

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 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び  
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び(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び

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 ) 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:胃掌上食道再建術(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* (はじめ陰性でのちに陽性) (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 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**