

消化器系疾患分野

ヒルシュスプルング病類縁疾患（小児例）

1. 概要

ヒルシュスプルング病は先天的に腸管の神経節細胞が欠如するために腸管蠕動不全をきたし腸閉塞症状を呈する疾患であるが、病変の範囲が限定されておりその診断と治療法は確立されている。一方、ヒルシュスプルング病類縁疾患(H類縁)は腸管の神経節細胞が存在するにもかかわらず腸管の蠕動不全をきたす疾患の総称で、疾患の稀少性のためその分類や治療方針に関するコンセンサスが得られていない。現在のところ、神経節細胞が正常なもの(CIPS や MMIHS など)と異常なもの(Immaturity や Hypoganglionosis など)に分類するのが一般的である。

2. 疫学

2001-2010年の10年間で353例(平成23年度の一次調査:40000出生に1)

3. 原因

ヒルシュスプルング病は神経堤からの神経節細胞の遊走分布が途絶したためにおこるとされておりいくつかの原因遺伝子の報告があるが、多様で変異の部位もまちまちであり一元的には解明されていない。一方、H類縁に関しては全く不明である。一部神経節細胞僅少症のなかには後天的原因で腸管神経節細胞が消失するものもあるが原因については不明である。

4. 症状

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が、新生児期発症のものは重症で全消化管の蠕動不全をきたし、長期の絶食、静脈栄養管理を必要とするものが多い。しかし、H類縁疾患には難治性のものと自然治癒傾向のものが混在している。さらにそれぞれの診断基準が定まっていないのが現状である。

5. 合併症

腸管の蠕動不全や異常拡張のため腸管内で細菌が異常増殖をきたしbacterial translocationによる敗血症によるショックで突然死亡する症例や、長期にわたる静脈栄養の合併症としての敗血症や肝不全により死に至る。また常時静脈路を必要とするため静脈路が枯渇するという問題点もある。

6. 治療法

蠕動不全の腸管を切除して腸閉塞がおこらない程度の長さで管理し、人工肛門で腸管減圧を行う。長期にわたる静脈栄養と経腸栄養で延命をはかる。小腸移植や肝+小腸移植の適応になる症例もある。症例によっては急性期の腸閉塞の時期を乗り切れば自然治癒傾向をしめすものもあるため保存的治療が奏効するものもある。したがって、重症度の階層化と治療指針の決定が急務である。

7. 研究班

小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成

消化器系疾患分野

慢性特発性偽性腸閉塞症（成人例）

1. 概要

慢性偽性腸閉塞症は全消化管運動機能障害で、物理的な腸管の閉塞を認めないにも関わらず、腸閉塞様症状をきたす原因不明の難治性疾患である。疾患名の如く罹病期間は慢性的、長期にわたり、患者の生活の質を著しく低下させている。我が国での報告例は少数であり詳細は未だ不明である。現時点では治療法は確立されておらず、薬物療法や栄養療法などの対症療法が行われている他、腸閉塞に対しての手術療法が行われた後に再燃をきたし、より難治化した報告もある。海外では小腸移植が行われている。

2. 疫学

過去の研究班の調査で推定全国で 2000 名程度（成人例のみ）

3. 原因

原因不明の特発性と、神経疾患や膠原病に併発する続発性があることが知られている。病理学的には腸神経障害型と腸筋障害型、カハール細胞の異常による型などがあると考えられているが、それ以上の病態は現時点では不明であり、解明が急務と考えられる。

4. 症状

消化管機能低下に伴う下痢、便秘、腹痛、悪心、嘔吐などを日常的に繰り返している症例が多い。そのため食欲不振、栄養吸収障害もあり、体重減少をきたすこともある。また腸閉塞が悪化した場合に入院加療が必要になり、さらに腸管壊死等に伴う重篤な症状をきたすことがある。

5. 合併症

腸閉塞の悪化に伴う腸管壊死、腸管穿孔等、外科的治療を要する病態が発生することがある。また腸内容物停滞による細菌異常繁殖による腸炎、下痢も出現することがある。低栄養のため経管栄養や中心静脈栄養が必要となる症例もある。最も問題となる合併症は慢性的な症状の繰り返しによる生活の質の低下である。

6. 治療法

確立された治療法はない。症状が軽度の場合は食事コントロールのみで経過をみることもある。薬物療法としてはクエン酸モサプリドなどの消化管運動賦活薬や、緩下剤、胃酸分泌抑制薬、漢方薬、抗生物質、整腸剤などが用いられていた。低栄養症例に対しては経管栄養や中心静脈栄養などが行われる。腸閉塞の手術が行われたとの回答もあった。海外では手術療法として腸管移植が行われている報告もあるが、確立された治療法ではない。

7. 研究班

小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成

消化器系疾患分野

胆道閉鎖症

1. 概要

胆道閉鎖症は、新生児期から乳児期早期に発症する難治性の胆汁うっ滞疾患である。炎症性に肝外胆管組織の破壊が起こり、様々なレベルでの肝外胆管の閉塞が認められる。全体の約 85%が肝門部において胆管の閉塞が認められる。また多くの症例で炎症性の胆管障害は肝外胆管のみならず肝内の小葉間胆管までおよんでいる。発生頻度は 10,000 から 15,000 出生に 1 人とされている。1989 年から行われている日本胆道閉鎖症研究会による全国登録には 2010 年までに 2516 例の登録が行われている。

2. 疫学

1989 年から 2010 年までに 2516 例の全国登録が行われている。

3. 原因

原因としては先天的要素、遺伝的要素、感染などの種々の説が挙げられているが未だ解明はされていない。海外からは新生児マウスへのロタウイルス腹腔内投与による胆道閉鎖症類似動物モデルの報告がなされている。しかし国内での追試は成功例の報告がない。病理組織学的検討などでは炎症性変化は Th1 優位の炎症反応であることが示されている。また胆管細胞におけるアポトーシスの亢進などの現象は同定されているものの、このような現象を来す原因は未だ不明である。

4. 症状

新生児期から乳児期早期に出現する便色異常、肝腫大、黄疸が主な症状である。また胆汁うっ滞に伴うビタミン K の吸収障害のために出血傾向を来す場合がある。それに付随して全体の約 4%が脳出血で発症することが知られている。合併奇形としては無脾・多脾症候群、腸回転異常症、十二指腸前門脈などがある。外科的な治療が成功しなければ、全ての症例で胆汁性肝硬変の急速な進行から死に至る。

5. 合併症

術後に発症する合併症としては胆管炎と門脈圧亢進症が代表的なものである。胆管炎は術後早期に発症すると予後に大きな影響を及ぼす。全国登録のデータによると全体の約 40%に胆管炎の発症が認められる。門脈圧亢進症は、それに付随するものとして消化管に発生する静脈瘤と脾機能亢進症が代表的なものである。消化管の静脈瘤は破裂により大量の消化管出血を来す可能性がある。脾機能亢進症は血小板をはじめとする血球減少を来す。また門脈圧亢進症に伴い肺血流異常（肝肺症候群や門脈肺高血圧）が起こりうる可能性がある。

6. 治療法

胆道閉鎖症が疑われる症例に対して、採血検査や手術の画像検索を行う。しかし最終的な確定診断は直接胆道造影が必要である。胆道閉鎖症の診断が確定したら、病型に応じて肝外胆管を切除して、肝管あるいは肝門部空腸吻合術が施行される。上記手術により黄疸消失が得られるのは全体の約 6割程度である。手術で黄疸が消失しない例、術後に黄疸が再発した場合や、上記合併症で著しく QOL が障害されている場合などには最終的に肝移植が必要となる。

7. 研究班

小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成

消化器系疾患分野

非胆道閉鎖新生児胆汁うっ滞症

1. 概要

非胆道閉鎖新生児胆汁うっ滞症とは、新生児から乳児期に発症する閉塞性黄疸を主訴とする疾患の内で胆道閉鎖症が否定された内科的な胆汁うっ滞を来す疾患群である。この疾患群に含まれるものとしては、Alagille 症候群、シトリン欠損に伴う新生児胆汁うっ滞 (NICCD)、PFIC、新生児肝炎などが含まれる。これらの疾患群は以前は特発性の新生児肝炎として診断されていたものである。しかし最近になり分子レベルでの病態解明が進んだ結果、NICCD や PFIC などが新生児肝炎から独立して認知されるようになってきた。

2. 疫学

この疾患群の正確な発症数は未調査である。

3. 原因

Alagille 症候群はその原因遺伝子として JAG1, Notch2 が同定されている。JAG1 が原因のものを 1 型、Notch2 が原因のものを 2 型とされている。NICCD は SLC25A13 の遺伝子産物であるシトリンの欠損により細胞質へのアスパラギン酸供給障害やミトコンドリアへの NADH の供給障害、糖新生障害を生じる。新生児・乳児期では胆汁うっ滞症、高シトルリン血症を生じる。PFIC は胆汁酸トランスポーターの遺伝子異常により発症する。FIC1, ABCB11, BSEP, ABCB4, MDR3 が原因遺伝子として同定されており、それぞれの異常が 1 型、2 型、3 型とされている。

4. 症状

この疾患群に共通する症状は黄疸である。この黄疸は閉塞性黄疸であるため、時にビタミン K 欠乏による出血傾向を伴う場合がある。胆道閉鎖症と重複する部分も多く、鑑別が必要となる。あとは各疾患に特徴的な症状としては Alagille 症候群では肝外徴候としての心血管系の異常、椎体異常、後部胎生環がある。NICCD では高ガラクトース血症、高メチオニン血症を来し、新生児マススクリーニングが発見の契機となることがある。PFIC は乳児期に胆汁うっ滞による肝障害を発症し、その後慢性かつ進行性の経過で通常 10 年以内に肝硬変に至る。

5. 合併症

Alagille 症候群では、黄疸を伴う患者の 1/3 が乳児期以降に胆汁性肝硬変へと進行し、肝移植を必要とする。また移植後にも成長障害や血管奇形による頭蓋内出血の可能性がある。PFIC は PFIC 1 において、肝移植後にも難治な脂肪下痢や成長障害を伴うことがある。NICCD は一般的には予後良好であるが、時に胆汁性肝硬変に至るものや、十数年後に神経・精神的症状を伴った CTLN2 を発症する症例もある。

6. 治療法

胆汁うっ滞を認めた場合は、通常の血液生化学検査、血液凝固検査、アミノ酸分析、胆汁酸分析、各種感染症検査、内分泌的検査や腹部超音波などの検査を行う。Alagille 症候群を検索するためには心エコーによる末梢性肺動脈狭窄の検索や眼科的検索が必要となる。PFIC や NICCD はそれぞれの遺伝子検査が有用である。胆汁うっ滞に対する治療は、凝固障害がある場合にはビタミン K の静脈内投与が有効である。また MCT ミルクや脂溶性ビタミンの補充、UDCA、フェノバルビタールの投与を行う。掻痒感に対しては抗ヒスタミン剤やコレステラミンを投与する。原疾患によっては肝硬変へと進展し、最終的に肝移植を必要とする。

7. 研究班

小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成

消化器系疾患分野

新生児・乳児巨大肝血管腫

1. 概要

新生児および乳児の肝血管腫は、低年齢児にみられる代表的な肝腫瘍の一つである。組織学的には良性腫瘍に分類されるが、全身的な脈管系の形成異常の部分症としても発症する。患児の体重が小さく身体機能が未熟であることに加えて、腹腔の相当の容積を巨大な腫瘍が占拠し、容易に呼吸循環不全を起こすなど、特異な危急的病態を呈する。一般的に血管腫に対する治療としてステロイド、放射線照射、血管塞栓などが提唱されるが、新生児などの低年齢児における肝血管腫の病態は危急的であり、治療は未確立である。

2. 疫学

平成 21 年度の研究班一次調査では全国の小児外科施設で年間 8 例程度が治療。

3. 原因

血管増生、血管形成異常、母体のホルモンの影響など諸説あり。

4. 症状

肝腫大、腹部膨満、呼吸障害、合併症による症状（心不全、出血傾向）など 胎児水腫や子宮内胎児死亡、生後の頭蓋内出血や腹腔内出血による出血性ショックなどの症状を呈する場合もある。

5. 合併症

心不全、Kasabach-Merritt 症候群（消費性凝固障害）： 巨大な肝血管腫は血管床増大による循環系負荷により胎児水腫や新生児心不全を併発し致命的経過をとる。また、血管腫内の微小血管内における凝固因子の消費による凝固障害も、本症に見られる重大な合併症の一つである。

6. 治療法

ステロイド療法、プロプラノロール療法、抗がん剤投与、血管腫塞栓療法、外科手術、肝移植

7. 研究班

小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成

消化器系疾患分野

腹部リンパ管腫及び関連疾患

1. 概要

リンパ管腫は主に小児（多くは先天性）に発生する大小のリンパ嚢胞を主体とした腫瘍性病変であり、生物学的には良性とされる。全身どこにでも発生しうるが、特に頭頸部や縦隔、腋窩、腹腔・後腹膜内に好発する。腹部リンパ管腫の多くの症例では硬化療法や外科的切除等による治療が可能であるが、重症例はしばしば治療困難であり、腸閉塞等の機能的な問題や血尿、慢性的な腹痛、腫瘤による圧迫感などの問題を抱えている。血管病変を同時に有することもあり、診断をより困難にしている。リンパ管腫を病態の一つに含む、より複雑な症候性疾患が知られており、診断・定義についてはまだ不確かなところがある。鑑別を要する疾患として、リンパ管拡張症、Klippel-Weber-Trenauneu 症候群、Blue-Rubber-Bleb Nevus 症候群、Gorham-Stout 症候群などがあり、診断までに非常に長い時間を要する症例もある。

2. 疫学

推定 1,000 人未満

平成 21-23 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「日本におけるリンパ管腫患者（特に重症患者の長期経過）の実態調査及び治療指針の作成」による「リンパ管腫患者の全国実態調査のための予備調査」結果より推定

3. 原因

多くは先天性であり、胎生期のリンパ管の発生異常により生じた病変と考えられており、脈管奇形の一つとして理解することが試みられているが、現時点では証明されていない。

4. 症状

リンパ管腫の多くは頭頸部、体幹、四肢の体表から認められる腫瘤を形成するが、胸腔・腹腔内にあって外観上分かりにくい場合もある。内部に感染や出血を起こし、急性の腫脹・炎症により、特に腹部病変では消化管通過障害や脾炎・胆管炎、水腎症、血尿等の症状を呈することがある。腹腔内から体表までを広範に占拠する病変や実質臓器に浸潤するものもあり、重症度は様々である。

5. 合併症

局所の急性感染、出血、リンパ漏、乳糜腹水、リンパ管腫内出血、腹痛、嘔吐、下痢、血尿等

6. 治療法

外科的切除、硬化療法（ピシバニール、プレオマイシン、高濃度アルコール、高濃度糖水、フィブリン糊等）、抗癌剤（プレオマイシン、ビンクリスチン等）、インターフェロン療法、ステロイド療法など。

7. 研究班

小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成

消化器系疾患分野

顕微鏡的大腸炎 (microscopic colitis) (小児例)

1. 概要

顕微鏡的大腸炎は大腸の組織標本を顕微鏡で観察して初めて診断される疾患で、膠原線維性大腸炎 (collagenous colitis) とリンパ球浸潤大腸炎 (lymphocytic colitis) の2つに分類される。長期にわたり水様下痢の再燃と寛解を繰り返して患者の生活の質を低下させる。詳細な原因は不明であるが、発症にプロトンポンプ阻害薬や NSAIDs の投与が関与していることがであるとされる。現時点での治療法は薬物療法などの対症療法の他、生活習慣を変えることや、原因となりうる薬物の休薬などが行われている。

2. 疫学

欧米では慢性水様下痢の 1-2 割程度。本邦では小児の報告なく不明。

3. 原因

膠原線維性大腸炎 (collagenous colitis) とリンパ球浸潤大腸炎 (lymphocytic colitis) のいずれも発症機序は不明である。内視鏡観察では異常所見を認めないことも多く、病理学的には上皮直下に 10 μ m 以上の膠原線維帯を認める膠原線維性大腸炎 (collagenous colitis) と、それを認めないリンパ球浸潤大腸炎 (lymphocytic colitis) の 2 病態が知られているが、それ以上の病態は現時点では不明であり、解明が急務と考えられる。

4. 症状

主症状は長期にわたり繰り返す水様下痢である。基本的には血性の下痢を認めることはない。腹痛を伴うこともある。

5. 合併症

少量の粘血を伴ったり、腹膜炎を合併したりする症例も報告されている。最も問題となる合併症は慢性的な症状の繰り返しによる生活の質の低下である。

6. 治療法

確立された治療法はない。自然軽快することもあるが、ほとんどの症例で再発する。下痢改善のため脂肪食の制限やカフェインに的中止など食事コントロールのみで経過をみることもある。また PPI や NSAID など原因となりうる薬剤を服用している場合は休薬する。これらで改善しない場合はあみのサリチル酸製剤を投与し、効果不十分の場合、経口ステロイドを投与することもある。

7. 研究班

小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成

消化器系疾患分野

非特異性多発性小腸潰瘍症（小児例）

1. 概要

非特異性多発性小腸潰瘍症は、非特異的な病理所見にとどまり、肉眼的には浅い潰瘍が多発する疾患で、その臨床像として若年時からの慢性に経過する潜出血とそれによる貧血と低蛋白血症が特徴的である。長期例では小腸の狭窄を伴うことが多い。現時点では有効な治療法が確立されておらず、難治性・再発性の経過を辿る。病変部小腸の切除後も短期間で高率に再発する。

2. 疫学

詳細不明（極めて稀。九州大学において45年間で成人で10例程度）

3. 原因

成因は不明であるが、常染色体劣勢の遺伝形式が推測される例が少なくなく、遺伝的要因の関与が考えられているが、それ以上の病態は現時点では不明であり、解明が急務と考えられる。

4. 症状

若年時からの慢性的持続潜出血による貧血と低栄養状態に起因する易疲労感、浮腫、成長障害を認めるが、消化器症状（下痢・血便）や発熱は少ない。長期例では小腸狭窄による通過障害を認めることがある。

5. 合併症

罹患小腸を外科的に切除しても、残存小腸に短期間に小腸潰瘍や狭窄の再発を繰り返すことが多い。中心静脈栄養療法は潰瘍を治癒させ貧血も改善させるが、潰瘍の治癒に伴う管腔狭小化が起こり、外科手術が必要となることがある。

6. 治療法

確立された治療法はない。貧血と低栄養状態に対する対症療法が中心となる。潰瘍に有効な薬剤はないのが現状であり、サラゾスルファピリジンやステロイドなどの薬物療法も無効である。

7. 研究班

小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成