

用語の解説（3疾患に共通）

1 0. 尿禁制

膀胱から尿がもれる尿失禁のない状態のこと。

1 1. 膀胱拡大術と導尿路作成

膀胱の容積が減少した場合や、膀胱の拡張性が不良で尿失禁や排尿調節困難の場合に、遊離した胃や大腸を膀胱壁にカップ状に縫着させ膀胱容積を増加させる手術。通常は、腹壁からの導尿路も作成し、間欠的な導尿ができるようにする。

1 2. XY female

染色体の性はXYの男性であるが、外性器の性状から女兒として養育された男児。

1 3. 永久人工肛門

肛門からの排便を断念し、人工肛門による排便調節を行うもの。

1 4. PSARVUP（後矢状切開直腸膣尿道形成術）

Posterior sagittal anorecto-vaginourethro-plasty の略で、患児を腹臥位で臀部を突き出したジャックナイフ位とし、尾骨下端から肛門設置予定部まで正中で縦切開を加え共通管に到達し、膣と直腸を切り離し、それぞれを授動し会陰まで引き下ろし、膣と肛門を形成する。共通管は尿道として使用される。

1 5. Vaginoplasty（膣形成術）

多くの種類があり、vaginal switch では、双角になっている膣の一側を膣として形成し会陰に引き下ろす。Vaginal flap では、拡張した膣を flap として筒を形成し、膣として引き下ろす。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
窪田正幸	23. 総排泄腔遺残、 24. 総排泄腔外反症	監修：公益社団 法人 日本小児 科学会、 編集：国立研究 開発法人 国立 成育医療センタ ー 小児慢性特 定疾病情報室	小児慢性特定 疾病 診断の 手引き	診断と治療社	東京	2016	905-907
家入里志、 田口智章	ヒルシュスプルング病 (Hirschsprung) 及び 類縁疾患：ヒルシュ スプルング (Hirschsprung) 病	監修：公益社団 法人 日本小児 科学会、 編集：国立研究 開発法人 国立成育医療研 究センター 小 児慢性特定疾病 情報室	小児慢性特定 疾病 診断の 手引き	診断と治療社	東京	2016	898-903
山内勝治	G. 小児の腎尿路・性 器腫瘍 1. 腎、副腎 腫瘍 a 腎芽腫 (Wilms 腫瘍)	編) 島田憲次	小児泌尿器疾 患診療ガイド ブック	診断と治療社	東京	2015	189-192
山内勝治	G. 小児の腎尿路・性 器腫瘍 2. 腎、副腎 腫瘍 a 腎芽腫 (神経 芽細胞腫)	編) 島田憲次	小児泌尿器疾 患診療ガイド ブック	診断と治療社	東京	2015	192-196
米倉竹夫	J. 鎖肛、総排泄腔遺残、 尿生殖洞奇形 1. 鎖 肛、直腸肛門奇形	編) 島田憲次	小児泌尿器疾 患診療ガイド ブック	診断と治療社	東京	2015	221-227
相野谷慶子	小児泌尿器科手術 (停 留精巣、膀胱尿管逆流)		泌尿器ケア	メディカ出版	東京	2015	66-73

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
窪田 正幸	総排泄腔遺残症と総排泄腔外反症	日外科系連会誌		1056-1058	2015
荒井勇樹、窪田正幸、 奥山直樹、仲谷健吾、 大山俊之、横田直樹	静脈栄養管理のみにて20年以上経過した 慢性特発性偽腸閉塞症の治療関連合併症 と外科治療	日小外会誌	51(2)	218-223	2015
前田健一、渡邊稔彦、 藤野明浩、山田耕嗣、 高橋正貴、大野通暢、 佐藤かおり、上野滋、 渕本康史、金森豊	Congenital pouch colonの1男児例	日小外会誌	51(4)	823-827	2015
黒田達夫、星野健、 藤野明浩、山田洋平、 加藤源俊、藤村匠、 狩野元宏、清水隆弘、 石濱秀雄、高橋信博、 阿部陽友	【画像診断 - はじめに何をどう読むか?】 腹部 腹部膨満	小児内科	47(6)	976-981	2015
清水隆弘、藤野明浩、 阿部陽友、高橋信博、 石濱秀雄、狩野元宏、 藤村匠、加藤源俊、 山田洋平、星野健、 黒田達夫	【トランジション】 鎖肛術後の直腸尿道瘻	小児外科	47(7)	700-703	2015
矢内俊裕、川上肇	腹腔鏡下腎尿管摘除術：尿管異所開口を 伴う低形成腎について	臨泌	69(2)	128-134	2015
松田諭、連利博、 矢内俊裕、平井みさ子、 川上肇、坂元直哉、 中島秀明、浅井宣美	外瘻孔を認めない直腸肛門奇形に対する 適切な病型診断法の検討：不要な人工肛 門造設を避けるために	日小外会誌	51(6)	1025-1029	2015
Suda K, Yanai T, Kawakami H, Sasaki T, Ishikawa M, Toma M, Muraji T	Deterioration of autoimmune condition associated with repeated injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: A case report	J Ped Surg Case Reports	4	10-12	2015
Ieiri S, Miyoshi K, Nagata K, Miyata J, Kohashi K, Oda Y, Taguchi T	Current clinical features in diagnosis and treatment for immaturity of ganglia in Japan: analysis from 10-year nationwide survey	Pediatric Surgery International	31 (10)	949-54	2015
Budianto IR, Obata S, Kinoshita Y, Yoshimaru K, Yanagi Y, Miyata J, Nagata K, Ieiri S, Taguchi T	Reevaluation of acetylcholinesterase staining for the diagnosis of Hirschsprung's disease and allied disorders	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition	60(5)	606-12	2015
Taguchi T, Ieiri S, Miyoshi K, Kohashi K, Oda Y, Kubota A, Watanabe Y, Matsufuji H, Fukuzawa M, Tomomasa T	The incidence and outcome of allied disorders of Hirschsprung's disease in Japan: Results from a nationwide survey	Asian Journal of Surgery			2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
家入里志、三好きな、永田公二、小幡聡、神保教広、宮田潤子、小田義直、田口智章	特集：腸をもっと知る Immaturity of ganglia—全国アンケート調査からみた臨床像と今後の診断方法の展望	小児外科	47(4)	377-382	2015
山田和歌、矢野圭輔、大西峻、山田耕嗣、川野孝文、中目和彦、向井基、加治建、家入里志	特集：素朴な疑問：私ならこう考える：9. 症状の無い腸回転異常症、手術は必要か	小児外科	47 (10)	1031-1033	2015
家入里志、小幡聡、吉丸耕一朗、神保教広、宮田潤子、山田耕嗣、川野孝文、中目和彦、向井基、加治建、田口智章	特集：素朴な疑問：私ならこう考える：粘膜生検いつから可能か？	小児外科	47 (10)	1034-1036	2015
小幡聡、家入里志、宗崎良太、神保教広、橋爪誠、田口智章	エンジョイ！ 症例報告：臓器機能温存を目指した Intra-gastric Surgery	小児外科	47 (12)	1279-1283	2015
Kato S, Yoshimura K, Kimata T, Mine K, Uchiyama T, <u>Kaneko K</u>	Urinary 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine: A Biomarker for Radiation-Induced Oxidative DNA Damage in Pediatric Cardiac Catheterization	J Pediatr	167	1369-1374	2015
<u>Kaneko K</u> , Tsuji S, Kimata T, Kitao T, Yamanouchi S, Kato S	Pathogenesis of childhood idiopathic nephrotic syndrome: a paradigm shift from T-cells to podocytes	World J Pediatr	11	21-28	2015
<u>Ishikura K</u> , Uemura O, Hamasaki Y, Nakai H, Ito S, Harada R, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Iijima K, Honda M	Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society for Pediatric Nephrology. Insignificant impact of VUR on the progression of CKD in children with CAKUT	Pediatr Nephrol	31	105-112	2015
Uemura O, Nagai T, <u>Ishikura K</u> , Ito S, Honda M.	Mean and standard deviation of reference glomerular filtration rate values in Japanese children	Clin Exp Nephrol			
Yanagihara T, Hamada R, <u>Ishikura K</u> , Uemura O, Matsuyama T, Takahashi S, Honda M	Urinary screening and urinary abnormalities in 3-year-old children in Japan	Pediatr Int	57(3)	354-358	2015
Hamasaki Y, <u>Ishikura K</u> , Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M	Growth impairment in children with pre-dialysis chronic kidney disease in Japan	Clin Exp Nephrol	19(6)	1142-1148	2015
Uemura O, Nagai T, <u>Ishikura K</u> , Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M	Reference glomerular filtration rate levels in Japanese children: using the creatinine and cystatin C based estimated glomerular filtration rate	Clin Exp Nephrol	19(4)	683-687	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Igarashi M, Wada Y, Kojima Y, Miyado M, Nakamura M, Muroya K, Mizuno K, Hayashi Y, Nonomura K, Kohri K, Ogata T, Fukami M	Novel Splice Site Mutation in MAMLD1 in a Patient with Hypospadias	Sexual Development	9	130-135	2015
山口孝則	性器の異常（分担執筆）イヤーノート	内科・外科編		E126-127	2015
山口孝則	先天性副腎過形成	臨床泌尿器科	69(4)	340-344	2015
山崎雄一郎	シングルポートアクセス法による後腹膜 鏡併用小児腎盂形成術	泌尿器外科	28	643-644	2015
米倉竹夫、神山雅史、 山内勝治、石井智浩、 森下祐次、木村浩基	胎児形態異常に対する出生前診断・小児外 科の役割	日本小児放射線学 会雑誌	31(1)	21-34	2015
當寺ヶ盛学、小川雄大、 猪俣雅史、大野康治	腸回転異常を伴った先天性胆道拡張症	小児外科	47(11)	1187-1191	2015
大野康治	胃食道逆流症と逆流性食道炎	こどもケア	10(5)	3-7	2015
長谷川雄一、鈴木万里、 武長真保、上岡克彦	【停留精巣：最近の知見】 停留精巣と発癌	小児外科	47(8)	803-805	2015

IV. 研究成果の刊行物・別刷

対する効果は薄いと考えられている。血管形成異常に対しては塞栓療法や外科的治療が有効と考えられるが、現時点では超音波検査、造影 CT 検査などを組み合わせても肝の血管腫が腫瘍性病変か血管形成異常による病変かを臨床的に区別することは容易ではない。このほか、海外では心不全や凝固障害などの急性期症状に対して肝移植を行った症例も報告されるが、わが国では肝移植は慢性期の幼児に行われていた。

このように様々な治療が報告されているが、治療抵抗性の難治例に対する治療は確立されていない。

予 後

2010～2011年度のわが国の調査では、生後1歳未満で治療を要した肝血管腫症例が過去5年間で19例集められ、そのうち3例(15.7%)が死亡していた。これらには子宮内胎児死亡となった症例は含まれず、それを含めると死亡率はさらに高い可能性がある。血管内皮増殖性病変では、乳幼児期を薬物療法などで乗り切ると症状が安定して投薬も不要になる症例もみられる一方、わが国の調査で見つかった1例は幼児期に肝機能障害が進行して肝移植を受けていた。

成人期以降の注意点

門脈大循環系シャントの形成により肝不全徴候が進行する可能性が危惧される。妊娠・分娩や就業にあたり、小児外科、消化器内科、消化器外科などの診療態勢の完備した施設でフォローアップが必要と思われる。肝移植を必要とすることもある。

診断の手引き

診断方法

肝内の血管性病変であり、以下の2項目の双方を満たす。

1) 画像診断

生後1歳未満の画像所見で肝内に単発で径60 mm以上、右外側、右内側、左内側、左外側の4区域のうち2区域以上に及ぶ、または多発の血管性病変を有する。

2) 臨床診断

以下にあげる症状、徴候のうち1つ以上を呈する。

呼吸異常、循環障害、凝固異常、血小板減少、腎不全、肝腫大、肝機能障害、甲状腺機能低下症、体重増加不良。

付記：本症を疑う参考所見

高ガラクトース血症、高アンモニア血症、皮膚血管腫。

3) 鑑別診断

肝芽腫などの肝原発の悪性腫瘍は除く。

当該事業における対象基準

消D

23. 総排泄腔遺残

告示番号 29

告示疾病名 そうはいせつくういざん

③⑧ 総排泄腔遺残

英語名 Persistent cloaca

概 要

概念・定義

総排泄腔遺残は、女児の直腸肛門奇形の特殊型で、尿道、腔、直腸が総排泄腔という共通管に合流し、共通管のみが会陰部に開口する特殊稀少難治性疾患である。総排泄腔は胎生6週に直腸と尿路に分離する組織であるが、この分離過程が障害され発生する。直腸肛門形成の他に腔形成が必要で、幼少期に手術された腔は、長期的に狭窄や閉鎖などの問題点が多く、思春期に入ってからブジーや腔口形成などの治療が必要となる。病型にはバリエーションが多く、適切な治療には各症例の病態理解と経験が必要である。

疫 学

総排泄腔遺残の頻度は、出生5万に1人とされ、過去20年間(1976～1995年)の日本直腸肛門奇形研究会登録症例1,992例の解析では、全体の4.7%(93例)であった。本症はバリエーションが多く、2010年の全国集計では、124症例の88.5%に子宮奇形、49.4%に重複腔、84.5%に腔狭窄が認められ、そのパターンも多彩である。総排泄腔長が3 cm以上の重症型は全体の約4割で、合併奇形の発生頻度も高い。泌尿器系では、腎欠損、水腎症、水尿管症、膀胱尿管逆流(vesicoureteral reflux; VUR)などを合併する。

病 因

泌尿生殖隔膜が総排泄腔を直腸と尿路に分離するが、魚類でWtip(WT-1-interacting protein)をknock-outすると、腎嚢胞や総排泄腔遺残が発生し、マウスでは、Shh-Wif1-β-catenin遺伝子カスケードに異常があると総排泄腔遺残が発生する。しかし、ヒトでの詳細な発生機序は不明である。

症 状

直腸が総排泄腔に開口するため排便ができない。そのため出生時に横行結腸を用いた人工肛門造設する。尿道も総排泄腔に開口するが、総排泄腔を通じて排尿できる場合とできない場合があり、排尿障害が存在する場合は、膀胱瘻の造設が必要となる。また、胎生期から排尿障害が発生すると水腔症を合併し、胎便が腹腔に漏れ胎便性腹膜炎を合併し、腹腔ドレナージが出生直後に必要となる。腔に関しては、

12

慢性消化器疾患

放置すると思春期に月経流出路障害から、子宮・腔留血腫が発生するため、早期に一次的腔形成を行うか、腔の形成が不十分な場合は、思春期に直腸、小腸を用いた代用腔形成を行う。

治療

新生児期は、人工肛門を造設する。総排泄腔が3 cm 未満の場合、幼児期に一次的腔・肛門形成を行う。後矢状切開による肛門・腔形成の他に、腔の形成には skin flap を用いた腔形成、TUM(total urogenital mobilization)などがある。総排泄腔が3 cm 以上の場合は、腔が低形成の場合が多く、空腸や直腸を用いた代用腔形成を行う。早期に腔形成を行った場合は、腔孔狭窄予防のため継続した腔ブジーが必要である。

予後

わが国の全国統計調査では、腔形成後の長期的問題点として、月経流出路狭窄が41.4%に認められ、そのうち91.4%が急性腹症、65.8%に月経困難症を呈していた。術後排便機能は比較的良好で、約8割で禁制が保たれ、排尿機能も6割で良好な自排尿が獲得されている。

成人期以降の注意点

成人期の問題点として、月経流出路狭窄とそれ起因する腹痛や子宮卵管留血腫がある。妊娠・出産のために、性腺や子宮機能の評価、小児期に形成された腔の狭窄や萎縮への対応など、小児外科、産婦人科を中心とした連携診療体制が必要である。

診断の手引き

診断方法

以下の2項目のうち、いずれか1項目を満たせば確定診断とする。

- ①手術所見または剖検により、直腸・肛門、腔、尿道が分離せず共通管を形成し会陰部に一孔のみみられる場合。
- ②会陰部瘻孔および人工肛門からの造影、CT、MRIなどの画像診断で、直腸・肛門、腔、尿道が分離せず共通管を形成し会陰部に一孔のみみられる場合。

当該事業における対象基準

全A

24. 総排泄腔外反症

告示番号 30

告示疾病名 そうはいせつこうがいはんしょう

39 総排泄腔外反症

英語名 Cloacal extrophy

概要

概念・定義

総排泄腔外反症(以下、本症)は、稀少難治性の先天性下腹壁形成異常で、臍帯ヘルニアの下方中心に外反した回盲部が存在し、その両側に二分した膀胱が外反して存在する。鎖肛を合併し大腸は短く、内・外性器異常、恥骨離開を有し、多くは腎奇形、仙骨奇形、下肢奇形、染色体異常、脊髄髄膜瘤なども合併する。生後から何回もの外科治療と長期入院が必要であるが、適切な治療方針には不明な部分が多い。女性の場合、内性器は双角に分離し子宮腔形成が必要で、男児では、陰核形成不全のため女児として育てられている例もある。成長しても、外陰形成、腔形成、膀胱拡大術、腎不全による腎移植の必要な例も多く、一生涯にわたるケアが必要である。

疫学

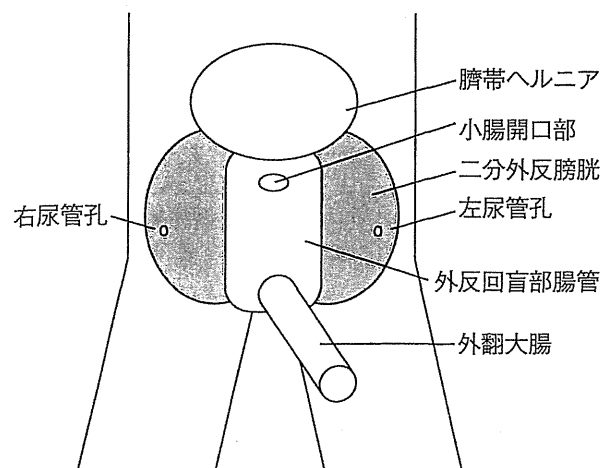
発生頻度は、出生15万～20万人に1人とされ、性別では、若干女児に多い。過去20年間(1976～1995年)の日本直腸肛門奇形研究会登録症例1,992例の解析では、0.7%(14例)であった。

病因

胎生4週に4つの皺襞が合わさって体壁が形成されるが、この時期に腹部から骨盤にかけての下腹壁が形成されないために発生すると考えられ、腹壁が形成されないため回盲部の管腔形成が障害され、腸管と膀胱が外反した状態になると考えられている。発生には、多因子が関与すると考えられ、ヒトにおける遺伝子異常は明らかにされていない。疫学調査では、体外受精、喫煙、向精神薬服薬などが報告されているが、明確な因果関係は不明である。

症状

臍帯ヘルニアを合併し、その下方に外反した膀胱と回盲部が存在する。鎖肛を合併し、外陰は形成不全のため肉眼的に男女の区別が困難である。男児の場合は性腺を鼠径部に触知することが多い。恥骨離開を伴っているため、下肢がやや外反した位置に存在する。外反している膀胱は機能が低下し、9割は排尿のためにカテーテル管理が必要となる。排便機能に関しては、大腸人工肛門管理となるが、大腸が短く仙骨神経機能不全を合併している約半数の症例では、肛門形成が不可能で永久人工肛門となる。肛門形成がなされた場合でも、排便は浣腸管理となる。髄膜瘤のため、歩行障害も出現する。腎奇形や膀胱



■図3 身体的所見シエーマ

尿管逆流により腎不全も長期的合併症として重要である。染色体男性で外陰形成不全のために女性として育児された場合、精巣からの男性ホルモンで脳に男性としてプリンティングされるため、精神的な葛藤の原因となる。男児として育てられた2/3は、男性としての性決定に満足している。

治療

新生児期は、外反回盲部閉鎖、大腸人工肛門造設、外反膀胱閉鎖、恥骨閉鎖を行い、生後3か月から1歳半で、外陰形成、肛門形成、膀胱形成などの手術が施行されることもある。外陰部に痕跡でも外陰を有する場合は、男性として外陰形成を行う。現在の医療では機能的な男性外陰を形成することは不可能なため、外陰形成が困難と考えられる場合は、女性としての外陰形成を行う。性の決定は、将来の生殖

器形成の必要性など両親を含めたチーム医療によるカウンセリングが前提となる。

予 後

1960年に最初の手術生存例が発生するまでは死亡率が100%であったが、1980年代には生存率が90%にまで到達した。しかし、直腸肛門機能、排尿機能、生殖機能において大きな障害を有するため、生涯にわたる継続的治療や精神的カウンセリングが必要である。

成人期以降の注意点

女性では月経流出路障害への対応、結婚・妊娠・出産のための性腺・子宮機能の評価、男性では外性器や性腺の機能評価、男女共通に性に対する精神的カウンセリングが必要で、関連各科の連携診療体制が必要である。

診断の手引き

診断方法

先天性下腹壁・外陰形成不全症で、出生時の特徴的身体所見で診断は確定する。

臍帯ヘルニアの下方に接して膀胱が2つに外反分裂して存在し、その間に回盲部腸管が外反して介在する。大腸は短小で、翻転した回盲部から翻転脱出している(図3)。外陰部は、低形成で2つに分裂し、外観からは男女の区別がつかない。恥骨は離開している。女性の場合、重複腔・子宮のように二分している。男性の場合、外性器は二分し低形成である。その他、泌尿器奇形、脊髄髄膜瘤の合併も多い(図3)。

当該事業における対象基準

全A

は影響を受ける。残存小腸に機能的、形態的な adaptation が起こるが、栄養吸収が不十分である場合は、初期の間もしくは永続的に中心静脈栄養法により管理することが必要である。

症 状

症状は下痢、体重減少、脱水、栄養障害などがみられ、著しい場合は成長障害に陥る。症状は大きく三期に分けることができる。第一期は多量の下痢に伴う水分と電解質の喪失である。第二期は残存腸管の再生が促進され、吸収能の改善とともに下痢が改善していく。第三期は腸管が十分に適応され、下痢がコントロールされて中心静脈栄養から離脱できるようになる。

治 療

治療の1つは栄養管理で、初期の段階では中心静脈栄養管理を行う。急性期が過ぎ病状が安定した段階で可及的速やかに経腸栄養を開始する。必須脂肪酸や脂溶性ビタミンの欠乏に注意する。中心静脈栄養の離脱が困難と判断された場合は、在宅経静脈栄養への移行を考慮する。

外科的には serial transverse enteroplasty (STEP) 手術など腸管の長さを延長させ、吸収能を改善させる手技が報告されている。難治性の重症例などでは小腸移植の適応となる。

予 後

2011年の全国調査128例では90%近く of 症例は生存しているものの、48%とおおよそ半数近い症例が、中心静脈栄養に依存している。

成人期以降の注意点

短腸症の生命予後は改善したが、多くの症例は静脈栄養からの離脱が困難で、成人期に合併症により生命の危機、あるいはQOLの極めて不良な病態に陥る。静脈栄養から離脱し得た症例も生涯にわたる厳重な栄養管理を要する。

文 献

1) 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)「小腸機能不全の治療指針の作成に関する研究」(H23-難治-一般-041) 総括・分担研究報告書。

診断の手引き

診断方法

以下の項目を満たすもの。

- ① 腸回転異常、小腸閉鎖、壊死性腸炎、Hirschsprung病、腹壁異常などの先天性の腸疾患や外傷の結果、小腸大量切除となったもの
- ② 小腸の残存腸管が75 cm未満であること
- ③ 乳幼児期は小腸の残存腸管が30 cm未満であること

④ Crohn病、潰瘍性大腸炎を除外する²¹⁾

註1: これらの疾患については原疾患で申請を行う。

静脈栄養を必要とすることにより、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の5項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを重症例とし、小児慢性特定疾病の対象とする。

- ① 静脈栄養への依存性が高く、あらゆる手段をもってしても離脱が期待できない。
- ② 中心静脈アクセスルートが減少している。
- ③ 頻回なカテーテル関連血流感染症をきたす。
- ④ 肝障害や腎障害などを合併している。
- ⑤ 難治性の下痢など著しいQOLの低下

当該事業における対象基準

消E

21. ヒルシュスプルング病及び類縁疾患

告示番号36

告示疾病名 ひるしゅすぷるんぐびょう

③③ ヒルシュスプルング病

英名 Hirschsprung disease

概 要

概念・定義

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

疫 学

Hirschsprung病の頻度は、わが国の1998～2002年の全国調査1,103例の解析では出生約5,300人に1人とされ、全結腸以上の症例はそのうち9.4%(101例)であった。さらに小腸型は全症例の2.9%(31例)となっていた。合併奇形を22.8%に認め、その内容は、心奇形、腸閉鎖、先天性中枢性低換気症候群、難聴、Down症候群などであった¹⁾。

病 因

Hirschsprung病の原因遺伝子としてすでに10種類以上が同定されており、遺伝子異常で発症するタイプも明らかになっている。全結腸以上の症例に関しては家族発症例を認め、遺伝子異常によるものが多いという報告があるが、多くは散発性に発症すると考えられているためその多くは今なお原因不明である。

症 状

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

治 療

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

予 後

1998～2002年の全国統計調査では、全症例1,103例の死亡率が3.0%であるのに対し全結腸以上の死亡率は15.8%、小腸型では35.5%と高くなっていた。特に無神経節腸管の範囲がトライツ靱帯から75 cm以内の口側に及ぶ症例に関しては83.3%であり、現状の外科的治療と栄養管理だけでは救命できない症例がほとんどである。

成人期以降の注意点

Hirschsprung 病で全結腸型・小腸型の症例は残存小腸の長さによりその後の生命予後や治療がかなり異なる。いわゆる短腸症(75 cm 未満)では、生涯にわたり栄養管理や電解質管理を要し、入院管理も必要である。それ以上の症例でも結腸が存在しないため容易に電解質異常をきたしやすく、頻回の排便に対する水分管理が必要である。

診断の手引き**診断方法**

臨床症状と病理所見の双方を満たせば確定診断とする。ただし病理所見は①または②のいずれかを満たせばよい。

1) 臨床症状

消化管に器質的閉塞がないにもかかわらず嘔吐、腹部膨満などの腸閉塞症状や、排便障害、頑固な便秘、腸炎を呈する。

2) 病理所見

①直腸粘膜生検のアセチルコリンエステラーゼ染色により神経線維の増生および神経節細胞の欠如を認める。

②手術または剖検により得られた消化管の全層標本で肛門から連続して腸管壁内神経節細胞の欠如を認める。

Hirschsprung 病、手術による根治術後も結腸・小腸大量切除により経静脈栄養や経管栄養管理を必要とする症例があり、それらを小児慢性特定疾病の対象とする。無神経節腸管の長さにより病型を以下に分類(図2)¹⁾し、重症例と最重症例を小児慢性特定疾病給付の目安とする。

a) 軽症例

- i) 直腸下部型(肛門から直腸下部まで)
- ii) S 状結腸型(直腸下部から S 状結腸まで)

b) 中等症例

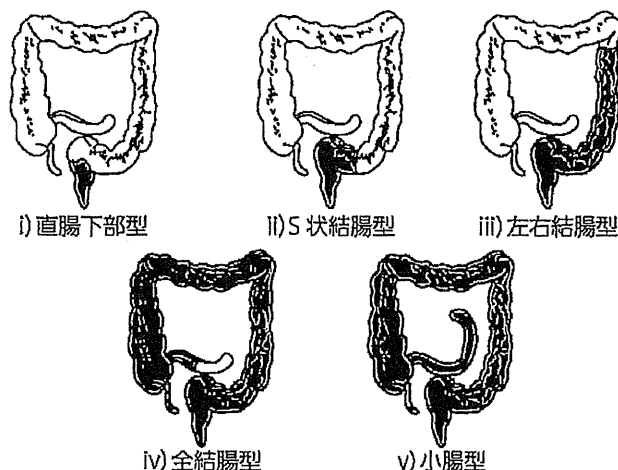
- iii) 左右結腸型(下行結腸から盲腸まで)

c) 重症例

- iv) 全結腸型(回盲部から口側 30 cm の回腸まで)

d) 最重症例

- v) 小腸型(回盲部から口側 30 cm の回腸を超える範囲)



■ 図2 Hirschsprung 病の病型分類

(水田祥代, ほか, Hirschsprung 病の診断と治療の変遷-全国アンケート調査 1998～2002 年より, 日小外会誌 2004; 40: 718-736.)

註：なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象となる。

当該事業における対象基準

消E

文 献

- 1) 水田祥代, ほか, Hirschsprung 病の診断と治療の変遷—全国アンケート調査 1998～2002 年より, 日小外会誌 2004; 40: 718-736.
 ・ Suita S, et al. Hirschsprung's disease in Japan: analysis of 3852 patients based on a nationwide survey in 30 years. J Pediatr Surg 2005; 40: 197-202.

21. ヒルシュスプルング病及び類縁疾患

告示番号 37

告示疾病名 まんせいとくはつせいぎせいちょうへいそくしょう

③4 慢性特発性偽性腸閉塞症

英語名 Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction ; CIIP

概 要

概念・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、悪心・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。

消化管内容物の輸送を妨げる物理的閉塞がないにもかかわらず、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偽性腸閉塞症(pseudo-obstruction)には、Hirschsprung 病(腸管無神経節症)のような消化管病変による原発性(primary)のものと甲状腺機能低下症、膠原病、中枢神経疾患などの全身疾患や薬剤に伴う続発性(secondary)のものがある。小児期発症の慢性偽性腸閉塞症(chronic intestinal pseudo-obstruction ; CIPO)の多くは、特発性(idiopathic)である。

疫 学

CIIP の小児発症例は、わが国での 2001～2010 年の全国調査では 92 例であり、男女比は 43:49(女児 53%)であった。診断時年齢は新生児期 52%、乳児期 21%、幼児期 15%、学童以上で 11%であった。成人と比べて高率(62%)に消化管の全層生検検査が行われていた。報告された CIPO の 90% 以上が特発性であった。

病 因

多くは散発性に発症すると考えられているため、その多くはいまなお原因不明である。病理学的診断がなされたものにおいては、神経節細胞に異常を認めないものが 82%、神経節細胞に異常を認めたも

のが 18% であった。消化管のペースメーカー細胞である Cajal 細胞の異常であるとする報告があるが、一定の見解を得ていない。消化管のどの部位にもまた複数箇所に蠕動障害は生じうる。全国調査 92 症例の病変部位は、胃:20%、小腸:54%、結腸:49%、直腸:22%と小腸や結腸に多く認められた。

症 状

腹部膨満、嘔吐、便秘、下痢で発症し、特徴的なものとしては激しい腹痛をきたす症例がある。慢性の経過を辿るものが多いが、消化管の安静により症状が軽快する場合もある。しかし、多くの症例は増悪をくり返ししながら病状は進行する。消化管の減圧が奏効しない場合は、穿孔をきたしたり、腸炎から敗血症へと至り死亡する症例も存在する。

治 療

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と、年長児になって徐々に症状が進行するものもある。いずれにおいても長期に治療や経過観察が必要な疾患である。重症例では消化管減圧のためのチューブ挿入や腸瘻造設、栄養や水分の補給のために埋込み型の中心静脈カテーテルの留置が必要となる。腸瘻造設術や蠕動不全腸管切除術を行っても残存腸管にも機能異常が存在するため、術後も腸閉塞症状は軽快や増悪をくり返すことが多い。このため試験開腹術、腸瘻造設術、腸管切除術、腸瘻閉鎖術など多数回の手術が行われることもある。このような症例ではくり返し長期入院管理が必要になり、外来管理を行う場合でも静脈栄養や経腸栄養、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。2001～2010 年の全国調査 92 例では 52% に腸瘻造設術が、4% に小腸移植が行われていた。このように小腸移植単独あるいは多臓器移植を必要とする症例も存在する。

予 後

2001～2010 年の全国調査 92 例では 90% 以上の症例は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 年と長期に及んでいる。半数近い症例が、胃瘻・腸瘻や消化管留置カテーテルなどによる消化管減圧を必要としていた。また 30% 以上の症例が、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た。

成人期以降の注意点

小児 CIIP の半数は、新生児期に発症する。生命予後は保たれているが、病悩期間が長いことから成人への移行症例が増加している。患者の多くは、長期に腸瘻管理や静脈・経腸栄養を必要とし、このことが QOL を著しく阻害している。本疾患に対する理解や認知の不足から、不適当な治療や検査、手術が行われることが危惧される。また、CIIP の調査、

表3 続発性 CIPO

1. 消化管平滑筋関連疾患	5. その他
○全身性硬化症	○セリアック病
○皮膚筋炎	○川崎病
○多発性筋炎	○好酸球性腸炎
○全身性エリテマトーデス	○傍腫瘍性症候群 (paraneoplastic syndrome)
○混合性結合組織病 (MCTD)	○腸間膜静脈血栓症
○Ehlers-Danlos 症候群	○放射線治療による副反応
○筋ジストロフィー	○血管浮腫
○アミロイドーシス	○腸結核
○小腸主体の lymphoid infiltration	○Crohn 病
○brown bowel 症候群 (ceroidosis)	○Chagas 病
○ミトコンドリア脳筋症	○外傷、消化管術後、腹腔内炎症等に起因する麻痺性イレウス
2. 消化管神経関連疾患	○Ogilvie 症候群
○家族性自律神経障害	6. 薬剤性
○原発性自律神経障害	○抗うつ薬
○糖尿病性神経症	○抗不安薬
○筋緊張性ジストロフィー	○アントラキノン系下剤
○EB ウイルス、Herpes Zoster ウイルス、Rota ウィルスなどの感染後偽性腸閉塞	○フェノチアジン系
3. 内分泌性疾患	○ビンカルカロイド
○甲状腺機能低下症	○抗コリン薬
○副甲状腺機能低下症	○オピオイド
○褐色細胞腫	○Ca 拮抗薬
4. 代謝性疾患	○ペラパミル
○尿毒症	
○先天性ボルフィリン症	
○重篤な電解質異常 (K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+})	

研究、治療方法開発などを進めるためにも、成人領域との連携を深める必要がある。

診断の手引き

診断方法

以下の7項目をすべて満たすもの

- ①腹部膨満、悪心・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。
- ⑥巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症 (megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome) ;

MMIHS)と腸管部分拡張症を除外する。

⑦続発性 CIPO を除外する^{註2}。

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

- ①静脈栄養を必要とする。
- ②経管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3}。

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

註2：除外すべき続発性 CIPO を表3に示す。

註3：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。

当該事業における対象基準

消E

21. ヒルシュスプルング病及び類縁疾患

告示番号 34

きょだいぼうこうたんしょうけつちようちようかんぜんどうふ
告示疾病名 ぜんしょう

③⑤ 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症

英語名 Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome ; MMIHS

概 要

概念・定義

本症は新生児期から巨大膀胱、microcolon を呈し、重篤なイレウス症状をきたす疾患群(megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome ; MMIHS)であり、予後不良の先天性消化管疾患として知られている。多くは生命維持のために中心静脈栄養が長期にわたり必要であり、小腸移植の適応にもなりうる。

疫 学

MMIHS の発症例は、わが国の 2001 ～ 2010 年の全国調査では確定診断例が 19 例であり、その全例が新生児期に発症していた。

病 因

多くは散発性に発症すると考えられており、いまなお原因不明である。病変部位は胃から肛門までの消化管全体にわたって認められる症例が多く、記載のあった 16 例中全例で回腸から S 状結腸に病変を認めた。その他、空腸 14 例、直腸 15 例、その他胃・十二指腸 7 例、肛門 4 例に病変を認めた。

全層標本による病理学的検索は 2001 ～ 2010 年の全国調査では全例に行われていたが、17 例で筋層、神経叢に異常なしとされていた。

症 状

新生児期から発症し、腹部膨満と巨大膀胱を全例に認める。2001 ～ 2010 年の全国調査の 19 症例の解析でも初発時の臨床症状としては腹部膨満 19 例、巨大膀胱 19 例、胎便排泄遅延 7 例、嘔吐 7 例、その他に蠕動障害や水腎症を認めた。本疾患では、症候の有無が診断に直結することより、少なくとも MMIHS の診断が疑われ、症候がそろっている段階でほぼ全例が診断可能となる。

治 療

診療方針については、中心静脈栄養、経腸栄養による栄養管理を行いながら、うつ滞性腸炎に対する減圧手術を付加することが必要となる。減圧のための腸瘻の造設部位と時期について症例により検討を

要する。腸管切除の是非についてはその効果は不明である。2001 ～ 2010 年の全国調査では 16 例で減圧のための腸瘻が造設されており、半数以上にわたる 11 例が最終的に高位の空腸瘻となっていた。また、臓器移植により救命できる可能性もあり、小腸移植や多臓器移植の対象疾患となるかどうかは今後の検討課題である。

予 後

この疾患の多くが重症の経過を辿り、死亡率が高い。2001 ～ 2010 年の全国調査 19 例では 10 例が生存、9 例が死亡しており、5 年生存率 62.8%、10 年生存率 56.5% であった。生存中の 9 例中、7 例で中心静脈栄養を施行されており、軽度から中等度の肝障害を認めていた。原因として静脈栄養とうつ滞性腸炎に起因する肝障害があげられており、この静脈栄養への依存度とその成否、消化管減圧の成否が予後を左右すると考えられる。

成人期以降の注意点

ほとんどの症例で恒久的に静脈栄養および消化管の減圧を必要とする。絞扼を伴わないイレウス症状に対しては保存的治療を原則とする。静脈栄養による肝障害(肝硬変)、中心静脈の開存を定期的に評価し、これらが進行すれば小腸移植を念頭におく。

診断の手引き

診断方法

以下の 5 項目をすべて満たすもの。

- 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 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全層生検において病理組織学的に神経叢に形態学的異常を認めない。

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

- ①経静脈栄養を必要とする。
- ②経管栄養を必要とする。
- 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。

当該事業における対象基準

消 E

21. ヒルシュスプルング病及び類縁疾患

告示番号 35

告示疾病名 ちょうかんしんけいせつさいぼうきんしょうしょう

③6 腸管神経節細胞僅少症

英語名 Congenital isolated hypoganglionosis

概 要

概念・定義

本症は、新生児期から消化管壁内神経節細胞の減少に起因する重篤な機能的腸閉塞症状をきたす疾患であり、予後不良の先天性消化管疾患として知られている。多くは、生命維持のために、中心静脈栄養が長期にわたり必要であり、小腸移植の適応にもなりうる。

疫 学

腸管神経節細胞僅少症の発症例は、わが国の2001～2010年の全国調査では、確定診断例が90例であり、その全例が新生児期に発症していた。

病 因

消化管壁内神経節細胞の減少に起因する消化管蠕動不全がその病因であり、病変部位は小腸から肛門までの広範囲にわたって認められる症例が多い。合併奇形はほとんど認めず、家族歴にも特筆すべきものはなく、現時点では遺伝的背景も乏しいと考えられる。

診断の際の留意点

Hirschsprung病との鑑別がとりわけ重要である。Hirschsprung病で最も有用な神経節の迅速病理による診断は、迅速病理に提供される組織の大きさによる問題と、対象が大腸と比較して、筋層間神経叢が粗な小腸であることでこの疾患では十分に機能しないことが多い。

症 状

新生児期から発症し、腹部膨満、嘔吐、胎便排泄遅延がおもな症状である。

腸管神経節細胞の減少は広範囲に及び、また、減少の程度も症例ごとに異なることから、適切な腸瘻造設部位の推定が困難である。したがって、造設部位を誤ると、腸瘻造設後にうつ滞性腸炎が改善しないことになる。さらに、中心静脈栄養も長期になるため、カテーテル感染症や静脈栄養関連肝障害などの合併症も起こしやすい。

治 療

診療方針については、中心静脈栄養、経腸栄養による栄養管理を行いながら、うつ滞性腸炎に対する

減圧手術を付加することが必要となる。減圧のためには腸瘻の造設が必須となる。この際に造設部位が問題となり、初期のストーマ腸瘻造設部位が本症の治療成績を決定する鍵となっている。2001～2010年の全国調査では、初回に空腸瘻造設例が、回腸瘻造設例に比較して、良好な予後を認める結果となっていた。一方で、腸瘻肛門側の機能障害腸管切除の是非については、その効果は不明であり、現在のところ一定の見解を得ていない。したがって、機能障害腸管の大量切除または温存を判断する必要があるが、現時点での方向性は決まっていない。さらに、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。

予 後

この疾患の多くが、重症の経過を辿り、死亡率も高い。2001～2010年の全国調査では死亡率は22.22%となっており、前回の全国調査の岡本らの集計した神経細胞減少例44例中の死亡例10例の死亡率22.73%と比較して、改善を認めていない。おもな死亡原因は、静脈栄養とうつ滞性腸炎に起因する重症肝障害と敗血症であり、静脈栄養への依存度の低下と、普通食への移行の成否、有効な消化管減圧によるうつ滞性腸炎回避の成否が、予後を左右すると考えられる。

成人期以降の注意点

腸管神経節細胞僅少症の生命予後は初期の治療法に依存しているが、腸管大量切除に加えて結腸切除が行われた症例では、成人期に静脈栄養から離脱し得た症例でも生涯にわたり血液電解質異常に対応する管理を要する。一方で、結腸を温存した症例では、結腸運動異常に伴う重症便秘に対応する排便管理を要する。

診断の手引き

診断方法

①新生児早期から腸閉塞症状を発症する。

②病理組織採取からの診断基準に従う。

・神経節細胞の数が著しく減少し、壁内神経叢が低形成である。

・病変採取部位：少なくとも空腸または回腸(できれば両方)と結腸の十分量の全層生検標本で診断する。

当該事業における対象基準

消E

G. 小児の腎尿路・性器腫瘍

1. 腎，副腎の腫瘍

a. 腎芽腫 (Wilms 腫瘍)

● 病態

腎芽腫 (nephroblastoma, Wilms 腫瘍) は神経芽腫，肝芽腫に次ぐ小児三大悪性固形腫瘍の 1 つであり，小児腎腫瘍のなかで最も頻度が高い。発生学的には後腎発生期にみられる後腎原基に類似した組織像を呈し，多分化能を有する後腎芽細胞群を発生母地とした悪性腫瘍である。1899 年に詳細な分析を発表した Max Wilms の名にちなみ Wilms 腫瘍と称される。腎芽腫はその他の小児悪性固形腫瘍に比べて合併奇形の頻度が多いことも特徴で，WAGR 症候群 (Wilms tumor, aniridia, genitourinary abnormality, mental retardation syndrome)，Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS)，Denys-Drash 症候群などに高率に発生することが知られている (表 1)¹⁾。

さらに，近年では染色体や遺伝子の異常から腎芽腫の発生に関わる知見が得られている。1990 年に癌抑制遺伝子として染色体 11p13 領域で *WT1* が同定された。*WT1* 遺伝子異常は腎芽腫孤立発生例の約 6～18% に認められ，多くの WAGR 症候群や Denys-Drash 症候群患児にも認められるため，腫瘍発生への関与が示されている。また，11p13 以

外に 11p15 領域においても腎芽腫での特異的欠失が知られており，*WT2* 癌抑制遺伝子と考えられている。*WT2* は BWS における共通欠失領域であり，腎芽腫発生との関連性が指摘されている。その他，1p，7p，16q にもがん遺伝子の存在が示唆されており，p53， β -catenin 遺伝子変異の報告がみられる²⁾。

● 頻度

わが国で年間約 50 例前後の登録症例があり，発生総数は年間約 100 例前後と推測されている。発生年齢は 1～3 歳にピークがあり，5 歳以下で 80% を占める。10 歳までに 95% の症例が診断され，思春期以降の症例は極めてまれである。一般に片側性であるが，5～10% に両側性 (同時性・異時性) が認められる。男女比は片側性で 1:1.1，両側で 1:1.7 とやや女子に多い³⁾。

● 発見のきっかけ・症候

腹部腫瘍，腹部膨満の主訴が多い。消化管圧迫症状として不機嫌，食思不振，体重減少，便秘，下痢，嘔吐が関連して認められることがある。腹

表 1 症候群関連性腎芽腫

症候群	遺伝子異常	表現型	推定腎芽腫発生確率
WAGR	11p13 部分欠失 <i>WT1</i> 遺伝子欠失	無虹彩症，泌尿器奇形，精神発達遅延	30%
Denys-Drash	<i>WT1</i> 遺伝子異常 (point mutation)	DSD (disorder of sex development) 糸球体腎炎 → 腎不全	>90%
Beckwith-Wiedemann	11p15: <i>WT2</i> 遺伝子異常 <i>IGF2</i> (インスリン様成長因子 II) の過剰発現	巨大児，巨舌，臍帯ヘルニア 片側肥大，新生児低血糖	5%
Prader-Willi	父親由来の 15q11-13 領域の欠失	新生児期から乳児期の筋緊張低下 皮膚色素低形成，性腺発育不全 過食による肥満，精神発達遅延	?

(Garrett MB, et al.: Neuroblastoma. Pizzo PA, et al.: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 886, 2010 より改変)

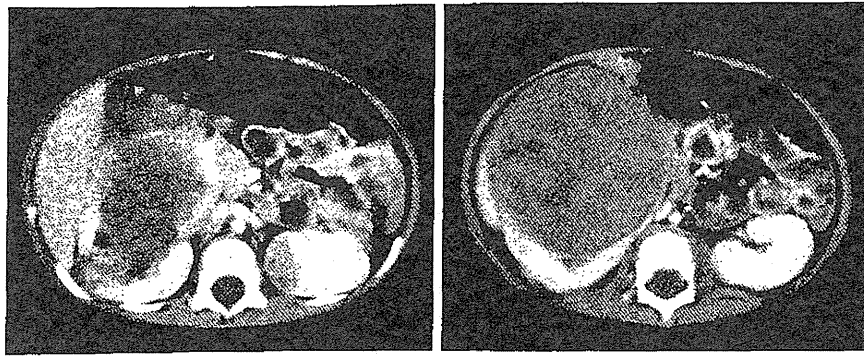


図1 両側性腎芽腫の腹部造影CT
Denys-Drash 症候群に発生した両側腎芽腫

痛は一般にはみられないが、腫瘍内出血や腫瘍被膜破綻時には激痛を示し、ショック症状を呈することがある。また、約12~25%の症例で尿尿を認める。レニン活性の上昇による高血圧も約25%にみられる。その他、合併奇形症候群に関連して診断されることもある(表1)¹⁾。



検査

1) 血液生化学検査

腎芽腫に特異的な腫瘍マーカーは存在しない(他の腫瘍と鑑別するために有用)。しばしばLDH, LDH isozyme(L2, L3)の上昇を認める。腎横紋筋肉腫様腫瘍(malignant rhabdoid tumor of the kidney: MRTK)や先天性間葉芽腎腫(congenital mesoblastic nephroma: CMN)ではまれに高Ca血症を示す²⁾。

2) 画像検査

腫瘍の局在部位、大きさ、局所リンパ節転移の有無、腎静脈・下大静脈内腫瘍血栓の有無、肺・骨・中枢神経系などへの遠隔転移の有無、残存正常腎の位置・大きさ、対側腎における病変の有無などの情報を得る。

a) 単純X線検査

- ①胸部：肺転移巢の有無。
- ②腹部：腫瘍陰影と腸管ガス像の偏位、石灰化はまれ。

b) 超音波検査

不均一な充実性エコー像、出血・壊死巣、嚢胞の有無、局所リンパ節転移、肝への浸潤転移、腎静脈・下大静脈内腫瘍血栓、対側腎の病変検索について有用である。

c) CT・MRI

腫瘍の局在、進展状況、転移などについて有用な情報が得られる(図1)。

d) 経静脈性腎盂造影

腎盂・腎杯の圧排像、破壊像、欠損や拡張像がみられる。

e) 血管造影

非侵襲的な画像検査の進歩(造影CT, MR angiography)によって必須の検査とはいえなくなった。しかし、腫瘍が腎被膜内部のものか不明な場合や両側腎芽腫で腎部分切除を検討する場合などには動脈造影が有用となる。

f) 骨シンチグラフィ

腎明細胞肉腫(clear cell sarcoma of the kidney: CCSK)では高率に骨転移が認められる(その他のWilms腫瘍にはまれ)。

g) RI-腎シンチグラフィ

分腎機能が問題とされる場合、特に両側腎芽腫の場合には評価が望ましい。

3) 腫瘍生検

腫瘍が巨大な場合や腫瘍血栓が肝静脈より頭側に伸展している場合など、外科的腫瘍摘出術が困難と考えられる場合には、試験開腹によって摘出可否の診断と腫瘍組織の採取が勧められる。これによって、より正確な病期診断と腫瘍組織に応じた化学療法が選択される。経皮的針生検は、腎芽腫の場合7.4%に組織診断の誤りがみられることと、生検部位に沿った腫瘍再発の報告もみられることから望ましくない²⁾。

表 2 NWTS 病期分類

病期 I	腫瘍は腎に限局しており、完全摘除されている。腎被膜は完全に保たれ、術前もしくは術中の腫瘍破裂はない。腎洞の血管浸潤を認めない。切除断端を越えた腫瘍遺残はみられない。
病期 II	腫瘍は腎被膜を越えて進展しているが、完全に摘除されている。切除断端を越えた腫瘍遺残はみられない。以下のいずれかの場合が当てはまる。 1. 腫瘍の局所進展、すなわち腎被膜の最外側表面から腎周囲組織へ進展しているか、1~2 mm を越えて腎洞への腫瘍浸潤がある。 2. 腫瘍が含まれている腎洞の血管または腎外の血管に腫瘍浸潤または腫瘍塞栓がある(腎洞の血管浸潤は、NWTS 4 までは病期 I となっていたが、NWTS 5 から病期 II に分類されている)。 3. NWTS 5 までは「腫瘍生検もしくは腫瘍被膜破綻により側腹部に限局した腫瘍の漏れ(spillage)がみられる」が含まれていたが、COG では現在病期 II から除外され、病期 III に含まれている
病期 III	腫瘍が腹部の範囲で遺残している。以下の項目が 1 つ以上当てはまる。 1. 生検において、腎門部のリンパ節、大動脈周囲リンパ節またはそれより遠隔のリンパ節に腫瘍がみられる。胸部ならびに腹部外のリンパ節転移が認められる場合には病期 IV と分類する。 2. 術前または術中に側腹部を越えた腫瘍の spillage(漏れ)がある場合や、腫瘍が被膜を破って進展している場合などで、腹腔全体におよぶ腫瘍汚染が認められる。 3. 腹膜播種がある。 4. 肉眼的あるいは組織学的に腫瘍が切除断端を越えて進展している。 5. 周囲重要臓器への浸潤があり、腫瘍全摘ができない。 6. 腫瘍全切除(腎摘)前に施行したすべての生検(針生検、吸引生検も含む)。 7. 術前または術中における程度、部位を問わず、すべての腫瘍の spillage(漏れ)。 8. 腫瘍を一塊に切除しなかった(たとえば腫瘍とは別に切除した副腎内に腫瘍が発見された場合、下大静脈内腫瘍血栓を腎とは別に摘出した場合など)。しかし、腫瘍が連続性に胸部下大静脈または心腔に進展している場合には、腹部外であるが病期 III に分類する。
病期 IV	病期 III の領域を越えて、肺、肝、骨、脳などへの血行転移を認める。または、腹部・骨盤外のリンパ節転移が存在する(副腎内に腫瘍が存在する場合はこれを転移として扱わず、それ以外の因子で病期分類する)。
病期 V	初診時に両側腎に腫瘍を認める。 左右それぞれの腫瘍について、上記 I~IV の判定基準に基づいて病期を決定する。

(越永従道、他：小児腎腫瘍、日本小児がん学会(編)：小児がん診療ガイドライン 2011 年版、金原出版、50、2011 より)

診断

1) 病期診断

日本ウィルムス腫瘍研究(JWiTS)グループで採用されている米国の National Wilms Tumor Study (NWTS) グループの病期分類を示す(表 2)³⁾。NWTS 分類は化学療法前の手術時肉眼的所見および摘出標本の組織学的腫瘍進展度をもとに分類されている。腫瘍生検を行った場合は腫瘍の漏れ(spillage)とみなされ、従来は病期 II に分類されていたが、病期 III に統一されるようになった²⁾。

2) 病理診断

腎芽腫は後腎原基の組織像と類似した成分から構成される腫瘍である。後腎原基の組織像は未分化細胞(後腎原基細胞・腎芽細胞)、上皮細胞、間葉成分の 3 つの成分(三相性基本構造)から成り立つため、腎芽腫はいずれの成分が優勢であるかで腎芽型、上皮型、間葉型に分類される。さらに、特殊型・関連病変を示す場合はこれも付記される。この特殊型・関連病変は予後に関係するものが多く、臨床的に重要視される。このうち、退形

成腎芽腫(anaplastic nephroblastoma)は腫瘍細胞に退形成所見を伴う腎芽腫であり、通常の腎芽細胞の 3 倍の核、過染される核クロマチンや異型核分裂を伴うものである。退形成腎芽腫は予後不良な組織型(unfavorable histology: UH)である。ほかにも腎芽腫と鑑別されるべき腎原発腫瘍として、腎明細胞肉腫と腎横紋筋肉腫様腫瘍も UH に分類される。

一方、予後良好な組織型(favorable histology: FH)として鑑別されるものとして先天性間葉芽腎腫があげられる。先天性間葉芽腎腫はその 80% が生後 4 か月以内に発生し、線維芽細胞によく分化した長紡錘形の細胞からなる線維腫型、円形もしくは卵円形の腫瘍細胞が密に集合し、核異型のない核分裂像が豊富な富細胞型と中間に位置する混合型に分類される。発症年齢が高いものや富細胞型で遠隔転移を呈することが知られているが、多くは予後良好で完全摘出のみで根治が得られる。

鑑別診断

腎内腫瘍は、多くは最終病理診断結果が必要となる。これらには腎明細胞肉腫、腎横紋筋肉腫様

腫瘍、先天性間葉腎芽腫、腎細胞癌(renal cell carcinoma: RCC)などがある。腎外腫瘍では、外見上紛らわしいのが副腎原発神経芽細胞腫であり、そのほかに横紋筋肉腫、後腹膜奇形腫、肝芽腫などがある。

● 治療

1) 化学療法

腎芽腫は年間発生症例が少ないため、多施設共同研究が進められ、米国の National Wilms Tumor Study (NWTS) グループと欧州の International Society of Pediatric Oncology (SIOP) グループが代表的である。わが国では日本ウィルムス腫瘍研究 (JWiTS) グループが NWTS の治療レジメを取り入れたプロトコルを策定している。現在、JWiTS 2 プロトコルが終了し、JWiTS 3 プロトコルへ移行する過渡期である。いずれのグループもアクチノマイシン、ビンクリスチンの2剤、あるいはドキソルビシンを追加した3剤併用化学療法に加え、病期によって放射線治療を追加する標準治療法を提唱している。

2) 外科治療

標準的外科手術の原則は、腫瘍を破裂させずに完全に摘出することと、腫瘍の進展度を評価することである。可能であれば、腫瘍摘出操作にかかる前に腎動静脈を結紮する。剝離層は Gerota 筋膜外側とし、腫瘍が腎上極原発の場合には副腎も合併切除する。尿管は可及的に膀胱近位側で結紮切離する。腎門リンパ節・片側大動脈周囲リンパ節のサンプリングを行う。術前診断にて対側腎病変が疑われる場合には対側腎精査を行う。腎腫瘍に対する部分切除は腎下極原発症例で、片腎患者・同時性または異時性両側例・BWS のように腫瘍が多発する場合で考慮されるが、その適応は例外的である²⁾。

両側発生症例では、残存腎機能が確保され、かつ腫瘍全摘が可能な場合に限り、初回手術時に腫

瘍摘出を行う。それ以外は、まず両側腫瘍生検のみにとどめ、以後、腫瘍進展度・組織型に応じた化学療法を行う。効果不十分な場合には放射線療法の併用も考慮する。化学療法後の手術治療も同時手術は避け、片側ずつ異時的に行うほうが安全とされる。その順序は腫瘍による腎破壊の少ない側から行い、可及的に残存腎機能の温存を図る¹⁾。

● 予後・管理

JWiTS 1 プロトコルの解析結果では、腎芽腫・腎明細胞肉腫・腎横紋筋肉腫様腫瘍の5年生存率(OS)はそれぞれ91.1%・74.5%・22.2%である。5年無再発生存率は82.0%・72.9%・16.7%で、腎横紋筋肉腫様腫瘍は腎芽腫・腎明細胞肉腫に比べて予後は極めて不良である。腎芽腫の病期成績では病期I~IIIの5年OSが90%以上、病期IVでも86.7%と非常に良好であり、標準治療として問題のない成績が得られている。病期V(両側性)腎芽腫は12例中10例が生存し生命予後は良好であったが、手術詳細の判明している11例中9例に片側腎摘、2例に両側腎摘が行われ、2例が腎不全のために透析や腎移植を受けており、腎機能温存の観点からは満足のいく結果は得られていない⁴⁾。現在、JWiTS 2 の解析が行われている。次期プロトコルのJWiTS 3 では両側腎芽腫および腎横紋筋肉腫様腫瘍用のプロトコルが盛り込まれる予定である。

■ 文献

- 1) Garrett MB, et al.: Neuroblastoma. Pizzo PA, et al.: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 861-885, 2010
- 2) 大植孝治: 腎芽腫。福澤正洋, 他(編): 系統小児外科学。改訂第3版, 永井書店, 712-718, 2013
- 3) 越永従道, 他: 小児腎腫瘍。日本小児がん学会(編): 小児がん診療ガイドライン 2011 年版, 金原出版, 37-96, 2011
- 4) 大植孝治, 他: 日本ウィルムス腫瘍スタディグループの成果。小児外科 43: 1203-1206, 2011

b. 神経芽腫

● 病態

神経芽腫(neuroblastoma)は、交感神経系の神経

櫛(neural crest)から発生し、小児期悪性固形腫瘍のなかでは脳腫瘍を除いて最も頻度の高い腫瘍である。乳児例の一部では時に自然消退することが