

- 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
- ③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
- ④ 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
- ⑤Clinical 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, 13th Meeting of Asian Pan-pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition,2013,Tokyo.
- ⑥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
- ⑦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

なし

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
アミロイドーシス
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

Hirschsprung病類縁疾患：成人における慢性偽性腸閉塞症

研究分担者（順不同） 中島 淳 横浜市立大学附属病院内視鏡センター 教授
春間 賢 川崎医科大学・消化管内科 教授
松橋 信行 東京医療保健大学 臨床教授
福土 審 東北大学病院心療内科 教授

【研究要旨】

慢性偽性腸閉塞症は、その希少性ゆえに疾患概念や診断方法の認知が非常に低く、患者の症状発症から確定診断までに長期間要することが臨床で大きな問題である。このため我々はこれまで診断基準案を作成し、その有用性を証明してきた。平成24年度は近年非侵襲的検査として消化管蠕動評価に利用されるようになったシネMRIを、本疾患に対する新たな診断モダリティとして普及することを目指し、本疾患患者の腸管蠕動評価に対する有用性を証明した。平成25年度には全国より結腸限局型偽性腸閉塞症（巨大結腸症）の全層生検標本を集積し、病理学的側面からの本疾患の病態解明を試みた。また併せてCIPOの臨床例の集積データをまとめた。

研究協力者

大久保 秀則

（横浜市立大学附属病院内視鏡センター
指導診療医）

A. 研究目的

慢性偽性腸閉塞症は、重篤な難病であるにもかかわらずその希少性ゆえに疾患概念や診断方法の認知が非常に低く、患者の症状発症から確定診断までに長期間要することが大きな問題である。本疾患の診断には腹部単純X線検査やCTなどの画像所見が重要であるが、これらは腸管蠕動を直接的に把握できず、さらに放射線被曝を伴うという欠点も存在する。近年シネMRIが被曝を伴わない非侵襲的検査として消化管蠕動評価に利用されるようになってきている。平成24年度は、本疾患の新たな診断モダリティと

してのシネMRIの有用性を検証した。さらに平成25年度は、全国より結腸限局型偽性腸閉塞症（巨大結腸症）の全層生検標本を集積し、病理学的側面からの本疾患の病態解明を試みた。また本疾患は各種膠原病や神経疾患に併発する「続発型」とこれらの基礎疾患を有さない「特発性」に分類されるが、東北大学を主体とした症例集積により、本疾患の病態解明の前提となる情報収集を行った。

B. 研究方法

1) 本疾患に対する新たな診断モダリティとしてのシネMRIの有用性評価

CIPOのX線被曝を伴わない非侵襲的な新たな診断モダリティとしてのシネMRIの有用性を示すために、上記診断基準を満たすCIPO患者12名、健常者12名、過敏性腸症候群（IBS）患

者12人にそれぞれシネMRI (1.5T、b-TFEシーケンス) を施行し、その蠕動の群間比較を行う症例対照研究を行った。平均腸管径、収縮率、収縮周期を主な評価項目とした。なお、適切な小腸拡張を得るため健常者群とIBS群には事前に飲水1000mlを負荷したが患者群はそもそも腸液が停滞していることと、症状増悪の可能性が危惧されることを理由に事前の飲水は行わなかった。

2) 巨大結腸症の病理学的解析：拡張部と非拡張部の比較

結腸限局型偽性腸閉塞（巨大結腸症）患者31名の全層生検標本を全国から集積した。計53検体（病変部31検体、非病変部22検体）に対して、筋異常評価のためにHE染色、神経異常評価のためにHu C/D染色、カハール介在細胞評価のためにCD117染色を行った。病変部と非病変部の病理学的所見の比較を行った。一方で大腸癌もしくはS状結腸軸捻転など機械的腸閉塞により結腸切除術を行った8症例の全層標本16標本（拡張部8標本及び非拡張部8標本）をコントロールとした。

3) 臨床例の集積データ解析

1996年-2014年の間、東北大学病院心療内科において入院加療を実施したCIPO患者18例を対象とした。入院後、症状を分析するとともに、立位腹部単純X線写真、小腸内圧、大腸内圧、マーカー消化管通過試験、胃電図、血液検査を実施した。

CIPO患者は、全身検索の結果、小腸・大腸運動の低下の原因となる疾患の診断がついた場合、そのままCIPOとし、小腸・大腸運動の低下の原因となる疾患が見いだされない場合にはCIPOとした。

治療は固形食物摂取量を減量し、減量熱量を液体補助栄養食または中心静脈栄養法にて補給した。薬物療法はprobiotics、mosapride、もし

くは、大建中湯を投与した。1例には脳死下小腸移植手術が実施された。

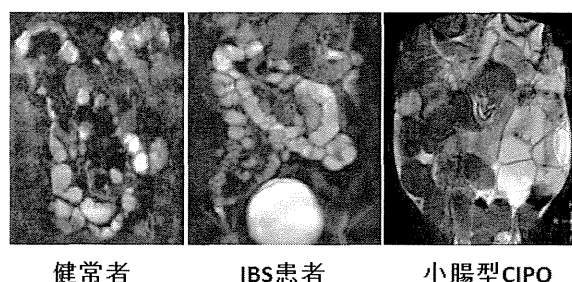
(倫理面への配慮)

倫理委員会での承認を得ている。

C. 研究結果

1) 本疾患に対する新たな診断モダリティとしてのシネMRIの有用性評価

Cine-MRI

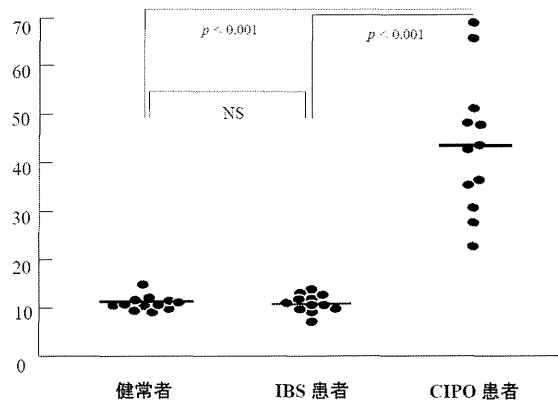


	健常者 N=12	IBS患者 N=12	CIPO患者 N=12	P value
平均腸管径 (mm)	11.1±1.5	10.9±1.9	43.4±14.1	<0.001
収縮率 (%)	73.0±9.3	74.6±9.4	17.1±11.0	<0.001
収縮周期 (秒)	7.8±1.0	7.4±1.0	7.9±1.4	NS

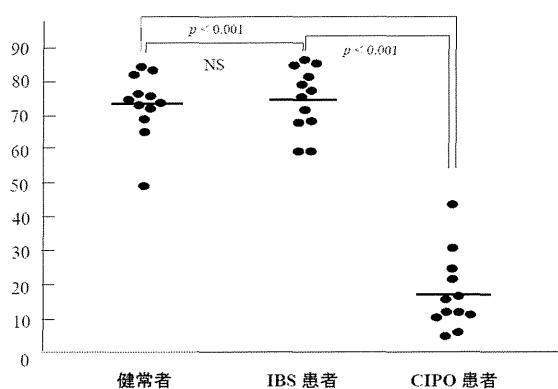
CIPOは他の2群と比較し、平均腸管径は有意に拡張し、収縮率は有意に低下していた。

いずれも明らかな有意差であり、シネMRIは偽性腸閉塞症患者を健常者やIBS患者と確実に区別することができ、本疾患の診断へ大いに役立つ診断モダリティであると考えられた。実際のドットプロットを以下に示す。

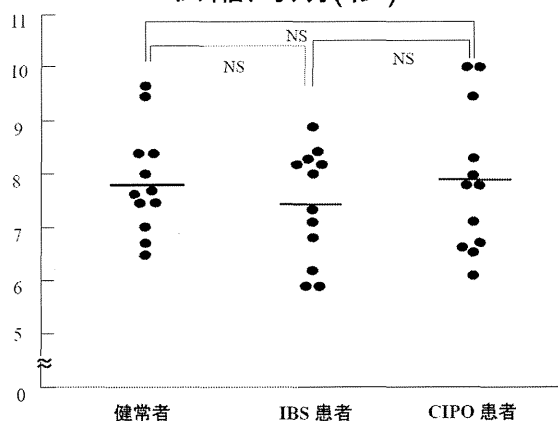
平均腸管径(mm)



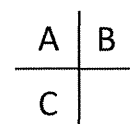
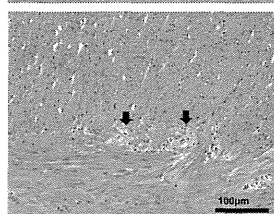
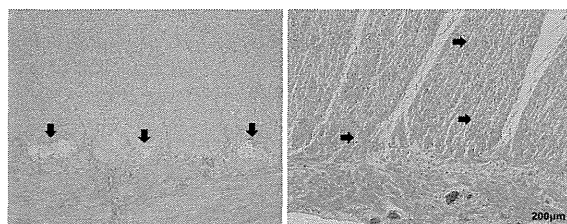
収縮率(%)



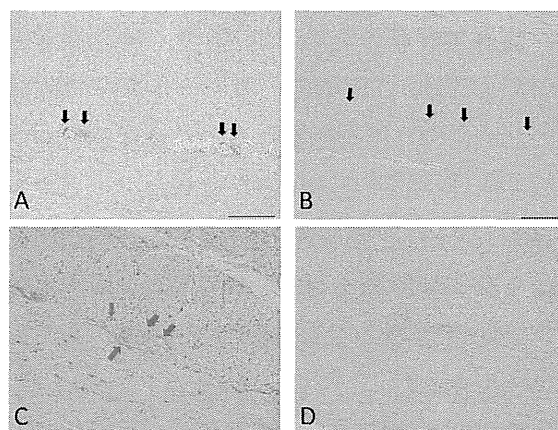
収縮周期(秒)



ウントでは、拡張部89.0個/cm (63.0-115.0)、非拡張部91.6個/cm (63.7-119.5)であった。この結果を踏まえ、本研究では神経節細胞数60個/cm未満をhypoganglionosisと定義した。



<HE染色>A: 正常 B: Myopathy C: Neuropathy



<免疫染色>

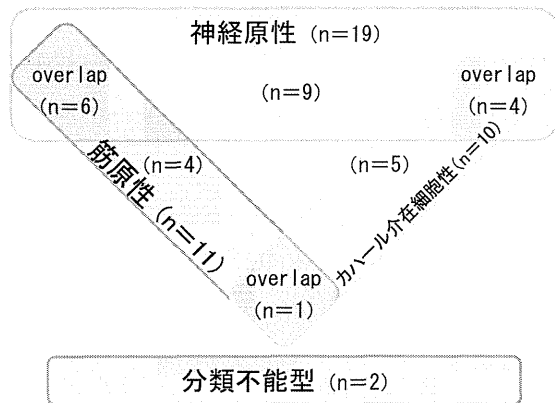
A: 正常 (HuC/D), B: neuropathy (HuC/D), C: 正常 (CD117), D: mesenchymopathy (CD117)

本研究では上記のhypoganglionosisの定義を用い、さらにHE所見、CD117所見もとに、巨大結腸症患者の病型分類を行った。結果以下の図のように各病型にはオーバーラップがみられた。

2) 巨大結腸症の病理学的解析：拡張部と非拡張部の比較

コントロール群全ての症例において、拡張部も非拡張部もHE染色は正常所見であった。またCD117染色でもICCの減少は見られなかった。

一方でHuC/D染色による神経節細胞数のカ



<病変部と非病変部の所見一致率>

Stain		Concordance rates (%)
HE	Myopathy	5/6 (83.3)
	Neuropathy	5/5 (100)
Hu C/D	Hypoganglionosis	14/15 (93.3)
	Non-hypoganglionosis	5/7 (71.5)
CD117	ICC abnormalities	5/6 (83.3)

非拡張部（非病変部）でも非常に高確率で拡張部（病変部）と同様の病理学的異常が見られることが明らかとなった。

3) 臨床例の集積データ解析

CIPO患者18例の臨床像を表1と表2に示した。年齢は16歳から73歳、男性8例、女性10例である。性別と特発型/続発型 診断に有意な関連性を認めた(Fisher exact test, $p = 0.025$)。即ち、特発型においては、男性が70%、女性が30%であるのに対し、続発型では男性が12.5%、女性が87.5%であった。これに並行して、CIPOがCIPOよりも有意に低身長であった($p=0.025$)。

続発型の原因疾患としては、全身性硬化症ならびにその関連疾患の calcinosis, Raynaud's syndrome, esophageal motility, sclerodactyly, telangiectasias (CREST)症候群が87.5%を占め、僅かにミトコンドリア脳筋症が12.5%であった。初診時の主訴は上部消化管症状では腹痛、腹部膨満、悪心、嘔吐、食物詰まり感、下部消化管症状では、腹痛、腹部膨満、便秘、下痢で

あった。

立位腹部単純X線写真にて72.2%の症例に小腸の鏡面像を認めた。大腸のガス増加は94.4%の症例に認めた。病像に関して統計的検索を実施したが、性別と特発型/続発型 診断に有意な関連性を認めた以外には統計学的に意味がある関連はなかった。

D. 考察

本疾患の新たな診断モダリティとして、シネMRIは放射線被曝を伴わず、高い時間的・空間的分解能を有し、腸管の拡張のみならず、従来のモダリティでは指摘しえなかった蠕動低下を描出することが可能であった。モノメトリーと比較し、シネMRIは低侵襲であり、本邦では多くの施設で施行可能である。シネMRIは本疾患の診断へ大いに役立つ診断モダリティであると考えられる。

病理学的解析では、巨大結腸症患者の病変部のみならず非病変部の病理学的解析も同時に行い、両者の比較を行った初の研究である。非病変部検体の解析でも病変部と同様な病理学的異常が認められたことにより、CIPO（巨大結腸症）には病理学的異常がもとより存在し、何らかの契機を経て結果として徐々に腸管拡張が生じる可能性が示唆された。

臨床例の集積データ解析に関して、特発型においては、男性が70%、女性が30%と男性優位であるのに対し、続発型では男性が12.5%、女性が87.5%と女性優位であった。これは、CIPOの原因疾患には自己免疫疾患が多く、自己免疫疾患は女性優位に発症し、その比率は9:1であることが一因であると考えられる。しかし、これだけでは、特発型において、男性が70%、女性が30%と男性優位であることは説明できない。差がなければ期待値はいずれの性も50%である。しかし、これは単一施設のデータであって、限

界がある。但し、われわれの施設においては、消化管機能と全体像から診断を下しており、これが、偶然の所見であるのか否か、組織診断も含めた症例集積が必要である。

E. 結論

シネMRIは本疾患の診断へ大いに役立つ診断モダリティであり、さらに外来でのフォローアップ、治療介入前後での腸管蠕動の比較など、さまざまな場面で今後の臨床応用が期待される。また病理学的解析に関しては、腸管拡張を生じさせるトリガーの解明が今後の課題である。また、病理学的解析を用いて本疾患の病型に応じた治療法の開発 (subtype oriented treatment) も重要な課題である。このためには患者の臨床データをさらに多施設で集積し、より大規模での解析が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohkubo H, Kessoku T, Fuyuki A, Iida H, Inamori M, Fujii T, Kawamura H, Hata Y, Manabe N, Chiba T, Kwee TC, Haruma K, Matsuhashi N, Nakajima A, Takahara T. Assessment of small bowel motility in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction using cine-MRI. *Am J Gastroenterol.* 108(7): 1130-9. 2013
2. Ohkubo H, Masaki T, Matsuhashi N, Kawahara H, Yokoyama T, Nakajima A, Ohkura Y. Histopathologic findings in patients with idiopathic megacolon: a comparison between dilated and non-dilated loops. *Neurogastroenterol Motil.* 2014 Jan 6. doi: 10.1111/nmo.12303. 2014[Epub ahead of print] PMID: 24387755
3. Fukudo S, Machida T, Endo Y, Shoji T, Kano

M, Kanazawa M. When and how should we study colonic motility? In; Quigley EMM, Hongo M, Fukudo S (eds): *Functional and GI Motility Disorders.* *Frontiers of Gastrointestinal Research*, Karger, Basel, Switzerland, vol 33, pp65-81, 2014. (DOI: 10.1159/000356745)

4. 福土審.クロライドチャンネルを介した便秘治療.

Medical Science Digest 39 (14): 680-683, 2013.

2. 学会発表

1. 大久保秀則, 冬木晶子, 飯田洋, 稲森正彦, 千葉俊美, 松橋信行, 眞部紀明, 春間賢, 高原太郎, 中島淳:シネMRIは慢性偽性腸閉塞症の小腸蠕動低下を明確に描出する:症例対照研究, 第15回神経消化器病学会 慢性偽性腸閉塞ミニシンポ, 出雲, 2013
2. 大久保秀則, 冬木晶子, 飯田洋, 稲森正彦, 正木忠彦, 大倉康男, 中島淳:慢性偽性腸閉塞症患者の腸管全層生検の病理学的解析:拡張部と非拡張部の比較, 第15回神経消化器病学会 慢性偽性腸閉塞ミニシンポ, 出雲, 2013
3. Ohkubo H, Yamada E, Sakai E, Higurashi T, Endo H, Takahashi H, Nakajima A. Histopathologic features of surgical specimens in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction: Analysis in Japanese population. Poster Session, UEGW 2013 in Berlin, German, 2013
4. 大久保秀則, 千葉俊美, 中島淳:シネMRIは小腸内細菌異常増殖症候群(SIBO)を呈するIBS患者を指摘できるか?, 第21回日本消化器関連学会週間(JDDW)ワーク

シヨップ 4 「過敏性腸症候群の診療における現状と問題点」, 東京, 2013

5. Ohkubo H, Yamada E, Sakai E, Higurashi T, Endo H, Takahashi H, Nakajima A. Histopathologic features of surgical specimens in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction: Ana lysis in Japanese population. Poster Session, Digestive Disease Week 2013 in Orlando, USA, 2013
6. 大久保秀則, 稲森正彦, 中島淳: 慢性偽性腸閉塞症の消化管蠕動評価におけるシネMRIの有用性: 症例対照研究, 第9回日本消化管学会総会学術集会, ワークシヨップ6 小腸画像検査の進歩, 普及によって小腸疾患の概念や認識はどう変わったか, 東京, 2013
7. 大久保秀則, 高橋宏和, 中島淳: 慢性偽性腸閉塞の腸管蠕動評価におけるシネMRIの有用性, 第20回日本消化器関連学会週間 (JDDW) シンポジウム14 機能性消化管障害の病態と治療, 神戸, 2012
8. Ohkubo H, Yamada E, Higrashi T, Sakai E, Endo H, Takahashi H, Sato H, Nakajima A. An epidemiologic survey of chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO) and evaluation of the newly proposed diagnostic criteria. Poster Session, Joint International Neurogastroenterology and Motility Meeting in Bologna, Italy, 2012.
9. Ohkubo H, Yamada E, Higrashi T, Sakai E, Endo H, Takahashi H, Takahara T, Nakajima A. Assessment of cine-MRI as a novel diagnostic modality for chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO). Poster Session, Joint International Neurogastroenterology and Motility Meeting in Bologna, Italy, 2012
10. Ohkubo H, Yamada E, Higrashi T, Sakai E, Endo H, Takahashi H, Takahara T, Nakajima

A. Evaluation of cine-MRI as a novel diagnostic method for chronic intestinal pseudo-obstruction. Poster Session, Digestive Disease Week 2012 in San Diego, USA, 2012

11. 大久保秀則, 高橋宏和, 中島淳: 下部消化管運動障害の評価におけるシネMRI の有用性の検討, 第98回日本消化器病学会総会 ミニシンポジウム7: MRI のTopics, 東京, 2012

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Hirschsprung病類縁疾患： Hirschsprung病類縁疾患(hypoganglionosis)の肝機能障害

研究分担者（順不同） 松井 陽 国立成育医療研究センター 院長
金森 豊 国立成育医療研究センター
臓器・運動器病態外科部外科 医長

【研究要旨】

Hirschsprung病類縁疾患は、腸閉塞症状や重症便秘を呈し、機能的な小腸不全に陥るため長期にわたる静脈栄養管理(TPN)が余儀なくされることが少なくない。田口班アンケートの全国調査（二次調査）にてhypoganglionosisとして集計された90例を対象に、肝機能障害に関して検討した。90例のうち、肝機能障害なし：20例（22%）、軽度：16例（18%）、中等度：29例（32%）、重度：23例（26%）、不明：2例（2%）、であった。肝機能障害の程度は、カテーテル感染症：20例（19%）、うっ滞性腸炎：28例（30%）、静脈栄養関連肝障害：48例（46%）、不明：5例（5%）、であった。全体90例のうち、生存は70例、死亡は20例であった。死亡した20例で、死因から見た肝機能障害は、中等度：4例（20%）、重度：15例（75%）、不明：1例（5%）、であった。死亡原因として、うっ滞性腸炎：3例（15%）、敗血症：8例（40%）、肝不全：5例（25%）、その他：4例（20%）、であった。以上より、Hirschsprung病類縁疾患の病態と肝障害は密接に関わっており、Hypoganglionosisの76%に肝機能障害を認め、58%は中等度以上の肝機能障害であった。肝機能障害の原因は、静脈栄養関連、うっ滞性腸炎、カテーテル感染症の順に多かった。90例中、20例が死亡しており、死因は敗血症、肝不全、うっ滞性腸炎の順に多い。死亡症例の95%は中等度以上の肝機能障害を認め、hypoganglionosisにおける肝機能障害は予後予測因子と言える可能性が示唆された。

研究協力者

渡邊 稔彦

(国立成育医療研究センター

臓器・運動器病態外科部外科)

A. 研究目的

Hirschsprung病類縁疾患は、腸管の神経節細胞が存在するにもかかわらず、腸管蠕動運動不全をきたす疾患群である。腸閉塞症状や重症便

秘を呈するために、機能的な小腸不全に陥り、長期にわたる静脈栄養管理(TPN:total parenteral nutrition)が余儀なくされることが少なくない。Hirschsprung病類縁疾患の管理において、腸管のうっ滞に伴うbowel rest・細菌性腸炎、反復するCRBSI、TPNの持続投与などによる複合因子から小腸不全関連肝障害(IFALD)へと進展し、最終的に肝不全に陥る症例がある。全国調査にて抽出されたデータの中から、

hypoganglionosisの肝機能障害について検討した。

B. 方法

田口班アンケートの全国調査（二次調査）にて集計された。109症例が hypoganglionosisとして集計された。抽出された情報をもとに、3名の経験のある小児外科医が検討して、最終的にhypoganglionosisと確定診断された90例を対象とした。

以下の肝機能障害に関する項目につきアンケート調査された。

①肝機能障害（経過中の最も悪いデータ）

- なし（TB<1.0かつGPT<30）
- 軽度あり（ $1.0 \leq TB < 3.0$ あるいは $30 \leq GPT < 100$ ）
- 中等度あり（ $3.0 \leq TB < 10.0$ あるいは $100 \leq GPT < 300$ ）
- 重度あり（ $10.0 \leq TB$ あるいは $300 \leq GPT$ ）

②肝機能障害の原因（複数選択可）

- カテーテル感染症
- うっ滞性腸炎
- 静脈栄養関連肝障害
- その他（ ）

C. 結果

90例のうち、肝機能障害なし：20例（22%）、軽度：16例（18%）、中等度：29例（32%）、重度：23例（26%）、不明：2例（2%）、であった。肝機能障害の程度は、カテーテル感染症：20例（19%）、うっ滞性腸炎：28例（30%）、静脈栄養関連肝障害：48例（46%）、不明：5例（5%）、であった。全体90例のうち、生存は70例、死亡は20例であった。死亡した20例で、死因から見た肝機能障害

は、中等度：4例（20%）、重度：15例（75%）、不明：1例（5%）、であった。死亡原因として、うっ滞性腸炎：3例（15%）、敗血症：8例（40%）、肝不全：5例（25%）、その他：4例（20%）、であった。

D. 考察

TPNに伴う肝障害は、胆汁うっ滞を主な病因とする新生児・乳児型と脂肪肝を呈する場合が多い成人型とに分けられる。さらにその病因は生体側因子とTPN側因子に分けられ、生体側因子は新生児・乳児期での細胆管での胆汁輸送機構の未熟性やタウリンの合成障害、bowel restに伴う消化管ホルモンや胆汁分泌量の低下、腸内細菌の異常増殖によるリトコール酸の産生亢進、さらには腸粘膜の萎縮・透過性亢進によるbacterial translocationと、これに続発する炎症性サイトカインの産生亢進、酸化ストレス障害、腸管免疫能の破綻、感染症の合併など多くの因子があげられる。一方、TPN側因子は糖質・アミノ酸の過剰投与、内因性カルニチンの欠乏、無脂肪TPN、TPNの持続投与などがあげられる。最近ではこのような病態は、小腸機能不全肝機能障害（Intestinal failure associated liver disease：IFALD）は、100,000出生に対して24.5人の頻度で発生し、その30-60%で長期静脈栄養管理が必要とされる。長期静脈栄養、新生児の未熟性、頻回におよぶ手術、経腸栄養の不足、敗血症が、黄疸・肝機能障害のリスクファクターとされ、その致死率は37.5%に及ぶ重篤な疾患である。

今回の「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」について、Hirschsprung病類縁疾患の分類や診断、治療に関するコンセンサスを得るため、全国的に調査・分析を行うことが主目的であるが、本分担研究からHirschsprung病類縁疾患のほとんど

で肝障害が認められ、死亡例では肝不全が死因であったことから、全体像を把握するという観点からは、死因や肝障害についての調査は不可欠と考えられた。当初、アンケートにおける肝障害の診断基準項目としては、簡潔かつ意義のあるデータの抽出が重要で、肝障害「あり」、「なし」の解答だけでは、病態、死因に迫る考察をするうえで不十分と考えられた。一般的に、肝排泄障害、肝細胞障害、胆汁排泄障害、肝合成能障害、肝線維化の指標として、それぞれTB、AST、ALT、 γ -GTP、Ch-E、PLT、PT-INRの評価が行われ、その他の肝機能評価項目として、病理（肝生検）、超音波検査、CT検査、Fibroscan（肝臓の硬さ評価）、特殊採血（IV型コラーゲン7S、ヒアルロン酸、P3P）が施行される。回答者の過大な負担にならないこと、施設により欠損するデータがないこと、を考慮して、最終的に抽出データはTBとASTのみとし、重症度に応じて4段階に分類することとした。さらに肝機能障害の原因として臨床的に診断された項目を、カテーテル感染症、うっ滞性腸炎、静脈栄養関連肝障害、その他から選択してもらう形式となった。

今回の分析から、hypoganglionosisの8割程度の患者がIFALDに陥っていることが明らかとなった。IFALDは致死的な合併症であるが、近年 ω 3系脂肪乳剤の有効性が報告されている。ボストンのグループは、IFALDの乳児に対して、魚油由来と大豆由来の脂肪乳剤を用いた比較試験を行い、魚油を用いた群では胆汁うっ滞が9.4週で改善し、大豆油を用いた群より4.8倍早く改善したと報告した。また死亡例や肝移植例も魚油使用群で少なく、必須脂肪酸欠乏や高トリグリセリド血症、凝固能異常、感染症、発達遅滞を認めなかった。トロントのグループは、 ω 6系と ω 3系脂肪酸の比率を1:1~2:1と併用して使用し、同様の効果と安全性を報告している。

さまざまな油脂由来の5種類の脂肪乳剤の比較を行った動物実験でも、魚油は組織学的に脂肪肝を予防し、必須脂肪酸欠乏を起こさないことが報告された。hypoganglionosisにおいては、 ω 3系脂肪乳剤を使用することで有利に治療を進められると考えられる。hypoganglionosisの病態はIFALDとリンクしており、肝機能障害の有無の評価と重症度を階層化できれば、本疾患の病態が把握できるうえに、重症度別の治療ガイドラインや ω 3系脂肪乳剤の適応の指診作成に寄与するものと考えられた。

E. 結論

Hirschsprung病類縁疾患の病態と肝障害は密接に関わっていた。Hypoganglionosisの76%に肝機能障害を認める、58%は中等度以上の肝機能障害であった。肝機能障害の原因は、静脈栄養関連、うっ滞性腸炎、カテーテル感染症の順に多かった。90例中、20例が死亡しており、死因は敗血症、肝不全、うっ滞性腸炎の順に多い。死亡症例の95%は中等度以上の肝機能障害を認め、hypoganglionosisにおける肝機能障害は予後予測因子と言える可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 武田憲子, 田中秀明, 藤野明浩, 渡邊稔彦, 湊本康史, 金森豊. 症例から学ぶ: 新生児心臓カテーテル治療後に発症した腸重積. 小児外科 44; 586-588, 2012.
2. Kanamori Y, Terawaki K, Takayasu H, Sugiyama M, Komura M, Kodaka T, Suzuki K, Kitano H, Kuroda T, Iwanaka T. Interleukin 6 and interleukin 8 play important roles in systemic inflammatory response syndrome of meconium peritonitis. Surg Today 42: 431-434, 2012.

3. Suzuki K, Kanamori Y, Sugiyama M, Komura M, Terawaki K, Kodaka T, Takahashi M, Fukami E, Iwanaka T. Plasma citrulline may be a good marker of intestinal functions in intestinal dysfunction. *Pediatr Int* 54: 899-904, 2012.
4. 高橋正貴, 金森豊, 杉山正彦, 古村眞, 寺脇幹, 小高哲郎, 鈴木完, 石丸哲也, 深見絵里子, 岩中督. 急速に増大し, 術後に再発を認めた後頸部脂肪芽腫の1例. *日小外会誌* 48: 249-253, 2012.
5. 金森豊, 臼井規朗, 北野良博, 左合治彦, 左勝則, 米田光宏, 中村知夫, 野坂俊介, 宗崎良太, 田口智章. 本邦で胎児診断された仙尾部奇形腫の生命予後に関する検討-厚生労働省科学研究・胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成に関する研究から-*日小外会誌* 2012;48:834-839.
6. 田中秀明, 渡邊稔彦, 佐藤かおり, 大野通暢, 高橋正貴, 山田和歌, 山田耕嗣, 瀧本康史, 金森豊. 消化管を介して肝に迷入したと思われる小金属片を腹腔鏡下に摘出した1例. *日小外会誌* 2012;48:877-881.
7. 金森豊. (編集) はじめに-小児腸内細菌叢と病態形成. *医学のあゆみ* 243; 135, 2012.
8. 金森豊. 新生児・乳児消化管外科とプロバイオティクス. *小児外科* 44: 1152-1155, 2012.
9. Yamada K, Kanamori Y, Tanaka H, Fujino A, Watanabe T, Takeda N, Takahashi M, Yamada W, Ishihama H. Congenital prepubic sinus closely associated with a urachal remnant: Report of a case. *Surg Today*, 2013; 43: 1330-1332. DOI: 10.1007/s00595-012-0469-1.
10. Tanaka H, Arai K, Fujino A, Takeda N, Watanabe T, Fuchimoto Y, Kanamori Y. Treatment for hypergranulation at gastrostomy sites with sprinkling salt in paediatric patients. *J Wound Care* 2013; 22: 17-18, 20.
11. Kanamori Y, Sato K, Yamada K, Yamada W, Kitami M. A case of absence of extrahepatic portal bifurcation in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 48; E29-31, 2013. Doi: 10.1016/j.pedsurg.2012.12.021.
12. 高橋正貴, 渡邊稔彦, 田中秀明, 藤野明浩, 武田憲子, 山田和歌, 山田幸嗣, 石濱秀雄, 瀧本康史, 金森豊. 術前に回腸腫瘍を疑われた異所性胃粘膜を先進部とした腸重積症の1例. *日小外会誌* 2013;49:225-230.
13. Nagata K, Usui N, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Fujino Y, Taguchi T. The current profile and outcome of congenital diaphragmatic hernia: A nation wide survey in Japan. *J Pediatr Surg* 2013; 48; 738-44. Doi: 10.1016/j.pedsurg.2012.12.017.
14. Yoshida M, Matsuoka K, Nakazawa A, Yoshida M, Inoue T, Kishimoto H, Nakayama M, Takaba E, Hamazaki M, Yokoyama S, Horie H, Tanaka M, Gomi K, Ohama Y, Kigasawa H, Kitano Y, Uchida H, Kanamori Y, Iwanaka T, Tanaka Y. Sacrococcygeal yolk sac tumor developing after teratoma: A clinicopathological study of pediatric sacrococcygeal germ cell tumors and a proposal of the pathogenesis of sacrococcygeal yolk sac tumors. *J Pediatr Surg* 2013; 48; 776-81. doi: 10.1016/j.pedsurg.2012.08.028.
15. 宗崎良太, 木下義昌, 臼井規朗, 左合治

- 彦, 左勝則, 米田光宏, 中村知夫, 野坂俊介, 金森豊, 斎藤真梨, 北野良博, 田口智章. 胎児診断された仙尾部奇形腫の胎児治療の適応と予後. 小児外科 2013; 45: 74-79.
16. 武田憲子, 山根裕介, 田中秀明, 藤野明浩, 渡邊稔彦, 高橋正貴, 山田和歌, 山田幸嗣, 石濱秀雄, 瀧本康史, 金森豊. 中心静脈カテーテル関連血流感染症に対するエタノールロック療法の効用. 小児外科 2013; 45: 424-426.
17. Komura M, Komura H, Otani Y, Kanamori Y, Iwanaka T, Hoshi K, Tsuyoshi T, Tabata Y. The junction between hyaline cartilage and engineered cartilage in rabbits. Laryngoscope 2013 (Epub ahead of print) doi: 10.1002/lary.23269.
18. Takahashi S, Sago H, Kanamori Y, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Fujino Y, Usui N, Taguchi T. Prognostic factors of congenital diaphragmatic hernia accompanied by cardiovascular malformation. Pediatr Int 2013 (Epub ahead of print) doi: 10.1111/ped.12104
19. Hayakawa M, Ito M, Hattori T, Kanamori Y, Okuyama H, Inamura N, Takahashi S, Nagata K, Taguchi T, Usui N. The effect of hospital volume on the mortality of congenital diaphragmatic hernia in Japan. Pediatr Int 2013 (e-pub ahead of print). Doi: 10.1111/ped.12059.
20. Tanaka H, Kitano Y, Takayasu H, Matsuda S, Yamada W, Kasahara M, Genma Y, Kiyotani C, Mori T, Matsuoka K, Nakazawa A, Fuchimoto Y, Kanamori Y: Pancreatoblastoma with portal vein involvement in a child: A case report. J Solid Tumor 2013; 3:44-49. DOI 10.5430/jst.v3n2p44.
21. 金森豊. 乳児腸内細菌叢コントロールと腸管機能. 家畜感染症学会誌 2013; 2; 39-44.
22. Takahashi M, Watanabe T, Tanaka H, Yamada W, Yamada K, Fuchimoto Y, Nosaka S, Kanamori Y. Cecal volvulus associated with mobile cecum in Cornelia de Lange syndrome: Report of a case. Open J Pediatr 2013; 3; 96-98. doi:10.4236/ojped.2013.32018
23. Takahashi M, Kanamori Y, Takahashi M, Momose T, Iwanaka T. Detection of a metastatic lesion and tiny yolk sac tumors in two teenage patients by FDG-PET: Report of two cases. Surg Today, 2013 (epub ahead of print) . doi:10.1007/s00595-013-0656-8.
24. 佐藤かおり, 山田和歌, 田中秀明, 渡邊稔彦, 大野通暢, 高橋正貴, 山田耕嗣, 瀧本康史, 金森豊. 新生児先天性胆道拡張症の手術時期. 小児外科 2013; 45; 679-682.
25. 渡邊稔彦, 船山理恵, 山田幸嗣, 山田和歌, 高橋正貴, 大野通暢, 佐藤かおり, 田中秀明, 樋口昌孝, 川崎一輝, 杉林里佳, 住江正大, 和田誠司, 左合治彦, 中村知夫, 伊藤裕司, 松岡健太郎, 中澤温子, 瀧本康史, 金森豊. 胎児診断eraにおける先天性嚢胞性肺疾患 日本小児呼吸器学会雑誌 24:14-19, 2013.
26. 臼井規朗, 早川昌弘, 奥山宏臣, 金森豊, 高橋重裕, 稲村昇, 藤野裕士, 田口智明. 新生児横隔膜ヘルニア全国調査からみた治療方針の収束化と施設間差異 日本周産期・新生児医学会雑誌 49: 149-152, 2013.
27. Watanabe T, Takahashi M, Amari S, Ohno M, Sato K, Tanaka H, Miyasaka M, Fuchimoto Y, Ito Y, Kanamori Y. Olive oil enema in a pre-

- term infant with milk curd syndrome. *Pediatr Int* 2013; 55; e93-5. Doi: 10.1111/ped.12082.
28. Yoneda A, Usui N, Taguchi T, Kitano Y, Sago H, Kanamori Y, Nakamura T, Nosaka S, Oba MS. Impact of the histological type on the prognosis of patients with prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma: the results of a nationwide Japanese survey. *Pediatr Surg Int*, e-pub ahead of print, DOI 10.1007/s00383-013-3384-7.
 29. Takahashi M, Watanabe T, Sato K, Ohno M, Yamada K, Takezoe T, Fuchimoto Y, Ohkita H, Matsuoka K, Kanamori Y. Congenital median raphe cysts: Coexistence of cystic lesions and canal like lesions. *Open J Pediatr* 2013; 3; 274-275.
 30. Ohno M, Tanaka H, Watanabe T, Sato K, Takahashi M, Yamada K, Yamada W, Shioda Y, Mori T, Matsuoka K, Fuchimoto Y, Kanamori Y. Giant infantile immature teratoma derived from the hepatoduodenal ligament: report of a case. *J Pediatr Surg Case Report* 2013; 1: 301- 303. DOI:org/10.1016/j.epsc.2013.08.006.
 31. Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T. Isolated hypoganglionosis: results of a nationwide survey in Japan. *Pediatr Surg Int* 2013, e-pub ahead of print, DOI 10.1007/s00383-013-3378-5.
 32. 寺脇幹, 古村眞, 金森豊, 杉山正彦, 鈴木完, 小西健一郎, 上岡克彦, 長谷川雄一, 山崎雄一郎, 岩中督. 前部尿道弁・憩室に起因する下部尿路通過障害の3例. *日小外会誌* 2013; 49: 1027-1031.
 33. 渡邊稔彦, 船山理恵, 山田耕嗣, 山田和歌, 高橋正貴, 石濱秀雄, 武田憲子, 藤野明浩, 田中秀明, 濱郁子, 兼重昌夫, 和田友香, 渕本康史, 伊藤玲子, 中村知夫, 伊藤裕司, 新井勝大, 金森豊. 小腸機能不全関連肝機能障害に対するFish oilの使用経験. *日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌* 2013; 27: 143-147.
 34. 渡邊稔彦, 船山理恵, 山田耕嗣, 山田和歌, 高橋正貴, 石濱秀雄, 武田憲子, 藤野明浩, 田中秀明, 渕本康史, 金森豊. 乳幼児の虫垂炎. *小児外科* 2012; 44: 455-459.
 35. 渡邊稔彦, 清水隆弘, 竹添豊志子, 右田美里, 高橋正貴, 大野通暢, 佐藤かおり, 渕本康史, 堀川玲子, 松岡健太郎, 北村正幸, 岩中督, 金森豊. 限局性先天性高インスリン血症に対する膵切除・膵空腸吻合. *小児外科* 2013; 45: 1210-1214.
 36. 渡邊稔彦, 清水隆弘, 竹添豊志子, 右田美里, 高橋正貴, 大野通暢, 佐藤かおり, 渕本康史, 船山理恵, 新井勝大, 中村知夫, 金森豊. 短腸症候群の在宅栄養. *小児外科* 2013; 45: 1354-1357.
 37. 松井陽: 第90回学術講演会「胆道閉鎖症早期発見のための便色カード-全国的導入の意義-」*東京小児科医会報*2012;31(2):37-41
 38. 松井陽: 「胆道閉鎖症のスクリーニング-便色カードを母子健康手帳に綴じ込むことの意義-」*小児保健研究*2012,71(6):795-799
 39. 松井陽: 「母子健康手帳に便色見本が掲載された意義」*小児科臨床*2012;65(8):1778-86
 40. 梅澤明弘, 松井陽: 先進医療Navigator 第2章先進医療治療の実際 診療科別先進医療 3小児科 2013年2月1日, 日本医学出版発行:55-58

2. 学会発表

- 1 田中秀明, 藤野明浩, 渡邊稔彦, 武田憲子, 高橋正貴, 山田耕嗣, 山田和歌, 石濱秀雄, 藤丸拓也, 亀井宏一, 伊藤秀一, 中村知夫, 伊藤裕司, 左合治彦, 金森豊. 特発性胃破裂を合併し, 間欠的血液透析を導入して究明したPotter症候群の一例. 第47周産期・新生児医学会, 大宮, 2012.7.12.
 - 2 渡邊稔彦, 山田耕嗣, 山田和歌, 高橋正貴, 石濱秀雄, 武田憲子, 藤野明浩, 田中秀明, 森鉄也, 樋口昌孝, 中澤温子, 松岡健太郎, 金森豊. 神経原発巨大縦隔腫瘍の1例. 2011年度関東甲信越地区小児がん登録研究会, 東京, 2012. 3. 24.
 - 3 高橋正貴, 藤野明浩, 田中秀明, 渡邊稔彦, 武田憲子, 山田和歌, 山田耕嗣, 石濱秀雄, 金森豊. 遊走脾による重症急性胃軸捻転解除後に待機的に腹腔鏡下胃固定術を施行した1例. 第25回日本脾臓研究会, 東京, 2012.2.25.
 - 4 山田耕嗣, 金森豊, 田中秀明, 藤野明浩, 渡邊稔彦, 武田憲子, 高橋正貴, 山田和歌, 石濱秀雄. ストーマ閉鎖時の腸管口径差改善と遠位腸管機能賦活の試み. 第42回日本消化管機能研究会, 鹿児島, 2012.2.18.
 - 5 金森豊, 田中秀明, 藤野明浩, 渡邊稔彦, 武田憲子, 高橋正貴, 山田和歌, 山田耕嗣, 石濱秀雄. 消化管機能不全症に対する保存的治療の意義と位置付け. (シンポジウム) 第42回日本消化管機能研究会, 鹿児島, 2012.2.18.
 - 6 藤野明浩, 森川信行, 金森豊, 田中秀明, 渡邊稔彦, 武田憲子, 高橋正貴, 山田和歌, 山田耕嗣, 石濱秀雄, 平間敏徳. 短腸症候群3例に対するSTEP手術の経験.(シンポジウム) 第42回日本消化管機能研究会, 鹿児島, 2012.2.18.
 - 7 石濱秀雄, 藤野明浩, 渡邊稔彦, 山田耕嗣, 高橋正貴, 山田和歌, 武田憲子, 田中秀明, 金森豊. 経胃瘻の胃内圧測定法の確立. 第42回日本消化管機能研究会, 鹿児島, 2012.2.18.
 - 8 高橋正貴, 田中秀明, 藤野明浩, 渡邊稔彦, 武田憲子, 山田和歌, 山田耕嗣, 石濱秀雄, 金森豊. 大量の胸水で発症したリンパ管腫症 (Gorham-Stout syndrome) の女兒例. 第29回関東小児外科症例検討会, 東京, 2012.3.3.
 - 9 山田耕嗣, 田中秀明, 藤野明浩, 渡邊稔彦, 武田憲子, 高橋正貴, 山田和歌, 石濱秀雄, 金森豊. 尿膜管と関連性が強いCongenital prepubic sinusの一例. 第21回日本小児泌尿器科学会, 岡山, 2012.7.5-6.
 - 10 山田和歌, 山田耕嗣, 田中秀明, 藤野明浩, 渡邊稔彦, 武田憲子, 高橋正貴, 石濱秀雄, 金森豊. Muller管遺残症を合併した交叉性転移性精巣の一例. 第21回日本小児泌尿器科学会, 岡山, 2012.7.5-6.
 - 11 山田和歌, 藤野明浩, 田中秀明, 渡邊稔彦, 武田憲子, 高橋正貴, 山田耕嗣, 石濱秀雄, 金森豊. 腹痛発作を繰り返した膵炎の一例. モーニングカンファランス, 東京, 2012.3.3.
 - 12 山田耕嗣, 藤野明浩, 金森豊, 渕本康史, 田中秀明, 渡邊稔彦, 武田憲子, 高橋正貴, 山田和歌, 石濱秀雄. 肝の還納不能の臍帯ヘルニアを伴った総排泄腔外反症に対してtissue expanderを用いて腹壁進展後に閉鎖を試みた1例. 第65回東京地区国立病院外科研究会, 東京, 2012.3.17.
- G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし

Hirschsprung病類縁疾患：薬物療法に関する検討

研究分担者（順不同） 牛島 高介 久留米大学医療センター小児科 准教授
八木 実 久留米大学医学部外科学小児外科 主任教授

【研究要旨】

ヒルシュスプルング病類縁疾患はその希少性のため各種治療に関してのエビデンスの蓄積が乏しく、各医療機関によっても治療方針が異なるのが現状である。手術療法がその治療の中心であると考えられるが、補助療法として薬物療法がおこなわれている。今回ヒルシュスプルング病類縁疾患の全国アンケート調査から、集計症例数が多かった慢性特発性偽性腸閉塞症（Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction : CIIP）92例（確診例 56例、疑診例 36例）の薬剤の使用状況について検討を行った。

研究協力者

関 祥孝（久留米大学医学部 助教）
深堀 優（久留米大学医学部 講師）

に配慮した

A. 研究目的

ヒルシュスプルング病類縁疾患はその希少性のため各種治療に関してのエビデンスの蓄積が乏しい。ヒルシュスプルング病類縁疾患の一つである慢性特発性偽性腸閉塞症（Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction : CIIP）の薬剤使用状況について調査、検討を行った。

B. 研究方法

ヒルシュスプルング病類縁疾患に関して全国一次アンケート調査を行い、それをもとに詳細な二次アンケート調査を実施。集計症例数が比較的多かったCIIP症例の使用内服薬剤、併用薬、効果の有無、成人と比較について調査検討した。なお集計データは本研究班小児CIIPグループより提供を受けた。

（倫理面への配慮）

アンケート調査では個人が特定できないよう

C. 研究結果

CIIPは46施設より92例（確診例56例、疑診例36例）が報告された。うち、記載なし、薬剤投与なしを除いた76例について検討を行った。

1. 薬剤使用状況

①乳酸菌製剤

	使用	うち有効	不明	うち無効
ビオラクチス <i>Lactobacillus casei</i>	20	9	6	5
オリゴメイト ガラクトオリゴ糖	3	1	1	1
ビフィズス菌	3	1	0	2
ミヤBM <i>Clostridium butyricum</i>	6	4	2	0
ラックビー <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Bifidobacterium infantis</i>	9	2	3	4
ピオスリー <i>Streptococcus faecalis</i> <i>Clostridium butyricum</i>	10	3	6	1
エンテロノンR <i>Streptococcus faecalis</i>	7	1	5	1
レベニンS <i>Streptococcus faecalis</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i>	1	0	0	1
ビオフィェルミン <i>Bifidobacterium bifidum</i>	10	4	4	2

②漢方薬

	使用	うち有効	不明	うち無効
大建中湯	50	17	17	16
六君子湯	11	5	4	2
小建中湯	1	0	0	1
大黃甘草湯	3	3	0	0
半夏瀉心湯	1	1	0	0
茯苓飲	1	1	0	0

③便秘薬

	使用	うち有効	不明	うち無効
ラキソベロン/ベルベロン	12	6	5	1
グリセリン浣腸/ケンエG	8	7	1	0
ひまし油	1	1	0	0
マグラックス/酸化Mg	6	5	1	0
プルセニド	1	0	0	1
モニラック/モリラック	2	1	1	0

④消化管運動促進剤・その他

	使用	うち有効	不明	うち無効
ガスモチン	31	11	13	7
シサプリド/アセナリン	2	0	2	0
ナウゼリン	1	0	0	1
ファモチジン	1	0	0	1
ガスコン	3	3	0	1
エリスロシン	2	1	0	1
ガナトン	1	1	0	0
セレキノン	2	0	0	2
タケプロン	1	1	0	0
制吐剤(内容不明)	1	0	1	0
ワゴスチグミン	1	0	0	1
パンピタン	1	1	0	0

2、薬剤併用状況

乳酸菌製剤	漢方薬	便秘薬	消化管運動促進剤	例数
49(53.3%)	54(58.7%)	27(29.3%)	41(43.5%)	
○				5
○	○			9
○		○		2
○			○	9
○	○	○		6
○	○		○	7
○		○	○	3
○	○	○	○	8
	○			9
	○	○		5
	○		○	8
	○	○	○	2
		○	○	1
			○	2

3、成人例との比較

薬剤名	成人例数	%	小児例数	%
クエン酸モサプリド(ガスモチン)	108	68.8	31	40.8
大建中湯	96	61.1	50	65.8
酸化マグネシウム	81	51.6	6	7.9
乳酸菌製剤	79	50.3	49	64.5
エリスロマイシン	50	31.8	2	2.6
プロトンポンプ阻害剤	46	29.3	1	1.3
パントテン酸	45	28.7	1	1.3
メトクロプラミド(プリンペラン)	44	28.0	0	0.0
胃粘膜保護剤	23	14.6	0	0.0
メトロニダゾール	21	13.4	0	0.0
ドンペリドン(ナウゼリン)	21	13.4	1	1.3
H2受容体拮抗薬	19	12.1	1	1.3
塩酸イトプリド(ガナトン)	17	10.8	1	1.3
ジメチコン(ガスコン)	14	8.9	3	3.9
カナマイシン	13	8.3	0	0.0
ポリカルボフィルカルシウム(ポリフィル)	11	7.0	0	0.0
ソマトスタチンアナログ	8	5.1	0	0.0
ポリミキシンB	5	3.2	0	0.0
スルピリド	5	3.2	0	0.0
ロペラミド	5	3.2	0	0.0
タンニン酸アルブミン	3	1.9	0	0.0
その他下剤	47	29.9	24	31.6
集計数	157		76	

*成人データ：慢性偽性腸閉塞症の診療ガイド（平成23年度慢性特発性偽性腸閉塞症の我が国における疫学・診断・治療の実態調査研究班（中島班））P38より引用

D. 考察

ヒルシュスプルング病類縁疾患の一つである慢性特発性偽性腸閉塞症（Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction：CIIP）の薬剤使用について現状調査を行った。

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。疾患の希少性から薬剤の有効性のデータも収集されることはないため、内服薬剤の選択については各施設によって異なり、全国的なデータの蓄積もできていないのが現状である。

施設によって有効と報告されている薬剤もあるが、今回のアンケートでは有効/無効の定義

が定まっておらず、また併用期間や併用期間、薬用量なども評価に入れていなかったため、エビデンスの確立には至ることが出来なかった。また、薬剤が単独で使用されているケースが少なく、ほとんどは2種類以上の薬剤を使用していることから、有効性の評価が非常に困難であった。

中島班の研究で示された成人でのデータと比較するとクエン酸モサプリド（ガスモチン）、大建中湯の使用が中心となるなど、ほぼ成人と類似した傾向が認められた。エリスロマイシン使用例が小児では極端に低いのは、恐らく肥厚性幽門狭窄症の発生リスクになりうることから新生児への投与を忌避したことが考えられる。

E. おわりに

ヒルシユスプルング病類縁疾患は稀少であり、かつ難治性のものが多く、治療成績が不良で不幸な転機をとる患児が多い。今後さらなるエビデンスに基づく治療の研究、検討が必要である。

F. 研究発表

〔雑誌論文〕（計2件）

- 1) Yanagi T, Mizuochi T, Seki Y, Yagi M, Matsuishi T: Ulcerative colitis with rare chromosomal abnormalities: report of 2 patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;68-9
- 2) Fukahori S, Asagiri K, Ishii S, Tanaka Y, Kojima S, Saikusa N, Koga Y, Yoshida M, Masui D, Komatsuzaki N, Seki Y, Yagi M.: Pre and post-operative evaluation of gastroesophageal reflux and esophageal motility in neurologically impaired children using combined pH-multichannel intraluminal impedance measurements. *Pediatr Surg Int.* 2013;545-51

〔学会発表〕（計2件）

- 1) 関祥孝, 水落建輝, 柳忠宏, 吉本裕良, 工藤嘉公, 家村素史, 須田憲治, 松石豊次郎: 非フォンタン術後の難治性蛋白漏出性腸症に対し利尿剤が有効であった1例, 第116回日本小児科学会学術集会総会（広島）
- 2) 深堀優, 石井信二, 浅桐公男, 田中芳明, 七種信行, 小島伸一郎, 古賀義法, 吉田索, 小松崎尚子, 八木実: 24時間食道インピーダンスを用いた小児GERD症例の噴門形成術前・術後の検討, 第10回日本消化管学会学術集会（福島）

〔図書〕（計0件）

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

Hirschsprung病類縁疾患： Hirschsprung病類縁疾患に対する病理学的検討

研究分担者（順不同） 中澤 温子 国立成育医療研究センター病理診断部 部長
小田 義直 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学 教授
孝橋 賢一 九州大学病院病理部 講師（H24）

【研究要旨】

Hirschsprung disease(HD)類縁疾患の病理学的検討を行うにあたり、胎児期から成人期にかけての正常回腸を用いて、腸管神経叢の経時的変化と、腸管蠕動に必要な要素である神経叢内の神経節細胞やグリア細胞、固有筋層、Cajal細胞について、それぞれの細胞を同定するために適切な免疫組織化学染色用抗体を選別した。神経節細胞の同定にはHuC/D抗体、グリア細胞にはSox10抗体、Sox2抗体、Cajal細胞にはCD117抗体、固有筋層にはSMA抗体が、各々最適な抗体であると考えられた。さらにHD病類縁疾患で最も多いhypoganglionosis(HG)についてHuC/D抗体を用い、簡便で再現性のある組織学的診断方法を検討した。HGでは24例全例切除腸管1cmあたりの神経節細胞数は20個未満であった。生検部位を含めたHGの病理診断ガイドラインの作成を行った。

研究協力者

孝橋 賢一（九州大学医学研究院 講師）
（H25）

畑中 政博（獨協大学越谷病院 助教）

三好 きな（九州大学医学研究院 大学院生）

2. 対照となる正常腸管について、胎児期から成人期にかけての腸管神経叢、固有筋層、Cajal細胞などの評価を行う。

3. HD病類縁疾患で最も多いhypoganglionosis(HG)について、免疫組織学的評価を行い、病理診断ガイドラインを作成する。

A. 研究目的

Hirschsprung disease(HD)類縁疾患の病理学的診断基準を作成するための、基礎的検討を行う。

1. 腸管神経叢の病理学的評価に有用な免疫組織化学染色の方法を確立する。HD類縁疾患におけるAuerbach神経叢及びCajal細胞、固有筋層の評価に有益なマーカーを探索する。

B. 研究方法

1. 腸管神経叢の免疫組織化学的評価法の確立
対象：対照となる正常腸管として、剖検検体13例（胎齢16～38週）、手術検体13例（胎齢8週・日齢3日～20歳）、HD及びHD類縁疾患8例の主に回腸組織のホルマリン固定パラフィン切片。
方法：24種類の神経および平滑筋関連マ-