

Hirschsprung病類縁疾患：Hirschsprung病類縁疾患の定義と分類

研究代表者 田口 智章 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 教授
研究分担者（順不同） 松藤 凡 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授
窪田 昭男 大阪府立母子保健総合医療センター小児外科 主任部長

【研究要旨】

Hirschsprung病類縁疾患の定義と分類を作成するにあたって、本疾患の造詣の深い小児外科、小児科、消化器内科各分野の研究者によるコンセンサス会議を経て、定義と分類を作成した。

Hirschsprung病類縁疾患は、直腸に神経節細胞が存在するにもかかわらず、Hirschsprung病と類似した症状を呈する疾患群の総称である。Hypoganglionosis, Immaturity of ganglion cells, Neuronal Intestinal Dysplasia (NID), Megacystis-Micocolon-intestinal Hypoperistalsis Syndrome (MMIHS), Segmental dilatation, idiopathic Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction (CIIP), Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)の7疾患が含まれ、これらを腸管神経節細胞病理学的な異常の有無により分類を試みた。

研究協力者
友政 剛（パルこどもクリニック病院長）
川原 央好
（大阪府立母子保健総合医療センター
小児外科副部長）

A．背景

1886年、デンマークの小児科医であるHarold Hirschsprungが便秘、結腸の拡張を主訴とした2乳児の経過と剖検所見の詳細な報告したことから、本症は、Hirschsprung病（ヒルシュスブルング病、以下H病）または先天性巨大結腸症（congenital megacolon）と呼ばれるようになった。1948年、小児外科医Swensonが、蠕動の低下した遠位側結腸を切除し根治に成功した（2）。これを機に、H病では、遠位側結腸にお

いて神経節細胞が欠如していること、acetylcholine esterase（AchE）陽性神経線維が増生していること、直腸肛門反射が陰性であることなどが相次いで報告された。その後も、多くの研究者とりわけ小児外科医によって腸管神経系を中心に、発生学、病理学、生理学的な研究が精力的に行われてきた。

このようななかで、腸管神経節細胞が存在するにもかかわらず腸閉塞症状、腸管拡張、慢性便秘などのHirschsprung病に類似した症状や検査所見を認める幾つかの疾患が報告され、これらはHirschsprung病類縁疾患（variant Hirschsprung's disease, a llied Hirschsprung's disease、以下H病類縁疾患）と呼ばれるようになった。その後の腸管神経節細胞を中心とした病態の理解が深まるとともに、H病類縁疾患に

含まれる疾患にも変遷がみられてきた。

一方、小児科および成人領域においても消化管機能の研究が幅広くなされ、器質的な閉塞がないにも関わらず長期に腸閉塞症状をきたすものを慢性偽性腸閉塞症 (chronic intestinal pseudo-obstruction, CIPO) と称し、その病態の解明と分類が行われてきた。

この班研究を開始するあたり、H病類縁疾患とCIPO、それぞれの疾患概念と分類の一部に齟齬が生じる可能性が危惧された。また、これらの疾患は、発生頻度が少なく未だ治療方法も確立していないが、栄養療法や感染コントロールなどの補助療法の進歩に伴い長期生存例が増えてきた。これらの患者は病悩期間が長く、小児期から成人期への移行症例も多々見られる。このため本研究班では、H病類縁疾患の概念と分類に関して、小児および成人領域においても共通の理解を得る必要があると判断した。

B . コンセンサス会議

研究分担者、研究協力者に加えて、この分野に造詣の深い小児外科、小児科、成人消化器内科の研究協力者が、3度にわたって一同に介し長時間に及ぶ議論を行った。また、この間、メールによる審議も頻回に行われた。

C . Hirschsprung病類縁疾患の定義

Hirschsprung病は、遠位側腸管の無神経節細胞症に起因する蠕動不全と直腸肛門反射の欠如により、近位側腸管の拡張、胎便排泄遅延、腹部膨満、胆汁性嘔吐、便秘をきたすが、腸管神経節細胞が存在するにもかかわらずHirschsprung病と類似した症状や所見を認めるものがあり、これらをHirschsprung病類縁疾患と称する。このなかには、Hypoganglionosis, Immaturity of ganglion cells, Neuronal Intestinal Dysplasia (NID), Megacystis-Micolon-intestinal

Hypoperista Isis Syndrome (MMIHS), Segmental dilatation, Idiopathic Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction (CIIP), Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)の7疾患が含まれる。これらには、腸管神経の異常を認めるもの、蠕動障害をきたすもの、腸管の拡張をきたすもの、直腸肛門反射が陰性のものが含まれており、病理所見、消化管機能、臨床像などのいずれかがH病と類似しているが、全ての所見がH病と一致したものはない。

D . Hirschsprung病類縁疾患の分類

Hirschsprung病類縁疾患を病理組織学的な腸管神経節細胞の異常所見の有無により、以下のように分類を行った (図 - 1)。

Hirschsprung病類縁疾患

● 神経節細胞に異常所見があるもの (HE染色またはAchE染色)

- Hypoganglionosis
 - congenital
 - acquired
- Immaturity of ganglion cells
- Intestinal Neuronal Dysplasia (IND)

● 神経節細胞に異常所見のないもの (HE染色またはAchE染色)

- Megacystis-Micolon-intestinal Hypoperistalsis Syndrome (MMIHS)
- Segmental dilatation
- Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)
- Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction (CIIP)

註) 病理学的診断は、HE染色またはAchE染色の所見により行う。病理学的検索が行われていないものは、疑い症例とする。

E . 考察

Hirschsprung病類縁疾患の定義と分類を作成した。今後、小児期から成人期への移行症例が増加することが予測され、各領域が共通の認識のもとに診療にあたる必要性を痛感した。Hirschsprung病類縁疾患の各項目においても、多領域に配慮した診断基準やガイドラインの作成が不可欠である。

F . 研究発表

1 . 論文発表

長谷川泰浩，位田忍，窪田昭男他．Hirschsprung病類縁疾患に対するsynbioticsの投与経験，日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌．26:54，2012

川原央好，池田佳世，橘真紀子．ヒルシュスプルング病 小児消化器疾患 臨床・病理カンファレンス．82-85，2012

田口智章，前田貢作，仁尾正記．小児外科から成人内科への移行（トランジション）診断と治療 101(12)：1785-1791，2013

Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T. Isolated hypoganglionosis: results of a nationwide survey in Japan.

Pediatr Surg Int 29(11)：1127-1130，2013

2 . 学会発表

川原央好，窪田昭男，位田忍，他．QOLの向上をめざした慢性特発性偽性腸閉塞(CIIPS)に対する治療戦略，第49回日本小児外科学会学術集会 平成24年5月14-16日，横浜

Onishi S, Matsufuji H et.al. Clinical features for

congenital jejunal stenosis, PAPS2012, Jun3-7, 2012, Shanghai, China

Taguchi T, Ieiri S, Kubota A, Iwanaka T, Watanabe Y, Kobayashi H, Ueno S, Nio M, Matsufuji H, Masumoto K, Yagi M, Hamada Y, Kuroda T, Ushijima K, Matsui A. The incidence and criteria of variant Hirschsprung's disease - Results from the nationwide survey in Japan-. PAPS2012 Jun3-7, 2012, Shanghai, China

田口智章，家入里志，岩中督，窪田昭男，渡邊芳夫，小林弘幸，上野滋，仁尾正記，松藤凡，増本幸二，孝橋賢一，牛島高介，松井陽．「Hirschsprung病類縁疾患の分類と診断基準」～研究班報告から～．第37回日本外科系連合学会学術集会 平成24年6月28-29日，福岡

田口智章，家入里志，位田忍，池田佳世，窪田昭男，川原央好，友政剛，松藤凡，増本幸二，牛島高介，松井陽．わが国の小児CIPSの現状 - Hirschsprung病類縁疾患研究の全国調査結果から - ．第39回日本小児栄養消化器肝臓学会，平成24年7月13-14日，大阪

田口智章，家入里志，手柴理沙，三好きな，小林弘幸．本邦におけるINDの現状 - ヒルシュスプルング病類縁疾患全国調査の二次調査結果より - ．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

家入里志，手柴理沙，永田公二，三好きな，田口智章．本邦におけるImmaturity of Gangliaの病態と臨床像 - 厚労科研全国2次調査結果より - ，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

家入里志，手柴理沙，永田公二，三好きな，田口智章．本邦におけるImmaturity of Gangliaの病態と臨床像 厚労科研全国2次調査結果より - ．第25回日本小腸移植研究会，平成25年3月16日，福岡

永田公二，林田真，手柴理沙，江角元史郎，柳佑典，増本幸二，田口智章．腸管機能不全長期生存例の問題点．第25回日本小腸移植研究会，平成25年3月16日，福岡

家入里志，岩中督，窪田昭男，渡邊芳夫，小林弘幸，上野滋，仁尾正記，松藤凡，増本幸二，孝橋賢一，牛島高介，松井陽，田口智章．「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」に関する研究班報告，第113回日本外科学会定期学術集会，平成25年4月11-13日，福岡

田口智章，家入里志，岩中督，窪田昭男，松藤凡，渡邊芳夫，小林弘幸，上野滋，八木

実，増本幸二，金森豊，黒田達夫，濱田吉則，仁尾正記，孝橋賢一，友政剛，牛島高介，位田忍，松井陽．ヒルシュスプルング病類縁疾患の多施設共同研究，第50回日本小児外科学会学術集会，平成25年5月30日-6月1日，東京

林田真，江角元史郎，柳佑典，吉丸耕一朗，田口智章．ヒルシュスプルング病類縁疾患に対する脳死小腸移植後急性拒絶の1例，第49回日本移植学会総会，平成25年9月5-7日，京都

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 なし

図 - 1

Hirschsprung病類縁疾患

●神経節細胞に異常所見があるもの（HE染色またはAChE染色）

- Hypoganglionosis

- congenital

- acquired

- Immature of ganglion cells

- Neuronal Intestinal Dysplasia (NID)

●神経節細胞に異常所見のないもの（HE染色またはAChE染色）

- Megacystis-Micocolon-intestinal Hypoperistalsis Syndrome (MMIHS)

- Segmental dilatation

- idiopathic Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction (CIPO)

- Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)

