

type I (NF-1) associated with IND-B who was bothered by chronic episodic constipation and diarrhea [24]. This patient was a 4-year and 8-month-old male from Taiwan. Friedmacher and Puri described that ganglioneuroma is one of the VHD, and most of these patients have MEN Type II-associated disease [25, 26]. None of the four Japanese cases showed any family history or evidence of MEN Type II- or NF-1-related disease. Therefore, our cases were considered to be isolated IND-B.

Conservative treatment for at least 6 months has been recommended for IND-B, with the next step generally being myectomy or injection of botulinum toxin. Resections of the affected bowel and pull-through procedures have rarely been indicated [12]. However, three out of the four cases in Japan underwent bowel resection and pull-through, and one case underwent the permanent colostomy. Our Japanese cases with apparent hyperplasia of myenteric plexus are considered to be “true” IND, which more frequently requires bowel resection.

In conclusion, during a 10-year period in Japan, 13 cases matched the classical criteria for IND-B, and 45 % (7/13) of these cases underwent surgical procedures. However, only four cases could be diagnosed with IND-B based on the current criteria, and 75 % (3/4) of these required intestinal resection and pull-through. Most of the cases also required further conservative treatment. IND-B cases matching the current criteria are considered to be quite rare, and are associated with marked hyperplasia of myenteric plexus mimicking ganglioneuromatosis. Most of them required surgical treatment and further medical treatment. Therefore, “true” IND-B is suggested to be a rare and intractable disease.

Acknowledgments This study was supported by a grant from The Ministry of Health, Labor Sciences Research Grants for Research on intractable disease. The authors thank The Japanese Society of Pediatric Surgeons, The Japanese Society of Pediatric Nutrition, Gastroenterology and Nutrition and The Japanese Study Group of Pediatric Constipation. The authors thank Dr. Bryan Quinn for reading the manuscript, and also thank Ms. Masutomi and the Yamazaki Department of Pediatric Surgery, Kyushu University, for their help in processing the data.

References

- Hirschsprung's Disease and Allied Disorders (2008) 3rd ed. Holschneider A and Puri P (ed). Springer
- Ravitch MM (1958) Pseudo Hirschsprung's disease. *Ann Surg* 147:781–795
- Bentley JFR, Nixon HH, Ehrenpreis TH, Spencer B (1966) Seminar on pseudo-Hirschsprung's disease and related disorders. *Arch Dis Child* 41:143–154
- Puri P (1997) Variant Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 32:149–157
- Okamoto E and Toyosaka A (1996) Pseudo-Hirschsprung's disease. Research on the pathophysiology, diagnosis and treatment (in Japanese) Nagai-Shoten
- Maldonado JE, Greegg JA, Green PA, Brown AL (1970) Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction. *Am J Med* 49:203–212
- Meier-Ruge W (1971) Casuistic of colon disorder with symptoms of Hirschsprung's disease. *Verh Dtsch Ges Pathol* 55:506–510
- Fadda B, Maier WA, Meier-Ruge W et al (1983) Neuronal intestinal dysplasia. Critical 10-years' analysis of clinical and biopsy diagnosis. *Z Kinderchir* 38:305–311
- Puri P, Rolle U (2004) Variant Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg* 13:293–299
- Puri P, Lake BD, Nixon HH et al (1977) Neuronal colonic dysplasia: an unusual association of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 12:681–685
- Meier-Ruge WA, Ammann K, Bruder E et al (2004) Updated results on intestinal neuronal dysplasia (IND B). *Eur J Pediatr Surg* 14:384–391
- Friedmacher F, Puri P (2013) Classification and diagnostic criteria of variants of Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int* 29:855–872
- Kanamori Y, Hasizume K, Sugiyama M et al (2005) Type B intestinal neuronal dysplasia. *Pediatr Int* 47:338–340
- Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW. Benign tumors of peripheral nerves. In: Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, 6th ed. Philadelphia, PA, Elsevier Saunders; 2014:786–789
- Lake BD (1995) Intestinal neuronal dysplasia. Why does it only occur in parts of Europe? *Virchows Arch* 426:537–539
- Csury L, Pena A (1995) Intestinal neuronal dysplasia. Myth or reality? Literature review. *Pediatr Surg Int* 10:441–446
- Martucciello G, Pini Prato A, Puri P, Holschneider AM, Meier-Ruge W et al (2005) Controversies concerning diagnostic guidelines for anomalies of the enteric nervous system: a report from the fourth International Symposium on Hirschsprung's disease and related neurocristopathies. *J Pediatr Surg* 40:1527–1531
- Coerd W, Mivhel JS, Rippin G et al (2004) Quantitative morphometric analysis of the submucosal plexus in aged-related control groups. *Virchows Arch* 444:239–246
- Meier-Ruge WA, Bronnimann PB, Gambazzi F et al (1995) Histopathological criteria for intestinal neuronal dysplasia of the submucosal plexus (type B). *Virchows Arch* 426:549–556
- Kobayashi H, Hirakawa H, Puri P (1995) What are the diagnostic criteria for intestinal neuronal dysplasia. *Pediatr Surg Int* 10:459–464
- Meier-Ruge W, Gambazzi F, Kaufeler RE et al (1994) The neuropathological diagnosis of neuronal intestinal dysplasia (NID B). *Eur J Pediatr Surg* 4:267–273
- MacMahon RA, Moore CCM, Cussen LJ (1981) Hirschsprung-like syndromes in patients with normal ganglion cells on suction rectal biopsy. *J Pediatr Surg* 16:835–839
- Feinstat T, Tesluk H, Schuffler MD et al (1984) Megacolon and neurofibromatosis: a neuronal intestinal dysplasia. *Gastroenterology* 86:1573–1579
- Wu JF, Chen HL, Peng SS et al (2003) Neurofibromatosis type 1 and intestinal dysplasia type B in a child: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 44:232–234
- Cohen MS, Phay JE, Albinson C et al (2002) Gastrointestinal manifestations of multiple endocrine neoplasia type 2. *Ann Surg* 235:648–654
- King SK, Southwell BR, Hutson JM (2006) An association of multiple endocrine neoplasia 2B, a RET mutation; constipation; and low substance P –nerve fiber density in colonic circular muscle. *J Pediatr Surg* 41:437–442



Pediatric chronic intestinal pseudo-obstruction is a rare, serious, and intractable disease: A report of a nationwide survey in Japan[☆]



Mitsuru Muto^{a,1,*}, Hiroshi Matsufuji^{a,1}, Takeshi Tomomasa^{b,1}, Atsushi Nakajima^{c,1}, Hisayoshi Kawahara^{d,1}, Shinobu Ida^{e,1}, Kosuke Ushijima^{f,1}, Akio Kubota^{g,1}, Sotaro Mushiake^{h,1}, Tomoaki Taguchi^{i,1}

^a Department of Pediatric Surgery, Kagoshima University, Japan

^b PAL Children's Clinic, Japan

^c Division of Gastroenterology, Yokohama City University School of Medicine, Japan

^d Department of Pediatric Surgery, Hamamatsu University School of Medicine, Japan

^e Department of Pediatric Gastroenterology, Nutrition and Endocrinology, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Japan

^f Kurume University Medical Center, Japan

^g Second Department of Surgery, Wakayama Medical University, Japan

^h Department of Pediatrics, Nara Hospital Kinki University, Japan

ⁱ Department of Pediatric Surgery, Kyushu University, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 August 2014

Accepted 5 September 2014

Key words:

Chronic intestinal pseudo-obstruction

CIPO

Children

Nationwide survey

Idiopathic

ABSTRACT

Background/Purpose: A nationwide survey was conducted to identify the clinical presentation of pediatric chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO) in Japan.

Methods: Data were collected via a questionnaire, ensuring patient anonymity, from facilities that treat pediatric gastrointestinal diseases in Japan.

Results: Ninety-two responses were collected from forty-seven facilities. Sixty-two patients (28 males, 34 females) met formal diagnostic criteria for CIPO. The estimated pediatric prevalence was 3.7 in 1 million individuals. More than half the children (56.5%) developed CIPO in the neonatal period. Full-thickness intestinal specimens were available for histopathology assessment in forty-five patients (72.6%). Forty-one (91.1%) had no pathological abnormalities and were considered to be idiopathic. Patients were treated according to the local protocol of each facility. Forty-one patients (66.1%) had restricted oral intake of ordinary diets, and twenty-nine (46.8%) depended on parenteral nutrition. No therapeutic intervention, including medication and surgery, successfully improved oral food intake or obstructive symptoms. Only three patients (4.8%) died from enteritis or sepsis.

Conclusions: In Japan, pediatric CIPO is a rare, serious, and intractable disease. The prognosis with respect to survival is good, but unsatisfactory because of the need for prolonged parenteral nutrition and associated potential for restricted quality of life.

© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

Intestinal pseudo-obstruction was first described in 1958 [1]. Dudley et al. first reported patients with serious symptoms and signs of intestinal obstruction, yet without frank mechanical obstruction. The term *chronic intestinal pseudo-obstruction* (CIPO) was proposed by Christensen et al. in 1978 [2]. In children, CIPO has been variously termed, chronic intestinal pseudo-obstruction (CIP), chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome (CIPS or CIPOS), pseudo-Hirschsprung's disease, and chronic adynamic ileus [3–7].

The diagnosis of CIPO is made by recognition of prolonged obstructive symptoms and exclusion of mechanical obstruction. New diagnostic criteria and appropriate management strategies for adult CIPO have been proposed for Japan [8,9]. However, review of diagnostic criteria for pediatric CIPO is warranted. In addition, very little is known about the epidemiological and clinical features of CIPO among children in Japan. Therefore, a nationwide study was conducted to assess the present status of the disease.

1. Materials and methods

In February 2012, a survey was sent to facilities represented by members of the Japanese Society of Pediatric Surgeons; the Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; and the Japanese Study Group of Pediatric Constipation. Information on patient demographics, clinical features, examination findings, drug treatments and surgical treatments were solicited (see Table 1).

[☆] Pediatric CIPO, Research Group for "Comprehensive Study and Seamless Guidelines" on rare and intractable gastrointestinal disease from childhood, supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

* Corresponding author at: Department of Pediatric Surgery, Kagoshima University, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, 8908520 Japan. Tel.: +81 99 275 5444; fax: +81 99 275 2628.

E-mail addresses: mitsuru@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp, mitsuru_muto@yahoo.co.jp (M. Muto).

¹ Japanese Study Group of Allied Disorders of Hirschsprung's disease.

Table 1
Main questionnaires in the nationwide survey on pediatric CIPO in Japan.

Basic informations	
Day of birth	(yyyy.mm.dd)
Gender	<input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female
Gestation	w d
Birth weight	g
Onset	<input type="checkbox"/> Neonatal (<30 d) <input type="checkbox"/> Infancy (1 to 12 m) <input type="checkbox"/> Childhood (1 y to <7 y) <input type="checkbox"/> School age or later
Familial incidence	<input type="checkbox"/> Present () <input type="checkbox"/> Absent
Initial symptom (multiple answers allowed)	<input type="checkbox"/> Abdominal distension <input type="checkbox"/> Vomiting <input type="checkbox"/> Delayed meconium excretion (>24 h after birth) <input type="checkbox"/> Chronic constipation <input type="checkbox"/> Abdominal pain <input type="checkbox"/> Enteritis <input type="checkbox"/> Diarrhea <input type="checkbox"/> Megacystis <input type="checkbox"/> Prenatally diagnosed abnormality (if any) <input type="checkbox"/> Others (free statement)
Affected lesions (multiple answers allowed)	<input type="checkbox"/> Stomach <input type="checkbox"/> Duodenum <input type="checkbox"/> Jejunum <input type="checkbox"/> Ileum <input type="checkbox"/> Appendix <input type="checkbox"/> Cecum <input type="checkbox"/> Ascending colon <input type="checkbox"/> Transverse colon <input type="checkbox"/> Descending colon <input type="checkbox"/> Sigmoid colon <input type="checkbox"/> Rectum <input type="checkbox"/> Anus <input type="checkbox"/> Unknown
Associated malformation	<input type="checkbox"/> Present ()
Examinations	
Abdominal Xray (multiple answers allowed)	<input type="checkbox"/> Dilatation <input type="checkbox"/> Air fluid levels <input type="checkbox"/> Pneumoperitoneum <input type="checkbox"/> Others
Contrast enema (multiple answers allowed)	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Microcolon <input type="checkbox"/> Megacolon <input type="checkbox"/> Caliber change <input type="checkbox"/> Unknown <input type="checkbox"/> Others
Anorectal reflex	<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Atypically positive <input type="checkbox"/> Negative
Rectal suction biopsy (AChE staining)	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Proliferation of AchE-positive fibers <input type="checkbox"/> Giant ganglia <input type="checkbox"/> Ectopic ganglia
Medication drugs used for treatments	<input type="checkbox"/> Probiotics (; effective / ineffective) <input type="checkbox"/> Kampo (; effective/ ineffective) <input type="checkbox"/> Laxatives (; effective / ineffective) <input type="checkbox"/> Prokinetic drugs (; effective / ineffective)
Surgical treatments	<input type="checkbox"/> Gastroenterostomy <input type="checkbox"/> No decompression surgery <input type="checkbox"/> Stoma closure <input type="checkbox"/> Small bowel transplantation <input type="checkbox"/> Unknown
Final pathological findings from excised or biopsy specimens	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnormal (findings:)
Current nutritional management (multiple answers allowed)	<input type="checkbox"/> Usual diet <input type="checkbox"/> Semidigested diet <input type="checkbox"/> Formula diet <input type="checkbox"/> Parenteral nutrition
Clinical outcome	<input type="checkbox"/> Alive / <input type="checkbox"/> Died (yyyy.mm.dd) (cause of death:)

Survey responses were compiled into a database, ensuring anonymity of the respondents, and subsequently analyzed. We divided the reported patients into the following 2 groups: those who developed CIPO during the neonatal period and those who developed CIPO after the neonatal period. In our analysis, we adopted the definition of pediatric CIPO mentioned by Rudolph et al. in 1997 [3]: “pseudo-obstruction denotes signs and symptoms resembling a physical obstruction to luminal flow, including radiographic documentation of dilated bowel with air fluid levels, in the absence of a true mechanical obstruction.” The disease is considered to be “chronic” if pseudo-obstruction occurs during the neonatal period and persists for the first 2 months of life or if it occurs after the neonatal period and persists for >6 months. Obtaining an abdominal radiograph in the upright position during the neonatal period is sometimes difficult, depending on the patient's condition. As an exception, confirmation of air fluid levels on radiographs was not necessarily required in the neonatal period.

Fisher's exact test was used for the analysis of categorical data. Student's *t* test was used for the analysis of numerical data. A *p* value of <0.05 was considered statistically significant. Ekuseru-Toukei 2010 (Social Survey Research Information Co., Ltd., Tokyo) software was used to complete the statistical analysis.

This study was performed in accordance with 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 ethical committee for clinical research of Kyushu University Hospital (approval No. 24-163).

2. Results

2.1. Demographic information

A total of 92 responses (43 males, 49 females) were collected from 47 pediatric facilities. The mean age of the patients was 14.4 years (median, 11 years, range, 0–44 years) at the time of the survey.

On the basis of the aforementioned indications and exceptions of the patients in the neonatal period, 62 patients who matched the inclusion criteria for pediatric CIPO were further analyzed (Onset during the neonatal period; *n* = 35, 1 to 12 months after birth; *n* = 12, 1 year to <7 years after birth; *n* = 9, >7 years after birth; *n* = 6). All the reported disorders were limited to the hollow viscera. Responses on the remaining 30 patients were insufficient to diagnose as CIPO (Fig. 1).

2.2. Clinical features

More than half the patients developed CIPO during the neonatal period (Fig. 2). There were no statistically significant differences in sex (male-to-female ratio; *p* = 0.25) and gestational period (preterm delivery-to-term delivery ratio; *p* = 0.62) between the patients with neonatal onset and those with postneonatal onset. In addition, no statistically significant difference in birth weight distribution was observed between the 2 groups (mean ± SD, 2867.8 ± 794.0 g vs. 2952.8 ± 623.3 g, respectively; *p* = 0.67). Familial accumulation was found for 2 patients. A total of 4 female patients (6.5%) had a familial incidence. Twins, both with megacystis, developed CIPO during the neonatal period, while sisters, both with galactosemia, developed CIPO while school age.

Most of the patients presented with abdominal distension.

The affected lesions were distributed widely throughout the intestinal tracts. Anorectal reflex evaluation (36/62), rectal suction biopsy, and pathological evaluation (36/62) were performed in up to 60% of the patients, followed by contrast enema examination performed in more than 80% (51/62) patients (Table 2).

2.3. Treatments

The patients were treated according to the local protocol of each facility. No treatment modality clearly effective in relieving symptoms.

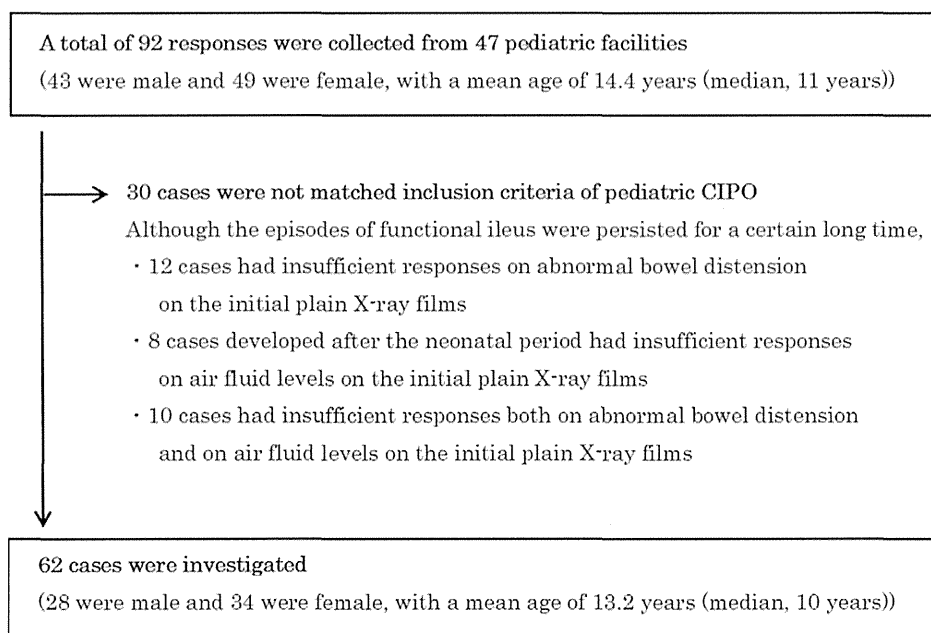


Fig. 1. Flowchart summarizing the reasons for exclusion of patients. CIPO, chronic intestinal pseudo-obstruction.

Lactobacillus preparations (38/62) and Dai-kenchu-to (herbal medicine) (37/62) were frequently administered. Subjective evaluations revealed that the *Lactobacillus* preparations were effective in 31.6% (12/38) of the patients, ineffective in 28.9% (11/38), and undetermined or indistinct in 39.5% (15/38). Among the 37 patients treated with Dai-kenchu-to, the treatment outcome was assessed as effective in 32.4% (12/37), ineffective in 29.7% (11/37), and undetermined or indistinct in 37.8% (14/37). Similar trends were observed for other probiotic agents, herbal medicines, laxatives, and peristalsis-promoting drugs. Several drugs were used in combination, but no specific medical treatment for CIPO could be identified. Decompression of the dilated tracts was performed in 46 patients (74.2%), 32 (69.6%) of whom had permanent enterostomas. The proportion of patients who underwent decompressive surgery was statistically equal ($p = 0.572$) between the neonatal-onset group and postneonatal-onset group. In addition, there was no statistical difference ($p = 0.798$) in the proportion of patients who required permanent enterostomas between the 2 groups. One patient underwent small bowel transplantation (Table 2).

2.4. Histopathological findings

Final pathological evaluations from excised or biopsied full-thickness intestinal specimens were performed for 72.6% (45/62) patients. The frequency of full-thickness histopathological examination was significantly higher in patients in the neonatal-onset group (85.7%; 30/35) than in patients in the postneonatal-onset group (55.6%; 15/27; $p = 0.011$). Abnormal ganglion cells were found in 4 patients (8.9%); 2 showed immaturity, 1 showed hypertrophy, and 1 showed hypotrophy. Maturation of the ganglion cells was confirmed later in the 2 patients who initially exhibited immaturity. More than 90% (41/45) of the patients were pathologically assessed as having normal findings using hematoxylin and eosin (H-E) staining (Fig. 3).

2.5. Prognosis

Only 4.8% (3/62) of the patients died from enteritis or sepsis. There was no statistically significant difference in survival rate between the neonatal-onset and postneonatal-onset groups ($p = 0.077$). Overall,

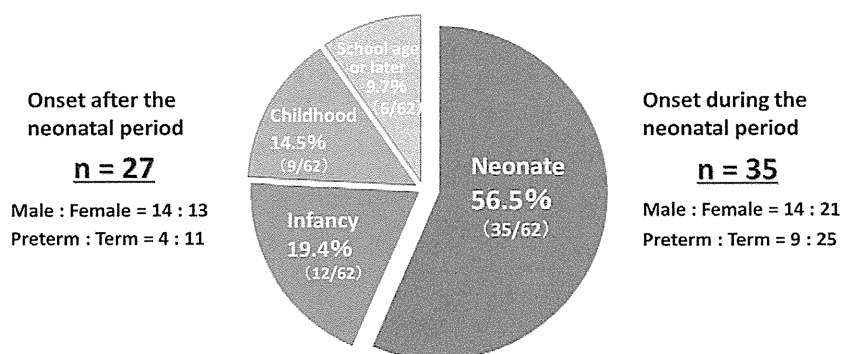


Fig. 2. Disease onset. The onset period is shown. More than half of the patients developed CIPO in the neonatal period. Here, neonatal period is defined as the period within 30 days after birth, infancy as the period 1 to 12 months after birth, childhood as the period 1 year to <7 years after birth, and school age or later as the period >7 years after birth. Preterm: <37 gestational weeks, Term: >37 weeks to <43 weeks.

Table 2
Clinical features of pediatric CIPO in Japan.

	Onset in neonatal period n = 35 cases, n (%)	Onset after neonatal period n = 27 cases, n (%)
Initial symptoms and signs*		
Abdominal distension	30 (85.7)	25 (92.6)
Vomiting	21 (60.0)	12 (44.4)
Chronic constipation	1 (2.9)	8 (29.6)
Delayed meconium excretion	6 (17.1)	0
Abdominal pain	0	3 (11.1)
Enteritis	0	2 (7.4)
Diarrhea	0	2 (7.4)
Megacystis	6 (17.1)	5 (18.5)
Affected intestine*		
Stomach	2	8
Duodenum	1	5
Jejunum	14	13
Ileum	20	15
Appendix	7	2
Cecum	12	11
Ascending colon	14	13
Transverse colon	16	15
Descending colon	13	13
Sigmoid colon	14	14
Rectum	12	7
Anus	6	4
Examinations		
Plain abdominal radiography*	35 (100)	27 (100)
Dilatation of intestinal tract	35	27
Air–fluid levels	20/27	
Pneumoperitoneum*	0	0
Contrast enema study	31 (88.6)	23 (85.2)
Normal	12	9
Microcolon	7	2
Megacolon	6	10
Caliber change	3	1
Malrotation	2	2
Poor peristalsis	1	0
Anorectal reflex	19 (54.8)	17 (63.0)
Positive	16	11
Atypically positive	1	3
Negative	1	3
Rectal suction biopsy	20 (57.1)	16 (59.3)
Normal	17	16
AChE-positive fibers augmentation	2	0
Giant ganglia	1	0
Frequently used drugs for treatment		
Lactobacillus (probiotics)	25 (71.4)	13 (48.1)
Dai-kenchu-to (Kampo)	23 (65.7)	14 (51.8)
Surgical treatment		
Enterostomy	27 (77.1)	19 (70.4)
Permanent enterostoma	19 (54.2)	13 (48.1)
No decompression	6 (17.1)	6 (22.2)
Small bowel transplantation	0	1 (3.7)
Prognosis		
Alive	35 (100)	24 (88.9)
Died	0	3 (11.1)
Enteritis		1
Sepsis		2

No statistically significant differences were found between the two groups, except in the following items: chronic constipation ($p = 0.008$), delayed meconium excretion ($p = 0.031$), stomach ($p = 0.016$). CIPO, chronic intestinal pseudo-obstruction.

* Multiple answers allowed.

the prognosis of patients was good (Table 2); however, approximately 10% of the patients (6/62) were dependent on total parenteral nutrition (TPN). There was no significant difference ($p = 0.390$) in the proportion of patients who required TPN between the neonatal-onset and postneonatal-onset groups. Only a third (18/62) of the patients had normal diets independent of any nutritional supplements. There was no significant difference ($p = 0.579$) in the proportion of patients with a normal diet between the 2 groups (Fig. 4).

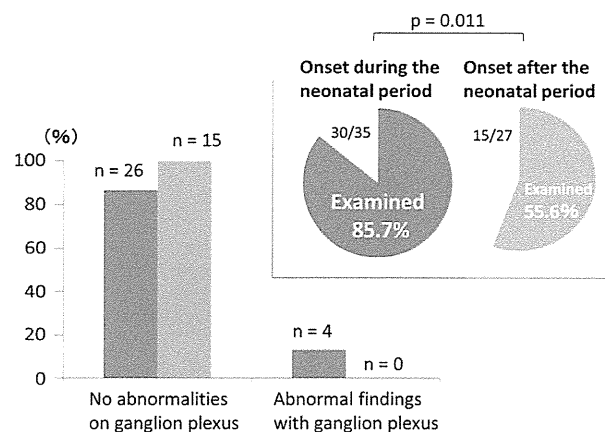


Fig. 3. Full-thickness pathological examinations performed for 45 patients. Only 4 patients in the neonatal-onset CIPO group showed abnormal findings in the ganglion cells (immaturity in 2, hypertrophy in 1, and hypotrophy in 1).

3. Discussion

This is the first report of a nationwide survey for pediatric CIPO from Japan. In all, 62 (67.4% of patients reported by respondents) satisfied the criteria for CIPO diagnosis [3]. In Japan, among the population of children younger than 15 years old, which is 16.7 million, the estimated prevalence of pediatric CIPO is therefore 3.7 in 1 million children. Pediatric CIPO is an extremely rare disease. It has been reported that the number of Japanese adult patients with CIPO reaches a peak in the 40s [9]. In the pediatric population, CIPO may be developed during the neonatal period in more than half of the patients, and the number of cases may decrease as age increase. However, no difference was found in disease severity between patients with neonatal onset versus post-neonatal onset. No therapeutic intervention, including both medication and surgery, was clearly shown to improve outcome. Oral intake was restricted in two-thirds of the patients and nearly half were dependent on parenteral nutrition. In addition, more than half of the patients required intestinal decompression with permanent enterostomas. These findings confirm that pediatric CIPO is a serious and intractable disease, likely to significantly impact patient quality of life.

Interestingly, full-thickness histopathological examinations of the affected intestine have been performed much more frequently in pediatric patients than in adult patients in Japan [10]. One reason for this is that histopathology is thought to be sufficient for determining initial management, particularly in neonates exploratory laparotomy is forced to rule out the congenital disorders such as long segment aganglionosis or intestinal atresia. Accordingly, full-thickness pathological examinations were performed for 85.7% of the patients with neonatal-onset CIPO. Although histopathological evaluation is not strictly required for the diagnosis of CIPO, emerging research suggests that histopathology may well become essential for elucidating the CIPO pathogenesis and developing optimal treatment modalities in the future [11,12]. Some investigators are attempting to classify the CIPO limited to the hollow viscera as neurogenic, myogenic, or mesenchymopathic (arising from dysfunction of the interstitial cells of Cajal) using the electron-microscope, histochemical staining, or enzyme immuno-assay, et al. [11–14]. However, at this time when conventional histological examination such as H–E staining failed to show the meaningful pathology, it is described as idiopathic [3,15]. In our study, of the 45 patients who underwent histopathological examination, 41 (91.1%) exhibited no abnormalities in the ganglion plexus of the affected intestine. The disease in these patients was retrospectively considered to be idiopathic. Most of the Japanese children with CIPO were therefore presumed to be idiopathic. However, further consideration of technical issues is required. Goulet et al. [16] suggest that full-thickness examinations are necessary

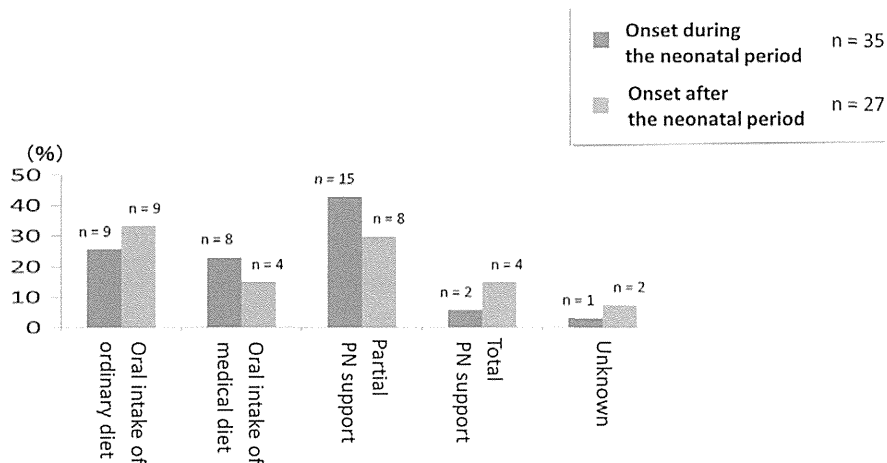


Fig. 4. Nutritional management. Only a third (18/62) of the patients had a normal oral diet independent of any nutritional supplements. Almost half (46.8%; 29/62) the patients depended on parenteral nutritional support and nearly 10% (6/62) depended on total parenteral nutritional support. No statistically significant differences in any category were found between the neonatal-onset and postneonatal-onset groups. PN, parenteral nutrition.

at different levels of the intestine. Furthermore, the appropriate sample site, amount of each specimen and suitable staining methods need to be defined to clarify the nature of CIPO.

Previous reports indicated that 10%–25% children with CIPO died before adulthood in the past quarter century [4,5]. Advances in the management of intestinal failure, including optimal nutrition support and improvements in the management of sepsis may prolong the survival of patients. Only 4.8% (3/62) children in our review died from enteritis or sepsis. The prognosis was relatively good; therefore, the number of cases transitioning to adulthood is presumed to increase in the future. Pseudo-obstructive symptoms in children requiring medical care after childhood were reported that tend to worsen with time [3,4]. We recognized that construction of a seamless medical support scheme for CIPO patients transitioning from childhood to adulthood is urgently required. Further discussion on the management of the disease is required to establish more reliable medical supports, including treatments and medical security, in Japan.

4. Conclusion

Pediatric CIPO is considered to be a rare, serious, and intractable disease. More than half of the patients develop the disease in the neonatal period. The condition can be classified as idiopathic on the basis of full-thickness histopathological examinations in most patients. Prognosis with respect to survival is good, but may be unsatisfactory given restricted long term quality of daily life in Japanese children with CIPO.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.09.025>.

Acknowledgments

This study was supported by a grant 2011–2013 from the Ministry of Health, Labor Sciences Research Grants for research on intractable disease (H24-Nanchi-Ippan-037) obtained by Professor Tomoaki Taguchi. The authors thank the Japanese Society of Pediatric Surgeons; Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology

and Nutrition; Japanese Study Group of Pediatric Constipation; and the 47 pediatric facilities that participated in this survey (Supplementary Table 1).

References

- [1] Dudley HA, Sinclair IS, McLaren IF, et al. Intestinal pseudo-obstruction. *J R Coll Surg Edinb* 1958;3:206–17.
- [2] Faulk DL, Anuras S, Christensen J. Chronic intestinal pseudoobstruction. *Gastroenterology* 1978;74:922–31.
- [3] Rudolph CD, Hyman PE, Altschuler SM, et al. Diagnosis and treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction in children: report of consensus workshop. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:102–12.
- [4] Mousa H, Hyman PE, Cocjin J, et al. Long-term outcome of congenital intestinal pseudo-obstruction. *Dig Dis Sci* 2002;47:2298–305.
- [5] Faure C, Goulet O, Ategbro S, et al. Chronic intestinal pseudoobstruction syndrome: clinical analysis, outcome and prognosis in 105 children. *Dig Dis Sci* 1999;44:953–9.
- [6] Vargas JH, Sachs P, Ament ME. Chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome in pediatrics. Results of a national survey by members of the North American Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:323–32.
- [7] Goulet O, Jobert-Giraud A, Michel JL, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome in pediatric patients. *Eur J Pediatr Surg* 1999;9:83–9.
- [8] Nakajima group research report, fiscal year 2009 (chief investigator: Atsushi Nakajima), Research Group for the Survey of the Actual Conditions of the Epidemiology, Diagnosis and Treatment of CIIP in Japan, Research Project for Overcoming Intractable Diseases, Health Labour Sciences Research Grant.
- [9] Nakajima A, Inamori M, Iida H, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction practice guideline. Research Group for the Survey of Actual Conditions of the Epidemiology, Diagnosis and Treatment of CIIP in Japan, Research Project for Overcoming Intractable Diseases, Health Labour Sciences Research Grant; 2012.
- [10] Masaki T, Sugihara K, Nakajima A, et al. Nationwide survey on adult type chronic intestinal pseudo-obstruction in surgical institutions in Japan. *Surg Today* 2012;42:264–71.
- [11] Lindberg G, Törnblom H, Iwarzon M, et al. Full-thickness biopsy findings in chronic intestinal pseudo-obstruction and enteric dysmotility. *Gut* 2009;58:1084–90.
- [12] Stanghellini V, Cogliandro RF, de Giorgio R, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction: manifestations, natural history and management. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:440–52.
- [13] Amiot A, Cazals-Hatem D, Joly F, et al. The role of immunohistochemistry in idiopathic chronic intestinal pseudoobstruction (CIPO): a case-control study. *Am J Surg Pathol* 2009;33:749–58.
- [14] Ohkubo H, Iida H, Takahashi H, et al. An epidemiologic survey of chronic intestinal pseudo-obstruction and evaluation of the newly proposed diagnostic criteria. *Digestion* 2012;86:12–9.
- [15] Stanghellini V, Cogliandro RF, De Giorgio R, et al. Natural history of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults: a single center study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:449–58.
- [16] Goulet O, Sauvat F, Jan D. Surgery for pediatric patients with chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:S66–8.

ヒルシュスプルング病 および類縁疾患



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

九州大学医学部医学科卒業後、九州大学大学院医学研究科修了。その後、カナダマックギル大学モントリオール小児病院に留学。パキスタンイスラマバード小児病院技術指導者、九州大学医学部小児外科講師を経て、米国ピッツバーグ大学小児病院移植外科に留学。帰国後、九州大学病院周産期母子医療センター助教授。2006年九州大学大学院小児科教授、九州大学病院小児医療センター長。2007年九州大学病院総合周産期母子医療センター長に就任（2013年より再就任）。2013年より現職。
学会関係その他役職：日本小児外科学会前理事長、日本小児血液・がん学会前会長、日本周産期新生児医学会理事、アジア小児外科学会理事、日本外科学会代議員、日本小児期外科系関連学会協議会副会長

ヒルシュスプルング病および類縁疾患は、腸閉鎖のような明らかな器質的閉塞病変がないにもかかわらず、腸閉塞症状（腹部膨満、胆汁性嘔吐、難治性便秘など）を呈する機能的腸閉塞症の代表的疾患である（写真1）。

腸管の壁内には神経節細胞が存在するが、ヒルシュスプルング病はその神経節細胞が先天性に欠如するため、腸管の蠕動が欠如する（無神経節細胞症）。

ヒルシュスプルング病類縁疾患は、ヒルシュスプルング病と同じように機能的消化管閉塞症状を示すが、ヒルシュスプルング病とは異なり、直腸に神経節細胞が存在するものの総称である。病変部が全消化管に及ぶものは難治性のものが多く、長期にわたる静脈栄養を必要とする。

本稿では、ヒルシュスプルング病とその類縁疾患について別々に解説する。

ヒルシュスプルング病

○病態

腸管の神経節細胞が先天性に欠如するため、腸管の蠕動が欠如し機能的腸閉塞症状を来す疾患である。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、それよりも近位の腸管は正常神経節である。そのため、病理学的には無神経節症（aganglionosis）と呼ばれる。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く拡張部が結腸で巨大結腸を呈するため、先天性巨大結腸症とも呼ばれてきた。

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）を合わせて約10%、そのほかに、まれであるが全腸管型（total intestinal）の病型がある（図1）。この病型の内訳は我が国では30年間不変で¹⁾、全世界的にもほぼ同様である。

疫学的には、成熟児の男児に多く、出生5,000人に1人で人種差はない。男女比は3対1で男児が多いが、病変部が全結腸以上になると男女差がない¹⁾。血族結婚の多い地域（例えばイスラエルのガザ地区）では頻度が高い。親子例や兄弟例が見られ、全症例のうち家族発生は3%程度である。

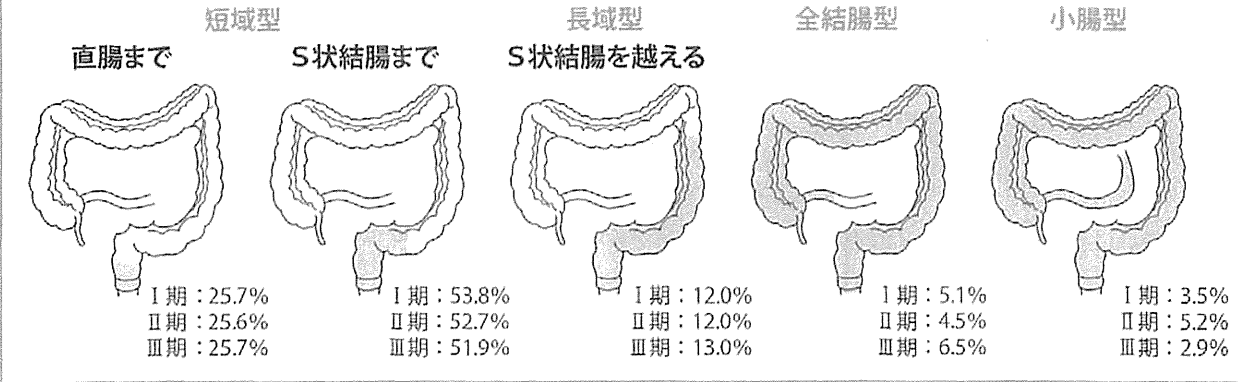
病因はCranio-caudal migrationの途絶である²⁾。胎生6～12週にかけて、神経堤より神経節細胞が消化管の食道から肛門に移行する（図2）。これが血行障害³⁾などの何らかの原因で途絶すると、そこより遠位の消化管の神経節細胞が欠如する。

また、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。

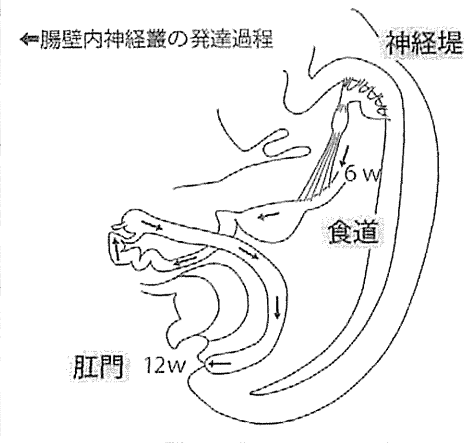
● 図1 ヒルシュスプリング病の病型

全国調査（Ⅰ期：1978～1982年，
Ⅱ期：1988～1992年，Ⅲ期：1998～2002年）の結果

● 無神経節腸管



● 図2 腸管壁内神経節細胞の
cranio-caudal migration theory



○臨床症状

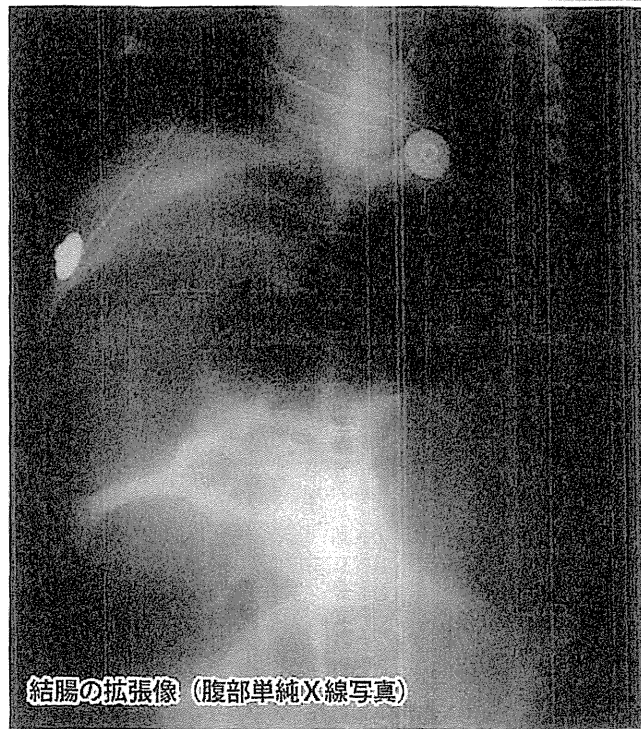
新生児期からの腹部膨満、胆汁性嘔吐などの下部消化管閉塞症状で発症することが多い。無神経節腸管が全結腸以上に達する場合は、回腸閉鎖に類似する新生児イレウス症状を呈する。生後24時間以内に胎便が排泄されない症例（胎便排泄遅延）が90%に見られる。持続する頑固な便秘をきっかけに乳児期以降に発見される場合も多い。まれであるが、学童期や成人に達して診断されることもある。

本疾患を診断する上で胎便排泄遅延の病歴聴取は重要である。腹部単純X線写真では結腸の拡張像が見られ（写真1）、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

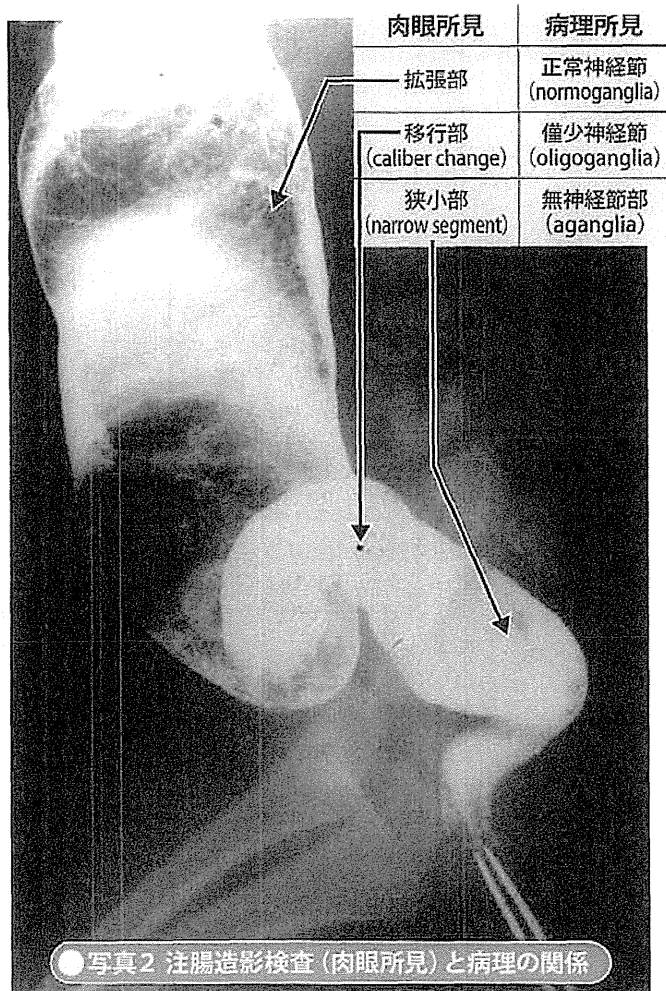
● 写真1 ヒルシュスプリング病の臨床像



腹部膨満



結腸の拡張像（腹部単純X線写真）



の色が灰緑色を呈したりすることもある。直腸肛門指診にて指を引き抜くと、多量のガスや異臭のする水様便が噴出する (explosive defecation)。腸閉鎖とは異なり、浣腸や排気で、ある程度の排便・排ガスは見られる。

浣腸や綿棒刺激などの保存的治療が奏功しない場合は、本症を疑い検査を進める。

○検査・鑑別のポイント

臨床症状および腹部単純X線写真から本症を疑う。最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が見られる。全結腸型や小腸型では回腸の拡張像が見られる。小腸閉鎖と異なり、結腸にも少しガスが見られる。

また、本症が疑われる場合は、注腸造影、直腸

肛門内圧検査、直腸粘膜生検を行い、精査する。この3つの検査は「診断の3種の神器」と呼ばれ、この検査ができなければ本症を診断できない。

注腸造影像では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移行部 (caliber change) を呈する (写真2)。注腸造影検査は、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が見られる場合があり、注意を要する。小腸型ではmicrocolon (非常に細い結腸) を呈し、先天性回腸閉鎖と紛らわしい場合もある。

直腸肛門内圧検査を行う場合は、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、この検査を行うことにより、反射が陽性に出来れば本症は否定できる。

直腸粘膜生検 (アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 染色) は、最も正診率が高い検査である。歯状線よりも5~10mm程度口側の直腸粘膜を採取し、AChE染色を行う。正常では粘膜下層に神経節細胞が見られ、粘膜筋板および粘膜固有層に神経線維はほとんど見られないが、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見られる (写真3)。神経線維増生が見られるものを陽性と評価する。

確定診断は、直腸粘膜生検 (吸引生検や鉗子による生検)⁴⁾ のAChE染色にて粘膜固有層粘膜筋板にAChE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。

鑑別診断は回腸閉鎖、慢性機能的便秘、ヒルシュスプルング病類縁疾患、低位鎖肛の直腸皮膚瘻である。

○治療のポイント

●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、経肛門手術はブジーにより肛門を十分に拡張させて手術した方が、安全かつ確実な手術ができるため、当院では、ある程度体が大きくなった3カ月以後に手術を行っている。

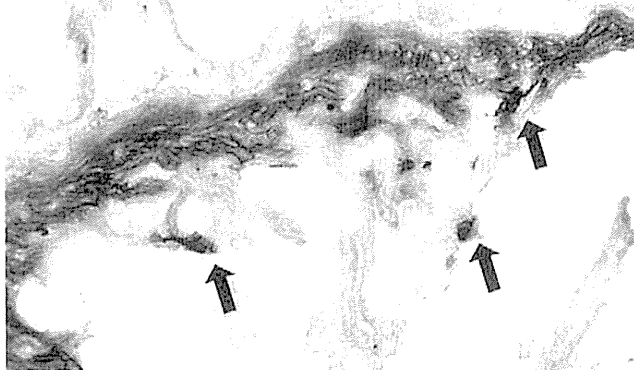
全結腸型では新生児イレウスの形で発症し回腸閉鎖との鑑別で開腹により診断され、いったん拡張腸管に人工肛門を増設し、体重増加を待って根治術を行う。なお、無神経節領域の長さにより治療指針が異なるので、診断治療のアルゴリズムを図3に示す。

●手術法（開腹手術から非開腹手術へ）

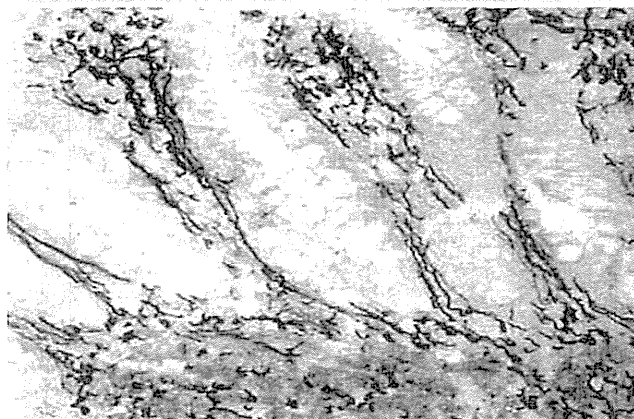
本症の根治手術は、無神経節腸管を切除して正常神経節腸管を肛門に吻合する手術である。その方法として、①無神経節部をほぼ完全に切除して正常腸管を肛門に吻合するSwenson法 (Rectosigmoidectomy)、②無神経節の直腸の前壁を残し後壁の後ろに正常腸管を引き下ろすDuhamel法 (Retrorectal pull-through)、③無神経節の直腸の粘膜を抜去し、直腸筋層を残したカフの中に正常腸管を引き下ろすSoave法 (Endorectal pull-through) が3大術式とされ、開腹手術による根治手術を標準としてそれぞれの欠点を補う改良術式が多く報告されてきた。Duhamel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型吻合術が我が国で考案され、我が国で最も多い術式となり、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1994年から3つの術式それぞれにおいて、腹腔鏡による非開腹手術が導入されるようになり、腹腔鏡手術では、腹部の術創はカメラポートを含めて3カ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た。

写真3 アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 染色



正常：粘膜下層神経節細胞（矢印）を認める。



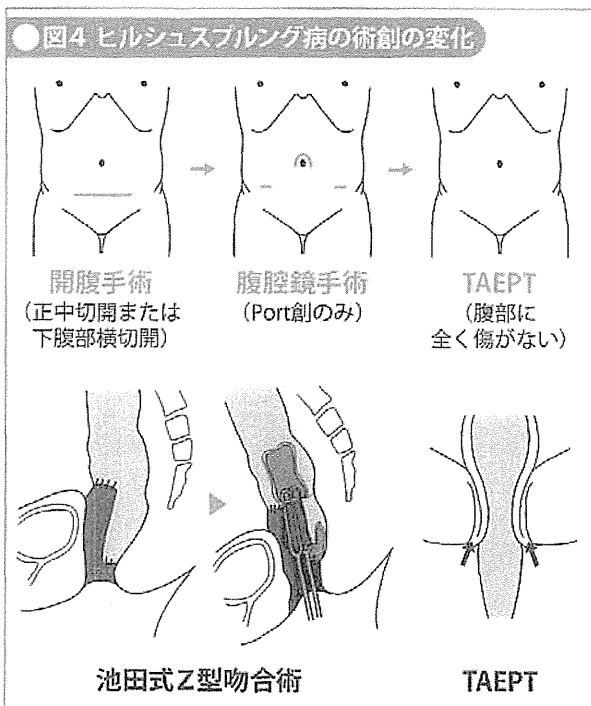
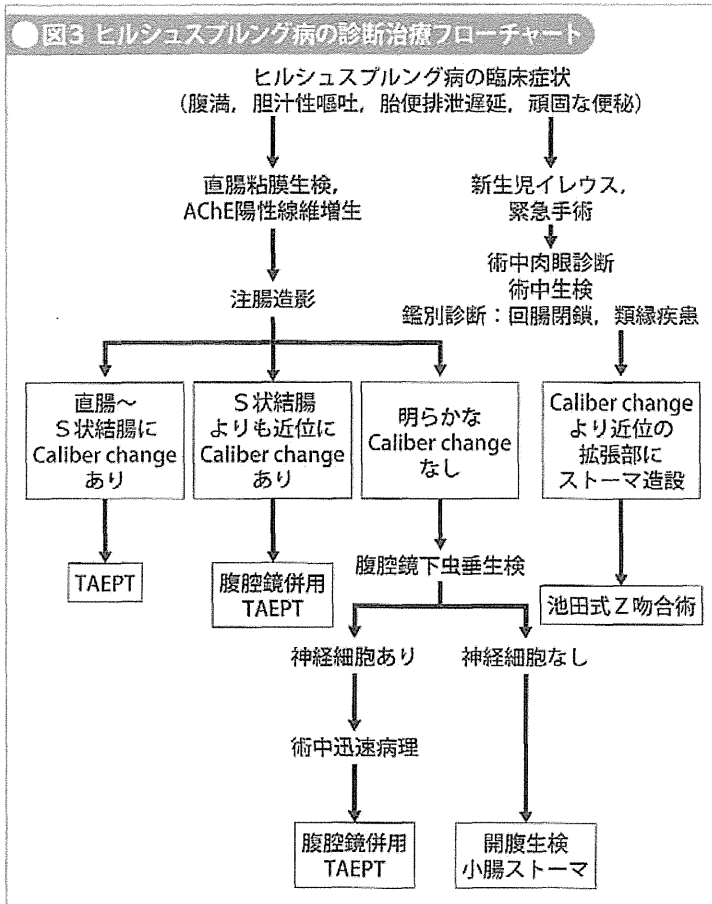
ヒルシュスプルング病：粘膜筋板から粘膜固有層にかけて太いAChE陽性神経線維の増生を認める。陽性線維は粘膜固有層の先端に達しネットワークを形成する。

そこで、1998年に腹腔鏡を用いず肛門から操作するのみのTransanal endorectal pull-through (TAEPT：経肛門的プルスルー) が発表され、この方法が普及するようになった⁵⁾。経肛門的プルスルーでは腹部には全く創はなく(図4)、腹腔内操作がないため、出血やほかの臓器の損傷や癒着性イレウスなどの心配がない。最近では確実な手術を施行するために、臍部からカメラポートのみを挿入することで腹腔内を視察して腸管の走行やカフを確認できるone port腹腔鏡補助下TAEPTが主流である。この術式も臍部以外に傷ができないため、腹部に傷を付けずに行うことができる。

○看護のポイント

●術後管理

術式別に見て、TAEPTは術後早期の頻便、Z



型吻合では直腸便貯留などが見られるが、時間の経過と共に改善する。TAEPTでは、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、排便習慣を付ける。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、長期的なフォローアップと症状に応じたケアが必要である。

●合併症

術前腸炎, 術後腸炎, 癒着性イレウス, 縫合不全などがあり, 術式別に見て経肛門的プルスルーでは, 術後早期の頻便, Z型吻合では直腸便貯留などが見られるが, 時間の経過と共に改善する。

●転帰・長期予後

生命予後は一般に良好であるが, 無神経節領域が極めて長い小腸型では, トライツ韧带から70cm以上口側に病変が及ぶと死亡率が83%と高い(表)。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術後の排便機能については, 術後早期は排便回数が多く肛門びらんなども見られるが, 1年以上経過すると, 良好な排便状態が得られるようになる。

ヒルシュスプルング病類縁疾患

○病態

ヒルシュスプルング病類縁疾患(H類縁)は, 直腸生検にて神経節細胞は存在するのにヒルシュスプルング病と同じような症状を来す疾患の総称である。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, 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, これらの中

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。

厚生労働省の研究班（田口班）では⁷⁾、文部科学省岡本班の分類⁸⁾および文献的な報告を参考にし、病理学的所見を基本に、8疾患に分類している（表および写真4）。神経節細胞異常群は、Immaturity of ganglia (IG：神経節細胞未熟症)、Hypoganglionosis (HG：腸管神経節細胞僅少症)、Intestinal Neuronal Dysplasia (IND)があり、HGはさらにCongenitalとAcquiredに分けられ⁹⁾、計4疾患が該当する。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 pseudo-obstruction (CIIP：慢性特発性偽性腸閉塞症)の4疾患がある。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は後天的である。

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。

H類縁の発生頻度は、田口班の研究では2001年から2010年までの10年間で約350例である（表）。田口班、岡本班は、いずれの調査でも疾患内訳は類似しており、我が国ではCongenital HGとCIIPの症例数が多く、これらが2大疾患と言える。最近10年間でそれぞれ100例程度である⁷⁾。

○臨床症状

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来し、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。

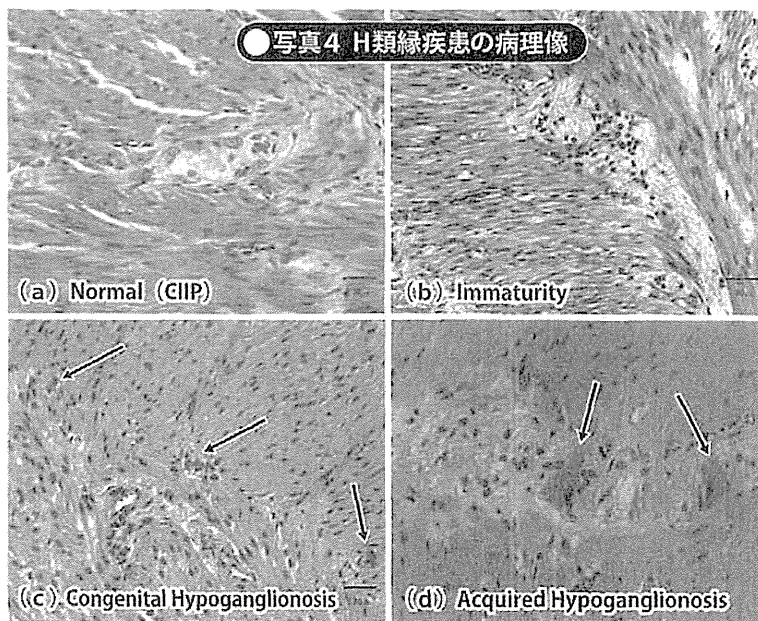
○治療のポイント

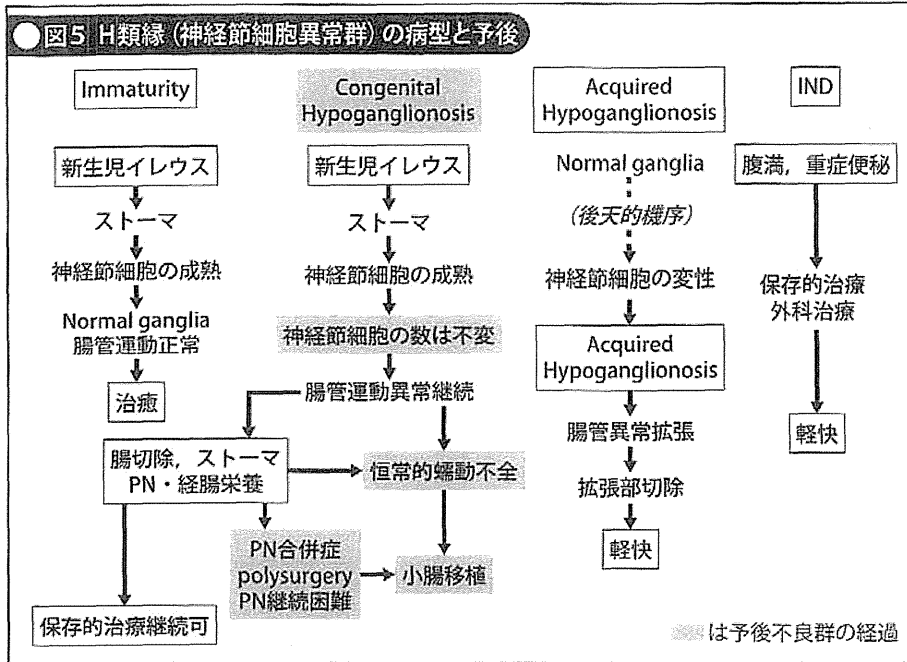
IGは新生児イレウスで発症し、回腸人工肛門が造設される。その後、時間の経過と共に神経節細胞が成熟し、腸管が動くようになると人工肛門閉鎖可能である。Congenital HGとSDは、拡張部腸管切除により臨床症状が軽快する。

●表 我が国におけるH類縁の症例数

	田口班2013年	岡本班1996年
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%)

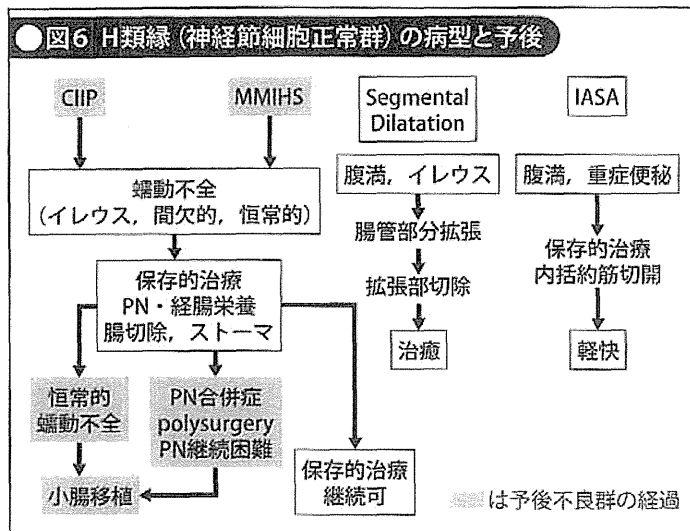
NE=not examined (未調査)





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言える。

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など、予後不良群として分類される。治療は①洗腸、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我が国では難しい。また、小腸移植の長期成績もまだ満足すべきものとは言えない(図5, 6)。

○検査・鑑別のポイント

腹部単純X線所見では、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見られる。小腸閉鎖と異なり、結腸にも少しガスが見られる。

注腸造影では、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と造影剤の胃への容易な逆流が見られる。SDは消化管造影で部分拡張した囊状の腸管に造影剤が流入し、描出される。

INDは、便秘による2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。最近では、1歳未満では正常でも見られるため診断すべきでないという意見もあり、1歳未満でINDの所見が見られても保存的治療により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もあるが、我が国ではま

直腸粘膜生検のAChE染色では、INDでgiant gangliaとAChE陽性線維の増生が見られる。最近INDの診断は1歳以上ですべきである。

直腸肛門内圧検査では、直腸肛門反射が陽性または非典型的に陽性となる。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となる。そのため、病変範囲の極めて狭いultrashort segment aganglionosisと同義語で扱われることもある。

○看護のポイント

長期入院または在宅静脈栄養管理が必要になるため、看護面からの技術的および精神的サポートが重要である。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ます。十分な注意が必要である。

予後に関しては予後良好群 (IG, Acquired HG, IND, SD, IASA) の5疾患は良好である。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, MMIIS, CHIP) 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し、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る。しかし、カテーテル管理や在宅静脈栄養の進歩により、近年生命予後やQOLは改善している。

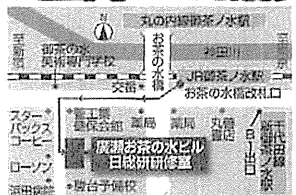
引用・参考文献

- 1) Suita S, Taguchi T, Ieiri S, Nakatsuji T.: Hirschsprung's disease in Japan, analysis of 3852 patients based on nationwide survey in 30 years, J Pediatr Surg, Vol.40, P.197~202, 2005.
- 2) Okamoto E, Ueda T.: Embryogenesis of intramural ganglia of the gut and its relation to Hirschsprung's disease, J Pediatr Surg, Vol.2, P.437~443, 1967.
- 3) Taguchi T, Tanaka K, Ikeda K.: Fibromuscular dysplasia of arteries in Hirschsprung's disease, Gastroenterology, Vol.88, P.1099~1103, 1985.
- 4) Hirose R, Hirata Y, Yamada T, Kawana T, Taguchi T, Suita S.: The simple technique of rectal mucosal biopsy for the diagnosis of Hirschsprung's disease, J Pediatr Surg, Vol.28, P.942~944, 1993.
- 5) 田口智章, 水田祥代: Hirschsprung病に対する低侵襲手術, 医学のあゆみ, Vol.213, No.9, P.813~817, 2005.
- 6) Suita S, Taguchi T, Yanai K, et al.: Long-term outcome and quality of life after Z-shaped anastomosis for Hirschsprung's disease, J Am Coll Surg, Vol.187, P.577~583, 1998.
- 7) 田口智章: 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, 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) 平成24年度総括・分担研究報告書.
- 8) 岡本英三監修, 豊坂昭弘編集: Hirschsprung病類縁疾患 病態解明と診断・治療の研究, 永井書店, 1996.
- 9) Taguchi T, Masumoto K, Ieiri S, Nakatsuji T, Akiyoshi J.: New classification of hypoganglionosis: congenital and acquired hypoganglionosis, J Pediatr Surg, Vol.41, P.2046-2051, 2006.

お客さまよりご要望の多い平日の昼間にも研修会を開催します!

東京・お茶の水に
日総研専用の研修室を
増設しました!

交通至便の好環境です
キャリアアップに
ご活用下さい。



【交通】JR御茶ノ水駅 お茶の水橋改札口徒歩4~5分 / 丸の内線 御茶ノ水駅徒歩6~7分 / 千代田線 新御茶ノ水駅B1出口徒歩6~7分

- | | |
|---|---|
| 8/6(水) いちから学ぶ看護診断【基礎】トレーニング
15,500円 図解・図式化で看護問題がシンプルにわかる! (13753) | 8/22(金) 認知症ケアにおけるスタッフ教育とメンタル面のサポート
15,500円 不平、不満、不和、離職...チームの崩壊を食い止める (13892) |
| 8/7(木) 高齢者ケアで役立つドイツ式フットケアの実技演習講座
15,500円 【講義】+【デモ】+【実技演習】で学ぶ! (13865) | 8/27(水) 医学領域が苦手な人の呼吸療法認定士 模擬試験と解説
7,000円 8/28に行われる認定講習会の前日(8/27)開催! (13910) |
| 8/7(木) 論理的な「書き方」「話し方」「教え方」
15,500円 ULTRA方式でシンプル&すぐ使える! (13884) | 8/28(木) 学びなおし!NANDA-I看護診断基礎からしっかり理解
15,500円 現場体験に基づいた講義+演習で習得! (13863) |
| 8/8(金) 実習の準備・調整・評価と記録指導お悩み解決
15,500円 教員の実習指導力強化。ネット世代の学生に看護を実感させる! (13885) | 9/3(水) 北欧の「持ち上げない」移動・移乗技術 実技基礎コース
16,000円 厚労省の「職場における腰痛予防対策指針」に対応 (13891) |
| 8/14(木) 【社会福祉士・精神保健福祉士】共通科目 必修ポイント攻略
15,500円 出題されやすい項目に絞り込んで! (13883) | 9/4(木) 「くるリーナブラシ」を活用した口腔・咽頭ケア実践
7,000円 高齢者の笑顔が甦る!誤嚥性肺炎の予防や嚥下機能の改善に効果! (13927) |
| 8/19(火) 気づき力UPの取り組み 看護現場で育てる方法
15,500円 ゆとり世代の指導、職場風土改善に効果絶大 (13710) | 9/9(火) 認知症のBPSD軽減に効果! 色カルタ・クオリアゲーム
15,500円 過去の記憶を思い出しながら語ることで、脳機能の活性化を促進! (13887) |
| 8/20(水) いまどきの看護学生・実習生・困った保護者との付き合い方
15,500円 演習で体感・身につけ、困難ケースで学ぶ (13882) | 9/18(木) セラピューティック・ケア【入門実技講座】
15,500円 英国赤十字社で生まれて18年の実績を持つ療しのテクニック (13876) |
| 8/21(木) 看護基礎教育フィジカルアセスメントの教授法と授業設計
16,500円 学生が理解できる、あきさせない講義法を伝授 (13868) | 10/9(木) ケアマネ試験対策 1日で重要ポイント総ざらいと解答テクニック
15,500円 試験まで約2週間! 合格の力を握る2分野に絞って重点学習! (13881) |

※参加料は、いずれも本誌購読者が参加する場合の会員料金(3,000円割引)です。

22 小児外科学

Keyword

- 新生児外科
- 先天性横隔膜ヘルニア
- ヒルシュスプルング病類縁疾患
- 再生医療
- 脱落乳歯歯髄幹細胞

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

■日本の小児外科50年の発展と現状

日本小児外科学会は1964年1月に設立され、2014年に50周年を迎えた。この50年間で小児外科は大きく進歩した。その中で特記すべきことは、以下の4点である。

①新生児外科疾患は、かつてほとんど救命できなかったが現在は救命するのが当たり前になった。

②胆道閉鎖症は致命的な病気であったが葛西手術により救命または延命できるようになり、さらに肝臓移植により治癒できる病気になった。

③小児がんは発見時に進行例が多く、切除不能例は救命困難であったが、術前化学療法と術後の化学療法や放射線療法など適切な集学的治療と手術の組み合わせにより、進行例でも長期生存できるようになり、特に肝芽腫や腎芽腫では切除または肝臓移植可能な状態までもっていけば治癒が期待できる。

④鏡視下手術の導入や従来の皺を利用した手術で腹部や胸部の傷がほとんど目立たない術式が標準術式になりつつある。

また、小児外科疾患のうち難病で診断治療に難渋しているヒルシュスプルング病類縁疾患に関する厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)の研究班が発足し、全国調査をもとにその疾患の概要が明らかになってきた。

本稿では、新生児外科疾患のうち進歩が著しい「先天性横隔膜ヘルニア」、難病として安倍総理が目指している「ヒルシュスプルング病類縁疾患」、さらに最近再生医療のソース

として期待されている「乳歯歯髄幹細胞」を用いた再生医療について述べる。

TOPIC 1

先天性横隔膜ヘルニア

日本小児外科学会では発足以来、5年に1回新生児外科の全国調査を行ってきた。現在2013年のデータが集計されているが、まだ学会誌には掲載されていないので2008年までのデータを示す¹⁾。この統計によると、1964年に比べると2008年では出生数は約2/3に減少し、人口は30%増で頭打ちになっているものの、新生児外科の症例数は5倍以上に増加し、1964年は662例であったが2008年は3517例となった。これはかつて新生児外科疾患が産科医や新生児科医に十分に認知されず治療の対象になっていなかったが、近年救命率が向上し手術すれば救命できintact survivalが可能な疾患として認識され、小児外科医までたどり着くようになったこと、さらに周産期母子医療センターの整備や出生前診断が普及し、産科医や新生児科医との連携の強化やチーム医療の構築なども大きな要因である。

疾患別の死亡率の推移をみると、新生児外科の代表的な致命的疾患(臍帯ヘルニア、横隔膜ヘルニア、消化管穿孔、食道閉鎖)の死亡率は1964年では約60%であったが、2008年では15%程度に著明に低下した。これは、①出生前診断や疾患概念の浸透により早期診断可能になり肺合併症が少なくなったこと、②新生児科医との連携による呼吸・循環・栄養管理の進歩、③拡大鏡やヘッドランプや細いモノフィラメントの吸収糸の使用による愛護的操作など手術手技の向上、などが改善の要因と言える。

新生児外科疾患の中でも「先天性横隔膜ヘルニア」は進歩が著しい。肺低形成+肺高血圧のため、出生前診断可能な重症例の生存率は30~50%程度であった。体外式膜型人工肺(extracorporeal membrane oxygenation: ECMO), 高頻度振動喚起(high frequency oscillation: HFO), 一酸化窒素(NO), 胎児麻酔の導入で少しずつ生存率が向上したが, 60%程度で頭打ちであった。これを大きく変えたのはgentle ventilationと待機手術である²⁾。この方法により, 合併奇形のない症例の生存率は90%まで向上した。これは画期的な進歩である。出生後の新生児治療に関しては, 臼井班にて全国調査の結果をもとに³⁾, 診断と治療の標準化に向けてガイドライン作成が行われている⁴⁾。

先天性横隔膜ヘルニアの肺低形成に対して胎児治療が期待され米国のUniversity of California, San Francisco (UCSF) のHarrisonのグループを中心に動物実験を経て臨床例で実施されたが, 新生児治療の成績の向上に伴い, 胎児治療群と新生児治療群で生命予後に差がなく, むしろ胎児治療群のほうが早産が多いという結果になり胎児治療は中止された⁵⁾。しかし, ベルギーのDeprestを中心としたヨーロッパのグループはLHR<0.9の高度肺低形成群に限定して内視鏡的胎児気管閉塞術(fetal endoscopic tracheal occlusion: FETO)を行ったところ, 胎児治療を行わなかった群の生存率が10%に対してFETO施行群では50%まで向上している⁶⁾。現在, わが国でもスタディグループに加わり, 2014年から成育医療センターにてFETOがスタートした。そのためには正確な胎児診断による重症度の階層化が重要で, 厚生省の班研究(左合班, 臼井班)によるグループスタディを中心に進められている⁷⁾。

【文献】

- 1) 日本小児外科学会学術・先進医療検討委員会: 日小外会誌. 2010; 46(1): 101-14.
- 2) Masumoto K, et al: Pediatr Surg Int. 2009; 25(6): 487-92.
- 3) Nagata K, et al: J Pediatr Surg. 2013; 48(4): 738-44.
- 4) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究平成24-25年度総合研究報告書(研究代表者: 臼井規朗)。

- 5) Harrison MR, et al: N Engl J Med. 2003; 349(20): 1916-24.
- 6) Deprest J, et al: Ultrasound Obstet Gynecol. 2004; 24(2): 121-6.
- 7) Usui N, et al: J Pediatr Surg. 2014; 49(8): 1191-6.

TOPIC 2

ヒルシュスブルング病類縁疾患

ヒルシュスブルング病類縁疾患(H類縁)は直腸に神経節細胞が存在するもののヒルシュスブルング病のような機能的腸閉塞症状を示すものの総称である。H類縁は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, 疾病の稀少性と, 難治性のもとの自然治癒傾向のものが混在し診断基準が定まっていないため診断・治療に難渋してきた。

厚生労働省の研究班(田口班)¹⁾では, 文科省岡本班の分類²⁾および文献的な報告を参考にし, 病理学的所見を基本に, 以下の8疾患に分類した。

神経節細胞異常群は, immaturity of ganglia (IG: 神経節細胞未熟症), hypoganglionosis (HG: 腸管神経節細胞僅少症)(これはcongenitalとacquiredがある)³⁾, intestinal neuronal dysplasia (IND)⁴⁾の4疾患とした。

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疾患とした。わが国ではcongenital HGとCIIPの症例数が多く, 10年間にそれぞれ100例程度で2大疾患である¹⁾。

予後良好群はIG, acquired HG, IND, SD, IASAの5疾患で適切な治療により生命予後やQOLは良好である。

予後不良群は、病変範囲が長く腸閉塞の症状が継続または反復するもので、congenital HG⁵⁾、MMIHS、CIIP⁶⁾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腸炎から敗血症で死に至る場合や、長期にわたる静脈栄養や経腸栄養を必要とするためQOLは不良である。しかし近年、カテーテル管理や在宅静脈栄養の進歩により生命予後は改善しつつある。特に研究班の結果ではcongenital HGでは、初期治療としてストーマをトライツから50cm以内の高位空腸につくることにより予後の改善がみられている¹⁾⁷⁾。

本症の根治術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難しい。また小腸移植の長期成績もまだ満足すべきものとは言えない⁸⁾。

【文献】

- 1) 厚生労働科学研究費補助金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24-25年度総合研究報告書(研究代表者:田口智章)。
- 2) Hirschsprung病類縁疾患—病態解明と診断・治療の研究。岡本英三, 監, 豊坂昭弘, 編。永井書店, 1996。
- 3) Taguchi T, et al: J Pediatr Surg. 2006;41(12):2046-51.
- 4) Taguchi T, et al: Pediatr Surg Int. 2014;30(8):815-22.
- 5) Watanabe Y, et al: Pediatr Surg Int. 2013;29(11):1127-30.
- 6) Muto M, et al: J Pediatr Surg. 2014;49(12):1799-803.
- 7) Watanabe Y, et al: Surg Today. 11 Jan 2015. [epub ahead of print]
- 8) Ueno T, et al: Pediatr Surg Int. 2013;29(10):1065-70.

TOPIC 3

乳歯歯髄幹細胞を用いた再生医療

再生医療の進歩は著しく、先天性の臓器欠損や不全を扱う小児外科疾患こそ再生医療の適応である。筆者らは脱落乳歯の歯髄から分離した幹細胞(stem cells from human exfoliated deciduous teeth: SHED)を肝細胞に分化させ、凝固因子欠乏症の血友病や酵素欠損の先天性代謝異常をターゲットとして研究を進めている¹⁾。SHEDは①遺伝子導入が不要なためiPSと比較して発癌性がない、②細胞増殖能と自己複製能が高い、③MSCとHSCに共通する発現様式を有する、④間葉系細胞への多分化能を持つ、⑤HLAの発現に乏しく免疫寛容性が強い²⁾、などの特徴があり幹細胞のソースとして注目されている。

肝細胞移植は今まで試みられているが、長期にわたる生着効果が期待できないため³⁾、筆者らはロボット技術で細胞集団を積み上げて臓器を作り長期生着できるような臓器の構築をめざしている。まず「小さな肝臓」をつくり、欠損している蛋白が補充できればよい凝固因子欠乏症の血友病や酵素欠損の先天性代謝異常の治療モデルを目標として研究を進めている。第Ⅷ因子や第Ⅸ因子の活性は5%あれば日常生活に問題ないので、小さな肝臓で十分である。また、さらに「大きな肝臓」をつくる技術が確立すれば、現在肝移植している末期胆道閉鎖も適応になる。この研究は、難病であるヒルシュスプルング病類縁疾患の新規治療開発の一環としても期待されている。

【文献】

- 1) Ma L, et al: PLoS One. 2012;7(12):e51777.
- 2) Makino Y, et al: J Dent Res. 2013;92(7):609-15.
- 3) Hansel MC, et al: Curr Protoc Toxicol. 2014;62:14.12.1-14.12.23.

特集 子どもの外科をめぐる最近の話題

7 ヒルシュスプルング病類縁疾患の診断と治療の現状

ヒルシュスプルング病類縁疾患に対する全国調査とその解析が行われました。その結果を踏まえて、診断と治療についての最新の知見を解説します。

1)九州大学大学院小児外科学分野, 2)あいち小児保健医療総合センター小児外科, 3)聖路加国際病院小児外科

田口智章¹⁾, 渡邊芳夫²⁾, 松藤 凡³⁾

概要

ヒルシュスプルング病類縁疾患(H類縁)はヒルシュスプルング病と同じように新生児期から腹部膨満, 胆汁性嘔吐, 難治性の便秘など, 下部消化管閉塞症状で発症します(図1)。ヒルシュスプルング病は腸管の壁内に存在する神経節細胞が先天的に欠如するため(無神経節細胞症)腸管が動きません。しかしH類縁はヒルシュスプルング病とは異なり, 直腸に神経節細胞が存在するもののヒルシュスプルング病のような症状を示すものの総称です。H類縁は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すが, これらの中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す。病変部が全消化管に及ぶものは難治性のものが多く, 長期にわたる静脈栄養を必要とします。

分類

厚生労働省の研究班(田口班)では¹⁾, 文部科学省岡本班の分類²⁾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疾患に分類しています(表1)。神経節細胞異常群は, 腸管神経節細胞未熟症(immaturity of ganglia; IG), 腸管神経節細胞僅少症(hypoganglionosis; HG, これは先天性(congenital)と後天性(acquired)に分けられます)³⁾, intestinal neuronal dysplasia(IND, 日本語はありませんが, 訳すと“腸管神経異形成”となります)の4疾患です。神経節細胞正常群は

巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症(megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome; MMIHS), 腸管部分拡張症(segmental dilatation; SD), internal anal sphincter achalasia(IASA), 慢性特発性偽性腸閉塞症(chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction; CIIP)の4疾患としています。多くは新生児期に発症するため先天性と考えられますが, CIIPとSDの一部と後天性HGは後天的なものがあります。

病変の範囲としては, IG, 先天性HG, MMIHS, CIIPは全腸管に及びます。一方, IND, 後天性HG, IASA, SDは限局性の病変と考えられます。

H類縁の発生頻度は田口班の研究では2001~2010年までの10年間に約350例です。回答率がほぼ100%

著者プロフィール 田口智章 九州大学小児外科教授。2014年のNHK大河ドラマの黒田官兵衛を通じて福岡の歴史と重要性を再認識。「福岡選部」という妄想にとりつかれている。関ヶ原の戦いが1か月長引いていれば, 日本の首都は福岡になっていたに違いない。福岡から佐賀や熊本に至る広大な平野は首都機能を維持するのに十分な広さである。黒田官兵衛のみならず映画「永遠のゼロ」で宮部久蔵も演じた岡田准一の好演に魅了されファンになった。

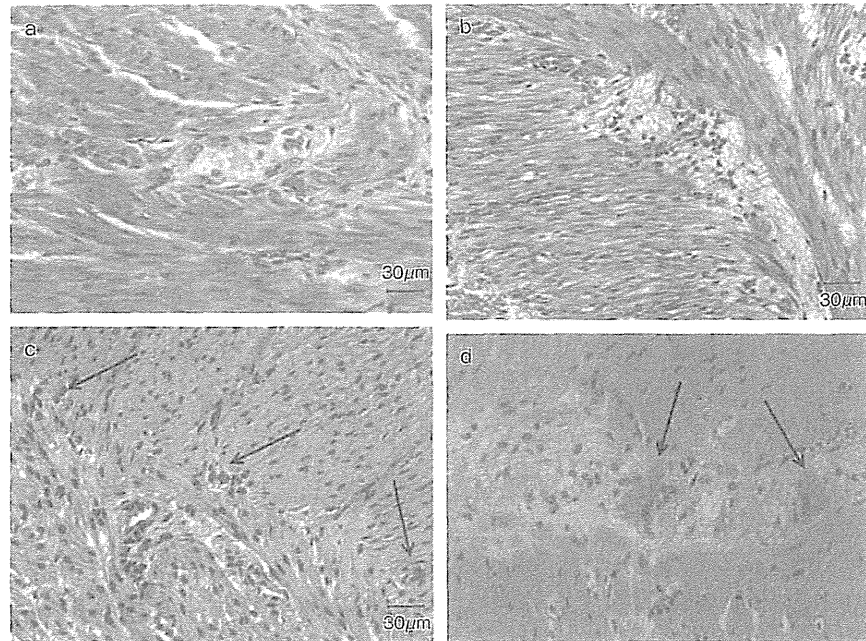


図1 H類縁疾患の病理像

a. 正常 (CIIP, MMIHS), b. 腸管神経節細胞未熟症, c. 先天性腸管神経節細胞僅少症 (←は数少ない小型の神経節細胞の集簇), d. 後天性腸管神経節細胞僅少症 (←は変性した神経節細胞)。

表1 H類縁の日本における症例数 (疑診例も含む)

	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%)
〔先天性〕	[121 (34.1%)]	
〔後天性〕	[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%)

[] は内訳を示す。

NE: 調査なし (not examined)。

なので疾患は網羅されていると考えられます。表1にその内訳を示しますが、20年前の岡本班の調査も疾患内訳はほぼ類似しています。日本ではいずれの調査でも先天性HGとCIIPの症例数が多く、2大疾患といえます。最近10年間でそれぞれ100例程度です¹⁾。

● 病理所見

神経節細胞異常群ではIGは筋間神経叢 (Auerbach plexus) が正常の大きさで神経節細胞の数は正常またはやや増加しますが、神経節細胞の核が小さく細胞質が少ないです (図

1b)。先天性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です(図1c)。後天性HGは神経叢の大きさは正常ですが、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ます(図1d)。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巨大神経叢(giant ganglia)とよべれます。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ヒルシュスプルング病に類似しています。しかしヒルシュスプルング病ほど神経線維の太さが太くなく増殖も強くありません。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す(図1a)。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ります。なおCHIPではカハール細胞(腸のペースメーカーといわれています)が少ない症例も報告されています。

● 臨床症状・検査と診断

1) 臨床症状

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です。IGや先天性HGやMMIHSは新生児イレウス^{*1}をきたし、小腸型ヒルシュスプルング病や回腸閉鎖と鑑別を必要とします。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ります。CHIPでは症状

表2 確定診断例の生存率

	生存者数/症例数	生存率
a) 神経節細胞異常群		
IG	28/28	100%
HG		
先天性	70/90	78%
後天性	9/9	100%
IND	11/11	100%
b) 神経節細胞正常群		
MMIHS	10/19	53%
SD	27/28	96%
IASA	3/3	100%
CIIP	50/56	89%

の軽減と再燃をくり返す場合があります。

2) 腹部単純X線所見

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(ニーボー)形成がみられます。小腸閉鎖と異なり結腸にも少しガスがみられます。

3) 注腸造影

IGはmicrocolonを呈することが多いです。MMIHSはmicrocolonと短結腸と腸回転異常と造影剤の胃への容易な逆流がみられます。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ます。

4) 直腸粘膜生検のAchE染色

INDではgiant gangliaとAchE陽性線維の増加がみられます。最近ではINDの診断は1歳以下はすべきでない⁴⁾とされています。

5) 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す。ただしIASAでは直

腸粘膜生検のAchEは正常ですが、直腸肛門反射が陰性です。そのため病変範囲のきわめて狭いヒルシュスプルング病と同義語で扱われることもあります。

● 治療のポイント

IGは新生児イレウスで発症し、回腸に人工肛門が造設されます。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が可能です。後天性HGとSDは拡張部腸管を切除すれば臨床症状が軽快します。INDは、便秘による2次的変化や神経成熟の過程である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ります。最近では1歳未満ではgiant gangliaは正常児でもみられるため、1歳未満は診断すべきでないという意見が強いです。INDは保存的治療により軽快するものが大部

*1イレウス：腸閉塞。