

表3 予後不良三大疾患の確定診断例の予後

	生存率	生存例のうち 普通栄養単独	全症例のうち 普通栄養単独
先天性HG	70/90 (78%)	42/69 (60%)	42/89 (48%)
MMIHS	10/19 (53%)	1/10 (10%)	1/19 (5%)
CIIP	50/56 (89%)	13/50 (26%)	13/56 (23%)

分と考えられますが、年長児になっても症状が継続する場合は手術が必要な場合もあります⁴⁾。IASAも便秘の診断過程で発見されます。ヨーロッパでは多くの症例を有する報告もありますが日本の調査ではまれです。治療は肛門ブジー、括約筋切開術、ボツリストキシン注入などが有効とされています。これらの疾病

つまりIG、後天性HG、SD、IASAでは死亡例はほとんどなく予後良好群といえます(表2)。

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先天性HG、MMIHS、CIIPの3疾患です。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ったりして、予後不良です(表3)。治療は①浣腸、腸洗浄、減圧チューブ留置、人工肛門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すが、いずれも対症的治療です。根治的には胃を含む小腸移植や多臓器移植ですが小児の脳死が少ない日本では難しく、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ません(図2、図3)。最近の本研究班の調査の結果、先天性HGでは人工肛門の位置をトライツ靱帯から50cmよりも口側につくることによ

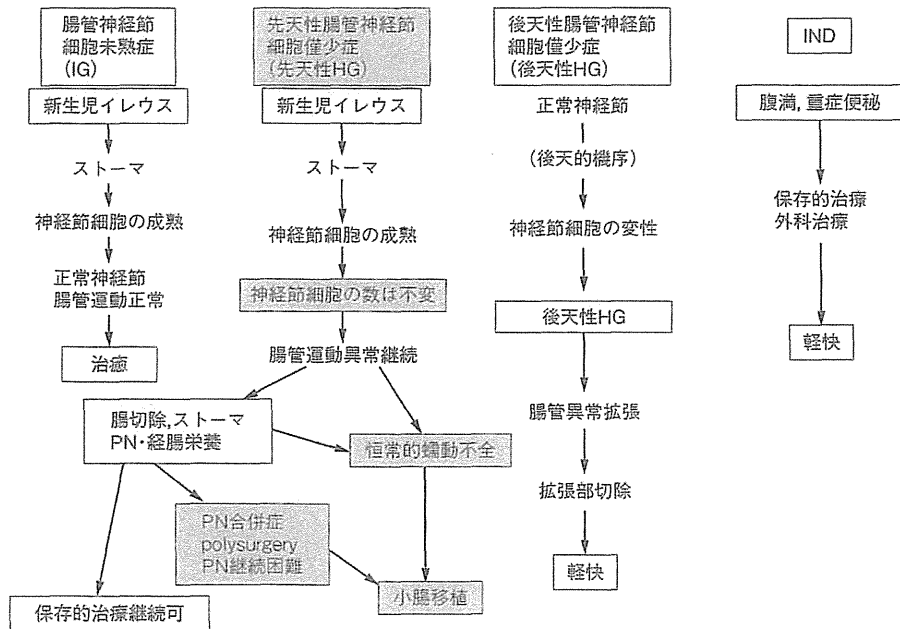


図2 H類疾患(神経節細胞異常群)の病型と予後

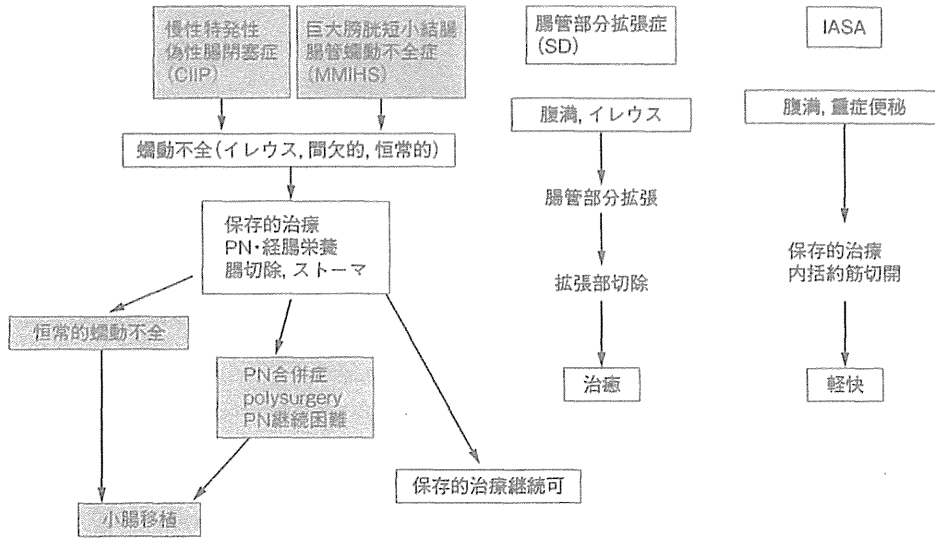


図3 H類腸疾患（神経節細胞正常群）の病型と予後
太字は予後不良群の経過。

り腸管内容のうっ滞を防止することができ、予後改善につながっています⁵⁾。

● 医療スタッフへのアドバイス

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す。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す。

予後に関しては予後良好群 (IG, 後天性 HG, IND, SD, IASA) の 5

疾患の予後は良好です。適切な治療により生命予後や QOL も良好です。一方、予後不良群 (先天性 HG, MMIHS, CIPO) の 3 疾患は蠕動不全が継続ないし反復します。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ため 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す。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 は改善しつつあります。

● 文献

- 1) 田口智章：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 (H24-難治等 (難) 一般-037) 平成 24 年度総括・分担研究報告書 (研究代表者 田口智章)

- 2) 岡本英三 (監), 豊坂昭弘 (編): Hirschsprung 病類腸疾患一病態解明と診断・治療の研究. 永井書店, 1996
- 3) Taguchi T, et al.: New classification of hypoganglionosis: congenital and acquired hypoganglionosis. J Pediatr Surg 41: 2046-2051, 2006
- 4) Taguchi T, et al.: Isolated intestinal neuronal dysplasia Type B (IND-B) in Japan: results from nationwide survey. Pediatr Surg Int 30: 815-822, 2014
- 5) Watanabe Y, et al.: Isolated hypoganglionosis: results of a nationwide survey in Japan. Pediatr Surg Int 29: 1127-1130, 2013



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 address 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	_____ kg
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.

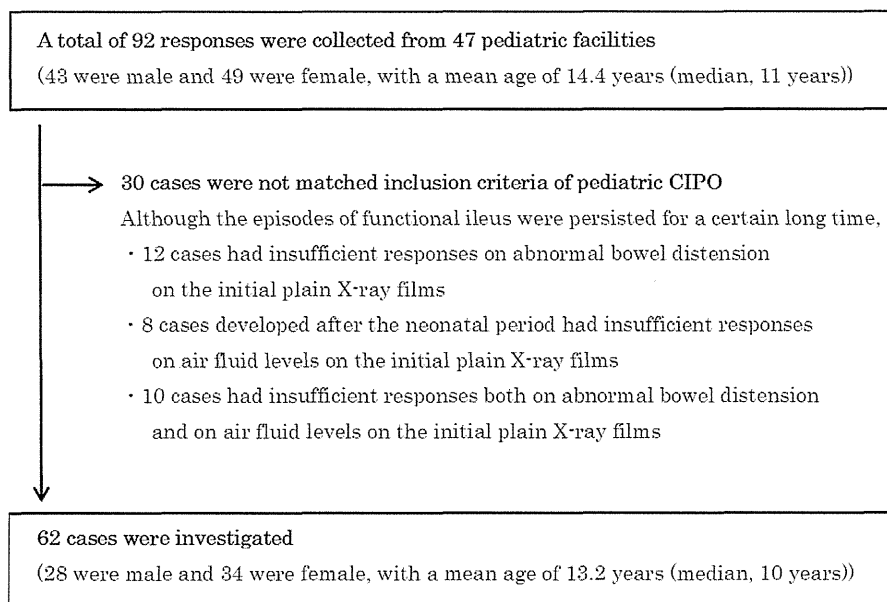


Fig. 1. Flowchart summarizing the reasons for exclusion of patients. CIPO, chronic intestinal pseudo-obstruction.

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,

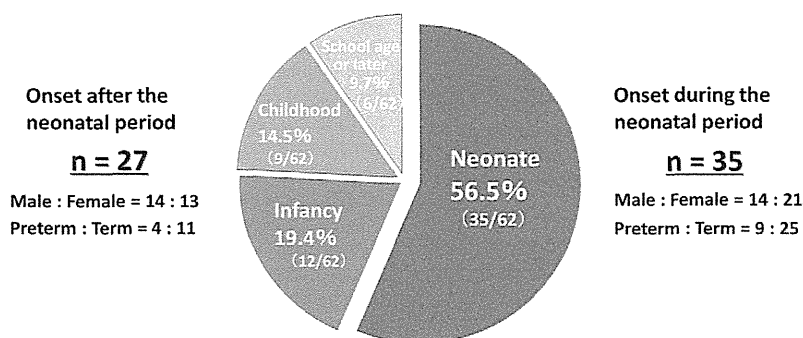


Fig. 2. Disease onset. The onset period is shown. More than half of the patients developed CIPO in the neonatal period. Here, neonatal period is defined as the period within 30 days after birth, infancy as the period 1 to 12 months after birth, childhood as the period 1 year to <7 years after birth, 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).

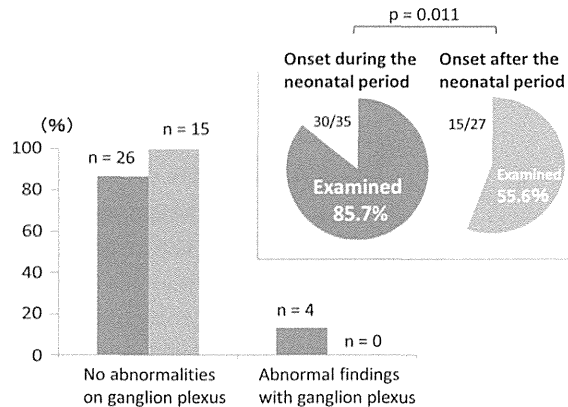


Fig. 3. Full-thickness pathological examinations performed for 45 patients. Only 4 patients in the neonatal-onset CIPO group showed abnormal findings in the ganglion cells (immaturity in 2, hypertrophy in 1, and hypotrophy in 1).

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

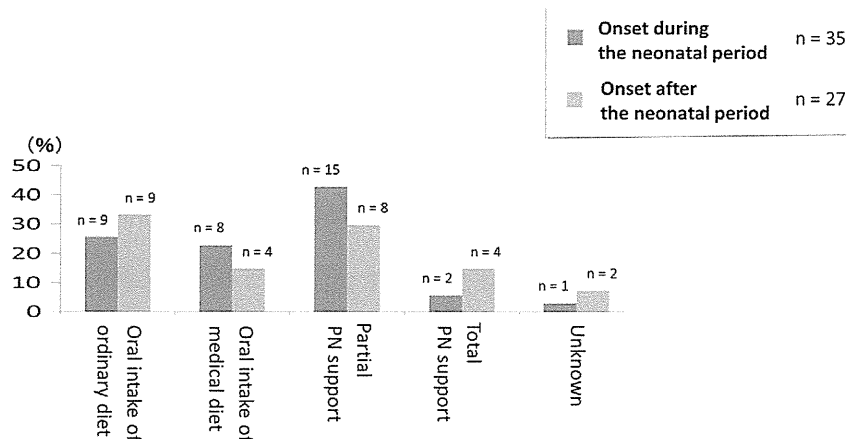


Fig. 4. Nutritional management. Only a third (18/62) of the patients had a normal oral diet independent of any nutritional supplements. Almost half (46.8%; 29/62) the patients depended on parenteral nutritional support and nearly 10% (6/62) depended on total parenteral nutritional support. No statistically 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, Atego 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 CIPO 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 CIPO 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, Tömbblom 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.

小児慢性特発性偽性腸閉塞症の診断基準案の策定に利用した アソシエーション分析方法

○村永文学¹⁾ 武藤充²⁾ 松藤凡²⁾ 岩穴口孝¹⁾ 宇都由美子³⁾ 熊本一朗³⁾

鹿児島大学病院医療情報部¹⁾

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児外科学²⁾

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科医療システム情報学³⁾

A method of development for diagnostic criteria of childhood primary chronic intestinal pseudo-obstruction using the association analysis

Muranaga Fuminori¹⁾ Muto Mitsuru²⁾ Matsufuji Hiroshi²⁾

Iwaanakuchi Takashi¹⁾ Uto Yumiko³⁾ Kumamoto Ichiro³⁾

Medial Informatics, Kagoshima Univ. Hospital¹⁾

Pediatric Surgery, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences²⁾

Medical Informatics Science, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences³⁾

抄録：【背景】平成 24 年度厚労省科研・難治性疾患克服事業における特発性慢性偽性腸閉塞症グループの診断基準案を策定する機会を得た。【目的】特発性慢性偽性腸閉塞症(CIPO)の症例データから、診断基準および重症化の因子候補を発見する。【方法】全国実態調査で回収された CIPO 症例 92 例について、臨床的な経過から重症度を判定しアソシエーション分析(apriori)を行った。【結果】apriori 処理後 confidence=1 として得られた結果を support 値の高い順に並びかえ、重症例 32 パターン(support 0.11 以上)、中等症 42 パターン(support 0.28 以上)、軽症 40 パターン(support 0.13 以上)を、重症度に関連性の高いアイテム群候補として提示した。重症度判定基準案の有意性も確認できた。【考察】アソシエーション分析を用いて、実時間内かつ有限のメモリで頻出アイテムを発見することが可能であった。

キーワード: データマイニング, アソシエーション分析, アプリオリ, 診断基準, 難病

1. はじめに

平成 24 年度厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服事業 Hirschsprung 病類縁疾患の現状調査と診断基準に関するガイドライン作成(田口智章班)の分担研究者として、小児期発症の慢性偽性腸閉塞症(Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction: CIPO)の診断基準案を策定する機会を得た。本研究の重症度別の頻出アイテムの発見手法にアソシエーション分析¹⁾を適用したところ、良好な結果を得たので報告する。

2. 目的

本研究の目的は、アソシエーション分析を用いて、CIPO の症例データから診断基準の候補となる因子及び重症化する患者の因子を発見することである。

3. 方法

本研究では、Hirschsprung 病類縁疾患に関する全国実態調査(第 2 次調査、平成 24 年)の症例

データを用いた。調査項目種数は 84 種であった。

まずは全症例データについて、専門医が、経管栄養や中心静脈栄養からの離脱困難、反復手術等の臨床的総合的な見地から重症度を振り分け、ラベリングした。その後、オープンソースソフトウェアの統計解析ソフトウェア R ver. 2.15.2 の arules ライブラリの apriori 関数(ver. 4.21)を用いて重症度に関連するアソシエーションルールの抽出を行った²⁾。得られたルールの中から、帰結部が重症度となっているルールのみを絞りこみ、支持度(support)及び確信度(confidence)の大きい順にソートし、診断基準等の基礎資料として出力した。R 出力結果の絞り込みには perl ver. 5.8 用のスクリプトを作成し使用した。なお、OS は Microsoft Windows7(64Bit)を用い、R 及び Perl ともに 64Bit 版を利用した。CPU は Intel Core i7 3930K, 実装メモリが 64GByte の装置を用いた。

得られた結果から診断基準案、重症判定基準案を策定し、重症判定基準案に則って症例の重症度を判定した。最後に事前に専門医によって判定した重症度と重症度判定基準との関連性の有意性について χ^2 検定を行った。

4. 結果

平成24年に実施された全国実態調査(第2次調査)で回収された特発性CIP0症例数は92例のうち、データに不備が無かった確信例45例と疑心例24例の合計69例を分析対象とした。専門医の印象による重症度分類では、重症38例、中等症19例、軽症12例という内訳であった。

minimum support 値 0.1 かつ minimum confidence 値 0.8 という条件で apriori を用いて分析した。apriori 処理後 confidence=1 として得られた結果を support 値の高い順に並びかえ、重症例 32 パターン(support 0.11 以上)、中等症 42 パターン(support 0.28 以上)、軽症 40 パターン(support 0.13 以上)を、重症度に関連性の高いアイテム群候補とし、confidence 値及び support 値の大きい順にソートしたうえで、研究班に重症度と関連の高い項目候補として提示した。処理時間は約4時間、最大消費メモリは OS 使用分も含めて約 60GByte であった。

最終的に採用された診断基準候補項目を以下に示す。(s=support, c=confidence, l=lift)

- ・腹部膨満を呈する(s=0.11, c=1, l=6.13)
- ・高度な腸管拡張を呈する(s=0.28, c=1, l=2.49)
- ・腸管蠕動不全、腸閉塞症状を呈する(s=0.12, c=1, l=6.13)
- ・器質的閉塞はなく機能性腸閉塞の状態である(s=0.12, c=1, l=6.13)
- ・腸痙による減圧を必要とする(s=0.34, c=1, l=2.49)
- ・組織学的に HE 染色で壁内神経節細胞に異常をみとめない(s=0.29, c=1, l=2.49)

以上6項目となった。

重症の基準としては、腹痛、腹部膨満、嘔気・嘔吐などの腸閉塞症状により、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の3項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを重症例とした。

- ・経静脈栄養を必要とする(s=0.12, c=1, l=6.13)
- ・経管栄養管理を必要とする(s=0.12, c=1, l=6.13)
- ・継続的な消化管減圧(腸痙、胃痙、経鼻胃管、イレウス管、経肛管などによる腸内容のドレナージ等)を必要とする。(s=0.34, c=1, l=2.49)

次に、重症度判定基準に則った重症度判定と、分析前に実施した専門医による重症度判定の関連について χ^2 検定を行った。専門医が中等症と判断した症例は重症グループに合併した。専門医・基準案ともに重症は51例、専門医は重症・基準案では軽症は1例、専門医は軽症・基準案では重症は5例、専門医・基準案ともに軽症は12例であり、 χ^2 検定にて $P=3.06 \times 10^{-9}$ (<0.001)と有意であった。

5. 考察

本研究は84項目にのぼるCIP0症例アンケートから重症度に強く関連した項目を発見することが目的であった。CIP0は大変稀な疾患であり、研究班にて入手できた92例は、日本国内で発症したCIP0の全件データに近い。84項目から10項目を選択する組み合わせは ${}_{84}C_{10}=2.76$ 兆となり、ステップワイズ法等の従来の統計手法では処理が不可能であったため、アソシエーション分析を行った。発見した要素に support 値, confidence 値, lift 値を添えて提案することでき、研究班における診断基準候補の策定時に、専門医からも、各要素と重症度との関連性の強さを理解しやすいと高い評価を受けた。策定された重症度判定基準を今回分析対象とした症例に適応した結果、有意となった。

現在、得られた結果を元に研究班にて診断基準案及び重症度判定基準案として策定され、小児外科学会、小児科学会、消化器外科学会等の関連学会へ診断基準の臨床的な妥当性について審査を依頼している。

6. まとめ

アソシエーション分析を用いて、小児難病の診断基準案及び重症判定基準案の候補を発見することができた。重症判定基準の有意性も確認できた。

参考文献

- [1] Fuminori Muranaga, Yumiko Uto, Ichiro Kumamoto. Evaluation of a Data Mining Technique for Detection of Adverse Drug Events using a Pharmacoepidemiological Data Warehouse. The 16th JSPE and the 5th ACPE Joint Meeting, 2010, Vol.16, pp.54-54.
- [2] Agrawal R, Srikant R. Fast algorithms for mining association rules. Proc 20th Int Conf VLDB 1994

■ 特集 プロが見せる手術シリーズ (4) : 難易度の高い腫瘍の手術

気道周囲を取り巻く頸部・縦隔リンパ管腫切除

藤野 明 浩^{*,**} 高橋 信 博^{*} 石 濱 秀 雄^{*}
 藤 村 匠^{*} 加 藤 源 俊^{*} 富 田 紘 史^{*}
 瀧 本 康 史^{**} 星 野 健^{*} 黒 田 達 夫^{*}

はじめに

リンパ管腫は全身どこにでも発生しうることが知られているが、そのなかでも重症なものとして、好発部位とされる頸部から縦隔に病変が広がる症例があげられる。良性疾患であるリンパ管腫であるが、一部の症例では病変が気道を取り巻いたり大きく圧排したりして狭窄・閉塞をきたすため、呼吸困難を生じ生命が脅かされる。

気道狭窄をきたすのは多くが乳幼児であり、出生前診断にてすでに出生直後から呼吸困難が予想されるような重症例もあるが、初期には症状が乏しく経過観察中に内出血や感染による急速な腫脹により、一気に気道狭窄が進行し換気が困難となる場合が多い。一度呼吸困難を発症すると、緊急に気道確保が必要となる。診療にあたる医師はとくに頸部・縦隔病変のあるリンパ管腫患者に対しては、正確に病変分布を把握し気道狭窄・閉塞のリスクを念頭において管理せねばならない。

このような気道周囲の病変をもつ症例においては、急激な病変の腫脹を避けるため、硬化療法よりむしろ外科的切除を第一に選択すべき場合がある。また気管内挿管により気道確保がなされた場合も速やかにこれを離脱する必要があり、それには外科的切除がもっとも効果的な治療となることがある。本稿ではこのような場合の「気道周囲を

取り巻く頸部・縦隔リンパ管腫切除」を主題とする。

1. 頸部・縦隔リンパ管腫による気道狭窄のリスク

リンパ管腫による気道狭窄のリスクは病変の分布やタイプ、また年齢によってある程度予測が可能である。内出血・感染を生じた場合には、とくに新生児・乳児では組織が脆弱なため病変部は大きく腫脹し、体表側へ膨張するとともに、内径に限りある気道内腔側へも突出するため、結果として気道閉塞をきたしやすい。

圧迫、気道狭窄の生じやすい部位は咽喉頭部、輪状軟骨以下の気管部に大別され、多くの場合、前者において急激な症状の増悪をみる。

咽喉頭部では病変により気道は前方、両側方、後方からのせり出しにより狭窄する。片側頸部深部に広がるリンパ管腫では多くの場合、咽頭後壁部への伸展が認められる。急性腫脹時には咽頭後壁側の病変は椎体に阻まれるため気道内腔側へのみ突出し、気道を狭める。下顎骨の前後軸は腫瘍の圧排により大きく偏位し狭窄を緩和するが、対側におよぶ広がりをもつ場合には気道狭窄は高度となる(図1)。上気道前方に位置する舌に病変がある場合も感染や出血の影響は非常に大きい。舌は腫脹すると口腔内で可動性は制限され、前方に突出して閉口困難を呈する。また喉頭蓋部を後方へ圧排し、嚥下困難、換気困難を生じる。病変が咽頭部全周を取り巻いている場合にはわずかな腫脹が気道閉塞につながるため、気道確保が必須であり、生後早期に気管切開を要する。

縦隔のリンパ管腫は腫脹すると胸腔へ張り出

Akihiro Fujino Nobuhiro Takahashi Hideo Ishihama
 Takumi Fujimura Mototoshi Kato Hirofumi Tomita
 Yasushi Fuchimoto Ken Hoshino Tatsuo Kuroda

* 慶應義塾大学医学部小児外科

[〒160-8582 東京都新宿区信濃町35]

** 国立成育医療研究センター外科

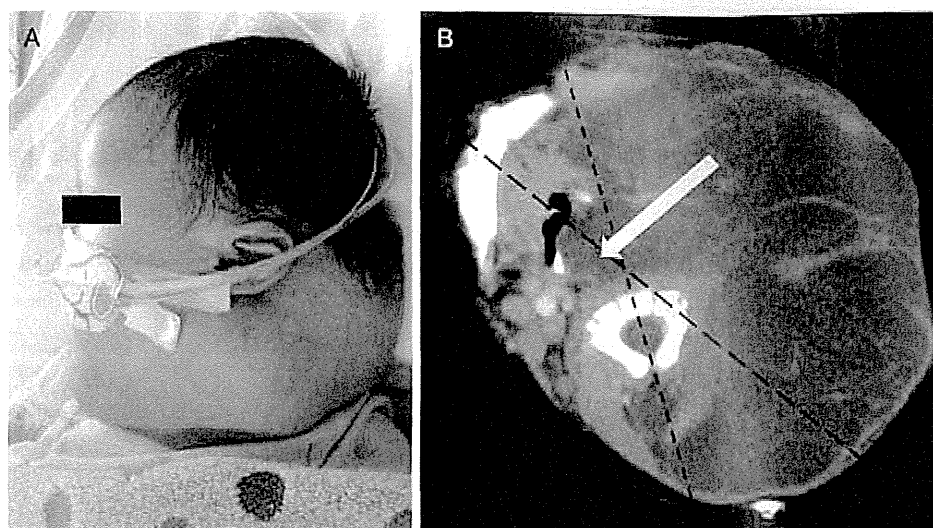


図 1 咽頭後壁へ伸展する左頸部リンパ管腫による気道狭窄

A, 外観写真, B, 造影 CT。

左頸部の巨大なリンパ管腫。

矢印：咽頭後壁間隙への病変の進展により咽頭腔は強度の狭窄を示す。

短破線：椎体の前後軸，長破線：下顎骨の前後軸。腫瘤の圧排，下顎骨の偏位の指標となる。

し、頭側へ突出するが、胸郭上縁，すなわち椎体，第 1 肋骨にて囲まれる部位では、腕頭静脈が病変と肋骨に挟まれる。その結果、頭頸部・上肢からの静脈還流障害を生じ、上大静脈症候群をきたす(図 2)。頸部にも病変があると腫脹し、還流不全により生じた喉頭周囲にも浮腫をきたし換気困難になる。また縦隔内で腫瘤により気管がさまざまな向きに圧排され狭窄するため、とくに組織が脆弱な乳幼児では気管レベルでも狭窄による呼吸不全を生じうる。

II. 治療法の選択

一般にリンパ管腫は病変のタイプ、部位、大きさに応じて治療戦略を練る必要がある。リンパ管腫は良性疾患であり、疾患自体は生命を奪うものではない。多くが新生児・乳児期に発症するため、長い人生を生きていく患児の QOL にも深く配慮しながら、病変に応じた適切な治療を選択することが望まれる。しかし、頸部・縦隔のリンパ管腫で呼吸障害を生じた場合には治療の選択肢は狭まる。生命の危機であり、まず気道確保が必要となる。長期の挿管管理は困難であるため速やかに病変の影響を軽減するか、もしくは気管切開により



腕頭静脈は腫瘍と第一肋骨に挟まれて通過障害を生じている

図 2 頸部・縦隔の広範なリンパ管腫

造影 CT。病変は縦隔から左側頸部深部の多葉胞性である。上縦隔病変が緊満して両側腕頭静脈を外側へ圧排し、第一肋骨とのあいだに狭窄を生じて静脈還流不全を生じている。右内頸静脈の怒張が認められる。

気道確保のうえ時間をかけて治療するかを選択せねばならない。硬化療法にて病変サイズを軽減するには通常数週間を要するため、気管切開を避けるためには外科的切除に踏み切る必要が出てくる。

III. 頸部・縦隔リンパ管腫に対する手術療法

1. 外科的切除の目標

外科的切除の目標は症例により異なる。最大径 5 cm 以下のまとまった病変であれば目指すべきは全摘である¹⁾。しかし広範に分布するリンパ管腫の場合には、メジャーな神経や血管の損傷・後遺症の大きなリスクを負ってまで全摘を狙うべきではない^{2,3)}。主要臓器、組織に接する部分のみを残し、明らかな嚢胞病変を残さない亜全摘切除が遂行されれば、のちに大きな問題となるような再発は少ない¹⁾。一方、明らかな嚢胞の壁部分を残しての部分切除の場合には、工夫により非常によい結果を得られる場合もあるが⁴⁾、十分手術効果が得られず再腫脹を認めることも多い¹⁾。

海綿状リンパ管腫の場合、嚢胞性リンパ管腫とは少し異なり、部分切除となっても断端部に新たに大きな病変を作ることはないため、副損傷を避

け、バランスを取ることを目的とした部分切除を行えばよい。

左右両側に跨がり咽頭全周を取り囲むような非常に広範な分布の病変の切除は一般に困難で、こういった深部病変には体表からのアプローチの切除時には手をつけず、気道狭窄の改善を目的として咽頭腔側からレーザー焼灼や硬化療法を追加していくのが現実的である。

深頸部病変と比較すると縦隔病変は切除に困難が少ない。主要な血管、反回神経や横隔神経など損傷すれば大きな後遺症を残す組織もあるが、全摘、亜全摘が可能であることが多い⁵⁾。初めからそのつもりで臨むべきである。

2. 病変分布の把握

術前の画像検査（造影 CT, MRI, US）にて、病変の主座があるレイヤー、筋との位置関係、主要な動静脈と病変の接する範囲、また術前に完全には予測しえないが主要神経の走行と病変との関

表 頸三角と重要臓器

名称 (1)	名称 (2)	構成する臓器	存在または到達しうる主要臓器
前頸三角 (正中線 胸鎖乳突筋 下顎体下縁)	オトガイ下三角 または 舌骨上三角	顎二腹筋前腹 正中線 舌骨体	舌骨上筋群 (顎二腹筋、顎舌骨筋、茎突舌筋、オトガイ舌骨筋、舌骨舌筋) リンパ節
	顎下三角 または 二腹筋三角	下顎体下縁 茎突舌骨筋と顎二腹筋後腹 顎二腹筋前腹	舌骨舌筋、顎下腺、耳下腺 前顔面静脈、顔面動脈、 顔面神経下顎縁枝、舌下神経、舌神経、顎横神経
	上頸動脈三角 または 頸動脈三角	肩甲舌骨筋上腹 胸鎖乳突筋前縁 茎突舌骨筋と顎二腹筋後腹	甲状舌骨筋、中および下咽頭収縮筋 頸動脈分岐部、内頸静脈 迷走神経、交感神経幹、舌下神経、上喉頭神経、副神経、 頸神経ワナ、顔面神経頸枝、顎横神経、横隔神経
	下頸動脈三角 または 筋三角 または 甲状三角	正中線 胸鎖乳突筋前縁 肩甲舌骨筋上腹	胸骨舌骨筋、胸骨甲状筋 甲状腺、上皮小体、喉頭、気管、食道 総頸動脈、内頸静脈 頸神経ワナ、交感神経幹、迷走神経、反回神経、横隔神経
後頸三角 (胸鎖乳突筋 僧帽筋前縁 鎖骨中 1/3)	後頸三角 または 肩甲僧帽三角	胸鎖乳突筋 僧帽筋前縁 肩甲舌骨筋下腹	中斜角筋、後斜角筋 外頸静脈 副神経、顎横神経、鎖骨上神経、腕神経叢上部
	鎖骨上三角 または 肩甲鎖骨三角	胸鎖乳突筋 肩甲舌骨筋下腹 鎖骨	前斜角筋 鎖骨下動脈、外頸静脈、胸管 腕神経叢、鎖骨上神経

リンパ管腫切除時には頸三角を目印として正常な神経・血管の走行を予測できる。(片桐ら⁷⁾, 1997 引用改変)
下縁はとくに損傷を避けるべき臓器・組織。

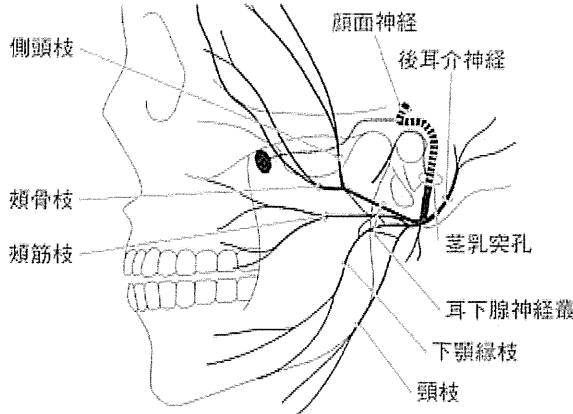


図 3 顔面神経の分枝

とくに下顎縁枝に注意したい。(三井ら⁶⁾, 1986 引用改変)

係を確認しておく。頸部の手術にてメルクマールにすべき筋, 注意すべき部位, 神経・血管を図・表に列挙した(表, 図3~5)。症例によっては病変に圧排される正常組織の変位が大きいためその同定が困難であることもある。とくに神経はリンパ管腫の壁に張り付いて伸展されており予想外の位置に出現することがあるが, 副損傷を避けるためにはその可能性を含めて術前に十分検討し予測しておきたい。

3. 皮膚切開および視野の展開

頸部リンパ管腫へのアプローチは, 十分な術野の展開, 整容性への配慮が必要であるが, 腫瘍の

最大突出部を通る皺の方向に沿った横切開が一般的である(図6)^{2,8)}。縦方向の切開は癍痕形成率が高いのでなるべく避ける⁸⁾。

上頸部浅部で非常に頻度が高い部位の一つが下顎角周辺部であり, ここから深部に病変が広がると気道を狭窄する。皮切, 皮下切開によるアプローチ時に注意すべきは顔面神経, とくに下顎縁枝の走行である。下顎骨の尾側の頸部で下顎底に沿って走る下顎縁枝は口周囲の運動を司り, ほかの神経との吻合がなく損傷は麻痺に直結する(図2)。

上縦隔に連続する病変で頸部からのアプローチでは深部まで到達しえない場合には, 頸部切開を正中で胸骨上に延長し, 上部胸骨正中切開にて開胸すると(hockey stick incision), 頸部から上縦隔の良好な視野を得ることができる(図7)⁵⁾。上頸部の病変が縦隔にまで連続する場合, 頸部と縦隔病変を別々にアプローチすることも行われている²⁾。

4. 病変の剝離・切除

皮膚切開のあと, 腫瘍にいたるまでのレイヤーを切開し, 嚢胞性病変の表面に到達したらなるべく嚢胞が穿孔しないように注意しながら, 周囲組織より剝離し, 授動していく。とくに深部では嚢胞内容液がある程度残っているほうが病変部位としてわかりやすい。大きな嚢胞は開窓して壁を把

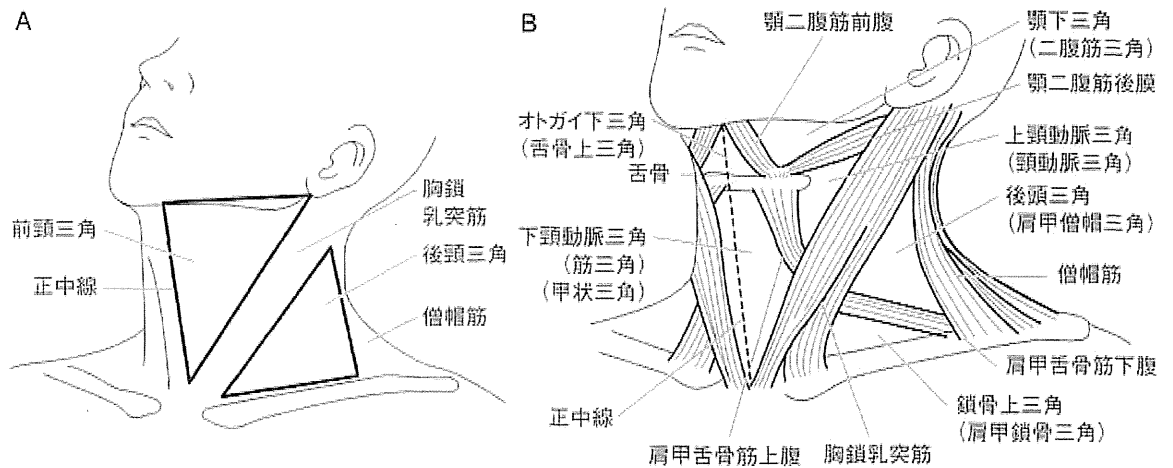


図 4 頸三角のシェーマ

A, 前頭三角と後頭三角, B, 小三角。

頸部の主要な筋を目印として正常血管・神経の走行を予測できる(表参照)。(片桐ら⁷⁾, 1997 引用改変)

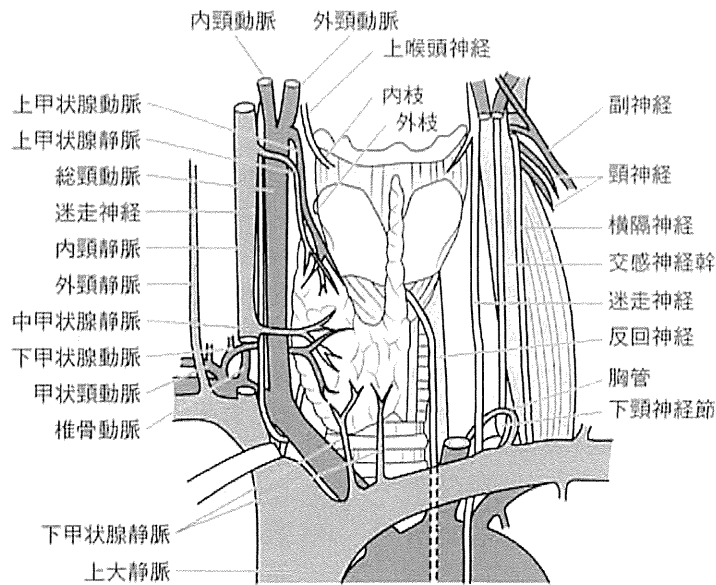


図5 頸部上縦隔の主要な神経と血管
頸部前方からの視野による正常神経・血管の走行。(片桐ら⁷⁾, 1997 引用改変)



図6 頸部リンパ管腫に対する切開線の1例

注：顎下部から咽頭へいたるリンパ管腫に対する乳様突起から舌骨に向かう切開線。皮膚の皺に沿っており術後の経過がよい。(金子ら⁸⁾, 1997 引用改変)

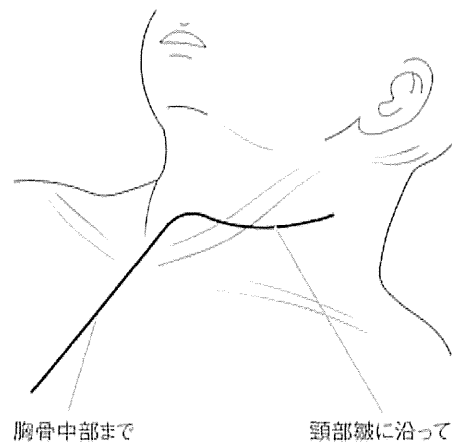


図7 頸部・縦隔リンパ管腫に対する hockey stick incision 法

頸部の横切開を正中で胸骨上部へ延長し、胸骨上部を正中切開して開胸する。上縦隔から頸部全体の良好な視野を得る。

持しつつ剥離を進めるのもよい。剥離は可及的鈍的に、切開は神経のないことを確認して進める。嚢胞が神経を押し広げるようにして壁内に完全に巻き込んでいる場合があるが、その部分の切除をすべきかどうかは確認を要する。頸神経叢ではよくみられる。細かい神経線維をすべて残すのは不可能であるが、本稿であげていない細い神経はあ

る程度合併切除しても大きな神経障害は生じない(表)⁷⁾。また血管も嚢胞壁に分布する細かい枝は当然合併切除しても正常部への障害にはならないが、複数の嚢胞が接する鞘を形成している部には比較的大きな血管が貫通していることがあり、注意を要する。血管鞘や神経を温存するため嚢胞壁の断端を残す場合にはバイポーラなどで断端を焼

灼することが勧められる。断端を閉鎖するためには LigaSureTMが有効であるという報告もなされている¹⁹⁾。また残った嚢胞壁は内側を擦過し内皮を障害しておく²³⁾。

5. 閉鎖の前に

切除後には、断端部にフィブリン糊製剤を散布し有効であったとする報告が複数ある²⁴⁾。われわれの経験では残存病変の内腔が完全に閉鎖した例もあれば、全く効かずリンパ漏が続いた例もあり、効果は一定しなかった。どのような症例に効果的であるかは現時点では明確でないが、切除が不十分である場合に無効であった可能性がある。

切除後は創内にドレーンを留置する。われわれは 10 Fr. Brake ドレーンを留置して、陰圧にて管理している。大きなリンパ漏がなければ数日で抜去可能となる。リンパ液貯留が認められた場合には OK-432 の局注を行い、組織の炎症癒着を惹起させるのが有効である。

6. 経口的アプローチ

咽頭後壁の間隙の嚢胞性病変に対して、経口的に咽頭後壁を切開し嚢胞を可及的に切除することができる。視野を大きくとることはできず、また側方へ剝離を進めることは困難であるが、咽頭部の気道狭窄に直接かかわる部へのアプローチはできる。椎体の前面にあたるこの位置はとくに重要な神経・血管はないため、比較的安全である。完全切除できず断端は発生するが、リンパ漏は咽頭腔内へドレナージされ自然停止する。

7. 生じうる合併症

リンパ管腫の切除術におけるもっとも大きな合併症は、神経損傷に伴う支配筋の麻痺・萎縮やホルネル症候群であり、永続的であることが多い。また切除断端からリンパ漏が持続することがあり、とくに左静脈角を病変内に含む頸部・縦隔にまたがるリンパ管腫では胸管を通る大量の乳びが創内に漏れ、止めるのに難渋する。部分切除の場合に術後出血を認めることがある。リンパ管腫は嚢胞壁内に血管が多く、頸部ではとくに主要な血

管に接して病変全体に血流が多いことが理由と考えられる。

おわりに

浸潤性に分布するリンパ管腫の全摘は難しい。とくに頸部・縦隔では神経・血管が複雑にネットワークを形成しているなかに病変があるため、摘出を困難にしている。しかしながら、気道を圧迫して呼吸困難に陥るような症例では可及的に外科的切除をせざるをえない。全摘に近づくほど成績はよいことはわかっており¹⁾、必ずしも外科的切除後に満足な経過をたどることができない症例もあるが、副損傷を避けられる範囲で最大限病変を取り除くことを目指したい。

文 献

- 1) Riechelmann H, Muehlhays G, Keck T, et al : Total, subtotal, and partial surgical removal of cervicofacial lymphangiomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 125 : 643-648, 1999
- 2) Glasson MJ, Taylor SF : Cervical, cervicomediastinal and intrathoracic lymphangioma. Prog Pediatr Surg 27 : 62-83, 1991
- 3) Barrand KG, Freeman NV : Massive infiltrating cystic hygroma of the neck in infancy. Arch Dis Child 48 : 523-531, 1973
- 4) 羽金和彦, 平林 健 : 頸部リンパ管腫に対する嚢胞開窓隔壁除去術およびフィブリン糊注入法. 小児外科 33 : 238-243, 2001
- 5) Cozzi DA, Zani A, d'Ambrosio G, et al : One-stage excision of massive cervicomediastinal lymphangioma in the newborn. Ann Thorac Surg 84 : 1027-1029, 2007
- 6) 三井但夫, 他 : 新版岡嶋解剖学, 杏林書院, 東京, p723, 1986
- 7) 片桐 誠, 大多和孝博 : 解剖—正確な頸部手術のために. 手術 51 : 705-718, 1997
- 8) 金子 剛, 小林正弘, 藤野豊美, 他 : 頸部の切開・縫合. 手術 51 : 719-727, 1997
- 9) Ono S, Tsuji Y, Baba Y, et al : A new operative strategy for refractory microcystic lymphangioma. Surg Today, 2013 Nov 30 [Epub ahead of print]

* * *

■ 特集 ビジュアル小児外科疾患のフォローアップ・プログラム—手術直後から遠隔期の問題点まで

リンパ管腫

藤野 明浩^{*1,2} 上野 滋^{*3} 岩中 督^{*4} 木下 義晶^{*5}
 小関 道夫^{*6} 森川 康英^{*1,7} 黒田 達夫^{*1}

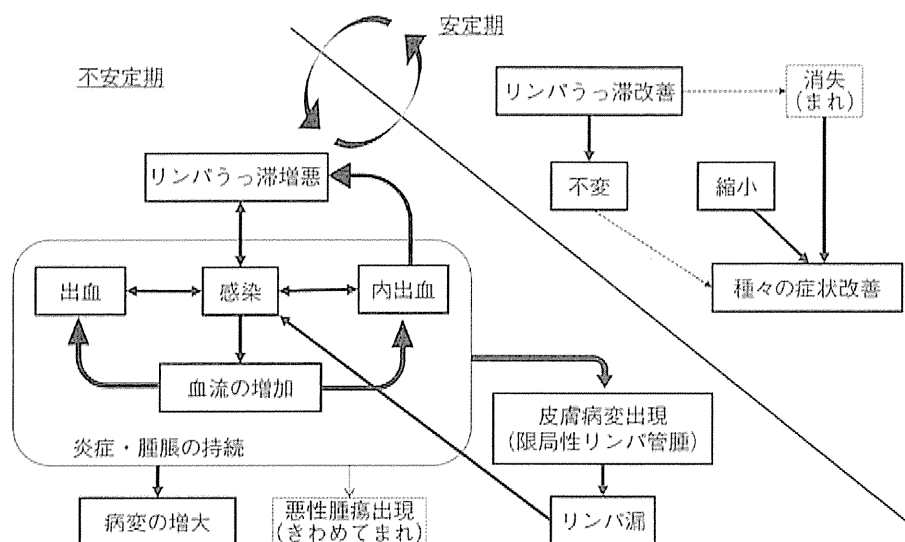


図 1 リンパ管腫の長期経過

リンパ管腫病変は、長期経過中に安定してあまり問題を起こさない場合と、炎症を中心として急性の問題を繰り返す場合がある。多くの場合、一定の治療ののちに症状は安定し、腫瘍内のリンパ液貯留も減少し、さまざまな症状も不変もしくは改善傾向を示す。一部に炎症を繰り返す場合には腫脹も徐々に増大し、血流も増加して悪循環に陥る。

はじめに

リンパ管腫は主に小児期に発症する腫瘍性病変で、正常組織内に網目状に広がる大小さまざまな

リンパ嚢胞からなる疾患であり、小児外科領域ではよく知られている。その生物学的には腫瘍的特徴があまりみられないことより、近年 International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) の疾患分類 (<http://issva.clubexpress.com/docs.ashx?id=178348>) に沿って世界的に名称が lymphangioma から (cystic or common) lymphatic malformation へと移行しつつあり、わが国でも「リンパ管奇形」とよばれることが徐々に多くなっている。

本疾患の治療の柱は硬化療法と外科的切除である。多くのリンパ管腫患者にこれらの治療は有効であり、満足のいく結果が得られる。しかし、逆

Akihiro Fujino Shigeru Ueno Tadashi Iwanaka
 Yoshiaki Kinoshita Michio Ozeki Yasuhide Morikawa
 Tatsuo Kuroda

^{*1} 慶應義塾大学医学部小児外科
 [〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35]
^{*2} 国立成育医療研究センター-外科
^{*3} 東海大学医学部小児外科
^{*4} 東京大学医学部小児外科
^{*5} 九州大学大学院医学研究院小児外科
^{*6} 岐阜大学医学部小児科
^{*7} 国際医療福祉大学病院小児外科

に約20%はなんらかの問題をかかえる難治性と考えられており、現行の治療では十分な治療効果が得られない。そういう病変をもった患者は、長期にわたり病気とつきあうことを余儀なくされている¹⁾。

本稿では、とくに外科的切除後の問題と管理法、および術後遠隔期に生じてくる問題点に焦点をあてて論ずる。

1. 外科的切除の選択

リンパ管腫は、サイズや部位により重症度に非常に大きな幅があるが、治療法の選択肢は限られている。外科的切除、硬化療法のコンビネーションが主体である。主に内部の性状（嚢胞状、海綿状）、病変の部位（気道、血管、神経との関係）、年齢などにより選択する。

容易に切除ができる場合、海綿状タイプ（microcystic）である場合、または急速な腫脹により気道閉塞や消化管閉塞などの重篤な機能不全を生じる可能性がある場合以外は、硬化療法をまず選択することが多い。繰り返しも可能であるが、硬化療法の効果には限界があり、次のステップとして外科的切除が選択される。

悪性ではない本疾患に対しては、外科的切除にはバランス感覚が必要で、決して「完全切除」のために過度に健常組織と機能を犠牲にしてはならない^{2,3)}。あくまで病変による種々の「症状を改善」することを目的の中心に据えるべきであると考えられる。完全切除できれば完治する疾患であり、可能であれば極力切除するほうがよいが、犠牲にするものとのバランスが要求される。どこまで切除するかについては、本人、家族とよく話し合っ

II. 外科的切除後の問題点と管理

外科的切除後には出血、創感染、神経損傷などの一般的に切除に伴う合併症が生じる。それに加えて、前述のごとくリンパ管腫は完全切除を選択できない場合が多いが、その場合にはリンパ液に関連した合併症が起りうる（図2）。

切除術時には断端の処理にリンパ漏を避ける最大の努力がなされるが⁴⁾、それでもリンパ液が漏

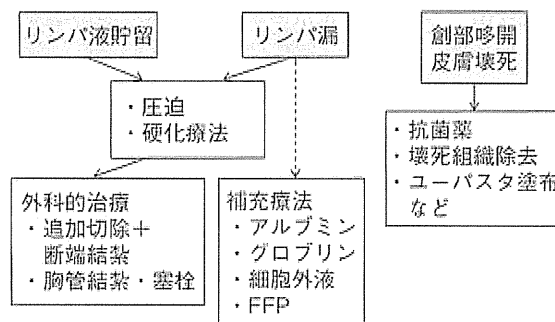


図2 リンパ管腫の非根治切除後合併症およびその治療解説は本文内。

れて切除した部位に貯留する場合がある。一度貯まり始めるとなかなか軽快しない。圧迫にて改善が得られなければ、硬化療法時と同様にOK-432を注入して創内に強い炎症を惹起し、組織の硬化と癒着によりリンパ液貯留スペースを閉鎖する方法が有効である³⁾。

リンパ液の流出があまりに多い場合、貯留による圧排や創部哆開を生じうるため、ドレナージが必要となる。ドレナージ中は乳児でも1日1/ほどのリンパ液流出を認めることがあり、容易に低蛋白血症（アルブミン、グロブリン）や低ナトリウム血症、低フィブリノーゲン血症をきたすため、補充療法を要する（図2）。また排液が乳びであれば、消化管で吸収したばかりの脂質も喪失するため、経静脈的脂質投与も必要となる。中心静脈カテーテルの留置を要することもある。硬化療法を行っても減少傾向を認めなければ、再度外科的切除と断端閉鎖を試みる。漏出部位を閉じ込めるように縫合閉鎖する。乳び漏出であれば、胸管結紮⁵⁾や胸管塞栓⁶⁾も場合により有効である。

体表皮下の病変を大きく切除すると薄くなった皮膚は壊死し、縫合線はリンパ漏により閉鎖せず、しばらくして哆開することがある。滲出が多く管理に難渋することは多い。われわれは、術後1週間以降に創哆開を生じ、滲出の管理に難渋した症例に対して、イソジン-シュガー（ユーバスタ[®]）を使用したところ、劇的に肉芽形成を認め急速に創閉鎖を得る経験をした。滲出の多い創部の肉芽形成に有効であることはよく知られているが⁷⁾、リンパ管腫切除後の創部にも有効であると考えられた。

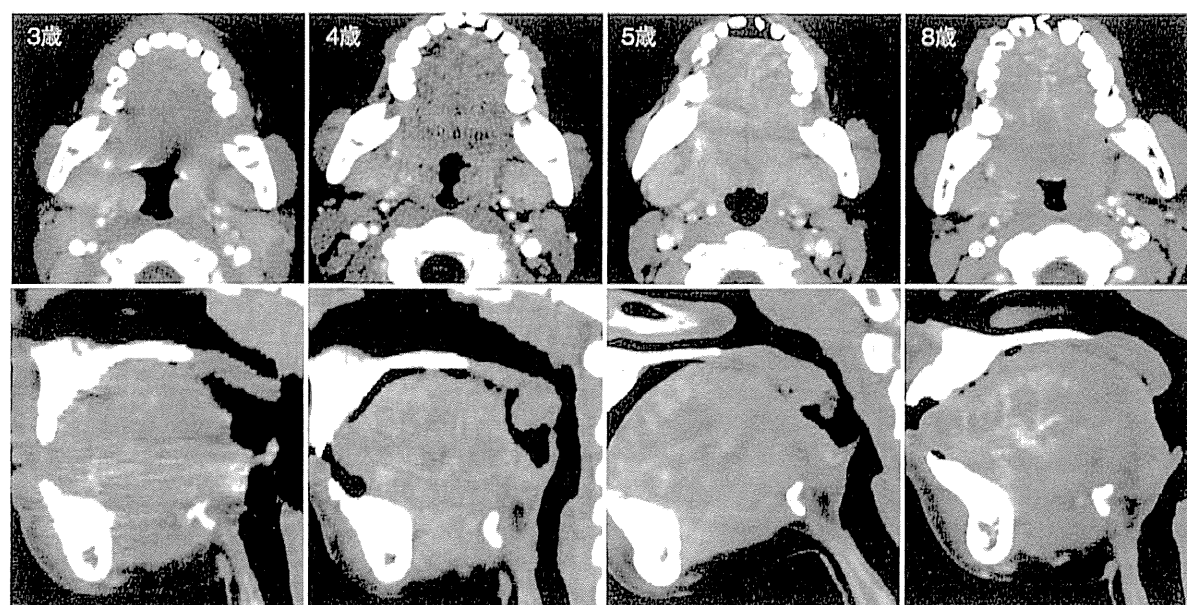


図 3 舌リンパ管腫内血管の経年変化 (造影 CT)

舌表面付近の海綿状リンパ管腫の症例。経過観察中にリンパ管腫病変の深部に造影される血管の経時的な増生を認めた。

III. 術後遠隔期の諸問題

リンパ管腫はほとんどが小児期の発症であり、治療は小児期から開始し、大規模な治療は小児期に行われることが多い。ある程度安定した状態を得るまで積極的治療を行ったのちは、それ以上の改善の余地がないと判断された個々のレベルで保存的加療時期へ移行する。完治すればなにも起こらないし、病変が残っていても落ち着いていて、通常問題にならなくなることもある。一方、炎症を中心としてその後も病変にさまざまな問題を生じ、治療を必要とする場合もある〔図 1 (本項 1181 頁)〕。長期フォロー中の主な問題を以下にとりあげる。

1. 感染 (蜂窩織炎)

病変部の感染はなぜ起こるか、細菌はどこからくるのか、起病菌がなんなのか、正確な発症機序はわからないことが多い。蛋白質の豊富なリンパうっ滞は細菌の温床となると考えられるが、一度炎症が生じると、内出血、血流増加に伴いリンパの増加、うっ滞の悪化という悪循環を生じる (図 1)。抗菌薬投与は有効であるが、感染を抑えても組織のむくみが完全によくなる前に次の感染

を生じたりするため、抑え込むのに難渋する。決め手はない。

2. 出血

リンパ管腫は、慢性に炎症を繰り返していると、組織への血液流入が多くなり、結果的に内出血、出血が増えるようである (図 3)。巨大な病変周囲の皮下の静脈の異常な発達によく認められる。リンパ管腫の嚢胞内への出血点は不明のことが多いが、リンパ嚢胞は壁に豊富な血管網を有しており、また比較的太い血管の周囲に発生していることが多いことと関係があると考えられる。

内出血後は、嚢胞内圧と血管内のバランスがとれるまで内圧が上昇してから止血すると考えられ、病変部は急速に腫脹し張りも強くなる。リンパ液は黒褐色に変色し、次第に病変内全域に広がるため、皮膚を通して青黒く透見される。早期に穿刺すると、再び出血することもある。一度大きな凝血塊を作るとなかなか消失しないが、多くの場合 echogenic な流動性のある血液・リンパ液の混合液となる。

それまで長期間つぶれていたリンパ管腫病変が内出血により急速増大した場合には、無治療でも数カ月内に再び縮小に転じ、元に戻ることが多い



図 4 限局性リンパ管腫 (lymphangioma circumscriptum)

側胸部の病変の写真。さまざまな程度の隆起性病変が孤立的に存在、もしくは集簇を形成している。左下の集簇性病変からはリンパ漏を認めることがある。

ので、すぐに硬化療法などを積極的にする必要はない。

3. 皮膚・粘膜病変の出現 (限局性リンパ管腫)

リンパ管腫は病変の部位を拡大することは通常ないが、時間の経過とともに皮下の病変や粘膜下の病変が表面に進展し、小さな嚢胞性病変が丘疹・結節を形成することがある。単発のこともあるし、集簇シカエルの卵状を呈することもある。この病変は限局性リンパ管腫 (lymphangioma circumscriptum) とよばれる⁸⁾(図4)。外表・口腔粘膜・舌などによく認められ、内出血を生じ黒色に変色して整容性に大きな問題を生じる。また突出しているため擦過・圧迫され、リンパ瘻を生ずる。治療はOK-432局注硬化療法、CO₂レーザー焼灼、液体窒素・ドライアイス療法⁹⁾、無水エタノール局注¹⁰⁾(臨床研究進行中:UMIN000011130)などであるが、表皮病変には有効だが、深部に大きな病変が残存する場合には再発は必至である。

4. リンパ漏

体表のリンパ漏は、限局性リンパ管腫に発症することが多い。常に認められるわけではないが、漏出が多いときには衣類を汚し、暑い時期には悪臭を発する。内出血後には、血液を混じったリンパ液となる。感染経路にもなると考えられる。陰部に限局性リンパ管腫病変を認め、鼠径輪や大腿輪を通して骨盤内後腹膜に病変が連なっており、立

位で陰部より大量のリンパ漏を生じる同じタイプの症例がある。一度漏れが生じると表皮が修復されるまで止まらず、日に2, 3も排液するため、介護用紙おむつを当てて生活をしている。前項の限局性リンパ管腫に対する治療はこのような病変が深部広範にわたる重症例に対しては無効で、現時点では解決策がない。

5. 乳び腹水・胸水

リンパ漏が体腔内に生ずる場合もある。後腹膜・腸間膜の広汎なリンパ管腫は、根治切除のためには大量の腸管と腸間膜を切除することになり、完全切除は断念されることが多いが、そのなかで慢性的に乳び腹水を生じる症例がある。また縦隔病変があり、同様に乳び胸水を発症する場合もある。これらはしばしば難治性で、とくに乳び胸水や心嚢液貯留をきたすような症例ではときに死にいたる。ただし、これらの症例は特異で、一般的に重症が多いリンパ管腫症の性質をもっているリンパ管腫、リンパ管腫症の境界上の症例と考えられる。

6. 悪性腫瘍の発生について

リンパ管腫は悪性転化しないのかどうかは、病変を残して長期に経過をみていくうえで非常に重要な問題である。実際には、積極的に自然な悪性化を念頭におかねばならない根拠となるような症例報告や検討はない。リンパ管腫において異常を認めるリンパ管内皮細胞が悪性化したという報告は認められず、わずかに国外で血管芽細胞肉腫が発生したという1例報告¹¹⁾と国内で炎症を繰り返した症例からやはり血管系の悪性腫瘍が発生したとの報告がある (personal communication)。

7. 気道狭窄の問題

気道狭窄症状は、頸部・縦隔に病変が存在する場合に、幼少時に生じやすい。とくに乳児期は組織が脆弱であり気道径自体も狭いため、病変内の出血や感染による急性腫脹により、咽頭部で容易に気道狭窄を生ずる。口腔・咽頭腔の狭窄は同時に経口摂取困難を生ずることもある。

しかし、成長とともに徐々に気道自体の拡大、脆弱性の改善を認めるため、物理的に気道狭窄を生じにくくなる。感染・出血などの急性増悪がなく安定した経過をたどり幼児期を過ぎると、主病

変に対する積極的な治療を止めても気管切開が不要となり、カニューレを抜去できる可能性がある。

8. 経口摂取の問題

舌、咽喉頭周囲のリンパ管腫では、経口摂取が困難となることがある。生下時および幼年時にその傾向を示し、早期に胃瘻造設が行われることが多い。しかしながら、年齢とともに徐々に口腔・咽頭腔が確保されるようになると経口摂取は可能となることもある。経口摂取ができればQOLは大きく改善するため、なるべく早期からこの可能性を探りつつフォローアップをすべきである。

9. 就学の問題

リンパ管腫の一部の重症患者にとって、就学は大きなハードルとなっている。とくに気管切開を施されている頸部・縦隔病変の子は、普通学級への進学に高いハードルがある。長期入院の環境ゆえの発達遅延や、発声・発語、聴力障害、咀嚼・嚥下困難、胃瘻造設状態などがあると、どれもが幼稚園、保育園、小中学校の入学時に問題とされる。居住地区の教育委員会との話し合いにて普通学級、養護学校、聾学校などさまざまなコースを歩むこととなる。就学後もさまざまな行事のたびに主治医は、学校側に患者の状態と行動制限を説明する必要がある。

また整容性についても、就学後につらい経験をすることは容易に想像されるが、医療側からの解決は困難なことが多い。就学前の可及的改善が望まれる。

10. トランジションの問題

さまざまな小児外科疾患患者の成人へのトランジションは、日本小児外科学会でも取り組んでいる難しい問題であるが、リンパ管腫もそういった疾患の一つである¹²⁾。多くの成人した患者は、小児期から続けて同じ病院を受診しているようであるが、担当医の異動や自身の転居などにより、次の担当医を探すのが困難なことがある。また、しばらく安定期が続き通院を止めていたが、突然感染や出血などの症状が出た際に、新たに受診した成人の医療機関で疾患の治療経験がないという理由で診療を断られ、小児期に通っていた病院を受診するように勧められたりするようである。

11. 行政による医療費助成制度

リンパ管腫およびリンパ管腫症のうち頸部・胸部の重症例は、2015（平成27）年より「慢性呼吸器疾患群」の一つとして小児慢性特定疾患に組み込まれることとなった。対象となる患者・家族にとっては朗報であろう。欲をいえば、上述したようにトランジションも問題となっている疾患であり、小児期を超えての補助があってもよいと考えられる。実は、リンパ管腫の重症・難治性患者は難病とされてしかるべきという訴えに対して、数年来厚生労働省は難治性疾患克服研究事業としてリンパ管腫に光をあて、実態調査を行ってきた。国の難病政策の転換期である現在、重症・難治性度に応じて難病の枠に入る可能性は示されており、厚生労働省の研究班がそのために必要な実務作業を進めている。

画期的な治療法が開発されないなか、少しでも患者の負担を減らし、また社会にこの疾患を認知してもらいたい。

おわりに

リンパ管腫の長期経過中にみられる、解決しがたいさまざまな問題点に触れた。リンパ管腫患者全体のごく一部ではあるが、小児外科医は長く患者とつきあっていくことになる。感染や出血、リンパ漏などの不安定状態の病変に対する確実な治療法は存在せず、炎症に対しては対症療法で治めているか、治まらないまま過ごしているのが現状である。長期的に病変の安定状態を目標として、さまざまな困難にあたっては、よく話し合っって信頼関係を築きつつ診療に臨みたい。

文 献

- 1) 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業報告書. 藤野明浩 (代表)「日本におけるリンパ管腫患者 (特に重症患者の長期経過) の実態調査及び治療指針の作成」に関わる研究. 平成 22-23 年度総合研究報告書 (平成 24 年 3 月)
- 2) Glasson MJ, Taylor SF: Cervical, cervicomediastinal and intrathoracic lymphangioma. *Prog Pediatr Surg* 27: 62-83, 1991
- 3) 藤野明浩: リンパ管腫 (リンパ管奇形) の診断・治療戦略. *PEPARS* 71: 68-77, 2012