

201128198A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

# Hirschsprung病類縁疾患の現状調査と 診断基準に関するガイドライン作成

(H23-難治-一般-042)

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田口 智章

平成24（2012）年3月

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

# Hirschsprung病類縁疾患の現状調査と 診断基準に関するガイドライン作成

(H23－難治－一般－042)

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田口 智章

平成24（2012）年3月

# 目 次

I. 総括研究報告書	
Hirschsprung病類縁疾患の現状調査と診断基準に関するガイドライン作成	1
田口 智章、岩中 督、家入 里志	
II. 分担研究報告書	
1. ヒルシュスプルング病類縁疾患と肝障害 ～肝障害ありとする際の診断基準～	11
松井 陽、牛島 高介、金森 豊、渡邊 稔彦	
2. ヒルシュスプルング病類縁疾患～岡本分類の問題点と新分類試案	17
窪田 昭男	
3. Hirschsprung病類縁疾患の現状調査と診断基準に関するガイドライン作成	20
渡邊 芳夫	
4. Intestinal Neuronal Dysplasia (IND) の診断基準作成	22
小林 弘幸、田口 智章	
5. Hirschsprung病類縁疾患の現状調査と診断基準に関するガイドライン作成	25
上野 滋	
6. Hirschsprung病類縁疾患の現状調査と診断基準に関するガイドライン作成	27
仁尾 正記、工藤 博典	
7. Hirschsprung病類縁疾患の現状調査と診断基準に関するガイドライン作成	30
松藤 凡	
8. Hirschsprung病類縁疾患の内科的治療の状況	32
牛島 高介	
9. Segmental dilatationの現状調査と診断について	35
増本 幸二、濱田 吉則	
10. Hirschsprung病類縁疾患の病理診断とコントロールの扱いについて	40
孝橋 賢一、三好 きな	
11. 小児内科医のHirschsprung病類縁疾患の経験頻度とCIPSの定義解釈	44
友政 剛	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	47
IV. 研究成果の刊行物・別刷	51

## V. 資料

1. 疾患概要 .....	197
2. 第一回班会議議題 .....	198
3. 第一回班会議内容まとめ .....	205
4. 第二回班会議議題 .....	234
5. 一次調査用紙 .....	238
6. 一次調査協力施設一覧 .....	243
7. 二次調査症例調査票 .....	247
8. 研究班班員名簿 .....	264

# I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

Hirschsprung 病類縁疾患の現状調査と診断基準に関するガイドライン作成  
(H23-難治-一般-042)

研究代表者 田口 智章 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 教授  
研究分担者 岩中 督 東京大学大学院医学研究科小児外科学講座 教授  
研究分担者 家入 里志 九州大学病院小児外科 講師

### 研究要旨

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蠕動不全をきたす疾患の総称で、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が、疾患の稀少性のため、分類や診断・治療に関するコンセンサスが得られていない。本研究の目的は、H類縁の全国調査を日本小児外科学会の認定施設および日本小児栄養消化器肝臓病学会会員の所属施設を対象に実施し小児慢性便秘 WG の協力も得て本邦の現状を把握し、本疾患の分類・診断法のコンセンサスに到達し、治療ガイドラインの準備まで進めることにある。

まず1次調査として161施設に調査票を郵送し、回答率を上げる努力を精力的に行い、157施設（回答率98%）から回答を得て、合計症例数353例を集計できた。その内訳はCIIPS:100、MMIHS:33、Segmental dilatation:42、Immaturity:28、Congenital hypoganglionosis:121、Acquired hypoganglionosis:9、IND:17、IASA:3、であった。CIIPSとCongenital Hypoganglionosisに関してはいずれも100例程度の症例を収集することができたため、2次調査により診断基準や治療方針についてまとめた結果が導かれる可能性が高い。またMMIHSとSegmental dilatationとImmaturityとINDに関しては疾患の希少性から20～30例前後は妥当な数字と考えられる。一方、Acquired Hypoganglionosis、IASAは症例数が極めて少なく、疾患の認知度や疾患概念の妥当性についても再検討すべきと思われる。

現在2次調査として、病歴（出生週数、出生体重、出生前診断の有無、発症時期、初発症状）、診断法、診断の根拠、病理所見、手術法、手術以外の治療法、合併症、肝機能障害、予後、などの調査を行っている。

## 分担研究者

岩中 督

東京大学大学院医学研究科  
小児外科学講座教授

松井 陽

国立成育医療研究センター  
病院長

窪田昭男

大阪府立母子保健総合医療センター  
小児外科主任部長

渡邊芳夫

あいち小児保健医療総合センター  
副センター長

小林弘幸

順天堂大学総合診療科・病院管理学研究  
室・漢方医学先端臨床センター教授

上野 滋

東海大学医学部  
外科学系小児外科学教授

仁尾正記

東北大学大学院医学系研究科  
発生・発達医学講座小児外科学分野教授

松藤 凡

鹿児島大学医歯学総合研究科  
小児外科学分野教授

牛島高介

久留米大学医療センター  
小児科准教授

増本幸二

筑波大学医学医療系  
小児外科教授

家入里志

九州大学病院  
小児外科講師

孝橋賢一

九州大学医学研究院  
形態機能病理学助教

## A. 研究目的

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蠕動不全をきたす疾患の総称で、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が、疾患の稀少性のため、分類や診断・治療に関するコンセンサスが得られていない。さらに難治性のものが多く含まれるため、予後不良で不幸な転機をとる患児も多い。

H類縁の治療成績を向上するためには分類と診断法の確立と治療指針の作成が必要である。しかし各施設が数例程度の経験しかなく、共通の土壌で論じるのが困難な状況にある。H類縁は現在までのところ神経節細胞が正常なもの(CIIPS 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が、これらの中には難治性のものと自然治癒傾向のものが混在する。そのため治療方針を検討するには、正確な病理診断に基づく分類が必須である。しかし国外の報告でも定まった分類は提唱されておらず、病理診断の際に必須と思われる神経節細胞数の基準も定まっていない。

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類縁の全国調査を、本疾患を網羅できると考えられる日本小児外科学会の認定施設および日本小児栄養消化器肝臓病学会会員の所属施設を対象に実施し、小児慢性便秘 WG の協力も得て本邦の現状を把握するとともに、小児剖検例を用いた神経細胞数の病理基準を作成し、本疾患の分類・診断法のコンセンサスに到達し、治療ガイドラインの準備まで進めることであ

る。

## B. 研究方法

### 研究体制

【研究協力者】

友政 剛（パルこどもクリニック）、川原 央好（大阪府立母子保健総合医療センター小児外科）、金森 豊（国立成育医療研究センター小児外科）、渡邊稔彦（国立成育医療研究センター小児外科）、工藤博典（東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野）、中島 淳（横浜市立大学附属病院消化器内科）、八木 実（久留米大学外科学講座小児外科）、位田 忍（大阪府立母子保健総合医療センター消化器内分泌科）、池田佳世（大阪府立母子保健総合医療センター消化器内分泌科）、濱田吉則（関西医科大学附属牧方病院小児外科）、黒田達夫（慶應義塾大学医学部小児外科）、下島直樹（慶應義塾大学医学部小児外科）、中澤 温子（国立成育医療研究センター病理診断部）、田尻達郎（京都府立医科大学小児外科）、松浦俊治（九州大学病院小児外科）、永田公二（九州大学病院総合周産期母子医療センター）、三好きな（九州大学大学院小児外科）、桐野浩輔（京都大学 iPS 細胞研究所）

【全国調査組織】

日本における症例数と診断法と予後に関する調査を国内の本疾患を取り扱っている施設を対象に実施する。本疾患はかなり専門的で特殊な疾患のため、日本小児外科学会の認定施設と日本小児栄養消化器肝臓病学会会員の所属施設を対象に実施した。また回収率を高めるために研究分担者が各地区を担

当し、個別にも依頼した（北海道・東北：仁尾、関東・甲信越：上野、東海・中部：渡邊、近畿：窪田、中国四国九州：松藤）。

【調査票の作成】

H類縁疾患の分類は、病理形態的な特徴と直腸肛門内圧検査および 2004 年に開催されたH類縁疾患に関する国際シンポジウムの意見もふまえて、第1回班会議（2011年6月29日開催）で、以下の4群に分類した。

#### a) 神経節細胞正常群

CIIPS (Chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction syndrome)

MMIHS (Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome)

Segmental dilatation of intestine (mild type of CIIPS?)

#### b) 神経節細胞異常群

Immaturity of ganglia

(別名 Immature ganglionosis)

Hypoganglionosis (別名 Oligoganglionosis)

Congenital Hypoganglionosis

(別名 Hypogenesis, Hypoplasia)

Acquired Hypoganglionosis

#### c) Intestinal Neuronal Dysplasia

(IND, NID)

#### d) Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)

【1次調査】

上記の分類にそって、tentative な診断基準を作成し、過去 10 年間に経験した症例数の調査を各施設に郵送で行った。回答期限までに返信のなかった施設に対しては、再度調査票を郵送した。さらに回答のなかった施設に対しては研究代表者および分担研究者が



個別に各施設にメール等でコンタクトをとり再度依頼を行った。各施設の診断基準についても自由記述の形で同時に調査した。

【2次調査】

症例のあった施設に、2次調査として病歴（出生週数、出生体重、出生前診断の有無、発症時期、初発症状）、診断法、診断の根拠、病理所見、手術法、手術以外の治療法、合併症、肝機能障害、予後、などの調査を行っている。この項目や方法については第2回班会議（2012年1月7日開催）で詳細に検討し、2次調査表を該当施設に郵送した。

【小児消化管病理のコントロール作成】

九州大学病理学教室の正常小児の剖検例から新生児、乳児、幼児、学童それぞれ6例ずつ、S状結腸、横行結腸、回腸、空腸から3cm程度切り出し、通常のパラフィン標本とし検鏡し、長軸方向1cmあたりのAuerbach神経叢の神経節細胞の数の標準値を算出し、Hypoganglionosisの診断基準を作成する。免疫染色は神経系のマーカー4種類について施行した。

C. 研究結果

1次調査として日本小児外科学会の認定施設および日本小児栄養消化器肝臓病学会会員の所属施設170施設に調査票を郵送した。尚、その内9施設は同じ施設の複数の診療科（小児外科と小児科と病理、等）に調査を依頼していたり、診療所レベルまで調査を依頼しており、後に1次調査対象施設数は161施設と修正した。

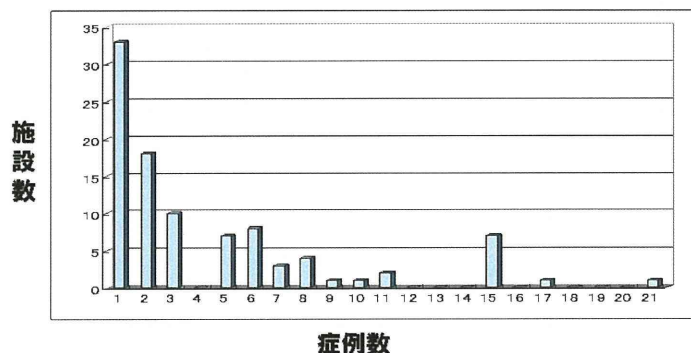
回答率を上げるため、回答期限までに回答のなかった施設に対しては再度郵送にて

依頼を行った。尚も回答のなかった施設に対しては研究代表者および研究分担者が個別に各施設にメール等でコンタクトをとり再度依頼を行った。この方法により161施設中157施設より回答を得ることができた（回答率98%）。157施設のうち症例があったのは95施設で、合計353例であった。

まず症例あり施設の1施設あたりの平均症例数を図1に示すが、経験症例が1例のみの施設が多く（35%）、1施設あたりの平均経験症例数は3.7例であった。この結果から全国規模の調査をしないとこの疾患の病態が明らかにならないことが再認識された。

図1

1施設あたりの平均症例数  
3.7症例（353例/95施設）



回答があった施設の内訳を図2に示す。症例数の病院種別の内訳を図3に示すが、約半数の症例が大学病院で治療されていた。

図2

機関別割合（症例あり95施設）

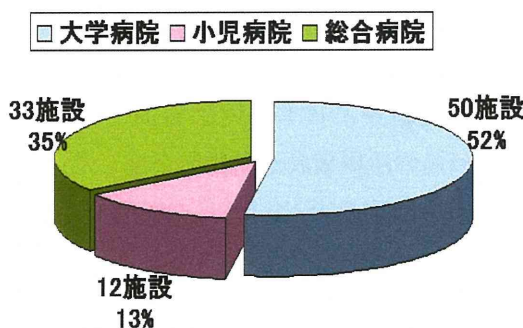
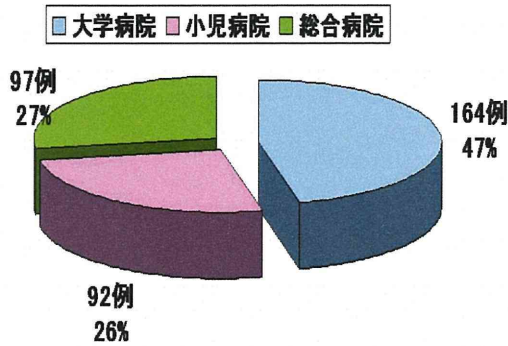


図3

機関別症例分布割合(総症例数353例)



各疾患別の内訳は以下の通りである。

a) 神経節細胞正常群

**CIIPS** 確診例 84 例、疑診例 16 例、  
合計 100 例

**MMIHS** 確診例 27 例、疑診例 6 例、  
合計 33 例

**Segmental dilatation of intestine**  
確診例 32 例、疑診例 10 例、合計 42 例

b) 神経節細胞異常群

**Immaturity of ganglia** 確診例 22 例、  
疑診例 6 例、合計 28 例

**Hypoganglionosis** **Congenital**  
**Hypoganglionosis** 確診例 104 例、疑診  
例 17 例、合計 121 例

**Acquired Hypoganglionosis**  
確診例 8 例、疑診例 1 例、合計 9 例

c) **IND**  
確診例 8 例、疑診例 9 例、合計 17 例

d) **IASA**  
確診例 1 例、疑診例 2 例、合計 3 例

各施設の主な診断基準の結果を右記の通り、表 1、表 2、表 3 にまとめた。

表1

神経節細胞正常群						
分類	CIIPS、CIPO、CIPS		MMIHS		Segmental dilatation of intestine	
	確診例	疑診例	確診例	疑診例	確診例	疑診例
症例数	84	16	27	6	32	10
主な診断基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>病理組織学的に、腸管壁神経節細胞の形態異常なし。(腸管には正常かつ成熟した神経節細胞及び腸内神経叢を認める。Ach陽性線維の増生を認めない)</li> <li>臨床症状として、器質的な狭窄を伴わない腸閉塞を反覆する。巨大膀胱を伴うこともある。</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>病理組織学的に、腸管には正常かつ成熟した神経節細胞及び腸内神経叢を認める。</li> <li>Ach陽性線維の増生は認められない。腸管平滑筋の菲薄化が認められる。</li> <li>臨床症状としてmicrocolon、巨大膀胱、腸蠕動の低下または欠如を認める。</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>消化管に限局的な拡張を認める。</li> <li>拡張の原因となる器質的な病変や腸管壁内神経叢の異常を伴わない</li> </ul>	

表2

神経節細胞異常群						
分類	Immaturity of ganglia		Congenital Hypoganglionosis		Acquired Hypoganglionosis	
	確診例	疑診例	確診例	疑診例	確診例	疑診例
症例数	22	6	104	17	8	1
主な診断基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>出生後早期から腸閉塞症状を呈する。Microcolon または左半結腸の狭小化を示すことが多い。</li> <li>病理組織学的には、腸管壁内の神経節細胞の数は正常であるが大きさが正常より小さい(50~70%程度)、Ach陽性線維の増生は認められない。</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>新生児期の胎便排滯遅延、乳児期の慢性便秘症状がみられる。</li> <li>直腸肛門反射は陰性を示すことが多い。</li> <li>病理組織学的に、腸管壁内神経の異常(腸内神経叢の狭小化と神経節細胞数の減少)を認める。</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>神経節細胞の減少(単位体積あたり)</li> <li>出生時には正常であったものが二次的に減少し発症</li> <li>ショックや腸虚血など原因で生後一定期間すぎて腸閉塞症状</li> </ul>	

表3

分類	IND, NID		IASA	
	確診例	疑診例	確診例	疑診例
症例数	8	9	1	2
主な診断基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床症状として、直腸の蠕動遅延、重度の便秘が見られる。</li> <li>病理組織学的にgiant ganglia (7個以上のganglion cellsから神経叢が成っている)の存在</li> <li>○粘皮下神経叢の過形成</li> <li>○神経節細胞が異所性に認められる</li> <li>○Ach陽性線維の増生を認める</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>(新生児期から続く)治療抵抗性の便秘</li> <li>注腸でnarrow segmentがない</li> <li>直腸肛門内反射陰性</li> <li>生検で神経節細胞あり(H病と診断できない)または生検でAch陽性)</li> <li>○Ultrashort typeのHirschsprung病のことをさす</li> </ul>	

#### D. 考察

1次調査の回答率は98%に達し、症例を有する可能性のある施設はほぼすべてカバーしていると考えられる。今回、過去10年間の日本全国の症例を網羅できるように時間をかけて1次調査をおこなったため、調査の悉皆性をかなり高めることができた。また診断基準についても情報の収集ができた。この結果をもとに第2回班会議で分担研究者の意見を総合し、診断基準の確定を行う予定である。治療法に関して2次調査にて情報を収集し、今後のガイドライン作成の準備を完了する予定である。

今回の1次調査にて、CIIPSとCongenital Hypoganglionosisに関してはいずれも100例程度の症例を収集することができた。これらの疾患概念は診断治療にあっている小児外科医・小児科医に周知されているものと考えられる。またMMIHSとSegmental dilatationとImmaturityとINDに関しては疾患の希少性から妥当な数字と考えられる。一方、Acquired Hypoganglionosis、IASAに関しては収集症例数が極めて少なく、その原因が、疾患の希少性なのか、認知度が低いためなのか、疾患概念が妥当でないのか、検討が必要である。またどの疾患も疑診例が比較的多いので、診断法についての検討も必要である。これらの検討も2次調査の盛り込む課題といえる。

#### E. 結論

消化器の希少疾患である、H類縁疾患の過去10年間の症例353例を収集することが可能であった。これらのうちCIIPSとCongenital Hypoganglionosisはいずれも約100例の症例があるので、2次調査により

診断基準や治療方針についてまとまった結果が導かれる可能性が高い。いままで世界の報告でもこれだけまとまった症例の検討はないので、今後の成果が期待できる。

またMMIHSとSegmental dilatationとImmaturityとINDに関しては疾患の希少性から20～30例前後は妥当な数字と考えられる。一方、Acquired Hypoganglionosis、IASAは症例数が極めて少なく、疾患の認知度や疾患概念の妥当性についても再検討すべきと思われる。

#### 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. Saeki I, Matsuura T, Hayashida M, Taguchi T. Ischemic preconditioning and remote ischemic preconditioning have protective effect against cold ischemia-reperfusion injury of rat small intestine. *Pediatr Surg Int*. 2011. 27(8):857-862
2. Souzaki M, Kubo M, Kai M, Kameda C, Tanaka H, Taguchi T, Tanaka M, Onishi H, Katano M. Hedgehog signaling pathway mediates the progression of non-invasive breast cancer to invasive breast cancer. *Cancer Sci*. 2011. 10(2):373-381
3. Hayashida M, Matsuura T, Saeki I, Yanagi Y, Yoshimaru K, Nishimoto Y, Takahashi Y, Fujita K, Takada N, Taguchi S, Uesugi T, Hirose R, Nakamura M, Nakao M, Taguchi T.

- Association of lymphocyte crossmatch and the outcome of intestinal transplantation in swine. *Pediatr Surg Int.* 2011. 27(3):279-281
4. Souzaki R, Tajiri T, Teshiba R, Higashi M, Kinoshita Y, Tanaka S, Taguchi T. The genetic and clinical significance of MYCN gain as detected by FISH in neuroblastoma. *Pediatr Surg Int.* 2011. 27(3):231-236
  5. Harada C, Kawaguchi T, Ogata-Suetsugu S, Yamada M, Hamada N, Maeyama T, Souzaki R, Tajiri T, Taguchi T, Kuwano K, Nakanishi Y. EGFR Tyrosine Kinase Inhibition Worsens Acute Lung Injury in Mice with Repairing Airway Epithelium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011. 183:743-751
  6. Fujita K, Yamamoto H, Matsumoto T, Hirahashi M, Gushima M, Kishimoto J, Nishiyama K, Taguchi T, Yao T, Oda Y. Sessile serrated adenoma with early neoplastic progression: a clinicopathologic and molecular study. *Am J Surg Pathol.* 2011. 35(2):295-304
  7. Fukushima K, Morokuma S, Fujita Y, Tsukimori K, Satoh S, Ochiai M, Hara T, Taguchi T, Wake N. Short-term and long-term outcomes of 214 cases of non-immune hydrops fetalis. *Eary Hum Dev.* 2011. 87(8):571-5
  8. Katsura S, Kudo T, Enoki T, Taguchi T, Hamano K. Congenital Segmental Dilatation of the Duodenum: Report of a case. *Surg Today.* 2011. 41:406-408
  9. Souzaki R, Tajiri T, Teshiba R, Kinoshita Y, Ryota Y, Kohashi K, Oda Y, Taguchi T. The correlation between the number of segmental chromosome aberrations and the age at diagnosis in diploid neuroblastomas without MYCN amplification. *J Pediatr Surg.* 2011. 46(12):2228-32
  10. Ieiri S, Uemura M, Konishi K, Souzaki R, Nagao Y, Tsutsumi N, Akahoshi Y, Ohuchida K, Ohdaira T, Tomikawa M, Tanoue K, Hashizume M, Taguchi T. Augmented reality navigation system for laparoscopic splenectomy in children based on preoperative CT image using optical tracking device, *Pediatr Surg Int* : [Epub ahead of print], 2011
  11. 田口智章、松浦俊治、九州初の小腸移植、九州大学医学部同窓会誌学士鍋 160:6-9, 2011
  12. 田口智章、特集 これが大切！1 カ月以内の新生児疾患 I. 症候からみた鑑別診断のしかた 嘔吐、小児科診療 74(4):551-556, 2011
  13. 佐伯 勇、松浦俊治、林田 真、柳 佑典、田口智章、ラット小腸移植における ischemic preconditioning および remote ischemic preconditioning の有用性、小児外科 43(1) : 5-9, 2011
  14. 田口智章、手柴理沙、佐伯 勇、家入

- 里志、Hirschsprung 病の組織診断、小児外科 43(6) : 627-636, 2011
15. Taguchi T, Nagata K, Kinoshita Y, Ieiri S, Tajiri T, Teshiba R, Esumi G, Karashima Y, Hoka S, Masumoto K. The utility of muscle sparing axillar skin crease incision for pediatric thoracic surgery. *Pediatr Surg Int.* 2012. 28:239-244
  16. Alatas FS, Masumoto K, Esumi G, Nagata K, Taguchi T. Potential Significance of Abnormalities in The Interstitial Cells Of Cajal, Smooth Muscle, And The Enteric Nervous System, Proximal And Distal to The Obstructed Site of Duodenal Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012. 54(2) : 242-247
  17. Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, Tanaka S, Koga Y, Suminoe A, Hara T, Taguchi T. The implications of surgical intervention in the treatment of neuroblastomas: a 20-year single institution experience. *Surg Today.* 2012. 42(3) : 220-224
  18. Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, Ryota Y, Kohashi K, Oda Y, Taguchi T. Surgical intervention strategies for pediatric ovarian tumors: Experience with 60 cases at one institution. *Pediatr Surg Int.* 2012. 28(1) : 27-31
  19. Morimatsu K, Aishima S, Kayashima T, Hayashi A, nakata K, Oda Y, Taguchi T, Tsuneyoshi M, Tanaka M, Oda Y. Liver-Intestine Cadherin Expression Is Associated with Intestinal Differentiation and Carcinogenesis in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Pathobiology.* 2012. 79:107-114
2. 学会発表
    1. Taguchi T, Nagata K, Kinoshita Y, Ieiri S, Tajiri T, Teshiba R, Esumi G, Masumoto K, Excellent motor and aesthetic outcomes of muscle sparing axillary crease incision for pediatric thoracic surgery, PAPS 2011, 10-14 April 2011, Mexico
    2. Ieiri S, Suzuki R, Konishi K, Tomikawa M, Tanoue K, Hashizume M, Taguchi T, A Novel and Precise Evaluation Model for Psychomotor Skills in Pediatric Endoscopic Surgery, International Pediatric Endosurgery Group 2011(IPEG2011), May 3-7, 2011, Czech Republic
    3. 柳 佑典、松浦俊治、代居良太、佐伯 勇、林田 真、田尻達郎、田口智章、Hirschsprung 病類縁疾患に対し脳死小腸移植を施行した 1 例、第 48 回九州小児外科学会、平成 23 年 5 月 20 日～21 日、宮崎
    4. 松浦俊治、高橋良彰、林田 真、田口智章、ヒルシュスプルング病類縁疾患症例における小腸移植の適応、第 38 回日本小児栄養消化器肝臓学会、平成 23 年 10 月 8 日～9 日、盛岡

5. 高橋良彰、松浦俊治、林田 真、田口智章、ヒルシュスプルング病類縁疾患に対して脳死小腸移植を施行した1例、第38回日本小児栄養消化器肝臓学会、平成23年10月8日～9日、盛岡
6. 永田公二、手柴理沙、木下義晶、増本幸二、田口智章、当科におけるヒルシュスプルング病類縁疾患 (Congenital hypogangliosis) の栄養管理の実際、第8回日本在宅静脈経腸栄養研究会学術集会、平成23年10月8日、東京
7. Taguchi T, Single centre experience of hepatoblastoma, 12th Pan Arab Pediatric Surgery Association Congress, 17-18 February 2012, Qatar
8. Taguchi T, Fetal sacrococcygeal teratoma in Japan, 12th Pan Arab Pediatric Surgery Association Congress, 17-18 February 2012, Qatar
9. Taguchi T, Axillary skin crease incision for pediatric thoracic surgery (oesophageal atresia and CCAM), 12th Pan Arab Pediatric Surgery Association Congress, 17-18 February 2012, Qatar
10. 家入里志、岩中 督、松井 陽、窪田昭男、渡邊芳夫、小林弘幸、上野 滋、仁尾正記、松藤 凡、牛島高介、増本幸二、孝橋賢一、友政 剛、川原央好、金森 豊、渡邊稔彦、工藤博典、中島 淳、八木 實、位田 忍、池田佳世、濱田吉則、黒田達夫、下島直樹、

中澤温子、田尻達郎、松浦俊治、永田公二、三好きな、桐野浩輔、田口智章、「Hirschsprung 病類縁疾患の現状調査と診断基準に関するガイドライン作成」研究班報告—第1次調査結果から—、第42回日本小児消化管機能研究会、平成23年2月18日、鹿児島

#### H. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

## Ⅱ. 分担研究報告

厚生労働省科学研究費補助金、難治性疾患克服事業  
分担研究報告書

「Hirschsprung 病類縁疾患の現状調査と診断基準に関するガイドライン作成」  
ヒルシュスプルング病類縁疾患と肝障害 ～肝障害ありとする際の診断基準～

研究分担者 松井 陽 国立成育医療研究センター 院長  
研究協力者 牛島 高介 久留米大学医療センター 小児科 准教授  
研究協力者 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医長  
研究協力者 渡邊 稔彦 国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部外科

研究要旨

Hirschsprung 病類縁疾患は、腸閉塞症状や重症便秘を呈し、機能的な小腸不全に陥るため長期にわたる静脈栄養管理(TPN)が余儀なくされることが少なくない。国立成育医療研究センターで経験した Hirschsprung 病類縁疾患の 14 例について肝機能障害の有無を検討した。14 例の診断は、hypoganglionosis9 例、MMIHS2 例、CIIPS2 例、IND1 例であり、栄養法は経腸栄養単独（カテーテル離脱）5 例、経腸栄養と静脈栄養の併用 8 例、静脈栄養単独は 1 例であった。14 例中 13 例で経過中に肝機能障害を認めた。死亡は 1 例で、腸管のうっ滞に伴う bowel rest・細菌性腸炎、反復する CRBSI、TPN の持続投与などによる複合因子から小腸不全関連肝障害(IFALD)へと進展し、最終的に肝不全に陥った。Hirschsprung 病類縁疾患の病態と肝障害は密接に関わっており、肝障害はアンケート調査に加えるべき項目と考えられた。Hirschsprung 病類縁疾患における肝障害の有無の評価と重症度を階層化できれば、学術的に本疾患の病態が把握できるうえに、本研究が重症度別の治療ガイドラインの作成にまで迫れると考えられた。

A. 研究目的

Hirschsprung 病類縁疾患は、腸管の神経節細胞が存在するにもかかわらず、腸管蠕動運動不全をきたす疾患群である。腸閉塞症状や重症便秘を呈するために、機能的な小腸不全に陥り、長期にわたる静脈栄養管理(TPN:total parenteral nutrition)が余儀なくされることが少なくない。Hirschsprung 病類縁疾患の管理において、TPN に伴う肝障害は臨床的にしばしば経験し、今回ガイドライン作成にあたり、肝

障害についての質問を加えるべきか否か、加えるのであればどのような質問項目が適切であるか、について検討した。

B. 方法

国立成育医療研究センターにて、管理を行っている Hirschsprung 病類縁疾患について、経過中の肝機能障害の有無について調査した。肝不全症例については、経過中のエピソードと肝機能障害の指標の推移について検討した。



### C. 結果

当院で経験したヒルシュスプルング病類縁疾患は14例（男児：6例、女児：8例）であった。14例の診断は、hypoganglionosis 9例、MMIHS(megacystismicrocolon intestinal hypoperistalsis syndrome) 2例、CIIPS(chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction syndrome) 2例、IND(intestinal neuronal dysplasia) 1例であり、栄養法は経腸栄養単独（カテーテル離脱）5例、経腸栄養と静脈栄養の併用8例、静脈栄養単独は1例であった。腸瘻造設・閉鎖、腸管切除以外の外科的治療として、STEP(serial transverse enteroplasty)が1例に施行されていた。小腸・肝臓移植を施行された症例はなかった。14例中13例で経過中に肝機能障害を認めており、うち1例は肝不全で死亡した。

#### 【症例】

40週0日 2,550g で出生した女児。胎便排泄遅延を認め、日齢2に腹部膨満。胆汁性嘔吐が出現した。注腸にて microcolon を認め、直腸粘膜生検では AchE 陽性神経線維の増生を認めなかった。日齢5に回腸人工肛門造設（回盲部より 50cm）を施行、全層生検（回腸・盲腸・S状結腸）にて hypoganglionosis と診断された。うっ滞性腸炎のコントロールが不良で、2か月時に空腸瘻（回盲部から 100cm）を追加造設した。以降、腸炎、カテーテル感染を繰り返し、1歳5か月に拡張空腸切除、空腸瘻（Treitz 靱帯から 70cm）を造設したが、1歳5か月 肝不全により死亡した。

#### 【肝排泄障害としてのビリルビン値】

生後2回のうっ滞性腸炎が腸瘻造設により一時改善したが、3回のカテーテル関連血流感染症（CRBSI）のエピソード時にビリルビン値は増悪・改善を繰り返した。その後、経腸栄養が進んだ時期には、低値で安定していたが、再び2回の CRBSI により上昇し、cyclic TPN やシンバイオティクス療法を開始したが、総ビリルビン値は 10 mg/dl を超え、腹水・浮腫・出血傾向などの肝不全に陥った。経過全体からみると、総ビリルビン値・直接型ビリルビン値は、肝不全に進行により、徐々に上昇する傾向を示した。

#### 【肝細胞障害としての AST・ALT 値】

ビリルビン値と同様、繰り返すうっ滞性腸炎、CRBSI のエピソードとともに徐々に上昇し、250 IU/L を超えた。肝不全に伴い、急激に上昇して行くパターンを呈した。

【胆汁排泄障害としての ALP・ $\gamma$ -GTP 値】  
腸炎・CRBSI のエピソードと関連して動くことなく、肝不全に進行とも強い関連性は認められなかった。

#### 【肝合成能障害としての Ch-E 値】

うっ滞性腸炎あるいは CRBSI による総ビリルビン値上昇に伴って低下するという傾向を認めた。経過全体からみて肝不全の進行に伴い、徐々に低下してゆくパターンを呈していた。

#### 【肝線維化の指標としての血小板数】

CRBSI に伴い一時的に急激に低下したが、肝不全状態では、5万以下へ低下し、人工肛門からの出血に対して輸血で対処した。肝合成能障害としての PT-INR は、血小板が低下するまでは、検索されていなかったが、肝不全の進行に伴い、1.5 から徐々に悪化（上昇）していた。

#### D. 考察

TPNに伴う肝障害は、胆汁うっ滞を主な病因とする新生児・乳児型と脂肪肝を呈する場合が多い成人型とに分けられる。さらにその病因は生体側因子と TPN 側因子に分けられ、生体側因子は新生児・乳児期での細胆管での胆汁輸送機構の未熟性やタウリンの合成障害、bowel restに伴う消化管ホルモンや胆汁分泌量の低下、腸内細菌の異常増殖によるリトコール酸の産生亢進、さらには腸粘膜の萎縮・透過性亢進による bacterial translocation と、これに続発する炎症性サイトカインの産生亢進、酸化ストレス障害、腸管免疫能の破綻、感染症の合併など多くの因子があげられる。一方、TPN 側因子は糖質・アミノ酸の過剰投与、内因性カルニチンの欠乏、無脂肪 TPN、TPN の持続投与などがあげられる。最近ではこのような病態は、小腸不全関連肝障害(IFALD: intestinal failure associated liverdisease)と呼ばれる疾患概念として報告され、上記の単独より複数の因子による相互作用によって発症し、肝硬変から肝不全に至るとされている。我々が経験した肝不全の1例も、腸管のうっ滞に伴う bowel rest・細菌性腸炎、反復する CRBSI、TPN の持続投与などの因子から IFALD へと進展し、洗腸・中心静脈カテーテルの抜去、間欠的 TPN、シンバイオティクス療法により対処したが、最終的に肝不全に陥って死亡した。

今回の「Hirschsprung 病類縁疾患の現状調査と診断基準に関するガイドライン作成」について、Hirschsprung 病類縁疾患の分類や診断、治療に関するコンセン

サスを得るため、全国的に調査・分析を行うことが主目的であるが、本分担研究から Hirschsprung 病類縁疾患のほとんどで肝障害が認められ、死亡例では肝不全が死因であったことから、全体像を把握するという観点からは、死因や肝障害についての調査は不可欠と考えられた。

アンケートにおける肝障害の診断基準項目としては、簡潔かつ意義のあるデータの抽出が重要である。すなわち肝障害「あり」、「なし」の解答だけでは、病態、死因に迫る考察をするうえで不十分と考えた。一般的に、肝排泄障害、肝細胞障害、胆汁排泄障害、肝合成能障害、肝線維化の指標として、それぞれ TB、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、Ch-E、PLT、PT-INR の評価が行われ、その他の肝機能評価項目として、病理(肝生検)、超音波検査、CT 検査、Fibroscan(肝臓の硬さ評価)、特殊採血(IV型コラーゲン7S、ヒアルロン酸、P3P)が施行される。回答者の過大な負担にならないこと、施設により欠損するデータがないこと、を考慮して、抽出データは TB と AST のみとし、重症度に応じて4段階に分類することとした。さらに肝機能障害の原因として臨床的に診断された項目を、カテーテル感染症、うっ滞性腸炎、静脈栄養関連肝障害、その他から選択してもらう形式とした。

- ① 肝機能障害(経過中の最も悪いデータ)
- なし (TB<1.0 かつ GPT<30)
  - 軽度あり (1.0 $\leq$ TB<3.0 あるいは 30 $\leq$ GPT<100)
  - 中等度あり (3.0 $\leq$ TB<10.0 あるいは 100 $\leq$ GPT<300)

重度あり (10.0 ≤ TB あるいは 300 ≤ GPT)

②肝機能障害の原因 (複数選択可)

カテーテル感染症

うっ滞性腸炎

静脈栄養関連肝障害

その他 ( )

#### E. 結論

Hirschsprung 病類縁疾患の病態と肝障害は密接に関わっており、肝障害はアンケート調査に加えるべき項目と考えられた。Hirschsprung 病類縁疾患における肝障害の有無の評価と重症度を階層化できれば、学術的に本疾患の病態が把握できるうえに、本研究が重症度別の治療ガイドラインの作成にまで迫れると考えられた。

#### F.

##### 1、論文発表

1. 金森豊、杉山正彦、高橋琢也、結城功勝、諸富正己、田中隆一郎。新生児外科における腸内細菌叢コントロールの意義。外科と代謝・栄養、45:63-70, 2011.
2. 金森豊、鈴木完、杉山正彦、古村眞、寺脇幹、小高哲郎、高橋正貴、深見絵里子、岩中督。プロバイオティクスによる腸内細菌叢コントロールと血漿中シトルリン値。小児外科 43: 393-397, 2011.
3. 寺脇幹、金森豊、小高哲郎、鈴木完、古村眞、杉山正彦、岩中督。高度腎機能低下した腎盂尿管移行部狭窄症において同側膀胱尿管逆流症のために間欠

的に水腎症増悪をきたした1症例。日小泌会誌、20: 67-71, 2011.

4. Miura K, Sekine T, Nishimura R, Kanamori Y, Yanagisawa A, Sakai K, Nagata M, Igarashi T. Morphological and functional analyses of two infants with obstructive renal dysplasia. ClinExpNephrol15: 602-606, 2011.
5. Kanamori Y, Iwanaka T, Sugiyama M, Komura M, Shibahara J. Congenital anterior neck cysts classified as “thyroglossal anomalies” PediatrInt, 53: 591-594, 2011.
6. Kanamori Y, Terawaki K, Takayasu H, Sugiyama M, Komura M, Kodaka T, Suzuki K, Kitano H, Kuroda T, Iwanaka T. Interleukin 6 and interleukin 8 play important roles in systemic inflammatory response syndrome of meconium peritonitis. Surg Today, (e-pub) 2011.
7. 出家亨一、金森豊、小高哲郎、田中裕次郎、寺脇幹、古村眞、杉山正彦、釣巻ゆずり、本間之夫、岩中督。乳児ソケイヘルニア手術後に遅発性に発症した小児膀胱結石の1例。日小外会誌 47: 1038-1042, 2011.
8. 渡邊稔彦、北野良博、金森豊。先天性横隔膜ヘルニア。周産期医学 41:増刊号、705-707, 2011.
9. 金森豊、杉山正彦、岩中督、五石圭司、結城功勝、高橋琢也、諸富正己。乳児消化管機能障害と腸内フローラ。伊藤喜久治編 腸内フローラとこどもの健康。医薬出版、東京、pp57-71, 2011.
10. 松井陽。胆汁うっ滞の定義、症候、診断。小児内科 43: 971-5, 2011
11. 松井陽。重症小児肝疾患の診療に与えたインパクト。肝胆膵 63:93-8, 2011
12. 守島亜季、坂本なほ子、松井陽。胆道閉鎖症に対する便色カラースクリーニングのその後。小児内科 43:1082-4, 2011

13. 笠原群生、垣内俊彦、阪本清介、福田晃也、重田孝信、中澤温子、松井 陽. 胆汁うっ滞症に対する肝移植の問題点. 小児内科 43:1077-81、2011
- 2、学会発表
1. 金森豊、杉山正彦、古村眞、寺脇幹、小高哲郎、鈴木完、高橋正貴、深見絵里子、岩中督. 腹壁破裂・結腸閉鎖にみられた廃用性委縮大腸に対してビフィズス菌、オリゴ糖を用いた Bio-activation を試みた一例. 第 41 回消化管機能研究会、東京、2011.2.14.
  2. 金森豊、小高哲郎、杉山正彦、古村眞、寺脇幹、鈴木完、高橋正貴、深見絵里子、岩中督. 消化管ストーマが皮膚レベルまで亜急性に陥没した腹壁低形成児の 1 例. 第 25 回日本小児ストーマ・排泄管理研究会、福岡、2011.4.23.
  3. 金森豊、杉山正彦、古村眞、寺脇幹、小高哲郎、鈴木完、高橋正貴、岩中督. 小児消化管機能不全に対するシンバイオティクスによる腸内細菌叢改善療法の効果. 第111回日本外科学会、東京、2011.
  4. 杉山正彦、金森豊、古村眞、寺脇幹、小高哲郎、鈴木完、岩中督. 当院における新生児外科疾患の管理方針—特に心大血管疾患を伴った小児外科疾患に対するの検討— 第47回日本周産期・新生児医学会、札幌、2011.7.11.
  5. 鈴木完、小高哲郎、寺脇幹、古村眞、杉山正彦、金森豊、岩中督. 重症先天性心疾患と腸管虚血との関連が示唆された結腸穿孔の 3 例. 第 47 回日本周産期・新生児医学会、札幌、2011.7.12.
  6. 寺脇幹、金森豊、杉山正彦、古村眞、鈴木完、渡邊栄一郎、藤尾亨真、岩中督. PIC cystograohy の有用性の検討. 第20回日本小児泌尿器科学会、秋田、2011.7.14.
  7. 金森豊、杉山正彦、古村眞、寺脇幹、鈴木完、高橋正貴、深見絵里子、岩中督. 片側無機能腎に対側腎尿路発生異常に伴う腎機能障害を合併した 3 例. 第20回日本小児泌尿器科学会、秋田、2011.7.15.
  8. 杉山正彦、金森豊、古村眞、寺脇幹、鈴木完、岩中督. 松果体腫瘍を合併し長期間未治療の停留精巣に発症した精巣微小石灰化症の 1 例. 第20回日本小児泌尿器科学会、秋田、2011.7.15.
  9. 金森豊、杉山正彦、古村眞、寺脇幹、鈴木完、岩中督. 短腸症患児において、腸内細菌コントロールが腸管蠕動や腸管異常拡張に及ぼす影響について. 第48回日本外科代謝栄養学会、名古屋、2011.7.8.
  10. 樋渡光輝、本村あい、滝田順子、井田孔明、高橋正貴、小高哲郎、杉山正彦、金森豊、岩中督、三上信太郎、椎名秀一郎、高澤豊、磯島豪、北中幸子、五十嵐隆. 第53回日本小児血液・がん学会、2011.11.25.
  11. 清谷加賀子、塩田曜子、宇野光昭、塩澤亜紀、藤野明浩、田中秀明、金森豊、師田信人、中澤温子、宮寄治、正木英一、堀川玲子、横谷進、森鉄也、熊谷昌明. 造血幹細胞移植を施行した小児がん長期生存者の晩期合併症の検討. 第53回日本小児血液・がん学会、2011.11.25.
  12. 石濱秀雄、山田耕嗣、高橋正貴、山田和歌、武田憲子、渡邊稔彦、藤野明浩、田中秀明、金森豊. 半身肥大の経過フォロー中に偶然発見された腓尾部腫瘍