

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

Hirschsprung 病類縁疾患: Hirschsprung 病類縁疾患の定義と分類

研究分担者 (順不同)

松藤 凡 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授
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

研究要旨

Hirschsprung 病類縁疾患の定義と分類を作成するにあたって、本疾患の造詣の深い小児外科、小児科、消化器内科各分野の研究者によるコンセンサス会議を経て、定義と分類を作成した。

Hirschsprung 病類縁疾患は、腸管神経節細胞が存在するにもかかわらず、Hirschsprung 病と類似した症状や所見を認める疾患群の総称である。Hypoganglionosis, Immaturity of ganglion cells, Neuronal Intestinal Dysplasia (NID), Megacystis-Micocolon-intestinal Hypoperistalsis Syndrome (MMIHS), Segmental dilatation, idiopathic Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction (CIIP), Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA) の 7 疾患が含まれ、これらを腸管神経節細胞病理学的な異常の有無により分類を試みた。

分担研究者

友政 剛 (パルこどもクリニック病院長)
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)

ていること、acetylcholine esterase (AchE) 陽性神経線維が増生していること、直腸肛門反射が陰性であることなどが相次いで報告された。その後も、多くの研究者とりわけ小児外科医によって腸管神経系を中心に、発生学、病理学、生理学的な研究が精力的に行われてきた。

A. 背景

1886 年、デンマークの小児科医である Harold Hirschsprung が便秘、結腸の拡張を主訴とした 2 乳児の経過と剖検所見の詳細な報告したことから、本症は、Hirschsprung 病 (ヒルシュスプルング病、以下 H 病) または先天性巨大結腸症 (congenital megacolon) と呼ばれるようになった。1948 年、小児外科医 Swenson が、蠕動の低下した遠位側結腸を切除し根治に成功した²⁾。これを機に、H 病では、遠位側結腸において神経節細胞が欠如し

このようななかで、腸管神経節細胞が存在するにもかかわらず腸閉塞症状、腸管拡張、慢性便秘などの Hirschsprung 病に類似した症状や検査所見を認める幾つかの疾患が報告され、これらは Hirschsprung 病類縁疾患 (variant Hirschsprung' s disease, allied Hirschsprung' s disease, 以下 H 病類縁疾患) と呼ばれるようになった。その後の腸管神経節細胞を中心とした病態の理解が深まるとともに、H 病類縁疾患に含まれる疾患にも変遷がみられてきた。

一方、小児科および成人領域においても消化管機能の研究が幅広くなされ、器質的な閉塞がないにも関わらず長期に腸閉塞症

（chronic intestinal pseudo-obstruction, CIPO）と称し、その病態の解明と分類が行われてきた。

この班研究を開始するあたり、H 病類縁疾患と CIPO、それぞれの疾患概念と分類の一部に齟齬が生じる可能性が危惧された。また、これらの疾患は、発生頻度が少なく未だ治療方法も確立していないが、栄養療法や感染コントロールなどの補助療法の進歩に伴い長期生存例が増えてきた。これらの患者は病悩期間が長く、小児期から成人期への移行症例も多々見られる。このため本研究班では、H 病類縁疾患の概念と分類に関して、小児および成人領域においても共通の理解を得る必要があると判断した。

B. コンセンサス会議

研究分担者、研究協力者に加えて、この分野に造詣の深い小児外科、小児科、成人消化器内科の研究協力者が、3 度にわたって一同に介し長時間に及ぶ議論を行った。また、この間、メールによる審議も頻回に行われた。

C. Hirschsprung 病類縁疾患の定義

Hirschsprung 病は、遠位側腸管の無神経節細胞症に起因する蠕動不全と直腸肛門反射の欠如により、近位側腸管の拡張、胎便排泄遅延、腹部膨満、胆汁性嘔吐、便秘をきたすが、腸管神経節細胞が存在するにもかかわらず Hirschsprung 病と類似した症状や所見を認めるものがあり、これらを

Hirschsprung 病類縁疾患と称する。このなかには、Hypoganglionosis, Immaturity of ganglion cells, Neuronal Intestinal Dysplasia (NID), Megacystis-Micocolon-intestinal Hypoperistalsis Syndrome (MMIHS), Segmental dilatation, Idiopathic Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction (CIIP), Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA) の 7 疾患が含まれる。これらには、腸管神経の異常を認めるもの、蠕動障害をきたすもの、腸管の拡張をきたすもの、直腸肛門反射が陰性のものが含まれており、病理所見、消化管機能、臨床像などのいずれかが H 病と類似しているが、全ての所見が H 病と一致したものはない。

D. Hirschsprung 病類縁疾患の分類

Hirschsprung 病類縁疾患を病理組織学的な腸管神経節細胞の異常所見の有無により、以下のように分類を行った（図-1）。

Hirschsprung 病類縁疾患

- 神経節細胞に異常所見があるもの（HE 染色または AchE 染色）
 - Hypoganglionosis
 - congenital
 - acquired
 - Immaturity of ganglion cells
 - Neuronal Intestinal Dysplasia (NID)
- 神経節細胞に異常所見のないもの（HE 染色または AchE 染色）
 - Megacystis-Micocolon-intestinal Hypoperistalsis Syndrome

(MMIHS)

- Segmental dilatation
- Idiopathic Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction (CIIP)
- Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)

註) 病理学的診断は、HE 染色または AchE 染色の所見により行う。病理学的検索が行われていないものは、疑い症例とする。

E. 考察

Hirschsprung 病類縁疾患の定義と分類を作成した。今後、小児期から成人期への移行症例が増加することが予測され、各領域が共通の認識のもとに診療にあたる必要性を痛感した。Hirschsprung 病類縁疾患の各項目においても、多領域に配慮した診断基準やガイドラインの作成が不可欠である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 長谷川 泰浩, 位田 忍, 窪田 昭男 他. Hirschsprung 病類縁疾患に対する synbiotics の投与経験, 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌. 26:54, 2012
- 2) 川原 央好, 池田 佳世, 橋 真紀子. ヒルシュスプルング病 小児消化器疾患 臨床・病理カンファレンス. 82-85, 2012

2. 学会発表

- 1) 川原 央好, 窪田 昭男, 位田 忍, 他. QOL の向上をめざした慢性特発性偽性腸閉塞(CIIPS)に対する治療戦略,

第 49 回日本小児外科学会学術集会
平成 24 年 5 月 14-16 日, 横浜

- 2) Onishi S, Matsufuji H et. al. Clinical features for congenital jejunal stenosis, PAPS2012, Jun3-7, 2012, Shanghai, China
- 3) Taguchi T, Ieiri S, Kubota A, Iwanaka T, Watanabe Y, Kobayashi H, Ueno S, Nio M, Matsufuji H, Masumoto K, Yagi M, Hamada Y, Kuroda T, Ushijima K, Matsui A. The incidence and criteria of variant Hirschsprung's disease -Results from the nationwide survey in Japan-. PAPS2012 Jun3-7, 2012, Shanghai, China
- 4) 田口 智章、家入 里志、岩中 督、窪田 昭男、渡邊 芳夫、小林 弘幸、上野 滋、仁尾 正記、松藤 凡、増本 幸二、孝橋 賢一、牛島 高介、松井 陽. 「Hirschsprung 病類縁疾患の分類と診断基準」～研究班報告から～. 第 37 回日本外科系連合学会学術集会 2012 年 6 月 28-29 日, 福岡
- 5) 田口 智章、家入 里志、位田 忍、池田 佳世、窪田 昭男、川原 央好、友政 剛、松藤 凡、増本 幸二、牛島 高介、松井 陽. わが国の小児 CIPS の現状 -Hirschsprung 病類縁疾患研究の全国調査結果から-. 第 39 回日本小児栄養消化器肝臓学会 2012 年 7 月 13-14 日, 大阪

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

●**神経節細胞に異常所見があるもの (HE染色またはAChE染色)**

•Hypoganglionosis

➤congenital

➤acquired

•Immature of ganglion cells

•Neuronal Intestinal Dysplasia (NID)

●**神経節細胞に異常所見のないもの (HE染色またはAChE染色)**

•Megacystis-Micron-intestinal Hypoperistalsis Syndrome (MMIHS)

•Segmental dilatation

•idiopathic Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction (CIPO)

•Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

Hirschsprung 病類縁疾患：小児 CIP0 グループ

研究分担者 (順不同)

松藤 凡 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授
中島 淳 横浜市立大学附属病院 教授
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

研究要旨

小児期発症の慢性偽性腸閉塞 (CIP0) は症例も少なく未だ治療方法も確立していない。小児期発症の原発性 CIP0 の臨床像を把握するためにアンケート調査を行った。一次調査で報告のあった 92 例に対して 2 次アンケート調査を行い以下の集計結果が得られた。全ての年齢で発症していたが、新生児期発症が半数を占め最も多い。病変部位が広範囲である。平均病悩期間は 14.6 年 (2-29 年) と長く、成人期へ移行した症例も多い。この間、長期の経管栄養管理と腸瘻管理を余儀なくされる。また、平均 3, 8 回の開腹手術を受けていた。死亡例では、高率に重症の肝障害を併発している。

今後は、成人期への移行も念頭に診断基準と重症度分類の作成、新規治療法の開発、肝障害の予防や治療に有効な経静脈栄養剤の開発や orphan drug の早期導入が必要である。

分担研究者

友政 剛 (パルこどもクリニック 病院長)

虫明 聡太郎

(近畿大学医学部奈良病院 教授)

武藤 充 (鹿児島大学病院 助教)

池田 佳世 (大阪大学 医員)

A. 研究目的

慢性偽性腸閉塞 (以下 CIP0) は、器質的な閉塞がないにもかかわらず、長期に腸閉塞症状をきたす疾患である。新生児期から成人までのいずれの時期においても発症することが知られているが、発症の時期により病像も異なっている。未だ本症に対する有効な治療法は開発されていないが、栄養療法等の進歩により長期生存例も増加し

てきた。この度は、小児期発症の原発性 CIP0 の臨床像を把握し、成人期への移行を踏まえた診断基準、重症度分類の作成の基礎となる資料の収集を目的とした。

B. 研究方法

全国の主だった小児診療施設への郵送によるアンケート調査を行った。

(倫理面への配慮)

返送されてきた調査用紙は、九州大学小児外科において保管し、連結不可能状態で DATA BASE 化して集計を行った。

C. 研究結果

2 次調査では 92 例の症例を集計した。各施設の診断基準に照らし合わせて 56 例が

確診、36例が疑診として報告された。4症例が複数の施設から報告されていたが1例は施設により、確診と疑診の判断が異なっていた。各施設が異なった内容の項目を診断の根拠としており、共通のものは見られなかった。

確診56例の発症時期は、新生児期28例(50%)、乳児期12例(21.4%)、幼児期9例(16.1%)、学童期以降6例(10.7%)であった(図-1)。

病変部位は、胃25%、空腸46.4%、回腸55.4%、上行結腸42.6%、横行結腸44.6%、下行結腸41.1%、S状結腸42.6%、直腸33.9%と全腸管に広く分布していた。

56例中41例(73.2%)に腸瘻が増設されており、平均3.76回(1-22回)と複数回の手術が行われていた。平均病悩期間は14.6年(2-29年)と長く、成人期へ移行した症例も多い(図-2)。

生存中の50例中37例(58%)が経静脈栄養を必要としている。7例は完全静脈栄養に依存し全く経腸栄養は行われていない。17例は、経腸栄養との併用である。経静脈栄養を必要としないものでも、成分栄養や半消化態栄養に依存しているものが多くみられ、13例(26%)だけが普通食だけで生活を送っているにすぎない(図-3)。

6例(10.7%)が死亡し、死亡時の平均年齢は13.8歳(2-30歳)であった。死亡原因の記載があるもの5例では、腸炎カテーテル感染症、腸管穿孔、心不全、移植後の拒絶等が直接の死亡原因であったが、このうち4例に重症の肝障害を認めている(図-4)。

疑診例においても、各検討項目におて、確診例と同様の集計結果が得られた。

D. 考察

小児期発症のCIPOは、治療方法が確立していない。病状が進行するにつれ成分栄養食や経静脈栄養などへの依存度が高くなり、長期の経管栄養管理と腸瘻管理を余儀なくされ、複数回の開腹手術を受けることも多々あり、患者のQOLは著しく阻害される。一方、このような補助療法の進歩により、長期生存が可能な症例が増え成人期への移行症例も増加している。

E. 考察

小児期発症のCIPOは、治療方法が確立していない。病状が進行するにつれ成分栄養食や経静脈栄養などへの依存度が高くなり、長期の経管栄養管理と腸瘻管理を余儀なくされ、複数回の開腹手術を受けることも多々あり、患者のQOLは著しく阻害される。一方、このような補助療法の進歩により、長期生存が可能な症例が増え成人期への移行症例も増加している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohkubo H, Nakajima A, et al. An epidemiologic survey of chronic intestinal pseudo-obstruction and evaluation of the newly proposed diagnostic criteria. *Digestion*. 86:12-9, 2012
- 2) 中島 淳、他. 慢性偽性腸閉塞症の診療ガイド 平成23年 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

- 3) 長谷川 泰浩、位田 忍、窪田 昭男
他：Hirschsprung 病類縁疾患に対する synbiotics の投与経験、日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌, 26: 54, 2012
 - 4) 加治 建, 武藤 充, 松藤 凡：【NST のための小児の栄養管理】小児短腸症候群の栄養管理 静脈経腸栄養. 27: 1203-1207, 2012
 - 5) 榊屋 隆太, 松藤 凡. D-乳酸アシドーシスを呈した短腸症候群の1例. 日本外科代謝栄養学会第49回学術集会 平成24年7月5-6日, 東京
 - 6) Sakamoto K, Matsufuji H. HB-EGF/HGF Inhibit Bile Duct Ligated Cholestatic Liver Injury in Mice by Different Actions. BAPS2012, Jun14-16, Rome
 - 7) Onishi S, Matsufuji H. Clinical features for congenital jejunal stenosis, PAPS2012 Jun3-7, 2012, Shanghai, China
2. 学会発表
- 1) Ohkubo H, Nakajima A, et al. Assessment of cine-MRI as a novel diagnostic modality for chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO). NGM2012 Sep6-8, 2012, Bologna, Italy
 - 2) Ohkubo H, Nakajima A et al. An epidemiologic survey of chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO) and evaluation of the newly proposed diagnostic criteria. NGM2012 Sep6-8, 2012, Bologna, Italy
 - 3) Ohkubo H, Nakajima A, et al. Evaluation of cine-MRI as a novel diagnostic method for chronic intestinal pseudo-obstruction. NGM2012 Sep6-8, 2012, Bologna, Italy
 - 4) 大久保 秀則, 中島 淳. 慢性偽性腸閉塞の腸管蠕動評価におけるシネ MRI の有用性. 第20回日本消化器関連学会週間(JDDW) 平成24年10月10-13日, 神戸
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

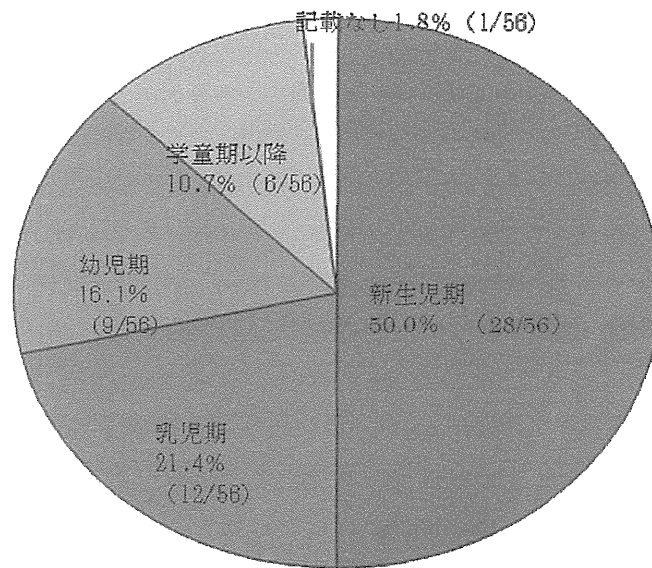


図 - 1 : 小児原発性 CIPD の発症時期、新生児期発症が半数を占める。

平均病悩期間 14.6 年

新生児期発症例	11.6年 (2-29年)
乳児期発症例	15.3年 (4.9-31.9年)
幼児期発症例	16.8年 (11 - 25年)
学童期以降発症例	26.2年 (5-36年)

図 - 2 : 平均病悩期間

平均病悩期間は 14.6 年と長く、成人期へ移行した症例も多い。

註：発症年齢は調査していないため、新生児期＝0 歳、乳児期＝0.008 歳、幼児期＝1 歳、学童期以降＝7 歳を発症年齢として、発症年齢の明記された生存例 49 例について、病悩年数を算出した

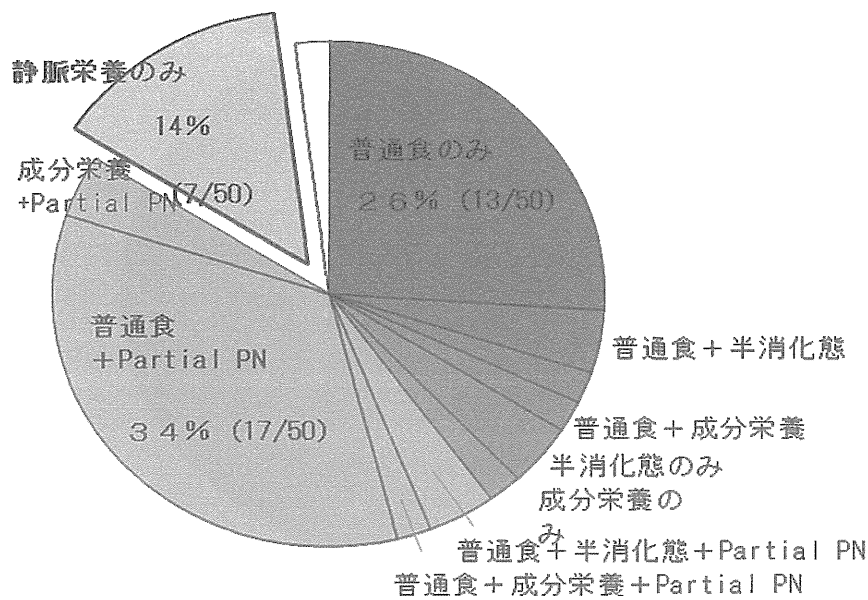


図-3: 栄養管理法、註: 確診回答56例のうち生存50例について集計
 経静脈栄養は58%に行われていた。経腸栄養が可能なものでも、成分栄養や半消化態栄養に依存しているものが多くみられ、普通食だけで生活を送っているものは13例(26%)にすぎない

直接の死亡原因 (n=5)

静脈栄養	80.0%
関連肝障害	(4/5)
カテーテル	60.0%
感染症	(3/5)
うっ滞性	40.0%
腸炎	(2/5)
心不全	20.0%
	(1/5)

死亡症例と肝機能障害 (n=6)

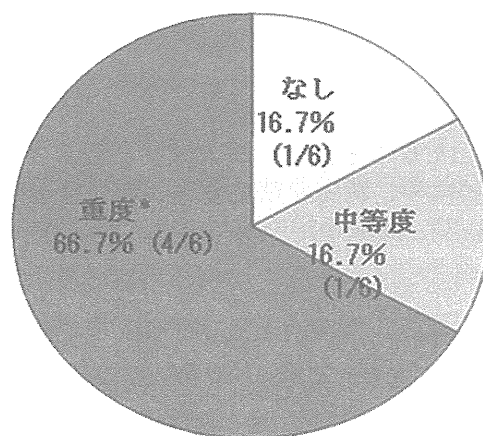


図-4: 死亡症例の検討: 直接の死亡原因(上)と肝機能障害(下)、重度肝機能障害: TB ≥ 10.0 、あるいはGPT ≥ 300 とした。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

Hirschsprung 病類縁疾患：成人における慢性偽性腸閉塞症

研究分担者 中島 淳 横浜市立大学附属病院 教授

研究要旨

慢性偽性腸閉塞症は、その希少性ゆえに疾患概念や診断方法の認知が非常に低く、患者の症状発症から確定診断までに長期間要することが临床上大きな問題である。このため本邦の医療環境で容易に使用でき、感度特異度がある程度高い診断基準案の作成が必要である。我々は国内外の専門家の批判を踏まえながら改訂を行い、世界初の診断基準の作成と、論文や国際学会を通じての世界への発信を行った。

また我が国におけるこの診断基準の感度は 86.3%と、臨床現場において非常に有用であることが判明した。この診断基準は、腹部単純 X 線検査や CT 画像所見などで簡単に診断できる点を重視して作られたが、一方で実際の腸管蠕動を直接的に評価することができない、という欠点も存在する。この点を克服すべく、近年非侵襲的検査として消化管蠕動評価に利用されるようになったシネ MRI を、本疾患に対する新たな診断モダリティとして普及することを目指し、慢性偽性腸閉塞症患者の腸管蠕動評価に対する有用性を証明、さらに論文化及び国内外の学会を通じてその成果の発表を行った。

A. 研究目的

慢性偽性腸閉塞症 (CIPO) は、その希少性ゆえに疾患概念や診断方法の認知が非常に低く、患者の症状発症から確定診断までに長期間要することが大きな問題である。このため、臨床現場で簡単に使用可能な「明確な診断基準」の作成と世界への発信が極めて重要である。

一方で、CIPO の診断には腹部単純 X 線検査や CT などの画像所見が重要であるが、これらは腸管蠕動を直接的に把握できず、さらに放射線被曝を伴うという欠点も存在する。近年シネ MRI が被曝を伴わない非侵襲的検査として消化管蠕動評価に利用されるようになってきている。本年度は、本疾患の新たな診断モダリティとしてのシネ MRI の有用性

を証明し、論文化するとともに国内外の学会を通じてその成果の発表を行った。

B. 研究方法

1) 世界初の CIPO 診断基準の作成

平成 21 年度作成の診断基準(案)を、ポーニャ大学の Vincenzo Stanghellini 教授、マドリッド大学の Munoz Yague Teresa 教授、セントマークス病院 Michael Kamm 教授、カロリンスカ研究所 Greger Lindberg 教授、ハンブルグ Oberärztin 病院 Jutta Keller 先生、アイオワ大学 Satish SC Rao 教授ら 6 名の欧米の専門家に批判いただいた。平成 23 年度はこの際にいただいた海外専門家からのコメントを組み込み、より国際性の高いものにするべく診断基準案の改訂を

行い、さらに平成 24 年度は、これを国際学会で発表し、また論文化することで全世界に向けての発信をおこなった。

2) CIP0 に対する新たな診断モダリティとしてのシネ MRI の有用性評価

CIP0 の X 線被曝を伴わない非侵襲的な新たな診断モダリティとしてのシネ MRI の有用性を示すために、上記診断基準を満たす CIP0 患者 12 名、健常者 12 名、過敏性腸症候群 (IBS) 患者 12 人にそれぞれシネ MRI (1.5T、b-TFE シーケンス) を施行し、その蠕動の群間比較を行う症例対照研究を行った。平均腸管径、収縮率、収縮周期を主な評価項目とした。なお、適切な小腸拡張を得るため健常者群と IBS 群には事前に飲水 1000ml を負荷したが患者群はそもそも腸液が停滞していることと、症状増悪の可能性が危惧されることを理由に事前の飲水は行わなかった。

(倫理面への配慮)

横浜市立大学での倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1) 世界初の CIP0 診断基準の作成

平成 23 年度慢性偽性腸閉塞の 改訂診断基準案

疾患概念

消化管に器質的な狭窄・閉塞病変を認めないにもかかわらず腸管蠕動障害 (腸管内容物の移送障害) を認めるもので、慢性の経過をみるもの。

診断基準

下記の 1) ~ 3) すべてを満たすもの。

- 1) 6 ヶ月以上前から腸閉塞症状があり、そのうち 12 週は腹部膨満を伴う。
- 2) 腹部単純 X 線検査、超音波検査、CT で腸管拡張または鏡面像を認める。
- 3) 消化管 X 線造影検査、内視鏡検査、CT で器質的狭窄・閉塞が除外される。

付記所見・参考所見

1. 慢性の経過 (6 ヶ月以上) で 15 歳以上の発症とする。*先天性・小児は別途定める。
2. 薬剤性・腹部術後によるものは除く。
3. 原発性と続発性に分け、原発性は病理学的に筋性、神経性、カハール介在細胞性、混合型に分けられる。続発性は全身性硬化症、パーキンソン病、ミトコンドリア異常症、2 型糖尿病などによるものがある。
4. 家族歴があることがある。
5. 腸閉塞症状とは、腸管内容の通過障害に伴う腹痛・腹部膨満。悪心嘔吐、排便排ガスの減少を指す。食欲不振や体重減少、Bacterial overgrowth による下痢・消化吸収障害を認めることがある。
6. 障害部位は小腸や大腸のみならず食道から直腸に至る全消化管に起こることが知られており、同一患者で複数の障害部位を認めたり、障害部位の増大を認めることもある。また神経障害 (排尿障害など)、及び精神疾患を伴うことがある。
7. シネ MRI で腸管蠕動低下を認めた場合、診断はより確定的となる。

上記の診断基準案を 2012 年 9 月にボローニャ (イタリア) で開催された

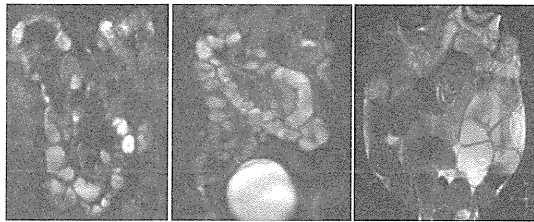
Neurogastroenterology and Motility Meeting で学会発表した。

また論文化し、Digestion 2012;86:12-9.

に掲載された。

2) CIPD に対する新たな診断モダリティとしてのシネ MRI の有用性評価

Cine-MRI

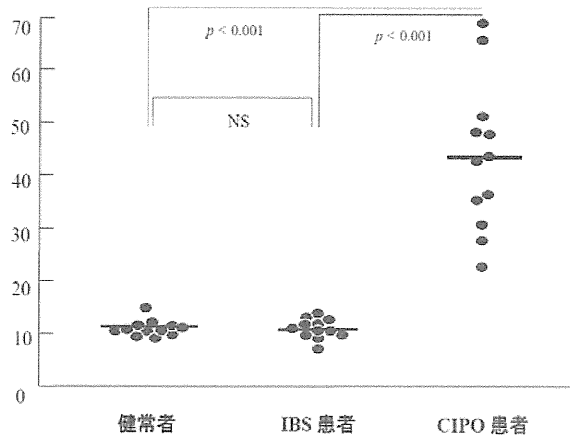


健常者 IBS患者 小腸型CIPD

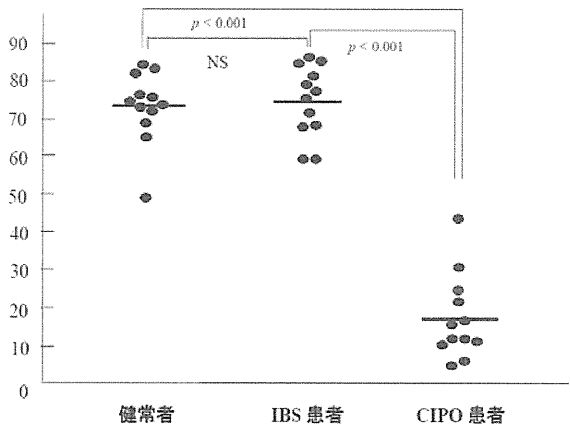
	健常者 N=12	IBS患者 N=12	CIPD患者 N=12	P value
平均腸管径(mm)	11.1±1.5	10.9±1.9	43.4±14.1	<0.001
収縮率(%)	73.0±9.3	74.6±9.4	17.1±11.0	<0.001
収縮周期(秒)	7.8±1.0	7.4±1.0	7.9±1.4	NS

CIPD は他の 2 群と比較し、平均腸管径は有意に拡張し、収縮率は有意に低下していた。いずれも明らかな有意差であり、シネ MRI は CIPD の診断へ大いに役立つ診断モダリティであると考えられた。実際のドットプロットを以下に示す。

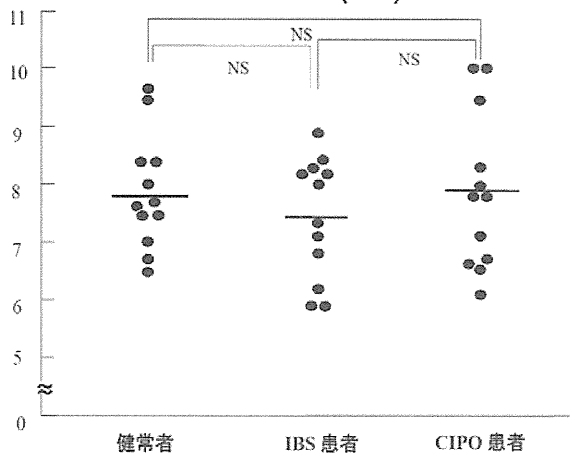
平均腸管径(mm)



収縮率(%)



収縮周期(秒)



上記の成果は 2012 年 5 月にサンディエゴ (米国) で開催された DDW 2012 と、9 月に

ボローニャ（イタリア）で開催された Neurogastroenterology and Motility Meeting で学会発表した。

また論文化し、Am. J. Gastroenterol 2013 に受理された。

D. 考察

マノメトリーやシンチグラフィなどの特殊なモダリティを必要とせず、容易に利用可能な CIPO の診断基準を作成し、国際的批判を仰ぎ英文論文にてこれを全世界に発信した。本診断基準は世界初の診断基準であり今後国内外で改定を継続的に行うことでさらに実用的になると考えられた。

また CIPO の新たな診断モダリティとして、シネ MRI は放射線被曝を伴わず、高い時間的・空間的分解能を有し、腸管の拡張のみならず、従来のもダリティでは指摘しえなかった蠕動低下を描出することが可能であった。マノメトリーと比較し、シネ MRI は低侵襲であり、本邦では多くの施設で施行可能である。シネ MRI は CIPO の診断へ大いに役立つ診断モダリティであり、さらに CIPO 患者の外来でのフォローアップ、治療前後での腸管蠕動の比較など、さまざまな場面で今後の臨床応用が期待される。

E. 結論

世界初の CIPO の明確な診断基準を作成した。今後も国際批判に耐えられるよう、継続的に専門家の意見を仰ぎながら改訂が必要である。一方シネ MRI は CIPO の診断へ大いに役立つ診断モダリティであり、さらに CIPO 患者の外来でのフォローアップ、治療前後での腸管蠕動の比較など、さまざまな場面で今後の臨床応用が期待される。

F. 健康危険情報

該当する健康危険情報はない

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohkubo H, Nakajima A, et al. An epidemiologic survey of chronic intestinal pseudo-obstruction and evaluation of the newly proposed diagnostic criteria. Digestion. 86:12-9, 2012
- 2) Ohkubo H, Nakajima A, et al. Assessment of small bowel motility in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction using cine-MRI. Am. J. Gastroenterol, 2013 in press.

2. 学会発表

- 1) Ohkubo H, Nakajima A, et al. Assessment of cine-MRI as a novel diagnostic modality for chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO). Poster Session, Joint International Neurogastroenterology and Motility Meeting from 6 - 8 September 2012 in Bologna, Italy.
- 2) Ohkubo H, Nakajima A et al. An epidemiologic survey of chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO) and evaluation of the newly proposed diagnostic criteria. Poster Session, Joint International Neurogastroenterology and Motility Meeting from 6 - 8 September 2012 in

Bologna, Italy.

- 3) Ohkubo H, Nakajima A, et al.
Evaluation of cine-MRI as a novel diagnostic method for chronic intestinal pseudo-obstruction.
GASTROPARESIS FUNCTIONAL DYSPEPSIA AND OTHER GASTRODUODENAL AND INTESTINAL MOTILITY AND FUNCTIONAL DISORDERS: DIAGNOSIS AND TREATMENT
Poster Session, Digestive Disease Week 2012 in San Diego
- 4) 大久保 秀則, 中島 淳. 下部消化管運動障害の評価におけるシネ MRI の有用性の検討. 第 98 回日本消化器病学会総会 2012 年 4 月, 東京 ミニシンポジウム 7: MRI の Topics
- 5) 大久保 秀則, 高橋 宏和, 中島 淳. 慢性偽性腸閉塞の腸管蠕動評価におけるシネ MRI の有用性 第 20 回日本消化器関連学会週間 (JDDW) 2012 年 10 月, 神戸: シンポジウム 14 機能性消化管障害の病態と治療
- 6) 大久保 秀則, 中島 淳. 妊娠中に症状増悪を反復し結腸切除の検討を余儀なくされた大腸限局型偽性腸閉塞の一例. 第 319 回日本消化器病学会関東支部例会 2012 年 5 月, 東京
- 7) 大久保 秀則, 中島 淳. 回盲部切除術後に症状増悪をきたした慢性偽性腸閉塞の 1 例. 第 321 回日本消化器病学会関東支部例会. 2012 年 9 月, 東京
- 8) 大久保 秀則, 中島 淳. 自己免疫性自律神経ガングリオパチーに続発した結腸限局型偽性腸閉塞の 1 例. 第 322 回日本消化器病学会関東支部例会 2012 年 12 月, 東京

3. 執筆 その他

- 1) 中島 淳. 消化管疾患「偽性腸閉塞、巨大結腸症、鼓腸、呑気症」今日の治療指針 2013 私はこう治療している p.467-469 総編集 山口徹、北原光夫、福井次矢 出版社 医学書院
- 2) 中島 淳. 「偽性腸閉塞症」朝倉内科学 朝倉書店 2013 刊行予定

H. 知的財産の出願・登録状況

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
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

Hirschsprung 病類縁疾患:

MMIHS : Megacystis Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome

研究分担者 (順不同)

福澤 正洋 大阪府立母子保健総合医療センター 総長
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

研究要旨

【研究目的】 本研究の目的は、小児消化器系希少難治性疾患である MMIHS の診断基準、および診療ガイドラインの作成にむけて、後方視的に臨床経過を調査、検討を行うものである。

【研究方法】 昨年度に登録した症例のうち、MMIHS と確診もしくは疑診された 28 例分を対象とし、発症時期、症状、病変部位、手術の有無と内容、最終転帰、中心静脈栄養の有無、合併症について検討を行なった。

【研究結果】 20 施設より 23 症例確診、5 例の疑診症例を検討した。最終的に 19 例の確診症例を検討した。全例巨大膀胱、Microcolon、腸管運動障害の症状を新生児期より発症していた。腸管の生検は全例に行われ、18 例で筋層、神経叢に異常を認めなかった。16 例で手術が行われ、腸瘻が造設されていた。うち 11 例で高位の空腸瘻が作成されていた。調査時点で 10 例が生存、9 例が死亡しており、5 年生存率 62.8%、10 年生存率 56.5%であった。現在生存中の 9 例中、7 例で中心静脈栄養を施行されており、軽度から中等度の肝障害を認めていた。

【結論】 今回の調査により MMIHS は予後不良疾患であり症状や病悩期間も長期にわたることが明らかとなった。診断も臨的に可能であり、早期の難病指定、診療ガイドラインの作成が急がれる。

研究協力者:

曹 英樹 (大阪大学医学系研究科 助教)
上野 豪久 (大阪大学医学系研究科 助教)

Hypoperistalsis Syndrome (以下 MMIHS)

は稀ではあるが予後不良の先天性消化管疾患として知られている。多くは生命維持のために中心静脈栄養が長期にわたり必要であり、小腸移植の適応にもなり得る。

A. 研究目的

小児期より消化管運動障害を来すヒルシュスプルング病類縁疾患のうち、巨大膀胱、Microcolon を呈する疾患群である Megacystis Microcolon Intestinal

本研究の目的は全国に分布するヒルシュスプルング病類縁疾患のうち、MMIHS について診断基準、診療ガイドライン作成にむけて臨床的な特徴、経過を分析調査するこ

とである。

B. 研究方法

1) 基本デザイン

昨年の実態調査によって登録された症例の後方視的観察研究とした。

2) 対象

MMIHSと診断され治療され登録された28症例を対象とした。

- ① 新生児期より腸管運動障害の症状を呈する
- ② 巨大膀胱、Microcolonを合併する
- ③ 腸管の全層生検にて神経叢が存在し、明らかな形態異常を認めない

以上の3項目を満たすものをMMIHSと確定診断とする。転医症例で同一と思われる症例については統合して検討に加えた。他院に途中で転医したものは可能な限り追跡調査を行った。

3) 評価方法

プライマリアウトカム：

- ① 転帰：最終生存または死亡確認日
- ② 腸瘻作成の有無とその部位
- ③ 中心静脈栄養施行の有無と合併症

観察項目：新生児期の症状、胎児期の異常の有無、注腸検査、直腸肛門内圧検査、粘膜生検の有無とその結果、全層生検の有無とその結果、病変部位、腸瘻の有無と部位、栄養管理方法、合併症の有無（肝障害）など。

【研究対象者のプライバシー確保】

本研究では研究対象者の氏名、イニシアル、診療録ID等は症例調査票に一切記載されていない。症例調査票に含まれる患者識別情報は、アウトカムや背景因子として研

究に必要な性別と生年月日に限られている。各施設において、連結可能匿名化を行った上で症例調査票を送付されたため、各調査施設の診療情報にアクセスすることはできず、個人を同定できるような情報は入手できない。また、施設名、生年月日など個人同定につながる情報の公開は一切行わない。

C. 結果

19施設から22例の確定例、4例の疑診例の登録があった。多施設から報告のあった同一症例を統合し、確定20例、疑診4例となった。疑診4例中3例は転医先の施設で他の疾患として治療されていた。1例は過去の症例で詳細の検討が困難であった。また確定例1例は経過から他の疾患と判断しこれらをのぞいた確定例は19例となり、以降の解析はこの19例を対象として行った。

1) 症例と予後

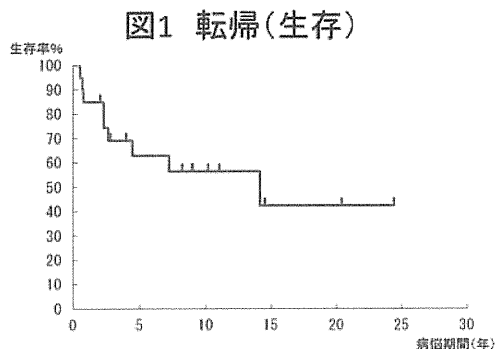
19例全例で新生児期に発症していた。発症時期の症状は下記表1の通りであった。

表1 初発時の臨床症状 (n=19)

- 腹部膨満 19例
- 巨大膀胱 19例
- 腹部膨満 19例
- 胎便排泄遅延 7例
- 嘔吐 7例
- その他（蠕動障害、水腎症など）

転帰は10例死亡、9例生存であった。死亡原因は明らかな7例のうち、1例が敗血症、6例が肝障害であった。5年生存率は62.8%、10年死亡率は56.5%であった（図1）。

図1 転帰（生存曲線 n=19）



2) 病変部位

病変部位は胃から肛門までの消化管全体にわたってみられた。記載のあった16例中全例で回腸からS状結腸に病変を認めた。その他、空腸、14例、直腸15例、その他胃・十二指腸7例、肛門4例に病変を認めた。

3) 検査

注腸検査は19例全例に行われ、そのうち16例でMicrocolonが描出されていた。

直腸肛門検査内圧は5例に行われ、4例で正常な直腸肛門反射が認められた。

直腸粘膜生検とアセチルコリン染色は11例に行われ、10例で正常であった。1例は一旦は異常と診断されたが後に正常と診断されていた。

全層標本による病理学的検索は全例に行われていた。17例で筋層、神経に異常なしと報告された。1例で神経節に未熟な印象があったとの報告があった。1例で不明であった。

4) 診断

診断項目と該当症例数を表2に示す。

表2 診断項目と該当症例数

診断項目	該当数
新生児期発症	19
腸閉塞症状、蠕動不全	19
巨大膀胱	19
Microcolon	19
壁内神経叢の組織正常	18
粘膜生検でAChE染色正常	11
直腸粘膜反射陽性	4
女兒	16

MMIHSの症候である巨大膀胱（Megacyst）とMicrocolon、腸管蠕動不全は全例に認められた。壁内神経叢の組織正常との記載があるのは19例中18例であった。

5) 外科的治療

16例で減圧のための腸瘻が造設されていた。腸瘻部位は初回手術では空腸7例、回腸3例、結腸6例であった。このうち、6例で腸瘻が再増設もしくは追加造設が行われた。最終的な腸瘻の位置は高位の空腸が11例であった（図2）。

図2 最終口側腸瘻位置

口側	複数腸瘻
なし 3例	空腸+回腸 1例
空腸 11例	空腸+結腸 1例
~20cm 5例	虫垂瘻 2例
20~40cm 3例	胃瘻 3例
40~ 1例	
不明 2例	
回腸 0例	
結腸 5例	

6) 栄養法

栄養法は中心静脈栄養が16例でそのうち、4例がすべての栄養を静脈栄養に頼つ

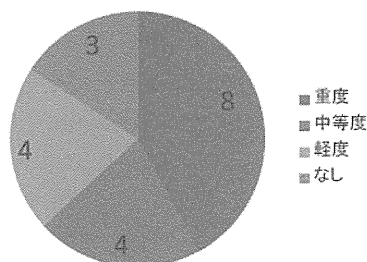
ていた。12例で経口もしくは経腸栄養の併用が行われていた。生存例9例中7例で現在も静脈栄養が継続されていた。

経腸栄養では11例に行われ、6例で成分栄養剤が、5例で半消化態栄養剤が使用されていた。

7) 肝障害

肝障害をきたしている症例が16例にみられた。うち、高度の肝障害を8例に、中等度を4例に、軽度を4例に認めた。

図3 肝障害の程度



肝機能障害の原因として中心静脈栄養に伴うと考えられたものが14例、腸炎によると考えられたものが6例、カテーテル関連血流感染症に伴うと思われたものが7例であった。

D. 考察

本研究では小児の消化器系希少疾患のうち、腸管不全を来す疾患群であるヒルシュスプルング病類縁疾患のうち、巨大膀胱、Microcolonを呈し、新生児期から重篤なイレウス症状を来すMMIHSの全国調査による検討を行った。

本疾患では、症候の有無が診断に直結することより、すくなくともMMIHSの診断が

疑われ、症候がそろっている段階ではほぼ全例が確診となる。すなわち、①新生児期発症、②巨大膀胱、③Microcolon、④神経叢に組織学的異常を認めない、の4項目を満たし、かつ基質的な閉塞のない長期にわたり腸閉塞症状を呈する患者ということで診断は可能であると考ええる。

ただし、Microcolonについては新生児期に判定が必要であり、新生児期、乳児期に注腸検査、もしくは開腹手術が行われた無かった患者についてはCIPSとの鑑別が临床上困難となる可能性がある。また、組織については重症患者が多いため今回の検査では全例で組織所見の記載があったが、今後の診断に病理検査を必須とするかどうかは議論の余地がある。肛門内圧検査、粘膜生検によるアセチルコリン染色陽性線維の増生有無が補助診断に有用となる可能性がある。

重症度については、その多くが重症の経過をたどり、16例で中心静脈栄養を行っている。死亡原因として静脈栄養とうっ滞性腸炎に起因する肝障害があげられており、この静脈栄養に対する依存度とその成否が重症度をわける鍵となる。

診療方針については、中心静脈栄養、経腸栄養による栄養管理をおこないながら、うっ滞性腸炎に対する減圧手術を付加することがポイントとなる。今回の分析では半数以上にわたる11例が最終的に高位の空腸瘻となっていたが、造設部位と時期について、またチューブ式腸瘻か二連銃形式か、Bishop-Koop式か検討を要する。また腸管切除の是非についても今後検討する必要がある。