

巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症

曹 英樹 川崎医科大学小児外科 主任教授

永田 公二 九州大学病院小児外科 講師

【研究要旨】

難治性小児消化器疾患であるヒルシュスプルング病類縁疾患の一つであるMMIHSの診断基準、および診療ガイドラインの見直しを行い、診断システム、長期フォローアップ体制の確立にむけて、後方視的に臨床経過を調査する方法について検討した。CIIP、hypoganglionosisと同時に前回調査（2011年）症例の追跡と新たな症例の調査を行い、症例登録体制構築すること、MMIHSの鑑別に遺伝子診断を積極的に行うような体制を整えることとなった。

A. 研究目的

直腸に神経節細胞が存在するにもかかわらずヒルシュスプルング病と類似した病像を示す希少な疾患群があることは知られており、本邦ではヒルシュスプルング病類縁疾患と称されてきた。我々はこれまで全国調査を行い、診断基準を作成し、さらにガイドラインを作成してきた。中でも巨大結腸短小結腸腸管全道不全症MMIHSは新生児期に発症し、長期間重篤な経過をたどる症例が多いことが前回研究で明らかとなっている。その後年以上が経過したにも関わらず、その希少性のため、十分な臨床症例が蓄積されていないのが現状である。医療水準および小児から成人までのQOLの向上にはさらなる臨床像を明らかにし、エビデンスを創出することにより、診断システム、長期予後調査システムを構築する必要があると考え、これら課題への取り組みを本班の研究目的とした。

B. 研究方法

MMIHSはヒルシュスプルング病類縁疾患、特に慢性偽性腸閉塞症CIIPS、腸管神経節細胞僅少症hypoganglionosisとは臨床像が重なることも多く、前回のデータを再度分析し、三疾患と合同であらたに全国調査、エビデンス創出、レジストリシステムの構築を行う方法を検討する。MMIHSと重症のCIIPの鑑別に中央病理診断と遺伝子診断のための枠組みをつくり、全国の医療機関から検体と患者情報を取得する方法を

検討する。

（倫理面への配慮）

一括した倫理審査による他機関共同研究の枠組みを設定予定である。非侵襲的・レトロスペクティブな研究であり同意取得は行わない。

C. 研究結果

今後の方向性として、1全国調査の追跡調査および現状把握、2レジストリーシステム構築、3中央病理診断とのリンク、4ゲノム診断とのリンクを順に行う必要性について同意を得た。レジストリーシステムを構築する観点からは調査項目はなるべくシンプルにすることも重要と考えた。前回調査例を追跡調査し、新たな症例の情報を2011年から2023年に新たに診療された全患者の【個人の識別情報】、【臨床所見】を加えた全調査項目について調べる方向で検討している。またレジストリシステムを構築する。

また臨床診断からはMMIHSは疑診であったが、ゲノム解析によりACTG2の病的バリエーションが見出され、MMIHS5の早期診断となり、速やかな治療対応へと結びついた症例が横断的グループより紹介された。一方で長期生存例が報告されている。以上のことから、現在の診断基準や重症度について、遺伝子診断を含めた診断方法を確立していく必要があることがわかった。

D. 考察

MMIHSの疾患概念、定義でもある古典的な症状である、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という5つの症候をすべてを満たすことが診断基準となっていた。一方で、新生児期の小結腸の有無があいまいであることから、新生児期発症のCIIPと鑑別困難な症例もあることが過去の分析から明らかとなった。その中で本年遺伝子診断された一例は必ずしも5つの症状が確実でない段階でMMIHSと早期診断されたことは、今後のMMIHS診断について重要な意味を持つ。新生児期に器質的疾患のない腸閉塞症状を有し、病理組織診断で神経節細胞に異常を認めない疾患では、遺伝子診断を積極的に行うことによりMMIHSと確定診断が可能となりうることを示唆された。

症例は極めて少なくエビデンスが乏しいが、臨床症状や治療方針は他のヒルシュスプルング病類縁疾患と同様である。重症度についても静脈栄養依存と静脈栄養関連合併症の頻度、消化管の減圧の有無と腸炎の既往などが著しくQOLを下げる事がわかっている。少ない症例の中で重症例を取りこぼさないような重症度基準の確立が望まれる。重症例ではほぼすべての症例で生涯に渡る静脈栄養管理や消化管減圧が必要となる。小児期から成人期にかけてのシームレスな診療体制の確立が急務である。

E. 結論

難治性小児消化器疾患であるMMIHSでは、医療水準向上および移行期・成人期のQOL向上のために、CIIP、hypoganglionosisと同時に症例の追跡と新たな症例の調査を行い、症例登録体制構築すること、遺伝子診断を積極的に行うような体制を整えることが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshimaru K, Matsuura T, Uchida Y, et al. Cutting-edge regenerative therapy for Hirschsprung disease and its allied disorders. Surg Today 2023 Sep 5. Doi: 10.1007/s00595-023-02741-6. Online ahead of print
- 2) Alatas FS, Masumoto K, Nagata K, et al. Diagnostic challenges of

hypoganglionosis based on immunohistochemical method. Transl Pediatr 2023 Jun 30; 12(6): 1161-1169. Doi: 10.21037/tp-22-592. Epub 2023 Jun1.

- 3) 永田公二、他. 「胎児・新生児の消化管機能と消化管疾患 胃破裂」周産期医学53巻11号

2. 学会発表

- 1) 永田公二、他. 当科で6年以上経過観察している超短腸症候群の長期予後について第47回九州代謝栄養研究会 (2023. 3. 4)
- 2) 永田公二、他. 遠隔地域における小児在宅中心静脈栄養展開の際の諸問題第38回日本永田公二、他. 臨床代謝栄養研究学会学術集会 (2023. 5. 9) 小児短腸症患者の長期予後に潜むリスクと今後レベスティブ®に期待される効果第60回日本小児外科学会学術集会 (2023. 6. 1-3)
- 3) 永田公二、他. 当科で在宅中心静脈栄養管理を導入した短腸症候群の長期予後について. シンポジウム: (国際)「CDHの長期予後」(2023. 6. 3) (2023. 6. 3)
- 4) 永田公二、他. 小児希少難治性消化器疾患における社会的問題点. 令和5年度 小児慢性特定疾病児童等自立支援事業 地域関係者向け研修会 (2023. 8. 8)
- 5) 永田公二、他. あかちゃんの栄養とからだの成長・発達. 第33回福岡国際母子総合研究シンポジウム 第20回市民公開講座 web開催 (2023. 9. 2)
- 6) 永田公二、他. 小児消化器疾患の問題と患者会の目的. トライアングル(九州圏内のstomaを持つ患者会)講演会 (2023. 9. 3) PSJM 2023 / 第39回日本小児外科学会秋季シンポジウム (2023. 10. 26-28) 永田公二、他.
- 7) 永田公二、他. SBS患者へのGLP-2アナログ製剤投与に伴う多職種連携の工夫. 第59回日本外科代謝栄養研究会 (2023. 10. 26)
- 8) 永田公二、他. SBS患者に対するGLP-2アナログ製剤の投与効果に関する検討第39回日本臨床代謝栄養学会 (2024. 2. 15-16)

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