

## ヒルシュスプルング病

家入 里志 鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系小児外科学分野 教授  
小幡 聡 九州大学病院 先端医工学診療部 助教  
田口 智章 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 教授

### 【研究要旨】

ヒルシュスプルング病(H病)は肛門から連続性に腸管の神経節細胞が欠如した先天性疾患で、新生児期から小児期まで急性の腸閉塞や重症便秘として発症する。H病の診断ならびに治療方法について一定のコンセンサスは得られているものの、いまだ各施設において統一されていないというのが現状である。このため、各施設においてこれらの症例を詳細に検討することは困難であり、多施設の経験症例を集計することによって、H病の病態・診断・治療の現状を把握し、今後の治療成績向上につなげることが望ましいと考える。本研究の目的は、かつて厚生労働研究でとりあげられたことのないH病の全国調査を、本疾患を網羅できると考えられる日本小児外科学会認定施設・教育関連施設対象に実施し、本疾患の診断・治療ガイドラインまで進めることである。今回全国アンケート調査二次調査まで終了し詳細な解析を行なった。この解析結果を元にガイドライン作成へ向けたSCOPE, CQを作成した。

### A. 研究目的

ヒルシュスプルング病(H病)は肛門から連続性に腸管の神経節細胞が欠如した先天性疾患で、新生児期から小児期まで急性の腸閉塞や重症便秘として発症する。H病の診断ならびに治療方法について一定のコンセンサスは得られているものの、いまだ各施設において統一されていないというのが現状である。特に根治手術の術式に関しては、これまでに多数の術式が考案され、年代毎に変遷してきたが、それぞれに長所短所があるため、各施設において施行術式が異なっている。H病は発生頻度が比較的低い疾患であるため、各施設での経験症例数のみでは、手術前後の合併症や長期予後に関する検討が不十分である恐れがある。また、H病患者では、

敗血症を伴う重篤な腸炎を発症し、不良な転帰を辿ることもあり、診断までのプロセスならびに手術前後の管理についても留意すべき点がある。さらに、小腸広域に病変が及ぶ病型では機能的短腸症となり、外科的治療の他に嚴重な栄養管理を要し、臓器移植の適応となることがある。遺伝子・染色体異常、合併奇形を伴うような症例もあり、比較的治療法が確立されている疾患ではあるが、治療に難渋することも少なくない。各施設におけるH病経験症例数はそれほど多くはなく、重篤な症状を呈する比較的稀な症例の経験症例数はさらに少なくなってくる。このため、各施設においてこれらの症例を詳細に検討することは困難であり、多施設の経験症例を集計することによって、H病の病態・診

断・治療の現状を把握し、今後の治療成績向上につなげることが望ましいと考える。

また本研究を詳細に解析することにより、①病型別の治療成績、②根治術時期による治療成績(短期・長期合併症)、③根治術式別の治療成績(短期・長期合併症)④経験症例数別(施設別)の治療成績、⑤予後不良症例の詳細な解析、を明らかにする

本研究の目的は、かつて厚生労働研究でとりあげられたことのないH病の全国調査を、本疾患を網羅できると考えられる日本小児外科学会認定施設・教育関連施設対象に実施し、本疾患の診断・治療ガイドラインまで進めることである。

## B. 研究方法

- 1) 対象施設: 日本小児外科学会の認定設・教育関連施設を対象として実施する。
- 2) 調査表: 症例背景、診断方法、治療方法(術式の詳細を含む)、臨床経過、生命予後、短期・長期合併症について観察研究の調査票を作成する。
- 3) 本調査: 1)の調査で同意の得られた施設を対象に、2)で作成した調査票を用いた最近5年間の後方視的観察研究を行う。
- 4) 治療に難渋あるいは救命できない症例の特徴を抽出し、診断と治療のガイドラインを立案する。なお、調査票の郵送、回収やデータの管理、統計解析については九州大学で行う。
- 5) 現状調査をもとにガイドライン作成へ向けたCQ, SCOPEを作成する。

## C. 研究結果

- 1) 発生数と患者背景  
今回の調査より2008—2012年間に本邦で発生したH病患者は1087症例でこの間の

出生数から計算した発生頻度は4895出生に1人の頻度であった。男女比は2.9:1で家族内発生頻度が6.9%に認められた。

- 2) 無神経節部の範囲  
直腸型が10.9%、S状結腸型が63.4%、長域型(左右結腸型)が15.1%、全結腸型が8.0%、小腸型が2.6%であった
- 3) 根治術式  
経肛門的プルスルー: 48.7%、Soave法24.4%、  
Duhamel法8.8%、Z型吻合術:8.6%、  
Swenson法:3.5%、Myotomy:1.9%、Martin法4.0%、その他3.7%であった。
- 4) 予後  
全体の死亡率は2.2%で全結腸未満は1.0%、全結腸型は4.1%、小腸型が29.1%であった。  
術前腸炎の発生頻度は17.2%であり腸炎により術前死亡は0.2%であった。
- 5) 短腸症症例(HDSBS)の検討  
無神経節腸管がトライツ靭帯より75cm未満の口側まで及ぶ機能的短腸症例が1087例中10例発生し、根治術が施行されたのは4例(40%)で、その予後は40%が死亡していた、死因は腸炎・敗血症・心不全であった。
- 6) 過去の全国調査との比較  
以上の解析結果を過去九州大学で行なった3期分と比較したものを参考として文末に添付している。
- 7) 全国調査の解析結果より現在の本邦におけるH病の診断・治療ガイドライン作成に向けたCQ案とSCOPEを作成した。

## D. 考察

本邦におけるヒルシュスプルング病の変遷について、40年の全国調査の結果を基に解析した。

術式選択においては、TAEPTの割合が4期で48.7%と高くSoaveで約74%を占めていた。

術前腸炎による死亡率、あるいは全死亡率は経年的に低下しており、術前および術後管理方法の改善によるものと思われる。

一方で、小腸型の全死亡率は今もって高く、再生医療を含めた新規治療法の開発・臨床応用と導入が今後期待される。

全結腸型のH病は経年的に生存率の向上が認められているにもかかわらず、小腸型ではIV期でも生存率の改善が認められていない。

今回対象としたHDSBSでも前回よりは改善するものの依然として高い死亡率であり結腸も回盲弁もない極めて重篤な短腸症の状態では、根治術まで持ち込めないかもしくは、持ち込めても予後が極めて不良であると考えられる。

短腸症に関する平成23年の全国調査128例(小児例)では48%とおよそ半数近い症例が中心静脈栄養に依存しているものの、90%近くの症例は生存しているのに比較して、HDSBSは生命予後が極めて不良である。この15年で国内でも小腸移植が可能となったが、肝不全の併発や残存ルー

トの問題などで小腸移植そのものの導入も困難な症例も多いと考えられる。

#### E. 結論

H病症例の発生頻度、検査所見、臨床経過、治療方法、およびその予後を本邦の主要施設から収集・集計することにより、診断と治療に関する適切な情報を提供することが可能になる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

研究成果の刊行に関する一覧表 参照

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |

参考文献等の添付：

- 1) SCOPE/CQ/PICO

(資料) SCOPE・CQ・PICO

【3-3 スコープ】

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	ヒルシユスブルグ病診療ガイドライン
(2) 目的	ヒルシユスブルグ病の診療に関する科学的根拠のまとめ
(3) トピック	ヒルシユスブルグ病の診断と臨床管理
(4) 想定される利用者、利用施設	1. 初期に本疾患に遭遇するであろう医療人(産科、小児科、クリニック等の一般開業医など)。 2. 小児科本疾患診療の主体となる2次、3次医療施設の医療人。小児外科医、小児消化器医、消化器内科医、外科医など 3. 病悩期間が長期に及ぶため小児から成人への移行例も多く、病診連携や医療社会事業に携わる医療者。
(5) 既存ガイドラインとの関係	既存ガイドラインはない。ただし内視鏡外科手術に関しては一般社団法人日本内視鏡外科学会編「技術認定取得者のための内視鏡外科 診療ガイドライン」2014年版 小児外科との整合性に配慮する必要がある。
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題1 診断精度(術前診断、術中病理診断) 重要臨床課題2 腸炎(術前・術後)の発生頻度とその影響 重要臨床課題3 根治術の施行率とその手術成績 重要臨床課題4 長期的予後(生命、発達、機能、就学、就労、結婚、妊よう性) 重要臨床課題5 重症例に対する治療
(7) ガイドラインがカバーする範囲	本ガイドラインがカバーする範囲: 本邦におけるヒルシユスブルグ病患者 本ガイドラインでカバーする臨床診療: 診断、術前管理、手術、フォローアップ 本ガイドラインでカバーしない範囲: 壮年期以降の患者はデータが不足しているのでカバーしない。
(8) クリニカルエッセンス(CQ)リスト	CQ1 ヒルシユスブルグ病の診断はどのようになされるか? (診断手法として腹部単純X線写真、逆行性大腸造影、直腸粘膜生検、直腸肛門内圧検査、腸管全層生検)は推奨できるか? CQ2 ヒルシユスブルグ病の腸炎に薬物療法は推奨できるか? (消化管運動機能改善薬、漢方薬、プロバイオティクス、抗生剤、止痢剤は推奨できるか?) CQ3 ヒルシユスブルグ病に消化管減圧療法は推奨できるか? または「チューブ(経鼻胃管、イレウス管、経肛門管)、ストーマ造設(腸ろう)、洗腸は推奨できるか? CQ4 ヒルシユスブルグ病に栄養療法は推奨できるか? または「経腸栄養または経静脈栄養は推奨できるか?」 CQ5 ヒルシユスブルグ病に手術(ストーマ造設以外の術式、開腹手術、経肛門手術、腹腔鏡手術)は推奨できるか? CQ6 ヒルシユスブルグ病に小腸移植は推奨できるか? CQ7 ヒルシユスブルグ病の予後は? (比較対象: 正常者)(アウトカム: 生命予後、機能予後、発達(身体・知能)、就学、就労、結婚、妊よう性)
2. システマティックレビューに関する事項	
(1) 実施スケジュール	文献検索は終了済み、文献の選出に1ヶ月、エビデンス相対の評価と統合に2ヶ月
(2) エビデンスの検索	(1) エビデンスタイプ: Systematic Review/Meta-analysis論文(SR/MA論文)、個別研究論文をこの優先順位で検索の対象とする。個別研究論文としては、ランダム化比較試験(RCT)、非ランダム化死角思念、比較対象のある観察研究を検索の対象とする。 (2) データベース: Medline(OvidSP)、Cochrane Library(Wiley)、医中誌Webを検索の対象とする。またこれらのデータベースの採録されていない文献も、引用文献、専門家の人的ネットワークにより追加する。 (3) 検索の基本方針: 分家データベースによる検索は、エビデンス文献状況の把握と検索漏れを防ぐため、全CQを対象とした検索をまず行い(全般検索)
(3) 文献の選択基準、除外基準	採用条件を満たす、CPG、SR論文が存在する場合は、それを第一優先とする。採用条件を満たすCPG、SR論文が存在しない場合は、個別研究論文を対象としてde novo でSRを実施する。De novo SRでは採用条件を満たすRCTを優先して実施する。採用条件を満たすRCTがない場合には観察研究を対象とする。採用条件を満たす観察研究がない場合はSRを実施しない。
(4) エビデンスの評価と統合の方法	エビデンス総体の強さの評価は、「Minds作成の手引き2014」の方法に基づく。エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。
3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項	
(1) 推奨作成の基本方針	推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致を見ない場合には投票をもって決定する。推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」「益と害のバランス」「患者の価値観の多様性」「経済学的な視点」も考慮してその推奨の強さを決定する。
(2) 最終化	外部評価を実施する。パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる。
(3) 外部評価の具体的方法	外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。パブリックコメントに対しても土井用に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。
(4) 公開の予定	外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。

CQの設定例

3-4 クリニカルクエスションの設定例				
スコープで取り上げた重要臨床課題(key clinical issue)				
4. 治療・薬物療法				
CQの構成要素				
P(patients, problem, population)				
性	( 指定なし ○ 男性 ・ 女性 )			
年齢	( 指定なし ・ 16歳以下			
疾患・病態	ヒルシュスブルグ病の患者			
地理的要件	日本人			
その他				
I (interventions)/C (comparisons, controls, comparators)のリスト				
薬物療法を受ける・受けない				
補助改善薬、漢方 プロバイオティクス				
O (outcomes)のリスト				
	outcomeの内容	益か害か	重要度(1-9点)	採用可否
O1	肝機能が改善する	益	5	
O2	経腸栄養摂取が増える	益	6	
O3	腸閉塞症状が改善する	害	7	
O4	腸炎が減る	益	5	
O5	副作用が増える	害	6	
O6	服薬コンプライアンスが低い	害	7	
O7	生命予後を改善する	益	8	
O8	血清ALB値が上昇する	害	4	
O9	腸内容通過時間が短縮する	益	5	
作成したCQ		薬物治療は推奨できるか？		

CQ

重要臨床課題	CQ	Comparatorsのリスト
1. 診断	Q1:ヒルシュスブルグ病の診断はどのようになされるか？	腹部単純X線検査、消化管造影検査、直腸肛門内圧検査、生検(腸管全層生検、直腸粘膜生検)
2. 治療 薬剤	Q2:ヒルシュスブルグ病に薬物療法は推奨できるか？	消化管運動機能改善薬、漢方薬、プロバイオティクス、抗生剤、、洗腸、下剤、止痢剤
2. 治療 減圧	Q3:ヒルシュスブルグ病に消化管減圧療法は推奨できるか？	消化管減圧 (A)チューブ (I)ストーマ
2. 治療 栄養補助	Q4:ヒルシュスブルグ病に栄養療法は推奨できるか？	経腸栄養、経静脈栄養
2. 治療 外科治療	Q5:ヒルシュスブルグ病に(根治的)外科治療は推奨できるか？	開腹手術、経肛門手術 腹腔鏡手術
2. 治療 小腸移植	Q6:ヒルシュスブルグ病に小腸移植は推奨できるか？	小腸移植、多臓器移植
3. 予後	Q7:ヒルシュスブルグ病の予後は？	健常者と比較して

診断

スコープで取り上げた重要臨床課題(key clinical issue)	1. 診断			
	【CQの構成要素】			
性	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	ヒルシュスブルグ病の患者			
地理的要件	日本人			
その他				
I (interventions)/C (comparisons, controls)				
診断手法を用いる/用いない				
Comparatorsのリスト				
腹部単純X線検査、消化管造影検査、直腸肛門内圧検査、生検(腸管全層生検、直腸粘膜生検)				
O (outcomes)のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度(1-9点)	採用可否
O1	正診率が向上する	益	3	○
O2	検査に伴う合併症の頻度が増加する	害	2	○
O3	検査に伴う患者の苦痛がある	害	3	○
O4	医療費が増加する	害	4	○
O5	被曝が増える	害	2	○
Q1	「ヒルシュスブルグ病の診断はどのようになされるか？」または「ヒルシュスブルグ病の診断手法として腹部単純X線写真、消化管造影検査、直腸肛門内圧検査、生検検査(腸管全層生検、直腸粘膜生検)は推奨できるか？」			

薬物療法

スコープで取り上げた重要臨床課題(key clinical issue)	2. 保存的治療 a薬物療法			
	【CQの構成要素】			
P(patients, problem, population)				
性	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	消化管造影、肛門内圧、生検(腸管全層生検)、直腸粘膜生検の患者			
地理的要件	日本人			
その他				
I (interventions)/C (comparisons, controls)				
薬物療法を受ける・受けない				
Comparatorsのリスト				
消化管運動機能改善薬、漢方薬、プロバイオティクス、抗生剤、、洗腸、下剤、止痢剤				
O (outcomes)のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度(1-9点)	採用可否
O1	肝機能が改善する	益	2	○
O2	経腸栄養摂取量が増える	益	2	○
O3	腸閉塞症状が改善する	益	2	○
O4	腸炎の発生頻度が減る	益	2	○
O5	副作用が増える	害	2	○
O6	服薬コンプライアンス(アドヒアランス)が低い	害	5	○
O7	生命予後を改善する	益	1	○
O8	血清ALB値が上昇する	益	5	○
O9	腸内容通過時間が短縮する	益	5	○
O10	入院期間が短縮する	益	3	○
O11	消化管穿孔の頻度が減少する	益	3	○
O12	身長・体重が増加する(成長障害が改善する)	益	2	○
O13	腹痛の頻度が減る	益	2	○
Q2	「ヒルシュスブルグ病の腸炎に薬物療法は推奨できるか？」			

減圧

スコープで取り上げた重要臨床課題(key clinical issue)	2. 治療 b 消化管減圧 (ア)チューブ (イ)ストーマ		
<b>【CQ の構成要素】</b>			
<b>P(patients, problem, population)</b>			
性	指定なし		
年齢	指定なし		
疾患・病態	ヒルシュスブルグ病の患者		
地理的要件	日本人		
その他			
<b>I (interventions)/C(comparisons, controls)</b>			
<b>Comparatorsのリスト</b>			
消化管減圧治療を受ける・受けない	チューブ(経鼻胃管、イレウス管、経肛門管)、ストーマ(胃瘻、腸瘻)、洗腸		
<b>O (outcomes) のリスト</b>			
	<b>Outcome の内容</b>	<b>益か害か</b>	<b>重要度(1-9点)</b>
O1	経腸栄養摂取量が増える	益	3
O2	腸閉塞症状が改善する	益	3
O3	腸炎の発生頻度が減る	益	3
O4	敗血症の発生頻度が増える	害	2
O5	身長・体重が増加する	益	2
O6	生命予後を改善する	益	1
O7	腸内容通過時間が短縮する	益	5
O8	入院の頻度が増える	害	4
O9	消化管穿孔の頻度が減少する	益	3
O10	身長・体重が増加する(成長障害が改善する)	益	3
O11	腹痛の頻度が減る	益	3
<b>CQ3</b>		「ヒルシュスブルグ病に消化管減圧治療は推奨できるか？」	

栄養療法

スコープで取り上げた重要臨床課題(key clinical issue)	2. 保存的治療 c. 栄養補助療法		
<b>【CQ の構成要素】</b>			
<b>P(patients, problem, population)</b>			
性	指定なし		
年齢	指定なし		
疾患・病態	ヒルシュスブルグ病の患者		
地理的要件	日本人		
その他			
<b>I (interventions)/C(comparisons, controls)</b>			
<b>Comparatorsのリスト</b>			
栄養補助療法を受ける・受けない	経腸栄養、経静脈栄養		
<b>O (outcomes) のリスト</b>			
	<b>Outcome の内容</b>	<b>益か害か</b>	<b>重要度(1-9点)</b>
O1	肝機能障害が増加する	害	5
O2	経腸栄養摂取量が増える	益	3
O3	腸閉塞症状が改善する	益	2
O4	腸炎の発生頻度が減る	益	2
O5	中心静脈留置に伴う敗血症の発生頻度が増える	害	2
O6	身長・体重が増加する(成長障害が改善する)	益	2
O7	生命予後を改善する	益	1
O8	血清ALB値が上昇する	益	5
O9	腸内容通過時間が短縮する	益	5
O10	入院の頻度が増える	害	4
O11	消化管穿孔の頻度が減少する	益	3
O12	腹痛の頻度が減る	益	3
<b>CQ4</b>		「ヒルシュスブルグ病に栄養療法は推奨できるか？」	

外科治療

スコープで取り上げた重要臨床課題(key clinical issue)	2. 治療 d. 根治的外科治療		
<b>【CQ の構成要素】</b>			
<b>P(patients, problem, population)</b>			
性	指定なし		
年齢	指定なし		
疾患・病態	ヒルシュスブルグ病の患者		
地理的要件	日本人		
その他			
<b>I (interventions)/C(comparisons, controls)</b>			
<b>Comparatorsのリスト</b>			
根治的外科治療を受ける・受けない	手術(開腹手術、経肛門手術、腹腔鏡手術、ストーマ造設以外の手術)		
<b>O (outcomes) のリスト</b>			
	<b>Outcome の内容</b>	<b>益か害か</b>	<b>重要度(1-9点)</b>
O1	経腸栄養摂取量が増える	益	2
O2	腸閉塞症状が改善する	益	2
O3	腸炎の発生頻度が減る	益	2
O4	敗血症の発生頻度が増える	害	2
O5	身長・体重が増加する(成長障害が改善する)	益	2
O6	生命予後を改善する	益	1
O7	腸内容通過時間が短縮する	益	5
O8	入院の頻度が増える	害	4
O9	消化管穿孔の頻度が減少する	益	3
O10	身長・体重が増加する	益	3
O11	腹痛の頻度が減る	益	2
O12	術後の入院頻度が減少する	益	4
O13	術後の便漏の頻度が増加する	害	5
<b>作成したCQ5</b>		「ヒルシュスブルグ病に(根治的)外科治療は推奨できるか？」	

小腸移植

スコープで取り上げた重要臨床課題(key clinical issue)	2. 治療 e. 小腸移植			
<b>【CQ の構成要素】</b>				
P(patients, problem, population)				
性	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	ヒルシュスプルング病の患者(重症患者)			
地理的要件	日本人			
その他				
I (interventions)/C (comparisons, controls)				
小腸移植を受ける・受けない	Comparatorsのリスト			
	小腸移植			
O (outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度(1-9点)	採用可否
O1	経腸栄養摂取量が増える	益	2	○
O2	腸閉塞症状が改善する	益	3	○
O3	腸炎の発生頻度が減る	益	2	○
O4	敗血症の発生頻度が増える	害	2	○
O5	ウイルス感染症の発生頻度が増える	害	3	○
O6	身長・体重が増加する(成長障害が改善する)	益	2	○
O7	生命予後を改善する	益	1	○
O8	腸内容通過時間が短縮する	益	5	○
O9	入院の頻度が増える	害	4	○
O10	消化管穿孔の頻度が減少する	益	3	○
O11	腹痛の頻度が減る	益	2	○
O12	術後の入院頻度が増加する	害	4	○
O13	入院期間が増加する	害	4	○
O14	医療費が増大する	害	4	○
CQ6	「ヒルシュスプルング病に小腸移植は推奨できるか？」			

予後

スコープで取り上げた重要臨床課題(key clinical issue)	3. 予後		
<b>【CQ の構成要素】</b>			
P(patients, problem, population)			
性	指定なし		
年齢	指定なし		
疾患・病態	ヒルシュスプルング病の患者		
地理的要件	日本人		
その他			
I (interventions)/C (comparisons, controls)			
ヒルシュスプルング病と診断された/されない	Comparatorsのリスト		
	ヒルシュスプルング病		
	正常者		
O (outcomes) のリスト			
	Outcome の内容		採用可否
O1	生命予後		○
O2	機能的予後		○
O3	身体(身長、体重)発達		○
O4	知能発達		○
O5	就学		○
O6	就労		○
O7	結婚		○
O8	妊孕性		○
CQ7	「ヒルシュスプルング病の予後は？」		