

D. 考察

現在までの文献の検討では、本症は欧米を中心に150例以上、本邦でも45例以上の報告がある。それらによれば、病変部位としては回腸が最も多く、次いで結腸、空腸に多いことが知られている。一方、病因については、異所性組織迷入説や異常血管説、代償性肥厚説などが挙げられているが詳細はわかっていない。臨床症状として、新生児期では腹部膨満、胆汁性嘔吐などを、また乳幼児期以降では腹痛、排便障害、下血などを呈することが多いとされている。画像診断の特徴として、腹部単純X線写真にて、部分的な腸管拡張が強く、注腸造影にてmicrocolonを呈することが知られている。治療は拡張腸管の切除であり、一般的には予後は良好とされている。

上述したように、症例報告は比較的散見されるが、そのほとんどが単施設からの報告であり、本研究のような日本全体の調査による多施設での経験をまとめたものはない。過去10年間の日本における経験症例をまとめることで、本症の発生頻度や発生部位を含む疫学的な項目はもちろん、その臨床像、病理所見などを詳しく検討することができ、本症のより正確な診断基準を発信できると考えられる。

文献

発表論文

1) 増本幸二、水田祥代.

臨床編. II. 栄養法. 4. 静脈栄養. b. 小児. 新臨床栄養学 増補版.

岡田 正、馬場忠雄、山城雄一郎編、医学書院、pp288-296, 2011

2) Usui N, Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Morikawa N, Takayasu H, Nakamura T, Hayashi S, Kawataki M, Ishikawa H, Nose K, Inamura N, Masumoto K, Sago H. Reliability of the lung to thorax transverse area ratio as a predictive parameter in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 27(1):39-45, 2011

3) Esumi G, Masumoto K, Teshiba R, Nagata K, Kinoshita Y, Yamaza H, Nonaka K, Taguchi T. Effect of insulin-like growth factors on lung development in a nitrofen-induced CDH rat model. *Pediatr Surg Int* 27(2):187-192, 2011

4) Teshiba R, Masumoto K, Esumi G, Nagata K, Kinoshita Y, Tajiri T, Taguchi T, Yamamoto K. Identification of TCTE3 as a gene responsible for congenital diaphragmatic hernia using a high-resolution single-nucleotide polymorphism array. *Pediatr Surg Int* 27(2):193-198, 2011

5) Okuyama H, Kitano Y, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto K, Takayasu H, Nakamura H, Ishikawa H, Kawataki M, Hayashi S, Inamura N, Nose K, Sago H. The Japanese experience with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia based on a multi-institutional review. *Pediatr Surg Int* 27(4): 373-8, 2011

- 6) Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto K, Takayasu H, Nakamura T, Ishikawa H, Kawataki M, Hayashi S, Inamura N, Nose K, Sago H. Reevaluation of stomach position as a simple prognostic factor in fetal left congenital diaphragmatic hernia: A multicenter survey in Japan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 37(3): 277-282, 2011
- 7) Masumoto K, Esumi G, Teshiba R, Nagata K, Taguchi T. Usefulness of exchanging a tunneled central venous catheter using a subcutaneous fibrous sheath. *Nutrition* 27(5): 526-529, 2011
- 8) Masumoto K, Nagata K, Oka Y, Kai H, Yamaguchi S, Wada M, Kusuda T, Hara T, Hirose S, Iwasaki A, Taguchi T. Successful treatment of an infected wound in infants by a combination of negative pressure wound therapy and arginine supplementation. *Nutrition* 27(11-12): 1141-1145, 2011
- 9) Usui N, Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Masumoto K, Morikawa N, Takayasu H, Nakamura T, Hayashi S, Kawataki M, Ishikawa H, Nose K, Inamura N, Sago H. Prenatal risk stratification for isolated congenital diaphragmatic hernia: results of a Japanese multicenter study. *J Pediatr Surg* 46(10): 1873-80, 2011
- 10) 増本幸二, 永田公二、田口智章 大学における臨床栄養学教育 -九州大学の現状と今後の展望 - 外科と代謝・栄養 45(4): 117-120, 2011
- 11) 増本幸二, 中村晶俊, 岡陽一郎, 江角元史郎, 手柴理沙, 永田公二, 田口智章, 岩崎昭憲 小児NST病態栄養シリーズ: 短腸症候群 セレン投与の必要性 小児外科 43(4): 375-379, 2011
- 12) 中村晶俊, 増本幸二, 岡陽一郎, 岩崎昭憲. 異常のサインを見逃すな! 小児・新生児呼吸器疾患看護のポイント 気胸. *こどもケア* 6(2): 57-63, 2011
- 13) 中村晶俊、増本幸二、岡陽一郎、甲斐裕樹、中村公紀、廣瀬伸一、永田秀昭、岩崎昭憲. Methimazole 内服中の母体より出生した新生児臍腸瘻の1例. *周産期医学* 41(5): 681-684, 2011
- 14) Masumoto K, Kai H, Oka Y, Otake R, Yoshizato T, Miyamoto S, Hirose S, Hamasaki M, Nabeshima K, Iwasaki A. A case of cystic biliary atresia with an antenatally detected cyst: the possibility of changing from a correctable type with a cystic lesion (I cyst) to an uncorrectable one (IIIId) *Pediatr Surg Int* 27(1):99-102, 2011
- 15) 瀧田吉則 陰嚢水腫(精巣水腫)/停留精巣/精巣捻転症 50の典型例で学ぶ小児の腎泌尿器疾患 金子一成編 診断と治療社、pp282-287, 2011

- 16) 瀧田吉則 胆管拡張の定義—超音波による測定 膵・胆管合流異常の新たな展開—概念、疫学、診断、治療の総点検 青木達哉、土田明彦編 医学図書出版、pp18-21, 2011
- 17) 津田 匠、瀧田吉則、高田晃平、権 雅憲 Henoch-Schönlein 紫斑病に合併した小腸重積症の1例. 日本小児外科学会雑誌 47(2):237-241, 2011
- 18) 園田真理、佐藤正人、服部健吾、宮内雄也、高田晃平、瀧田吉則 小児腸重積に対する腹腔鏡下手術症例の検討. 日本腹部救急医学会雑誌 31(1):63-66, 2011
- 19) 高田晃平、津田 匠、矢内洋次、藤井喜充、瀧田吉則 障がい児の急性腹症. 小児外科 43(9):932-935, 2011
- 20) 佐藤正人、服部健吾、宮内雄也、高田晃平、瀧田吉則、杉本健郎 地域医療における小児外科医の役割—大阪府の場合:「医療的ケア」におけるかわり—. 小児外科 43(9):987-990, 2011
- 21) 佐藤正人、服部健吾、宮内雄也、小切匡史、棚野晃秀、高田晃平、瀧田吉則 家族性球状赤血球症(腹腔鏡下脾摘術). 小児外科 43(10):1098-1102, 2011
- 学会発表
- 1) 増本幸二、岡 陽一郎、中村晶俊、岩崎昭憲. 小児術後静脈栄養時における微量元素製剤の必要性の検討. 第 111 回日本外科学会(東京、平成 23 年 5 月(誌上発表))
- 2) 増本幸二、中村晶俊、岡陽一郎、岩崎昭憲. 小児の栄養管理における保険診療の問題点. 第 48 回日本小児外科学会総会(東京、平成 23 年 7 月)
- 3) 増本幸二、中村晶俊、岡陽一郎、岩崎昭憲. 小児腹部手術々後合併症に対する漢方薬使用の経験(ワークショップ). 第 47 回日本腹部救急医学会総会(福岡、平成 23 年 8 月)
- 4) 増本幸二. 傷の目立たない小児消化器手術. 福岡大学消化器内科症例検討会ミニレクチャー(福岡、平成 23 年 1 月)
- 5) 増本幸二. 栄養管理において見逃してはいけない合併症、褥瘡時の栄養管理. 平成 22 年度九州ストーマケア学習会(福岡、平成 23 年 2 月)
- 6) 増本幸二. 褥瘡時の栄養管理. 第 4 回福岡県在宅褥瘡セミナー(福岡、平成 23 年 3 月)
- 7) 増本幸二. 褥瘡時の栄養管理 - 微量栄養素の重要性 -. 第 8 回日本褥瘡学会九州地区学術集会ランチョンセミナー(久留米、平成 23 年 5 月)

- 8) 増本幸二. 静脈栄養時のビタミン B1、微量元素の必要性. 第1回大塚製薬工場 Live on Nutrition Seminar. (東京、平成23年7月)
- 9) Masumoto K. WOFAPS/JSPS Main session, Intestinal failure - Etiology, epidemiology, and incidence of short bowel syndrome. International Surgical Week (ISW) 2011 (Yokohama, Aug 28-Sep 1, 2011)
- 10) 増本幸二. 静脈栄養時の微量元素、ビタミン B1 の必要性. 第3回日本静脈経腸栄養学会九州支部学術集会 ランチョンセミナー (福岡、平成23年9月)
- 11) 増本幸二. 微量元素、ビタミン B1 の必要性. 第60回日本農村医学会 ランチョンセミナー (岐阜、平成23年11月)
- 12) 増本幸二. 小児外科領域における手術部位感染の治療. 第24回日本外科感染症学会 小児外科領域における外科感染症の問題と対策 (三重県志摩市、平成23年12月)
- 13) 濱田吉則 小児における臍部人工肛門造設術 九州大学母子総合研究リサーチコアカンファレンス (福岡、2011年6月)
- 14) 濱田吉則, 嵩原裕夫, 安藤久實, 糸井隆夫, 神澤輝実, 越永従道, 須山正文, 信川文誠, 藤井秀樹 小児胆管径の基準値の検討 (診断基準検討委員会報告) 第34回日本膵・胆管合流異常研究会 (山梨、2011年09月)

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」

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

研究分担者 九州大学大学院医学研究院 形態機能病理 助教 孝橋 賢一
研究協力者 九州大学大学院医学研究院 形態機能病理 大学院生 三好 きな

研究要旨

Hirschsprung 病類縁疾患の病理診断基準を作成する目的で、筋間神経叢及び神経節細胞の成熟度に関するマーカーである、CD56 及び S-100 protein、Bcl-2 の評価を行った。それらは、過去の報告通り、CD56 では神経叢の全ての成分に陽性、S-100 protein では enteric glia や satellite cell に陽性、Bcl-2 では未熟な神経節細胞には high intensity に染色されるのに対し、成熟したものでは low intensity に染色された。S-100 protein は satellite cell と判別困難な未熟な神経節細胞の同定を目的として染色したが、背景組織が染色陽性となるため、判別困難であった。しかしながら、HE 染色による形態観察と Bcl-2 の免疫組織化学染色により代用可能と考えられた。以上の結果より、HE 染色による形態学的観察と、CD56、Bcl-2 の免疫組織化学染色の併用により、Hirschsprung 病類縁疾患の病理診断基準を作成しうると考えられた。また、本研究中では ganglioneuroblastoma も対象として使用したが、本腫瘍が神経節細胞の成熟度研究のための良いモデルとなる可能性も示唆された。

A. 研究目的

Hirschsprung 病類縁疾患は、その疾患の多様性や稀少性のため、診断病理学的に多数例を用いての系統立った研究は行われていない。従って、現在のところ、客観的な診断基準が存在しておらず、小児病理医や一部の専門家の経験に基く診断に依存しているが、臨床症状の乏しい症例や Hirschsprung 病類縁疾患として非典型的な症例に関する診断不一致率は高いと推測される。

そこで今回我々は、Hirschsprung 病類縁疾患の病理診断基準の作成する目的で、筋

間神経叢及び神経節細胞の成熟度に関するマーカーの検討を行った。

B. 方法

症例は、非 Hirschsprung 類縁疾患の直腸 2 検体および、ganglioneuroblastoma 1 検体。方法は、HE 染色での形態学的検討及び、CD56, S-100 protein, Bcl-2 の免疫組織化学染色による検討である。

C. 結果

全ての検体において、S-100 protein は神経節細胞には陰性、satellite cell や enteric

glia、schwannian cell には陽性であった。また、CD56 では、神経叢の全ての成分に陽性となった。

Bcl-2 については、ganglioneuroblastoma において、形態学的に核・細胞質比の高い、未成熟な神経節細胞では high intensity に染色されるが、成熟した神経節細胞では low intensity に染色された。直腸においても、同様の結果が得られた。

D. 考察

Hirschsprung 病類縁疾患の病理診断基準作成のための重要な要素の 1 つは、診断の対照となる、正常腸管における神経叢や Cajal cell の評価である。正常腸管の評価については、既に富本 1)、Taguchi2)らが、HE 染色に基く、年齢別、部位別の神経節細胞の大きさや数的評価を行っており、ほぼ一致した結果を導き出している。しかしながら、年齢や部位によっては、HE 染色のみでは、神経節細胞と satellite cell との区別が難しい場合もあり、細胞特異的な形質発現に基く客観的評価が必要である。

Park3)らによれば、免疫組織化学染色上、S-100 protein に神経節細胞は陰性、satellite cell は陽性となると記載している。また、apoptosis や malignant lymphoma のマーカーである bcl-2 の神経節細胞への染色性はその成熟度により変化する、即ち、未熟な細胞は濃染し、成熟した細胞にはほとんど染まらない、と報告されている。今回の検討では、1 例ではあるが ganglioneuroblastoma 検体で bcl-2 の染色性を確認したところ、ganglioneuroma 様に分化した個所における成熟した神経節細胞では low intensity に、differentiating

neuroblastoma 様の個所における未成熟な神経節細胞では high intensity に染色された。また、同一年齢ではあるが、神経節細胞の成熟度の異なる直腸検体でも同様の結果を得た。従って、Bcl-2 による免疫組織化学染色は、神経節細胞の成熟性を評価するには有用と考えられる。

S-100 protein に関しては、HE 上 satellite cell と判別が困難な神経節細胞の同定に役立つと期待されたが、神経叢の背景組織である enteric glia に陽性となることから、染色陰性細胞の同定は難しい。従って、S-100 protein の免疫組織化学染色を用いた、未熟な小型の神経節細胞の判別は容易ではない。しかし、このような判別困難な神経節細胞は、bcl-2 に high intensity となるため、bcl-2 と HE 染色との対比により、未熟から成熟神経節細胞は同定可能と考える。

また、CD56 については、神経叢の全ての成分に陽性となるため、筋間神経叢の分布や発達程度の客観的な指標になる可能性が考えられる。腸管においては常に固定に伴う伸縮の程度を考慮する必要があるため、固有筋層を対象とした面積比の比較が有用と考えられる。

E. 結論

Hirschsprung 病類縁疾患の診断およびそのコントロールとなる正常腸管の評価では、①CD56 免疫組織化学染色による神経叢・固有筋層面積比の評価、②神経節細胞の同定および成熟度評価のための HE 染色による形態学的観察と Bcl-2 免疫組織化学染色、の 2 点が有用であると考えられた。また、神経節細胞の成熟に関して、

neuroblastoma が良いモデルになる可能性があると思われるので、既知の神経分化に関わるマーカーについて、正常腸管や Hirschsprung 類縁疾患に応用できるか否かについて、検討してみる価値はあると考える。

参考文献

- 1) 富本喜文. Meconium ileus without mucoviscidosis の壁内神経叢についての病理組織学的研究. 日小外会誌.1993;29:84-94.
- 2) Taguchi T, et al. New classification of hypoganglionosis: congenital and acquired hypoganglionosis. J Pediatr Surg. 2009;41:2046-51.
- 3) Park SH, et al. Immunohistochemical studies of pediatric intestinal pseudo-obstruction, bcl2, a valuable biomarker to detect immature enteric ganglion cells. Am J SurgPathol. 2005;29:1017-24.

業績

発表論文

- 1) Endo M, Kobayashi C, Setsu N, Takahashi Y, Kohashi K, Yamamoto H, Tamiya S, Matsuda S, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M, Oda Y. Prognostic significance of p14ARF, p15INK4b, and p16INK4a inactivation in malignant peripheral nerve sheath tumors. Clin Cancer Res 17:3771-82, 2011
- 2) Yamamoto H, Kohashi K, Tsuneyoshi

M, Oda Y. Heterozygosity loss at 22q and lack of INI1 gene mutation in gastrointestinal stromal tumor. Pathobiology 78:132-9, 2011

- 3) Setsu N, Yamamoto H, Kohashi K, Endo M, Matsuda S, Yokoyama R, Nishiyama K, Iwamoto Y, Dobashi Y, Oda Y. The Akt/mammalian target of rapamycin pathway is activated and associated with adverse prognosis in soft tissue leiomyosarcomas. Cancer 2011, In press
- 4) Setsu N, Kohashi K, Endo M, Yamamoto H, Ohishi Y, Sueyoshi K, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M, Motoi T, Kumagai A, Oda Y. Inhibin- α and synaptophysin immunoreactivity in synovial sarcoma with granular cell features. Hum Pathol 2011, In press
- 5) Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, Yosue R, Kohashi K, Oda Y, Taguchi T. Surgical intervention strategies for pediatric ovarian tumors: experience with 60 cases at one institution. Pediatr Surg Int 2011, In press

F. 研究危険情報
(分担研究：なし)

G. 研究発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
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」
小児内科医の Hirschsprung 病類縁疾患の経験頻度と CIPS の定義解釈

研究協力者 友政 剛

パルこどもクリニック 院長

研究要旨

小児消化管疾患の専門家とみなしうる全国の小児内科医を対象として、Hirschsprung 病類縁疾患（H 病類縁疾患）の経験数と、CIPS の定義についてアンケート調査を行った。回答数は 18 であった。H 病類縁疾患の経験は 0 の者が多く、小児内科医が本症を診療する機会が少ないことが示唆された。CIPS という言葉については、広義に理解している者が多かった。

A. 研究目的

本邦においては、H 病類縁疾患は主に小児外科医が診療しているものと推察されるが、軽症例を小児内科医が保存的に診ている場合や、小児内科医と一般外科医が協力して診ている場合もあることが想像される。したがって、本症の疫学的調査を行う場合には、小児内科医にも協力を要請することが必要と思われる。しかし、現在本邦において小児内科医がどの程度 H 病類縁疾患を診療しているかを推察できる資料は皆無である。また、疫学調査を行う際には、分類上 H 病類縁疾患との異同や包含関係が問題となる chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome (CIPS) という疾患に対して、小児内科医が小児外科医と同じ定義を使用しているか否かも確認しておく必要がある。そこで、本研究の予備調査として、以下の 2 点について、小児内科医の

中でとくに消化管運動疾患に知識・経験が豊富と思われる者を対象として、聞き取り調査を行った。(1) H 病類縁疾患の経験症例数、(2) chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome (CIPS) の定義。

B. 研究方法

調査対象：

小児慢性便秘治療法検討 WG メンバーのうち小児内科医である 13 名、および日本小児栄養消化器肝臓病学会の運営委員のうち、過去の学会活動などから消化管運動に関心をもっていると推察され、かつ上記 WG に所属していない 5 名の合計 18 名。

調査方法：

対象者へのメールにより、以下の 2 つの質問に対する回答を依頼した。

質問 1. 最近 5 年間に、先生または先生のご施設で「Hirschsprung 病類縁疾患」をご経験されましたでしょうか。(なお、ここでは、Hirschsprung 病類縁疾患を「Hirschsprung 病類似の病態を呈するが、壁内神経節細胞の存在するもの」すなわち以下のものの総称とさせていただきます。Hypoganglionosis, Immaturity of ganglia, Intestinal neuronal dysplasia, Internal anal sphincter achalasia, CIPS, MMIHS)

本症と診断した症例数

本症を疑ったが確診できていない症例数

(特にご記憶がなければ 0 とご記入ください)

質問 2. CIPS という用語を、現在、先生はどのような意味に使用されることが多いですか。

() A. 慢性に腸閉塞症状が続き、器質的疾患が除外されたもの (広い定義)

() B. 慢性に腸閉塞症状が続き、器質的疾患が除外され、X 線上ニボーのみられるもの (1997 年, NASPGHAN による consensus workshop の定義) :

() C. Hirschsprung 病類縁疾患のうち、病理学的に異常のみられないもの

() D. その他

() E. 特に意識したことはない

C. 研究結果

(1) 経験症例数 : 確診例については、18 名の回答者のうちの 12 名が経験例数 0 であった。5 名が 1 ~ 3 例の経験があり、1 名のみ 7 例の経験があるとの回答であっ

た。その 1 名は、小児外科医とともに診療していた。疑診例については、9 名が経験 0、6 名が 1 例の経験、2 例以上経験した者が 3 名であった。

(2) CIPS の定義 : 18 名中 10 名が、広い定義である定義 (A) と回答した。3 名が NASPGHAN の定義 (定義 B) を使用しており、3 名が狭義の定義 (定義 C, 本邦での「CIIPS」にちかい意味か) を使用していた。

D. 考察

小児内科医が、H 病類縁疾患を経験する頻度は低い。すなわち、H 病類縁疾患は多くの例が重篤なため新生児期から小児外科医の手にゆだねられる場合が多く、保存的治療で管理可能な例が少ないことが示唆される。一方、小児内科医の本症に対する認知度や関心度が低いことも関与している可能性が否定できない。実際、小児内科医にとって消化管の問題を討議するもっとも重要な学会である日本小児栄養消化器肝臓学会の演題の記録を調査した結果、最近 10 年間で、H 病類縁疾患に関する演題数は 2 題のみであった。以上のことから、疫学調査において小児内科医を対象とする場合は、疾患の啓蒙も合わせて行うことが望ましいと考えられる。

また、小児内科医は、CIPS という用語を、広義の意味で使用している場合が多く、定義 C を採用している場合が少ないため、CIPS または CIIPS という診断名については、疫学調査上の混乱を避けるため、診断基準などを明確に定義して使用する必要があると考えられる。

E. 結論

小児内科医を対象として、H 病類縁疾患について疫学調査を行う場合には、明確な定義のもと、疾患の啓蒙を兼ねて行う必要がある。

F. 研究発表

1、発表著書

1. 友政 剛、小児臨床栄養学、「便秘」、児玉浩子他編集、診断と治療社、p129-131, 2011
2. 龍城真衣子、宮沢麗子、友政 剛、ナーズの小児科学、「腹痛」、中外医学社、p178-179, 2011

2、論文発表

1. Tomomasa T, Tajiri H, Kagimoto S, et al., Leukocytapheresis in pediatric patients with ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 53 : 34-39, 2011
2. Tatsuki M, Miyazawa R, Tomomasa T, et al, Serum magnesium concentration in children with functional constipation treated with magne, World J Gastroenterol 14 : 779-783, 2011
3. 新井勝大、清水俊明、位田忍、内田恵一、鍵本聖一、友政 剛、他、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 115 : 820-822, 2011

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者名	タイトル	編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
友政 剛	便秘	児玉浩子 他編集	小児臨床栄養学	診断と治療社	東京	2011	129-131
龍城真衣子、 宮沢麗子、 友政 剛	腹痛	佐地 勉 他編	ナースの小児科学	中外医学社	東京	2011	178-179

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hayashida M, <u>Matsuura T</u> , Saeki I, Yanagi Y, Yoshimaru K, Nishimoto Y, Takahashi Y, Fujita K, Takada N, Taguchi S, Uesugi T, Hirose R, Nakamura M, Nakao M, <u>Taguchi T</u>	Association of lymphocyte crossmatch and the outcome of intestinal transplantaion in swine	Pediatr Surg Int	27(3)	279-281	2011
Saeki I, <u>Matsuura T</u> , Hayashida M, <u>Taguchi T</u>	Ischemic preconditioning and remote ischemic preconditioning have protective effect against cold ischemia-reperfusion injury of rat small intestine	Pediatr Surg Int	27(8)	857-862	2011
<u>Taguchi T</u> , Nagata K, Kinoshita Y, <u>Ieiri S</u> , Tajiri T, Teshiba R, Esumi G, Karashima Y, Hoka S, <u>Masumoto K</u>	The utility of muscle sparing axillar skin crease incision for pediatric thoracic surgery	Pediatr Surg Int	28(3)	239-244	2012

Alatas FS, <u>Masumoto K</u> , Esumi G, Nagata K, <u>Taguchi T</u>	Significance of Abnormalities in Systems Proximal and Distal to the Obstructed Site of Duodenal Atresia	J Pediatr Gastroenterol Nutr	54(2)	242-247	2012
<u>Kubota A</u> , Nara K, <u>Kawahara H</u> , 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	27	505-508	2011
<u>Kubota A</u> , Nose K, Yamamoto E, Kosugi M, Sawada M, Yamakawa S, Hirano S, Shiraishi J, Kitajima H, <u>Kawahara H</u> , Yoneda A, Nakai H, Nara K, Goda T, Ibuka S	Psychosocial and Cognitive Consequences of Major Neonatal Surgery.	J Pediatr Surg	46	2250-3	2011
<u>Watanabe Y</u> , Takasu H, Sumida W	A preliminary report on the significance of excessively long segment congenital hypoganglionosis management during early infancy.	J Pediatr Surg	46	1572-7	2011
Suzuki M, Muraji T, <u>Nio M</u> , et al.	Urinary sulfated bile acid analysis for the early detection of biliary atresia in infants.	Pediatr Int	53	496-500	2011
Honda N, Funakoshi S, <u>Nio M</u> , et al.	Physical and psychological outcome in long-term survivors of childhood malignant solid tumor in Japan.	Pediatr Surg Int	27	713-720	2011

Murakami K, Kaji T, Shimono R, <u>Matsufuji H</u> , 以下4名.	Therapeutic effects of vitamin A on experimental cholestatic rats with hepatic fibrosis.	Pediatr Surg Int	27	863-70	2011
<u>Tomomasa T</u> , Tajiri H, Kagimoto S, et al.	Leukocytapheresis in pediatric patients with ulcerative colitis	J Pediatr Gastroenterol Nutr	53	34-39	2011
佐伯 勇、 <u>松浦俊治</u> 、林田 真、柳 佑典、 <u>田口智章</u>	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
<u>田口智章</u> 、手柴理沙、佐伯 勇、 <u>家入里志</u>	Hirschsprung 病の組織診断	小児外科	43(6)	627-636	2011
<u>田口智章</u> 、 <u>松浦俊治</u>	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
<u>松井 陽</u>	胆汁うっ滞の定義、症候、診断	小児内科	43(6)	971-975	2011
住田 互、 <u>渡辺芳夫</u> 、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
住田 互、 <u>渡辺芳夫</u> 、高須英見	短腸症候群に対して Serial Transverse Enteroplasty (STEP) を施行した2例	外科と代謝・栄養	45(4)	97-102	2011
<u>上野 滋</u> 、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
<u>上野 滋</u> 、森川康英、岩井 潤、奥山直樹、越永従道、鈴木則夫、高松英夫、 <u>田口智章</u> 、 <u>瀧本康史</u> 、 <u>松藤 凡</u> 、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。ー第1報ー	日小外誌	47(1)	35-46	2011
<u>仁尾正記</u> 、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

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
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	115	820-822	2011
増本幸二、中村晶俊、岡陽一郎、江角元史郎、手柴理沙、永田公二、田口智章、岩崎昭憲	小児NST病態栄養シリーズ：短腸症候群 セレン投与の必要性	小児外科	43(4)	375-379	2011

IV. 研究成果の刊行物・別刷

D 便秘

constipation

ポイント

- 排便回数が週3回未満の場合や、排便に苦痛・困難を伴う場合、直腸内の便貯留が慢性的にみられる場合は、「便秘」と診断され、治療の対象となる。
- 慢性便秘の95%以上が特別な原因をもたない特発性便秘であるが、診断にあたっては器質的疾患の除外が最も大切である。
- 特発性便秘の場合には、便秘の悪化因子となりうる生活・食習慣(遅い起床時間、運動不足、発汗、朝食の欠食、繊維の乏しい食事内容)やトイレトレーニングの様子などを問診する。
- 痛みのために排便を我慢してしまう例、遺糞を伴う例、巨大結腸のみられる例では、すみやかに積極的な治療を開始する必要がある。

I 鑑別診断のための問診・診察・検査

a 便秘の診断

便秘とは何らかの原因によって便が長時間体内に停滞するか、または排便が困難となる状態をいう。排便の回数が減少し、便が硬いために排出に時間がかかり、痛みや出血を伴う場合が多い。

排便回数に関しては、週に3回未満である場合(3日以上排便がない場合)に便秘と判断してよいが、回数がそれ以上でも、排便時に痛みを伴う、あるいは児が排便を断念するような状態、常に直腸内に便が貯留している状態、それに伴う遺糞(後述)がみられるような場合も便秘として治療の対象にすべきである。

以上の症状が長期間(1~2カ月以上)にわたり持続的にみられるときに「慢性便秘」と診断される。食事や栄養が問題となるのは、おもに慢性便秘の場合である。

なお、機能性消化管疾患の分類・診断基準である「ROME III 基準」において、慢性便秘の診断基準は表1のとおりである^{1,2)}。

表1 慢性(機能性)便秘の診断基準(ROME III 基準)
()内は4歳以上の場合

以下の6項目のうち少なくとも2項目を、1~2カ月以上満たす場合に、機能性便秘と診断できる。

1. (トイレにおける)排便が1週間に2回以下である
2. トイレトレーニングが終了した後、1週間に1回以上の便失禁がある
3. (ガマン姿勢をとり)自発的に便を溜めることがある
4. 痛みを伴う、硬い排便がある
5. 直腸内に巨大便塊が存在する
6. 水洗トイレを詰まらせるほどの大きな便が出たことがある

*4歳未満の児においては、随伴症状として、irritability(易刺激性)、食欲低下、early satiety(早期満腹感)がみられることがある。それらは、巨大な便が排出されると速やかに消失する。

**4歳以上の児においては、過敏性腸症候群の診断基準にあてはまらない場合である。

b 原因または悪化因子の特定

便秘は、その原因によって治療法が著しく異なるため、診断に際しては可及的に原因を追及することが望ましい。また原因によらず「悪化因子」を把握することも大切である³⁾。

表2 器質性便秘をきたしうる疾患

解剖学的異常	直腸肛門奇形, 肛門裂創, anterior located anus(肛門の位置異常)
内分泌代謝異常	甲状腺機能低下症, 高カルシウム血症, 低カリウム血症, 糖尿病, 嚢胞型肺線維症
脊椎・神経疾患	二分脊椎, 髄膜瘤, 脊髄損傷, 多発性硬化症(MS), Guillain-Barré 症候群, 脳性麻痺, 精神発達遅延
腸管神経異常	Hirschsprung 病, Hirschsprung 病類縁疾患, 慢性偽性腸閉塞
腹壁異常	prune belly 症候群, 腹壁破裂, Down 症候群
結合組織異常	強皮症, アミロイドーシス
薬物	麻薬, スクラルファート, 抗コリン薬, 降圧薬, 利尿薬, 向精神薬
その他	ミルクアレルギー, 虐待, 重金属中毒(鉛など), ビタミンD過剰症, ポツリヌス中毒

表3 器質的疾患・基礎疾患の存在を疑わせる症状・徴候

体重減少・体重増加不良
食欲不振
嘔吐
腹痛
腹部膨満
血便
胎便排出 > 生後 24 時間
発達遅延
下肢の神経学的異常(深部腱反射の異常など)
排尿障害
肛門の位置・形態異常
肛門括約筋の過収縮
薬剤服用歴: 抗コリン薬, 降圧薬, 利尿薬, 抗いれん薬, 麻薬, その他
その他, 全身疾患(心, 腎, 内分泌, 神経, 免疫, 他)を思わせる症状・徴候

原因(基礎疾患)の診断

慢性便秘は, その95%以上が, 特別な原因をもたない, いわゆる特発性便秘である。しかし, 一部の慢性便秘は消化管の解剖学的異常や, 精神神経疾患, 代謝疾患などを原因として起こる症候性便秘であり(表2), これらの疾患の有無は慎重に診断されなくてはならない^{4,5)}。

器質的疾患の存在を示唆する, いわゆる red flag sign(危険信号)として, 表3にあるような徴候があげられる。なお, これらに該当しない例でも, 重症例や通常の治療に抵抗する例, 便秘以外に何らかの症状・徴候を認める例では, 器質的疾患や全身疾患に注意を払う必要がある。

これら原因疾患の鑑別のためには, 様々な臨床検査が存在するが, その詳細は他書⁵⁾を参照され

たい。

悪化因子の把握

特別な原因がみあたらない特発性便秘においても, 生活・食習慣などに, 以下のような原因や増悪因子を探索することは, 治療方針を考えるうえで大切である⁶⁾。

① 生活・排便習慣

幼児においては, 不適切なトイレトレーニングは便秘を進行させる主要な原因の1つである。排便の失敗を叱られた児が, トイレで排便するのを我慢するようになってしまうことは少なくない。脱水も便秘の原因となる。ことに夏になると, 「寝汗」など過剰な発汗によって便秘が発症または増悪する例がある。

学童では, 起床後登校までに時間的余裕がないことや, 学校で排便しながらないことが慢性便秘の増悪因子になる可能性がある。

② 食習慣・食事内容

残渣の少ない食事では, 便量が減少し便回数も減少するが, それに伴って便の大腸内の滞留時間が長くなり, 水分がより吸収されるため便が硬化しさらに便秘となる。したがって肉食に偏るか, 菓子や加工食品の摂取が多いと便秘になりやすい可能性がある。逆に, 食物繊維は便量を増加させるのみならず腸管の運動を亢進させるため, その摂取量が少ないことが便秘の原因になる可能性がある。

病態の把握

便秘は悪化傾向がみられやすい疾患であるが, その理由として「便秘の悪循環」を理解することは

大切である。

すなわち、何らかの原因で便が体内に滞まる時間が長くなると、大腸内での水分の吸収が過剰となり便が硬くなる。それによって排便時に強い痛みを経験すると、患児は排便を我慢するようになる。典型例では、両脚をクロスし、肛門を締めて排便をこらえるようなしぐさがみられる。すると、さらに便の停滞時間が長くなり、水分が吸収されて、さらに便が硬くなる。

この悪循環が長期にわたって繰り返されると、ついには結腸が拡張した状態(巨大結腸症)となり、排便はますます困難となる一方、便意は起こらなくなってくる。さらに貯留が著しくなると、直腸内に溜まりきれなくなった便が少量ずつ、漏れ出す(overflow incontinence)状態となる。

便がパンツに出される状態(おもらし)は遺糞症(encopresis)とよばれるが、遺糞症には、このような巨大結腸に伴う“soiling”と、便秘を伴わない精神的問題から起こるものがある。両者は治療法が全く異なるため、厳密に鑑別しなければならない。多くの場合、精神的な問題による遺糞では、排便の回数や1回の便量は正常であるが、巨大結腸に伴う場合には、少量(コイン大)で頻回(しばしば1日に10回以上)である。

便秘に対して適切な治療方針を立てるためには、以上のように、排便の回数・便の硬さを知る必要があるほか、重症化傾向の有無を判断するため、排便時の痛み(泣くことがあるか)、出血、ガマン姿勢をとらないか、漏便(soiling)がないかを聞くことも大切である。

II 栄養上の問題である場合の対応

a 栄養療法の適応

器質的疾患がある場合、それに対する治療が必要であるが、多くの例でそれに加えて、それぞれ

の疾患に応じた栄養療法が行われる。特発性の場合でも悪化因子に対する積極的な対応と並行して栄養指導が必要である。その詳細は第6章 B-13 一過性便秘・慢性便秘を参照されたい。

腸内に便貯留があると思われる例、すなわち soiling がある例、一定期間(私見では4日くらい)以上まとまった量の排便がみられていない例、腹部触診や直腸診で便塊を触知する例では、まず便塊を全て排除(disimpaction)することが最優先である。そのうえで栄養療法を含む維持療法を行う。

b 栄養療法の限界

便秘の治療において栄養療法は大切であるが、その限界は意識しておく必要がある。適切な栄養摂取をしても便秘になる例や、栄養療法だけでは改善がみられない例は少なくない。わが国に比べて重症例の多い、欧米の小児例の報告では、生活・栄養指導のみで治療が成功する例は20%程度ともいわれている。適切な栄養療法がなされても、改善が十分でない例では、薬物療法の併用を検討すべきである。

文献

- 1) Hyman PE, Milla PJ, et al.: Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 130: 1519-1526, 2006.
- 2) Rasquin A, Di Lorenzo C, et al.: Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 130: 1527-1537, 2006.
- 3) Baker SS, Liptak GS, et al.: Constipation in infants and children: evaluation and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 29: 612-626, 1999.
- 4) 三木和典: 慢性便秘の原因と管理. *小児科診療* 70: 980-984, 2007.
- 5) 高野邦夫, 毛利成昭, 他: 慢性便秘. *小児科診療* 66: 1491-1498, 2003.
- 6) 友政剛: 便秘の原因診断. *小児科臨床ピクシス* 18: 118-123, 2010.

[友政 剛]