

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器疾患が存在する。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。

初年度及び2年度の2年間で、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。

さらに、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。

また、コロナ禍で対面会議が困難な為、遠隔会議システムを構築し、班員全員が参加する遠隔全体班

会議を年に2回行った。さらに疾患グループ別の遠隔会議を実施し、より内容を深めることができた。

分担研究者

田口 智章	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
中島 淳	横浜市立大学	医学研究科	教授
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
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	診療部長(主任)
吉丸 耕一郎	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	学術研究院医歯学域医学系小児外科学分野	教授
小幡 聡	九州大学	大学院医学系研究科 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	地方独立行政法人 三重県立総合医療センター	小児外科	診療部長
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 義晶	新潟大学	小児外科	教授
浅沼 宏	慶應義塾大学	医学部 泌尿器科	准教授
虫明 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	小児内科系専門診療部消化器科	診療部長
水落 建輝	久留米大学	小児科	講師
虹川 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
白井 規朗	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 正記	東北大学	大学院医学系研究科	教授
松浦 俊治	九州大学	大学院医学系研究科 総合周産期母子医療センター	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	小児外科系専門診療部小児外科	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
深堀 優	久留米大学	外科学講座小児外科部門	准教授
越永 従道	日本大学	医学部 小児外科	教授
藤代 準	東京大学	医学部附属病院	教授
淵本 康史	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
尾花 和子	埼玉医科大学病院	大学院	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
吉住 朋晴	九州大学	大学院医学研究院 消化器・総合外科	准教授
桐野 浩輔	九州大学	大学院	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
義岡 孝子	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 豪久	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
清水 俊明	順天堂大学	小児科	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（ヒルシウスブルング病類縁疾患、腹部リンパ管腫、仙尾部奇形腫）、ヒルシウスブルング病類縁疾患の重症3疾患、ヒルシウ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、総排泄腔遺残・外反が指定難病に、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. ヒルシウ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. ヒルシウスブルング病（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、松本（主）
5. 総排泄腔遺残症・外反症・MRKH 症候群（指定難病） 加藤、木下、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 深堀
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、吉住
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は、小児期から移行期・成人期におよぶ稀少難治性消化管疾患群であり、うち、難病に指定された3疾患（腸管神経節細胞僅少症：Isolated hypoganglionosis, 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症：Megacystis Microcolon Intestinal hypomotility syndrome (MMIHS), 慢性特発性偽性腸閉塞：Chronic Intestinal Pseudo Obstruction (CIIP)）は重篤な経過をたどり、長期

に治療を要する疾患である。これら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。このため、既策定のヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドラインにより疾患概念に関する統一見解は得られたものの、日常診療に有用な新たな知見、診断法、治療法については十分な情報集積がなされていない。ガイドラインに対して新たな情報を賦与するためには、エビデンスの創出を図る必要がある。その足掛かりとして、病状病勢変化に応じた患者重症度を客観評価するために新たな評価方法の創出に取り組んでいる。並行して、指定難病3疾患のなかでisolated hypoganglionosisを中心に腸管生検方法や免疫学的病理組織評価方法の検討を進めている。また、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設けている。

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。このため、各施設においてこれらの症例を詳細に検討することは困難であり、多施設の経験症例を集計することによって、H病の病態・診断・治療の現状を把握し、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。本研究の目的は、かつて厚生労働研究でとりあげられたことのないH病の全国調査を、本疾患を網羅できると考えられる日本小児外科学会認定施設・教育関連施設対象に実施し、本疾患の診断・治療ガイドラインまで進めることである。今回全国アンケート調査二次調査まで終了し詳細な解析を行なった。この解析結果を元にガイドライン作成へ向けたSCOPE, CQを作成し、システマティックレビューを行い、ガイドライン推奨文を作成した。

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))

乳幼児肝巨大血管腫については、1) 2017年に総説の形で観光された診療ガイドラインをMINDS アニュアルに沿った形で改訂すること、2) 一般市民への情報発信を考えること、これらに加えて代表研究者との話し合いで新たに3) レジストリの構築を開始することの3点を活動目標とした。ガイドラインについては、今年度も引き続いてシステマティック・レビューを続けているが、新規

治療として注目されるプロプラノロールやシロリムスに関しては強いエビデンス総体は得られず、特に臨床研究などの進んでいるプロプラノロールに関しても本疾患と直接性の強い報告は見られなかった。これらの新規治療に関して、さらに継続して最新の文献を検索している。一方、新型コロナウイルス感染拡大により会場を設置した一般市民向けセミナーの開催はできず、webセミナーなどの開催形態を検討してゆくこととした。今年度に新たなテーマとされたレジストリの構築に関しては、海外文献などで成人期に有症状化する症例の報告が増えてきたことから、長い時間軸でデータ構造を蓄積する方針が固められ、検討が開始された。

この間、個票と診断基準の見直しの作業が入り、個票で新規治療に言及すると共に、頻度は少ないものの1歳を超えて成人期に症状が一挙に増悪する症例の報告が出てきているため、こうした症例を漏らさず診断出来るように診断基準に追記を行って、これらの改変につき日本小児外科学会の承認を受けた。

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、非特異的な組織像を呈する浅い潰瘍が小腸に多発する稀な疾患である。近年のエクソーム解析によって、プロスタグランジン輸送体をコードするSLCO2A1遺伝子の変異を原因とする遺伝性疾患であることが明らかとなり、Chronic Enteropathy Associated with SLCO2A1 gene (CEAS、SLCO2A1関連腸症)の疾患概念が確立してきた。慢性の鉄欠乏性貧血と低蛋白血症を主徴とし、炎症所見はないか軽微にとどまる。ばち指、皮膚肥厚や骨膜症などの消化管外徴候を伴うこともある。小腸病変の肉眼所見は輪走ないし斜走する帯状の潰瘍が枝分かれ、あるいは融合しながら多発する。中心静脈栄養療法以外の治療法に抵抗性であり、難治性の経過をたどる。

このような難治疾患の患者さんのQOL向上には、的確な診断基準とデータベース化、そして、充実したトランジションシステムが望まれる。

本研究では、まず、非特異性多発性小腸潰瘍症の遺伝学的検査を含めた新診断基準を作成し、日本小児外科学会、および、日本消化器病学会の承認を得た。そして、継続的に患者データベースを充実させ、小児期から成人期への移行期支援ガイドを作成している。

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」には、8項目の告示疾病が含まれている。これらの疾病の中に一次性、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“特異性難治性下痢症”があることが先行する班研究において明らかになった。

本年度当分担任研究班では、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。

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）

先行研究により総排泄腔遺残・総排泄腔外反については、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、2017年にガイドラインの策定がなされた。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り、患者一人一人の状況をさらに細かく把握し、適切な治療を提供するためには前向きレジストリー構築が望まれる。

診療科間の情報共有については近年、小児外科系、泌尿器科系、産婦人科系の学会や研究会において特別講演やシンポジウムで取り上げられることが多くなり、刊行物などの成果物も増えている。直腸肛門研究会の保有する既存レジストリーとの連携について、同研究会での世話人会で草案について提案し、承認を得た。今後具体的なレジストリー構造についての検討を行う。

また患者交流会や、市民公開講座が積極的に行われ、SNSなどを通じての情報共有の手段の整備も進められている。さらに医療情報検索システムの構築などについて準備を進めている。

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）

本研究の先行研究で仙尾部奇形腫に対する診療ガイドラインの確立と情報公開が行われ、長期合

併症（後遺症）として再発・悪性転化・排便障害・排尿障害・下肢の運動障害などが欧米からの報告で決して少なくないことが判明した。しかし、本邦での明確な長期予後については本疾患の希少性から各施設での経験症例はそれほど多くはないため、これまでまとまった報告はほとんどない。

本研究では今年度、乳児仙尾部奇形腫の長期予後に関する全国アンケート調査を実施した。国内日本小児外科学会認定施設・教育関連施設(A・B)計192施設への一次調査票の後、二次調査を行い73施設より381例の登録を得た。得られた情報のクリーニングを行うとともに、国際共同研究として進行中である、ヨーロッパ小児外科学会（EUPSA）による仙尾部奇形腫再発の国際調査（EUPSA retrospective sacrococcygeal teratoma study）へ情報を提供した。

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。短腸症治療の現状として、中心静脈栄養に依存する短小腸による腸管吸収機能不全症候群は稀であり、予後についての調査はない。また腸管リハビリテーション医療の重要性はまだ本邦において認識されていない。欧米ではすでに中心静脈栄養を必須とする患者では、多科・多職種専門のチームによる中心静脈カテーテル管理、栄養評価、薬物療法、外科的治療などを行い、在宅経静脈栄養へむけた家族・地域支援を行うことが推奨されている（腸管リハビリテーションプログラム：IRP）。

今回、短腸症を含む腸管不全患者の実態調査を行い、本邦においても腸管不全患者は約380名程度存在しているが、施設としてNST活動は普及しているが腸管不全治療のチーム診療の経験はまだまだ少なく、各施設・主治医の工夫で治療が行われていた。

今後、短腸症患者全体の治療成績の向上には、ガイドラインなどによる治療の標準化や腸管不全治療に関する専門施設（センター）による診療支援体制の制度化などが必要と思われる。

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）

当分担研究は、主に小児において重篤な消化管通過障害、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。これらはいずれも希少疾患であり難治性である。

今年度は、症例調査研究データから得られた知見をもとに、「後腹膜病変の診療アルゴリズム」および「硬化療法後の効果予測に関する研究」についての論文報告へ向けた作業を行った。

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・レビューを終了し推奨文案の作成を行った。

令和3年10月に第4回小児リンパ管疾患シンポジウムをWEB開催し、新しい治療薬、漢方薬についての最新情報や小児慢性特定疾患に関する説明など、主に患者・患者家族向けの内容で発信を行った。またHP「リンパ管疾患情報ステーション」に「患者さん体験ページ」として、患者さんの疑問に患者さんが体験談で答えるページを新設した。

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。

今年度は、小児難治性 GERD患者の現状調査の成果の内容を英文論文として投稿し、英文雑誌 Surgery Todayにアクセプトとなった。この調査結果をもとに小慢特定疾病調査票を作成し、難治性GERDの小児慢性特定疾患指定に向けた申請準備を行った。

「小児胃食道逆流症診療ガイドライン」作成を見据えたCQとなり得るような重要研究テーマを実施可能な範囲で行っていくこととした。

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、といった情報をもとに本症にかかわる政策研究の方向性を探索する。

本年度の詳細な解析では、少なくない長期フォローアップ例の存在や、長期にわたる社会的な援

助を要する症例、手術の影響と考えられる胸郭変形といった課題が見つかり、本症が独立した小児慢性特定疾病に指定されるよう申請を行っていくこととした。

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得られた排便機能についての解析を昨年度に引き続き行った。排便機能は、全体的に年齢とともに改善傾向はみられたが、中間位・高位型ともに成人になってもQOLに最も影響を及ぼす失禁スコアが2点以下の症例も少なくなかった。

このような結果も踏まえて、本症の小児慢性特定疾患指定を得るための申請準備を開始した。また、本症術後の管理法の標準化のために“術後排便管理の手引き書”を作成することとした。

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12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。

先行する研究班で開始した調査研究の結果を詳細に解析し、班全体での議論を通じて政策提言や小児慢性特定疾病への新規申請といった次のアクションを開始することができた。

いずれの疾患においても、長期的な予後に関する情報取得が望まれるものの、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に直面しており、長期予後に対する悉皆性の高い情報収集に関する新たな戦略を考える必要がある。

個々の疾患グループにおいては、患者さん・ご家族を対象とした情報共有や患者会への参画を積極的に行うことができおり、本研究領域における P P I を推進することができた。

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

吉丸耕一郎、松浦俊治、小幡 聡、小柳和子、田口智章

Hirschsprung 病類縁疾患

小児外科,53(3):308-312,2021

田口智章、吉丸耕一郎、近藤琢也、黒木まどか、貴島聡子、石井綾子

災害時小児周産期リエゾン

小児外科.53(11):1195-1200,2021

宗崎良太、田口智章

孤立性腸管重複症（後腹膜）

小児外科.53(9):990-993,2021

田口智章

Hirschsprung病

クリニカルガイド 小児科 専門医の診断・治療

水口 雅、山形崇倫 編集

P676-680、2021年5月1日、株式会社南山堂

田口智章

発行によせて

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 -

田口智章 編集、虫明聡太郎/位田 忍(難治性下痢症グループ)責任編集

P ,2021年10月20日、株式会社診断と治療

2) 海外

Takahashi Y, Obata S, Matsuura T, Kawano Y, Yanagi Y, Yoshimaru K, Izaki T, Taguchi T

The experiences of interval appendectomy for inflammatory appendiceal mass

Pediatrics International, 63(1):88-93,2021

Yuniartha R, Yamaza T, Sonoda S, Yoshimaru K, Matsuura T, Yamaza H, Oda Y, Ohga S, Taguchi T

Cholangiogenic potential of human deciduous pulp stem cell-converted hepatocyte-like cells

Stem Cell Research & Therapy, 12:57,2021

<https://doi.org/10.1186/s13287-020-02113-8>

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

Efficacy of Thoracoscopic repair of Congenital Diaphragmatic Hernia in neonates conducted from multicenter study in Japan

Surgery Today,2021

Shibui Y, Kohashi K, Tamaki A, Kinoshita I, Yamada Y, Yamamoto H, Taguchi T, Oda Y. The forkhead box M1 (FOXM1) expression and antitumor effect of FOXM1 inhibition in malignant rhabdoid tumor

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology,147:1499-1518,2021

Yoshimaru K, Taguchi T, Fujiyoshi T, Kono T, Nway Nway Thin Aung, Mya Thanda Than, Yin Mar O, Kakazu M, Miyazaki K, Shibui Y, Takahashi Y, Kohashi K, Ei Ei Shwe, Tsuchihashi K, Endo M, Matsuura T, Oda Y, Aya Aye, Yoshioka Ha, Yoshioka Hi.

Surgical Extirpation of a Huge Desmoid Fibromatosis of the Right Buttock:Case Report of a Successful International Collaboration

SN Comprehensive Clinical Medicine,3:1746-1751,2021

Yoshimaru K, Kaku N, Taku K, Maki J, Taguchi T.
Mediastinal emphysema induced by minor intraoral toothbrush injury.
Pediatrics International,63:488-489,2021

Haruta M, Arai Y, Okita H, Tanaka Y, Takimoto T, Kamiyo T, Oue T, Souzaki R,
Taguchi T, Kuwahara Y, Chin M, Nakadate H, Hiyama E, Ishida Y, Koshinaga T, Kaneko
Y.
Frequent breakpoints of focal deletion and uniparental disomy in 22q11.1 or 11.2
segmental duplication region reveal distinct tumorigenesis in rhabdoid tumor of
the kidney.
Genes Chromosomes Cancer.60(8):546-558,2021
<https://doi.org/10.1002/gcc.22952>

Kawano T,Souzaki R, Sumida W, Ishimaru T, Fujishiro J, Hishiki T, Kinoshita Y,
Kawashima H,Uchida H, Tajiri T, Yoneda A, Oue T, Kuroda T, Koshinaga T, Hiyama E,
Nio M, Inomata Y, Taguchi T, Ieiri S.
Laparoscopic approach for abdominal neuroblastoma in Japan-Results from nationwide
multicenter survey.
Surgical Endoscopy,2021
DOI:10.1007/s00464-021-08599-4

Sasaki H, Nio M, Ando H, Kitagawa H, Kubota M, Suzuki T, Taguchi T, Hashimoto T.
Anatomical patterns of biliary atresia including hepatic radicles at the porta
hepatis influence short- and long-term prognoses
J Hepatobiliary Pancreatic Sci, 28(11):931-941,2021
DOI:10.1002/jhbp.989

Yoshimaru K, Matuura T, Yanagi Y, Obata S, Takahashi Y, Kajihara K, Ohmori A, Irie
K, Hino Y, Shibui Y, Tamaki A, Kohashi K, Oda Y, Taguchi T.
Reevaluation of concurrent acetylcholinesterase and hematoxylin and eosin staining
for Hirschsprung ' s disease.
Pediatrics International, 63(9):1095-1102,2021
DOI:10.1111/ped.14596

Inoue H, Matsunaga Y, Sawano T, Fujiyoshi J, Kinjo T, Ochiai M, Nagata K, Matsuura
T, Taguchi T, Ohga S.

Survival outcomes of very low birth weight infants with trisomy 18.

American Journal of Medical Genetics Part A.1-7,2021

DOI:10.1002/ajmg.a.62466

Kawano T, Souzaki R, Sumida W, Shimojima N, Hishiki T, Kinoshita Y, Uchida H, Tajiri T, Yoneda A, Oue T, Kuroda T, Hirobe S, Koshinaga T, Hiyama E, Nio M, Inomata Y, Taguchi T, Ieiri S.

Current thoracoscopic approach for mediastinal neuroblastoma in Japan-results from nationwide multicenter survey.

Pediatric Surgery International,37(12):1651-1658,2021

Fukahori S, Yagi M, Kawahara H, Masui D, Hashizume N, Taguchi T.

Current status of intractable pediatric gastroesophageal reflux disease in Japan: A nationwide survey.

Surgery Today,2021 accepted

Sonoda S, Yoshimaru K, Yamaza H, Yuniartha R, Matsuura T, Yamauchi-Tomoda E, Murata S, Nishida K, Oda Y, Ohga S, Tajiri T, Taguchi T, Yamaza T.

Biliary atresia specific deciduous pulp stem cells feature biliary deficiency.

Stem Cell Research & Therapy. 12(1), 2021

doi: 10.1186/s13287-021-02652-8.

Mori M, Watabe S, Taguchi T, Hasegawa H, Ishige M, Tanuma N, Hirakawa A, Koike R, Kusuda S.

Study protocol: a multicenter, uncontrolled, open-label study of palivizumab in neonates, infants, and preschool children at high risk of severe respiratory syncytial virus infection.

BMC Pediatr,21(1):106. doi: 10.1186/s12887-021-02567-6.

Kirino K, Nakahata T, Taguchi T, Saito MK.

Efficient derivation of sympathetic neurons from human pluripotent stem cells with a defined condition.

Sci Rep,8(1):12865. doi: 10.1038/s41598-018-31256-1.

Matsuura T, Kohashi K, Kawano Y, Takahashi Y, Yoshimaru K, Yoshizumi T, Oda Y, Mori M, Taguchi T.

Successful management to prevent early graft loss due to Seventh-day Syndrome

after liver retransplantation: A case report and literature review.

Pediatric Transplantation. 25(5) :e13907:,2021

doi: 10.1111/petr.13907

Nitani C, Hara J, Kawamoto H, Taguchi T, Kimura T, Yoshimura K, Hamada A, Kitano S, Hattori N, Ushijima T, Ono H, Nakamoto M, Higuchi T, Sato A.

Phase I study of tamibarotene monotherapy in pediatric and young adult patients with recurrent/refractory solid tumors.

Cancer Chemother Pharmacol. 88(1):99-107,2021

doi: 10.1007/s00280-021-04271-9.

Yoshimaru K, Yanagi Y, Obata S, Takahashi Y, Irie K, Omori A, Matsuura T, Taguchi T.

Acetylcholinesterase staining for the pathological diagnosis of Hirschsprung's disease.

Surgery Today,51:181-186,2021

doi:10.1007/s00595-020-02055-x

Yanagi Y, Matsuura T, Taguchi T.

Scaffold-Free Biofabrication of Liver

Kenzan Method for Scaffold-Free Biofabrication

Nakayama K Editor

Springer P79-90,2021

Yanagi Y, Xiu-Ying Zhang, Nagata K, Taguchi T.

Regeneration of the Diaphragm

Nakayama K Editor

Springer P139-148,2021

Kawakubo N, Taguchi T.

Tumors of the head and neck

Pediatric Surgical Oncology

Edited By Paul Losty, Michael La Quaglia, Sabine Sarnacki, Jörg Fuchs, Taguchi T.

October 14, 2021

Kinoshita Y, Taguchi T.

Testicular tumors

Pediatric Surgical Oncology

Edited By Paul Losty, Michael La Quaglia, Sabine Sarnacki, Jörg Fuchs, Taguchi T.
October 14, 2021

Souzaki R, Taguchi T.

Navigational Techniques in Pediatric Surgical Oncology
Pediatric Surgical Oncology
Edited By Paul Losty, Michael La Quaglia, Sabine Sarnacki, Jörg Fuchs, Taguchi T.
October 14, 2021

2. 学会発表

1) 国内

Fukuta A, Obata S, Jimbo T, Furuno W, Souzaki R, Matsuoka N, Katayama T, Kamimura T, Taguchi T.

The necessity of simulator training: A comparison between the experience and surgical accuracy.

第33回日本内視鏡外科学会総会、令和3年3月10日～13日、Web開催

Obata S, Kondo T, Toriigahara Y, Kono J, Takemoto J, Izaki T, Taguchi T.

Laparoscopic Heminephroureterectomy with Complete Duplicate Pelvis and Ureter; a pediatric case report.

第33回日本内視鏡外科学会総会、令和3年3月10日～13日、Web開催

田口智章.

小児消化器外科疾患のアジア開発国への展開.

第31回東北小児消化器病研究会、令和3年3月20日、Web開催

宮田潤子、小幡 聡、桐野浩輔、入江敬子、大森淳子、伊崎智子、木下義晶、松浦俊治、田口智章.

患者の語りからみえた総排泄腔遺残症のトランジション医療問題と包括的支援策.

第58回日本小児外科学会学術集会、令和3年4月28日～30日、Web開催

永田公二、近藤琢也、河野 淳、鳥井ケ原幸博、福田篤久、永田公二、近藤琢也、河野 淳、鳥井ケ原幸博、福田篤久、吉丸耕一郎、松浦俊治、田口智章.

超短腸症候群に対するSTEPの有用性に関する検討.

第58回日本小児外科学会学術集会、令和3年4月28日～30日、Web開催

吉丸耕一朗、松浦俊治、小幡 聡、梶原啓資、大森淳子、入江敬子、日野祐子、玉城昭彦、渋井勇一、孝橋賢一、小田義直、田口智章。

Immaturity of GangliaにおけるPalisading-like pattern –HE染色における新規病理所見-。
第58回日本小児外科学会学術集会、令和3年4月28日～30日、Web開催

吉丸耕一朗、桐野浩輔、松浦俊治、田口智章。

シンポジウム2：腸管神経再生；基礎研究から臨床応用まで「腸管神経再生の過去・現在・未来」。
第58回日本小児外科学会学術集会、令和3年4月28日～30日、Web開催

田口智章。

ロタウイルスワクチン～定期接種だからこそ注意すべき点～ 講演2：腸重積症の診断と治療 早期受診の重要性

第53回日本小児感染症学会総会・学術集会、令和3年10月9日、Web開催

永田公二、近藤琢也、福田篤久、川久保尚徳、小幡 聡、松浦俊治、田尻達郎、田口智章。

腋窩鏡切開を用いた食道閉鎖症根治術に関する治療成績の検討。

第37回日本小児外科学会秋季シンポジウム、令和3年10月28日～30日、Web開催

吉丸耕一朗、園田聡一郎、山内恵利佳、河野 淳、松浦俊治、山座孝義、小田義直、田尻達郎、田口智章。

hypoganglionosisに対するヒト脱落乳歯歯髄幹細胞移植による新規治療法開発。

第37回日本小児外科学会秋季シンポジウム、令和3年10月28日～30日、Web開催

宮田潤子、濱田裕子、藤田紋佳、森口晴美、川田紀美子、小幡 聡、桐野浩輔、林下里見、三原優希、植木慎悟、木下義晶、加藤聖子、田尻達郎、田口智章。

Web会議システムの利用による総排泄腔遺残症/外反症におけるピアサポートの新たな可能性。

第31回日本小児外科QOL研究会、令和3年10月28日～30日、Web開催

2) 海外

Yoshimaru K, Matsuura T, Obata S, Kohashi K, Oda Y, Tajiri T, Taguchi T.

Palisading-like pattern in Immaturity of Ganglia.

PAPS2021, November 14-18, 2021, Web開催

Kondo T, Nagata K, Jimbo T, Kono J, Yoshimaru K, Miyoshi K, Esumi G, Matsuura T, Masumoto K, Tajiri T, Taguchi T.

A unique salvage technique using the fibrous sheath method to preserve central veins in pediatric intestinal failure.

PAPS2021, November 14-18, 2021, Web開催

H. 知的財産の出願・登録状況

なし