

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総括研究報告書

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

（20FC1042）

研究代表者 田口 智章 福岡医療短期大学 学長

研究要旨

小児期に発症し、その経過が移行期・成人期に及ぶ難治性消化管疾患が存在する。いずれの疾患についても病気の理解や診療体制の構築、診断・治療などあらゆる局面において多くの問題が存在する。したがって、これらの疾患に適切な医療政策を施行していただくためには、研究班を中心とした小児期から成人期を含む実態調査や疾患概要・診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの整備に加えて、全国規模での診療提供体制の構築が急務である。

我々は先行する研究班（H23、H24-H25、H26-28、H29-R1厚労科研）において、全12疾患・カテゴリー（H類縁、H病、乳幼児巨大血管腫、難治性下痢症、非特異性多発性小腸潰瘍症、総排泄腔遺残・総排泄腔外反症・MRKH症候群、仙尾部奇形腫、短腸症、腹部リンパ管腫、胃食道逆流症、食道閉鎖症、高位・中間位鎖肛）について、調査の試行、診断基準・重症度分類・ガイドラインの整備とともに、学会や国民・患者への疾患の普及・啓発を積極的に促し、診療提供体制の構築に向けた種々の活動を行った。

上記経緯を踏襲し、移行期・成人期も含めた調査の遂行、診断基準・重症度分類・ガイドラインの整備とともに、関連する学会や国民・患者への啓発をすすめ、診療提供体制の構築・強化、さらにはこれまで十分に整備できなかった症例登録制度や長期フォローアップ体制の構築、移行期および成人期医療の整備を行うことを目標として、本研究班が発足した。

初年度である令和2年度は、ガイドライン策定のためのSRや推奨文の作成、ガイドライン改定に向けたSR、診断や分類に関する新たな提言と学会承認取得、取得した長期フォローアップデータの詳細な解析、といった疾患の置かれた状況に応じた着実な進捗を果たすことができた。

また、非特異性多発性小腸潰瘍症では小児と成人とで同一の新たな診断基準を策定し一元的なデータリポジトリを作成して症例を蓄積するとともに、移行期医療に関する手引き等の作成を行っていること、総排泄腔遺残・総排泄腔外反症・MRKH症候群では患者会を主体とした意見交換を踏まえて、小児・成人を問わずあらゆる年代の患者に対し、複数の診療科・複数の職種による包括的な医療提供方法を考案していること、など小児と成人を一体的に研究・診療できる体制づくりに向けたあらたな取り組みを開始した。

より良い研究を遂行するための体制強化を目的として、国立成育医療研究センターの有する臨床・研究・政策機能との連携体制強化についての議論を開始したこと、小児難治性消化管疾患に対する歯科医療および口腔衛生の問題抽出についてのプロジェクトを企画したこと、などこれまでとは異なる試みを行った。

分担研究者

| | | | |
|--------|------------------------|---------------------|---------------|
| 田口 智貴 | 福岡医療短期大学 | | 学長 |
| 松藤 凡 | 聖路加国際大学 | 聖路加国際病院 小児外科 | 統括副院長 |
| 武藤 亮 | 鹿児島大学 | 学術研究院歯学部医学系小児外科学分野 | 講師 |
| 金森 豊 | 国立成育医療研究センター | 臓器・運動器病態外科部 外科 | 診療部長(主任) |
| 百丸 耕一朗 | 九州大学 | 大学院医学研究院小児外科学分野 | 講師 |
| 家入 里志 | 鹿児島大学 | 学術研究院歯学部医学系小児外科学分野 | 教授 |
| 小橋 駿 | 九州大学 | 大学病院 小児外科 | 助教 |
| 黒田 達夫 | 慶應義塾大学 | 医学部小児外科 | 教授 |
| 内田 恵一 | 三重大学医学部附属病院 | 医学部附属病院 | 准教授 |
| 加藤 聖子 | 九州大学 | 大学院医学研究院 生殖病態生理学分野 | 教授 |
| 木下 義昌 | 新潟大学 | 小児外科 | 教授 |
| 江頭 活子 | 九州大学 | 大学病院 産婦人科 | 臨床講師 |
| 浅沼 宏 | 慶應義塾大学 | 医学部 | 准教授 |
| 吉明 聡太郎 | 近畿大学医学部奈良病院 | 小児科 | 教授 |
| 新井 勝大 | 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター | 器官病態系内科部 消化器科 | 診療部長 |
| 水谷 達雄 | 久留米大学 | 小児科 | 講師 |
| 舩川 大樹 | 宮城県立こども病院 | 総合診療科・消化器科 | 副院長兼科長 |
| 工藤 孝広 | 順天堂大学 | 小児科 | 准教授 |
| 田尻 達郎 | 京都府立医科大学 | 小児外科 | 教授 |
| 臼井 規明 | 大阪母子医療センター | 小児外科 | 診療局長 |
| 奥山 宏臣 | 大阪大学 | 大学院医学系研究科 小児成育外科 | 教授 |
| 仁尾 正和 | 東北大学 | 大学院医学系研究科 | 教授 |
| 松浦 俊治 | 九州大学 | 大学病院 総合産婦科母子医療センター | 准教授 |
| 藤野 明浩 | 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター | 臓器・運動器病態外科部外科 | 診療部長 |
| 野坂 俊介 | 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター | 放射線診療部 | 統括部長 |
| 八木 亮 | 久留米大学 | 外科学講座小児外科部門 | 主任教授、久留米大学病院長 |
| 越永 從道 | 日本大学 | 医学部 小児外科 | 教授 |
| 藤代 華 | 東京大学 | 医学部附属病院 | 教授 |
| 瀧本 廣史 | 慶應義塾大学 | 医学部小児外科 | 特任教授 |
| 廣瀬 龍一郎 | 福岡大学病院 | 呼吸器・乳腺内分泌・小児外科 | 准教授 |
| 風花 和子 | 埼玉医科大学病院 | 大学病院 | 教授 |
| 掛江 直子 | 国立成育医療研究センター | 生命倫理研究室・小児慢性特定疾病情報室 | 室長・スーパーバイザー |
| 窪田 満 | 国立成育医療研究センター | 総合診療部 | 統括部長 |
| 森 正樹 | 九州大学 | 大学院医学研究院 消化器・総合外科 | 教授 |
| 桐野 浩輔 | 九州大学 | 大学病院 | 助教 |
| 松本 公一 | 国立研究開発法人国立成育医療研究センター | 小児がんセンター | センター長 |
| 盛一 享徳 | 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター | 研究所 小児慢性特定疾病情報室 | 室長 |
| 北岡 有喜 | 独立行政法人国立病院機構京都医療センター | 医療情報部 兼 臨床研究センター | 部長 兼 室長 |
| 小林 徹 | 国立研究開発法人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 | 部門長 |
| 小田 義直 | 九州大学 | 大学院医学研究院 形態機能病理学 | 教授 |
| 藤岡 幸子 | 国立成育医療研究センター | 病理診断部 | 統括部長 |
| 増本 幸二 | 筑波大学 | 医学医療系 | 教授 |
| 米倉 竹夫 | 近畿大学医学部奈良病院 | 小児外科 | 教授 |
| 上野 泰久 | 大阪大学医学部附属病院 | 移植医療部 | 特任准教授 |
| 大賀 正一 | 九州大学 | 大学院医学研究院 生殖発達医学分野 | 教授 |
| 猪股 裕紀洋 | 独立行政法人労働者健康安全機構 熊本労災病院 | 病院 | 院長 |
| 岡 暁子 | 学校法人福岡学園 福岡歯科大学 | 成長発達歯学講座 成育小児歯科学分野 | 准教授 |
| 玉井 浩 | 大阪医科大学 | 小児科 | 名誉教授 |
| 中村 友彦 | 長野県立こども病院 | 新生児科 | 病院長 |

A．研究目的

小児期から移行期・成人期に至る希少難治性消化器疾患では、治療に難渋して長期的な経過をたどる症例が多く、患者のQOLが長期にわたり著しく脅かされている。これらの疾患に対し適切な医療政策を施行していくためには、実態の把握と診断基準や診療ガイドラインの整備、長期フォローアップ体制や小児期・移行期・成人期を包括した診療体制の構築などが急務となっている。

先行研究班（H23, H24-H25, H26-28, H29-31厚労科研）による継続的な活動により、複数の診療ガイドラインが完成し（ヒルシュスブルング病類縁疾患、腹部リンパ管腫、仙尾部奇形腫）、ヒルシュスブルング病類縁疾患の重症3疾患、ヒルシュスブルング病の重症型、乳幼児肝巨大血管腫、非特異性多発性小腸潰瘍が指定難病に、仙尾部奇形腫が小慢に指定された。以後、対象疾患を増やして当該分野における難治性疾患を網羅的に扱い、疾患毎の取り組みと横断的な議論を重ねてきた。

本研究班では上記経緯を踏襲し、移行期・成人期も含めた調査、診断基準・重症度分類・ガイドラインの整備とともに、関連する学会や国民・患者への啓発をすすめる、診療提供体制の構築・強化をはかる。同時に、これまで十分に整備できなかった学会や家族会などと連携した登録制度や長期フォローアップ体制の構築、移行期および成人期医療の整備にも特に注力する。

各年度の目標として、R2年度に情報収集や症例の分析や診断基準・重症度分類・ガイドラインの整備をすすめるとともに、疾患登録とコンサルテーションシステムおよび長期フォローアップ体制構築について重点的な議論を行い、モデルとなる疾患を選びデザインを考案する。R3年にはモデル疾患の体制構築を実際に開始する。R4年には疾患毎に各種体制の考案と実装を行う。期間を通じて学会や患者会と連携した啓発活動と情報提供を積極的に行う。また、本研究班で得られた情報や仕組みから新しい臨床研究を創出する。

小児期から移行期・成人期に至る難治性消化器疾患を系統的に網羅しており横断的な意見交換が可能である点、小児科・小児外科・産婦人科・成人外科の4領域から班員を構成することで広い啓発活動や学会承認を容易にする点、移行期・成人期まで包含する登録体制やフォローアップ体制を整備する点は、極めて独創的であると考え。『小児と成人を一体的に研究・診療できる体制づくり』を目指す。

B．研究方法

難治性消化器疾患12疾患について疾患グループを作る。グループ毎に必要な課題解決に向けて調査や情報収集を行い、症例の分析や診断基準・重症度分類・ガイドラインの整備をすすめる。また、疾患横断的な9つのグループが情報提供や検証を行い、臨床研究の質を向上させる。以下、具体的に体制と計画を提示する。

疾患グループ（下線はリーダー）：

1. ヒルシュスブルング病類縁疾患（指定難病） 松藤、中島、武藤、金森、吉丸
慢性特発性偽性腸閉塞症 CIIP
巨大膀胱短結腸腸管蠕動不全症 MMIHS
腸管神経節細胞僅少症 Hypoganglionosis
2. ヒルシュスブルング病（指定難病） 家入、小幡

3. 乳幼児肝巨大血管腫（指定難病） 黒田
4. 非特異性多発性小腸潰瘍症（指定難病） 内田
5. 総排泄腔遺残症・外反症・MRKH 症候群（指定難病） 加藤、木下、江頭、浅沼
6. 難治性下痢症（指定難病、小慢） 虫明、新井、水落、虻川、工藤

指定難病：無 リポ蛋白血症、多発性内分泌腺腫症(MEN)、

Schwachman-Diamond 症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病

小慢指定：微絨毛封入体症、腸リンパ管拡張症、早期発症型炎症性腸疾患、

自己免疫性腸炎、乳糖不耐症、ショ糖イソ麦芽糖分解酵素欠損症、

先天性グルコース・ガラクトース吸収不良症、エンテロキナーゼ欠損症、

アミラーゼ欠損症、ミトコンドリア呼吸鎖異常症腸症

未指定の難治疾患：特発性難治性下痢症

7. 仙尾部奇形腫（小慢） 田尻、白井
8. 短腸症（小慢） 奥山、仁尾、松浦
9. 腹部リンパ管腫（症）（小慢） 藤野、木下、野坂
10. 胃食道逆流症 八木、川原
11. 食道閉鎖症 越永、藤代
12. 高位・中間位鎖肛 淵本、廣瀬

疾患横断的グループ（下線はリーダー）：

1. 小児・成人を一体的に研究・診療できる体制づくり 尾花、掛江、窪田、中島、森
2. 患者登録・コンサルトシステム・長期フォローアップ体制の構築、PHR との連携
桐野、木下、松本、盛一、北岡
3. ナショナルセンター(成育)との連携 小林、掛江、盛一、窪田、義岡、松本、金森、新井
4. 中央病理診断 小田、義岡
5. 臨床研究支援・立ち上げ 小林、桐野
6. 倫理的支援 掛江
7. 小腸リハビリ・栄養・小腸移植 奥山、増本、米倉、上野、松浦
8. 新規治療適応疾患の抽出 大賀、吉丸
9. ASEAN 諸国への啓発と疫学研究 猪股、松浦、吉岡
10. 小児歯科・口腔医学からの難病対策（岡）

調査の実施・情報の収集と結果の解析：

情報の収集が必要な場合はR2年度に調査項目の設定および倫理審査委員会の通過やすみやかな情報収集を行う。既存の情報についてもR2年度に結果の解析を行い、新たな課題設定を行う。疾患毎に、疾患の理解や分類、疾患概念の確立、診断基準や重症度分類の作成、難病や小慢指定、ガイドライン作成や改定といった目標設定を明確にし、R3-4年度は疾患毎に上記の設定目標に沿った形での作業を進めていく。

疾患概要・診断基準・重症度の整備、診療ガイドライン作成および改訂準備：

各疾患における設定目標に準じて、疾患概要・診断基準・重症度分類等を整備し関連学会の承認を得る。現在既に診療ガイドライン作成または改定に取り組んでいる疾患については、R2-3年度にMindsの指導を受けガイドライン作成や改定を進め、R4年度に完成する。

疾患登録とコンサルトシステム・長期フォローアップ体制の構築：

モデルとなる疾患を選出し、十分な議論のもとで疾患登録および長期フォローアップのための戦略を練る。小児がん領域ですでに実装されつつあるフォローアップ体制（PHRや自己管理アプリ）を参考にして体制構築を試み、続いて比較的同様の戦略が適応可能な疾患についても体制構築を実装していく。R2年度はモデル疾患の選出と戦略考案、R3年度はモデル疾患での実装と問題点の抽出、R4年に適応可能なその他の疾患での実装へと移行する。

臨床研究支援・立ち上げ：

新規治療の適応疾患を横断的に抽出すること、国内ではデザイン困難な観察研究について症例数の多いASEAN諸国で行うことを検討すること、本研究班で得られた情報や仕組みを横断的に複数の視野から検討することにより、本研究領域における新たな臨床研究を提案する。

（倫理面への配慮）

本研究は申請者または各グループ代表の施設の倫理委員会の承認の元に実施する。

情報収集は患者番号で行い患者の特定ができないようにし、患者や家族の個人情報の保護に関して十分な配慮を払う。

また、患者やその家族のプライバシーの保護に対しては十分な配慮を払い、当該医療機関が遵守すべき個人情報保護法および臨床研究に関する倫理指針に従う。

なお本研究は後方視的観察研究であり、介入的臨床試験には該当しない。

C．研究結果

疾患グループ

1. ヒルシュスプルング病類縁疾患

【指定難病および小慢の状況】

指定難病99：慢性特発性偽性腸閉塞症、指定難病100：巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症、指定難101：腸管神経節細胞僅少症

小児慢性特定疾病：12. 慢性消化器疾患：14. ヒルシュスプルング(Hirschsprung)病及び類縁疾患（38．慢性特発性偽性腸閉塞症、39．巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症、40．腸管神経節細胞僅少症）

ヒルシュスプルング病類縁疾患（H類縁）は、小児期から移行期・成人期にまたがる希少難治性消化管疾患である。本疾患群のうち重症な3疾患は難病に指定され、重篤な消化管蠕動不全により長期わたって治療が必要である。しかし、原因不明で根治的な治療法は確立していない。

今年度は、AMED研究班と連携して、今後の情報収集体制、フォローアップ体制について議論を行った。

臨床情報に紐づく病理組織標本と中央病理診断体制、遺伝子診断の体制とゲノムレポジトリの確立を目指し、そのための情報基盤整備をすすめていくこととなった。

上記の体制構築をすすめるとともに、重症度に相関するあらたな客観的評価尺度の開発を行うこと、長期フォローアップ症例に関する問題点の抽出をすすめていくこととした。

また、シネMRI（動画MRI）を用いた腸管蠕動の評価に関する後ろ向き研究を成人領域で行い、診断や治療に影響し得る特徴的な所見の有無や程度について検討した。

2. ヒルシュスプルング病

【指定難病および小慢の状況】

指定難病291：ヒルシュスプルング病(全結腸型又は小腸型)

小児慢性特定疾病：12. 慢性消化器疾患：14. ヒルシュスプルング(Hirschsprung)病及び類縁疾患（37. ヒルシュスプルング(Hirschsprung)病）

ヒルシュスプルング病（H病）は肛門から連続性に腸管の神経節細胞が欠如した先天性疾患で、新生児期から小児期まで急性の腸閉塞や重症便秘として発症する。H病の診断ならびに治療方法について一定のコンセンサスは得られているものの、いまだ各施設において統一されていないというのが現状である。

今年度は全国調査から得られた情報より、本邦におけるエビデンスを整理するとともに、昨年度までに策定したCQ案やSCOPE案をもとにシステムティックレビューを行い、ガイドライン推奨文の案文作成を行った。

3. 乳幼児巨大肝血管腫

【指定難病および小慢の状況】

指定難病295：乳幼児肝巨大血管腫

小児慢性特定疾病：12. 慢性消化器疾患：15. 肝巨大血管腫（42. 肝巨大血管腫（乳幼児難治性肝血管腫））

肝血管腫は、無症状で偶然に診断されるものも含まれば、小児で最も頻度の高い肝の腫瘍性病変とされる。その中でも特にびまん性に病変のある症例では重篤な病態を呈することが多く、肝血管腫の中でも臨床的に独立した一群であることが提唱され、この疾患概念は徐々に支持を拡げてきた。

今年度は、ガイドライン改定に向けた新たなCQをもとに、システムティックレビューを昨年度より継続した。近年あらたな治療法として着目されるプロプラノロール、mTOR阻害剤の有用性についてのレビューを追加で行ったが、肝血管腫に対する上記新規薬剤の有用性について、エビデンスレベルの高い報告は同定できなかった。

今年度は、隔年で開催しているリンパ管腫研究班との合同シンポジウムの開催が新型コロナウイルス感染拡大により中止を余儀なくされた。Web会議システム等によるあらたな開催方法の検討を行った

4. 非特異性多発性小腸潰瘍症

【指定難病および小慢の状況】

指定難病290：非特異性多発性小腸潰瘍症

小児慢性特定疾病：12. 慢性消化器疾患：5. 非特異性多発性小腸潰瘍症（18. 非特異性多発性小腸潰瘍症）

非特異性多発性小腸潰瘍症は、回腸中下部に浅い多発性の潰瘍と潰瘍瘢痕の混在した病変を認め、潜在性あるいは顕性出血による高度な貧血を特徴とする小腸潰瘍症である。成人領域・小児領域いずれにおいても非常に稀少かつ難治性の疾患である。

本年度はあらたな診断基準案の作成を行った。本疾患の原因である *SLCO2A1* 遺伝子検査を、かずさDNA研究所で行う見通しとなり（保険適応外）、遺伝子診断を盛り込んだあらたな診断基準案改定案を作成する予定である。

加えて、成人と小児で同一の診断基準とする見込みであること、成人研究班と共同でデータベースを拡充・維持していくこと、トランジション体制の確立に向けた成人研究班との密な連携と本研究班での3つの取り組み、診断基準案の改定、データベースの作成と充実、移行期医療に関する手引き等の作成を行っていること、などトランジション体制確立に向けたアクションを開始した。

5. 難治性下痢症

【指定難病および小慢の状況】

指定難病97：潰瘍性大腸炎、指定難病96：クローン病、指定難病264：無リポ蛋白血症、指定難病65：原発性免疫不全症候群（Scwachman-Diamond症候群）

小児慢性特定疾病：12. 慢性消化器疾患：

1. 難治性下痢症（1. 乳糖不耐症、2. ショ糖イソ麦芽糖分解酵素欠損症、3. 先天性グルコース・ガラクトース吸収不良症、4. エンテロキナーゼ欠損症、5. アミラーゼ欠損症、6. リパーゼ欠損症、7. 微絨毛封入体病、8. 腸リンパ管拡張症）、
4. 炎症性腸疾患（自己免疫性腸症を含む。）（14. 潰瘍性大腸炎、15. クローン(Crohn)病、16. 早期発症型炎症性腸疾患）、17. 自己免疫性腸症（IPEX症候群を含む。））

小児慢性特定疾病の疾病分類「12. 慢性消化器疾患」の大分類「1. 難治性下痢症」を対象としており、それには8項目の告示疾病が含まれている。しれらび疾病の中に一次性、成因不明でかつ難治で成人期に移行しうる希少疾患、すなわち“特発性難治性下痢症”があること、そしてこれを定義して診断方法を確立し、将来難病指定すべきであることが、先行する班研究により明らかとなった。

本年度の研究では、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』を出版・公開するために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プロセスを経て内容の修正加筆を行い、改訂版を作成した。

6. 総排泄腔遺残・総排泄腔外反症・MRKH症候群

【指定難病および小慢の状況】

指定難病293：総排泄腔遺残、指定難病292：総排泄腔外反症

小児慢性特定疾病：12. 慢性消化器疾患：16. 総排泄腔異常症（43. 総排泄腔遺残、44. 総排泄腔外反症）

総排泄腔遺残・総排泄腔外反症・MRKH症候群は、主に女児を主体とした消化管・泌尿器・生殖器にまたがる形態異常である。総排泄腔遺残・総排泄腔外反症については、先行する研究において全国調査で概要が把握され小児慢性特定疾患・難病指定を達成することができた。またMRKH症候群も含めてCQを設定しガイドラインの策定がなされた。先行研究により全体像は把握されたものの、本疾患群はバリエーションがあるために多診療科、多職種が長期に関わる包括的オーダーメイド型診療が必要である。

今年度は情報を集約するための新規レジストリー構築デザインの検討を継続し、直腸肛門研究会のレジストリーとの連携を継続しつつ、疾患特異的な情報収集を徹底するための方策について議論を重ねた。また、小児外科系、泌尿器科系、産婦人科系の学会や研究会で意見交換を積極的に行い、有意義な情報共有ができた。加えて、今年度は患者交流会や市民公開講座が積極的に行われた。全国的な患者のネットワークや情報の共有網の整備が進んでいるものと思われる。このような中から患者の声を抽出し、小児・成人を問わずあらゆる年代の患者に対し、複数の診療科・複数の職種による包括的な医療提供方法を考案していく方針とした。

7. 仙尾部奇形腫

【指定難病および小慢の状況】

小児慢性特定疾病：11. 神経・筋疾患：2. 仙尾部奇形腫（4. 仙尾部奇形腫）

仙尾部奇形腫とは、仙骨の先端より発生する奇形腫であり、時に巨大となり、多量出血、高拍出性心不全やDICの原因となり、致死的となることがある。また急性期を脱し、腫瘍切除に至っても、長期的にみて再発、悪性転化や排便障害・排尿障害・下肢の運動障害などが発症する症例もある。しかし、本疾患ではその希少性から、これまで明確な診療指針がなく、適正な医療政策のために、適切な重症度分類や診断治療ガイドラインの確立が急務であった。先行研究において仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成グループが結成され、平成26年から28年の間に「重症度分類に基づく診療ガイドラインの確立と情報公開」を行った。

本年度は、国内日本小児外科学会認定施設・教育関連施設(A・B)の本症症例に対するアンケート調査を準備した。本アンケートは国内の調査であると同時に、長期予後に関する国際共同研究の枠組みの中で行われるものである。本年度は調査用紙の設定、国際共同研究の事務局とのData transfer agreementを取り交わし、日本小児外科学会に全国規模の学術アンケート調査の承認を経て、研究代表者施設である京都府立医科大学の医学研究倫理審査委員会への申請を行い、承認を得た。

現在、一次調査票を国内日本小児外科学会認定施設・教育関連施設(A・B)計192施設に送付し、回答を収集中である。

また、仙尾部奇形腫のガイドラインや予後の広報のため、著書や総説の執筆を行った。

8. 短腸症

【指定難病および小慢の状況】

小児慢性特定疾病：12. 慢性消化器疾患：13. 短腸症（37. 短腸症）

短腸症は、先天性に腸が短いか後天性に小腸の大量切除を余儀なくされた結果生じる腸管不全である。多くは小児期から成人期をこえて中心静脈栄養に依存し長期的医療ケアを必要としている。また、生命にかかわる重篤な合併症を生じるリスクを常に抱えている。2015年1月に短腸症は小児慢性特定疾患に認定されたが、指定難病には現在認定されておらず、また短腸症に関する身体障害者手帳の交付基準の見直しも必要な状況にあるなど短腸症患者および家族支援体制は十分とは言い難い。

今年度は、「短腸症」の診断基準および重症度区分を作成し、日本外科代謝栄養学会で承認を受けた。また、令和3年度実施分の疾病追加要望書類を作成し厚生労働省 難病対策課に提出した。

近年、諸外国における腸管リハビリテーションプログラムの広まりとともに、短腸症診療における種々のエビデンスが積み重ねられつつある。このような状況を鑑み、本邦における診療ガイドライン作成のためのスコープを作成し、CQ案を設定し、文献検索を行った。

9. 腹部リンパ管疾患

【指定難病および小慢の状況】

指定難病277：リンパ管腫/ゴーハム病

小児慢性特定疾病：16. 脈管系疾患：1. 脈管奇形（6. リンパ管腫、7. リンパ管腫症）

当分担当研究は、主に小児において重篤な消化器通過障害、感染症、貧血、低タンパク症等を生じることがある疾患である、腹部（腹腔内、後腹膜）に病変をもつリンパ管疾患のリンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症・ゴーハム病、そして乳び腹水を研究対象としている。これらはいずれも稀少疾患であり難治性である。

今年度は、難病助成対象の拡大へ向けて症例調査研究データのまとめ等を通して再び提言する準備を開始した。2017年に改訂発行した「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」の改訂版作成が厚労科研秋田班の統括にて開始され、腹部リンパ管疾患部を本研究班にて担当することとなった。該当する2つのCQに対して、システマティック・レビューの準備を行った。

これまで3回行った「小児リンパ管疾患シンポジウム」令和2年9月に開催する予定であったが、新型コロナウイルス感染拡大の社会状況を考慮し中止とした。

10. 胃食道逆流症

【指定難病および小慢の状況】

未認定

胃食道逆流（GER）とは非随意的な胃から食道への胃内容物の逆流のことであり、そのうちなんらかの

症状や病的状態が惹起される状況が胃食道逆流症(GERD)と定義されている。健常小児においては4か月以下の乳児で約50%、1才以下では5・10%に嘔吐を主症状とするGERDがみられるが、成長と共に改善していくと報告されている。一方で重症GERDを高率で発症する疾患が存在し、食道閉鎖症、先天性横隔膜ヘルニア、重症心身障がい児などでは内科的・外科治療が必要となることが多い。診断基準は施設により異なり、治療法も一定ではない。難治性GERD症例も存在すると考えられるが実態は不明である。

今年度は、平成29～令和元年度の田口班研究において施行した、小児難治性 GERD患者の現状調査の成果について、内容をまとめるとともに、学会等での報告を行った。特に、小児難治性GERDの小児慢性特定疾患、難病指定に向けて、対象となるスペクトラムが存在するか検討を行った。真の難治性GERDの可能性のある症例は、先天性食道閉鎖症、重症心身障がい児、先天性心疾患が全体の85.4%を占める41症例であった。小児難治性GERDに対する医療政策を考えるにあたり、特に先天性食道閉鎖症に合併する症例の扱いについて重点的に議論することとなった。

11. 先天性食道閉鎖症

【指定難病および小慢の状況】

未認定

先天性食道閉鎖症は、各施設における経験症例数に限りがあり、特に重篤な症状を呈する比較的稀な症例の経験症例数はさらに限定される。少なくなってくる。このため、多施設の経験症例を集計することによって、本症の病態・診断・治療の現状、そして長期予後を把握し、今後の治療成績向上につなげることが望ましいと考える。

本研究班では、平成30年度から令和元年度に行った他施設共同アンケート調査より、病型別の治療成績、根治術時期による長期治療成績（長期合併症）、根治術式別の長期治療成績（長期合併症）経験症例数別（施設別）の治療成績、予後不良症例の詳細な情報が明らかとなった。

今年度は、上記に加え 就学状況を調査結果より検討した。特別支援学級に通学している症例はどの年代を通しても存在し、6～15%程度であった。またその問題点として普通学級での医療的ケア時の受け入れの問題、重症例における在宅人工呼吸管理、栄養管理の問題、学習障害による就学困難などの問題点が明らかとなった。多発奇形や栄養状態との関連を今後さらに情報収集することとした。

12. 高位・中間位鎖肛

【指定難病および小慢の状況】

未認定

高位・中間位鎖肛は小児期から移行期・成人期に至る希少難治性消化管疾患であり、失禁、難治性便秘など長期的な経過をとる。高位・中間位鎖肛では指定難病の4条件を満たしているが難病や小慢に指定されていない。したがってこれらの疾患に適切な医療政策を施行していただくためには、研究班を中心とした小児期から成人期を含む実態調査と疾患概要・診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの整備が急務である。

本研究班では、1975年より40年間、4000例以上の病型診断を行ってきた直腸肛門奇形研究会の年次登録から年齢は2020年1月1日において6歳、12歳、18歳の患児を抽出して予後調査を行った。

本年度は、収集されたデータから、排便機能についての解析を行った。本疾患の患者では、成人になっても客観的排便機能のスコアがやや低いことが判明した。術式による明らかなスコアの低下は認めなかった。排便機能スコアの低下に影響を与える因子を同定する必要性が検討された。

D．考察

厚生労働行政の重要な課題として健常な子供を生育することは国民の関心と期待が高く、一人の健常児を成長させ生産人口になると経済効果は一人当たり5億円といわれる。消化器の希少難治性疾患は各施設の症例数が少なく、診断法と治療法が確立されておらず試行錯誤している症例が多い。本研究により全国調査のデータに基づく難病や小慢の重症度の階層化が確立されれば、難病や小慢の対象とすべき重症例がクリアに抽出できる。

またガイドライン整備による治療の標準化・均てん化により試行錯誤による医療資源を投入しなくても済むようになる。つまり軽症例では無駄な医療資源を節約でき、逆に重症例では早い時期に高度な治療を導入し生命予後やQOLを改善でき医療資源を有効に使える可能性がある。このようにガイドライン整備が医療経済の節約・有効利用につながる。また研究班の情報集約による早期診断早期治療による intact survivalの増加につながり国民経済を支える就労人口増につながる。

本研究では指定難病や小慢の対象疾患になるべき10疾患をピックアップし、対象疾患の検討に貢献し、小児期・移行期・成人期にまたがる患者さんが、どこかの診療科に相談したらいいか困らないような診療提供体制も構築し医療難民がなくなるように貢献できる。また患者登録とフォローアップ体制の構築により長期予後が明らかとなり次のガイドラインの改訂に寄与する。

E．結論

完成したガイドラインの普及やガイドライン完成に向けた作業、ガイドライン改定に向けた方針策定、診断や分類に関する提言、現状調査や長期フォローアップデータの収集とおよび問題点の抽出、といった疾患の置かれた状況に応じた着実な進捗を果たすことができた。

トランジションに向けた具体的取り組みに着手したこと、横断的グループを通じた有機的な研究体制強化に関する議論が開始されたこと、の2点は研究班における今後の研究においても極めて重要なアクションであったと考える。

総じて、個々の希少な疾患に対してどのような形で情報を集積していくかという問題が常に存在した。特に長期予後に対する悉皆性の高い情報収集は本研究班を通じてもかなり困難であることがわかった。情報収集の方法を含め新たな戦略を考える必要がある。

F．健康危険情報

該当する情報はなし

G．研究発表

1. 論文発表

1) 国内

大河原一真、永吉絹子、永井俊太郎、田口智章、小田義直、中村雅史.

Hirschsprung病術後37年目に発症した再建腸管憩室内大腸癌の1例

日臨外会誌 81(11):2290-2296,2020

田口智章、吉丸耕一郎、小幡 聡.

特集 【必携】専攻医と指導医のための新生児診療到達目標

疾患別到達目標 消化器疾患, 腹部疾患

Hirschsprung病

周産期医学.50(4):613-616,2020

田口智章、吉丸耕一郎.

Hirschsprung病及びその類縁疾患の概念と歴史

日本臨床外科学会雑誌,81(10):1925-1938,2020

田口智章、南レイラ、川尻 望、森沙耶香、吉丸耕一郎、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,111(3):113-123,2020

田口智章

13.消化器疾患、肝疾患 Hirschsprung病

今日の小児診療指針 第17版

水口 雅、市橋 光、崎山 弘、伊藤秀一 総編集

株式会社医学書院:459-460,2020年12月1日発行

2) 海外

Iwanaka T, Yamaza T, Sonoda S, Yoshimaru K, Matsuura T, Yamaza H, Ohga S, Oda Y, Taguchi T.

A model study for the manufacture and validation of clinical-grade deciduous dental pulp stem cells for chronic liver fibrosis treatment.

Stem Cell Research & Therapy.11(1);134-153,2020

Terui K, Hayakawa M, Amari S, Masumoto K, Okazaki T, Inamura N, Urushihara N, Toyoshima K, Uchida K, Furukawa T, Okawada M, Yokoi A, Okuyama H, Taguchi T.

Risk factors for pneumothorax associated with isolated congenital diaphragmatic hernia: results of a Japanese multicenter study.

Pediatr Surg Int. 36(6): 669-677,2020

Harada N, Yoshizumi T, Matsuura T, Taguchi T, Mori M.

Usefulness of microsurgical back table angioplasty for multiple hepatic arteries in living donor liver transplantation.

Annals of Gastroenterological Surgery. 4(6):735-740,2020

Hiyama E, Hishiki T, Watanabe K, Ida K, Ueda Y, Kurihara S, Yano M, Hoshino K, Yokoi A, Takama Y, Nogami Y, Taguchi T, Mori M, Kihira K, Miyazaki O, Fuji H, Honda S, Iehara T, Kazama T, Fujimura J, Tanaka Y, Inoue T, Tajiri T, Kondo S, Oue T, Yoshimura K.

Outcome and Late Complications of hepatoblastomas Treated Using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor 2 Protocol.

Journal of Clinical Oncology. 38(22):2488-2498,2020

Wada S, Ozawa K, Sugibayashi R, Suyama F, Amari S, Ito Y, Kanamori Y, Okuyama H, Usui N, Sasahara J, Kotani T, Hayakawa M, Kato K, Taguchi T, Endo M, Sago H.

Feasibility and outcomes of fetoscopic endoluminal tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia: A Japanese experience.

Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 46(12):2598-2604,2020

Yamoto M, Ohfuji S, Urushihara N, Terui K, Nagata K, Taguchi T, Hayakawa M, Amari S, Masumoto K, Okazaki T, Inamura N, Toyoshima K, Uchida K, Furukawa T, Okawada M, Yokoi A, Kanamori Y, Usui N, Tazuke Y, Saka R, Okuyama H on behalf of Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group.

Optimal timing of surgery in infants with prenatally diagnosed isolated leftsided congenital diaphragmatic hernia: a multicenter, cohort study in Japan.

Surg Today, Published: 10 October 2020

Terui K, Tazuke Y, Nagata K, Ito M, Okuyama H, Hayakawa M, Taguchi T, Sato Y, Usui N.

Weight gain velocity and adequate amount of nutrition for infants with congenital diaphragmatic hernia.

Pediatric Surgery International, Published 28 nov: 2020

2. 学会発表

1) 国内

小幡 聡、宗崎良太、伊崎智子、武本淳吉、吉丸耕一郎、松浦俊治、田口智章。

細径ポートを用いた腹腔鏡下腎盂形成術時における尿管ステント留置の工夫。第22回
Needlescopic Surgery Meeting、令和2年2月1日、高知

伊崎智子、小幡 聡、入江敬子、宮田潤子、吉丸耕一郎、田口智章。

当科におけるモビコール投与の実際。第50回日本小児消化管機能研究会、令和2年2月15日、金沢

近藤琢也、古野 渉、鳥井ヶ原幸博、吉丸耕一郎、河野 淳、松浦俊治、伊崎智子、田口智章。

症例から見た腸管リハビリテーションにおけるチーム医療の重要性。第32回日本腸管リハビリ
テーション・小腸移植研究会、令和2年8月8日、大阪

松浦俊治、河野雄紀、内田康幸、高橋良彰、吉丸耕一郎、吉岡秀人、林田信太郎、猪股裕紀洋、
田口智章。

アジア途上国における小児肝移植実現への道のり。第57回日本小児外科学会学術集会、令和2年9
月19日-21日、東京（web開催）

鳥井ヶ原幸博、近藤琢也、伊崎智子、吉丸耕一郎、松浦俊治、田口智章。

ECMO下に根治術を行い救命しえた特殊型先天性食道閉鎖（Kluth分類Type 3）の1例。第57回日
本小児外科学会学術集会、令和2年9月19日-21日、東京（web開催）

高橋良彰、内田康幸、梶原啓資、小幡 聡、吉丸耕一郎、松浦俊治、伊崎智子、中尾慎吾、渡辺
ゆか、多久佳祐、豊村大亮、松岡若利、鉄原健一、賀来典之、田口智章。

脳症を伴い大腸亜全摘まで至った超早期発症炎症性腸疾患（VE0-IBD）の一例。第57回日本小児外
科学会学術集会、令和2年9月19日-21日、東京（web開催）

吉丸耕一郎、内田康幸、松浦俊治、梶原啓資、鳥井ヶ原幸博、河野雄紀、近藤琢也、高橋良彰、
田口智章。

超音波ガイド下右第9第10肋間静脈經由奇静脈中心静脈カテーテル留置の経験。第57回日本小児
外科学会学術集会、令和2年9月19日-21日、東京（web開催）

小幡 聡、吉丸耕一郎、松浦俊治、田口智章。

ヒルシュスプルング病と直腸肛門奇形に対する腹腔鏡手術の現状と課題。第47回日本小児栄養
消化器肝臓学会、令和2年10月23日-25日、Web開催

吉丸耕一郎、内田康幸、高橋良彰、松浦俊治。

左右肋間静脈經由奇静脈中心静脈カテーテルを超音波ガイド下に留置した経験。第47回日本小
児栄養消化器肝臓学会、令和2年10月23日-25日、Web開催

2) 海外

Obata S, Kondo T, Kono J, Takemoto J, Yoshimaru K, Matsuura T, Izaki T, Taguchi T.

Over 10 years' Experience and the Utility of Muscle-sparing Axillar Skin Crease

Incision for Pediatric Thoracic Surgery. PAPS2020, November 8-12, WEB開催, 2019

H . 知的財産の出願・登録状況

なし