

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総括研究報告書

希少難治性消化器疾患の長期的QOL 向上と小児期からのシームレスな医療体制構築

(23FC1028)

研究代表者 田口 智章 福岡医療短期大学 学長

研究要旨

小児期から移行期・成人期に至る希少難治性消化器疾患では、先天性のため原因が不明で、診断も難渋し、治療も手術だけでは完治せずに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重症度、診療ガイドラインの整備、疾患レジストリおよび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や新規治療法の開発などが急務である。

先行研究班（H23, H24-H25, H26-28, H29-31, R2-4厚労科研難治性疾患等政策研究事業）による継続的な活動により、ヒルシュスプルング病類縁疾患の重症3疾患、ヒルシュスプルング病の重症型、乳幼児肝巨大血管腫、非特異性多発性小腸潰瘍、総排泄腔外反症・遺残の8疾患が指定難病と小慢に、仙尾部奇形腫、短腸症が小慢に認定された。

本研究班の研究目的は、上記研究班での実績を生かし、1) 指定難病および小慢の認定（R5年度）。2) 診断法の開発と整備：正確な確定診断のためのゲノム診断の導入と中央病理診断のシステム構築（R5-7年度）。3) レジストリと長期フォローアップ体制の構築。（R5-7年度）。4) 疾患の啓蒙活動（R5-7年度）、5) コンサルテーションシステムの構築（R6-7年度）。

本研究班は、小児科・小児外科・内科・成人外科・産婦人科・泌尿器科・歯科の7診療領域と病理・ゲノム診断・画像診断の3診断領域から班員を構成することで啓蒙活動や学会承認を容易にでき、横断的縦断的な意見交換が可能で、多診療科・多職種連携の診療体制やシームレスな研究・診療体制の構築が期待される。さらに本研究により重症度の階層化が確立されれば、指定難病や小慢の対象とすべき重症例がクリアに抽出できる。またガイドライン整備による診断治療の標準化は、医療資源の適切な配分にも寄与する。つまり軽症例では無駄な医療資源を節約でき、重症例では早期に高度な治療を導入し生命予後やQOLを改善でき医療資源を有効に使える可能性が期待できる。また歯科検診（う蝕、歯肉炎、歯周病）から全身疾患発症の予防につながり医療費削減効果も期待できる。さらに小児期・移行期・成人期にまたがる患者さんが、どの病院のどの診療科に相談したらいいか困らないような相談窓口としてのコンサルテーションシステムの整備で、医療難民を減らすことが期待できる。

初年度は、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、全国調査の準備、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、疾患の啓蒙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。

小児慢性特定疾病への申請は「胃食道逆流症」「先天性食道閉鎖症」「高位・中間位鎖肛」の3疾患を対象に申請を行った。その結果、「先天性食道閉鎖症」が新たに小児慢性特定疾病に選定される見通

しとなった。

ゲノム診断の構築、中央病理診断の構築も予定した進捗がみられた。

分担研究者

研究者名	所属研究機関	部署	役職
田口 智章	福岡医療短期大学		学長
田尻 達郎	九州大学	大学院医学研究院小児外科学分野	教授
松藤 凡	聖路加国際大学	小児外科	非常勤
川久保 尚徳	九州大学	大学院医学研究院小児外科学分野	助教
下島 直樹	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
武藤 充	鹿児島大学	大学病院周産母子センター	講師
中島 淳	横浜市立大学	大学院医学科	教授
曹 英樹	川崎医科大学	医学部	教授
永田 公二	九州大学	大学病院	講師
渡辺 稔彦	東海大学	医学部	教授
小野 滋	京都府立医科大学	医学（系）研究科（研究院）	教授
家入 里志	鹿児島大学	学術研究院歯学域医学系	教授
井上 幹大	藤田医科大学	医学部	教授
小幡 聡	福岡大学	医学部	講師
内田 恵一	三重県立総合医療センター	小児外科	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
梅野 淳嗣	九州大学	大学病院消化管内科	講師
水落 建輝	久留米大学	医学部小児外科学講座	准教授
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	大学院歯学総合研究科	教授
浅沼 宏	慶雄義塾大学	医学部泌尿器科	准教授
宮田 潤子	九州大学	大学院医学研究院保健学部門	講師
菱木 知郎	千葉大学	大学院医学研究院	教授
藤野 明浩	慶應義塾大学	医学部	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・副院長
加治 建	久留米大学	医学部外科学講座小児外科部門	教授
奥山 宏臣	大阪大学	大学院医学系研究科	教授
和田 基	東北大	大学院医学系研究科	教授
松浦 俊治	九州大学	大学院医学研究院小児外科学分野	准教授
増本 幸二	筑波大学	医学医療系	教授
文野 誠久	京都府立医科大学	大学院医学研究科	講師
白井 規朗	大阪母子医療センター	小児外科	副院長
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
上原 秀一郎	日本大学	医学部外科学系小児外科学	主任教授
淵本 康史	国際医療福祉大学	医学部小児外科	教授
内田 広夫	国立大学法人東海国立大学機構	名古屋大学大学院医学系研究科 小児外科学	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
尾花 和子	埼玉医科大学	大学病院	客員教授
浮山 越史	杏林大学	医学部小児外科学教室	教授
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
吉住 朋晴	九州大学	大学院医学研究院消化器・総合外科学分野	教授
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
米田 光宏	国立成育医療研究センター	小児外科系専門診療部	診療部長
大賀 正一	九州大学	大学院医学研究院成長発達医学分野	教授
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
小田 義直	九州大学	大学院医学研究院形態機能病理学分野	教授
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
要 匡	国立成育医療研究センター	ゲノム医療研究部	部長
孝橋 賢一	大阪公立大学	大学院医学研究科診断病理・病理病態学	教授
松尾 忠行	福岡医療短期大学	歯科衛生学科	教授
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
猪股 裕紀洋	熊本労災病院		院長
岡 睦子	福岡歯科大学	口腔歯学部	教授
米田 雅裕	福岡歯科大学	口腔歯学部	教授
吉住 潤子	福岡歯科大学	口腔歯学部	講師

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、先天性のため原因が不明で、診断も難渋し、治療も手術だけでは完治せずに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重症度、診療ガイドラインの整備、疾患レジストリおよび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や新規治療法の開発などが急務である。

先行研究班（H23, H24-H25, H26-28, H29-31, R2-4厚労科研難治性疾患等政策研究事業）による継続的な活動により、ヒルシュスプルング病類縁疾患の重症3疾患、ヒルシュスプルング病の重症型、乳幼児肝巨大血管腫、非特異性多発性小腸潰瘍、総排泄腔外反症・遺残の8疾患が指定難病と小慢に、仙尾部奇形腫、短腸症が小慢に認定された。

本研究班の研究目的は、上記研究班での実績を生かし、1) 指定難病および小慢の認定：指定難病や小慢の未指定の疾患で認定されるべき疾患が認定されるよう準備をすすめる（R5年度）。2) 診断法の開発と整備：正確な確定診断のためのゲノム診断の導入、中央病理診断のシステム構築（R5-7年度）。3) レジストリと長期フォローアップ：患者動態の正確な把握のために悉皆性の高い患者レジストリと長期フォローアップ体制の構築。長期フォローアップのツールとしていままでほとんど研究されていない歯科の領域も立案・構築する。（R5-7年度）。4) 疾患の啓蒙活動：関連学会や国民・患者への啓蒙をすすめる（R5年度）、診療提供体制の構築・強化をはかり関連学会や家族会などと連携した多職種連携の患者支援体制を構築する。（R6-7年度）さらに疾患別のHPの整備充実や市民公開講座開催による疾患の啓蒙活動を進める（R5-7年度）。5) コンサルテーションシステムの構築：希少疾患のため個々の施設での経験数が少ないため、疾患別のコンサルテーションシステムを整備し患児のQOL向上に寄与する（R6-7年度）。

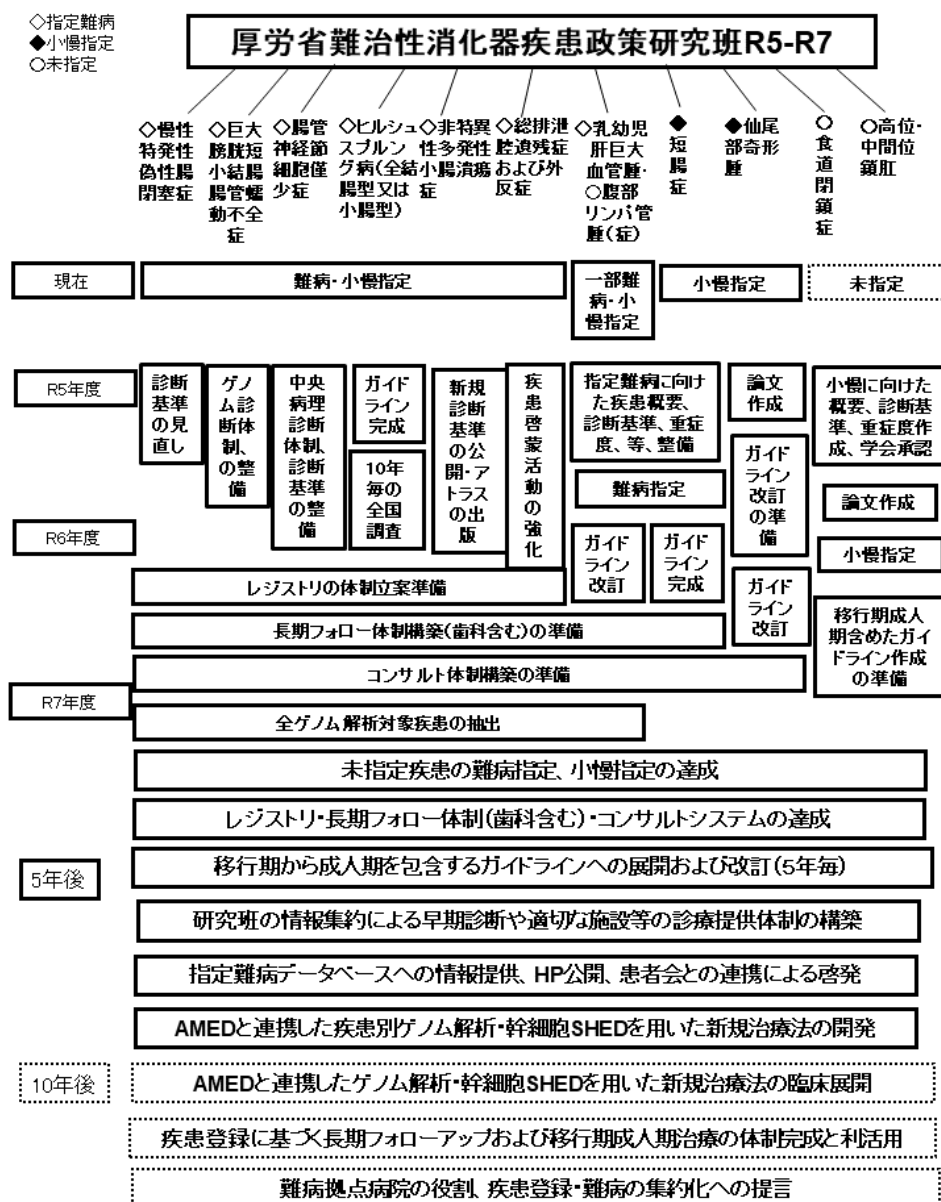
B. 研究方法

先行研究班の対象疾患を絞り、また一部は分割や統合を図り、より実質的に動きやすい11疾患グループを構築する。グループ毎に必要な課題解決に向けて調査や情報収集を行う。既に指定難病に認定されている疾患は、診断基準や重症度の適宜改訂、疾患レジストリおよび長期フォローアップ体制の構築、コンサルテーションシステムの構築、ガイドラインの作成や改訂を進める。指定難病の認定をめざす疾患は、エビデンスの蓄積、診断基準・重症度分類の作成と日本医学会分科会の学会の承認を得るプロセスを進める。小慢に認定されていない疾患は小慢申請に向けた準備を進める。また、疾患横断的な11のグループが情報提供や検証を行い、臨床研究の質を向上させる（組織図参照）。以下、具体的に体制と計画を提示する。疾患別の当該年度（令和5年、6年、7年）の具体的な研究計画・方法は表および流れ図にまとめた。また診断精度の向上のためゲノム診断と中央病理診断の構築を進める。

当研究班が担当する指定難病一覧(8疾病)

- 99 慢性特発性偽性腸閉塞症
- 100 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症
- 101 腸管神経節細胞僅少症
- 291 ヒルシュスプルング病(全結腸型または小腸型)
- 290 非特異性多発性小腸潰瘍症
- 292 総排泄腔外反症
- 293 総排泄腔遺残
- 295 乳幼児巨大血管腫

【流れ図】



疾患グループ（下線はリーダー）：

1. 慢性特発性偽性腸閉塞症CII（指定難病99）下島、武藤、中島
2. 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症MMHS（指定難病100）曹、永田
3. 腸管神経節細胞僅少症Hypoganglioneosis（指定難病101）渡辺、武藤、川久保
4. ヒルシュスプルング病（全結腸または小腸型）（指定難病291）小野、家入、永田、井上、小幡
5. 非特異性多発性小腸潰瘍症（指定難病290）内田恵、松本、梅野、水落
6. 総排泄腔遺残および外反症（指定難病292, 293）加藤、木下、浅沼、宮田
7. 乳幼児肝巨大血管腫（指定難病295）、腹部リンパ管腫（症）菱木、藤野、木下、野坂、川久保
8. 短腸症（小慢）加治、奥山、和田、松浦、増本
9. 仙尾部奇形腫（小慢）文野、臼井
10. 食道閉鎖症 藤代、上原
11. 高位・中間位鎖肛 渕本、内田広、廣瀬

疾患横断的グループ（下線はリーダー）：

1. 小児・移行期・成人を一体的に研究・診療：尾花、浮山、窪田、松本、中島淳、吉住朋
2. 患者登録・長期フォローアップ体制：木下、小幡、小林、桐野
3. 中央病理診断：義岡、孝橋、小田、田口
4. ゲノム診断：要、義岡、藤野、永田、川久保、下島、曹
5. 画像診断：野坂
6. 新規治療適応疾患の抽出：永田、米田光、川久保、大賀
7. 日本小児医療保健協議会（四者協）・日本小児期外科系関連学会協議会との連携：松藤、田口
8. 生物統計：松尾
9. 臨床研究支援：小林、桐野
10. 厚労省難病対策課・小慢/指定難病制度との連携：盛一、尾花
11. 小児歯科・成人歯科からの難病対策：岡、米田雅、吉住潤

●ゲノム診断体制の構築（ヒルシュスプルング病類縁疾患を中心）：

希少難治性消化器疾患において、遺伝的要因を明らかにすることは、確定診断や個別医療の実現、分子病態解明にも重要である。本研究において、国内の希少難治性消化器疾患患者に対するゲノム診断体制を構築することを目的とする。具体的には、まず、各施設から臨床情報、検体の収集の体制を整え、次に、網羅的ゲノムシーケンス、データ解析、解釈、結果還元までの一連の体制を構築する。データ解釈のためのエキスパートパネル（必要に応じて病理診断とも連携）も構築する。これらを実践し、課題の抽出、改良を行い完成を目指す。ゲノム診断体制について、関連学会を通じて紹介、リクルート等の周知を行う。実際の解析は、血液または病変部組織を対象として、網羅的ゲノム解析（遺伝子パネル解析または全エクソーム解析、全ゲノム解析）を、必要に応じてRNA発現解析、エピゲノム解析を実施する。分担内での解析分担（例：腸管神経節細胞僅少症の筋間神経叢内細胞の遺伝子変異の網羅的解析）など効率的な実施を目指す。加えて、病理切片からの網羅的ゲノム解析など技術的な開発も一部行う。

ヒルシュスプルング病および類縁疾患では、生検、術中迅速検体、手術検体ともに治療方針を決定するためには正確な診断が求められる。患者に必要な治療方法を決定するために、本疾患に対する診断経験豊富な病理医による中央病理診断体制を構築する。

厚労省難治性消化器疾患政策研究班R5-R7

AMED (開発研究立ち上げ)

総括および各学会との連携
(田口、田尻、松藤、川久保)

慢性特発性偽性腸閉塞症
(下島、武藤、中島)

巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症
(菅、永田)

腸管神経節細胞減少症
(渡辺、武藤、川久保)

ヒルシュブルグ病(全結腸型又は小腸型)
(小野、家入、永田、井上、小幡)

非特異性多発性小腸潰瘍症
(内田恵、松本、梅野、水落)

総排泄腔遺残症および外反症
(加藤、木下、浅沼、宮田)

乳幼児肝巨大血管腫・腹部リンパ管腫(症)
(菱本、藤野、木下、野坂、川久保)

短腸症
(加治、奥山、和田、松浦、増本)

仙尾部奇形腫
(文野、臼井)

食道閉鎖症
(藤代、上原)

高位・中間位鎖肛
(瀧本、内田、広、廣瀬)

日本外科学会
(理事: 田尻、奥山)

日本小児外科学会
(理事長: 奥山、副理事長: 小野)

日本産科婦人科学会
(副理事長: 加藤)

日本小児科学会
(理事: 大賀、窪田)

日本周産期・新生児医学会
(理事: 臼井)

日本消化器内視鏡学会
(理事: 松本)

日本消化器病学会
(執行評議員: 松本)

日本小児栄養消化器肝臓学会
(理事: 水落、松浦、井上)

日本腸管カペリテーション・小腸移植研究会
(会長: 奥山)
(赤字は日本医学会分科会)

小児歯科・成人歯科からの難病対策
(岡、米田雅、吉住潤)

患者会との連携
(宮田、松浦)

厚労省難病対策課・小慢指定難病制度との連携
(盛一、尾花)

難病・小慢情報センター

疫学調査 (小児から成人)・レジストリ・コンサルトシステム構築

移行期・成人期を包含するガイドライン作成・改訂と情報公開・啓発活動

Minds

ASEAN諸国への啓発と疫学研究
(猪股、松浦)

臨床研究支援
(小林、桐野)

生物統計
(松尾)

画像診断
(野坂)

ケラム解析
(要、義岡、藤野、永田、川久保、下島、菅)

中央病理診断
(義岡、孝橋、小田、田口)

小児・移行期・成人を一体的に研究・診療
(尾花、浮山、窪田、松本、中島淳、吉住朋)

患者登録・長期フォローアップ体制
(木下、小幡、小林、桐野)

新規治療適応症例の抽出
(永田、米田光、川久保、大賀)

日本小児医療保健協議会(四者協)
日本小児期外科系関連学会協議会
(松藤、田口)

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。

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

疾患グループ

1. 慢性特発性偽性腸閉塞症

【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

小児慢性特定疾病：12. 慢性消化器疾患：14. 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)

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。本研究班では、慢性特発性偽性腸閉塞（CIIP）の実態を全国調査にて把握し、レジストリ体制の構築を行う。臨床経過より重症度の層別化に加えて、中央病理診断体制、ゲノム解析体制との連携体制を構築し、本疾患に対する診断・治療を臨床症状、病理所見、に加えてゲノム情報も含めた診療体制を構築し、新たなスタンダードを作り上げる。現在の調査では横断的なデータであり、経時的な変化の把握が困難であった。また、生命予後については不明な点も多く、今回の調査で実態を明らかにできると考えている。

追跡調査と新規症例調査は対象や調査項目が異なることから別々の研究計画として進めることが妥当と判断し、現在進めている。実態把握のために必要かつ回答者にとって過度の負担にならないような調査項目の設定が重要であり、類縁3疾患の研究グループと連動して十分議論して進めていく必要があると考えている。

類縁3疾患の実態把握のために全国調査を行い、その後のレジストリ構築、中央病理体制、ゲノム診断体制との連携の基盤を作り上げることを本研究発展のスタートとする。

2. 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症

【指定難病および小慢の状況】

指定難病100：巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症

小児慢性特定疾病：12. 慢性消化器疾患：14. ヒルシュスプルング(Hirschsprung)病及び類縁疾患
(39. 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症)

難治性小児消化器疾患であるヒルシュスプルング病類縁疾患の一つであるMMIHSの診断基準、および診療ガイドラインの見直しを行い、診断システム、長期フォローアップ体制の確立にむけて、後方視的に臨床経過を調査する方法について検討した。CIIP、hypoganglionosisと同時に前回調査（2011年）症例の追跡と新たな症例の調査を行い、症例登録体制構築すること、MMIHSの鑑別に遺伝子診断を積極的に行うような体制を整えることとなった。

今後の方向性として、1全国調査の追跡調査および現状把握、2レジストリシステム構築、3中央

病理診断とのリンク、4ゲノム診断とのリンクを順に行う必要性について同意を得た。レジストリシステムを構築する観点からは調査項目はなるべくシンプルにすることも重要と考えた。前回調査例を追跡調査し、新たな症例の情報を2011年から2023年に新たに診療された全患者の【個人の識別情報】、【臨床所見】を加えた全調査項目について調べる方向で検討している。またレジストリシステムを構築する。

また臨床診断からはMMIHSは疑診であったが、ゲノム解析により ACTG2 の病的バリエーションが見出され、MMIHSの早期診断となり、速やかな治療対応へと結びついた症例が横断的グループより紹介された。一方で長期生存例が報告されている。以上のことから、現在の診断基準や重症度について、遺伝子診断を含めた診断方法を確立していく必要があることがわかった。

難治性小児消化器疾患であるMMIHSでは、医療水準向上および移行期・成人期の QOL 向上のために、CIIP、hypoganglionosisと同時に症例の追跡と新たな症例の調査を行い、症例登録体制構築すること、遺伝子診断を積極的に行うような体制を整えることが必要である。今年度は全国調査の準備を行った。

3. 腸管神経節細胞僅少症

【指定難病および小慢の状況】

指定難101：腸管神経節細胞僅少症

小児慢性特定疾病：12. 慢性消化器疾患：14. ヒルシュスプルング(Hirschsprung)病及び類縁疾患(40. 腸管神経節細胞僅少症)

本邦での先行研究により、90例の腸管神経節細胞僅少症の確定診断例より、生存例の半数は生涯にわたる静脈栄養管理を要する難病である実態が明らかとなった。同時に初期治療として上位空腸瘻が造設された患者の予後が良いことが示されたが、標準的な根治的手術法がないこと、初期治療が施設によりにばらつきがあること、中長期的な治療法のコンセンサスがないこと、などの課題が明らかとなった。本研究では既登録症例の追跡調査、新規症例の登録調査、外科手術に関する前向き調査、を施行して本疾患の治療コンセンサスが得られるようなエビデンスを創出していく。

今までの研究により、本症の初期治療のコンセンサスとして、以下が挙げられる。1. 病理診断のためにS状結腸と空腸(できれば回腸も)の全層生検を1cmほど幅広く取る、2. Hu C/D染色を用いて早期に診断する、3. 病理診断でhypoganglionosisが疑われれば50cm以下の高位空腸にストーマを造設する。乳児期以降の本症の問題点として、ガイドラインにも標準的な治療法がないこと、初期治療が施設によりにばらつきがあること、中長期的な治療法のコンセンサスがないこと、が挙げられる。

今年度は、①診断基準について、②重症度の層別化について、今までの研究の成果を分析し、来年度からスタートする全国調査の準備を行った。

4. 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：12. 慢性消化器疾患：14. 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)

重症型（全結腸型又は小腸型）を含めたヒルシュスプルング病に関する診療ガイドラインの策定を通じて、診療の均てん化と治療成績のさらなる向上を目指す。さらに全国アンケート調査（2018-2022年）（第5回目）を実施し、これまでの計4回のアンケート調査合わせて、集積・解析を行い成果を英文雑誌に報告してきた。

疾患ガイドラインは少しの遅れはあるものの、順調に策定が進んでおり令和6年3月末の完成を見込んでいる。全国アンケート調査の準備については、倫理審査も進めており、日本小児外科学会の承認を経て、令和6年4月以降に5回目のアンケート調査実施を予定している。

5. 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：12. 慢性消化器疾患：5. 非特異性多発性小腸潰瘍症（18. 非特異性多発性小腸潰瘍症）

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。

新診断基準（案）は、すでに作成されており、難病センターHPの改訂タイミングが来たら一斉に変更となる。移行期医療ガイドは、現在の難病センターHPに掲載済である。改訂版アトラスは、2016年アトラスの改訂版であり、新診断基準（案）の記載、遺伝子診断の確定した症例の訂正、小児例を含む症例画像の追加、変更がされており、HPの新診断基準掲載後に発刊する予定である。これらを、学会や研究会、アトラスを用いての周知することにより、小児期にピックアップされる症例の増加を期待する。

患者データベースの充実においては、疫学追跡調査（カテーテル血栓症、子宮内膜症、狭窄に対する治療、長期経過）を行う予定である。

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：12. 慢性消化器疾患：16. 総排泄腔異常症（43. 総排泄腔遺残、44. 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のレジストリ構築が必要である。本研究ではレジストリの構築、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。

今年度は、レジストリ構築、診療科間の情報共有、患者会・市民公開講座などによる啓発活動について目的とする成果をあげており、またガイドライン改訂準備、新規治療器具の開発などにも着手している。

7. 乳幼児肝巨大血管腫・腹部リンパ管腫（症）

【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：12. 慢性消化器疾患：15. 肝巨大血管腫（42. 肝巨大血管腫（乳幼児難治性肝血管腫））

指定難病277：リンパ管腫/ゴーハム病

小児慢性特定疾病：16. 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

腹部リンパ管腫（奇形）については指定難病申請を行うこと、腸リンパ管拡張症については指定難病申請に向けた調査を行うこと、乳児肝血管腫については次期ガイドライン改訂に向け診断基準・重症度分類・新規治療に関する情報のアップデートとレジストリ構築によるリアルワールドデータの収集を目的とする。

今年度は、腹部リンパ管腫について、指定難病に向けて複数回の審議を経て、今後は秋田班・照井班と密な連携と協働により臓器・部位横断的に重症度分類、診断基準を検討する方針で活動を継続することになった。各班から難病申請を行い、個票を提出した。この議論を進める中で、各部位に対応できるような診断基準と重症度分類の見直しの必要性が再度認識された。

リンパ管腫（奇形）、肝血管腫を含む血管奇形・リンパ管奇形に関する包括的なガイドラインである「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2022」の発刊に至った。腸リンパ管拡張症については重症の定義に該当する患者数・割合が不明であり、今後調査が必要であることが確認された。乳幼児肝巨大血管腫については当該期間に大きな進捗はなかった。

リンパ管腫（奇形）は発生する臓器により症状が多岐に渡り、さまざまな理由で重症化しうることがあらためて認識された。重症度分類の細項目はいずれの部位・臓器に発生したリンパ管腫（奇形）であっても対応できるものを策定したが、診断基準も含めた最適化については継続した疫学調査と見直しが必要となる可能性が示唆された。

臓器横断的疾患であるリンパ管腫（奇形）について、他班との連携により同一疾患としての難病指定申請を行うことができた。腸リンパ管拡張症・乳幼児肝巨大血管腫については次年度以降も精査を継続する。

8. 短腸症

【指定難病および小慢の状況】

小児慢性特定疾病：12. 慢性消化器疾患：13. 短腸症（37. 短腸症）

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、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る、ガイドラインを作成継続中である。

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。

9. 仙尾部奇形腫

【指定難病および小慢の状況】

小児慢性特定疾病：11. 神経・筋疾患：2. 仙尾部奇形腫（4. 仙尾部奇形腫）

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。また、2017年に公開した仙尾部奇形腫診療ガイドラインについても、今回創出されるエビデンスを元に改訂を検討していく。

10. 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、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比較的少なく、重篤症例の経験症例数はさらに少ない。このため、各施設でこれらの症例の詳細な検討は困難である。本研究では、本症の長期経過に関する実態調査の公表、小児慢性特定疾病事業への認定、診療ガイドライン作成などを通じて、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寄与する。

今年度は、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い、令和5年に募集された小児慢性特定疾病の新規疾病追加に応募し、将来的な認定を受けることができた。

食道閉鎖症の長期経過に関する実態調査：前期厚労科研究研究班にて実施された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した食道閉鎖症術後の実態調査結果を集計し、論文として公表する。

診療ガイドライン作成：日本小児外科学会と共に作成主体として食道閉鎖症診療ガイドラインを作成に関与する。

11. 高位・中間位鎖肛

【指定難病および小慢の状況】

未認定

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。

高位型および総排泄腔型鎖肛の長期成績は、術式に関わらず、比較的良いスコアであった。しかし、長期成績を個別的に評価すると便失禁、下着汚染などQOLも低い症例も少なからず存在することが判明した。今回、新規に小児慢性特定疾患申請に申請するも「中間位・高位鎖肛で出生した全員が長期にわたり通院を必要とする場合、小慢の対象とするには、そのエビデンスが必要と思われる。排便機能障害の客観的な評価が行われ、基準以上であった場合は小慢の対象、と明確に分けられるのであれば、要件を満たし、公平な助成になると思われる。国内のデータベースで現在、排便スコアを調査しているので、そのような評価を十分行った上で検討する。」ことで審議されたが、今回は承認に至らなかった。

上記の結果を受けて、経験症例が豊富な施設を抽出し、術式別による長期予後に関して調査を計画していく。更に長期排便機能を評価・解析することにより小児慢性特定疾患の再申請を目指していく。

D. 考察

現在、小児慢性特定疾病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。その結果、3疾患を小児慢性特定疾患に申請し、そのなかで

「先天性食道閉鎖症」が指定される見通しとなった。

ガイドラインの改訂が必要な疾患に関しては、あらたに全国調査が必要な疾患としてヒルシュスプルング病類縁疾患3疾患と重症型ヒルシュスプルング病が抽出され、今年度はその準備を行った。次年度調査を開始する予定である。

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が、移行期成人期を、小児診療科が診るべきか成人診療科が診るべきかはまだ議論を重ねる必要がある。日本小児外科学会から発信された「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」は1つの指針となっている。

レジストリ構築は、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。

今回の研究班の目玉ともいえるゲノム診断体制の構築、中央病理診断の構築は、それぞれ進捗がみられた。MMIHS疑診例でゲノム解析により ACTG2 の病的バリエーションが見出され、MMIHSの早期診断となり、速やかな治療対応へと結びついた症例が抽出された。中央病理診断はデジタルパソロジーを用いたシステム構築を開始した。また、小児歯科・成人歯科からの難病対策として、歯科のフォローアップ調査が開始された。

疾患の啓発活動や患者会との連携は、リンパ管腫と総排泄腔グループにおいて活発な成果がみられた。ASEAN諸国への啓発活動もコロナ禍が明けてスタートした。

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、全国調査の準備、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。

小児慢性特定疾病への申請は「胃食道逆流症」「先天性食道閉鎖症」「高位・中間位鎖肛」の3疾患を対象に申請を行った。その結果、「先天性食道閉鎖症」が新たに小児慢性特定疾病に選定される見通しとなった。

ゲノム診断の構築、中央病理診断の構築も予定した進捗がみられた。

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

田口智章、宗崎良太、武本淳吉.

第3章小児がんにおける治療とケア 4.手術療法（外科治療）とは.

小児がん看護テキストブック.

上別府圭子 責任編集/日本小児がん看護学会、小児がん看護テキスト作成ワーキンググループ
編集.

p71~74、2023年4月10日、株式会社杏林書院

田口智章

ミャンマーにおける国際医療支援の再開

九州大学医学部同窓会誌「学士鍋」208号（2023年9月20日）

p61-63, 2023

田口智章

新型コロナの影響で時間が止まり、魔女狩りの時代に逆戻り？

令和4年度九大医学部籠球部誌 第45号.

p2-3、2023

田口智章

「たんぽぽの会結成30周年特別寄稿」小児外科疾患の医療費助成制度
しあわせのたね2-たんぽぽの会結成30周年記念誌-

編集：たんぽぽの会、発行者：藤田佳代、

p18-19、2023年11月1日発行

田口智章

2017年（第44回）学会長挨拶 第44回日本小児栄養消化器肝臓学会「「わ」をもって尊し
となす」

日本小児栄養消化器肝臓学会50周年記念誌 p42-43

一般社団法人日本小児栄養消化器肝臓学会 2023年12月25日発行

田口智章

学会関連のガイドライン・指針のサマリー：ヒルシュスプルング病類縁疾患ガイドライン
2018について

日本小児栄養消化器肝臓学会50周年記念誌 p80-81

一般社団法人日本小児栄養消化器肝臓学会 2023年12月25日発行

2) 海外

Alatas FS, Masumoto K, Nagata K, Pudjiadi AH, Kadim M, Taguchi T, Tajiri T.

Diagnostic challenges of hypoganglionosis based on immunohistochemical method.
Transl Pediatr. 12(6):1161-1169, 2023

Mori M, Yoshizaki K, Watabe S, Ishige M, Hinoki A, Kondo T, Taguchi T, Hasegawa H, Hatata T, Tanuma N, Kirino K, Hirakawa A, Naruto T, Imai M, Koike R, Hosoi K, Kusuda S. Safety, efficacy and pharmacokinetics of palivizumab in off-label neonates, infants, and young children at risk for serious respiratory syncytial virus infection: a multicenter phase II clinical trial.
The Lancet Regional Health - Western Pacific. 39: Online, 2023

Yoshimaru K, Matsuura T, Uchida Y, Sonoda S, Maeda S, Kajihara K, Kawano Y, Shirai T, Toriigahara Y, Alvin Santoso Kalim, Zhang X-Y, Takahashi Y, Kawakubo N, Nagata K, Yamaza H, Yamaza T, Taguchi T, Tajiri T.
Cutting-edge regenerative therapy for Hirschsprung disease and its allied disorders.
Surgery Today, 2023 Sep 5. Online ahead of print.

Fumino S, Hirohata Y, Takayama S, Tajiri T, Usui N, Taguchi T, Japan SCT Study Group Collaborators.
Long-Term Outcomes of Infantile Sacrococcygeal Teratoma: Results From a Multi-Institutional Retrospective Observational Study in Japan.
J Pediatr Surg 2023 Dec 2: S0022-3468(23)00724-8. Online ahead of print.

Tayama S, Furuta Y, Morito M, Naoe H, Yoshii D, Uchida Y, Yoshimaru K, Miyamoto Y, Taguchi T, Tanaka Y.
Chronic intestinal pseudo-obstruction due to adult-onset acquired isolated hypoganglionosis with muscular atrophy in the small intestine: a case report and review of literature
Clin J Gastroenterol. 2024 Jan 9. Online ahead of print.

2. 学会発表

1) 国内

宮田潤子、小幡 聡、永田公二、日野祐子、木下義晶、田口智章、田尻達郎
総排泄腔遺残・総排泄腔外反症のピアサポートに関する患者・家族への調査研究
第60回日本小児外科学会学術集会、2023/6月2日（金）大阪国際会議場

田口智章

特別講演：新生児外科の進歩と難病対策

第33回新潟周産母子研究会学術講演会、2023/7/22(土)新潟医療人育成センター

座長：田口智章、山内 健

要望演題7 小児内視鏡外科手術のコツとピットホール

第33回九州内視鏡・ロボット外科手術研究会

2023/9/9(土)福岡歯科大学50周年記念講堂

座長：田口智章

特別講演 腸内細菌叢は寿命を制御する 内藤裕二

第22回福岡医療短期大学公開講座 人生を変える-腸活・口活のススメ

2023/10/29(日)福岡医療短期大学 303 講義室・コミュニティホール1

座長：田口智章

九州大学医学部 120 周年を祝う会

記念講演 1 「九州大学医学部のこれから」九州大学医学部長 赤司浩一

2023/12/16(土)九州大学医学部百年講堂

濱田 洋、孝橋賢一、日野祐子、玉城昭彦、福原雅弘、川久保尚徳、嘉数真理子、小田義直、
田口智章、田尻達郎

ジャパンハートこども医療センターとの小児がん医療連携 ー病理診断症例の後方視的検討

第65回日本小児血液・がん学会学術集会、2023/9/29（金）ロイトン札幌

2) 海外

なし

H. 知的財産の出願・登録状況

なし