

今回ピックアップした11例には1歳未満が含まれるため、さらに1歳以上の症例に絞って再調査を進めている。

#### E. 結論

- 1) 全国調査にて10年間（2001-2010年）で11例のINDを集計した。
- 2) 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。
- 3) 注腸造影や直腸肛門内圧検査の結果はvarietyに富んでいる。
- 4) 診断はAchE染色所見によるものが大部分である。
- 5) 腸瘻造設が11例中6例に施行され、H病に準じた根治手術も7例に行われ、大部分の症例は腸瘻が閉鎖され生命予後は良好である。しかし2例は便秘が継続している（ストーマからの浣腸やMACEからの順行性浣腸が必要）。
- 6) 腸瘻非造設5例中1例はSoave手術を施行、4例は保存的治療のみで良好な結果であった。
- 7) 研究班としての最終診断基準が完成したため、この基準にあう症例を絞り込む必要がある。

#### F. 研究発表

総括研究報告書参照

#### G. 知的財産の出願・登録状況

なし

## 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 和歌山県立医大第二外科 学長特命教授

### 【研究要旨】

〔研究目的〕本研究の目的は、後方視的に臨床経過を調査、検討により、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することである。

〔研究方法〕全国アンケートによってMMIHSと確診もしくは疑診と報告された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い、診断基準案、重症の基準案を作成した。

〔研究結果〕20施設より23症例確診、5例の疑診症例、重複した4症例を除いた19例の確診症例の検討結果より、新生児期からの腸管運動障害、巨大膀胱、microcolon、器質的閉塞の否定、病理組織学的に神経叢に異常なし、の5項目を診断基準としたところ、全症例が当てはまった。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%であり死亡原因は肝障害、敗血症が多く見られた。また、現在生存中の10例中、8例で中心静脈栄養を施行されていた。19例中16例で消化管減圧のための腸瘻が作成されていた。以上より、重症の基準は経静脈栄養、経管栄養、継続的な消化管減圧と定められた。

〔結論〕MMIHSは予後不良疾患であり症状や病悩期間も長期にわたることが明らかとなった。診断基準、重症の基準も定めることが可能であり、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

（大阪府立母子保健総合医療センター 副部長）

上野 豪久

（大阪大学大学院医学系研究科 助教）

Microcolon Intestinal 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。

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について臨床的な特徴、経過を調査し、診断基準、診療ガイドライン作成することである。

### 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

## B. 研究方法

### 1) 基本デザイン

全国アンケートで登録された症例の後方視的観察研究とした。

### 2) 対象

MMHSと診断され治療され登録された28症例中、重複、疑診を省いた19例を対象とした。

### 3) 評価方法

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を検討し、診断基準、重症の基準を作成した。

#### 【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れていれる。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

### 1) 症例と予後

転帰は9例死亡、10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）。

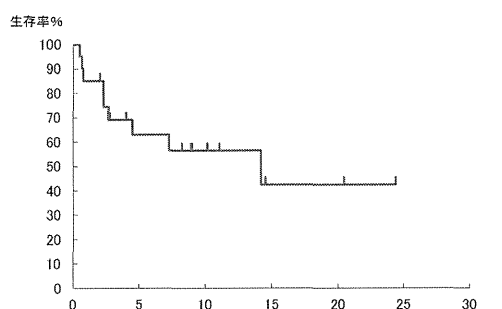


図1 転帰(生存)

### 2) 診断基準

これまでの研究成果より、診断基準を表1のごとく定めた。

表1 診断基準 (案)

以下の5項目すべてを満たすもの

- 1 出生直後から腹部膨満、嘔吐、腹痛等の腸閉塞症状を呈する
- 2 巨大膀胱を呈する
- 3 新生児期の注腸造影でMicrocolonを認める
- 4 消化管を閉塞する器質的な病変を認めない
- 5 全層生検において病理組織学的に神経叢に形態学的異常を認めない

### 3) 重症度基準

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（表2）。

以上より重症度基準を表5のごとく定めた。

表2 栄養療法

栄養投与方法	死亡	生存
• 静脈栄養 16例		
- 静脈栄養	9/9例	8/10例
• 経腸栄養 11例		
- 成分栄養	5例	1例
- 半消化態	3例	3例
• 食事 7例		
- 普通食摂取	1例	7例

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。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(表3)。

表3 肝障害

	死亡	生存
• 肝障害		
- 重度	8/9例	1/10例
- 中等症	1/9例	3/10例
- 軽症	0/9例	4/10例
- なし	0/9例	3/10例
• 肝障害の原因と考えられるもの(複数回答)		
- 静脈栄養関連肝障害	9/9例	6/10例
- うっ滞性腸炎	6/9例	5/10例
- CRBSI	7/9例	1/10例

16例で減圧のための腸瘻が造設されていた。最終的な腸瘻の位置は高位の空腸が11例であった(図2)。

表4 最終口側腸瘻位置

口側腸瘻部位	死亡	生存
なし	1/9例	2/10例
空腸 11例	8/9例	4/10例
回腸 0例	0/9例	1/10例
結腸 5例	0/9例	2/10例

表7 重症の基準(案)

腹痛、腹部膨満、嘔吐などの腸閉塞症状により、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の3項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを、重症例とする。

1. 経静脈栄養を必要とする
2. 経管栄養を必要とする
3. 継続的な消化管減圧を必要とする<sup>註1)</sup>

註1) 消化管減圧とは、腸瘻、胃瘻、経鼻胃管、イレウス管、経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす。

#### 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。

1976年にBerdonがこの疾患を定義し報告したときの基準である、新生児期発症、閉塞起点のない腸閉塞症状、巨大膀胱、Microcolonについて、アンケート症例を検討した結果、すべての確信診例ですべての項目を満たしていた。

病理検査については、全例で施行されていた。本疾患は新生児期よりヒルシュスプルング病との鑑別が問題となり、また、多くの症例で新生児期、乳児期に腸瘻、胃瘻などの開腹手術が行われていたため、全層生検が行われうると判断し、診断基準に採用した。

一方で半数が小児期に死亡しており、本疾患が重症で難治性の疾患であることがわかる。本疾患の19例中16例で静脈栄養を、11例で経腸栄養を行われていた。また19例中17例で腸瘻、

胃瘻などの減圧処置が執られていた。死亡原因は、静脈栄養に伴う肝障害、敗血症、腸炎がほとんどを占めていた。

以上を背景に静脈栄養、経腸栄養、消化管減圧は著しく患児のQOLを損なう上に、これらの治療が走行しない場合は死に至ることが考えられるため、重症の判断基準とした

## 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) Ueno T, Wada M, Hoshino K, Uemoto S, Taguchi T, Furukawa H, Fukuzawa M. Impact of pediatric intestinal transplantation on intestinal failure in Japan: findings based on the Japanese intestinal transplant registry. *Pediatr Surg Int.* 29 1065-70
- 2) Ueno T, Wada M, Hoshino K, Sakamoto S, Furukawa H, Fukuzawa M. A national survey of patients with intestinal motility disorders who are potential candidates for intestinal transplantation in Japan. *Transplant Proc.* 45 2029-31
- 3) Kubota A, Mochizuki N, Shiraishi J, Nakayama M, Kawahara H, Yoneda A, Tazuke Y, Goda T, Nakahata K, Sano H, Hirano S, Kitajima H. PN-associated Liver Disease after Intestinal Perforation in ELBW Infants: Consequent Lethal Portal Hypertension. *Pediatr Int*, 2013; 55 39-43
- 4) 窪田昭男, 川原央好, 米田光宏, 田附裕子, 谷岳人, 石井智浩, 合田太郎, 梅田

聡, 平野勝久: Hirschsprung病. *小児科* 54:401-405, 2013

- 5) 上野豪久, 福澤正洋. 腸管不全患者における小腸移植の適応. *小児外科* 45 703-6
- 6) 曹英樹, 上原秀一郎, 上野豪久, 和佐勝史, 奈良啓悟, 大植孝治, 臼井規朗, 野村元成, 正嶋和典, 井深奏司, 銭谷昌弘, 中島賢吾, 近藤宏樹. 小児腸管不全症例に対する在宅静脈栄養の現状と問題点. *日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌* 27 123-128.
- 7) 曹英樹. 在宅中心静脈栄養. *小児内科* 45 1274-1279.
- 8) 曹英樹. 腸管機能障害の在宅栄養. *小児外科* 45 1358-1361

### 2. 学会発表

- 1) Ueno T. Small Bowel Transplantation for intestinal motility disorders. 13<sup>th</sup> APPSPGHAN, Tokyo, Japan 11/1
- 2) Ueno T, Wada M, Hoshino K, Uemoto S, Taguchi T, Furukawa H, Fukuzawa M. Impact of pediatric intestinal transplantation on intestinal failure in Japan. The 13th International Small Bowel Transplant Symposium 2013, Oxford UK 6/27
- 3) Soh H, Uehara S, Ueno T, Nara K, Masahata K, Oue T, Usui N, Wasa M, Fukuzawa M. Long-term outcome of pediatric patients receiving home parenteral nutrition: a 27-year single center experience in Japan. 35<sup>th</sup> ESPEN congress, Leipzig Germany. 8.31-9.3
- 4) 曹英樹, 上原秀一郎, 上野豪久, 奈良啓悟, 中島賢吾, 銭谷昌弘, 正嶋和典, 井深奏司, 野村元成, 田附裕子, 大植孝治, 臼井規朗, 和佐勝史. 小児腸管不全症例にたいする在宅静脈栄養の長期成績

－30年の経験より－. 日本小児外科学会  
学術集会(50) 新宿区5.30-6.1

- 5) 上野豪久, 和田基, 星野健, 阪本靖介, 古川博之, 福澤正洋. ヒルシユスプルング病類縁疾患の重症度分類と小腸移植適応についての検討. 第113回外科学会総会 福岡 4.12

### 3. 単行本

- 1) 曹英樹. 在宅静脈栄養. 土岐彰, 増本幸二編. 小児の静脈栄養マニュアル. メジカルレビュー社. 東京都新宿区.

### G. 知的財産の出願・登録状況

なし

## Hirschsprung病類縁疾患：Segmental dilatation of intestine

研究分担者（順不同） 濱田 吉則 関西医科大学附属枚方病院 教授  
増本 幸二 筑波大学医学医療系 教授

### 【研究要旨】

Segmental dilatationは、Hirschsprung病類縁疾患の神経節細胞正常群に位置付けられる希少疾患であり、限局性の腸管拡張を認めるが明らかな腸閉塞機転がなく腸管神経叢の形態異常を認めない稀な疾患である。本事業の分担研究において、全国調査により国内の最近10年間における網羅的な検討を行った。

確診28例の解析結果から、以下のような結果を得た。Segmental dilatationは比較的男児に多く、病変部位は回腸に多い。新生児期に腸閉塞症状を発症することが多く、腸回転異常症、小腸閉鎖、鎖肛など消化管奇形の合併例が散見される。正常部から拡張部へ急激な移行があり、内因性・外因性閉塞機転を認めず、腸管神経叢に異常を認めない点が本症に特徴的である。拡張部切除・腸管端々吻合を行うことで予後は良好である。

### 研究協力者

坂口 達馬

（関西医科大学附属枚方病院外科 病院助教）

### A. 研究目的

Segmental dilatationは、限局性の腸管拡張を認めるが明らかな腸閉塞機転がなく、腸管神経叢の形態異常を認めない稀な疾患である。Hirschsprung病類縁疾患の神経節細胞正常群に位置付けられる希少疾患であり、本邦においては2011年までに34例の文献的報告がみられるが網羅的な検討は行われていない。

### B. 研究方法

全国調査：「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」により小児外科学会認定施設

から本症28例を集計し検討を行った。

### C. 研究結果

集計された症例の男女比は男児19例（68%）、女児9例であった。在胎週数は平均30.2週で7例が早産。出生体重は平均2,319gであり、低出生体重児が9例、うち1例が極低出生体重児、2例が超低出生体重児であった。

発症年齢は新生児期が18例（64%）と最多で、乳児期6例、幼児期2例、学童期以降2例であった。

拡張部位は回腸が14例（50%）と最多で、次いでS状結腸5例が多く、他に空腸3例、横行結腸3例、横行結腸から盲腸1例、盲腸1例、十二指腸1例であった。

初発症状は腹部膨満が20例（71%）、嘔吐13例（46%）、出生前診断で異常7例（25%）、慢

性便秘6例、胎便排泄遅延4例、腸炎2例であった。消化管合併奇形として腸回転異常症を2例、小腸閉鎖、鎖肛を各1例認めた。染色体異常が2例でともに21トリソミーであった。

家族歴のあるものは2例あった（兄弟に著名な便秘症状あり。母方従兄弟4名が結腸部分拡張症と診断されている）。

検査所見では25例において腹部単純写真で腸管異常拡張像が指摘されている。注腸造影は22例で正常。直腸肛門反射は7例中全例で陽性。直腸粘膜生検が行われたものは5例で、全例AchE陽性神経の分布は正常であった。

診断に関してはSwensonらの診断基準に準じて検討したが、小腸の限局的な拡張が23例、正常部から拡張部への急激な移行が25例、拡張部の肛門側に内因性・外因性の閉塞原因が存在しないものが24例、画像診断で完全または不完全な腸閉塞所見があるものが17例、神経叢を正常に認めるものが21例、病変部の切除により完全に回復したものが25例であった。その他、筋層肥厚または菲薄化を伴うもの6例、出生前診断ありを7例に認めた。

手術は27例に施行され、1例は手術未施行であった。手術年齢は新生児期13例、乳児期4例、幼児期5例、学童期3例、不明2例であった。26例で開腹手術により拡張部腸管切除・腸管吻合術が施行され、1例は非切除だった。このうち4例で腸瘻造設術、2例で胃瘻造設術も施行されていた。

転帰は27例が生存しており、盲腸部分拡張例で壊死性変化を認めた9歳例のみ敗血症により死亡していた。

病理所見は26例中HEで神経節細胞に異常なしと判定されたものは22例（85%）。異常ありだったものは3例であった。その内訳は神経節細胞減少が2例、未熟性を認めたものが1例であった。壊死により判定不能だったものが1

例あった。その他、筋間神経叢の増生、粘膜下層の菲薄、途絶また筋層肥厚を認めた例が1例ずつあり、異所性腭組織や異所性胃組織が認められた例が各1例あった。

#### D. 考察

今回の検討からは、Segmental dilatationは比較的男児に多く、病変部位は回腸に多い、また新生児期に腸閉塞症状を発症することが多く、腸回転異常症、小腸閉鎖、鎖肛など消化管奇形の合併例が散見されることが分かった。以前から言われているように、正常部から拡張部へ急激な移行があり、内因性・外因性閉塞機転を認めず、腸管神経叢に異常を認めない点为本症に特徴的であることも確認された。拡張部切除・腸管端々吻合を行うことで予後は良好であった。

#### E. 結論

正常部から拡張部へ急激な移行があり、内因性・外因性閉塞機転を認めず、腸管神経叢に異常を認めない点为本症に特徴的である。また本症は、治療として拡張部切除・腸管端々吻合を行うことで予後は良好である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

坂口達馬，濱田吉則，高田晃平，中村有佑，権雅憲．腸管部分拡張症の2例：腸管神経叢の免疫染色による検討．関西医科大学附属枚方病院小児外科，外科 日本小児外科学会雑誌 投稿中

##### 2. 学会発表

1) 増本幸二，濱田吉則，坂口達馬，家入里志，中島淳，松藤凡，八木実，渡邊芳夫，福澤正洋，田口智章．新生児における



Segmental dilatationの臨床的特徴 筑波大  
学医学医療系 小児外科 関西医科大学  
枚方病院 小児外科 厚生労働省ヒル  
シユスプルング病類縁疾患研究班 2013  
年周産期・新生児学会

**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

## Hirschsprung病類縁疾患：Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA) に関する研究

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

### 【研究要旨】

消化器系の稀少・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)に関してアンケートによる全国調査を行い、最終的に6症例(確診例:2例 疑診例:4例)が報告された。該当症例がごく少数であり、本疾患が診断として成立するか疑問が残る結果であった。しかしながら本疾患は臨床の現場で鑑別困難な慢性便秘症例に混入している可能性が否定できないことから疾患として残す方向でコンセンサスが得られた。診断ガイドラインを策定にするにあたり、本疾患をUltrashort-typeのHirschsprung病(UHD)との区別するのかと直腸肛門内圧検査における直腸伸展刺激が客観的でないという2点が問題となった。これらの問題点に対して今回集計した本疾患症例の現状と欧米の診断基準等を考慮し、以下の様に本疾患の定義及び診断基準を策定した。

定義：直腸壁内神経叢に神経節細胞があるにもかかわらず内肛門括約筋の弛緩不全を認め、治療抵抗性の難治性便秘を呈する病態

### 診断基準

- ・治療抵抗性の便秘を認める。
- ・注腸造影で直腸に狭小部がない。
- ・直腸肛門内圧検査で明らかな律動波が存在し、かつ直腸肛門反射陰性である。
- ・直腸粘膜生検で神経節細胞が存在する。

### (診断上の注意点)

- ・直腸肛門反射の判定は、直腸を空虚にした後の確実な直腸刺激により内肛門括約筋に弛緩反応が見られないことを確認する。
- ・可能であればAchE染色で陽性線維の状態について確認するのが望ましい。

### 研究協力者

関 祥孝 (久留米大学 助教)  
深堀 優 (久留米大学 講師)

### A. 研究目的

消化器系の稀少・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)に関してアンケートによる全国調査を行い、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

全国施設に一次アンケート調査の結果をもとに二次アンケートを実施。さらに国内での本疾患に関連した報告症例を抽出し、二次アンケート症例として追加した。

(倫理面への配慮)

本研究課題は九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会により承認を受けている。個人情報保護に関しては患者の特定が出来ないよう情報収集は患者番号で行い、対応表は各施設で管理する。結果は個人情報を含まない集計結果だけを公表する。

## C. 研究結果

IASAと考えられる症例として最終的に6症例(確診例:2例 疑診例:4例)が報告された。

報告例概要

(性別)男:1 女:5、(発症時期) 新生児期:2 乳児期:2 学童期:2 (初発症状)慢性便秘:5 腸炎:1、(病変部位)～肛門:3 ～直腸:2 ～横行結腸:1 (合併奇形) 有:1 無:5 (染色体・遺伝子異常) 不明:6 (転帰) 生:5 死:1 (肝障害) 有:1 無:5

検査所見

(腹部レントゲン) 腸管異常拡張像:3 便塊貯留:3 (注腸造影) Megacolon:3 直腸拡張:2 正常:1 (直腸肛門内圧検査) 反射陰性: 5 測定不可:1 (直腸粘膜生検) AchE陽性:3 AchE陰性:2 未施行:1 (神経節細胞) 有:4 未施行:1 確認出来ず:1

治療

(内科的治療) 何らかの効果有:5 不明:1

(外科的治療) 括約筋切除:3 未施行:2 ポツリヌス毒素注入: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などの関与が指摘されているが未だ十分には解明されていない。

今回の全国調査で、IASAと考えられる症例は追加症例を合わせても最終的に6例と非常に少数であった。

本疾患が診断として成立するのか、Hirschsprung病類縁疾患の一つのエンティティーとして捉えるべきなのか疑問の残る集計結果であった。しかし平成25年度第1回班会議において、本疾患は実際の臨床現場では難治性便秘症例との鑑別が困難な場合もあると考えられ、正確に診断されずに便秘症例の中に混入している可能性が否定できないとの意見が出、本疾患は残す方向でのコンセンサスが得られた。

この結果からIASAをHirschsprung病類縁疾患の一つのエンティティーとする診断基準策定の準備にあたり、Ultrashort-typeのHirschsprung病(UHD)とどう区別するべきかが問題となった。

本疾患は従来、UHDと同じ疾患として取り扱われてきた。両疾患の診断上の相違として一致点：①慢性便秘②狭小部が無い③直腸末端・括約筋の弛緩なし④AChE活性で粘膜内の増生なしで、不一致点：UHDで神経節細胞がない直腸があるという点である。しかし、直腸

末端の壁内神経叢には生理的に神経節細胞がない部分があるといわれ、どの部分まで神経節細胞がないことが正常であると言い切れないことから直腸生検による神経節細胞の有無のみでの判定は実際に明確に区別するのは困難と考えられる。従って、病態を神経節細胞がない直腸と考えるより、内肛門括約筋に何らかの異常があつて直腸肛門(内肛門括約筋)の弛緩不全があると考えerることによって両疾患を明確に区別せずにUHDを本疾患に含まれると考えた方がいいのではないかとH23年度の班会議で提案してきた。

一方、欧米での本疾患の診断基準ではAchE活性の有無を加えることで両疾患を明確に区別している。今回の研究での6症例もAchE活性が施行された5症例は陽性:3 陰性:2という結果であった。

またもう一つの問題点として、本疾患の確定診断に重要な直腸肛門内圧検査における直腸伸展刺激に対する反射の判定が客観的でないという点である。例えば長期間の便秘状態による直腸の拡張や直腸内に便塊が貯留している状態では適切な直腸刺激にならない。

この2点の問題点に関して平成25年度第2回班会議で議論がなされた。UHDとの区別に関しては今回集計の結果も考慮し、現時点ではAchE活性の有無は問わないということになった。また直腸肛門反射の判定に関しては、適切な直腸刺激となっているかを確認するために明らかな肛門律動波の存在を確認しながら直腸刺激(十分なバルーンによる伸展刺激または電気刺激)を行うこととした。

## E. 結論

本研究の結果、IASAと考えられる報告症例

は6例と非常に少数であり、本疾患が診断として成立するか疑問が残る集計結果であった。しかしながら本疾患は臨床の現場で鑑別困難な慢性便秘症例に混入している可能性が否定できないことから疾患として残す方向でコンセンサスが得られた。

診断ガイドラインを策定にするにあたり、本疾患をUHDと区別するのかと直腸肛門内圧検査における直腸伸展刺激が客観的でないという2点が問題となった。これらの問題点に対して今回集計した本疾患症例の現状、欧米の診断基準等を考慮し、以下の様に本疾患の定義及び診断基準を策定した。

定義：直腸壁内神経叢に神経節細胞があるにもかかわらず内肛門括約筋の弛緩不全を認め、治療抵抗性の難治性便秘を呈する病態

## 診断基準

- ・治療抵抗性の便秘を認める。
- ・注腸造影で直腸に狭小部がない。
- ・直腸肛門内圧検査で明らかな律動波が存在し、かつ直腸肛門反射陰性である。
- ・直腸粘膜生検で神経節細胞が存在する。

## 診断上の注意点

- ・直腸肛門反射の判定は直腸を空虚にした後の確実な直腸刺激により内肛門括約筋に弛緩反応が見られないことを確認する。
- ・可能であればAchE染色で陽性線維の状態について確認するのが望ましい。

## 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
- 3) Friedmacher F, Puri P. Classification and diagnostic criteria of variants of Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int* 29:855-872, 2013
- 4) Holschneider A, Puri P. Hirschsprung's Disease and Allied Disorders. Third Edition. Springer, 1994

## 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をフェコフロー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, 牛島高介, 木村昭彦, 松石豊次郎. 消化管感染症を契機に症状が顕在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, 八木実. 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2月9日, 久留米

- 3) 八木実, 朝川貴博, 田中芳明, 浅桐公男, 深堀優, 田中宏明, 石井信二, 小島伸一郎, 古賀義法, 升井大介, 小松崎尚子. Hirschsprung病類縁疾患の治療戦略 Hirschsprung病類縁疾患患児に対する漢方治療. 第37回日本外科系連合学会学術集会 平成24年6月29日, 福岡
- 4) 浅桐公男, 小松崎尚子, 吉田索, 古賀義法, 七種伸行, Hirschsprung病類縁疾患の診断基準と治療戦略 長期予後の目指したMMIHSに対する治療戦略 第113回日本外科学会学術集会 平成25年4月11-13日, 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

## Hirschsprung病類縁疾患：小児慢性偽性腸閉塞症

研究分担者（順不同） 松藤 凡 鹿児島大学大学院小児外科 教授  
位田 忍 地方独立法人大阪府立病院機構大阪府立母子保健  
総合医療センター消化器・内分泌科 主任部長  
虫明 聡太郎 近畿大学医学部奈良病院小児科 教授  
川原 央好 浜松医科大学医学部附属病院小児外科 特任准教授  
村永 文学 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 医療情報部 講師

### 【研究要旨】

小児慢性偽性腸閉塞症は、非常に希な疾患であり、疾患概念も完全な一致を得ていない。平成24年度では全国横断調査集計結果を基に、本疾患の臨床像の把握を行い小児期発症の本症の臨床像を把握してきた。その結果、管理の進歩とともに生命予後が改善し成人期へ移行症例が増加してきた。このため本年度は、Data Mining Association Analysisを用いた客観的な手法により生命の危機とQOLに関連する項目を抽出し、成人期への移行も念頭に、疾患概念、診断基準、重症基準を策定した。小児発症の本症は成人発症に比して重症例が多いが、生命予後は比較的保たれているものの治療法は開発されていない。このため患病悩期間は長期に及びQOLは著しく低下する難治疾患である。病態の把握、治療方法の開発、小児期から成人期へseamlessな診療体制の構築と治療法の開発が急務である。

### 研究協力者

友政 剛（パルこどもクリニック 院長）  
武藤 充（鹿児島大学大学院 助教）  
義岡 孝子（鹿児島大学大学院 助教）  
池田 佳世（大阪大学小児科 医員）

性特発性偽性腸閉塞症における疫学・診断・治療の実態調査研究（中島 淳班）において、成人領域における我が国における本症の現状調査が行われ、疾患概念の定義と診療ガイドが策定されている。この概念では、Hirschsprung 病やその類縁疾患の一部もCIPOに含まれている。

### A. 研究目的

慢性偽性腸閉塞症（chronic intestinal pseudo-obstruction:CIPO）は、発生頻度が少ないためその認知度も低く、治療方法も確立していない難治性疾患である。本症の疾患概念や分類も時代とともに変遷しており、臨床の現場での混乱が生じている。これに対して平成23年厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業・慢

一方、小児領域においては、主に小児外科を中心にHirschsprung 病と類似した臨床像を示すものをHirschsprung 病類縁疾患として偽性腸閉塞症の診療・研究が行われ、いくつかの独立した疾患が確立されてきた。慢性特発性機偽性機能性腸閉塞症 chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction: CIIP）も、この中にも含まれている。

このように成人領域と小児領域では、背景を異にしている。近年、これらの疾患の診療成績が向上し、小児期から成人期への移行症例も増加してきた。

本研究の目的は、小児期慢性機偽性機能性腸閉塞症の現状を調査し、成人期までの移行を念頭に疾患概念を共有しseamlessな診療体制の構築を提案することを目的としている。

## B. 研究方法

これまでに慢性機能性腸閉塞（CIPO）とHirschsprung 病類縁疾患の概念を、相互に理解し共通の認識のもとに研究をすすめることが、最も重要なことであるため、成人消化器科、小児科消化器科、小児外科の専門家による数回の会議を経て、Hirschsprung 病類縁疾患の定義（案）と分類（案）を策定した。

小児慢性特発性偽性腸閉塞症は、非常に希な疾患であり、その診療には高度の専門性が要求されることから、全国の小児消化器病疾患を診療している主だった170施設（日本小児外科学会認定施設と日本小児栄養消化器肝臓病学会員施設）への調査票郵送による横断的調査を行った。

1次調査で回答のあった小児慢性特発性偽性腸閉塞症診療経験施設へ、87項目からなる詳細な2次調査票を郵送し小児慢性特発性機偽性機能性腸閉塞症（chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction: CIIP）の臨床像の把握を行った。

個々の施設により疾患認識が異なっているため、診断基準と重症度分類の策定においては、客観的な資料に基づいて作業をすすめることが重要である。2次調査87項目から診断に関連するものをLogistic解析で抽出することは不可能であったため、Data Mining Association Analysisを用いて、患者の予後、QOLを損なう因子と

関連する項目を抽出し、これをもとに慢性特発性偽性腸閉塞症(CIIP)の診断基準（案）、重症基準（案）の策定を行った。

（倫理面への配慮）

調査票には、患者が特定できるような個人上は含まれていない。希少疾患であるため、報告施設から患者が特定できないように、調査票は九州大学小児外科において保管され、連結不可能なDATAとして鹿児島大学小児外科へ提供と析を行った。

## C. 研究結果

前年度行った小児慢性偽性腸閉塞症の解析結果をもとに、疾患概念、診断基準、重症度分類を策定した。

### 慢性特発性偽性腸閉塞症の定義（案）

---

慢性特発性偽性腸閉塞症（Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction : CIIP）は、消化管運動機能障害のために、解剖学的な腸管の閉塞がないにもかかわらず、腹部膨満、嘔気・嘔吐、腹痛、腸管拡張などの腸閉塞様症状をきたす原因不明の難治性疾患である。

消化管内容物の輸送を妨げる物理的閉塞がないにも関わらず、腸閉塞様症状を呈し画像検査で腸管拡張や鏡面像を認める偽性腸閉塞症には、Hirschsprung病（腸管無神経節症）のように消化管病変よる原発性(Primary)のものと甲状腺機能低下症、膠原病、中枢神経疾患などの全身疾患や薬剤に伴う続発性 (Secondary)のものがある。小児期発症の慢性偽性腸閉塞症 (Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction: CIPO)の多くは、特発性 (idiopathic) である。

---

次にData Mining Association Analysisを用いて、患者の予後、QOLを損なう因子と関連する項目を抽出し、これをもとに本研究員を中心とした専門科による数回の討議を経て、小児の慢性特発性偽性腸閉塞症（Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction：CIIP）は診断基準（案）と重症度基準（案）を策定した。

### 診断基準（案）

以下の7項目を全て満たすもの

1. 腹部膨満、嘔気・嘔吐、腹痛等の入院を要するような重篤な腸閉塞症状を長期に持続的または反復的に認める
2. 新生児期発症では2か月以上、乳児期以降の発症では6か月以上の病悩期間を有する
3. 画像診断では消化管の拡張と鏡面像を呈する<sup>註1)</sup>
4. 消化管を閉塞する器質的な病変を認めない
5. 腸管全層生検のHE染色で神経叢に形態異常を認めない
6. Megacystis Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome (MMIHS)とSegmental Dilatation of Intestineを除外する
7. 続発性CIPOを除外する<sup>註2)</sup>

註1) 新生児期には、立位での腹部単純Xpによる鏡面像は、必ずしも必要としない。

註2) 除外すべき続発性CIPOを別表1に示す

### 重症の基準（案）

腹部膨満、嘔気・嘔吐腹痛などの腸閉塞症状により、日常生活が著しく、障害されており、かつ以下の3項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを、重症例とする。

1. 経静脈栄養を必要とする
2. 経管栄養管理を必要とする

3. 継続的な消化管減圧を必要とする<sup>註1)</sup>

註1：消化管減圧とは、腸瘻、胃瘻、経鼻胃管、イレウス管、経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす。

### D. 考察

全国調査の解析結果から、小児期発症の慢性特発性偽性腸閉塞の臨床像は、成人期発症のものとは比べていくつかの特徴があることが明らかとなった。小児期発症例は、成人期発症に比べて重症例が多いが、専門施設で診療されているため生命予後は比較的良好である。反面栄養療法や消化管減圧などの補助治療を長期に行う必要があり、このことが患者のQOLを長期に損なっている。本症は、極めて希な疾患であり、疾患概念、診断方法は小児専門施設間でも若干異なっていることが明らかとなった。このため、客観的な手法により生命を脅かす因子とQOLを害する因子を抽出し診断基準、重症度分類を策定した。策定にあたっては、成人期への移行も踏まえ成人消化器専門医の意見も参考にした。

### E. 結論

横断的な全国アンケート調査を基に、客観的な手法により小児慢性特発性偽性機能性腸閉塞症（chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction: CIIP）の定義（案）、診断基準（案）、重症度分類（案）を策定した。

診断や治療に関する治療指針の製作と新規薬剤や手術方法を含めた治療の開発が望まれる。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- ①大西峻，向井基，加治建，下野隆一，中目和彦，榎屋隆太，野村美緒子，春松敏夫，松藤凡：先天性空腸狭窄症の臨床像に関する検討，日本小児外科学会雑誌 49 195-200，2013



- ②清水義之 川原央好, 土岐彰, 増本幸二: デバイスの選択, 手技, 小児の静脈栄養マニュアル, メジカルビュー社, 76-83, 2013
- ③川原央好, 窪田昭男: 本邦における超・極低出生体重児の外科治療の現状, 低出生体重児の外科, 永井書店, 1-6, 2013
- ④消化器の病気. 臨床栄養学概論 病態生理と臨床栄養管理を理解するために. 小児科から内科へのシームレスな診療をめざして小腸不全. 診断と治療2013;101:1873-187
- ⑤位田忍. 乳幼児および小児期の疾患と栄養管理. 消化器の病気. 臨床栄養学概論 病態生理と臨床栄養管理を理解するために. 化学同人, 京都, 189-196, 2013
- ⑥永井良三, 太田健, 位田忍, 他. イレウス. 疾患・症状別今日の治療と看護. 南江堂, 東京, 1267-1269, 2013
- ⑦Muto M, Kaji T, Mukai M, Nakame K, Yoshioka T, Tanimoto A, Matsufuji H: Ghrelin and glucagon-like peptide-2 increase immediately following massive small bowel resection, Peptides 43 160-166 2013
- ⑧Goda T, Kawahara H, Kubota A, Hirano K, Umeda S, Tani G, Ishii T, Tazuke Y, Yoneda A, Etani Y, Ida S : The most reliable early predictors of outcome in patients with biliary atresia after Kasai's operation. J Pediatr Surg 48 2373-2377 2013
- ⑨Umeda S, Kawahara H, Yoneda A, Tazuke Y, Tani G, Ishii T, Goda T, Hirano K, Ikeda K, Ida S, Nakayama M, Kubota A, Fukuzawa M : Impact of cow's milk allergy on enterocolitis associated with Hirschsprung's disease. Pediatr Surg Int 29 1159-1163 2013
- ⑩友政剛: 便秘症, 小児科診療, 107, 277-284, 2013.2
- ⑪友政剛, 石毛崇, 牛島高介, 大塚宣一, 内田恵: 小児・思春期のIBD診療マニュアル, 診断と治療社, 2-7, 2013.4
2. 学会発表
- ①加治建, 向井基, 林田良啓, 榎屋隆太, 山下達也, 右田美里, 松藤凡: 小児短腸症候群症例の栄養管理の検討, 第28回日本静脈経腸栄養学会学術集会 2013 金沢
- ②加治建, 向井基, 林田良啓, 武藤充, 右田美里, 後藤倫子, 松藤凡: 短腸症候群の栄養管理: 第13回新生児栄養フォーラム 2013 東京
- ③ Mitsuru Muto, Tatsuru Kaji, Motoi Mukai, Kazuhiko Nakame, Hiroshi Matsufuji : Changes of plasma Ghrelin and Glucagon-like peptide-2 following massive small bowel resection : 第50回日本小児外科学会学術集会 2013 東京
- ④Clinical aspect of Chronic Intestinal Pseudo-obstruction in children /the nationwide survey in Japan, H. Matsufuji, T. Taguchi, T. Tomomasa, S. Mushiake S. Ida, J Nakajima , Japanese CIIP study Group, 13<sup>th</sup> Meeting of Asian Pan-pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2013, Tokyo.
- ⑤川原央好, 平野勝久, 梅田聡, 合田太郎, 谷岳人, 田附裕子, 米田光宏, 窪田昭男, 福澤正洋: Hirschsprung病類縁疾患の診断基準と治療戦略: 第113日本外科学会学術集会 2013.4.11 福岡市
- ⑥川原央好, 田附裕子, 曹英樹, 米田光宏: 在宅経管栄養管理中の重症心身障がい児(者)の血中セレン/カルニチン値の検討(第2報): 第43回日本小児外科代謝研究会 2013.10.24 東京都
- G. 知的財産の出願・登録  
無し

別表-1 続発性CIPO

1) 消化管平滑筋関連疾患

全身性硬化症

皮膚筋炎

多発筋炎

全身性エリテマトーシス

MCTD (mixed connective tissue disease)

Ehlers-Danlos 症候群

筋ジストロフィー

アミロイドーシス

小腸主体のLymphoid infiltration

Brown bowel syndrome (Ceroidosis)

ミトコンドリア脳筋症

2) 消化管神経関連疾患

家族性自律神経障害

原発性自律神経障害

糖尿病性神経症

筋緊張性ジストロフィー

EBウイルス, Herpes Zosterウイルス,

Rotaウイルスなどの感染後偽性腸閉塞

3) 内分泌性疾患

甲状腺機能低下症

副甲状腺機能低下症

褐色細胞腫

4) 代謝性疾患

尿毒症

ポルフィリン症

重篤な電解質異常 ( $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ )

5) その他

セリアック病

川崎病

好酸球性腸炎

傍腫瘍症候群 (Paraneoplastic pseudo-obstruction)

腸間膜静脈血栓症

放射線治療による副反応

血管浮腫

腸結核

クローン病

Chagas病

外傷, 消化管術後, 腹腔内炎症等に起因する麻痺性イレウス

Ogilvie症候群

6) 薬剤性

抗うつ薬

抗不安薬

アントラキノン系下剤

フェノチアジン系

Vinca alkaloid

抗コリン薬

オピオイド

Caチャンネル拮抗薬

ベラパミル

## Hirschsprung病類縁疾患：成人における慢性偽性腸閉塞症

研究分担者（順不同） 中島 淳 横浜市立大学附属病院内視鏡センター 教授  
春間 賢 川崎医科大学・消化管内科 教授  
松橋 信行 東京医療保健大学 臨床教授

### 【研究要旨】

慢性偽性腸閉塞症（Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction：以下CIPO）は、器質的疾患が存在しないにもかかわらず長年にわたり腸閉塞症状を来す難治性かつ重篤な疾患である。我々はこれまで明確な診断基準の確立、及びシネMRIの診断モダリティとしての妥当性評価を行ってきたが、本年度はその病態生理について病理学的側面からアプローチした。全国より結腸限局型偽性腸閉塞症（巨大結腸症）の全層生検標本を集積し、拡張腸管（病変部）と非拡張腸管（非病変部）の比較を行った。非病変部検体の解析でも病変部と同様な病理学的異常が認められたことにより、CIPO（巨大結腸症）には病理学的異常がもとより存在し、何らかのトリガーを経て結果として徐々に腸管拡張が生じる可能性が示唆された。

### 研究協力者

大久保 秀則

（横浜市立大学附属病院内視鏡センター  
指導診療医）

眞部 紀明（川崎医科大学 講師）

して起こる二次性的変化と考えるべきか、依然 controversialである。そこで我々は、拡張腸管（病変部）と非拡張腸管（非病変部）の比較を行い、病理学的側面からCIPOの病態生理の解明を試みた。

### A. 研究目的

慢性偽性腸閉塞症（以下CIPO）は、器質的疾患が存在しないにもかかわらず長年にわたり腸閉塞症状を来す難治性疾患であり、時に致命的となりうるなど、下部消化管運動障害の中で最も重篤な疾患である。しかしその病態生理は未解明な部分も多い。CIPOの病態解明には病理学的解析は必須であり、これまでHE染色と免疫染色の組み合わせにより筋原性、神経原性、カハール介在細胞性などのサブタイプが知られているが、これらの病理学的異常は、腸管拡張の原因と考えるべきか、腸管拡張の結果と

### B. 研究方法

結腸限局型偽性腸閉塞（巨大結腸症）患者31名の全層生検標本を全国から集積した。計53検体（病変部31検体、非病変部22検体）に対して、筋異常評価のためにHE染色、神経異常評価のためにHu C/D染色、カハール介在細胞評価のためにCD117染色を行った。病変部と非病変部の病理学的所見の比較を行った。一方で大腸癌もしくはS状結腸軸捻転など機械的腸閉塞により結腸切除術を行った8症例の全層標本16標本（拡張部8標本及び非拡張部8標本）をコントロールとした。

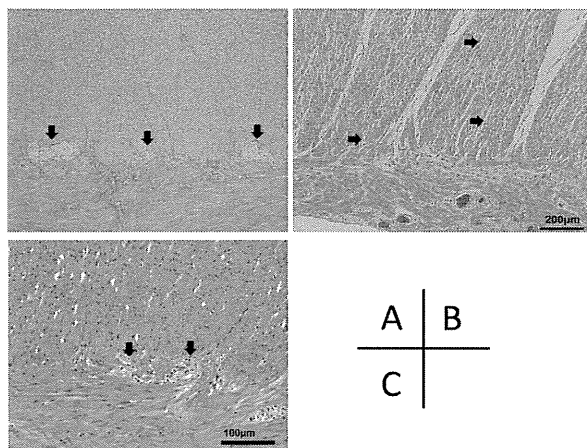
(倫理面への配慮)

本調査は、横浜市立大学附属病院研究倫理委員会の承認を得て施行した。プライバシー保護に万全の配慮を施した。

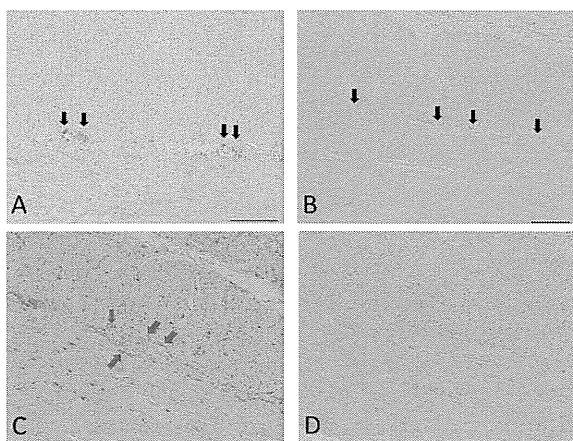
### C. 研究結果

コントロール群全ての症例において、拡張部も非拡張部もHE染色は正常所見であった。またCD117染色でもICCの減少は見られなかった。

一方でHuC/D染色による神経節細胞数のカウントでは、拡張部89.0個/cm (63.0-115.0)、非拡張部91.6個/cm (63.7-119.5)であった。この結果を踏まえ、本研究では神経節細胞数60個/cm未満をhypoganglionosisと定義した。



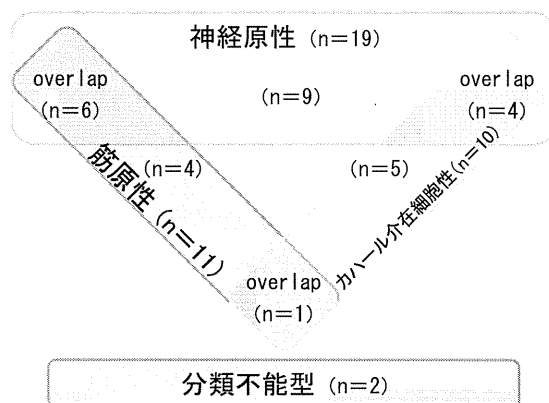
<HE染色>A : 正常 B:Myopathy C: Neuropathy



<免疫染色>

A : 正常 (HuC/D) , B:neuropathy (HuC/D) , C: 正常 ( CD117 ) , D:mesenchymopathy (CD117)

本研究では上記のhypoganglionosisの定義を用い、さらにHE所見、CD117所見もとに、巨大結腸症患者の病型分類を行った。結果以下の図のように各病型にはオーバーラップがみられた。



<病変部と非病変部の所見一致率>

Stain		Concordance rates (%)
HE	Myopathy	5/6 (83.3)
	Neuropathy	5/5 (100)
Hu C/D	Hypoganglionosis	14/15 (93.3)
	Non-hypoganglionosis	5/7 (71.5)
CD117	ICC abnormalities	5/6 (83.3)

非拡張部 (非病変部) でも非常に高確率で拡張部 (病変部) と同様の病理学的異常が見られることが明らかとなった。

### D. 考察

本研究は、巨大結腸症患者の病変部のみならず非病変部の病理学的解析も同時に行い、両者の比較を行った初の研究である。非病変部検体の解析でも病変部と同様な病理学的異常が認められたことにより、CIPO (巨大結腸症) には病理学的異常がもとより存在し、何らかの契機を経て結果として徐々に腸管拡張が生じる可