

〔症例〕 Hirschsprung 病と先天性中枢性肺胞低換気症候群を 合併した neurocristopathy の2症例

吉 野 薫* 高 橋 英 世* 大 沼 直 躬*
田 辺 政 裕* 吉 田 英 生* 岩 井 潤*

(平成4年4月16日受付, 平成4年5月7日受理)

要 旨

Hirschsprung 病と先天性中枢性肺胞低換気症候群 (CCHS, オンディーヌの呪い) を合併した neurocristopathy の2症例を報告した。症例1は下行結腸までの long segment aganglionosis を有する男児で, 症例2は無神経節腸管がS状結腸までの古典的 Hirschsprung 病を有する女児である。両者とも生直後より低換気によるチアノーゼや高炭酸ガス血症を認め, その後の経過から先天性中枢性肺胞低換気症候群と診断された。Hirschsprung 病の根治術を各々6歳, 6カ月に施行し, 術後経過は順調である。睡眠時を中心とする人工換気による呼吸管理が続けられ, 現在症例1は8歳, 症例2は9カ月になる。自験例を含む本邦報告18症例の先天中枢性肺胞低換気症候群症例を集計した。そのうち Hirschsprung 病を合併したものが8例, Hirschsprung 病類縁疾患である chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction syndrome (CIIPS) を合併したものが1例あった。

Key words: Neurocristopathy, Hirschsprung's disease, Congenital central hypoventilation syndrome

略語一覧: CCHS: congenital central hypoventilation syndrome CIIPS: chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction syndrome

I. 緒 言

1974年 Bolande は, neural crest cell の発生異常に起因するとされるいくつかの疾患を neurocristopathy という概念でまとめた¹⁾。その後, この概念に属すると考えられる疾患を合併した症例の報告が重ねられ, 未だ病因の明らかでない疾患を neurocristopathy の観点から検討するうえで注目されている。

Hirschsprung 病と先天性中枢性肺胞低換気症候群 (congenital central hypoventilation syndrome 以下 CCHS) の合併もその一つで, その報告例が散見される。われわれも同様の2症例を経験したので報告する。

II. 症 例

症例1²⁾: 内○啓, 7歳, 男児。

主訴: 嘔吐, 腹部膨満, 呼吸障害。

家族歴: 特記事項なし。

妊娠歴: 軽度の貧血にて鉄剤内服。

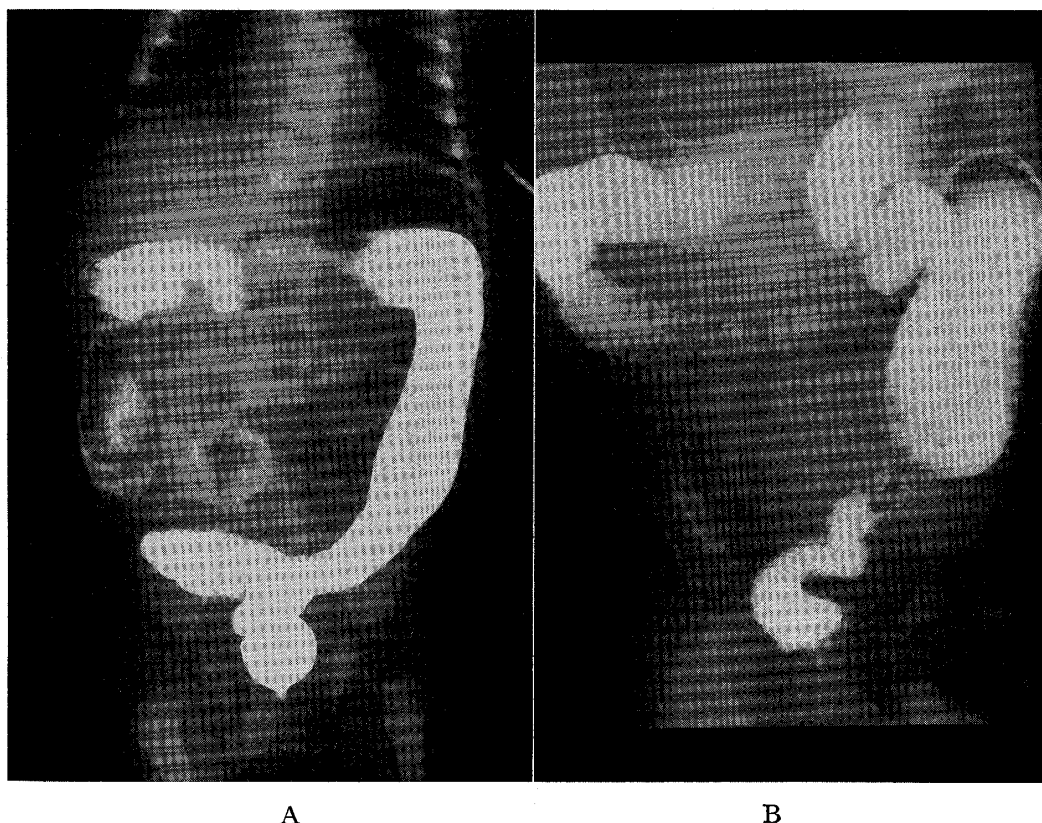
臨床経過: 在胎39週2日, 2,602gにて出生した。Apgar score は1分7点であった。生後10時間頃より胆汁性嘔吐, 腹部膨満が認められた。初回排便は生後20時間後であった。呼吸は浅く不規則で, 徐脈を伴う無呼吸発作が散発し, 生後2日目に pH 7.130, PaCO₂ 86.6, BE -4.1 と呼吸性アシドーシスが認められたため気管内挿管のうえ人工呼吸管理された。腹部膨満が著明で, 腹部単純X線撮影上, 鏡面像を認め, 注腸 (図1-A)・直

* 千葉大学医学部小児外科学講座

Kaoru YOSHINO, Hideyo TAKAHASHI, Naomi OHNUMA, Masahiro TANABE, Hideo YOSHIDA and Jun IWAI: Two Cases of Neurocristopathy and the Review of the Japanese Literature.

Department of Pediatric Surgery, School of Medicine, Chiba University, Chiba 260.

Received April 16, 1992. Accepted May 7, 1992.



A

B

図 1. 自験例の注腸造影像

腸粘膜生検にて下行結腸までの long segment aganglionosis と診断された。抜管後 50% 酸素下の自発呼吸で換気状態は安定したが、腹部症状は浣腸・腸洗浄などの保存的療法では改善せず、生後 9 日目に当科へ転院し、同日横行結腸人工肛門造設術を施行した。術後自発呼吸が弱く、人工呼吸管理が続いた。覚醒時には自発呼吸で十分な換気を得られたが、睡眠時には徐々に PaCO_2 が上昇するため抜管できなかった。胸部 X 線撮影・心電図・気管支鏡・気管支造影・頭部 CT などの諸検査上特に異常を認めず、Mellins ら³⁾の CCHS の診断基準のうち 3 項目を満たし、CCHS と確定診断された。生後 2 カ月頃より覚醒時に人工呼吸器からの離脱が可能となり、生後 8 カ月時に気管切開術を施行した後、睡眠時を中心とする人工呼吸管理がなされた。ネオフィリン、カフェイン、ドキサプラムなどの呼吸刺激剤のいずれも低換気状態を改善しなかった。5 歳時の睡眠時換気状態の再評価においても朝方になると加速度的に PaCO_2 が上昇し人工呼吸器を必要とした。家族の希望により、6 歳時に Duhamel-GIA 法による Hirschsprung 病根治術、人工肛門閉鎖術が施行された。8 歳の現在病院付属養護学校に通学しており、発語は正常で、やや精神発達遅延を認める。慢性気管支炎の状態にあり、年 3～4 回の急性増悪時は終日の人工呼吸管理を要するが、通常は夜間

のみ FiO_2 0.25 IMV 30/分の条件で人工呼吸管理している。

症例 2：小○千○，1 カ月，女兒。

主訴：新生児仮死，呼吸困難，腹部膨満。

家族歴：母親に腎盂腎炎，自律神経失調症の既往あり。

妊娠歴：軽度妊娠中毒症（浮腫，蛋白尿）にて柴苓湯を内服。

臨床経過：在胎 40 週 2 日，2,912g にて出生した。Apgar score 1 分 3 点のためマスク下の酸素投与により蘇生された。自発呼吸は不規則で無呼吸発作がみられ， pH 6.987， PaCO_2 67.2， BE -17.8 と高度の呼吸性アシドーシスが認められたため，気管内挿管のうえ人工呼吸管理された。生後 6 日抜管を試みるも，抜管後無呼吸が持続し高炭酸ガス血症となったためすぐ再挿管された。再挿管後も換気回数を減らしてくると PaCO_2 が上昇する状態を繰り返す，睡眠時には完全に人工呼吸器に同調していた。染色体異常なく，胸部 X 線撮影・心電図・筋電図・頭部 CT・脳波などの諸検査上異常所見は認められなかった。筋力も覚醒時はとくに低下はみられなかったが睡眠時には hypotonia を認めた。生後 12 日抜管されたが，その後も睡眠時無呼吸が続き，刺激し啼泣させることにより自発呼吸を保つ状態であった。生後 32 日頃より

徐々に PaCO_2 が上昇し、生後37日目に再挿管された。以上の経過より Mellins らの診断基準のうち3項目を満たし、CCHS と診断された。睡眠時無呼吸に対してドキサプラムの経静脈投与、経口投与が試みられたが無効であった。

生後より便秘傾向であったが、生後20日頃より腹部膨満が出現し、腹部X線撮影で腸管ガス多く、CRP も陽性化したため腸炎の診断で加療された。その後も腹部膨満は持続し、浣腸による排便のコントロールを必要とした。生後53日目に腹部膨満に関して当科に紹介され、注腸(図1-B)・直腸肛門内圧検査・直腸粘膜生検にてS状結腸までの rectosigmoid Hirschsprung 病と診断された。生後4カ月目に気管切開術が施行され、また浣腸や腸洗浄による排便管理の後、生後6カ月目に Duhamel-GIA 法による Hirschsprung 病根治術が施行された。9カ月の現在発育順調で、入眠すると人工呼吸器を装着し FiO_2 0.25 IMV 30/分の条件で人工呼吸管理している。

III. 考 察

胎生早期に神経板の一部から形成される neural crest cell は、知覚を司る第V・VII・IX・X脳神経、脊髄神経知覚根、自律神経系(副腎髄質、内臓神経節、心・肺・腸管壁神経叢など)、シュワン細胞、色素細胞、ゾウゲ芽細胞、髄膜および咽頭弓の軟骨などに分化する。これら neural crest cell の移動・分化・発達の異常に起因すると考えられる疾患に注目し、1974年 Bolande が Hirschsprung 病や、神経芽腫ほかいくつかの腫瘍性疾患・症候群を neurocristopathy の概念でとらえることを提唱した¹⁾。これに属する疾患を合併する症例の存在が、未だ病因の明らかでない疾患を解明するうえで注目されている。

中枢性肺胞低換気症候群(いわゆる Ondine の呪い)は睡眠時における低換気、無呼吸を特徴としている。本症候群では炭酸ガスの蓄積に対する延髄呼吸中枢の反応性が低下しており、覚醒時には視覚や聴覚などの大脳皮質刺激により呼吸が維持されるが、睡眠時には外部からの刺激がなくなるため低換気をおこすと推察されている。他に原因がなく生直後から呼吸障害を呈する先天性のもの(CCHS)と、脳炎、外傷、手術などの後に生じる二次性延髄障害による後天性のものがあり、CCHS は1974年 Mellins らが初めて報告した。彼らは、a) チアノーゼが生直後からみられる、b) 原発性心肺・胸郭・神経筋疾患が除外される、c) 高炭酸ガス血症・低酸素血症が補助呼吸により容易に改善される、d) 血

中・髄液中の PCO_2 ・水素イオン濃度の上昇にもかかわらず、肺胞低換気を呈する、e) CO_2 吸入に対する呼吸反応が低下している、という5項目を CCHS の特徴として挙している。CCHS の本態は未だ不明だが、1978年 Haddad ら⁴⁾が Hirschsprung 病を合併した CCHS 症例を報告して以来、CCHS も neurocristopathy に属する一疾患とされ、neural crest cell に由来する呼吸中枢の神経細胞の異常が原因と推察されている。

本邦ではこれまでに自験例の2例を含めて18例の CCHS が報告されており(表1)、このうち Hirschsprung 病を合併していた症例は8例(45%)あった。また他の1例では Hirschsprung 病類縁疾患の一つである chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction syndrome (CIIPS) を合併していた。欧米の100例近くの CCHS の報告では約30%に Hirschsprung 病を合併しているが、CIIPS の報告はみられなかった。CIIPS の病因はまだよくわかっていないが、同様の症例報告が加われば CIIPS も neurocristopathy の概念からその病因をとらえうる。

CCHS と Hirschsprung 病の合併症例の詳細を表2に示した。本邦報告例では男女同数であるが、欧米の報告例を考慮すると男女比は約2:1と男児に多い。無神経節腸管の範囲は自験例1は下行結腸までとやや長く、自験例2はS状結腸までの古典的 Hirschsprung 病で、他の報告ではいずれも全結腸以上であった。病変範囲が長い傾向は欧米の報告でも同様である。Hirschsprung 病の臨床統計から、無神経節腸管の範囲の長い症例では遺伝的素因があることを示唆されており²⁰⁾ neurocristopathy に属する他の疾患の遺伝性と一致する。

欧米の CCHS と Hirschsprung 病の合併症例の報告例では主に呼吸器合併症による乳児期の死亡報告が多いが、津田らの症例は精神発達遅延もなく、在宅呼吸管理で夜間のみ人工呼吸管理されている。自験例2はまだ1歳にならないが、自験例1は現在8歳となり、新生児期の低酸素血症に起因すると考えられる軽度の精神発達遅延はみられるも、人工呼吸管理は夜間のみとなっており、元気に養護学校に通学している。家族の問題から在宅呼吸管理できず入院のままであるが、呼吸刺激剤や横隔膜ペーシングなどの治療法が確実な結果を得られない現在、長期生存例では在宅呼吸管理を行えるような援助が必要であろう。

IV. 結 語

Hirschsprung 病と CCHS を合併した2症例を経験し、本邦の同様の報告例をまとめた。neural crest cell

表 1. CCHS の本邦報告書

No. 報 告 書	性	Hirschsprung 病 の合併	予 後
1. Yon ⁵⁾ (1978)	女	な し	1歳時死亡
2. 安 間 ⁶⁾ (1984)	男	な し	4歳時死亡
3. 喜 田 ⁷⁾ (1985)	女	な し	1歳時死亡
4. 小 川 ⁷⁾ (1985)	—	な し	5歳で軽快
5. 新 井 ⁸⁾ (1985)	男	な し	2ヵ月時死亡
6. 石 井 ⁹⁾ (1985)	女	な し	5歳時生存
7. 古 井 ¹⁰⁾ (1985)	男	な し	—
8. 石 井 ¹¹⁾ (1990)	女	な し	1歳時死亡
9. 長谷川 ¹²⁾ (1991)	男	な し	2歳時生存
10. 名 越 ¹³⁾ (1990)	女	CIIPS 合併	11ヵ月時死亡
11. 津 田 ¹⁴⁾ (1985)	男	extensive	7歳時生存
12. 里 ¹⁵⁾ (1986)	女	total colon	5歳時生存
13. 津 田 ¹⁶⁾ (1987)	女	total colon	5歳時生存
14. 長 藤 ¹⁷⁾ (1987)	男	total colon	1歳時死亡
15. 仁 尾 ¹⁸⁾ (1990)	女	total colon	5歳時生存
16. 雨 海 ¹⁹⁾ (1991)	男	extensive	2歳時生存
17. 自験例 1	男	long segment	8歳生存中
18. " 2	女	recto sigmoid	9ヵ月生存中

表 2. Hirschsprung 病と CCHS 合併例の本邦報告例

No. 報告者	性	無 神 経 節 腸 管 の 範 囲	根 治 術 時 齢 年 齢	呼 吸 管 理	予 後
1. 津 田	男	空 腸	1 歳	夜間のみ在宅人工換気	7歳時生存
2. 里	女	全 結 腸	5 歳	夜間のみ人工換気	5歳時生存
3. 津 田	女	全 結 腸	1 歳	夜間のみ在宅人工換気	5歳時生存
4. 長 藤	男	全 結 腸	施行せず	夜間のみ人工換気	1歳時死亡
5. 仁 尾	女	全 結 腸	1 歳	夜間のみ人工換気	5歳時生存
6. 雨 海	男	空 腸	未 施 行	終日人工換気	2歳時生存
7. 自験例	男	下 行 結 腸	6 歳	夜間のみ人工換気	8歳生存中
8. "	女	S 状 結 腸	6 カ 月	夜間のみ人工換気	9ヵ月生存中

の発生異常という neurocristopathy の概念でこれらの疾患を考えることは、各疾患の病因を解明するうえで興味深い。

報告症例の詳細に関するアンケートにお答え頂きました諸先生方に深謝致します。本稿の要旨は第25回日本小児外科学会関東甲信越地方会において発表した。

SUMMARY

Two cases of neurocristopathy are reported. One patient was a female with classical Hirschsprung's disease and the other was a male with long segment aganglionosis. Both demonstrated

insufficient respiration after birth and were diagnosed as congenital central hypoventilation syndrome (CCHS, Ondine's curse). Postoperative courses of the Hirschsprung's disease were uneventful and they were maintained under mechanical ventilation during sleep. They are nine months and eight years of age now respectively. Eighteen reported infants of CCHS including nine cases combined with Hirschsprung's disease are reviewed.

文 献

- 1) Bolande RP: The neurocristopathies A unifying concept of disease arising in neural

- crest maldevelopment. Hum Pathol 5: 409-429, 1974.
- 2) 佐藤好範, 黒崎知道, 田村雅治, 池上宏, 永井蓉子, 杉本和夫, 鳥羽 剛, 高橋英世: Hirschsprung's disease を合併した原発性中枢性低換気症候群 (Ondine's curse) の1例. 小児科診療 50: 2516-2519, 1987.
 - 3) Mellins RB, Balfour HH, Turino GM and Winters RB: Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). Medicine 49: 487-504, 1970.
 - 4) Haddad GG, Mazza NM, Defendini R, Blanc WA, Driscoll JM, Epstein MF, Epstein RA and Mellins RB: Congenital failure of automatic control of ventilation, gastrointestinal motility and heart rate. Medicine 57: 517-526, 1978
 - 5) Yon C, Aoki H and Takarada M: A case of Ondine's curse Congenital dysfunction of central chemoreceptor. Yokohama Med Bull 29: 151-159, 1978.
 - 6) 安間文彦, 保浦賢三, 岡本 浩, 宮崎正治, 広瀬 豊, 阿久根淳, 近藤達平, 小川 裕, 関章: 横隔膜ペースメーカーの臨床応用と今後の問題点. 胸部外科 37: 455-460, 1984
 - 7) 喜田善和, 村田 敦, 市川秀樹, 小林道生, 竹内 豊: オンディース症候群 (先天性中枢性低換気症候群) の1例. 新生児誌 21: 76-77, 1985.
 - 8) 新井 勝, 藤井 肇, 藤江篤志, 松浦良二: 原発性肺胞低換気症候群の1乳児例. 日児誌 89: 401, 1985.
 - 9) 石井一元, 森谷直樹, 中里 満, 鈴木 浩, 東谷暁子, 林 正, 入間田潔, 三須久子: Ondine's curse の1例. 日児誌 89: 1455, 1985.
 - 10) 古井朱美, 宮地和代, 鈴木光子, 三浦幸子, 村上真奈美, 前田奈美子, 加納ひさみ, 鈴木幸栄: Ondine's curse 症候群の看護の1症例; 長期呼吸管理児の発達促進への援助, 家族指導と共に. 看護の研究 18: 187-188, 1985.
 - 11) personal communication, 1990.
 - 12) 長谷川久弥, 竹内 豊, 喜田善和, 武井治郎, 橋本和広, 橋本基他, 大場美奈子: 在宅人工換気療法を施行しているオンディース症候群の1例. 新生児誌 27: 392-397, 1991.
 - 13) 名越 廉, 鬼本博文, 長田郁夫, 勝又大助, 鳥山義仁, 大出 集, 大野 勉, 今泉了彦, 相原敏則, 宮川智幸: (Ondine's curse) を合併した慢性偽性腸閉塞の1例. 新生児誌 26: 250-251, 1990.
 - 14) 津田峰行, 長屋昌宏, 飯尾賢治, 梅田隆司, 伊藤喬広, 山田 昂, 石黒士唯, 安井徹朗: congenital hypoventilation syndrome (CCHS) を伴った全結腸ヒルシュスプルング病の1例. 日小外誌 21: 885, 1985.
 - 15) 里 康光, 堀川 大, 本間真理, 田宮恵子, 平間敏憲: 新生児の中枢性肺胞低換気症候群. 北海道医誌 61: 153, 1986.
 - 16) 津田峰行, 長屋昌宏, 近藤倉生, 原田 徹: congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) を伴ったヒルシュスプルング病の2例. 日小外誌 23: 1314, 1987.
 - 17) 長藤 洋, 平井幸代, 島川哲郎, 欠田文子, 松田雅弘, 鳥居昭三, 鄭 漢龍, 平井正志: Hirschsprung 病を伴った原発性肺胞低換気症候群の一例. 日児誌 91: 1023, 1987.
 - 18) 仁尾正記, 西島榮治, 大上博章, 佐藤正人, 山中潤一, 連利 博, 津川 力, 松本陽一: Hirschsprung 病と Ondine's curse を合併した neurocristopathy の1例. 日小外誌. 25: 997, 1990.
 - 19) 雨海照祥, 大川治夫, 坂庭 操, 金子道夫, 越智五平, 堀 哲夫, 池袋賢一, 大越教夫: Neurocristopathy 症候群症例の発生に関する考察. 日小外誌 27: 866-872, 1991.
 - 20) 池田恵一: ヒルシュスプルング病の診断と治療—全国集計を中心として—: 日小外誌 19: 803-819, 1983.