

## 難治性下痢症

虫明 聡太郎 近畿大学奈良病院・小児科 教授  
虻川 大樹 宮城県立こども病院・総合診療科・消化器科 副院長  
新井 勝大 国立成育医療研究センター・器官形態系内科部 診療部長  
工藤 孝広 順天堂大学・小児科 准教授  
水落 建輝 久留米大学医学部・小児科 講師

### 【研究要旨】

本年度、当分担研究班では、令和元年度に作成した『難治性下痢症の診断アルゴリズムとその解説』、およびその『簡易版』に改訂を加え、日本小児栄養消化器肝臓学会ガイドライン委員会の審査・承認を得てこれを書籍化して出版した。また、“難治性下痢症”を小児慢性特定疾病の対象疾病とする申請、ならびに症例登録とコンサルテーションシステムの構築に向けて準備を進めた。

### A．研究目的

「特発性難治性下痢症」は、治療を必要とする病態の成人期への移行、症例数、および成因が不明である点において難病指定の要件を満たす疾病であるが、本疾病は難病として指定されていない。また、小児慢性特定疾病の疾病分類では「12．慢性消化器疾患」の大分類に「1．難治性下痢症」が掲げられているが、「特発性難治性下痢症」は個別疾病に該当する細分類にも組み入れられていない。当初、班会議の活動では疾病分類の大項目を変更することは難しいこと、およびmiscellaneousな疾患概念を細分類に組み込むことは難しいとの見解が示されていたが、今回、これまで一連の活動によって「特発性難治性下痢症」を新たに定義して診断方法を明文化した上で、これを細分類項目の疾病として承認されるよう活動を進めること、および小児の遷延性下痢に関する症例相談と症例登録のための環境を整備することを目的とした。

### B．研究方法

『難治性下痢症の診断アルゴリズムとその解説』、およびその『簡易版』に改訂を加え、日本小児栄養消化器肝臓学会ガイドライン委員会

の審査・承認を得てその書籍化プロセスを進めた。また、「特発性難治性下痢症」を小児慢性特定疾病の細分類項目に挙げるための必要事項を討議した。

### （倫理面への配慮）

本研究は前年度において大阪府立母子医療センターにおける倫理審査を経てその承認を得て施行している。

### C．研究結果

- 2020年までに原案を作成し、日本小児栄養消化器肝臓学会ガイドライン委員会の査読を受けた「難治性下痢症の診断アルゴリズムとその解説（正規版・簡易版）」について改訂作業を行い、2021年2月、「同学会の承認するガイドラインとして十分である」との評価を得た。これに基づき、診断と治療社より『難治性下痢症診断の手引き-小児難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説-』を出版した（2021年10月20日発行）。
- 2021年9月のグループ会議において、今後の活動目標として“難治性下痢症”を小児慢性特定疾患（小慢）の対象疾病とするよう申請することを決定した。その理由は、特

発性難治性下痢症が治療を必要とする病態の成人期への移行、症例数、および成因が不明である点において難病指定の要件を満たすにも関わらず、これが小慢の対象疾病となっていないことにある。これについて11月のグループ会議において、小児慢性特定疾病の大分類の項目としての「難治性下痢症」中の細分類に「難治性乳児下痢症およびその他の難治性下痢症」を対象疾病病名として追加し、小児慢性特定疾病として認定を受けるよう活動することとした。

- 3) 症例登録とコンサルテーションシステムの構築：現在、当分担研究班メンバーで全国の小児医療機関から乳幼児の遷延性下痢に関する症例相談を受け、個別に回答している。今後は日本小児栄養消化器肝臓学会HPに小児難治性下痢症の診断アルゴリズムに関するリンクを張り\*、これを通じて症例相談を受けて回答ないし診断治療に関する情報提供やアドバイスを行う型式をとることとした。（\*簡易版は一般向けに近日中、正規版はJSPGHAN学会員向けに2022年5月に施行する予定である。）

#### D．考察

「特発性難治性下痢症」の患者は成人期に移行して難病として医療政策上の補助を受けるべき対象となり得る。したがって、特発性難治性下痢症の客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）を確立してこれを指定難病とすることは重症、難症、かつ成人期に移行する患者が適正に医療補助を受けられるようにすることを可能にするものである。本研究班の活動により、まず小児期の慢性疾病として「難治性乳児下痢症およびその他の難治性下痢症」を小児慢性特定疾病に上げることは、将来「特発性難治性下痢症」が難病指定されるために必要な過程である。また、今後の症例相談と登録を進めることによって、希少な成因不明の難治性下痢症例の中から網羅的遺伝子解析や蛋白解析により新規な疾患原因が解明されることが期待される。

#### E．結論

本研究は、難治性下痢症患者が必要とする医療的補助を受けることが可能となるために必要であり、本邦における成因不明の難治性下痢の症例集積と、新たな病因病態解明の基盤となるものである。

#### F．研究発表

1. 論文発表
  - 1) 虫明聡太郎：周期性嘔吐の診断と治療．小児科診療Up-to-Date 50:17-20, 2021.
  - 2) 上原悠, 近藤宏樹, 一木美穂, 井上智弘, 虫明聡太郎：多剤薬剤過敏症を合併したクローン病初発例に対して ウステキヌマブを使用し寛解導入に成功した1例．近畿大医誌46; 39-44, 2021.
  - 3) 一木美穂, 近藤宏樹, 井上智弘, 南方俊祐, 船戸契, 虫明聡太郎：周期性嘔吐症候群の発作期におけるアトロピン硫酸塩の有効性．日小栄消肝臓学会誌 35(2); 63-69, 2021.
  - 4) 虫明聡太郎：診断手順：アルゴリズムと診断法．位田忍、工藤孝広編：はじめて学ぶ子どもの下痢・便秘．診断と治療社，東京，pp.28-32，2021
  - 5) 虫明聡太郎：経腸栄養剤・栄養補助食品の種類と小児への利用．小児内科 53(11):1873-1876, 2021.
  - 6) Ando K, Fujiya M, Watanabe K, Hiraoka S, Shiga H, Tanaka S, Iijima H, Mizushima T, Kobayashi T, Nagahori M, Ikeuchi H, Kato S, Torisu T, Kobayashi K, Higashiyama M, Fukui T, Kagaya T, Esaki M, Yanai S, Abukawa D, Naganuma M, Motoya S, Saruta M, Bamba S, Sasaki M, Uchiyama K, Fukuda K, Suzuki H, Nakase H, Shimizu T, Iizuka M, Watanabe M, Suzuki Y, Hisamatsu T: A nationwide survey concerning the mortality and risk of progressing severity due to arterial and venous thromboembolism in inflammatory bowel disease in Japan. J Gastroenterol 2021; 56: 1062–1079
  - 7) Nakase H, Hayashi Y, Hirayama D, Matsumoto T, Matsuura M, Iijima H, Matsuoka K, Ohmiya N, Ishihara S, Hirai H, Abukawa D, Hisamatsu T, J-COSMOS group: Interim analysis of a multicenter registry study of COVID-19 patients with inflammatory bowel disease in Japan (J-COSMOS). J Gastroenterol 2022; doi: 10.1007/s00535-022-01851-1
  - 8) 蛇川大樹：発症機序からの分類．位田忍、工藤孝広編：はじめて学ぶ子どもの下痢・便秘．診断と治療社，東京，pp.18-21，2021
  - 9) 蛇川大樹：慢性下痢．小児科診療 84増刊：

260-263 , 2021

- 10) Morita M, Takeuchi I, Kato M, Migita O, Jimbo K, Shimizu H, Yoshimura S, Tomizawa D, Shimizu T, Hata K, Ishiguro A, Arai K: Intestinal outcome of bone marrow transplantation for monogenic inflammatory bowel disease. *Pediatr Int*. 2022 Jan;64(1):296-302.
- 11) Miura M, Shimizu H, Saito D, Miyoshi J, Matsuura M, Kudo T, Hirayama D, Yoshida M, Arai K, Iwama I, Nakase H, Shimizu T, Hisamatsu T: Multicenter, cross-sectional, observational study on Epstein-Barr viral infection status and thiopurine use by age group in patients with inflammatory bowel disease in Japan (EBISU study). *J Gastroenterol. J Gastroenterol*. 2021 Dec;56(12):1080-1091.
- 12) Isshiki K, Kamiya T, Endo A, Okamoto K, Osumi T, Kawai T, Arai K, Tomizawa D, Ohtsuka K, Nagahori M, Imai K, Kato M, Kanegane H: Vedolizumab therapy for pediatric steroid-refractory gastrointestinal acute graft-versus-host disease. *Int J Hematol*. 2021 Nov 1. doi: 10.1007/s12185-021-03245-0. Online ahead of print.
- 13) Shimizu H, Arai K, Asahara T, Takahashi T, Tsuji H, Matsumoto S, Takeuchi I, Kyodo R, Yamashiro Y: Stool preparation under anaerobic conditions contributes to retention of obligate anaerobes: potential improvement for fecal microbiota transplantation. *BMC Microbiol*. 2021 Oct 9;21(1):275.
- 14) Ono S, Takeshita K, Kiridoshi Y, Kato M, Kamiya T, Hoshino A, Yanagimachi M, Arai K, Takeuchi I, Toita N, Imamura T, Sasahara Y, Sugita J, Hamamoto K, Takeuchi M, Saito S, Onuma M, Tsujimoto H, Yasui M, Taga T, Arakawa Y, Mitani Y, Yamamoto N, Imai K, Suda W, Hattori M, Ohara O, Morio T, Honda K, Kanegane H: Hematopoietic cell transplantation rescues inflammatory bowel disease and dysbiosis of gut microbiota in XIAP deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Oct;9(10):3767-3780.
- 15) Ito N, Takeuchi I, Kyodo R, Hirano Y, Sato T, Usami M, Shimizu H, Shimizu T, Arai K: Features and Outcomes of Children with Ulcerative Colitis who Undergo a Diagnostic Change: A Single-Center Experience. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2021 Jul;24(4):357-365.
- 16) Ishihara J, Arai K, Kudo T, Nambu R, Tajiri H, Aomatsu T, Abe N, Kakiuchi T, Hashimoto K, Sogo T, Takahashi M, Etani Y, Yasuda R, Sakaguchi H, Konishi KI, Obara H, Kakuma T, Yamashita Y, Mizuochi T: Serum Zinc and Selenium in Children with Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Study in Japan. *Dig Dis Sci*. 2021 Jun 8. doi: 10.1007/s10620-021-07078-z. Online ahead of print.
- 17) Yamada M, Sakamoto S, Sakamoto K, Uchida H, Shimizu S, Osumi T, Kato M, Shoji K, Arai K, Miyazaki O, Nakano N, Yoshioka T, Fukuda A, Kasahara M, Imadome KI: Fatal Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with virus-infected T cells after pediatric multivisceral transplantation: A proof-of-concept case report. *Pediatr Transplant*. 2021 May;25(3):e13961.
- 18) Taniguchi K, Inoue M, Arai K, Uchida K, Migita O, Akemoto Y, Hirayama J, Takeuchi I, Shimizu H, Hata K: Novel TNFAIP3 microdeletion in a girl with infantile-onset inflammatory bowel disease complicated by a severe perianal lesion. *Hum Genome Var*. 2021 Jan 14;8(1):1 .
- 19) Shimizu H, Arai K, Takeuchi I, Minowa K, Hosoi K, Sato M, Oka I, Kaburaki Y, Shimizu T: Long-term durability of infliximab for pediatric ulcerative colitis: a retrospective data review in a tertiary children's hospital in Japan. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2021 Jan;24(1):7-18.
- 20) Kumagai H, Kudo T, Uchida K, Kunisaki R, Sugita A, Ohtsuka Y, Arai K, Kubota M, Tajiri H, Suzuki Y, Shimizu T: Transitional care for inflammatory bowel disease: A survey of Japanese pediatric gastroenterologists. *Pediatr Int*. 2021 Jan;63(1):65-71.

- 21) Fujino A, Fuchimoto Y, Baba Y, Isogawa N, Iwata T, Arai K, Abe M, Kanai N, Takagi R, Maeda M, Umezawa A: First-in-human autologous oral mucosal epithelial sheet transplantation to prevent anastomotic re-stenosis in congenital esophageal. *Stem Cell Research & Therapy*. accepted.
- 22) Kudo T, Jimbo K, Shimizu H, Iwama I, Ishige T, Mizuochi T, Arai K, Kumagai H, Uchida K, Abukawa D, Shimizu T: Qing-Dai for pediatric ulcerative colitis multicenter survey & systematic review. *Pediatrics International*. accepted on November 26, 2021
- 23) Kobayashi M, Takeuchi I, Kubota M, Ishiguro A, Arai K. Severe hip arthritis as an initial presenting symptom of pediatric ulcerative colitis. *Pediatrics International* accepted on Nov 19, 2021
- 24) 佐藤琢郎; 竹内一朗; 清水泰岳; 伊藤夏希; 宇佐美雅章; 荻田博也; 福家辰樹; 野村伊知郎; 大矢幸弘; 義岡孝子; 新井勝大. 小児期発症好酸球性食道炎5症例の臨床像の検討. *日本小児科学会雑誌*. 2021 ; 125 ( 4 ) 631-637
- 25) Mizuochi T, Arai K, Kudo T, Nambu R, Tajiri H, Aomatsu T, Abe N, Kakiuchi T, Hashimoto K, Sogo T, Takahashi M, Etani Y, Takaki Y, Konishi KI, Ishihara J, Obara H, Kakuma T, Kurei S, Yamashita Y, Mitsuyama K. Diagnostic accuracy of serum proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies in children with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jun;36(6):1538-1544.
- 26) 山川 祐輝, 水落 建輝, 坂口 廣高, 石原潤, 山下 裕史朗. 小児炎症性腸疾患におけるメサラジン不耐症. *日本小児科学会雑誌* 2021;125(4):607-611.
- 27) 水落建輝 (分担執筆) . はじめて学ぶ 子どもの下痢・便秘 . 診断と治療社 2021年12月3日初版
- 28) 安田亮輔, 坂口廣高, 水落建輝 . 消化器に関する病態 嘔吐. *小児科診療* 2021;84: 264-267.
- 29) 安田亮輔, 坂口廣高, 水落建輝 . 各病態における輸液の考え方 消化器疾患 急性胃腸炎. *小児内科* 2021;53(4):618-621.
- 30) Kato M, Jimbo K, Nagata M, Endo Y, Kashiwagi K, Maruyama K, Ito N, Tokushima K, Arai N, Kyodo R, Sato M, Miyata E, Hosoi K, Inage E, Ikuse T, Fukunaga H, Kudo T, Shimizu T. Novel pediatric granulomatosis with polyangiitis with a marked bloody pericardial effusion and bloody stool: a case report. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021 Dec 4;17(1):124.
- 31) Arai N, Kudo T, Tokita K, Kyodo R, Sato M, Miyata E, Hosoi K, Ikuse T, Jimbo K, Ohtsuka Y, Shimizu T. Expression of Oncogenic Molecules in Pediatric Ulcerative Colitis. *Digestion*. 2021 Oct 29:1-9.
- 32) Hojo M, Nagahara A, Kudo T, Takeda T, Ikuse T, Matsumoto K, Ueda K, Ueyama H, Matsumoto K, Asaoka D, Shimizu T. Endoscopic findings of Helicobacter pylori gastritis in children and young adults based on the Kyoto classification of gastritis and age-associated changes. *JGH Open*. 2021 Aug 27;5(10):1197-1202.
- 33) Kudo T, Horiuchi A, Horiuchi I, Kajiyama M, Morita A, Tanaka N. Pedunculated colorectal polyps with heads  $\leq 1$  cm in diameter can be resected using cold snare polypectomy. *Acta Gastroenterol Belg*. 2021 Jul-Sep;84(3):411-415.
- 34) Miura M, Shimizu H, Saito D, Miyoshi J, Matsuura M, Kudo T, Hirayama D, Yoshida M, Arai K, Iwama I, Nakase H, Shimizu T, Hisamatsu T. Multicenter, cross-sectional, observational study on Epstein-Barr viral infection status and thiopurine use by age group in patients with inflammatory bowel disease in Japan (EBISU study). *J Gastroenterol*. 2021 Sep 30.
- 35) Ohmiya N, Oka S, Nakayama Y, Iwama I, Nakamura M, Shimizu H, Sumioka A, Abe N, Kudo T, Osawa S, Honma H, Okuhira T, Mtsufuji S, Imaeda H, Ota K, Matsuoka R, Hotta N, Inoue M, Nakaji K, Takamaru H, Ozeki K, Kobayashi T, Hosoe N, Tajiri H, Tanaka S. Safety and Efficacy of the Endoscopic Delivery of Capsule Endoscopes in Adult and Pediatric Patients: A Multicenter Japanese Study

- (Advance-J Study). *Dig Endosc.* 2021 Aug 11.
- 36) Inage E, Tanaka Y, Matsui K, Yamada H, Kojima M, Toriumi S, Kudo T, Baba Y, Shimizu T. Gender disparities in the pediatric allergy-related guidelines in Japan. *Pediatr Int.* 2021 Jul 30.
- 37) Ishihara J, Arai K, Kudo T, Nambu R, Tajiri H, Aomatsu T, Abe N, Kakiuchi T, Hashimoto K, Sogo T, Takahashi M, Etani Y, Yasuda R, Sakaguchi H, Konishi KI, Obara H, Kakuma T, Yamashita Y, Mizuochi T. Serum Zinc and Selenium in Children with Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Study in Japan. *Dig Dis Sci.* 2021 Jun 8.
- 38) Kudo T, Horiuchi A, Kyodo R, Tokita K, Tanaka N, Horiuchi I, Sano K. Mucosal defect size predicts the adequacy of resection of  $\leq 10$  mm nonpedunculated colorectal polyps using a new cold snare polypectomy technique. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021 May 21.
- 39) Morita A, Kudo T, Horiuchi A, Kajiyama M, Tanaka N, Takada H. Short-term intensive gastrointestinal endoscopy training program. *Pediatr Int.* 2021 Apr 4.
- 40) Kudo T, Horiuchi A, Kyodo R, Horiuchi I, Arai N, Kajiyama M, Tanaka N. Linked colour imaging versus white-light colonoscopy for the detection of flat colorectal lesions: A randomized controlled trial. *Colorectal Dis.* 2021 Jun;23(6):1414-1420.
- 41) Arai N, Kudo T, Tokita K, Kyodo R, Sato M, Miyata E, Hosoi K, Ikuse T, Jimbo K, Ohtsuka Y, Shimizu T. Effectiveness of Biological Agents in the Treatment of Pediatric Patients with Crohn's Disease and Anal Fistulae. *Digestion.* 2021;102(5):783-788.
- 42) Kudo T, Abukawa D, Nakayama Y, Segawa O, Uchida K, Jimbo K, Shimizu T. Nationwide survey of pediatric gastrointestinal endoscopy in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jun;36(6):1545-1549.
- 43) Yabe K, Horiuchi A, Kudo T, Horiuchi I, Ichise Y, Kajiyama M, Tanaka N. Risk of Gastrointestinal Endoscopic Procedure-Related Bleeding in Patients With or Without Continued Antithrombotic Therapy. *Dig Dis Sci.* 2021;66:1548-1555.
- 44) 伊藤夏希, 工藤孝広. 【子どもの栄養-未来を見据えて】病態による栄養管理の実際 炎症性腸疾患. *小児内科* 2021;53:1915-1918.
- 45) 工藤孝広. 【消化管内視鏡治療-基本から高難度まで】小児における内視鏡治療 小児における内視鏡治療. *消化器内視鏡* 2021;33増刊:426-430.

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