

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: Immaturity of ganglia (IG)

研究代表者 田口 智章 国立大学法人九州大学医学研究院 教授
研究分担者(順不同) 家入 里志 九州大学 大学病院 講師
孝橋 賢一 九州大学医学研究院 助教

研究要旨

【研究目的】ヒルシュスプルング病類縁疾患(H類縁)の1つである Immaturity of Ganglia(IG) (1)新生児期からイレウス症状を示し、(2)Ach-E 活性は正常で、(3)注腸所見では microcolon~small colon を示す。(4)新生児期では直腸肛門内圧検査では陰性を示すことが多いが、乳児期では正常化する。(5)meconium disease 様形態を示すことが多い。IG は腸管切除標本の病理学的検索では、壁内神経細胞数は十分認めるが、神経細胞は小型で著しい未熟性を示し病変範囲は小腸に及び、通常回腸瘻で排便機能が得られ、数カ月後には神経細胞の成熟化と共に腸瘻を閉鎖でき良好な予後を示すこと多いと考えられている。今回、1996年の岡本班に続いて本邦におけるIGの病態と臨床像を後方視的に検討した。

【研究方法】2001年から2010年の10年間一次調査で回答の得られた施設にさらに詳細な二次調査用紙を依頼し合計28例の調査票を回収した。今回この28例を対象として後方視的分析を行った。

【研究結果】H23年度の研究班の一次調査で2001年から2010年の10年間で確診例15例、疑診例13例の合計28例が集計された。これは1996年の岡本班の研究におけるH類縁に占めるIGの症例数26例と大きな変化はなかったが、割合7.9%と岡本班の24.1%から約1/3に大幅に減少していた。男女比は17:11,出生体重は平均2392gで、発症は27例が新生児期であった。初発症状は腹部膨満77.8%、嘔吐50%、胎便排泄遅延28.6%であった。XPで腸管異常拡張を78.5%に、注腸では46.4%にmicrocolonを認めた。開腹時にcaliber changeを64.3%に認め、腸瘻造設は82.1%に施行され、その65%は回腸瘻であった。永久病理診断は89.2%に施行され、全例が生存していた。

【結論】IGはそのほとんどが新生児期に、腹部膨満・嘔吐・胎便排泄遅延などで発症しており、合併奇形はほとんどなく、X線・造影上あるいは開腹時所見で腸管異常拡張とCaliber changeを伴っておりそのほとんどに腸瘻造設が施行され、複数回に及ぶ症例もあるが大部分は腸瘻閉鎖がなされており全例生存、生命予後は良好で極めてある。

研究協力者

手柴 理沙(九州大学医学研究院 助教)
三好 きな(九州大学医学研究院 大学院生)

A. 研究目的

Hirschsprung 病類縁疾患のなかで、特に immaturity of ganglia(IG)は以下のような臨床的・病理学的特徴をもつと考えられて

いる。

臨床的特徴としては一般的に(1)新生児期からイレウス症状を示し、(2)Ach-E活性は正常で、(3)注腸所見ではmicrocolon～small colonを示す。(4)新生児期では直腸肛門内圧検査では陰性を示すことが多いが、乳児期では正常化する(5)meconium disease様形態を示すことが多い。(6)病変範囲は小腸に及び、(7)通常回腸瘻で排便機能が得られ、(8)数カ月後には神経細胞の成熟化と共に腸瘻を閉鎖でき良好な予後を示す、と考えられている。また病理組織学的特徴としては腸管切除標本の検索では、壁内神経細胞数は十分認められるが、神経細胞は小型で著しい未熟性を示す。以上よりIGは新生児の機能性腸閉塞疾患の中で独立した疾患としてのentityに分類されるべきと考える。

今回、1996年の岡本班に続いて本邦におけるIGの病態と臨床像を後方視的に検討した。

まず平成23年度の研究班で、症例数と診断基準を有するか否かの一次調査を行った。平成24年度は症例毎の詳細な二次調査を依頼しその回収に努めた。

B . 研究方法

1) 文献的研究と診断基準の検討

本症に関する文献を包括的に検索し、疾患概念や診断基準について検討した。

2) 二次調査

H23年度研究班一次調査、今年度、新たな調査票を策定した。一次調査で回答の得られた施設にさらに詳細な二次調査用紙を郵送し結果を回収した。

3) 研究情報の開示

本研究班の代表研究者の九州大学小児外科のホームページ上に研究の進捗情報を開示し、本症で悩む患者さんや診療に従事する医療従事者に情報提供に努めた。

C . 研究結果

1) 診断基準の提案

岡本班の診断基準の項目としては下記があげられるが 今回の2次調査の結果をふまえた数字を()内に示す(表1)

新生児期発症(26)

病変範囲が広く小腸まで及ぶ(23)

神経節細胞数と分布は正常(17)

神経節細胞未熟(大きさが小さい)(21)

経時的に成熟(症状改善)(15)

Hypoganglionosisの一部(1)

AchE陽性神経線維の増生なし(10)

直腸肛門反射は経時的に陽性を示す(9)

Microcolonまたは左半結腸の狭小化(14)

術中にcaliber changeあり(19)

Meconium diseaseやMeconium ileus様所見(7)

以上となっていた。また今回新たに加えた
予後良好(23)

を考慮して50%以上を満たす項目から考えると新しい診断基準としては

新生児期発症

病変範囲が広く小腸まで及ぶ

予後良好

術中にcaliber changeあり

神経節細胞数と分布は正常

経時的に成熟(症状改善)

Microcolonまたは左半結腸の狭小化

の7項目がふさわしいと考えられた。

2) 二次調査の結果

二次調査の回答は、確診例 15 例、疑診例 13 例の計 28 例得られた。今回は疑診例 13 例をくわえた全 28 例を対象とした。(表 2)

症例の概要

在胎週数は 37 週以後が 17 例、37 週未満が 11 例、出生体重は 1000g 未満 2 例、1000-1500g 未満が 4 例、1500-2000g 未満が 2 例、2000-2500g 未満が 6 例、2500g 以上が 14 例と低出生体重児と、成熟時の比率は同等であった(表 3)。発症時期は新生児期が 27 例と多く、乳児期が 1 例であった。初発症状は腹部膨満が 21 例と最も多く、嘔吐が 14 例と続いた。胎便排泄遅延が 8 例、慢性便秘として発症したのも 4 例あった。合併奇形は少なく、2 例のみに認めた。(表 4) 家族歴は 7 例に認め、双体他児といとこに同疾患を認めたものが 4 例あった。染色体および遺伝子異常も無かほとんどが検索されていなかった(表 5)。

検査所見

腹部単純 X 線では腸管異常拡張を 22 例に、二 ポーを 3 例に、Free Air を 3 例に認めた。注腸造影は 21 例に施行され、Micro colon を 13 例に Caliber change を 6 例に、Megacolon を 1 例に認めた。直腸肛門内圧検査は 14 例に施行され、陽性 8 例、非定形陽性 2 例、陰性 4 例であった(表 6)。直腸粘膜生検は 9 例に施行され、うち 6 例は AchE 線維正常で 2 例に AchE 線維増強を認めた(表 7)。

術中所見

開腹時所見では Caliber change を 18 例、腸管異常拡張を 17 例、Microcolon を 9 例に認めた。術中迅速病理診断は 11 例に施行されうち 5 例で異常あり、6 例で異常なしという結果であった(表 7)。

外科的治療

腸瘻造設(初回)は 23 例に施行され、その内訳は 20 例が 2 連銃式、Bishop-Koop または Samtulli 型が 1 例、チューブ腸瘻は 1 例であった。腸瘻造設の部位は回腸 15 例、空腸 3 例、横行結腸 3 例、上行結腸 2 例、盲腸 1 例であった。腸切除は 4 例に施行されていた。2 回以上の腸瘻造設は 9 例に、3 回以上の腸瘻造設 2 例に、また 4 回の腸瘻造設も 1 例に行われていた(表 8)。

外科的治療と予後

腸瘻閉鎖は 17 例に施行され、平均の種々回数は 3 回であった。カテーテル関連感染症を平均 1.18 回認め、残存中心静脈の本数は 4.85 本で臓器移植を施行された症例はなかった。28 例全例が生存し、現在の栄養管理方法としては普通食 25 例、半消化態 3 例、成分栄養 2 例、静脈栄養 2 例であった(表 9)。

D. 考察

本疾患は新生児の機能性腸閉塞疾患の中で独立した疾患としての entity に分類されるべきと考えられているが、今回の調査結果より極めて予後はよいことが明らかになった。しかしながら確定診断例は 28 例中 15 例に過ぎなかった。この診断根拠としては、腸瘻造設時の単独、あるいは腸瘻閉鎖時を含む双方の永久標本病理診断にて神経節細胞の未熟性とその成熟にて診断されていたことである(表 10)。残る 13 例に関しては術中病理診断と永久標本病理診断の行われており、神経節細胞はみとめられるものの未熟性を証明できない、あるいは成熟化を確認できていない症例が認められる。症例数がそれほど多くないため、永久標本

の回収と詳細な3次調査が必要と考えられる。

二次調査に協力していただいた施設を表11に示す。貴重な症例を提示していただき紙面を借りて謝意を表する。

E . 結論

- 1) 全国調査にて10年間(2001-2010年)で、疑診例を含む28例を集計。
- 2) ほとんどが新生児期に、腹部膨満・嘔吐・胎便排泄遅延などで発症。
- 3) 合併奇形はほとんどなく、X線・造影上あるいは開腹時所見で腸管異常拡張とCaliber changeを伴っている。
- 4) 腸瘻造設が23例に施行され、複数回に及ぶ症例もあるが大部分は腸瘻閉鎖がなされており全例生存、生命予後は良好で極めてある。
- 5) 確診例は、腸瘻造設時の単独、あるいは腸瘻閉鎖時を含む双方の永久標本病理診断にて神経節細胞の未熟性とその成熟にて診断されていた。
- 6) 診断基準は岡本班ものとほぼ合致するが、今回の調査結果より予後が良好であるということが新たに加えてよいと考えられた。

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) leiri S, Uemura M, Konishi K, Souzaki R, Nagao Y, Tsutsumi N, Akahoshi Y, Ohuchida K, Ohdaira T, Tomikawa M, Tanoue K, Hashizume M, Taguchi T. Augmented reality

navigation system for laparoscopic splenectomy in children based on preoperative CT image using optical tracking device. *Ped Surg Int* 28(4):341-346, 2012

- 2) 村守 克巳、宗崎 良太、家入 里志、松浦 俊治、永田 公二、林田 真、木下 義晶、富川 盛雅、橋爪 誠、田口 智章. 小児における腹腔鏡下虫垂切除術の有用性および Interval Appendectomy の必要性について. *臨床と研究* 89(4):108-112, 2012
- 3) Xu H, Ohdaira T, Nagao Y, Tsutsumi N, Mori M, Uemura M, Toyoda K, leiri S, Hashizume M. New detachable occlusion balloon unit for transrectal natural orifice transluminal endoscopic surgery. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2012 Oct 30. [Epub ahead of print]
- 4) Zuo S, Ohdaira T, Kuwana K, Nagao Y, leiri S, Hashizume M, Dohi T, Masamune K. Developing essential rigid-flexible outer sheath to enable novel multi-piercing surgery. *Med Image Comput Comput Assist Interv.* 15(Pt 1):26-33, 2012
- 5) Tsutsumi N, Tomikawa M, Uemura M, Akahoshi T, Nagao Y, Konishi K, leiri S, Hong J, Maehara Y, Hashizume M. Image-guided laparoscopic surgery in an open MRI operating theater. *Surg Endosc.* 2013 Jan 26. [Epub ahead of print]
- 6) Suzuki N, Hattori A, leiri S, Tomikawa M, Kenmotsu H, Hashizume M.

Formulation of wire control mechanism for surgical robot to create virtual reality environment aimed at conducting surgery inside the body. Stud Health Technol Inform 184:424-30, 2013

- 7) Jeiri S, Ishii H, Souzaki R, Uemura U, Tomikawa M, Matsuoka N, Takanishi A, Hashizume M, Taguchi T.
Development of an objective endoscopic surgical skill assessment system for pediatric surgeons: Suture ligation model of the crura of the diaphragm in infant fundoplication. Ped Surg Int, in press

2. 学会発表

- 1) 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、田口 智章. 「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」に関する研究班報告. 第49回日本小児外科学会学術集会 平成24年5月15日, 横浜

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

表1 Immaturity of Ganglia
(診断基準)

1	新生児期発症 (5) *	26
2	病変範囲が広く小腸 *	23
3	神経節細胞数と分布は正常 (19) *	17
4	神経節細胞未熟 (大きさが小さい) (33) *	21
5	経時的に成熟 (症状改善) (7) *	15
6	Hypoganglionosisの一部 (1)	1
7	AchE陽性神経線維の増生なし (3) *	10
8	直腸肛門反射は経時的に陽性を示す* (はじめ陰性でちに陽性) (1)	9
9	Microcolonまたは左半結腸の狭小化 (1) *	14
10	術中にcaliber changeあり (1) *	19
11	Meconium diseaseやMeconium ileus様所見 (1) *	7
12	予後良好	23

(): 一次調査結果、 * : 岡本基準

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

表2 疾患別症例数
(一次調査結果より)

	今回 (2012)		岡本班 (1996)	
Normal ganglia				
CIPS	100	28.3%	24	22.2%
MMHS	33	9.3%	9	8.3%
SD	42	11.9%	ND	
IASA	3	0.8%	ND	
Abnormal ganglia				
Immaturity	28	7.9%	26	24.1%
Hypoganglionosis	130	36.8%	44	40.8%
Congenital	121	34.3%		
Acquired	9	2.5%		
IND	17	4.8%	5	4.6%
Total	353	100%	108	100%

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

表3 Immaturity of Ganglia
(症例の概要)

確診例	15例
疑診例	13例
男児	17例
女児	11例
在胎週数	37週未満 11例 37週～ 17例 (平均:36週3日)
出生体重	1000g未満 2例 1000～1500g未満 4例 1500～2000g未満 2例 2000～2500g未満 6例 2500～3000g未満 6例 3000g以上 8例 (平均2392g)

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

表4 Immaturity of Ganglia
(症例の概要)

発症時期	新生児期 27例 乳児期 1例
初発症状	腹部膨満 21例 嘔吐 14例 胎便排泄遅延 8例 慢性便秘 4例 腸炎 3例 出生前に異常指摘 4例
合併奇形	無 26例 有 2例 (WEST症候群+EVAVS症候群, 腸間膜裂孔ヘルニア)

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

表5 Immaturity of Ganglia
(症例の概要)

染色体異常	無 14例 未検査・不明 14例
遺伝子検査	未施行 26例 不明 2例
家族歴	なし 19例 有 7例 双胎他児・いとこに同疾患: 4 胎便性腹膜炎: 1, その他: 2 不明 2例

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

表6 Immaturity of Ganglia
(検査・術中所見)

腹部単純X-P	腸管異常拡張 22例 ニ－ホー 3例 Free Air 3例
注腸造影	施行 21例 microcolon 13例 caliber change 6例 megacolon 1例 未施行 5例 不明 2例
直腸肛門内圧	施行 14例 陽性 8例 非定型陽性 2例 陰性 4例 未施行 13例 不明 1例

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

表7 Immaturity of Ganglia
(検査・術中所見)

直腸粘膜生検	施行 9例 AchE繊維正常 6例 AchE繊維増強 2例 未施行 18例 不明 1例
開腹時所見 (複数回答可)	腸管異常拡張 17例 Caliber change 18例 Microcolon 9例 その他 4例
術中迅速病理診断	施行 11例 異常あり 5例 異常なし 6例 未施行 14例 不明 2例

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

表8 Immaturity of Ganglia
(外科的治療)

手術	腸瘻造設 (1回目) 23例 2連続式 20例 Bishop-Koop型またはSantulli型 1例 チューブ腸瘻 1例 不明 1例
腸瘻の位置 (1例のみ回腸・上行結腸の2か所)	空腸 3例 回腸 15例 盲腸 1例 上行結腸 2例 横行結腸 3例
腸切除	あり 4例 なし 10例
腸瘻造設	2回 9例 3回 2例 4回 1例

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

表9 Immaturity of Ganglia
(外科的治療・予後)

腸瘻閉鎖	閉鎖 未	17例 5例
手術回数	平均	3回
カテーテル関連感染症	平均	1.18回
残存中心静脈の数	平均	4.85本
移植	なし 不明	23例 5例
最終的な転帰	生存 死亡	28例 0例
現在の栄養管理方法 (複数回答可)	普通食 半消化膳 成分栄養 静脈栄養	25例 3例 2例 2例

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

表10 Immaturity of Ganglia
(確診・疑診の根拠)

永久標本病理診断	施行	25例
	異常あり	15例
	異常なし	10例
	未施行	1例
	不明	2例

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

表11 2次調査協力施設一覧

順天堂大学小児外科
東京女子医科大学小児外科
東京女子医科大学附属八千代医療センター小児外科
筑波大学小児外科
山梨県立中央病院小児外科
あいち小児保健医療総合センター小児外科
姫路赤十字病院小児外科
広島市立広島市民病院小児外科
広島大学病院小児外科
金沢医科大学小児外科
国立成育医療研究センター外科
千葉県こども病院小児外科
近畿大学外科学教室小児外科学部門
兵庫県立こども病院外科
福岡大学呼吸器乳腸内分泌小児外科
長崎大学病院第一外科(腫瘍外科)
石川県立中央病院小児外科

