

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：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 ボツリヌス毒素注入: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：慢性便秘 狭小部が無い 直腸末端・括約筋の弛緩なし AchE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って直腸肛門(内肛門括約筋)の弛緩不全があると考えることで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