

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

難治性小児消化器疾患の医療水準向上および

移行期・成人期のQOL向上に関する研究

(20FC1042)

令和2年度～令和4年度 総合研究報告書

研究代表者 田口 智章

令和5(2023)年3月

## 目 次

### ・ 総合研究報告

難治性小児消化器疾患の医療水準向上および移行期・成人期の QOL 向上に関する研究  
田口 智章

### ・ 総合分担研究報告

#### 1. ヒルシュスプルング病類縁疾患

松藤 凡、武藤 充、中島 淳、金森 豊、桐野 浩輔、小幡 聡

#### 2. ヒルシュスプルング病

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) 乳幼児巨大肝血管腫診療ガイドライン総説

(資料 2) 295 乳幼児肝巨大血管腫

(資料 3) 特集 小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法 乳幼児肝巨大血管腫

#### 4. 非特異性多発性小腸潰瘍症

内田 恵一、松本 主之

#### 5. 総排泄腔遺残症・外反症・MRKH 症候群

加藤 聖子、木下 義晶、浅沼 宏、宮田 潤子

#### 6. 難治性下痢症

虫明 聡太郎、新井 勝大、水落 建輝、虻川 大樹、工藤 孝広

#### 7. 仙尾部奇形腫

文野 誠久、白井 規朗

#### 8. 短腸症

奥山 宏臣、和田 基、松浦 俊治、加治 建

(資料 1) 「小児腸管不全に対する腸管リハビリテーション」に関するアンケート調査

(資料 2) 小児外科領域における腸管不全患者における腸管リハビリテーションの現状調査

(資料 3-1) ガイドライン作成プロトコール 短腸症診療ガイドライン

(資料 3-2) スコープ

(資料 3-3) 短腸症における集学的小腸リハビリテーション診療ガイドライン  
診療アルゴリズム

(資料 4) 難病申請 短腸症

9. 腹部リンパ管疾患

藤野 明浩、木下 義晶、野坂 俊介、

10. 小児胃食道逆流症

深堀 優、井上 幹大

11. 先天性食道閉鎖症

越永 従道、藤代 準、上原 秀一郎

12. 高位・中間位鎖肛

淵本 康史、廣瀬 龍一郎

13. ナショナルセンター(成育)との連携

小林 徹、掛江 直子、盛一 享徳、窪田 満、義岡 孝子、松本 公一、金森 豊、  
新井 勝大、桐野 浩輔

14. 新規治療適応疾患の抽出と遺伝子異常検査の準備

大賀 正一、永田 公二、小幡 聡

15. 小児歯科・口腔医学からの難病対策

岡 暁子

(資料 1) アンケート用紙

. 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

難治性小児消化器疾患の医療水準向上および

移行期・成人期のQOL 向上に関する研究

（20FC1042）

研究代表者 田口 智章 福岡医療短期大学 学長

## 研究要旨

小児期に発症し、その経過が移行期・成人期に及ぶ難治性消化器疾患が存在する。いずれ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に加えて、全国規模での診療提供体制の構築が急務である。

我々は先行する研究班（H23, H24-H25, H26-28, H29-R1厚労科研）において、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、調査の試行、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・患者への疾患の普及・啓発を積極的に促し、診療提供体制の構築に向けた種々の活動を行った。

上記経緯を踏襲し、移行期・成人期も含めた調査の遂行、診断基準・重症度分類・ガイドラインの整備とともに、関連する学会や国民・患者への啓発をすすめ、診療提供体制の構築・強化、さらにはこれまで十分に整備できなかった症例登録制度や長期フォローアップ体制の構築、移行期および成人期医療の整備を行うことを目標として、本研究班が発足した。

3年間で、ガイドライン策定のためのSRや推奨文の作成、ガイドライン改定に向けたSR、診断や分類に関する新たな提言と学会承認取得、取得した長期フォローアップデータの詳細な解析、市民公開講座や家族会との連携などの疾患の啓発活動など、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。一方、指定難病や小慢に認定されていない疾患については、申請の準備のための情報収集や成人期にいたる調査などを行い、医療政策に関して着実な進捗を果たした。

また、非特異性多発性小腸潰瘍症では小児と成人とで同一の遺伝子診断をふまえた新たな診断基準を策定し一元的なデータリポジトリを作成して症例を蓄積するとともに、移行期医療に関する手引き等の作成を行った、総排泄腔遺残・総排泄腔外反症・MRKH症候群では患者会を主体とした意見交換を踏まえ、小児・成人を問わずあらゆる年代の患者に対し、複数の診療科・複数の職種による包括的な医療提供方法を考案していること、など小児と成人を一体的に研究・診療できる体制づくりに向けたあらたな取り組みを行った。さらに、より良い研究を遂行するための体制強化を目的として、国立成育医療研究センターの有する臨床・研究・政策機能との連携体制強化についての議論を開始したこと、小児難治性消化管疾患に対する歯科医療および口腔衛生の問題抽出についてのプロジェクトを企画したこと、などこれまでとは異なる試みを行った。

以上の結果を踏まえ、今年度までの研究成果により、政策研究班としての役割を終了できると判断された疾患群として「難治性下痢症」と「胃食道逆流症」が抽出された。さらに指定難病や小慢への今後の申請として、「短腸症」「腹部リンパ管腫」は指定難病の申請をめざし、「胃食道逆流症」「先天性食道閉鎖症」「高位・中間位鎖肛」は小慢申請をめざして準備をすすめることになった。

## 分担研究者

田口 智章	福岡医療短期大学		学長
田原 謙郎	九州大学	大学院医学研究院小児外科学分野	教授
窪田 満	国立成育医療研究センター	総合診療部	総括部長
堀野 浩輔	国立成育医療研究センター	臨床研究センターデータサイエンス部門	上級専門職
松森 凡	聖路加国際大学	聖路加国際病院 小児外科	非常勤講師
中島 淳	横浜国立大学	医学研究科	教授
武藤 充	鹿児島大学	学術研究院歯学域医学系小児外科学分野	講師
金森 豊	国立成育医療研究センター	小児外科系専門診療部外科	診療部長(主任)
家入 里志	鹿児島大学	学術研究院歯学域医学系小児外科学分野	教授
小崎 聡	九州大学	大学病院 小児外科	講師
黒田 達夫	慶應義塾大学	医学部小児外科	教授
内田 真一	地方独立行政法人 三重県立総合医療センター	小児外科	診療部長
松本 圭之	岩手医科大学	医学部	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
遠沼 宏	慶應義塾大学	医学部 泌尿器科	准教授
宮田 潤子	九州大学	大学院医学研究院小児外科学分野	講師
虫明 聡太郎	近畿大学医学部奈良病院	小児科	教授
新井 翔大	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター	小児内科系専門診療部消化器科	診療部長
水篠 謙輝	久留米大学	小児科	准教授
虹川 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
工藤 孝広	順天堂大学	小児科	先任准教授
文野 誠久	京都府立医科大学	大学院医学研究院	学内講師
白井 規朗	大阪母子医療センター	小児外科	診療部長
奥山 宏臣	大阪大学	大学院医学系研究科 小児成育外科	教授
和田 基	東北大学	大学院医学系研究科	教授
加治 謙	久留米大学	医学部外科学講座小児外科学部門	教授
松浦 俊治	九州大学	大学院医学研究院小児外科学分野	准教授
永田 公二	九州大学	大学病院 小児外科	講師
藤野 明浩	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター	小児外科系専門診療部小児外科	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	総括部長
深堀 保	久留米大学	外科学講座小児外科部門	准教授
井上 幹大	福田医科大学	医学部小児外科学講座	准教授
越永 俊道	日本大学	医学部外科系小児外科学分野	主任教授
藤代 準	東京大学	医学部附属病院	教授
瀧本 康史	国際医療福祉大学	医学部小児外科学	主任教授
廣瀬 龍一郎	福岡大学病院	呼吸器・乳腺内分泌・小児外科	准教授
尾花 和子	埼玉医科大学	医学部	客員教授
堀江 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
吉住 照晴	九州大学	大学院医学研究院 消化器・総合外科	教授
松本 公一	国立研究開発法人国立成育医療研究センター	小児がんセンター	センター長
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
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
小林 徹	国立研究開発法人国立成育医療研究センター	臨床研究センター データサイエンス部門	部門長
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
義岡 孝子	国立成育医療研究センター	病理診断部	総括部長
増本 泰二	筑波大学	医学医療系	教授
米倉 竹夫	近畿大学医学部奈良病院	小児外科	教授
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
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
猪股 裕紀洋	独立行政法人労働者健康安全保障機構 熊本労災病院	病院	院長
岡 麻子	学校法人福岡学園 福岡歯科大学	成長発達歯学講座 成育小児歯科学分野	教授
清水 俊明	順天堂大学	小児科	教授
中村 友彦	長野県立こども病院	新生児科	病院長

## A．研究目的

小児期から移行期・成人期に至る希少難治性消化器疾患では、治療に難渋して長期的な経過をたどる症例が多く、患者のQOLが長期にわたり著しく脅かされている。これらの疾患に対し適切な医療政策を施行していくためには、実態の把握と診断基準や診療ガイドラインの整備、長期フォローアップ体制や小児期・移行期・成人期を包括した診療体制の構築などが急務となっている。

先行研究班（H23, H24-H25, H26-28, H29-31厚労科研）による継続的な活動により、複数の診療ガイドラインが完成し（ヒルシウスブルグ病類縁疾患、腹部リンパ管腫、仙尾部奇形腫）、ヒルシウスブルグ病類縁疾患の重症3疾患、ヒルシウスブルグ病の重症型、乳幼児肝巨大血管腫、非特異性多発性小腸潰瘍、総排泄腔遺残・外反が指定難病に、仙尾部奇形腫が小慢に指定された。以後、対象疾患を増やして当該分野における難治性疾患を網羅的に扱い、疾患毎の取り組みと横断的な議論を重ねてきた。

本研究班では上記経緯を踏襲し、移行期・成人期も含めた調査、診断基準・重症度分類・ガイドラインの整備とともに、関連する学会や国民・患者への啓発をすすめる、診療提供体制の構築・強化をはかる。同時に、これまで十分に整備できなかった学会や家族会などと連携した登録制度や長期フォローアップ体制の構築、移行期および成人期医療の整備にも特に注力する。

各年度の目標として、R2年度に情報収集や症例の分析や診断基準・重症度分類・ガイドラインの整備をすすめるとともに、疾患登録とコンサルテーションシステムおよび長期フォローアップ体制構築について重点的な議論を行い、モデルとなる疾患を選びデザインを考案する。R3年にはモデル疾患の体制構築を実際に開始する。R4年には疾患毎に各種体制の考案と実装を行う。期間を通じて学会や患者会と連携した啓発活動と情報提供を積極的に行う。また、本研究班で得られた情報や仕組みから新しい臨床研究を創出する。

小児期から移行期・成人期に至る難治性消化器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る点、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やフォローアップ体制を整備する点は、極めて独創的であると考え。『小児と成人を一体的に研究・診療できる体制づくり』を目指す。

## 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、中島、武藤、金森、桐野、小幡  
慢性特発性偽性腸閉塞症CIIP  
巨大膀胱短結腸腸管蠕動不全症MMIHS  
腸管神経節細胞僅少症Hypoganglionosis
- (2)H病（指定難病）家人、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、松本（主）  
 (5)総排泄腔遺残症・外反症・MRKH症候群（指定難病） 加藤、木下、浅沼、宮田  
 (6)難治性下痢症（指定難病、小慢）虫明、新井、水落、虻川、工藤

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

- (7)仙尾部奇形腫（小慢） 文野、臼井  
 (8)短腸症（小慢） 奥山、和田、松浦、加治  
 (9)腹部リンパ管腫（症）（小慢） 藤野、木下、野坂  
 (10)胃食道逆流症 深堀、井上  
 (11)食道閉鎖症 越永、藤代  
 (12)高位・中間位鎖肛 淵本、廣瀬

疾患横断的グループ（下線はリーダー）：

- (1) 小児・成人を一体的に研究・診療できる体制づくり  
尾花、掛江、窪田、中島、吉住、松本（主）  
 (2) 患者登録・コンサルトシステム・長期フォローアップ体制の構築、PHR との連携  
桐野、木下、松本（公）、盛一、北岡  
 (3) ナショナルセンター(成育)との連携  
小林、掛江、盛一、窪田、義岡、松本（公）、金森、新井、桐野  
 (4) 中央病理診断 小田、義岡  
 (5) 臨床研究支援・立ち上げ 小林、桐野、小幡  
 (6) 倫理的支援 掛江  
 (7) 小腸リハビリ・栄養・小腸移植 奥山、増本、米倉、和田、上野、松浦、永田  
 (8) 新規治療適応疾患の抽出と遺伝子異常検査の準備 大賀、小幡、永田  
 (9) ASEAN諸国への啓発と疫学研究 猪股、松浦、（吉岡）  
 (10) 小児歯科・口腔医学からの難病対策 岡

調査の実施・情報の収集と結果の解析：

情報の収集が必要な場合はR2年度に調査項目の設定および倫理審査委員会の通過やすみやかな情報収集を行う。既存の情報についてもR2年度に結果の解析を行い、新たな課題設定を行う。疾患毎に、疾患の理解や分類、疾患概念の確立、診断基準や重症度分類の作成、難病や小慢指定、ガイドライン作成や改定といった目標設定を明確にし、R3-4年度は疾患毎に上記の設定目標に沿った形での作業を進めていく。

疾患概要・診断基準・重症度の整備、診療ガイドライン作成および改訂準備：



各疾患における設定目標に準じて、疾患概要・診断基準・重症度分類等を整備し関連学会の承認を得る。現在既に診療ガイドライン作成または改定に取り組んでいる疾患については、R2-3年度にMindsの指導を受けガイドライン作成や改定を進め、R4年度に完成する。

#### 疾患登録とコンサルトシステム・長期フォローアップ体制の構築：

モデルとなる疾患を選出し、十分な議論のもとで疾患登録および長期フォローアップのための戦略を練る。小児がん領域ですでに実装されつつあるフォローアップ体制（PHRや自己管理アプリ）を参考にして体制構築を試み、続いて比較的同様の戦略が適応可能な疾患についても体制構築を実装していく。R2年度はモデル疾患の選出と戦略考案、R3年度はモデル疾患での実装と問題点の抽出、R4年に適応可能なその他の疾患での実装へと移行する。

#### 臨床研究支援・立ち上げ：

新規治療の適応疾患を横断的に抽出すること、国内ではデザイン困難な観察研究について症例数の多いASEAN諸国で行うことを検討すること、本研究班で得られた情報や仕組みを横断的に複数の視野から検討することにより、本研究領域における新たな臨床研究を提案する。

#### （倫理面への配慮）

本研究は申請者または各グループ代表の施設の倫理委員会の承認の元に実施する。

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（群）の状況によって異なるが、先行研究で実施した全国調査の解析や、長期予後の調査を実施し、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見直し、長期フォローアップ体制構築のためのレジストリ構築の基盤づくり、さらに指定難病の要件の見直し、疾患の啓発活動や患者会との連携、指定難病や小慢の申請の準備、といった医療政策に関して着実な進捗を果たした。

また、今年度までの研究成果により、政策研究班としての役割を終了できると判断された疾患群として「難治性下痢症」と「胃食道逆流症」が抽出された。

指定難病や小慢への今後の申請として、指定難病は「短腸症」「腹部リンパ管腫」が申請をめざし、小慢は「胃食道逆流症」「先天性食道閉鎖症」「高位・中間位鎖肛」が申請をめざして準備をすすめることになった。

### ・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）

指定難病の3疾患（慢性特発性偽性腸閉塞：Chronic Intestinal Pseudo Obstruction (CIIP)）、巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症：Megacystis Microcolon Intestinal hypomotility syndrome (MMIHS)、腸管神経節細胞僅少症：Isolated hypoganglionosis (IH)は重篤な経過をたどり、長期に治療を要する疾患である。この3疾患は、日本国内で4万出生に1例という稀少性に加え、同一疾患内でも病状バリエーションが大きいことが特徴である。

我々は、先行研究においてヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン（2016年）を策定し、疾患概念に関する国内の統一見解を得た。今後は、実臨床と照らし合わせながら、本診療ガイドラインの臨床応用を深めるべく、日常診療に有用な新たな知見、診断法、治療法について十分な情報集積を重ね、エビデンスの創出を図り、ガイドラインに新たな情報を賦与していかねばならない。その足掛かりとして、本研究では3年間を通じて、病状病勢変化に応じた患者重症度を客観評価するための新たな評価方法の創出、isolated hypoganglionosisを中心とした腸管生検方法や免疫学的病理組織評価方法の検討、漢方薬の効果などを含めこれまでの治療成績を議論する機会を研究会の中で設けるなどに取り組んできた。この3年間で、英語版ガイドラインのアクセス数が増えている。本邦から発信したヒルシュ類縁疾患 - Allied Hirschsprung's diseasesの疾患概念、診療指針が海外からの関心も集めていることがうかがえる。また日本小児消化管機能研究会等を活用しながら、エビデンス創出作業に取り組んでおり、研究計画目標達成に向けた足掛かりを構築しつつある。

## (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、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。

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、システム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。H病事例の発生頻度、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。ガイドラインの完成により国内ヒルシユスプルング病に対する治療の標準化が今後すすむと考えられる。

一般市民向けセミナーの開催は、コロナのためできなかったが、webセミナーなどの開催形態を続けて検討してゆくこととした。また、レジストリの構築が検討課題に加えられ、長い時間軸でデータ構造を蓄積する方針で、検討が開始された。

### (3)乳幼児巨大肝血管腫

#### 【指定難病および小慢の状況】

指定難病295：乳幼児肝巨大血管腫

小児慢性特定疾病：慢性消化器疾患22：肝巨大血管腫（41.肝巨大血管腫）

2017年に「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン」の中に総説併載の形で公開された乳幼児肝巨大血管腫ガイドラインをMINDS2020年マニュアルに沿った形で改訂することを目的に、体系的文献検索とシステムティック・レビューを進めた。その結果、現時点までのレビューの結果では、血管腫の新規治療として提唱されるプロプラノロール、mTOR阻害剤について、肝血管腫と直接性の高い報告やRCT、メタアナリシスの報告はないことが明らかになった。一方で成人期発症例や成人化後の増悪例に関しては報告が増えていた。これらの研究結果を元に2021年度には疾患の個票と診断基準を改訂した。

2023年は2017年策定の上記ガイドラインの改訂年に当たっており、これらの事情を勘案し、乳幼児肝巨大血管腫については総説を改訂し、新たな「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診療ガイドライン」に併載した。

### (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、非特異的な組織像を呈する浅い潰瘍が小腸に多発する稀な疾患である。近年のエクソーム解析によって、プロスタグランジン輸送体をコードする *SLCO2A1* 遺伝子の変異を原因とする遺伝性疾患であることが明らかとなり、Chronic Enteropathy Associated with *SLCO2A1* gene (CEAS、*SLCO2A1*関連腸症)の疾患概念が確立してきた。

本研究では、まず、非特異性多発性小腸潰瘍症の遺伝学的検査を含めた新診断基準を作成し、日本小児外科学会、および、日本消化器病学会の承認を得たのち、厚生労働省に提出している。今後、難病センターホームページで改変される予定である。そして、患者データベースの作成では、継続的に充実させ登録症例数は着実に増加している。医療水準向上、および、移行期・成人期のQOL向上を目指し、小児期から成人期への移行期支援ガイドを作成した。これは難病センターホームページ上で、患者さんも医療者も利用できるように掲載されており、成人診療科へのトランジションへ利用されることが望まれる。

## (5) 難治性下痢症

## 【指定難病および小慢の状況】

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

小児慢性特定疾病：慢性消化器疾患1：先天性吸収不全症（1．乳糖不耐症、2．ショ糖イソ麦芽糖分解酵素欠損症、3．先天性グルコース・ガラクトース吸収不良症、4．エンテロキナーゼ欠損症、5．アミラーゼ欠損症、6．リパーゼ欠損症）、慢性消化器疾患2：微絨毛封入体病（7．微絨毛封入体病）、慢性消化器疾患3：腸リンパ管拡張症（8．腸リンパ管拡張症）、慢性消化器疾患6：炎症性腸疾患（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。））

小児難治性下痢症についてその診断・鑑別の指針を全国の実地医家、および小児医療機関の医師に広く提示するために、当研究班で作成・刊行した『難治性下痢症診断の手引き・小児難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説』の内容をホームページに公開した。また、同ホームページサイト内に全国の医療機関からの症例相談に応えるための窓口を開設した。

当初、班会議の活動では疾病分類の大項目を変更することは難しいこと、およびmiscellaneousな疾患概念を細分類に組み込むことは難しいとの見解が示されていたが、今後はこの活動（特発性難治性下痢症を小児慢性特定疾病の細分類項目に挙げるための活動）を、日本小児科学会および日本小児栄養消化器肝臓学会の小慢委員会の活動の一つとして継続していくことを決定し、令和4年度の全体班会議においてこれを報告した。これらをもって平成26年度から行ってきた小児難治性下痢症に関する調査研究、診断指針の策定と出版、および情報公開を行うという目的と、「難治性乳児下痢症およびその他の難治性下痢症」を小児慢性特定疾病の対象とするための道筋を開くという目的が達成された。また、特発性難治性下痢症を小児慢性特定疾病の細分類項目に挙げるために、対象疾病名を「難治性乳児下痢症およびその他の難治性下痢症」とし、その疾病解説の文案を策定した。今後はこの活動は、日本小児科学会および日本小児栄養消化器肝臓学会の小慢委員会の活動の一つとして引き継いでいくこととした。

平成26年度から行ってきた小児難治性下痢症に関する調査研究に始まり、診断指針の策定と出版、および情報公開を行うという目的が達成された。また、「難治性乳児下痢症およびその他の難治性下痢症」を小児慢性特定疾病の対象とするための道筋を学会活動として継続することが可能となったため、本分担研究班は一定の役割を果たしたと考えられるため、その活動は今年度をもって終了することとした。

## (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）

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、2017年に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。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構築が必要である。

本研究では新規レジストリ構築、診療科間の情報共有、患者会・市民公開講座などの啓発活動などについて目的とする成果をあげている。今後も活動を継続、発展させていく予定である。新規レジストリ構築については小児慢性特定疾患や指定難病の個票の内容、窪田班で行われた全国調査、日本産科婦人科学会女性ヘルスケア委員会調査の内容を参考に草案を作成し、直腸肛門奇形研究会の運営委員会、施設代表者会議に提案し、承認を得た。今後研究計画書の作成を行い、システムの構築の作業へ進める。診療科間の情報共有については近年、小児外科系、泌尿器科系、産婦人科系の学会や研究会において特別講演やシンポジウムで取り上げられることが多くなり、刊行物などの成果物も増えており、今後も活動を継続、発展させる。

また患者交流会や、市民公開講座が積極的に行われ、SNSなどを通じての情報共有の手段の整備が進んだ。最終年度の大きな成果としてクロアカnetプロジェクトを立ち上げたことがあり、HPに本研究の紹介、本疾患に関して対応可能な医療機関の記載、ガイドラインの情報などを提供している。

## (7)仙尾部奇形腫

### 【指定難病および小慢の状況】

小児慢性特定疾患：神経・筋疾患2：仙尾部奇形腫(4．仙尾部奇形腫)

本研究の先行研究で仙尾部奇形腫に対する診療ガイドラインの作成と情報公開が行われたものの、我が国における本症の長期予後の実態はこれまで調査されておらず詳細は不明であった。長期合併症（後遺症）として、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欧米からの報告で決して少なくないことが判明している。しかし、本邦での明確な長期予後については本疾患の希少性から各施設での経験症例はそれほど多くはないため、これまでまとまった報告はほとんどない。そのため、全国の本症の長期的な予後の現状を把握する事を目的とし調査を行った。今後の治療成績の向上およびフォローアップのあり方を検討し、ひいては政策医療に反映できるかを模索した。本研究により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。

成果として、アンケート調査用紙の作成：対象症例数を調査する一次調査票、および上記評価項目および EUPSA 調査項目を盛り込んだ二次調査票の作成を行った。国際共同研究として EUPSA への調査協力は、Castor ECD システムを使用するため、EUPSA と Data transfer agreement を取り交わし、EUPSA study については、65ヶ国 150施設から 3593例が登録され、2022年6月にテルアビブで開催された EUPSA にて、概要が発表された。現在論文作成が進行中である。仙尾部奇形腫のガイドラインや予後の広報のため、口演や総説の執筆を行った。

現在、乳児仙尾部奇形腫の長期予後に関する全国アンケート調査を完了し、リスク因子を明らかにす

るため多変量解析を行い、公表に向けての準備中である。

#### (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。

短腸症治療の現状として、中心静脈栄養に依存する短小腸による腸管吸収機能不全症候群は稀であり、予後についての調査はない。また腸管リハビリテーション医療の重要性はまだ本邦において認識されていない。欧米ではすでに中心静脈栄養を必須とする患者では、多科・多職種の専門のチームによる中心静脈カテーテル管理、栄養評価、薬物療法、外科的治療などを行い、在宅経静脈栄養へむけた家族・地域支援を行うことが推奨されている（腸管リハビリテーションプログラム：IRP）。

本研究では、短腸症を含む腸管不全患者の実態調査を行った。本邦においても腸管不全患者は約380名程度存在しているが、施設としてNST活動は普及しているが腸管不全治療のチーム診療の経験はまだまだ少なく、各施設・主治医の工夫で治療が行われていた。

今後、短腸症患者全体の治療成績の向上には、ガイドラインなどによる治療の標準化や腸管不全治療に関する専門施設（センター）による診療支援体制の制度化などが必要と思われる。また、本邦でもGLP2アナログの使用が可能になったが、今後、短腸症を含めた腸管不全患者の治療においては、小児市販輸液・3系脂肪製剤などの国内販売が期待されていることがアンケートよりわかった。今後これらの新規治療薬が、本邦における診療ガイドラインに標準掲載されることが期待される。

また、不可逆性の消化吸収不良を有する短腸症の重症度認定が関連学会の承認後、指定難病申請をすすめる予定である。

#### (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）

「腹部リンパ管腫」としては未認定

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・ゴーム病、リンパ管拡張症等）についての多角的に研究が進められた。未完の項目も残るが、ガイドライン改訂、シンポジウム開催、データベース解析の初回報告を済ませることができた。本対象疾患の難病指定が持ち越した大きな課題であるが、提言の準備を進めている。

これまでに2回、2017年は7月に難病見直しの機会があり、リンパ管腫（リンパ管奇形）については対象を頸部・顔面に限定せず、全身に広げるよう提言したが、採用されなかった。そこで2019年度は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、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ことが問題であった。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。特に最終年度は厚労省健康局難病対策課と、腹部リンパ管腫の難病指定の申請がこれまで承認を得られなかったことの経緯として新規でなく修正申請していたことの問題を指摘いただき、また今後再度申請する際には手続き上の間違いのないように準備段階で、軌道修正を頂くことが可能であることを教えて頂いた。今年度はもともと新規申請の機会がなかったため、来年度以降の持ち越しとなった。症例調査研究データのまとめ等（論文発表を含む）を元に提言することを見込んでいる。

腹部リンパ管疾患についての多角的な研究が先行する研究を引き継いで進められ学会発表がおこなわれた。また市民公開講座も継続的に実施している。これまで3回行った「小児リンパ管疾患シンポジウム」に引き続き第4回を令和3年10月にWEB開催した。今後も2年に一度のペースで開催し、新規情報の発信を行っていく。また現在では、リンパ管疾患のweb検索で常に上位に位置するHP「リンパ管疾患情報ステーション」を他の研究班と共同運営、更新していく。

指定難病としての部位基準見直しへの提言などには難治性の基準など具体的なデータをさらに提示する必要があると思われるが、前述の調査研究結果のまとめをもって、来年度以降の難病見直しの機会に新規難病として提言する機会を待つ。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望まれる。

#### (10)胃食道逆流症

##### 【指定難病および小慢の状況】

未認定

令和2年度は、小児難治性胃食道逆流症(GERD)患者の全国アンケート調査で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った。令和3年度は、全国アンケート調査の英文論文化と、難治性 GERD の小児慢性特定疾患の選定に向けての方向性の検討を行った。令和4年度は、難治性 GERD の小児慢性特定疾患の選定に向けての具体的な検討を行った。

いままでの研究班での検討の結果、難病指定の対象となる難治性 GERD は、食道閉鎖、重症心身障がい児、先天性心疾患を基礎疾患に有する症例が大部分を占めることが分かった。この結果を踏まえ、難病指定の方向性を検討した結果、難病指定に関しては成人症例のデータを示す必要がありハードルが高いが、小児慢性特定疾患に関しては選定される可能性はあるが、いくつか継続的に議論すべき課題があるとの結論になった。そこで「難治性 GERD の定義(診断基準案)」と新たに作成した「GERD の診断基準」案について班内でコンセンサスを得、また難治性 GERD の該当症例から、あえて重心を除外しない

方針となり、主な課題は解決された。

今後、「GERDの診断基準」案、「難治性GERDの診断基準」案について関連学会の承認を得たのち、小児慢性特定疾患への申請を行う予定である。小慢申請までがこの研究班としての役割と結論できたので、研究班としての活動は今年度までにする。

#### (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（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。

今回の研究班の調査の結果、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。

以上の結果から、まず小児慢性特定疾病の指定を目指すべきと結論し、小児慢性特定疾病の指定について関連各所と調整を行った。医療（保険診療）と障害福祉に該当する項目を切り分けること、また慢性特定疾病調査票（申請書）の項目を埋めるための準備を行った。

アンケートの結果、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った。以上の結果を踏まえ、まず小児慢性特定疾病の指定を目指すべきと結論した。また日本小児外科学会ガイドライン委員会と協力して、学会主導のガイドライン作成にも協力していくこととした。

#### (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、年齢とともに排便状況が改善するものの、QOLを大きく左右する便失禁、下着汚染などが思春期以降も継続する例が少なからず存在した。これらの結果を受けて、低位鎖肛を入れた鎖肛全般で、国立成育医療研究センター



小児慢性特定疾病情報室室長盛一 享徳先生の支援を受けて小児慢性特定疾患申請書を作成、R4年には追加申請がなかったことから来年度以降に関連学会の承認を得たうえで可及的早期に申請を行う。更に厚生労働省健康局難病対策課から診断基準及び重症度分類について関係学会の承認を得た診断基準案があれば指定難病へ新規追加を検討していただける可能性があるとの連絡をいただく。

上記の結果を受けて、中間位・高位鎖肛はまず小児慢性特定性疾患、さらに成人期の有症状例に関しては指定難病に指定を受けるように努力を続けていく予定である。

#### 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。

事業の進捗状況は各疾患（群）の状況によって異なるが、先行研究で実施した全国調査の解析や、長期予後の調査を実施し、診断基準や分類の見直しに関する手引書の作成を行った。また現在小慢や指定難病に認定されていない疾患については、そのゴールの設定に関して議論を繰り返し、コンセンサスに至った。またガイドラインの完成をめざして作業を進めている疾患や完成したガイドラインの普及活動やガイドライン改定に向けた情報収集や方針策定、長期フォローアップ体制構築のためのレジストリ構築の基盤づくり、さらに指定難病の要件の見直し、疾患の啓発活動や患者会との連携、指定難病や小慢の申請の準備、といった医療政策に関して着実な進捗を果たした。

#### 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、疾患の啓発活動や患者会との連携といったそれぞれの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。

また、今年度までの研究成果により、政策研究班としての役割を終了できると判断された疾患群として「難治性下痢症」と「胃食道逆流症」が抽出された。

指定難病や小慢への今後の申請として、指定難病は「短腸症」「腹部リンパ管腫」が申請をめざし、小慢は「胃食道逆流症」「先天性食道閉鎖症」「高位・中間位鎖肛」が申請をめざして準備をすすめることになった。

#### 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

大河原一真、永吉絹子、永井俊太郎、田口智章、小田義直、中村雅史.  
Hirschsprung病術後37年目に発症した再建腸管憩室内大腸癌の1例  
日臨外会誌 81(11):2290-2296,2020

田口智章、吉丸耕一郎、小幡 聡.  
特集 【必携】専攻医と指導医のための新生児診療到達目標  
疾患別到達目標 消化器疾患, 腹部疾患  
Hirschsprung病  
周産期医学.50(4):613-616,2020

田口智章、吉丸耕一郎.  
Hirschsprung病及びその類縁疾患の概念と歴史  
日本臨床外科学会雑誌,81(10):1925-1938,2020

田口智章、南レイラ、川尻 望、森沙耶香、吉丸耕一郎、高橋良彰、山座孝義、水田祥代.  
小児難治性疾患に対する再生医療を用いた新規治療の開発 -主に脱落乳歯幹細胞に着目して-  
福岡医学雑誌,111(3):113-123,2020

田口智章  
13.消化器疾患、肝疾患 Hirschsprung病  
今日の小児診療指針 第17版  
水口 雅、市橋 光、崎山 弘、伊藤秀一 総編集  
株式会社医学書院:459-460,2020年12月1日発行

吉丸耕一郎、松浦俊治、小幡 聡、小柳和子、田口智章  
Hirschsprung 病類縁疾患  
小児外科,53(3):308-312,2021

田口智章、吉丸耕一郎、近藤琢也、黒木まどか、貴島聡子、石井綾子  
災害時小児周産期リエゾン  
小児外科.53(11):1195-1200,2021

宗崎良太、田口智章  
 孤立性腸管重複症（後腹膜）  
 小児外科.53(9):990-993,2021

田口智章  
 Hirschsprung病  
 クリニカルガイド 小児科 専門医の診断・治療  
 水口 雅、山形崇倫 編集  
 P676-680、2021年5月1日、株式会社南山堂

田口智章  
 発行によせて  
 難治性下痢症診断の手引き・小児難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説・  
 田口智章 編集、虫明聡太郎/位田 忍(難治性下痢症グループ)責任編集  
 P ,2021年10月20日、株式会社診断と治療

齋藤 傑、淵本康史、廣瀬龍一郎、中田光政、藤村 匠、藤野明浩、上野 滋、黒田達夫、田口  
 智章.  
 中間位・高位鎖肛における長期術後排便機能評価.  
 小児外科. 54(7):709-714,2022

錦織英知、高野正太、田淵 聡、伊禮靖苗、桑原大作、中村 寧、久野三朗、辻 順行、山田一  
 隆、高野正博、吉丸耕一郎、田口智章.  
 手術治療に至った難治性機能性便秘排出障害型便秘症の1例.  
 日本大腸肛門病会誌. 75:27-35,2022

前田翔平、永田公二、三好きな、宗崎良太、田口智章.  
 再発を繰り返した虫垂重積による腸重積症の1例.  
 日本小児外科学会雑誌. 58(2):183-187,2022

田口智章、黒木まどか、石井綾子、小幡 聡、吉丸耕一郎、田尻達郎.  
 Hirschsprung病術後の便秘症の管理.  
 小児外科.54(4):364-370,2022

田口智章、永田公二、岡 暁子.  
 移行支援総論 希少難治性慢性消化器疾患の移行支援総論.  
 小児科診療.85(2)増刊号:273-280,2022

田口智章.

第20章 消化器疾患.

標準小児科学 第9版

原 寿郎 監修、高橋孝雄・細井 創・齋藤昭彦 編集

P484-522、2022年10月15日、株式会社医学書院

田口智章、吉丸耕一郎、小幡 聡.

5.消化器疾患 ヒルシユスブルング病.

小児科診療ガイドライン 最新の診療指針 第5版

加藤元博 編集

P293-298、2023年1月25日、株式会社総合医学社

## 2) 海外

Iwanaka T, Yamaza T, Sonoda S, Yoshimaru K, Matsuura T, Yamaza H, Ohga S, Oda Y, Taguchi T.

A model study for the manufacture and validation of clinical-grade deciduous dental pulp stem cells for chronic liver fibrosis treatment.

Stem Cell Research & Therapy.11(1);134-153,2020

Terui K, Hayakawa M, Amari S, Masumoto K, Okazaki T, Inamura N, Urushihara N, Toyoshima K, Uchida K, Furukawa T, Okawada M, Yokoi A, Okuyama H, Taguchi T.

Risk factors for pneumothorax associated with isolated congenital diaphragmatic hernia: results of a Japanese multicenter study.

Pediatr Surg Int. 36(6): 669-677,2020

Harada N, Yoshizumi T, Matsuura T, Taguchi T, Mori M.

Usefulness of microsurgical back table angioplasty for multiple hepatic arteries in living donor liver transplantation.

Annals of Gastroenterological Surgery. 4(6):735-740,2020

Hiyama E, Hishiki T, Watanabe K, Ida K, Ueda Y, Kurihara S, Yano M, Hoshino K, Yokoi A, Takama Y, Nogami Y, Taguchi T, Mori M, Kihira K, Miyazaki O, Fuji H, Honda S, Iehara T, Kazama T, Fujimura J, Tanaka Y, Inoue T, Tajiri T, Kondo S, Oue T, Yoshimura K.

Outcome and Late Complications of hepatoblastomas Treated Using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor 2 Protocol.

Journal of Clinical Oncology. 38(22):2488-2498,2020

Wada S, Ozawa K, Sugibayashi R, Suyama F, Amari S, Ito Y, Kanamori Y, Okuyama H, Usui N, Sasahara J, Kotani T, Hayakawa M, Kato K, Taguchi T, Endo M, Sago H.

Feasibility and outcomes of fetoscopic endoluminal tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia: A Japanese experience.

Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 46(12):2598-2604,2020

Yamoto M, Ohfuji S, Urushihara N, Terui K, Nagata K, Taguchi T, Hayakawa M, Amari S, Masumoto K, Okazaki T, Inamura N, Toyoshima K, Uchida K, Furukawa T, Okawada M, Yokoi A, Kanamori Y, Usui N, Tazuke Y, Saka R, Okuyama H on behalf of Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group.

Optimal timing of surgery in infants with prenatally diagnosed isolated leftsided congenital diaphragmatic hernia: a multicenter, cohort study in Japan.

Surg Today, Published: 10 October 2020

Terui K, Tazuke Y, Nagata K, Ito M, Okuyama H, Hayakawa M, Taguchi T, Sato Y, Usui N. Weight gain velocity and adequate amount of nutrition for infants with congenital diaphragmatic hernia.

Pediatric Surgery International, Published 28 nov: 2020

Takahashi Y, Obata S, Matsuura T, Kawano Y, Yanagi Y, Yoshimaru K, Izaki T, Taguchi T The experiences of interval appendectomy for inflammatory appendiceal mass

Pediatrics International, 63(1):88-93,2021

Yuniartha R, Yamaza T, Sonoda S, Yoshimaru K, Matsuura T, Yamaza H, Oda Y, Ohga S, Taguchi T

Cholangiogenic potential of human deciduous pulp stem cell-converted hepatocyte-like cells

Stem Cell Research & Therapy, 12:57,2021

<https://doi.org/10.1186/s13287-020-02113-8>

Okawada M, Ohfuji S, Yamoto M, Urushihara N, Terui K, Nagata K, Taguchi T, Hayakawa M, Amari S, Masumoto K, Okazaki T, Inamura N, Toyoshima K, Inoue M, Furukawa T, Yokoi A, Kanamori Y, Usui N, Tazuke Y, Saka R, Okuyama H, for the Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group

Efficacy of Thoracoscopic repair of Congenital Diaphragmatic Hernia in neonates conducted from multicenter study in Japan

Surgery Today,2021

Shibui Y, Kohashi K, Tamaki A, Kinoshita I, Yamada Y, Yamamoto H, Taguchi T, Oda Y.  
The forkhead box M1 (FOXM1) expression and antitumor effect of FOXM1 inhibition in malignant rhabdoid tumor

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology,147:1499-1518,2021

Yoshimaru K, Taguchi T, Fujiyoshi T, Kono T, Nway Nway Thin Aung, Mya Thanda Than, Yin Mar O, Kakazu M, Miyazaki K, Shibui Y, Takahashi Y, Kohashi K, Ei Ei Shwe, Tsuchihashi K, Endo M, Matsuura T, Oda Y, Aya Aye, Yoshioka Ha, Yoshioka Hi.

Surgical Extirpation of a Huge Desmoid Fibromatosis of the Right Buttock:Case Report of a Successful International Collaboration

SN Comprehensive Clinical Medicine,3:1746-1751,2021

Yoshimaru K, Kaku N, Taku K, Maki J, Taguchi T.

Mediastinal emphysema induced by minor intraoral toothbrush injury.

Pediatrics International,63:488-489,2021

Haruta M, Arai Y, Okita H, Tanaka Y, Takimoto T, Kamijo T, Oue T, Souzaki R, Taguchi T, Kuwahara Y, Chin M, Nakadate H, Hiyama E, Ishida Y, Koshinaga T, Kaneko Y.

Frequent breakpoints of focal deletion and uniparental disomy in 22q11.1 or 11.2 segmental duplication region reveal distinct tumorigenesis in rhabdoid tumor of the kidney.

Genes Chromosomes Cancer.60(8):546-558,2021

<https://doi.org/10.1002/gcc.22952>

Kawano T, Souzaki R, Sumida W, Ishimaru T, Fujishiro J, Hishiki T, Kinoshita Y, Kawashima H, Uchida H, Tajiri T, Yoneda A, Oue T, Kuroda T, Koshinaga T, Hiyama E, Nio M, Inomata Y, Taguchi T, Ieiri S.

Laparoscopic approach for abdominal neuroblastoma in Japan-Results from nationwide multicenter survey.

Surgical Endoscopy,2021

DOI:10.1007/s00464-021-08599-4

Sasaki H, Nio M, Ando H, Kitagawa H, Kubota M, Suzuki T, Taguchi T, Hashimoto T.

Anatomical patterns of biliary atresia including hepatic radicles at the porta hepatis influence short- and long-term prognoses

J Hepatobiliary Pancreatic Sci, 28(11):931-941,2021

DOI:10.1002/jhbp.989

Yoshimaru K, Matuura T, Yanagi Y, Obata S, Takahashi Y, Kajihara K, Ohmori A, Irie K, Hino Y, Shibui Y, Tamaki A, Kohashi K, Oda Y, Taguchi T.

Reevaluation of concurrent acetylcholinesterase and hematoxylin and eosin staining for Hirschsprung ' s disease.

Pediatrics International, 63(9):1095-1102,2021

DOI:10.1111/ped.14596

Inoue H, Matsunaga Y, Sawano T, Fujiyoshi J, Kinjo T, Ochiai M, Nagata K, Matsuura T, Taguchi T, Ohga S.

Survival outcomes of very low birth weight infants with trisomy 18.

American Journal of Medical Genetics Part A.1-7,2021

DOI:10.1002/ajmg.a.62466

Kawano T, Souzaki R, Sumida W, Shimojima N, Hishiki T, Kinoshita Y, Uchida H, Tajiri T, Yoneda A, Oue T, Kuroda T, Hirobe S, Koshinaga T, Hiyama E, Nio M, Inomata Y, Taguchi T, Ieiri S.

Current thoracoscopic approach for mediastinal neuroblastoma in Japan-results from nationwide multicenter survey.

Pediatric Surgery International,37(12):1651-1658,2021

Fukahori S, Yagi M, Kawahara H, Masui D, Hashizume N, Taguchi T.

Current status of intractable pediatric gastroesophageal reflux disease in Japan: A nationwide survey.

Surgery Today,2021 accepted

Sonoda S, Yoshimaru K, Yamaza H, Yuniartha R, Matsuura T, Yamauchi-Tomoda E, Murata S, Nishida K, Oda Y, Ohga S, Tajiri T, Taguchi T, Yamaza T.

Biliary atresia specific deciduous pulp stem cells feature biliary deficiency.

Stem Cell Research & Therapy. 12(1), 2021

doi: 10.1186/s13287-021-02652-8.

Mori M, Watabe S, Taguchi T, Hasegawa H, Ishige M, Tanuma N, Hirakawa A, Koike R, Kusuda S.

Study protocol: a multicenter, uncontrolled, open-label study of palivizumab in

neonates, infants, and preschool children at high risk of severe respiratory syncytial virus infection.

BMC Pediatr,21(1):106. doi: 10.1186/s12887-021-02567-6.

Kirino K, Nakahata T, Taguchi T, Saito MK.

Efficient derivation of sympathetic neurons from human pluripotent stem cells with a defined condition.

Sci Rep,8(1):12865. doi: 10.1038/s41598-018-31256-1.

Matsuura T, Kohashi K, Kawano Y, Takahashi Y, Yoshimaru K, Yoshizumi T, Oda Y, Mori M, Taguchi T.

Successful management to prevent early graft loss due to Seventh-day Syndrome after liver retransplantation: A case report and literature review.

Pediatric Transplantation. 25(5):e13907:,2021

doi: 10.1111/ptr.13907

Nitani C, Hara J, Kawamoto H, Taguchi T, Kimura T, Yoshimura K, Hamada A, Kitano S, Hattori N, Ushijima T, Ono H, Nakamoto M, Higuchi T, Sato A.

Phase I study of tamibarotene monotherapy in pediatric and young adult patients with recurrent/refractory solid tumors.

Cancer Chemother Pharmacol. 88(1):99-107,2021

doi: 10.1007/s00280-021-04271-9.

Yoshimaru K, Yanagi Y, Obata S, Takahashi Y, Irie K, Omori A, Matsuura T, Taguchi T.

Acetylcholinesterase staining for the pathological diagnosis of Hirschsprung ' s disease.

Surgery Today,51:181-186,2021

doi:10.1007/s00595-020-02055-x

Yanagi Y, Matsuura T, Taguchi T.

Scaffold-Free Biofabrication of Liver

Kenzan Method for Scaffold-Free Biofabrication

Nakayama K Editor

Springer P79-90,2021

Yanagi Y, Xiu-Ying Zhang, Nagata K, Taguchi T.

Regeneration of the Diaphragm



Nakayama K Editor  
Springer P139-148,2021

Kawakubo N, Taguchi T.  
Tumors of the head and neck  
Pediatric Surgical Oncology  
Edited By Paul Losty, Michael La Quaglia, Sabine Sarnacki, Jörg Fuchs, Taguchi T.  
October 14, 2021

Kinoshita Y, Taguchi T.  
Testicular tumors  
Pediatric Surgical Oncology  
Edited By Paul Losty, Michael La Quaglia, Sabine Sarnacki, Jörg Fuchs, Taguchi T.  
October 14, 2021

Souzaki R, Taguchi T.  
Navigational Techniques in Pediatric Surgical Oncology Pediatric Surgical Oncology  
Edited By Paul Losty, Michael La Quaglia, Sabine Sarnacki, Jörg Fuchs, Taguchi T.  
October 14, 2021

Fukahori S, Yagi M, Kawahara H, Masui D, Hashizume N, Taguchi T.  
Current status of intractable pediatric gastroesophageal reflux disease in Japan: A nationwide survey.  
Surg Today, 52(8):1153-1159, 2022  
doi: 10.1007/s00595-021-02444-w.

Yoshimaru K, Tamaki A, Matsuura T, Kohashi K, Kajihara K, Irie K, Hino Y, Uchida Y, Toriigahara Y, Kawano Y, Shirai T, Oda Y, Tajiri T, Taguchi T.  
Palisading-like arrangement of immature ganglion cell in myenteric ganglia is a unique pathological feature of immaturity of ganglia.  
J Pediatr Surg, Online,2022  
doi: 10.1016/j.jpedsurg.2022.02.035.

Yoshimaru K, Yamaza T, Kajioka S, Sonoda S, Yanagi Y, Matsuura T, Yoshizumi J, Oda Y, Iwata N, Takai C, Nakayama S, Taguchi T.  
Dental pulp stem cells as a therapy for congenital enteroneuropathy.  
Sci Rep. 12(1):6990,2022

doi: 10.1038/s41598-022-10077-3.

Yoshimaru K, Miyoshi K, Kinoshita Y, Obata S, Tamaki A, Yanagi Y, Takahashi Y, Kajihara K, Irie K, Uchida Y, Toriigahara Y, Kawano Y, Kohashi K, Yoshioka T, Nakazawa A, Matsuura T, Oda Y, Tajiri T, Taguchi T.

Immunohistochemistry reveals an increased number of ganglion cells in the normal-size plexus, as a pathological feature of immaturity of ganglia.

Comp Clin Path, Online,2022

Nakamura M, Yoshimaru K, Matsuura T, Hamada H, Motomura Y Hayashida M, Ohga S, Tajiri T, Hara T, Taguchi T.

Characteristics of intussusception in the era of arbitrary Rotavirus vaccination.

Pediatr Int, Online,2022

doi: 10.1111/ped.15332

Sonoda S, Murata S, Yamaza H, Ratih Yuniartha, Fujiyoshi J, Yoshimaru K, Matsuura T, Oda Y, Ohga S, Tajiri T, Taguchi T, Yamaza T.

Targeting hepatic oxidative stress rescues bone loss in liver fibrosis.

Mol. Metab, Online,2022

Yoneda K, Amari S, Mikami M, Uchida K, Yokoi A, Okawada M, Furukawa T, Toyoshima K, Inamura N, Okazaki T, Yamoto M, Masumoto K, Terui K, Okuyama H, Hayakawa M, Taguchi T, Usui N, Isayama N.

Development of Mortality Prediction Models for Infants with Isolated, Left-Sided Congenital Diaphragmatic Hernia Before and After Birth.

Pediatr Pulmonol, Online ahead of print, 2022

doi: 10.1002/ppul.26172

Omori A, Kawakubo N, Takemoto J, Souzaki R, Obata S, Nagata K, Matsuura T, Tajiri T, Taguchi T.

Effects of changes in skeletal muscle mass on the prognosis of pediatric malignant solid tumors.

Pediatr Surg Int, Online ahead of print, 2022

doi: 10.1007/s00383-022-05225-9

Matsuura T, Yoshimaru K, Taguchi T.

International Collaboration in Biliary Atresia.

Introduction to Biliary Atresia.

Nio M (Editor)

Springer P323-328,2022

Taguchi T, Kijima S, Kuroki M, Ishii A, Yoshimaru K, Matsuura T.

Future Prospects of Biliary Atresia.

Introduction to Biliary Atresia.

Nio M (Editor)

Springer P329-339,2022

## 2. 学会発表

### 1) 国内

小幡 聡、宗崎良太、伊崎智子、武本淳吉、吉丸耕一郎、松浦俊治、田口智章.

細径ポートを用いた腹腔鏡下腎盂形成術時における尿管ステント留置の工夫. 第22回  
Needlescopic Surgery Meeting、令和2年2月1日、高知

伊崎智子、小幡 聡、入江敬子、宮田潤子、吉丸耕一郎、田口智章.

当科におけるモビコール投与の実際. 第50回日本小児消化管機能研究会、令和2年2月15日、石川

近藤琢也、古野 渉、鳥井ヶ原幸博、吉丸耕一郎、河野 淳、松浦俊治、伊崎智子、田口智章.

症例から見た腸管リハビリテーションにおけるチーム医療の重要性. 第32回日本腸管リハビリ  
テーション・小腸移植研究会、令和2年8月8日、大阪

松浦俊治、河野雄紀、内田康幸、高橋良彰、吉丸耕一郎、吉岡秀人、林田信太郎、猪股裕紀洋、  
田口智章.

アジア途上国における小児肝移植実現への道のり. 第57回日本小児外科学会学術集会、令和2年9  
月19日-21日、東京 (web開催)

鳥井ヶ原幸博、近藤琢也、伊崎智子、吉丸耕一郎、松浦俊治、田口智章.

ECMO下に根治術を行い救命しえた特殊型先天性食道閉鎖 (Kluth分類Type 3) の1例. 第57回日  
本小児外科学会学術集会、令和2年9月19日-21日、東京web開催

高橋良彰、内田康幸、梶原啓資、小幡聡、吉丸耕一郎、松浦俊治、伊崎智子、中尾慎吾、渡辺ゆ  
か、多久佳祐、豊村大亮、松岡若利、鉄原健一、賀来典之、田口智章.

脳症を伴い大腸全全摘まで至った超早期発症炎症性腸疾患 (VE0-IBD) の一例. 第57回日本小児外  
科学会学術集会、令和2年9月19日-21日、東京web開催

吉丸耕一郎、内田康幸、松浦俊治、梶原啓資、鳥井ケ原幸博、河野雄紀、近藤琢也、高橋良彰、田口智章。

超音波ガイド下右第9第10肋間静脈經由奇静脈中心静脈カテーテル留置の経験。第57回日本小児外科学会学術集会、令和2年9月19日-21日、東京/web開催

小幡 聡、吉丸耕一郎、松浦俊治、田口智章。

ヒルシユスブルング病と直腸肛門奇形に対する腹腔鏡手術の現状と課題。第47回日本小児栄養消化器肝臓学会、令和2年10月23日-25日、Web開催

吉丸耕一郎、内田康幸、高橋良彰、松浦俊治。

左右肋間静脈經由奇静脈中心静脈カテーテルを超音波ガイド下に留置した経験。第47回日本小児栄養消化器肝臓学会、令和2年10月23日-25日、Web開催

Fukuta A, Obata S, Jimbo T, Furuno W, Souzaki R, Matsuoka N, Katayama T, Kamimura T, Taguchi T.

The necessity of simulator training: A comparison between the experience and surgical accuracy.

第33回日本内視鏡外科学会総会、令和3年3月10日-13日、Web開催

Obata S, Kondo T, Toriigahara Y, Kono J, Takemoto J, Izaki T, Taguchi T.

Laparoscopic Heminephrourectomy with Complete Duplicate Pelvis and Ureter; a pediatric case report.

第33回日本内視鏡外科学会総会、令和3年3月10日-13日、Web開催

田口智章。

小児消化器外科疾患のアジア開発国への展開。

第31回東北小児消化器病研究会、令和3年3月20日、Web開催

宮田潤子、小幡 聡、桐野浩輔、入江敬子、大森淳子、伊崎智子、木下義晶、松浦俊治、田口智章。

患者の語りからみえた総排泄腔遺残症のトランジション医療問題と包括的支援策。

第58回日本小児外科学会学術集会、令和3年4月28日-30日、Web開催

永田公二、近藤琢也、河野 淳、鳥井ケ原幸博、福田篤久、永田公二、近藤琢也、河野 淳、鳥井ケ原幸博、福田篤久、吉丸耕一郎、松浦俊治、田口智章。

超短腸症候群に対するSTEPの有用性に関する検討。

第58回日本小児外科学会学術集会、令和3年4月28日・30日、Web開催

吉丸耕一郎、松浦俊治、小幡 聡、梶原啓資、大森淳子、入江敬子、日野祐子、玉城昭彦、渋井  
勇一、孝橋賢一、小田義直、田口智章.

Immaturity of GangliaにおけるPalisading-like pattern -HE染色における新規病理所見-

第58回日本小児外科学会学術集会、令和3年4月28日・30日、Web開催

吉丸耕一郎、桐野浩輔、松浦俊治、田口智章.

シンポジウム2：腸管神経再生；基礎研究から臨床応用まで「腸管神経再生の過去・現在・未来」.

第58回日本小児外科学会学術集会、令和3年4月28日・30日、Web開催

田口智章.

ロタウイルスワクチン～定期接種だからこそ注意すべき点～ 講演2：腸重積症の診断と治療 早  
期受診の重要性 .

第53回日本小児感染症学会総会・学術集会、令和3年10月9日、Web開催

永田公二、近藤琢也、福田篤久、川久保尚徳、小幡 聡、松浦俊治、田尻達郎、田口智章.

腋窩鏡切開を用いた食道閉鎖症根治術に関する治療成績の検討.

第37回日本小児外科学会秋季シンポジウム、令和3年10月28日・30日、Web開催

吉丸耕一郎、園田聡一郎、山内恵利佳、河野 淳、松浦俊治、山座孝義、小田義直、田尻達郎、  
田口智章.

hypoganglionosisに対するヒト脱落乳歯歯髄幹細胞移植による新規治療法開発.

第37回日本小児外科学会秋季シンポジウム、令和3年10月28日・30日、Web開催

宮田潤子、濱田裕子、藤田紋佳、森口晴美、川田紀美子、小幡 聡、桐野浩輔、林下里見、三原  
優希、植木慎悟、木下義晶、加藤聖子、田尻達郎、田口智章.

Web会議システムの利用による総排泄腔遺残症/外反症におけるピアサポートの新たな可能性.

第31回日本小児外科QOL研究会、令和3年10月28日・30日、Web開催

吉丸耕一郎、園田聡一郎、山内恵利佳、河野 淳、松浦俊治、山座孝義、小田義直、田尻達郎、  
田口智章.

ヒト脱落乳歯歯髄幹細胞移植による hypoganglionosis に対する新規治療法開発.

第122回日本外科学会定期学術集会、令和4年4月14日・16日、熊本/Web開催

宮田潤子、小幡 聡、桐野浩輔、木下義晶、田尻達郎、田口智章.

総排泄腔遺残症での適切な支援構築に向けた患者と医師のニーズに関するアンケート調査.

第59回日本小児外科学会学術集会、令和4年5月19日・22日、東京/Web開催

近藤琢也、永田公二、神保教広、河野 淳、吉丸耕一郎、三好きな、江角元史郎、松浦俊治、増本幸二、田口智章、田尻達郎。

小児腸管機能不全症における中心静脈温存のための新たなカテーテル交換方法。

第59回日本小児外科学会学術集会、令和4年5月19日・22日、東京/Web開催

## 2) 海外

Obata S, Kondo T, Kono J, Takemoto J, Yoshimaru K, Matsuura T, Izaki T, Taguchi T.  
Over 10 years ' Experience and the Utility of Muscle-sparing Axillar Skin Crease  
Incision for Pediatric Thoracic Surgery. PAPS2020, November 8-12, WEB開催, 2019

Yoshimaru K, Matsuura T, Obata S, Kohashi K, Oda Y, Tajiri T, Taguchi T.  
Palisading-like pattern in Immaturity of Ganglia.  
PAPS2021, November 14-18,2021,Web開催

Kondo T, Nagata K, Jimbo T, Kono J, Yoshimaru K, Miyoshi K, Esumi G, Matsuura T,  
Masumoto K, Tajiri T, Taguchi T.  
A unique salvage technique using the fibrous sheath method to preserve central veins  
in pediatric intestinal failure.  
PAPS2021, November 14-18,2021,Web開催

Taguchi T, Uchida Y, Kajihara K, Obata S, Nagata K, Tajiri T.  
Neural intestinal disorders -Clinical and pathological aspects-.  
AAPS2022, November 20-22,2022,Web開催

Taguchi T, Matsuura T, Tajiri T.  
Liver transplantation for Hepatoblastoma.  
AAPS2022, November 20-22,2022,Web開催

## 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）

分担研究報告書

## ヒルシユスプルング病類縁疾患

田口 智章 福岡医療短期大学 歯科衛生学科 学長  
松藤 凡 聖路加国際大学・聖路加国際病院 統括副院長  
中島 淳 横浜市立大学医学研究科・肝胆膵消化器病学 教授  
金森 豊 国立研究開発法人国立成育医療研究センター・小児外科系専門診療部 部長  
教育研修センター 副センター長  
武藤 充 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  
吉丸 耕一郎 Bezerra Research Lab  
桐野 浩輔 国立成育医療研究センター 臨床研究センター  
データサイエンス部門・上級専門職  
小幡 聡 九州大学大学病院小児外科 講師

### 【研究要旨】

ヒルシユスプルング病類縁疾患は、新生児から成人まで幅広い年齢層におよぶ希少難治性消化管疾患群である。このうち、指定難病の3疾患（慢性特発性偽性腸閉塞：Chronic Intestinal Pseudo Obstruction (CIPO)）、巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症：Megacystis Microcolon Intestinal hypomotility syndrome (MMIHS)、腸管神経節細胞僅少症：Isolated hypoganglionosis (IH)は重篤な経過をたどり、長期に治療を要する疾患である。この3疾患は、日本国内で4万出生に1例という稀少性に加え、同一疾患内でも病状バリエーションが大きいことが特徴である。

我々は、先行研究においてヒルシユスプルング病類縁疾患診療ガイドライン（2016年）を策定し、疾患概念に関する国内の統一見解を得た。今後は、実臨床と照らし合わせながら、本診療ガイドラインの臨床応用を深めるべく、日常診療に有用な新たな知見、診断法、治療法について十分な情報集積を重ね、エビデンスの創出を図り、ガイドラインに新たな情報を賦与していかねばならない。その足掛かりとして、本研究では3年間を通じて、病状病勢変化に応じた患者重症度を客観評価するための新たな評価方法の創出、isolated hypoganglionosisを中心とした腸管生検方法や免疫学的病理組織評価方法の検討、漢方薬の効果などを含めこれまでの治療成績を議論する機会を研究会の中で設けるなどに取り組んできた。

### A．研究目的

直腸に神経節細胞が存在するにもかかわらずヒルシユスプルング病と類似した病像を示すヒルシユスプルング病類縁疾患という概念は、時代とともに変化してきた。類義語が多く存在し整理されていない、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れないといった基本課題の解決を図るため、先行研究では診療ガイドラインを策定した。

本研究では、臨床上特に患者管理に難渋する指定難病3疾患についての取り組みを継続している。いずれも希少疾患であるが故、国内のい

ずれの施設においても症例蓄積は少ないのが現状である。診断、治療法のみならず病因や疫学などについて、多施設共同研究による疾患実態解明を段階的にすすめる必要があると考えている。まずは、1) 診療ガイドライン重症度基準の改定、2) 新規重症度基準をもとに各疾患の治療効果を客観判定し新たなエビデンス構築を行う、3) レジストリを作成し、長期フォロー症例に関する追跡情報の収集する、を最終目標に掲げ、各々の疾患で必要な情報収集を行い、これまでの治療に関する総合評価を中心に研究活動を行うこと旨とした。

## B. 研究方法

本研究では、指定難病3疾患について以下の点を明瞭化することにつとめた。全国の小児外科医を対象に研究会、シンポジウムを開催し、腸管生検方法や免疫学的病理組織評価方法、これまでの治療成績など議論する機会を設けた。

<CIIP, MMIHS>

当該疾患の自然経過、治療効果、治療戦略、患者精神面や緩和医療のニーズについて議論する余地があると考えられ、成人領域とも連携しながら検討をすすめる。

遺伝子診断に関しては、以下に挙げる論点の整理を行う。既存の疾患概念と遺伝子変異に関連した疾患群との関連性、遺伝子診断を行うメリット。遺伝子診断のメリットとしては、診断カテゴリーが細分化されることで定義の適正更新が図られることを挙げた。

< isolated hypoganglionosis>

幾つかの研究班施設から有効な治療例の報告がみられるようになったことから、早期診断後の治療法の確立に向けて症例の蓄積とその効果判定を行い、今後の治療法の全国統一プロトコールを作成する。

(倫理面への配慮)

遺伝子診断に関する情報の取り扱い、倫理面の十分な配慮を図る必要がある。

研究の実施に必要な患者情報は、患者を「匿名化」することにより「特定の個人を識別することができない」状態で取り扱う。また、複数の集積情報を照合することによっても「特定の個人を識別することができない」加工情報として管理した。データ源との「対応表」についてはヒルシュスプルング病類縁疾患ガイドライン統括代表の九州大学大学院医学研究院小児外科分野においてのみ厳重に保管した。

## C. 研究結果

この3年間で、英語版ガイドラインのアクセス数が増えている。本邦から発信したヒルシュスプルング病類縁疾患 - Allied Hirschsprung's diseases の疾患概念、診療指針が海外からの関心も集めていることがうかがえる。

## 2020年度

Mindsガイドラインライブラリー(<https://minds.jcqhc.or.jp/n/med/4/med0352/G0001048>)。に日常診療に有用な新たな情報を賦与したいと考え、疾患グループ内で議論を行った。希少疾患である故、新たなエビデンスを生み出すだけの十分な情報が蓄積されていないとの結論に至った。そこで、現ガイドラインにおいて恣意的基準となっている重症度について、スコアリングシステムのような客観評価基準を導入することで、治療効果や病勢変化をより明確に評価し得ると考えた。ひいては、新たなエビデンスの創出につながるものと期待した。そのスコアリング策定の方略を検討した。

また、AMED班と連携し、レジストリーの構築に向けた準備をすすめた。既存のプラットフォームとの連結や、とくに成人期移行症例に対しての悉皆性の担保方法等について議論を進めた。

## 2021年度

第25回日本小児外科漢方研究会でのシンポジウムを通し、大建中湯による腸間膜血流増強効果、免疫補助効果、蠕動支持効果はヒルシュスプルング病類縁疾患患者に有効であると共通認識を示すことができた。

<CIIP><MMIHS>

遺伝子診断のメリットとして、診断カテゴリーの細分化と再定義、腸管全層生検の回避、等が考えられる。誰にどのように遺伝子診断を行うことで、これらの利益が最大化されるかについて引き続き検討することとなった。

2021年度

遺伝子診断のメリットとして、診断カテゴリーの細分化と再定義、腸管全層生検の回避、等が考えられる。誰にどのように遺伝子診断を行うことで、これらの利益が最大化されるかについて引き続き検討することとなった。

< isolated hypoganglionosis>

これまでに治療してきた自験 hypoganglionosis 6名の治療経過を統括し、長期的な本疾患の治療プロトコールのたたき台を作成した。概要は、「生後早期にイレウスで発症し、腸管全層生検にて診断を行うが、その際



にはHu C/D染色による神経節細胞の染色を行って1 cmあたりの腸管神経節細胞の数を数え、20個以下を本症と診断する。診断された場合には高位空腸瘻（トライツ靱帯より40 cmほどの位置）を作成する。その後、洗腸療法やプロバイオティクスなどによる腸内細菌叢コントロールを行い、血中シトルリン値が20くらいになったら、空腸瘻以下の小腸切除と右半結腸切除を行い、Bishop-Koop型の腸瘻を作成する。この治療によって小学高入学までに中心静脈栄養から離脱を試みる。」である。

以下の点を進捗として小括した。

1. isolated hypoganglionsisの早期診断法として、新生児期にS状結腸、回腸、空腸の3点に対して全層生検を行い、HuC/D染色による神経節細胞の数を数える方法が有効であることが示された。診断基準の作成について論文発表準備にとりかかった。
2. isolated hypoganglionsisの初期治療として、高位空腸瘻の造設が有効ということが多くの施設で証明された。今後乳児期以降の治療についてのアルゴリズムを作成し、有効性を示すことを計画した。

## 2022年度

### <CIIP>

CIIPの除外診断項目の充実を図るため、特にMMIHSに関連する遺伝子診断に関して、文献検索を行った。成人領域で、全ゲノム解析を試みたが、結果を審議考察中である。

小児期から成人期への移行症例について、長期フォロー情報の蓄積体制を整備するため、難病レジストリとの連携方法を検討した。

成人CIIP/CIP0領域では、国内症例の臨床状況をまとめて投稿中である。

また、腹部膨満に対するリファキシミンの医師主導治験について報告をまとめている過程にある。

投稿中の内容概略を以下に示す。

成人CIP0患者の症状発症から診断までの期間は本邦で約5年、発症からの平均生存期間は、15年で感染症や自殺による死亡を認めた。治療効果については、腸管滅菌、PEG-Jによる減圧、TPNが有効であった。特にSIB0の患者はSIB0陰性の患者に比較して有意に腸管滅菌が有効であった。これらの結果をもとに食事制限やモサプリドなどの薬物療法、水素呼吸試験を用いた腸管滅菌療法、PEG-JやTPNの治療を統一するために治療戦略を作成した。

成人領域のCIP0では死亡した患者の原因として自殺による死亡が20%であったため、メンタル面の調査を行った。うつ病スクリーニングおよび自殺企図は我々の調査では30%陽性であった。その中で、緩和ケアのニーズは69%あり、そのニーズの詳細は、身体症状が辛い（69%）、周囲の理解が乏しい（61%）、将来が不安（41%）であった。この結果をふまえてCIP0患者には、精神科受診や緩和ケアチームの介入を行ったほうがよいだろうと思われた。

### <MMIHS>

MMIHSの遺伝子診断に関して、以下に挙げる論点の整理を行った。

既存の疾患概念と遺伝子変異に関連した疾患群との関連性

海外から報告された一連の遺伝子変異に関連した疾患群は、本邦におけるMMIHS症例および一部のCIIP症例と概念的に一致していると考えられる。一方、報告バイアスや出版バイアスにより、網羅的遺伝子検索で既知の遺伝子における変異の同定に至らなかった症例がどの程度存在し得るかについて、十分な知見を得ることができなかった。

遺伝子診断を行うメリット

MMIHSはH類縁の中でも最重症で特徴的な臨床像を呈することから、遺伝子診断により診断精度の向上が期待されるものではない。将来的な診断カテゴリーの細分化や再定義、治療最適化のための基礎的情報として遺伝子変異同定が意味を持つ可能性がある。腸管全層生検を回避するための迅速な診断は現時点では困難である。

< isolated hypoganglionsis >

早期診断後の治療に関していくつかの治療法を全国施設から提案していただきその効果判定と有効性を議論し今後の治療プロトコールについて検討する。2023年2月に行われる日本小児消化管機能研究会でこの点について議論する予定である。

### D. 考察

ヒルシュスプルング病類縁疾患は、いずれも希少疾患である。容易な作業ではないが、既存の策定ガイドラインの上に、エビデンスは少ないながらも臨床上有用と考えられる情報を蓄積していく事が求められている。現ガイドラインでは一応の指針は示すことが出来たものの、各論点では未だ不明な点が多く残されており、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に継続的に取り組む必要がある。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、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、このような観点から症例解析を行うことで新たなエビデンスが創出できるのではないかと期待している。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

指定難病3疾患について研究会等を活用しながら、エビデンス創出作業に取り組んでおり、研究計画目標達成に向けた足掛かりを構築しつつある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) **松藤 凡**. 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 ヒルシュスプルング病(先天性巨大結腸症). 日本医事新報 (0385-9215)5139号:39-40, 2022.
- 2) 吉原 努, 高津 智弘, 三澤 昇, 芦苺 圭一, 大久保 秀則, **中島 淳**. 【進化する画像診断-下部消化管領域】消化管画像診断(CT,MRI,PET) 現状と課題 消化管疾患にMRIが果たす役割と今後の展望. 臨床消化器内科(0911-601X)37巻4号:419-25, 2022.
- 3) 亀岡 泰幸, 出口 晴教, 矢田 圭吾, **松藤 凡**. 【小児外科疾患の家族内発生】Hirschsprung病類縁疾患の家族内発生. 小児外科(0385-6313)53巻12号:1285-7, 2021.
- 4) **吉丸 耕一朗**, 河野 雄紀, 白井 剛, 鳥井ヶ原 幸博, 梶原 啓資, 内田 康幸, 松浦 俊治. 【周産期診療の新しい方向性】腸管神経異常に対するstem cell therapyの最前線. 小児外科(0385-6313)53巻7号:680-3, 2021.
- 5) **吉丸 耕一朗**, 松浦 俊治, **小幡 聡**, 小柳 和子, **田口 智章**. 【小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法】Hirschsprung病類縁疾患. 小児外科(0385-6313)53巻3号:308-12, 2021.
- 6) **松藤 凡**, 矢田 圭吾, 吉田 響子. 【必携! 外傷と外科疾患への対応】ていねいな診療を必要とする疾患 Hirschsprung病・類縁疾患 新生児イレウスの鑑別. 小児内科(0385-6305)53巻2号:280-4, 2021.
- 7) **田口 智章**, 南 レイラ, 川尻 望, 森 沙耶香, **吉丸 耕一朗**, 高橋 良彰, 山座 孝義, 水田 祥代. 小児難治性疾患に対する再生医療を用いた新規治療の開発 主に脱落乳歯幹細胞に着目して. 福岡医学雑誌(0016-

254X)111巻3号:113-23, 2020.

- 8) 玉城 昭彦, **吉丸 耕一朗**, 入江 敬子, 孝橋 賢一, **田口 智章**, 小田 義直. 【小児非腫瘍性疾患の病理と臨床】Hirschsprung病およびHirschsprung病類縁疾患の病理と臨床. 病理と臨床(0287-3745)38巻8号:677-86, 2020.
- 9) **田口 智章**, **吉丸 耕一朗**. Hirschsprung病およびその類縁疾患の概念と歴史. 日本臨床外科学会雑誌(1345-2843)81巻10号:1925-38, 2020.
- 10) 矢田 圭吾, 右田 美里, **松藤 凡**, **田口 智章**. 【小児外科臨床研究の基本と展望】小児外科領域 小腸・大腸疾患における臨床研究の展望 Hirschsprung病および類縁疾患を中心に. 小児外科(0385-6313)52巻7号:723-6, 2020.
- 11) **田口 智章**, **金森 豊**, **桐野 浩輔**, **吉丸 耕一朗**, 松浦 俊治, **松藤 凡**. 【最新のリスク・重症度分類に応じた治療】Hirschsprung病類縁疾患. 小児外科(0385-6313)52巻6号:594-8, 2020.
- 12) 三澤 昇, 大久保 秀則, **中島 淳**. 【慢性便秘症診療ガイドライン時代の便秘診療】難治性便秘の診断と治療 STC、megacolon、CIPOなど. 消化器内科2巻1号:73-9, 2020.
- 13) 大久保 秀則, **中島 淳**. 【下痢と便秘の臨床 機能性疾患診療の深化】下痢と便秘の日常診療に必要な知識とその活用 慢性偽性腸閉塞症(CIPO)の診断と治療. Medical Practice(0910-1551)37巻2号:247-51, 2020.

### 2. 学会発表

- 1) 第51回 日本小児消化管機能研究会  
会期 2022年2月19日(土)  
会場 グランシップ(静岡)  
一般演題  
06 **吉丸 耕一朗**. 「HE染色におけるPalisading-like patternはImmaturity of Gangliaの病理学的診断に有用である」  
要望演題  
22 **金森 豊** 「当院で施行しているisolated hypoganglionosisに対する外科手術の功罪」  
23 **武藤 充** 「現在フォロー中のisolated hypoganglionosis 2例に感じる患児QOL維持の難しさ」

研究班メンバーが主体となり、ヒルシュスプ

ルング類縁疾患の現状把握を目的とし、2つの研究会を開催した。特に診断や治療法に関する議論のあったものを以下に示す。

- 2) 第25回日本小児外科漢方研究会  
会期：2021年10月29日（金）  
会場：第3会場（ベルサール神田 3F ROOM 3+4）（東京）

#### セッション4 [ 腸管運動・便秘 ]

座長：武藤 充（鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系小児外科学分野）

S4-2 ストーマ再設術後に漢方治療を加えた Hypoganglionosis の1例

辻 由貴 自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児外科

#### セッション5 [ シンポジウム 小児外科漢方の展開 エビデンスの創出にむけて ]

座長：小川 恵子（広島大学総合内科）、橋詰 直樹（国立成育医療研究センター小児外科系専門診療部外科）

S5-3 ヒルシュスプルング病類縁疾患に対する漢方治療について ガイドライン総括及びこれまでの本邦報告のまとめ

武藤 充 難治性小児消化器疾患の医療水準向上および移行期・成人期の QOL 向上に関する研究（田口班）ヒルシュ類縁疾患グループ代表

- 3) 第52回日本小児消化管機能研究会  
会期：2023年2月11日（土）  
会場：一橋大学 一橋講堂中会議場（2階）（東京）

#### 一般演題

座長：黒田 達夫（慶應義塾大学 小児外科）、米倉 竹夫（奈良県総合医療センター 小児外科）

・腸管減圧・長期TPN管理を行なっている CIIPS の1症例\*

古形 修平（奈良県総合医療センター 小児外科）

・後方視的解析による腸管神経節細胞僅少症における最適な外科的介入法

山田 洋平（慶應義塾大学 外科学（小児））

・Isolated hypoganglionosis の Bishop-Koop 式ストーマ造設前後での腸内細菌叢解析研究

渡辺 栄一郎（群馬県立小児医療センター 小児外科）

#### 教育講演

座長：齋藤 武（千葉県こども病院 小児外科）

・Hypoganglionosis の診断 - 病理医が伝えたいこと -

義岡 孝子（国立成育医療研究センター 病理診断部・中央病理診断部）

#### Isolated hypoganglionosis 治療のコンセンサス形成

座長：平林 健（弘前大学医学部附属病院 小児外科）

・当科で継続管理している Isolated Hypoganglionosis の1例

津田 知樹（近江八幡市立総合医療センター 小児外科）

・ダブルストーマ管理中に近位空腸切除余儀なくされ遠位空腸で経腸栄養管理を行っている Isolated hypoganglionosis の1例

杉田 光士郎（鹿児島大学 学術研究院医歯学域医学系 小児外科学分野）

・ストーマ肛門側の腸管利用に苦慮している hypoganglionosis の1例

辻 由貴（自治医科大 とちぎ子ども医療センター 小児外科）

#### シンポジウム Isolated hypoganglionosis 治療のコンセンサス形成

座長：松藤 凡（聖路加国際病院 小児外科）、武藤 充（鹿児島大学 学術研究院医歯学域医学系 小児外科学分野）

・Isolated hypoganglionosis の管理課題は胆汁うっ滞性肝障害の制御と結腸の有効利用にある 自験例の後方視検討から 武藤 充（鹿児島大学 学術研究院医歯学域医学系 小児外科学分野）

・Isolated hypoganglionosis における適切な腸瘻位置と腸瘻閉鎖についての検討 矢本 真也（静岡県立こども病院 小児外科）

・Isolated hypoganglionosis 治療方針の提案

金森 豊（国立成育医療研究センター 小児外科系専門診療部 外科）

・当院で加療中の Isolated Hypoganglionosis の現状と課題 櫻井 毅（東北大学病院 総合外科（小児外科））

・当院における Hypoganglionosis 6例の治療経過

西 明（群馬県立小児医療センター 外

科)

- ・ Hypoganglionosisの管理：回腸及び全結腸を温存したSantulli腸瘻造設、虫垂瘻付加  
大津 一弘（県立広島病院 小児外科）

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

## ヒルシュスブルグ病

家入 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 講師

### 【研究要旨】

ヒルシュスブルグ病（H病）は肛門から連続性に腸管の神経節細胞が欠如した先天性疾患で、新生児期から小児期まで急性の腸閉塞や重症便秘として発症する。H病の診断ならびに治療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

ヒルシュスブルグ病（H病）は肛門から連続性に腸管の神経節細胞が欠如した先天性疾患で、新生児期から小児期まで急性の腸閉塞や重症便秘として発症する。H病の診断ならびに治療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

- (ア) 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。
- (イ) 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。
- (ウ) システマ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) ヒルシュスプルング病短腸症候群 (HDSBS) 小腸型で無神経節腸管の範囲がトライツ靭帯から75cmより口側に及びいわゆる短腸症候群となった症例に関して2008-2012年の症例を検討した7)。2008-2012年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。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。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30cm以内に及び症例であり、本症短腸症候群でも最重症に相当すると考えられた。

## 2) 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。2008-2012年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。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5mm以上口側の155例をA群、5mm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。

- 3) 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。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S D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T A群とした。無神経節腸管の範囲に関してはS D群(S状結腸以下:57、左右結腸:12、全結腸:2、不明1例)でT A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S D群 $404.7 \pm 826.7$  vs. TA群: $159.0 \pm 252.1$  (p<0.05)、手術時体重はS D群 $7624.9 \pm 4375.4$  vs. TA群: $5751.7 \pm 1826.8$  (p<0.05)、出血量はS D群 $13.5 \pm 9.8$  vs. TA群: $4.5 \pm 4.1$  (p<0.05)、在院日数はS D群 $24.0 \pm 8.3$  vs. TA群: $17.8 \pm 7.2$  (p<0.05)、

手術時間はS D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S D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(排便回数、汚染)を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。

#### 4) 手術時期に関する検討

国際多施設共同研究のメタアナリシスではTAEPTを含むSoave法においては2.5ヶ月未満に根治術を行った場合には、それ以降に行った場合に比較して劣るという結果が示された(参考文献1)。また鹿児島大学からの検討ではSoave法において手術時期を3 - 6ヶ月と6ヶ月以降で比較した場合には、3 - 6ヶ月に根治術を行った場合に排便機能が優れているという結果が得られた(参考文献2)。以上の結果からTAEPTを含むSoave法で至適手術時期としては3 - 6ヶ月である可能性が示された。

#### 参考文献

- Westfal ML, Okiemy O, Chung PHY, Feng J, Lu C, Miyano G, Tam PKH, Tang W, Wong KKY, Yamataka A, Guyer RA, Doody DP, Goldstein AM Optimal timing for soave primary pull-through in short-segment Hirschsprung disease: A meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 2021 Jul 21:S0022-3468(21)00496-6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.07.007.
- Onishi S, Kaji T, Nakame K, Yamada K, Murakami M, Sugita K, Yano K, Matsui M, Nagano A, Harumatsu T, Yamada W, Matsukubo M, Muto M, Ieiri S. Optimal timing of definitive surgery for Hirschsprung's disease to achieve better long-term bowel function. *Surg Today.* 2022 Jan;52(1):92-97. doi: 10.1007/s00595-021-02356-9.

#### 5) ヒルシュスプルング病の人工肛門造設の有無による長期排便機能

単施設において2002年から2021年の20年間にかけて根治術を行ったヒルシュスプルング病患者を対象として人工肛門造設の有無による長期排便機能を評価した。この間に根治術を施行された患者は76名であった。根治術式を統一するために腹腔鏡補助下蹴経肛門的プルスルーを施行された患者を対象として開腹手術のSoave法にて手術を施行された25名を除外した。また全結腸型2名、染色体異常2名、データが不完全であった7名も除外し、最終的に29名を解析対象とした。このうち人工肛門無群が22名、人工肛門造設群が7名であった。病型は人工肛門無群が下部直腸型10名、S状結腸型15名、左右結腸型7名であった人工肛門造設群の病型は下部直腸型2名、S状結腸型5名、左右結腸型2名であった。両群間の在胎週数・出生体重・男女比・手術時月齢・手術時体重に有意差を認めなかった。また手術成績に関しても、手術時間・出血量・術中合併症・術後合併症に両群間に有意差を認めなかった。術後長期排便機能に関しては3歳、5歳、7歳、9歳、11歳時点の排便機能(排便回数、汚染)を直腸肛門奇形研究会の排便スコア(便意、便秘、失禁、汚染の4項目)を用いて評価した。便意・便秘に関しては両群間に有意差を認めなかったが、失禁に関しては人工肛門造設群が、人工肛門無群に比較してスコアが全体的に低い傾向にあり、7歳の時点では優位差をもって低かった。また汚染も同様に人工肛門造設群が、人工肛門無群に比較してスコアが全体的に低い傾向にあり、7、9、11歳時点で有意差をもって劣るという結果であった。

#### 6) CQ案とSCOPR, 及び診断アルゴリズムを作成

##### 1. ヒルシュスプルング病の基本的特徴

##### 1) ヒルシュスプルング病の臨床特徴

a. 背景: ヒルシュスプルング病は、遠位側腸管の無神経節細胞症に起因する蠕動不全と直腸肛門反射の欠如により、腸管内容の通過障害、胎便排泄遅延、腹部膨満、胆汁性嘔吐、便秘と近位側腸管の拡張(巨大結腸症)をきたす疾患である。小児外科領域においては広く認知され病態解明と治療法の開発が行われてきた。わが国ではヒルシュスプルング病類縁疾患(Allied Hirschsprung's Disease)と

よばれてきた。この疾患概念とこれに含まれる疾患は、時代の変遷とともに変化し専門家の間でも意見の一致は得られていない。

このような現状を鑑み、平成23年度厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服事業「Hirschsprung病類縁疾患の現状調査と診断基準に関するガイドライン作成」(田口智章班)平成24~25年度厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服事業「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」(田口智章班)において全国調査が行われ、小児外科、小児消化器、成人消化器の専門家により、疾患概念、分類、診断基準、重症度分類が策定された。引き続き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平成26~28年(田口智章班)、においてヒルシュスプルング病診療ガイドラインの作成を行うこととなった。

#### b. ヒルシュスプルング病の定義

ヒルシュスプルング病は、遠位側腸管の無神経節細胞症に起因する蠕動不全と直腸肛門反射の欠如により、腸管内容の通過障害、胎便排泄遅延、腹部膨満、胆汁性嘔吐、便秘と近位側腸管の拡張(巨大結腸症)をきたす疾患である。

#### c. ヒルシュスプルング病の分類

ヒルシュスプルング病は無神経節腸管の長さにより5型に分類される、手術または生検で採取された腸管や直腸粘膜標本のHE染色またはAch染色における腸管神経の病理所見を基に分類した。

### 2. ヒルシュスプルング病の疫学的特徴

平成24~25年度厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服事業「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」(田口智章班)において行われた全国調査(2008-2012年)で把握されたわが国5年間の主な小児医療施設におけるヒルシュスプルング病疾患数および予後は以下のとおりである。

### 3. ヒルシュスプルング病診断の全体的な流れ

#### ヒルシュスプルング病の病理組織診断

本疾患は、腹部膨満、腹痛、胆汁性嘔吐、腸管拡張などの腸閉塞症状や胎便排泄遅延、便秘などの症状や所見を示し、肛門から連続した無神経節腸管を有する。このため組織学的な評価は、本疾患の診断に重要な役割を果たす。特に新生児、乳児期においては、腸管神経節の組織

学的評価は専門的な見識と経験が不可欠である。

直腸粘膜生検で粘膜固有層にアセチルコリンエステラーゼ陽性線維増生、または全層生検による筋間神経叢に神経節細胞の欠如が認められれば、ヒルシュスプルング病と診断する。

#### 7) CQおよび推奨文(案)

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。

CQ2: 腸炎に薬物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。

CQ3-1: チューブ減圧療法は有用か?

推奨: ヒルシュ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。

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

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

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。

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次的に施行されており、小腸病変が15 cm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、開腹法や経肛門的法では、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。

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。

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。

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

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。

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。

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。

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。今回対象としたヒルシュスプルング病短腸症候群（HDSBS）でも前回よりは改善してい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。

また術前人工肛門の造設の有無に関しては本邦におけるヒルシュスプルング病全国調査の結果からは、経年的に人工肛門を造設する症例は減少しており、その意味では術後排便機能に関しては改善していると考えられる。また世界的には新生児期に根治術を行う症例の報告もあるが、その場合は逆に排便機能が悪化するという結果が報告されていた。ヒルシュスプルング病の至適根治術時期に関しては、現状では結論がでていないが、長期の排便機能を考えた場合、現時点では新生児期を過ぎた乳児期前半（3～6ヶ月）が最も適している可能性がある。前述の人工肛門有無による排便機能を考慮した場合、人工肛門を造設せずにこの時期に根治術を行うことが望ましく、その間の管理が重要である。術前腸炎の発生は重篤化した場合には生命予後に影響を及ぼすだけでなく、その時期の成長発達と手術時期にも影響を及ぼしかねないため、慎重な管理が必要である。経肛門的チューブ留置による減圧と腸洗浄による管理は一つの方法であるが、在宅での管理を考えた場合にはやや煩雑な側面もある。このあたりの管理方法に関しては次回の全国調査（2018-2022年）の項目で盛り込み解析する必要がある。

## E . 結論

H病症例の発生頻度、検査所見、臨床経過、治療方法、およびその予後を本邦の主要施設から収集・集計することにより、診断と治療に関する適切な情報を提供することが可能である。ガイドラインの承認により国内ヒルシュスプルング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) Muto M, Murakami M, Masuya R, Fukuhara M, Shibui Y, Nishida N, Kedoin C, Nagano A, Sugita K, Yano K, Onishi S, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Kawano T, Matsukubo M, Izaki T, Nakame K, Kaji T, Hirose R, Nanashima A, **leiri S**: Feasibility of laparoscopic fundoplication without removing the preceding gastrostomy in severely neurologically impaired patients: A multicenter evaluation of the traction technique, *Journal of Laparoendoscopic Advanced Surgical Technique A*. 2023, in press
  - 2) ○Sugita K, Harumatsu T, Kawano T, Muto M, Yano K, Onishi S, **leiri S**, Kubota M; Clinical features of patients who underwent anoplasty for cloacal exstrophy and their functional outcomes: The results of a nationwide survey in Japan. *Pediatric Surgery international*, 2023, in press
  - 3) Muto M, Sugita K, Murakami M, Ikoma S, Kawano M, Masuya R, Matsukubo M, Kawano T, Machigashira S, Nakame K, Torikai M, Ikee T, Noguchi H, Ibara S, **leiri S**: Association between gastrointestinal perforation and patent ductus arteriosus in extremely-low-birth-weight infants: A retrospective study of our decade-long experience, *Pediatric Surgery international*, 2023, in press
  - 4) Nagano A, Sugita K, Harumatsu T, Nishida N, Kedoin C, Masakazu M, Yano K, Onishi S, Matsukubo M, Kawano T, Muto M, Torikai M, Kaji T, **leiri S**: Predictive factors of bowel resection for midgut volvulus based on an analysis of bi-center experiences in southern Japan. *Pediatric Surgery international*, 2023, in press
  - 5) Sugita K, Muto M, Murakami M, Yano K, Harumatsu T, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Matsukubo M, Kawano T, Machigashira S, Torikai M, Ishihara C, Tokuhisa T, Ibara S, **leiri S**: Does Protocol Miconazole Administration Improve Mortality and Morbidity on Surgical Necrotizing Enterocolitis? *Pediatric Surgery international*, 2023, in press
  - 6) ○Harumatsu T, Muto M, Kawano T, Sugita K, Yano K, **leiri S**, Kubota M. Analysis of the potential risk factors for defecation problems and their bowel management based on the long-term bowel function in patients with persistent cloaca: Results of a nationwide survey in Japan. *Pediatric Surgery international*, 2023, in press
  - 7) Yamada K, Nakazono R, Murakami M, Sugita K, Yano K, Onishi S, Harumatsu T, Yamada W, Matsukubo M, Kawano T, Muto M, **leiri S**: The experimental evaluation of the effects of display size on forceps manipulation and eye and head movement of endoscopic surgery using a pediatric laparoscopic fundoplication simulator. *Journal of Pediatric Surgery*, doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2022.12.023, 2023
  - 8) Sugita K, Onishi S, Muto M, Nishida N, Nagano A, Murakami M, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Kawano T, **leiri S**: Severe hepatic fibrosis induced by chronic cholestasis of congenital biliary dilation treated by laparoscopic surgery after immunonutrition support– An infantile case. *Frontiers in Pediatrics*. 10.3389/fped.2022.1101000,2023
  - 9) ○Muto M, Kaji T, Onishi S, Yano K, Yamada W, **leiri S**: An overview of the current management of short-bowel syndrome in pediatric patients. *Surgery Today*, 52(1):12-21, 2022
  - 10) **leiri S**, Koga Y, Onishi S, Murakami M, Yano K, Harumatsu T, Yamada K, Muto M, Hayashida M, Kaji T: Ambidextrous needle driving and knot tying helps

- perform secure laparoscopic hepaticojejunostomy of choledochal cyst (with video). *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Sciences*. 29(4):e22-e24,2022
- 11) Onishi S, Kaji T, Nakame K, Yamada K, Murakami M, Sugita K, Yano K, Matsui M, Nagano A, Harumatsu T, Yamada W, Matsukubo M, Muto M, **leiri S**: Optimal timing of definitive surgery for Hirschsprung's disease to achieve better long-term bowel function. *Surgery Today*. 52(1):92-97,2022
  - 12) Muto M, Onishi S, Murakami M, Yano K, Harumatsu T, **leiri S**: Transanal Mesenteric Resection in Hirschsprung's Disease Using ICG under Concept of NOTES Technique. *European Journal of Pediatric Surgery Report*.10(1):e115-e117, 2022
  - 13) Yano K, Muto M, Murakami M, Onishi S, **leiri S**: Successful evacuation of water absorbing balls using Gastrografin®. *Pediatrics International*. 2022 Dec 22:e15459. doi:10.1111/ped.15459. Epub ahead of print. PMID: 36560900.
  - 14) Murakami M, Yamada K, Onishi S, Sugita K, Yano K, Harumatsu T, Yamada W, Matsukubo M, Muto M, Kaji T, **leiri S**: How we acquire suturing skills for laparoscopic hepaticojejunostomy. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*. 15(4): 882-884, 2022
  - 15) Muto M, Sugita K, Matsuba T, Kedoin C, Matsui M, Ikoma S, Murakami M, Yano K, Onishi S, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Matsukubo M, Kawano T, Machigashira S, Torikai M, Kaji T, Ibara S, Imoto Y, Soga Y, **leiri S**: How should we treat representative neonatal surgical diseases with congenital heart disease? *Pediatric Surgery International*. 38(9): 1235-1240, 2022
  - 16) Ikoma S, Yano K, Harumatsu T, Muto M, **leiri S**: Left paraduodenal hernia with intestinal volvulus mimicking midgut volvulus. *Pediatrics International*. 64(1):e14964, 2022
  - 17) **leiri S**, Kai H, Hirose R: Thoracoscopic intraoperative esophageal close technique for long-gap esophageal atresia. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*. 15(1):240-243, 2022
  - 18) Masuya R, Muraji T, Harumatsu T, Muto M, Nakame K, Nanashima A, **leiri S**: Biliary atresia: graft-versus-host disease with maternal microchimerism as an etiopathogenesis. *Transfusion and Apheresis Science*. 61(2):103410.,2022
  - 19) Sugita K, Onishi S, Kedoin C, Matsui M, Murakami M, Yano K, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Matsukubo M, Muto M, Kaji T, **leiri S**: A safe and effective laparoscopic Ladd's procedure technique involving the confirmation of mesenteric vascular perfusion by fluorescence imaging using indocyanine green: A case report of an infant. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*. 15(2):410-414, 2022
  - 20) Kawano T, Sugita K, Kedoin C, Nagano A, Matsui M, Murakami M, Kawano M, Yano K, Onishi S, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Matsukubo M, Muto M, Machigashira S, Nakame K, Mukai M, Kaji T, **leiri S**: Retroperitoneal teratomas in children: a single institution experience. *Surgery Today*. 52(1):144-150, 2022
  - 21) Matsukubo M, Muto M, Kedoin C, Matsui M, Murakami M, Sugita K, Yano K, Onishi S, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Kaji T, **leiri S**: An unusual presentation of intestinal duplication mimicking torsion of Meckel's diverticulum: a rare report of a pediatric case. *Surgical Case Reports*. 8(1):53., 2022
  - 22) Harumatsu T, Baba T, Orokawa T, Sunagawa H, **leiri S**: A rare case of acute appendicitis with *Enterobius vermicularis*. *Pediatrics International*. 64(1):e15195.,2022
  - 23) Onishi S, **leiri S**: Letter to editor regarding 53rd Annual Pacific Association of Pediatric Surgeons Meeting. *Journal of Pediatric Surgery*. 57(2):328.,2022
  - 24) Yamada W, Kaji T, Harumatsu T, Matsui M, **leiri S**: Recurrent intussusceptions due to small intestinal adenomyoma: A case report. *Pediatrics International*.; 64(1):e14920.,2022

- 25) Muraji T, Masuya R, Harumatsu T, Kawano T, Muto M, **leiri S**: New insights in understanding biliary atresia from the perspectives on maternal microchimerism. *Frontiers in Pediatrics*. 2022 Sep 23; 10:1007987.
- 26) Masuya R, Muraji T, Kanaan SB, Harumatsu T, Muto M, Toma M, Yanai T, Stevens AM, Nelson JL, Nakame K, Nanashima A, **leiri S**: Circulating maternal chimeric cells have an impact on the outcome of biliary atresia. *Frontiers in Pediatrics*. 2022 Sep 20; 10:1007927.
- 27) Kawano T, Souzaki R, Sumida W, Ishimaru T, Fujishiro J, Hishiki T, Kinoshita Y, Kawashima H, Uchida H, Tajiri T, Yoneda A, Oue T, Kuroda T, Koshinaga T, Hiyama E, Nio M, Inomata Y, Taguchi T, **leiri S**: Laparoscopic approach for abdominal neuroblastoma in Japan: results from nationwide multicenter survey. *Surgical Endoscopy*. 36(5):3028-3038, 2022
- 28) Yamada K, Muto M, Murakami M, Onishi S, Sugita K, Yano K, Harumatsu T, Nishida N, Nagano A, Kawano M, Yamada W, Matsukubo M, Kawano T, Kaji T, **leiri S**: An analysis of the correlation between the efficacy of training using a high-fidelity disease-specific simulator and the clinical outcomes of laparoscopic surgery for congenital biliary dilatation in pediatric patients. *International Journal of Computer Assisted Radiology Surgery*. 2022 Nov 14. doi: 10.1007/s11548-022-02793-y. Epub ahead of print. PMID: 36374397.
- 29) Muto M, Onishi S, Murakami M, Kedoin C, Yano K, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Kaji T, **leiri S**: Useful traction technique for laparoscopic fundoplication without removing proceeding gastrostomy in a neurologically impaired patient with a body deformity. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*. 15(3):697-699, 2022
- 30) Sugita K, Muto M, Oshiro K, Kuda M, Kinjyo T, Masuya R, Machigashira S, Kawano T, Nakame K, Torikai M, Ibara S, Kaji T, **leiri S**: Is anemia frequently recognized in gastroschisis compared to omphalocele? A multicenter retrospective study in southern Japan. *Pediatric Surgery International*. 38(9): 1249-1256, 2022
- 31) Onishi S, Yamada K, Murakami M, Kedoin C, Muto M, **leiri S**: Co-injection of Bile and Indocyanine Green for Detecting Pancreaticobiliary Maljunction of Choledochal Cyst. *European Journal of Pediatric Surgery Report*. 23;10(1):e127-e130., 2022
- 32) Shiroshita H, Inomata M, Akira S, Kanayama H, Yamaguchi S, Eguchi S, Wada N, Kurokawa Y, Uchida H, Seki Y, **leiri S**, Iwazaki M, Sato Y, Kitamura K, Tabata M, Mimata H, Takahashi H, Uemura T, Akagi T, Taniguchi F, Miyajima A, Hashizume M, Matsumoto S, Kitano S, Watanabe M, Sakai Y: Current Status of Endoscopic Surgery in Japan: The 15th National Survey of Endoscopic Surgery by the Japan Society for Endoscopic Surgery. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*. 15(2):415-426, 2022
- 33) Yano K, Sugita K, Yamada K, Matsui M, Yamada W, Kedoin C, Murakami M, Harumatsu T, Onishi S, Kawano T, Muto M, **leiri S**: Successful laparoscopic repair for reduction en masse of infantile inguinal hernia: a case report of this rare condition. *Surgical Case Reports*. 8(1):181, 2022
- 34) Yano K, Muto M, Nagai T, Harumatsu T, Kedoin C, Nagano A, Matsui M, Murakami M, Sugita K, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Matsukubo M, Kaji T, **leiri S**: The analgesic effect of the intravenous administration of acetaminophen for pediatric laparoscopic appendectomy: A comparison of scheduled and on-demand procedures. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*. 15(4):715-721, 2022
- 35) Masuya R, Muto M, Nakame K, Murakami M, Sugita K, Yano K, Onishi S, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Matsukubo M, Kaji T, Nanashima A, **leiri S**: Impact of the Number of Board-Certified Pediatric Surgeons per Pediatric Population on the Outcomes of Laparoscopic Fundoplication for Neurologically Impaired Patients. *Journal of*

- Laparoendoscopic Advanced Surgical Techniques A. 32(5):571-575, 2022
- 36) Ogawa K, **leiri S**, Watanabe T, Bitoh Y, Uchida H, Yamataka A, Ohno Y, Ohta M, Inomata M, Dorofeeva E, Podurovskaya Y, Yarotskaya E, Kitano S: Encouraging Young Pediatric Surgeons and Evaluation of the Effectiveness of a Pediatric Endosurgery Workshop by Self-Assessment and an Objective Skill Validation System. *Journal of Laparoendoscopic Advanced Surgical Techniques A* 32(12): 1272-1279, 2022
- 37) Onishi S, Muto M, Harumatsu T, Murakami M, Kedoin C, Matsui M, Sugita K, Yano K, Yamada K, Yamada W, Matsukubo M, Kaji T, **leiri S**: Intraoperative visualization of urethra using illuminating catheter in laparoscopy-assisted anorectoplasty for imperforated anus-A novel and safe technique for preventing urethral injury. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*. 15(4):867-871, 2022
- 38) Nakame K, Kaji T, Onishi S, Murakami M, Nagano A, Matsui M, Nagai T, Yano K, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Muto M, **leiri S**: A retrospective analysis of the real-time ultrasound-guided supraclavicular approach for the insertion of a tunneled central venous catheter in pediatric patients. *The Journal of Vascular Access*. 23(5):698-705, 2022
- 39) Harumatsu T, Muraji T, Sugita K, Murakami M, Yano K, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Matsukubo M, Kawano T, Muto M, Kaji T, **leiri S**: The preoperative lymphocyte ratio and postoperative C-reactive protein are related to the surgical outcome in biliary atresia: an analysis of serial ubiquitous markers of inflammation. *Pediatric Surgery International*. 38(12):1777-1783, 2022
- 40) Yano K, Harumatsu T, Sugita K, Muto M, Kawano T, **leiri S**, Kubota M: Clinical features of Mayer-Rokitansky-Küster-Häuser syndrome diagnosed at under 16 years old: results from a questionnaire survey conducted on all institutions of pediatric surgery and pediatric urology in Japan. *Pediatric Surgery International*. 38(11):1585-1589, 2022
- 41) Harumatsu T, Shimojima N, Tomita H, Shimotakahara A, Komori K, **leiri S**, Hirobe S: Successful surgical treatment of congenital tracheal stenosis combined with tracheal bronchus and left pulmonary artery sling: a 10-year single- institution experience. *Pediatric Surgery International*. 38 (10):1363-1370, 2022
- 42) OHarumatsu T, Sugita K, **leiri S**, Kubota M: Risk factor analysis of irreversible renal dysfunction based on fetal ultrasonographic findings in patients with persistent cloaca: Results from a nationwide survey in Japan. *Journal of Pediatric Surgery*. 57 (2):229-234, 2022
- 43) Onishi S, Muto M, Yamada K, Murakami M, Kedoin C, Nagano A, Matsui M, Sugita K, Yano K, Harumatsu T, Yamada W, Masuya R, Kawano T, **leiri S**: Feasibility of delayed anastomosis for long gap esophageal atresia in the neonatal period using internal traction and indocyanine green-guided near-infrared fluorescence. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*. 15(4):877-881, 2022
- 44) **leiri S**, Hino Y, Irie K, Taguchi T: Single incision laparoscopic repair for late-onset congenital diaphragmatic hernia using oval-shaped multichannel port device (E•Z ACCESS oval type)- 2 months infantile case of Bochdalek hernia. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*. 15(1):235-239, 2022
- 45) Ishimoto K, Hayashida M, Ueda M, Okamura K, **leiri S**: High insertion of the right diaphragm complicated with congenital diaphragmatic hernia: A case report of rare thoracoscopic findings. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*. 15 (4):854-858, 2022
- 46) OYano K, Sugita K, Muto M, Matsukubo M, Onishi S, Kedoin C, Matsui M, Murakami M, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Kumagai K, Ido A, Kaji T, **leiri S**: The preventive effect of recombinant human hepatocyte growth

- factor for hepatic steatosis in a rat model of short bowel syndrome. *Journal of Pediatric Surgery*. 57(7):1286-1292, 2022
- 47) Masuya R, Matsukubo M, Nakame K, Kai K, Hamada T, Yano K, Imamura N, Hiyoshi M, Nanashima A, **leiri S**: Using indocyanine green fluorescence in laparoscopic surgery to identify and preserve rare branching of the right hepatic artery in pediatric congenital biliary dilatation. *Surgery Today*.;52(10):1510-1513, 2022
- 48) Masuya R, Nakame K, Tahira K, Kai K, Hamada T, Yano K, Imamura N, Hiyoshi M, Nanashima A, **leiri S**: Laparoscopic dome resection for pediatric nonparasitic huge splenic cyst safely performed using indocyanine green fluorescence and percutaneous needle grasper. *Asian Journal of Endoscopic Surgery* 15(3): 693-696, 2022
- 49) Murakami M, Muto M, Nakagawa S, Kedoin C, Matsui M, Sugita K, Yano K, Onishi S, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Matsukubo M, Kawano T, Kodama Y, Nishikawa T, Kaji T, Okamoto Y, **leiri S**: Successful laparoscopy-assisted en bloc resection of bulky omental malignant lymphoma involving the ascending colon and multiple lymph node metastases: Report of a technically demanding case in a pediatric patient. *Asian Journal of Endoscopic Surgery* 15 (4):836-840, 2022
- 50) Kono Y, Inomata M, Sumi Y, Ohigashi S, **leiri S**, Shin T, Shinohara T, Abe T, Osoegawa A, Fujisawa M, Mori T, Kitagawa Y, Kitano S; Forum of 8K Endoscopy Medical Application Forum. A multicenter survey of effects and challenges of an 8K ultra-high-definition endoscopy system compared to existing endoscopy systems for endoscopic surgery. *Asian Journal of Endoscopic Surgery* 16(1):50-57, 2022
- 51) Yano K, Muto M, Harumatsu T, Nagai T, Murakami M, Kedoin C, Nagano A, Matsui M, Sugita K, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Matsukubo M, Kaji T, **leiri S**: Analyzing the Conversion Factors Associated with Switching from a Single-incision, One-puncture Procedure to a Two-site, Three-port Procedure in Pediatric Laparoscopic Appendectomy. *Journal of Pediatric Endoscopic Surgery*, 4:49-54, 2022
- 52) Kaji T, Yano K, Onishi S, Matsui M, Nagano A, Sugita K, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Matsukubo M, Muto M, **leiri S**: The evaluation of eye gaze using an eye tracking system in simulation training of real-time ultrasound-guided venipuncture. *The Journal of Vascular Access*, 23(3):360-364, 2022
- 53) Harumatsu T, Baba T, Sunagawa H, **leiri S**: A rare case of acute appendicitis coincident with *Enterobius vermicularis*. *Pediatrics International*, 64(1):e15195, 2022
- 54) Onishi S, Yamada K, Murakami M, Kedoin C, Muto M, **leiri S**: Co-injection of bile and indocyanin green for detecting pancreaticobiliary maljunction of choledochal cyst. *European Journal of Pediatric Surgery Reports*, 10(1):e127-e130, 2022
- 55) **家人里志**: 総論; 第22章 術前術後管理と術後合併症, 標準外科学, 医学書院、東京、2022
- 56) **家人里志**, 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8版, 【消化器(実質臓器)・体表・泌尿器生殖器】[19] 脾・門脈, 医学書院, 東京, 2022
- 57) 山田耕嗣、矢野圭輔、武藤 充、**家人里志**: 『小児救急標準テキスト-basic編』II 疾患・外傷編 D)外科的治療もしくは外科コンサルトが必要な疾患 消化器外科 (6) 中腸軸捻転, 中外医学社, 東京, 2022
- 58) 矢野圭輔、山田耕嗣、武藤 充、**家人里志**: 『小児救急標準テキスト-basic編』II 疾患・外傷編 D)外科的治療もしくは外科コンサルトが必要な疾患 消化器外科 (6) 腸閉塞, 中外医学社, 東京, 2022
- 59) 武藤 充、矢野圭輔、山田耕嗣、**家人里志**: 『小児救急標準テキスト-basic編』II 疾患・外傷編 D)外科的治療もしくは外科コンサルトが必要な疾患 泌尿器科 (3)尿管遺残症, 中外医学社, 東京, 2022
- 60) **家人里志**, 菱木 知郎, 古村 眞, 小野 滋, 米田 光宏, 田尻 達郎, 奥山 宏臣, 日

本小児外科学会専門医制度委員会：外科系新専門医制度の現状，課題そして展望 外科系新専門医制度におけるサブスペシャリティとしての小児外科専門医の役割と今後の課題，日本外科学会雑誌，123(6)：614-617，2022

- 61) 杉田 光士郎，武藤 充，家人 里志：【191の疑問に答える 周産期の栄養】小児科編 Q&A ハイリスク(Question 61) IFALDについて教えてください，周産期医学，52巻増刊：469-471，2022
- 62) 大西 峻，榎屋 隆太，西田 ななこ，長野 綾香，村上 雅一，矢野 圭輔，杉田 光士郎，春松 敏夫，山田 耕嗣，山田 和歌，川野 孝文，武藤 充，中目 和彦，家人 里志：【小児外科を取り巻く最新テクノロジー】蛍光ナビゲーション画像誘導，小児外科，54(10)：982-988，2022
- 63) 大西 峻，村上 雅一，春松 敏夫，山田 耕嗣，榎屋 隆太，家人 里志：手術手技 細径と破格を克服する小児先天性胆道拡張症の安全・確実な胆道再建 乳児から成人体格まで包含する手技の確立，手術，76(11)：1735-1742，2022
- 64) 家人 里志，村上 雅一，杉田 光士郎，大西 峻，春松 敏夫，山田 耕嗣，川野 孝文，武藤 充：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誌，24(3)：191-194，2022
- 65) 春松 敏夫，西田 ななこ，長野 綾香，村上 雅一，杉田 光士郎，矢野 圭輔，大西 峻，山田 耕嗣，山田 和歌，川野 孝文，武藤 充，加治 建，家人 里志，【高位・中間位鎖肛手術術式の成績と問題点アップデート】肛門拳筋群を温存した術後排便機能の経時的推移の比較検討 特に男児に対する仙骨陰式とmodified PSARPでの経時的推移の比較，小児外科，54(7)：703-707，2022
- 66) 祁答院 千寛，春松 敏夫，矢野 圭輔，長野 綾香，松井 まゆ，村上 雅一，杉田 光士郎，武藤 充，加治 建，家人 里志：外傷性膵損傷後の膵仮性嚢胞に対し腹腔鏡下嚢胞開窓ドレナージが奏功した1例，日本小児外科学会雑誌，58(4)：734-739，2022
- 67) 村上 雅一，祁答院 千寛，杉田 光士郎，長野 綾香，松井 まゆ，西田 ななこ，矢野 圭輔，春松 敏夫，大西 峻，山田 耕嗣，山田 和歌，松久保 眞，武藤 充，家人 里志：【小児の便秘：最近の知見】重症心身障碍児と便秘症，小児外科，54(4)：376-380，2022
- 68) 大西 峻，武藤 充，西田 ななこ，長野 綾香，村上 雅一，矢野 圭輔，杉田 光士郎，春松 敏夫，山田 耕嗣，山田 和歌，川野 孝文，家人 里志：【withコロナの小児医療の変化】地方在住医師にとっての学会参加，小児外科，54(6)：626-630，2022
- 69) 町頭 成郎，井手迫 俊彦，村上 雅一，川野 正人，杉田 光士郎，松久保 眞，川野 孝文，松田 良一郎，五反田 丈徳，家人 里志：小児急性陰嚢症に対するTWISTスコアの臨床的検討，日本小児泌尿器科学会雑誌，31(1)：50-55，2022
- 70) 馬場 徳朗，鈴木 昌也，矢野 圭輔，向井 基，後藤 倫子，武藤 充，松久保 眞，野口 啓幸，家人 里志：小児急性虫垂炎における大網被覆の臨床的影響についての検討，日本小児救急医学会雑誌，21(1)：13-17，2022
- 71) 加治 建，矢野 圭輔，杉田 光士郎，山田 和歌，大西 峻，松久保 眞，武藤 充，家人 里志：【短腸症候群の診療における問題点】短腸症候群の治療=腸管順応促進ホルモン・ペプチド成長因子，小児外科，54(3)：306-310，2022
- 72) 松井 まゆ，春松 敏夫，川野 孝文，村上 雅一，長野 綾香，杉田 光士郎，矢野 圭輔，大西 峻，加治 建，家人 里志：経陰嚢操作を加え高位精巣摘除術を行った幼児精巣原発卵黄嚢腫瘍の2例，日本小児外科学会雑誌，58(1)：29-34，2022
- 73) 矢野 圭輔，杉田 光士郎，家人 里志：研究者の最新動向 GLP-2によるIFALD克服を目指した革新的治療法の開発，Precision Medicine，4(14)：1357-1361，2022
- 74) Murakami M, Poudel S, Bajracharya J, Fukuhara M, Kiriyama K, Shrestha M, Chaudhary R, Pokharel R, Kurashima Y, leiri S: Support for Introduction of Pediatric Endosurgery in Nepal as Global Pediatric Surgery: Preliminary Needs Assessment survey. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques, 2021, Oct 5. doi: 10.1089/lap.2021.0307. Online ahead of print.
- 75) O Sugita K, Kaji T, Yano K, Matsukubo M, Nagano A, Matsui M, Murakami M, Harumatsu T, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Muto M, Kumagai K, Ido A, leiri S: The protective effects of hepatocyte growth factor on the intestinal mucosal

- atrophy induced by total parenteral nutrition in a rat model. *Pediatric Surgery International*, 2021 Dec; 37(12):1743-1753. doi: 10.1007/s00383-021-05002-0. Epub 2021 Aug 26.
- 76) Kawano T, Sozaki R, Sumida W, Shimojima N, Hishiki T, Kinoshita Y, Kawashima H, Uchida H, Tajiri T, Yoneda A, Oue T, Kuroda T, Hirobe S, Koshinaga T, Hiyama E, Nio, M, Inomata Y, Taguchi T, **leiri S**: Current thoracoscopic approach for mediastinal neuroblastoma in Japan—Results from nationwide multicenter survey—. *Pediatric Surgery International*, 2021, Dec; 37(12):1651-1658. doi: 10.1007/s00383-021-04998-9. Epub 2021 Aug 27
- 77) OMuto M, Sugita K, Ibara S, Masuya R, Matsukubo M, Kawano T, Saruwatari Y, Machigashira S, Sakamoto K, Nakame K, Shinyama S, Torikai T, Hayashida Y, Mukai M, Ikee T, Shimono R, Noguchi H, **leiri S**: Discrepancy between the survival rate and neuropsychological development in postsurgical extremely-low-birth-weight infants: a retrospective study over two decades at a single institution. *Pediatric Surgery International*, 37(3):411-417, 2021
- 78) OSugita K, Ibara S, Harumatsu T, Ishihara C, Naito Y, Murakami M, Machigashira S, Noguchi N, Kaji T, **leiri S**: Potential onset predictive factors for focal intestinal perforation in extremely-low-birth-weight infants based on a coagulation and fibrinolysis system analysis at birth: A Case-Control Study of Ten years' experience at a single institution. *Journal of Pediatric Surgery*, 56(7):1121-1126, 2021
- 79) OMatsukubo M, Kaji T, Onishi S, Harumatsu T, Nagano A, Matsui M, Murakami M, Sugita K, Yano K, Yamada K, Yamada W, Muto M, **leiri S**: Differential gastric emptiness according to preoperative stomach position in neurological impaired patients who underwent laparoscopic fundoplication and gastrostomy. *Surgery Today*, 51(12): 1918-1923, 2021
- 80) OTorikai M, Sugita K, Ibara S, Ishihara C, Kibe M, Murakami K, Shinyama S, Mukai M, Ikee T, Sueyoshi K, Noguchi H, **leiri S**: Prophylactic Efficacy of Enteral Antifungal Administration of Miconazole for Intestinal Perforation, especially for Necrotizing Enterocolitis; a Historical Cohort Study at a Single Institution. *Surgery Today*, 51(4): 568–574, 2021
- 81) OMachigashira S, Kaji T, Onishi S, Yano K, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Matsukubo M, Muto M, **leiri S**: What is the optimal lipid emulsion for preventing intestinal failure-associated liver disease following long-term parenteral feeding in a rat model of short-bowel syndrome? *Pediatric Surgery International*, 37(2): 247-256, 2021
- 82) OMatsukubo M, Yano K, Kaji T, Sugita K, Onishi S, Harumatsu R, Nagano A, Matsui M, Murakami M, Yamada K, Yamada W, Muto M, Kumagai K, Ido A, **leiri S**: The administration of hepatocyte growth factor prevents total parenteral nutrition-induced hepatocellular injury in a rat model. *Pediatric Surgery International*, 37(3): 353-361, 2021
- 83) OHarumatsu T, Kaji T, Nagano A, Matsui M, Yano K, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Matsukubo M, Muto M, **leiri S**: Early definitive operation for patients with anorectal malformation was associated with a better long-term postoperative bowel function. *Pediatric Surgery International*, 37(4):445-450, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00383-020-04842-6>
- 84) **leiri S**, Nakame K, Yamada K: Thoracoscopic and Laparoscopic Approaches to Congenital Diaphragmatic Hernia (CDH). In Lacher M, Muensterer OJ: editors: *Video Atlas of Pediatric Endosurgery (VAPE) A Step-By-Step Approach to Common Operations*, p255-259, Springer, Heiderberg, 2021,
- 85) Kawano T, **leiri S**: Laparoscopic Orchidopexy. In Lacher M, Muensterer OJ: editors: *Video Atlas of Pediatric*



- Endosurgery (VAPE) A Step-By-Step Approach to Common Operations, p195-198, Springer, Heiderberg, 2021,
- 86) **leiri S**, Harumatsu T, Muraji T: Chapter 10 Epidemiology: Incidence, Gender Ratio and Ethnic Variations. In Nio M: editor. Introduction of Biliary Atresia, Springer, Heiderberg, p65-67, 2021
- 87) Machigashira S, Kaji T, Matsui M, Nagano A, Murakami M, Sugita K, Matsukubo M, **leiri S**: Laparoscopic retrograde biliary drainage tube stenting technique of hepaticojejunostomy for preventing anastomotic stenosis of a small hepatic duct – a case of choledochal cyst in a small infant. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques & Part B:Videoscopy,31(1), 2021
- 88) Matsui M, Yano K, Kaji T, Harumatsu T, Onishi S, Yamada K, Matsukubo M, **leiri S**: Laparoscopic super-low anterior resection for congenital rectal stenosis using Swenson 's technique. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques & Part B:Videoscopy, 31(1), 2021
- 89) Nagano A, Onishi S, Tazaki Y, Kobayashi H, **leiri S**: Fetal small bowel volvulus without malrotation detected on prenatal ultrasound. Pediatrics International, 2021 Jul;63(7):845-846. doi: 10.1111/ped.14550. Epub 2021 Apr 20.
- 90) Sugita K, Kaji T, Nagano A, Muto M, Nishikawa T, Masuda H, Imakiire R, Okamoto Y, Imamura M, **leiri S**: Successful laparoscopic extirpation of a vasoactive intestinal polypeptide-secreting neuroblastic tumor originating from the right adrenal gland: A report of an infantile case. Asian Journal of Endoscopic Surgery, 2021 Jul;14(3):611-614. doi: 10.1111/ases.12916. Epub 2021 Jan 3.
- 91) Hozaka Y, Sasaki K, Nishikawa T, Onishi S, Noda M, Tsuruda Y, Uchikado Y, Kita Y, Arigami T, Mori S, Maemura K, **leiri S**, Kawano Y, Natsugoe S, Ohtsuka T: Successful treatment of esophageal cicatricial atresia that occurred during the healing process after chemotherapy in a pediatric patient with anaplastic large cell lymphoma through minimally invasive esophagectomy: A case report. Surgical Case Reports, 2021 Feb 5;7(1):41. doi: 10.1186/s40792-021-01108-8.
- 92) OHarumatsu T, Kaji T, Nagano A, Matsui M, Murakami M, Sugita T, Matsukubo M, **leiri S**: Successful thoracoscopic treatment for tracheoesophageal fistula and esophageal atresia of communicating bronchopulmonary foregut malformation group IB with dextrocardia: a case report of VACTERL association. Surgical Case Reports, 2021 Jan 6; 7(1):11. doi: 10.1186/s40792-020-01099-y.
- 93) Murakami M, Kaji T, Nagano A, Matsui M, Onishi S, Yamada K, **leiri S**: Complete laparoscopic choledochal cyst excision and hepaticojejunostomy with laparoscopic Roux-Y reconstruction using a 5-mm stapler: A case of a 2-month-old infant. Asian Journal of Endoscopic Surgery, 2021 Feb 15. doi: 10.1111/ases.12928. Online ahead of print.
- 94) O**leiri S**, Ikoma S, Harumatsu T, Onishi S, Murakami M, Muto M, Kaji T: Trans-perineal transection through “Neo-Anus” for recto-bulbar urethral fistula using a 5-mm stapler in laparoscopically assisted anorectoplasty - A novel and secure technique. Asian Journal of Endoscopic Surgery, 2021 Oct; 14(4):828-830. doi: 10.1111/ases.12934. Epub 2021 Mar 21.
- 95) **leiri S**, Nagata K: Laparoscopic transposition for crossing vessels (vascular hitch) in pure extrinsic pelvic-ureteric junction obstruction: A successful case report of a two-year-old infant with horseshoe kidney. Surgical Case Reports. 2021 Apr 23; 7(1):103. doi: 10.1186/s40792-021-01190-y.
- 96) Nagano A, Onishi S, Kedoin C, Matsui M, Murakami M, Sugita K, Yano K, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Matsukubo M,

- Muto M, Kaji T, **leiri S**: A rare case of accessory liver lobe torsion in a pediatric patient who showed recurrent epigastralgia and who was treated by elective laparoscopic resection. *Surgical Case Reports*, 2021 Jun 15; 7(1):143. doi: 10.1186/s40792-021-01231-6.
- 97) Baba T, Kedoin C, Yano K, Yamada K, Yamada W, Matsukubo M, Muto M, Kaji T, **leiri S**: Feasible laparoscopic retroperitoneal splenopexy and gastropexy using a needle grasper for wandering spleen with gastric volvulus: A case report of a three-year-old boy. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques & Part B: Videoscopy*, 31(5), 2021
- 98) Baba T, Kawano T, Saito Y, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Nakame K, Kawasaki Y, Iino S, Sakoda M, Kirishima M, Kaji T, Tanimoto A, Natsugoe S, Ohtsuka T, Moritake H, **leiri S**: A malignant perivascular epithelioid cell neoplasm in liver: A report of a pediatric case. *Surgical Case Reports*. 2021 Sep 20; 7(1):212. doi: 10.1186/s40792-021-01300-w.
- 99) Harumatsu T, Komori K, **leiri S**, Hirobe S: Preoperatively detected fallopian tube torsion using MRI: A case report. *Pediatrics International*. 2021 Oct; 63(10):1258-1260. doi: 10.1111/ped.14597. Epub 2021 Jul 29.
- 100) Masuya R, Miyoshi K, Nakame K, Nanashima A, **leiri S**: Laparoscopic repositioning of an aberrant right hepatic artery and hepaticojejunostomy for pediatric choledochal cyst: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2021 Sep; 86:106300. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.106300. Epub 2021 Aug 11.
- 101) Onishi S, Kedoi C, Murakami M, Higa N, Yoshida A, Onitsuka K, Moriyama T, Yoshimoto K, **leiri S**: Image-guided confirmation of a precision pull-through procedure during laparoscopically assisted anorectoplasty in an open MRI operating theater: First application in an infantile case with anorectal malformation. *Surgical Case Reports*. 2021 Sep 20; 7(1):211. doi: 10.1186/s40792-021-01298-1.
- 102) 馬場徳朗, 生駒真一郎, 村上雅一, 杉田光士郎, 松久保眞, 武藤 充, 川野孝文, 町頭成郎, 野口啓幸, **家人里志**: 年長児腸重積症自験10例に対する臨床的検討. *日本小児外科学会雑誌*, 57(7): 1049-1056, 2021
- 103) 矢野 圭輔, 春松 敏夫, 山田 耕嗣, 杉田光士郎, 町頭 成郎, 大西 峻, 武藤 充, 加治 建, 垣花 泰之, **家人里志**, 小児外傷性肝損傷に対する重症度別診断アプローチとフォローアップ方法に関する検討, *日本小児救急医学会雑誌*, 20(3):418-42, 2021
- 104) 鳥飼源史、高橋大二郎、藤江由夏、後藤仰子、蓮田慶太郎、**家人里志**: 固有筋層の部分的欠損を伴った超低出生体重児の限局性小腸穿孔の一例. *日本小児外科学会雑誌*, 57(7): 1094-1098, 2021
- 105) 榊屋 隆太, 中目 和彦, 楯 真由美, 黒木純, 河野 文彰, 市原 明子, 池田 拓人, 武野 慎祐, 七島 篤志, **家人里志**, 胃穿孔による汎発性腹膜炎を生じた急性胃軸捻転の1例, *日本小児外科学会雑誌*, 57(6):1002-1007, 2021
- 106) 永井 太一郎, 大西 峻, 連 利博, 武藤 充, 矢野 圭輔, 春松 敏夫, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 加治 建, **家人里志**, 画像診断と気管支鏡所見が不一致であった声門下嚢胞の1例, *日本小児外科学会雑誌*, 57(6):976-980, 2021
- 107) 杉田 光士郎, 野口 啓幸, 松久保 眞, 村上 雅一, 町頭 成郎, 家人 里志, 逆Y字皮膚切開による臍形成術(VY皮弁法)の治療成績 アンケートによる患者満足度調査, *日本小児外科学会雑誌* 57(6):938-945, 2021
- 108) 菱木 知郎, **家人里志**, 米田 光宏, 小野 滋, 田尻 達郎, 各領域から考える外科専門医制度 小児外科領域から考える外科専門医制度, *日本外科学会雑誌*, 122(5):529-531, 2021
- 109) 松久保 眞, 春松 敏夫, 武藤 充, 長野綾香, 松井 まゆ, 矢野 圭輔, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 加治 建, **家人里志**, 術前診断が可能であったが腸管切除を要した小腸間膜裂孔ヘルニアの1例, *日本小*

- 児外科学会雑誌, 57(4):735-741, 2021
- 110) 山田 耕嗣, 祁答院 千寛, 長野 綾香, 松井 まゆ, 村上 雅一, 矢野 圭輔, 杉田 光士郎, 大西 峻, 春松 敏夫, 山田 和歌, 松久保 眞, 武藤 充, 加治 建, **家人里志**, 【シミュレーションとナビゲーション】腹腔鏡手術トレーニングシミュレータ, 小児外科, 53(5):499-503, 2021
- 111) 大西 峻, 山田 耕嗣, 祁答院 千寛, 松井 まゆ, 長野 綾香, 村上 雅一, 矢野 圭輔, 杉田 光士郎, 春松 敏夫, 山田 和歌, 松久保 眞, 武藤 充, 加治 建, **家人里志**, 【シミュレーションとナビゲーション】3Dプリンターを用いた疾患型シミュレータ, 小児外科, 53(5):494-498, 2021
- 112) **家人里志**, 大西 峻, 祁答院 千寛, 長野 綾香, 松井 まゆ, 村上 雅一, 杉田 光士郎, 矢野 圭輔, 春松 敏夫, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 松久保 眞, 武藤 充, 加治 建, 【小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法】Hirschsprung病, 小児外科, 53(3):303-307, 2021
- 113) 町頭 成郎, 中目 和彦, 村上 雅一, 川野 正人, 矢野 圭輔, 山田 耕嗣, 川野 孝文, 加治 建, 上塘 正人, 茨 聡, **家人里志**, 【出生前診断された小児外科疾患の鑑別と周産期管理】梨状窩嚢胞, 小児外科, 53(2):121-125, 2021
- 114) 山田耕嗣, **家人里志**: 臨床各科 差分解説「シミュレータを用いた内視鏡外科手術トレーニング」週刊日本医事新報, 5046: p48, 2021
- 115) 町頭成郎, **家人里志**: 臨床各科 差分解説「腸管不全関連肝障害(IFALD)に対する脂肪乳剤の影響」週刊日本医事新報, 5055: p44, 2021
- 116) **家人里志**, 中目和彦: 臨床各科 差分解説「小児外科領域におけるロボット手術」週刊日本医事新報, 5079: p46, 2021
- 117) **家人里志**, 中目 和彦, 長野 綾香, 松井 まゆ, 矢野 圭輔, 大西 峻, 春松 敏夫, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 松久保 眞, 武藤 充, 加治 建, 村上 雅一, 杉田 光士郎, 術後機能を考慮した小児呼吸器外科手術先天性嚢胞性肺疾患を中心に, 日本小児呼吸器学会雑誌, 31(2):152-158, 2021
- 118) 矢野圭輔, 杉田光士郎, **家人里志**: GLP-2によるIFALD克服を目指した革新的治療法の開発. Precision Medicine, 4(14): 69-73, 2021
- 119) 大西 峻, 川野孝文, 祁答院千寛, 杉田光士郎, 長野綾香, 松井まゆ, 村上雅一, 矢野圭輔, 春松敏夫, 山田耕嗣, 山田和歌, 松久保眞, 武藤 充, 加治建, **家人里志**特集【小児外科疾患の家族内発生】14.Hirschsprung病, 小児外科, 53(12): 1281-1284, 2021
- 120) 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
- 121) 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(5): 591-596, 2020
- 122) OShimojima 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, ; 32(5):e13805. doi: 10.1111/nmo.13805. Epub 2020 Jan 27. 2020
- 123) Obata S, Souzaki R, Fukuta A, Esumi G, Nagata K, Matsuura T, **leiri S**, Taguchi, T: Which is the better approach for Late-presenting Congenital Diaphragmatic Hernia: Laparoscopic or Thoracoscopic? A Single Institution's Experience of more than 10 Years. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques, 30(9): 1029-1035, 2020

- 124) Zheng J, Guo X, Shioya A, Yoshioka T, Matsumoto K, Hiraki T, Kusano H, Oyama T, Ishibashi H, Kurose N, Uramoto H, **leiri S**, Okajima H, Kohno M, Yamada S: PRDX4 improves prognosis of patients with hepatoblastoma by inducing tumor cell differentiation and inhibiting proliferation. American Journal of Translational Research, 15; 12(6):2726-2737. eCollection 2020
- 125) OHarumatsu 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,30(1), 2020
- 126) Onishi S, Nagai T, Yano K, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Matsukubo M, Muto M, Kaji T, **leiri S**: Thoracoscopic Right Middle Lobe Lobectomy For Congenital Pulmonary Airway Malformation Using Small Diameter Instruments-A rare affected lesion and procedure-. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques & Part B:Videoscopy,30(5), 2020
- 127) Murakami M, **leiri S**, Ohya Y, Kawabata S, Isono K, Sugawara Y, Asato T, Honda Y, Mikami Y, Inomata Y, Hibi T, leiri S: Langerhans cell histiocytosis confined to extrahepatic bile duct causing sclerosing cholangitis in child: a case report. Surgical Case Reports, 16; 6(1):137. 2020 doi: 10.1186/s40792-020-00899-6
- 128) Torikai M, Yamada K, Harumatsu T, Onishi S, Yano K, Matsukubo M, **leiri S**: Secure laparoscopic hepaticojejunostomy of the small hepatic duct for choledocal cyst in children using simple duct plasty and 2 stay suture technique. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques & Part B:Videoscopy,30(4), 2020
- 129) Sato T, Onishi S, Shinyama S, Uehara T, Okamoto K, **leiri S**: Successful laparoscopic dual hepaticojejunostomy of the main hepatic duct and the accessory duct of the right posterior segment to successfully treat a choledochal cyst in a 1-year-old girl: A case report. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques & Part B:Videoscopy,30(5), 2020
- 130) 鳥飼 源史, 麻田 貴志, 近藤 千博, 鮫島 浩, **家人 里志**: 術前に先天性十二指腸狭窄症と先天性十二指腸閉鎖症の合併が診断された1例, 日本小児外科学会雑誌 56(6): 1032-1036, 2020
- 131) 町頭 成郎, 山田 和歌, 永井 太一郎, 村上 雅一, 矢野 圭輔, 馬場 徳朗, 山田 耕嗣, 向井 基, 加治 建, **家人 里志**: 専門外来において治療に難渋する小児慢性機能性便秘症の検討 遺糞症例の特徴と発達障害との相関, 日本小児外科学会雑誌, 56(4):351-357, 2020
- 132) 松久保 眞, 杉田 光士郎, 中目 和彦, 長野 綾香, 松井 まゆ, 村上 雅一, 川野 正人, 矢野 圭輔, 大西 峻, 春松 敏夫, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 武藤 充, 加治 建, 野口 啓幸, **家人 里志**: 【小児外科臨床研究の基本と展望】腹壁疾患, 小児外科, 52(7): 749-757, 2020
- 133) **家人 里志**, 杉田 光士郎, 矢野 圭輔, 大西 峻, 山田 耕嗣, 武藤 充: 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誌, 22(3): 180-183, 2020
- 134) **家人 里志**, 長野 綾香, 松井 まゆ, 杉田 光士郎, 矢野 圭輔, 大西 峻, 春松 敏夫, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 松久保 眞, 武藤 充, 加治 建: 【小児外科臨床研究の基本と展望】, 小児外科, 52(7):698-703, 2020
- 135) 矢野 圭輔, 杉田 光士郎, **家人 里志**: IFALDの病態解明に基づくGLP-2を用いた新規治療法の開発, Medical Science Digest, 46(7): 437-440, 2020
- 136) 松久保 眞, 野口 啓幸, 武藤 充, 杉田 光士郎, 村上 雅一, **家人 里志**: 出生前診断された先天性胆道拡張症5症例 生後早期の拡張胆管空腸吻合術の効果の検討, 日本小児外科学会雑誌, 56(2): 188-

193, 2020

- 137) 山田 耕嗣, 矢野 圭輔, 大西 峻, 春松敏夫, 山田 和歌, 松久保 眞, 武藤 充, 加治 建, **家人 里志**: 【Hirschsprung病手術の現在】開腹Soave-伝田法, 小児外科, 52(4): 365-367, 2020
- 138) 小幡 聡, **家人 里志**, 田口 智章: 【Hirschsprung病手術の現在】わが国のHirschsprung病に対する腹腔鏡手術の現在 全国調査結果より, 小児外科, 52(4): 331-334, 2020
- 139) 連 利博, **家人 里志**, 春松 敏夫: 【新生児消化器疾患】胆道閉鎖症の成因 母親マイクロキメリズム仮説を中心に, 日本新生児成育医学会雑誌, 32(1): 11-16, 2020
- 140) **家人 里志**, 永井 太一郎, 矢野 圭輔, 大西 峻, 春松 敏夫, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 松久保 眞, 武藤 充, 加治 建: 【そこが知りたいシリーズ:手術で必要な局所解剖(腹部編)】腹腔鏡下胆嚢摘出術(胆石症), 小児外科, 52(2): 170-175, 2020
- 141) 加治 建, 武藤 充, 永井 太一郎, 矢野 圭輔, 大西 峻, 春松 敏夫, 山田 耕嗣, 松久保 眞, 連 利博, **家人 里志**: 【そこが知りたいシリーズ:手術で必要な局所解剖(腹部編)】STEP手術(短腸症候群), 小児外科, 52(2): 149-153, 2020

## 2. 学会発表

- 1) **家人 里志**, 菱木 知郎, 古村 眞, 小野 滋, 米田 光宏, 田尻 達郎, 奥山 宏臣, 日本小児外科学会専門医制度委員会: 外科系新専門医制度におけるサブスペシャリティとしての小児外科専門医の役割と今後の課題, 第122回日本外科学会定期学術集会, 2022.4.14, 熊本市
- 2) **家人 里志**: 小児におけるロボット手術の発展および遠隔ロボット手術の可能性, 日本小児麻酔学会第27回大会, 2022.10.8, 岡山市
- 3) **家人 里志**: 遠隔医療における内視鏡外科手術指導とロボット手術の可能性, 第58回日本周産期・新生児医学会学術集会, 2022.7.10, 横浜市
- 4) **家人 里志**, 菱木 知郎, 米田 光宏, 小野 滋, 田尻 達郎, 奥山 宏臣, 日本小児外科学会専門医制度委員会: 新専門医制度サブスペシャリティ基準からみた本学会の施設認定制度の今後の在り方, 第59回日本小児外科学会学術集会, 2022.5.19, 東京都

- 5) **家人 里志**, 矢野 圭輔, 祁答院千寛, 長野綾香, 松井まゆ, 村上雅一, 杉田光士郎, 大西 峻, 春松敏夫, 山田耕嗣, 山田和歌, 松久保眞, 武藤 充, 加治 建: 働き方改革とキャリア形成の両立を目指して—教育的立場と大学病院労務管理の観点から Establishment of both reforming of working practices and career path for pediatric surgeons, 第58回日本小児外科学会学術集会, 2021.4.28-30, 横浜市
- 6) **家人 里志**, 大西 峻, 春松 敏夫, 長野 綾香, 松井 まゆ, 村上 雅一, 矢野 圭輔, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 松久保 眞, 武藤 充, 加治 建: 小児外科医としての医療機器開発への挑戦 工学研究者・企業研究者との関わりと協力、問題点と今後, 第36回日本小児外科学会秋季シンポジウム, 2020.11.5-20, Web開催
- 7) **家人 里志**, 大西 峻, 春松 敏夫, 長野 綾香, 松井 まゆ, 村上 雅一, 矢野 圭輔, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 松久保 眞, 武藤 充, 加治 建: 小児外科領域における手術支援ロボットの適応拡大の可能性への展望, 第36回日本小児外科学会秋季シンポジウム, 2020.11.5-20, Web開催

## 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

## 乳幼児巨大肝血管腫

黒田 達夫 慶應義塾大学 小児外科 教授

### 【研究要旨】

2017年に「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン」の中に総説併載の形で公開された乳幼児肝巨大血管腫ガイドラインをMINDS2020年マニュアルに沿った形で改訂することを目的に、体系的文献検索とシステマティック・レビューを進めた。しかしながら現時点までのレビューの結果では、血管腫の新規治療として提唱されるプロプラノロール、mTOR阻害剤について、肝血管腫と直接性の高い報告やRCT、メタアナリシスの報告はないことが明らかになった。一方で成人期発症例や成人化後の増悪例に関しては報告が増えていた。これらの研究結果を元に2021年度には疾患の個票と診断基準を改訂した。2023年は2017年策定の上記ガイドラインの改訂年に当たっており、これらの事情を勘案し、乳幼児肝巨大血管腫については総説を改訂し、新たな「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診療ガイドライン」に併載した。

### A．研究目的

2017年に「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン」の中に総説併載の形で公開された乳幼児肝巨大血管腫ガイドラインをMINDS2020年マニュアルに沿った形で改訂することを目的とした。本疾患は小児慢性特定疾病、難病の指定を受けていることから、疾患に関する最新治験を収集して、公開されている疾患個票を見直し、また成人期の難病としての病態を明らかにすることを併せて目標とした。

### B．研究方法

#### 1) ガイドライン策定

MINDS2020年版診療ガイドライン作成マニュアルに沿って、2017年の総説策定時に作成されたクリニカル・クエッションやSCOPEを見直した。これに基づいて研究協力を要請した聖路加国際大学図書館と連携して体系的文献検索を行い、一次、二次の文献レビューの上、新たな知見を収集した。さらにこの過程で、特にプロプラノロール、やmTOR阻害剤による新規治療の文献を手作業で探索し、検討文献に加えた。この結果に基づき、新たな「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診療ガ

イドライン」に併載する乳幼児肝巨大血管腫に関する総説を策定した。

#### 2) 疾患個票・診断基準の改訂

ガイドライン改定のための体系的文献検索と、システマティック・レビューの結果を反映して、疾患個票・診断基準を改訂した。

#### 3) レジストリ構築の検討

本疾患のレジストリを構築する方向性で、データ構造などについて検討を開始した。

#### 4) 一般啓蒙活動の検討

これまで脈管系腫瘍の研究班として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など、コロナ禍における啓蒙活動の可能性を検討した。また論文発表などを通じて、本疾患の啓蒙に努めた。

#### （倫理面への配慮）

本研究は既発表の文献の収集並びに検討であり、特別な配慮を要する研究に該当しない。

## C. 研究結果

### 1) ガイドライン改訂

現時点までのレビューの結果では、血管腫の新規治療として提唱されるプロプラノロール、mTOR阻害剤の効果に関して肝血管腫と直接性の高い報告やRCT、メタアナリシスの報告はないことが明らかになった。これら新規薬物療法のうち、先に報告が出たプロプラノロールについては、血管腫に対する後方視的な検討の報告はかなり散見されるようになったが、肝血管腫に特化した直接性のある報告は未だ見られない。一方、より最近に報告されたmTOR阻害剤の有用性については、現時点でもほとんどが症例報告で、後方視的な検討を含めても2017年のTrianaらの血管奇形、リンパ管奇形41例の検討が、検索された中では最も多くの症例の検討と思われた。この報告では対象例中6例肝血管腫症例で、うち2例でmTOR阻害剤の有効性が認められたとしているが、残る4症例では全く効果がなかった。ちなみに対象症例中に肝血管腫は含まれていない。肝血管腫に対してmTOR阻害剤の効果が見られたという症例報告も見られていない。新規開発中の治療であるmTOR阻害剤等に関するランダム化試験の報告はまだなく、現時点では改訂作業を続けても新規薬物治療の効果に関するエビデンス総体の強さは前回ガイドライン策定時から大きな改善がないことが結論された。一方で成人期発症例や成人化後の増悪例に関しては報告が増えていた。2023年度は2017年策定の上記ガイドラインの改訂年に当たっており、これらの事情を勘案し、乳幼児肝巨大血管腫については2022年度、総説を改訂する作業に着手し、新たな「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診療ガイドライン」に併載した。改訂の要点は 新規治療の記述ならびに乳幼児肝巨大血管腫に対する有効性の十分なエビデンスがないことを明記、成人症例に関する報告を追記、新しい診断基準を明記、の三点を中心とした。

### 2) 疾患個票・診断基準の改訂(資料1)

本研究課題において行なった体系的文献検索では、海外から、小児期より肝病変の存在が診断されていて乳幼児期を過ぎて成人期に従来指摘されていた慢性の肝不全徴候の進行のみならず、高拍出性心不全や消費性凝固障害のような急性期症状が顕著になる症例や、それまで診断されずに成人期に至って初めて、従来は乳児期の本疾患の症状と考えられていた症状、徴候を呈して致命的になる症例の報告が散見されるようになった。この中には韓国からの症例報告もあり、人種的背景の類似性を勘案すると、本邦

においても重視すべき報告と思われた。これらのレビュー結果を受けて、2021度に疾患個票および診断基準の見直しを行い、新たな情報を反映させて個票と診断基準の改訂を行った。最も重要な改訂点は、潜在的な新規薬物治療として、プロプラノロールとmTOR阻害剤に関する記述を追記した。しかしながら、上述のように効果に関するエビデンス総体が強くないことを明記し、特にmTOR阻害剤では、現時点で有用性が期待できるものの明らかな有用性を証明した報告がないことも併記し、治療の選択肢とはなり得るものの、効果の保証がないことが分かるようにした。また、敢えて追記は簡便で短い文章とし、これら新規治療が過度に評価されない様に留意した。

一方、成人期症例の報告増加を反映させて、成人期発症例も本疾患に含まれるように、診断基準を改定した。文献報告ではこうした症例の中で最も病変の大きさの小さな症例では径10cmで、新しい基準では径10cm以上を巨大血管腫と見做し得るようにし、成人期の診断例でも肝に巨大ないしびまん性の病変があり、有症状であることを本疾患の診断基準とした。この改訂基準に関して、日本小児外科学会へ検討・審議を求め、承認を得た。

さらに議論が追加され、肝血管腫の合併病変として知られる皮膚血管腫に関しては、特異性が低く、特に有症状の肝巨大血管腫との関連性が薄いことから、添付の診断基準最終案では、この項目は削除された。

### 3) レジストリ構築の検討

本疾患のレジストリを構築する方向性で、データ構造などについて検討を開始した。

### 4) 一般啓蒙活動の検討(資料2)

2022年度は、隔年で開催しているリンパ管腫研究班(代表研究者 藤野明浩(国立成育医療研究センター 外科))のリンパ管腫公開シンポジウムはweb開催の形で開催された。しかしながら、新型コロナウイルス感染拡大により、会場を設置することはできず、予め登録された参加者に招待URLを送付する形をとった。血管腫に関しては、患者組織などのシステムがなく、参加登録の呼びかけが十分にできないことから、今年度も見送らざるを得なかった。稀少な症例の掘り起こしと、患者会の様な組織整備、一般に対する情報発信の方法などの課題が浮き彫りにされた。一方、雑誌上には本疾患に関する新治験を盛り込んだ論文を作成、掲載し、啓蒙活動の一環とした。

## D. 考察

本研究課題においては、MINDS2020年マニュアルに沿った形で乳幼児肝巨大血管腫ガイドラインを改訂することが目指された。巨大な脈管腫瘍・奇形に対しては、近年の血管腫に対する新たな概念・分類の提唱や、プロプラノロールや、さらにはmTOR阻害剤と言った新たな治療薬の導入によって、革命的な診療方針の転換が期待された。乳幼児肝巨大血管腫に対する診療ガイドラインの改訂では、こうした最新の概念や治療戦略を反映することが期待されていた。しかしながら体系的文献検索による抽出論文のシステマティック・レビューを進めた結果においても、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の大きなシリーズでの臨床的有用性の報告は、現時点まで見つかっていない。

継続中のシステマティック・レビューの中でこれまでに明らかになってきた問題点を、もう一度、まとめる。

- (1) 新規薬剤による臨床試験は現時点ではまだ進行中で有り、最終結果の報告にはまだ若干の時間を要する
- (2) 肝血管腫と直接性の強い臨床研究はほぼ無い
- (3) 乳幼児肝血管腫の組織はISSVAでは乳児毛管腫、先天性血管腫とされるが、未確立である
- (4) MINDS最新版のガイドライン作成マニュアルに沿ったガイドラインの作成としては、エビデンス総体の強さに問題がある

2023年には前回2017年に策定された「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン」改訂の期限が迫り、研究期間内でのエビデンス総体の強さに変化がないことから、結果的にMINDSマニュアルに沿った臨床課題とその回答を主軸にした形でのガイドライン策定を諦め、再び総説を併催する形でのガイドライン改訂とした。但し、研究期間内のシステマティック・レビューにより得られた新治験を改訂版の総説に反映するようにした。

併せて、研究期間内に研究班で行われた疾患個票と診断基準の見直しにも、これら新たな知見が反映された。成人期に有症状化する症例を大幅に本疾患の線り入れることは、難病として本疾患を扱う上で非常に大きな変更である。臨床的観点からは、成人症例も含めたこれらの症例には極めて強い類似性があり、今回の改訂は妥当であると考えられる。

一方で将来に向けて、多くの宿題を残すことになった。本疾患の病理組織学的背景が明らか

でないため、従来の乳幼児期発症例と成人期発症例で、病変の組織に相違があるかどうかは、今後明らかにしなければいけない課題である。

ガイドラインとして、今後の検索結果で新規治療に関する直接性のある報告が出れば、エビデンス総体が強くなったと考えてもう一度MINDSマニュアル様式によるガイドライン策定に着手しなければならない。引き続いて文献の検索とレビューの作業を継続してゆく必要がある。

さらに課題として、稀少症例に対するコロナ禍における情報発信の難しさも、浮き彫りにされた。稀少疾患であるが故に、症例の組織化は重要になってくるように思われる。そうした意味合いでも、レジストリ構築への方向性は、今後、重要になってくると思われる。長い時間的スパンにわたりデータのアップロードが必要になると思われるが、実際にどのようなシステムで、経済的にどのようにレジストリ事業を構築してゆくかは大きな問題である。

今後も議論を進め、その進捗に伴い、こうした課題を解決する必要がある。

## E. 結論

乳幼児肝巨大血管腫診療ガイドラインの更新・改訂作業を進めた。システマティック・レビューの結果、新規治療として注目されるプロプラノロールに関する本疾患と直接性の強い報告は見られず、mTOR阻害剤についても肝巨大血管腫に対する有用性を明らかにした報告は見られていない。一方、頻度は少ないものの1歳を超えて成人期に症状が一挙に増悪する症例の報告が出てきたことに基づいて、個票と診断基準を見直した。改訂された個票では新規治療に言及すると共に、成人期発症の症例を漏らさず診断出来るように診断基準に追記を行った。これらの改変については日本小児外科学会の承認を受けた。

さらに現時点におけるガイドライン改訂として、乳幼児肝巨大血管腫については現時点までのシステマティック・レビューの結果に基づいて、改訂版の診断基準の記述をも含めて総説を改訂し、新たな「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診療ガイドライン」に併載した。

一般市民向けセミナーの開催はできなかったが、webセミナーなどの開催形態を続けて検討してゆくこととした。また、レジストリの構築が検討課題に加えられ、長い時間軸でデータ構造を蓄積する方針で、検討が開始された。



F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 黒田達夫：小児外科疾患における公費負担  
医療の種類と申請方法；乳幼児肝巨大血管  
腫  
小児外科 53巻3号 313-317、2021

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

## 非特異性多発性小腸潰瘍症

内田 恵一 三重県立総合医療センター 診療部長兼小児外科部長

松本 主之 岩手医科大学医学部 教授

研究協力者

梅野 淳嗣 九州大学病態機能内科学 講師

### 【研究要旨】

非特異性多発性小腸潰瘍症は、非特異的な組織像を呈する浅い潰瘍が小腸に多発する稀な疾患である。近年のエクソーム解析によって、プロスタグランジン輸送体をコードする *SLC02A1* 遺伝子の変異を原因とする遺伝性疾患であることが明らかとなり、Chronic Enteropathy Associated with *SLC02A1* gene (CEAS、*SLC02A1*関連腸症)の疾患概念が確立してきた。慢性の鉄欠乏性貧血と低蛋白血症を主徴とし、炎症所見はないか軽微にとどまる。ばち指、皮膚肥厚や骨膜炎などの消化管外徴候を伴うこともある。小腸病変の肉眼所見は輪走ないし斜走する帯状の潰瘍が枝分かれ、あるいは融合しながら多発する。中心静脈栄養療法以外の治療法に抵抗性であり、難治性の経過をたどる。

このような難治疾患の患者さんのQOL向上には、的確な診断基準とデータベース化、そして、充実したトランジションシステムが望まれる。

本研究では、まず、非特異性多発性小腸潰瘍症の遺伝学的検査を含めた新診断基準を作成し、日本小児外科学会、および、日本消化器病学会の承認を得たのち、厚生労働省に提出している。今後、難病センターホームページで改変される予定である。そして、患者データベースの作成では、継続的に充実させ登録症例数は着実に増加している。さらに、小児期から成人期への移行期支援ガイドを作成し、難病センターホームページ上で、患者さんも医療者も利用できるように掲載されており、成人診療科へのトランジションへ利用されることが望まれる。

### 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200例と考えられている稀少難治性疾患である。現在確立された治療法はなく、難治性の経過をたどることがあり、小児期から移行期、成人期にかけて、シームレスなフォローアップが患者さんのQOLの向上には不可欠である。本研究の目的は、遺伝学的異常を含めたシームレスな新診断基準を作成し、充実した患者データベースを作成する事により臨床

像の研究を行い、小児期から成人期への充実したトランジションシステムを構築することである。

### 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（久松班）と協力し、非特異性多発性小腸潰瘍症の症例を集積し、患者データベース作成により臨床・遺伝学的特徴を明らかにする。それらをもとに、遺伝学的異常を含めた

シームレスな新診断基準を作成する。また、小児外科疾患や小児性腸疾患の移行期医療の資料を参考に、本症に対する移行期支援ガイドを作成する。本研究班での非特異性多発性小腸潰瘍症グループは以下のメンバーである。

- 松本主之（岩手医科大学消化器内科消化管分野）  
内田恵一（三重県立総合医療センター小児外科）  
梅野淳嗣（九州大学病態機能内科学）  
大宮直木（藤田医科大学消化器内科）  
江崎幹宏（佐賀大学消化器内科）  
細江直樹（慶應義塾大学内視鏡センター）  
中山佳子（信州大学小児科）  
井上幹大（藤田医科大学小児外科）

（倫理面への配慮）

遺伝学的検査を研究グループの施設で行う際には、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う。

## C. 研究結果

### 【新診断基準について】

下記のように、非特異性多発性小腸潰瘍症の新診断基準を作成し、久松班、本班、日本小児外科学会、日本消化器病学会の承認を得た。

<診断基準>

Definiteを対象とする。

非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準

### 主要所見

#### A. 臨床的事項

長期にわたる鉄欠乏性貧血と低蛋白血症

#### B. 消化管病変（十二指腸～回腸、主に回腸）\*

- 1) と3)、又は2) と3) を認めるもの  
1) 多発する非対称性の変形や狭窄、輪状狭窄  
2) 境界鮮鋭で斜走、横走する浅い潰瘍、地図状・テープ状潰瘍  
3) 生検組織や切除標本の病理組織学的検査で肉芽腫などの特異的炎症所見が見られない

#### C. SLC02A1遺伝学的検査 病的バリエーションを認める

#### D. 鑑別疾患

- 1) 腸結核（疑診例を含む）2) クローン病  
3) 腸管ベーチェット病 / 単純性潰瘍  
4) 薬剤性腸炎 5) 好酸球性胃腸炎  
6) 放射線性腸炎 7) 虚血性小腸炎

- 8) 地中海熱関連腸炎  
9) リンパ増殖性疾患などの小腸腫瘍  
10) 感染性腸炎、など

### 副所見

- 1) 消化管生検組織や切除標本中の血管内皮におけるSLC02A1蛋白発現低下  
2) 尿中プロスタグランジン代謝産物（PGE-MUM）濃度上昇  
3) 肥厚性皮膚骨膜炎に合致する所見

### <診断のカテゴリー>

Definite:

3つの主要所見A～Cのうち2つ以上を満たし、Dを除外したもの。

Possible:

主要所見のA又はBを満たし、副所見のいずれかを認め、Dを除外したもの。

### 【患者データベースについて】

2011年11月から2023年1月までに、72例において、SLC02A1遺伝子の病的変異を認めている。

### 【トランジションシステムの構築について】

下記のように、非特異性多発性小腸潰瘍症の移行期支援ガイドを作成し、難病センターのHPに掲載した。

<非特異性多発性小腸潰瘍症の移行期支援ガイド>

#### 1. 疾患名および病態

##### 【非特異性多発性小腸潰瘍症】

浅い潰瘍が主に小腸に多発する稀な疾患であり、近年プロスタグランジン輸送体をコードするSLC02A1遺伝子の病的バリエーションを原因とする遺伝性疾患であることが明らかとなった。慢性の鉄欠乏性貧血と低蛋白血症を主徴とし、炎症所見はないか軽微にとどまる。

#### 2. 一般的な治療概略

##### 【症状】

長期にわたる鉄欠乏性貧血や低蛋白血症、そして、消化管狭窄症状として腹痛がある。

##### 【診断時期】

乳幼児期から成人期

##### 【検査】

内視鏡検査：十二指腸から回腸に、輪状または帯状の浅い潰瘍が多発する。

SLC02A1遺伝学的検査：病的バリエーションを認める。

除外診断：腸結核、クローン病、腸管ペー  
チュエット病／単純性潰瘍、薬剤性腸炎、好酸  
球性胃腸炎、放射線性腸炎、虚血性小腸炎、  
地中海熱関連腸炎、リンパ増殖性疾患などの  
小腸腫瘍、感染性腸炎、など

#### 【内科治療、外科治療】

内科的治療：根治療法はなく、鉄剤、輸血、  
経腸栄養療法、経静脈栄養療法が行われる。  
外科的治療：十二指腸狭窄や小腸狭窄に対  
して手術が必要になることがある。

### 3．合併症、後遺障害とその対応

#### 【消化吸収障害】

持続性栄養障害による、ビタミン・微量元素  
欠乏、骨粗しょう症、脂肪肝をきたすことが  
ある。

#### 【合併疾患】

ばち指、皮膚肥厚、骨膜炎を呈する肥厚性皮  
膚骨膜炎（指定難病165）に関しては、皮膚  
科でのフォローが必要である。

### 4．社会支援

#### 【小児慢性特定疾患事業】

対象疾患となっている。

#### 【特定疾患治療研究事業】

指定難病として対象疾患となっている。

#### 【身体障害者手帳】

小腸機能障害の障害程度が該当する場合、対  
象となる。

#### 【特別児童扶養手当】

精神又は身体に障害を有する児童について、  
生活に影響する支障の程度により都道府県単  
位で認定される。所得制限がある。

#### 【生活用具支給補助】

本疾患に関して特別なものはありません。

#### 【自立支援医療（育成医療）】

中心静脈栄養法を行っている場合に対象とな  
ります。

### 5．移行期、成人期の問題点

生涯にわたって経過観察が必要であるため、  
可能ならば、主診療科を小児診療科（小児  
科、小児外科）から、成人診療科（消化器内  
科、消化器外科）に適切な時期に、移行す  
べきである。

#### 【ヘルスリテラシー・自己管理能力の獲得】

移行期、成人期では、自分の疾患を理解し、  
自分の体調や内服薬剤を自己管理できるこ  
とは重要である。

#### 【就学、就労】

病状が不安定で就学、就労が困難な場合や、  
心理的ストレスを抱える場合がある。

#### 【医療費、保険制度】

上記社会支援参照

#### 【妊娠、出産】

妊娠・出産を希望する場合には、本疾患の主  
治医や、産科、消化器内科などの医療者間の  
連携を要する。

#### 【継続すべき治療】

定期的に血液検査や内視鏡検査での経過観察  
が必要である。合併症発症時には病態に応じ  
た治療が必要である。

#### 【小児診療科から成人診療科へ】

移行に要する期間は様々であり、移行期（ト  
ランジション）医療の成功の可否は、医療者  
間の密な連携と詳細な情報提供が重要であ  
る。

#### 【専門医師とのネットワーク作り】

稀少疾患であるため、診療科医師は、厚生労  
働省難治性疾患等政策研究事業研究で本疾患  
を担当する研究班や、炎症性腸疾患などを担  
当する難治性炎症性腸管障害に関する研究班  
に所属する医師との連携を整えるべきであ  
る。

#### 【参考資料】各学会ホームページからダウン ロード可能

日本小児外科学会 「外科疾患を有する児の  
成人期以降についてのガイドブック」

日本小児栄養消化器肝臓学会 「成人移行期  
小児炎症性腸疾患患者の自立支援のための手  
引書」、「小児炎症性腸疾患患者の消化器内  
科・外科への移行支援」

### D．考察

本症は、本邦で疾患概念が確立し、病因であ  
る遺伝学的異常も明らかにされた疾患である。  
今回、遺伝学的異常を含めた新診断基準が作成  
され、世界で唯一の診断基準であると思われ  
る。本症への治療はいまだ未確立であるが、診  
療医には移行期支援ガイドを参考にいただき  
くことで、患者さんのQOL向上に寄与できるも  
のとする。

今後、患者データベースを充実させ臨床像・  
遺伝学的特徴をより明らかにするとともに、疾  
患アトラスの改訂も予定しており、患者さんの  
QOL向上、治療法の確立に貢献していきたいと  
考える。

### E．結論

難治性小児消化器疾患の一つである非特異性  
多発性小腸潰瘍症の医療水準向上、および、移  
行期・成人期のQOL向上を目指し、本症の新診  
断基準を作成し、患者データベースの充実化を  
図り、小児期から成人期への移行期支援ガイ  
ドを作成した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sonoda A, Wada Y, Togo K, Mizukami K, Fuyuno Y, Umeno J, Fujioka S, Fukuda K, Okamoto K, Ogawa R, Okimoto T, Murakami K. Characteristic Facial Appearance Was the Key to Diagnosing Chronic Enteropathy Associated with SLC02A1-associated Primary Hypertrophic Osteoarthropathy. Intern Med. 2020 Feb 15;59(4):491-494.
- 2) Tsuzuki Y, Aoyagi R, Miyaguchi K, Ashitani K, Ohgo H, Yamaoka M, Ishizawa K, Kayano H, Hisamatsu T, Umeno J, Hosoe N, Matsumoto T, Nakamoto H, Imaeda H. Chronic Enteropathy Associated with SLC02A1 with Pachydermoperiostosis. Intern Med. 2020;59(24):3147-3154. doi: 10.2169/internalmedicine.4756-20. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33328413; PMCID: PMC7807103.
- 3) 梅野 淳嗣, 冬野 雄太, 鳥巢 剛弘【UC、CD以外の希少性難治性炎症性腸疾患を知る!】非特異性多発性小腸潰瘍症(chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene) IBD Research 14・236-242・2020
- 4) 梅野 淳嗣, 江崎 幹宏, 松本 主之 非特異性多発性小腸潰瘍症(CEAS)の病態と特徴 Gastroenterological Endoscopy 62・1457-1466・2020
- 5) Nakanishi T, Nakamura Y, Umeno J. Recent advances in studies of SLC02A1 as a key regulator of the delivery of prostaglandins to their sites of action. Pharmacol Ther. 2021 Jul;223:107803.
- 6) Umeno J, Matsumoto T, Fuyuno Y, Esaki M, Torisu T. SLC02A1 gene is the causal gene for both primary hypertrophic osteoarthropathy and hereditary chronic enteropathy. J Orthop Translat. 2021 Jan 28;28:10-11.
- 7) 梅野 淳嗣, 冬野 雄太, 松野 雄一, 岡本 康治, 鳥巢 剛弘. 【炎症性腸疾患診療の新たな展開】非特異性多発性小腸潰瘍症(CEAS). 臨牀と研究. 98・573-578・2021
- 8) 松本 主之, 梅野 淳嗣. 【消化管の非腫瘍性疾患-最新の知見と注目すべき疾患-】CEAS:疾患概念、臨床・病理像、確定診断. 病理と臨床. 39・560-564・2021
- 9) 梅野 淳嗣, 冬野 雄太, 松野 雄一, 鳥巢 剛弘. 【最近注目されている腸の炎症性疾患】非特異性多発性小腸潰瘍症/CEAS. 日本大腸肛門病学会雑誌. 74・581-587・2021
- 10) 内田 恵一、井上 幹大、小池 勇樹、松下 航平、長野 由佳、問山 裕二、梅野 淳嗣、松本 主之、田口 智章. 小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法 非特異性多発性小腸潰瘍症. 小児外科. 53・332-336・2021
- 11) 原田 英, 梅野 淳嗣, 森崎 晋史, 才木 琢登, 谷口 義章, 鈴木 俊幸, 松野 雄一, 冬野 雄太, 鳥巢 剛弘, 末兼 浩史 貧血の改善にカルボキシマルトース第二鉄注射液が有効であった非特異性多発性小腸潰瘍 日本消化器病学会雑誌119・651-657・2022
- 12) 梅野 淳嗣, 鳥巢 剛弘 【図説「胃と腸」画像診断用語集2022】疾患 下部消化管 CEAS(chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene) 胃と腸 57・651・2022
- 13) 梅野 淳嗣, 内田 恵一, 松本 主之 【消化管の希少な炎症性疾患を考える】非特異性多発性小腸潰瘍症(CEAS) 日本消化器病学会雑誌 119・201-209・2022

### 2. 学会発表

- 1) 内田恵一、井上幹大、小池勇樹、松下航平、長野由佳、佐藤友紀、田口智章、問山裕二. 非特異性多発性小腸潰瘍症CEASに対する厚労省政策研究事業の二つの班の連携. 第58回日本小児外科学会. 2021. 4. (横浜)
- 2) 梅野 淳嗣, 冬野 雄太, 松野 雄一, 鳥巢 剛弘, 江崎 幹宏, 北園 孝成, 松本 主之, CEAS study group. 非特異性多発性小腸潰瘍症の内視鏡的特徴. 第12回日本炎症性腸疾患学会学術集会. 2021, 11. (東京)
- 3) 内田恵一、小池勇樹、松下航平、長野由佳、佐藤友紀、東浩輝、毛利靖彦、田口智章、問山裕二. 非特異性多発性小腸潰瘍症の新診断基準案. 第122回日本外科学会定期学術集会. 2022, 4. (熊本)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## 総排泄腔遺残症・外反症・MRKH症候群

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

浅沼 宏 慶応義塾大学医学部泌尿器科 准教授

宮田 潤子 九州大学大学院保健学部門 講師

### 【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、2017年に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。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。本研究ではレジストリーの構築、診療科間の情報共有、患者・市民への啓発活動を行うことを目的とする。

### 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、患者・市民への啓発活動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。

市民公開講座による啓発活動、患者会との交流、HPなどによる情報発信を行う。

#### （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

#### 前向きレジストリーの構築

- 総排泄腔異常症のレジストリーを直腸肛門奇形研究会の疾患登録との連携にて確立する方向性で検討した。2020年度に同研究会の運営委員会へ班研究との連携について承認を受け、草案作成へ着手した。
- 直腸肛門奇形研究会登録を1次登録として利用し、前向きに2次登録として新たなレジストリーを確立する。患者さんが出生後、5歳時、10歳時、15歳時、20歳時など5年毎に追跡調査を行う。
- 小児慢性特定疾病や指定難病の個票の内容、窪田班で行われた全国調査、日本産科婦人科学会女性ヘルスケア委員会調査の内容を参考に草案を作成した。
- 草案について2022年度の直腸肛門奇形研究会の運営委員会、施設代表者会議においてその内容について承認を得た。
- 今後、患者さん自身にも意見を頂き、研究計画書の策定などを進めて

いく。

#### 診療科間の情報共有

班員の活動により、関係の学術団体が主催する学術集会などにおいて、本疾患に関する横断的なシンポジウムを組んで頂くことができた。その取り組みは継続的に行われ、取り上げられる回数も増えている。

#### ▶ 学術集会

- 一般演題（口演）；ARTにより妊娠・分娩に至った総排泄腔遺残症術後患者の1例  
磯邊 明子，友延 尚子，蔵本 和孝，河村 圭子，濱田 律雄，宮崎 順秀，江頭 活子，加藤 聖子，水本 真夕，遠藤 祐子  
第65回日本生殖医学会学術講演会・総会（オンデマンド配信）  
2020年12月3-23日
- 座長；ワークショップ14 ミュラー管発生異常における内視鏡手術  
加藤 聖子  
第60回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会（WEB）2020年12月14日-28日
- ワークショップ；当科におけるミューラー管発生異常の手術について  
江頭 活子  
第60回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会（WEB）2020年12月14日-28日
- Monti-Malone法にて順行性浣腸路の再造設を行った1例  
木下 義晶，小林 隆，荒井 勇樹，大山 俊之，横田 直樹，斎藤 浩一  
第34回日本小児ストーマ・排泄創傷管理研究会（誌上開催）2020年6月13日
- 精巣捻転症の啓発活動：男子高校生の認識調査と学校講義での取り組み  
浅沼 宏  
第108回日本泌尿器科学会総会，  
2020.12.22
- Bottom-up approachによる単孔式腹膜前腔鏡下尿管管切除術  
浅沼 宏

第34回日本泌尿器内視鏡学会総会，2020.11.19

- AYA世代になり外科的介入を要した先天性腎尿路異常（CAKUT）の臨床的検討

浅沼 宏

第17回泌尿器科再建再生研究会，  
2020.9.5

- 慶應義塾大学病院 性分化疾患（DSD）センターの発足と取り組み

浅沼 宏

第63回日本形成外科学会総会・学術集会，2020.8.26

- Klippel-Trenaunay-Weber 症候群に膀胱内リンパ管腫を合併し経尿道的凝固焼灼術を繰り返し施行している1例

浅沼 宏

第632回日本泌尿器科学会東京地方会，2020.2.21

- 先天性副腎皮質過形成に対する女児外陰形成術

浅沼 宏

第5回内分泌アゴラ，2020.1.31

- 総排泄腔遺残症患者の体験 - “終わらない病気”をもつ女性として生きる -

林下里見，濱田裕子，宮田潤子，藤田紋佳，森口晴美

第67回日本小児保健協会学術集会（2020年11月4-6日 久留米）

- 国内外における総排泄腔遺残症患者・家族の体験、看護支援に関する文献レビュー

林下里見，濱田裕子，宮田潤子

日本小児看護学会第29回学術集会（2019年8月3～4日 札幌）

- 第121回日本外科学会定期学術集会 パネルディスカッション「中間位・高位鎖

肛術後の生殖機能の実際」

産婦人科における総排泄腔遺残症の管理（加藤聖子）

中間位・高位鎖肛、総排泄腔遺残術後の生殖機能障害とその治療・管理（浅沼宏）

- 思春期医療研究会 特別講演2021年4月17日

総排泄腔遺残症の管理における産婦人科医の役割（加藤聖子）

- 第57回日本周産期・新生児学会学術集会 倫理委員会シンポジウム  
 「重症新生児の長期予後と出生前診断」  
 Cloacal malformationの出生前診断と生後管理（城戸咲、加藤聖子）
- 第71回愛媛県産婦人科医会学術集談会および第37回愛媛県産婦人科医会臨床集談会 特別講演  
 産婦人科における性分化疾患の治療（加藤聖子）
- 2020年 2021年 第29回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会 ショートレクチャー  
 総排泄腔異常症の治療戦略」（木下義晶）
- 2021年 第30回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会教育セミナー  
 「総排泄腔異常症」（木下義晶）
- 第36回新潟産科婦人科手術・内視鏡下手術研究会 特別講演  
 総排泄腔異常症に対する治療戦略（木下義晶）
- 2021年 第109回日本泌尿器科学会総会/第58回日本小児外科学会学術集会  
 Joint Session (2021年12月)  
 「総排泄腔遺残症：生涯的な機能予後を考える」（木下義晶）
- 第30回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会 シンポジウム2  
 小児泌尿器科  
 疾患の発生と成長・発達  
 染色体異常を有する小児泌尿器科疾患の管理：手術療法の適否を含めて（浅沼宏）
- 乳幼児健診を中心とする小児科医のための研修会 Part V第2回  
 泌尿器科領域  
 停留精巣・陰嚢水腫・陰唇癒合（浅沼宏）
- 第58回日本小児外科学会学術集会  
 共通管長4.5cmの症例に対する腹腔鏡補助下PUM（田中裕次郎、浅沼宏）
- 第68回日本小児保健協会学術集会  
 総排泄腔遺残症の子どもを持つ母親の体験  
 （三原 優希，濱田 裕子，宮田潤子，藤田 紋佳，森口 晴美，田口 智章，伊崎智子）
- 第58回日本小児外科学会学術集会  
 パネル・ディスカッション1  
 「医療の狭間を作らない；トランジション医療や医療児ケアの在り方」患者の語りからみえた総排泄腔遺残症のトランジション医療問題と包括的支援策。  
 （宮田潤子，小幡 聡，桐野 浩輔，入江 敬子，大森 淳子，伊崎智子，木下 義晶，松浦 俊治，田口 智章）
- 第31回日本小児外科QOL研究会  
 Web 会議システムの利用による総排泄腔遺残症/外反症におけるピアサポートの新たな可能性  
 （宮田潤子，濱田裕子，藤田紋佳，森口晴美，川田紀美子，小幡聡，桐野浩輔，林下里見，三原優希，植木慎悟，木下義晶，加藤 聖子，田尻達郎，田口智章）
- 産婦人科における性分化疾患の治療～月経異常と月経随伴症状の観点から～  
加藤 聖子  
 広島県西部地区産婦人科医会 学術講演会  
 2022年5月19日 広島市  
 特別講演；産婦人科における性分化疾患の治療～月経異常と月経随伴症状の観点から～  
加藤 聖子  
 熊本産婦人科二十日会  
 2022年6月15日 熊本市  
 「産婦人科における性分化疾患の治療～月経異常と月経随伴症状の観点から～」  
加藤 聖子  
 第5回茨城女性医療セミナー  
 2022年10月1日 つくば市  
 特別講演；『月経困難症治療：薬剤選択のポイント』  
加藤 聖子  
 第5回滋賀婦人科内分泌セミナー  
 2022年11月19日 ハイブリッド開催 草津市
- 総排泄腔遺残症での適切な支援構築に向けた患者と医師のニーズに関するアンケート調査。  
 宮田潤子，小幡聡，桐野浩輔，木



- 下義晶, 田尻達郎, 田口智章  
第59回日本小児外科学会学術集会, 令和4年5月19-21日, 東京
- 中間位鎖肛手術を極める中間位鎖肛に対するPSARPの術後排便機能と筋筒再建を考慮した新しい取り組み.  
福田篤久, 永田公二, 宮田潤子, 小幡聡, 武本淳吉, 川久保尚徳, 吉丸耕一朗, 松浦俊治, 田尻達郎  
第47回日本外科系連合学会学術集会, 令和4年6月15日-17日, 岩手
  - 卵巣機能不全に対するホルモン補充療法中の更年期様症状に漢方治療が奏功した総排泄腔遺残の一人例.  
宮田潤子, 近藤琢也, 小幡聡, 日野祐子, 貝沼茂三郎, 田尻達郎  
第26回日本小児外科漢方研究会, 令和4年10月28日, 岡山
  - 造脛術後の経血路確保困難に対して直腸肛門を用いた再造脛術を行った総排泄腔遺残の1例.  
小幡聡, 宮田潤子, 永田公二, 矢幡秀昭, 加藤聖子, 田尻達郎  
第78回直腸肛門奇形研究会, 令和4年10月28日, 岡山
  - 総排泄腔遺残症患者に対するピアサポートの促進とその有用性に関する研究.  
宮田潤子  
第29回ファイザーヘルスリサーチフォーラム, 令和4年12月17日-18日, 東京
  - 直腸肛門を代用脛とした総排泄腔遺残の1例.  
小幡聡, 宮田潤子, 永田公二, 近藤琢也, 馬庭淳之介, 福田篤久, 川久保尚徳, 柳佑典, 松浦俊治, 田尻達郎.  
第1回総排泄腔異常シンポジウム, 令和5年2月26日-27日, 岡山
  - 根治術後からCICを導入した高位合流型の総排泄腔遺残症の一例  
岩佐 俊, 浅沼 宏, 野崎 祥子, 高橋 遼平, 大家 基嗣  
第36回日本小児ストーマ・排泄・創傷管理研究会, 2022/6/11、大阪大学吹田キャンパス 銀杏会館
  - 染色体異常を有するDSDの手術適応と小児泌尿器科的管理  
岩佐 俊, 浅沼 宏, 石井智弘, 安水洋太, 田中伸之, 武田利和, 松本一宏, 森田伸也, 小坂威雄, 水野隆一, 長谷川奉延, 大家基嗣  
第55回日本小児内分泌学会学術集会、2022/11/1～11/3、パシフィコ横浜ノース
  - QOL改善を目指した手術療法 - 小児外科医の立場から -  
木下義晶  
第8回日本産科婦人科遺伝診療学会 シンポジウム3 (周産期/生殖)  
2022年10月29日-30日 新潟
  - 結腸を利用した造脛術が有効であった重複脛合併の総排泄腔遺残の1例  
荒井勇樹, 木下義晶, 小林 隆, 高橋良彰, 大山俊之, 横田直樹, 菅井 佑, 高野祥一, 星野さや香, 小原健司  
第31回日本小児泌尿器科学会, 2022年7月20日-22日 東京
  - 総排泄腔外反に対し新生児期に膀胱閉鎖を行った1例と乳児期に解放管理を行った1例  
星野さや香, 小原健司, 星井達彦, 荒井勇樹, 高橋良彰, 小林隆, 木下義晶, 富田善彦  
第31回日本小児泌尿器科学会, 2022年7月20日-22日 東京
  - 結腸を利用した造脛術を行った重複脛合併の総排泄腔遺残の1例.  
木下義晶  
第1回総排泄腔異常シンポジウム, 令和5年2月26日-27日, 岡山
- 刊行物
- 会長講演；女性の一生を診る  
加藤 聖子  
日本女性医学学会雑誌. 27(4): 529-532, 2020
  - <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>  
周産期医療における総排泄腔遺残  
城戸 咲  
日本女性医学学会雑誌. 27(4): 557-561, 2020
  - 総排泄腔遺残症診療における小児

外科医の取り組み

木下 義晶

日本女性医学学会雑誌 .

27(4) :562-567, 2020

- 先天性難治性稀少泌尿生殖器疾患の診療指針

木下 義晶

泌尿器科 . 12(2) :212-220, 2020

- 総排泄腔遺残症の長期的管理における泌尿器科医の役割

浅沼 宏

日本女性医学学会雑誌 .

27(4) :571-576, 2020

- 性分化疾患と環境的要因

浅沼 宏

泌尿器科 . 12(2) :118-124, 2020

- 当院における総排泄腔遺残症に対する協同手術

浅沼 宏

小児外科 . 52(3) :271-275, 2020

- 泌尿器科医として習得したい手術急性陰嚢症 どんな場合に手術が必要か?どのような手術をすべきか?

浅沼 宏

臨床泌尿器科 . 74(7) : 472-477, 2020

- 泌尿器腫瘍

浅沼 宏

小児外科 . 52(5) :480-485, 2020

- 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療停留精巣・精巣捻転症

浅沼 宏

日本医事新報 . 5015:49-51, 2020

- 【小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法】

総排泄腔遺残症

木下 義晶 小児外科53(3) : 319-322, 2021

- 【早期発見!搬送・紹介のタイミングもわかる 新生児の外科疾患10】

鎖肛・総排泄腔異常症(総排泄腔遺残・総排泄腔外反)

木下 義晶 with NEO 34(2) : 270-273, 2021

- 発生学から考えてみよう!小児の先天疾患 水腎症、総排泄腔外反  
浅沼 宏, 高橋遼平, 大家基嗣  
小児科診療 84(8) : 1097-1104 ,

2021

- 外来で役立つ知識:外陰部・会陰部・肛門部周辺の疾患 陰核肥大  
浅沼 宏, 高橋遼平, 大家 基嗣  
小児外科53(6) : 611-615, 2021

- ARTにより妊娠成立後、帝王切開術で生児を獲得し得た総排泄腔遺残症術後患者の1例

磯邊 明子, 蔵本 和孝, 友延 尚子, 河村 圭子, 濱田 律雄, 宮崎 順秀, 江頭 活子, 城戸 咲, 加藤 聖子

日本女性医学学会雑誌 28(4) : 577-580, 2021

- 総排泄腔遺残症患者の体験 継続的・包括的支援体制の構築に向けて

Experience of patients with persistent cloaca - To

construct a continuous and comprehensive support system -

林下 里美, 濱田 裕子, 宮田 潤子, 藤田 紋佳, 森口 晴美, 伊崎 智子, 加藤 聖子, 田口 智章 看護研究集録 28 : 84-111, 2021

- 特集/大きく変わった?ステロイドの使い方:妊婦・授乳期におけるステロイドの使い方

蜂須賀 信孝, 藤田 恭之, 加藤 聖子

月刊 臨牀と研究 別冊 . 99(10) : 76-81, 2022.10

- 【ケアの介入・搬送・報告のタイミングが変わる!新生児の生理・徴候と代表的疾患まるごとガイド】(第3章)新生児の代表的疾患消化器系の疾患 直腸肛門形成異常

木下 義晶

With NEO.2022 秋季増刊 : 204-208, 2022

- 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療腸重積症

木下 義晶

日本医事新報5131 : 44-45, 2022

- 総排泄腔疾患

木下 義晶

日本小児泌尿器科学会雑誌 31(1) : 11-14, 2022

- 画像診断と病理 精巣類表皮嚢胞

富永 理喜, 石川 浩志, 荒井  
勇樹, 小林 隆, 木下 義晶, 梅  
津 哉  
画像診断42(5) : 346-347, 2022

#### 患者・市民への情報提供手段

市民公開講座を毎年行うことができた。オンラインを活用し、全国からの参加者がある。患者交流会も地域から、全国へ交流が広まり、患者会も立ち上がった。

さらにクローアカnetプロジェクトとしてのHPを立ち上げ、本研究の紹介に加えて、患者さんが必要とする医療情報検索システムを整備した。

- ・ オンライン市民公開講座 (計5回)
- ・ 患者交流会 (これまでに計5回)
- ・ 「総排泄腔疾患の会」のFacebook、Instagram、Twitterアカウントを作成し、SNS発信を行っている。
- ・ クローアカnetプロジェクト (医療情報検索システム)  
ホームページを立ち上げ、本研究に関して紹介するのみでなく、本疾患に関して対応可能な医療機関の掲載 (アンケート調査で当該施設より取得した情報)、ガイドラインの情報などを提供している。

#### D . 考察

新規レジストリー構築については小児慢性特定疾病や指定難病の個票の内容、窪田班で行われた全国調査、日本産科婦人科学会女性ヘルスケア委員会調査の内容を参考に草案を作成し、直腸肛門奇形研究会の運営委員会、施設代表者会議に提案し、承認を得た。今後研究計画書の作成を行い、システムの構築の作業へ進める。診療科間の情報共有については近年、小児外科系、泌尿器科系、産婦人科系の学会や研究会において特別講演やシンポジウムで取り上げられることが多くなり、刊行物などの成果物も増えており、今後も活動を継続、発展させる。また患者交流会や、市民公開講座が積極的に行われ、SNSなどを通じての情報共有の手段の整備が進んだ。最終年度の大きな成果としてクローアカnetプロジェクトを立ち上げたことがあり、HPに本研究の紹介、本疾患に関して対応可能な医療機関の記載、ガイドラインの情報などを提供している。

#### E . 結論

新規レジストリー構築、診療科間の情報共有、患者会・市民公開講座などの啓発活動などについて目的とする成果をあげている。今後も活動を継続、発展させていきたい。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Contribution of Senescence in Human Endometrial Stromal Cells During Proliferative Phase to Embryo Receptivity.  
Tomari H, Kawamura T, Asanoma K, Egashira K, Kawamura K, Honjo K, Nagata Y, Kato K  
Biol Reprod. 2020 Jun 23;103(1):104-113. doi: 10.1093/biolre/ioaa044.  
Biol Reprod . : 1-10, 2020
- 2) Germ cell-intrinsic effects of sex chromosomes on early oocyte differentiation in mice.  
Hamada N, Hamazaki N, Shimamoto S, Hikabe O, Nagamatsu G, Takada Y, Kato K, Hayashi K  
PLoS Genet. 16(3): 01-26, 2020
- 3) Annual report of the Women's Health Care Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2020.  
Kato K, Terauchi M  
J Obstet Gynaecol Res. : 01-11, 2020
- 4) Identification of genes associated with endometrial cell ageing.  
Kawamura T, Tomari H, Onoyama I, Araki H, Yasunaga M, Lin C, Kawamura K, Yokota N, Yoshida S, Yagi H, Asanoma K, Sonoda K, Egashira K, Ito T, Kato K  
Mol Hum Reprod. 27(2): 01-12, 2021
- 5) Annual report of the Women's Healthcare Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2021.  
Kato K, Terauchi M  
J Obstet Gynaecol Res. 48(1): 34-48, 2021
- 6) Mitochondrial dysfunction-induced high hCG associated with development of fetal growth restriction and pre-eclampsia with fetal growth restriction.  
Kiyokoba R, Uchiumi T, Yagi M, Toshima T, Tsukahara S, Fujita Y, Kato K, Kang D

- Sci Rep. 12(1):4056: 01-15. 2022.03
- 7) Association of fetal eye movement density with sleeping and developmental problems in 1.5-year-old infants. Nakahara K, Morokuma S, Maehara K, Okawa H, Funabiki Y, Kato K Sci Rep. 12(1): 01-08. 2022.05
- 8) Lung to thorax transverse area ratio as a predictor of neurodevelopmental outcomes in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. Sawano T, Kondo T, Ebihara G, Nagata K, Inoue H, Fujiyoshi J, Ochiai M, Kido S, Fujita Y, Sakai Y, Kato K, Tajiri T, Ohga S Early Hum Dev. 170: 01-06, 2022.07
- 9) Immunohistochemistry reveals an increased number of ganglion cells in the normal-size plexus, as a pathological feature of immaturity of ganglia. Yoshimaru K, Miyoshi K, Kinoshita Y, Obata S, Yanagi Y, Takahashi Y, Kajihara K, Irie K, Uchida Y, Toriigahara Y, Kawano Y, Kohashi K, Yoshioka T, Nakazawa A, Matsuura T, Oda Y, Tajiri T, Taguchi T. Comparative Clinical Pathology.doi.org/10.1007/s00580-022-03390-w. 2022
- 10) Short stature as an initial presenting presentation of unicentric Castleman disease in a child: A case report with long-term follow-up and a literature review. Sonoda K, Kaneko U, Hiura M, Kinoshita Y, Umez H, Ito S, Saitoh A, Imai C. Mod Rheumatol Case Rep. 2023 7(1):261-266
- 11) A rare case of eosinophilic gastrointestinal disorders with short bowel syndrome after strangulated bowel obstruction. Arai Y, Kinoshita Y, Kobayashi T, Takahashi Y, Ohyama T, Yokota N, Sugai Y, Takano S, Hamasaki Y, Kaneko U, Kanada S. Surgical Case Reports. 2022 8:168
- 12) The usefulness of OK-432 for the treatment of postoperative chylothorax in a low-birth-weight infant with trisomy 18. Takahashi Y, Kinoshita Y, Kobayashi T, Arai Y, Ohyama T, Yokota N, Saito K, Sugai Y, Takano S. Clinical Case Reports.doi:10.1002/ccr3.5844 , 2022
- 13) Endometrial Cancer After Pancreas-After-Kidney Transplantation: A Case Report and Review of the Literature. Kobayashi T, Miura K, Ishikawa H, Toge K, Hirose Y, Takizawa K, Sakata J, Wakai T, Ishiguro T, Kudo R, Enomoto T, Saito K, Tasaki M, Ikeda M, Tomita Y, Kinoshita Y. Transplant Proc. 2022 Mar;54(2) : 560-564.
- 14) Usefulness of Living Donor Liver Transplantation for Patients After Undergoing the Kasai Operation for Biliary Atresia. Kobayashi T, Kinoshita Y, Takahashi Y, Ohyama T, Arai Y, Yokota N, Saito K, Miura K, Ishikawa H, Sakata J, Wakai T. Transplant Proc. 2022 Mar;54(2) : 435-437.
- 15) Laparoscopic approach for abdominal neuroblastoma in Japan: results from nationwide multicenter survey. Kawano T, Souzaki R, Sumida W, Ishimaru T, Fujishiro J, Hishiki T, Kinoshita Y, Kawashima H, Uchida H, Tajiri T, Yoneda A, Oue T, Kuroda T, Koshinaga T, Hiyama E, Nio M, Inomata Y, Taguchi T, Ieiri S. Surg Endosc. 2022 May;36(5) : 3028-3038.
- 16) 会長講演 ; 女性の一生を診る  
加藤 聖子  
日本女性医学学会雑誌 . 27(4) : 529-532, 2020
- 17) <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>  
周産期医療における総排泄腔遺残  
城戸 咲  
日本女性医学学会雑誌 . 27(4) : 557-561, 2020
- 18) 総排泄腔遺残症診療における小児外科医の取り組み  
木下 義晶  
日本女性医学学会雑誌 . 27(4) : 562-567, 2020
- 19) 先天性難治性稀少泌尿生殖器疾患の診療指

- 針  
木下 義晶  
泌尿器科 . 12(2):212-220,2020
- 20) 総排泄腔遺残症の長期的管理における泌尿器科医の役割  
浅沼 宏  
日本女性医学学会雑誌 . 27(4):571-576,2020
- 21) 性分化疾患と環境的要因  
浅沼 宏  
泌尿器科 . 12(2):118-124,2020
- 22) 当院における総排泄腔遺残症に対する協同手術  
浅沼 宏  
小児外科 . 52(3):271-275,2020
- 23) 泌尿器科医として習得したい手術 急性陰囊症 どんな場合に手術が必要か?どのような手術をすべきか?  
浅沼 宏  
臨床泌尿器科 . 74(7): 472-477,2020
- 24) 泌尿器腫瘍  
浅沼 宏  
小児外科 . 52(5):480-485,2020
- 25) 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 停留精巣・精巣捻転症  
浅沼 宏  
日本医事新報 . 5015:49-51,2020
- 26) 【小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法】  
総排泄腔遺残症  
木下 義晶 小児外科53(3) : 319-322 , 2021
- 27) 【早期発見!搬送・紹介のタイミングもわかる 新生児の外科疾患10】  
鎖肛・総排泄腔異常症(総排泄腔遺残・総排泄腔外反)  
木下 義晶 with NEO 34(2) : 270-273 , 2021
- 28) 発生学から考えてみよう!小児の先天疾患 水腎症、総排泄腔外反  
浅沼 宏, 高橋遼平, 大家基嗣 小児科診療84(8) : 1097-1104 , 2021
- 29) 外来で役立つ知識:外陰部・会陰部・肛門部周辺の疾患 陰核肥大  
浅沼 宏, 高橋遼平, 大家 基嗣 小児外科53(6) : 611-615 , 2021
- 30) ARTにより妊娠成立後、帝王切開術で生児を獲得し得た総排泄腔遺残症術後患者の1例  
磯邊 明子, 蔵本 和孝, 友延 尚子, 河村 圭子, 濱田 律雄, 宮崎 順秀, 江頭 活子, 城戸 咲, 加藤 聖子  
日本女性医学学会雑誌28(4) : 577-580 , 2021
- 31) 総排泄腔遺残症患者の体験 継続的・包括的支援体制の構築に向けて  
Experience of patients with persistent cloaca - To construct a continuous and comprehensive support system -  
林下 里美, 濱田 裕子, 宮田 潤子, 藤田 紋佳, 森口 晴美, 伊崎 智子, 加藤 聖子, 田口 智章 看護研究集録 28 : 84-111 , 2021
- 32) 特集/大きく変わった?ステロイドの使い方:妊婦・授乳期におけるステロイドの使い方  
蜂須賀 信孝, 藤田 恭之, 加藤 聖子  
月刊 臨牀と研究 別冊 . 99(10): 76-81, 2022.10
- 33) 【ケアの介入・搬送・報告のタイミングが変わる!新生児の生理・徴候と代表的疾患まるごとガイド】(第3章)新生児の代表的疾患 消化器系の疾患 直腸肛門形成異常  
木下 義晶  
With NEO.2022秋季増刊 : 204-208 , 2022
- 34) 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 腸重積症  
木下 義晶  
日本医事新報5131 : 44-45 , 2022
- 35) 総排泄腔疾患  
木下 義晶  
日本小児泌尿器科学会雑誌31(1) : 11-14 , 2022
- 36) 画像診断と病理 精巣類表皮嚢胞  
富永 理喜, 石川 浩志, 荒井 勇樹, 小林 隆, 木下 義晶, 梅津 哉  
画像診断42(5) : 346-347 , 2022
2. 学会発表
- 1) 一般演題(口演);ARTにより妊娠・分娩に至った総排泄腔遺残症術後患者の1例  
磯邊 明子, 友延 尚子, 蔵本 和孝, 河村 圭子, 濱田 律雄, 宮崎 順秀, 江頭 活子, 加藤 聖子, 水本 真夕, 遠藤 祐子  
第65回日本生殖医学会学術講演会・総会(オンデマンド配信)2020年12月3-23日
- 2) 座長;ワークショップ14 ミュラー管発生異常における内視鏡手術  
加藤 聖子  
第60回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会(WEB)2020年12月14日-28日
- 3) ワークショップ;当科におけるミュラー管発生異常の手術について

- 江頭 活子  
第60回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 (WEB) 2020年12月14日-28日
- 4) Monti-Malone法にて順行性浣腸路の再造設を行った1例  
木下 義晶, 小林 隆, 荒井 勇樹, 大山 俊之, 横田 直樹, 斎藤 浩一  
第34回日本小児ストーマ・排泄創傷管理研究会 (誌上開催) 2020年6月13日
- 5) 精巣捻転症の啓発活動: 男子高校生の認識調査と学校講義での取り組み  
浅沼 宏  
第108回日本泌尿器科学会総会, 2020.12.22
- 6) Bottom-up approachによる単孔式腹膜前腔鏡下尿管管切除術  
浅沼 宏  
第34回日本泌尿器内視鏡学会総会, 2020.11.19
- 7) AYA世代になり外科的介入を要した先天性腎尿路異常 (CAKUT) の臨床的検討  
浅沼 宏  
第17回泌尿器科再建再生研究会, 2020.9.5
- 8) 慶應義塾大学病院 性分化疾患 (DSD) センターの発足と取り組み  
浅沼 宏  
第63回日本形成外科学会総会・学術集会, 2020.8.26
- 9) Klippel-Trenaunay-Weber症候群に膀胱内リンパ管腫を合併し経尿道的凝固焼灼術を繰り返し施行している1例  
浅沼 宏  
第632回日本泌尿器科学会東京地方会, 2020.2.21
- 10) 先天性副腎皮質過形成に対する女児外陰形成術  
浅沼 宏  
第5回内分泌アゴラ, 2020.1.31
- 11) 総排泄腔遺残症患者の体験 - “終わらない病気” をもつ女性として生きる -  
林下里見, 濱田裕子, 宮田潤子, 藤田紋佳, 森口晴美  
第67回日本小児保健協会学術集会 (2020年11月4-6日 久留米)
- 12) 国内外における総排泄腔遺残症患者・家族の体験、看護支援に関する文献レビュー  
林下里見, 濱田裕子, 宮田潤子  
日本小児看護学会第29回学術集会 (2019年8月3-4日 札幌)
- 13) 第121回日本外科学会定期学術集会 パネルディスカッション「中間位・高位鎖肛術後の生殖機能の実際」
- 産婦人科における総排泄腔遺残症の管理 (加藤聖子)  
中間位・高位鎖肛、総排泄腔遺残術後の生殖機能障害とその治療・管理 (浅沼宏)
- 14) 思春期医療研究会 特別講演2021年4月17日  
総排泄腔遺残症の管理における産婦人科医の役割 (加藤聖子)
- 15) 第57回日本周産期・新生児学会学術集会倫理委員会シンポジウム「重症新生児の長期予後と出生前診断」  
Cloacal malformationの出生前診断と生後管理 (城戸咲, 加藤聖子)
- 16) 第71回愛媛県産婦人科医会学術集談会および第37回愛媛県産婦人科医会臨床集談会 特別講演  
産婦人科における性分化疾患の治療 (加藤聖子)
- 17) 2020年 2021年 第29回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会 ショートレクチャー  
総排泄腔異常症の治療戦略 (木下義晶)
- 18) 2021年 第30回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会教育セミナー  
「総排泄腔異常症」 (木下義晶)
- 19) 第36回新潟産科婦人科手術・内視鏡下手術研究会 特別講演  
総排泄腔異常症に対する治療戦略 (木下義晶)
- 20) 2021年 第109回日本泌尿器科学会総会/第58回日本小児外科学会学術集会  
Joint Session (2021年12月)  
「総排泄腔遺残症: 生涯的な機能予後を考える」 (木下義晶)
- 21) 第30回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会 シンポジウム2 小児泌尿器科疾患の発生と成長・発達  
染色体異常を有する小児泌尿器科疾患の管理: 手術療法の適否を含めて (浅沼宏)
- 22) 乳幼児健診を中心とする小児科医のための研修会 Part V第2回 泌尿器科領域  
停留精巣・陰囊水腫・陰唇癒合 (浅沼宏)
- 23) 第58回日本小児外科学会学術集会  
共通管長4.5cmの症例に対する腹腔鏡補助下PUM (田中裕次郎, 浅沼宏)
- 24) 第68回日本小児保健協会学術集会  
総排泄腔遺残症の子どもを持つ母親の体験 (三原 優希, 濱田 裕子, 宮田 潤子, 藤田 紋佳, 森口 晴美, 田口 智章, 伊崎 智子)
- 25) 第58回日本小児外科学会学術集会 パネル・ディスカッション1  
「医療の狭間を作らない; トランジション

医療や医療児ケアの在り方」患者の語りからみえた総排泄腔遺残症のトランジション医療問題と包括的支援策.

(宮田潤子, 小幡 聡, 桐野 浩輔, 入江 敬子, 大森 淳子, 伊崎 智子, 木下 義晶, 松浦 俊治, 田口 智章)

26) 第31回日本小児外科QOL研究会

Web 会議システムの利用による総排泄腔遺残症/外反症におけるピアサポートの新たな可能性

(宮田潤子, 濱田裕子, 藤田紋佳, 森口晴美, 川田紀美子, 小幡 聡, 桐野浩輔, 林下里見, 三原優希, 植木慎悟, 木下義晶, 加藤 聖子, 田尻達郎, 田口智章)

27) 産婦人科における性分化疾患の治療～月経異常と月経随伴症状の観点から～

加藤 聖子

広島県西部地区産婦人科医会 学術講演会  
2022年5月19日 広島市

28) 特別講演；産婦人科における性分化疾患の治療～月経異常と月経随伴症状の観点から～

加藤 聖子

熊本産婦人科二十日会  
2022年6月15日 熊本市

29) 「産婦人科における性分化疾患の治療～月経異常と月経随伴症状の観点から～」

加藤 聖子

第5回茨城女性医療セミナー  
2022年10月1日 つくば市

30) 特別講演；『月経困難症治療：薬剤選択のポイント』

加藤 聖子

第5回滋賀産婦人科内分泌セミナー  
2022年11月19日 ハイブリッド開催 草津市

31) 総排泄腔遺残症での適切な支援構築に向けた患者と医師のニーズに関するアンケート調査.

宮田潤子, 小幡聡, 桐野浩輔, 木下義晶, 田尻達郎, 田口智章

第59回日本小児外科学会学術集会, 令和4年5月19-21日, 東京

32) 中間位鎖肛手術を極める中間位鎖肛に対するPSARPの術後排便機能と筋筒再建を考慮した新しい取り組み.

福田篤久, 永田公二, 宮田潤子, 小幡聡, 武本淳吉, 川久保尚徳, 吉丸耕一朗, 松浦俊治, 田尻達郎

第47回日本外科系連合学会学術集会, 令和4年6月15日-17日, 岩手

33) 卵巣機能不全に対するホルモン補充療法中の更年期様症状に漢方治療が奏功した総排泄腔遺残の一人例.

宮田潤子, 近藤琢也, 小幡聡, 日野祐子, 貝沼茂三郎, 田尻達郎

第26回日本小児外科漢方研究会, 令和4年10月28日, 岡山

34) 造脘術後の経血路確保困難に対して直腸肛門を用いた再造脘術を行った総排泄腔遺残の1例.

小幡聡, 宮田潤子, 永田公二, 矢幡秀昭, 加藤聖子, 田尻達郎

第78回直腸肛門奇形研究会, 令和4年10月28日, 岡山

35) 総排泄腔遺残症患者に対するピアサポートの促進とその有用性に関する研究.

宮田潤子

第29回ファイザーヘルスリサーチフォーラム, 令和4年12月17日-18日, 東京

36) 直腸肛門を代用脘とした総排泄腔遺残の1例.

小幡聡, 宮田潤子, 永田公二, 近藤琢也, 馬庭淳之介, 福田篤久, 川久保尚徳, 柳佑典, 松浦俊治, 田尻達郎.

第1回総排泄腔異常シンポジウム, 令和5年2月26日-27日, 岡山

37) 根治術後からCICを導入した高位合流型の総排泄腔遺残症の一例

岩佐 俊, 浅沼 宏, 野崎 祥子, 高橋 遼平, 大家 基嗣

第36回日本小児ストーマ・排泄・創傷管理研究会, 2022/6/11, 大阪大学吹田キャンパス 銀杏会館

38) 染色体異常を有するDSDの手術適応と小児泌尿器科的管理

岩佐 俊, 浅沼 宏, 石井智弘, 安水洋太, 田中伸之, 武田利和, 松本一宏, 森田伸也, 小坂威雄, 水野隆一, 長谷川奉延, 大家基嗣

第55回日本小児内分泌学会学術集会, 2022/11/1~11/3, パシフィコ横浜ノース

39) QOL改善を目指した手術療法 - 小児外科医の立場から -

木下義晶

第8回日本産科婦人科遺伝診療学会 シンポジウム3 (周産期/生殖)

2022年10月29日-30日 新潟

40) 結腸を利用した造脘術が有効であった重複脘合併の総排泄腔遺残の1例

荒井勇樹, 木下義晶, 小林 隆, 高橋良彰, 大山俊之, 横田直樹, 菅井 佑, 高野祥一,

星野さや香, 小原健司

第31回日本小児泌尿器科学会, 2022年7月  
20日-22日 東京

- 41) 総排泄腔外反に対し新生児期に膀胱閉鎖を行  
った1例と乳児期に解放管理を行った1  
例

星野さや香, 小原健司, 星井達彦, 荒井勇樹,  
高橋良彰, 小林隆, 木下義晶, 富田善彦

第31回日本小児泌尿器科学会, 2022年7月  
20日-22日 東京

- 42) 結腸を利用した造脘術を行った重複脘合併  
の総排泄腔遺残の1例.

木下義晶

第1回総排泄腔異常シンポジウム, 令和5  
年2月26日-27日, 岡山

#### 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

虫明 聡太郎 近畿大学奈良病院・小児科 教授  
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  
新井 勝大 国立成育医療研究センター・器官形態系内科部 診療部長  
工藤 孝広 順天堂大学・小児科 准教授  
水落 建輝 久留米大学医学部・小児科 講師

### 【研究要旨】

当分担研究班では、小児難治性下痢症についてその診断・鑑別の指針を全国の実地医家、および小児医療機関の医師に広く提示するために、当研究班で作成・刊行した『難治性下痢症診断の手引き・小児難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説』の内容をホームページに公開した。また、同ホームページサイト内に全国の医療機関からの症例相談に応えるための窓口を開設した。

また、特発性難治性下痢症を小児慢性特定疾病の細分類項目に挙げるために、対象疾病名を「難治性乳児下痢症およびその他の難治性下痢症」とし、その疾病解説の文案を策定した。今後はこの活動は、日本小児科学会および日本小児栄養消化器肝臓学会の小慢委員会の活動の一つとして引き継いでいくこととした。

### A．研究目的

小児難治性下痢症は様々な病因・病態を含む疾病の集合的概念であり、そこに含まれる疾病の多くがそれぞれ希少疾患であり、かつ診断が容易でない。小児診療において遭遇する、一般的な下痢とは経過の異なる遷延性下痢や生後早期から出現する先天性の下痢は、多くが病因・病態診断が難しい。そのため、その診断の指針となるものを刊行するとともにこれを一般に公開し、さらに症例相談窓口を設けることによって広く小児難治性下痢の診療に役立てることを目的とした。

また、「特発性難治性下痢症」は、治療を必要とする病態の成人期への移行、症例数、および成因が不明である点において難病指定の要件を満たす疾病であるが、本疾病は難病として指定されていない。小児慢性特定疾病の疾病分類では「12．慢性消化器疾患」の大分類に「1．難治性下痢症」が掲げられているが、「特発性難治性下痢症」は個別疾病に該当する細分類に

も組み入れられていない。これまで一連の活動によって「特発性難治性下痢症」を新たに定義して診断方法を明文化した上で、これを細分類項目の疾病として承認されるよう活動を進めること、および小児の遷延性下痢に関する症例相談と症例登録のための環境を整備することを目的とした。

### B．研究方法

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・先天性吸収不全症グループ」（平成26年～28年度）で行った全国調査、および一部の対象疾患を対象としたシステムティックレビューをもとに、平成31年までに難治性下痢症の診断アルゴリズムと簡易版、およびその解説文の原案を策定し、これを本分担研究班の成果物として出版刊行するプロセスを進め、これを日本小児栄養消化器肝臓学会のホームページに公開し、症例相談のシステムを

構築することを進めた。

また、「特発性難治性下痢症」を小児慢性特定疾病の細分類項目に挙げるための必要事項を討議した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は前年度において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。

### C. 研究結果

令和2年度、「難治性下痢症の診断アルゴリズムと簡易版、およびその解説」に内容の更新と改訂を行って日本小児栄養消化器肝臓学会ガイドライン委員会に諮り、同年度末にその承認を得た。

令和3年度、出版のための内容改訂と手続きを進め、令和3年10月に『難治性下痢症診断の手引き・小児難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説』を診断と治療社より書籍として刊行した。

令和4年度、この書籍の内容を日本小児栄養消化器肝臓学会のホームページ内に公開し、さらに症例相談窓口を設けて全国の医療機関における小児難治性下痢の診療に役立ち、かつ希少疾病の症例登録をおこなっていくためのシステムを構築した (<https://www.byflow.jp/up/idi20221219/>)。

また、各年度を通じて特発性難治性下痢症を小児慢性特定疾病の細分類項目に挙げるために、対象疾病名を「難治性乳児下痢症およびその他の難治性下痢症」とし、令和3年度にその疾病解説の文案を策定した。

当初、班会議の活動では疾病分類の大項目を変更することは難しいこと、およびmiscellaneousな疾患概念を細分類に組み込むことは難しいとの見解が示されていたが、今後はこの活動(特発性難治性下痢症を小児慢性特定疾病の細分類項目に挙げるための活動)を、日本小児科学会および日本小児栄養消化器肝臓学会の小慢委員会の活動の一つとして継続していくことを決定し、令和4年度の全体班会議においてこれを報告した。

これらをもって平成26年度から行ってきた小児難治性下痢症に関する調査研究、診断指針の策定と出版、および情報公開を行うという目的と、「難治性乳児下痢症およびその他の難治性下痢症」を小児慢性特定疾病の対象とするための道筋を開くという目的が達成された。

### D. 考察

小児の難治性下痢症の診断指針を策定して公開するとともに、症例相談窓口を開設したことは、診断困難な症例や病態把握から治療を進めるための情報を提供するとともに、希少疾病を登録して成因不明の難治性下痢症例の中から網羅的遺伝子解析や蛋白解析により新規な疾患原因が解明されることに資すると期待される。

「特発性難治性下痢症」の患者は成人期に移行して難病として医療政策上の補助を受けべき対象となり得る。したがって、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は重症、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することを可能にするものである。本研究班の活動により、小児期の慢性疾病として「難治性乳児下痢症およびその他の難治性下痢症」を小児慢性特定疾病に上げることが、将来「特発性難治性下痢症」が難病指定されるために必要な過程であり、これを継続していくことは必要である。

### E. 結論

平成26年度から行ってきた小児難治性下痢症に関する調査研究に始まり、診断指針の策定と出版、および情報公開を行うという目的が達成された。また、「難治性乳児下痢症およびその他の難治性下痢症」を小児慢性特定疾病の対象とするための道筋を学会活動として継続することが可能となったため、本分担研究班は一定の役割を果たしたと考えられるため、その活動は今年度をもって終了することとした。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 虫明聡太郎. 乳幼児の下痢症 - 難治性下痢症を含めて. 小児内科52巻 増刊号, 2020.
- 2) 虫明聡太郎. 特殊ミルクや経管栄養剤による栄養素の欠乏. 小児内科51巻9号, 2020.
- 3) Ando K, Fujiya M, Watanabe K, Hiraoka S, Shiga H, Tanaka S, Iijima H, Mizushima T, Kobayashi T, Nagahori M, Ikeuchi H, Kato S, Torisu T, Kobayashi K, Higashiyama M, Fukui T, Kagaya T, Esaki M, Yanai S, Abukawa D, Naganuma M, Motoya S, Saruta M, Bamba S, Sasaki M, Uchiyama K, Fukuda K, Suzuki H, Nakase H, Shimizu T, Iizuka M, Watanabe M, Suzuki Y, Hisamatsu T: A nationwide survey concerning the mortality and risk of progressing severity due to

- arterial and venous thromboembolism in inflammatory bowel disease in Japan. *J Gastroenterol* 2021; 56: 1062-1079
- 4) 虻川大樹：発症機序からの分類．位田忍、工藤孝広編：はじめて学ぶ子どもの下痢・便秘．診断と治療社，東京，pp.18-21，2021
  - 5) 虻川大樹：慢性下痢．小児科診療 84増刊：260-263，2021
  - 6) 虫明聡太郎：診断手順：アルゴリズムと診断法．位田忍、工藤孝広編：はじめて学ぶ子どもの下痢・便秘．診断と治療社，東京，pp.28-32，2021
  - 7) 虫明聡太郎：経腸栄養剤・栄養補助食品の種類と小児への利用．小児内科 53(11):1873-1876，2021.
  - 8) 虫明聡太郎、位田忍 編．「難治性下痢症診断の手引き-小児難治性下痢症の診断アルゴリズムとその解説-」診断と治療社，2021.
  - 9) 上原悠，近藤宏樹，一木美穂，井上智弘，虫明聡太郎：多剤薬剤過敏症を合併したクローン病初発例に対して ウステキヌマブを使用し寛解導入に成功した1例．近畿大医誌46; 39-44，2021.
  - 10) Morita M, Takeuchi I, Kato M, Migita O, Jimbo K, Shimizu H, Yoshimura S, Tomizawa D, Shimizu T, Hata K, Ishiguro A, Arai K: Intestinal outcome of bone marrow transplantation for monogenic inflammatory bowel disease. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):296-302.
  - 11) Miura M, Shimizu H, Saito D, Miyoshi J, Matsuura M, Kudo T, Hirayama D, Yoshida M, Arai K, Iwama I, Nakase H, Shimizu T, Hisamatsu T: Multicenter, cross-sectional, observational study on Epstein-Barr viral infection status and thiopurine use by age group in patients with inflammatory bowel disease in Japan (EBISU study). *J Gastroenterol. J Gastroenterol.* 2021 Dec;56(12):1080-1091.
  - 12) Shimizu H, Arai K, Asahara T, Takahashi T, Tsuji H, Matsumoto S, Takeuchi I, Kyodo R, Yamashiro Y: Stool preparation under anaerobic conditions contributes to retention of obligate anaerobes: potential improvement for fecal microbiota transplantation. *BMC Microbiol.* 2021 Oct 9;21(1):275.
  - 13) Ono S, Takeshita K, Kiridoshi Y, Kato M, Kamiya T, Hoshino A, Yanagimachi M, Arai K, Takeuchi I, Toita N, Imamura T, Sasahara Y, Sugita J, Hamamoto K, Takeuchi M, Saito S, Onuma M, Tsujimoto H, Yasui M, Taga T, Arakawa Y, Mitani Y, Yamamoto N, Imai K, Suda W, Hattori M, Ohara O, Morio T, Honda K, Kanegane H: Hematopoietic cell transplantation rescues inflammatory bowel disease and dysbiosis of gut microbiota in XIAP deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Oct;9(10):3767-3780.
  - 14) Ito N, Takeuchi I, Kyodo R, Hirano Y, Sato T, Usami M, Shimizu H, Shimizu T, Arai K: Features and Outcomes of Children with Ulcerative Colitis who Undergo a Diagnostic Change: A Single-Center Experience. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2021 Jul; 24(4):357-365.
  - 15) Taniguchi K, Inoue M, Arai K, Uchida K, Migita O, Akemoto Y, Hirayama J, Takeuchi I, Shimizu H, Hata K: Novel TNFAIP3 microdeletion in a girl with infantile-onset inflammatory bowel disease complicated by a severe perianal lesion. *Hum Genome Var.* 2021 Jan 14;8(1):1 .
  - 16) Shimizu H, Arai K, Takeuchi I, Minowa K, Hosoi K, Sato M, Oka I, Kaburaki Y, Shimizu T: Long-term durability of infliximab for pediatric ulcerative colitis: a retrospective data review in a tertiary children's hospital in Japan. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2021 Jan;24(1):7-18.
  - 17) Kumagai H, Kudo T, Uchida K, Kunisaki R, Sugita A, Ohtsuka Y, Arai K, Kubota M, Tajiri H, Suzuki Y, Shimizu T: Transitional care for inflammatory bowel disease: A survey of Japanese pediatric gastroenterologists. *Pediatr Int.* 2021 Jan;63(1):65-71.
  - 18) Kobayashi M, Takeuchi I, Kubota M, Ishiguro A, Arai K. Severe hip arthritis as an initial presenting symptom of pediatric ulcerative colitis. *Pediatrics International* 2022 Jan;64(1):e15067.
  - 19) Mizuochi T, Arai K, Kudo T, Nambu R, Tajiri H, Aomatsu T, Abe N, Kakiuchi T,

- Hashimoto K, Sogo T, Takahashi M, Etani Y, Takaki Y, Konishi KI, Ishihara J, Obara H, Kakuma T, Kurei S, Yamashita Y, Mitsuyama K. Diagnostic accuracy of serum proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies in children with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jun;36(6):1538-1544.
- 20) 山川 祐輝, 水落 建輝, 坂口 廣高, 石原潤, 山下 裕史朗. 小児炎症性腸疾患におけるメサラジン不耐症. *日本小児科学会雑誌* 2021;125(4):607-611.
- 21) 安田亮輔, 坂口廣高, 水落建輝. 各病態における輸液の考え方 消化器疾患 急性胃腸炎. *小児内科* 2021;53(4):618-621.
- 22) Arai N, Kudo T, Tokita K, Kyodo R, Sato M, Miyata E, Hosoi K, Ikuse T, Jimbo K, Ohtsuka Y, Shimizu T. Expression of Oncogenic Molecules in Pediatric Ulcerative Colitis. *Digestion*. 2021 Oct 29:1-9.
- 23) Miura M, Shimizu H, Saito D, Miyoshi J, Matsuura M, Kudo T, Hirayama D, Yoshida M, Arai K, Iwama I, Nakase H, Shimizu T, Hisamatsu T. Multicenter, cross-sectional, observational study on Epstein-Barr viral infection status and thiopurine use by age group in patients with inflammatory bowel disease in Japan (EBISU study). *J Gastroenterol*. 2021 Sep 30.
- 24) Morita A, Kudo T, Horiuchi A, Kajiyama M, Tanaka N, Takada H. Short-term intensive gastrointestinal endoscopy training program. *Pediatr Int*. 2021 Apr 4.
- 25) Kudo T, Horiuchi A, Kyodo R, Horiuchi I, Arai N, Kajiyama M, Tanaka N. Linked colour imaging versus white-light colonoscopy for the detection of flat colorectal lesions: A randomized controlled trial. *Colorectal Dis*. 2021 Jun;23(6):1414-1420.
- 26) Arai N, Kudo T, Tokita K, Kyodo R, Sato M, Miyata E, Hosoi K, Ikuse T, Jimbo K, Ohtsuka Y, Shimizu T. Effectiveness of Biological Agents in the Treatment of Pediatric Patients with Crohn's Disease and Anal Fistulae. *Digestion*. 2021; 102(5):783-788.
- 27) Kudo T, Abukawa D, Nakayama Y, Segawa O, Uchida K, Jimbo K, Shimizu T. Nationwide survey of pediatric gastrointestinal endoscopy in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jun;36(6): 1545-1549.
- 28) 伊藤夏希, 工藤孝広. 【子どもの栄養-未来を見据えて】病態による栄養管理の実際 炎症性腸疾患. *小児内科* 2021;53:1915-1918.
- 29) 工藤孝広. 【消化管内視鏡治療-基本から高難度まで】小児における内視鏡治療 小児における内視鏡治療. *消化器内視鏡* 2021;33増刊:426-430.
- 30) Kashiwagi K, Jimbo K, Suzuki M, Arai N, Kudo T, Shimizu T. Impact of Anti-TNF Treatment on the Humoral Response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Pediatric Inflammatory Bowel Disease Patients. *Vaccines (Basel)*. 2022;10: 1618.
- 31) Kumagai H, Shimizu T, Iwama I, Hagiwara SI, Kudo T, Takahashi M, Saito T, Kunisaki R, Uchino M, Hiraoka S, Naganuma M, Sugimoto K, Miyoshi J, Shibuya T, Hisamatsu T. A consensus statement on health-care transition for childhood-onset inflammatory bowel disease patients. *Pediatr Int*. 2022;64: e15241.
- 32) Kudo T, Jimbo K, Shimizu H, Iwama I, Ishige T, Mizuochi T, Arai K, Kumagai H, Uchida K, Abukawa D, Shimizu T. Qing-Dai for pediatric ulcerative colitis multicenter survey and systematic review. *Pediatr Int*. 2022; 64:e15113.
- 33) Miyata E, Jimbo K, Kyodo R, Suzuki M, Kudo T, Shimizu T. Differentiation of *Yersinia enterocolitica* enteritis from other bacterial enteritides by ultrasonography: A single-center case-control study. *Pediatr Neonatol*. 2022; 63:262-268.
- 34) Shimizu H, Ebana R, Kudo T, Sato T, Hara T, Hosoi K, Usami M, Yoshida M, Takeuchi I, Nakase H, Iwama I, Arai K, Shimizu T. Both fecal calprotectin and fecal immunochemical tests are useful in children with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2022;57:344-356.

- 35) Arai N, Kudo T, Tokita K, Kyodo R, Sato M, Miyata E, Hosoi K, Ikuse T, Jimbo K, Ohtsuka Y, Shimizu T. Expression of Oncogenic Molecules in Pediatric Ulcerative Colitis. *Digestion*. 2022; 103:150-158.
- 36) Ohmiya N, Oka S, Nakayama Y, Iwama I, Nakamura M, Shimizu H, Sumioka A, Abe N, Kudo T, Osawa S, Honma H, Okuhira T, Mtsufuji S, Imaeda H, Ota K, Matsuoka R, Hotta N, Inoue M, Nakaji K, Takamaru H, Ozeki K, Kobayashi T, Hosoe N, Tajiri H, Tanaka S. Safety and Efficacy of the Endoscopic Delivery of Capsule Endoscopes in Adult and Pediatric Patients: A Multicenter Japanese Study (Advance-J Study). *Dig Endosc*. 2022; 34:543-552.
- 37) Ishihara J, Arai K, Kudo T, Nambu R, Tajiri H, Aomatsu T, Abe N, Kakiuchi T, Hashimoto K, Sogo T, Takahashi M, Etani Y, Yasuda R, Sakaguchi H, Konishi KI, Obara H, Kakuma T, Yamashita Y, Mizuochi T. Serum Zinc and Selenium in Children with Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Study in Japan. *Dig Dis Sci*. 2022;67:2485-2491.
- 38) Morita M, Takedatsu H, Yoshioka S, Mitsuyama K, Tsuruta K, Kuwaki K, Kato K, Yasuda R, Mizuochi T, Yamashita Y, Kawaguchi T. Utility of Diagnostic Colonoscopy in Pediatric Intestinal Disease. *J Clin Med*. 2022 Sep 28;11 (19):5747.
- 39) 大津生利衣, 水落建輝, 安田亮輔, 加藤健, 白濱裕子, 坂口廣高, 山下裕史朗. 小児炎症性腸疾患におけるチオプリン製剤による薬剤性痔瘻の臨床像. *日本小児科学会雑誌* 2022;126:917-921.
- 40) Nakase H, Hayashi Y, Hirayama D, Matsumoto T, Matsuura M, Iijima H, Matsuoka K, Ohmiya N, Ishihara S, Hirai H, Abukawa D, Hisamatsu T, J-COSMOS group. Interim analysis of a multicenter registry study of COVID-19 patients with inflammatory bowel disease in Japan (J-COSMOS). *J Gastroenterol* 57(3):174-184, 2022
- 41) 虻川大樹. 小児潰瘍性大腸炎(ステロイド依存性, Bioナীব)の維持目的に免疫調節薬を使う or 使わない(最初からBio) ~ 最初からBioの立場から. *IBD Research* 16(4):259-263, 2022
- 42) Ishige T, Shimizu T, Watanabe K, Arai K, Kamei K, Kudo T, Kunisaki R, Tokuhara D, Naganuma M, Mizuochi T, Murashima A, Inoki Y, Iwata N, Iwama I, Koinuma S, Shimizu H, Jimbo K, Takaki Y, Takahashi S, Cho Y, Nambu R, Nishida D, Hagiwara SI, Hikita N, Fujikawa H, Hosoi K, Hosomi S, Mikami Y, Miyoshi J, Yagi R, Yokoyama Y, Hisamatsu T: Expert consensus on vaccination in patients with inflammatory bowel disease in Japan. *J Gastroenterol*. 2023 Feb;58(2): 135-157.
- 43) Fujikawa H, Shimizu H, Nambu R, Takeuchi I, Matsui T, Sakamoto K, Gocho Y, Miyamoto T, Yasumi T, Yoshioka T, Arai K: Monogenic inflammatory bowel disease with STXBP2 mutations is not resolved by hematopoietic stem cell transplantation but can be alleviated via immunosuppressive drug therapy. 2023 Jan;246:109203.
- 44) Lee WS, Arai K, Alex G, Treepongkaruna S, Kim KM, Choong CL, Mercado KS, Darma A, Srivastava A, Aw MM; APPSPGHAN PIBD Working Group. Medical Management of Pediatric Inflammatory Bowel Disease (PIBD) in the Asia Pacific Region: A Position Paper by the Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (APPSPGHAN) PIBD Working Group. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022 Dec 27. doi: 10.1111/jgh.16097.
- 45) Lee WS, Arai K, Alex G, Treepongkaruna S, Kim KM, Choong CL, Mercado KC, Darma A, Srivastava A, Aw MM; APPSPGHAN PIBD Working Group: Management and Monitoring of Pediatric Inflammatory Bowel Disease (PIBD) in the Asia Pacific Region: A Position Paper by the Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (APPSPGHAN) PIBD Working Group: Surgical Management, Disease Monitoring and Special Considerations. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022 Dec 12. doi: 10.1111/jgh.16084.
- 46) Tokita K, Shimizu H, Takeuchi I,

- Shimizu T, Arai K: Long-Term Efficacy and Safety of Golimumab for Ulcerative Colitis in a Pediatric Inflammatory Bowel Disease Center in Japan. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2022 Nov;25(6):461-472.
- 47) Muramoto Y, Nihira H, Shiokawa M, Izawa K, Hiejima E, Seno H; Japan Pediatric Inflammatory Bowel Disease Working group: Anti-integrin  $\alpha 6$  antibody as a diagnostic marker for pediatric patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2022 Oct;163(4):1094-1097.e14.
- 48) Usami M, Takeuchi I, Kyodo R, Hirano Y, Kashiwagi K, Fujikawa H, Shimizu H, Kawai T, Arai K: Clinical features of very early-onset inflammatory bowel disease in Japan: a retrospective single-center study. *Intest Res*. 2022 Oct;20(4):475-481.
- 49) Tsuchiya M, Hashimoto R, Arai K, Yoshida K: Psoriasiform dermatitis in a girl with ulcerative colitis receiving vedolizumab. *J Dermatol*. 2022 Jun;49(6):e191-e192.
- 50) Hosoi K, Minowa K, Suzuki M, Kudo T, Ohtsuka Y, Tomomasa T, Tajiri H, Ishige T, Yamada H, Arai K, Yoden A, Ushijima K, Aomatsu T, Nagata S, Uchida K, Takeuchi K, Shimizu T: Characteristics and Frequency of Pediatric Inflammatory Bowel Disease-Associated Pancreatitis: A Japanese Nationwide Survey. *JPGN Reports*: February 2022 - Volume 3 - Issue 1 - p e162 .
- 51) Kyodo R, Takeuchi I, Narumi S, Shimizu H, Hata K, Yoshioka T, Tanase-Nakao K, Shimizu T, Arai K: Novel biallelic mutations in the DUOX2 gene underlying very early-onset inflammatory bowel disease: A case report. *Clin Immunol*. 2022 May;238:109015.
- 52) Shimizu H, Ebana R, Kudo T, Sato T, Hara T, Hosoi K, Usami M, Yoshida M, Takeuchi I, Nakase H, Iwama I, Arai K, Shimizu T: Both fecal calprotectin and fecal immunochemical tests are useful in children with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2022 May;57(5):344-356.
- 53) Kishi M, Hirai F, Takatsu N, Hisabe T, Takada Y, Beppu T, Takeuchi K, Naganuma M, Ohtsuka K, Watanabe K, Matsumoto T, Esaki M, Koganei K, Sugita A, Hata K, Futami K, Ajioka Y, Tanabe H, Iwashita A, Shimizu H, Arai K, Suzuki Y, Hisamatsu T: A review on the current status and definitions of activity indices in inflammatory bowel disease: how to use indices for precise evaluation. *J Gastroenterol*. 2022 Apr;57(4):246-266.
- 54) Isshiki K, Kamiya T, Endo A, Okamoto K, Osumi T, Kawai T, Arai K, Tomizawa D, Ohtsuka K, Nagahori M, Imai K, Kato M, Kanegane H: Vedolizumab therapy for pediatric steroid-refractory gastrointestinal acute graft-versus-host disease. *Int J Hematol*. 2022 Apr;115(4):590-594.
- 55) 虫明聡太郎 . 下痢の原因となる先天性疾患 . 小児内科55巻 3号2023. (3月発行)

## 2. 学会発表

- 1) 工藤孝広、細井賢二、幾瀬圭、神保圭佑、清水俊明 . 当院における小児科医による小児消化器内視鏡 . 第3回小児消化器内視鏡医育成のための研究会 . 2020年5月24日 .
- 2) 工藤孝広、神保圭佑、清水泰岳、岩間達、石毛崇、水落建輝、新井勝大、熊谷秀規、内田恵一、虹川大樹、清水俊明 . 小児潰瘍性大腸炎に対する青黛を含有する漢方薬の使用実態調査 . 第47回日本小児栄養消化器肝臓学会 WEB開催 2020年10月23日 .
- 3) 工藤孝広、伊藤夏希、時田万英、新井喜康、丘逸宏、京戸玲子、佐藤真教、細井賢二、幾瀬圭、神保圭佑、大塚宜一、清水俊明 . 迅速便中カルプロテクチン検査の有用性の検討 . 第47回日本小児栄養消化器肝臓学会 WEB開催 2020年10月23日 .
- 4) 工藤孝広、神保圭佑、清水泰岳、岩間達、石毛崇、水落建輝、新井勝大、熊谷秀規、内田恵一、虹川大樹、清水俊明 . 小児期発症炎症性腸疾患に対する青黛の使用調査 . 第10回日本炎症性腸疾患学会学術集会 WEB開催 2020年12月5日 .
- 5) 水落建輝、新井勝大、工藤孝広、南部隆亮、田尻 仁、青松友槻、阿部直紀、垣内俊彦、橋本邦生、十河 剛、高木祐吾、小西健一郎、石原 潤、山下裕史朗 . 小児潰瘍性大腸炎の診断における血清PR3-ANCAの

有用性：前方視的多施設研究．第123回日本小児科学会学術集会．2020.8.21-23 (Web, 京都)

- 6) 虻川大樹，新井勝大，日本小児栄養消化器肝臓学会小児IBD治療指針2019改訂ワーキンググループ：小児の診療ガイドライン-Up To Date-小児炎症性腸疾患治療指針(2019年)．第123回日本小児科学会学術集会，兵庫，2020.8.22
- 7) 新井勝大，田中正則，清水泰岳，明本由衣，竹内一朗，義岡孝子：超早期発症型炎症性腸疾患の病理組織所見の検討．第20回日本小児IBD研究会，神奈川，2020.2.2
- 8) 水落建輝，虻川大樹，清水泰岳，新井勝大，清水俊明．ガイドラインシンポジウム小児潰瘍性大腸炎の治療指針：最新改訂版のポイント．第49回日本小児栄養消化器肝臓学会．2022.9.30-10.2 (Hybrid, 東京)
- 9) 虫明聡太郎，虻川大樹，新井勝大，幾瀬圭，工藤孝広，水落建輝．ガイドラインシンポジウム 難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説．第49回日本小児栄養消化器肝臓学会．2022.9.30-10.2 (Hybrid, 東京)
- 10) Mizuochi T，Yasuda R，Arai K，Kudo T，et.al. Oral presentation. SERUM LEUCINE-RICH ALPHA-2 GLYCOPROTEIN AND CALPROTECTIN IN PEDIATRIC PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: A MULTICENTRE STUDY IN JAPAN. 15th Congress of Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 2022.10.13-15 (Hybrid, Sabah, Malaysia)
- 11) 虫明聡太郎．難治性下痢症とその診断アルゴリズム．第179回日本小児科学会広島地方会 ランチョンセミナー 2022. 12. 4 (広島市)

#### 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）

分担研究報告書

## 仙尾部奇形腫

田尻 達郎 九州大学大学院医学研究院発達医学講座小児外科学分野 教授

臼井 規朗 大阪母子医療センター小児外科 部長

文野 誠久 京都府立医科大学大学院医学研究科小児外科学 学内講師

### 【研究要旨】

本研究は、乳児仙尾部奇形腫の長期予後に関する全国アンケート調査を実施するものである。本研究の先行研究で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行われ、長期合併症（後遺症）として、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欧米からの報告で決して少なくないことが判明した。しかし、本邦での明確な長期予後については本疾患の希少性から各施設での経験症例はそれほど多くはないため、これまでまとまった報告はほとんどない。そのため、本調査においては全国の本症の長期的な予後の現状を把握する事を目的とし、今後の治療成績の向上およびフォローアップのあり方を検討し、ひいては政策医療に反映できるかを模索する。

### A. 研究目的

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・腹腔内へ進展し、充実性から嚢胞性のものまで様々な形態をとりうる。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り予後良好ととらえられがちだが、ときに巨大腫瘍となり胎児心不全やDICなどの重篤な症状を呈する症例もあり、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、遠隔期合併症が臨床クローズアップされるようになって来ている（Masahata K, et al: Pediatr Surg Int, 2020）。

本研究は、令和4年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「難治性小児消化器疾患の医療水準向上および移行期・成人期のQOL向上に関する研究」（代表 福岡短期大学 田口智章）のなかの、仙尾部奇形腫グ

ループ（研究代表者 田尻達郎）としての学術活動であり、乳児仙尾部奇形腫の長期予後に関する全国アンケート調査を実施するものである。本研究の先行研究である「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）のなかで、全国で初めての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行われた（Fumino S, et al: Pediatr Int, 2019）。そのなかで、クリニカルクエスションとして、長期合併症（後遺症）が挙げられ、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欧米からの報告で決して少なくないことが判明した。しかし、本邦での明確な長期予後については本疾患の希少性から各施設での経験症例はそれほど多くはないため、これまでまとまった報告はほとんどない。そのため、本調査においては全国の本症の長期的な予後の現状を把握する事を目的とし、今後の治療成績の向上およびフォローアップのあり方を検討し、ひいては政策医療に反映できるかを模索する。

さらに、ヨーロッパ小児外科学会（EUPSA）による仙尾部奇形腫再発の国際調査（EUPSA



retrospective sacrococcygeal teratoma study) が2020年より進行中であり、調査協力の依頼があったため、本試験ではEUPSA studyの調査項目も織り込み、アンケート回収後に匿名化されたデータをEDC (Castor) を通して提供する。

## B. 研究方法

本研究では、国内日本小児外科学会認定施設・教育関連施設(A・B)の本症症例に対するアンケート調査(後向き研究)を行う。2000年1月1日～2019年12月31日の期間に治療を受け、生後180日以上生存を確認できた乳児仙尾部奇形腫症例で、国内日本小児外科学会認定施設・教育関連施設にて外来フォロー中の患者を対象とし、各施設における診療録などの既存資料から、下記の調査項目を含む質問用紙に、個人情報情報を匿名化したうえで記入していただき、データを収集する。

依頼状および一次調査票(ハガキ)を日本小児外科学会認定施設・教育関連施設に郵送し、かつ京都府立医科大学小児外科ホームページ上で公開する。データ管理・集計は京都府立医科大学小児外科にて行う。一次調査票を通じて具体的な症例数を把握し、二次調査の参加意思を確認する。参加可能施設に、二次調査用紙を郵送し回答していただく。

調査項目:

- ・症例の概要(出生日、性別、在胎週数、出生体重、出生前診断、腫瘍最大径、診断日or日齢、病型(Altman分類)、合併奇形、クラリーノ症候群の有無、特記事項)
- ・手術項目(手術日or日齢、術前画像検査、手術施行施設、治療種類、手術アプローチ、手術の種類、病理診断、仙尾部奇形腫に対する再手術の有無、特記事項)
- ・予後(最終転帰確認日(死亡日)、転機/退院状況、就労・就学状況、最終転機確認時後遺症(排便障害、排尿障害、下肢運動障害、中枢神経障害、創醜形、性機能障害、再発、再発診断日or日齢、再発診断方法、再発時病理診断、再発時治療種類、特記事項)

(倫理面への配慮)

本研究は既存の診療情報からの情報を匿名化したうえで収集する後方視的研究であり、介入や侵襲も伴わない。そのため、研究代表者施設で医学研究倫理審査を受け、オプトアウトを掲示・掲載することで各施設の倫理審査は不要と

する。

## C. 研究結果

- (ア) アンケート調査用紙の作成: 対象症例数を調査する一次調査票、および上記評価項目およびEUPSA調査項目を盛り込んだ二次調査票の作成を行った。二次調査の内容は、32項目の調査でチェックボックスを多用しており、なるべく入力負担を軽減できるよう配慮した。
- (イ) EUPSAへの調査協力は、Castor ECDシステムを使用するため、EUPSAとData transfer agreementを取り交わした。
- (ウ) 2020年10月に日本小児外科学会に全国規模の学術アンケート調査申請を行い、承認を得た。
- (エ) 2020年11月に研究代表者施設である京都府立医科大学の医学研究倫理審査委員会に倫理審査を申請し、承認を得た。
- (オ) 2021年1月に一次調査票を国内日本小児外科学会認定施設・教育関連施設(A・B)計192施設に送付した。
- (カ) 2021年2月～9月に二次調査票を回収し、最終的に73施設より381例の登録をいただいた。EUPSAへのECD入力を完了した。
- (キ) 2022年度は、データクリーニングおよび解析を施行した。結果として、二次調査回答施設73施設、回答症例数388例であり、重複・不適合例を除外した355症例を解析対象とした。355例中の内訳については、直腸障害は62例(17.5%)、排尿障害は46例(13.0%)、下肢運動障害は15例(4.2%)、再発は42例(11.8%)であった。現在、リスク因子を明らかにするため多変量解析を行っている。2023年6月の第60回日本小児外科学会学術集会、9月の第56回太平洋小児外科学会(PAPS)での発表と、英文論文発表を予定している。
- (ク) EUPSA studyについては、65ヶ国150施設から3593例が登録され、2022年6月にテルアビブで開催されたEUPSAにて、概要が発表された。現在論文作成が進行中である。
- (ケ) 仙尾部奇形腫のガイドラインや予後の広

報のため、口演や総説の執筆を行った。

1. 田尻達郎, 文野誠久: 仙尾部奇形腫 胎児疾患と胎児治療-病態生理, 診断・治療のすべて. メディカ出版, 大阪: pp267-271, 2020.
2. 文野誠久, 田尻達郎: 【そこが知りたいシリーズ: 手術で必要な局所解剖 (腹壁・後腹膜・泌尿器・腫瘍編)】 仙尾部奇形腫. 小児外科, 52: 1123-1125, 2020.
3. 文野誠久, 田尻達郎: 【小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法】 仙尾部奇形腫. 小児外科, 53: 286-289, 2021.
4. 田尻達郎: 仙尾部奇形腫の治療戦略【教育講演】. 第57回日本周産期・新生児医学会学術集会, 2021年7月11日; 宮崎.
5. 文野誠久: 胚細胞腫瘍【教育講演】. 小児外科第36回卒後教育セミナー, 2021年5月1日; Web. (資料3)
6. 田尻達郎: 仙尾部奇形腫の治療戦略. 日本周産期・新生児医学会雑誌, 57: 590-592, 2022.

#### 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。仙尾部奇形腫に関する診断治療ガイドラインは公開されたものの、我が国における本症の長期予後の実態はこれまで調査されておらず詳細は不明である。本研究により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

乳児仙尾部奇形腫の長期予後に関する全国アンケート調査を完了し、公表に向けての準備中である。

#### F. 研究発表

1. 論文発表
- 1) Uemura M, Higashi M, Pattarapanawan M, Takami S, Ichikawa N, Higashiyama H, Furukawa T, Fujishiro J, Fukumura Y, Yao T, Tajiri T, Kanai-Azuma M, Kanai Y: Gallbladder wall abnormality in

biliary atresia of mouse Sox17 +/- neonates and human infants. *Dis Model Mech*, 13: dmm042119, 2020. doi: 10.1242/dmm.042119.

- 2) Tando S, Sakai K, Takayama S, Fukunaga K, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Furukawa T, Tajiri T, Ogi H, Itoh K: Maldevelopment of intrapulmonary bronchial cartilage in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol*, 55: 1771-1780, 2020. doi: 10.1002/ppul.24799.
- 3) Tanaka T, Amano H, Tanaka Y, Takahashi Y, Tajiri T, Tainaka T, Shirota C, Sumida W, Yokota K, Makita S, Tani Y, Hinoki A, Uchida H: Safe diagnostic management of malignant mediastinal tumors in the presence of respiratory distress: a 10-year experience. *BMC Pediatrics*, 20: 292, 2020. doi: 10.1186/s12887-020-02183-w.
- 4) Hiyama E, Hishiki T, Watanabe K, Ida K, Ueda Y, Kurihara S, Yano M, Hoshino K, Yokoi A, Takama Y, Nogami Y, Taguchi T, Mori M, Kihira K, Miyazaki O, Fuji H, Honda S, Iehara T, Kazama T, Fujimura J, Tanaka Y, Inoue T, Tajiri T, Kondo S, Oue T, Yoshimura K: Outcome and Late Complications of Hepatoblastomas Treated Using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor 2 Protocol. *J Clin Oncol*, 38: 2488-2498, 2020. doi: 10.1200/JCO.19.01067.
- 5) Iehara T, Yoneda A, Kikuta A, Muraji T, Tokiwa K, Takahashi H, Teramukai S, Takimoto T, Yagyu S, Hosoi H, Tajiri T; Japan Children's Cancer Group Neuroblastoma Committee: A phase II JN-I-10 efficacy study of IDRF-based surgical decisions and stepwise treatment intensification for patients with intermediate-risk neuroblastoma: a study protocol. *BMC Pediatr*, 20: 212, 2020. doi: 10.1186/s12887-020-02061-5.
- 6) 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: Immunologic Effects of Sirolimus in Patients With Vascular Anomalies. *J Pediatr Hematol Oncol*, 42: e355-e360, 2020. doi: 10.

- 1097/MPH.0000000000001650.
- 7) Kuwahara Y, Iehara T, Ichise E, Katsumi Y, Ouchi K, Tsuchiya K, Miyachi M, Konishi E, Sasajima H, Nakamura S, Fumino S, Tajiri T, Johann PD, Fröhwald MC, Yoshida T, Okuda T, Hosoi H: Novel Two MRT Cell Lines Established from Multiple Sites of a Synchronous MRT Patient. *Anticancer Res*, 40: 6159-6170, 2020. doi: 10.21873/anticancer.14636.
  - 8) Hishiki T, Matsumoto K, Ohira M, Kamijo 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): Correction to: 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*, 25: 1744-1745, 2020. doi: 10.1007/s10147-020-01752-4.
  - 9) Yamoto M, Ohfuji S, Urushihara N, Terui K, Nagata K, Taguchi T, Hayakawa M, Amari S, Masumoto K, Okazaki T, Inamura N, Toyoshima K, Uchida K, Furukawa T, Okawada M, Yokoi A, Kanamori Y, Usui N, Tazuke Y, Saka R, Okuyama H; Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group: Optimal timing of surgery in infants with prenatally diagnosed isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia: a multicenter, cohort study in Japan. *Surg Today*, 2020, in press. doi: 10.1007/s00595-020-02156-7.
  - 10) Masahata K, Usui N, Nagata K, Terui K, Hayakawa M, Amari S, Masumoto K, Okazaki T, Inamura N, Urushihara N, Toyoshima K, Uchida K, Furukawa T, Okawada M, Yokoi A, Okuyama H, Taguchi T: Risk factors for pneumothorax associated with isolated congenital diaphragmatic hernia: results of a Japanese multicenter study. *Pediatr Surg Int*, 36: 669-677, 2020. doi: 10.1007/s00383-020-04659-3.
  - 11) Fuyuki M, Usui N, Taguchi T, Hayakawa M, Masumoto K, Kanamori Y, Amari S, Yamoto M, Urushihara N, Inamura N, Yokoi A, Okawada M, Okazaki T, Toyoshima K, Furukawa T, Terui K, Ohfuji S, Tazuke Y, Uchida K, Okuyama H; Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group: Prognosis of conventional vs. high-frequency ventilation for congenital diaphragmatic hernia: a retrospective cohort study. *J Perinatol*, 2020, in press. doi: 10.1038/s41372-020-00833-6.
  - 12) 田尻達郎, 文野誠久: 仙尾部奇形腫 胎児疾患と胎児治療-病態生理, 診断・治療のすべて. メディカ出版, 大阪: pp267-271, 2020.
  - 13) 米田光宏, 菱木知郎, 田尻達郎: 【小児がんプロフェッショナル養成講座-基礎編】固形腫瘍の外科治療. *小児外科*, 52: 429-433, 2020.
  - 14) 川久保尚徳, 菱木知郎, 田尻達郎, 田口智章: 【小児がんプロフェッショナル養成講座-基礎編】ゲノム医療の基礎. *小児外科*, 52: 460-463, 2020.
  - 15) 文野誠久, 田尻達郎: 【最新のリスク・重症度分類に応じた治療】神経芽腫. *小児外科*, 52: 627-630, 2020.
  - 16) 田尻達郎, 文野誠久: 【小児外科臨床研究の基本と展望】小児悪性固形腫瘍の臨床研究の現状と今後. *小児外科*, 52: 763-767, 2020.
  - 17) 文野誠久, 田尻達郎: 【そこが知りたいシリーズ: 手術で必要な局所解剖(腹壁・後腹膜・泌尿器・腫瘍編)】仙尾部奇形腫. *小児外科*, 52: 1123-1125, 2020.
  - 18) 文野誠久, 田尻達郎: 【小児がん手術の問題点-わたしはここを重視している】腹部神経芽腫: 腎血管の保護とリンパ節郭清. *小児外科*, 52: 1245-1248, 2020.
  - 19) 青井重善, 古川泰三, 文野誠久, 坂井宏平, 出口英一, 岡佳伸, 内藤泰行, 田尻達郎: 当科で経験した総排泄腔外反症-教室42年間の治療の変遷-. *京府医大誌*, 129: 183-190, 2020.
  - 20) 瀧本篤朗, 井口雅史, 坂井宏平, 東真弓, 文野誠久, 青井重善, 古川泰三, 田尻達郎: 臍動脈索からの炎症波及が疑われた二次性虫垂炎の1例. *日小外会誌*, 56: 210-213, 2020. doi: 10.11164/jjsps.56.2\_1
  - 21) 三村和哉, 青井重善, 竹内雄毅, 坂井宏

- 平, 東 真弓, 文野誠久, 古川泰三, 田尻達郎: 診断に苦慮した腸間膜内ヘルニアの1例. 日小外会誌, 56: 1088-1092, 2020. doi.org/10.11164/jjsps.56.7\_1088
- 22) 鈴木健斗, 文野誠久, 古川泰三, 竹内雄毅, 竹本正和, 坂井宏平, 東 真弓, 青井重善, 田尻達郎: Tension gastrothoraxをきたした遅発性横隔膜ヘルニア3例の検討. 日小外会誌, 56: 1123-1127, 2020. doi.org/10.11164/jjsps.56.7\_1123
- 23) Tanaka T, Togashi Y, Takeuchi Y, Higashi M, Fumino S, Tajiri T: Immunohistochemical staining of phosphorylated ERK in post chemotherapeutic samples is a potential predictor of the prognosis of neuroblastoma. *Pediatr Surg Int*, 37: 287-291, 2021. doi: 10.1007/s00383-020-04806-w.
- 24) Togashi T, Tanaka T, Takemoto M, Takeuchi Y, Higashi M, Fumino S, Tajiri T: Anti-relapse effect of trametinib on a local minimal residual disease neuroblastoma mouse model. *J Pediatr Surg*, 56: 1233-1239, 2021. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.03.031.
- 25) Takemoto M, Tanaka T, Tsuji R, Togashi Y, Higashi M, Fumino S, Tajiri T: The synergistic antitumor effect of combination therapy with a MEK inhibitor and YAP inhibitor on pERK-positive neuroblastoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 570: 41-46, 2021. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.07.028.
- 26) Fuyuki M, Usui N, Taguchi T, Hayakawa M, Masumoto K, Kanamori Y, Amari S, Yamoto M, Urushihara N, Inamura N, Yokoi A, Okawada M, Okazaki T, Toyoshima K, Furukawa T, Terui K, Ohfuji S, Tazuke Y, Uchida K, Okuyama H; Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group: Prognosis of conventional vs. high-frequency ventilation for congenital diaphragmatic hernia: a retrospective cohort study. *J Perinatol*, 41: 814-823, 2021. doi: 10.1038/s41372-020-00833-6.
- 27) Okawada M, Ohfuji S, Yamoto M, Urushihara N, Terui K, Nagata K, Taguchi T, Hayakawa M, Amari S, Masumoto K, Okazaki T, Inamura N, Toyoshima K, Inoue M, Furukawa T, Yokoi A, Kanamori Y, Usui N, Tazuke Y, Saka R, Okuyama H; Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group: Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in neonates: findings of a multicenter study in Japan. *Surg Today*, 2021, in press. doi: 10.1007/s00595-021-02278-6.
- 28) Kawanishi Y, Endo M, Fujii M, Masuda T, Usui N, Nagata K, Terui K, Hayakawa M, Amari S, Masumoto K, Okazaki T, Inamura N, Urushihara N, Toyoshima K, Uchida K, Furukawa T, Okawada M, Yokoi A, Taguchi T, Okuyama H: Optimal timing of delivery for pregnancies with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: a propensity-score analysis using the inverse probability of treatment weighting. *J Perinatol*, 41: 1893-1900, 2021. doi: 10.1038/s41372-021-01118-2.
- 29) Yamoto M, Ohfuji S, Urushihara N, Terui K, Nagata K, Taguchi T, Hayakawa M, Amari S, Masumoto K, Okazaki T, Inamura N, Toyoshima K, Uchida K, Furukawa T, Okawada M, Yokoi A, Kanamori Y, Usui N, Tazuke Y, Saka R, Okuyama H; Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group: Optimal timing of surgery in infants with prenatally diagnosed isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia: a multicenter, cohort study in Japan. *Surg Today*, 51: 880-890, 2021. doi: 10.1007/s00595-020-02156-7.
- 30) Terui K, Furukawa T, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Amari S, Yokoi A, Masumoto K, Yamoto M, Okazaki T, Inamura N, Toyoshima K, Uchida K, Okawada M, Sato Y, Usui N: Best pre-ductal PaO<sub>2</sub> prior to extracorporeal membrane oxygenation as predictor of mortality in patients with congenital diaphragmatic hernia: a retrospective analysis of a Japanese database. *Pediatr Surg Int*, 2021, in press. doi: 10.1007/s00383-021-04995-y.
- 31) Kawano T, Souzaki R, Sumida W, Ishimaru T, Fujishiro J, Hishiki T, Kinoshita Y, Kawashima H, Uchida H, Tajiri T, Yoneda

- A, Oue T, Kuroda T, Koshinaga T, Hiyama E, Nio M, Inomata Y, Taguchi T, Ieiri S: Laparoscopic approach for abdominal neuroblastoma in Japan: results from nationwide multicenter survey. *Surg Endosc*, 2021, in press. doi: 10.1007/s00464-021-08599-4.
- 32) Kambe K, Fumino S, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Tajiri T: Predictive factors for fundoplication following esophageal atresia repair. *Pediatr Int*, 2021, in press. doi: 10.1111/ped.15026.
- 33) Kawano T, Souzaki R, Sumida W, Shimojima N, Hishiki T, Kinoshita Y, Uchida H, Tajiri T, Yoneda A, Oue T, Kuroda T, Hirobe S, Koshinaga T, Hiyama E, Nio M, Inomata Y, Taguchi T, Ieiri S: Current thoracoscopic approach for mediastinal neuroblastoma in Japan—results from nationwide multicenter survey. *Pediatr Surg Int*, 37: 1651-1658, 2021. doi: 10.1007/s00383-021-04998-9.
- 34) Sonoda S, Yoshimaru K, Yamaza H, Yuniartha R, Matsuura T, Yamauchi-Tomoda E, Murata S, Nishida K, Oda Y, Ohga S, Tajiri T, Taguchi T, and Yamaza T: Biliary atresia-specific deciduous pulp stem cells feature biliary deficiency. *Stem Cell Res Ther*, 12: 582, 2021. doi: 10.1186/s13287-021-02652-8.
- 35) Masahata K, Ichikawa C, Higuchi K, Makino K, Abe T, Kim K, Yamamichi T, Tayama A, Soh H, Usui N: A Rare Case of Immature Sacrococcygeal Teratoma With Lymph Node Metastasis in a Neonate. *J Pediatr Hematol Oncol*, 43: e1186-e1190, 2021. doi: 10.1097/MPH.0000000000002042.
- 36) 文野誠久: 疾患別ガイド 神経芽腫 (NB). *JCCG長期フォローアップガイドライン作成ワーキンググループ編 小児がん治療後の長期フォローアップガイド*. 東京: クリニコ出版, pp175-185, 2021.
- 37) 文野誠久, 永藪和也, 田尻達郎: 【これでわかる 婦人科稀少腫瘍】卵巣腫瘍 卵黄嚢腫瘍. *産科と婦人科*, 88: 212-216, 2021.
- 38) 青井重善, 田尻達郎: 【小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法】小児慢性特定疾病と指定難病. *小児外科*, 53: 257-260, 2021.
- 39) 文野誠久, 田尻達郎: 【小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法】仙尾部奇形腫. *小児外科*, 53: 286-289, 2021.
- 40) 文野誠久: 【周産期の周辺を強化する—プレコンセプションケアと産後ケアの充実に向けて】他科と連携したプレコンセプションケアと産後ケア 内科医/小児科医との連携 移行期医療への対応 小児外科疾患. *周産期医学*, 51: 611-614, 2021.
- 41) 文野誠久, 高山勝平, 田尻達郎: 【シミュレーションとナビゲーション】小児がん (リンパ管奇形を含む). *小児外科*, 53: 554-558, 2021.
- 42) 文野誠久, 田尻達郎: 【局所進行癌に対する集学的治療】局所進行性小児固形がんに対する集学的治療. *京府医大誌*, 130: 375-382, 2021.
- 43) 高山勝平, 文野誠久, 田尻達郎: 【消化管重複症のすべて】胆嚢, 胆管. *小児外科*, 53: 961-964, 2021.
- 44) Takimoto A, Fumino S, Takayama A, Kim K, Aoi S, Furukawa T, Hongo F, Yano M, Ishida H, Iehara T, Tajiri T: Laparoscopic resection of pediatric interaortocaval large paraganglioma. *J Pediatr Surg Case Rep*, 78: 102195, 2022. doi: org/10.1016/j.epsc.2022.102195.
- 45) Hara J, Nitani C, Shichino H, Kuroda T, Hishiki T, Soejima T, Mori T, Matsumoto K, Sasahara Y, Iehara T, Miyamura T, Kosaka Y, Takimoto T, Nakagawara A, Tajiri T, JNBSG: Outcome of children with relapsed high-risk neuroblastoma in Japan and analysis of the role of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Jpn J Clin Oncol*, 52: 486-492, 2022. doi: 10.1093/jjco/hyac007.
- 46) Kambe K, Fumino S, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Tajiri T: Predictive factors for fundoplication following esophageal atresia repair. *Pediatr Int*, 64: e15026, 2022. doi: 10.1111/ped.15026.
- 47) Kawano T, Souzaki R, Sumida W, Ishimaru T, Fujishiro J, Hishiki T, Kinoshita Y, Kawashima H, Uchida H, Tajiri T, Yoneda A, Oue T, Kuroda T, Koshinaga T, Hiyama E, Nio M, Inomata Y, Taguchi T, Ieiri S: Laparoscopic approach for abdominal

- neuroblastoma in Japan: results from nationwide multicenter survey. *Surg Endosc*, 36: 3028-3038, 2022. doi: 10.1007/s00464-021-08599-4.
- 48) Yamoto M, Nagata K, Terui K, Hayakawa M, Okuyama H, Amari S, Yokoi A, Masumoto K, Okazaki T, Inamura N, Toyoshima K, Koike Y, Yazaki Y, Furukawa T, Usui N: Long-Term Outcomes of Congenital Diaphragmatic Hernia: Report of a Multicenter Study in Japan. *Children (Basel)*, 9: 856, 2022. doi: 10.3390/children9060856.
- 49) Sengoku Y, Higashi M, Nagayabu K, Takayama S, Fumino S, Aoi S, Furukawa T, Tajiri T: IL13 and periostin in active fibrogenic areas of the extrahepatic bile ducts in biliary atresia patients. *Pediatr Surg Int*, 38: 1847-1853, 2022. doi: 10.1007/s00383-022-05238-4.
- 50) Kambe K, Iguchi M, Higashi M, Yagyu S, Fumino S, Kishida T, Mazda O, Tajiri T: Development of minimally invasive cancer immunotherapy using anti-disialoganglioside GD2 antibody-producing mesenchymal stem cells for neuroblastoma mouse model. *Pediatr Surg Int*, 39: 43, 2022. doi: 10.1007/s00383-022-05310-z.
- 51) Takimoto A, Fumino S, Iguchi M, Takemoto M, Takayama S, Kim K, Higashi M, Aoi S: Current treatment strategies for postoperative intrahepatic bile duct stones in congenital biliary dilatation: a single center retrospective study *BMC Pediatrics*, 22: 695, 2022. Doi: 10.1186/s12887-022-03759-4.
- 52) Masahata K, Yamoto M, Umeda S, Nagata K, Terui K, Fujii M, Shiraishi M, Hayakawa M, Amari S, Masumoto K, Okazaki T, Inamura N, Toyoshima K, Koike Y, Furukawa T, Yazaki Y, Yokoi A, Endo M, Tazuke Y, Okuyama H, Usui N: Prenatal predictors of mortality in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int*, 38: 1745-1757, 2022. doi: 10.1007/s00383-022-05232-w.
- 53) Terui K, Nagata K, Yamoto M, Hayakawa M, Okuyama H, Amari S, Yokoi A, Furukawa T, Masumoto K, Okazaki T, Inamura N, Toyoshima K, Koike Y, Okawada M, Sato Y, Usui N: A predictive scoring system for small diaphragmatic defects in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*, 39: 4, 2022. doi: 10.1007/s00383-022-05287-9.
- 54) Kono J, Nagata K, Terui K, Amari S, Toyoshima K, Inamura N, Koike Y, Yamoto M, Okazaki T, Yazaki Y, Okuyama H, Hayakawa M, Furukawa T, Masumoto K, Yokoi A, Usui N, Tajiri T: The efficacy of the postnatal nasogastric tube position as a prognostic marker of left-sided isolated congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*, 38: 1873-1880, 2022. doi: 10.1007/s00383-022-05226-8.
- 55) Kawakubo N, Takemoto J, Koga Y, Hino Y, Tamaki A, Kohashi K, Ono H, Oda Y, Ohga S, Tajiri T: The utility of core-needle tumor biopsy for pediatric patients. *Pediatr Int*. 64: e15228, 2022. doi: 10.1111/ped.15228.
- 56) Omori A, Kawakubo N, Takemoto J, Souzaki R, Obata S, Nagata K, Matsuura T, Tajiri T, Taguchi T: Effects of changes in skeletal muscle mass on the prognosis of pediatric malignant solid tumors. *Pediatr Surg Int*, 38: 1829-1838, 2022. doi: 10.1007/s00383-022-05225-9.
- 57) Nakamura M, Yoshimaru K, Matsuura T, Hamada H, Motomura Y, Hayashida M, Ohga S, Tajiri T, Hara T, Taguchi T: Characteristics of intussusception in the period of arbitrary Rotavirus vaccination. *Pediatr Int*, 64: e15332, 2022. doi: 10.1111/ped.15332.
- 58) Sawano T, Kondo T, Ebihara G, Nagata K, Inoue H, Fujiyoshi J, Ochiai M, Kido S, Fujita Y, Sakai Y, Kato K, Tajiri T, Ohga S: Lung to thorax transverse area ratio as a predictor of neurodevelopmental outcomes in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Early Hum Dev*, 170: 105598, 2022. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2022.105598.

- 59) Kondo T, Nagata K, Jimbo T, Kono J, Kawakubo N, Obata S, Yoshimaru K, Miyoshi K, Esumi G, Matsuura T, Masumoto K, Tajiri T, Taguchi T: A salvage technique using a fibrous sheath to avoid the loss of the central veins in cases of pediatric intestinal failure. *Pediatr Surg Int*, 38: 1855-1860, 2022. doi: 10.1007/s00383-022-05233-9.
- 60) Kawakubo N, Obata S, Yoshimaru K, Miyoshi K, Izaki T, Tajiri T: Successful management of pyriform sinus cyst and fistula using endoscopic electrocauterization. *DEN Open*, 3: e128, 2022. doi: 10.1002/deo2.128.
- 61) Yoshimaru K, Tamaki A, Matsuura T, Kohashi K, Kajihara K, Irie K, Hino Y, Uchida Y, Toriigahara Y, Kawano Y, Shirai T, Oda Y, Tajiri T, Taguchi T: Palisading-like arrangement of immature ganglion cell in myenteric ganglia is a unique pathological feature of immaturity of ganglia. *J Pediatr Surg*, 57: 1269-1273, 2022. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2022.02.035.
- 62) Kono J, Nagata K, Terui K, Amari S, Toyoshima K, Inamura N, Koike Y, Yamoto M, Okazaki T, Yazaki Y, Okuyama H, Hayakawa M, Furukawa T, Masumoto K, Yokoi A, Usui N, Tajiri T: The efficacy of the postnatal nasogastric tube position as a prognostic marker of left-sided isolated congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*, 38: 1873-1880, 2022. doi: 10.1007/s00383-022-05226-8.
- 63) Yamamichi T, Sakai T, Yoshida M, Takayama K, Uga N, Umeda S, Maekawa S, Usui N: Persistent cloaca with fetal ascites: clinical features and perinatal management. *Pediatr Surg Int*, 38: 1577-1583, 2022. doi: 10.1007/s00383-022-05204-0.
- 64) Umeda S, Takayama K, Takase K, Kim K, Yamamichi T, Tayama A, Usui N: Clinical factors related to undescended testis in infants with gastroschisis. *Pediatr Int*, 64: e15054, 2022. doi: 10.1111/ped.15054.
- 65) Yamamichi T, Yoshida M, Sakai T, Takayama K, Uga N, Umeda S, Maekawa S, Usui N: Factors associated with neonatal surgical site infection after abdominal surgery. *Pediatr Surg Int*, 38: 317-323, 2022. doi: 10.1007/s00383-021-05051-5.
- 66) Mori H, Masahata K, Umeda S, Morine Y, Ishibashi H, Usui N, Shimada M: Risk of carcinogenesis in the biliary epithelium of children with congenital biliary dilatation through epigenetic and genetic regulation. *Surg Today*, 52: 215-223, 2022. doi: 10.1007/s00595-021-02325-2.
- 67) Maeyama T, Ichikawa C, Okada Y, Sawada A, Inoue M, Takeuchi M, Soh H, Usui N, Etani Y, Kawai M: Beta-human chorionic gonadotropin-producing neuroblastoma: an unrecognized cause of gonadotropin-independent precocious puberty. *Endocr J*, 69: 313-318, 2022. doi: 10.1507/endocrj.EJ21-0366.
- 68) Nara K, Hiwatashi S, Yamamichi T, Soh H, Usui N: A case of eighteen intestinal and colonic atresias in a patient treated with staged surgery. *Pediatr Int*, 64: e14900, 2022. doi: 10.1111/ped.14900.
- 69) Kimoto Y, Takahashi K, Usui N, Takeuchi M, Wada K. Laryngeal atresia, esophageal atresia, and total anomalous pulmonary venous return in a monozygotic twin. *Pediatr Int*, 64: e14986, 2022. doi: 10.1111/ped.14986.
- 70) Takase K, Ueno T, Yamamichi T, Iwasaki S, Toyama C, Okada Y, Nomura M, Watanabe M, Sawada A, Miyamura T, Bessho K, Inoue M, Usui N, Okuyama H: Successful surgical resection and chemotherapy for unresectable hepatoblastoma with pulmonary metastases and for lung recurrence after liver transplantation: A case report. *Transplant Proc*, 54: 556-559, 2022. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.12.037.
- 71) 文野誠久, 他: 日本小児外科学会編 腸回転異常症診療ガイドライン. 東京: 東京医学社, 2022.
- 72) 文野誠久, 青井重善, 古川泰三, 打谷円香, 田尻達郎: 頸部リンパ管腫に対する最

新の集学的治療．小児科，63：415-420，2022．

- 73) 坂井宏平，金 聖和，東 真弓，文野誠久，青井重善，古川泰三，田尻達郎：【医療的ケア児支援と在宅医療】大学病院小児外科における医療的ケア児に対する取り組み．小児外科，54：485-488，2022．
- 74) 青井重善，文野誠久，金 聖和，高山勝平，東 真弓：【高位・中間位鎖肛手術式の成績と問題点アップデート】根治術における筋群切開の検討．小児外科，54：687-690，2022．
- 75) 田尻達郎：仙尾部奇形腫の治療戦略．日本周産期・新生児医学会雑誌，57：590-592，2022．
- 76) 松浦俊治，田尻達郎：【見て，聞いて，触って，五感で診る新生児の異常とその対応】腹部の異常．周産期医学，52：1389-1393，2002．
- 77) 福田篤久，小幡 聡，永田公二，田尻達郎：【高位・中間位鎖肛手術式の成績と問題点アップデート】中間位鎖肛に対するPSARPの術後排便機能に基づいた外肛門括約筋切開の是非．小児外科，54：674-678，2022．
- 78) 川久保尚徳，田尻達郎：難治性固形腫瘍の新規治療法開発 神経芽腫に対する全く新しいNK細胞養子免疫治療の開発．日小血液がん学会誌，58：374-377，2022．doi: 10.11412/jspho.58.374.
- 79) 松井 太，松尾規佐，樋口伊佐子，矢下博輝，大嶋浩一，矢澤浩治，松本富美，臼井規朗，位田 忍：【高位・中間位鎖肛手術式の成績と問題点アップデート】思春期を迎えた患者の性機能とその支援．小児外科，54：735-739，2022．
- 80) 臼井規朗：新生児消化管穿孔の諸問題 低出生体重児における消化管穿孔の現状．日周産期新生児医学会誌，57：723-725，2022．

## 2. 学会発表

- 1) Togashi Y, Takemoto M, Takeuchi Y, Tanaka T, Higashi M, Fumino S, Tajiri T: Anti-relapse effect of trametinib on a local minimal residual disease neuroblastoma mouse model. 53<sup>rd</sup> Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2020 Nov 8-12; web.
- 2) Kambe K, Fumino S, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Tajiri T: Clinical

predictive factors for gastroesophageal reflux requiring fundoplication after repair of esophageal atresia. 53<sup>rd</sup> Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2020 Nov 8-12; web.

- 3) Fumino S, Suzuki K, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Tajiri T: Tension gastrothorax due to congenital diaphragmatic hernia. 53<sup>rd</sup> Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2020 Nov 8-12; web.
- 4) 文野誠久，田中智子，坂井宏平，東 真弓，青井重善，古川泰三，田尻達郎：【パネルディスカッション 先天性胆道拡張症術後遠隔期の問題点と対策】小児先天性胆道拡張症の術後遠隔期フォロー上の問題点．第120回日本外科学会定期学術集会，2020年8月15日；web．
- 5) 青井重善，古川泰三，文野誠久，坂井宏平，東 真弓，高山勝平，田尻達郎：【ワークショップ 重度染色体異常における外科治療】当科での重症染色体疾患に対する外科治療経験．第82回日本臨床外科学会総会，2020年10月29～31日；web．
- 6) 文野誠久，高山勝平，青井重善，古川泰三，田尻達郎：【シンポジウム 小児固形腫瘍におけるQOLを重視した局所治療の工夫】小児巨大固形腫瘍に対する整容面に配慮した鏡視補助下手術の工夫．第82回日本臨床外科学会総会，2020年10月29～31日；web．
- 7) 田尻達郎：巨大後腹膜奇形腫の手術戦略【特別講演】．第121回日本外科学会定期学術集会，2021年4月9日；Web．
- 8) 田尻達郎：仙尾部奇形腫の治療戦略【教育講演】．第57回日本周産期・新生児医学会学術集会，2021年7月11日；宮崎．
- 9) 文野誠久：胚細胞腫瘍【教育講演】．小児外科第36回卒後教育セミナー，2021年5月1日；Web．
- 10) Fumino S, Furukawa T, Aoi S, Higashi M, Kim K, Takayma S, Tajiri T: Usefulness of navigation surgery for pediatric neoplastic diseases. The 53<sup>rd</sup> Annual Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 2021 Oct 21-24; Web.
- 11) Takemoto M, Tanaka M, Tsuji R, Togashi Y, Higashi M, Fumino S, Tajiri T: The synergistic anti-tumor effect of combination therapy with a MEK inhibitor and YAP inhibitor on pERK-



- positive neuroblastoma. 54th Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2021 Nov 14-18; Web.
- 12) 文野誠久, 古川泰三, 青井重善, 坂井宏平, 富樫佑一, 坂野慎哉, 浅野麻衣, 本郷文弥, 田尻達郎: 小児期に診断された多発性内分泌腺腫症MEN2Bにおける小児外科医の包括的役割と領域横断的治療戦略【外科学再興シンポジウム; 遺伝性腫瘍に対する包括的な取り組みと問題点】. 第121回日本外科学会定期学術集会, 2021年4月10日; Web.
  - 13) 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: 小児領域における術中イメージングとナビゲーション【シンポジウム; 小児領域における術中イメージングとナビゲーション】. 第121回日本外科学会定期学術集会, 2021年4月9日; Web.
  - 14) 古川泰三, 坂井宏平, 東真弓, 文野誠久, 青井重善, 田尻達郎: 小児外科疾患手術における他科との合同手術戦略【ワークショップ; 小児領域における他診療科との合同手術】. 第121回日本外科学会定期学術集会, 2021年4月10日; Web.
  - 15) 坂井宏平, 東真弓, 文野誠久, 青井重善, 古川泰三, 田尻達郎: 当院における小児外科医と医療的ケア児(者)との関わり【パネルディスカッション; 医療の狭間を作らない; トランジション医療や医療的ケアの在り方】. 第58回日本小児外科学会学術集会, 2021年5月1日; 神奈川(ハイブリッド).
  - 16) 文野誠久, 古川泰三, 青井重善, 金聖和, 高山勝平, 杉山庸一郎, 平野滋, 打谷円香, 田尻達郎: 頸部リンパ管奇形に対する積極的外科切除と集学的治療による新たな治療戦略【シンポジウム; 頭頸部リンパ管腫の診断と治療】. 第16回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2021年7月9日; 大阪.
  - 17) 文野誠久, 高木大輔, 高山勝平, 金聖和, 青井重善, 古川泰三, 宮地充, 家原知子, 相部則博, 田尻達郎: 小児におけるネスキープを用いた被ばく低減外科治療の提案【シンポジウム; 体内空間可変治療(スパーサー留置治療)の現状】. 日本放射線腫瘍学会第34回学術大会, 2021年11月14日; Web.
  - 18) 長野心太, 文野誠久, 廣畑吉昭, 高山勝平, 金聖和, 東真弓, 青井重善, 古川泰三, 岸田綱郎, 松田修, 田尻達郎: biosheetとdirect reprogrammingによる誘導筋芽細胞による骨格筋シートの開発~腹壁欠損モデルマウスを用いて~【シンポジウム; 泌尿器・多能性幹細胞】. 第37回日本小児外科学会秋季シンポジウム, 2021年10月30日; 東京(ハイブリッド).
  - 19) 青井重善, 古川泰三, 坂井宏平, 東真弓, 文野誠久, 田尻達郎: 小児外科専門医不在・不足地域での小児外科医療 地方病院との連携・京都府の場合【シンポジウム; 小児外科専門医不在・不足地域での小児外科医療】. 第83回日本臨床外科学会総会, 2021年11月20日; Web.
  - 20) 青井重善, 金聖和, 古川泰三, 文野誠久, 高山勝平, 東真弓, 田尻達郎: 当施設における直腸肛門奇形治療・慢性期管理の要点と問題点【ディベート; 直腸肛門奇形術後の排泄管理~私はこうやって管理している~】. 第83回日本臨床外科学会総会, 2021年11月20日; Web.
  - 21) 坂井宏平, 東真弓, 文野誠久, 青井重善, 古川泰三, 田尻達郎: 当院における医療的ケア児(者)のトランジションの実際【パネルディスカッション; 小児外科疾患のトランジションの今後】. 第83回日本臨床外科学会総会, 2021年11月19日; Web.
  - 22) Takimoto A, Fumino S, Takemoto M, Takayama S, Kim K, Higashi M, Aoi S: Treatment strategies for postoperative intrahepatic bile duct stones in congenital biliary dilatation. 55th Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2022 Sep 18-22; Quito (hybrid).
  - 23) Fumino S, Takemoto M, Takayama S, Kim K, Higashi M, Furukawa T, Aoi S: Multidisciplinary approach for infantile cervical lymphatic malformations: A 20-year single-institution experience. 55th Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2022 Sep 18-22; Quito (hybrid).
  - 24) Kambe K, Iguchi M, Higashi M, Yagyu S, Fumino S, Kishida T, Mazda O, Tajiri T: Development of minimally invasive cancer immunotherapy using anti-disialoganglioside GD2 antibody-producing mesenchymal stem cells for neuroblastoma mouse model. 35th International Symposium on Paediatric

Surgical Research (ISPSR), 2022 Oct 21-23; Osaka.

- 25) Fumino S, Yamashi K, Inoue M, Higashi M, Tajiri T: Systemic inflammation on a local tumor-bearing host enhances metastatic growth in a mouse syngenic metastatic neuroblastoma model. 35th International Symposium on Paediatric Surgical Research (ISPSR), 2022 Oct 21-23; Osaka.
- 26) 文野誠久：ラパリムス時代における難治性リンパ管奇形に対する集学的治療戦略【ランチョンセミナー】．第38回日本小児外科学会秋季シンポジウム/PSJM2022，2022年10月27日；岡山．
- 27) 文野誠久，金 聖和，青井重善，古川泰三，鴻村 寿，水津 博，加藤充純，松橋延壽，吉田和弘，田尻達郎：京都岐阜小児外科カンファレンス（KGPS）を通じた地方間小児外科医療・教育・研究パートナーシップ【パネルディスカッション；少子化社会と小児外科育成】．第122回日本外科学会定期学術集会，2022年4月16日；熊本．
- 28) 文野誠久，高山勝平，金 聖和，東 真弓，青井重善，古川泰三，田尻達郎：大学医局における小児外科医育成の取り組み～医師密集地域と過疎地域の両立を目指して【ワークショップ；小児外科教育：優秀な小児外科医を効率的に育成するには】．第59回日本小児外科学会学術集会，2022年5月20日；東京．
- 29) 文野誠久，高山勝平，金 聖和，青井重善，古川泰三，家原知子，内藤泰行，山岸正明，井上匡美，相部則博，田尻達郎：小児固形悪性腫瘍に対する集学的治療における小児外科医の役割【シンポジウム；小児がん集学的治療における外科系診療科の果たす役割】．第47回日本外科系連合学会学術集会，2022年6月16日；盛岡．
- 30) 文野誠久，竹本正和，高山勝平，金 聖和，東 真弓，古川泰三，青井重善：リンパ管奇形に対するシロリムス内服療法と外科治療の併用について-自験例を中心に-【シンポジウム；難治性リンパ管疾患への薬物療法】．第18回日本血管腫血管奇形学会学術集会，2022年9月16日；浦安．
- 31) 文野誠久，竹本正和，高山勝平，金 聖和，青井重善，宮地 充，土屋邦彦，家原知子：小児における被ばく低減手術としての性腺移動・温存手術．第64回日本小児血

液・がん学会学術集会，2022年11月25日；東京．

- 32) 文野誠久，瀧本篤朗，三村和哉，高山勝平：神経芽腫群腫瘍における原発巣切除に対する至適アプローチ：Open？鏡視下手術？【パネルディスカッション；小児腫瘍に対する至適アプローチ：Open vs 内視鏡外科手術】．第35回日本内視鏡外科学会総会，2022年12月10日；愛知．
- 33) 文野誠久，古川泰三，青井重善，金 聖和，高山勝平，東 真弓，田尻達郎：新生児期発症頸縦隔リンパ管奇形に対する気道管理と集学的治療による治療戦略．第58回日本周産期・新生児医学会学術集会，2022年7月12日；横浜．
- 34) 文野誠久，高山勝平，金 聖和，宮地充，家原知子，井上匡美，青井重善：小児骨肉腫肺転移に対する外科治療の検討．第64回日本小児血液・がん学会学術集会，2022年11月25日；東京．

#### G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## 短腸症

奥山 宏臣 大阪大学大学院医学系研究科小児育成外科 教授  
和田 基 東北大学大学院医学系研究科 教授  
松浦 俊治 九州大学大学院医学研究院 准教授  
加治 建 久留米大学医学部外科学講座小児外科学部門 教授

### 研究協力者

田附 裕子 大阪大学大学院医学系研究科 准教授

### 【研究要旨】

短腸症治療の現状として、中心静脈栄養に依存する短小腸による腸管吸収機能不全症候群は稀であり、予後についての調査はない。また腸管リハビリテーション医療の重要性はまだ本邦において認識されていない。欧米ではすでに中心静脈栄養を必須とする患者では、多科・多職種の特任のチームによる中心静脈カテーテル管理、栄養評価、薬物療法、外科的治療などを行い、在宅経静脈栄養へむけた家族・地域支援を行うことが推奨されている（腸管リハビリテーションプログラム：IRP）。短腸症を含む腸管不全患者の実態調査結果からは、本邦においても腸管不全患者は約380名程度存在しているが、施設としてNST活動は普及しているが腸管不全治療のチーム診療の経験はまだまだ少なく、各施設・主治医の工夫で治療が行われていることが判明した。そのため、今後、短腸症患者全体の治療成績の向上には、ガイドラインなどによる治療の標準化や腸管不全治療に関する専門施設（センター）による診療支援体制の制度化などが必要と思われ、ガイドラインを作成継続中である。

### A．研究目的

短腸症の病態の本質は静脈輸液・栄養に依存する腸管吸収機能不全である。短小腸による高度の腸管吸収不全のため長期の中心静脈栄養が必須であり、さらに中心静脈栄養に関連する合併症を併発すれば多臓器不全へと進行し予後は極めて不良である。最重症例では小腸移植の適応となるが、移植医療の成績も限定的である。しかし、本邦では、診療ガイドラインは作成されておらず、適切な診療が提供されているとは言い難い。また本邦での疫学調査も行われておらず、短腸症の診療実態は不明である。このような背景のもと、本邦における短腸症の疫学・診療実態調査に基づくエビデンスを創出し、短腸症の標準治療体制を確立することを目的とす

る。結果として、短腸症患者の予後・QOLの改善を目指す。

### B．研究方法

- 1) 短腸症と含む腸管不全患者の疫学調査、診療実態調査を実施して本邦での患者数や診療実態を明らかにする。まず、第50回日本小児外科代謝研究会において、小児腸管不全患者の診療に関する実態調査を行い、本邦における診療実態の全体像を把握した（資料1）。
- 2) この調査で収集された短腸症例に対して、2次調査を行うことを提案し、研究計画書を田口班内に提示した（資料2）。
- 3) 短腸症に対する内科ならびに外科治療を適

正化し、合併症を予防・軽減することを目的とした、クリニカルクエスションを作成し、システマテックレビューを行い、国内外のエビデンスを集積する（資料3）。

- 4) 得られたエビデンス総体をもとに本邦独自の短腸症診療ガイドラインを作成する。短腸症における診療ガイドラインを策定する。また、短腸症患者のレジストリを作成し、症例を収集し、診療ガイドラインとともに、短腸症患者における腸管リハビリテーションプログラムのプロトコルの作成を目指す（資料4）。

#### （倫理面への配慮）

腸管不全患者の診療に関する実態調査において、施設名・患者個人情報などは含まれない。調査内容は、大阪大学医学部倫理委員会における承認を得、また、日本小児外科代謝栄養研究会の役員会で承認を得て行った。

### C. 研究結果

- 1) 短腸症と含む腸管不全患者の疫学調査・診療実態調査報告（資料1）

消化管機能の問題によりTPNを60日以上要する腸管機能不全患者を対象とし、日本小児外科代謝研究会における幹事および施設代表者：67施設に対し、2020年2月20日～5月15日にアンケートを実施した。回答率は84%（56施設）で、のべ386人のIF患者に対する治療経験の回答があった。アンケート結果を2021年において解析した。主な疾患は短腸症166人、運動機能障害150人であった。NST活動は全施設で実施されていたが、腸管リハビリテーションチームの活動は7%の施設でのみ実施されていた。その他、アンケート調査項目（カテーテル管理方法、輸液処方内容、TPN合併症の有無、HPN指導方法、経腸栄養、外科治療、内科治療、栄養評価方法、就学の状況）について集計を行った。腸管不全患者のカテーテル管理において、使用するカテーテルは皮下トンネル型のカテーテルの使用が標準的で、日常のカテーテルロックやカテーテル血栓予防にはヘパリンが使用されていた。またカテーテル閉塞時の対応としてはウロキナーゼやヘパリンが使用されていたが、入れ替えを優先するという施設も多かった。カテーテル血流感染時の対応として入れ替え/抜去の経験について、エタノールロックの経験を8割の施設で認めた。腸管不全患者における輸液に関して、学童期以後は市販製剤の利用経験が多いが、乳幼児では使用される割合はすくなく、これは小児蛋白製剤としてのプレアミンP

の使用頻度にも一致していた。しかし本邦では小児用蛋白製剤を含む市販輸液は未販売であり、小児高カロリー輸液製剤に対する要望も8割の施設で回答があった。脂肪製剤においては、主として本邦で販売されている大豆由来脂肪製剤を9割の施設で使用しているが、3系脂肪製剤を使用した経験が5割の施設からあった。この3系脂肪製剤については、あれば使用する/すぐに使用するという回答が多く、今後3系脂肪製剤の国内販売が期待される。HPNの指導は医師・看護師により導入され、患者家族に行われて、輸液管理において間欠投与を優先する施設が6割あったが、9割の施設で低血糖の経験もありHPN管理において家族への低血糖に関する知識の提要も重要とおもわれる。腸管不全患者においても経腸栄養は選択され、新生児期には母乳と成分栄養剤、幼児期には成分栄養剤と半消化態栄養剤が多く選択されていた。外科的治療経験としては、胃瘻・腸瘻・癒着手術の経験が多く、腸管延長術も20施設で経験していた。短腸症に対する内科的治療は、整腸剤、制酸剤、止瀉薬の順に多く、本邦では漢方の使用が随分多くみられた。外来診療において、本邦では栄養状態の評価を小児外科医が実施している施設が51%で、小児科医が主体となる施設は28%のみであった。栄養状態の評価項目は網羅されているが、施設によりばらつきがあり、今後標準化が必要と思われた。社会生活において、普通学校は33%で、支援付の普通学校26%、支援学校（医学的）20%であり、中心静脈栄養を必要とする腸管不全患者における社会支援の充足が切望される結果であった。

- 2) 二次調査：上記実態調査で該当患者の診療経験があると回答した施設を対象とし、今後、二次調査を行う予定である（資料2）。

#1 プライマリ・アウトカム：生存率（\*1）、中心静脈依存度（\*2）

\*1：生存率（短期：発症後1年、長期：調査時）、\*2：中心静脈栄養依存度

#2 セカンダリ・アウトカム：初回退院時の入院期間、中心静脈栄養依存期間、中心静脈カテーテル留置期間、合併症の有無

- 3) 短腸症における診療ガイドラインを作成中である（資料3、3-1）。

Mindsガイドラインに準じ、CQの設定を行い、1次スクリーニングを行った。1次スク

リーニングの結果は表のとおりである。現在、2次スクリーニングの文献を収集し、今後Mindsにそってシステマティックレビューをチームにより行われる予定である。以下に設定したCQを概説する。

CQ1 . 短腸症の重症度と臨床経過について :

短腸症の重症度（残存腸管長さ、回盲弁の有無等）に関するデータを集積し、予後・臨床経過についてレビューし、CQおよび推奨文の案を作成中である。

2020ver. の CQ1  
一次スクリーニング: 597文献  
Clinical trial: 24  
Comparative study:47  
Systematic Review:2  
Guidline:8  
Evaluation study:15  
Meta-Analysis: 3  
Multicentral study: 14  
Observation study: 12  
Randomized control study : 6

CQ2 . 短腸症に対する内科的治療の有効性について : 短腸症においては腸管蠕動低下による嘔吐・腸管拡張・うっ滞性腸炎、腸管蠕動亢進による下痢・脱水の双方が出現する。こうした個々の症状に対して複数の薬物療法が選択されるが、エビデンスに乏しく、効果は不明なものが多い。それぞれの薬剤（プロバイオティクス、消化管ホルモン、止痢剤、制酸剤など）の有用性を検討する。現在、CQおよび推奨文の案を作成中である。

2020ver. のCQ5= CQ2  
一次スクリーニング: 389文献  
Clinical trial: 45  
Comparative study:8  
Systematic Review:19  
Guidline:1  
Meta-Analysis: 1  
Multicentral study: 8  
Randomized control study : 31

CQ3 . 短腸症に対する外科的治療の有効性について : 短腸症においては腸管吸収面積の減少、通過時間の短縮などにより、十分な消化吸収が困難となる。そのため、腸管吸収面積の増大、通過時間延長を目的とした種々の外科的治療（腸管連続性の確立、腸管延長術、小腸移植など）が試みられている。しかし個々の外科的治療の有効性については未だ明らかではない。個々の外科的治療の有効性について

検討する。  
現在、CQおよび推奨文の案を作成中である。

2020ver. の CQ4= CQ3  
一次スクリーニング: 475文献  
Clinical trial: 4  
Systematic Review:8  
Guidline:1  
Meta-Analysis: 2  
Multicentral study: 10  
Randomized control study : 1

CQ4 . 短腸症の合併症の予防と治療方法について : 短腸症における重症な合併症として、カテーテル関連血流感染および肝機能障害がある。これらの合併症は患者のQOLを低下させ、生命予後にも大きく関与する。近年、カテーテル関連血流感染の予防・治療を目的としたエタノールロックが報告されているが、その有効性については議論が分かれている。また、肝機能障害に対する -3系脂肪製剤や -3/-6系脂肪製剤の有効性も報告されているが、本邦ではいまだ未承認薬である。エタノールロック、 -3系脂肪製剤など、文献検索によるシステマティックレビューから、短腸症における合併症の予防と治療方法についてのエビデンスを創出する。  
現在、CQおよび推奨文の案を作成中である。

2020ver. の CQ2 =CQ4  
一次スクリーニング: 669文献  
Clinical trial: 23  
Comparative study:33  
Systematic Review:19  
Guidline:2  
Evaluation study:3  
Meta-Analysis: 8  
Multicentral study: 16  
Randomized control study : 13

CQ5 . 腸管リハビリテーションプログラムの有用性について : 短腸症をはじめとした腸管不全に対しては、内科的・外科的治療、各種栄養指標の定期的モニタリング、長期中心静脈カテーテル管理に加えて、在宅医療との連携が必須であり、欧米を中心に多科・多職種によるIRPが実践されている。このIRPの有用性に関するエビデンスを集積することは、腸管不全の診療体制を構築する上で、極めて有益な情報をもたらす。システマティックレ

ビューによりIRPに関するエビデンスを創出する。  
現在、CQおよび推奨文の案を作成中である。

2020ver.の CQ6 = CQ5  
一次スクリーニング: 391文献  
Clinical trial: 7  
Comparative study: 20  
Systematic Review: 3  
Guideline: 3  
Evaluation study: 8  
Meta-Analysis: 3  
Multicentral study: 5  
Randomized control study: 2

#### 4) 短腸症の難病登録にうけた、重症度の策定 (資料4)

中心静脈栄養に依存する短腸症は不可逆性の病態である。現在その重症度の判定基準がなく、日本外科代謝栄養学会の理事会で学会承認を得たが、その後、日本小児外科学会および日本臨床栄養学会にて学会小児をえるために申請中である。

#### D. 考察

短腸症治療の現状として、中心静脈栄養に依存する短小腸による腸管吸収機能不全症候群は稀であり、予後についての調査はない。患者数は、平成23年(2011年)の全国調査で中心静脈栄養に依存している短腸症は約61名であったのに対し、2020年の小児施設を対象とした全国調査では中心静脈栄養に依存している短腸症は166例と増加している。発症機序が不明なうえ根本的治療がないため、患者は年々増加傾向にある。

平成23年(2011年)の腸管不全の全国調査で短腸症128例中90%近くの患者は生存している一方で、51%が年1回以上の敗血症などの重症感染症を併発している。また、年に数例の多臓器不全患者が移植待機中に死亡している。以上より、不可逆性・進行性の疾患であることから、長期的QOLは低く、多臓器不全に至った重症例の生命予後は極めて不良である。

我々の調査においても一定数の短腸症患者が、各々の施設で診療を継続されており、今後標準的な治療ガイドラインは必須と思われる。

しかし、腸管リハビリテーション医療の重要性はまだ本邦において認識されていない。欧米ではすでに中心静脈栄養を必須とする患者では、多科・多職種専門のチームによる中心静脈カテーテル管理、栄養評価、薬物療法、外科的治療などを行い、在宅経静脈栄養へむけた家族・地域支援を行うことが推奨されている(腸

管リハビリテーションプログラム: IRP)。小児発症例においては、成人期移行医療(トランジショナルケア)も重要な課題であるがトランジション問題の解決には到底至っていない。さらに重症例は小腸移植の適応であり、適切な時期に移植医療機関への紹介が重要であるが、その数は限定的である。今後、本邦でも多科・多職種連携の腸管リハビリテーション医療が、腸管不全患者診療の主体となることが切望される。

そのためには、ガイドラインの導入が必要である。先述の通り、短腸症に対する治療は、症例の重症度等により異なり、医師主体の治療となっていることが多い。ガイドライン導入により、一定の治療指針に基づいた多職種によるチーム医療の実践が期待される。

#### E. 結論

短腸症を含む腸管不全患者の実態調査を行った。本邦においても腸管不全患者は約380名程度存在しているが、施設としてNST活動は普及しているが腸管不全治療のチーム診療の経験はまだまだ少なく、各施設・主治医の工夫で治療が行われていた。

今後、短腸症患者全体の治療成績の向上には、ガイドラインなどによる治療の標準化や腸管不全治療に関する専門施設(センター)による診療支援体制の制度化などが必要と思われる。また、本邦でもGLP2アナログの使用が可能になったが、今後、短腸症を含めた腸管不全患者の治療においては、小児市販輸液・3系脂肪製剤などの国内販売が期待されていることがアンケートよりわかった。今後これらの新規治療薬が、本邦における診療ガイドラインに標準掲載されることが期待される。

また、不可逆性の消化吸収不良を有する短腸症の重症度認定が学会で承認後、難病申請をすすめる予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ueno T, Toyama C, Deguchi K, Masahata K, Nomura M, Watanabe M, Kamiyama M, Tazuke Y, Bessho K, Okuyama H. Early Use of Everolimus as a Third Immunosuppressive Agent for Intestinal Transplantation: A Report of 2 Cases. Transplant Proc. 54(2):472-475, 2022
- 2) Tazuke Y, Udagawa E, Mizushima T, Nakamura S, Fernandez J, Okuyama H. "Real-world etiologies and treatments

- of pediatric short bowel syndrome in Japan. *Pediatr Int.* 64(1) e15258, 2022
- 3) Mizushima T, Udagawa E, Hasegawa M, Tazuke Y, Okuyama H, Fernandez J, Nakamura S. Etiologies and treatments of chronic intestinal failure-short bowel syndrome (SBS) in Japanese adults: a real-world observational study. *SurgToday.* 52(9):1350-1357,2022
  - 4) Nakamura S, Wada M, Mizushima T, Sugita A, Tazuke Y, Ohge H, Udagawa E, Ryohsuke Ken Suzuki KR, Yoon M, Andrew Grimm A, Chen ST, Ikeuchi H. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of teduglutide in adult Japanese patients with short bowel syndrome and intestinal failure: two phase III studies with an extension. *Surgery Today.* *Surgery Today* 52:1350-1357, 2022  
Ueno T, Takase K, Deguchi K, Masahata K, Nomura M, Watanabe M, Kamiyama M, Tazuke Y, Bessho K, Okuyama H. Early detection of liver fibrosis with serum Mac-2 binding protein glycosylation-modified isomer (M2BPGi) during follow-up intestinal failure patients without intestinal failure-associated liver disease (IFALD). *Pediatric Surgery International* volume 38, pages1807-1813, 2022.
  - 5) 田附裕子【小児在宅医療をすすめるために】医療介入、医療的ケアの実際 経腸栄養剤の種類と特徴、注意点. *小児科診療* 85(8) 1046-1053, 2022
  - 6) 田附裕子, 上野豪久, 木村武司, 別所一彦, 奥山宏臣【短腸症候群の診療における問題点】短腸症候群と栄養管理 *小児外科*54(3) 289-295
  - 7) 木村武司、山野由貴、田附裕子. 消化管疾患術後の栄養管理. *周産期医学*2022年52巻増刊号
  - 8) 田附裕子. Q87 小腸閉鎖の術後の栄養管理は、静脈栄養を併用すべきでしょうか？ また、経腸栄養は何を目安に開始すればよいでしょうか？ 消化管疾患術後の栄養管理 *周産期医学*2022年52巻増刊号.
  - 9) 山野由貴、木村武司、田附裕子 Q92 短腸症候群の栄養管理について教えてください。消化管疾患術後の栄養管理. *周産期医学*2022年52巻増刊号
  - 10) 田附裕子、米山千寿、塚田 遼、當山千巖、東堂まりえ、岩崎 駿、出口幸一、阪龍太、上野豪久、和佐勝史、奥山宏臣：在宅中心静脈栄養患者における院内セレン製剤の投与量についての検討. *外科と代謝・栄養*55(2) 100-106, 2021
2. 学会発表
    - 1) ○田附裕子、銭谷成剛、高瀬洪生、吉田眞之、上野豪久、神山雅史、渡邊美穂、野村元成、正畠和典、出口幸一、奥山宏臣. 短腸症候群患者に対する Glucagon-like peptide-2アナログ(GLP-2)製剤の投与の経験. *日本小児外科学会*(59)東京(虎ノ門) 2022年5月19日
    - 2) ○田附裕子、上野豪久、長井直子、石橋怜奈、木村武司、別所一彦、奥山宏臣. 【静脈栄養のニューノーマル and MIRAI】小児短腸症候群の栄養管理における静脈栄養の重要性. *日本臨床栄養学会*(37)(JSPEN2022) 横浜 2022年5月31日
    - 3) ○田附裕子 短腸症候群のQOLの改善をめざして. *日本臨床栄養学会*(JSPEN2022) 横浜 2022年6月1日
    - 4) 石橋怜奈、竹治香菜、山口智勢、糸賀仁美、中村早織、森本啓太、田中寿江、住本知子、坂本陽子、長井直子、田附裕子. 高LDLコレステロール血症をきっかけに摂食障害となった患者へのNST介入. *栄養アセスメント研究会*(44) 新潟 6/4
    - 5) 田中潔、田附裕子、小林隆、阪龍太、森大樹、加治建、斎藤武、菅沼理江、望月響子、尾花和子. 【移行期医療の現状と課題】日本小児外科学会トランジション検討委員会の活動. *日本外科系連合学会* 岩手 2022年6/15-17
    - 6) ○田附裕子. 【3 脂肪製剤使用の現状と今後】腸管不全関連肝傷害における使用. *新生児栄養フォーラム*(21) 大阪(WEB) 2022年6月19日
    - 7) ○田附裕子、松本紗矢香、高瀬洪生、野村元成、上野豪久、石橋怜奈、長井直子、阿部 薫、田中寿江、渡部健二、奥山宏臣 混合結合組織病に合併した腸管不全における腸管リハビリテーションの工夫. *小腸移植研究会*(34) 札幌 2022年7月2日
    - 8) ○田附裕子、木村武司、石橋怜奈、長井直子、松尾玲奈、阿部薫、上野豪久、奥山宏臣. 【小児短腸症候群のQOLの改善を目指した治療戦略】小児短腸症候群のQOLの改善を目指した腸管不全治療センターの取り組み. *日本外科代謝栄養学会*(59) 筑波 2022

年7月8日

- 9) ○田附裕子．腸管不全患者におけるQOLの向上を目指した多職種での在宅栄養管理．日本臨床栄養代謝学会九州支部学術集会（13）佐賀（WEB）2022年9月17日
- 10) ○田附裕子．SBS患者さんの日常生活向上にむけて（自験例・日常生活の変化）．小児短腸症候群Real World Meeting 東京／WEB 2022年9月17日
- 11) 松尾怜奈、木村武司、石橋怜奈、長井直子、田附裕子、奥山宏臣．腸管不全治療センターにおけるMSWの活動～安全なHPNを目指して．日本在宅静脈経腸栄養研究会(18) 東京 2022年10月8日
- 12) ○田附裕子、松井淳、高山慶太、出口幸一、正畠和典、野村元成、渡邊美穂、神山雅史、上野豪久、石橋玲奈、山口智勢、長井直子、奥山宏臣．外科的治療によりQOL改善を認めた成人短腸症の1例．日本小児QOL研究会 筑波 2022年10月15日
- 13) ○田附裕子．小児腸管不全と肝機能障害～栄養管理に注目して．新生児科指導医教育セミナー（23）仙台WEB 2022年10月22日
- 14) 田附裕子、高山慶太、松井淳、正畠和典、岩崎駿、東堂まりえ、高瀬洪生、松木杏子、出口幸一、野村元成、渡邊美穂、神山雅史、上野豪久、木村武司、奥山宏臣．短腸症に対する腸管延長術の周術期におけるGLP2製剤の使用経験．PSJM日本小児外科代謝研究会（51）岡山 2022年10月27日
- 15) 田附裕子、上野豪久、神山雅史、渡邊美穂、正畠和典、野村元成、出口幸一、小川恵子、奥山宏臣．小児外科で日常使用する漢方製剤の成人への応用 PSJM日本小児外科漢方研究会（26）岡山 2022年10月28日
- 16) 銭谷成剛、田附裕子、神山雅史、上野豪久、渡邊美穂、野村元成、正畠和典、出口幸一、奥山宏臣．先天性表皮水疱症に合併した食道狭窄に対するバルーン拡張術の経験．日本臨床外科学会（84）福岡 2022年11月24日
- 17) ○田附裕子．短腸症候群の小腸移植に向けた外科治療．小腸移植・小児肝移植カンファレンス（14）大阪 2022年11月30日

#### 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）

分担研究報告書

## 腹部リンパ管疾患

藤野 明浩 国立成育医療研究センター小児外科系専門診療部小児外科 診療部長  
木下 義晶 新潟大学大学院医歯学総合研究科 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

### 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 埼玉県立小児医療センター外科 医長

### 【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へ向けてデータの蓄積（令和4年度末）。2, 症例調査研究のまとめ（令和3年度末）。3, ガイドライン改訂（厚労科研秋田班中心の改訂作業の腹部リンパ管疾患を担当）（令和3年度末）。4, データベース利用及び拡充（オープン化、Radder-Jとの連結）（令和4年度末）。5, 医療・社会への情報還元（HP充実、シンポジウム開催）（令和4年度末）。

#### 【研究結果】

- 1, 現在難病指定されている顔面・頸部巨大リンパ管奇形の部位拡大により腹部病変を追加で指定することを提言してきたが、これまでは指定に至っていない。本年度は厚労省健康局難病対策課と、腹部リンパ管腫の難病指定の申請がこれまで承認を得られなかったことの経緯として新規でなく修正申請していたことの問題を指摘いただき、また今後再度申請する際には手続き上の間違いのないように準備段階で、軌道修正を頂くことが可能であることを教えて頂いた。今年度はもともと新規申請の機会がなかったため、来年度以降の持ち越しとなった。
- 2, 2020年9月に第57回日本小児外科学会学術集会にて「腹部リンパ管腫（リンパ管奇形）の臨床像について 全国調査の結果から」として概要の報告を行った。詳細な報告については現在論文化の準備中である。また並行して、「後腹膜病変の診療アルゴリズム」作成と「硬化療法後の効果予測に関する研究」を開始し、解析が進行中である。年度末の発表を目指している。

3, 2017年に改訂発行した「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」の改訂版作成が厚労科研秋田班の統括にて開始された。前回と同様に腹部リンパ管疾患部を本研究班にて担当する。ガイドライン作成委員会が編成され、改訂ガイドラインで採用するCQが決定した。本チームでは4つのCQを担当し、推奨文を作成した。(CQ29:腹部リンパ管奇形に有効な治療は何か? CQ30:難治性乳び腹水に対して有効な治療は何か?)(資料1) また疾患の解説としてリンパ管奇形(リンパ管腫)の総説を担当した(資料2)。すでに全編の最終の校正を行っている段階であり、2022年度内に出版される見込みである。

4, 本疾患のデータベースを今後行うことが計画されている臨床介入研究のヒストリカルコントロールとして用いることが出来るよう、オープン化の準備が進められている。臨床研究はシロリムスの適応拡大後1年を経て、「硬化療法とシロリムス内服の併用療法」として計画が練られており、2023年度に開始予定である。本データベースは当初Radder-Jとの連携も考えていたが、調査の質が異なることとより、本データベースは独立して存在していくこととした。また、本データベースは追跡調査が可能な登録法を採用しているが、実際の追加データ収集システム構築は次期以降の課題となる。

5, 令和3年10月に第4回小児リンパ管疾患シンポジウムをWEB開催し(資料2)、新しい治療薬、漢方薬についての最新情報や小児慢性特定疾患に関する説明など、主に患者・患者家族向けの内容で発信を行った。本シンポジウムはメディアにも取り上げられ、日本医事新報に掲載された(資料3)。また第5回小児リンパ管疾患シンポジウムを2023年1月22日(日)PMにZoom ウェビナー形式(+会場開催)で開催した(資料4, 5)。

HP:リンパ管疾患情報ステーションについては、2021年秋に患者用ページが開設され、患者の体験の共有・対話の場が設けられた。2022年5月に、項目を大幅拡充し、公開している。閲覧100万回を超えた(資料6)

### 【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)についての多角的に研究が進められた。未完の項目も残るが、ガイドライン改訂、シンポジウム開催、データベース解析の初回報告を済ませることができた。本対象疾患の難病指定が持ち越した大きな課題であるが、提言の準備を進めている。

#### A. 研究目的

- 1, 難病助成対象の拡大へ向けてデータの蓄積(令和4年度末)。
- 2, 症例調査研究のまとめ(令和3年度末)。
- 3, ガイドライン改訂(厚労科研秋田班中心の改訂作業の腹部リンパ管疾患を担当)(令和3年度末)。

- 4, データベース利用及び拡充(オープン化、Radder-Jとの連結)(令和4年度末)。
- 5, 医療・社会への情報還元(HP充実、シンポジウム開催)(令和4年度末)。

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その一部が難治性であることが知られる。

2期前の研究班（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（2017年）が、ガイドラインではCQとして掲載されない多くの臨床課題が浮上している。それに対する回答を求める目的にて全国症例調査が2015年より行われており、その順に解析が進められており、結果が待たれる。

また指定難病制度においては、当研究班における対象疾患（腹部リンパ管腫（リンパ管奇形））が部位として対象外になっているが、頸部・顔面と同様に難治性である腹部の巨大病変については、対象範囲の拡大により難病指定が望ましいと考えられ、その提言のためのデータとして全国調査の結果をまとめ論文化することが重要な課題である。

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、特定の遺伝子変異の存在（PIC3CA）を中心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や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、有効性が期待されていた薬（シロリムス）の治療が進められ、当研究班で構築し維持しているデータベースが生かすことが一つの目的であったが、治療は無事終了し、手続きが進められた結果、2021年9月に難治性リンパ管疾患が適応として承認され、シロリムス内服薬（ラパリムス錠1mg）を臨床の場で保険治療として用いることが出来るようになった。

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密接に連携し

て情報共有し、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) 難病助成対象の拡大へ向けてデータの蓄積

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。図1のような症例は決して根治を得ることができず、長期にわたり生活の制限と、時折集中治療を要する感染を生じ、難病と指定されるにふさわしい。当研究班では、現在の難病の認定基準の部位限定を拡大し、頸部から胸部・腹部も含めるように提言したい。

小児慢性特定疾病においては、リンパ管腫はリンパ管腫症/ゴーハム病とは分離され部位に関わらず、治療を要する場合に認定されるという形で指定が改正されている。小慢と難病制度の解離を是正することも必要と考えられる。

前研究班における症例調査の結果をまとめ、難治症例の実態の詳しい情報をまとめ、研究期間内の令和4年に提言できるように準備する。



図1，腸間膜リンパ管拡張症  
（リンパ管腫症？リンパ管腫？）

### 2) 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

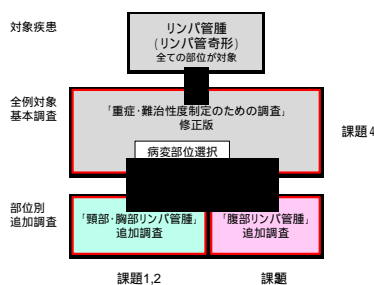
課題は以上の4点とし、それぞれの課題に対

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日の登録期間に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化・学術集会発表すること
- 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

リンパ管腫調査2015の調査項目と対応する課題



- 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。

### 3) ガイドライン改訂（厚労科研秋田班中心の改訂作業の腹部リンパ管疾患を担当）

2017年に改訂発行した「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」においては、作成中心となった三村班と協力し、当研究班で腹部リンパ管疾患の4つのクリニカルクエストを担当した。発行から5年を目標としての改訂版作成が厚労科研秋田班の統括にて開始された。前版に引き続き腹部リンパ管疾患の項目においては当研究班で担当する形となっている。2022年内の完成を目標に作業を行う。

### 4) データベース利用及び拡充（オープン化、Radder-Jとの連結）

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。秋田班においては脈管疾患の大規模な登録事業Radder-Jが開始されており、広く症例登録がなされる予定である。前研究班にて作成したデータベースは寄り詳細な調査がなされており、今後はRadder-Jの二次調査的な役割を期待されこの連携を計画する。

### 5) 医療・社会への情報還元（HP充実、シンポジウム開催）

これまで3回行った「小児リンパ管疾患シンポジウム」に引き続き第4回を令和3年10月にWEB開催（資料1）した。今後も2年に一度のペースで開催し、新規情報の発信を行っていく。また現在では、リンパ管疾患のweb検索で常に上位に位置するHP「リンパ管疾患情報ステーション」を他の研究班と共同運営、更新していく。

#### （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) 難病助成対象の拡大へ向けてデータの蓄積

これまでに2回、2017年は7月に難病見直しの機会があり、リンパ管腫（リンパ管奇形）については対象を頸部・顔面に限定せず、全身に広げるよう提言したが、採用されなかった。そこで2019年度は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、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ことが問題であった。すなわち対象範囲をただ拡大する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。

本年度は厚労省健康局難病対策課と、腹部リンパ管腫の難病指定の申請がこれまで承認を得られなかったことの経緯として新規でなく修正申請していたことの問題を指摘いただき、また今後再度申請する際には手続き上の間違いのないように準備段階で、軌道修正を頂くことが可能であることを教えて頂いた。今年度はもともと新規申請の機会がなかったため、来年度以降

の持ち越しとなった。症例調査研究データのまとめ等（論文発表を含む）を元に提言することを見込んでいる。

## 2) 症例調査研究のまとめ

2020年9月に第57回日本小児外科学会学術集会にて「腹部リンパ管腫（リンパ管奇形）の臨床像について 全国調査の結果から」として概要の報告を行った。

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9月に行われた第57回日本小児外科学会学術集会で「腹部リンパ管腫（リンパ管奇形）の臨床像について 全国調査の結果から」として集計結果が発表された。腹部は219例の登録があり、予後として不変・増大が67例と約30%は経過が思わしくないことなどが示された。詳細な報告については現在論文化の準備中である。

また並行して、「後腹膜病変の診療アルゴリズム」作成と「硬化療法後の効果予測に関する研究」を開始し、解析が進行中である。年度末の発表を目指している。

### 後腹膜病変の解析

・ 腹部病変登録 219例	後腹膜病変 108例 (49%)
・ 治療	
外科的切除 38例 (25%)	→ 難治性11例(切除2回以上 8例)
硬化療法 22例 (20%)	→ 外科的切除あり 9例
無治療 40例	いずれも軽症・消失
・ 転帰	
難治性 23例 (21%)	
・ Etc.	

診療アルゴリズム作成に向けての検討・解析

## 3) ガイドライン改訂（厚労科研秋田班中心の改訂作業の腹部リンパ管疾患を担当）

2017年に改訂発行した「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」の改訂版作成が厚労科研秋田班の統括にて行われた。統括委員長に本研究分担者の木下義晶先生が就任し、全体をまとめている。前回と同様に腹部リンパ管疾患部を本研究班にて担当する。ガイドライン作成委員会が編成され、改訂ガイドラインで採用するCQが決定した。本チームでは4つのCQを担当し、推奨文を作成した。

CQ29：腹部リンパ管奇形に有効な治療は何か？

CQ30：難治性乳び腹水に対して有効な治療は何か？

（資料1） また疾患の解説としてリンパ管奇形（リンパ管腫）の総説を担当した（資料2）。

すでに全編の最終の校正を行っている段階であり、2022年度内に出版される見込みである。

## 4) データベース利用及び拡充（オープン化、Radder-Jとの連結）

本疾患のデータベースを今後行うことが計画されている臨床介入研究のヒストリカルコントロールとして広く用いることが出来るよう、オープン化が計画されていた。臨床研究はシロリムスの適応拡大後1年を経て、「硬化療法とシロリムス内服の併用療法」として計画が練られており、2023年度に開始予定である。本データベースは当初Radder-Jとの連携も考えていたが、調査の質が異なることとより、本データベースは独立して存在していくこととした。

また、本データベースは追跡調査が可能な登録法を採っているが、実際の追加データ収集システム構築は次期以降の課題となる。

## 5) 医療・社会への情報還元（HP充実、シンポジウム開催）

令和3年10月に第4回小児リンパ管疾患シンポジウムをWEB開催（資料2）し、新しい治療薬、漢方薬についての最新情報や小児慢性特定疾患に関する説明など、主に患者・患者家族向けの内容で発信を行った。終了後にはさらにHPリンパ管疾患情報ステーション内よりシンポジウム講演の後日配信を1ヶ月間おこなった。本シンポジウムはメディアにも取り上げられ、日本医事新報に掲載されている（資料3）。

第5回小児リンパ管疾患シンポジウムを2023年1月22日（日）PMにZoom ウェビナー形式（+会場開催）で主に患者・患者家族向けの内容で開催した。今回のテーマは、「リンパで繋がろう！リンパ管疾患の今とこれから」とされた（資料4）。新潟大学薬理学平島正則教授による【特別講演】「リンパ管の構造と機能」他、「シロリムスについて～難治性リンパ管疾患適応承認後1年を経て～」、「血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症診療ガイドライン」がトピックとして取り上げられた。講演内容は期間限定で2月にHPリンパ管疾患情報ステーション内で後日配信もおこなっている。（資料5）。

昨年度リニューアル、コンテンツの全面改訂を行ったHPリンパ管疾患情報ステーション（<http://lymphangioma.net>）は、現在ホーム

ページアクセス数は100万件を超え、「リンパ管腫」「リンパ管奇形」「リンパ管」等のkeywordによる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。(下図)昨年度、患者の体験の共有・対話の場として増設した「患者さん体験ページ」の質疑項目を大幅に拡充した5月頃からはアクセス数が急増し

た。またシンポジウム後のアンケートでもこのページへの新たな質疑項目の要望が寄せられ、ページへの期待度がうかがえる。誤情報が掲載されないように医療的な部分は医療従事者が事前にチェックをし、今後、質問・回答ともに患者さんに募集しながら内容の充実を図っていく。

## 新リンパ管疾患情報ステーションhome

新承認！シロリムス NEW  
患者さん体験談 NEW  
用語集  
Q&A  
医療費助成について  
研究協力のお願い  
シンポジウムについて  
お知らせ  
リンク  
問い合わせ・相談窓口  
会員メニュー  
当サイトについて

リンパ管疾患の臨床・研究情報の収集や発信を行っています。

2022/ 2/ 1

症例入力スタート  
主治医の皆さま  
入力のご協力をお願い致します

先輩患者さんの体験談はこちら

動画で知ろう！リンパ管とリンパ管疾患を紹介します編

**2021年10月シロリムス関連・患者さん体験ページ新設！**

リンパ管疾患について      それぞれの疾患について      疾患の研究について

### 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た。

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、一次集計の学会報告がなされた。論文発表が遅れているが、そのまとめが難病指定の提言に向けて、またガイドラインに資するような成果が見込まれている。

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」を引き続き継続・拡充している。また前年度は「第4回小児リンパ管疾患シンポジウム」の開催を予定し

ていたが、新型コロナウイルス蔓延に伴い中止とした。しかしその間にweb会議などの技術が広く発達し、一般化したため昨年度は10月にZoomウェビナーを用いて完全webのシンポジウムを開催し、本年度は第5回をハイブリッド方式にて開催した。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。

ガイドラインの改定においては、厚労科研秋田班と連携して作業が進めており、現在推奨文の確定の作業中である。研究期間内に出版されるペースで作業は進んでいる。

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行きたい。また国に難病としての提言を進めて行きたい。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

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先行する研究を引き継いで進められ学会発表がおこなわれた。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であるが、論文発表は年度内の達成に向けて投稿準備を進めている。

指定難病としての部位基準見直しへの提言などには難治性の基準など具体的なデータをさらに提示する必要があると思われるが、前述の調査研究結果のまとめをもって、来年度以降の難病見直しの機会に新規難病として提言する機会を待つ。

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望まれる。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) ○Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Jpn J Radiol.* 2020 Apr; 38(4):287-342. doi:10.1007/s11604-019-00885-5.
- 2) ○Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Pediatr Int.* 2020 Mar; 62(3):257-304. doi:10.1111/ped.14077.
- 3) ○Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. *J Dermatol.* 2020 May; 47(5):e138-e183. doi:10.1111/1346-8138.15189.
- 4) ○藤野明浩：【日常診療に役立つ新生児外科系疾患の知識】小児外科 リンパ管腫(嚢胞状リンパ管奇形).*周産期医学* 2020;50(2):209-213
- 5) ○藤野明浩, 田原和典, 山田洋平, 森禎三郎, 沓掛真衣, 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, 左合治彦, 野坂俊介, 義岡孝子：【小児外科における多診療科連携】脈管(リンパ管・血管)疾患に対する診療チーム構築と治療戦略.*小児外科* 2020;52(3):249-253
- 6) ○藤野明浩：「もう迷わない 血管腫・血管奇形」(編著 尾崎峰) 嚢胞状(microcystic)リンパ管奇形, 克誠堂出版, 2020.5, 155-163
- 7) ○藤野明浩：【最新のリスク・重症度分類に応じた治療】血管腫・血管奇形・リンパ管奇形.*小児外科*2020;52(6):646-649
- 8) ○藤野明浩：【小児がん手術の問題点-わたしはここを重視している】リンパ管腫(嚢胞状リンパ管奇形).*小児外科*2020;52(12):1321-1325
- 9) Sakamoto K, Osumi T, Yoshimura S, Shimizu S, Kato M, Tomizawa D, Fukuda A, Sakamoto S, Nakano N, Yoshioka T, Miyazaki O, Nosaka S, Deguchi T,

- Kiyokawa N, Kasahara M, Matsumoto K: Living-donor liver transplantation providing an adequate chemotherapy for a pediatric patient with anaplastic large cell lymphoma complicated with liver failure due to the aggravation of biliary hepatopathy by secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol.* 2020 Jul. doi:10.1007/s12185-020-02949-z
- 10) ○宮坂実木子, 野坂俊介:【小児外科医が習得すべき検査-手技と診断】リンパ管腫・血管腫(超音波、穿刺造影). *小児外科*,2020;52(8); 890-898
  - 11) 野坂俊介:小児急性腹症へのアプローチ.(野坂俊介編)レジデントのための腹部画像教室 小児急性腹症の見方,日本医事新報社,2020;2-14
  - 12) 野坂俊介:小児の腹部画像の見方.(野坂俊介編)レジデントのための腹部画像教室 小児急性腹症の見方,日本医事新報社,2020;16-51
  - 13) ○高橋正貴, 藤野明浩:【出生前診断された小児外科疾患の鑑別と周産期管理】リンパ管腫・血管腫. 2021小児外科. 53(2): 211-217
  - 14) ○高橋正貴, 金森豊, 沓掛真衣, 山岸徳子, 古金遼也, 小林完, 森禎三郎, 狩野元宏, 米田光宏, 藤野明浩:【必携!外傷と外科疾患への対応】ていねいな診療を必要とする疾患 頸部腫瘍 第4咽頭溝由来瘻孔. 2021小児内科.53(2): 298-302
  - 15) ○藤野明浩:【小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法】リンパ管腫(リンパ管奇形).2021小児外科;53(3): 278-281
  - 16) ○藤野明浩:小児リンパ管疾患に対する最近の研究. 2021日本小児放射線学会雑誌 *Jpn Soc Pediatr Radiol*; 37(2): 121-126
  - 17) ○Mori T, Fujino A, Takahashi M, Furugane R, Kobayashi T, Kano M, Yoneda A, Kanamori Y, Suzuki R, Nishi K, Kamei K, Itamura M. Successful endoscopic surgical treatment of pleuroperitoneal communication in two infant cases *Surgicla Case Report.* 2021. 8. 7: 181-181
  - 18) ○Takahashi Y, Kinoshita Y, Kobayashi T, Arai Y, Ohyama T, Yokota N, Saito K, Sugai Y, Takano S.Management of refractory chylothorax in the neonatal intensive care unit: A 22-year experience.*Pediatr Int.* 2021 Oct 27. doi: 10.1111/ped.15043. Online ahead of print.PMID: 34706149
  - 19) ○加藤源俊, 藤野明浩, 城崎浩司, 山岸徳子, 工藤裕実, 梅山知成, 金森洋樹, 高橋信博, 山田洋平, 黒田達夫:【外来で役立つ知識:頭頸部・体幹・四肢の疾患】リンパ管腫(リンパ管奇形).2022小児外科; 54(1): 78-81
  - 20) 藤野明浩:【こんなときどうする?他科とのコミュニケーションガイド】(第1章)新生児科・小児科・新生児外科 新生児外科疾患. 2022産科と婦人科; 89(Suppl): 97-102
  - 21) 野坂俊介. II 読影のコツ(マネージメントのコツ含む)10 全身疾患におけるコツ 難治性リンパ管疾患. 2022 小児科診療; 85(増刊号):396-401
  - 22) Muromoto J, Sugibayashi R, Ozawa K, Wada S, Fujino A, Miyazaki O, Ito Y, Sago H. A fetus with large mediastinal cystic lymphatic malformation managed with prenatal serial thoracocentesis and postnatal sclerotherapy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022 Dec;48(12):3308-3313. doi: 10.1111/jog.15436.
  - 23) Watanabe E, Hashizume N, Yoneda A, Kasahara M, Ozeki G, Saito T, Fujiogi M, Kano M, Yamamoto Y, Miyazaki O, Maekawa T, Nakano N, Yoshioka T, Fujino A, Kanamori Y. Infantile Kaposiform hemangioendothelioma in a female patient complicated with severe obstructed jaundice: a case report. *Surg Case Rep.* 2022 Dec 29;8(1):225. doi: 10.1186/s40792-022-01581-9.
  - 24) Nozawa A, Fujino A, Yuzuriha S, Suenobu S, Kato A, Shimizu F, Aramaki-Hattori N, Kuniyeda K, Sakaguchi K, Ohnishi H, Aoki Y, Ozeki M. Comprehensive targeted next-generation sequencing in patients with slow-flow vascular malformations. *J Hum Genet.* 2022 Dec;67(12):721-728. doi: 10.1038/s10038-022-01081-6.
  - 25) Takahashi Y, Kinoshita Y, Kobayashi T, Arai Y, Ohyama T, Yokota N, Saito K, Sugai Y, Takano S.The usefulness of OK-432 for the treatment of postoperative chylothorax in a low-birth-weight infant with trisomy 18. *Clinical Case Reports.*doi:10.1002/ccr3.5844 , 2022



## 2. 学会発表

- 1) 木下義晶：リンパ管腫（リンパ管奇形）の臨床と研究動向 新潟大学皮膚科特別セミナー,WEB開催, 2020.8.12
- 2) ○木下義晶, 藤野明浩, 小関道夫, 野坂俊介, 松岡健太郎, 上野滋, 岩中督, 森川康英, 田口智章, 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(田口班)：腹部リンパ管腫（リンパ管奇形）の臨床像について 全国調査の結果から 第57回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2020.9.19
- 3) 藤野明浩：出生前診断された児の治療の実際「出生前診断症例の外科治療」.第56回日本周産期・新生児医学会学術集会, WEB開催, 2020.11.29
- 4) ○高橋正貴, 藤野明浩, 松岡健太郎, 野坂俊介, 宮坂実木子, 小関道夫, 黒田達夫, 上野滋, 義岡孝子, 出家享一, 梅澤明弘, 金森豊：リンパ管疾患の病理学的な嚢胞形態の検討. 第58回日本小児外科学会学術集会 横浜, 2021.4.28
- 5) ○高橋正貴, 森禎三郎, 藤野明浩, 西健太郎, 鈴木竜太郎, 亀井宏一, 古金遼也, 狩野元宏, 沓掛真衣, 小林完, 山岸徳子, 米田光宏, 金森豊：乳幼児の横隔膜交通症に対するICG蛍光ナビゲーション手術の有用性. 第58回日本小児外科学会学術集会 横浜, オンデマンド 2021.5.14~5.28
- 6) ○高橋良彰, 木下義晶, 小林 隆, 荒井勇樹, 大山俊之, 横田直樹, 斎藤浩一：当院NICUで経験した乳び胸症例の検討.第58回日本小児外科学会学術集会 横浜, オンデマンド 2021.5.14~5.28
- 7) ○藤野明浩：嚢胞状リンパ管奇形（リンパ管腫）の発生と進展に関する臨床的考察. 第45回日本リンパ学会, シンポジウム2「発生遺伝学と形態学からリンパ管異常症を診る」 WEB開催, 2021.6.4
- 8) ○藤野明浩：小児腸重積の診療ガイドラインの改訂に向けて CQ34、37超音波下悲観血整復術は有効か？について. 第34回日本小児救急医学会学術集会 シンポジウム3 奈良市, 2021.6.4
- 9) ○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, 渡辺 稔彦, 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)：頭頸部リンパ管腫の診断と治療 頭頸部および縦隔に及ぶリンパ管腫に対する気管切開の適応について 全国調査結果から. 第16回日本小児耳鼻咽喉科学会総会学術集会シンポジウム5 大阪, 2021.7.9
- 10) ○西健太郎, 鈴木竜太郎, 高橋正貴, 森禎三郎, 横田俊介, 灘大志, 村越未希, 加納優治, 佐藤舞, 小椋雅夫, 藤野明浩, 亀井宏一：腹膜透析中に発症した横隔膜交通症の乳幼児例に対する外科的治療. 第56回小児腎臓病学会学術集会 高知, 2021.7.9
- 11) ○藤野明浩, 高橋正貴, 加藤源俊：頭頸部リンパ管腫の診断と治療 リンパ管腫(嚢胞状リンパ管奇形)の発生と治療.第16回日本小児耳鼻咽喉科学会総会学術集会シンポジウム5 大阪, 2021.7.9
- 12) ○藤野明浩：頭頸部リンパ管腫の診断と治療 リンパ管腫(嚢胞状リンパ管奇形)の発生と治療. 第16回日本小児耳鼻咽喉科学会総会学術集会シンポジウム5 大阪市, 2021.7.9
- 13) ○藤野明浩：講義7「リンパ管奇形」.(第17回日本血管腫血管奇形学会学術集会) 第12回血管腫血管奇形講習会 岐阜,WEB参加, 2021.10.2
- 14) ○高橋正貴, 金森豊, 森禎三郎, 古金遼也, 小林 完, 橋詰直樹, 狩野 元宏, 渡辺栄一郎, 米田 光宏, 藤野明浩：全結腸型・小腸型ヒルシュスプリング病の4例.第50回日本小児外科代謝研究会 東京, 2021. 10.29
- 15) ○藤野明浩, 高橋正貴, 橋詰直樹, 小林完, 古金遼也, 森禎三郎, 狩野元宏, 渡辺栄一路, 米田光宏, 金森 豊：リンパ管腫（嚢胞状リンパ奇形）の治療戦略とQOLに関する検討. 第31回日本小児外科QOL研究会 川崎, 2021.11.6
- 16) ○矢賀勇志, 前川貴伸, 坂本慧, 諸岡進太郎, 中尾寛, 藤野明浩, 宮寄治, 小関道夫, 窪田満, 石黒精：2度の生検で診断に至ったカポジ型血管内皮腫の4ヵ月男児例.第125回日本小児科学会学術集会, 東京, 2022.4.16, ポスター
- 17) Fujino A, Kuniyeda K, Nozaki T, Ozeki M, Nomura T, Hayashi A, Nagao M, Suenobu S, Kato A, Aramaki N, -Hattori, Imagawa K, Ishikawa K, Ochi J, Horiuchi S, Dr. Ohyama T, xxx, Kurume Biostatistics Center, Dr. Sato I, xxx, The University of Tokyo, Dr. Kamibeppu K, xxx, The University of Tokyo, Dr. Kanmuri K, xxx, CTD Inc. Mr Nakamura K, xxx, CTD Inc. Dr. Kobayashi F, CEO, CTD Inc. Dr. Tanaka A, Vice President,

- ARTham Therapeutics Inc. Dr. Uemura A, Professor, Oita University, Dr. Nagabukuro H, CEO, ARTham Therapeutics Inc.: The prospective observational study of patients with intractable venous malformation or Klippel Trenaunay Syndrome to guide designing a proof of-concept clinical trial for ovel therapeutic intervention. ISSVA2022, Vancouver, Canada, 2022.5.10-13, ポスター
- 18) ○藤野明造, 佐古まゆみ, 菊地佳代子, 三上剛史, 宮坂実木子, 高橋正貴, 橋詰直樹: リンパ管腫の治療戦略に関する臨床研究: 新たな臨床課題への研究計画立案から実施まで. 第59回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2022.5.19, 口頭
- 19) ○出家亨一, 藤野明造, 小関道夫, 高橋正貴, 加藤源俊: コロナ禍におけるリンパ管疾患患者家族の新たな交流の場を求めて~小児リンパ管疾患研究班の取り組み~. 第59回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2022.5.19, 口頭
- 20) 小林完, 藤野明造, 古金遼也, 橋詰直樹, 森禎三郎, 狩野元宏, 渡辺栄一郎, 高橋正貴, 米田光宏, 金森豊: リンパ管奇形病変に発生する蜂窩織炎の季節性の検討. 第59回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2022.5.19, ポスター
- 21) ○平林健, 藤野明造, 小関道夫, 臼井規朗: 『胎児診断ならびに新生児期発症の頭頸部縦隔領域リンパ管腫(リンパ管奇形)の臨床像について: 全国調査の結果から』. 第59回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2022.5.19, 口頭
- 22) ○橋詰直樹, 藤野明造, 高橋正貴, 古金遼也, 小林完, 森禎三郎, 狩野元宏, 渡辺栄一郎, 米田光宏, 金森豊: 当科における嚢胞状リンパ管奇形の症状発症時期による臨床的特徴, 第59回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2022.5.19, 口頭
- 23) ○古金遼也, 小川雄大, 藤野明造, 小林完, 橋詰直樹, 森禎三郎, 渡辺栄一郎, 狩野元宏, 高橋正貴, 米田光宏, 宮寄治, 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. 第59回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2022.5.20, 口頭
- 24) ○藤野明造: リンパ管疾患の病態発生から考える、これからの治療法. 第59回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2022.5.20, 口頭
- 25) ○高橋正貴, 藤野明造, 橋詰直樹, 渡辺栄一郎, 古金遼也, 小林完, 森禎三郎, 狩野元宏, 米田光宏, 金森豊: リンパ管奇形(リンパ管腫)に対する効率的な硬化療法: ICGと造影剤の併用による術中ナビゲーション. 第59回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2022.5.20, 口頭
- 26) ○橋本玲奈, 持丸奈央子, 新関寛徳, 藤野明造, 福原康之, 柳久美子, 要 匡, 吉田和恵: FLT4遺伝子変異を認めた先天性両下肢リンパ浮腫の1例. 第121回日本皮膚科学会総会, 京都, 2022/6/2, 口頭
- 27) 藤野明造: リンパ管奇形、リンパ管腫症への薬物療法. 第18回日本血管腫血管奇形学会学術集会, 2022.9.16, 口頭
- 28) ○藤野明造: シロリムス内服療法と外科的治療の併用について~これからの展望を中心に. 第18回日本血管腫血管奇形学会学術集会, ノーベルファーマ株式会社共催シンポジウム, 千葉, 2022.9.16, 口頭
- 29) ○加藤源俊, 藤野明造, 山岸徳子, 黒田達夫: 限局性リンパ管腫(lymphangioma circumscriptum)に対する無水エタノール注入硬化療法の有用性. 第18回日本血管腫血管奇形学会学術集会, 千葉, 2022.9.16, 口頭
- 30) ○藤野明造, 佐古まゆみ, 菊地佳代子, 三上剛史, 宮坂実木子, 橋詰直樹, 加藤源俊, 高橋正貴: 難治性嚢胞状リンパ管奇形(リンパ管腫)に対する最適な治療戦略の探索. 第13回血管腫・血管奇形講習会・第18回日本血管腫血管奇形学会学術集会, 千葉, 2022.9.16, 口頭
- 31) ○小川恵子, 酒井清祥, 大須賀慶悟, 野崎太希, 田附裕子, 上原秀一郎, 佐伯勇, 藤野明造, 星玲奈, 大山慧, 野村元成: リンパ管奇形に対する越碑加朮湯の検討~後向き研究から前向き研究へ. 第18回日本血管腫血管奇形学会学術集会, 千葉, 2022.9.16, 口頭
- 32) 木下義晶: 血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症 診療ガイドライン改訂について. 第18回日本血管腫血管奇形学会学術集会 ランチョンセミナー2, 千葉, 2022.9.17, 口頭
- 33) ○藤野明造: 低速流型脈管奇形を対象とした新規PI3Ka阻害薬(ART-001)の研究開発. 第18回日本血管腫血管奇形学会学術集会, 千葉, 2022.9.17, 口頭
- 34) 大山俊之、木下義晶、小林隆、高橋良

彰、荒井勇樹、菅井佑、濱崎祐：当科における漢方療法とリンパ管奇形の臨床像の検討.第26回日本小児外科漢方研究会 パネルディスカッション（リンパ管奇形の治療），岡山，2022.10.28，口頭

- 35) 木下義晶：改訂 診療ガイドライン2022.令和4年度厚生労働科学研究費補助金 難治性血管腫・脈管奇形・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市民公開講座,Web開催，2022.11.20，口頭

## その他

- 1) 第4回小児リンパ管疾患シンポジウム開催  
2021.10.17 WEB開催
- 2) HP：リンパ管疾患情報ステーション  
<http://lymphangioma.net>  
「シロリムス関連ページ」、「患者さん体験ページ」新設
- 3) 講演：世界初の薬物療法 難治性リンパ管疾患の治療に新たな選択肢，ノーベルファーマ主催「難治性リンパ管疾患治療の最新動向に関するWebセミナー」,WEB開催，2021.10.26
- 4) 第5回小児リンパ管疾患シンポジウム開催  
2023.1.22 ハイブリッド開催

## 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）

分担研究報告書

## 胃食道逆流症

深堀 優 久留米大学医学部 外科学講座小児外科部門

井上 幹大 藤田医科大学医学部 小児外科学講座

研究協力者

升井 大介 久留米大学医学部 外科学講座小児外科部門

### 【研究要旨】

令和2年度は、小児難治性胃食道逆流症(GERD)患者の全国アンケート調査で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った。令和3年度は、全国アンケート調査の英文論文化と、難治性GERDの小児慢性特定疾患の選定に向けての方向性の検討を行った。令和4年度は、難治性GERDの小児慢性特定疾患の選定に向けての具体的な検討を行った。

令和2年度の検討の結果、難病指定の対象となる難治性GERDは、食道閉鎖、重症心身障がい児、先天性心疾患を基礎疾患に有する症例が大部分を占めることが分かった。この結果を踏まえ、難病指定の方向性を検討した結果、難病指定に関しては成人症例のデータを示す必要がありハードルが高いが、小児慢性特定疾患に関しては選定される可能性はあるが、いくつか継続的に議論すべき課題があるとの結論になった。

令和3年度には、小児難治性GERD患者の全国アンケート調査の成果を英文論文として英文雑誌Surgery Todayに投稿し、令和3年11月16日にアクセプトとなった。また、難治性GERDの小児慢性特定疾患の選定に向けての方向性の検討を行い、難治性GERDとされた全ての基礎疾患を含む方向となったが、重心症例を含めるか、と難治性GERDの定義について再度研究班内で総意形成の必要性などが改めて課題として浮上した。

令和4年度には、小児慢性特定疾患の選定に向けて、令和3年度の課題の解決に取り組んだ。その結果、「難治性GERDの定義(診断基準)」と新たに作成した「GERDの診断基準」案について班内でコンセンサスを得、また難治性GERDの該当症例から、あえて重心を除外しない方針となり、課題は解決された。今後、「GERDの診断基準」案および、「難治性GERDの診断基準」について関連学会の承認を得たのち、小児慢性特定疾患への申請を行う予定である。

### A. 研究目的

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、小慢および難病指定が必要な小児難治性GERDの抽出と病態分析を行うことである。小慢および難病指定が必要な小児難治性GERDを認めれば、そ

れらの指定を目指す。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

令和2年度は、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った。

令和3年度は、平成29～令和元年度の田口班研究において施行した、小児難治性GERD患者の現状調査の成果の詳細な内容についての英文論文文化と、難治性GERDの小児慢性特定疾患の選定に向けての方向性の検討を行った。

令和4年度は、難治性GERDの小児慢性特定疾患の選定に向けての具体的な検討を行った。

### (倫理面への配慮)

本研究については中心となる久留米大学医学部(研究番号:18215)にて倫理委員会の承認を得て実施されている。

## C. 研究結果

令和2年度は、小児難治性GERDの小児慢性特定疾患、難病指定に向けて、対象となるスペクトラムが存在するか検討を行った。真の難治性GERDの可能性のある症例は、食道閉鎖、重症心身障がい児、先天性心疾患が全体の85.4%を占める41症例であった。この41症例の特徴を詳細に分析すると、食道閉鎖は10例で、Gross A/B/C: 2/1/7, Long gap: 7/10 (70%), 合併症: 7/10 (70%)となっており、噴門形成は9/10 (90%)に施行されていた。重症心身障がい児は21例で、基礎疾患は様々であり、17/21 (81%)に噴門形成が施行されていた。先天性心疾患は12例で、無脾症候群(4)、左心低形成症候群(2)などが含まれており、噴門形成は6/12 (50%)に施行されていた。

この様な小児難治性GERDに含まれる症例の特性を踏まえて、小児慢性特定疾患への選定に考慮すべき4項目について検討すると、「慢性に経過する疾病であること」「症状や治療が長期にわたって生活の質を低下させる疾病であること」は該当するが、「生命を長期にわたって脅かす疾病であること」については明確な根拠はなく、「長期にわたって高額な医療費の負担が続く疾病であること」を示唆するデータは乏しい。一方、難病指定に考慮すべき原則5項目に関しては、「治療方法が確立していない」「長期の療養を必要とする」「患者数が人口の0.1%程度に達しない」は該当する可能性が高いと考えられるが、「発病の機構が明らかでない」に関しては疾患によって異なり、「客観的な診断基準等が確立している」に関しては検討を要すると考えられた。

班会議における議論では、小児難治性GERDの難病指定に関しては、難治性GERDの成人症例を数字で示す必要があるとの指摘を受けた。小児慢性特定疾患の選定に関しては、選定される可能性があるが、症例の過半数を占める重症心身障がい児はすでに医療扶助を受けていることが多く、対象に含めるべきかについてもう少し議論が必要だろうとの結論となった。

令和3年度は、令和2年度の結論を踏まえて、まず小児慢性特定疾患の選定を目指すこととし、難治性GERDとして目指すか、あるいは、疾患別に個別に目指すかについて再度検討を行うこととした。難治性GERDとして目指す場合、利点として、主要3疾患以外の、少数だがその他の医療扶助を受けていない疾患も対象と出来るが、欠点として対象症例の約半数を重症心身障がい児症例が占めることになる。一方、疾患別に目指す場合は利点として、選定が必要な疾患に絞れる。具体的には、重症心身障がい児症例：既に医療扶助を受けていることが多いため、敢えて選定を目指す必要がないかも知れない、食道閉鎖症：食道閉鎖症として選定を目指す、先天性心疾患：左心低形成症候群、内臓錯位症候群など、既に選定されている疾患が多いため、これらに追加申請を検討する、などである。欠点としてはこれらの主要3疾患以外は選定から外れる。これらの検討結果を基に、小児慢性特定疾患の選定の方向性について意見を募った。第一回班会議において、小児慢性特定疾患の選定においては、生命を長期にわたって脅かす疾病でなくとも、慢性に経過する疾病で、症状や治療が長期にわたって生活の質を低下させる疾病であれば積極的に選定を目指すべき、という意見や、主要3疾患以外の少数の疾患の症例についても扶助されるようにした方が良い、などの肯定的な意見を得、今後、難治性GERDとして小児慢性特定疾患の選定を目指す方針となった。

この結果を受けて、難治性GERDの小児慢性特定疾患調査票を作成し、成育医療研究センターの盛一先生にご相談したところ、小児慢性特定疾患申請にあたって主に以下の2点について指摘を受けた。

「難治性」GERDの定義について、現在は研究班としての総意の段階で、今後、日本小児外科学会などでの総意形成がされることが望ましい。障害・福祉施策との棲み分け：現在は未だ、小児慢性特定疾患の制度としては、知的障害のみ、発達障害のみ、慢性疾病に寄らない重症心身障害などは、小児慢性特定疾患の対象とはみなしてはいない。これらの指摘点について、討議を行い、総意形成の方法については日本小児外科学会内で、所

定の手続きを行って承認を得る必要がある。小慢申請にあたって、重心症例を含むかどうかについてはもう少し検討の必要がある。難治性GERDの定義について、再度、研究班内で総意形成を行った方がよいだろう、との方向性が示された。

また、平成29～令和元年度の田口班研究において施行した、小児難治性GERD患者の現状調査の成果の詳細な内容については英文論文として、英文雑誌Surgery Todayに投稿し、令和3年11月16日にアクセプトとなった。

令和4年度は、難治性GERDの小児慢性特定疾患の選定に向けての具体的な検討を行った。前年度指摘された主な課題は、「難治性胃食道逆流症(GERD)の定義」の総意形成の方法については日本小児外科学会内で、所定の手続きを行って承認を得る必要があるが、その前に再度、研究班内で総意形成を行う、小慢申請にあたって、重心症例を含むかどうかについてはもう少し検討の必要がある、の2点である。

について、再度、難治性GERDの定義を診断基準(案)として提示し、意見を募った。討議の中で、盛一先生より、難治性GERDの定義(診断基準(案))に関しては提示された内容で良いが、GERDについても診断基準の作成が必要だろうとの意見を頂いた。については、まず、重心以外の難治性GERDの主な基礎疾患である食道閉鎖、先天性心疾患の一部の症例においても、重心とオーバーラップしていることを示した上で、既に小慢に指定されている疾患(例えば先天性心疾患など)においても同様に、オーバーラップ症例が多く存在するのではないかと問題提起した。もしそうであるならば、難治性GERDにおいても、該当症例からあえて重心を除外しなくても、障害児の助成に該当するのであれば、そのサービスを受けることになるので、小慢の申請をする際に自然に除外されるのではと提案した。この件に関して、2012年11月19日の社会保障審議会：第3回小児慢性特定疾患児への支援の在り方に関する専門委員会の資料にも、「小児慢性特定疾患児と障害児、難病児は重複関係にあり、小児慢性特定疾患であっても、障害児や難病児に該当する児童は、それぞれのサービスを利用することが出来る。」と記載があることを提示して意見を募った。この件については特に異論はなく、提案通り、難治性GERDの該当症例から、あえて重心を除外しない方針が示された。

以上より、小児慢性特定疾患への申請に向けての課題については解決された。新たに提示された「GERDの診断基準」の策定にあたり、

国内・海外の主要な診療ガイドライン(小児胃食道逆流症診断治療指針2006, ESPGAN/NASPGAN合同ガイドライン2018)などを元に、新たな診断基準(案)を作成した。

この診断基準(案)について、班内のメンバーでメール審議を行った(2022.12.13-28)。メンバーからの指摘点に対して修正を加えた案(下記)を再度提示し(2023.1.10-25)、最終的に承認を得た(2023.1.30)。

今後、この新たに作成した「GERDの診断基準」案および、「難治性GERD診断基準」案について、関連学会(日本小児外科学会/日本小児栄養消化器肝臓学会)での承認申請を得たのち、小児慢性特定疾患への申請を行う予定である。

#### D. 考察

令和2年度には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った結果、難病指定に関しては成人症例のデータを示す必要がありハードルが高いが、小児慢性特定疾患に関しては選定される可能性はあるが、いくつか継続的に議論すべき課題があるとの結論になった。

令和3年度には難治性GERDの小児慢性特定疾患の選定に向けての方向性の検討を行い、難治性GERDとされた全ての基礎疾患を含む方向となったが、重心症例を含めるか、と難治性GERDの定義について再度研究班内で総意形成の必要性などが改めて課題として浮上した。

令和4年度には、小児慢性特定疾患の選定に向けて具体的に検討を行い、令和3年度の課題の解決に取り組んだ。その結果、「難治性GERDの定義(診断基準)」と新たに作成した「GERDの診断基準」案について班内でコンセンサスを得、また難治性GERDの該当症例から、あえて重心を除外しない方針となり、主な課題は解決された。

#### E. 結論

令和2-4年度の研究成果として、小児難治性GERD患者の現状調査の成果を英文論文化した。また、難病指定に向けた方向性と課題について慎重に議論を重ねた結果、小児慢性特定疾患の指定を目指すこととなり、「難治性GERDの定義(診断基準案)」と新たに作成した「GERDの診断基準」案について班内でコンセンサスを得、また難治性GERDの該当症例から、あえて重心を除外しない方針となり、主な課題は解決された。

今後、「GERDの診断基準」案、「難治性GERDの診断基準」案について関連学会の承認を得た

のち、小児慢性特定疾患への申請を行う予定である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Matsushita K, Uchida K, Koike Y, Inoue M, Nambu R, Muise AM, Toiyama Y. Lymphoma of the Colon in a 5-year-old female with Ulcerative Colitis. *Pediatr Int.* 2023 Jan 8:e15468. doi: 10.1111/ped.15468. Epub ahead of print.
- 2) 深堀 優, 石原 潤, 水落 建輝.  
【くわしく知ろう小児の機能性消化管疾患】機能性消化管疾患の総論 Rome IV診断基準にない機能性消化管疾患:胃食道逆流症 小児科診療85(9), 1153-1158, 2022
- 3) Imagawa K, Fukahori S, Hashizume N, Saikusa N, Higashidate N, Ishii S, Masui D, Sakamoto S, Tsuruhisa S, Nakahara H, Tanaka Y, Yagi M, Yamashita Y. QOL of caregivers supporting neurologically impaired patients underwent surgery. *Pediatr Int.* 2022, Online ahead of print.
- 4) Fukahori S, Yagi M, Kawahara H, Masui D, Hashizume N, Taguchi T. Current status of intractable pediatric gastroesophageal reflux disease in Japan: a nationwide survey *Surg Today.* 2022 Online ahead of print.
- 5) Inoue M, Uchida K, Nagano Y, Matsushita K, Koike Y, Okita Y, Suzuki T, Toiyama Y. Preoperative myopenia and myosteotosis and their impact on postoperative complications in children with inflammatory bowel disease. *Surg Today.* 2022 Oct 11. doi: 10.1007/s00595-022-02596-3. Epub ahead of print.
- 6) Ohmiya N, Oka S, Nakayama Y, Iwama I, Nakamura M, Shimizu H, Sumioka A, Abe N, Kudo T, Osawa S, Honma H, Okuhira T, Mtsufuji S, Imaeda H, Ota K, Matsuoka R, Hotta N, Inoue M, Nakaji K, Takamaru H, Ozeki K, Kobayashi T, Hosoe N, Tajiri H, Tanaka S. Safety and efficacy of the endoscopic delivery of capsule endoscopes in adult and pediatric patients: Multicenter Japanese study (AdvanCE-J study). *Dig Endosc.* 2022 Mar;34(3):543-552. doi: 10.1111/den.14104.
- 7) Tsuchiya T, Inoue M, Yasui T, Suzuki T. Inguinal herniation of omental lymphatic malformation mimicking hydrocele. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):e15307. doi: 10.1111/ped.15307.
- 8) 内田 恵一, 井上 幹大, 梅野 淳嗣, 大宮 直木, 江崎 幹宏, 細江 直樹, 中山 佳子, 松本 主之, 田口 智章  
【診断困難な小児外科症例:早期診断へのポイントとヒント】非特異性多発性小腸潰瘍症 小児外科(0385-6313)54巻11号 Page1085-1087(2022.11)
- 9) 小池 勇樹, 内田 恵一, 井上 幹大, 佐藤 友紀, 長野 由佳, 松下 航平, 溝口 明, 問山 裕二  
【小児外科を取り巻く最新テクノロジー】消化管神経叢の生体蛍光観察 小児外科(0385-6313)54巻10号 Page989-993 (2022.10)
- 10) Nakahara H, Hashizume N, Yoshida M, Fukahori S, Ishii S, Saikusa N, Koga Y, Higashidate N, Sakamoto S, Tsuruhisa S, Tanaka Y, Yamashita Y, Yagi M. Creatinine-to-cystatin C ratio estimates muscle mass correlating the markers of the patients with severe motor and intellectual disabilities *Brain Dev.* 2021 Online ahead of print.
- 11) Masui D, Fukahori S, Hashizume N, Ishii S, Higashidate N, Koga Y, Sakamoto S, Tsuruhisa S, Nakahara H, Saikusa N, Tanaka Y. Influence of laparoscopy-aided gastrostomy on gastroesophageal reflux in neurologically impaired patients using multichannel intraluminal impedance pH measurements *Esophagus.* 2021 Online ahead of print.
- 12) Masui D, Fukahori S, Hashizume N, Ishii S, Higashidate N, Sakamoto S, Tsuruhisa S, Nakahara H, Saikusa N, Tanaka Y, Yagi M. Simultaneous Evaluation of Laryngopharyngeal Reflux and Swallowing Function Using Hypopharyngeal Multichannel Intraluminal Impedance

- Measurements in Neurologically Impaired Patients  
J Neurogastroenterol Motil. 27(2):198-204, 2021
- 13) Hashizume N, Shin R, Akiba J, Sotogaku N, Asagiri K, Hikida S, Fukahori S, Ishii S, Saikusa N, Koga Y, Egami H, Tanaka Y, Nishi A, Yagi M.  
The herbal medicines Inchinkoto and Saireito improved hepatic fibrosis via aquaporin 9 in the liver of a rat bile duct ligation model  
Pediatr Surg Int. 37(8):1079-1088, 2021
- 14) Konishi KI, Mizuochi T, Takei H, Yasuda R, Sakaguchi H, Ishihara J, Takaki Y, Kinoshita M, Hashizume N, Fukahori S, Shoji H, Miyano G, Yoshimaru K, Matsuura T, Sanada Y, Tainaka T, Uchida H, Kubo Y, Tanaka H, Sasaki H, Murai T, Fujishiro J, Yamashita Y, Nio M, Nittono H, Kimura A.  
A Japanese prospective multicenter study of urinary oxysterols in biliary atresia.  
Sci Rep. 11(1):4986, 2021
- 15) Sakamoto S, Hashizume N, Fukahori S, Ishii S, Saikusa N, Higashidate N, Aramaki S, Matsuo Y, Takeshita E, Tanaka Y, Yamashita Y, Yagi M.  
Complications in patients with neurological impairment after gastrectomy.  
Pediatr Int. 63(11):1357-1362, 2021
- 16) 深堀 優, 石井 信二, 橋詰 直樹, 古賀 義法, 東館 成希, 升井 大介, 坂本 早季, 鶴久 志保利, 中原 啓智, 七種 伸行, 田中 芳明, 八木 実  
【必携!外傷と外科疾患への対応】ていねいな診療を必要とする疾患 胃食道逆流症 食道裂孔ヘルニアを含めて  
小児内科 53(2):274-279, 2021
- 17) Koike Y, Li B, Chen Y, Ganji N, Alganabi M, Miyake H, Lee C, Hock A, Wu R, Uchida K, Inoue M, Delgado-Olguin P, Pierro A.  
Live Intravital Intestine with Blood Flow Visualization in Neonatal Mice Using Two-photon Laser Scanning Microscopy.  
Bio Protoc. 2021 Mar 5;11(5):e3937. doi: 10.21769/BioProtoc.3937.
- 18) Inoue M, Uchida K, Matsushita K, Koike Y, Toiyama Y.  
Incisional negative pressure wound therapy for perineal wound in Crohn's disease.  
Pediatr Int. 2021 Apr;63(4):475-477. doi: 10.1111/ped.14435.
- 19) Taniguchi K, Inoue M, Arai K, Uchida K, Migita O, Akemoto Y, Hirayama J, Takeuchi I, Shimizu H, Hata K.  
Novel TNFAIP3 microdeletion in a girl with infantile-onset inflammatory bowel disease complicated by a severe perianal lesion.  
Hum Genome Var. 2021 Jan 14;8(1):1. doi: 10.1038/s41439-020-00128-4.
- 20) Okita Y, Ohi M, Kitajima T, Shimura T, Yamamoto A, Fujikawa H, Okugawa Y, Matsushita K, Koike Y, Inoue M, Uchida K, Toiyama Y.  
Clinical Discrimination of Chronic Pouchitis After Ileal Pouch-Anal Anastomosis in Patients with Ulcerative Colitis.  
J Gastrointest Surg. 2021 Aug;25(8):2047-2054. doi: 10.1007/s11605-020-04842-w.
- 21) Ishiura R, Mitsui K, Danno K, Banda CH, Inoue M, Narushima M.  
Successful treatment of large abdominal lymphatic malformations and chylous ascites with intra-abdominal lymphovenous anastomosis.  
J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2021 Mar;9(2):499-503. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.05.017.
- 22) 内田 恵一, 井上 幹大, 小池 勇樹, 松下 航平, 長野 由佳, 問山 裕二, 梅野 淳嗣, 松本 主之, 田口 智章  
【小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法】非特異性多発性小腸潰瘍症 小児外科(0385-6313)53巻3号 Page332-336 (2021.03)
- 23) Hashizume N, Tanaka Y, Asagiri K, Fukahori S, Ishii S, Saikusa N, Yoshida M, Tanikawa K, Asakawa T, Yagi M.  
Perioperative reactive oxygen species in infants with biliary atresia: A retrospective observational study.  
Medicine (Baltimore) 99(31): e21332, 2020



- 24) 深堀 優, 石井 信二, 橋詰 直樹, 古賀 義法, 東館 成希, 升井 大介, 坂本 早季, 倉八 朋宏, 高城 翔太郎, 田中 芳明, 八木 実: 医学・医療の最前線シリーズ 小児における胃食道逆流症の診断および治療戦略. 久留米医学会雑誌 83(1-3): 8-18, 2020.
- 25) 深堀 優, 石井 信二, 橋詰 直樹, 古賀 義法, 東館 成希, 升井 大介, 坂本 早季, 鶴久 士保利, 中原 啓智, 七種 伸行, 田中 芳明, 八木 実: 【小児外科医が習得すべき検査-手技と診断】胃食道逆流症(上部消化管造影, 24時間食道インピーダンスpHモニタリング, 上部消化管内視鏡). 小児外科 52(8): 791-797, 2020.
- 26) Higashidate N, Fukahori S, Hashizume N, Ishii S, Saikusa N, Sakamoto S, Kurahachi T, Tanaka Y, Ohtaki M, Yagi M.  
Does clinical score accurately support fecoflowmetry as a means to assess anorectal motor activity in pediatric patients after anorectal surgery?  
Asian J Surg 43(12): 1154-1159, 2020
- 27) Sakamoto S, Fukahori S, Hashizume N, Yagi M.  
Measuring small intestinal bacterial overgrowth using the hydrogen breath test among postoperative patients with biliary atresia.  
Asian J Surg. 44(13): 1130-1131, 2020
- 28) Koike Y, Li B, Ganji N, Zhu H, Miyake H, Chen Y, Lee C, Janssen Lok M, Zozaya C, Lau E, Lee D, Chusilp S, Zhang Z, Yamoto M, Wu RY, Inoue M, Uchida K, Kusunoki M, Delgado-Olguin P, Mertens L, Daneman A, Eaton S, Sherman PM, Pierro A.  
Remote ischemic conditioning counteracts the intestinal damage of necrotizing enterocolitis by improving intestinal microcirculation.  
Nat Commun. 2020 Oct 2;11(1):4950. doi: 10.1038/s41467-020-18750-9.
- 29) Arai K, Kunisaki R, Kakuta F, Hagiwara SI, Murakoshi T, Yanagi T, Shimizu T, Kato S, Ishige T, Aomatsu T, Inoue M, Saito T, Iwama I, Kawashima H, Kumagai H, Tajiri H, Iwata N, Mochizuki T, Noguchi A, Kashiwabara T, Shimizu H, Suzuki Y, Hirano Y, Fujiwara T.  
Phenotypic characteristics of pediatric inflammatory bowel disease in Japan: results from a multicenter registry.  
Intest Res. 2020 Oct;18(4):412-420. doi: 10.5217/ir.2019.00130.
- 30) Matsushita K, Inoue M, Nagano Y, Koike Y, Otake K, Okita Y, Uchida K, Kusunoki M.  
Safety of double-balloon enteroscopy in postoperative pediatric patients.  
Pediatr Int. 2020 Sep;62(9):1073-1076. doi: 10.1111/ped.14249.
- 31) 井上 幹大, 松下 航平, 小池 勇樹, 内田 恵一  
【小児疾患診療のための病態生理1 改訂第6版】消化器疾患 胃軸捻転, 腸軸捻転 小児内科(0385-6305)52巻増刊 Page498-502 (2020.11)
- 32) 井上 幹大, 内田 恵一, 小池 勇樹, 松下 航平, 大村 悠介, 大北 喜基, 問山 裕二, 楠 正人  
【小児の炎症性腸疾患】小児炎症性腸疾患における課題 小児炎症性腸疾患の予後および発がん 小児内科(0385-6305)52巻9号 Page1269-1272(2020.09)
- 33) 内田 恵一, 井上 幹大, 小池 勇樹, 松下 航平, 大村 悠介, 大北 喜基, 問山 裕二, 楠 正人  
【小児の炎症性腸疾患】炎症性腸疾患の治療 外科治療 小児内科(0385-6305)52巻9号 Page1260-1264(2020.09)
- 34) 内田 恵一, 井上 幹大, 松下 航平, 小池 勇樹, 河俣 あゆみ  
【基礎疾患のある小児のフィジカルアセスメント】応用編 消化器疾患(炎症性腸疾患) 小児看護(0386-6289)43巻8号 Page1047-1054(2020.07)
- 35) 内田 恵一, 井上 幹大, 小池 勇樹, 松下 航平, 大北 喜基, 問山 裕二, 楠 正人  
【小児外科臨床研究の基本と展望】炎症性腸疾患 小児外科(0385-6313)52巻7号 Page727-730 (2020.07)
2. 学会発表
- 1) Mikihiro Inoue.  
Surgical Strategies of Pediatric IBD in Japan.  
Annual Congress of The Korean Surgical

Society 2022 and 74th Congress of The Korean Surgical Society (Symposium 2: Pediatric IBD part 2: Clinical and Therapeutic Aspects), 2022年11月3-5日, Seoul, Korea

- 2) 深堀 優: 食道インピーダンスpHモニタリングをして良かったこと- 我々の経験からお伝えしたいこと- 日本小児消化管機能研究会, 静岡, 2022.2.19 スポンサーセミナー
- 3) 井上幹大, 工藤孝広, 岩間達, 角田文彦, 萩原真一郎, 中山佳子.  
小児における腹部術後のバルーン小腸内視鏡に関する多施設共同後方視的研究.  
第49回日本小児栄養消化器肝臓学会, 2022年9月30日-10月2日, 東京
- 4) 井上幹大, 工藤孝広, 岩間達, 角田文彦, 萩原真一郎, 中山佳子.  
小児におけるバルーン小腸内視鏡を用いた内視鏡的治療に関する多施設共同後方視的研究.  
第49回日本小児内視鏡研究会, 2022年7月3日, 東京
- 5) 井上幹大, 齋藤武, 村越孝次, 水落健輝, 清水俊明, 新井勝大.  
日本小児炎症性腸疾患レジストリ研究報告: 手術症例の検討.  
第59回日本小児外科学会学術集会, 2022年5月19-21日, 東京
- 6) 井上幹大, 齋藤武, 村越孝次, 国崎玲子, 南部隆亮, 岩間達, 角田文彦, 清水泰岳, 石毛崇, 加藤沢子, 水落建輝, 熊谷秀規, 野口篤子, 工藤孝広, 田尻仁, 岩田直美, 萩原真一郎, 吉年俊文, 西亦繁雄, 日衛嶋栄太郎, 戸板成昭, 望月貴博, 平野友梨, 清水俊明, 新井勝大.  
日本小児IBDレジストリ研究報告2022: 手術症例の検討.  
第22回日本小児IBD研究会, 2022年2月6日, 東京
- 7) 升井大介, 中原啓智, 靄久士保利, 坂本早季, 東館成希, 古賀義法, 七種伸行, 石井信二, 深堀優, 田中芳明, 加治 建: 食道インピーダンスpHモニタリングでwaveform patternを観察することの重要性~ 疾患別の特徴的波形と解析時の患者ごとの波形のパターンの違いについて~ 日本小児消化管機能研究会, 静岡, 2022.2.19
- 8) 升井大介, Kornilia Nikaki, Akinari Sawada, Shirley Sonmez, Etsuro Yazaki, Daniel Sifrim: 小児における嘔気: 有病率と胃食道逆流症の関連について日本小児消化管機能研究会, 静岡, 2022.2.19
- 9) 深堀 優, 升井大介, 中原啓智, 靄久士保利, 坂本早季, 古賀義法, 東館成希, 七種伸行, 石井信二, 田中芳明, 加治 建: 食道インピーダンスpH検査はpHモニタリングより有用な情報を得られるのか? ~ 過去10年間の経験症例の検討~ 日本小児外科学会, 東京, 2022.5.19-21
- 10) 升井大介, 深堀優, 中原啓智, 靄久士保利, 坂本早季, 東館成希, 古賀義法, 七種伸行, 石井信二, 田中芳明, 加治建, 八木実: 重症心身障害者における下咽頭インピーダンスpH検査による咽頭流と嚥下機能評価の試み, 日本小児外科学会, 東京, 2022.5.19-21
- 11) 升井大介, 深堀優, 中原啓智, 靄久士保利, 坂本早季, 東館成希, 古賀義法, 七種伸行, 石井信二, 田中芳明, 加治建: 重症心身障害者における食道インピーダンスpH検査による胃瘻術前後の評価~ 噴門形成術は本当に必要ですか? 日本臨床栄養代謝学会, 横浜, 2022.5.31-6.1
- 12) 升井大介, Kornilia Nikaki, Akinari Sawada, Shirley Sonmez, Etsuro Yazaki, Daniel Sifrim: 小児における嘔気: 有病率と胃食道逆流症の関連について第24回日本神経消化器病学会, 札幌, 2022.9.8-10
- 13) 升井大介, 牛嶋聡, 山下晃平, 高城翔太郎, 愛甲崇人, 靄久士保利, 東館成希, 古賀義法, 七種伸行, 田中芳明, 加治建: 重症心身障害者に対するシームレス医療を目指した地方小児外科の取り組み, つくば, 2022.10.15
- 14) 深堀 優, 升井大介, 牛嶋 聡, 山下晃平, 高城翔太郎, 愛甲崇人, 靄久士保利, 古賀義法, 七種伸行, 田中芳明, 加治 建: 小児外科領域の「胃食道逆流症」に対する術後機能評価の有用性と手術適応へのフィードバック 日本臨床外科学会, 福岡, 2022/10/24-26 パネルディスカッション
- 15) 深堀 優: 小児の酸関連疾患について: 小児胃食道逆流症のトリセツ  
第48回日本小児栄養消化器肝臓学会, 2021.10.3 ランチョンセミナー
- 16) 升井 大介, 深堀 優, 中原 啓智, 靄久 士保利, 坂本 早季, 東館 成希, 橋詰 直樹, 七種 伸行, 石井 信二, 田中 芳明, 八木 実: 重症心身障害者における下咽頭インピーダンスpH検査による咽頭流と嚥下機能評価の試み 日本食道学会学術集会 2021.09
- 17) 井上幹大, 内田恵一, 土屋智寛, 村山未佳, 近藤靖浩, 直江篤樹, 渡邊俊介, 安井稔博, 大北喜基, 問山裕二, 鈴木達也.

外科治療を必要とするAYA世代IBD患者の診療における問題と対策．第12回日本炎症性腸疾患学会学術集会,2021年11月26-27日,東京,ワークショップ

- 18) Mikihiro Inoue, Yuhki Koike, Yoshinaga Okugawa, Yuka Nagano, Kohei Matsushita, Yoshiki Okita, Keiichi Uchida, Yuji Toiyama.  
Methylation levels of microRNA-124 in rectal mucosa as a potential biomarker for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in pediatric-onset patients.  
6th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 2021年6月2-5日,ウイーン (web)
- 19) Mikihiro Inoue, Junichiro Hiro, Keiichi Uchida, Kohei Matsushita, Yuhki Koike, Yoshiki Okita, Yuji Toiyama.  
Short- and Long-term Postoperative Outcome of Reduced Port Laparoscopic Versus Open Restorative Proctocolectomy with Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Ulcerative Colitis in Children.  
第33回日本内視鏡外科学会総会,2021年3月10-13日,web
- 20) 井上幹大,内田恵一,佐藤友紀,長野由佳,松下航平,小池勇樹,大北喜基,問山裕二.  
重症心身障がい児に合併した炎症性腸疾患に対する外科的治療.  
第21回日本小児IBD研究会,2021年2月7日,web
- 21) 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120回日本外科学会定期学術集会 Web 2020.8.13-15
- 22) 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57回日本小児外科学会 東京 2020.9.19-21
- 23) Fukahori S, Yagi M, Kawahara H, Taguchi T.  
Nationwide survey of intractable pediatric gastroesophageal reflux disease in Japan, 53th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons, Web meeting, 11.8-12, 2020
- 24) 井上幹大,小池勇樹,長野由佳,松下耕平,内田恵一,問山裕二.  
胆道閉鎖症における肝門部胆管の二光子

レーザー顕微鏡による観察研究.

- 第47回日本胆道閉鎖症研究会,2020年12月5日,仙台,web
- 25) 井上幹大,内田恵一,長野由佳,松下航平,小池勇樹,大北喜基,問山裕二.  
小児炎症性腸疾患患者の術前骨格筋量と手術部位感染との関連に関する検討.  
第33回外科感染症学会総会学術集会,2020年11月27-28日,web,パネルディスカッション
- 26) 井上幹大,内田恵一,長野由佳,松下航平,小池勇樹,大北喜基,問山裕二.  
重症心身障がい児に合併した炎症性腸疾患に対する外科的治療.  
第47回日本小児栄養消化器肝臓学会,2020年10月24-25日,web

#### 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

越永 従道 日本大学医学部外科学系小児外科学 教授

藤代 準 東京大学大学院医学系研究科生殖・発達・加齢医学専攻小児医学講座 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も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

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

### 3. その他 なし

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、転居や転院後ロ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。

#### D. 考察

以上の結果から、小児慢性特定疾病の指定を目指すべきと結論し、小児慢性特定疾病の指定について関連各所と調整を行った。医療（保険診療）と障害福祉に該当する項目を切り分けること、また慢性特定疾病調査票（申請書）の項目を埋めるための準備を行った。

#### E. 結論

アンケートの結果、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った。以上の結果から、小児慢性特定疾病の指定を目指すべきと結論した。また日本小児外科学会ガイドライン委員会と協力して、学会主導のガイドライン作成にも協力していくこととした。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表

1) 2021年第58回日本小児外科学会で上記の内容を発表した（抄録は昨年度提出済み）。

#### 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

## 高位・中間位鎖肛

淵本 康史 国際医療福祉大学 主任教授

廣瀬 龍一郎 福岡大学医学部 呼吸器・乳腺内分泌・小児外科 准教授

### 【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

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年齢は2020年1月1日において6歳、12歳、18歳の患児を抽出し、各施設に調査依頼をする形で行った。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会にて（平成30年10月25日 承認番

号13 - B - 318）、ならびに多施設共同研究として（令和元年 承認番号13 - B - 32）の承諾を受けて行った。

### C．研究結果

39施設中24施設から回答があり、そのうちの有効回答症例数は183例であった。そのうち中間位71例、高位112例（CLOACA-F 20例を含む）であった。貫通経路のずれ：なし/ありは31/9、直腸肛門角 良/不良は69/45であった。JASGAPアンケート調査は121例/183例で得られ、年齢とともにスコアは増加傾向（排便機能改善）にあったが、成人になってもスコアの低い例も少なくなかった。また染色体異常、脊髄髄膜瘤、術式による有意差は判然としなかった。

### D．考察

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、年齢とともに排便状況が改善するものの、QOLを大きく左右する便失禁、下着汚染などが思春期以降も継続する例が少なからず存在した。

これらの結果を受けて、低位鎖肛を入れた鎖肛全般で、国立成育医療研究センター小児慢性特定疾病情報室室長盛一 享徳先生の支援を受けて小児慢性特定疾患申請書を作成、R4年には追加申請がなかったことから来年度以降に関連学会の承認を得たうえで可及的早期に申請を行う。更に厚生労働省健康局難病対策課から診断

基準及び重症度分類について関係学会の承認を得た診断基準案があれば指定難病へ新規追加を検討していただける可能性があるとの連絡をいただく。

#### E. 結論

上記の結果を受けて、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指定を受けるように努力を続けていく予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 齋藤 傑, 瀧本 康史, 廣瀬 龍一郎, 中田 光政, 藤村 匠, 藤野 明浩, 上野 滋, 黒田 達夫, 田口 智章. 中間位・高位鎖肛における長期術後排便機能評価. 小児外科(0385-6313)54巻7号 Page709-714(2022.07)

##### 2. 学会発表

- 1) 第78回直腸肛門奇形研究会、齋藤 傑、瀧本 康史、廣瀬 龍一郎、中田 光政、藤村 匠、藤野 明浩、上野 滋、黒田 達夫、田口 智章、日本直腸肛門奇形研究会. 中間位・高位鎖肛の術後長期排便機能評価：直腸肛門奇形研究会アンケート調査結果から

#### 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）

分担研究報告書

## ナショナルセンター（成育）との連携

小林 徹 国立成育医療研究センター 臨床研究センター データサイエンス部門 部門長  
掛江 直子 国立成育医療研究センター 病院 生命倫理研究室 室長  
盛一 享徳 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  
窪田 満 国立成育医療研究センター 病院 総合診療部 統括部長  
義岡 孝子 国立成育医療研究センター 病院 病理診断部 統括部長  
松本 公一 国立成育医療研究センター 小児がんセンター センター長  
金森 豊 国立成育医療研究センター 病院 小児外科系専門診療部 診療部長  
新井 勝大 国立成育医療研究センター 病院 小児内科系専門診療部 診療部長  
桐野 浩輔 国立成育医療研究センター 臨床研究センター  
データサイエンス部門 上級専門職

### 【研究要旨】

難治性小児消化器疾患の医療水準向上及び移行期・成人期のQOL向上のため、成育疾患領域を対象とする本邦唯一のナショナルセンターである国立成育医療研究センターが有する臨床研究推進機能をどのように活用していくかについて実現可能性と課題の整理を行った。

### A．研究目的

小児外科領域の希少難治性疾患は施設あたりの症例数が少なく、診断法や治療法が未確立なために診療に難渋している症例が少なくない。本研究班では全国規模の調査結果に基づき、対象患者における重症度階層化等を確立することができれば、指定難病や小児慢性特定疾病の対象とすべき重症患者を抽出することが可能となると想定される。国立成育医療研究センターは成育疾患領域を対象とした本邦唯一のナショナルセンターであり、様々な臨床研究推進・医療政策関連機能を有する。本研究では国立成育医療研究センターが本研究疾患領域においてどのような機能を活用し、医療水準向上及び移行期・成人期のQOL向上に資する活動が可能かを可視化し、運用する方法を開発する事を目的とする。

### B．研究方法

国立成育医療研究センター内に設置された各部門を体系的にレビューし、網羅的に本研究班

の目的達成に資する機能を有する部門を同定する。その後、各部門における実務状況を踏まえてどのような協力体制の構築が可能かを検討した。

### （倫理面への配慮）

本分担研究は研究推進体制の構築を目的としており、人を対象とした臨床研究ではない。そのため、特段の倫理的配慮は不要である。

### C．研究結果

独立研究開発法人国立成育医療研究センターの組織図および組織規程より、本研究の目的に資する機能を有する部門を以下に分類した。

臨床機能

病院 臓器・運動器病態外科部

病院 総合診療部

病院 病理診断部

臨床研究機能

臨床研究センター

政策的機能



## 研究所 小児慢性特定疾病情報室

臨床機能に関しては、臓器・運動器病態外科部が中心となって本研究の対象疾患の患者を登録し、エビデンス創出に協力する方針で合意形成を得た。実際の成人移行支援に関しては総合診療部が担当する。将来的な中央病理診断機能を病理診断部で担うことが可能かについては今後も引き続き検討する課題とした。

研究機能に関しては、臨床研究センター内に設置された臨床研究相談・支援窓口機能を活用したコンサルトシステムを構築する方針とした。なお、臨床研究相談・支援窓口では以下の研究相談を受け付けることが可能である。

- ・シーズ開発に関する相談
- ・開発戦略に関する相談
- ・臨床研究計画策定の支援
- ・データマネージメントに関する相談
- ・多施設共同研究ネットワーク形成に関する相談
- ・治験、臨床試験、臨床研究の対象となる疾病の患者数把握に関する相談
- ・特定臨床研究に関する相談（臨床研究法に関する相談）
- ・医師主導治験の実施に係る各種資料の検討、作成、実施支援
- ・企業主導治験の実施に係る各種資料の検討、作成、実施支援
- ・疫学調査に関する相談
- ・系統的レビューに関する相談
- ・成育REDCapシステムに関する相談
- ・臨床研究における生命倫理に関する相談
- ・臨床研究等に関する講習、講演

本研究班では特にエビデンス創出には必須の臨床研究におけるプロトコル作成に関する相談、ガイドライン作成時に必須となる系統的レビューの検索式作成、実際に臨床データを収集する際に必要となるEDCシステム（REDCap）の利用に関する相談等がより必要度が高いと考えられる。

政策立案機能に関しては、特に本研究班が小児慢性特定疾病や指定難病への新たな疾患登録を目指している疾病に関する各種情報の収集や登録に向けたロードマップの相談等を通じてさらに連携を強化する方針を確認した。

## D．考察

本分担研究を通じて、国立成育医療研究センターが有する臨床・研究・政策機能をマッピングし、本研究班の目的に資する部署の同定ならびに今後の連携体制、特にコンサルトシステムについて合意形成することができた。今後、こ

のような機能をどのように対象疾患におけるエビデンス創出および政策提言に向けて活用していくかについて、さらなる検討が必要である。小児外科領域における新たなエビデンス創出や政策課題の実現に向けてさらなる連携強化をすすめるとともに、改善点を見いだし新たな連携の形についても検討を進めていくことが望まれる。

## E．結論

国立成育医療研究センターが有する機能をマッピングし、本研究にて臨床機能 研究コンサルトシステム 政策コンサルトシステムを利活用していくこととした。

## 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

## 新規治療適応疾患の抽出と遺伝子異常検査の準備

大賀 正一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学 教授

永田 公二 九州大学病院総合周産期母子医療センター 講師

小幡 聡 九州大学病院小児外科・成育外科・小腸移植外科 講師

### 【研究要旨】

新規治療適応となる消化管疾患の抽出と遺伝子異常検査の準備

#### A．研究目的

既存の消化管疾患以外で新規に治療の適応となりえる疾患を抽出し、その疾患に関連する遺伝子異常を検索し得る検査方法について模索すること。

#### B．研究方法

既報告論文から新規治療適応となるべき消化管疾患の抽出

（倫理面への配慮）

なし

#### C．研究結果

ロタウイルスワクチン定期接種が始まって、腸重積の頻度が問題となっていた [ 下記論文 1 ]。発症していない先天性免疫異常症/原発性免疫不全症（IEI/PID）の乳児は持続的慢性下痢をきたし、根治療法となる造血細胞移植前の課題となっている [ 下記論文 2 ]。このようなIEI/PIDのうち、SCID（重症複合免疫不全症）の新生児スクリーニング（NBS）が国内でも拡大中だが、この方法ではスクリーニングすることが困難な慢性下痢や血便を初発症状とする（超）早期発症炎症性腸炎をきたすIEI/PIDが存在している。このようなIEI/PIDに対して早期診断・早期治療を行うことが重要であり、その手段として遺伝子解析が考えられ、今後その方法を模索していくことが今後の課題である。

#### D．考察

上記のようなIEI/PIDのうち、SCID（重症複

合免疫不全症）の新生児スクリーニング（NBS）が国内でも拡大中だが、この方法ではスクリーニングすることが困難な慢性下痢や血便を初発症状とする（超）早期発症炎症性腸炎をきたすIEI/PIDが存在している。このようなIEI/PIDに対して早期診断・早期治療を行うことが重要であり、その手段として遺伝子解析が考えられ、今後その方法を模索していくことが重要である。

#### E．結論

現行のNBSではスクリーニング困難な（超）早期発症炎症性腸炎をきたすIEI/PIDに対する遺伝子解析の導入が今後の課題である。

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Characteristics of intussusception in the period of arbitrary Rotavirus vaccination.

Nakamura M, Yoshimaru K, Matsuura T, Hamada H, Motomura Y, Hayashida M, Ohga S, Tajiri T, Hara T, Taguchi T. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):e15332. doi: 10.1111/ped.15332.

- 2) Rotavirus Vaccination and Severe

Combined Immunodeficiency in Japan. Tanita K, Kawamura Y, Miura H, Mitsuiki N, Tomoda T, Inoue K, Iguchi A, Yamada M, Yoshida T, Muramatsu H, Tada N, Matsui T, Kato M, Eguchi K, Ishimura M, Ohga S, Imai K, Morio T, Yoshikawa T, Kanegane H.

Front Immunol. 2022 Feb 23;13:786375.  
doi: 10.3389/fimmu.2022.786375.  
eCollection 2022.

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

## 小児歯科・口腔医学からの難病対策

岡 暁子 福岡歯科大学 教授

### 【研究要旨】

小児期に経口からの栄養摂取が障害されると、咀嚼や嚥下など、正常な発育過程で習得されるべき口腔機能に遅れや獲得不全が起きる可能性が高い。医学の進歩に伴い小児慢性疾患患者が成人年齢に達する症例が増加し移行期における医療体系の整備が求められている中、出生後、経口による栄養摂取が不可能であった希少難治性慢性消化器疾患に罹患している小児、移行期、成人期の患者の口腔形態や口腔機能の実態は不明である。我々は、小児歯科・口腔医学からの難病対策を考える上で、まず、希少難治性慢性消化器疾患に罹患している患者の歯・口腔粘膜・咬合を含めた口腔実態の特徴と問題点を明らかにする必要があると考え、実態調査の実施を計画した。しかしながら、新型コロナウイルスの影響により共同研究機関への出向が難しくなり、実態調査が難しくなったため、先行し、保護者への口腔形態・機能に関する「難治性小児消化器疾患を有する小児の歯科受診実態調査」と題しアンケート調査を開始した（資料1）。平行して、口腔機能を評価する方法を確立するため、定型発達の小児を対象とした構音機能に着目した機能評価についての研究を開始した。難治性小児消化器疾患の実態を明らかにして、小児歯科医療が果たすべき新たな役割の探索を継続することとしている。

### A．研究目的

希少難治性慢性消化器疾患に罹患している小児、移行期、成人期の患者の口腔形態や口腔機能の実態を明らかにし、歯科医療の側面からのサポートを模索する。

～12歳までの男女70名の定型発達児を対象として 両唇音構音時の口唇閉鎖の有無、歯間化構音の有無について調査した。

（倫理面への配慮）

本調査は、福岡歯科大学研究倫理審査委員会の承認のもと実施された（許可番号第542号および第562号）

### B．研究方法

- 1) 口腔実態調査：対象となる患者は、福岡歯科大学医科歯科総合病院への通院はないため、共同研究施設である九州大学へ通院する患児を対象とした。本調査は、新型コロナウイルスの影響を受け途中中断となった。
- 2) 九州大学での研究許可を得て、説明文とアンケート用紙を九州大学に送付し、対象となる児が通常診察で来院した際に、歯科受診実態調査アンケートの記載を保護者に依頼してもらった。
- 3) 口腔機能評価法の確立：構音機能に着目した口腔機能評価法の確立を目的として、6歳

### C．研究結果

- 1) 新型コロナウイルス感染拡大に伴い、口腔内診査を含む対面での実態調査については、実施できなかった。
- 2) 歯科受診実態調査アンケート調査については、現在進行中である。
- 3) 被験者は、現在も増加しているが、これまで70名の調査を終了し以下の結果を得た。  
両唇音構音時の口唇閉鎖の有無：30名（42.9%）の児に両唇音構音時の口唇閉鎖が観察されなかった。 歯間化構音の有

無：36名（51.4%）の児に歯間化構音が観察された。

#### D．考察

希少難治性慢性消化器疾患に罹患している小児、移行期、成人期の患者の口腔形態や口腔機能について引き続き調査を行い、その実態を明らかにしていきたい。また、口腔機能評価については、機能評価方法、評価基準の作成が重要であり、定型発達の小児を対象とした標準値の作成を平行して行う必要があると考えている。

#### E．結論

難治性小児消化器疾患を有する小児の口腔実態については、未だ十分な調査資料を取得できていないため、本研究については今後も継続していく。

#### F．研究発表

1. 論文発表
  - 1) 田口智章，永田公二，岡 暁子：希少難治性慢性消化器疾患の移行支援総論．小児科診療，2022(2) 273-280
2. 学会発表
  - 1) 「小児における口腔機能と構音獲得率の検討」第48回福岡歯科大学学会 2021年12月
  - 2) 「口腔習癖をもつ小児における構音中の口唇および舌の動きの観察」第46回日本口蓋裂学会 2022年5月
  - 3) 「口腔機能発達不全症へのアプローチ」令和4年度福岡県歯科医学会シンポジウム 2022年8月

#### 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
田尻 達郎 文野 誠久	仙尾部奇形腫	中田 雅彦	胎児疾患と胎児治療—病態生理，診断・治療のすべて	メディカ出版	大阪	2020	267-271
藤野 明浩	嚢胞状 (microcystic) リンパ管奇形	尾崎 峰	「もう迷わない 血管腫・血管奇形」	克誠堂出版	東京	2020	155-163
虫明 聡太郎、 位田 忍		田口 智章	難治性下痢症 診断の手引き— 小児難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説	診断と治療社	東京	2021	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shimajima 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	32(5)	e13805	2020
Harumatsu T, Nagai T, Yano K, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Muto M, Kaji T, Ieiri 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	30(1)		2020
Sonoda A, Wada Y, Togo K, Mizukami K, Fuyuno Y, Umeno J, Fujioka S, Fukuda K, Okamoto K, Ogawa R, Okimoto T, Murakami K.	Characteristic Facial Appearance Was the Key to Diagnosing Chronic Enteropathy Associated with SLCO2A1-associated Primary Hypertrophic Osteoarthropathy. Sonoda A, Wada Y, Togo K, Mizukami K, Fuyuno Y, Umeno J, Fujioka S, Fukuda K, Okamoto K, Ogawa R, Okimoto T, Murakami K.	Intern Med	59	491-494	2020
Tsuzuki Y, Aoyagi R, Miyaguchi K, Ashitani K, Ohgo H, Yamaoka M, Ishizawa K, Kayano H, Hisamatsu T, Umeno J, Hosoe N, Matsumoto T, Nakamoto H, Imaeda H.	Chronic Enteropathy Associated with SLCO2A1 with Pachydermoperiostosis.	Intern Med	59	3147-3154	2020
梅野 淳嗣, 冬野 雄太, 鳥巢 剛弘	【UC、CD以外の希少性難治性炎症性腸疾患を知る!】非特異性多発性小腸潰瘍症(chronic enteropathy associated with SLCO2A1 gene)	IBD Research	14	236-242	2020

梅野 淳嗣, 江崎 幹宏, 松本 主之	非特異性多発性小腸潰瘍症(CEAS)の病態と特徴	Gastroenterological Endoscopy	62	1457-1466	2020
加藤 聖子	会長講演；女性の一生を診る	日本女性医学学会	27(2)	529-532	2020
城戸 咲	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 周産期医療における総排泄腔遺残	日本女性医学学会	27(4)	557-561	2020
木下 義晶	総排泄腔遺残診療における小児外科医の取り組み	日本女性医学学会	27(4)	562-567	2020
木下 義晶	先天性難治性稀少泌尿生殖器疾患の診療指針	泌尿器科	12(2)	212-220	2020
浅沼 宏	総排泄腔遺残症の長期的管理における泌尿器科医の役割	日本女性医学学会	27(4)	571-576	2020
浅沼 宏	性分化疾患と環境的要因	泌尿器科	12(2)	118-124	2020
浅沼 宏	当院における総排泄腔遺残症に対する共同手術	小児外科	52(3)	271-275	2020
浅沼 宏	泌尿器科医として習得したい手術 急性陰嚢症 どんな場合に手術が必要か?どのような手術をすべきか?	臨床泌尿器科	74(7)	472-477	2020
浅沼 宏	泌尿器腫瘍	小児外科	52(5)	480-485	2020
浅沼 宏	治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 停留精巣・精巣捻転症	日本医事新報	5015	49-51	2020
文野 誠久 田尻 達郎	【そこが知りたいシリーズ：手術で必要な局所解剖（腹壁・後腹膜・泌尿器・腫瘍編）】仙尾部奇形腫	小児外科	52(10)	1245-1248	2020
Mimura H, Akita S, Fujino A, et al.	Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017.	Japanese Journal of Radiology	38(4)	287-342	2020



Mimura H, Akita S, Fujino A, et al.	Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017.	Pediatrics International	62(3)	260-307	2020
Mimura H, Akita S, Fujino A, et al.	* Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017.	Journal of Dermatology	47(5)	e138-e183	2020
Sugita K, Kaji T, Yano K, Matsukubo M, Nagano A, Matsui M, Murakami M, Harumatsu T, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Muto M, Kumagai K, Ido A, Ieiri S	The protective effects of hepatocyte growth factor on the intestinal mucosal atrophy induced by total parenteral nutrition in a rat model.	Pediatric Surgery International	37(12)	1743-1753	2021
Muto M, Sugita K, Ibara S, Masuya R, Matsukubo M, Kawano T, Saruwatari Y, Machigashira S, Sakamoto K, Nakame K, Shinyama S, Torikai T, Hayashida Y, Mukai M, Ikee T, Shimono R, Noguchi H, Ieiri S	Discrepancy between the survival rate and neuropsychological development in postsurgical extremely-low-birth-weight infants: a retrospective study over two decades at a single institution.	Pediatric Surgery International	37(3)	411-417	2021
Sugita K, Ibara S, Harumatsu T, Ishihara C, Naito Y, Murakami M, Machigashira S, Noguchi N, Kaji T, Ieiri S	Potential onset predictive factors for focal intestinal perforation in extremely-low-birth-weight infants based on a coagulation and fibrinolysis system analysis at birth: A Case-Control Study of Ten years' experience at a single institution.	Journal of Pediatric Surgery	56(7)	1121-1126	2021
Matsukubo M, Kaji T, Onishi S, Harumatsu T, Nagano A, Matsui M, Murakami M, Sugita K, Yano K, Yamada K, Yamada W, Muto M, Ieiri S	Differential gastric emptiness according to preoperative stomach position in neurological impaired patients who underwent laparoscopic fundoplication and gastrostomy.	Surgery Today	51(12)	1918-1923	2021

Torikai M, Sugita K, Ibara S, Ishihara C, Kibe M, Murakami K, Shinyama S, Mukai M, Ikee T, Sueyoshi K, Noguchi H, Ieiri S	Prophylactic Efficacy of Enteral Antifungal Administration of Miconazole for Intestinal Perforation, especially for Necrotizing Enterocolitis; a Historical Cohort Study at a Single Institution.	Surgery Today	51(4)	568-574	2021
Machigashira S, Kaji T, Onishi S, Yano K, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Matsukubo M, Muto M, Ieiri S	What is the optimal lipid emulsion for preventing intestinal failure-associated liver disease following long-term parenteral feeding in a rat model of short-bowel syndrome?	Pediatric Surgery International	37(2)	247-256	2021
Matsukubo M, Yano K, Kaji T, Sugita K, Onishi S, Harumatsu R, Nagano A, Matsui M, Murakami M, Yamada K, Yamada W, Muto M, Kumagai K, Ido A, Ieiri S	The administration of hepatocyte growth factor prevents total parenteral nutrition-induced hepatocellular injury in a rat model.	Pediatric Surgery International	37(3)	353-361	2021
Harumatsu T, Kaji T, Nagano A, Matsui M, Yano K, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Matsukubo M, Muto M, Ieiri S	Early definitive operation for patients with anorectal malformation was associated with a better long-term postoperative bowel function.	Pediatric Surgery International	37(4)	445-450	2021
Harumatsu T, Kaji T, Nagano A, Matsui M, Murakami M, Sugita T, Matsukubo M, Ieiri S	Successful thoracoscopic treatment for tracheoesophageal fistula and esophageal atresia of communicating bronchopulmonary foregut malformation group IB with dextrocardia: a case report of VACTERL association.	Surgical Case Reports	7(1)	11	2021

Ieiri S, Ikoma S, Harumatsu T, Onishi S, Murakami M, Muto M, Kaji T	Trans-perineal transection through “Neo-Anus” for recto-bulbar urethral fistula using a 5-mm stapler in laparoscopically assisted anorectoplasty - A novel and secure technique.	Asian Journal of Endoscopic Surgery	14(4)	828-830	2021
Onishi S, Kedoi C, Murakami M, Higa N, Yoshida A, Onitsuka K, Moriyama T, Yoshimoto K, Ieiri S	Image-guided confirmation of a precision pull-through procedure during laparoscopically assisted anorectoplasty in an open MRI operating theater: First application in an infantile case with anorectal malformation.	Surgical Case Reports	7(1)	211	2021
黒田 達夫	小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法；乳幼児肝巨大血管腫	小児外科	53(3)	313-317	2021
Nakanishi T, Nakamura Y, Umeno J.	Recent advances in studies of SLCO2A1 as a key regulator of the delivery of prostaglandins to their sites of action.	Pharmacol Ther.	223	107803	2021
Umeno J, Matsumoto T, Fuyuno Y, Esaki M, Torisu T.	SLCO2A1 gene is the causal gene for both primary hypertrophic osteoarthropathy and hereditary chronic enteropathy.	J Orthop Translat	28	10-11	2021
梅野 淳嗣, 冬野 雄太, 松野 雄一, 鳥巢 剛弘	非特異性多発性小腸潰瘍症/CEAS	日本大腸肛門病学会雑誌	74	581-587	2021
松本 主之, 梅野 淳嗣	【消化管の非腫瘍性疾患-最新の知見と注目すべき疾患-】CEAS:疾患概念、臨床・病理像、確定診断	病理と臨床	39	560-564	2021
梅野 淳嗣, 冬野 雄太, 松野 雄一, 岡本 康治, 鳥巢 剛弘	【炎症性腸疾患診療の新たな展開】非特異性多発性小腸潰瘍症(CEAS)	臨床と研究	98	573-578	2021

木下 義晶	【小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法】 総排泄腔遺残症	小児外科	53(3)	319-322	2021
木下 義晶	【早期発見!搬送・紹介のタイミングもわかる新生児の外科疾患10】 鎖肛・総排泄腔異常症(総排泄腔遺残・総排泄腔外反)	with NEO	34(2)	270-273	2021
浅沼 宏, 高橋 遼平, 大家 基嗣	発生学から考えてみよう!小児の先天疾患 水腎症、総排泄腔外反	小児科診療	84(8)	1097-1104	2021
浅沼 宏, 高橋 遼平, 大家 基嗣	外来で役立つ知識:外陰部・会陰部・肛門部周辺の疾患 陰核肥大	小児外科	53(6)	611-615	2021
磯邊 明子, 蔵本 和孝, 友延 尚子, 河村 圭子, 濱田 律雄, 宮崎 順秀, 江頭 活子, 城戸 咲, 加藤 聖子	ARTにより妊娠成立後、帝王切開術で生児を獲得し得た総排泄腔遺残症術後患者の1例	日本女性医学学会雑誌	28(4)	577-580	2021
林下 里美, 濱田 裕子, 宮田 潤子, 藤田 紋佳, 森口 晴美, 伊崎 智子, 加藤 聖子, 田口 智章	総排泄腔遺残症患者の体験 継続的・包括的支援体制の構築に向けて Experience of patients with persistent cloaca - To construct a continuous and comprehensive support system -	看護研究集録	28	84-111	2021
文野 誠久, 田尻 達郎	【小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法】仙尾部奇形腫	小児外科	53(3)	286-289	2021
田附 裕子, 米山 千寿, 塚田 遼, 當山 千巖, 東堂 まりえ, 岩崎 駿, 出口 幸一, 阪 龍太, 上野 豪久, 和佐 勝史, 奥山 宏臣	在宅中心静脈栄養患者における院内セレン製剤の投与量についての検討	外科と代謝・栄養	55(2)	100-106	2021

Muto M, Kaji T, Onishi S, Yano K, Yamada W, Ieiri S	An overview of the current management of short-bowel syndrome in pediatric patients.	Surgery Today	52(1)	12-21	2022
Onishi S, Kaji T, Nakame K, Yamada K, Murakami M, Sugita K, Yano K, Matsui M, Nagano A, Harumatsu T, Yamada W, Matsukubo M, Muto M, Ieiri S	Optimal timing of definitive surgery for Hirschsprung's disease to achieve better long-term bowel function.	Surgery Today	52(1)	92-97	2022
Muto M, Onishi S, Murakami M, Yano K, Harumatsu T, Ieiri S	Transanal Mesenteric Resection in Hirschsprung's Disease Using ICG under Concept of NOTES Technique.	European Journal of Pediatric Surgery Report	10(1)	e115-e117	2022
Ieiri S, Kai H, Hirose R	Thoracoscopic intraoperative esophageal close technique for long-gap esophageal atresia.	Asian Journal of Endoscopic Surgery	15(1)	240-243	2022
Harumatsu T, Sugita K, Ieiri S, Kubota M	Risk factor analysis of irreversible renal dysfunction based on fetal ultrasonographic findings in patients with persistent cloaca: Results from a nationwide survey in Japan.	Journal of Pediatric Surgery	57(2)	229-234	2022
Yano K, Sugita K, Muto M, Matsukubo M, Onishi S, Kedoin C, Matsui M, Murakami M, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Kumagai K, Ido A, Kaji T, Ieiri S	The preventive effect of recombinant human hepatocyte growth factor for hepatic steatosis in a rat model of short bowel syndrome.	Journal of Pediatric Surgery	57(7)	1286-1292	2022
原田 英, 梅野 淳嗣, 森崎 晋史, 才木 琢登, 谷口 義章, 鈴木 俊幸, 松野 雄一, 冬野 雄太, 鳥巢 剛弘, 末兼 浩史	貧血の改善にカルボキシマルトース第二鉄注射液が有効であった非特異性多発性小腸潰瘍症の1例	日本消化器病学会雑誌	119	651-657	2022

梅野 淳嗣, 鳥巢 剛弘	【図説「胃と腸」画像診断用語集2022】疾患下部消化管 CEAS(chronic enteropathy associated with SLCO2A1 gene)	胃と腸	57	651	2022
梅野 淳嗣, 内田 恵一, 松本 主之	【消化管の希少な炎症性疾患を考える】非特異性多発性小腸潰瘍症(CEAS)	日本消化器病学会雑誌	119	201-209	2022
蜂須賀 信孝, 藤田 恭之, 加藤 聖子	特集/大きく変わった? ステロイドの使い方: 妊婦・授乳期におけるステロイドの使い方	月刊 臨牀と研究 別冊	99(10)	76-81	2022
木下 義晶	【ケアの介入・搬送・報告のタイミングが変わる! 新生児の生理・徴候と代表的疾患まるごとガイド】(第3章)新生児の代表的疾患 直腸肛門形成異常	With NEO.2022 秋季増刊		204-208	2022
木下 義晶	治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 腸重積症	日本医事新報 5131		44-45	2022
木下 義晶	総排泄腔疾患	日本小児泌尿器科学会雑誌	31(1)	11-14	2022
富永 理喜, 石川 浩志, 荒井 勇樹, 小林 隆, 木下 義晶, 梅津 哉	画像診断と病理 精巢類表皮嚢胞	画像診断	42(5)	346-347	2022
田尻 達郎	仙尾部奇形腫の治療戦略	日本周産期・新生児医学会雑誌	57(4)	590-592	2022
Tazuke Y, Udagawa E, Mizushima T, Nakamura S, Fernandez J, Okuyama H.	Real-world etiologies and treatments of pediatric short bowel syndrome in Japan.	Pediatr Int.	64(1)	e15258	2022
Ueno T, Toyama C, Deguchi K, Masahata K, Nomura M, Watanabe M, Kamiyama M, Tazuke Y, Bessho K, Okuyama H.	Early Use of Everolimus as a Third Immunosuppressive Agent for Intestinal Transplantation: A Report of 2 Cases.	Transplant Proc.	54(2)	472-475	2022

Mizushima T, Udagawa E, Hasegawa M, Tazuke Y, Okuyama H, Fernandez J, Nakamura S.	Etiologies and treatments of chronic intestinal failure-short bowel syndrome (SBS) in Japanese adults: a real-world observational study.	Surg Today.	52(9)	1350-1357	2022
田附 裕子, 上野 豪久, 木村 武司, 別所 一彦, 奥山 宏臣	【短腸症候群の診療における問題点】短腸症候群と栄養管理	小児外科	54(3)	289-295	2022
Takahashi Y, Kinoshita Y, Kobayashi T, Arai Y, Ohyama T, Yokota N, Saito K, Sugai Y, Takano S	.Management of refractory chylothorax in the neonatal intensive care unit: A 22-year experience.	Pediatr Int.	64(1)	e15043	2022
Fukahori S, Yagi M, Kawahara H, Masui D, Hashizume N, Taguchi T.	Current status of intractable pediatric gastroesophageal reflux disease in Japan: a nationwide survey	Surg Today	52(8)	1153-1159	2022
齋藤 傑, 淵本 康史, 廣瀬 龍一郎, 中田 光政, 藤村 匠, 藤野 明浩, 上野 滋, 黒田 達夫, 田口 智章	中間位・高位鎖肛における長期術後排便機能評価.	小児外科	54(7)	709-714	2022
Sugita K, Harumatsu T, Kawano T, Muto M, Yano K, Onishi S, Ieiri S, Kubota M	Clinical features of patients who underwent anoplasty for cloacal exstrophy and their functional outcomes: The results of a nationwide survey in Japan.	Pediatric Surgery international		in press	2023
Harumatsu T, Muto M, Kawano T, Sugita K, Yano K, Ieiri S, Kubota M	Analysis of the potential risk factors for defecation problems and their bowel management based on the long-term bowel function in patients with persistent cloaca: Results of a nationwide survey in Japan.	Pediatric Surgery international		in press	2023