

総説

第34回 日本小児放射線学会
「教育講演」より

Hirschsprung病類縁疾患の病態と診断・治療

豊坂昭弘

兵庫医科大学 第一外科

Pseudo-Hirschsprung's Disease —The pathophysiology, diagnosis and treatment—

Akihiro Toyosaka

1st Department of Surgery, Hyogo College of Medicine

Abstract Pseudo-Hirschsprung's disease is defined as congenital motor dysfunction of the intestinal tract resembling Hirschsprung's disease, but harbouring intramural ganglion cells as far as the terminal rectum.

Symptoms of this disease are mainly related to non-mechanical ileus and manifested in the neonatal period.

The patients were divided into two groups based on the presence of histologic abnormalities in the intramural ganglia. The group with morphologic abnormalities was divided into three groups: that is 1) hypoganglionosis or oligoganglionosis (a reduction in the number of ganglion cells), 2) immature ganglionosis (a reduction in size of ganglion cells), and 3) others (intestinal neuronal dysplasia etc.). In the groups without morphologic abnormalities there were CIIPS and MMIHS.

This disease was clinicopathologically investigated concerning age at onset, symptoms, barium enema findings, rectoanal reflex, Ach-E activity, pathology of intramural ganglia, operative procedures, prognosis and nutritional status. In the groups with morphologic abnormalities, most cases had meconium disease-like appearances in the operative findings. The morphologic abnormalities such as hypoganglionosis or immaturity of the myenteric plexus in the intestine seems to be the main etiologic factor in meconium ileus without mucoviscidosis. In most cases impaired intestine extended proximally beyond the colon for a variable distance, and none had an abnormality of a short segment or segmental abnormality. These findings indicate that pseudo-Hirschsprung's disease remains a serious disease of childhood, but immature ganglionosis has a good prognosis due to maturation of the ganglion cells.

Our results indicate that Hirschsprung's disease and pseudo-Hirschsprung's disease with and without morphologic abnormalities of the intramural nervous system can be separated on the basis of Ach-E activity rectoanal reflex, and barium enemias findings.

The detection of c-kit/SCF system and cathepsin D in the gastrointestinal tract may be useful in the diagnosis of pseudo-Hirschsprung's disease.

Key words *Pseudo-Hirschsprung's disease, Hypoganglionosis, Immature ganglionosis, Meconium disease*

はじめに

壁内神経細胞は直腸末端までみられるが、Hirschsprung病（H病）類似のイレウス症状を示し、先天的な主として下部消化管の運動機能異常を示す疾患に対し、H病類縁疾患または類似疾患pseudo-Hirschsprung's diseaseとして漠然と呼称され、またHirschsprung's disease and related disorders, Hirschsprung's disease and allied disordersとしてH病との関連の中で報告されてきた¹⁻⁵⁾。明確に定義されているわけではなく、種々の病因のものが含まれている疾患群として考えられている。その病因・病態に関しては不明の点が多く、分類・名称に関しても一定の統一されたものはない。

我々は以前に全国アンケート調査⁶⁾を行い、また平成3年～5年に文部省の研究班を組織し、本疾患群に対する調査・研究を行った⁷⁾。本稿では自験例とこれらに基づいてH病類縁疾患の定義・分類・名称、および診断・治療について述べる。

歴史的事項

1958年、Ravitch¹⁾はH病と異なるが、原因不明のH病と類似した機能性腸閉塞疾患群をpseudo-Hirschsprung's diseaseと呼称した。1965年、英国小児外科学会(BAPS)と米国小児科学会外科部門の合同セミナー(1966)において、pseudo-Hirschsprung's diseaseが採り上げられ、本疾患群の存在が注目されるようになった。その際、Ehrenpreis²⁾はH病類縁疾患を壁内神経細胞の異常のある群、異常のない群、および原因が他に明確な二次的な腸閉塞の3つに分類している。壁内神経細胞に異常のある群に関しては、Bentley³⁾が神経細胞の少ないものをhypoganglionosis、Spencer⁴⁾が神経細胞の未熟性のあるものをimmaturity of ganglion cellsとして報告している。しかし、BentleyおよびSpencerの報告とも新生児の機能性の腸閉塞疾患に対し、直腸生検やrectal

myectomyから診断した直腸に限局するshort segmentの症例である。内括約筋部の少しの組織所見からの診断で、また部位的にもその質的または量的診断が困難な部位であり、その診断は極めて疑わしい。現在、後述する理由からsigmoid colon以下rectumに限局するようなshort segmentのhypoganglionosisやimmaturity of ganglion cellsの存在の報告には大いに疑問に思っている。

hypoganglionosisに関しては、H病解明の当初から、aganglionic segmentの口側には正常腸管との間に移行帯が存在し、hypoganglionicを呈することが知られていた。1970年、Meier-Ruge⁸⁾はhypoganglionosisを“Hypoganglionare Megakolon”として報告し“Morbus Hirschsprung”病として報告している。この報告もaganglionosisの口側に続くhypoganglionic segmentを強調した報告で、hypoganglionosis単独の症例ではない。

純粋なhypoganglionosisの報告は、1964年の石田ら⁹⁾の報告が最初と思われる。壁内神経細胞の広範囲の著しい減少例で、先天性壁内神経欠乏症congenital oligoganglionosis of the intestineの名称で報告されている。岡本はH病の病因の研究から、小児の機能性腸閉塞疾患のなかに、広範囲に壁内神経系に未熟性の存在するものがあることを認め、immaturity of gangliaとした。

宗像¹⁰⁾は壁内神経細胞が広範囲に減少を示すものを壁内神経低形成hypogenesis of gangliaとし、大腸下部で限局したshort segmentの神経細胞の減少を見るものをhypoganglionosisとして異なった定義で報告している。

1987年、第24回日本小児外科学会(岡本会長)でH病類縁疾患が初めてメインテーマとして採り上げられ、その際、我々は全国アンケート調査を行い¹¹⁾、学会での発表内容をまとめて後に単行本として出版した⁶⁾。その中で、我々は壁内神経細胞の数はあるが著しい未熟性のみを呈

するimmaturity of gangliaが存在することを報告し、これはRickhamやClatworthyのいうmeconium disease、またはmeconium-ileus without mucoviscidosisと同一の疾患で、両者はほぼ表裏一体の関係にあることを報告した¹²⁾。

一方近年、ヨーロッパ学派からは逆に神経系の増生例の報告があり、intestinal neuronal dysplasia(IND)が報告されている¹³⁾。

定義・分類

H病類縁疾患とは前述した如く aganglionosis ではないが小児の先天的な主として下部消化管の運動機能異常、すなわち機能的腸閉塞症状を呈する疾患に対し、漠然と言及されてきたようである¹⁻⁴⁾。

我々はH病類縁疾患の定義としては、以下のよう想着て、分類している。

定義：1. 壁内神経細胞は直腸末端まで存在する

2. 先天性のH病に類似した主として下部消化管の運動機能異常、即ち機能的腸閉塞症状を呈する疾患

として、他に原因が明確な2次的に発症する腸閉塞疾患や単なる慢性便秘症は除外している。

H病類縁疾患の分類に関しては種々の病因のものが含まれていると考えられるが、壁内神経細胞は存在しても、(A)壁内神経系に病理形態的に異常を認める群と、(B)壁内神経系には通常の検索では異常の認められない群、の2つに大きく分類している。このなかで、壁内神経系に形態的異常を認める群をH病類縁疾患とするのがH病の病態から考えて自然な分類のように考えられ、壁内神経系に異常のみられない群は成人でもみられ、H病類縁疾患に加えることには異論があろう。しかし両群とも臨床症状は極めて類似し、鑑別診断上も極めて重要であるので、壁内神経系に異常のない群をも広義のH病類縁疾患に含めて分類している^{6,7)}。

壁内神経系の異常群では、壁内神経細胞減少症(神経細胞の数の減少をみるもの)hypo-

ganglionosis (oligoganglionosis) (Fig.1), 壁内神経未熟症(壁内神経細胞の未熟性を示すもの) immature ganglionosis (Fig.2), およびその他の3つに分類している。壁内神経細胞の減少と未熟性の両方をもつ壁内神経叢の低形成¹⁰⁾ hypogenesis of gangliaについては、減少症の新生児期での一病態を示すもので、我々は減少症と同一の病態と考えている。すなわち、減少例では新生児期での検索性では全例神経細胞は未熟性を呈し、また神経細胞が減少すれば神経叢は低形成を示すのは当然で、低形成のない減少症は存在しないと考えられる。それ故、低形成hypogenesisという言葉は病態としては理解されるが、別個に分類する必要はないと考えている。壁内神経系の形態的(一)群については、慢性特発性偽性腸閉塞症chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction (CIIPS)¹⁴⁾と巨大膀胱・狭小大腸・腸管蠕動不全症候群(MMIHS)¹⁵⁾が代表である。

以上の分類についてはTable 1に、班会議での本疾患の集積症例をTable 2に示す。

病因・病態および病理

H病類縁疾患の中で、壁内神経細胞の著しい未熟性を示すものを壁内神経未熟症immature ganglionosisとし、この疾患はRickhamやClatworthyのいうmeconium diseaseまたはmeconium ileus without mucoviscidosisと同一の疾患で、両者はほぼ表裏一体の関係にあることを当初報告した^{6,12)} (Fig.3)。その後、壁内神経減少症hypoganglionosisでもmeconium disease様所見を高率にみることから、meconium disease様所見は胎生期の腸管の広範囲の運動機能障害に起因するH病類縁疾患の普遍的な肉眼所見ではないかと考えている⁷⁾。

すなわち、この病態は小腸に及ぶ広範囲の壁内神経細胞の未熟、または著しい減少等により腸管全体の蠕動機能が弱く、このため流動的な腸管内容は小腸下部近くまで通過しうが、腸管内の通過時間が長く、このため小腸での水分

の吸収が多くなり、胎便の固形化が小腸内で起こり、下部小腸ではこの先進部が粘着・固形化し、胎便の栓塞が惹起されるものと考えている。すなわち、本症の弱い腸管の蠕動力では、回腸で固形化した胎便を回盲弁のbarrierを越えて大腸へ移送する蠕動力がないため、回腸に胎便の栓塞を生ずるというのが本症の病態で、本症

で通常の腸閉塞と異なり、鏡面像を呈しにくいのは腸管の吸収力が維持されているためと考えている (Fig.3, 4)。

胎便による腸閉塞は、meconium wormやmeconium plug syndromeのように結腸でもみられる。これは、神経細胞のimmaturityの程度の軽いものでは回盲弁を越えて結腸までの

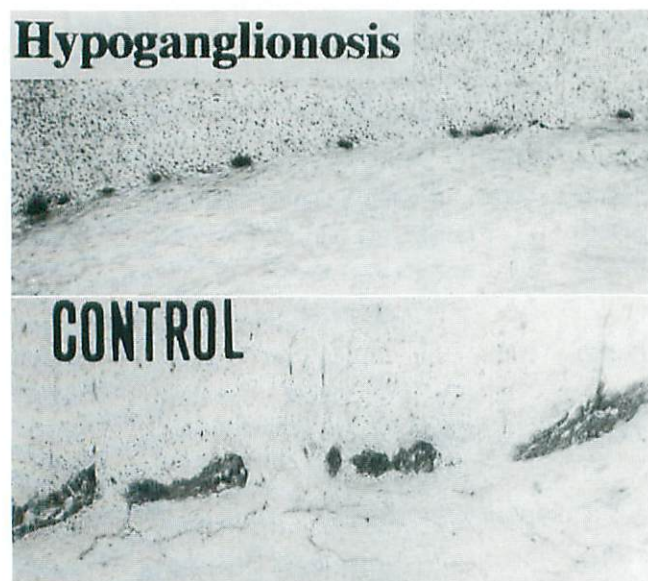


Fig.1

Comparison of the histology of Auerbach's plexus in the ileum of a patient with hypoganglionosis and a newborn control.

The area of Auerbach's plexus is very small compared with newborn control.

(Ach-E stain, original magnification $\times 40$)

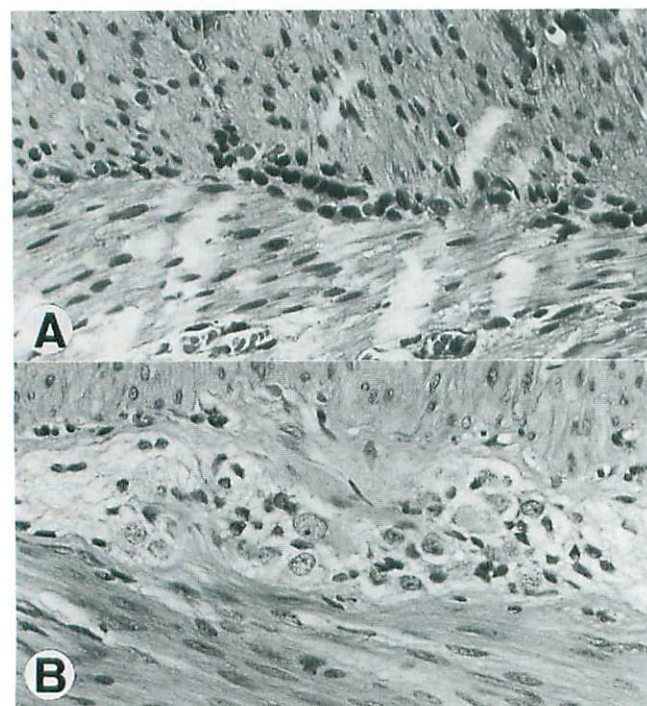


Fig.2

Comparison of the histology of Auerbach's plexus in the ileum of a patient with immature ganglionosis (A) and a newborn control (B).

The number of ganglion cells is sufficiently seen, but the size of ganglion cells is very small compared with newborn controls.

(H&E stain, original magnification $\times 200$)

胎便の通過があってもよい。小腸または結腸での胎便による腸閉塞の病態の差異は神経細胞の immaturity の程度によるものではないかと推測している。

新生児期に一過性の腸閉塞症がある。このような疾患の中には short 症例の未熟症の報告があるが、これに関しては、直腸等に局限するのではなく、下部消化管のかなりの範囲に壁内神経系の未熟症があり、これにより消化管の運動機能異常を惹起する可能性はある。しかしこの場合、meconium disease や meconium plug syndrome に比し、神経細胞の未熟性の程度が更に軽いものではないかと考えている。

未熟群や減少群に班内症例で少数直腸等に限

局する short の症例がみられた。short の症例はすべて rectal biopsy からの所見で、他の未熟群や減少群と病態がかなり異なっており、short 症例で真に H 病類縁疾患が惹起するののか大いに疑問があり、今後更に検討していく問題であろう。

欧米に多くみられる meconium ileus with mucoviscidosis での meconium ileus の病因については、cystic fibrosis に起因する胎便の粘着性から説明されている。しかし、胎便による閉塞の病態が真に胎便の粘稠性によるかどうかは必ずしも明確ではない。“without mucoviscidosis” の例でも著しく胎便は粘稠である。meconium ileus with mucoviscidosis も、

Table 1 The classification of pseudo-Hirschsprung's disease

A. Intramural nervous system morphologic abnormality (+) group	
1. a reduction in the number of ganglion cells	hypoganglionosis (oligoganglionosis)
2. a reduction in the size of ganglion cells	immature ganglionosis
3. others	intestinal neuronal dysplasia (IND) segmental abnormality etc.
B. Intramural nervous system morphologic abnormality (-) group	
1. chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction (CIIPS)	
2. megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS)	
3. others	

Table 2 Results of Pseudo-Hirschsprung's Disease Study Group in Japan*

No. of institution : 37 institutions
Total no. of cases : 130 cases

Intramural nervous system morphologic abnormality (+) group : 75 cases	
Immature ganglionosis	26
Hypoganglionosis	25
Immature ganglionosis + Hypoganglionosis	19
IND	5
Intramural nervous system morphologic abnormality (-) group : 38 cases	
CIIP	24
MMIHS	9
Others	5
Unknown (meconium disease)	6 cases
Others	11 cases

* Co-operative Research (A) (No.03304037) Ministry of Education, Science and Culture of Japan (1991-1993)

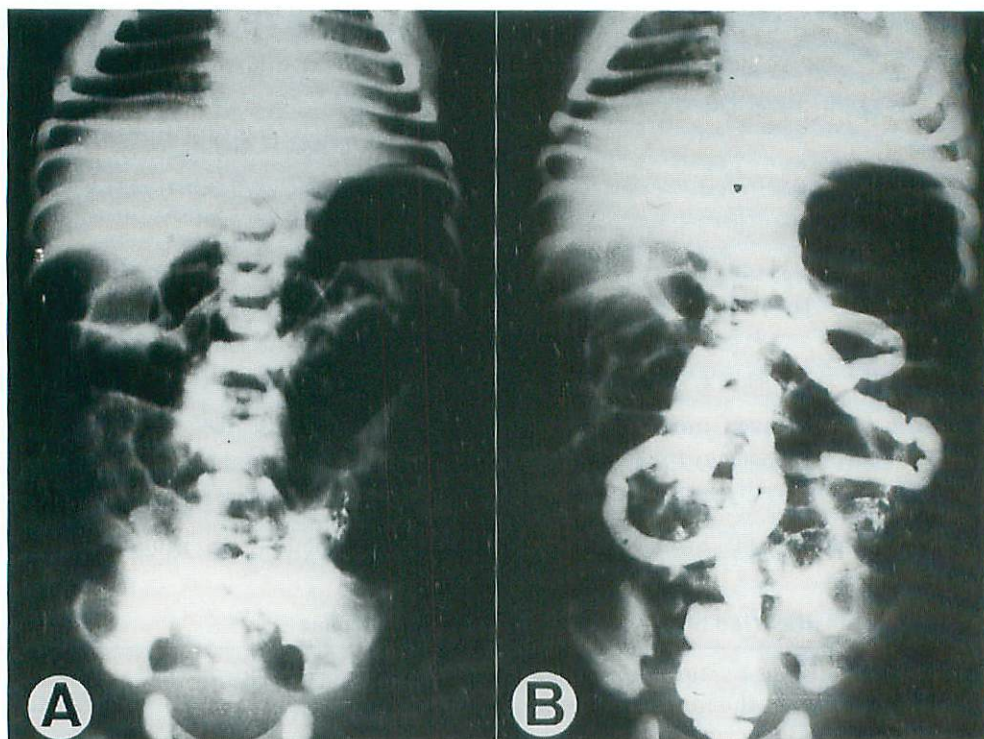


Fig.3 Radiographic findings of a patient with meconium disease.

The pathology of this meconium disease showed immature ganglioneosis.

The plain X-ray (A) shows a large amount of gas in the small intestine with no mirror image.

The enema finding shows a microcolon (B).

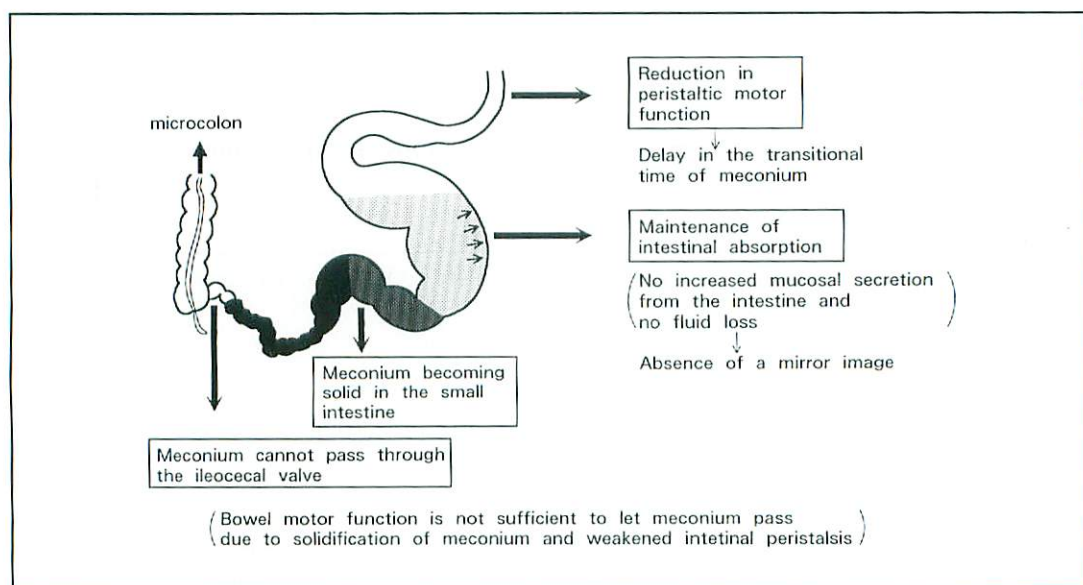


Fig.4 Schema showing the pathophysiology of meconium disease.

The primary pathology is immaturity of intramural ganglia or hypoganglionosis.

壁内神経系の異常に起因する可能性は否定しない。本邦では極めてまれであり、検索する機会がほとんどなく欧米で研究するしかないが、“without mucoviscidosis”の症例の壁内神経系の検索は是非したいものだと思っている。

H病類縁疾患の病因に関しては不明の点が多い。H病の病因が最近 Ret遺伝子¹⁷⁾やEndothelin receptor遺伝子¹⁸⁾のノックアウトマウスにより無神経節腸管が発生することから、これらの遺伝子が神経細胞の発生、分化・遊走に重要な役割をもつことが報告された。H病類縁疾患の壁内神経系の形態的異常群でも同様の遺伝子異常の可能性が考えられる。一方、壁内神経系に異常のみられないCIIPSやMMIHS等の病因は全く不明のままであった。最近、腸管の蠕動運動にはAuerbach神経叢周囲に存在するc-kit陽性のCajalのinterstitial cellが腸管蠕動のpace makerの働きがあるとの報告¹⁹⁾があり、CIIPS等ではこのCajalのinterstitial cellの減少や分布異常があるとの報告²⁰⁾があり、注目されている。

1. 壁内神経系形態的異常群 (+)

1) 壁内神経細胞減少症

新生児期に検索された本症の腸管では神経細胞は著しく減少すると共に未熟性も示すため、神経叢の形成は著しく不良で低形成hypogenesisを示し、当初はaganglionosisと診断されることも少なくない。しかし1歳以上になると、神経細胞では数の増加がみられないが、成熟化がみられ、神経細胞の減少のみの形態を示し、hypoganglionosisの像を示す。すなわち、hypoganglionosisとhypogenesisは壁内神経減少症における検索時期の病態の差異に過ぎないと考えられる。

この神経細胞減少群の病変範囲であるが、研究班症例では大部分は広範囲の例であり、また自験例ではすべて全結腸以上で、大部分は小腸の広範囲に及んでおり、大腸下部に局限するようなshort segmentの例はみえていない。

班会議や全国アンケート調査^{5,7)}ではshort

segmentの報告がある。しかしこれらの報告は直腸生検からの報告で、病理学的に量的・質的な診断には不適な部位であり、その診断は極めて疑わしい。予後も通常の減少症と大きく異なっている。

また減少の程度であるが、自験例では全例班会議の例でも大部分は1/5以下の著しい減少で、一般的には1/10程度の著しい減少程度を示した。即ち、本症では病変の程度と病変の範囲が両方とも著しく、これによりはじめて症状が発現すると思われ、少々の減少(1/3以下程度)では症状を示さないと考えられる。以上からshort segmentの限局したhypoganglionosisの存在には大いに疑問である。

班会議症例でも、減少群と減少+未熟群は減少群の中のshortの症例を除くと両者は極めて類似した病態を示したことから、両者は同じcategoryに分類するのが妥当と考えられた。種々の神経組織の免疫染色での発現は低く、Auerbach神経叢およびその周囲のc-kit免疫染色での発現も低い(Fig.5)。

2) 壁内神経細胞未熟群

Rickham やClatworthyのいう、いわゆる予後良好なmeconium ileus without mucoviscidosis, meconium diseaseの病因は、神経細胞の著しい未熟性に起因することを我々は報告してきた^{13,14)}。今回の班研究の調査成績でもこれを十分裏づける結果であった。

本症におけるこの壁内神経の未熟性は、切除腸管からの検索では狭小部腸管のみならず口側の拡張腸管にも及んでおり、本症の病態は小腸の広範囲に及ぶ壁内神経細胞の未熟性に起因することが示唆された。Auerbach神経叢において、減少症と比し、c-kit/SCF(stem cell factor)の免疫染色の十分な発現がみられる(Fig.6)。神経細胞でのCathepsin Dの発現は低い、成熟化すると十分な発現がみられる(Fig.7)。

壁内神経細胞の未熟性のみを示し、数は十分ある本症では、時間の経過とともに神経細胞の成熟化を示し、臨床的にも蠕動機能の正常化が

みられ、予後は良好であった。

3) その他

形態的異常群で、壁内神経系の増生、過形成または異形成をみるという報告があり、これを neuronal intestinal dysplasia (NID), intestinal neuronal dysplasia (IND), hyperganglionosis 等と呼称されている¹⁵⁾。壁内神経叢の神経線維の肥大や神経細胞の巨大化や異所性の神経細胞の存在等が述べられている。本邦でも報告があるが、明確な病理所見を示す論文はみない。NID に関してはどの部位に、どの程度の範囲で、どのような病変があるかかなり不明確で、疑問点が多く今後更に検討されるべきであろう。また、segmental に壁内神経細胞の減少例や欠如例の存在の報告が稀にされているが、明確な病理の報告はみられず、研究班では成人例で二次的な病因によると思われる例が報告されたが、小児例での報告はなかった。

2. 壁内神経系の形態的異常 (一) 群

CIIPS と MMIHS の比較では、CIIPS は乳児期以降成人でも発症例が多いが、MMIHS では新生児に多く、出生早期から発症し、早期に死亡する例が多く予後は著しく不良である。CIIPS でも巨大膀胱を示す例も少なくなく、また CIIPS でも新生児期では microcolon を呈することが多く、また MMIHS でも新生児期以降のものでは megacolon を示すことが多い。CIIPS と MMIHS は単に時期の差異に過ぎないとの意見があったが、本研究からは、両者には運動機能異常の程度の差によるのではないかと示唆された。すなわち、MMIHS の方が程度が強く、このため新生児期早期から発症し、両者の病態の差異が生ずるのではないかと考えられ、両者は同一の疾患の可能性がある。

CIIPS で c-kit 陽性の Cajal の細胞の減少が言及されている²⁰⁾が、我々の検索では c-kit 及び

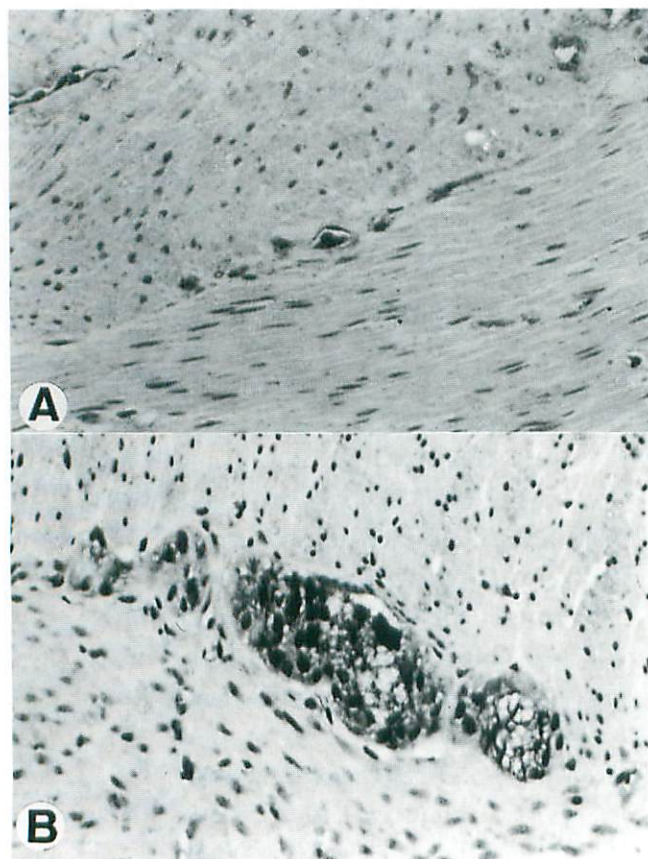


Fig.5

Photomicrographs of ileum from hypoganglionosis stained with c-kit antibodies.

Expression of c-kit in the intramuscular area is remarkably reduced in the hypoganglionosis (A) compared with newborn control (B). The differentiation and development of intramural ganglia may be in harmony with that of c-kit positive interstitial cells of Cajal. (original magnification $\times 400$)

NO産生に関しては異常を認めていない(Fig.8).

診 断

前項の班会議集積症例, 以前の全国調査及び自験例からH病類縁疾患群の診断についてH病と比較し, 腸切除前の鑑別診断を一応まとめた。これらの診断については注腸透視, 直腸

肛門反射, 直腸粘膜のAch-E活性から大略の鑑別は可能と考えられる。

まずAch-E活性で, その活性が増強がみられたらH病で, H病類縁疾患群, 即ち壁内神経(+)群では増強例は一応ないと考えている。H病類縁疾患で増強例の報告が少数報告があるが, それらの標本を観察しえた限りでは, H病

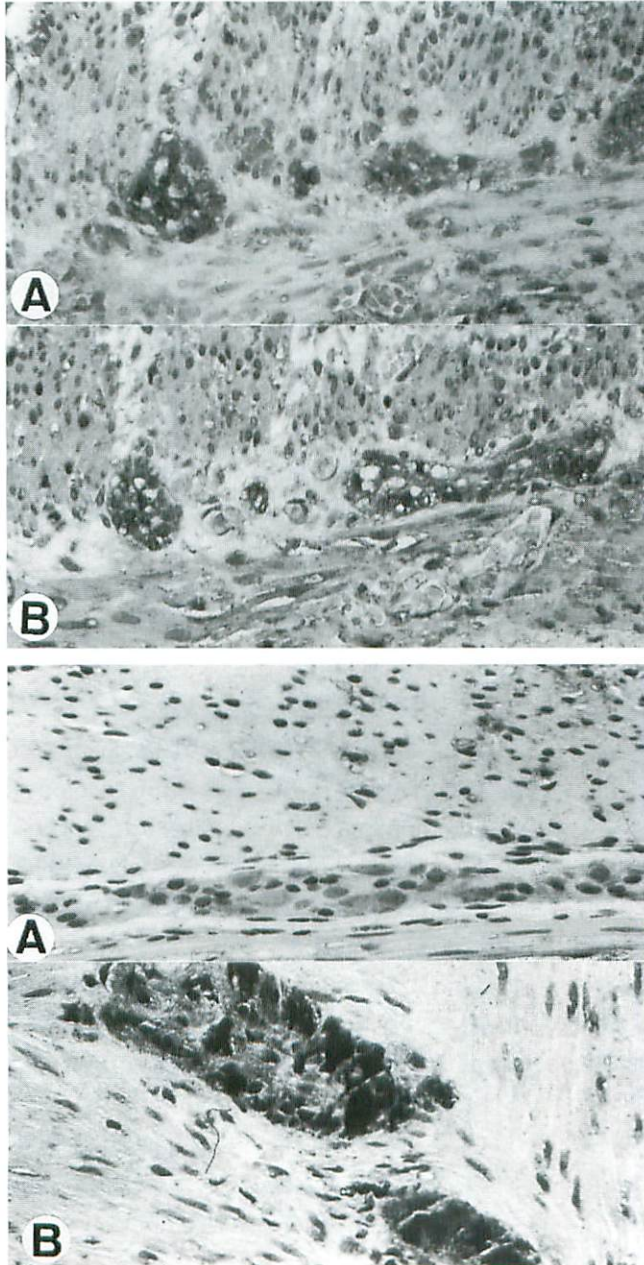


Fig.6

Micrographs of serial sections ileum from immature ganglioneurosis stained with c-kit antibodies (A), and stained with SCF antibodies(B).

Note intensive activity of both the c-kit and SCF positive cells in the myenteric plexus. This indicate a possibility of c-kit/SCF interaction system.

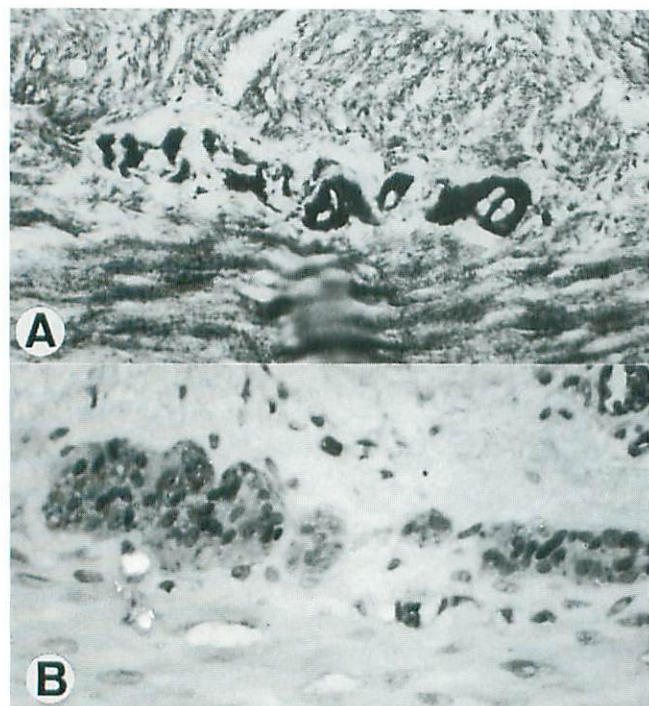
(original magnification $\times 400$)

Fig.7

Photomicrographs of Auerbach's plexus in the ileum of the newborn(A) and 4 months of age after the initial operation from(B) immature ganglioneurosis stained with cathepsin D.

Expression of cathepsin D is remarkably increased in the older age period (B) compared with the newborn period (A).

(original magnification $\times 400$)

**Fig.8**

Photomicrographs of Auerbach's plexus in the ileum from CIIPS stained with NADPH dehydrogenase(A) and c-kit antibodies(B). In this case NO production is sufficiently observed in Auerbach's plexus and immunoreactive expression of c-kit is normally noted.

(original magnification $\times 400$)

の増強とは異なり、すべて正常範囲内であり、我々はH病類縁疾患では増強例をみていない。

直腸肛門反射であるが、壁内神経細胞の異常群のうち、未熟症では新生児期では陰性や非定型patternをみることが多いが、経時的に陽性化し、数カ月後には全例陽性化する。一方減少症では大部分は陰性であり、経時的にみても陽性化することは少なく、あっても非定型的なことが多い。この点は未熟症とかなり異なっている。壁内神経系に異常のないものでは、一応反射は陽性と考えてよい。陰性のものが少数あるが、これは新生児期に測定されて判定しにくかった面が考えられる。

次に注腸造影であるが、一般に新生児期と乳児期以降では変化がみられる。壁内神経系の異常群の中で、減少症と未熟症は共に新生児期ではmicrocolon～small colonを呈しているが、腸痙攣作成にもよるが、経時的に変化し、減少症では乳児期以降では一般にmegacolonを呈し、未熟症ではnormo-sized colonを呈する。一方、壁内神経系に異常のない群のCIIPS、

MMIHSでも新生児期では、microcolon～small colonを呈し、CIIPSでは乳児期以降では、一般にmegacolonに変化している。MMIHSでは早期に死亡する例が多く、乳児期以降の例での報告は少ないが、報告された例ではmegacolonに変化しているようである。

以上H病類縁疾患の病態像をまとめると、一般的には新生児期から機能性腸閉塞症を示すことが多く、新生児期の注腸でmicrocolon～small colonを示し、Ach-E活性に増強はみられない。直腸肛門反射の有無や、その経時的変化、更に臨床経過から疾患群間の大略の鑑別が可能である (Table 3)。

以上の臨床診断に加え、最終的には分類の項で述べているような病理学的所見から診断される。正確な病理診断には、2 cm以上の腸管の標本は必要である。

以上述べた診断については、我々の主観も入っており、必ずしも確定されたものではない。今後、NIDも含め更なる検討が必要である。

Table 3 Differential diagnosis of congenital intestinal motor dysfunction (pseudo-Hirschsprung's disease)

	Hirschsprung's disease	Pseudo-Hirschsprung's disease				
		Morphologic abnormalities of intramural ganglia (+)			Morphologic abnormalities (-)	
		Reduced number	Reduced size	Hyperplasia?	CIIPS	MMIHS
Enhanced Ach-E activity on rectal biopsy	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Rectoanal reflex	(-)	(-)~atypical	Newborn: (-)~(+) Infant: (+)	(+)	(+)	(+)
Barium enema	Megacolon with narrow segment of anal side	New-: Microcolon, born small colon Infant: Megacolon	New-: Microcolon, born small colon Infant: Normo-sized colon	Megacolon?	New-: Microcolon born Infant: Megacolon	New-: Microcolon born Infant: Megacolon?
Aetiology/pathology	Aganglionosis in anal side intestines	Hypoganglionosis (oligoganglionosis)	Immature ganglionosis (immaturity of ganglia)	Neuronal intestinal dysplasia	Unknown	
Abnormal segment	Short in most cases	Long in most cases (often extending proximally beyond colon)		Short segment?	Unknown	

Ach-E, acetylcholine esterase.

治 療

H病類縁疾患群の病態及び診断が少しは明らかとなってきたが、未だ不明の点も多く、治療に至っては一層不明のことが多いが、一応これまでの知見から治療方針の概略をまとめてみた。

1. 壁内神経細胞未熟症

新生児期の機能性腸閉塞で、注腸で microcolon~small colonを呈し Ach-E活性は増強なくメコニウム排泄がなければ本症が疑われる。ガストログラフィンによる注腸で、メコニウムの排泄が無く、イレウスが改善しなければ開腹する。本症では meconium disease 様形態を呈しており、拡張した回腸に2連続式回腸瘻を造設するのが better と思われる。回腸瘻造設の際、十分な組織標本を切除し、病理学的に診断を確定する。本症なら経時的に回腸瘻からの排便が良好となり経口摂取も十分となり、通常2~3ヵ月後には腸瘻を閉鎖する。

2. 壁内神経細胞減少症

当初の病態は未熟症と類似している。開腹して拡張した小腸に腸瘻を造設する。その際の病理標本で診断を確定する。本症では、通常小腸瘻を造設しても排便状態が不良なことが多く、経口摂取も不能なことが多い。

本症はH病類縁疾患の中核となる疾患で、治療は極めて困難を極める。基本的には

1) まず十分排便が得られる部位に小腸瘻を作成する。これには病理所見と腸透視所見や肉眼形態を参考にする。

2) すぐには腸切除や根治的切除は行わず、1歳以上は腸運動機能を十分に観察すべきである。

3) 本症にはMartin法や木村氏法の小腸と結腸との側々吻合術式は慎重でありたい。むしろ腸瘻からの排出が良ければ下位の腸に腸瘻を移し変える方が better である。

4) 人工肛門や回腸瘻の下位の腸瘻で排便状態が良好で、かつ経口摂取が十分なら、根治的手術が可能と思われるが、本症に根治的手術ができる症例は少ない。

3. 壁内神経系に異常の認められない群

CIIPSやMMIHSに対しては外科的な根治的治療はない。本疾患群に対しては手術はできるだけ避け、保存的治療で観察すべきと言われる。一度手術すると手術による癒着で腸閉塞を悪化させる危険が大きいからである。イレウスが強い時や、または経腸栄養のために胃瘻、小腸瘻や人工肛門が造設されることがある。

以上、壁内神経細胞減少群、壁内神経に異常のみられないCIIPS、MMIHSの治療は今後の大きな課題である。

おわりに

H病類縁疾患の定義・分類、病態および診断

・治療について述べた。

本症は診断上の問題点としてH病の如く単に神経細胞の有無だけでは判定できず、壁内神経系の異常を量的・質的な尺度で判定する必要がある。形態的異常があってもその程度によっては機能的には異常を示さないものもあり、今後どの程度の形態的異常があれば機能的異常を惹起するか明確にしていく必要がある。

本症の壁内神経系の異常に関しては、今後神経細胞の胎生期での発生・分化機構の解明が必要である。最近、neural crestの分化、発達、遊走にはRet遺伝子やEndothelin B-receptor遺伝子やc-kit遺伝子の関与が指摘されており、この面からの追求にも興味たれる。

●文献

- 1) Ravitch MM : Pseudo-Hirschsprung's disease. *Ann. Surg.* 1958 ; 147 : 781 .
- 2) Ehrenpreis T : Some newer aspects on Hirschsprung's disease and allied disorders. *J. Pediatr. Surg.* 1966 ; 1 : 329-337 .
- 3) Bentley JFR : Seminar on pseudo-Hirschsprung's disease and related disorders. Posterior excisional anorectal myectomy in management of chronic accumulation. *Arch. Dis. Childh* 1966 ; 41 : 144-149 .
- 4) Spencer B : Problems in rectal biopsy due to immaturity of ganglion cells, in seminar on Pseudo-Hirschsprung's disease. *Arch. Dis. Child* 1966 ; 41 : 143 .
- 5) Smith B : Pre and postnatal development of the ganglion cells of the rectum and its surgical implications. *J. Pediatr. Surg* 1968 ; 3 : 386-391 .
- 6) 岡本英三 : Hirschsprung病類縁疾患. pp.1-196, (岡本英三監修, 鈴木宏志・豊坂昭弘編集) 祥文社, 神戸. 1988.
- 7) 岡本英三監, 豊坂昭弘編 : Hirschsprung病類縁疾患-病態解明と診断・治療の研究. pp. 1-226, 永井書店. 1996.
- 8) Meier-Ruge W, Morger, R & Rehbein F : Das Hypoganglionare Megacolonals Begleitkrankheit bei Morbus Hirschsprung. *Z. Kinderchir.* Band 8, Heft 1970 ; 8 : 254-264 .
- 9) 石田正統, 斎藤純夫, 沢口重徳, 他 : 先天性腸管神経節細胞欠乏症. *手術* 1964 ; 18 : 536-540 .
- 10) 宗像敬明, 菊岡 理, 東 義治, 他 : 腸管内神経節細胞異常の病理と臨床. *小児外科* 1977 ; 9 : 917-932 .
- 11) Toyosaka A, Okamoto E, Okasora T, et al : Clinical laboratory and prognostic features of congenital large intestinal motor dysfunction (pseudo-Hirschsprung's disease). *Clinical Autonomic Research* 1993 ; 3 : 243-248 .
- 12) Toyosaka A, Tomimoto Y, Nose K, et al : Immaturity of the myenteric plexus is the aetiology of meconium ileus without mucoviscidosis : A histopathologic study. *Clinical Autonomic Research* 1994 ; 4 : 175-184 .
- 13) Puri P, Lake BD, Nixon HH, et al : Neuronal colonic dysplasia : an unusual association of Hirschsprung's disease. *J. Pediatr. Surg.* 1977 ; 12 : 681-685 .
- 14) Maldonado JE, Gregg JA, Green PA, et al : Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction. *Am. J. Med.* 1970 ; 49 : 203-212 .
- 15) Puri P, Lake BD, Gorman F, et al : Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome : a visceral myopathy. *J. Pediatr. Surg.* 1983 ; 18 : 64-69 .
- 16) Berdon WE, Barker DH, Blanc WA, et al : Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome : a few causes of intestinal obstruction in the newborn. Report of radiologic findings in five newborn girls. *AJR* 1976 ; 126 : 957-964 .
- 17) Schuchardt A, D'Agati V, Larsson-Blomberg L, et al : Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret. *Nature* 1994 ; 267 : 380-383 .
- 18) Hosoda K, Hammer RE, Richardson JA : Targeted and natural (piebald-lethal) mutations of endothelin-B receptor gene produce megacolon associated with spotted coat color in mice. *Cell* 1994 ; 79 : 1267-1276 .
- 19) Romert P, Mikkelsen HB : C-kit immunoreactive interstitial cells of Cajal in the human small and large intestine. *Histochem. Cell Biol.* 1998 ; 109 : 195-202 .
- 20) Isozaki K, Hirota S, Miyagawa J, et al : Deficiency of c-kit cell in patients with a myopathic form of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction. *Am. J. Gastroenterol* 1997 ; 92 : 332-334 .