

II. 分担研究報告

Hirschsprung病類縁疾患：Hirschsprung病類縁疾患の分類と予後

研究代表者 田口 智章 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 教授

【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、直腸に神経節細胞が存在するにもかかわらず、Hirschsprung病と類似した症状を呈する疾患群の総称である。Hypoganglionosis, Immaturity of ganglion cells, Neuronal Intestinal Dysplasia (NID), Megacystis-Micolon-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。

今年度は研究班の分類に基づく予後分析を行った。

研究協力者

A. 背景

直腸に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Hirschsprung病類縁疾患（variant Hirschsprung's disease, allied Hirschsprung's disease, 以下H類縁）と呼ばれてきた。

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状をきたすものを慢性偽性腸閉塞症（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. H類縁の定義

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、直腸に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H類縁と称する。このなかには、Hypoganglionosis (HYPO), Immaturity of ganglion cells, Intestinal Neuronal Dysplasia (IND), Megacystis Micolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome (MMIHS), Segmental dilatation (SD), 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、分類を行った(図-1)。

E. 予後

H類縁は様々な疾患が含まれるが、研究班の分類により、疾患により、生命予後が良好なものや不良なものが層別化できた。

生命予後良好なものは、Immaturity of ganglia、IND、SD、IASAの4疾患は予後良好で、原疾患での死亡例はない。

一方HYPO、MMIHS、CIIPは腸管蠕動不全が長期にわたり遷延し、生命予後が不良または長

期にわたり静脈栄養から離脱できないことが判明した。なかでも特に予後不良なのがMMIHSである。

確診例の予後

	生存率	生存例のうち普通栄養単独
HYPO	70/90(77.8%)	42/69(60.1%)
MMIHS	10/19(52.6%)	1/10(10%)
CIIP	50/56(89.2%)	13/50(26%)

F. 研究発表

1. 論文発表

田口智章, 前田貢作, 仁尾正記. 小児外科から成人内科への移行(トランジション)診断と治療 101(12): 1785-1791, 2013

Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T. Isolated hypoganglionosis: results of a nationwide survey in Japan.

Pediatr Surg Int 29(11): 1127-1130, 2013

2. 学会発表

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, 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113回日本外科学会定期学術集会, 平成25年4月11-13日, 福岡

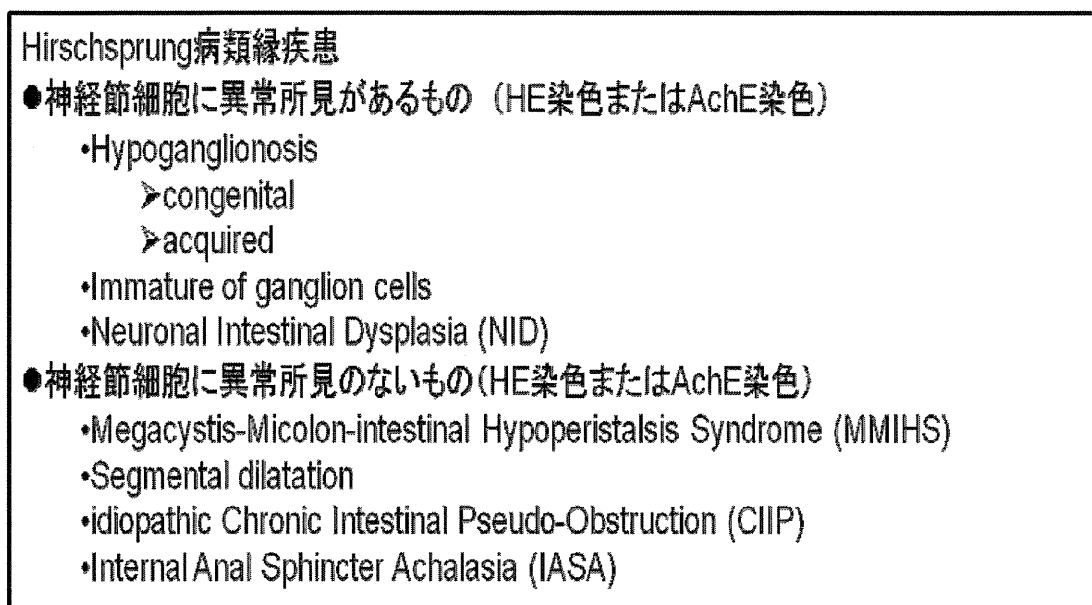
田口智章, 家入里志, 岩中督, 窪田昭男, 松藤凡, 渡邊芳夫, 小林弘幸, 上野滋, 八木実, 増本幸二, 金森豊, 黒田達夫, 濱田吉則, 仁尾正記, 孝橋賢一, 友政剛, 牛島高介, 位田忍, 松井陽. ヒルシュスプルング病類縁疾患の多施設共同研究, 第50回日本小児外科学会学術集会, 平成25年5月30日-6月1日, 東京

林田真，江角元史郎，柳佑典，吉丸耕一朗，田口智章．ヒルシュスプルング病類縁疾患に対する脳死小腸移植後急性拒絶の1例，第49回日本移植学会総会，平成25年9月5-7日，京都

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 Hirschsprung病類縁疾患の分類



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。

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 家入 里志 九州大学 大学病院 講師

【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が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。さらにここから診断基準案の策定を行った。

〔研究結果〕 腸瘻造設時の病理学的検討を必須とする。

(神経節細胞が正常でない、形態学的異常の確認)

主診断基準

1. 新生児期発症
2. 病変範囲が広く小腸まで及ぶ
3. 術中にcaliber changeを認める

副診断基準

1. 経時的に症状改善
2. 画像診断上、Microcolonまたは左半結腸の狭小化

病理学的診断基準 (1&2、もしくは1&3)

1. 神経節細胞未熟 (大きさが小さい)
2. 神経節細胞数と分布は正常
3. 経時的に神経節細胞の成熟を認める

腸瘻造設時の病理学的検討を必須としたうえで主診断基準を2項目以上もしくは主診断基準1項目＋副診断基準2項目を満たすものをImmaturity of Gangliaと診断する

〔結論〕 上記診断基準により今後Immaturity of Gangliaの臨床診断を行うことを提案することとした。

研究協力者

孝橋 賢一 (九州大学医学研究院 講師)

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るが、神経細胞は小型で著しい未成熟性を示す。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。平成24年度の研究結果をもとに診断基準案の策定を行うこと目的とした。

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。その結果を詳細に検討した。

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) 診断基準の候補案

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

I 新生児期発症

II 病変範囲が広く小腸まで及ぶ

III 予後良好

IV 術中にcaliber changeあり

V 神経節細胞数と分布は正常

VI 経時的に成熟 (症状改善)

VII 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) 診断基準の提案

腸瘻造設時の病理学的検討を必須とする。(神経節細胞が正常でない、形態学的異常

の確認)

主診断基準 (3分の2の症例が該当)

1. 新生児期発症
2. 病変範囲が広く小腸まで及ぶ
3. 術中にcaliber changeを認める

副診断基準 (50%以上の症例が該当)

1. 経時的に症状改善
2. 画像診断上、Microcolonまたは左半結腸の狭小化

病理学的診断基準

(1&2、もしくは1&3)

1. 神経節細胞未熟 (大きさが小さい)
2. 神経節細胞数と分布は正常
3. 経時的に神経節細胞の成熟を認める。

以上の結果より病理学的診断含んだ診断基準を提案することとした (表2)。

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。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。

したがって今回の全国調査を踏まえ診断基準としては病理学的検討を含むことが望ましいと考えられた。

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) 確定例は、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) 診断基準は腸瘻造設時の病理学的検討を必須とする。(神経節細胞が正常でない、形態学的異常の確認)

主診断基準

1. 新生児期発症
2. 病変範囲が広く小腸まで及ぶ
3. 術中にcaliber changeを認める

副診断基準

1. 経時的に症状改善
2. 画像診断上、Microcolonまたは左半結腸の狭小化

病理学的診断基準

(1&2、もしくは1&3)

1. 神経節細胞未熟 (大きさが小さい)
2. 神経節細胞数と分布は正常
3. 経時的に神経節細胞の成熟を認める。

腸瘻造設時の病理学的検討を必須としたうえで主診断基準を2項目以上もしくは主診断基準1項目+副診断基準2項目を満たすものをImmaturity of Gangliaと診断する (表3)。

F. 研究発表

1. 論文発表

Uemura M, Tomikawa M, Kumashiro R, Miao T, Souzaki R, Ieiri S, Ohuchida K, Lefor AT, Hashizume M. Analysis of hand motion differentiates expert and novice surgeons. J Surg Res. [Epub ahead of print], 2013

Ieiri S, Ishii H, Souzaki R, Uemura M, Tomikawa M, Matsuoka N, Takanishi A, Hashizume M, Taguchi T. Development of an objective endoscopic surgical skill assessment system for pediatric surgeons: suture ligature model of the crura of the diaphragm in infant

fundoplication. *Pediatr Surg Int.* 29:501-4, 2013

Suzuki N, Hattori A, Ieiri 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

Tsutsumi N, Tomikawa M, Uemura M, Akahoshi T, Nagao Y, Konishi K, Ieiri S, Hong J, Maehara Y, Hashizume M. Image-guided laparoscopic surgery in an open MRI operating theater. *Surg Endosc.* 27:2178-84, 2013

2. 学会発表

Ieiri S, Souzaki R, Uemura M, Tomikawa M, Hashizume M, Taguchi T. The new concept and minimally invasive technique of laparoscopic intra-gastric surgery for pediatric rare diseases using augmented reality navigation and single incision approach. IPEG 2013. June 17-22, 2013, Beijing, China

家入里志, 手柴理沙, 永田公二, 三好き

な, 田口智章. 本邦における Immaturity of Gangliaの病態と臨床像—厚労科研全国2次調査結果より—. 第43回日本小児消化管機能研究会. 平成25年2月9日, 久留米

家入里志, 手柴理沙, 永田公二, 三好きな, 田口智章. 本邦における Immaturity of Gangliaの病態と臨床像—厚労科研全国2次調査結果より—. 第25回日本小腸移植研究会. 平成25年3月16日, 福岡

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, 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113回日本外科学会定期学術集会. 平成25年4月11~13日, 福岡

家入里志, 宗崎良太, 小林洋, 石井裕之, 植村宗則, 富川盛雅, 高西淳夫, 藤江正克, 橋爪誠, 田口智章. Made in Japanの小児外科手術支援システムの臨床応用を目指して—九大早稲田ジョイントチームの取り組み—. 第50回日本小児外科学会学術集会. 平成25年5月30日~6月1日, 東京

家入里志, 木下義晶, 加藤聖子, 田口智章. 総排泄腔症に対する膈形成の至適手術時期及び術式に関する検討. 第50回日本小児外科学会学術集会. 平成25年5月30日~6月1日, 東京

家入里志, 松浦俊治, 宗崎良太, 林田真, 橋爪誠, 田口智章. 小児生体肝移植におけるグラフト肝容量と脾容量に関する検討. 第20回日本門脈圧亢進症学会. 平成25年9月19日~20日, 名古屋

家入里志, 永田公二, 田口智章. 食道閉鎖症(Long Gap含む)に対する外科治療の工夫:胃挙上食道再建術(gastric transposition). 第75回日本臨床外科学会総会. 平成25年11月21日~23日, 名古屋

家入里志, 廣瀬龍一郎, 田上和夫, 富川盛

雅, 橋爪誠, 田口智章. 九州大学における安全な小児内視鏡外科手術普及のための教育訓練の取り組み. 第26回日本内視鏡外科学会総会. 平成25年11月28日~30日, 福岡

G. 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, * : 同班基準

「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 Immaturity of Ganglia
(診断基準案)

腸瘻造設時の病理学的検討を必須とする。
(神経節細胞が正常でない、形態学的異常の確認)

主診断基準(3分の2の症例が該当)

1. 新生児期発症
2. 病変範囲が広く小腸まで及ぶ
3. 術中にcaliber changeを認める

副診断基準(50%以上の症例が該当)

1. 経時的に症状改善
2. 画像診断上、Microcolonまたは左半結腸の狭小化

病理学的診断基準(1&2、もしくは1&3)

1. 神経節細胞未熟(大きさが小さい)
2. 神経節細胞数と分布は正常
3. 経時的に神経節細胞の成熟を認める

「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
(診断基準案)

腸瘻造設時の病理学的検討を必須としたうえで

主診断基準を2項目以上もしくは

主診断基準1項目+副診断基準2項目

を満たすものをImmaturity of Gangliaと診断する

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 独立行政法人国立成育医療研究センター
臓器・運動器病態外科部 外科医長
内田 恵一 三重大学大学院医学系研究科 准教授

【研究要旨】

全国調査による症例の集積と分析から、本疾患の予後と治療に関して、新生児期早期に腸瘻造設の部位を決定することはこんなんであり、上位空腸瘻を先ず造設し、その後に腸瘻肛門側腸管の機能判定と萎縮防止を行い、全腸管温存する方法が最も本疾患の予後を改善するものと判断された。

研究協力者

渡邊 稔彦

（独立行政法人国立成育医療研究センター）

下島 直樹

（東京都立小児総合医療センター 医員）

（倫理面への配慮）

アンケート調査に関しては九州大学の倫理委員会にて審査が終了している。

この情報に関しては、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るので、倫理的な問題はないと判断した。

A. 研究目的

まれな疾患で治療成績の向上が求められる、Hypoganglionosis（Hypo）の診断と治療方法を検討し、全国小児外科のこの疾患に関するコンセンサスの樹立と治療ガイドライン作成の基礎を確立する。

B. 研究方法

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。

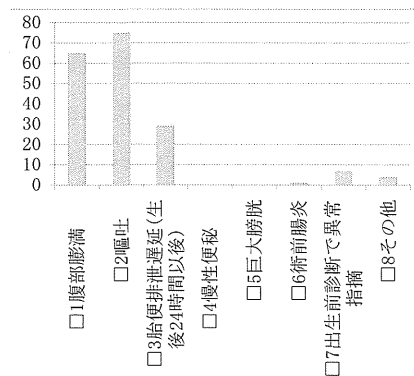
PDFで得られたデータをエクセルに転記し、必要項目を集計し、統計学的な有意差を検討した。

C. 研究結果

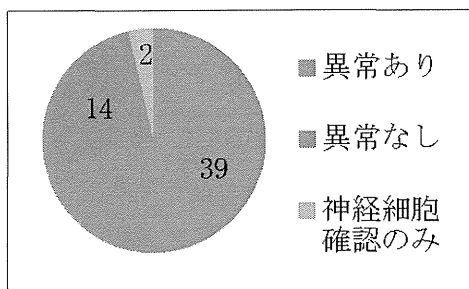
全国調査のデータからの検証（診断基準及び予後因子の検証）

①発症年齢が全例30日以内の新生児例（90例/90例）である。

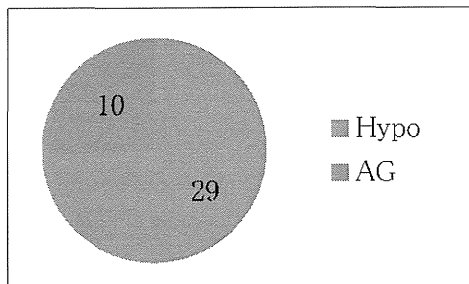
②初発症状：数字は例数



③術中迅速病理診断結果



術中生検施行例55例



異常ありの内訳

術中生検異常例

迅速病理に提供される組織量が少ない場合が多く、迅速病理にて“異常なし、または無神経節”と判断されることが多い。

全国調査のデータでは、術中生検施行例55例中で、迅速生検でHypoと診断されたのは29例(52.72%)と約半数に過ぎず、術中生検で確定的な診断を得ることは難しいと考えられる。

従って、治療方針を立てる際に、術中に如何にHypoを疑って、その後のストーマ作成部位を含む治療計画を立てるか、が重要な課題となる。

また、術中迅速病理診断で最終診断を得ることは困難な状況であり、最終診断には十分量の組織片から得られた永久標本の病理診断が必要となるものが多く、手術から確定診断までに長時間を要する。病理診断の記載のある88例中81例(88.63%)が永久標本でHypoと最終診断されているが、最初にヒルシュスプルング病と診断され、後日にHypoと訂正されたものが88例中5例(5.67%)あり、どこの施設でも正確に

Hypoと診断できる診断法の確立が必要である。

④生存例と死亡例の比較：栄養摂取状態と合併症

	生存 (n=70)		死亡 (n=20)		p値
	有	無	有	無	
普通栄養単独	有	38	有	3	0.0079
	無	28	無	15	
	不明	4	不明	2	
成分・経静脈栄養のみ	有	8	有	15	<0.0001
	無	58	無	3	
	不明		不明	2	
静脈栄養単独	有	4	有	11	<0.0001
	無	62	無	7	
	不明	4	不明	2	

調査時に成分・静脈栄養のみの症例は死亡群で有意に多く

また、経過中の最重症肝障害の重症度も、死亡群で有意に多く認められた。

	生存 (n=70)		死亡 (n=20)		p値
	I	II	I	II	
肝障害の程度	I	20	I	1	<0.0001
	II	16	II	0	
	III	25	III	4	
	IV	8	IV	14	
	不明	1	不明	1	

カテーテル関連感染症発症回数/観察期間検討

生存 (n=64)	死亡 (n=19)
0.0048 ± 0.0130	0.0061 ± 0.0082

一方で、カテーテル関連感染症の発症回数は生存群で有意に多い結果となったが、これは治療経過が長いためと考えられる。

従って、CIHの明確な予後因子としては、栄養摂取状態、肝障害重症度が挙げられる。

⑤腸瘻の造設位置と予後

腸瘻の造設部位の記載のある空腸瘻と回腸瘻すべてを合わせて77例で腸瘻造設後の腸管拡張の残存ありの症例を追加して検討した。

(ア) 上位空腸瘻（空腸瘻がトライツから50cm未満、十二指腸瘻2例を除く）13例、それより肛門側例63例を腸瘻造設後の腸管拡張の残存の有無で比較

分割表	残存	消失	合計
トライツから50cm未満	4	9	13
それより肛門側	44	19	63
合計	48	28	76

カイ二乗値は6.63899、自由度は1、P値は0.00997702

Pearsonの方法により計算した正確なP値は0.0137672 (= Sw / S) 両側検定

上位空腸瘻の作成により速やかにイレウス状態の改善が認められた。

さらに、上位空腸瘻→死亡例は0であった。

(イ) 初回空腸瘻造設41例と初回回腸瘻造設の40例での死亡率を比較した。

分割表	死亡例	生存例	合計
初回回腸瘻	13	28	41
初回空腸瘻	5	35	40
合計	18	63	81

カイ二乗値は4.32165、自由度は1、P値は0.0376305

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、初回到空腸瘻

造設例、特にトライツから50cm以内の空腸瘻造設が回腸瘻造設に比較して良好な予後を示した。

①回腸瘻で腸閉塞改善例の予後を検討した。

	死亡例	生存例	合計
初回回腸瘻、腸閉塞遷延	11	16	27
初回回腸瘻、腸閉塞改善	2	12	14
合計	13	28	41

回腸瘻で、腸閉塞が改善した症例は予後が良い傾向にあった。カイ二乗値は2.97982、自由度は1、P値は0.0843084

(ウ) 腸瘻を回腸から空腸に移動した例と空腸から回腸に移動した例の比較

	死亡例	生存例	合計
回腸から空腸	7*	15	22
空腸から回腸	1**	4	5
合計	8	19	27

空腸から回腸に移行できた例の予後は良好である。*死亡例7例：肝不全3例、敗血症1例、腸炎3例、**死亡例1例は小腸大量切除例で心不全により死亡

従って、上位空腸瘻でまずイレウスを確実に寛解させ、後に、肛門側に腸瘻を移行することが推奨される。

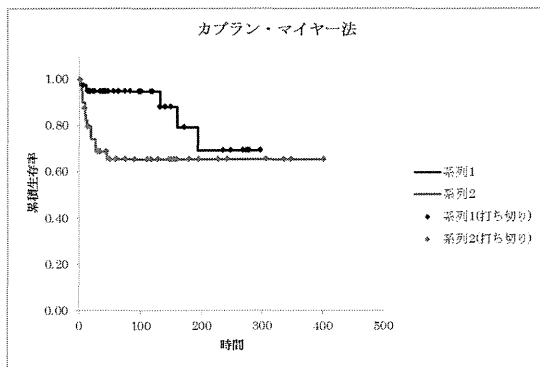
(エ) 全症例のうち初回空腸瘻と回腸瘻症例(81例)のカプランマイヤー法による検討

全症例で、十二指腸瘻、横行結腸瘻の症例は除外した81症例

グループ分けは、空腸瘻と回腸瘻

打ち切りを死亡「0」とし、生存は「1」とした。

観察期間の単位は「月」



ケースの要約

系 列	死 亡	打ち切り	全 体
系列 1 (空腸瘻)	5	35	40
系列 2 (回腸瘻)	13	28	41

生存時間の平均値と中央値

系 列	平均値	中央値
系列 1	247.901	-
系列 2	268.174	-

生存率曲線の差の検定

手 法	カイ二乗値	P 値
ログランク検定	Peto-Peto 4.4137	0.0357
	Cochran-Mantel-Haenszel 4.4189	0.0355
一般化Wilcoxon検定	Gehan-Breslow 6.9593	0.0083
	Peto-Prentice 5.0086	0.0252

統計学的には、ログランクで有意差あり、ウィルコクソンではさらに有意差を認めた。この違いは、一般化ウィルコクソン検定が相対的に初期に起きた死亡を重く評価するのに対し、ログランク検定は後期の死亡を重く評価することによる。

経過20年での推定生存率は約65%となった。

この検討で、空腸瘻に比較して回腸瘻では治療早期に死亡する例が多いことが明らかとなった。

(オ) 死亡原因別生存期間

死亡原因	空腸瘻 (n=8)		回腸瘻 (n=12)		
	期間 (月)	期間 (月)	期間 (月)	期間 (月)	
腸炎	1	4	腸炎	0	
敗血症	1	1, 11	敗血症	5	1-70
肝不全	1	189	肝不全	5	9-18
小腸移植	3	125-171	小腸移植	0	
その他 (心不全)	1	132	その他	2	3, 26

初回腸瘻造設部別のカプランマイヤー曲線では、空腸瘻死亡例で有意に生存期間が長くなった。

従って、空腸例にその後の治療の選択肢が増えることを意味する結果となった。

(カ) 肛門側腸管機能の検討

人工肛門の肛門側腸管の機能の予後への影響を検討した。BishopKoop型またはSantulli型に変更されて、肛門側腸管を使用した症例を検討した。

BishopKoop型 またはSantulli型	生存	死亡	合計
	18	2	20

死亡例2例はBishopKoop型またはSantulli型に変更時に、既に肛門側腸管の機能が廃絶していた。従って、腸管大量切除+ストーマ閉鎖後に死亡している。

空腸瘻症例の後半の落ち込みを防ぐためには、肛門側腸管のハビリテーションと無用な切除を防ぐ必要がある。

D. 考察

病名の変更

世界の標準的な用語に照らし合わせて本疾患をCongenital Isolated Hypoganglionosis (CIH) と

呼ぶ。

診断基準

- ・新生児早期から腸閉塞症状を発症する
- ・病理診断基準に準拠する。
- ・病変採取部位：少なくとも空腸または回腸（できれば両方）とS状結腸の十分量な全層生検標本で診断する。

全層生検標本において、筋層間神経叢の神経節細胞を対象として検索し、神経細胞が存在するが、いずれの部位においても明らかに数が少ない場合は、CIHと診断する。

- ・しかしながら、生検標本量の制約やHematoxylin Eosin (HE)標本における新生児期腸管神経細胞とグリヤ細胞との識別が困難なことから（特に、凍結切片による術中迅速標本）初回の新生児期の生検では、確定診断が得られず、疑診にとどめざるを得ない場合もある。
- ・重症度に影響する因子（先天的因子による重症度と、治療が影響を与えた後天的因子による重症度の2系統を考慮する）

(ア) 病理学的な腸管神経節細胞低形成の程度（低形成の程度が高度なほど予後不良と考えられるが、今後、その評価法を検討する必要がある）→先天的因子

(イ) 最終的な経静脈栄養の依存度→先天的因子+後天的因子

(ウ) 合併する肝障害の程度→先天的因子+後天的因子

(エ) 初期治療（ストーマ作成を含む）の効果→後天的因子

(オ) 管理可能な腸瘻の位置→先天的因子

(カ) ストーマ肛門側腸管の機能→先天的因子+後天的因子

解説と追加検討項目

①正確な診断がなされないままに、初期治療がなされた症例があり予後に影響を及ぼした

②HDの治療概念で治療が続けられており、多くの症例が根治手術に全結腸型のHDの概念で対応されている。

③適切な腸瘻管理の概念が理解されず、不適切な部位に腸瘻が作成された可能性があり、予後に影響している

④新生児期のハビリテーション機能温存が図られず、無用な腸管切除が行われていることが長期予後に影響している。

⑤全腸管病変であるとの概念が乏しく、口側の病変範囲が特定されていない症例がある。

⑥適切な治療方法が確立されていないために、現疾患の病態だけでなく、治療方法によって患児の重症度に差が出ている。

⑦従って、重症度は神経の低形成の程度に影響されると考えられるが、症例ごとの比較が困難な状態である。

E. 結論

全国調査による症例の集積と分析から、本疾患の予後と治療に関して、新生児期早期に腸瘻造設の部位を決定することはこんなんであり、上位空腸瘻を先ず造設し、その後に腸瘻肛門側腸管の機能判定と萎縮防止を行い、全腸管温存する方法が最も本疾患の予後を改善するものと判断された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T
Isolated hypoganglionosis: results of a nationwide survey in Japan *Pediatr Surg Int.* 2013 Nov;29(11):1127-30. doi: 10.1007/s00383-013-3378-5.

2. 学会発表

Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T.
Hepatology and Nutrition Symposium Symposium

Congenital Isolated Hypoganglionosis: Results of a Nationwide Survey in Japan. 13回 Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, 2013/10/31 Tokyo

渡邊芳夫, 金森豊, 内田恵一, 田口智章.
Hypoganglionosisにおける初期治療の重要性
第50回 日本小児外科学会学術集会 シンポジウム 2013/5/30 2013/0601 東京

渡邊芳夫, 住田互, 高須英見.
Hypoganglionosis診断と治療 第113回 日本外科学会定期学術集会 パネルディスカッション 2013/4/11 2013/4/13 福岡

G. 知的所有権の出願・取得状況

(予定を含む)

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：Intestinal Neuronal Dysplasia (IND)

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
山高 篤行 順天堂大学小児外科 教授

【研究要旨】

〔研究目的〕 Intestinal Neuronal Dysplasia (IND)は下部腸管の閉塞症状で発症し、ヒルシュスプルング病（H病）を疑って直腸粘膜生検のAchE染色を行ったところ、(1)粘膜下層のhyperganglionosis、(2)Giant ganglia、(3)異所性神経節細胞、(4)AchE陽性線維の増生、などの所見がみられるとINDと診断している。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8例、疑診例9例の合計17例が集計された。これは1996年の岡本班の研究におけるヒルシュスプルング病類縁疾患（H類縁）に占めるINDの割合4.6%とほぼ同様の4.8%であった。

〔研究方法〕 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。繰返し返事を督促し確診例7、疑診例8例の15例の調査票が戻ってきた。確診例のうち1例は2施設での重複例であったため6例となった。疑診例のうち3例は病理的エビデンスが全くないので除外し5例となった。その結果、合計11例が候補例として残ったため、今回この11例について分析した。分析方法は調査票の内容による後方視的分析である。

〔研究結果〕 確診例は6例はいずれもAchE染色所見にて診断されていた。疑診例8例のうち3例は他の染色でIND様の所見があったが、2例はAchE陽性線維増強のみ、1例は異所性のみ、2例は組織学的根拠なしであった。このうち後者の3例は除外可能と考えた。したがってINDと診断可能なのは6例+5例=11例と考えられた。満期産の正常出生体重児が大部分で、発症年齢は新生児期が7例、乳児期が3例、幼児期が1例と新生児発症が多く、初発症状は腹部膨満が9例と最も多かった。また治療は6例がストーマ造設をうけ5例で閉鎖されていた。また7例はSoave法や経肛門的pull-throughやMartin法などのH病に準じた根治手術が施行されていた。生命予後は良好で全例生存していたが、2例は便秘が継続している。

〔結論〕 全国調査にて10年間（2001-2010年）で11例のINDを集計した。正期産の成熟児にみられ、新生児期に腹部膨満を主訴として発症するものが多い。診断はAchE染色所見によるものが大部分である。腸瘻造設およびH病に準じた根治手術が半数以上に施行されていた。

研究協力者

小林 弘幸（順天堂大学総合診療科・病院管理 孝橋 賢一（九州大学医学研究院 講師）
学研究室・漢方医学先端臨床センター 教授） 三好 きな（九州大学医学研究院 大学院生）

A. 研究目的

Intestinal Neuronal Dysplasia (IND)はヒルシュスプルング病 (H病) に類似した症状、つまり下部消化管閉塞症状や高度な便秘をきたし、ヒルシュスプルング病を疑って粘膜生検を行うと、神経節細胞が存在するにもかかわらずAchE陽性線維が増殖しているものがあり (表1)、Meier-Rugeにより1971年に報告された (Meier-Ruge. “Malformation of enteric plexus. Clinical condition resembles Hirschsprung’s disease” Vehr Dtsch Ges Pathol 55:506-10, 1971)。

表1 Intestinal Neuronal Dysplasia (IND, NID)

正常	神経節細胞(+)	AchE陽性線維(-)
Hirschsprung病	神経節細胞(-)	AchE陽性線維(+)
NID/IND	神経節細胞(++)	AchE陽性線維(+)

その後同じグループのFaddaらが1983年にINDにはType AとType Bがあることを提唱した (表2)。またIND単独のisolateなものとH病に合併したINDも報告されている (表2)。

表2 INDの分類

Fadda B, Maier WA, Meier-Ruge et al. Z Kinderchir 38:302-12, 1983
“Two type of NID”

Type A: INDの5%未満、症状:腸閉塞、下痢、血便 (新生児)

Type B: INDの95%以上、症状:H病に類似 (年齢はH病と同じ)

Type Bの診断基準(AchE染色)

- 1) 粘膜下および筋間神経叢のHyperganglionosis
- 2) giant ganglia (ganglion cellの数が5-7個以上)
- 3) ectopic ganglion cellsが1pm
- 4) AchE陽性線維の増加が1pmやsmの血管周囲

小林弘幸教授(H類編第1回研究会2011/6/29のまとめおよび私見から)

INDの種類には2つの分類

(1) isolated IND (IND単独)

(2) IND associated with Hirschsprung’s disease (HD) (H病に合併したIND)とに分けられ、H病の25~35%にINDが合併すると報告されている。isolated INDは全IND症例の0.3~62%と各施設によりまちまちである。この理由は、INDの診断基準が明確にされていないことが大きな要因。

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。その結果、岡本班とほぼ同様の頻度であった (表3)。

表3 一次調査の疾患別症例数

	今回 (2012)		岡本班 (1996)	
Normal ganglia				
CIPS	100	28.3%	24	22.2%
MMIHS	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%

(今回の分は疑診例を含む)

また診断基準は49%の施設で有しており (表4)、疾患の認知度はますます高かった。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。

表4 疾患別診断基準の回答率

a) Normal ganglia	
CIPS	57/69 83%
MMIHS	47/69 68%
Segmental dilatation of intestine	42/69 61%
IASA	21/69 30%
b) Abnormal ganglia	
Immaturity of ganglia	46/69 67%
Hypoganglionosis	
Congenital Hypoganglionosis	55/69 80%
Acquired Hypoganglionosis	19/69 28%
IND	34/69 49%

B. 研究方法

1) 病型別対象疾患の検討

INDの病型について検討し、今回の研究の対象について検討した。

2) 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。

3) 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。繰返し返事を督促した。

4) 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を行っている。

C. 研究結果

1) 病型別対象疾患の検討

IND Type Aは新生児期に腸閉塞、下痢、血便で発症するものとされたが実際はほとんどなく現在ミルクアレルギーとして扱われている疾患の症状と近似しているため存在が疑問視されているので除外した。Type BはH病に類似した症状であるため現在INDと考えられているのはType Bでありこれを対象とした。またH病に合併したINDを対象に加えると疾患概念が混乱するので、今回はisolateなもののみを対象にした。

2) 文献的研究と診断基準の提案

病型別分類（表2）、重症度に関する提案（表5）、診断基準に関するgiant gangliaに関する検討（図1）、臨床経過と治療（表6）など論文発表があるが、いずれも限定された施設からのものであることが問題点である。ヨーロッパや南米や日本の一部の施設からの報告はあるが、米国からの報告は調べた限りでは見当たらない。ただ2004年のGrosfeld教授も含めたコンセンサスミーティングの報告ではINDの存在は一応認めている（表7）。本邦における診断基準について小林教授と討議して研究班スタート時での診断基準を提示した（表8）。

表5 INDの重症度

組織診断基準

- 1) Giant ganglia (>7 ggl cells)
- 2) AchE陽性線維増生 in lpm
- 3) AchE陽性線維増生 surrounding vessels in sm
- 4) Heterotopic neuronal cells in lpm

Severe IND 1) + 2) + 3) + 4)
Mild IND 1) + one of 2),3),4)

1977-2001年	651例	persistent chronic constipation
粘膜+粘膜下層の生検 2 cm above the pectinate line		
normal	356 (54.7%)	
aganglionosis	104 (15.9%)	
severe IND	83 (12.7%)	
mild IND	31 (4.8%)	
hypoganglionosis	12 (1.8%)	
not classified	65 (9.9%)	

Montedonico S, Acevedo S, Fadda B "Clinical aspects of IND"
J Pediatr Surg 37:1772-4, 2002

図1 INDのgiant gangliaの神経節細胞の数について

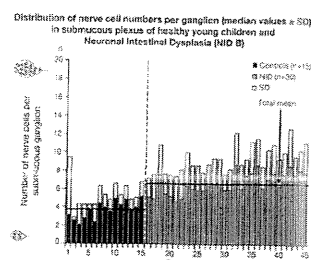


Fig. 4 Graphic representation of morphometric measurements of mean number of nerve cells per ganglion in 15 control and 50 IND B children.

IND B: submucosal giant ganglia with more than 8 nerve cells with an average of 10+/-2 nerve cells per ganglion.
Normally innervated colonic mucosa: 4+/-2 nerve cells in submucosal ganglia

Meier-Ruge WA et al. Eur J Pediatr Surg 14:384-91, 2004

表6 INDの臨床経過と治療

418例 H病を疑い生検 (1992-1998)のうち
33例が IND (7.8%)であった。

男女比 : 26/7、年齢 : 1週~10歳

治療経過

- 21例(64%) 保存的治療に良好に反応→現在正常排便
- 12例(36%) 内肛門括約筋切開術
- 7例 現在正常排便
- 2例 洗腸にてコントロール可能
- 3例 拡張S状結腸切除→現在正常排便

Gillick J, Tazawa H, Puri P "IND: Results of treatment in 33 patients"
J Pediatr Surg 36:777-9, 2001

表7 The 4th International Symposium on Hirschsprung's disease and related neurocristopathies (2004)

- 1) Almost all the participants believe that IND does exist.
- 2) Some believe in presently defined diagnostic criteria, whereas others suggest that these diagnostic criteria are not reliable enough.
- 3) Some participants question if IND is a truly separate entity or an acquired secondary phenomenon related to long-standing constipation or chronic obstruction.

(Martucciello G, et al. J Pediatr Surg 40: 1527-30, 2005)

表8 INDの組織診断基準(案)

小林弘幸教授(H類縁第1回班会議2011/6/29のまとめおよび私見から)

INDの確定診断は、病理組織診断所見(H&E染色およびAchE染色など)のみ

- (1)粘膜下層におけるhyperganglionosis
粘膜筋板直下と固有筋層直上の神経叢の間に神経叢が増生する
- (2)giant ganglia(1つの神経節が5個以上神経細胞からなっている)の存在
- (3)ectopic ganglion cell(異所性神経細胞)の存在
- (4)AchE陽性神経線維の増生

以上の条件のうち、(2)と(4)を絶対必要条件とする。(小林教授とメール討議)

3) 二次調査の結果

二次調査の回答は、確診例7例、疑診例8例の計15例得られた。確診例7例中1例は2施設に重複していたため6例となった(表9)。疑診例8例中3例は病理学的エビデンスが全く欠如するため除外した(表10)。したがって疑診例5例をくわえた11例を対象とした。

表9 二次調査回答例の病理分析

回答例15例の分析(2001-2010)

確診例 7例:No.1~No.7 (1例除外:n=6)
 診断基準 AchEにて確診
 このうちNo.3とNo.5は同一症例→1例除外
 疑診例 8例:症例8~15 (3例除外:n=5)
 No.8 IND否定できないがEctopic Gのみ→除外
 No.9 病理根拠なし、早期死亡→除外
 No.10 臨床+病理から高い確率でIND
 No.11 臨床+病理から高い確率でIND
 No.12 臨床+病理から高い確率でIND
 No.13 臨床+病理からHypoganglionosis疑い→除外
 No.14 臨床は慢性便秘、病理はIND様
 No.15 臨床は慢性便秘、病理はIND様

合計11例が可能性のある症例として残存

表10 二次調査疑診例の分析

疑診例のうちINDが疑われるものは5/8

No.10 HE: 粘膜下層Hyperganglionosis、
 AchE: 粘膜固有層に陽性線維の増生
 No.11 直腸筋層にAuerbach神経叢を多数
 NSDPH diaphorase強陽性
 No.12 神経節細胞の数が多く存在
 No.14 AchE: 線維増生
 No.15 AchE: 線維増生

小林教授と田口の議論でINDが疑われるもの

これら11例を分析すると、在胎週数は37週以後の満期産が多く、出生体重も2500g以上が多い。発症時期は新生児期が7例と多く、乳児期が3例、幼児期が1例であった。初発症状は腹部膨満が9例と最も多く、嘔吐が5例と続いた。慢性便秘として発症したのも4例あった(表11)。合併奇形は少なく、家族歴も明らかなのはほとんどなかった。遺伝子検査もなされていない。腹部単純X-P検査では、腸管の異常拡張が6例にみられたが、ニーボーは1例のみであった(表12)。検査では注腸造影でmegacolonが4例、caliber changeが3例にみられ

ている。直腸肛門反射の結果はまちまちであった。直腸粘膜生検は10例で施行され、AchE染色の所見が診断根拠になっている。1例は術中に採取した標本のHE染色でHyperganglionosisの所見が診断根拠となっている(表13)。治療は11例中6例に腸瘻造設が施行され(表14)、またH病に準じた根治手術が7例に行われていた(表15)。二次調査に協力していただいた施設を表16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。

表11 IND11例の分析(疾患概要)
(2001-2010)

在胎週数	36週	2例
	37週~40週	7例
	不明	2例
出生体重	~2000g	1例
	2000~2500	0例
	2500~3000	2例
	3000~3500	7例
	不明	1例
発症時期	新生児期	7例
	乳児期	3例
	幼児期	1例
初発症状	腹部膨満	9例
	嘔吐	5例
	慢性便秘	4例

表12 IND11例の分析(概要と検査)
(2001-2010)

合併奇形	なし	8例
	あり	3例
	心奇形1(PS)、内反足1、21trisomy1	
家族歴	なし	8例
	便秘	2例
	不明	1例
遺伝子検査	未施行	9例
	不明	2例
腹部単純X-P	腸管異常拡張	6例
	ニーボー	1例
	便塊の貯留	2例

表13 IND11例の分析(検査)
(2001-2010)

注腸造影	施行	9例
	megacolon	4例
	caliber change	3例
	microcolon	1例
	未施行	1例
	不明	1例
直腸肛門内圧	施行	8例
	陽性	2例
	非定型陽性	3例
	陰性	2例
	不明	1例
	未施行	2例
	不明	1例
	施行	10例
直腸粘膜生検	未施行	1例(HEで診断)

表14 IND11例の分析(腸瘻)
(2001-2010)

腸瘻造設	あり	6例	
	2連銃式		4例
	単孔式		1例
	チューブ腸瘻		1例
	なし	5例	
腸瘻の位置	回腸	1例	
	盲腸	1例	
	上行結腸	1例	
	横行結腸	2例	
	S状結腸	1例	
腸瘻再造設	回腸瘻+MACE	1例	

表15 IND11例の分析(根治手術)
(2001-2010)

根治手術	Soave	3例	
	TAEPT	3例(1例無効)	
	Martin	1例	
	括約筋切除	1例(無効)	
	手術なし	4例	
腸瘻閉鎖	閉鎖	5例	
	未	3例	
	(Soave術後stoma未閉鎖: 1例、 Permanent Transverse colostomy : 1例 MACE: 1例)		
予後	生存	11例	

表16 謝辞

二次調査にご協力いただきました以下の施設に深謝します。

順天堂大学小児外科
 国立成育医療センター外科
 東京女子医大小児外科
 千葉県こども病院小児外科
 JA尾道総合病院小児外科
 九州大学小児外科
 旭川医科大学小児外科
 東京大学小児外科
 慶應義塾大学小児外科
 長野県立こども病院小児外科
 京都大学小児外科
 群馬大学小児科

D. 考察

本症の調査の対象とするのはIND TypeBで isolateな症例であることは異論のないところである。IND TypeAはその存在が怪しいし、H病合併例も入れると混乱を招くので除外する。

診断基準は小林教授との議論で、giant gangliaと粘膜固有層へのAchE陽性線維の増生は最低限の条件とし、giant gangliaは5個以上とすることにした。しかしgiant gangliaに関して

もMeier-Rugeの検討では4-5個は正常で7個以上とすべきという意見もある。これも染色法や標本の厚さなどでも変わってくるので診断基準として正しいかは疑問が残る。またMeier-Rugeの最近の著書ではIND Bは1歳未満ではimmaturityと合併し便秘がimmaturityのためにおこる場合がある。したがって1歳未満でINDの診断をするのは危険と記述している。今回の我々の集計やPuri教授の報告でも新生児例がたなり多く含まれているので、疾患の存在そのものが危うくなってくる。

治療に関して、今回の本邦の分析では半数以上が腸瘻造設やSoave等の根治術を行っている。これはヨーロッパや南米の報告に比べて明らかに多い。これはINDの診断がついたために根治を行ったのか？臨床症状が改善しないので根治を行う必要があったのか？さらなる調査が必要である。

H25年度は、さらに文献的考察を進めた結果、INDは直腸粘膜生検のアセチルコリンエステラーゼ染色の所見から提案された疾患で、正常発育の過程をみている可能性や便秘のための二次的変化といった可能性も報告されている。最近では1歳未満は診断すべきでないという報告が多く、最終案は、以下ようになった。

INDの診断基準 (田口班案)

- 1) 臨床症状はヒルシュスプルング病と類似の症状
 - 2) 病理組織所見にて以下の2つを満たす
 - (a)giant ganglia (1つの神経節が8個以上の神経節細胞) の存在
 - (b) AchE陽性神経線維の増生
 - 3) 新生児および乳児例を除外する
- 注記) なお新生児および乳児例で上記診断基準を満たす場合は、疑診例として厳重にフォローする。