

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）
総合分担研究報告書

Hirschsprung病類縁疾患：Hypoganglionosis

研究分担者（順不同） 渡邊 芳夫 あいち小児保健医療総合センター 副センター長
金森 豊 独立行政法人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
内田 恵一 三重大学大学院医学系研究科 准教授

【研究要旨】

Hypoganglionosis (Hypo) の診断と治療方法を検討する目的で集積された症例について検討した。診断方法の確立と初期治療としての腸瘻の位置の決定を含めた治療法の改善がさらに必要とされる。

研究協力者

渡邊 稔彦

（独立行政法人国立成育医療研究センター）

下島 直樹

（東京都立小児総合医療センター 医員）

(ア) アンケート調査に関しては九州大学の倫理委員会にて審査が終了している。

この情報に関しては、後方視的な症例検討であり、匿名化された情報の調査であるので、倫理的な問題はないと判断した。

A．研究目的

まれな疾患で治療成績の向上が求められる、Hypoganglionosis (Hypo) の診断と治療方法を検討し、全国小児外科のこの疾患に関するコンセンサスの樹立と治療ガイドライン作成の基礎を確立する。

B．研究方法

対象：Hypoの二次調査にて確診症例として登録された109例中、記載内容の検討で、疑診断例、検討項目未記載例、と重複症例を除いた90例を対象とした。

PDFで得られたデータをエクセルに転記し、必要項目を集計し、統計学的な有意差を検討した。

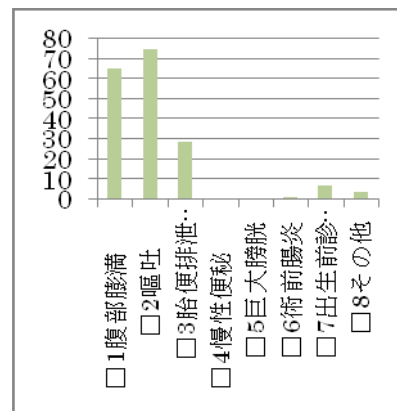
（倫理面への配慮）

C．研究結果

全国調査のデータからの検証（診断基準及び予後因子の検証）

発症年齢が全例30日以内の新生児例（90例/90例）である。

初発症状：数字は例数



合併奇形

合併奇形 無し：85例 有り：5（超回転異常：1、West症候群：1、後部尿道弁+尿道下裂：1、ダウン症：1、多指症：1）

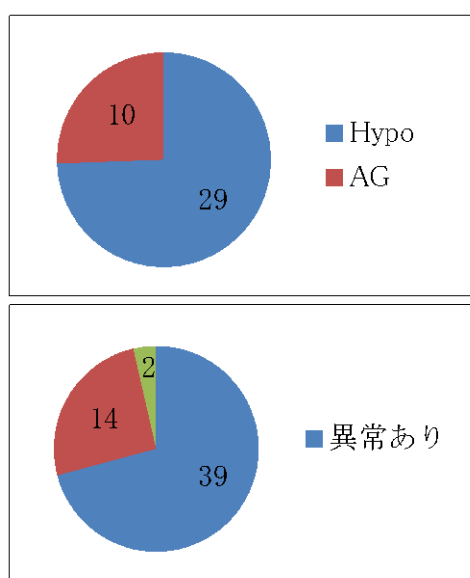
遺伝子検査

施行：2 異常染色体：1（SIP1）、未執行：73、不明：12、未記載3

家族歴

無し：86、有り：1（兄が内蔵発育不全で死亡）、不明：3

術中迅速病理診断結果



術中生検施行例55例

異常ありの内訳

術中生検異常例

迅速病理に提供される組織量が少ない場合が多く、迅速病理にて“異常なし、または無神経節”と判断されることが多い。

全国調査のデータでは、術中生検施行例55例中で、迅速生検でHypoと診断されたのは29例（52.72%）と約半数に過ぎず、術中生検で確定的な診断を得ることは難しいと考えられる。

従って、治療方針を立てる際に、術中に如何にHypoを疑って、その後のストーマ作成部位を含む治療計画を立てるか、が重要な課題となる。

また、術中迅速病理診断で最終診断を得ることは困難な状況であり、最終診断には十分量の組織片から得られた永久標本の病理診断が必要となるものが多く、手術から確定診断までに長時間を要する。病理診断の記載のある88例中81例（88.63%）が永久標本でHypoと最終診断されているが、最初にヒルシュスプルング病と診断され、後日にHypoと訂正されたものが88例中5例（5.67%）あり、どこの施設でも正確にHypoと診断できる診断法の確立が必要である。

生存例と死亡例の比較：栄養摂取状態と合併症

	生存 (n=70)		死亡 (n=20)		p値
	有	無	有	無	
普通栄養単独	有	38	有	3	0.0079
	無	28	無	15	
	不明	4	不明	2	
成分・経静脈栄養のみ	有	8	有	15	<0.0001
	無	58	無	3	
	不明		不明	2	
静脈栄養単独	有	4	有	11	<0.0001
	無	62	無	7	
	不明	4	不明	2	

調査時に成分・静脈栄養のみの症例は死亡群で有意に多く

また、経過中の最重症肝障害の重症度も、死亡群で有意に多く認めた。

最終的な転記

生存：70、死亡：20

死亡率 22.22%

	生存 (n=70)	死亡 (n=20)	p値	
肝障害 の程度		20	1	<0.0001
		16	0	
		25	4	
		8	14	
	不明	1	不明	

カテーテル関連感染症発症回数 / 観察期間検討

生存 (n=64)	死亡 (n=19)
0.0048 ± 0.0130	0.0061 ± 0.0082

一方で、カテーテル関連感染症の発症回数は生存群で有意に多い結果となったが、これは治療経過が長いためと考えられる。

従って、CIHの明確な予後因子としては、栄養摂取状態、肝障害重症度が挙げられる。

腸瘻の造設位置と予後

腸瘻の造設部位の記載のある空腸瘻と回腸瘻すべてを合わせて77例で腸瘻造設後の腸管拡張の残存ありの症例を追加して検討した。

(ア) 上位空腸瘻（空腸瘻がトライツから50cm未満、十二指腸瘻2例を除く）13例、それより肛門側例63例を腸瘻造設後の腸管拡張の残存の有無で比較

分割表	残存	消失	合計
トライツから50cm未満	4	9	13
それより肛門側	44	19	63
合計	48	28	76

カイ二乗値は 6.63899，自由度は 1，P値は 0.00997702

Pearson の方法により計算した正確なP値は 0.0137672 (= Sw / S) 両側検定

上位空腸瘻の作成により速やかにイレウス状態の改善が認められた。

さらに、上位空腸瘻 -> 死亡例は0であった。

(イ) 初回空腸瘻造設41例と初回回腸瘻造設の40例での死亡率を比較した。

分割表	死亡例	生存例	合計
初回回腸瘻	13	28	41
初回空腸瘻	5	35	40
合計	18	63	81

カイ二乗値は 4.32165，自由度は 1，P値は 0.0376305

治療に際しては、依然として予後の不良な疾患であり、1996の岡本らの報告から改善を認めていない。初期のストーマ造設がHypoの治療成績を決定する鍵となっており、初回到空腸瘻造設例、特にトライツから50cm以内の空腸瘻造設が回腸瘻造設に比較して良好な予後を示した。

回腸瘻で腸閉塞改善例の予後を検討した。

	死亡例	生存例	合計
初回回腸瘻、腸閉塞遷延	11	16	27
初回回腸瘻、腸閉塞改善	2	12	14
合計	13	28	41

回腸瘻で、腸閉塞が改善した症例は予後が良い傾向にあった。カイ二乗値は 2.97982，自由度は 1，P値は 0.0843084

(ウ) 腸瘻を回腸から空腸に移動した例と空腸から回腸に移動した例の比較

	死亡例	生存例	合計
回腸から空腸	7*	11	19
空腸から回腸	1**	4	5
合計	8	15	24

空腸から回腸に移行できた例の予後は良好である。*死亡例7例：肝不全3例、敗血症1例、腸炎3例、

死亡例 1 例は小腸大量切除例で心不全により死亡

従って、上位空腸瘻でまずイレウスを確実に寛解させ、後に、肛門側に腸瘻を移行することが推奨される。

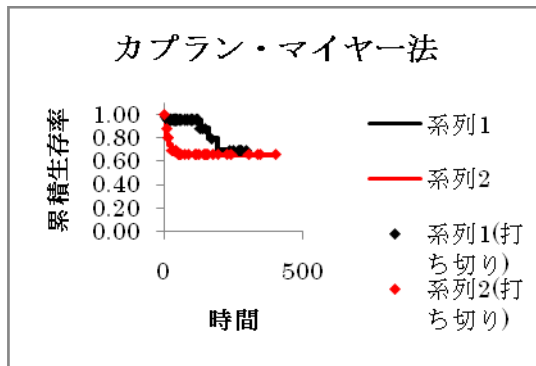
(エ) 全症例のうち初回空腸瘻と回腸瘻症例 (81 例) のカプランマイヤー法による検討

全症例で、十二指腸瘻、横行結腸瘻の症例は除外した81症例

グループ分けは、空腸瘻と回腸瘻

打ち切りを死亡「0」とし、生存は「1」とした。

観察期間の単位は「月」



ケースの要約

系列	死亡	打ち切り	全体
系列 1 (空腸瘻)	5	35	40
系列 2 (回腸瘻)	13	28	41

生存時間の平均値と中央値

系列	平均値	中央値
系列 1	247.901	-
系列 2	268.174	-

生存率曲線の差の検定

手法		カイ二乗値	P 値
ログランク検定	Peto-Peto	4.4137	0.0357
	Cochran-Mantel-Haenszel	4.4189	0.0355
一般化 Wilcoxon 検定	Gehan-Breslow	6.9593	0.0083
	Peto-Prentice	5.0086	0.0252

統計学的には、ログランクで有意差あり、ウィルコクソンではさらに有意差を認めた。この違いは、一般化ウィルコクソン検定が相対的に初期に起きた死亡を重く評価するのに対し、ログランク検定は後期の死亡を重く評価することによる。

経過20年での推定生存率は約65%となった。

この検討で、空腸瘻に比較して回腸瘻では治療早期に死亡する例が多いことが明らかとなった。

(オ) 死亡原因別生存期間

	空腸瘻 (n=8)	期間 (月)	回腸瘻 (n=12)	期間 (月)		
死亡原因	腸炎	1	4	腸炎	0	
	敗血症	1	1, 11	敗血症	5	1-70
	肝不全	1	189	肝不全	5	9-18
	小腸移植	3	125-171	小腸移植	0	
	その他 (心不全)	1	132	その他	2	3, 26

初回腸瘻造設部別のカプランマイヤー曲線では、空腸瘻死亡例で有意に生存期間が長くなった。

従って、空腸例にその後の治療の選択肢が増えることを意味する結果となった。

(カ) 肛門側腸管機能の検討

人工肛門の肛門側腸管の機能の予後への影響を検討した。BishopKoop型またはSantulli型に変更されて、肛門側腸管を使用した症例を検討した。

BishopKoop型 またはSantulli型	生存	死亡	合計
	18	2	20

死亡例2例はBishopKoop型またはSantulli型に変更時に、既に肛門側腸管の機能が廃絶していた。従って、腸管大量切除+ストーマ閉鎖後に死亡している。

空腸瘻症例の後半の落ち込みを防ぐためには、肛門側腸管のハビリテーションと無用な切除を防ぐ必要がある。

D. 考察

病名の変更

世界の標準的な用語に照らし合わせて本疾患をCongenital IsolatedHypoganglionosis (CIH)と呼ぶ。

診断基準

- ・新生児早期から腸閉塞症状を発症する
- ・病理診断基準
- ・病変採取部位：少なくとも空腸または回腸（できれば両方）とS状結腸の十分量な全層生検標本で診断する。
全層生検標本において、筋層間神経叢の神経節細胞を対象として検索し、神経細胞が存在するが、いずれの部位においても明らかに数が少ない場合は、CIHと診断する。
- ・しかしながら、生検標本量の制約やHematoxylin Eosin (HE) 標本における新生児期腸管神経細胞とグリヤ細胞との識別が困難なことから（特に、凍結切片による術中迅速標本）初回の新生児期の生検では、確定診断が得られず、疑診にとどめざるを得ない場合

もある。

- ・重症度に影響する因子（先天的因子による重症度と、治療が影響を与えた後天的因子による重症度の2系統を考慮する）

- (ア) 病理学的な腸管神経節細胞低形成の程度（低形成の程度が高度なほど予後不良と考えられるが、今後、その評価法を検討する必要がある） -> 先天的因子
- (イ) 最終的な経静脈栄養の依存度 -> 先天的因子 + 後天的因子
- (ウ) 合併する肝障害の程度 -> 先天的因子 + 後天的因子
- (エ) 初期治療（ストーマ作成を含む）の効果 -> 後天的因子
- (オ) 管理可能な腸瘻の位置 -> 先天的因子
- (カ) ストーマ肛門側腸管の機能 -> 先天的因子 + 後天的因子

解説と追加検討項目

正確な診断がなされないままに、初期治療がなされた症例があり予後に影響を及ぼしたHDの治療概念で治療が続けられており、多くの症例が根治手術に全結腸型のHDの概念で対応されている。

適切な腸瘻管理の概念が理解されず、不適切な部位に腸瘻が作成された可能性があり、予後に影響している

新生児期のハビリテーション機能温存が図られず、無用な腸管切除が行われていることが長期予後に影響している。

全腸管病変であるとの概念が乏しく、口側の病変範囲が特定されていない症例がある。

適切な治療方法が確立されていないために、現疾患の病態だけでなく、治療方法によって患児の重症度に差が出ている。

従って、重症度は神経の低形成の程度に影響されると考えられるが、症例ごとの比較が困難な状態である。

E . 評価

1) 達成度について

診断方法と治療法の解明は十分に達成できた。長期予後を得るための方策は、新たに提唱した方法に基づいて、今後の症例の蓄積が必要な課題として残された。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

当研究はCongenital Isolated Hypoganglionosis症例を集約した国際的にも特質すべきアンケートデータに基づいた研究成果であり、当疾患が初期の診断の難しさと初期の対応により予後が大きく作用される点を明らかにし、今後の治療生成機の上に対する寄与は大きいと考えられる。

3) 今後の展望について

本疾患の特徴を捉えた治療法の選択により、現在の生後20年での推定生存率60%が改善されることを確認するとともに、さらに、本疾患患児のQOLを改善できるような治療法を確立する。

4) 研究内容の効率性について

一施設の経験症例数が少ない難治性疾患であり、全国レベルでの症例の集積から診断治療を検討することが必須であると考えられる。

F . 結論

全国調査による症例の集積と分析から、本疾患の予後と治療に関して、新生児期早期に腸瘻造設の部位を決定することはこんなであり、上位空腸瘻を先ず造設し、その後に腸瘻肛門側腸管の機能判定と萎縮防止を行い、全腸管温存する方法が最も本疾患の予後を改善するものと判断された。

G . 研究発表

論文発表

Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T

Isolated hypoganglionosis: results of a nationwide survey in Japan *Pediatr Surg Int.* 2013 Nov;29(11):1127-30.doi: 10.1007/s00383-013-3378-5.

学会発表

Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T. Hepatology and Nutrition Symposium Symposium Congenital Isolated Hypoganglionosis: Results of a Nationwide Survey in Japan. 13回 Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, 2013/10/31 Tokyo

渡邊芳夫, 高須英見, 住田互 第42回日本小児消化管機能研究会 腸管不全治療に対する戦略 レインボー桜島 2012/2/18

渡邊芳夫, 高須英見, 住田互, 森健策 第49回日本小児外科学会学術集会 直腸肛門奇形の骨盤底筋群形態検索におけるIT活用 2012/05/14-16 横浜

第37回日本外科系連合学会学術集会 シンポジウム 12 Hirschsprung 病類縁疾患の治療戦略: Hypoganglionosis に対する治療戦略 2012/6/28-29 九州大学医学部百年講堂・同窓会館

渡邊芳夫 第39回日本小児栄養消化器肝臓学会 シンポジウム 1 CIPSをめぐる諸問題: CIPSの病態と治療 新梅田シティ(梅田スカイビル) 2012/07/14-15

渡邊芳夫, 金森豊, 内田恵一, 田口智章 第50回日本小児外科学会学術集会 シンポジウム Hypoganglionosis における初期治療の重要性 2013/5/30 2013/0601 東京

渡邊芳夫, 住田互, 高須英見 第113回日本外科学会定期学術集会 パネルディスカッション Hypoganglionosis 診断と治療 2013/4/11 2013/4/13 福岡

H. 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