

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

・ 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。

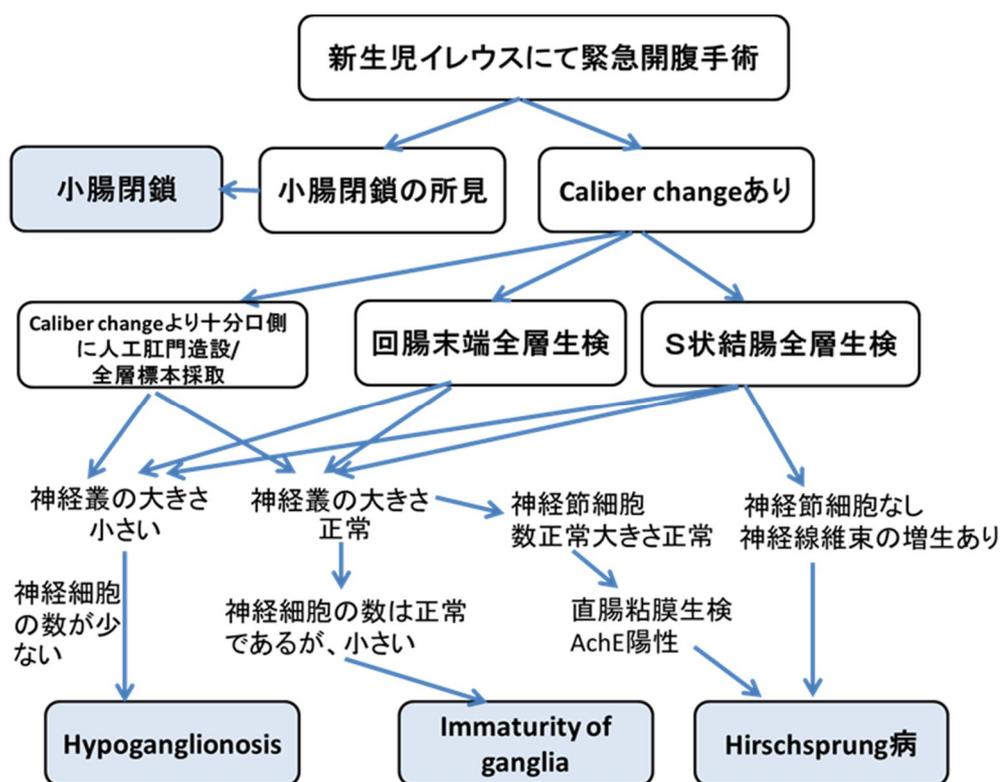


図 1 Hirschsprung 病類縁疾患の病理組織学的鑑別

(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び
- 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^{註1)}

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 TypeB 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。

TypeB は、IND の 95%を占めるとされるため、ここでは TypeB 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^{註1)}

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Rathausen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。

性別：28 例中、男児が 19 例（68%）、女児が 9 例（32%）と男児に多い。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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性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、消化管病変による原発性(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加えられている。

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^{註1)}
- 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^{註2)}
- 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^{註3)}

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^{註1)}

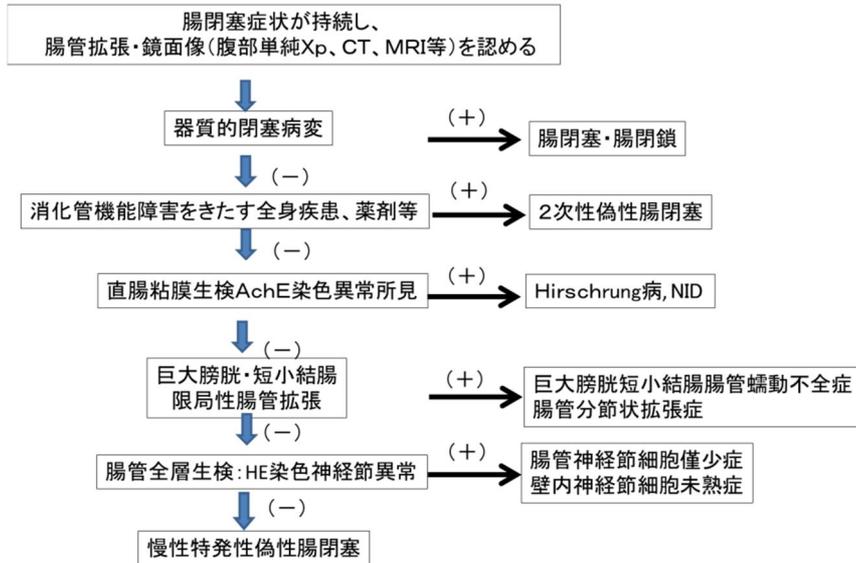
註1): 消化管減圧とは、腸瘻、胃瘻、経鼻胃管、イレウス管、経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす。

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。

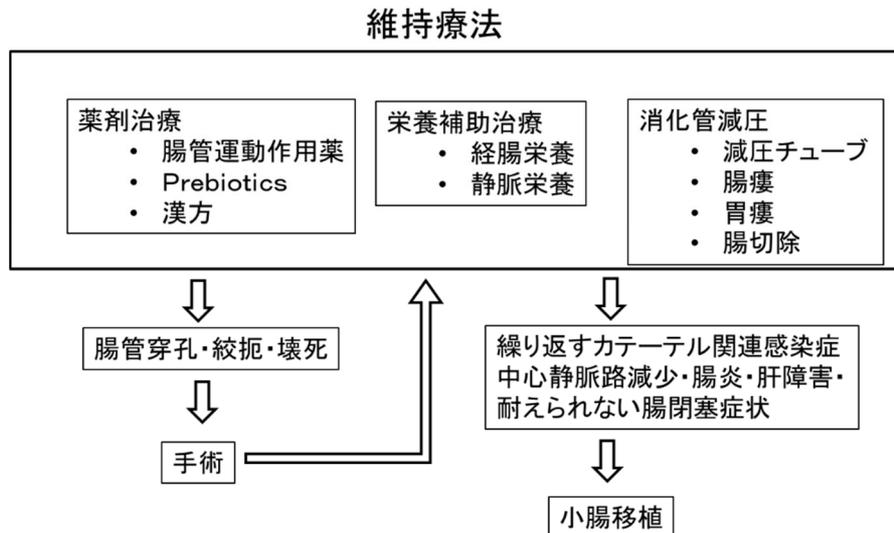
慢性特発性偽性腸閉塞の診断のフローチャート



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ま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



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？

小林弘幸
(hypoganglionosis)
曹 英樹(MMIHS)
中島 淳/松藤凡
(CIIP)

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

増本幸二

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

渡邊芳夫・住田互

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

金森 豊

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

山高篤行
濱田吉則

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

下島直樹

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

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論文中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

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(

Isolated Hypoganglionosis (MMIHS CIIP)

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)

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。

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)

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。

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。

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 C Q 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。

タイトル	ヒルシュスブルング病類縁疾患
CQ	
データベース	PubMed
日付	2015/2/5
検索者	FK/YA

	検索式	文献数
	(((("chronic intestinal pseudo-obstruction"[TIAB]) OR (("Intestinal Pseudo-Obstruction"[Mesh]) AND (chronic[TW])))) OR (((((((("Neuronal intestinal pseudoobstruction"[Supplementary Concept]) OR "Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome"[Supplementary Concept]) OR "intestinal dysganglionoses"[TIAB]) OR "Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome"[TIAB]) OR MMIHS[TIAB] OR "Neuronal intestinal pseudoobstruction"[TIAB]) OR "Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction syndrome "[TIAB]) OR (((("Hirschsprung Disease"[Mesh]) OR ("Hirschsprung*" [TW])) AND ((allied[TIAB]) OR (variant[TIAB] OR variants[TIAB])))) OR ("Congenital idiopathic intestinal pseudoobstruction"[nm]) OR (("Intestinal Pseudo-Obstruction"[Mesh]) AND (congenital[TIAB])) OR (immaturity[TIAB] AND ganglia[TW]) OR hypoganglionosis[TW] OR ("segmental dilation"[TIAB] AND intestine[TW]) OR ("internal anal sphincter"[TIAB] AND achalasia[TW])))) NOT (Animals[MH] NOT Humans[MH]) AND English[LA])	1011

表 - 1【データベース検索結果】

タイトル	ヒルシュスブルング病類縁疾患
CQ	
データベース	医中誌 Web
日付	2015/1/22
検索者	FK/YA

	検索式	文献数
	(((CIPO/AL or (慢性/AL and (腸閉塞-偽性/TH or 偽性腸閉塞/AL))) or (((hirschsprung 病類縁疾患/AL) or (ヒルシュスブルング病類縁疾患/AL) or (Immaturity/AL) or (hypoganglionosis/AL) or (neuronal/AL and intestinal/AL and dysplasia/AL) or ((巨大膀胱・小結腸・腸管蠕動低下症候群/TH or MMIHS/AL)) or (肛門アカラシア/TH) or (CIIP/AL) or (慢性特発性偽性腸閉塞症/AL)))))) and (PT=会議録除く and CK=ヒト))	477

表 2 [データベース検索結果 2]

表 3 文献検索フローチャート(H 病類縁疾患)

EXCELfaile (表 3)

表 4エビデンステーブル

EXCEL ファイル：表 4 全エビデンステーブル_H病類縁疾患

見開きページで、表全体が見えるよう校正してください（添えつけ PDF エビデンス
テーブルの見本を参照に）

かなり大きな表ですが、最も貴重な成果です。

表 5 CQ のまとめ
PDF ファイルの表 5

表 6 : システマティックレビューレポート
【CQ1-1 SR レポートのまとめ】

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⁶¹⁾¹⁰⁸⁾¹⁹⁷⁾。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⁶⁾⁶¹⁾¹⁰⁹⁾¹³⁰⁾¹⁹⁸⁾⁵⁹⁸⁾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⁶⁾¹⁰⁹⁾¹³⁰⁾。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⁸⁹⁾¹¹²⁾¹³¹⁾¹⁹³⁾¹⁹⁹⁾²⁰³⁾。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⁸⁷⁾²¹⁹⁾⁵⁹⁹⁾⁶⁰⁰⁾。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⁷⁾⁴³⁾⁵⁸⁶⁾。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²⁵⁾¹³⁰⁾²²⁰⁾。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

ューが 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 hypoganglionosis 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²⁰⁵⁾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³⁾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 hypoganglionosis 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⁸⁵⁾、NCAM 染色⁵³⁷⁾、C-kit 陽性 Cajal 細胞の検討⁴¹⁾⁴⁴⁾¹⁹⁵⁾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¹³⁰⁾。したがって、hypoganglionosis 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。

Hypoganglionosis 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、hypoganglionosis 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、hypoganglionosis 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、hypoganglionosis 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、hypoganglionosis 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、下腹部の巨大腫瘤 (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 dysganglinois、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したが、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例に認められた。

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MMIHS10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、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、-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 ganglioneuroma 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と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(hypogenesis1例、CIIPS1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CIPO1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) - 低下 (17・143・500・582) し、蠕動波の消失 (17・207・222) - 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) CIIPS 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) CIIP 5 例の症例報告。CIIP 4 例について腸管拡張像を認め、CIIP 1 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 CIIPS 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) CIIP 11 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る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

量の増加(236:山本ら 1994, 272:堀内ら 1992)、腸内容通過時間の短縮(252:田中ら 1987)、有効であるとの報告(244:宮内ら 1991, 643:Ament ME et al.1988)が見られた一方、有効ではないとの報告も3編(253:水田ら 1983, 260:矢羽野ら 1983, 262:小沢ら 1983)みられた。漢方薬については、2編の症例報告では、大建中湯の投与は有用であるとしている(228:久保ら 1997, 230:窪田ら 2008)一方、1編の症例報告では、大建中湯は効果がないとしている(263:Hirakawa H et al.2009)。プロバイオティクスについては2編の症例報告があり、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(255:清原ら 2010, 637:大西ら 2005)。抗生剤については、8編の症例報告が見つかり、Erythromycin が投与され経腸栄養摂取量が増加する(263:Hirakawa H et al.2009)、腸閉塞症状が改善する(242:益澤ら 1996)の益のアウトカムが得られたり、有効であるとの報告(259:岩下ら 2000, 270:Dalgic B et al.2005)があり、Polymyxin B が有効であるとの報告も見られた(635:吉田ら 1986)。一方、Polymyxin B(232:伊佐ら 1989)、Metronidazole(247:道浦ら 1988)は効果がないという報告も見られた。下剤については1編の症例報告が見つかり、有効であると報告されている(244:宮内ら 1991)。

浣腸、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、コリン作動薬、インドメタシンが有効であるとの報告(644, 645:Ament ME et al.1988)がある一方で、コリン作動薬は有効でないとの症例報告が4編見られた(232:伊佐ら 1989, 249:道浦ら 1988, 260:矢羽野ら 1983, 261:野沢ら 1983)。プロスタグランジンについては、腸閉塞症状が改善するという2編の症例報告(250:田中ら 1987, 634:吉田ら 1986)が見られたが、無効であるとの症例報告も3編(234:田中ら 1989, 235:山本ら 1994, 248:道浦ら 1988)みられた。

CQ3:消化管減圧法

CQ3-1) Hypoganglionosis

CQ3-1-1) Hypoganglionosis の消化管減圧療法としてチューブ減圧（経鼻胃管、イレウス管、経肛門管）は有用か？

CQ3-1-2) Hypoganglionosis の消化管減圧療法として胃瘻は有用か？

CQ3-1-3) Hypoganglionosis の(消化管減圧療法として)洗腸は有用か？

CQ3-1-4) Hypoganglionosis の消化管減圧療法として腸瘻は有用か？

アウトカム 1 減圧により予後が改善（経腸栄養可能、成長、長期生存）する。
益

アウトカム 2 副作用・有害事象がみられる。害

A3-1-1) 益、害の両面において記載がない。（付：経験的に病状悪化時に行われており、重篤な有害事象はない。Experience based medicine）

A3-1-2) 胃瘻に関しては 1 報告のみでエビデンスに乏しい。高位空腸瘻の併用減圧により胃瘻からの経腸栄養が可能であったとする症例報告（文献 317）の記載がある。副作用・有害事象に関する記載はない。

A3-1-3) 益、害の両面において記載がない。（付：経験的に病状悪化時に行われており、重篤な有害事象はない。Experience based medicine）

A3-1-4) 腸瘻造設により経腸栄養が可能になるとする症例集積（文献 371）がみられる。造設位置により予後に違いがみられる。

- 1) 高位空腸瘻は、通常空腸瘻や回腸瘻よりも、X線像や生存率（文献 277）、腸閉塞の発生率（文献 291）で有意差をもって予後良好であるとする症例集積の記載があり、有効な経過が記載された症例報告（298, 317）もみられる。
- 2) 下位腸瘻では回腸瘻の有用性は不明で、機能せずに回腸切除に至った症例報告（文献 313）や、上位に再造設を要した症例集積（文献 291）がある一方で、腸閉塞が改善したとする症例報告（文献 298）もみられる。
- 3) 結腸瘻が有効とする記載はみられず、無効であり手術となった症例報告や（文献 312）上位造設となった症例集積（文献 291）の記載がある。

腸瘻を造設しても、黄疸や肝機能障害などの有害事象・合併症はみられなかったとする症例集積（文献 371）がみられる。副作用・有害事象に関する記載はない。

CQ3-2) MMIHS

CQ3-2-1) MMIHS の消化管減圧療法としてチューブ減圧（経鼻胃管、イレウス管、経肛門管）は有用か？

CQ3-2-2) MMIHS の消化管減圧療法として胃瘻は有用か？

CQ3-2-3) MMIHS の(消化管減圧療法として)洗腸は有用か？

CQ3-2-4) MMIHS の消化管減圧療法として腸瘻は有用か？

アウトカム 1 減圧により予後が改善（経腸栄養可能、成長、長期生存）する。
益

アウトカム 2 副作用・有害事象がみられる。害

A3-2-1) チューブ減圧に関しては 1 報告のみでエビデンスに乏しい。経鼻チューブではイレウス症状の改善がなく、効果がなかったとする症例報告(文献 293)の記載がある。経鼻胃管の有効報告、イレウス管、経肛門管に関しては記載がない。副作用・有害事象に関する記載はない。

A3-2-2) 胃瘻に関しては 1 報告のみでエビデンスに乏しい。同時に造設した腸瘻が機能せず、胃瘻からの経腸栄養が出来なかったとする症例報告(文献 655)の記載がある。有効報告に関しては記載がない。副作用・有害事象に関する記載はない。

A3-2-3) 洗腸に関しては 1 報告のみでエビデンスに乏しい。経肛門的洗腸後に Malone 手術により順向性の洗腸に切り替え、在宅が可能となった症例報告(文献 267)の記載がある。副作用・有害事象に関する記載はない。

A3-2-4) 腸瘻造設により一時的や(文献 285)、部分的に(文献 302)症状の緩和があったとする症例報告の記載がみられるのみで、予後が改善したとする記載はみられない。

1) 高位空腸瘻の効果は部分的で、経静脈栄養は離脱できなかったとする症例報告(文献 302)がみられる。

2) 下位腸瘻では回腸瘻により一時的な経口摂取(文献 285)や、機能せず完全中心静脈栄養で経口摂取不能(文献 315)であった症例報告の記載がある。いずれも最終予後が死亡であり、予後不良であった。

3) 結腸瘻が有効とする記載はみられず、無効であり再手術となった症例報告(文献 285)の記載がある。

腸瘻造設による副作用・有害事象に関する記載はない。

CQ3-3) CIIP

CQ3-3-1) CIIP の消化管減圧療法としてチューブ減圧（経鼻胃管、イレウス管、経肛門管）は有用か？

CQ3-3-2) CIIP の消化管減圧療法として胃瘻は有用か？

CQ3-3-3) CIIP の(消化管減圧療法として)洗腸は有用か？

CQ3-3-4) CIIP の消化管減圧療法として腸瘻は有用か？

アウトカム 1 減圧により予後が改善（経腸栄養可能、成長、長期生存）する。
益

アウトカム 2 副作用・有害事象がみられる。害

A3-3-1) チューブ減圧に関しては有用であったとする症例報告と、効果がみられなかったとする症例報告に分かれている。方法により差異がみられる。

- 1) 経鼻胃管による減圧により寛解させ、経腸栄養も可能となるが再燃を繰り返すので限定的に有効とする症例報告（文献 318）がみられる。経鼻胃管が無効とする報告はみられない。
- 2) イレウス管は腹部膨満や腹痛などの自覚症状の著明な改善がみられるとする症例報告（文献 290）でみられる一方で、効果がみられず(文献 289)、拡張腸管の改善がない（文献 652）とする症例報告もみられる。
- 3) 経肛門管に関する記載はない。

副作用・有害事象に関する記載はない。

A3-3-2) 減圧によりイレウス症状の改善がみられたとする症例報告が 3 報みられる（文献 276, 299, 300）。効果がなかったとする報告はみられない。副作用・有害事象に関する記載はない。

A3-3-3) 益、害の両面において記載がない。（付：経験的に病状悪化時に行われており、重篤な有害事象はない。Experience based medicine）

A3-3-4) 腸瘻造設は部位により効果に差がみられる。部位を特定しない場合は腸洗浄や持続減圧ができ経口摂取が可能となった症例集積（文献 651）の記載がみられる。

- 4) 高位空腸瘻の効果は限局的である。腸閉塞症状が改善し、少量の経口摂取は可能であるが、経静脈栄養は離脱できなかったとする症例報告（文献 295）がみられる。まったく効果がなく経口摂取不能であったとの症例報告（文献 302）もみられる。

- 5) 非高位空腸瘻については記載がない。
 - 6) 回腸瘻が有効であったとの記載はない。回腸瘻が機能せず、再手術を要した症例報告(文献 295)や、拡張腸管の改善がみられなかったとする症例報告(文献 652)がみられる。
 - 7) 結腸瘻が有効であったとの記載はない。回腸瘻と同時に造設しているが腸閉塞症状に改善がみられなかったとする症例報告(文献 295)がみられる。
- 腸瘻造設による副作用・有害事象に関する記載はない。

CQ4 SR レポートのまとめ】

CQ4 1): Hypoganglionosis の栄養療法として、経腸栄養・経静脈栄養は有用か？

アウトカム1: 益 (間歇的中心静脈栄養、在宅中心静脈栄養)

アウトカム2: 害 (該当論文なし)

益のアウトカムについて。

経静脈栄養に関して症例報告3論文を認め、その投与方法について、Cyclic PN が高度の肝障害に有用であった⁴⁸⁶⁾、皮下埋め込み型中心静脈カテーテルによるHPN⁽⁶⁶⁴⁾⁶⁶⁵⁾が有用であったとの報告がなされていた。

害のアウトカムについて。

該当論文を認めなかった。

CQ4 2): MMIHS の栄養療法として、経腸栄養・経静脈栄養は有用か？

アウトカム1: 益(経腸栄養・間歇的中心静脈栄養の有用性)

アウトカム2: 害(カテーテル関連血流感染症、胆汁鬱滞性肝障害など)

益のアウトカムについて

経腸栄養に関して有用である³⁵²⁾と報告する症例報告1論文を認めた。

経静脈栄養に関して症例報告3論文を認め、その有用性について夜間CyclicTPNによる成長ホルモンの分泌促進³¹⁹⁾ 短期間での有用性³³⁶⁾ CyclicHPNによる長期生存³⁶³⁾が報告されている。

静脈栄養と経腸栄養の併用³²¹⁾⁶⁶²⁾の有用性について症例報告2論文が報告されてる。

害のアウトカムについて。

経静脈栄養に関して症例報告9論文を認め、長期中心静脈栄養による、繰り返すカテーテル関連血流感染症³²⁶⁾³²⁸⁾³³⁰⁾⁶⁵⁸⁾胆汁うっ滞性肝機能障害³³⁰⁾³⁴¹⁾³⁵³⁾³⁵⁹⁾門脈圧亢進症状³⁴⁹⁾、銅欠乏症⁴⁸⁸⁾が報告されている。

CQ4 3) : CIIP の栄養療法として、経腸栄養・経静脈栄養は有用か？

アウトカム 1 : 益 (半消化態栄養剤・消化態栄養剤・低残渣食投与の有用性。脂肪製剤の静脈投与、経静脈栄養による腸閉塞症状改善効果、在宅間歇的中心静脈栄養の有用性。経腸・経静脈栄養併用の有用性)

アウトカム 2 : 害 (経腸栄養は腸閉塞に効果なし。長期中心静脈栄養による突然死の高率発症、微量元素・電解質異常)

益のアウトカムについて。

経腸栄養に関しては症例報告 4 論文、総説 1 論文(675)を認め、半消化態栄養剤³²⁴⁾、半消化態栄養剤と低残渣食の併用⁶⁷⁰⁾、半消化態または消化態栄養剤⁶⁷⁵⁾投与の有用性、半消化態栄養剤投与によるイレウス様症状の発生頻度の減少⁶⁵⁷⁾が報告されている。

経静脈栄養は有用とする症例報告は 9 論文認め³³⁸⁾³⁴³⁾³⁴⁴⁾³⁶⁵⁾³⁶⁶⁾⁶⁷⁴⁾、具体的な効果として脂肪肝への脂肪製剤の静脈投与³²⁰⁾、腸閉塞症状改善³⁴⁵⁾、皮下埋め込み型カテーテルによる Cyclic HPN⁶⁷³⁾による QOL 向上などの有用性が報告されている。

静脈栄養と経腸栄養の併用³²¹⁾³⁶⁵⁾が有用と症例報告 2 論文で報告されていた。

害のアウトカムについて。

経腸栄養に関して症例報告 1 論文が経腸栄養は腸閉塞症状の改善に効果ないと報告している³⁴⁵⁾

経静脈栄養に関して症例報告 2 論文、総説 1 論文(339)を認め、長期中心静脈栄養による微量元素欠乏³³¹⁾³⁴⁰⁾、高率での突然死の発症・微量元素・電解質異常³³⁹⁾が報告されている。

【CQ5 SR レポートのまとめ】

CQ5 - 1) : hypoganglionosis に対して、手術 (ストマ造設術以外) は有用か？

アウトカム 1 : 症状の改善 益

アウトカム 2 : 症状の不変や増悪、手術合併症 害

症例報告 10 編とシステマティックレビュー 1 編が該当した。

益のアウトカムについて、

大腸切除と小腸のテーパーリング (372)、大腸切除 (389)、結腸全摘 (675)、空腸 S 状結腸切除 (400)、小腸部分切除 (679) などの罹患腸管の切除を行った術式で、腹部膨満や便秘といった症状の改善、経口摂取量や体重増加に改善が認められた。また、腸管切除とプルスルー (395)、Duhamel 手術 (685、688) でも、腹部膨満、便秘は改善が認められた。回腸結腸パッチグラフト (377) では、経口摂取量が増加したと報告された。

害のアウトカムについて、

腸閉塞様症状を繰り返したため右半結腸切除術（388）を施行したが、症状の改善は認めなかった。また罹患腸管を取り残すと、腸炎、慢性便秘、遺糞症などの合併症が出現し再手術が必要となると報告された（395）。

CQ5 - 2) : MMIHS に対して、手術（ストマ造設術以外）は有用か？

アウトカム 1 : 症状の改善 益

アウトカム 2 : 症状の不変や増悪、手術合併症 害

症例報告 4 編が該当した。

益のアウトカムについての報告はなかった。

害のアウトカムについて、

Martin 式空腸側側吻合術で改善を認めなかったため小腸切除と右半結腸切除を追加（382）したが症状の改善に至らなかった。また拡張部腸管切除（690）で腹部膨満、イレウスの改善を認めず、根治手術の有効性は見出せなかった。

CQ5 - 3) : CIIP に対して、手術（ストマ造設術以外）は有用か？

アウトカム 1 : 症状の改善 益

アウトカム 2 : 症状の不変や増悪、手術合併症 害

症例報告 6 編が該当した。

益のアウトカムについて、

Antegrade continence enema（368）では排便は著しく改善したものの腹部膨満の改善は軽度であった。十二指腸の拡張があった症例で十二指腸空腸吻合（369）を行い、著明に拡張した腸管の通過を改善して、症状をある程度改善させた。回盲部切除（678）では造影検査での結腸までの造影剤の到達時間が短縮された。

害のアウトカムについて、

回盲部切除（379）、結腸切除（380）では腸閉塞症状に改善が見られなかった。手術関連死に至った報告（396）から CIP0 において根治手術を試みることは有害である可能性がある。

【CQ6 SRレポートのまとめ】

CQ6 1): Hypoganglionosis に対して、小腸移植は有用か？

アウトカム1: 益(生体肝移植の有用性)

アウトカム2: 害(該当論文なし)

益のアウトカムについて。

症例報告2論文で生体小腸移植を施行し、TPNより離脱でき有用であるとの報告がみられた⁴⁰²⁾⁴⁰³⁾。

害のアウトカムについて。

該当論文は認めなかった。

CQ6 2): MMIHS に対して、小腸移植は有用か？

アウトカム1: 益 (小腸単独移植・多臓器移植の有用性)

アウトカム2: 害 (該当論文なし))

益のアウトカムについて

症例報告6論文を認め、小腸単独移植⁴⁰¹⁾、多臓器移植¹⁷¹⁾⁴⁰⁵⁾⁶⁹¹⁾⁶⁹⁵⁾⁶⁹⁷⁾を施行し、TPNから離脱でき有用であると報告されている。

害のアウトカムについて。

該当論文は認められなかった。

CQ6 3): CIIP に対して、小腸移植は有用か？

アウトカム1: 益(該当論文なし)

アウトカム2: 害(該当論文なし)

益・害のアウトカムについて共に該当論文を認めなかった。

【CQ7-1) SR レポートのまとめ】

Hypoganglionosis の生命予後は？

アウトカム 1: 生命予後 益

比較対象 1: 正常者と比較して

比較対象 2: 3 疾患以外の(他の)H病類縁疾患と比較して

比較対象 3: 適切な治療を行なった場合の生命予後(治療が適切とは受けていない患者)

比較対象 1:

全体としての生命予後(正常者と比較した)に関して、システマティックレビュー1論文(408)、総説1論文(469)、1つのアンケート調査(横断研究)(443)、また1つの症例報告中での記載(478)から死亡率はそれぞれ8.7%、8%、22%、14.3%であり少なくとも乳幼児期に死亡している例は短命と考え、Hypoの生命予後は不良であった。また死亡の原因としては新生児期の腸炎が多かった(408、469と症例集積・報告477、701、703)。一方、症例報告(468、478、479、703)それぞれで2例、2例、1例、3例の計8例の5年以上の長期生存の報告があった。

比較対象 2:

一つのシステマティックレビュー(469)があり、適切に治療を受けている場合ではHypoはMMIHSと比較して予後は良好である。また慢性偽性腸閉塞として症例集積された21例中6例の死亡があり、うち5例はHypoであり(701)、他のH病類縁疾患と比して予後は不良である。

比較対象 3: 適切な治療を行なった場合の生命予後

システマティックレビュー1論文(469)ではHypoの予後(生存率)は、集学的治療により1977年の12.6%から2011年には55.6%にまで改善したことから、適切に治療を受けることができれば予後は良好である。

Hypoganglionosis の機能的予後は？

アウトカム 1: 機能的予後 益

比較対象 1: 正常者と比較して

比較対象 2: 3 疾患以外の(他の)H病類縁疾患と比較して: 該当論文なし

機能的予後については4つの症例報告(430、431、432、704)と2つの症例集積(467、704)で合計24例からの記載があり、うち19例の長期生存例において、完全寛解例(479)を含め、少なくとも2例(467)が経口摂取単独となっていた(正常者と同等であった)が、その他の症例では腸瘻や経静脈栄養が必要なままであり機能的予後は不良である。

Hypoganglionosis の身体的発達の予後は？

アウトカム 1: 身体的発達 益

比較対象 1: 正常者と比較して

比較対象 2: 3 疾患以外の (他の) H 病類縁疾患と比較して: 該当論文なし

身体的発達については、身体的発達も良好であった完全寛解例 (479) と軽度の成長障害を認めた 2 例報告中の 1 例 (433) において成長についての記載がある。症例報告のみではあるが疾患患者全体での身体発達の予後は正常者と比較して少なくとも同等かそれ以下と考えられる。

Hypoganglionosis の就学の予後は？

アウトカム 1: 就学 益

比較対象 1: 正常者と比較して

比較対象 2: 3 疾患以外の (他の) H 病類縁疾患と比較して: 該当論文なし

就学については 3 つの症例報告 (430, 431, 433) で合計 7 例からの報告の中で、うち 3 例の長期生存例において就学ができていた (1 例は障害児学級との記載)。長期生存例では正常者と就学予後は同等であった。

Hypoganglionosis の就労・結婚・妊孕性の予後は？

アウトカム 1: 就労・結婚・妊孕性 益

比較対象 1: 正常者と比較して

比較対象 2: 3 疾患以外の (他の) H 病類縁疾患と比較しては該当論文なし

いずれも該当論文なし

【CQ7-2 SR レポートのまとめ】

MMIHS の生命予後は、正常者と比較して、

アウトカム 1: 同等である 益

アウトカム 2: 不良である 害

益のアウトカム (同等である) について。

該当論文なし。

害のアウトカム (不良である) について。

システマティックレビューの 2 論文において、415_SR では MIHSS218 例における生存例は 43 例、418_SR では MIHSS182 例における生存例は 23 例と報告されており、予後不良である。

総説の 3 論文においても、440_RV (MIHSS59 例ほとんどが死亡)、466_RV (MIHSS45 例中、生存例は 11 例、死亡が 33 例、不明が 1 名)、412_CR (MIHSS39/43 症例で死亡: 31/39 例で生後 6 ヶ月以内で死

亡)と報告されており、予後不良である。

症例報告、症例集積研究でも予後不良例の報告が多く、死亡例は合わせて 44 例。死亡年齢は生直後～15歳で、約8割が乳児期(生後1年未満)の死亡である。(419_CR, 423_CR, 425_CR, 426_CR, 427_CR, 428_CR, 429_CR, 438_CR, , 441_CR, 444_CR, 450_CR, 451_CR, 452_CR, 455_CR, 457_CR, 458_CR, 460_CR, 464_CR, , 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,)

MMIHS の生命予後は、海外と比較して、

アウトカム 1: 良好である 益

アウトカム 2: 不良である 害

益のアウトカム(良好である)について。

総説1論文(442_RV)において、本邦のMIHSSの症例では生存例が多く予後が良いと報告されている。生存例が外国3%に対し本邦32%。(ただし本邦のほうが最近の症例が多いのが理由かもしれないと記載あり。)

害のアウトカム(不良である)について

該当論文なし。

MMIHS の生命予後は、出生前診断で、

アウトカム 1: 改善する可能性あり 益

アウトカム 2: 改善する可能性なし 害

益のアウトカム(改善する可能性あり)について。

症例報告の1論文(456_CR)において、2例のMMIHSに対して胎児超音波の際に胎児膀胱穿刺を行い、それぞれ3歳、2歳で存命している報告あり。

害のアウトカム(改善する可能性なし)について。

該当論文なし。

MMIHS の機能的予後は、正常者と比較して、

アウトカム 1: 同等である 益

アウトカム 2: 不良である 害

益のアウトカム(同等である)について。

症例報告の2論文において、1歳10ヶ月で自排便自排尿可能であるMIHSS患児(463_CR)と、2歳6ヶ月

月で普通食摂取可能な MIHSS 患児 (702_CR)の報告あり。

害のアウトカム(不良である)について。

該当論文なし

MMIHS の身体発達は、正常者と比較して、

アウトカム 1:同等である 益

アウトカム 2:不良である 害

益のアウトカム(同等である)について。

該当論文なし。

害のアウトカム(不良である)について。

症例報告の 1 論文(463_CR)において、運動発達遅延を認める MIHSS 患児の報告あり。(1 歳 7 か月時点で伝い歩きまで可能)

MMIHS の精神発達は、正常者と比較して、

アウトカム 1:同等である 益

アウトカム 2:不良である 害

益のアウトカム(同等である)について。

症例報告の 1 論文(463_CR)において、1 歳 10 か月で精神発達が年齢相応である MIHSS 患児の報告あり。

害のアウトカム(不良である)について。

症例報告の 1 論文(459_CR)において、軽度の発達遅滞を認める MMIHS 患児の報告あり。

MMIHS の就学は、正常者と比較して、

アウトカム 1:同等である 益

アウトカム 2:不良である 害

益のアウトカム(同等である)について。

症例報告の 2 論文(459_CR、464_CR)において、6 歳頃に在宅 TPN を行いながら就学できた 2 症例の報告あり。

害のアウトカム(不良である)について。

該当論文なし

【CQ7-3 SR レポートのまとめ】

CIIP の生命予後は3疾患以外のH病類縁疾患と比較して

アウトカム 1:同等である。 益

アウトカム 2:不良である。 害

症例集積の1論文(730)が該当した。本邦の小児CIPO62例中、腸炎または敗血症で死亡したのは4.8%(62例中3例)のみであり、小児CIPOの生命予後は比較的良好であるといえる。ただし長期にわたるTPN管理が生命維持に必要であり、QOLの制限を伴うと考える。

CIIP の生命予後は正常者と比較して

アウトカム 1:同等である。 益

アウトカム 2:不良である。 害

症例報告の2論文が該当した。小児1症例(465)、成人1症例(465)、乳児5例(714)が該当

益のアウトカム(正常者と生命予後が同等である)について

益に対する報告は認めなかった。

害のアウトカム(正常者より生命予後が不良である)について。

465CRの2例はそれぞれ15歳で、35歳で死亡。714CRの乳児5症例については生後12~24ヶ月で死亡し、正常者より生命予後が不良であった。

CIIP の機能的予後は3疾患以外のH病類縁疾患と比較して

アウトカム 1:同等である。 益

アウトカム 2:不良である。 害

上記に該当する論文は認めなかった。

CIIP の機能的予後は正常者と比較して

アウトカム 1:同等である。 益

アウトカム 2:不良である。 害

横断研究の 1 論文と症例集積研究の 3 論文と症例報告の 2 論文が該当した。

益のアウトカム(正常者と機能的予後が同等である)について

益に対する報告は認めなかった。

害のアウトカム(正常者より機能的予後が不良である(有症状、TPN 依存))について。

470CS では 4 例中 1 例が薬剤を終了できていたが、手術関連死を認め、その他 1 例で症状は寛解していたのみであり、機能的予後は良好とは言えなかった。

413CA では 11 例中 7 例で症状を有し、そのうち 4 例で PN 依存、414CA では 4 例中 4 例で PN 依存、445CA では 1~21 歳までの 45 例のアンケート調査で、38%で PN 依存、17%でチューブ栄養、4%で PN 依存+チューブ栄養の併用であった。434CR では 8 歳で PN 依存、480CR では 24 歳で PN 依存状態であり、正常者より機能的予後が不良であった。

CIIP の身体発育は 3 疾患以外の H 病類縁疾患と比較して

アウトカム 1:同等である。 益

アウトカム 2:不良である。 害

上記に該当する論文は認めなかった。

CIIP の身体発育は正常者と比較して

アウトカム 1:同等である。 益

アウトカム 2:不良である。 害

横断研究の 1 論文と症例報告の 2 論文が該当した。

益のアウトカム(正常者と身体発育が同等である)について

435CR では 2 歳で身体発育は正常、454CR では 8 歳で身体発育は正常であった。

害のアウトカム(正常者より身体発育が不良である)について。

470CS では 4 例中 1 例で死亡(手術関連死)。その他 3 例中 2 例で低身長、低体重を認めていた。

CIIP の精神発達 は正常者と比較して

アウトカム 1:同等である。 益

アウトカム 2:不良である。 害

症例報告の 1 論文が該当した。

益のアウトカム(正常者と身体発育が同等である)について

454CR では 8 歳で精神発達は正常であった。

害のアウトカム(正常者より身体発育が不良である)について。

該当する報告は認めなかった。

CIIP の就学は 3 疾患以外の H 病類縁疾患と比較して

アウトカム 1:同等である。 益

アウトカム 2:不良である。 害

該当する論文を認めなかった。

CIIP の就学は正常者と比較して

アウトカム 1:同等である。 益

アウトカム 2:不良である。 害

症例集積研究の 1 論文、症例報告の 1 論文が該当した。

益のアウトカム(正常者と就学が同等である)について

414CA では死亡した 1 例を除いた 4 例中 3 例で就学は同等であり、433CR では 3 例中 2 例で就学は正常者と同等であった。

害のアウトカム(正常者より就学が不良である)について。

433CR では 3 例中 1 例で障害学級であり、正常者より就学が不良であった。

CIIP の就労は 3 疾患以外の H 病類縁疾患と比較して

アウトカム 1:同等である。 益

アウトカム 2:不良である。 害

該当する論文を認めなかった。

CIIP の就労は正常者と比較して

アウトカム 1: 同等である。 益

アウトカム 2: 不良である。 害

症例集積研究の 1 論文が該当した。

益のアウトカム(正常者と就労が同等である)について

414CA では死亡した 1 例を除いた 4 例中 3 例で就労は正常者と同等であった。

害のアウトカム(正常者より就労が不良である)について。

該当論文を認めなかった。

CIIP の結婚は 3 疾患以外の H 病類縁疾患と比較して

アウトカム 1: 同等である。 益

アウトカム 2: 不良である。 害

該当する論文を認めなかった。

CIIP の結婚は正常者と比較して

アウトカム 1: 同等である。 益

アウトカム 2: 不良である。 害

該当する論文を認めなかった。

CIIP の妊孕性は 3 疾患以外の H 病類縁疾患と比較して

アウトカム 1: 同等である。 益

アウトカム 2: 不良である。 害

該当する論文を認めなかった。

CIIP の妊孕性は正常者と比較して

アウトカム 1: 同等である。 益

アウトカム 2: 不良である。 害

該当する論文を認めなかった。

CIIP は頻回手術の危険性を有する

アウトカム：頻回手術危険性を有する

症例報告/総説 2 論文が該当した。

481CR/RV では 42 例中 27 例(64.3%)で開腹術を施行され、483CR/RV では 26 例中 17 例で開腹術が行われており、頻回の手術危険性を有する。

2. 推奨

CQ1 Isolated Hypoganglionosis、MMIHS、CIIP の診断はどのようになされるか？

(担当： 小林 弘幸)

CQ 1 - 1: 腸管神経節細胞僅少症 (Isolated Hypoganglionosis) の診断はどのようになされるか？	
推奨案: Isolated Hypoganglionosis の確定診断に対して、最も有用な検査は消化管 (特に小腸・S状結腸) の全層生検である。	
推奨の強さ (いずれかに)	1 (強い) : 実施する 、または、「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する
エビデンス	A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

解説: 腸管神経節細胞僅少症 (Isolated Hypoganglionosis: 以下 HP) は Hirschsprung 病 (以下、H 病) 類縁疾患の中で、最も診断が困難な疾患である。その理由として、HP の基本的概念が明確でなく、又、明確な確定診断の手法が示されていないことによる。HP の診断方法として、1) 腹部単純 X 線、2) 消化管造影、3) 消化管内圧検査、4) 直腸粘膜生検、5) 消化管全層生検に関する報告がある。その中で、多くの論文において、消化管全層生検 (特に小腸・大腸) が HP の診断に有用だったとしている。その理由として、HP の確定診断は、筋層間神経叢 (アウエルバツハ神経叢) における神経細胞の減少を基準とする論文が多いためである。HE 染色で神経細胞の分布を確認するのが困難な場合に、組織化学染色 (AchE、NADPH、SDH、LDH、銀染色) が診断に有用であるとの報告もある¹⁾⁻³³⁾。特に、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³⁴⁾。従って、HP 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。又、これによる合併症などの報告はない。

HP の診断における直腸粘膜生検の有用性については、正診率が低いため最終的な診断には全層生検を推奨する論文もある¹⁸⁾¹⁹⁾³⁴⁾。HP の粘膜下層神経叢 (マイスナー神経叢) は正常であり、AchE 染色も陰性もしくは正常であるため、H 病の除外診断には有用であるが、HP の確定診断には有用でないからである。

他、HP の診断における腹部単純 X 線写真、消化管造影検査の有用性については、単純 X 線写真の所見としての鏡面像、腸管ガス充満像や、消化管造影検査における腸管拡張像、狭窄像、mega-colon、microcolon、caliber change などの所見は、他の H 病類縁疾患と類似

していることから、それだけでは診断は確定できず、HP の確定診断において、画像検査は有用でないと考える。又、害である被曝が増加することになる^{17)、34)-38)}。

H 病類縁疾患で行われる消化管内圧検査の有用性については、消化管機能異常の指摘が可能ではあるものの、新生児時期における検査結果が、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、正診率は低く、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 HP に特異的な所見ではないため、診断に有用ではなく、HP の診断において消化管内圧検査は有用でないと考える¹⁸⁾²¹⁾²³⁾²⁴⁾³⁴⁾³⁷⁾³⁸⁾³⁹⁾。

以上より、HP に行われる、腹部単純 X 線写真、注腸造影検査、直腸内圧検査は H 病類縁疾患鑑別診断には有用であるときもあるが、HP の確定診断に対しては有用ではなく、被曝など、害の増加も示唆される。したがって、HP の診断に対して最も有用な検査は、消化管全層生検であり、直腸粘膜生検はあくまで H 病類縁疾患を疑った場合の除外診断として最初に施行してもよい検査であると考えられる。

(担当：曹 英樹)

CQ 1-2：巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全（MMIHS）の診断はどのようになされるか？	
推奨案：新生児期に腹部膨満および嘔吐などの腸閉塞症状を呈し、器質的な閉塞が認められない場合には、消化管造影検査を行う。狭小結腸(microcolon)が認められ同時に、膀胱造影もしくはCT・超音波検査で巨大膀胱が確認されれば MMIHS を強く疑う。他の H 病類縁疾患を鑑別するために確定診断には腸管全層生検が必要である。	
推奨の強さ (いずれかに)	1 (強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する
エビデンス	A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

解説：巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症（Megacystis-Microcolon-Intestinal Hypoperistalsis Syndrome：MMIHS）とは、新生児期から腸閉塞様症状を呈し腸管不全にいたる原因不明の重篤な疾患であり、巨大膀胱、狭小結腸（microcolon）を伴う症候群である。

診断基準として

- 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

の5項目をすべて満たす必要がある。

腹部単純X線写真は腸閉塞症状の診断ために必須であるが、胃、小腸の拡張ガス像など新生児期より腸閉塞症状を来す疾患にみられ所見であり、X線写真だけで診断に至ることは少ない。巨大膀胱による下腹部腫瘤陰影が見られる場合には診断に有効となることがある(174, 20)。

本疾患に必須の症候である microcolon の診断には注腸検査が有用である。ただし、新生児期に消化管閉塞症状と microcolon を呈する疾患として回腸閉鎖症やヒルシュスプルング病（全結腸無神経節症）があり、鑑別が困難な場合がある。

消化管閉塞症状に巨大膀胱が指摘されていれば、本症例を念頭におくべきである。膀胱造影は巨大膀胱の診断が可能であるが、それ以上の所見は得られないので、超音波検査やCT検査でも診断は可能である。

腹部膨満が強く、新生児期に開腹手術を行うことも多く、手術所見によって診断がなされることもしばしばみられる。その際には同じくヒルシュスプルング病類縁疾患に分

類される CIIP、Isolated Hypoganglionosis との鑑別が重要であり、同時に全層生検が必須となる。広範囲型の Hirschsprung 病や hypoganglionosis との鑑別は全層生検にて可能である。MMIHS では神経節細胞に異常がないのが特徴である(210, 190)。同様に神経節細胞に異常が認められない CIIP とは新生児期の巨大膀胱と microcolon の有無により鑑別される。可能であれば迅速病理による神経節細胞の確認を行い さらに永久標本による組織診断をおこなう。直腸粘膜生検ではアセチルコリン陽性線維の増生が見られないため、Hirschsprung 病との鑑別は可能であるが、その他の H 氏病類縁疾患との鑑別は困難である。

近年では拡張腸管と巨大膀胱で出生前診断されることも多い(1, 76, 273)。進行する膀胱拡張、水腎水尿管症、消化管の拡張像が特徴的である。

(担当：中島 淳/ 松藤 凡)

CQ 1 -3: 慢性特発性偽性腸閉塞 (CIIP) の診断はどのようになされるか？	
推奨案：病納期間、腸閉塞症状を病歴と身体所見で診断し、画像検索において腸管拡張と鏡面形成を認めるが器質的閉塞がないことを確認する。小児では他のH病類縁疾患を鑑別するために腸管全層生検を行う。成人では物理的閉塞と2次性偽性腸閉塞を鑑別することが重要であり、小児と異なり全層生検は行われていない。	
推奨の強さ (いずれかに)	1 (強い) : 「実施する」 または、「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) : 「実施する」 または、「実施しない」ことを提案する
エビデンス	A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

解説:CIIPの診断には、以下の4項目を全て満たす必要である。

慢性的に腸閉塞症状を認める。

画像診断で腸管の拡張と鏡面形成を認める。

消化管内腔の閉塞がない。

他の疾患を除外する。

病納期間については、小児では2月以上、成人では6月以上を有することを聴取る。

腸管の拡張と鏡面形成は、腹部単純Xp、CT、MRI等で診断する(587CR, 101CR+RV, 727A, 90CR)。新生児においては、立位や側臥位での撮影が困難な場合があり、腹部単純Xpによる鏡面像の確認は必ずしも必要でない。

偽性腸閉塞の診断において、小児では腹部単純Xpにおける消化管ガス分布の状態や消化管造影検査にて拡張部位、蠕動障害、物理的消化管内腔閉塞の有無を知ることができる(90CR, 588CA)。成人においては、腫瘍性病変、炎症、癒着等による内腔の閉塞を除外する。

特発性であることを診断するには、他の偽性腸閉塞症を除外する必要がある。

小児においては、他の1次性偽性腸閉塞を鑑別する必要がある。先天性無神経節細胞症(Hirschsprung病)は直腸粘膜生検でも診断できるが、Isolated Hypoganglionosis, Immaturity of gangliaの鑑別診断には、腸管全層生検による病理学的な評価が不可欠である(729CA, 743CS)。

成人においては、CIIP以外の1次性偽性腸閉塞は稀であり、2次性偽性腸閉塞症の除外診断が主体となる。鑑別すべき2次性偽性腸閉塞症は別表に掲げた。

シネMRIや消化管内圧検査が、CIIPにみられる蠕動異常の診断に有用であり、成人ではこれら2つの検査法が全層生検に代わって用いられている(26CA, 27CA, 143CC, 736, 740)。

CQ2 : Isolated Hypoganglionosis、MMIHS、CIIP にどのような薬物療法が推奨できるか？

(担当： 増本幸二)

CQ2-1: Isolated Hypoganglionosis に薬物療法は推奨できるか？	
推奨案 : Isolated Hypoganglionosis に対して、現時点で推奨できる薬物療法はない。	
エビデンス	A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

解説: Isolated Hypoganglionosis に対する薬物療法については、様々な施設において、消化管機能改善薬、プロバイオテックス、漢方薬(大建中湯)や、状況により抗生剤、浣腸、下剤、止痢剤なども使用がされているが、エビデンスとなる RCT や症例集積の報告はない。症例報告ではプロバイオテックスについて(255 CR)と、抗コリン製剤やプロスタグランジン製剤の使用について(237 CR)の報告が各1編あるのみである。

臨床の場でよく使用されている漢方薬(大建中湯)の効果についてのエビデンスとなる報告はなく、その有効性は不明である。プロバイオテックスについて(255 CR)は、その投与により経腸栄養の摂取量が増加し、腸炎の発生頻度が減少したとする症例報告が1編あるが、そのほかにはエビデンスとなるものがない。また、抗コリン剤やプロスタグランジン製剤の投与について(237 CR)は、消化管運動の改善に効果はなかったとの症例報告が1編あるだけであり、これも有効性は不明である。ただし、いずれの薬剤においても、使用に関する有害事象の報告もない。

上記のような理由より、hypoganglionosis の消化管機能障害やそれに伴う症状に対し、有効な効果を持つ薬物は、エビデンスに基づいた場合、現時点では推奨できるものはない。

(担当： 増本幸二)

CQ2-2: 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全 (MMIHS) に薬物療法は推奨できるか?	
推奨案: MMIHS に対する薬物療法として、漢方薬 (大建中湯) やプロバイオテックスの有用性が報告されているが、現時点では十分な推奨できるエビデンスはない。	
エビデンス	A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

解説: MMIHS に対する薬物療法として、消化管機能改善薬 (Cisapride、Metoclopramide など)、プロバイオテックス、漢方薬 (大建中湯)、抗生剤 (エリスロマイシンなど)、浣腸、下剤、止痢剤などが使用されることがある。しかしながら、これらについてのエビデンスとなる RCT や症例集積報告はなく、症例報告が散見されるのみである。

消化管機能改善薬として、Cisapride (現在は市販されていない)、Metoclopramide が使用されることがあり、6 編 (229 CR, 238CR, 241 CR, 254 CR, 265 CR, 271 CR) の有効性を検討した症例報告がある。そのすべての報告において消化管運動障害の改善に有効性はないとの結果であった。現在、国内では Cisapride に代わるものとして、セロトニン受容体作動薬の Mosapride が市販されているが、現時点ではその効果に関する報告はない。

漢方薬 (大建中湯) については、4 編 (228 CR, 231 CR, 258 CR, 264 CR) の症例報告でその有効性が示されている。その効果としては、消化管運動の改善、腸管内容物の通過時間の改善 (228 CR)、経腸栄養の摂取量増加 (231 CR)、腸閉塞症状の改善 (258 CR, 264 CR) が挙げられている。プロバイオテックスについては、1 編 (266 CR) の症例報告があるのみで、その報告では、腸炎の予防目的に下部空腸瘻よりプロバイオテックスを投与し、腸炎の発生がなかったというものであった。抗生剤については、3 編 (263 CR, 265 CR, 271 CR) の症例報告があり、エリスロマイシンが投与されその効果を検討したものであったが、効果はないという結果であった。

他の薬剤として、パントテン酸、プロスタグランジンの投与 (243 CR) や、交感神経遮断薬 (647CR) を投与した症例報告があるが、いずれも消化管運動改善には効果はなかった。

これらのことより、推奨できる薬剤療法はないが、漢方薬 (大建中湯)、プロバイオテックスの投与は、有効性を示す症例報告が散見されていることから、試してもよい薬剤療法と考えられる。なお、すべての薬剤の使用に関して、有害事象が生じたという報告はない。

(担当： 増本幸二)

CQ2-2: 慢性特発性偽性腸閉塞 (CIIP) に薬物療法は推奨できるか？

推奨案：CIIP の薬物療法として、Prucalopride や Cisapride、漢方薬 (大建中湯)、プロバイオテックス、抗生剤 (エリスロマイシン) が使用されることがあり、消化管運動機能障害や腹部症状に対する有用性が散見されるが、現時点ではその効果についての十分なエビデンスは乏しい。

エビデンス

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

解説:

CIIP に対する薬物療法として、消化管機能改善薬 (Prucalopride、Cisapride など)、漢方薬 (大建中湯)、プロバイオテックス、抗菌剤 (エリスロマイシン、ポリミキシン B など)、浣腸、下剤、止痢剤などが使用されることがある。しかしながら、これらについてのエビデンスとなる RCT や症例集積報告はほとんどなく、報告の多くは症例報告である。

消化管機能改善薬として、Prucalopride、Cisapride (現在は市販されていない) が使用され、その結果が報告されている。Prucalopride は 5-HT₄ 受容体作動薬であり、国内では未承認薬である。この薬剤については 1 編の症例集積報告 (741 CA) があり、7 例で同剤による有用性検討のプロトコールが行われ、4 例でプロトコールが終了し、3 例で症状の改善が認められている。なお、この報告では 3 例はプロトコールからの離脱となっているが、全例有害事象の報告はない。一方、Cisapride は 1 編の横断研究 (273 CA) があり、同剤投与による腸閉塞症状の改善が示されている。さらに、6 編の症例報告でも、同剤投与による経腸栄養剤摂取量の増加 (236 CR, 272 CR)、腸内容の通過時間の短縮 (252 CR)、腸閉塞症状の改善に有効 (233 CR, 244 CR, 643 CR) などの有用性が認められている。しかし、一方で、有効性を認めなかったとする症例報告も 3 編 (253 CR, 260 CR, 262 CR) あり、症例の個々の病態により有用性は異なるように思われる。現在、国内では Cisapride に代わるものとして、セロトニン受容体作動薬の Mosapride が市販されているが、CIIP についても、現時点ではその効果に関する報告はない。

漢方薬 (大建中湯) の有用性については、2 編 (228 CR, 230 CR) の症例報告で消化管運動や腸閉塞症状の改善などの有用性が示されている。一方、1 編の症例報告 (263 CR) では、効果がなかったと報告されており、有用性に関するエビデンスは乏しい。なお、使用に関しての有害事象は報告されていない。

プロバイオテックスについては、2 編 (255 CR, 637 CR) の症例報告がある。経腸栄養摂取量の増加や腸炎の発生頻度の減少があったとの報告であった。有効性がなかったとの報告はないが、これらも有効性を示すエビデンスとしては十分でない。なお、プロバイオテックスについても、使用に関する有害事象の報告はなかった。

抗生剤については、エリスロマイシンが有効であったとする症例報告が4編(242 CR, 259 CR, 263 CR, 270 CR)あった。腸管運動促進効果を期待してのエリスロマイシン投与であるが、経腸栄養摂取量の増加、腸閉塞症状の改善に有効であったとするものが多い。効果がなかったとする報告はなく、有害事象の報告もない。一方、腸管細菌叢のコントロール目的にて使用されるメトロニダゾールやポリミキシンBが使用されるが、その中で報告があるのはポリミキシンBについてである。ポリミキシンB投与による症状の改善を認めたとする症例報告が1編(635 CR)、効果がなかったとする症例報告が2編(232 CR, 247 CR)であり、有害事象の報告はない。エリスロマイシンについては有効性がある可能性はあるが、エビデンスとしては乏しく、またポリミキシンBについてはその効果は不明と考えられる。

他の薬剤として、下剤使用が有効であったとする症例報告が1編(244 CR)ある。また、コリン作動薬使用が腸閉塞症状の改善を認めたとする症例報告が1編(644 CR)あるが、同剤が有効でなかったとする症例報告はそれより多く4編(232 CR, 249 CR, 260 CR, 261 CR)あり、有効性は不明である。プロスタグランジンについても使用されることがあるが、腸閉塞症状の改善を認めたとの症例報告が2編(250 CR, 634 CR)ある一方、無効であったという報告も3編(234 CR, 235 CR, 634 CR)あり、この薬剤も症状改善への効果は不明である。また、弱オピオイドであるBuprenorphineが腹痛の軽減に有効であったとする症例集積報告(737CA)がある。エビデンスとしては十分でないが、腹痛などの症状緩和には有効かもしれない。

これらのことより、推奨できる薬剤療法はないが、現在使用できるプロバイオテックスやエリスロマイシンの投与は、有効性を示す症例報告が散見されていることから、試してもよい薬剤療法と考えられる。

CQ3: Isolated Hypoganglionosis、MMIHS、CIIP に消化管減圧療法は推奨できるか？
 (担当：渡邊芳夫)

CQ3-1: Isolated Hypoganglionosis に消化管減圧治療は推奨できるか？	
推奨案: Isolated Hypoganglionosis の消化管減圧治療法には上位空腸瘻を提案する。回腸瘻は症例によって有効な場合があるが、そのほかの腸瘻の有効性は明らかではない。	
推奨の強さ (いずれかに)	1 (強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する
エビデンス	A (強) B (中) C (弱) D (非常に弱い)

解説: Isolated Hypoganglionosis は、腸管内容の鬱滞による腸炎の発症や引き続く敗血症、腹痛のために長期間の絶食と中心静脈栄養管理を必要とする疾患群である。有効な消化管減圧治療法により経腸栄養摂取が可能となり、成長や長期の生存が期待できる。腸瘻作成部位に関しては症例集積研究と症例報告がある。

消化管減圧治療法では、胃瘻は高位空腸瘻の併用減圧で経腸栄養が可能となった例(文献 317)のみで、洗腸は経験的に病状悪化時に行われている。腸瘻は造設位置により予後が異なり、有効に活用すると経腸栄養を可能にできるものも多い。高位空腸瘻は、通常空腸瘻や回腸瘻よりも、X線像や生存率(文献 277)、腸閉塞の発生率(文献 291)で有意差をもって有効であり、良好な結果を示す(298, 317)。回腸瘻の有効性は不明確な点があり、機能せずに回腸切除に至った(文献 313)り、上位に腸瘻の再造設を要する(文献 291)例や、腸閉塞が改善した例(文献 298)が存在する。結腸瘻が有効とする報告はなく、追加の腸瘻が必要となる(文献 312、文献 291)。

(担当：渡邊芳夫)

CQ3-2: 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全 (MMIHS) に消化管減圧治療は有用か？

推奨案：MMIHS の消化管減圧治療法では、推奨できる evidence はない。

エビデンス

A (強) B(中) C(弱) D (非常に弱い)

解説：

MMIHS は、腸管蠕動障害により腸炎の発症や引き続く敗血症、腹痛のために長期間の絶食と中心静脈栄養管理を必要とする重篤な疾患である。

MMIHS の消化管減圧療法では、チューブ減圧による症状の改善がなく (文献 293)、胃瘻も Isolated Hypoganglionosis と異なり、腸瘻を同時造設しても機能せず、経腸栄養にいたらなかったとの報告がある (文献 655)。洗腸では経肛門的洗腸の後に Malone 手術により順向性の洗腸への切り替えで在宅が可能となった例 (文献 267) がある。腸瘻は、造設部位に関係なく、一時的 (文献 285) あるいは部分的な (文献 302) 症状の緩和で、予後の改善に寄与していない (文献 315)。結腸瘻は無効である (文献 285)。減圧療法に伴う副作用・有害事象に関する報告はない。

(担当：渡邊芳夫)

CQ: 慢性特発性偽性腸閉塞 (CIIP)に消化管減圧治療は有用か？	
推奨案： CIIP の消化管減圧治療法は、チューブによる間欠的な減圧が有効な例や腸瘻が有効な例があり、症例ごとに検討されることが提案される。	
推奨の強さ (いずれかに)	1 (強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する
エビデンス	A (強) B(中) C(弱) D (非常に弱い)

解説：

CIIP は腸管内容の鬱滞による腸炎の発症や引き続く敗血症、腹痛のために繰り返し長期間にわたって絶食と中心静脈栄養管理を必要とする疾患である。有効な消化管減圧治療法により経腸栄養摂取が可能となり、成長や長期の生存が期待できる。一方で、どのような消化管減圧療法が有効となるかは、症例ごとに異なっている。

CIIPS の消化管減圧療法として、チューブ減圧は有用であったとするものと、なかったとするものに分かれる。経鼻胃管で腸閉塞症状が寛解し、経腸栄養が可能となったが、腸閉塞症状の再燃を繰り返す例 (文献 318) が報告されている。イレウス管では、腹部膨満や腹痛などの自覚症状の著明な改善がみられる例 (文献 290) や、効果がみられず (文献 289)、拡張腸管の改善がない例 (文献 652) が存在する。また、腸瘻によって腸洗浄や持続減圧ができて経口摂取が可能となった例 (文献 651)、高位空腸瘻で腸閉塞症状が一時的に改善し、少量の経口摂取が可能となった例 (文献 295) や、回腸瘻が有効であった例 (文献 295、文献 652) が存在する。一方で、まったく効果がないとの報告 (文献 302) もみられる。結腸瘻に有効例はなく、回腸瘻と同時に造設しても腸閉塞症状の改善がみられなかったと報告されている (文献 295)。減圧療法に伴う副作用・有害事象に関する報告はない。

CQ4 : Isolated Hypoganglionosis、MMIHS、CIIP に栄養療法は推奨できるか？

(担当： 金森 豊)

CQ4-1: Isolated Hypoganglionosis の栄養療法として、経腸栄養や経静脈栄養は有用か？	
推奨案： Isolated Hypoganglionosis の栄養療法として、経腸栄養および経静脈栄養療法を実施することを推奨する	
推奨の強さ (いずれかに)	1 (強い) : 「実施する」 または、「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) : 「実施する」 または、「実施しない」ことを提案する
エビデンス	A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

解説:

Isolated Hypoganglionosis に対する栄養療法を論じた論文は非常に少なく症例報告が散見されるのみであり、エビデンスレベルは非常に弱い。しかし、新生児期に発症する本症では、臨床的にほとんどの症例で早期から経静脈栄養療法が施行されており、かつストーマ造設後病態が安定した時点で経腸栄養療法が併用されているのが現状で、栄養療法としての経静脈栄養や経腸栄養を実施することを推奨することが妥当であると判断される。

経静脈栄養に関しては、肝機能障害を予防するために間歇的中心静脈栄養を施行して有用であったとする報告(486)と、皮下埋め込み型カテーテルを使用した在宅中心静脈栄養法が有用であったとする報告(664)(665)がある。中心静脈栄養法は本症にとっては必須の長期にわたる栄養療法と考えられるので、その合併症には十分に熟知して施行されるべきである。また長期間の治療法となるために、カフ付きのカテーテルや皮下埋め込み型のカテーテルなどを使用して感染予防に努め、在宅中心静脈栄養法を施行することも考慮する必要がある。

経腸栄養に関しては、論文報告はこれまでになく臨床現場での工夫に依存しているのが現状である。しかし多くの症例で小腸瘻が造設される現状では、何らかの経腸栄養法が必須と考えられる。経腸栄養剤として、母乳、調整ミルク、半消化態栄養剤、消化態栄養剤、成分栄養剤などが適宜使用されているが、どのような栄養療法が最も優れているかは今後の検討課題である。またこの課題は、本症に対する手術治療や薬物治療との併用のうえに検討するべきであることも付記する。

(担当： 金森 豊)

CQ: 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全 (MMIHS) の栄養療法として、経腸栄養管理および静脈栄養は有用か？	
推奨案：MMIHS の栄養療法として、経腸栄養療法および静脈栄養療法を実施することを推奨する。	
推奨の強さ (いずれかに)	1 (強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する
エビデンス	A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

解説：

本疾患はいまだに生命予後不良の疾患で、新生児期に発症する原因不明の消化管蠕動不全症である。我が国における全国調査でも、19例の確定診断症例のうち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。また現在生存中の9例においても7例が経静脈栄養を必要としていた。このような調査結果と、臨床的に経腸栄養療法及び静脈栄養療法を施行しなければ患児の救命は困難であることから、エビデンスレベルは低いものの、本症に対する経静脈栄養と経腸栄養は実施することを推奨することが妥当と判断した。

静脈栄養に関しては、有用であるとする報告が3論文あり(319)336)363)、夜間 cyclic TPN による成長ホルモン分泌促進効果(319)、短期間における有用性の報告(336)、cyclic HPN による長期生存例の報告(363)がある。その一方で、長期中心静脈栄養による繰り返すカテーテル関連血流感染症(326)328)330)658)や胆汁鬱滞性肝機能障害(330)341)353)359)、門脈圧亢進症状の出現(349)、銅欠乏症(488)などの有害事象の報告があり、経静脈栄養を施行するにはそれらの有害事象の出現を熟知して適切な予防策や治療を考慮する必要がある。

経腸栄養に関しては、有用であるとする報告がある(352)。また経静脈栄養との併用が有効であるとする報告もみられた(321)662)。しかしいずれも症例報告であり報告数と合わせてエビデンスは弱い。本疾患に対する経腸栄養療法はどのような方法が有効であるか、どのような経腸栄養剤が適当であるかなど今後解決すべき問題が残されている。

(担当： 金森 豊)

CQ: 慢性特発性偽性腸閉塞 (CIIP)の栄養療法として、経腸栄養管理および静脈栄養は有用か？	
推奨案：CIIP の栄養療法として、経腸栄養療法および静脈栄養療法を実施することを推奨する	
推奨の強さ (いずれかに)	1 (強い) :「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) :「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する
エビデンス	A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

解説:本疾患は新生児期発症のものと同長児で発症するものとあるがいずれも腸管蠕動不全が長期にわたり継続するため何らかの栄養療法が必須である(735)736)739)。そのために本疾患に対する栄養療法は実施することを推奨することが妥当と判断した。本疾患に関するエビデンスはほとんどが症例報告である点は hypoganglionosis や MMIHS と同様で、エビデンスレベルは弱いと考えられるが、その数はやや多く、総説もみられる。静脈栄養が有用とする報告が9論文報告されている

(320)321)343)344)346)365)366)673)674)。脂肪肝に対する脂肪酸製剤の投与効果、腸閉塞症状の改善効果、皮下埋め込み型カテーテルを用いた cyclicHPN による QOL 向上、などの有用性が示されている。しかし有害事象の症例報告や総説もあり(331)339)340)、長期中心静脈栄養による微量元素欠乏症、電解質異常や微量元素欠乏による突然死などが示されている。本疾患は病期期間が長いので、長期静脈栄養に関する合併症には特に注意が必要である。

経腸栄養に関しては、症例報告7編、総説1編が認められた

(321)324)337)338)365)657)670)675)。半消化態栄養剤の使用、半消化態栄養剤と低残渣食の併用、半消化態栄養剤や消化態栄養剤の使用、半消化態栄養剤使用によるイレウス症状発生頻度の減少、などの有用性が報告されている。また経静脈栄養と経腸栄養の併用の有用性を報告した論文が2編報告されていた。一方、経腸栄養を施行することは腸閉塞症状の改善には寄与しないという報告もあった(345)。経腸栄養の有用性に関しては半消化態栄養剤や消化態栄養剤の使用が有効とする論調が多いが、症状が悪化した場合には使用できないことも多く、どのような経腸栄養が有用かは今後の検討課題である。

CQ5 : Isolated Hypoganglionosis、MMIHS、CIIP に根治的外科治療は推奨できるか？

(担当： 宮野 剛・山高 篤行)

CQ5-1: Isolated Hypoganglionosis に対して根治的外科治療(人工肛門造設以外)は推奨できるか?	
推奨案 : Isolated Hypoganglionosis において、根治的外科治療は推奨されない。	
推奨の強さ (いずれかに)	1 (強い) : 「実施する」, または、「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) : 「実施する」, または、「実施しない」ことを提案する
エビデンス	A(強) B(中) C (弱) D(非常に弱い)

解説: Isolated Hypoganglionosis は、神経節細胞が腸管壁に存在するにもかかわらず腸管の運動不全をきたす Hirschsprung 病類縁疾患に属し、神経節細胞が小型で神経節叢及び神経節細胞の極端な減少を示すものとされる。腸管の部位により程度の差はあるが、腸管全体に神経節細胞の減少が認められる。治療方針としては、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、鬱滞性腸炎を予防するため、減圧目的で適切な部位への腸瘻造設が必要となる (1)。腸瘻肛門側の機能障害腸管切除が有効であった症例報告も散見される。高位空腸瘻、罹患腸管の切除、および小腸の tapering を行い腸閉塞症状が改善したとの報告がある (3)。しかし、腸管全域に蠕動不全を認めるため (3, 13)、外科的根治手術が選択されていないのが現状である。

(担当： 濱田吉則)

CQ5-2: 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全 (MMIHS) にストーマ造設術以外の外科治療は有用か	
推奨案: MMIHS において、拡張腸管の切除はイレウス症状を改善しないので推奨できない。	
推奨の強さ (いづれかに)	1 (強い) : 「実施する」, または、「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) : 「実施する」, または、「 <u>実施しない</u> 」ことを提案する
エビデンス	A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

解説:

症例報告 4 編が該当した。症状の改善をみたという報告はなかった。Martin 式空腸側側吻合術で改善を認めなかったため小腸切除と右半結腸切除を追加したが症状の改善に至らなかった (382)。また拡張部腸管切除で腹部膨満、イレウスの改善を認めず、根治手術の有効性は見出せなかった (690)。

(担当： 濱田吉則)

CQ5-3: 慢性特発性偽性腸閉塞 (CIIP)にストーマ造設術以外の外科治療は有用か	
推奨案： CIIP において、antegrade continence enema と逆行性浣腸の併用は排便を改善するので推奨する。十二指腸の拡張例で十二指腸空腸吻合は腸管の通過を改善し症状をある程度改善させるので推奨する。腸管切除は腸閉塞症状を改善しないので推奨できない。	
推奨の強さ (いずれかに)	1 (強い) : 「実施する」 または、「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) : 「実施する」 または、「実施しない」ことを提案する
エビデンス	A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

解説:症例報告 6 編が該当した。

益のアウトカムについて

Antegrade continence enema では排便は著しく改善したものの腹部膨満の改善は軽度であった(368)。十二指腸の拡張があった症例で十二指腸空腸吻合を行い、著明に拡張した腸管の通過を改善して、症状をある程度改善させた(369)。回盲部切除では造影検査での結腸までの造影剤の到達時間が短縮された(678)。

害のアウトカムについて、

回盲部切除(379)、結腸切除(380)では腸閉塞症状に改善が見られなかった。手術関連死に至った報告(396)から CIPO において根治手術を試みることは有害である可能性がある。

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

(担当：下島直樹)

CQ 6-1: Isolated Hypoganglionosis に対して小腸移植は有用か？	
推奨案：Isolated Hypoganglionosis に対する小腸移植は自己腸管の最大限の利用、腸管リハビリテーションによっても PN 離脱が困難で、中心静脈アクセスの欠乏が進行している症例や敗血症を繰り返し起こしているような症例、肝障害の進行例などに有用である可能性がある。	
推奨の強さ (いずれかに)	1 (強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する
エビデンス	A(強) B(中) C(弱) D (非常に弱い)

解説:小腸移植手術は国際小腸移植登録によると全世界で 2011 年までに 2600 例以上が行われ、その中には原疾患に運動機能障害を有する症例が成人の 15%、小児の 19%含まれていた。本邦の小腸移植は 1996 年に第 1 例が施行され、2014 年までに 23 例に 26 回の移植が行われている。術後 1 年、5 年、10 年の患者生存率とグラフト生着率はそれぞれ 87%、68%、58 と 80%、59%、44%であり短期成績は比較的良好であるが、長期予後は未だ不良である¹。

hypoganglionosis に対する小腸移植としての論文報告は、全世界共通の診断基準が無いことから海外からの報告は見当たらず、論文化されているものとしては東北大学における 1 症例のみである^{2,3}。過去に 10 回の腹部手術歴のある 14 歳の男児で、繰り返す腸炎から続発した多発性小腸狭窄や腹痛による経口摂取困難と中心静脈アクセスの欠乏が進行している状況であったが、移植後経口摂取可能となり PN 離脱して退院したと報告されている。

これまでに小腸移植を行った施設は京都大学、大阪大学、東北大学、慶應義塾大学、九州大学の 5 施設である。国内の小腸移植症例登録報告および移植施設との確認により、2016 年 1 月時点での本邦における hypoganglionosis に対する小腸移植症例の概要を別表にまとめた。これまで 8 例に 9 回 (生体ドナー 6 回、脳死ドナー 3 回) の小腸移植が施行され、患者生存は 7/8 (88%)、グラフト生着は 5/9 (56%)であった。グラフト生着の 5 例のうち、静脈栄養からの離脱は、まったく輸液を必要としない完全離脱が 3/5 (60%)、一時的もしくは常時輸液を必要とする症例が 2/5 (40%)であった。またストマの状態は、完全閉鎖が 1/5 (20%)、Bishop-Koop や Santulli などの部分閉鎖が 2/5 (40%)、開放が 2/5 (40%)であった。

hypoganglionosis に対する小腸移植は、中心静脈アクセス欠乏や繰り返す敗血症などにより管理が困難である症例に施行されてきた経緯があり、移植を受けた個々の患者にとっては経口摂取が可能となる、PN への依存度が減るなど、移植の恩恵を授かった症例もいる一

方、急性拒絶、慢性拒絶からグラフト摘出になる症例も多く、グラフト生着率が56%にとどまっていることを考慮すると小腸移植の適応は慎重に判断すべきで、hypoganglionosis に対する外科治療としては自己腸管による管理を成り立たせることがまずは優先される。

表 本邦におけるhypoganglionosisに対する小腸移植症例

症例	移植年	施設	年齢	性別	移植適応	生体/拒死	患者生存	グラフト生着	FN	ストマ
1	2003	東北大学	14	男	繰り返す出血症	生体	生存	生着	完全離脱	部分開放
2	2008	慶應義塾大学	14	男	FN依存、中心静脈アクセス欠乏	生体	生存	生着	完全離脱	完全開放
3	2007	慶應義塾大学	11	男	FN依存、中心静脈アクセス欠乏	生体	生存	生着	部分離脱	部分開放
4	2007	東北大学	28	女	繰り返す出血症、中心静脈アクセス欠乏	生体	生存	摘出(ACR)	依存	部分開放
4'	2007	東北大学	27	女	グラフト機能不全(ACR)	拒死	生存	摘出(CR)	依存	グラフト摘出後(摘出前は部分開放)
5	2011	慶應義塾大学	15	男	FN依存、中心静脈アクセス欠乏	生体	生存	摘出(CR)	依存	グラフト摘出後(摘出前は開放)
6	2011	京都大学	10	女	肝障害、栄養障害、CRESt	拒死	死亡	患者死亡	依存	開放
7	2013	東北大学	20	男		拒死	生存	生着	完全離脱	開放
8	2014	慶應義塾大学	10	男	繰り返す出血症、中心静脈アクセス欠乏	生体	生存	生着	部分離脱	開放

症例4'は4と同一症例の再移植

(担当：下島直樹)

CQ 6-2): 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全 (MMIHS) に対して小腸移植は有用か？	
推奨案：MMIHS に対して、肝不全、腎不全を合併していない症例には小腸単独移植が有用である可能性がある。肝不全、腎不全を合併した症例には多内臓移植が有用である可能性がある。	
推奨の強さ (いずれかに)	1 (強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する
エビデンス	A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

解説:MMIHS は機能的腸閉塞症の中でも最重症型として知られており、多くの症例で生後早期から症状が発現し、予後不良である¹。死亡原因は敗血症、栄養障害、肝不全、腎不全、多臓器不全などで、特定の治療法が無い^{2,3}。

MMIHS に対する小腸移植は本邦ではまだ施行された症例はない(2016年1月時点)。臓器移植に関する論文は海外からの報告のみで、その多くが移植施行時に肝不全、腎不全を伴っていることから、報告されているほとんどの症例は胃、小腸、結腸、肝臓、膵臓、腎臓などを含んだ多内臓移植である^{1,2,4-6}。移植施行時に肝不全、腎不全を伴っていなかった8歳女児に対して小腸単独移植を施行し、経口摂取可能となった症例の報告⁷や、1歳の女児に対して、母親をドナーとする生体肝小腸同時移植の成功例⁸なども報告されている。術後の胃運動の障害を考慮して多内臓移植では胃を同時に移植する症例が多いが、小腸単独移植、生体肝小腸同時移植の症例では、どちらも術後に胃排出能の改善を認めており、必ずしも胃を同時移植する必要が無いことが示唆される。

小腸移植術後の生存率、生着率が長期で不良ではあるものの、MMIHSの予後がきわめて不良であることや多内臓移植が海外では多く施行されてきたこと、本邦において肝小腸同時移植が現実的に困難であることなどを考慮すると、現在の本邦におけるMMIHSに対する小腸移植の位置づけとしては、肝不全を合併していない時期の小腸単独移植が有用である可能性がある。

推奨案記載シート（担当：下島直樹）

CQ 6 -3): 慢性特発性偽性腸閉塞 (CIIP) に対して小腸移植は有用か？	
<p>推奨案：CIIP に対する小腸移植は、それまで行われてきた経静脈栄養、経腸栄養、消化管減圧などの治療によっても耐えがたい症状が残る症例や中心静脈アクセスの欠乏が進行している症例、敗血症を繰り返し起こしているような症例などに有用となる可能性がある。その際、胃排出能障害に対応した術式を取る必要がある。</p>	
<p>推奨の強さ (いずれかに)</p>	<p>1 (強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する</p> <p>2 (弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する</p>
<p>エビデンス</p>	<p>A(強) B(中) C(弱) D (非常に弱い)</p>

解説:CIIP は原因不明の機能的腸閉塞症であり、治療は薬物療法、静脈経腸栄養など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痙による減圧などの侵襲的な治療に移行する。このような治療によっても耐えがたい苦痛を伴うような症例や中心静脈アクセスの欠乏、繰り返す敗血症などを合併した場合に、最終的な手段として小腸移植が行われることがある。

本疾患の特徴として胃排出能にも障害があることが多いため、これまで海外では胃を含んだ多内臓移植が一般的には行われている^{1,2}。イタリアボローニャ大学のグループは胃排出能障害のある CIPO に対して 11 例の移植手術を施行したうち、多内臓移植は 2 例のみで、残りの 9 例には胃部分切除に胃グラフト吻合、十二指腸グラフト吻合を加えた単独小腸移植を施行した³。生存例 7 例のうち 6 例 (86%) は経口摂取が可能となり 5 例 (71%) で胃排出能が正常であったと評価している。

本邦ではこれまでに 3 例の CIIP に対する小腸移植が施行されているが、うち 2 例には胃グラフト吻合に十二指腸グラフト吻合もしくは空腸グラフト吻合を加えた形の口側で 2 カ所の吻合がなされている。しかしいずれも経口摂取の確立に難渋した。生存例も 3 例のうち 1 例のみとなっている。

CIIP は原因不明かつ有効な治療法の確立されていない難治性疾患であり重症例には小腸移植が唯一の治療法となりうるが、移植後も経口摂取確立は容易ではない。本邦における CIIP に対する小腸移植の位置づけとしては多内臓移植が現実的では無いため、それぞれの症例の胃排出能に合わせた吻合方法を考慮した上での小腸単独移植を慎重に検討する必要があると思われる。

CQ 7 : Isolated Hypoganglionosis、巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全 (MMIHS)、慢性特発性偽性腸閉塞 (CIIP)の予後は？

推奨案記載シート (担当：窪田昭男)

<p>CQ 7 : Isolated Hypoganglionosis、MMIHS、CIIP の予後は？</p> <p>7-1) Isolated Hypoganglionosis の予後は？</p> <p>7-2) MMIHS の予後は？</p> <p>7-3) CIIP の予後は？</p>	
<p>推奨案：</p> <p>7-1) Isolated Hypoganglionosis の生命は正常児と比較して予後良好である。MMIHS と比較して世路良好である。適切な治療を行えば生命予後は改善される。機能的予後は正常時と比較して不良であるが、他のH病類縁疾患と比較する論文はない。</p> <p>7-2) MMIHS の生命は正常児と比較して予後不良である。Hypoganglionosis と比較して予後不良である。適切な治療を行えば生命予後は改善される。機能的予後は正常時と比較して不良であるが、他のH病類縁疾患と比較する論文はない。</p> <p>7-3) CIIPS の生命予後は正常児と比較して予後不良であると思われるが、死亡例の症例報告があるのみで、断定的では無い。他のH病類縁疾患と比較して良好であると思われるが、それを証明する論文は無い。機能的予後は不良である。</p>	
エビデンス	<p>7-1) Isolated Hypoganglionosis の予後</p> <p>A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)</p> <p>7-2) MMIHS の予後</p> <p>A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)</p> <p>7-3) CIIP の予後</p> <p>A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)</p>

・公開後の取り組み：Web版は、日本小児外科学会 日本栄養消化器肝臓学会に掲載する。簡易版は刊行物として主だった施設へ配送する。

以上 2016年3月2日 松藤 凡