

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: Hypoganglionosis

研究分担者(順不同)

渡邊 芳夫 あいち小児保健医療総合センター 副センター長  
金森 豊 国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部医長  
内田 恵一 三重大学医学部附属病院 教授

### 研究要旨

Hypoganglionosis (Hypo) の診断と治療方法を検討する目的で集積された症例について検討した。診断方法の確立と初期治療としての腸瘻の位置の決定を含めた治療法の改善がさらに必要とされる。

### 研究分担者

下島 直樹(慶應義塾大学医学部 講師)  
渡邊 稔彦(国立成育医療研究センター)

### A. 研究目的

Hypoganglionosis (Hypo) の診断と治療方法を検討する目的で集積された症例について検討した。

### B. 研究方法

対象: Hypo の二次調査にて確診症例として登録された 109 例中、記載内容の検討で、疑診断例、検討項目未記載例、と重複症例を除いた 90 例を対象とした。

検討項目 アンケートの項目のうち、症例の概要から発症年齢、初発症状、合併奇形、家族歴、最終的な転帰の 5 項目、検査・術中所見から腹部単純 X-P とその所見、注腸造影とその所見、直腸肛門内圧検査とその所見、直腸粘膜生検とその所見、開腹時所見(複数選択可)、術中迅速病理診断とその

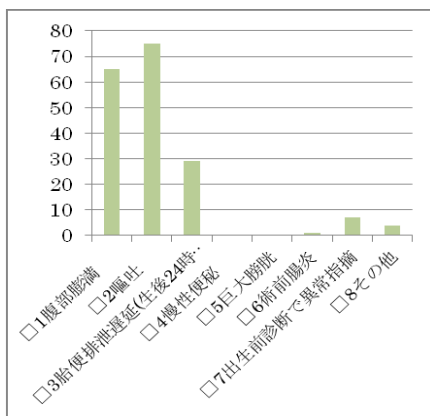
所見、永久標本病理診断とその所見、肝機能障害(経過中の最も悪いデータ)、肝機能障害の原因(複数選択可)、診断基準から 23 項目を検討した。外科治療項目から初回スト - マの作成部位を検討した。

(倫理面への配慮) 後方視的な症例検討であり、匿名化された情報の調査であり倫理的な問題はないと判断した。

### C. 研究結果

1 発症年齢は全例が新生児期に発症していた。

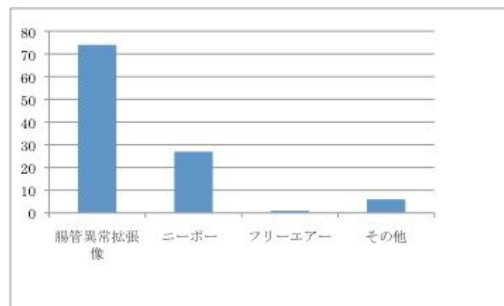
## 2 初発症状：数字は例数



ニーボー：27

フリーエアー：1

その他：6



## 3 合併奇形

合併奇形 無し：85例 有り：5（超回転異常：1、West 症候群：1、後部尿道弁＋尿道下裂：1、ダウン症：1、多指症：1）

## 4 遺伝子検査

施行：2 異常染色体：1（SIP1）未執行：73、不明：12、未記載 3

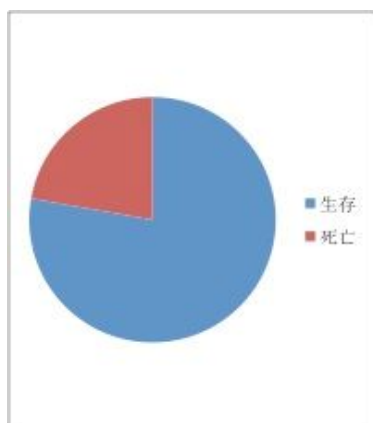
## 5 家族歴

無し：86、有り：1（兄が内蔵発育不全で死亡）不明：3

## 6 最終的な転記

生存：70、死亡：20

死亡率 22.22%



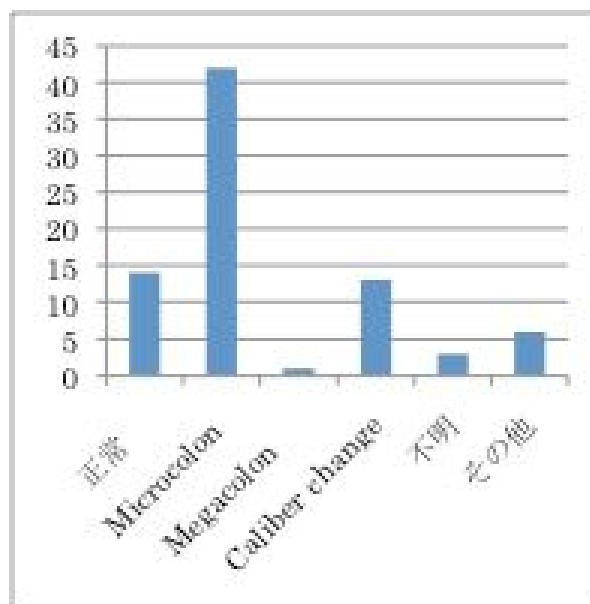
## 7 検査結果

a 腹部単純 X-P 施行：83、未執行：0、不明：6、未記載：1

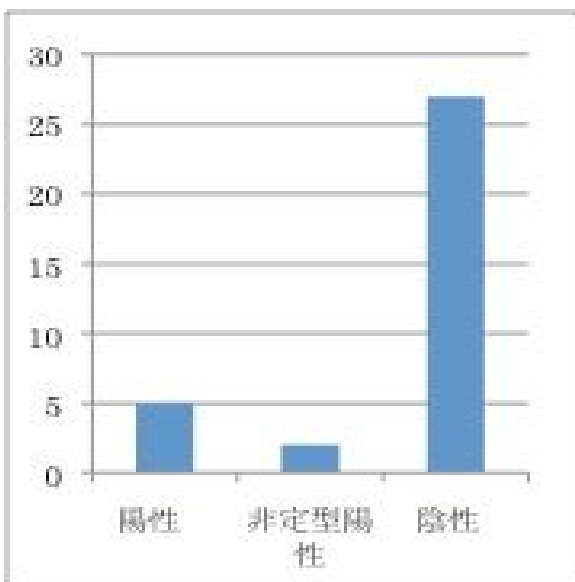
腸管異常拡張像：74

b 注腸検査 施行：77、未執行：5、不明：7、未記載：1

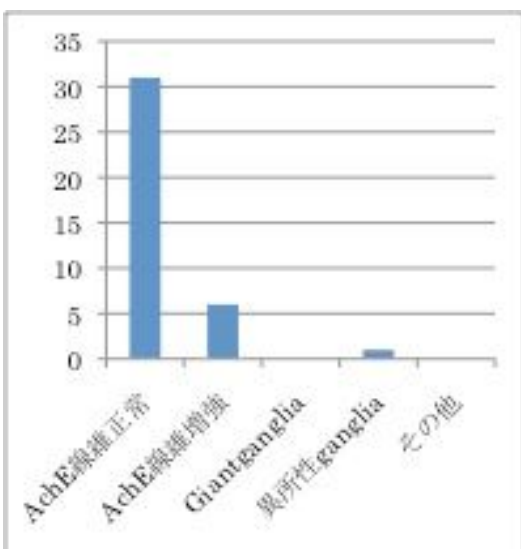
所見（施行の場合、複数選択可）



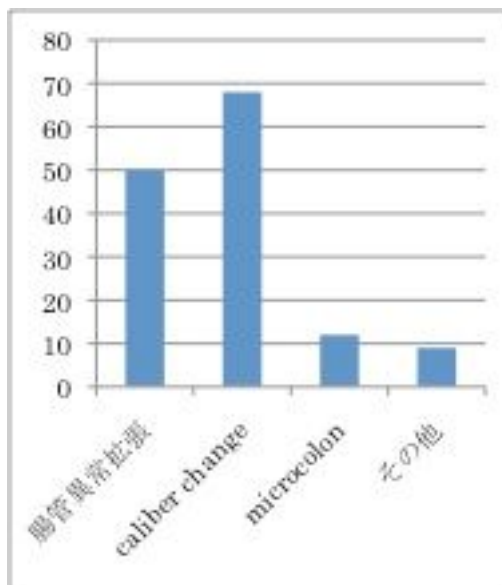
c 直腸肛門内圧検査 施行：37、未執行：34、不明：16、未記載：3  
所見（施行の場合）



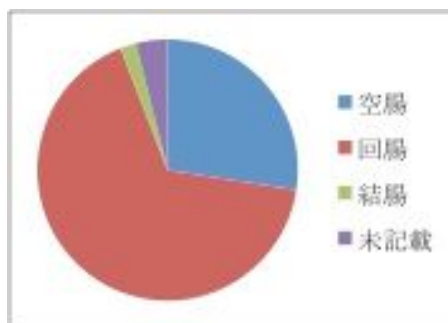
d 直腸粘膜生検 施行：41、未執行：37、不明：10、未記載：2



e 開腹時所見（複数選択可）



Caliber change の部位



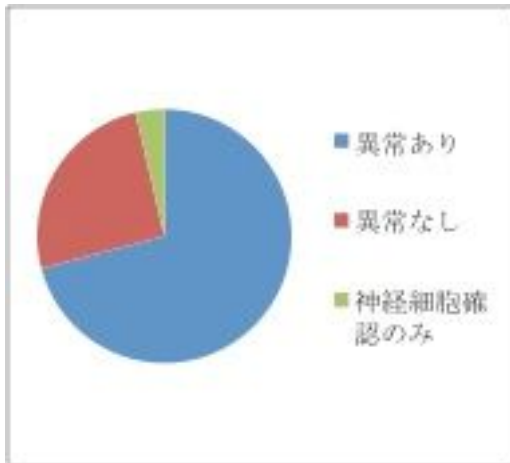
f 術中迅速病理診断 施行：55、未執行：24、不明：8、未記載：3

術中迅速病理診断の結果

異常あり：39

異常なし：14

記載なし：2



異常あり (39 例) の詳細

神経節の低形成 : 29

無神経節 : 10

g 永久標本病理診断 (切除または生検) 施行 : 88、未執行 : 0、不明 : 0、未記載 : 2  
永久標本病理診断の結果

神経節の低形成 : 81

無神経節 : 5

異常なし : 2

h 肝機能障害 (経過中の最も悪いデータ)

なし (TB<1.かつ GPT<30) : 20

軽度あり (1.0 TB<3.0 あるいは 30 GPT<100) : 16

中等度あり (3.0 TB<10.0 あるいは 100 GPT<300) : 29

重度あり (10.0 TB あるいは 300 GPT) : 23

i 肝機能障害の原因 (複数選択可)

カテーテル感染症 : 30

うっ滞性腸炎 : 31

静脈栄養関連肝障害 : 44

その他 : 4

8 外科的治療

初回治療 (腸瘻造設) ストーマ造設 : 89、  
造設なし : 1

ストーマ造設部位

十二指腸 : 2

空腸 : 40

回腸 : 41

結腸 : 6

死亡例と初回ストーマ位置

	十二指腸	空腸	回腸	結腸
症例	2	40	41	6
死亡	2	5	13	0
死亡率	100%	12.5%	31.7%	0

D. 考察

発症年齢は全て新生児期であり、この疾患が新生児期に腹部膨満や嘔吐等の腸閉塞症状を主体に発症すると考えられ、このことは 1996 の岡本らの 26 例の報告とも相違無い。合併奇形はほとんど認めず、遺伝的背景も乏しいと考えられる。遺伝子異常はほとんど遺伝子検索がされておらず、現時点での判断は時期尚早であり、今後の検討を待つ必要がある。また、家族歴にも有用なものはない。予後に関して、今回の検査では死亡率が 22.22% と岡本らの集計した神経細胞減少例 44 例中の死亡例 10 例の死亡率 22.73% と比較して改善を認めていない。さらに治療法の改善が望まれる疾患である。

診断が難しい疾患であることもこの予後に大きく関与していると考えられる。一般的に入院時に施行される検査の特徴は類似する疾患のヒルシュスプルング病との鑑別がとりわけ重要である。しかしながら、注腸、直腸肛門内圧検査での鑑別は困難である。直腸粘膜生検は検査症例の 41 例中 31 例 75.6% でヒルシュスプルング病と異なり AchE 線維正常と判断され、ほかの所見と合わせてこの疾患とヒルシュスプルング病と

の鑑別診断に有用な検査法と考えられる。開腹所見ではヒルシスプルング病の鑑別診断に有用な所見は乏しいと考えられる。また、ヒルシスプルング病で最も有用な神経節の迅速病理による確定診断は、この疾患では十分に機能しないことが推測される。すなわち、迅速病理に提供される組織の大きさによる問題と対象が小腸であることで、迅速病理にて異常なし、または無神経節と判断される可能性が極めて多くなる。今回の回答から術中生検施行例 55 例中で、迅速生検で Hypoganglionosis と診断されたのは 29 例 (52.72%) とこの方法で診断を確定することの難しさが示されている。従って、術中に如何に本疾患を考えて将来的な治療計画を立てるのが重要な問題である。最終診断には永久標本病理診断が必要であるが、永久法本で Hypo の診断が付いた症例が病理診断の記載のある 88 例中 81 例の 88.63% で、初期にヒルシスプルング病と診断され、後日に Hypo と診断されのが 88 例中 5 例 5.67% あり、さらに Hypo の診断法の確立が検討される必要がある治療に際しては、依然として予後の不良な疾患であり、1996 の岡本らの報告から改善を認めていない。初期のストーマ造設が Hypo の治療成績を決定する鍵となっており、初回に空腸瘻造設例が回腸瘻造設例に比較して良好な予後を認めた。

## E . 結論

Hypo においては、診断方法の確立と初期治療としての腸瘻の位置の決定を含めた治療法の改善がさらに必要とされる。

## 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) Shinoda M, Tanabe M, Nagao K, Kitago M, Fujisaki H, Odaira M, Kawachi S, Itano O, Obara H, Matsubara K, Shimojima N, Fuchimoto Y, Hoshino K, Amagai M, Kuroda T, Kitagawa Y. Discontinuation of Living Donor Liver Transplantation due to Donor's Intraoperative Latex-Induced Anaphylactic Shock. *Int Surg* 97:356-9, 2012
- 2) Izumi Y, Hoshino K, Shimojima N, Fuchimoto Y, Hayashi Y, Morikawa Y, Nomori H. Hepatoblastoma Metastasis Confined to the Pulmonary Artery: Report of a Case. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 20: Epub ahead of print, 2012
- 3) Arisue A, Shimojima N, Tomiya M, Shimizu T, Harada D, Nakayama M, Tomita H, Shinoda M, Tanabe M, Maruyama I, Mizuno M, Kuroda T, Wakabayashi G, Morikawa Y. Effect of an omega-3 lipid emulsion in reducing oxidative stress in a rat model of intestinal ischemia-reperfusion injury. *Pediatr Surg Int* 28:913-8, 2012
- 4) Shinoda M, Tanabe M, Kawachi S, Ono Y, Hayakawa T, Iketani O, Kojima M, Itano O, Obara H, Kitago M, Hibi T, Matsubara K, Shimojima N, Fuchimoto Y, Hoshino K, Wakabayashi G, Shimazu M, Tanigawara Y, Kuroda T, Morikawa Y, Kitajima M, Kitagawa Y. Pharmacokinetics of mizoribine in adult living donor liver

- transplantation. *Transplant Proc* 44:1329-35, 2012
- 5) Shinjoh M, Iketani O, Watanabe K, Shimojima N, Kudo M, Yamagishi H, Shimada H, Sugita K, Takahashi T, Mori T, Hasegawa N, Iwata S. Safety and efficacy of linezolid in 16 infants and children in Japan. *J Infect Chemother.* 18:591-6, 2012
  - 6) 下島 直樹、星野 健、清水 隆弘、石濱 秀雄、藤村 匠、狩野 元宏、富田 紘史、高里 文香、藤野 明浩、田邊 稔、北川 雄光、嶋田 博之、高橋 孝雄、黒田 達夫. 小児移植後のEBウイルス感染. *小児外科* 44:1216-1220, 2012
  - 7) 有末 篤弘, 下島 直樹, 水野 大, 黒田 達夫, 森川 康英. 小児移植後のEBウイルス感染. *岩手医学雑誌* 64:299-306, 2012
  - 8) 下島 直樹. 小児の消化器疾患 ヒルシユスブルング病. *日本医師会雑誌* 141: S334, 2012
  - 9) Tanaka K, Araki T, Okita Y, Fujikawa H, Kawamura M, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Pyoderma gangrenosum occurring at the peri-ileal pouch-anal anastomosis in a patient with ulcerative colitis: report of a case. *Surg Today.* Epub ahead of print, 2012
  - 10) Uchida K, Araki T, Kusunoki M. History of and current issues affecting surgery for pediatric ulcerative colitis. *Surg Today.* Epub ahead of print, 2012
  - 11) Uchida K, Kawamata A, Hashimoto K, Inoue M, Otake K, Koike Y, Matsushita K, Fujikawa H, Okita Y, Araki T, Tanaka K, Kusunoki M. Self-reported assessment of health-related quality of life in children who underwent restorative proctocolectomy with ileal J-pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Pediatr Surg Int.* Epub ahead of print, 2012
  - 12) Okugawa Y, Inoue Y, Tanaka K, Kawamura M, Saigusa S, Toiyama Y, Ohi M, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Smad interacting protein 1 (SIP1) is associated with peritoneal carcinomatosis in intestinal type gastric cancer. *Clin Exp Metastasis.* Epub ahead of print, 2012
  - 13) Uchida K, Otake K, Inoue M, Koike Y, Matsushita K, Araki T, Okita Y, Tanaka K, Uchida K, Yodoya N, Iwamoto S, Arai K, Kusunoki M. Chronic intestinal pseudo-obstruction due to lymphocytic intestinal leiomyositis: Case report and literature review. *Intractable Rare Dis Res* 1:Sep-35, 2012
  - 14) Uchida K, Otake K, Inoue M, Koike Y, Matsushita K, Hashimoto K, Saigusa S, Tanaka K, Inoue Y, Kusunoki M. Unique capsule endoscopic appearance of segmental intestinal dilatation in a child. *Pediatr Int* 54:727-9, 2012
  - 15) Matsushita K, Uchida K, Saigusa S, Ide S, Hashimoto K, Koike Y, Otake K, Inoue M, Tanaka K, Kusunoki M. Glycolysis inhibitors as a potential therapeutic option to treat aggressive neuroblastoma expressing GLUT1. *J Pediatr Surg* 47: 1323-30, 2012
  - 16) Ide S, Uchida K, Inoue M, Koike Y, Otake K, Matsushita K, Hashimoto K, Nagano Y, Inoue H, Isaji S,

- Kusunoki M. Tumor enucleation with preoperative endoscopic transpapillary stenting for pediatric insulinoma. *Pediatr Surg Int* 28: 707-9, 2012
- 17) Uchida K, Yoshiyama S, Inoue M, Koike Y, Yasuda H, Fujikawa H, Okita Y, Araki T, Tanaka K, Kusunoki M. Double balloon enteroscopy for pediatric inflammatory bowel disease. *Pediatr Int* 54:806-9, 2012
- 18) Kawamura M, Saigusa S, Toiyama Y, Tanaka K, Okugawa Y, Hiro J, Uchida K, Mohri Y, Inoue Y, Kusunoki M. Correlation of MACC1 and MET expression in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Anticancer Res* 32:1527-31, 2012
- 19) Fujikawa H, Tanaka K, Toiyama Y, Saigusa S, Inoue Y, Uchida K, Kusunoki M. High TrkB expression levels are associated with poor prognosis and EMT induction in colorectal cancer cells. *J Gastroenterol* 47: 775-84, 2012
- 20) Koike Y, Uchida K, Kusunoki M. Successful switch-over administration of intravenous-to-oral tacrolimus after isolated living-donor liver transplantation in a child with ultra short gut syndrome. *Transpl Int* 25: e29-30, 2012
- 21) Okugawa Y, Toiyama Y, Inoue Y, Iwata T, Fujikawa H, Saigusa S, Konishi N, Tanaka K, Uchida K, Kusunoki M. Clinical significance of serum soluble E-cadherin in colorectal carcinoma. *J Surg Res*. 15: e67-73, 2012
- 22) Kawamura M, Toiyama Y, Tanaka K, Saigusa S, Okugawa Y, Hiro J, Uchida K, Mohri Y, Inoue Y, Kusunoki M. CXCL5, a promoter of cell proliferation, migration and invasion, is a novel serum prognostic marker in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer* 48: 2244-51, 2012
- 23) Tanaka K, Morimoto Y, Toiyama Y, Matsushita K, Kawamura M, Koike Y, Okugawa Y, Inoue Y, Uchida K, Araki T, Mizoguchi A, Kusunoki M. In vivo time-course imaging of tumor angiogenesis in colorectal liver metastases in the same living mice using two-photon laser scanning microscopy. *J Oncol*. doi:10.1155/2012/265487, 2012
- 24) Okugawa Y, Toiyama Y, Tanaka K, Matsusita K, Fujikawa H, Saigusa S, Ohi M, Inoue Y, Mohri Y, Uchida K, Kusunoki M. Clinical significance of Zinc finger E-box Binding homeobox 1 (ZEB1) in human gastric cancer. *J Surg Oncol*. 1; 163: 280-5, 2012
- 25) Usui N, Kitano Y, Sago H, Kanamori Y, Yoneda A, Nakamura T, Nosaka S, Saito M, Taguchi T. Outcome of prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a Japanese nationwide survey. *J Pediatr Surg* 47:441-7, 2012
- 26) Kanamori Y, Terawaki K, Takayasu H, Sugiyama M, Komura M, Kodaka T, Suzuki K, Kitano H, Kuroda T, Iwanaka T. Interleukin 6 and interleukin 8 play important roles in systemic inflammatory response syndrome of meconium peritonitis. *Surg Today* 42: 431-4, 2012
- 27) Suzuki K, Kanamori Y, Sugiyama M, Komura M, Terawaki K, Kodaka T,

- Takahashi M, Fukami E, Iwanaka T. Plasma citrulline may be a good marker of intestinal functions in intestinal dysfunction. *Pediatr Int* 54: 899-904, 2012
- 28) 高橋 正貴、金森 豊、杉山 正彦、古村 眞、寺脇 幹、小高 哲郎、鈴木 完、石丸 哲也、深見 絵里子、岩中 督. 急速に増大し、術後に再発を認めた後頸部脂肪芽腫の1例. *日小外会誌* 48: 249-53, 2012
- 29) 金森 豊、臼井 規朗、北野 良博、左合 治彦、左 勝則、米田 光宏、中村 知夫、野坂 俊介、宗崎 良太、田口 智章. 本邦で胎児診断された仙尾部奇形腫の生命予後に関する検討 -厚生労働省科学研究・胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成に関する研究から-. *日小外会誌* 48: 834-9, 2012
- 30) 田中 秀明、渡邊 稔彦、佐藤 かおり、大野 通暢、高橋 正貴、山田 和歌、山田 耕嗣、淵本 康史、金森 豊. 消化管を介して肝に迷入したと思われる小金属片を腹腔鏡下に摘出した1例. *日小外会誌* 48: 877-81, 2012
- 31) 金森 豊. 尿管ポリープ. *小児外科* 44: 325-8, 2012
- 32) 渡邊 稔彦、船山 理恵、山田 耕嗣、山田 和歌、高橋 正貴、石濱 秀雄、武田 憲子、藤野 明浩、田中 秀明、淵本 康史、金森 豊. 乳幼児の急性虫垂炎. *小児外科* 44: 586-8, 2012
- 33) 山田 和歌、金森 豊. 小児ソケイヘルニアと感染症予防. *小児外科* 44: 981-3, 2012
- 34) Sumida W, Watanabe Y, Takasu H. Strategies for catheter-related blood stream infection based on medical course in children receiving parenteral nutrition. *Pediatr Surg Int* 28, 2012
- 35) 渡邊 芳夫. メッケル憩室による病態と治療 (特集 乳幼児小腸疾患あれこれ). *小児外科* 44, 2012
- 36) 岩出 珠幾、住田 互、高須 英見、渡邊 芳夫、町田 水穂、好沢 克、高見澤 滋. 陰嚢水腫に対する Laparoscopic Percutaneous Extraperitoneal Closure (LPEC) 法. *日小外会誌* 48: 705-9, 2012
- 37) 髙原 裕夫、渡邊 芳夫、住田 互、亀岡 一祐、諸富 嘉樹、植村 貞繁、久山 寿子、寺倉 宏嗣、江村 隆起. 特集 そけいヘルニアの手術: 小児と成人の違い 小児再発性ヘルニア. *小児外科* 44: 988-93, 2012
- 38) 渡邊 芳夫. シネMRI. *Frontiers in Gastroenterology* 18, 2012
- 39) 渡邊 芳夫. 乳幼児の繰り返す腹痛 (特集 この症状の診断と次の一手). *小児外科* 45: 176-181, 2013

## 2. 学会発表

- 1) 渡邊 芳夫、高須 英見、住田 互、森 健策. 直腸肛門奇形の骨盤底筋群形態検索における IT 活用. 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) 渡邊 芳夫. Hirschsprung 病類縁疾患の治療戦略: Hypoganglionosis に対する治療戦略. 第37回日本外科学系連合学会学術集会. 平成24年6月28-29日, 福岡
- 3) 渡邊 芳夫. CIPS をめぐる諸問題: CIPS の病態と治療. 第39回日本小児栄養消化器肝臓学会. 平成24年7月14-15日, 大阪

## H. 知的財産の出願・登録状況

なし



