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　准教授

【研究要旨】

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

今年度は、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。

小児難治性 GERD患者の現状調査の成果の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。

難治性GERDの小児慢性特定疾患の選定は、基礎疾患毎に分けずに選定を目指す方針となり小慢特定疾病調査票を作成した。申請にあたって、①「難治性」GERD の定義は、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②小慢の制度としては、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、小慢の対象とはみなしてはいない。などの課題が明らかになった。

また、今後の研究の方向性として、「小児胃食道逆流症診療ガイドライン」作成の際にCQとなり得るような重要研究テーマを実施可能な範囲で行っていくこととした。

難治性GERDの小児慢性特定疾患への選定に向けて検討する中で、明らかになった課題の解決に向けてさらに検討を進めると共に、将来の「小児胃食道逆流症診療ガイドライン」作成の際のエビデンス創出を目的とした研究立案を進める。

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

今年度は、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。

（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

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。

前年度に、難病指定が必要と考えられる難治性小児胃食道逆流症例の抽出と詳細な病態分析を行い、小児慢性特定疾患への選定および難病指定へ向けての可能性について考察を行った。班会議での議論では、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。一方で、小児慢性特定疾患への選定に関しては選定される可能性がある。しかし、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。

本年度は、昨年度の班会議での結論を踏まえて、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（重症心身障がい児・食道閉鎖・先天性心疾患）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、②生命を長期にわたって脅かす疾病でなくとも、①慢性に経過する疾病で、③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の小慢特定疾病調査票を作成し、成育医療研究センターの盛一先生にご相談したところ、小慢申請にあたって主に以下の２点について指摘を受けた。①「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。②障害・福祉施策との棲み分け：現在は未だ、小慢の制度としては、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、小慢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、①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。②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。

・今後の研究の方向性

「小児胃食道逆流症診療ガイドライン」作成が今後の重要な研究課題となる。しかし、ガイドライン作成にはかなりの準備を要し、実行するにはハードルが上がるため、まずは将来CQとなり得るような重要研究テーマを実施可能な範囲で行っていくこととした。まずは、将来の「小児胃食道逆流症診療ガイドライン」作成の際の、噴門形成術の適応に関するCQのエビデンス創出を目的とした研究構想「NCDデータの噴門形成術の入力データ活用による重症GERDの特徴のエビデンスの創出」などを今後検討していく。

Ｄ．考察

本年度は、小児難治性 GERD患者の現状調査の成果を英文論文として報告することができた。

難治性GERDの小児慢性特定疾患への選定に向けての方向性は、主要３疾患別に分けない方向性となったが、検討を進めていく中で、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。

また、将来の「小児胃食道逆流症診療ガイドライン」作成の際の、噴門形成術の適応に関するCQのエビデンス創出を目的とした研究の立ち上げなども今後検討していく方針である。

Ｅ．結論

難治性GERDの小児慢性特定疾患への選定に向けて検討する中で、明らかになった課題の解決に向けてさらに検討を進めると共に、将来の「小児胃食道逆流症診療ガイドライン」作成の

際のエビデンス創出を目的とした研究立案を進める。

F．研究発表

1．論文発表

1) Imagawa K, Fukahori S, Hashizume N, Saikusa N, Higasidate 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, in press

2) 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.

3) 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.

4) 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.

5) 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

6) 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

7) 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

8) 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 gastrostomy.
Pediatr Int. 63(11):1357-1362, 2021

9) 深堀 優，石井 信二，橋詰 直樹，古賀 義法，東舘 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

10) 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

11) 深堀 優，石井 信二，橋詰 直樹，古賀 義法，東舘 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.

12) 深堀 優，石井 信二，橋詰 直樹，古賀 義

法，東舘 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.

13) 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

14) 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

2. 学会発表

1) 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

2) 升井 大介，深堀 優，中原 啓智，鶴久 士保利，坂本 早季，東舘 成希，橋詰 直樹，七種 伸行，石井 信二，田中 芳明，八木 実：重症心身障碍者における下咽頭インピーダンスpH検査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

3) 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

4) 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

5) 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

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