

- の1例. 第53回日本小児血液・がん学会、2011.11.25.
13. 田中秀明、藤野明浩、武田憲子、渡邊稔彦、金森豊、宇野光昭、清谷加賀子、塩田曜子、森鉄也、熊谷昌明. 切除限界に近い肝芽腫2例の経験. 第53回日本小児血液・がん学会、2011.11.25.
 14. 宇野光昭、清谷加賀子、塩田曜子、増沢亜紀、藤野明浩、田中秀明、金森豊、中澤温子、宮寄治、正木英一、森鉄也、熊谷昌明. 再発神経芽腫に骨髄破壊的前処置でKIRミスマッチ臍帯血移植を施行した2例. 第53回日本小児血液・がん学会、2011.11.26.
 15. 金森豊、田中秀明、藤野明浩、渡邊稔彦、武田憲子、岩中督. 全身性炎症反応症候群(SIRS)を呈した巨大嚢胞性胎便性腹膜炎に対するドレナージ治療の意義と限界. 第31回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会、大阪、2011.10.28.
 16. 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. 出生前診断された腎盂尿管移行部狭窄症の出生後自然経過の特徴. 第48回日本小児外科学会、東京、2011.07.21.
 17. 武田憲子、渡邊稔彦、藤野明浩、田中秀明、高橋正貴、山田耕嗣、山田和歌、石濱秀雄、金森豊. 中心静脈カテーテル感染症に対するエタノールロック療法の効用. 第41回日本小児外科代謝研究会、大阪、2011.10.28.

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～岡本分類の問題点と新分類試案

研究分担者 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
研究協力者 川原 央好 大阪府立母子保健総合医療センター小児外科 副部長
研究協力者 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 主任部長
研究協力者 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 医員

研究要旨

わが国では H 病類縁疾患に対して病理を始めとして詳細な検討がなされており、短腸症候群と並んで腸管不全の最大の要因となっており（わが国の小腸移植の適応疾患の 35%を占めている）、臨床的にも大きな関心が払われているが、その概念が明瞭でなく、定義・診断基準が確立いないので、欧米に対してこの疾患をアピールできない。そこでこの疾患の概念、定義、診断基準を確立するのがこの研究の目的である。この疾患概念について文献的および私見を交えて検討した結果、新分類試案を提案する。

A. 研究目的

「ヒルシュスプルング病類縁疾患（以下、H 病類縁疾患）」定義付けの必要性

わが国では H 病類縁疾患に対して病理を始めとして詳細な検討がなされており（小児外科学会、秋季シンポ、「小児外科」で特集されている）、短腸症候群と並んで腸管不全（Intestinal failure）の最大の要因となっており（わが国の小腸移植の適応疾患の 35%を占めている）、臨床的にも大きな関心が払われているが、その概念が明瞭でなく、定義・診断基準が確立いないので、欧米に対してこの疾患をアピールできない。そこでこの疾患の概念、定義、診断基準を確立するのがこの研究の目的である。

B. 方法

H 病類縁疾患が抱える問題点を列挙し、この研究班の課題を整理した。

(1) H 病類縁疾患か偽性腸閉塞（CIP／CIPS）か？

(2) 岡本分類の基準は壁内神経節細胞の形態学的異常によっているが、これでよいか？

(3) “IND”を入れるかどうか／”IND”が存在するかどうか？

C. 結果および考察

(1) H 病類縁疾患か偽性腸閉塞（CIP／CIPS）か？

小児の CIP に関しては、欧米では北米小児消化器栄養学会の consensus workshop が、primary/secondary、congenital/acquired、surgical/non-surgical を含めた体系的な gamut を作っている（JPGN,1997）。この中には本邦で言う H 病類縁疾患の全ては含まない。従って、当研究班の方法論としては、①この体系的な gamut を基に H 病類

縁疾患を含めた日本版を作る方法と②これを参考にH病類縁疾患の岡本分類を見直す方法とがあると思う。前者は国際的に評価されやすいが、膨大な労力を要する。

→本研究班では、岡本英三が「直腸末端まで壁内神経節細胞が存在するにも関わらず、H病に類縁した先天性の腸管運動障害。主に新生児期に症状を呈する」(defined as congenital motor dysfunction of the intestinal tract resembling H's disease)と明瞭に定義したH病類縁疾患に限って見直し、定義・診断基準を明確にするべきだと考える。

(2)岡本分類の基準は壁内神経節細胞の形態学的異常によっているが、これでよいか？

岡本分類の最大の特徴は壁内神経節細胞の形態学的異常の有無で2群に大別していることである(形態学的な異常のあるI群と形態学的な異常のないII群)。しかし、II群に入れられているMMIHSは、上記のgamutでは明確にmyopathyと位置づけられている。また、岡本の基準ではCIIPSとされている自験例の大多数は内圧検査でneuropathyであることが確認されている。また、英文雑誌で使われているCIIPS(Iはidiopathic)にはmyopathy、neuropathyあるいは狭義のIdiopathicが含まれていたり、用語として曖昧である。

→壁内神経節細胞の形態学的異常にmyopathyおよびneuropathyを加えて再分類すべきだ。CIIPSを疾患概念として明確に定義されているMMIHSと並べて使うべきでない。現時点で本当の意味でidiopathicなものだけに使うべきだと考える。岡本分類のI群の1); hypoganglionosis、I群の2); immaturity

of ganglia、I群の3); hyperganglionosisは原則的にそのままにして(定義、診断基準は必要だが)、II群をmyopathyおよびneuropathyの有無を考慮に入れて再分類する。

(3)“IND”を入れるかどうか/”IND”が存在するかどうか？

Myere Rugeらが主張する組織学的変化が存在することは明らかだが、これをisolated disease entityとするかどうかは国内外とも意見の一致をみていない。その存在を否定する意見や全く無視する研究者もいる。その大きな理由は、①Type AとType Bという異質なものを含んでいて、且つ普遍的でない”IND”という用語を用いていること、②H病に合併している変化をisolated diseaseとしていること(報告者によってisolated INDはINDの0.3%から60%、他は主にH病合併、と大きな違いがあること)、③組織学的診断が直腸生検によって行われていること(類縁疾患は通常回腸にも及ぶ)、④発症が新生児期から思春期に及ぶ(類縁疾患は「先天性の」と定義されている)、⑤組織学的変化の重症度と臨床症状あるいは内圧検査の重症度と全く一致しないとの報告、あるいは直腸筋層切開で症状が軽快したとする報告があるからである。私自身、上記の理由でisolated diseaseとしての”IND”の存在を否定してきたが、最近、先天性のisolated diseaseと考えられるhyperganglionosis/hyperplasia of gangliaを経験した。

最近、Puri, Holschneider, Scharli(?)らが”IND”を述べる時、必ずKobayashiの論文を引用しているが、その小林先生自身が二次的変化(大部分)だと言われている

るので、病理組織学的所見としては、名前が適当かどうかは別として、“IND”は存在すると思うが、上述したH病類縁疾患の定義に合う isolated disease としての“IND”の存在に関しては議論の余地がある。→普遍的な用語ではない“IND”（例えば、米国やヨーロッパの多くの国でその存在すら否定している）は使わないで、hyperganglionosis/hyperplasia of ganglia を呈するH病類縁疾患の定義に合う isolated disease の有無について議論をしたらどうかと思う。そうすれば、(I群の1)が hypoganglionosis, I群の2)が immature で、I群の3)が hyperganglionosis となり、広く受け入れられやすくなるだろう。

D. 結語

以上の考察より、次のような改定試案を提案する。

I. With morphological abnormalities of MNS

1. Reduced number of ganglia or ganglion cells: Hypoganglionosis
2. Reduced size of ganglia or ganglion cells: Immaturity of ganglia
3. Increased number of ganglia or ganglion cells:
Hyperganglionosis (Hyperplasia of ganglia)

II. Neuropathy

(MNSの異常は含まない)

III. Myopathy

MMIHS

IV. Idiopathic

CIIPS (狭義の)

E. 研究発表

発表論文

1. Kubota A, Nara K, Kawahara H, Yoneda A, Nakai H, Goda T, Ibuka S, Matsui F, Shimada K: Therapeutic strategy for persistent cloaca: the efficacy of antegrade continence enema as a salvage surgery. *Pediatr Surg Int* 2011;27:505-508.
2. Kubota A, Nose K, Yamamoto E, Kosugi M, Sawada ,Yamakawa S, Hirano S, Shiraishi J, Kitajima H, Kawahara H, Yoneda A, Nakai H, Nara K, Goda T, Ibuka S :Psychosocial and Cognitive Consequences of Major Neonatal Surgery. *J Pediatr Surg* 2011;46 (12):2250-3, 2011
3. 窪田昭男、川原央好、米田光宏、奈良啓吾、谷 岳人、合田太郎、中島賢吾：完全静脈栄養(PN)による胆汁うっ滞。小児内科 43:1050-1055, 2011.
4. 窪田昭男：新生児外科の受け入れ態勢－その現況と課題－。産婦人科治療 102:397-401, 2011.

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」

研究分担者 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

研究要旨

全国における実態調査により Hypoganglionosis の症例数と診断法と治療法および予後に関する実態が把握できた。今後、これらの症例を基に、診断基準を統一する作業が重要である。

A. 研究目的

全国における実態調査により本症の症例数と診断法と治療法および予後に関する実態の把握とともに、小児剖検例による神経節細胞数の標準値の作成。さらに分類・診断法に関するコンセンサスに到達し、病理の標準値に基づく診断と治療のガイドライン作成へと進める。

B. 方法

【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。回収率を高めるために研究分担者が各地区を担当する。

【調査票の作成】b)神経節細胞異常群 Hypoganglionosis の tentative な診断基準を作成し、各施設に配布、過去 10 年間に経験した症例数の調査を行う（1次調査）。次に、回答のあった施設に、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、などを調査する。

C. 結果

Congenital Hypoganglionosis の診断基準

全国の症例数：37

新生児期よりイレウス症状で発症	9
人工肛門造設後も改善なし	1
胎便排泄遅延	2
拡張部と狭小部がある	1
Immature ganglionosis と区別が困難	1
乳児期の慢性便秘	1
AchE 陽性神経線維の増生なし	4
直腸肛門反射陰性	3
予後不良	1
壁内神経節細胞減少	37
壁内神経節細胞数正常の 1/5 以下	2
全周標本で 40% 以下	1
神経節細胞は小型で未熟	13
神経節細胞は成熟、大きさは正常	3
神経節細胞の大きさは正常または小さい	2

壁内神経叢の低形成	4	遅発性小腸狭窄の 1 小児例、日本臨床
水平断S-100染色での所見	1	外科学会雑誌 72(6):1457-1460, 2011
凍結水平切片法による診断	1	5 住田 亙、 <u>渡邊 芳夫</u> 、高須 英見、短腸
筋層は正常	1	症候群に対して Serial Transverse
神経節細胞は年齢とともに増える	1	Enteroplasty (STEP) を施行した2例、外
経時的に神経細胞は成熟	1	科と代謝・栄養 45(4):97-102, 2011

D. 考察

Hypoganglionosisと診断されたものの中には、多種類の病態の混在が認められ、これらを整理・統合する必要がある。

E. 結論

症例の集積は1次調査で把握できた。今後、診断基準を統一することが重要である。

F.

1、論文発表

- 1 Watanabe Y, Takasu H, Sumida W. A preliminary report on the significance of excessively long segment congenital hypoganglionosis management during early infancy. Journal of Pediatric Surgery 46 , 1572-7, 2011
- 2 Sumida W, Watanabe Y, Takasu H, Strategies for catheter-related blood stream infection based on medical course in children receiving parenteral nutrition, Pediatric Surgery International, E-pub 2011
- 3 住田 亙、渡邊 芳夫、高須 英見、Serial Transverse Enteroplasty(STEP)術後の血漿中シトルリン濃度の変化、小児外科 43(6):597-600, 2011
- 4 住田 亙、渡邊 芳夫、腹部鈍的外傷後

2、学会発表

- 1 渡邊芳夫、高須英見、住田 亙、MRシネによる全結腸型ヒルシュスプルング病根治術後評価、第48回日本小児外科学会学術集会、平成23年7月20日～23日、東京
- 2 住田亙、渡邊芳夫、高須英見、臨床経過から見た中心静脈カテーテル感染症治療の戦略、第48回日本小児外科学会学術集会、平成23年7月20日～23日、東京
- 3 渡邊芳夫、消化管ストーマ造設が必要な小児疾患、第23回東海ストーマリハビリテーション講習会、平成23年8月5日、名古屋
- 4 住田亙、渡邊芳夫、高須英見、低カリウム血症にナトリウムの補給が有効であった腸管機能不全の2例、第41回日本小児外科代謝研究会、平成23年10月27日、大阪

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」

Intestinal Neuronal Dysplasia (IND) の診断基準作成

研究分担者 小林 弘幸 順天堂大学医学部 総合診療科 教授

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

研究要旨

慢性便秘の原因のひとつに、Intestinal neuronal dysplasia (腸管神経過形成：以下 IND と略) という疾患が注目されており、本研究において 1) IND を今回の Hirschsprung 氏病 (以下 H 病と略) 類縁疾患として扱うかどうか。2) IND の診断基準をどうするか。について検討を行った。

その結果、今回のアンケート調査では、H 病類縁疾患の 1 つのカテゴリーとして扱い、isolated IND を調査対象とし、診断基準は、AchE 陽性神経線維の増生と giant ganglia (1 つの神経節が 5 個以上の神経細胞からなっている) を含むものとした。

A. 研究目的

慢性便秘の原因のひとつに、Intestinal neuronal dysplasia (腸管神経過形成：以下 IND と略) という疾患が注目されており、本研究において 1) IND を今回の Hirschsprung 氏病 (以下 H 病と略) 類縁疾患として扱うかどうか、2) IND の診断基準をどうするか、を明らかにすることを目的とした。

B. 方法

自験例および文献的考察から IND の分類、診断基準について検討した。自験例は順天堂大学およびアイルランドの PremPuri 教授のもとに経験した症例の集積から検討し、文献は英文論文を対象に網羅的なレビューを行った。

C. 結果

IND の種類には 2 つの型があり、(1) isolated IND (IND 単独) と、(2) IND associated with Hirschsprung's disease (HD) (H 病に合併した IND) とに分けられ、H 病の 25～35% に IND が合併すると報告されている。しかしながら、腸炎を合併している HD に存在することが多く、炎症による二次的変化とも考えられているため、純粋な IND であるとも考えられず、今回のスタディからは除外することとした。isolated IND は全 IND 症例の 0.3～62% と各施設によりまちまちである。この理由は、IND の診断基準が明確にされていないことが大きな要因となっている。

IND の成因として特発性説と炎症などに誘導される二次的発生説が報告されている。

Hox11L1 遺伝子ノックアウトマウスに

IND 類似の病態、病理所見が認められるとの報告があるものの、本疾患の発症機序は依然不明であり、未だ詳細な報告がないのが現状である。

IND の症状発現、経過には 2 つのタイプがあり、(1)新生児期に急性症状（嘔吐、腸炎）として発生する急性型で予後不良

(TypeA) のものと、(2)幼児期以降成人期に慢性の症状（便秘、腹満）として発生する慢性型 (TypeB) とに分けられる。しかしながら、TypeA の報告はほとんど認められず、診断基準の明確なものがないため、今回の研究では、TypeB の IND について病理診断を下すものとした。

IND の確定診断は、あくまで腸管組織の病理組織診断 (H&E 染色および AchE 染色など) のみにより成されるものであり、これにより施設間の診断能力が一定になり、以下に、従来、提唱されてきた診断基準を記す。

(1)粘膜下層における hyperganglionosis

(粘膜筋板の直下および固有筋層の直上以外の部位に ganglia が認められること)

(2)giant ganglia (1 つの神経節が 5 個以上神経節細胞からなっている) の存在

(3)ectopic ganglion cell (異所性神経細胞) の存在

(4)AchE 陽性神経線維の増生

以上の条件のうち、どの施設においても一定の診断基準が確保できること、又、過去の多くの報告のなかでも、もっとも信頼性の高い giant ganglia を絶対必要条件とした。

D. 考察

最近では、2 歳以下の正常腸管にも神経細胞の hyperganglionosis が認められることより、Meier-Ruge も、giant ganglia の存在のみを確定診断にあげている。Giant ganglia の定義は文献によりまちまちであり神経節細胞の数が 5 個以上、7 個以上、10 個以上などの報告がある。HE 標本では厚さが $4\mu\text{m}$ であるが AchE 染色の凍結標本では厚さが $10\mu\text{m}$ と差があるのも基準が一定しない一因なのかもしれない。また、われわれの最近の知見では、AchE 陽性神経線維の増生があるものは、慢性便秘患者の臨床症状の重症度と相関するため手術決定の判断にしている。今回の調査では giant ganglia の定義としてすでに本邦で診断されている症例が 5 個以上の基準で診断されているものも多いと考えられるので、最低の基準である 5 個を採用することにした。また H 病類縁疾患という観点から臨床的にも病理学的にも H 病とまぎらわしい疾患であるという意味で、程度はまちまちであるが、AchE 陽性神経線維の増生（主に粘膜固有層）は必須と考えられる。

E. 結論

今回のアンケート調査には、isolated IND を調査対象とし、診断基準は、(1)AchE 陽性神経線維の増生と (2)giant ganglia (1 つの神経節が 5 個以上神経細胞からなっている) を含むものとした。

F. 研究発表

発表論文

1. Sugita S, Aida H, Okada A, Kobayashi H: Assessment of the

- effectiveness of standardized infusion devices for healthcare management. *Health 3*: 93-98, 2011
2. Saita M, Naito T, Boku S, Watanabe Y, Suzuki M, Oka F, Takahashi M, Sakurai T, Sugihara E, Haniu T, Uehara Y, Mitsuhashi K, Fukuda H, Isonuma H, Lee K, Kobayashi H: The efficacy of ma-huang-tang (maoto) against influenza. *Health 3*: 300-303, 2011
 3. Negoro H, Kobayashi H, Uehara Y: Endogenous prostaglandin D2 synthesis inhibits e-selectin generation in human umbilical vein endothelial cells. *Health 3*: 304-311, 2011
 4. Kim S, Yukishita T, Lee K, Yokota S, Nakata K, Suzuki D, Kobayashi H: The effect of mild-pressure hyperbaric therapy (Oasis O2) on fatigue and oxidative stress. *Health 3*: 432-436, 2011
 5. Tsumaki M, Saita Y, Ikeda H, Kaneko K, Yukishita T, Lee K, Kim S, Yokota S, Suetake N, Kobayashi H: Effect of enpishin (press tack acupuncture needles) on autonomic function, WBC count and oxidative stress. *Health 3*: 437-443, 2011
 6. Lee K, Omiya Y, Yuzurihara M, Kase Y, Kobayashi H: Antinociceptive effect of paeoniflorin via spinal $\alpha 2$ -adrenoceptor activation in diabetic mice. *Eur J Pain* 15:1035-1039, 2011
 7. 河畑力生、小林弘幸、会田秀子、田城孝雄、丸井英二：インシデントレポートの電子化による効果の検討. *順天堂医学* 57: 31-37, 2011
 8. 桑原博道、墨岡 亮、新井 一、小林弘幸：脳神経外科領域における医療訴訟の解析. *脳外誌* 20:278-288, 2011
 9. 会田秀子、李沢康雄、雪下岳彦、李 慶湖、碓井真紀、手塚さつき、室岡邦彦、馬場真弓、佐瀬一洋、小林弘幸：アミノ酸ダブルバッグ製剤の未開通防止装置の有用性に関する研究. *順天堂医学* 57: 144-150, 2011
 10. 李沢康雄、会田秀子、雪下岳彦、湯本優、李 慶湖、杉田 塩、小林弘幸：両頭針付き 2 ポート型ハーフキット生理食塩液の点滴調製作業時の利便性と無菌性に関する検証. *順天堂医学* 57: 243-250, 2011

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」

研究分担者 上野 滋 東海大学医学部外科学系 小児外科学 教授

研究要旨

Hirschsprung 病類縁疾患の一部として、過去に報告された内肛門括約筋アカラシア Internal anal sphincter achalasia (IASA) の疾患概念を確立し、診療ガイドラインを作成するために、文献検索により基準を設け、基準を提示して一次調査を行った。その結果、確診 1 例、疑診 1 例が報告される一方、不明、未経験とする回答、また、ultrashortHirschsprung 病、正常の範囲との回答があった。本疾患の存在は示唆されるが、適切に診療するためには、明確な診断基準に基づき、症例集積が求められる。

A. 研究目的

Hirschsprung 病類縁疾患の一部として、過去に報告された内肛門括約筋アカラシア Internal anal sphincter achalasia (IASA) の疾患概念を確立し、診療ガイドラインを作成する。

B. 方法

IASA の疾患概念を文献的に検索し、仮の基準を作成し全国アンケート調査を行った。

C. 結果

1) IASA は、直腸壁内神経叢に神経節細胞があるにもかかわらず内肛門括約筋の弛緩不全がある病態をいう。直腸末端に神経節細胞のない部分がきわめて短いながらあるとする、UltrashortHirschsprung 病と同様である。

2) IASA の病態は、1958 年 Davidson & Bauer により報告され、その後、Puri らが、1. 注腸造影で狭小部がない。2. 直腸肛

門内圧検査で直腸伸展刺激に対して内肛門括約筋の弛緩反射がない。3. 直腸生検で神経節細胞が存在するといった所見を示すものを IASA として詳細に検討してきた。

3) 診断上の問題を考慮して、1. 治療抵抗性の便秘がある。2. 注腸造影で狭小部がない。3. 直腸伸展刺激あるいは電気刺激により内肛門括約筋が弛緩しない。4. 直腸生検で神経節細胞がある。とする基準を設け、アンケート調査した。

4) 一次アンケート調査結果:

返信のあった 148 施設のうち、確診 1 例、疑診 1 例の回答がそれぞれ 1 施設からあり、IASA について何らかの記載のあった 52 施設のうち 34 施設(65%)から不明との回答が寄せられた。

診断基準に関する自由記載には、UltrashortHirschsprung 病と同じとする回答が 4 施設あった。その他の記載は、高度の便秘があり、明らかな直腸の狭小像なく、直腸肛門内圧検査で反射陰性、直腸生

検で神経節細胞が認められるとする回答にまとめられた。

D. 考察

IASAは、本邦では疾患概念が不明とする施設が多く、疾患概念は確立していない。提案した診断基準は妥当なものと考えられるが、基準を満たすか判定するためには、造影検査、直腸肛門内圧検査、直腸生検が必要である。

本疾患の診療ガイドラインを作成するには、検査対象患者の選択基準、より簡便で負担の少ない検査法に基づく診断基準、治療法についての議論が求められる。

F.

1、論文発表

1. 上野 滋、平川 均、森川信行、村上研一、鄭 英里. 慢性便秘治療の概要. 小児外科. 43(6):662-666, 2011
2. 上野 滋、柳原 潤. 第47回日本小児外科学会学術集会 イブニングセッション 外来での小児外科疾患の診断と治療. 日本小児外科学会誌. 47(1):15-19, 2011.
3. 上野 滋、森川康英、岩井 潤、奥山直樹、越永従道、鈴木則夫、高松英夫、田口智章、瀧本康史、松藤 凡、八木誠. 患者のQOLに与える影響を考慮した新たな排便機能評価試案の検討. 一第1報一 日本小児外科学会誌. 47(1):35-46, 2011.

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」

研究分担者 仁尾 正記 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 教授
研究協力者 工藤 博典 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 大学院生

研究要旨

Hirschsprung 病類縁疾患の現状調査と診断基準に関する一次調査を施行した。結果、総症例数は 322 例で、うち小腸移植の適応となり得る症例数は 231 例であった。今後の二次調査によって、小腸移植例、潜在的移植適応例のさらなる解析が必要である。

A. 研究目的

全国における実態調査により本症の症例数と診断法と治療法および予後に関する実態を把握する。さらに分類・診断法に関するコンセンサスに到達し、病理の標準値に基づく診断と治療のガイドライン作成へと進める。さらに分担テーマである小腸移植の実施状況を解析する。また、当院の本症に対する小腸移植施行例の傾向や問題点について解析した。

B. 方法

①全国調査：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し、回収率を高めるために研究分担者が各地区を担当した。1次調査では、過去10年間に経験した症例数の調査を行った。

②当科小腸移植例：2003年11月から現在までの当科の小腸移植例8例10回のうち、本症例5例6回を対象とした。男女比は3：2、原疾患は hypoganglionosis が 2 例、ヒルシュスプルング病が 1 例、CIIPS が 2

例であった。初回移植年齢の中央値は 22 歳（14 歳-28 歳）であった。

（倫理面への配慮）

いずれの検討も、診療録を用いた後方視的観察研究にて行った。

C. 結果

①全国の 170 施設にアンケートを配布し、2012 年 1 月 7 日時点で 148 施設から回答を得た（87%）。疑義症例を含めた総症例数は 322 例であった。うち、小腸移植の適応となる可能性が高い疾患の確信例は、CIIPS が 82 例、MMIHS が 24 例、Immaturity が 19 例、先天性 hypoganglionosis が 99 例、後天性 hypoganglionosis が 7 例で、総計 231 例あった。

②観察期間は中央値 57 か月で、生存率は 100%、グラフト生着率は 83%であった。3 例は静脈栄養から離脱し、2 例は点滴も離脱した。胃排出不能 2 例では胃-グラフト吻合をおいたが、いずれも効果は不十

分であった。3例で通過障害に対する再手術を施行した。

D. 考察

小腸移植は、腸管不全に対する究極的治療手段である。国際小腸移植レジストリによると、1985年から2009年までに2000例を越える移植が行われ、最近の年間移植実施数は200例前後で、うち100-120例が小児例であった。移植例の腸管機能不全の割合は成人で10%、小児で14%であった。本邦では2011年までに21例24回の小腸移植が施行されている。うち約半数の11例12回が腸管機能不全の症例で、生存率は91%、グラフト生着率は83%であった。

Reyesらは、腸管機能不全例の生存率・移植片生着率は短腸症候群などの他疾患の移植例と比較して差はなかったと報告した。

しかし世界的にも胃排泄能不良例の術式は議論が分れている。胃を含む多臓器移植が施行できない本邦において、当科では自己胃-グラフト吻合を追加したが、一時的には通過障害が解除されるも継続的な排泄遅延の解決には至らなかった。これは単独小腸移植の限界とも考えられ、本邦でも多臓器移植施行に向けた議論は不可避と考えられた。一方で移植前には経口摂取が殆ど不能の症例が、移植によって経口摂取が可能となり静脈栄養を離脱した例も経験している。小腸移植は、本症例に対するQOL改善を含めた消化管機能の根本的な再建、回復の可能性を有する治療手段として期待される。

小腸移植を施行する体制も徐々に整備され、特に2011年は転帰の年となった。8月には脳死小腸移植が、10月には生体が先進

医療に認められ、プログラフ®、グラセプター®の適応に小腸移植後の拒絶反応の予防が追加された。脳死小腸移植認定施設も4施設増え、計13施設となった。今後は、他の免疫抑制剤の適用拡大にむけて免疫抑制プロトコールを作成・提案し、臨床研究、治験の実施を検討している。

今回の全国調査では、移植適応となりうる症例数を概算できた。今後の2次調査の詳細なデータを基に、より現実的な移植適応症例数を把握することや、移植例の適応や術式等を解析し最適な移植のタイミングや術式の確立への帰結が期待される。

E. 結論

Hirschsprung病類縁疾患の現状調査と診断基準に関する一次調査を施行した。結果、総症例数は322例で、うち小腸移植の適応となり得る症例数は231例であった。今後の二次調査によって、小腸移植例、潜在的適応例のさらなる解析が重要である。

F.

1、論文発表

1. 仁尾正記、和田基、佐々木英之、他。脳死小腸移植の現状と問題点 日本消化器病学会誌、108、753-758、2011
2. 仁尾正記、和田基。脳死小腸移植の現状と問題点 医学のあゆみ、237 425-429、2011.
3. 仁尾正記、佐々木英之、田中拓、他。胆道閉鎖症 小児内科 43、1022-1026、2011
4. 仁尾正記、佐々木英之、田中拓、他。胆道閉鎖症術後の反復性胆管炎 小児外科 43、731-734、2011
5. Suzuki M、Muraji T、Nio M、et al.

Urinary sulfated bile acid analysis
for the early detection
of biliary atresia in infants.
Pediatr Int. 53 497-500 2011.

6. Honda N, Funakoshi S, Nio M, et al.
Physical and psychological outcome
in long-term survivors of childhood
malignant solid tumor in Japan.
Pediatr Surg Int. 27 713-720 2011.
7. 工藤博典、和田基、仁尾正記、他. 生
体小腸移植後に慢性拒絶反応によるグ
ラフト機能廃絶を来した 1 例 移植
46 375-380 2011.

2、学会発表

1. 仁尾正記、佐々木英之、田中祐、他.
内臓逆位を合併する胆道閉鎖症に対す
る葛西手術の経験 日小外会誌 47
(4)、566、2011
2. 工藤博典、和田基、仁尾正記、他. 小
腸移植後拒絶反応ラットモデルを用い
た腸管マクロファージサブセット変化
の検討 移植 46 総会臨時号 218
2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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」

研究分担者 松藤 凡 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・小児外科学分野 教授

研究要旨

Hirschsprung 病類縁疾患の一部である MMIHS と CIIPS の疾患概念を確立し、診療ガイドラインを作成するために、文献検索と一次調査を行った。MMIHS は、29 例の登録があり疾患概念も統一されていた。CIIPS は、登録数 94 例 と多く、重症度・難治性も高いことが推測され、診療方法の確立が必要である。このためには、疾患概念の統一と、詳細な現状調査が急がれる。

A. 研究目的

Hirschsprung 病類縁疾患の一部である MMIHS と CIIPS の疾患概念を確立し、診療ガイドラインを作成する。

B. 方法

MMIHS、CIIPS の疾患概念を文献的に検索する。tentative な診断基準を作成し全国アンケート調査を行った。

(倫理面への配慮)

アンケート調査では個人が特定できないように配慮した。

C. 結果

1、MMIHS (Megacystis Microcolon Intestinal Hypoperistalsis synd.)

文献的には以下の特徴がある。

- ① 女児に多い
- ② 新生児期発症
- ③ 巨大膀胱
- ④ microcolon

⑤ 極度の腸管蠕動低下を認める。

⑥ 病理では、腸管平滑筋の変性、被薄化空胞化 (vacuolar change) が認められる。

一次アンケート調査では疑心例も含めて 29 例が登録された。

臨床像は上記とほぼ一致していた。

2、Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-obstruction Synd.(CIIPS)

文献検索

小児外科領域では、蠕動障害をきたすものうち、病理学的研究に神経節細胞に異常を認めないものを CIIPS と称してきた。

一方、小児科や成人分野では、器質的な通過障害を伴わず、腸管拡張などの腸閉塞様の所見を呈する慢性偽性腸閉塞 (Chronic intestinal pseudo-obstruction CIP/CIPO)) と称し、全身疾患に伴う消化管障害である二次性 (secondary) と消化管自体に起因する原発性 (primary) とに分けている。さ

らに消化管運動の重要な要素である間質細胞、腸管神経系、平滑筋の異常としてとらえ、それぞれを Mesenchymopathies、Neuropathies Myopathies として病態の解明が進められている。

一次アンケート調査結果
疑心例も含めると 94 例が登録された。

D. 考察

- 1、MMIHSは、概念と臨床像が一致しており、疾患として確立しているものと考えられる。
- 2、CIIPS
登録症例も多く、さらに重症・難治症例であることが推測され、診療方法の確立が急務である。また、年長児発症も少なくないことから、小児科・内科など他領域との疾患概念の整合性を確立することが必要である。

F.

1、論文発表

- 1 Murakami K, Kaji T, Shimono R, Matsufuji H, 以下 4 名. Therapeutic effects of vitamin A on experimental cholestatic rats with hepatic fibrosis. *Pediatr Surg Int.* 2011. 27:863-70
- 2 Khai NC, Sakamoto K, Takamatsu H, Matsufuji H, Kosai K. Recombinant soluble form of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor protein therapy drastically inhibits Fas-mediated fulminant hepatic failure: Implications in clinical application. *Hepatol Res.*

2011. 41:594-6

- 3 Mukai M, Kondo K, Chijiwa K, Ikenoue T, Matsufuji H. A Rare Case of Serial Two Time Intrauterine Intestinal Volvulus With Heal Atresia. *日本小児外科学会雑誌.* 2011. 47. 3:318-321
- 4 向井 基、松藤 凡、加治 建、池江隆正、川野孝文、松久保眞、右田美里. Distal intestinal obstruction syndrome を認めた嚢胞性線維症の 1 例. *日本小児外科学会雑誌.* 47. 5:848-851

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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
分担研究報告書

Hirschsprung 病類縁疾患の内科的治療の状況

研究分担者 牛島高介 久留米大学医療センター小児科 准教授

研究要旨：

ヒルシュスプルング類縁疾患（H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不全をきたす疾患の総称である。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、特に本邦における実態は明らかではなく、また分類や診断・治療に関するコンセンサスが得られていない。今回、全国アンケート調査の基礎資料として文献的調査を中心に内科的治療の現状分析を行った。内科的治療は、1 栄養管理（サポート）、2 消化管運動促進、3 うっ滞性腸炎予防に大きく分けられる。消化管運動促進を目的に、様々な薬物が使用されているが、まとまった症例数での研究的報告は少なく、その有効性は低い。

A. 研究目的及び背景、方法

ヒルシュスプルング類縁疾患（H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不全をきたす疾患の総称である。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、特に本邦における実態は明らかではなく、また分類や診断・治療に関するコンセンサスが得られていない。難治性のものが多く含まれるため、治療成績が不良で不幸な転機をとる患児も多い。今回、全国アンケート調査の基礎資料として文献的調査を中心に内科的治療の現状分析を行った。

B. 研究成果

①内科的治療

H類縁疾患における内科的治療は、1 栄養管理（サポート）、2 消化管運動促進、3 うっ滞性腸炎予防に大きく分けられ、

対症療法、支持療法としての位置づけで、集学的治療の一部として行われている。

②栄養管理

中心静脈栄養が殆どの場合、長期間にわたり行われている。しかし単独では Bacterial translocation の誘発、肝機能障害をきたしやすく、経鼻的または腸瘻からの経腸栄養（消化態栄養剤、半消化態栄養剤）の併用が行われている。長期間に及ぶ栄養管理のための静脈ルートの確保・管理、及びその合併症対策が重要な問題点となる。

③消化管運動促進

H 類縁疾患は、本邦と欧米では疾患概念が異なっており、欧米での Chronic (idiopathic) intestinal pseudo-obstruction syndrome (CIPS (CIIP、CIIPS) , CIP, CIPO 等の略あり)には、本邦

での H 病類縁疾患全ては含まれないと考えられる。今回は CIPS を中心に文献的検討を試みた。消化管運動促進を目的に、様々な薬物が使用されているが、まとまった症例数での研究的報告は少ない。Stanghellini¹⁾らは CIPS に関するレビューで薬物治療の文献的検討を行っているが、小児例は Hyman²⁾らの Cisapride (5-HT₄ agonist 及び 5-HT₃ antagonist、症例によっては臨床的効果が認められたが、現在心室性不整脈の副作用により発売中止) の報告のみである。他に Tegaserod、Erythromycin^{3) 5)}、Octreotide^{4) 5)}、Mosapride citrate⁶⁾、Neostigmine、Metoclopramide⁷⁾、Domperidone、Bethanechole 等の使用が報告されている。欧米での CIPS には、一次性及び二次性(全身性)疾患が含まれており、その病態は多彩であることから、効果も一概に論じることはできないが、いずれの薬物もその有効性は低い。

④うっ滞性腸炎予防

H 病類縁疾患の予後不良の要因として、うっ滞性腸炎 (Bacterial overgrowth syndrome) とそれに引き続く敗血症があげられる。対策として従来より抗生物質 (メトロニダゾール、ポリミキシン B、カナマイシン等) の投与が行われてきたが、耐性菌等の問題もあり、十分有効な治療法とはなっていない。近年、プロバイオティクスやシンバイオティクス⁸⁾ の投与が試みられている。

C. 参考文献

1) Stanghellini V, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction :

manifestations, natural history and management. *Neurogastroenterolmotil* 2007 ; 19 : 440-452

2) Hyman PE, et al. Predicting the clinical response to cisapride in children with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Am J Gastroenterol* 1993 ; 88 : 832-6.

3) Emmanuel AV, et al. Erythromycin for the treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction: description of six cases with a positive response. *Aliment PharmacolTher* 2004; 19: 687-94.

4) Soudah HC , et al. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1461-7.

5) Verne G, et al. Effect of octreotide and erythromycin on idiopathic and scleroderma-associated intestinal pseudoobstruction. *Dig Dis Sci* 1995;40:1892-901.

6) Nakae Y, et al. Distigmine bromide improves chronic intestinal pseudo-obstruction in a case of MELAS. *Rinshoshinnkeigaku*2007;47(4):177-9

7) Gmora S, et al. . Neostigmine for the treatment of pediatric acute colonic pseudo-obstruction. *J PediatrSurg*2002;37:E28.

8) 清原由起、他. Hirschsprung 病類縁疾患に対するシンバイオティクスの有用性. *静脈経腸栄養* 2010 ; 25 : 935-939

D. おわりに

H病類縁疾患は稀少であり、かつ難治性の

ものが多く、治療成績が不良で不幸な転機をとる患児も多い。全国実態調査を行い、症例数と診断法と治療法および予後に関する実態を把握することで、内科的治療及び外科的治療を含めた集学的治療指針の作成が可能となってくると考えられる。

E. 予防健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 新井勝大、清水俊明、位田忍、内田恵一、鍵本聖一、友政剛、中里豊、余田篤、金泰子、牛島高介、藤澤卓爾、日本小児IBD研究会小児IBD-QOLワーキンググループ 小児炎症性腸疾患におけるQOLの評価 日本語版IMPACT-III アンケート調査票の作成. 日本小児科学会雑誌 2011 ; 115 : 820-822

2) 西村美穂、水落建輝、西浦博史、竹廣敏史、関祥孝、牛島高介、木村昭彦、松石豊次郎 特徴的な内視鏡所見を認めた好酸球性胃腸炎による蛋白漏出性胃腸症の1歳例. 小児科臨床 2011 ; 64 : 127-131

2. 学会発表

1) 平田留美子、水落建輝、柳忠宏、関祥孝、牛島高介、木村昭彦 : Hirschsprung病との鑑別を要した新生児ミルクアレルギーの1例. 第38回日本小児栄養消化器肝臓学会 2011.10.8-9 (岩手)

2) 田尻仁、西順一郎、山元公恵、牛島高介、高野智子 : 小児の腸管出血性大腸菌感染症におけるHUSおよび脳症合併抗菌薬療法のデータマイニング解析. 第43回日本

小児感染症学会 2011.10.29 (岡山)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

Segmental dilatation の現状調査と診断について

分担研究者 増本 幸二

筑波大学医学医療系小児外科 教授

分担協力者 濱田 吉則

関西医科大学附属枚方病院小児外科 教授

研究要旨：全国の日本小児外科学会認定施設およびその教育関連施設、日本小児栄養消化器肝臓病学会運営委員のいる施設において、Hirschsprung 病類縁疾患（H 病類縁疾患）に関する現状調査と診断基準をアンケート調査にて質問し、その中で segmental dilatation の経験数と、その診断基準についても調査を行った。その結果、過去 10 年間に疑義症例 9 例、確診症例 28 例の計 37 例が経験されていることが判明した。各施設の診断基準の大部分は、部分的な腸管の拡張と同部位の腸管神経系の異常を認めないものという回答であった。今後、これらの国内症例のより詳細な検討を行い、その臨床像や的確な診断基準について明らかにしていく必要があると考えられた。

A. 研究目的

過去 10 年間の日本全国での Segmental dilatation (本症) 症例を集計し、国内における本症の症例数、その診断根拠、さらに臨床像や病理所見などを検討し、診断についてのガイドライン作成を行う。

B. 研究方法

本症について、診断基準を文献的に検索し、仮の診断基準を作成し、日本小児外科学会認定施設、教育関連施設、また日本小児栄養消化器肝臓病学会運営委員のいる施設に対して、アンケート調査を実施した。

C. 研究結果

本症の特徴としては、1959 年に Swenson 0 らにより、以下のような 6 つの特徴が報告され、現在も多く論文で引用されている。

(1) Limited bowel dilatation with a 3- to 4-fold increase in size

(2) Abrupt transition between the dilated segment and normal bowel

(3) No intrinsic or extrinsic barrier distal to the dilatation

(4) A clinical picture of intestinal occlusion or subocclusion

(5) Normal neuronal plexus

(6) Complete recovery after resection of the affected segment

(1) 経験症例数：上述した特徴を基に行った本研究における一次アンケート調査では、全国から疑義症例 9 例、確診例 28 例の計 37 例が登録された。

(2) 診断基準について：経験症例があり、実際に診断した施設からの診断基準の回答は 23 施設であり、その大部分では消化管に部分拡張が存在する、拡張腸管に腸管神経系の形態学的異常を認めないことがあげられていた (17 施設：約 74%)。