掲載の便 色カードと胆道閉鎖症	日産婦医会報	64(3)		2012
松井陽	胆道閉鎖症を早期発見す るための便カラーカード法—母 子健康手帳の1か月健診記入 欄の直前頁に綴じこむこと の意義—	日本助産師会機 関誌 助産師	66(1)	23-5	2012
虻川大樹	胆道閉鎖症 .	日本医師会雑誌 特別号SS	141特 別号 (2)	S336-337	2012
虻川大樹	胆道閉鎖症 .	小児内科 増刊号	44増 刊号	424-425	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	小児科診療	75	207-212	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, 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	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

ホームページ公開：<https://www.med.kyushu-u.ac.jp/pedsurg/index.html>

小児慢性疾患名（日本語） 小児慢性疾患名（英語）	ひるしゅすぷるんぐびょう ヒルシュスプルング病 Hirschsprung's disease
カテゴリ	A
診断方法	臨床症状と病理所見の双方を満たせば確定診断とする ただし病理所見は1または2のいずれかを満たせばよい 臨床症状 消化管に器質的閉塞がないにもかかわらず嘔吐、腹部膨満などの腸閉塞症状や、排便障害、頑固な便秘腸炎を呈する 病理所見 1．直腸粘膜生検のアセチルコリンエステラーゼ染色により神経線維の増生および神経節細胞の欠如を認める 2．手術または剖検により得られた消化管の全層標本で肛門から連続して腸管壁内神経節細胞の欠如を認める
カテゴリAたる背景	疾患概念と確定診断が同一であり、臨床症状と病理所見で診断が確定するため、系統的レビューは不要であると判断した。
対象基準 （重症度分類）	ヒルシュスプルング病、手術による根治術後も結腸・小腸大量切除により経静脈栄養や経管栄養管理を必要とする症例があり、それらを小児慢性特定疾患の対象とする。無神経節腸管の長さにより重症度を以下に分類し、重症例と最重症例を小児慢性特定疾患給付の対象とする 軽症例 1．直腸下部型（肛門から直腸下部まで） 2．S状結腸型（直腸下部からS状結腸まで） 中等症例 3．左右結腸型（下行結腸から盲腸まで） 重症例 4．全結腸型（回盲部から口側30cmの回腸まで） 最重症例 5．小腸型（回盲部から口側30cmの回腸を超える範囲） 

小児慢性疾患名（日本語）	ちょうかんしんけいせつさいぼうきんしょうしょう
小児慢性疾患名（英語）	Congenital IsolatedHypoganglionosis
カテゴリ	A
診断方法	<p>1．新生児早期から腸閉塞症状を発症する</p> <p>2．病理組織採取からの診断基準に従う</p> <p>「神経節細胞の数が著しく減少し、壁内神経叢が低形成である」</p> <p>病変採取部位：少なくとも空腸または回腸（できれば両方）と結腸の十分量な全層生検標本で診断する。</p>
カテゴリ A たる背景	疾患概念と確定診断が同一であり、手術所見・剖検所見または画像診断で診断が確定するため、系統的レビューは不要であると判断した。
対象基準 （重症度分類）	<p>1．病理学的な腸管神経節細胞低形成の程度最終的な経静脈栄養の依存度</p> <p>2．合併する肝障害の程度</p> <p>3．初期治療（ストーマ作成を含む）の効果</p> <p>4．管理可能な腸瘻の位置</p> <p>5．肛門側腸管の機能</p>

小児慢性疾患名（日本語） 小児慢性疾患名（英語）	まんせいとくはつせいぎせいちょうへいそくしょう 慢性特発性偽性腸閉塞症 Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction : CIIP
カテゴリ	A
診断方法	以下の7項目を全て満たすもの 1．腹部膨満、嘔気・嘔吐、腹痛等の入院を要するような重篤な腸閉塞症状を長期に持続的または反復的に認める 2．新生児期発症では2か月以上、乳児期以降の発症では6か月以上の病悩期間を有する 3．画像診断では消化管の拡張と鏡面像を呈する ^{註1)} 4．消化管を閉塞する器質的な病変を認めない 5．腸管全層生検のHE染色で神経叢に形態異常を認めない 6．Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS)とSegmental Dilatation of intestineを除外する 7．続発性CIPOを除外する ^{註2)} 註1) 新生児期には、立位での腹部単純Xpによる鏡面像は、必ずしも必要としない。 註2) 除外すべき続発性CIPOを別表1に示す。
カテゴリAたる背景	疾患概念と確定診断が同一であり、手術所見・剖検所見または画像診断で診断が確定するため、系統的レビューは不要であると判断した。
対象基準 (重症度分類)	腹痛、腹部膨満、嘔気・嘔吐などの腸閉塞症状により、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の3項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを、重症例とする。 1．経静脈栄養を必要とする 2．経管栄養管理を必要とする 3．継続的な消化管減圧を必要とする ^{註1)} 註1) 消化管減圧とは、腸瘻、胃瘻、経鼻胃管、イレウス管、経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす

別表-1 続発性CIPO

1) 消化管平滑筋関連疾患

全身性硬化症
皮膚筋炎
多発筋炎
全身性エリテマトーシス
MCTD (mixed connective tissue disease)
Ehlers-Danlos 症候群
筋ジストロフィー
アミロイド シス
小腸主体のLymphoid infiltration
Brown bowel症候群 (Ceroidosis)
ミトコンドリア脳筋症

2) 消化管神経関連疾患

家族性自律神経障害
原発性自律神経障害
糖尿病性神経症
筋緊張性ジストロフィー
EBウイルス、Herpes Zosterウイルス、Rotaウイルスなどの感染後偽性腸閉塞

3) 内分泌性疾患

甲状腺機能低下症
副甲状腺機能低下症
褐色細胞腫

4) 代謝性疾患

尿毒症
ポルフィリン症
重篤な電解質異常 (K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+})

5) その他

セリアック病
川崎病
好酸球性腸炎
傍腫瘍症候群 (Paraneoplastic pseudo-obstruction)
腸間膜静脈血栓症
放射線治療による副反応
血管浮腫
腸結核

クローン病

Chagas病

外傷、消化管術後、腹腔内炎症等に起因する麻痺性イレウス

Ogilvie症候群

6) 薬剤性

抗うつ薬

抗不安薬

アントラキノン系下剤

フェノチアジン系

Vinca alkaloid

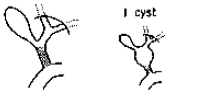




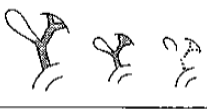
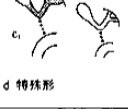

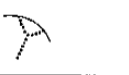


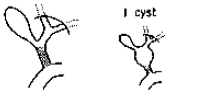




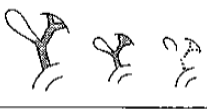
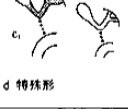

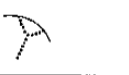


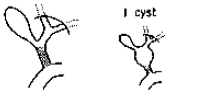




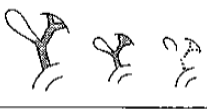
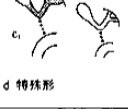

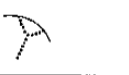


抗コリン薬

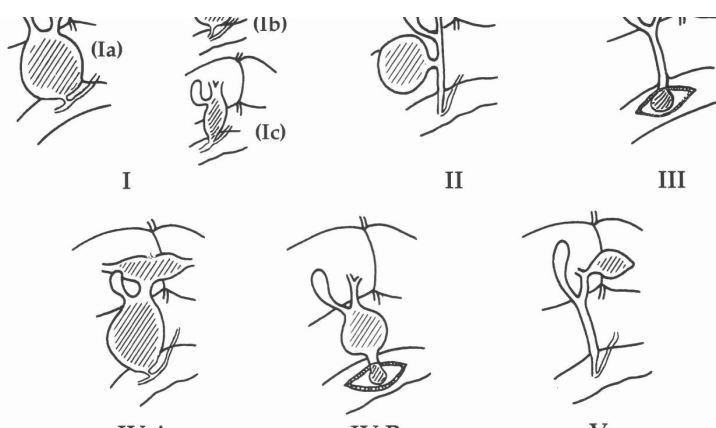
オピオイド

Caチャンネル拮抗薬

ベラパミル

小児慢性疾患名（日本語） 小児慢性疾患名（英語）	きょだいぼうこうたんしょうけっちょうぜんどうふぜんしょう 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症 Megacystis-Microcolon-Intestinal Hypoperistalsis Syndrome(MMIHS)
カテゴリ	A
診断方法	以下の5項目を全て満たすもの 1．出生直後から腹部膨満、嘔吐、腹痛等の腸閉塞症状を呈する 2．巨大膀胱を呈する 3．新生児期の注腸造影でMicrocolonを認める 4．消化管を閉塞する器質的な病変を認めない 5．全層生検において病理組織学的に神経叢に形態学的異常を認めない
カテゴリ A たる背景	疾患概念と確定診断が同一であり、手術所見・剖検所見または画像診断で診断が確定するため、系統的レビューは不要であると判断した。
対象基準 （重症度分類）	腹痛、腹部膨満、嘔吐などの腸閉塞症状により、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の3項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを、重症例とする 1．経静脈栄養を必要とする 2．経管栄養を必要とする 3．継続的な消化管減圧を必要とする ^{註1)} 註1) 消化管減圧とは、腸瘻、胃瘻、経鼻胃管、イレウス管、経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす

小児慢性疾患名（日本語） 小児慢性疾患名（英語）	たんどうへいさしょう 胆道閉鎖症 Biliary Atresia												
カテゴリ	A												
診断方法	<ul style="list-style-type: none"> 確定診断は手術時（又は剖検時）の肉眼的所見（胆道造影像）に基づいて行う 胆道閉鎖症病型分類（下表）における基本型の3つの形態のいずれかに当てはまるもの <table border="1" data-bbox="595 651 1377 1066"> <thead> <tr> <th data-bbox="595 651 852 678">A 基本型分類</th> <th data-bbox="852 651 1112 678">B 下部胆管分類</th> <th data-bbox="1112 651 1377 678">C 肝門部胆管分類</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="595 678 852 801"> I型 総胆管閉塞  I cyst </td> <td data-bbox="852 678 1112 801"> a 総胆管閉存  a a2 </td> <td data-bbox="1112 678 1377 801"> α 拡張肝管  </td> </tr> <tr> <td data-bbox="595 801 852 925"> II型 肝管閉塞  </td> <td data-bbox="852 801 1112 925"> b 総胆管索状閉塞  b b2 </td> <td data-bbox="1112 801 1377 925"> β 微小肝管  </td> </tr> <tr> <td data-bbox="595 925 852 1066"> III型 肝門部閉塞  </td> <td data-bbox="852 925 1112 1066"> c 総胆管欠損  c c2 </td> <td data-bbox="1112 925 1377 1066"> γ bile lake  δ 索状肝管  ε 結核塊  o 無形成  </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="595 1137 1377 1476"> 診断方法として 腹部超音波検査 核医学検査 十二指腸液採取検査 肝生検 などが有用性があるとされているが、いまだ系統的レビューによるエビデンスが確立されていない </p>	A 基本型分類	B 下部胆管分類	C 肝門部胆管分類	I型 総胆管閉塞  I cyst	a 総胆管閉存  a a2	α 拡張肝管 	II型 肝管閉塞 	b 総胆管索状閉塞  b b2	β 微小肝管 	III型 肝門部閉塞 	c 総胆管欠損  c c2	γ bile lake  δ 索状肝管  ε 結核塊  o 無形成 
A 基本型分類	B 下部胆管分類	C 肝門部胆管分類											
I型 総胆管閉塞  I cyst	a 総胆管閉存  a a2	α 拡張肝管 											
II型 肝管閉塞 	b 総胆管索状閉塞  b b2	β 微小肝管 											
III型 肝門部閉塞 	c 総胆管欠損  c c2	γ bile lake  δ 索状肝管  ε 結核塊  o 無形成 											
カテゴリAたる背景	確定診断は最終的には手術所見（肉眼所見）、胆道造影所見により確定するため、系統的レビューは不要であると判断した。												

<p>小児慢性疾患名（日本語） 小児慢性疾患名（英語）</p>	<p>せんてんせい たんどうかくちょうしょう 先天性胆道拡張症 Congenital Biliary Dilatation</p>
<p>カテゴリ</p>	<p>A</p>
<p>診断方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> 手術時（又は剖検時）の肉眼的所見（胆道造影像）に基づいて行う Todani分類（下表）の形態のいずれかに当てはまるもの  <p>図 1 先天性胆道拡張症の分類（1995年改変）</p> <p>傾向にある。 I b型は分節型 segmental type と呼ばれ、合流</p> <p>診断方法として CT MRI (MRCP) EUS などの有用性が報告されているが、いまだ系統的レビューによるエビデンスが確立されていない</p>
<p>カテゴリAたる背景</p>	<p>確定診断は最終的には手術所見（肉眼所見）、胆道造影所見により確定するため、系統的レビューは不要であると判断した。</p>

小児慢性疾患名（日本語） 小児慢性疾患名（英語）	にゅうようじなんちせいかん血管腫 乳幼児難治性肝血管腫 critical infantile hepatic hemangioma
カテゴリ	A
診断方法	<p>肝内の血管性病変であり、以下の2項目の双方を満たす。</p> <p>A. 肝内に単発で径60mm以上、または多発の血管性病変を有する。（画像診断）</p> <p>B. 以下にあげる症状、徴候のうち一つ以上を呈する。（臨床診断）</p> <p>呼吸異常、循環障害、凝固異常、血小板減少、腎不全、肝腫大、肝機能障害、甲状腺機能低下症、体重増加不良</p> <p>付記 本症を疑う参考所見 高ガラクトース血症、高アンモニア血症、皮膚血管腫</p>
カテゴリAたる背景	<p>疾患概念は海外で比較的最近に提唱され、診断の手引きは厚生労働省難治性疾患克服研究事業「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）」における全国調査結果に基づいて策定された。</p>

小児慢性疾患名（日本語）	りんぱかんしゅ・りんぱかんしゅしょう
小児慢性疾患名（英語）	リンパ管腫・リンパ管腫症 lymphangioma, lymphangiomatosis
カテゴリ	A
診断方法	<p>リンパ管腫・リンパ管腫症とは、「1～複数のリンパ嚢胞が病変内に集簇性もしくは散在性に存在する腫瘤性病変^{注1}」であり、以下の3項目のひとつ以上を満たす。</p> <p>A. 嚢胞内にリンパ液を含む^{注2}。（生化学的診断） B. 嚢胞壁がリンパ管内皮で覆われている。（病理診断） C. 他の疾患が除外される。（画像診断）</p> <p>部位：病変は頭頸部・縦隔・腋窩等に多いが全身どこにでも発生しうる。</p> <p>注1：リンパ管腫症はリンパ管腫様病変が広範に存在し明らかな腫瘤を形成しないこともある。乳糜胸、乳糜心嚢液、乳糜腹水、骨融解（ゴーハム病）などを呈することもある。 注2：病変よりリンパ液の漏出を認める場合も含む</p>
カテゴリAたる背景	疾患概念と確定診断が同一であり、画像診断または手術所見と病理組織により診断が確定するため、系統的レビューは不要であると判断した。