

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期期間も長期にわたることが明らかとなった。診断も臨床的に可能であり、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。

新生児期より腸管運動障害の症状を呈する  
巨大膀胱、Microcolonを合併する  
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：

転帰：最終生存または死亡確認日

腸瘻作成の有無とその部位

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せている。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

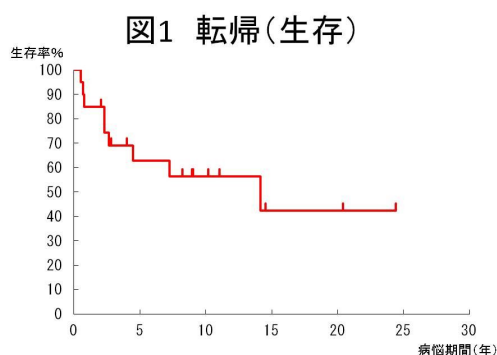
19 例全例で新生児期に発症していた。発症時期の症状は下記表 1 の通りであった。

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
女児	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っ

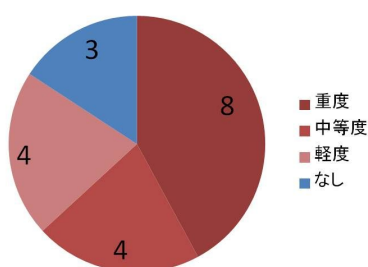
ていた。12例で経口もしくは経腸栄養の併用が行われていた。生存例9例中7例で現在も静脈栄養が継続されていた。

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ほぼ全例が確診となる。すなわち、新生児期発症、巨大膀胱、Microcolon、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。

MMIHSは症例数が極めて少なく治療の標準化は困難であるが、新生児期発症のCIPO、hypoganglionosisなどの他のヒルシユスプルング病類縁疾患の治療経過と比較しながら、診療ガイドラインにむけてさらなる調査が必要である。

また、今回は詳細な検討を加えていないが死亡症例も小腸移植により救命しえた可能性も否定できず、小腸移植の対象疾患となるかどうか今後の検討課題となりうる。

## E . 結論

今回のMMIHSの調査により、希少疾患であること、予後が不良な難病であること、長期生存については栄養管理と減圧手術が重要であると考えられた。早急な難病指定が望まれる。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) Miyagawa S, Takama U, Nagashima H, Ueno T, Fukuzawa M. Carbohydrate antigens. Curr Opin Organ Transplant. 17 174-9
- 2) Ikeda K, Yamamoto A, Nanjo A, Inuinaka C, Takama Y, Ueno T, Fukuzawa M, Nakano K, Matsunari H, Nagashima H, Miyagawa S. A cloning of cytidine monophospho-N-acetylneuraminic acid hydroxylase from porcine endothelial cells. Transplant Proc. 44 1136-8
- 3) 曹 英樹 小児の経皮内視鏡的胃瘻造設術(Percutaneous Endoscopic Gastrostomy:PEG) 静脈経腸栄養 27 1189-1193

- 4) 曹 英樹【実地臨床栄養 日常診療に不可欠な情報とその活用】プロバイオティクス・プレバイオティクス・シンバイオティクス Medical Practice 29 1531-1532
- 5) 曹 英樹 間接熱量計を用いた新生児周術期の栄養管理 静脈経腸栄養 27 1343-1348
- 6) 曹 英樹 合併症を持った児の管理 在宅静脈栄養 周産期医学 42増刊 574-578 1.

### 2 . 学会発表

- 1) Ueno T, Wada M., Hoshino K, Sakamoto S, Furukawa H, Fukuzawa M. National Survey of Patients with Intestinal Motility Disorder Who Are Potential Candidate for Intestinal Transplantation in Japan The Transplant Society Jul 17, 2012, Berlin, Germany
- 2) Ueno T, Fukuzawa M. A REPORT OF JAPANESE PEDIATRIC INTESTINAL TRANSPLANT REGISTRY International Pediatric Transplant Association Regional Meeting Sep 23, 2012, Nagoya, Japan
- 3) 曹 英樹、上原 秀一郎、上野 豪久、和佐 勝史、山田 寛之、近藤 宏樹. 小児腸管不全症例にたいする在宅静脈栄養の現状と問題点 30年の経験より 日本小児消化器肝臓学会(39) 平成24年7月14-15日, 大阪
- 4) 曹 英樹、奈良 啓悟、中畠 憲吾、銭谷 昌弘、井深 奏司、正畠 和典、野村 元成、上野 豪久、上原 秀一郎、大植 孝治、臼井 規朗. 小児に対する経皮内視鏡的胃瘻造設術における透視の有用性 日本小児内視鏡外科・手術手技研究会(32) 平成24年11月1-2日, 静岡

- 5) 上原 秀一郎、曹 英樹、井深 奏司、奈良 啓悟、上野 豪久、大植 孝治、臼井 規朗、池田 佳世、近藤 宏樹、三善 陽子. プロビアックカテーテル長期留置後抜去困難となり、カテーテルに対するDLSTが強陽性を示した1例 第42回日本小児外科代謝研究会 静岡 2012年11月2日
- 6) 上原 秀一郎、曹 英樹、和佐 勝史、大石 雅子、福澤 正洋. 在宅中心静脈栄養施行症例における経静脈的セレン投与の取り組みとその意義 第23回日本微量元素学会 平成24年7月6日, 東京
- 7) 上野 豪久、和田 基、星野 健、阪本 靖介、岡本 晋弥、松浦 俊治、古川 博之、福澤 正洋. 小児腸管不全患者における小腸移植適応の検討 第49回日本小児外科学会学術集会 平成24年5月16日, 横浜
- 8) 上野 豪久、中畠 憲吾、銭谷 昌宏、井深 奏司、正畠 和典、野村 元成、奈良 啓悟、上原 秀一郎、曹 英樹、大植 孝治、臼井 規朗. 当科における小児生体肝移植後の栄養管理 - 経管栄養と中心静脈栄養 - "第42回日本小児外科代謝研究会 平成24年11月2日, 静岡

### 3. 単行本

- 1) 上野 豪久、浅野 武秀 監修 脳死ドナーからの臓器摘出と保存：小腸移植のための臓器摘出と保存 p144-153

## G . 知的財産の出願・登録状況

なし

