

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

ヒルシユ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 耕一郎 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
小幡 聡 九州大学大学病院小児外科 講師

【研究要旨】

ヒルシユ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 (CIPO)）、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 (IH)は重篤な経過をたどり、長期に治療を要する疾患である。この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。

我々は、先行研究においてヒルシユ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。その足掛かりとして、本研究では3年間を通じて、病状病勢変化に応じた患者重症度を客観評価するための新たな評価方法の創出、isolated hypoganglionosisを中心とした腸管生検方法や免疫学的病理組織評価方法の検討、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研究会の中で設けるなどに取り組んできた。

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ユスプルング病と類似した病像を示すヒルシユ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れない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い、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疾患について以下の点を明瞭化することにつとめた。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。

<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。

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

この3年間で、英語版ガイドラインのアクセス数が増えている。本邦から発信したヒルシュスプルング病類縁疾患 - Allied Hirschsprung's diseases の疾患概念、診療指針が海外からの関心も集めていることがうかがえる。

2020年度

Mindsガイドラインライブラリー(<https://minds.jcqhc.or.jp/n/med/4/med0352/G0001048>)。に日常診療に有用な新たな情報を賦与したいと考え、疾患グループ内で議論を行った。希少疾患である故、新たなエビデンスを生み出すだけの十分な情報が蓄積されていないとの結論に至った。そこで、現ガイドラインにおいて恣意的基準となっている重症度について、スコアリングシステムのような客観評価基準を導入することで、治療効果や病勢変化をより明確に評価し得ると考えた。ひいては、新たなエビデンスの創出につながるものと期待した。そのスコアリング策定の方略を検討した。

また、AMED班と連携し、レジストリーの構築に向けた準備をすすめた。既存のプラットフォームとの連結や、とくに成人期移行症例に対しての悉皆性の担保方法等について議論を進めた。

2021年度

第25回日本小児外科漢方研究会での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を示すことができた。

<CIIP><MMIHS>

遺伝子診断のメリットとして、診断カテゴリーの細分化と再定義、腸管全層生検の回避、等が考えられる。誰にどのように遺伝子診断を行うことで、これらの利益が最大化されるかについて引き続き検討することとなった。

2021年度

遺伝子診断のメリットとして、診断カテゴリーの細分化と再定義、腸管全層生検の回避、等が考えられる。誰にどのように遺伝子診断を行うことで、これらの利益が最大化されるかについて引き続き検討することとなった。

< isolated hypoganglionosis >

これまでに治療してきた自験 hypoganglionosis 6名の治療経過を統括し、長期的な本疾患の治療プロトコールのたたき台を作成した。概要は、「生後早期にイレウスで発症し、腸管全層生検にて診断を行うが、その際

にはHu C/D染色による神経節細胞の染色を行って1 cmあたりの腸管神経節細胞の数を数え、20個以下を本症と診断する。診断された場合には高位空腸瘻（トライツ靱帯より40 cmほどの位置）を作成する。その後、洗腸療法やプロバイオティクスなどによる腸内細菌叢コントロールを行い、血中シトルリン値が20くらいになったら、空腸瘻以下の小腸切除と右半結腸切除を行い、Bishop-Koop型の腸瘻を作成する。この治療によって小学高入学までに中心静脈栄養から離脱を試みる。」である。

以下の点を進捗として小括した。

1. isolated hypoganglionsis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数える方法が有効であることが示された。診断基準の作成について論文発表準備にとりかかった。
2. isolated hypoganglionsisの初期治療として、高位空腸瘻の造設が有効ということが多くの施設で証明された。今後乳児期以降の治療についてのアルゴリズムを作成し、有効性を示すことを計画した。

2022年度

<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/CIP0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CIP0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SIB0の患者はSIB0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CIP0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CIP0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 hypoganglionsis >

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。薬物療法、栄養療法、外科治療、小腸移植の適応と成績等のレビューも併せて研究を継続してゆきたい。

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。

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) 吉原 努, 高津 智弘, 三澤 昇, 芦苺 圭一, 大久保 秀則, **中島 淳**. 【進化する画像診断 - 下部消化管領域】消化管画像診断(CT, MRI, PET) 現状と課題 消化管疾患にMRIが果たす役割と今後の展望. 臨床消化器内科(0911-601X)37巻4号:419-25, 2022.
- 3) 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(0385-6313)53巻12号:1285-7, 2021.
- 4) **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. 【周産期診療の新しい方向性】腸管神経異常に対するstem cell therapyの最前線. 小児外科(0385-6313)53巻7号:680-3, 2021.
- 5) **吉丸 耕一朗**, 松浦 俊治, **小幡 聡**, 小柳 和子, **田口 智章**. 【小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法】Hirschsprung病類縁疾患. 小児外科(0385-6313)53巻3号:308-12, 2021.
- 6) **松藤 凡**, 矢田 圭吾, 吉田 響子. 【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 Hirschsprung病・類縁疾患 新生児イレウスの鑑別. 小児内科(0385-6305)53巻2号:280-4, 2021.
- 7) **田口 智章**, 南 レイラ, 川尻 望, 森 沙耶香, **吉丸 耕一朗**, 高橋 良彰, 山座 孝義, 水田 祥代. 小児難治性疾患に対する再生医療を用いた新規治療の開発 主に脱落乳歯幹細胞に着目して. 福岡医学雑誌(0016-

254X)111巻3号:113-23, 2020.

- 8) 玉城 昭彦, **吉丸 耕一朗**, 入江 敬子, 孝橋 賢一, **田口 智章**, 小田 義直. 【小児非腫瘍性疾患の病理と臨床】Hirschsprung病およびHirschsprung病類縁疾患の病理と臨床. 病理と臨床(0287-3745)38巻8号:677-86, 2020.
- 9) **田口 智章**, **吉丸 耕一朗**. Hirschsprung病およびその類縁疾患の概念と歴史. 日本臨床外科学会雑誌(1345-2843)81巻10号:1925-38, 2020.
- 10) 矢田 圭吾, 右田 美里, **松藤 凡**, **田口 智章**. 【小児外科臨床研究の基本と展望】小児外科領域 小腸・大腸疾患における臨床研究の展望 Hirschsprung病および類縁疾患を中心に. 小児外科(0385-6313)52巻7号:723-6, 2020.
- 11) **田口 智章**, **金森 豊**, **桐野 浩輔**, **吉丸 耕一朗**, 松浦 俊治, **松藤 凡**. 【最新のリスク・重症度分類に応じた治療】Hirschsprung病類縁疾患. 小児外科(0385-6313)52巻6号:594-8, 2020.
- 12) 三澤 昇, 大久保 秀則, **中島 淳**. 【慢性便秘症診療ガイドライン時代の便秘診療】難治性便秘の診断と治療 STC、megacolon、CIPOなど. 消化器内科2巻1号:73-9, 2020.
- 13) 大久保 秀則, **中島 淳**. 【下痢と便秘の臨床 機能性疾患診療の深化】下痢と便秘の日常診療に必要な知識とその活用 慢性偽性腸閉塞症(CIPO)の診断と治療. Medical Practice(0910-1551)37巻2号:247-51, 2020.

2. 学会発表

- 1) 第51回 日本小児消化管機能研究会
会期 2022年2月19日(土)
会場 グランシップ(静岡)
一般演題
06 **吉丸 耕一朗**. 「HE染色におけるPalisading-like patternはImmaturity of Gangliaの病理学的診断に有用である」
要望演題
22 **金森 豊** 「当院で施行しているisolated hypoganglionosisに対する外科手術の功罪」
23 **武藤 充** 「現在フォロー中のisolated hypoganglionosis 2例に感じる患児QOL維持の難しさ」

研究班メンバーが主体となり、ヒルシュスプ

ルング類縁疾患の現状把握を目的とし、2つの研究会を開催した。特に診断や治療法に関する議論のあったものを以下に示す。

- 2) 第25回日本小児外科漢方研究会
会期：2021年10月29日（金）
会場：第3会場（ベルサール神田 3F ROOM 3+4）（東京）

セッション4 [腸管運動・便秘]

座長：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）

S4-2 ストーマ再設術後に漢方治療を加えた Hypoganglionosis の1例

辻 由貴 自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児外科

セッション5 [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]

座長：小川 恵子（広島大学総合内科）、橋詰 直樹（国立成育医療研究センター小児外科系専門診療部外科）

S5-3 ヒルシユ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のまとめ

武藤 充 難治性小児消化器疾患の医療水準向上および移行期・成人期の QOL 向上に関する研究（田口班）ヒルシユ類縁疾患グループ代表

- 3) 第52回日本小児消化管機能研究会
会期：2023年2月11日（土）
会場：一橋大学 一橋講堂中会議場（2階）（東京）

一般演題

座長：黒田 達夫（慶應義塾大学 小児外科）、米倉 竹夫（奈良県総合医療センター 小児外科）

・腸管減圧・長期TPN管理を行なっている CIIPS の1症例*

古形 修平（奈良県総合医療センター 小児外科）

・後方視的解析による腸管神経節細胞僅少症における最適な外科的介入法

山田 洋平（慶應義塾大学 外科学（小児））

・Isolated hypoganglionosis の Bishop-Koop 式ストーマ造設前後での腸内細菌叢解析研究

渡辺 栄一郎（群馬県立小児医療センター 小児外科）

教育講演

座長：齋藤 武（千葉県こども病院 小児外科）

・Hypoganglionosis の診断 - 病理医が伝えたいこと -

義岡 孝子（国立成育医療研究センター 病理診断部・中央病理診断部）

Isolated hypoganglionosis 治療のコンセンサス形成

座長：平林 健（弘前大学医学部附属病院 小児外科）

・当科で継続管理している Isolated Hypoganglionosis の1例

津田 知樹（近江八幡市立総合医療センター 小児外科）

・ダブルストーマ管理中に近位空腸切除余儀なくされ遠位空腸で経腸栄養管理を行っている Isolated hypoganglionosis の1例

杉田 光士郎（鹿児島大学 学術研究院医歯学域医学系 小児外科学分野）

・ストーマ肛門側の腸管利用に苦慮している hypoganglionosis の1例

辻 由貴（自治医科大 とちぎ子ども医療センター 小児外科）

シンポジウム Isolated hypoganglionosis 治療のコンセンサス形成

座長：松藤 凡（聖路加国際病院 小児外科）、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）

・Isolated hypoganglionosis の管理課題は胆汁うっ滞性肝障害の制御と結腸の有効利用にある 自験例の後方視検討から 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）

・Isolated hypoganglionosis における適切な腸瘻位置と腸瘻閉鎖についての検討 矢本 真也（静岡県立こども病院 小児外科）

・Isolated hypoganglionosis 治療方針の提案

金森 豊（国立成育医療研究センター 小児外科系専門診療部 外科）

・当院で加療中の Isolated Hypoganglionosis の現状と課題 櫻井 毅（東北大学病院 総合外科（小児外科））

・当院における Hypoganglionosis 6例の治療経過

西 明（群馬県立小児医療センター 外

科)

- ・ Hypoganglionosisの管理：回腸及び全結腸を温存したSantulli腸瘻造設、虫垂瘻付加
大津 一弘（県立広島病院 小児外科）

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