

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：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。このため患病期間が長期に及び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による原発性(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を害う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

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

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

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

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

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

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

Muto 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

Goda 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

Umeda 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

友政剛: 便秘症, 小児科診療, 107, 277-284, 2013.2

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

加治建, 向井基, 林田良啓, 柁屋隆太, 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

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

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

Clinical 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.

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

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 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