

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含する
ガイドラインの確立に関する研究
(H26-難治等(難)-一般-045)

平成26年度 総括・分担研究報告書

業務主任者 田口 智章

平成27(2015)年3月

目 次

・ 総括研究報告 小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究と シームレスなガイドライン作成	1
田口 智章	
・ 分担研究報告	
1. ヒルシュスプルング病類縁疾患	11
松藤 凡、中島 淳、窪田 昭男、渡邊 芳夫、金森 豊、下島 直樹 濱田 吉則、増本 幸二、山高 篤行、村永 文学	
2. ヒルシュスプルング病	13
家入 里志、葦澤 融司、仁尾 正記、窪田 正幸、秋山 卓士、河野 美幸、 川原 央好、本多 昌平、漆原 直人	
3. 腹部リンパ管疾患(リンパ管腫・リンパ管腫症)	32
藤野 明浩、小関 道夫、上野 滋、岩中 督、森川 康英、野坂 俊介 松岡 健太郎、木下 義晶	
4. 仙尾部奇形腫	51
田尻 達郎、臼井 規朗、田村 正徳、左合 治彦、野坂 俊介、米田 光宏 宗崎 良太	
5. 非特異性多発性小腸潰瘍症	68
内田 恵一、中島 淳、位田 忍、牛島 高介	
6. 先天性吸収不全	70
位田 忍、虫明 聡太郎、工藤 孝広、松井 陽、新井 勝大、工藤 豊一郎 米倉 竹夫、土岐 彰、永田 公二、玉井 浩	
7. 小腸移植の適応基準	73
福澤 正洋、上野 豪久、和田 基、古川 博之、上本 伸二、星野 健 阪本 靖介	
8. 疾患登録やフォローアップ体制の構築について	81
北岡 有喜	

9. 移行期および成人期の対応	88
中島 淳、春間 賢、福土 審、位田 忍、八木 實、北川 博昭、前田 貢作 奥山 宏臣、尾花 和子	
10. Hirschsprung 病類縁疾患に対する病理学的検討	90
中澤 温子、小田 義直、義岡 孝子	
. 研究成果の刊行に関する一覧表	93
. 研究成果の刊行物・別刷	99
. 資料	
1. 疾患概要	185
2. 班会議	
[全体]	195
a) 第 1 回コアメンバー会議 議題	
b) 第 1 回ガイドライン作成コアメンバー会議 議事録	
c) 第 2 回ガイドライン作成コアメンバー会議 議事録	
d) 全体会議 議題	
[ヒルシュスプルング病類縁疾患]	203
a) ガイドライン作成コアメンバー会議 議事録	
b) ガイドライン作成グループ会議 議事録	
[腹部リンパ管疾患]	207
a) 第 1 回「腹部リンパ管疾患」サブグループ会議 議事録	
b) 第 2 回「腹部リンパ管疾患」サブグループ会議 議事録	
c) 第 3 回「腹部リンパ管疾患」サブグループ会議 議事録	
d) 第 4 回「腹部リンパ管疾患」サブグループ会議 議事録	
e) 第 5 回「腹部リンパ管疾患」サブグループ会議 議事録	
[仙尾部奇形腫]	233
第 1 回仙尾部奇形腫班会議 議事録	
3. 研究班名簿	235

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

総括研究報告書

小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含する ガイドラインの確立に関する研究 （H26 - 難治等(難) - 一般 - 045）

研究代表者 田口 智章 国立大学法人九州大学医学研究院 教授

研究要旨

小児期からの希少難治性消化管疾患は、ヒルシュスプルング病類縁疾患（以下H類縁）、ヒルシュスプルング病（以下H病）、非特異性多発性小腸潰瘍症、先天性吸収不全症、仙尾部奇形腫、腹部リンパ管腫など、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とるものが多い。

これらの疾患は特定疾患(指定難病)の条件である(1)希少性、(2)原因もしくは病態不明、(3)治療法未確立、(4)長期にわたる医療費を必要とする、の4条件をいずれも満たすものが多く含まれているが、特定疾患に指定されていない。したがってこれらの疾患に適切な医療政策を施行していただくためには、全国調査による病態把握と適切な疾患分類に基づく診断基準や重症度分類の作成、移行期、成人期までを包含する診断治療のガイドラインの確立が急務である。

今年度はH類縁、腹部リンパ管腫、仙尾部奇形腫はガイドライン作成のための説明会ならびにCQ作成を行い、文献のピックアップを進めている。H病と先天性吸収不全症は全国調査に取りかかった。

非特異性多発性小腸潰瘍症は小児例が極めて少ないため、まず英文論文作成を行い、成人例のガイドライン作成に情報提供を行っている。

尚、この研究班の成果としてH類縁のうち重症3疾患の99慢性特発性偽性腸閉塞症、100巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症、101腸管神経節細胞僅少症は平成27年1月1日から指定難病110に指定された。

以上のように、初年度の目標はほぼ達成できている。

分担研究者

松藤 凡 聖路加国際病院 副院長
位田 忍 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 診療局長(内科)
牛島 高介 久留米大学医療センター 小児科 准教授
川原 央好 浜松医科大学 小児外科 特任准教授
中島 淳 横浜市立大学 消化器内科 教授
春間 賢 川崎医科大学 消化管内科 教授
福土 審 東北大学大学院医学系研究科 行動医学分野 教授

福澤 正洋 大阪府立母子保健医療総合医療センター 総長
窪田 昭男 和歌山県立医科大学 外科学第二講座 学長特命教授
漆原 直人 静岡県立こども病院 小児外科 科長
渡邊 芳夫 あいち小児保健医療総合センター 副センター長
金森 豊 国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部外科 医長
内田 恵一 三重大学医学部附属病院 医療福祉支援センター 部長
下島 直樹 慶應義塾大学医学部 小児外科 講師
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
上野 滋 東海大学医学部 外科学系小児外科学 教授
濱田 吉則 関西医科大学外科学講座教授・小児外科診療教授
増本 幸二 筑波大学医学医療系 小児外科 教授
山高 篤行 順天堂大学 小児外科 主任教授
家入 里志 九州大学医学研究院 小児外科学分野 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
葺澤 融司 杏林大学医学部 小児外科学 教授
窪田 正幸 新潟大学医歯学系 小児外科学 教授
秋山 卓士 広島市立広島市民病院 小児外科 主任部長
河野 美幸 金沢医科大学 小児外科 教授
本多 昌平 北海道大学病院 消化器外科 助教
虫明聡太郎 近畿大学医学部奈良病院 小児科 教授
工藤 孝広 順天堂大学小児科 准教授
松井 陽 聖路加国際大学 看護学部・小児科学 特任教授
新井 勝大 国立成育医療研究センター 消化器科 医長
工藤豊一郎 国立成育医療研究センター 器官病態系内科部 肝臓内科医長
米倉 竹夫 近畿大学医学部奈良病院 小児外科 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
永田 公二 九州大学病院 総合周産期母子医療センター（新生児外科部門） 助教
田尻 達郎 京都府立医科大学医学系研究科 小児成育外科 教授
臼井 規朗 大阪府立母子保健医療総合医療センター 小児外科 主任部長
田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター 小児科 教授
左合 治彦 国立成育医療研究センター 副院長、周産期・母性診療センター長
米田 光宏 大阪市立総合医療センター 小児外科 部長
野坂 俊介 国立成育医療研究センター 放射線診療部 部長
宗崎 良太 九州病院 先端医工学診療部 助教
藤野 明浩 慶應義塾大学医学部 外科学（小児） 専任講師
岩中 督 東京大学大学院医学系研究科 小児外科 教授
森川 康英 慶應義塾大学医学部 小児外科 講師

小関 道夫 岐阜大学医学部附属病院 小児科 助教
松岡健太郎 国立成育医療研究センター 病理診断部 病理診断科医長
木下 義晶 九州大学病院 総合周産期母子医療センター（新生児外科部門） 准教授
尾花 和子 山梨県立中央病院 小児外科 科長
北川 博昭 聖マリアンナ医科大学 外科学 小児外科 教授
前田 貢作 神戸大学大学院医学研究科 小児外科学 客員教授
奥山 宏臣 大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科 教授
和田 基 東北大学大学院医学系研究科 小児外科学分野 准教授
上野 豪久 大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科 助教
古川 博之 旭川医科大学医学部 外科学講座消化器病態外科学分野 教授
上野 伸二 京都大学大学院医学研究科 外科学講座肝胆膵・移植外科学分野 教授
星野 健 慶應義塾大学医学部 小児外科 准教授
阪本 靖彦 熊本大学大学院 生命科学研究部 講師
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 九州大学医学研究院 腫瘍病理学 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
本多 昌平 北海道大学病院 消化器外科 助教
北岡 有喜 京都医療センター臨床研究センター 医療情報部長
臨床研究センター臨床研究企画運営部 情報化推進研究室長
玉井 浩 大阪医科大学小児科学 教授
黒田 達夫 慶應義塾大学医学部 小児外科 教授
藤井 喜充 関西医科大学 小児科学講座 講師
山田 佳之 群馬県立小児医療センター アレルギー感染免疫・呼吸器科 部長

A．研究目的

小児期からの希少難治性消化管疾患である、H類縁、H病、非特異性多発性小腸潰瘍症、先天性吸収不全症、仙尾部奇形腫、腹部リンパ管腫は、特定疾患の4条件を満たすものが多いものの未だ指定されていない。そのため診断基準や重症度分類や診療ガイドラインの確立が急務である。

H類縁は腸管神経節細胞が存在するが恒常的に蠕動不全をきたす疾患である。先行研究（H24-25厚労科研）で全国調査を実施し、分類(Taguchi T. JPGN投稿中)、診断基準、重症度分類の作業を進めてきた(Watanabe Y. PSI, 2013)。H病は無神経節領域が長いものは栄養障害のみならず高度脱水になる。本症は30年間にわたり教室で全国調査を行ってきた実績があり(Suita S. JPS, 2005)重症度の階層化が可能である。非特異性多発性小腸潰瘍症は小児にも存在することが先行研究（H24-25厚労科研）にて明らかになり詳細な調査を進めている。先天性吸収不全症は難治性下痢や成長障害をきたす数種の疾患を含み小慢の実績から100例程度の症例数が推測されるが、実態が不明である。仙尾部奇形腫は成人に至るまで排便障害などの消化管障害をきたし、先行研究（H22-23厚労科研）で胎児診断例の全国調査を実施し(Usui N. JPS, 2012)「治療フローチャート」をまとめたが、

ガイドラインは未着手である。腹部リンパ管腫は消化管からの感染による敗血症や、蛋白漏出や腸閉塞による成長障害をきたす。先行研究（H24-25厚労科研）にて登録体制をスタートした。

この研究では、H26年度に新規調査と追加調査の必要な疾患の全国調査を関連学会と連携して行い、調査が終了している領域はガイドラインの作成開始。H27-H28年度は症例の分析、疾患別に学会と連携して診断基準、重症度、ガイドラインを確立する。さらに疾患登録と長期フォローアップ体制を構築する。

B．研究方法

6つの疾患群について、全国調査未実施の疾患群、追加調査が必要な疾患群の調査研究を実施する。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、悉皆性の高い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6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証を行い、学会がauthorizeする診断基準、重症度分類、ガイドラインを作成する。また疾患登録と長期フォローアップシステムを構築する。手術例はNCDのデータと照合して悉皆性を高める。

（倫理面への配慮）

本研究は申請者または各グループ代表の施設の倫理委員会の承認の元に実施している。

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、患者やその家族の個人情報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。

なお、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。

C．研究結果

(1) H病類縁疾患

重症3疾患（神経節細胞僅少症、巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症、慢性特発性偽性腸閉塞症）の診断基準、重症度を日本小児外科学会承認いただき、平成27年1月に新規小慢および難病に指定された。さらに、ガイドライン作成メンバーを決定し、SCOPEを策定し、CQを7つ設定した。

(2) H病

本疾患の診断基準、重症度を学会承認され、平成27年1月に新規小慢に指定された。全国アンケート調査票を作成した。年度内にH病全国アンケート調査を実施・終了する見込み。

(3) 非特異性多発性小腸潰瘍

集積症例の遺伝子検査は終了し、平成26年7月25日および平成27年1月23日開催の成人の研究班「難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に基づいた治療法探索」（松本主之班）にて診断基準に関する意見交換を行う。小児例まとめの英文論文作成中。

(4) 先天性吸収不全症

疾患の分類整理と調査対象の決定を終了。全国調査を施行。一次調査一回目の回収率不良の

ため補足調査を行い一次調査を平成27年1月に終える見込み。その結果を踏まえ二次調査を平成27年5月に達成見込み。

一次調査の回収率は、平成26年12月22日現在、小児科関連297/610(49%)、小児外科関連27/98(28%)であった。

(5) 仙尾部奇形腫

診断基準、重症度を学会承認され、平成27年1月に新規小慢に指定された。ガイドラインのSCOPEが決定し、システマティックレビューを開始する段階。

(6) 腹部リンパ管腫・リンパ管腫症

リンパ管腫・リンパ管腫症の診断基準等を作成し学会承認を得て、平成27年1月より新規の小慢として指定された。またリンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーハム病をそれぞれ難病指定されるべく三村班と共同で診断基準と重症度・難治性度分類を作成し厚労省に提出した。ガイドラインはSCOPEの作成まで終了。

D. 考察

H類縁、非特異性多発性小腸潰瘍症、腹部リンパ管腫は先行研究(H24,H25厚労科研)にて全国調査を実施し、疾患概念の整備、診断基準、重症度分類の作業を進めてきた。また仙尾部奇形腫は先行研究(H22,H23厚労科研)で胎児診断例の全国調査を実施し、「治療フローチャート」としてまとめたが、出生後診断例は未着手である。またH病は30年間にわたり教室で全国調査を行ってきた実績があり重症例の階層化が可能である。一方、先天性吸収不全症は小児慢性特定疾患(小慢)の実績から100例程度の症例数が推測されるが、きちんとした調査がなされておらず実態が不明である。

しかしいずれの疾患も我々の研究班を中心に、診断基準、重症度分類、疾患概要を作成し、平成27年1月1日に小慢に指定された。さらにH類縁のうち3疾患は平成27年1月1日に指定難病110に指定された。

今回、これらの疾患群に対して、関連する7つの学会・研究会およびNCDと連携し、Mindsに指導を仰ぎながら、必要に応じた調査研究、ガイドラインの作成を開始した。手術症例はNCDに照合し悉皆性を担保する。また、学会と連携した登録制度やポケットカルテを応用した。長期フォローアップが可能な体制を整備し、長期フォローアップデータに基づいた特定疾患の対象疾患や認定要件の見直し、移行期および成人期医療に関する検討もスタートした。

E. 結論

6つの疾患群のうち、3つの群はガイドライン作成に着手した。

2つの群は全国調査のフォーマットを作成し、調査に着手した。

残る1つの群は症例数が極めて少ないため成人例との連携をはかる。

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、移行期医療の検討にも着手した。

【謝辞】本研究は科研費(H26-難治等-一般-045)の助成を受けたものである。

F．健康危険情報

該当する情報はなし

G．研究発表

1．論文発表

1) 国内

藤田紋佳，林田真，田口智章．生体肝移植後の学童後期・思春期の小児の療養生活の実態と生活の満足度．移植，49(2-3):303-311,2014

松浦俊治，林田真，吉住朋晴，調憲，前原喜彦，田口智章．特集 小児肝胆膵疾患のトランジション 肝移植．肝胆膵．69(4)：527-531,2014

田口智章．乳歯歯髄幹細胞を用いた肝再生療法の開発．九州大学医学部同窓会誌学士鍋．170：7-9,2014

田口智章．ヒルシユスブルング病および類縁疾患．隔月刊誌 こどもケア 特集 消化器疾患の見方．岸田良平 編集，日総研グループ．44-51,2014

田口智章，玉井浩，友政剛，松井陽 編集主幹．小児栄養消化器肝臓病学．日本小児栄養消化器肝臓学会 編集，株式会社 診断と治療社,2014

田口智章．D 腸・肛門 ．機能性消化管疾患 21．Hirschsprung病．小児栄養消化器肝臓病学．日本小児栄養消化器肝臓学会 編集，株式会社 診断と治療社．290-294,2014

田口智章．D 腸・肛門 ．機能性消化管疾患 22．Hirschsprung病類縁疾患．小児栄養消化器肝臓病学日本小児栄養消化器肝臓学会 編集，株式会社 診断と治療社．295-298,2014

田口智章．小児外科学，週刊日本医事新報 臨床医学の展望 - 30領域のトピックス，106-108, 2015

田口智章，渡邊芳夫，松藤 凡．ヒルシユスブルング病類縁疾患の診断と治療の現状，チャイルドヘルス，18(3)．31-35, 2015

2) 海外

Sakamoto S, Kasahara M, Mizuta K, Kuroda T, Yagi T, Taguchi T, Inomata Y, Umeshita K, Uemoto

S.Nationwide survey of the outcomes of living donor liver transplantation for hepatoblastoma in Japan.Liver Transpl. 20(3):333-46, 2014

Taguchi T, Kobayashi H, Kanamori Y, Segawa O, Yamataka A, Sugiyama M, Iwanaka T,Shimajima N, Kuroda T, Nakazawa A, Oda Y, Miyoshi K, Ieiri S.Isolated intestinal neuronal dysplasia Type B (IND-B) in Japan: results from a nationwide survey. Pediatr Surg Int. 30(8):815-822,2014

Yuniartha R, Alatas FS, Nagata K, Kuda M, Yanagi Y, Esumi G, Yamaza T, Kinoshita Y, Taguchi T.Therapeutic potential of mesenchymal stem cell transplantation in a nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia rat model. Pediatr Surg Int. 30(9):907-14,2014

Muto M, Matsufuji H, Tomomasa T, Nakajima A, Kawahara H, Ida S, Ushijima K, Kubota A, Mushiake S, Taguchi T.Pediatric chronic intestinal pseudo-obstruction is a rare, serious, and intractable disease: A report of a nationwide survey in Japan.J Pediatr Surg. 49(12):1799-803,2014

2. 学会発表

1) 国内

田口智章．ヒルシュスプルング病（巨大結腸症）および類縁疾患の基礎と治療．静岡県立こども病院オープンセミナー．平成26年1月10日，静岡

永田公二，家入里志，田口智章．当科におけるcongenital hypoganglionosisの治療方針．第44回日本小児消化管機能研究会．平成26年2月15日，大阪市

江角元史郎，永田公二，宗崎良太，林田真，家入里志，木下義晶，田口智章．Immaturity of Ganglia 3例の臨床経過．第44回日本小児消化管機能研究会．平成26年2月15日，大阪市

小幡聡，家入里志，吉丸耕一郎，三好きな，宮田潤子，田口智章．“ Suspected” IND 8例の経験．第44回日本小児消化管機能研究会．平成26年2月15日，大阪市

田口智章．日本におけるヒルシュスプルング類縁疾患の現状．第26回日本小腸移植研究会．平成26年3月15日，栃木

林田真，永田公二，江角元史郎，吉丸耕一郎，柳佑典，田口智章．Congenital hypoganglionosisに対する治療方針．第26回日本小腸移植研究会．平成26年3月15日，栃木

吉丸耕一郎，林田真，柳佑典，江角元史郎，永田公二，家入里志，木下義晶，田口智章．当科における慢性特発性偽性腸管塞(CIIP)症例に対する検討．第26回日本小腸移植研究会．平成

26年3月15日，栃木

田口智章．ヒルシュスプルング病類縁疾患(H類縁)の歴史，定義，分類，予後．第51回日本小児外科学会学術集会．平成26年5月8日(木)～10日(土)，大阪

永田公二，林田真，江角元史郎，田口智章．当科における超短腸症候群の長期経過に関する検討．第51回日本小児外科学会学術集会．平成26年5月8日(木)～10日(土)，大阪

永田公二，江角元史郎，宗崎良太，林田真，松浦俊治，家入里志，木下義晶，田口智章．Congenital hypoganglionosis と超短腸症候群の治療方針に関する検討．日本外科代謝栄養学会第51回学術集会．平成26年7月4日(金)～5日(土)，大阪

Taguchi T. The Current Status of Liver Transplantation in Department of Pediatric Surgery. 第74回刀圭会．平成26年7月26日(土)，福岡

福原雅弘，永田公二，江角元史郎，宗崎良太，林田真，松浦俊治，家入里志，木下義晶，田口智章．Congenital hypoganglionosisにおける治療方針の検討．第44回九州小児外科研究会．平成26年9月6日(土)，福岡

林田真，松浦俊治，吉丸耕一郎，柳佑典，江角元史郎，池上徹，吉住朋晴，調憲，前原喜彦，田口智章．小児肝移植におけるサイトメガロウイルス感染．第50回日本移植学会総会．平成26年9月10日(水)～12日(金)，東京

林田真，松浦俊治，吉丸耕一郎，柳佑典，田口智章．肝移植を念頭に置いた葛西手術の妥当性．第41回日本胆道閉鎖症研究会．平成26年11月15日，熊本

2) 海外

Taguchi T, Ieiri S, Miyoshi K, Watanabe Y, Kobayashi H, Fukuzuwa M, Hamada Y, Yagi M, Matsufuji H, Nakazawa A, Kubota A, Iwanaka T, Matsui A. Current status and prognosis of allied disorders of Hirschsprung's disease in Japan-A report from Japanese Study Group of allied disorders of Hirschsprung's disease-. PAPS2014. May 25-29,2014,Banff,Alberta

Taguchi T, Miyoshi K, Ieiri S, Kobayashi H, Yamataka A, Shimojima N, Kuroda T. Isolated intestinal neuronal dysplasia Type B in Japan-results from nationwide survey. EUPSA2014. June 18-21 2014, Dublin, Ireland

Obata S, Ieiri S, Jinbo T, Yoshimaru K, Miyoshi K, Miyata J, Taguchi T. Clinical Courses of

“Suspected” Intestinal Neuronal Dysplasia Type B in Infant: A Single Institution Experience. XXVIIth INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PAEDIATRIC SURGICAL RESEARCH. September 22-23, Toronto, Canada

Yoshimaru K , Ieiri S , Ishimoto K, Kuriyama N, Joden F, Wada M , Taguchi T. Clinical Characteristics of 77 Bowel Obstruction cases without a History of the Laparotomy - a 10-years single-institute experience -. 第8回カンボジア小児外科学会 . November 21-22, 2014, Phnom Penh, Cambodia

H . 知的財産の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

ヒルシユスプルング病類縁疾患

研究分担者 松藤 凡 聖路加国際病院 副院長
中島 淳 横浜市立大学附属病院・消化器内科 教授
窪田 昭男 和歌山県立医科大学外科学第二講座・消化器外科 学長特命教授
渡邊 芳夫 あいち小児保健医療総合センター・小児外科 副センター長
金森 豊 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(小児外科学、消化管免疫学) 医長
下島 直樹 慶應義塾大学医学部・小児外科 講師
濱田 吉則 関西医科大学 外科学講座教授・小児外科診療教授
増本 幸二 筑波大学医学医療系・小児外科 教授
山高 篤行 順天堂大学小児外科 主任教授
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】

小児期からの希少難治性消化管疾患のうちヒルシユスプルング病類縁7疾患について、全国調査による病態把握と適切な疾患分類に基づく診断基準や重症度分類の作成、移行期、成人期までを包含する診断治療のガイドラインを作成する。

研究協力者

友政 剛（パルこどもクリニック）

小林 弘幸（順天堂大学）

河合 富士美（聖路加国際大学）

荒木 夕宇子（NEC 玉川健康管理センター）

山田 洋平（慶應義塾大学）

狩野 元宏（慶應義塾大学）

高橋 信博（慶應義塾大学）

清水 隆弘（慶應義塾大学）

曹 英樹

（大阪府立母子保健総合医療センター）

松浦 俊治（九州大学）

宮田 潤子（九州大学）

江角 元史郎（九州大学）

神保 教広（九州大学）

小幡 聡（九州大学）

柳 忠宏（久留米大学医療センター）

眞部 紀明（川崎医科大学）

A．研究目的

全国調査による病態把握と適切な疾患分類に基づく診断基準や重症度分類の作成、移行期、成人期までを包含する診断治療のガイドラインを作成する。

B．研究方法

ヒルシユスプルング病類縁疾患の全国調査結果をもとに、診断基準、重傷度分類策定し、MINDS2014に沿って、診療ガイドラインを策定する。

(倫理面への配慮)

全国調査資料については、患者個人が認識できないように、連結可能な匿名化な資料として九州大学で保存し、実際の分析には個人が特定できないよう匿名化したデータを用いた。

C . 研究結果

Hirschsprung病類縁7疾患のうち6疾患で診断基準を策定した。全国調査の結果、以下の3疾患が重篤な経過をたどることが判明した。

1) Hypoganglionosi (腸管神経細胞僅少症)

2) Megacystis-Microcolon-Intestinal

Hypoperistalsis Syndrome (MMIHS) (巨大膀胱・小結腸・腸管蠕動低下症)

3) Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-obstruction(CIIP) (特発性慢性偽性腸閉塞)

このうち2)と3)については、診断基準、重傷度分類の策定が終了した。

現在、MINDS2014にそって診療ガイドライン作成中である。

D . 結論

予定通り研究が進行している。来年度中に診療ガイドラインを作成し、2年後には、パブリックコメントを求め発刊予定である。

E . 研究発表

1 . 論文発表

1) Muto M, Matsufuji H, Tomomasa T et al:Pediatric chronic intestinal pseudo-obstruction is a rare, serious, and intractable disease: A report of a nationwide survey in Japan. J Pediatr Surg:49:1799-1803,2014.

2) 村永文学, 武藤充, 松藤凡 他: 小児慢性特発性偽性腸閉塞症の診断基準案の策定に利用したアソシエーション分析方

法 . 日本医療情報学会春季学術大会抄録集18:58-59 2014.

2 . 学会発表

Pediatric chronic intestinal pseudo-obstruction is a rare, serious, and intractable disease: A report of a nationwide survey in Japan PAPS 2014 Calgary

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

Hirschsprung病

研究分担者 家入 里志 九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野 准教授
菫澤 融司 杏林大学医学部・小児外科学 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
窪田 正幸 新潟大学医歯学研究院・小児外科学 教授
秋山 卓士 地方独立行政法人広島市立病院機構広島市立広島市民病院・小児外科
小児外科主任部長
河野 美幸 金沢医科大学・小児外科 教授
川原 央好 浜松医科大学・小児外科 特任准教授
本多 昌平 北海道大学病院消化器外科 助教
漆原 直人 静岡県立こども病院・小児外科 科長

【研究要旨】

ヒルシュスプルング病（H病）は肛門から連続性に腸管の神経節細胞が欠如した先天性疾患で、新生児期から小児期まで急性の腸閉塞や重症便秘として発症する。H病の診断ならびに治療方法について一定のコンセンサスは得られているものの、いまだ各施設において統一されていないというのが現状である。このため、各施設においてこれらの症例を詳細に検討することは困難であり、多施設の経験症例を集計することによって、H病の病態・診断・治療の現状を把握し、今後の治療成績向上につなげることが望ましいと考える。

本研究の目的は、かつて厚生労働研究でとりあげられたことのないH病の全国調査を、本疾患を網羅できると考えられる日本小児外科学会認定施設・教育関連施設対象に実施し、本疾患の診断・治療ガイドラインまで進めることである。

現在全国アンケート調査を実施中で年度末に症例数の把握を行い、二次調査で詳細な解析が進む予定である。

A．研究目的

ヒルシュスプルング病（H病）は肛門から連続性に腸管の神経節細胞が欠如した先天性疾患で、新生児期から小児期まで急性の腸閉塞や重症便秘として発症する。H病の診断ならびに治療方法について一定のコンセンサスは得られているものの、いまだ各施設において統一されていないというのが現状である。特に根治手術

の術式に関しては、これまでに多数の術式が考案され、年代毎に変遷してきたが、それぞれに長所短所があるため、各施設において施行術式が異なっている。H病は発生頻度が比較的低い疾患であるため、各施設での経験症例数のみでは、手術前後の合併症や長期予後に関する検討が不十分である恐れがある。また、H病患者では、敗血症を伴う重篤な腸炎を発症し、不良な

転帰を辿ることもあり、診断までのプロセスならびに手術前後の管理についても留意すべき点がある。さらに、小腸広域に病変が及ぶ病型では機能的短腸症となり、外科的治療の他に厳重な栄養管理を要し、臓器移植の適応となることがある。遺伝子・染色体異常、合併奇形を伴うような症例もあり、比較的治療法が確立されている疾患ではあるが、治療に難渋することも少なくない。各施設におけるH病経験症例数はそれほど多くはなく、重篤な症状を呈する比較的稀な症例の経験症例数はさらに少なくなってくる。このため、各施設においてこれらの症例を詳細に検討することは困難であり、多施設の経験症例を集計することによって、H病の病態・診断・治療の現状を把握し、今後の治療成績向上につなげることが望ましいと考える。

また本研究を詳細に解析することにより、病型別の治療成績、根治術時期による治療成績（短期・長期合併症）、根治術式別の治療成績（短期・長期合併症）経験症例数別（施設別）の治療成績、予後不良症例の詳細な解析、を明らかにする

本研究の目的は、かつて厚生労働研究でとりあげられたことのないH病の全国調査を、本疾患を網羅できると考えられる日本小児外科学会認定施設・教育関連施設対象に実施し、本疾患の診断・治療ガイドラインまで進めることである。

B．研究方法

- 1) 対象施設:日本小児外科学会の認定設・教育関連施設を対象として実施する。
- 2) 調査表:症例背景、診断方法、治療方法（術式の詳細を含む）、臨床経過、生命予後、短期・長期合併症について観察研究の調査票を作成する。
- 3) 本調査:1)の調査で同意の得られた施設を

対象に、2)で作成した調査票を用いた最近5年間の後方視的観察研究を行う。

観察研究の結果から、現在診断および研究要旨 ヒルシュスプルング病に合併する長期静脈栄養に伴う肝障害に対し、生着率が高く、より有効な肝細胞移入方法として、立体的肝細胞構造体を腹腔鏡を用いて患児肝臓内に移植する新たな治療法の開発を目指すものである。本事業内ではヒト乳歯幹細胞より分化誘導した肝細胞をバイオ3Dプリンターを用いて立体化するための細胞培養条件を検討し、立体化に成功した。さらに、最適な移植方法を確立するため、ミニプタを用いて移植手技の検討と最適な構造体の形状の検討を行った。

- 4) 治療に難渋あるいは救命できない症例の特徴を抽出し、診断と治療のガイドラインを立案する。
なお、調査票の郵送、回収やデータの管理、統計解析については九州大学で行う。

C．研究結果

現在H病全国アンケート調査を行っており今年度末に症例数の集計が終わり、その後詳細な二次調査が行われる。

D．考察

NCDのデータベースによると本邦のH病年間手術症例が約250例前後と推定され、5年間で1200 - 1300症例の集計が予測される。この症例数はば本邦のH病発生数を網羅していると考えられる。

E．結論

H病症例の発生頻度、検査所見、臨床経

過、治療方法、およびその予後を本邦の主要施設から収集・集計することにより、診断と治療に関する適切な情報を提供することが可能になる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 仁尾正記, 佐々木英之, 田中拡, 岡村敦, 渡邊智彦. 【小児肝胆膵疾患のトランジション】小児肝疾患の外科的治療 葛西手術. 肝・胆・膵. 69(4): 519-525, 2014
- 2) 田中拡, 和田基, 佐々木英之, 風間理郎, 西功太郎, 工藤博典, 中村恵美, 山木聡史, 鹿股利一郎, 渡邊智彦, 仁尾正記. 【エビデンスに基づく手術の適応とタイミング】当科における先天性嚢胞性肺疾患[先天性嚢胞状腺腫様奇形(CCAM)および肺分画症]での検討. 小児外科. 46(8): 798-802, 2014
- 3) 工藤博典, 和田基, 仁尾正記. 【Intestinal Failureへの挑戦】新生児期, 乳児期発症のIntestinal failureの病態とその予後 特に肝障害の観点から. 消化と吸収. 36(3): 295-300, 2014
- 4) 工藤博典, 和田基, 仁尾正記. 【小児の移植】小児移植医療 小腸移植. 移植. 49(2-3): 215-223, 2014
- 5) 佐々木英之, 田中拡, 仁尾正記. 【肝胆膵・術後病態を学ぶ】膵胆管合流異常・先天性胆道閉鎖症術後 胆汁性肝硬変・肝不全に至る場合は(どのような疾患に移植が必要となるか, その頻度・術後経過時間も含めて). 肝・胆・膵. 69(1): 29-35, 2014
- 6) 仁尾正記. 胆道閉鎖症. 日本小児外科学会雑誌 50周年記念号. 210-212, 2014
- 7) 西功太郎, 仁尾正記, 和田基, 佐々木英之, 風間理郎, 工藤典, 田中拡, 中村恵美, 天江新太郎. 【直腸肛門奇形術後遠隔期の評価と再手術】直腸肛門奇形術後の高度排便機能障害に対して antegrade continence enema法を導入した3例. 小児外科. 46(1): 61-65, 2014
- 8) Kubota M, Nakaya K, Arai Y, Ohyama T, Yokota N, Nagai Y. The area and attachment abnormalities of the gubernaculum in patients with undescended testes in comparison with those with retractile testes. Pediatr Surg Int. 30:1149-1154, 2014
- 9) 窪田正幸. 小児の消化管の解剖生理・特徴. こどものケア. 9: 6-10, 2014
- 10) 窪田正幸. 膵・胆管合流異常の最前線: 出生前診断例の臨床的検討. 胆と膵. 35:927-931, 2014
- 11) 窪田正幸. 保護者への説明マニュアル 慢性便秘. 小児科診療. 77: 1422-1426, 2014
- 12) 窪田正幸. 停留精巣. 小児外科. 46: 1151-1154, 2014
- 13) 秋山卓士. 腹部膨満・腹部腫瘍 小児栄養化器肝臓学. 日本小児栄養消化器肝臓学会 編集, 診断と治療社. 30-31, 2014
- 14) 迫田直也, 今治玲助, 橋本晋太郎, 向井亘, 佐伯勇, 秋山卓士. 単孔式腹腔鏡下根治術を施行した小児メッケル憩室下血の1例. 広島医学. 67(1): 48-50, 2014
- 15) 今治玲助, 加藤怜子, 橋本晋太郎, 向井亘, 佐伯勇, 秋山卓士. 腸回転異常による新生児中腸軸捻転症は超音波で診断可能か?. 小児科臨床. 67(3): 485-488, 2014
- 16) 佐伯勇, 加藤怜子, 向井亘, 今治玲助, 西村裕, 林谷道子, 秋山卓士. 消化管手術を施行した超低出生体重児(ELBWI)の検討. 広市病医誌. 30(1): 71-77, 2014

- 17) 永井康雄, 今治玲助, 佐伯勇, 秋山卓士. Howard法およびSpiral Myotomy変法を併用し根治術を施行したA型食道閉鎖症の1例. 広島医学. 67(7): 592-595,2014
- 18) 今治玲助, 加藤怜子, 向井亘, 佐伯勇, 秋山卓士. Spiral myotomy変法を併用したlong gap食道閉鎖症3例の検討. 小児外科. 46(8): 877-882,2014
- 19) 今治玲助, 林谷道子, 橋本晋太郎, 佐伯勇, 秋山卓士. 気管切開孔を温存し喉頭気管分離術を施行した1例. 小児科臨床. 67(8): 1317-1320,2014
- 20) 佐伯勇, 大平知世, 向井亘, 今治玲助, 秋山卓士. LPEC針を用いた腹腔鏡下Morgagni孔ヘルニア根治術-2症例の経験. 小児外科. 46(10): 1074-1078,2014
- 21) 今治玲助, 向井亘, 秋山卓士. Apple-peel型小腸閉鎖に空腸・回腸捻転壊死を合併した1例. 日本小児外科学会雑誌. 50: 1005-1010,2014
- 22) 松扉真祐子, 佐伯勇, 加藤怜子, 向井亘, 今治玲助, 秋山卓士. 先天性十二指腸閉鎖症に対する整容性に優れた臍部切開手術の有用性. 広島医学. 67(10): 682-684,2014
- 23) Kawahara H, Tazuke Y, Soh H, Yoneda A, Fukuzawa M. Does laparoscopy-aided gastrostomy placement improve or worsen gastroesophageal reflux in patients with neurological impairment? J Pediatr Surg. 49:1742-1745,2014
- 24) Kawahara H, Tazuke Y, Soh H, Yoneda A, Fukuzawa M. Physiological analysis of the effects of rikkunshito on acid and non-acid gastroesophageal reflux using pH-multichannel intraluminal impedance monitoring. Pediatr Surg Int. 30:927-931,2014
- 25) Etani Y, Nishimoto Y, Kawamoto K, Yamada H, Shouji Y, Kawahara H, Ida S. Selenium deficiency in children and adolescents nourished by parenteral nutrition and/or selenium-deficient enteral formula. J Trace Elem Med Biol. 28:409-413,2014
- 26) Inamura N, Kubota A, Ishii R, Ishii Y, Kawazu Y, Hamamichi Y, Yoneda A, Kawahara H, Okuyama H, Kayatani F. Efficacy of the circulatory management of an antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: outcomes of the proposed strategy. Pediatr Surg Int. 30:889-894,2014
- 27) Watanabe T, Arai K, Takahashi M, Ohno M, Sato K, Fuchimoto Y, Wada T, Ida S, Kawahara H, Kanamori Y. Esophago-gastric motility and nutritional management in a child with ATR-X syndrome. Pediatr Int 56:e48-51,2014
- 28) 川原央好, 田附裕子, 曹英樹, 米田光宏, 山田寛之, 庄司保子, 恵谷ゆり, 位田忍, 福澤正洋. 硫酸アトロピン療法(静注). 小児外科. 46: 1029-1032, 2014
- 29) 川原央好. 胃食道逆流症. 小児の治療指針. 小児科診療. 77: 660-662, 2014
- 30) 川原央好. 食道アカラシア. 小児の治療指針. 小児科診療. 77: 663-664, 2014
- 31) 川原央好. 肥厚性幽門狭窄症. 小児の治療指針. 小児科診療. 77: 665-667, 2014
- 32) 川原央好. 食道アカラシア, びまん性食道痙攣. 小児栄養消化器肝臓病学. 日本小児栄養消化器肝臓病学会 編集. 診断と治療社. 2181-184, 2014
- 33) 川原央好. 食道pHモニタリング, 上部消化管内圧検査. 小児外科診療ハンドブック. 福澤正洋監修, 窪田昭男, 中村哲朗, 臼井規朗 編. 医薬ジャーナル社.

- 64-68, 2014
- 34) 川原央好 . 胃瘻造設術 . 小児外科診療ハンドブック . 福澤正洋監修 , 窪田昭男 , 中村哲朗 , 臼井規朗 編 . 医薬ジャーナル社 . 117-122, 2014
- 35) 川原央好 . 先天性食道狭窄症 . 小児外科診療ハンドブック . 福澤正洋監修 , 窪田昭男 , 中村哲朗 , 臼井規朗 編 . 医薬ジャーナル社 . 207-214, 2014
- 36) 川原央好 . 肥厚性幽門狭窄症 . 小児外科診療ハンドブック . 福澤正洋監修 , 窪田昭男 , 中村哲朗 , 臼井規朗 編 . 医薬ジャーナル社 . 239-244, 2014
- 37) Honda S, Okada T, Miyagi H, Minato M, Taketomi A. High drain amylase and lipase values predict post-operative pancreatitis for choledochal cyst. Afr J Paediatr Surg. 11(2):124-7,2014
- 38) 本多昌平 , 新開真人 , 武 浩志 , 北河徳彦 , 望月響子 , 平田義弘 , 薄井佳子 , 大浜用克 . 胎便性腹膜炎の治療方針 一期的根治術と多期的根治術 . こども医療センター医学誌 . 43(1) : 3-9, 2014
- 39) 本多昌平 , 岡田忠雄 , 宮城久之 , 湊雅嗣 , 高橋典彦 , 武富紹信 . 小児腹腔鏡下経皮的腹膜外ヘルニア閉鎖術(LPEC法) , 北海道外科学会雑誌 . 59(1) : 33-36, 2014
- 40) Uemura M, Yamashita M, Tomikawa M, Obata S, Souzaki R, leiri S, Ohuchida K, Matsuoka N, Katayama T, Hashizume M. Objective assessment of the suture ligation method for the laparoscopic intestinal anastomosis model using a new computerized system. Surg Endosc. 29(2):444-52,2015
- 41) Budianto IR, Tan HL, Kinoshita Y, Tamba RP, leiri S, Taguchi T. Role of laparoscopy and ultrasound in the management of "impalpable testis" in children. Asian Journal of Surgery. 37(4):p200-4,2014
- 42) Kobayashi Y, Sekiguchi Y, Noguchi T, Takahashi Y, Liu Q, Oguru S, Toyoda K, Uemura M, leiri S, Tomikawa M, Hashizume M, Fujie M. Development of a robotic system with six degrees of freedom robotic tool manipulators for single port surgery. Int J Med Robot. [Epub ahead of print],2014
- 43) Taguchi T, Kobayashi H, Kanamori Y, Segawa O, Yamataka A, Sugiyama M, Iwanaka T, Shimajima N, Kuroda T, Nakazawa A, Oda Y, Miyoshi K, leiri S. Isolated Intestinal Neuronal Dysplasia Type B (IND-B) in Japan, Results from a Nationwide Survey. Pediatr Surg Int. 30(8):p815-22,2014
- 44) Koreeda Y, Obata S, Nishio Y, Miura S, Kobayashi Y, Kawamura K, Souzaki R, leiri S, Hashizume M, Fujie MG. Development and testing of an endoscopic pseudo-viewpoint alternating system. Int J Comput Assist Radiol Surg. [Epub ahead of print],2014
- 45) Kobayashi Y, Hamano R, Watanabe H, Koike T, Hong J, Toyoda K, Uemura M, leiri S, Odaira T, Hashizume M, Fujie MG. Preliminary in vivo evaluation of a needle insertion manipulator for central venous catheterization. Robomech Journal. [Epub ahead of print], 2014
- 46) Uemura M, Tomikawa M, Kumashiro R, Miao T, Souzaki R, leiri S, Ohuchida K, Lefor AT, Hashizume M. Analysis of hand motion differentiates expert and novice surgeons. J Surg Res. 188(1):8-13, 2014
- 47) Uemura M, Tomikawa M, Nagao Y, Yamashita N, Kumashiro R, Tsutsumi N, Ohuchida K, leiri S, Ohdaira T, Hashizume M. Significance

- of metacognitive skills in laparoscopic surgery assessed by essential task simulation. Minim Invasive Ther Allied Technol. 23(3):165-72,2014
- 48) 家入里志, 橋爪誠. 特集:ロボット手術とハイブリッド手術室 ロボット手術のトレーニング. 消化器外科:ヘルス出版. 15-22, 2014
- 49) 家入里志, 橋爪誠. 本邦におけるロボット手術の導入と今後の展望. 日本コンピュータ外科学会雑誌. 15 (4), 2014
- 50) 家入里志, 小幡聡, 神保教広, 宮田潤子, 田口智章. “特集 基本を教えて! 小児慢性便秘症” 「外科治療の適応と実際」. 小児外科. 46(9): 962-5, 2014
- 51) 永田公二, 小幡聡, 吉丸耕一郎, 神保教広, 宮田潤子, 家入里志, 田口智章. ビジュアル小児外科疾患のフォローアップ・プログラム 手術直後から遠隔期の問題点「遠隔期における全結腸型 Hirschsprung 病患者的諸問題」. 小児外科. 46(11), 2014
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし
- 参考文献等の添付:
1) 対象疾患であるH病について
2) 本調査用症例調査票

添付書類 1)

Hirschsprung病について

1) 疾患概念

ヒルシュスブルグ病（H病）は肛門から連続性に腸管の神経節細胞が欠如した先天性疾患で、新生児期から小児期まで急性の腸閉塞や重症便秘として発症する。H病の診断ならびに治療における一定のコンセンサスは得られているものの、いまだ各施設において統一されていないというのが現状である。特に術式に関しては、これまでに多数の術式が考案され、年代毎に変遷してきたが、それぞれに長所短所があるため、各施設において施行術式が異なっているのが現状である。また、経験症例数が少ない施設においては、稀な病型では確定診断までに時間を要することもあるが、H病患者では、敗血症を伴う重篤な腸炎を発症し、不良な転帰を辿ることもあり、診断までのプロセスならびに手術前後の管理についても留意すべき点がある。さらに、全小腸に病変が及ぶ病型では機能的短腸症となり、外科的治療の他に嚴重な栄養管理を要し、臓器移植の適応となることがあるが、遺伝子・染色体異常、合併奇形を伴うような症例とともに、各施設における経験症例数は少ないため、各施設においてこれらを詳細に検討することは困難である。

2) 疫学

発生頻度は約5000出生に1例と言われており、男女比では3～3.5：1と男児に多く、9割以上が体重2500g以上の成熟児である。家族発生率は約3%であり、合併奇形の頻度は10～15%程度で、ダウン症と心奇形の合併が多い。長域型では家族内発生と合併奇形の頻度が高くなり、女児の割合も増加する。

3) 分類

無神経節腸管の範囲により分類されるが、完全には統一されていない。Shortとlongの2つに大きく分類されている場合が多い。注腸造影検査により判定する。

短域無神経節症（Short segment aganglionosis）（78.3%）

：S状結腸以下のもの

rectal aganglionosis（25.6%）

：直腸に限局しているもの（このうちcaliber changeのみられない短いものをultra-shortと呼ぶ場合がある

rectosigmoid aganglionosis（52.7%）

：S状結腸までのいわゆるclassical Hirschsprung病と呼ばれる最も頻度の高いタイプ

長域無神経節症（long segment aganglionosis）（21.7%）

：S状結腸を超えて口側に及ぶ範囲の長いもの

上行結腸まで（12%）

total colon aganglionosis（4.5%）

：全結腸および回腸末端より口側30cmまでのもの
extensive aganglionosis (5.2%) : 小腸広域に及ぶもの

4) 診断

腹部単純X線検査、注腸検査、直腸肛門内圧検査および直腸粘膜生検による組織化学検査でほぼ診断は確定される。

5) 治療

H病の診断が確立すれば手術が必須となる。浣腸、洗腸や肛門ブジーなどの保存的な治療により排便のコントロールが可能であれば生後3～4か月頃に一期的根治手術が施行される。排便コントロールが困難な症例では一時的に人工肛門を造設することもある。

根治手術は蠕動運動機能の障害された肛門側の無神経節腸管を切除し、口側の正常腸管を肛門に pull throughする術式が行われる。基本的根治術式としては、Swenson法 (pull through)、Duhamel法 (retrorectal pull through)、Soave法 (endorectal pull through) があり、実際は改良された術式 (変法) が用いられている。また近年では経肛門的一期的手術も用いられ、腹腔鏡も種々の術式で補助的に使用されている。その他、total colon aganglionosis以上の長域の症例ではMartin法や木村法 (右結腸パッチ法) が行われる。

6) 予後

通常有病型のH病では、手術成績は良好で、ほぼ満足した成績が得られているが、術後腸炎の発生頻度が15%程度であり、予後を規定する重要な因子である。extensive aganglionosisでは排便状態や栄養管理上から、いまだに予後良好とはいえない。

添付書類 2)

厚生労働科学研究費補助金：難治性疾患克服研究事業

「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドライン
の確立に関する研究」に関する研究班

Hirschsprung 病の診療のガイドライン作成に関する全国アンケート調査

症例調査票(一次調査票)

施設名 (診療科名を含む正式名称)	
調査票作成日	2015年 月 日
調査票記載者	

下記の()内に症例を記入下さい。

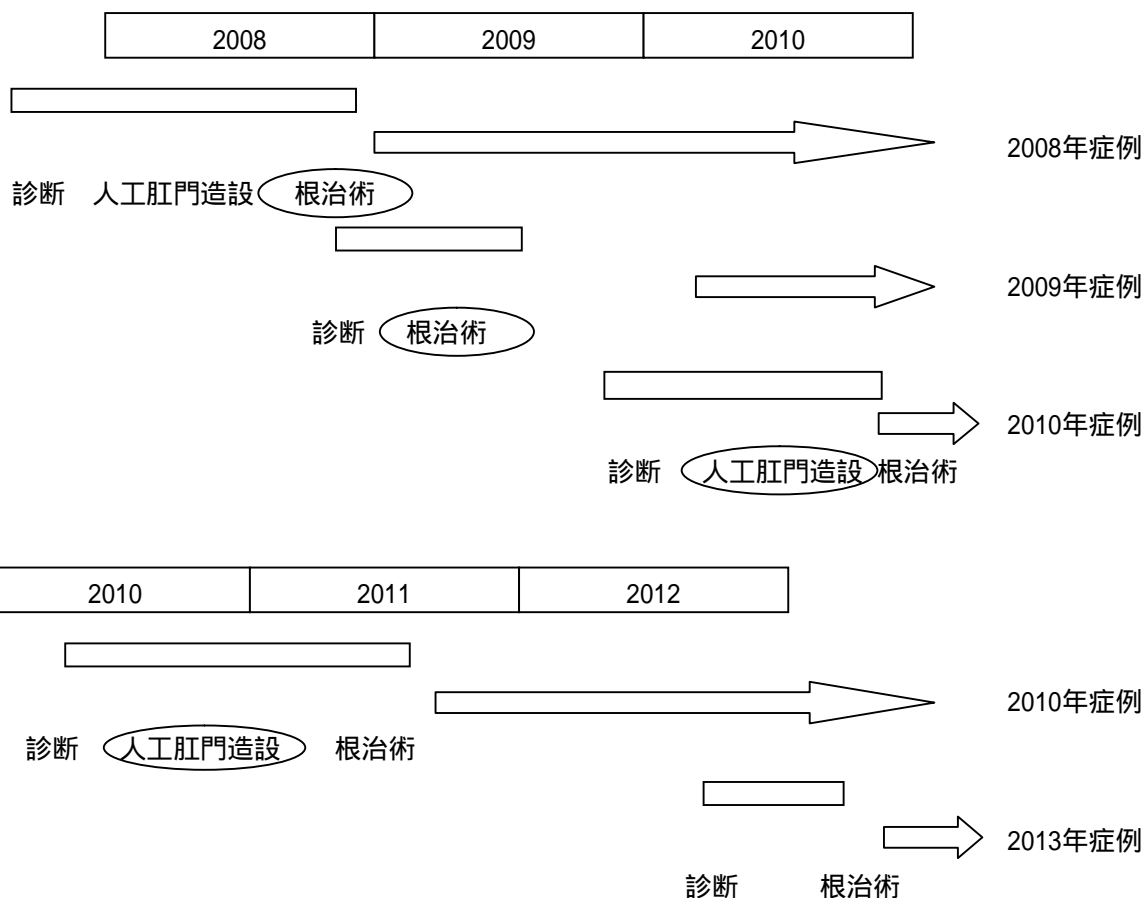
- 2008年1月1日 2012年12月31日(5年間)に
貴施設で経験したHirschsprung病症例数

– 2008年	()例
– 2009年	()例
– 2010年	()例
– 2011年	()例
– 2012年	()例
計	()例

*症例のカウント方法

以下の法則にしたがってください。

2008年1月1日 2012年12月31日の期間に根治術もしくは人工肛門造設（腸瘻造設）を行った症例をカウントしてください



質問にご回答戴き、誠にありがとうございました。

研究事業

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含する
ガイドラインの確立に関する研究」

課題番号 H26-難治等（難）-一般-045

研究代表者：田口 智章

担当：家入 里志、事務局：山崎 智子

〒812-8582 福岡市 東区馬出3 - 1 - 1

九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野

TEL 092-642-5573 FAX 092-642-5580

E-mail ped-surg@pedsurg.med.kyushu-u.ac.jp

ご質問等、ございましたら上記まで御連絡お願い致します。

本調査用症例調査票（二次調査票）

厚生労働科学研究費補助金：難治性疾患克服研究事業

「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドライン
の確立に関する研究」に関する研究班

Hirschsprung 病の診療のガイドライン作成に関する全国アンケート調査

症例調査票（二次調査票）

施設名 (診療科名を含む正式名称)	
施設内管理番号 (カルテ番号・患者IDは 書かないでください)	内容の照会時に用います。貴施設内で患者様を特定できるように管理番号を定めてください。 (例:九大-01) 施設内管理番号と症例の対象表は貴施設で厳重に管理してください。
調査票作成日	2015年 月 日
調査票記載者	

注意事項

- ・WEB SITEにアクセスの上ご回答ください
- ・記入後は必ずプリントアウトして各施設で保管してください。
- ・日付は西暦でご記入ください(例:2015/4/1)
- ・該当する項目の にチェックをつけてください
- ・「複数選択」と書いていない場合は1つだけ選択してください
- ・患者のIDや氏名など個人を特定できる情報は記載しないでください

症例の概要

出生日(西暦)	年	月	
在胎週数	在胎	週	日
出生体重	g		
初回入院年 (西暦)	年		
性別	¹ 男	² 女	

家族歴・合併奇形

家族歴	¹ あり	² なし						
家族歴内容 (複数選択可)	¹ 両親	² 同胞	³ おじおば	⁴ 祖父母	⁵ その他(内容)			
低身長 (診断時)	¹ あり	² なし						
Down症	¹ あり	² なし						
染色体異常 (Down症以外)	¹ (内容)				² なし			
心奇形	¹ あり	² なし						
心奇形内容 (複数選択可)	ASD	VSD	PDA	TOF	ECD	TGA	PS	CoA
	TAPVR	PAPVR	DORV	Ebstein	左上大静脈	PH	MR	
	肺動脈弁上部狭窄	卵円孔開存	AS					
合併奇形 (中枢神経・ 頭頸部) (複数選択可)	精神発達遅滞	Ondine's curse	脳性麻痺	小頭症	脳梁低形成	口蓋裂	口唇裂	副耳
	低位耳介	顔貌異常	先天性白内障	他の中枢神経・頭頸部合併奇形()				
合併奇形 (呼吸器) (複数選択可)	声門下狭窄	気管軟化症	気道狭窄	先天性横隔膜ヘルニア				
	他の呼吸器合併奇形()							
合併奇形 (消化器) (複数選択可)	GER	HPS	先天性十二指腸狭窄	先天性十二指腸閉鎖	回腸閉鎖	腸回転異常症	胎便性腹膜炎	
	メッケル憩室	S状結腸捻転	直腸狭窄	肛門狭窄	鎖肛	輪状膵	多脾症	遺伝性球状赤血球症(脾腫)
	膵管胆道合流異常症	内ヘルニア	他の消化器合併奇形()					

合併奇形 (泌尿・生殖器) (複数選択可)	水腎症 VUR 多発腎嚢胞 腎欠損 尿管瘤 膈中隔 膈閉鎖症 尿道下裂 二分陰囊 陰茎低形成 他の泌尿・生殖器合併奇形 ()
合併奇形 (四肢・骨格・体表) (複数選択可)	四肢奇形 側弯症 二分脊椎 半椎体、股関節脱臼 脊髄髄膜瘤 鼠径ヘルニア 臍ヘルニア 他の四肢・骨格・体表合併奇形 ()
合併奇形	他の合併奇形 ()

術前検査

注腸造影	¹ 施行	² 未施行
直腸肛門内圧検査 (生後1ヶ月未満時は 日数記入)	¹ 施行 施行年齢(歳	² 未施行 ヶ月 日)
直腸粘膜生検 (AchE染色)	¹ 施行	² 未施行
直腸全層生検	¹ 施行	² 未施行
開腹時組織検査(生 検及び切除標本を 含む)	¹ 施行	² 未施行
遺伝子検査	¹ 施行	² 未施行
その他	¹ 施行(内容)	² 未施行

確定診断時期

診断確定時期 (生後からの年齢)	歳 ヶ月 日
---------------------	--------

原因遺伝子検索

遺伝子検索	¹ 施行	² 未施行
RET (receptor tyrosine kinase protooncogene)	¹ 異常あり	² 異常なし
GDNF (glial cell line derived neurotrophic factor)	¹ 異常あり	² 異常なし
NTN (neutiturin)	¹ 異常あり	² 異常なし
ENDR (endothelin-B receptor gene)	¹ 異常あり	² 異常なし
END3 (endothelin-3 gene)	¹ 異常あり	² 異常なし
ECE-1 (endothelin converting enzyme - 1)	¹ 異常あり	² 異常なし
Sox-10 (gene for a transcription factor)	¹ 異常あり	² 異常なし
SIP-1 (smad interacting protein - 1)	¹ 異常あり	² 異常なし
L1CAM	¹ 異常あり	² 異常なし
その他	遺伝子名()	¹ 異常あり ² 異常なし

人工肛門

人工肛門造設	¹ 施行	² 未施行								
人工肛門造設時期	生後	歳	ヶ月	日						
人工肛門造設部位 (複数選択可)	¹ S状結腸	² 下行結腸	³ 脾弯曲	⁴ 横行結腸	⁵ 肝弯曲	⁶ 上行結腸	⁷ 盲腸	⁸ 回腸	⁹ 空腸	¹⁰ その他

術前腸炎

術前腸炎の既往	¹ あり	² なし	
起炎菌検索	¹ あり(菌名)	² なし

根治術

根治術時期	生後	歳	ヶ月	日
根治術時体重	g			
根治術術式 * 本来の根治術としては、肛門から排便が得られる状態にしていることですが、今回は経腸栄養を改善させる術式として腸管延長術 (STEP、 Bianchi) Zeegler法、小腸移植も追加することといたします。	<ol style="list-style-type: none"> 1 Transanal endorectal pull through 2 Transanal endorectal pull through (Prolapsing) 3 Z型 4 Duhamel 5 Duhamel-Sulamaa 6 Martin 7 木村 (右結腸パッチ) 8 木村 (右結腸パッチ) + Z型 9 右結腸パッチ + Z型 10 Boley法 (右結腸パッチ + Soave) 11 Soave 12 Soave + 伝田 13 その他のSoave変法 14 Swenson 15 Swenson変法 16 Rehbein 17 後方三角弁 18 Lynn 19 括約筋切開 20 直腸筋切除 21 内肛門括約筋切除 22 STEP法 23 Bianchi法 24 Zeegler法 25 小腸移植 26 待機中 (術前) 27 術前死亡 28 施行せず 29 未定 30 その他 			
その他の術式の場合は詳細を記載				
Linear Staplerの使用	1 あり	2 なし		
腹腔鏡の併用	1 あり	2 なし		
TAEPTの場合の 粘膜抜去開始の 部位 *Prolapsing法の場合は 口側から行い歯状線の 口側のどの部位まで 行ったか	1 歯状線直上	2 歯状線から3mm		
	3 歯状線から5mm	4 歯状線から1cm		
	5 歯状線から ()cm (具体的に記載)			

Aganglionosis の範囲	<ol style="list-style-type: none"> 1 腹膜翻転部以下の下部直腸のみ 2 腹膜翻転部より口側の上部直腸からS状結腸まで 3 S状結腸を越えて口側に及ぶもの (下行結腸より上行結腸まで) 4 全結腸(回腸終末部より口側30cmまでを含む) 5 小腸広範に及ぶもの
3及び5に該当するものは正確な部位を記載	(例:回盲部より150cm口側、トライツより60cm肛門側)

合併症

術後早期(術後1ヶ月未満)合併症 (複数選択可)	<ol style="list-style-type: none"> 1 出血 2 腸炎 3 便失禁 4 縫合不全 5 瘻孔形成 6 イレウス 7 肛門狭窄 8 隔壁癒合 9 その他(内容)
術後晚期(術後1ヶ月以降)合併症 (複数選択可)	<ol style="list-style-type: none"> 1 出血 2 腸炎 3 便失禁 4 縫合不全 5 瘻孔形成 6 イレウス 7 肛門狭窄 8 隔壁癒合 9 その他(内容)

再根治術

根治術時期	生後	歳	ヶ月	日
根治術時体重	g			
根治術術式 * 本来の根治術としては、肛門から排便が得られる状態にしていることですが、今回は経腸栄養を改善させる術式として腸管延長術 (STEP、 Bianchi) Zeegler法、小腸移植も追加することといたします。	<ol style="list-style-type: none"> 1 Transanal endorectal pull through 2 Transanal endorectal pull through (Prolapsing) 3 Z型 4 Duhamel 5 Duhamel-Sulamaa 6 Martin 7 木村 (右結腸パッチ) 8 木村 (右結腸パッチ) + Z型 9 右結腸パッチ + Z型 10 Boley法 (右結腸パッチ + Soave) 11 Soave 12 Soave + 伝田 13 その他のSoave変法 14 Swenson 15 Swenson変法 16 Rehbein 17 後方三角弁 18 Lynn 19 括約筋切開 20 直腸筋切除 21 内肛門括約筋切除 22 STEP法 23 Bianchi法 24 Zeegler法 25 小腸移植 26 待機中 (術前) 27 術前死亡 28 施行せず 29 未定 30 その他 			
その他の術式の場合は詳細を記載				
Linear Staplerの使用	1 あり	2 なし		
腹腔鏡の併用	1 あり	2 なし		
TAEPTの場合の 粘膜抜去開始の 部位 *Prolapsing法の場合は 口側から行い歯状線の 口側のどの部位まで 行ったか	1 歯状線直上	2 歯状線から3mm		
	3 歯状線から5mm	4 歯状線から1cm		
	5 歯状線から ()cm (具体的に記載)			

術後経過

術後経過	¹ 生存	² 死亡
死亡時術後経過年月数	術後 年 ヶ月 (日) (再根治術例は再根治術後の経過年月数を記載) (1ヶ月未満死亡時は日数を記載)	
死因(具体的に) (複数選択可)	腸炎 敗血症 肝不全 心不全(心奇形による) その他()	

質問にご回答戴き、誠にありがとうございました。

研究事業

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」

課題番号 H26-難治等(難)-一般-045

研究代表者: 田口 智章

担当: 家入 里志、事務局: 山崎 智子

〒812-8582 福岡市 東区馬出3-1-1

九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野

TEL 092-642-5573

FAX 092-642-5580

E-mail ped-surg@pedsurg.med.kyushu-u.ac.jp

ご質問等、ございましたら上記まで御連絡お願い致します

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

腹部リンパ管疾患（リンパ管腫・リンパ管腫症）

研究分担者 藤野 明浩 慶應義塾大学小児外科 講師
小関 道夫 岐阜大学小児科 助教
上野 滋 東海大学小児外科 教授
岩中 督 東京大学小児外科 教授
森川 康英 慶應義塾大学小児外科 講師
野坂 俊介 国立成育医療研究センター放射線診断部 部長
松岡 健太郎 国立成育医療研究センター病理診断部 医長
木下 義晶 九州大学小児外科 准教授

【研究要旨】

[研究目的] 腹部リンパ管疾患分担班の目的は以下の3点である。1、腹部リンパ管疾患の診療ガイドラインの作成。2、腹部リンパ管疾患の重要臨床課題に対する調査研究。3、小児慢性特定疾患指定への準備および対応

[研究進捗状況] 3年計画の1年目として予定通りの進行状況である。1、ガイドライン作成組織の編成、SCOPE作成がなされシステマティックレビュー作業が進行中。2、調査研究課題が設定され調査項目が選定された。Web登録システム構築作業中で年度内に完成し、来年度調査を開始する見込み。3、小児慢性特定疾患の慢性呼吸器疾患としてリンパ管腫・リンパ管腫症が新たに認定された（平成27年1月）。

[結論] 当初予定通りの進捗状況であり、臨床上非常に有益な情報提供がなされると同時に国民の疾患への理解の糸口を見いだすことが期待される。

研究協力者

出家 亨一（東京大学）

A. 研究目的

- 1 腹部リンパ管疾患の診療ガイドラインの作成
- 2 腹部リンパ管疾患の重要臨床課題に対する調査研究
- 3 小児慢性特定疾患指定への準備および対応

小児期からの希少難治性消化管疾患は、H類縁、H病、非特異性多発性小腸潰瘍症、先天性

吸収不全症、仙尾部奇形腫、腹部リンパ管腫など、胎児期・新生児期や小児期に発症し成人に至る慢性的な経過をとるものが多い。これらの疾患は特定疾患の4条件を満たしているが未指定であるため診断基準や重症度分類や治療のガイドラインの確立が急務である。腹部リンパ管腫及び関連疾患には感染により急性腹症を来とし、長期間の蛋白漏出や腸閉塞による成長障害をきたす難治性症例が存在する。当分担研究は、5年来厚生労働科研究費難治性疾患克服研究事業で進まれてきたいくつかの難治性疾患研究

(平成21-23年度難治性疾患等克服研究事業「日本におけるリンパ管腫患者(特に重症患者の長期経過)の実態調査及び治療指針の作成に関する研究」藤野班、平成24-25年度「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」田口班、平成24-25年度「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究班」小関班)を再編したもののひとつに相当し、主に小児において腹部に生じることがある疾患の一つである、リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)、リンパ管腫症・ゴーハム病、そして乳び腹水を研究対象とする。これらはいずれも稀少疾患であり難治性である。現時点で得られる情報を集積し、診療ガイドラインを作成することは非常に意義があり、これを大目的のひとつとする。

また同時に、国内でこれらの疾患診療において、現時点の情報では解答の得られないどのような問題があるかを検討した上で、実際の診療がどのように行われているかについてアンケート調査を行い、症例の集積により解答を求めるといった調査研究を行うことをもうひとつの目的とする。

また新たに小児慢性特定疾患としてリンパ管腫・リンパ管腫症が指定される機会が得られていたが、そのための診断基準作成作業、また必要な提言を行い、行政側と折衝を行い、小児慢性特定疾患指定への準備を行うことも分担研究班の主要な目的となった。

B. 研究方法

1, ガイドラインの作成は基本的にMindsの診療ガイドライン作成の手引き2014に則って行っている。すなわち、分担研究者を中心としてガイドライン作成チームが編成され、SCOPEを作成の上、システマ

ティックレビューを行い、その結果に沿ってガイドライン作成へと進む。3年の研究期間内に完成したガイドラインを関係各学会の承認、パブリックコメントも集めたうえで公開する。

対象の中心となっているリンパ管腫、リンパ管腫症については、他に頸部・胸部の難治性疾患研究班(臼井班)「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」において頸部・胸部の呼吸障害を生じる症例に対する診療ガイドライン作成をおこなっており、腹部と頸部・胸部のガイドライン作成は作業時期を揃えて進められる。また、形成外科医、放射線科医が中心となっている三村班「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」においては軟部・体表における診療ガイドラインを作成しつつあるため、これら3つの整合性につき配慮がなされている。いずれも完成時期は2016年度末が目標である。

2, 一方、ガイドライン作成作業において重要臨床課題が検討されるが、そこでは実際に文献を参照しても正解を得られない様々な問題が挙げられることとなる。本研究班ではそれらの課題につき回答を求めることを目的としてWeb登録システムによる症例調査研究を行う。調査対象は日本小児外科学会会員施設、その他関連する各学会へ依頼を行い、登録医の認証を行った上でログイン可能とするシステムを用い、腹部のリンパ管腫、リンパ管腫症患者につき連結可能匿名化にて臨床情報に関する調査を行う。web調査には既に稼働している「リンパ管疾患情報ステー

ション」の研究者向けページを用いる。

当研究についてはすでに中心となる国立成育医療研究センター（承認番号：596）、慶應義塾大学医学部（承認番号：20120437）にて倫理審査を経ている。

- 3、小児慢性特定疾患の診断基準作成においては先行する研究班においてすでに吟味がなされており、小児慢性特定疾患事業の主旨と整合性が取れるように改編する作業を行う。また生ずる問題に対して研究班にて協議の上対応する。

C. 研究結果

- 1、ガイドライン作成メンバー及びシステムティックレビュー作業メンバーが決定した（別紙1）。重要臨床課題については5月から7月にかけて主にメール審議にて話し合いを進め、10あまりの臨床課題より4つのクリニカルクエスチョンを選定した。

CQ1：腹部リンパ管腫に硬化療法は有用か？

CQ2：臨床症状の乏しい腹部リンパ管腫は治療すべきか？

CQ3：難治性乳び腹水に対して有効な治療は何か？

CQ4：腹部リンパ管腫における合併症はどのようなものか？

同時にSCOPEの作成を進め平成26年末にはSCOPEは完成した（別紙2）。文献検索については日本医学図書館協会と文献検索に関する条件につき覚え書きを交わし検索作業が開始されている。

- 2、調査研究課題については前研究班「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」においてすでにガイドライン用CQ選定作業が開始されており、同時に診療上ヒントになると考えられる調査課題は以下の32項目が選定されていた。

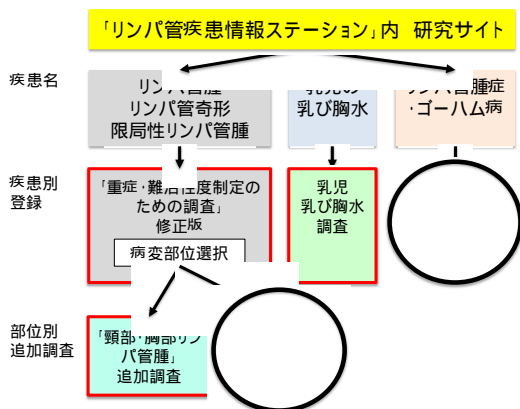
-
- 1、腹部リンパ管腫の種類と頻度は？
 - 2、腹部リンパ管腫の難治性度の評価・診断基準は？
 - 3、腹部リンパ管腫と診断した根拠は？
 - 4、腹部リンパ管腫の症状・合併症は何か？
 - 5、臨床症状、臨床所見と難治度は関連するか？
 - 6、腹部リンパ管腫の画像診断にはMRIを行うべきか？
 - 7、腹部リンパ管腫のフォローはMRIで行うべきか？
 - 8、腹部リンパ管腫の診断（病態の把握）に用いられる検査は？
 - 9、臨床検査所見と難治度は関連するか？
 - 10、腹部リンパ管腫の治療に手術は有用か？
 - 11、腹部リンパ管腫の手術に腹腔鏡手術を積極的に導入するべきか？
 - 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？
 - 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なっているか？
 - 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か？ 28、腹部リンパ管腫による死亡数はどれくらいか？ 29、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？ 30、腹部リンパ管腫のある患児の成長はどうなっているのか？ 31、出生時身長体重は？（体重はあてにならない？） 32、治療時の身長体重は？（体重はあてにならない？）

本年度はこれらのquestionに対する回答を得ることを目的とした調査項目の選定が行われた（別紙3）。

調査項目は本年度内にウェブ登録システムとして構築されて、他の研究班（臼井班）における頸部・胸部の調査と同時に平成27年度の幕開けとともに調査が開始となる予定である。各調査と平成22-23年度に行われた「重症・難治性診断基準作成のための調査」との関係は以下の図の通りである。

腹部リンパ管疾患調査研究構図



小児慢性特定疾患の新規呼吸器疾患として「リンパ管腫・リンパ管腫症」が認定された。診断基準はそれぞれの疾患境界を明確にしないものとした。これは既に平成27年1月に発効している（意見書：資料4）。

<リンパ管腫・リンパ管腫症診断基準>

リンパ管腫・リンパ管腫症とは、「1～複数のリンパ嚢胞もしくは拡張したリンパ管が病変内に集簇性（しゅうぞくせい）もしくは散在性に存在する腫瘍性病変註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註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。

（註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。

（註2）：病変よりリンパ液の漏出を認める場合も含む 病理組織検査を必須とする。ただし、実施が困難な場合、単純エックス線写真、CT、MRIの所見を総合して診断する

D. 考察

当分担研究班は平成25年度以前のリンパ管腫、リンパ管腫症の実態調査研究を継承して結成された。小児の腹部リンパ管疾患の情報を集積して総括する作業が順調に進んでいる

E. 結論

小児の腹部リンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーハム病、乳び胸水）について初めて大規模な調査研究が始められた。先行する研究のアドバンテージを生かして、スムーズな1年目の進捗が得られた。小児慢性特定疾患として新たにリンパ管腫・リンパ管腫症が認定され、2015年1月より施行された。当疾患が広く国民に理解された第一歩であると考え。残り2年の研究期間を加えて、ガイドライン作

成、調査研究とともに完成する見込みであり、今後が期待される。

F . 研究発表

1 . 論文発表

藤野明浩 , 高橋信博 , 石濱秀雄 , 藤村匠 , 加藤源俊 , 富田紘史 , 淵本康史 , 星野健 , 黒田達夫 : 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(2): 105-110, 2014

藤野明浩 , 森定徹 , 梅澤明弘 , 黒田達夫 : ヒトリンパ管腫モデル動物の作成 . 小児外科 46(6):635-638, 2014.

藤野明浩 , 上野滋 , 岩中督 , 木下義晶 , 小関道夫 , 森川康英 , 黒田達夫 : リンパ管腫 . 小児外科 46(11):1181-1186, 2014.

Budiant IR, Tan HL, Kinoshita Y, Tamba RP, Ieiri S, Taguchi T. Role of laparoscopy and ultrasound in the management of “impalpable testis” in children. Asian J Surg 37: 200-204, 2014

Yuniartha R, Aratas FS, Nagata K, Kuda M, Yanagi Y, Esumi G, Yamaza T, Kinoshita Y, Taguchi T. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell transplantation in a nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia rat model. Pediatr Surg Int 30: 907-914, 2014

Kinoshita Y, Tanaka S, Souzaki R, Miyoshi K, Kohashi K, Oda Y, Nakatsura T, Taguchi T. Glypican 3 Expression in Pediatric Malignant Solid Tumors. Eur J Pediatr Surg 25: 138-144, 2015

Budianto IR, Obata S, Kinoshita Y, Yoshimaru K, Yanagi Y, Miyata J, Nagata K, Ieiri S, Taguchi

T. Reevaluation of Acetylcholinesterase Staining for the Diagnosis of Hirschsprung’s Disease and Allied Disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Dec 16. [Epub ahead of print]

2 . 学会発表

Michio Ozeki, Tomohiro Hori, Kaori Kanda, Eiko Matsui, Toshiyuki Fukao, Naomi Kondo, Kentaro Matsuoka, Shunsuke Nosaka, Akihiro Fujino, Tatsuo Kuroda, Nationwide Study of Lymphangiomas and Gorham-Stout disease in Japan. The 20th International Workshop of the International Society for the Study of Vascular Anomalies (2014年4月2日,メルボルン,オーストラリア)

高橋正貴 , 藤野明浩 , 黒田達夫 , 他 . 難治性リンパ管腫症 (lymphangiomas) の集学的治療における外科の役割 . 第114回日本外科学会学術集会 (2014年4月3日,京都)

彦坂信 , 金子剛 , 長島隼人 , 藤野明浩 . 顔面リンパ管腫の手術経験 . 第57回日本形成外科学会総会・学術集会 (2014年4月9-11,長崎)

小関道夫 , 堀友博 , 神田香織 , 加藤善一郎 , 深尾敏幸 , 松岡健太郎 , 野坂俊介 , 藤野明浩 , 黒田達夫 : リンパ管腫症・ゴーハム病症例の全国調査報告 . 第117回日本小児科学会学術集会 (2014年4月13日 愛知)

藤野明浩 , 黒田達夫 , 他 . 我が国における「リンパ管腫」と「ISSVA分類におけるリンパ管奇形」の現況 . 第51回日本小児外科学会学術集会 (2014年5月10日,大阪)

小関道夫 , 堀友博 , 神田香織 , 加藤善一

郎, 深尾敏幸, 松岡健太郎, 野坂俊介, 藤野明浩, 黒田達夫: リンパ管腫症・ゴーハム病症例の全国調査報告. 第51回日本小児外科学会学術集会 (2014年5月10日 大阪)

小関道夫, 堀友博, 神田香織, 川本典生, 加藤善一郎, 深尾敏幸: 当科における乳児血管腫に対するプロプラノロール療法の臨床的検討 第114回日本皮膚科学会 (2014年5月29日 京都)

藤野明浩, 青木一憲, 黒田達夫, 他. 急性呼吸障害を生じた頸部・縦隔リンパ管腫症例の検討. 第28回日本小児救急医学会学術集会 (2014年6月7日, 横浜)

小関道夫, 堀友博, 神田香織, 加藤善一郎, 深尾敏幸, 松岡健太郎, 野坂俊介, 藤野明浩, 黒田達夫: リンパ管腫症・ゴーハム病症例の全国調査報告. 第51回日本小児外科学会学術集会 (2014年7月18日 大阪)

小関道夫, 堀友博, 神田香織, 加藤善一郎, 深尾敏幸, 松岡健太郎, 野坂俊介, 藤野明浩, 黒田達夫: リンパ管腫症・ゴーハム病症例の全国調査報告. 血管腫血管奇形研究会 (2014年7月20日 松本)

小関道夫, 堀友博, 神田香織, 川本典生, 加藤善一郎, 深尾敏幸: 当科における乳児血管腫に対するプロプラノロール療法の臨床的検討 第114回日本皮膚科学会 (2014年5月29日 京都)

Michio Ozeki, Tomohiro Hori, Kaori Kanda, Eiko Matsui, Toshiyuki Fukao, Naomi Kondo, Kentaro Matsuoka, Shunsuke Nosaka, Akihiro

Fujino, Tatsuo Kuroda, Nationwide Study of Lymphangiomas and Gorham-Stout disease in Japan. 第56回日本小児血液がん学会(2014年11月30日, 岡山)

高橋正貴, 松岡健太郎, 小関道夫, 藤野明浩, 他. リンパ管関連疾患診断基準策定のための臨床病理学的検討. 第103回日本病理学会総会 (2014年4月25日, 広島)

松岡健太郎, 高橋正貴, 藤野明浩, 他. リンパ管奇形(Lymphatic malformation)の病理学的鑑別. 第34回日本小児病理研究会 (2014年9月6日, 岡山)

松岡健太郎, 高橋正貴, 野坂俊介, 他. 縦隔腫瘍の一例. 第128回関東東海地区小児病理カンファレンス (2014年6月20日, 東京)

木下義晶. 新生児の難治性良性腫瘍の現状と展望 奇形腫. 第32回周産期学シンポジウムプレコングレス 奇形種 (平成26年2月7-8日 福岡)

木下義晶, 代居良太, 川久保尚徳, 宗崎良太, 田口智章. 小児の難治性の良性腫瘍に対する治療戦略 難治性小児胚細胞腫瘍の解析と治療戦略. 第113回日本外科学会 (平成26年4月3日-5日 京都)

木下義晶, 江角元史郎, 宗崎良太, 永田公二, 林田真, 家入里志, 田口智章. 新生児外科手術における臍部アプローチ. 第51回日本小児外科学会 (平成26年5月8日-10日 大阪)

3. その他

講演

藤野明浩. リンパ管腫・血管腫. 第30回日

本小児外科学会卒後教育セミナー（2014年5月
11日，大阪）

特集

日経メディカル 「複数の診療科で遭遇し
うる「リンパ管腫症」の実像」（小関道夫）

2014/7/25掲載

[http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/re
port/201407/537642.html](http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201407/537642.html)

G．知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

仙尾部奇形腫

研究分担者 田尻 達郎 京都府立医科大学大学院医学研究科小児外科学 教授
臼井 規朗 大阪府立母子保健医療センター小児外科 部長
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
左合 治彦 成育医療研究センター周産期・母性診療センター センター長
野坂 俊介 成育医療研究センター放射線診療部 部長
米田 光宏 大阪市立総合医療センター小児外科 部長
宗崎 良太 九州大学病院先端医工学診療部 助教

【研究要旨】

仙尾部奇形腫とは、仙骨の先端より発生する奇形腫であり、時に巨大となり、多量出血、高拍出性心不全やDICの原因となり、致命的となることがある。また急性期を脱し、腫瘍切除に至っても、長期的にみて再発、悪性転化や排便障害・排尿障害・下肢の運動障害などが発症する症例もある。しかし、本疾患ではその希少性から、これまで明確な診療指針がなく、適正な医療政策のために、適切な重症度分類や診断治療ガイドラインの確立が急務である。本研究班は厚生労働科学研究費難治性疾患等克服研究事業「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」のなかの一環であり、仙尾部奇形腫に関して、先行研究「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」（H23 - 難治 - 一般 - 042）の結果をうけて、3年間の間に「重症度分類に基づく診療ガイドラインの確立と情報公開」を行うことを目的とする。

ガイドライン作成の流れとしては、SCOPEをMINDSに基づいて作成しCQを設定、5名のガイドライン作成チームと、7名のシステマティックレビューチームにより、ガイドライン案を作成し、public opinion求めて関係者を集めた公聴会を経て、最終的に学会の認定を得て確立させる予定である。

仙尾部奇形腫は、周産期治療の成績向上により患児の長期生存が得られるようになった現在になって、遠隔期合併症の存在などが臨床上クローズアップされるようになってきた。そのような事実を背景に施行される仙尾部奇形腫に関する診断治療ガイドラインの作成は、我が国初の試みであり、その臨床的価値、医療政策的意義は、極めて大であり、患児の予後の改善と医療経済の節約につながると考えられる。

研究協力者

文野 誠久（京都府立医科大学）

東 真弓（京都府立医科大学）

加藤 稲子（埼玉医科大学総合医療センター）

左 勝則（国立成育医療研究センター）
杉浦 崇浩（静岡済生会総合病院）
難波 文彦（埼玉医科大学総合医療センター）

A．研究目的

仙尾部奇形腫とは、仙骨の先端より発生する奇形腫で、臀部より外方へ突出または骨盤腔内・腹腔内へ進展し、充実性から嚢胞性のものまで様々な形態をとる。尾骨の先端に位置する多分化能を有する細胞（Hensen's node）を起源として発生すると考えられており、3胚葉由来の成分を含むため、骨・歯牙・毛髪・脂肪・神経組織・気道組織・消化管上皮・皮膚などあらゆる組織を含むことがある。腫瘍が巨大になる場合も多く、多量出血、高拍出性心不全やDICの原因となり、致死的となることがある。また急性期を脱し、腫瘍切除に至っても、長期的にみて再発、悪性転化や排便障害・排尿障害・下肢の運動障害などが発症する症例もある。

しかし、本疾患ではその希少性から、これまで明確な診療指針がなく、適正な治療および医療政策のために、適切な重症度分類や診断治療ガイドラインの確立が急務である。

本研究班は厚生労働科学研究費難治性疾患等克服研究事業「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」（代表：田口智章）のなかの一班であり、仙尾部奇形腫に関して、先行研究「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」（H23 - 難治 - 一般 - 042）の結果をうけて、「重症度分類に基づく診療ガイドラインの確立と情報公開」を目的とする。研究期間は、平成26年～28年の3年間である。

B．研究方法

Mindsに指導を仰ぎながら、必要に応じた調

査研究、診断基準と重症度分類、ガイドラインの作成を実施する。遠隔期とくに、移行期や成人期医療に関する提言も行う。医療経済的には、ガイドライン整備により診断治療指針が標準化され、試行錯誤のための多くの医療資源を投入しなくても済み、医療経済の節約に貢献できる、また難病の集約化にも貢献できると考えられる。

【ガイドライン作成の流れ】

- ・SCOPEをMINDSに基づいて作成しCQを設定する。
- ・診療ガイドライン作成に係る役割分担としては、ガイドライン統括委員会に田尻（班長）が該当し、ガイドライン作成チームとして、田尻（班長）、臼井（副班長）、田村、左合、野坂があたり、システマティックレビューチームに米田、加藤、杉浦、左、宗崎、東、文野が当たる。
- ・スケジューリングとしては、平成26年中にSCOPEを完成させるとともに、CQに基づいて文献検索を行い、平成27年にシステマティックレビューおよびガイドライン案を作成し、平成28年にpublic opinion求めて関係者を集めた公聴会を経て、最終的に学会の認定を得て確立させる。

（倫理面への配慮）

本研究は、代表者である田口智章の施設の倫理委員会の承認の元に実施する。

情報収集を行う場合は、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。

なお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。

C . 研究結果

先行研究である「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」(H23 - 難治 - 一般 - 042))では、国内主要施設で出生前診断された仙尾部奇形腫についての治療の実態と自然歴に関するデータが収集され、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て、患児を合併症なく救命するための集学的治療指針の作成が行われた。結果としては、生命予後不良因子として、31週未満出生、腫瘍に充実部分が多い、未熟奇形腫、腫瘍サイズ、腫瘍増大速度、胎児水腫、腫瘍径/児頭大横径比などが挙げられ、手術例の約16%に周術期合併症を認め、退院例の約18%に排尿・排便障害や下肢運動障害などの術後後遺症を認めた。再発例は生存退院例の9.7%に認められた。これらの結果を受けて、英文としては、"Impact of the histological type on the prognosis of patients with prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a nationwide Japanese survey" (Yoneda et al. *Pediatr Surg Int*, 2013)、"Outcomes of prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a Japanese nationwide survey" (Usui et al. *J Pediatr Surg*, 2012)の2編が、和文では、「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」(金森ら。日小外誌、2012)、「胎児診断された仙尾部奇形腫の胎児治療の適応と予後」(宗崎ら。小児外科、2013)の2編が発表された。そして、これらの結果を十分に検討した上で、今後のガイドライン作成計画が立案された。

平成26年度の研究進捗については、概ね予定どおりに進行した。以下、それぞれの進捗と今後の予定を示す。

- 1) 平成26年6月13日：第1回仙尾部奇形腫班会議にて、方向性およびスケジュールを決定。
(資料1：議事録参照)
- 2) 平成26年12月末：仙尾部奇形腫診療ガイドラインSCOPEを決定。
(資料2：SCOPE参照)
- 3) 平成27年前半まで：文献検索を聖路加国際大学学術情報センター図書館に依頼し、エビデンスを選出、システマティックレビューを終了させる予定。
(資料3:文献検索依頼覚書参照)
- 4) 平成27年末まで：仙尾部奇形腫診療ガイドライン策定・改訂予定。
- 5) 平成28年中に：仙尾部奇形腫診療ガイドラインの日本小児外科学会での承認予定。

D . 考察

仙尾部奇形腫は、周産期治療の成績向上により患児の長期生存が得られるようになった現在になって、遠隔期合併症の存在などが臨床クローズアップされるようになってきた。そのような事実を背景に施行される仙尾部奇形腫に関する診断治療ガイドラインの作成は、我が国初の試みであり、その臨床的価値、医療政策的意義は、極めて大である。しかし、稀少疾患であるため、十分なエビデンスレベルが担保された文献や資料は多くない。実臨床においては必ずしもエビデンスレベルの高さが推奨の強さになるわけではなく、本疾患独自の問題点である、腫瘍栄養血管の先行処理やIVR治療、長期予後などを包括して、和文や症例報告なども盛り込んで、レビューを行っていく必要があることが認識された。

E . 結論

胎児期・新生児期や小児期に発症し、成人に至るまで排便障害などの消化管障害をきたし慢性的な経過をとることがある本疾患では、重症度分類や治療のガイドラインの確立が急務である。しかし、消化管の希少難治性疾患は各施設の症例数が少なく、診断法と治療法が確立されておらず試行錯誤している症例が多い。本研究により全国調査のデータに基づく重症度による治療法の階層化およびガイドラインが確立されれば、患児の予後の改善と医療経済の節約につながると考えられる。

F．研究発表

1．論文発表

- 1) 米倉竹夫, 田尻達郎, 伊勢一哉, 小野滋, 大植孝治, 佐藤智行, 杉藤公信, 菱木知郎, 平井みさ子, 文野誠久, 本多昌平, 風間理郎, 杉山正彦, 中田光政, 仲谷健吾, 脇坂宗親, 近藤知史, 上原秀一郎, 鬼武美幸, 木下義晶, 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会: 小児の外科的悪性腫瘍, 2012年登録症例の全国集計結果の報告. 日小外会誌 50: 114-150, 2014.
- 2) Hirakawa M, Nishie A, Asayama Y, Fujita N, Ishigami K, Tajiri T, Taguchi T, Honda H: Efficacy of preoperative transcatheter arterial chemoembolization combined with systemic chemotherapy for treatment of unresectable hepatoblastoma in children. Jpn J Radiol 32: 529-536, 2014.
- 3) Sakai K, Kimura O, Furukawa T, Fumino S, Higuchi K, Wakao J, Kimura K, Aoi S, Masumoto K, Tajiri T: Prenatal administration of neuropeptide bombesin promotes lung development in a rat model of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 49: 1749-1752, 2014.
- 4) 竹内雄毅, 樋口恒司, 坂井宏平, 文野誠久, 青井重善, 古川泰三, 木村修, 田尻達郎: 腹部腫瘍により発見されたHerlyn-Werner-Wunderlich症候群の1例. 日小外会誌 50: 76-80, 2014.
- 5) 樋口恒司, 木村修, 古川泰三, 文野誠久, 青井重善, 坂井宏平, 土屋邦彦, 家原知子, 細井創, 田尻達郎: 胸壁悪性軟部肉腫に対する肋骨合併切除・胸郭再建術. 小児外科 46: 120-124, 2014.
- 6) 文野誠久, 金聖和, 坂井宏平, 樋口恒司, 青井重善, 古川泰三, 木村修, 田尻達郎: 腸間膜リンパ管腫切除術. 小児外科 46: 143-147, 2014.
- 7) 田尻達郎: 第11節小児固形悪性腫瘍における遺伝子解析による悪性度診断と遺伝子治療. 遺伝子治療・診断の最先端技術と新しい医薬品・診断薬の開発 348-353, 2014.
- 8) 田尻達郎: QOLを重視した小児外科医療の進歩. 相楽医報 151: 18, 2014.
- 9) 田尻達郎: 小児外科医療の進歩～QOL向上を目指して～. 京都小児科医会会報 58: 19-23, 2014.
- 10) Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Nagata K, Hayakawa M, Inamura N, Takahashi S, Taguchi T. The lung to thorax transverse area ratio has a linear correlation with the observed to expected lung area to head circumference ratio in fetuses with congenital diaphragmatic hernias. J Pediatr Surg 49: 1191-1196, 2014.
- 11) Usui N, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Kanamori Y, Takahashi S, Inamura N, Taguchi T. Pneumothoraces as a fatal complication of congenital diaphragmatic hernia in the era of gentle ventilation. Eur J Pediatr Surg 24: 31-

- 38, 2014.
- 12) Shiono N, Inamura N, Takahashi S, Nagata K, Fujino Y, Hayakawa M, Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Taguchi T, Minakami H. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia with indication for Fontan procedure. *Pediatr Int* 56: 553-558, 2014.
 - 13) Terui K, Taguchi T, Goishi K, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, Takayasu H, Okuyama H, Yoshida H, Usui N, The Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Prognostic factors of gastroesophageal reflux disease in congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. *Pediatr Surg Int* 30: 1129-1134, 2014.
 - 14) 臼井規朗, 金森豊. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療戦略—座長のまとめ—. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 50 : 81 , 2014 .
 - 15) 臼井規朗. 横隔膜ヘルニア . *小児栄養消化器肝臓病学 診断と治療社 (東京)* : pp378-381 , 2014 .
 - 16) 臼井規朗. 先天性横隔膜ヘルニア . *小児外科診療ハンドブック 実地診療に役立つ周術期管理と手術のポイント* . 福澤正洋・監, 窪田昭男, 中村哲郎, 臼井規朗 編 医薬ジャーナル社 . 大阪市 : pp180-189 , 2014 .
 - 17) 大植孝治, 高間勇一, 上原秀一郎, 中畠賢吾, 臼井規朗. 腫瘍内heterogeneityを示した後腹膜原発ganglioneuroblastomaの1例 . *日小外会誌* 50 : 103-107 , 2014 .
 - 18) Kinoshita Y, Tanaka S, Souzaki R, Miyoshi K, Kohashi K, Oda Y, Nakatsura T, Taguchi T. Glypican 3 Expression in Pediatric Malignant Solid Tumors. *Eur J Pediatr Surg* 25: 138-44, 2014.
 - 19) Sakai Y, Souzaki R, Yamamoto H, Matsushita Y, Nagata H, Ishizaki Y, Torisu H, Oda Y, Taguchi T, Shaw CA, Hara T. Testicular sex cord-stromal tumor in a boy with 2q37 deletion syndrome. *BMC Med Genomics* 22: 19, 2014.
- ## 2 . 学会発表
- 1) S Fumino, T Furukawa, S Aoi, K Higuchi, K Sakai, T Iehara, H Hosoi, T Tajiri. Surgical Strategy for Mediastinal Neuroblastic Tumors in Children: a Single Institution Experience. *Advances in Neuroblastoma Research*. 2014 May 13-16 Koln, Germany.
 - 2) K Sakai, O Kimura, T Furukawa, K Higuchi, J Wakao, K Kimura, S Fumino, S Aoi, K Masumoto, T Tajiri. Prenatal administration of neuropeptide bombesin promotes lung development in rat models of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. The 47th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons. 2014 May 24-29, Canada.
 - 3) S Fumino, K Kimura, T Iehara, M Nishimura, S Nakamura, R Souzaki, A Nishie, T Taguchi, H Hosoi, T Tajiri. Validity and reliability of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from 2 territorial centers in Japan. 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology. 2014 Oct 21-26, Tront, Canada.
 - 4) A Yoneda, M Nishikawa, M Inoue, H Soh, Y Tazuke, H Yamanaka, M Nomura, K Deguchi, R Matsuura, M Fukuzawa, T Tajiri, T Iehara, A Nakagawara. THE NEW GUIDELINE FROM THE INTERNATIONAL NEUROBLASTOMA RISK GROUP (INRG) PROJECT HAS PROFOUND EFFECTS ON

CLINICAL TRIALS WHICH EMPLOYED IMAGE DEFINED RISK FACTORS. Cologne, Germany (Advances in Neuroblastoma Research 2014) May.13-16

- 5) A Yoneda, T Tajiri, T Iehara, M Kitamura, A Nakazawa, H Takahashi, T Takimoto, A Nakagawara. CHARACTERISTICS OF IMAGE DEFINED RISK FACTORS (IDRFs) IN PATIENTS ENROLLED THE LOW RISK PROTOCOL (JNB-L-10) FROM THE JAPAN NEUROBLASTOMA STUDY GROUP (JNBSG) Toronto, Canada (SIOP (46th)) Oct/22-25, 2014.
- 6) 米田光宏, 田尻達郎, 伊勢一哉, 大植孝治, 小野滋, 佐藤智行, 杉藤公信, 菱木知郎, 平井みさ子, 文野誠久, 本多昌平, 風間道郎, 杉山正彦, 中田光政, 仲谷健吾, 脇坂宗親, 近藤知史, 上原秀一郎, 鬼武美幸, 木下義晶, 米倉竹夫, 檜山英三, 家原知子. 神経芽腫マス・スクリーニング休止後の臨床像の変化 - 小児の外科的悪性腫瘍登録データの解析より - 広島市 (第41回日本マススクリーニング学会) 8/22-23, 2014.
- 7) 臼井規朗, 中畠賢吾, 銭谷昌弘, 大割貢, 梅田聡, 山道拓, 奈良啓悟, 上野豪久, 上原秀一郎, 大植孝治, 松岡健太郎. 先天性嚢胞性肺疾患における胎児超音波検査所見の再検討. 第50回日本小児放射線学会. 神戸市 2014.6.27-28
- 8) 臼井規朗, 上野豪久, 上原秀一郎, 出口幸一, 奈良啓悟, 大植孝治. 下大静脈を合併切除して生体部分肝移植を施行した肝芽腫の2症例. 第56回日本小児血液・がん学会 岡山市 2014.11.28-30
- 9) 宗崎良太, 木下義晶, 安岡和昭, 楠田剛, 松本隼人, 原寿郎, 橋爪誠, 田口智

章. 日齢11の極低出生体重児に発症した新生児脾破裂の1例. 第28回小児救急医学会, 平成26年6月6日~7日, 横浜

- 10) 宗崎良太, 木下義晶, 安岡和昭, 楠田剛, 松本隼人, 原寿郎, 橋爪誠, 田口智章. 極低出生体重児に発症した新生児脾破裂の1例. 第50回日本周産期・新生児医学会, 平成26年7月13日~15日, 千葉
- 11) 宗崎良太, 木下義晶, 林田真, 橋爪誠, 田口智章. 新生児副腎部嚢胞性腫瘍の4例. 第23回日本小児泌尿器科学会, 平成26年7月9日~11日, 横浜
- 12) 宗崎良太, 家入里志, 和田桃子, 神保教広, 小幡聡, 木下義晶, 橋爪誠, 田口智章. アプローチの工夫による根治性・整容性の向上を目指した小児腫瘍性病変に対する内視鏡外科手術. 第27回日本内視鏡外科学会総会, 平成26年10月2日~4日, 盛岡
- 13) 宗崎良太, 家入里志, 木下義晶, 小幡聡, 神保教広, 福原雅弘, 古賀友紀, 三好きな, 小田義直, 原寿郎, 橋爪誠. 術前CT画像に基づく3Dプリンター作成立体モデルを用いた腹腔鏡下副腎摘出術シミュレーションを行った神経芽腫の1例. 第34回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会, 平成26年10月30日~31日, 兵庫
- 14) 宗崎良太, 川久保尚徳, 代居良太, 家入里志, 木下義晶, 橋爪誠, 田口智章. 新生児副腎嚢胞性病変の4例. 第56回日本小児血液・がん学会, 平成26年11月28日~30日, 岡山

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

非特異性多発性小腸潰瘍症

研究分担者 内田 恵一 三重大学 消化管・小児外科 准教授
中島 淳 横浜市立大学附属病院 消化器内科 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

【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瘢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。4症例と少数ではあるが、発症年齢が1歳時の症例も認められ、小児科・小児外科医は、乳幼児早期からの鉄欠乏性貧血・低蛋白血症・便鮮血陽性症例では、本疾患を念頭に置く必要がある。また、2例で遺伝子異常が明らかとなった。

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瘢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。さらに、各施設の倫理委員会の審査ののち、集積患者のDNAエクソーム解析を行った。

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。

非特異的小腸潰瘍症4例の検討において、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、女児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。

いずれも先のコンセンサスステートメントに合致する症例であった。

4症例においてエクソーム解析を行い、1例ではSLCO2A1遺伝子のc.940+1G>Aとc.664G>Aのコンパウンドヘテロ変異を、もう1例でSLCO2A1遺伝子のc.940+1G>Aのホモ変異が認められた。

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る。成人症例の検討では、若年者で発症し、SLCO2A1遺伝子変異を認める症例があり、この遺伝子変異は原発性肥厚性皮膚骨膜炎と同一であることが最近の発表で認められる。本調査は少数ではあるが4例集積し、1歳からの発症例も認められ、4例中2例で上記の遺伝子変異を認めた。小児内科医や小児外科医は、乳幼児初期からの低蛋白血症、鉄欠乏性貧血、頻回の便鮮血陽性を示す症例では、本症を念頭に置く必要がある。

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行った。

平成27年2月の第15回日本小児IBD研究会での発表を行った。

H．知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

先天性吸収不全症

研究分担者 位田 忍 大阪府立母子保健総合医療センター 診療局長(内科系)
虫明 聡太郎 近畿大学医学部奈良病院・小児科 教授
工藤 孝広 順天堂大学 小児科 准教授
松井 陽 聖路加国際大学 看護学部 特任教授
新井 勝大 国立成育医療研究センター・消化器科 医長
工藤 豊一郎 成育医療研究センター 器官病態系内科部 肝臓内科医長
米倉 竹夫 近畿大学医学部奈良病院・小児外科 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
永田 公二 九州大学病院・総合周産期母子医療センター 助教
玉井 浩 大阪医科大学・小児科学 教授

【研究要旨】

小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究の一環として先天性吸収不全症を取り上げた。全国の実態を知るために一次調査票を全国の小児科関連610施設、小児外科関連98施設に郵送し19疾患について診療経験のあるなしと例数を記載する形で調査した。対象期間：平成17年1月～平成26年12月までの10年間とし、調査期間は平成26年11月から27年1月で、回収率は小児関連で407施設（66.7%）、小児外科関連61施設（62.2%）であった。報告症例数は、乳児難治性下痢症 56例、ミトコンドリア呼吸鎖異常症 34例、Shwachman-Diamond症候群 26例、先天性クロール下痢症 20例、原発性リンパ管拡張症 15例、多発性内分泌腺腫症 14例、IPEX症候群・自己免疫性腸症 7例、果糖吸収不全症 5例、先天性ナトリウム下痢症 4例、先天性乳糖不耐症 3例、無リポ蛋白血症 2例、VIP産生腫 2例、グルコース・ガラクトース吸収不全症 2例、微絨毛封入体病 2例、ショ糖・イソ麦芽糖分解酵素欠損症 1例、セリアック病 1例、リパーゼ欠損症 1例、エンテロキナーゼ欠損症とTufting enteropathyは症例がなかった。今後、二次調査を行い疾患の診断法、治療法や予後を検討し、診療ガイドラインを確立し登録およびフォローアップ体制の構築方向に研究を進めていく。

研究協力者
石井 智浩（近畿大学）

A．研究目的

先天性の吸収不全症は、吸収されるべき栄養

を腸管から失う稀な病態である。小腸刷子縁酵素の異常である二糖類（乳糖、蔗糖・イソ麦芽糖）分解酵素欠損症、トランスポーターの異常であるグルコース・ガラクトース吸収不全症、果糖吸収不全症、先天性クロール下痢症、先天

性ナトリウム下痢症、その他として腸上皮細胞内に微絨毛封入体をみる先天性微絨毛萎縮症、接着分子異常による腸上皮異形成症（tufting enteropathy）、腸リンパ管拡張症、成因不明の乳児難治性下痢症など原因は多彩である。

症状は、刷子縁酵素、トランスポーターの異常症では、生後早期、あるいは胎児期からの著しい下痢に伴って各栄養成分の吸収不全や喪失を呈する。

先天性微絨毛萎縮症では全ての栄養素と電解質の欠乏とアシドーシスをきたす。腸リンパ管拡張症では低タンパク血症に伴う浮腫を呈する。乳児難治性下痢症では生後早期より著しい下痢が遷延し、成長発育障害を呈する、重症な疾患を多く含んでいる。栄養成長を維持するために経静脈栄養による補助を必要とすることが多い。しかし、わが国の実態は明らかでないし、治療法や予後の検討はされていない。

本研究の目的は、1) 全国調査を行い、実態を把握することさらに、2) 二次調査、再調査を行い治療や予後の検討を行う。それをもとに3) 診断基準作成し4) ガイドライン作成5) 登録およびフォローアップ体制の構築をすることである。今年度はまず全国調査を行い、実態を把握することが目的である。

B. 研究方法

「先天性吸収不全症の全国調査」一次調査票を全国の小児科関連610施設、小児外科関連98施設に郵送し19疾患（後述）について診療経験のあるなしと例数を記載する形で調査した。対象期間：平成17年1月～平成26年12月までの10年間とした。また調査期間は調査期間は平成26年11月から27年1月であった。

一次調査は主治医へ問い合わせる方法で個人情報を含まないことから、倫理面の配慮はしていない。

C. 研究結果

1) 回収率

小児科関連610施設、小児外科関連98施設からそれぞれ407施設（66.7%）、61施設（62.2%）の回答を得た。

2) 症例数

乳児難治性下痢症	56例
ミトコンドリア呼吸鎖異常症	34例
Shwachman-Diamond症候群	26例
先天性クロール下痢症	20例
原発性リンパ管拡張症	15例
多発性内分泌腺腫症	14例
IPEX症候群・自己免疫性腸症	7例
果糖吸収不全症	5例
先天性ナトリウム下痢症	4例
先天性乳糖不耐症	3例
無リポ蛋白血症	2例
VIP産生腫瘍	2例
グルコース・ガラクトース吸収不全症	2例
微絨毛封入体病	2例
ショ糖・イソ麦芽糖分解酵素欠損症	1例
セリアック病	1例
リパーゼ欠損症	1例
エンテロキナーゼ欠損症	0例
Tufting enteropathy	0例

D. 考察

今回初めての全国調査である。全国のおもな小児関連施設小児外科関連施設への働きかけで出てきた症例数は少なく、希少疾患であることが確認された貴重な調査となった。しかし回収率が60%強であり、全国の実数把握をするにはもう少し個別の対応により回収率の増加をはかる必要がある。

さらに二次調査を疾患別の調査票様式を作成し、疾患の実態を明らかにしていく意義は大きい。

い。

二次調査票の様式については

- ・患者プロフィール項目追加：発症時年齢、初発症状、確診・疑診
- ・症候と診断：疾患別に小児慢性特定疾患（小慢web）、または難病情報センターHPなどより入手可能な「診断基準」または「手引き」を利用した様式を用意し、それぞれに添付する。
- ・治療：疾患別に主な治療薬、治療法を列挙し、チェックボックスを利用して回答してもらいやすい様式を用意する
- ・補助栄養療法（PN, EN）：経腸栄養（EN）の種類として、「経口、経管（経鼻、胃瘻、小腸瘻）」を選択するよう項目を追加しさらに
- ・転帰：入院、在宅、就学（普通学級、特別支援学級、特別支援学校）、就労、および思春期の発来などについての記載欄を作成し、これらすべてにより疾患の診断法・治療法・予後を明らかにし、診断基準、診療ガイドライン作成を行う。

E．結論

全国で初めての先天性吸収不全症の実態調査を施行した。小児科関連610施設、小児外科関連98施設に調査票を郵送し、疾患の経験のあるなしを聞いた。それぞれ407施設（66.7%）、61施設（62.2%）の回収率で、19疾患において56例から0例の症例数が報告された。今後二次調査を行い診断・治療・予後についての詳細を検討しガイドラインの確立に向けて検討していく予定である。

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

なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

小腸移植の適応基準

分担研究者 福澤 正洋 大阪府立母子保健総合医療センター 総長
上野 豪久 大阪大学大学院 医学系研究科 小児成育外科 助教
和田 基 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野・小児外科学 准教授
古川 博之 旭川医科大学医学部・外科学講座消化器病態外科学分野 教授
上本 伸二 京都大学大学院医学研究科外科学講座肝胆膵・移植外科学分野・
肝臓外科 / 肝臓移植・小腸移植 / 小児外科 教授
星野 健 慶應義塾大学医学部・小児外科 准教授
阪本 靖介 熊本大学大学院生命科学研究部 小児外科・移植外科 講師

【研究要旨】

〔研究目的〕本研究の目的は、小児期からの希少難治性消化肝疾患の究極の治療である小腸移植を推進していくための基礎的資料を得るため、その実態を明らかにする必要があるため、小腸移植の適応基準を策定し、今後の希少難治性消化管疾患の治療水準の向上を求めることである。

〔研究方法〕欧米における小腸移植の適応基準について調査を行ない、すでに実施している小腸登録事業、腸管不全登録事業のデータを利用し、国内での小腸移植の実態に合わせて、適応基準についての検討を行った。

〔研究結果〕適応疾患としては1. 短腸症 下記疾患およびその治療の結果生じた栄養吸収障害のため電解質、主要栄養素、微量元素などの維持を中心静脈栄養に依存する状態。2. 機能的難治性腸管不全 改善が期待できない小腸蠕動運動または消化吸收能の異常のために健全な小腸機能が保たれていない状態とした。除外基準としては 移植希望者としては基礎疾患が良性であること。再発の徴候がなく完治していると判断される場合は禁忌としない。また、伝染性の活動性の感染症を有する者（HIVを含む）は除外する。年齢基準としては 原則として65歳以下が望ましいとした。

適応基準として次のものを策定した。1.中心静脈栄養の合併症として、a.中心静脈栄養による肝障害 b.中心静脈の閉塞 c.頻回のカテーテル敗血症入院が必要なカテーテル敗血症が年2回以上 d.輸液管理によっても頻回の重篤な脱水症または腎障害 2. 先天性粘膜異常や超短腸症などの高リスク症例 3.頻回に入院を繰り返す 高い罹病率

〔結論〕本邦における小腸移植は、海外より優れた成績を示しているものの症例数は極めて限られている。小腸移植の適応基準を策定することにより小腸移植を必要とする患者を抽出分類し、今後ガイドラインの作成に関与することが期待できる。

研究協力者

岡島 英明 (京都大学)

松浦 俊治 (九州大学)

A . 研究目的

小児期からの希少難治性消化肝疾患のうち重症腸管不全については、小腸移植によって救命することができる。しかし、診断治療に難渋しているのが現状である。現在のところ実施数は25例程度である。小腸移植は保険適用となっておらず、海外に比してその件数は大きく後れを取っている。

しかし、小腸移植の成績向上と保険適応に向けての基礎的資料を得るため、小腸移植の適応基準を策定する必要がある。

治療指針の標準化によって一層救命率の向上が期待でき、小腸移植の保険適用を考える基礎資料の作成および小腸移植の医療経済的な効率化をも企図している。

B . 研究方法

欧米における小腸移植の適応基準について調査を行った。すでに実施している小腸登録事業、腸管不全登録事業のデータを利用し、国内での小腸移植の実態に合わせて、適応基準についての検討を行った。腸管不全登録、小腸移植登録のデータ収集については以下の通り行われた。

1) 基本デザイン

小腸移植実施症例に対しての観察研究とする。日本小腸移植研究会に実施報告された症例を対象とし、症例の登録ならびに試料の登録を行う。データセンターより1症例あたり1部の症例登録票、1試料あたり1部の登録を依頼する。各実施施設は連結可能匿名化を行った上でWeb上でデータセンターのサーバーに症例を登録する。

2) 対 象

小腸移植実施症例：

小腸移植を実施された全症例を対象とする。(目標症例数：20例以上)

3) 評価方法

プライマリアウトカム：1年生存、中心静脈栄養離脱、最終生存確認日

観察項目：腸管機能の所見、中枢静脈ルートする所見、臓器合併症の所見、成長に関する所見、手術に関する所見、投与された薬剤、予後に関する所見などについて観察研究をおこなう。また、実施された小腸生検試料についても病理所見、病理写真、使用している免疫抑制剤等の共有化を行う。本研究は観察研究であるため、研究対象者から同意を受けることを要しないが、研究者代表者はホームページによって必要な事項を情報公開することとする。

C . 研究結果

2001年のPediatric Transplantation誌によると、米国の移植学会においては小児肝移植の適応が以下のように定められている。

Table 1. Risk factors for pediatric intestinal transplantation

Initial post-resection small intestinal length less than 30 cm – no ileocecal valve
Enterocolonic discontinuity
Refractory fluid and electrolyte disorders
Neonatal hyperbilirubinemia (>3–6 mg/dL) persisting in early infancy despite enteral nutrition
Recurring life-threatening sepsis
Threatening exhaustion of central venous access

Table 2. Disorders in children that are potentially treatable with intestinal transplantation (in descending order of frequency)

Short bowel syndrome
Congenital malformation
Necrotizing enterocolitis
Trauma
Tumors, including massive intestinal polyposis syndromes
Defective intestinal motility
Intestinal pseudo-obstruction, with or without concurrent urinary tract pseudo-obstruction
Intestinal aganglionosis
Impaired enterocyte absorptive capacity
Microvillus inclusion disease
Autoimmune or idiopathic enteropathy

1. Failure of HPN

1a. Impending (total bilirubin 3–6 mg/dL,

- progressive thrombocytopenia, and progressive splenomegaly) or overt liver failure (portal hypertension,hepatosplenomegaly, hepatic fibrosis, or cirrhosis) because of parenteral nutrition-liver injury
- 1b. Central venous catheter (CVC)-related thrombosis of 2 central veins
 - 1c. Frequent central line sepsis: 2 episodes/year of systemic sepsis secondary to line infections requiring hospitalization; a single episode of line-related fungemia; septic shock or acute respiratory distress syndrome
 - 1d. Frequent episodes of severe dehydration despite intravenous fluid in addition to HPN
2. High risk of death attributable to the underlying disease
 - 2a. Desmoid tumors associated with familial adenomatous polyposis
 - 2b. Congenital mucosal disorders (eg, microvillus atrophy, intestinal epithelial dysplasia)
 - 2c. Ultra short bowel syndrome (gastrostomy, duodenostomy, residual small bowel 10 cm in infants and 20 cm in adults)
 3. Intestinal failure with high morbidity or low acceptance of HPN
 - 3a. Intestinal failure with high morbidity (frequent hospitalization, narcotic dependency) or inability to function (eg, pseudo-obstruction, high outputstoma)
 - 3b. Patient's unwillingness to accept long-term HPN (eg, young patients)

A. Absolute

- a1. Nonresectable malignancy (local or metastatic)
- a2. Severe congenital or acquired immunologic deficiencies
- a3. Advanced cardiopulmonary disease
- a4. Advanced neurologic dysfunction
- a5. Sepsis with multisystem organ failure
- a6. Major psychiatric illness
- a7. Demonstrated patient noncompliance with medical recommendations
- a8. Insufficient vascular patency for central venous access for 6 months after ITx

B. Relative

- b1. Age older than 65 years (depending on associated vascular, cardiac, and respiratory disease)
- b2. History of cancer in the past 5 years (depending on the judgment of the oncologist)
- b3. Physical debilitation (risk of poor survival after ITx)
- b4. Lack of family support (risk of low compliance after ITx)

これらの基準を本邦の実情に合わせ設定すると以下のように策定できる。

まずは、適応疾患としては以下の通りとなる。

1) 短腸症

下記疾患およびその治療の結果生じた栄養吸収障害のため電解質、主要栄養素、微量元素などの維持を中心静脈栄養に依存する状態

中腸軸捻転

小腸閉鎖症

壊死性腸炎

腹壁破裂・臍帯ヘルニア

上腸間膜動静脈血栓症

クローン病

外傷

デスマイド腫瘍

腸癒着症

2) 機能的難治性腸管不全

改善が期待できない小腸蠕動運動または消化吸収能の異常のために健常な小腸機能が保たれていない状態

慢性特発性偽小腸閉塞症

広汎腸無神経節症

巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症

腸管神経節細胞僅少症

micro villus inclusion 病

その他

除外基準としては以下の基準が設定できる。

1. 移植希望者（レシピエント）

基礎疾患が良性であること。ただし、悪性腫瘍の治療終了後の観察期間において再発の徴候がなく完治していると判断される場合は禁忌としない。伝染性の活動性の感染症を有する者（HIVを含む）は除外する。

2. 年齢

原則として65歳以下が望ましい。

適応基準としては以下の基準が設定できる。

1. 中心静脈栄養の合併症

中心静脈栄養による肝障害

血清ビリルビン値が2.0 mg/dl以上を持続、または門脈圧亢進症、肝線維化、肝硬変など肝障害がある状態

中心静脈の閉塞

2か所以上の中心静脈*の閉塞

(*中心静脈：左右の内頸静脈、鎖骨下静脈、大腿静脈の計6本)

頻回のカテーテル敗血症

入院が必要なカテーテル敗血症が年2回以上真菌血症でseptic shock またはARDS (acute respiratory distress syndrome) のエピソード

輸液管理によっても頻回の重篤な脱水症または腎障害

2. 高リスク症例

先天性粘膜異常 (micro villus inclusion 病, intestinal epithelial dysplasia)

超短腸症(残存小腸：小児10 c m未満、成人20 c m未満)

3. 高い罹病率 (High morbidity)

頻回に入院を繰り返す

優先順位としては以下の順位設定とする。

医学的緊急度：Status 1を最優先とし、次にStatus2、Status3の順に優先する。

Status 1:中心静脈栄養法の維持が不可能になった状態。

鎖骨下・内頸・大腿静脈などの一般的静脈より中心静脈へのアクセスが不可能になった患者。特殊な静脈を介する栄養法を用いざるを得なくなった患者を含む。

Status 2:血清ビリルビン値の高値持続と、肝臓障害が進行しつつある状態。

肝生検組織にて胆汁うっ滞・線維化・肝細胞障害などを伴っており、血清総ビリルビン値が2.0 mg/dl以上を持続しているが、小腸移植によりこれらの改善が期待しうる患者。

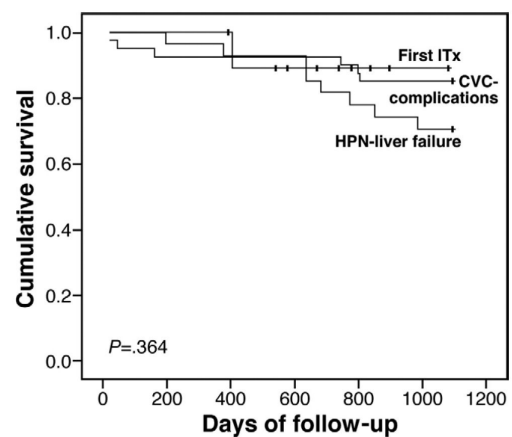
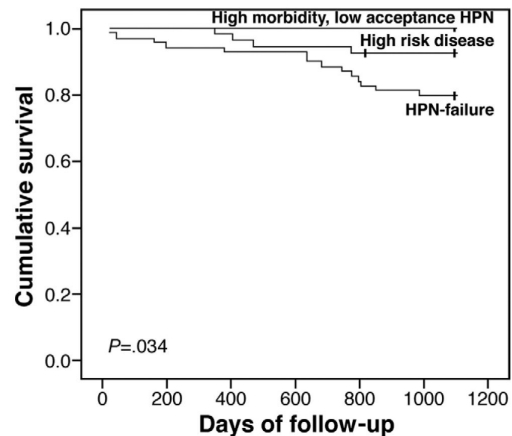
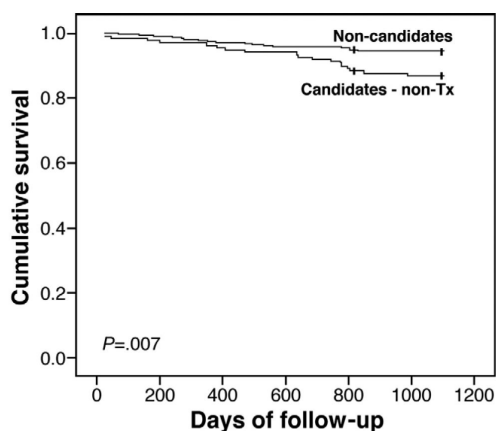
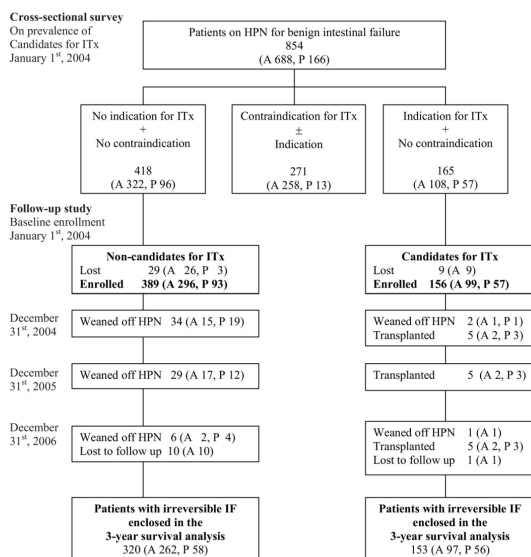
Status 3:中心静脈栄養法の維持が不可能になり
つつある状態。

D . 考察

小腸移植の登録事業は現在まで小腸移植研究会によって続けられ、2014年に第6回目の登録集計の公表が行われている。現在、登録事業の参加施設は、東北大学、慶應義塾大学、京都大学、大阪大学、九州大学と5施設にわたり、国内で行われた小腸移植の全症例が登録され追跡調査が行われている。

腸管不全登録においても100例を超える症例が追跡調査されていて国内随一の腸管不全の追跡調査である。

2008年に欧米で行われた腸管不全患者の追跡調査においては次の結果となっている。



今後、腸管不全患者の登録、追跡調査を行い小腸移植が必要とされている患者が適切に移植施設に紹介されることと考える。また、今回の適応基準に照らし合わせて患者を選別しより本邦の実情に合った適応基準とガイドラインの策定を行うことが重要だと考える。

E . 結論

本邦における小腸移植は、海外より優れた成績を示しているものの症例数は極めて限られている。小腸移植の適応基準を策定することにより小腸移植を必要とする患者を抽出分類し、今後ガイドラインの作成に関与することが期待できる。

< 参考文献 >

1) 上野豪久, 田口智章, 福澤正洋 本邦小

腸移植登録 移植 2013;48(6)390-394

- 2) Guidelines for referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. Transplantation 2001;71:1189-1204.
- 3) Survival of Patients Identified as Candidates for Intestinal Transplantation: A 3-Year Prospective Follow-Up GASTROENTEROLOGY 2008;135:61-71

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 intestinal transplantation for intestinal failure in Japan. Transplant Proc. 2014: 46(6) 2122-4
- 2) 上野豪久 小腸移植 移植ファクトブック 2014
- 3) 上野豪久 移植療法の現況と今後の展望 小腸移植 診断と治療 2014;102 (10) 1515
- 4) 上野豪久, 福澤正洋 全国調査に基づく我が国におけるIntestinal failureの現状 治療指針策定に向けて 日本消化器吸収学会誌 2014
- 5) 上野豪久 わが国の小児移植医療 現状と今後 小腸移植 小児科 2014; 55(9) 1275-83
- 6) 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.2013;29(10)1065-70.
- 7) 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. 2013;45(5) 2029-31
- 8) Ueno T, Takama Y, Masahata K, Uehara S, Ibuka S, Kondou H, Hasegawa Y, Fukuzawa M. Conversion to prolonged-release tacrolimus for pediatric living related donor liver transplant recipients. Transplant Proc.2013;45(5) 1975-84
- 9) 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 2013: 45(7) 703-706
- 10) 上野豪久, 正嶋和典, 井深泰司, 銭谷昌弘, 中嶋賢吾, 奈良啓悟, 上原秀一郎, 大植孝治, 臼井規朗 小腸移植術(レシピエント手術) 小児外科 2013;45(8)851-858
- 11) 上野豪久 他 小腸、多臓器移植 系統小児外科学 改訂第3版 2013
- 12) 上野豪久, 田口智章, 福澤正洋 本邦小腸移植登録 移植 2013;48(6)390-394
- 13) 井深泰司, 上野豪久 小腸移植における急性拒絶反応の抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン(サイモグロブリン®) 治療 小児外科 2013 : 45(7)734-737
- 14) 萩原邦子, 上野豪久 小腸移植の意思決定と看護支援 小児外科 2013 : 45(7)761-764
- 15) Miyagawa S, Takama U, Nagashima H, Ueno T, Fukuzawa M. Carbohydrate antigens. Curr Opin Organ Transplant.2012: 17 174-9
- 16) Ikeda K, Yamamoto A, Nanjo A, Inuinaka C, Takama Y, Ueno T, Fukuzawa M, Nakano K, Matsunari H, Nagashima H, Miyagawa S. A cloning of cytidine monophospho-N-acetylneuraminic acid hydroxylase from porcine endothelial cells. Transplant Proc.

2012: 44, 1136-8

- 17) 上野豪久, 福澤正洋. 本邦小腸移植登録移植 2012:47(6) p450-3

2. 学会発表

- 1) 上野豪久, 和田基, 星野健, 位田忍, 藤山佳秀, 馬場重樹, 貞森裕, 福澤正洋 ヒルシユスブルグ類縁疾患の小腸移植 第51回 日本小児外科学会学術集会
- 2) 上野豪久 小児肝・小腸移植 第51回 日本小児外科学会学術集会
- 3) 上野豪久, 福澤正洋 「腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究」の活動報告 小腸移植研究会
- 4) 上野豪久, 松浦玲, 出口幸一, 奈良啓吾, 大割貢, 上原秀一郎, 大植孝治, 奥山宏臣 短腸症の小腸移植待機中に急速に肝不全の進行した1例 第44回 日本小児外科代謝研究会
- 5) 上野豪久, 山道拓, 梅田聡, 奈良啓悟, 中畠賢吾, 銭谷昌弘, 井深奏司, 正畠和典, 大割貢, 上原秀一郎, 大植孝治, 近藤宏樹, 臼井規朗 小腸移植後13年目に下痢により発症した重症急性拒絶にサイモグロブリンを投与した1例 第49回日本移植学会総会京都 2013.9.6
- 6) 上野豪久¹, 和田基², 星野健, 阪本靖介, 古川博之, 福澤正洋 ヒルシユスブル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回日本外科学会総会 福岡 2013.4.12
- 7) 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 2012.7.17
- 8) Ueno T., Fukuzawa M. A REPORT OF JAPANESE PEDIATRICINTESTINAL TRANSPLANT REGISTRY International Pediatric Transplant Association Regional Meeting Nagoya, Japan 2012.9.23
- 9) 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 2012.7.14-15
- 10) 曹英樹, 奈良啓悟, 中畠憲吾, 銭谷昌弘, 井深奏司, 正畠和典, 野村元成, 上野豪久, 上原秀一郎, 大植孝治, 臼井規朗. 小児に対する経皮内視鏡的胃瘻造設術における透視の有用性 日本小児内視鏡外科・手術手技研究会 (32) 静岡市 2012.11.1-2
- 11) 上原秀一郎, 曹英樹, 井深奏司, 奈良啓悟, 上野豪久, 大植孝治, 臼井規朗, 池田佳世, 近藤宏樹, 三善陽子 プロビアクカテーテル長期留置後抜去困難となり、カテーテルに対するDLSTが強陽性を示した1例 第42回日本小児外科代謝研究会 静岡 2012.11.2
- 12) 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 2012.7.6
- 13) 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 2012.3.17
- 14) 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 2012.5.16

- 15) 上野豪久，中畠憲吾，錢谷昌宏，井深奏司，正畠和典，野村元成，奈良啓悟，上原秀一郎，曹英樹，大植孝治，臼井規朗．当科における小児生体肝移植後の栄養管理 - 経管栄養と中心静脈栄養 - "第42回 日本小児外科代謝研究会 静岡 2012.11.2

3. 単行本

- 1) Ueno T. et.al. Marginal Donor. ECD for small Intestinal Transplant 2014 p 259-268
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2012. p144-153

G . 知的財産権の出願・登録状況
なし

疾患登録やフォローアップ体制の構築について

研究分担者 北岡 有喜 京都医療センター 医療情報部長

【研究要旨】

小児期からの希少難治性消化管疾患は、ヒルシュスプルング病類縁疾患、ヒルシュスプルング病、非特異性多発性小腸潰瘍症、先天性吸収不全症、仙尾部奇形腫、腹部リンパ管腫など、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とるものが多い。これらの疾患は特定疾患の4条件をいずれも満たすものが多く含まれているが、特定疾患に指定されていない。したがってこれらの疾患に適切な医療政策を施行していただくために、関連する7つの学会・研究会およびNCDと連携し、Mindsに指導を仰ぎながら、全国調査による病態把握と適切な疾患分類に基づく診断基準や重症度分類の作成、移行期、成人期までを包含する診断治療のガイドラインを作成することが本研究事業の目的である。

本目的を達成するためには、全国調査による病態把握と適切な疾患分類に基づく診断基準や重症度分類の作成、移行期、成人期までを包含する診療情報データベース基盤を構築し、情報収集し、分析することが必要である。

分担研究者が考案・開発した「ポケットカルテ」は、本邦で実稼働中のクラウド型個人向け健康・医療・福祉・介護情報管理（Personal Health Records: PHR）サービスである。2008年のサービス開始以降、昨年末時点でフルサービス利用者数は45,000人を越え、電子版透析手帳など緊急事態対応のための限定利用者数を加えると80,000人を越える。この「ポケットカルテ」に「電子版母子手帳」および「NICU退院手帳」機能を追加予定としていたが、本研究事業研究代表者名の田口智章氏より、このNICU退院手帳機能に、ヒルシュスプルング病類縁疾患、ヒルシュスプルング病、非特異性多発性小腸潰瘍症、先天性吸収不全症、仙尾部奇形腫、腹部リンパ管腫など、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とる希少難治性消化管疾患のフォローアップ機能の追加実装と、その利用による全国に居住する対象者の全数登録による病態把握と適切な疾患分類に基づく診断基準や重症度分類の作成、移行期、成人期までを包含する診療情報データベース収集基盤構築の依頼があり、「ポケットカルテ」上に同機能を実装するための要求仕様作成とテスト実装を行った。

A．研究目的

分担研究者が考案・開発した「ポケットカルテ」クラウドに実装中のNICU退院手帳機能に、ヒルシュスプルング病類縁疾患、ヒルシュ

スプルング病、非特異性多発性小腸潰瘍症、先天性吸収不全症、仙尾部奇形腫、腹部リンパ管腫など、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とる希少難治性消化管

疾患のフォローアップ機能の追加実装と、その利用による全国に居住する対象者の全数登録による病態把握と適切な疾患分類に基づく診断基準や重症度分類の作成、移行期、成人期までを包含する診療情報データベース収集基盤を構築する。

B．研究方法

本邦で実稼働中のクラウド型個人向け健康・医療・福祉・介護情報管理（PHR）サービス「ポケットカルテ」に実装中のNICU退院手帳機能を基板システムとして、ヒルシユスプルング病類縁疾患、ヒルシユスプルング病、非特異性多発性小腸潰瘍症、先天性吸収不全症、仙尾部奇形腫、腹部リンパ管腫など、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とる希少難治性消化管疾患のフォローアップ機能の追加実装と、その利用による全国に居住する対象者の全数登録による病態把握と適切な疾患分類に基づく診断基準や重症度分類の作成、移行期、成人期までを包含する診療情報データベース収集基盤を構築するために、情報収集項目や表示様式などの要求仕様作成とテスト実装を行った。

（倫理面への配慮）

本分担研究では対象研究無し

C．研究結果

1. 基盤となる「ポケットカルテ」の「NICU退院手帳」を平成26年12月に構築した。（別紙1）
2. 「NICU退院手帳」の運用開始のための患児保護者向けパンフレットを平成26年12月に作成した。（別紙2）
3. 「NICU退院手帳」を平成27年4月に本番運用開始予定である。

4. 「NICU退院手帳」へサンプル疾患の登録と長期フォローアップ体制（現時点ではサンプル疾患としてヒルシユスプルング病類縁疾患を想定）を平成27年4月に実装予定である。
5. 「NICU退院手帳」へ実装したサンプル疾患の登録と長期フォローアップ体制の運用を平成27年10月に開始予定である。
6. 平成28年4月以降、サンプル疾患以外の希少難治性消化管疾患症例の登録と長期フォローアップ体制を順次展開予定である。

D．考察

本邦で実稼働中のクラウド型個人向け健康・医療・福祉・介護情報管理（PHR）サービス「ポケットカルテ」に実装中のNICU退院手帳機能を基板システムとして利用することにより、新たなシステムを一から構築する場合に比べて、極めて短時間にかつ極めて低コストで希少難治性消化管疾患症例の登録と長期フォローアップ体制を構築・運用出来る可能性を証明できた。

E．結論

クラウド型個人向け健康・医療・福祉・介護情報管理（PHR）サービス「ポケットカルテ」に実装中のNICU退院手帳機能基板に、ヒルシユスプルング病類縁疾患、ヒルシユスプルング病、非特異性多発性小腸潰瘍症、先天性吸収不全症、仙尾部奇形腫、腹部リンパ管腫など、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とる希少難治性消化管疾患のフォローアップ機能の追加実装と、その利用による全国に居住する対象者の全数登録による病態把握と適切な疾患分類に基づく診断基準や重症度分類の作成、移行期、成人期までを包含する診療情報データベース収集基盤を構築するための

要求仕様作成とテスト実装を行った。

平成27年10月以降、サンプル疾患以外の希少難治性消化管疾患症例の登録と長期フォローアップ体制を順次展開予定である。

F．研究発表

1．論文発表

北岡有喜. 根拠に基づく保健福祉政策の実現に関する研究 新たな指標「健康費」の概念形成について .同志社大学大学院総合政策科学研究科博士論文（甲第652号）同志社大学学術レポジトリ.2014

北岡有喜. ポケットカルテこれまでの取組とハイリスク児フォローアップなど今後の展開について. 日本周産期・新生児医学会雑誌.50(2): 554, 2014

2．学会発表

北岡有喜. ポケットカルテこれまでの取組とハイリスク児フォローアップなど今後の展開について. 教育講演13. 日本周産期・新生児医学会. シェラトン・グランデ・トーキョーベイ・ホテル . 2014年7月14日 .

G．知的財産権の出願・登録状況

なし

(別紙1)

【実装内容】胎児治療児における長期フォローアップについての研究において、必要な項目を、児の両親が管理可能な手帳構成項目表示機能をポケットカルテに追加した。既にポケットカルテに登録されている項目については、ポケットカルテのデータベースから呼び出し、新規の項目については入力画面を設けた。また、スマートフォン・タブレット端末・パソコンなどの複数の端末からの利用を考慮し、ウィンドウサイズによってボタンの配置などが自動で変わるように実装している。

- 【実装項目】
- 基本情報（両親氏名や児の氏名など）
 - 連絡先（フォローアップの際の連絡先情報）
 - 関連施設（出生施設名や連絡先など）
 - 出生児記録（出生児の身長、体重など）
 - 疾病分野別フォロー予定区分（疾患名、治療の情報）
 - 発達検査（乳幼児や小学生での検査の結果）
 - 腎機能その他（腎機能の検査結果など）

【画面イメージ】



https://ml01.sccj.jp/#/demo/contact

連絡先

[編集](#)

児	郵便番号	6120875
	住所	京都府京都市伏見区深草枯木町33-1ハイツ辻井303
	自宅電話番号	012-098-8617
	携帯電話番号	
	メールアドレス	pocketkarte_support@dokokaru.net
母	携帯電話番号	012-098-8617
	メールアドレス	pocketkarte_support@dokokaru.net
父	携帯電話番号	012-098-8617
	メールアドレス	pocketkarte_support@dokokaru.net

2014/07/11 09:56 更新

Copyright (C) NPO法人SCCJ どこカル. ネット All rights reserved.

https://ml01.sccj.jp/#/demo/institution

基本情報 連絡先 **関連施設** 出生児記録

疾患分野別フォロー予定区分 発達検査 腎機能 検査結果

関連施設

[編集](#)

主な治療施設名	京都大学医学部附属病院
出生施設名	独立行政法人国立病院機構京都医療センター
フォロー施設名	独立行政法人国立病院機構京都医療センター
最寄りの保健所	伏見保健センター深草支所
最寄りの保健所 (TEL)	075-642-3876
担当保健師	京都 花子
担当保健師 (TEL)	075-642-3876

2014/07/11 10:01 更新

Copyright (C) NPO法人SCCJ どこカル. ネット All rights reserved.

https://ml01.sccj.jp/#/demo/birth_info

出生時記録

[編集](#)

アプガー点数 1分	8
アプガー点数 5分	9
アプガー点数 10分	10
出生体重	1164 g
出生体重(SD)	-1.076
出生身長	40.5 cm
出生身長(SD)	0.578
出生頭囲	28.6 cm
出生頭囲(SD)	0.69
SGA(出生体重<-1.5SD)	なし
出生体重 1500g以下NRN登録	*****

2014/07/11 10:05 更新

Copyright (C) NPO法人SCCJ どこカル. ネット All rights reserved.

https://ml01.sccj.jp/#/demo/follow_category

Pocketkarte

Home

基本情報 連絡先 **関連施設** 出生児記録

疾患分野別フォロー予定区分 発達検査 腎機能 検査結果

疾患分野別フォロー予定区分

[編集](#)

胎児治療	胎児不整脈 先天性横隔膜ヘルニア
小児外科疾患	先天性横隔膜ヘルニア 食道閉鎖 (瘻孔なし) 総排泄腔遺残/外反 ヒルシュシュブルング病類縁疾患
先天性感染	

2014/07/14 01:38 更新

Copyright (C) NPO法人SCCJ どこカル. ネット All rights reserved.

<https://ml01.sccj.jp/#/demo/institution>

https://ml01.sccj.jp/#/demo/development_test

基本情報 連絡先 関連施設 出生児記録

疾患分野別フォロー予定区分 発達検査 腎機能 検査結果

+ 新規追加

2014年7月1日 新版K式

編集 削除

検査名	新版K式
検査施設名	独立行政法人国立病院機構京都医療センター
検査施設名(TEL)	075-641-9161
検査年月日	2014年7月1日
運動(修正)	102
認識(修正)	104
言語(修正)	106
発達指数(修正)	108

2014/07/11 10:27 更新

2014年1月6日 新版K式

https://ml01.sccj.jp/#/demo/kidney_test

疾患分野別フォロー予定区分 発達検査 腎機能 検査結果

+ 新規追加

2014年7月1日

編集 削除

検査施設名	独立行政法人国立病院機構京都医療センター
検査施設名(TEL)	075-641-9161
検査年月日	2014年7月1日
学校検尿(定性)	-
尿タンパク	0
尿クレアチニン	N/A mg/dl
血清クレアチニン	0.23 mg/dl
血清シスタチンC	0.91 mg/l
eGFR	10.12 ml/minute/1.73
収縮期血圧	100 mmHg
拡張期血圧	70 mmHg

2014/07/11 03:23 更新

(別紙 2)

「NICU退院手帳」の運用開始のための患児保護者向けパンフレット作成：達成済み(26年12月)

「电子版NICU退院手帳」サービス開始のお知らせ

PocketKarte
低出生体重のお子さま、NICUを退院されたお子さま、
胎児治療を受けられたお子さまの保護者の皆様へ

电子版NICU退院手帳がはじまります

スマートフォン・パソコンで受診履歴・健診履歴を管理 簡単 便利 無料

お子さまが成人されるまでの長期フォローアップ！
・出生歴記録・胎児治療歴・小児科治療歴
・発達検査結果・腎機能検査結果

健診・発達検査結果を管理して、今後予定される病室へ予防的な長期フォローアップし、病状もずっと見守りますね！

無事に退院できたら、これから大丈夫かしら...

- ✓ お子さまの受診履歴、健診履歴、検査結果を、簡単に長期閲覧できます！
- ✓ かかりつけ医院が変わっても、受診、健診、検査結果が引き継がれます
- ✓ 発症リスクの高い病気も、しっかり管理することで予防できることもあります

病院の受診履歴や健診履歴など、カルテをデータ化してまとめて管理できる個人向け医療情報管理サービス「ポケットカルテ」では、NICUを退院されたお子さまの健診や検査結果を管理して長期フォローアップするための「电子版NICU退院手帳」がはじまります。「电子版NICU退院手帳」は、ご本人や家族の方の携帯電話・スマートフォン・パソコンから、無料で簡単に登録・閲覧が可能ですので、ご利用ください。

「ポケットカルテ」电子版NICU退院手帳のご利用方法

Step 1 まずはアクセス！ QRコードから **Step 2** ポケットカルテにログイン **Step 3** 会員登録・パスワード変更

登録URLから <http://pocketkarte.net/>

マイカルテ

登録完了!

- ・ログイン後、左メニューの「电子版NICU退院手帳」をクリックすると、受診履歴、健診結果が閲覧できます。
- ・受診履歴や健診結果を手動で入力する場合、「編集」ボタンを押すと、各数値を入力することができます。
- ・携帯電話・スマートフォン・パソコンからいつでも簡単に受診履歴、健診結果を登録・閲覧できます。

【ご利用にあたり】 個人情報保護に配慮し、画面について「データ送信内容を確認」ボタンが設置されています。データは厚労省情報通信技術研究所の認定を受けたクラウド事業者にて管理・運用し、高度なセキュリティで保護されています。ご安心ください。

【お問い合わせ先】 「电子版NICU退院手帳」に関するお問い合わせは、各都道府県の「NICU退院手帳」事務局までお問い合わせください。

ポケットカルテとは? PocketKarte 北國有喜博士が考案し、特に非営利の個人・法人・スティアブル・コミュニティ・センターが運営する個人向け「电子版NICU退院手帳」サービスで、自分自身の「受診履歴や受診結果」を正確に記録・管理することができます。

特定非営利活動法人日本スティアブル・コミュニティ・センター ネットとは

どこか、ネットは、近所、少しずつと暮らし、自分の医療情報や電子カルテをインターネット上で安心・安全に管理できるための仕組みをつくった上で、いつでも、どこでも、どこでも安心・安全に自分の医療情報を扱うことができるようにする。そこで、誰でも安心・安全に自分の医療情報を管理できる仕組みをつくらなければならない。そのために、医療情報管理サービス「电子版NICU退院手帳」は、公益財団法人国立国際医療研究センター 医療政策推進局、北國有喜博士が考案し、SCCJ(日本スティアブル・コミュニティ・センター)が提供している個人向け医療情報管理サービスです。SCCJは、日本スティアブル・コミュニティ・センターの代表者として、活動されている組織です。掲載されている情報はすべてSCCJの所有物であり、一度入力した情報は修正できません。

SCCJ Sustainable Community Center Japan

お問い合わせ先 Tel : 0120-968-617(平日9:00~17:00) Mail : pocketkarte_support@skkara.net

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

移行期および成人期の対応

研究分担者 中島 淳 横浜市立大学 医学研究科 肝胆膵消化器病学教室 主任教授
春間 賢 川崎医科大学・消化管内科 教授
福土 審 東北大学大学院医学系研究科行動医学分野・東北大学病院心療内科
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 診療局長
八木 実 久留米大学医学部外科学講座小児外科部門 主任教授
北川 博昭 聖マリアンナ医科大学・外科学 小児外科 教授
前田 貢作 神戸大学大学院医学研究科・小児外科学 客員教授
奥山 宏臣 大阪大学大学院医学系研究科・小児成育外科 教授

【研究要旨】

小児期発症疾患を有する患者の成人期への移行について、欧米のみならず、国内各学会、分科会でも注目されてきているが、一定の指針は示されていない。具体的な疾患名をあげて病態、治療概略、合併症・後遺症、社会支援などを調査し、移行期・成人期の問題点を検討した。移行困難な疾患は多くないが、個々の病態に応じた対応が必要である。

研究協力者

尾花 和子（山梨県立中央病院）

A．研究目的

小児期発症疾患を有する患者の成人期にむかっただけの診療について、個々の患者に相応しい成人医療への移行、すなわち移行期医療（transition：トランジション、移行）という概念が重視されている。

小児期から成人期まで治療を要する疾患や、成人ではあるが小児科が主治医として診療している症例が小児特有の疾患を発症した場合の問題点について調査し、対応を検討する。

B．研究方法

日本小児外科学会トランジション検討委員

会を中心に移行期に関連しやすい具体的な病態をあげ、1. 疾患名および病態、2. 一般的な治療概略、3. 合併症、後遺障害とその対応、4. 社会支援、5. 移行期、成人期の問題点について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究において情報収集を行う場合は、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。

本研究は介入的臨床試験には該当しない。

C．研究結果

- 1．移行期にかかわる対象疾患として鎖肛、Hirschsprung病、Hirschsprung病類縁疾患、腸管不全、仙尾部奇形腫、二分脊椎症、胆道閉鎖症、胆道拡張症、小児がん、リンパ管腫、横隔膜ヘルニア、気管狭窄症などがあげられた。
- 2．上記疾患のうち、鎖肛、Hirschsprung病類縁疾患、腸管不全、二分脊椎症、胆道閉鎖症、胆道拡張症については、成人診療科では疾患の理解が得られなかったり、管理や手技が煩雑であったりすることから、成人科への転科が可能かどうかも含め、移行に関して一定の方向性を持つ必要性があると認識された。

一方、仙尾部奇形腫、小児がん、リンパ管腫、横隔膜ヘルニア、気管狭窄症などについては、小児慢性疾患事業以降の医療費や、就労支援についての問題はあ
るものの、ある程度地域や施設毎に対応できていた。

D．考察

移行期に関する問題点として、今回対象とされた疾患のうち、非移植例の胆道閉鎖症や腸管不全などは成人診療科での病態の理解や治療法の選択などがむずかしく、移行困難であると予想されたが、それ以外の疾患については、小児慢性疾患事業以降の医療費や、就労支援についての問題はあ
るものの、ある程度地域や施設毎に対応できているものと思われた。

一方、小児科医が主治医となっている重症心身障害者などが成人期以降に外科疾患を発症した場合は、小児外科で対応可能な病態と、悪性腫瘍や婦人科疾患など成人期特有の病態にも分かれ、さらに症例の高齢化により保護者も高齢化や死亡により不在となる例もあり、対応に

苦慮している施設もあることがわかった。

今後は対象疾患の移行期に関するガイドブック作成を目標とする。

E．結論

小児期発症疾患の移行期対象疾患は数としては多くないが、個々の病態に応じた対応が必要である。

F．研究発表

1．論文発表

八木實，尾花和子，田口智章，仁尾正記：小児外科疾患の長期予後と成人後の医学的問題．日本医師会雑誌2015;143(10):2148-2151

2．学会発表

尾花和子，八木實，深堀優，他：小児外科における移行期患者の現状と取り組み．

第76回日本臨床外科学会総会、郡山，2014.11.21

G．知的財産権の出願・登録状況

なし

Hirschsprung病類縁疾患に対する病理学的検討

研究分担者 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

【研究要旨】

Hirschsprung 病類縁疾患である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の筋層間神経叢ではHuC/D およびSox10陽性細胞の数が有意に減少しており、切除腸管1cmあたりの神経節細胞数は10個以下であった。CD56染色による評価では、HGでは神経叢の数、面積が有意に減少していることが判明した。

研究協力者

義岡 孝子（鹿児島大学）
三好 きな（九州大学）

A．研究目的

HGはHirschsprung 病類縁疾患で最も多い疾患であるが、病理組織学的診断基準は未だ定められていない。HGの診断を正確かつ迅速に行うために、免疫組織学的手法を用いた診断方法の検討を行った。

B．研究方法

1. 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：抗HuC/D抗体(16A11, Life technologies), 抗SOX10 goat poly clonal 抗体 (Santa cruz Biotech -nology), 抗CD56抗体 (1B6, Leica Biosystems) 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、SOX10陽性細胞、CD56陽

性の神経叢の数と面積を計数する。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 Statitics ver. 21 を用い、t 検定を行った。

（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. HuC/D (神経細胞に陽性) およびSox10 (腸管グリア細胞に陽性) の免疫染色を行った。標本上1cm あたりの陽性細胞を計数した。

1) HG群ではHuC/D陽性細胞数 9.59 ± 4.82 (コントロール群 43.6 ± 21.8 , $p < 0.01$)、Sox10陽性細胞の数 37.08 ± 24.74 (コントロール群 285.6 ± 131.3 , $p < 0.01$) が有意に減少していた。

- 2) HuC/D陽性細胞はHG群では10個/1cm以下であった。
 - 3) グリア細胞と考えられるSox10陽性細胞はHG群では100個/1cm以下であった
2. CD56 (神経叢に陽性) の免疫染色を行い、標本上1cm当りの神経叢の数と面積を計測した。
- 1) HG群で神経叢の数は 24.7 ± 12.5 (コントロール群 50.6 ± 24.7 , $p < 0.01$)、面積は $913.6 \pm 1041.8 \mu\text{m}^2$ (コントロール群 $3157.2 \pm 2678.1 \mu\text{m}^2$ $p < 0.01$) と有意に減少していた。
 - 2) 神経叢1個あたりのHuC/D陽性細胞、Sox10陽性細胞はHG群で有意に減少していた。
 - 3) 神経叢単位面積当たりのSox10陽性細胞の数に両群で有意差はなかった
 - 4) 神経叢単位面積当たりのHuC/D陽性細胞の数は、HG群で有意に増加していた。これはHG群の1cmあたりの神経叢面積が非常に小さいためと考えている。

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。

今回の結果からは、HuC/D染色にて、HuC/D陽性細胞が概ね、20個/1cm以上あれ

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。

多施設の様々な条件の異なる検体で検討したにも関わらず、2群間で有意差を持ったデータを得ることができた。

今後は統一した検索方法でデータを集積すれば、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

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10/cm以下、グリア細胞は100個/1cm以下であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

義岡孝子, 中澤温子: Hirschsprung病とHirschsprung病類縁疾患の病理組織診断. 診断病理2014;31(4):283-290

2. 学会発表

義岡孝子, 下島直樹, 三好きな, 孝橋賢一, 小田義直, 田口智章, 中澤温子: Hypoganglionosisの組織学的診断方法の検討. 第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 岡山, 2014.11.28

G. 知的財産権の出願・登録状況

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
田口智章、 玉井 浩、 友政 剛、 松井 陽、 編集主幹		日本小児栄養消化器肝臓学会 編集	小児栄養消化器肝臓病学	株式会社 診断と治療社	東京	2014	全535
田口智章	D 腸・肛門機能性消化管疾患 21.Hirschsprung病	日本小児栄養消化器肝臓学会 編集	小児栄養消化器肝臓病学	株式会社 診断と治療社	東京	2014	290-294
田口智章	D 腸・肛門機能性消化管疾患 22.Hirschsprung病類縁疾患	日本小児栄養消化器肝臓学会 編集	小児栄養消化器肝臓病学	株式会社 診断と治療社	東京	2014	295-298
田口智章、 岩中 督、 監修		猪股裕紀洋、 黒田達夫、 奥山宏臣、 編集	スタンダード小児外科手術 押さえておきたい手技のポイント	株式会社 メジカルビュー社	東京	2014	全387
田尻達郎	第11節小児固形悪性腫瘍における遺伝子解析による悪性度診断と遺伝子治療		遺伝子治療・診断の最先端技術と新しい医薬品・診断薬の開発	技術情報協会	東京	2014	348-353
田尻達郎	QOLを重視した小児外科医療の進歩		相楽医報	京都府医師会	京都	2014	18
田尻達郎	小児外科医療の進歩～QOL向上を目指して～		京都小児科医会会報	京都府医師会	京都	2014	58:19-23
臼井規朗	横隔膜ヘルニア	松井 陽	小児栄養消化器肝臓病学	診断と治療社	東京	2014	378-381
臼井規朗	先天性横隔膜ヘルニア	福澤正洋	小児外科診療ハンドブック 実地診療に役立つ周術期管理と手術の	医薬ジャーナル社	大阪	2014	180-189

北岡有喜	根拠に基づく保健福祉政策の実現に関する研究 新たな指標「健康費」の概念形成について	同志社大学大学院	同志社大学大学院総合政策科学研究科博士論文(甲第652号)	同志社大学大学院	京都	2014	1-129
------	---	----------	-------------------------------	----------	----	------	-------

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Taguchi T, Kobayashi H, Kanamori Y, Segawa O, Yamataka A, Sugiyama M, Iwanaka T, Shimojima N, Kuroda T, Nakazawa A, Oda Y, Miyoshi K, Ieiri S.	Isolated intestinal neuronal dysplasia Type B (IND-B) in Japan: results from a nationwide survey.	Pediatr Surg Int	30(8)	815-822	2014
Muto M, Matsufuji H, Tomomasa T, Nakajima A, Kawahara H, Iida S, Ushijima K, Kubota A, Mushiake S, Taguchi T.	Pediatric chronic intestinal pseudo-obstruction is a rare, serious, and intractable disease: A report of a nationwide survey in Japan.	J Pediatr Surg	49(12)	1799-803	2014
Watanabe Y, Sumida W, Takasu H, Oshima K, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T.	Early jejunostomy creation in cases of isolated hypoganglionosis: verification of our own experience based on a national survey.	Surg Today			2015
田口智章	日本周産期・新生児医学会50周年記念誌刊行に寄せて小児外科医の立場から	日本周産期・新生児医学会50周年記念誌		38	2014
田口智章、永田公二、木下義晶、江角元史郎	わが国の小児外科五十年のあゆみ 2. 新生児外科の進歩と治療成績	日外会誌	115(6)	306-311	2014
田口智章	ヒルシュスプルング病および類縁疾患	隔月刊誌 こどもケア 特集 消化器疾患の見方		44-51	2014

田口智章	小児外科学	週刊日本 医事新報 臨床医 学の展望 - 30領域 のトピッ クス		106-108	2015
田口智章、渡邊芳夫、 松藤 凡	ヒルシユスプルング病 類縁疾患の診断と治療 の現状	チャイル ドヘルス	18(3)	31-35	2015
Muto M, Matsufuji H, Tomomasa T, Nakaj ima A, Kawahara H, Ida S, Ushijima K, Kubota A, Mushiake S, Taguchi T	Pediatric chronic intestinal pseudo-obstruction is a rare, serious, and intractable disease: a report of a nationwide survey in Japan.	J Pediatr Surg	49(12)	1799-1803	2014
村永文学、武藤 充、 松藤 凡、岩穴口孝、 宇都由美子、熊本一郎	小児慢性特発性偽性腸 閉塞症の診断基準案の 策定に利用したアソシ エーション分析法	日本医療 情報学会 春季学術 大会	18	58-59	2014
藤野明浩、高橋信博、 石濱秀雄、藤村匠、加 藤源俊、富田紘史、瀧 本康史、星野健、黒田 達夫	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(2)	105-110	2014
藤野明浩、森定徹、梅 澤明弘、黒田達夫	ヒトリンパ管腫モデル 動物の作成	小児外科	46(6)	635-638	2014
藤野明浩、上野滋、岩 中督、木下義晶、小関 道夫、森川康英、黒田 達夫	リンパ管腫	小児外科	46(11)	1181-1186	2014
Budiant IR, Tan H L, Kinoshita Y, Tam ba RP, Ieiri S, Tag uchi T.	Role of laparoscopy a nd ultrasound in the management of "impalp able testis" in chil dren.	Asian J Surg	37	200-204	2014
Yuniartha R, Aratas FS, Nagata K, Kuda M, Yanagi Y, Esumi G, Yamaza T, Kinos hita Y, Taguchi T.	Therapeutic potential of mesenchymal stem cell transplantation in a nitrofen-induced congenital diaphragm atic hernia rat mode l.	Pediatr S urg Int	30	907-914	2014

Kinoshita Y, Tanaka S, Souzaki R, Miyoshi K, Kohashi K, Oda Y, Nakatsura T, Taguchi T.	Glypican 3 Expression in Pediatric Malignant Solid Tumors.	Eur J Pediatr Surg	25	138-144	2015
Budianto IR, Obata S, Kinoshita Y, Yoshimaru K, Yanagi Y, Miyata J, Nagata K, Ieiri S, Taguchi T.	Reevaluation of Acetylcholinesterase Staining for the Diagnosis of Hirschsprung's Disease and Allied Disorders.	J Pediatr Gastroenterol Nutr	Epub ahead of print		
米倉竹夫、田尻達郎、伊勢一哉、小野 滋、大植孝治、佐藤智行、杉藤公信、菱木知郎、平井みさ子、文野誠久、本多昌平、風間理郎、杉山正彦、中田光政、仲谷健吾、脇坂宗親、近藤知史、上原秀一郎、鬼武美幸、木下義晶、日本小児外科学会悪性腫瘍委員会	小児の外科的悪性腫瘍，2012年登録症例の全国集計結果の報告	日小外会誌	50	114-150	2014
Hirakawa M, Nishie A, Asayama Y, Fujita N, Ishigami K, Tajiri T, Taguchi T, Honda H	Efficacy of preoperative transcatheter arterial chemoembolization combined with systemic chemotherapy for treatment of unresectable hepatoblastoma	Jpn J Radiol	32	529-536	2014
Sakai K, Kimura O, Furukawa T, Fumino S, Higuchi K, Wakao J, Kimura K, Aoi S, Masumoto K, Tajiri T	Prenatal administration of neuropeptide bombesin promotes lung development in a rat model of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia	J Pediatr Surg	49	1749-1752	2014
竹内雄毅、樋口恒司、坂井宏平、文野誠久、青井重善、古川泰三、木村 修、田尻達郎	腹部腫瘍により発見されたHerlyn-Werner-Wunderlich症候群の1例	日小外会誌	50	76-80	2014
樋口恒司、木村 修、古川泰三、文野誠久、青井重善、坂井宏平、土屋邦彦、家原知子、細井 創、田尻達郎	胸壁悪性軟部肉腫に対する肋骨合併切除・胸郭再建術	小児外科	46	120-124	2014

文野誠久、金 聖和、坂井宏平、樋口恒司、青井重善、古川泰三、木村 修、田尻達郎	腸間膜リンパ管腫切除術	小児外科	46	143-147	2014
Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Nagata K, Hayakawa M, Inamura N, Takahashi S, Taguchi T	The lung to thorax transverse area ratio has a linear correlation with the observed to expected lung area to head circumference ratio in fetuses with congenital diaphragmatic hernias	J Pediatr Surg	49	1191-1196	2014
Usui N, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Kanamori Y, Takahashi S, Inamura N, Taguchi T	Pneumothoraces as a fatal complication of congenital diaphragmatic hernia in the era of gentle ventilation	Eur J Pediatr Surg	24	31-38	2014
Shiono N, Inamura N, Takahashi S, Nagata K, Fujino Y, Hayakawa M, Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Taguchi T, Minakami H	Outcomes of congenital diaphragmatic hernia with indication for Fontan procedure	Pediatr Int	56	553-558	2014
Terui K, Taguchi T, Goishi K, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, Takayasu H, Okuyama H, Yoshida H, Usui N, The Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group	Prognostic factors of gastroesophageal reflux disease in congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study	Pediatr Surg Int	30	1129-1134	2014
臼井規朗、金森 豊	出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療戦略- 座長のまとめ	日本周産期・新生児医学会雑誌	50	81	2014
大植孝治、高間勇一、上原秀一郎、中畠賢吾、臼井規朗	腫瘍内heterogeneityを示した後腹膜原発ganglioneuroblastomaの1例	日小外会誌	50	103-107	2014

Sakai Y, Souzaki R, Yamamoto H, Matsushita Y, Nagata H, Ishizaki Y, Torisu H, Oda Y, Taguchi T, Shaw CA, Hara T	Testicular sex cord-stromal tumor in a boy with 2q37 deletion syndrome	BMC Med Genomics	22	19	2014
Uemura M, Yamashita M, Tomikawa M, Obata S, Souzaki R, Iemiri S, Ohuchida K, Matsuoka N, Katayama T, Hashizume M.	Objective assessment of the suture ligation method for the laparoscopic intestinal anastomosis model using a new computerized system.	Surg Endosc	29(2)	444-52	2015
上野豪久	特集「小児短腸症候群」本邦の小腸移植症例について	外科と代謝・栄養	49(1)	27-33	2015
八木 實、尾花和子、田口智章、仁尾正記	小児外科疾患の長期予後と成人後の医学的問題	日本医師会雑誌	143(10)	2148-2151	2015
義岡孝子、中澤温子	Hirschsprung病とHirschsprung病類縁疾患の病理組織診断	診断病理	31(4)	283-290	2014

消化器系疾患分野

ヒルシュスブルング病類縁疾患

1. 概要

ヒルシュスブルング病は先天的に腸管の神経節細胞が欠如するために腸管蠕動不全をきたし腸閉塞症状を呈する疾患であるが、病変の範囲が限定されておりその診断と治療法は確立されている。一方、ヒルシュスブルング病類縁疾患(H類縁)は直腸に神経節細胞が存在するにもかかわらずヒルシュスブルング病に類似した症状を呈する疾患の総称で、疾患の稀少性のためその分類や治療方針に関するコンセンサスが得られていない。現在のところ、神経節細胞に形態学的異常を呈するもの(Immaturity や Hypoganglionosis など)と、異常が認められないもの(CIIPS や MMIHS など)に分類するのが一般的である。

2. 分類

神経節細胞に形態的異常を呈する群

Immaturity of ganglia

Hypoganglionosis (congenital, acquired)

Intestinal Neuronal Dysplasia

神経節細胞に形態的異常が認められない群

Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS)

Segmental dilatation

Internal anal sphincter achalasia

Chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction

以上の7つの疾患に分類される

3. 疫学

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

4. 原因

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

5. 症状

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

6. 合併症

腸管の蠕動不全や異常拡張のため腸管内で細菌が異常増殖をきたしbacterial translocationによる敗血症によるショックで突然死亡する症例や、長期にわたる静脈栄養の合併症としての敗血症や肝不全により死に至る。また常時静脈路を必要とするため静脈路が枯渇するという問題点もある。

7. 治療法

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

8. 予後

Immaturity of ganglia, Acquired hypoganglionosis, Intestinal Neuronal Dysplasia, Segmental dilatation, Internal anal sphincter achalasia は予後良好、一方 Congenital hypoganglionosis, Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome, Chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction は症状が遷延し予後不良である。

9. 研究班

小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究班

消化器系疾患分野

ヒルシュスプルング病

1. 概要

肛門から連続する無神経節腸管のため生後数日の間に機能性の腸閉塞症状で発見される。その後ヒルシュスプルング病と診断される。無神経節腸管の短い短域型では多くが乳児期に根治術が可能であるが、長域型以上その中でも全結腸型以上の症例は重症であり長域腸管蠕動不全のため人工肛門造設が必要であり、は死亡症例も多い。特に全結腸以上の症例数は全体の10%程度と稀であるために調査も不十分なまま課題として残され、治療法の開発も遅れている。全結腸型以上については症例の蓄積を行い検討する必要がある。

2. 疫学

ヒルシュスプルング病の頻度は、本邦の1998-2002年の全国調査1103例の解析では出生約5300人に1人とされ、全結腸以上の症例はそのうち9.4%(101例)であった。さらに小腸型は全症例の2.9%(31例)となっていた。合併奇形を22.8%に認め、その内容は、心奇形、腸閉鎖、中枢性低換気症候群、難聴、ダウン症などであった。

3. 原因

ヒルシュスプルング病の原因遺伝子として既に10種類以上が同定されており、遺伝子異常で発症するタイプもあきらかになっている。全結腸以上の症例に関しては家族発生例を認め、遺伝子異常によるものが多いという報告があるが、多くは散発性に発症すると考えられているためその多くはいまなお原因不明である。

4. 症状

胎便排泄遅延、腹部膨満で発症し、短域型の症例は慢性的な便秘症状で経過する場合もあるが、無神経節腸管の長さが長くなる症例では放置すると腸炎から敗血症へと至り死亡する症例も存在する。

5. 合併症

腸閉塞、腸炎、便秘、うっ滞性腸炎、肝機能障害、敗血症などがある

6. 治療法

無神経節腸管の切除と肛門への吻合が根治術となる。結腸を残した吻合の場合は術後に排便回数が増加を認める。全結腸以上にわたる症例では無神経節腸管切除による根治術後も、栄養吸収障害や水分管理目的で埋め込み型の中心静脈カテーテルの留置が必要な場合が多い。小腸型を含む無神経節腸管が広範囲に及ぶ症例には小腸移植あるいは多臓器移植を必要とする症例も存在する。

7. 研究班

小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究班

消化器系疾患分野

非特異性多発性小腸潰瘍症（小児例）

1. 概要

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

2. 疫学

詳細不明（極めて稀。九州大学において45年間で成人で10例程度）

3. 原因

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

4. 症状

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

5. 合併症

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

6. 治療法

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

7. 研究班

小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究班

消化器系疾患分野

先天性吸収不全症

1. 概要

消化管における消化あるいは吸収機構の障害により、各種の栄養素の吸収が障害される病態である。

2. 疫学

稀で、実態は把握されていない。

3. 原因

既知の成因は多彩で、多くは常染色体劣性遺伝と推測される。その分類には、a) 吸収障害のみられる栄養素から、全栄養素吸収不良症と選択的吸収不良症に大別する分類やb) 消化吸収機序からみて分ける分類がある。

後者の分類法では、

1) 小腸刷子縁酵素の異常

二糖類(乳糖、蔗糖・イソ麦芽糖)分解酵素欠損症

2) トランスポーターの異常

グルコース・ガラクトース吸収不全症、果糖吸収不全症、先天性クロール下痢症、先天性ナトリウム下痢症

3) その他

腸上皮細胞内に微絨毛封入体をみる先天性微絨毛萎縮症、接着分子異常による腸上皮異形成症(tufting enteropathy)、腸リンパ管拡張症、成因不明の乳児難治性下痢症など多彩である。

4. 症状

1) 刷子縁酵素、2) トランスポーターの異常症では、生後早期、あるいは胎児期からの著しい下痢に伴って各栄養成分の吸収不全や喪失を呈する。

3) 先天性微絨毛萎縮症では全ての栄養素と電解質の欠乏とアシドーシスをきたす腸リンパ管拡張症では低タンパク血症に伴う浮腫を呈しする。

乳児難治性下痢症では生後早期より著しい下痢が遷延し、成長発育障害を呈する。重症の症例で、栄養を確保し成長するために、経静脈栄養を必要とする。

5. 合併症

成長障害

6. 治療法

1) 二糖類分解酵素欠損症では当該糖質の除去と、酵素製剤の内服、

2) トランスポーター異常症では水と喪失塩類の補充が治療の基本である。

3) 先天性微絨毛萎縮症や乳児難治性下痢症などでは長期の中心静脈栄養による管理が必要となる。中心静脈栄養を行っても栄養発育を維持できない場合や、静脈血栓によるアクセス血管の閉塞、肝不全、腎不全への進行がみられる場合は小腸移植の適応となるが、肝移植や腎移植と比較してその成績は未だ良好とは言えない。

7. 研究班

小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究班であるが今までに症例の全体数の把握がまだできていない現状で

- 1) 全国調査（初回）
- 2) 二次調査、再調査
- 3) 診断基準作成
- 4) ガイドライン作成
- 5) 登録およびフォローアップ体制の構築
を目指して活動する。

消化器系疾患分野

仙尾部奇形腫

1. 概要

仙骨の先端より発生する奇形腫で、臀部より外方へ突出または骨盤腔内・腹腔内へ進展する。充実性から嚢胞性のものまで様々な形態をとる。

2. 疫学

40,000 出生に 1 例の割合で発生するといわれている。男女比はおおよそ 1 : 3 で女兒に多い。仙尾部奇形腫は新生児期に診断される奇形腫の中で最も頻度が高く、出生時に診断されるもののほとんどは成熟奇形腫・未熟奇形腫である。しかし、1 歳以降は悪性奇形腫である卵黄嚢腫瘍が多く、75%以上と報告されている。この疾患の分類としては古くから Altman 分類が用いられおり、Type Ⅰは腫瘍の大部分が骨盤外成分であるもの、Type Ⅱは骨盤腔内への腫瘍の進展をともなうものの骨盤外成分の方が大きいもの、Type Ⅲは骨盤外にも進展するが骨盤腔内・腹腔内成分の方が大きいもの、Type Ⅳは骨盤腔内・腹腔内成分のみで骨盤外への発育を認めないものと分類されている。

3. 原因

尾骨の先端に位置する多分化能を有する細胞 (Hensen ' s node) を起源とし、発生すると考えられている。3 胚葉由来の成分を含むため、骨・歯牙・毛髪・脂肪・神経組織・気道組織・消化管上皮・皮膚などあらゆる組織を含み得る。組織学的な分類としては構成成分がすべて成熟分化しているものを成熟奇形腫、未熟な成分を含むものを未熟奇形腫、悪性成分を含むものを卵黄嚢腫瘍と区別されている。

4. 症状

臀部から外方または骨盤腔内へ進展する腫瘍を認める。腫瘍により尿管・膀胱、直腸が圧排され尿閉や便秘を来したり、下肢の運動障害を来すことがある。胎児期に発見された症例においては、血流が豊富な充実性腫瘍である場合、高拍出性心不全から胎児水腫となり、子宮内胎児死亡をひきおこしたり、緊急帝王切開により早期の娩出が必要となることがある。また、悪性奇形腫の場合は排便・排尿障害のほかに、鼠径リンパ節腫大や脊柱管内進展や多臓器への転移を認めることもある。

5. 合併症

胎児期仙尾部奇形腫では、胎児水腫や高拍出性心不全をきたす場合があり、時に胎児死亡することもある。新生児期には腫瘍破綻や腫瘍からの出血、高拍出性心不全、DIC などが重要な合併症である。乳児期以降の死亡症例は高くないが、新生児期・乳児期に摘出された症例のうち 8%が再発したとの報告もあり、十分なフォローアップが必要である。本症の術後には排便障害・排尿障害・下肢の運動障害が残る症例が 15%程度報告されている。

6. 治療法

成熟奇形腫や未熟奇形腫においては、外科的切除が行われる。この際、尾骨も含めて腫瘍を切除する必要がある。Altman 型の症例では臀部からのアプローチで切除を行う症例が多いが、腹腔内成分の大きな症例においては開腹手術も併用する。また、充実性の巨大な腫瘍においては出血のリス

クが高く、まず栄養血管である正中仙骨動脈を結紮することが有用である。卵黄嚢腫瘍においてはBEP療法などの化学療法を先行させ、2期的に外科的切除を行うこともある。

7. 研究班

小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究班

消化器系疾患分野

腹部リンパ管腫・リンパ管腫症

1. 概要

リンパ管腫は主に小児（多くは先天性）に発生する大小のリンパ嚢胞や異常に拡張リンパ管を主体とした腫瘍性病変であり、生物学的には良性とされる。全身どこにでも発生しうるが、特に頭頸部や縦隔、腋窩、腹腔・後腹膜内に好発する。腹部リンパ管腫の多くの症例では硬化療法や外科的切除等による治療が可能であるが、重症例はしばしば治療困難であり、腸閉塞等の機能的な問題や血尿、慢性的な腹痛、腫瘍による圧迫感などの問題を抱えている。リンパ管腫を病態の一つに含む、より複雑な症候性疾患として Klippel-Trenauney 症候群、Blue-Rubber-Bleb Nevus 症候群などが知られており、ほとんどが難治性である。またリンパ管腫症（ゴーハム病も含む）は全身性にリンパ管組織が増殖する原因不明の希少性疾患である。主に小児期に発症する。ほとんどが難治性で腹部病変の場合には、難治性乳び腹水や体表に連続する病変を通して体液を喪失するような病態を呈する。

2. 疫学

推定 1,000 人

平成 21-23 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「日本におけるリンパ管腫患者の実態調査及び治療指針の作成」における「リンパ管腫患者の全国実態調査のための予備調査」、および平成 24-25 年度「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究班」にて実施された全国アンケート調査から、腹部のリンパ管腫は約 1000 人、リンパ管腫症およびゴーハム病は約 100 例の患者が存在すると推定される。

3. 原因

多くは先天性であり、胎生期のリンパ管の発生異常により生じた脈管奇形病変と考えられている。脈管病変の ISSVA 分類ではリンパ管奇形に分類される。リンパ管腫とリンパ管腫症はその発症形態が異なり、病因も異なると考えられるが、現時点では組織学的に鑑別出来ず、発生も不明である。

4. 症状

リンパ管腫の多くは頭頸部、体幹、四肢の体表から認められる腫瘍を形成するが、胸腔・腹腔内にあつて外観上分かりにくい場合もある。内部に感染や出血を起こし、急性の腫脹・炎症により、特に腹部病変では消化管通過障害や膵炎・胆管炎、水腎症、血尿等の症状を呈することがある。腹腔内から体表までを広範に占拠する病変や実質臓器に浸潤するものもあり、重症度は様々である。腹部リンパ管腫症は乳び腹水、腹膜炎、体表に連続する病変を通してのリンパ液喪失、脾臓内リンパ管腫を認める。またしばしば胸部病変と合併する。また腸管に異常なリンパ管拡張を呈する病変では低栄養、消化管出血、蛋白漏出性胃腸症を呈する。

5. 合併症

局所の急性感染、出血、リンパ漏、乳糜腹水、リンパ管腫内出血、腹痛、嘔吐、下痢、血尿、脾臓内リンパ管腫、血小板減少、凝固障害、播種性血管内凝固症候群などを合併する。

6. 治療法

外科的切除、硬化療法（ピシバニール、プレオマイシン、高濃度アルコール、高濃度糖水、フィブリン糊等）、抗癌剤（プレオマイシン、ピンクリスチン等）、インターフェロン療法、ステロイド療法などが行われる。mTOR 阻害剤、サリドマイドなども国外を中心として検討されている。

7. 研究班

小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究班

平成 26 年 5 月吉日

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」
(田口班)

第 1 回コアメンバー会議

日時：平成 26 年 5 月 9 日（金） 15 時 00 分～17 時 00 分

場所：大阪国際会議場 8 階 会議室 801、802

〒530-0005 大阪府大阪市北区中之島 5 - 3 - 51

コアメンバーは以下の通りです。（下線は旅費支給対象です）

H 類縁：田口、松藤、中島、友政、（金森、渡邊（稔））

H 病：田口、家人

非特異性多発性小腸潰瘍：内田

先天性吸収不全症：位田、虫明、工藤（豊）、米倉、土岐

仙尾部奇形腫：田尻（臼井）

腹部リンパ管腫：藤野

移行期：八木、尾花

小腸移植：福澤

病理診断：中澤（欠席）

画像診断：野坂（欠席）

統計：村永（未返事）

登録と長期フォローアップ：岩中、北岡（北川、前田、奥山）

日本小児外科学会：仁尾

日本小児栄養消化器肝臓学会：玉井

日本周産期新生児医学会：田村（代理出席：加藤）

日本小児消化管機能研究会：黒田

日本胎児治療学会：左合（欠席）

議題：

1. ごあいさつ（田口）
2. 全メンバーおよびコアメンバーの紹介（資料）
3. 先行研究および本研究の評価（田口）（資料）
4. 交付申請書および予算配分および研究計画説明（田口）（資料）
5. 研究費の使用方法について（山崎）
6. 各グループ別の先行研究の進捗状況と今年度の計画（簡単で結構です、各 5 分）
H 類縁（田口、中島）、H（家人）、小腸潰瘍（内田）、吸収不全症（位田）

腹部リンパ管腫（藤野） 仙尾部奇形腫（田尻）

7. ポケットカルテを使った疾患登録とフォローアップ（北岡、10分）
8. ガイドライン作成の経験から（友政、松藤、岩中、10分）
9. 小腸移植の位置づけについて（福澤、5分）
10. 今後の日程（田口）基本は各グループ別に進める。
 コアメンバー会議で進捗状況をチェック（PSJM 会期中、年度末）
 評価報告書（11月下旬）、年度報告書（2月ごろ）

ミッションのまとめ

- 1) 全国調査 初回：吸収不全症、10年毎の調査年：H病
- 2) 全国再調査や詳細調査 必要に応じて
- 3) 診断基準作成 吸収不全
- 4) ガイドライン作成 全疾患
- 5) 登録およびフォローアップ体制の構築

20140706議事録

平成26 年度厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」

第1 回ガイドライン作成コアメンバー会議

日時： 平成26年7月6日（日） 13時00分～15時00分

場所： 聖路加国際病院旧館（チャペルのある建物）5階研修室B

東京都中央区明石町9 1 聖路加国際病院

<http://hospital.luke.ac.jp/index.html>

【出席者】田口、松藤、友政、黒田、川原、中島、家入、田尻、臼井、河合、荒木

【欠席者】藤野（急患手術のため）

【議事録】

1. ご挨拶（田口） 厚生労働省の小慢、難病、身障者の進捗状況とこの班研究の位置づけ、今年度の方針について説明。特に用語の定義と整理について川原先生に依頼。
全国調査
ヒルシュスプルング病、吸収不全
ガイドライン作成
ヒルシュ類縁、リンパ管腫とリンパ管腫症、仙尾部奇形腫
用語の定義と整理（担当 川原）
ヒルシュスプルング病および類縁疾患（小慢病名）、短腸症（小慢病名候補）、短腸症候群、小腸機能障害（身障者病名）、小腸不全、蠕動不全、吸収不全
厚労省行政への情報提供と提言
小慢事業、難病事業、身障者事業
2. ガイドライン作成に向けて（松藤、友政） 松藤先生友政先生よりMinds2014について、「作成の手引き2014」、「ワークショップスライド集」に基づいて説明。松藤先生よりヒルシュ類縁疾患のガイドラインのアウトラインの提案があった。希少疾患なのではじめに疾患概要について説明文を入れ、その後にCQを並べていく方式が提案され、皆で議論の結果、今年度作成予定の「リンパ管腫およびリンパ管腫症」「仙尾部奇形腫」もこの様式でいくことになった。ガイドライン作成にあたり文献検索の要領などについて専門家の河合富士美先生にメンバーに加わっていただくことになり、講義をお願いした。

3. 講義（聖路加国際大学学術情報センター図書館：河合富士美先生）「エビデンスの収集から推奨まで」についてPPのスライドと資料を用いて講義、質疑応答。文献検索の対象時期について議論した。

4. 各グループの進捗状況とロードマップ

- 1) ヒルシュスブルグ病類縁疾患（松藤、友政）メンバー案作成済、CQ案作成済
- 2) ヒルシュスブルグ病（川原、家入）2008-2012年の症例の全国集計の準備中。九州大学の倫理委員会申請中。項目についてグループ内でさらにつめる。
- 3) リンパ管腫（藤野、発表者：黒田）CQ案作成済、CQの数が多いのでヒルシュ類縁の方針に沿って再検討する。
- 4) 仙尾部奇形腫（田尻、臼井）グループ会議開催済、会議録の説明。メンバー案作成済。
- 5) 非特異性多発性小腸潰瘍(中島)会議後に直接確認した内容。成人は日比班がなくなり、松本班になった。現在小児例に関して論文作成中。小児に特化したガイドライン作成を行うかどうかは今後検討。

5. 今後の予定・宿題（田口）

- 1) 関連・協学会および診療ガイドライン統括委員会メンバーに承諾を得る。ひな形は友政先生がメールで田口、事務局に送る
- 2) COIの整備（7月7日友政先生より追加メールあり）
- 3) 次回までに3グループの宿題
ガイドライン作成チーム、システマティックレビューチーム（5名程度）の人選。
CQ, PICO案の作成。CQは10個以内くらいにする。
事務局は総括を九大小児外科・家入里志とし、3つのグループはそれぞれ事務局を置く。
- 4) 文献検索は河合先生が担当してくれるので、3グループすべてのシステマティックレビューチームのメンバーに入ってください。検索年度については継続審議。
- 5) 次回は9月15日（祝日）1300-1600 聖路加国際病院 会場は松藤先生が手配。

20140915議事録（案）

平成26 年度厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」

第2 回ガイドライン作成コアメンバー会議

日時： 平成26年9月15日（月） 13時00分～15時20分

場所： 聖路加国際病院旧館（チャペルのある建物）5階研修室B

東京都中央区明石町9 1 聖路加国際病院

<http://hospital.luke.ac.jp/index.html>

【出席者】田口、松藤、友政、黒田、中島、藤野、川原、家入、田尻、臼井、河合、荒木（出席予定者全員出席12名）

【議事録】

1. ご挨拶（田口） 前回第1回ガイドライン作成コアメンバー会議の議事録確認、および宿題の確認。診療ガイドライン総括委員会の委員10名の承諾およびCOI申告の書類がそろったところを報告。ほかのメンバーの選定の進捗状況は一覧表参照。
2. 用語の定義と整理（担当 川原）

ヒルシュスプルング病および類縁疾患（小慢病名）、短腸症（小慢病名）、小腸機能障害（身障者病名：小腸不全、蠕動不全、吸収不全）について解説。小慢病名を厚労省が認めているのでこのままいくことにした。
3. 各グループの進捗状況と今後のロードマップ
 - 1) ヒルシュスプルング病類縁疾患（松藤、友政、黒田）

疾患概要、CQ8つの提案。類縁疾患のうち予後不良の3疾患についてガイドラインをまとめることを確認。CQごとに3疾患を論じることとした。次回までにCQをガイドライン作成グループに図り、システミックレビューチームの人選を松藤先生が行う。文献検索は2014年9月までとし、まず手始めにCIIPでやってみる。
 - 2) ヒルシュスプルング病（川原、家入）

九州大学の倫理委員会承認済み。日本小児外科学会の学術委員会の審査へ。2008-2012年の症例の全国集計の調査項目の提示。これをWeb上で行えるようにシステムづくり。経費がいくらかかるか？ 悉皆性を高くするには前回調査の各施設の症例数を提示、5年で1000例くらいなので予算からは謝金は1例1000円程度。今年中に調査終了予定。
 - 3) リンパ管腫（藤野）

三村班（岡山大、形成外科）と臼井班と3つの班にまたがる疾患である。使う側からは3つの班を包括するようなガイドラインをつくるほうが好ましいという意見で一致を見た。システマティックレビューチームは9名で3つの班で共通の人選としている。CQは腹部リンパ管腫に関しては治療について4つ案を作成。

4) 仙尾部奇形腫（田尻、臼井）

疾患概要、SCOPE案提示、CQ案は6個。システマティックレビューチームも構築が終わっている。ガイドラインには胎児診断や治療についてはあまり立ち入らない方向性。グループ会議開催済、会議録の説明。メンバー案作成済。

5) 非特異性多発性小腸潰瘍(中島)

九大出身岩手医大の松本班になった。現在小児例に関して内田先生が論文作成中。小児に特化したガイドライン作成を行うかどうかは成人の進捗状況みながら検討する。

6) 先天性吸収不全症（友政）

10月11日グループ会議開催予定。全国調査の準備段階。

4. 今後の予定・宿題（田口）

1)文献レビューのフォーマットについて実際に論文をみながら書きやすいものをつくるほうがいい（友政提案、松藤受け）

2)文献のレビューはCQおよびkey wordsおよびPIC0から実施する。担当は河合先生が担当し、経費は班研究全体として班長の九州大学からまとめて支払う。

5. 次回は全体班会議を12月21日(日)1300-1600 聖路加国際病院 会場は旧病棟5階、研修室A(100名弱収容可)、研修室B(本日の会場20名収容)。必要に応じてグループ会議も開催できるように場所確保。

文責：田口智章

平成 26 年 12 月吉日

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」

全体班会議のご案内

各 位

拝啓 初冬の候、先生方におかれましてはますますご健勝の事とお喜び申し上げます。平素よりご高配を賜り厚くお礼を申し上げます。

田口班全体会議が下記の日程で開催となりますのでご案内申し上げます。ご多忙の折、大変恐縮ではございますが、ご出席の程宜しくお願い申し上げます。

敬 具

記

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」

（研究代表者 田口 智章）全体班会議

日時 : 平成26年12月23日（火・祝） 13時00分～16時00分

場所 : 聖路加国際病院 旧館（チャペルのある建物）5階 研修室A

東京都中央区明石町 9 1 聖路加国際病院

<http://hospital.luke.ac.jp/index.html>

電話 : 03-3541-5151（代表）

アクセス：別添 案内図参照

[はじめに] 研究代表者あいさつ 田口智章

[講演]

1. エビデンスの少ない場合のガイドライン作成方法（15分）

聖路加国際病院院長、日本医療機能評価機構Minds 診療ガイドライン選定部会部会長
福井次矢 先生

2. Systematic Reviewについて（30分）

聖路加国際大学学術情報センター図書館マネジャー 河合富士美 先生

[議題]

1.各グループの進捗状況（各8分）

ヒルシュスプルング病類縁疾患（松藤、友政）

ヒルシュスプルング病（家入、川原）

腹部リンパ管腫・リンパ管腫症（藤野、黒田）

仙尾部奇形腫（田尻、臼井）

非特異的小腸潰瘍（内田、中島）

先天性吸収不全症（位田、虫明）

2.小腸移植の適応や体制づくり(8分)（福澤、上野）

3.疾患登録やフォローアップ体制の構築について(8分)（岩中 2分、北岡 6分）

4.ガイドラインにおける成人へのトランジションについて(8分)（尾花、中島）

5. 研究成果申告書および研究費について（山崎）

6.今後の予定について（田口）

以上

九州大学大学院医学研究院

小児外科 田口 智章

【お問い合わせ先】

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

九州大学大学院医学研究院 小児外科

事務担当：山崎 智子

TEL: 092-642-5573, Fax: 092-642-5580

E-mail : ped-surg@pedsurg.med.kyushu-u.ac.jp

田口班 GL 作成 コアメンバー会議 会議録

2014.5.9 於：大阪国際会議場

参加者：田口、家入、友政、松藤、田尻、藤野、内田

途中参加：虫明、工藤

1. メンバーについて

統括委員会のメンバー：田口、仁尾、玉井、田村、吉田（MINDS）（友政）

事務局：家入、小幡、江角、山崎

各疾患の作成グループとシステムティックレビューチーム：

リーダー H 類縁：松藤

H 病：秋山

吸収不全：位田

小腸多発性非特異性潰瘍：内田

腹部リンパ管腫：藤野

仙骨奇形種：田尻

リーダー以外のメンバーと SR チームはリーダーの推薦をうけて、統括委員会で
決定の予定

作成チームは概ね 4 ~ 10 人、SR チームは 2 ~ とする

外部評価委員

MINDS から（吉田先生の推薦をうける：友政）

短腸の会から

日本外科学会や日本小児栄養消化器肝臓学会からは？

2. 内容について

- ・内容は網羅的である必要はないか（診断と治療を中心）
- ・リンパ管種は、このガイドラインでは腹部に限る予定
- ・H 類縁は 3 疾患をまとめて一つの GL に

3. 作業予定について

- ・完成は同時でなくてもよい
- ・吸収不全は、遅れてスタート予定（今年度後半？）
- ・H 病は、全国調査の作業が終わってから
- ・小腸潰瘍は、日比班の動向をみて
- ・他の 3 疾患については、スタート
- ・まず H 類縁疾患が雛形を作成する

7月6日(日)13:00から聖路加国際で、3疾患のリーダーと田口、家入、河合、友政が集まり、その雛形を参考に、SCOPE作成にかかわる共通のルールを決める(CQの数と立て方、エビデンスの集め方、コンセンサスの得方など)

4. まずは、

- ・田口先生から、統括委員にメールで就任のお願いをしていただく
各学会に協力の要請をしていただく
- ・松藤先生にH類縁のスコープを書いてみていただく

平成26年度厚生労働科学研究費補助金（小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究）田口智章班
Hirschsprung 病類縁疾患・ガイドライン作成グループ 会議
2015.02.13 大宮

パレスホテル大宮 4F シクラメン・ライラック 14:00-15:30

出席者 田口（班長）、松藤（グループリーダー）、友政、位田、春間、眞部、漆原、渡邊、内田、下島、上野滋、瓜田、工藤孝広、荒木、曹、住田、深堀、山田佳之、河合

渡邊芳夫先生が3月で退職。4月から研究協力者として参加。代わりに同施設の住田互先生に分担研究者に加わっていただくことにする。

議題

1. システマティックレビューの進め方 聖路加国際大学・河合富士美（PP 資料）

2. エビデンス表の記載方法 聖路加国際病院 荒木夕宇子（Excel 資料）

3. ガイドライン作成チーム 役割（Excel 資料）

4. 質疑応答

現在河合さんがピックアップしている文献数が英文 500、邦文 200 で合計 700、まずこれを荒木先生を中心に聖路加小児外科にて一次スクリーニングすることになった。

つぎにこれをシステマティックレビュー(SR)チームに分配して、エビデンス表を作成する。現在のガイドライン作成チーム、およびシステマティックレビュー(SR)チームの構成を確認し、メンバーに関する質疑応答を行った。その結果、ガイドライン作成チームのメンバーの入れ替えおよび追加が行われた。また SR チームはメンバー数が少ないので若手を中心に各施設から人を出してもらおうようお願いすることにした。

5. 今後の日程（松藤案）

- ・ 作成目的の明確化
- ・ 作成主体の決定
- ・ 事務局・診療ガイドライン作成組織の編成

	ガイドラインチーム	システマティックレビューチーム	
2015.01.31	Scope 作成, 文献検索	チーム編成	
2015.03.31	Hirschsprung 病類縁 7 疾患の基本的特徴の締め切り		
		システマティックレビュー	
2015.08.31	推奨文作成		
2015.12.31	診療ガイドライン草案		

平成26年度厚生労働科学研究費補助金（小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究）田口智章班
 Hirschsprung 病類縁疾患・ガイドライン作成グループ 会議
 2015.02.13 大宮

2016	パブリックコメント		
2016	公開		
	普及・導入・評価		
	改訂		

上記の提案をうけて、討論した結果、以下のようになった。

- 2015.03.31 Hirschsprung 病類縁7疾患の基本的特徴の締め切り（疾患グループ長）
- 2015.04.30 文献の一次スクリーニング終了（荒木先生他）
- 2015.07.31 システマティックレビュー終了（SR チーム）
- 2015.08.31 SR チームの作成したエビデンス表を CQ 別に分類（荒木、河合）
- 2015.09.01 そのデータをガイドラインチームに送り、ガイドラインチームがまとめと推奨文の草案にとりかかる。

2015年9月下旬 班会議開催し CQ 別に進捗状況を発表。

次のロードマップ

- 2015.10.31 推奨文草案完成
- 2015.12.31 ガイドライン草案完成
- 2016年 パブリックコメント
- 2016年3月 公開

公開法：Minds の HP、研究班の HP、難病情報センターの HP、日本小児外科学会の HP、日本小児栄養消化器肝臓学会の HP、日本小児消化管機能研究会 HP、冊子体の作成は？メジカルビュー社との交渉では研究費 150 万円程度支出すれば出版可能。

文責：田口智章・松藤 凡・河合富士美

小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含する
ガイドラインの確立に関する研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	田口 智章	九州大学医学研究院・小児外科学分野	教授
研究分担者	松藤 凡	聖路加国際大学・聖路加国際病院・小児外科	副院長
	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	診療局長 (内科)
	牛島 高介	久留米大学医療センター・小児科	准教授
	川原 央好	浜松医科大学・小児外科	特任准教授
	中島 淳	横浜市立大学附属病院・消化器内科	教授
	春間 賢	川崎医科大学・消化管内科	教授
	福土 審	東北大学大学院医学系研究科行動医学分野・東北大学病院心療内科	教授
	福澤 正洋	大阪府立母子保健総合医療センター・小児外科	総長
	窪田 昭男	和歌山県立医科大学外科学第二講座・消化器外科	学長特命教授
	漆原 直人	静岡県立こども病院・小児外科	科長
	渡邊 芳夫	あいち小児保健医療総合センター・小児外科	副センター長
	金森 豊	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(小児外科学、消化管免疫学)	医長
	内田 恵一	三重大学医学部附属病院 医療福祉支援センター・小児外科	センター長・准教授
	下島 直樹	慶應義塾大学医学部・小児外科	講師 (非常勤)
	八木 実	久留米大学医学部外科学講座小児外科学部門	主任教授
	上野 滋	東海大学医学部・外科学系小児外科学	教授
	濱田 吉則	関西医科大学外科学講座・小児外科	外科学講座教授・小児外科診療教授
	増本 幸二	筑波大学医学医療系・小児外科	教授

	山高 篤行	順天堂大学小児外科	主任教授
	家入 里志	九州大学医学研究院・小児外科学分野	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
	葦澤 融司	杏林大学医学部・小児外科学	教授
	窪田 正幸	新潟大学医歯学系小児外科学	教授
	秋山 卓士	地方独立行政法人広島市立病院機構 広島市立 広島市民病院・小児外科	小児外科主 任部長
	河野 美幸	金沢医科大学・小児外科	教授
	本多 昌平	北海道大学病院 消化器外科	助教
	虫明 聡太 郎	近畿大学医学部奈良病院・小児科	教授
	工藤 孝広	順天堂大学 小児科	准教授
	松井 陽	聖路加国際大学 看護学部	特任教授
	新井 勝大	国立成育医療研究センター・消化器科	医長
	工藤 豊一 郎	成育医療研究センター 器官病態系内科部	肝臓内科医 長
	米倉 竹夫	近畿大学医学部奈良病院・小児外科	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
	永田 公二	九州大学病院・総合周産期母子医療センター	助教
	田尻 達郎	京都府立医科大学医学研究科・小児成育外科	教授
	臼井 規朗	大阪府立母子保健総合医療センター・小児外科	主任部長
	田村 正徳	埼玉医科大学総合医療センター小児科・新生児 学	教授
	左合 治彦	独立行政法人国立成育医療研究センター・周産 期・母性診療センター・胎児医学・周産期医学・ 臨床遺伝学	副院長、周産 期・母性診療 センター長
	米田 光宏	地方独立行政法人 大阪市民病院機構 大阪市 立総合医療センター・小児外科	小児外科部 長
	野坂 俊介	独立行政法人国立成育医療研究センター 放射 線診療部	部長
	宗崎 良太	九州大学病院・先端医工学診療部	助教
	藤野 明浩	慶應義塾大学医学部・外科学（小児）	専任講師
	岩中 督	東京大学大学院医学系研究科・小児外科	教授

	森川 康英	慶應義塾大学医学部・小児外科	講師 (非常勤)
	小関 道夫	岐阜大学医学部附属病院小児科・小児科学(血液腫瘍学)	助教
	松岡 健太郎	独立行政法人国立成育医療研究センター病理診断部病理診断科・小児周産期病理学(小児腫瘍、胎盤、腎臓)	病理診断科 医長
	木下 義晶	九州大学病院・総合周産期母子医療センター	准教授
	北川 博昭	聖マリアンナ医科大学・外科学 小児外科	教授
	前田 貢作	神戸大学大学院医学研究科・小児外科学	客員教授
	奥山 宏臣	大阪大学大学院医学系研究科・小児成育外科	教授
	和田 基	東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野・小児外科学	准教授
	上野 豪久	大阪大学大学院医学系研究科・小児成育外科	助教
	古川 博之	旭川医科大学医学部・外科学講座消化器病態外科学分野	教授
	上本 伸二	京都大学大学院医学研究科外科学講座肝胆膵・移植外科学分野・肝臓外科 / 肝臓移植・小腸移植 / 小児外科	教授
	星野 健	慶應義塾大学医学部・小児外科	准教授
	阪本 靖介	熊本大学大学院生命科学研究部 小児外科・移植外科	講師
	中澤 温子	独立行政法人国立成育医療研究センター病理診断部・小児病理学	病理診断部 長
	小田 義直	九州大学大学院医学研究院・腫瘍病理学	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
	北岡 有喜	独立行政法人国立病院機構 京都医療センター臨床研究センター・医療情報学・情報システム学・データベース工学・総合政策科学	医療情報部 長・臨床研究 センター臨床 研究企画 運営部情報 化推進研究 室長
	玉井 浩	大阪医科大学・小児科学	教授

	黒田 達夫	慶應義塾大学医学部・小児外科	教授
	藤井 喜充	関西医科大学 小児科学講座	講師
	山田 佳之	群馬県立小児医療センターアレルギー・感染免疫・呼吸器科	部長
研究協力者	友政 剛	パルこどもクリニック	院長
	尾花 和子	山梨県立中央病院小児外科	主任医長
	小林 弘幸	順天堂大学総合診療科・病院管理学研究室・漢方医学先端臨床センター	教授
	石井 智浩	近畿大学医学部奈良病院小児外科	
	河合 富士美	聖路加国際大学 学術情報センター図書館	マネジャー
	文野 誠久	京都府立医科大学小児外科	学内講師
	東 真弓	京都府立医科大学小児外科	助教
	加藤 稲子	埼玉医科大学総合医療センター小児科	教授
	難波 文彦	埼玉医科大学総合医療センター小児科	講師
	左 勝則	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター	フェロー
	杉浦 崇浩	静岡済生会総合病院小児科	新生児科科長
	山田 洋平	慶應義塾大学医学部・外科学（小児）	助教
	狩野 元宏	慶應義塾大学医学部・外科学（小児）	助教
	高橋 信博	慶應義塾大学医学部・外科学（小児）	助教
	清水 隆弘	慶應義塾大学医学部・外科学（小児）	助教
	曹 英樹	大阪府立母子保健総合医療センター小児外科	副部長
	義岡 孝子	鹿児島大学大学院小児病理	講師
	岡島 英明	京都大学 肝胆膵・移植外科・小児外科	准教授
	松浦 俊治	九州大学医学研究院・保健学科	講師
	宮田 潤子	九州大学医学研究院・小児外科学分野	助教
	江角 元史郎	九州大学病院・小児外科	助教
	三好 きな	九州大学病院・小児外科	医員
	神保 教広	九州大学病院・小児外科	医員
	小幡 聡	九州大学病院・小児外科	医員

	柳 忠宏	久留米大学医療センター・小児科	助教
	出家 亨一	東京大学 小児外科	助教
	眞部 紀明	川崎医科大学 検査診断学（内視鏡・超音波）	医長(講師)
	荒木 夕宇子	NEC 玉川健康管理センター	副センター長
事務局		九州大学医学系学部等事務部学術協力課研究戦略係〒812-8582福岡県福岡市東区馬出3-1-1 TEL 092-642-6780 FAX 092-642-6776 e-mail ijksenryaku@jimu.kyushu-u.ac.jp	
経理事務担当者	藪口 剛士	九州大学医学系学部等事務部財務課経理第一係 TEL 092-642-6006 FAX 092-642-6022 e-mail ijzkeiri1@jimu.kyushu-u.ac.jp	