Kinoshita Y, Tanaka S, Souzaki R, Miyoshi K, Kohashi K, Oda Y, Nakatsura T, Taguchi T.	Glypican 3 Expression in Pediatric Malignant Solid Tumors.	Eur J Pediatr Surg	25	138-144	2015
Budianto IR, Obata S, Kinoshita Y, Yoshimaru K, Yanagi Y, Miyata J, Nagata K, Ieiri S, Taguchi T.	Reevaluation of Acetylcholinesterase Staining for the Diagnosis of Hirschsprung's Disease and Allied Disorders.	J Pediatr Gastroenterol Nutr	Epub ahead of print		
米倉竹夫、田尻達郎、伊勢一哉、小野　滋、大植孝治、佐藤智行、杉藤公信、菱木知郎、平井みさ子、文野誠久、本多昌平、風間理郎、杉山正彦、中田光政、仲谷健吾、脇坂宗親、近藤知史、上原秀一郎、鬼武美幸、木下義晶、日本小児外科学会悪性腫瘍委員会	小児の外科的悪性腫瘍，2012年登録症例の全国集計結果の報告	日小外会誌	50	114-150	2014
Hirakawa M, Nishie A, Asayama Y, Fujita N, Ishigami K, Tajiri T, Taguchi T, Honda H	Efficacy of preoperative transcatheter arterial chemoembolization combined with systemic chemotherapy for treatment of unresectable hepatoblastoma	Jpn J Radiol	32	529-536	2014
Sakai K, Kimura O, Furukawa T, Fumino S, Higuchi K, Wakao J, Kimura K, Aoi S, Masumoto K, Tajiri T	Prenatal administration of neuropeptide bombesin promotes lung development in a rat model of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia	J Pediatr Surg	49	1749-1752	2014
竹内雄毅、樋口恒司、坂井宏平、文野誠久、青井重善、古川泰三、木村　修、田尻達郎	腹部腫瘍により発見されたHerlyn-Werner-Wunderlich症候群の１例	日小外会誌	50	76-80	2014
樋口恒司、木村　修、古川泰三、文野誠久、青井重善、坂井宏平、土屋邦彦、家原知子、細井　創、田尻達郎	胸壁悪性軟部肉腫に対する肋骨合併切除・胸郭再建術	小児外科	46	120-124	2014

文野誠久、金　聖和、坂井宏平、樋口恒司、青井重善、古川泰三、木村　修、田尻達郎	腸間膜リンパ管腫切除術	小児外科	46	143-147	2014
Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Nagata K, Hayakawa M, Inamura N, Takahashi S, Taguchi T	The lung to thorax transverse area ratio has a linear correlation with the observed to expected lung area to head circumference ratio in fetuses with congenital diaphragmatic hernias	J Pediatr Surg	49	1191-1196	2014
Usui N, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Kanamori Y, Takahashi S, Inamura N, Taguchi T	Pneumothoraces as a fatal complication of congenital diaphragmatic hernia in the era of gentle ventilation	Eur J Pediatr Surg	24	31-38	2014
Shiono N, Inamura N, Takahashi S, Nagata K, Fujino Y, Hayakawa M, Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Taguchi T, Minakami H	Outcomes of congenital diaphragmatic hernia with indication for Fontan procedure	Pediatr Int	56	553-558	2014
Terui K, Taguchi T, Goishi K, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, Takayasu H, Okuyama H, Yoshida H, Usui N, The Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group	Prognostic factors of gastroesophageal reflux disease in congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study	Pediatr Surg Int	30	1129-1134	2014
臼井規朗、金森　豊	出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療戦略– 座長のまとめ –	日本周産期・新生児医学会雑誌	50	81	2014
大植孝治、高間勇一、上原秀一郎、中畠賢吾、臼井規朗	腫瘍内heterogeneityを示した後腹膜原発ganglioneuroblastomaの１例	日小外会誌	50	103-107	2014

Sakai Y, Souzaki R, Yamamoto H, Matsushita Y, Nagata H, Ishizaki Y, Torisu H, Oda Y, Taguchi T, Shaw CA, Hara T	Testicular sex cord-stromal tumor in a boy with 2q37 deletion syndrome	BMC Med Genomics	22	19	2014
Uemura M, Yamashita M, Tomikawa M, Obata S, Souzaki R, Ieiri S, Ohuchida K, Matsuoka N, Katayama T, Hashizume M.	Objective assessment of the suture ligature method for the laparoscopic intestinal anastomosis model using a new computerized system.	Surg Endosc	29(2)	444-52	2015
上野豪久	特集「小児短腸症候群」本邦の小腸移植症例について	外科と代謝・栄養	49(1)	27-33	2015
八木　實、尾花和子、田口智章、仁尾正記	小児外科疾患の長期予後と成人後の医学的問題	日本医師会雑誌	143(10)	2148-2151	2015
義岡孝子、中澤温子	Hirschsprung病とHirschsprung病類縁疾患の病理組織診断	診断病理	31(4)	283-290	2014

Ⅳ．研究成果の刊行物・別刷

21 Hirschsprung 病

概 念

1. 定 義

腸管の神経節細胞が先天的に欠如するため腸管の蠕動が欠如し，機能的腸閉塞症状をきたす疾患である．神経節細胞が欠如する領域が肛門から連続的に存在するのが特徴で，そこよりも近位の腸管は正常神経節である．別名は無神経節症（aganglionosis）という．無神経節部は蠕動がないため狭小化し，正常神経節部の遠位部に便が貯留し腸管が拡張する．典型例は無神経節領域が短いため拡張部は結腸で巨大結腸を呈することにより，先天性巨大結腸症ともよばれる．

2. 分 類

大部分が先天的な病気であるが，まれであるが後天的な acquired aganglionosis の報告もある．

3. 病 型

無神経節腸管（aganglionic segment）の長さにより，短域型（short segment）約 80%，長域型（long segment）約 10%，全結腸型（total colonic）と小腸型（extensive）で約 10%，まれであるが全腸管型（total intestinal）の病型がある（図 1）．この病型の内訳はわが国では 30 年間不変[1]で，全世界的にもほぼ同様である．

疫 学

成熟児の男児に多い．出生 5,000 人に 1 人で人種差はないが，血族結婚の多い地域（たとえばイスラエルのガザ地区）では頻度が高い．家族発生がみられ，親子例や同胞例がみられる．全症例のうち家族発生は 3% 程度である．男女比は 3：1 で男児に多いが，病変部が全結腸以上になると男女差がない[1]．

病理・病態生理

腸管の筋間神経叢（Auerbach plexus）および粘膜下神経叢（Meisnner plexus）の神経節細胞が先天的に欠如する．神経節細胞が欠如する無神経節腸管が肛門から連続的に存在するのが特徴で，無神経節腸管は狭小化し，そこよりも近位の正常神経節腸管が拡張する．新生児期からの腹部膨満，胆汁性嘔吐などの下部消化管閉塞症状で発症することが多い．無神経節腸管が全結腸以上に達する場合は，回腸閉鎖に類似する新生児イレウス症状

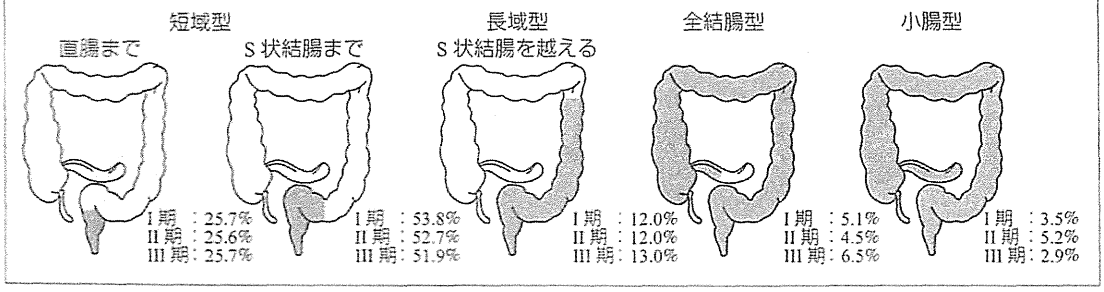

図 1　Hirschsprung 病の病型（　　は無神経節腸管）
全国調査（I 期：1978〜1982 年，II 期：1988〜1992 年，III 期：1998〜2002 年）の結果

を呈する．生後24時間以内に胎便が排泄されない症例(胎便排泄遅延)が90%にみられる．持続する頑固な便秘で，乳児期以降に発見される場合も多い．まれであるが，学童期や成人に達して診断されることもある．

病 因

1. craniocaudal migration の途絶[2)]

胎生6〜12週にかけて，神経堤から神経節細胞が消化管の食道から肛門にmigrationする．これが何らかの原因で途絶すると，そこより遠位の消化管の神経節細胞が欠如する(図2)．

2. 血行障害

移行部を中心に異常な形態をした動脈(fibromuscular dysplasia)(図3)が1/3の症例にみられる[3)]．腸管の組織のうち神経がもっとも血行障害に弱いため，異常血管が原因でmildな血行障害を起こし，神経節細胞が消滅する．

3. 遺伝的素因

原因遺伝子として *RET*, *ENDBR*, *SOX10* などの変異が報告されている．長域型では *RET* の異常，短域型では *ENDBR* の異常の症例が多い傾向にある．また，同胞発生や親子発生などの家族発生がある．

臨床症候

新生児期からの腹部膨満，胆汁性嘔吐などの下部消化管閉塞症状で発症することが多い．無神経節腸管が全結腸以上に達する場合は，回腸閉鎖に類似した新生児イレウス症状を呈する．また乳児期以降では，持続する頑固な便秘で発見される場合も多い．

病歴聴取において，生後24時間以内に胎便が排泄されない胎便排泄遅延が90%にみられる．腹部単純X線では結腸の拡張像がみられ，仰臥位にて骨盤内の直腸ガス像が欠如する．また便が異臭を放ったり，便の色が灰緑色を呈することもある．直腸肛門指診にて指を引き抜くと多量のガスや異臭をする水様便が噴出する(explosive defication)．腸閉鎖とは異なり，浣腸や排気である程度の排便・排ガスはみられる．

臨床症状および腹部単純X線から本症を疑う．浣腸や綿棒刺激などの保存的治療が奏効しない場合は，本症を疑い検査を進める．

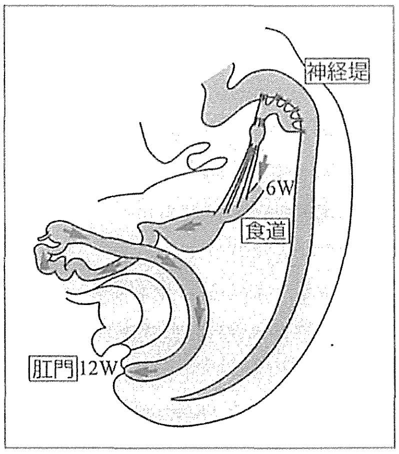

図2 腸管壁内神経節細胞のcraniocaudal migration theory
➡：腸壁内神経叢の発達過程

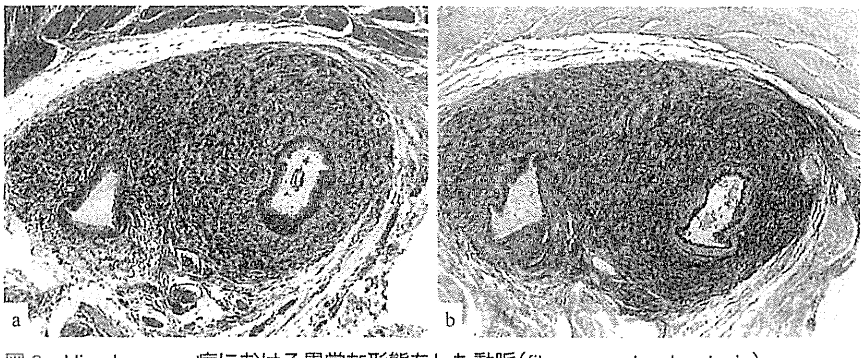

図3 Hirschsprung病における異常な形態をした動脈(fibromuscular dysplasia)
Azan染色(a)とElastica van Gieson染色(b)により，外膜が筋線維性に肥厚していることがわかる

診 断

1. 検 査

1) 腹部単純X線所見

もっとも多い短域型では腸管全体にガスが多く，特にS状結腸の拡張像が目立ち，骨盤腔の直腸ガスの欠如あり．全結腸型や小腸型では回腸の拡張像がみられる．小腸閉鎖と異なり，結腸にも少しガスがみられる．

本症が疑われる場合は，注腸造影，直腸肛門内圧検査，直腸粘膜生検を行う．この3つの検査は「Hirschsprung病の三種の神器」とよばれ，この検査ができない施設は本症を診断できない．直ちに検査ができる施設に紹介すべきである．

2) 注腸造影

無神経節部は狭小化し，その上の正常神経節部は拡張するcaliber changeを呈する(図4)．無神経節部の範囲を同定するのに重要な検査である．ただし，全結腸型では結腸の途中にcaliber changeがみられる場合があり，注意を要する．小腸型ではmicrocolonを呈し，先天性回腸閉鎖と紛らわしい場合もある．

3) 直腸肛門内圧検査

正常では直腸をバルーンで拡張して刺激すると肛門管の圧が低下する「直腸肛門反射」が陽性であるが，本症ではこれが欠如する．したがって，この検査を行い反射が陽性に出れば，本症は否定できる．

4) 直腸粘膜生検のアセチルコリンエステラーゼ染色

この検査はもっとも正診率が高い検査である．歯状線よりも5〜10 mm程度口側の直腸粘膜を採取し，アセチルコリンエステラーゼ染色を行う．正常では粘膜下層に神経節細胞がみられ，粘膜筋板および粘膜固有層に神経線維はほとんどみられないが，本症では粘膜下層に太い神経線維束が出現し，粘膜筋板と粘膜固有層に神経線維の増生がみられる(図5)．神経線維増生がみられるものを陽性と評価する．

2. 確定診断

直腸粘膜生検(吸引生検や鉗子による生検)[4]のアセチルコリンエステラーゼ染色にて，粘膜固有層粘膜筋板にアセチルコリンエステラーゼ陽性線維の増生，粘膜下層に神経節細胞の欠如が証明されることである．無神経節腸管の範囲の同定には注腸造影が参考になり，無神経節部の範囲により術式の選択がなされる．

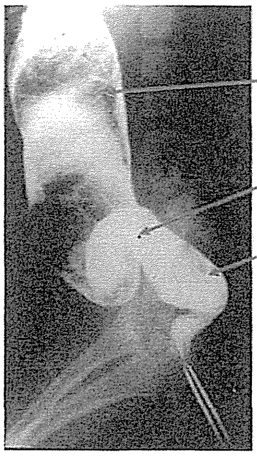

図4 注腸造影(肉眼所見)と病理の関係

3. 鑑別診断

回腸閉鎖，慢性機能性便秘，Hirschsprung病類縁疾患(次項で詳述)，低位鎖肛の直腸皮膚瘻などがある．

治 療

1. 術前管理と診断治療のアルゴリズム

拡張腸管に便が貯留し，腸炎を起こすと重篤化する．短域型では浣腸や腸洗浄によりコントロール可能であれば，経口摂取で体重増加を待って根治術を行う．新生児期に根治術を行う施設もあるが，経肛門手術ではある程度身体が大きく，肛門をブジーにより十分に拡張させて手術したほうが安全で確実な手術ができるので，3か月以後に手術を行っている．全結腸型では新生児イレウスのかたちで発症し，回腸閉鎖との鑑別で開腹により診断され，いったん拡張腸管に人工肛門を造設し，体重増加を待って根治術を行う．なお，無神経節領域の長さにより治療指針が異なるので，診断治療のフローチャートを図6に示す．

2. 手術(開腹手術から非開腹手術へ)

本症の根治手術は，無神経節腸管を切除して正常神経節腸管を肛門に吻合する手術である．その方法として，①無神経節部をほぼ完全に切除して正常腸管を肛門に吻合するSwenson法(rectosig-

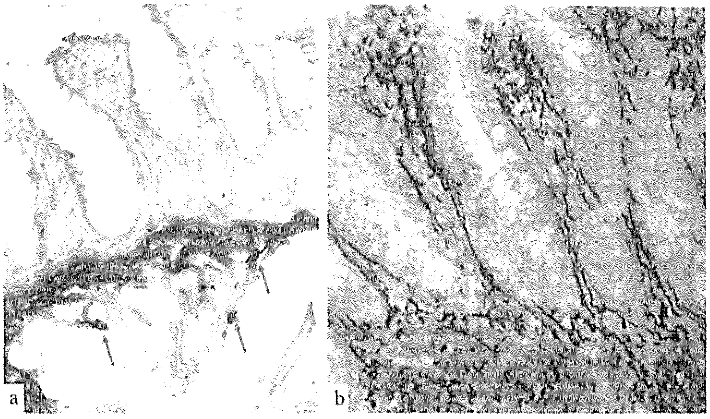

図5 アセチルコリンエステラーゼ(AchE)染色
a：正常．粘膜下層神経節細胞(→)を認める
b：Hirschsprung病．粘膜筋板から粘膜固有層にかけて太いAchE陽性神経線維の増生を認める．陽性線維は粘膜固有層の先端に達し，ネットワークを形成する

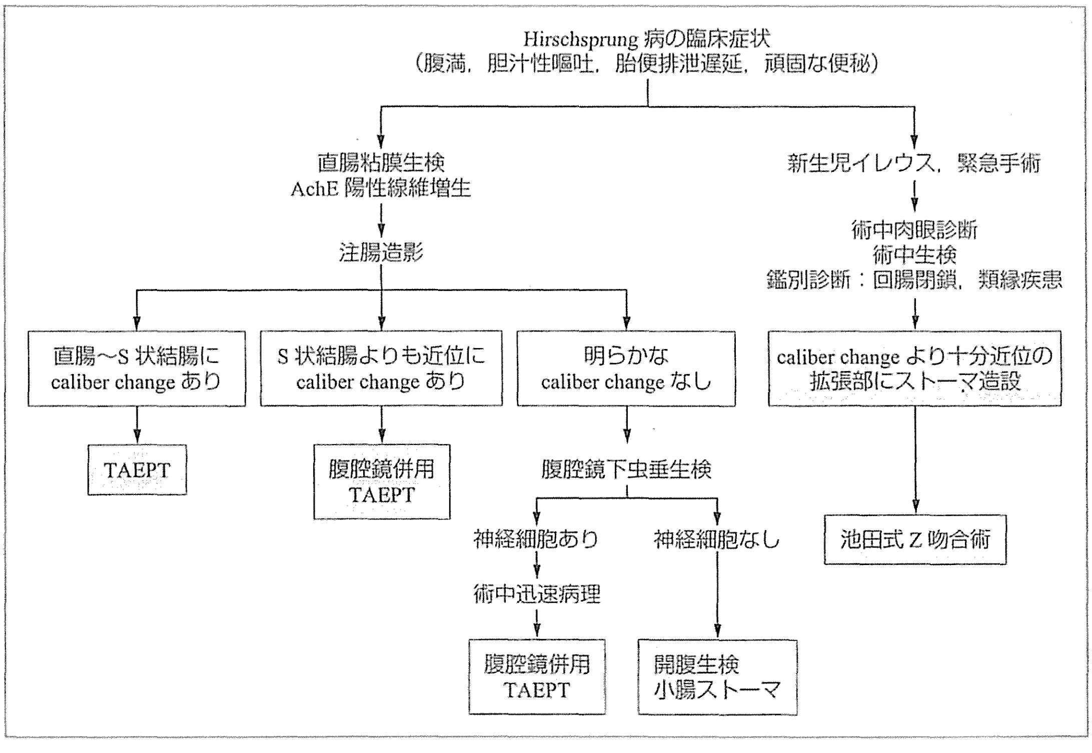

図6 Hirschsprung病の診断治療フローチャート

moidectomy)，②無神経節の直腸の前壁を残し後壁の後ろに正常腸管を引き下ろすDuhamel法(retrorectal pull-through)，③無神経節の直腸の粘膜を抜去し，直腸筋層を残したカフの中に正常腸管を引き下ろすSoave法(endorectal pull-through)を三大術式として，開腹手術による根治手術が標準とされ，それぞれの欠点を補う改良術式が多く報告されてきた．Duhamel法ではblind pouchをなくす術式として圧座鉗子やGIAを用いるZ型吻合術がわが国で考案され，わが国でもっ

とも多い術式で，術後成績も満足すべきものであった[1]．

しかし，腹腔鏡の登場により，本症の根治手術に大きな革命がもたらされた．1994年からDuhamel法，Soave法，Swenson法それぞれにおいて，腹腔鏡による非開腹手術が導入されてきた．腹腔鏡手術では，腹部の術創はカメラポートを含めて3か所の小創で十分となった．さらに，腹腔鏡手術を経験していくうちに，腸間膜の血管処理は腹腔鏡が必要であるが，直腸の粘膜剝離は肛門からのアプローチのみで十分であることが判明してきた．そこで1998年に，腹腔鏡を用いない肛門からの操作のみの経肛門的プルスルー(transanal endorectal pull-through：TAEPT)が発表され，この方法が普及するようになった[5]．TAEPTでは腹部には全く創はなく，腹腔内操作がないため，出血や他の臓器の損傷や癒着性イレウスなどの心配がない．最近は確実な手術を施行するために，腹腔内の観察による腸管の走行やカフの確認ため，臍部からのカメラポートのみのone port腹腔鏡補助下TAEPTが主流である．この術式も腹部は臍部以外に傷がないため，腹部に傷のない手術である．

3. 術　後

TAEPTでは，頻便のため肛門部のスキンケアが必要な場合がある．Z型吻合では，術後早期は定期的な浣腸により便貯留を防ぎ，排便習慣をつける．術後排便機能は経年的に改善し，術後5年では90%以上の症例がほぼ正常な排便状態となる[6]．ただし，一部の症例では下痢時の汚染や便秘を呈する症例もあり，長期的なケアが必要である．

合併症

術前腸炎，術後腸炎，癒着性イレウス，縫合不全，術式によりTAEPTでは術後早期の頻便，Z型吻合では直腸便貯留など．

表1　無神経節領域の長さによる死亡率

	I期	II期	III期
全症例	7.1%	4.9%	3.0%
全結腸未満	4.1%	3.2%	1.4%
全結腸以上	40.0%	21.5%	15.8%
全結腸型	30.4%	8.0%	7.1%
小腸型	53.6%	33.3%	35.5%
回盲弁から30 cm以上Treitz靱帯より70 cmまで	32.0%	11.0%	25.0%
Treitz靱帯より70 cmよりも口側に及ぶ	71.0%	59.0%	83.3%

I期：1978～1982年，II期：1988～1992年，III期：1998～2002年

転帰・長期予後

生命予後は一般に良好であるが，無神経節領域がきわめて長い小腸型では，Treitz靱帯から70 cm以上口側に病変が及ぶと死亡率が83%と高い(表1)．これらの症例は短腸症となるため，長期にわたる静脈栄養や経腸栄養管理が必要となる．TAEPT術後の排便機能は，術後早期は排便回数が多く，肛門びらんなども経験されるが，1年以上経過すると良好な排便状態が得られている．

●文献

1) Suita S, et al.：Hirschsprung's disease in Japan：analysis of 3852 patients based on a nationwide survey in 30 years. J Pediatr Surg 40：197-202, 2005
2) Okamoto E, et al.：Embryogenesis of intramural ganglia of the gut and its relation to Hirschsprung's disease. J Pediatr Surg 2：437-443, 1967
3) Taguchi T, et al.：Fibromuscular dysplasia of arteries in Hirschsprung's disease. Gastroenterology 88：1099-1103, 1985
4) Hirose R, et al.：The simple technique of rectal mucosal biopsy for the diagnosis of Hirschsprung's disease. J Pediatr Surg 28：942-944, 1993
5) 田口智章，他：Hirschsprung病に対する低侵襲手術．医学のあゆみ 213：813-817，2005
6) Suita S, et al.：Longterm outcomes and quality of life after Z-shaped anastomosis for Hirschsprung's disease. J Am Coll Surg 187：577-583, 1998

(田口智章)

22 Hirschsprung 病類縁疾患

概 念

1. 定 義

Hirschsprung 病類縁疾患（H 類縁）は，直腸生検にて神経節細胞は存在するのに Hirschsprung 病（H 病）と同じような症状をきたす疾患の総称である．英文論文では，Ravitch が pseudo Hirschsprung's disease として 1958 年に報告[1]したのが最初で，allied disorders of Hirschsprung's disease, variant Hirschsprung's disease[2]などともよばれてきた．わが国では，石田らが congenital oligoganglionosis of the intestine として 1964 年に報告[3]して以来注目され，平成 3～6 年度「文部省科研費総合研究 A」として岡本らが全国調査を行い，単行本にまとめた[4]．また hypoganglionosis には，先天性（congenital）のもののみならず後天性（acquired）のものが存在することが明らかになった[5]．疾患の稀少性のため，その分類や治療方針に関するコンセンサスが得られていない．現在のところ，病理学的に神経節細胞が異常なものと正常なものに分類するのが一般的であるが，これらのなかには難治性のものと自然治癒傾向のものが混在し，それぞれの診断基準が定まっていないため，診断・治療に難渋しているのが現状である．

2. 分 類

厚生労働省の研究班（田口班）[6]では，岡本班の分類および文献的な報告を参考にし，病理学的所見（図 1）を基本に 8 疾患に分類している（表 1）．神経節細胞異常群は immaturity of ganglia（IG，神経節細胞未熟症），そして hypoganglionosis（HG，腸管神経節細胞僅少症），これには congenital と acquired があり，さらに intestinal neuronal dysplasia（IND）を加えた 4 疾患がある．神経節細胞正常群は megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome（MMIHS，巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症），segmental dilatation（SD，腸管部分拡張症），internal anal sphincter achalasia（IASA），chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction（CIIP，慢性特発性偽性腸閉塞症）の 4 疾患としている．多くは新生児期に発症するため先天性と考えられるが，CIIP と SD の一部と acquired HG は後天性である．

3. 病 型

病変の範囲は IG，congenital HG，MMIHS，CIIP は全腸管に及ぶ．一方，IND，acquired HG，IASA，SD は限局性の病変と考えられる．

疫 学

H 病は出生 5,000 人に 1 人，つまり現在のわが国の出生数は約 100 万人なので，1 年間に 200 人発生している．一方 H 類縁は，1993～1996 年の岡本班の調査では，研究班の班員の 10 施設でその年までに経験した全症例が合計 130 例であった[4]．平成 23～25 年度厚生労働省の研究班（田口班）の全国調査では，2001 年から 2010 年までの 10 年間に約 350 例である[6]．表 1 にその内訳を示す．いずれの調査も疾患内訳はほぼ類似している．田口班調査は回答率がほぼ 100% なので，わが国ではいずれの調査でも congenital HG と CIIP の症例数が多く，2 大疾患といえる．最近 10 年間で，それぞれ 100 例程度である．

病 理

神経節細胞異常群では，IG は筋間神経叢（Auerbach plexus）は正常の大きさで神経節細胞の数は正常またはやや増加であるが，神経節細胞の核が

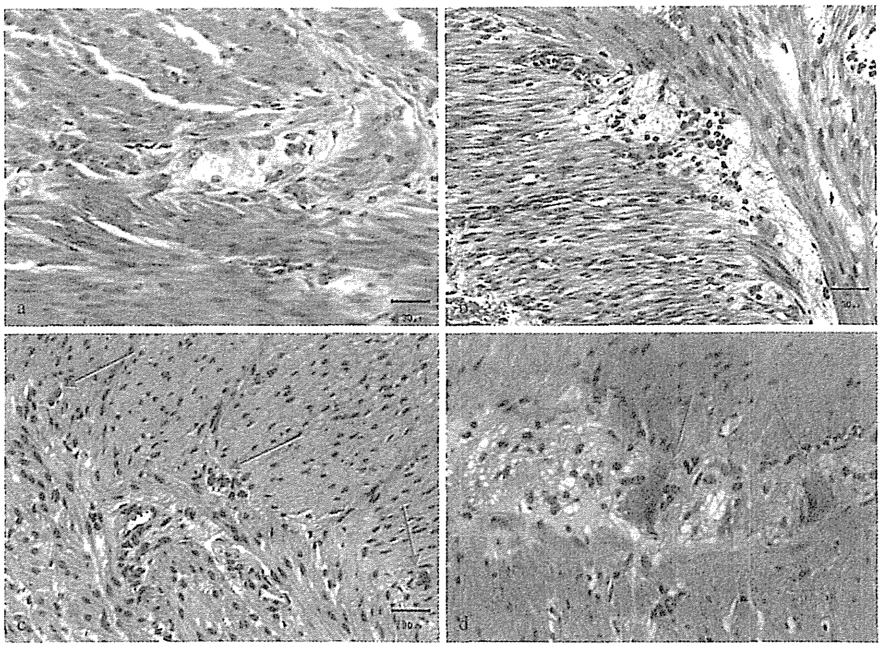

図1　H類縁疾患の病理像〔口絵19，p.vi〕
a：CIIP(normal)，b：immaturity，c：congenital hypoganglionosis，d：acquired hypoganglionosis

表1　H類縁疾患のわが国における症例数

	田口班(2013)	岡本班(1996)
a．神経節細胞異常群		
IG	28(7.9%)	26(24.1%)
HG	130(36.6%)	44(40.8%)
congenital	121(34.1%)	
acquired	9(2.5%)	
IND	18(5.1%)	5(4.6%)
b．神経節細胞正常群		
MMIHS	33(9.3%)	9(8.3%)
SD	43(12.1%)	NE
IASA	3(0.8%)	NE
CIIP	100(28.2%)	24(22.2%)
Total	355(100%)	108(100%)

〔岡本英三(監)：Hirschsprung病類縁疾患—病態解明と診断・治療の研究．永井書店，1997/田口智章，他：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)—小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成．平成24年度総括・分担研究報告書(研究代表者　田口智章)，2013〕

小さく胞体が少ない(図1-b)．congenital HGでは神経叢が小さく，神経節細胞の数が少なく大きさも小さい(図1-c，→は数少ない小型の神経節細胞の集簇)．acquired HGは神経叢の大きさは正常であるが，神経節細胞の変性と現象がみられグリア細胞が増加している(図1-d，→は変性した神経節細胞)．INDでは粘膜下神経叢(Meissner plexus)の1個当たりの神経細胞の数が多くgiant gangliaとよばれる．さらに，AchE陽性線維が粘膜筋板や粘膜固有層に増生しており，粘膜固有層の所見はH病に類似している．しかしH病ほど神経線維の太さが太くなく増殖も強くない．

神経節細胞正常群は，筋間神経叢および粘膜下神経叢ともに正常である(図1-a)．したがって，確定診断には全層生検により神経節細胞が正常であることを証明する必要がある．なおCIIPでは，ペースメーカー細胞であるCajal細胞が少ない症例も報告されている．

病　因

全く不明である．acquired HGは，後天的原因で腸管神経節細胞が消失すると考えられるが，原因については不明である．

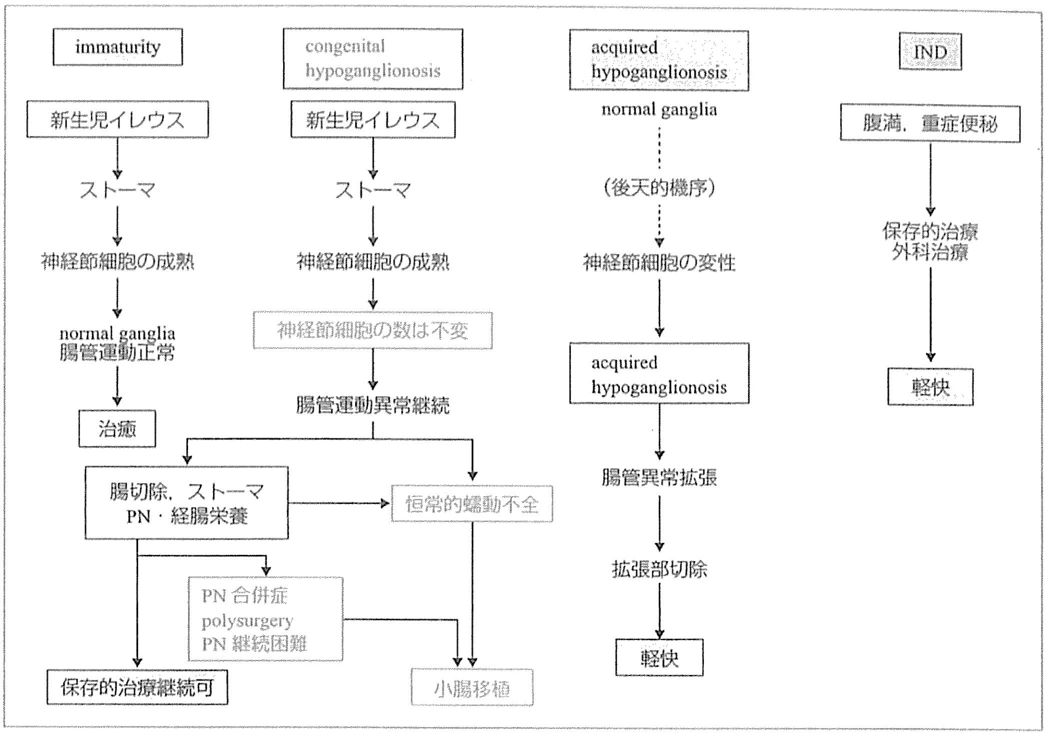

図 2 H 類縁疾患(神経節細胞異常群)の病型と予後
青字は予後不良群の経過

臨床症候

新生児期からの腹部膨満，胆汁性嘔吐などの下部消化管閉塞症状で発症することが多い．IG や congenital HG や MMIHS は新生児イレウスをきたし，小腸型 H 病や回腸閉鎖と鑑別を必要とする．また乳児期以降では，持続する頑固な便秘や腹部膨満で発見される場合もある．CIIP では，症状の軽減と再燃を繰り返す場合がある．

診断・検査

①腹部単純 X 線：イレウス症状で発症する症例は，腸管異常拡張像と多発鏡面像形成がみられる．小腸閉鎖と異なり，結腸にも少しガスがみられる．

②注腸造影：IG は microcolon を呈することが多い．MMIHS は microcolon と短結腸と腸回転異常，そして造影剤の胃への容易な逆流がみられる．SD は，消化管造影で部分拡張した嚢状の腸管に造影剤が流入し描出される．

③直腸粘膜生検の AchE 染色：IND では giant ganglia と AchE 陽性線維の増生がみられる．

④直腸肛門内圧検査：直腸肛門反射が陽性または非典型的に陽性である．ただし IASA では，直腸粘膜生検の AchE は正常であるが，直腸肛門反射が陰性である．そのため，病変範囲のきわめて狭い ultrashort segment aganglionosis と同義語で扱われることもある．

重症度と治療方針(図 2，3)

IG は新生児イレウスで発症し，回腸人工肛門が造設される．その後，時間の経過とともに神経節細胞が成熟し腸管が動くようになると人工肛門閉鎖可能である．congenital HG と SD は拡張部腸管切除により臨床症状が軽快する．IND は，便秘による二次的変化や神経成熟の過程といった意見もあり，また世界の一定地域しか報告がないなど，本当の病気かどうか疑問視する意見もある．最近は，1 歳未満では正常でもみられるため診断すべきでないという意見もある．1 歳未満で IND の所見がみられても，保存的治療による軽快するものが大部分と考えられる．IASA も便秘の診断過程で発見される．欧米では多くの症例を有する報告

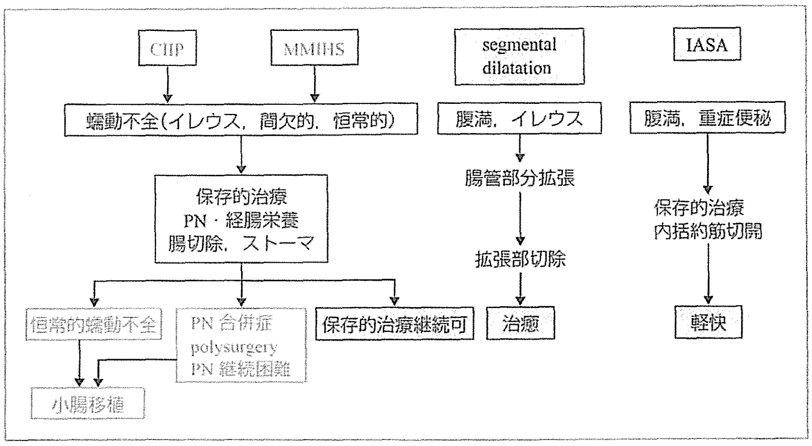

図3 H 類縁疾患(神経節細胞正常群)の病型と予後
青字は予後不良群の経過

もあるが, わが国ではまれである. 治療は肛門ブジー, 括約筋切開術, ボツリヌストキシン注入などが有効とされている. これらの疾病は予後良好群といえる.

一方, 病変範囲が広く, 腸閉塞の症状が継続または反復するものは congenital HG, MMIHS, CIIP の3疾患である. 腸が動かないために腸内細菌が異常繁殖し敗血症で死に至ったり, 高カロリーの点滴を長期間続けることで肝臓に負担がかかり肝不全になるほど, 予後不良群である. 治療は, ①浣腸, 腸洗浄, 減圧チューブ留置, ストーマやチューブ腸瘻による消化管の減圧, ②高カロリーの点滴による中心静脈栄養管理, ③動かない拡張腸管の切除, などであるが, いずれも対症的治療である. 根治的には胃を含む小腸移植や多臓器移植であるが, 小児の脳死が少ないわが国ではむずかしい. また, 小腸移植の長期成績もまだ満足すべきものとはいえない.

合併症

長期静脈栄養に伴うカテーテル感染, 肝機能障害. 拡張腸管における腸内細菌の異常増殖による敗血症, ショックなどで急死する場合があり, 十分な注意が必要である.

転帰・長期予後

予後良好群(IG, acquired HG, IND, SD, IASA)の5疾患の予後は良好である. 適切な治療により, 生命予後や QOL も良好である. 一方, 予後不良群(congenital HG, MMIHS, CIIP)の3疾患は, 蠕動不全が継続ないし反復する. そのため長期にわたる静脈栄養や経腸栄養を必要とすることから QOL は不良で, 腸やカテーテル感染や肝障害により死に至る場合もあり, 生命予後も不良であった. しかしカテーテル管理や在宅静脈栄養の進歩により, 近年は生命予後や QOL が改善している.

●文献

1) Ravitch MM : Pseudo Hirschsprung's disease. Ann Surg 147 : 781-795, 1958
2) Puri P : Variant Hirschsprung's disease. J Pediatr Surg 32 : 149-157, 1997
3) 石田正統, 他 : 先天性腸壁神経節細胞欠乏症. 手術 18 : 536-540, 1964
4) 岡本英三(監) : Hirschsprung 病類縁疾患—病態解明と診断・治療の研究. 永井書店, 1997
5) Taguchi T, et al. : New classification of hypoganglionosis : congenital and acquired hypoganglionosis. J Pediatr Surg 41 : 2046-2051, 2006
6) 田口智章, 他 : 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)—小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成. 平成24年度総括・分担研究報告書(研究代表者 田口智章), 2013

(田口智章)

Pediatr Surg Int (2014) 30:815–822
DOI 10.1007/s00383-014-3542-6

ORIGINAL ARTICLE

Isolated intestinal neuronal dysplasia Type B (IND-B) in Japan: results from a nationwide survey

T. Taguchi · H. Kobayashi · Y. Kanamori · O. Segawa · A. Yamataka · M. Sugiyama · T. Iwanaka · N. Shimojima · T. Kuroda · A. Nakazawa · Y. Oda · K. Miyoshi · S. Ieiri

Accepted: 18 June 2014 / Published online: 23 July 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Abstract
Purpose Intestinal neuronal dysplasia Type B (IND-B) has been proposed to be an allied disorder of Hirschsprung's disease (ADHD). The original histological criteria included hyperganglionosis, giant ganglia, ectopic ganglion cells and an increased AChE activity in the lamina propria. The criteria for IND-B have been gradually revised. The present diagnostic criteria are [1] more than 20 % of the submucosal ganglia contain nine or more ganglion cells and [2] the patient is older than 1 year. To clarify the current status of IND-B in Japan, a nationwide retrospective cohort study was performed.
Methods Questionnaires were sent to 161 major institutes of pediatric surgery and gastroenterology in Japan.
Results A total of 355 cases of ADHD were collected, including 18 cases of IND-B (5 %). Based on original criteria, 13 out of 18 cases were diagnosed as IND-B. However, only four cases met the current criteria. Three of the four patients (75 %) required pull-through operation. All of the patients exhibited giant ganglia and ganglioneuromatosis-like hyperplasia of the myenteric plexus.
Conclusions IND-B cases matching the current criteria are thought to be quite rare and they are associated with marked hyperplasia of the myenteric plexus. "True" IND-B is a rare and intractable disease.

Keywords Intestinal neuronal dysplasia · Allied disorders of Hirschsprung's disease · Variant Hirschsprung's disease · Giant ganglia · Ganglioneuromatosis

Introduction

"Allied disorders of Hirschsprung's disease" (ADHD) have been understood to be conditions that clinically resemble Hirschsprung's disease (HD), despite the presence of ganglion cells in the terminal rectum [1]. The patients with Hirschsprung's disease generally present in the newborn

All authors belongs to the Japanese Study Group of Allied disorders of Hirschsprung's Disease.

T. Taguchi (✉) · K. Miyoshi · S. Ieiri
Department of Pediatric Surgery, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan
e-mail: taguchi@pedsurg.med.kyushu-u.ac.jp

H. Kobayashi · A. Yamataka
Department of Pediatric Surgery, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

Y. Kanamori
Division of Surgery, Department of Surgical Subspecialties, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

O. Segawa
Division of Pediatric Surgery, Department of Surgery II, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

M. Sugiyama · T. Iwanaka
Department of Pediatric Surgery, Tokyo University, Tokyo, Japan

N. Shimojima · T. Kuroda
Department of Pediatric Surgery, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

A. Nakazawa
Department of Pathology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

Y. Oda
Department of Anatomic Pathology, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Table 1 Classification of variant Hirschsprung's disease (Puri P. 1997)

1. Intestinal neuronal dysplasia	Abnormal ganglia
2. Hypoganglionosis	
3. Immature ganglia	
4. Absence of argyrophil plexus	
5. Internal anal sphincter achalasia	Normal ganglia
6. Smooth muscle cell abnormalities	
7. Perinuclear vacuolation	
8. MMIHS	

Table 2 Classification of the allied disorders of Hirschsprung's disease (Japanese study group for ADHD)

Morphologically abnormal ganglia (HE or AchE)
Immaturity of ganglia
Hypoganglionosis (oligoganglionosis)
Congenital hypoganglionosis
Acquired hypoganglionosis
IND
Morphologically normal ganglia (HE or AchE)
CIIP (idiopathic CIP or CPO)
MMIHS
Segmental dilatation of the intestine
IASA

period with delayed passage of meconium and abdominal distention, or as young children with severe chronic constipation. The patients with ADHD show similar symptoms and signs to HD, however, they can be distinguished from HD patients by the pathological findings. The term "Pseudo HD" was proposed to describe these disorders by Ravitch in 1958 [2]. They encountered patients referred for the treatment of megacolon in whom the difficulty lay elsewhere than in the congenital absence of ganglion cells of the myenteric plexuses in a segment of the rectum or the colon and rectum. Ehrenpreis summarized these conditions as "HD and allied disorders" in the "Seminar on Pseudo-Hirschsprung's Disease and Related Disorders" [3]. The main point was that the various disease patterns were essentially determined by their underlying pathology He classified ADHD into two categories based on the histological findings: those with abnormalities of ganglion cells and those without abnormalities of ganglion cells. In 1997, Puri proposed that "Variant Hirschsprung's disease" (VHD) is a more appropriate description, and that VHD includes eight disorders: intestinal neuronal dysplasia (IND), intestinal ganglioneuromatosis, hypoganglionosis (HG), immature ganglia, the absence of the argyrophil plexus, internal anal sphincter achalasia (IASA), smooth muscle cell abnormalities, perinuclear vacuolation and megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS) [4]. The former four disorders are considered to be associated with abnormal ganglia, while the latter four disorders are considered to occur in patients with normal ganglia (Table 1). We therefore decided to use the term ADHD, because Holschneider and Puri have used this term in their book Hirschsprung's Disease and Allied Disorders [1].

In Japan, E. Okamoto and A. Toyosaka used the term "Pseudo-Hirschsprung's disease" in the Japanese literature [5]. They defined this term as a congenital, non-mechanical obstruction of the intestine with the presence of intramural ganglion cells in the terminal rectum. He classified the diseases into two categories based on the histological findings of abnormal or normal ganglia. The abnormal ganglia were found in patients with immaturity of the ganglia (IG), HG, hypogenesis, and IND, while those with normal ganglia included patients with chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction (CIIP) [6] and MMIHS.

According to the literature and the previous Japanese version of Okamoto's classification, ADHD was classified into two categories depending on the pathological findings in terms of the acetylcholinesterase (AchE) staining and/or HE staining: (a) Abnormal ganglia, including IG, HG and IND, (b) Normal ganglia, including cases with MMIHS, segmental dilatation (SD), IASA and CIIP (Table 2).

IND was first described by Meier-Ruge in 1971 in children who presented with clinical symptoms resembling HD [7]. The histological findings included hyperplasia of the submucosal and myenteric plexuses, and an increased acetylcholinesterase (AchE) activity in the lamina propria. Fadda et al. classified the diseases into two types, A and B, where Type A is very rare (<5 %), and the majority of IND cases are classified as Type B [8]. IND Type A is characterized by congenital aplasia or hypoplasia of the sympathetic innervation. Patients with IND A typically present in the neonatal period with abnormal distension, bowel obstruction and episodes of diarrhea with hemorrhagic stools, while IND Type B is characterized by hyperplasia of the parasympathetic plexus and the symptoms of patients with IND B are resembling Hirschsprung's disease. Recently, isolated IND-B has been considered to be almost synonymous with IND. There have been several reports describing the histology of IND, and as a result, the typical histological findings have thus been established as hyperganglionosis, giant ganglia, ectopic ganglion cells and increased AChE activity in the lamina propria and around the submucosal vessels [9]. These criteria are considered to be "original criteria". Two disease types, an isolated form and association with Hirschsprung's disease, were reported shortly after their report [10]. At present, IND-B refers to "isolated" IND-B.

Table 3 Summary of 4 cases of "true" IND-B

	Year of birth	Sex	Birth weight	Onset	Symptom	Anomaly	Plain X-P	Ba enema	Manometry	Rectal biopsy (age)	Operation (age)	Histology of operative specimen	Current condition	Medication
1	1999	M	3,328	Neonate	Constipation, failure of thrive	None	Not available	No caliber change, megarectum	Reflex (−)	Giant ganglia (3y 5 m)	Soave (3y 7m)	Giant ganglia, ganglioneuromatosis-like hyperplasia of Auerbach	Mild constipation, occational suppository	None
2	2001	M	3,262	Infant	Distention, failure of thrive	Cardiac (PS), CFC syndrome	Dilatation of intestine	Caliber change, megacolon	Not done	Giant ganglia (10 m)	TAEPT (1y 7m) Colon biopsy (2y 7m) Transverse colostomy (5y) left hemicolectomy (7y 6m) Partial colectomy (8y 4m) Re-colostomy at right colon (9y 10m)	Not available Giant ganglia, ganglioneuromatosis-like hyperplasia of Auerbach Not available giant ganglia, ganglioneuromatosis-like hyperplasia of Auerbach Giant ganglia, ganglioneuromatosis-like hyperplasia of Auerbach Not available	Defecation from colostomy occasional irrigation from stoma	Necessary
3	2005	F	3,260	Neonate	Distention, vomiting	None	Dilatation of intestine	Megacolon	Reflex (−)	Giant ganglia (1y6 m) Giant ganglia (4y)	Sphincter myectomy (2y) Colostomy at left colon (2y 6 m) Laparoscopic pull-through (5y)	Ganglioneuromatosis-like hyperplasia of Auerbach Giant ganglia, ganglioneuromatosis-like hyperplasia of Auerbach Giant ganglia, ganglioneuromatosis-like hyperplasia of Auerbach	Annual enemas (every 2 days)	Necessary
4	2011	F	3,430	Neonate	Distention, vomiting	Minor (club foot)	Dilatation of intestine	Megacolon	Reflex (+)	Giant ganglia (6m) Giant ganglia (2y 9m)	Not done		Annual enemas (every 2–3 days)	None

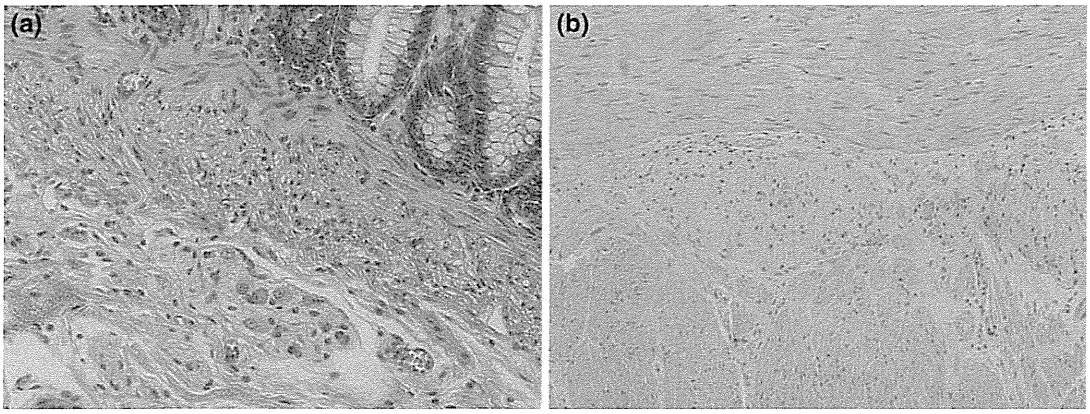

Fig. 1 The histological findings of a specimen of left colon at 3y 7m in Case 1 (HE). **a** Giant ganglia in the submucosa. **b** The myenteric plexus shows a ganglioneuromatosis-like hyperplasia

The incidence of IND-B varies depending on the institute and by country. There has also been debate about whether IND-B is a real disease. Furthermore, the criteria for IND-B have been gradually revised by the Meier-Ruge group. The diagnostic criteria used at present are: (1) more than 20 % of submucosal ganglia contain nine or more ganglion cells (with at least 25 ganglia evaluated) and (2) the patient must be older than 1 year, because giant ganglia may be misinterpreted in infants due to the fact that immature ganglia and AchE activity in the lamina propria mucosae have been shown to be age-dependent phenomena that disappear upon the maturation of the submucosal plexus [1, 11, 12].

To clarify the current status of IND-B in Japan, a nationwide 10-year, retrospective cohort study was performed.

Patients and methods

As a nationwide retrospective cohort study, supported by the Ministry of Health and Welfare, Japan, preliminary questionnaires requesting the number of cases of ADHD seen from January 2000 to December 2009 and the criteria used at each institute, were sent to the 161 major institutes of pediatric surgery or pediatric gastroenterology, representing the core members of the Japanese Society of Pediatric Surgeons, the Japanese Society of Pediatric Nutrition, Gastroenterology and Hepatology and the Japanese Study Group of Pediatric Constipation. Therefore, almost all institutes which were treating ADHD were considered to be included. The number of patients, including the definite and suspected cases, based on the tentative classification of ADHD (Table 2), was requested. We also asked about the criteria used to diagnose these diseases by each institute to be answered as free descriptions. The criteria for "definitive" or "suspected" depended on each institute.

As a preliminary study, the questionnaires asking about the number of cases of ADHD, including IND-B, and the criteria for each disorder were sent to the 161 major institutes of pediatric surgery and pediatric gastroenterology in Japan, to collect information about the cases of ADHD treated during the 10 years from 2001 and 2010. The criteria for IND-B used for the survey were the original histological criteria [9], as described previously. Subsequently, a case report form with a questionnaire for each case was sent and collected as part of a detailed survey.

This study was performed according to the Ethical Guidelines for Clinical Research published by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan on July 30, 2003. This study was approved by the ethics committee for clinical research of Kyushu University Hospital (No. 24-163).

Results

Responses were obtained from 157 out of the 161 institutes (98 %). Ninety-five institutes (61 %) had treated a total of 355 ADHD patients. These included 18 IND-B (5 %) patients. According to the answers to the questionnaires, 69 out of the 95 (73 %) institutes which experienced cases of ADHD had some diagnostic criteria; 34 out of the 69 (50 %) had criteria for IND-B. The major criteria for IND-B at these institutes were as follows: increased AchE-positive fibers in the lamina propria in 17/34 institutes (50 %), ectopic ganglion cells in 14/34 institutes (41 %), giant ganglia (>5 ganglion cells per plexus, based on original criteria) in 13/34 institutes (38 %), severe constipation or rectal dysmotility in 9/34 institutes (26 %) and hyperganglionosis in 6/34 institutes (18 %).

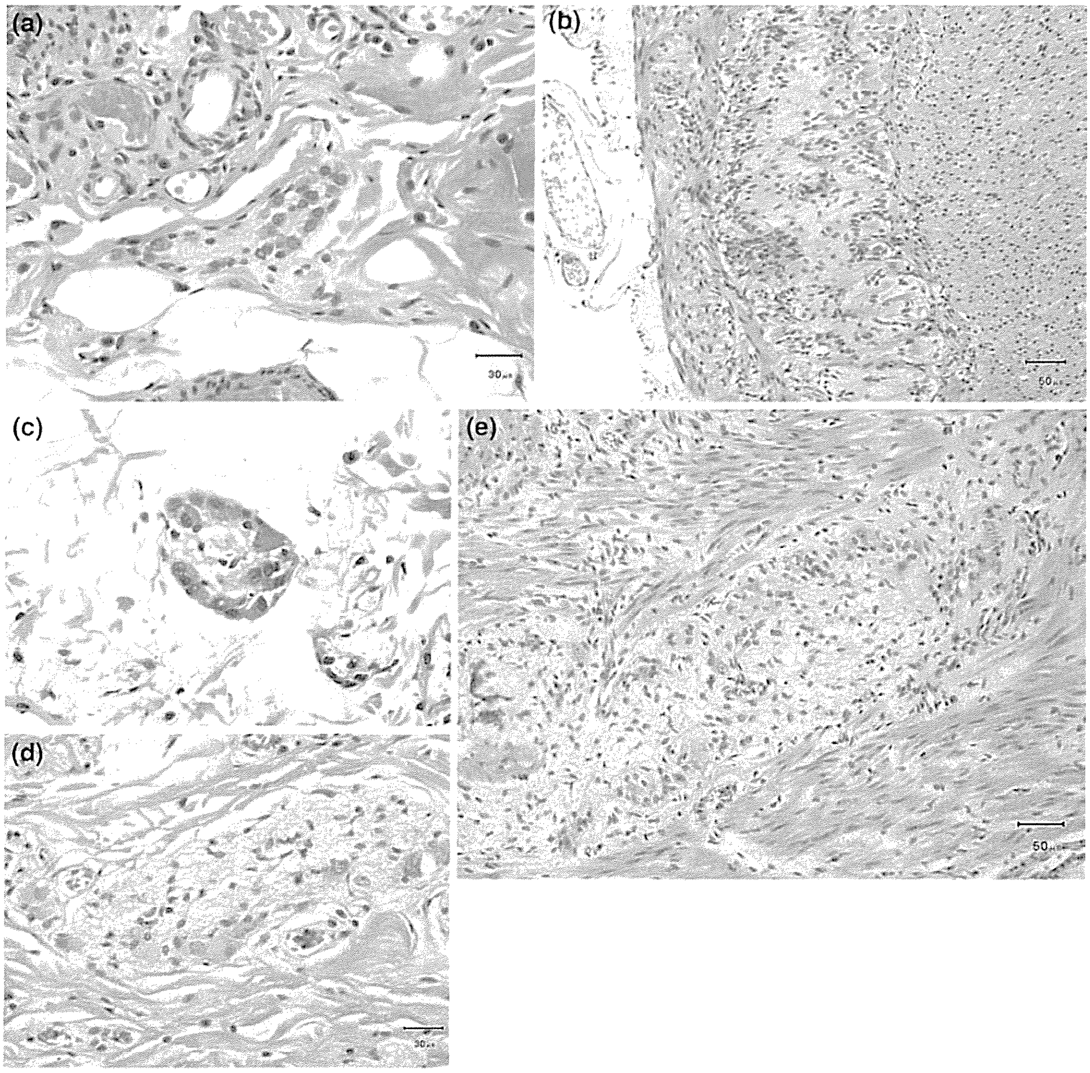

Fig. 2 The histological findings of a full-thickness specimen of left colon in Case 2 at 7 years (HE). **a** Giant ganglia in the submucosa. **b** Prominent ganglioneuromatosis-like hyperplasia of myenteric plexus. The histological findings of a full-thickness specimen of left colon in Case 2 at 8 years (HE). **c** Giant ganglia in the submucosa. **d** Prominent ganglioneuromatosis-like hyperplasia of submucosal plexus. **e** Prominent ganglioneuromatosis-like hyperplasia of myenteric plexus

Out of 18 case report forms sent as part of a secondary survey, 15 were subsequently collected. Two of these cases were excluded because they were a duplicates, or because there were no histological criteria for IND-B. Finally, 13 cases of IND-B were included in this survey. The clinical symptoms were abdominal distention (12/13), vomiting (6/13) and constipation (6/13). Histological examinations showed giant ganglia (7/13), increased AchE fibers (9/13) and ectopic ganglia (5/13). Surgical procedures (enterostomy and/or pull-through) were performed in seven cases (54 %).

These 13 cases were then reevaluated according to the most recently used diagnostic criteria [1, 11, 12], which stipulate that [1] more than 20 % of at least 25 submucosal ganglia examined contain nine or more ganglion cells and [2] the patient must be older than 1 year. As a result, only four cases met the current criteria (Table 3). All of them were initially treated by conservative therapy, including enemas and laxatives. One of the four cases (Case 4) has been successfully treated conservatively. One case (Case 3) underwent anal sphincter myectomy at age 2 years, but it was not effective. Finally, three out of the four cases (Cases 1, 2 and 3) required bowel resection and pull-through [13]. Currently, two out of the three patients that were surgically treated still required enemas or suppository, and the remaining one required a permanent colostomy. Two cases (Cases 2 and 3) still require medical treatment.

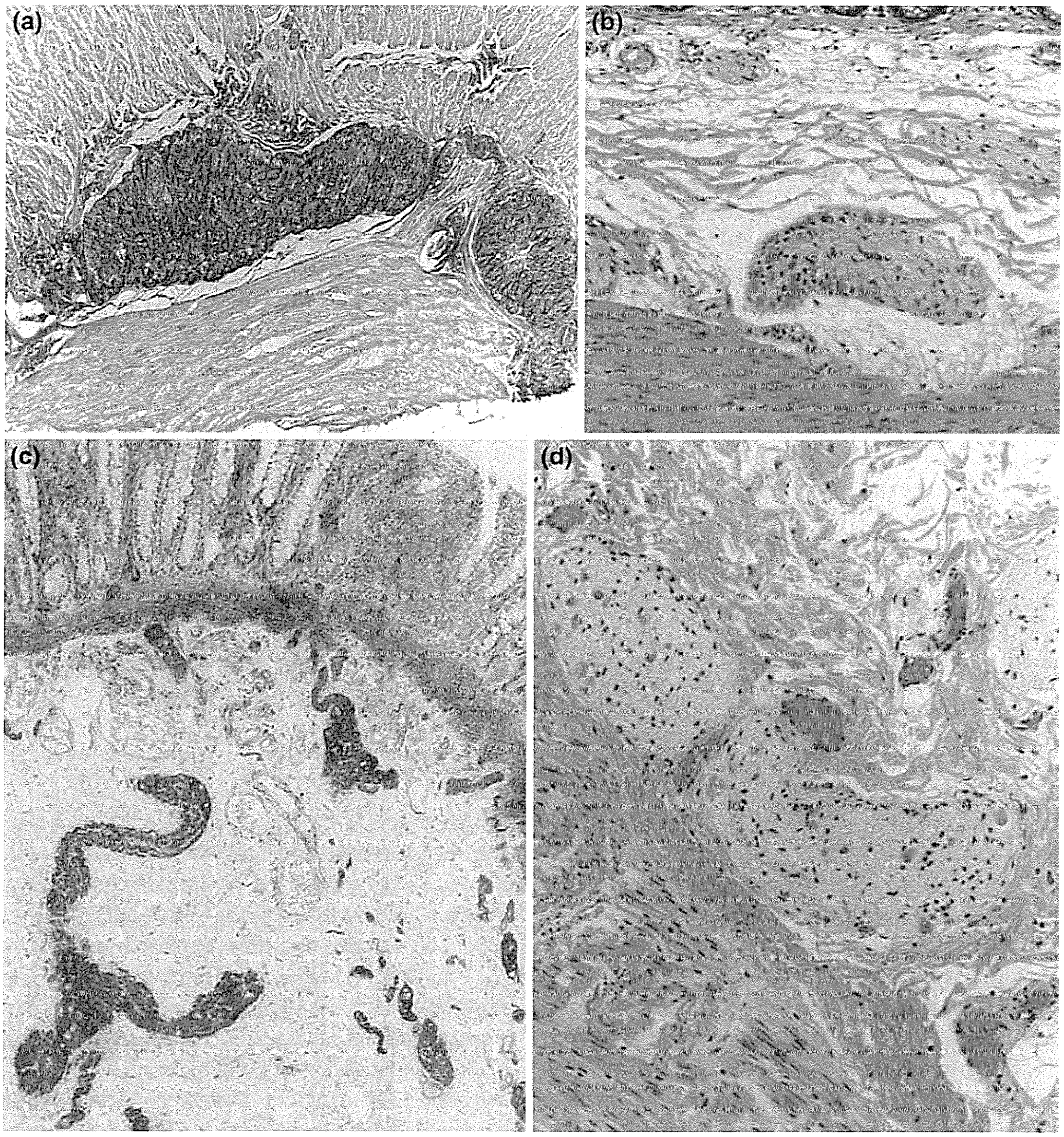

Fig. 3 The histological findings of Case 3. **a** AchE staining showed a markedly hyperplastic Auerbach's plexus in the rectal myectomy specimen. **b** HE staining revealed giant ganglia with ganglioneuromatosis hyperplasia of Meissner's plexus in the left colon. **c** AchE staining at 4y showed markedly hyperplastic ganglioneuromatosis-like hyperplasia of submucosal plexus in the right colon. **d** HE staining at 5y showed giant ganglia with a hyperplastic ganglioneuromatosis-like appearance in the submucosa in the transverse colon

All of the patients showed giant ganglia, including more than nine ganglion cells, in the submucosa after they were 1 year old; full-thickness specimens from the three surgically treated cases showed marked hyperplasia of myenteric as well as submucosal plexus (Figs. 1, 2, 3, 4). In these three cases, hyperplastic plexus showed an increase in all elements of the plexus, including Schwann cells, neurons, and ganglion cells. These findings are mimicking ganglioneuromatosis of the gastrointestinal tract-associated MEN-2b [14].

Discussion

IND was first reported by Meier-Ruge in 1971 [7]. Shortly afterward, Puri et al. reported a case of IND associated with HD [10]. Fadda et al. classified the disease into two types, A and B, with the majority of IND cases being classified as Type B [8]. Recently, isolated IND-B has been considered to be almost synonymous with IND. Therefore, we collected the cases of isolated IND-B as "IND" cases in our Japanese survey.

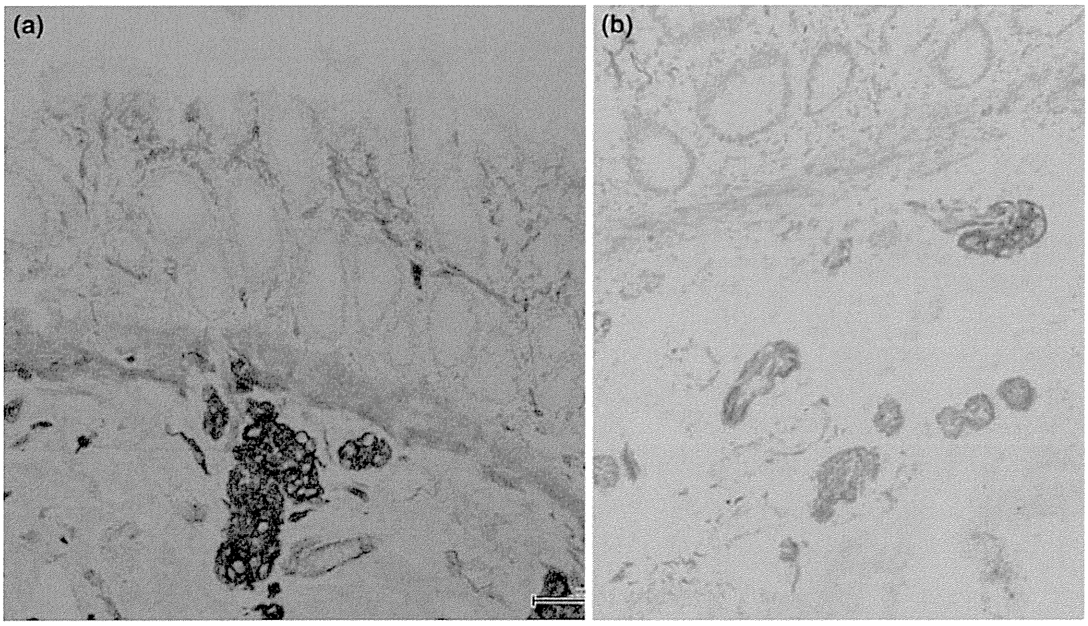

Fig. 4 The histological findings of Case 4. **a** AChE staining at 6 months of age showed giant ganglia present in the submucosa and AChE-positive nerve fibers in the lamina propria. **b** AchE staining at 2y 9m showed the persistence of giant ganglia and hyperganglionosis in the submucosa. AchE-positive fibers were not prominent in the lamina propria. The density and number of ganglion cells were lower compared with those at 6 months

IND cases have mainly been reported in Europe, and the incidence in Europe has been noted to be very high in some reports [15]. In contrast, IND cases have rarely been reported in the USA. Some pediatric surgeons in the USA have pointed out that strict descriptions of IND were lacking in the European reports, and the disease should not yet be accepted as a definite clinical entity [16]. The 4th International Symposium on Hirschsprung's Disease and Related Neurocristopathies in 2004, which many leading pediatric surgeons from the USA and European countries attended, reached the consensus that: (1) almost all of the participants believe that IND does exist. (2) Some believe in the presently defined diagnostic criteria, whereas others suggest that these diagnostic criteria are not sufficiently reliable. (3) Some participants question whether IND is a truly separate entity or is an acquired secondary phenomenon related to long-standing constipation or chronic obstruction [17].

Further pathological examinations have shown that giant ganglia are present in the submucosa of the normal neonate and infant, and gradually decrease during development. The AchE activity in the lamina propria mucosae has been shown to be age dependent, and disappears upon the maturation of the submucosal plexus [18]. Ectopic ganglion cells in the lamina propria and AchE-positive fibers around the vessels are also sometimes seen in the normal mucosa of the intestine (personal experience). The criteria for giant ganglia have been changed. The number of nerve cells per ganglion had already been noted to be three to five in controls [19], therefore, the initial criterion for giant ganglia proposed by Kobayashi was five or more ganglion cells [20]. The number was then increased to more than seven [21], and then finally nine or more [1, 11, 12]. The criteria for IND-B have been gradually revised by the Meier-Ruge group to the current diagnostic criteria [(1) more than 20 % of 25 submucosal ganglia contain nine or more ganglion cells and (2) the patient must be older than 1 year]. They recommend that the diagnosis of IND-B should be avoided in the first year of life due to the potential of a misdiagnosis in infants [1, 11, 12].

In our study, there were only four "true" cases of IND-B matching the most current criteria treated during a 10-year period in Japan. All of them showed giant ganglia in the submucosa, and three out of the four cases underwent surgical resection of the left colon. The histology of full-thickness resected specimens showed apparent hyperplasia of myenteric plexus, mimicking ganglioneuromatosis. Some of the submucosal plexus showed similar findings. Based on these findings, giant ganglia in the submucosa may indicate the presence of ganglioneuromatosis-like hyperplasia of the myenteric plexus, which may cause motility disorders. Similar cases had already been reported in a child in Austria in 1981 [22], as well as in an adult in the USA in 1984 [23]. In 2003, there was one case of neurofibromatosis