

## 消化器系疾患分野

### ヒルシュスプルング病類縁疾患

#### 1. 概要

ヒルシュスプルング病は先天的に腸管の神経節細胞が欠如するために腸管蠕動不全をきたし腸閉塞症状を呈する疾患であるが、病変の範囲が限定されておりその診断と治療法は確立されている。一方、ヒルシュスプルング病類縁疾患(H類縁)は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に類似した症状を呈する疾患の総称で、疾患の稀少性のためその分類や治療方針に関するコンセンサスが得られていない。現在のところ、神経節細胞に形態学的異常を呈するもの(Immaturity や Hypoganglionosis など)と、異常が認められないもの(CIIPS や MMIHS など)に分類するのが一般的である。

#### 2. 分類

神経節細胞に形態的異常を呈する群

Immaturity of ganglia

Hypoganglionosis (congenital, acquired)

Intestinal Neuronal Dysplasia

神経節細胞に形態的異常が認められない群

Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS)

Segmental dilatation

Internal anal sphincter achalasia

Chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction

以上の7つの疾患に分類される

#### 3. 疫学

2001-2010年の10年間で353例(平成23年度の一次調査:40000出生に1)

#### 4. 原因

ヒルシュスプルング病は神経堤からの神経節細胞の遊走分布が途絶したためにおこるとされておりいくつかの原因遺伝子の報告があるが、多様で変異の部位もまちまちであり一元的には解明されていない。一方、H類縁に関しては全く不明である。一部神経節細胞僅少症のなかには後天的原因で腸管神経節細胞が消失するものもあるが原因については不明である。

#### 5. 症状

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が、新生児期発症のものは重症で全消化管の蠕動不全をきたし、長期の絶食、静脈栄養管理を必要とするものが多い。しかし、H類縁疾患には難治性のものと自然治癒傾向のものが混在している。さらにそれぞれの診断基準が定まっていないのが現状である。

#### 6. 合併症

腸管の蠕動不全や異常拡張のため腸管内で細菌が異常増殖をきたしbacterial translocationによる敗血症によるショックで突然死亡する症例や、長期にわたる静脈栄養の合併症としての敗血症や肝不全により死に至る。また常時静脈路を必要とするため静脈路が枯渇するという問題点もある。

## 7. 治療法

蠕動不全の腸管を切除して腸閉塞がおこらない程度の長さで管理し、人工肛門で腸管減圧を行う。また長期にわたる静脈栄養と経腸栄養で延命をはかる。拡張腸管切除が有効なものもある。小腸移植や肝＋小腸移植の適応になる症例もある。症例によっては急性期の腸閉塞の時期を乗り切れば自然治癒傾向になるものもあるため保存的治療が奏効するものもある。したがって、重症度の階層化と疾患別の治療指針の決定が急務である。

## 8. 予後

Immaturity of ganglia, Acquired hypoganglionosis, Intestinal Neuronal Dysplasia, Segmental dilatation, Internal anal sphincter achalasia は予後良好、一方 Congenital hypoganglionosis, Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome, Chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction は症状が遷延し予後不良である。

## 9. 研究班

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班

## 消化器系疾患分野

# ヒルシュスプルング病

### 1. 概要

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、長域型以上その中でも全結腸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、は死亡症例も多い。特に全結腸以上の症例数は全体の10%程度と稀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。

### 2. 疫学

ヒルシュスプルング病の頻度は、本邦の1998-2002年の全国調査1103例の解析では出生約5300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、中枢性低換気症候群、難聴、ダウン症などであった。

### 3. 原因

ヒルシュスプルング病の原因遺伝子として既に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あきらかになっている。全結腸以上の症例に関しては家族発生例を認め、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いまなお原因不明である。

### 4. 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。

### 5. 合併症

腸閉塞、腸炎、便秘、うっ滞性腸炎、肝機能障害、敗血症などがある

### 6. 治療法

無神経節腸管の切除と肛門への吻合が根治術となる。結腸を残した吻合の場合は術後に排便回数の増加を認める。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。

### 7. 研究班

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班

## 消化器系疾患分野

### 非特異性多発性小腸潰瘍症（小児例）

#### 1. 概要

非特異性多発性小腸潰瘍症は、非特異的な病理所見にとどまり、肉眼的には浅い潰瘍が多発する疾患で、その臨床像として若年時からの慢性に経過する潜出血とそれによる貧血と低蛋白血症が特徴的である。長期例では小腸の狭窄を伴うことが多い。現時点では有効な治療法が確立されておらず、難治性・再発性の経過を辿る。病変部小腸の切除後も短期間で高率に再発する。

#### 2. 疫学

詳細不明（極めて稀。九州大学において45年間で成人で10例程度）

#### 3. 原因

成因は不明であるが、常染色体劣勢の遺伝形式が推測される例が少なくなく、遺伝的要因の関与が考えられているが、それ以上の病態は現時点では不明であり、解明が急務と考えられる。

#### 4. 症状

若年時からの慢性的持続潜出血による貧血と低栄養状態に起因する易疲労感、浮腫、成長障害を認めるが、消化器症状（下痢・血便）や発熱は少ない。長期例では小腸狭窄による通過障害を認めることがある。

#### 5. 合併症

罹患小腸を外科的に切除しても、残存小腸に短期間に小腸潰瘍や狭窄の再発を繰り返すことが多い。中心静脈栄養療法は潰瘍を治癒させ貧血も改善させるが、潰瘍の治癒に伴う管腔狭小化が起こり、外科手術が必要となることがある。

#### 6. 治療法

確立された治療法はない。貧血と低栄養状態に対する対症療法が中心となる。潰瘍に有効な薬剤はないのが現状であり、サラゾスルファピリジンやステロイドなどの薬物療法も無効である。

#### 7. 研究班

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班

## 消化器系疾患分野

### 先天性吸収不全症

#### 1. 概要

消化管における消化あるいは吸収機構の障害により、各種の栄養素の吸収が障害される病態である。

#### 2. 疫学

稀で、実態は把握されていない。

#### 3. 原因

既知の成因は多彩で、多くは常染色体劣性遺伝と推測される。その分類には、a) 吸収障害のみられる栄養素から、①全栄養素吸収不良症と②選択的吸収不良症に大別する分類やb) 消化吸収機序からみて分ける分類がある。

後者の分類法では、

##### 1) 小腸刷子縁酵素の異常

二糖類（乳糖、蔗糖・イソ麦芽糖）分解酵素欠損症

##### 2) トランスポーターの異常

グルコース・ガラクトース吸収不全症、果糖吸収不全症、先天性クロール下痢症、先天性ナトリウム下痢症

##### 3) その他

腸上皮細胞内に微絨毛封入体をみる先天性微絨毛萎縮症、接着分子異常による腸上皮異形（tuftintenteropathy）、腸リンパ管拡張症、成因不明の乳児難治性下痢症 など多彩である。

#### 4. 症状

1) 刷子縁酵素、2) トランスポーターの異常症では、生後早期、あるいは胎児期からの著しい下痢に伴って各栄養成分の吸収不全や喪失を呈する。

3) 先天性微絨毛萎縮症では全ての栄養素と電解質の欠乏とアシドーシスをきたす

腸リンパ管拡張症では低タンパク血症に伴う浮腫を呈しする。

乳児難治性下痢症では生後早期より著しい下痢が遷延し、成長発育障害を呈する。

重症の症例で、栄養を確保し成長するために、経静脈栄養を必要とする。

#### 5. 合併症

成長障害

#### 6. 治療法

1) 二糖類分解酵素欠損症では当該糖質の除去と、酵素製剤の内服、

2) トランスポーター異常症では水と喪失塩類の補充が治療の基本である。

3) 先天性微絨毛萎縮症や乳児難治性下痢症などでは長期の中心静脈栄養による管理が必要となる。中心静脈栄養を行っても栄養発育を維持できない場合や、静脈血栓によるアクセス血管の閉塞、肝不全、腎不全への進行がみられる場合は小腸移植の適応となるが、肝移植や腎移植と比較してその成績は未だ良好とは言えない。

#### 7. 研究班

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班であ

るが今までに症例の全体数の把握がまだできていない現状で

- 1) 全国調査（初回）
  - 2) 二次調査、再調査
  - 3) 診断基準作成
  - 4) ガイドライン作成
  - 5) 登録およびフォローアップ体制の構築
- を目指して活動する。

## 消化器系疾患分野

### 仙尾部奇形腫

#### 1. 概要

仙骨の先端より発生する奇形腫で、臀部より外方へ突出または骨盤腔内・腹腔内へ進展する。充実性から嚢胞性のものまで様々な形態をとる。

#### 2. 疫学

40,000 出生に 1 例の割合で発生するといわれている。男女比はおおよそ 1 : 3 で女兒に多い。仙尾部奇形腫は新生児期に診断される奇形腫の中で最も頻度が高く、出生時に診断されるもののほとんどは成熟奇形腫・未熟奇形腫である。しかし、1 歳以降は悪性奇形腫である卵黄嚢腫瘍が多く、75%以上と報告されている。この疾患の分類としては古くから Altman 分類が用いられおり、Type I は腫瘍の大部分が骨盤外成分であるもの、Type II は骨盤腔内への腫瘍の進展をともなうものの骨盤外成分の方が大きいもの、Type III は骨盤外にも進展するが骨盤腔内・腹腔内成分の方が大きいもの、Type IV は骨盤腔内・腹腔内成分のみで骨盤外への発育を認めないものと分類されている。

#### 3. 原因

尾骨の先端に位置する多分化能を有する細胞 (Hensen' s node) を起源とし、発生すると考えられている。3 胚葉由来の成分を含むため、骨・歯牙・毛髪・脂肪・神経組織・気道組織・消化管上皮・皮膚などあらゆる組織を含み得る。組織学的な分類としては構成成分がすべて成熟分化しているものを成熟奇形腫、未熟な成分を含むものを未熟奇形腫、悪性成分を含むものを卵黄嚢腫瘍と区別されている。

#### 4. 症状

臀部から外方または骨盤腔内へ進展する腫瘍を認める。腫瘍により尿管・膀胱、直腸が圧排され尿閉や便秘を来したり、下肢の運動障害を来すことがある。胎児期に発見された症例においては、血流が豊富な充実性腫瘍である場合、高拍出性心不全から胎児水腫となり、子宮内胎児死亡をひきおこしたり、緊急帝王切開により早期の娩出が必要となることがある。また、悪性奇形腫の場合は排便・排尿障害のほかに、鼠径リンパ節腫大や脊柱管内進展や多臓器への転移を認めることもある。

#### 5. 合併症

胎児期仙尾部奇形腫では、胎児水腫や高拍出性心不全をきたす場合があり、時に胎児死亡することもある。新生児期には腫瘍破綻や腫瘍からの出血、高拍出性心不全、DIC などが重要な合併症である。乳児期以降の死亡症例は高くないが、新生児期・乳児期に摘出された症例のうち 8%が再発したとの報告もあり、十分なフォローアップが必要である。本症の術後には排便障害・排尿障害・下肢の運動障害が残る症例が 15%程度報告されている。

#### 6. 治療法

成熟奇形腫や未熟奇形腫においては、外科的切除が行われる。この際、尾骨も含めて腫瘍を切除する必要がある。Altman I 型の症例では臀部からのアプローチで切除を行う症例が多いが、腹腔内成分の大きな症例においては開腹手術も併用する。また、充実性の巨大な腫瘍においては出血のリスクが高く、まず栄養血管である正中仙骨動脈を結紮することが有用である。卵黄嚢腫瘍においては BEP 療法などの化学療法を先行させ、2 期的に外科的切除を行うこともある。

#### 7. 研究班

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班

## 消化器系疾患分野

### 腹部リンパ管腫・リンパ管腫症

#### 1. 概要

リンパ管腫は主に小児（多くは先天性）に発生する大小のリンパ嚢胞や異常に拡張リンパ管を主体とした腫瘍性病変であり、生物学的には良性とされる。全身どこにでも発生しうるが、特に頭頸部や縦隔、腋窩、腹腔・後腹膜内に好発する。腹部リンパ管腫の多くの症例では硬化療法や外科的切除等による治療が可能であるが、重症例はしばしば治療困難であり、腸閉塞等の機能的な問題や血尿、慢性的な腹痛、腫瘤による圧迫感などの問題を抱えている。リンパ管腫を病態の一つに含む、より複雑な症候性疾患として Klippel-Trenauney 症候群、Blue-Rubber-Bleb Nevus 症候群などが知られており、ほとんどが難治性である。またリンパ管腫症（ゴーハム病も含む）は全身性にリンパ管組織が増殖する原因不明の希少性疾患である。主に小児期に発症する。ほとんどが難治性で腹部病変の場合には、難治性乳び腹水や体表に連続する病変を通して体液を喪失するような病態を呈する。

#### 2. 疫学

推定 1,000 人

平成 21-23 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「日本におけるリンパ管腫患者の実態調査及び治療指針の作成」における「リンパ管腫患者の全国実態調査のための予備調査」、および平成 24-25 年度「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究班」にて実施された全国アンケート調査から、腹部のリンパ管腫は約 1000 人、リンパ管腫症およびゴーハム病は約 100 例の患者が存在すると推定される。

#### 3. 原因

多くは先天性であり、胎生期のリンパ管の発生異常により生じた脈管奇形病変と考えられている。脈管病変の ISSVA 分類ではリンパ管奇形に分類される。リンパ管腫とリンパ管腫症はその発症形態が異なり、病因も異なると考えられるが、現時点では組織学的に鑑別出来ず、発生も不明である。

#### 4. 症状

リンパ管腫の多くは頭頸部、体幹、四肢の体表から認められる腫瘤を形成するが、胸腔・腹腔内にあって外観上分かりにくい場合もある。内部に感染や出血を起こし、急性の腫脹・炎症により、特に腹部病変では消化管通過障害や膵炎・胆管炎、水腎症、血尿等の症状を呈することがある。腹腔内から体表までを広範に占拠する病変や実質臓器に浸潤するものもあり、重症度は様々である。腹部リンパ管腫症は乳び腹水、腹膜炎、体表に連続する病変を通してのリンパ液喪失、脾臓内リンパ管腫を認める。またしばしば胸部病変と合併する。また腸管に異常なリンパ管拡張を呈する病変では低栄養、消化管出血、蛋白漏出性胃腸症を呈する。

#### 5. 合併症

局所の急性感染、出血、リンパ漏、乳糜腹水、リンパ管腫内出血、腹痛、嘔吐、下痢、血尿、脾臓内リンパ管腫、血小板減少、凝固障害、播種性血管内凝固症候群などを合併する。

#### 6. 治療法

外科的切除、硬化療法（ピシバニール、ブレオマイシン、高濃度アルコール、高濃度糖水、フィブリン糊等）、抗癌剤（ブレオマイシン、ビンクリスチン等）、インターフェロン療法、ステロイド療法などが行われる。mTOR 阻害剤、サリドマイドなども国外を中心として検討されている。

#### 7. 研究班

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班