

厚生労働科学研究費補助金(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～令和元年度 総合研究報告書

研究代表者 田口 智章

令和 2(2020) 年 3 月

目 次

・ 総合研究報告

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

・ 総合分担研究報告

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

2. ヒルシユスプルング病

家入 里志、小幡 聡、田口 智章

3. 乳幼児巨大肝血管腫

黒田 達夫

(資料1) 改訂版 CQ ならびに PICO

(資料2) 体系的文献検索結果

4. 非特異性多発性小腸潰瘍症

内田 恵一

5. 難治性下痢症

位田 忍、虫明 聡太郎、新井 勝大、工藤 孝広、土岐 彰

水落 建輝、蛇川 大樹、大賀 正一、米倉 竹夫

友政 剛、小西 健一郎、白石 暁、杉山 彰英、高木 裕吾

本間 貴士、幾瀬 圭

(資料1) IDI 診断アルゴリズム

(資料2) IDI アルゴリズムとその解説(全)

(資料3) IDI 診断アルゴリズム簡易版

(資料4) IDI 診断アルゴリズム解説文簡易版

(資料5) [PI] SDS_2018

(資料6) [JP] CCD_2019

6. 総排泄腔遺残症・外反症・MRKH 症候群

加藤 聖子、木下 義晶、江頭 活子

7. 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) 臨床外科学会スライド

(資料3) 周産期新生児医学会ポスター

(資料4) 日本医事新報差分解説

(資料5) 仙尾部奇形腫術後の身体発育に関する長期予後(文野)

(資料6) 仙尾部奇形腫ガイドライン英語版

(資料7) ガイドラインPI 論文

(資料7) 二次調査用症例調査票案

8. 短腸症

松浦 俊治、仁尾 正記

9. 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

(資料A) 巨大リンパ管奇形

(資料B,C) 小児慢性特定疾病

(資料D) 論文: Indications for tracheostomy in children with head and neck lymphatic malformation: analysis of a nationwide survey in Japan

(資料E) 論文: Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan

(資料F) 新「リンパ管疾患情報ステーション」

(資料G) 第3回小児リンパ管疾患シンポジウム

(資料H) 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017

10. 小児胃食道逆流症

八木 實、川原 央好、深堀 優

11. 先天性食道閉鎖症

越永 従道、上原 秀一郎

12. 高位・中間位鎖肛

澗本 康史、伊崎 智子

13. 成人期の対応

中島 淳、大久保 秀則

. 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（難治性疾患政策研究事業）

総合研究報告書

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が存在する。

このような疾患の中には、難病および小慢に指定されているもの、小慢に指定されたが難病には指定されていないもの、難病や小慢に指定されていないものが混在しているが、どの疾患についても病気の理解や診療体制の構築、診断・治療などあらゆる局面において多くの問題が存在する。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や疾患概要・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。

我々は先行する研究班（H23, H24-H25, H26-28厚労科研）において、ヒルシュスプルング病類縁疾患（H類縁）、ヒルシュスプルング病（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、腹部リンパ管腫の全国調査を行い、診断基準・重症度分類等の整備をすすめてきた。その結果、H類縁、腹部リンパ管腫、仙尾部奇形腫、先天性難治性稀少泌尿生殖器疾患群（総排泄腔遺残・総排泄腔外反・MRKH症候群）の4疾患において、診療ガイドラインの整備を完遂した。

今回の研究班では、上記の疾患を含む全12疾患カテゴリー（H類縁、H病、乳幼児巨大血管腫、難治性下痢症、非特異性多発性小腸潰瘍症、総排泄腔遺残・総排泄腔外反症・MRKH症候群、仙尾部奇形腫、短腸症、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）について、成人期も含めた調査の施行、診断基準・重症度分類・ガイドラインの整備とともに、学会や国民・患者への疾患の積極的な啓発、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行った。同時に学会や家族会との連携に努めるとともに、横断的な取り組みとして登録制度や長期フォローアップ可能な体制の整備に少しずつ着手し、移行期および成人期医療の構築を目的とした具体的な議論を重ねた。

完成したガイドラインの普及やガイドライン完成に向けた作業、ガイドライン改定に向けた方針策定、診断や分類に関する提言、現状調査や長期フォローアップデータの収集および問題点の抽出など、各疾患の状況に応じた課題に取り組み、着実な進捗を果たすことができた。

また本研究班は、小児期から移行期・成人期に至る難治性消化管疾患を系統的に網羅しており横断的な意見交換が可能であり、小児科・小児外科・産婦人科・成人外科の4領域から班員を構成することで広い啓発活動と学会承認が可能であった

分担研究者

田口 智章	九州大学	大学院医学研究院 小児外科学分野	教授
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	附属病院 周産期母子センター	講師
中島 淳	横浜市立大学	肝胆膵消化器病学	教授
曹 英樹	大阪母子医療センター	小児外科	部長
金森 豊	国立成育医療研究センター	臓器・運動器病態外科部 外科	診療部長(主任)
吉丸 耕一朗	九州大学	大学院医学研究院小児外科学分野	講師
家人 里志	鹿児島大学	学術研究院医歯学域医学系	教授
小幡 聡	九州大学	大学病院 小児外科	助教
黒田 達夫	慶應義塾大学	医学部小児外科	教授
内田 恵一	三重大学医学部附属病院	医学部附属病院	准教授
位田 忍	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪母子医療センター	臨床研究部	部長
虫明 聡太郎	近畿大学医学部奈良病院	小児科	教授
土岐 彰	昭和大学	医学部 外科学講座小児外科学部門	客員教授
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	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 消化器科	診療部長
水落 建輝	久留米大学	小児科	講師
虻川 大樹	宮城県立こども病院	総合診療科・消化器科	副院長兼科長
大賀 正一	九州大学	大学院医学研究院 生殖発達医学分野	教授
加藤 聖子	九州大学	大学院医学研究院 生殖病態生理学分野	教授
木下 義晶	新潟大学	小児外科	教授
江頭 活子	九州大学	大学病院 産婦人科	助教
田尻 達郎	京都府立医科大学	小児外科	教授
白井 規朗	大阪母子医療センター	小児外科	診療局長
松浦 俊治	九州大学	大学病院 総合周産期母子医療センター	准教授
仁尾 正記	東北大学	大学院医学系研究科	教授
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	診療部長
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	統括部長
八木 実	久留米大学	外科学講座小児外科部門	主任教授、久留米大学病院長
川原 央好	浜松医科大学	小児外科	特任教授
越永 従道	日本大学	医学部 小児外科	教授
瀧本 康史	慶應義塾大学	医学部小児外科	特任教授
伊崎 智子	九州大学	九州大学病院 小児外科	講師
尾花 和子	埼玉医科大学病院	小児外科	教授
掛江 直子	国立成育医療研究センター	生命倫理研究室・小児慢性特定疾病情報室	室長・スーパーバイザー
渡邊 聡明	東京大学	医学部附属病院	教授
森 正樹	九州大学	大学院医学研究院 消化器・総合外科	教授
盛一 享徳	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター	研究所 小児慢性特定疾病情報室	室長
中島 直樹	九州大学	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	医療情報部 兼 臨床研究センター	部長 兼 室長
小田 義直	九州大学	大学院医学研究院 形態機能病理学	教授
中澤 温子	埼玉県立小児医療センター	臨床研究部	部長
義岡 孝子	国立成育医療研究センター	病理診断部	統括部長
上野 豪久	大阪大学医学部附属病院	移植医療部	特任准教授
和田 基	東北大学	大学院医学系研究科	准教授
玉井 浩	大阪医科大学	小児高次脳機能研究所	名誉教授
楠田 聡	東京女子医科大学	院長室	非常勤嘱託
中村 友彦	長野県立こども病院		病院長
和田 和子	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、総排泄腔遺残・総排泄空外反症・MRKH症候群、仙尾部奇形腫、短腸症、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、先天性難治性稀少泌尿生殖器疾患群(総排泄腔遺残・総排泄腔外反症・MRKH症候群)、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12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、小西

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)総排泄腔遺残・総排泄腔外反症・MRKH症候群（指定難病、小慢）加藤、木下、江頭
- (7)仙尾部奇形腫（小慢）田尻、臼井
- (8)短腸症（小慢）松浦、仁尾
- (9)腹部リンパ管腫（症）藤野、木下、野坂、森川
- (10)胃食道逆流症 八木、川原
- (11)食道閉鎖症 越永
- (12)高位・中間位鎖肛 淵本、伊崎、藤村

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、玉井、楠田、中村、和田(和)
- (2)成人期の対応 中島(淳)、森
- (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)
- (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)
- (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)
- (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(基)、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

・ 研究班全体としての研究成果

進捗状況は各疾患の状況によって異なるが、完成したガイドラインの普及やガイドライン完成に向けた作業、ガイドライン改定に向けた方針策定、診断や分類に関する提言、現状調査や長期フォローアップデータの収集とおよび問題点の抽出など、着実な進捗を果たした。

今回、新たに3つの疾患（胃食道逆流症、食道閉鎖症、高位・中間位鎖肛）については全国調査を行った。胃食道逆流症については全国における実態が明らかとなり、食道閉鎖や高位・中間位鎖肛については術後遠隔期の状況が調査された。

・グループ毎の研究成果

(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（38．慢性特発性偽性腸閉塞症、39．巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症、40．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疾患は、重篤な経過をたどり、長期に治療が必要である。しかし根治的な治療法は確立していない。

平成29年度は前年度に完成した「ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン」を、主たる学会での承認を経てHP上で公開した。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に発表した。

平成30年度には、ヒルシュスプルング病類縁疾患ガイドライン詳細版、実用版（新版）、エビデンステーブルを、Mindsガイドラインライブラリーへ掲載することが達成できた。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。ガイドラインに加えて、患者および医療従事者への啓発活動の一環としてインターネット上の情報サイト「ヒルシュスプルング病類縁疾患ステーション」を開設した。

令和元年度はSpringer Nature Singapore Pte Ltd. 社よりHirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment . Editors: Taguchi, Tomoaki, Matsufuji, Hiroshi, Ieiri, Satoshi を刊行した。

2012年の全国調査の回収結果を再度集計し、ヒルシュ類縁疾患7疾患について204症例の情報を整理し、レジストリ体制構築の準備作業を行った。指定難病の3疾患に限ると、現在136例の症例が国内に存在していることを改めて把握した。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(37．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、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。

平成29年度に、前年度より行っていた全国調査（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）を完遂した。調査結果の詳細な解析を元にガイドライン作成へ向けたSCOPE案、CQ案を試案した。

平成30年度は診断・治療ガイドライン作成に向けたCQとSCOPEおよび診療アルゴリズム作成。システムティックレビューを行った。さらには手術手技に関する検討を行い、経肛門的Pull through法において、月齢6か月以上で手術をした症例で排便機能障害が持続しているという傾向を認めた。

令和元年度に、手術時期の項目もシステムティックレビューを追加で行った。

ガイドライン完成へ向けて作業を継続する。

(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（41.肝巨大血管腫）

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とされる。その中でも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が提唱され、この疾患概念は徐々に支持を上げてきた。本邦の小児外科施設を対象に数回にわたる全国調査から、2017年に刊行した血管腫（リンパ管腫を含む）診療ガイドラインの中に肝血管腫に対する記載を掲載するに至ったが、CQ - 推奨文形式ではなく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。

本研究班においては上記の理由からガイドラインの改定を目指すこととし、平成29年度に新たなCQ案とSCOPS案を試案した。

平成30年度にはシステムティックレビューを行い、診断、治療、長期予後の3大項目を軸とした新規CQ・SCOPE案をまとめた。同年度、リンパ管腫研究班との同時開催という形で公開シンポジウムを開催し、本疾患が独立した疾患と見做されるに至った経緯、本疾患の臨床像、現行の治療方法、またそれらの効果などについて議論した。

令和元年度は直近の当該分野のトピックスを勘案してSCOPEの微修正を加え、これに基づいた系統的文献検索を終了した。SCOPEの根幹は昨年度策定案を踏襲したが、新たに最新版のISSVA国際分類や、肝血管腫と直接性のあるプロプラノロールの有用性の検証、mTOR阻害剤の有用性の検証などをPICQに取り入れた。これらの論文をシステムティック・レビューチームに割り振っている。

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改定を目指す

(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290：非特異性多発性小腸潰瘍症

小児慢性特定疾病：慢性消化器疾患18：非特異性多発性小腸潰瘍症

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。

平成29年度に、小児科・小児外科領域の専門施設を中心にアンケートを行い、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た。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。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。

平成30年度には、小児と成人を含めた65症例を集積して解析を行った。65例中46例でSLC02A1遺伝子の遺伝子検査が可能であった。臨床的な特徴が詳細に記述されたことに加え、クローン病との鑑別には、回腸末端の病変の有無とSLC02A1遺伝子異常の検査が有用であることがわかり、クローン病との鑑別に関して英文論文とした。

令和元年度も臨床像についての解析を継続し、胃や十二指腸の病変の存在やSLC02A1遺伝子変異、小児症例の病像の詳細が明らかになった。遺伝子変異と臨床像に明らかな関連は見いだせなかった。

なお、令和元年7月1日に本症を小児慢性特定疾患に登録することができた。

(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（Swachman-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（14．潰瘍性大腸炎、15．クローン(Crohn)病、16．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。）（17．自己免疫性腸症（IPEX症候群を含む。））

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から、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。新たな疾患分類として「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、本研究班ではこの改定を目標とした活動を開始した。

平成29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。これは「乳幼児において2週間以上続く下痢」の背景疾患を鑑別するための診断アルゴリズムであ

り、病因・病態と鑑別疾患、アルゴリズムに入らない18疾患についての解説を加えたものである。これらのいずれにも該当しないものを「特発性難治性下痢症」と定義した。

平成30年度は特発性難治性下痢症3次調査を行い、対象28症例中26例（93%）で回答が得られ、現在の状況が把握された。また先天性クロール下痢症（CCD）14例の臨床像を調査によって明らかにするとともに、原因遺伝子*SLC26A3*の解析により14例中13例で同遺伝子の変異を見出し、6つの新規変異を発見した。

令和元年度は、『難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説』に基づいて、平成31年4月に『難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説（簡易版）』を作成した。同時に、全国に存在する本疾患に該当する症例を広く登録しコンサルトするためのシステムを考案し準備を行った。また、原発性免疫不全症に合併した腸管疾患に対する造血細胞移植の有用性について症例を解析をすすめた。

(6) 総排泄腔遺残・総排泄腔外反症・MRKH症候群

【指定難病および小慢の状況】

指定難病293：総排泄腔遺残、指定難病292：総排泄腔外反症

小児慢性特定疾病：慢性消化器疾患23：総排泄腔遺残（42．総排泄腔遺残）、慢性消化器疾患24：（43．総排泄腔外反症）

総排泄腔遺残・総排泄腔外反症・MRKH症候群は、主に女児を主体とした消化管・泌尿器・生殖器にまたがる形態異常である。総排泄腔遺残・総排泄腔外反症については、先行する研究において全国調査で概要が把握され小児慢性特定疾患・難病指定を達成することができた。またMRKH症候群も含めてCQを設定しガイドラインの策定がなされた。先行研究により全体像は把握されたものの、本疾患群はバリエーションがあるために多診療科、多職種が長期に関わる包括的オーダーメイド型診療が必要である。本研究班においては、レジストリーの構築を主目的とし、さらに診療科間の情報共有、市民への啓発活動、新規治療開発の基盤構築などを行うこととした。

平成30年度、現存する直腸肛門奇形研究会における登録制度と連携可能かの検討から開始した。同年、関連諸学会において本邦の症例を元にした複数の報告が行われて、現状の問題点がクローズアップされ診療科をまたいだ活動の基盤整備の出発点となった。

平成31年度もレジストリ 基盤構築を構想し、直腸肛門奇形研究会における登録制度との連携を考慮したが、本疾患の登録に必須である項目が欠落していることなどが明らかになった。また、自立支援を含めた多職種による移行期医療体制の確立にむけて、日本小児外科学会トランジション委員会の取り組みとして、小慢から難病へスムーズな移行のための”サマリー”フォームの作成を行った。本疾患の患者と医療従事者の交流を図る「総排泄腔症交流会」を2回行った。

本疾患を体系的に扱うレジストリ構築について検討を続ける必要がある。

(7) 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（4．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。先行研究におい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。

本研究班では、診療ガイドラインについての広報、長期フォローアップ（アンケート調査実施）を主目的とした。

平成29年度は、学会においてガイドラインに関する発表・周知活動を行った。平成30年度もガイドラインの広報活動を続けるとともに、ガイドラインを英文化した。

令和元年度はアンケートの調査対象・調査方法について検討し、小規模なデータ収集から身体発育に関する長期予後を検討。その結果を、「小児外科」51巻1号86-89頁（2019年1月号発行）特集「新生児外科疾患の精神・身体発育において「仙尾部奇形腫術後の身体発育に関する長期予後」として発表した。また、ガイドラインの英文ダイジェスト版を作英文雑誌「Pediatrics International」に報告した。

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。

（8）短腸症

【指定難病および小慢の状況】

小児慢性特定疾病：慢性消化器疾患20：短腸症（36.短腸症）

短腸症は、先天性に腸が短いか後天性に小腸の大量切除を余儀なくされた結果生じる腸管不全である。多くは小児期から成人期をこえて中心静脈栄養に依存し長期的医療ケアを必要としている。また、生命にかかわる重篤な合併症を生じるリスクを常に抱えている。2015年1月に短腸症は小児慢性特定疾患に認定されたが、指定難病には現在認定されておらず、また短腸症に関する身体障害者手帳の交付基準の見直しも必要な状況にあるなど短腸症患者および家族支援体制は十分とは言い難い。

本研究班では、以下の点について指針作成を行う。（1）疾患概念、診断基準、重症度評価基準の作成、（2）小腸リハビリテーションプログラムの実態調査とガイドライン作成、（3）患者および家族会への情報提供、社会福祉支援体制の見直し。

平成30年度は、疾患概念（小児・成人）作成メンバー決定、診断基準、重症度評価基準（小児・成人）作成メンバー決定、重症度分類についての提案作成、短腸症の疫学的調査、予後についての検討報告、短腸症治療に関わる医療保健制度についての考察、これらの項目について今後の課題点とその対策についてディスカッションした。先行研究で得られた短腸症に対する結果を踏まえながら、その診断基準および重症度分類について規定する必要がある。

令和元年度には、日本小児外科代謝研究会と連動して「小児腸管不全に対する腸管リハビリテーショ

ン」を開始した。

(9) 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/ゴーム病

小児慢性特定疾病：脈管系疾患1：脈管奇形（6.リンパ管腫、7.リンパ管腫症）

当分担当研究は、主に小児において重篤な消化器通過障害、感染症、貧血、低タンパク症等を生じることがある疾患である、腹部（腹腔内、後腹膜）に病変をもつリンパ管疾患のリンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症・ゴーム病、そして乳び腹水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。

今年度は、腹部病変に関する全国調査の結果の総括を行うとともに、リンパ管腫（嚢胞性リンパ管奇形）の自然退縮の検討についての論文を作成している。全国調査から得られた難治性度スコアの validation は、上海第九人民病院の脈管奇形診療チームにおいて協力を得ることになった。また、現在行われている難治性リンパ管異常に対する医師主導治験において、DB利用から協力している。

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」の英文化が厚労科研秋田班との協力で完成し、J Dermatology, Pediatrics Internationalの2誌にacceptされた（2019年11月）。

2020年度の第4回小児リンパ管疾患シンポジウム開催に向けて準備を開始した。

(10) 胃食道逆流症

【指定難病および小慢の状況】

未認定

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。診断基準は施設により異なり、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。

平成30年度はアンケート調査準備を行い、令和元年度に「小児難治性胃食道逆流症の現状に関する全国アンケート調査」を行った。「小児GERD全症例数（91施設）」は5年間では3463例、難治性GERDの定義に該当する症例数は81/3463（2.34%）であった。二次調査票から、41症例が真の難治性GERDに該当する症例として抽出され詳細な情報が収取された。これらの症例の基礎疾患として、食道閉鎖・重心・先天性心疾患が85.4%を占めていた。

今回行った全国アンケートの解析結果を参考にしながら、診断基準と重症度分類策定を視野に入れた具体的な議論を進める。

(11) 先天性食道閉鎖症

【指定難病および小慢の状況】

未認定

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。先天性食道閉鎖症も例外ではなく、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。

本研究班では、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。

平成30年12月1日に一次調査として19施設にアンケート調査を配布し、計572症例が登録された。

令和元年に、小学校、中学校、高校での問題点の洗い出しを目的に、2002年（30例）、2005年（42例）、2011年（58例）の症例について2次調査を行い、18施設からアンケートを回収した。

術直後の合併症が各年代を通して20~60%程度の頻度で起こっていること、精神発達遅滞を伴う症例がどの年代でも一定数存在すること、特別支援学級に通学している症例がどの年代を通して存在し、6~15%程度であること、またその問題点として普通学級での医療的ケア時の受け入れの問題、重症例における在宅人工呼吸管理、栄養管理の問題、学習障害による就学困難などの問題点が明らかとなった。

(12) 高位・中間位鎖肛

【指定難病および小慢の状況】

未認定

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。

平成30年度より、調査を開始。直腸肛門奇形研究会の年次登録から6歳、12歳、18歳の患児を抽出し、各施設に調査依頼を行った。調査内容は具体的には客観的評価法であるMRIによる貫通経路のずれの有無、注腸検造影による直腸肛門角、内圧検査による直腸肛門反射の有無で行われた。更に

QOLの重み付けを付与した排便機能の評価試案である直腸肛門奇形長期予後追跡調査 Japanese Study Group of Anorectal Anomalies Follow-up Project(JASGAP)を用いた。

令和元年度に調査を終了し、36施設中24施設、全123例のうち73例の情報を得た。注腸造影による直腸肛門角が良好30例・不良19例、MRIによる貫通経路のずれが無15例・有4例、直腸肛門反射は無5例・有4例、JASGAPに従った排便機能評価アンケートでは中間位、高位でQOLを重視した排便機能に差はなかった。

D．考察

疾患毎に状況に応じた課題に取り組み、それぞれに研究を進行することが可能であった。それぞれの課題も明確かつ意義のあるものであったと考える。一方、移行期・成人期を含む長期フォローアップについてはすべての疾患で共通の課題であるものの、議論を重ねても具体的なアクションを提案するに至らなかった。

また、レジストリ構築についても課題が多い。単回のアンケート調査ではなく繰り返し情報収集が可能なデータベース構築がいくつかの疾患で求められているが、「どのような項目を」「どの施設が」「どのように」収集・保持していくのか、たびたび議論したが、コストを含めて問題点が多い。しかし共通の観察項目を繰り返し長期間にわたり観察していくという理念こそが、長期フォローアップの問題解決にも必要であり、並行して議論していく必要がある。

E．結論

本研究班では、完成したガイドラインの普及やガイドライン完成に向けた作業、ガイドライン改定に向けた方針策定、診断や分類に関する提言、現状調査や長期フォローアップデータの収集とおよび問題点の抽出、といった疾患の置かれた状況に応じた着実な進捗を果たすことができた。

3疾患（胃食道逆流症、食道閉鎖症、高位・中間位鎖肛）については今回あらたに全国調査を行い、これまでにない貴重な情報を獲得することができた。得られた情報から問題点や今後の方針を十分に議論していく必要がある。

また、レジストリ構築・長期フォローアップ体制の構築などが、これからの大きな課題である。

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(とくにヒルシュスプルング病とその類縁疾患に関して)

分子消化器病 12 (3) : 234-239, 2015

田口智章.

事例PICK UP 顕微鏡的大腸炎

SRL宝函 36 (3) : 36-40, 2015

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 1 (1) : 2-9, 2015

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 12 (1) : 24-31, 2015

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 48 (11) : 1160-1168, 2016

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 244-248, 2016

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 857-907, 2016

吉丸耕一郎、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84, 2017

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 49 (8) : 769-772, 2017

松藤凡、田口智章.

ヒルシスプルング病類縁疾患診療ガイドライン

小児外科 49 (8) : 773-782, 2017

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 79 (6), 2017

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 15-18, 2017

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 113-116, 2017

田口智章、吉丸耕一郎、柳佑典、松浦俊治.

小児外科領域における新規治療の開発-難治性疾患に対する乳歯歯髓肝細胞を用いた新規治療-

第118回日本外科学会定期学術集会 宿題報告61-70, 2018

田口智章、吉丸耕一郎、柳佑典、張 秀英、桐野浩輔、山座孝義.

小児外科領域における乳歯肝細胞を用いた再生医療

周産期医学 48 (7) : 855-862, 2018

松浦俊治、田口智章.

第6章疾患別の栄養法 B: 消化器疾患 短腸症

小児臨床栄養学 改訂第2版 株式会社 診断と治療法 186-188, 2018

松浦俊治、田口智章.

第6章疾患別の栄養法 E: 小腸移植

小児臨床栄養学 改訂第2版 株式会社 診断と治療法 230-233, 2018

吉丸耕一朗、桐野浩輔、柳佑典、河野雄紀、河野淳、入江敬子、高橋良彰

小幡聡、伊崎智子、松浦俊治、山座孝義、田口智章.

小児短腸症候群・小腸機能不全の最前線 2. ヒルシュプスルング病およびその類縁疾患-成因から再生医療まで-

日本外科学会雑誌 119 (6) : 616-622, 2018

田口智章.

「医工連携」によせて

日本外科学会第93回卒後教育セミナー

日本外科学会雑誌 別刷 120 (1) : 132, 2018

文野誠久、宗崎良太、田口智章、田尻達郎.

仙尾部奇形腫術後の身体発育に関する長期予後

小児外科 51 (1) : 86, 2019

田口智章、吉丸耕一朗、小幡 聡.

ヒルシュプスルング病

小児科診療ガイドライン 最新の診療指針

総合医学者 第4章 262-266, 2019

田口智章.

「慢性特発性偽性腸閉塞症」

日本医師会雑誌 148特別号(1) : 234-235, 指定難病ペディア2019

田口智章、小幡 聡、吉丸耕一朗.

特集 境界領域の診療 外科的疾患

Hirschsprung病 類縁疾患を含めて

小児内科51 (10) : 1532-1537, 2019

田口智章、武本淳吉、宗崎良太、木下義晶.

仙尾部奇形腫：手術中に出血が止まらない

小児外科 51 (10) : 1029-1033, 2019

2) 海外

Zhang XY, Yanagi Y, Sheng Z, Nagata K, Nakayama K, Taguchi T.

Regeneration of diaphragm with bio-3D cellular patch.

Biomaterials. 167 (6) : 1-14, 2018

Matsuura T, Yanagi Y, Hayashida M, Takahashi Y, Yoshimaru K, Taguchi T.
The incidence of chylous ascites after liver transplantation and the proposal of a
diagnostic and management protocol.
Journal of Pediatric Surgery. 53 (4) : 671-675, 2018

Kawakubo N, Harada Y, Ishii M, Souzaki R, Kinoshita Y, Tajiri T, Taguchi T, Yonemitsu
Y.
Natural antibody against neuroblastoma of TH-MYCN transgenic mice Does not correlate
with spontaneous regression.
Biochemical and Biophysical Research Communications 503 (3) : 1666-1673, 2018

Ikuse T, Kudo T, Arai K, Fuzii Y, Ida S, Ishii T, Mushiake S, Nagata K, Tamai H, Toki
A, Tomomasa T, Ushijima K, Yanagi T, Yonekura T, Taguchi T, Shimizu T.
Shwachman-Diamond syndrome: Nationwide Survey and Systematic review in Japan.
Pediatrics International 60 : 719-726, 2018

H Inoue, M Ochiai, Y Sakai, K Yasuoka, K Tanaka, M Ichiyama, H Kurata,
J Fujiyoshi, Y Matsushita, S Honjo, K Nonaka, T Taguchi, K Kato, S Ohga, and on behalf
of the Neonatal Research Network of Japan.
Neurodevelopmental Outcomes in Infants With Birth Weight ≤ 500 g at 3 Years of Age.
PEDIATRICS Vol142 (6) :e20174286, 2018

Obata S, Yoshimau K, Kirino K, Izaki T, Ieiri S, Yamataka A, Koshinaga T, Iwai J, Ikeda
H, Matsufuji H, Oda Y, Taguchi T.
Acquired isolated hypoganglionosis as a distinct entity: results from a nationwide
survey.
Pediatric Surgery International 35-2 : 215-220, 2019

Obata S, Ieiri S, Akiyama T, Urushihara N, Kawahara H, Kubota M, Kono M, Nirasawa Y,
Honda S, Nio M, Taguchi T.
Nationwide survey of outcome in patients with extensive aganglionosis in Japan
Pediatric Surgery International 35 : 547-550, 2019

Konishi K, Mizuochi T, Yanagi T, Watanabe Y, Ohkubo K, Ohga S, Maruyama H, Takeuchi I,
Sekine Y, Masuda K, Kikuchi N, Yotsumoto Y, Ohtsuka Y, Tanaka H, Kudo T, Noguchi A,
Fuwa K, Mushiake S, Ida S, Fujishiro J, Yamashita Y, Taguchi T, Yamamoto K.

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

The Journal of Pediatrics. 214 : 151-157, e6. 2019

Fumino S, Tajiri T, Usui N, Tamura M, Sago H, Ono S, Nosaka S, Yoneda A, Souzaki R, Higashi M, Sakai K, Takahashi K, Sugiura T, Taguchi T.

Japanese clinical practice guidelines for sacrococcygeal teratoma, 2017.

Pediatr International. 61 (7) : 672-678, 2019

Taguchi T, Yanagi Y, Yoshimaru K, Zhang X, Matsuura T, Nakayama K, Kobayashi E, Yamaza H, Nonaka K, Ohga S, Yamaza T.

Regenerative medicine using stem cell from human exfoliated deciduous teeth (SHED) : promising new treatment in pediatric surgery

Surg Today. 49 : 316-322, 2019

Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S (編著).

Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders

Springer 2019年5月27日発行

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ュ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. ヒルシュ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

吉丸耕一朗．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，吉丸耕一朗，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

吉丸耕一朗，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．ヒルシユスプルング病研究班．本邦におけるヒルシユ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

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．ヒト脱落乳歯歯髄幹細胞を用いた腸管神経節細胞僅少症に対する腸管神経再生医療．第118回日本外科学会定期学術集会、平成30年4月5日-7日、東京

田口智章．小児外科領域における新規治療の開発-難治性疾患に対する乳歯歯髄肝細胞を用いた新規治療-．第118回日本外科学会定期学術集会、平成30年4月5日-7日、東京

田口智章．小児領域の漢方-小児外科疾患を中心に-．クリニカルカンファレンス、平成30年4月16日、福岡

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．間葉系幹細胞を用いた腸管神経節細胞僅少症に対する新規再生医療の確立 Regenerative therapy for hypoganglionosis using mesenchymal stem cell．第121回日本小児科学会学術集会、平成30年4月20日-22日、福岡

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．ひらけてきた未来と克服すべき課題～歯髄幹細胞を用いたhypoganglionosis に対する新規治療法の確立～．第55回日本小児外科学会学術集会、平成30年5月30日-6月1日、新潟

古澤敬子，伊崎智子，三好きな，宮田潤子，木下義晶，家入里志，田口智章．総排泄腔遺残症に対する当院における膣形成術の検討．第55回日本小児外科学会学術集会、平成30年5月30日-6月1日、新潟

柳佑典，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53年間における先天性心疾患を伴う先天性食道閉鎖症の検討．第55回日本小児外科学会学術集会、平成30年5月30日-6月1日、新潟

田口智章．供覧ビデオ術式：従来のしわを利用した食道閉鎖根治術．第54回日本周産期・

新生児医学会学術集会、平成30年7月8日-10日、東京

宗崎良太、河野淳、宮寄航、吉田聖、武本淳吉、渋井勇一、孝橋賢一、小田義直、田口智章．体幹体表の巨大リンパ管奇形の感染から、敗血症性ショックをきたした1例．第15回日本血管腫血管奇形学術集会、平成30年7月20日-21日、大阪

田口智章．小児再生医療の進歩と小児在宅医療．第43回北九州ブロック医師会全体協議会、平成30年9月12日、北九州

江角元史郎、桐野浩輔、吉丸耕一郎、小幡聡、柳佑典、宗崎良太、宮田潤子、松浦俊治、伊崎智子、田口智章．小児便秘症に対する下剤の長期処方 主要薬剤の処方期間調査結果．第29回日本小児外科QOL研究会、平成30年10月20日、金沢

小幡聡、家入里志、田口智章．粘膜剥去開始位置からみたTAEPTの術後経過についての全国調査結果の検討．PSJM2018/第34回日本小児外科学会秋季シンポジウム、平成30年10月25日-27日、東京

中村睦、江角元史郎、桐野浩輔、吉丸耕一郎、小幡聡、柳佑典、宗崎良太、宮田潤子、松浦俊治、伊崎智子、田口智章．膀胱腸裂に対する回腸膀胱造設術後に難治膀胱皮膚瘻を生じた1症例．PSJM2018/第34回日本小児外科学会秋季シンポジウム、平成30年10月25日-27日、東京

古澤敬子、宮田潤子、小幡聡、江角元史郎、伊崎智子、田口智章．Hirschsprung病術後臀部皮膚トラブルへの漢方治療の可能性．PSJM2018/第34回日本小児外科学会秋季シンポジウム、平成30年10月25日-27日、東京

小幡聡、伊崎智子、入江敬子、宮田潤子、江角元史郎、宗崎良太、松浦俊治、田口智章．当科における高位鎖肛症例の術後排便排尿機能に関する検討．PSJM2018/第34回日本小児外科学会秋季シンポジウム、平成30年10月25日-27日、東京

伊崎智子、宮田潤子、古澤敬子、大森淳子、田口智章、江頭活子、加藤聖子．総排泄腔遺残患者における生殖器合併症．PSJM2018/第34回日本小児外科学会秋季シンポジウム、平成30年10月25日-27日、東京

宗崎良太、吉田聖、武本淳吉、渋井勇一、孝橋賢一、小田義直、田口智章．感染による敗血症性ショックをきたした巨大リンパ管奇形の1例．第60回日本小児血液・がん学会学術集会、平成30年11月14日-16日、京都

大森淳子、宗崎良太、伊崎智子、松浦俊治、江角元史郎、宮田潤子、小幡聡、桐野浩輔、吉丸耕一郎、田口智章. 気管切開を要したリンパ管腫（リンパ管奇形）症例に関する検討. 第60回日本小児血液・がん学会学術集会、平成30年11月14日-16日、京都

田口智章. 小児外科の進歩と傷の残らない手術の開発. 第7回日本小児診療多職種研究会、平成30年11月24日-25日、北九州

宗崎良太、小幡聡、伊崎智子、木下義晶、田口智章. 内視鏡的逆防止術（Deflux）におけるKirschner鋼線を用いた工夫. 第20回NEEDLESCOPIC SURGERY MEETING、平成31年2月2日、鹿児島

江角元史郎、中村睦、河野淳、近藤琢也、柳佑典、小幡聡、松浦俊治、伊崎智子、田口智章. 母の腸洗浄により維持されているCIIP症例. 第49回日本小児消化管機能研究会、平成31年2月16日、大阪

伊崎智子、柳 佑典、江角元史郎、深水倫子、宮田潤子、小幡 聡、入江敬子、田口智章、城戸咲、片山由大、加藤聖子. 産科DICとなった慢性特発性偽性腸閉塞（CIIP）の1例. 第49回日本小児消化管機能研究会、平成31年2月16日、大阪

小幡 聡、伊崎 智子、宮田 潤子、入江 敬子、江角 元史郎、宗崎 良太、松浦 俊治、廣瀬 龍一郎、岩崎 昭憲、田口 智章. 男児中間位・高位鎖肛に対する肛門形成術：当科の手法と術後排便機能についての検討. 第119回日本外科学会定期学術集会、平成31年4月18日-20日、大阪

田口 智章.

Transplantation of Hepatocyte-like cells derived from stem cells from human exfoliated deciduous teeth in alternative of liver transplantation in mice. 第119回日本外科学会定期学術集会、平成31年4月18日-20日、大阪

吉丸耕一郎、山座孝義、梶岡俊一、松浦俊治、小田義直、田口智章.

「歯髄幹細胞を用いたhypoganglionosisに対する新規治療法」～克服すべき課題とひらけてきた未来～. 第61回日本平滑筋学会総会、令和元年8月1日-3日、名古屋

松浦俊治、河野雄紀、内田康幸、高橋良彰、吉丸耕一郎、田口智章.

保険収載後の臨床小腸移植における課題 「腸管不全患者を移植医療で救うために～単独小腸移植の挑戦と限界～. 第55回日本移植学会総会、令和元年10月10日-12日、広島

入江敬子, 小幡聡, 伊崎智子, 宮田潤子, 田口智章.

第76回 直腸肛門奇形研究会【低位鎖肛・薬物療法】「直腸肛門奇形疾患術後患者におけるモビコールの使用経験」. PSJM2019/第35回日本小児外科学会秋季シンポジウム、令和元年10月17日-20日、大阪

伊崎智子, 小幡聡, 宮田潤子, 入江敬子, 田口智章.

第76回 直腸肛門奇形研究会【中間位・高位鎖肛】「鎖肛患児におけるストーマ閉鎖についての検討」. PSJM2019/第35回日本小児外科学会秋季シンポジウム、令和元年10月17日-20日、大阪

福田篤久, 小幡聡, 神保教広, 松岡紀之, 片山保, 河野淳, 宗崎良太, 田口智章.

第39回 日本小児内視鏡外科・手術手技研究会【その他】「若手小児外科医に対する腹腔鏡下噴門形成術シミュレーターを用いたトレーニング効果の検討」. PSJM2019/第35回日本小児外科学会秋季シンポジウム、令和元年10月17日-20日、大阪

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

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. CSPPC, November23-26, Cambodia, 2017

Yoshimaru K. Novel therapy for congenital refractory hypoperistalsis using mesenchymal stem cell. TSPGHAN, December2-3, Taiwan, 2017

Obata S, Souzaki R, Ieiri S, Akiyama T, Urushihara N, Kawahara H, Kubota M, Kono M, Nirasawa Y, Honda S, Nio M, Hashizume M, Taguchi T. The Outcomes of Laparoscopy-assisted Operation for Rectosigmoid Hirschsprung's disease in Japan: Comparison to Non-laparoscopy-assisted Operations. IPEG's 27th Annual Congress for Endosurgery in Children, April11-14, USA, 2018

Souzaki R, Kawakubo N, Miyoshi K, Obata S, Kinoshita Y, Takemoto J, Kohashi K, Oda Y, Taguchi T. The utility of muscle-sparing axillar skin crease incision with thoracoscopic surgery in children. IPEG's 27th Annual Congress for Endosurgery in Children, April11-14, USA, 2018

Taguchi T. Nationwide survey on allied disorders of Hirschsprung's disease in Japan. PAPS 2018, May14-17, Sapporo, 2018

Obata S, Yoshimaru K, Miyoshi K, Esumi G, Miyata J, Izaki T, Taguchi T. Intestinal Neuronal Dysplasia Type B-like Lesion; Possible Finding of Pathological Maturation Process in Immaturity of Ganglia. PAPS 2018, May14-17, Sapporo, 2018

Taguchi T. Hirschsprung's disease, Japanese nation-wide survey. The 40th Anniversary Memorial Lecture, Division of Pediatric surgery, SNUH, May24, Seoul, Korea, 2018

Taguchi T, Yoshimaru K, Kirino K, Esumi G, Izaki T. Novel Therapy for Congenital Isolated Generalized Hypoganglionosis Using Mesenchymal Stem Cell. PCC25, October5-7, Tokyo, 2018

Obata S, Yoshimaru K, Kirino K, Izaki T, Ieiri S, Yamataka A, Koshinaga S, Iwai J, Ikeda H, Taguchi T. Acquired Hypoganglionosis as a Distinct Entity: Results from a Nationwide Survey. PCC25, October5-7, Tokyo, 2018

Taguchi T. Therapeutic Innovation using Stem Cell for Intractable Pediatric Surgical Disease. PCC25, October5-7, Tokyo, 2018

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 Complications in a Single Institution Experiences. PCC25, October5-7, Tokyo, 2018

Taguchi T, Yoshimaru K, Kirino K, Esumi G, Izaki T. Management of Hypoganglionosis. ISPSR2018, October12-14, Taormina,Italy, 2018

Taguchi T, Obata S, Takashi A. Urushihara N, Kawahara H, Kubota M, Kono M, Nirasawa Y, Honda S, Nio M, Ieiri S. Hirschsprung's disease-related Short Bowel Syndrome-High Mortality Rate from a Nationwide Survey Result in Japan. AAPS2018, November29-December3, 2018

Taguchi T. WORKSHOP (INTESTINAL FAILURE)
Allied Functional Bowel Disorders Simulating Hirschsprung's Disease. ISPSR2019, September6-8, Fukuoka, 2019

Takahashi Y, Yamaza T, Yuniartha R, Kirino K, Yoshimaru K, Matsuura T, Taguchi T. THERAPEUTIC POTENTIAL OF SPHEROIDS OF STEM CELLS FROM HUMAN EXFOLIATED DECIDUOUS TEETH (SHED) TO CHRONIC LIVER FIBROSIS AND HEMOPHILIA A. ISPSR2019, September6-8, Fukuoka, 2019

Izaki T, Kondo T, Furuno W, Kono J, Taguchi T. 一般口演 Esophageal atresia with right aortic arch. CSPS2019, November15, Phnom Penh, Cambodia, 2019

Matsuura T, Yoshimaru K, Yamaza T, Kajioka S, Takahashi Y, Yanagi Y, Taguchi T. Stem cell therapy and future treatment for congenital refractory hypoperistalsis SIPS2019, December4, Seoul, Korea, 2019

Matsuura T, Taguchi T
Allied Functional Bowel Disorders Simulating Hirschsprung's Disease
SIPS2019, December4, Seoul, Korea, 2019

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（難治性疾患政策研究事業）

総合分担研究報告書

ヒルシュスプルング病類縁疾患

研究分担者	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 聖路加国際病院 統括副院長
	武藤 充	鹿児島大学市立病院 総合周産期母子医療センター 新生児内科 医長 鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系 小児外科学分野 講師
	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府立母子保健総合医療センター 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 小児外科学、消化管免疫学 医長
	小幡 聡	九州大学 大学病院 小児外科 助教
	吉丸 耕一朗	九州大学 大学院医学研究院 小児外科 講師

【研究要旨】

ヒルシュスプルング病類縁疾患は、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。しかし現状では、これら疾患の原因は不明で、根治的な治療法は確立していない。

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かった。我々は、平成28年度に、ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドラインを策定した。29年度、30年度、31年度を通し、本診療ガイドラインの公開・普及にむけて作業を行った。主たる学会での承認を経て、ホームページ上で公開し、広く情報開示を国内にむけて実践した。また、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ホームページ上に公開すると同時にガイドライン要約の英文をPediatric Internationalに投稿した。

A．研究目的

ヒルシュスプルング病類縁疾患は、1) 類義語が多く存在し整理されていない、2) 定義、分類、診断基準、重症度、治療方針、予後などに関するコンセンサスがな、3) 希少疾患であり、1施設当たりの症例数が少ない、

4) 多施設共同研究による実態調査が必要な疾患群であった。本研究では、ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドラインの策定後、その公開・普及を通じて、これらの問題点の解決を図ると同時に、広く疾患概念のコンセンサスを得ることを目的とした。また、全国調査症例の

詳細解析、追跡調査を行い、重症例の抽出、長期フォロー体制の確立に向けた活動を行うことを旨とした。

B．研究方法

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。平成28年度にH病類縁疾患診療ガイドラインを作成した。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。同時に、前回全国調査症例から成人期への移行症例、重症例の抽出を行うことで、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。

策定した診療ガイドライン（平成28年1月）の実用版を編集し、臨床応用を促進する。

また、実用版診療ガイドライン英訳作業を行い、国際誌へ掲載する。診療ガイドラインは書籍として出版し、情報の普及に努める。

（倫理面への配慮）

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

平成29年度は、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。また、H病類縁

疾患の英語表記を“ Allied disorders of Hirschsprung's disease ”と定め、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。また、実用版ガイドラインの要約を日本発の情報としてPediatrics International誌へ投稿し、掲載された。

平成30年度、31年度は学会誌、学術集会において研究成果を発表し普及に努めた。

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（新版）、Clinical practice guideline for Allied Hirschsprung's diseases _Practical version <http://www.med.kyushu-u.ac.jp/pedsurg/public/HDADguideline> を平成30年1月に補完した。また、ガイドライン策定時に作成したエビデンステーブルの情報も併せて5月に掲載した。ガイドラインを、関連学会（日本外科学会、日本小児外科学会、日本周産期・新生児医学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本神経消化器病学会）の学会ホームページにリンク掲載し、Web公開を行った。また、国立成育医療研究センター、昭和大学小児外科等の研究協力施設のホームページにリンク掲載を行った。12月10日には、MEDICALVIEW社より「ヒルシュスプルング病類縁疾患 診療ガイドライン」監修 ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン作成グループ を刊行した。

平成31年1月22日にMindsガイドラインライブラリー (<https://minds.jcqhc.or.jp/n/med/4/med0352/G0001048>) にヒルシュスプルング病類縁疾患ガイドライン詳細版、実用版（新

版)、エビデンステーブルの掲載が行われた。5月16日に Springer Nature Singapore Pte Ltd. 社より Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment . Editors: Taguchi, Tomoaki, Matsufuji, Hiroshi, Ieiri, Satoshi を刊行した。2012年の全国調査の回収結果を再度集計し、ヒルシュ類縁疾患7疾患について204症例の情報を整理し、レジストリ体制構築の準備作業を行った。指定難病の3疾患に限ると、現在136例の症例が国内に存在していることを改めて把握した。

D . 考察

ヒルシュスプルング病類縁疾患の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。これまで、少ないエビデンスを集積し、現時点でのガイドラインを策定したが、未だ不明な点が多く残されている。今後、診断法と治療方法を開発するためのエビデンス創出を行ってゆく必要があると考えている。また、各疾患の長期予後把握するには、全国調査、多施設における共同研究が必要不可欠であると考えている。希少疾患ゆえにエビデンス創出の工夫を要し、ガイドラインの改定に向けては長期生存例のフォロー情報長期フォローへ向けた診療指針の考案が新たな柱となると思われる。指定難病登録データを利用した重症例の解析、成人期移行症例の動向把握、解析から新たなエビデンスが創出できるのではないかと考える。薬物療法、栄養療法、外科治療、小腸移植の適応と成績等のレビューも併せて研究を継続してゆきたい。

E . 結論

診療ガイドラインの学会承認、ホームページでの公開、英文化した情報の国際発信等を積

極的に行い、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) Obata S, Yoshimaru K, Kirino K, Izaki T, Ieiri S, Yamataka A, Koshinaga T, Iwai J, Ikeda H, Matsufuji H, Oda Y, Taguchi T.

Acquired isolated hypoganglionosis as a distinct entity: results from a nationwide survey.

Pediatr Surg Int. 2019 Feb;35(2):215-220. doi: 10.1007/s00383-018-4398-y.

- 2) Muto M, Matsufuji H, Taguchi T, Tomomasa T, Nio M, Tamai H, Tamura M, Sago H, Toki A, Nosaka S, Kuroda T, Yoshida M, Nakajima A, Kobayashi H, Sou H, Masumoto K, Watanabe Y, Kanamori Y, Hamada Y, Yamataka A, Shimojima N, Kubota A, Ushijima K, Haruma K, Fukudo S, Araki Y, Kudo T, Obata S, Sumita W, Watanabe T, Fukahori S, Fujii Y, Yamada Y, Jimbo K, Kawai F, Fukuoka T, Onuma S, Morizane T, Ieiri S, Esumi G, Jimbo T, Yamasaki T.

Japanese clinical practice guidelines for allied disorders of

Hirschsprung's disease, 2017.

Pediatr Int. 2018 May;60(5):400-410. doi: 10.1111/ped.13559.

- 3) Hashizume N, Yagi M, Ushijima K, Seki Y, Fukahori S, Muto M, Matsufuji H, Taguchi T.

Pharmacotherapy for pediatric chronic intestinal pseudo-obstruction:

- Nationwide survey in Japan.
Pediatr Int. 2017 Apr;59(4):467-472.
doi: 10.1111/ped.13201.
- 4) 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 J Surg. 2017 Jan;40(1):29-34.
doi: 10.1016/j.asjsur.2015.04.004.
- 5) Ohkubo H, Fuyuki A, Arimoto J, Higurashi T, Nonaka T, Inoh Y, Iida H, Inamori M, Kaneda T, Nakajima A.
Efficacy of percutaneous endoscopic gastro-jejunostomy (PEG-J) decompression therapy for patients with chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO).
Neurogastroenterol Motil. 2017 Dec;29(12). doi: 10.1111/nmo.13127.
- 6) 曹 英樹 在宅静脈栄養と諸問題：【在宅栄養療法の最前線】栄養療法の基本と進歩 診断と治療 107(1) 23-31, 2019.
- 7) 曹 英樹 輸液療法の種類と原則 小児外科 51(11) 1068-1071, 2019.
- 8) 児玉 浩、浅桐公男、恵谷ゆり、小山洋、曹 英樹、位田 忍、田中芳明、高柳正樹、船越政史、吉田宗弘 セレン欠乏症の診療指針2018
日臨床栄養会誌 40(4) 239-283, 2018.
- 9) 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(8): 773-782, 2017.

書籍

- 1) Taguchi T
Vascular Abnormality and Ischemic Theory.
"Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders: Status Quo and Future Prospects of Treatment."
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S, editors.
Singapore, Springer Nature. P33-36, 2019.
- 2) Yoshimaru K
Rectal Biopsy.
"Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders: Status Quo and Future Prospects of Treatment."
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S, editors.
Singapore, Springer Nature. P75-84, 2019.
- 3) Kanamori Y
Surgical Management of Total Colonic Aganglionosis and Extensive Aganglionosis.
"Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders: Status Quo and Future Prospects of Treatment."
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S, editors.
Singapore, Springer Nature. P163-166, 2019.
- 4) Matsufuji H
History of Allied Hirschsprung's Disease.
"Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders: Status Quo and

- Future Prospects of Treatment.
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S,
editors.
Singapore, Springer Nature. P217-220,
2019.
- 5) Kirino K, Yoshimatsu K
Genetic Aspect of Allied Disorders of
Hirschsprung's Disease.
"Hirschsprung's Disease and the
Allied Disorders: Status Quo and
Future Prospects of Treatment.
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S,
editors.
Singapore, Springer Nature. P231-234,
2019.
- 6) Ieiri S, Taguchi T
Immaturity of Ganglia.
"Hirschsprung's Disease and the
Allied Disorders: Status Quo and
Future Prospects of Treatment.
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S,
editors.
Singapore, Springer Nature. P235-238,
2019.
- 7) Watanabe Y
Congenital Generalized
Hypoganglionosis: Clinical Aspect.
"Hirschsprung's Disease and the
Allied Disorders: Status Quo and
Future Prospects of Treatment.
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S,
editors.
Singapore, Springer Nature. P239-242,
2019.
- 8) Obata S, Kirino K, Taguchi T
Isolated Hypoganglionosis, Acquired.
"Hirschsprung's Disease and the
Allied Disorders: Status Quo and
Future Prospects of Treatment.
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S,
editors.
Singapore, Springer Nature. P243-248,
2019.
- 9) Ishida FA, Kobayashi H
Intestinal Neuronal Dysplasia (IND).
"Hirschsprung's Disease and the
Allied Disorders: Status Quo and
Future Prospects of Treatment.
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S,
editors.
Singapore, Springer Nature. P249-254,
2019.
- 10) Soh H
Megacystis microcolon intestinal
hypoperistalsis syndrome.
"Hirschsprung's Disease and the
Allied Disorders: Status Quo and
Future Prospects of Treatment.
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S,
editors.
Singapore, Springer Nature. p255-259,
2019.
- 11) Ueno S
Internal Anal Sphincter Achalasia
(IASA).
"Hirschsprung's Disease and the
Allied Disorders: Status Quo and
Future Prospects of Treatment.
Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S,
editors.
Singapore, Springer Nature. P261-268,
2019.
- 12) Muto M
Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-

- Obstruction (CIIP).
 "Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders: Status Quo and Future Prospects of Treatment.
 Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S, editors.
 Singapore, Springer Nature. P269-278, 2019.
- 13) Takahashi Y, Hamada Y, Taguchi T
 Segmental Dilatation of the Intestine.
 "Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders: Status Quo and Future Prospects of Treatment.
 Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S, editors.
 Singapore, Springer Nature. P277-282, 2019.
- 14) The Future Consideration in Allied Disorders of Hirschsprung's Disease.
 "Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders: Status Quo and Future Prospects of Treatment.
 Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S, editors.
 Singapore, Springer Nature. P283-286, 2019.
- 15) Soh H
 Health-Care Transition for Patients with Allied Disorders of Hirschsprung's Disease.
 "Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders: Status Quo and Future Prospects of Treatment.
 Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S, editors.
 Singapore, Springer Nature. p291-292, 2019.
- 16) 曹 英樹 ヒルシュスプルング病 最新新生児外科学
 窪田昭男、奥山宏臣編，東京，ばーそん書房 p186-192 Book, 2019年2月20日発行
2. 学会発表
- 1) 曹 英樹 小児外科における栄養管理の重要性 ～微量栄養素を中心に～ 日本小児外科学会秋季シンポジウム(35) /小児集中治療ワークショップ (27)/PSJM (Pediatric Surgery Joint Meeting) 2019 大阪
- 2) 武藤 充、松藤 凡、田口智章、他 . PD28-03 ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン完成に寄せて . 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 . 第79回日本臨床外科学会総会 2017年11月25日 東京
- 3) 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
- 4) 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 なし

ヒルシュスプルング病

研究分担者 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 九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野 助教

【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い、ガイドライン推奨文を作成した。

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。
- 6) システムティックレビューをもとにガイドライン推奨文を作成する

(倫理面への配慮)

全国調査の実施にあたっては九州大学大学院医学研究院の倫理審査の承認を得て、また日本小児外科学会学術先進検討委員会の許可を得た後に行った。調査票は匿名化

して個人情報保護に配慮し、集積されたデータは九州大学に一元管理保管した。

C．研究結果

1) 報告施設数

今回の調査では、156施設中147施設（94.2%）に回答をいただき、総計1087例を集計した。期から期の総症例数は4939例であった。

2) 頻度，出生体重，男女比

今回集計した1087例を5年間の本邦の新生児出生数で除すると、発生率は4895出生に1例となり、期の4697出生に1例に比べるとやや少ないものの、期の5544出生に1例、期の5343出生に1例と比較して、増加傾向にあることが分かった（表1）。出生体重は大部分が2500g以上の成熟児であるが、経年的にみると2500g未満の低出生体重児が1期5.5%、期6.5%、期10.4%、期13.7%と次第に増加してきており、期は期の2倍以上となっている。男女比は期が3.0:1、期が3.4:1、期が3.0:1、期2.9:1と男児に多く、この比率に経年的な変化はなかった（表1）。

3) 家族発生

家族歴を有する頻度は期、期、期、期でそれぞれ3.0%、2.8%、6.0%、7.1%とこれも経年的にその比率は増加しており、期では期の2倍以上となっていた（表1）。

4) 合併奇形

合併奇形の頻度は期の11.1%、期の16.3%、期21.2%と増加する傾向にあったが期では18.9%とやや期に減少していた。

5) 無神経節腸管の範囲

無神経節腸管の範囲による病型分類で見ると、期では直腸下部（腹膜翻転部以下）が11.1%，S状結腸までが63.1%で、いわゆる short segment が74.2%を占めていた。この直腸下部とS状結腸までの病変部の比率は期～期までの比率と大きく異なっており、それまで25%前後であった直腸下部が11.1%と半分以下に減少し、51～53%前後であったS状結腸までの病変部が63.1%と増加する結果となっている。これは手術アプローチの変化が病変範囲の判断に影響している可能性がある。Long segment は25.8%で、うち全結腸型が7.9%，回腸終末部より口側30cm以上に及ぶextensive typeが3.1%であった、Long segment に関しては期も期～期とほぼ同様の結果であった(図1)。

6) 診断時期と診断法

診断時期は、1ヶ月未満の新生児期に診断されたものは期、期、期、期でそれぞれ48.7%、53.4%、40.1%、38.8%、4カ月まで診断されたものが期、期、期、期でそれぞれ72.1%、76.0%、70.2%、72.5%、1歳までに診断されたものは期、期、期、期それぞれ83.4%、87.3%、95.3%、88.4%という結果であり、4期を通してあまり大きな変化は認めなかった(表2)。3大検査法である注腸造影、直腸肛門内圧測定、直腸粘膜生検標本のアセチルコリンエステラーゼ染色(以下AchE染色)の施行率は、期では、それぞれ99.2%、45.8%、81.8%で、注腸造影は期ではほぼ全例近くに施行されているが、内圧測定は期～期と比較して減少していた。AchE染色は期28.7%、期62.1%、期は74.8%、期

81.8%と経年的に増加していた。期から行われるようになった遺伝子検査は期でも期とおなじ2.1%に施行されていた(表3)。

7) 術前腸炎

術前腸炎は本症の最も重篤な合併症であるが、発生頻度は期29.2%、期29.1%、期17.3%、期17.6%と期から期で著明に減少したものの、期と期ではほとんど変わらないという結果であった。術前腸炎合併例の死亡率は期6.5%、期4.9%、期0.7%、期0.3%と期から期で著明に改善し、さらに期でも減少しており、術前管理の向上をうかがわせる(表4)。

8) 人工肛門施行の有無

人工肛門造設率は期68.7%、期59.3%、期35.2%、期24.4%経年的に減少しており、この一期的手術が増加には新生児期の手術の増加と手術時期の低年齢化が関与していると考えられる。

9) 根治手術術式の変遷

期における根治術式はTAEPT 49.6%、Z型吻合術が8.3%と期に比較してTAEPTの割合が大幅に増加すると共に、Z型吻合術の比率が20%減少するという結果となった。以下、TAEPT以外のSoave法およびその変法23.5%、Z型吻合以外のDuhamel法およびその変法8.5%、Swenson法およびその変法4.8%、活約筋切開切除0.1%であった(図2-1)。Soave法およびその変法、Swenson法およびその変法は期に比較して増加していたが、Z型吻合以外のDuhamel法およびその変法は期と比較してやや減少していた。またDuhamel法、Soave法、Swenson法の系統に大きく分類すると図2-2のようになり、Soave法は

47.4% から 73.1%に増加, Duhamel 系の術式が 期に比較して 45.8% から 17.5%に減少していた。これは 期では TAEPT の割合が大幅に増加し、Z型吻合術が減少したことによるものと考えられる。腹腔鏡の使用は 期、 期ではみられなかったが、 期では全体の 29.7%、 期では 46.9%が腹腔鏡を使用していた。根治術時の平均日齢は 16 歳未満の症例に限ると 期 564.8 日, 期 464.7 日, 期 368.1 日、 期 324.3 日と一期的根治術の増加とともに低年齢化していた。

10) 予後

期の死亡率は 2.4% で 期の 7.1% , 期の 4.9%、 期の 3.0%に比べて経年的に減少した。死亡率は表に示すように、全結腸型は 期 30.4% , 期 8.0% , 期 7.1%、 期 4.2%と改善が著しいが、小腸型では 期 53.6% , 期 33.3% , 期 35.5%、 期 25.0%と 期から 期で改善傾向にあるものの依然として高い死亡率である(表 5)。

11) ヒルシュスプルング病短腸症候群

小腸型で無神経節腸管の範囲がトライツ靭帯から 75 cmより口側に及ぶいわゆる短腸症候群となった症例に関して 期の症例を検討した 7)。 期において短腸症候群となった症例は 11 例で全体の 0.9%であった。発生率としては 456,412 出生に 1 例であり、男女比は 2.7 : 1、家族発生は 18.2%と全体の 期全体の 7.1%と比較して高く、合併奇形も 27.3%と 期全体の 18.9%より高い結果であった(表 6)。11 例に関して詳細に検討してみると、全例に空腸瘻が造設され、うち 7 例に 2 期手術が施行され、その内訳は上行結腸パッチ : 4 例、Duhamel : 1 例、Ziegler's procedure : 1 例、Serial

transverse enteroplasty (STEP) : 1 例という結果であった。4 例には 2 期目の手術は施行されていなかった。予後に関しては 11 例中 7 例 (63.6%) が生存しており、その内訳は 2 期手術が施行されたものが 6 例、施行されず空腸瘻で管理されているのが 1 例であった。死亡症例は 4 例で、内訳は 2 期手術が施行されたものが 1 例、施行されず空腸瘻のみのものが 3 例で、死因は敗血症と肝不全であった (図 3)。死亡症例の 4 例全例が無神経節腸管の範囲がトライツ靭帯より口側 30 cm以内に及ぶ症例であり、本症短腸症候群でも最重症に相当すると考えられた (図 4)。

12) T A E P Tにおける粘膜抜去部位

期では TAEPT による根治手術が 49.6%と約半数の症例に行なわれていたが、粘膜抜去部位の開始部位は施設により異なっている。 期の調査項目に粘膜抜去部位の開始部位を追加して短期合併症を検証した 8)。1087 例中必要な手術項目の記載の確認が可能であった 338 例の T A E P T 症例を対象とした。さらに粘膜抜去部位の開始部位の不明な 11 例を除外した 327 例を粘膜抜去部位の開始部位が歯状線から 5 mm 以上口側の 155 例を A 群、5 mm 未満の 172 例を B 群とした。術後 1 ヶ月時点での短期合併症を両群で比較した。腸炎 (8.4% vs.7.6%, $p=0.84$) , 腸閉塞 (1.3% vs.3.5%, $p=0.29$) , 肛門狭窄 (5.8% vs.2.3%, $p=0.16$)、失禁 (3.9% vs.2.9%, $p=0.76$)、便秘 (3.2% vs.1.7%, $p=0.48$)、汚染 (0.6% vs.0.6%, $p=1.00$) と有意差を認めなかったが、直腸粘膜脱は A 群にはなかったが B 群のみに 7 例 (4.1%) と有意差をもって認めていた。

13) T A E P Tを含むSoave術後の長期排便機能

鹿児島大学では本症に対して従来は回復のSoave-伝田法を行っていたが、1990年代後半より経肛門手術に変更した。その際に粘膜抜去の開始部位や筋筒切開の方法は変更せずに手術アプローチのみの変更とした。Soave術後の長期的な排便機能に対してアプローチの違いが影響を与えるかどうかに関して検討を加えた9)。期間は1984年から2015年でその間の110例の本症を対象とした。男女比は86:24であった。1984年~1998年まで行われたSoave-伝田法72例中に詳細の判明した70例をSD群、1998年以降の経肛門手術が行われた38例中詳細の判明している37例をTA群とした。無神経節腸管の範囲に関してはSD群(S状結腸以下:57、左右結腸:12、全結腸:2、不明1例)でTA群(S状結腸以下:30、左右結腸:7、全結腸:1例)と両群合わせてS状結腸以下で79.1%を占めていた。手術成績を比較すると手術時日齢はSD群 404.7 ± 826.7 vs. TA群: 159.0 ± 252.1 ($p < 0.05$)、手術時体重はSD群 7624.9 ± 4375.4 vs. TA群: 5751.7 ± 1826.8 ($p < 0.05$)、出血量はSD群 13.5 ± 9.8 vs. TA群: 4.5 ± 4.1 ($p < 0.05$)、在院日数はSD群 24.0 ± 8.3 vs. TA群: 17.8 ± 7.2 ($p < 0.05$)、手術時間はSD群: 225.8 ± 107.0 vs. TA群: 265.9 ± 108.4 ($p = 0.07$)という結果であった(表8)。合併症全体ではSD群:36(52.2%) vs. TA群:7(18.9%) ($p = 0.01$)とTA群で有意に低い結果となった。術後長期的な排便機能に関しては、3才時、5才時、7才時、9才時、11才時の排便機能直腸肛門奇形研究会の排便

スコアを用いて評価した。排便回数、汚染に関しては各年齢で両群間に有意差を認めなかったが、便秘に関してはTA群がSD群に比して9歳の時点で排便回数が少なく、失禁に関してはTA群がSD群に比して3歳、9歳、11歳の時点で有意に低い結果となった(図5)。総合スコアでは両群間に有意差を認めなかった。

14) CQ案とSCOPR、及び診断アルゴリズムを作成(図5)

15) システマティックレビューをもとにしたガイドライン推奨文を作成

CQ1: 診断はどのようになされるか?

推奨: 腹部膨満、嘔吐、便秘などの腸閉塞症状を呈し、器質的な異常を認めない場合には消化管造影検査を行う。Caliber changeが認められた場合には、直腸粘膜生検もしくは消化管全層生検を行うことを推奨する。

推奨の強さ: 1 エビデンス: B

CQ2: 腸炎に薬物療法は推奨できるか?

推奨: ヒルシユスプルング病に対する術前の薬物治療として、現時点で推奨できる薬物はない。術後排便機能の改善を目的として漢方薬(大建中湯)、プロバイオティクスの有効性が報告されているが、現時点で推奨できる十分なエビデンスはない。

推奨の強さ: 2 エビデンス: D

CQ3-1: チューブ減圧療法は有用か?

推奨: ヒルシユスプルング病に対して病型に応じてチューブ(経肛門的)留置による減圧が有効な例があり、症例ごとに検討されることが提案される。

推奨の強さ: 2 エビデンス: C

CQ3-2：ストーマ造設は有用か？

推奨：ヒルシュスプルング病に対するストーマ造設は病型によって有効な例があり、症例ごとに検討されることが提案される

推奨の強さ：2 エビデンス：C

CQ3-3：洗腸は有用か？

推奨：ヒルシュスプルング病に対する洗腸は病型によって有効な例があり、症例ごとに検討されることが提案される

推奨の強さ：2 エビデンス：C

CQ4：栄養療法は推奨できるか？

推奨：ヒルシュスプルング病に対する栄養療法として経腸栄養療法と静脈栄養療法を実施することを推奨する。

推奨の強さ：1 エビデンス：B

CQ5-1：術式はSwenson, Soave, Duhamelのいずれがよいか？

推奨：ヒルシュスプルング病にたいして無神経節腸管の外科的切除は機能的腸閉塞症状を改善するので行うことを推奨する。

Duhamel法：Duhamel法でのヒルシュスプルング病根治術は、全結腸型を含むすべての病型に適応となる

Swenson法：Swenson法でのヒルシュスプルング病根治術は、人工肛門の有無に関係なく、無神経節腸管の範囲が全結腸に及ぶ症例までが手術適応となる。

Soave法：Soave法でのヒルシュスプルング病根治術は、アプローチの違いから経肛門法と prolapsing techniqueによる肛門外法の2法が報告されている。

全結腸型を含むすべての病型に手術適応となる。大部分の症例で手術は一期的に施行されており、小腸病変が15cm以内の症例では一期的根治術が可能であるとされている。ただし、開腹法や経肛門的では、無神経節腸管の範囲が直腸から横行結腸にとどまる症例で比較検討されている。

推奨の強さ：1 エビデンス：A

CQ5-2：経肛門手術は有用か？

推奨：ヒルシュスプルング病に対して無神経節腸管の外科的切除は機能的腸閉塞症状を改善するので行うことを推奨する。経肛門手術が有効な例があり症例によって検討されることが提案される。

推奨の強さ：1 エビデンス：B

CQ5-3：内視鏡外科手術は有用か？

推奨：ヒルシュスプルング病に対してどの術式を用いても無神経節腸管が全結腸型に至るまでの病型で内視鏡外科手術（腹腔鏡手術）の適応となる。合併症ならびに術後排便機能は、開腹手術と同程度か良好である。

推奨の強さ：1 エビデンス：C

CQ6：小腸移植は有用か？

推奨：ヒルシュスプルング病に対する小腸移植は、特に小腸型に症例において、自己腸管の最大利用、腸管リハビリテーションによっても静脈栄養（Parenteral Nutrition: PN）からの離脱が困難で、中心静脈アクセスの欠乏が進行している症例や敗血症を繰り返しているような症例、肝障害の進行している症例などに有

用である可能性があるので行うことを提案する

推奨の強さ：2 エビデンス：D

CQ7：長期的な予後は？

推奨：ヒルシュスプルング病（長域型以下）に対して適切な外科治療が行われれば、生命予後、機能予後は良好である。全結腸型以上の症例においては、長期に栄養管理、腸瘻管理などが必要なことがある。

エビデンス：B

CQ8-1：最適な手術時期はいつか？

推奨：経肛門手術を含むSoave法においては新生児期からの手術が可能である。Swenson法においても新生児期からの手術報告はあるが、その報告例は少ない。Duhamel法ではこれら2つの術式と異なり、新生児期に手術を施行した報告は少なく、生後3～5ヵ月児に手術を施行することが多い。したがって、術式により適切な手術時期は異なる。

推奨の強さ：2 エビデンス：D

CQ8-2：新生児期の根治術は有用か？

推奨：経肛門手術を含むSoave法においては新生児期からの手術が可能であるが、新生児期以降に行った場合と比較して、術後成績は同等である。

推奨の強さ：2 エビデンス：C

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。全国調査の結果とシステマティックレビューの結果を比較すると、国内での診療と海外での診療の主に診断方法や治療時期に関して乖離が生じている部分が認められた。

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である。

ガイドラインの承認により国内H病に対する治療の標準化が今後すすむと考えられる。

F．研究発表

1. 論文発表

1) Shimojima N, Kobayashi M, Kamba S,

- Harada A, Hirobe S, **leiri S**, Kuroda T, Sumiyama K: Visualization of the human enteric nervous system by confocal laser endomicroscopy in Hirschsprung's disease: an alternative to intraoperative histopathological diagnosis? Neurogastroenterology and motility, 2020, in press
- 2) **leiri S**, Murakami M, Baba T, Harumatsu T, Yamada K: Technical tips concerning laparoscopic hepaticojejunostomy for choledochal cyst in children with a focus on secure anastomosis for small hepatic ducts , Special Issue on "Paediatric Minimally Invasive Surgery , Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery, 4:20, 8 February. 2019
- 3) Obata S, Yoshimaru K, Kirino K, Izaki T, **leiri S**, Yamataka A, Koshinaga T, Iwai J, Ikeda H, Matsufuji H, Oda Y, Taguchi T: Acquired isolated hypoganglionosis as a distinct entity: results from a nationwide survey , Pediatric Surgery International, 35(2):215-220, 2019
- 4) Moriguchi T, Machigashira S, Sugita K, Kawano M, Yano K, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Kawano T, Nakame K, Mukai M, Kaji T, **leiri S**: A randomized trial to compare the conventional three-port laparoscopic appendectomy procedure to single incision and one puncture procedure that was safe and feasible, even for surgeons in training. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. 29(3):392-395, 2019
- 5) Harumatsu T, Uchida G, Kato M, Tomita H, Ishioka S, Shimotakahara A, Shimojima N, **leiri S**, Hirobe S: The Effectiveness of Transoral Marsupialization for Lingual Thyroglossal Duct Cysts- Twelve Successfully Treated Cases at a Single Institution - , Journal of Pediatric Surgery, 54(4):766-770, 2019
- 6) Masuya R, Muraji T, Ohtani H, Mukai M, Onishi S, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Kawano T, Machigashira S, Nakame K, Kaji T, **leiri S** : Morphometrical analyses on narrowing of portal veins and thickening of hepatic arteries in the liver of biliary atresia , Pediatric Surgery International, 35(5):529-537, 2019
- 7) Baba T, Mukai M, Masuya R, Kawano M, Yano K, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Kawano T, Machigashira S, Nakame K, Kaji T, **leiri S** : The postoperative health-related quality of life of choledochal cyst patients who reach 18 years of age or older - Complications would affect mental health-. Pediatric Surgery International, 35(5):539-54, 2019
- 8) Shiroshita H, Inomata M, Bandoh T, Uchida H, Akira S, Hashizume M, Yamaguchi S, Eguchi S, Wada N, Takiguchi S, **leiri S**, Endo S, Iwasaki M, Tamaki Y, Tabata M, Kanayama H, Mimata H, Hasegawa T, Onishi K,

- Yanaga K, Morikawa T, Terachi T, Matsumoto S, Yamashita Y, Kitano S, Watanabe M: Endoscopic surgery in Japan: The 13th national survey (2014-2015) by the Japan Society for Endoscopic Surgery, *Asian Journal of Endoscopic Surgery*, 12(1):7-18, 2019
- 9) Kubota M, Osuga Y, Kato K, Ishikura K, Kaneko K, Akazawa K, Yonekura T, Tazuke Y, **leiri S**, Fujino A, Ueno S, Hayashi Y, Yoshino K, Yanai T, Iwai J, Yamaguchi T, Amae S, Yamazaki Y, Sugita Y, Kohno M, Kanamori Y, Bitoh Y, Shinkai M, Ohno Y, Kinoshita Y . Treatment guidelines for persistent cloaca, cloacal exstrophy, and Mayer-Rokitansky-Küster-Häuser syndrome for the proper transitional care of patients , *Surgery Today*, 49 :985-1002, 2019
- 10) Fujii T, Chiba Y, Nakayama-Imahjic H, Onishi S, Tanaka A, Katami H, Kaji T, **leiri S**, Miki R, Ueno M, Kuwahara T, Shimono R: Partially hydrolyzed guar gum alleviates small intestinal mucosal damage after massive small bowel resection along with changes in the intestinal microbiota. *Journal of Pediatric Surgery*, 54(12):2514-2519, 2019
- 11) Obata S, **leiri S**, Akiyama T, Urushihara N , Kawahara H, Kubota M, Kono M, Nirasawa Y, Honda S, Nio M, Taguchi T: Nationwide survey of outcome in patients with extensive aganglionosis in Japan. *Pediatric Surgery International*, 35:547-550, 2019
- 12) Obata S, **leiri S**, Akiyama T, Urushihara N , Kawahara H, Kubota M, Kono M, Nirasawa Y, Honda S, Nio M, Taguchi T: The Outcomes of Transanal Endorectal Pull-through for Hirschsprung's Disease According to the Mucosectomy-commencing Points -A Study Based on the Results of a Nationwide Survey. *Journal of Pediatric Surgery*, 54(12):2546-2549, 2019
- 13) Sugita K, Kawano K, Mukai M, Muraji T, Onishi S, Moriguchi T, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Machigashira S, Nakame K, Kaji T, **leiri S**: An analysis of the risk of ovarian torsion in 49 consecutive pediatric patients treated at a single institution , *World Journal of Pediatric Surgery*, 2:e000009. 2019
- 14) Onish S, Ikee T, Murakami M, Yano K, Harumatsu T, Baba T, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Machigashira S, Nakame K, Mukai M, Kaji T, **leiri S** : A Comparison of the Effectiveness between Three Different Endoscopic Surgical Skill Training Programs for Medical Students Using the Infant Laparoscopic Fundoplication Simulator: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, 29(10):1252-1258, 2019
- 15) Yamada K Murakami M, Yano K, Baba T, Harumatsu T, Onishi S, Yamada W, Masuya R, Machigashira S, Nakame K,

- Mukai, Kaji T, **leiri S** : Impact and characteristics of forceps manipulation of 3D in laparoscopic hepaticojejunostomy mimicking disease specific simulator Comparison with expert to trainee , Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques, 29(10):1378-1382, 2019
- 16) Yamada K, Murakami M, Yano K, Baba T, Harumatsu T, Onishi S, Yamada W, Masuya R, Machigashira S, Nakame K, Mukai M, Kaji T, **leiri S** : Impact and characteristics of two- and three-dimensional forceps manipulation using laparoscopic hepaticojejunostomy mimicking a disease-specific simulator: A comparison of pediatric surgeons with gastrointestinal surgeons , Pediatric Surgery International, 35(10):1051-1057, 2019
- 17) Harumatsu T, Murakami M, Yano K, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Kawano T, Machigashira S, Nakame K, Mukai M, Kaji T, **leiri S** : The change over time in the postoperative bowel function in male anorectal malformation patients who underwent sacroperineal anorectoplasty and sacroabdominoperineal anorectoplasty. Pediatric Surgery International, (10):1109-1114, 2019
- 18) Kawamura K, Seno H, Kobayashi Y, **leiri S**, Hashizume M, Fujie MG: Effect on mechanical design optimization using human-in-the-loop simulator for developing surgical robot of pediatric surgery , Applied Sciences, 9(19):4136, 2019
- 19) Yano K, Kaji T, Onishi S, Machigashira S, Nagai T, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Muto M, Nakame K, Mukai M, **leiri S** : Novel effect of glucagon-like peptide-2 for hepatocellular injury in a parenterally-fed rat model of short bowel syndrome , Pediatric Surgery International, 35(12):1345-1351, 2019
- 20) Harumatsu T, Muraji T, Masuya R, Ohtani H, Nagai T, Yano K, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Matsukubo M, Muto M, Kaji T, **leiri S** : Microvascular proliferation of the portal vein branches in the liver of biliary atresia patients at Kasai operation is associated with a better long-term clinical outcome , Pediatric Surgery International, 35(12):1437-1441, 2019
- 21) Inomata M, Shiroshita H, Uchida H, Bandoh T, Akira S, Yamaguchi S, Kurokawa Y, Seki Y, Eguchi S, Wada N, Takiguchi T, **leiri S**, Endo S, Iwazaki M, Sato Y, Tamaki Y, Kitamura K, Tabata M, Kanayama H, Mimata H, Hasegawa T, Takahashi H, Onishi K, Emura T, Hashizume M, Matsumoto S, Kitano S, Watanabe M: Current status of endoscopic surgery in Japan; the 14th National Survey of Endoscopic Surgery by the Japan Society for Endoscopic Surgery. Asian Journal of Endoscopic Surgery, 13(1):7-18 , 2020
- 22) Harumatsu T, Nagai T, Yano K, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Matsukubo M,

- Muto M, Kaji T, **leiri S**: Differential advantage of liver retraction methods in laparoscopic fundoplication for neurological impaired patients - Comparison of 3 kinds of procedures-. *Pediatric Surgery International*, 36:, 2020, in press
- 23) Kawano T, Yano K, Kawano M, Murakami M, Baba T, Onishi S, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Machigashira S, Nakame K, Mukai M, Kaji T, **leiri S** : Left Thoracoscopic Approach for a Bronchogenic Cyst Originating from the Lower Esophagus in the Posterior Mediastinum in a 9-month-old boy - A Case Report. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques & Part B:Videoscopy*,29(1) 2019
- 24) Nakame K, Onishi S, Yano K, Murakami M, Kawano M, Baba T, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Kawano T, Machigashira S, Mukai M, Kaji T, **leiri S** : Effectiveness of simulator training mimicking a patient's specific situation for neonatal congenital diaphragmatic hernia , *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques & Part B:Videoscopy*, 29(1), 2019
- 25) Yamada K, Sugita K, Onishi S, Yamada W, Kawano T, Nakame K, Mukai M, Kaji T, Saito A, Hazeki D, Nishikawa T, Kawano Y, **leiri S** : Thoracoscopic fenestration for hemorrhagic cardiac tamponade induced by cardiotoxicity of cyclophosphamide. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques & Part B:Videoscopy*,29(2), 2019
- 26) Murakami M, Harumatsu T, Machigashira S, Yano K, Mukai M, Kawano T, Onishi S, Kawano M, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Nakame K, Kaji T, **leiri S** : Successful thracoscopic treatment for Kluth IV₁ esophageal atresia combined with tracheal bronchus- A case report of rare variant esophageal atresia. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques & Part B:Videoscopy*, 29(3), 2019
- 27) Baba T, Murakami T, Yano K, Harumatsu T, Onishi S, Nakame K, **leiri S** : Thoracoscopic extirpation of huge esophageal duplication developing in the posterior mediastinum - A report of an infantile case-. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques & Part B:Videoscopy*,29(3), 2019
- 28) Yano K, Muraji T, Hijikuro K, Shigeta K, **leiri S** : Colonic diverticulitis: Two rare pediatric case reports , *Pediatrics International* , 61(9):931-933, 2019
- 29) Masuya R, Okamoto K, Kidogawa H, Kamizono J, **leiri S** : A pediatric case of Meckel diverticulum penetrated by fish bone , *Pediatrics International*, 61(7):731-733, 2019
- 30) Ochiai K, Yamada A, Kimoto Y, Imamura H, Ikeda T, Matsukubo M, **leiri S**, Moritake H : Long-term remission of bilateral Wilms tumors that developed

- from premature separation of chromatids/mosaic variegated aneuploidy syndrome due to bilateral nephrectomy and peritoneal dialysis , Pediatric Blood & Cancer, 66(8): August 2019, Article number e27804
- 31) Harumatsu T, Nagai T, Yano K, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Muto M, Kaji T, **leiri S**: Flexible cystoscope-assisted treatment for recto-bulbar fistula in laparoscopic anorectoplasty: A case report of an excellent technique. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques & Part B: Videoscopy, 29(5), 2019
- 32) Taguchi T, Obata S, **leiri S**: Chapter 15 Nationwide Survey of Japan in Hirschsprung's Disease In: Taguchi T, Matsufuji H, leiri S: editors: Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment, pp97-104, Springer, Tokyo, 2019
- 33) **leiri S**, Taguchi T: Chapter 28 Long Term Result of Ikeda-Z procedure In: Taguchi T, Matsufuji H, leiri S: editors: Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment, pp187-194, Springer, Tokyo, 2019
- 34) **leiri S**, Taguchi T: Chapter 34: Nationwide Survey of Japan In: Taguchi T, Matsufuji H, leiri S: editors: Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment, pp227-230, Springer, Tokyo, 2019
- 35) **leiri S**, Taguchi T: Chapter 36: Immaturity of Ganglia In: Taguchi T, Matsufuji H, leiri S: editors: Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment, pp235-238, Springer, Tokyo, 2019
- 36) **leiri S**, Nakame K, Yamada K: Congenital Diaphragmatic Hernia Thoracoscopic approach and Laparoscopic approach. In Lacher M, Muensterer OJ: editors: Pediatric Endosurgery Springer, Heiderberg, 2020, in press
- 37) **家入里志**, 山田耕嗣: 腸回転異常、中腸軸捻転. 今日の疾患辞典～検査処方例つき 株式会社カイ書林, 2019, in press
- 38) 村上雅一, 中目和彦, 矢野圭輔, 馬場徳朗, 春松敏夫, 大西 峻, 山田耕嗣, 山田和歌, 加治 建, **家入里志**: 小児気道異物15例の臨床的検討, 日本小児外科学会雑誌, 55(6): 1049-1055, 2019
- 39) 森口智江, 大西 峻, 村上雅一, 杉田光士郎, 矢野圭輔, 馬場徳朗, 山田耕嗣, 山田和歌, 中目和彦, **家入里志**: 先天性幽門閉鎖症の2例, 日本小児外科学会雑誌, 55(2): 120-124, 2019
- 40) 矢野圭輔, 川野孝文, 中目和彦, 川野正人, 大西 峻, 山田耕嗣, 山田和歌, 向井 基, 加治 建, **家入里志**: 高吸水性樹脂素材の玩具誤飲により腸閉塞を来した幼児の一例, 日本小児救急医学会雑誌, 18(1): 71-75, 2019
- 41) 村上雅一, 矢野圭輔, 馬場徳朗, 春松敏夫, 大西 峻, 山田耕嗣, 山田和歌, 川野孝文, 加治 建, **家入里志**: 異時発症の両側新生児精巣捻転が疑われた1例を含

- む新生児精巣捻転の4例,日本小児外科学会雑誌, 55(5): 962-967, 2019
- 42) 榎屋隆太, 岡本好司, 木戸川秀生, 山吉隆友, 野口純也, 伊藤重彦, 南川将吾, 神園淳司, 家入里志: サーモン生食による日本海裂頭条虫寄生に伴い発症した漏出性胆汁性腹膜炎の1小児例,日本小児外科学会雑誌, 55(4): 864-869, 2019
- 43) 杉田光士郎, 川野孝文, 森口智江, 大西峻, 池江隆正, 児玉祐一, 西川拓朗, 岡本康裕, 加治 建, 家入里志: 異なる経過をたどった小児大腸癌の2例,日本小児外科学会雑誌, 55(5):968-976, 2019
- 44) 杉田光士郎, 野口啓幸, 後藤倫子, 鈴東昌也, 松久保眞, 武藤 充, 切原奈美, 上塘正人, 家入里志: 出生前診断された陰嚢内精巣腫瘍の1例, 日本小児外科学会雑誌, 55(7):1187-1192, 2019
- 45) 落合佳代, 山田 愛, 木下真理子, 澤 大介, 齋藤祐介, 上村幸代, 佐藤勇一郎, 西川拓朗, 岡本康裕, 河野嘉文, 川野正人, 川野孝文, 家入里志, 盛武 浩: 進行神経芽腫の再発との鑑別が困難であった限局性結節性過形成の2例,日本小児科学会雑誌, 123(9):1400-1405, 2019
- 46) 山田耕嗣, 村上雅一, 矢野圭輔, 馬場徳朗, 春松敏夫, 大西 峻, 山田和歌, 向井 基, 加治 建, 家入里志: アルカリ洗剤誤飲による腐食性食道炎後の難治性食道狭窄に対して全胃挙上再建が奏功した1例,日本小児外科学会雑誌, 55(6): 1071-1075 2019
- 47) 村上雅一, 春松敏夫, 矢野圭輔, 馬場徳朗, 大西 峻, 山田耕嗣, 山田和歌, 榎屋隆太, 中目和彦, 家入里志: 異なるアプローチで治療した先天性門脈体循環シャントの3例,日本小児外科学会雑誌, 55(6): 1091-1098, 2019
- 48) Muto M, Matsufuji H, Taguchi T, Tomomasa T, Nio M, Tamai H, Tamura M, Sago H, Toki A, Nosaka S, Kuroda T, Yoshida M, Nakajima A, Kobayashi H, Sou H, Masumoto M, Watanabe Y, Kanamori Y, Hamada Y, Yamataka A, Shimojima N, Kubota A, Ushijima K, Haruma K, Fukudo S, Araki Y, Kudo T, Obata S, Sumida W, Watanabe T, Fukahori S, Fujii Y, Yamada Y, Jimbo K, Kawai F, Fukuoka T, Onuma S, Morizane T, Ieiri S, Esumi G, Jimbo T, Yamasaki T. Japanese Clinical Practice Guidelines for Allied Disorders of Hirschsprung's Disease, *Pediatric International*, 60(5):400-410, 2018
- 49) Uemura M, Tomikawa M, Miao T, Souzaki R, Ieiri S, Akahoshi T, Lefor AK, Hashizume M. Feasibility of an AI-Based Measure of the Hand Motions of Expert and Novice Surgeons, *Volume 2018, Article ID 9873273*, 2018
- 50) Mukai M, Kaji T, Masuya R, Yamada K, Sugita K, Moriguchi T, Onishi S, Yamada W, Kawano T, Machigashira S, Nakame K, Takamatsu H, Ieiri S*. The long-term postoperative outcomes of choledochal cysts, focusing on the follow-up rate and late complications at a single institution, *Surgery Today*, 48(9):835-840, 2018
- 51) Onishi S, Kaji T, Yamada W, Nakame K, Machigashira S, Yano K, Kawano M, Yamada K, Masuya R, Kawano T, Mukai M, Yoshioka T, D, Souda M, Hamada T,

- Tanimoto A, Ieiri S*. Ghrelin Stimulates Intestinal Adaptation Following Massive Small Bowel Resection in Parenterally Fed Rats, *Peptide*, 106:59-67, 2018
- 52) Onishi S, Kaji T, Machigashira S, Yamada W, Masuya R, Nakame K, Hamada T, Yokoyama S, Kawano M, Yano K, Yamada K, Kawano T, Mukai M, Yoshioka T, Tanimoto A, Ieiri S*. The effect of intravenous lipid emulsions and mucosal adaptation following massive bowel resection *Journal of Pediatric Surgery*, 53(12):2444-2448, 2018
- 53) Muraji T, Tanaka H, Ieiri S, Graft-versus-host disease associated with maternal microchimerism as a cause of biliary atresia: a hypothesis from an anthropological point of view . *Human Immunology*, 79(9):668-671, 2018
- 54) Masuya R, Kaji T, Mukai M, Nakame K, Kawano M, Yano K, Kawano T, Machigashira S, Yamada W, Yamada K, Onishi S, Moriguchi T, Sugita, Keisuke Yanoa, Noguchi H, Suzuhigashi M, Muto M, Ieiri S*. Predictive factors affecting the prognosis and late complications of 73 consecutive cases of esophageal atresia in 2 centers of Kagoshima Prefecture , *Pediatric Surgery International*, (10):1027-1033, 2018
- 55) 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
- 56) 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
- 57) 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*,27(5) 2018
- 58) Nakame K, Hamada R, Suzuhigashi M, Nanashima A, Ieiri S*. A rare case of ectopic pancreas presenting with persistent umbilical discharge, *Pediatrics International*, 60(9):891-892, 2018
- 59) 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, 2018
- 60) 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): 231-235, 2018
- 61) 臼井規朗, 岡本晋弥, 上原秀一郎, 小笠原有紀, 古賀寛之, 佐々木隆士, 寺脇幹, 照井慶太, 藤代 準, 藤野明浩, 文野誠久, 古村 眞, 平原憲道, 岡本竜弥, 富田紘史, 藤雄木亨真, 渡辺栄一郎, 米倉竹夫, 古村 眞, 家入里志, 伊勢一哉, 佐々木英之, 下野隆一, 高安 肇, 尾藤祐子, 宮田裕章, 佐々木隆士, 江角元史郎. 日本小児外科学会データベース委員会. *National Clinical Database(小児外科領域) Annual Report2013-2014*, *日本小児外科学会雑誌*, 54(2):314-335, 2018
- 62) 中目和彦, 矢野圭輔, 大西 峻, 山田耕嗣, 山田和歌, 川野孝文, 町頭成郎, 向井 基, 加治 建, 家入里志. 当科における過去30年間の腹壁異常手術症例の検討. *日本小児外科学会雑誌*, 54(7):1316-1323, 2018
- 63) 榊屋隆太, 連 利博, 中目和彦, 川野孝文, 春松敏夫, 山田和歌, 町頭成郎, 向井 基, 加治 建, 家入里志. 胆道閉鎖症葛西手術術後患者における自己肝生存率に対する予後因子の検討, *日本小児外科学会雑誌*, 54(7):1324-1331, 2018
- 64) 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. 出生前に羊水過多を認めた肥厚性幽門狭窄症の2例, *日本小児外科学会雑誌*, 54(2): 264-267, 2018
- 65) 森口智江, 川野孝文, 大西 峻, 山田耕嗣, 榊屋隆太, 町頭成郎, 中目和彦, 向井 基, 加治 建, 家入里志. 神経芽腫との鑑別を要しOncoLogic emergencyを呈した新生児胃原発未熟奇形腫の1例, *日本小児外科学会雑誌*, 54(5): 1106-1111, 2018
- 66) 中目和彦, 山田耕嗣, 山田和歌, 榊屋隆太, 川野孝文, 町頭成郎, 向井 基, 加治 建, 野口啓幸, 家入里志. 呼吸困難を呈した新生児梨状窩瘻の3例 自験例および本邦報告新生児梨状窩瘻37例の検討, *日本小児外科学会雑誌*, 54(5): 1117-1123, 2018
- 67) 松久保 眞 野口啓幸, 武藤 充, 馬場徳朗, 鈴東昌也, 家入里志. 年長児の磁石誤飲による多発消化管穿孔を合併した一例, *日本小児外科学会雑誌*, 54(5): 1156-1160, 2018
- 68) 馬場徳朗, 川野孝文, 大西 峻, 中目和彦, 向井 基, 加治 建, 義岡孝子, 家入里志. 先天性限局性十二指腸拡張症の1例, *日本小児外科学会雑誌*, 54(6): 1231-1235, 2018
- 69) 中目和彦, 山田和歌, 矢野圭輔, 大西峻, 山田耕嗣, 川野孝文, 町頭成郎, 上野 健太郎, 西川拓朗, 田邊貴幸, 岡本康裕, 向井 基, 義岡孝子, 加治 建, 河野嘉文, 家入里志. 腫瘍破裂により心タンポナーデをきたした縦隔成熟奇形腫の1小児例, *日本小児血液・がん学会雑誌*, 55(5): 427-431, 2018
- 70) 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
- 71) 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
- 72) 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
- 73) 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
- 74) 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
- 75) 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(*) 2017
- 76) 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(*) 2017
- 77) 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

- 78) Muraji T, Ohtani H, Ieiri S. Unique manifestations of biliary atresia provide new immunological insight into its etiopathogenesis. *Pediatric Surgery International*, 33(12):1249-1253, 2017
- 79) Ieiri S. Disease-specific simulator training with the focus on suturing: *Pediatric Laparoscopic Surgery WebSurg HD online University of IRCAD*, July 2017 (Video Publication)
- 80) Taguchi T, Obata S, Ieiri S. Current status of Hirschsprung's disease: based on a nationwide survey of Japan. *Pediatr Surg Int.* 2017, 33(4):497-504
- 81) 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 J Surg.*40(1):29-34, 2017
- 82) 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
- 83) 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. *Surg Endosc*, 31(4):1688-1696, 2017
- 84) 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性貧血をきたした2例. *日本小児外科学会雑誌*, 53(2):277-281, 2017
- 85) 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
- 86) 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
- 87) 町頭成郎, 向井 基, 大西 峻, 山田耕嗣, 山田和歌, 榎屋隆太, 川野孝文, 中目和彦, 加治 建, 家入里志. 出生前に羊水過多を認めた肥厚性幽門狭窄症の2例. *日本小児外科学会雑誌*, 54(1):264-267, 2017

2. 学会発表

海外

- 1) **Ieiri S**, Obata S, Taguchi T: Hirschsprung's disease in Japan based on a nationwide survey for 40 years The 14th ASEAN Society of Pediatric Surgeons (ASPS) & the 14th Vietnamese Society of Pediatric Surgeons (VSPS), 2019.9.26, Hanoi, Vietnam

- 2) **leiri S**: Innovation and Artificial Intelligence in Pediatric Surgery, The 34th Egyptian Pediatric Surgical Assoscoation, 2019.11.12, Cairo, Egypt
- 3) **leiri S**: Technical tips concerning laparoscopic hepaticojejunostomy for choledochal cyst in children with a focus on secure anastomosis for small hepatic ducts , The 34th Egyptian Pediatric Surgical Assoscoation, 2019.11.12, Cairo, Egypt
- 4) **leiri S**, Obata S, Taguchi T: Hirschsprung's disease in Japan based on a nationwide survey for 40 years ,The 34th Egyptian Pediatric Surgical Assoscoation, 2019.11.12, Cairo, Egypt
- 5) **leiri S**, Machigashira S, Yano K, Murakami M, Mukai M, Kawano T, Onishi S, Kawano M, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Nakame K, Kaji T, Successful thracoscopic treatment for Kluth IV2 esophageal atresia - combined with tracheal bronchus A case report of rare variant esophageal atresia, The 51st Pacific Association of Pediatric Surgeons, 2018.5.14. Sapporo, Japan
- 6) **leiri S**: **Invited Lecture**, Disease-specific simulator training with the focus on suturing- Videoconference from Kagoshima WeBSURG, 2017.3.16
- 7) **leiri 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 (3 mins), Pediatric Colorectal Club 24th International Meeting, 2017.5.15, Limassol, Cyprus
- 8) **leiri S**, Shinyama S, Yamada K, Kawano K, Sugita K, Moriguchi T, Onishi S, Yamada W, Masuya R, Machigashira S, Nakame K, Mukai M, Kaji T: Successful laparoscopic dual hepaticojejunostomy both hepatic duct and branch duct in the right posterior region of choledochal cyst - a case report of 1 year old girl, The 50th Pacific Association of Pediatric Surgeons, 2017.5.29. Seattle, U.S.A.
- 9) **leiri S**, Hayashida M, Yamada K, Kawano T, Nakame K, Mukai M, Kaji T: No hemorrhage and ultra-fine dissection of laparoscopic assisted anorectoplasty for recto-bulbar urethral fistula using 4K image and 3.5mm bipolar scissors., The 50th Pacific Association of Pediatric Surgeons, 2017.5.29. Seattle, U.S.A
- 10) **leiri S**, Kobayashi Y, Taguchi T, Fujie MG, Hashizume M: Development of a surgical robot system to support pediatric minimally invasive surgery in narrow space. ,The 26th Annual Congress of International Pediatric Endosurgery Group(IPEG2017), 2017.7.21, London , UK

国内

- 1) **家入里志**、地方から発信する小児内視鏡

- 外科のCutting Edge ,新潟大学大学院医歯学総合研究科 小児外科学分野 窪田正幸教授退任記念講演会 ,2019.2.23 新潟市
- 2) **家入里志**, こどもにとって本当に優しい手術のために 術前・術中・術後管理に対する取り組み, 第56回日本小児外科学会学術集会 ランチョンセミナー、2019.5.23 久留米市
 - 3) **家入里志**, 大西 峻, 山田耕嗣, 小幡 聡, 神保教広, 宗崎良太, 矢野圭輔, 山田和歌, 榎屋隆太, 川野孝文, 町頭成郎, 中目和彦, 向井 基, 加治 建, 橋爪 誠, 田口智章、特別企画：外科医のトレーニング-技術の継承とは- 小児外科疾患に対する網羅的手術シミュレータの開発と検証 開放手術と内視鏡外科手術の双方の技術伝承を目指して、第118回日本外科学会定期学術集会, 2018.4.08. 東京都
 - 4) **家入里志**, 榎屋隆太, 向井 基, 岡本好司、ビデオシンポジウム：内視鏡下手術での起死回生の一手(胆膵) 先天性胆道拡張症に対して腹腔鏡手術にて総肝管および後区域枝の2穴肝管空腸吻合を行った1歳女児例 術中拡大視効果による精緻な吻合の実現、第79回日本臨床外科学会総会, 2017.11.23 東京都
 - 5) **家入里志**, JCCG外科療法委員会の取り組みー小児固形がん臨床研究における外科療法標準化に向けて 小児がんにおける内視鏡外科手術の標準化は可能か？ 神経芽腫を中心に 第54回日本小児外科学会学術集会 2017.5.13 仙台市
 - 6) **家入里志**, 先端工学技術を用いた小児外科手術ー治す手術から造る外科医療へー 第61回鹿児島整形外科集談会 2017.1.21 鹿児島市
 - 7) **家入里志**, 離島を含む広域医療圏で小児外科医療の拡充を図るための人材育成とアカデミアとしての両立ー鹿児島大学に赴任して2年間で取り組んだことを中心にー 九州大学母子総合研究リサーチコアカンファレンス 2017.1.26 福岡市
 - 8) **家入里志**, 国内における手術ロボットの導入・普及の経緯と今後の展望
 - 9) - 研究開発・前臨床試験に携わった外科医からみた国産ロボットの普及の可能性ー 医療機器ガイドライン活用セミナー 2017.2.13 大阪市
 - 10) **家入里志**, 出生前診断された小児外科疾患に対する内視鏡外科手術 新生児先天形態異常から小児がんまで Medical Scientific Forum2017 2017.2.15 宮崎市
 - 11) **家入里志**, 南九州から発信する世界水準の小児外科手術の実現と地域医療の両立を目指して 治す手術から造る外科医療へと変貌する小児外科 第81回日本小児科学会宮崎地方会 特別講演 2017.2.26, 宮崎市
 - 12) **家入里志**, 南九州から発信する世界水準の小児外科医療を目指して 小児科との連携により早期診断治療が可能な疾患から最先端の内視鏡外科手術まで 第21回九州外来小児科学研究会 特別講演 2017.3.5 福岡市
 - 13) **家入里志**, “成人領域の手技から学ぶ小児内視鏡外科手術 - 先天性形態異常から成人と共通する疾患・術式まで - ” SAGES Special Lecture, 2017.3.23, Houston, TX. U.S.A.
 - 14) **家入里志**, 国内における手術支援ロボットの導入・普及の経緯と展望 第13回生活を豊かにするロボットビジネス研

究会， 2017.5.9 京都市

- 15) 家入里志 ちいさな命をまもる手術—
治す手術から造る外科医療へと変貌する
小児外科— 鹿児島県立川内高校出前授
業 2017.7.10 薩摩川内市

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

図表

表1: 症例数・患者背景

	I 期	II 期	III 期	IV 期
症例数	1628	1121	1103	1087
発生率	1/4687	1/5544	1/5343	1/4895
男女比	3.0 : 1	3.4 : 1	3.0 : 1	2.9 : 1
家族歴	3.0%	2.8%	6.0%	7.1%
合併奇形	11.1%	16.3%	21.2%	18.9%

表2: 診断時期

	I 期	II 期	III 期	IV 期
1ヶ月未満	48.7%	53.4%	40.1%	38.8%
4ヶ月未満	72.1%	76.0%	70.2%	72.5%
1才未満	83.4%	87.3%	95.3%	88.4%

表3: 去式種別: E表

眼VI	眼III	眼II	眼I	
№S.00	№B.00	№E.00	№R.00	遠近両用(↑)
№B.2A	№T.00	№T.00	№T.00	近視用内門用両用(↓)
№B.1B	№B.1T	№T.50	№T.8S	近視用遠視用(↑) (両眼用で近視用は両眼用)
№O.0S	№S.1T	№E.5T	№B.5S	近視用全用両用(↑)
№T.5	№T.5	№0	№0	近視用両用(↓)

表4: 術前腸炎の発生頻度と死亡率

術前腸炎	I 期	II 期	III 期	IV 期
発生率	29.2%	29.1%	17.3%	17.2%
死亡率	6.5%	4.9%	0.7%	0.3%

表5: 無神経節部の範囲と死亡率

	I 期	II 期	III 期	IV 期
全体	7.1%	4.9%	3.0%	2.4%
全結腸型	30.4%	8.0%	7.1%	4.2%
小腸型	53.6%	33.3%	35.5%	25.5%

表6: 短腸症候群症例の背景

	症例数	発生率	男女比	家族歴	合併奇形
短腸症候群症例	11 (0.9%)	1/456,412	2.7:1	18.2%	27.3%
全体	1,087	1/4,895	2.9:1	7.1%	18.9%

表7 TAEPTにおける粘膜剥去開始部位からみた術後短期合併症の比較

	術後合併症						
	腸炎	腸閉塞	肛門狭窄	失禁	便秘	汚染	直腸粘膜脱
A群 (N=155)	13 (8.4%)	2 (1.3%)	9 (5.8%)	6 (3.9%)	5 (3.2%)	1 (0.6%)	0
B群 (N=172)	13 (7.6%)	6 (3.5%)	4 (2.3%)	5 (2.9%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	7 (4.1%)
p-value*	0.84	0.29	0.16	0.76	0.48	1.00	0.02

表8 手術成績の比較

	SD群	TA群	p
手術時年齢(日)	404.7 ± 826.7	159.0 ± 252.1	p<0.05
手術時体重(g)	7624.9 ± 4375.4	5751.7 ± 1826.8	p<0.05
出血量 BW(ml/g)	13.5 ± 9.8	4.5 ± 4.1	p<0.05
術後在院日数(日)	24.0 ± 8.3	17.8 ± 7.2	p<0.05
手術時間(分)	225.8 ± 107.0	265.9 ± 108.4	p=0.07

表9 術後合併症

	SD群(n=69) n (%)	TA群(n=37) n (%)	p
縫合不全	3 (4.3)	0 (0.0)	n.s
狭窄(cuffによるもの)	10 (14.5)	1 (2.7)	n.s
腸炎	12 (17.4)	4 (10.8)	n.s
アカラジア	2 (2.9)	0 (0.0)	n.s
創感染	3 (4.3)	0 (0.0)	n.s
粘膜脱	5 (7.2)	0 (0.0)	n.s
出血(cuffより)	0 (0.0)	1 (2.7)	n.s
腸閉塞	0 (0.0)	1 (2.7)	n.s
全体	36 (52.2)	7 (18.9)	<0.01

図1: 無神経節腸管の範囲

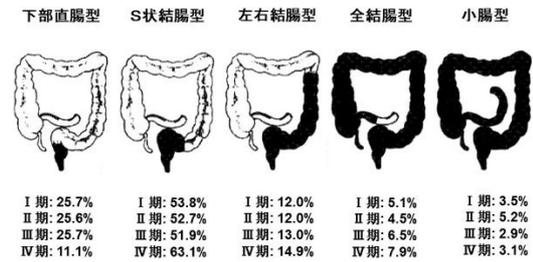


図2: 根治術式の変遷

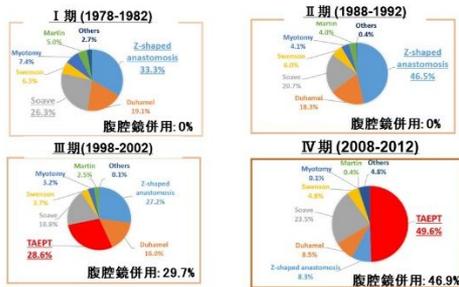


図3: 短腸症候群症例の詳細

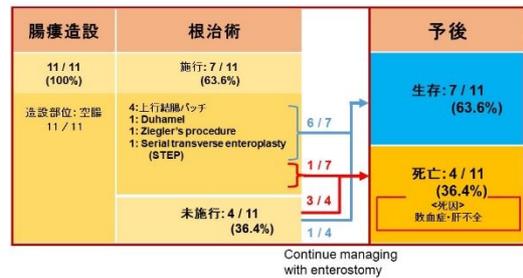


図4: 術後長期排便機能 (SD群 vs. TA群)

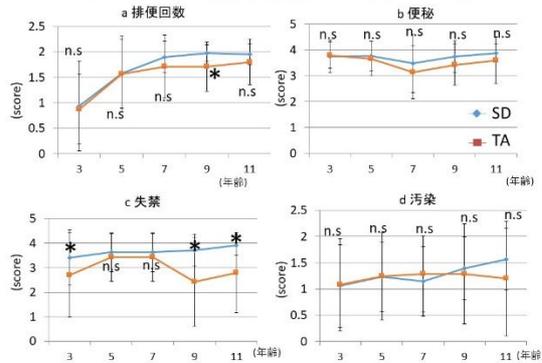
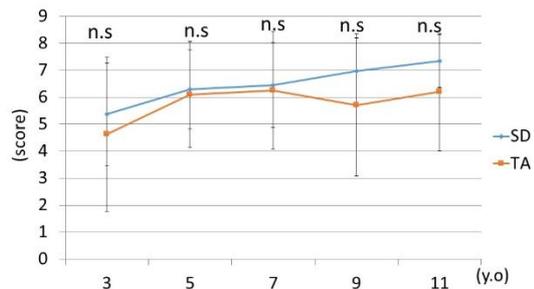


図5: 術後長期排便機能 (SD群 vs. TA群)



CQ案とSCOPE

反学	1 手術の適否は？
	2 手術の目的は？
	3 手術の目的は？
	4
	5
診断	6 手術の診断に必要な検査項目は？
	7 直腸結核生検の適否は？
	8 直腸結核生検の適否は？
	9 直腸結核生検の適否は？
	10 直腸結核生検の適否は？
	11 直腸結核生検の適否は？
	12
治療	13 手術の目的は？
	14 人工肛門造設の適否は？
	15 腸造瘻手術の適否は？
	16 腸造瘻手術の適否は？
	17 初期術式の適否は？
	18 切開の適否は？
	19 切開の適否は？
	20 切開の適否は？
	21 切開の適否は？
	22 切開の適否は？
	23 切開の適否は？
	24 切開の適否は？
	25 切開の適否は？
	26 切開の適否は？
	27 切開の適否は？
	28 切開の適否は？
	29 切開の適否は？
	30 切開の適否は？
	31 切開の適否は？
	32 切開の適否は？

施設	From	From	From	From	From
SD	100	100	100	100	100
TA	100	100	100	100	100

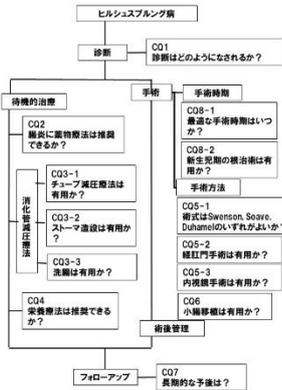
スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issue)		2. 治療 c. 根治的外科治療	
【CQの構成要素】			
P (patients, problem, population)			
性	指定なし		
年齢	指定なし		
疾患・病態	ヒルシュスプルング病の患者		
地理的條件	日本人		
その他			
I (Interventions) / C (comparisons, controls)			
Comaratorsのリスト			
根治的外科治療を受ける・受けない 手術(開腹手術、経肛門手術、腹腔鏡手術、ストーマ造設以外の手術)			
O (outcomes)のリスト			
	Outcomeの内容	益か害	重要度 (1-9採用可否)
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	腸炎の発症頻度が減る	益	2 ○
O4	取血回数や生体重量が増える	害	2 ○
O5	身長・体重が増加する(栄養障害が改善する)	益	2 ○
O6	生命予後が改善する	益	1 ○
O7	腸管通過時間が増加する	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	身体・体重が増加する	益	3 ○
O11	腸後の経過が改善する	益	2 ○
O12	術後の入院頻度が減少する	益	4 ○
O13	術後の後遺の頻度が減少する	害	5 ○
作成したCQ5 「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)		
地理的條件	日本人		
その他			
I (Interventions) / C (comparisons, controls)			
Comaratorsのリスト			
小腸移植を受ける・受けない			
O (outcomes)のリスト			
	Outcomeの内容	益か害	重要度 (1-9採用可否)
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	腸炎の発症頻度が減る	益	2 ○
O4	取血回数や生体重量が増える	害	2 ○
O5	身長・体重が増加する(栄養障害が改善する)	益	3 ○
O6	生命予後が改善する	益	2 ○
O7	腸管通過時間が増加する	益	1 ○
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	身体・体重が増加する	益	4 ○
O11	腸後の経過が改善する	益	2 ○
O12	術後の入院頻度が減少する	害	4 ○
O13	術後の後遺の頻度が減少する	害	4 ○
O14	死亡率が増加する	害	4 ○
CQ6 「ヒルシュスプルング病に小腸移植は推奨できるか？」			

図6

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		
地理的條件	日本人		
その他			
I (Interventions) / C (comparisons, controls)			
Comaratorsのリスト			
ヒルシュスプルング病と診断された/されていない			
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	読算	○	
O7	読解	○	
O8	読書性	○	
CQ7 「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		
地理的條件	日本人		
その他			
I (Interventions) / C (comparisons, controls)			
Comaratorsのリスト			
ヒルシュスプルング病と診断された/されていない			
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	読算	○	
O7	読解	○	
O8	読書性	○	
CQ7 「ヒルシュスプルング病の予後は？」			



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

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) : 効果の推定値に限定的な確信がある
 - ・ D (非常に弱い) : 効果の推定値がほとんど確信できない

CQ1: 診断はどのようになされるか?

推奨: 腹部膨満、嘔吐、便秘などの腸閉塞症状を呈し、器質的な異常を認めない場合には消化管造影検査を行う。Caliber changeが認められた場合には、直腸粘膜生検もしくは消化管全層生検を行うことを推奨する。

推奨の強さ: 1

エビデンス: B

CQ2: 腸炎に薬物療法は推奨できるか？

推奨: ヒルシュスブルグ病に対する術前の薬物治療として、現時点で推奨できる薬物はない。

術後排便機能の改善を目的として漢方薬(大建中湯)、プロバイオティクスの有効性が報告されているが、現時点で推奨できる十分なエビデンスはない。

推奨の強さ:
エビデンス:D

CQ3-1: チューブ減圧療法は有用か？

推奨: ヒルシュスブルグ病に対して病型に応じてチューブ(経肛門的)留置による減圧が有効な例があり、症例ごとに検討されることが提案される。

推奨の強さ:2
エビデンス:D

CQ3-2: ストーマ造設は有用か？

推奨: ヒルシュスブルグ病に対するストーマ造設は病型によって有効な例があり、症例ごとに検討されることが提案される

推奨の強さ:2
エビデンス:C

CQ3-3: 洗腸は有用か？

推奨: ヒルシュスブルグ病に対する洗腸は病型によって有効な例があり、症例ごとに検討されることが提案される

推奨の強さ:2
エビデンス:C

CQ4: 栄養療法は推奨できるか？

推奨: ヒルシュスブルグ病に対する栄養療法として経腸栄養療法と静脈栄養療法を実施することを推奨する。

推奨の強さ:1
エビデンス:B

CQ5-1: 術式はSwenson, Soave, Duhamelのいずれがよいか？

推奨: ヒルシュスブルグ病にたいして無神経節腸管の外科的切除は機能的腸閉塞症状を改善するので行うことを推奨する。

Duhamel法: Duhamel法でのヒルシュスブルグ病根治術は、全結腸型を含むすべての病型に適応となる

Swenson法: Swenson法でのヒルシュスブルグ病根治術は、人工肛門の有無に関係なく、無神経節腸管の範囲が全結腸に及ぶ症例までが手術適応となる。

Soave法: Soave法でのヒルシュスブルグ病根治術は、アプローチの違いから経肛門法と prolapsing techniqueによる肛門外法の2法が報告されている。

全結腸型を含むすべての病型に手術適応となる。大部分の症例で手術は一次的に施行されており、小腸病変が15cm以内の症例では一次的根治術が可能であるとされている。ただし、開腹法や経肛門的では、無神経節腸管の範囲が直腸から横行結腸にとどまる症例と比較検討されている。

推奨の強さ:1
エビデンス:A

CQ5-2: 経肛門手術は有用か？

推奨: ヒルシュスブルグ病に対して無神経節腸管の外科的切除は機能的腸閉塞症状を改善するので行うことを推奨する。経肛門手術が有効な例があり症例によって検討されることが提案される。

推奨の強さ:1
エビデンス:B

CQ5-3: 内視鏡外科手術は有用か？

推奨: ヒルシュスブルグ病に対してどの術式を用いても無神経節腸管が全結腸型に至るまでの病型で内視鏡外科手術(腹腔鏡手術)の適応となる。

合併症ならびに術後排便機能は、開腹手術と同程度か良好である。

推奨の強さ:1
エビデンス:C

CQ6:小腸移植は有用か？

推奨:ヒルシュスブルグ病に対する小腸移植は、特に小腸型に症例において、自己腸管の最大利用、腸管リハビリテーションによっても静脈栄養(Parenteral Nutrition: PN)からの離脱が困難で、中心静脈アクセスの欠乏が進行している症例や敗血症を繰り返しているような症例、肝障害の進行している症例などに有用である可能性があるため行うことを提案する

推奨の強さ:2

エビデンス:D

CQ7:長期的な予後は？

推奨:ヒルシュスブルグ病(長域型以下)に対して適切な外科治療が行われれば、生命予後、機能予後は良好である。全結腸型以上の症例においては、長期に栄養管理、腸瘻管理などが必要なことがある。

エビデンス:B

CQ8-1 最適な手術時期はいつか？

推奨:経肛門手術を含むSoave法においては新生児期からの手術が可能である。Swenson法においても新生児期からの手術報告はあるが、その報告例は少ない。Duhamel法ではこれら2つの術式と異なり、新生児期に手術を施行した報告は少なく、生後3~5か月児に手術を施行することが多い。したがって、術式により適切な手術時期は異なる。

推奨の強さ

エビデンス

CQ8-2 新生児期の根治術は有用か？

推奨:経肛門手術を含むSoave法においては新生児期からの手術が可能であるが、新生児期以降に行なった場合と比較して、術後成績は同等である。

推奨の強さ:2

エビデンス:C

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総合分担研究報告書

乳幼児巨大肝血管腫

研究分担者 黒田 達夫 慶應義塾大学 小児外科 教授

【研究要旨】

本研究班では2017年に刊行された乳幼児肝巨大血管腫診療ガイドラインの更新を目指し、聖路加国際大学図書館と連携し、直近の当該分野のトピックスを勘案して新たなSCOPEを策定し、これに基づいた系統的文献検索を終了した。新たなSCOPEには最新版のISSVA国際分類や、肝血管腫と直接性のあるプロプラノロールの有用性の検証、mTOR阻害剤の有用性の検証などをPIC0に取り入れた。体系的文献検索では一次検索で延べ1,323件の英文論文と85件の和文論文が選出され、これよりさらに二次検索を行った結果、743件の英文論文と61件の和文論文が抽出された。これらの論文をシステマティック・レビューチームに割り振っている。

また、リンパ管腫公開シンポジウムと同時開催の形で2018年9月23日（日）に国立成育医療研究センター（東京都世田谷区）1階講堂において乳幼児肝巨大血管腫の公開説明会を開催をした。リンパ管腫公開シンポジウムは隔年開催であり、今回は令和2年度の開催を目指して企画を進めた。

A．研究目的

肝血管腫は小児で最も頻度の高い肝の腫瘍性病変で、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し、致命的な経過をとる。2007年にボストンのChristison-Lagayら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、この新しい疾患概念は徐々に支持を拡げている。そこで我々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小児外科施設を対象にして、本邦におけるこうした症例の実態調査を行い、その結果を国内外に向けて発信してきた。

一方で、International Society of Studying Vascular Anomalies (ISSVA) は従来“血管腫”と呼ばれて来た病変を、血管内皮など血管細胞の腫瘍性増殖と血管形成異常に大別した国際分類を提唱し、ステロイドを中心としたこれまでの薬物療法が有効なのはこのうち腫瘍性病変に限られることを主張した。さらにISSVAは2014年に新たな国際分類の改訂をおこなった。この中ではVascular tumorの第1項にBenign vascular tumorを挙げ、その冒頭にInfantile hemangioma/hemangioma of infancy（乳児血管腫）とCongenital hemangioma（先天性血管腫）をまず記載している。本課題で対象としている乳幼児肝巨大血管腫は乳児血管腫を中心としたこれらの2疾患が肝臓に発生したものとして整理をされている。乳児血管腫は特異的なマーカーとしてGLUT-1の発現が知られる。しかしながら、重篤な病態

下の乳幼児から深部臓器の病変の生検組織標本が得られる機会は極めて限定されるために、乳幼児巨大肝血管腫の病理組織に関する知見は国内外で極めて限定的である。われわれの先行研究では6例の本症の病理組織学的検討で、GLUT-1陽性例は2例しかなく、明らかにISSVAの見方に合致しない。このように本疾患では未だに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。

一方で、本邦でもISSVA分類に基づいた血管腫（リンパ管腫を含む）のガイドライン策定が進められ、我々もこれと連携して厚生労働省研究班として2017年にガイドラインが刊行された。当初はMINDS2014年版のガイドライン作成マニュアルに乗っ取ってクリニカル・クエッション（CQ）- 推奨文形式でのガイドライン作成が目指されたが、文献検索作業が始まってスクリーニングに入ると、当時は直接性のある論文が乏しく、結果的に乳幼児肝巨大血管腫に関しては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。

2017年ガイドラインの完成前に有用性の報告が散見されるようになったプロプラノロールに関しては、その後、徐々に大きなシリーズでの報告が出始めた。さらにその後、新たな治療として分子標的薬 mTOR 阻害剤の血管腫、リンパ管腫に対する有効性の報告が見られるようになった。国際分類の改訂やこれら新規治療の出現を受けて、改めてMINDS2014年版のガイドライン作成手順に準拠した形で、本研究班において乳幼児巨大肝血管腫に対する診療ガイドラインの改定が目指されることとなった。

平成29年度に立ち上がった本研究班においては、乳幼児巨大肝血管腫に関するCQを見直し、新たなSCOPE案が策定された。平成30年度後半から令和元年度の前半に掛けて文献検索機関である聖路加国際病院図書館との議論によ

り、上記のような近年の本疾患関連のトピックスに合わせて何回かSCOPEの微修正が行われた。その上で令和元年度の後半には最終版SCOPEに基づいた体系的文献検索の完了と、SRチームの成事を活動目的とした。

本疾患は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。急性期を過ぎた一部の症例は非代償性肝硬変へ進行してゆく。本疾患はこうした臨床像を背景に、小児慢性特定疾患、さらに難病の一つとして指定を受けるに至っているが、これまで医学雑誌への投稿などで本疾患の啓蒙や概念の普及に努めてきたものの、未だに知名度は低い。そこでガイドライン策定作業と並行して、何らかの形で一般への情報公開手段を模索することも合わせて活動目的とされた。

B．研究方法

1) ガイドライン策定

平成29年度に本研究班で構成された新規ガイドライン作成委員会に加えて、新たに研究協力を要請した聖路加国際大学図書館と連携、討議を行い、近年の当該疾患関連のトピックスを可及的に検証できるように新たなSCOPEを策定し、微修正・再整備した。これに基づいて体系的文献検索作業が行われた。

2) 公開情報説明会の開催

これまで脈管系腫瘍の研究班として人的、研究推進の面で研究班員の相互連携を行ってきたリンパ管腫研究班（代表研究者 藤野明浩（国立成育医療研究センター 外科））と連携し、リンパ管腫公開シンポジウムと同時開催の形で乳幼児肝巨大血管腫の説明会を企画、開催した。

C . 研究結果

1) 診療ガイドライン策定

新たなSCOPEにおけるCQ案 (巻末資料) では診断、治療、長期予後の3大項目を建てた。

冒頭のCQは文献検索やSR作業を容易にするために、より具体的に予後予測因子を上げ、本邦の全国調査や文献的に指摘されている凝固障害、高拍出性心不全といった呼吸循環障害の予後因子としての有用性を客観的に評価する形をとった。また、病理学的な知見に関してもCQを立てて、現段階での知見をレビューして解説文をまとめるようにした。

治療に関しては、薬物療法に関する旧来からのCQに加えて、近年、治療に導入され始めているプロプラノロールやmTOR阻害剤をPICOのI/Cに追加で項目建てした。

また薬物療法を長期に継続することの意義について、有用性をアウトカムとしたCQを設定している。同じく、難病の指定を受けて、慢性期の合併症に関するCQと、慢性化例に対する肝移植の有用性を問うたCQも残している。

2) 体系的文献検索

令和元年度に完了した体系的文献検索による英文の検索論文数は以下の様である。

C Q 1 . 予後予測因子はなにか？

一次検索論文数 191編

二次検索論文数 126編

C Q 2 . 病理診断には何が含まれるか？

一次検索論文数 108編

二次検索論文数 57編

C Q 3 . 急性期の呼吸循環障害に有効な治療はなにか？

一次検索論文数 348編

二次検索論文数 123編

C Q 4 . 急性期の血液凝固障害に有効な治療はなにか？

一次検索論文数 230編

二次検索論文数 67編

C Q 5 . 長期薬物療法は安全かつ有用か？

一次検索論文数 197編

二次検索論文数 121編

C Q 6 . 慢性期の合併症には何があるか？

一次検索論文数 374編

二次検索論文数 182編

C Q 7 . 慢性期の肝不全に肝移植は有効か？

一次検索論文数 85編

二次検索論文数 67編

本邦の報告は直接的な論文が少なく、CQ別では検索にかかる論文数が非常に少ないため、「血管腫」として一括検索を行い、85編が一次検索され、さらに二次検索で61編が抽出された。

これらの論文のシステマティック・レビューに向けて、チームの構成と振りわり作業が行われている。

3) 公開情報説明会の企画・準備

本研究班が連携しているリンパ管腫研究班と共同で、毎年リンパ管腫に関する公開シンポジウムと同時開催の形で2018年9月23日(日)に国立成育医療研究センター(東京都世田谷区)1階講堂において乳幼児肝巨大肝血管腫の公開説明会が行われた。本疾患固有の聴講者数はリンパ管腫シンポジウムの聴講者と分けてカウントできなかったために不明であるが、脈管の腫瘍性疾患として、リンパ管腫の患者、家族に対しても重要な情報を提供することが目指された。説明の内容は本疾患が独立した疾患と見做されるに至った経緯、本疾患の臨床像、現行の治療方法、またそれらの効果などであった。公開情報説明会を連携して行っているリンパ管腫の公開シンポジウムが隔年開催で今年度は開催されなかったために、今年度は2021年夏~秋

に開催予定の公開シンポジウムに向けて、リンパ管腫研究部会と連携して企画準備を行った。

D．考察

本研究課題では、血管腫に対する新たな概念・分類の提唱や、新しい薬物治療の登場によって、これまで紆余曲折していたガイドラインのSCOPEを確定し、これに基づいた体系的文献検索が完了した。まだシステムティック・レビューは本格的に始まってはいないが、概観したところでは、プロプラノロールやmTOR阻害剤に関して、期待されたような乳幼児肝巨大血管腫を直接的に扱った大きな前向き研究の報告は、現時点でほとんどみられていない。しかしながら、新たな治療に関しては、「血管腫」に対する新たな治療法の有効性に関する知見が蓄積しつつあり、今後のSRの展開により、前回のガイドライン策定時からより進んだ情報が得られるものと考えている。

一方で、乳幼児肝巨大血管腫の病路組織診断については、現時点でISSVA分類の評価と、本邦の先行研究の結果にやや乖離の可能性があるが、これに関してもSRの結果に基づいた解説文を策定してゆく予定である。

本研究班のもう一つの課題である公開情報説明会に関しては、2018年に初めて、リンパ管腫研究班の公開シンポジウムと合同で開催できた。このシンポジウムが隔年開催であることから令和元年度は開催されず、次年度の会に向けた準備にとどまった。今後はこの取り組みを継続し、徐々に規模の拡大を目指したい。

E．結論

- 1) 乳幼児肝巨大血管腫ガイドライン改訂に向けて、体系的文献検索を完了した。一次検索では延べ1,323件の英文論文と85件の和文論文が選出され、さらに二次検索を行った結果、743件の英文論文と61件の和文論文が抽出された。これらの論文をシステムティック・レビューチームに割り振っている。
- 2) リンパ管腫公開シンポジウムと同時開催の形で乳幼児肝巨大血管腫の公開説明会を2018年度に初めて開催し、継続的な開催予定として、準備を行っている。

F．研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

【添付資料】

資料1 改訂版CQならびにPICQ

乳幼児巨大肝血管腫 令和元年度改訂 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

CQ 1 . 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

凝固障害は予後予測に有用か？

P：乳幼児肝巨大血管腫（有症例）

I/C：凝固障害のある例・ない症例

O：生存率

合併症率

乳幼児期入院期間

治療期間

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（有症例）

I/C：呼吸循環障害のある例・ない症例

O：生存率

合併症率

乳幼児期入院期間

治療期間

CQ 2 . 病理所見に関する概要の解説

【治療】

CQ 3 . 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

mTOR 阻害剤投与例・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

CQ 4 . 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

mTOR 阻害剤投与例・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

CQ 5 . 長期薬物療法は有用かつ安全か？

P：乳幼児肝巨大血管腫（有症例）

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

mTOR 阻害剤投与例・非投与例

O：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

O：長期生存の有無

資料 2 . 体系の文献検索結果

CQ 番号	CQ 名	検索式	文献数	CQ 番号	CQ 名	検索式	文献数				
CQ1	予後 予測 因子 は 何 か?	((((child[Mesh] OR infant[Mesh]) OR (child[TIAB] OR infant[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB])) AND (((("Hemangioma"[Mesh]) AND ("Liver Neoplasms"[Mesh])) OR ((hepatic[TIAB] OR liver[TIAB] OR haemangioma[TIAB] OR haemangioma[TIAB])))) AND ((("Prognosis"[Mesh]) OR ("Vital Statistics"[Mesh])) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP] : 2019[DP])	126	CQ3	急性期 の呼吸 循環障 害に有 効な治 療は何 か	((((child[Mesh] OR infant[Mesh]) OR (child[TIAB] OR infant[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB])) AND (((("Hemangioma"[Mesh]) AND ("Liver Neoplasms"[Mesh])) OR ((hepatic[TIAB] OR liver[TIAB] OR haemangioma[TIAB] OR haemangioma[TIAB])))) AND ((("Respiration Disorders"[Mesh]) OR ("Cardiovascular Diseases"[Mesh]) OR (respir*[TIAB] OR heart[TIAB])) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP] : 2019[DP])	0				
			0				0				
			0				#1	"Hemangioma"[Mesh]	33830		
			0				#2	"Liver Neoplasms"[Mesh]	159155		
			0				#3	#1 AND #2	4051		
			#1				"Hemangioma"[Mesh]	33830	#4	child[Mesh] OR infant[Mesh]	2397829
			#2				"Liver Neoplasms"[Mesh]	159155	#5	child*[TIAB] OR infant*[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB]	1896793
			#3				#1 AND #2	4051	#6	#4 OR #5	2957535
			#4				child[Mesh] OR infant[Mesh]	2397829	#7	(hepatic[TIAB] OR liver[TIAB]) AND (hemangioma[TIAB] OR haemangioma[TIAB])	2740
			#5				child*[TIAB] OR infant*[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB]	1896793	#8	#3 OR #7	5127
			#6				#4 OR #5	2957535	#9	#6 AND #8	1064
			#7				(hepatic[TIAB] OR liver[TIAB]) AND (hemangioma[TIAB] OR haemangioma[TIAB])	2740	#10	("Respiration Disorders"[Mesh]) OR ("Cardiovascular Diseases"[Mesh])	2457040
			#8				#2 OR #7	5127	#11	respir*[TIAB] OR heart[TIAB]	1251631
			#9				#6 AND #8	1064	#12	#10 OR #11	3196193
#10	"Prognosis"[Mesh]	1544303	#13	#9 AND #12	348						
#11	"Vital Statistics"[Mesh]	897441	#14	#13 AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP]:2019[DP]	123						
#12	#10 OR #11	2245810									
#13	#9 AND #12	191									
#14	#13 AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP]:2019[DP]	126									
CQ2	病理所 見に關 する概 要の解 説	((((child[Mesh] OR infant[Mesh]) OR (child[TIAB] OR infant[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB])) AND (((("Hemangioma"[Mesh]) AND ("Liver Neoplasms"[Mesh])) OR ((hepatic[TIAB] OR liver[TIAB] OR haemangioma[TIAB] OR haemangioma[TIAB])))) AND (pathology[MH] OR patholog*[TIAB]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP]:2019[DP])	57	CQ4	急性期 の血液 凝固障 害に有 効な治 療は何 か	((((child[Mesh] OR infant[Mesh]) OR (child[TIAB] OR infant[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB])) AND (((("Hemangioma"[Mesh]) AND ("Liver Neoplasms"[Mesh])) OR ((hepatic[TIAB] OR liver[TIAB] OR haemangioma[TIAB] OR haemangioma[TIAB])))) AND ((("Hematologic Diseases"[Mesh]) OR ("Blood Coagulation"[Mesh]) OR (blood[TIAB]) OR (Kasabach[TW])) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP] : 2019[DP])	0				
			0				0				
			0				#1	"Hemangioma"[Mesh]	33830		
			0				#2	"Liver Neoplasms"[Mesh]	159155		
			0				#3	#1 AND #2	4051		
			#1				"Hemangioma"[Mesh]	33830	#4	child[Mesh] OR infant[Mesh]	2397829
			#2				"Liver Neoplasms"[Mesh]	159155	#5	child*[TIAB] OR infant*[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB]	1896793
			#3				#1 AND #2	4051	#6	#4 OR #5	2957535
			#4				child[Mesh] OR infant[Mesh]	2397829	#7	(hepatic[TIAB] OR liver[TIAB]) AND (hemangioma[TIAB] OR haemangioma[TIAB])	2740
			#5				child*[TIAB] OR infant*[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB]	1896793	#8	#3 OR #7	5127
			#6				#4 OR #5	2957535	#9	#6 AND #8	1064
			#7				(hepatic[TIAB] OR liver[TIAB]) AND (hemangioma[TIAB] OR haemangioma[TIAB])	2740	#10	"Hematologic Diseases"[Mesh]	542152
			#8				#3 OR #7	5127	#11	"Blood Coagulation"[Mesh]	57744
			#9				#1 AND #6	1064	#12	blood[TIAB]	1857732
#10	pathology[MH] OR patholog*[TIAB]	799335	#13	Kasabach[TW]	792						
#11	#9 AND #10	108	#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	2328273						
#12	#11 AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP]:2019[DP]	57	#15	#9 AND #14	230						
			#16	#15 AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP]:2019[DP]	67						

CQ 番号	CQ 名	検索式	文献数	CQ 番号	CQ 名	検索式	文献数
		(((child[Mesh] OR infant[Mesh]) OR (child*[TIAB] OR infant*[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB])) AND (((("Hemangioma"[Mesh]) AND ("Liver Neoplasms"[Mesh]) OR (hepatic[TIAB] OR liver[TIAB]) AND (hemangioma[TIAB] OR haemangioma[TIAB]))) AND ("Drug Therapy"[MH] OR "drug therapy"[MH]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP]:2019[DP])	121				
CQ 番号	慢性期の合併症にはどのような治療を行うか?	(((child[Mesh] OR infant[Mesh]) OR (child*[TIAB] OR infant*[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB])) AND (((("Hemangioma"[Mesh]) AND ("Liver Neoplasms"[Mesh]) OR (hepatic[TIAB] OR liver[TIAB]) AND (hemangioma[TIAB] OR haemangioma[TIAB]))) AND ("complications"[Subheading] OR "Follow-Up Studies"[Mesh]) OR (follow-up[TIAB] OR (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP]:2019[DP])	182				
CQ6		#1 "Hemangioma"[Mesh]	33830				
CQ6		#1 "Hemangioma"[Mesh]	33830				
		#2 "Liver Neoplasms"[Mesh]	159155				
		#2 "Liver Neoplasms"[Mesh]	159155				
		#3 "child[Mesh] OR infant[Mesh]	4051				
		#3 "child[Mesh] OR infant[Mesh]	4051				
		#4 "child*[TIAB] OR infant*[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB]	2397829				
		#4 "child*[TIAB] OR infant*[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB]	2397829				
		#5 "hepatic[TIAB] OR liver[TIAB] AND (hemangioma[TIAB] OR haemangioma[TIAB])	1896793				
		#5 "hepatic[TIAB] OR liver[TIAB] AND (hemangioma[TIAB] OR haemangioma[TIAB])	1896793				
		#6 "paediatric*[TIAB]	0				
		#6 "paediatric*[TIAB]	0				
		#7 "Hemangioma"[Mesh]	33830				
		#7 "Hemangioma"[Mesh]	33830				
		#8 "Liver Neoplasms"[Mesh]	159155				
		#8 "Liver Neoplasms"[Mesh]	159155				
		#9 "child[Mesh] OR infant[Mesh]	2397829				
		#9 "child[Mesh] OR infant[Mesh]	2397829				
		#10 "child*[TIAB] OR infant*[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB]	1896793				
		#10 "child*[TIAB] OR infant*[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB]	1896793				
		#11 "complications"[Subheading]	2740				
		#11 "complications"[Subheading]	2740				
		#12 "Follow-Up Studies"[Mesh]	1064				
		#12 "Follow-Up Studies"[Mesh]	1064				
		#13 "follow-up[TIAB]	909030				
		#13 "follow-up[TIAB]	909030				
		#14 "#10 OR #11 OR #12	3111484				
		#14 "#10 OR #11 OR #12	3111484				
		#15 "#9 AND #13	374				
		#15 "#9 AND #13	374				
		#16 "#14 AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP]:2019[DP]	182				
		#16 "#14 AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP]:2019[DP]	182				
		#17 "#14 AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP]:2019[DP]	182				
		#17 "#14 AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP]:2019[DP]	182				

非特異性多発性小腸潰瘍症

研究分担者 内田 恵一 三重大学医学部附属病院 小児外科 准教授

【研究要旨】

非特異性多発性小腸潰瘍症は、回腸中下部に浅い多発性の潰瘍と潰瘍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。近年、SLC02A1遺伝子異常が明らかとなり、Chronic Enteropathy Associated with SLC02A1 gene (CEAS、SLC02A1関連腸症)の疾患概念が確立してきた。本研究では、小児症例と成人症例を比較することにより、小児例では、1歳から発症する症例があり、小児期の十二指腸潰瘍例の、難治例や貧血継続例などでは、鑑別疾患として本症も念頭におく必要があることが明らかになった。

また、本研究では、令和元年7月1日に本症を小児慢性特定疾患に登録することができた。

A．研究目的

非特異性多発性小腸潰瘍症は、小児期から成人期に発症する慢性消化管疾患であり、本邦における症例数は約400例と考えられている。現在、確立された治療法はなく、本症に対する医療政策確立に向けて、遺伝子異常と臨床像の研究を行うことが本研究の目的である。

B．研究方法

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（鈴木班）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業「難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に基づいた治療法探索」研究班（松本班）と協力し、非特異性多発性小腸潰瘍症の症例を集積し、臨床・遺伝学的特徴を明らかにする。

当科（三重大学医学部附属病院小児外科）で経験した小児症例の臨床・遺伝学的特徴を明らかにする。

（倫理面への配慮）

各施設の倫理委員会での承認後に、匿名化を行い患者情報と検体を収集し、SLC02A1遺伝子異常の検査はDNAエクソーム解析を行った。

C．研究結果

非特異性多発性小腸潰瘍症の臨床像では、病変は終末回腸を除く回腸にほぼ全例病変が存在する。性差は、回腸、空腸、十二指腸には有意差は無かったが、胃病変は女子には35%にみられるものの男性には全く見られなかった。外科手術は男性40%、女性74%の症例で行われていた。また、SLC02A1遺伝子のc.940+1G>Aホモ変異が、男性で70%、女性で32%に見られ、63%の症例では十二指腸病変を有していた。

小児症例6例の検討では、発症時期が1歳の症例があったが、診断は8-18歳でなされていた。5例で十二指腸潰瘍、4例で多発小腸潰瘍を有し、幽門即位切除、十二指腸狭窄形成術、小腸狭窄形成術、小腸部分切除などが行われていた。遺伝子変異と臨床像に明らかな関連は見いだせなかった。1例にばち状指が認められる

ようになっている。

令和元年7月1日に本症を小児慢性特定疾患に登録することができた。

D . 考察

本症は、難病指定済で診断基準も作成されている疾患であるが、本研究の成果として小児慢性特定疾患に登録することができたことは大きな成果であったと考える。

(https://www.shouman.jp/disease/details_next/12_05_018/)

本研究では、乳児期から発症する症例があり、小児期の十二指腸潰瘍例の難治例や貧血継続例などでは、鑑別疾患の一つとなりうることが分かった。そして、小児例では、初期のクローン病と診断されて、過剰な治療を受けている可能性があり、過剰医療による患児への負荷、医療経済への影響が懸念される。

本症には難病の皮膚骨膜肥厚症を合併する症例があり、長期フォローが今後も必須である。また、治療法が未確立であり、選択的COX-2 inhibitor (セレコキシブ) 投与などの効果をみるとともに、新規治療薬の発見、開発も重要な課題である。

そして、SLC02A1遺伝子の変異と臨床症状との明確な関係が不明である。本研究でも、兄弟で同じ遺伝子異常があっても、臨床症状、病変の重症度の程度が異なる理由が不明である。今後、小腸内視鏡の小児検査例増加と啓発の結果で、全国的に新規症例が発見されるものと思われる。症例を蓄積し研究を行う必要があると考える。

E . 結論

本症を小児慢性特定疾患に登録することができ、今後も活発な啓発により症例を蓄積し、病態解明と治療法の確立を行う必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Umeno J, Esaki M, Hirano A, Fuyuno Y, Ohmiya N, Yasukawa S, Hirai F, Kochi S, Kurahara K, Yanai S, Uchida K, et al; CEAS study group. Clinical features of chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene: a new entity clinically distinct from Crohn's disease. J Gastroenterol. 2018 Aug;53(8):907-915.

2. 学会発表

- 1) 2018年4月7日 第118回日本外科学会定期学術集会
小児期発症非特異性多発性小腸潰瘍症の遺伝子診断と外科治療
内田恵一、井上幹大、小池勇樹、松下航平、長野由佳、大竹耕平、橋本清、問山裕二、荒木俊光、田口智章、毛利靖彦、楠正人
- 2) 2019年6月12-15日 EUPSA (セルビア)
CLINICAL CHARACTERISTICS AND SURGICAL OUTCOMES OF CHRONIC ENTEROPATHY ASSOCIATED WITH *SLC02A1* GENE
Keiichi Uchida, Yuhki Koike, Mikihiro Inoue, Kohei Matsushita, Kohei Otake, Satoru Kondo, Yoshinaga Okugawa, Yoshiki Okita, Junichiro Hiro, Masaki Ohi, Yuji Toiyama, Toshimitsu Araki, Masato Kusunoki

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総合分担研究報告書

難治性下痢症

分担研究者	位田 忍	大阪母子医療センター 臨床研究部 部長
	虫明 聡太郎	近畿大学医学部奈良病院 小児科 教授
	新井 勝大	国立成育医療研究センター 消化器科 診療部長
	工藤 孝広	順天堂大学 小児科 准教授
	土岐 彰	昭和大学医学部 小児外科 客員教授
	水落 建輝	久留米大学医学部 小児科 講師
	虻川 大樹	宮城県立こども病院 総合診療科・消化器科 副院長 兼 科長
	大賀 正一	九州大学医学部 小児科 教授
	米倉 竹夫	近畿大学医学部奈良病院 小児外科 教授
研究協力者	友政 剛	パルこどもクリニック
	小西 健一郎	久留米大学医学部 小児科
	白石 暁	九州大学医学部 小児科
	杉山 彰英	昭和大学医学部 小児外科
	高木 裕吾	久留米大学医学部 小児科
	本間 貴士	宮城県立こども病院 総合診療科
	幾瀬 圭	順天堂大学 小児科

【研究要旨】

本研究では、平成29～30年度に難治性下痢症の診療ガイド作成のために「難治性下痢症診断アルゴリズム」を作成した。ここでは、概ね6歳ごろまでに発症するものを対象として「乳幼児において2週間以上続く下痢」を広く難治性下痢として、その背景疾患を鑑別するための診断アルゴリズムを作成した。さらに、このアルゴリズムに入らないいくつかの疾患に含めて鑑別の対象とし、これらのいずれにも該当しないものを「特発性難治性下痢症」と定義した。

平成30年度には平成23～28年度の研究班で行った全国症例調査において、その後の調査においても成因不明とされた「特発性難治性下痢症」28症例についてそれぞれの経過と予後、およびその後の検討による成因確定の有無などについての3次調査を行った。

平成31年（令和元年）度には、平成30年度に作成した『難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説』に基づいて、『難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説（簡易版）』を作成した。

難治性下痢症を呈する疾患についての各論的研究も行った。平成30年度には本邦におけるShwachman-Diamond症候群（SDS）24症例を対象とした全国調査結果をまとめて論文報告した。さらに、先天性クロール下痢症の臨床・遺伝子像に関する研究を行い、本邦の14症例においてその原因遺伝子である*SLC26A3*遺伝子解析を行って13例で遺伝子異常を確定し、その中から既

報の遺伝子変異と異なる6つの新規変異を発見し、平成31年度にこれを論文報告した。

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

- 1) 概ね6歳ごろまでに発症するものを対象として「乳幼児において2週間以上続く下痢」を広く難治性下痢として、その診断アルゴリズム案を作成し、グループ会議（平成29年10月20日）を行ってその内容について討議した。この案に基づいて、アルゴリズム、およびこれに含まれる鑑別疾患についての解説文を作成した。
- 2) 特発性難治性下痢症3次調査：平成28年度に施行した先天性吸収不全症全国症例2次調査において「乳児難治性下痢症」とされた39症例のうち、その成因が牛乳蛋白アレルギー（food protein induced enterocolitis syndrome: FPIES）と判定された10症例、および微絨毛封入体病と診断された1症例を除く28症例に対して、3次調査を行った。
- 3) 平成28年度に施行した先天性吸収不全症全国2次調査の結果に基づき、本邦におけるシュワツハマン・ダイヤモンド症候群24症例の分析を行い、疾患治療と予後に関するシステマティックレビューを行った。
- 4) 先天性クロール下痢症（CCD）臨床・遺伝子像に関する研究：平成28年度に施行した先天性吸収不全症全国2次調査の結果に基づき、本邦のCCD 14症例を対象として、各症例の臨床像をまとめ、それぞれにおいて*SLC26A3*遺伝子の変異解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は大阪府立母子医療センターにお

ける倫理審査を経てその承認を得て施行している。また、CCDに関しては久留米大学、および原発性免疫不全症に関しては九州大学大学院医学研究院における倫理審査を経てその承認を得て行っている。

C. 研究結果

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

平成30年度：特発性難治性下痢症3次調査対象28症例中26例（93%）で回答を得た。

- ・調査時（あるいは死亡時）年齢は、20歳未満21例、20歳以上5例であった。
- ・調査時診療状況は、通院終了（軽快）8例、通院中11例、入院中2例、転医2例、および死亡3例であった。
- ・2次調査以降に診断（成因）が確定した症例は11例であった（表2）。
- ・診断（成因）未確定症例における推定成因は、免疫異常（免疫不全）4例、消化・吸収異常2例、不詳11例であった。

- ・網羅的解析の実施状況は、実施済み（エクソーム解析）1例、進行中または検討中2例、および解析を希望5例であった。
- ・政策医療補助の受給状況は、小児慢性特定疾患11例（乳糖不耐症3例、ショ糖・麦芽糖分解酵素欠損症2例、潰瘍性大腸炎、クローン病、原発性免疫不全症、ミトコンドリア呼吸鎖関連疾患、リンパ管拡張症、先天性副腎過形成症）、特別児童扶養手当1例、身体障害認定（小腸機能不全3級）5例（うち20歳以上4例）であった。

平成31年度：『難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説（簡易版）』の作成

- 1) 『難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説（簡易版）』を添付する（資料3, 4）。また、令和元年11月3日に第46回日本小児栄養消化器肝臓学会において難治性下痢症ワークショップを開催し、また、2020年2月15日には第50回日本消化管機能研究会（金沢）と合同開催の形式で市民公開講座『小児の便秘と下痢-原因と日常の対策-』を開催し、『難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説』を公開するとともにパブリックコメントを募集した。
- 2) シュワッハマン・ダイヤモンド症候群全国調査から、本邦における疾患治療と予後に関するシステムティックレビューを論文報告した（資料5）。

先天性クロール下痢症（CCD）の臨床・遺伝子像に関する研究：CCD14例の臨床像（診断時、および長期予後）、およびSLC26A3遺伝子解析を行って、14例中13例で確定した遺伝子異常のうち既報の遺伝子変異と異なる6つの新規変異を発見し、Journal of Pediatricsに論文報告した（資料6）。

★添付資料（添付するPDFファイル）

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

D. 考察

慢性かつ難治の下痢という症候を呈する症例の中には、未診断例や根本治療がないために長期にわたり中心静脈栄養による補助栄養を必要とする症例が存在する。この乳幼児・小児の慢性下痢についてその病態を系統的に分類し、的確な診断に至らしめるアルゴリズムを示すことは日常診療において有用であるとともに、成因を特定できない難治症例を「特発性難治性下痢症」という疾患単位として認知するための道標となる。

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

同時に、難治性下痢症は単一の疾患ではなく多数の疾患を含む病態であり、しかもその多くが希少であるために、疾患登録（レジストリ）システム構築の対象となり難い。しかし、

「特発性難治性下痢症」は除外診断ではあるものの、未解明疾患としてこれを研究対象とすることにより新しい疾患や病態の発見の元となるものである。

今回、診断アルゴリズム（詳細版と簡易版）を作成したので、今後日本小児栄養消化器肝臓学会の承認を得て出版、あるいはホームページに公開し、これを通じて症例相談を受けて回答ないし診断治療に関する情報提供やアドバイスをを行うとともに症例の蓄積・登録を行っていく予定である。

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yanagi T, Mizuochi T, Takaki Y, Eda K, Mitsuyama K, Ishimura M, Takada H, Shouval DS, Griffith AE, Snapper SB, Yamashita Y and Yamamoto K: Novel exonic mutation inducing aberrant splicing in the IL10RA gene and resulting in infantile-onset inflammatory bowel disease: a case report. BMC Gastroenterol. doi: 10.1186/s12876-016-0424-5, 2016.
- 2) 腸管T細胞性リンパ増殖症として発症した活性化PI3K δ 症候群. 寺西 英人, 石村 匡崇, 古賀 友紀, 江口 克秀, 園田 素史, 小林 賢子, 白石 暁, 中島 健太郎,

- 池上 幸治, 阿萬 紫, 山元 英崇, 高田 英俊, 大賀 正一: 臨床免疫58: 20-25, 2017.
- 3) 炎症性腸疾患と原発性免疫不全症. 白石 暁、石村匡崇、江口克秀、園田素史、高田 英俊、大賀正一
福岡医学会雑誌 108(4): 131-138 , 2017
- 4) Shwachman-Diamond syndrome: Nationwide survey and systematic review in Japan. Ikuse T, Kudo T, Arai K, Fujii Y, Ida S, Ishii T, Mushiake S, Nagata K, Tamai H, Toki A, Tomomasa T, Ushijima K, Yanagi T, Yonekura T, Taguchi T, Shimizu T. *Pediatr Int.* 60(8):719-726. 2018.
- 5) 下痢. 虫明聡太郎. 小児臨床栄養学 第5章 症候と鑑別診断 日本小児栄養消化器肝臓学会編 改訂第2版, 診断と治療社: 108-110, 2018.
- 6) 難治性下痢症. 虫明聡太郎. 小児臨床栄養学 第6章 疾患別の栄養療法 B. 消化器疾患 日本小児栄養消化器肝臓学会編 改訂第2版, 診断と治療社: 189-192, 2018.
- 7) Clinical Features, Molecular Genetics, and Long-Term Outcome in Congenital Chloride Diarrhea: A Nationwide Study in Japan. Konishi K, Mizuochi T, Yanagi T, Watanabe Y, Ohkubo K, Ohga S, Maruyama H, Takeuchi I, Sekine Y, Masuda K, Kikuchi N, Yotsumoto Y, Ohtsuka Y, Tanaka H, Kudo T, Noguchi A, Fuwa K, Mushiake S, Ida S, Fujishiro J, Yamashita Y, Taguchi T, Yamamoto K. *J Pediatr.* 214:151-157, 2019.
- 8) 小児クローン病治療指針 (2019年) . 新井勝大, 工藤孝広, 熊谷秀規, 齋藤武, 清水泰岳, 高橋美智子, 立花奈緒, 南部隆亮, 水落建輝, 内田恵一, 国崎玲子, 石毛 崇, 福岡智哉, 虻川大樹, 清水俊明, 田尻 仁. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 33(2): 90-109, 2019.
- 9) 小児潰瘍性大腸炎治療指針 (2019年) . 虻川大樹, 青松友槻, 井上幹大, 岩間達, 熊谷秀規, 清水泰岳, 神保圭佑, 南部隆亮, 水落建輝, 内田恵一, 国崎玲子, 石毛 崇, 福岡智哉, 新井勝大, 清水俊明, 田尻 仁. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 33(2):110-127, 2019.
- 10) 小児短腸症候群の栄養管理. 米倉竹夫, 森下祐次, 山内勝治, 木村浩基, 梅田聡, 石井智浩. 日本静脈経腸栄養学会雑誌 34(1):11-19, 2019.
- 11) CIIPS: くり返すカテーテル感染でCVラインがない. 森下祐次, 米倉竹夫. 小児外科 51:1010-1013, 2019.
- 12) 小腸機能不全 (intestinal failure) 患者への栄養療法. 虫明聡太郎. 診断と治療 107(1): 73-78, 2019
2. 学会発表
- 1) 自然免疫と腸管疾患. 白石暁、石村匡崇、江口克秀、園田素史、大賀正一. 第50回日本小児感染症学会学術集会 福岡 2018.
- 2) ワークショップ「難治性下痢症」. 位田忍、虫明聡太郎、新井勝大、工藤孝広、土岐彰、水落建輝、虻川大樹、大賀正一、米倉竹夫、友政剛、小西健一郎、白石暁、杉山彰英、高木裕吾、本間貴士、幾瀬圭. 第46回日本小児栄養消化器肝臓学会 2019年11月2日 奈良市
- 3) 市民公開講座「小児の便秘と下痢 一原因と日常の対策について— 慢性下痢」. 虫

明聡太郎. 主催:厚生労働科学研究 難治
性疾患政策研究事業 2020年2月15日 金
沢市

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

難治性下痢症 診断アルゴリズム

1 乳幼児において2週間以上続く下痢

問診

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

病原体あり 病原体なし

便病原体検査

2
寄生虫
ランブル鞭毛虫症など

3
Bacterial over growth
短腸症候群
Hirschsprung病
H病類縁疾患など

ロタウイルス
ノロウイルス
アデノウイルス
CMVなど

難治・反復

・腸炎後症候群
・免疫不全状態
・後天性CMV感染症

4
血便・粘血便・便潜血

・炎症性腸疾患
・免疫異常(IPEX症候群など)

・食物蛋白誘発性腸症
・好酸球形腸症
・セリアック病

食物除去で改善する

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

水様下痢

5
絶食で止まらない

Na⁺ < 70 mEq/L

Na⁺ ≥ 70 mEq/L

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

6
絶食で止まる

便中還元糖 (-) pH > 5

便中還元糖 (+) pH < 5

・果糖吸収不全症

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

7
脂肪便

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

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

原因不明の下痢疾患 特発性難治性下痢症

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

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

『難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説』

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業

「小児期から移行期・成人期を包括する稀少難治性慢性消化器疾患の医療政策に関する研究」難治性下痢症グループ

【分担研究者】

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

【研究協力者】

友政剛 パルこどもクリニック
小西健一郎 久留米大学医学部 小児科
白石暁 九州大学医学部 小児科
杉山彰英 昭和大学医学部 小児外科
高木裕吾 久留米大学医学部 小児科
本間貴士 宮城県立こども病院 総合診療科
幾瀬 圭 順天堂大学 小児科

目次

I. 緒言

II. 難治性下痢症診断アルゴリズムの解説

- ① 「乳幼児において 2 週間以上続く下痢」の診断アルゴリズムと特発性難治性下痢症の定義
- ② 病原体検査において病原体が検出される場合
- ③ Bacterial overgrowth をきたす背景疾患
- ④ 血便・粘血便・便潜血反応陽性の下痢
- ⑤ 絶食で止まらない水様下痢
- ⑥ 絶食で止まる水様下痢
- ⑦ 脂肪便

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

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

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

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

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

I. 緒言

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

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

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

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

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

表1. 全国症例数調査結果（対象期間：平成17年1月～26年12月）

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

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

II. 難治性下痢症診断アルゴリズムの解説

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

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

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

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

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

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

② 病原体検査において病原体が検出される場合

【病態】

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

【鑑別疾患】

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

③ Bacterial overgrowth をきたす背景疾患

【病態】

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

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

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

【鑑別疾患】

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

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

megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS)

腸管神経節細胞未熟症 (immature ganglionosis)

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

④ 血便・粘血便・便潜血反応陽性の下痢

【病態】

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

【検査法】

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

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

iv) 感染性腸炎の再確認

2) 血液検査：

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

【鑑別疾患】

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

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

⑤ 絶食で止まらない水様下痢

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

【病態】

絶食によって便性が改善しない場合には、様々な輸送体の異常による影響で、

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

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

Ca²⁺依存性 Cl⁻チャネル (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⁺/アミノ酸共輸送体：

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

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

【検査法】

1) 便中電解質測定・便浸透圧検査

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

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

2) 遺伝子解析

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

3) 各種ホルモン測定及び血液検査による内分泌疾患の検査

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

【鑑別疾患】

1) トランスポーター異常症

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

2) 消化管ホルモン産生腫瘍

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

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

⑥ 絶食で止まる水様下痢

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

【病態】

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

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

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

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

【検査法】

i) 便浸透圧ギャップ

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

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

これを簡略化して下記の様な評価も用いられる。

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

ii) 便 pH と便中還元糖

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

iii) 経口糖質負荷試験

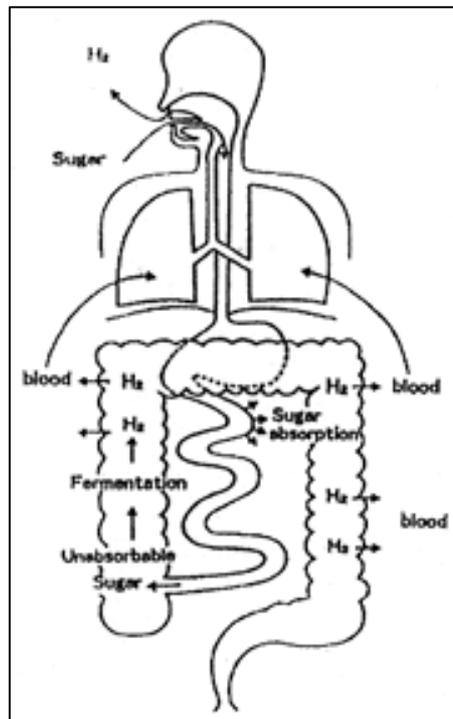
通常、単糖（ブドウ糖、ガラクトース、果糖）は 2 g/kg、二糖類（乳糖、ショ糖、麦芽糖、ラクツロース）は 1 g/kg の負荷量を目安とする。100~200 mL の水に溶解した各種糖質を経口摂取させた後、下記の項目を記録する。

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

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

*水素呼気試験 (hydrogen breath test; HBT)

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



【鑑別疾患】

i) 小腸上皮冊子縁酵素の異常による疾患

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

ii) 単糖類のトランスポート障害による疾患

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

⑦ 脂肪便

【病態】

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

【検査法】

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

i) 化学的定量法（van de Kamer 法など）

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

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

ii) 便 Sudan III 染色

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

【鑑別疾患】

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

i) 腸管粘膜の異常による疾患

炎症性腸疾患、セリアック病、先天的脂肪吸収障害などによる吸収不良

細菌異常増殖

短腸症候群 (Short bowel syndrome)

Blind loop 症候群

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

ii) 膵臓の外分泌障害による疾患

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

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

膵外分泌機能不全

膵臓炎

ゾリンジャー・エリソン症候群

嚢胞性線維症

iii) 胆汁分泌障害による疾患

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

総胆管結石症（胆石による胆管の障害）

膵癌（胆汁分泌障害）

原発性硬化性胆管炎

iv) その他

ランブル鞭毛虫症

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

オルリスタット（Orlistat）などの痩せ薬の乱用

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

1. 腸炎後症候群 (感染後腸症)

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

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

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

2. 免疫不全状態

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

3. 後天性サイトメガロウイルス感染症

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

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

4. ジアルジア症（ランブル鞭毛虫症）

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

5. 短腸症候群

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

6. ヒルシュスプルング病

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

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

7. ヒルシュスプルング病類縁疾患

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

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

8. 自己免疫性腸症・IPEX 症候群

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

1. 消化管のみが障害され男女双方に発症する、抗腸管細胞抗体が陽性のもの

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

【疫学】 発生頻度は 1/100,000 出生以下と推定されている。

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

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

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

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

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

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. 消化管ホルモン産生腫瘍

- 1) VIP 産生腫瘍

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

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

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

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

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

2) Zollinger-Ellison 症候群

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

本症は過剰分泌されるガストリンにより胃底腺壁細胞の過形成と機能亢進が起こり，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．

3) カルチノイド腫瘍

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

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

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

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

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

なお，カルチノイド症候群は小児慢性特定疾患に登録されている。

10. 微絨毛封入体病

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

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

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

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

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

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

文献

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

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

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

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

1 1. トランスポーター異常症

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

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

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

2) 先天性ナトリウム下痢症

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

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

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

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

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

4) 果糖吸収不全症 (fructose malabsorption)

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

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

なお、本疾患は小児慢性特定疾患および指定難病には登録されていない。

1 2. 冊子縁酵素欠損症

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

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

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

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

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

成因と関係している。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【診断の手引き】

診断方法

1. 常染色体劣性遺伝
2. 好中球減少による易感染性、貧血、血小板減少

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

上記臨床症状のもと SBDS 遺伝子解析により確定診断に至る

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

1. Toddler's diarrhea

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

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

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

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

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

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

なお、本疾患は“ミトコンドリア呼吸鎖複合体欠損症”として小児慢性特定

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

3. 無 β リポ蛋白血症

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

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

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

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

4. アミラーゼ欠損症

【概念・定義】先天性のアミラーゼ欠損症は、膵アミラーゼ分泌能の成熟遅延が

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

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

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

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

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

5. エンテロキナーゼ欠損症

【概念・定義】本症は1969年 Hadorn らにより最初に報告された。エンテロキナーゼは十二指腸、空腸粘膜に存在し、トリプシノゲンを活性化してトリプシンにする働きがある。エンテロキナーゼが先天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.

6. 先天性小腸上皮異形成症 (Tufting enteropathy)

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

疾患である。

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

【診断】小腸生検組織の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.

7. Neurogenin-3 遺伝子異常症

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

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

文献

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

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

8. 代理ミュンヒハウゼン症候群(Münchausen 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 Münchausen syndrome もしくは虚偽性障害 (factitious disorder) と診断される精神疾患があることが少なくない。加害者はほとんどの場合女性で、14~30%は医療関係者である。英国と米国からの事例報告が多いが、世界中から報告があり、特定の文化圏や社会的・医療的システムに限られる疾患ではない。

【特徴】

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

【MSBP を疑う徴候】

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

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

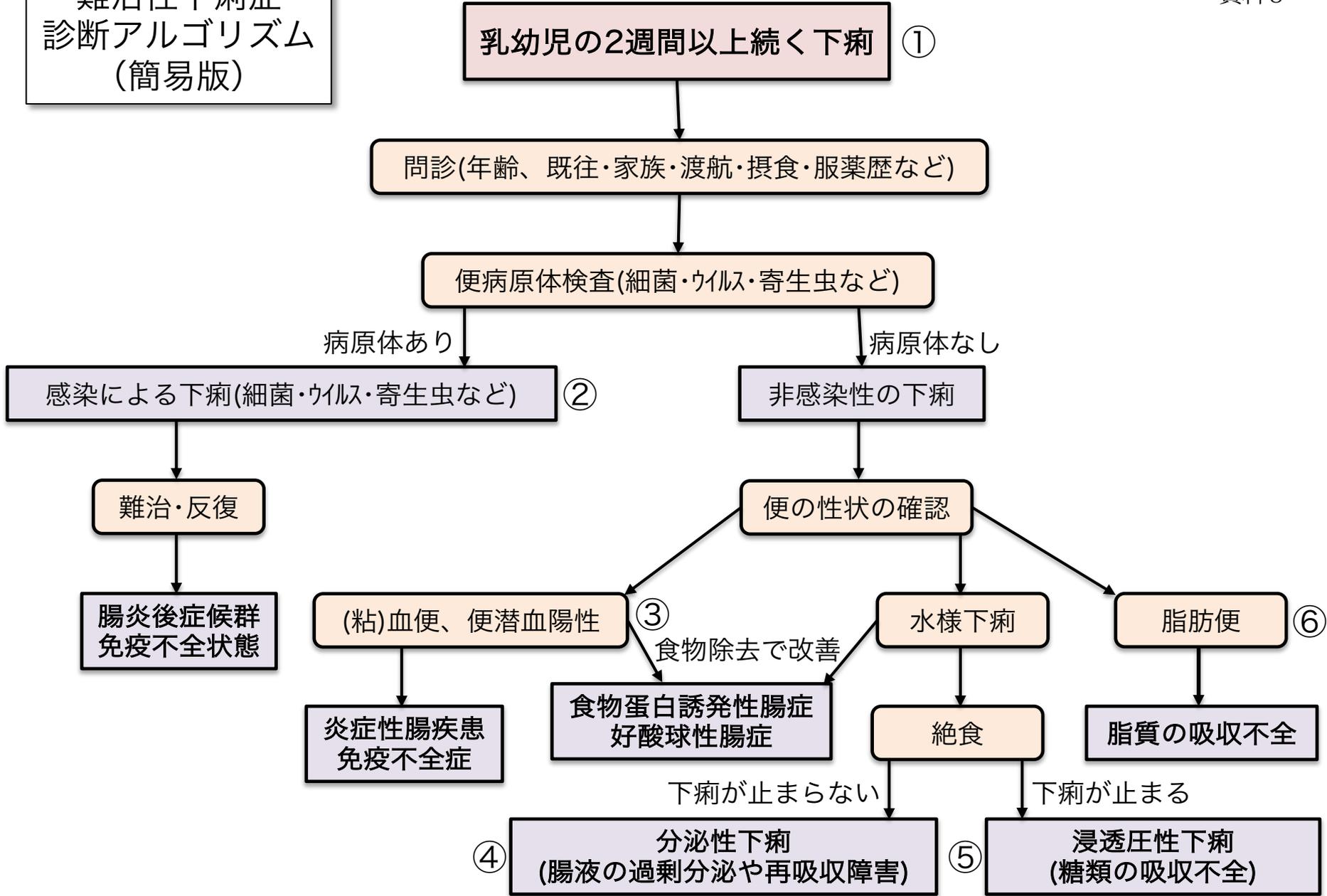
【診断の手順】

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

文献

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

難治性下痢症
診断アルゴリズム
(簡易版)



難治性下痢症診断アルゴリズムの解説(簡易版)

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

下痢とは、それぞれの月齢・年齢において“標準より、あるいはいつもより便中の水分が多くなった状態”として表される。下痢は腹痛などの症状や栄養障害などをもたらすことがあり、特に幼小児期の遷延する下痢は成長発育を損なわせることにつながる。したがって、下痢の原因を病態別に把握してその背景にある疾患を鑑別することは重要である。

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

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

② 病原体検査において病原体が検出される場合

細菌、ウイルス、寄生虫などの感染を契機とした下痢があてはまる。通常これらは急性の経過をとり、免疫学的機構や解剖学的構造に問題がない場合は、自然に排除されて治癒するか、抗菌薬の投与により治癒させることが可能である。しかし、腸炎後症候群や免疫不全状態などにある場合には2週間以上にわたって下痢が遷延したり、感染性腸炎による下痢が反復したりする。

また、腸閉塞、腸管の術後などによる腸管の通過障害は小腸内における細菌の異常増殖 (bacterial overgrowth) を促し、その際に産生される毒素によって下痢を遷延させることがある。

③ 血便・粘血便・便潜血反応が陽性の下痢

感染性腸炎と裂肛などの肛門病変が除外された血便(粘血便含む)では、腸管粘膜の損傷を伴う病変が大腸の一部もしくは全大腸にみられることが一般的であり、その原因には炎症性腸疾患や原発性免疫不全症、大腸ポリープなどが考えられる。このような症例の確定診断には内視鏡検査と粘膜病理組織検査が必要となることがほとんどである。

食物の除去によって血便や水様下痢が改善する場合には食物蛋白誘発性腸症

や好酸球性腸症などを疑う。

④ 絶食で止まらない水様下痢

便中に原因となる病原体が検出されず、血便、便潜血がなく、食物除去によっても改善しない水様下痢の場合には一定の絶食期間をとって病態、疾患の鑑別を行う。

絶食によって便性が改善しない場合には、腸管内への腸液の過剰分泌や再吸収障害によって生じる分泌性下痢を考慮する。分泌性下痢の原因にはNaイオンなどの輸送体の異常や、それらの輸送体を制御するホルモン分泌の異常などが挙げられる。

分泌性下痢を証明するためには便中電解質測定と便浸透圧検査が有用である。便中のNaイオン濃度とKイオン濃度を足して2倍した値が便浸透圧値に近い場合には、下痢中に塩類電解質が多く存在する分泌性下痢を考える。

⑤ 絶食で止まる水様下痢

十分な経静脈補液による管理下に一旦絶食期間をとることによって下痢症状が改善する場合には、小腸における消化吸収に問題があり、吸収されなかった物質が大腸に入って浸透圧負荷となることで水様下痢が生じる浸透圧性下痢の存在が疑われる。浸透圧性下痢の多くは糖質の吸収障害を基本病態としており、小腸内の酵素の異常や単糖類の輸送障害が原因となる。

血清浸透圧(280~290 mOsm/L)を超える便浸透圧の存在は浸透圧性下痢の証明となる。また、小腸で吸収されなかった糖質が大腸内に入ると、腸内細菌による発酵が起こり、ガスを産生して便のpHを低下させる。酸臭があり、便pHが5.5を下回る場合には吸収されなかった糖質の発酵が示唆される。

⑥ 脂肪便

脂肪便とは、脂肪が吸収されず便中に過剰な脂肪が存在している状態である。比重が低く水に浮き、脂っぽい外観で、悪臭をきたす。健常人でも過剰に脂質を摂取した際には脂肪便を呈するため、脂肪便を認めたとしてもすべてが病的であるとはいえない。そのため、体重増加や検査所見などを総合して病的な脂肪便かを判断することが望ましい。その他の脂肪便の原因には、脂質の分解障害(胆汁の不足や膵外分泌能低下)、腸管粘膜の障害などがあげられる。

便中の脂肪量を直接定量する化学的定量法や便中の脂肪滴を鏡検で観察する便 Sudan III 染色法によって脂肪便の証明が可能である。また、脂肪便の原因検索には血清学的検査や消化吸収検査などを要する。

上述の各項目（①～⑥）において適用される検査・診断法と鑑別疾患の各論については、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「小児期から移行期・成人期を包括する稀少難治性慢性消化器疾患の医療政策に関する研究」難治性下痢症グループが作成した『難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説』に詳細を示していますので、これをご参照下さい。



Original Article

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Methods

Ethics

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

Nationwide survey and questionnaire

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

Systematic review

Defining the clinical question

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

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

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

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

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

Identification of evidence

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

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

Study selection

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

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

Statistical analysis

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

Evaluation of physical size

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

Results

Nationwide survey

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

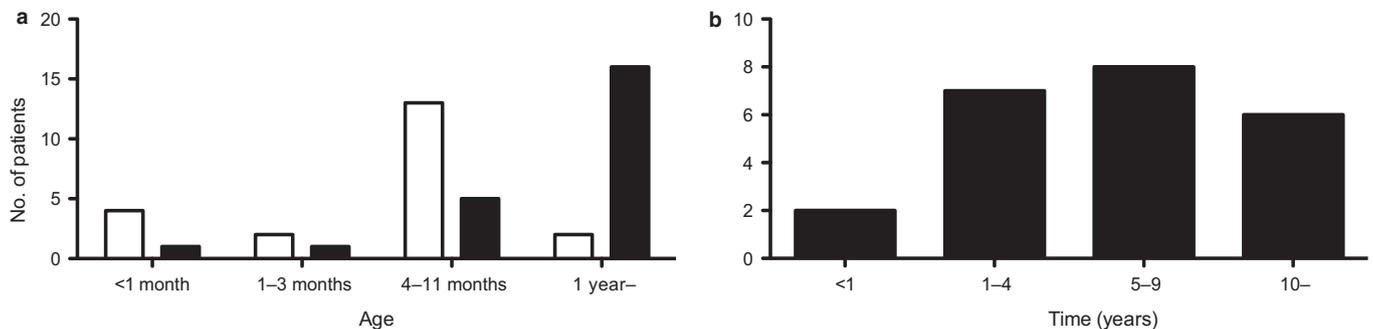


Fig. 1 Distribution of (a) age at (□) onset and (■) diagnosis in Shwachman–Diamond syndrome patients, and (b) time from diagnosis to the survey (median time, 6 years 3 months; range, 8 months–34 years 3 months).

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

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

SDS, Shwachman–Diamond syndrome.

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

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

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

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

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

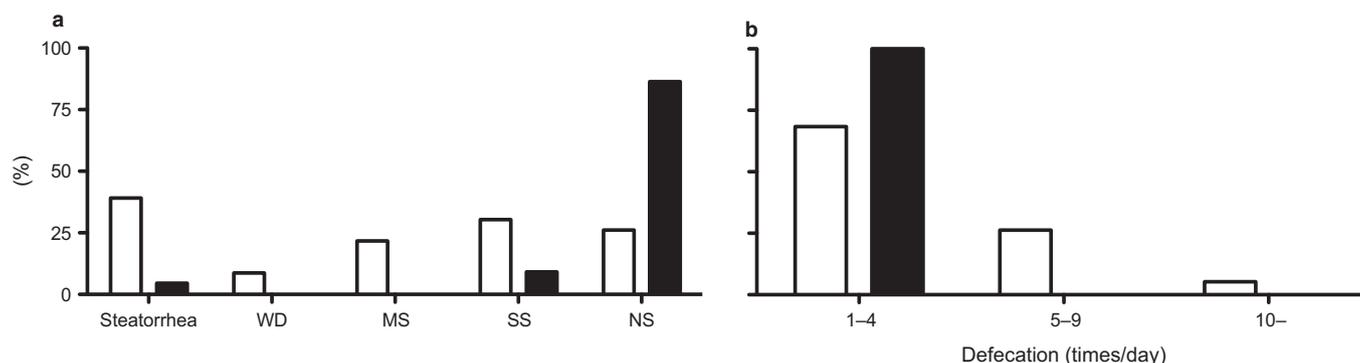


Fig. 2 (a) Prevalence of stool conditions and (b) frequency of defecation at (□) diagnosis and (■) survey in Shwachman–Diamond syndrome patients. MS, mushy stool; NS, normal stool; SS, soft stool; WD, watery diarrhea.

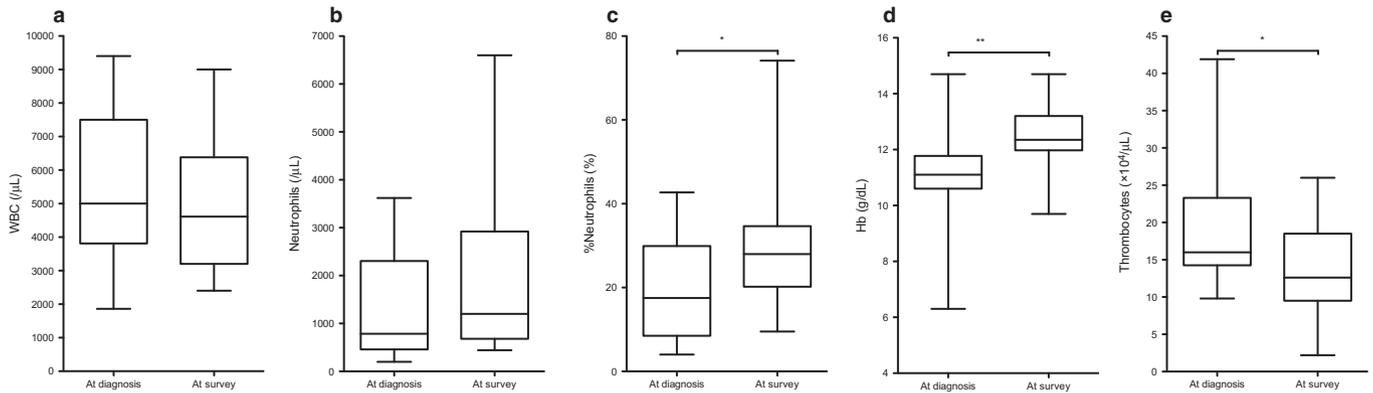


Fig. 3 Change in (a) white blood cells (WBC), (b) neutrophils, (c) % neutrophils, (d) hemoglobin (Hb) and (e) thrombocytes, from diagnosis to survey in Shwachman–Diamond syndrome patients. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$. Central box, IQR; horizontal line, median; whiskers, minimum and maximum.

Table 3 Molecular testing for mutations in *SBDS*

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

SBDS, Shwachman-Bodian-Diamond syndrome.

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

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

Table 4 Treatment for malabsorption with pancreatic exocrine insufficiency

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

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

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

Systematic review

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

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

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

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

Discussion

Clinical features

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

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

Diagnosis

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

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

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

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

Management

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

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

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

Acknowledgments

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

Disclosure

The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

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

References

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Methods

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

Nationwide Questionnaire Survey

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

Genetic Analysis of *SLC26A3*

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

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

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

Clinical and Laboratory Findings

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

Results

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

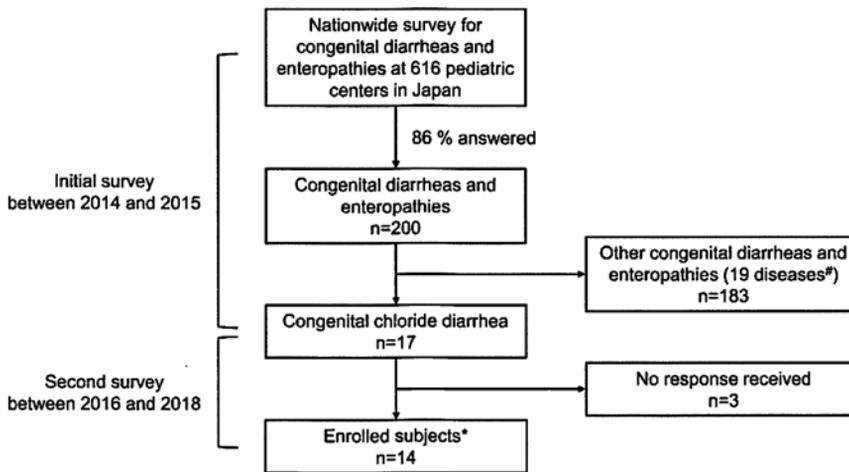


Figure 1. Flow chart of this nationwide survey. *Clinical diagnostic criteria for CCD in this study were high fecal chloride concentration (>90 mmol/L) and persistent watery diarrhea beginning soon after birth. #The other 19 diseases included Shwachman-Diamond syndrome, congenital sucrase-isomaltase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

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

Genetic Features

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

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

Patient Characteristics During the Perinatal Period and Infancy

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

Table II. Characteristics of detected variants in *SLC26A3*

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

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

^aUCSC Genome Browser/Human Genetic Variation Database.

[†] Patient 9 was reported previously.¹

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

Long-Term Outcome

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

Discussion

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

References

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総合分担研究報告書

総排泄腔遺残症・外反症・MRKH症候群

研究分担者 加藤 聖子 九州大学大学院医学研究院 教授
木下 義晶 新潟大学大学院医歯学総合研究科 教授
江頭 活子 九州大学 大学病院 助教

【研究要旨】

先行研究により総排泄腔遺残・総排泄腔外反については、全国調査で概要が把握され、小児慢性特定疾患、難病指定を達成することができた。またMRKH症候群も含めてCQを設定しガイドラインの策定がなされた。本疾患群はバリエーションがあるために多診療科、多職種が長期に関わる包括的オーダーメイド型診療が必要である。先行研究により全体像は把握されたものの、今後、患者一人一人の状況をさらに細かく把握し、適切な治療を提供するためには前向きレジストリー構築が必要である。本研究では政策研究班としてレジストリーの構築を主目的とし、診療科間の情報共有、市民への啓発活動、移行期医療体制の確立、新規治療開発の基盤構築などを行うこととする。

A．研究目的

本研究では政策研究班としてレジストリーの構築、診療科間の情報共有、市民への啓発活動、移行期医療体制の確立、新規治療開発の基盤構築などを目的として研究を行う。

B．研究方法

現存の学会・研究会保有の登録制度を利用したレジストリー構築、あるいは難病プラットフォームなど公的支援制度を活用したレジストリー構築の検討を行う。

診療科間の情報共有の手段として他研究グループとの情報交換、学会間の連携、共同シンポジウムなどを行う。

市民公開講座などの啓発活動を行う。

自立支援を含めた多職種による移行期医療体制の確立にむけて

QOLを考慮した尿路再建、膣造設などに関する新規治療の開発に向けた研究基盤の構築

を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は申請者各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。

C．研究結果

新規レジストリー構築

- 直腸肛門奇形研究会の運営会議へ出席し相談したが、同研究会の登録は悉皆性が不十分であることが指摘された。また登録項目の内容が現状では不十分

であり、再検討が必要。共通管の測定方法、長さの意義、術式選択への指標などについてあいまいな点があり、班研究で規定するように提案された。連携は継続して行うことで承認された。

- 新規レジストリーシステムを構築するための研究基盤（新規研究資金）獲得の努力を行うこととした。

診療科間の情報共有

- 2019 年度日本小児外科学会秋季シンポジウム、手術手技研究会、直腸肛門奇形研究会
 - ✓ 先行研究から類推される疫学的事項より本邦患者の約 1/3 の症例の状況が様々な形で、において報告、討論がなされ、現状の問題点がクローズアップされた。
- 2019 年（第 71 回）日本産科婦人科学会学術講演会
 - ✓ 生涯研修プログラムにて「性分化」治療を講演し、この中で総排泄腔遺残症管理を取り上げた。（加藤聖子）
- 2019 年日本女性医学学会学術集会（加藤聖子会長）
 - ✓ 会長講演「女性の一生を診る」（加藤聖子）
 - ✓ 教育講演「胎児診断から小児そして思春期・成人への移行期医療」（田口智章）
 - ✓ シンポジウム 1「総排泄腔遺残症管理への産婦人科の役割」（周産期、小児科、小児外科、泌尿器科、産婦人科などの多職種連携）（座長：大須賀穰、江頭活子、演者：城戸咲、木下義晶、位

田忍、浅沼宏）

- 性分化疾患の手術とその後の予後に関する実態調査
 - ✓ 女性ヘルスケア委員会（委員長加藤聖子）の中に「性分化疾患の治療の実態調査に関する小委員会」を設置
 - ✓ 総排泄腔遺残症も含めて、性分化疾患の手術とその予後に関する実態調査を行うこととし、準備を進めている。
- 大阪府移行期医療支援センターでの活動
 - ✓ 支援センター長として（位田忍）総排泄腔遺残症の移行期外来を立ち上げ、患者の 移行期支援を開始

市民公開講座などの啓発活動：次年度以降に活動予定

「総排泄腔症交流会」

第 1 回：2019 年 5 月 4 日（福岡市）

患者 5 名（10 歳代～40 歳代）と医療従事者 1 名

第 2 回：2019 年 10 月 19 日（福岡市）

患者及び親 8 名（患者は 1 歳～40 歳代）、医療従事者 5 名

自立支援を含めた多職種による移行期医療体制の確立にむけて

- ✓ 日本小児外科学会トランジション委員会の取り組みとして、ガイドブックはすでに作り、小慢 難病へスムーズに移行するためのサマリーのフォームを作っている。
- ✓ 移行期支援外来を広めて、多職種による医療・社会生活の生涯管理体制をつくっていく。

QOLを考慮した尿路再建、腔造設などに関する新規治療の開発に向けた研究基盤の構築
✓ 次年度以降の研究内容として継続する。

D . 考察

新規レジストリー構築については直腸肛門研究会のレジストリーとの連携が可能か会議に出席し検討を行ったが、悉皆性や検討項目の不十分さなどの問題点もあるため、班研究で登録項目などをさらに検討し、同研究会との連携を継続しつつ検討を行うこととなった。また難病プラットフォームとの連携も視野に入れて引き続き検討を行うこととした。診療科間の情報共有について小児外科系、産婦人科系の学会において特別講演やシンポジウムで取り上げられ、有意義な情報共有の場となった。また現在実態調査も行う準備を進めている。患者交流会に出席や、市民公開講座の準備を行うなど啓発活動も順調に進んでいる。また自立支援を含めた多職種による移行期医療体制の確立にむけての準備も行っている。

E . 結論

新規レジストリー構築、診療科間の情報共有、市民公開講座などの啓発活動、移行期医療体制の確立などについて一定の成果を上げた。QOLを考慮した尿路再建、腔造設などに関する新規治療の開発に向けた研究基盤の構築についても引き続き継続的に研究を行っていく。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hidaka N, Sato Y, Kido S, Fujita Y, Kato K
Ductus venosus Doppler and the postnatal outcomes of growth restricted fetuses with absent end-

diastolic blood flow in the umbilical arteries

Taiwan J Obstet Gynecol. 56(5): 642-647, 2017

- 2) Hidaka N , Sato Y, Kido S, Fujita Y, Kato K

Expectant management of pregnancies complicated by fetal growth

restriction without any evidence of placental dysfunction at term:

Comparison with routine labor induction

J Obstet Gynaecol Res. 44(1): 93-101, 2018

- 3) Ohmaru-Nakanishi T, Asanoma K, Fujikawa M, Fujita Y, Yagi H, Onoyama I, Hidaka N, Sonoda K, Kato K

Fibrosis in Preeclamptic Placentas Is Associated with Stromal Fibroblasts Activated by the Transforming Growth Factor Beta 1 (TGFB1) Signaling Pathway

Am J Pathol. 188(3): 683-695, 2018

- 4) Hidaka N , Kido S, Sato Y, Murata M, Fujita Y, Kato K

Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusion with hydropic change using a double-basket catheter: An insight into the preoperative determinants of shunting efficacy.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 221: 34-39, 2018

- 5) Fujita Y, Kiyokoba R, Yumoto Y, Kato K

Max dD/Dt: A Novel Parameter to Assess Fetal Cardiac Contractility and a Substitute for Max dP/Dt

- Ultrasound Med Biol. 44(7): 1433-1438, 2018
- 6) Morokuma S, Maehara K, Okawa H, Kato K, Mine Y, Nakauchi S
Simplified Wide-Range Ultrasonic Measurements Using the Sensor Three-Dimensional System
J Med Ultrasound. 26(2): 100-102, 2018
- 7) Sakai A, Matsuda T, Doi H, Nagaishi Y, Kato K, Nakashima K
Ectopic neurogenesis induced by prenatal antiepileptic drug exposure augments seizure susceptibility in adult mice
Proc Natl Acad Sci U S A . 115(16): 4270-4275, 2018
- 8) Fujita Y, Ohmaru-Nakanishi T, Sugitani M, Kato K
PLACENTALELASTICITYASANEWNON-INVASIVEPREDICTIVEMARKEROFPRE-ECLAMPSIA
Ultrasound inMed.&Biol. 45(1): 93-97, 2019
- 9) Kubota M, Osuga Y, Kato K, Ishikura K, Kaneko K, Akazawa K, Yonekura T, Tazuke Y, Ieiri S, Fujino A, Ueno S, Hayashi Y, Yoshino K, Yanai T, Iwai J, Yamaguchi T, Amae S, Yamazaki Y, Sugita Y, Kohno M, Kanamori Y, Bitoh Y, Shinkai M, Ohno Y, Kinoshita Y
Treatment guidelines for persistent cloaca, cloacal exstrophy, and Mayer-Rokitansky- Küster-Häuser syndrome for the appropriate transitional care of patients.
Surg Today. Epub ahead of print,2019
- 10) Ozeki M, Asada R, Saito AM, Hashimoto H, Fujimura T, Kuroda T, Ueno S, Watanabe S, Nosaka S, Miyasaka M, Umezawa A, Matsuoka K, Maekawa T, Yamada Y, Fujino A, Hirakawa S, Furukawa T, Tajiri T, Kinoshita Y, Souzaki R, Fukao T
Efficacy and safety of sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies: A study protocol for an open-label, single-arm, multicenter, prospective study (SILA).
Regen Ther. 14(10): 84-91, 2019
- 11) Shibui Y, Miyoshi K, Kohashi K, Kinoshita Y, Kuda M, Yamamoto H, Taguchi T, Oda Y.
Glypican-3 expression in malignant small round cell tumors.
Oncol Lett. 17(3): 3523-3528, 2019
- 12) Kawakubo N, Kinoshita Y, Souzaki R, Koga Y, Oba U, Ohga S, Taguchi T
The Influence of Sarcopenia on High-Risk Neuroblastoma.
J Surg Res. 236(4): 101-105, 2019
- 13) 江頭活子, 加藤聖子
総排泄腔遺残 産科と婦人科. 84(7): 798-803, 2017
- 14) 松下知子, 河村圭子, 河村英彦, 日浅佳奈, 横田奈津子, 江頭活子, 加藤聖子
双頸を伴った完全中隔子宮に対し子宮鏡下子宮中隔切除を行ったのち妊娠成立し、生児を得た1例
日産婦内視鏡学会誌. 33(1): 201-204, 2017

- 15) 河村圭子, 河村英彦, 加藤聖子
各論 産婦人科領域
子宮内膜の再生
周産期医学. 48 (7) : 823-826, 2018
- 16) 木下義晶, 田口智章
胎児頸部腫瘍の治療におけるEXITの役割
小児外科 50巻2号 Page267-270, 2018
- 17) 木下義晶, 田口智章
腹壁破裂 sutureless abdominal
closureの実際 臍の外科 p87-90, メジ
カルビュー社2018
- 18) 加藤 聖子
性器の形態異常 日本医事新報. 4966:
54-55, 2019
- 19) 加藤 聖子
第71回日本産科婦人科学会・学術講演会
生涯研修プログラム4
性分化(総論, 性同一性障害, 治療)
治療
日本産科婦人科学会雑誌. 71 (11) :
2444-2447, 2019
- 20) 詠田真由, 甲斐翔太郎, 中野高大, 城戸
咲, 蜂須賀正紘, 日高庸博, 藤田恭之,
江頭活子, 加藤聖子
総排泄腔遺残術後患者における分娩の1例
福岡産科婦人科学会雑誌. 42(2): 23-27,
2019
- 21) 木下義晶
特集 次世代小児外科医に贈る診療のポ
イント: 小児がん編
横紋筋肉腫手術手技 生検を含めて
小児外科. 51(5) : 502-505, 2019
- 22) 木下義晶
特集 外科必携フォローのポイント い
つまで何をみるか
仙尾部奇形腫
小児外科. 51(7) : 721-724, 2019
2. 学会発表
- 1) Yamamich T, Nara K, Iwasaki S, Todo
M, Abe T, Murakami S, Masahata K, Soh
H, Okuyama H, Usui N "Persistent
cloaca associated with
prenatally detected fetal ascites
-perinatal management and clinical
features-" Annual Meeting of the
Pacific Association of Pediatric
Surgeons (PAPS) (34) Christchurch,
New Zealand 3/10-14, 2019
- 2) 木下義晶, 伊崎智子, 三好きな, 加藤聖
子, 窪田正幸, 田口智章
共催(スポンサー) シンポジウム5
性分化の基礎から臨床まで; 総排泄腔外
反症における性差医療
第11回日本性差医学・医療学会学術集会
平成30年1月20日(会期1/20-1/21) 福
岡市
- 3) 木下義晶, 窪田正幸, 小林隆, 荒井勇
樹, 大山俊之, 横田直樹, 齋藤浩一
総排泄腔遺残に対する腔形成術として
skin-flap法を行った2例
第38回日本小児内視鏡外科・手術手技研
究会 2018年10月25-26日 東京
- 4) 木下義晶, 窪田正幸, 小林隆, 荒井勇
樹, 大山俊之, 横田直樹, 齋藤浩一
総排泄腔異常症の思春期以降の機能的予
後についての検討
第34回 日本小児外科学会秋季シンポジ
ウム 2018年10月27日 東京
- 5) 日浅佳奈, 井上令子, 河村圭子, 宮崎順
秀, 江頭活子, 加藤聖子
・一般口演; OHVIRA症候群の一例
第58回日本産科婦人科内視鏡学会学術講
演会
平成30年8月4日(会期8/2-8/4) 松江市

- 6) 詠田真由, 日浅佳奈, 河村圭子, 河村英彦, 横田奈津子, 江頭活子, 加藤聖子, 安田浩
一般講演; 総排泄腔遺残術後の患者に対し、外陰形成術を施行した2症例
第156回福岡産科婦人科学会 平成30年1月28日 福岡市
- 7) 中島京, 井上令子, 磯邊明子, 宮崎順秀, 江頭活子, 加藤聖子
・機能性子宮体部を有する重複子宮・子宮頸部無形性・腔欠損に対し腔形成術・子宮開口術を施行した一例
第158回福岡産科婦人科学会
平成31年1月27日 福岡市
- 8) 加藤 聖子
生涯研修プログラム4 性分化(総論, 性同一性障害, 治療); 治療
第71回日本産科婦人科学会学術講演会
2019年4月12日(会期4/11-4/14) 名古屋市
- 9) 加藤 聖子
会長講演; 女性の一生を診る 第34回日本女性医学学会学術集会
2019年11月3日(会期11/2-11/3) 福岡市
- 10) 木下義晶
漢方薬による脈管奇形治療,
第62回日本形成外科学会総会・学術集会(特別企画), 2019/5/16-17, 札幌
- 11) 木下義晶, 窪田正幸, 小林隆, 荒井勇樹, 横田直樹, 斎藤浩一
当科におけるOncologic Emergency症例に対する治療戦略
日本小児外科学会(要望演題),
2019/5/23-25, 福岡
- 12) 木下義晶
思い出に残るリンパ管奇形症例~自験例
25年より~
第16回日本血管腫血管奇形学会学術集会(シンポジウム), 2019/7/12, 三重
- 13) 木下義晶
新生児の固形腫瘍に対する治療戦略
第55回日本周産期・新生児医学会(シンポジウム), 2019/7/13-15, 松本
- 14) 木下義晶
難治性小児固形悪性腫瘍に対する新規治療
新潟医学会, 2019/7/20, 新潟
- 15) 木下義晶
脈管奇形治療における漢方薬の役割
新潟漢方医学研究会, 2019/9/12, 新潟
- 16) 木下義晶
リンパ管奇形に対する漢方治療に関する検討
日本小児外科漢方研究会, 2019/10/17, 大阪
- 17) 木下義晶
新潟地区過去30年における横紋筋肉腫の治療成績
第61回日本小児血液・がん学会学術集会, 2019/11/14-16, 広島
- 18) 東堂まりえ, 岩崎 駿, 安部孝俊, 山道拓, 村上紫津, 正畠和典, 松井 太, 曹英樹, 白井規朗 尿道狭窄と直腸肛門奇形を合併したPrune belly症候群の一例 日本小児外科学会学術集会(56) 2019/5/23-25 福岡
- 19) 位田忍
「総排泄腔遺残症管理への産婦人科の役割」総排泄腔遺産症の移行期外来
第34回日本女性医学学会学術集会(シンポジウム)
2019年11月2日(会期11/2-11/3) 福岡市

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総合分担研究報告書

仙尾部奇形腫

研究分担者 田尻 達郎 京都府立医科大学大学院医学研究科小児外科学 教授

白井 規朗 大阪母子医療センター小児外科 部長

研究協力者 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、①診療ガイドラインの広報、②ガイドラインの英文化、③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。

①として、研究期間中、国内における主要な学会における発表を4回（臨床外科学会、小児外科学会、小児血液・がん学会、日本周産期・新生児医学会）、誌面での広報として、日本医事新報および小児外科に概要および抜粋を発表した。②については、作成したガイドラインの英文ダイジェスト版を作成し、英文雑誌「Pediatrics International」に掲載された。③については、アンケートの調査対象、調査方法について検討し、次年度以降で京都府立医科大学臨床研究倫理審査をうける予定としている。

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、①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 ②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 ③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

- ①学会発表および誌面による広報
- ②紙面による広報
- ③ガイドライン英文化および論文化による国外への発信
- ④アンケートによる長期フォロー調査

(倫理面への配慮)

なし

C. 研究結果

- ①学会発表広報：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）。これを

これインターネット上にアップロードした（<http://pedsurg.kpu-m.ac.jp/system/upload/pdf/%E4%BB%99%E5%B0%BE%E9%83%A8%E5%A5%87%E5%BD%A2%E8%85%AB%E3%82%AB%E3%82%99%E3%82%A4%E3%83%88%E3%82%99%E3%83%A9%E3%82%A4%E3%83%B3.pdf>）。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、小児科医師に広報する機会を得られた。

3. 仙尾部奇形腫診療ガイドラインについて
第55回日本小児外科学会学術集会 2018
年5月30；新潟.

術後フォロー期間については質問があり、
本症のフォロー体制に対する関心の高さが伺え
た。

4. 本邦における仙尾部奇形腫診療ガイドラ
イン作成

第55回日本周産期・新生児医学会学術集
会，2019年7月13日；松本.

ポスターによる展示を行った（資料3）。

そして、紙面による広報として、日本医事
新報（No. 4892：54，2018）差分解説に、「仙
尾部奇形腫診療ガイドライン【小児外科希少疾
患に対する診療ガイドラインによる情報提供と
医療の適正化をめざして】」を掲載した（資料
4）。また、「小児外科」51巻1号（2019年1
月発刊）特集「新生児外科疾患の精神・身体発
育において、『仙尾部奇形腫』のタイトルで、
ガイドラインの内容を含めて、同症の長期予後
について発表した（資料5）。

②ガイドライン英文化

国外にも広く広報するため、ガイドライン
の英文化を行った。まず全文の英訳を翻訳専門
家とともに行った（資料6）。そのダイジェス
ト版として、英文論文を「Japanese Clinical
Practice Guidelines for Sacrococcygeal
Teratoma, 2017」のタイトルで作成し、英文雑
誌「Pediatrics International」に2019年に掲
載された（資料7）。

- ③長期フォロー調査：現在準備段階である。計
画としては、全国アンケート調査（一次，二
次）で、調査対象として、出生前診断および

出生後診断を含む、2000年1月～2019年12月
までの20年間に治療し、生後90日以上生存し
た仙尾部奇形腫（悪性症例および悪性転化例
を除く）を検討している。これらの出生日、
手術日、性別、胎児診断の有無、出生週数、
出生体重、腫瘍最大径、Altman分類、術前合
併症、術中合併症、排便障害、排尿障害、下
肢運動障害、中枢神経症状（低酸素脳症な
ど）、創醜形、性機能の項目について検討を
行うことを想定しているが（資料8）、いく
つか問題点が存在する。一つは先行研究です
でに出生前診断例について研究が行われてい
る（2000年～2009年，論文未発表）ため、反
復する内容となる可能性がある。他に性機能
など倫理性に配慮する必要がある項目の扱い
があり正しくデータ収集できるかというこ
と、成人例にとくに重点を置く必要があるが
実臨床ではフォロー終了や転院などの転帰不
明症例がかなり増え、かつ出生時の状況調査
が困難である可能性が高いことなどが挙げら
れる。またアンケートに参加する施設担当者
の負担も小さくはない。これらの課題につい
て現在検討中である。

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上
クローズアップされるようになってきた。その
ような事実を背景に施行される仙尾部奇形腫に
関する診断治療ガイドラインの作成は、我が国
初の試みであり、その臨床的価値、医療政策的
意義は、極めて大である。したがって、本研究
では国内外への広報・啓発に注力し、さらに国
内での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 メジカルレビュー社, 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】VIII. 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, Kamiyo 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, Kamiyo 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：小児腭solid-pseudopapillary neoplasmに対して腹腔鏡下脾温存腭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: 横隔膜挙上症. 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.
- 22) 田尻達郎, 木村幸積, 田中智子, 竹内雄毅, 馬庭淳之介, 文野誠久: 外科医による小児がんに対するトランスレーショナルリサーチ. 日本外科学会雑誌119: 299-305, 2018.
- 23) Ohashi M, Umemura Y, Koike N, Tsuchiya Y, Inada Y, Watanabe H, Tanaka T, Minami Y, Ukimura O, Miki T, Tajiri T, Kondoh G, Yamada Y, Yagita K.: Disruption of circadian clockwork in in vivo reprogramming-induced mouse kidney tumors. *Genes Cells*, 23: 60-69, 2018.
- 24) Kawakubo N, Tanaka S, Kinoshita Y, Tajiri T, Yonemitsu Y, Taguchi T: Sequential actions of immune effector cells induced by viral activation of dendritic cells to eliminate murine neuroblastoma. *J Pediatr Surg*, 2018.
- 25) Hishiki T, Matsumoto K, Ohira M, Kamiyo T, Shichino H, Kuroda T, Yoneda A, Soejima T, Nakazawa A, Takimoto T, Yokota I, Teramukai S, Takahashi H, Fukushima T, Kaneko T, Hara J, Kaneko M, Ikeda H, Tajiri T, Nakagawara A, Japan Childhood Cancer Group Neuroblastoma Committee (JNBSG): Results of a phase II trial for high-risk neuroblastoma treatment protocol JN-H-07: a report from the Japan Childhood Cancer Group Neuroblastoma Committee (JNBSG). *Int J Clin Oncol*, 23: 965-973, 2018.

- 26) Kawakubo N, Harada Y, Ishii M, Souzaki R, Kinoshita Y, Tajiri T, Taguchi T, Yonemitsu Y: Natural antibody against neuroblastoma of TH-MYCN transgenic mice does not correlate with spontaneous regression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. :1666-1673, 2018.
- 27) Takeuchi T, Tanaka T, Higashi M, Fumino S, Iehara T, Hosoi H, Sakai T, Tajiri T: In vivo effects of short- and long-term MAPK pathway inhibition against neuroblastoma. *Journal of Pediatric Surgery*. 53 2454-2459 2018.
- 28) 文野誠久, 田尻達郎: 仙尾部奇形腫診療ガイドライン【小児外科希少疾患に対する診療ガイドラインによる情報提供と医療の適正化をめざして】日本医事新報 No. 4892 : 54, 2018.
- 29) 都甲さゆり, 井上真帆, 文野誠久, 坂井宏平, 東 真弓, 青井重善, 古川泰三, 小関道夫, 田尻達郎: 縦隔悪性腫瘍術後乳び胸に対して胸腔鏡下ポリグリコール酸シート併用組織接着剤被覆が有効であった1 幼児例. *日小外会誌*, 54 : 111-115, 2018.
- 30) 神部浩輔, 高山勝平, 文野誠久, 坂井宏平, 東 真弓, 青井重善, 古川泰三, 田尻達郎: 腹腔内全体を占拠する巨大大網嚢腫に対し単孔式腹腔鏡手術で全摘し得た1 幼児例. *日小外会誌*, 54 : 81-84, 2018.
- 31) 青井重善, 古川泰三, 富樫佑一, 文野誠久, 坂井宏平, 東 真弓, 木村 修, 田尻達郎: 乳児期以降に診断された低位鎖肛症例の検討. *小児科診療*5 : 135-138, 2018.
- 32) 古川泰三, 内藤泰行, 井上匡美, 田尻達郎: 小児外科における内視鏡手術Up-to-Date. *京都府立医科大学雑誌*, 4 : 223-230, 2018.
- 33) 青井重善, 田尻達郎: 新生児期に診断されなかった直腸肛門奇形の特徴【収縮中心を指標にした肛門開口部の詳細な観察が重要】. *日本医事新報* No. 4911 : 54, 2018
- 34) 古川泰三, 坂井宏平, 東 真弓, 文野誠久, 青井重善, 木村 修, 田尻達郎: 小児気道異物30例の臨床的検討. *日本小児救急医学会雑誌*, 17 : 408-412, 2018.
- 35) Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita , Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N. Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan. *Surg Today*, 48: 716-725, 2018.
- 36) Oue T, Yoneda A, Usui N, Sasaki T, Zenitani M, Tanaka N, Uehara S, Ibuka S, Takama Y, Okuyama H. Image-based surgical risk factors for Wilms tumor. *Pediatr Surg Int*, 34(1): 29-34, 2018.
- 37) Okuyama H, Tazuke Y, Ueno T, Yamanaka H, Takama Y, Saka R, Usui N, Soh H, Yonekura T. Learning curve for the thoracoscopic repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*, 11(1): 30-34, 2018
- 38) 臼井規朗. 先天性横隔膜ヘルニア治療の現状と将来. *小児外科*, 50(6) : 579-582, 2018

- 39) 臼井規朗. 先天性気管狭窄症の特徴と治療の実際. 新薬と臨床, 67(2):172-175, 2018
- 40) 臼井規朗. 出生前診断から始まる新生児外科診療. こどもと妊婦の病気・治療がわかる本 一大阪母子医療センターの今, pp22-29, 2018
- 41) 曹 英樹, 臼井規朗. 傷が目立たない低侵襲手術. こどもと妊婦の病気・治療がわかる本 一大阪母子医療センターの今, pp120-125, 2018
- 42) 正嶋和典, 臼井規朗. 先天性横隔膜ヘルニア 私の施設の術前・術後管理 (ICから退院指導まで). 小児外科, 50(10):990-995, 2018
- 43) 照井慶太, 臼井規朗, 田附裕子, 永田公二, 伊藤美春, 奥山宏臣, 早川昌弘, 田口智章, 佐藤泰憲, 吉田英生, 日本先天性横隔膜ヘルニアスタディグループ. 先天性横隔膜ヘルニアにおける栄養管理. 小児外科, 50(6):588-592, 2018
- 44) 文野誠久, 田口智章, 田尻達郎, 他: 【新生児外科疾患の精神・身体発育】仙尾部奇形腫術後の身体発育に関する長期予後. 小児外科, 51:86-89, 2019.
- 45) 文野誠久, 青井重善, 田尻達郎, 他: 【外来必携フォローのポイント-いつまで何をみるか】低位鎖肛-外来フォローにおける診察の要点. 小児外科, 51:688-691, 2019.
- 46) 古川泰三, 田尻達郎: 【外来必携フォローのポイント-いつまで何をみるか】リンパ管腫. 小児外科, 51:729-733, 2019.
- 47) 文野誠久, 田尻達郎: 【そこが知りたいシリーズ:手術に必要な局所解剖(頭頸部・胸部編)】前縦隔腫瘍摘出(奇形腫・胸腺腫瘍). 小児外科, 51:795-798, 2019.
- 48) Higashi M, Fumino S, Tajiri T, et al: The roles played by the MYCN, Trk, and ALK genes in neuroblastoma and neural development. Surg Today, 49:721-727, 2019.
- 49) Tanaka T, Fumino S, Tajiri T, et al: Mesenchymal hamartoma of the chest wall in a 10-year-old girl mimicking malignancy: a case report. Skeletal Radiol, 48:643-647, 2019.
- 50) Nakagawa N, Kikuchi K, Tajiri T, et al: Mutations in the RAS pathway as potential precision medicine targets in treatment of rhabdomyosarcoma. Biochem Biophys Res Commun, 512:524-530, 2019.
- 51) Fumino S, Tajiri T, Usui N, Taguchi T, et al: Japanese Clinical Practice Guidelines for Sacrococcygeal Teratoma, 2017. Pediatr Int, 61:672-678, 2019.
- 52) Furukawa T, Fumino S, Tajiri T, et al: Thoracoscopic resection for mediastinal thymolipoma in a child. Asian J Endosc Surg, 12:218-221, 2019.
- 53) Ozeki M, Furukawa T, Tajiri T, et al: Efficacy and safety of sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies: A study protocol for an open-label, single-arm, multicenter, prospective study (SILA). Regen Ther, 10:84-91, 2019.
- 54) Iehara T, Yoneda A, Tajiri T, Japan Childhood Cancer Group Neuroblastoma

- Committee (JNBSG), et al: Results of a prospective clinical trial JN-L-10 using image-defined risk factors to inform surgical decisions for children with low-risk neuroblastoma disease: A report from the Japan Children's Cancer Group Neuroblastoma Committee. *Pediatr Blood Cancer*, 66: e27914, 2019.
- 55) Maniwa J, Fumino S, Tajiri T, et al: Novel mesenchymal stem cell delivery system as targeted therapy against neuroblastoma using the TH-MYCN mouse model. *J Pediatr Surg*, 54, 2600-2605, 2019.
- 56) Takayama S, Fumino S, Tajiri T, et al: An intra-amniotic injection of mesenchymal stem cells promotes lung maturity in a rat congenital diaphragmatic hernia model. *Pediatr Surg Int*, 2019, 35, 1353-1361, 2019.
- 57) Inoue M, Fumino S, Tajiri T, et al: Enhanced metastatic growth after local tumor resection in the presence of synchronous metastasis in a mouse allograft model of neuroblastoma. *Pediatr Surg Int*, 35, 1403-1411, 2019.
- 58) Kim K, Fumino S, Tajiri T, et al: Derivation of neural stem cells from human teratomas. *Stem Cell Research*, 41: 101633, 2019.
- 59) Nozawa A, Fumino S, Tajiri T, et al: Immunologic effects of sirolimus in patients with vascular anomalies. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2019, *in press*.
- 60) 馬庭淳之介, 文野誠久, 田尻達郎, 他: Segmental dilatation of the duodenum に対し, 病変部の tapering が有効であった1例. *日小外会誌*, 55: 63-73, 2019.
- 61) 井岡笑子, 文野誠久, 田尻達郎, 他: 術中胆道造影で診断しえた副胆管の損傷に対して肝門部空腸吻合によるサルベージ手術を施行した肝芽種の1例. *日小外会誌*, 55: 99-103, 2019.
- 62) 嶋村 藍, 文野誠久, 田尻達郎, 他: 卵巣嚢腫茎捻転を疑われ, 術中所見から傍卵管嚢腫に伴う卵管捻転と診断された1例. *日小外会誌*, 55: 259-263, 2019.
- 63) 谷口彰宏, 文野誠久, 田尻達郎, 他: 腸重積症を契機に発見された悪性所見を有する盲腸若年性ポリープの1例. *日小外会誌*, 55: 957-961, 2019.
- 64) 竹本正和, 文野誠久, 田尻達郎, 他: 排尿時腹痛を契機に発見された骨盤内リンパ管腫の1例. *日小外会誌*, 55: 1081-1086, 2019.
- 65) 井口雅史, 文野誠久, 田尻達郎, 他: 長時間のダブルバルーン小腸内視鏡により重症膵炎を発症した先天性胆道拡張症術後肝内胆石症の1例. *日小外会誌*, 55: 1182-1186, 2019.
- 66) Masahata K, Usui N, Shimizu Y, et al: Clinical outcomes and protocol for the management of isolated congenital diaphragmatic hernia based on our prenatal risk stratification system. *J Pediatr Surg*, 2019, *in press*.
- 67) Terui K, Nagata K, Usui N, et al: Novel Risk Score for Fetuses with Congenital Diaphragmatic Hernia Based on Ultrasound Findings. *Eur J Pediatr Surg*, 2019, *in press*.

- 68) Masahata K, Soh H, Usui N, et al: Clinical outcomes of ex utero intrapartum treatment for fetal airway obstruction. *Pediatr Surg Int*, 2019, in press.
- 69) Terui K, Usui N, Tazuke Y, et al: Impact of nutrition in the treatment of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Int*, 2019, in press.
- 70) Ueno S, Fujino A, Usui N, et al: Indications for tracheostomy in children with head and neck lymphatic malformation: analysis of a nationwide survey in Japan. *Surg Today*, 2019, in press.
- 71) 照井慶太, 田口智章, 臼井規朗: インターネットを用いた先天性横隔膜ヘルニアのPatient question抽出の試み. *日本周産期・新生児医学会雑誌*, 55 : 970-974, 2019.
- 72) 正嶋和典, 曹 英樹, 臼井規朗: 出生前診断された胎児卵巣嚢腫の手術適応と治療成績の検討. *日本周産期・新生児医学会雑誌*, 55 : 936-943, 2019.
- 73) 正嶋和典, 東堂まりえ, 臼井規朗, 他: 胎児・新生児の上気道周囲に発生する胚細胞腫瘍に関する検討. *日本小児血液・がん学会雑誌*, 56 : 163-167, 2019.
- 74) 正嶋和典, 當山千巖, 臼井規朗, 他: 当科におけるGross A型食道閉鎖症の治療成績の検討. *大阪母子医療センター雑誌*, 34 : 81-88, 2019.
- 75) 臼井規朗: 【外来必携フォローのポイント-いつまで何をみるか】先天性横隔膜ヘルニア. *小児外科*, 51 : 665-668, 2019.
- 76) 臼井規朗: 【指定難病ペディア2019】個別の指定難病 呼吸器系 先天性横隔膜ヘルニア[指定難病294]. *日本医師会雑誌*, 148特 : S205, 2019.
- 77) 近藤琢也, 臼井規朗, 田口智章, 他: 【新生児外科疾患の精神・身体発育】先天性横隔膜ヘルニアにおける精神発達評価の現状と問題点. *小児外科*, 51 : 31-34, 2019.
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 II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.
 - 12) Kim K, Higashi M, Tanaka M, Fumino S, Tajiri T. Derivation of neural stem-like and neural crest-like cells from infantile immature teratoma. 51th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons, 2018 May 13-17; Sapporo, Japan.
 - 13) Fumino S, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Tonomura H, Shirai T, Iehara T, Hosoi H, Tajiri T. Laparoscopy-assisted abdomino-posterior approach for en bloc resection of sacrococcygeal germ cell tumors in children. 50th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 2018 Nov 17; Kyoto, Japan.
 - 14) 田尻達郎. シンポジウム 1 QOL を重視した小児がんにおける局所治療 (外科療法と放射線療法) の現状と今後: 第55回日本小児外科学会学術集会2018年5月31日；新潟.
 - 15) 富樫佑一, 谷口彰宏, 廣畑吉昭, 井岡笑子, 文野誠久, 坂井宏平, 東 真弓, 青井重善, 古川泰三, 田尻達郎: 骨盤内病変を有する仙尾部奇形腫に対する低侵襲手術. 第40回近畿小児血液・がん研究会2018年2月17日；大阪.
 - 16) 文野誠久, 谷口彰宏, 井上真帆, 坂井宏平, 東 真弓, 青井重善, 古川泰三, 竹

- 内雄毅, 田尻達郎: 肝芽腫の肺転移再発に対する最近の治療方針: 積極的外科切除と制がん剤治療の選択について. 第51回制癌剤適応研究会 2018年3月23日; 岐阜.
- 17) 文野誠久, 臼井規朗, 小野 滋, 米田光宏, 宗崎良太, 東 真弓, 坂井宏平, 田口智章, 田尻達郎: 仙尾部奇形腫診療ガイドラインについてClinical practice guidelines for infantile sacrococcygeal teratoma. 第55回日本小児外科学会学術集会 2018年5月30日; 新潟.
- 18) 廣畑吉昭, 文野誠久, 富樫佑一, 坂井宏平, 東 真弓, 青井重善, 古川泰三, 田尻達郎: 単孔式腹腔鏡補助下に根治術を施行した腸間膜原発限局型キャスルマン病の1例single-incision laparoscopic surgery. 第55回日本小児外科学会学術集会 2018年5月30日; 新潟.
- 19) 金 聖和, 東 真弓, 竹内雄毅, 田中智子, 文野誠久, 田尻達郎: 未熟奇形腫瘍細胞培養で得られた神経系幹細胞の解析. 第55回日本小児外科学会学術集会 2018年5月31日; 新潟.
- 20) 竹内雄毅, 文野誠久, 古川泰三, 内藤泰行, 田尻 達郎. 乳児巨大後腹膜奇形腫に対する外科治療戦略: 第38回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会 2018年10月26日; 東京
- 21) Fumino S, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Sakai S, Tajiri T: Special Surgical Strategy for Prenatal and Neonatal Congenital Biliary Dilatation. 52nd Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2019 Mar 12; Christchurch, NZ.
- 22) Maniwa J, Fumino S, Kimura K, Tanaka T, Higashi M, Kishida T, Mazda O, Tajiri T: Novel mesenchymal stem cell delivery system as targeted therapy against neuroblastoma using the TH-MYCN mouse model. 52nd Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2019 Mar 11; Christchurch, NZ.
- 23) Fumino S, Wakao J, Maniwa J, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Kishida T, Mazda O, Tajiri T: Regeneration of mouse abdominal wall defects using engineered myoblasts with a biosheet. 32nd International Symposium on Paediatric Surgical Research (ISPSR), 2019 Sep 7; Fukuoka, Japan.
- 24) Takayama S, Furukawa T, Sakai K, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Kishida T, Mazda O, Tajiri T. Development of fetal cell therapy using the intra-amniotic injection of mesenchymal stem cells in rat nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. 32nd International Symposium on Paediatric Surgical Research (ISPSR) , 2019 Sep 7; Fukuoka, Japan.
- 25) Inoue M, Tsuchiya Y, Koike N, Uemura Y, Inokawa H, Togashi Y, Maniwa J, Higashi M, Fumino s, Yagita K & Tajiri T. Enhanced metastatic growth after local tumor resection under residual metastasis in a neuroblastoma murine model. 32nd International Symposium on Paediatric Surgical Research (ISPSR) , 2019 Sep

- 8; Fukuoka, Japan.
- 26) Tajiri T: Current Surgical Strategy of Neuroblastoma [keynote lecture]. 32nd International Symposium on Paediatric Surgical Research (ISPSR), 2019 Sep 6; Fukuoka, Japan.
- 27) Fumino H, Wakao J, aniwaJ, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa F, Kishida T, Mazda O, Tajiri T: Regeneration of mouse abdominal wall defects using engineered myoblasts with a biosheet; a preliminary report 【シンポジウム (9) 小児外科疾患における再生医療 (International)】. 第119回日本外科学会定期学術集会 2019年4月19日;大阪.
- 28) 古川泰三, 坂井宏平, 東 真弓, 文野誠久, 青井重善, 木村 修, 田尻達郎: 小児における長期的 QOL を重視した真の低侵襲手術とは? 【ワークショップワークショップ (22) 「外科治療における多職種介入栄養管理—NST が目指すアウトカム」小児外科疾患における再生医療 (International)】. 第119回日本外科学会定期学術集会 2019年4月20日;大阪.
- 29) 文野誠久, 坂井宏平, 東 真弓, 青井重善, 古川泰三, 青井重善, 家原知子, 細井 創, 田尻達郎: 【ワークショップ2 「小児腫瘍に対するOncologic emergencyへの対応や治療経験」外科的oncologic emergencyにおける小児外科医の役割】. 第56回日本小児外科学会学術集会 2019年5月25日;久留米.
- 30) 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, 高橋 健, 杉浦崇浩, 田口智章, 田尻達郎: 本邦における仙尾部奇形腫治療ガイドライン作成. 第55回日本周産期・新生児医学会学術集会2019年7月13日;長野.
- 31) 文野誠久, 古川泰三, 田尻達郎: 新生児良性固形腫瘍の治療戦略. 第55回日本周産期・新生児医学会学術集 2019年7月14日;長野.
- 32) 文野誠久, 馬庭淳之介, 田中智子, 坂井宏平, 東 真弓, 青井重善, 古川泰三, 田尻達郎: ウロキナーゼ胸腔内注入併用によりVATS手術を完遂した縦隔奇形腫破裂例. 第39回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会/PSJM2019 2019年10月17日;大阪.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

仙尾部奇形腫 診療ガイドライン

平成 26～28 年

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

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

課題番号 H26-難治等（難）-一般-045

平成 28 年 11 月 21 日 Ver 1.0 作成

平成 28 年 11 月 22 日 Ver 1.1 作成

平成 28 年 11 月 23 日 Ver 1.2 作成

平成 29 年 1 月 13 日 Ver 2.0 作成

平成 29 年 2 月 18 日 Ver.3.0 作成

平成 29 年 2 月 19 日 Ver.3.1 作成

平成 29 年 4 月 17 日 Ver.3.2 作成

平成 29 年 4 月 28 日 Ver.3.3 作成

・序 文

仙尾部奇形腫は、比較的稀な疾患であり、本来良性腫瘍であるため、その予後については良好ととらえられがちだが、実臨床においては、軽症のものから、著しく巨大となり、多量出血、高拍出性心不全やDICの原因となり、重篤かつ致命的となるものまで非常にバラエティに富む。また、急性期を脱して腫瘍切除に至った後でも、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、また小児科医、産婦人科医のみならず、小児外科医にとっても遭遇する機会が極めて少ないため、いざ現実に目の前で患者が発生したときに、どのような状態が生命予後のリスク因子となるのか、分娩方法の選択、治療のアプローチ、さらにフォローアップの注意点などの情報が専門家以外の一般医家には乏しいのが現状であり、さらに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。

本疾患に対しては、先行研究「胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成に関する研究」(H23-難治-一般-042)があり、小児外科主要施設に対して出生前診断例の全国調査が行われた。今回、厚生労働科学研究費難治性疾患等政策研究事業「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」(H26-難治等(難)-一般-045：主任研究者 田口智章)のなかの一班として仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成グループが組織され、先行研究の結果をうけて、仙尾部奇形腫に対する診療ガイドラインの確立と情報公開を行うことを目的とすることとなった。

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

このガイドラインが、本疾患の臨床にあたる全ての先生方の参考となり、本疾患の予後改善、QOL改善にすこしでもつながるのであれば、作成にあたる班員の本懐である。

最後に、本ガイドラインの作成にあたり、多くの尽力、助言をいただいた、ガイドライン統括の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。

2016年11月

仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成グループ 班長
田尻 達郎(京都府立医科大学大学院小児外科学)

・目次

序文

目次

第1章 前付け

第1節 ガイドラインサマリー

第2節 診療アルゴリズム

第3節 用語・略語一覧

第2章 作成組織・作成経過

第1節 ガイドライン作成主体

第2節 ガイドライン統括委員会

第3節 ガイドライン作成事務局

第4節 ガイドライン作成グループ

第5節 作成経過

第3章 SCOPE

第1節 疾患トピックの基本的特徴

第2節 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

第3節 システマティックレビューに関する事項

第4章 推奨

第1節 CQ1

第2節 CQ2

第3節 CQ3

第4節 CQ4

第5節 CQ5

第6節 CQ6

第5章 公開後の取り組み

第1節 公開後の組織体制

第2節 導入

第3節 有効期限および改訂

第6章 付録

第1節 CQ設定表

第2節 エビデンスの質（強さ）の評価

第3節 推奨の強さの判定

第4節 検索式

第5節 外部評価

第1章 前付け

第1節 ガイドラインサマリー

第1項 CQ1：仙尾部奇形腫の生命予後に関わるリスク因子はなにか？

推奨：仙尾部奇形腫の生命予後に関わるリスク因子として、腫瘍のサイズや増大速度、腫瘍の性状や組織型、胎児水腫や心不全の合併、早期産などが報告されている。仙尾部奇形腫の治療計画を立てる際には、これらのリスク因子の存在に注意することが推奨される。

第2項 CQ2：骨盤外腫瘤性病変に対して、帝王切開をした場合は予後が改善するか？

推奨：骨盤外腫瘤性病変は、腫瘍破綻、腫瘍出血、娩出困難を避けるためにサイズに応じて帝王切開による娩出を考慮することは合理的である。

第3項 CQ3：仙尾部奇形腫の外科治療において、腫瘍栄養血管の先行処理は有効か？

推奨：血流豊富な仙尾部奇形腫における外科治療では、正中仙骨動脈や内腸骨動脈から出る栄養血管を先行して処理することを考慮してもよい。

第4項 CQ4：IVRは補助的治療手段として有用か？

推奨：仙尾部奇形腫に対するIVRは、腫瘍摘出を容易にし、摘出時の出血量を減少させる可能性はあるものの、症例に乏しく、手技に熟練を要するため、施行に関しては、治療施設での実行可能性を十分に検討した上で行うことを提案する。

第5項 CQ5：治療後の再発のフォローアップのためには、どのような検査が推奨されるか？

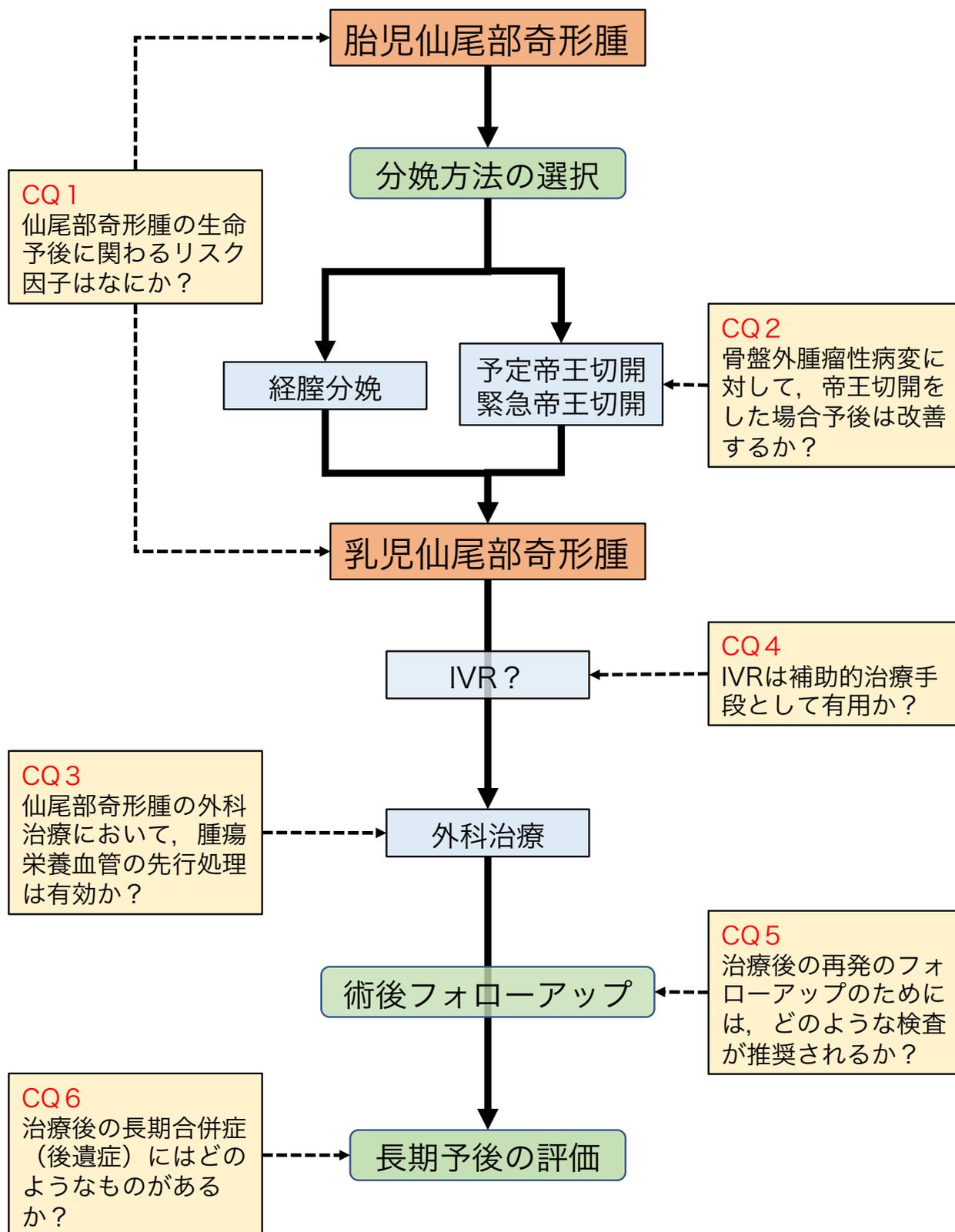
推奨：悪性奇形腫の再発リスクが高いが、成熟または未熟奇形腫でも悪性化して再発することがあるので注意を要する。悪性化再発の早期発見にはAFP測定が推奨される。治療終了後3年間はフォローする必要がある。

第6項 CQ6：治療後の長期合併症（後遺症）にはどのようなものがあるか？

推奨：新生児・乳児仙尾部奇形腫においては、完全に摘出できた場合でも、排便障害、排尿障害、下肢の運動障害、創の醜形等の長期合併症がしばし

ば生じうるということを，患者・家族へ情報提供したうえで治療方針を決定することが推奨される。

仙尾部奇形腫治療のフローチャート



第3節 用語・略語一覧

第1項 用語一覧

奇形腫：胚細胞腫瘍の一つ。2胚葉性あるいは3胚葉性成分を有する、高分化な胚細胞性腫瘍。主として性腺に生ずるが、発生過程で卵黄嚢から性腺に移動する途中で迷入した胚細胞に由来するものが、体の各部（ほとんどは正中面上）に生ずることがある。好発部位は生殖器、縦隔、後腹膜、仙尾部、中枢神経である。成熟奇形腫は、高度に分化・成熟した組織成分がみられ、未熟奇形腫では、各構成成分が種々の程度の未熟性を示し、胎児組織に類似する。

Altman 分類：1974年にAltmanらにより発表された、Surgical Section of the American Academy of Pediatrics 参加施設からの405例の集計からの仙尾部奇形腫の存在部位の分類。

ラジオ波焼灼術（RFA）：radiofrequency ablation。経皮的に電極針を腫瘍に刺入し、ラジオ波（450kHz）を通電させ、発生する熱エネルギーにより腫瘍組織を熱凝固壊死させる治療。

第2項 略語一覧

IVR： interventional radiology。画像下治療。放射線医学の一部で画像診断機器を用いて行う低侵襲医療の1つであり、カテーテル動脈塞栓術やラジオ波焼灼術など含まれる。

AFP： alpha-fetoprotein。胎生期に卵黄嚢で産生される糖蛋白で、出生時に産生が停止する。腫瘍マーカーとして用いられ、胚細胞腫瘍では卵黄嚢成分を含む卵黄嚢腫瘍や悪性奇形腫で高値を示す。生下時は数万から数十万 ng/mL と成人の基準値の数万倍であり、生後30日では数百から1万 ng/ml にまで下がる。その後も減少し、4, 5歳で成人とほぼ同程度の10ng/mL 未満まで下降する。従って、乳児期に胚細胞腫瘍を疑う場合は、年齢に応じたAFP値との比較が必要である。

第2章 作成組織・作成経過

第1節 ガイドライン作成主体

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」（課題番号 H26-難治等（難）-一般-045）

仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成グループ（以下、仙尾部奇形腫グループ）

第2節 ガイドライン統括委員会

代表

田口 智章 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野

第3節 ガイドライン作成事務局

代表

田尻 達郎 京都府立医科大学大学院小児外科学

第4節 ガイドライン作成グループ

第1項 ガイドライン作成チーム

氏名	所属（所在地）	専門分野	役割
田尻 達郎	京都府立医科大学大学院小児外科学（京都府）	小児外科学 小児腫瘍学	班長
白井 規朗	大阪府立母子保健医療センター小児外科（大阪府）	小児外科学 新生児外科	副班長
田村 正徳	埼玉医科大学総合医療センター小児科（埼玉県）	新生児学	ガイドライン作成指導
左合 治彦	成育医療研究センター周産期・母性診療センター（東京都）	産科 胎児治療	推奨作成
小野 滋	自治医科大学小児外科（栃木県）	小児外科学	推奨作成
野坂 俊介	成育医療研究センター放射線診療部（東京都）	放射線治療	推奨作成

第2項 システマティックレビューチーム

氏名	所属（所在地）	専門分野	役割
米田 光宏	大阪市立総合医療センター小児外科（大阪府）	小児外科学	SR 総括

宗崎 良太	九州大学大学院医学研究院小児外科学分野（福岡県）	小児腫瘍学 小児外科学	SR（治療） SR（予後）
文野 誠久	京都府立医科大学大学院小児外科学（京都府）	小児外科学	事務局 SR（治療）
東 真弓	京都府立医科大学大学院小児外科学（京都府）	小児外科学	SR（病態）
坂井 宏平	京都府立医科大学大学院小児外科学（京都府）	小児外科学	SR（病態）
側島 久典	埼玉医科大学総合医療センター・総合周産期母子医療センター新生児科（埼玉県）	新生児学	SR（予後）
高橋 健	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター（東京都）	産科	SR（病態）
杉浦 崇浩	静岡済生会総合病院小児科（静岡県）	小児科	SR（予後）

第3項 外部評価委員

森實 敏夫	公益財団法人日本医療機能評価機構客員研究主任	ガイドライン評価
渡部 晋一	公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院小児科部長・ 総合周産期母子医療センター長	ガイドライン評価

第5節 作成経過

第1項 作成方針

本診療ガイドライン作成にあたって重視した全体的な方針を以下に記載する。

*Mindsによる「診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠する。

*利益相反（COI）に配慮した透明性の高いガイドラインを作成する。

*臨床現場の需要に即した clinical question（CQ）を掲げる。

*現段階におけるエビデンスを公平な立場から評価し、コンセンサスの形成により結論を導き出す。

第2項 使用上の注意

仙尾部奇形腫に対するガイドライン作成は本邦初である。周産期治療の成績向上により本症患者の長期生存が得られるようになった現在、急性期治療に加えて遠隔期合併症の存在などが臨床上クローズアップされるようになって来ており、その臨床的価値は大きく、患者の予後の改善と医療経済の効率的利用につながると考えられる。従って、本ガイドライン使用促進のため、掲載されるホームページ上では、詳細版とともに、簡易版を掲載し、閲覧者の便宜を図る。また、関連学会HPにもリンクをおき、一般の方の目に触れやすいよう広報に努める。

しかし、本ガイドラインは、あくまでも標準的な指針を提示した参考資料であり、実際の診療において医師の裁量権を規制するものではない。仙尾部奇形腫は希少疾患であり、全てのクリニカルクエスチョンに対して、良質なエビデンスが乏しいのが実情であり、本ガイドラインは決して現時点での完成版とはいえず、今後のさらなる検討が必要である。したがって、施設の状況（人的資源・症例経験・医療資源）、患児や患者家族の個別性を加味して、最終的な治療方針を決定するべきである。

以上の状況を踏まえて、総体としてのエビデンスの質を評価し、日本での医療状況を加味した上で、推奨の強さを決定した。また、記載内容が多岐にわたるので、巻末には索引を設けた。ガイドラインはあくまで指針である。診療行為を行うにあたり、本ガイドラインは決してその行為を制限する物ではない。実際の診療行為は施設の状況（人員、経験、機器など）や個々の患者の個別性を加味して、最終的な対処法が決定されるべきである。さらに、ガイドラインの記述の内容については、ガイドライン作成ならびに評価に関する委員が責任を負うものとする。一方で診療結果に対する責任は、直接の治療担当者に帰属するべきものであり、ガイドライン作成ならびに評価に関する委員は責任を負わない。

第3項 利益相反

本ガイドラインに開示すべき COI はない。ただし、作成委員が主著者である文献が本ガイドラインのシステマティックレビューに採用されているが、これは厳密な選定作業の結果である。

第4項 作成工程

● 準備

2014年4月1日

平成26年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）『小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究』（田口班）が承認された。本研究班の目的は、消化管の希少難治性疾患の診断基準と重症度による治療法の階層化が確立し、特定疾患の対象とすべき症例が抽出すること、および、ガイドライン作成による治療の標準化により、患児の予後の改善と医療資源の効率化につなげることである。本研究班の対象となった6つの疾患群の一つとして、仙尾部奇形腫が選定され、本ガイドライン作成主体である仙尾部奇形腫グループが組織されることとなった。

2014年6月13日

第1回仙尾部奇形腫グループ会議をメルパルク京都で開催し、メンバー構成、方向性、スケジュールを決定した。先行研究である「胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成に関する研究」（H23-難治-一般-042）では、国内主要施設で出生

前診断された仙尾部奇形腫についての治療の実態と自然歴に関するデータが収集され、胎児治療を含めた周産期の治療指針の基盤となる情報を集積して、患児を合併症なく救命するための集学的治療指針の作成が行われた。結果としては、生命予後不良因子として、31 週未満出生、腫瘍に充実部分が多い、未熟奇形腫、腫瘍サイズ、腫瘍増大速度、胎児水腫、腫瘍径/児頭大横径比などが挙げられ、手術例の約 16%に周術期合併症を認め、退院例の約 18%に排尿・排便障害や下肢運動障害などの術後後遺症を認めた。再発例は生存退院例の 9.7%に認められた。今回のガイドライン作成は、これらの結果をうけた上で立案された。

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

- SCOPE

2014 年 9～12 月

メール審議にて SCOPE および CQ を作成した。

- システマティックレビュー

2015 年 1～3 月

エビデンス（文献）の検索：

日本医学図書館協会に依頼

2015 年 3～4 月

一次スクリーニング：

SR チーム 2 名が独立して一次スクリーニングを行った。論文タイトル、抄録が CQ と明らかにあっていないものを除外した。抄録から判断できないものは原則として残し、フルテキストは参照しなかった。

2015 年 5～8 月

文献フルテキスト収集

2015 年 8 月 2 日

第 2 回仙尾部奇形腫グループ会議を聖路加国際病院で開催し、一次スクリーニングの結果について確認し、今後のスケジュールを決定した。

2015 年 9～12 月

二次スクリーニング：

SR チーム 2 名が独立して二次スクリーニングを行った。フルテキストを入手し選択基準にあった論文を選び、2 名の結果を照合した。意見が異なる場合は、SR チーム内の第三者の意見を取り入れて採用論文を決定した。

2016 年 1～3 月

システマティックレビュー

● 推奨作成

2016 年 3 月 18～19 日

第 3 回仙尾部奇形腫グループ会議を京都府立医科大学で開催し、推奨文草案および解説を作成した。収集したエビデンスのほぼ全てが症例集積研究であり、GRADE でのエビデンスレベルの決定は不可能であり、CQ 妥当性評価を主体としたインフォーマルコンセンサス形成法により推奨案を作成した（総意形成）。

● 草案作成

2016 年 11 月

ガイドライン案第一版を作成

● 外部評価

2016 年 12 月～2017 年 2 月

外部評価委員 2 名に AGREE II に準じて評価していただき、その結果に対して必要な対応・改訂を行った。

● パブリックコメント

2017 年 3 月 1 日～31 日

本疾患の希少性を鑑み、ガイドライン公表に当たっては、専門家である小児外科とともに、それ以外の一般医家（産科、新生児科など）を対象として、関連学会である、日本小児外科学会、日本周産期・新生児医学会、日本小児血液・がん学会にパブリックコメントを募集したが、特に寄せられたコメントはなかった。

● 最終化・公開

2017 年 4 月

外部評価に基づき修正して最終化を行い、最終版をガイドライン作成事務局である京都府立医科大学小児外科のホームページに公開した。今後は、研究協力施設のホームページで公開、また、日本小児外科学会、日本周産期・新生児医学会、日本小児血液・がん学会からのリンクを検討する。公表後は患者家族、一般の方にも閲覧していただけるよう広報に努める。

第3章 SCOPE

第1節 疾患トピックの基本的特徴

第1項 臨床的特徴

仙尾部奇形腫は、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・腹腔内へ進展する腫瘍であり、充実性から嚢胞性のものまで様々な形態をとりうる。発生は、尾骨の先端に位置する多分化能を有する細胞（Hensen's node）を起源としており、内胚葉、中胚葉、外胚葉すべての胚葉由来の成分を含む腫瘍と定義されている。3胚葉由来の成分を含むため、骨・歯牙・毛髪・脂肪・神経組織・気道組織・消化管上皮・皮膚などあらゆる組織を含むことがある。本来は良性腫瘍であるが、腫瘍が巨大になる場合も多く、高拍出性心不全やDICの原因となり致命的となる場合も少なくない。

本腫瘍の存在部位による分類としては Altman 分類が用いられており、

Type I：腫瘍の大部分が骨盤外成分であるもの

Type II：骨盤腔内への腫瘍の進展をとまなうものの骨盤外成分の方が大きいもの

Type III：骨盤外にも進展するが骨盤腔内・腹腔内成分の方が大きいもの

Type IV：骨盤腔内・腹腔内成分のみで骨盤外への発育を認めないものと分類されている（図1）。

平成21年-23年北野班-田口班研究では、本疾患の肉眼的な形態を嚢胞優位型（嚢胞型、嚢胞成分優位混合型）と、充実優位型（充実成分優位混合型、充実型）の2つ、4種類に大別した（図2）。また、病理組織学的には、構成成分がすべて成熟分化している成熟奇形腫、未熟な成分を含む未熟奇形腫、悪性成分を含む卵黄嚢腫瘍に分類される。時にこれらの混合型も存在する。

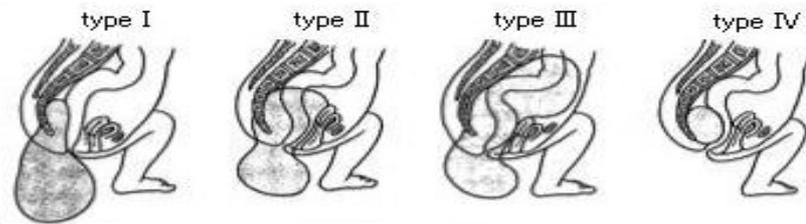


図1

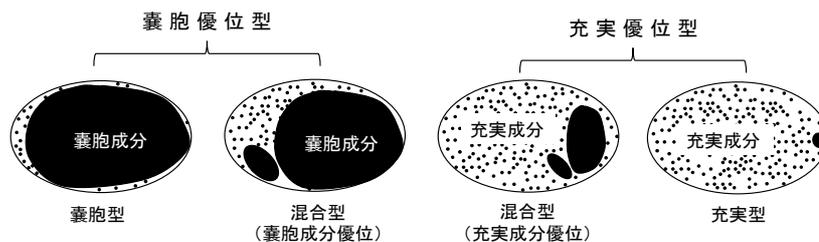


図2

第2項 疫学的特徴

40,000 出生に 1 例の割合で発生するといわれている。男女比はおおよそ 1 : 3 で女兒に多い。本疾患は新生児期に診断される奇形腫の中で最も頻度が高く、出生時に診断されるもののほとんどは成熟奇形腫・未熟奇形腫である。しかし、1 歳以降は悪性奇形腫である卵黄嚢腫瘍が多く、75%以上と報告されている。

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

第3項 診療の全体的な流れ

本疾患の診断基準は、下記の二つである。

- ①CT, MR, 超音波検査などの画像診断（出生前検査を含む）または手術所見により、神経管との交通がない充実性または嚢胞性腫瘤が仙尾部に存在し、腹腔内へ進展するまたは臀部へ突出していることが確認できる。
- ②手術により切除した腫瘍の組織学的診断により、成熟奇形腫・未熟奇形腫・悪性奇形腫のいずれかの組織型であることが確認できる。

何らかの理由で、手術によって組織学的診断が困難である症例については、①を満たせば確定診断となり得る。

成熟奇形腫や未熟奇形腫においては、外科切除が行われる。Altman I 型の症例では臀部からのアプローチで切除を行う症例が多いが、腹腔内成分の大きな症例においては開腹手術も併用する。また、充実性の巨大な腫瘤においては出血のリスクが高く、まず栄養血管である正中仙骨動脈を結紮することが有用である。卵黄嚢腫瘍においては BEP 療法などの化学療法を先行させ、二期的に外科切除を行うこともある。

本邦の胎児期に発見された仙尾部奇形腫の症例の検討からは、胎児水腫や高拍出性心不全をきたし、周産期に 12%の症例が死亡していた。一方、乳児期以降の死亡症例は全体の 2%と遠隔期の死亡は比較的まれであると考えられる。ただ、新生児期・乳児期に摘出された奇形腫のうち 8%は再発したとの報告もあり、十分なフォローアップが必要である。また、悪性腫瘍としての仙尾部奇形腫については、4 年生存率が約 90%と報告されている。本症では、切除術後も排便障害・排尿障害・下肢の運動障害が残る症例が 15%程度報告されているため、これらの障害についても十分なケアが必要である。

本症の重症度基準としては、以下のようなものがある。

①軽症例

上記の診断方法により本症の確定診断が得られたうち、90日以上生存し、②の a)~d)のいずれの項目にも該当しない症例

②重症例

上記の診断方法により本症の確定診断が得られたうち、90日以上生存し、かつ以下の a)~d)の4項目のうち、少なくとも1項目以上に該当する症例

a) 排尿障害を認める症例

b) 排便障害を認める症例

c) 下肢の運動障害を認める症例

d) 精神発育遅滞・運動発達遅滞・低酸素脳症・その他の中枢神経障害を有する症例

③最重症例

上記の診断方法により本症の確定診断が得られたうち、高心拍出性心不全、胎児水腫、大量出血、DIC などのために、胎児死亡するか、出生しても90日以上生存できなかった症例。

第2節 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

第1項 タイトル

仙尾部奇形腫診療ガイドライン

第2項 目的

稀少疾患である仙尾部奇形腫を周知し、疾患概念、診断基準、重症度評価の共有、および診療（診断、治療）の意思決定のための情報の提供を行う。

第3項 トピック

本疾患は、新生児期の死亡率が比較的高く、術後合併症や、ときに悪性化を伴った再発の可能性がある疾患であるが、発生頻度が低いため国際的にみても症例数は少ない。したがって患者に適応できる質の高い治療法のエビデンスが少なく、標準化された治療方針ではなく、個々の施設や医師の経験に基づく場合がほとんどであった。そこで、本ガイドラインの作成に至ったが、稀少疾患であるため、少数の専門家の意見に偏ったコンセンサス形成にならないような配慮が不可欠である。

第4項 想定される利用者、利用施設

【利用者】

①初期に本疾患に遭遇するであろう医療人（産科、小児科等の一般開業医など）

②産科医、新生児科医、小児科医や小児外科医など本疾患の診療主体となる二次、三次医療施設の医療人

【利用施設】

産科，小児科などの一般開業医，周産期医療施設，総合周産期母子医療センター，地域周産期母子医療センター，日本周産期・新生児医学会新生児研修施設，日本小児外科学会認定施設・同教育関連施設，小児血液・がん学会認定医研修施設などの一次医療，二次医療，三次医療施設

第5項 既存のガイドラインとの関係

本疾患に関するガイドラインは国内外には存在しない。

第6項 重要臨床課題

【重要臨床課題1】病態（術前合併症・リスク因子）

【重要臨床課題2】診断

【重要臨床課題3】治療（分娩法・手術手技・補助療法）

【重要臨床課題4】予後（術後再発・長期予後合併症）

第7項 ガイドラインがカバーする範囲

①乳幼児の仙尾部奇形腫

②本疾患の診断が確定された患者の治療

③出生前診断，周産期管理，術前管理，IVR，手術療法，術後管理

④合併症，長期フォローアップ，予後

第8項 クリニカルクエスチョン（CQ）

CQ1 生命予後に関わるリスク因子はなにか？

CQ2 骨盤外腫瘤病変に対して，帝王切開をした場合は予後が改善するか？

CQ3 外科的治療において腫瘍栄養血管の先行処理は有効か？

CQ4 IVR は補助的治療手段として有用か？

CQ5 治療後の再発のフォローアップのためには，どのような検査が推奨されるか？

CQ6 治療後の長期合併症（後遺症）にはどのようなものがあるか？

第3節 システマティックレビューに関する事項

第1項 実施スケジュール

- システマティックレビュー

2015年1～3月

エビデンス（文献）の検索

2015年3～4月

一次スクリーニング

2015年5～8月

文献フルテキスト収集

2015年8月2日

第2回仙尾部奇形腫グループ会議を聖路加国際病院で開催し、一次スクリーニングの結果について確認し、今後のスケジュールを決定した。

2015年9～12月

二次スクリーニング（メール審議）

2016年1～3月

システマティックレビュー

2016年3月18～19日

第3回仙尾部奇形腫グループ会議を京都府立医科大学で開催し、推奨文草案および解説を作成した。収集したエビデンスのほぼ全てが症例集積研究であり、GRADEでのエビデンスレベルの決定は不可能であり、CQ妥当性評価を主体としたインフォーマルコンセンサス形成法により推奨案を作成した（総意形成）。

第2項 エビデンスの検索

(1) エビデンスの検索期間：2014年11月1日～2015年1月31日

(2) エビデンスタイプ：

コクランライブラリー，Systematic Review/Meta-analysis論文（SR/MA論文），個別研究論文，症例報告，エキスパートオピニオンを，この順番の優先順位で検索する。優先度の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は，そこで検索を終了して，エビデンスの評価と統合に進む。

個別研究論文としては，ランダム化比較試験，非ランダム化比較試験，観察研究を検索の対象とする。偶発症など症例報告の検索が必要なものについては，ケースシリーズ，症例報告までを検索対象とする。

(3) データベース：

個別研究については，英文はPubMed，和文は医中誌Webを検索の対象とする。また，これらのデータベースに採録されていない文献も引用文献，専門家の人的ネットワークにより追加する。

既存の診療ガイドラインについては，英文はGuideline International NetworkのInternational Guideline Library，和文は日本医療機能評価機構EBM普及推進事業（Minds）とする。

(4) 検索の基本方針：

介入の検索に際しては，PICOフォーマットを用いる。PとIの組み合わせが基本で，ときにCも特定する。Oについては特定しない。

(5) 検索対象期間：遡れる最大の過去～2014年9月30日まで

(6) エビデンスの評価と統合の方法：

「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」の方法に基づき、エビデンス総体の評価と統合を行う。ただし、Intervention に関係ないため PICO が作成できない CQ については、キーワードを元に検索した文献に関する構造化抄録を作成し、それらを総合的に勘案してエビデンスを評価する。

第3項 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：

システマティックレビューチームにより系統的文献検索を行った後に、ガイドライン作成チームにおいて CQ に対する推奨草案および解説を仮作成し、インフォーマルコンセンサス形成法によって推奨草案を作成する（総意形成）。

一般に広く受け入れられる推奨文にするために、京都府立医科大学小児外科のホームページに推奨草案を掲載し、パブリックコメントを募集する（平成 29 年 1 月 1 日～31 日）。

(2) 最終化：

パブリックコメントに寄せられた意見は、ガイドライン作成チームにおいて内容を吟味した後、ガイドラインに反映させ、また意見に対しての回答も行う。

外部評価委員、日本小児外科学会、日本周産期・新生児医学会、日本小児血液・がん学会、Minds による外部評価を受けた後に改訂を行い、最終化する。

(3) 外部評価の具体的方法：

外部評価委員にガイドラインを提出し、ガイドライン作成グループで各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。パブリックコメントに対しても同様に対応を決定する。

(4) 公開の予定：

ガイドライン作成事務局である京都府立医科大学小児外科のホームページならびに研究協力施設のホームページで公開する。また、外部評価の後に、日本小児外科学会、日本周産期・新生児医学会、日本小児血液・がん学会、Minds のホームページにも公開予定である。

第4章 推 奨

第1節 CQ1

CQ 1	仙尾部奇形腫の生命予後に関わるリスク因子はなにか？
推 奨	<p>仙尾部奇形腫の生命予後に関わるリスク因子として、腫瘍のサイズや増大速度、腫瘍の性状や組織型、胎児水腫や心不全の合併、早期産などが報告されている。</p> <p>仙尾部奇形腫の治療計画を立てる際には、これらのリスク因子の存在に注意することが推奨される。</p>
エビデンスの強さ	<input type="checkbox"/> A（強） <input type="checkbox"/> B（中） <input type="checkbox"/> C（弱） <input checked="" type="checkbox"/> D（非常に弱い）
推奨の強さ	<input checked="" type="checkbox"/> 行うことを強く推奨する <input type="checkbox"/> 行うことを弱く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを弱く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する <input type="checkbox"/> 推奨なし

推奨作成の経過

【PICO の設定】

仙尾部奇形腫は仙尾部に発生する胚細胞腫瘍で、新生児の腫瘍では最も頻度が高い。従来、比較的予後良好と考えられてきたが、出生前診断される症例の予後は必ずしも良好とはいえず、先行研究である全国調査では、胎児期あるいは出生後早期に死亡する例や重篤な合併症を発症する症例が多数あることが報告された。臨床の現場においては、どのような因子の存在に注意しながら治療計画を立てるかは非常に大切な問題である。そこで、CQ1として『新生児期・乳児期の仙尾部奇形腫において、生命予後に関わるリスク因子にはどのようなものがあるか』を取り上げ、PICOを以下のように設定した。

P：1歳未満の仙尾部奇形腫を有する乳児

I：在胎週数、出生時体重、胎児水腫、腫瘍破綻、腫瘍出血、高拍出性心不全、播種性血管内凝固症候群、腫瘍サイズ、腫瘍性状（充実型/嚢胞型）、腫瘍組織型（未熟奇形腫/成熟奇形腫）、腫瘍部位（Altman I～II型/Altman III～IV型）

C：設定できない

O1：生命予後が不良になる。

【文献検索とスクリーニング】

仙尾部奇形腫の生命予後に関わるリスク因子に関して 290 編の文献が検索されたが、このうち 110 編が 1 次スクリーニングの対象となった。これらを吟味したところ、50 編の文献が 2 次スクリーニングの対象となった。これらのうち、コクランレビュー、システマティックレビュー、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験が行われた論文はなかった。Primary outcome である生命予後について言及されており、上記に列挙した因子に関して解析が行われているという基準を満たした文献は 13 (文献 1~文献 13) あったため、最終的にこれら 13 文献が採用された。全てが症例数 6 例から 97 例を扱った症例集積研究であった。

【生命予後に関わるリスク因子】

生命予後に関わるリスクとしては、腫瘍そのものの因子と児の因子に分けられる。Brace らは 8 例中 5 例の死亡症例の全てで胎児期の急速な腫瘍サイズの増大と胎児水腫発症を認めたと報告している¹⁾。腫瘍の成長速度に関して Wilson らは 1 週間当たりの成長率が 150 cm³/週を越える症例は死亡率が上がるとしている²⁾。さらに Shue らや Rodriguez らは腫瘍体積・胎児体重比 (Tumor volume to fetal weight ratio: TFR) が大きい患者ほど予後が不良であったと報告している³⁾⁴⁾。TFR が 0.12 以上であった症例は全例胎児水腫を発症していた⁴⁾。また、腫瘍内の血管分布の広がりや、充実性成分の多さも死亡率との相関が報告されている⁵⁾⁶⁾。Perrelli らは 17 例中 2 例の死亡症例が悪性組織型であったと報告をしている⁷⁾。Yoneda らは未熟奇形腫の 31 例中 8 例で再発を認め、成熟奇形腫では 48 例中 2 例が再発したと報告している⁸⁾。De Backer らは 70 例中 6 例の死亡症例は未熟奇形腫や卵黄嚢腫瘍であったと報告している⁹⁾。また、分子生物学的には Addeo らの腫瘍における Bax 蛋白の発現強度が高いことや変異があることが予後不良症例に相関していたとの報告もある¹⁰⁾。一方で、腫瘍の形態分類である Altman 分類は予後とは相関しないことが報告されている¹¹⁾。これらのことから、①腫瘍のサイズと増大速度、②腫瘍の性状と組織型が生命予後に関わる腫瘍側のリスク因子となる可能性がある。

一方、児の側の因子として Okada らは 6 例中 1 例の死亡症例に心不全、胎児水腫を認めたとしており¹²⁾、Hedrick らは胎児死亡例 5 例中 3 例に心不全と胎児水腫を認めたと報告している¹³⁾。Benachi らも腫瘍径が 10cm を越えたうちで心不全兆候を認めた 21 例では 11 例が死亡したと報告している⁵⁾。また、Usui らは在胎 28 週未満、28 週から 31 週まで、32 週から 36 週まで、37 週以降の症例の死亡率はそれぞれ 60%、38%、11%、0%であったとし⁶⁾、Hedrick らも新生児死亡例 7 例の平均在胎週数が 28.6 週であったと報告している¹³⁾。これらの事から児の側のリスク因子として、①胎児水腫の合併、②心不全の合併、③早期産が生命予後に関わる可能性が高いと推測される。

【参考文献】

1. Brace V, Grant SR, Brackley KJ, et al: Prenatal diagnosis and outcome in sacrococcygeal teratomas: a review of cases between 1992 and 1998. *Prenat Diagn* 20: 51-55, 2000.
2. Wilson RD, Hedrick H, Flake AW, et al: Sacrococcygeal teratomas: prenatal surveillance, growth and pregnancy outcome. *Fetal Diagn Ther* 25: 15-20, 2009.
3. Shue E, Bolouri M, Jelin EB, et al: Tumor metrics and morphology predict poor prognosis in prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma: a 25-year experience at a single institution. *J Pediatr Surg* 48: 1225-1231, 2013.
4. Rodriguez MA, Cass DL, Lazar DA, et al: Tumor volume to fetal weight ratio as an early prognostic classification for fetal sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg* 46: 1182-1185, 2011.
5. Benachi A, Durin L, Vasseur Maurer S, et al: Prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma: a prognostic classification. *J Pediatr Surg* 41: 1517-1521, 2006.
6. Usui N, Kitano Y, Sago H, et al: Outcomes of prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a Japanese nationwide survey. *J Pediatr Surg* 47: 441-447, 2012.
7. Perrelli L, D'Urzo C, Manzoni C, et al: Sacrococcygeal teratoma. Outcome and management. An analysis of 17 cases. *J Perinat Med* 30: 179-184, 2002.
8. Yoneda A, Usui N, Taguchi T, et al: Impact of the histological type on the prognosis of patients with prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a nationwide Japanese survey. *Pediatr Surg Int* 29: 1119-1125, 2013.
9. De Backer A, Madern GC, Hakvoort-Cammel FG, et al: Study of the factors associated with recurrence in children with sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg* 41: 173-181, 2006.
10. Addeo R, Crisci S, D'Angelo V, et al: Bax mutation and overexpression inversely correlate with immature phenotype and prognosis of childhood germ cell tumors. *Oncol Rep* 17: 1155-1161, 2007.
11. 金森 豊, 臼井規朗, 北野良博, 他 : 本邦で胎児診断された仙尾部奇形腫の生命予後に関する検討 厚生労働省科学研究・胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成に関する研究から. *日小外会誌* 48 : 834-839, 2012.
12. Okada T, Sasaki F, Cho K, et al: Management and outcome in prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas. *Pediatr Int* 50: 576-580, 2008.
13. Hedrick HL, Flake AW, Crombleholme TM, et al: Sacrococcygeal teratoma: prenatal assessment, fetal intervention, and outcome. *J Pediatr Surg* 39: 430-438, 2004.

第2節 CQ2

CQ2	骨盤外腫瘤性病変に対して、帝王切開をした場合は予後が改善するか？
推奨	骨盤外腫瘤性病変は、腫瘍破綻、腫瘍出血、娩出困難を避けるためにサイズに応じて帝王切開による娩出を考慮することは合理的である
エビデンスの強さ	<input type="checkbox"/> A (強) <input type="checkbox"/> B (中) <input type="checkbox"/> C (弱) <input checked="" type="checkbox"/> D (非常に弱い)
推奨の強さ	<input type="checkbox"/> 行うことを強く推奨する <input checked="" type="checkbox"/> 行うことを弱く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを弱く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 推奨なし

推奨作成の経過

<p>【PICOの設定】</p> <p>P：骨盤外腫瘤を呈する乳児仙尾部奇形腫（Altman I～II型）</p> <p>I：(予定) 帝王切開による娩出をする</p> <p>C：(予定) 帝王切開による娩出をしない</p> <p>O1：生命予後が改善する</p> <p>O2：腫瘍出血が減少する</p> <p>O3：腫瘍破綻が減少する</p> <p>O4：術後合併症が減少する</p>
<p>【文献検索とスクリーニング】</p> <p>骨盤外病変を有する胎児に対して帝王切開を行うことの有用性に関して、106編の文献が1次スクリーニングの対象となった。そのうち44編の文献が2次スクリーニングの対象となり最終的に14編の文献が対象となった。14編のうち11編が症例集積研究・症例報告であり、3編が総説であった。</p> <p>【質的レビューの結果】</p> <p>O1：生命予後が改善するに関して</p> <p>帝王切開分娩と経膈分娩の比較：生命予後に関して帝王切開分娩と経膈分娩を比較した報告は無いが、仙尾部奇形腫症例で経膈分娩を試みた際の問題点が複数の論文から報告されている。問題となる点は、骨盤外病変によって児の胎位異常が生じたり分娩進行が妨げられること、分娩時</p>

における腫瘍破綻、そして腫瘍内への出血により胎児に失血が生じることである¹⁻⁵⁾。これらの論文は症例集積報告及び症例報告ではあるが、いずれの論文でも帝王切開での分娩を推奨している。一方で同様の問題はあつたものの、腫瘍のサイズ(5cm未満)によっては経膈分娩を考慮するという報告⁶⁾¹⁴⁾もある。また帝王切開時に腫瘍損傷をきたし、出血により死亡した症例の報告⁷⁾もされており、子宮切開法の工夫など腫瘍からの出血を予防する方法の検討も必要であろう。分娩時の問題で胎児の予後に最も影響すると考えられることは腫瘍損傷による失血である。帝王切開分娩の方がそうしたリスクを減らせる可能性があるが、生命予後を改善させるかどうかは不明である。

予定帝王切開と緊急帝王切開の比較：本邦で胎児診断された仙尾部奇形腫の生命予後に関する検討⁷⁾において、生後死亡11症例と生存71症例で分娩様式の比較検討を行っている。その結果によると生後死亡症例は生存症例と比較して緊急帝王切開の割合が有意に高く(72.7% vs 29.9%)、予定帝王切開が有意に低かつた(18.2% vs 48.1%)。緊急帝王切開となつた症例は胎児水腫や腫瘍出血などの胎児機能不全により、胎児適応で娩出が必要となつた症例が多く、死亡例が多い傾向にあつた。緊急帝王切開が必要となる前の段階で適切な医療介入をする必要が考えられる。

胎児の予後予測因子に関して：仙尾部奇形腫症例において胎児予後予測因子として、分娩週数、胎児心拡大、胎児水腫、胎児心不全兆候が重要と報告されてきた⁸⁻¹¹⁾。本邦における報告では生後死亡症例は、生存症例と比較して、①診断された在胎週数が有意に早い ②分娩週数が有意に早い ③胎児心不全兆候が有意に多い ④腫瘍が充実型や充実優位型が有意に多い ⑤出生時腫瘍破綻と腫瘍出血が有意に多い ⑥腫瘍径が有意に大きい ⑦病理型で未熟奇形腫が有意に多いという結果であつた⁷⁾。これらの項目の中には出生前に超音波検査等で発見できるので、異常所見が出現する前に医療介入することで予後が改善される可能性がある症例も存在すると考えられる。

分娩方法・分娩時期の選択：診断技術の向上と共に出生前診断をされる症例が増加し情報が集積しつつある。そうした報告を元に胎児仙尾部奇形腫症例の出生前マネジメントに関するアルゴリズムが提唱されてきている¹²⁾¹³⁾。これらのアルゴリズムの中には、28週未満の未熟性が大きな問題となる週数では妊娠継続のために胎児治療も考慮されている。今後さらに報告を集積することで、これらのアルゴリズムの有用性を検討する必要がある。

以上を踏まえると、骨盤外腫瘍性病変に対して適切な時期に適切な方法で帝王切開をした場合、腫瘍損傷などのリスクを減らし、予後を改善する可能性がある。しかし生命予後に関してはその他多くの因子が関与しており、帝王切開のみで生命予後が改善するとはいえないと考える。

O2：腫瘍出血が減少するに関して

O3：腫瘍破綻が減少するに関して

経膈分娩と帝王切開とで出血量を比較した文献は見当たらなかった。上でも述べたが骨盤外病変による経膈分娩の問題点は、分娩進行の異常、腫瘍破綻、腫瘍内への出血である。Holzgreveらの症例集積報告では、5例の新生児死亡のうち3例が経膈分娩時の腫瘍破綻が原因であったと記載している³⁾。こうした事実からいずれの文献においても帝王切開での分娩を推奨している。ただし腫瘍径が小さいもの(5cm未満)に関しては経膈分娩が可能であると報告している文献もある⁶⁾¹³⁾¹⁴⁾。上記の内容から、腫瘍サイズが大きいものに関しては選択的帝王切開を行うことで腫瘍破綻及び腫瘍出血が減少するものと考えられるが、腫瘍のサイズによっては腫瘍損傷を来すことなく経膈分娩が可能な症例もあると考えられる。

O4：術後合併症が減少する

予定帝王切開による娩出を行うことが、予定帝王切開による娩出をしない場合と比較して術後の合併症が減少するかどうかの報告は無い。一般的には緊急帝王切開の方がリスクが高くなるものと思われる。

以上より、帝王切開をした場合、娩出困難や腫瘍損傷などのリスクを減らせるが、生命予後に関してはその他多くの因子が関与しており、帝王切開のみで生命予後が改善するとはいえない(O1)。腫瘍サイズが大きいものに関しては選択的帝王切開を行うことで腫瘍破綻及び腫瘍出血が減少する(O2, O3)ものと考えられる。帝王切開の術後合併症への寄与は不明である(O4)。しかし、分娩時のリスクを低減するという意味で、腫瘍サイズの大きなものに対する帝王切開の選択は、臨床上合理的な判断であると考えられる。

【引用文献】

1. Holzgreve W, Mahony BS, Glick PL, et al: Sonographic demonstration of fetal sacrococcygeal teratoma. Prenat Diagn 5: 245-257, 1985.
2. Flake AW, Harrison MR, Adzich NS, et al: Fetal sacrococcygeal teratoma. J Pediatr Surg 21: 563-566, 1986.
3. Holzgreve W, Miny P, Anderon R, et al: Experience with 8 cases of prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas. Fetal Ther 2: 88-94, 1987.
4. Sepulveda WH: Prenatal sonographic diagnosis of congenital sacrococcygeal teratoma and management. J Perinat Med 17: 93-87, 1989.
5. Uchiyama M, Iwafuchi M, Yagi M, et al: Sacrococcygeal teratoma; a series of 19 cases with long-term follow-up. Eur J Pediatr Surg 9: 158-162, 1999.
6. Gross SJ, Benzie RJ, Sermer M, et al: Sacrococcygeal teratoma: prenatal diagnosis and management. Am J Obstet Gynecol 156: 393-396, 1987.

7. 金森 豊, 臼井規朗, 北野良博, 他 : 本邦で胎児診断された仙尾部奇形腫の生命予後に関する検討 厚生労働省科学研究・胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成に関する研究から. 日小外会誌 48 : 834-839, 2012.
8. Neubert S, Trautmann K, Tanner B, et al: Sonographic prognostic factors in prenatal diagnosis of SCT. *Fetal Diagn Ther* 19: 319-326, 2005.
9. Okada T, Sasaki F, Cho K, et al: Management and outcome in prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas. *Pediatr Int* 50: 576-580, 2008.
10. Holcroft CJ, Blakemore KJ, Gurewitsch ED, et al: Large fetal sacrococcygeal teratomas: could early delivery improve outcome? *Fetal Diagn Ther* 24: 55-60, 2008.
11. Tuladhar R, Patole SK, Whitehall JS: Sacrococcygeal teratoma in the perinatal period. *Postgrad Med J* 76: 754-759, 2000.
12. Roybal JL, Moldenhauer JS, Khalek N, et al: Early delivery as an alternative management strategy for selected high-risk fetal sacrococcygeal teratomas. *J Pediatr Surg* 46: 1325-1332, 2011.
13. Gucciardo L, Uyttbroek A, Wever ID, et al: Prenatal assessment and management of sacrococcygeal teratoma. *Prenat Diagn* 31: 678-688, 2011.
14. Anteby EY, Yagel S: Route of delivery of fetuses with structural anomalies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 106: 5-9, 2003.

第3節 CQ3

CQ3	仙尾部奇形腫の外科治療において、腫瘍栄養血管の先行処理は有効か？
推奨	血流豊富な仙尾部奇形腫における外科治療では、正中仙骨動脈や内腸骨動脈から出る栄養血管を先行して処理することを考慮してもよい。
エビデンスの強さ	<input type="checkbox"/> A (強) <input type="checkbox"/> B (中) <input type="checkbox"/> C (弱) <input checked="" type="checkbox"/> D (非常に弱い)
推奨の強さ	<input type="checkbox"/> 行うことを強く推奨する <input checked="" type="checkbox"/> 行うことを弱く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを弱く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 推奨なし

推奨作成の経過

<p>【PICOの設定】</p> <p>新生児仙尾部奇形腫に対する治療ストラテジーにおいて、術中出血量は患児の予後に与える影響が大きいと推測される。そこで、血流の豊富な腫瘍に対して、腫瘍切除術に先行して正中仙骨動脈や内腸骨動脈からの腫瘍栄養血管の血流遮断を行うことにより、術中出血量を減少させることができれば、患児の予後が改善される可能性があると考え、CQ3として『仙尾部奇形腫の外科治療において、腫瘍栄養血管の先行処理が有効かどうか』を取り上げ、PICOを以下のように設定した。</p> <p>P：1歳未満の仙尾部奇形腫を有する乳児 I：腫瘍栄養血管の先行処理を行う C：腫瘍栄養血管の先行処理を行わない O1：生命予後が改善する (益) O2：出血量が減少する (益) O3：術後合併症が減少する (益) O4：術後イレウスが増加する (害)</p>
<p>【文献検索とスクリーニング】</p> <p>検索された180編の文献のうち、47編が1次スクリーニングの対象となった。これらを吟味したところ、14編の文献が2次スクリーニングの対象として選定された。2次スクリーニングの結果、塞栓術による血流遮断について述べた2編を除く12編は、コクランレビュー、システマティックレビュー、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、介入研究、観察研究のいずれ</p>

れでもなく、エビデンス総体の評価は行えないことが明らかとなった。全て症例報告あるいは症例集積報告であったため、これら 12 編の文献（症例集積研究 2 編，症例報告 10 編）をもとに、質的レビューを行った。

【質的レビューの結果】

仙尾部腫瘍切除に先行して、正中仙骨動脈あるいは内腸骨動脈からの栄養血管を devascularization することは、術中出血量の減少に有用であったとする報告が多く認められた。devascularization の方法として、開腹による結紮術¹⁻⁵⁾のほか、腹腔鏡を用いた結紮術⁶⁻⁹⁾の報告も見られた。しかし、中には栄養血管の先行処理を施行したにもかかわらず、術中に大量出血を認め、有効でなかったとする報告も認められた⁴⁾¹⁰⁾。一方で、術後イレウスを含め腫瘍栄養血管の腹腔内先行処理に関する合併症の報告は認められなかった。先行処理による生命予後の改善や、術後合併症の減少について言及した報告も認められなかった。出血量に関しては、先行処理の有効性（益）を示す報告が無効とする報告を上回っており、先行処理による害を示す報告もなかったことから、正中仙骨動脈、あるいは内腸骨動脈からの栄養血管の先行処理は有効と考えられた。しかし、すべての論文が症例報告あるいは症例集積報告であったため、腫瘍栄養血管の先行処理が有効であるとする結論には非常に深刻な選択バイアスが含まれていると考えられた。エビデンスレベルは非常に低く、推奨の強さも弱いため、栄養血管の先行処理については、「考慮してもよい」との表現に留めるのが妥当と考えられた。

【引用文献】

1. Lindahl BH: Giant sacrococcygeal teratoma: a method of simple intraoperative control of hemorrhage. J Pediatr Surg 23: 1068-1069, 1988.
2. Robertson, FM, Crombleholme, TM, Frantz III ID, et al: Devascularization and staged resection of giant sacrococcygeal teratoma in the premature infant. J Pediatr Surg 30: 309-311, 1995.
3. Angel CA, Murillo C, Mayhew J: Experience with vascular control before excision of giant, highly vascular sacrococcygeal teratomas in neonates. J Pediatr Surg 33: 1840-1842, 1998.
4. Kamata S, Imura K, Kubota A, et al: Operative management for sacrococcygeal teratoma diagnosed in utero. J Pediatr Surg 36: 545-548, 2001.
5. 植村貞繁, 丁田泰宏, 吉田篤史, 他: 大動脈遮断を併用した巨大仙尾部奇形腫摘除術. 小児外科 34: 1438-1441, 2002.
6. Bax NMA, van der Zee DC: Laparoscopic clipping of the median sacral artery in huge sacrococcygeal teratomas. Surg Endosc 12: 882-883, 1998.

7. Lukish JR, Powell DM: Laparoscopic ligation of the median sacral artery before resection of a sacrococcygeal teratoma. J Pediatr Surg 39: 1288-1290, 2004.
8. Solari V, Jawaid W, Jesudason EC, et al: Enhancing safety of laparoscopic vascular control for neonatal sacrococcygeal teratoma. J Pediatr Surg 45: E5-E7, 2011.
9. 嵩原裕夫, 久山寿子: 仙尾部奇形腫に対する腹腔鏡補助下摘出術. 小児外科 41 : 987-991, 2009.
10. Kaneyama K, Yamataka A, Kobayashi H, et al: Giant, highly vascular sacrococcygeal teratoma: report of its excision using the ligasure vessel sealing system. J Pediatr Surg. 39:1971-1973, 2004. (ID 15616931)
11. Barakat MI, AbdelaalSM, Saleh AM: Sacrococcygeal teratoma in infants and children. Acta Neurochir 153: 1781-1786, 2011.
12. 藤原利男, 土岡 丘, 浦尾正彦, 他: 巨大(仙尾部)腫瘍摘除創の修復法. 小児外科 32 : 648-652, 2000.

第4節 CQ4

CQ4	IVR は補助的治療手段として有用か？
推奨	仙尾部奇形腫に対する IVR は、腫瘍摘出を容易にし、摘出時の出血量を減少させる可能性はあるものの、症例に乏しく、手技に熟練を要するため、施行に関しては、治療施設での実行可能性を十分に検討した上で行うことを提案する。
エビデンスの強さ	<input type="checkbox"/> A (強) <input type="checkbox"/> B (中) <input type="checkbox"/> C (弱) <input checked="" type="checkbox"/> D (非常に弱い)
推奨の強さ	<input type="checkbox"/> 行うことを強く推奨する <input checked="" type="checkbox"/> 行うことを弱く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを弱く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 推奨なし

推奨作成の経過

<p>【PICO の設定】</p> <p>仙尾部奇形腫のうち、血流が豊富で腫瘍径が 10cm 以上の場合、切除時の術中出血が患児の予後に影響を与える。そこで、血流豊富な腫瘍に対する切除手術に先行して IVR による栄養血管の塞栓術を行うことにより、術中出血を減少させることができれば、患児の予後が改善される可能性があると考え、CQ4 として『IVR は補助的治療手段として有用か？』を取り上げ、PICO を以下のように設定した。</p> <p>P：1 歳未満の仙尾部奇形腫を有する乳児 I：IVR を行う C：IVR を行わない O1：生命予後が改善する O2：出血量が減少する O3：術後合併症が減少する O4：IVR による合併症が起こる</p>
<p>【文献検索とスクリーニング】</p> <p>IVR (Interventional Radiology/画像下治療) の補助的治療手段としての有用性に関して、211 編の文献が検索されたが、このうち 16 編が 1 次スクリーニングの対象となった。これらを吟味したところ、11 編の論文が 2 次スクリーニングの対象となった。これらのうち、コクランレビュー、システマティックレビュー、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験が行われた論文</p>

はなかった。出生後に行われる IVR に関する論文は 4 編（文献 1～4）でいずれも症例報告であったが、最終的にこれら 4 文献が採用された。

【IVR について】

出生後に患児に対して行われた IVR は、経カテーテル的動脈塞栓術 4 例¹⁻⁴⁾で、これらには先行して出生前にラジオ波焼灼術（RFA）が行われていた 1 例²⁾と、塞栓術後に追加治療として RFA が行われた 1 例¹⁾が含まれている。治療対象となった腫瘍の最大径はいずれも 10cm 以上であった。

IVR が行われた 4 例について、カテーテル挿入経路/塞栓血管/塞栓物質/手技に要した時間/手術に要した時間/術中出血量は下記のようにまとめられる。

文献番号	カテーテル挿入経路	塞栓血管	塞栓物質	手技に要した時間(分)	手術に要した時間(分)	術中出血(mL)
1	右大腿動脈	両側内腸骨動脈	Gelfoam 懸濁液と液状塞栓物質	180（続く RFA 含んだ時間）	60	不明，追加止血操作不要との記載あり
2	臍動脈	両側内腸骨動脈	不明	不明	不明	不明
3	左総頸動脈	正中仙骨動脈および右内腸骨動脈	ゼラチンスポンジ，正中仙骨動脈は離脱式コイル塞栓追加	80	105	10 出血以外の理由で術中管理に難渋との記載あり
4	左鎖骨下動脈	正中仙骨動脈および右内腸骨動脈	ゼラチンスポンジ，正中仙骨動脈はプッシュプルコイル塞栓追加	55	不明	12

なお，IVR は有効であるが，手技には熟練を要するといった記載を 2 例で認めた¹⁾³⁾。

【質的レビューの結果】

Q1：生命予後が改善するに関して

生命予後が改善したという記載は確認できなかったが，IVR が行われた 4 例いずれも生存している¹⁻⁴⁾。4 例中 2 例で腫瘍は容易に摘出できたという記載がある³⁾⁴⁾。一方，4 例中 1 例で持続

的な輸血ならびに高カリウム血症のため術中管理に難渋した（術中心停止あり）³⁾。

O2：出血量が減少するに関して

IVRが行われた4例中3例で、引き続き行われた腫瘍切除の際の出血は少なく¹⁾³⁾⁴⁾、出血量の記載があった2例ではそれぞれ10mL³⁾、12mL⁴⁾であった。

O3：術後合併症が減少するに関して

IVRが行われた4例について、術後合併症が減少したとする明確な記載は確認できなかったが、術後に合併症を認めたという記載も確認できなかった¹⁻⁴⁾。

O4：IVRによる合併症が起こるに関して

IVRが行われた4例において合併症に関する記載は確認できなかった¹⁻⁴⁾。

以上より、仙尾部奇形腫に対するIVRは、腫瘍摘出を容易にし、摘出時の出血量を減少させる可能性はあるものの、症例報告しか報告がなく、手技に熟練を要するため、施行に関しては、治療施設の実行可能性を十分に検討した上で行うことを提案する。

【参考文献】

1. Cowles RA, Stolar CJH, Kandel JJ, et al: Preoperative angiography with embolization and radiofrequency ablation as novel adjuncts to safe surgical resection of a large, vascular sacrococcygeal teratoma. *Pediatr Surg Int* 22: 554-556, 2006.
2. 田中秀明, 高安 肇, 藤野明浩, 森川信行, 黒田達夫, 本名敏郎, 左合治彦, 林 聡史, 中村知夫, 伊藤裕司, 宮崎 治, 野坂俊介: 巨大仙尾部奇形腫の新生児期手術と周術期管理. *小児外科* 40: 823-828, 2008.
3. Lahdes-Vasama TT, Korhonen PH, Seppanen JM, et al: Preoperative embolization of giant sacrococcygeal teratoma in a premature newborn. *J Pediatr Surg* 46: E5-E8, 2011.
4. Rossi UG, Cariatì M, Toma P: Giant sacrococcygeal teratoma embolization. *Indian J Radiol Imaging* 23: 145-147, 2013.

第5節 CQ5

CQ5	治療後の再発のフォローアップのためには、どのような検査が推奨されるか？
推奨	悪性奇形腫の再発リスクが高いが、成熟または未熟奇形腫でも悪性化して再発することがあるので注意を要する。悪性化再発の早期発見にはAFP測定が推奨される。治療終了後3年間はフォローする必要がある。
エビデンスの強さ	<input type="checkbox"/> A（強） <input type="checkbox"/> B（中） <input type="checkbox"/> C（弱） <input checked="" type="checkbox"/> D（非常に弱い）
推奨の強さ	<input checked="" type="checkbox"/> 行うことを強く推奨する <input type="checkbox"/> 行うことを弱く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを弱く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 推奨なし

推奨作成の経過

<p>【PICOの設定】</p> <p>P：乳児（1歳未満）～成人の仙尾部奇形腫術後生存例 I：術後検査（画像検査，腫瘍マーカー，身体所見） C：該当なし O1：再発を早期に発見できる O2：再発後の生命予後が改善する</p>
<p>【文献検索とスクリーニング】</p> <p>治療後再発のフォローアップに関して304件の文献が1次スクリーニングの対象となった。そのうち63件が2次スクリーニングの対象となり、その結果採用された論文21編中、7件の症例集積研究をもとに、質的レビューを行った。</p> <p>【再発のリスク因子】</p> <p>仙尾部奇形腫の再発について検討した前向き臨床試験はなく、何れも後方視的に検討した症例集積研究のみであった。再発のリスク因子に関して検討したオランダからの報告¹⁾では、173人の患者において悪性および未熟奇形腫は成熟奇形腫と比較し、オッズ比がそれぞれ12.58倍、5.74倍、また不完全切除で6.54倍と報告している。ただし本ガイドラインで対象とする1歳未満の症例に限ると、成熟奇形腫79例、未熟奇形腫26例、悪性奇形腫10例と良性奇形腫が多く、再発は予後が判明している101例中9例（8.9%）となる。一部症例が重複すると思われる。</p>

る DeBaker らの検討²⁾ (出生前および出生時診断例 50 例を含む 70 例 (成熟奇形腫：未熟奇形腫：悪性奇形腫=48：11：9)) では、不完全切除例でも断端が成熟または未熟奇形腫であれば再発リスクは高くないので conservative にフォローすることを推奨している。また米国 15 施設の症例を集積した Rescorla らの報告³⁾では、1 歳未満発症の仙尾部奇形腫 126 例 (成熟奇形腫：未熟奇形腫：卵黄嚢癌=80：24：11) の患者において、初発の組織型で卵黄嚢癌、成熟奇形腫の順に再発率が高率であったと報告している (成熟奇形腫：未熟奇形腫：卵黄嚢癌=11%：4.2%：33%)。また日本の多施設共同研究⁴⁾によると、出生前診断例 72 例中 6 例 (8.3%) が月齢 16 ヶ月までに再発、うち 5 例が悪性化して再発した (初発時成熟奇形腫 4 例、未熟奇形腫 1 例)。米国 POG/CCSG から新生児期の仙尾部奇形腫から悪性化して再発した 6 例を検討した報告⁵⁾があり、組織を検索できた 5 例中 4 例に卵黄嚢癌細胞の微小集簇が認められたとしている。ドイツの胚細胞腫瘍臨床研究 MAKEI⁶⁾では、22 例の悪性として再発した仙尾部奇形腫中 5 例が新生児期に腫瘍の診断を得ていた。このうち 2 例が切除、3 例が経過観察されており、再発時月齢は 12～26 ヶ月であったと報告している。

このことから、再発リスク因子として悪性奇形腫、および悪性例で切除断端陽性が挙げられるが、成熟奇形腫および未熟奇形腫でも悪性化して再発する例があること、完全切除でも再発する例があることに注意を要する。また、再発時期は 2 歳頃までがほとんどを占めていることから、最低 3 歳まではフォローする必要がある。

【腫瘍マーカー】

再発フォロー時に AFP を測定している報告は多く、その多くが発症時に AFP の高値を認めている。Hawkins ら (POG/CCSG)⁵⁾は再発した悪性仙尾部奇形腫患者 6 名の全例 (100%) で AFP が上昇していたと報告している (218～32,000 ng/mL)。Schneider ら (MAKEI)⁶⁾も再発した悪性仙尾部奇形腫患者 22 名の内 21 例 (95.4%) で AFP が上昇していたと報告している。また Pauniahoo ら⁷⁾は AFP が非再発患者 33% (6/18) で高値 (中央値の 2.5 倍以上) に対し、再発患者の 66% (4/6) で高値であったと報告している。また同報告では、CA19-9 が非再発患者 6%の上昇 (1/18) の上昇に対し、再発患者の 66% (4/6) で上昇しており、成熟および未熟奇形腫として再発する症例では有効であると報告している。これらのことから、AFP は再発のためのフォローアップに有用な可能性がある。

【画像プロトコール】

画像に関し、その有用性、撮影間隔、撮影法を具体的に検討した文献は認められなかった。具体的な記載があるものは 1 件で、1 年目は 3 か月毎の CT、2 年目は 6 か月毎との報告が認められた⁶⁾。

【参考文献】

1. Derikx JP, De Backer A, van de Schoot L, et al: Factors associated with recurrence and metastasis in sacrococcygeal teratoma. *Br J Surg* 93: 1543-1548, 2006.
2. De Backer A, Madern GC, Hakvoort-Cammel FG, et al: Study of the factors associated with recurrence in children with sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg* 41: 173-181, 2006.
3. Rescorla FJ, Sawin RS, Coran AG, et al: Long-term outcome for infants and children with sacrococcygeal teratoma: a report from the Childrens Cancer Group. *J Pediatr Surg* 33: 171-176, 1998.
4. Yoneda A, Usui N, Taguchi T, et al: Impact of the histological type on the prognosis of patients with prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a nationwide Japanese survey. *Pediatr Surg Int* 29: 1119-1125, 2013.
5. Hawkins E, Issacs H, Cushing B, et al: Occult malignancy in neonatal sacrococcygeal teratomas. A report from a Combined Pediatric Oncology Group and Children's Cancer Group study. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 15: 406-409, 1993.
6. Schneider DT, Wessalowski R, Calaminus G, et al: Treatment of recurrent malignant sacrococcygeal germ cell tumors: analysis of 22 patients registered in the German protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J Clin Oncol* 19: 1951-1960, 2001.
7. Pauniah SL, Tatti O, Lahdenne P, et al: Tumor markers AFP, CA 125, and CA 19-9 in the long-term follow-up of sacrococcygeal teratomas in infancy and childhood. *Tumor Biol* 31: 261-265, 2010.

第6節 CQ6

CQ6	治療後の長期合併症（後遺症）にはどのようなものがあるか？
推奨	新生児・乳児仙尾部奇形腫においては、完全に摘出できた場合でも、排便障害、排尿障害、下肢の運動障害、創の醜形等の長期合併症がしばしば生じうるということを、患者・家族へ情報提供したうえで治療方針を決定することが推奨される。
エビデンスの強さ	<input type="checkbox"/> A（強） <input type="checkbox"/> B（中） <input type="checkbox"/> C（弱） <input checked="" type="checkbox"/> D（非常に弱い）
推奨の強さ	<input checked="" type="checkbox"/> 行うことを強く推奨する <input type="checkbox"/> 行うことを弱く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを弱く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 推奨なし

推奨作成の経過

【PICOの設定】

新生児・乳児仙尾部奇形腫において、腫瘍切除術を施行し治癒に至ったと考えられる症例においても、長期合併症によりQOLが著しく阻害される症例が少なからず存在する。したがって、起こりうるこれらの長期合併症を認識し、フォローアップおよび家庭生活での注意点とすることは重要であると考え、CQとして『治療後の長期合併症（後遺症）にはどのようなものがあるか？』を取り上げ、PICOを以下のように設定した。

P：乳児期（1歳未満）に仙尾部奇形腫の治療を受けた乳児～成人

I：術後長期合併症

C：該当なし

O1：機能障害が早期発見できる（益）

O2：QOLが低下する（害）

【文献検索とスクリーニング】

長期合併症（後遺症）に関して 287 件の文献が一次スクリーニングの対象となった。そのうち 75 件が二次スクリーニングの対象となり、結果として、コクランレビュー、システマティックレビュー、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、介入研究、観察研究のいずれも認められず、全て症例報告あるいは症例集積報告であったため、エビデンス総体評価のために採用された文献はなかった。そのため、二次スクリーニングの対象論文 32 編中、19 編の症例集積研究と 1 編の厚生労働科学研究費補助金班会議報告書をもとに、質的レビューを行った。

【質的レビューの結果】

以上の文献から、①排便障害 ②排尿障害 ③下肢の運動障害 ④性機能障害 ⑤創の醜形の 5 項目が主な長期合併症（後遺症）と考えられた。

【①排便障害 ②排尿障害】

仙尾部奇形腫術後の患者において、排便・排尿障害が長期合併症（後遺症）として報告が多い。排便障害は soiling や便秘、尿路の障害については尿閉、水腎症、尿失禁、膀胱尿管逆流症 (VUR)、神経因性膀胱、夜尿症、尿路感染症など様々な症状を呈しうる。本邦の出生前診断された仙尾部奇形腫の全国集計では、排便または排尿障害を 8/72 (11%) に認めたと報告している。Shalaby らは soiling を 12/31 例 (39%)、便秘 6/31 例 (19%) に認め、排便障害がなかった症例は 58%であったと報告し、性別・手術時年齢・病理組織・Altman 分類や再発の有無との相関は認めなかったと報告している¹⁾。また、何らかの尿路症状については 55%に認めたと報告している。Derikx らも、排便機能 (Involuntary bowel movements) と排尿障害いずれも、完全切除の有無や組織型、体積、年齢、Altman 分類、性別で有意差を認めなかったと報告している²⁾。

一方、Partridge らは、泌尿器及び肛門直腸の後遺症を 19 例/42 例 (45.2%) に認めたと報告し、出生前の治療介入・出生前の画像診断で尿路や腸管の通過障害を認めるもの・腫瘍の再発したもの・Altman I 型以外のものがリスク因子であると報告している³⁾。術式との検討においては、Barakat らが、仙骨会陰式で切除された Altman I 型・II 型のもの 15 例は尿障害・排便障害を認めなかったが、腹仙骨会陰式で切除された Altman III 型・IV 型のものは 5/7 例 (71%) に排尿障害、soiling や便秘を認めたと報告している⁴⁾。しかし、排便・排尿障害を認める報告が多い一方で、Cozzi らは、排便や膀胱機能について 13 例の成人仙尾部奇形腫の患者と年齢や性別をマッチさせた 65 例のコントロール群の比較で、排便・排尿障害に有意差を認めなかったと報告している (SCT 群 54% vs コントロール群 38%)⁵⁾。

以上の報告から、仙尾部奇形腫術後の患者は排便・排尿障害をきたす症例があり、それらを念頭に置いたフォローアップが重要であると考えられる。

【③下肢の運動障害】

Lee ら⁶⁾は 20 例中 1 例 (5.0%) に, Rintala ら⁷⁾は 26 例中 2 例 (7.7%) に, Malone ら⁸⁾は 27 例中 2 例 (7.4%) に, 本邦の出生前診断された仙尾部奇形腫の全国集計¹¹⁾においても 72 例中 8 例 (11.1%) に下肢の運動障害を認めたと報告している。ただし, 障害の程度についての記載はほとんどなく, Malone らは, 下肢の運動障害を認めた 2 例は, 歩行は可能だが 2 例ともアキレス腱の延長術を受けたと報告している。一方, Zaccara ら⁹⁾は 13 例の仙尾部奇形腫術後患者とコントロール群の比較をしたところ, 歩行速度と歩幅に差はなかったが, 歩行時につま先が床より離れるのが早く, 股関節を伸ばす動きの有意の減少, 足関節の運動の減少, 膝関節の筋力の低下, 足関節の筋力の増加を認めたと報告し, これらの程度と腫瘍のサイズなどいずれの因子でも差を認めなかったと報告している。

【④性機能障害】

性機能についての記載がある文献は少ないが, 性交時の障害については, 27 例 (平均年齢 16.7 歳) の検討で, 女性において痛みに伴い性交が不能であった症例やインポテンツを呈した男性はいないという報告¹⁰⁾がある一方, 26 例 (平均年齢 30.5 歳, 男性 6 名, 女性 20 名) の症例のうち, インポテンツを呈した症例が 1 例 (20%) と, 2 例 (10%) の女性が性交中に尿便失禁を認めるとの報告がある⁷⁾。また, 妊娠・出産については, 同文献の中には 26 例中 10 例は患者自身の挙児があったを報告している。Shalaby らのスコットランドの national cohort の報告で¹⁾, 16 歳以上に達した 9 名の女性のうち 2 例が妊娠・出産していたと報告し, 1 例は臍帯巻絡のため緊急帝王切開で出生しているが, もう 1 例は経膈分娩で出産したと報告している。

【⑤創の醜形】

Derikx らは 77 例中 31 例 (40.3%) が, 手術創を許容できないと考えていると報告し, それらは腫瘍サイズが大きかった症例 (OR, 4.73; CL, 1.21-18.47; $p = .026$), 1 歳以上で診断された症例に比較して 8 生日未満で診断された症例に有意差を認めた (OR, 0.19; CL, 0.04-0.98; $p = .048$) と報告している²⁾。

【引用文献】

1. Shalaby MS, Walker G, O'Toole S, et al: The long-term outcome of patients diagnosed with sacrococcygeal teratoma in childhood. A study of a national cohort. Arch Dis Child 99: 1009-1013, 2014.
2. Derikx JP, De Backer A, van de Schoot L, et al: Long-term functional sequelae of sacrococcygeal teratoma: a national study in The Netherlands. J Pediatr Surg 42: 1122-1126, 2007.

3. Partridge EA, Canning D, Long C, et al: Urologic and anorectal complications of sacrococcygeal teratomas: prenatal and postnatal predictors. *J Pediatr Surg* 49: 139-142, 2014.
4. Barakat MI, Abdelaal SM, Saleh AM: Sacrococcygeal teratoma in infants and children. *Acta Neurochir (Wien)* 153: 1781-1786, 2011.
5. Cozzi F, Schiavetti A, Zani A, et al: The functional sequelae of sacrococcygeal teratoma: a longitudinal and cross-sectional follow-up study. *J Pediatr Surg* 43: 658-661, 2008.
6. Lee MY, Won HS, Hyun MK, et al: Perinatal outcome of sacrococcygeal teratoma. *Prenat Diagn* 31: 1217-1221, 2011.
7. Rintala R, Lahdenne P, Lindahl H, et al: Anorectal function in adults operated for a benign sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg* 28: 1165-1167, 1993.
8. Malone PS, Spitz L, Kiely EM, et al: The functional sequelae of sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg* 25: 679-680, 1990.
9. Zaccara A, Iacobelli BD, Adorisio O, et al: Gait analysis in patients operated on for sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg* 39: 947-952, 2004.
10. Draper H, Chitayat D, Ein SH, et al: Long-term functional results following resection of neonatal sacrococcygeal teratoma. *Pediatr Surg Int* 25: 243-246, 2009.
11. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成に関する研究 平成 22-23 年度 総合研究報告書

第5章 公開後の取り組み

第1節 公開後の組織体制

第1項 ガイドライン統括委員会

本ガイドライン統括委員会の代表は、九州大学大学院医学研究院小児外科学分野とする。本ガイドラインの改訂を5年後に予定し、改訂グループの組織体制構築に関しては、九州大学大学院医学研究院小児外科学分野が中心となり、新たにガイドライン改訂グループを組織する。推奨文を大幅に変更する必要があると委員会が判断した場合には、ガイドライン作成グループを招集し、協議した後に、本ガイドラインの使用の一時中止もしくは改訂をウェブサイトで勧告し、全面改訂を実施する予定である。ガイドライン失効に関する協議は、ガイドライン作成事務局、ガイドライン作成グループとともに協議する。

第2項 ガイドライン作成事務局

本ガイドラインの代表は、京都府立医科大学小児外科とし、同組織のホームページに本ガイドラインを公開する。ガイドライン改訂の必要性が生じた場合には統括委員会に報告する。

第3項 ガイドライン作成グループ

研究協力施設のホームページに本ガイドラインのリンクを設定する。改訂の必要性が生じた場合は統括委員会に報告し協議を行う。また、5年度の改訂の際には委員会の招集に応じ、ガイドライン改訂グループを組織する際に協力する。

第4項 システマティックレビュー

ガイドライン策定とともに一旦解散する。しかし、将来的な本ガイドラインの改訂の際には、新たな改訂グループに協力し、ガイドライン作成経験に基づく助言を行う。

第2節 導入

医療者向けの解説文をガイドライン作成事務局のホームページで無料公開とし、日本小児外科学会、日本周産期・新生児学会、日本小児血液・がん学会のホームページにて告知する。

第3節 有効期限および改訂

本ガイドラインの有効期限は5年とし、5年後をめぐりにガイドライン改訂グループを組織する。但し、本疾患の診断、治療、予後などについて新しい知見が5年以内に得られる可能性は本疾患の希少性からは少ないと考えられるため、改訂グループが大幅な改訂は必要ないと判断した場合、あるいは、関連医学会もしくは厚生労働省難治性疾患克服事業などからの資金援助が得られない場合にはその限りではない。

仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成報告 ～稀少疾患におけるガイドライン 作成の問題点～

文野誠久¹⁾, 小野 滋²⁾, 田口智章³⁾, 田尻達郎¹⁾,
仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成グループ

- 1) 京都市立医科大学小児外科
- 2) 自治医科大学小児外科
- 3) 九州大学小児外科

第79回日本臨床外科学会総会 利益相反 自己申告

筆頭演者名： 文野 誠久

**私の今回の演題に関して
開示すべき利益相反はありません。**

仙尾部奇形腫

- 仙骨の先端より発生する奇形腫
- 40,000出生に1例, 男女比1:3
- 新生時期診断はほとんどは成熟・未熟奇形腫, 1歳以降は悪性(卵黄嚢腫瘍)が多い
- 症状:
 - ✓ 腫瘤による圧排により直腸膀胱障害, 下肢運動障害
 - ✓ 巨大となり, 胎児水腫, 心不全, 出血, DICの原因となる



type I



type II



type III



type IV



Altman分類

背景

仙尾部奇形腫

- 稀少疾患, 明確な診療指針なし
- 小児外科以外の一般医家には情報が乏しい
- 適正な医療政策を確立 (小児慢性や難病指定?)

↓

厚労科研「胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成に関する研究」
(H23-難治一般-042) 代表: 田口智章

- 出生前診断例の全国調査

- 全生存率 83.7%
- リスク因子: 31週未満, 充実部分が多い, 未熟奇形腫, サイズ, 増大速度, 胎児水腫徴候, 腫瘍径/児頭大横径比
- 手術症例の31%に腫瘍栄養血管の先行遮断
- 出生後の主たる死因は出血死
- 約16%に周術期合併症, 約18%に術後後遺症
- Intact survivalのために**集学的治療指針を作成することが急務**

背景

仙尾部奇形腫

- 稀少疾患, 明確な診療指針なし
- 小児外科以外の一般医家には情報が乏しい
- 適正な医療政策を確立 (小児慢性や難病指定?)

↓

厚労科研「胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成に関する研究」
(H23-難治一般-042) 代表: 田口智章

- 出生前診断例の全国調査

↓

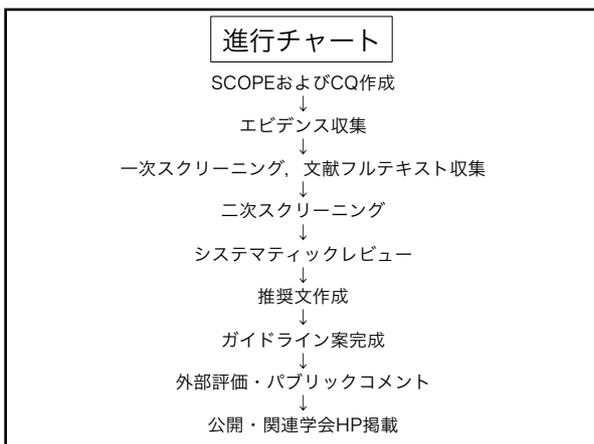
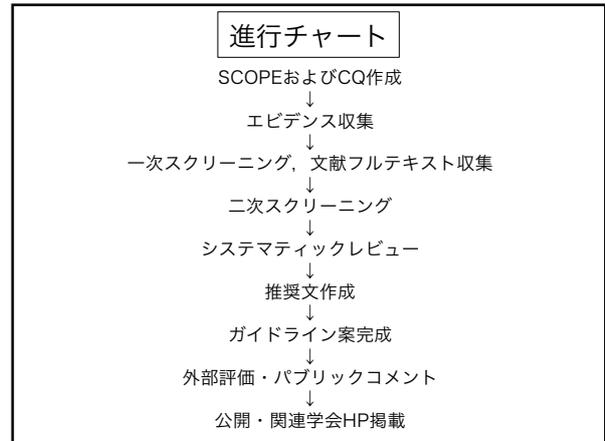
厚労科研「小児期からの稀少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」 (H26-難治等一般-045)
代表: 田口智章

- 仙尾部奇形腫グループ編成
- 仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成

目的

- 先行研究の結果をうけて, 仙尾部奇形腫に対する診療ガイドラインの確立と情報公開を行う
- 作成はMinds「診療ガイドライン作成の手引き」2014に準拠する
- 本ガイドラインがカバーする範囲
 - ✓ 乳幼児の仙尾部奇形腫
 - ✓ 本疾患の診断が確定された患者の治療
 - ✓ 周産期管理, IVR, 手術治療
 - ✓ 合併症, 長期フォローアップ

仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成グループ					
	氏名	所属	役職	メールアドレス	備考
ガイドライン作成チーム	田尻 達郎	京都府立医科大学小児外科	教授	tajir@koto.kpu-m.ac.jp	分科研究者 班長
	日井 雅明	大阪府立母子保健医療センター小児外科	部長	usui@mh.pref.osaka.jp	分科研究者 副班長
	田村 正徳	埼玉医科大学総合医療センター小児科	教授	mstamura@saitama-med.ac.jp	分科研究者
	左谷 治彦	成育医療研究センター周産期・母性診療センター	センター長	sagou-h@nccchd.jp	分科研究者
	小野 暁	自治医科大学小児外科	教授	o-shige@jichi.ac.jp	分科研究者
システマティックレビューチーム	野坂 俊介	成育医療研究センター放射線診療部	部長	nosaka-w@nccchd.jp	分科研究者
	米田 光宏	大阪府立総合医療センター小児外科	部長	akihroyo@gmail.com	分科研究者
	宗崎 良太	九州大学大学院歯学部歯工学科	助教	ryotas@pedsurg.med.kyushu-u.ac.jp	分科研究者
	文野 誠久	京都府立医科大学小児外科	学内講師	fumin@koto.kpu-m.ac.jp	研究協力者 事務局
	東 真弓	京都府立医科大学小児外科	助教	higashim@koto.kpu-m.ac.jp	研究協力者
	坂井 空平	京都府立医科大学小児外科	助教	kohei-ak@koto.kpu-m.ac.jp	研究協力者
	熊島 久典	埼玉医科大学総合医療センター・総合周産期母子医療センター新生児科	教授	subajima@saitama-med.ac.jp	研究協力者
	高橋 健	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター	フェロー	ms01.takahashi@nccchd.jp	研究協力者
	杉浦 崇浩	静岡済生会総合病院小児科	新生児科科長	115291@niz.saiseikai.or.jp	研究協力者



疾患トピック

3-1疾患トピックの基本的特徴 8

概要
仙尾部奇形腫は、胎毒の発現より発生する奇形腫で、腹部より外方へ突出または骨盤腔内・腹腔内へ進展する。充実性から囊腔性のものまで様々な形態をとる。胎毒の発現に連関する多分化能を有する細胞(Hershen'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・軟骨・脂肪・神経組織・気道組織・消化上皮・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、高出血性心不全やDICの原因となる場合もある。

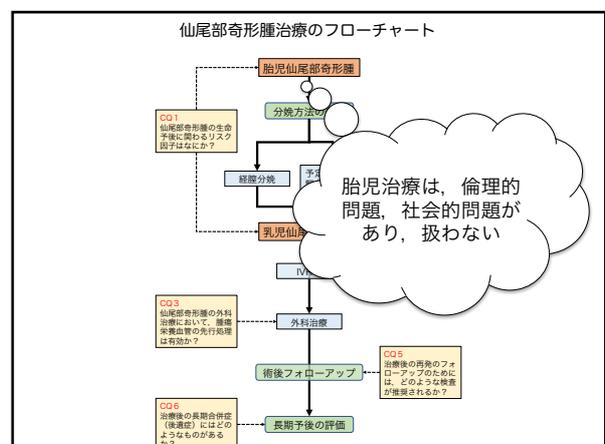
定義・分類
胎毒の発現に連関する多分化能を有する細胞(Hershen's node)を起源として発生し、内胚葉、中胚葉、外胚葉すべての胚葉由来の成分を含む腫瘍と定義されている。本腫瘍の存在部位による分類としてはHirano分類が用いられるが、Type Iは腫瘍の大部分が骨盤外成分であるもの、Type IIは骨盤腔内への腫瘍の進展をともなうもの、骨盤外成分の方が大きいもの、Type IIIは骨盤腔内に進展するが骨盤内・骨盤外成分の方が大きいもの、Type IVは骨盤腔内・骨盤外成分のみで骨盤外への発育を認めないものと分類されている。平成21年・23年北野望・田中龍研究では、本疾患の肉腫的な形態を顕微鏡位型(囊腔型、囊腔成分優位混合型)と、充実性位型(充実成分優位混合型、充実型)の2つ、4種類に大別した。また、後述組織学的には、構成成分がすべて成熟分化している成熟型と、未熟な成分を含む未熟型とに、悪性成分を含む胚芽腫瘍に分類される。また、時にこれらの混合型も存在する。

臨床的特徴
腫瘍は骨盤から外方または骨盤腔内へ進展する腫瘍を形成する。腫瘍により腸管・膀胱・直腸が圧迫されると、腹痛や便秘を来したり下痢の運動障害を来すこともある。胎児期に発症した症例では、特に血腫が豊富な充実性位型で胎内出血性心不全から胎死を来したり、子宮内胎死に至ることもある。切開手術による発育もよく、胎毒を主成分により早期の発育が必要となることもある。また、悪性奇形腫の場合は排便・排尿障害のほかにも、腸管リンパ管腫瘍や肺動脈中多臓器への転移を認めるともある。新生児期には、腫瘍破綻や腫瘍からの出血、高出血性心不全、DICなどが注意が必要である。乳児期以降の発育は遅くないが、新生児期・乳児期に発症した症例の5%は発育したとの報告もあるため、十分なフォローアップが必要である。本症の新規には、15%程度の症例に膀胱障害・排尿障害・下痢の運動障害が認められ報告されている。

疫学的特徴
40,000出生に1例の割合で発生するといわれている。男女はほぼおおよそ1:3で女性に多い。仙尾部奇形腫は新生児期に診断される奇形腫の中でも最も頻度が高く、出生時に診断されるものとしてはこの疾患が最も多くは胎毒奇形腫である。しかし、1歳以降は悪性奇形腫である胚芽腫瘍の割合が高く、75%以上と報告されている。

診療の全体的な流れ
出生前診断された症例では、まず正確な画像診断を行う。充実性で巨大な腫瘍では早産傾向を示すため慎重な周産期管理が必要である。出生時に腫瘍破綻を来す場合もあるため、分娩方法についてもあらかじめ検討しておく。成熟奇形腫や成熟型位型には、まず外科的切除が行われる。この際、発育を促す必要のあるAdam's 1位の腫瘍では骨盤からのアプローチで切除を行う症例が多いが、腹腔内成分の大きな症例においては腹腔鏡手術も用いられる。また、充実性巨大な腫瘍に対しては出血のリスクが高く、緊急手術である正中線切開を行って、腫瘍を切除することが有用とされている。胚芽腫瘍においては胎毒奇形腫の化学療法を先ずき、2期に外科的切除を行うこともある。

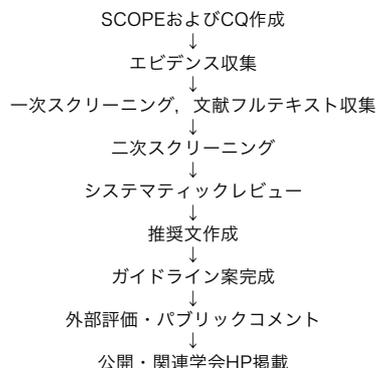
スコープ(SCOPE)	
1.診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1)タイトル	正式名称 仙尾部奇形腫診療ガイドライン 簡略タイトル 仙尾部奇形腫診療ガイドライン 英語タイトル Guideline for the Management of Sacrococcygeal Teratoma
(2)目的	益: 1. 本疾患の周知、 2. 疾患概念、診断基準、重症度評価の共有 3. 診療(診断、治療)の意思決定のための情報の提供 害: 新生児期の死亡率が比較的高く、術後合併症やときに悪性化を伴った再発の可能性がある疾患であるが、発生頻度が低いため国際的にも症例数は少ない。したがって患者に適切で質の高い治療法のエビデンスが少なく、少数の専門家の意見に偏ったコンセンサス形成にならないような配慮が不可欠である。
(3)トピック	仙尾部奇形腫
(4)想定される利用者、利用施設	適用が想定される臨床現場 適用が想定される医療者 一次医療、二次医療、三次医療 1. 初期に本疾患に遭遇するであろう医療人(産科、小児科等の一般臨床医など) 2. 産科医、新生児科医、小児科医や小児外科医など本疾患の診療主体となる2次、3次医療施設の医療人 3. 患者およびその家族
(5)既存ガイドラインとの関係	本疾患に関するガイドラインは国内外には存在しない。



クリニカルクエスチョン

- CQ1 生命予後に関わるリスク因子はなにか？
- CQ2 骨盤外腫瘍病変に対して、帝王切開をした場合は予後が改善するか？
- CQ3 外科的治療において腫瘍栄養血管の先行処理は有効か？
- CQ4 IVRは補助的治療手段として有用か？
- CQ5 治療後の再発のフォローアップのためには、どのような検査が推奨されるか？
- CQ6 治療後の長期合併症（後遺症）にはどのようなものがあるか？

進行チャート



エビデンス収集

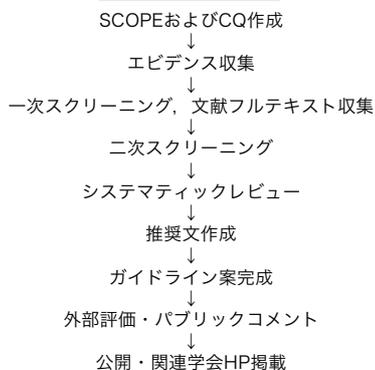
日本医学図書館協会
診療ガイドライン作成支援サービス（文献検索）
検索期間：～2015年2月

CQ5 治療後の再発のフォローアップのためには、どのような検査が推奨されるか？		
データベース	PubMed	
日付	2015年2月26日	
収録者	日本医学図書館協会	
※ 検索式	(((sacroccoccygeal[TW] OR sacrum[TW] OR sacra[TW]) AND teratoma[TW]) OR ("Sacroccoccygeal Region"[Mh] AND Teratoma[Mh])) AND ("Infant, Newborn"[Mh] OR "Prenatal Diagnosis"[Mh] OR fetus[TW] OR fetal[TW] OR "Infant, Newborn, Diseases"[Mesh] OR newborn[TW] OR child[TW] OR adolescent[TW] OR adult[TW])) AND (((cohort[TW] OR "follow-up"[TW] OR retrospective[TW] OR epidemiology[SH])) AND (("Diagnostic Imaging"[Mh] OR "Tumor Markers, Biological"[Mh] OR "Physical Examination"[Mh] OR prognosis[TW] OR recurrence[TW])))	検索結果 188件
データベース	医中経Web	
日付	2015年2月26日	
収録者	日本医学図書館協会	
※ 検索式	(((仙尾骨部/TH or 仙尾骨部/AL or 仙骨/TH or 仙骨/AL or 尾骨/TH or 尾骨/AL) and (骨形態/TH or 骨形態/AL) or 仙骨部要腫/TH or 仙骨部要腫/AL) and ((再発/TH or 再発/AL) or (フォローアップ/AL) or ((子後/TH or 子後/AL) or (検査/AL))) and (PT=会議録除く)) and (CK=ヒト)	検索結果 116件

一次スクリーニング（タイトルと抄録）

		エビデンス収集		一次スクリーニング
CQ1	生命予後に関わるリスク因子はなにか？	290	→	110
CQ2	骨盤外腫瘍病変に対して、帝王切開をした場合は予後が改善するか？	106	→	44
CQ3	外科的治療において腫瘍栄養血管の先行処理は有効か？	180	→	47
CQ4	IVRは補助的治療手段として有用か？	211	→	15
CQ5	治療後の再発のフォローアップのためには、どのような検査が推奨されるか？	304	→	63
CQ6	治療後の長期合併症（後遺症）にはどのようなものがあるか？	287	→	75
レビュー		10	→	0
合計		1,388	→	354

進行チャート

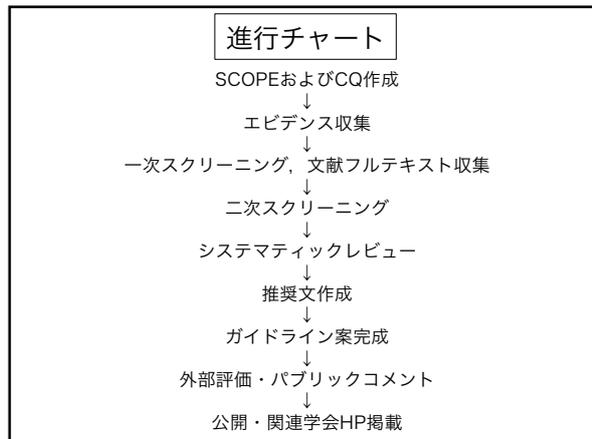


二次スクリーニング（フルテキスト）

時の問題点

- システムティックレビューなし
- メタアナリシスなし
- ランダム化・非ランダム化比較試験なし
- 大部分が、症例蓄積研究・症例報告
3例以上、あるいは1例でも過去のレビューを含むものは採用

スクリーニングにおける文献数の推移				
		エビデンス収集	一次スクリーニング	二次スクリーニング
CQ1	生命予後に関わるリスク因子はなにか？	290	→ 110	→ 50
CQ2	骨盤外腫瘍性病変に対して、帝王切開をした場合は予後が改善するか？	106	→ 44	→ 14
CQ3	外科的治療において腫瘍栄養血管の先行処理は有効か？	180	→ 47	→ 14
CQ4	IVRは補助的治療手段として有用か？	211	→ 15	→ 10
CQ5	治療後の再発のフォローアップのためには、どのような検査が推奨されるか？	304	→ 63	→ 21
CQ6	治療後の長期合併症（後遺症）にはどのようなものがあるか？	287	→ 75	→ 32
レビュー		10	→ 0	
合計		1,388	→ 354	→ 141



推奨決定の進行について	
<ul style="list-style-type: none"> 国際蘇生協議会 (ILCOR) の、Consensus2005や2010で用いられた、CQ妥当性評価を主体とした、インフォーマルコンセンサス形成法で決定した 理由：ほとんどが症例集積研究、介入研究無しの文献だけでは、GRADEでのエビデンスレベルの決定は無理 各CQにおける推奨決定の流れ <ol style="list-style-type: none"> CQに対する各論文のレビュー 推奨の強さを判定する要素について仮判定 推奨草案を作成 参加者全員で、自由発言制で合意形成 	

CQ1	仙尾部奇形腫の生命予後に関わるリスク因子はなにか？
推奨	仙尾部奇形腫の生命予後に関わるリスク因子として、腫瘍のサイズや増大速度、腫瘍の性状や組織型、胎児水腫や心不全の合併、早期産などが報告されている。 仙尾部奇形腫の治療計画を立てる際には、これらのリスク因子の存在に注意することが推奨される。
エビデンスの強さ	<input type="checkbox"/> A (強) <input type="checkbox"/> B (中) <input type="checkbox"/> C (弱) <input checked="" type="checkbox"/> D (非常に弱い)
推奨の強さ	<input checked="" type="checkbox"/> 行うことを強く推奨する <input type="checkbox"/> 行うことを弱く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを弱く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する <input type="checkbox"/> 推奨なし

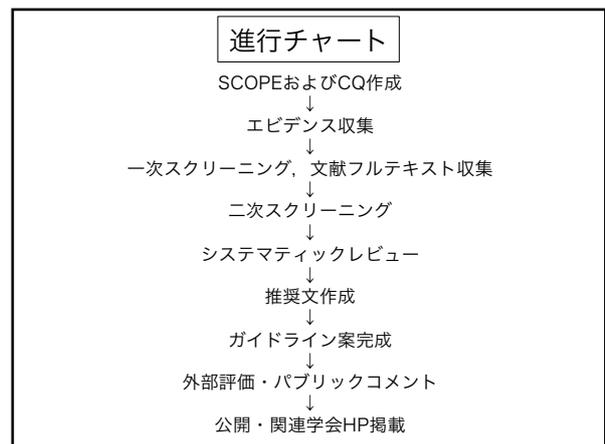
CQ2	骨盤外腫瘍性病変に対して帝王切開をした場合は予後が改善するか？
推奨	骨盤外腫瘍性病変は、腫瘍破綻、腫瘍出血、娩出困難を避けるためにサイズに応じて帝王切開による娩出を考慮することは合理的である
エビデンスの強さ	<input type="checkbox"/> A (強) <input type="checkbox"/> B (中) <input type="checkbox"/> C (弱) <input checked="" type="checkbox"/> D (非常に弱い)
推奨の強さ	<input checked="" type="checkbox"/> 行うことを強く推奨する <input type="checkbox"/> 行うことを弱く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを弱く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する (提案する)

CQ3	仙尾部奇形腫の外科治療において、腫瘍栄養血管の先行処理は有効か？
推奨	血流豊富な仙尾部奇形腫における外科治療では、正中仙骨動脈や内腸骨動脈から出る栄養血管を先行して処理することを考慮してもよい。
エビデンスの強さ	<input type="checkbox"/> A (強) <input type="checkbox"/> B (中) <input type="checkbox"/> C (弱) <input checked="" type="checkbox"/> D (非常に弱い)
推奨の強さ	<input type="checkbox"/> 行うことを強く推奨する <input checked="" type="checkbox"/> 行うことを弱く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを弱く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する (提案する)

CQ4 IVRは補助的治療手段として有用か？	
推奨	仙尾部奇形腫に対するIVRは、腫瘍摘出を容易にし、摘出時の出血量を減少させる可能性はあるものの、症例に乏しく、手技に熟練を要するため、施行に関しては、治療施設での実行可能性を十分に検討した上で行うことを提案する。
エビデンスの強さ	<input type="checkbox"/> A (強) <input type="checkbox"/> B (中) <input type="checkbox"/> C (弱) <input checked="" type="checkbox"/> D (非常に弱い)
推奨の強さ	<input type="checkbox"/> 行うことを強く推奨する <input checked="" type="checkbox"/> 行うことを弱く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを弱く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 推奨なし

CQ5 治療後の再発のフォローアップのためには、どのような検査が推奨されるか？	
推奨	悪性奇形腫の再発リスクが高いが、成熟または未熟奇形腫でも悪性化して再発することがあるので注意を要する。悪性化再発の早期発見にはAFP測定が推奨される。治療終了後3年間はフォローする必要がある。
エビデンスの強さ	<input type="checkbox"/> A (強) <input type="checkbox"/> B (中) <input type="checkbox"/> C (弱) <input checked="" type="checkbox"/> D (非常に弱い)
推奨の強さ	<input checked="" type="checkbox"/> 行うことを強く推奨する <input type="checkbox"/> 行うことを弱く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを弱く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する (提案する)

CQ6 治療後の長期合併症(後遺症)にはどのようなものがあるか？	
推奨	新生児・乳児仙尾部奇形腫においては、完全に摘出できた場合でも、排便障害、排尿障害、下肢の運動障害、創の醜形等の長期合併症がしばしば生じうるということを、患者・家族へ情報提供したうえで治療方針を決定することが推奨される。
エビデンスの強さ	<input type="checkbox"/> A (強) <input type="checkbox"/> B (中) <input type="checkbox"/> C (弱) <input checked="" type="checkbox"/> D (非常に弱い)
推奨の強さ	<input checked="" type="checkbox"/> 行うことを強く推奨する <input type="checkbox"/> 行うことを弱く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを弱く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する (提案する)
<p>排便・排尿障害： 11%~55%、特に腹仙骨会陰式で切除されたAltmanIII型・IV型は71%</p> <p>下肢運動障害： 5.0~11.1%</p> <p>性功能障害： 男性20%、女性10%</p> <p>創の醜形： 40.3%</p>	



<h2>仙尾部奇形腫 診療ガイドライン</h2> <p>平成26~28年 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」(田口研) 課題番号 H26-難治等(難) 一般-045</p> <p>平成28年11月21日 Ver.1.0作成 平成28年11月22日 Ver.1.1作成 平成28年11月23日 Ver.1.2作成 平成29年1月13日 Ver.2.0作成 平成29年2月18日 Ver.3.0作成 平成29年2月19日 Ver.3.1作成 平成29年4月17日 Ver.3.2作成 平成29年4月28日 Ver.3.3作成</p>

外部評価

- 森實 敏夫 先生
- 公益財団法人日本医療機能評価機構客員研究主任
- 渡部 晋一 先生
- 公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院小児科部長・総合周産期母子医療センター長

不確実性の高いエビデンスしか存在しない領域において、必須のCQに焦点を絞り、SRによりエビデンス評価を行い、可能な限り妥当性の高い診療ガイドラインとして作成されている。

●ガイドライン公表 2017年4月～

- 京都府立医大小児外科HPに掲載

<http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/pedsurg/news/#54>

- 日本周産期・新生児医学会
- 日本小児外科学会
- 日本小児血液・がん学会

考 察

- 本疾患は、周産期治療の成績向上により長期生存が得られるようになった現在になって、遠隔期合併症などが臨床上クローズアップされるようになって来た
- 希少疾患であり、十分なエビデンス（RCTやメタアナリシス）は乏しいが、本ガイドラインの作成は、国内外で初の試みである
- 一般医家や患者家族に対して、その臨床的価値は小さくないと考えられ、今後、予後の改善と医療経済の効率的利用につながるよう広報に務める
- 今後は、ガイドラインの英文化、論文発表を検討する

本邦における仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成

平成26～28年厚労科研（難治性疾患政策研究事業）「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」（田口班）課題番号 H26-難治等（難）-一般-045

発表者：京都府立医科大学小児外科 文野誠久 ※発表に関して、開示すべきCOI 関係にある企業などはありません

背景と目的

仙尾部奇形腫

- 希少疾患，明確な診療指針なし
- 小児外科以外の一般医家には情報が乏しい
- 適正な医療政策を確立（小児慢性や難病指定？）
- **集学的治療指針を作成することが急務**



- 仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成グループが組織
- 本ガイドラインがカバーする範囲
乳幼児の仙尾部奇形腫
リスク因子
周産期管理，IVR，手術治療
合併症，長期フォローアップ

結語

- 本疾患は，周産期治療の成績向上により長期生存が得られるようになった現在になって，遠隔期合併症などが臨床クローズアップされるようになって来た
- 希少疾患であり，十分なエビデンス（RCTやメタアナリシス）は乏しいが，実臨床における有用性を優先し，和文や症例報告などを含めてレビューを行った。推奨作成はCQ妥当性評価を主体とした全員合議制により作成した。
- 本ガイドラインの作成は，国内外で初の試みであり，その臨床的価値，医療政策的意義は小さくない。今後英文発表を含めて広報していくとともに長期フォローアップを考慮する必要がある。

CQ 1	仙尾部奇形腫の生命予後に関わるリスク因子はなにか？
推奨	仙尾部奇形腫の生命予後に関わるリスク因子として，腫瘍のサイズや増大速度，腫瘍の性状や組織型，胎児水腫や心不全の合併，早期産などが報告されている。仙尾部奇形腫の治療計画を立てる際には，これらのリスク因子の存在に注意することが推奨される。
エビデンスの強さ	<input type="checkbox"/> A（強） <input type="checkbox"/> B（中） <input type="checkbox"/> C（弱） <input checked="" type="checkbox"/> D（非常に弱い）
推奨の強さ	<input checked="" type="checkbox"/> 行うことを強く推奨する <input type="checkbox"/> 行うことを弱く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを弱く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する <input type="checkbox"/> 推奨なし

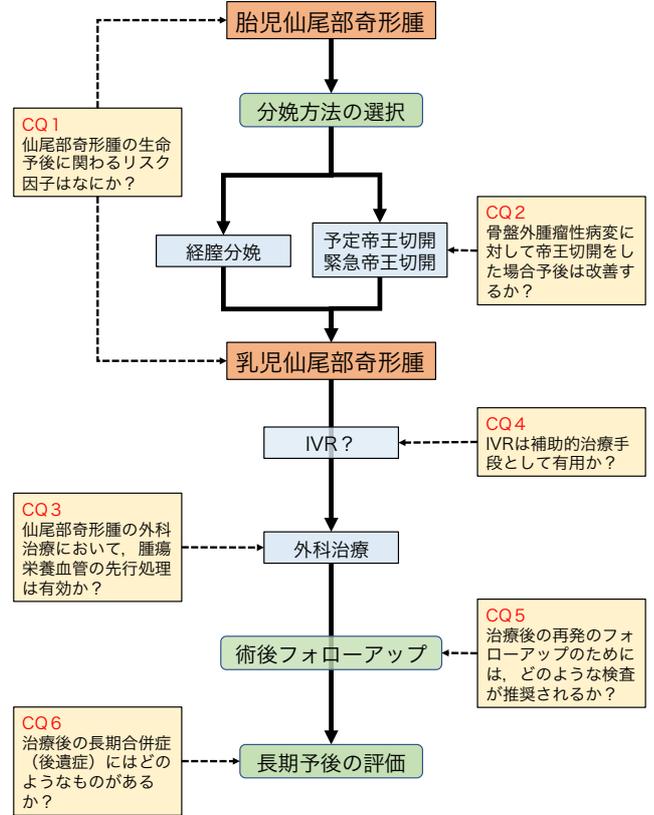
CQ 2	骨盤外腫瘍性病変に対して帝王切開をした場合は予後が改善するか？
推奨	骨盤外腫瘍性病変は，腫瘍破綻，腫瘍出血，娩出困難を避けるためにサイズに応じて帝王切開による娩出を考慮することは合理的である
エビデンスの強さ	<input type="checkbox"/> A（強） <input type="checkbox"/> B（中） <input type="checkbox"/> C（弱） <input checked="" type="checkbox"/> D（非常に弱い）
推奨の強さ	<input checked="" type="checkbox"/> 行うことを強く推奨する <input type="checkbox"/> 行うことを弱く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを弱く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する（提案する）

CQ 3	仙尾部奇形腫の外科治療において，腫瘍栄養血管の先行処理は有効か？
推奨	血流豊富な仙尾部奇形腫における外科治療では，正中仙骨動脈や内腸骨動脈から出る栄養血管を先行して処理することを考慮してもよい。
エビデンスの強さ	<input type="checkbox"/> A（強） <input type="checkbox"/> B（中） <input type="checkbox"/> C（弱） <input checked="" type="checkbox"/> D（非常に弱い）
推奨の強さ	<input type="checkbox"/> 行うことを強く推奨する <input checked="" type="checkbox"/> 行うことを弱く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを弱く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する（提案する）

ガイドライン作成チーム

田尻達郎，白井規朗，田村正徳，左合治彦，小野 滋，野坂俊介
 システムティックレビューチーム
 米田光宏，宗崎良太，文野誠久，東 真弓，坂井宏平，側島久典
 高橋 健，杉浦崇浩

仙尾部奇形腫治療のフローチャート



CQ 4	IVR は補助的治療手段として有用か？
推奨	仙尾部奇形腫に対する IVR は，腫瘍摘出を容易にし，摘出時の出血量を減少させる可能性はあるものの，症例に乏しく，手技に熟練を要するため，施行に関しては，治療施設での実行可能性を十分に検討した上で，行行を提案する。
エビデンスの強さ	<input type="checkbox"/> A（強） <input type="checkbox"/> B（中） <input type="checkbox"/> C（弱） <input checked="" type="checkbox"/> D（非常に弱い）
推奨の強さ	<input type="checkbox"/> 行うことを強く推奨する <input checked="" type="checkbox"/> 行うことを弱く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを弱く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 推奨なし

CQ 5	治療後の再発のフォローアップのためには，どのような検査が推奨されるか？
推奨	悪性奇形腫の再発リスクが高いが，成熟または未熟奇形腫でも悪性化して再発することがあるので注意を要する。悪性化再発の早期発見には AFP 測定が推奨される。治療終了後 3 年間はフォローする必要がある。
エビデンスの強さ	<input type="checkbox"/> A（強） <input type="checkbox"/> B（中） <input type="checkbox"/> C（弱） <input checked="" type="checkbox"/> D（非常に弱い）
推奨の強さ	<input checked="" type="checkbox"/> 行うことを強く推奨する <input type="checkbox"/> 行うことを弱く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを弱く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する（提案する）

CQ 6	治療後の長期合併症（後遺症）にはどのようなものがあるか？
推奨	新生児・乳児仙尾部奇形腫においては，完全に摘出できた場合でも，排便障害，排尿障害，下肢の運動障害，創の醜形等の長期合併症がしばしば生じうるといことを，患者・家族へ情報提供したうえで治療方針を決定することが推奨される。
エビデンスの強さ	<input type="checkbox"/> A（強） <input type="checkbox"/> B（中） <input type="checkbox"/> C（弱） <input checked="" type="checkbox"/> D（非常に弱い）
推奨の強さ	<input checked="" type="checkbox"/> 行うことを強く推奨する <input type="checkbox"/> 行うことを弱く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを弱く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する（提案する）

ガイドライン掲載

<http://pedsurg.kpu-m.ac.jp/news/#74>

日本医事新報

No. 4892

2018/1/27

1月4週号

高齢者に対する 消化管内視鏡検査

特集 23

01 画像診断道場

捻挫後持続する右足関節内側部痛の診断は？

08 インタビュー：齋藤 学

「離島へき地で戦える医師」をどう育てますか？

10 まとめてみました

日本サルコペニア・フレイル学会が『サルコペニア診療ガイドライン』を初刊行

20 論点

無症状の高齢者に対する大腸癌スクリーニング内視鏡検査の是非

46 臨床カンファレンス

耳鼻咽喉科から紹介のあった難治性喉頭潰瘍の82歳、男性

13 ダヴィンチ手術、胃がんなど12術式の保険適用を了承



仙尾部奇形腫診療ガイドライン

【小児外科希少疾患に対する診療ガイドラインによる情報提供と医療の適正化をめざして】

仙尾部奇形腫は、仙骨先端より発生する奇形腫で、殿部より外方へ突出または骨盤腔内・腹腔内へ進展する。本来は良性腫瘍であるため予後良好ととらえられがちであるが、実際には軽症から、多量出血、高拍出性心不全やDICなどにより重症かつ致命的となるものまで、バラエティーに富む。また、長期的に再発、悪性転化や直腸膀胱障害、下肢運動障害などが発症する症例もある。

今回、厚生労働科学研究費難治性疾患等政策研究事業「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」(研究代表者：田口智章)の中で診療ガイドラインを作成することとなり、本疾患独自の問題点である、リスク因子、帝王切開の推奨、腫瘍栄養血管の先行処理、IVR治療、長期予後などを包括して、6つのクリニカルクエスト(CQ)を作成した。しかし、希少疾患ゆえに十分なエビデンスレベルが担保された文献がほとんどないため、実臨床における問題点を重点に和文や症例報告なども盛り込んでレビューを行った。

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る。本疾患に遭遇した際には、下記のURL¹⁾にアクセスしてご活用頂きたい。

【文献】

- 1) 仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成グループ：仙尾部奇形腫診療ガイドライン。Ver. 3.3. 2017. [http://www.jspnm.com/topics/data/kaiin20170501.pdf]

【解説】

文野誠久*¹，田尻達郎*²

* 1 京都府立医科大学小児外科学内講師 * 2 同教授

前置癒着胎盤の管理：適切な術前準備と術式は？

【熟練者の常駐、輸血製剤などの準備のもと、術中は無理な胎盤剥離の回避などに留意】

既往帝切妊娠に前置胎盤を合併した場合は癒着胎盤のハイリスクであり、無理に胎盤剥離を行うと母体失血死につながりかねない。したがって、前置癒着胎盤が予測される症例では輸血、IVR等の術前準備を行った上で手術に臨む必要がある。しかし、最適な術前準備や術式に関するエビデンス構築は困難で、たとえば貯血式自己血輸血が有用とするエビデンスすらない。

英国¹⁾や米国²⁾のガイドラインでは、前置癒着胎盤が予測される場合に必要な術前準備等として、①熟練した産婦人科医、麻酔科医が常駐し、放射線科、泌尿器科等の医師にいつでも相談可能な環境、②クロスマッチ済み輸血製剤、③同種血輸血を拒否する患者にはcell saverの準備等が挙げられる。一方、内腸骨動脈バルーンカテーテル等の予防的使用の効果については賛否両論とされる。

術式等に関して、①施術時期は妊娠34～37週が適当、②胎盤を避けた子宮筋層切開部位を選択、③無理な胎盤剥離の禁止、④次回妊娠希望がない場合は子宮摘出、ある場合は胎盤遺残のまま子宮温存を選択する、とされる。しかし、子宮温存の場合には、出血や子宮内感染により子宮摘出が必要になる場合がある。また、遺残胎盤に対してメトトレキサート投与や動脈塞栓は推奨されない。

施設ごとで十分な術前準備と訓練を行っておく必要がある。

【文献】

- 1) RCOG:Green-top Guideline No.27, 2011.
2) ACOG:Committee Opinion No.529, 2012.

【解説】

谷村憲司 神戸大学医学部附属病院
総合周産期母子医療センター講師

■ 特集 新生児外科疾患の精神・身体発育

仙尾部奇形腫術後の身体発育に関する長期予後

文野 誠久* 宗崎 良太** 田口 智章** 田尻 達郎*

はじめに

仙尾部奇形腫は比較的まれな疾患であり、本来良性腫瘍であるため、その予後については良好ととらえられがちだが、実臨床においては、軽症のものから、著しく巨大となり多量出血、高拍出性心不全やDICの原因となり、重篤かつ致命的となるものまで非常にバラエティに富む。また、急性期を脱して腫瘍切除にいたったあとでも、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明確な診療指針がなく、小児外科医にとっても遭遇する機会がきわめて少ないため、長期機能的予後やフォローアップの注意点などの情報が乏しいのが現状であった。

本疾患に対しては、国内での多施設共同研究として、「胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成に関する研究」(H23-難治-一般-042:主任研究者 田口智章)があり、小児外科主要施設に対して出生前診断例の全国調査が行われた。またさらに、「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」(H26-難治等(難)-一般-045:主任研究者 田口智章)のなかの一斑として、仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成グループが組織され、先行研究の結果を受けて仙尾部奇形腫に対する診療ガイドラインの確立と情報公開がなされた(図)¹⁾。

本稿では、この2つの多施設共同研究のなかか

ら浮き彫りとなってきた仙尾部奇形腫の長期予後、およびその問題点について述べる。

1. 診療ガイドラインからみた長期予後

ガイドライン作成は、Mindsによる「診療ガイドライン作成の手引き2014」に準拠して行われた。そのなかのクリニカルクエストの一つとして、「CQ 6:治療後の長期合併症(後遺症)にはどのようなものがあるか?」があげられ、これに関してスクリーニングを行ったところ、すべて症例報告あるいは症例集積報告であったため、19編の症例集積研究と1編の厚生労働科学研究費補助金班会議報告書をもとに質的レビューが行われた。これらの文献から、仙尾部奇形腫長期予後の問題点として排便障害、排尿障害、下肢運動障害、性機能障害、創の醜形の5項目が主な長期合併症(後遺症)と考えられた。

1. 排便・排尿障害

仙尾部奇形腫術後の患者において、排便・排尿障害が長期合併症(後遺症)として報告が多い。排便障害は便汚染や便秘、尿路の障害については尿閉、水腎症、尿失禁、膀胱尿管逆流症、神経因性膀胱、夜尿症、尿路感染症など、さまざまな症状を呈しうる。Shalabyら²⁾は、便汚染を12/31例(39%)、便秘を6/31例(19%)に認め、排便障害がなかった症例は58%であったと報告し、性別、手術時年齢、病理組織、Altman分類や再発の有無との相関は認めなかったと報告している。また、なんらかの尿路症状については55%に認めたと報告している。Derikxら³⁾も、排便機能(involutionary bowel movements)と排尿障害いずれも、完全切除の有無や組織型、体積、年齢、Altman分類、性別で有意差を認めなかったと報告している。

Shigehisa Fumino Ryota Souzaki Tomoaki Taguchi
Tatsuro Tajiri

* 京都府立医科大学小児外科
〔〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路 上る 梶井町 465〕

** 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野

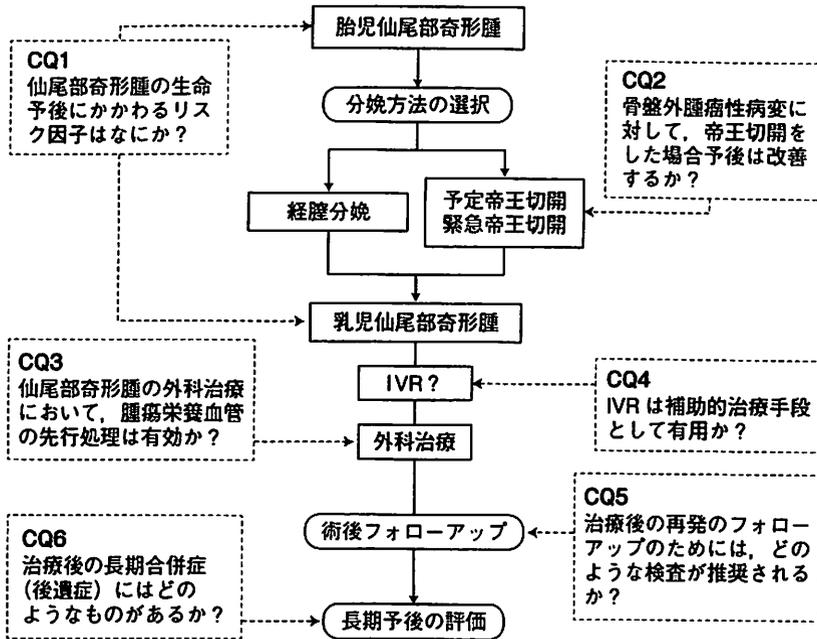


図 仙尾部奇形腫診療ガイドライン

一方, Partridge ら⁴⁾は, 泌尿器および肛門直腸の後遺症を 19/42 例 (45.2%) に認めたと報告し, 出生前の治療介入・出生前の画像診断で尿路や腸管の通過障害を認めるもの, 腫瘍の再発したもの, Altman I 型以外の II~IV 型がリスク因子であると報告している。術式との検討においては Barakat ら⁵⁾が, 仙骨会陰式で切除された Altman I 型・II 型の 15 例は排尿排便障害を認めなかったが, 腹仙骨会陰式で切除された Altman III 型・IV 型のうち 5/7 例 (71%) に排尿障害, 便秘や排便を認めたと報告している。しかし, 排便・排尿障害を認める報告が多い一方で, Cozzi ら⁶⁾は, 排便や膀胱機能について 13 例の成人仙尾部奇形腫の患者と年齢や性別をマッチさせた 65 例のコントロール群の比較で, 排便・排尿障害に有意差を認めなかったと報告している (仙尾部奇形腫群 54% vs コントロール群 38%)。

以上の報告から, 仙尾部奇形腫術後の患者は排便・排尿障害をきたす症例があり, それらを念頭においたフォローアップが重要であると考えられる。

2. 下肢運動障害

Lee ら⁷⁾は 20 例中 1 例 (5.0%) に, Rintala ら⁸⁾

は 26 例中 2 例 (7.7%) に, Malone ら⁹⁾は 27 例中 2 例 (7.4%) に下肢の運動障害が認められたと報告している。ただし障害の程度についての記載はほとんどなく, Malone らは, 下肢の運動障害を認めた 2 例は歩行は可能だが, 2 例ともアキレス腱の延長術を受けたと報告している。一方 Zaccara ら¹⁰⁾は, 13 例の仙尾部奇形腫術後患者とコントロール群の比較をしたところ, 歩行速度と歩幅に差はなかったが歩行時につま先が床より離れるのが早く, 股関節を伸ばす動きの有意の減少, 足関節の運動の減少, 膝関節の筋力の低下, 足関節の筋力の増加を認めたと報告し, これらの程度と腫瘍のサイズなど, いずれの因子でも差を認めなかったと報告している。

3. 性機能障害

性機能についての記載がある文献は少ないが, 性交時の障害については 27 例 (平均年齢 16.7 歳) の検討で, 女性において痛みに伴い性交が不能であった症例や, インポテンツを呈した男性はいないという報告¹¹⁾がある一方, 26 例 (平均年齢 30.5 歳, 男性 6 名, 女性 20 名) のうちインポテンツを呈した症例が 1 例 (17%) と, 2 例 (10%) の女性が性交中に尿便失禁を認めたとの報告があ

る⁸⁾。また妊娠・出産については、同文献のなかには26例中10例は患者自身の拳児があったことを報告している。Shalabyら²⁾のスコットランドのnational cohortの報告では、16歳以上に達した9名の女性のうち2例が妊娠・出産したとされ、うち1例は臍帯巻絡のため緊急帝王切開で出産しているが、もう1例は経膈分娩で出産したと報告している。

4. 創の醜形

Derikxら³⁾は、77例中31例(40.3%)が手術創を許容できないと考えていると報告し、それらは腫瘍サイズが大きかった症例(OR 4.73, CL 1.21~18.47, $p=0.026$)、1歳以上で診断された症例に比較して、8生日未満で診断された症例に有意差を認めた(OR 0.19, CL 0.04~0.98, $p=0.048$)と報告している。

5. まとめ

以上より、新生児・乳児仙尾部奇形腫においては完全に摘出できた場合でも、排便障害、排尿障害、下肢の運動障害、創の醜形などの長期合併症が生じることは決して少なくなく、患者・家族へ情報提供したうえで治療方針を決定することが推奨される。

II. 出生前診断仙尾部奇形腫の全国調査からみた長期予後

厚生労働省科学研究難治性疾患克服事業の一環として、「胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成に関する研究」(H23-難治-一般-042)において、日本全国の主な施設に出生前診断された仙尾部奇形腫のアンケート調査が行われた¹²⁾。そのなかで周術期合併症や術後排便・排尿障害や下肢の運動障害について後方視的に検討され、初めてわが国における本症の術後障害の現状が把握された。期間は2000~2009年までの10年間で、出生前診断され生後に手術を施行された80例が対象となった。退院時に術後排便・排尿障害や下肢の運動障害を認めた症例については、2012年に二次アンケートを施行し、障害の詳細について再調査が行われた。

結果として、手術を行った80例中72例(90.0%)が生存していた。その72例中、退院時後遺症とし

て、排尿障害を7例(9.7%)に、排便障害を5例(6.9%)に、下肢の運動障害を8例(11.1%)に認め、それら3つの障害のいずれかの後遺症を有する症例は、全体のうち13例(18.1%)に認めた。それら3つの障害を有する症例の特徴として、Altman II型の症例に有意に多く($p=0.002$)、腫瘍最大径の大きいものに多かった(15.9 ± 7.8 cm vs 10.5 ± 4.7 cm, $p=0.001$)。また、それらの障害の原因については、3例が手術操作によるもの、6例が腫瘍の進展によるもの、2例が中枢神経系の障害によるもの、残り2例が不明であった¹³⁾。

結論として、出生前診断仙尾部奇形腫の約18%で排便・排尿障害、下肢の運動障害を認め、これらは決して低い数字ではなく、これまでクローズアップされていなかったものの、原疾患の治療後もQOLを大きく損なっている現状が浮き彫りとなった。さらにリスクファクターとして、Altman病型および腫瘍サイズとの関連が明らかとなった。またこれらにより、排尿排便障害および下肢運動障害の原因として腫瘍による骨盤底筋群などの菲薄化、手術操作そのもの、あるいは中枢神経障害によるものなどの複合した要因が考えられた。

おわりに

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ており、本稿で紹介したようなガイドラインの作成および長期フォローアップ調査は、患児の予後の改善と医療経済の効率的利用につながると考えられる。

文 献

- 1) 小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究(H26-難治等(難)-一般-045): 仙尾部奇形腫診療ガイドライン, 2017 <https://www.jspnm.com/topics/data/kaiin20170501.pdf> (2018年12月4日アクセス)
- 2) Shalaby MS, Walker G, O'Toole S, et al: The long-term outcome of patients diagnosed with sacrococcygeal teratoma in childhood. A study of a national cohort. Arch Dis Child 99: 1009-1013, 2014
- 3) Derikx JP, De Backer A, van de Schoot L, et al:

- Long-term functional sequelae of sacrococcygeal teratoma: a national study in The Netherlands. *J Pediatr Surg* **42**: 1122-1126, 2007
- 4) Partridge EA, Canning D, Long C, et al: Urologic and anorectal complications of sacrococcygeal teratomas: prenatal and postnatal predictors. *J Pediatr Surg* **49**: 139-142, 2014
 - 5) Barakat MI, Abdelaal SM, Saleh AM: Sacrococcygeal teratoma in infants and children. *Acta Neurochir (Wien)* **153**: 1781-1786, 2011
 - 6) Cozzi F, Schiavetti A, Zani A, et al: The functional sequelae of sacrococcygeal teratoma: a longitudinal and cross-sectional follow-up study. *J Pediatr Surg* **43**: 658-661, 2008
 - 7) Lee MY, Won HS, Hyun MK, et al: Perinatal outcome of sacrococcygeal teratoma. *Prenat Diagn* **31**: 1217-1221, 2011
 - 8) Rintala R, Lahdenne P, Lindahl H, et al: Anorectal function in adults operated for a benign sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg* **28**: 1165-1167, 1993
 - 9) Malone PS, Spitz L, Kiely EM, et al: The functional sequelae of sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg* **25**: 679-680, 1990
 - 10) Zaccara A, Iacobelli BD, Adorisio O, et al: Gait analysis in patients operated on for sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg* **39**: 947-952, 2004
 - 11) Draper H, Chitayat D, Ein SH, et al: Long-term functional results following resection of neonatal sacrococcygeal teratoma. *Pediatr Surg Int* **25**: 243-246, 2009
 - 12) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成に関する研究 平成 22-23 年度総合研究報告書, 2011
 - 13) 宗崎良太, 木下義晶, 田口智章, 他: 出生前診断された仙尾部奇形腫に対する治療戦略. *周産期医学* **45**: 950-953, 2015

好評発売中

雑誌「小児内科」50巻12号(12月号) 定価(2,800円+税)

特集 小児の機能的消化管疾患—機能的嘔吐・腹痛・下痢・便秘



〔総論〕

機能的消化管疾患とは
 消化管機能の発達
 機能的消化管疾患の Rome 分類
 心理社会的因子と機能的消化管疾患
 脳腸相関と機能的消化管疾患
 消化管ホルモンと機能的消化管疾患
 腸内細菌と機能的消化管疾患
 心身症としての機能的消化管疾患—日本小児心身医学会のガイドラインに沿って
 消化管機能検査

〔各論〕

機能的嘔吐の診断と治療
 嘔吐の鑑別診断
 胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease: GERD)
 周期性嘔吐症候群
 空気嚥下症

機能的腹痛・下痢の診断と治療

腹痛の鑑別診断
 コリック (Colic)
 機能的ディスベプシア
 過敏性腸症候群
 腹部片頭痛
 機能的腹痛
 起立性調節障害および不登校との関係
 機能的便秘の診断と治療
 便秘の鑑別診断
 乳児排便障害
 機能的便秘

〔トピックス〕

早期母子分離と機能的消化管疾患
Helicobacter pylori 関連機能的ディスベプシア
 感染性腸炎後過敏性腸症候群
 慢性特発性偽性腸閉塞 (CIIP) に対する小腸移植の現状

東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-40-5

E-mail: hanbai@tokyo-igakusha.co.jp

TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750

URL: http://www.tokyo-igakusha.co.jp/

Clinical Practice Guidelines For Sacrococcygeal Teratomas

Research Project on Measures for Intractable Diseases, Health and Labour Sciences Research Grant
in 2014-2016 fiscal year

“Research for establishing guidelines for rare and intractable gastrointestinal diseases, spanning
childhood to the transition phase” (Taguchi’s group)

Grant Number: H26-Intractable, etc. (Intractable)-General-045

Ver 1.0 Created on November 21, 2016

Ver 1.1 Created on November 22, 2016

Ver 1.2 Created on November 23, 2016

Ver 2.0 Created on January 13, 2017

Ver 3.0 Created on February 18, 2017

Ver 3.1 Created on February 19, 2017

Ver 3.2 Created on April 17, 2017

Ver 3.3 Created on April 28, 2017

Preface

Sacrococcygeal teratoma is a relatively rare disease. Although it is a benign tumor by nature, with a tendency towards good prognoses, in clinical practice, sacrococcygeal teratomas vary widely, including mild cases, significantly large cases leading to heavy bleeding, high-output heart failure and DIC, as well as severe and fatal cases. In addition, even after acute phase and tumor resection, some cases may experience recurrence, malignant conversion and defecation disorders, urinary disorders, movement disorders of the lower limbs, etc. in the long term.

However, because of the rarity of this disease, there have been no clear medical guidelines as of yet, with very few opportunities to encounter this disease not only for pediatricians, obstetricians and gynecologists, but also for pediatric surgeons. Therefore, in the event of the actual occurrence of this disease, general practitioners other than experts currently lack information such as what conditions are risk factors of the vital prognosis, selection of the delivery method, treatment approaches, and precautions for follow-up. For further proper medical policy, it was imperative to establish appropriate severity classification and clinical practice guidelines.

Regarding this disease, a previous study exists, "Research for Understanding the Realities and Establishing Guidelines of Fetal Sacrococcygeal Teratomas" (H23- Intractable-General-042), in which a national survey was conducted on prenatal diagnosis cases among major institutions of pediatric surgery. In this study, a development group for the clinical practice guidelines for sacrococcygeal teratomas was organized as a group within "Research for establishing guidelines for rare and intractable gastrointestinal diseases, spanning childhood to the transition phase" (H26- Intractable, etc. (Intractable)-General-045: principal investigator: Tomoaki Taguchi), with the aim of establishing clinical guidelines for sacrococcygeal teratomas and information disclosure, based on the results of previous studies.

Recently, improved outcomes of perinatal treatment for sacrococcygeal teratomas and the long-term survival of child patients have been achieved, with the occurrence of complications during the period after treatment clinically coming to the fore. Under such circumstances, the development of these guidelines is the first attempt in Japan, having huge clinical value and significance in terms of medical policies and potentially leading to the improved prognosis of child patients along with the efficient use of medical economics.

It is our desire to have these guidelines serve as a reference to all doctors engaging in medical practice for this disease in addition to contributing to improvement of the prognosis and quality of life of this disease.

Finally, I would like to show my deepest appreciation to the cooperators on the Taguchi team who were responsible for the guidelines and provided substantial effort and advice in creating these guidelines.

November 2016

Group Leader, Development group for the clinical practice guidelines for sacrococcygeal teratomas
Tatsuro Tajiri (Department of Pediatric Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine)

Table of Contents

Preface

Table of Contents

Chapter 1 Introduction

Section 1 Guidelines Summary

Section 2 List of terminology and abbreviations

Chapter 2 SCOPE

Section 1 Basic characteristics of the disease topic

Section 2 Coverage of the clinical practice guidelines

Chapter 3 Recommendations

Section 1 CQ 1

Section 2 CQ 2

Section 3 CQ 3

Section 4 CQ 4

Section 5 CQ 5

Section 6 CQ 6

Section1. Introduction

Section1. Guidelines summary

1. **CQ 1: What are the risk factors related to the vital prognosis of sacrococcygeal teratomas?**

Recommendation: Risk factors related to the vital prognosis of sacrococcygeal teratomas reportedly include tumor size and growth rate, tumor characteristics and tissue type, complications of fetal edema and heart failure, early delivery, etc. It is recommended to pay attention to the existence of these risk factors when planning treatment for sacrococcygeal teratomas.

2. **CQ 2: Will the prognosis be improved if a caesarean section is performed against tumor lesions outside the pelvis?**

Recommendation: For tumor lesions outside the pelvis, it is reasonable to consider caesarean section depending on the size thereof in order to avoid tumor collapse, tumor hemorrhage, and delivery difficulty

3. **CQ 3: In the surgical treatment for sacrococcygeal teratomas, is the pretreatment of tumor feeding vessels effective?**

Recommendation: In surgical treatment for blood flow-rich sacrococcygeal teratomas, pretreatment of nutrient vessels from the median sacral artery and the internal iliac artery may be considered.

4. **CQ 4: Is IVR useful as an adjunctive treatment?**

Recommendation: Although the IVR for the sacrococcygeal teratomas facilitates tumor removal and may reduce the amount of bleeding at the time of removal, there have been few cases and skilled technique is required for the procedure. Therefore, we recommend that the feasibility of the procedure at the facility be thoroughly examined in advance.

5. **CQ 5: What kinds of tests are recommended for follow-ups on recurrence after treatment?**

Recommendation: While the risk of recurrence of malignant teratomas is high, it should be noticed that even mature or immature teratomas may become malignant and recur. AFP measurements are recommended for early detection of malignant recurrence. It is necessary to conduct follow-ups for three years after the end of treatment.

6. **CQ 6: What long-term complications (sequelae) may occur after treatment?**

Recommendation: In newborns and infants, even sacrococcygeal teratomas can be completely removed, with long-term complications often occurring such as defecation disorders, dysuria, lower limb movement disorders, and dysmorphia of wounds. It is recommended to provide these facts to patients/families before determining the treatment policy.

Section 2. List of terminology and abbreviations

1. List of terminology

Teratoma : one kind of germinoma. Well-differentiated germinomas with diploblastic or triploblastic components. It occurs primarily in the gonads, but may also originate from aberrant germ cells that migrate from the yolk sac to the gonads during the process of generation, occurring throughout the body (mostly on the sagittal plane). Common sites include the genital organs, mediastinum, retroperitoneum, sacrococcygeal region, and central nerve. Mature teratomas have highly differentiated and mature tissue components, while immature teratomas have various degrees of immaturity in each component, similar to fetal tissue.

Altman Classification : Classification of the occurrence sites of sacrococcygeal teratomas of the 405 cases collected from facilities participating in the Surgical Section of the American Academy of Pediatrics, published by Altman et al. in 1974.

Radiofrequency ablation (RFA) : Percutaneously injecting an electrode probe into a tumor, distributing a radio wave (450 kHz), and generating heat energy that causes thermal coagulation necrosis of the tumor tissue.

2. Abbreviation list

IVR: interventional radiology. Treatment using images. It is a part of radiology and one involving minimally invasive medical treatments using diagnostic imaging equipment, including transcatheter arterial embolization and radiofrequency ablation.

AFP: alpha-fetoprotein. Glycoprotein produced in the yolk sac in fetal life, with production ceasing at birth. It is used as a tumor marker, exhibiting high values in yolk sac tumors containing yolk sac components or malignant teratomas as germinomas. It exhibits tens of thousands to hundreds of thousands ng/mL at birth, tens of thousands times the baseline values of adults, and drops to hundreds to 10,000 ng/ml 30 days after birth. Thereafter, it continues decreasing, falling to less than 10 ng/mL by the age of 4 or 5, which is similar to that of adults. Therefore, if a germinoma is suspected in infancy, it is necessary to compare AFP values in accordance with their age.

Chapter 2. SCOPE

Section 1. Basic characteristics of the disease topic

1. Clinical characteristics

Sacrococcygeal teratomas are teratomas developing from the tip of the sacrum, a tumor that protrudes outward from the buttocks or develops into the pelvic cavity/abdominal cavity, which can take various forms such as a solid or cyst. Teratomas originate from cells with multilineage potential located at the tip of the coccyx (Hensen's node) and are defined as tumors containing components derived from all germ layers including the endoderm, mesoderm, and ectoderm. Because it contains components derived from the three germ layers, it may contain various tissues such as bone, teeth, hair, fat, nerve tissue, airway tissue, digestive tract epithelium, and skin. In some cases, the tumors are originally benign but develop into large ones, leading to high-output heart failure and DIC, and even death.

The Altman classification is used for classification according to the occurrence site of sacrococcygeal teratomas, including the following types:

Type I: Most of the tumor constitutes components outside the pelvis

Type II: Although there is development inside the pelvic cavity, components outside the pelvis are larger

Type III: Although there is development outside the pelvis, components inside the cavity of the pelvis and abdomen are larger

Type IV: There is no development outside the pelvis, only including components inside the cavity of the pelvis and abdomen

(Fig. 1).

According to the study by the Kitano group-Taguchi group in 2009-2011, the macroscopic form of this disease can be classified into two types and four subtypes, including the cyst-dominant type (cystic type, mixed type with cystic components dominant) and the solid-dominant type (mixed type with solid components dominant, solid type) (Fig. 2). Histopathologically, it is classified into mature teratomas whose components have all matured and differentiated, premature teratomas containing immature components, and yolk sac tumors containing malignant components. Sometimes hybrids of these types may occur.

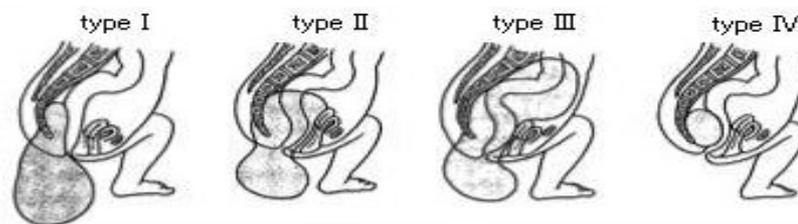


Fig. 1

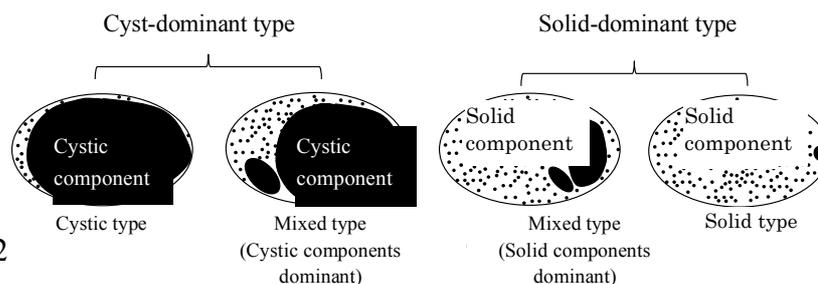


Fig. 2

2. Epidemiological characteristics

They are said to occur in 1 case out of 40,000 births. The male-female ratio is approximately 1:3, more frequently occurring in girls. The occurrence of sacrococcygeal teratomas is most frequent among teratomas diagnosed during the neonatal period, with most cases diagnosed at the time of birth being mature teratomas/immature teratomas. However, the occurrence of yolk sac tumors which are malignant teratomas after one year of age is high, reportedly occurring at a rate of 75% or more.

The symptoms include the tumor growing outward from the buttocks or into the pelvic cavity. The tumor may cause compression on the ureter, bladder, and rectum, resulting in urinary retention or constipation, or movement disorders of the lower limbs. In cases detected in the fetal period, a solid tumor rich in blood flow may become a fetal edema due to high-output heart failure, possibly resulting in an intrauterine fetal death or early delivery by urgent caesarean section. With malignant teratomas, in addition to defecation disorders/urinary disorders, inguinal lymph node enlargement, development into the spinal canal, and metastasis to multiple organs may be observed.

3. Overall flow of medical examinations

The following two are the diagnostic criteria for this disease:

- (1) Upon imaging diagnoses (including prenatal examination) such as by CT, MR, ultrasonography or surgical findings, a solid or cystic tumor is found to occur in the sacrococcygeal site without a connection to the neural tube, with development into the abdominal cavity or proptosis toward the buttocks also found.
- (2) Based on the histological diagnosis of tumors excised at surgery, a tissue type of either a mature teratoma, immature teratoma, or malignant teratoma can be found.

For some reason, if histological diagnosis is difficult due to surgery, a definite diagnosis can be made if (1) is met.

For mature teratomas and immature teratomas, surgical resection is carried out. In cases of Altman type I, many patients undergo resection approaching from the buttocks, while peritoneotomy is also used in patients with large amounts of intraabdominal components. With gigantic solid masses, the risk of bleeding is high. It is useful to first ligate the median sacral artery, which is a nutrient blood vessel. With yolk sac tumors, chemotherapy such as BEP therapy may be carried out first, followed by surgical resection.

From the examination of cases of sacrococcygeal teratomas discovered in the fetal period in Japan, fetal edema and high output heart failure were found, with 12% dying in the perinatal stages. On the other hand, the death rate after infancy makes up 2% of the total, indicating that deaths during the time period after treatment are relatively rare. However, it has been reported that recurrence occurred in 8% of teratomas removed during neonatal infancy and infancy, suggesting the necessity of careful follow-up. In addition, for malignant sacrococcygeal teratomas, a 4-year survival rate of approximately 90% has been reported. With this disease, it has been reported that defecation disorders/urination disorders/movement disorders of the lower limbs remain in approximately 15% of patients following resection, so sufficient care is necessary in regards to these disorders.

The severity criteria of sacrococcygeal teratomas are as follows:

(1) Mild cases

Those definitively diagnosed with this disease by the diagnostic method described above, surviving more than 90 days and not falling under any item of a) to d) of (2)

(2) Severe cases

Those definitively diagnosed with this disease by the diagnostic method described above, surviving more than 90 days and falling under any of the following items a) to d)

a) Those with dysuria

b) Those with bowel movement disturbance

b) Those with movement disorders in the lower limbs

d) Those with mental retardation/motor retardation/hypoxic encephalopathy/other central nervous disorder

(3) Most severe cases

Those definitively diagnosed with this disease by the diagnostic method described above, resulting in fetal death due to high-output heart failure, fetal edema, massive bleeding, DIC, etc., or surviving less than 90 days.

Section 2. Coverage of the clinical practice guidelines

1. Title

Clinical practice guidelines for sacrococcygeal teratoma

2. Objective

To make the rare disease sacrococcygeal teratoma better known, share information on the disease concept, diagnostic criteria, and severity assessment, and provide information for decision making in terms of medical services (diagnosis, treatment).

3. Topic

Sacrococcygeal teratomas have a relatively high mortality rate in the neonatal period, involving the possibility of postoperative complications and recurrence occasionally accompanied by malignantization. Due to the low occurrence frequency, the sample size is small even on a global scale. Therefore, there is little evidence of high-quality treatment that could be applied to patients, nor standardized treatment policies. In most cases, treatment has been based on the experience of individual facilities and physicians. This is why we developed these guidelines. Because it is a rare disease, it is vital to pay attention not to form a consensus biased toward the opinion of a few experts.

4. Target users and facilities

【Users】

(1) Healthcare professionals who will encounter this disease in the early stages (general practitioners such as obstetrics, pediatrics, etc.)

(2) Healthcare professionals at secondary and tertiary medical facilities that provide primary medical services for this disease such as obstetricians, neonatologists, pediatricians and pediatric surgeons

【Facilities】

General practitioners such as maternity wards and pediatrics, perinatal care facilities, comprehensive perinatal medical centers, regional perinatal medical centers, neonatal training institutes of the Japan Society of Perinatal and Neonatal Medicine, facilities accredited by the Japan Society of Pediatric Surgeons, education-related facilities of the Japan Society of Pediatric Surgeons, primary, secondary, tertiary medical care facilities such as training facilities for physicians certified by the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology

5. Relationship with existing guidelines

No guidelines concerning sacrococcygeal teratomas exist in Japan or other countries.

6. Important clinical issues

【Important clinical issue 1】 Pathology (preoperative complications and risk factors)

【Important clinical issue 2】 Diagnosis

【Important clinical issue 3】 Treatment (delivery method, operative procedure, adjuvant therapy)

【Important clinical issue 4】 Prognosis (postoperative recurrence/complications in long-term prognoses)

7. Coverage of the clinical practice guidelines

(1) Sacrococcygeal teratomas in infants

(2) Treatment for patients who have been definitively diagnosed with this disease

(3) Prenatal diagnosis, perinatal care management, preoperative management, IVR, surgical therapy, postoperative management

(4) Complications, long-term follow-up, prognosis

8. Clinical questions (CQ)

CQ 1: What are the risk factors related to vital prognosis?

CQ 2: Will the prognosis be improved if a caesarean section is performed against tumor lesions outside the pelvis?

CQ 3: In the surgical treatment, is the pretreatment of tumor feeding vessel effective?

CQ 4: Is IVR useful as an adjunctive treatment?

CQ 5: What kinds of tests are recommended for follow-ups on recurrence after treatment?

CQ 6: What are the long-term complications (sequelae) after treatment?

Chapter 3. Recommendations

Section 1. CQ1

CQ 1	What are the risk factors related to vital prognosis of sacrococcygeal teratoma?
Recommendations	Risk factors related to the vital prognosis of sacrococcygeal teratomas reportedly include tumor size and growth rate, tumor characteristics and tissue type, complications of fetal edema and heart failure, early delivery, etc. It is recommended to pay attention to the existence of these risk factors when planning treatment for sacrococcygeal teratomas.
Strength of evidence	<input type="checkbox"/> A (strong) <input type="checkbox"/> B (medium) <input type="checkbox"/> C (weak) <input checked="" type="checkbox"/> D (very weak)
Strength of recommendation	<input checked="" type="checkbox"/> Strongly Recommend "Implementing" <input type="checkbox"/> Weakly Recommend (Suggest) "Implementing" <input type="checkbox"/> Weakly Recommend (Suggest) "Not Implementing" <input type="checkbox"/> Strongly Recommend (Suggest) "Not Implementing" <input type="checkbox"/> Strongly Recommend "Not Implementing" <input type="checkbox"/> No Recommendation

Creation process of the recommendations

<p>【Settling of PICO】</p> <p>Senobotic teratomas are germinomas that develop in the sacrococcygeal site and have the highest occurrence rate among neonatal tumors. Although the prognosis for the disease has been considered to be relatively good, the prognosis of cases diagnosed before birth is not always good. A nationwide survey, from a previous study, has shown that there were many cases of death in the fetal stage or postnatal early stage, along with many cases involving severe complications. At the clinical site, one of the most Important issues is what kind of factors we should pay attention to in planning the treatment regimen. Therefore, we raised the question, "What are the risk factors related to the vital prognosis of sacrococcygeal teratomas during the neonatal and infant period?" as CQ1, setting PICO as follows.</p> <p>P: infants with sacrococcygeal teratomas under 1 year old</p> <p>I: gestational age, birth weight, fetal edema, tumor collapse, tumor bleeding, high output heart failure, disseminated intravascular coagulation, tumor size, tumor properties (solid/cyst type), tumor tissue type (immature teratomas/mature teratomas), tumor site (Altman I-II type/Altman III-IV type)</p> <p>C: Cannot be set</p> <p>O1: The vital prognosis gets worse.</p>

【Literature search and screening】

Approximately 290 documents were searched for risk factors related to the vital prognosis of sacrococcygeal teratomas, 110 of which were subject to primary screening. After examination, 50 documents were subjected to secondary screening. Among these, there were no Cochrane reviews, systematic reviews, or reports on randomized controlled trials and non-randomized controlled trials. As there were 13 documents (reference 1 to 13) in which reference was made to the vital prognosis as the primary outcome and analysis on the factors listed above was conducted, in the end, we adopted these 13 references. All of them were case series studies including 6 to 97 subjects.

【Risk factors related to vital prognosis】

Risks related to vital prognosis can be divided into factors of the tumor itself and factors of the children. Brace et al. reported a rapid increase in tumor size in the fetal stage and onset of fetal edema in all five deaths out of eight cases¹⁾. With regard to the growth rate of the tumor, Wilson et al. reported that the rate of mortality rises if the weekly growth rate exceeds 150 cm³/week²⁾. In addition, Shue et al. and Rodriguez et al. reported that the larger the tumor volume to fetal weight ratio (TFR), the worse the prognosis³⁾⁴⁾. All patients with TFR of 0.12 or more had fetal edema⁴⁾. Moreover, the spread of vascular distribution within the tumor and the amount of solid components have reportedly been correlated with the mortality rate⁵⁾⁶⁾. Perrelli et al. reported that 2 deaths out of 17 cases were malignant tissue type⁷⁾. Yoneda et al. reported recurrence in 8 of 31 immature teratomas and 2 recurrences out of 48 mature teratomas⁸⁾. De Backer et al. reported that 6 deaths out of 70 cases were immature teratomas or yolk sac tumors⁹⁾. As molecular-biological research, Addeo et al. also reported that high expression intensity and mutation of Bax protein in tumors are correlated with poor prognosis¹⁰⁾. On the other hand, it has been reported that the Altman classification, which is the morphological classification of tumors, does not correlate with prognosis¹¹⁾. From these facts, (1) tumor size and growth rate, along with (2) tumor properties and tissue type, may be risk factors of tumors related to vital prognosis.

On the other hand, as risk factors among children, Okada et al. reported that heart failure and fetal edema were observed in 1 death out of 6 patients¹²⁾, while Hedrick et al. reported 3 of 5 fetal deaths had heart failure and fetal edema¹³⁾. Benachi et al. also reported that 11 patients died among 21 patients with signs of heart failure and a tumor diameter exceeding 10 cm⁵⁾. In addition, Usui et al. reported that the mortality rates of those of gestational age less than 28 weeks, 28 weeks to 31 weeks, 32 weeks to 36 weeks, and more than 37 weeks were respectively 60%, 38%, 11% and 0%⁶⁾, while Hedrick et al. reported that the average gestational age of the seven cases of newborn death was 28.6 weeks¹³⁾. From these facts, we assume that 1) complication of fetal edema, 2) complication of heart failure, and 3) early delivery, may be risk factors among children in relation to vital prognosis.

Section 2. CQ2

CQ 2	Will the prognosis be improved if a caesarean section is performed against tumor lesions outside the pelvis?
Recommendations	For tumor lesions outside the pelvis, it is reasonable to consider caesarean section depending on the size thereof to avoid tumor collapse, tumor hemorrhage, and delivery difficulty
Strength of evidence	<input type="checkbox"/> A (strong) <input type="checkbox"/> B (medium) <input type="checkbox"/> C (weak) <input checked="" type="checkbox"/> D (very weak)
Strength of recommendation	<input type="checkbox"/> Strongly Recommend "Implementing" <input checked="" type="checkbox"/> Weakly Recommend (Suggest) "Implementing" <input type="checkbox"/> Weakly Recommend (Suggest) "Not Implementing" <input type="checkbox"/> Strongly Recommend (Suggest) "Not Implementing" <input type="checkbox"/> No Recommendation

Creation process of the recommendations

<p>【Settling of PICO】</p> <p>P: Infant sacrococcygeal teratomas with extrapelvic tumors (Altman types I to II)</p> <p>I: delivery by cesarean section (scheduled)</p> <p>C: delivery not by cesarean section (scheduled)</p> <p>O1: improvement in vital prognosis</p> <p>O2: decrease in tumor bleeding</p> <p>O3: decrease in tumor collapse</p> <p>O4: decrease in postoperative complications</p>
<p>【Literature search and screening】</p> <p>Regarding the usefulness of performing a caesarean section on a fetus with extrapelvic lesions, 106 documents were included in the primary screening. 44 documents were included in the secondary screening to obtain 14 documents in the end. Eleven out of the 14 documents were case series/case reports, while three were review articles.</p> <p>【Results of qualitative review】</p> <p>O1: improvement in the vital prognosis</p> <p>Comparison of caesarean delivery and vaginal delivery: While there are no reports comparing caesarean delivery and vaginal delivery with respect to vital prognosis, several studies have reported on problems with vaginal delivery due to sacrococcygeal teratomas. The problems include the fact that extrapelvic lesions cause fetal malposition or hinder the progress of labor, along with the fact that tumors may collapse at delivery, leading to bleeding into the tumor and blood loss in the fetus¹⁻⁵). Although these papers are case series and case reports, each of them recommend caesarean delivery. On the other hand, although similar</p>

problems exist, it has been reported that vaginal delivery is considered depending on the tumor size (less than 5 cm)^{6) 14)}. It has also been reported that caesarean section caused tumor damage leading to death due to bleeding⁷⁾, suggesting the necessity to examine methods to prevent bleeding from tumors such as adding a new twist to uterotomies. We believe that the problem at delivery having the greatest impact on the prognosis of the fetus is blood loss due to tumor damage. While caesarean section delivery may potentially reduce such risks, it is unknown whether or not it may improve the vital prognosis.

Comparison between scheduled caesarean section and emergency caesarean section: we examined the vital prognosis of sacrococcygeal teratomas diagnosed at the fetal stage in Japan⁷⁾, by comparing the delivery method between 11 cases of postnatal death and 71 cases of survival. The results showed that the proportion of emergency caesarean sections was significantly higher in cases of postnatal death than in surviving cases (72.7% vs 29.9%), while that of scheduled caesarean sections was significantly lower (18.2% vs 48.1%). In many cases, emergency caesarean sections were performed for fetal indications requiring delivery, due to fetal dysfunction such as fetal edema and tumor hemorrhage, resulting in more frequent deaths. It may be necessary to take appropriate medical intervention at the stage before emergency caesarean sections.

Prognostic factors of fetuses: it has been reported that important fetal prognostic factors in sacrococcygeal teratomas include the number of weeks pregnant at delivery, fetal cardiac dilatation, fetal edema, signs of fetal heart failure⁸⁻¹¹⁾. According to reports in Japan, postnatal death cases have the following characteristics, compared to surviving cases: 1) gestational age (week) at diagnosis is significantly smaller, 2) the number of weeks pregnant at delivery is significantly smaller, 3) signs of fetal heart failure are significantly more frequent, 4) the number of solid-dominant tumor types and solid tumor types is significantly larger, 5) the occurrence of tumor collapse and tumor bleeding at birth is significantly more frequent, 6) the tumor diameter was significantly larger, and 7) the number of immature teratomas was significantly larger in terms of the pathology⁷⁾. Since some of these items can be found before birth by ultrasonography, etc., the prognosis may be improved in some cases by medical intervention before abnormal findings appear.

Selection of delivery method/timing of delivery: the improvement of diagnostic techniques has contributed to the increase in prenatal diagnosis and therefore the accumulation of information. Based on such reports, algorithms for prenatal management of fetal sacrococcygeal teratomas have been proposed¹²⁾¹³⁾. In some of these algorithms, fetal treatment is also taken into consideration regarding the continuation of pregnancy when the number of weeks (pregnant) is less than 28, wherein prematurity is a major problem. Going forward, it is necessary to examine the usefulness of these algorithms by accumulating further reports.

In summary, when caesarean section is performed at an appropriate time for extrapelvic tumor lesions, it may reduce the risk of tumor damage and improve the prognosis. However, vital prognoses are affected by many other factors, making it hard to conclude that it can be improved by caesarean section alone.

O2: decrease in tumor bleeding

O3: decrease in tumor collapse

We could find no documents comparing the amount of bleeding during vaginal delivery and caesarean section. As mentioned above, the problems with transvaginal delivery due to extrapelvic lesions include abnormal progress of labor, tumor collapse, and bleeding into the tumor. According to the case series by Holzgreve et al., 3 of 5 newborn deaths were attributed to tumor collapse during vaginal delivery³⁾. From these facts, each reference recommends caesarean delivery. However, some references report that vaginal delivery can be performed for those with a small tumor diameter (less than 5 cm)^{6) 13) 14)}. In a nutshell, we believe that tumor collapse and tumor bleeding may be reduced by selective caesarean section for those with large tumors, while vaginal delivery may be performed without causing tumor damage depending on the size of the tumor.

O4: decrease in postoperative complications

There are no reports regarding whether or not scheduled caesarean delivery will reduce postoperative complications, compared to delivery not by scheduled caesarean section. In general, the risk of emergency caesarean section is higher.

From the above, although caesarean section may reduce the risk of tumor damage and delivery difficulties, vital prognoses are affected by many other factors, making it hard to conclude that it can be improved by caesarean section alone (**O1**). We believe that tumor collapse and tumor bleeding may be reduced by selective caesarean section for those with large tumors (**O2, O3**). The contribution of caesarean sections to postoperative complications is unknown (**O4**). However, in the sense that caesarean sections reduce the risk at delivery, the selection of caesarean section for large tumors is considered a clinically reasonable choice.

1.

Section 3. CQ3

CQ 3	In the surgical treatment of sacrococcygeal teratomas, is the pretreatment of tumor feeding vessel effective?
Recommendations	In surgical treatment for blood flow-rich sacrococcygeal teratomas, pretreatment of nutrient vessels from the median sacral artery and the internal iliac artery may be considered.
Strength of evidence	<input type="checkbox"/> A (strong) <input type="checkbox"/> B (medium) <input type="checkbox"/> C (weak) <input checked="" type="checkbox"/> D (very weak)
Strength of recommendation	<input type="checkbox"/> Strongly Recommend "Implementing" <input checked="" type="checkbox"/> Weakly Recommend (Suggest) "Implementing" <input type="checkbox"/> Weakly Recommend (Suggest) "Not Implementing" <input type="checkbox"/> Strongly Recommend (Suggest) "Not Implementing" <input type="checkbox"/> No Recommendation

Creation process of the recommendations

<p>【Settling of PICO】</p> <p>In the treatment strategy for neonatal sacrococcygeal teratomas, we assume that the intraoperative amount of bleeding greatly influences on the prognosis of the patient. Therefore, for tumors rich in blood flow, if it is possible to reduce the amount of intraoperative bleeding by blocking the blood flow of tumor feeding vessels from the median sacral artery and the internal iliac artery prior to tumor resection, we believe the prognosis of patients may be improved, raising the question "In the surgical treatment for sacrococcygeal teratomas, is pretreatment of tumor feeding vessels effective?" as CQ3 and setting PICO as follows.</p> <p>P: infants with sacrococcygeal teratomas under 1 year old</p> <p>I: Pretreatment of tumor feeding vessels</p> <p>C: No pretreatment of tumor feeding vessels</p> <p>O1: improvement in vital prognosis (benefit)</p> <p>O2: decrease in amount of bleeding (benefit)</p> <p>O3: decrease in postoperative complications (benefit)</p> <p>O4: increase in postoperative ileus (harm)</p>
<p>【Literature search and screening】</p> <p>Among 180 searched documents, 47 documents were included in the secondary screening. After examination, 14 documents were included in the secondary screening. As a result of the secondary screening, 12 documents, excluding two mentioning the blocking of blood flow by embolization, were not Cochrane reviews, systematic reviews, randomized controlled trials, nonrandomized controlled trials, interventional studies, or observational research, indicating that an evaluation of the body of evidence cannot be done. Because all of them were case reports or case series, a qualitative review was carried out based on</p>

these 12 references (2 case series, 10 case reports).

【Results of qualitative review】

There have been many reports indicating that the devascularization of feeding vessels from the median sacral artery or the internal iliac artery prior to tumor resection was useful for decreasing the intraoperative amount of bleeding. As methods of devascularization, there have been reports on ligation by laparotomy¹⁻⁵⁾ as well as ligation using laparoscopy⁶⁻⁹⁾. However, despite the pretreatment of feeding blood vessels, some reports indicated that massive bleeding was observed during surgery and pretreatment was not effective⁴⁾¹⁰⁾. On the other hand, there have been no reports on complications related to the intraperitoneal pretreatment of tumor feeding vessels, including postoperative ileus. There have been no reports on improvement of the vital prognosis or reduction of postoperative complications due to pretreatment. With respect to the amount of bleeding, the number of reports indicating the effectiveness (benefit) of pretreatment exceeded that of reports showing the ineffectiveness thereof, with no reports indicating any harm caused by pretreatment. Therefore, we believed that the pretreatment of feeding vessels from the median sacral artery or the internal iliac artery is effective. However, because all the papers were case reports or case series, it is assumed that very serious selection bias is included in the conclusion that the pretreatment of tumor feeding vessels is effective. Because the evidence level is very low and the strength of recommendation is weak, we deem it appropriate to say that the pretreatment of feeding vessels "may be taken into consideration."

Section 4. CQ4

CQ 4	Is IVR useful as an adjunctive treatment?
Recommendations	Although the IVR for sacrococcygeal teratomas facilitates tumor removal and may reduce the amount of bleeding at the time of removal, there have been few cases and skilled technique is required for the procedure. Therefore, we recommend that the feasibility of the procedure in the facility be thoroughly examined in advance.
Strength of evidence	<input type="checkbox"/> A (strong) <input type="checkbox"/> B (medium) <input type="checkbox"/> C (weak) <input checked="" type="checkbox"/> D (very weak)
Strength of recommendation	<input type="checkbox"/> Strongly Recommend "Implementing" <input checked="" type="checkbox"/> Weakly Recommend (Suggest) "Implementing" <input type="checkbox"/> Weakly Recommend (Suggest) "Not Implementing" <input type="checkbox"/> Strongly Recommend (Suggest) "Not Implementing" <input type="checkbox"/> No Recommendation

Creation process of the recommendations

【Settling of PICO】

If the teratomatous teratoma has an abundant blood flow and the tumor diameter is 10 cm or more, intraoperative bleeding at the time of resection affects the prognosis of infant patients. Therefore, we believe that if intraoperative bleeding can be reduced by carrying out embolization of the feeding vessels by IVR prior to resection surgery for tumors with abundant blood flow, the prognosis of infant patients may be improved. We set CQ 4 as “Is IVR useful as an adjunctive treatment?”, and set up PICO as follows:

P: infants with sacrococcygeal teratomas under 1 year old

I: IVR is carried out

C: IVR is not carried out

O1: improvement in the vital prognosis

O2: decrease in the amount of bleeding (benefit)

O3: decrease in postoperative complications

O4: complications occur due to IVR

【Literature search and screening】

We found approximately 211 documents on the effectiveness as adjunctive treatment of IVR (Interventional Radiology), 16 of which were subject to primary screening. After examination, 11 documents were included in the secondary screening. Among them, there were no Cochrane reviews, systematic reviews, or reports on randomized controlled trials and non-randomized controlled trials. Four papers regarding IVR conducted after birth were all case reports (references 1 to 4), which were adopted in the end

【Regarding IVR】

The IVR performed on infant patients after birth were four cases of transcatheter arterial embolization ¹⁻⁴⁾, including one case in which radiofrequency ablation (RFA) was carried out prior to birth ²⁾, and one case in which RFA was performed as an additional treatment after embolization¹⁾. The maximum diameter of all the tumors subject to treatment was 10 cm or more.

Regarding the four cases involving IVR, the following table shows the catheter insertion path/embolic blood vessel/embolus material/time required for the procedure/time required for the operation/intraoperative amount of bleeding.

Reference number	Catheter insertion path	Embolic blood vessel	Embolus material	Time required for the procedure (minutes)	Time required for surgery (minutes)	Intraoperative bleeding (mL)
1	Right femoral artery	Bilateral internal iliac arteries	Gelfoam suspension and liquid obstructing material	180 (including the time following RFA)	60	Unknown, there is an indication that additional hemostasis surgery is unnecessary
2	Umbilical artery	Bilateral internal iliac arteries	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
3	Left common carotid artery	Median sacral artery and right internal iliac artery	Gelatin sponge, median sacral artery with detachable coil embolus added	80	105	10 It was reported that intraoperative management was difficult for reasons other than bleeding
4	Left subclavian artery	Median sacral artery and right internal iliac artery	Gelatin sponge, median sacral artery with pushable coil embolus added	55	Unknown	12

In two cases, it was reported that although IVR is effective, proficient skill is required for the procedure¹⁾³⁾.

【Results of qualitative review】

O1: improvement in the vital prognosis

Although there were no reports on the improvement of vital prognosis, all cases undergoing IVR are surviving ¹⁻⁴⁾. In 2 of 4 cases, it was reported that the tumor could be easily removed ³⁾⁴⁾. On the other hand, in 1 of the 4 cases, persistent blood transfusion and hyperkalemia caused difficulty in intraoperative

management (with intraoperative cardiac arrest)³⁾.

O2: decrease in the amount of bleeding (benefit)

In 3 of 4 cases in which IVR was performed, there was little bleeding during subsequent tumor resection^{1) 3) 4)}, with the amount of bleeding recorded as 10 mL³⁾, 12 mL⁴⁾ in two cases.

O3: decrease in postoperative complications

For the 4 cases in which IVR was performed, there was no clear description that the postoperative complications were reduced, nor a description that complications were observed after surgery¹⁻⁴⁾.

O4: complications occur due to IVR

In all 4 cases undergoing IVR, we could find no description of complications¹⁻⁴⁾.

In summary, although the IVR for sacrococcygeal teratomas facilitates tumor removal and may reduce the amount of bleeding at the time of removal, there have only been case reports and skilled technique is required for the procedure. Therefore, we recommend that the feasibility of the procedure in the facility be thoroughly examined in advance.

1.

Section 5. CQ5

CQ 5	What kinds of tests are recommended for follow-ups on recurrence after treatment?
Recommendations	While the risk of recurrence of malignant teratomas is high, it should be noted that even mature or immature teratomas may become malignant and recur. AFP measurements are recommended for early detection of malignant recurrence. It is necessary to conduct follow-ups for three years after the end of treatment.
Strength of evidence	<input type="checkbox"/> A (strong) <input type="checkbox"/> B (medium) <input type="checkbox"/> C (weak) <input checked="" type="checkbox"/> D (very weak)
Strength of recommendation	<input checked="" type="checkbox"/> Strongly Recommend "Implementing" <input type="checkbox"/> Weakly Recommend (Suggest) "Implementing" <input type="checkbox"/> Weakly Recommend (Suggest) "Not Implementing" <input type="checkbox"/> Strongly Recommend (Suggest) "Not Implementing" <input type="checkbox"/> No Recommendation

Creation process of the recommendations

<p>【Settling of PICO】</p> <p>P: survivors undergoing surgery for sacrococcygeal teratomas (from infants (under 1 year old) to adults) I: postoperative examination (imaging examination, tumor marker, body findings) C: Not applicable O1: relapse can be detected at an early stage O2: vital prognosis after relapse is improved</p>
<p>【Literature search and screening】</p> <p>304 references regarding follow-up for post-treatment relapse were included in the primary screening. Among these, 63 references were included in the secondary screening. With 21 articles adopted as a result, a qualitative review was carried out based on seven case series studies thereamong.</p> <p>【Risk factors of relapse】</p> <p>There were no prospective clinical studies on the recurrence of sacrococcygeal teratomas, all of which were retrospective case series. According to a report from the Netherlands on the risk factors of recurrence¹⁾, it was reported that in 173 patients, malignant and immature teratomas were compared with mature teratomas, wherein the odds ratio of malignant and immature teratomas to mature teratomas was reported to be 12.58 and 5.74, respectively, while that of incomplete resection was 6.54. However, looking only at patients under 1 year old, the target of these guidelines, there were many benign teratomas, including 79 cases of mature teratomas, 26 cases of immature teratomas, and 10 cases of malignant teratomas, wherein recurrence was found in 9 of 101 cases whose prognosis was known (8.9%). According to studies by</p>

DeBaker et al., which in some cases are thought to overlap with the above study²⁾ (70 cases including 50 cases of prenatal diagnosis and diagnosis at birth (mature teratomas:immature teratomas:malignant teratomas = 48:11:9)), even in the cases of incomplete resection, because the risk of recurrence is not high if the stump is mature or an immature teratoma, conservative follow-up is recommended. According to a report by Rescorla et al., with accrual of cases from 15 facilities in the United States³⁾, among 126 patients with sacrococcygeal teratomas at age 1 or younger (mature teratomas:immature teratomas:yolk sac tumors = 80:24:11), it was reported that the recurrence rate was high, in the order of yolk sac tumors then mature teratomas, as the initial tissue type (mature teratomas:immature teratomas:yolk sac tumors = 11%: 4.2%: 33%). In addition, according to a multicenter study⁴⁾ in Japan, 6 of 72 cases (8.3%) of prenatal diagnosis recurred by 16 months of age, among which 5 cases recurred with malignant alteration (4 mature teratomas and 1 immature teratoma at the initial stage). According to the US POG/CCSG's investigation on six cases of recurrence with malignant alteration from a sacrococcygeal teratoma occurring in the neonatal stage⁵⁾, it was reported that in 4 of 5 cases in which tissues could be found, micro accumulation of yolk sac tumor cells was observed. In MAKEI⁶⁾, a clinical study of germinomas in Germany, 5 of 22 cases of sacrococcygeal teratomas recurring as malignancies were diagnosed as tumors. Two of these were excised, three were followed-up, with the age in months at the time of recurrence reportedly being 12 to 26 months.

From these facts, recurrence risk factors include malignant teratomas and being positive for resection stumps in malignant cases. It should be noted that even mature teratomas and immature teratomas may recur with malignant alteration, in addition to cases with complete resection potentially recurring as well. Moreover, it is necessary to follow up until the age of three because most cases of recurrence occur by the age of two.

【Tumor markers】

There have been many reports on the measurement of AFP at follow-up for recurrence, many of which indicate high AFP levels at onset. According to Hawkins et al. (POG/CCSG)⁵⁾, AFP was increased in all six patients (100%) with recurrent malignant sacrococcygeal teratomas (218 to 32,000 ng/mL). According to Schneider et al. (MAKEI)⁶⁾, AFP was increased in 21 of 22 patients (95.4%) with recurrent malignant sacrococcygeal teratomas. In addition, Pauniahio et al.⁷⁾ reported a high level of AFP (2.5-fold the median) in 33% of non-recurrent patients (6/18), with a high level of AFP in 66% of recurrent patients (4/6). In the same report, CA 19-9 rose by 6% in non-recurrent patients (1/18), while rising by 66% (4/6) in recurrent patients, indicating its effectiveness in recurrent cases of mature and immature teratomas. From these facts, AFP may be useful for follow-up of recurrence.

【Image Protocol】

Regarding images, there have been no documents that specifically examined the usefulness, shooting interval, or shooting method thereof. One report included a specific description: CT was carried out every three months for the first year and every six months for the second year⁶⁾.

Section 6. CQ6

CQ 6	CQ 6: What long-term complications (sequelae) exist after treatment?
Recommendations	In newborns and infants, even sacrococcygeal teratomas can be completely removed, with long-term complications often occurring such as defecation disorders, dysuria, lower limb movement disorders, and dysmorphia of wounds. It is recommended to provide these facts to patients/families before determining the treatment policy.
Strength of evidence	<input type="checkbox"/> A (strong) <input type="checkbox"/> B (medium) <input type="checkbox"/> C (weak) <input checked="" type="checkbox"/> D (very weak)
Strength of recommendation	<input checked="" type="checkbox"/> Strongly Recommend "Implementing" <input type="checkbox"/> Weakly Recommend (Suggest) "Implementing" <input type="checkbox"/> Weakly Recommend (Suggest) "Not Implementing" <input type="checkbox"/> Strongly Recommend (Suggest) "Not Implementing" <input type="checkbox"/> No Recommendation

Creation process of the recommendations

【Settling of PICO】

For neonatal and infant sacrococcygeal teratomas, even for cases in which tumor resection leads to a cure, long-term complications may significantly reduce QOL. Therefore, we believe that it is important to recognize that these long-term complications may occur and take care of them through follow-ups and family life, giving the CQ "What are the long-term complications (sequelae) after treatment?" and setting up PICO as follows.

P: From infants to adults who received treatment for sacrococcygeal teratomas during infancy (under 1 year old)

I: Long-term postoperative complications

C: Not applicable

O1: Dysfunction can be found at an early stage (benefit)

O2: QOL decreases (harm)

【Literature search and screening】

287 references regarding long-term complications (sequelae) were included in the primary screening. 75 references among these were subject to secondary screening. As a result, because there were no Cochrane reviews, systematic reviews, randomized controlled trials, nonrandomized controlled trials, interventional studies, or observational research, and all of were case reports or case series, no references were adopted for evaluation of the body of evidence. For this reason, a qualitative review was conducted based on 19 case series and one group meeting report (Health and Labour Sciences Research Grant).

【Results of qualitative review】

From the above references, the five items of ① defecation disorders, ② dysuria, ③ movement disorders of the lower limbs, ④ sexual dysfunction, and ⑤ dysmorphic wounds were considered to be major long-term complications (sequelae).

【① Defecation disorders ② Dysuria】

Defecation disorders and dysuria are common long-term complications (sequelae) in many patients after surgery for sacrococcygeal teratomas. Defecation disorders may exhibit various symptoms such as soiling and constipation, while uropathy may exhibit urinary retention, hydronephrosis, urinary incontinence, vesicoureteral reflux (VUR), neurogenic bladder, nocturnal enuresis, urinary tract infections. Nationwide statistics on sacrococcygeal teratomas prenatally diagnosed in Japan indicated that defecation disorders or dysuria were observed in 8/72 (11%). According to Shalaby et al., soiling was present in 12/31 cases (39%), constipation in 6/31 cases (19%), and 58% of patients had no defecation disorders, with no correlation observed with gender, age at operation, pathological tissues, Altman classification, and the presence or absence of recurrence ¹⁾. In addition, they reported that urinary tract symptoms were found in 55% of patients. According to Derikx et al., there was no significant difference in terms of complete or incomplete resection, tissue type, volume, age, Altman classification, and gender, in both involuntary bowel movements and dysuria ²⁾.

On the other hand, according to Partridge et al., sequelae of the urinary organs and anorectal was observed in 19/42 cases (45.2%), with risk factors including obstruction of the urinary tract and intestinal tract upon prenatal treatment intervention or prenatal imaging diagnosis, tumor recurrence, types other than Altman type I³⁾. Regarding the investigation on procedures, according to Barakat et al., 15 patients with Altman type I and type II undergoing sacroperineal resection did not have urinary disorders/defecation disorders, while 5/7 patients (71%) with Altman type III and type IV undergoing abdominosacroperineal resection had dysuria, soiling and constipation⁴⁾. However, while there are many reports on defecation disorders/dysuria, according to Cozzi et al., in a comparison of defecation and bladder functions between 13 adult patients with sacrococcygeal teratomas and a control group including 65 subjects with matching age and genders, there was no significant difference in defecation disorders/dysuria (SCT group 54% vs control group 38%)⁵⁾.

Based on the above reports, after sacrococcygeal teratoma surgery, patients may suffer from defecation disorders/dysuria, indicating the importance of conducting follow-ups taking these facts into consideration.

【③ Movement disorders of the lower limbs】

Movement disorders of the lower limbs have been reported in various studies: 1 of 20 cases (5.0%) by Lee et al. ⁶⁾, 2 of 26 cases (7.7%) by Rintala et al. ⁷⁾, 2 of 27 cases (7.4%) by Malone et al. ⁸⁾, and 8 of 72 cases were also found in the nationwide statistics on sacrococcygeal teratomas prenatally diagnosed in Japan ¹¹⁾ (11.1%). However, there was little description on the extent of the disorders. Malone et al. reported that two patients who had movement disorders of the lower limbs were able to walk, but both cases suffered extensions of the Achilles tendon. On the other hand, Zaccara et al. ⁹⁾ compared 13 cases after surgery for sacrococcygeal teratomas with a control group, reporting that there was no difference in walking speed and stride; however, when walking, the timing from when the toes leave the floor was earlier, with a significant decrease in the movement to extend the hip joint, a decrease in the movement of the ankle joint, a decrease in the muscular strength of the knee joint, and an increase in the muscular strength of the ankle joint, but no differences found in factors such as the extent of these differences and tumor sizes.

[④ Sexual dysfunction]

There are few documents on sexual function. Concerning trouble during sexual intercourse, a study of 27 cases (average age 16.7) reported females who were incapable of sexual intercourse due to pain or males with impotence¹⁰⁾, while another study including 26 cases (average age 30.5, 6 males, 20 females) reported one male had impotence (20%) and two females (10%) experienced urinary incontinence during sexual intercourse ⁷⁾. Regarding pregnancy/childbirth, in the same document, 10 of 26 patients had children on their own. According to a report on the Scottish national cohort by Shalaby et al.¹⁾, 2 of 9 women over 16 years of age underwent pregnancy and childbirth, including one case of emergency caesarean section due to coiling of the umbilical cord and one case of vaginal delivery.

【⑤ Dysmorphic wounds】

According to Derikx et al., 31 of 77 patients (40.3%) thought that surgical wounds were unacceptable, with a significant difference between patients diagnosed prior to their eighth birthday and those with a large tumor (OR, 4.73; CL, 1.21-18.47; $p = 026$), and those diagnosed over the age of one (OR, 0.19; CL, 0.04 - 0.98; $p=048$) ²⁾.



Original Article

Japanese clinical practice guidelines for sacrococcygeal teratoma, 2017

Shigehisa Fumino,¹  Tatsuro Tajiri,¹ Noriaki Usui,² Masanori Tamura,⁴ Haruhiko Sago,⁵ Shigeru Ono,⁸ Shunsuke Nosaka,⁶ Akihiro Yoneda,³ Ryota Souzaki,⁹ Mayumi Higashi,¹ Kohei Sakai,¹ Ken Takahashi,⁷ Takahiro Sugiura¹⁰ and Tomoaki Taguchi⁹

¹Department of Pediatric Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, ²Department of Pediatric Surgery, Osaka Women's and Children's Hospital, ³Department of Pediatric Surgery, Osaka City General Hospital, Osaka, ⁴Department of Pediatrics, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, Saitama, ⁵Department of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine, and ⁶Division of Radiology, National Center for Child Health and Development, ⁷Department of Obstetrics and Gynecology, Jikei University School of Medicine, Tokyo, ⁸Department of Pediatric Surgery, Jichi Children's Medical Center Tochigi, Jichi Medical University, Tochigi, ⁹Department of Pediatric Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka and ¹⁰Department of Pediatrics, Toyohashi Municipal Hospital, Aichi, Japan

Abstract **Background:** Sacrococcygeal teratoma (SCT) is the most common extragonadal germ cell tumor in neonates and infants. Although most cases of infantile SCT are benign tumors by nature, some develop into extremely large lesions, leading to massive bleeding, high-output heart failure, disseminated intravascular coagulation, and even fatal outcomes during the neonatal period. In addition, some patients may present with tumor recurrence, malignant transformation, long-term sequelae (including bladder and bowel dysfunction) and lower leg palsy during the long-term follow up. SCT, however, is very rare, and there are few opportunities to encounter this disease, therefore general physicians without expert credentials currently lack information relevant to clinical practice. For this reason, the research project committee has compiled guidelines concerning SCT.

Methods: The purpose of these guidelines was to share information concerning the treatment and follow up of infantile SCT. The guidelines were developed using the methodologies in the Medical Information Network Distribution System. A comprehensive search of the English- and Japanese-language articles in PubMed and Ichu-Shi Web identified only case reports or case series, and the recommendations were developed through a process of informal consensus.

Results: The clinical questions addressed the risk factors, the efficacy of cesarean section, the initial devascularization of tumor feeding vessels, interventional radiology, recommended clinical studies for follow up and possible long-term complications.

Conclusions: These are the first guidelines for SCT to be established in Japan, and they may have huge clinical value and significance in terms of developing therapeutic strategies and follow up, potentially contributing to the improvement of the prognosis and quality of life of SCT patients.

Key words guideline, long-term prognosis, risk factor, sacrococcygeal teratoma.

Sacrococcygeal teratoma (SCT) is the most common extragonadal germ cell tumor in neonates and infants. This lesion consists of a solid and/or cystic component and develops either from the tip of the sacrum, protruding outward from the buttocks, or within the pelvic cavity. SCT occurs in 1 out of every 40 000 births, and the male-female ratio is approximately 1:3, more frequently occurring in girls. Although most

cases diagnosed at the time of birth are mature/immature teratomas, yolk sac tumors occur more frequently in children after 1 year of age, reportedly occurring at a rate $\geq 75\%$.¹

The Altman classification is commonly used for classification according to the occurrence site of SCT and includes the following types: type I, most of the tumor consists of components outside the pelvis; type II, although there is development inside the pelvic cavity, the components outside the pelvis are larger; type III, although there is development outside the pelvis, the components inside the pelvic cavity and abdomen are larger; type IV, there is no development outside the pelvis, and the tumor consists only of components inside the pelvic cavity and abdomen (Fig. 1).²

Correspondence: Shigehisa Fumino, MD, Department of Pediatric Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kawaramachi-Hirokoji, Kamigyo-ku, Kyoto 602-8566, Japan. Email: fumin@koto.kpu-m.ac.jp

Received 31 October 2018; revised 4 January 2019; accepted 14 March 2019.

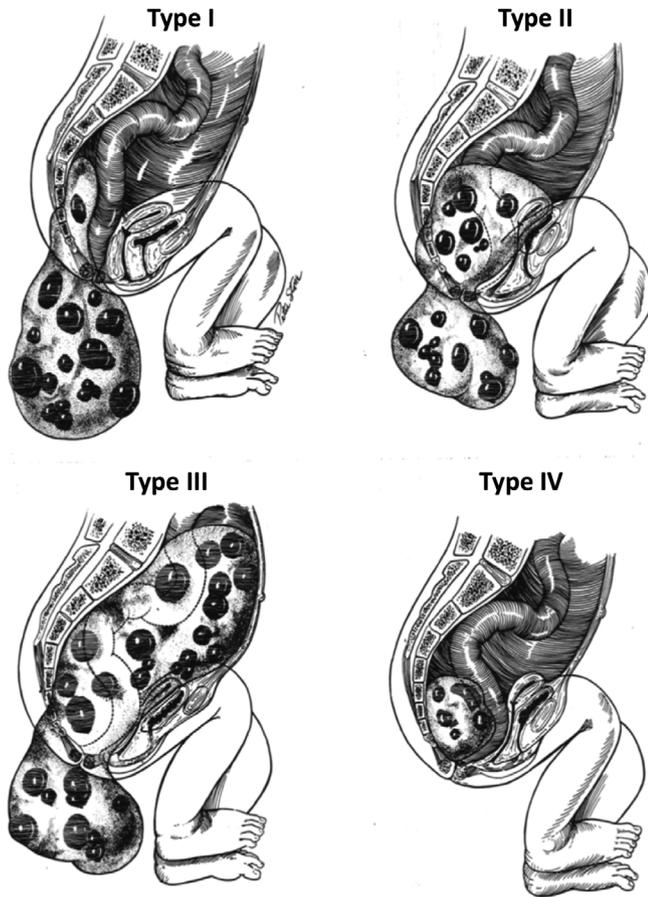


Fig. 1 Altman's classification of infantile sacrococcygeal teratoma (reproduced from Altman *et al.*² with permission).

With regard to treatment of SCT, surgical excision is carried out for mature and immature teratomas. In cases of Altman type I, many patients undergo a surgical approach from the buttocks, while laparostomy is concomitantly used in patients with large intra-abdominal components. With gigantic solid masses, the risk of bleeding is high, and ligation of the median sacral artery first, which is a nutrient blood vessel, may be useful. With yolk sac tumors, chemotherapy, such as BEP (Bleomycin + Etoposide + Cisplatin) therapy, may be carried out first, followed by surgical excision.

Although most cases of infantile SCT are benign tumors by nature, some develop into extremely large ones, leading to massive bleeding, high-output heart failure and disseminated intravascular coagulopathy (DIC); fatal outcome during the neonatal period can also occur. In addition, even after successful tumor excision, some patients may present with tumor recurrence, malignant transformation, bladder and bowel dysfunction as well as lower-leg palsy during long-term follow up.

No clear medical guidelines for SCT have yet been established because SCT is very rare and there are few opportunities to encounter this disease, not only for pediatricians and obstetricians but also for pediatric surgeons. Therefore, there is insufficient information concerning the risk factors of

severity, optimal mode of delivery, treatment strategies and appropriate follow-up assessment, for general physicians without expert credentials.

Our research project committee has compiled a set of guidelines providing information about SCT to clinicians to help improve the prognosis and quality of life (QOL) of patients with this disease. The essence of the newly proposed Japanese clinical guidelines for SCT is summarized in this report.

Guideline formulation method

The purpose of these guidelines was to share information on the disease concept, diagnostic criteria and severity assessment as well as to assist in making decisions in the prenatal management, treatment and follow up for patients' families and general physicians, including obstetricians, neonatologists, pediatricians and pediatric surgeons.

Coverage of the clinical practice guidelines was as follows: (i) SCT in infants and young children; (ii) treatment for patients who have been definitively diagnosed with this disease; (iii) the prenatal diagnosis, perinatal care management, preoperative management, interventional radiology (IVR), surgical therapy and postoperative management; and (iv) complications, long-term follow up and prognosis.

The guidelines were developed using the methodologies described in the *Medical Information Network Distribution System [Minds] Handbook for Formulating Clinical Practice Guidelines 2014*³ and the *Minds Manual for Guideline Development*.⁴ The panel of experts consisted of obstetricians, neonatologists, pediatricians, radiologists and pediatric surgeons. The members met several times in person to discuss evidence from a systematic review and draft recommendations. Panel members and their fields of expertise are listed in Table 1.

The English-language literature search was conducted using the MEDLINE database via PubMed (until September 2014). Japanese-language literature was collected from the Internet version of the *Japana Centra Revuo Medicina (Nippon Igaku Chuuo Zasshi)*; until September 2014). A total of 1,388 papers were collected. First, the titles and abstracts of all papers were examined, and 354 papers were chosen for further examination of the full text. Each paper was independently evaluated by two examiners. Finally, 105 articles were reviewed systematically by seven members of the systematic review (SR) team. The guideline development group created the recommendations and commentary based on the materials submitted by the SR team.

In the screening, no Cochrane reviews, SR, randomized controlled trials, non-randomized controlled trials, interventional studies or observational research were identified, and all of the articles were case reports or case series, with no references adopted for the evaluation of the body of evidence. For this reason, a qualitative review was conducted, and we reached decisions through a process of informal consensus involving a group discussion process designed to allow all

Table 1 Clinical practice guidelines for sacrococcygeal teratoma: Expert development panel

No.	Name	Certification	Affiliation
Guideline development team			
1	Tatsuro Tajiri (Chairman)	Board-certified pediatric surgeon	Department of Pediatric Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine
2	Noriaki Usui (Vice Chairman)	Board-certified pediatric surgeon	Department of Pediatric Surgery, Osaka Women's and Children's Hospital
3	Masanori Tamura	Board-certified neonatologist	Department of Pediatrics, Saitama Medical Center, Saitama Medical University
4	Haruhiko Sago	Board-certified obstetrician	Department of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, National Center for Child Health and Development
5	Shigeru Ono	Board-certified pediatric surgeon	Department of Pediatric Surgery, Jichi Children's Medical Center Tochigi, Jichi Medical University
6	Shunsuke Nosaka	Board-certified radiologist	Division of Radiology, National Center for Child Health and Development
Systematic review team			
1	Akihiro Yoneda	Board-certified pediatric surgeon	Department of Pediatric Surgery, Osaka City General Hospital
2	Ryota Souzaki	Board-certified pediatric surgeon	Department of Pediatric Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
3	Shigehisa Fumino	Board-certified pediatric surgeon	Department of Pediatric Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine
4	Mayumi Higashi	Board-certified pediatric surgeon	Department of Pediatric Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine
5	Kohei Sakai	Board-certified pediatric surgeon	Department of Pediatric Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine
6	Ken Takahashi	Board-certified obstetrician	Department of Obstetrics and Gynecology, Jikei University School of Medicine
7	Takahiro Sugiura	Board-certified pediatrician	Department of Pediatrics, Toyohashi Municipal Hospital

members of the group to voice their opinions and contribute equally to the decision-making with the goal of providing recommendations that would be useful for clinical practice.⁵

Finally, the guidelines consisted of six clinical questions (CQ) and recommendations for these questions related to the assessment of the severity, prenatal management, treatment, follow up and possible long-term complications (Fig. 2). The

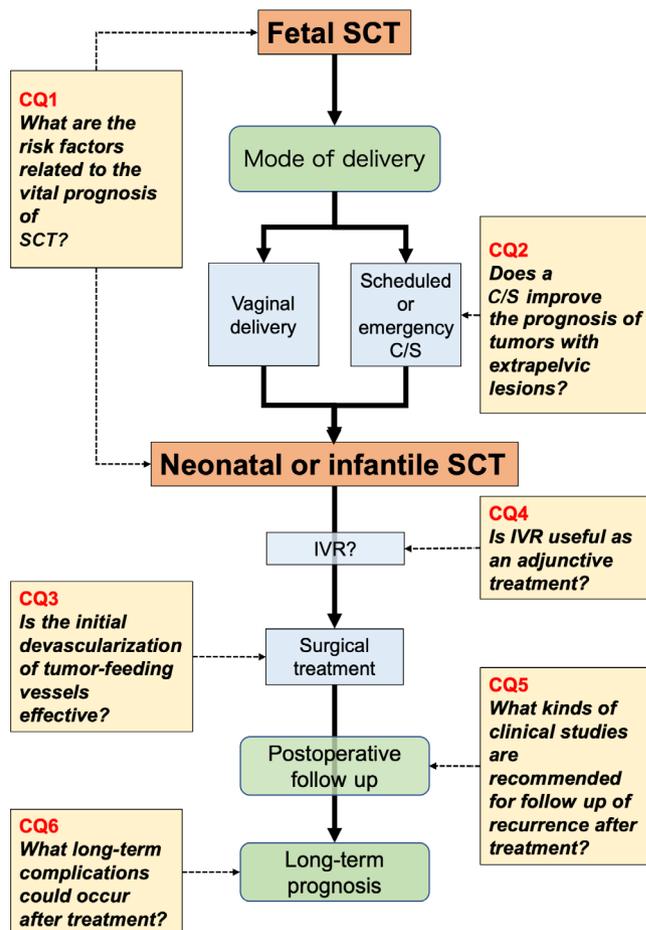


Fig. 2 Flowchart for the management of infantile sacrococcygeal teratoma (SCT). CQ, clinical question; C/S, cesarean section; IVR, interventional radiology.

guidelines merely offer standards of management and are not necessarily meant to regulate clinical practice.

Recommendations

CQ1: What are the risk factors related to the vital prognosis of SCT?

Recommendation: Risk factors related to the vital prognosis of SCT include tumor size and growth rate, tumor histological and component type, complications of fetal edema and heart failure and early delivery. Attention should be paid to the existence of these risk factors when planning treatment for SCT.

Risks related to the vital prognosis can be divided into tumor-related and patient-related factors. The tumor size and growth rate as well as its histological (mature/immature) and component type (solid/cystic/mixed) may be risk factors of tumors related to the vital prognosis.^{6–16} In contrast, as risk factors in children, heart failure and fetal edema are related to mortality.^{17,18} Usui *et al.* reported mortality rates in patients with gestational age <28 weeks, 28–31 weeks, 32–36 weeks, and ≥37 weeks as 60%, 38%, 11% and 0%, respectively.¹¹

We therefore assume that immature teratoma, solid component dominant type, fetal edema, heart failure and early delivery may be risk factors in children related to the vital prognosis.

CQ2: Does cesarean section improve the prognosis of tumors with extrapelvic lesions?

Recommendation: For tumor lesions outside the pelvis, it is reasonable to consider cesarean section depending on the size thereof in order to avoid tumor rupture, tumor hemorrhaging and delivery difficulty.

While there are no reports comparing cesarean delivery and vaginal delivery with respect to vital prognosis, several studies have reported problems with vaginal delivery due to SCT. These problems include the fact that extrapelvic lesions cause fetal malposition or hinder the progress of labor, along with the fact that the tumors may rupture at delivery, leading to bleeding of the tumor and blood loss in the fetus.^{19–23} In some reports, however, vaginal delivery was selected in the case of tumor size <5 cm.^{16,24} The delivery-related factor having the greatest impact on the prognosis of the fetus is blood loss due to tumor damage, and cesarean section delivery may potentially reduce such risks.

Regarding comparisons between scheduled cesarean section and emergency cesarean section, Japanese papers reported that the proportion of emergency procedures was significantly higher in cases of postnatal death than in surviving cases (72.7% vs 29.9%), while that of scheduled procedures was significantly lower (18.2% vs 48.1%).¹⁶ It may be necessary to perform appropriate medical intervention before emergency cesarean section is required.

In summary, when cesarean section is performed at an appropriate time for extrapelvic tumor lesions, it may reduce the risk of tumor rupture and bleeding and improve the prognosis, especially in the case of large tumors. The vital prognosis, however, is affected by many other factors, making it hard to conclude that it can be improved by cesarean section alone.

CQ3: In the surgical treatment of SCT, is the initial devascularization of tumor feeding vessels effective?

Recommendation: For SCT with hypervascularity, the initial devascularization of feeding vessels originating from the median sacral artery and the internal iliac artery may be considered.

There have been many reports indicating that the devascularization of feeding vessels from the median sacral artery or the internal iliac artery prior to tumor resection was useful for decreasing intraoperative bleeding. As methods of devascularization, there have been reports of ligation by laparotomy^{25–29} as well as that using laparoscopy.^{30–33} Despite the pretreatment of feeding blood vessels, however, massive bleeding was observed during surgery, and pretreatment was not effective.^{28,34} There have been no reports on complications related to the intraperitoneal pretreatment of tumor-feeding vessels, including postoperative ileus, nor have there been any reports

on the improvement of the vital prognosis or reduction in the rate of postoperative complications due to pretreatment. With respect to the amount of bleeding, the number of reports indicating the effectiveness and benefit of pretreatment exceeded that of reports showing the ineffectiveness thereof, with no reports indicating any harm caused by pretreatment. Therefore, we concluded that the pretreatment of feeding vessels from the median sacral artery or the internal iliac artery may be effective and should be considered.

CQ4: Is IVR useful as an adjunctive treatment?

Recommendation: Although IVR for SCT facilitates tumor removal and may reduce the amount of bleeding at the time of removal, few cases of IVR have been documented, and a skilled technique is required for the procedure. Therefore, we recommend that the feasibility of the procedure at each facility be thoroughly examined before its application.

The four cases of IVR performed in neonates with SCT were all transcatheter arterial embolization,^{35–38} including one case in which radiofrequency ablation (RFA) was carried out prior to birth,³⁶ and one case in which RFA was performed as an additional treatment after embolization.³⁵ The maximum diameter of all tumors treated was ≥ 10 cm. In two cases, it was reported that although IVR is effective, proficient skill is required for the procedure.^{35,37}

Although there were no reports on the improvement of vital prognosis, all patients who underwent IVR survived, and the tumor was able to be easily removed in two cases.^{37,38} Persistent blood transfusion and hyperkalemia, however, caused difficulty in intraoperative management, with intraoperative cardiac arrest in one case.³⁷ During subsequent tumor resection, there was little bleeding in three of four cases. The reduction in the rate of postoperative complications was unclear, and no reports described complications occurring after surgery. None of the four reports on IVR described the complications associated therewith.

CQ5: What kinds of clinical studies are recommended for follow up of recurrence after treatment?

Recommendations: Although the risk of recurrence of malignant teratomas is high, even mature or immature teratomas may develop malignant recurrence. α -Fetoprotein (AFP) measurement is recommended for the early detection of malignant recurrence. It is necessary to conduct follow up for 3 years after the end of treatment.

There were no prospective clinical studies on the recurrence of SCT during this study period. According to several retrospective reports, the recurrence rate was 8.9% in the Netherlands³⁹ and 8.3% in Japan.¹³ In the Maligne Keimzell-tumoren (MAKEI) study, the time to recurrence with malignant transformation of neonatal SCT was 12–26 months.⁴⁰ Recurrence risk factors include malignant teratoma and positivity for resection stumps in malignant cases. Even mature or immature teratomas with complete resection may recur with

malignant transformation, underscoring the need to perform follow up until 3 years of age, given that most cases of recurrence occur by the age of 2.^{13,14,39–42}

There have been many reports on the measurement of AFP at follow up for recurrence, many of which indicate high AFP at onset. According to Hawkins *et al.* Pediatric Oncology Group and Children's Cancer Study Group (POG/CCSG), AFP was increased in all six patients (100%) with recurrent malignant SCT (218–32 000 ng/mL),⁴² and according to Schneider *et al.* (MAKEI), AFP was increased in 21 of 22 patients (95.4%) with recurrent malignant SCT.⁴⁰ In addition, Pauniahio *et al.* reported high AFP (2.5-fold the median) in 33% of non-recurrent patients (6/18), and high AFP in 66% of recurrent patients (4/6).⁴³ This suggests that AFP may be useful for the follow up of recurrence.

CQ6: What long-term complications might occur after treatment?

Recommendations: In newborns and infants with SCT, long-term complications, including impaired bowel function and/or urinary incontinence, lower leg palsy and cosmetically unacceptable scarring, often occur, even in the case of complete removal. It is recommended to mention these facts to patients/families before deciding on the course of treatment.

For neonates and infants with SCT, severe long-term complications after curative surgery may significantly reduce QOL. Therefore, it is important to recognize these long-term complications and ensure they are taken care of through follow up and adjustment to their home life. Several references suggest the following five items to be major long-term sequelae: (i) impaired bowel function; (ii) urinary incontinence; (iii) lower leg palsy; (iv) sexual dysfunction; and (v) cosmetically unacceptable scarring.

Impaired bowel function and urinary incontinence are common long-term complications after surgery for SCT. The occurrence of such complications ranges from 19% to 38% for bowel function, and around 50% for urinary incontinence, with both occurring in 11–45.2% of cases.^{44–47} Risk factors include obstruction of the urinary tract and intestinal tract at prenatal imaging diagnosis, tumor recurrence, types other than Altman type I and abdominosacroperineal resection for Altman type III and IV.^{46,47} Cozzi *et al.*, however, reported that there was no significant difference between adult patients with SCT and the control group.⁴⁸

Impaired movement of the lower leg has been reported in 5.0–11.1% of cases,^{49–52} but there has been little description of the extent of such impairment. Likewise, there is little documentation on the sexual function of these patients. Regarding trouble during sexual intercourse, Draper *et al.* reported that some women were incapable of sexual intercourse due to pain, while some men had impotence,⁵³ and in another study 20% of men had impotence while 10% of women had urinary incontinence during sexual intercourse.⁵⁰ Regarding pregnancy and delivery, 38.5% of patients were able to give birth without

requiring intervention.⁵⁰ According to a report in a Scottish national cohort, 22.2% of women >16 years of age had gone through pregnancy and given birth.⁴⁴

Regarding cosmetically unacceptable scarring, 40.3% of patients with SCT complained that their surgical wounds were unacceptable, with a significant difference between patients diagnosed prior to 8 days from birth and those with large tumors, according to Derix *et al.*⁴⁵

Based on the aforementioned reports, after surgery for SCT, patients may have impaired bowel function and/or urinary incontinence, lower leg palsy and cosmetically unacceptable scarring, indicating the importance of follow up.

Acknowledgments

These guidelines were developed using a grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan [Health and Labour Sciences Research Grant for Research on Intractable Diseases (H26-045)]. The preparation of this paper was supported by a grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan [Health and Labour Sciences Research Grant for Research on Intractable Diseases (H29-015)]. The English in this manuscript was reviewed by Brian Quinn (President, Medical English Service).

Disclosure

The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

The individual contributions of authors to the establishment of the guidelines and affiliated institutions of each author are listed in Table 1.

References

- 1 Rescorla FJ. Teratomas and other germ cell tumors. In: Coran AG, Adzick NS, Krummel TM, Laberge JM, Shamberger RC, Caldamone AA (eds). *Pediatric Surgery*, 7th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2012; 947–57.
- 2 Altman RP, Randolph JG, Lilly JR. Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey-1973. *J. Pediatr. Surg.* 1974; **9**: 389–98.
- 3 Fukui T, Yamaguchi N. [*Medical Information Network Distribution System Handbook for Formulating Clinical Practice Guidelines 2014.*] Igaku-shoin, Tokyo, 2014 (in Japanese).
- 4 Morizane T, Yoshida M. [*Minds Manual for Guideline Development*, 1st edn.] Japan Council for Quality Health Care, Tokyo, 2014 (in Japanese).
- 5 World Health Organization. *WHO Handbook for Guideline Development* 2nd edn. World Health Organization, Geneva, 2014.
- 6 Brace V, Grant SR, Brackley KJ, Kilby MD, Whittle MJ. Prenatal diagnosis and outcome in sacrococcygeal teratomas: A review of cases between 1992 and 1998. *Prenat. Diagn.* 2000; **20**: 51–5.

- 7 Wilson RD, Hedrick H, Flake AW *et al.* Sacrococcygeal teratomas: Prenatal surveillance, growth and pregnancy outcome. *Fetal Diagn. Ther.* 2009; **25**: 15–20.
- 8 Shue E, Bolouri M, Jelin EB *et al.* Tumor metrics and morphology predict poor prognosis in prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma: A 25-year experience at a single institution. *J. Pediatr. Surg.* 2013; **48**: 1225–31.
- 9 Rodriguez MA, Cass DL, Lazar DA *et al.* Tumor volume to fetal weight ratio as an early prognostic classification for fetal sacrococcygeal teratoma. *J. Pediatr. Surg.* 2011; **46**: 1182–5.
- 10 Benachi A, Durin L, Vasseur Maurer S *et al.* Prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma: A prognostic classification. *J. Pediatr. Surg.* 2006; **41**: 1517–21.
- 11 Usui N, Kitano Y, Sago H *et al.* Outcomes of prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: The results of a Japanese nationwide survey. *J. Pediatr. Surg.* 2012; **47**: 441–7.
- 12 Perrelli L, D’Urzo C, Manzoni C *et al.* Sacrococcygeal teratoma. Outcome and management. An analysis of 17 cases. *J. Perinat. Med.* 2002; **30**: 179–84.
- 13 Yoneda A, Usui N, Taguchi T *et al.* Impact of the histological type on the prognosis of patients with prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: The results of a nationwide Japanese survey. *Pediatr. Surg. Int.* 2013; **29**: 1119–25.
- 14 De Backer A, Madern GC, Hakvoort-Cammel FG, Haentjens P, Oosterhuis JW, Hazebroek FW. Study of the factors associated with recurrence in children with sacrococcygeal teratoma. *J. Pediatr. Surg.* 2006; **41**: 173–81.
- 15 Addeo R, Crisci S, D’Angelo V *et al.* Bax mutation and overexpression inversely correlate with immature phenotype and prognosis of childhood germ cell tumors. *Oncol. Rep.* 2007; **17**: 1155–61.
- 16 Kanamori Y, Usui N, Kitano Y *et al.* [Analysis of dead cases who were antenatally diagnosed as sacrococcygeal teratoma: From Japanese nationwide survey.] *Jpn. J. Pediatr. Surg.* 2012; **48**: 834–9(in Japanese).
- 17 Okada T, Sasaki F, Cho K *et al.* Management and outcome in prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas. *Pediatr. Int.* 2008; **50**: 576–80.
- 18 Hedrick HL, Flake AW, Crombleholme TM *et al.* Sacrococcygeal teratoma: Prenatal assessment, fetal intervention, and outcome. *J. Pediatr. Surg.* 2004; **39**: 430–8.
- 19 Holzgreve W, Mahony BS, Glick PL *et al.* Sonographic demonstration of fetal sacrococcygeal teratoma. *Prenat. Diagn.* 1985; **5**: 245–57.
- 20 Flake AW, Harrison MR, Adzick NS, Laberge JM, Warsof SL. Fetal sacrococcygeal teratoma. *J. Pediatr. Surg.* 1986; **21**: 563–6.
- 21 Holzgreve W, Miny P, Anderon R, Golbus MS. Experience with 8 cases of prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas. *Fetal Ther.* 1987; **2**: 88–94.
- 22 Sepulveda WH. Prenatal sonographic diagnosis of congenital sacrococcygeal teratoma and management. *J. Perinat. Med.* 1989; **17**: 93–7.
- 23 Uchiyama M, Iwafuchi M, Yagi M *et al.* Sacrococcygeal teratoma; a series of 19 cases with long-term follow-up. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 1999; **9**: 158–62.
- 24 Gross SJ, Benzie RJ, Sermer M, Skidmore MB, Wilson SR. Sacrococcygeal teratoma: Prenatal diagnosis and management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; **156**: 393–6.
- 25 Lindahl BH. Giant sacrococcygeal teratoma: A method of simple intraoperative control of hemorrhage. *J. Pediatr. Surg.* 1988; **23**: 1068–9.
- 26 Robertson FM, Crombleholme TM, Frantz ID III, Shephard BA, Bianchi DW, D’Alton ME. Devascularization and staged resection of giant sacrococcygeal teratoma in the premature infant. *J. Pediatr. Surg.* 1995; **30**: 309–11.
- 27 Angel CA, Murillo C, Mayhew J. Experience with vascular control before excision of giant, highly vascular sacrococcygeal teratomas in neonates. *J. Pediatr. Surg.* 1998; **33**: 1840–2.
- 28 Kamata S, Imura K, Kubota A *et al.* Operative management for sacrococcygeal teratoma diagnosed in utero. *J. Pediatr. Surg.* 2001; **36**: 545–8.
- 29 Uemura S, Choda Y, Yoshida A, Nakagawa Y. [Intraoperative vascular control using aortic snare before excision of giant sacrococcygeal teratoma.] *Jpn. J. Pediatr. Surg.* 2002; **34**: 1438–41(in Japanese).
- 30 Bax NMA, van der Zee DC. Laparoscopic clipping of the median sacral artery in huge sacrococcygeal teratomas. *Surg. Endosc.* 1998; **12**: 882–3.
- 31 Lukish JR, Powell DM. Laparoscopic ligation of the median sacral artery before resection of a sacrococcygeal teratoma. *J. Pediatr. Surg.* 2004; **39**: 1288–90.
- 32 Solari V, Jawaid W, Jesudason EC. Enhancing safety of laparoscopic vascular control for neonatal sacrococcygeal teratoma. *J. Pediatr. Surg.* 2011; **45**: E5–7.
- 33 Takehara H, Kuyama H. [Laparoscopic-assisted resection to the intrapelvic and intra-abdominal component of sacrococcygeal teratoma: A case report.] *Jpn. J. Pediatr. Surg.* 2009; **41**: 987–91(in Japanese).
- 34 Kaneyama K, Yamataka A, Kobayashi H *et al.* Giant, highly vascular sacrococcygeal teratoma: Report of its excision using the ligasure vessel sealing system. *J. Pediatr. Surg.* 2004; **39**: 1971–3.
- 35 Cowles RA, Stolar CJ, Kandel JJ, Weintraub JL, Susman J, Spigland NA. Preoperative angiography with embolization and radiofrequency ablation as novel adjuncts to safe surgical resection of a large, vascular sacrococcygeal teratoma. *Pediatr. Surg. Int.* 2006; **22**: 554–6.
- 36 Tanaka H, Takayasu H, Fujino A *et al.* [Perinatal management and neonatal surgery for giant sacrococcygeal teratoma.] *Jpn. J. Pediatr. Surg.* 2008; **40**: 823–8(in Japanese).
- 37 Lahdes-Vasama TT, Korhonen PH, Seppänen JM, Tammela OK, Iber T. Preoperative embolization of giant sacrococcygeal teratoma in a premature newborn. *J. Pediatr. Surg.* 2011; **46**: E5–8.
- 38 Rossi UG, Cariati M, Toma P. Giant sacrococcygeal teratoma embolization. *Indian J. Radiol. Imaging* 2013; **23**: 145–7.
- 39 Derikx JP, De Backer A, van de Schoot L *et al.* Factors associated with recurrence and metastasis in sacrococcygeal teratoma. *Br. J. Surg.* 2006; **93**: 1543–8.
- 40 Schneider DT, Wessalowski R, Calaminus G *et al.* Treatment of recurrent malignant sacrococcygeal germ cell tumors: Analysis of 22 patients registered in the German protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J. Clin. Oncol.* 2001; **19**: 1951–60.
- 41 Rescorla FJ, Sawin RS, Coran AG, Dillon PW, Azizkhan RG. Long-term outcome for infants and children with sacrococcygeal teratoma: A report from the Children’s Cancer Group. *J. Pediatr. Surg.* 1998; **33**: 171–6.
- 42 Hawkins E, Issacs H, Cushing B, Rogers P. Occult malignancy in neonatal sacrococcygeal teratomas. A report from a Combined Pediatric Oncology Group and Children’s Cancer Group study. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1993; **15**: 406–9.
- 43 Pauniah SL, Tatti O, Lahdenne P *et al.* Tumor markers AFP, CA 125, and CA 19-9 in the long-term follow-up of sacrococcygeal teratomas in infancy and childhood. *Tumor Biol.* 2010; **31**: 261–5.
- 44 Shalaby MS, Walker G, O’Toole S, Hammond P, Carachi R. The long-term outcome of patients diagnosed with sacrococcygeal teratoma in childhood. A study of a national cohort. *Arch. Dis. Child.* 2014; **99**: 1009–13.

- 45 Derikx JP, De Backer A, van de Schoot L *et al.* Long-term functional sequelae of sacrococcygeal teratoma: A national study in The Netherlands. *J. Pediatr. Surg.* 2007; **42**: 1122–6.
- 46 Partridge EA, Canning D, Long C *et al.* Urologic and anorectal complications of sacrococcygeal teratomas: Prenatal and postnatal predictors. *J. Pediatr. Surg.* 2014; **49**: 139–42.
- 47 Barakat MI, Abdelaal SM, Saleh AM. Sacrococcygeal teratoma in infants and children. *Acta Neurochir. (Wien)* 2011; **153**: 1781–6.
- 48 Cozzi F, Schiavetti A, Zani A, Spagnol L, Totonelli G, Cozzi DA. The functional sequelae of sacrococcygeal teratoma: A longitudinal and cross-sectional follow-up study. *J. Pediatr. Surg.* 2008; **43**: 658–61.
- 49 Lee MY, Won HS, Hyun MK *et al.* Perinatal outcome of sacrococcygeal teratoma. *Prenat. Diagn.* 2011; **31**: 1217–21.
- 50 Rintala R, Lahdenne P, Lindahl H *et al.* Anorectal function in adults operated for a benign sacrococcygeal teratoma. *J. Pediatr. Surg.* 1993; **28**: 1165–7.
- 51 Malone PS, Spitz L, Kiely EM *et al.* The functional sequelae of sacrococcygeal teratoma. *J. Pediatr. Surg.* 1990; **25**: 679–80.
- 52 Zaccara A, Iacobelli BD, Adorisio O *et al.* Gait analysis in patients operated on for sacrococcygeal teratoma. *J. Pediatr. Surg.* 2004; **39**: 947–52.
- 53 Draper H, Chitayat D, Ein SH, Langer JC. Long-term functional results following resection of neonatal sacrococcygeal teratoma. *Pediatr. Surg. Int.* 2009; **25**: 243–6.

令和元年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

小児期から移行期・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

仙尾部奇形腫患者の長期予後に関する全国アンケート調査

症例調査票

施設名	病院		
施設内管理番号	(内容の照会時に用います。貴施設内で患者様を特定できる様な番号の記載をお願い致します。また外部から患者様を特定できるようなものはご遠慮下さい(例: 成育①))		
調査票作成日	20	年	月 日
調査票記載者	科		
	科		

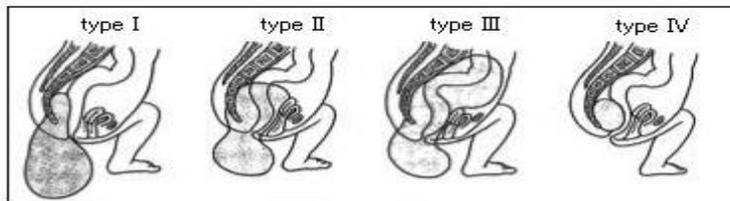
*** 調査票記入上の注意事項 ***

1. 記入後は、必ずコピーをとり、施設で保管してください。
2. 以下の対象者についてご記入ください。
2000年1月1日から2009年12月31日までの期間に仙尾部奇形腫と胎児診断された症例
3. 全般的な注意点
 - 1) 記入: 黒または青のペンまたはボールペンで記入してください。
 - 2) 該当する項目の口に✓を付けてください。
 - 3) 複数選択と記載していない場合は1つだけ選択してください。
 - 4) データが不明の場合には、斜線を引いてください。
 - 5) 患者の氏名など個人を特定できる情報は記載しないでください。

症例の概要

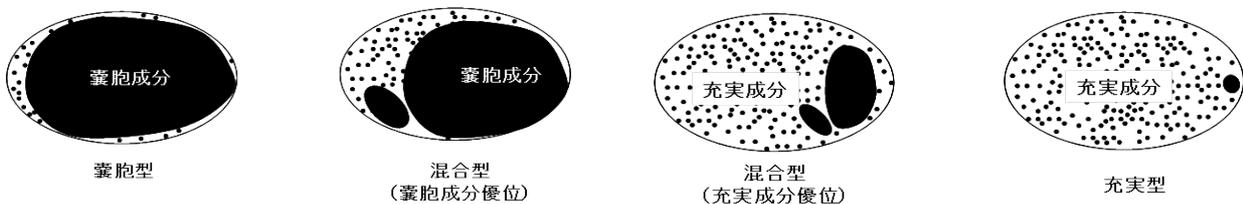
出生日	(西暦) 年 月 日	性別	<input type="checkbox"/> ¹ 男 <input type="checkbox"/> ² 女
出生前診断	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり	胎児水腫の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり
在胎週数	在胎 週 日	出生体重	g
腫瘍最大径	cm		
病型* ¹	<input type="checkbox"/> ¹ Altman I型 <input type="checkbox"/> ² Altman II型 <input type="checkbox"/> ³ Altman III型 <input type="checkbox"/> ⁴ Altman IV型		
腫瘍の性状* ²	<input type="checkbox"/> ¹ 嚢胞型 <input type="checkbox"/> ² 充実型 <input type="checkbox"/> ³ 混合型(嚢胞成分優位) <input type="checkbox"/> ⁴ 混合型(充実成分優位)		
合併奇形			

*¹: Altman 病型分類



*²: 腫瘍の性状の定義

嚢胞型は腫瘍の90%以上を嚢胞が占めるもの。充実型は腫瘍の90%以上を充実成分がしめるもの。それ以外は混合型にするが、嚢胞成分と充実成分のどちらが優位かにより、二つに分類する。



手術の項目

手術実施日	(西暦) 年 月 日
手術術式	<input type="checkbox"/> ¹ 全摘 <input type="checkbox"/> ² 亜全摘 <input type="checkbox"/> ³ その他()
腫瘍栄養血管の同定	<input type="checkbox"/> ⁰ 同定なし <input type="checkbox"/> ¹ 同定あり <input type="checkbox"/> ² 不明
超音波と比較して有用だった点	

• 手術

手術日時	20 年 月 日 (時 分)
開腹の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり

• 周術期合併症

敗血症	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり	DIC	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり
頭蓋内出血	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり	皮膚壊死	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり
周辺臓器の副損傷	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり	腎不全	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり
再手術の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり(内容: _____)		
その他			

• 病理診断 ⁰なし ¹あり(以下に詳細をご記入下さい)

腫瘍重量	_____ g	腫瘍径	(縦)_____cm × (横)_____cm × (高)_____cm
病 型*1	<input type="checkbox"/> ¹ Altman I型 <input type="checkbox"/> ² Altman II型 <input type="checkbox"/> ³ Altman III型 <input type="checkbox"/> ⁴ Altman IV型		
腫瘍の性状*2	<input type="checkbox"/> ¹ 嚢胞型 <input type="checkbox"/> ² 充実型 <input type="checkbox"/> ³ 混合型(嚢胞成分優位) <input type="checkbox"/> ⁴ 混合型(充実成分優位)		
組織診断	<input type="checkbox"/> ¹ mature <input type="checkbox"/> ² immature <input type="checkbox"/> ³ 悪性		

Comments

短腸症

研究分担者 松浦 俊治 国立大学法人九州大学 大学病院 准教授

仁尾 正記 国立大学法人東北大学 大学院医学系研究科 教授

【研究要旨】

短腸症は、先天性あるいは後天性に小腸の大量切除を余儀なくされた結果生じる腸管不全である。小児期から成人期をこえて長期的に中心静脈栄養に依存し、生命にかかわる重篤な合併症を生じるリスクも常に抱えているものの、いまだ指定難病には認定されておらず社会的支援体制は十分でない。本研究では(1)短腸症の疾患概念、診断基準、重症度評価基準の作成、(2)小腸リハビリテーションプログラムの実態調査とガイドライン作成、(3)患者および家族会への情報提供、社会福祉支援体制の見直しを行うことにより、短腸症に纏わる様々な医療・社会福祉の改善を図る。今年度は、短腸症の診断基準と重症度についての提案と小腸リハビリテーションの現状と課題について検討した。また、小児慢性特定疾患および指定難病の現状、短腸症における身体障害者手帳認定基準の現状などにおける問題点についても検討を行った。

A．研究目的

短腸症は、先天性に腸が短い後天性に小腸の大量切除を余儀なくされた結果生じる腸管不全である。多くは小児期から成人期をこえて中心静脈栄養に依存し長期的医療ケアを必要としている。また、生命にかかわる重篤な合併症を生じるリスクを常に抱えている。2015年1月に短腸症は小児慢性特定疾患に認定されたが、指定難病には現在認定されておらず、また短腸症に関する身体障害者手帳の交付基準の見直しも必要な状況にあるなど短腸症患者および家族支援体制は十分とは言い難い。

本研究では、全国の短腸症治療を担当している施設から症例登録システムを構築しデータを集積したうえで、以下の点について指針作成を行う。(1)短腸症の疾患概念、診断基準、重症度評価基準の作成：腸炎、敗血症、肝機能障害など重篤な合併症を来すrisk factorを大規

模調査により評価を行い、短腸症の重症度分類を規定する。(2)小腸リハビリテーションプログラムの実態調査とガイドライン作成：近年、集学的な小腸リハビリテーションプログラムの重要性が報告されているが、本邦ではごく限られた少数の施設が独自のプログラムで行っているのが現状である。中心静脈カテーテル管理、栄養管理指針の作成、短腸症に対する非移植的外科的治療指針の作成、腸管不全関連肝機能障害への対策を中心としたガイドラインを作成する。(3)患者および家族会への情報提供、社会福祉支援体制の見直し：患者および家族会を積極的に啓蒙し、本研究で得られた情報を提供することで患者家族が不安のない生活を送れるよう家族支援として活用していく。さらに指定難病や身障者手帳の交付など短腸症医療に纏わる様々な医療・社会福祉の改善を図ることを目的とする。

B. 研究方法

1. 短腸症の疾患概念、診断基準、重症度評価基準の作成

短腸症の診断基準、予後予測因子(残存小腸の長さ、回盲弁の有無など)は明確にはわかっていない。また、腸炎、敗血症、肝機能障害など重篤な合併症を来すrisk factorを大規模調査により評価を行い、短腸症の重症度分類を規定する。

(1)-1 短腸症の疾患概念、診断基準、重症度評価基準の策定

(1)-2 短腸症の疾患概念、診断基準、重症度評価基準の学会による承認

日本静脈経腸栄養学会、日本小児外科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会

2. 小腸リハビリテーションプログラムの実態調査とガイドライン作成

・中心静脈カテーテル管理、栄養管理指針の作成

中心静脈ルート管理ガイドライン：
ルート閉塞や感染リスクを可能な限り軽減するための指針

栄養管理ガイドライン：小児から成人に至るまで短腸症の重症度と発症時期を加味した指針

・外科的治療指針の作成

短腸症に対する外科的治療の介入は、その適応や手術時期、有効性などの面でコンセンサスが得られていない。外科的治療として、Serial Transverse Enteroplasty (STEP)やBianchiらが報告したLongitudinal intestinal lengthening and tailoring (LILT)が知られている。それぞれの治療の適応、施行タイミングなどについて指針を作成する。

・腸管不全関連肝機能障害への対策

肝機能障害は中心静脈栄養に伴う重大な合併症であり短腸症死亡例に占める割合も多い。しかし、肝障害に対する治療手段および治療介入の至適時期についてはいまだコンセンサスが得られていない。

(1)-3 小腸リハビリテーションプログラムの実態調査

(1)-4 小腸リハビリテーションプログラムガイドライン策定

(1)-5 小腸リハビリテーションプログラムガイドラインの学会による承認

日本静脈経腸栄養学会、日本小児外科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会

(1)-6 小腸リハビリテーションプログラムガイドラインの有用性に関するフォローアップシステムの構築

3. 患者および家族会への情報提供、社会福祉支援体制の見直し

本研究に基づいて得られた知見は、患者および家族会へ積極的に情報提供し、短腸症に関連する社会・医療福祉の充実へ繋がる基盤データとして活用する。

(1)-7 上記成果の論文化および家族会への情報提供、および医療福祉制度見直しへの働きかけ

短腸症にエビデンスのある未承認薬認可へ向けた活動や指定難病をはじめとした短腸症の医療福祉制度見直しへの働きかけ

(倫理面への配慮)

なし

C. 研究結果

これまでのところ、疾患概念(小児・成人)作成メンバー決定、診断基準、重症度評価基準(小児・成人)作成メンバー決定、重症度分類についての提案、短腸症の疫学的調査、予後についての検討報告、短腸症治療に関わる医療保健制度についての考察、これらの項目について今後の課題点とその対策についてディスカッションした。

1) 小児慢性特定疾病と指定難病

短腸症は小慢の4要件および指定難病の4要件をみたま疾患と考えられるが、現時点では小慢には認定されたものの、指定難病に関しては第三次指定難病の候補にあがったものの指定には至っていない。その理由として「診断に関し客観的な指標による一定の基準が定まっている」との要件を満たしていないと考えられる疾病としてカテゴライズされているが、その原因としてこの疾患を取り扱う窓口としての研究班が存在しないことがあげられる。この研究班で疾患の現状把握、疾患概要や診断基準や重症度の再検討、ガイドラインの作成などを行い指定難病の4要件に合致するように整備をすすめることが大切である。

2) 身体障害者手帳交付の現状

小腸機能障害の身体障害者対象となると考えられる症例について、日本小児外科認定施設、日本小腸移植研究会、日本在宅静脈経腸栄養研究会から得られている登録症例約100例(厚生労働省「難治性疾患等克服研究事業」)「腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究」(研究代表者：福澤正洋)について、その身体障害者手帳を有する者の数および障害程度等級の実態調査を行った結果、104例中99例(95.2%)で回答が得られた。99例中86例(86.9%)が調査

時に身体障害者手帳の交付を受けており、残りの13例は交付を受けていない、もしくは以前交付を受けていたが取り消されたなどの回答であった。86例における障害程度等級の内訳として、1級：61例(70.9%)、2級：3例(3.5%)、3級：19例(22.1%)、4級：3例(3.5%)であった。原疾患との整合が現時点で取れた身体障害者手帳を有する41例の原疾患は、Hirschsprung病類縁疾患(16例)、短腸症候群(10例)、Hirschsprung病(9例)、クローン病(6例)であった。施設間での身体障害者手帳認定状況を比較すると原疾患の内容には殆んど差を認めないにも拘らず、7/8例が1級での交付を受けていると回答している施設もある一方で、逆に7/8例が全く交付を受けていないと回答している施設もあった。

3) 短腸症の定義と重症度分類

先行研究における短腸症の重症度分類を土台として、その重症度と予後との相関を検討した。現行の診断基準および重症度分類は以下の通りである。

< 診断基準 >

診断方法

以下の項目を満たすもの

1. 腸回転異常、小腸閉鎖、壊死性腸炎、腹壁異常などの先天的の腸疾患や外傷や腸間膜血栓症や腸間膜根部腫瘍のため小腸大量切除を受けたもの
2. 小腸の残存腸管が75cm未満であること
3. 乳幼児期は小腸の残存腸管が30cm未満であること
4. クローン病、潰瘍性大腸炎、ヒルシュスプルング病^{注1)}を除外する

<重症度分類>

静脈栄養を必要とすることにより、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の5項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを、重症例とする。

1. 静脈栄養への依存性が高く、あらゆる手段をもってしても離脱が期待できない
2. 中心静脈アクセスルートが減少している
3. 頻回なカテーテル関連血流感染症を来す
4. 肝障害や腎障害などを合併している
5. 難治性の下痢など著しいQOLの低下

4) 小腸リハビリテーションの現状と課題

現行の「静脈経腸栄養ガイドライン(第3版)」における短腸症候群に対する項目は以下の9項目で構成されている。

- Q1 短腸症候群患者に栄養管理は必要か？
- Q2 短腸症候群の栄養管理に静脈栄養は必要か？
- Q3 経腸栄養の開始時期および経腸栄養剤の選択は？
- Q4 どのような場合に中心静脈栄養からの離脱が可能か？
- Q5 水・電解質補給における注意点は？
- Q6 消化液喪失・下痢に対する対策は？
- Q7 短腸症候群における食事の注意点は？
- Q8 ビタミン・微量元素供給における注意点は？
- Q9 その他の合併症予防対策は？

短腸症患者の経過は個々の症例によるばらつきもあり、その治療について一律に規定することは難しい面もあるが、現在欧米を中心として小腸リハビリテーションの重要性が認識されている。しかしながら、現在そのガイドラインは存在していない。

栄養学的アセスメントが重要であることは言うまでもないが、短腸症に対する外科的介入に

についてもその効果とタイミングについて定まった指標がない。腸管延長術とくにSTEPは自己腸管がある程度残存している症例に対しては有効で、腸管栄養の増進、静脈栄養からの離脱やうっ滞性腸炎の予防などに効果を示すという結果が得られた。

短腸症を管理していく上で最も注意を払わなければならない合併症の一つに小腸機能不全肝機能障害(Intestinal failure associated liver disease : IFALD)がある。IFALDに対する新たな治療選択肢として、魚油由来の3系脂肪乳剤(Omegaven®)が登場し、欧米ではIFALDを呈する新生児・乳児において安全で有効であると報告されているが、本邦においてはOmegaven®は未だ承認されておらず、3系脂肪乳剤の使用経験とその効果についての報告は少なく、今後本研究班でエビデンスを確立し承認へ向けた土台づくりが必要であると考えられた。

D. 考察

短腸症における栄養管理や外科的治療の介入の目標は初期のTPN主体の管理から徐々に経腸栄養の比率を増加させ、最終的にはTPNから離脱し、経口栄養で自立させていくことである。そのためにどのような治療戦略が推奨されるのか、近年その重要性が広く認識されている小腸リハビリテーションについて、その指針作成は急務であると考えられる。実際には、TPNからの離脱が困難な症例も少なくなく、こうした症例では、長期TPN管理に伴う重篤な合併症のリスクを常に抱えている。しかしながら、合併症とくに生命予後に大きく関連する肝機能障害を併発した場合に有効とされる栄養製剤の中には国内未承認で使用できないものが多い。また、こうした患者家族に対する社会福祉的な支援体制も十分とは言いがたい。

総じて、短腸症の診断、治療および社会的制度に対して本研究会での成果が今後重要となると考えている。

E．結論

これまでの先行研究で得られた短腸症に対する結果を踏まえながら、その診断基準および重症度分類について規定する必要がある。また、小腸リハビリテーション指針についても臨床現場ですぐに役立つようなガイドライン作成が今後本研究班の成果目標として必須であると考えている。

F．研究発表

1. 論文発表

- 1) 工藤 博典, 和田 基, 仁尾 正記, 【移植医療 2018】小腸移植の現状と展望, 外科, 80, 169-173, 2018.
- 2) 上野豪久(日本腸管リハビリテーション・小腸移植研究会)、松浦俊治、奥山宏臣、田口智章、日本腸管リハビリテーション・小腸移植研究会. 本邦小腸移植症例登録報告. 移植 54(2-3):129-134, 2019
- 3) 中村 恵美, 和田 基, 工藤 博典, 仁尾 正記, 【臓器移植とサルコペニア・栄養リハビリ療法】小腸移植におけるサルコペニアの現状, 移植, 53, 345-350, 2019.

2. 学会発表

- 1) 和田 基, 工藤 博典, 山木 聡史, 中村 恵美, 佐々木 英之, 風間 理郎, 田中 拓, 安藤 亮, 二科 オリエ, 仁尾 正記, 腸管不全関連肝障害による死亡をゼロにしたい, 第55回日本小児外科学会 学術集会.新潟, 2018.6

- 2) 山木 聡史, 中村 恵美, 和田 基, 福澤 太一, 田中 拓, 工藤 博典, 安藤 亮, 渡邊 智彦, 中島 雄大, 多田 圭佑, 仁尾 正記, 当科における腸管不全患者に対する血清セレン濃度測定とセレン製剤投与の臨床経験, 第41回日本栄養アセスメント研究会.東京, 2018.7
- 3) 工藤 博典, 和田 基, 山木 聡史, 福澤 太一, 田中 拓, 中村 恵美, 安藤 亮, 渡邊 智彦, 多田 圭佑, 中島 雄大, 仁尾 正記, 脳死小腸移植成人症例における補液離脱に関連する因子の検討, 第54回日本移植学会総会.東京, 2018.10
- 4) 山木 聡史, 和田 基, 工藤 博典, 福澤 太一, 田中 拓, 中村 恵美, 安藤 亮, 渡邊 智彦, 多田 圭佑, 中島 雄大, 仁尾 正記, 異時性肝小腸移植後8年に非アルコール性脂肪性肝炎を来たした1例, 第54回日本移植学会総会.東京, 2018.10.
- 5) 和田 基, 中村 恵美, 工藤 博典, 福澤 太一, 田中 拓, 安藤 亮, 山木 聡史, 渡邊 智彦, 多田 圭佑, 中島 雄大, 大久保 龍二, 遠藤 尚文, 岡村 敦, 佐野 信之, 佐藤 智行, 島岡 理, 仁尾 正記, 腸管不全症例における在宅静脈栄養導入までの期間に関する因子の解析, 第56回日本小児外科学会学術集会.久留米, 2019.5
- 6) 工藤 博典, 和田 基, 山木 聡史, 多田 圭佑, 福澤 太一, 田中 拓, 中村 恵美, 安藤 亮, 大久保 龍二, 仁尾 正記, 保険収載後の臨床小腸移植における課題 高度腸管不全関連肝障害に対する肝小腸移植の現状と課題, 第55回日本移植学会総会. 広島, 2019.10
- 7) 工藤 博典, 和田 基, 山木 聡史, 多田

圭佑, 福澤 太一, 田中 拓, 中村 恵美, 安藤 亮, 大久保 龍二, 仁尾 正記, 当科の小腸移植後生存例の現状, 第55回日本移植学会総会. 広島, 2019.10

- 8) 和田 基, 工藤 博典, 中村 恵美, 山木 聡史, 多田 圭佑, 大久保 龍二, 安藤 亮, 田中 拓, 福澤 太一, 佐々木 英之, 仁尾 正記, 臨床小腸移植症例における保存時間と経腸栄養開始・確立ま

での期間に関する検討, 第46回日本臓器保存生物医学会学術集会. 福島, 2019.11

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総合分担研究報告書

腹部リンパ管疾患

研究分担者	藤野 明浩	国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部外科 診療部長
	木下 義晶	新潟大学医歯学系 准教授
	野坂 俊介	国立成育医療研究センター放射線診療部統括部長
	森川 康英	国際医療福祉大学病院小児外科 教授
研究協力者	小関 道夫	岐阜大学小児科 講師
	上野 滋	岡村一心堂病院 非常勤医師
	松岡 健太郎	東京都立小児総合医療センター検査科 部長
	出家 亨一	北里大学一般 小児・肝胆膵外科学 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、縦隔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）および他の厚労科研研究班との協力

【研究結果】

- 1, 2018年 11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が認定されなかった。元々指定されている巨大リンパ管奇形（頸部顔面病変）は独立した疾患とされている疾患定義が問題であるという矛盾が生じている。今後は独立した疾患として後腹膜・腸間膜病変リンパ管腫難治例の難病指定を目指すこととなった。
- 2, 2018年4月より、小児慢性特定疾病においては、新たに大分類に脈管奇形群が設けられ、リンパ管腫とリンパ管腫症は別疾患としてそれぞれそこに指定された。
- 3, 課題であった腹部病変に関する全国調査の結果の総括は作業中である。5月の日本小児外科学会学術集会にて報告すべく抄録を提出している。採否は現時点では未定。他にリンパ管腫（嚢胞性リンパ管奇形）の自然退縮の検討につき投稿準備中である。
- 4, 登録されたデータ、画像検査・病理ライブラリーのオープン利用を目指した整備が進行中だが、各データベース間の連携は年度内の完成は困難と思われる。

- 5, 全国調査から得られた難治性度スコアのvalidationは、あらたに上海第九人民病院の脈管奇形診療チームにおいて協力を得ることになった。未完成。
- 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3月にrenewal openした。現在は患者主体のサイトの作成を継続している。現在リンパ管腫・リンパ管等の検索で常に上位に上がるHPとして利用されている。
- 7, 2018年9月23日（日）に於国立成育医療研究センターにおいて第3回小児リンパ管疾患シンポジウムを開催した。2020年度の第4回開催に向けても準備を開始した。
- 8, 2017年10月に治験が開始となり、現在観察期間終了しデータ固定中本年度中に解析が進められる。難治性リンパ管異常に対する治療にDB利用において協力している。
- 9, 田口班で担当した4つのCQも掲載されている「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」の英文化が厚労科研秋田班との協力で完成し、J Dermatology, Pediatrics Internationalの2誌にacceptされた（2019年11月）。現在掲載準備中である。

【結論】

小児で大きな障害を生じうる腹部リンパ管疾患（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が進められている。当初目的は順に達成され、3年間の研究期間内に多くが達成された。

しかしながら、難病相当とされても難病指定はされておらず、臨床的には難治性疾患として鑑別診断、重症症例の治療などには大きな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）、第3回小児リンパ管疾患シンポジウム開催
- 7, 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）

8, AMED藤野班（小児リンパ管疾患研究）及び他の厚労科研研究班との協力

当分担研究は、主に小児において重篤な消化器通過障害、感染症、貧血、低タンパク症等を生じることがある疾患である、腹部（腹腔内、後腹膜）に病変をもつリンパ管疾患のリンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症・ゴーハム病、そして乳び腹水を研究対象としている。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（田口班・臼井班・秋田班）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ており、その解析結果が待たれた。

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いと考えられ、その提言のためのデータを作成することが重要な課題であった。

本研究の対象疾患は難病として世界各国で研究者が取り組んでいる結果として、最近急速に様々なことが明らかになりつつある。一方、一般に得られる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と考えられ、恒常的に続けている。

また治療においては、新たな有効性が期待される薬の治験が始まり、当研究班で構築し維持しているデータベースをこれに生かすことを模索している。

先にも示したが、本研究の対象疾患であるリンパ管腫（リンパ管奇形）は先に顔面・頸部の巨大病変のみが独立した疾患として難病指定されているが、腹部やその他体表・軟部病変など全身に難治性病変として発生し、治療にまた日常生活に難渋している患者さんがいる。厚労科研臼井班では胸部・縦隔、秋田班では体表・軟部を対象としてそれぞれ研究を勧めているが、疾患の根本は共通であり、お互い情報交換をしてガイドラインの作成においては大いに協力している。また基礎研究を進めているAMED藤野班とも情報共有し、基礎研究との連携により対象疾患に対する治療戦略の向上を目指している。

B. 研究方法

1) 研究対象の拡大

これまで頸部・胸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」（図1）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症状として発現し、リンパ液の貯留により著明な腹水を生じ、生活への大きな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。



図1, 腸間膜リンパ管拡張症

(リンパ管腫症? リンパ管腫?)

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間に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胸部・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。

- 1 頸部・胸部リンパ管腫における気管切開の適応に関する検討
- 2 乳び胸水に対する外科的治療の現状
- 3 リンパ管腫症・ゴーハム病の実際（範囲は胸部を越えて構わない）
- 4 縦隔内リンパ管腫における治療の必要性

課題は以上の4点とし、それぞれの課題に対する回答を得るべく調査項目が選定されていたが、特にリンパ管腫に関する課題1、4につき調査が先行して準備され、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。

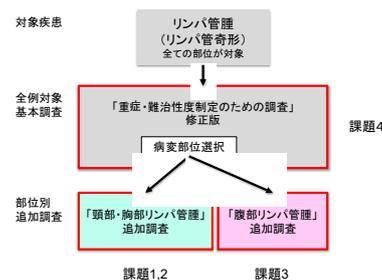
これらについては前研究班より引き続いて検討し、

- 1, 上記各課題に対する回答をまとめて論文文化すること
- 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。

リンパ管腫調査2015の調査項目と対応する課題



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・ゴーハ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。隔年で開催することを予定している。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り、2017年内に治験が開始する見込みであった。この難治性リンパ管異常に対する治療治験においては対照および候補者の選択に、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及び他の厚労科研研究班との連携

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造ることとなる。情報共有を行っていく。

また、当研究班はリンパ管腫（リンパ管奇形）の腹部病変を研究対象としていたが、他の部位を担当する臼井班、秋田班と密接な連携を行っている。2017年にはガイドラインを出版し、その後もガイドライン更新や調査研究において協力していく。

（倫理面への配慮）

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。

C. 研究結果

1) 研究対象の拡大

2017年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) 難病助成対象の拡大・小慢整理

2017年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が（資料A）、採用されなかった。そこで2018年11月に特に腹部病変の難病として矛盾ないと思われる症例の提示、および全国調査の結果を提示し、再度、部位を削除した診断基準での指定を提言した。しかしながら、今回の承認は見送られたことが報告された。理由としては先に難病指定された巨大リンパ管奇形（顔面・頸部）は独立した疾患ということであったため、とのことで疾患定義に関わるのが問題であった。すなわち対象範囲をただ拡大するということはできないということであった。従っ

て、今後は独立した疾患として巨大リンパ管奇形（腹部・後腹膜病変）などの形として提言するよう方向転換することになった。

小児慢性特定疾病については、2018年度に、他のリンパ管疾患の厚労科研研究班である田口班、秋田班とともに修正作業をおこなった。その結果、2018年4月より、リンパ管腫とリンパ管腫症/ゴーム病はいずれも新しい疾患群「脈管奇形」に、別疾患として再分類された。リンパ管腫は特に疾患部位を問わず、治療を要することが認定する疾病の状態の程度とされた。また申請時の調査票が一部修正された（資料B, C）

	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ており、まだ論文発表に至っていないが、2020年5月に行われる日本小児外科学会学術集会での発表、同時論文発表の準備を進めている。

本年度は同時に行われた調査研究において白井班の担当部位（胸部・縦隔リンパ管疾患）における4つの臨床課題のうち1つ（気切条件の検討）について、論文が公開された（資料D）。既に発行された縦隔論文（資料E）に加えて二つの課題につきまとめたこととなる。

4) 難治性度基準のValidation（リンパ管腫）

前研究班にて作成した難治性度・重症度基準についてのvalidationの段階である。旧三村班データベースを用いてのvalidation作業に加えて、新たに上海第九人民病院における

validationを進めることが決定した。2019年度中の論文化は達成されない見込みである。

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。別の研究でリンパ管疾患病理ライブラリーと画像ライブラリーを作成中であり、総合的な症例データベースとして、認証の上アクセス許可を与えてリンパ管疾患情報ステーション内でオープン化するシステム構築中である。

研究期間内には達成されず、次の研究班の課題として残された。

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>。その後、本年度も改訂を行っているが、現在ホームページアクセス数は40万件を超え、「リンパ管腫」「リンパ管」等のkeywordによるgoogle検索で常に上位に上がるwebページとして広く一般に利用されている（資料F）。

新リンパ管疾患情報ステーションhome



また第3回小児リンパ管疾患シンポジウムが2018年9月23日（日）に国立成育医療研究センター講堂にて開催された。今回は、新たな試みとして、以前の2回のシンポジウム参加者へのアンケート結果で希望の多かった症例検討会を前日（9/22）夕方に開催し、専門医師による難治症例の検討が行われた。また、現在作成が進められている乳幼児肝血管腫診療ガイドラインにつき解説がおこなわれた（黒田・木下）。また遠方にて来場できなかった参加希望者や講演内容をもう一度確認したいという参加者のために、講演のWeb配信を後日に行った（資料G）。

7) シロリムス治験への協力

前述のシロリムス治験（AMED小関班）は2017年10月に開始となり、2018年7月に予定数の患者エントリーが終了し、2019年秋に観察期間が終了し、データ固定がなされ、解析開始となった。2019年度内に解析結果が出る予定である。

引き続き国内で新開発のシロリムス顆粒剤の治験が開始された（2019年12月）。両方の治験が終了してから、保険収載への動きが始まるため、まだ3年程度かかると予想される。

8) AMEDエビデンス創出研究（藤野班）との連携

2018年度にAMED研究において国際協力データベースの構築が検討されたが、欧州の最大研究グループとの協議では共通データベースの構築は困難であることが明らかになった。2019年度は上海にある中国の最大脈管奇形診療チームである上海第九人民医院と情報交換を行ったが、やはりデータベースの構築などは困難と判明した。その他の診療領域などでは協力していくことが話し合われた。

2017年に旧臼井班も協力して作成された「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」については英文化が厚労科研秋田班の元で完成し、J Dermatology, Pediatrics Internationalの2誌にacceptされた（2019年11月）（資料H）。現在掲載準備中である。田口班では4つのCQを担当した。

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」につき投稿準備中である。

D. 考察

当分担研究班は平成25年度以前のリンパ管腫、リンパ管腫症の実態調査研究を継承して結成された。8つの大きな研究を柱として、小児で腹部・消化管に大きな症状・障害を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、2020年度になってからの学会・論文発表となる。期間内終了を達成出来なかった、少し遅れてしっかりとしたガイドラインに資するような成果となるであろう。

一方、一般への情報発信の一環として、HP「リンパ管疾患情報ステーション」を拡充し、また「第3回小児リンパ管疾患シンポジウム」を開催し情報発信をおこなった。いずれも患者・家族への情報提供と交流ということにおいて非常に有意義であることが医療者・患者双方において確かめられている。

今後も当初からの予定課題を達成していく

ことに加えて、さらに症例登録データの詳細な解析から診療指針の細かい提案ができると考えられるため進めていきたい。また国に難病としての提言を進めていきたい。引き続きこの研究は学問的・社会的に大きく貢献できると見込まれる。

E. 結論

小児で呼吸障害を生じうる頸部・胸部リンパ管疾患（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が進められている。先行する研究を引き継いで進められ、3年間の研究期間に少し遅れて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

2017年度

- 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) Nozawa A, Ozeki M, Hori T, Kawamoto N, Hirayama M, Azuma E, Fukao T. A Heterozygous CFHR3-CFHR1 Gene Deletion in a Pediatric Patient With Transplant-associated Thrombotic Microangiopathy Who was Treated With Eculizumab. J Pediatr Hematol Oncol (2017) In press
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Matsuzawa-Kinomura Y, Ozeki M, Otsuka H, Orii K, Fukao T. Neonatal

- dysphonia caused by subglottic infantile hemangioma. *Pediatr Int* (2017) 59(8): 935-936.
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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]
- 13) 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
- 14) 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):1365-1372
- 2018年度
- 1) 藤野 明浩：【新薬が変える子ども医療-薬物の使い分けと作用機序】 新しく開発された薬 血液疾患・腫瘍性疾患 リンパ管腫症、Gorham病、難治性血管奇形 シロリムス. 小児内科 2018 ; 50(10) : 1500-1503
- 2) 藤野 明浩：【小児救急最新の知識-小児外科と小児救急】 急速に進行する上気道閉塞. 小児外科 2018 ; 50(7) : 749-753
- 3) 小川 雄大, 藤野 明浩, 沓掛 真衣, 後藤 倫子, 朝長 高太郎, 大野 通暢, 田原 和典, 渡邊 稔彦, 菱木 知郎, 宮寄 治, 野坂 俊介, 金森 豊： 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. 日本小児外科学会雑誌 2018; 54(3) : 700-700
- 4) 佐々木 優花, 上原 陽治, 岩崎 由佳, 長澤 純子, 生田 泰久, 甘利 昭一郎, 和田 友香, 丸山 秀彦, 塚本 桂子, 諫山 哲哉, 伊藤 裕司, 小川 雄大, 藤野 明浩： 多発奇形、リンパ管腫症を合併した9番染色体長腕遠位部部分モノソミーの1例. 日本小児科学会雑誌 2018 ; 122(2) : 455-455
- 5) 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 2018 ; 50(2) : 222-225
- 6) 後藤 倫子, 藤野 明浩, 沓掛 真衣, 小川 雄大, 朝長 高太郎, 大野 通暢, 渡邊 稔彦, 田原 和典, 菱木 知郎, 金森 豊：

- リンパ管疾患における越婢加朮湯の使用状況と効果の検討. 日本小児外科学会雑誌 2018 ; 54(1) : 195-195
- 7) 野坂俊介 : 【特集 小児救急最新の知識-小児外科と小児救急】小児外科救急に役立つIVRの適応と現状. 2018 小児外科 ; 50 (7) : 685-690
- 8) 野坂 俊介 : 【救急放射線診断へのアプローチ】 腹部/急性腹症 診断の進め方 腸重積症. 2018 臨床画像 ; 34巻10月増刊 : 170-171
- 9) 野坂俊介 : 【押さえておきたい臨床・画像分類】腹部・骨盤 先天性門脈体循環短絡症. 2018 画像診断 ; 38巻11月増刊 : 170-173
- 10) 野坂俊介 : 【押さえておきたい臨床・画像分類】腹部・骨盤 胆道閉鎖症. 2018 画像診断 ; 38巻11月増刊 : 182-185
- 11) Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N. Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan. SurgToday. 2018;48(7):716-725. doi:10.1007/s00595-018-1640-0
- 12) Muto M, Matsufuji H, Taguchi T, Tomomasa T, Nio M, Tamai H, Tamura M, Sago H, Toki A, Nosaka S, Kuroda T, Yoshida M, Nakajima A, Kobayashi H, Sou H, Masumoto K, Watanabe Y, Kanamori Y, Hamada Y, Yamataka A, Shimojima N, Kubota A, Ushijima K, Haruma K, Fukudo S, Araki Y, Kudo T, Obata S, Sumita W, Watanabe T, Fukahori S, Fujii Y, Yamada Y, Jimbo K, Kawai F, Fukuoka T, Onuma S, Morizane T, Ieiri S, Esumi G, Jimbo T, Yamasaki T : Japanese clinical practice guidelines for allied disorders of Hirschsprung's disease, 2017. Pediatr Int 2018, 60(5): 400-410
- 13) Shoji K, Kawai T, Onodera M, Tsutsumi Y, Nosaka S, Miyairi I. Multiple osteolytic lesions on the skull of a girl with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. Pediatr Int. 2018, 60(11): 1043-1044
- 14) Sakamoto S, Sasaki K, Kitajima T, Hirata Y, Narumoto S, Kazemi K, Fukuda A, Miyazaki O, Nosaka S, Kasahara M. A novel technique for collateral interruption to maximize portal venous flow in pediatric liver transplantation. Liver Transpl. 2018, 24(7): 969-973
- 15) Miyazaki O, Miyasaka M, Okamoto R, Tsutsumi Y, Nosaka S. Osteomyelitis of a sacral neurocentral synchondrosis: a case report of another metaphyseal equivalent. Skeletal Radiol. 2018 Dec 5. doi: 10.1007/s00256-018-3122-2. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30519964.
- 16) Kuwahara K, Hikosaka M, Kaneko T, Takamatsu A, Nakajima Y, Ogawa R, Miyazaki O, Nosaka S. Analysis of Cranial Morphology of Healthy Infants Using Homologous Modeling. J Craniofac Surg. 2018 Nov 12. doi: 10.1097/SCS.0000000000004893. [Epub ahead of print] PubMed PMID:

- 30439731.
- 17) Uchida H, Sakamoto S, Sasaki K, Takeda M, Hirata Y, Fukuda A, Hishiki T, Irie R, Nakazawa A, Miyazaki O, Nosaka S, Kasahara M. Surgical treatment strategy for advanced hepatoblastoma: Resection versus transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Dec; 65(12):e27383. doi: 10.1002/pbc.27383. Epub 2018 Aug 7. PubMed PMID: 30084209.
 - 18) Souzaki R, Kawakubo N, Miyoshi K, Obata S, Kinoshita Y, Takemoto J, Kohashi K, Oda Y, Taguchi T.
 - 19) The Utility of Muscle-Sparing Axillar Skin Crease Incision with Thoracoscopic Surgery in Children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 28(11):1378-1382, 2018
 - 20) Kawakubo N, Harada Y, Ishii M, Souzaki R, Kinoshita Y, Tajiri T, Taguchi T, Yonemitsu Y. Natural antibody against neuroblastoma of TH-MYCN transgenic mice does not correlate with spontaneous regression. *Biochem Biophys Res Commun*. 503(3):1666-1673, 2018
 - 21) Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N. Indication for tracheostomy in children with head and neck lymphatic malformation - analysis of nationwide survey in Japan. *Surg Today*. In press
- 2019年度
- 1) 藤野 明浩 : 別冊日本臨牀 領域別症候群 シリーズ No.7 循環器症候群 (第3版) III-その他の循環器疾患を含めて- XI 心臓腫瘍 心嚢リンパ管腫 (嚢胞性リンパ管奇形) . 日本臨牀社 2019 ; 30 : 552-554
 - 2) 江口 麻優子, 野坂 俊介, 植松 悟子, 藤野 明浩, 金森 豊, 岡本 礼子, 窪田 満, 石黒 精: Cornelia de Lange症候群に併発した盲腸捻転:臨床および画像の検討. 日本小児放射線学会雑誌2019; 35(2): 107-115
 - 3) 藤野 明浩 : 頸部リンパ管腫 (嚢胞性リンパ管奇形) . 小児外科2019; 51(1): 80-85
 - 4) Ozeki M, Asada R, Saito AM, Hashimoto H, Fujimura T, Kuroda T, Ueno S, Watanabe S, Nosaka S, Miyasaka M, Umezawa A, Matsuoka K, Maekawa T, Yamada Y, Fujino A, Hirakawa S, Furukawa T, Tajiri T, Kinoshita Y, Souzaki R, Fukao T. : Efficacy and safety of sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies: A study protocol for an open-label, single-arm, multicenter, prospective study (SILA). *Regen Ther*. 2019. Jun; 84-91. doi: 10.1016/j.reth.2018.12.001. eCollection
 - 5) Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N. : Indication for tracheostomy in children with head and neck lymphatic malformation - analysis of nationwide survey in Japan. *Surg Today*. 2019. Feb; 410-419. doi: 10.1007/s00595-018-Goto K, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Fukao T. A

- retrospective study of 2 and 3 mg/kg/day propranolol for infantile hemangioma. *Pediatric Int.* in press
- 6) Hori Y, Ozeki M, Matsuoka K, Hirose K, Matsui K, Kohara M, Toyosawa S, Fukao T, Morii E. Immunohistochemical Analysis of mTOR Pathway Expression in Lymphatic malformation and Related diseases. *Pathol Int.* in press
- 7) Tanahashi Y, Ozeki M, Kawada H, Goshima S, Fukao T, Matsuo M. Direct-Puncture Lymphatic Embolization in the Prone Position for Chylothorax Caused by Lymphatic Anomaly. *J Vascul Inter Radiol*, in press.
- 8) Ozeki M, Fukao T. Reply to: Comment on: Potential biomarkers of kaposiform lymphangiomatosis. *Pediatr Blood Cancer.* (2020) Jan 13:e28156.
- 9) Yokoyama M, Ozeki M, Nozawa A, Usui N, Fukao T. Low-dose sirolimus for a patient with blue rubber bleb nevus syndrome. *Pediatr Int.* 2019.Dec 27.
- 10) Nozawa A, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Ohe N, Miyazaki T, Fukao T. Pro-inflammatory cytokine secretion in a patient with recurrent neuroblastoma related to the onset of malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019.Oct 22.
- 11) Nozawa A, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Kawamoto N, Ohnishi H, Fumino S, Furukawa T, Tajiri T, Maekawa T, Fujino A, Souzaki R, Fukao T. Immunological effects of sirolimus in patients with vascular anomalies. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2019.Nov 14.
- 12) Ozeki M, Aoki Y, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Hori Y, Matsuoka K, Niihori T, Funayama R, Shirota M, Nakayama K, Fukao T. Detection of NRAS mutation in cell-free DNA biological fluids from patients with kaposiform lymphangiomatosis. *Orphanet J Rare Dis.* (2019) 11, 215.
- 13) Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N. Indication of tracheostomy for head and neck lymphatic malformation in children - analysis of nationwide survey in Japan. *Surg Today.* (2019) 49; 410-419.
- 14) Nozawa A, Ozeki M, Matsuoka M, Nakama M, Yasue S, Endo S, Kawamoto N, Ohnishi H, Fukao T. Perampanel Inhibits Neuroblastoma Cell Proliferation Through Downregulating Akt and ERK Pathways. *Anticancer Res.* (2019) 39, 3595-3599.
- 15) Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Asada R, Hashimoto H, Fukao T. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. *Orphanet J Rare Dis.* (2019) 14, 41.
- 16) Ozeki M, Fukao T: Generalized lymphatic anomaly and Gorham-Stout disease: overview and recent insights. *Advance Wound Care.* (2019) 8, 230-245.
- 17) Nozawa A, Ozeki M, Hori T, Kato H,

Ohe N, Fukao T. Fatal progression of Gorham-Stout disease with skull base osteomyelitis and lateral medullary syndrome. Internal Med. (2019) 58, 1929-1933.

2. 学会発表

2017年度

- 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, 横浜, 2017. 7. 16
- 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, 静岡, 2017. 11. 4
- 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, 宮城, 2017. 5. 11
- 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, 吉丸耕一朗, 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. 福岡, 2017. 6
- 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

- 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, 横浜. 2017. 4
- 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, 福島, 2017. 7
- 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

2018年度

- 1) 小関 道夫, 野澤 明史, 安江 志保, 堀友博, 浅田 隆太, 橋本 大哉, 藤野 明浩. 難治性リンパ管疾患に対するシロリ

- ムス療法の有用性. 第121回日本小児科学会学術集会 (2018. 4. 21福岡)
- 2) 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, 小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査および診療ガイドライン作成に関する研究班(臼井班) . 気道に接するリンパ管腫(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2015の結果から(第2報). 第55回日本小児外科学会学術集会 (2018. 5. 30 新潟)
 - 3) 小川 雄大, 藤野 明浩, 杓掛 真衣, 後藤 倫子, 朝長 高太郎, 大野 通暢, 田原 和典, 渡邊 稔彦, 菱木 知郎, 宮寄 治, 野坂 俊介, 金森 豊. 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. 第55回日本小児外科学会学術集会 (2018. 5. 30 新潟)
 - 4) 藤野 明浩, 小関 道夫. リンパ管腫症・ゴーハム病について. 第117回日本皮膚科学会 (2018. 6. 2広島)
 - 5) 藤野明浩. 「画像検査で正診に至らなかった急性発症の小児腹腔鏡内リンパ管腫3例の検討. 第32回日本小児救急医学会学術集会 (2018. 6. 3筑波)
 - 6) 藤野明浩. 「リンパ管腫(リンパ管奇形)克服を目指した当院での取り組み. 第42回日本リンパ学会総会 (2018. 6. 22 弘前)
 - 7) 藤野明浩. 「嚢胞性リンパ管奇形の診断と治療」第10回血管腫血管奇形講習会 (2018. 7. 20 大阪)
 - 8) 後藤 倫子, 藤野 明浩, 杓掛 真衣, 小川 雄大, 朝長 高太郎, 大野 通暢, 渡邊 稔彦, 田原 和典, 菱木 知郎, 金森 豊. リンパ管疾患における越婢加朮湯の使用状況と効果の検討. 第22回日本小児外科漢方研究会(2018. 10. 26 川崎)
- 2019年度
- 1) 藤野 明浩, 小関 道夫, 松岡 健太郎, 野坂 俊介: リンパ管腫症およびゴーハム病の臨床, 病理, 画像診断. 第38回日本画像医学会, 東京, 2019. 3. 8
 - 2) 藤野 明浩: 小児期に発生する脈管異常症の臨床. 第108回日本病理学会学術集会コンパニオンミーティング, 東京, 2019. 5. 9
 - 3) 出家 亨一, 藤野 明浩, 小関 道夫, 木下 義晶, 黒田 達夫, 上野 滋: ホームページが患者家族と医療者をつなぐ リンパ管疾患情報ステーションの取り組み. 第56回日本小児外科学会学術集会, 久留米, 2019. 5. 26
 - 4) 藤野 明浩, 田原 和典, 山田 洋平, 森禎三郎, 杓掛 真衣, 藤田 拓郎, 三宅 和恵, 工藤 裕実, 金森 豊, 菱木 知郎, 金子 剛, 吉田 和恵, 守本 倫子, 関 敦仁, 伊藤 裕司, 佐合 治彦, 野坂 俊介, 義岡 孝子: リンパ管・血管疾患に対する当院の診療チームと治療戦略. 第117回東京小児外科研究会, 東京, 2019. 6. 4
 - 5) 藤野 明浩: リンパ管疾患: 診察と研究の現状. 2019年度第7回玉川医師会学術集会講演会, 東京, 2019. 7. 17
 - 6) 藤野 明浩. : 新生児の腫瘍・脈管奇形の治療戦略 リンパ管腫・リンパ管奇形の(診断と)治療 総論. 第55回日本周産期・新生児医学会学術集会, 松本, 2019. 7. 14
 - 7) 藤野 明浩, 杓掛 真衣, 朝長 高太郎, 山田 洋平, 田原 和典, 金森 豊, 菱木 知郎: 当院における新生児肝血管腫の検討.

- 第55回日本周産期・新生児医学会学術集会, 松本, 2019. 7. 13
- 8) 藤野 明浩: 嚢胞性リンパ管奇形に対する硬化療法. 第11回日本血管腫血管奇形講習会, 津, 2019. 7. 12
- 9) 藤野 明浩, 工藤 裕実, 三宅 和恵, 藤田 拓郎, 沓掛 真衣, 森 禎三郎, 山田 洋平, 田原 和典, 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・体幹皮下病変に対する減量手術の検討—続報2—. 第30回日本小児外科QOL研究会, 伊勢市, 2019. 11. 9
- 10) 木下義晶: 漢方薬による脈管奇形治療, 第62回日本形成外科学会総会・学術集会 (特別企画), 札幌, 2019. 6. 16
- 11) 木下義晶: 思い出に残るリンパ管奇形症例～自験例25年より～. 第16回日本血管腫血管奇形学会学術集会 (シンポジウム), 三重, 2019. 7. 12
- 12) 木下義晶: 新生児の固形腫瘍に対する治療戦略. 第55回日本周産期・新生児医学会 (シンポジウム), 2019/7/13-15, 松本
- 13) 木下義晶: 脈管奇形治療における漢方薬の役割. 新潟漢方医学研究会, 新潟. 2019. 9. 12
- 14) 木下義晶: リンパ管奇形に対する漢方治療に関する検討. 日本小児外科漢方研究会, 2019. 10. 17
- 15) 小関 道夫: 小児リンパ管腫症およびゴーハム病の臨床、病理、画像診断 リンパ管腫症・ゴーハム病の疾患概念・治療法. 第38回日本画像医学会学術集会, 東京, 2019. 3. 8
- 16) 小関 道夫: mTOR阻害薬による難治性リンパ管奇形の治療. 第62回日本形成外科学会総会, 札幌, 2019. 5. 17
- 17) 小関 道夫: 難治性脈管異常に対するシロリムス療法. 第118回日本皮膚科学会総会, 名古屋, 2019. 6. 7
- 18) 小関 道夫: リンパ管奇形・リンパ管腫症の診断と治療. 第11回血管腫血管奇形講習会, 津, 2019. 7. 13
- 19) 小関 道夫: 難治性胸水を伴ったリンパ管腫症に対する治療の経験. 第16回日本血管腫血管奇形学術集会, 津, 2019. 7. 13
- 20) 小関 道夫: 難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する最新の薬物療法. 第55回日本周産期・新生児医学会学術集会, 松本, 2019. 7. 14
- 21) 小関 道夫: 難治性脈管異常に対するシロリムス療法 医師主導治験を通じて. 第40回日本臨床薬理学会学術総会, 東京, 2019. 12. 5
- 22) 小関 道夫, 野澤明史, 安江志保, 遠渡沙緒理, 青木洋子, 深尾敏幸: Kaposiform lymphangiomatosisにおけるNRAS遺伝子変異解析. 第16回日本血管腫血管奇形学術集会, 津, 2019. 7. 13
- 23) 小関 道夫: 希少難治性脈管異常 (脈管系腫瘍・脈管奇形) 疾患レジストリについて, 市民公開講座 (厚生労働省血管腫・血管奇形研究班). 東京, 2019. 10. 6
- その他
HP: リンパ管疾患情報ステーション
<http://lymphangioma.net>
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)

○ 概要

<余白>

やや狭い

上下:25.4mm 左右:19.05mm

<フォントについて>

タイトル:MSP ゴシック 14pt

本文:MSP ゴシック 10.5pt

1. 概要

巨大リンパ管奇形は先天性に発症する巨大腫瘍性のリンパ管形成異常である。リンパ管奇形(リンパ管腫)は大小のリンパ嚢胞を中心に構成される腫瘍性病変で、多くの場合病変の範囲拡大や離れた部位の新たな出現はない。血管病変を同時に有することもあり、診断・治療に注意を要する。生物学的には良性であるが、特に病変が大きく広範囲に広がるものは難治性で、機能面のみならず整容面からも患者のQOLは著しく制限される。全身どこにでも発生しうるが、特に頭頸部に多く、縦隔、腋窩、腹腔・後腹膜内、四肢、**体幹**に発生する。病変内のリンパ嚢胞の大きさや発生部位により主に外科的切除と硬化療法が選択されるが、完治はほぼ不可能で、出生直後から生涯にわたる長期療養を必要とする。

2. 原因

胎生期のリンパ管形成異常により生じた病変と考えられている。発生原因は明らかでない。

3. 症状

ほとんどの場合症状は出生時から出現する。頸部・舌・口腔病変で中下咽頭部での上気道狭窄、縦隔病変で気管の狭窄による呼吸困難の症状を呈し、多くにおいて気管切開を要する。舌・口腔・鼻腔・顔面病変では摂食・嚥下困難、上下顎骨肥大、骨格性閉口不全、閉塞性睡眠時無呼吸、構音機能障害を来す。眼窩・眼瞼病変では開瞼・閉瞼不全、眼球突出・眼位異常、視力低下を呈し、眼窩内出血・感染などにより失明に至ることもある。耳部病変では外耳道閉塞、中耳炎、内耳形成不全などにより聴力障害・平衡感覚障害などを来す。皮膚や粘膜にリンパ管病変が及ぶ場合は集簇性丘疹がカエルの卵状を呈し(いわゆる限局性リンパ管腫)、リンパ瘻・出血・感染を繰り返す。顔面巨大病変では腫瘍形成・変色・変形により高度の醜状を呈し、社会生活への適応を生涯にわたり制限される。腹部病変では、内出血・感染などに加えて、消化管閉塞症状、慢性腹痛、摂食・嚥下困難、貧血、乳び腹水、低タンパク、浮腫など、他部位の病変とは異なる症状も呈する。どの部位の病変においても、経過中に内部に感染や出血を起こし、急性の腫脹・炎症を繰り返す。

4. 治療法

呼吸困難、摂食障害、感染などの各症状に対しては状態に応じて対症的に治療する。リンパ管奇形(リンパ管腫)自体の治療の柱は外科的切除と硬化療法であり、多くの場合この組み合わせで行われる。硬化療法にはOK-432、ブレオマイシン、アルコール、高濃度糖水、フィブリン糊等が用いられる。一般的にリンパ嚢胞の小さいものは硬化療法が効きにくい。抗癌剤、インターフェロン療法、ステロイド療法などの報告があり、プロプラノロール、mTOR阻害剤、サリドマイド等が国外を中心として治療薬として検討されているが効果は証明されていない。巨大リンパ管奇形は、現時点でいずれの治療法を用いても完治は困難である。

5. 予後

巨大病変で広範囲かつ浸潤性の分布を示す場合、原疾患のみで死に至ることは稀であるが、治療には抵抗性で、部位毎に異なる持続的機能的障害(呼吸障害、摂食・嚥下障害、視力障害、聴覚障害、消化管通過障害、腹満、四肢の運動障害など)のみならず、内出血、**持続潰瘍、感染などを呈し**、整容面(高度醜状)からも大きな

障害を生じ、出生直後から生涯にわたり療養を要する。巨大病変では、有効な治療法がないため、症状は生涯にわたって継続する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 ~~600~~800 人
2. 発病の機構
不明(遺伝性はなく、リンパ管の発生異常と考えられている。)
3. 効果的な治療法
未確立
4. 長期の療養
必要(療養の多くの場合出生直後から長期に渡る。)
5. 診断基準
あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)
6. 重症度分類
 - ①～④のいずれかを満たすものを対象とする。
 - ① modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸の評価スケールを用いて、いずれかが3以上。
 - ② 聴覚障害: 高度難聴以上。
 - ③ 視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が0.3未満。
 - ④ 以下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。

○ 情報提供元

平成26-28年度「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」
研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座病院教授 三村秀文

平成21-23年度「日本におけるリンパ管腫患者(特に重症患者の長期経過)の実態調査及び治療指針の作成に関する研究」研究代表者、平成24-25年度「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」、平成26年度「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究班」、平成26年度「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査および診療ガイドライン作成に関する研究班」研究分担者 慶應義塾大学小児外科講師 藤野明浩

平成29年度 難治性疾患政策研究事業「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」研究代表者 福岡大学医学部 形成外科学・創傷再生学講座 教授 秋田定伯

平成29年度 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 九州大学大学院医学研究院 小児外科 教授 田口智章

平成29年度 難治性疾患政策研究事業「先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成ならびに診療体制の構築・普及に関する研究」研究代表者 大阪母子医療センター 小児外科 主任部長 臼井規朗

<診断基準>

巨大リンパ管奇形の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にて巨大リンパ管奇形と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

(I)脈管奇形(血管奇形及びリンパ管奇形)診断基準

血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)及び混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患

例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など

2. 明らかな後天性病変

例)一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

(II)細分類

①巨大リンパ管奇形診断基準

生下時から存在し、以下の1、2、3、4の全ての所見を認める。ただし、5の(a)又は(b)又は(c)の補助所見を認めることがある。巨大の定義は患者の手掌大以上の大きさとする。手掌大とは、患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす。

1. 理学的所見

圧迫により変形するが縮小しない腫瘍性病変を認める。

2. 画像所見

超音波検査、CT、MRI等で、病変内に大小様々な1つ以上の嚢胞様成分が集簇性もしくは散在性に存在する腫瘍性病変として認められる。嚢胞内部の血流は認めず、病変が患者の手掌大以上である。

3. 嚢胞内容液所見

リンパ(液)として矛盾がない。

4. 除外事項

奇形腫、静脈奇形(海綿状血管腫)、被角血管腫、他の水疱性・嚢胞性疾患(ガマ腫、正中頸嚢胞)等が否定されること。

単房性巨大嚢胞のみからなるものは対象から除外。

5. 補助所見

(a)理学的所見

・深部にあり外観上明らかでないことがある。

- ・皮膚や粘膜では丘疹・結節となり、集簇シカエルの卵状を呈することがあり、ダーモスコピーにより嚢胞性病変を認める。
- ・経過中病変の膨らみや硬度は増減することがある。
- ・感染や内出血により急激な腫脹や疼痛を来すことがある。
- ・病変内に毛細血管や静脈の異常拡張を認めることがある。

(b)病理学的所見

肉眼的には、水様ないし乳汁様内容液を有し、多嚢胞状又は海綿状断面を呈する病変。組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた大小さまざまな嚢胞状もしくは不規則に拡張したリンパ管組織よりなる。腫瘍性の増殖を示す細胞を認めない。

(c)嚢胞内容液所見

嚢胞内に血液を混じることがある。

特記事項

上記のリンパ管病変が明らかに多発もしくは浸潤拡大傾向を示す場合には、リンパ管腫症・ゴーハム病と診断する。

<重症度分類>

①～④のいずれかを満たすものを対象とする。

①modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale

参考にすべき点

0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

②聴覚障害: 以下の3高度難聴以上

025dBHL 未満(正常)

125dBHL以上40dBHL未満(軽度難聴)

240dBHL以上70dBHL未満(中等度難聴)

370dBHL以上90dBHL未満(高度難聴)

490dBHL以上(重度難聴)

※500、1000、2000Hzの平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断。

③視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が0.3未満。

④下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

出血

1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの。
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、又は、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの。
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの。

感染

1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの。
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの。
5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

小児慢性特定疾病

2015年1月リンパ管腫は「慢性呼吸器疾患の1つ」として
小児慢性特定疾病指定された

2017年7月 難病申請時期にあわせて
疾患分類の見直しの機会あり
7月～10月 事務局と協議
10月 秋田班班会議で協議・承認

	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

2018年4月、分類改訂



対象疾病

→ 診断手引き、医療意見書等のダウンロード

→ 脈管系疾患の疾患一覧に戻る

→ 疾患群別一覧に戻る

脈管系疾患 > 大分類: 脈管奇形

6

リンパ管腫

りんぱかんしゅ
lymphangioma

告示

番号:6
疾病名:リンパ管腫

概念・定義

リンパ管腫は主に小児（多くは先天性）に発生する大小のリンパ嚢胞を主体とした腫瘍性病変であり、生物学的には良性である。全身どこにでも発生しうるが、特に頭頸部や縦隔、腋窩に好発する。多くの症例では硬化療法や外科的切除等による治療が可能であるが、重症例はしばしば治療困難であり、気道閉塞などの機能的な問題や整容的な問題を抱えている。血管病変を同時に有することもある。近年国際的に普及しつつあるISSVA（International Society of Studying Vascular Anomaly, 国際血管奇形研究学会）分類においては脈管の一つとしてリンパ管奇形に含まれている。これを受けて最近ではリンパ管腫を「リンパ管奇形」とが増えている。英語名はlymphangioma、cystic or common lymphatic malformation、cystic hygroma。リンパ管腫を病変の一部を含む、より複雑な症候群がいくつか知られており（Klippel-Trenaunav 症候群な



PAGE TOP



Indications for tracheostomy in children with head and neck lymphatic malformation: analysis of a nationwide survey in Japan

Shigeru Ueno¹ · Akihiro Fujino² · Yasuhide Morikawa³ · Tadashi Iwanaka⁴ · Yoshiaki Kinoshita⁵ · Michio Ozeki⁶ · Shunsuke Nosaka⁷ · Kentaro Matsuoka⁸ · Noriaki Usui⁹

Received: 1 May 2018 / Accepted: 30 November 2018 / Published online: 18 February 2019
 © Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2019

Abstract

Purpose Airway obstruction caused by lymphatic malformation (LM) in the head and neck may require a tracheostomy. We present the results of our analysis of a nationwide survey on the indications for tracheostomy in children with head and neck LM.

Methods We analyzed data in relation to tracheostomy based on a questionnaire about 518 children with head and neck LM without mediastinal involvement.

Results Tracheostomy was performed for 43 of the 518 children. Most (32/43) of these children were younger than 1 year of age and the tracheostomy was almost always performed for airway obstruction (40/43). The lesion was in contact with the airway in 32 (72%) of these children, but in only 58 (12%) of the 473 children who were managed without tracheostomy. When the maximum circumferential area of contact was compared, only 20 (27%) of 74 patients with maximum contact of less than a half-circle required tracheostomy, whereas 11 of 13 with maximum contact of more than a half-circle required tracheostomy ($P = 0.0001$). Six patients without airway contact required tracheostomy because of acute swelling caused by hemorrhage, infection, or both.

Conclusions Children with head and neck LM required tracheostomy to relieve airway obstruction. Tracheostomy should be considered if the lesion is in contact with the airway and surrounds more than a half-circle, and when it causes acute swelling.

Keywords Lymphangioma · Lymphatic malformation · Neck · Tracheostomy · Management

✉ Shigeru Ueno
 ps_uenos@is.icc.u-tokai.ac.jp

¹ Department of Pediatric Surgery, Tokai University School of Medicine, Shimokasuya 143, Isehara, Kanagawa, Japan

² Department of Pediatric Surgery, National Center for Child Health and Development, 2-10-1, Okura Setagaya-ku, Tokyo, Japan

³ Department of Pediatric Surgery, International University of Health and Welfare, Iguchi 537-3, Nasushiobara, Tochigi, Japan

⁴ Department of Pediatric Surgery, The University of Tokyo Faculty of Medicine, Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

⁵ Department of Pediatric Surgery, Niigata University School of Medicine, 757 Ichibancho, Asahimachi-dori, Chuo Ward, Niigata, Japan

⁶ Department of Pediatrics, Gifu University Hospital, 1-1, Yanagido, Gifu, Japan

⁷ Department of Radiology, National Center for Child Health and Development, 2-10-1, Okura Setagaya-ku, Tokyo, Japan

⁸ Department of Pathology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, 2-1-50, Minami-Koshigaya, Koshigaya, Saitama, Japan

⁹ Department of Pediatric Surgery, Osaka Women's and Children's Hospital, 840, Murodocho, Izumi, Osaka, Japan

Introduction

Lymphangioma or lymphatic malformation (LM) is a rare congenital benign disease caused by the hamartomatous development of the lymphatic vessels. It has been classified by The International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) into common (cystic) LM, generalized lymphatic anomaly (GLA), LM in Gorham–Stout disease (GSD) and “others”. LM is further sub-classified into macrocystic, microcystic, and mixed types [1, 2]. The disease appears most commonly in the neck and axilla, sometimes extending into the mediastinum and potentially causing life-threatening symptom(s) from airway obstruction [3–5]. In the Research Project for Intractable Diseases, conducted by the Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan, we attempted to draft clinical guidelines for LMs (common LM, GLA, GSD) affecting the airway and other anatomical sites in children. To propose appropriate management for the LM lesion, which is infrequent but presents in various clinical conditions, a nationwide survey to register pediatric cases of LM was carried out by our project team in 2015.

Airway obstruction caused by head and neck LM sometimes requires tracheostomy to maintain the airway integrity and relieve respiratory distress [4, 6]. To secure an airway in a newborn baby, even ex utero intrapartum treatment (EXIT) may be considered when a large head and neck LM is detected prenatally [7–9]. However, childhood tracheostomy has been shown to impair speech development, even after decannulation [10, 11]. Our project composed clinical questions regarding the consideration of tracheostomy for these children. We analyzed the clinical data accumulated by the survey to elucidate the factors that optimize its consideration for a child with a head and neck LM. Children with mediastinal involvement that could affect the airway were also accumulated and their management, including tracheostomy, was discussed in a twin article published recently [12].

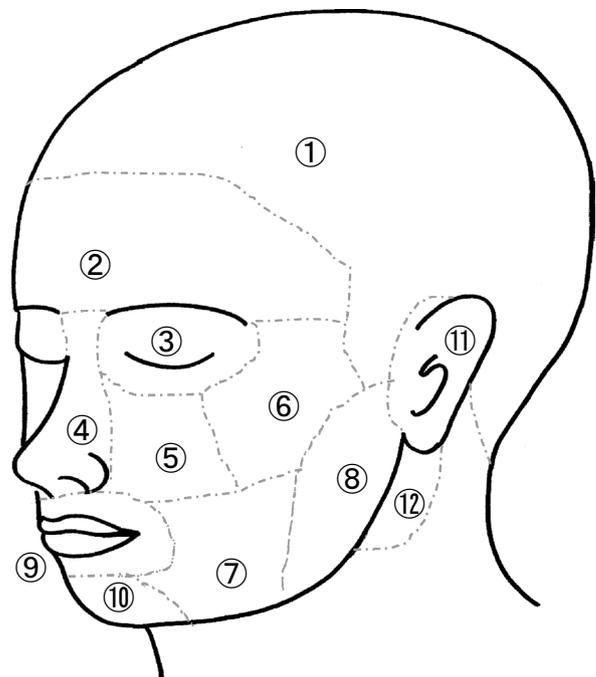
Methods

Questionnaire

The Research Project for Intractable Diseases conducted by the Ministry of Health, Labor and Welfare tried to establish practical guidelines for treating LM affecting the airway. A nationwide survey to register pediatric patients with LM was carried out by our project team in 2015. The survey was an extensive web-based questionnaire with 273 items on clinical features, including gender,

age at onset and diagnosis, perinatal history, symptoms, lesion size and site, radiographic and pathological findings, treatment, complications, clinical course, and outcome. Regarding the lesion site, when LM was located at a site affecting the airway, we asked about the exact anatomical site using figures to define the area (Figs. 1, 2, 3). We also asked about the range and circumference of contact with the airway at four different levels, from the upper pharynx to the intrathoracic trachea, based on radiological images (Fig. 4). Regarding treatment, we asked for extensive details about the tracheostomy indications, including why a tracheostomy was required, the presence or absence of airway obstruction when the tracheostomy was performed, and whether it was temporary with the age of decannulation.

The questionnaire was sent by e-mail to every institute with employed members of the Japanese Society of Pediatric Surgeons. The email requested that respondents access the webpage through the link: <http://www.lymphangioma.net/index.html>, which was designed to register both patient data and data from the treating surgeon. To avoid reporting



- | | |
|-------------------|------------------------|
| ① scalp area | ② frontal area |
| ③ orbit area | ④ nasal area |
| ⑤ suborbital area | ⑥ zygomatic area |
| ⑦ cheek area | ⑧ parotid area |
| ⑨ lip area | ⑩ mental area |
| ⑪ auricular area | ⑫ retromandibular area |

Fig. 1 Definition of anatomical sites in the head

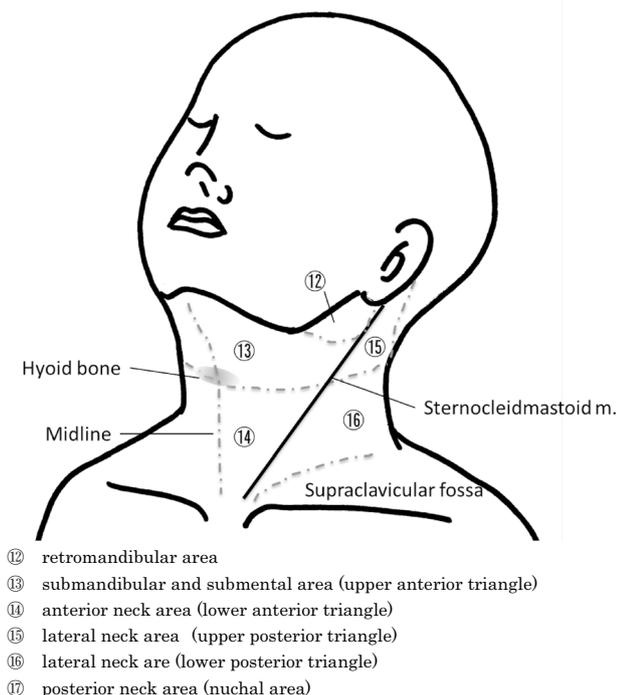


Fig. 2 Definition of anatomical sites in the neck

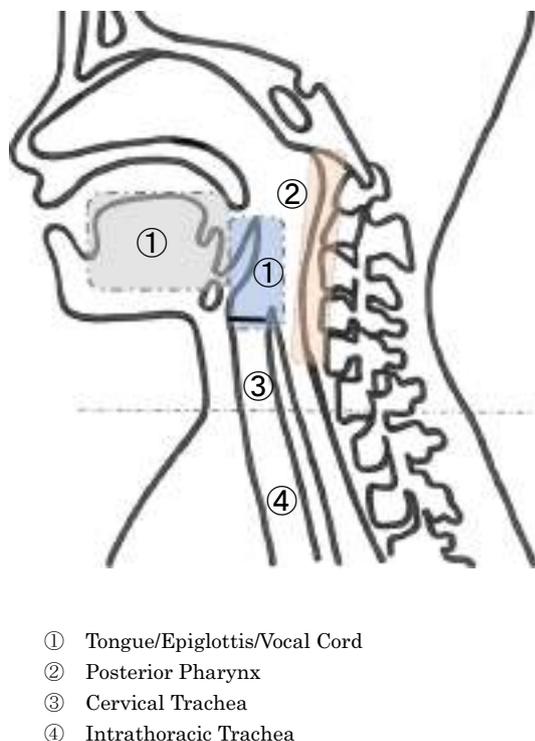
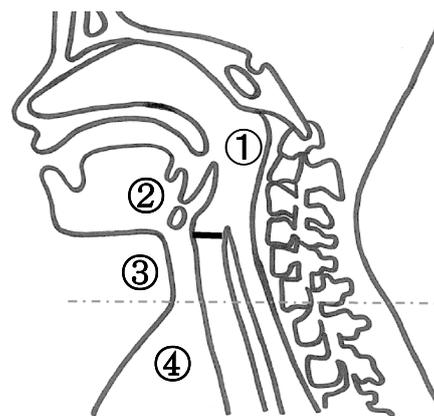


Fig. 3 Definition of anatomical sites in the airway



- ① Upper and middle pharynx (above the epiglottis)
- ② Larynx (above and below the vocal cord)
- ③ Cervical trachea
- ④ Intrathoracic trachea

Fig. 4 Definition of anatomical sites of airway contact

duplicate data, we identified overlapping patients by date of birth, sex, and an endemic number allocated to each patient.

Data analysis and ethical considerations

Statistical analysis was performed with Excel software ystat2002 (Saitama, Japan). Descriptive statistical methods (median and standard deviation) and the Yates chi-square test for two and multi-group comparisons were used for statistical analyses. A value of $P < 0.05$ was considered significant.

The survey involving human participants was conducted in compliance with the ethical standards of the institutional and/or national research guidelines, following the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards. The Institutional Review Board of Keio University School of Medicine (20,120,437) and the ethics committee of the Japanese Society of Pediatric Surgeons approved this survey on October 10, 2015. Formal consent is not required for this type of study.

Results

Patients and general characteristics (Figs. 5, 6)

The web-based questionnaire accumulated data on 1718 children with LM, and 606 children with lesions capable of impacting the airway were registered. Among these, 518, with head and neck LM without mediastinal involvement were extracted and the clinical features of each case were

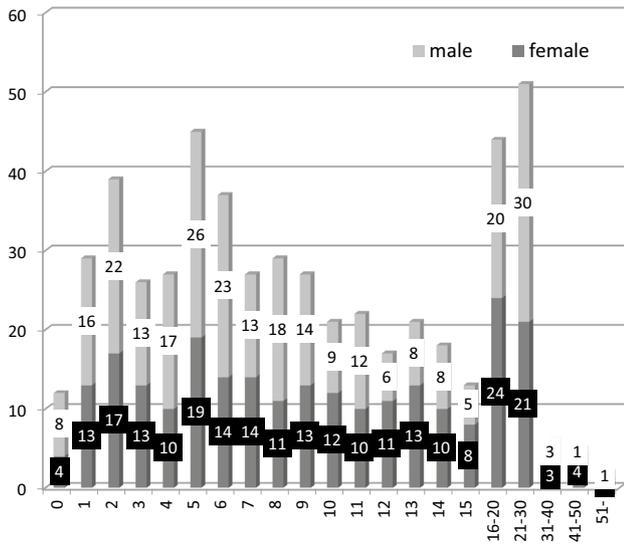


Fig. 5 Gender and age of children at the time of the survey

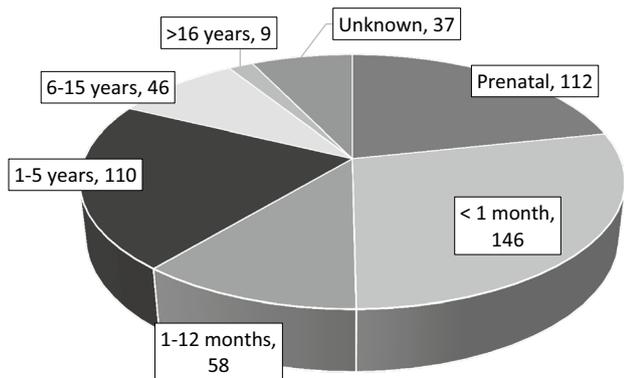


Fig. 6 Age at diagnosis

analyzed for 273 items. Eighty-seven patients with mediastinal involvement were registered, but their clinical features and management, including tracheostomy, were discussed and reported in the twin paper published previously [12]. The male-to-female ratio of children with head and neck LM was 273:245 and the number of patients in each age group, at the time of survey and at the time of diagnosis is shown in Figs. 5 and 6. The lesion was found prenatally in 112 patients (22%) and within the neonatal period in 146 (28%), accounting for 50% of the registered cases, without a significant gender difference (Figs. 5, 6).

Characteristics of head and neck LM (Figs. 7, 8, 9)

The head and neck LMs were located superficially in 482 of the 518 (93%) patients, but some were present in deep sites. The lesion was located either in the oral cavity, pharynx, or larynx in 99 patients (Fig. 7). Many lesions were apparent,

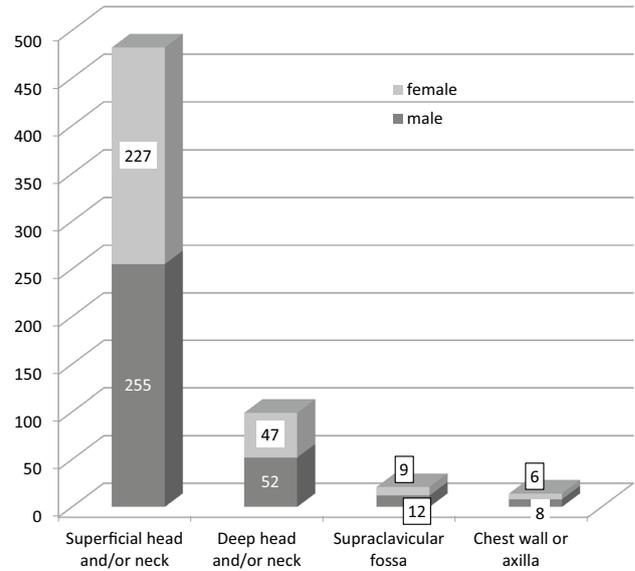


Fig. 7 Sites of the lesion and gender

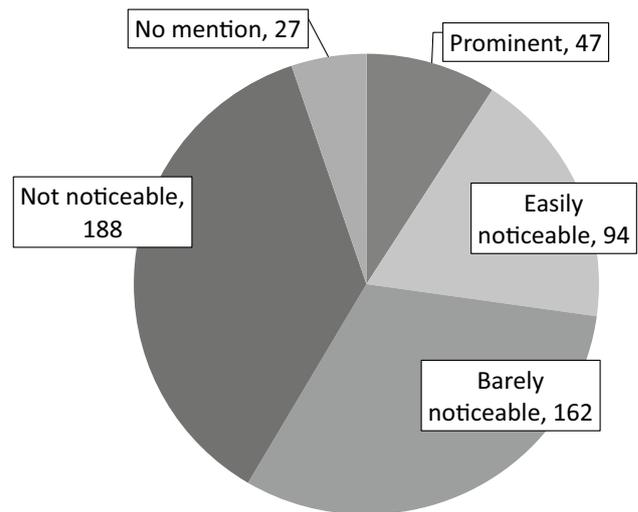


Fig. 8 Disfigurement by the lesion

but 97 and 47, respectively, were registered as “easily noticeable” or “prominent”, accounting for only 27%. The response was “not apparent” or “barely noticeable” for 188 and 162 patients, respectively (Fig. 8) Most lesions were diagnosed as macrocystic LM (cystic lymphangioma) (374/518; 72%), followed by mixed subtype LM (96/518; 19%), and microcystic LM (cavernous lymphangioma) (28/518; 5%). There were only three cases of GLA (Fig. 9).

Airway obstruction (Table 1)

Symptoms of airway obstruction were identified during the clinical course in 73 (14%) of the 518 patients. The survey

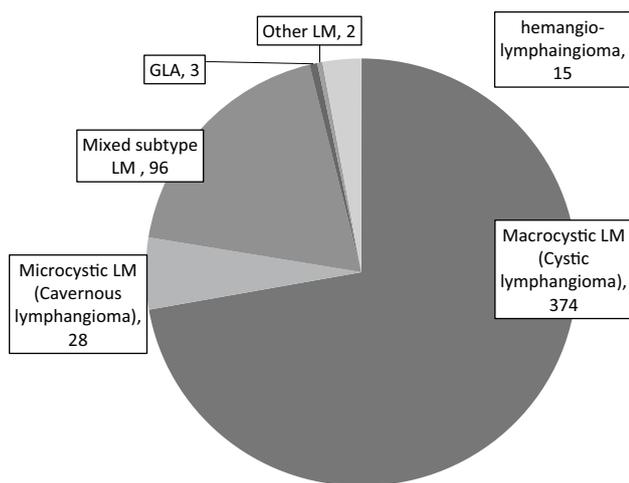


Fig. 9 Classification of the lesion

Table 1 Airway obstruction symptoms during the clinical course

Airway obstruction (+)	Complete obstruction at survey	4 (4*)
	Always stenotic at survey	11 (10*)
	Frequently stenotic at survey	6 (2*)
	Possible at survey	13 (7*)
	No obstruction at survey	39 (17*)
		73 (40*)
Airway obstruction (–)		443 (3*)
Unknown		2
Total		518 (43*)

*No. of patients who had tracheotomy done during the clinical course

reported vague obstruction symptoms in 34 (6.5%) of the 73 patients, including the answer “possible” in 13. The responses included “completely obstructed” for 4 patients, “always stenotic” for 11, and “frequently stenotic” for 6 (Table 1). Thus, 39 patients who had suffered symptoms were reported as having no symptoms at the time of the survey.

Tracheostomy

Age at tracheostomy and decannulation (Figs. 10, 11)

A tracheostomy was performed for 43 (8.3%) of the 518 patients when most (32/43; 74%) were younger than 1 year of age and it was temporary in 17 (40%) (Fig. 10). Decannulation usually took place between 1 and 15 years of age (13/17; 65%) (Fig. 11). When the tracheostomy was performed in patients younger than 1 year of age, decannulation was less likely than when it was performed in older children

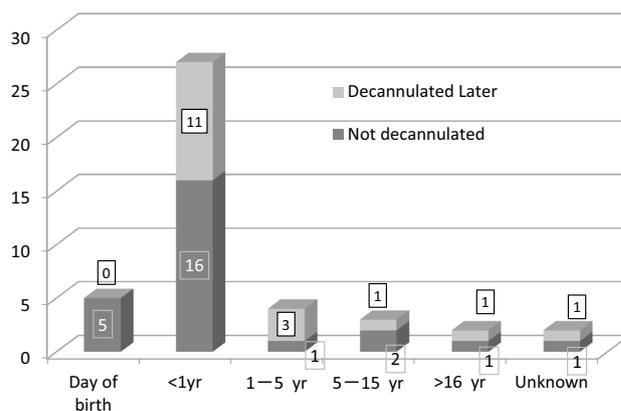


Fig. 10 Age at tracheostomy and decannulation

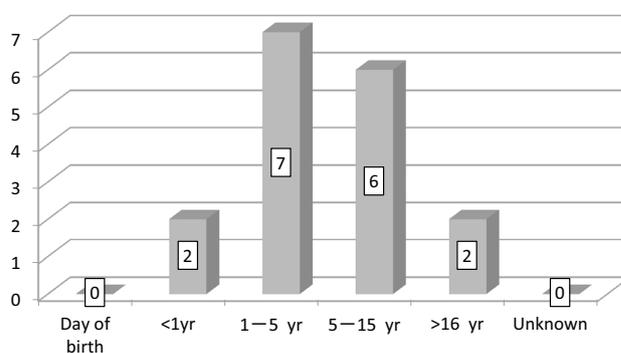


Fig. 11 Age at decannulation

Table 2 Airway obstruction and tracheostomy

	Airway obstruction (+)	Airway obstruction (–)	Unknown	Total
Tracheostomy (+)	40 (93%)*	3	0	43
Tracheostomy (–)	33 (7%)*	440	0	473
Not mentioned	0	0	2	2
Total	73	443	2	518

*Significant difference ($P = 3.41E-54$)

(11/32; 34%) vs. 5/9; 56%), although the difference was not significant ($P = 0.44$) (Fig. 10).

Airway obstruction and tracheostomy (Table 2)

Forty (93%) of the 43 patients required a tracheostomy to relieve airway obstruction, while only 3 underwent a tracheostomy without any obstruction symptoms, which is

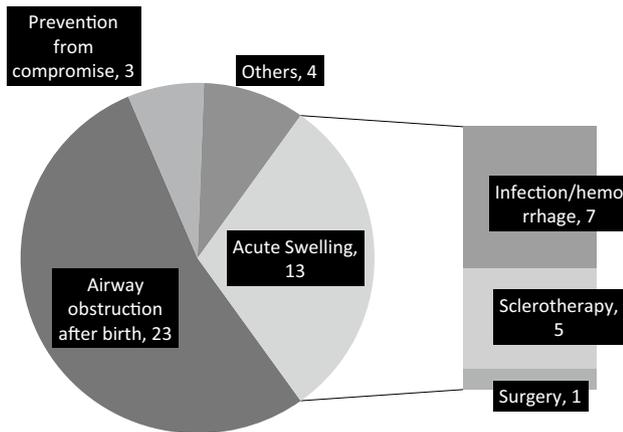


Fig. 12 Direct indications for tracheostomy

Table 3 Direct indications for tracheostomy and decannulation

Reason for tracheostomy	Decannulation (–)	Decannulation (+)	Total
Airway obstruction after birth	17	6	23
Acute swelling	6	7	13
Infection/hemorrhage	2	5	7
Sclerotherapy	3	2	5
Surgery	1	0	1
Prevention from compromise	1	2	3
Others	2	2	4
Total	26	17	43

significant ($P = 3.41E-54$). Notably, 33 of 73 patients who had experienced airway obstruction were managed without tracheostomy (Table 2).

Causes and decannulation (Fig. 12; Table 3)

Direct indications for tracheostomy included airway obstruction symptoms in 23 patients, acute swelling from infection and/or hemorrhage in 7, sclerotherapy in 5 and surgery in 1. In three patients, tracheostomy was performed to prevent respiratory compromise before therapy (Fig. 12). In 17 patients whose tracheostomy was closed, airway obstruction

after birth was the reason for tracheostomy in 6, acute swelling in 7, and as a preventive strategy in 2. There may be some differences between the reasons for temporary and non-temporary tracheostomy, but those were not significant (Table 3).

Tracheostomy and airway contact of the lesion

The questionnaire asked whether the lesion was in contact with the airway at six anatomical levels based on radiological images: the upper pharynx, middle pharynx (above the epiglottis), larynx above the vocal cord, larynx below the vocal cord, cervical trachea and intrathoracic trachea (Fig. 4). It also asked about the degree to which the lesion circumscribed the area of airway it was in contact with: less than a quarter, a quarter to half, half to three-quarters, three-quarters to total, and totally circumferential.

Significance of airway contact (Table 4)

The lesion was in contact with the airway in 32 (74%) of the 43 patients who required tracheostomy, but in only 58 (12%) of the 473 who were treated without tracheostomy. This demonstrates that patients with a lesion in contact with the airway are significantly more likely to need tracheostomy. However, the lesions in six patients who required a tracheostomy were described as “not having airway contact”. The reasons for tracheostomy in these patients were airway obstruction in four, (after birth in two and acute swelling caused by infection in two), as a preventative measure before treatment in one, and for long-term care in one (Table 4).

Anatomical site(s) of contact (Fig. 13)

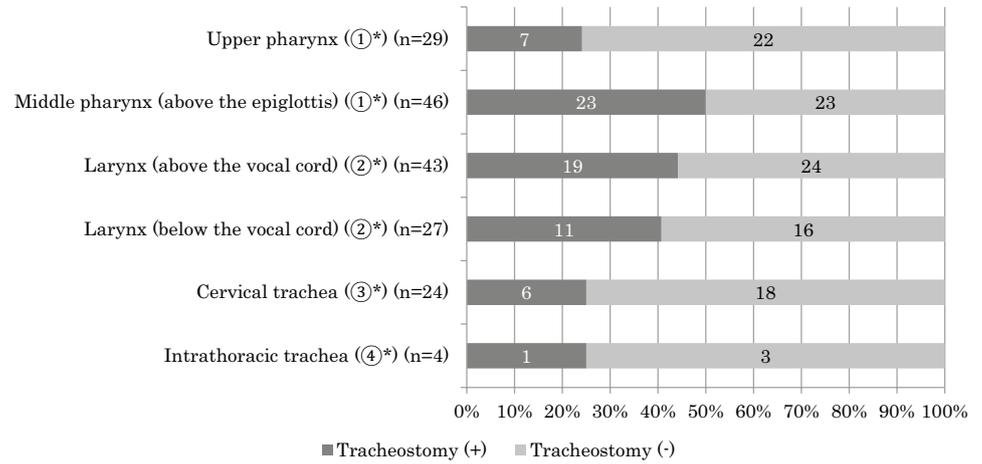
There were 90 patients with a lesion in contact with the airway. The six anatomical levels of contact mentioned above are also summarized in terms of tracheostomy requirement in Fig. 13. The major contact areas were the middle pharynx and larynx above the vocal cord. No specific contact area was significantly associated with the necessity of tracheostomy, although 40% of patients with a lesion in contact with the middle pharynx and larynx underwent tracheostomy (Fig. 13). When comparing the longitudinal extent of the

Table 4 Tracheostomy and airway contact

	Airway contact (+)	Airway contact (–)	Airway contact unknown	Total
Tracheostomy (+)	32 (74%)*	6(14%)	5	43
Tracheostomy (–)	58 (12%)*	398(84%)	17	473
Not mentioned	0	0	2	2
Total	90	404	24	518

*Significant difference ($P = 5.37E-28$)

Fig. 13 Tracheostomy and airway contact



①*—④* indicate the anatomical areas in Fig. 4

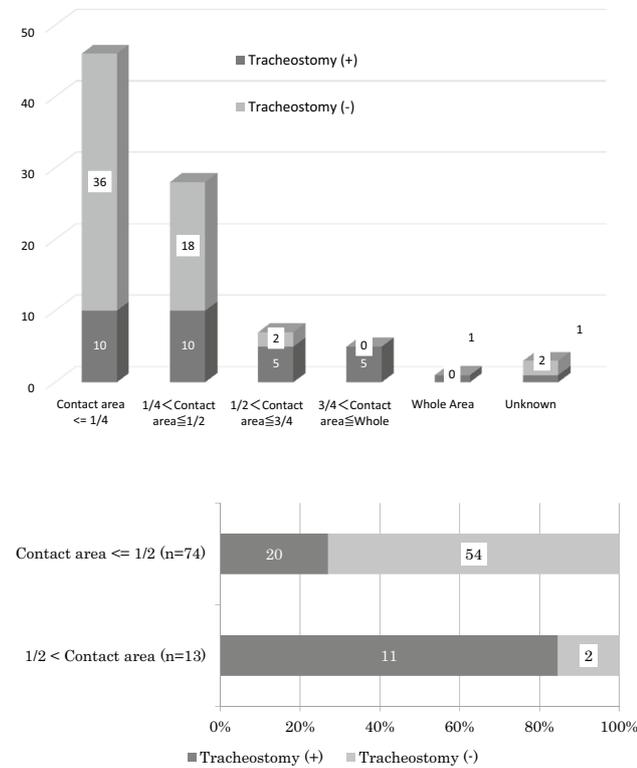
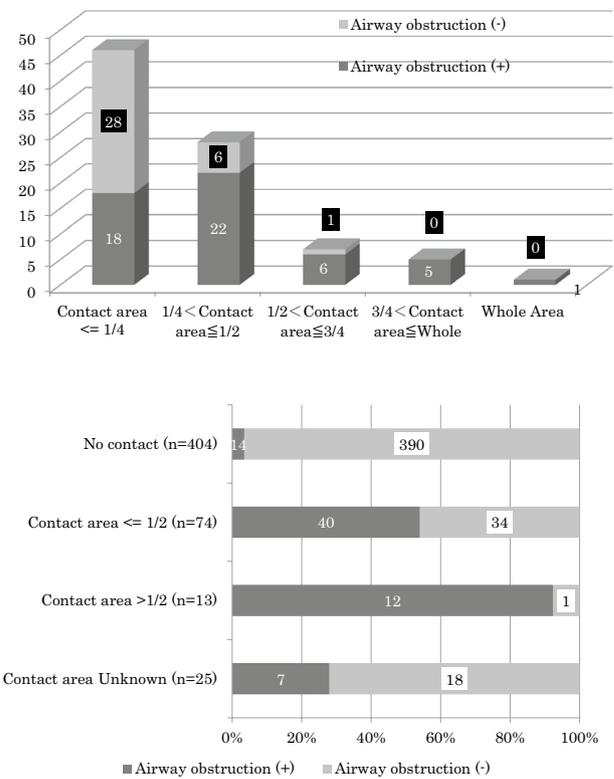


Fig. 14 1, 2 Tracheostomy and range of airway contact

airway contact of the lesion based on the need for tracheostomy, the longer the anatomical level involved, the higher the rate of tracheostomy requirement, although not to a significant degree (data not shown).

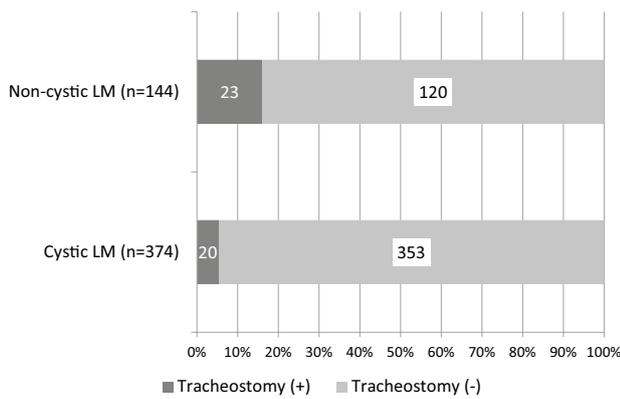


* indicates significant difference (P=0.012)

Fig. 15 1, 2 Airway obstruction and range of airway contact

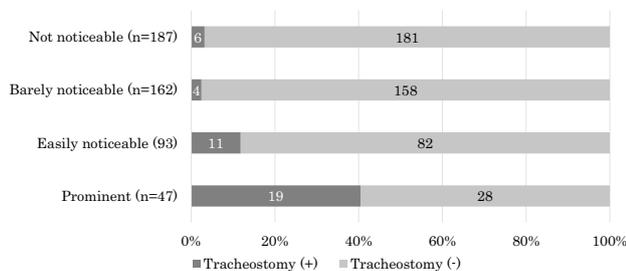
Circumferential area of contact (Figs. 14, 15)

On the other hand, when the circumferential area of contact of the lesion at each anatomical level was compared, a tracheostomy was required significantly more often if the lesion contacted the airway more circumferentially (P=0.0001). In fact, 11 of 13 patients with an LM lesion surrounding



* indicates significant difference ($P=8.01E-05$)
LM, lymphatic malformation

Fig. 16 Tracheostomy and lymphatic malformation pathology



* indicates significant difference ($P=9.85E-05$)

Fig. 17 Tracheostomy and disfigurement

more than half of a certain area of the airway underwent tracheostomy (Fig. 14-1, -2) (Table 5). Significantly more patients with a lesion in contact with the airway circumferentially suffered airway obstruction ($P=0.012$) (Fig. 15-1, -2) (Table 6).

Tracheostomy and other factors (Figs. 16, 17)

We also evaluated the association of tracheostomy with pathological classification as well as with disfigurement. Tracheostomy was associated significantly more with the pathology of non-cystic LM than cystic LM (Fig. 16). LM with more disfigurement was also significantly associated with tracheostomy (Fig. 17).

Discussion

The prevalence of LM is reportedly 1–3 per 10,000 live births. It is most commonly found in the head and neck and sometimes extends to the mediastinum [1]. In the most

recent large series of patients with LM from Norway, the head and neck was the most common site of presentation [13]. Our nationwide survey in Japan allowed us to accumulate 606 pediatric cases of head and neck LM, with or without mediastinal involvement. The 87 cases of LM with mediastinal involvement are discussed in another paper [12]. In the present study, we analyzed 518 pediatric patients with head and neck lesions, but without mediastinal LM, accounting for 30.2% (518/1718) of all LM cases registered in our survey, supporting the fact that head and neck is the most common site.

Superficial head and neck LM can be diagnosed in utero or soon after birth. Surveyed data showed that 258 of the 518 (50%) cases in Japan were diagnosed within the neonatal period, including 112 cases detected in utero (Fig. 6). Since the lesion is congenital, it should be apparent at birth, but the survey suggested that LM may be noticed later in life. Since the lesion was described as “not apparent” or “barely noticeable” in 350 (68%) of the 518 patients surveyed (Fig. 8), LM may grow during early life, or caregivers may notice a subtle change. In a recent series of 40 patients with cervicofacial LM reported by Cho et al. from Korea, 73% presented with symptoms before the age of 2 years [14].

Head and neck LM can be large enough to occupy the thoracic outlet and compress the airway and it may be susceptible to infection, which can cause a variety of respiratory symptoms triggered by airway obstruction. When a patient with LM suffers severe obstruction, airway management is crucial to relieve the symptom. Teresa et al. reviewed 141 patients with LM of the upper aerodigestive tract and reported that a high percentage had LM involvement of the oral cavity and oropharynx, but that there was no involvement of the glottis, subglottis, or trachea. They concluded that airway involvement of head and neck LM may occur at multiple sites above the glottis [5]. Berg et al. reviewed 16 patients with laryngeal LM and classified them by a 4-part staging system. They reported that patients with more advanced stage disease required a tracheostomy [15].

Pediatric patients with upper airway obstructions represented by subglottic stenosis and vocal cord palsy may require a tracheostomy, as may those with long-standing compromising respiratory symptoms. Cystic hygroma, or head and neck LM, are uncommon and require tracheostomy [4, 6]. However, the airway management of early infants with head and neck LM is critical for sustaining life, especially when the LM is diagnosed prenatally [16]. *Ex Utero* Intrapartum Therapy (EXIT) has been introduced for prenatally diagnosed LM that may cause airway obstruction soon after birth, and LM is an indication for EXIT [17–19]. Maintaining the airway during EXIT includes manual bagging and/or endotracheal intubation and a tracheostomy is the final option [18]. However, tracheostomy results in speechless life and undermines quality of life. It has been reported

that tracheostomy has wide-ranging effects on quality of life, including the speech and language development of both the patient and their caregivers [20]. Crucial factors are the age at tracheostomy and the time until decannulation. Achieving the earliest possible decannulation could improve the chance of normal speech and language development [10, 11].

Although head and neck LM can be life threatening by compromising the airway, considering that the lesion is generally benign and is sustained later in life, avoiding unnecessary tracheostomy and encouraging the psycho-social development of the patient by speech should be mandatory. For that purpose, there should be some valid indicator(s) for tracheostomy for the LM, but no such index has been published. Thus, the clinical features of patients with or without tracheostomy according to the survey were analyzed to elucidate the conditions that require tracheostomy.

Our survey revealed that most cases of head and neck LM did not require tracheostomy (43/518; 8.3%) (Table 2). Moreover, most tracheostomies were performed in patients younger than 1 year of age (32/43; 74%) because of airway obstruction, but it was closed in 40% of them (17/43), usually when the patient was over 1 year of age (15/17) (Table 3; Figs. 10, 11). Airway obstruction after birth was the leading indication for tracheostomy, which was often permanent for patients with symptoms (Fig. 12). Since it is indispensable to establish the indication for tracheostomy early in life to secure the airway, accumulated data were analyzed to elucidate the conditions associated with tracheostomy.

The questionnaire did not contain any word suggesting “near miss syndrome” or when airway obstruction developed, except soon after birth. However, answers about airway obstruction should reflect the episode of the syndrome. Almost all patients who required a tracheostomy had suffered airway obstruction but 33 of 73 patients who had experienced airway obstruction during their clinical course were managed without tracheostomy (Table 2).

Evaluation of the age distribution of tracheostomy and decannulation revealed that obstructive episodes were most likely to occur within a year of birth, with subsequent decannulation for selected patients (Figs. 10, 11). The reasons for temporary and non-temporary tracheostomy differ somewhat, although not significantly. Shrinkage of cystic LM after treatment allowed for decannulation in 7 of 13 patients who underwent tracheostomy for acute swelling caused by infection/hemorrhage or were treated by sclerotherapy

(Table 3). These data suggest that airway obstruction symptoms do not necessarily require tracheostomy if they are temporary or not severe. Ultimately, while every effort is made to avoid unnecessary tracheostomy, which can have negative influence on development, a tracheostomy must be performed in time before airway obstruction causes brain damage. The best timing to perform tracheostomy was not defined by this retrospective survey, but analyzing it would provide clues as to when to consider tracheostomy.

The lesion was in contact with the airway to some degree in 84% (32/43) of the patients with tracheostomy, but in only 12% (58/473) of those without tracheostomy (Table 4). Furthermore, the more the lesion surrounds the airway, the greater the chance that a tracheostomy will be needed, especially when more than half of an area is circumscribed (Table 5). Non-cystic LM and severe disfigurement by the lesion are significantly associated with tracheostomy. Moreover, airway contact, pathology, and disfigurement are all thought to be closely related to each other. The analysis in this paper is mono-variant and a multi-variant analysis should be considered to clarify whether each factor is independent.

To predict the need for tracheostomy for head and neck LM, it may be useful to monitor its contact with the airway radiologically using ultrasonography and/or magnetic resonant imaging (MRI). When the lesion is in contact circumferentially, even if there are no airway obstruction symptoms yet, the need for tracheostomy to prevent respiratory distress can be predicted before therapeutic intervention. If this was detected prenatally, it could suggest the need for EXIT to secure the airway and prevent compromised respiration after

Table 5 Tracheostomy and range of airway contact

Maximum circumferential area	Tracheostomy (+)	Tracheostomy (–)	Total
Contact area ≤ 1/2	20 (27%)*	54 (93%)*	74
1/2 < contact area	11 (85%)*	2 (3%)*	13
Total	32	58	90

*Significant difference ($P=0.0001$)

Table 6 Airway obstruction and range of airway contact

Maximum contact area	Airway obstruction (+)	Airway obstruction (–)	Airway obstruction unknown	Total
No contact	14	390	0	404
Contact area ≤ 1/2	40 (54%)*	34 (46%)*	0	74
Contact area > 1/2	12 (92%)*	1 (8%)*	0	13
Contact area unknown	7	18	2	27
Total	73	443	2	518

*Significant difference ($P=0.012$)

birth. On the other hand, if there is minimal contact with the airway, we should avoid tracheostomy, which can impact development negatively. Even if the EXIT is considered, it would be more appropriate to try to secure the airway with a tracheal tube first. Further study is needed to clarify this.

Conclusions

Analysis of nationwide survey data on head and neck LM without mediastinal involvement in Japan confirmed that LM, which is congenital, can cause life-threatening airway obstruction symptoms in infancy. Tracheostomy was required when the lesion caused airway obstruction. To elucidate the conditions that would result in LM compromising the airway and necessitating tracheostomy, accumulated clinical features were analyzed. Tracheostomy should be considered when the lesion is in contact with the airway and surrounds more than a semicircle; however, if contact with the airway is minimal, we should avoid performing tracheostomy, which impacts negatively on development. Even if the EXIT is considered, it would be more appropriate to try to secure the airway with a tracheal tube first. Further study is indispensable to elucidate the indications.

Acknowledgements This study was supported by a grant for a Research Project for Intractable Diseases by the Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan (Grant no. 26070201) received by N.U., and by the Practical Research Project for Rare/Intractable Disease from Japan Agency for Medical Research and Development, AMED, received by A.F.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest We have no conflicts of interest to declare.

References

- Enzinger FM, Weiss SW. Tumors of lymph vessels. In: Enzinger FM, Weiss SW, editors. *Soft tissue tumors*. 3rd ed. St Louis: Mosby; 1995. pp. 679–700.
- ISSVA Classification of Vascular Anomalies (Approved at the 20th ISSVA Workshop, Melbourne. April 2014) ©2014 International Society for the Study of Vascular Anomalies. Available at “issva.org/classification” (2014). Accessed March 2017.
- Oosthuizen JC, Burns P, Russell JD. Lymphatic malformations: a proposed management algorithm. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:398–403.
- Hadfield PJ, Lloyd-Faulconbridge RV, Almeyda J, Albert DM, Martin Bailey C. The changing indications for paediatric tracheostomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67:7–10.
- Teresa MO, Rickert SM, Diallo AM, Scheuermann-Poley C, Otokiti A, Hong M, et al. Lymphatic malformations of the airway. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149:156–60.
- Corbett HJ, Mann KS, Mitra I, Jesudason EC, Losty PD, Clarke RW. Tracheostomy-A 10-year experience from a UK pediatric surgical center. *J Pediatr Surg*. 2007;42:1251–4.
- Chiu HH, Hsu WC, Shih JC, Tsao PN, Hsieh WS, Chou HC. The EXIT (Ex Utero Intrapartum Treatment) procedure. *J Formos Med Assoc*. 2008;107:745–8.
- Stefini S, Bazzana T, Smussi C, Piccioni M, Frusca T, Taddei F, et al. EXIT (Ex utero intrapartum treatment) in lymphatic malformations of the head and neck: discussion of three cases and proposal of an EXIT-TTP (Team Time Procedure) list. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76:20–7.
- Butler CR, Maughan EF, Pandya P, Hewitt R. Ex utero intrapartum treatment (EXIT) for upper airway obstruction. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;25:119–26.
- Jiang D, Morrison GA. The influence of long-term tracheostomy on speech and language development in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67:217–20.
- Hill BP, Singer LT. Speech and language development after infant tracheostomy. *J Speech Hear Disord*. 1990;55:15–20.
- Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N. Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan. *Surg Today*. 2018;48:716–25.
- Eliasson JJ, Weiss I, Høgevoid HE, Oliver N, Andersen R, Try K, et al. An 8-year population description from a national treatment centre on lymphatic malformations. *J Plast Surg Hand Surg*. 2017;51:280–5.
- Cho BC, Kim JB, Lee JW, Choi KY, Yang JD, Lee S, et al. Cervicofacial lymphatic malformations: a retrospective review of 40 cases. *Arch Plast Surg*. 2016;43:10–8.
- Berg EE, Sobol SE, Jacobs I. Laryngeal obstruction by cervical and endolaryngeal lymphatic malformations in children: proposed staging system and review of treatment. *Ann Otol, Rhinol Laryngol*. 2013;122:575–81.
- Perkins JA, Manning SC, Tempero RM, Cunningham MJ, Edmonds JL Jr, Hoffer FA, et al. Lymphatic malformations: review of current treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;142:795–803.e1.
- Bouchard S, Johnson MP, Flake AW, et al. The EXIT procedure: experience and outcome in 31 cases. *J Pediatr Surg*. 2002;37:418–26.
- Lazar DA, Olutoye OO, Moise KJ Jr, et al. Ex-utero intrapartum treatment procedure for giant neck masses—fetal and maternal outcomes. *J Pediatr Surg*. 2011;46:817–22.
- Sheikh F, Akinkuotu A, Olutoye OO, Pimpalwar S, Cassidy CI, Fernandes CJ, Ruano R, Lee TC, Cass DL. Prenatally diagnosed neck masses: long-term outcomes and quality of life. *J Pediatr Surg*. 2015;50:1210–3.
- Hopkins C, Whetstone S, Foster T, Blaney S, Morrison G. The impact of paediatric tracheostomy on both patient and parent. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73:15–20.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan

Shigeru Ueno¹ · Akihiro Fujino² · Yasuhide Morikawa³ · Tadashi Iwanaka⁴ · Yoshiaki Kinoshita⁵ · Michio Ozeki⁶ · Shunsuke Nosaka⁷ · Kentaro Matsuoka⁸ · Noriaki Usui⁹

Received: 27 December 2017 / Accepted: 6 February 2018 / Published online: 26 February 2018
 © Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2018

Abstract

Purpose Clinical guidelines on lymphatic malformation (LM) influencing the airway have been crafted in the Research Project for Intractable Diseases. We herein report an analysis of a nationwide survey of mediastinal LM and the therapeutic recommendations.

Methods Eighty-seven registered cases with mediastinal involvement were analyzed with a review of the literature.

Results Mediastinal LM was located more often in the upper and anterior mediastinum and was found without any accompanying symptoms in 56/87 cases. Tracheostomy was required in 23/87 cases, mostly < 2 years of age (87%). All patients who needed tracheostomy had a lesion in contact with the airway, while only 55% of those without tracheostomy had contact. Tracheostomy tended to be placed more when the longer segment of the airway was in contact with the LM. Multimodal treatments were performed in 29 patients, but the lesions remained in most cases, and chylothorax, hemorrhaging, nerve palsy, and infections were noted as complications.

Conclusions In patients with mediastinal LM, tracheostomy may be necessary, especially when the lesion is extensive and contacts the airway. Extirpation of the mediastinal LM may be the only therapeutic option, but in cases with few or no symptoms, non-surgical treatment should be considered in light of potential postoperative complications.

Keywords Lymphatic malformation · Mediastinum · Child · Tracheostomy

Introduction

Lymphatic malformation (LM) is a rare congenital benign disease caused by hamartomatous development of the lymphatic vessels with unknown cause [1]. The latest

classification proposed by The International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA), categorized LM into common (cystic) LM, generalized lymphatic anomaly (GLA), LM in Gorham–Stout disease (GSD), and others. LM is further sub-classified into macrocystic, microcystic,

✉ Shigeru Ueno
 ps_uenos@is.icc.u-tokai.ac.jp

¹ Department of Pediatric Surgery, Tokai University School of Medicine, 143, Shimokasuya, Isehara City, Kanagawa, Japan

² Department of Pediatric Surgery, National Center for Child Health and Development, 2-10-1, Okura, Setagaya-ku, Tokyo, Japan

³ Department of Pediatric Surgery, International University of Health and Welfare, 537-3, Iguchi, Nasushiobara City, Tochigi, Japan

⁴ Department of Pediatric Surgery, The University of Tokyo Faculty of Medicine, 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

⁵ Department of Pediatric Surgery, Kyushu University School of Medicine, 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka City, Japan

⁶ Department of Pediatrics, Gifu University Hospital, 1-1, Yanagido, Gifu City, Japan

⁷ Department of Radiology, National Center for Child Health and Development, 2-10-1, Okura, Setagaya-ku, Tokyo, Japan

⁸ Department of Pathology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, 2-1-50, Minami-Koshigaya, Koshigaya City, Saitama, Japan

⁹ Department of Pediatric Surgery, Osaka Women's and Children's Hospital, 840, Murodocho, Izumi City, Osaka, Japan

and mixed type [2]. The disease appears most commonly in the neck and axilla, and about 10% of cases extend into the mediastinum, potentially causing life-threatening symptoms due to airway obstruction [3–5]. In the Research Project for Intractable Diseases conducted by the Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan, we have attempted to draft clinical guidelines about LMs (common LM, GLA, and GSD) influencing the airway in children after establishing clinical questions (CQs) regarding mediastinal LM. Mediastinal lesions are most likely to be extended from the neck, but LM confined to the mediastinum can be found incidentally or with few symptoms. Airway obstruction caused by the lesion sometimes requires tracheostomy to relieve respiratory distress, whereas lesions with no or few symptoms can be managed by a more conservative strategy. Since LM confined to the mediastinum is a relatively rare condition and may be asymptomatic in some cases, it is difficult to propose appropriate practical guidelines for such lesions.

Thus, a nationwide survey to register pediatric cases with LM was carried out by the Project team in 2015 to elucidate the optimum treatment approach and to recommend practical guidelines. We also searched for reported pediatric cases with LM confined to the mediastinum and suggested appropriate therapeutic recommendations for mediastinal LM with or without head and neck lesions based on the clinical features accumulated using the nationwide survey and the literature.

Methods

Questionnaire

In the Research Project for Intractable Diseases conducted by the Ministry of Health, Labor and Welfare, we tried to establish practical guidelines for treating LM influencing the airway. A nationwide survey to register pediatric cases

with LM was carried out by the Project team in 2015. The survey was an extensive web-based questionnaire with 273 items on clinical features, such as the gender, age at the onset and diagnosis, perinatal history, symptoms, lesion size and site, radiographic and pathological findings, treatment, complications, clinical course, and outcome. Regarding the lesion site, when LM is present within the thoracic cavity, we asked about the exact anatomical site using a figure to define the area (Fig. 1). We also asked about the range and circumference of contact with the airway from the upper pharynx to the intrathoracic trachea, based on radiological images (Fig. 2). Regarding the treatment, we asked for extensive details of tracheostomy indications, including why a tracheostomy was required, the presence or absence of airway obstruction when the tracheostomy was placed, and whether or not it was temporary. Treatment modalities inquired about included surgery, sclerotherapy, and others, and the outcomes asked about included the mortality and any morbidities.

The questionnaire was advertised by e-mail to every institute employing members of the Japanese Society of Pediatric Surgeons and requested that respondents access the

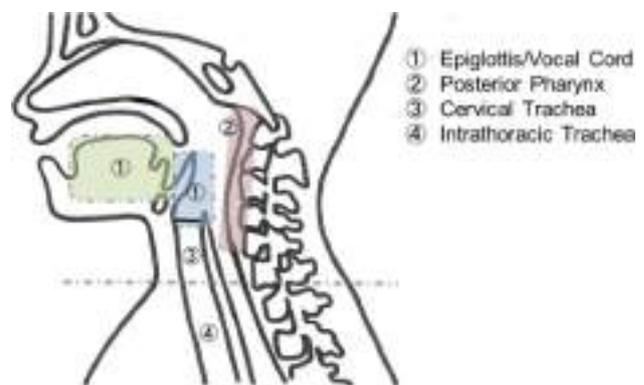
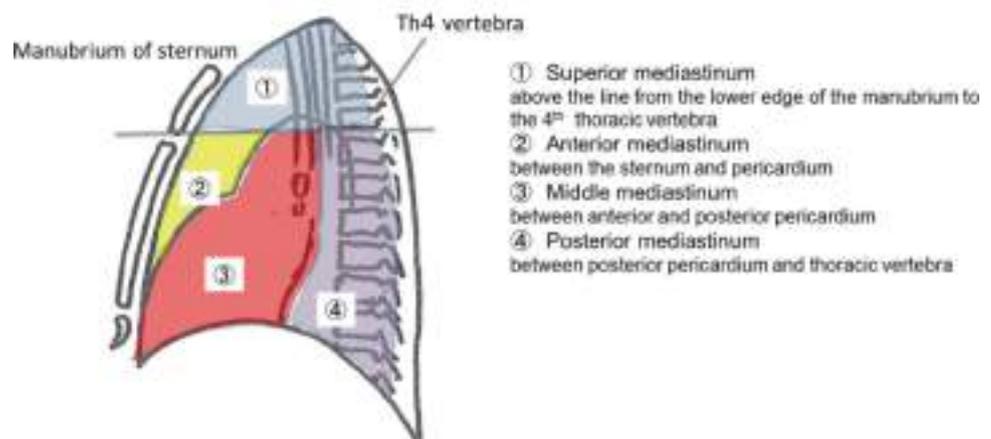


Fig. 2 Definition of the anatomical site of the airway

Fig. 1 Definition of the anatomical site of the mediastinum



webpage <http://www.lymphangioma.net/index.html>, which was designed to register both patient data and the responsible surgeon. To avoid reporting duplicate data, we identified overlapping patients by date of birth, sex, and an endemic number given to each patient.

Data collection and literature search

Collected data on patients with LM with mediastinal involvement were used to answer following clinical questions: CQ1—when is tracheostomy indicated? CQ2—what is the most appropriate therapy for incidentally found mediastinal LM, considering the post-therapeutic complications and outcome?

To answer these CQs, we sorted surveyed data for mediastinal LM with or without other site lesions and analyzed the data. We also searched for Japanese case reports using the “Igaku Chuo Zasshi” (Japan Medical Abstracts Society) search engine with the keywords “mediastinum”, “lymphangioma”, and “lymphatic malformation”. PubMed and Scopus were also searched for pediatric cases (≤ 15 years of age) with the same features. Cases with lymphangiomatosis, namely, GLA or LM in GSD, were excluded, and the patients with only mediastinal LM involvement were extracted from the literature search. We collected the patient profiles, including the age, symptoms, lesion site, treatment modality, and outcomes, including post-therapeutic complications, from the extracted articles to make a database. Based on the survey data and literature search, we attempted to answer the above CQs.

Data analyses and ethical considerations

Statistical analyses were performed with the Excel software program ystat2002 (Saitama, Japan). Descriptive statistical methods (median and standard deviation) and a chi-squared test or Fisher’s exact test for two-group comparisons were used for the statistical analyses. A value of $P < 0.05$ was considered statistically significant.

The survey involving human participants was in compliance with the ethical standards of the institutional and/or national research guidelines and with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards. The Institutional Review Board of Keio University School of Medicine (20120437) and ethics committee of the Japanese Society of Pediatric Surgeons approved this survey on October 10, 2015, and formal consent is not required for this type of study.

Table 1 Gender and age at the diagnosis

Age	Male	Female	Total
Prenatal	20	16	36
< 1 month	10	7	17
1–12 months	2	4	6
1–5 years	8	7	15
6–15 years	2	2	4
> 16 years	0	1	1
Unknown	1	7	8
Total	43	44	87

Table 2 Site of mediastinal lymphatic malformations

Superior	67
Anterior	30
Middle	15
Posterior	7
Bilateral lungs	2
Heart	1
Rt paravertebral	1

Results

Questionnaire results

Age at the diagnosis

The web-based questionnaire accumulated data on 1718 cases with LM, and a total of 606 cases with lesions capable of influencing the airway were registered by the questionnaire. Among them, 87 cases with mediastinal LM were extracted, and the clinical features of each case were analyzed for 273 items. The male-to-female ratio was 43:44, and the numbers of patients in each age group at the diagnosis are shown in Table 1. Mediastinal LM was most frequently found prenatally in registered cases (36/87; 41%). The mediastinum was the only site of LM in 20 patients, while 67 patients LMs at sites other than the mediastinum (data not shown).

Characteristics of the mediastinal LMs

Mediastinal LM was found most frequently in the upper mediastinum (67/87; 77%), followed by the anterior (30/87; 34%), middle (15/87; 17%), posterior (7/87; 8%), and other areas (Table 2). The lesion type was considered to be cystic in 56/87 cases (64%), cavernous in 7/87 (8%), mixed in 16/87 (18%), and unknown in 8. Under ISSVA classification, 51 were diagnosed as common (cystic) LM, 27 as mixed subtype, 8 as GLA, and 1 as GSD (Table 3).

Table 3 Classification of mediastinal lymphatic malformations

Pathological classification	
Cystic	56
Cavernous	7
Mixed	16
Unknown	8
ISSVA classification	
Common (Cystic) LM	51
Mixed subtype LM	27
GLA	8
GSD	1

LM lymphatic malformation, GLA generalized lymphatic anomaly, GSD Gorham–Stout disease

Table 4 Symptoms of mediastinal lymphatic malformations

None	56
Abnormal X-ray findings	31
Abnormal findings other than X-ray	25
Yes	31 (14)
Respiratory distress	15 (7)
Stridor	9 (3)
Dysphagia	3 (2)
Fluid	4 (3)
Edema/hydrops	2 (1)
Cough/sputum	2 (1)
Fever	2 (1)
Pain/compression	2 (0)
Others	4 (2)

(): Number of prenatally diagnosed cases

Symptoms and tracheostomy

The lesion was found without any accompanying symptoms in 56 cases (64%), while in 31 cases, the lesion was found based on symptoms such as respiratory distress (15), stridor (9), pleural fluid (4), dysphagia (3), edema/hydrops (2), cough/sputum (2), a fever (2), pain/compression (2), and other symptoms (4) (Table 4). Eleven patients were considered to have had symptoms due to airway obstruction.

A tracheostomy had been placed in 23 cases (20%) when most (20/23; 87%) were <2 years of age (Table 5). Nineteen patients required a tracheostomy after they had suffered from airway obstruction (83%), while 4 had had no obstructive symptoms. The reasons for tracheostomy placement in cases without any prior obstructive symptoms included acute swelling due to hemorrhaging and the prevention of respiratory compromise before therapy (Table 6). Eleven patients

Table 5 Age at tracheostomy

Tracheostomy placed	23
Day of birth	2
<1 year	11
1–2 years	7
5 years	1
7 years	1
Unknown	1
No tracheostomy	62
Not mentioned	2

Table 6 Causes of tracheostomy

Airway obstruction before tracheostomy	19
No obstruction before tracheostomy	4
Acute swelling due to bleeding	1
Prevention from compromise	2
Unknown	1

who had had a tracheostomy placed had it closed once they were older (at 2–11 years of age; data not shown).

Tracheostomy and the extent of the lesions

The questionnaire asked whether or not the lesion contacted the airway at seven anatomical levels based upon radiological images: the upper pharynx, middle pharynx (above the epiglottis), larynx above the vocal cord, larynx below the vocal cord, cervical trachea, and intrathoracic trachea (Fig. 2). It also included questions regarding the degree to which the lesion circumscribed the airway at each anatomical level it contacted: less than a quarter, a quarter to half, half to three quarters, three quarters to total, and totally circumferential.

The lesion contacted the airway in all patients (except for 3 without imaging studies) who required a tracheostomy, while contact was made in only about half of those who did not require a tracheostomy (34/64; 55%) (Table 7). On comparing the extent of airway contact of the lesion based on the presence of a tracheostomy, the longer the anatomical level involved, the higher the rate of tracheostomy requirement, although not to a statistically significant degree (Fig. 3).

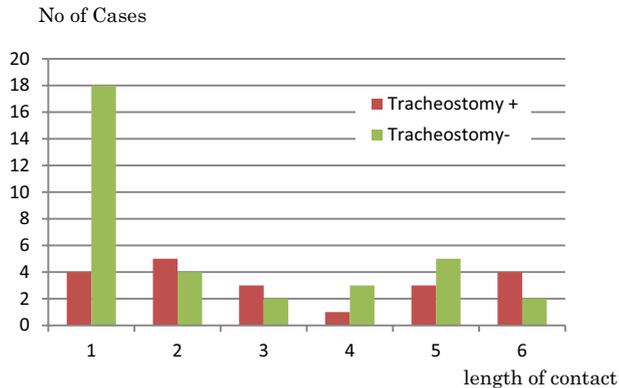
Treatment for mediastinal LM

In 29 cases, treatment for mediastinal LM was attempted by 39 procedures in total. The treatment modalities included total or partial excision, sclerotherapy, drainage, aspiration, and others. Those adopted in each age group are summarized in Table 8. Sclerotherapy was the most frequent procedure

Table 7 Tracheostomy and airway contact

Tracheostomy	Airway contact (+)	Airway contact (-)
Required ($n=20$)	20	0
Not required ($n=64$)	34	30

($P < 0.05$; significant difference)

**Fig. 3** Tracheostomy and length of contact

adopted. Excisions were attempted in ten cases—via sternotomy in six, lateral thoracotomy in three, and endoscopy in one.

Among 56 cases found without any symptoms, 16 had been treated by the time of survey. When they were treated, 12 were described as asymptomatic at the time. For these 12 cases, 15 procedures were attempted, and the approaches adopted in each age group are summarized in Table 9.

Treatment outcomes and complications

After treatment, symptom relief was said to be obtained in 22/29 cases, unchanged in 5, and even exacerbated (or new symptoms appeared) in 2 cases (1 each with GLA and cystic LM). There were no residual lesions in 6/29 cases, but in 21 cases, the lesions remained despite therapy and even grew in 1 case with mixed type LM. Complete resection was achieved in only 1 out of 10 attempted excisions (Table 10).

The complications after treatment were described in 8 of the 29 treated cases and included chylothorax, hemorrhaging, nerve palsy (phrenic nerve, recurrent nerve and facial nerve), and infections. Among the 12 asymptomatic

Table 8 Treatment for mediastinal lymphatic malformation: age and modality

Age	Total excision	Partial excision	Sclerotherapy	Drainage	Aspiration	Others	Unknown	Number of cases
Prenatal	0	0	0	0	0	0	1	1
< 1 month	0	0	3	1	4	0	0	5
< 1 year	1 (s1)	2 (s1,t1)	4	2	1	1 (pleural adhesion)	0	8
1–5 years	2 (s1,t1)	2 (t1,e1)	4	3	0	1 (propranolol)	0	10
Adult	0	0	0	1	0	1 (propranolol)	0	2
NS	1 (s1)	2 (s1,t1)	1	0	1	0	0	3
Number of procedures	4 (s3,t1)	6 (s2,t3,e1)	12	7	6	3	1	29 cases 39 procedures

s via sternotomy, t via thoracotomy, e by endoscopy, NS not specified

Table 9 Treatment for asymptomatic mediastinal lymphatic malformation: age and modality

Age	Total excision	Partial excision	Sclerotherapy	Drainage	Aspiration	Others	Number of cases
< 1 month	0	0	1	0	2	0	2
< 1 year	0	0	1	0	0	0	1
1–5 years	2 (s2)	2 (s1,e1)	2	1	0	0	6
Adult	0	0	0	0	0	1 (propranolol)	1
NS	0	1 (t1)	1	0	1	0	2
Number of procedures	2 (s2)	3 (s1,t1,e1)	5	1	3	1	12 cases 15 procedures

s via sternotomy, t via thoracotomy, e by endoscopy, NS not specified

Table 10 Treatment outcomes

Symptoms	
Symptoms Relieved	22 (8)
Unchanged	5 (3)
Exacerbated or new symptoms	2 (1)
Residual disease	
None	6 (2)
Yes	21 (9)
Exacerbated	1
Unknown	1 (1)

(): Number of asymptomatic cases

Table 11 Post-therapeutic complications

Chylothorax	2
Hemorrhaging	2 (1)
Phrenic nerve palsy	1
Recurrent nerve + Facial nerve palsy	1 (1)
Infections (mediastinitis, SSI)	2

(): Number of asymptomatic cases

cases treated, 2 were complicated with hemorrhaging and nerve palsy (Table 11). There were no deaths related to therapy, although one patient died of GLA despite multimodal treatments.

Long-term effects

The questionnaire asked about the degree to which the patient's everyday life (at the time of the survey) was affected due to the lesion. Most of them (66/85; 76%), including 20 cases who had undergone treatment for mediastinal lesions, reported no inconvenience in their daily life. However, 9 out of 29 cases treated were said to have had their lives somewhat affected, including 3 who found their lives severely impaired. Of the 8 cases with complications after treatment, 2 with nerve palsy after excision reported having their lives impaired moderately (Table 12).

LMs confined to the mediastinum

Twenty registered patients with LM confined to the mediastinum were analyzed (Table 13). Seven cases were prenatally diagnosed, and 14 were asymptomatic when the lesion was found. Excision was attempted in two cases, but more conservative therapeutic modalities were selected for the other six cases. The LM lesion remained after treatment in five out of the eight cases treated (data not shown).

Table 12 Long-term sequelae (as effects on the everyday life)

Effect on the everyday life	Treatment (+)		Treatment (–)	Total
	Complication (+)	Complication (–)		
None	4 ^a	16	46	66
Mild	2 ^b	1	2	5
Moderate	2 ^c	1	6	9
Severe	1 ^d	2	2	5
Total	9	20	56	85

^aChylothorax, infection^bChylothorax, hemorrhaging^cNerve palsy^dHemorrhaging**Table 13** Cases with lymphatic malformation confined to the mediastinum

Age at the diagnosis	
Age	Number of cases
Prenatal	7 (6)
< 1 month	2 (1)
1–12 months	1 (0)
1–5 years	6 (4)
6–15 years	2 (2)
Unknown	2 (1)
Treatment	
Total excision (via sternotomy)	1
Partial excision (endoscopic)	1
Sclerotherapy	3
Drainage	3
Aspiration	2
Pleural adhesion	1

(): Number of asymptomatic cases

Literature search for LMs confined to mediastinum

As a result of the search, the first reported case was found in a German paper by Schmincke in 1920 [6], and 100 pediatric cases were ultimately collected. Many had been previously reviewed by Moore et al., Takamatsu et al., and Niho et al. [7–9].

The distribution of the age at the diagnosis and the symptoms are shown in Table 14. Thirty cases were diagnosed when they were < 12 months. The anterior and superior mediastinum were the most frequently occupied regions (77/100) (data not shown), and respiratory distress was the most frequent symptom at the onset, being noted in 32

Table 14 Reported cases with lymphatic malformation confined to the mediastinum

Age at the diagnosis	
Age	Number of cases
Prenatal	11 (5)
< 1 month	6 (0)
1–12 months	13 (1)
1–5 years	38 (9)
6–15 years	32 (15)
Total	100 (30)
Symptoms	
None	30
Yes	69
Respiratory distress	32
Fever	24
Pain/compression	16
Swelling/mass	14
Cough/sputum	11
Stridor	7
Fluid	6
Cyanosis	5
Hoarseness	3
Others	5
Not mentioned	1

(): Number of asymptomatic cases

cases, followed by a fever in 24, pain in 16, and cough/sputum in 11. A variety of presentations were noted, including chest wall mass/swelling, stridor, fluid collection, cyanosis, neck/axillar swelling, hoarseness, and others. Of the 11 prenatally diagnosed cases, 2 presented with fetal hydrops [10, 11], and 4 were asymptomatic after birth [10–12]. Thirty cases were found incidentally. The number of asymptomatic cases increased with age: 6/30 (17%) among infants, including prenatally diagnosed ones, 9/39 (23%) among toddlers, and 15/32 (47%) among school-aged children.

Surgical excision was the initial treatment in 84 cases, and 3 underwent excision after sclerotherapy. Sclerotherapy in nine cases, prenatal aspiration in two [11, 12], and pleurodesis and octreotide in one each were attempted.

Three fatal cases were reported, including the first 1 described in 1920 [6] and 2 from Japan with short descriptions; 1 was a neonate who died after sclerotherapy [13] and the other was a 12-year-old boy who died after recurrence due to an overwhelming streptococcal infection [14].

Fourteen cases developed complications after treatment. Six suffered from phrenic nerve palsy (one also with recurrent nerve palsy), and chylothorax or pleural effusion occurred in six cases [7, 8, 11, 13, 15, 16]. Cases with

complications accounted for 5 of 27 (19%) neonates/infants, 6/39 (15%) toddlers, and 3/32 (9%) school-aged children.

Treatment for the 29 patients without any symptoms, including those prenatally detected, was surgical resection, except for 3 who received fetal intervention and/or sclerotherapy. Among them, phrenic nerve palsy and chylothorax occurred in two out of eight cases after surgery. Ono et al. described a case that was observed without any intervention after prenatal detection of the LM [17].

Discussion

The prevalence of LM is reportedly 1–3 in 10,000 live births, and it is common in the neck and axilla, with 10% of cases showing mediastinal extension [1]. Our nationwide survey in Japan and thorough document retrieval allowed us to accumulate reported pediatric cases of mediastinal LM with or without lesions at other sites. Cases with mediastinal LM comprised 87 of the 606 (14.3%) surveyed cases with head and neck lesion that might influence the airway. Patients with LM confined to the mediastinum have been reported to account for < 1% of cervical cases [3–5]. In this survey, there were 20/606 (3.0%) cases with LM confined to the mediastinum, accounting for 1.1% (20/1718) of all registered LM cases, which indicates that this is indeed a rare entity.

LMs are not exactly neoplasms, and they account for only a few cases among mediastinal masses (0.7%–4.5%) [18, 19]; indeed, only 10 LM cases were found among 150 (6.7%) mediastinal mass lesions based on a questionnaire administered by Yano et al. [20]. Regarding the number of cases in the total population, only 2 cases were identified after a health checkup by chest X-ray for 212,708 preschool children, indicating a prevalence of 0.9 per 100,000 [21].

The mediastinal LMs in the cases detected in the survey and literature search were mostly located in the anterior and/or superior mediastinum, regardless of the presence of LM at other sites. Mediastinal lesions tend to develop near the neck and face. Embryologically, the lymphatic network develops from or around the five sites of lymphatic anlage, including the jugular lymph sac in humans [22, 23]. LMs may also develop as a result of sequestration of portions of the primitive lymphatic anlage [23]. Given that LM most commonly develops in the facio-cervical region, with the anterior and/or superior mediastinum located near the jugular lymph sac, mediastinal lesions tend to develop in this portion of the thoracic cavity.

These lesions can occupy the thoracic cavity or outlet and compress the airway, and they are also susceptible to infection; as such, they can cause a variety of respiratory distress symptoms due to airway obstruction. Malfunction of the lymphatic drainage can result in pleural effusion/ascites

or hydrops fetalis [10, 11]. When cystic hemorrhaging or infection occurs, it causes swelling, chest pain, neck/axillar swelling, hoarseness, and even superior vena cava syndrome [24, 25].

Superficial LMs are easily noticed soon after birth, and LMs located at the mediastinum can be detected by further studies for head and neck LMs. Our survey data showed that LMs were most frequently found prenatally, suggesting that these lesions are easily detected by fetal ultrasonography in Japan. When LMs involve the mediastinum, some patients present with symptoms soon after birth, especially when the lesions also involve the head and neck region. Some reported cases had symptoms as early as the neonatal period, even when the lesion was confined to the mediastinum. Even in cases where the lesion cannot be seen from the outside, it can cause symptoms and respiratory failure in early infancy, which necessitates intensive care.

When a patient with LM suffers from airway obstruction, airway management, including the placement of a tracheostomy may be warranted for relief. In the surveyed patients who required a tracheostomy, it was typically placed at < 2 years of age. However, it should be noted that only 20 of the 87 cases required a tracheostomy, and 11 had their tracheostomy closed afterwards. Ex utero intrapartum therapy (EXIT) has been introduced in prenatally diagnosed patients with potential airway obstruction after birth, and LM is a disease indicated for EXIT; and a tracheostomy is, therefore, the final option for securing the airway during EXIT [26, 27].

Our survey and literature search revealed some cases detected incidentally, either pre- or postnatally. The number of reported asymptomatic cases increased with age, with the distribution showing that incidental discovery coincides with the timing of routine health checkups (either by ultrasonography or chest X-ray). Although many cases have been discovered by fetal ultrasonography, there have been reports of spontaneous regression of the cystic mass in the mediastinum [28]. There may, therefore, be some patients with mediastinal LM in whom the lesion remains part of their body, causing no impairment and remaining undetected.

We must consider the indications for tracheostomies in patients with LMs that can potentially cause airway obstruction. The results show that all surveyed patients who required a tracheostomy had lesions in contact with airway, and that the longer the extent of airway contact with the lesion, the more often a tracheostomy was required, albeit not to a statistically significant degree. This may suggest that EXIT is indicated for prenatally diagnosed patients with LMs that might compromise the respiration after birth based on the extent of contact. We may also be able to predict the need for tracheotomy to prevent respiratory distress before therapeutic intervention. Further studies will be required to resolve these questions.

The goal of LM treatment is the maintenance and recovery of the functional and aesthetic integrity. One currently available therapeutic modality other than surgical resection is sclerotherapy using agents such as OK-432, bleomycin, doxycycline, and ethanol [29]. The treatment modalities applied in the accumulated cases were varied, as shown in Tables 8 and 9. In cases of LM confined to the mediastinum, there is no cosmetic backwash. As such, the indications for its treatment are solely for symptom relief, when symptoms are present. If mediastinal LM causes severe symptoms and is invasive, complete resection to prevent recurrence may be performed to relieve the symptoms [7, 8, 11, 13, 15, 16].

In 29 registered cases, various treatments for mediastinal LM were attempted across 39 procedures in total, including 12 cases without any symptom at that time (Tables 4, 5). Excision was attempted in 10 out of 29 cases. In most of the reported cases, surgical resection was selected as the initial treatment. It is speculated that, since the introduction of sclerotherapy, surgical resection has been selected as the treatment modality less frequently.

While treatment can achieve symptom relief, the lesion remained even after attempted resection in most registered cases. Complications after treatment included chylothorax, hemorrhaging, nerve palsy, and infections, all of which were postoperative. Acute complications, such as chylothorax or infection, only affect patients temporarily, but it was suggested by the survey that complications such as nerve palsy might influence the long-term quality of life among patients. Whether or not these complications were truly responsible for patients' decreased quality of life was unclear, since we did not ask the reason for the inconvenience. However, our review on LM confined to the mediastinum showed that the younger the patient, the higher the morbidity rate. We should bear in mind that surgical resection can result in long-term complications along with surgical scarring.

In cases with no or few symptoms, non-surgical treatment should be sought, as the complication rate tends to be high otherwise. Regarding alternative options, lesions are known to become swollen after sclerotherapy, and the effect of such therapy on the airway is a concern. Side effects of the sclerosing agents bleomycin and doxocycline have been reported [29, 30]. There is an interesting case report in which Kampo medicine was effective in shrinking an intractable LM [31], but further evidence for its efficacy is necessary. Surgical resection should be attempted with well-informed consent, especially regarding postoperative sequelae, due to potential long-term complications.

We recommend that prenatally detected LMs be followed up after birth without treatment if they are asymptomatic. Surgical intervention should be avoided in pediatric cases with few or no symptoms suggested by imaging studies to be LMs.

In conclusion, our analysis of nationwide survey data of mediastinal LM with or without head and neck lesion in Japan and literature review of pediatric cases with LM confined to the mediastinum has shown that, while mediastinal LM is congenital in nature and can cause life-threatening symptoms in infancy along with associated head and neck LM, it may not provoke any symptoms into adulthood. A tracheostomy may be warranted to relieve airway obstruction due to LM, including an EXIT procedure for prenatally diagnosed patients. In children with severe symptoms, a tracheostomy might be required for symptom relief, and surgical resection may be the only therapeutic option. However, in cases with no or few symptoms, non-surgical treatment should be considered, as the likelihood of postoperative complications is relatively high. We also need to consider under what conditions LM may compromise the airway and whether or not a tracheostomy is truly required. Further studies will be needed to resolve these issues, and more analyses of the accumulated data of patients with LM that might influence the airway are in progress.

Acknowledgements This study was supported by a grant for the Research Project for Intractable Diseases conducted by Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan (Grant No. 26070201, H27-013) received by N.U., and by the grant for Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases Japan Agency conducted by Medical Research and Development (AMED) (Grant No. 26310401) received by A.F.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Enzinger FM, Weiss SW. Tumors of lymph vessels. In: Enzinger FM, Weiss SW, editors. *Soft tissue tumors*. 3rd ed. St Louis: Mosby; 1995. pp. 679–700.
- ISSVA Classification of Vascular Anomalies (Approved at the 20th ISSVA Workshop, Melbourne. April 2014) ©2014 International Society for the Study of Vascular Anomalies. <https://issva.org/classification>. Accessed Mar 2017.
- Marchevsky AM, Rausei-Mills V, Hui T. Giant cystic hygroma of the thymus in a child. *Pathology Case Reviews*. 2006;11:209–12.
- Faul JL, Berry GJ, Colby TV, Ruoss SJ, Walter MB, Rosen GD, et al. Thoracic lymphangiomas, lymphangiectasis, lymphangiomatosis, and lymphatic dysplasia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1037–46.
- Jeung MY, Gasser B, Gangi A, Bogorin A, Charneau D, Wihlm JM, et al. Imaging of cystic masses of the mediastinum. *Radiographics*. 2002;22:S79–93.
- Schmincke A. Angeborene, unter dem Bild einer Thymogeschwulst vorderen diffuse Lymphangiombildung des vorderen Mediastinum. *Z Kinderheilk*. 1920;26:331–35.
- Moore TC, Cobo JC. Massive symptomatic cystic hygroma confined to the thorax in early childhood. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;89:459–68.
- Takamatsu H, Noguchi H, Tahara H, Kajiya H, Akiyama H. Giant mediastinal lymphangioma in a neonate: report of a case. *Surg Today*. 1996;26:527–31.
- Niho S, Tsuya T, Ohune A, Sasaki R, Nishida T. A case of mediastinal cystic lymphangioma (in Japanese with English abstract). *Nihon Kyouburinsho (Jap J Thorac Dis)*. 1995;54:601–7.
- Ito K, Adachi N, Sone S, Tsutsumi H, Yamazaki K, Hayakawa O, et al. A case of hydrops fetalis with lymphangioma of the mediastinum treated in ultrasound-guided bulla paracentesis (in Japanese). *Rinsho Shoni Igaku (Journal of Clinical Pediatrics Sapporo)*. 1997;45:87–91.
- Jung E, Won HS, Lee PR, Lee IS, Kim A, Nam JH. The progression of mediastinal lymphangioma in utero. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;16:663–66.
- Ballouhey Q, Galinier P, Abbo O, Andrieux G, Bauninc C, Sartord, et al. The surgical management and outcome of congenital mediastinal malformations. *Interactive Cardiovascular Thoracic Surgery*. 2012;14:754–59.
- Fujita Y, Sato R, Togashi K, Yazawa M. A case of mediastinal Cystic lymphangioma in childhood (in Japanese with English abstract). *Kyobu Geka*. 1994;47:322–24.
- Hori T, Yoshida M, Yokozawa M, Yokozawa M, Igarashi C, Fujita S, et al. A mediastinal lymphangioma extended by injury (in Japanese). *Rinsho Shoni Igaku (Journal of Clinical Pediatrics Sapporo)*. 1997;45:179–83.
- Sumner TE, Volberg FM, Kiser PE, Shaffner LD. Mediastinal cystic hygroma in children. *Pediatr Radiol*. 1981;11:160–62.
- Takasaki J, Kawase A, Ogawa Y, Yoshitake T. A case of newborn with lymphangioma of the mediastinum (in Japanese with English abstract). *Nihon Mijukujii Shinseijigakkai Zasshi (Jpn J Soc Premature and Newborn Medicine)*. 1996; 8:41–4.
- Ono K, Kikuchi A, Miyashita S, Iwasawa Y, Miyachi K, Sunagawa S, et al. Fetus with prenatally diagnosed posterior mediastinal lymphangioma: Characteristic ultrasound and magnetic resonance imaging findings. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2007;47:158–60.
- Shenoy SS, Barua NR, Patel AR, Culver GJ, Jennings EC. Mediastinal lymphangioma. *J surg Oncol*. 1978;10:523–8.
- Gun F, Erginel B, Ünüvar A, Kebudi R, Salman T, Celik A. Mediastinal masses in children: experience with 120 cases. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29:141–47.
- Yano H, Komura J. Mediastinal tumors and cysts in infants and children: A review of 150 cases in the Kyushu area. (in Japanese with English abstract). *Nihon Shonigeka gakkai zasshi (Jpn J Pediatr Surg)*. 1992;24:115–28.
- Ohnuma N, Takahashi H, Tanabe M, Yoshida H, Iwai J. Mediastinal abnormal shadow in chest X-ray film finding in medical checkup enrolling at a school (in Japanese with English abstract). *Nihon Shoni Hohshasengakkai Zasshi (Jpn J Society of Pediatric Radiology)*. 1993; 9:42–47.
- Ribatti D, Crivellato E. The embryonic origins of lymphatic vessels: An historical review. *Br J Haematol*. 2010;149:669–74.
- Wiegand S, Eivazi B, Barth PJ, von Rautenfeld DB, Folz BJ, Mandic R, et al. Pathogenesis of lymphangiomas. *Virchows Arch*. 2008;453:1–8.
- Okubo T, Okayasu T, Osaka Y, Kajitani M, Hasegawa N, Tanabe T. Surgical analysis for mediastinal lymphangioma—analysis of 7 cases—(in Japanese with English abstract). *Nihon Kyobugeka Gakkai zasshi (Jpn J Thorac Cardiovasc Surg)*. 1992; 40:583–86.
- Issa PY, Brihi ER, Janin Y, Slim MS. Superior vena cava syndrome in childhood: report of ten cases and review of the literature. *Pediatrics*. 1983;71:337–41.
- Bouchard S, Johnson MP, Flake AW, Howell LJ, Myers LB, Adzick NS, et al. The EXIT procedure: experience and outcome in 31 cases. *J Pediatr Surg*. 2002;37:418–26.
- Lazar DA, Olutoye OO, Moise KJ Jr, Ivey RT, Johnson A, Ayres N, et al. Ex-utero intrapartum treatment procedure for giant neck

- masses—fetal and maternal outcomes. *J Pediatr Surg.* 2011;46:817–22.
28. Swischuk LE, Hoeffel J-C, John SD. Primary intrathoracic lymphangioma masquerading as teratoma. *Pediatr Radiol.* 1996;26:827–29.
29. Burrows PE. Endovascular treatment of slow-flow vascular malformations. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2013;16:12–21.
30. Wang KL, Chun RH, Kerschner JE, Sulman CG. Sympathetic neuropathy and dysphagia following doxycycline sclerotherapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77:1613–16.
31. Ogawa-Ochiai K, Sekiya N, Kasahara Y, Chino A, Ueda K, Kimata Y, et al. A case of mediastinal lymphangioma successfully treated with Kampo medicine. *J Altern Complement Med.* 2011;17:563–65.

新「リンパ管疾患情報ステーション」 home

<https://lymphangioma.net>



2018年3月リニューアルオープン！

- ・ 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



0222189

2018/12/15

0386560

2019/7/13

0424264

2019/12/15

第3回小児リンパ管疾患シンポジウム総括

～テーマ：もっと知ってほしい小児リンパ管疾患のこと～

目的：小児リンパ管疾患に関する研究状況を共有し、疾患克服に向けて、患者さん・ご家族、医療従事者、研究者による更なる連携の強化を目指す。

【主催】

小児リンパ管疾患研究班

- ・ AMED 難治性疾患実用化研究事業（小関班、藤野班）
- ・ 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、臼井班、秋田班）
- ・ 成育研究開発費（藤野班）

【会長】

上野 滋（東海大学医学部外科学系小児外科）

【企画責任者】

藤野明浩（国立成育医療研究センター小児外科）

【事務局】

国立成育医療研究センター内

電話：03-3416-0181（内線：4343、斉藤）

PHS：03-5494-7144（藤野）

E-mail：2018PLDS@gmail.com

担当

出家亨一（東京大学医学部小児外科）

藤野明浩（国立成育医療研究センター小児外科）

斉藤貴子（国立成育医療研究センター小児外科：実務）

小野塚祐佳子（リンパ管疾患情報ステーション編集部）

第3回小児リンパ管疾患シンポジウム 症例検討会

日時：2018年9月22日（土） 16:00 - 18:00
 会場：国立成育医療研究センター 研究所 2F セミナー室
 対象：医師・医療者・研究者（患者・家族は不可）
 出席者数：20名

【プログラム】

1. 開会の辞（藤野より）

<各疾患において確認事項>

- ①診断名
- ②検査
- ③治療
- ④予後予想
- ⑤発生学的な意義
- ⑥分子生物学的な視点から

2. 症例発表および討議

- ・リンパ管腫症難治例、ゴーハム病例 国立成育医療研究センター総合診療部 前川
- ・乳び胸のコントロールに難渋したリンパ管拡張症の1例 岐阜大学医学部 小関
- ・難治症例2例 新潟大学医学部 木下

3. 総合討論（問題点のまとめなど）

4. 閉会の辞

第3回小児リンパ管疾患シンポジウム

日時：2018年9月23日（日） 9:00-17:30
 会場：国立成育医療研究センター 1F 講堂
 午前の部 9:00 - 12:00
 対象：小児リンパ管疾患の臨床医及び基礎医学研究者（患者の参加も可）
 参加者数：75名
 午後の部 13:00 - 17:30
 対象：小児リンパ管疾患の医療従事者、患者及び家族
 参加者数：110名

☆ リンパ管疾患の基礎研究会 (9:00 - 12:00)

【プログラム】

- 9:00 開会の辞
- 9:05 基調講演：「リンパ管発生の基礎」
- 9:45 リンパ管疾患の分類・鑑別・問題点
- 10:25 リンパ管腫症・ゴーハム病における疾患遺伝子
- 10:30 ISSVA2018 報告
- 10:40 特別講演：「リンパの流れを変える、低侵襲外科治療」
- 11:10 討論
- 11:40 乳幼児肝血管腫ガイドライン
- 11:55 閉会の辞

☆ 公開シンポジウム (13:00 - 15:00)

【プログラム】

- 13:00 開会の辞
- 13:05 小児リンパ管疾患研究班とシンポジウム
- 13:10 リンパ管について～血管と比較しながら構造と機能を理解する～
- 13:35 疾患概要（リンパ管腫・リンパ管腫症・ゴーハム病・リンパ管拡張症・原発性リンパ浮腫等）
- 14:00 疾患研究の動向・各学会・ISSVA 報告
- 14:10 難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法の治験の進捗について
- 14:20 リンパ管疾患を対象とした医療費助成について
- 14:30 診療ガイドライン
- 14:40 リンパ管疾患情報ステーション HP 更新のご報告～今後の活用・展望含めて～
- 14:45 第2回小児リンパ管疾患シンポジウムアンケート結果
- 14:50 全体の質疑
- 15:00 閉会の辞
- 15:00-15:20 ————— 休憩 —————

☆ 交流会 (15:20 - 17:30)

疾患別に分れて、患者さん、患者さん家族、医師が車座になり懇談した。患者さん同士の貴重な交流の機会でもあり話が尽きない様子。予定時間を大幅に超過しての終了となった。

<その他の展示・イベント>

☆ポスター展示

「リンパ管腫症・ゴーハム病の最近の話題」 岐阜大学医学部 小関・安江
今後の展示に繋げるために、今後希望するポスター展示テーマ 6 項目について、シール投票を行った。
要望が多かったテーマは「新しい薬物療法の情報」「海外の新しい研究情報」であった。

☆川崎医療福祉大学との取り組みについての展示

必要な情報をわかりやすく発信し、患者さんと共有していくために、より効果的なビジュアル表現の実現に向け、2017 年度より川崎医療福祉大学医療福祉デザイン学科に協力依頼。同大学との取り組みについて下記の展示コーナーを設置した。

- ・リンパ管疾患情報ステーション HP の更新
- ・学生によるシンポジウムポスター作品（19 点）
- ・疾患をわかりやすく解説した絵本（3 種類）

☆患者さんご家族のための撮影会

普段、なかなか家族写真を撮る機会のない患者さんご家族のために、プロカメラマンによる撮影会を企画した。14 家族が撮影会に参加。

☆Web 配信

当日、参加ができなかった方やもう一度じっくりと講演内容を聴きたい方のために、希望者のみに後日 10/1～10/31 まで期間限定で、午後の部のみ Web 配信を行った。10 月 16 日現在 配信希望者 45 名。



国立成育医療研究センターにて開催いたしました。



約80席ほどお席を用意させていただきましたが



100人を超える方にお越しいただきました。

会場の雰囲気



各講師による発表に加え、

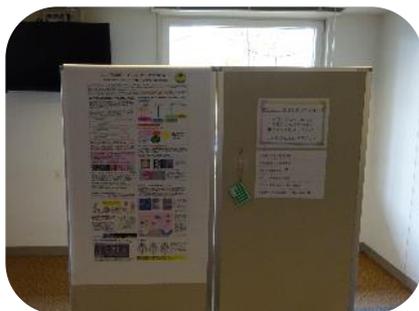
活発な質疑応答も行われました。



午後の発表の後に行われた交流会では、疾患ごとに集まって、患者さんやご家族、医師との資料G
カジュアルなコミュニケーションの場となりました。



会場外は、医師によるポスター展示、研究班がお取組を進めている川崎医療福祉大学の学生さんによるポスターや絵本の展示、プロの写真家による参加者ご家族様の撮影コーナー等、様々な企画によりにぎやかな雰囲気となりました。



今回初めて、お子様用のお部屋も
ご用意させていただきました。



第3回

小児リンパ管疾患シンポジウム

第3回 **小児リンパ管疾患シンポジウム**

もっと知って欲しい
小児リンパ管疾患のこと

日時: 2018年9月23日(日) 9:00-17:00

午前 医療従事者・研究者対象: 基礎研究・乳幼児肝血管腫治療指針説明会
午後 患者・家族・医療従事者対象: 診療と研究の現状

会場: **国立成育医療研究センター 1階 講堂** **入場無料**

参加申し込み: 小児リンパ管疾患シンポジウム事務局 (メールアドレス: 2018PLDS@gmail.com)

9月22日(土)16:00-18:00 同会場にて、小児リンパ管疾患症例検討会(医療者限定)を開催致します。症例の相談や報告等を募集します。参加ご希望の方は、シンポジウム事務局までご一報ください。

主催: 小児リンパ管疾患研究班 AMED 難治性疾患実用化研究事業(藤野班、小関班)、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、白井班、秋田班) 成育医療研究開発費(藤野班)

デザイン: 川崎医療福祉大学 3年 岩城健太さん

出会いの場から
再会の場へ

2018年9月23日

2018年9月23日

第3回小児リンパ管疾患シンポジウムが国立成育医療研究センターにて開催されました。

2015年2月、2016年9月に続き、3回目の開催となりました。

「第3回」

第3回目のシンポジウムが開催されると聞き、率直に、「主催者にとっては、これまでになくハードルが高くなるのでは」と感じました。「第1回」には、初回の持つ華々しさがあり、「第2回」には、続いたことへの安堵感や感謝があります。しかし、継続することがある程度前提となった上で開かれる「第3回」はシンポジウムへの評価が厳しくなるのは必然ではないかと思いました。

「もっと知って欲しい 小児リンパ管疾患のこと」

このタイトルから、私は主催者の切実な想いを感じました。まるで第1回のようなこのタイトルを今回のテーマに据えた背景には、シンポジウムとしては3回目を迎えられたものの、急速に拡大していく疾患に関する情報をまだ十分に共有できていない現状を憂う医療従事者たちの想いがあるのではないかと想像したからです。

こういった思いもあり、過去2回と比べ、少し背筋が伸びる思いで、私は席につきました。

私の緊張感とは裏腹に、シンポジウム自体は非常にスムーズに進行し、さすが3回目と思わせる安定感がありました。司会進行、各発表、スタッフの動きはもちろんのこと、オーディエンスにもこなれ感が漂っており、とても落ち着いた空気の中、参加者は集中して講義に臨まれたのではないかと推察します。

開会の辞の中で、上野先生より研究基盤やシンポジウムの目的について話がありました。語り口がやわらかく、冗談を交えながら話して下さったため、難治の疾患をテーマにしているものの、リラックスした雰囲気の中、各発表に移行できたのではないのでしょうか。



■プログラム

午 前 の 部	開会の辞	上野 滋
	基調講演「リンパ管発生の基礎」	平川 聡史
	リンパ管疾患の分類・鑑別・問題点	小関 道夫 藤野 明浩 宮坂 実木子 松岡 健太郎
	リンパ管腫症・ゴーハム病における疾患遺伝子	青木 洋子
	ISSVA 2018報告	渡邊 彰二
	特別講演「リンパの流れを変える、低侵襲外科治療」	加藤 基
	討論	
	乳幼児肝血管腫ガイドライン	木下 義晶
	閉会の辞	上野 滋

午 後 の 部	開会の辞	上野 滋
	小児リンパ管疾患研究班とシンポジウム	藤野 明浩
	リンパ管について～血管と比較しながら構造と機能を理解する～	平島 正則
	疾患概要(リンパ管腫・リンパ管腫症・ゴーハム病・リンパ管拡張症・ 原発性リンパ浮腫)	木下 義晶
	疾患研究の動向・各学会・ISSVA報告	渡邊 彰二
	難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法の治験の進捗について	小関 道夫
	リンパ管疾患を対象とした医療費助成について	前川 貴伸
	診療ガイドライン	木下 義晶
	リンパ管疾患情報ステーションHP更新のご報告～今後の活用・展望も含めて～	出家 亨一
	第2回小児リンパ管疾患シンポジウムアンケート結果	出家 亨一
	全体の質疑	シンポジスト
	閉会の辞	上野 滋
	交流会	
	開会の辞	小関 道夫
	懇談会	
閉会の辞	藤野 明浩	

■リンパ管について

午前の部では、浜松大学の平川先生が、午後の部では神戸大学の平島先生が「リンパ管」に関して講演されました。

平川先生からは、血管内皮増殖因子(VEGF)について、又「リンパ管と血管に交通はあるのか」という命題について、発表がありました。VEGFは、正常なリンパ管や血管等の新生を促進するタンパク分子ですが、腫瘍の血管増生や転移を促すこともあり、特にがん治療においてターゲットとなっている分子です。昨今、VEGFに働きかける薬剤の研究も進んでおり、VEGFの更なる研究がリンパ管疾患の治療にもつながるものと期待します。



リンパ管と血管の交通に関しては、リンパ管腫の嚢胞内に赤血球が確認されていること、血管がリンパ管内へ穿通していくことがあり、それがリンパ管の奇形を生む要因の1つではないかということをも最新の顕微鏡技術によって得られた映像をもとに示されました。皮膚科医の平川先生ならではの視点があり、様々な診療科の先生方がこの疾患研究に取り組まれていることを改めて確認し、大きな意義を感じました。

平島先生は、リンパ管と血管を比較しながら、その構造や機能を解説されました。専門的な内容にもかかわらず、平易な言葉を交えながら詳細かつ丁寧に話していただき、参加者はさらに理解を深められたのではないかと思います。基礎研究をされている平島先生の日常の研究を垣間見ることができ、患者さんやご家族は心強く思われたのではないのでしょうか。また、最新の研究内容が紹介され、リンパ管が脂肪細胞の増殖を抑える働きを担っていること、アルツハイマー病の原因となるアミロイドβという物質の除去に関わっていることを知りました。患者さんが新しい研究を常にキャッチし続けることは難しい中で、発表されたばかりの最新の研究情報を共有していただき、先生の誠意を感じると共に、リンパ管そのものの研究が確実に進んでいることを実感できる時間となりました。

リンパ管と血管双方を理解する重要性を再認識するきっかけにもなりました。

■疾患概要について

疾患遺伝子、疾患の分類や定義、病理診断、画像診断に見られる病変の変化や特徴、治療等について、包括的な講義がありました。どの発表も共通して、会場のスライドにうつす画像と、資料として配られたハンドアウトに掲載された画像とに違いがありました。患者さんの個人情報を含むため資料としてお渡しできない画像も、理解を深めるためにスライドでは紹介されたものと思います。ぎりぎりまで可能な限り情報をシェアしたいという医師の思いが伝わりました。病変の写真や治療の過程を示した画像は、疾患を理解する上で、また自分の症状や治療と比較する上で有効なだけでなく、発表そのものが机上の空論に終始せず、今臨床現場で起こっていることをより現実味を持って訴えており、力強いプレゼンテーションだったと感じます。

■リンパの流れを変える低侵襲外科治療

形成外科医の加藤先生より、元来成人の二次性リンパ浮腫に対して行われてきたリンパ管静脈吻合術(LVA)について、手術画像を用いながら特別講演がありました。滞ったり、逆流したりしているリンパ液を静脈と直接つなげることで、正常な流れに戻すために行われている術式で、1～2cm 程度の皮膚切開ですむこと、皮膚の浅い部分での手術になることにより、患者さんの負担が小さいのが特徴です。

リンパ液がリンパ管の外に漏れだしてしまうリンパ浮腫や乳糜胸腹水と違い、リンパ管腫はリンパ管内にリンパ液が溜まりますが、リンパ液が滞っている部分がリンパ管とつながっているのか、つながっていないのか等によって、リンパ管静脈吻合術の術方が変わることを映像とイラストを交えながらご説明くださいました。治療と直結する講義で、医療関係者にとっても患者さんにとっても今までになく興味深い内容であったと思います。

■シロリムス治験・診療ガイドライン

第2回シンポジウムで案内のあったシロリムス(ラパリムス錠)の治験が昨年9月に開始したこと、同じく第2回では作成中であることが案内されていた診療ガイドラインが完成したことが報告されました。前回は参加された方からは、進んでいることを実感できる報告に「素直に嬉しい」との声があがりました。治療や診察に課題が多い疾患だけに、前向きな情報が示されることは、皆さんの力になると感じました。



■ ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) 報告

ISSVA active 会員の渡邊先生より2018年5月にアムステルダムで行われた国際学会に関する報告がありました。ISSVAは血管を含めた脈管疾患全てをターゲットとしていますが、最近は特にリンパ管の研究がトレンドになっていること、シロリムスのリンパ管疾患への効果についても多く取り上げられていたこと、同時に遺伝子の研究がEUで積極的に行われていること、また、EUは各国の距離が近く、人の移動が頻繁なため、別の国へ移動後も治療データをシェアできることが課題となっていること等の説明がありました。これまでISSVAは2年に1度の開催でしたが、基礎研究の進歩が著しいため、2021年からは毎年開催に変更になります。大きな変化だと感じます。

世界的にリンパ管疾患の遺伝子研究が急速に進んでいること、そのデータを多施設、多国間で共有する動きがあり、特にEUで進められていること、リンパ管に関しては先行して行われてきた癌の研究を先天的形態異常にあてはめる研究が行われていることもあわせて紹介されました。

■医療費助成制度・HP 更新案内・前回シンポジウムアンケート結果報告

各医薬品は適応できる「効能・効果」が決められており、それ以外の疾患に対しては、同じ薬でも保険適用外になる旨、シロリムスを例に説明がありました。また、小児慢性特定疾病に申請すれば、20歳までは医療費助成を受けることができ、病院側も小児の枠内で診療してくれるなどのメリットがある等、具体的な事例が示されました。

研究班が運営しているリンパ管疾患情報ステーション HP が内容・デザイン共に更新されたこと、運営と一緒に携わってくださる患者さんを募集していることについても案内がありました。この HP は、現状、小児リンパ管疾患研究班が直接情報発信している唯一のものなので、医療関係者・患者さん双方にとって更に有効なツールとなることを望みます。

第2回シンポジウムアンケートでいただいたご意見をもとに、第3回で改善した項目に関して報告がありました。回答が次につながっていることを参加者に知って欲しいと思うと同時に、今後このシンポジウムをよりアップデートしていくために、ぜひこの流れを途絶えさせず続けていただきたいと思います。

■講義全体を通じて

過去2回と比べ、様々な科の先生方が講師をされていたため、アプローチ視点が多様で、より包括的に疾患を捉えることができました。これまでになく充実した内容であったと思います。



午前・午後共に、全講義終了後にシンポジストが前に集まり、フロアからの質疑に回答する時間が設けられ、質問に対しての回答という一方向のやり取りではなく、双方向コミュニケーションが実現していたことが印象的でした。細かい話ですが、シンポジスト達が席に座ったため、両者の視線が揃い、それも会話を引き出す上で有効だったのではないかと思います。

患者さんやご家族からの質問は、発表内容に関するものが多かったように感じました。過去は診察内容や主治医との関係性への不安を訴える方も多くいらしたと記憶しています。シンポジウムが続くことにより患者さん同士の横のつながりや主治医ではない医師とのつながりができ、患者さんが以前より日常的に不安を解消できる場所を持っているのであれば嬉しいと思いました。

■交流会

例年にならい、机を全て片付けた後、疾患ごとに輪になって交流会がスタートしました。リンパ管腫のグループ、リンパ管腫症・ゴーハム病のグループと大きく2つに分かれ、それぞれの輪に医師が入りフリーディスカッション

ヨンする場となりました。

リンパ管腫のグループは人数が多く、子供も多く、全員に声が届いているのか最初は心配しましたが、丸くなって座ることで、参加者の距離が近づき、顔を見ることができたため、患者さんやご家族もリラックスしてお話に参加されたのではないかと感じました。大人の輪の真ん中で、子供どうしで一緒に遊んでいる姿がとても印象的でした。いささか無責任な物言いですが、この子供達をここにいる大人達で守っていきたいと思いました。交流会は医師が質問に答える形で進みましたが、患者さんは通常、主治医以外の方の見解を聞く場を持ちにくいので、貴重な時間だったのではないかと思います。



リンパ管腫症・ゴーハム病のグループは 20 人程の患者さんやご家族が集まりましたが、人数が比較的少なく、顔見知りの方同士も多くいらしたためか、最初からほぼ患者さん主導で交流会が進んでおり、1 回目からの変化を感じました。それぞれの疾患発症経緯、治療歴等を皆さんが丁寧に語られていて、同じ疾患でも全く違うこともあるし、似ているところもあるし、そういった1つ1つが、患者さんやご家族にとって大事な情報であることを改めて認識しました。海外での治療経験を持つ方もいらっしゃり、日本とは全く治療方針が違ったことを紹介してくださいました。

■新しい取組

> 症例検討会

シンポジウム前日に医療関係者のみを対象とした症例検討会が開催されました。疾患を専門的に研究している医療者と、専門ではないけれど臨床で患者さんと関わることの多い医療者とそれぞれ抱えている悩みは違うと思いますが、病態の理解や症例のシェアにとどまらず、多くのものを共有されたのではないかと思います。大きな一歩だと感じました。

> 講義内容の動画配信

午後の講義に限り、後日 web にて動画配信されることになりました。遠くにお住まいの方、入院中の方、なんとなく参加をためらわれている方、色々な方にとっての情報フォローになることを願います。

> お子様の部屋

前回参加者からいただいた要望をうけての実現となりました。会場脇に子供達が過ごせる部屋を用意できたため、親同士がそこで会話しているシーンも見られ、有効に活用されていたように思います。小さな前進かもしれませんが、主催者と参加者とのコミュニケーションがあつてこそその変化であり、そういった一歩一歩が両者の結びつきをより強固にしていくのではないかと思います。

> 名札シール

交流会で、より話しやすい空気をつくるべく、名前シールが導入されました。シールの使用は任意でしたが、たくさんの方が名前や疾患名をシールに記入してはってくださり、名前を呼びながらお話されていました。お互いの名前を呼び合うことで自然と距離が近づいたのではないかと思います。今後も続けて欲しい試みです。

> 患者さん・ご家族写真撮影

患者さんからのご提案によりプロ写真家による写真撮影コーナーが設けられました。撮影の順番を待っていたあるお母さまが「七五三で写真を撮ることができなかったから、嬉しいです」と話してくださいました。この一言を聞いただけで、私はシンポジウムに参加して良かったと思いました。治療や診察に、毎日本当にお忙しくお過ごしであろう皆さんが、少しでも肩の力を抜いていただける時間がそこにあったような気がします。このシンポジウムの持つ意義が、回を追うごとに広がっているように感じました。

> リンパ管疾患を紹介する絵本

疾患や検査を子供にもわかりやすく説明するツールとして、絵本が紹介されました。川崎医療福祉大学医療福祉デザイン学科との取組の中で作られたもので、診察待合室等での活用が期待されます。

会場外には同じく川崎医療福祉大学の学生によるシンポジウムポスター案が多く展示され、色が抑えられがちだった過去 2 回と比較し、賑やかな雰囲気となりました。



後記

皆さまの宝物は何ですか。

小学 2 年生の娘に急に「お母さんの宝物は何？」と聞かれました。

考えていたら、娘が、「私の宝物はこれだよ」と手術の傷あとを見せてくれました。

たしかに、私がそのように育てました。娘が幼稚園に入り、友達にそれは何？と聞かれることが多くなってきた頃から、よく言っていました。

「それは、あなたがとてもがんばった証で、がんばったあなたにしかないもので、大切な宝物だよ。お母さん、そのあとが大好きだよ」と。

でも、いざ娘から唐突に言われると、言葉を失いました。娘はまだ色々を理解せず言っていると思いますが、いつの日か、辛いことがあった時、自信を失った時に傷あとに勇気をもらえたらいいなと、親のエゴだと苦笑しつつもそう願います。

非常に勝手だけれど、言葉にしていくことで真実になることがあるように思います。暗示をかけるというほどの大きさなことではないけれど、上を向けない時、足が動かない時、勝手に自分が作った無理矢理のストーリーでなんとなく乗り切ることが私はあります。

皆さんのそんなストーリーを聞いてみたいと、このシンポジウムに来るといつも思います。なぜなら、交流会で患者さんやご家族が、それぞれの経験をととても丁寧に話しているシーンに出会うからです。その話を皆さんで大事に共有しているシーンを目にするからです。

「辛い」とか「苦しい」とか「何で」とか言い出したらきりがいいそんな気持ちをたくさん抱えていると思うのに、笑顔で「私の経験を他の方のお役にたてて欲しい」と話される方に何人もお会いしました。これよりも優しい言葉はこの世の中にはないと、私は本気で思います。

色々な方の色々な言葉をたくさん心に刻んだシンポジウムでした。

第4回の開催を心より願っています。

(文章・ご協力)参加者 O.Y.

PEDIATRICS
INTERNATIONAL

Official Journal of the Japan Pediatric Society



Pediatrics International

Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017

DOI:10.1111/ped.14077

Publication status

Article accepted on 30 November, 2019

OnlineOpen

Your invoice is now available.

More Actions

[EMAIL HISTORY](#)[ORDER PROMOTIONAL SERVICE](#)

The Journal of Dermatology

Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017

DOI:10.1111/1346-8138.15189

Publication status

Proofs ready for review on 11 December, 2019

Your License

Your license was signed on 28 November, 2019.

[VIEW LICENSE](#)

OnlineOpen

Your invoice is now available.

The essence of Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017

Hidefumi Mimura¹, Sadanori Akita², Akihiro Fujino³, Masatoshi Jinnin⁴, Mine Ozaki⁵, Keigo Osuga⁶, Hiroki Nakaoka⁷, Eiichi Morii⁸, Akira Kuramochi⁹, Yoko Aoki¹⁰, Yasunori Arai¹, Noriko Aramaki¹¹, Masanori Inoue¹², Yuki Iwashina⁵, Tadashi Iwanaka¹³, Shigeru Ueno¹⁴, Akihiro Umezawa¹⁵, Michio Ozeki¹⁶, Junko Ochi¹⁷, Yoshiaki Kinoshita¹⁸, Masakazu Kurita¹⁹, Shien Seike²⁰, Nobuyuki Takakura²¹, Masataka Takahashi¹⁵, Takao Tachibana²², Kumiko Chuman²³, Shuji Nagata²⁴, Mitsunaga Narushima²⁵, Yasunari Niimi²⁶, Shunsuke Nosaka²⁷, Taiki Nozaki²⁸, Kazuki Hashimoto¹, Ayato Hayashi²⁹, Satoshi Hirakawa³⁰, Atsuko Fujikawa¹, Yumiko Hori⁸, Kentaro Matsuoka³¹, Hideki Mori⁷, Yuki Yamamoto⁴, Shunsuke Yuzuriha³², Naoaki Rikihisa³³, Shoji Watanabe³⁴, Shinichi Watanabe³⁵, Tatsuo Kuroda³⁶, Kosuke Ishikawa³⁷, and Satoru Sasaki³⁸.

1. Department of Radiology, St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa, Japan
2. Department of Plastic Surgery, Wound Repair and Regeneration, Fukuoka University, School of Medicine, Fukuoka, Japan
3. Division of Surgery, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan
4. Department of Dermatology, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan
5. Department of Plastic and Reconstructive, Aesthetic Surgery, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan
6. Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Osaka University Graduate

of sclerotherapy for facial microcystic LMs. As complications characteristic of sclerotherapy, serious impairment may be caused by leakage of the sclerosing agent (ethanol, in particular), and this point needs attention. Based on the above observations, it is difficult at present to evaluate indications for sclerotherapy against microcystic LMs by formulating criteria. Therefore, for the future, it is considered necessary to evaluate the usefulness of sclerotherapy addressed by this CQ by designs such as RCT.

CQ25: Is sclerotherapy effective for intra-abdominal LMs?

Recommendation:

Although there are many reports that sclerotherapy is useful, there is the risk of complications, and careful judgments about matters including the resectability of the lesion and selection of the sclerosing agent are necessary.

Strength of recommendation	2 (weak)
Evidence	D (very weak)

Comments

[Process of preparation of recommendation]

LMs are the most frequent lymphatic vessel disorders of the abdomen. Intra-abdominal lesions are estimated to account for 10-20% of all LMs, and the selection of treatment is difficult depending on the site of the lesion. While surgical resection is expected to be effective, less invasive treatments are considered desirable in view of stress to the patient and the possibility of severe complications such as lymphatic fluid leakage and bowel obstruction. Sclerotherapy, which is a major treatment for LMs, is

considered to be less invasive than surgery. Although positive therapeutic effects are expected, sclerotherapy is known to induce marked inflammation. And whether it can be performed safely without negative effects including complications and its long-term effects are major clinical concerns. In addition, what therapeutic effects are expected or what complications should be anticipated after sclerotherapy for the intra-abdominal lesion is also unclear. Therefore, the CQ, “Is sclerotherapy effective for intra-abdominal LMs?”, was formulated, and knowledge available at present was compiled.

<Literature search and screening>

As a result of literature search, 19 papers in Japanese and 38 papers in English (32 from PubMed, 6 from Cochrane) were subjected to primary screening. Of these papers, 2 in Japanese and 9 in English were subjected to secondary screening concerning this CQ. They included no papers with a high level of evidence, such as systematic reviews and RCTs, and all were case series or case reports. Consequently, the results and discussion in each case series were integrated in the evaluation of this CQ.

<Review of observational studies (case series)>

The literature concerning the effectiveness of sclerotherapy for intra-abdominal LMs was reviewed from the viewpoints of (1) therapeutic effects (decrease in lesion size, symptoms) and (2) complications.

The drugs used for sclerotherapy ranged widely from OK-432 to bleomycin, ethanol, doxycycline, STS (sodium tetradecyl sulfate), acetic acid, steroid/tetracycline, and 50% glucose solution. According to our review, there was no paper that evaluated the differences in effectiveness of sclerotherapy in the abdomen according to the drug

type or administration method or number of administrations of each drug.

Results of review

(1) Therapeutic effects

A. Regression rate of the lesion

Regression of lesions of intra-abdominal LMs by sclerotherapy was mentioned in 5 papers.^{287, 315-318} According to the report by Chaudry et al.,³¹⁵ the reduction rate was $\geq 90\%$ in 7 and $\geq 20\%$ in 1 of the 10 patients with LMs of the mesentery and retroperitoneum treated with doxycycline, and evaluation using imaging examination was not performed in 2 cases. The patient who showed a low regression rate had a mixed type of cystic and cavernous lymphangiomas, and the other patients had cystic lesions. Oliveira et al. reported that the lesion regressed by 70% in 1 of the 2 patients with cystic lymphangiomas treated with OK-432.³¹⁶ Won et al. reported 1 patient who showed complete disappearance of cystic retroperitoneal lesions after sclerotherapy using acetic acid.³¹⁷ Shiels et al. reported that cystic lesions responded to sclerotherapy using STS and ethanol in 2 patients, but there was no mention about the reduction rate.³¹⁸ However, according to Alqahtani et al., no effect was observed in 10 patients who underwent sclerotherapy using steroid/tetracycline or 50% glucose solution.²⁸⁷

B. Symptoms

There were 3 papers that referred to symptoms of patients treated by sclerotherapy for intra-abdominal LMs.^{315, 316}

According to Chaudry et al.,³¹⁵ of the 10 patients who underwent sclerotherapy, 3 had chronic abdominal pain, 3 had acute abdominal pain, 1 had fever/chill, 1 had

anemia, and 2 had palpable masses, but the symptoms were alleviated by treatment in all patients, and no recurrence was noted.

Oliveira et al. reported that sclerotherapy was performed in a patient with a palpable mass and in one with a palpable mass, abdominal compartment syndrome, and a poor general condition. While the condition was alleviated in the patient who only showed a palpable mass after 2 courses of OK-432 sclerotherapy, but the treatment was changed to surgery in the patient who had abdominal compartment syndrome because of enlargement of the mass due to intracystic hemorrhage.³¹⁶

(2) Complications

Three papers specifically mentioned complications of sclerotherapy for intra-abdominal LMs. There was no report of deaths due to treatment-related complications. Oliveira et al. treated 3 patients by sclerotherapy using OK-432 and reported that one of them developed subbowel obstruction after the treatment and another required emergency surgery due to exacerbation of abdominal compartment syndrome induced by intracystic hemorrhage.³¹⁶ Chaudry et al. reported that doxycycline used for sclerotherapy leaked into the retroperitoneal space in 1 of the 10 patients but that the lesion regressed without any particular problem.³¹⁵ Won et al. performed sclerotherapy using acetic acid in 1 patient with retroperitoneal cystic lymphangioma. Although pain and hematuria were observed, they concluded that the relationship of hematuria with the therapy was unclear, because it was observed during menstruation.³¹⁷

Limitations

Sclerotherapy was often performed before, after, or during surgical resection,

and papers that reported the results of sclerotherapy alone were few. There was no paper that directly compared observation without treatment, sclerotherapy, and surgical resection. Few papers analyzed intra-abdominal lesions alone, and many papers included lesions in other areas or evaluated lesions in different intra-abdominal regions including the mesentery, retroperitoneum, and viscera collectively.

Moreover, differences in properties of LMs, such as cystic, cavernous, and mixed types, their definitions, criteria for the selection of sclerotherapy (combination with surgery, types of sclerosing agents and methods of their use, number of administrations, etc.) varied among papers, and few papers evaluated these matters separately.

Such differences in the patient background and contents of treatment must be considered in evaluating the effectiveness of sclerotherapy. In evaluating this CQ, particularly, differences in morphology of LMs and sclerosing agents were excluded.

<Summary>

The CQ, “Is sclerotherapy effective for intra-abdominal LMs?” was evaluated from the viewpoints of therapeutic effect, symptoms/functions, and complications, but no paper with a high level of evidence was found. While sufficient regression of the lesion and alleviation of symptoms were achieved by sclerotherapy in some patients, the response rate varied among reports, and information was insufficient for general discussion of sclerotherapy. Concerning treatment-related complications, there have been reports of bowel obstruction associated with sclerotherapy, and attention to this condition as well as intracystic hemorrhage is considered necessary. However, there was no report of chylorrhea, which was reportedly caused by surgery.

Based on the above observations, it is presently difficult to determine indications for sclerotherapy in intra-abdominal LMs by setting up criteria, but as there was no literature that strongly denied intra-abdominal LMs as indications of sclerotherapy, this guideline proposes, “Although there are many reports that sclerotherapy is useful, there is the risk of complications, and careful judgments about matters including the resectability of the lesion and selection of the sclerosing agent are necessary.” For the future evaluation of this CQ, validation by a design with a high level of evidence, such as RCT, is considered necessary.

CQ26: Are patients with scarcely symptomatic intra-abdominal LMs recommended to be treated?

Recommendation:

Since there is risk of treatment-related complications, it is proposed to consider therapeutic intervention when the lesion tends to enlarge or has become symptomatic.

Strength of recommendation 2 (weak) Evidence D (very weak)

Comments

[Process of preparation of recommendation]

Intra-abdominal LMs occasionally present with severe symptoms such as abdominal pain, giant mass, and bowel obstruction but may also be asymptomatic and detected incidentally. Lesions may gradually enlarge and cause serious symptoms due to infection and intraluminal hemorrhage.

Under such circumstances, whether or not patients with nearly asymptomatic intra-abdominal LMs should be aggressively treated, when they should be optimally intervened during their long follow-up period, etc., are major problems that pose clinical dilemma. Therefore, the CQ, “Are patients with scarcely symptomatic intra-abdominal LMs recommended to be treated?”, was formulated, and knowledge available at present was summarized.

<Literature search and screening>

As a result of literature search, 206 papers in Japanese and 237 papers in English (230 from PubMed, 7 from Cochrane) were subjected to primary screening. Of these papers, 6 in Japanese and 9 in English were subjected to secondary screening concerning CQ 26. They included no study with a high level of evidence, such as a systematic review or RCT, and many of them were case series or case reports. Since 7 papers among them described asymptomatic LMs, their results and discussions were integrated to answer the CQ.

<Review of observational studies (case series)>

Seven papers among reviewed literature described about asymptomatic LMs.^{315, 316, 319-323} Fifteen cases reported in these papers were considered to have actually presented few symptom (including asymptomatic patients who were incidentally detected by imaging studies to have intra-abdominal masses at the sites as greater omentum, mesentery and retroperitoneum).

The literature was screened, and papers addressing issues concerning therapeutic intervention for scarcely symptomatic intra-abdominal LMs including

“What symptoms they may present with if they are left untreated?”, “By what studies and how often should they be examined?”, and “What other treatments are available and how serious are complications or risk of each treatment?” were reviewed.

Results of review

From the literature reviewed, symptoms of intra-abdominal LMs (abdominal pain, bowel obstruction, torsion, infection, hemorrhage, vomiting/sucking difficulty, frequent urination and abdominal mass³¹⁹⁻³²⁵) are considered to be dependent on factors such as site, size and age. It is desirable to determine risk factors by stratification of these factors in the future.^{319, 321, 324}

Reported complications in treated cases include recurrence that required re-treatment,³²⁰ bowel obstruction,^{316, 322, 323} chylous ascites,^{323, 325} embolism,³¹⁶ hemorrhage³¹⁶ and wound infection. Embolism of the inferior vena cava after surgery³¹⁶ and abdominal compartment syndrome after adhesion therapy³¹⁶ were reported as severe complications. It deserves special attention that, if surgical resection is selected for mesenteric LMs, the intestine may have to be resected with the lesion.³²⁵

While there have been reports that intra-abdominal LMs with few clinical symptoms regressed during follow-up,^{319, 321} they may become symptomatic later (as observed in many case reports). For that reason, the opinion that intervention should not be chosen during the follow-up until the lesion enlarges or new symptoms appear was frequently described.

Limitations

It should be noted that many asymptomatic cases can possibly be left

unreported and some asymptomatic lesions that are detected were treated. There is no study with a high level of evidence indicating explicit criteria concerning the age, site or situation about whether or not intervention should be made for asymptomatic intra-abdominal LMs.

<Summary>

The necessity of treatment of a patient with intra-abdominal LMs with few symptoms should be determined after evaluating the balance between the risk of treatment and non-treatment considering its site and size as well as patient age. However, since research on indications for treatments has been insufficient so far and serious complications after treatment have been reported, deliberate evaluation for each patient is mandatory. When observation is selected, periodic imaging studies are recommended to optimize therapeutic intervention by detecting enlargement of the lesion. And also if any symptom has developed during follow-up, intervention should be considered. For these reasons, the recommendation, “Since there is risk of treatment-related complications, it is proposed to consider therapeutic intervention when the lesion tends to enlarge or has become symptomatic.” was adopted.

CQ27: What are treatments effective for refractory chylous ascites?

Recommendation:

Conservative treatments, such as fasting, high-calorie infusion, and medium chain triglyceride (MCT), should be performed first, but, if they are ineffective, drug treatment, sclerotherapy, and surgery may also be considered.

Strength of recommendation	2 (weak)
Evidence	D (very weak)

Comments

[Process of preparation of recommendation]

Refractory chylous ascites causes loss of large amounts of protein and lymphocytes, decreases in the blood lipid levels, and abdominal pain, unpleasantness, and dyspnea due to abdominal distention and markedly reduces the patient quality of life (QOL). The cause of ascites often remains unknown. Treatment of chylous ascites may require drainage to avoid abdominal distention. It is a very important point for clinicians to make proper judgments by understanding treatments and their effects and demerits. Therefore, it is considered beneficial to collect information about chylous ascites over a long period and compile guidelines. For this purpose, the presently available knowledge was collected by formulating the CQ, “What are treatments effective for refractory chylous ascites?”

<Literature search and screening>

As a result of search, 161 papers in Japanese and 728 papers in English (564 from PubMed, 164 from Cochrane) were subjected to primary screening. Of these papers, 15 in Japanese and 12 in English were subjected to secondary screening for CQ 27. They included none with a high level of evidence, such as systematic reviews and RCTs, and consisted of 1 multicenter and 2 single-center case series and case reports. Consequently, we used the results and discussion of 27 papers judged for the preparation of the draft recommendation were integrated although evidence was

insufficient for the evaluation of this CQ.

<Review of observational studies (case series)>

As for causes of chylous ascites, congenital chylous ascites,³²⁶⁻³⁴¹ idiopathic chylous ascites,³²⁷ chylous ascites after laparotomy,³⁴²⁻³⁴⁵ protein-losing enteropathy,³⁴⁴ LMs,^{346, 347} lymphangiectasis,^{348, 349} lymphangiomatosis,^{350, 351} and lymphatic dysplasia³⁵² were reported. None of the papers evaluated treatments according to the cause.

When treatments are categorized, conservative treatments (fasting, high-calorie infusion, medium chain triglyceride (MCT)), drug treatments, sclerotherapy, and surgical treatment were performed.

Results of review

The results of review are presented below according to the treatment.

(1) Conservative treatments

Whether or not the amount of ascites changes by fasting should be checked first.

High-calorie infusion is often used with fasting, and since there was no report that ascites increased under the effect of high-calorie infusion according to our review, it is recommended for nutritional support during fasting. In the multicenter case series reported by Bellini et al., high-calorie infusion/total parenteral nutrition was performed in 15 patients without adverse effects.³²⁶

MCT was used before, after, and during treatment.^{326, 327, 329-334, 336, 338-340, 342, 344, 345, 347-351} In the multicenter case series by Bellini et al., MCT was reportedly performed

in 14 patients without adverse effects.³²⁶

(2) Drug treatments

In drug therapy for chylous ascites, primarily octreotide (a long-acting somatostatin analogue) was used, and no report that discussed the effectiveness of other drug therapies was found by the present literature search.

In the multicenter case series by Bellini et al., octreotide was administered to 6 of the 16 patients with chylous ascites for 8-38 days, and a decrease in chylous ascites was reported in all of them.³²⁶ In the single-center case series by Huang et al., 2 of the 4 patients with chylous ascites treated by high-calorie infusion and octreotide administration were reported to have shown a decrease in ascites within 10 days.³⁴³ However, there has been a report that no effect was observed despite the administration of octreotide for 3 weeks.³²⁹ Concerning the dose of octreotide, it was administered at 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$,³²⁶ at 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$,³³¹ began to be administered at 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ and increased to 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ by 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$,³²⁸ administered by continuous intravenous infusion at 0.5-2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$,³³² and began to be administered by subcutaneous injection at 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 2 times/day and increased every 2 days to 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 2 times/day.³²⁹ Regarding the time of the beginning of administration, the administration was started as no improvement was observed in chylous ascites after conservative treatments for 2 weeks,^{329, 333} and as chylous ascites was alleviated by conservative treatments but was exacerbated again.³³² No adverse effects of octreotide administration were noted in the present review of the literature. Thus, no control study that evaluated the effect of octreotide on chylous ascites was found by the present literature search, and the level of evidence concerning the efficacy is low, but as there are case series and many case reports that chylous

ascites was reduced by octreotide administration, it appears reasonable to consider drug treatment using octreotide for chylous ascites that does not respond to conservative treatments.

(3) Sclerotherapy

Sclerotherapy was performed in 6 patients in 5 case reports.^{338, 346, 348, 350, 351}

The sclerosing agent was OK-432 in 5 of the 6 patients and was Beta-Isadona-solution in 1.³⁴⁸ OK-432 was locally injected into the lesion in 4,^{346, 350, 351} administered intraperitoneally in 1,³⁵¹ and administered via the drain in 2.^{346, 351} Concerning sclerotherapy, the number of reported cases that could be reviewed was limited, and further accumulation of cases is considered necessary to establish its usefulness.

(4) Abdominal drainage, abdominal puncture, and surgical treatment

Abdominal drainage and abdominal puncture are performed when organ compression symptoms (compartment syndrome and respiratory insufficiency) due to abdominal distention are present or possible or when the drain is inserted postoperatively. However, drainage itself cannot improve chylous ascites, and treatments, such as infusion, blood preparations, and blood transfusion, are necessary to supplement the ascites lost due to drainage.^{326, 329-332, 336-339, 342, 344-346, 348, 350, 351}

Surgical treatment is reported to be frequently performed after conservative or drug treatments. According to the single-center case series by Zeidan et al., surgical treatment was performed in patients who responded poorly to conservative treatments continued over a mean of 25.3 days.³⁴² In other reports, surgical treatment was performed after conservative treatments continued for 1-3 months^{327, 328} and in patients

with congenital chylous ascites 1-4 months after birth.^{329, 333, 349} Since it is often impossible to identify the leakage site of chylous ascites,³²⁹ attempts to identify the leakage site by orally administering a lipophilic dye (Sudan black, Sudan III) before operation.^{327, 328, 335, 342} When the leakage site can be identified, ligation, suturing, clipping, and cauterization have been performed.^{327, 333, 335, 342, 349} In addition to reports of the usefulness of techniques to stop leakage, such as applying or sprinkling fibrin glue at the leakage site of chylous ascites or over the surrounding retroperitoneum^{328, 330, 342, 349} and applying a patch of oxidized cellulose/resorbable local hemostatic agent,^{330, 342} there have also been reports of peritoneovenous shunting^{348, 352} and peritoneoamniotic shunting for fetal cases.³³⁷

There was no large clinical study in the past literature. Therefore, although the level of evidence is low, we consider that surgical treatment is recommendable for chylous ascites that does not respond to conservative or drug treatments, because it has been performed in case series and case reports for chylous ascites that did not respond to conservative or drug treatments continued over about 1 month. Although techniques to enhance the response rate of surgical treatment, such as identifying the leakage site by using a lipophilic dye and applying fibrin glue or a patch of oxidized cellulose/resorbable local hemostatic agent, have been attempted, there are only case series and case reports, and none of the papers retrieved by the present literature search evaluated their usefulness.

Limitations

There was no literature that defined refractory chylous ascites based on the duration of illness or treatment responses. Therefore, we extracted and summarized

factors that were considered to contribute to clinical refractoriness, such as the duration of illness and treatment responses, in each paper related to the treatment for chylous ascites. Also, as the cause of chylous ascites varies widely, the therapeutic effect is expected to differ depending on the cause, but no paper that could be reviewed evaluated treatments according to the cause. Therefore, in the present evaluation, the statements are limited to treatments and their effects regardless of the cause.

<Summary>

It was difficult to comprehensively discuss treatments, because its cause varied widely, and treatments for various causes were performed. Therefore, treatments were classified into conservative treatments (fasting, high-calorie infusion, MCT), drug treatments (octreotide), sclerotherapy, abdominal drainage, abdominal puncture, and surgical treatment, and the effects of each treatment were evaluated.

Treatments effective for refractory chylous ascites can be summarized as follows with the understanding that they may depend on the cause and that the level of evidence of the available reports concerning treatments and their effects is low. Conservative treatments, such as fasting, high-calorie infusion, and MCT, should be performed first because of the rareness of adverse effects. In patients who respond insufficiently to conservative treatments, drug treatments using octreotide can be considered as there have been case series and many case reports. Concerning sclerotherapy, the number of reported cases is small, and further large clinical studies will be needed to confirm its usefulness. Abdominal paracentesis and surgical treatments may be considered for chylous ascites that does not respond to conservative or drug treatments continued for about 1 month.

Thus, the draft recommendation is “Conservative treatments, such as fasting, high-calorie infusion, and MCT, should be performed first, and, if they are ineffective, drug treatments, sclerotherapy, and surgical treatments may be considered.” However, evaluation of this CQ by a design with a higher level of evidence, such as RCT, is considered necessary for the future.

CQ28: What kinds of complications are associated with treatments for intra-abdominal LMs?

Recommendation:

Complications associated with sclerotherapy for intra-abdominal LMs include bowel obstruction, hemorrhage, pain, hematuria and chylous ascites. Operative treatment of the disease can be associated with serious complications such as occlusion of the inferior vena cava and massive resection of the intestine as well as more common, wound infection, bowel obstruction, hemorrhage and chylous ascites.

Strength of recommendation No recommendation

Evidence D (very weak)

Comments

[Process of preparation of recommendation]

Patients with intra-abdominal LMs are treated with various modalities from non-operative therapy to surgical procedures. Treatment modality is selected depending on the patient’s state. Therefore, it is necessary for the clinician, patient, and family to share information concerning complications that may be associated with treatments for

smoothly implementing them. However, there are no resources that give a clear answer to this problem, and both clinicians and patients tend to be baffled. Therefore, the CQ “What kinds of complications are associated with treatments for intra-abdominal LMs?” was formulated, and information available at present was accumulated and integrated for the answer.

<Literature search and screening>

As a result of literature search, 203 papers in Japanese and 602 papers in English (593 from PubMed, 9 from Cochrane) were subjected to primary screening. Of these papers, 23 in Japanese and 27 in English were subjected to secondary screening concerning this CQ. They included no papers with a high level of evidence, such as systematic reviews or RCTs, and all of them were case series or case reports. To answer CQ 28, the results and discussion in each case series were integrated.

<Review of observational studies (case series)>

Complications in the CQ were evaluated by defining them as those encountered when patients with intra-abdominal LMs were treated, and reports on sclerotherapy and surgery were reviewed.

Results of review

(1) Complications associated with sclerotherapy

Sclerotherapy using OK-432 was reported to be associated with bowel obstruction and hemorrhage for mesenteric LMs,³¹⁶ and chylous ascites for retroperitoneal LM.³²⁵ Sclerotherapy using acetic acid was reported to be associated

with pain and hematuria in patients with retroperitoneal LMs.³¹⁷

(2) Complications associated with surgical procedures

Complete resection of both mesenteric and retroperitoneal LMs by laparotomy was reported to be associated with wound infection^{323, 353} and bowel obstruction^{322, 353, 354} as common complications. There were reports of serious complications such as occlusion of the inferior vena cava³¹⁶ and massive resection of the intestine necessitated due to diffuse infiltration of the LM tissue to the intestinal wall.³⁵⁵

In a report about complications associated with complete laparoscopic resection of intra-abdominal LMs by Tran et al., resection was attempted in 47 patients, and conversion to laparotomy was necessary in 3 (6.4%) due to tight adhesion in 2 and intraoperative hemorrhage in one.³⁵⁶

Partial resection by laparotomy was reported to be associated with persistent ascites over a long period which was refractory to the treatment.³⁵⁴

Limitations

Patients with intra-abdominal LMs are treated with various modalities including sclerotherapy and surgical procedures. Modalities were combined in many cases, and complications are often reported as those of entire treatment without more detail information about those associated with individual treatment.

<Summary>

For answering the CQ, “What kinds of complications are associated with treatments for intra-abdominal LMs?”, no literature with a high level of evidence was

found, but foreseeable complications could be listed from many case reports. Bowel obstruction, hemorrhage, pain, hematuria, and chylous ascites were reported as complications of sclerotherapy. Serious conditions, such as occlusion of the inferior vena cava and massive resection of the intestine, as well as common complications, such as wound infection, bowel obstruction, hemorrhage and chylous ascites were reported as complications after surgical procedures.

Although the incidence and difference of complications in respect of the site and histological type are not shown in the literature, each patient with intra-abdominal LMs should be treated with sufficient evaluation of the site, size and symptoms. In addition, treatment must be implemented with sufficient understanding of the possible complications.

Thus, we propose “Complications associated with sclerotherapy for intra-abdominal LMs include bowel obstruction, hemorrhage, pain, hematuria, and chylous ascites. Operative treatment of the disease can be associated with serious complications such as occlusion of the inferior vena cava and massive resection of the intestine as well as more common, wound infection, bowel obstruction, hemorrhage and chylous ascites.” as a recommendation draft.

CQ29: What are effective treatments for LMs causing airway stenosis in the mediastinum?

Recommendation:

Sclerotherapy is effective for macrocystic lesions, and surgical resection is effective for microcystic lesions. However, as the complication rate is relatively high, treatments should be selected according to the condition of each case.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総合分担研究報告書

小児胃食道逆流症

研究分担者 八木 実 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 特任教授

研究協力者 深堀 優 久留米大学医学部外科学講座小児外科部門 准教授

【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。

H29年度は小児GERDの全国調査の調査票を作成したが、その内容について班会議で様々な意見が出たため検討を繰り返した。最終的に、全国調査で抽出する該当症例は難治性GERDに限定したものにす方針となった。また、難治性GERDの定義を作成するための事前調査を行った。

H30年度は難治性GERDの定義と全国調査の一次・二次調査票の策定を行った。難治性GERDについて文献的に明確な定義・診断基準が存在しないため、H29年度に難治性GERDに関する事前アンケート調査を施行し、その結果に再検索した文献のエビデンスを加味して定義を下記のように策定し、班会議で最終的に合意を得られた。

難治性GERDは以下のいずれかに当てはまるものとする

8週間以上の最適な内科的治療*及び逆流防止手術を施行しても症状に改善がみられないもの最適な内科的治療*を8週間以上施行しても症状に改善がみられず、かつ逆流防止手術の適応にならないか困難なもの

逆流防止手術を行っても症状に改善がみられないもの

* 薬物療法および姿勢療法、食事療法などを含めた行い得る最大限の内科的治療

本研究のアンケート調査は「小児難治性胃食道逆流症の現状に関する全国アンケート調査」として久留米大学倫理委員会から承認を得た（研究番号:18215）。

R1年度は「小児難治性胃食道逆流症の現状に関する全国アンケート調査」を行った。まず、一次調査票を小児外科学会認定施設97施設・教育関連施設67施設及び、日本小児栄養消化器肝臓学会代議員の所属施設に2019年2月に郵送を行った。一次調査票に回答を得た施設は91施設であった。「小児GERD全症例数(91施設)」は5年間では3463例、施設ごとでは0-449(中央値:21)例、また1年間の総数は632-713例、施設ごとでは0-130(中央値:3-5)例であった。難治性GERD症例の有無については「あり」の施設:29、「なし」の施設:62で、策定した難治性GERDの定義に該当すると回答した症例数は81/3463(2.34%)であった。一次調査票において、難治性GERD症例の有無について「あり」と回答した29施設のうち、協力可能であった27施設に二次調査票を2019年4月末に郵送を行った。二次調査票に回答を得た施設は20施設で

あった。策定した難治性GERDの定義に該当する症例として集計出来たものは56症例であった。これらの集計症例の回答内容の詳細を検討した結果、15例が除外となり、最終的に41症例が真の難治性GERDに該当する症例として抽出された。これらの症例の基礎疾患として、食道閉鎖・重心・先天性心疾患が85.4%を占めていた。

今後、難病指定を目指すかどうかを含めて、今回行った全国調査の解析結果を参考にしながら、診断基準と重症度分類策定を視野に入れた具体的な議論を進める予定である。

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)

本研究の全国アンケート調査は「小児難治性胃食道逆流症の現状に関する全国アンケート調査」として久留米大学倫理委員会から既に承認を得ている(研究番号:18215)。

個人情報保護に際して、下記のごとく配慮し研究を進める。

)倫理原則の遵守

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って実施する。なお本研究を実施するにあたり、久留米大学の倫理委員会にて審査後、研究機関長の承認を得る。また、二次調査の参加に同意が得られた施設においては、各施設の長に情報提供を行うことを届け出る等、各実施機関の運用に従い本研究に参加することとする。

)個人情報等の安全管理

研究の実施に関わる者は研究対象者のプライバシー及び個人情報保護に十分配慮す

る。研究機関の長は研究の実施に際して、保有する個人情報等の保護に必要な体制及び安全管理措置を整備するとともに、研究者等に対して保有する個人情報等の安全管理が図られるよう必要かつ適切な監督を行う。研究で得られた個人データ等を本研究の目的以外で使用する場合は、必要に応じて別途対象者から同意を得る。研究の結果を公表する場合も、個人を特定できる情報は使用しない。

）匿名化の方法及び対応表について

本研究では、個人情報等の保護のために、各機関においてアンケート配布時に研究対象者の個人情報とは無関係の研究番号を付して管理し、どの研究対象者の情報であるかが直ちに判別できないよう匿名化を行う。また、必要な場合に研究対象者を識別することができるよう対応表を作成する。本研究は共同研究機関において匿名化された情報等の授受を行うが、対応表の提供は行わないため、提供先機関は特定個人を識別できない状態となる。対応表はそれぞれ対応表を作成した各研究機関内で、本研究に関与しない管理者が適切に管理することを相互に確認する。対応表の保管期間は研究に係る情報等の保管と同様とする。なお、提供元機関において、インフォームド・コンセントまたはオプトアウト等その他の措置が適切にとられているかホームページで確認することによって確認する。

C．研究結果

H29年度は小児GERDの全国調査の一次・二次調査票の策定を行ったが、抽出する該当症例の設定と調査票の質問項目の内容について、班会議で様々な意見が出たため検討を繰り返した。

全国調査で抽出する該当症例については、最終的に難治性GERDに限定したものにすることの方針となった。また、難治性GERDの定義の策定においても、班会議内で意見が別れたため、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）に事前調査を行い、その結果を基に定義を策定することとなった。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とした。

H30年度は難治性GERDの定義と全国調査の一次・二次調査票の策定を行った。難治性GERDについて過去の文献検索を行ったが、明確に記載されているものを認めなかった。従って、専門家の意見を仰いだ上で、難治性GERDの定義案として「内科的加療を6ヶ月以上施行、もしくは外科的加療を行っても症状に改善がみられないもの」とまず策定した。H29年度に行った難治性GERDに関する事前調査は16施設より回答を得た。策定した定義案について6施設で賛成する意見であったが、その他の施設から内科治療期間のエビデンスや期間について、内科治療と外科治療は分けるべきなど様々な意見が出た。

一方、難治性GERDに該当すると思われる症例として回答があったものを集約すると、内科治療症例：

主に薬物治療による症状コントロール不良で外科手術が困難な症例(循環動態が不安定な重心児(心疾患合併)、横隔膜ヘルニア術後、短食道・小胃症)

外科治療症例

食道閉鎖術後(Long gap(胃管挙上・結腸間置)、噴門形成術術後(Nissen、

Collis-Nissen)、一部の重心症例(腹圧上昇・空気嚥下多い・けいれん性疾患)

となり、事前調査で回答があったのは、基

礎疾患を有するGERD症例であった。

念のため、健常児に難治性GERDに該当する症例を認めるかどうか文献検索すると、2才以上でGER関連症状が遷延している早産・低出生体重児に該当症例が存在する可能性が示唆された。

これらの経緯を踏まえて、難治性GERDの定義をよりエビデンスのあるものにするため、ESPGHAN, NASPGHAN合同の小児GERD診断治療指針(2018)中のRefractory GERDの定義からESPGHAN, NASPGHAN合同の小児GERD診断治療指針(2009)中のChronic severe/resistant GERDまでを含むものにする方針とし、これにアンケートの回答を加味するものとした。また専門家から、定義は1.内科治療+外科治療で改善しない、2.内科治療で改善しないが外科治療が出来ない、3.外科治療で改善しない、とすれば該当する症例が明確になるのではとの意見を得、これらを勘案して最終的に、難治性GERDの定義を以下の様に再策定した。

難治性GERDは以下のいずれかに当てはまるものとする

1. 8週間以上の最適な内科的治療*及び逆流防止手術を施行しても症状に改善がみられないもの
2. 最適な内科的治療*を8週間以上施行しても症状に改善がみられず、かつ逆流防止手術の適応にならないか困難なもの
3. 逆流防止手術を行っても症状に改善がみられないもの

* 薬物療法および姿勢療法、食事療法などを含めた行い得る最大限の内科的治療

この難治性GERDの定義を踏まえて、本研究の全国アンケート調査名は「小児難治性胃食道逆流症の現状に関する全国アンケート調査」とし、

一次調査票の質問項目は、

- ・ GERDと診断された症例の有無及び、有りならその症例数
- ・ 小児GERDの検査が行われた症例の有無及び、有りならその症例数
- ・ GERDの診断に用いている検査
- ・ GERDの方法と診断基準
- ・ 難治性GERDの症例の有無
- ・ 二次調査票への協力の意志の有無

二次調査票の質問項目は

- ・ 難治性GERD症例の概要(生年月日、治療歴、有害事象、病歴、年齢、性別、入院日、既往歴等)
- ・ 難治性GERD症例に関する症状・診断・治療

と設定し、久留米大学倫理委員会より承認を得た(研究番号:18215)。

R1年度は「小児難治性胃食道逆流症の現状に関する全国アンケート調査」を行った。まず、一次調査票を小児外科学会認定施設97施設・教育関連施設67施設及び、日本小児栄養消化器肝臓学会代議員の所属施設に2019年2月に郵送を行った。一次調査票に回答を得た施設は91施設であった(日本小児外科学会認定施設:55/97施設、同教育関連施設:22/67施設、日本小児栄養消化器肝臓学会代議員の所属施設:14施設)。「小児GERD全症例数(91施設)」は5年間では3463例、施設ごとでは0-449(中央値:21)例、また1年間の総数は632-713例、施設ごとでは0-130(中央値:3-5)例であった。一部のハイボリュームセンター(3施設)で年間50例以上の小児GERD症例を認めているが、大多数の施設では年間20症例以下であった。「難治性GERD症例の有無」については「あり」の施設:29、「なし」の施設:62で、策定した難治性GERDの定義に該当すると回答した症例数は

81/3463 (2.34%)であった。

小児難治性胃食道逆流症患者現状調査の一次調査票において、難治性GERD症例の有無について「あり」と回答した29施設のうち、協力可であった27施設に症例の臨床情報の詳細に関する二次調査票を2019年4月末に郵送を行った。二次調査票に回答を得た施設は20施設であった。策定した難治性GERDの定義に該当する症例として集計出来たものは56症例であった。これらの集計症例で、逆流防止手術が行われた37症例の詳細と、逆流防止術の適応とならないか困難となった19症例の理由の詳細をそれぞれ検討した結果、4例と11例がそれぞれ除外となり、最終的に41症例が真の難治性GERDに該当する症例として抽出された。その該当症例の基礎疾患は重症心身障がい児：21、先天性心疾患：12、先天性食道閉鎖症：10がそれぞれオーバーラップした症例(6/35:17.1%)を含めて大多数を占め(35/41例)、全体の約85%であった。

行われていた内科的治療として、姿勢療法:34/41(82.9%)、食事療法:27/40(67.5%)、薬物療法(全体):39/40(97.5%) (PPI:25/40(62.5%), H2ブロッカー:18/40(45.0%), 六君子湯:21/40(52.5%), ガスモチン:23/40(57.5%), その他:2/40(5%))がそれぞれの割合で施行されていた。噴門形成術は33症例に施行され、開腹15例(Nissen:8, Collis-Nissen:2, Dor-Nissen:2, Toupet:2, Thal:1)、腹腔鏡下17例(Nissen:15, Toupet:2)で、効果に関してはあり:15、なし:17、再手術は7例(開腹:3, 腹腔鏡下:4)(21.2%)に施行されていた。8症例では、リスク高:6例、手術困難:1例、原疾患のため:1で、逆流防止術の適応とならないか困難とされており、6症例(75%)が先天性心疾患を有する症例であった。

D. 考察

小児難治性GERDの定義を策定し、本邦初の小児GERDの全国調査を実施し、定義に該当する難治性GERD症例の抽出を行った。

全国調査を行った結果、難治性GERDの定義に該当すると回答された症例数は81/3463(2.34%)であった。最終的に難治性GERDとして集計できたアンケート内容の解析から、真の難治性GERDと考えられるものは41症例であった。その症例の基礎疾患は食道閉鎖・重心・先天性心疾患が85.4%を占めていた。

D. 考察

本研究における全国調査の結果、小児難治性GERDと考えられる症例の割合は、集計した小児GERD症例の2.34%と稀で、基礎疾患として食道閉鎖・重心・先天性心疾患の3疾患を有する症例は全体の8割以上を占めていることが判明した。

今後、難病指定を目指すかどうかを含めて、今回行った全国調査の解析結果を参考にしながら、小児難治性GERDの診断基準と重症度分類策定を視野に入れた具体的な議論を進める予定である。

E. 結論

なし

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
 - 7) Masui D, Fukahori S, Ishii S, Hashizume N, Saikusa N, Yoshida M, Higashidate N, Sakamoto S, Tsuruhisa S, Nakahara H, Tanaka Y, Yagi M.

The assessment of the esophageal motility of children with esophageal disorders by the detailed observation of the pH-multichannel intraluminal impedance waveform and baseline impedance: screening test potential. *Esophagus.* 2018 Aug 25

 - 8) 川原央好:【小児の治療指針】 消化器 胃食道逆流症. *小児科診療* 81巻増刊 Page675-676, 2018
 - 9) 川原央好:【NSTに活かす漢方薬の基本知識】 上部消化管症状に効果的な漢方薬. *臨床栄養* 132巻3号 Page272-278, 2018
 - 10) 川原央好:【小児の治療指針】 消化器 胃食道逆流症 *小児科診療*81巻増刊 Page672-674, 2018
 - 11) 川原央好:【小児の治療指針】 消化器 食道アカラシア *小児科診療*81巻増刊 Page675-676, 2018
 - 12) 川原央好: 六君子湯の上部消化管運動異常に対する生理学的効果 漢方と最新治療 28巻1号 Page77-83, 2019
 - 13) 川原央好:【境界領域の診療】 外科的疾患 胃食道逆流症(gastroesophageal reflux disease:GERD) *小児内科*51巻10号 Page1489-1492, 2019

- 14) Fukahori S, Kawahara H, Oyama T, Saito T, Shimono R, Tanaka A, Noda T, Hatori R, Fujino J, Yagi M; Japanese Pediatric Impedance Working Group (Japanese-PIG). Standard protocol devised by the Japanese Pediatric Impedance Working Group for combined multichannel intraluminal impedance-pH measurements in children. Surg Today. 2019 [Epub ahead of print]
- 15) Obata S, Ieiri S, Akiyama T, Urushihara N, Kawahara H, Kubota M, Kono M, Nirasawa Y, Honda S, Nio M, Taguchi T. Nationwide survey of outcome in patients with extensive aganglionosis in Japan. Pediatr Surg Int. 2019 35(5):547-550.
- 16) Masui D, Fukahori S, Hashizume N, Ishii S, Yagi M. High-flow nasal cannula therapy for severe tracheomalacia associated with esophageal atresia. Pediatr Int. 2019 Oct;61(10):1060-1061.
- 17) Obata S, Ieiri S, Akiyama T, Urushihara N, Kawahara H, Kubota M, Kono M, Nirasawa Y, Honda S, Nio M, Taguchi T. The outcomes of transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease according to the mucosectomy-commencing points: A study based on the results of a nationwide survey in Japan. J Pediatr Surg. 2019 Dec;54(12):2546-2549.
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, 斎藤 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, 鶴久士保利, 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
- 6) 升井大介, 深堀 優, 鶴久士保利, 坂本早希, 東館成希, 吉田 索, 橋詰直樹, 七種伸行, 石井信二, 八木実, 田中芳明: 当科における下咽頭インピーダンスpH検査による喉頭咽頭逆流症評価の試み(第1報) 第55回日本小児外科学会 新潟 2018. 5.30-6.1

- 7) 深堀 優, 石井信二, 橋詰直樹, 吉田 索, 升井大介, 東館成希, 坂本早季, 鶴久志保利, 七種伸行, 田中芳明, 八木 実: 重症心身障がい児/者119症例におけるGERと年齢・原因疾患との関係の検討 第55回日本小児外科学会 新潟 2018. 5.30-6.1
- 8) 石井信二, 深堀 優, 鶴久志保利, 坂本早季, 東館成希, 升井大介, 吉田 索, 橋詰直樹, 七種伸行, 浅桐公男, 田中芳明, 八木 実: 胃食道逆流症が重症心身障害者の胃運動機能に及ぼす影響の検討 第55回日本小児外科学会 新潟 2018. 5.30-6.1
- 9) 東館成希, 深堀 優, 石井信二, 七種伸行, 橋詰直樹, 吉田索, 升井大介, 坂本早季, 田中芳明, 八木 実: 重症心身障がい児(者)における喉頭機能不全と気管内ペプシン濃度との相関(第2報) 第55回日本小児外科学会 新潟 2018. 5.30-6.1
- 10) 深堀 優, 升井大介, 石井信二, 橋詰直樹, 古賀義法, 東館成希, 坂本早希, 愛甲崇人, 七種伸行, 田中芳明, 八木 実: 24時間食道インピーダンスpH検査を施行した重心児/者症例の下部食道ベースラインインピーダンス値からみた酸暴露の程度の検討 第15回日本消化管学会 佐賀 2019.2.1-3
- 11) 升井大介, 深堀 優, 石井信二, 橋詰直樹, 古賀義法, 東館成希, 坂本早希, 愛甲崇人, 七種伸行, 田中芳明, 八木 実: 小児食道疾患における24時間インピーダンスpH検査(pH/MII)を用いた食道運動機能の特徴:スクリーニングテストとしての可能性 第15回日本消化管学会 佐賀 2019.2.1-3
- 12) 升井大介, 深堀 優, 石井信二, 橋詰直樹, 古賀義法, 東館成希, 坂本早希, 愛甲崇人, 七種伸行, 田中芳明, 八木 実: 重症心身障がい児における下咽頭インピーダンス pH 検査における咽頭逆流症評価の試み ~第2報 食道インピーダンス pH 検査との違いについて~ 第49回日本小児消化管機能研究会 大阪 2019.2.16
- 13) 深堀 優, 八木 実, 川原央好, 田口智章: 小児難治性胃食道逆流症の実態に関する全国アンケート調査 第49回日本小児消化管機能研究会 大阪 2019.2.16
- 14) 川原央好: 私の勤める漢方治療「GERD」 第22回日本小児外科漢方研究会 神奈川 2018.10.26
- 15) 川原央好: 胃瘻は良いvs悪い? 重症心身障がい児者における胃瘻は上部消化管のmotilityの変化をもたらす 第33日本静脈経腸栄養学会 神奈川 2018.2.22-23
- 16) 川原央好: 漢方で消化管を癒す 六君子湯が消化管を癒やすメカニズムについての生理学的検討 第14回日本消化管学会 東京 2018.2.9-10
- 17) 川原央好: 六君子湯の上部消化管運動に対する作用の生理学的検討 第69回日本東洋医学会 大阪 2018.6.8-10
- 18) Fukahori S, Hashizume N, Masui D, Higashidate N, Sakamoto S, Aiko T, Saikusa N, Ishii S, Tanaka Y, Yagi M. Do age or causal disorder affect the condition of GER in neurologically impaired patients?: 119 cases analyzed by 24hr combined pH-multichannel intraluminal impedance measurements. 52nd Annual Scientific Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons Christchurch, New Zealand March 10-14 2019.
- 19) 川原央好: 小児胃食道逆流症の診断に対する更なる工夫:食道インピーダンスpH検

- 査の有用性 小児胃食道逆流症 これまでとこれから 第56回日本小児外科学会 福岡 2019.5.23-25
- 20) 升井大介, 深堀 優, 愛甲崇人, 坂本早希, 東館成希, 古賀義法, 橋詰直樹, 七種伸行, 石井信二, 八木 實, 田中芳明: 小児胃食道逆流症の診断に対する更なる工夫: 食道インピーダンスpH検査の有用性 食道インピーダンスpH検査の有用性 術前後評価と今後の展望 第56回日本小児外科学会 福岡 2019.5.23-25
- 21) 深堀 優, 八木 実, 川原央好, 田口智章: 小児難治性食道逆流症の実態に関する全国アンケート調査 第46回日本小児栄養消化器肝臓学会 奈良 2019. 11.2-3
- 22) 高木祐吾, 橋詰直樹, 右田昌宏, 深堀 優: 特徴的な病歴より疑い診断に至った先天性食道狭窄症の2例第46回日本小児栄養消化器肝臓学会 奈良 2019. 11.2-3
- 23) 深堀 優, 八木 実, 川原央好, 田口智章: 小児難治性胃食道逆流症の実態に関する全国アンケート調査 第16回日本消化管学会 姫路 2019.2.7-8
- 24) 升井 大介, 深堀 優, 高城翔太郎, 坂本早希, 東館 成希, 古賀 義法, 橋詰 直樹, 七種 伸行, 石井 信二, 八木 實, 田中 芳明: 小児重症心身障害児に対する噴門形成術、胃瘻造設術の術前後の評価における食道インピーダンスpH検査の有用性と新たな取り組み 第16回日本消化管学会 姫路 2019.2.7-8
- 25) 深堀 優, 八木 実, 川原央好, 田口智章: 小児難治性胃食道逆流症の実態に関する全国アンケート調査(第2報) 第50回日本小児消化管機能研究会 金沢 2020.2.15

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

先天性食道閉鎖症

研究分担者 越永 従道 日本大学医学部外科学系小児外科学 教授

研究協力者 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ていく。

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い（令和元年12月までに）、1. 病型別の治療成績、2. 根治術時期による長期治療成績（長期合併症）、3. 根治術式別の長期治療成績（長期合併症）4. 経験症例数別（施設別）の治療成績、5. 予後不良症例の詳細な情報を明らかにし、6. 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。

B．研究方法

本研究に関わる研究計画書を作成し、平成29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、速やかな日本小児外科学会の審査受審も行われ、平成30年8月29日に日本小児外科学会で承認され、再度日本大学医学部附属板橋病

院倫理委員会で10月13日に修正が承認された。12月1日に一次調査として19施設にアンケート調査を配布した。一次調査は全国でも施設19施設から2002年から2016年までの症例数の報告があり、計572症例であった。全国調査に関する進捗状況と、学会より「回答者の負担を回避するように」という条件付きでの承認となったため、各施設への負担軽減の観点から、小学校、中学校、高校での問題点の洗い出しを目的に、2002年（30例）、2005年（42例）、2011年（58例）の症例について2次調査することとした。2次調査は辞退した1施設を除く、18施設で行った。

（倫理面への配慮）

研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意（インフォームド・コンセント）に関わる状況などから、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、親

施設となる日本大学医学部附属板橋病院倫理審査委員会RK-180109-8、ならびに日本小児外科学会学術・先進医療委員会での審査を受け、承認された。

C．研究結果・D．考察

3年目にはアンケートの実施と解析をおこなった。

通院状況について、通院中の割合は7歳で56.9%，13歳で50.0%，16歳で26.7%と年齢が上昇するにつれて、通院の中断や終了が多い傾向にあった。通院中断の理由として治癒・軽快が多かったが、転居や転院によるものが最多であり、転居や転院後口ストフォローアップとなっている症例がほとんどであった。術直後の合併症は縫合不全や吻合部狭窄が多く、各年代を通して20~60%程度の割合で起こっていることから、未だ課題があると考えられた。長期経過での問題点は精神発達遅滞を伴う症例はどの年代でも一定数存在し、社会的な援助が必要と考えられた。呼吸や経口摂取の異常は近年の症例でも克服されていない課題であり、また手術の影響と考えられる胸郭変形は頻度こそ減りつつあるが、手術時に配慮すべき問題であると思われた。就学・社会生活の状況について、特別支援

学級に通学している症例はどの年代を通しても存在し、6~15%程度であった。またその問題点として普通学級での医療的ケア時の受け入れの問題、重症例における在宅人工呼吸管理、栄養管理の問題、学習障害による就学困難などの問題点が明らかとなった。

E．結論

通院状況、通院中断の理由、初回術式、術直後の合併症、転帰・長期経過、ならびに就学・社会生活の状況やその問題点が明らかとなり、有意義なアンケート調査となった。多発奇形との関連を今後調査することとした。

F．研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

高位・中間位鎖肛

研究分担者 瀧本 康史 慶應義塾大学 特任教授

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。当初は一次調査、二次調査の形で進めていく予定であったが、各施設の実務担当者の負担を軽減するために1975年より40年間、4000例以上の病型診断を行ってきた直腸肛門奇形研究会の年次登録から該当年齢を抽出し、各施設に調査依頼をする形で行うこととなった。調査内容は具体的には客観的評価法であるMRIによる貫通経路のずれの有無、注腸検造影による直腸肛門角、内圧検査による直腸肛門反射の有無で、行われた。更にQOLの重み付けを付与した評価試案である直腸肛門奇形長期予後追跡調査Japanese Study Group of

Anorectal Anomalies Follow-up Project (JASGAP) を用いて、それぞれのスコアに1．排便管理状況、2．失禁スコア、3．汚染スコア、4．便秘スコアをアンケート調査にて評価した。年齢は2020年1月1日において6歳、12歳、18歳の患者を年次登録リストより抽出して、各施設への調査を依頼して行った。

(倫理面への配慮)

本研究は後方視的な観察研究で国際医療福祉大学倫理審査の承諾を受けて行った。

C．研究結果

直腸肛門奇形研究会の年次登録から該当年齢（6，12，18歳）を抽出して調査を行った。36施設中24施設から回答があり、予定症例数は123例中73例であった。73例の内訳は6歳44例、12歳14例、18歳15例であった。尚、既に多施設でのフォローや外来に来なくなった追跡困難例が6例あった。

- 1) 病型は中間位29例、高位44例であった。根治手術時の平均年齢は9.5か月、術式は

括約筋切開術47例（仙骨会陰式14例、腹会陰式14例など）この内、腹腔鏡手術が17例）、括約筋切開術（PSARP法）26例であった。術後客観的評価検査としては注腸造影52例、MRI 21例、内圧検査10例が行われ、このうち注腸造影による直腸肛門角が良好30例、不良19例であった。またMRIによる貫通経路のずれが無15例、有4例であった。また直腸肛門反射は無5例、有4例であった。

- 2) JASGAPに従った排便機能評価アンケートについての有効性症例数は60例であった。JASGAPは排便機能を失禁、汚染、便意、便秘、排便管理の各項目につきスコア化したものであるが、そのスコア合計（満点15点）は6歳（中間位11.54、高位10.49）、12歳（中間位11.14、高位11.25）、18歳（中間位12.33、高位12.71）であった。このデータからは中間位、高位でQOLを重視した排便機能に差はなかった。

D．考察

予想に反して概ねJASGAPスコアは良好であった（N=60と決して多くはないが）。また中間位、高位とも年齢とともに排便機能は改善していく傾向がみられた。

- 1) 鎖肛術後は年齢とともに改善していくとの報告はある。JASGAPはQOLを重んじた排便機能スコアであり、これには排便管理や自分での慣れが関係している可能性があり、その意味では、最低スコアの症例の解析を今後、検討していく必要性があ

ることが示された。

- 2) 思春期までに改善してゆくようにみえても就職などによる環境変化で急激に排便機能が悪くなる症例も少なくない。その意味では追跡年齢を18歳までではなく、24歳、30歳まで延長して調査していく必要性も示される。
- 3) 現在の症例数では明確な評価は困難なので症例数を増やすために調査年齢をもう少し細かく9歳、15歳なども入れ、更には24歳、30歳など更に長期での調査年齢も入れて今後検討していくこととなる。

E．結論

中間位、高位鎖肛とも客観的評価法では貫通経路のずれや直腸肛門角の形成不良が一定数みられたが、QOLの重み付けを付与した評価試案の結果は予想以上に良好であった。しかし、観察年齢のポイントを多くしたり、観察年齢の上限を引き上げたりして調査症例数を増やすことと、異なる解析法も試みることが重要と思われる。

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

成人期の対応

研究分担者 中島 淳 横浜市立大学肝胆膵消化器病学 主任教授

研究協力者 大久保 秀則 横浜市立大学肝胆膵消化器病学 助教

【研究要旨】

慢性偽性腸閉塞症(CIPO)は、器質的原因がないにもかかわらず小腸の病的拡張、吸収障害と慢性的な腹部膨満症状を呈する希少難病である。これまで我々は、動画MRI(シネMRI)を開発し、本疾患の小腸蠕動低下を明瞭に描出し得ることを報告してきた。しかし、限定された部位のみの解析となってしまうこと、解析部位に選択バイアスが生じてしまうことなどいくつかのLimitationがあった。2018年度はカラーマップMRIプログラムを開発し、シネMRIと同様な定量的評価が可能かどうか、またこれらのLimitationの解決が可能かどうかを検証した。

2019年度は本邦最大規模のデータベースを用い、成因別に原発性・二次性に分け、それぞれの臨床像の違いを後ろ向きに解析した。

A. 研究目的

カラーマップMRIが従来のシネMRIの欠点(限定部位での解析となること、選択バイアスがあること)を克服できるかどうかを検証する。

本邦最大の成人データベースを用いて、いまだ不明である成因別の臨床像の違いを明らかにする

B. 研究方法

厚労省診断基準からCIPOと診断された症例のうち、当院にてシネMRIを行った5例の画像を対象とした。本プログラムを用いて、シネMRIで得られたDICOM画像から関心領域(ROI)を抽出、腸管長軸にそった中心線を設定、その後、中心線に直行する短軸を無数に自動設定し、それぞれの短軸の収縮率を計算した。収縮率の大小により短軸線を色分けしてカラーマップ画像を作成した(図1)。従来のシ

ネMRIで解析した平均腸管径、収縮率とカラーマップMRIで得図1. カラーマップMRIの評価方法られた平均腸管径、収縮率を比較した。

2011年4月～2017年12月までに当院を受診した120例の疑診例のうち、厚労省診断基準から確定診断の得られた34例(男/女=10/24、平均年齢49.6歳)を対象とした。成因/背景疾患、発症年齢、受診時の栄養状態(BMI、血清Alb値)、経過中のIVHの必要率、シネMRI所見、腸内滅菌奏効率、転帰を原発性と二次性で比較した。

(倫理面への配慮)

観察研究であるが、対象患者からは同意を得た

連結不可能匿名化データを扱った研究であり、倫理審査は不要である

C. 研究結果

カラーマップ MRI は、これまでのシネ MRI と比べて、遜色ない定量的評価が十分可能と考えられた。腸管全体にわたる無数の測定ポイントでの評価が可能、測定原発性or続発性

部位の選択バイアスがないという点でシネ MRI に勝っていると考えられた。カラーマップMRIでは収縮周期の評価が不可能である。

	原発性 (n=18)	続発性 (n=16)	p値
成因/背景疾患			
原因不明	61%	強皮症 75%	
出産後	22%	その他膠原病 12.5%	
回盲部切除後	17%	甲状腺機能低下症 12.5%	
性別(男/女)	7/11	3/13	N.S
発症年齢(歳)	37.2	63.6	< 0.05
シネMRI所見			
平均腸管径(mm)	44.9	34.1	< 0.05
収縮率(%)	17.2	17.5	N.S
収縮周期(秒)	8.2	8.7	N.S
栄養状態			
アルブミン(g/dl)	3.67	3.65	N.S
BMI	16.9	17.1	N.S
IVH必要率	8 (44.4%)	7 (43.8%)	N.S
腸内滅菌有効率	42.9%	87.5%	0.07
転帰(死亡率)	3 (17.6%)	3 (18.8%)	N.S
IVH必要者の死亡率	2/8 (25%)	3/7 (42.9%)	N.S

D. 考察

カラーマップ MRI は、これまでのシネ MRI と比べて、遜色ない定量的評価が十分可能と考えられた。腸管全体にわたる無数の測定ポイントでの評価が可能、測定部位の選択バイアスがないという点でシネ MRI に勝っていると考えられた。

原発性の方が平均腸管径が大きい理由：続発性（特に強皮症）の腸管は平滑筋の線維化のために硬く拡張しにくいと推測される。

腸内滅菌が続発性（特に強皮症）で有用であったこと強皮症の患者は、CIPO症状の有無に関わらず、43%で小腸内細菌異常増殖（SIBO）を来しているとの報告があ

る。CIPOを伴う症例に限れば、恐らくかなりの高確率でSIBOを合併しているものと推測され、腸内滅菌が有効であると考えられる。

予後Amiot らは経口摂取能が保たれている症例ほど臨床予後は良く、強皮症をベースとしたCIPOは死亡率が高いと報告している。我々の症例は、原発性も続発性も経口摂取能が保たれている患者がほぼ同じ割合で、栄養状態も同等であったために予後に差がなかったと推測される。一方で、IVHを必要とした症例に限定すれば、原発性よりも続発性（特に強皮症）では死亡率が高く、既報に矛盾のない結果と考えられる。

E . 結論

カラーマップ MRI は、これまでのシネMRIと比べて、遜色ない定量的評価が十分可能と考えられた。腸管全体にわたる無数の測定ポイントでの評価が可能、測定部位の選択バイアスがないという点でシネMRI に勝っていると考えられた。

栄養状態、IVH必要率、死亡率は原発性、二次性で特に差は見られなかった。一方、二次性、特に強皮症ベースの場合はひとたびIVHを必要とするようになると死亡率が高まる可能性があり、腸内滅菌療法を中心とした積極的な内科治療を検討すべきと考えられた。今後も更なる症例の集積が必要である。

F . 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

- 1) 大久保秀則、冬木晶子、春日範樹、吉原努、三澤昇、芦苺圭一、鹿野島健二、日暮琢磨、中島淳；慢性偽性腸閉塞症(CIPO)の臨床像の解析 - 成人拠点病院における本邦最大規模の解析. 第20回日本神経消化器病学会 パネルディスカッション 2 . 「消化管運動の基礎と臨床」 2018/10/6 (Sat)
- 2) 大久保秀則・冬木晶子・中島淳；シネMRIとカラーマップMRIの比較：慢性偽性腸閉塞症の新たな小腸蠕動評価方法. 第15回日本消化管学会総会学術集会 ワークショップ7「消化管生理機能検査法の発展：方法論から機能性消化管疾患研究を切り拓く」 2019/2/2 (Sat) 佐賀

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	東京	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	東京	2017	113-116
白石 暁， 石村匡崇， 江口克秀， 園田素史， 高田英俊， 大賀正一	炎症性腸疾患と原発性免疫不全症	笹栗俊之	福岡医学会雑誌	福岡医学会	福岡	2017	131-138
田口智章， 松藤 凡， 武藤 充	ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン	ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン作成グループ	ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン	メジカルビュー社	東京	2018	
家入里志	第4章 多元計算解剖学の臨床研究への応用 6.小児外科学への臨床応用	橋爪 誠	多元計算解剖学の基礎と臨床への応用	誠文堂新光社	日本	2018	248-255
家入里志， 山田耕嗣， 中目和彦	III 臍を利用した手術 5 臍からの手術が可能な疾患・手術（開腹手術，単孔式腹腔鏡手術を含む）a 横隔膜ヘルニア	監修： 田口智章， 濱田吉則， 編集： 土岐 彰， 奥山宏臣	臍の外科	メジカルビュー社	日本	2018	47-53

虫明聡太郎	下痢	日本小児栄養 消化器肝臓学 会	小児臨床栄養 学	診断と治 療社	東京	2018	108-110
虫明聡太郎	難治性下痢症	日本小児栄養 消化器肝臓学 会	小児臨床栄養 学	診断と治 療社	東京	2018	189-192
木下義晶, 田口智章	腹壁破裂 sutureless abdominal closure の 実際	田口智章, 濱田吉則, 土岐 彰, 奥山宏臣	臍の外科	メジカル ビュー社	東京	2018	87-90
野坂俊介	腹部救急疾患の画像診 断とイノベーション	水沼仁孝, 古川 顕	疾患各論 腸 重積	メジカル ビュー社	日本	2018	54 - 60
野坂俊介	腹部救急疾患の画像診 断とイノベーション	水沼仁孝, 古川 顕	疾患各論 Meckel 憩室 関連疾患	メジカル ビュー社	日本	2018	61 - 62
藤野明浩	Primary Lymphedema(原発性リン パ浮腫)	大原國章, 神人正寿	血管腫・血管 奇形臨床アト ラス	南江堂	日本	2018	130-131
中島 淳	偽性腸閉塞、巨大結腸 症、鼓腸、呑気症		今日の治療指 針	医学書院	東京	2018	497-8
松浦俊治, 田口智章	短腸症	日本小児栄養 消化器肝臓学 会	小児臨床栄養 学	診断と治 療社	東京	2018	186-188
松浦俊治, 田口智章	小腸移植	日本小児栄養 消化器肝臓学 会	小児臨床栄養 学	診断と治 療社	東京	2018	230-233
家入里志	腸回転異常		今日の疾患辞 典～検査処方 例つき	株式会社 カイ書林	日本	2019	in press
Taguchi T, Obata S, Ieiri S	Chapter 15 Nationwide Survey of Japan in Hirschsprung's Disease	Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S	Hirschsprung 's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment	Springer	Tokyo	2019	97-104

leiri S, Taguchi T	Chapter 28 Long Term Result of Ikeda-Z procedure	Taguchi T, Matsufuji H, leiri S	Hirschsprung 's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment	Springer	Tokyo	2019	187-194
leiri S, Taguchi T	Chapter 34: Nationwide Survey of Japan	Taguchi T, Matsufuji H, leiri S	Hirschsprung 's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment	Springer	Tokyo	2019	227-230
leiri S, Taguchi T	Chapter 36: Immaturity of Ganglia	Taguchi T, Matsufuji H, leiri S	Hirschsprung 's Disease and the Allied Disorders - Status Quo and Future Prospects of Treatment	Springer	Tokyo	2019	235-238
位田 忍		位田 忍, 川井正信, 松井 太, 石見和世, 江口奈美	みんなで考え る性分化疾患 - 本人と養育 者と医療者の ために -	診断と治 療社	東京	2019	
藤野明浩	ーその他の循環器疾 患を含めてー XI心臓 腫瘍 心嚢リンパ管腫 (嚢胞性リンパ管奇 形)		別冊日本臨牀 領域別症候群 シリーズ No.7 循環器 症候群(第3 版)	日本臨牀 社	日本	2019	552-554
冬木晶子, 大久保秀則, 中島 淳	特発性偽性腸閉塞と平 滑筋ミオパチー		神経・精神疾 患による消化 管障害 ベッ ドサイドマニ ュアル.	株式会 社中外医学 社		2019	362-365

雑誌

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.	29(12)	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 J Surgery	40(1)	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
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
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
Ike 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

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
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性 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
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	【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	49(6)	630 -634	2017

寺西英人, 石村匡崇, 古賀友紀, 江口克秀, 園田素史, 小林賢子, 白石 暁, 中島健太郎, 池上幸治, 阿萬 紫, 山元英崇, 高田英俊, 大賀正一	腸管 T 細胞性リンパ増殖 症として発症した活性化 PI3K α 症候群	臨床免疫 血液	58(1)	20-25	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
松藤 凡, 右田美里 .	小児外科領域における排 便障害の治療戦略	日本大腸 肛門病学 会雑誌	54	177	2018
曹 英樹	ここが危ない小児診療の ピットフォール: 日常診 療編】中心静脈カテーテ ル留置(解説/特集)	小児外科	50	831 - 834	2018
曹 英樹	【静脈栄養の力を、今あ らためて考える】小児の 栄養管理における静脈栄 養の意義と実際(解説/特 集)	日本静脈 経腸栄養 学会雑誌	33	831 - 4	2018
窪田昭男, 曹 英樹, 奈良啓悟, 合田太郎, 三谷泰之	各種小児消化管ストーマ 作成の適応と術式・合併 症】順行性禁制洗腸路ス トーマ(ACE)(解説/特集)	小児外科	50	947 - 953	2018
金森 豊	腸内細菌叢コントロール の最前線 (特集) 小児短 腸症候群・小腸機能不全 の最前線.	日外会誌	119	636-643	2018
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 Internati onal	34(2)	203-209	2018
Uemura M, Tomikawa M, Miao T, Souzaki R, Ieiri S, Akahoshi T, Lefor AK, Hashizume M	Feasibility of an AI- Based Measure of the Hand Motions of Expert and Novice Surgeons	Computati onal and Mathemati cal Methods in Medicine	Volume 2018,	6pages	2018

Mukai M, Kaji T, Masuya R, Yamada K, Sugita K, Moriguchi T, Onishi S, Yamada W, Kawano T, Machigashira S, Nakame K, Takamatsu H, Ieiri S*	The long-term postoperative outcomes of choledochal cysts, focusing on the follow-up rate and late complications at a single institution	Surgery Today	48(9)	835-840	2018
Onishi S, Kaji T, Yamada W, Nakame K, Machigashira S, Yano K, Kawano M, Yamada K, Masuya R, Kawano T, Mukai M, Yoshioka T, D, Souda M, Hamada T, Tanimoto A, Ieiri S*	Ghrelin Stimulates Intestinal Adaptation Following Massive Small Bowel Resection in Parenterally Fed Rats	Peptide	106	59-67	2018
Onishi S, Kaji T, Machigashira S, Yamada W, Masuya R, Nakame K, Hamada T, Yokoyama S, Kawano M, Yano K, Yamada K, Kawano T, Mukai M, Yoshioka T, Tanimoto A, Ieiri S*	The effect of intravenous lipid emulsions and mucosal adaptation following massive bowel resection	Journal of Pediatric Surgery	53(12)	2444-2448	2018
Kawano T, Idesako T, Eura R, Sugita K, Moriguchi T, Yamada K, Onishi 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	28(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	28(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	28(5)		2018
Nakame K, Hamada R, Suzuhigashi M, Nanashima A, Ieiri S*	A rare case of ectopic pancreas presenting with persistent umbilical discharge	Pediatrics International	60(9)	891-892	2018
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, 榎屋隆太, 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	小児外科	50(2)	167-170	2018
加治 建, 川野正人, 矢野圭輔, 大西 峻, 山田耕嗣, 山田和歌, 榎屋隆太, 川野孝文, 町頭成郎, 中目和彦, 向井 基, 家入里志	特集 最近の先天性食道閉鎖症関連の手術 テーマ：2 . 開胸・胸膜外到達法	小児外科	50(2)	430-434	2018
家入里志, 村上雅一, 馬場徳朗, 春松敏夫, 山田耕嗣	日本コンピュータ外科学会誌「年次報告」第1号、「周産期・小児・胎児」, 胎児・新生児・小児用デバイス開発の動向	日本コンピュータ外科学会雑誌	20(3)	154-157	2018
吉村翔平, 松藤 凡, 右田美里, 武藤 充, 茨 聡, 家入里志	特集 新生児外科-最近の話題新生児消化管穿孔に対する治療	小児外科	50(6)	608-613	2018
矢野圭輔, 加治 建, 町頭成郎, 村上雅一, 馬場徳朗, 春松敏夫, 大西 峻, 山田耕嗣, 山田和歌, 榎屋隆太, 川野孝文, 中目和彦, 向井 基, 池江隆正, 松藤 凡, 家入里志	重症心身障がい児に対する術中透視下小開腹胃瘻造設術	小児外科	50(11)	1089-1093	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)	231-235	2018
臼井規朗, 岡本晋弥, 上原秀一郎, 小笠原有紀, 古賀寛之, 佐々木隆士, 寺脇 幹, 照井慶太, 藤代 準, 藤野明浩, 文野誠久, 古村 眞, 平原憲道, 岡本竜弥, 富田紘史, 藤雄木亨真, 渡辺栄一郎, 米倉竹夫, 古村 眞, 家入里志, 伊勢一哉, 佐々木英之, 下野隆一, 高安 肇, 尾藤祐子, 宮田裕章, 佐々木隆士, 江角元史郎	日本小児外科学会デー タベース委員会 National Clinical Database(小児 外科領域) Annual Report2013-2014	日本小児 外科学会 雑誌	54(2)	314-335	2018
中目和彦, 矢野圭輔, 大西 峻, 山田耕嗣, 山田和歌, 川野孝文, 町頭成郎, 向井 基, 加治 建, 家入里志	当科における過去 30 年 間の腹壁異常手術症例の 検討	日本小児 外科学会 雑誌	54(7)	1316-1323	2018
榊屋隆太, 連 利博, 中目和彦, 川野孝文, 春松敏夫, 山田和歌, 町頭成郎, 向井 基, 加治 建, 家入里志	胆道閉鎖症葛西手術術後 患者における自己肝生存 率に対する予後因子の検 討	日本小児 外科学会 雑誌	53(7)	1324-1331	2018
渡邊昌彦, 猪股雅史, 明樂重夫, 橋爪 誠, 山口茂樹, 江口 晋, 和田則仁, 白下英史, 内田博喜, 瀧口修司, 家入里志, 遠藤俊輔, 岩崎正之, 玉木康博, 田端 実, 金山博臣, 三股浩光, 長谷川 徹, 大西 清	日本内視鏡外科学会学術 委員会、【内視鏡外科手 術に関するアンケート調 査-第 14 回集計結果報告 -】	日本内視 鏡外科学 会雑誌	23(6)	727-890	2018
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	出生前に羊水過多を認め た肥厚性幽門狭窄症の 2 例	日本小児 外科学会 雑誌	54(2)	264-267	2018
森口智江, 川野孝文, 大西 峻, 山田耕嗣, 榊屋隆太, 町頭成郎, 中目和彦, 向井 基, 加治 建, 家入里志	神経芽腫との鑑別を要し Oncologic emergency を 呈した新生児胃原発未熟 奇形腫の 1 例	日本小児 外科学会 雑誌	54(5)	1106-1111	2018

中目和彦, 山田耕嗣, 山田和歌, 榎屋隆太, 川野孝文, 町頭成郎, 向井 基, 加治 建, 野口啓幸, 家入里志	呼吸困難を呈した新生児 梨状窩瘻の3例 自験例 および本邦報告新生児梨 状窩瘻 37例の検討	日本小児 外科学会 雑誌	54(5)	1117-1123	2018
馬場徳朗, 川野孝文, 大西 峻, 中目和彦, 向井 基, 加治 建, 義岡孝子, 家入里志	先天性限局性十二指腸拡 張症の1例	日本小児 外科学会 雑誌	54(6)	1231-1235	2018
中目和彦, 山田和歌, 矢野圭輔, 大西 峻, 山田耕嗣, 川野孝文, 町頭成郎, 上野健太郎, 西川拓朗, 田邊貴幸, 岡本康裕, 向井 基, 義岡孝子, 加治 建, 河野嘉文, 家入里志	腫瘍穿破により心タンポ ナーデをきたした縦隔成 熟奇形腫の1小児例	日本小児 血液・がん学会雜 誌	55(5)	427-431	2018
松久保 眞, 野口啓幸, 武藤 充, 馬場徳朗, 鈴東昌也, 家入里志	年長児の磁石誤飲による 多発消化管穿孔を合併し た一例	日本小児 外科学会 雑誌	54(5)	1156-1160	2018
川野正人, 後藤倫子, 向井 基, 馬場徳朗, 川野孝文, 大西 峻, 山田和歌, 中目和彦, 加治 建, 家入里志	膵分泌性トリプシンイン ヒビター遺伝子(SPINK1) 異常と膵癒合不全を合併 した反復性膵炎の一例	日本小児 外科学会 雑誌	55(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, Matsumoto T	CEAS study group. Clinical features of chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene: a new entity clinically distinct from Crohn's disease.	J Gastroent erol	53(8)	907-915	2018
Ikuse T, Kudo T, Arai K, Fujii Y, Ida S, Ishii T, Mushiake S, Nagata K, Tamai H, Toki A, Tomomasa T, Ushijima K, Yanagi T, Yonekura T, Taguchi T, Shimizu T.	Shwachman-Diamond syndrome: Nationwide survey and systematic review in Japan.	Pediatr Int.	60(8)	719-726	2018

文野誠久	仙尾部奇形腫診療ガイドライン【小児外科希少疾患に対する診療ガイドラインによる情報提供と医療の適正化をめざして】	日本医事新報	No.4892	54	2018
藤野明浩	【新薬が変える子ども医療-薬物の使い分けと作用秩序】新しく開発された薬 血液疾患・腫瘍性疾患 リンパ管腫症、Gorham 病、難治性血管奇形 シロリムス.	小児内科	50(10)	1500 - 1503	2018
藤野明浩	【小児救急最新の知識-小児外科と小児救急】急速に進行する上気道閉塞.	小児外科	50(7)	749-753	2018
藤野明浩, 小関道夫	リンパ管腫症・ゴーハム病について	日本皮膚科学会雑誌	128(5)	1023-1023	2018
藤野明浩	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.	日本小児外科学会雑誌	54(1)	198-198	2018
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)	222-225	2018
小川雄大, 藤野明浩, 沓掛真衣, 後藤倫子, 朝長高太郎, 大野通暢, 田原和典, 渡邊稔彦, 菱木知郎, 宮崎 治, 野坂俊介, 金森 豊	難治性リンパ管腫等に対するプレオマイシン/OK-432 併用局注硬化療法の検討	日本小児外科学会雑誌	54(3)	700-700	2018
小関道夫, 野澤明史, 安江志保, 堀 友博, 浅田隆太, 橋本大哉, 藤野明浩	難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法の有用性.	日本小児科学会雑誌	122(2)	284-284	2018
後藤倫子, 藤野明浩, 沓掛真衣, 小川雄大, 朝長高太郎, 大野通暢, 渡邊稔彦, 田原和典, 菱木知郎, 金森 豊	リンパ管疾患における越婢加朮湯の使用状況と効果の検討.	日本小児科学会雑誌	54(1)	195-195	2018

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	気道に接するリンパ管腫 (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 2015 の結果か ら(第2報).	日本小児 外科学会 雑誌	54(3)	733-733	2018
野坂俊介	【特集 小児救急最新の 知識-小児外科と小児救 急】小児外科救急に役立 つ IVR の適応と現状.	小児外科	50 (7)	685-690	2018
野坂俊介	【救急放射線診断へのア プローチ】 腹部/急性腹 症 診断の進め方 腸重積 症	臨床画像	34(10)	170-171	2018
野坂俊介	【押さえておきたい臨 床・画像分類】腹部・骨 盤 先天性門脈体循環短 絡症.	画像診断	38(11)	170-173	2018
野坂俊介	【押さえておきたい臨 床・画像分類】腹部・骨 盤 胆道閉鎖症 185	画像診断	38(11)	182-185	2018
Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N.	Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan.	SurgToday	48(7)	716-725	2018 doi:10.1007/s 00595-018- 1640-0

Muto M, Matsufuji H, Taguchi T, Tomomasa T, Nio M, Tamai H, Tamura M, Sago H, Toki A, Nosaka S, Kuroda T, Yoshida M, Nakajima A, Kobayashi H, Sou H, Masumoto K, Watanabe Y, Kanamori Y, Hamada Y, Yamataka A, Shimojima N, Kubota A, Ushijima K, Haruma K, Fukudo S, Araki Y, Kudo T, Obata S, Sumita W, Watanabe T, Fukahori S, Fujii Y, Yamada Y, Jimbo K, Kawai F, Fukuoka T, Onuma S, Morizane T, Ieiri S, Esumi G, Jimbo T, Yamasaki T	Japanese clinical practice guidelines for allied disorders of Hirschsprung's disease, 2017.	Pediatr Int	60(5)	400-410	2018
Shoji K, Kawai T, Onodera M, Tsutsumi Y, Nosaka S, Miyairi I.	Multiple osteolytic lesions on the skull of a girl with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease.	Pediatr Int.	60(11)	1043-1044	2018
Sakamoto S, Sasaki K, Kitajima T, Hirata Y, Narumoto S, Kazemi K, Fukuda A, Miyazaki O, Nosaka S, Kasahara M.	A novel technique for collateral interruption to maximize portal venous flow in pediatric liver transplantation.	Liver Transpl.	24(7)	969-973	2018
Uchida H, Sakamoto S, Sasaki K, Takeda M, Hirata Y, Fukuda A, Hishiki T, Irie R, Nakazawa A, Miyazaki O, Nosaka S, Kasahara M.	Surgical treatment strategy for advanced hepatoblastoma: Resection versus transplantation.	Pediatr Blood Cancer.	65(12)	E27383	2018 2018 Dec. doi: 10.1002/pbc.27383.
Souzaki R, Kawakubo N, Miyoshi K, Obata S, Kinoshita Y, Takemoto J, Kohashi K, Oda Y, Taguchi T.	The Utility of Muscle-Sparing Axillar Skin Crease Incision with Thoracoscopic Surgery in Children.	J Laparoendosc Adv Surg Tech A.	28(11)	1378-1382	2018

Kawakubo N, Harada Y, Ishii M, Souzaki R, Kinoshita Y, Tajiri T, Taguchi T, Yonemitsu Y.	Natural antibody against neuroblastoma of TH-MYCN transgenic mice does not correlate with spontaneous regression.	Biochem Biophys Res Commun.	503(3)	1666-1673	2018
木下義晶, 田口智章	胎児頸部腫瘍の治療における EXIT の役割	小児外科	50(2)	267-270	2018
Masuya R, Kaji T, Mukai M, Nakame K, Kawano M, Yano K, Kawano T, Machigashira S, Yamada W, Yamada K, Onishi S, Moriguchi T, Sugita, Keisuke Yanoa, Noguchi H, Suzuhigashi M, Goto M, Ieiri S	Predictive factors affecting the prognosis and late complications of 73 consecutive cases of esophageal atresia in 2 centers of Kagoshima Prefecture	Pediatric Surgery International	34(10)	1027-1033	2018
工藤博典, 和田 基, 仁尾正記	【移植医療 2018】小腸移植の現状と展望	外科	80	169-173	2018
Miyazaki O, Miyasaka M, Okamoto R, Tsutsumi Y, Nosaka S.	Osteomyelitis of a sacral neurocentral synchondrosis: a case report of another metaphyseal equivalent.	Skeletal Radiol.	48(7)	1125-1129	2019 2018 Dec 5. doi: 10.1007/s00256-018-3122-2. [Epub ahead of print]
Kuwahara K, Hikosaka M, Kaneko T, Takamatsu A, Nakajima Y, Ogawa R, Miyazaki O, Nosaka S.	Analysis of Cranial Morphology of Healthy Infants Using Homologous Modeling.	J Craniofac Surg.	30(1)	33-38	2019 2018 Nov12 . doi: 10.1097/SCS.0000000000004893. [Epub ahead of print]
Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N.	Indication for tracheostomy in children with head and neck lymphatic malformation -analysis of nationwide survey in Japan.	Surg Today.	49(5)	410-419	2019

Moriguch T, Machigashira S, Sugita K, Kawano M, Yano K, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Kawano T, Nakame K, Mukai M, Kaji T, Ieiri S	A randomized trial to compare the conventional three-port laparoscopic appendectomy procedure to single incision and one puncture procedure that was safe and feasible, even for surgeons in training	Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques	29(3)	392-395	2019
Ieiri S, Murakami M, Baba T, Harumatsu T, Yamada K	Technical tips concerning laparoscopic hepaticojejunostomy for choledochal cyst in children with a focus on secure anastomosis for small hepatic ducts Special Issue on "Paediatric Minimally Invasive Surgery	Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery	Vol15	5:20	2019
Harumatsu T, Uchida G, Kato M, Tomita H, Ishioka S, Shimotakahara A, Shimajima N, Ieiri S	Hirobe S, The Effectiveness of Transoral Marsupialization for Lingual Thyroglossal Duct Cysts - Twelve Successfully Treated Cases at a Single Institution -	Journal of Pediatric Surgery	54(4)	766-770	2019
Masuya R, Muraji T, Ohtani H, Mukai M, Onishi S, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Kawano T, Machigashira S, Nakame K, Kaji T, Ieiri S	Morphometrical analyses on narrowing of portal veins and thickening of hepatic arteries in the liver of biliary atresia	Pediatric Surgery International		in press	2019
Baba T, Mukai M, Masuya R, Kawano M, Yano K, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Kawano T, Machigashira S, Nakame K, Kaji T, Ieiri S	The postoperative health-related quality of life of choledochal cyst patients who reach 18 years of age or older -Complications would affect mental health-	Pediatric Surgery International		in press	2019

Shiroshita H, Inomata M, Bandoh T, Uchida H, Akira S, Hashizume M, Yamaguchi S, Eguchi S, Wada N, Takiguchi S, Ieiri S, Endo S, Iwasaki M, Tamaki Y, Tabata M, Kanayama H, Mimata H, Hasegawa T, Onishi K, Yanaga K, Morikawa T, Terachi T, Matsumoto S, Yamashita Y, Kitano S, Watanabe M	Endoscopic surgery in Japan: The 13th national survey (2014-2015) by the Japan Society for Endoscopic Surgery	Asian Journal of Endoscopic Surgery	12(1)	7-18	2019
Kawano T, Yano K, Kawano M, Murakami M, Baba T, Onishi S, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Machigashira S, Nakame K, Mukai M, Kaji T, Ieiri S	Left Thoracoscopic Approach for a Bronchogenic Cyst Originating from the Lower Esophagus in the Posterior Mediastinum in a 9-month-old boy - A Case Report	Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques & Part B: Videoscopy	29(1)		2019
Nakame K, Onishi S, Yano K, Murakami M, Kawano M, Baba T, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Kawano T, Machigashira S, Mukai M, Kaji T, Ieiri S	Effectiveness of simulator training mimicking a patient's specific situation for neonatal congenital diaphragmatic hernia	Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques & Part B: Videoscopy	29(1)		2019
Yamada K, Sugita K, Onishi S, Yamada W, Kawano T, Nakame K, Mukai M, Kaji T, Saito A, Hazeki D, Nishikawa T, Kawano Y, Ieiri S	Thoracoscopic fenestration for hemorrhagic cardiac tamponade induced by cardiotoxicity of cyclophosphamide	Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques & Part B: Videoscopy	29(2)		2019

Murakami M, Harumatsu T, Machigashira S, Yano K, Mukai M, Kawano T, Onishi S, Kawano M, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Nakame K, Kaji T, Ieiri S	Successful thoracoscopic treatment for Kluth IV1 esophageal atresia combined with tracheal bronchus- A case report of rare variant esophageal atresia	Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques & Part B:Videoscopy	29(3)		2019
Baba T, Murakami T, Yano K, Harumatsu T, Onishi S, Nakame K, Ieiri S	Thoracoscopic extirpation of huge esophageal duplication developing in the posterior mediastinum - A report of an infantile case -	Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques & Part B:Videoscopy	29(3)		2019
家入里志, 大西 峻, 山田耕嗣, 小幡 聡, 神保教広, 宗崎良太, 矢野圭輔, 山田和歌, 榊屋隆太, 川野孝文, 町頭成郎, 中目和彦, 向井 基, 加治 建, 橋爪 誠, 田口智章	SP-6-2 特別企画(6)「外科医のトレーニング技術の伝承とはー」小児外科疾患に対する網羅的手術シミュレータの開発と検証 開放手術と内視鏡外科手術の双方の技術伝承を目指して	日本外科学会雑誌	119(1)	91-94	2019
榊屋隆太, 加治 建, 矢野圭輔, 大西 峻, 山田耕嗣, 山田和歌, 川野孝文, 町頭成郎, 中目和彦, 向井 基, 家入里志	特集：新生児外科疾患の精神・身体発育 9. 先天性食道閉鎖症	小児外科	51(1)	42-46	2019
家入里志, 川野孝文, 山田耕嗣, 村上雅一, 矢野圭輔, 馬場徳朗, 春松敏夫, 大西 峻, 山田耕嗣, 山田和歌, 榊屋隆太, 町頭成郎, 中目和彦, 向井 基, 加治 建	特集：次世代小児外科医に贈る診療のポイント：小児がん編 8.手術デバイス使用の基本と工夫	小児外科	51(5)	in press	2019
森口智江, 大西 峻, 村上雅一, 杉田光士郎, 矢野圭輔, 馬場徳朗, 山田耕嗣, 山田和歌, 中目和彦, 家入里志	先天性幽門閉鎖症の2例	日本小児外科学会雑誌	55(1)	120-124	2019

矢野圭輔, 川野孝文, 中目和彦, 川野正人, 大西 峻, 山田耕嗣, 山田和歌, 向井 基, 加治 建, 家入里志	高吸水性樹脂素材の玩具 誤飲により腸閉塞を来し た幼児の一例	日本小児 救急医学 会雑誌	18(1)	71-75	2019
Obata S, Yoshimaru K, Kirino K, Izaki T, Ieiri S, Yamataka A, Koshinaga T, Iwai J, Ikeda H, Matsufuji H, Oda Y, Taguchi T	Acquired isolated hypogang lionosis as a distinct entity: results from a nationwide survey	Pediatric Surgery Internati onal,	35(2)	215-220	2019
Obata S, Ieiri S, Akiyama T, Urushihara N, Kawahara H, Kubota M, Kono M, Nirasawa Y, Honda S, Nio M, Taguchi T	Nationwide survey of outcome in patients with extensive aganglionosis in Japan	Pediatric Surgery Internati onal	35(5)	547-550	2019
Obata S, Ieiri S, Akiyama T, Urushihara N, Kawahara H, Kubota M, Kono M, Nirasawa Y, Honda S, Nio M, Taguchi T	The Outcomes of Transanal Endorectal Pull-through for Hirschsprung 's Disease According to the Mucosectomy- commencing Points -A Study Based on the Results of a Nationwide Survey	Journal of Pediatric Surgery,	54(12)	2546-2549	2019
Konishi K, Mizuochi T, Yanagi T, Watanabe Y, Ohkubo K, Ohga S, Maruyama H, Takeuchi I, Sekine Y, Masuda K, Kikuchi N, Yotsumoto Y, Ohtsuka Y, Tanaka H, Kudo T, Noguchi A, Fuwa K, Mushiake S, Ida S, Fujishiro J, Yamashita Y, Taguchi T, Yamamoto K.	Clinical Features, Molecular Genetics, and Long-Term Outcome in Congenital Chloride Diarrhea: A Nationwide Study in Japan.	J Pediatr.	214	151-157	2019
新井勝大, 工藤孝広, 熊谷秀規, 齋藤 武, 清水泰岳, 高橋美智子, 立花奈緒, 南部隆亮, 水落建輝, 内田恵一, 国崎玲子, 石毛 崇, 福岡智哉, 虻川大樹, 清水俊明, 田尻 仁	小児クローン病治療指針 (2019年)	日本小児 栄養消化 器肝臓学 会雑誌	33(2)	90-109	2019

虻川大樹, 青松友槻, 井上幹大, 岩間 達, 熊谷秀規, 清水泰岳, 神保圭佑, 南部隆亮, 水落建輝, 内田恵一, 国崎玲子, 石毛 崇, 福岡智哉, 新井勝大, 清水俊明, 田尻 仁	小児潰瘍性大腸炎治療指針 (2019年)	日本小児 栄養消化 器肝臓学 会雑誌	33(2)	110-127	2019
米倉竹夫, 森下祐次, 山内勝治, 木村浩基, 梅田 聡, 石井智浩	小児短腸症候群の栄養管理	日本静脈 経腸栄養 学会雑誌	34(1)	11-19	2019
森下祐次, 米倉竹夫	CIIPS: くり返すカテーテル感染でCVラインがない	小児外科	51	1010-1013	2019
虫明聡太郎	小腸機能不全 (intestinal failure) 患者への栄養療法	診断と治療	107(1)	73-78	2019
虫明聡太郎	特集「知っておきたい小児の栄養」 . 栄養障害とその対応 1 乳幼児期の体重増加不良 “Failure to thrive”	小児科臨床	72(4)	433-437	2019
虫明聡太郎	特集: 子どものための食の安全 II. 各論 2. 食品の摂り方による問題とその対応 6) 特殊ミルクや経管栄養剤による栄養素の欠乏 (ビオチン, セレン, カルニチンなど).	小児内科	51(9)	1290-1294	2019
新井勝大, 工藤孝広, 熊谷秀規, 齋藤 武, 清水泰岳, 高橋美智子, 立花奈緒, 南部隆亮, 水落建輝, 内田恵一, 国崎玲子, 石毛 崇, 福岡智哉, 虻川大樹, 清水俊明, 田尻 仁	小児クローン病治療指針 (2019年)	日本小児 栄養消化 器肝臓学 会雑誌	33(2)	90-109	2019
虻川大樹, 青松友槻, 井上幹大, 岩間 達, 熊谷秀規, 清水泰岳, 神保圭佑, 南部隆亮, 水落建輝, 内田恵一, 国崎玲子, 石毛 崇, 福岡智哉, 新井勝大, 清水俊明, 田尻 仁	小児潰瘍性大腸炎治療指針 (2019年)	日本小児 栄養消化 器肝臓学 会雑誌	33(2)	110-127	2019

木下義晶	特集 次世代小児外科医に贈る診療のポイント：小児がん編 横紋筋肉腫手術手技 生検を含めて	小児外科	51(5)	502-505	2019
木下義晶	特集 外科必携フォローのポイント いつまで何をみるか 仙尾部奇形腫	小児外科	51(7)	721-724	2019
文野誠久	仙尾部奇形腫術後の身体発育に関する長期予後	小児外科	51(1)	86-89	2019
Fumino S, Tajiri T, Usui N, Tamura M, Sago H, Ono S, Nosaka S, Yoneda A, Souzaki R, Higashi M, Sakai K, Takahashi K, Sugiura T, Taguchi T	Japanese clinical practice guidelines for sacrococcygeal teratoma, 2017	Pediatric International	61	672-678	2019
上野豪久(日本腸管リハビリテーション・小腸移植研究会), 松浦俊治, 奥山宏臣, 田口智章, 日本腸管リハビリテーション・小腸移植研究会	本邦小腸移植症例登録報告	移植	54(2-3)	129-1134	2019
中村恵美, 和田 基, 工藤博典, 仁尾正記	【臓器移植とサルコペニア・栄養リハビリ療法】小腸移植におけるサルコペニアの現状	移植	53	345-350	2019
Ozeki M, Aoki Y, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Hori Y, Matsuoka K, Niihori T, Funayama R, Shirota M, Nakayama K, Fukao T.	Detection of NRAS mutation in cell-free DNA biological fluids from patients with kaposiform lymphangiomatosis.	Orphanet J Rare Dis	14(1)	215	2019
Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Asada R, Hashimoto H, Fukao T.	The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies.	Orphanet J Rare Dis.	14(1)	141	2019

Nozawa A, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Kawamoto N, Ohnishi H, Fumino S, Furukawa T, Tajiri T, Maekawa T, Fujino A, Souzaki R, Fukao T.	Immunological effects of sirolimus in patients with vascular anomalies.	J Pediatr Hematol Oncol	in press		2019
Ozeki M, Asada R, Saito A, Hashimoto H, Fujimura T, Kuroda T, Ueno S, Watanabe S, Nosaka S, Miyasaka M, Umezawa A, Matsuoka K, Maekawa T, Yamada Y, Fujino A, Hirakawa S, Furukawa T, Tajiri T, Kinoshita Y, Souzaki R, Fukao T	Efficacy and safety of sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies: a study protocol for an open-label, single-arm, multicenter, prospective study (SILA).	Regen Ther.	10	84-91	2019
Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N.	Indication of tracheostomy for head and neck lymphatic malformation in children -analysis of nationwide survey in Japan.	Surg Today.	49	410-419	2019
Ozeki M, Nozawa A, Kawamoto N, Fujino A, Hirakawa S, Fukao T.	Potential biomarkers of kaposiform lymphangiomatosis.	Pediatr Blood Cancer,	66(9)	E27878	2019
Ozeki M, Fukao T	Generalized lymphatic anomaly and Gorham-Stout disease: overview and recent insights.	Advance Wound Care.	8	230-245	2019
Nozawa A, Ozeki M, Hori T, Kato H, Ohe N, Fukao T.	*Fatal progression of Gorham-Stout disease with skull base osteomyelitis and lateral medullary syndrome.	Internal Med.	58	1929-1933	2019
藤野明浩	頸部リンパ管腫（嚢胞性リンパ管奇形）	小児外科	51(1)	80-85	2019
江口麻優子, 野坂俊介, 植松悟子, 藤野明浩, 金森 豊, 岡本礼子, 窪田 満, 石黒 精	Cornelia de Lang 症候群に併発した盲腸捻転: 臨床および画像の検討.	日本小児放射線学会雑誌	35(2)	107-115	2019

大久保秀則	慢性便秘症患者における便形状と QOL の関係	Pharma Medica	37(10)	100 101	2019
Shibui Y, Miyoshi K, Kohashi K, Kinoshita Y, Kuda M, Yamamoto H, Taguchi T, and Oda Y.	Glypican-3 expression in malignant small round cell tumors.	Oncol Lett	17(3)	3523-3528	2019
Souzaki R, Kawakubo N, Matsuura T, Yoshimaru K, Koga Yuhki, Takemoto J, Shibui Y, Kohashi K, Hayashida M, Oda Y, Ohga S, Taguchi T.	Navigation surgery using indocyanine green fluorescent imaging for hepatoblastoma patients	Pediatric Surgery International	35	551-557	2019
Takemoto J, Kuda M, Kohashi K, Yamada Y, Koga Y, Kinoshita I, Souzaki R, Taguchi T, Oda Y.	HuC/D expression in small round cell tumors and neuroendocrine tumors: a useful tool for distinguishing neuroblastoma from childhood small round cell tumors	Human Pathology	85	162-167	2019
野田優子, 古賀友紀, 上田圭希, 鈴木麻也, 小野宏彰, 大場詩子, 中島健太郎, 宗崎良太, 若杉陽子, 瀧田裕子, 宮園真美, 岡田賢司, 田口智章, 大賀正一	小児がん患者付き添い家族における抗がん剤曝露の現状	日本小児血液・がん学会雑誌	56(3)	319-324	2019
Shibui Y, Miyoshi K, Kohashi K, Kinoshita Y, Kuda M, Yamamoto H, Taguchi T, and Oda Y.	Glypican-3 expression in malignant small round cell tumors.	Oncol Lett	17(3)	3523-3528	2019
Shimojima N, Kobayashi M, Kamba S, Harada A, Hirobe S, Ieiri S, Kuroda T, Sumiyama K	Visualization of the human enteric nervous system by confocal laser endomicroscopy in Hirschsprung's disease: an alternative to intraoperative histopathological diagnosis?	Neurogastroenterology and motility	e13805.	doi: 10.1111/nmo.13805. [Epub ahead of print]	2020

<p>三澤 昇、 大久保秀則、 中島 淳</p>	<p>難治性便秘の診断と治療 STC, megacolon, CIPO など</p>	<p>消化器内科学(特集 慢性便秘 症診療ガ イドライ ン時代の 便秘診療)</p>	<p>2(1)</p>	<p>73-79</p>	<p>2020</p>
----------------------------------	--	--	-------------	--------------	-------------