

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、などの所見が見られると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・病院管理学研究室・漢方医学先端臨床センター 教授） 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

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なものとは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) 粘膜下および腸間神経叢のHyperganglionosis
- 2) giant ganglia (ganglion cellの数が5-7個以上)
- 3) ectopic ganglion cellsがipm
- 4) AchE陽性線維の増加がipmやsmの血管周囲

小林弘幸教授(H病第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)とに分かれ、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0.3~0.2%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	ND
IASA	3	0.8%	ND	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%

(今回の分は既診例を含む)

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
粘膜炎+粘膜炎下層の生検 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

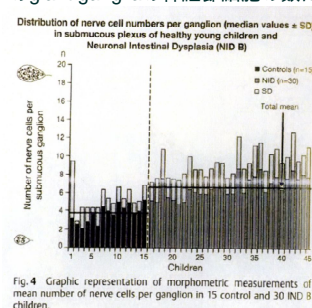


Fig. 4 Graphic representation of morphometric measurements of mean number of nerve cells per ganglion in 15 control and 30 IND B children.

NID 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類録第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)粘膜炎下層におけるhyperganglionosis
粘膜炎筋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も4例あった(表11)。合併奇形は少なく、家族歴も明らかなも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、21trisomy 1	
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
	便秘の貯留	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
直腸肛門内圧	施行	8例
	陽性	2例
	非定量的陽性	3例
	陰性	2例
	不明	1例
	未施行	2例
	不明	1例
直腸粘膜生検	施行	10例
	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連続式		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。

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