

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: Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)に関する検討

研究分担者(順不同) 八木 實 久留米大学医学部外科学小児外科 主任教授  
上野 滋 東海大学医学部外科系 教授  
牛島 高介 久留米大学医療センター 准教授

### 研究要旨

【消化器系の希少・難治性疾患群としてHirschsprung 病類縁疾患の一つである Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA) (内肛門括約筋アカラシア) に関して研究を行った。全国施設より集計したアンケート調査(二次調査)から得られた知見を検討し、シームレスな診断ガイドライン作成にむけての研究に取り組んだ。全国アンケート調査では、確診例 1 例、疑診例 2 例が報告された。該当症例としてはごく僅かであった。診断として成立するか? 本疾患を 1 つのエンティティとして捉えるか? 等について今後さらなる研究、検討が必要である。

### 研究協力者

関 祥孝(久留米大学 助教)  
深堀 優(久留米大学 助教)

#### A. 研究目的

消化器系の希少・難治性疾患群として Hirschsprung 病類縁疾患の一つである Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA) (内肛門括約筋アカラシア) に関して研究を行い、疾患概念を確立し、シームレスな診断ガイドラインを作成する。

#### B. 研究方法

昨年行われた一次アンケート調査をもとに、全国施設にアンケート調査(二次調査)を実施。

#### C. 研究結果

確診例 1 例、疑診例 2 例が報告された。

### 報告例概要

	1	2	3
	確診	疑診	疑診
施設	東海大学	順天堂練馬	飯塚病院
出生日	19900523	20080123	19961106
性別	女	女	女
在胎週数	40 週 1 日	37 週 5 日	不明
出生体重	不明	2390	不明
発症時年齢	乳児期	新生児期	幼児期
初発症状	慢性便秘	腹部膨満 慢性便秘	慢性便秘
病変部位	肛門	肛門、直腸	肛門
合併奇形	無	無	無
染色体異常	不明	不明	不明
遺伝子検査	不明	不明	未施行
家族歴	不明	無	兄も慢性便秘
最終的な転帰	生存	生存	生存

	(19920224)		
栄養管理方法	普通食	普通食	普通食
肝機能障害	なし	なし	なし
自施設以外での診断治療	不明	無	有

検査所見概要

	1	2	3
腹部単純 Xp	便秘	腸管異常拡張像	直腸内便貯留
注腸造影	正常	Megacolon	直腸拡張
直腸肛門内圧検査	陰性	陰性	測定困難
直腸粘膜生検	AchE 陽性線維	AchE 線維増強	AchE 陽性線維増生なし
永久標本病理所見	AV3.5cm の部位に AchE 陽性線維の軽度増生と神経節細胞の共存	ganglion cell(+)	HE 染色で meissner 神経叢は確認できず、AchE 陽性線維増生なし

IASA 診断基準

	1	2	3
新生児期から続く治療抵抗性の便秘			
狭小部のない腸管			
Ultarashort type の H 病のことをさす			
肛門管が狭い			
直腸肛門反射陰性			
生検で神経節細胞あり			
その他	AchE 軽度増生と神経節細胞		

	の共存		
確診 or 疑診の決め手	病理所見から		

治療経過

	1	2	3
	確診	疑診	疑診
内科的治療効果	不明	ピオスリ - ?	ピオスリ - x
: 有		ラキソベロン	ラキソベロン
x : 無		カマグ	カマグ
? : 不明			テレミンソフト坐薬
			コロネル?
			大連中湯 x
			調胃承気湯
			大黃甘草湯
外科的治療	括約筋切除	括約筋切除	未施行
	手術回数 1 回	手術回数 2 回	
カテーテル関連感染症	なし	0 回	0 回

< 確診例の概要 >

1 歳 8 ヶ月女児。生後 3 時間より腹部膨満・嘔吐を認め、胎便性イレウスの診断で治療、軽快した。3 ヶ月健診で肝脾腫を指摘され、CMV 感染症の診断で治療を受けた。その後便秘が持続するため、緩下剤による治療を受けていたが、嘔吐を契機に精査目的で入院。直腸肛門内圧検査で反射陰性、直腸粘膜生検で AchE 染色陽性線維の軽度増生を認め、Hirschsprung 病を疑ったが、再度行った直腸生検で肛門縁より 3.5cm の部の粘膜下層に神

神経節細胞を認めた。Lynn の方法に従い内肛門括約筋を 5cm にわたり切除。切除した筋について病理組織学的検討を行った結果、筋層間神経節細胞の膨化と変性、神経線維の増生などの異常を認めた。切除した内括約筋の検討の結果、AchE 染色陽性線維が増生し、神経叢にはわずかな数の神経節細胞と細胞質顆粒のあるシュワン細胞が認められた。電顕的には、きわめて多数の顆粒が細胞質中に認められ、顆粒細胞腫に類似していた。Hirschsprung 病腸管の神経叢におけるシュワン細胞の腫大像は時折認められるが、本症例のように細胞質に顆粒状の変化を来す例の報告はなく、きわめて興味ある所見と考えられる 1)。

#### D . 考察

IASA は Hirschsprung 病に類似した症状を呈するものの、直腸生検で神経節細胞が存在する Hirschsprung 病類縁疾患の一つである。本症は小児慢性便秘の約 4.5% を占めるといわれ、その病因は multifactorial で、absence of nitregic innervation、defective innervation of the neuromuscular junction、altered distribution of ICC、などの関与が考えられているが十分には解明されていない。本症の診断は直腸生検で ganglion cell が存在し、AchE 活性は正常であるものの、直腸肛門内圧検査で直腸肛門反射陰性であることである。推奨される治療は内肛門括約筋切開術である。最近では内肛門括約筋後壁へのボツリヌス毒素局注が報告されているものの、有効性に関し長期経過観察研究の必要性が提唱されている 2)。今回の検討で確診例 1 例、疑診例 2 例と診断基準に適合する症例が非常に少なかった。従って、本症が診断として成立するのか？ 本症を 1 つのエンティティとして捉えられるのか？ 等、疑問が残るのも事実である。小児外科や小児科ではそれらの日常診療で慢性便秘例に遭遇することは非常に多い。しかしながら、直腸生検で神経節細胞を認めることがあっても、概して直腸が拡

張していることが多い。直腸拡張例における直腸肛門内圧検査において通常のパルーン刺激容積で定型的な直腸肛門反射を高率かつ確実に得ることは案外、難しいのも事実である。従って、内圧検査で反射陰性が疑われたり、反射判定不能例であっても生検所見が正常ないし、便秘の程度が内科治療可能である症例の中に本症が紛れ込んでいる可能性も否定できない。このような点を考慮しつつ今後さらなる研究、検討が必要である。

#### E . 結論

該当症例としてはごく僅かであった。診断として成立するか？ 本疾患を 1 つのエンティティとして捉えるか？ 等について今後さらなる研究、検討が必要である。

#### 参考文献

- 1) Ueno S, Sato T, Yokoyama S, Soeda J, Tajima T, Mitomi T. Granular-cell tumorlike Schwann cell degeneration in the anal sphincter of an infant suspected of having ultrashort Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int* 10: 196-198, 1995
- 2) Doodnath R, Puri P: Internal Anal Sphincter Achalasia. *Seminars in Pediatric Surgery* 18:246-248, 2009

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 平田 留美子, 水落 建輝, 柳 忠宏, 関 祥孝, 深堀 優, 牛島 高介, 木村 昭彦, 松石豊次郎. Hirschsprung病との鑑別を要した新生児ミルクアレルギーの1例. *小児科臨床*. 65:2250-3, 2012
- 2) 八木 実. 小児便秘に対する大建中湯の効果フェコプロメトリーにより判定. *漢方医学*36(1): 38-42, 2012

## 2. 学会発表

- 1) 関 祥孝, 水落 建輝, 柳 忠宏, 生島 高介, 木村 昭彦, 松石 豊次郎.  
消化管感染症を契機に症状が顕性化した乳児消化管アレルギーの2例. 第115回日本小児科学会学術集会 平成24年4月20-22日, 福岡
- 2) 小島 伸一郎, 浅桐 公男, 深堀 優, 石井 信二, 七種 伸行, 古賀 義法, 吉田 索, 小松崎 尚子, 田中 芳明, 八木 寛. バルーン付サークル型8chインフュージョンカテーテルと動態モニタソフトを用いたCurrarino症候群症例の消化管機能評価. 第43回日本小児消化管機能研究会 平成25年年2月9日, 久留米

## 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

