

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・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 耕一朗 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

【研究要旨】

ヒルシュ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 (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）は重篤な経過をたどり、長期に治療を要する疾患である。

我々は、2016年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。実臨床と照らし合わせながら、本診療ガイドラインの実臨床応用を深めるべく、提示内容の再評価・新たな付加情報の検討作業を行ってきた。

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ュスプルング病と類似した病像を示すヒルシュ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いう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うことを旨とした。

B．研究方法

<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。

C . 研究結果

<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/CIPO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CIPO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SIBOの患者はSIBO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CIPO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CIPO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 hypoganglionosis >

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。

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

つあると考えている。

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. 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