

## (倫理面への配慮)

全国調査資料については、患者個人が認識できないように、連結可能な匿名化な資料として九州大学で保存し、実際の分析には個人が特定できないよう匿名化したデータを用いた。

## C. 研究結果

Hirschsprung病類縁7疾患の診断基準の策定を行った。本年度は、診療ガイドラインの作成に取り組んだ。システミックレビューチームによってエビデンスの収集は、とエビデンスの評価・統合がなされた。これをもとにガイドライン作成グループによりガイドライン(案)2016年2月版が作成された。(資料-1)

## D. 考察

難病のガイドライン作成においては、質の高いエビデンスが少なく、エビデンスの収集・評価・統合および推奨作成において客観性・普遍性が担保されるように配慮した。

## E. 結論

ガイドラインの骨子を作成することができた。2016年度中に、Delphi法によるコンセンサスの形成、パブリックコメントを募集したのちにガイドラインの完成、出版の予定である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 田口智章, 渡邊芳夫, 松藤 凡, 福澤正洋: 腸をもっと知る】 Hirschsprung病類縁疾患の分類: 小児外科、47巻4号、372-376、2015.
- 2) 松藤 凡, 武藤 充【腸をもっと知る】 小児期に発症した慢性特発性偽性腸閉塞: 小児外科、47巻4号、387-391、2015.

## 2. 学会発表

- 1) 河合富士美、荒木夕宇子、渡邊稔彦、松藤 凡、田口智章. 希少疾患診療ガイドライン作成のシステマティックレビュー: Hirschsprung病類縁疾患の経験から. 第22回医学図書館研究会. 2015. 11. 18-20. 神戸.
- 2) 金森 豊、淵本康史、渡邊稔彦、田原和典、大野通暢、高橋正貴、竹添富志子、右田美里、前田健一. 当院におけるcongenital isolated hypoganglionosisに対する治療戦略の検討. 第51回日本周産期・新生児医学会学術集会. 2015. 7. 10-12. 福岡
- 3) 松藤 凡、武藤 充、友政 剛、中島淳、位他 忍、牛島高介、虫明聡太郎、田口智章: 新生児期発症慢性特発性偽性腸閉塞(CIIP)の臨床像. 第51回日本周産期・新生児医学会学術集会. 2015. 7. 10-12. 福岡

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## Hirschsprung 病類縁疾患診療ガイドライン（案）（詳細版：2016年3月2日版）

### タイトル

作成主体：平成26年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「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」田口智章班

版：初版

発行年月日

### 前付

ガイドラインサマリー

診療アルゴリズム

用語・略語一覧

## I. 作成組織・作成方針

ガイドライン統括委員会：

田口智章	九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野
友政 剛	パルこどもクリニック
仁尾正記	東北大学大学院医学系研究科・小児外科学分野
玉井 浩	大阪医科大学・小児科学
田村正徳	埼玉医科大学総合医療センター小児科・総合周産期母子医療センター
左合治彦	国立成育医療研究センター・周産期・母性診療センター
土岐 彰	昭和大学医学部外科学講座・小児外科学部門
野坂俊介	独立行政法人国立成育医療研究センター・放射線診療部
黒田達夫	慶應義塾大学医学部・外科学(小児)
吉田雅博	公益財団法人 化学療法研究会 化学療法研究所附属病院

ガイドライン作成グループ：

松藤 凡	聖路加国際病院・小児外科
中島 淳	横浜市立大学附属病院・消化器内科
小林弘幸	順天堂大学・病院管理学研究室
曹 英樹	大阪府立母子保健総合医療センター小児外科
増本幸二	筑波大学医学医療系・小児外科
渡邊芳夫	あいち小児保健医療総合センター・小児外科
金森 豊	国立成育医療研究センター・臓器・運動器病態外科部・外科(小児外科学、消化管免疫学)
濱田吉則	関西医科大学附属枚方病院・小児外科
山高篤行	順天堂大学・小児外科

下島直樹	東京都立小児総合医療センター・外科
友政 剛	パルこどもクリニック
窪田昭男	和歌山県立医科大学外科学第二講座・消化器外科
牛島高介	久留米大学医療センター・小児科
春間 賢	川崎医科大学・消化管内科
福土 審	東北大学大学院医学系研究科行動医学・東北大学病院・心療内科

システマティック・レビューチーム：

荒木夕宇子	聖路加国際病院小児外科
工藤孝広	順天堂大学小児科
小幡聡	九州大学小児外科
住田 互	あいち小児保健医療総合センター・小児外科
渡邊 稔彦	国立成育医療センター外科
深堀 優	久留米大学小児外科科
藤井喜充	関西医科大学附属枚方病院・小児外科
山田佳之	群馬県立小児医療センター
神保 孝広	順天堂大学小児科
河合富士美	聖路加国際大学学術情報センター図書館
福岡智哉	大阪府立母子保健総合医療センター
大沼真輔	大阪府立母子保健総合医療センター

外部評価委員：森實敏夫 公益財団法人日本医療機能評価機構 客員研究主

ガイドライン作成事務局：

家入里志	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 小児外科学分野
江角元史郎	九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野
神保教広	九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野
小幡 聡	九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野
山崎 智子	九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野

利益相反：申告すべき利益相反はない。

## II. Hirschsprung 病類縁疾患診療ガイドライン

### I. Hirschsprung 病類縁疾患の基本的特徴

#### 1. Hirschsprung 病類縁疾患の臨床特徴

##### (1) 背景

Hirschsprung 病は、遠位側腸管の無神経節細胞症に起因する蠕動不全と直腸肛門反射の欠如により、腸管内容の通過障害、胎便排泄遅延、腹部膨満、胆汁性嘔吐、便秘と近位側腸管の拡張（巨大結腸症）をきたす疾患である。小児外科領域においては広く認知され病態解明と治療法の開発が行われてきた。このような臨床や研究の現場で、Hirschsprung 病と類似した症状や所見を認める疾患群があり、本邦では Hirschsprung 病類縁疾患（Allied Hirschsprung's Disease）と呼ばれてきた。この疾患概念とこれに含まれる疾患は、時代の変遷とともに変化し専門家の間でも意見の一致は得られていない。

このような現状を鑑み、平成 23 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）において全国調査が行われ、引き続き平成 24 - 25 年度厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服事業・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（田口智章班）で、小児外科、小児消化器、成人消化器の専門家により、疾患概念、分類、診断基準、重症度分類が策定された。これをうけて、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 2014-16（田口智章班）において Hirschsprung 病類縁疾患診療ガイドラインの作成を行うこととなった。

##### (2) Hirschsprung 病類縁疾患の定義

Hirschsprung 病類縁疾患とは、直腸に神経細胞が存在するにもかかわらず腸閉塞症状、腸管拡張、慢性便秘等の Hirschsprung 病と類似した症状や所見を示す疾患群である。

##### (3) Hirschsprung 病類縁疾患の分類

以下の 7 疾患を Hirschsprung 病類縁疾患とし、手術または生検で採取された腸管や直腸粘膜標本の HE 染色または Ach 染色における腸管神経の病理所見をもとに分類した。

- 腸管神経節細胞に異常を認めるもの
  1. 壁内神経節細胞未熟症（Immaturity of ganglia）
  2. 腸管神経節細胞僅少症（Isolated Hypoganglionosis）
  3. 腸管神経形成異常症（Neuronal Intestinal Dysplasia: NID）
- 腸管神経節細胞に異常を認めないもの（HE 染色または Ach 染色）
  4. 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症（Megacystis-Microcolon-Intestinal Hypoperistalsis Syndrome : MMIHS）
  5. 腸管分節状拡張症（Segmental Dilatation of Intestine）
  6. 内肛門括約筋無弛緩症（Internal Anal Sphincter Achalasia : IASA）

## 7. 慢性特発性偽性腸閉塞 Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-obstruction : CIIP)

### 2. Hirschsprung 病類縁疾患の疫学的特徴

平成23年度 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)における調査で把握された本邦10年間の主な小児医療施設における H 病類縁疾患数および生存数は以下のとおりである。

	1次調査症例数	2次調査症例数	確定症例数	生存率
● 神経節細胞異常群				
1. 壁内神経節細胞未熟症 (Immaturity of ganglia)	19	28	28	100%
2. 腸管神経節細胞僅少症 (Isolated Hypoganglionosis)	114	90	70	78%
3. 腸管神経形成異常症 (NID))	17	11	11	100%
● 神経節細胞正常群				
4. 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症 (MMIHS)	29	19	10	53%
5. 腸管分節状拡張症 (Segmental Dilatation of Intestine)	35	28	27	96%
6. 内肛門括約筋無弛緩症(IASA)	6	2	2	100%
7. 慢性特発性偽性腸閉塞 (CIIP)	94	56	56	89%

### 3. Hirschsprung 病類縁疾患各診療の全体的な流れ (疾患毎)

#### (1) Hirschsprung 病類縁疾患の病理組織診断——(中澤 温子、義岡孝子)

本疾患群は、腹部膨満、腹痛、胆汁性嘔吐、腸管拡張等の腸閉塞症状や胎便排泄遅延、便秘等の Hirschsprung 病と類似した症状や所見を示すが、無神経節腸管を認めない。このため組織学的な評価は、本疾患の診断に重要な役割を果たす。特に新生児、乳児期においては、腸管神経節の組織学的評価は専門的な見識と経験が不可欠である。

本疾患群では、新生児イレウスで緊急開腹手術となることが多く、組織学的評価が不可欠な疾患群 (Isolated Hypoganglionosis, Immaturity of ganglia) と小腸閉鎖、Hirschsprung 病 (Aganglionosis)を鑑別する必要がある。

診断に使用する腸管全層生検検体はフローチャートに示す3か所から採取されることが

望ましく、診断には HE 染色の他、免疫組織学的検索を併用する。新生児、乳児の未熟で小型の神経細胞の同定には、抗 HuC/D 抗体が感度、特異度の点で優れており、腸管グリア細胞の核に陽性となる Sox10 抗体は、未熟な神経細胞と腸管グリア細胞との鑑別に有用である。Caliber change より十分口側の人工肛門造設部、回腸末端の全層生検で神経叢の大きさが正常、神経節細胞の数・大きさともに正常であった場合、直腸粘膜生検で粘膜固有層にアセチルコリンエステラーゼ陽性線維増生や S 状結腸での筋層間神経節細胞の欠如、神経線維束の増生が認められれば、Hirschsprung 病と診断する。Isolated Hypoganglionosis では、切除腸管の標本上 1cm あたり、固有筋層間に HuC/D 陽性細胞は 20 個以下で、正常腸管と比較し有意に減少しており、診断に有用である。

Immaturity of ganglia では、神経細胞は未熟な形態をとるが、数の異常は認めない疾患であるため、最終的な診断は人工肛門閉鎖時に神経叢、神経細胞に異常がないことを確認する。

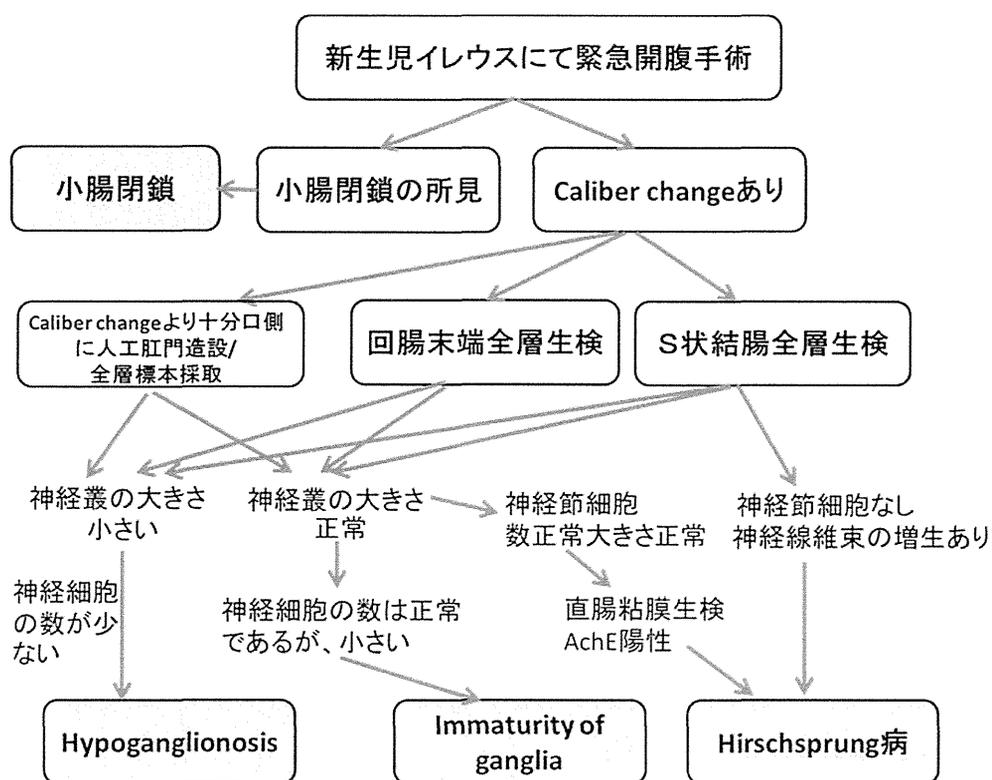


図1 Hirschsprung 病類縁疾患の病理組織学的鑑別

(2) 壁内神経節細胞未熟症 (Immaturity of ganglia) (家入里志)

疾患概念：新生児期からイレウス症状を呈し、meconium disease と類似した病像を呈する。注腸造影検査では結腸は狭小化 (microcolon ないしは small colon) している。新生児期の直腸肛門反射は陰性を示すことが多いが、乳児期には陽性となる。直腸粘

膜生検では AchE 陽性神経線維の増生がない点で、Hirschsprung 病と鑑別できる。病変部は小腸にも及び、新生児期に回腸瘻造設が必要となることが多い。腸管の病理学的検索では、壁内神経節細胞数は十分認めるが、神経細胞は小型で著しく未熟である。数か月で神経細胞は成熟し回腸瘻閉鎖が可能となる。生命予後、機能予後ともに良好な疾患である。

## 診断基準

---

### 主診断基準

- 1) 新生児期発症
- 2) 病変範囲が広く小腸まで及ぶ
- 3) 術中に caliber change を認める

### 副診断基準

- 1) 経時的に症状が改善する
- 2) 画像診断では microcolon または左半結腸の狭小化を呈する

病理学的診断基準 (1 & 2 もしくは 1 & 3 を満たす)

- 1) 未熟神経節細胞 (大きさが小さい)
- 2) 神経節細胞数と分布は正常
- 3) 経時的に神経節細胞が成熟する

腸瘻造設時の病理学的検討を必須としたうえで主診断基準を 2 項目以上もしくは主診断基準 1 項目 + 副診断基準 2 項目を満たすものを神経節細胞僅少症と診断する。

---

全国調査では、2001 年から 2010 年までの 10 年間に 28 例の登録があった。このうち上記診断基準(案)を満たし確定診断にいたったものは 15 例であり全例生存している。

### (3) 腸管神経節細胞僅少症 (Isolated Hypoganglionosis) (渡邊 芳夫)

疾患概念：腸管神経節細胞僅少症は新生児期から重篤な機能的腸閉塞症状をきたす疾患で、予後の不良な先天性消化管疾患である。Hirschsprung 病の無神経節腸管と正常腸管の間に診られる神経細胞の減少した腸管（移行部）と区別するために英語では、**Isolated Hypoganglionosis** と表記する。

ほとんどの症例が生命維持のために、人工肛門（腸瘻）と中心静脈栄養の管理を長期にわたり必要とし、特に重症例では小腸移植の適応にもなり得る。注腸造影検査や直腸肛門内圧検査で Hirschsprung 病と鑑別することは困難である。

腸管の病理学的検索では、腸管神経叢は小さく、神経節細胞数は減少している。この点で Hirschsprung 病の無神経節腸管から正常神経節腸管への移行部との鑑別は困難である。全腸管における個々の神経節細胞は新生児期には小さく、加齢により成熟して大きくなるが、数の増加は伴わない。腸管神経節細胞僅少症は Hirschsprung 病

と異なり結腸に外来神経線維の増生を認めず、遠位結腸の神経線維の増生がない点で、Hirschsprung 病と鑑別できる。新生児期に腸閉塞症状のため開腹手術が必要となる。診断は腸管全層生検の病理学的検索において確定される。

#### 病理診断基準

新生児期の迅速病理診断では、空腸また回腸（できれば両方）と S 状結腸の全層標本を採取して、ヒルシュスプルング病を否定するにとどめる。ダブルバレルの腸瘻をビショップクープ型に変更する際などの生後 2 ヶ月以降に再開腹する機会に、腸管の全周性の永久標本を作成して、神経節細胞数の減少の程度を判定する。

#### 重症の基準

腹部膨満、嘔気・嘔吐腹痛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、重症例とする。

- 1) 静脈栄養を必要とする
- 2) 経腸栄養管理を必要とする
- 3) 継続的な消化管減圧を必要とする<sup>註1)</sup>

註 1：消化管減圧とは、腸瘻、胃瘻、経鼻胃管、イレウス管、経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす。

診療方針としては、中心静脈栄養法や経腸栄養法を用いた栄養管理を行いながら、うっ滞性腸炎を予防するために適切な減圧手術を付加することが基本になる。減圧のためには腸瘻の造設が必須となる。この際、腸瘻の造設部位が重要であり、初回のストーマ造設部位が Isolated Hypogaglionosis の治療成績を決定する鍵となる。2001-2010 年の全国調査では、初回到空腸瘻が造設された例が、回腸瘻を造設された例に比較して、良好な予後を示した。残念ながら、腸瘻肛門側の機能障害腸管切除の是非については、温存の必要性が試験的治療の結果から推測はできるが、コホート研究がなされておらず、将来的な検討を待たせざるを得ない。一方で、重症例は臓器移植により救命できる可能性があり、小腸移植や多臓器移植の対象疾患としての検討が今後の課題となる。

#### (4) 腸管神経形成異常症 (Intestinal Neuronal Dysplasia :IND) (小林弘幸)

疾患概念:1971年に Meier-Ruge によって提唱された疾患で Type A と Type B がある。Type A は IND の 5%程度と非常稀で新生児期に腸閉塞、下痢、血便等で発症する。腸管の交感神経系支配の低下を認める。

Type B は、IND の 95%を占めるとされるため、ここでは Type B について記載する。

Hirschsprung 病と類似した下部消化管の通過障害をきたす。注腸造影では、直腸・S 字結腸の拡張以外に特徴的な所見は無い。直腸肛門反射は陽性また陰性の例がある。罹患率は施設により異なり、診断基準、病理検索方法の統一が望まれる。病理学的には腸管副交感神経系の形成異常がある。AchE 染色では、粘膜下層の巨大神経節細胞 (Giant ganglia)、神経叢過形成 (hyperganglionosis)、異所性神経節細胞 (ectopic ganglia)、AchE 陽性神経線維の増生を認める。このような状態は、単独で存在することもあれば、Hirschsprung 病の正常神経節腸管部、鎖肛等に伴うこともある。病理所見が先天性のものか成長発達の過程や便秘に伴う 2 次的な変化なのか議論の余地が残されている。緩下剤や浣腸等の保全療法でコントロール可能なことが多い。このような治療で改善しない場合は、内肛門括約筋切開術の適応である。稀に腸管切除術が必要なことがある。

#### 診断基準

以下の 3 項目を満たす。

- 1) Hirschsprung 病と類似した症状
- 2) 病理所見にて以下の 2 項目を満たす
  - a) Giant Ganglia (1 個の神経節に 9 個以上の神経細胞) の存在
  - b) AchE 陽性神経線維の増生
- 3) 新生児、乳児例を除く

注記) 新生児、乳児期症例で上記 1)、2) を満たすものは疑診例として厳重にフォローする。

2001 年から 2010 年までの 10 年間の全国調査では確診例 8 例、疑診例 9 例の症例が登録され、このうちの 11 例が IND と確認された。発症時期は、新生児期が最も多く、次いで乳児期、幼児期であった。本邦での報告は少なく慢性機能的便秘症と診断されたなかに含まれている可能性がある。

#### (5) 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症 (Megacystis-Microcolon-Intestinal Hypoperistalsis Syndrome : MMIHS) 曹 英樹

疾患概念：新生児期から腸閉塞様症状を呈し腸管不全にいたる重篤な疾患で、巨大膀胱、狭小結腸 (microcolon) を伴う。多くの症例が新生児期に胃瘻や腸瘻による消化管減圧を必要とする。病理学的検索では腸管神経叢に異常を認めない。

#### 診断基準

- 1) 出生直後から腹部膨満、嘔吐、腹痛等の腸閉塞症状を呈する
- 2) 巨大膀胱を呈する
- 3) 新生児期の注腸造影で狭小結腸 (microcolon) を認める

- 4) 消化管を閉塞する器質的な病変を認めない
  - 5) 消化管全層生検において病理学的に神経叢に異常を認めない
- 

#### 重症の基準

---

腹部膨満、嘔気・嘔吐腹痛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、重症例とする。

- 1) 静脈栄養を必要とする
- 2) 経腸栄養管理を必要とする
- 3) 継続的な消化管減圧を必要とする<sup>註1)</sup>

註1：消化管減圧とは、腸瘻、胃瘻、経鼻胃管、イレウス管、経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす。

---

2001年から2010年までの10年間の全国調査では、確診19例例、疑診5例であった。確診19例中16例で減圧のため腸瘻が増設されていた。

腸管不全ため長期に静脈栄養もしくは経腸栄養に頼らざるをえない。19例中4例が完全静脈栄養、12例が経静脈栄養と経腸栄養の併用が必要であった。現在生存中の9例のうち7例が静脈栄養を必要としている。このため、肝障害、カテーテル関連血流感染症、腸炎、Bacterial Translocationの等の重篤な合併症をきたしやすい。

19例中10例の生存、9例死亡しており、5年生存率62.8%、10年生存率56.5%であった。主たる死亡原因は、肝障害、敗血症であった。

#### (6) 腸管分節状拡張症 (Segmental Dilatation of Intestine) (濱田吉則)

疾患概念:限局性の腸管拡張を認めるが明らかな腸閉塞機転がなく、腸管神経叢の形態異常を認めないまれな疾患である。本症は1959年にSwensonとRathausserが“new entity”として報告して以来、成因に関しては様々な説が唱えられてきたが、臨症像、病理所見に多様性が認められ、疾患概念が一元的に捉えきれず、限局的な腸管拡張疾患群の総称と捉えるのが妥当である。

#### 診断基準

---

以下の6つの条件を満たすものを本症と診断する

- 1) 腸管が限局的に(恒常的に)拡張している
  - 2) 正常腸管から拡張腸管へ急激に移行する
  - 3) 拡張部の肛門側に内因性・外因性の閉塞原因が存在しない
  - 4) 画像診断で完全または不完全な腸閉塞所見がある
  - 5) 病理学検査では神経叢が正常分布している
  - 6) 病変部の切除により症状の改善を認める
-

重症度分類:本症は合併疾患を有しない場合、手術による病変部の切除により、症状の著しい改善が認められる。予後は良好であり、重症度による分類は必要ないと考えられる。

臨床像:本邦では 50 例程度の文献的報告がみられるものの、大規模な調査は今までに行われていない。2001 年から 2010 年までの過去 10 年間の症例を調査し、確診 26 例と疑診 9 例の 37 例が集計された。これに基づく二次調査をもとに担当グループ内および全体会議での検討から、疑診のうち 2 例は確診として妥当と判断し、28 例を確診例とした。

- ① 性別: 28 例中、男児が 19 例 (68%)、女児が 9 例 (32%) と男児に多い。
- ② 在胎週数・出生体重: 在胎週数は平均 30.2 週で早期産は 7 例 (25%) であった。出生体重は平均 2,319g で、低出生体重児が 9 例 (32%) で、極低出生体重児が 1 例、超低出生体重児が 2 例含まれていた。
- ③ 染色体異常: 21 トリソミーが 2 例 (7.1%) にみられたほかは認めなかった。
- ④ 家族歴: なしが 26 例と多かったが、ありが 2 例にみられた。1 例は母方いとこ 4 名に結腸部分拡張症があり、うち 1 名が死亡していた。他の 1 例は著明な便秘であった。
- ⑤ 合併奇形: 28 例中 7 例にみられた。PDA が 2 例のほか、ファロー四徴症、VSD、脳性まひ、脳梁欠損・下顎低形成・耳介低位、FG 症候群、ファロー四徴症・脳萎縮・側弯症・口唇口蓋裂・耳介低位・馬蹄腎・右水腎症・尿道下裂が各 1 例みられた。
- ⑥ 消化管合併病変: 28 例中 4 例にみられ、腸回転異常症が 2 例 (7.1%)、回腸閉鎖症が 1 例 (3.5%)、鎖肛が 1 例 (3.5%) であった。
- ⑦ 拡張部位: 回腸が 14 例 (50%) と最も多く、次いで S 状結腸 5 例 (18%)、空腸 3 例 (11%)、横行結腸 3 例 (11%)、盲腸から横行結腸 1 例、盲腸 1 例、十二指腸 1 例であった。
- ⑧ 発症時期: 新生児期が 18 例 (64%) と最も多く、乳児期 6 例 (21%)、幼児期 2 例 (7.1%)、学童期以降 2 例 (7.1%) と年齢に連れて低下していた。
- ⑨ 初発症状: 腹部膨満が 20 例 (71%)、嘔吐が 13 例 (46%)、出生前診断で異常を指摘されたものが 7 例 (25%)、慢性便秘が 6 例 (21%)、胎便排泄遅延が 4 例 (14%) であった。また、軸捻転による絞扼性イレウスが 1 例、腸管穿孔が 1 例であった。
- ⑩ 検査所見: 腹部単純レントゲン写真で腸管異常拡張像が 25 例 (89%) に認められた。注腸造影は 23 例に施行され、12 例 (52%) で診断に至った。また、7 例 (25%) が胎児期に超音波検査や MRI で腸管拡張を指摘されていた。直腸肛門反射は施行された 7 例中全例で陽性、直腸粘膜生検は施行された 5 例中全例でアセチルコリンエステラーゼ陽性神経線維の増生を認めなかった。

診断：腹部単純写真により多くの症例で病変の指摘が可能であった。術前診断には、さらに造影検査やCT画像で限局した腸管拡張像の確認が必須である。拡張部位が大腸の場合にはヒルシュスプルング病との鑑別が必要である。注腸造影で拡張部口側に明確な caliber change を認めるが、それが不明確な場合は直腸肛門内圧検査や直腸粘膜生検をもって鑑別する必要がある。

治療：手術により拡張部腸管を切除し腸管を端端吻合することで良好な予後が得られる。手術は27例に施行されており、1例は手術待機中であった。27例中26例で開腹手術により拡張部腸管切除・腸管吻合術が施行された。1例は腸回転異常に対する手術中にSDが発見され非切除で経過観察されたが、拡張が持続するため集計後に切除された。拡張部腸管切除・腸管吻合術が施行された26例中、4例で腸瘻造設術、2例で胃瘻造設術が併施されていた。手術時期は新生児期13例（48%）、乳児期4例（15%）、幼児期5例（19%）、学童期3例（11%）であった。

予後：27例が生存で予後良好である。死亡の1例は9歳の脳性麻痺の男児で、盲腸に限局した拡張があり回盲部切除が施行されたが敗血症、肝機能障害、カテーテル感染などにより12歳で死亡している。切除標本で壊死性変化がみられていた。

#### (7) 内肛門括約筋無弛緩症 (Internal Anal Sphincter Achalasia : IASA)

(八木 實、上野 滋)

疾患概念：直腸壁内神経節細胞があるにもかかわらず内肛門括約筋の弛緩不全を認め、難治性の便秘をきたす疾患である。

本症は小児慢性便秘症の4, 5%を占めるとの報告もあり、本疾患が正確に診断されずに慢性機能的便秘症として診療されている可能性がある。治療は、内科的治療に加えて、内肛門括約筋切除術、ボツリヌス毒素注入が行われていた。生命予後は極めて良好である。

#### 診断基準

- 1) 治療抵抗性の便秘
- 2) 注腸造影で直腸に狭小部がない
- 3) 直腸肛門反射が陰性
- 4) 直腸粘膜生検で神経節細胞が存在する

(診断上の注意点)

- ・直腸肛門反射の判定は、直腸を空虚にした後の確実な直腸刺激により内肛門括約筋に弛緩反応が見られないことを確認する。
- ・可能であれば AchE 染色で陽性線維の状態について確認するのが望ましい。

2001年から2010年までの10年間の全国調査1次調査3例に追加症例3例を加えた6例が登録され、このうち2例が下記の診断基準に合致した。

(8) 慢性特発性偽性腸閉塞症 (Idiopathic Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction : CIIP) (松藤 凡)

疾患概念：慢性特発性偽性腸閉塞症 (Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction : CIIP) は、長期に腹部膨満、嘔気・嘔吐、腹痛等の腸閉塞様症状を呈し、画像検査で腸管拡張や鏡面像を認める原因不明の難治性疾患である。

消化管内容物の輸送を妨げる物理的閉塞がないにも関わらず消化管運動機能障害のために、腸閉塞様症状をきたす慢性偽性腸閉塞症 (Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction: CIPO) には、消化管病変よる原発性(Primary)、全身疾患や薬剤に伴う続発性 (Secondary), 原因不明の特発性 (idiopathic) がある。

原発性には、Hirschsprung 病 (腸管無神経節症) や CIIP を除いた Hirschsprung 病類縁疾患等があり、小児期の CIIP の診断においては鑑別が必要である。成人の CIIP の診断においては、続発性の偽性腸閉塞を鑑別することが重要である。成人領域においては、本疾患の存在は一般の臨床医はまだしも消化器を専門とする医療人の間でも周知されておらず、不適切な診療や腸閉塞症状に対して不用意な手術などが行われている現状を鑑み、慢性偽性腸閉塞症に関する診療ガイド (平成 23 年度 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業：中島班) が出版された。

一方、小児領域においては、新生児期発症が多く Hirschsprung 病類縁疾患のひとつに追加されている。

定義：慢性特発性偽性腸閉塞症 (Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction : CIIP) は、消化管運動機能障害のために、解剖学的な腸管の閉塞がないにもかかわらず、腹部膨満、嘔気・嘔吐、腹痛、腸管拡張などの腸閉塞様症状をきたす原因不明の難治性疾患である。

#### 診断基準

以下の 7 項目を全て満たすもの

- 1) 腹部膨満、嘔気・嘔吐、腹痛等の入院を要するような重篤な腸閉塞症状を長期に持続的または反復的に認める
- 2) 新生児期発症では2か月以上、乳児期以降の発症では6か月以上の病悩期間を有する
- 3) 画像診断では消化管の拡張と鏡面像を呈する<sup>註1)</sup>
- 4) 消化管を閉塞する器質的な病変を認めない
- 5) 腸管全層生検のHE染色で神経叢に形態異常を認めない<sup>註2)</sup>
- 6) 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症と腸管部分拡張症を除外する
- 7) 続発性慢性偽性腸閉塞を除外する<sup>註3)</sup>

註 1) 新生児期には、立位での腹部単純 Xp による鏡面像は、必ずしも必要としない。

註 2) 成人で腸管全層生検が困難な場合は、消化管内圧検査またはシネMRIで特徴的な蠕動異常を認める

註 3) 除外すべき続発性慢性偽性腸閉塞を別表 1 に示す

#### 重症の基準

腹部膨満、嘔気・嘔吐腹痛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、重症例とする。

- 1) 静脈栄養を必要とする
- 2) 経腸栄養管理を必要とする
- 3) 継続的な消化管減圧を必要とする<sup>註1)</sup>

註1)：消化管減圧とは、腸瘻、胃瘻、経鼻胃管、イレウス管、経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす。

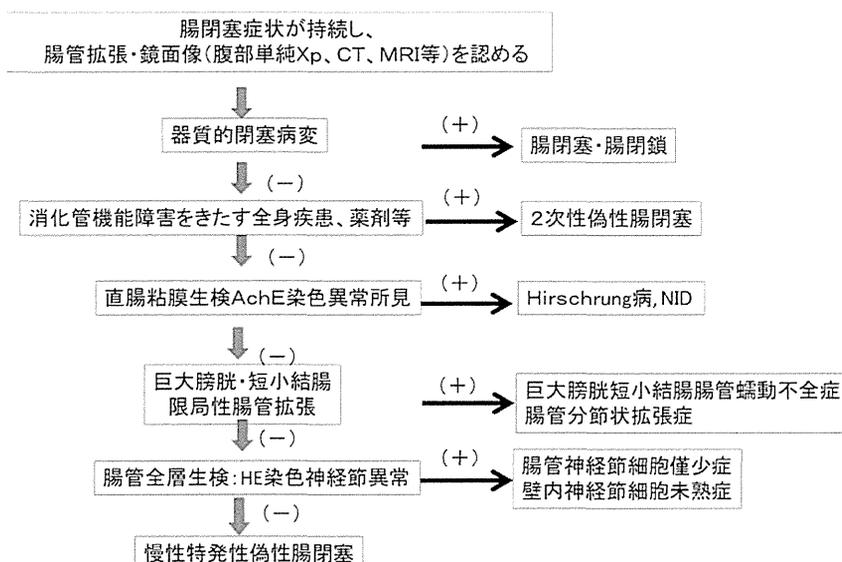
---

**臨床像：**慢性偽性腸閉塞(CIPO)の小児発症例は、2001-2010年の調査全国調査では一次登録数は92例であり、その90%以上が特発性であった。このうち診断基準(案)を満たしたものは56例であった。本疾患は、散発性に発生し、消化管のどの部位にもまた複数個所に蠕動障害は生じ得る。病変部位(拡張腸管)は、小腸と結腸に多い。

**症状：**新生児・乳児期発症のものは、腹部膨満、嘔吐、年長児では腹部膨満、嘔吐、便秘、下痢が主な初発症状であるが、成人で症例では腹痛をきたすものが多い。慢性の経過をたどり、消化管の安静により症状が軽快する場合もある。しかし、多くの症例は寛解増悪を繰り返しながら病状は進行する。

**診療の流れ：**新生児期や乳児期に腸閉塞症状で発症し診断や治療のために緊急手術が必要なもの、年長児では徐々に病状が進行するものが多い。新生児期や乳児期に発症するものは、Hirschsprung病や、腸管神経節細胞僅少症、巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症(MMIHS)、腸管分節状拡張症(Segmental dilatation of Intestine)との鑑別が必要である。このため多くは、発症後早期に開腹手術による腸管全層生検と腸瘻造設による消化管減圧が図られる。年長児発症のものは、器質的な腸閉塞や続発性偽性腸閉塞との鑑別が必要となる。

## 慢性特発性偽性腸閉塞の診断のフローチャート

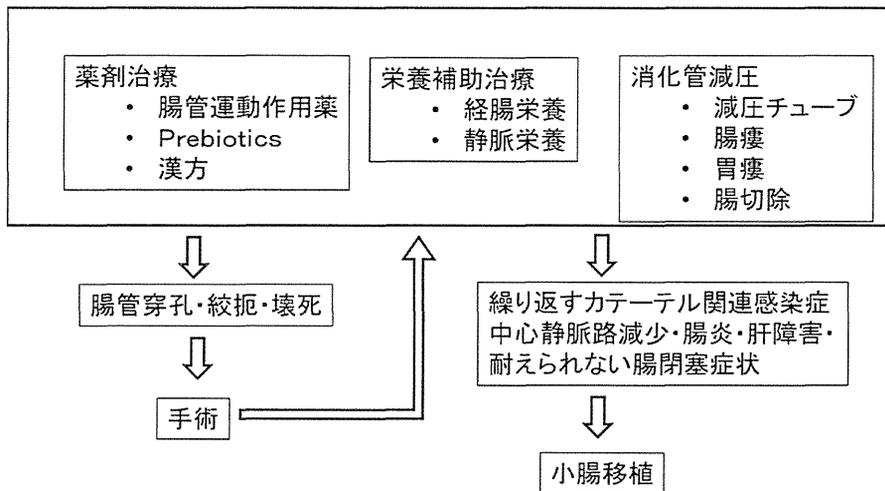


寛解増悪を繰り返しながら徐々に進行することが多く、薬物療法や静脈経腸栄養等の保存的治療から開始され、病状の進行とともにチューブや腸瘻による減圧などの侵襲的な治療へと移行する。腸管穿孔・壊死や重症腸炎等をきたした場合は手術の適応である。腸瘻造設術や拡張腸管を切除しても、残存腸管に機能異常が存在するため、術後も腸閉塞症状が再燃することが多い。このため試験開腹術、腸瘻造設術、腸管切除術、腸瘻閉鎖術などが多数回行われることもある。このような治療にも関わらず、併発症等で保存的治療が困難になったり、長期に耐え難い苦痛をとこなうものでは小腸移植が行われることがあるが、その数は少ない。

生命予後は比較的良好に保たれるが、長期入院管理が繰り返し必要になる。外来管理を行う場合でも経静脈・経腸栄養、腸瘻管理などのために患者の日常生活は著しく制限される。消化管の減圧が奏功しない場合は、腸管穿孔や腸炎から敗血症へと至り死亡する症例も存在する。

## 特発性慢性偽性腸閉塞の治療のフローチャート

### 維持療法



予後:診断基準を満たした56例のうち53例(94.2%)が長期に生存しているものの病状の改善が得られたものは少なく、平均病悩期間は14.6年と長期に及び成人期へ移行するものが増えてきた。半数近い症例が、胃瘻・腸瘻や消化管留置カテーテル等による消化管減圧を必要としていた。また74%の症例が経静脈栄養や経腸栄養などの何らかの栄養療法を必要としている。

以上のHirschsprung病類縁7疾患のうち、壁内神経節細胞未熟症(Immaturity of ganglia)、腸管神経形成異常症(IND)、腸管分節状拡張症(Segmental Dilatation of Intestine)、内肛門括約筋無弛緩症(IASA)の4疾患は、良好な臨床経過を辿りまた症例数が非常に少ないため、診療の現場で治療法の意味決定に迷うことは少ない。

一方、腸管神経節細胞僅少症(Isolated Hypoganglionosis)、巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症(MMIHS)、慢性特発性偽性腸閉塞症(CIIP)の3疾患は、重篤な経過をたどり、診療の現場においての意味決定には、エビデンスや公正な専門家の意見が不可欠と考えられ、本ガイドラインのCQと推奨文作成の対象とした。

#### 4. クリニカル クエスチョン (Clinical Questions)

CQ 1 : Hypoganglionosis、MMIHS、CIIP の診断はどのようになされるか？

CQ 2 : Hypoganglionosis、MMIHS、CIIP にどのような薬物療法が推奨できるか？

CQ 3 : Hypoganglionosis、MMIHS、CIIP に消化管減圧療法は推奨できるか？

CQ 4 : Hypoganglionosis、MMIHS、CIIP に栄養療法は推奨できるか？

CQ 5 : Hypoganglionosis、MMIHS、CIIP に（根治的）外科治療は推奨できるか？

CQ 6 : Hypoganglionosis、MMIHS、CIIP に小腸移植は推奨できるか？

CQ 7 : Hypoganglionosis、MMIHS、CIIP の予後は？

小林弘幸  
(hypoganglionosis)

曹 英樹(MMIHS)

中島 淳 / 松藤 凡  
(CIIP)

増本幸二

渡邊芳夫・住田 互

金森 豊

山高篤行

濱田吉則

下島直樹

窪田昭男

## 1. システマティックレビュー（エビデンスの収集・評価・統合）

### (1) 作成経過

#### 作成方針

本ガイドラインは「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」及び「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル」の手法を用い作成された。しかしながら高いエビデンスが得られないことがあらかじめ予想されたため、システマティック・レビューについては独自の方法を用いた。

本疾患は病理診断により鑑別できるが稀少疾患のため報告数も少なく、Clinical Question(以下、CQ)で取り上げた3疾患が1論文に重複して取り上げられていたり、混同されていることもある。また、スコーピングサーチにより症例報告が大多数であることが確認できており、症例報告の多くには診断、治療、予後及び害について記載がある。以上の理由により、CQ毎に検索するのではなく、3疾患をまとめて検索し、そのアウトカムにより各CQに割り振る方法で行うこととした。

データベースはPubMedと医中誌Webを用い、言語は日本語と英語、年代は絞らないこととした。その結果、1477件の文献が得られ3名による1次スクリーニングの結果、396件が2次スクリーニングへ進んだ(表-1, 表-2)。10名による2次スクリーニングの結果、更に108件が不採択となり、288件につきエビデンステーブルを作成した(表-3)。

エビデンステーブルでは、1つの文献が複数のCQに該当する場合、その数だけ行を増やし、該当するアウトカムと結論を各々記載した。

完成したエビデンステーブルをCQ毎に集計し、「CQに対する答え」にまとめた。それを、今度はCQ毎にSRチームに分担し、システマティックレビューレポートを作成した。

作成されたエビデンス・テーブル(表-4)、CQのまとめ(表-5)、システマティックレビューレポート(表-6)をガイドライン作成グループに提出し、ガイドライン作成グループは解説と推奨案を作成した。推奨はコンセンサス会議開催後、メールによるDelphi法の投票により決定した。

ほぼ症例報告・症例集積がエビデンスとなったためエビデンス・レベルはDが殆どであるが実臨床で役に立つことを鑑み、推奨決定を行った。

### (2) システマティックレビューの概要

#### ① 文献検索前の決定事項

(ア) 使用したデータベース：PubMedおよび医学中央雑誌Web(以下、医中誌)

(イ) 対象文献の発表年：2015年までに発表された全ての文献を対象とした。

(ウ) 対象文献の条件：研究対象はヒトのみ。対象言語は日本語と英語とした。

(エ) 対象疾患：Hirschsprung病類縁疾患(以下、H病類縁疾患)に該当する3疾患(①

## Isolated Hypoganglionosis ②MMIHS ③CIIP)

### ② 文献検索の概要

(ア) 検索者：SR チームに所属する 2 名が独立に検索した。

(イ) 検索式：資料 (表-1-2 データベース検索結果、表-3 文献検索フローチャート) を参照。

(ウ) 文献数：合計 1488 件 (PubMed 1011 件 + 医中誌 477 件)

### ③ 1 次スクリーニング

(ア) 担当者：SR チームに所属する 3 名。

(イ) スクリーニング方法：上記 3 名が独立して 1488 件の文献のタイトル・アブストラクトを確認した。この時、事前に設定した CQ とは明らかに関連のない文献を対象から除外した。タイトル・アブストラクトのみからは内容を判断できないものは、対象に残した。

(ウ) 1 次スクリーニング結果：3 名の結果を照合した結果、最終的に 1488 件のうち 396 件の文献を 2 次スクリーニングの対象とした。

### ④ 2 次スクリーニングおよびエビデンステーブル作成

(ア) 担当者：SR チームに所属する 10 名。

(イ) スクリーニング方法：396 件の文献を上記 10 名で分担。フルテキストを用いたフルスクリーニングを施行し、選択基準に基づいて採用・非採用文献を決定した。

(ウ) 2 次スクリーニング結果：SR チームのリーダーによる照合の結果、最終的に 396 件のうち 288 件の文献をエビデンステーブル作成の対象とした。

(エ) エビデンステーブル作成：対象となった 288 件の文献から、分担担当者 10 名が文献内容の詳細を合計 836 件のエビデンスとして抽出し、エビデンステーブルを作成した。(エビデンステーブルの内容：書誌情報・研究デザイン・PICO・結論・該当する CQ)

### ⑤ CQ のまとめ作成

(ア) 担当者：SR チームのリーダー。

(イ) CQ のまとめ作成方法：SR チームの 10 名によって抽出された 836 件のエビデンスを、CQ・対象疾患・アウトカム毎に分類した後、さらに研究デザイン毎に集計することにより、CQ のまとめを作成した。

### ⑥ CQ のまとめ作成の意義

当該研究は H 病類縁疾患という稀少疾患を対象としており、対象となった文献の大多数が症例報告・症例集積であった。これらをエビデンスレベルの低い文献と

して切り捨てることなく活かすために、個々の文献から丹念に CQ・対象疾患毎のエビデンスを抽出し、CQ のまとめとして再編成する手法を選択した。これにより各エビデンスの総数が可視化され、臨床の現場で経験的に得られた事実の集積に、従来のエビデンスレベルとは異なる重みを付与することが可能となった。

⑦ システマティックレビューレポート

CQ のまとめの内容を要約し、システマティックレビューレポートを作成した。全ての CQ の comparason ごとに、益と害についてのアウトカムを列挙し、有用性についての統合的な判断資料を作成した。