

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)

小児期から移行期・成人期を包括する
希少難治性慢性消化器疾患の医療政策に関する研究
(H29-難治等(難)-一般-015)

平成 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田口 智章

平成 30(2018) 年 3 月

目 次

・ 総括研究報告

小児期から移行期・成人期を包括する希少難治性慢性消化器疾患の
医療政策に関する研究

田口 智章

・ 分担研究報告

1. ヒルシユスプルング病類縁疾患

田口 智章、松藤 凡、武藤 充、中島 淳

曹 英樹、金森 豊、小幡 聡、吉丸 耕一郎

(資料1) ヒルシユスプルング病類縁疾患診療ガイドライン・実用版(邦文)

(資料2) ヒルシユスプルング病類縁疾患診療ガイドライン・実用版(英文)

2. ヒルシユスプルング病

家入 里志、小幡 聡、田口 智章

(資料) SCOPE・CQ・PICO

3. 乳幼児巨大肝血管腫

黒田 達夫

(資料) 乳幼児巨大肝血管腫 改訂 CQ 案

4. 非特異性多発性小腸潰瘍症

内田 恵一、中島 淳、位田 忍、牛島 高介

5. 難治性下痢症

位田 忍、虫明 聡太郎、工藤 孝広、新井 勝大、土岐 彰

水落 建輝、虻川 大樹、大賀 正一、米倉 竹夫

(資料1) IDI 診断アルゴリズム ver.3.3

(資料2) IDI 診断アルゴリズム解説文 1

(資料3) IDI 診断アルゴリズム解説文 2

(資料4) IDI 診断アルゴリズム解説文 3

6. 仙尾部奇形腫

田尻 達郎、臼井 規朗、文野 誠久

(資料1) 仙尾部奇形腫ガイドライン

(資料2) 小児血液がん学会スライド

(資料3) 臨床外科学会スライド

7. 腹部リンパ管疾患

藤野 明浩、木下 義晶、野坂 俊介、森川 康英
小関 道夫、上野 滋、松岡 健太郎、出家 亨一

8. 胃食道逆流症

八木 實、川原 央好、深堀 優

9. 先天性食道閉鎖症

越永 従道、上原 秀一郎

10. 高位・中間位鎖肛

淵本 康史、伊崎 智子

. 研究成果の刊行に関する一覧表

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

小児期から移行期・成人期を包括する 希少難治性慢性消化器疾患の医療政策に関する研究 （H29 - 難治等(難) - 一般 - 015）

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

小児期から移行期・成人期に至る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）、乳幼児巨大血管腫、非特異性多発性小腸潰瘍症、難治性下痢症、仙尾部奇形腫、腹部リンパ管腫、胃食道逆流症、食道閉鎖症、高位・中間位鎖肛など長期的な経過をとる。

これらの疾患のうちH類縁、H病、乳幼児巨大血管腫、非特異性多発性小腸潰瘍症、難治性下痢症の一部は難病および小慢に指定されている。仙尾部奇形腫と難治性下痢症の一部は小慢に指定されたが難病には指定されていない。ほかの3疾患も指定難病の4条件を満たしているが難病や小慢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、研究班を中心とした小児期から成人期を含む実態調査と疾患概要・診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの整備が急務である。

H類縁、H病、乳幼児巨大血管腫、非特異性多発性小腸潰瘍症、仙尾部奇形腫、腹部リンパ管腫、は先行研究班（H23, H24-H25, H26-28厚労科研）にて全国調査を終了し、各疾患の窓口として診断基準・重症度分類等を整備し成人を含めた関連学会の承認を得た。また、先天性吸収不全症の全国調査から180例程度の症例が抽出されたが、研究班で議論した結果、難治性下痢を呈する疾患を総括した「難治性下痢症」という名称が妥当という結論に達した。診療ガイドラインの整備は、H類縁、H病、腹部リンパ管腫、仙尾部奇形腫の4疾患でほぼ完成した。

今回の研究班では、関連する7つの学会と連携し、上記10疾患について疾患別に成人期も含めた調査、診断基準・重症度分類・ガイドラインの整備とともに、各疾患の学会や国民や患者への普及・啓発をすすめ、早期診断や適切な施設での診療等をめざした診療提供体制の構築をはかる。また、学会や家族会や指定難病データベースと連携した登録制度や長期フォローアップ可能な体制を整備し長期予後の解明と移行期および成人期医療の構築も行う。さらに小児や若年成人の人口が多いASEAN諸国との疫学研究体制も構築する。

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。

なお調査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を実施する。

別紙3

分担研究者

| | | | | |
|--------|--------------------------|---------------------|------------------------------|---|
| 松藤 凡 | 聖路加国際大学 | 聖路加国際病院 | 小児外科 | 統括副院長 |
| 武藤 充 | 鹿児島大学 | 歯学総合研究科 | 新生児内科 | 客員研究員 |
| 中島 淳 | 横浜市立大学 | 医学研究科 | 肝胆膵消化器病学 | 教授 |
| 曹 英樹 | 地方独立行政法人大阪母子医療センター | | 小児外科 | 部長 |
| 金森 豊 | 国立研究開発法人国立成育医療研究センター | 臓器・運動器病態外科部 | | 医長 |
| 吉丸 耕一郎 | 九州大学 | 大学院医学研究院 | 小児外科 | 助教 |
| 家入 里志 | 鹿児島大学 | 学術研究院歯学域医学系 | 小児外科 | 教授 |
| 小幡 聡 | 九州大学 | 大学病院 | 先端医工学診療部(小児外科) | 助教 |
| 黒田 達夫 | 慶應義塾大学 | 医学部 | 小児外科学・小児腫瘍学 | 教授 |
| 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 | 准教授 |
| 位田 忍 | 地方独立法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター | 消化器・内分泌科 | 消化器・内分泌科学 | 副院長 |
| 虫明 聡太郎 | 近畿大学 | 医学部奈良病院 | 小児科 | 教授 |
| 土岐 彰 | 昭和大学 | 医学部 外科学講座小児外科学部門 | 小児外科 | 教授 |
| 米倉 竹夫 | 近畿大学 | 医学部奈良病院 | 小児外科 | 教授 |
| 工藤 孝広 | 順天堂大学 | | 小児科学 | 准教授 |
| 新井 勝大 | 国立研究開発法人国立成育医療研究センター | 器官病態系内科部 | | 医長 |
| 水落 建輝 | 久留米大学 | 医学部・小児科学講座 | 小児科 | 助教 |
| 虻川大樹 | 宮城県立こども病院 | 総合診療科・消化器科 | | 副院長・科長 |
| 大賀 正一 | 九州大学大学院 | 大学院医学研究院 | 小児科 | 教授 |
| 木下 義晶 | 九州大学 | 大学病院 | 総合周産期母子医療センター(小児外科) | 准教授 |
| 田尻 達郎 | 京都府立医科大学 | 医学(系)研究科(研究院) | 小児腫瘍外科 | 教授 |
| 臼井 規朗 | 地方独立法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター | | 小児外科 | 主任部長 |
| 松浦 俊治 | 九州大学 | 大学院医学研究院 | 小児外科学 | 講師 |
| 藤野 明浩 | 国立研究開発法人国立成育医療研究センター | 臓器・運動器病態外科部 外科 | | 医長 |
| 野坂 俊介 | 国立研究開発法人国立成育医療研究センター | 放射線診療部 | | 部長 |
| 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 |
| 川原 央好 | 浜松医科大学 | 小児外科 | | 特任准教授 |
| 越永 従道 | 日本大学 | 医学部 | 小児外科 | 教授 |
| 淵本 康史 | 慶應義塾大学 | 医学部 | 小児外科・再生医療・小児移植・小児呼吸器外科・新生児外科 | 専任講師 |
| 伊崎 智子 | 九州大学 | 大学病院 | 小児外科 | 講師 |
| 尾花 和子 | 埼玉医科大学 | 小児外科 | | 教授 |
| 掛江 直子 | 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター | 臨床研究開発センター | 生命倫理研究室・小児慢性特定疾病情報室 | 室長 |
| 森 正樹 | 国立大学法人大阪大学大学院 | 医学系研究科外科系臨床医学専攻 | 外科学講座消化器外科学 | 教授 |
| 盛一 享徳 | 国立成育医療研究センター | 臨床研究開発センター・臨床疫学部 | | 上級研究員 |
| 中島 直樹 | 九州大学病院 | メディカル・インフォメーションセンター | | 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 |
| 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 | | 医療情報部長 兼 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 |
| 小田 義直 | 九州大学 | 形態機能病理学 | | 教授 |
| 義岡 孝子 | 国立研究開発法人国立成育医療研究センター | 病理診断部 | 外科病理学・小児病理学 | 部長 |
| 上野 豪久 | 大阪大学 | 大学院医学系研究科 | 小児成育外科・小腸移植 | 講師 |
| 和田 基 | 東北大学 | 大学院医学系研究科 | 小児外科 | 准教授 |
| 玉井 浩 | 大阪医科大学 | 小児科 | | 教授 |
| 楠田 聡 | 東京女子医科大学 | 院長室 | 新生児学 | 非常勤嘱託 |
| 和田 和子 | 地方独立法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター | | 新生児科 | 主任部長 |

A．研究目的

小児期から移行期・成人期にまたがる希少難治性消化管疾患である、H類縁、H病、乳幼児巨大血管腫、非特異性多発性小腸潰瘍症、難治性下痢症、仙尾部奇形腫、腹部リンパ管腫、胃食道逆流症、食道閉鎖症、高位・中間位鎖肛は指定難病の4条件を満たすものが多いが、難病や小慢に指定されているものは一部である。本研究の目的は、すでに難病指定されている疾患は登録システムやコンサルテーションシステムの整備、小慢指定されているが難病ではない疾患は難病指定に向けた要件の整備、いずれにも未指定のものは全国調査による現状の把握と診療のてびき等を作成し、難病・小慢指定をめざし、疾患の啓発と情報提供を目的とする。

今までの研究班(H23, H24-25, H26-28)の成果として、H類縁は全国調査を実施し(Taguchi T. AJS, 2017)、分類・診断基準・重症度分類の作業を進め3疾患が難病指定となった。H病は重症度の階層化が可能となり重症型が難病指定となった。乳幼児巨大血管腫も難病指定となった。非特異性多発性小腸潰瘍症は小児にも存在すること(Uchida K, JPGN 2016)を明らかにし難病指定となった。難治性下痢症はで先天性吸収不全症として180例程度が集積されたが、研究班の議論から「難治性下痢症」を大分類の名称とし、細分類として難治性下痢を主訴とする疾患を網羅し、5個の難病と16個の小慢を含む形として本グループがその窓口を担う予定である。仙尾部奇形腫は小慢に認定された。腹部リンパ管腫はWeb登録体制をスタートした。診療ガイドラインの整備は、H類縁、H病、腹部リンパ管腫、仙尾部奇形腫の4疾患でほぼ完成した。

本研究班の各年度の目標として、H29年度に調査の必要な疾患の全国調査と小慢や第4次指定難病に向けた診断基準等の整備を行う。また国際疫学研究の対象疾患の絞込を開始する。H30-H31年度は症例の分析、疾患別に学会や患者会と連携した啓発活動と情報提供、さらに疾患登録と長期フォローアップ体制、国際研究体制を構築する。

本研究の独創的な点は、小慢の対象となるべき疾患を網羅し難病指定への整備をすすめる点、関連7学会の代表者を分担研究者とし悉皆性の高い調査と広い啓発活動や学会承認を容易にする点、移行期・成人期まで包含する登録体制を整備する点、小児や若年成人の人口が多いASEAN諸国との研究体制を構築する点である。

B．研究方法

難治性消化器疾患10疾患について疾患毎に全国調査未実施の疾患や追加調査が必要な疾患の調査を実施。また疾患横断的な9つのグループが情報提供や検証を行い、臨床研究のqualityを向上させる。さらに関連7学会の代表すべてを分担研究者とし、悉皆性の高い調査と情報交換が行える体制を構築する。

疾患グループ(下線はリーダー)：

(1) H類縁(指定難病) 松藤、田口

慢性特発性偽性腸閉塞症CIIP 松藤、武藤、中島淳

巨大膀胱短結腸腸管蠕動不全症MMIHS 曹

腸管神経節細胞僅少症Hypoganglionosis 金森、吉丸

(2) H病(指定難病) 家入、田口、小幡

- (3)乳幼児肝巨大血管腫（指定難病） 黒田
- (4)非特異性多発性小腸潰瘍症（指定難病） 内田
- (5)難治性下痢症（指定難病、小慢）位田、虫明、土岐、米倉、工藤、新井
水落、虻川、大賀、友政、柳、竹内

指定難病：無 リポ蛋白血症、多発性内分泌腺腫症(MEN)、

Schwachman-Diamond症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病

小慢指定：微絨毛封入体症、腸リンパ管拡張症、早期発症型炎症性腸疾患、

自己免疫性腸炎、乳糖不耐症、ショ糖イソ麦芽糖分解酵素欠損症、

先天性グルコース・ガラクトース吸収不良症、エンテロキナーゼ欠損症、

アミラーゼ欠損症、ミトコンドリア呼吸鎖異常症腸症

未指定の難治疾患：特発性難治性下痢症

- (6)仙尾部奇形腫（小慢） 田尻、白井
- (7)腹部リンパ管腫（症） 藤野、木下、野坂、森川
- (8)胃食道逆流症 八木、川原
- (9)食道閉鎖症 越永
- (10)高位・中間位鎖肛 淵本、伊崎

疾患横断的グループ（下線はリーダー）：

- (1)移行期支援の検討 尾花、掛江
- (2)成人期の対応 中島淳、渡邊
- (3)患者登録、コンサルトシステム構築 盛一、米倉、小幡、吉丸、大賀、中島直樹
- (4)長期フォローアップ体制構築 奥山、北岡、木下、大賀、中島直樹
- (5)病理学的検討 小田、中澤、義岡
- (6)統計学的サポート 中島直樹
- (7)倫理的課題の検討 掛江
- (8)小腸移植の適応基準・登録 上野、和田、松浦
- (9)ASEAN諸国への啓発・調査研究 吉丸、松浦、吉岡

全国調査の実施：

今までの研究班で調査が行われていない胃食道逆流症、食道閉鎖症、高位・中間位鎖肛について全国調査を行う。平成29年度は1次調査の実施と2次調査の項目設定と倫理審査の通過、30年度は2次調査と結果の分析を行う。

疾患概要、診断基準、重症度の整備：

平成29-30年度：難病指定になっていない疾患の4次難病指定を目標として全国調査のデータやエビデンスに基づいた疾患概要、診断基準、重症度分類を整備し関連学会の承認を得る。また小慢に指定されていない疾患で小慢の要件をみたま疾患については「診断のてびき」を整備し、小慢指定を目標にする。

診療ガイドライン作成および改訂準備：

平成29年度はガイドライン未完成の疾患について必要性を検討。平成30年度以後は対象疾患においてMindsの指導を受けガイドライン作成を進め、平成31年度に完成する。ガイドライン既作成の疾患は改訂に向けて情報収集ならびに意見交換を行う。

疾患登録と長期フォローアップ体制の構築：

各学会と連携し、奥山のレッドキャップや北岡のポケットカルテを応用した疾患登録および長期フォローアップ体制を構築する。平成29年度はすでに実装しているNICU退院手帳の検証を行い、難病や小慢の疾患に対応できるよう準備する。平成30年度は、小慢および難病手帳の試作を班員の施設で試行する。平成31年度は小慢および難病手帳の実装。

国際研究体制の構築：

ジャパンハートと連携して小児や若年人口が多いASEAN諸国との研究体制を構築し、疫学および開発研究の国際展開の体制を整える。平成29年度：対象疾患の絞込みと予備調査、平成30年度：現地での疾患の啓発と調査方法の構築、平成31年度：現地での疫学調査と今後の臨床研究展開への提案。

(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する。

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

(1) ヒルシュスプルング病類縁疾患

【指定難病および小慢の状況】

指定難病99：慢性特発性偽性腸閉塞症、指定難病100：巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症、指定難病101：腸管神経節細胞僅少症

小児慢性特定疾病：慢性消化器疾患21：ヒルシュスプルング(Hirschsprung)病及び類縁疾患 (34．慢性特発性偽性腸閉塞症、35．巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症、36．腸管神経節細胞僅少症)

ヒルシュスプルング病類縁疾患(H類縁)は、小児期から移行期・成人期にまたがる希少難治性消化管疾患である。本疾患群のうち、難病に指定された3疾患(腸管神経節細胞僅少症：Isolated hypoganglionosis, 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症：Megacystis Microcolon Intestinal hypomotility syndrome (MMIHS), 慢性特発性偽性腸閉塞：Chronic Intestinal Pseudo

Obstruction(CIPO)) は、重篤な経過をたどり、長期に治療が必要である。しかし、原因不明で根治的な治療法は確立していない。

昨年度までに、H病類縁疾患診療ガイドラインを作成した。本年度は、本診療ガイドラインの公開にむけて作業を行った。主たる学会での承認を経て、HP上で公開した。来年度は印刷物（書籍）として刊行予定である。

これまでに成人慢性偽性腸閉塞症の診療ガイド（中島 淳班）が公開されてはいるものの、小児期から成人期を包括する診療ガイドラインは、国内外を問わず存在しない。研究成果を日本発の情報として国外へ発信するため、本ガイドライン英訳をHP上に公開すると同時にガイドライン要約の英文を *Pediatrics International* に投稿し *accept* された。

今後は、移行症例、成人症例の全国調査、重症例の抽出、長期フォローのための疾患レジストリの体制準備、診断・治療におけるエビデンスの創生をめざして研究を行う。

(2) ヒルシュスプルング病

【指定難病および小慢の状況】

指定難病291：ヒルシュスプルング病(全結腸型又は小腸型)

小児慢性特定疾病：慢性消化器疾患21：ヒルシュスプルング(Hirschsprung)病及び類縁疾患(33：ヒルシュスプルング(Hirschsprung)病)

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。今回全国アンケート調査二次調査まで終了し詳細な解析を行なった。この解析結果を元にガイドライン作成へ向けたSCOPE、CQを作成し、システマティックレビューを行った。

(3) 乳幼児巨大肝血管腫

【指定難病および小慢の状況】

指定難病295：乳幼児肝巨大血管腫

小児慢性特定疾病：慢性消化器疾患22：肝巨大血管腫（37：肝巨大血管腫）

乳幼児肝巨大血管腫に対しては、先行する血管腫・リンパ管腫ガイドライン作成の研究班において、ガイドライン巻末の総説の形で、一旦、診療指針をまとめた。今年度の研究においては、先行研究における文献検索やシステマティック・レビューの実際を勘案して、基本的に旧来の方向性を継承しつつ、

新規にクリニカルクエッション案をまとめて新たなSCOPE案を策定した。この中では新たなCQ案では診断、治療、長期予後の3大項目を建てた。次年度以降、ガイドライン策定に向けて活動を進める予定である。

(4) 非特異性多発性小腸潰瘍症

【指定難病および小慢の状況】

指定難病97：潰瘍性大腸炎

小児慢性特定疾病：慢性消化器疾患：6炎症性腸疾患(13.早期発症型炎症性腸疾患)

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SLC02A1遺伝子異常が明らかとなり、英文雑誌に報告した。

その後、成人症例も合わせて集積した論文を英文雑誌に報告した。今後、小児内科医、外科医に周知活動を行う。

(5) 難治性下痢症

【指定難病および小慢の状況】

指定難病97：潰瘍性大腸炎、指定難病96：クローン病、指定難病264：無リポ蛋白血症、指定難病65：原発性免疫不全症候群（Scwachman-Diamond症候群）

小児慢性特定疾病：慢性消化器疾患1：先天性吸収不全症（1．乳糖不耐症、2．ショ糖イソ麦芽糖分解酵素欠損症、3．先天性グルコース・ガラクトース吸収不良症、4．エンテロキナーゼ欠損症、5．アミラーゼ欠損症、6．リパーゼ欠損症）、慢性消化器疾患2：微絨毛封入体病（7．微絨毛封入体病）、慢性消化器疾患3：腸リンパ管拡張症（8．腸リンパ管拡張症）、慢性消化器疾患6：炎症性腸疾患(11．潰瘍性大腸炎、12．クローン(Crohn)病、13．早期発症型炎症性腸疾患)、慢性消化器疾患7:自己免疫性腸症（IPEX症候群を含む。）（14．自己免疫性腸症（IPEX症候群を含む。））

平成23-25、および26-28年度の難治性疾患等政策研究事業研究において、小児領域で下痢を主訴としうる疾患群を「先天性吸収不全症」として180例程度が集積され、乳幼児期に発症する慢性下痢症とその周辺疾患の全国症例数とそれぞれの治療と予後に関する調査研究が行われた。この研究から、政策研究の観点ではこれまでの小児慢性特定疾患の「12 慢性消化器疾患」の大分類項目として設けられている疾患名「先天性吸収不全症」とそのサブカテゴリ（細分類）は本邦の症例実態に合わない部分があることが明らかとなった。このため「先天性吸収不全症」に代わって「難治性下痢症」を大分類項目とし、そのサブカテゴリ（細分類）に慢性下痢症を呈する疾患群が含まれる形を提案し、改訂に向けて活動を

開始した。今年度は、難治性下痢症の診療ガイド作成のために「難治性下痢症診断アルゴリズム」を作成した。ここでは、概ね6歳ごろまでに発症するものを対象として「乳幼児において2週間以上続く下痢」を広く難治性下痢として、その背景疾患を鑑別するための診断アルゴリズムを作成した。さらに、これを構成する病因・病態と鑑別疾患、およびアルゴリズムに入らない8疾患について診断の指針となる解説を加えた。その上で、これらのいずれにも該当しないものを「特発性難治性下痢症」と定義した。

(6) 仙尾部奇形腫

【指定難病および小慢の状況】

小児慢性特定疾病：神経・筋疾患：2 仙尾部奇形腫(3 . 仙尾部奇形腫)

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った。先行研究である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」の中の一グループとして仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成グループが結成され、平成26年から28年の間に「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」を行った。

第二期となる本研究では、診療ガイドラインについて関連学会・研究会で発表し、広報に努めるガイドラインの英文化を行い、関連する英文学術雑誌に掲載する 長期フォローについて、アンケート調査を行う ことを目的とし活動を行った。

平成29年度は、第50回日本小児血液・がん学会発表（2017年11月；松山）と第79回日本臨床外科学会発表（2017年11月；東京）を行い、広報に努めた。さらに現在ガイドライン英文化のため原稿を作成中である。

最終的には、学会、国民や患者への普及・啓発をすすめ、長期予後を明らかにすることで、ガイドラインの次期改訂に寄与し、仙尾部奇形腫の診療において小児期・移行期・成人期にわたる診療提供体制を構築することを最終目標としている。

(7) 腹部リンパ管疾患

【指定難病および小慢の状況】

指定難病277：リンパ管腫/ゴーラム病

小児慢性特定疾病：慢性消化器疾患：11 ンパ管腫・リンパ管腫症

腹部リンパ管疾患は対象になっていない

腹部リンパ管疾患分担任の目的は以下の点である。

1 , 難病助成対象の拡大（リンパ管腫（リンパ管奇形）の対象部位を、腹部を含む様に拡大修正）、2 , 小児慢性特定疾病における対象拡大、3 , 症例調査研究のまとめ、4 , データベース利用（登録された

データのオープン利用を目指した整備)、5, 難治性度基準のvalidation、6, 医療・社会への情報還元(HP充実化)、7, 第3回小児リンパ管疾患シンポジウム開催、8, シロリムス治験への協力(治験が開始となった。難治性リンパ管異常に対する治療にDBを利用して協力している)、9, AMED藤野班(小児リンパ管疾患研究)との協力

本年度の研究結果としては下記の通りである。

- 1, 7月に腹部を含むリンパ管腫難病認定対象の部位拡大の提言をおこなった。
- 2, 7月に提言をおこない、小慢においてはリンパ管腫とリンパ管腫症は別疾患としてそれぞれ指定され、大分類も脈管奇形という新たな疾患群に分類されるみこみとなった。
- 3, 現在論文発表へ向けてまとめ作業中。
- 4, 登録されたデータのオープン利用を目指した整備作業中。
- 6, 殺風景であったデザインのリニューアル、コンテンツの全面改訂、一般の読者向け内容を大幅拡充、動画による疾患・検査説明、ゆるキャラの登場などの変更を経て、2018年2月に公開。
- 7, 2018年9月に開催予定で準備開始。
- 8, 10月に治験が開始となった。難治性リンパ管異常に対する治療にDBを利用して協力している)

本年度は、小児で腹部や消化管機能障害を生じうるリンパ管疾患(リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーラム病、リンパ管拡張症等)についての多角的な研究を進めてきた。先行する研究を引き継いで進められ、3年間の研究期間内に腹部リンパ管腫の治療・管理について臨床上重要な指標となると考えられるデータを公表することが出来る見込みである。

小児慢性特定疾病の疾患整理作業に貢献したが、指定難病としての部位基準見直しへの提言などには具体的なデータをさらに提示するなど今後も力を入れる必要がある。

臨床的には難治性疾患として鑑別診断などには課題は残されており、今後もさらなる研究の発展が期待される。

(8) 胃食道逆流症

小児胃食道逆流症は指定難病および小慢いずれも指定されていない。

本研究の目的は本邦初の小児の胃食道逆流症(GERD)の全国調査を実施し、現状を把握するとともに難病指定が必要な難治性GERD症例の病態分析と症例の抽出である。更に、収集データを基に小児GERD診療ガイドラインの策定を目指す。

全国アンケート調査に先立ち、一次・二次調査票を作成した。小児GERDに合致する症例を全て集計した中から難治性GERDに該当する症例を抽出する方式とした。しかし、コアメンバー会議でアンケート調査について様々な意見が出たため、アンケート調査内容について検討を繰り返した。特に、難治性GERDの定義について意見がわかれたため、小児外科主要施設に難治性GERDについての意見を求める事前調査を行った。今後、難治性GERDについて明確な定義を作成した上で小児のGERDの全国調査を行う予定である。

(9) 先天性食道閉鎖症

新生児外科の長足の進歩はその救命率の飛躍的向上をもたらした一方で、術後遠隔期にわたって遭遇

する種々の問題に対する検討が必要となってきた。先天性食道閉鎖症（以下本症）も例外ではない。各施設における本症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、本症の病態・診断・治療の現状、そして長期予後を把握し、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。

また本研究で詳細に解析することにより、病型別の治療成績、根治術時期による長期治療成績（長期合併症）、根治術式別の長期治療成績（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情報を明らかにし、さらに現在の就学状況を調査することによって、今後の治療成績向上につなげ、フォローアップのあり方について再整備を行う。本年度は全体班会議で調査対象および調査項目の提案を行い、意見交換を行った。

(10) 高位・中間位鎖肛

高位・中間位鎖肛は小児期から移行期・成人期に至る希少難治性消化管疾患であり、失禁、難治性便秘など長期的な経過をとる。

高位・中間位鎖肛では指定難病の4条件を満たしているが難病や小慢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、研究班を中心とした小児期から成人期を含む実態調査と疾患概要・診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの整備が急務である。本年度は調査の対象と方法について全体班会議で提案し意見交換を行った。

D．考察

厚生労働行政の重要な課題として健常な子供を生育することは国民の関心と期待が高く、一人の健常児を成長させ生産人口になると経済効果は一人当たり5億円といわれる。消化器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難病や小慢の重症度の階層化が確立されれば、難病や小慢の対象とすべき重症例がクリアに抽出できる。

またガイドライン整備による治療の標準化・均てん化により試行錯誤による医療資源を投入しなくても済むようになる。つまり軽症例では無駄な医療資源を節約でき、逆に重症例では早い時期に高度な治療を導入し生命予後やQOLを改善でき医療資源を有効に使える可能性がある。このようにガイドライン整備が医療経済の節約・有効利用につながる。また研究班の情報集約による早期診断早期治療による intact survivalの増加につながり国民経済を支える就労人口増につながる。

本研究では指定難病や小慢の対象疾患になるべき10疾患をピックアップし、対象疾患の検討に貢献し、小児期・移行期・成人期にまたがる患者さんが、どこどの診療科に相談したらいいか困らないような診療提供体制も構築し医療難民がなくなるように貢献できる。また患者登録とフォローアップ体制の構築により長期予後が明らかとなり次のガイドラインの改訂に寄与する。

E．結論

今年度の進捗は、研究対象とする10疾患のうち2疾患（ヒルシュスプルング病類縁疾患、仙尾部奇形

腫)はガイドライン完成、1疾患(ヒルシュスプルング病)はガイドライン作成が順調に進行、1疾患(難治性下痢症)は全国集計のデータの分析の結果に基づき小慢の分類の見直しの提言と診断アルゴリズムを完成、2疾患(乳幼児巨大血管腫、腹部リンパ管腫)は先行するガイドライン研究班(血管腫リンパ管腫ガイドライン作成研究班)に共同してガイドラインの作成をすすめている。1疾患(非特異性多発性小腸潰瘍症)は小児の症例数が極めて少ないため成人の研究班と連携し遺伝子解析と英文論文発表を行った。新規の3疾患(胃食道逆流症、食道閉鎖症、高位・中間位鎖肛)は全国調査の準備として調査票の作成や論理委員会の承認など順調に進捗している。

【謝辞】本研究は科研費(H29-難治等-一般-015)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

吉丸耕一朗、山座孝義、梶岡俊一、高橋良彰、柳佑典、小田義直、田口智章.

乳歯歯髄幹細胞を用いた腸管神経再生による先天性腸管蠕動不全に対する新規治療法の開発

日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 第31巻増刊号2017, 84-84

松藤凡、友政剛、位田忍、岩井潤、牛島高介、上野滋、岡田和子、奥田真珠美、河島尚志、窪田正幸、窪田満、佐々木美香、清水俊明、高野邦夫、田口智章、田尻仁、中山佳子、羽鳥麗子、八木実、渡邊芳夫.

小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン.

小児外科 2017, 49(8) : 769-772

松藤凡、田口智章

ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン

小児外科 2017, 49(8) : 773-782

福澤正洋、田口智章、和佐勝史、中村志郎、小山諭

短腸症候群治療における腸管順応の重要性

(臨床雑誌)外科 2017, 79(6)

宗崎良太、松浦俊治、田口智章

3Dプリンターによる手術シミュレーション

スタンダード小児がん手術 臓器別アプローチと手技のポイント

田口智章、黒田達夫 編集
メジカルビュー社2017年8月10日、p.15-18

宗崎良太、小幡聡、家入里志、橋爪誠、田口智章
ナビゲーション手術：体幹
スタンダード小児がん手術 臓器別アプローチと手技のポイント
メジカルビュー社2017年8月10日、p.113-116

田口智章、宗崎良太、木下義晶、田尻達郎
外科治療の役割と考え方 特集 小児固形がんの最新のトピックス
小児外科 2016, 48(11):1160-1168

田口智章、吉丸耕一郎、小幡 聡
5消化器疾患 ヒルシユスプルング病.小児科診療ガイドライン -最新の診療方針-
五十嵐隆 編集 第3版
株式会社 総合医学社2016年3月、p.244-248

虫明聡太郎、鈴木光幸、中山佳子、疋田敏之、窪田正幸、新井勝大、小林一郎、工藤豊一郎、角
田知之、十河 剛、佐々木英之、須磨崎亮、杉浦時雄、近藤宏樹、乾あやの、村上 潤、丸尾良
浩、上野豪久、和田 基、家入里志、松藤 凡、福澤正洋、曹 英樹、田口智章、渡邊芳夫、黒
田達夫

慢性消化器疾患 小児慢性特定疾病 診断の手引き
日本小児科学会 監修、国立成育医療研究センター小児慢性特定疾病情報室 編集 初版第1刷
株式会社 診断と治療社2016年1月、p.857-907

吉丸耕一郎、岩中 剛、小幡 聡、柳 佑典、神保教弘、江角元史郎、宮田潤子、松浦俊治、田
口智章
小児消化管疾患の遺伝子異常(とくにヒルシユスプルング病とその類縁疾患に関して)
分子消化器病 2015, 12(3) : 234-239

田口智章
事例PICK UP 顕微鏡的大腸炎
SRL宝函 2015, 36(3) : 36-40

田口智章、柳 佑典、吉丸耕一郎
難病の治療手段としての幹細胞移植および再生医療

九州臨床外科医学会々誌 2015, 1(1) : 2-9

吉丸耕一郎、山座孝義、柳 佑典、江角元史郎、林田 真、松浦俊治、中島 淳、田口智章
【希少消化器疾患に対する萌芽的研究の最前線】 ヒルシユスプルング病とその類縁疾患は再生医療で治せるか?

分子消化器病 2015, 12(1) : 24-31

2. 学会発表

1) 国内

Matsuura T, Ueno T, Wada M, Hoshino K, Okajima H, Furukawa H, Taguchi T, Nishida S, Beduschi T, Vianna R. Current status of intestinal transplantation in japan. 第117回日本外科学会定期学術集会、平成29年4月27日 - 29日、神奈川

三好きな, 近藤琢也, 岩中剛, 江角元史郎, 木下義晶, 田口智章. 当教室における20年間の先天性食道閉鎖症の治療戦略. 第54回日本小児外科学会学術集会、平成29年5月11日 - 13日、宮城

江角元史郎, 小幡聡, 三好きな, 吉丸耕一郎, 宮田潤子, 松浦俊治, 伊崎智子, 田口智章. 成人期に達したヒルシユスプルング病類縁疾患患者の検討. 第54回日本小児外科学会学術集会、平成29年5月11日 - 13日、宮城

吉丸耕一郎, 木下義晶, 小幡聡, 武本淳吉, 高橋良彰, 岩中剛, 柳佑典, 三好きな, 江角元史郎, 宮田潤子, 久田正昭, 松浦俊治, 考橋賢一, 小田義直, 田口智章. ヒルシユスプルング病の診断におけるAChE 染色とHE 染色の併用の有用性. 第54回日本小児外科学会学術集会、平成29年5月11日 - 13日、宮城

武本淳吉, 久田正昭, 宗崎良太, 木下義晶, 孝橋賢一, 小田義直, 田口智章. Kaposiform hemangioendothelioma の症例研究. 第14回日本血管腫血管奇形学会学術集会/第9回血管腫血管奇形講習会、平成29年7月14日 ~ 15日、福島

宗崎良太, 川久保尚徳, 木下義晶, 田口智章. 新生児肝血管腫の出生後のサイズ変化について. 第14回日本血管腫血管奇形学会学術集会/第9回血管腫血管奇形講習会、平成29年7月14日 ~ 15日、福島

小幡聡, 宗崎良太, 神保教広, 植村宗則, 松岡紀之, 片山保, 家入里志, 橋爪誠, 田口智章. 先天性食道閉鎖症に対する胸腔鏡下根治術シミュレーターの開発. 第27回九州内視鏡下外科手術研究会、平成29年9月2日、福岡

田口智章. ヒルシュスプルング病類縁疾患. 第44回日本胆道閉鎖症研究会・第44回日本小児栄養消化器肝臓学会、平成29年10月20日～22日、福岡

田口智章. 厚労省難治性疾患研究班の成果と今後の展望(座長). 第44回日本胆道閉鎖症研究会・第44回日本小児栄養消化器肝臓学会、平成29年10月20日～22日、福岡

松浦俊治. 「厚労省難治性疾患研究班の成果と今後の展望」()「短腸症」. 第44回日本胆道閉鎖症研究会・第44回日本小児栄養消化器肝臓学会、平成29年10月20日～22日、福岡

吉丸耕一郎. 乳歯歯髄幹細胞を用いた腸管神経再生による先天性腸管蠕動不全に対する新規治療法の開発. 第44回日本胆道閉鎖症研究会・第44回日本小児栄養消化器肝臓学会、平成29年10月20日～22日、福岡

小幡聡、伊崎智子、三好きな、江角元史郎、宗崎良太、松浦俊治、木下義晶、田口智章. 当科における男児中間位鎖肛に対する PSARP の術後排便機能に関する検討. PSJM2017&秋季シンポジウム、平成29年10月26日～28日、川崎

伊崎智子、江角元史郎、三好きな、小幡聡、川久保尚徳、吉丸耕一郎、船津康孝、鴨打周、田口智章. Hypoganglionosis におけるストーマ閉鎖術前評価の工夫 - 胃瘻ボタンを用いた疑似閉鎖. PSJM2017&秋季シンポジウム、平成29年10月26日～28日、川崎

吉丸耕一郎、山座孝義、梶岡俊一、高橋良彰、柳佑典、松浦俊治、小田義直、田口智章. ヒルシュスプルング病類縁疾患に対する乳歯歯髄幹細胞を用いた腸管神経再生医療. PSJM2017&秋季シンポジウム、平成29年10月26日～28日、川崎

伊崎智子、三好きな、江角元史郎、宮田潤子、小幡聡、鳥井ヶ原幸博、井上貴之、田口智章. 臍部人工肛門造設の経験. 第6回日本小児多職種研究会、平成29年11月3日、沖縄

宗崎良太、小幡聡、田口智章、神保教広、家入里志、ヒルシュスプルング病研究班. 本邦におけるヒルシュスプルング病に対する腹腔鏡手術の現状. 第30回日本内視鏡外科学会、平成29年12月7日～9日、京都

2) 海外

Ieiri S, Jimbo T, Obata S, Nagata K, Miyoshi K, Miyata J, Izaki T, Taguchi T. The Operative Results For Consecutive 200 Cases Of Hirschsprung ' S Disease With The Focus On Redo Surgery Based On Over Half Century Single Institution Experiences. Pediatric Colorectal Club 2017, May15th, Cyprus, 2017

別紙3

Izaki T, Obata S, Miyoshi K, Esumi G, Miyata J, Taguchi T. Rectal Prolapse After Anorectoplasty. Pediatric Colorectal Club 2017, May15th, Cyprus, 2017

Taguchi T, Obata S, Akiyama T, Urushihara N, Kawahara H, Kubota M, Kono M, Nirasawa Y, Honda S, Nio M, Ieiri S. High Mortality Rate of Hirschsprung 's disease-related Short Bowel Syndrome -Result from a Nationwide Survey in Japan-. PAPS 2017, May27 - 30, USA, 2017

Obata S, Ieiri S, Souzaki R, Akiyama T, Urushihara N, Kawahara H, Kubota M, Kono M, Nirakawa Y, Honda S, Nio M, Hashizume M, Taguchi T. The Current Trend of Laparoscopy-assisted Operation for Hirschsprung 's disease in Japan. PAPS 2017, May27 - 30, USA, 2017

Izaki T, Esumi G, Yoshimaru K, Miyoshi K, Taguchi T. Experiences of Isolated hypoganglionosis(IH) in Kyushu University. CSPC, November23~26, Cambodia

Yoshimaru K. Novel therapy for congenital refractory hypoperistalsis using mesenchymal stem cell. TSPGHAN, December 2-3, Taiwan, 2017

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（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ヒルシュスプルング病類縁疾患

田口 智章 九州大学医学研究院・小児外科 教授
松藤 凡 聖路加国際大学・聖路加国際病院・統括副院長
武藤 充 鹿児島市立病院・総合周産期母子医療センター・新生児内科 医長
中島 淳 横浜市立大学医学研究科・肝胆膵消化器病学 教授
曹 英樹 地方独立法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター・小児外科 部長
金森 豊 国立研究開発法人国立成育医療研究センター・臓器・運動器病態外科部 医長
小幡 聡 九州大学・大学病院・先端医工学診療部(小児外科) 助教
吉丸耕一朗 九州大学医学研究院・小児外科 助教

【研究要旨】

ヒルシュスプルング病類縁疾患（H類縁）は、小児期から移行期・成人期にまたがる希少難治性消化管疾患である。本疾患群のうち、難病に指定された3疾患（腸管神経節細胞僅少症：Isolated hypoganglionosis, 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症：Megacystis Microcolon Intestinal hypomotility syndrome (MMIHS), 慢性特発性偽性腸閉塞：Chronic Intestinal Pseudo Obstruction(CIPO)）は、重篤な経過をたどり、長期に治療が必要である。しかし、原因不明で根治的な治療法は確立していない。

昨年度までに、H病類縁疾患診療ガイドラインを作成した。本年度は、本診療ガイドラインの公開にむけて作業を行った。主たる学会での承認を経て、HP上で公開した。

これまでに成人慢性偽性腸閉塞症の診療ガイド（中島 淳班）が公開されてはいるものの、小児期から成人期を包括する診療ガイドラインは、国内外を問わず存在しない。研究成果を日本発の情報として国外へ発信するため、本ガイドライン英訳をHP上に公開すると同時にガイドライン要約の英文をPediatrics Internationalに投稿しacceptされた。

今後は、移行症例、成人症例の全国調査、重症例の抽出、長期フォローのための疾患レジストリの体制準備、診断・治療におけるエビデンスの創生をめざして研究を行う。

A．研究目的
これまで、一連の厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等政策研究事業（田口班）において、ヒルシュスプルング病類縁疾患の全国調査を行い、疾患概念、定義、分類、診断基

準、重症度分類を策定してきた。昨年度は、H病類縁疾患の診療ガイドラインを策定した。また、H病類縁7疾患のうち腸管神経節細胞僅少症、巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症、慢性特発性偽性腸閉塞の3疾患が新しく指定難病

に登録された。

本研究では、H病類縁疾患診療ガイドラインの公開・普及を通じて、広く疾患概念のコンセンサスを得ることと同時に、移行症例、成人症例の全国調査、重症例の抽出、長期フォローのための疾患レジストリの体制準備、診断・治療におけるエビデンスの創生をめざして研究を行うことを目的とした。

B．研究方法

本年度は、診療ガイドラインの普及を目的として、ガイドラインの公開、英文要約の国際誌への投稿を行った。すでに策定したガイドラインの公開であり、倫理面での配慮は不要と考えられる。

C．研究結果

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

ガイドライン本体を英訳し、“Clinical practice guidelines for Allied Disorders of Hirschsprung’s Disease – Practical version”を編集した。

両版をガイドライン統括委員会代表である九州大学大学院医学研究院小児外科学分野のホームページhttp://www.med.kyushu-u.ac.jp/pedsurg_public/HDADguideline/に掲載し、公開した。

実用版ガイドラインの要約をPediatrics International誌へ投稿しacceptされた。

学会誌、学術集会において研究成果を発表し普及に努めた。

D．考察

H病類縁7疾患は、いずれも希少疾患である。

一部の疾患では、診断法も確立していない。来年度以降、診断法と治療方法を開発しエビデンスの創出を行い、長期予後を知るには、全国調査、多施設における共同研究が必要不可欠である。

E．結論

本年度は、診療ガイドラインの学会承認、HP上での公開、英文要約の投稿を行った。研究計画目標をほぼ達成することができた。

F．研究発表

1. 論文発表

- 1) Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S et.al. The incidence and outcome of allied Hirschsprung’s disease in Japan: results from a nationwide survey. Asian J Surgery. 2017 40 29-34.
- 2) Muto M, Taguchi T, Tomomasa T, et al. Japanese Clinical Practice Guidelines for Allied Disorders of Hirschsprung’s Disease. Pediatrics International 2018 (under final revision)
- 3) Ohkubo H, Fuyuki A, Nakajima A. et al. Efficacy of percutaneous endoscopic gastrojejunostomy(PEG-J) decompression therapy for patients with chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO). Neurogastroenterol Motil. 2017 29(12). doi: 10.1111/nmo.13127.
- 4) 松藤 凡, 田口智章 . ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン. 小児外科 2017 49 773-782.

2. 学会発表

- 1) 武藤 充, 松藤 凡, 田口智章 他. 第79回日本臨床外科学会総会 2017年11月

別紙4-1

- 25日 特別演題 パネルディスカッション
28 小児外科領域の診療ガイドライン
PD28-03 ヒルシユスプルング病類縁疾患
診療ガイドライン完成に寄せて .
- 2) Ohkubo H, Fuyuki A, Nakajima A. et.al.
Efficacy of Percutaneous Endoscopic
Gastro-jejunostomy (PEG-J)
Decompression Therapy for Patients
with Chronic Intestinal Pseudo-
Obstruction (CIPO). Poster Session,
United European Gastroenterology
Week. Oct 30, 2017. Barcelona, Spain
- 3) 大久保秀則、冬木晶子、中島淳. 臨床的特
徴に基づいた腹部膨満患者の治療戦略：自
験例での検討. シンポジウム2「大腸機能
性疾患の病態、診断と治療の現状と展望」
第72回日本大腸肛門病学会学術集会 2017
年11月10日～11日 福岡
- G . 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得：なし
 2. 実用新案登録：なし
 3. その他

ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン・実用版

作成主体：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」田口智章班版：

初版発行年月日 2017年 6月 4日

目次

| | | |
|------|--|----|
| I. | 序 | 3 |
| II. | ガイドラインサマリー | 4 |
| III. | 用語・略語一覧 | 8 |
| IV. | 作成組織・作成方針 | 10 |
| | 1. 作成主体 | 10 |
| | 1) ガイドライン統括委員会 | 10 |
| | 2) ガイドライン作成グループ | 10 |
| | 3) システマティックレビューチーム | 10 |
| | 4) 外部評価委員 | 11 |
| | 5) ガイドライン作成事務局 | 11 |
| | 2. 作成過程 | 11 |
| | 1) 作成方針 | 11 |
| | 2) 使用上の注意 | 12 |
| | 3) 利益相反 | 12 |
| | 4) 作成資金 | 12 |
| V. | SCOPE | 13 |
| | 1. ヒルシユスプルング病類縁疾患の基本的特徴 | 13 |
| | 1) ヒルシユスプルング病類縁疾患の臨床特徴 | 13 |
| | 2) ヒルシユスプルング病類縁疾患の疫学的特徴 | 13 |
| | 3) ヒルシユスプルング病類縁疾患各診療の全体的な流れ（疾患ごと） | 14 |
| | 2. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項 | 32 |
| | 1) 本ガイドラインが対象とする範囲 | 32 |
| | 2) 本ガイドラインがカバーしない範囲 | 32 |
| | 3. CQ とシステマティックレビューに関する事項 | 32 |
| | 1) CQ の設定 | 32 |
| | 2) システマティックレビュー | 32 |
| | 4. 推奨決定から最終化，導入方針 | 34 |
| | 1) 推奨決定 | 34 |
| | 2) 最終化 | 34 |
| | 3) 導入方法 | 34 |
| VI. | 推奨 | 40 |
| | 1. CQ 1 : Isolated hypoganglionosis, MMIHS, CIIP の診断はどのようになされるか？ .. | 40 |
| | 2. CQ 2 : Isolated hypoganglionosis, MMIHS, CIIP にどのような薬物療法が推奨できるか？ | 47 |
| | 3. CQ 3 : Isolated hypoganglionosis, MMIHS, CIIP に消化管減圧療法は推奨できるか？ | 53 |
| | 4. CQ 4 : Isolated hypoganglionosis, MMIHS, CIIP に栄養療法は推奨できるか？ | 56 |
| | 5. CQ 5 : Isolated hypoganglionosis, MMIHS, CIIP に根治的外科治療は推奨できるか？ | 61 |
| | 6. CQ 6 : Isolated hypoganglionosis, MMIHS, CIIP に小腸移植は推奨できるか？ | 64 |
| | 7. CQ 7 : Isolated hypoganglionosis, MMIHS, CIIP の予後は？ | 69 |
| VII. | 公開後の取り組み | 72 |

| | |
|-------------------|----|
| 1. 公開後の組織体制 | 72 |
| 2. 導入 | 72 |
| 3. 有効性評価 | 72 |
| 4. 改訂 | 73 |

Clinical practice guidelines for Allied Disorders of Hirschsprung's Disease –Practical version

“Establishment of guideline including transition in pediatric intractable gastrointestinal disease” (The Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Health Labour Sciences Research Grant in fiscal years 2014-2016: Tomoaki Taguchi's group).

Issue date of the first edition: June 4, 2017

Table of contents

| | | |
|------|---|----|
| I. | Introduction | 3 |
| II. | Guideline Summary | 5 |
| III. | List of terminology and abbreviations | 9 |
| IV. | Development organization and policy..... | 11 |
| | 1. Development body | 11 |
| | 1) Guideline steering committee | 11 |
| | 2) Guideline development group | 11 |
| | 3) Systematic review team..... | 12 |
| | 4) External evaluation committee member | 12 |
| | 5) Administration office for the guideline development | 12 |
| | 2. Development process | 13 |
| | 1) Policy | 13 |
| | 2) Precautions | 14 |
| | 3) Conflict of interest..... | 14 |
| | 4) Funding for the development | 14 |
| V. | SCOPE | 15 |
| | 1. Basic characteristics of allied disorders of Hirschsprung's disease | 15 |
| | 1) Clinical characteristics of allied disorders of Hirschsprung's disease | 15 |
| | 2) Epidemiological characteristics of allied disorders of Hirschsprung's disease..... | 16 |
| | 3) Overall flow of clinical practice for each allied disorders of Hirschsprung's disease | 16 |
| | 2. Coverage of the clinical practice guideline..... | 40 |
| | 1) Within the scope of this guideline..... | 40 |
| | 2) Outside of the scope of this guideline | 40 |
| | 3. CQ and systematic review | 40 |
| | 1) Setting of CQ | 40 |
| | 2) Systematic review | 40 |
| | 4. Determination of recommendations to finalization and implementation policy..... | 42 |
| | 1) Determination of recommendations | 42 |
| | 2) Finalization..... | 43 |
| | 3) Implementation..... | 43 |
| VI. | Recommendation | 49 |
| | 1.CQ1: How are isolated hypoganglionosis, MMIHS, CIIP diagnosed? | 49 |
| | 2.CQ2: What kind of drug therapy is recommended for the treatment of isolated hypoganglionosis, MMIHS, and CIIP?..... | 57 |
| | 3.CQ3: Is gastrointestinal decompression therapy recommended for the treatment of isolated hypoganglionosis, MMIHS, and CIIP? | 64 |

| | |
|--|----|
| 4.CQ4: Is nutrition therapy recommended for isolated hypoganglionosis, MMIHS, and CIIP? | 69 |
| 5.CQ5: Is radical surgical treatment recommended for the treatment of isolated hypoganglionosis, MMIHS, and CIIP? | 75 |
| 6.CQ6: Is small bowel transplantation recommended for the treatment of isolated hypoganglionosis, MMIHS, and CIIP? | 78 |
| 7.CQ7: What is the prognosis of isolated hypoganglionosis, MMIHS, and CIIP?..... | 84 |
| VII. Planning after public release | 87 |
| 1. Organization after public release | 87 |
| 2. Introduction..... | 87 |
| 3. Evaluation of effectiveness..... | 87 |
| 4. Revision..... | 88 |

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

ヒルシュスプルング病

家入里志 鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系 小児外科学分野 教授
小幡 聡 九州大学 大学病院 先端医工学診療部 助教
田口智章 九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野 教授

研究要旨

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。今回全国アンケート調査二次調査まで終了し詳細な解析を行なった。この解析結果を元にガイドライン作成へ向けたSCOPE, CQを作成し、システマティックレビューを行った。

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。
- 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。
- 5) 現状調査をもとにガイドライン作成へ向けたCQ, SCOPEを作成する。

C. 研究結果

- 1) 発生数と患者背景
今回の調査より2008 - 2012年間に本邦で発生したH病患者は1087症例でこの間の出生数から計算した発生頻度は4895出生に1人の頻度であった。男女比は2.9:1で家族内発生頻度が6.9%に認められた。
- 2) 無神経節部の範囲
直腸型が10.9%、S状結腸型が63.4%、長域型（左右結腸型）が15.1%、全結腸型が8.0%、小腸型が2.6%であった

3) 根治術式

経肛門的プルスルー: 48.7%、Soave法24.4%、Duhamel法8.8%、Z型吻合術:8.6%、Swenson法:3.5%、Myotomy:1.9%、Martin法4.0%、その他3.7%であった。

4) 予後

全体の死亡率は2.2%で全結腸未満は1.0%、全結腸型は4.1%、小腸型が29.1%であった。術前腸炎の発生頻度は17.2%であり腸炎により術前死亡は0.2%であった。

5) 短腸症症例（HDSBS）の検討

無神経節腸管がトライツ靭帯より75cm未満の口側まで及ぶ機能的短腸症例が1087例中10例発生し、根治術が施行されたのは4例(40%)で、その予後は40%が死亡していた、死因は腸炎・敗血症・心不全であった。

6) 過去の全国調査との比較

以上の解析結果を過去九州大学で行なった3期分と比較したものを参考として文末に添付している。

7) 全国調査の解析結果より現在の本邦におけるH病の診断・治療ガイドライン作成に向けたCQ案とSCOPEを作成した。

D. 考察

本邦におけるヒルシュスプルング病の変遷について、40年の全国調査の結果を基に解析した。

術式選択においては、TAEPTの割合が4期で48.7%と高くSoaveで約74%を占めていた。術前腸炎による死亡率、あるいは全死亡率は経年的に低下しており、術前および術後管理方法の改善によるものと思われる。

一方で、小腸型の全死亡率は今もって高く、再生医療を含めた新規治療法の開発・臨床応用と導入が今後期待される。

全結腸型のH病は経年的に生存率の向上が認められているにもかかわらず、小腸型では期でも生存率の改善が認められていない。

今回対象としたHDSBSでも前回よりは改善するものの依然として高い死亡率であり結腸も回盲弁もない極めて重篤な短腸症の状態では、根治術まで持ち込めないかもしくは、持ち込めても予後が極めて不良である

と考えられる。

短腸症に関する平成23年の全国調査128例（小児例）では48%とおよそ半数近い症例が中心静脈栄養に依存しているものの、90%近くの症例は生存しているのに比較して、HDSBSは生命予後が極めて不良である。この15年で国内でも小腸移植が可能となったが、肝不全の併発や残存ルートの問題などで小腸移植そのものの導入も困難な症例も多いと考えられる。

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
別紙参照
2. 学会発表
別紙参照

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

添付資料) SCOPE・CQ・PICO

平成29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)
「小児期から移行期・成人期を包括する
希少難治性慢性消化器疾患の医療政策に関する研究」
(研究代表者 田口 智章)

ヒルシュスブルグ病
家入里志、小幡 聡

Table with 5 columns: (4) 担当機関・病名, (5) システム・チーム, (6) 担当医師, (7) ガイドライン作成体制. Lists researchers and their affiliations.

- 2. システマティックレビューに関する事項
(1) 実施スケジュール
(2) エビデンスの検索
(3) 文獻の選択基準
(4) エビデンスの評価
3. 推奨作成から最終化 公開までに関する事項
(1) 推奨作成の基本方針
(2) 最終化
(3) 外部評価の具体的方法
(4) 公開の予定

Table with 3 columns: 重要臨床課題, O0, Comparatorsのリスト. Lists clinical issues and comparators for Hirschsprung's disease.

CQ案とSCOPE

Table with 2 columns: 疫学, 診断, 治療, 術後管理, 予後. Lists research questions for each category.

【3】 スコープ

- 1. 診断
(1) タイトル
(2) 目的
(3) ヒック
(4) 想定される利用者
(5) 期待される効果
(6) 重要臨床課題
(7) ガイドラインのカバーする範囲
(8) クニカルエビデンス(Q)リスト

Table with 3 columns: 重要臨床課題, O0, Comparatorsのリスト. Lists clinical issues and comparators for Hirschsprung's disease.

Table with 3 columns: スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issue), 1. 診断, 2. 治療. Lists clinical issues and comparators for Hirschsprung's disease.

別紙4-2

| スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issue) | | 2・保存的治療 | a薬物療法 |
|---|--------------------------|--|------------|
| 【CQの構成要素】 | | | |
| P (patients, problem, population) | | | |
| 性 | 指定なし | | |
| 年齢 | 指定なし | | |
| 疾患・病態 | 消化器造影、肛門内圧、生検(腸管全層生検)、直腸 | | |
| 地理的要件 | 粘膜炎の患者 | | |
| その他 | 日本人 | | |
| I (interventions) / C (comparisons, controls) | | | |
| 薬物療法を受ける・受けぬ | | Comparatorsのリスト | |
| | | 削化管運動機能改善薬、漢方薬、プロバイオティクス、抗生剤、洗腸、下剤、止痢剤 | |
| O (outcomes) のリスト | | | |
| | Outcome の内容 | 益か害か | 重要度 (1-9点) |
| O1 | 肝機能が改善する | 益 | 2 |
| O2 | 経腸栄養摂取量が増える | 益 | 2 |
| O3 | 腸閉塞症状が改善する | 益 | 2 |
| O4 | 腸炎の発生頻度が減る | 益 | 2 |
| O5 | 副作用が増える | 害 | 2 |
| O6 | 服薬コンプライアンス(アドヒアランス)が高い | 害 | 5 |
| O7 | 生命予後が改善する | 益 | 1 |
| O8 | 血清ALP値が上昇する | 害 | 5 |
| O9 | 腸内容通過時間が短縮する | 益 | 5 |
| O10 | 入院頻度が減る | 益 | 3 |
| O11 | 消化管穿孔の頻度が減少する | 益 | 3 |
| O12 | 身長・体重が増加する(成長障害が改善する) | 益 | 2 |
| O13 | 腹痛の頻度が減る | 益 | 2 |
| CQ 2 「ヒルシュスプルング病の腸炎に薬物療法は推奨できるか？」 | | | |

| スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issue) | | 2・治療 | b削化管減圧 (アチューブ) | (イ)ストーマ |
|---|-----------------------|-------------------------------------|----------------|---------|
| 【CQの構成要素】 | | | | |
| P (patients, problem, population) | | | | |
| 性 | 指定なし | | | |
| 年齢 | 指定なし | | | |
| 疾患・病態 | ヒルシュスプルング病の患者 | | | |
| 地理的要件 | 日本人 | | | |
| その他 | | | | |
| I (interventions) / C (comparisons, controls) | | | | |
| 削化管減圧治療を受ける・受けぬ | | Comparatorsのリスト | | |
| | | チューブ(経鼻管、イレウス管、経肛門管)、ストーマ(胃瘻、腸瘻)、洗腸 | | |
| O (outcomes) のリスト | | | | |
| | Outcome の内容 | 益か害か | 重要度 (1-9点) | 採用可否 |
| O1 | 経腸栄養摂取量が増える | 益 | 3 | ○ |
| O2 | 腸閉塞症状が改善する | 益 | 3 | ○ |
| O3 | 腸炎の発生頻度が減る | 益 | 3 | ○ |
| O4 | 敗血症の発生頻度が減る | 害 | 2 | ○ |
| O5 | 身長・体重が増加する | 益 | 2 | ○ |
| O6 | 生命予後を改善する | 益 | 1 | ○ |
| O7 | 腸内容通過時間が短縮する | 益 | 5 | ○ |
| O8 | 入院の頻度が増える | 害 | 4 | ○ |
| O9 | 消化管穿孔の頻度が減少する | 益 | 3 | ○ |
| O10 | 身長・体重が増加する(成長障害が改善する) | 益 | 3 | ○ |
| O11 | 腹痛の頻度が減る | 益 | 3 | ○ |
| CQ 3 「ヒルシュスプルング病に削化管減圧治療は推奨できるか？」 | | | | |

| スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issue) | | 2・保存的治療 | e・栄養補助療法 |
|---|-----------------------|-----------------|------------|
| 【CQの構成要素】 | | | |
| P (patients, problem, population) | | | |
| 性 | 指定なし | | |
| 年齢 | 指定なし | | |
| 疾患・病態 | ヒルシュスプルング病の患者 | | |
| 地理的要件 | 日本人 | | |
| その他 | | | |
| I (interventions) / C (comparisons, controls) | | | |
| 栄養補助療法を受ける・受けぬ | | Comparatorsのリスト | |
| | | 経腸栄養、経静脈栄養 | |
| O (outcomes) のリスト | | | |
| | Outcome の内容 | 益か害か | 重要度 (1-9点) |
| O1 | 肝機能障害が増加する | 害 | 5 |
| O2 | 経腸栄養摂取量が増える | 益 | 3 |
| O3 | 腸閉塞症状が改善する | 益 | 2 |
| O4 | 腸炎の発生頻度が減る | 益 | 2 |
| O5 | 中心静脈留置に伴う敗血症の発生頻度が増える | 害 | 2 |
| O6 | 身長・体重が増加する(成長障害が改善する) | 益 | 2 |
| O7 | 生命予後を改善する | 益 | 1 |
| O8 | 血清ALP値が上昇する | 害 | 5 |
| O9 | 腸内容通過時間が短縮する | 益 | 5 |
| O10 | 入院の頻度が増える | 害 | 4 |
| O11 | 消化管穿孔の頻度が減少する | 益 | 3 |
| O12 | 腹痛の頻度が減る | 益 | 3 |
| CQ 4 「ヒルシュスプルング病に栄養療法は推奨できるか？」 | | | |

| スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issue) | | 2・治療 | d・根治的外科治療 |
|---|-----------------------|----------------------------------|------------|
| 【CQの構成要素】 | | | |
| P (patients, problem, population) | | | |
| 性 | 指定なし | | |
| 年齢 | 指定なし | | |
| 疾患・病態 | ヒルシュスプルング病の患者 | | |
| 地理的要件 | 日本人 | | |
| その他 | | | |
| I (interventions) / C (comparisons, controls) | | | |
| 根治的外科治療を受ける・受けぬ | | Comparatorsのリスト | |
| | | 手術(開腹手術、経肛門手術、腹腔鏡手術、ストーマ造設以外の手術) | |
| O (outcomes) のリスト | | | |
| | Outcome の内容 | 益か害か | 重要度 (1-9点) |
| O1 | 経腸栄養摂取量が増える | 益 | 2 |
| O2 | 腸閉塞症状が改善する | 益 | 2 |
| O3 | 腸炎の発生頻度が減る | 益 | 2 |
| O4 | 敗血症の発生頻度が増える | 害 | 2 |
| O5 | 身長・体重が増加する(成長障害が改善する) | 益 | 2 |
| O6 | 生命予後を改善する | 益 | 1 |
| O7 | 腸内容通過時間が短縮する | 益 | 5 |
| O8 | 入院の頻度が増える | 害 | 4 |
| O9 | 消化管穿孔の頻度が減少する | 益 | 3 |
| O10 | 身長・体重が増加する | 益 | 3 |
| O11 | 腹痛の頻度が減る | 益 | 2 |
| O12 | 術後の入院頻度が減少する | 益 | 4 |
| O13 | 術後の腹痛の頻度が増加する | 害 | 5 |
| 作成したCQ 5 「ヒルシュスプルング病に根治的外科治療は推奨できるか？」 | | | |

| スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issue) | | 2・治療 | e・小腸移植 |
|---|-----------------------|-----------------|------------|
| 【CQの構成要素】 | | | |
| P (patients, problem, population) | | | |
| 性 | 指定なし | | |
| 年齢 | 指定なし | | |
| 疾患・病態 | ヒルシュスプルング病の患者(重症患者) | | |
| 地理的要件 | 日本人 | | |
| その他 | | | |
| I (interventions) / C (comparisons, controls) | | | |
| 小腸移植を受ける・受けぬ | | Comparatorsのリスト | |
| | | 小腸移植 | |
| O (outcomes) のリスト | | | |
| | Outcome の内容 | 益か害か | 重要度 (1-9点) |
| O1 | 経腸栄養摂取量が増える | 益 | 2 |
| O2 | 腸閉塞症状が改善する | 益 | 3 |
| O3 | 腸炎の発生頻度が減る | 益 | 2 |
| O4 | 敗血症の発生頻度が増える | 害 | 2 |
| O5 | ウイルス感染症の発生頻度が増える | 害 | 3 |
| O6 | 身長・体重が増加する(成長障害が改善する) | 益 | 2 |
| O7 | 生命予後を改善する | 益 | 1 |
| O8 | 腸内容通過時間が短縮する | 益 | 5 |
| O9 | 入院の頻度が増える | 害 | 4 |
| O10 | 消化管穿孔の頻度が減少する | 益 | 3 |
| O11 | 腹痛の頻度が減る | 益 | 2 |
| O12 | 術後の入院頻度が増加する | 害 | 4 |
| O13 | 入院期間が増加する | 害 | 4 |
| O14 | 医療費が増加する | 害 | 4 |
| CQ 6 「ヒルシュスプルング病に小腸移植は推奨できるか？」 | | | |

| スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issue) | | 3・予後 |
|---|---------------|-----------------|
| 【CQの構成要素】 | | |
| P (patients, problem, population) | | |
| 性 | 指定なし | |
| 年齢 | 指定なし | |
| 疾患・病態 | ヒルシュスプルング病の患者 | |
| 地理的要件 | 日本人 | |
| その他 | | |
| I (interventions) / C (comparisons, controls) | | |
| ヒルシュスプルング病に診断された/されぬ | | Comparatorsのリスト |
| | | ヒルシュスプルング病 正常者 |
| O (outcomes) のリスト | | |
| | Outcome の内容 | 採用可否 |
| O1 | 生命予後 | ○ |
| O2 | 機能的予後 | ○ |
| O3 | 身体(身長、体重)発達 | ○ |
| O4 | 知識発達 | ○ |
| O5 | 読字 | ○ |
| O6 | 就労 | ○ |
| O7 | 結婚 | ○ |
| O8 | 妊孕性 | ○ |
| CQ 7 「ヒルシュスプルング病の予後(は?)」 | | |

| スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issue) | | 3・予後 |
|---|---------------|-----------------|
| 【CQの構成要素】 | | |
| P (patients, problem, population) | | |
| 性 | 指定なし | |
| 年齢 | 指定なし | |
| 疾患・病態 | ヒルシュスプルング病の患者 | |
| 地理的要件 | 日本人 | |
| その他 | | |
| I (interventions) / C (comparisons, controls) | | |
| ヒルシュスプルング病と診断された/されぬ | | Comparatorsのリスト |
| | | ヒルシュスプルング病 正常者 |
| O (outcomes) のリスト | | |
| | Outcome の内容 | 採用可否 |
| O1 | 生命予後 | ○ |
| O2 | 機能的予後 | ○ |
| O3 | 身体(身長、体重)発達 | ○ |
| O4 | 知識発達 | ○ |
| O5 | 読字 | ○ |
| O6 | 就労 | ○ |
| O7 | 結婚 | ○ |
| O8 | 妊孕性 | ○ |
| CQ 7 「ヒルシュスプルング病の予後(は?)」 | | |

データベース検索結果

| | |
|--------|--------------------------------|
| タイトル | Hirschsprung's diseaseの網羅的文献検索 |
| CQ | なし |
| データベース | PubMed |
| 日付 | |
| 検索者 | 鹿児島大学図書館 |

| # | 検索式 | 文献数 |
|---|---|------|
| | "hirschsprung disease"[MeSH Terms] OR ("hirschsprung"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "hirschsprung disease"[All Fields] OR "aganglionic"[All Fields] | 4832 |

データベース検索結果

| | |
|--------|--------------------------------|
| タイトル | Hirschsprung's diseaseの網羅的文献検索 |
| CQ | なし |
| データベース | 医中誌 |
| 日付 | |
| 検索者 | 鹿児島大学図書館 |

| # | 検索式 | 文献数 |
|---|---|-----|
| | Hirschsprung 's/AL and (疾患/TH or disease/AL (Hirschsprung病/TH or ヒルシュスプルング病/AL) ヒルシュスプルング/AL (Hirschsprung病/TH or 無神経筋腸管/AL (Hirschsprung病/TH or Aganglionosis/AL) (巨大結腸/TH or 巨大結腸/AL) | 335 |

推奨の強さと推奨

推奨の強さは、次の3分類とした

- 1 (強い) : 実施する、または実施しないことを推奨する
- 2 (弱い) : 実施する、または「実施しない」ことを提案する。
- 3 (なし) : 明確な推奨ができない

推奨は次の4分類とした

- 行うことを推奨する
- 行うことを弱く推奨する (提案する)
- 行わないことを弱く推奨する (提案する)
- 行わないことを強く推奨する

日本内視鏡外科学会 小児外科領域ガイドライン ヒルシュスプルング病

3.2.3 腸手術後に比べて経肛門的治療の利点はあるか?

結論 経肛門的治療は腸手術に比べて手術侵襲が軽減し、腸管の癒着や腸管狭窄のリスクが低く、手術後の生活の質が向上する可能性がある。ただし、手術後の再発や腸管狭窄のリスクは依然として存在する。また、手術後の腸管狭窄のリスクは依然として存在する。

根拠 経肛門的治療は腸手術に比べて手術侵襲が軽減し、腸管の癒着や腸管狭窄のリスクが低く、手術後の生活の質が向上する可能性がある。ただし、手術後の再発や腸管狭窄のリスクは依然として存在する。また、手術後の腸管狭窄のリスクは依然として存在する。

3.2.4 腸手術後に比べて経肛門的治療のリスクはあるか?

結論 経肛門的治療は腸手術に比べて手術侵襲が軽減し、腸管の癒着や腸管狭窄のリスクが低く、手術後の生活の質が向上する可能性がある。ただし、手術後の再発や腸管狭窄のリスクは依然として存在する。また、手術後の腸管狭窄のリスクは依然として存在する。

根拠 経肛門的治療は腸手術に比べて手術侵襲が軽減し、腸管の癒着や腸管狭窄のリスクが低く、手術後の生活の質が向上する可能性がある。ただし、手術後の再発や腸管狭窄のリスクは依然として存在する。また、手術後の腸管狭窄のリスクは依然として存在する。

エビデンスの総括

- GRADEシステムによるシステマティックレビュー
 - 高 システマティックレビュー、メタアナリシス、ランダム化比較試験
 - 中 観察研究、コホート研究、ケースコントロール研究
 - 低 症例蓄積、症例報告、専門委員会や専門家個人の意見
- エビデンス総体のエビデンスの強さ
 - A (強) : 効果の推定値に強く確信がある
 - B (中) : 効果の推定値に中程度の確信がある
 - C (低) : 効果の推定値に低程度の確信がある
 - D (非常に弱い) : 効果の推定値にほとんど確信できない

日本内視鏡外科学会 小児外科領域ガイドライン ヒルシュスプルング病

CQ3 ヒルシュスプルング病に対する経肛門的治療は推奨できるか?

結論 経肛門的治療は腸手術に比べて手術侵襲が軽減し、腸管の癒着や腸管狭窄のリスクが低く、手術後の生活の質が向上する可能性がある。ただし、手術後の再発や腸管狭窄のリスクは依然として存在する。また、手術後の腸管狭窄のリスクは依然として存在する。

根拠 経肛門的治療は腸手術に比べて手術侵襲が軽減し、腸管の癒着や腸管狭窄のリスクが低く、手術後の生活の質が向上する可能性がある。ただし、手術後の再発や腸管狭窄のリスクは依然として存在する。また、手術後の腸管狭窄のリスクは依然として存在する。

日本内視鏡外科学会 小児外科領域ガイドライン ヒルシュスプルング病

3.2.3 腸手術後に比べて経肛門的治療の利点はあるか?

結論 経肛門的治療は腸手術に比べて手術侵襲が軽減し、腸管の癒着や腸管狭窄のリスクが低く、手術後の生活の質が向上する可能性がある。ただし、手術後の再発や腸管狭窄のリスクは依然として存在する。また、手術後の腸管狭窄のリスクは依然として存在する。

根拠 経肛門的治療は腸手術に比べて手術侵襲が軽減し、腸管の癒着や腸管狭窄のリスクが低く、手術後の生活の質が向上する可能性がある。ただし、手術後の再発や腸管狭窄のリスクは依然として存在する。また、手術後の腸管狭窄のリスクは依然として存在する。

3.2.4 腸手術後に比べて経肛門的治療のリスクはあるか?

結論 経肛門的治療は腸手術に比べて手術侵襲が軽減し、腸管の癒着や腸管狭窄のリスクが低く、手術後の生活の質が向上する可能性がある。ただし、手術後の再発や腸管狭窄のリスクは依然として存在する。また、手術後の腸管狭窄のリスクは依然として存在する。

根拠 経肛門的治療は腸手術に比べて手術侵襲が軽減し、腸管の癒着や腸管狭窄のリスクが低く、手術後の生活の質が向上する可能性がある。ただし、手術後の再発や腸管狭窄のリスクは依然として存在する。また、手術後の腸管狭窄のリスクは依然として存在する。

1. ガイドライン作成 (和文・英文)
2. 中長期排便機能からみた術式の再評価
3. 移行期症例の問題点とその対策
4. 超重症例の管理と新規治療開発
5. 新規研究
 - 散発症例に対する原因遺伝子検索・Optical Biopsy
6. 『Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment』

中長期排便機能からみた術式の再評価

第47回 日本小児消化管機能研究会

期日: 平成27年2月11日(祝・土)
 会場: 九州大学医学部百年講堂 (九州大学馬出キャンパス内)
 会長: 田口 朝章 (九州大学大学院医学研究科小児外科学分野)

セッション5 ワークショップ: ヒルシュスプルング病前後の排便機能 (14:20-15:20)
 (長講話発表6分、討論2分、総合討論 20分)

26. 当科における経肛門的治療の長期的排便機能: OQ についての検討
鹿児島大学小児外科 大西 肇
27. 経肛門的Sowe法における優劣
神南川こども医療センター 外科 吉澤一貴
28. ヒルシュスプルング病に対するDuhamel法の経肛門的治療
静岡直立こども病院小児外科 矢本真也
29. 当科におけるヒルシュスプルング病に対する経肛門的Sowe法とSowe法の比較
自治医科大学小児外科 山崎大
30. 経肛門的Sowe法とSowe法後の排便機能の比較
九州大学大学院医学研究科小児外科学分野 小橋 剛

中長期排便機能からみた術式の再評価 従来術式との比較による術後排便機能



Long-term outcome of bowel function for 110 consecutive cases of Hirschsprung's disease: Comparison of the abdominal approach with transanal approach more than 30 years in a single institution – is the transanal approach truly beneficial for bowel function?

Shun Onishi, Kazuhiko Nakame, Kouji Yamada, Waka Yamada, Takafumi Kawano, Motoi Mukai, Tatsuru Kaji, Satoshi Ieiri*

Department of Pediatric Surgery, Research Field in Medical and Health Sciences, Medical and Dental Area, Research and Education Assembly, Kagoshima University



PAPS Prize (Clinical)-SS2.15

Long-term outcome of bowel function
for 110 consecutive cases of Hirschsprung's disease:
Comparison of the abdominal approach with transanal approach
over 30 years in a single institution

**Is the transanal approach
truly beneficial for bowel function?**

Shun Onishi, Kazuhiko Nakame, Kouji Yamada, Waka Yamada,
Takafumi Kawano, Motoi Mukai, Tatsuru Kaji, Satoshi Ieiri

Department of Pediatric Surgery

Kagoshima University Graduate School of Medicine and Dentistry



Purpose

- Long-term outcomes of the bowel function
- SD vs. TA
SD : Soave-Denda
TA : Transanal endorectal pull-through

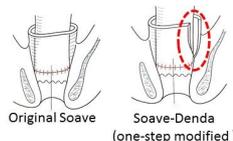
Patients & Methods

- Period: From 1984 to 2015
- Patient number: 110 (86 boys and 24 girls)

Operative procedure

SD : 70
1984 ~ 1998

TA: 37
1998 ~
(including Laparoscopy assist)



mucosectomy level
treatment of muscle cuff
not changed.

Extent of aganglionosis

| | SD | TA | Total (%) |
|---------------|----|----|-----------|
| Short segment | 57 | 30 | 87 (79.1) |
| Long segment | 12 | 7 | 19 (17.4) |
| Total colon | 2 | 1 | 3 (2.8) |
| Unknown | 1 | 0 | 1 (1.0) |
| Total | 72 | 38 | 110 |

We analyzed 106 patients for postoperative anorectal function.

Operative result

| | SD | TA | p |
|---------------------|-----------------|-----------------|--------|
| Age (d) | 404.7 ± 826.7 | 159.0 ± 252.1 | p<0.05 |
| BW (g) | 7624.9 ± 4375.4 | 5751.7 ± 1826.8 | p<0.05 |
| Blood loss/BW(ml/g) | 13.5 ± 9.8 | 4.5 ± 4.1 | p<0.05 |
| Hospital stay (d) | 24.0 ± 8.3 | 17.8 ± 7.2 | p<0.05 |
| Time (min) | 225.8 ± 107.0 | 265.9 ± 108.4 | p=0.07 |

Complication

| | SD (n=69) n (%) | TA (n=37) n (%) | p |
|-----------------|--------------------|--------------------|-------|
| Leakage | 3 (4.3) | 0 (0.0) | n.s |
| Stenosis(cuff) | 10 (14.5) | 1 (2.7) | n.s |
| Enterocolitis | 12 (17.4) | 4 (10.8) | n.s |
| Achalasia | 2 (2.9) | 0 (0.0) | n.s |
| SSI | 3 (4.3) | 0 (0.0) | n.s |
| Prolapse | 5 (7.2) | 0 (0.0) | n.s |
| Bleeding (cuff) | 0 (0.0) | 1 (2.7) | n.s |
| Ileus | 0 (0.0) | 1 (2.7) | n.s |
| Total | 36 (52.2) | 7 (18.9) | <0.01 |

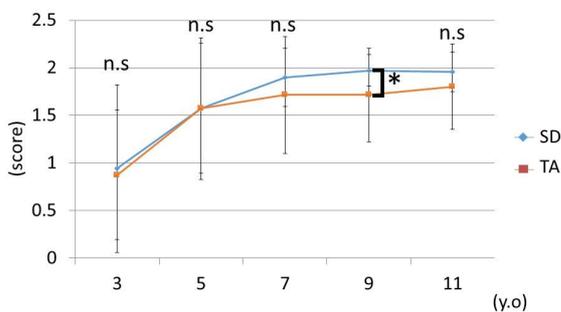
Evaluation of bowel function

(Japan Society of Ano-Rectal Malformation Study Group)

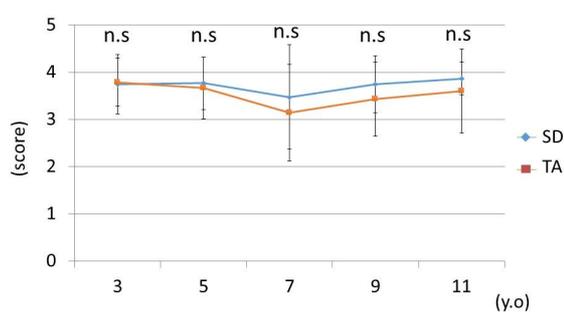
The maximum score is 8 (excellent).

| | Frequency | Score |
|--------------|---|-------|
| Frequency | Frequent | 2 |
| | Sometimes | 1 |
| | Absent | 0 |
| Constipation | Absent | 4 |
| | Accidental | 3 |
| | requirement for enema or suppository everyday requirement for colonic irrigation or stool extraction | 2 |
| Incontinence | Absent | 4 |
| | Incontinence with diarrhea | 3 |
| | Accidental | 2 |
| | More than twice a week | 1 |
| Soiling | Frequent | 0 |
| | Absent | 2 |
| | Accidental | 1 |
| | Frequent | 0 |

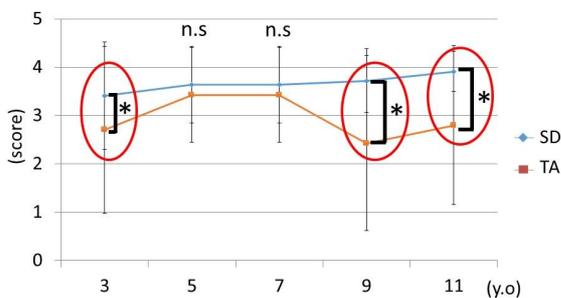
Frequency



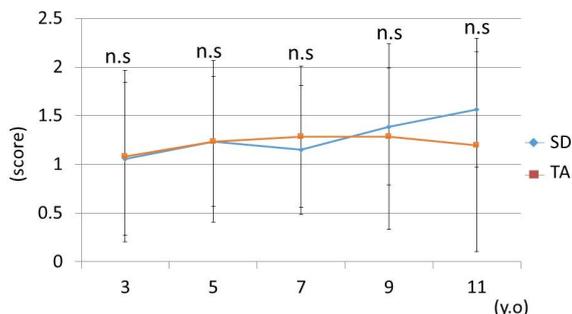
Constipation



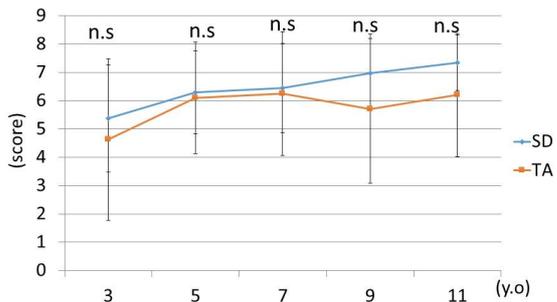
Incontinence



Soiling



Total Score

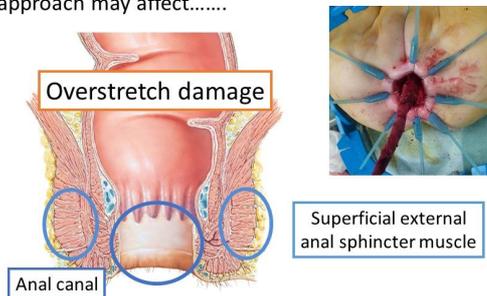


Summary of result

- TA is simple and less invasive, and adaptive for neonates and small infants.
- Bowel function tends to improve with age.
- As regarding incontinence, TA is not always superior to SD.

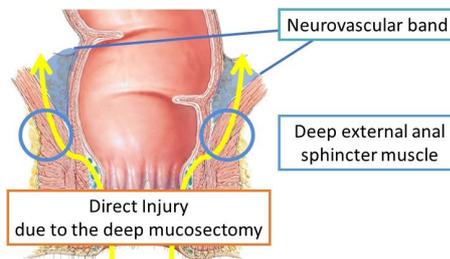
Discussion

• TA approach may affect.....



Discussion

• TA approach may affect.....



Conclusion

- TA approach is simple and less invasive and can apply even for neonates and small infants.
- Pediatric surgeons must improve the surgical technique based on detailed understanding of fragile anatomical structure.

1. ガイドライン作成 (和文・英文)
2. 中長期排便機能からみた術式の再評価
3. 移行期症例の問題点とその対策
4. 超重症例の管理と新規治療開発
5. 新規研究
散発症例に対する原因遺伝子検索・Optical Biopsy
6. 『Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment』

Department of Pediatric Surgery, Kagoshima University, JAPAN

29th May 2017. PAPS Prize-Clinical 2

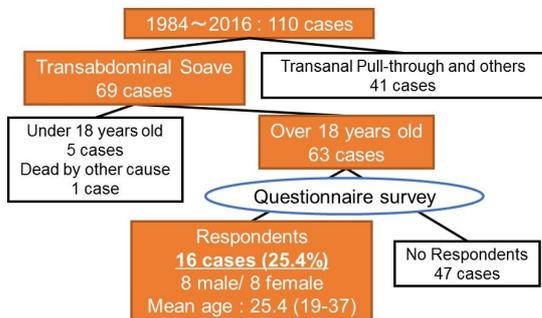
The bowel function and quality of life of Hirschsprung's disease who have reached 18 years or older - Long-term outcomes after transabdominal Soave Procedure -

Shun Onishi, Kazuhiko Nakame, Masato Kawano, Tomoe Moriguchi, Koshiro Sugita, Keisuke Yano, Koji Yamada, Waka Yamada, Ryuta Masuya, Takafumi Kawano, Seiro Machigashira, Motoi Mukai, Tatsuru Kaji, Satoshi Ieiri
Department of Pediatric Surgery, Kagoshima University, JAPAN

PAPS 50th Annual Scientific Meeting 28th May- 1st June 2017, Seattle

Department of Pediatric Surgery, Kagoshima University, JAPAN

Method



PAPS 50th Annual Scientific Meeting 28th May- 1st June 2017, Seattle



Technical error of the surgeon causes damage to the anal canal and produces fecal incontinence in the treatment of Hirschsprung.

Calisto J, Cogley K, Santos K, Morales O, De La Torre L. Pittsburgh Colorectal Center Objectives

Fecal incontinence after a pull-through is associated with different factors although the damage of the anal canal seems to be the most important. The objective of this article is to identify the variables related to the presence of fecal control and colitis in a homogeneous group of children after pull-through.

Methods

Retrospective cross-sectional study was performed in patients with HD for evaluation of post-operative problems to the from May 2014 to November 2016. The patients (39) had a transanal approach and were divided into two groups. Group 1 patients with fecal continence, Group 2 patients with fecal incontinence.

Results

Group 1 patients (13) had the anastomosis in the rectum, no damage of the anal canal and positive history of colitis. Group 2 (26) had the anastomosis at the skin, anoderm, pectinate line or a combination of these and negative history of colitis.

Conclusions

We demonstrated that patients with a technical error in the anastomosis have fecal incontinence, but not colitis. Preservation of the anal canal is associated with fecal control, and colitis because it is a high-pressure zone. Education for a proper identification of the anal canal during a pull-through is an absolute necessity.



移行期症例の問題点とその対策

Journal of Pediatric Surgery (2016) 45, 2396–2402



Journal of Pediatric Surgery

www.elsevier.com/locate/jpedisurg

Long-term outcomes and the quality of life of Hirschsprung disease in adolescents who have reached 18 years or older—a 47-year single-institute experience

Satoshi Ieiri^{a,b,c}, Takanori Nakatsuji^a, Junko Akiyoshi^a, Mayumi Higashi^a, Makoto Hashizume^{b,c}, Sachio Suita^d, Tomoaki Taguchi^a

^aDepartment of Pediatric Surgery, Reproductive and Developmental Medicine, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan

^bDepartment of Advanced Medicine and Innovative Technology, Kyushu University Hospital, Fukuoka 812-8582, Japan

^cDepartment of Advanced Medical Initiatives, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan

^dKyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan

Received 9 August 2016; accepted 12 August 2016

Z型吻合術施行後の成人到達症例のQOL・社会的予後

Department of Pediatric Surgery, Kagoshima University, JAPAN

Introduction

- Hirschsprung's disease is considered curable.
- The post-operative bowel function is not always satisfactory.

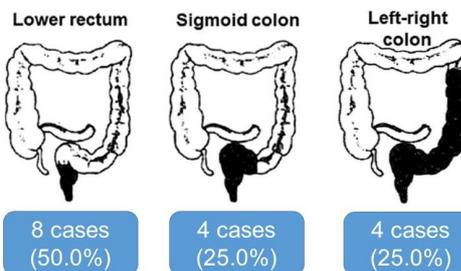
Purpose

- Evaluate the long-term postoperative function in patients ≥18 years of age who had undergone the transabdominal Soave procedure .
 - Bowel function
 - Social performance

PAPS 50th Annual Scientific Meeting 28th May- 1st June 2017, Seattle

Department of Pediatric Surgery, Kagoshima University, JAPAN

Extent of aganglionosis

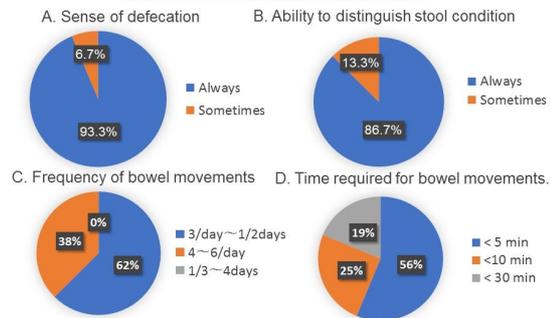


No cases of total aganglionosis.

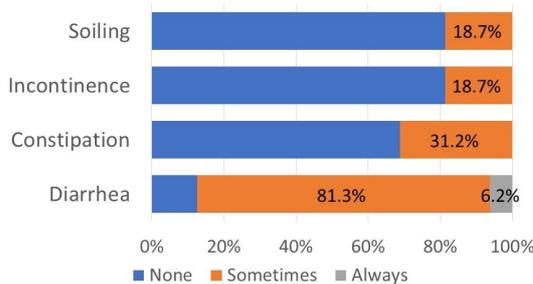
PAPS 50th Annual Scientific Meeting 28th May- 1st June 2017, Seattle

Result 1. Bowel function

Result 1. The Bowel function The Bowel function



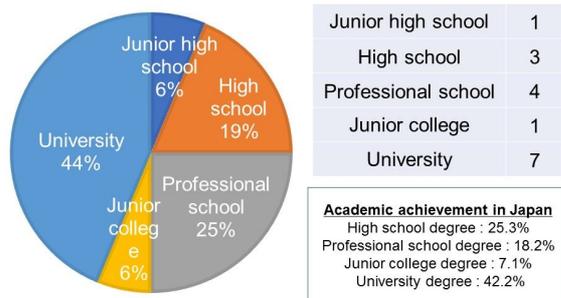
Result 1. The Bowel function Evacuative symptoms



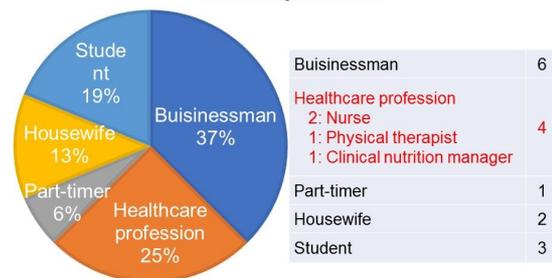
Result 2.

Social performance

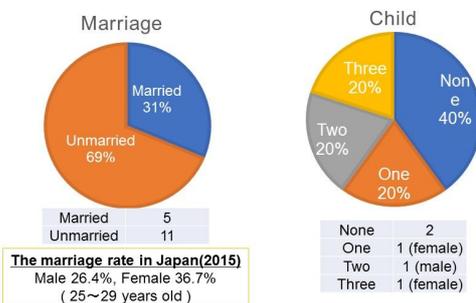
Result 2. Social performance Education



Result 2. Social performance Occupation



Result 2. Social performance Marriage and Child



Result

- The total bowel function was mostly satisfactory.
- A few patients were still suffering from chronic symptoms.
- Reasonable academic backgrounds and jobs contributed to society.

Conclusion

- The bowel function was satisfactory in adulthood, although some had chronic abdominal symptoms.
- Pediatric surgeons should continue trying to achieve a complete bowel function after definitive surgery for Hirschsprung's disease.

PAPS 50th Annual Scientific Meeting

28th May- 1st June 2017, Seattle

1. ガイドライン作成(和文・英文)
2. 中長期排便機能からみた術式の再評価
3. 移行期症例の問題点とその対策
4. 超重症例の管理と新規治療開発
5. 新規研究
散発症例に対する原因遺伝子検索・Optical Biopsy
6. 『Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment』

1. ガイドライン作成(和文・英文)
2. 中長期排便機能からみた術式の再評価
3. 移行期症例の問題点とその対策
4. 超重症例の管理と新規治療開発
5. 新規研究
散発症例に対する原因遺伝子検索・Optical Biopsy
6. 『Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment』

第54回小児外科学会学術集会

背景

- ヒルシュスプルング病(H病)の原因遺伝子として、RET、ECE1、EDN3、EDNRB、GDNF、SOX10、ZFHX1Bなど様々な遺伝子、およびその遺伝子の中の変異が同定されている。
- 約10%に家族性発症が認められるものの、ほとんどのケースで遺伝子は同定されておらず、今回は我々の教室にて経験した家族性症例の遺伝子解析を行うこととした。

2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

術式による長期排便機能

| 術式 | 年齢 | 便意なし | 便秘 | 失禁 | 汚染 |
|---|--------------------|------|-------|-------|-------|
| Swenson ⁽¹⁾ | 8-16歳 | NA | 6.7% | 37.8% | 6.7% |
| Duhamel ⁽²⁾ | 6.6歳 (2-18) | NA | 26.9% | 34.9% | 9.5% |
| Soave (鹿児島大学) | 25.7歳 (19-37) | 7% | 27.0% | 20.0% | 20.0% |
| Z-shaped anastomosis ⁽³⁾ | 31歳 (17歳以上) | 4.8% | 38.1% | 19.0% | 16.7% |
| Endorectal pull-through ⁽⁴⁾ | 5.7歳 (3.1-13.2) | 36% | 25% | NA | 54% |

(1) Bai et al: JPS. 2002. (2) Heji et al: JPS. 1995. (3) S Ieiri et al: JPS. 2010 (4) Stensrud. et al: JPS. 2010

PAPS2017 in Seattle

High Mortality Rate of Hirschsprung's disease-related Short Bowel Syndrome -Result from a Nationwide Survey in Japan-

Tomooki Taguchi, Satoshi Obata, Takashi Akiyama, Naoto Urushihara, Hisayoshi Kawahara, Masayuki Kubota, Miyuki Kono, Yuji Nirasawa, Shohei Honda, Masaki Nio, Satoshi Ieiri
The Japanese Study Group for Hirschsprung's disease

Objectives
Aganglionosis extending orally to 75 cm from Treitz band, called Hirschsprung's disease-related short bowel syndrome (HDSBS), has been reported to show the high mortality rate up to 50-80%, because HDSBS is different from standard SBS due to lack of colon. This study aimed to survey current trends of HDSBS.

Methods
Patient data was extracted from results of a nationwide survey which we conducted collecting the data of total 933 HD patients from 2008 to 2012 in Japan.

Results
The number of HDSBS was 11 (0.9%). All patients underwent jejunostomy in neonate. Radical procedures performed in 5 patients (4: ascending colon patch method, 1: Duhamel's procedure extending to sigmoid colon). Extended myotomy-myectomy (Ziegler's procedure) and serial transverse enteroplasty (STEP) performed in each patient as the 2nd procedure, whereas remaining 4 without any radical operations. The mortality rate was 36.4% (4 patients, including 3 without any radical procedures and 1 with STEP). The causes of death were sepsis due to enterocolitis or central intravenous catheter infection, and hepatic failure. Meanwhile, all the patients with radical procedures survived following satisfactory outcomes.

Conclusions
HDSBS still showed high mortality rate of 36.4% before radical procedures. Further development of new treatment strategy for HDSBS is called for.

第54回小児外科学会学術集会

家族性ヒルシュスプルング病 に対する、遺伝子解析の研究

-Rectosigmoid type 家族発症例における
RETのExon領域における新規遺伝子変異の同定-

鹿児島大学学術研究院 医歯学域医学系 小児外科学分野¹⁾,
国立遺伝学研究所 人類遺伝研究部門²⁾

川野 孝文¹⁾, 網道 一善²⁾, 井之上 逸朗²⁾, 大西 峻¹⁾,
中目 和彦¹⁾, 加治 建¹⁾, 家入 里志¹⁾

2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

第54回小児外科学会学術集会

対象

期間：1984年4月～2016年12月
症例数：H病 110例 家族性H病は5家系、

3世代にわたる遺伝
発症は女性のみ、病型がS状結腸型

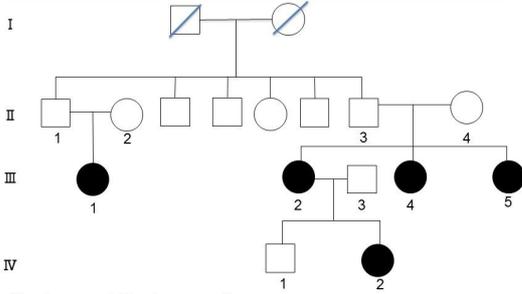
施設内倫理委員会承認後に本人、保護者に同意を得たうえで、
血液を採取し、遺伝子の抽出と解析を行った。

2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university



Family tree



●Short segment Hirschsprung disease
II:1 and II:3 are probably carrier. IV:1 is ?

2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

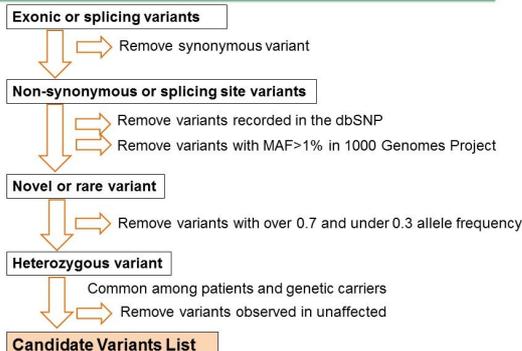
2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

第54回小児外科学会学術集会

第54回小児外科学会学術集会

候補遺伝子の絞り込みの方法



2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

第54回小児外科学会学術集会

第54回小児外科学会学術集会

Predicting toolsを用いた絞り込み

| Chromosome | Position of mutation | original allele | changed allele | Gene | Pathogenicity predicting tools | | |
|------------|----------------------|-----------------|----------------|----------|--------------------------------|------|------------|
| | | | | | GERP | SIFT | Polyphen 2 |
| 10 | 43617428 | C | A | RET | 5.43 | 0 | 1 |
| 10 | 52573747 | C | T | A1CF | 5.87 | 0.12 | 0.984 |
| 11 | 45203382 | T | C | PRDM11 | 2.78 | 0 | 0.954 |
| 11 | 46747457 | G | A | F2 | 1.47 | 0 | 0.001 |
| 11 | 56431339 | T | C | OR5A1 | 5.25 | 0 | 1 |
| 11 | 64366349 | C | T | SLC22A12 | -1.39 | 0.07 | 0.096 |
| 11 | 67047365 | T | C | ADRBK1 | 5.13 | 0.11 | 0.199 |
| 11 | 74554918 | G | C | XRRA1 | -2.36 | 0.17 | 0.993 |

RET、OR5A1 (嗅神経) が候補遺伝子
RETのこの部位での変異は文献上報告はない。

2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

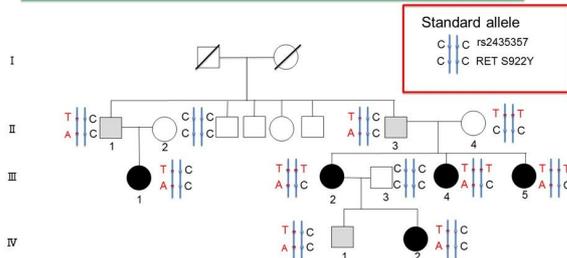
2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

第54回小児外科学会学術集会

第54回小児外科学会学術集会

家系図における遺伝子変異の状態



キャリアー、発症者ともに、同じ変異をもち、女性
にのみ発症する理由は同定できなかった。

2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

第54回小児外科学会学術集会

第54回小児外科学会学術集会

遺伝子解析

Next-generation-sequencerによる全exome解析

候補の絞り込み (narrowing down)

候補変異に対して、3つのprediction tool

Sanger法による解析による確認

変異遺伝子候補の絞り込み

| | II:1 | II:2 | II:3 | II:4 | III:1 | III:2 | III:3 | III:4 | III:5 | IV:1 | IV:2 |
|-----------------------------|--------------------|------------|--------------------|------------|----------|----------|------------|----------|----------|------------------------|----------|
| Status | unaffected carrier | unaffected | unaffected carrier | unaffected | affected | affected | unaffected | affected | affected | unaffected informative | affected |
| Exonic/splicing | 20,845 | 20,840 | 20,838 | 20,919 | 20,599 | 20,710 | 20,931 | 20,845 | 20,922 | 20,879 | 20,837 |
| Nonsynonymous splicing/stop | 10,599 | 10,522 | 10,580 | 10,701 | 10,327 | 10,582 | 10,563 | 10,599 | 10,683 | 10,553 | 10,544 |
| Unrecorded in dbSNP | 1,723 | 1,585 | 1,615 | 1,781 | 1,586 | 1,720 | 1,617 | 1,723 | 1,652 | 1,652 | 1,679 |
| 1000 genomes < 1% | 1,660 | 1,511 | 1,556 | 1,716 | 1,522 | 1,666 | 1,534 | 1,660 | 1,660 | 1,581 | 1,613 |
| Heterozygous 0.3-0.7 | 324 | 305 | 352 | 356 | 287 | 320 | 323 | 324 | 375 | 334 | 363 |

IV:1 was excluded for filtering to narrow down the candidate mutations

Common among affected and genetic carriers

8

2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

第54回小児外科学会学術集会

第54回小児外科学会学術集会

RET遺伝子の変異解析 (Sanger法)

Exon領域 (p. S922Y) 変異→H病では未報告

+

intron1領域 (rs2435357:enhancer) 変異 (H病:sporadic & male dominant)

上記2領域異常による家族例の報告はない

2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

第54回小児外科学会学術集会

第54回小児外科学会学術集会

結果のまとめ

- 女性のみで、病型はshort segment typeである家族に、RET (Exon) の922番目のアミノ酸に変異を認めた。
- RET (Exon) p. S922Yの変異は、H病の原因遺伝子としての報告がない。
- Intron1領域のRET enhancer (rs2435357: sporadic & male dominant) の変異も認めた。

考 察



Exon領域の変異に関して

In silicoのRET遺伝子の分析では、922番目のアミノ酸が変異すると、電荷が減少し、疎水性が増加する最も機能に影響を与える可能性のある変異と報告されている。

George Priya Doss, et al. Mol Biosyst, 2014

Intron領域の変異に関して

Intron1領域のrs2435357は、RET enhancerであり、H病のリスクが、Odds ratioで2.98倍上昇すると報告されている。

Emison, et al. Nature, 2005

日本人が30%がもつ変異を持つ領域であり、この変異は、H病に関してはsporadicでmale dominantと報告されており、この変異のみでは説明ができない。

2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

結 語



- RETのExon、Intronの2領域に変異を認める家族発症例を経験した。
- 今後、遺伝子変異マウスなどによる発現形態の確認を行う必要があると考えられた。

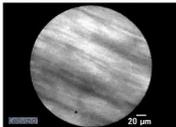
2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

ヒルシュスプルング病に対する新規診断法

| Case No | 疾患名 | 臓器部位 | CLE No | CLE 所見 |
|----------|--------------|------|--------|--------|
| Case 1-1 | メッケル憩室 | 回腸 | ⑥, ⑦ | 2 |
| Case 2-1 | Hirschsprung | 回腸① | ⑧ | 1 |
| Case 2-2 | Hirschsprung | 回腸② | ⑨ | 1 |
| Case 2-3 | Hirschsprung | 回腸③ | ⑩, ⑪ | 2 |
| Case 2-4 | Hirschsprung | 回腸④ | ⑫, ⑬ | 2 |
| Case 2-5 | Hirschsprung | 結腸① | ⑭ | 1 |
| Case 2-6 | Hirschsprung | 結腸② | ⑮ | 1 |
| Case 2-7 | Hirschsprung | 結腸③ | ⑯ | 1 |

ヒルシュスプルング病および類縁疾患に対する術中迅速病理診断に替わる軟性内視鏡を用いたOptical Biopsyシステムの開発



共焦点内視鏡によるヒルシュスプルング病腸管の神経ネットワーク可視化に関する研究
 第54回日本小児外科学会学術集会にて発表予定
 下島直樹, 小林雅邦, 藤村匠, 家入聖志, 黒田達夫, 田口智暁, 藤ヶ崎幹子, 炭山和毅
 はじめに我々はこれまで共焦点内視鏡 (Confocal laser endomicroscopy, CLE) による腸管神経ネットワークの可視化について報告してきたが、今回、ヒルシュスプルング病を用いて神経ネットワークの診断を行い、病変型、移行期、無神経節型の診断における有用性について検討したので報告する。
 【対象と方法】ヒルシュスプルング病術後治療を受けた患者11人を対象とした。病変の分類はrectosigmoid type 10例, total colonic aganglionosis 1例で、年齢は1ヵ月~13ヵ月(平均5.1ヵ月)であった。切除標本にクリシールバイオレット染色を覆膜下に層注射し、波長よりCLEを当てて観察した。観察した部位の病理組織標本を作成し、それぞれ段階で確認した。CLEグレード(1:染色不良, グレード1:神経節あり, グレード2:神経節なし, 病理組織グレード0:標本作製不良, グレード1:神経節あり, グレード2:神経節なし)。
 【結果】CLE観察において正常部では線状の神経節が網羅的に確認できた。CLEグレードと病理グレードを対比すると、11例で78検体の検出を行い、感度83%、特異性95%、陽性的中率94%、陰性的中率87%、正診率90%であった。CLEで神経節なし、病理で神経節ありと診断された8検体はいずれも移行期であり病理においても神経節は認められた。
 【考察】ヒルシュスプルング病腸管において、従来の診断法である病理所見と対比してCLEによる神経ネットワークの神経節を行い、高い精度で診断可能である事が示された。CLEは術中迅速病理に比べて短時間で広範囲に連続性をもって観察することが可能であり、将来の臨床応用が期待される。

Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment

Editors: Dr Tomoaki Taguchi, Dr Hiroshi Matsufuji and Dr. Satoshi Ieiri Springer

| Chapter No. | Author(s) | Title | Page(s) | Chapter Price (USD) |
|-------------|---------------------------------|--|---------|---------------------|
| 1 | Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S | Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment | 1-10 | 100.00 |
| 2 | Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S | Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment | 11-20 | 100.00 |
| 3 | Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S | Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment | 21-30 | 100.00 |
| 4 | Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S | Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment | 31-40 | 100.00 |
| 5 | Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S | Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment | 41-50 | 100.00 |
| 6 | Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S | Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment | 51-60 | 100.00 |
| 7 | Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S | Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment | 61-70 | 100.00 |
| 8 | Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S | Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment | 71-80 | 100.00 |
| 9 | Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S | Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment | 81-90 | 100.00 |
| 10 | Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S | Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment | 91-100 | 100.00 |

考 察



この家系においては、今回の2つの変異が、H病の発症に関与していると考えられる。

今後の課題

RETの発現量が30%まで低下すると、H病が発症するという報告がある。RETの腸管における発現量がfemale dominantになっている可能性があり検討が必要。

2017/5/11

Department of pediatric surgery, Kagoshima university

共焦点型内視鏡による 消化管神経叢診断システムの確立



Technical Feasibility of Visualizing Myenteric Plexus Using Confocal Laser Endomicroscopy

Masaki Kobayashi, Kazuki Sumiyama, Naoki Shimajima, Naoki Shimajima, Satoshi Ieiri, Hideyuki Okano, Shunsuke Kamba, Takumi Fujimura, Seichi Hirobe, Tatsuo Kuroda, Junko Takahashi-Fujigasaki

Accepted manuscript online: 31 January 2017

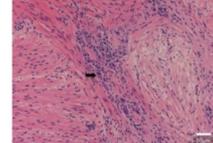
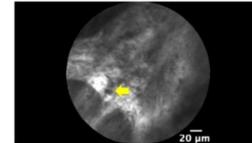


Figure 3C. CLE and histological imaging of a transverse colon specimen. The contrast of CLE images in (A) was increased for ease of identifying the nuclei (arrowhead). Figure 3E. CLE and histological imaging of a transverse colon specimen. A histological image showing the nuclei of myenteric cells were mostly collocated close to the plexus (arrowhead).

1. ガイドライン作成 (和文・英文)
2. 中長期排便機能からみた術式の再評価
3. 移行期症例の問題点とその対策
4. 超重症例の管理と新規治療開発
5. 新規研究
 - 散発症例に対する原因遺伝子検査・Optical Biopsy
6. 『Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment』

1. ガイドライン作成 (和文・英文)
2. 中長期排便機能からみた術式の再評価
3. 移行期症例の問題点とその対策
4. 超重症例の管理と新規治療開発
5. 新規研究
 - 散発症例に対する原因遺伝子検査・Optical Biopsy
6. 『Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment』

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

乳幼児巨大肝血管腫

黒田 達夫 慶應義塾大学 小児外科 教授

【研究要旨】

乳幼児肝巨大血管腫に対しては、先行する血管腫・リンパ管腫ガイドライン作成の研究班において、ガイドライン巻末の総説の形で、一旦、診療指針をまとめた。今年度の研究においては、先行研究における文献検索やシステマティック・レビューの実際を勘案して、基本的に旧来の方向性を継承しつつ、新規にクリニカルクエッション案をまとめて新たなSCOPE案を策定した。この中では新たなCQ案では診断、治療、長期予後の3大項目を建てた。次年度以降、ガイドライン策定に向けて活動を進める予定である。

A．研究目的

肝血管腫は、無症状で偶然に診断されるものも含めれば、小児で最も頻度の高い肝の腫瘍性病変であるが、単発性で巨大な病変あるいは多発性・びまん性の病変を持つ一部の症例では、血管床の増大から高拍出性心不全や消費性凝固障害などの重篤な病態を呈する。このため新生児期や乳児期早期に致死的な経過を取る症例もあることが以前より指摘されていた。2007年にボストンのChristison-Lagayら³のグループは有症状の肝“血管腫”症例をまとめ、特にびまん性に病変のある症例では重篤な病態を呈することが多く、肝血管腫の中でも臨床的に独立した一群であることを提唱した。この疾患概念は徐々に支持を拡げている。こうした症例は出生前診断される場合も多く、周産期から成長後慢性期の病態まで包括的な管理を要する。さらに急性期を過ぎると、その一部は非代償性肝硬変へ進行してゆく。急性期の治療法は未確立であり、慢性期に肝障害が進行する機序に関しても完全には解明されていない。

一方で、従来“血管腫”と呼ばれて来た病変を、近年、International Society of Studying Vascular Anomalies (ISSVA) は腫瘍性病変と形成異常に大別し、2014年には最新の国際分類を提唱している²。しかしながらこの分類は皮膚科、形成外科領域などの体表の病変を主な対象としており、重篤な病態下の乳幼児から深部臓器の病変の組織標本が得られる機会は限定されるために、肝血管腫に関しては未だにISSVA新分類に基づいた病理組織学的背景は明らかにされていない。

われわれは厚生労働省難治性疾患克服研究事業の一環として、平成21年より数回にわたり本邦の小児外科施設を対象に、重症化する肝血管腫症例の洗い出しと調査を行ない、乳幼児巨大肝血管腫の新たな疾患概念をまとめてきた。昨年までの血管腫・リンパ管腫ガイドライン作成の研究班では、血管腫診療ガイドラインの改訂に合わせて、乳幼児巨大肝血管腫のガイドラインを総説として巻末に掲載した。当初はクリニカルクエッション（CQ）をたてて、システマ

ティック・レビューを行い、MINDS2014年版のガイドライン作成マニュアルに乗っ取った形でのガイドライン作成を目指していたが、実際に文献検索作業が始まってスクリーニングに入ると、現時点では直接性のある論文が乏しく、結果的に本邦の症例調査の結果と検索文献から、総説の形で診療ガイドラインをまとめざるを得なかった。今年度より新たな研究班に組み入れられ、本研究では改めてCQの見直しからガイドライン改定に向けて、作成作業を立て直すことを目的とした。

B．研究方法

研究協力者を含めた新規ガイドライン作成委員会を構築した。新ガイドライン作成委員会においては、先行研究で策定したクリニカルクエッションを中心としたガイドライン作成のためのSCOPEを見直し、新たなクリニカルクエッションの策定と、それに対するPICQを策定した。これに対して文献検索を再開し、システムティック・レビューを進める予定である。

C．研究結果

今年度は、目標に沿って、SCOPEの見直しを行った。基本的に、先行研究においてクリニカルクエッション(CQ)の基本方針などを議論しており、これを根底から覆すような改訂は行わないこととした。

新たなCQ案については巻末の資料に全文を掲載する。

主な改訂点を以下に述べる。

新たなCQ案では診断、治療、長期予後の3大項目を建てた。

まず診断に関して、旧来のCQの冒頭にあった緊急性のある症例の診断に関する記述は、文献検索やシステムティック・レビューの上でも作業が困難であることを勘案して、より具体的な

CQに変更した。具体的にはまず予後予測因子を文献検索から総説的にまとめて推奨文とする様にし、さらに本邦の調査で予後との相関が示唆された凝固障害、呼吸循環不全について、それぞれ予後予測に有用か否かをCQにした。これはそれぞれ凝固障害、呼吸循環障害のある症例をPとして、0を比較する形でシステムティック・レビューが可能と考えられた。

次に、今回、新たに文献的に肝血管腫の病理所見に関する文献検索を行い、推奨文として総説的にこれをまとめるように病理組織に関するCQを新設した。

治療に関しては、薬物療法に関する旧来からの中盤のCQをそのまま利用するようにした。

今回のCQ案で新たに追記した項目として、薬物療法を長期に継続することの意義について、有用性を0としたCQを設定した。

難病の指定を受けて、慢性期の合併症に関するCQを新たに新設した。これと慢性化例に対する肝移植の有用性を問うたCQで、長期予後に関する指針をまとめるようにした。

D．考察

先行研究における文献検索やシステムティック・レビューの実際を勘案して、今年度の研究では旧来の方向性を継承しつつ、新たなガイドライン改訂に向けて新規CQ案が策定された。今回は総説型の記載ではなく、MINDS2014年版に準じたCQ-推奨文型のガイドラインを目指したい。しかしながら、すでに現時点でいくつかのCQは総説型の推奨文になる予定であり、前回のシステムティック・レビュー以降にどの程度、直接性のある文献が増えているかによっては、なかなかこうした形でのガイドライン作成は難しいかもしれない。

いずれにしても研究班ではこの新規CQ案をもとにさらに検討を進め、次年度以降、文献再検

索と、システマティック・レビューに向けて活動してゆく予定である。

また、今年度の研究方略や研究結果には直接的には書かれていないが、難病指定も視野に入れて、本疾患の短期的、長期的な経過、治療などについて、共同研究を行っているリンパ管腫グループとも連携して、公開セミナーなどの活動を行い、ここで集約した意見、情報をガイドラインに盛り込んでゆくことも考えている。

E．結論

先行研究における文献検索やシステマティック・レビューの実際を勘案して、今年度の研究では旧来の方向性を継承しつつ、新規にクリニカルクエッション案をまとめて新たなSCOPE案を策定した。この中では新たなCQ案では診断、治療、長期予後の3大項目を建てた。次年度以

降、ガイドライン策定に向けて活動を進める予定である。

F．研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 特記すべきことなし

乳幼児巨大肝血管腫 改訂CQ案

【診断】

「乳幼児肝巨大血管腫」について：疫学、診断基準など概要の解説

CQ1 . 至急治療を要する重症例をどのように診断するか

予後予測因子は何か？

凝固障害、呼吸循環障害、発症年齢、在胎週数など
システマティック・レビューに基づいた解説文策定

凝固障害は予後予測に有用か？

P：乳幼児肝巨大血管腫（凝固障害のある症例）

I/C： 生存例・死亡例

O： 有意の相関関係の有無

呼吸循環障害は予後予測に有用か？

P：乳幼児肝巨大血管腫（呼吸循環障害のある症例）

I/C： 生存例・死亡例

O： 有意の相関関係の有無

CQ2 . 病理所見に関する概要の解説

システマティック・レビューに基づいた解説文策定

【治療】

CQ3 . 急性期の呼吸循環障害に有効な治療は何か

P：乳幼児肝巨大血管腫（呼吸循環障害のある症例）

I/C： ステロイド投与例・非投与例

プロプラノロール投与例・非投与例

抗がん剤投与例・非投与例

IVR塞栓療法施行例・非施行例

放射線療法施行例・非施行例

外科手術例・非手術例

O： 呼吸循環障害の改善

CQ4 . 急性期の血液凝固障害に有効な治療は何か

P：乳幼児肝巨大血管腫（血液凝固障害のある症例）

I/C： ステロイド投与例・非投与例

プロプラノロール投与例・非投与例

抗DIC治療施行例・非施行例

抗がん剤投与例・非投与例

IVR塞栓療法施行例・非施行例

放射線療法施行例・非施行例

外科手術例・非手術例

O： 血液凝固障害の改善

CQ5 . 長期薬物療法は有用か？

P：乳幼児肝巨大血管腫（有症状例）

I/C： ステロイド短期投与例・長期投与例

プロプラノロール短期投与例・長期投与例
抗がん剤1コース投与例・多コース投与例

- ： 症状再燃の有無
副作用の有無

【長期予後】

CQ 6 . 慢性期の合併症にはどのようなものがあるか？

CQ 7 . 慢性期の肝不全に肝移植は有用か

- P：乳幼児肝巨大血管腫で年長児に肝障害を呈した症例
I/C： 肝移植施行例・非施行例
○： 長期生存の有無

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

非特異性多発性小腸潰瘍症

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 准教授
中島 淳 横浜市立大学医学研究科・肝胆膵消化器病学 教授
位田 忍 地方独立法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター
消化器・内分泌科 部長（副院長）
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SLC02A1遺伝子異常が明らかとなり、英文雑誌に報告した。

その後、成人症例も合わせて集積した論文を英文雑誌に報告した。

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。難病指定の疾患にはなっているが、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

4症例が集積され、1歳からの発症例も認められた。また、2例において小児期に十二指腸潰瘍と診断されていた。4例においてエクソーム解析を行い、1例ではSLC02A1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SLC02A1遺伝子のc.940+1G>Aのホモ変異が認められた。

その後成人症例と併せて検討し、クローン病との鑑別診断としての有益性を証明した。

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、SLC02A1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。近年では、Chronic Enteropathy Associated with SLC02A1 gene (CEAS、SLC02A1関連腸症)と呼称されている。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や、十二指腸潰瘍治療後の便潜血陽性例では、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。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や、十二指腸潰瘍治療後の便潜血陽性例では、本症を念頭に置く必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

Umeno J, Esaki M, Hirano A, Fuyuno Y, Ohmiya N, Yasukawa S, Hirai F, Kochi S, Kurahara K, Yanai S, Uchida K, Hosomi S, Watanabe K, Hosoe N, Ogata H, Hisamatsu T, Nagayama M, Yamamoto H, Abukawa D, Kakuta F, Onodera K, Matsui T, Hibi T, Yao T, Kitazono T, Matsumoto T; CEAS study group. Clinical features of chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene: a new entity clinically distinct from Crohn's disease. J Gastroenterol. 2018 Jan 8. doi: 10.1007/s00535-017-1426-y.

2. 学会発表

特になし。

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

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

難治性下痢症

| | |
|--------|-----------------------------|
| 位田 忍 | 大阪母子医療センター 副院長 |
| 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 |
| 新井 勝大 | 国立成育医療研究センター 気管病態系内科部 医長 |
| 土岐 彰 | 昭和大学医学部 小児外科 教授 |
| 水落 建輝 | 久留米大学医学部 小児科 助教 |
| 虻川 大樹 | 宮城県立こども病院 総合診療科・消化器科 副院長・科長 |
| 大賀 正一 | 九州大学大学院医学研究院 小児科 教授 |
| 米倉 竹夫 | 近畿大学医学部奈良病院 小児外科 教授 |

【研究要旨】

平成23-25, および26-28年度の難治性疾患等政策研究事業研究において、小児領域で下痢を主訴としうる疾患群を「先天性吸収不全症」として180例程度が集積され、乳幼児期に発症する慢性下痢症とその周辺疾患の全国症例数とそれぞれの治療と予後に関する調査研究が行われた。この研究から、政策研究の観点ではこれまでの小児慢性特定疾患の「12 慢性消化器疾患」の大分類項目として設けられている疾患名「先天性吸収不全症」とそのサブカテゴリ（細分類）は本邦の症例実態に合わない部分があることが明らかとなった。このため「先天性吸収不全症」に代わって「難治性下痢症」を大分類項目とし、そのサブカテゴリ（細分類）に慢性下痢症を呈する疾患群が含まれる形を提案し、改訂に向けて活動を開始した。今年度は、難治性下痢症の診療ガイド作成のために「難治性下痢症診断アルゴリズム」を作成した。ここでは、概ね6歳ごろまでに発症するものを対象として「乳幼児において2週間以上続く下痢」を広く難治性下痢として、その背景疾患を鑑別するための診断アルゴリズムを作成した。さらに、これを構成する病因・病態と鑑別疾患、およびアルゴリズムに入らない8疾患について診断の指針となる解説を加えた。その上で、これらのいずれにも該当しないものを「特発性難治性下痢症」と定義した。

A. 研究目的

平成23-25, および26-28年度の難治性疾患等政策研究事業研究において現在適用されている小児慢性特定疾患の「12 慢性消化器疾患」の大分類項目として設けられている疾患名「先天性吸収不全症」とそのサブカテゴリ（細分

類）は本邦の症例実態に合わないことが明らかとなった。今回、我々難治性下痢症グループでは、「先天性吸収不全症」に代わって「難治性下痢症」を大分類項目とし、そのサブカテゴリ（細分類）に慢性下痢症を呈する疾患群が含まれる形を提案し、改訂することを目的としてい

る。そのために、難治性下痢症の概念と定義、および鑑別されるべき疾患群を明確にし、その診療ガイドラインないし診断治療指針を呈示するために必須である「難治性下痢症診断アルゴリズム」を作成した。

B．研究方法

まず、概ね6歳ごろまでに発症するものを対象として「乳幼児において2週間以上続く下痢」を広く難治性下痢として、その診断アルゴリズム案を作成し、グループ会議（平成29年10月20日）を行ってその内容について討議した。この案に基づいて、アルゴリズム、およびこれに含まれる鑑別疾患についての解説文を作成した。

C．研究結果

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

D．考察

特発性難治性下痢症とは、「便検査で原因となる病原体が検出されず、通常の治療を行っても下痢が遷延し、栄養や発育が損なわれ、明らかな原因が特定されないもの。しばしば経腸栄養、経静脈栄養による補助栄養管理を必要とする。」と定義される。平成26～28年度の難治性疾患等政策研究事業研究の先天性吸収不全症グループで行われた過去10年間を対象とした全国症例調査では、乳児難治性下痢症として53症例の回答があり、うち28症例が成因不明であり、さらにそのうちの3症例は成人期に移行していた。すなわち、特発性難治性下痢症は1)発病の機構が明らかでなく、2)治療方法が確立していない、3)希少な疾患であって、4)長期の療養を必要とする、という難病の要件を満たしていると言える。したがって、小児慢性特定疾患における消化器疾患領域を再整備し、特発性難治性下痢症の客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）を確立してこれを指定難病とすることによって重症・難症、かつ成人期に移行する患者が適正に医療補助を受けられるようにしていくべきであると考えられる。

E．結論

難治性下痢症の客観的な診断のために、病態と成因、および鑑別を目的とした診断アルゴリズムを作成し、成因不明のものを特発性難治性下痢症として定義した。

F．研究発表

なし

G．知的財産権の出願・登録状況

なし

【分担研究者】

位田忍 大阪母子医療センター

別紙4-5

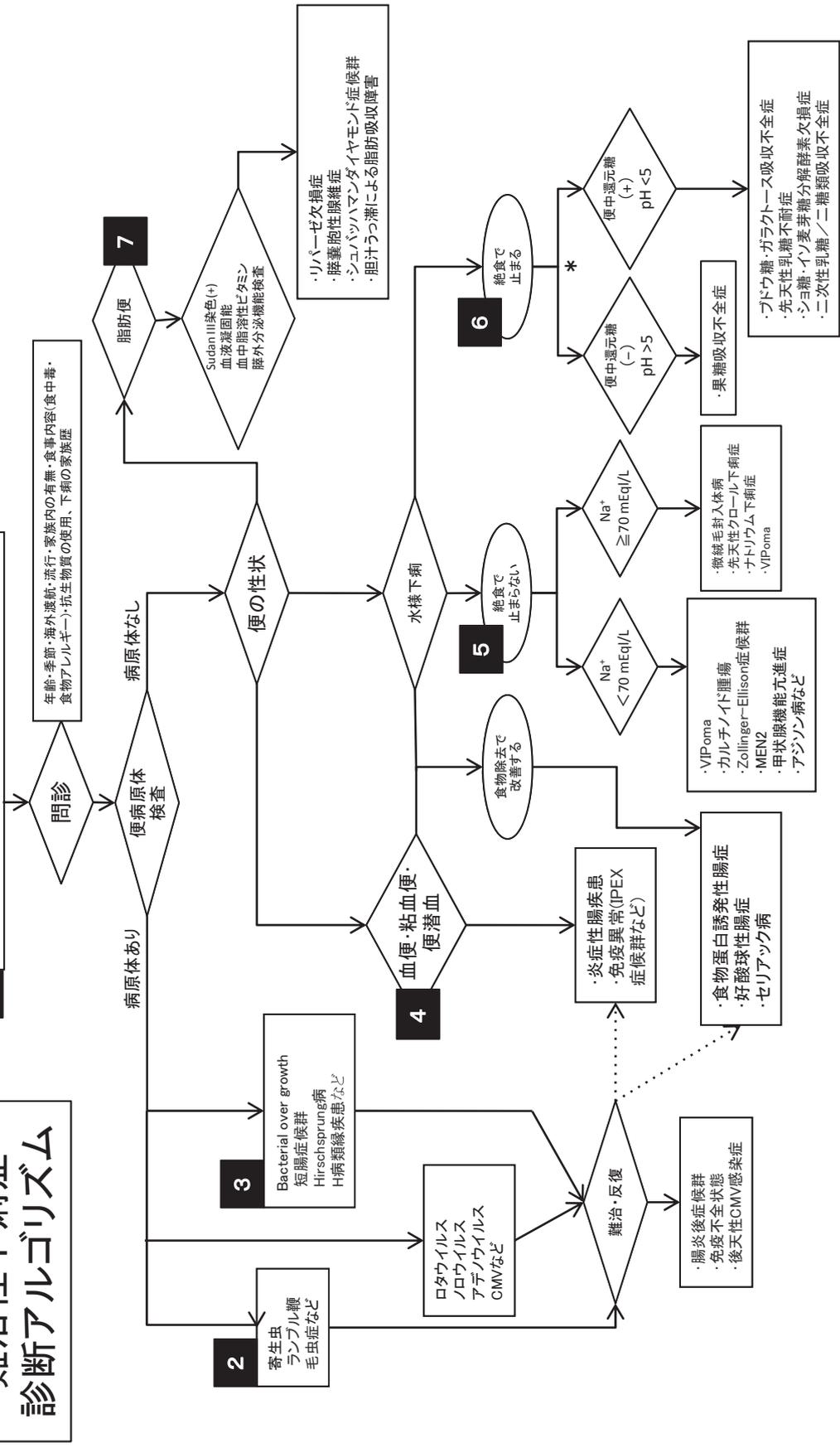
| | | | | | |
|-------|--------------|----------------|---------|-------------|-------|
| 虫明聡太郎 | 近畿大学医学部奈良病院 | 小児科 | 米倉竹夫 | 近畿大学医学部奈良病院 | 小児外科 |
| 工藤孝広 | 順天堂大学 | 小児科 | | | |
| 新井勝大 | 国立成育医療研究センター | 気管病態系 内科部 | 【研究協力者】 | | |
| 土岐彰 | 昭和大学医学部 | 小児外科 | 友政剛 | パルこどもクリニック | |
| 水落建輝 | 久留米大学医学部 | 小児科 | 小西健一郎 | 久留米大学医学部 | 小児科 |
| 虻川大樹 | 宮城県立こども病院 | 総合診療科・消化 器科 | 白石暁 | 九州大学医学部 | 小児科 |
| 大賀正一 | 九州大学大学院医学研究院 | 小児科 | 杉山彰英 | 昭和大学医学部 | 小児外科 |
| | | | 高木裕吾 | 久留米大学医学部 | 小児科 |
| | | | 本間貴士 | 宮城県立こども病院 | 総合診療科 |

【研究成果物として添付する書類の一覧表】

- 1 . IDI診断アルゴリズムver.3.3
- 2 . IDI診断アルゴリズム解説文1
- 3 . IDI診断アルゴリズム解説文2
- 4 . IDI診断アルゴリズム解説文3

1 乳幼児において2週間以上続く下痢

難治性下痢症
診断アルゴリズム



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

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

原因不明の下痢疾患
特発性難治性下痢症

1. 難治性下痢症診断アルゴリズムの解説

① 「乳幼児において 2 週間以上続く下痢」の診断アルゴリズムと特発性難治性下痢症の定義

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

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

ここでは、概ね 6 歳ごろまでに発症するものを対象として「乳幼児において 2 週間以上続く下痢」を広く難治性下痢として、その背景疾患を鑑別するための診断アルゴリズムを作成した。さらに、このアルゴリズムに入らないいくつかの疾患を含めて鑑別の対象とし、これらのいずれにも該当しないものを「特発性難治性下痢症」とした。

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

以下に、乳幼児において 2 週間以上続く下痢の診断アルゴリズムを構成する各項目の解説を述べる。

② 病原体検査において病原体が検出される場合

【病態】

下痢症状をもたらす感染症には、ウイルス、細菌や寄生虫感染があるが、通常これらは急性の経過をとり、免疫学的機構や解剖学的構造に問題がない場合は、自然に排除されて治癒するか、抗菌薬の投与により治癒させることが可能である。しかし、治療を行っても2週間以上下痢が遷延する場合、あるいは感染性腸炎による下痢が反復する場合、以下の様な背景疾患・病態が考えられる。

【鑑別疾患】

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

③ 細菌感染症と bacterial overgrowth をきたす背景疾患

【病態】

腸閉塞、blind loop などの腸管バイパス手術、術後の癒着などにより腸管通過障害が発生すると、小腸内において bacterial overgrowth することで発生する。増殖した腸内細菌は、本来は生体が必要とする栄養素を分解することでガスを産生する。その際産生された毒素は腸管上皮細胞を損傷することで下痢が助長される。先天性の解剖学的異常などにより小腸内における細菌の異常増殖 (small intestinal bacterial overgrowth: SIBO) をきたし細菌性下痢を呈する。小児では、ヒルシュスプルング病やヒルシュスプルング病類縁疾患などの腸管蠕動不全を伴うものや、短腸症候群などがあげられる。これらの疾患では細菌が腸管内でうっ滞し異常増殖 (bacterial overgrowth) することにより bacterial translocation をきたし、重症の腸炎を呈することがある。

通常腸液 1 ml 当たりの腸内細菌数は大腸では 10^9 個と多いが小腸では 10^4 個と少ない。一方、SIBO では何らかの機序により腸管鬱滞が発生して bacterial overgrowth が生じる。このため SIBO では小腸内 (正確には空腸) での腸内細菌数が 10^5 個以上と定義されている。なおその細菌の種類も Escherichia coli, Streptococcus, Lactobacillus, Bacteroides や Enterococcus 属などの大腸内にいる腸内細菌が多くを占める。増殖した腸内細菌は、本来は生体が必要とする栄養素を分解することでガスを産生する。その際産生された毒素は腸管上皮細胞

を損傷することで下痢が助長される。

多くは腸管拡張による腹部膨満、腹痛を訴える。消化吸収障害によりしばしば水様性下痢を呈し、脂肪便となる。時にまた便秘を訴えることもある。ビタミンやミネラルの欠乏症や体重減少などの栄養障害を合併する。また長期静脈栄養に依存している症例において腸炎を発症すると肝障害を合併する。

【鑑別疾患】

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

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

megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS)

腸管神経節細胞未熟症 (immature ganglionosis)

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

④ 血便・粘血便・便潜血反応陽性の下痢

【病態】

感染性腸炎と肛門病変が除外された血便（粘血便含む）では、腸管粘膜の損傷を伴う病変が大腸の一部もしくは全大腸、時にポリープの頭部の粘膜が損傷しているのが一般的である。その原因としては、免疫異常に伴う炎症、潰瘍形成、血管異常、虚血、ポリープを含む主要性病変が考えられる。また、横行結腸より口側の大腸、小腸からの出血では、顕血便とはならないことも多く、便潜血陽性患者として、出血の原因を考えねばならないこともある。

【検査法】

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

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

iv) 感染性腸炎の再確認

2) 血液検査:

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

【鑑別疾患】

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

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

⑤ 絶食で止まらない水様下痢

便中に原因となる病原体が検出されず、血便、便潜血がなく、便性が水様を呈する場合で、一定の絶食期間をとっても下痢症状が改善しない場合、下述の病態および疾患が考えられる。

【病態】

絶食によって便性が改善しない場合には、様々な輸送体の異常による影響で、

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

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

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

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

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

上皮性 Na⁺チャネル (ENaC)：

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

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

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

Na⁺/グルコース共輸送体 (SGLT1) や Na⁺/アミノ三共輸送体：

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

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

【検査法】

1) 便中電解質測定・便浸透圧検査

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

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

2) 遺伝子解析

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

3) 各種ホルモン測定及び血液検査による内分泌疾患の検査

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

【鑑別疾患】

1) トランスポーター異常症

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

2) 微絨毛封入体症

3) VIP 産生腫瘍

4) ガストリン産生腫瘍

5) カルチノイド腫瘍

⑥ 絶食で止まる水様下痢

便中に原因となる病原体が検出されず、血便、便潜血がなく、便性が水様を呈する場合、十分な経静脈補液による管理下に一旦絶食期間をとることによって下痢症状が改善する場合、下述の病態および疾患が考えられる。

【病態】

絶食することによって明らかに便性が改善する場合には、小腸における消化吸収に問題があり、吸収されなかった物質が大腸に入って浸透圧負荷となることで水様下痢が生じていたと考えられる。血清浸透圧は 280~290 mOsm/L であり、大腸内の水分の浸透圧がこれより高くなると、腸上皮を介して血管から大腸内へ水が移動する。これが「浸透圧性下痢」の基本病態である。

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

絶食で改善する下痢には、糖質の吸収障害を基本病態とする疾患が含まれる。人間が日常的に摂取する糖質には多くの種類があるが、全ての糖質は消化酵素の働きを受けて最終的に単糖類（ブドウ糖、果糖、ガラクトース）となって小腸上皮から吸収される。それらの吸収障害の病態は i) 小腸上皮の冊子縁酵素の異常と、ii) 単糖類の輸送障害に分けられ、それぞれ下記に述べる疾患がある。（トリプシノーゲン欠損症やエンテロキナーゼ欠損症は蛋白の消化吸収障害による下痢と低タンパク血症をきたすが浮腫や成長障害を主徴候とし、それらは絶食によって改善することはない。また経口摂取した電解質や特定のアミノ酸のみが吸収できないことを基本病態とする疾患はないと考えられる。）

【検査法】

i) 便浸透圧ギャップ

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

や軟便では測定できない。また、そのような便で測定することの意義は乏しい。)

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

これを簡略化して下記の様な評価も用いられる。

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

さらに簡略に、下記の数値をもって大まかに鑑別することもできる。

- ・Na < 70mEq/L であれば「浸透圧性下痢」
- ・Na 70mEq/L であれば「分泌性下痢」

ii) 便 pH と便中還元糖

小腸で吸収されなかった糖質が大腸内に入ると、腸内細菌による発酵が起こり、ガスの産生と便 pH が低下して酸臭の原因となる。通常、便 pH が 5.5 を下回ると糖質の発酵が示唆される。かつては、便中の還元糖(ブドウ糖や果糖)を判定的に検出する検査法として“便クリニテスト”が行われたが、検査用試薬である便クリニ錠が製造中止となったため検査法として使用できなくなった。

iii) 経口糖質負荷試験

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

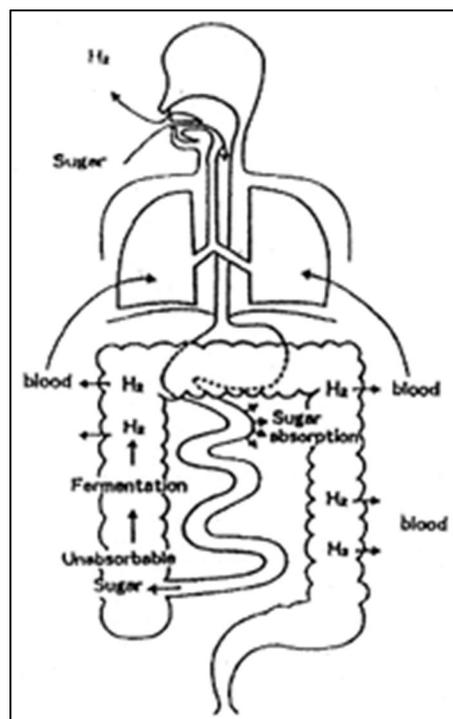
- 1) 症状：下痢、腹部膨満、腹鳴、腹痛などの症状発現の有無とそれらの発現時間を記録する。
- 2) 血糖値：30 分ごとに 120~180 分間に亘って測定する。ブドウ糖、乳糖、シ

ヨ糖、麦芽糖の負荷で、血糖上昇幅が 20 mg/dL 未満であれば、それぞれの吸収不全を疑う。ガラクトース、果糖負荷ではブドウ糖に比して血糖上昇が高くなるため、血糖値の変動による評価は必ずしも適切ではない。

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

*水素呼気試験 (hydrogen breath test; HBT)

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



【鑑別疾患】

i) 小腸上皮冊子縁酵素の異常による疾患

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

ii) 単糖類のトランスポート障害による疾患

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

⑦ 脂肪便

【病態】

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

【検査法】

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

i) 化学的定量法（van de Kamer 法など）

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

上)は偽陽性を惹起するため、食事メニューは標準的、かつ月齢あるいは年齢相応のものを検査 3 日前から摂食させ検査に備えることが肝要である。また、近年のダイエットブームで普及しつつある吸収されにくい食用油を用いて調理された食品を摂食することも偽陽性の原因となり得るため注意が必要である 2)。逆に、脂肪制限食や脂肪制限乳を摂取中、および絶食中の児で検査を行った場合、便中脂肪が減少するため偽陰性を呈する可能性がある。

ii) Sudan III 染色

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

【鑑別疾患】

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

i) 腸管粘膜の異常による疾患

炎症性腸疾患、セリアック病、先天的脂肪吸収障害などによる吸収不良

細菌異常増殖

短腸症候群 (Short bowel syndrome)

Blind loop 症候群

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

ii) 膵臓の外分泌障害による疾患

膵臓の外分泌機能が低下している疾患（たとえば慢性膵炎、膵癌、膵結石など）において膵リパーゼの分泌の低下が見られ、中性脂肪の消化が不良になり、脂肪が便中に認められる。ただし、リパーゼは膵臓だけでなく、腸液にも存在するので、膵臓の機能が低下してもある程度の脂肪は吸収可能である。

膵外分泌機能不全

膵臓炎

ゾリンジャー・エリソン症候群

嚢胞性線維症

iii) 胆汁分泌障害による疾患

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

総胆管結石症（胆石による胆管の障害）

膵癌（胆汁分泌障害）

原発性硬化性胆管炎

iv) その他

ランブル鞭毛虫症

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

オルリスタット（Orlistat）などの痩せ薬の乱用

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

1. 腸炎後症候群（感染後腸症）

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

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

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

2. 免疫不全状態

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

3. 後天性サイトメガロウイルス感染症

後天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症の症状のひとつに下痢があげられる。生後早期のCMV感染はおおむね不顕性で後遺症もないとされてきたが、周産期医療の進歩によって救命されるようになった未熟性の強い児においては症候性となり、ときに致死的となる。主な感染経路として母乳、産道、

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

4．ジアルジア症（ランブル鞭毛虫症）

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

5．短腸症候群

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

6．ヒルシュスプルング病

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

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

7 . ヒルシュスプルング病類縁疾患

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

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

8 . 自己免疫性腸症・IPEX 症候群

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

1. 消化管のみが障害され男女双方に発症する、抗腸管細胞抗体が陽性のもの
2. 男児にのみ発症する多腺性内分泌不全症、腸疾患を伴う X 連鎖劣性免疫調節異常である IPEX(immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked)症候群
3. 男女双方で発症がみられる IPEX 様症候群
4. 皮膚粘膜カンジダ症、副甲状腺機能低下症、副腎不全を 3 徴とする APECED(Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal syndrome)症候群

【疫学】発生頻度は 1/100,000 出生以下と推定されている。

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

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

【検査】一般検査では低蛋白血症や電解質異常などに加えて、好酸球増多や IgE の上昇を認めることがある。リンパ球分画(B および T リンパ球)は正常であり、リンパ球幼弱化試験でも異常を認めないことが多い。患者血清中の抗腸管細胞抗体(正常腸管と患者血清を用いて検出)、抗 AIE-75 抗体、抗 villin 抗体が多くの場合陽性となる。消化管症状を呈する APECED 症候群では抗

TPH(tryptophan hydroxylase)抗体が陽性となることがある。小腸生検組織では絨毛の萎縮、陰窩のリンパ球浸潤、アポトーシス小体の増加、上皮内のリンパ球浸潤がみられる。*FOXP3* 遺伝子変異が同定されれば IPEX 症候群の、*AIRE* 遺伝子変異が同定されれば APECED 症候群の診断が確定する。

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

参考文献

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

9 . VIP 産生腫瘍

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

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

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

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

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

10. ガストリン産生腫瘍

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

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

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

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

なお，本症はガストリノーマとして小児慢性特定疾患に登録されている．

11. カルチノイド腫瘍

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

成人の本症は約 60～70%が消化管に発生し、本邦の報告では直腸、十二指腸、胃、虫垂の順に多い。消化管以外には肺・気管支、胸腺・縦隔、脾に発生する。小児では虫垂、肺・気管支発生が多い。

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

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

なお、カルチノイド症候群は小児慢性特定疾患に登録されている。

12. 微絨毛封入体症

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

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

【病因】腸管上皮細胞の成熟過程で起こるべき細胞内での微細構造の移送に関

わる機能異常により、微絨毛が腸管腔側に正常に局在できことが病因であり、Myosin- b をコードする MYO5B 遺伝子はその原因遺伝子であることが 2008 年に Mueller T らによって報告されている。

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

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

文献

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

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

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

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

1 3 . トランスポーター異常症

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

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

また、腎臓の Na^+/K^+ 交換輸送においては Na^+ 吸収が優先され、脱水による二次性アルドステロン症も伴うので、低 K 血症が進行する。病因は 7q22-q31 上の $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ イオン輸送体蛋白を発現する *SLC26A3* 遺伝子変異である。下痢は胎児期より始まる為、母体に羊水過多を認める。

2) 先天性ナトリウム下痢症

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

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

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

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

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

4) 果糖吸収不全症 (fructose malabsorption)

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

GLUT5 により輸送されるが、果糖の過量摂取により腸管内の膜輸送は容易に障害され、腹部膨満や下痢、腹痛など様々な腹部症状を呈する。また、グルコースやガラクトースを輸送するトランスポーターである GLUT-2 も果糖の吸収に一部関わっている。水素呼気試験(hydrogen breath test: HBT) が診断に有用である。HBT は各種糖質の吸収不良がある場合に、その糖質の腸内発酵によって生じ呼気中に排出される水素ガスを測定するもので、糖質吸収不全や小腸内細菌過増殖の診断に有用である。

なお、本疾患は小児慢性特定疾患および指定難病には登録されていない。

1 4 . 冊子縁酵素欠損症

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

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

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

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

なお、LCT 遺伝子の発現は MCM6 遺伝子と呼ばれる調節遺伝子の制御を受

けており、通常はこの遺伝子の働きによって離乳期を過ぎると LCT 遺伝子からのラクターゼ産生が徐々に低下し、幼児期以降には乳児期以前に比して相対的に乳糖の消化吸収能力が低下する。このことは後天性、二次性の乳糖不耐症の成因と関係している。

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

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

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

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

【概念・定義】ショ糖・イソ麦芽糖分解酵素欠損症 (CSID) は、二糖類である

シヨ糖と麦芽糖を腸で分解する酵素の働きが欠損したり、著しく低下しているために、シヨ糖、麦芽糖、および澱粉を小腸で分解して吸収することができず、砂糖や澱粉を摂取すると激しい下痢と腹部膨満をきたす先天疾患である。

【疫学】CSID の頻度はヨーロッパ系では 5,000 人に 1 人とされているが、グリーンランド、アラスカ、カナダエスキモーでは非常に高く 20 人に 1 人とみなされている。アジア系人種では白人と比べてはるかに稀であるが、正確な疫学は不詳である。

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

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

【診断】発症の時期ときっかけ、悪化と改善に関する食事内容などについて注意深い問診を行うことで本症を積極的に疑うことができる。CSID でみられる下痢は糖質の消化不良による浸透圧性下痢であり、塩類の喪失を伴わず、大腸内での糖質の発酵過多のため便 pH が低くなる (pH < 5.5)。乳児期の慢性、非感染性下痢の原因として、乳糖不耐症、食物アレルギー（乳、大豆など）との鑑別が必要である。特異的診断法としては、経口糖質負荷での血糖値測定と呼

気中 H₂ ガス測定試験がある。経口的にブドウ糖、果糖、乳糖、麦芽糖、およびショ糖を負荷し、経時的に採取した呼気中の H₂ ガス濃度を測定し、基礎値から 20ppm 以上の濃度上昇が認められればその糖質の吸収障害があると判定される。小腸粘膜生検での酵素活性測定も有用であるが容易でない。米国では、2012 年より有償での遺伝子検査が可能となっている (University of Washington Molecular Development Laboratory) が、現在は米国内のみが対象となっている。

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

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

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

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

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

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

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

が選択される

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

【診断の手引き】

診断方法

1. 常染色体劣性遺伝
2. 好中球減少による易感染性、貧血、血小板減少
3. 腺外分泌異常
4. 骨格異常（低身長など）を伴うことが多い
5. 骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病を発症することが多い
6. 90%以上で SBDS 遺伝子に変異が認められる

上記臨床症状のもと SBDS 遺伝子解析により確定診断に至る

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

1 . Toddler's diarrhea

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

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

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

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

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

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

なお、本疾患は“ミトコンドリア呼吸鎖複合体欠損症”として小児慢性特定疾患に登録され、“ミトコンドリア病”として指定難病に登録されている。さらに、指定難病の関連資料としてミトコンドリア病ハンドブック (PDF版) が発行されている (http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/mt_handbook.pdf)

2. 無 リポ蛋白血症

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

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

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

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

3. アミラーゼ欠損症

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

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

【症状】通常、膵アミラーゼ活性は生後 3 か月まではほとんど認められず、1 歳で成人の 1/4、2 歳で 1/2、5～10 歳で 9/10、10～15 歳で成人値に達する。本症では膵ア

ミラーゼ分泌能の成熟が遅延するため、人工乳や離乳食の負荷による消化不良便に始まり、特に他の膵酵素活性低下を合併する場合は体重増加不良を認めることもある。加齢とともに膵アミラーゼ活性は上昇する。成人例では便秘、軟便（脂肪性下痢）などを認めるが、無症状のこともある。

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

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

4. エンテロキナーゼ欠損症

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

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

【病因】先天的なエンテロキナーゼのみの選択的な欠損によりトリプシノゲンからトリプシンへの活性化がおこらないため、トリプシノゲン欠損症と同様に摂取蛋白の分解および吸収が障害される。十二指腸液におけるトリプシン作用が失われるが、リパーゼ、アミラーゼは正常である。

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

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

【診断方法】

A. 主要症状

1. 乳児期の下痢と体重増加不良

B. 検査所見

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

3. *PRSS7* 遺伝子検査による変異検出する。

A に該当し、さらに B の 1 があり、2 または 3 に該当する場合を本症とする。

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

文献

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

5 . Tufting enteropathy (先天性小腸上皮異形成症)

【疾患概念】 Tufting enteropathy は生後数日以内の大量水様便で発症し、多くの症例では不可逆的な腸管不全のため経静脈栄養依存となる難治性下痢症の一疾患である。

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

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

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

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

参考文献

- 1) Goulet et al. Intestinal epithelial dysplasia (tufting enteropathy). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007;2:20.
- 2) Wu et al. Matriptase-mediated cleavage of EpCAM destabilizes claudins and dysregulates intestinal epithelial homeostasis. *The Journal of Clinical*

Investigation. 2017;127(2):623-634.

3) Sivagnanam et al. Identification of EpCAM as the gene for congenital tufting enteropathy . Gastroenterology. 2008;135: 429-37.

4) Salomon et al. Genetic characterization of congenital tufting enteropathy: Epcam associated phenotype and involvement of SPINT2 in the syndromic form. Human Genetics. 2014;133:299-310.

5) 虻川大樹. 乳児難治性下痢症. 小児内科. 2009;12:1751-53.

6 . Neurogenin-3 遺伝子異常症

【概念・病因】Neurogenin-3 (NEUROG3) は、組織発生・分化における様々な局面を制御する塩基性 helix-loop-helix (bHLH) 因子のひとつで、消化管の内分泌細胞、Panrth 細胞や杯細胞の発生・分化に関与している。ヒトにおける NEUROG3 のホモ接合体変異 (Neurogenin-3 遺伝子異常症) は、2006 年に Wang J らによって報告された。本疾患では、腸上皮において chromogranin A など免疫染色で描出される内分泌細胞 (enteroendocrine cells) がなく、膵臓では β 細胞からのインスリン分泌が障害され、先天性吸収不全性下痢と小児期発症の I 型糖尿病を発症する。発症頻度は不明である。米国、トルコ、および中国から症例報告があるが、本邦での報告はまだない。

文献

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

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

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

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

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

テムに限られる疾患ではない。

【特徴】

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

【MSBP を疑う徴候】

1. 医学的に不自然な病的状態が持続・または反復する。
2. 病歴、検査所見と児の状態に相違がある。
3. 経験ある臨床家に“今まで見たことがない”稀な疾患を想定させる。
4. 保護者が付き添っているときに症状が生じる。
5. 保護者は常に子どもから離れない。
6. 子どもはしばしば治療を受け入れることが出来ない。
7. 子どもの病気に関して保護者の不安は、医療スタッフが危惧しているほどではない。
8. 適切な治療に反応しない
9. 養育者と分離すると症状が落ち着く
10. 家庭内に過去に説明できない乳児の突然死の既往がある

【診断の手順】

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

文献

1) 子ども虐待対応医師のための子ども虐待対応・医学診断ガイド

https://beams.childfirst.or.jp/shared/pdf/BEAMS_Stage2.pdf

2) 小川厚：子どもを代理とした Münchausen 症候群．小児科診療 79(suppl.) :134,
2016

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

仙尾部奇形腫

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
文野 誠久 京都府立医科大学大学院医学研究科小児外科学 学内講師

【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った。先行研究である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」のなかの一グループとして仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成グループが結成され、平成26年から28年の間に「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」を行った。

第二期となる本研究では、診療ガイドラインについて関連学会・研究会で発表し、広報に努める。ガイドラインの英文化を行い、関連する英文学術雑誌に掲載する。長期フォローについて、アンケート調査を行うことを目的とし活動を行った。

平成29年度は、第50回日本小児血液・がん学会発表（2017年11月；松山）と第79回日本臨床外科学会発表（2017年11月；東京）を行い、広報に努めた。さらに現在ガイドライン英文化のため原稿を作成中である。

最終的には、学会、国民や患者への普及・啓発をすすめ、長期予後を明らかにすることで、ガイドラインの次期改訂に寄与し、仙尾部奇形腫の診療において小児期・移行期・成人期にわたる診療提供体制を構築することを最終目標としている。

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、大量出血、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、腫瘍切除に至ることができた後でも、中・長期的に再発、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、専門家以外の一般医家には情報が乏しいのが現状であり、さらに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った。

先行研究である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」のなかの一グループとして仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成グループが結成され、平成26年から28年の間に「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」を行った。

第二期となる本研究では、診療ガイドラインについて関連学会・研究会で発表し、広報に努める。ガイドラインの英文化を行い、関連する英文学術雑誌に掲載する。長期フォローについて、アンケート調査を行うことを目的とする。

B．研究方法

学会発表

ガイドライン英文化

C．研究結果

学会発表

先行研究で作成した「仙尾部奇形腫診療ガイドライン」は改定を重ね、最新版は2017年4月28日第3.3版である（資料1）。これインターネット上にアップロードした（<http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/pedsurg/news/#52>）。さらに、関連学会である、日本小児外科学会HP

（<http://www.jsps.gr.jp/member/guideline>）、日本周産期・新生児医学会HP

（<http://www.jsps.gr.jp/member/guideline>）、日本小児血液・がん学会

（<https://jspho.jp/index.html>）に掲載した。

これをもとに学会啓発のため、研究協力者の文野が中心となって、学会口演発表を行った。

1．仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成の問題点【パネルディスカッション 小児外科領域の診療ガイドライン】。第79回日本臨床外科学会総会，2017年11月25日；東京。

臨床外科学会では、パネルディスカッションのパネリストとして、他の小児診療ガイドライン作成チームと意見を交換する機会に恵まれ、本邦のガイドライン作成は医師主導で行われるたいへん質の高いもので有り、国際的に公表していく意義が大きいとの意見をいただいた（資料2）。

2．本邦における仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成について。第59回日本小児血液・がん学会学術集会，2017年11月9日；松山。

小児血液・がん学会では、小児科医師に啓蒙する機会を得られた（資料3）。

ガイドライン英文化

英文化のため、日本語版のスリム化を行い、現在翻訳専門家とともに作業を進行中である。英文をHP（京都府立医科大学小児外科）に掲載後、さらに英語医学雑誌の掲載に向けて、再構成を行う予定である。

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．したがって，本研究では広報・啓蒙に注力し，最終的には，学会，国民や患者への普及・啓蒙をすすめ，長期予後を明らかにすることで，ガイドラインの次期改訂に寄与し，仙尾部奇形腫の診療において小児期・移行期・成人期にわたる診療提供体制を構築することを最終目標としている．

E．結論

本ガイドラインの作成・公開にあたり，多くの尽力，助言をいただいた，田口班の協力者の方々に，この場を借りて深謝いたします．

F．研究発表

1. 論文発表

- 1) 田尻達郎：第22章小児腫瘍 B神経芽腫．標準小児外科学第7版 医学書院，東京：pp328-334，2017．
- 2) 田尻達郎：第22章小児腫瘍 G悪性リンパ腫．標準小児外科学第7版 医学書院，東京：pp359-360，2017．
- 3) 田尻達郎：第22章小児腫瘍 Iその他の良性腫瘍．標準小児外科学第7版 医学書院，東京：pp366-367，2017．
- 4) 田尻達郎：術前化学療法の影響とリスク評価．スタンダード小児がん手術 臓器別アプローチと手技のポイント メジカルビュー社，東京：pp11-14，2017．
- 5) 文野誠久，田尻達郎：【小児科ケースカンファレンス】．血液，腫瘍 固形腫瘍（神経芽腫）．小児科診療80巻増刊 診断と治療社，東京：pp305-308，2017．
- 6) 若尾純子，文野誠久，田尻達郎：【小児外科領域の先端的医療の展開：再生医療の最前線】横隔膜の再生治療．小児外科，49：465-469，2017．
- 7) Fumino S, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Yamagishi M, Inoue M, Iehara T, Hosoi H, Tajiri T: Advanced surgical strategy for giant mediastinal germ cell tumor in children. J Pediatr Surg Case Rep, 27: 51-55, 2017.
- 8) Uryu K, Nishimura R, Kataoka K, Sato Y, Nakazawa A, Suzuki H, Yoshida K, Seki M, Hiwatari M, Isobe T, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Koh K, Hanada R, Oka A, Hayashi Y, Ohira M, Kamijo T, Nagase H, Takimoto T, Tajiri T, Nakagawara A, Ogawa S, Takita J: Identification of the genetic and clinical characteristics of neuroblastomas using genome-wide analysis. Oncotarget, 8: 107513-107529, 2017.
- 9) Li Y, Ohira M, Zhou Y, Xiong T, Luo W, Yang C, Li X, Gao Z, Zhou R, Nakamura Y, Kamijo T, Kaneko Y, Taketani T, Ueyama J, Tajiri T, Zhang H, Wang J, Yang H, Yin Y, Nakagawara A: Genomic analysis-integrated whole-exome sequencing of neuroblastomas identifies genetic mutations in axon guidance pathway. Oncotarget, 8: 56684-56697, 2017.
- 10) 竹内雄毅，古川泰三，竹本正和，文野誠久，田尻達郎：小児臍solid-pseudopapillary neoplasmに対して腹腔鏡下脾温存臍体尾部切除術を施行した1例．日小外会誌，53：938-943，2017．
- 11) Yumoto Y, Jwa SC, Wada S, Takahashi Y, Ishii K, Kato K, Usui N, Sago H: The outcomes and prognostic factors of fetal hydrothorax associated with trisomy 21. Prenat Diagn, 37: 686-692, 2017.
- 12) Wada S, Jwa SC, Yasuo Y, Takahashi Y, Ishii K, Usui N, Sago H: The prognostic factors and outcomes of primary fetal hydrothorax

- with the effects of fetal intervention. *Prenat Diagn*, 37: 184-192, 2017.
- 13) Hattori T, Hayakawa M, Ito M, Sato Y, Tamakoshi K, Kanamori Y, Okuyama H, Inamura N, Takahashi S, Fujino Y, Taguchi T, Usui N: The relationship between three signs of fetal magnetic resonance imaging and severity of congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol*, 37: 265-269, 2017.
 - 14) Okuyama H, Usui N, Hayakawa M, Taguchi T, Japanese CDH study group: Appropriate timing of surgery for neonates with congenital diaphragmatic hernia: early or delayed repair? *Pediatr Surg Int*, 33: 133-138, 2017.
 - 15) Terui K, Nagata K, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Yoshida H, Taguchi T, Usui N: Risk stratification for congenital diaphragmatic hernia by factors within 24 hours after birth. *Journal of Perinatology* 37: 805-808, 2017.
 - 16) 臼井規朗：胸腹裂孔ヘルニア，Bochdalekヘルニア．標準小児外科学(改訂第7版)，医学書院，pp157-161，2017．
 - 17) 臼井規朗：横隔膜ヘルニアの胎児治療．周産期医学，47：544-548，2017．
 - 18) 臼井規朗：横隔膜拳上症．標準小児外科学(改訂第7版)，医学書院，pp166-167，2017．
 - 19) 臼井規朗：横隔膜ヘルニアの現状と予後．日本新生児成育医学会雑誌，29：13-16，2017．
 - 20) 臼井規朗：新生児先天性横隔膜ヘルニアの診療．小児科，58:73-79，2017．
 - 21) 臼井規朗，新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループ：新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドライン．小児外科，49：810-814，2017．
2. 学会発表
 - 1) Fumino S, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Yamagishi M, Inoue M, Iehara T, Hosoi H, Tajiri T: Advanced Surgical Strategy for Giant Mediastinal Germ Cell Tumor in Children. 50th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons, 2017 May 28-June 1; Seattle, USA.
 - 2) Fumino S, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Yamagishi M, Inoue M, Iehara T, Hosoi H, Tajiri T: Current surgical intervention for pediatric giant mediastinal germ cell tumors. 49th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 2017 Oct 12-16; Washington DC, USA.
 - 3) 文野誠久，小野 滋，田口智章，田尻達郎：仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成の問題点【パネルディスカッション 小児外科領域の診療ガイドライン】．第79回日本臨床外科学会総会，2017年11月25日；東京．
 - 4) 坂井宏平，東 真弓，文野誠久，青井重善，古川泰三，丹藤 創，伊藤恭子，田尻達郎：先天性横隔膜ヘルニアにおける剖検症例の解析．第117回日本外科学会，2017年4月27日；横浜．
 - 5) 文野誠久，田中智子，坂井宏平，東 真弓，青井重善，古川泰三，木村 修，家原知子，細井 創，山岸正明，臼井寿治，田尻達郎：AYA世代胸壁・縦隔固形腫瘍に対する外科治療の特徴とその問題点．第117回日本外科学会，2017年4月27日；横浜．
 - 6) 文野誠久，坂井宏平，東 真弓，青井重善，古川泰三，山岸正明，井上匡美，家

- 原知子，細井 創，田尻達郎：小児縦隔原発巨大胚細胞腫瘍に対する高度外科治療戦略．第54回日本小児外科学会学術集会，2017年5月11日；仙台．
- 7) 長野心太，文野誠久，坂井宏平，東 真弓，青井重善，古川泰三，田尻達郎：新生児頸部リンパ管腫に対する治療戦略．第54回日本小児外科学会学術集会，2017年5月13日；仙台．
- 8) 高山勝平，古川泰三，田尻達郎：当施設における新生児頸部リンパ管腫の治療経験．第53回日本周産期・新生児医学会学術集会，2017年7月16日；神奈川．
- 9) 廣畑吉昭，井岡笑子，富樫佑一，坂井宏平，東 真弓，文野誠久，青井重善，古川泰三，田尻達郎：腹腔鏡補助下に摘出した嚢胞性仙尾部奇形腫（Altman 型）の1例．第37回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会，2017年10月27日；川崎．
- 10) 文野誠久，臼井規朗，田村正徳，左合治彦，小野 滋，野坂俊介，米田光宏，宗崎良太，東 真弓，坂井宏平，側島久典，高橋 健，杉浦崇浩，田口智章，田尻達郎，仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成グループ：本邦における仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成について．第59回日本小児血液・がん学会学術集会，2017年11月9日；松山．
- 11) 古川泰三，文野誠久，坂井宏平，東 真弓，青井重久，田尻達郎：嚢胞型仙尾部奇形腫（Altman2）に対し腹腔鏡補助下腹会陰式全摘術を施行した1例．第30回日本内視鏡外科学会総会，2017年12月8日；京都．

G．知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

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

腹部リンパ管疾患

| | |
|--------|-----------------------|
| 藤野 明浩 | 国立成育医療研究センター外科 医長 |
| 木下 義晶 | 九州大学小児外科 准教授 |
| 野坂 俊介 | 国立成育医療研究センター放射線診断部 部長 |
| 森川 康英 | 国際医療福祉大学小児外科 教授 |
| 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 |
| 松岡 健太郎 | 北里大学研究所病院・病理診断・医長 |
| 出家 亨一 | 東京大学小児外科 助教 |

【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点である。

- 1, 難病助成対象の拡大（リンパ管腫（リンパ管奇形）の対象部位を、腹部を含む様に拡大修正）、2, 小児慢性特定疾病における対象拡大、3, 症例調査研究のまとめ、4, データベース利用（登録されたデータのオープン利用を目指した整備）、5, 難治性度基準の validation、6, 医療・社会への情報還元（HP充実化）、7, 第3回小児リンパ管疾患シンポジウム開催、8, シロリムス治験への協力（治験が開始となった。難治性リンパ管異常に対する治療にDBを利用して協力している）、9, AMED藤野班（小児リンパ管疾患研究）との協力

【研究結果】

- 1, 7月に腹部を含むリンパ管腫難病認定対象の部位拡大の提言をおこなった。
- 2, 7月に提言をおこない、小慢においてはリンパ管腫とリンパ管腫症は別疾患としてそれぞれ指定され、大分類も脈管奇形という新たな疾患群に分類されるみこみとなった。
- 3, 現在論文発表へ向けてまとめ作業中。
- 4, 登録されたデータのオープン利用を目指した整備作業中。
- 6, 殺風景であったデザインのリニューアル、コンテンツの全面改訂、一般の読者向け内容を大幅拡充、動画による疾患・検査説明、ゆるキャラの登場などの変更を経て、2018年2月に公開。
- 7, 2018年9月に開催予定で準備開始。
- 8, 10月に治験が開始となった。難治性リンパ管異常に対する治療にDBを利用して協力している）

【結論】

小児で腹部や消化管機能障害を生じうるリンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーハム

病、リンパ管拡張症等)についての多角的な研究を進めている。先行する研究を引き継いで進められ、3年間の研究期間内に腹部リンパ管腫の治療・管理について臨床上重要な指標となると考えられるデータを公表することが出来る見込みである。

小児慢性特定疾病の疾患整理作業に貢献したが、指定難病としての部位基準見直しへの提言などには具体的なデータをさらに提示するなど今後も力を入れる必要がある。

臨床的には難治性疾患として鑑別診断などには課題は残されており、今後もさらなる研究の発展が期待される。

A. 研究目的

- 1, 難病助成対象の拡大(リンパ管腫(リンパ管奇形)の対象部位を、腹部病変を含む様に拡大修正)
- 2, 小児慢性特定疾病における対象拡大
- 3, 症例調査研究のまとめ
- 4, データベース利用(登録されたデータのオープン利用を目指した整備)
- 5, 難治性度基準のvalidation
- 6, 医療・社会への情報還元(HP充実化)
- 7, 第3回小児リンパ管疾患シンポジウム開催
- 8, シロリムス治験への協力(治験が開始となった。難治性リンパ管異常に対する治療にDBを利用して協力している)
- 9, AMED藤野班(小児リンパ管疾患研究)との協力

当分担研究は、主に小児において消化管通過障害や乳び腹水、リンパ瘻、腹腔内感染等を生じることがある疾患である、リンパ管腫(リンパ管奇形)、リンパ管腫症・ゴーハム病、リンパ管拡張症そして乳び腹水等を研究対象としている。これらはいずれも稀少疾患であり難治性である。

前研究班にてこれらの疾患について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したが、ガイドラインを作成でき

なかった臨床課題が多数浮上した。それに対する回答を求める目的にて全国症例調査が行われ、その解析結果が待たれている。

また指定難病・小児慢性特定疾病制度においては、当研究班における対象疾患への対象範囲の拡大が望ましくその提言のためのデータを作成することが重要課題である。

対象疾患に関しては情報源が少ないことが患者団体より訴えられており、対応として我々は疾患のウェブサイトを運営したり、シンポジウムを開催したりしてきた。これらは研究の進捗に従い、さらに押し進めることが望ましい。

また治療においては本年度新たな有効性が期待される治験が始まるが、構築したデータベースをこれに生かす様、研究協力する予定である。

B. 研究方法

1.

研究対象の拡大

これまで腹部リンパ管疾患の中で主に「リンパ管腫(リンパ管奇形)、Common or Cystic LM」と「リンパ管腫症・ゴーハム病、GLA, GSD」を研究対象としてきたが、現時点でこれらとの鑑別が非常に困難である「リンパ管拡張症、lymphaniectasia」を同時に対象とし、これらの鑑別診断が明確にできるようにしていくことを視野に入れる。また原発性リンパ浮腫は、主に四肢末梢の浮腫が中心となるが、様々な症候群の一つの

別紙4-7

症状として発現し、リンパ液の貯留により腹部・消化管への影響を生じることもある。リンパ管疾患の括りで今後は情報を収集する。

2 .

難病助成対象の拡大・小慢整理

当研究班を含めた研究班の提言を元に、2015年7月にリンパ管腫は条件付きで難病に指定された。しかしながら、巨大であること、頸部・顔面に限定されるといった認定基準は同じ疾患名の多くの重症患者との矛盾を生じることとなった。当研究班では、上記の認定基準を頸部から腹部へ拡大すべく、情報をまとめて提言していく。

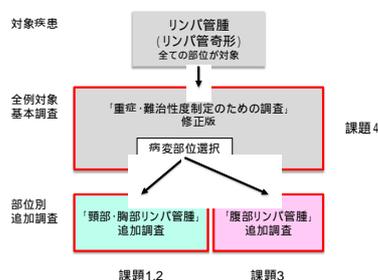
また小児慢性特定疾病においては、現在リンパ管腫はリンパ管腫症と合わせて「リンパ管腫/リンパ管腫症」として2015年1月に慢性呼吸器疾患の一つとして指定された。疾患の本態はリンパ管疾患であり、現在の分類はやや不自然である。またリンパ管腫とリンパ管腫症は近年違いが徐々に明確になりつつあり、別疾患として認定されることが望ましい。他の研究班と協力し、これを是正していきたい。

3 .

症例調査研究のまとめ

前研究班にてガイドライン作成過程におけるCQ選定作業と平行して、調査研究にて回答を探すべき課題が明らかになり、2014年度内に決定された。

リンパ管腫調査2015の調査項目と対応する課題



課題3 腹腔・後腹膜腔内のリンパ管腫の感染時の治療の選択

最重要課題として上記が決定され、対する回答を得るべく調査項目が選定され、2015年に「リンパ管腫全国調査2015」と称して日本小児外科学会関係施設に症例登録を依頼した。調査方法はWeb調査で、「リンパ管疾患情報ステーション内のセキュリティ管理の施された登録サイトより、2015年10月28日から2016年1月20の登録期間に1730症例が登録された。

これらについては前研究班より引き続いて検討し、

- 1 , 上記課題に対する回答をまとめて論文化すること
- 2 , 難治性症例の実際を把握すること
- 3 , それを踏まえて追加の難病指定への資料を作成すること
- 4 , また治療の標準化の根拠を導くことを行っていく。

当研究については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実施されている。

4 .

難治性度基準のValidation (リンパ管腫)

前研究班にて全国症例調査の結果より「リンパ管腫の難治性度スコア」を導出した。これに対しては別の症例グループにおいてvalidationを行った上で論文化することが目標とされているが、前研究班においては到達できなかった。本研究班の期間内に新規グループもしくは旧三村班の症例データベースを用いてvalidationを行い論文化する。

5 .

データベース利用 (オープン化、治験への利用整備)

リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーラム病の登録された症例データのオープン利用を目指して整備を行う。

6 .

医療・社会への情報還元（HP充実、シンポジウム開催）

リンパ管疾患の情報を集約した患者および医療者向けの「リンパ管疾患情報ステーション」は2009年に厚労科研研究班により作成されて既に9年目を迎えているが、殺風景であったデザインのリニューアル、コンテンツの全面改訂、一般の読者向け内容を大幅拡充、動画による疾患・検査説明、ゆるキャラの登場などの変更を行う予定である。

また前研究班時に行われた第2回小児リンパ管疾患シンポジウムに引き続き、2018年度内に第3回シンポジウムを開き、研究者、医療者、患者間での情報交換、患者間の交流の機会を設ける。過去2回のアンケートより、出席者の希望する内容が集められており、十分検討の上企画・実施する。

7 .

シロリムス治験への協力

難病で現在時に致死的ともなるリンパ管疾患であるが、これに対して国内外でmTOR阻害剤であるシロリムス内服の内科的治療の有効例が多数報告されている。これを受けて当研究班メンバーの多くが関わって治験の準備が進められ、2016年より日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業「複雑型脈管異常に対するシロリムス療法確立のための研究」として、研究代表者小関道夫（岐阜大学医学部附属病院小児科）先生の主導で開始となった。2017年内に治験が開始する見込みであった。この治験においては難治性リンパ管異常に対する治療に既に構築しているリンパ管疾患患者のDBを利用するという形で協力する。

8 .

AMEDエビデンス創出研究との連携

AMEDの難治性疾患実用化研究事業「難治性リンパ管疾患レジストリを活用したリンパ管疾患鑑別診断法の確立及び最適治療戦

略の導出」研究班と連携を行う。リンパ管疾患の基礎的研究（バイオマーカー探索）を主に行う研究班であり、DBの補強と国際協力・標準化を目指している。厚労科研研究班で行う研究の先の道を作成することとなる。情報共有を行っていく。

C . 研究結果

1 .

本年度は新たな調査をしていない。

2 .

難病助成対象の拡大・小慢整理

本年度は7月に難病見直しの機会があり、リンパ管腫（リンパ管奇形）については対象を頸部・顔面に限定せず、全身に広げるよう提言した。その後審査において提言が採用されてはいないようである。

小児慢性特定疾病においては、同じく7月に見直し機会があり、田口班、秋田班とともに修正作業をおこなった。リンパ管腫とリンパ管腫症/ゴーム病の分離が行われ、リンパ管腫は特に疾患部位を問わず、またいずれも新しい疾患群「脈管疾患」に分類された。

| | 旧分類 | 新分類 |
|----------|--------------|-------------------|
| 大分類 | 慢性呼吸器疾患 | 脈管奇形 |
| 細分類 | リンパ管腫/リンパ管腫症 | ・リンパ管腫 ・リンパ管腫症 |
| 疾病の状態の程度 | 治療が必要な場合 | 治療が必要な場合 |

3 .

症例調査研究のまとめ

課題である「腹腔・後腹膜腔内のリンパ管腫の感染時の治療の選択」について解析作業が行われたが、まだ総括にいたっておらず、学会発表、論文発表ともに行っていない。来年度中に論文化される見込みである。

4 .

難治性度基準のValidation（リンパ管腫）

本年度は有意な進捗は得られていない。

5 .

データベース利用（オープン化、治験への利用整備）

データベースの整理、画像、病理写真の収集等が進められている。研究期間内に終えるみこみである。どのような形で一般アクセスを可能とするかについてはまだ検討中である。

6 .

医療・社会への情報還元（HP充実、シンポジウム開催）

リンパ管疾患情報ステーションは医療者以外の意見を取り入れてデザインのリニューアル、コンテンツの全面改訂、一般の読者向け内容を大幅拡充、動画による疾患・検査説明、ゆるキャラの登場などの変更を経て、2018年2月28日にリニューアル公開された。



<http://lymphangioma.net>

また第3回小児リンパ管疾患シンポジウムの日程が決定した。2018年9月23日（日）となり、準備が開始された。（場所：国立成育医療研究センター講堂）。

7 .

シロリムス治験への協力

前述のシロリムス治験は2017年10月に開始となり、研究期間である、岐阜大学医学部附属病院、慶應義塾大学病院、国立成育医療研究センター、京都府立医科大学附属病院、九州大学医学部附属病院の5施設にて現在協力患者リクルート中である。現時点ではDBを利用していないが、対照データとし

て今後用いられる見込みである。

8 .

AMEDエビデンス創出研究との連携

本年度はAMED研究において国際協力に関する進捗がなかったため、特にデータ共有などは行われていない。

9 . その他

その他に「リンパ管腫の自然退縮に関する検討」「外科的切除に関する検討」などが行われ、日本外科学会、日本臨床外科学会、日本血管腫・血管奇形学会等でその特徴について発表された。

D . 考察

当分担研究班は平成28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。8つの大きな研究を柱として、小児で腹部・消化管に難治性の問題生じうるリンパ管疾患の情報を集積して総括する作業が継続されており、いくつかの成果を挙げている。

前研究班から引き続いての大きな臨床的課題であった「腹腔・後腹膜腔内のリンパ管腫の感染時の治療の選択」に関して調査結果をまとめる作業がまだ進行しており学会発表と論文はなされていない。

一方、一般への情報発信の一環として、リンパ管疾患情報ステーションはリンパ管疾患患者の開くページとしてこれまでも有益であると評価を得てきたが、半年を超える作業により大幅に改訂するに至った。デザインにはデザイン科の学生の力を借り、またアニメーションなども作成して、患者さん向けに様々な資料を提供することとなった。

今後予定している課題を次々にこなすことで学問的・社会的に大きく貢献できると見込まれる。

E . 結論

小児で腹部や消化管機能障害を生じうるリンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫

別紙4-7

症・ゴーハム病、リンパ管拡張症等)についての多角的な研究を進めている。先行する研究を引き継いで進められ、3年間の研究期間内に腹部リンパ管腫の治療・管理について臨床上重要な指標となると考えられるデータを公表することが出来る見込みである。

小児慢性特定疾病の疾患整理作業に貢献したが、指定難病としての部位基準見直しへの提言などには具体的なデータをさらに提示するなど今後も力を入れる必要がある。

臨床的には難治性疾患として鑑別診断などには課題は残されており、今後もさらなる研究の発展が期待される。

F . 研究発表

1.論文発表

- 1) 高橋正貴, 藤野明浩, 石濱秀雄, 出家亨一, 竹添豊志子, 渡邊稔彦, 小川雄大, 黒田達夫, 瀧本康史, 金森豊.
【こんなときどうする?(腹部編)】 広範囲な腸間膜リンパ管奇形. 小児外科 49(3):299-301, 2017
- 2) 小川 雄大, 田原 和典, 金森 豊, 竹添 豊志子, 大野 通暢, 渡邊 稔彦, 菱木 知郎, 藤野 明浩, 義岡 孝子.
【呼吸器症状により発症した巨大胸壁原発脂肪芽腫の1例.】 日本小児外科学会雑誌 53: 1064-1067, 2017
- 3) 藤野 明浩. 【小児外科領域の先端的医療の展開(II):先端治療開発の方向性】 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形に対する新規薬物療法. 小児外科4: 630-634, 2017
- 4) 藤野明浩【頸部腫瘍の診かた 先天性形成異常 リンパ管腫(リンパ管奇形)】小児内科 50(2):222-224,2018
-2

- 5) 野坂俊介:小児科エコー活用術 胸水・腹水・後腹膜液体貯留.小児科診療. 2017; 80(11): 1422-1428
- 6) Shigeru Ueno, Akihiro Fujino, Yasuhide Morikawa, Tadashi Iwanaka, Yoshiaki Kinoshita, Michio Ozeki, Shunsuke Nosaka, Kentaro Matsuoka, Noriaki Usui. Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children:an analysis of a nationwide survey in Japan. Surgery Today. Accepted: 6 February 2018.
- 7) Nozawa A, Ozeki M, Hori T, Kawamoto N, Hirayama M, Azuma E, Fukao T. A Heterozygous CFHR3-CFHR1Gene Deletion in a Pediatric Patient With Transplant-associated Thrombotic Microangiopathy Who was Treated With Eculizumab. J Pediatr Hematol Oncol (2017) In press
- 8) Kadowaki S, Hori T, Matsumoto H, Kanda K, Ozeki M, Shirakami Y, Kawamoto N, Ohnishi H, Fukao T. Prepubertal onset of slipped capital femoral epiphysis associated with hypothyroidism: a case report And literature review. BMC Endocr Disord (2017) 18;17(1): 59-70
- 9) Kato H, Ozeki M, Fukao T, Matsuo M. MR imaging findings of vertebral involvement in Gorham-Stout disease, generalized lymphatic anomaly, and kaposiform lymphangiomatosis. Jpn J Radiol (2017) 35(10): 606-612
- 10) Matsuzawa-Kinomura Y, Ozeki M, Otsuka H, Orii K, Fukao T. Neonatal dysphonia caused by subglottic infantile hemangioma. Pediatr Int (201

- 11) Ozeki M, Nozawa A, Kanda K, Hori T, Nagano A, Shimada A, Miyazaki T, Fukao T. Everolimus for Treatment of Pseudomyogenic Hemangioendothelioma. *J Pediatr Hematol Oncol* (2017) 39(6): e328-e331
- 12) Yoshida N, Sakaguchi H, Muramatsu H, Okuno Y, Song C, Dovat S, Shimada A, Ozeki M, Ohnishi H, Teramoto T, Fukao T, Kondo N, Takahashi Y, Matsumoto K, Kato K, Kojima S. Germline IKAROS mutation associated with primary immunodeficiency that progressed to T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* (2017) 31(5): 1221-1223
- 13) Narumoto S, Sakamoto S, Uchida H, Sasaki K, Shigeta T, Fukuda A, Nosaka S, Irie R, Yoshioka T, Kasahara M. Necrotizing enterocolitis in the setting of milk allergy after pediatric living donor liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2017;7:[Epub ahead of print]
- 14) Uchida H, Sakamoto S, Fukuda A, Sasaki K, Shigeta T, Nosaka S, Kubota M, Nakazawa A, Nakagawa S, Kasahara M: Sequential analysis of variable markers for predicting outcomes in pediatric patients with acute liver failure. *Hepatol Res.* 2017;47(12):1241-1251
- 15) Imai R, Miyazaki O, Horiuchi T, Asano K, Nishimura G, Sago H, Nosaka S: Ultra-Low-Dose Fetal CT With Model-Based Iterative Reconstruction: A Prospective Pilot Study. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 ; 208(6):1365

2.学会発表

- 1) 藤野明浩、小川雄大、朝長高太郎、野村美緒子、竹添豊志子、大野通暢、渡邊稔彦、田原和典、菱木知郎、金森豊、杉林里佳、左合治彦。出生前診断されたリンパ管腫（リンパ管奇形）症例における発見時在胎週数と予後の検討。第53回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会（2018.7）
- 2) 藤野明浩、小川雄大、朝長高太郎、田原和典、後藤倫子、沓掛真衣、大野通暢、渡辺稔彦、金森豊、菱木知郎。当院におけるリンパ管腫（リンパ管奇形）、Klippel-Trenaunay症候群の四肢皮下病変に対する減量手術の検討 第28回日本小児外科QOL研究会 平成29年11月4日
- 3) 木下義晶、川久保尚徳、石井 生、宗崎良太、田口智章。当科におけるリンパ管腫（リンパ管奇形）に対する治療戦略 第54回日本小児外科学会学術集会（2017.5、宮城）
- 4) 宗崎良太、木下義晶、伊崎智子、松浦俊治、江角元史郎、宮田潤子、三好きな、小幡 聡、川久保尚徳、吉丸耕一郎、田口智章。当科における気管切開を行ったリンパ管腫（リンパ管奇形）の検討。第31回日本小児救急医学会学術集会（2017.6、福岡）
- 5) 上野 滋、藤野明浩、木下義晶、岩中 督、森川康英、小関道夫、野坂俊介、松岡健太郎、臼井規朗。頭頸部リンパ管腫（リンパ管奇形）に対する気管切開の適応について。 - 全国調査2

別紙4-7

- 015の結果から 第54回日本小児外科学会学術集会．仙台．2017.5
- 6) 上野 滋、藤野明浩、木下義晶、岩中 督、森川康英、小関道夫、野坂俊介、松岡健太郎、臼井規朗．縦隔病変を有するリンパ管腫(リンパ管奇形)に対する適切な治療について． - 全国調査2015の結果から 第54回日本小児外科学会学術集会．仙台．2017.5
- 7) 藤野明浩、上野滋、岩中督、森川康英、木下義晶、小関道夫、松岡健太郎、野坂俊介、黒田達夫、三村秀文、臼井規朗、田口智章．リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)の自然退縮に関する検討－厚労科研難治性疾患等政策研究事業による全国症例調査より－．第117回日本外科学会学術集会(2017.4、横浜)
- 8) 小川雄大、藤野明浩、野坂俊介、他．
難治性リンパ管腫等に対するブレオマイシン/OK-432併用局注硬化療法の検討(中間報告)．第54回日本小児外科学会学術集会．仙台．2017.5
- 9) 小川雄大、藤野明浩、他．Klippel-Trenaunay Syndromeの臨床経験．第14回日本血管腫・血管奇形学会学術集会(2017.7 福島)
- 10) 藤野明浩、他、リンパ管腫(リンパ管奇形)に対する外科的治療戦略．第79回日本臨床外科学会総会(2017.11 東京)
- 3.その他
ホームページ「リンパ管疾患情報ステーション」の運営管理
<http://lymphangioma.net>
- G．知的財産の出願・登録状況
なし

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

胃食道逆流症

八木 實 久留米大学医学部外科学講座小児外科部門 教授
川原央好 浜松医科大学小児外科 准教授
深堀 優 久留米大学医学部外科学講座小児外科部門 講師

【研究要旨】

本研究の目的は本邦初の小児の胃食道逆流症(GERD)の全国調査を実施し、現状を把握するとともに難病指定が必要な難治性GERD症例の病態分析と症例の抽出である。更に、収集データを基に小児GERD診療ガイドラインの策定を目指す。

全国アンケート調査に先立ち、一次・二次調査票を作成した。小児GERDに合致する症例を全て集計した中から難治性GERDに該当する症例を抽出する方式とした。しかし、コアメンバー会議でアンケート調査について様々な意見が出たため、アンケート調査内容について検討を繰り返した。特に、難治性GERDの定義について意見がわかれたため、小児外科主要施設に難治性GERDについての意見を求める事前調査を行った。今後、難治性GERDについて明確な定義を作成した上で小児のGERDの全国調査を行う予定である。

A．研究目的

胃食道逆流 (GER)とは非随意的な胃から食道への胃内容物の逆流のことであり、そのうちなんらかの症状や病的状態が惹起される状況が胃食道逆流症(GERD)と定義されている。健常小児においては4か月以下の乳児で約50%、1才以下では5 - 10%に嘔吐を主症状とするGERDがみられるが、成長と共に改善していくと報告されている。一方で重症GERDを高率で発症する疾患、いわゆるGERDハイリスク疾患が存在し、食道閉鎖症、先天性横隔膜ヘルニア、重症心身障がい児などでは内科的・外科治療が必要となることが多い。2005年に発表された小児胃食道逆流症診断治療指針では24時間pHモニタリングによるpH 4.0未満の時間率(pH Index)のカットオフ値が4.0%がとされたが、明確な診断

基準は示されていない。実際に適用されているGERD診断基準は施設により異なり、実際に行われている治療法も一定ではない。難治性GERD症例も存在すると考えられるが実態は不明である。

本研究の目的は小児におけるGERDの全国調査を実施し、本邦での現状を把握すると共に、難病指定が必要な難治性GERDの抽出と病態分析を行うことである。更に、全国調査収集データを基に小児胃食道逆流症診断治療指針の見直しを行い、現状に適した治療指針作成と小児難治性GERDの診断基準策定を目標とする。

B．研究方法

小児GERDの現状についての全国一次アンケート調査を行い、集計された症例を分析し、

難病指定が必要と考えられる難治性GERDの抽出と病態分析を行う。

(倫理面への配慮)

現在、久留米大学倫理委員会への申請書類作成中であるが、個人情報の保護に関しては患者の特定が出来ない様情報収集は患者番号で行い、対応表は各施設で管理する。結果は個人情報を含まない集計結果を発表する

C．研究結果

全国アンケート調査に先立ち、一次・二次調査票原案を作成した。第1回コアメンバー会議(平成29年6月4日)においてアンケートで例外を作らないでGERD症例を抽出して欲しいとの意見が出たため、小児GERDに合致する症例を全て集計した中から難治性GERDに該当する症例を抽出するアンケート内容とした。第2回コアメンバー会議(平成29年12月3日)では、該当症例数があまりにも膨大でアンケート対応が困難になることが予想されるため難治性症例に限定したほうがよいとの意見が多数出た。更に、難治性GERDについて文献的に明確な定義がないとの意見も出た。これらの意見を受けて、全国アンケート調査を行う前に、小児難治性GERDの定義及び合致すると考えられる症例について小児外科主要施設(24施設)に事前調査を行った。調査項目の概要は 難治性GERDの定義 難治性GERDと考えられる症例の経験の有無、有の場合の内科治療・外科治療・治療に難渋している点についてであった。

次年度では事前調査結果を集計分析し、小児難治性GERDについてコアメンバー会議でコンセンサス得た定義を策定する。それに基づいて全国アンケート調査票の項目の設定を行ったうえで調査を行う。

D．考察

小児GERDの現状調査のための全国アンケート調査項目策定にあたり、アンケート項目が多岐に渡り過ぎたことと、小児GERDに合致する症例を全て抽出した中から難治性GERDに該当する症例を抽出する方式としたため、アンケートへの対応が煩雑になる印象を与えてしまった。一方、難治性GERDに絞って症例を抽出するには、その定義が明確ではないため、定義自体を明確にする必要性が生じた。

E．結論

小児GERDの現状調査のための初めての全国調査を行う準備を進めていたが、抽出する該当症例の設定に紆余曲折があり、全国調査のアンケート項目の策定にいろいろな意見が出た。特に難治性GERDについてコアメンバー会議内で意見が別れたため、小児外科主要施設に事前調査を行った。今後はコアメンバー会議で小児難治性GERDの提議についてコンセンサスを得たうえで小児GERD全国調査を行う予定である。

F．研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawahara H, Tazuke Y, Soh H, Usui N, Okuyama H.
Characteristics of gastroesophageal reflux in pediatric patients with neurological impairment. *Pediatr Surg Int.* 33:1073-1079, 2017
- 2) Fukahori S, Yagi M, Ishii S, Asagiri K, Saikusa N, Hashizume N, Yoshida M, Masui D, Komatsuzaki N, Higashidate N, Nakahara H, Tanaka Y
A baseline impedance analysis in neurologically impaired children: A

- potent parameter for estimating the condition of the esophageal mucosa. Neurogastroenterol Motil. 29(6), 2017
- 3) Fukahori S, Yagi M, Ishii S, Asagiri K, Saikusa N, Hashizume N, Yoshida M, Masui D, Higashidate N, Sakamoto S, Nakahara H, Tanaka Y
Analyses of the relationship between a 'number of reflux episodes' exceeding 70 and the pH index in neurologically impaired children by evaluating esophageal combined pH-multichannel intraluminal impedance measurements. Scand J Gastroenterol. 25:1-8, 2017
 - 4) Ishii S, Fukahori S, Asagiri K, Tanaka Y, Saikusa N, Hashizume N, Yoshida M, Masui D, Komatsuzaki N, Higashidate N, Sakamoto S, Kurahachi T, Tsuruhisa S, Nakahara H, Yagi M
Severe Delayed Gastric Emptying Induces Non-acid Reflux up to Proximal Esophagus in Neurologically Impaired Patients. J Neurogastroenterol Motil. 23(4):533-540, 2017
 - 5) Hashizume N, Fukahori S, Asagiri K, Ishii S, Saikusa N, Higashidate N, Yoshida M, Masui D, Sakamoto S, Tanaka Y, Yagi M, Yamashita Y
The characteristics of salivary pepsin in patients with severe motor and intellectual disabilities. Brain Dev. 39(8):703-709, 2017
 - 6) 川原 央好, 深堀 優, 田中 彩, 尾山 貴徳, 羽鳥 麗子, 齋藤 武, 藤野 順子, 野田 卓男, 下野 隆一, 八木 実. 小児24時間食道インピーダンスpHモニタリングプロトコール. 日小外誌 53巻6号 1215-1219, 2017 11/23-25
2. 学会発表
- 1) 川原央好, 深堀 優, 八木実, 尾山貴徳, 野田卓男, 藤野順子, 齋藤武, 羽鳥麗子, 田中彩, 下野隆一 食道インピーダンス pHモニタリングによる小児胃食道逆流症評価試案 第54回日本小児外科学会 仙台 2017. 5.11-13
 - 2) 川原央好, 田附裕子, 曹英樹, 臼井規朗, 奥山宏臣 食道インピーダンスpHモニタリングによる重症心身障がい児における胃食道逆流の病態の解明 第54回日本小児外科学会 仙台 2017. 5.11-13
 - 3) 深堀優, 石井信二, 浅桐公男, 七種伸行, 橋詰直樹, 吉田索, 小松崎尚子, 東館成希, 坂本早季, 中原啓智, 田中芳明, 八木実 重症心身障がい児における食道インピーダンスpH検査による逆流回数とpH Indexとの関係の検討 第54回日本小児外科学会 仙台 2017. 5.11-13
 - 4) 深堀優, 石井信二, 浅桐公男, 七種伸行, 橋詰直樹, 吉田索, 升井大介, 東館成希, 坂本早季, 霧久土保利, 田中芳明, 八木実 食道インピーダンスによる重心児/者に対する腹腔症補助下胃瘻造設術の胃食道逆流に及ぼす影響の検討 日本小児栄養消化器肝臓学会 福岡 2017. 10.20-22

- 5) 川原央好 重症心身障がい児のGERDに対する包括的治療戦略 第79回日本臨床外科学会 東京 2017.11.23-25

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

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

先天性食道閉鎖症

越永 従道 日本大学医学部外科学系小児外科学 教授
上原秀一郎 日本大学医学部外科学系小児外科学 准教授

【研究要旨】

新生児外科の長足の進歩はその救命率の飛躍的向上をもたらした一方で、術後遠隔期にわたって遭遇する種々の問題に対する検討が必要となってきた。先天性食道閉鎖症（以下本症）も例外ではない。各施設における本症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、本症の病態・診断・治療の現状、そして長期予後を把握し、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。

また本研究で詳細に解析することにより、病型別の治療成績、根治術時期による長期治療成績（長期合併症）、根治術式別の長期治療成績（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情報を明らかにし、さらに現在の就学状況を調査することによって、今後の治療成績向上につなげ、フォローアップのあり方について再整備を行う。

A．研究目的

全国の日本小児外科学会認定施設、教育関連施設を対象に、術後の実態調査を行う。（平成31年12月までに）

なし

D．考察

なし

B．研究方法

本研究に関わる研究計画書を作成し、平成20年12月3日に行われた班会議において、修正ののち、本研究を施行することが承認された。また研究責任施設である日本大学医学部附属板橋病院倫理委員会でも承認されたため、現在、速やかな日本小児外科学会の審査受審を目指している。

E．結論

なし

F．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

C．研究結果

G．知的財産権の出願・登録状況

別紙4-9

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

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

高位・中間位鎖肛

澁本 康史 国際医療福祉大学医学部小児外科 主任教授
伊崎 智子 九州大学小児外科 講師

【研究要旨】

高位・中間位鎖肛は小児期から移行期・成人期に至る希少難治性消化管疾患であり、失禁、難治性便秘など長期的な経過をとる。

高位・中間位鎖肛では指定難病の4条件を満たしているが難病や小慢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、研究班を中心とした小児期から成人期を含む実態調査と疾患概要・診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの整備が急務である。

A．研究目的

中間位・高位鎖肛は小児慢性特定性疾患、ならびに指定難病にも指定されていない。全国調査による現状の把握と診療のてびき等を作成し、難病・小慢指定をめざし、疾患の啓発と情報提供を目的とする。

B．研究方法

日本小児外科学会が行っている新生児アンケート調査では鎖肛の頻度は350例/年程度である。この内、中間位・高位鎖肛の割合は25%~30%程度と考えられる。

一次調査では「中間位・高位鎖肛で、過去1年間に排便管理のために通院あるいは入院治療を必要とした患者の有無」とし、二次調査では2011年に直腸肛門奇形研究会が9施設で行った長期予後追跡調査Japanese Study Group of Anorectal Anomalies Follow-up Project (JASGAP)を報告し、その結果からそれぞれのスコアにQOLの重み付けを付与した評価

試案で1．排便管理状況、2．失禁スコア、3．汚染スコア、4．便秘スコアで評価する。これに客観的評価法であるMRIや注腸検査、内圧検査を加えることを考えている。年齢は6才、12才、18才のポイントでの調査を考慮している。来年から総排泄腔、総排泄外反もこの研究班に含めることになった。

C．研究結果

未

D．考察

E．結論

F．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

別紙4-10

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 特記すべきことなし

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 |
|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------|-----|------|---------|
| 家入里志 | 【消化器(実質臓器)・体表・泌尿器生殖器】[19] 脾・門脈 | 監修:高松英夫、福澤正洋, 編集:上野 滋、仁尾正記、奥山宏臣 | 標準小児外科学 第7版 | 医学書院 | 東京 | 2017 | 261-268 |
| 家入里志、川野孝文、加治 建 | 胸腔鏡手術と腹腔鏡手術 | 編集:田口智章、黒田達夫 | スタンダード小児がん手術 臓器別アプローチと手技のポイント | メジカルビュー社 | | 2017 | 47-53 |
| 宗崎良太、小幡 聡、家入里志、橋爪 誠、田口智章 | ナビゲーション手術(体幹) | 編集:田口智章、黒田達夫 | スタンダード小児がん手術 臓器別アプローチと手技のポイント | メジカルビュー社 | | 2017 | 113-116 |

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 |
|--|--|--|----|-------------------------|------|
| Muto M, Taguchi T, Tomomasa T, Matsufuji H. et.al. | Japanese Clinical Practice Guidelines for Allied Disorders of Hirschsprung's Disease, 2017 | Pediatric International Journal of Gastroenterology and Hepatology | | | 2018 |
| Ohkubo H, Fuyuki A, Nakajima A. et al. | Efficacy of percutaneous endoscopic gastrojejunostomy(PEG-J) decompression therapy for patients with chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO). | Neurogastroenterology and Motility | 29 | doi: 10.1111/nmo.13127. | 2017 |
| Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S et.al. | The incidence and outcome of allied Hirschsprung's disease in Japan: results from a nationwide survey. | Asian Journal of Surgery | 40 | 29-34 | 2017 |
| 松藤 凡, 田口智章 | ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン | 小児外科 | 49 | 773-782 | 2017 |

別紙 5

| | | | | | |
|---|---|--|--------|------------|------|
| Jimbo T, Ieiri S, Obata S, Uemura M, Souzaki R, Matsuoka N, Katayama T, Masumoto K, Hashizume M, Taguchi T | A New Innovative Laparoscopic Fundoplication Training Simulator With a Surgical Skill Validation System | Surgical Endoscopy | 31(4) | 1688-1696 | 2017 |
| Taguchi T, Ieiri S, Miyoshi K, Kohashi K, Oda Y, Kubota A, Watanabe Y, Matsufuji H, Fukuzawa M, Tomomasa T | The incidence and outcome of allied disorders of Hirschsprung's disease in Japan: Results from a nationwide survey. | Asian Journal of Surgery | 40(1) | 29-34 | 2017 |
| Kobayashi M, Sumiyama K, Shimojima N, Ieiri S, Kamba S, Fujimura T, Hirobe S, Kuroda T, Takahashi-Fujigasaki, J | Technical feasibility of visualizing myenteric plexus using confocal laser endomicroscopy | Journal of Gastroenterology and Hepatology | 32(9) | 1604-1610 | 2017 |
| Taguchi T, Obata S, Ieiri S | Current status of Hirschsprung's disease: based on a nationwide survey of Japan | Pediatric Surgery International | 33(4) | 497-504 | 2017 |
| Kaji T, Nakame K, Machigashira S, Kawano T, Masuya R, Yamada W, Yamada K, Onishi S, Moriguchi T, Sugita K, Mukai M, Ieiri S | Predictors of a successful outcome for infants with short bowel syndrome: a 30-year single-institution experience | Surgery Today | 47(11) | 1391-1396 | 2017 |
| Kawano T, Hosomichi K, Inoue I, Shimono R, Onishi S, Nakame K, Kaji T, Matsufuji H, Ieiri S | Identification of a novel variant of RET proto-oncogene in a novel family of Hirschsprung's disease. | Pediatric Surgery International | 33(10) | 1041- 1046 | 2017 |
| Suzuhigashi M, Kaji T, Noguchi H, Muto M, Goto M, Mukai M, Nakame K, Kawano T, Yamada W, Yamada K, Onishi S, Ieiri S | Current characteristics and management of congenital esophageal stenosis - Forty consecutive cases from a multicenter study in the Kyushu area of Japan - . | Pediatric Surgery International | 33(10) | 1035- 1040 | 2017 |

別紙 5

| | | | | | |
|---|--|--|----------|------------|------|
| Shinyama S, Kaji T, Mukai M, Nakame K, Matsufuji H, Takamatsu H, Ieiri S | The novel preventive effect of Daikenchuto (TJ-100), a Japanese herbal drug, against neonatal necrotizing enterocolitis in rats. | Pediatric Surgery International | 33(10) | 1109- 1114 | 2017 |
| Ikee T, Onishi S, Mukai T, Kawano T, Sugita K, Moriguchi T, Yamada K, Yamasda W, Masuya R, Machigashira S, Nakame K, Kaji T, Ieiri S | A comparison of the characteristics and precision of needle driving for right-handed pediatric surgeons between right and left driving using a model of infant laparoscopic diaphragmatic hernia repair. | Pediatric Surgery International | 33(10) | 1103- 1108 | 2017 |
| Onishi S, Nakame K, Kaji T, Kawano M, Moriguchi T, Sugita K, Yano K, Nomura M, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Kawano T, Machigashira S, Mukai M, Ieiri S | The bowel function and quality of life of Hirschsprung ' s disease patients who have reached 18 years of age or older - The long-term outcomes after transabdominal Soave procedure - | Journal of Pediatric Surgery | 52(12) | 2001-2005 | 2017 |
| Machigashira S, Kaji T, Onishi S, Yamada W, Yano K, Yamada K, Masuya R, Kawano T, Nakame K, Mukai M, Ieiri S | The protective effect of fish oil lipid emulsions on intestinal failure-associated liver disease in a rat model of short bowel syndrome | Pediatric Surgery International | 34(2) | 203-209 | 2017 |
| Uemura M, Tomikawa M, Miao T, Souzaki R, Akahoshi T, Lefor AK, Hashizume M, Ieiri S | Feasibility of an AI-based measure of the hand motions of expert and novice surgeons | Computational and Mathematical Methods in Medicine | in press | | 2018 |

別紙 5

| | | | | | |
|---|--|--|----------|--------|------|
| Kawano T, Idesako T, Eura R, Sugita K, Moriguchi T, Yamada K, Ohishi S, Yamada W, Nakame K, Mukai M, Kaji T, Nakagawa M, Ieiri S | Cystoscopic-assisted laparoscopic resection of mullerian duct remnant in a male presenting with uterus and vagina | Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques & Part B:Videoscopy | 27(1) | | 2018 |
| Yamada K, Kaji T, Kawano T, Moriguchi T, Sugita K, Masuya R, Machigashira S, Onishi S, Yamada W, Nakame K, Mukai M, Kawano Y, Ieiri S | Successful treatment of laparoscopic lateral segmentectomy for intra-hepatic portosystemic shunt transection in an infantile case | Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques & Part B:Videoscopy | 27(1) | | 2018 |
| Yano K, Mukai M, Kawano T, Yamada Y, Yamada Y, Masuya R, Machigashira S, Nakame K, Kaji T, Ieiri S | Successful laparoscopic distal pancreatectomy for huge solid pseudo-papillary neoplasm with spleen and vessel preservation- a case report of 11 years old girl | Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques & Part B:Videoscopy | in press | | 2018 |
| 家入里志、山田耕嗣、加治 建 | 特集- 医療・福祉・コミュニケーションロボット 本邦におけるロボット手術導入の経緯と今後の展望 | 日本ロボット工業会 | 236 | 1-5 | 2017 |
| 武藤 充、Paul W. Wales、Justine M. Turner、Pamela R. Wizzard、Amanda Soukvilay、David Lim、加治 建、家入里志 | 新規脂肪乳剤の研究と臨床 研究と臨床経験からみるバランス脂肪乳 SMOFlipid® 20%の有 用性 | 外科と代謝・栄養 | 51(2) | 91-102 | 2017 |
| 連 利博、榎屋隆太、向井 基、家入里志 | GvHD 仮説からみた成因と発症時期 | 小児外科 | 50(1) | 16-20 | 2018 |

| | | | | | |
|--|---|-------------------------------|----------|-----------|---|
| 山田耕嗣、川野孝文、馬場徳朗、川野正人、矢野圭輔、大西 峻、山田和歌、榊屋隆太、町頭成郎、中目和彦、向井 基、加治 建、家入里志、野口啓幸 | 特集:先天性体表瘻孔のすべて テーマ: 13. 恥骨前瘻孔 | 特集:先天性体表瘻孔のすべて テーマ: 13. 恥骨前瘻孔 | 50(2) | in press | 2018 |
| 松久保 眞, 野口啓幸, 馬場徳朗, 家入里志 | 脊髄性筋萎縮症 型に対する乳児期喉頭気管分離術の検討 | 日本小児外科学会雑誌 | 54(2) | in press | 2018 |
| 大西 峻, 向井 基, 中目和彦, 矢野圭輔, 山田耕嗣, 山田和歌, 川野孝文, 加治 建, 家入里志 | 回腸切除後に巨赤芽球形貧血をきたした2例 | 日本小児外科学会雑誌 | 53(2) | 277-281 | 2017 |
| 矢野圭輔, 川野孝文, 山田耕嗣, 中目和彦, 向井 基, 加治 建, 家入里志 | 胆道拡張症術後の膵石合併慢性膵炎に対して Double Roux-en-Y を用いた Frey 手術が奏効した一例 | 日本小児外科学会雑誌 | 53 (4) | 925-928 | 2017 |
| 野中裕斗、鈴東昌也、向井 基、野口啓幸、後藤倫子、中目和彦、加治 建、家入里志 | 出生前診断され新生児期に無症状で経過した先天性嚢胞状腺腫様肺形成異常 (CCAM) の2例- 手術時期に関する考察 - | 日本小児外科学会雑誌 | 53(5) | 1042-1048 | 2017 |
| 町頭成郎、向井 基、大西 峻、山田耕嗣、山田和歌、榊屋隆太、川野孝文、中目和彦、加治 建、家入里志 | 町頭成郎、向井 基、大西 峻、山田耕嗣、山田和歌、榊屋隆太、川野孝文、中目和彦、加治 建、家入里志 | 日本小児外科学会雑誌 | 54(2) | in press | 2018 |
| Umeno J, Esaki M, Hirano A, Fuyuno Y, Ohmiya N, Yasukawa S, Hirai F, Kochi S, Kurahara K, Yanai S, Uchida K, Hosomi S, Watanabe K, Hosoe N, Ogata H, Hisamatsu T, Nagayama M, Yamamoto H, Abukawa D, Kakuta F, Onodera K, Matsui T, Hibi T, Yao T, Kitazono T, | Clinical features of chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene: a new entity clinically distinct from Crohn's disease. | J Gastroenterol. | | | 2018 Jan 8. doi: 10.1007/s00535-017-1426-y. |

| | | | | | |
|---|---|---------------|-------|----------|------|
| Shigeru Ueno, Akihiro Fujino, Yasuhide Morikawa, Tadashi Iwanaka, Yoshiaki Kinoshita, Michio Ozeki, Shunsuke Nosaka, Kentaro Matsuoka, Noriaki Usui | Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan. | Surgery Today | 未定 | 未定 | 2018 |
| 高橋正貴, 藤野明浩, 石濱秀雄, 出家亨一, 竹添豊志子, 渡邊稔彦, 小川雄大, 黒田達夫, 淵本康史, 金森豊. | 【こんなときどうする?(腹部編)】 広範囲な腸間膜リンパ管奇形 | 小児外科 | 49(3) | 299-301 | 2017 |
| 藤野 明浩 | 【頸部腫瘍の診かた 先天性形成異常 リンパ管腫(リンパ管奇形)】 | 小児内科 | 50(2) | 222-224 | 2018 |
| 藤野 明浩 | 【小児外科領域の先端的医療の展開(II):先端治療開発の方向性】 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形に対する新規薬物療法. | 小児外科 | 4 | 630 -634 | 2017 |