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

ヒルシュスプルング病類縁疾患

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　　横浜市立大学大学院医学研究科肝胆膵消化器病学　教授
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
金森 豊　　国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部外科　部長
吉丸 耕一朗　九州大学大学院医学研究院小児外科学分野　講師
桐野 浩輔　　九州大学大学院医学研究院小児外科学分野　助教

研究協力者
大久保 秀則　横浜市立大学大学院医学研究科肝胆膵消化器病学　助教

【研究要旨】

ヒルシュスプルング病類縁疾患は、小児期から移行期・成人期にまたがる希少難治性消化管疾患群である。このうち腸管神経節細胞僅少症：Isolated hypoganglionosis、巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症：Megacystis Microcolon Intestinal hypomotility syndrome (MMIHS)、慢性特発性偽性腸閉塞：Chronic Intestinal Pseudo Obstruction (CIIP)）の３疾患は、これまでの研究班活動により指定難病として認可された。本研究では、先行研究により完成したヒルシュスプルング病類縁疾患ガイドライン内容をさらに学術的に深め、実用性、汎用性を高めること、移行期・成人期も含めた長期予後を把握すること、関連学会や国民・患者への疾患啓発をすすめ診療提供体制の構築・強化をはかること、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を構築することをめざす。

A．研究目的

従来から、直腸に神経節細胞が存在するにもかかわらずヒルシュスプルング病と類似した病像を示す希少な疾患群があることは知られ、本邦ではヒルシュスプルング病類縁疾患と称されてきた。この疾患概念は時代ともに変化し、①類義語が多く存在し整理されていない、②定義、分類、診断基準、重症度、治療方針、予後などに関するコンセンサスがない、③希少疾患であり、１施設当たりの症例数が少ない、④多施設共同研究による実態調査が必要な疾患群であるという問題点を抱えていた。これらを解決すべく、我々はヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドラインを策定公開し普及を行ってきた。国内外において広く疾患概念のコンセンサスを得ることは出来たが、全国調査症例の詳細解析、追跡調査、重症例の抽出と現状の把握、長期フォロー体制の確立等の課題はまだ残っている。加えて、前述のように本疾患群は、小児期から移行期・成人期にまたがる希少難治性消化管疾患であり、『小児と成人を一体的に研究・診療できる体制』を創出してゆくことが求められている。これら課題への取り組みを本班の研究目的とした。

B．研究方法

1) 前回全国調査症例から重症例の抽出、成人期への移行症例の抽出を行い、長期フォ

ローのための疾患レジストリの体制準備、診断・治療におけるエビデンスの創生をめざす。中央病理診断と遺伝子診断のための枠組みをつくり、全国の医療機関から検体と患者情報を取得する。３～４施設から個々のヒルシュスプルング病類縁患者について広く多彩な詳細情報を収集し、ベイズ統計モデリング等の統計学的手法を用いてスコアリングシステムを取り入れた重症度客観評価指標の策定にあたる。

2) 慢性特発性偽性腸閉塞：Chronic Intestinal Pseudo Obstruction (CIIP)）について腸管蠕動の観点から病態の特徴評価するため、シネMRI（動画MRI）を用いた後ろ向き研究をまずは、成人の分野から着手した。2011年４月から～2020年６月までに腹部膨満症状で横浜市立大学病院を受診した患者のうち、Rome基準により過敏性腸症候群（IBS）と機能性ディスペプシア（FD）が否定的、および厚労省診断基準で慢性偽性腸閉塞症（CIPO）が否定的、さらに水素呼気試験で小腸内細菌異常増殖症（SIBO）が否定的な原因不明の小腸ガスによる腹部膨満患者９名を対象とし、シネMRIの特徴を健常者およびCIPO患者と比較した。

(倫理面への配慮)

1) 研究班母体である九州大学において倫理審査を経て行う。令和３年に予定されている「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の改定を待ち、一括した倫理審査による他機関共同研究の枠組みを設定予定である。
2) 非侵襲的・レトロスペクティブな研究のであり同意取得は行わない方針とした

C．研究結果

1) 研究のスキームについてWeb会議を通じて検討を行った。議事内容を別途示す。令和３年度に具体的なデータ収集、統計解析、評価基準策定を実行する。
2) 平均小腸径は24.7mmで、健常者11.1mmと比べ拡張傾向であったがCIPO患者43.4mmよりは明らかに拡張が軽度であった。一方収縮率は54.8％で、健常者73.0％に比べて低かったが、CIPO患者17.1%と比べて収縮は保たれていた。なお、健常者で見られるような完全収縮（腸管径=０mm）は見られず、どの症例も不完全な収縮ばかりであった。

D．考察

1) 重症度の客観評価指針作成については、対象疾患が稀少であるため、網羅的な患者情報の取得による後ろ向き研究をデザインした。交絡因子の影響を排除したデータ解析が可能な手法を選択したい。レジストリ構築に至り、今後機能してゆけば、遺伝子解析研究等の介入研究にも利用可能ではないかと想定される。また同様な仕組みを他の疾患へ拡張応用することもできると考えられる。
2) 原因不明の小腸ガス貯留患者では、小腸収縮運動が不十分でありガス輸送能力が低いことが病態の１つと考えられた。

E．結論

1) 現行ガイドラインにおけるエビデンス積み上げの第一段として、重症度の客観評価基準について統計学的手法を用いた策定試行を計画した。この手法の有用性が確認できれば、他の小児希少疾患へも応用可能ではないかと考えられる。
2) 腹部膨満症の鑑別疾患として、原因不明の小腸ガス貯留も一つのdisease entity として考慮する必要がある。今後ガスがどこから来るのかを解明することが今後の課題と考えられる。

F．研究発表

1．論文発表

1) Ohkubo H, Takatsu T, Yoshihara T, Misawa N, Ashikari K, Fuyuki A, Matsuura T, Higurashi T, Yamamoto K, Matsumoto H, Odaka T, Lembo AJ, Nakajima A. Difference in Defecation Desire Between Patients With and Without Chronic Constipation: A Large-Scale Internet Survey. Clin Transl Gastroenterol. 2020 Sep;11(9):e00230. doi: 10.14309/ctg.0000000000000230.

2．学会発表

1) 山田洋平、工藤裕実、三宅和恵、藤田拓郎、沓掛真衣、森禎三郎、田原和典、藤野明浩、藤村匠、黒田達夫、義岡孝子、金森豊. Isolated hypoganglionosis14名における腸管神経節細胞の分布と現状管理について. 第32回日本腸管リハビリテーション・小腸移植研究会、大阪、2020.8.8.
2) 大久保秀則(演者)/ 中島淳（シンポジウム3)「小腸検査法の進歩：小腸内視鏡、カプ

セル内視鏡、SIBO Leaky gut」(S3-1)シネMRIを用いた原因不明の小腸ガスによる腹部膨満症の病態考察．第58回日本小腸学会学術集会，愛知(ＪＰタワー名古屋ホール＆カンファレンス)．2020年10月24日．

3) Ohkubo H. Nakajima A. The 4th Joint Session between JDDW-KDDW-TDDW. Rising Star. Research progress of Chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO) in Japan and future perspective. Nov.5, 2020. Kobe.

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