

腸管神経節細胞僅少症

渡辺 稔彦 東海大学医学部小児外科学 教授

武藤 充 鹿児島大学小児外科学 講師

川久保 尚徳 九州大学大学院医学研究院小児外科学 助教

【研究要旨】

本邦での先行研究により、90例の腸管神経節細胞僅少症の確定診断例より、生存例の半数は生涯にわたる静脈栄養管理を要する難病である実態が明らかとなった。同時に初期治療として上位空腸瘻が造設された患者の予後が良いことが示されたが、標準的な根治的手術法がないこと、初期治療が施設によりにばらつきがあること、中長期的な治療法のコンセンサスがないこと、などの課題が明らかとなった。本研究では既登録症例の追跡調査、新規症例の登録調査、外科手術に関する前向き調査、を施行して本疾患の治療コンセンサスが得られるようなエビデンスを創出していく。

A. 研究目的

腸管神経節細胞僅少症（Hypoganglionosis）について、2001-2010年の全国調査による3疾患確定診断例の登録と追跡調査（調査1）、2011-2018年の3疾患の新規症例の全国調査と登録（調査2）、2019-2020年の新規診断症例の登録と外科手術に関する前向き研究（調査3）、の3つのデータベースをもとに、本症の病理診断基準の標準化には（調査1）（調査2）の確定診断例の病理標本を集積し客観的診断基準を作成する。治療と予後に関しては（調査1）（調査2）の全症例を分析し新たなエビデンスを構築し、外科治療ではさらに（調査3）の前向き研究でエビデンス構築して、現行ガイドラインの改定を実施することを目的とした。

B. 研究方法

先行研究の結果と課題を精査して研究班にて議論し、本症について克服すべき問題点を明らかにする。

（倫理面への配慮）

全国調査、登録事業を開始する際には、配慮する必要がある。

C. 研究結果

これまで、平成23年度厚労科研「ヒルシユス プルング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」、引き続いて平成24～25年度厚労科研「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」により全国調査を行い、90例の確定診断例の分析で、生存率は78%であったが、そのうち普通栄養単独により生存しているケースは48%であり、生存例の半数は生涯にわたる静脈栄養管理を要する難病である実態が明らかとなった。同時に初期治療として上位空腸瘻が造設された患者の予後が良いことが示された。

以上のような研究により、本症の初期治療のコンセンサスとして、以下が挙げられる。1. 病理診断のためにS状結腸と空腸（できれば回腸も）の全層生検を約1cmほど幅広く取る、2. Hu C/D染色を用いて早期に診断する、3. 病理診断でhypoganglionosisが疑われれば50cm以下の高位空腸にストーマを造設する。乳児期以降の本症の問題点として、ガイドラインにも標準的な治療法がないこと、初期治療が施設によりにばらつきがあること、中長期的な治療法のコンセンサスがないこと、が挙げられる。

D. 考察

① 診断基準について

現在出版されているものでは、「神経節細胞の数は正常と比較して著しく少ない」という記述に留まっている。田口班の多施設共同研究で、成熟した神経節細胞のみならず、未熟な神経節細胞も確認可能なpan-neuronal markerなHuC/D陽性細胞数の検討から、「筋間神経叢のHuC/D陽性細胞が20個/cm以下であればhypoganglionosisが強く疑われる」という結論が得られた。Hu C/D陽性細胞による診断基準を追加してよいのか十分なエビデンスがあるのか検討が必要である。診断基準は病理診断基準を含んだ定義に変更できるのが望ましいと考える。診断基準に関する英文エビデンスをもう一度調査・把握する必要があるが、各施設がある程度のデータを持っていると思われるため、これらを統合して田口班としての診断基準エビデンスを創出できるか検討していく。正常である空腸・回腸・結腸など部位別にコントロールデータと比較する必要があるかについても検討が必要である。

② 重症度の層別化について

ヒルシュスプルング病類縁3疾患はすべて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、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、という記述になっている。長期予後データに基づいた重症度（重症・中等症・軽症）の設定予後と関連するパラメータを探索する必要がある。

例えば、腸瘻造設部位と生存率：トライツ靱帯から、50cm未満の上位空腸に腸瘻を造設した群とそれより肛門側に造設した群 → 有意に上位空腸群で生存率が高い、初回腸瘻造設部位からのrefashionでは、どのような術式で生存率が高いか検討が必要である。同時に、%静脈栄養、体重（Zスコア）などの栄養学的指標、ストーマの孔数、合併症（IFALD（黄疸・肝機能）、腸炎回数、CRBSI回数）に加え、残存小腸長など、前回全国調査のデータを振り返り、（調査1・2・3）の調査項目を検討していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada Y, Mori T, Takahashi N, Fujimura T, Kano M, Kato M, Takahashi M, Shimojima N, Watanabe T, Yoshioka T, Kanamori Y, Kuroda T, Fujino A. Historical Cohort Study of Congenital

Isolated Hypoganglionosis of the Intestine: Determining the Best Surgical Interventions. *Biomolecules* 2023;13(10).

2. 学会発表

なし

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