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：
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
曺　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）

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 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。

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

MMIHS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）。

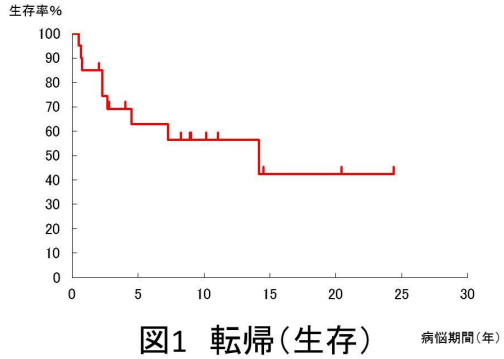

図1　転帰（生存）

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）。

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

以上より重症度基準を表5のごとく定めた。

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[註1)]

[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）曺英樹，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，正畠和典，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）曺英樹．在宅中心静脈栄養．小児内科 45 1274-1279.

8）曺英樹．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. 13th 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, Oxfird 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. 35th 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，中畠賢吾，銭谷昌弘，正畠和典，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．ヒルシュ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）曺英樹．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