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

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 小児総合医療センター長　小児外科部長
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 耕一朗　九州大学医学研究院・小児外科　講師
桐野 浩輔　九州大学医学研究院・小児外科　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・成人期におよぶ稀少難治性消化管疾患群であり、うち、難病に指定された3疾患（腸管神経節細胞僅少症：Isolated hypoganglionosis, 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症：Megacystis Microcolon Intestinal hypomotility syndrome (MMIHS), 慢性特発性偽性腸閉塞：Chronic Intestinal Pseudo Obstruction (CIIP)）は重篤な経過をたどり、長期に治療を要する疾患である。これら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。このため、既策定のヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドラインにより疾患概念に関する統一見解は得られたものの、日常診療に有用な新たな知見、診断法、治療法については十分な情報集積がなされていない。ガイドラインに対して新たな情報を賦与するためには、エビデンスの創出を図る必要がある。その足掛かりとして、病状病勢変化に応じた患者重症度を客観評価するために新たな評価方法の創出に取り組んでいる。並行して、指定難病３疾患のなかでisolated hypoganglionosisを中心に腸管生検方法や免疫学的病理組織評価方法の検討を進めている。また、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設けている。

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ュスプルング病と類似した病像を示す疾患群を、本邦では歴史的にヒルシュスプルング病類縁疾患と称してきた。しかしながら、複数の課題を抱えていた。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などの問題点を解決するため、我々は、2016年度に、ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドラインを策定した。これにより、疾患概念や分類については一定のコンセンサスを得たが、実臨床に有効な診断方法や治療方法に関する記述を更新するためには、さらなるエビデンスの創出が必要な状況にある。研究班では、指定難病認定を受けた３疾患について、病状の程度や病勢の変化を客観評価するための新たな指針策定、個々

の症例の治療アウトカム情報集積、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疾患について病状病勢変化を客観評価するための新たな指針策定につとめる。過去に行った全国調査データ、および研究代表者所属施設において現在治療中の代表的重症症例病歴、理学所見、検査所見情報を集積する。このなかから病状病勢変化に伴う項目を抽出し、指針の策定帰結をめざした。また、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。

(倫理面への配慮)

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

まずは、ガイドライン改定に至った道筋について研究グループ内議論を重ね、重症度

基準に関する記載の改訂が望ましいとの結論に至った。具体的なデータ収集・解析の方

法論についてグループ会議を行った。現在は、代表的重症症例の病歴、理学所見、検査

所見情報のなかから病状病勢変化に伴う項目抽出を遂行中である。

Isolated hypoganglionosis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カウントし評価する方法が有効であることが示された。診断基準に新たに組み込むべく、論文報告の準備中である。

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が示された。

D．考察

ガイドラインの改訂が目下最も大きな目標であるが、研究班内の議論の中で多くの項目に関してガイドライン内容を改定するほどの新たな知見は得られていないと判断された。また、新たなCQの候補となるような新規臨床疑問も想起されないと判断された。

指定難病３疾患は、いずれの症例も重症であるという国内でのコンセンサスは得られている。しかしながら、現行のガイドラインでは客観基準は提示されておらず、病状や病勢の変化を表す共通基準が定まっていない。治療に対するアウトカムの評価においても、前後の病状改善程度を客観的に表す指標は必要である。今後の研究を進めるにあたり、重症度基準の内容を見直すことに意義があるとの結論に至った。

Isolated hypoganglionosisの初期治療として、高位空腸瘻の造設が有効と考えられてきたが、複数施設でその有用性が認知されつつある。最近では、乳児期に適度の腸管切除と、Bishop-Koop型ストーマ造設により静脈栄養から離脱出来た症例も報告されている。これら貴重症例の情報を基に、今後、新生児期から乳児期の治療にフォーカスしたアルゴリズムを作成し有効性を示すことを計画している。

MMIHSおよび一部のCIIPの診断においては、遺伝子診断の導入案についても議論した。遺伝子診断のメリットとして、①診断カテゴリーの細分化と再定義が可能となる、②腸管全層生検が回避可能となる可能性がある、などが挙げられるが具体策の検討までには、議論は深まっていない。

CIIP、isolated hypoganglionosisの２疾患はMMIHSにと比べ、比較的予後が良い。過去の全国調査においても、研究代表者施設においても、小児期に発症し成人期へトランジションする症例が散見されるようになっている。対象疾患症例の経時的な臨床データ蓄積を鑑み、悉皆性の担保方法も議論せねばならない。疾患レジストリーの構築や、既存のプラットフォームとの連結を併行して準備する必要がある。

このように多角的にアプローチを積み重ねていくことにより、将来的に稀少疾患におけるエビデンス創出を実現できるのではないかと考えている。

E．結論

ガイドラインによりヒルシュスプルング病類縁疾患概念は統一された。目下、臨床に役立つ情報を賦与するべく多角的に研究活動を推進しており、エビデンス創出に繋げる情報集積に取り組んでいる。

Ｆ．研究発表

1．　論文発表

欧文

1) Yada K, Migita M, Nakamura R, Abe S, Matsufuji H
Indocyanine green fluorescence during pediatric stoma closure.
Journal of Pediatric Surgery Case Reports 2020 61, 101595 doi.0rg.

2) 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.

3) Yoshimaru K, Yanagi Y, Obata S, Takahashi Y, Irie K, Omori A, Matsuura T, Taguchi T. The pathological diagnosis using acetylcholinesterase staining of Hirschsprung's disease.
Surg Today. 2021; 51: 181-186.

4) Yoshimaru K, Matsuura 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 AChE and HE staining for Hirschsprung's disease.

5) Pediatr Int. 2021; 63: 1095-1102.

和文

1) 矢田圭吾，右田美里，松藤　凡，田口智章.
小児外科領域小腸・大腸疾患における臨床研究の展望
小児外科52　pp723－726　2020.

2) 松藤　凡，矢田圭吾，吉田響子.
Hirschspurng病・類縁疾患：新生児イレウスの鑑別
小児内科，53　pp280‐284，2021

3) 松藤　凡，矢田圭吾，亀岡泰幸.
便秘．よくみる小児疾患101　監修，五十嵐隆．編集　神川　晃、秋山千枝子.
総合医学社　pp242‐245，2021

4) 松藤　凡.

5) 小児の慢性便秘症．今日の治療指針　総編集　福井次矢，高木　誠、小室一誠
医学書院　pp1489‐1491，2021.

6) 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53；1285-1287，2021.

7) 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.
腸管神経異常に対するStem cell therapyの最前線.
小児外科53: 680-683，2021.

8) 吉丸耕一朗.
小児外科領域におけるstem cellを用いた病態解明と治療の展望.
日本周産期・新生児医学会雑誌．2021; 56: 595-597.

2．　学会発表

国際学会

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

2) 54th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons, Nov 14-18, 2021.
Yoshimaru K, et al.
Past, Present, and Future of the Enteric Nerve System Regeneration. Palisading-like pattern in Immaturity of Ganglia.

国内学会

1) 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.
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.

2) 第58回日本小腸学会学術集会，ＪＰタワー名古屋ホール＆カンファレンス　愛知．2020年10月24日.
大久保秀則、 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.

3) 第58回日本小児外科学会，パシフィコ横浜ノース．神奈川　28 April，2021
吉丸耕一朗、**桐野浩輔**、松浦俊治、**田口智章**.
シンポジウム：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

4) 第25回日本小児外科漢方研究会（2021年10月29日、東京）
・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－
セッション４　腸管運動・便秘
松藤　凡 会長により主催され、上記シンポジウムセッションにおいてヒルシュ類スプルング病類縁疾患、腸管運動改善における漢方製剤の有効性と今後の課題について、情報交換を行った。

5) 第25回日本小児外科漢方研究会　ベルサール神田（東京）2021.10.29（金）
武藤　充、**松藤　凡**、**中島　淳**、**金森豊**、**桐野浩輔**、**吉丸耕一朗**、**田口智章**
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–
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まとめ

6) 第37回日本小児外科学会秋季シンポジウム，ベルサール神田，東京．30 October，2021．
吉丸耕一朗，園田聡一朗，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**.
シンポジウム3「消化器再生」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.

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