

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する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）

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する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

に配慮した

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

乳酸菌製剤

	使用	うち有効	不明	うち無効
ピオラクチス <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
ピフィズス菌	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
ピオフェルミン <i>Bifidobacterium bifidum</i>	10	4	4	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

便秘薬

	使用	うち有効	不明	うち無効
ラクソベロン/ベルベロン	12	6	5	1
グリセリン洗腸/ケンEG	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

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
シザブライド/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	2	0	0	2
タケブロン	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	消化管運動促進薬	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	%
クエン酸モサブライド(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
塩酸イトブリド(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

ヒルシュ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