

## 6. 小腸移植

エビデンスの強さ

				該当論文番号_研究デザイン	該当論文数	A	B	C	D	NA
6 1)	Hypoganglionosis	に対して	小腸移植	は 有用である	402_CR, 403_CR,	2			2	
2)	MMIHS	に対して	小腸移植	は 有用である	171_CR, 401_CR, 405_CR, 691_CR, 695_CR, 698_CR,	6			6	
3)	CIIP	に対して	小腸移植	は 有用である	827_RV, 831_CA	2			1	1
				は 害をおよぼした	830_CA	1			1	
				(小腸移植を含む)多臓器移植	は 害をおよぼした	826_CR, 828_CR, 829_CR, 832_CA	4			4

## 7. 予後

エビデンスの強さ


該当論文番号 研究デザイン

該当論文数 A B C D NA

7 1)	Hypoganglionosis	の生命予後は	3疾患以外のH病類縁疾患と比較して 正常者と比較して 適切な治療を受ければ	不良である 良好である	該当論文なし 412_CR+RV, 443_CA, 477_CR, 703_CA, 469_RV, 703_CA,	4 2				4 1	1
		の機能的予後は	3疾患以外のH病類縁疾患と比較して 正常者と比較して	不良である 同等である	該当論文なし 430_CR, 431_CR, 432_CR, 467_CA, 701_CR, 704_CA, 479_CR, 704_CA,	5 2				5 2	
		の身体発達は	3疾患以外のH病類縁疾患と比較して 正常者と比較して	不良である 同等である	該当論文なし 433_CR, 479_CR,	1 1				1 1	
		の就学は	3疾患以外のH病類縁疾患と比較して 正常者と比較して	同等である	該当論文なし 430_CR, 431_CR, 433_CR,	3				3	
		の就労は	3疾患以外のH病類縁疾患と比較して 正常者と比較して		該当論文なし 該当論文なし						
		の結婚は	3疾患以外のH病類縁疾患と比較して 正常者と比較して		該当論文なし 該当論文なし						
		の妊孕性は	3疾患以外のH病類縁疾患と比較して 正常者と比較して		該当論文なし 該当論文なし						

2)	MMIHS	の生命予後は	3疾患以外のH病類縁疾患と比較して 正常者と比較して	同等である 不良である	該当論文なし 707_CA, 710_CR, 415_SR, 418_SR, 419_CR, 423_CR, 425_CR, 426_CR, 427_CR, 428_CR, 429_CR, 438_CR, 440_RV, 441_CR, 444_CR, 450_CR, 451_CR, 452_CR, 455_CR, 457_CR, 458_CR, 460_CR, 464_CR, 466_RV, 469_SR, 471_CR, 472_CR, 473_CR, 474_CR, 475_CR, 476_CR, 513_CR, 705_CR, 706_CR, 707_CA, 708_CR, 710_CR, 714_CR, 715_CR, 716_CR, 718_CR, 719_CR, 720_CR, 721_CR, 722_CR	2 43				2 38	2
			海外と比較して 出生前診断によって	良好である 改善する可能性あり	442_RV, 456_CR,	1 1				1 1	1
		の機能的予後は	3疾患以外のH病類縁疾患と比較して 正常者と比較して	同等である 不良である	該当論文なし 463_CR, 702_CR,	2 1				2 1	
		の身体発達は	3疾患以外のH病類縁疾患と比較して 正常者と比較して	不良である	該当論文なし 463_CR,	2				2	
		の精神発達は	正常者と比較して	不良である 同等である	459_CR, 463_CR,	1 1				1 1	
		の就学は	3疾患以外のH病類縁疾患と比較して 正常者と比較して	同等である	該当論文なし 459_CR, 464_CR,	2				2	
		の就労は	3疾患以外のH病類縁疾患と比較して 正常者と比較して		該当論文なし 該当論文なし						
		の結婚は	3疾患以外のH病類縁疾患と比較して 正常者と比較して		該当論文なし 該当論文なし						
		の妊孕性は	3疾患以外のH病類縁疾患と比較して 正常者と比較して		該当論文なし 該当論文なし						

3)	CIIP	の生命予後は	3疾患以外のH病類縁疾患と比較して 正常者と比較して	良好である 不良である	730_CA 465_CR, 714_CR, 833_RV, 835_RV	1 4				1 2	1 2
		の機能的予後は	3疾患以外のH病類縁疾患と比較して 正常者と比較して	不良である(有症状、TPN 依存)	該当論文なし 413_CA, 414_CA, 434_CR, 435_CR, 436_CR, 445_CS, 470_CR, 480_CR, 834_CR, 836_CR	10				10	
		の身体発達は	3疾患以外のH病類縁疾患と比較して 正常者と比較して	同等である 不良である	該当論文なし 435_CR, 454_CR, 470_CR	2				2	
		の精神発達は	正常者と比較して	同等である	454_CR,	1				1	
		の就学は	3疾患以外のH病類縁疾患と比較して 正常者と比較して	同等である 不良である(障害児学級)	該当論文なし 414_CA, 433_CR, 433_CR,	2 1				2 1	
		の就労は	3疾患以外のH病類縁疾患と比較して 正常者と比較して	同等である	該当論文なし 414_CA,	1				1	
		の結婚は	3疾患以外のH病類縁疾患と比較して 正常者と比較して		該当論文なし 該当論文なし						
		の妊孕性は	3疾患以外のH病類縁疾患と比較して 正常者と比較して		該当論文なし 該当論文なし						
		は		頻回手術の危険を有する	481_CR, 483_CR,	2				2	

研究デザイン	エビデンスの強さ	
MA(メタ分析)	強い	A
SR(システマティックレビュー)		
CPG(ガイドライン)		
RCT(ランダム)		B
CCT(非ランダム)		
CO(コホート)		C
CC(症例対照)		
CS(横断)		
CA(症例集積)		D
CR(症例報告)	弱い	
RV(総説)		NA
OT(その他)		

Hypoganglionosis の診断はどのようになされるか？

益 正診率が向上する

害 検査に伴う合併症の頻度が増加する

検査に伴う患者の苦痛がある

医療費が増加する

被曝が増える

Hypoganglionosis の診断における腹部単純 X 線写真の有用性について、症例集積が 2 論文、症例報告が 1 論文のみであった。単純 X 線写真の所見として、鏡面像や腸管ガス充満像を示すが他の Hirschsprung 病類縁疾患と類似していることから、それだけで診断は確定できなかった<sup>61)108)197)</sup>。したがって、hypoganglionosis の診断において腹部単純 X 線写真は有用でない。害である被曝が増加することになると考えられた。

Hypoganglionosis の診断における消化管造影検査の有用性について、症例集積研究が 4 論文、症例報告が 2 論文あった。いずれも、hypoganglionosis に特徴的な腸管拡張像、狭窄像、mega-colon、microcolon、caliber change などの所見は認める<sup>6)61)109)130)198)598)</sup>ものの、Hirschsprung 病などの疾患と類似しており、正診率は低かった<sup>6)109)130)</sup>。したがって、hypoganglionosis の診断において消化管造影検査は有用でないと考えられた。害である被曝が増加することになると考えられた。

Hypoganglionosis の診断における消化管内圧検査の有用性について、症例対照研究が 1 論文、症例集積が 3 論文、症例報告が 2 論文であった。肛門内圧検査についての論文では、消化管機能異常の指摘が可能ではあるものの、検査結果が反射陰性、反射陽性、非定型反射など一定の結果は得られず、正診率は低かった<sup>89)112)131)193)199)203)</sup>。また、食道や十二指腸の内圧検査についての報告もみられるが、不規則蠕動などみられるものの hypoganglionosis に特異的な所見ではないため診断に有用ではなかった<sup>87)219)599)600)</sup>。したがって、hypoganglionosis の診断において消化管内圧検査は有用でないと考えられた。害である検査による合併症などの報告はみられなかった。

Hypoganglionosis の診断における直腸粘膜生検の有用性について、コホート研究が 1 論文、症例対照研究が 2 論文、症例集積が 2 論文、症例報告が 1 論文であった。コホート研究では直腸吸引生検で診断した報告だった<sup>7)43)586)</sup>。AchE 染色における神経細胞の減少などで診断できるが、正診率が低いいため最終的な診断には全層生検を推奨する論文もあった<sup>25)130)220)</sup>。したがって、hypoganglionosis の診断において直腸粘膜生検は限定的に有用であると考えられた。害である検査による合併症などの報告はみられなかった。

Hypoganglionosis の診断における消化管全層生検の有用性について、システマティックレビ

ユーが 2 論文、総説が 8 論文、症例対照研究が 7 論文、横断研究が 2 論文、症例集積が 8 論文、症例報告が 12 論文であった。いずれも消化管全層生検が hypoganglioneosis の診断に有用だったとしている。システマティックレビューでは HE 染色に加え、AchE 染色と NADPH 染色による神経細胞数の減少が診断に有用であったとの報告<sup>205)</sup>と、AchE 染色、LDH 染色、SDH 染色、と銀染色が診断に有用であったと報告<sup>3)</sup>があった。総説、症例対照研究、横断研究、症例集積研究、症例報告においても全層生検における NADPH、AchE 染色が hypoganglioneosis の診断に有用であると報告していた

8)10)13)25)29)34)40)41)44)60)85)135)140)178)194)195)200)204)213)218)220)224)490)492)507)515)534)535)537)538)585)590)591)564)。また、2FII 染色<sup>85)</sup>、NCAM 染色<sup>537)</sup>、C-kit 陽性 Cajal 細胞の検討<sup>41)44)195)</sup>などが診断に有用であったとの報告もみられた。2012 年に実施された本邦の小児外科施設を対象としたアンケート調査では、術中迅速病理検査は正診率が低く、永久標本による病理診断では正診率 94%と高率であったと報告された<sup>130)</sup>。したがって、hypoganglioneosis の診断において消化管全層生検は有用であると考えられた。害である検査による合併症などの報告はみられなかった。

Hypoganglioneosis の診断にはさまざまな検査が行われている。比較的侵襲が少なく簡便な検査である腹部単純 X 線写真、注腸造影検査、直腸内圧検査は、hypoganglioneosis の診断に対しては有用ではなく、被爆など害の増加が示唆された。しかし、他の疾患との鑑別においては必要であると考えられた。消化管全層生検より侵襲が少なく施行できる直腸粘膜生検は、hypoganglioneosis の診断に対して AchE 染色や NADPH 染色における神経細胞の減少などで診断でき得る。しかし、正診率が低いことから最終的な診断には全層生検を推奨する論文が多数みられた。検査による合併症の報告はなかった。

したがって、hypoganglioneosis の診断に対して最も有用な検査は消化管全層生検であった。直腸粘膜生検は全層生検より侵襲が少ないことから、hypoganglioneosis を疑った場合に、神経細胞数評価の検査として最初に施行してもよい検査であると考えられた。

## 【CQ1-2 SR レポートのまとめ】

### MMIHS の診断手法として腹部単純 X 線写真は有効か？

アウトカム 1: 診断に有効な所見が得られる 益

アウトカム 2: 検査による合併症 害

#### 益のアウトカムについて

腹部単純 X 線検査は 1 編の Review (Granata, 1997, (174))と 14 編の症例報告 (Kupferman, 1995, (20), Goldberg, 1996, (70), al-Rayess, 1992, (81), Jain, 2011, (152), Chen, 2002, (509) Oka, 2008, (521), Steiner, 2004, (528), Young, 1981, (547, 555, 560), Shalev, 1983, (611), Patel, 1980, (615), Berdon, 1976, (620) 清水, 2013, (181), 大浜, 1996, (184), 久保, 1997, (501))がみられた。症例報告中、17/18 症例で胃拡張、小腸拡張、気腹症、下腹部の巨大腫瘍 (膀胱)、腸回転異常様所見、ガス欠損像、直腸や S 状結腸の狭小化などの所見が得られた。

#### 害のアウトカムについて

明らかな有害事象は認めなかった。

### MMIHS の診断手法として消化管全層生検は有効か？

アウトカム 1: 診断に有効な所見が得られる。 益

アウトカム 2: 検査で有効な所見が得られないか、あるいは、検査による合併症がみられる。 害

#### 益のアウトカムについて

消化管全層生検は 2 編の Review (Friedmacher, 2013, (190), 五味, 1996, (205))がみられる。1 編のケースコントロールスタディ (Piotrowska, 2003, (210))では全層生検は有用との結論が得られ、31 編の剖検例も含む症例報告 (Puri, 1997, (11), Puri, 1983, (15), Wiswell, 1979, (24), Kirtane, 1984, (37), Nazer, 1995, (45), Gurgan, 1993, (46), Garber, 1990, (48), Alexacos, 1985, (50), al-Rayess, 1992, (82), Jain, 2011, (153), Hirakawa, 2009, (154), Hidaka, 2006, (158), Kohler, 2004, (160), Hirato, 2003, (163), White, 2000, (170), Masetti, 1999, (171), Toyosaka, 1993, (175), Ciftci, 1996, (211), Rolle, 2002, (514), Makhija, 1999, (517), Oka, 2008, (524), Penman, 1989, (540, 542), Young, 1981, (553, 559, 562), Meier-Ruge, 2005, (592), Verbruggen, 2004, (597), Farrell, 1988, (606), Shalev, 1983, (614), Patel, 1980, (618), Berdon, 1976, (619), 清水, 2013, (183), 大浜, 1996, (186), 飯干, 1996, (187))では 58/60 症例で正常神経節細胞 (光学顕微鏡と電子顕微鏡の両者で)と正常な神経分布がみられ、腸管縦走筋の菲薄化、一部の神経節細胞の dysganglioneuroplasia、および電子顕微鏡上の平滑筋細胞内の空胞変性や筋細胞間の結合組織増生などの所見も得られた。

#### 害のアウトカムについて

2 編の症例報告 (Redman, 1984, (214), 広部, 1998, (216))における 2/2 の症例で正常な神経節細胞がみられ、正常故に診断に直結するとは言い難いと結論した。

明らかな有害事象は認めなかった。

#### **MMIHS の診断手法として直腸粘膜生検は有効か？**

アウトカム 1: 診断に有効な所見が得られる。 益

アウトカム 2: 検査で有効な所見が得られないか、あるいは、検査による合併症がみられる。  
害

#### **益のアウトカムについて**

直腸粘膜生検は 7 編 (Goldberg, 1996, (74), Hirato, 2003, (163), White, 2000, (169), Toyosaka, 1993, (175), Chen, 2002, (511), Young, 1981, (548, 549, 552, 557), 西島, 1992, (572)) の症例報告中、18/18 の症例で正常成熟神経節細胞がみられ、AcE 染色が行われた症例での陽性繊維の増加はみられなかった。

#### **害のアウトカムについて**

1 編の症例報告 (久保, 1997, (504)) における 1/1 の症例で未熟な神経節細胞がみられ、数もやや少なかった。かつ、神経叢も小型であったため、MMIHS の典型とはいえ、有効な所見が得られなかった。また、明らかな有害事象は認めなかった。

#### **MMIHS の診断手法として直腸肛門内圧検査は有効か？**

アウトカム 1: 診断に有効な所見が得られる。 益

アウトカム 2: 検査で有効な所見が得られないか、あるいは、検査による合併症がみられる。  
害

#### **益のアウトカムについて**

直腸肛門内圧検査は 1 編の症例報告 (久保, 1997, (503)) 中、1/1 の症例において反射が陽性であった。

#### **害のアウトカムについて**

明らかな有害事象は認めなかった。

#### **MMIHS の診断手法として消化管内圧検査は有効か？**

アウトカム 1: 診断に有効な所見が得られる。 益

アウトカム 2: 検査で有効な所見が得られないか、あるいは、検査による合併症がみられる。  
害

#### **益のアウトカムについて**

消化管内圧検査は 1 編のケースコントロールスタディ (Tomomasa, 1985, (543)) では正常対照

と比較し、収縮波の振幅は小さく、収縮時間は短く、収縮回数は少なかった。2編の症例報告(Shono, 1992, (47)飯干, 1996, (189))があり、症例中3/3でLES圧の低値と嚥下時の蠕動波低下が見られた。

#### 害のアウトカムについて

明らかな有害事象は認めなかった。

#### MMIHSの診断手法として消化管造影検査は有効か？

アウトカム1: 診断に有効な所見が得られる。益

アウトカム2: 検査で有効な所見が得られないか、あるいは、検査による合併症がみられる。害

#### 益のアウトカムについて

消化管造影検査(上部消化管造影、注腸造影、小腸造影)については30編の症例報告(Vinograd, 1984, (23), Colter, 1998, (42), Nazer, 1995, (45), Gurgan, 1993, (46), Garber, 1990, (48), Alexacos, 1985, (50), Witters, 2001, (65), Goldberg, 1996, (71), Al Harbi, 1999, (136), Kohler, 2004, (161), Hirato, 2003, (162), Toyosaka, 1993, (177), Oliveira, 1983, (215), Chen, 2002, (510), Makhija, 1999, (516), Oka, 2008, (522), Steiner, 2004, (529), Hsu, 2003, (533), Young, 1981, (558), Verbrugger, 2004, (595), Lorenzo, 2003, (603), Farrell, 1988, (605), Patel, 1980, (616), Berdon, 1976, (621), 鹿野, 1994, (91), 清水, 2013, (182), 大浜, 1996, (185), 飯干, 1996, (188), 久保, 1997, (502, 506), 西島, 1992, (570))があり、注腸造影は36例に行われ、30例のmicrocolon、5例の腸回転異常、および3例の結腸拡張がみられ、その他、狭小結腸、小腸拡張、結腸蠕動消失、造影剤排泄遅延などがみられた。上部消化管造影検査は11例に行われ、6例の腸回転異常、4例の蠕動消失、2例の造影剤排泄遅延、1例の胃拡張がみられた。小腸造影は1例に行われたのみで、小腸拡張がみられた。

#### 害のアウトカムについて

1件の症例報告(Manop, 2004, (206))で上部消化管造影が行われ、十二指腸狭窄を認めたが、MMIHSの診断に直結する所見ではないと結論付けられた。また、1件の注腸造影(Berdon, 1976, (612))では造影剤が速やかに排泄され、あきらかな所見はみられなかった。検索した範囲では有害事象はみられなかった。

#### MMIHSの診断手法として胎児超音波検査は有効か？

アウトカム1: 診断に有効な所見が得られる。益

アウトカム2: 検査で有効な所見が得られないか、あるいは、検査による合併症がみられる。害

#### 益のアウトカムについて



胎児超音波検査については3編のReview (Tuzovic, 2014, (1), Dewan, 1995, (76), Granata, 1997, (173))があり、妊娠経過中に進行性の膀胱拡大と水腎水尿管症、羊水量正常あるいは増加、正常外性器である場合はMMIHSが強く疑われることが示されている。25編の症例報告 (Bornstein, 2008, (19), Carlsson, 1992, (21), Young, 1989, (22), Melek, 2009, (30), Nazer, 1995, (45), Gurgan, 1993, (46), Vintzileos, 1986, (49), Adeb, 2012, (51), Witters, 2001, (63), McNamara, 1994, (80), Jain, 2011, (151), Hidaka, 2006, (155), Lashley, 2000, (484), James, 1995, (485), Chen, 1998, (519), Oka, 2008, (520), Steiner, 2004, (527), Hsu, 2003, (530), Penman, 1989, (541), Verbrugger, 2004, (593), Lorenzo, 2003, (601), Farrell, 1988, (607), Shalev, 1983, (609), 清水, 2013, (180))があり、両側の水腎症は19例、拡張膀胱は26例、羊水量正常/過多は11例、および腸管拡張は4例にみられた。その他、拡張尿管や羊水過少、腹水がみられた症例もあった。

#### 害のアウトカムについて

1編のシステマティックレビュー (White, 2000, (168))において、過去の記録からも、膀胱拡張を指摘している報告は多かったが、胎児超音波で腸管異常そのものを捉えられたのは2例のみであったため、現時点での出生前診断は困難と結論づけている。また、有害事象の記載はみられなかった。

#### MMIHSの診断手法として腹部超音波検査は有効か？

アウトカム1: 診断に有効な所見が得られる。益

アウトカム2: 検査で有効な所見が得られないか、あるいは、検査による合併症がみられる。害

#### 益のアウトカムについて

腹部超音波検査については7編の症例報告 (Vinograd, 1984, (23), Garber, 1980, (48), Chen, 2002, (512), Penman, 1989, (539), Verbrugger, 2004, (594), Farrell, 1988, (604), Shalev, 1983, (610))があり、膀胱拡大・巨大膀胱を9例、腎盂拡大 (両側水腎/水尿管症)を8例に認めた。

#### 害のアウトカムについて

検索した範囲で有害事象の報告はみられなかった。

#### MMIHSの診断手法として膀胱造影は有効か？

アウトカム1: 診断に有効な所見が得られる。益

アウトカム2: 検査で有効な所見が得られないか、あるいは、検査による合併症がみられる。害

#### 益のアウトカムについて

膀胱造影については9編の症例報告 (Vinograd, 1984, (23), Colter, 1998, (42), Nazer, 1995, (45), Alexacos, 1985, (50), Witters, 2001, (64), Goldberg, 1996, (73), Chen, 2002, (512), Young, 1981, (551, 556, 561), 鹿野, 1994, (92), 久保, 1997, (505))があり、膀胱頸部に通過障害のない膀胱拡大・巨大膀胱を11例、両側もしくは片側の水腎/水尿管症を6例に認めた。

#### 害のアウトカムについて

1編の症例報告 (Manop, 2004, (206))で、膀胱造影で得られたのは巨大膀胱があるという情報のみで、CT や超音波検査と同等であるため診断に直結するとはいえないと結論づけられている。その他、特記すべき有害事象はみられなかった。

#### MMIHS の診断手法として IVP は有効か？

アウトカム 1: 診断に有効な所見が得られる。 益

アウトカム 2: 検査で有効な所見が得られないか、あるいは、検査による合併症がみられる。  
害

#### 益のアウトカムについて

IVPについては2編の症例報告 (Chen, 2002, (512), Young, 1981, (551))があり、それぞれに膀胱拡大と水腎症がみられた。

#### 害のアウトカムについて

特記すべき有害事象はみられなかった。

#### MMIHS の診断手法として胎児 MRI は有効か？

アウトカム 1: 診断に有効な所見が得られる。 益

アウトカム 2: 検査で有効な所見が得られないか、あるいは、検査による合併症がみられる。  
害

#### 益のアウトカムについて

胎児 MRI は1編の case control study (胎児超音波で消化管異常が疑われた24例の胎児 MRI と羊水消化酵素分析による評価のうち2例を MMIHS と診断) (Garel, 2006, (55))と3例の症例報告 (Adeb, 2012, (52), Munch, 2009, (54), Lorenzo, 2003, (602))があり、計5症例に検査が施行されている。うち、microcolon を4例、羊水過多を1例、拡張膀胱を4例、水腎症を3例、拡張食道を1例、および重複尿管を1例に認めた。

#### 害のアウトカムについて

特記すべき有害事象はみられなかった。

#### MMIHS の診断手法として出生後 CT は有効か？

アウトカム 1: 診断に有効な所見が得られる。 益

アウトカム 2: 検査で有効な所見が得られないか、あるいは、検査による合併症がみられる。  
害

#### 益のアウトカムについて

出生後 CT については 1 編の症例報告 (Adeb, 2012, (53)) があり、著明に拡張した小腸ループと子宮骨盤拡張を認めた。

#### 害のアウトカムについて

特記すべき有害事象はみられなかった。

#### MMIHS の診断手法として家族歴の聴取は有効か？

アウトカム 1: 診断に有効な情報が得られる。 益

アウトカム 2: 診断に有効な情報が得られないか、何らかの有害事象がみられる。 害

#### 益のアウトカムについて

家族歴の聴取については 1 編の review (Dewan, 1995, (77)) がみられ、7/59 例に常染色体劣性遺伝形式の家族内発症がみられたと報告されている。その他、4 編の症例報告 (Goldberg, 1996, (69), McNamara, 1994, (79), Hsu, 2003, (530), Penman, 1989, (541)) があり、うち 3 例は兄弟例で遺伝形式は不明 (1 例は血族婚)、1 例は常染色体劣性遺伝形式であった。

#### 害のアウトカムについて

特記すべき有害事象はみられなかった。

#### MMIHS の診断手法として羊水の消化酵素測定は有効か？

アウトカム 1: 診断に有効な所見が得られる。 益

アウトカム 2: 検査で有効な所見が得られないか、あるいは、検査による合併症がみられる。  
害

#### 益のアウトカムについて

羊水の消化酵素測定については 1 編の case control study (胎児超音波で消化管異常が疑われた 24 例の胎児 MRI と羊水消化酵素分析による評価のうち 2 例を MMIHS と診断) (Garel, 2006, (56)) では 2/2 例で Anal leakage pattern と bile vomiting を示し、MMIHS の所見と合致した。1 編の MMIHS 10 例の症例集積 (Muller, 2005, (525)) があり、MMIHS は 10/12 例で異常を認めたのに対し、normal control では 7/63 例に異常を認めた。

#### 害のアウトカムについて

特記すべき有害事象はみられなかった。

### MMIHS の診断手法として胎児尿分析は有効か？

アウトカム 1: 診断に有効な所見が得られる。 益

アウトカム 2: 検査で有効な所見が得られないか、あるいは、検査による合併症がみられる。  
害

#### 益のアウトカムについて

胎児尿分析については1編の Case control study (胎児超音波で消化管異常が疑われた 24 例の胎児 MRI と羊水消化酵素分析による評価のうち 2 例を MMIHS と診断) (Garel, 2006, (57))があり、MMIHS と診断した症例 2/2 例で尿中 Ca 濃度の高値を認めた。また、2 編の症例報告と症例集積 (Hidaka, 2006, (156), Muller, 2005, (526))における MMIHS 症例において、2/14 例で電解質は正常で 12/14 例で高 Ca 尿症 (尿中 Na、 $\beta 2$  マイクログロブリン、P は正常)を認めた。

#### 害のアウトカムについて

1 編の Systematic review (50 例の MMIHS に対する出生時診断における超音波所見に対する検討。膀胱穿刺についての記載あり) (Tuzovic, 2014, (2))があり、19/50 例に胎児膀胱穿刺による尿分析を行ったところ、腎機能が維持されていた。腎機能が正常であるという報告はこの SR 以前にもあり、あえて尿分析を行う必要はないと結論している。その他、膀胱穿刺による有害事象の記載は特に見られなかった。

### MMIHS の診断手法として膀胱生検は有効か？

アウトカム 1: 診断に有効な所見が得られる。 益

アウトカム 2: 検査で有効な所見が得られないか、あるいは、検査による合併症がみられる。  
害

#### 益のアウトカムについて

膀胱生検については 1 編の Case control study (MMIHS 4 例と normal control 4 例の膀胱組織の免疫組織染色における比較検討) (Piaseczna, 2004, (577))があり、MMIHS で c-kit 陽性細胞はみられなかったが、control は全例陽性であった。また、 $\alpha$ -anti-smooth muscle actin (SMA) antibody は control と比較し、MMIHS における染色強度は微弱であった。その他、2 編の症例報告 (Verbrugger, 2004, (597), Shalev, 1983, (614))があり、normal ganglioneuromatosis や膀胱筋層の過形成を認めた。

#### 害のアウトカムについて

検査による特記すべき有害事象はみられなかった。

## 【CQ1-3 SR レポートのまとめ】

### CQ1-3) CIIP の診断手法:

#### 腹部単純 X 線写真は有用か?

(90CR)単純エックス線では、非特異的に胃から腸管全体のガス像、器質的な狭窄が否定できるという意味で診断に有用。

(101CR+RV)腹部単純 X 線では例外なく機械的閉塞の所見を呈しているため、他疾患との鑑別に有用。

(144CR)鏡面形成などイレウス像を認め、CIIPS に合致する所見が見られた(15 歳男児)

(147CR)結腸の拡張と小腸の鏡面形成などイレウス像を認め、CIIPS に合致する所見が見られた(男児 2 例)

(494CR)小腸の著明な拡張と鏡面像あり(76 歳男性)。

(498CR)結腸にガスが充満し鏡面像あり(82 歳女性)。

(567CR)腸管拡張像を認め、腸閉鎖が疑われた(新生児症例)。

(587CR)症状を有する症例では 11 例中 6 例で腸管拡張を認め、6 例で air-fluid level を認めた(小児症例)。

(727CA)日本消化器病学会の登録症例では、160 症例中 154 症例が所見(消化管の著明な拡張像および鏡面像)を呈していた。

アウトカム 1: 診断に有用 益

アウトカム 2: 不利益を生じる 害

アウトカム 1 について:

症例報告は 8 論文(成人・小児含む)。いずれも小腸あるいは結腸の拡張像と鏡面形成を認める報告であった。

アウトカム 2 について:

害となる報告はみられなかった。

#### 消化管全層生検は有用か?

(154CR)MMIHS 成人 1 症例(22 歳)、CIIP 乳児 1 症例(月齢 6)の症例報告。うち、CIIP1 例での全層生検では 神経節細胞の大きさや数はともに正常であり、全層生検は CIIP の診断に有用ではなかった。

(208CR)脳奇形を合併した CIPO の症例報告。切除標本からの全層生検組織所見を検討。

Meissner+Auerbach 神経叢の免疫染色まで検討した結果、核異型あり。また CD117(c-kit)の減少が Auerbach に見られ、その他の所見から総合して、全層組織では CIPO に矛盾しない像が得られ、全層生検は CIPO の診断に有用であった。

(209CR)複合体 1 欠損のミトコンドリアミオパチーが原因の CIPO 症例の報告。神経節細胞の減少と glia 細胞増加、神経繊維の肥大、シナプス顆粒の減少が、Meissner 神経叢よりも

Auerbach 神経叢により強く認められ、全層生検は CIPO の診断に有用と考えられた。  
(574CR)横行結腸捻転を合併した CIIP の成人症例の報告。回腸全層生検の結果、筋層の萎縮が著明で ganglion cell に異常を認めず、CIIP の診断に有効であった。  
(584RV)小児 CIPS の診断・管理についての総説。全層生検においてコラーゲンの沈着、細胞の変性・空胞化を認める。  
(729\_CA)わが国の質問紙調査(2012年2月)では、消化管全層生検の結果が得られた小児 CIPO45 例中 41 例(91.1%)が HE 染色検体で正常と診断された。

アウトカム 1: 診断に有用 益

アウトカム 2: 不利益を生じる 害

アウトカム 1 について:

症例報告が 4 論文(154・208・209・574)、症例集積が 1 論文(729)、総説が 1 論文(584)。全層生検の所見は様々で、脳奇形を合併した症例報告(208)では核異型あり、また Auerbach 神経叢において CD117(c-kit)の減少がみられた。また、ミトコンドリアミオパチーが原因の CIPO 症例の報告(209)では神経節細胞の減少と glia 細胞増加、神経繊維の肥大、シナプス顆粒の減少が Meissner 神経叢よりも Auerbach 神経叢により強く認められた。加えて、コラーゲンの沈着・細胞の変性・空胞化を認めるとする(584)。その一方、CIIP 乳児症例の報告(154)と CIPO の成人症例の報告(574)では、神経節細胞の大きさや数は正常であったり(154)、筋層の萎縮が著明に認められるも ganglion cell には異常を認めなかったり(574)としていた。わが国の 45 症例を対象とした症例集積研究では、診断基準に該当した症例の 90% 以上で正常所見と診断されている。

アウトカム 2 について:

害となる報告はみられなかった。

#### 直腸粘膜生検は有用か？

(223CR)CIPO もしくは MMIHS の新生児発症症例。画像検査で診断つかず直腸肛門反射は正常で直腸粘膜生検は正常像のため診断確定には至らず。

アウトカム 1: 診断に有用 益

アウトカム 2: 不利益を生じる 害

アウトカム 1 について:

症例報告は 1 論文のみ(223、新生児症例)。直腸粘膜生検での病理像は正常であり、直腸粘膜生検単独での確定診断には有用とは言えない。

アウトカム 2 について:

該当論文なし。

#### 直腸肛門内圧検査は有用か？

(146CR)CIIPS が考えられた 15 歳男児の症例報告。直腸肛門内圧検査では反射陽性で、Hirschsprung 病は否定的であった。

(149CR)CIIPS の男児 2 例の症例報告。いずれの症例も直腸肛門内圧検査で反射陽性で、Hirschsprung 病は否定的であった。

(222CR)CIPO もしくは MMIHS の新生児発症症例。直腸肛門反射は正常パターンで反射陽性であったため Hirschsprung 病は否定的であり、CIPO の診断に直腸肛門内圧検査は有用であった。

アウトカム 1: 診断に有用 益

アウトカム 2: 不利益を生じる 害

アウトカム 1 について:

症例報告が 3 論文(新生児例(222)・小児例(146・149))。いずれの症例も直腸肛門内圧検査で反射陽性であり、Hirschsprung 病は否定的であった(146・149・222)。よって CIPO の診断に直腸肛門内圧検査は有用であった(222)

アウトカム 2 について:

該当論文なし。

#### 消化管内圧検査は有用か？

(16CR)回腸末端部に著明な腸管拡張を認めた成人症例に対し、infused catheter 法を用いて回腸末端から全結腸の内圧を測定し CIIPS と診断し得た症例報告。病変部位である回腸末端では空腹時強収縮運動およびその他の運動は認めず。食事刺激および腸管蠕動刺激剤負荷においてもいずれも運動亢進は見られなかった。このことより、正常な腸管運動が行われないため腸閉塞症状をきたしており、CIIP に合致する症例であった。

(17CR)食道内圧検査で CIIPS の診断となった成人症例の報告。食道内圧検査では嚥下による 1 次蠕動波が横紋筋部である上部食道では認めたが、中下部食道では欠如していた。またアカラシアとは異なり食道下部括約筋圧は低く、嚥下に対する弛緩反応も不完全であった。

(26CA)CIIPS97 例における胃食道内圧検査所見の検討(症例集積報告)。対象症例において高率で phase3 を認めないか、異常 phase3 を認めた(83.3-91.9%)とし、診断に役立つ可能性が示唆された。

(27CA)ヒルシュ類縁(hypogenesis 1 例、CIIPS 1 例、CIIPS 疑い 1 例)に対する上部消化管内圧検査所見の検討(症例集積報告)。hypogenesis, CIIPS は phase3 の消失、CIIPS 疑いは phase3 の出現を認めた。上部消化管内圧検査は CIIPS の治療方針を決定する上で小腸運動機能を評価する有効な検査法となることが期待される。

(28CR)CIIPS 症例の報告。食道内圧検査で LES 圧は正常であったが冷刺激に対する弛緩は消失しており、食道内圧検査は CIIPS の診断に有用である。

(142CC)CIIP の成人発症 4 症例と強皮症症例、正常対照とで十二指腸内圧検査を比較した症例対照報告。CIIP は正常対照に比べて MMI が有意に低く(41mmHg vs 3250 mmHg  $p<0.01$ )、蠕動波の頻度も有意に低い(6 回/10 分 vs 166 回/10 分  $p<0.01$ )。

(143CC)CIIP の成人発症 4 症例と強皮症症例、正常対照と食道内圧検査を比較した症例対照報告。CIIP における LES 圧は健常者と比べて有意に低く(14mmHg vs 20.2 mmHg  $p<0.01$ )、嚥下時収縮圧も有意に低い(27mmHg vs 83mmHg  $p<0.01$ )。また CIIP は非嚥下時に自発性収縮波を認めた。

(150CR)CIIPS の 2 男児例の症例報告。食道内圧検査において 2 例ともに同時性収縮を認めた。

(207CR)脳奇形を合併した CIPO 1 例の症例報告。食道内圧検査では蠕動が体部も LES も欠損のパターンを示し、直腸肛門内圧検査は正常パターンであった。食道内圧検査は CIPO を疑うことはできるが直腸肛門内圧検査は診断には直結しない。

(222CR)CIPO もしくは MMIHS の新生児発症症例の症例報告。画像検査で診断つかず直腸肛門反射は正常で直腸粘膜生検は正常像のため診断確定には至らなかった経緯あり。上部消化管内圧検査では蠕動波がみられなかった。直腸肛門反射は正常パターンで陽性であった。いずれの検査も CIPO の診断に有用であった。

(493CR)71 歳男性の CIIP 症例報告。phase III の伝達欠如や出現部位異常を認めた。Stanghellini らの報告する内圧所見異常と一致しており、本症例の診断根拠となると考えられた。

(500CR)82 歳女性の CIIP 症例報告。食道内圧検査において、LES 機能は保たれているが、LES 圧の低下あり。飲水食道負荷では蠕動運動は完全に消失していた。

(582RV)小児 CIPS の診断・管理についての総説。直腸肛門反射は陽性を示すも、下部食道内圧は低く、空腹時の MMC は異常な形状を示す。

アウトカム 1: 診断に有用 益

アウトカム 2: 不利益を生じる 害

アウトカム 1 について:

症例対照は 2 論文(142・143)、症例報告は 7 論文(16・17・28・150・222・493・500)、症例集積報告は 2 論文(26・27)、総説は 1 論文(582)であった。食道内圧検査において LES 圧は正常



(28)一低下(17・143・500・582)し、蠕動波の消失(17・207・222)一低下(142)を認め、食道内圧検査は CIIPS の診断に有用であった。

アウトカム 2 について:

該当論文なし。

#### 消化管造影検査は有用か？

(148CR)CIPS 男児 2 例の症例報告。2 例で十二指腸の低蠕動と拡張像あり。1 例では結腸に caliber change を認めなかったが、小腸は拡張し transit time が延長しており CIIPS に合致する所見が認められた。

(495CR)76 歳 CIIP 男性症例の報告。小腸の著明な拡張と造影剤の通過の異常な延長あり。器質的狭窄部は認めなかった。

(499CR)82 歳 CIIP 女性症例の報告。小腸、大腸に狭窄や閉塞所見なく、造影剤の通過遅延を認めた。

(568CR)新生児 CIIP の症例報告。注腸検査にて microcolon を認め、腸閉塞が疑われた。

(570CA)CIIP5 例の症例報告。CIIP4 例について腸管拡張像を認め、CIIP1 例で脾彎曲部に口径差を認めた。

(573CR)横行結腸捻転を合併した CIIP 成人症例の報告。小腸内に造影剤の滞留を認め、診断に有用であった。

(579RV)小児 CIPS の診断・管理についての総説。上部消化管造影検査において、胃排出遅延、食道・胃の蠕動消失、胃食道逆流(GER)、小腸の slow transit、腸管拡張を認め、診断に有用であった。

(588CA)CIIP11 例の症例集積報告。上部消化管造影検査において、5/11 例で蠕動波の消失、7/11 例で胃排泄遅延、7/11 例で小腸において delayed transit を認めた。8/11 例でバリウム排出遅延は認めなかったものの to-and-fro や蠕動運動の低下を認めた。

アウトカム 1: 診断に有用 益

アウトカム 2: 不利益を生じる 害

アウトカム 1 について:

症例報告は 5 論文(148・495・499・568・573)、症例集積報告は 2 論文(570・588)、総説は 1 論文(579)であった。消化管造影検査において狭窄や閉塞などを認めず(495・499)、小腸の拡張と transit time の延長を認めた(148・495・499・579・588)。

アウトカム 2 について:

該当論文なし。

### 出生後の CT 検査は有用か？

(90CR)CIIP 症例(新生児)において単純 X 線、CT において非特異的に胃から腸管全体にガス像がみられ器質的狭窄が否定される。

アウトカム 1: 診断に有用 益

アウトカム 2: 不利益を生じる 害

アウトカム 1 について:

症例報告 1 論文(90)のみ。新生児 CIIP 症例において、CT 検査により非特異的に胃から腸管全体にガス像がみられ、器質的狭窄が否定されたとする報告であった。

アウトカム 2 について:

該当論文なし。

### 核医学検査は有用か？

(581RV)小児 CIPS の診断・管理における核医学検査では、胃からの排出遅延を認めた。

アウトカム 1: 診断に有用 益

アウトカム 2: 不利益を生じる 害

アウトカム 1 について:

総説の 1 篇(581)のみ該当。小児 CIPS において、核医学検査の結果、胃からの排出遅延を認めたとする報告であった。

アウトカム 2 について:

該当論文なし。

### 電気生理学的検査は有用か？

(583RV)小児 CIPS の診断・管理における電気生理学的検査では、胃での正常反応の消失・MMC の消失を認めた。

アウトカム 1: 診断に有用 益

アウトカム 2: 不利益を生じる 害

アウトカム 1 について:

総説の1篇(583)のみ該当。小児 CIPS において、電気生理学的検査の結果、胃での正常反応・MMC の消失を認めたとする報告であった。

アウトカム 2 について:

該当論文なし。

### MRI シネは有用か?

アウトカム 1: 診断に有用 益

アウトカム 2: 不利益を生じる 害

アウトカム 1 に関する論文:

(727CCT) 日本から 1 編の非ランダム化試験の報告あり。CIPO 患者 12 名、IBS 患者 12 名、正常対照者 12 名(いずれも成人)に対してシネ MRI を行い群間で比較。(比較項目: luminal diameter, contraction ratio, contraction cycle) CIPO 患者は、正常対照者・IBS 患者と比べて有意に高値の luminal diameter および有意に低値の contraction ratio を呈した。シネ MRI は、CIPO 患者の腸管収縮能低下および全小腸の蠕動状態を評価し、罹患腸管を同定することも可能である。非侵襲的かつ被曝のない同検査は、今後 CIPO の診断とフォローアップに極めて有用な検査となる可能性がある。

アウトカム 2 に関する論文:

該当なし。

## 【CQ2 SRレポートのまとめ】

### CQ2:「Hypoganglionosis、MMIHS、CIIP に薬物療法は推奨できるか？」

#### 1) Hypoganglionosis

Hypoganglionosis に対する薬物療法についての論文は3編の症例報告が見つかった。提示されている Comparator のうち「消化管運動機能改善薬、漢方薬、抗生剤、浣腸、下剤、止痢剤」についての論文は見つからなかった。プロバイオティクスについては、1編(255:清原ら 2010)の症例報告がみられ、投与により経腸栄養摂取量が増え、腸炎の発生頻度が減少するという益のアウトカムが得られた。

Comparator に提示されていない薬物については、1編(237:名越ら 1991)の症例報告が見られ、ワゴスチグミン、プロスタグランジンを投与したものの消化管運動はまったく改善せず合併症により死亡した。

#### 2) MMIHS

MMIHS に対する薬物療法についての論文は16編の症例報告が見つかった。提示されている Comparator について、消化管運動機能改善薬については6編の症例報告(229:Al-Alaiyan S et al. 1996, 238:Couper RT et al. 1991, 241:Goldberg M et al. 1996, 254:Al Harbi A et al. 1999, 265:White SM et al. 2000, 271:Manop J et al. 2004)が見つかった。Cisapride, Metoclopramide が投与されたがいずれも無効であるという報告であった。漢方薬については、4編の症例報告が見つかった。大建中湯を投与することで、消化管蠕動の改善、腸内容通過時間の短縮(228:久保ら 1997)、経腸栄養摂取量の増加(231:垣田ら 2004)、腸閉塞症状の改善(264:Hirakawa H et al. 2009, 258:岩下ら 2000)という益のアウトカムがみられた。プロバイオティクスについては1編(266:清水ら 2013)の症例報告がみられ、投与により腸炎の頻度が減るという益のアウトカムが得られた。

抗生剤については3編の症例報告(263:Hirakawa H et al. 2009, 265:White SM et al. 2000, 271:Manop J et al. 2004) がみつきり、Erythromycin が投与されたがいずれも効果が見られなかった。

浣腸、下剤、止痢剤についての論文は見つからなかった。

Comparator に提示されていない薬物については、2編の症例報告が見られ、パントテン酸・プロスタグランジン(243:鹿野ら 1994)、交感神経遮断薬(647:Berdon WE et al.1976)を投与したものの無効であった。

#### 3) CIIP

CIIP に対する薬物療法についての論文は1編の症例集積研究と34編の症例報告が見つかった。提示されている Comparator について、消化管運動機能改善薬については、1編の横断研究(273:田辺ら 1991)で Cisapride の投与によって腸閉塞症状の改善が示された。6編の症例報告では、Cisapride の投与によって、腹部症状の改善(233:富塚ら 1989)、経腸栄養摂取