

図1 トランジション組織

思われる。しかし新生児外科疾患など、通常、成人内科医や成人外科医が診療にあたることのない疾患が問題となる。実際、これらの疾患では小児外科医が成人期になっても診察していることが多く、小児期からの濃い人間関係に起因し、患児は旧知の小児外科医に頼り自立しにくいという問題が生じているのも事実である。

このような症例に対し、総合病院での主治医は内科医(総合診療医)が担当し、問題のある臓器は臓器別に耳鼻科、泌尿器科、産婦人科や成人の外科に相談するという診療体制(トランジション組織)を構築し、小児期の情報は小児科医や小児外科医が詳細に提供するという形が望ましい。小児病院ではこの形態は取れないので、総合病院との連結、すなわちメディカルコンプレックス型の病院の整備が必要となる(図1)。

## ■ おわりに

小児外科疾患は希少難病が多いため、生涯にわたるシームレスな医療の提供が必要であるが、病気について理解しているのは小児外科医

のため、小児外科医が主体となりがちである。患児側も医師側も小児期の病気を介した濃い人間関係が良くも悪くも影響し、疾患の種類によっては成人診療科に引き渡す受け皿がなく、小児外科で医療を継続的に行っていかなければならない症例があるのも現状である。このような状況下でも、成人期に達した患者およびその家族に対する十分な説明と理解の下で可能な限り小児期医療から成人期医療へ移行するにあたり、成人診療科と連携しながらできるだけシームレスな医療を提供することが肝要である。

日本小児外科学会ではこの問題に関してトランジション検討委員会を立ち上げ、調査活動を開始し、今後、学会としての提言をまとめる予定である。

## ..... 文 献 .....

- 1) 平成24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「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」(研究代表者: 田口智章) 総括・分担研究報告書, 平成25年3月。

## Hirschsprung 病と Hirschsprung 病類縁疾患の病理組織診断

義岡 孝子<sup>1</sup> 中澤 温子<sup>2</sup>

<sup>1</sup>鹿児島大学医学部・歯学部附属病院病理部・病理診断科,

<sup>2</sup>独立行政法人国立成育医療研究センター病理診断部)

要旨：Hirschsprung's disease (HD) および Hirschsprung 病類縁疾患はいずれも新生児期より腸閉塞症状を来す消化器疾患である。HD は消化管の神経節細胞の欠如が原因であるが、HD 類縁疾患は神経節細胞の欠如がないにもかかわらず、臨床的に HD との鑑別が問題となる消化管機能異常症で、分類および診断基準は未だコンセンサスを得ていない。HD, HD 類縁疾患ともに、診断・治療方針の決定には正確な病理診断が不可欠である。そのためには、検体採取部位・検体量、染色法が適切であるかの判断と、腸管神経系の発達や各疾患の病態についての理解が必要である。

キーワード：Digestive tract, Hirschsprung's disease, variant Hirschsprung's disease, neonate, intestinal obstruction

### はじめに

Hirschsprung's disease (以下 HD) は消化管壁内神経叢の神経節細胞の先天性欠如が原因である小児の代表的な消化管機能異常疾患で、一般的には予後良好な疾患である。しかし、無神経節部が大腸全体あるいは小腸へ及ぶ病型の場合には、診断、治療に難渋することが多く、新生児や乳児の栄養管理が進歩してきた現在においても予後不良である。また、神経節細胞の欠如がみられないものの HD と臨床的に鑑別が問題となる疾患として、HD 類縁疾患 (以下 HD 類縁) と総称される稀な疾患群があり、未だ診断基準や治療方法は確立していない。

本稿では、HD の病態生理、分類、診断方法について解説し、HD 類縁の分類と病理診断については厚生労働科学研究費難治性疾患克服事業 (研究代表者 田口智章先生: 田口班) の研究結果を踏まえて、現時点での本邦におけるコンセンサスを紹介する。

### ヒルシュスプルング病 Hirschsprung's disease

(腸管無神経節症 aganglionosis,

先天性巨大結腸症 congenital megacolon)

#### 1. 概要

本症は Harold Hirschsprung が、1886 年 3 月にベル

リンで開催されたドイツ小児科学会において著明な結腸拡大を呈した 2 例の臨床経過と剖検所見を報告したことにより、Hirschsprung's disease (以下 HD) または先天性巨大結腸症 (congenital megacolon) と呼ばれるようになった<sup>1)</sup>。

本症の発生頻度は新生児約 5,000 例に 1 例で、男児に多く発症する (85%)<sup>2)</sup>。大部分は特発性であるが、約 10% は家族内発症で、無神経節症が全結腸あるいは小腸へ及ぶ病型が認められる。HD のほとんどは孤立発症であるが、Down 症、先天性心疾患、生殖泌尿器奇形、先天性聾、小腸閉鎖、先天性中枢性肺胞低換気症候群 (Ondine's curse)、Waardenburg 症候群などに合併することがある<sup>3)</sup>。

#### 2. 病因

HD は消化管の粘膜下神経叢 (Meissner 神経叢)、粘膜下層深部に認められる Henle 神経叢および筋間神経叢 (Auerbach 神経叢) における神経節細胞の先天性欠如が原因である。消化管の神経節細胞は迷走神経堤の神経芽細胞由来で、胎生 5 週から 12 週に消化管の頭側から尾側方向へ遊走し直腸に達するとされている。消化管壁では、神経節細胞はまず筋層間の神経叢に入った後、粘膜下層へ遊走するとされている。この過程が何らかの原因によって障害され、HD が生じると考えられており、この説は cranio-caudal migration theory と呼ばれている<sup>4)</sup>。無神経節腸管が直腸より口側に連続性に認められることは、cranio-caudal migration theory で説明できるが、この説では説明が困難な skip lesion を示す HD の報告がごくまれにみられる。近年、腸管神経前駆細胞の一部は腸間膜を横切る「近

Pathological diagnosis of Hirschsprung's disease and allied disorders  
Takako Yoshioka<sup>1</sup> and Atsuko Nakazawa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathology, Kagoshima University Medical and Dental Hospital

<sup>2</sup>Department of Pathology, National Center for Child Health and Development

道移動」によって大腸に侵入することが明らかとなり、近道移動する前駆細胞と腸管壁内を cranio-caudal migration によって移動する前駆細胞の癒合の障害が skip lesion の原因であることが示唆された<sup>5)</sup>。

HD の主な原因遺伝子として、*RET* 遺伝子やエンドセリンレセプター (*EDNRB*) 遺伝子などが報告されているが、変異の部位は様々である。一般的に本症は単一遺伝子のみ異常によって発症するものではなく、多因子によるものと考えられている<sup>6)</sup>。

### 3. 病態生理

消化管の壁内神経系は、Auerbach 神経叢、Henle 神経叢、Meissner 神経叢から成っている。傍脊椎の神経節から腸管にはいる交感神経線維は壁内神経節細胞周囲に網目状に分布して終わり、骨盤神経叢由来の副交感神経線維は壁内神経叢に分布する。これらの神経の二重支配により、腸管運動は調節されているが、HD では神経節細胞の欠如に伴って、腸管の拡張が妨げられて持続的に収縮するため、腸管閉塞の症状を来す。

### 4. 臨床症状

HD の患者の 90% は正期産の成熟児であり、低出生体重児での発症は少ない。新生児での初発症状は、胎便の排泄遅延、嘔吐、腹部膨満などの腸閉塞症状で、本症の新生児の 90% では出生後 24 時間以内に胎便の排泄がみられない<sup>7)</sup>。速やかに適切な初期治療が行われなければ、腸管の蠕動不全や異常拡張のために異常増殖した腸管内細菌が腸管壁を通過して腸管以外の臓

器に移行する現象 (bacterial translocation) によって敗血症を引き起こし、致命的となる場合もある。また、新生児期に原因不明の結腸穿孔をみた場合は、本症を考慮すべきである。

無神経節腸管が非常に短い場合、難治性の便秘症として経過観察されてしまい、年長児、場合によって成人になってから本症と診断されることもある。

### 5. 病型

HD は無神経節腸管の長さによって 5 つの病型に分類されている (図 1)<sup>8)</sup>。

1) Short segment aganglionosis (rectosigmoid aganglionosis): 無神経節腸管が直腸、S 状結腸に限局するもので、本症の約 80% を占める。

2) Ultrashort segment aganglionosis: 直腸肛門管下 3 分の 1 にみられるタイプで、生理的な神経節細胞減少部分と区別がつけがたい (4~5%)。

3) Long segment aganglionosis: 直腸から下行結腸、肝彎曲部を含む口側結腸に及ぶもの (20%)。

4) Total colon aganglionosis: 直腸から結腸全体に及ぶもの (1~2%)。

5) Extensive aganglionosis: 無神経節腸管が直腸から全結腸および小腸に及ぶもの。時にトライツ靭帯や胃に及ぶこともある (2%)<sup>9)</sup>。

### 6. 診断

本症の診断は、臨床症状、X 線所見、肛門内圧検査、組織学的な神経節細胞の欠如の証明などによってな

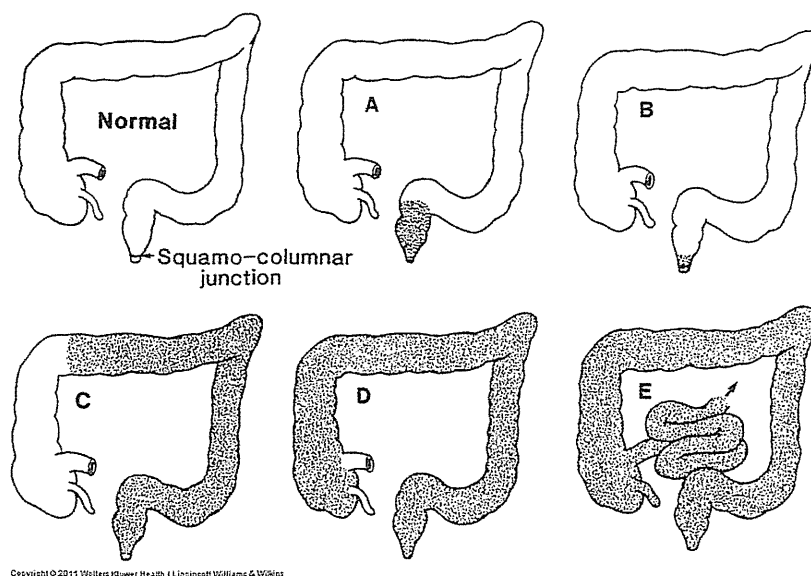


図 1: Hirschsprung 病における無神経節腸管の分布。A: Short segment aganglionosis。B: Ultrashort segment aganglionosis。C: Long segment aganglionosis。D: Total colon aganglionosis。E: Extensive aganglionosis。

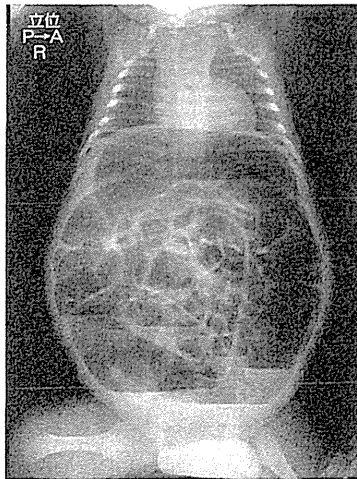


図 2: Hirschsprung 病の腹部単純 X 線所見。

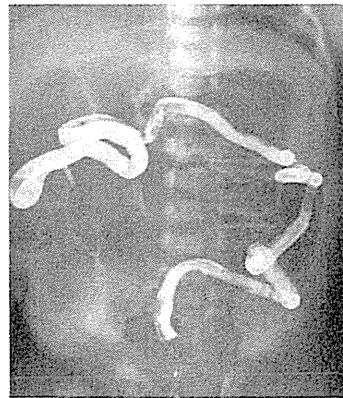


図 4: Hirschsprung 病 (extensive aganglionosis) の注腸造影検査所見。

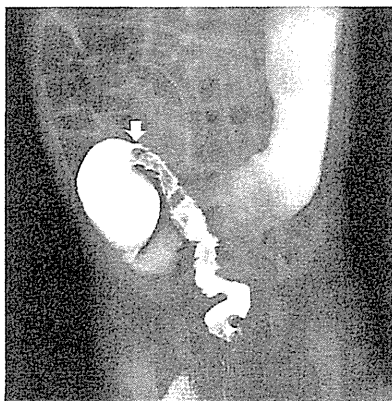


図 3: Hirschsprung 病の注腸造影検査所見。矢印: caliber change。

れる。

#### 1) 腹部単純 X 線診断 (図 2)

腹部全体に著明な腸管の拡張とガスの増加を認めるが、直腸は拡がらずガスが貯留しないため、小骨盤内のガスは欠如している。

#### 2) 注腸造影検査

無神経節腸管は狭小腸管、口側の正常腸管は拡張腸管として描出される。この口径差を caliber change と呼び、本症の典型的な所見である (図 3)。病型によっては典型的な所見を欠き、ultrashort segment aganglionosis では狭小腸管は認めない。また、extensive aganglionosis では, microcolon 像を示し、後述する HD 類縁との鑑別が問題となる (図 4)。

### 3) 病理組織学的診断

#### i) 直腸生検

直腸生検法としては、固有筋層を含む全層生検と粘膜生検の 2 つの方法がある。近年、多くの施設では、外来でも施行可能な安全で手技が容易な粘膜生検が行われている<sup>10)</sup>。HE 染色標本での診断の場合、適切な切片を得るために多数の連続切片を薄切し、多数の標本を観察する必要がある。しかし、新生児、未熟児の検体では、神経節細胞が小型で核小体が明瞭でなく、多数の標本を検討しても診断が困難な場合がある。この問題点を克服するためには、神経節細胞を特異的に染色する抗体 (神経細胞のマーカーである HuC/D 抗体 (Anti-HuC/D monoclonal 16A11, Life Technologies) などの免疫染色を追加することを推奨する<sup>11)</sup>。また、採取された検体に粘膜下層が含まれていない、肛門管歯状線近くが採取されている、あるいは、扁平上皮が含まれている等、診断に不適当な検体である場合は、速やかに再生検を行うべきである<sup>12,13)</sup>。粘膜下神経叢は、新生児では通常歯状線上方 1.0 cm 以内にも存在するが、乳児では 1.0~1.5 cm 以内には存在せず、幼児・学童では 1.5 cm 以内には存在しないことより、乳幼児では歯状線より 1.0 cm 上方で神経節細胞が認められなくても正常ということになり<sup>14)</sup>、患者の年齢によっては、検体採取部位の確認が必要である。

直腸全層生検検体は筋間神経叢が観察できる点で粘膜吸引生検検体より診断が容易であるが、麻酔や鎮静の必要性を考慮すると、HD 診断目的の検体採取方法の第一選択は粘膜生検と考えられる。

#### ii) アセチルコリンエステラーゼ染色 (以下 AchE 染色)

HD の診断に最も広く用いられている染色法で、正

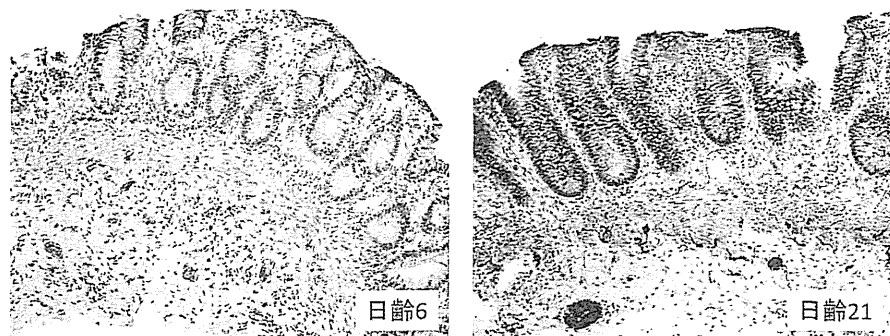


図5: Hirschsprung 病新生児の直腸粘膜生検組織像 (AchE 染色)。同一患者で日齢6では、粘膜下層に肥厚した神経線維束が散見されるが、粘膜固有層や粘膜筋板に AchE 染色陽性線維は明らかでない。日齢21では、粘膜固有層や粘膜筋板に AchE 陽性線維の増生がはっきりとしてくる。

常では粘膜下層の神経節細胞の細胞質が染色され、粘膜筋板や粘膜固有層に AchE 陽性となる神経線維はみられない。HD では粘膜筋板や粘膜固有層に神経線維の増生が認められ、粘膜下層に神経節細胞は認められず、太い神経線維束が観察される<sup>15,16)</sup>。我々の施設では、直腸後壁より吸引生検された直腸粘膜組織で凍結切片を作成し、採取された検体が診断に適當と判断した場合に AchE 染色を行っている<sup>17)</sup>。

新生児早期では、HD でも粘膜固有層に AchE 染色陽性の神経線維の増生が認められないことがある(図5)<sup>18)</sup>。このような場合には、数日から数週間後の再検が勧められる。また、AchE 染色標本は、粘膜固有層の神経線維の増生のみならず、Meissner 神経叢や神経叢内の神経節細胞の有無、粘膜下層における肥大した神経線維の評価にも有用である<sup>15)</sup>。

### iii) 免疫組織化学的検索

AchE 染色が凍結切片を用いるのに対し、免疫組織化学的染色では、パラフィン包埋切片で染色可能であるため、パラフィンブロック内に検体が残存している限り、追加検索が可能である。

最近、calretinin 抗体を用いた免疫組織化学染色が HD の診断に有用であるという報告が複数あり、直腸吸引生検組織において、正常では粘膜下層に calretinin 陽性線維を認めるが、HD では陽性線維は認めないとされている<sup>19)</sup>。しかし、正常組織でも calretinin 陽性線維の染色強度は様々で、陽性コントロールの確立が難しい。また、小さな粘膜生検組織で、陰性所見を HD の診断根拠にする方法にストレスを感じるため、筆者らは calretinin 染色単独での診断は行っていない。

### iv) 術中迅速診断および切除標本における組織診断

HD では、人工肛門造設術あるいは根治術中に腸管

の切除範囲を決定するために腸管壁全層の生検検体が提出される。Caliber change の口側の拡張腸管から 1.0 cm 程度の長さの検体が採取されれば診断可能である。粘膜生検と比較すると診断は容易で、Auerbach 神経叢あるいは Meissner 神経叢の有無、神経節細胞の有無の確認が検索の目的である。確実に神経節細胞が確認できない場合は、さらに口側からの再生検を依頼する。

根治手術切除標本の診断では、まず肛門側の無神経節症の確認を行う(図6)。口側断端部分では神経叢、神経節細胞の有無のみならず、数、大きさ、分布状況などが正常であるか否かを検討する。神経節細胞の数や大きさの正常値についての報告は複数みられるが、施設により標本作成の条件が異なるため、診断者が各々の基準を持つことが肝要である。また、無神経節腸管と正常腸管の移行部では、神経叢と神経節細胞の数が減少し、腸管機能は異常と考えられることから、その範囲の見極めが重要となる。

## Hirschsprung 病類縁疾患

### 1. 概要

HD 類縁は消化器系の希少難治性疾患群の一つであり、新生児期あるいは小児期に発症し、成人に至るまで長期の経過をたどるものが多い。腸閉塞症状や重症便秘を呈するため、機能的腸不全に陥り、長期にわたる静脈栄養管理 (TPN) が余儀なくされることが少なくない。HD 類縁患者の 8 割程度が、TPN、うっ滞性腸炎、カテーテル感染症などが原因となって起こる腸不全関連肝障害 (IFALD: Intestinal Failure Associated Liver Disease) に陥っており、最終的には肝不全に至るため、予後不良である。しかし、HD 類縁は症例数が少なく、まとまった報告が少ないため、病態に

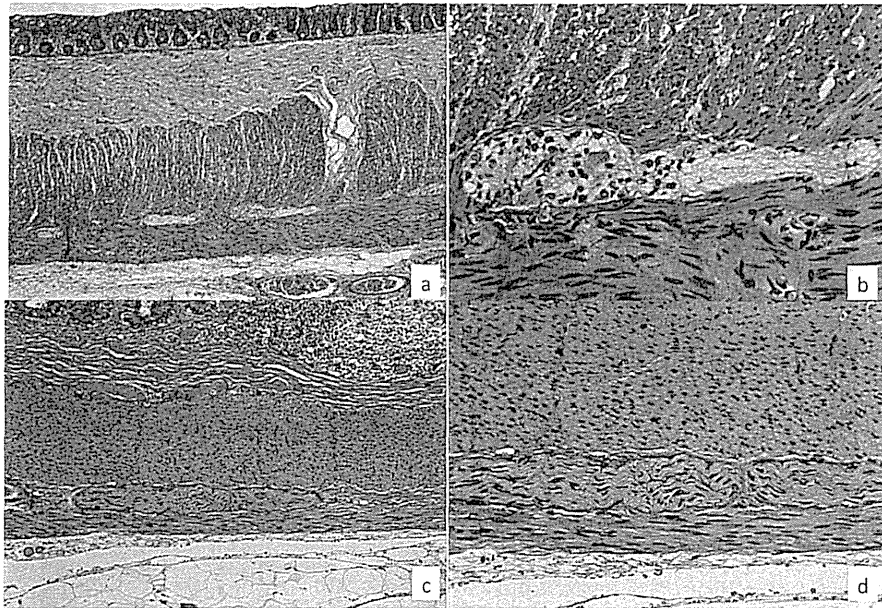


図6：Hirschsprung 病の Auerbach 神経叢。正常部 (a.b.) には神経叢に神経節細胞が多数認められるが，病変部 (c.d.) には神経節細胞は認められず，肥大した神経線維束がみられる。

表1：Hirschsprung 病類縁疾患の分類

神経節細胞に異常所見があるもの	神経節細胞に異常所見のないもの
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hypoganglionosis congenital acquired</li> <li>○ Immaturity of ganglion cells</li> <li>○ Intestinal Neuronal Dysplasia (IND)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Megacystis-Microcolon-Intestinal Hypoperistalsis Syndrome (MMIHS)</li> <li>○ Segmental dilatation</li> <li>○ Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)</li> <li>○ Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction (CIIP)</li> </ul>

(平成 24-25 年度 田口班総合研究報告書より抜粋)

関して不明な点が多く，定義，分類なども統一されたものがないのが現状である。

## 2. 分類

HD 類縁は，組織学的な腸管神経節細胞の異常所見の有無により，表1のように分類されている<sup>20)</sup>。組織学的診断には，HE 染色または AchE 染色標本を用いる<sup>21)</sup>。病理学的検索が行われていないものは疑いとする。

## 3. 病理学的異常を認める疾患の定義と組織像

### 1) Congenital isolated hypoganglionosis (図7)

新生児早期から腸閉塞症状を発症し，組織学的に Auerbach 神経叢の神経節細胞が存在するが，いずれの部位においても明らかに数が少ない場合，本症と診断する<sup>22)</sup>。病理診断には，少なくとも空腸または回腸

(できれば両方)と S 状結腸の十分量(全周の 1/2 程度)の全層生検検体を用いる。しかしながら，新生児期には採取可能な生検検体量の制約があり，さらに腸管神経節細胞とグリア細胞との鑑別が困難であることから，的確な診断が得られずに治療の開始が遅れる事態が起こり得る。筆者らは，どの施設においても正確に hypoganglionosis と診断できるような診断方法，診断基準の作成を目指し，免疫組織化学的検索方法を田口班にて検討中である。

### 2) Immaturity of ganglion cells

新生児期に腸閉塞症状を発症し，組織学的に，(1) 神経節細胞は小型で未熟，(2) 神経節細胞の数と分布は正常，(3) 継時的に神経節細胞の成熟を認める疾患である<sup>23)</sup>。診断には腸瘻造設時の組織学的検索が必須で

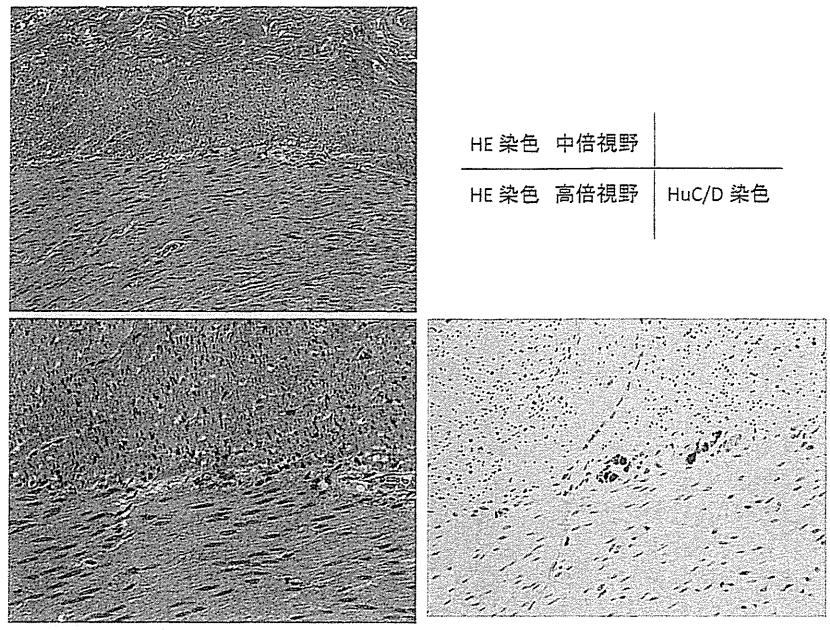


図 7: Hypoganglionosis の筋間神経叢。HE 染色: 固有筋層間に小型の神経叢がまばらに少数認められ、一部の神経叢内に少数の神経節細胞が含まれている。HuC/D 免疫染色: 小型の神経節細胞が陽性に染色される。

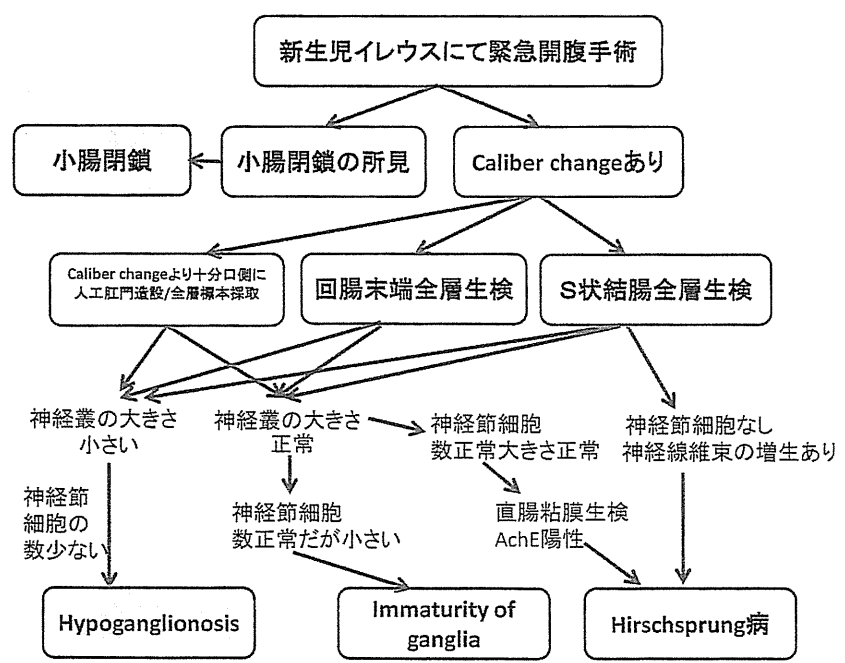


図 8: Hypoganglionosis の病理診断フローチャート。



ある。病変は広く小腸まで及び、画像あるいは開腹所見で caliber change を認める。

### 3) Intestinal Neuronal Dysplasia (IND) type B

HD と類似の症状を呈し、組織学的診断には 15  $\mu\text{m}$  の厚さの凍結切片において、1つの神経節に8個以上の神経節細胞を認める giant ganglia の存在と粘膜下層における AchE 陽性線維の増生を必須とする<sup>24,25)</sup>。粘膜固有層における AchE 陽性線維の増生や粘膜固有層に ectopic ganglion cell がみられることもある。また、1歳未満では神経節細胞の未熟性が認められることから、1歳未満で IND の診断をするべきではないとされている<sup>26)</sup>。

### 4. Isolated congenital hypoganglionosis (Hypoganglionosis) の病理診断ガイドライン策定の試み

Hypoganglionosis の病理診断を正確に行うには、腸管全層を観察するために十分な検体(目安は1.0 cm長)を採取する。HD との鑑別診断を確実にを行うため、(1) caliber change より十分口側の小腸に造設した人工肛門部位の全周(竹輪状)、(2) 回腸末端、(3) S 状結腸(もしくは横行結腸)の最低3ヶ所から消化管全層を採取する。採取した組織は直ちにホルマリン固定し、パラフィン切片を作成し、HE 染色、免疫組織化学染色(HuCD など)を行い、病理学的に検討する。図8は前述の3ヶ所から採取した生検検体を用いた診断フローチャートである。統一された全層生検のデータが蓄積されれば、診断基準として、具体的な数値を呈示することができると考えている。

### おわりに

HD は小児消化器疾患としては認知度が高く、組織学的診断方法も確立されている。一方、HD 類縁は HD とは似て非なる稀少な疾患で、診療ガイドラインの策定が現在進行形で行われている状況である。いずれの疾患も小児外科が設置されていない医療機関においては、病理医として経験する機会が少ないが、腫瘍性病変と同様、病理医が行う組織診断が治療方針の決定や予後予測の一翼を担っていることを理解していただければ幸いである。

### 謝辞

執筆にあたり貴重なご助言をいただいた九州大学医学研究院小児外科 田口智章教授に深謝します。また、本論文の作成には公益信託児玉記念基礎医学研究助成基金の助成を受けました。

### 文献

- 1) Hirschsprung H. Stuhltragheit Neugeborener in Folge von Dilatation und Hypertrophie des Colons. *Jhrb f Kinderh.* 1888; 27: 1-7.
- 2) Bodian M, Stephens F, Ward B. Hirschsprung's disease and idio-pathic megacolon. *Lancet.* 1949; 1: 6-11.
- 3) Moore SW. Congenital anomalies and genetic associations in Hirschsprung's disease. In: Holschneider AM, Puri P, editors. Hirschsprung's disease and allied disorders. Verlag Berlin Heidelberg: Springer; 2008. p. 115-1131.
- 4) Okamoto E, Ueda T. Embryogenesis of intramural ganglia of the gut and its relation to Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 1967; 2: 437-443.
- 5) Nishiyama C, Uesaka T, Manabe T, et al. Transmesenteric neural crest cells are principal source for the colonic enteric nervous system. *Nat Neurosci.* 2012; 15(9): 1211-1218.
- 6) Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J Med Genet.* 2008; 45(1): 1-14.
- 7) de Lorijn F, Boeckxstaens G, Benninga M. Symptomatology, pathophysiology, diagnostic work-up, and treatment of Hirschsprung disease in infancy and childhood. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9(3): 245-253.
- 8) Stocker J, Dehner L, Husain A. *Pediatric Pathology*, 3rd edition. Philadelphia, PA 19103 USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- 9) Blisard K, Kleinman R. Hirschsprung's disease: a clinical and pathologic overview. *Hum Pathol.* 1986; 17(12): 1189-1191.
- 10) Yunis E, Dibbins A, Sherman F. Rectal suction biopsy in the diagnosis of Hirschsprung disease in infants. *Arch Pathol Lab Med.* 1976; 100(6): 329-333.
- 11) Ganns D, Schrod F, Neuhuber W, et al. Investigation of general and cytoskeletal markers to estimate numbers and proportions of neurons in the human intestine. *Histol Histopathol.* 2006; 21(1): 41-51.
- 12) Aldridge R, Campbell P. Ganglion cell distribution in the normal rectum and anal canal. A basis for the diagnosis of Hirschsprung's disease by anorectal biopsy. *J Pediatr Surg.* 1968; 3(4): 475-490.
- 13) Weinberg A. The anorectal myenteric plexus: its relation to hypoganglionosis of the colon. *American J Clin Pathol.* 1970; 54(4): 637-642.
- 14) 田口智章, 手柴理沙, 佐伯 勇ほか. Hirsch-



- sprung 病の組織診断. 小児外科. 2011; 43(6) : 627-636.
- 15) Monforte-Munoz H, Gonzalez-Gomez I, Rowland J, *et al.* Increased submucosal nerve trunk caliber in aganglionosis: a "positive" and objective finding in suction biopsies and segmental resections in Hirschsprung's disease. *Arch Pathol Lab Med.* 1998; 122(8) : 721-725.
  - 16) Martucciello G, Pini Prato A, Puri P, *et al.* 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.* 2005; 40(10) : 1527-1531.
  - 17) Hedren J, Bacon S, DL P. A modified histochemical technique to visualize acetylcholinesterase-containing axons. *J Histochem Cytochem.* 1985; 33 : 134-140.
  - 18) Pacheco M, Bove K. Variability of acetylcholinesterase hyper-innervation patterns in distal rectal suction biopsy specimens in Hirschsprung disease. *Pediatr Dev Pathol.* 2008; 11(4) : 274-282.
  - 19) Barshack I, Fridman E, Goldberg I. The loss of calretinin expression indicates aganglionosis in Hirschsprung's disease. *J Clin Pathol.* 2004; 57(7) : 712-716.
  - 20) Puri P, Rolle U. Variant Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg.* 2004; 13(4) : 293-299.
  - 21) Friedmacher F, Puri P. Classification and diagnostic criteria of variants of Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int.* 2013; 29 : 855-872.
  - 22) Kobayashi H, Yamataka A, GJ L, *et al.* Pathophysiology of hypoganglionosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 34(2) : 231-235.
  - 23) Feichter S, Meier-Ruge W, E B. The histopathology of gastrointestinal motility disorders in children. *Semin Pediatr Surg.* 2009; 18(4) : 206-211.
  - 24) Meier-Ruge W, Bronnimann P, Gambazzi F, *et al.* Histopathological criteria for intestinal neuronal dysplasia of the submucosal plexus (type B). *Virchows Arch.* 1995; 426(6) : 549-556.
  - 25) Kobayashi H, Hirakawa H, Puri P. What are the diagnostic criteria for intestinal neuronal dysplasia? *Pediatr Surg Int.* 1995; 10(7) : 459-464.
  - 26) Meier-Ruge W, Bruder E, Kapur R. Intestinal neuronal dysplasia type B: one giant ganglion is not good enough. *Pediatr Dev Pathol.* 2006; 9(6) : 444-452.

別刷請求先:

〒 890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1  
 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院  
 病理部・病理診断科  
 義岡 孝子

(論文受付 2014年 8月 27日)

(採用決定 2014年 9月 26日)



## V. 資 料



## 消化器系疾患分野

### ヒルシュスプルング病類縁疾患

#### 1. 概要

ヒルシュスプルング病は先天的に腸管の神経節細胞が欠如するために腸管蠕動不全をきたし腸閉塞症状を呈する疾患であるが、病変の範囲が限定されておりその診断と治療法は確立されている。一方、ヒルシュスプルング病類縁疾患(H類縁)は直腸に神経節細胞が存在するにもかかわらずヒルシュスプルング病に類似した症状を呈する疾患の総称で、疾患の稀少性のためその分類や治療方針に関するコンセンサスが得られていない。現在のところ、神経節細胞に形態学的異常を呈するもの(Immaturity や Hypoganglionosis など)と、異常が認められないもの(CIIPS や MMIHS など)に分類するのが一般的である。

#### 2. 分類

神経節細胞に形態的異常を呈する群

Immaturity of ganglia

Hypoganglionosis (congenital, acquired)

Intestinal Neuronal Dysplasia

神経節細胞に形態的異常が認められない群

Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS)

Segmental dilatation

Internal anal sphincter achalasia

Chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction

以上の7つの疾患に分類される

#### 3. 疫学

2001-2010年の10年間で353例(平成23年度の一次調査:40000出生に1)

#### 4. 原因

ヒルシュスプルング病は神経堤からの神経節細胞の遊走分布が途絶したためにおこるとされておりいくつかの原因遺伝子の報告があるが、多様で変異の部位もまちまちであり一元的には解明されていない。一方、H類縁に関しては全く不明である。一部神経節細胞僅少症のなかには後天的原因で腸管神経節細胞が消失するものもあるが原因については不明である。

#### 5. 症状

新生児期から小児期まで急性の腸閉塞や重症便秘として発症するが、新生児期発症のものは重症で全消化管の蠕動不全をきたし、長期の絶食、静脈栄養管理を必要とするものが多い。しかし、H類縁疾患には難治性のものと自然治癒傾向のものが混在している。さらにそれぞれの診断基準が定まっていないのが現状である。

#### 6. 合併症

腸管の蠕動不全や異常拡張のため腸管内で細菌が異常増殖をきたし bacterial translocation による敗血症によるショックで突然死亡する症例や、長期にわたる静脈栄養の合併症としての敗血症や肝不全により死に至る。また常時静脈路を必要とするため静脈路が枯渇するという問題点もある。

## 7. 治療法

蠕動不全の腸管を切除して腸閉塞がおこらない程度の長さで管理し、人工肛門で腸管減圧を行う。また長期にわたる静脈栄養と経腸栄養で延命をはかる。拡張腸管切除が有効なものもある。小腸移植や肝＋小腸移植の適応になる症例もある。症例によっては急性期の腸閉塞の時期を乗り切れば自然治癒傾向になるものもあるため保存的治療が奏効するものもある。したがって、重症度の階層化と疾患別の治療指針の決定が急務である。

## 8. 予後

Immaturity of ganglia, Acquired hypoganglionosis, Intestinal Neuronal Dysplasia, Segmental dilatation, Internal anal sphincter achalasia は予後良好、一方 Congenital hypoganglionosis, Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome, Chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction は症状が遷延し予後不良である。

## 9. 研究班

小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究班

## 消化器系疾患分野

### ヒルシュスプルング病

#### 1. 概要

肛門から連続する無神経節腸管のため生後数日の間に機能性の腸閉塞症状で発見される。その後ヒルシュスプルング病と診断される。無神経節腸管の短い短域型では多くが乳児期に根治術が可能であるが、長域型以上その中でも全結腸型以上の症例は重症であり長域腸管蠕動不全のため人工肛門造設が必要であり、は死亡症例も多い。特に全結腸以上の症例数は全体の10%程度と稀であるために調査も不十分なまま課題として残され、治療法の開発も遅れている。全結腸型以上については症例の蓄積を行い検討する必要がある。

#### 2. 疫学

ヒルシュスプルング病の頻度は、本邦の1998-2002年の全国調査1103例の解析では出生約5300人に1人とされ、全結腸以上の症例はそのうち9.4%(101例)であった。さらに小腸型は全症例の2.9%(31例)となっていた。合併奇形を22.8%に認め、その内容は、心奇形、腸閉鎖、中枢性低換気症候群、難聴、ダウン症などであった。

#### 3. 原因

ヒルシュスプルング病の原因遺伝子として既に10種類以上が同定されており、遺伝子異常で発症するタイプもあきらかになっている。全結腸以上の症例に関しては家族発生例を認め、遺伝子異常によるものが多いという報告があるが、多くは散発性に発症すると考えられているためその多くはいまなお原因不明である。

#### 4. 症状

胎便排泄遅延、腹部膨満で発症し、短域型の症例は慢性的な便秘症状で経過する場合もあるが、無神経節腸管の長さが長くなる症例では放置すると腸炎から敗血症へと至り死亡する症例も存在する。

#### 5. 合併症

腸閉塞、腸炎、便秘、うっ滞性腸炎、肝機能障害、敗血症などがある

#### 6. 治療法

無神経節腸管の切除と肛門への吻合が根治術となる。結腸を残した吻合の場合は術後に排便回数の増加を認める。全結腸以上にわたる症例では無神経節腸管切除による根治術後も、栄養吸収障害や水分管理目的で埋め込み型の中心静脈カテーテルの留置が必要な場合が多い。小腸型を含む無神経節腸管が広範囲に及ぶ症例には小腸移植あるいは多臓器移植を必要とする症例も存在する。

#### 7. 研究班

小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究班

## 消化器系疾患分野

### 非特異性多発性小腸潰瘍症（小児例）

#### 1. 概要

非特異性多発性小腸潰瘍症は、非特異的な病理所見にとどまり、肉眼的には浅い潰瘍が多発する疾患で、その臨床像として若年時からの慢性に経過する潜出血とそれによる貧血と低蛋白血症が特徴的である。長期例では小腸の狭窄を伴うことが多い。現時点では有効な治療法が確立されておらず、難治性・再発性の経過を辿る。病変部小腸の切除後も短期間で高率に再発する。

#### 2. 疫学

詳細不明（極めて稀。九州大学において45年間で成人で10例程度）

#### 3. 原因

成因は不明であるが、常染色体劣勢の遺伝形式が推測される例が少なくなく、遺伝的要因の関与が考えられているが、それ以上の病態は現時点では不明であり、解明が急務と考えられる。

#### 4. 症状

若年時からの慢性的持続潜出血による貧血と低栄養状態に起因する易疲労感、浮腫、成長障害を認めるが、消化器症状（下痢・血便）や発熱は少ない。長期例では小腸狭窄による通過障害を認めることがある。

#### 5. 合併症

罹患小腸を外科的に切除しても、残存小腸に短期間に小腸潰瘍や狭窄の再発を繰り返すことが多い。中心静脈栄養療法は潰瘍を治癒させ貧血も改善させるが、潰瘍の治癒に伴う管腔狭小化が起こり、外科手術が必要となることがある。

#### 6. 治療法

確立された治療法はない。貧血と低栄養状態に対する対症療法が中心となる。潰瘍に有効な薬剤はないのが現状であり、サラゾスルファピリジンやステロイドなどの薬物療法も無効である。

#### 7. 研究班

小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究班

## 消化器系疾患分野

### 先天性吸収不全症

#### 1. 概要

消化管における消化あるいは吸収機構の障害により、各種の栄養素の吸収が障害される病態である。

#### 2. 疫学

稀で、実態は把握されていない。

#### 3. 原因

既知の成因は多彩で、多くは常染色体劣性遺伝と推測される。その分類には、a) 吸収障害のみられる栄養素から、①全栄養素吸収不良症と②選択的吸収不良症に大別する分類や b) 消化吸収機序からみて分ける分類がある。

後者の分類法では、

##### 1) 小腸刷子縁酵素の異常

二糖類（乳糖、蔗糖・イソ麦芽糖）分解酵素欠損症

##### 2) トランスポーターの異常

グルコース・ガラクトース吸収不全症、果糖吸収不全症、先天性クロール下痢症、先天性ナトリウム下痢症

##### 3) その他

腸上皮細胞内に微絨毛封入体をみる先天性微絨毛萎縮症、接着分子異常による腸上皮異形成症（tufting enteropathy）、腸リンパ管拡張症、成因不明の乳児難治性下痢症 など多彩である。

#### 4. 症状

1) 刷子縁酵素、2) トランスポーターの異常症では、生後早期、あるいは胎児期からの著しい下痢に伴って各栄養成分の吸収不全や喪失を呈する。

3) 先天性微絨毛萎縮症では全ての栄養素と電解質の欠乏とアシドーシスをきたす腸リンパ管拡張症では低タンパク血症に伴う浮腫を呈しする。

乳児難治性下痢症では生後早期より著しい下痢が遷延し、成長発育障害を呈する。

重症の症例で、栄養を確保し成長するために、経静脈栄養を必要とする。

#### 5. 合併症

成長障害

#### 6. 治療法

1) 二糖類分解酵素欠損症では当該糖質の除去と、酵素製剤の内服、

2) トランスポーター異常症では水と喪失塩類の補充が治療の基本である。

3) 先天性微絨毛萎縮症や乳児難治性下痢症などでは長期の中心静脈栄養による管理が必要となる。中心静脈栄養を行っても栄養発育を維持できない場合や、静脈血栓によるアクセス血管の閉塞、肝不全、腎不全への進行がみられる場合は小腸移植の適応となるが、肝移植や腎移植と比較してその成績は未だ良好とは言えない。



## 7. 研究班

小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究班であるが今までに症例の全体数の把握がまだできていない現状で

- 1) 全国調査（初回）
  - 2) 二次調査、再調査
  - 3) 診断基準作成
  - 4) ガイドライン作成
  - 5) 登録およびフォローアップ体制の構築
- を目指して活動する。

## 消化器系疾患分野

### 仙尾部奇形腫

#### 1. 概要

仙骨の先端より発生する奇形腫で、臀部より外方へ突出または骨盤腔内・腹腔内へ進展する。充実性から嚢胞性のものまで様々な形態をとる。

#### 2. 疫学

40,000 出生に 1 例の割合で発生するといわれている。男女比はおおよそ 1 : 3 で女兒に多い。仙尾部奇形腫は新生児期に診断される奇形腫の中で最も頻度が高く、出生時に診断されるもののほとんどは成熟奇形腫・未熟奇形腫である。しかし、1 歳以降は悪性奇形腫である卵黄嚢腫瘍が多く、75%以上と報告されている。この疾患の分類としては古くから Altman 分類が用いられおり、Type I は腫瘍の大部分が骨盤外成分であるもの、Type II は骨盤腔内への腫瘍の進展をとまなうものの骨盤外成分の方が大きいもの、Type III は骨盤外にも進展するが骨盤腔内・腹腔内成分の方が大きいもの、Type IV は骨盤腔内・腹腔内成分のみで骨盤外への発育を認めないものと分類されている。

#### 3. 原因

尾骨の先端に位置する多分化能を有する細胞 (Hensen' s node) を起源とし、発生すると考えられている。3 胚葉由来の成分を含むため、骨・歯牙・毛髪・脂肪・神経組織・気道組織・消化管上皮・皮膚などあらゆる組織を含み得る。組織学的な分類としては構成成分がすべて成熟分化しているものを成熟奇形腫、未熟な成分を含むものを未熟奇形腫、悪性成分を含むものを卵黄嚢腫瘍と区別されている。

#### 4. 症状

臀部から外方または骨盤腔内へ進展する腫瘍を認める。腫瘍により尿管・膀胱、直腸が圧排され尿閉や便秘を来したり、下肢の運動障害を来すことがある。胎児期に発見された症例においては、血流が豊富な充実性腫瘍である場合、高拍出性心不全から胎児水腫となり、子宮内胎児死亡をひきおこしたり、緊急帝王切開により早期の娩出が必要となることがある。また、悪性奇形腫の場合は排便・排尿障害のほか、鼠径リンパ節腫大や脊柱管内進展や多臓器への転移を認めることもある。

#### 5. 合併症

胎児期仙尾部奇形腫では、胎児水腫や高拍出性心不全をきたす場合があり、時に胎児死亡することもある。新生児期には腫瘍破綻や腫瘍からの出血、高拍出性心不全、DIC などが重要な合併症である。乳児期以降の死亡症例は高くないが、新生児期・乳児期に摘出された症例のうち 8%が再発したとの報告もあり、十分なフォローアップが必要である。本症の術後には排便障害・排尿障害・下肢の運動障害が残る症例が 15%程度報告されている。

#### 6. 治療法

成熟奇形腫や未熟奇形腫においては、外科的切除が行われる。この際、尾骨も含めて腫瘍を切除する必要がある。Altman I 型の症例では臀部からのアプローチで切除を行う症例が多いが、腹腔内成分の大きな症例においては開腹手術も併用する。また、充実性の巨大な腫瘍においては出血のリス

クが高く、まず栄養血管である正中仙骨動脈を結紮することが有用である。卵黄嚢腫瘍においてはBEP療法などの化学療法を先行させ、2期的に外科的切除を行うこともある。

## 7. 研究班

- ・ 小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究班

## 消化器系疾患分野

### 腹部リンパ管腫・リンパ管腫症

#### 1. 概要

リンパ管腫は主に小児（多くは先天性）に発生する大小のリンパ嚢胞や異常に拡張リンパ管を主体とした腫瘍性病変であり、生物学的には良性とされる。全身どこにでも発生しうるが、特に頭頸部や縦隔、腋窩、腹腔・後腹膜内に好発する。腹部リンパ管腫の多くの症例では硬化療法や外科的切除等による治療が可能であるが、重症例はしばしば治療困難であり、腸閉塞等の機能的な問題や血尿、慢性的な腹痛、腫瘍による圧迫感などの問題を抱えている。リンパ管腫を病態の一つに含む、より複雑な症候性疾患として Klippel-Trenauney 症候群、Blue-Rubber-Bleb Nevus 症候群などが知られており、ほとんどが難治性である。またリンパ管腫症（ゴーハム病も含む）は全身性にリンパ管組織が増殖する原因不明の希少性疾患である。主に小児期に発症する。ほとんどが難治性で腹部病変の場合には、難治性乳び腹水や体表に連続する病変を通して体液を喪失するような病態を呈する。

#### 2. 疫学

推定 1,000 人

平成 21-23 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「日本におけるリンパ管腫患者の実態調査及び治療指針の作成」における「リンパ管腫患者の全国実態調査のための予備調査」、および平成 24-25 年度「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究班」にて実施された全国アンケート調査から、腹部のリンパ管腫は約 1000 人、リンパ管腫症およびゴーハム病は約 100 例の患者が存在すると推定される。

#### 3. 原因

多くは先天性であり、胎生期のリンパ管の発生異常により生じた脈管奇形病変と考えられている。脈管病変の ISSVA 分類ではリンパ管奇形に分類される。リンパ管腫とリンパ管腫症はその発症形態が異なり、病因も異なると考えられるが、現時点では組織学的に鑑別出来ず、発生も不明である。

#### 4. 症状

リンパ管腫の多くは頭頸部、体幹、四肢の体表から認められる腫瘍を形成するが、胸腔・腹腔内にあって外観上分かりにくい場合もある。内部に感染や出血を起こし、急性の腫脹・炎症により、特に腹部病変では消化管通過障害や膵炎・胆管炎、水腎症、血尿等の症状を呈することがある。腹腔内から体表までを広範に占拠する病変や実質臓器に浸潤するものもあり、重症度は様々である。腹部リンパ管腫症は乳び腹水、腹膜炎、体表に連続する病変を通してのリンパ液喪失、脾臓内リンパ管腫を認める。またしばしば胸部病変と合併する。また腸管に異常なリンパ管拡張を呈する病変では低栄養、消化管出血、蛋白漏出性胃腸症を呈する。

#### 5. 合併症

局所の急性感染、出血、リンパ漏、乳糜腹水、リンパ管腫内出血、腹痛、嘔吐、下痢、血尿、脾臓内リンパ管腫、血小板減少、凝固障害、播種性血管内凝固症候群などを合併する。

#### 6. 治療法

外科的切除、硬化療法（ピシバニール、ブレオマイシン、高濃度アルコール、高濃度糖水、フィブリン糊等）、抗癌剤（ブレオマイシン、ビンクリスチン等）、インターフェロン療法、ステロイド療法などが行われる。mTOR 阻害剤、サリドマイドなども国外を中心として検討されている。

7. 研究班

小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究班