

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

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】

当分担研究班では、小児難治性下痢症についてその診断・鑑別の指針を全国の実地医家、および小児医療機関の医師に広く提示するために、当研究班で作成・刊行した『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』の内容をホームページに公開した。また、同ホームページサイト内に全国の医療機関からの症例相談に応えるための窓口を開設した。

また、本分担研究グループの研究は今年度をもってその役割を終えることとした。その上で、「難治性乳児下痢症およびその他の難治性下痢症」の疾病解説の文案を策定し、日本小児科学会および日本小児栄養消化器肝臓学会の小慢委員会を通じてこれを小児慢性特定疾病の細分類に挙げる活動を継続することとした。

A．研究目的

小児難治性下痢症は様々な病因・病態を含む疾病の集合的概念であり、そこに含まれる疾病の多くがそれぞれ希少疾患であり、かつ診断が容易でない。小児診療において遭遇する、一般的な下痢とは経過の異なる遷延性下痢や生後早期から出現する先天性の下痢は、多くが病因・病態診断が難しい。そのため、その診断の指針となるものを刊行するとともに日本小児栄養消化器肝臓学会のホームページ内に公開し、さらに症例相談窓口を設けることによって全国の医療機関における小児難治性下痢の診療に資するものとするを目的とした。

B．研究方法

難治性疾患等政策研究事業「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究・先天性吸収不全症グループ」（平成26年～28年度）で行った全国調査、および一部の対象疾患を対象としたシス

テマティックレビューをもとに、平成31年までに難治性下痢症の診断アルゴリズムと簡易版、およびその解説文の原案を策定し、これを本分担研究班の成果物として出版刊行するプロセスを進め、これを日本小児栄養消化器肝臓学会のホームページに公開し、症例相談のシステムを構築することを進めた。

（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

令和3年10月に本研究班の編集によって刊行した書籍『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』（診断と治療社）の内容を日本小児栄養消化器肝臓学会のホームページ内に公開した。さらに症例相談窓口を設けて全国の医療機関における

小児難治性下痢の診療に役立ち、かつ希少疾病の症例登録をおこなっていくためのシステムを構築した (<https://www.byflow.jp/up/idi20221219/>)。

また、各年度を通じて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に、対象疾病名を「難治性乳児下痢症およびその他の難治性下痢症」とし、令和3年度にその疾病解説の文案を策定した(添付)。今後はこの疾病を小児慢性特定疾病の細分類項目に挙げるための活動を、日本小児科学会および日本小児栄養消化器肝臓学会の小慢委員会の活動の一つとして継続していくことを決定し、令和4年度の全体班会議においてこれを報告した。

D. 考察

小児の難治性下痢症の診断指針を策定して公開するとともに、症例相談窓口を開設したことは、診断困難な症例や病態把握から治療を進めるための情報を提供するとともに、希少疾病を登録して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に資すると期待される。

「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、「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が、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り、これを継続していくことは必要である。

E. 結論

平成26年度から行ってきた小児難治性下痢症に関する調査研究に始まり、診断指針の策定と出版、および情報公開を行うという目的が達成された。また、「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の対象とするための道筋を学会活動として継続することが可能となったため、本分担研究班は一定の役割を果たしたと考えられるため、その活動は今年度をもって終了することとした。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kashiwagi K, Jimbo K, Suzuki M, Arai N,

Kudo T, Shimizu T. Impact of Anti-TNF Treatment on the Humoral Response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Pediatric Inflammatory Bowel Disease Patients. *Vaccines (Basel)*. 2022;10:1618.

- 2) Kumagai H, Shimizu T, Iwama I, Hagiwara SI, Kudo T, Takahashi M, Saito T, Kunisaki R, Uchino M, Hiraoka S, Naganuma M, Sugimoto K, Miyoshi J, Shibuya T, Hisamatsu T. A consensus statement on health-care transition for childhood-onset inflammatory bowel disease patients. *Pediatr Int*. 2022;64:e15241.
- 3) 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 and systematic review. *Pediatr Int*. 2022;64:e15113.
- 4) Miyata E, Jimbo K, Kyodo R, Suzuki M, Kudo T, Shimizu T. Differentiation of *Yersinia enterocolitica* enteritis from other bacterial enteritides by ultrasonography: A single-center case-control study. *Pediatr Neonatol*. 2022;63:262-268.
- 5) Shimizu H, Ebana R, Kudo T, Sato T, Hara T, Hosoi K, Usami M, Yoshida M, Takeuchi I, Nakase H, Iwama I, Arai K, Shimizu T. Both fecal calprotectin and fecal immunochemical tests are useful in children with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2022;57:344-356.
- 6) 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*. 2022;103:150-158.
- 7) 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.* 2022; 34:543-552.
- 8) 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.* 2022;67:2485-2491.
- 9) Morita M, Takedatsu H, Yoshioka S, Mitsuyama K, Tsuruta K, Kuwaki K, Kato K, Yasuda R, Mizuochi T, Yamashita Y, Kawaguchi T. Utility of Diagnostic Colonoscopy in Pediatric Intestinal Disease. *J Clin Med.* 2022 Sep 28;11(19):5747.
- 10) 大津生利衣, 水落建輝, 安田亮輔, 加藤健, 白濱裕子, 坂口廣高, 山下裕史朗. 小児炎症性腸疾患におけるチオプリン製剤による薬剤性膵炎の臨床像. *日本小児科学会雑誌* 2022;126:917-921.
- 11) 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* 57(3):174-184, 2022
- 12) 虹川大樹. 小児潰瘍性大腸炎(ステロイド依存性, Bioタイプ)の維持目的に免疫調節薬を使う or 使わない(最初からBio) ~ 最初からBioの立場から. *IBD Research* 16(4):259-263, 2022
- 13) Ishige T, Shimizu T, Watanabe K, Arai K, Kamei K, Kudo T, Kunisaki R, Tokuhara D, Naganuma M, Mizuochi T, Murashima A, Inoki Y, Iwata N, Iwama I, Koinuma S, Shimizu H, Jimbo K, Takaki Y, Takahashi S, Cho Y, Nambu R, Nishida D, Hagiwara SI, Hikita N, Fujikawa H, Hosoi K, Hosomi S, Mikami Y, Miyoshi J, Yagi R, Yokoyama Y, Hisamatsu T: Expert consensus on vaccination in patients with inflammatory bowel disease in Japan. *J Gastroenterol.* 2023 Feb;58(2):135-157.
- 14) Fujikawa H, Shimizu H, Nambu R, Takeuchi I, Matsui T, Sakamoto K, Gocho Y, Miyamoto T, Yasumi T, Yoshioka T, Arai K: Monogenic inflammatory bowel disease with STXBP2 mutations is not resolved by hematopoietic stem cell transplantation but can be alleviated via immunosuppressive drug therapy. 2023 Jan;246:109203.
- 15) Lee WS, Arai K, Alex G, Treepongkaruna S, Kim KM, Choong CL, Mercado KS, Darma A, Srivastava A, Aw MM; APPSPGHAN PIBD Working Group. Medical Management of Pediatric Inflammatory Bowel Disease (PIBD) in the Asia Pacific Region: A Position Paper by the Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (APPSPGHAN) PIBD Working Group. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022 Dec 27. doi: 10.1111/jgh.16097.
- 16) Lee WS, Arai K, Alex G, Treepongkaruna S, Kim KM, Choong CL, Mercado KC, Darma A, Srivastava A, Aw MM; APPSPGHAN PIBD Working Group: Management and Monitoring of Pediatric Inflammatory Bowel Disease (PIBD) in the Asia Pacific Region: A Position Paper by the Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (APPSPGHAN) PIBD Working Group: Surgical Management, Disease Monitoring and Special Considerations. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022 Dec 12. doi: 10.1111/jgh.16084.
- 17) Tokita K, Shimizu H, Takeuchi I, Shimizu T, Arai K: Long-Term Efficacy and Safety of Golimumab for Ulcerative Colitis in a Pediatric Inflammatory Bowel Disease Center in Japan. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2022 Nov; 25(6):461-472.
- 18) Muramoto Y, Nihira H, Shiokawa M, Izawa K, Hiejima E, Seno H; Japan Pediatric Inflammatory Bowel Disease Working group: Anti-integrin v 6 antibody as a diagnostic marker for pediatric patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2022 Oct;163(4):1094-1097.e14.

- 19) Usami M, Takeuchi I, Kyodo R, Hirano Y, Kashiwagi K, Fujikawa H, Shimizu H, Kawai T, Arai K: Clinical features of very early-onset inflammatory bowel disease in Japan: a retrospective single-center study. *Intest Res*. 2022 Oct;20(4):475-481.
- 20) Tsuchiya M, Hashimoto R, Arai K, Yoshida K: Psoriasiform dermatitis in a girl with ulcerative colitis receiving vedolizumab. *J Dermatol*. 2022 Jun;49(6):e191-e192.
- 21) Hosoi K, Minowa K, Suzuki M, Kudo T, Ohtsuka Y, Tomomasa T, Tajiri H, Ishige T, Yamada H, Arai K, Yoden A, Ushijima K, Aomatsu T, Nagata S, Uchida K, Takeuchi K, Shimizu T: Characteristics and Frequency of Pediatric Inflammatory Bowel Disease-Associated Pancreatitis: A Japanese Nationwide Survey. *JPGN Reports: February 2022 - Volume 3 - Issue 1 - p e162*.
- 22) Kyodo R, Takeuchi I, Narumi S, Shimizu H, Hata K, Yoshioka T, Tanase-Nakao K, Shimizu T, Arai K: Novel biallelic mutations in the DUOX2 gene underlying very early-onset inflammatory bowel disease: A case report. *Clin Immunol*. 2022 May;238:109015.
- 23) Shimizu H, Ebana R, Kudo T, Sato T, Hara T, Hosoi K, Usami M, Yoshida M, Takeuchi I, Nakase H, Iwama I, Arai K, Shimizu T: Both fecal calprotectin and fecal immunochemical tests are useful in children with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2022 May; 57(5):344-356.
- 24) Kishi M, Hirai F, Takatsu N, Hisabe T, Takada Y, Beppu T, Takeuchi K, Naganuma M, Ohtsuka K, Watanabe K, Matsumoto T, Esaki M, Koganei K, Sugita A, Hata K, Futami K, Ajioka Y, Tanabe H, Iwashita A, Shimizu H, Arai K, Suzuki Y, Hisamatsu T: A review on the current status and definitions of activity indices in inflammatory bowel disease: how to use indices for precise evaluation. *J Gastroenterol*. 2022 Apr; 57(4):246-266.
- 25) 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*. 2022 Apr; 115(4):590-594.
- 26) 虫明聡太郎 . 下痢の原因となる先天性疾患 . 小児内科55巻3号2023.(3月発行)
2. 学会発表
- 1) 水落建輝 , 虻川大樹 , 清水泰岳 , 新井勝大 , 清水俊明 . ガイドラインシンポジウム 小児潰瘍性大腸炎の治療指針 : 最新改訂版のポイント . 第49回日本小児栄養消化器肝臓学会 . 2022.9.30-10.2 (Hybrid, 東京)
- 2) 虫明聡太郎 , 虻川大樹 , 新井勝大 , 幾瀬圭 , 工藤孝広 , 水落建輝 . ガイドラインシンポジウム 難治性下痢症診断アルゴリズムとその解説 . 第49回日本小児栄養消化器肝臓学会 . 2022.9.30-10.2 (Hybrid, 東京)
- 3) Mizuochi T , Yasuda R , Arai K , Kudo T , et.al. Oral presentation. SERUM LEUCINE-RICH ALPHA-2 GLYCOPROTEIN AND CALPROTECTIN IN PEDIATRIC PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: A MULTICENTRE STUDY IN JAPAN. 15th Congress of Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 2022.10.13-15 (Hybrid, Sabah, Malaysia)
- 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