

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： MMIHS : Megacystis Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome

研究分担者（順不同） 福澤 正洋 大阪府立母子保健総合医療センター 総長
窪田 昭男 和歌山県立医大第二外科 学長特命教授

【研究要旨】

〔研究目的〕本研究の目的は、小児消化器系希少難治性疾患であるMMIHSの診断基準、および診療ガイドラインの作成にむけて、後方視的に臨床経過を調査、検討を行うことである。

〔研究方法〕昨年度に登録した症例のうち、MMIHSと確診もしくは疑診された28例分を対象とし、発症時期、症状、病変部位、手術の有無と内容、最終転帰、中心静脈栄養の有無、合併症について検討を行なった。

〔研究結果〕20施設より23症例確診、5例の疑診症例を検討した。最終的に19例の確診症例を検討した。全例巨大膀胱、Microcolon、腸管運動障害の症状を新生児期より発症していた。腸管の生検は全例に行われ、18例で筋層、神経叢に異常を認めなかった。以上の分析結果から新生児期からの腸管運動障害、巨大膀胱、microcolon、器質的閉塞の否定、病理組織学的に神経叢に異常なし、の5項目を診断基準とした。さらに、16例で手術が行われ、腸瘻が造設されていた。うち11例で高位の空腸瘻が作成されていた。調査時点で10例が生存、9例が死亡しており、5年生存率62.8%、10年生存率56.5%であった。現在生存中の9例中、7例で中心静脈栄養を施行されており、軽度から中等度の肝障害を認めていたことより、重症の基準は経静脈栄養、経管栄養、継続的な消化管減圧と定められた。

〔結論〕MMIHSは予後不良疾患であり症状や病悩期間も長期にわたることが明らかとなった。診断基準、重症の基準も定めることが可能であり、早期の難病指定、診療ガイドラインの作成が急がれる。

研究協力者

曹 英樹

（大阪府立母子保健総合医療センター
副部長）

上野 豪久

（大阪大学大学院医学系研究科 助教）

小児期より消化管運動障害を来すヒルシュスプルング病類縁疾患のうち、巨大膀胱、Microcolonを呈する疾患群であるMegacystis Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome（以下MMIHS）は稀ではあるが予後不良の先天性消化管疾患として知られている。多くは生命維持のために中心静脈栄養が長期にわたり必要であり、小腸移植の適応にもなり得る。

A．研究目的

本研究の目的は全国に分布するヒルシユスプルング病類縁疾患のうち、MMIHSについて診断基準、診療ガイドライン作成にむけて臨床的な特徴、経過を分析調査することである。

B．研究方法

1) 基本デザイン

昨年の実態調査によって登録された症例の後方視的観察研究とした。

2) 対象

MMIHSと診断され治療され登録された28症例を対象とした。

新生児期より腸管運動障害の症状を呈する

巨大膀胱、Microcolonを合併する

腸管の全層生検にて神経叢が存在し、明らかな形態異常を認めない

以上の3項目を満たすものをMMIHSと確定診断とする。転医症例で同一と思われる症例については統合して検討に加えた。他院に途中で転医したものは可能な限り追跡調査を行った。

3) 評価方法

プライマリアウトカム：

転帰：最終生存または死亡確認日

腸瘻作成の有無とその部位

中心静脈栄養施行の有無と合併症

観察項目：新生児期の症状、胎児期の異常の有無、注腸検査、直腸肛門内圧検査、粘膜生検の有無とその結果、全層生検の有無とその結果、病変部位、腸瘻の有無と部位、栄養管理方法、合併症の有無（肝障害）など。

以上の結果を踏まえ、転帰（最終生存または死亡確認日）、腸瘻作成の有無とその部位、中心静脈栄養施行の有無と合併症を検討し、診断基準、重症の基準を作成した。

【研究対象者のプライバシー確保】

本研究では研究対象者の氏名、イニシアル、

診療録ID等は症例調査票に一切記載されていない。症例調査票に含まれる患者識別情報は、アウトカムや背景因子として研究に必要な性別と生年月日に限られていれる。各施設において、連結可能匿名化を行った上で症例調査票を送付されたため、各調査施設の診療情報にアクセスすることはできず、個人を同定できるような情報は入手できない。また、施設名、生年月日など個人同定につながる情報の公開は一切行わない。

C．結果

19施設から22例の確定例、4例の疑診例の登録があった。多施設から報告のあった同一症例を統合し、確定20例、疑診4例となった。疑診4例中3例は転医先の施設で他の疾患として治療されていた。1例は過去の症例で詳細の検討が困難であった。また確定例1例は経過から他の疾患と判断しこれをのぞいた確定例は19例となり、以降の解析はこの19例を対象として行った。

1) 症例と予後

19例全例で新生児期に発症していた。発症時期の症状は下記表1の通りであった。

表1 初発時の臨床症状 (n=19)

- ・腹部膨満19例
- ・巨大膀胱19例
- ・腹部膨満19例
- ・胎便排泄遅延7例
- ・嘔吐7例
- ・その他（蠕動障害、水腎症など）

転帰は9例死亡、10例生存であった。死亡原因は明らかな7例のうち、1例が敗血症、6例が肝障害であった。5年生存率は62.8%、10年死亡率は56.5%であった（図1）。

図1 転帰（生存曲線 n=19）

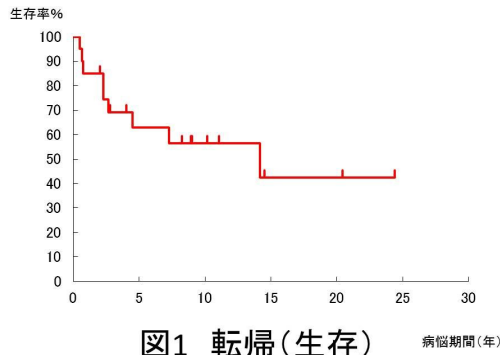


図1 転帰(生存)

2) 病変部位

病変部位は胃から肛門までの消化管全体にわたってみられた。記載のあった16例中全例で回腸からS状結腸に病変を認めた。その他、空腸、14例、直腸15例、その他胃・十二指腸7例、肛門4例に病変を認めた。

3) 検査

注腸検査は19例全例に行われ、そのうち16例でMicrocolonが描出されていた。

直腸肛門検査内圧は5例に行われ、4例で正常な直腸肛門反射が認められた。

直腸粘膜生検とアセチルコリン染色は11例に行われ、10例で正常であった。1例は一旦は異常と診断されたが後に正常と診断されていた。

全層標本による病理学的検索は全例に行われていた。17例で筋層、神経に異常なしと報告された。1例で神経節に未熟な印象があったとの報告があった。1例で不明であった。

4) 診断

診断項目と該当症例数を表2に示す。

表2 診断項目と該当症例数

診断項目	該当数
新生児期発症	19
腸閉塞症状、蠕動不全	19
巨大膀胱	19
Microcolon	19
壁内神経叢の組織正常	18
粘膜生検でAChE染色正常	11
直腸粘膜反射陽性	4
女兒	16

MMIHSの症候である巨大膀胱（Megacyst）とMicrocolon、腸管蠕動不全は全例に認めた。壁内神経叢の組織正常との記載があるのは19例中18例であった。

以上より、これまでの研究成果より、診断基準を表3のごとく定めた。

表3 診断基準（案）

以下の5項目すべてを満たすもの	
1	出生直後から腹部膨満、嘔吐、腹痛等の腸閉塞症状を呈する
2	巨大膀胱を呈する
3	新生児期の注腸造影でMicrocolonを認める
4	消化管を閉塞する器質的な病変を認めない
5	全層生検において病理組織学的に神経叢に形態学的異常を認めない

5) 重症度

16例で減圧のための腸瘻が造設されていた。腸瘻部位は初回手術では空腸7例、回腸3例、結腸6例であった。このうち、6例で腸瘻が再増設もしくは追加造設が行われた。最終的な腸瘻の位置は高位の空腸が11例であった（表4）。

表4 最終口側腸瘻位置

口側腸瘻部位	死亡	生存
なし	1/9例	2/10例
空腸 11例	8/9例	4/10例
回腸 0例	0/9例	1/10例
結腸 5例	0/9例	2/10例

栄養法は中心静脈栄養が16例でそのうち、4例がすべての栄養を静脈栄養に頼っていた。12例で経口もしくは経腸栄養の併用が行われていた。生存例9例中7例で現在も静脈栄養が継続されていた。

経腸栄養では11例に行われ、6例で成分栄養剤が、5例で半消化態栄養剤が使用されていた(表5)。

表5 栄養療法

栄養投与方法	死亡	生存
• 静脈栄養 16例		
– 静脈栄養	9/9例	8/10例
• 経腸栄養 11例		
– 成分栄養	5例	1例
– 半消化態	3例	3例
• 食事 7例		
– 普通食摂取	1例	7例

肝障害をきたしている症例が16例にみられた。うち、高度の肝障害を8例に、中等度を4例に、軽度を4例に認めた。

肝機能障害の原因として中心静脈栄養に伴うと考えられたものが14例、腸炎によると考えられたものが6例、カテーテル関連血流感染症に伴うと思われたものが7例であった(表6)。

表6 肝障害

	死亡	生存
• 肝障害		
– 重度	8/9例	1/10例
– 中等症	1/9例	3/10例
– 軽症	0/9例	4/10例
– なし	0/9例	3/10例
• 肝障害の原因と考えられるもの(複数回答)		
– 静脈栄養関連肝障害	9/9例	6/10例
– うっ滞性腸炎	6/9例	5/10例
– CRBSI	7/9例	1/10例

以上より重症度基準を表7のごとく定めた。

表7 重症の基準(案)

腹痛、腹部膨満、嘔吐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. 経管栄養を必要とする
3. 継続的な消化管減圧を必要とする^{註1)}

^{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

本研究では小児の消化器系希少疾患のうち、腸管不全を来す疾患群であるヒルシュスプルング病類縁疾患のうち、巨大膀胱、Microcolonを呈し、新生児期から重篤なイレウス症状を来すMMIHSの全国調査による検討を行った。

1976年にBerdonがこの疾患を定義し報告したときの基準である、新生児期発症、閉塞起点のない腸閉塞症状、巨大膀胱、Microcolonについて、アンケート症例を検討した結果、すべての確信症例ですべての項目を満たしていた。

病理検査については、全例で施行されてい

た。本疾患は新生児期よりヒルシスプルング病との鑑別が問題となり、また、多くの症例で新生児期、乳児期に腸瘻、胃瘻などの開腹手術が行われていたため、全層生検が行われうると判断し、診断基準に採用した。

ただし、Microcolonについては新生児期に判定が必要であり、新生児期、乳児期に注腸検査、もしくは開腹手術が行われた無かった患者についてはCIPSとの鑑別が臨床上困難となる可能性がある。また、組織については重症患者が多いため今回の検査では全例で組織所見の記載があったが、今後の診断に病理検査を必須とするかどうかは議論の余地がある。肛門内圧検査、粘膜生検によるアセチルコリン染色陽性線維の増生有無が補助診断に有用となる可能性がある。

重症度については、半数ちかくが小児期に死亡しており、本疾患が重症で難治性の疾患であることがわかる。生存例も重症の経過をたどっている。死亡原因として静脈栄養とうっ滞性腸炎に起因する肝障害があげられており、この静脈栄養に対する依存度とその成否が重症度をわける鍵となる。本疾患の19例中16例で静脈栄養を、11例で経腸栄養を行われていた。また19例中17例で腸瘻、胃瘻などの減圧処置が執られていた。死亡原因は、静脈栄養に伴う肝障害、敗血症、腸炎がほとんどを占めていた。

診療方針については、中心静脈栄養、経腸栄養による栄養管理をおこないながら、うっ滞性腸炎に対する減圧手術を付加することがポイントとなる。今回の分析では半数以上にわたる11例が最終的に高位の空腸瘻となっていたが、造設部位と時期について、またチューブ式腸瘻か二連銃形式か、Bishop-Koop式か検討を要する。また腸管切除の是非についても今後検討する必要がある。以上を背景に静脈栄養、経腸栄養、消化管減圧は著しく患児のQOLを損なう上に、これらの治療が走行しない場合は死に

至ることが考えられるため、重症の判断基準とした。

MMIHSは症例数が極めて少なく治療の標準化は困難であるが、新生児期発症のCIPO、hypoganglionosisなどの他のヒルシスプルング病類縁疾患の治療経過と比較しながら、診療ガイドラインにむけてさらなる調査が必要である。

また、今回は詳細な検討を加えていないが死亡症例も小腸移植により救命しえた可能性も否定できず、小腸移植の対象疾患となるかどうか今後の検討課題となりうる。

E . 結論

今回のMMIHSの調査により、希少疾患であること、予後が不良な難病であること、長期生存については栄養管理と減圧手術が重要であると考えられた。早急な難病指定が望まれる。

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Ueno T, Wada M, Hoshino K, Uemoto S, Taguchi T, Furukawa H, Fukuzawa M. Impact of pediatric intestinal transplantation on intestinal failure in Japan: findings based on the Japanese intestinal transplant registry. *Pediatr Surg Int.* 29 1065-70
- 2) Ueno T, Wada M, Hoshino K, Sakamoto S, Furukawa H, Fukuzawa M. A national survey of patients with intestinal motility disorders who are potential candidates for intestinal transplantation in Japan. *Transplant Proc.* 45 2029-31
- 3) Kubota A, Mochizuki N, Shiraiishi J, Nakayama M, Kawahara H, Yoneda A, Tazuke Y, Goda T, Nakahata K, Sano H, Hirano S, Kitajima H. PN-associated Liver Disease after Intestinal Perforation in ELBW

- Infants:Consequent Lethal Portal Hypertension. *Pediatr Int*, 2013; 55 39-43
- 4) 窪田昭男, 川原央好, 米田光宏, 田附裕子, 谷岳人, 石井智浩, 合田太郎, 梅田聡, 平野勝久: Hirschsprung病 . *小児科* 54:401-405 , 2013
 - 5) 上野豪久, 福澤正洋. 腸管不全患者における小腸移植の適応 . *小児外科* 45 703-6
 - 6) 曹英樹, 上原秀一郎, 上野豪久, 和佐勝史, 奈良啓悟, 大植孝治, 臼井規朗, 野村元成, 正畠和典, 井深奏司, 錢谷昌弘, 中島賢吾, 近藤宏樹. 小児腸管不全症例に対する在宅静脈栄養の現状と問題点 . *日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌* 27 123-128 .
 - 7) 曹英樹. 在宅中心静脈栄養 . *小児内科* 45 1274-1279 .
 - 8) 曹英樹. 腸管機能障害の在宅栄養 . *小児外科* 45 1358-1361
 - 9) 曹英樹 小児の経皮内視鏡的胃瘻造設術 (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy:PEG) 静脈経腸栄養 27 1189-1193
 - 10) 曹英樹 合併症を持った児の管理 在宅静脈栄養 周産期医学 42増刊 574-578 1.
 - 11) 上野豪久, 福澤正洋. 本邦小腸移植登録移植47(6) p450-3 *Journal*
- 2 . 学会発表
- 1) Ueno T., Wada M., Hoshino K., Sakamoto S., Furukawa H., Fukuzawa M. National Survey of Patients with Intestinal Motility Disorder Who Are Potential Candidate for Intestinal Transplantation in Japan The Transplant Society Berlin, Germany 7/17
 - 2) Ueno T., Fukuzawa M. A REPORT OF JAPANESE PEDIATRICINTESTINAL TRANSPLANT REGISTRY International Pediatric Transplant Association Regional Meeting Nagoya, Japan 9/23
 - 3) Ueno T. Small Bowel Transplantation for intestinal motility disorders. 13th APPSPGHAN, Tokyo, Japan 11/1
 - 4) Ueno T., Wada M., Hoshino K., Uemoto S., Taguchi T., Furukawa H., Fukuzawa M. Impact of pediatric intestinal transplantation on intestinal failure in Japan. The 13th International Small Bowel Transplant Symposium 2013, Oxford UK 6/27
 - 5) Soh H., Uehara S., Ueno T., Nara K., Masahata K., Oue T., Usui N., Wasa M., Fukuzawa M. Long-term outcome of pediatric patients receiving home parenteral nutrition: a 27-year single center experience in Japan. 35th ESPEN congress, Leipzig Germany. 8.31-9.3
 - 6) 曹英樹, 上原秀一郎, 上野豪久, 和佐勝史, 山田寛之, 近藤宏樹 小児腸管不全症例にたいする在宅静脈栄養の現状と問題点 30年の経験より 日本小児消化器肝臓学会(39) 大阪市 7.14-15 S
 - 7) 上原秀一郎, 曹英樹, 井深奏司, 奈良啓悟, 上野豪久, 大植孝治, 臼井規朗, 池田佳世, 近藤宏樹, 三善陽子 プロピアクカテール長期留置後抜去困難となり, カテールに対するDLSTが強陽性を示した1例 第42回日本小児外科代謝研究会 静岡 11.2
 - 8) 上原秀一郎, 曹英樹, 和佐勝史, 大石雅子, 福澤正洋 在宅中心静脈栄養施行症例における経静脈的セレン投与の取り組みとその意義 第23回日本微量元素学会 東京・千代田区 7.6 S
 - 9) 上野豪久, 福澤正洋 腸管不全患者における小腸移植適応の検討 第24回日本小腸移植研究会 京都 3/17

- 10) 上野豪久，和田基，星野健，阪本靖介，岡本晋弥，松浦俊治，古川博之，福澤正洋
小児腸管不全患者における小腸移植適応の検討 第49回日本小児外科学会学術集会 横浜 5/16
- 11) 曹英樹，上原秀一郎，上野豪久，奈良啓悟，中畠賢吾，銭谷昌弘，正畠和典，井深奏司，野村元成，田附裕子，大植孝治，臼井規朗，和佐勝史. 小児腸管不全症例にたいする在宅静脈栄養の長期成績 30年の経験より - . 日本小児外科学会学術集会(50) 新宿区5.30-6.1
- 12) 上野豪久，和田基，星野健，阪本靖介，古川博之，福澤正洋．ヒルシユスプルング病類縁疾患の重症度分類と小腸移植適応についての検討．第113回外科学会総会 福岡 4.12

3. 単行本

- 1) 曹英樹．在宅静脈栄養．土岐彰，増本幸二編．小児の静脈栄養マニュアル．メジカルレビュー社．東京都新宿区．
- 2) 上野豪久 浅野武秀監修 脳死ドナーからの臓器摘出と保存：小腸移植のための臓器摘出と保存p144-153

G. 知的財産の出願・登録状況

なし