

図3 Se投与中断による体重増加の停滞

残存小腸 10 cm の超短腸症候群症例において、食事摂取量の増加とともに Se 投与を中止したところ、血中 Se 濃度の低下と体重増加不良を認めた。その後、Se 投与を再開し、血中 Se 濃度は正常値となり、体重増加不良は改善した。

IV. Se 投与の必要性

われわれは、以前から Se に注目し、SBS 症例を含む、長期の PN や ED-P を用いた長期 EN 管理の患者 6 例において、その血中濃度を検討した⁶⁾。その結果、これらの患者の多くに血中 Se 濃度の低下を認めた。そのため、それらの症例において、既知の Se 欠乏症の症状の有無と Se 投与によりなんらかの症状改善効果があるかについて検討した。

検討した症例は、静脈栄養管理中の空腸瘻を伴った hypogenesis 1 例、成分栄養剤のみで管理している肺低形成合併の臍帯ヘルニア、GER を合併した兩大血管右室起始症、肝門部空腸吻合後に消化管穿孔をきたし空腸瘻を造設した胆道閉鎖症が各 1 例、SBS (残存小腸 10 cm と 58 cm) 2 例である。これらの症例では、生後 4 生月から 15 生月の間に毛髪の色調変化、脱毛、体重増加不良を強く認めるようになった (図 2)。血中 Se 濃度を検討したところ、Se 濃度の低下を認め、Se 欠乏症と診断した。しかし、既知の Se 欠乏症に特徴的な所見は認めなかった。全例に経腸または経静脈的に、亜セレン酸投与を開始した (2~5 µg/kg) とし、全例投与後 1~2 カ月で、血中セレ

ン濃度の増加とともに毛髪の色調変化、脱毛が改善し、その後徐々に体重増加を認めている (図 2)。これらの経験から、われわれは毛髪の色調変化や脱毛、体重増加不良も Se 欠乏症の臨床症状と考えている。

このような毛髪の色調変化や脱毛の報告はきわめて少ないが、Vinton ら¹⁴⁾も SBS 症例 2 例で同様な所見を報告している。このような色調変化の発生機序には、Se 関連酵素が直接毛髪細胞の代謝には関係していないが、硫化アミノ酸代謝に関連したメラニンの代謝に Se が関連している可能性が示唆されている¹⁵⁾。また、脱毛については、毛髪細胞の基部における GSH-Px による抗酸化作用低下の関与が指摘されている⁶⁾。体重増加不良の正確なメカニズムは不明であるが、Se 欠乏状態では甲状腺ホルモンの脱ヨード化を行う 5'-ID の活性が低下するほか、下垂体での成長ホルモン代謝にもこの酵素が関与しており、GH、IGF-I 産生が障害されている可能性が示されている¹⁶⁾。また、GSH-Px による抗酸化作用の低下もあり、これらのことが体重増加不良に関連している可能性があると考えられる⁶⁾。

SBS においては、体重増加不良は頻度の高い症状であり、単に Se 欠乏に伴う症状ではないかも

しれない。しかし、前述した血液データの変化や毛髪の変化を認めた場合は、Se 欠乏症の危険性も考慮する必要があると考えられる。欠乏状態にあるときに Se 投与を行うのは当然のことであるが、SBS では Se 欠乏を生じさせないことが大切であり、Se 投与はそのための投与である。Se の体内での作用は児の成長発達に必要であり、そのため、SBS 症例では Se 欠乏状態が生じていないかをモニタリングし、必要量を体内へ補充することが重要である。

最後に、SBS 症例で児の状態が安定し PN 離脱が行われた場合、Se 投与が必要かについてはあまり議論がない。われわれは、経口にて食事摂取が可能となった残存小腸 10 cm の SBS 症例を経験した。この症例において、Se 投与が中断された期間に血中 Se 濃度の低下とともに脱毛と体重増加停滞をきたした (図 3)。この症例では、Se 投与を再開し、血中濃度の上昇とともに臨床症状は軽快した。一方、残存小腸が 50 cm 以上の SBS 症例 2 例では、食事摂取が可能となったのちに Se 投与を中止したが、血中 Se 濃度の低下は認めず、体重増加停滞や毛髪変化などは認めなかった。この経験から、少なくとも残存小腸の短い SBS 症例では、たとえ PN から離脱でき、EN や食事での管理が可能な場合であっても Se 投与の継続が必要と考えている。

ま と め

Se の体内作用、欠乏症について概説し、われわれの経験した Se 欠乏症の臨床症状を中心に、SBS 症例における Se 投与の必要性について報告した。

SBS では PN や EN を用いた管理が長期化することが多い。通常使用される市販の微量元素製剤には Se は含まれておらず、経腸栄養剤にも少量しか含有されていないことが多い。そのため、このような症例を扱う場合は、Se の非投与状態が持続すれば欠乏症を起こす危険性があることを認識しておく必要がある。Se 欠乏症を予防するため、SBS の長期栄養管理においては、定期的な血中 Se 濃度のモニタリングと定期的な Se 投与は必須と考えられる。

文 献

- 1) Rayman MP : The importance of selenium to human health. *Lancet* **356** : 233-241, 2000
- 2) 山東勤弥 : 2, 3 カ月以上の TPN 管理下でのセレン濃度の検査頻度と補給方法—そのエビデンス. *医のあゆみ* **209** : 265-272, 2004
- 3) Saito Y, Hashimoto T, Sasaki M, et al : Effect of selenium deficiency on cardiac function of individuals with severe disabilities under long-term tube feeding. *Dev Med Child Neurol* **40** : 743-748, 1998
- 4) 祐野彰治, 橋都浩平, 仲西博子, 他 : セレン欠乏症に起因する拡張型心筋症. *小児外科* **28** : 1236-1242, 1996
- 5) 朴 成愛, 稲葉雄二, 関 千夏, 他 : 経管栄養管理下の重症心身障害児・者におけるセレン欠乏症の実態—栄養形態による差異と心電図変化. *脳と発達* **34** : 37-42, 2002
- 6) Masumoto K, Nagata K, Higashi M, et al : Clinical features of selenium deficiency in infants receiving long-term nutritional support. *Nutrition* **23** : 782-787, 2007
- 7) Keshan disease research group : Epidemiological studies on the etiological relationship of selenium and Keshan disease. *Chin Med J* **92** : 471-472, 1979
- 8) Sokoloff L : Endemic forms of osteoarthritis. *Clin Rheum Dis* **11** : 187-202, 1985
- 9) 増本幸二, 永田公二, 上杉 達, 他 : 在宅成分栄養管理中にセレン欠乏症を生じた 1 小児例. *静脈経腸栄養* **22** : 195-199, 2007
- 10) Kanekura T, Yotsumoto S, Maeno N, et al : Selenium deficiency : report of a case. *Clin Exp Dermatol* **30** : 346-348, 2006
- 11) 厚生労働省ホームページ : 日本人の食事摂取基準 2010 年版
- 12) ASPEN board of directors : Safe practices for parenteral nutrition. *J Parent Ent Nutr* **28** : S39-S70, 2004
- 13) Parenteral Nutrition Guidelines Working Group : Iron, Minerals and Trace Elements. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **41** : S39-S46, 2005
- 14) Vinton NE, Dahistrom KA, Strobel CT, et al : Macrocytosis and pseudoalbuminism : manifestations of selenium deficiency. *J Pediatr* **111** : 711-717, 1987
- 15) Sieja K, Talerczyk M : Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol* **93** : 320-327, 2004
- 16) Thompson KM, Haibach H, Sunde RA : Growth and plasma triiodothyronine concentrations are modified by selenium deficiency and repletion in second-generation selenium-deficient rats. *J Nutr* **125** : 864-873, 1995

V. 資 料

消化器系疾患分野

ヒルシュスプルング病類縁疾患

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、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(CIIPS や MMIHS など)と異常なもの(Immaturity や Hypoganglioneosis 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している。さらにそれぞれの診断基準が定まっていないため診断・治療に難渋しているのが現状である。

2. 疫学

ヒルシュスプルング病は約 5000 出生に1とされているが、H類縁はさらに極めて少ない。かつて厚生労働研究でとりあげられたことがなく発生率が不明である。1993-1996 年の文科省科学研究費総合研究A(岡本班)の調査では班員の施設のみでその年までに経験した症例が合計 130 例であった。しかし母数をはっきりしないのと悉皆性に乏しく、発生率は不明である。H類縁の治療成績を向上させ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が、各施設それぞれ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である。

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。

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。

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長さで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。小腸移植の適応になる症例もある。

7. 研究班

「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

第1回厚労科研Hirschsprung病類縁疾患班会議 議題

日時：平成23年6月29日（水） 11時～16時

場所：九州大学病院総合研究棟 セミナー室105号室

I 開会のごあいさつと当班研究について 田口智章

平成23年度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

難治性疾患克服研究事業の概要

【事業概要】

原因が不明で、根本的な治療法が確立しておらず、かつ後遺症を残す恐れが少なくない難治性疾患のうち、患者数が少なく研究の進みにくい疾患に対して、その実態把握と病態解明、診断・治療法の確立、進行の阻止、機能回復・再生を目指した画期的な診断・治療法の開発を行い、医療技術の水準の向上を図る。未だ治療法の確立していない希少難治性疾患の根治的治療開発のため、最新技術を駆使することによって、病因、病態解明の研究を推進するほか、診療ガイドラインの作成や新規医薬品開発、医療提供体制の向上等を進め、臨床現場における医療の質の向上を図り、国民への研究成果の還元を進める。

平成21年度より「研究奨励分野」を設けて、「臨床調査研究分野」などにより組織的・体系的に研究がおこなわれてこなかった多くの疾患について、患者や病態の実態把握を目的とした研究を進めてきたところであり、今後とも着実に研究を推進する。

【研究奨励分野】（70課題程度）

臨床調査研究分野に含まれておらず、「希少性（おおむね5万人未満）・原因不明・効果的な治療法未確立・生活面への長期にわたる支障」という4要素を満たす疾患（満たす可能性のある場合を含む）であり、臨床調査研究班等により組織的・体系的に研究が行われてこなかった疾患について、医療関係者等の関心を高め、患者や病態の実態把握等を目的とする。

① 疾病の診断基準等の作成のための奨励研究・・・（この研究が該当）

② 疾病の治療指針等の作成のための奨励研究

① ②期間：1年 1年あたりの研究費：500万円

③ 疾患の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究

③ 期間：2年 1年あたりの研究費：700～1000万円

前年度において研究奨励分野でフィージビリティースタディーとして1年計画で採択された疾患について、診断方法の確立、及び治療方法の開発等を目的とする。

II 研究班の構成員

【研究代表者】

田口 智章 九州大学医学研究院・小児外科

【研究分担者】

岩中 督 東京大学大学院医学研究科・小児外科
松井 陽 国立成育医療研究センター・小児科
窪田 昭男 大阪府立母子医療センター・小児外科
渡邊 芳夫 あいち小児保健医療総合センター・小児外科
小林 弘幸 順天堂大学総合診療科・漢方医学先端臨床センター
上野 滋 東海大学医学部・外科学系小児外科
仁尾 正記 東北大学大学院医学系研究科・小児外科
松藤 凡 鹿児島大学大学院・小児外科
牛島 高介 久留米大学医療センター・小児科
増本 幸二 福岡大学医学部・呼吸器・乳腺内分泌・小児外科
家入 里志 九州大学病院・小児外科
孝橋 賢一 九州大学医学研究院・形態機能病理学

【研究協力者】

友政 剛 パルこどもクリニック・小児科
金森 豊 国立成育医療研究センター・外科
渡邊 稔彦 国立成育医療研究センター・外科
位田 忍 大阪府立母子医療センター・消化器内分泌科
川原 央好 大阪府立母子医療センター・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
八木 実 久留米大学医学部・小児外科
中島 淳 横浜市立大学・消化器内科 「慢性特発性偽性腸閉塞症 (CIIPS) のわが国における疫学・診断・治療の実体調査研究班」研究代表者

【教室内研究協力者】

田尻 達郎 九州大学医学研究院・小児外科 倫理、統計
松浦 俊治 九州大学病院・小児外科 小腸移植
永田 公二 九州大学病院・周産母子センター 新生児外科・外科栄養
桐野 浩輔 九州大学医学研究院・小児外科 H類縁iPS細胞

【事務局】

増富 亜季 九州大学小児外科医局秘書

092-642-5573, Fax092-642-5580, mail:ped-surg@pedsurg.med.kyushu-u.ac.jp

班会議のメンバーのメイリングリスト hirschvariant@med.kyushu-u.ac.jp

田口智章メール taguchi@pedsurg.med.kyushu-u.ac.jp

田口智章携帯電話 09028569833 携帯メール tomcat0702@q.vodafone.ne.jp

III 学会およびWG代表者ごあいさつ

日本小児外科学会

岩中 督 理事長

日本小児栄養消化器肝臓学会

松井 陽 運営委員長

小児慢性便秘 WG

友政 剛 代表 (内科)、松藤 凡 代表 (外科)

IV H類縁疾患の分類と定義 (この研究班でアンケート調査を行う対象疾患)

Tentativeな分類 (申請書に書いたもの)

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)

V 研究班員のプレゼンテーション（一人 5 分程度、IND の小林教授は 20 分程度）

a) H 類縁疾患の分類と本研究班の対象疾患

文献的考察および私案

九州大学小児外科 田口智章

H 類縁疾患の分類、特に新生児期発症のものについて

大阪府立母子センター 窪田昭男

H 類縁疾患の病理およびコントロールの扱い

九州大学機能形態病理 孝橋賢一

b) 疾患の用語や概念や定義などについて

CIIPS および MMIHS

鹿児島大学小児外科 松藤 凡

CIIPS の経験症例提示

大阪府立母子センター 川原央好

Segmental dilatation

福岡大学小児外科 増本幸二

Immaturity of ganglia

九州大学小児外科 田口智章

Hypoganglionosis

あいち小児保健医療総合センター小児外科 渡邊芳夫

Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)

東海大学小児外科 上野 滋

Intestinal Neuronal Dysplasia (IND, NID)

順天堂大学総合診療科 小林弘幸

IND の経験症例提示

国立成育医療研究センター・外科 金森 豊

c) H 類縁疾患の臨床像と合併症と治療

小児慢性便秘と H 類縁疾患（小児科医の目線から）

パルこどもクリニック 友政 剛

H 類縁疾患と消化管機能検査

九州大学小児外科 家入里志

H 類縁疾患の内科的治療

久留米大学小児科 牛島高介

H 類縁疾患と漢方治療

久留米大学小児外科 八木 実

H 類縁疾患の外科治療

あいち小児保健医療総合センター・小児外科 渡邊芳夫

H類縁疾患と小腸移植

東北大学小児外科 工藤 博典

H類縁疾患と肝障害 短腸症候群における肝障害の定義

(アンケートの際の肝障害ありとする場合の診断基準)

国立成育医療研究センター・外科 松井 陽、渡邊 稔彦

d)他の厚労省班研究との関連

「小腸機能不全の治療指針の作成に関する研究」(班長：福澤正洋教授)

九州大学小児外科 松浦俊治

「慢性特発性偽性腸閉塞症 (CIIPS) のわが国における疫学・診断・治療の実体調査研究班」

(班長；中島 淳教授)

横浜市立大学消化器内科 中島 淳

e)関連学会やWGとの関連

第39回日本小児栄養消化器肝臓学会のお知らせ

大阪府立母子センター消化器内分泌科 位田 忍

小児慢性便秘ワーキンググループの活動

パルこどもクリニック 友政 剛

VI アンケート調査の実際について

対象疾患をどこまでしぼるか？

対象施設

班員の施設に限るか

日本小児外科学会専門医制度認定施設教育関連施設

日本小児栄養消化器肝臓病学会の会員、運営委員の施設？

小児慢性便秘WGのメンバー

対象期間

5年間か10年間か？それとも経験症例すべてか？(申請書は10年とした)

H病の全国調査は5年間を対象に10年毎に実施してきた

岡本英三先生が前回は、班員および協力施設内の経験症例すべて

(期間を限定せず)(参考資料あり)

アンケートの方法

一段方式(はじめから詳細な調査票)

二段方式(症例数のみの一次調査、詳細な二次調査の調査票を分ける：例示)

倫理面について 田尻達郎より説明

なお本研究は申請者の施設の倫理委員会の承認の元に実施し、患者や家族の

個人情報保護に関して十分な配慮を払い実施する（交付申請書）。
謝金の支払いはどうするか？ 一次は無料、二次は一件 5000 円程度？
（岡本英三先生の際は謝金無料、班会議のメンバーに 10 万円以内消耗品）

アンケートの実施と締め切り

役割分担の提案

地域別：一次二次調査票の回収

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

日本小児外科学会：岩中

日本小児栄養消化器肝臓病学会：松井、牛島

疾患別：定義の整理と疾患別解析

CIIPS, MMIHS：松藤、友政（研究協力者）、川原（研究協力者）

Segmental dilatation：増本

Hypoganglionosis：渡邊芳

Immaturity：田口、家入、孝橋

IASA：上野

IND：小林、金森（研究協力者）

小児慢性便秘とH類縁疾患：牛島、友政（研究協力者）

肝機能障害：松井、牛島、渡邊稔（研究協力者）

静脈・経腸栄養：増本、永田

内科治療：牛島、友政（研究協力者）

漢方治療：八木（研究協力者）、川原（研究協力者）

外科治療：上野、渡邊芳

小腸移植：仁尾、工藤（研究協力者）、松浦（研究協力者）

統計解析：家入、永田（研究協力者）、桐野（研究協力者）

倫理面の整備と経費の分担：田尻（研究協力者）

VII 今後の予定

本日のご発表のまとめをA4用紙1枚程度（2週間以内）お願いします

→今年度の研究成果の一部として次年度申請の資料にします

倫理委員会申請・承認（九州大学医学研究院）およびHPへの公開

アンケートの実施（一次、二次）

データの解析（疾患別担当決める）

次年度新規申請書作成と提出（2011年11月）、
 班会議の開催（今年度中、疾患別のデータの解析）
 研究報告書作成（製本印刷）
 診断治療のガイドライン作成（次年度に申請）

VIII 研究費の分配について（田尻達郎より説明）

旅費：班会議の旅費は参加者全員分負担しますのでできるだけ安いチケットの購入をお願いします。

分担研究費：研究代表者、分担研究者および友政先生：1名10万円まで消耗品。

（定価ベースでお願いします。購入方法の詳細は当日田尻より説明します）

アンケートに対して謝金を出すか？

（他の厚労科研の調査は二次調査に謝金を出しているのが現状。

出すとして税別で5000円程度？）

IX 予算配分予定

項目	単価	件数	合計
症例調査に伴う謝金	6,000	200	1,200,000
班会議	800,000	2	1,600,000
研究報告書印刷・製本	500,000	1	500,000
研究分担金	100,000	14	1,400,000
印刷費（封筒・調査票）	70,000	1	70,000
郵送費	130,000		130,000
人件費（データ入力補助）	50,000	2	100,000
総計			5,000,000

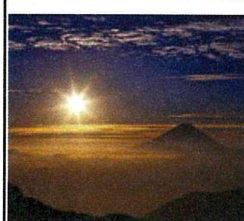
第 1 回班会議発表のまとめ

1. 文献的考察および私案 (田口智章)
2. H 類縁疾患の分類、特に新生児期発症のものについて (窪田昭男)
3. H 類縁疾患の病理およびコントロールの扱い (孝橋賢一)
4. CIIPS および MMIHS (松藤 凡)
5. CIIPS の経験症例提示 (川原央好)
6. Segmental dilatation (増本幸二)
7. Immaturity of ganglia (田口智章)
8. Hypoganglionosis (渡邊芳夫)
9. Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA) (上野 滋)
10. Internal Neuronal Dysplasia (IND, NID) (小林弘幸)
11. IND の経験症例提示 (金森 豊)
12. 小児慢性便秘と H 類縁疾患 (小児科医の目線から) (友政 剛)
13. H 類縁疾患と消化管機能検査 (家入里志)
14. H 類縁疾患の内科的治療 (牛島高介)
15. H 類縁疾患と漢方治療 (八木 実)
16. H 類縁疾患の外科治療 (渡邊芳夫)
17. H 類縁疾患と小腸移植 (工藤博典)
18. H 類縁疾患と肝障害 (松井 陽、渡邊稔彦)
19. 小腸機能不全の治療方針の作成に関する研究 (松浦俊治)
20. CIIPS のわが国における疫学・診断・治療の実態調査研究班 (中島 淳)
21. 第 39 回日本小児利用消化器肝臓学会のお知らせ (位田 忍)
22. 小児慢性便秘 WG の活動 (友政 剛)

ヒルシュスプルング病類縁疾患の分類

九州大学大学院小児外科

田口智章



Three faces of Mt. Fuji



2010/10/22WCPS India, Meet the expert

Hypoganglionosis

Department of Pediatric Surgery,
Kyushu University, Fukuoka, Japan

Tomoaki Taguchi

Variant Hirschsprung's Disease = Allied disorders of Hirschsprung's disease

It has been understood as the concept of intestinal hypoperistalsis, in spite of the presence of ganglion cells.

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

Variant Hirschsprung's Disease

Normal ganglia (diagnosed by full-thickness specimen)
CIIPS

MMIHS (Severe form of CIIPS?)

Segmental dilatation of intestine (Focal form of CIIPS?)

Abnormal ganglia (diagnosed by full-thickness specimen)

Immaturity of ganglia

Hypoganglionosis

Intestinal Neuronal Dysplasia (IND)

(diagnosed by mucosal biopsy using AchE staining)

Isolated or associated with Hirschsprung's disease

文部省科学研究費補助金(総合研究A)

研究代表者: 岡本英三

(平成3年4月~平成6年3月)

神経節細胞異常(+)群

未熟 immature ganglionosis

減少 oligoganglionosis, hypoganglionosis

未熟+減少 hypogenesis, hypoganglionosis

NID

神経節細胞異常(-)群

CIIPS

MMIHS

表1 H病類縁疾患の研究班内調査症例

施設数	37
症例総数	130
腸内神経節細胞異常(+)群	75
未熟	26
減少	25
未熟+減少	19
NID	5
腸内神経節細胞異常(-)群	38
CIIPS	14
CIIPS 疑い	10
MMIHS	9
その他	5
不明	6
meconium disease	5
cystic fibrosis	1
その他(調査対象外症例)	11
segmental oligoganglionosis (成人例)	5
hypogenesis or segmental aganglionosis (aganglionosis)	4
megacolon (鎖肛術後)	2

**The 4th International Symposium
on Hirschsprung's disease and
related neurocristopathies
(Intestinal Dysganglionosis)**

Hirschsprung's disease (HD)

Intestinal Neuronal Dysplasia (IND)

→do exist

Internal Anal Sphincter Neurogenic Achalasia (IASNA)

→do exist

Hypoganglionosis

→most difficult diagnosis

**Some participants did not think that
hypoganglionosis really exists.**

Martucciello G et al. J Pediatr Surg 40:1527-31, 2005

**The histopathology of gastrointestinal motility
disorders in children**

Hirschsprung's disease (HD)

Intestinal Neuronal Dysplasia (IND)

Ganglioneuromatosis

Immaturity

Myopathies

Desmosis

Feichter S et al. Semin Pediatr Surg 18:206-11, 2009

Table 1 Pathological classification of motility disorders in young patients

Enteric neuropathies

Aganglionosis, Hirschsprung's disease

Hypoganglionosis

Ganglioneuromatosis

Intestinal neuronal dysplasia

Retarded neuronal maturation

Metabolic storage diseases, mitochondriopathies, inclusion diseases

Ganglionitis, paraneoplastic, infectious, idiopathic

Enteric myopathies

Muscular dystrophies

Familial visceral myopathies

Megacystis microcolon syndrome

Secondary ischemic myopathy

Collagenopathies

Desmosis

Connective tissue disorders

Feichter S et al. Semin Pediatr Surg 18:206-11, 2009

**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(厚労科研交付申請書)**

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)

2011.4.13 交付申請書に記入している仮分類

1. 「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。

2. 「ヒルシュスプルング病類縁疾患」が抱える問題点と研究班の課題

(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を作っております（JPGN,1997）。この中には本邦で言うH病類縁疾患の全ては含まれていません。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います。前者は国際的に評価されやすいが、膨大な労力を要します。

→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ます。

(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す（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群に入れているMMIHSは、上記のgamutでは明確にmyopathyと位置づけられています。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おります。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、用語として曖昧です。

→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です。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はありません。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ます。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、診断基準は必要ですが）、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ですが、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おりません。その存在を否定

する意見や全く無視する研究者もいます。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んでいます)、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」と定義されています)、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ことです。

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ましたが、最近、先天性の *isolated disease* と考えられる *hyperganglionosis/hyperplasia of ganglia* を経験しました(金森先生も報告されました)。

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ますが、その小林先生自身が二次的变化(大部分)だと言われているので、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”は存在すると思いますが、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ります。

→ 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と思います。

以上より、次のような改定試案を提案したいと思います。

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)

3. 今後の進め方：略

窪田昭男

現在のところ、Hirschsprung 病類縁疾患の分類およびその診断は、臨床症状や画像検査、内圧検査によるところが大きく、客観的な病理学的診断基準の確立には至っていない。その原因としては、診断の対照となる、正常腸管における neural plexus や Cajal cell の評価が未確立である点と、Hirschsprung 病類縁疾患の希少性により、集約的な病理学的評価が困難であった点が考えられる。

正常腸管の評価については、既に富本¹⁾、Taguchi²⁾らが年齢別、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、ganglion cell 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 ganglion cell は陰性、satellite cell は陽性となると記載している。また、特筆すべきは、apoptosis や malignant lymphoma のマーカーである bcl-2 の ganglion cell 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、と報告されていることである。実際、1 例ではあるが ganglioneuroblastoma 検体で bcl-2 の染色性を検討したところ、ganglioneuroma に分化した個所における ganglion cell では low intensity に、differentiating neuroblastoma 様の個所の未成熟な ganglion cell には high intensity に染色されることが確認できた。以上の事実を応用し、正常腸管において、S-100 protein 発現を用いた、ganglion cell の同定、また、正常腸管で未熟な ganglion cell が、どの程度許容されるのかを評価する必要があると思われる。

その一方、ganglion cell 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を、Hirschsprung 病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。

また、Hirschsprung 病類縁疾患の集約的な病理学的評価に関しては、この班会議を契機に、施設横断的な評価ができるシステム構築がなされることが望まれる。

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 Surg Pathol. 2005;29:1017-24.

CIIPS と MMIHS の定義

1、小児外科では、Hirschsprung 病が臨床、研究ともに大きな比重を占めており、類似の臨床像を示すものを Hirschsprung 病類縁疾患 (Allied Hirschsprung's disease) として取り扱ってきた歴史的がある。このうちの多くは腸管神経系に異常が認められ Hypoganglionosis、Immature of ganglion cell、IND などの疾患概念が確立されつつある。MMIHS も疾患としてほぼ確立している。一方、病理学的な異常が認められないものもあり Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-obstruction Synd.(CIIPS)として取り扱われてきた。

一方、小児科や成人分野では、狭窄や閉塞などの器質的な原因を認めないものの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)) のうち、原因となる明らかな病理学的な異常所見を認めないものを Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-obstruction Synd.(CIIPS)と称していた。最近では、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) とに分けられている。さらに消化管運動の重要な要素である Cajal の間質細胞、腸管神経系、平滑筋の異常としてとらえ (Neuromuscular disorders) ,それぞれを Mesenchymopathies、Neuropathies Myopathies として病態の解明が進められており、CIIPS の表記は減少している。

● Chronic intestinal pseudo-obstruction (CIP/CIPO)

➤ Primary

- ✓Mesenchymopathies、
- ✓Neuropathies
- ✓Myopathies

➤ Secondary

本邦では、CIIPS と CIP/CIPO とを明確に区別せずに使っている施設も多いと思われる。この度の一次調査においては、より多くの症例集積するために CIP/CIPO と CIIPS を併記することを推奨する。将来、欧米で公表する際には表記に配慮が必要と思われる。

2、Megacystis Microcolon Intestinal Hypoperistalsis synd.(M MIHS)

1976年 Berd WE によって5例の新生児症例が報告された。女兒に多く、新生児期より巨大膀胱、microcolon、極度の腸管蠕動低下を認め予後不良である。膀胱尿管逆流、水腎、低形成腎、尿膜管遺残、腸回転異常、胃食道逆流などの泌尿器、消化器の合併が報告されている。Neonatal hollow visceral myopathy とも表記されている。病理では、腸管平滑筋の変性、被薄化、電顕では平滑筋内に空胞化 (vacuolar change) が認められる。

以上

鹿児島大学小児外科
松藤 凡

慢性特発性偽性腸閉塞(CIIP)の経験症例提示

慢性特発性偽性腸閉塞(Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction :CIIP)は、1970年に Maldonado ら¹⁾によって初めて5人の成人例が報告され、1977年に Byrne ら²⁾が11例の4歳までに発症した小児例を報告した。その後、慢性偽性腸閉塞(Chronic intestinal pseudo-obstruction: CIP or CIP0)という病名が普及し、1997年に欧米小児科医からそのコンセンサスレポートが発表され³⁾、primary pseudo-obstruction 中の idiopathic として CIIP が含まれている。De Giorgio らの報告では、偽性腸閉塞は急性と慢性に分けられ、後者には特発性(CIIP)と多様な原因による二次性があり、CIIP は neuropathy、myopathy、interstitial cells of Cajal (ICC) abnormality に分類されている⁴⁾。しかし、小児消化管運動疾患の第一人者である Di Lorenzo は CIP の中に idiopathic を設けず、developmental という項目の中に delayed maturation of ICC を設けているだけである。このように、CIIP の疾患認識に差異がみられるが、我々は CIP で神経節に異常を認めなかったものを CIIP と考え、本研究では自験9例中乳児期早期までに発症した6例について報告する。

性別は男女各3例で、現在の年齢は4歳11か月から5歳5か月(中央値5歳1か月)である。腸閉塞症状発症年齢は1週間以内が3例、3ヶ月頃が3例で、全例で腹部X線写真で持続的な複数の niveau や広範囲の腸管ガス像を認めた。胃十二指腸内圧検査が5例で施行されており、空腹期の phase III は4例で陰性で、1例で出現間隔が短い phase III 様運動を認めた。5例で胎児期膀胱拡大を認め、現在も CIC 施行中で、膀胱皮膚瘻が2例で造設されている(先天性尿道狭窄、膀胱尿管逆流症+水腎症 各1例)。胎児期膀胱拡大を認めなかった1例は、胃十二指腸内圧検査で phase III 陽性で、経口の普通食と経腸栄養剤の胃瘻からの投与で栄養管理がされている。全例で腸内うっ滞の評価のために cine MRI が施行され⁶⁾、5例でチューブ腸瘻が造設されたが、1例は不要となり抜去されている。胃瘻は5例で造設され、胃内の脱気と栄養剤の投与に使われている。内服治療薬として漢方薬(大建中湯 3例、大黄甘草湯 2例、六君子湯 1例、柴苓湯 1例)、Probiotics(ビオスリー 2例、ビオラクチス 1例、ミヤBM 1例)、消化管運動賦活薬(モサプライド 2例)、抗アレルギー薬(オノン 2例)が使われていた。栄養管理のために5例でTPNが導入されたが、2例は離脱した。経腸栄養は普通食の他に、全例で成分栄養剤ないし経腸栄養剤の投与が行われていた。1例はカテーテル感染症を3歳まで繰り返したが、6例全例が現在も生存しており、5例は在宅管理ができています。

文献

1. Maldonado JE, Gregg JA, Green PA, et al. Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction. *Am J Med.* 1970;49:203-12.
2. Byrne WJ, Cipel L, Euler AR, et al. Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction syndrome in children--clinical characteristics and prognosis. *J Pediatr.* 1977;90:585-9.
3. Rudolph CD, Hyman PE, Altschuler SM, et al. Diagnosis and treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction in children: report of consensus workshop. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24:102-12.
4. De Giorgio R, Sarnelli G, Corinaldesi R, et al. Advances in our understanding of the pathology of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gut.* 2004;53:1549-52.
5. Connor FL, Di Lorenzo C. Chronic intestinal pseudo-obstruction: assessment and management. *Gastroenterology.* 2006;130:S29-36.
6. 長谷川泰浩、清原由起、位田忍、他. Hirschsprung病類縁疾患におけるMRシネグラフィー. *小児外科.* 2010;42:749-55.