

■ 特集 直腸肛門奇形術後遠隔期の評価と再手術

便失禁に対する手術治療および排便管理法

大 片 祐 一*¹ 西 島 栄 治*³ 尾 藤 祐 子*¹ 福 澤 宏 明*¹
 中 尾 真*¹ 横 井 暁 子*¹ 鎌 田 直 子*²

はじめに

便失禁は患児のQOLを著しく低下させる病態である。便失禁の原因は器質的疾患の有無によって大別される。便失禁をきたす器質的疾患のうちもっとも多いものは、二分脊椎症と直腸肛門奇形術後の患児である。直腸肛門奇形では、内肛門括約筋および直腸肛門周囲の括約筋群の発達不良が著しい高位型で高頻度に便失禁が出現する。

便失禁に対する手術治療として、①肛門括約筋形成術 (sphincteroplasty)¹⁾、②人工の肛門括約筋装置の設置術^{2~4)}、③自己の肛門括約筋群の中心を通らずに引き下ろされた直腸肛門に対するやり直し手術⁵⁾、の3つが考えられる。一方、排便管理による便失禁の治療とケアとして、①自然肛門からの定期的なグリセリン浣腸や洗腸療法により、直腸肛門から漏れる便をなくしてしまう排便管理⁶⁾、②順行性の浣腸や洗浄を実施するための禁制のある注入路を手術で作成して、定期的に浣腸または洗腸で排便する方法⁶⁾、③永久人工肛門を作成してストーマケアで管理する、の3つが考えられる。

本稿ではわれわれの経験に基づいて、小児外科医の日常臨床に有用と思われる治療法と管理法を中心に解説する。

I. 便失禁に対する手術治療

1. 肛門括約筋形成術 (sphincteroplasty)¹⁾

括約筋断裂症例 (外傷などによる) が適応となる。括約筋の癒痕組織を切除し、各部の括約筋を修復するものである。

2. 大腿薄筋による括約筋補強術⁷⁾と人工肛門括約筋設置術^{2~4)}1) 有茎薄筋移植 (graciloplasty)¹⁾

1952年にPickrellが小児の便失禁に対して行った方法で、大腿内側に皮膚切開を加えて大腿薄筋を遊離し、これを肛門管に巻きつけることで肛門管に適度な緊縛圧を加える手術であり、有効とする報告もあるが難易度が高く、合併症が多い⁷⁾。

2) 人工の肛門括約筋装置設置術^{2~4)}

欧米諸国では尿失禁用の改良型デバイスを用いており、肛門管周囲に閉鎖型の空気注入カフを装着し、大陰唇や陰嚢内に埋め込んだスイッチを用いて肛門を開閉するもの⁴⁾であるが、感染・疼痛・びらんなど装置に関連した合併症が高率である^{2,3)}。わが国では、成人領域における前立腺癌術後の人工尿道括約筋装置の使用が2012年4月から保険適用になったことにより、設置例が増加している。今後、人工の肛門括約筋装置への応用が期待される。

3. 自己の肛門括約筋群の中心を通らずに引き下ろされた直腸肛門に対するやり直し手術

鎖肛根治術後の高度排便機能障害の原因として、肛門・直腸の引き下ろし経路の異常が考えられる。この場合には正しい経路に移し替える再手術によって症状の改善が十分に期待される⁵⁾。再手術を検討するにあたっては、新肛門の前方偏位

Yuichi Okata Eiji Nishijima Yuko Bitoh Hiroaki Fukuzawa
 Makoto Nakao Akiko Yokoi Naoko Kamata

*¹ 兵庫県立こども病院外科

〔〒654-0082 神戸市須磨区高倉台 1-1-1〕

*² 同看護部

*³ 愛仁会高槻病院小児外科

や側方偏位の有無など、肛門部の外観、肛門指診、およびCT/MRIによる括約筋群と引き下ろした腸管の位置関係を詳細に検討する必要がある。術式の詳細については他稿に譲る。

II. 排便管理による便失禁の治療とケア

1. 直腸肛門から漏れる便をなくしてしまう排便管理（強制排便法とその補助治療）⁶⁾

直腸肛門に便が常に貯留している状態が便失禁の原因になるので、便失禁をなくするためには直腸を空虚にすることが必要である。そのためには、強制的な排便を促す治療が必要になる。以下その方法について述べる。

1) 肛門への刺激

綿棒などにより肛門部の皮膚・粘膜を機械的に刺激し、便意と直腸の収縮を誘発させて、直腸内の便をいきんで排出させる。乳児に排便を促す方法としてしばしば用いられる。肛門粘膜・直腸粘膜の損傷に注意する。

2) 直腸への刺激

(1) グリセリン浣腸（50%グリセリン；浸透圧 5,430 mOsm）

0.5~2.0 ml/kg 程度（通常は 1 ml/kg としている）の 50%グリセリン浣腸を 5 秒程度で直腸内に注入する。直腸粘膜への高浸透圧液の接触による直腸への直接刺激と容量付加による直腸壁の伸展効果とが重なって直腸の収縮が誘発され、同時にこの収縮が求心路を伝わって便意（あるいは腹痛）が出現する。便意（あるいは腹痛）をきっかけとして「いきむ」ことが重要である。括約筋のトーンが弱く、直腸内の液を保持できない場合には肛門ストッパーを併用する。

(2) 坐薬

テレミンソフト[®]坐薬は、ピサコジルによる直腸や肛門の粘膜刺激作用によって便意を誘発させる。新レシカルボン[®]坐薬は、炭酸ガスの発生による直腸壁伸展に伴って便意を誘発させる。

3) 便性および腸管蠕動運動の調整

便の硬さと腸管蠕動を食事内容や薬物（塩類下剤・大腸刺激性下剤・止痢剤など）により調整することで排便コントロールを行う。

4) 洗腸療法（大腸全体の洗浄）

高度の管理しにくい便失禁例では、大量の微温湯で腸内容を一気に排出させる洗腸法を考慮する。逆行性洗腸療法と順行性洗腸療法がある。

(1) 逆行性洗腸療法

微温湯を経肛門的に直腸、下行結腸、横行結腸、盲腸まで注入して、貯留している便を泥状にして一気に排出させる方法である。自然肛門からの注入を実施するには、本人に洗腸療法を行う意思があること（おおむね学童期以降、協力体制が必要）、便座に自立して座などの姿勢保持能があること、「いきむ」ことができることが必要条件となる。注入量は注腸造影検査で盲腸に達する量を測定し、これを参考に決定する方法もあるが、当院では注入量を 20 ml/kg としている。導入時には皮膚・排泄ケア認定看護師による個別の指導が重要である。

(2) 順行性洗腸療法（antegrade continence enema：ACE）

盲腸に作成した注入路からの順行性洗腸では、全結腸を一気に洗腸できる利点がある。また、注入路が腹部で直接に目視できるため、多少の運動障害があっても自分一人で洗腸あるいは浣腸を実施できる利点があり、セルフケアを確立するのに大変有用である。しかし、注入路の作成には腹腔内の手術が必須であり、腹腔内の癒着や VP シェントチューブの存在など考慮する因子は多い。虫垂が使用可能かどうかを検索しておくことも必要で、もし虫垂が使用できない場合には複雑な禁制注入路作成術を準備しておく必要がある。また、注入路の狭窄、注入路の屈曲、チューブ挿入困難、便漏れ、感染など、術後合併症の発生も高率である。作成した注入路を本人が使用せず、結果的に不必要な手術となってしまうケースも出てくる。以下、現在行われている術式とその要点について紹介する。

① Malone's antegrade continence enema 法（MACE 法）

1990 年に Malone ら⁸⁾によって報告された MACE 法は、便秘・便失禁に対して有用なコントロール方法として広く知られている。合併症など、MACE 路を作成する損得を術前に十分吟味す

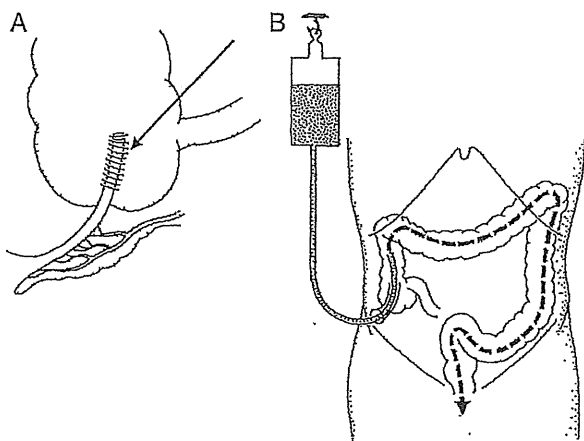


図 1 Malone antegrade continence enema のシエーマ

- A. 虫垂は有茎としていったん基部で切断し、盲腸壁側は閉鎖する。虫垂の遠位端は切除し、盲腸のいずれかの結腸ヒモに 5 cm の粘膜下トンネルを作成し、ここに虫垂を這わせて虫垂の遠位端側を盲腸壁に開口するように吻合する。トンネル部分には漿膜筋層縫合を加える (矢印)。
- B. 盲腸壁は腹壁と固定し、右下腹部に虫垂基部側を虫垂瘻として作成する。虫垂瘻より注入することで全結腸が洗腸可能となる。(Malone ら⁸⁾, 1990)

必要がある。原法では右下腹部切開をおき、虫垂は血流を温存するように授動し、虫垂先端を切断したのち盲腸壁の粘膜下層を這わせる (粘膜下トンネル法) ことで逆流防止弁としての機能を付加する。カテーテルの挿入が可能で、かつカテーテル抜去時にも腸内容物の体外への流出を防止できる禁制注入路として使用する。切除された虫垂基部は患児の腹壁を貫通させて、虫垂瘻を作成する。虫垂瘻周囲の盲腸壁は腹壁と吸収糸で固定する (図 1)。虫垂瘻開口部は V 字型のフラップとし、開口部の狭窄を予防している。

虫垂を有しない症例では、盲腸あるいは上行結腸の血行の明瞭な短冊状壁を切りだして腸管フラップとし、これをロール状に縫合し管状化する。これを粘膜と筋層のあいだに埋没させて (粘膜下トンネル法)、さらに腹壁を斜めに貫通させて結腸チューブによる小さな注入路を作成する⁹⁾。われわれは虫垂瘻の位置は衣服の位置を考慮し右下腹部に作成しているが、より目立たないように臍内に開口部を作成する方法もある¹⁰⁾。

主たる合併症は、注入路の皮膚入口部の狭窄で

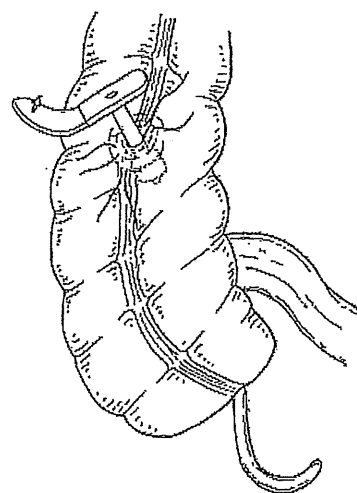


図 2 盲腸ポート法のシエーマ
胃瘻ボタンを使用して盲腸注入路を作成する。留置するボタンのシャフトを盲腸壁の三重のたばこ縫合で巻きつけて、チューブ周囲からの便もれを最小限にする。
(高見澤ら¹¹⁾, 2004)

ある。盲腸・結腸壁の flap を用いた場合は、血流不足により管状化した先端が壊死したことにより瘻孔部の潰瘍形成をきたし治療に難渋したケースもあり、導入路作成の際は血流温存と、注入路内の狭窄や強い屈曲の防止については十分に留意すべきである。

初回チューブ交換は術後 6 週間以上として、透視下に安全に行うこととしている。チューブ交換が問題なければ自己管理のもと、必要時にのみネラトンチューブなどを開口部から挿入して洗腸液を注入可能である。

② 盲腸ポート法¹¹⁾ (図 2)

虫垂を利用できない例や、虫垂瘻からの便汁漏出が管理できない例、太い盲腸を利用できる成人例などで、頑固な便秘や便失禁を解決するために、胃瘻ボタンを盲腸前壁に三重に巾着縫合をかけて盲腸内に留置して注入路として使用する方法が開発された。満足度が高く有用な術式であるが、保険適用外手術である点が問題である。

③ 腹腔鏡下 ACE 造設術

最近では腹腔鏡を用いた報告が増加しており、より簡略化したさまざまな術式が報告されてい

る^{10,12)}が、どの術式が長期的に優れているかは今後の検討課題である。

2. (永久)人工肛門(ストーマ)造設(colostomy)

自然肛門からの排便管理で便秘や便失禁が管理できない場合の最後の方法は、ストーマによる排便管理である。可及的遠位側の結腸(下行結腸, S状結腸など)を用いて腹壁上の管理しやすい部位に管理しやすいストーマを作成すれば、便失禁と強固な便秘の両方に自己対処できるようになる。もっともシンプルで確実な方法であるが、ボディイメージへの影響が大きい。皮膚・排泄ケア認定看護師によるストーマ管理の指導と、最適なストーマ用品の紹介、排泄管理用のトイレの整備など生活環境の調整もすこしずつ進んできている。重度の便失禁状態よりも、造設したストーマによるセルフケアのほうがQOLが良好となる場合も考えられる。本人および家族との十分な相談が必要である。

おわりに

現在行われている便失禁に対する手術・治療・ケアについて紹介した。直腸肛門奇形術後の便失禁例で、直腸肛門が自己の肛門括約筋群の中心を通らずに引き下ろされた場合には、やり直し手術は十分な効果が期待できる。多彩な原因のある便失禁全般に適用できる単一の有用な管理方法・治療方法(人工の括約筋装置など)はいまだ確立されておらず、患児の病態・精神発達の程度、社会的・家族的背景などを加味したオーダーメイドな対応が必要である。排便機能は生活習慣や心理、学校生活や社会生活に強く関連する。つまり、生活自体に強い影響を与え、生活自体から強い影響を受ける。便失禁がコントロールされない場合には、患児のQOLを低下させる重大な要因となるため、この領域を扱う医師と看護師には根気強い対応と生活全般にかかわる広い関心とが求められる⁶⁾。

文 献

- 1) Parks AG, McPartlin JF : Late repair of injuries of the anal sphincter. *Proc R Soc Med* 64 : 1187-1189, 1971
- 2) O'Brien PE, Dixon JB, Skinner S, et al : A prospective, randomized, controlled clinical trial of placement of the artificial bowel sphincter (Acticon Neosphincter) for the control of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 47 : 1852-1860, 2004
- 3) Ortiz H, Armendariz P, DeMiguel M, et al : Prospective study of artificial anal sphincter and dynamic graciloplasty for severe anal incontinence. *Int J Colorectal Dis* 18 : 349-354, 2003
- 4) Christiansen J, Lorentzen M : Implantation of artificial sphincter for anal incontinence. *Lancet* 2 : 244-245, 1987
- 5) Tsugawa C, Hisano K, Nishijima E, et al : Posterior sagittal anorectoplasty for failed imperforate anus surgery : lessons learned from secondary repairs. *J Pediatr Surg* 35 : 1626-1629, 2000
- 6) 西島栄治 : 排便コントロールと便失禁の治療。溝上祐子, 池上 均 (編) : 小児創傷・オストミー・失禁(WOC)管理の実際, 照林社, 東京, pp128-136, 2010
- 7) Baeten CG, Bailey HR, Bakka A, et al : Safety and efficacy of dynamic graciloplasty for fecal incontinence : report of a prospective, multicenter trial. Dynamic Graciloplasty Therapy Study Group. *Dis Colon Rectum* 43 : 743-751, 2000
- 8) Malone PS, Ransley PG, Kiely EM : Preliminary report : the antegrade continence enema. *Lancet* 336 : 1217-1218, 1990
- 9) 連 利博, 棚野晃秀, 佐藤志以樹, 他 : 便失禁に対する Malone 手術 虫垂のない 2 症例. *日小外会誌* 36 : 324-327, 2000
- 10) Sinha CK, Grewal A, Ward HC : Antegrade continence enema (ACE) : current practice. *Pediatr Surg Int* 24 : 685-688, 2008
- 11) 高見澤 滋, 木村 健, Phearman L : 難治性便失禁に対する盲腸ポート手術(順行性浣腸)の経験. *外科治療* 91 : 87-88, 2004
- 12) Rodriguez L, Flores A, Gilchrist BF, et al : Laparoscopic-assisted percutaneous endoscopic cecostomy in children with defecation disorders (with video). *Gastrointest Endosc* 73 : 98-102, 2011

* * *

■ 特集 直腸肛門奇形術後遠隔期の評価と再手術

術後排便障害に対する再手術の適応

河野美幸* 城之前翼* 桑原強* 高橋貞佳*
押切貴博* 安井良僚* 小沼邦男**

はじめに

鎖肛根治術後に排便機能障害、とくに高度の便失禁が持続し、保存的治療を行っても効果が得られない症例のQOLは著しく低下している。そのような症例には、臨床評価や各種検査に基づいて、再手術の適応について検討する必要がある。検査のなかでもmagnetic resonance imaging (MRI)による肛門拳筋や外肛門括約筋の評価は、再手術の適応を決定するうえで重要な指標になる¹⁾。教室でこれまでに経験した、術後便失禁を主訴とする排便障害に対してMRIの評価により恥骨直腸筋、外肛門括約筋に対する再手術を行った症例について報告する。

I. 対象と方法

対象としたのは1990年からこれまでに中間位、高位型の患児で、MRIによる恥骨直腸筋や外肛門括約筋の断裂や引き下ろした直腸逸脱の診断のもと根治術後再手術を行った5例である。検討項目は、最初の根治術式、再手術による臨床的排便機能評価²⁾と、客観的評価の肛門管静止圧と直腸肛門反射の変化を検討した。

MRIの評価は小沼¹⁾のMRIによる恥骨直腸筋、外肛門括約筋の形態分類(図1)によった。

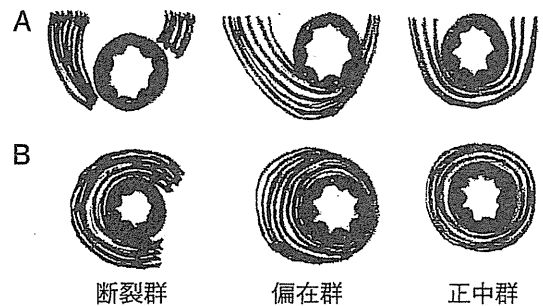


図1 MRIによる恥骨直腸筋、外肛門括約筋の形態分類

A. 恥骨直腸筋レベル, B. 外肛門括約筋レベル。
(小沼¹⁾, 2002より一部改変)

II. 結果 (表1, 2)

恥骨直腸筋、外肛門括約筋修復術や直腸経路修正を行った5例は高位型4例、中間位型1例で、根治術式は腹会陰式(Rehbein法)2例、腹仙骨会陰式1例、腹腔鏡補助下1例、拡大会陰式³⁾1例であった。MRIの評価で外肛門括約筋レベルでの断裂を認めたのは2例、恥骨直腸筋レベルでの筋断裂を認めたのは3例で、1例で直腸の恥骨直腸筋からの逸脱を認めた。再手術時の年齢は1~17歳であった。症例1, 2は再手術にあたり人工肛門造設はせず、症例3, 5は人工肛門を造設、症例4は人工肛門閉鎖前の再手術であった。再手術は会陰式2例(症例1, 2)、posterior sagittal anorectoplasty (PSARP)法3例(症例3~5)。症例4を除く4例の再手術前のクリニカルスコア(CS)は1~2点と不良で、因子としては便失禁、便汚染、便意のスコアが低かった。再手術後、症例1~3は7~8点と改善、とくに便失禁の因子で著明な改善が得られた。症例5はCSの改善は低かった。肛

Miyuki Kohno Tsubasa Shironomae Tsuyoshi Kuwahara
Sadayoshi Takahashi Takahiro Oshikiri Yoshitomo Yasui
Kunio Konuma

* 金沢医科大学小児外科

〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1)

** 太田記念病院健康管理センター

表 1 再手術症例

症例	性	病型	根治術術式	根治術時 年齢	合併症
1	男	直腸尿道瘻	腹会陰式 (Rehbein 法)	7 ヲ月	S3, 4 半椎体
2	女	直腸前庭瘻	腹会陰式 (Rehbein 法)	10 ヲ月	C 型食道閉鎖症, 左腎形成不全, 双角子宮
3	男	直腸尿道瘻	腹仙骨会陰式	1 歳 1 ヲ月	大動脈縮窄症, 右尿管異所開口, 左膀胱尿管逆流症
4	男	直腸膀胱瘻	腹腔鏡補助下	5 ヲ月	両側水腎症, 腹腔内精巢 S2-3 癒合
5	男	直腸尿道瘻	拡大会陰式	4 ヲ月	拇指形成不全, S2 半椎体

S: 仙骨

表 2 再手術症例の MRI 所見と術前後の評価

症例	再手術時 年齢 (年代)	MRI 所見			再手術前		再手術後	
		外肛門括約筋 断裂	恥骨直腸筋 断裂 (逸脱)	直腸 偏在	CS	肛門管静止圧 (cmH ₂ O)/ 直腸肛門反射	CS	肛門管静止圧 (cmH ₂ O)/ 直腸肛門反射
1	15 歳 (1990 年)	あり	なし	あり	2	6/陰性	7	22/陰性
2	17 歳 (1991 年)	あり	あり	あり	2	43/陰性	8	60/陽性
3	13 歳 (2002 年)	なし	あり	あり	1	30/陰性	7	30/陰性
4	1 歳 (2005 年)	なし	あり (逸脱)	あり	—	30/陰性	5	50/陰性
5	10 歳 (2010 年)	なし	あり	なし	1	40/陽性	3	35/陽性

CS: クリニカルスコア, 直腸肛門奇形研究会の臨床的評価法試案 (直腸肛門奇形研究会²⁾, 1982)

門管静止圧の増加が再手術前後で得られたのは症例 1, 2, 4 の 3 例で, 症例 3, 5 は前後でほとんど変化はみられなかった。再手術により直腸肛門反射陰性が陽性に変化したのは症例 2 のみであった。症例 2 と症例 4 を提示する。

1. 症例 2

17 歳, 女性。中間位型 (直腸前庭瘻)。Rehbein 法による根治術後排便機能は CS で 2 点と不良な状態が持続。MRI 横断像で著明な恥骨直腸筋と外肛門括約筋の断裂と断裂部の脂肪織を認めた (図 2)。会陰式に恥骨直腸筋および外肛門括約筋断裂部の脂肪組織の除去, 筋断裂の修復を行い,

Holschneider の reverse smooth muscle plasty に準じて内肛門括約筋形成術を行い, 肛門皮膚は Nixon anoplasty を行った。術後 CS は 8 点と著明に改善した。術前認められなかった直腸肛門反射が術後認められるようになった。

2. 症例 4

1 歳, 男児。高位型 (直腸膀胱瘻)。生後 5 ヲ月に腹腔鏡補助下肛門形成術を施行した。術後 MRI は pull-through した直腸が恥骨直腸筋係蹄を逸脱し, 外肛門括約筋レベルでは右側に偏位していた。注腸造影では直腸会陰曲の形成は不良であった (図 3)。そのため, 人工肛門閉鎖後の排便機能

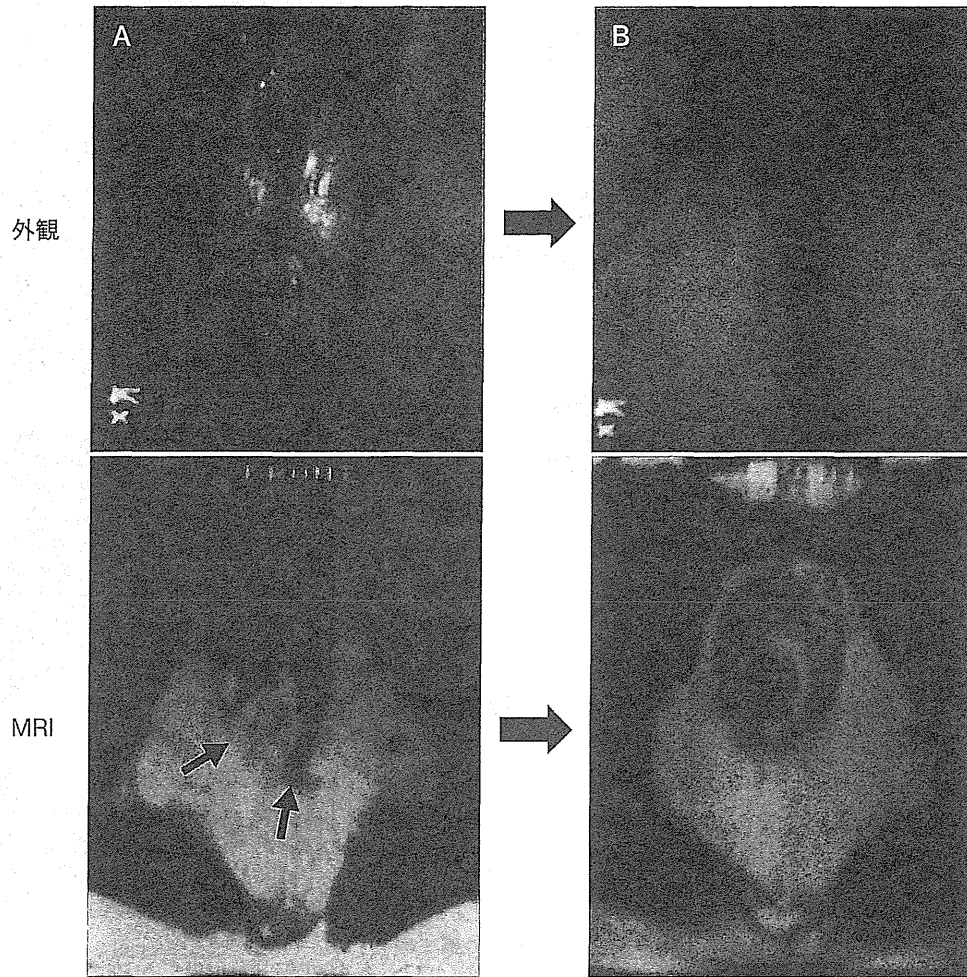


図 2 症例 2 の再手術前後
A. 再手術前, 矢印は筋断裂部位を示す, B. 再手術後。

障害を危惧し, 人工肛門閉鎖前に直腸偏位の是正を行うため PSARP 法に準じて再手術を施行した。直腸は恥骨直腸筋の後方に逸脱し, 外肛門括約筋の右側に偏位していた。恥骨直腸筋は切開せずに経路を作成し直腸を通し直し, 一塊となっていた深部外括約筋は正中で分けて, 直腸を巻くように縫合し, 肛門皮膚は Nixon anoplasty を行った。

再手術後の MRI では, 恥骨直腸筋係蹄の右側は左側と比べやや薄いものの, ほぼ対称であり, 注腸でも直腸会陰曲は良好となった (図 3)。現在 9 歳で, 1 日 1 回の流腸で排便コントロールを行い, それ以外で便失禁や汚染は認めておらず, CS 5 点である。

III. 考 察

直腸肛門奇形に対する MRI は術前の肛門挙筋, 外肛門括約筋や神経系, そのほかの合併奇形の評価のみならず根治術後の評価, とくに排便機能障害を有する症例では, 重要な情報をもたらす検査法の一つになっている¹⁴⁾。

術後の排便機能評価に影響を及ぼすとされる MRI 所見としては, ① 恥骨直腸筋, 外肛門括約筋断裂の有無, ② pull-through 腸管の偏位の有無, ③ 恥骨直腸筋, 外肛門括約筋の発育の程度(厚さ)などがあげられる¹⁾。高位型などの低形成で薄い骨盤底筋群では, 根治術時に腸管を pull-through を行う際, 術式によっては恥骨直腸筋, 外肛門括約筋の正中を通らなかつたり, 損傷したりする可能性がある。鎖肛根治術後, 便失禁が持続する患

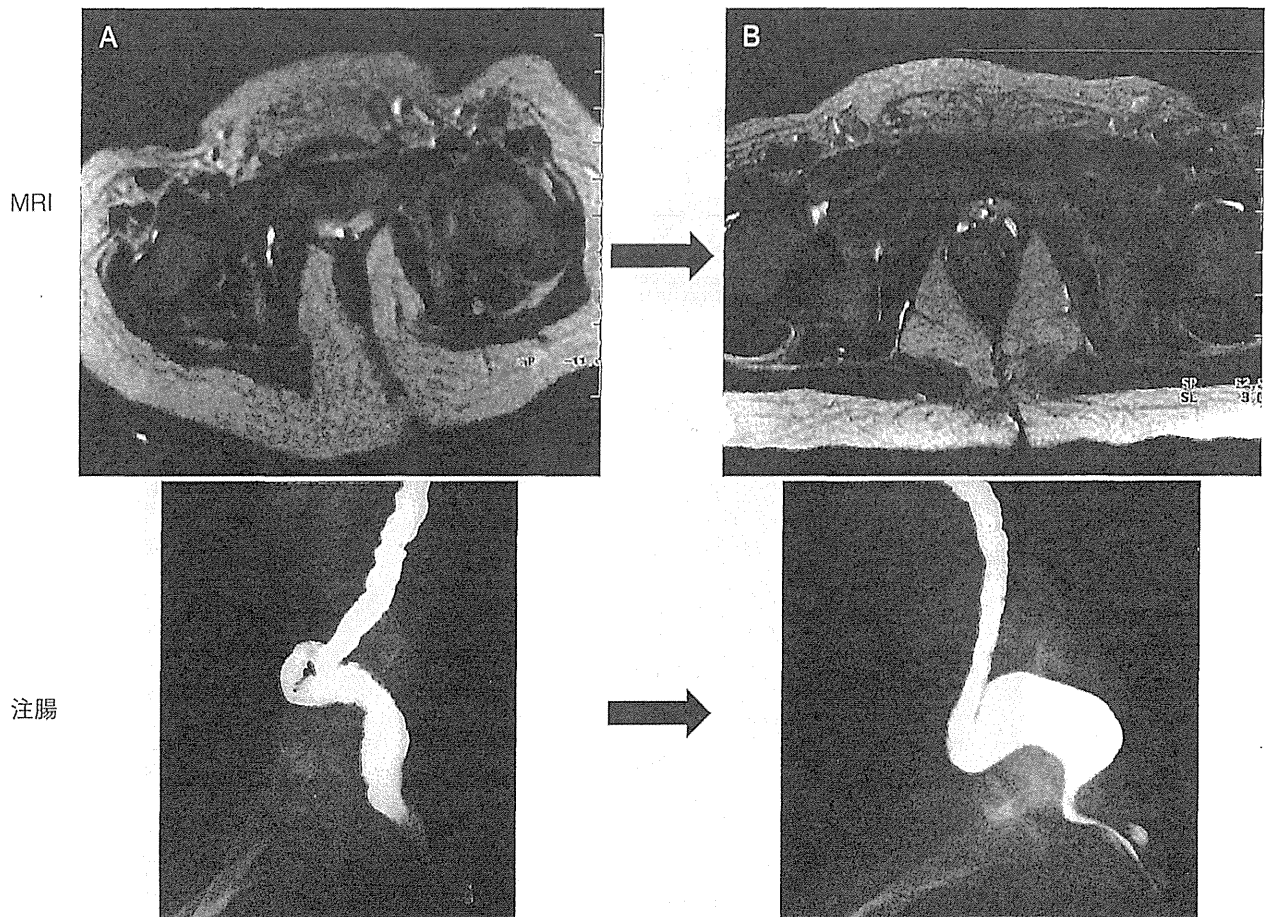


図 3 症例 4 の再手術前後

- A. 再手術前。MRI（上段）では、恥骨直腸筋からの直腸逸脱を示す。
 B. 再手術後。MRI（上段）では、恥骨直腸筋右側が A と比べやや薄いのが、直腸は恥骨直腸筋を通っている。

児には客観的評価法として注腸や内圧検査などが行われるが、その評価のみから手術に踏み切る決定は困難な場合がある。しかし、それらの不良な臨床的、客観的評価を裏付ける恥骨直腸筋や外肛門括約筋などの断裂、偏位などの異常がMRIで確認され、修復可能と判断されれば、再手術決定の有力な判断材料となる。

根治術として、直視下で肛門挙筋や外肛門括約筋を確認して行う PSARP 法が普及して、それまでの手技では生じていた直腸位置の偏位が生じにくくなり、再手術症例も減少したと考えられている⁵⁾。しかし、それでもなお再手術が必要な症例は存在している^{5~7)}。そのような症例の再手術にも PSARP 法は完全な排便機能を新たに作り出すことはできないかもしれないが、解剖学的構造を正確に同定して再形成術を行うのに優れた方法といわれている⁷⁾。会陰式による再手術は外肛門括

約筋レベルでの損傷のみであれば選択されてもよい方法と考えられるが、恥骨直腸筋レベルでの損傷が存在するならば PSARP 法が選択される方法と考えられる。実際、症例 2 は良好な結果が得られたものの、手術は長時間を要した。そのあとの症例には PSARP 法を選択している。また症例 2 のように、腹会陰式根治術を受けた症例では直腸の周りに腸間膜の脂肪が存在しやすいことが指摘されており、脂肪切除により直腸と括約筋が直接接触し機能回復するといわれている⁵⁾。再 PSARP 法では十分な術前処置を行えば人工肛門造設は不必要との報告^{5,6,8)}があるが、われわれの 2 症例では安全を期して人工肛門造設を行った。

肛門管静止圧や直腸肛門反射は主に内肛門括約筋を反映し、排便機能の客観的評価法の一つである。最大静止圧は症例 1, 2, 4 では増加したが、ほかの症例ではほとんど変化がみられなかった。

直腸肛門反射も再手術により陰性が陽性に化したのは、中間位の症例2のみであった。これらは再手術前からの内肛門括約筋存在の有無が大きく影響していると考えられる。

排便機能評価ができない人工肛門閉鎖前でも、MRIで恥骨直腸筋、外肛門括約筋の断裂、逸脱、偏位があれば、臨床的排便機能評価を待つまでもなく症例4のように再手術の適応があると考ええる。

MRI検査により確認された筋群の断裂や直腸逸脱を修復することで、われわれの5例中4例で改善が得られたと考えている。鎖肛術後の便失禁に対する再手術による改善率の報告は一定しておらず、術後便失禁が持続する患児に対しての再手術の役割はまだ十分確立されているとはいえない⁹⁾。また、明らかな仙骨奇形を有する患児ではその適応はないとする意見⁵⁾や、仙骨奇形を有していても再手術により改善したとの報告⁶⁾もあり、再手術の決定には臨床評価、MRIを含めた客観的評価や神経学的合併奇形などを総合的に評価し判断する必要がある。

おわりに

再手術決定の際に必要なのは、手術により排便機能が確実に改善されるという保証である。再手術を行う側としてはっきりとした異常が確認され、手術で修復可能と判断できるかどうか再手術決定の条件である。MRIは再手術前の腸管と骨盤底筋群との関係を認識し、排便機能の評価には

不可欠な検査法である。

文 献

- 1) 小沼邦男：直腸肛門奇形術後症例による肛門括約筋群形態と排便機能. 金医大誌 27 : 18-28, 2002
- 2) 直腸肛門奇形研究会：直腸肛門奇形術後排便機能の臨床的評価法試案. 日小外会誌 18 : 1458-1459, 1982
- 3) 伊川廣道, 増山宏明, 平林 健, 他：中間位・高位鎖肛に対する拡大陰式直腸肛門形成術—骨盤神経叢直腸枝温存術式. 手術 50 : 2079-2083, 1996
- 4) Hettiarachchi M, Garcea G, deSouza NM, et al : Evaluation of dysfunction following reconstruction of an anorectal anomaly. *Pediatr Surg Int* 18 : 405-409, 2002
- 5) Peña A, Hong AR, Midulla P, et al : Reoperative surgery for anorectal anomalies. *Semin Pediatr Surg* 12 : 118-123, 2003
- 6) Dewan PA, Hrabovszky Z : Revision anorectoplasty in the management of anorectal anomalies. *Pediatr Surg Int* 18 : 269-272, 2002
- 7) Ardelean MA, Bauer J, Schimke C, et al : Improvement of continence with reoperation in selected patients after surgery for anorectal malformation. *Dis Colon Rectum* 52 : 112-118, 2009
- 8) Tsugawa C, Hisano K, Nishijima E, et al : Posterior sagittal anorectoplasty for failed imperforate anus surgery : lessons learned from secondary repairs. *J Pediatr Surg* 35 : 1626-1629, 2000
- 9) Rintala RJ, Pakarinen MP : Imperforate anus : long- and short-term outcome. *Semin Pediatr Surg* 17 : 79-89, 2008

*

*

*

経肛門的ヒルシュスプルング病根治術後の 便失禁に対する肛門管形成手術

安井 良僚, 河野 美幸, 城之前 翼,
桑原 強, 高橋 貞佳, 押切 貴博

要 旨

【目的】経肛門的ヒルシュスプルング病根治術後に溢流性以外の便失禁を認める症例に対し肛門管形成手術を行い, その排便機能における効果を検討した。

【方法】手術は大見らが報告した成人の内肛門括約筋後方形形成手術に準じて行った。乳児期までに経肛門的 Soave 法を行い, 術後5年以上経過して重度の溢流性以外の便失禁を認める症例を手術適応とした。術前後の排便機能を直腸肛門奇形研究会による臨床スコア(試案), 注腸造影そして肛門内圧検査により評価した。

【結果】教室で経肛門的 Soave 法施行後の31例中7例(22.5%)が対象となった。男児6例, 女児1例で年齢は 10.5 ± 2.4 歳, 3例が long segment aganglionosis, 2例が rectosigmoid aganglionosis, 2例が short segment aganglionosis であった。排便スコアは, 術前 1.42 ± 0.4 (全例 Poor)であったが, 術後 4.7 ± 2.3 (Good 2例, Fair 4例, Poor 1例)と有意に上昇した($p < 0.05$)。なかでも便意に異常がなかった症例では極めて良好な効果が得られた。術前に注腸造影を行った5例で全例造影剤の直腸内保持が不可能であったが, 術後いずれも造影剤の直腸内保持が可能となった。術前の肛門管最大静止圧は 26.8 ± 10.7 mmHgであったが, 術直後は有意に上昇した(84.9 ± 27.9 mmHg, $p < 0.05$)が, 術後2か月以後に再度測定した6例では徐々に低下し, 術前と有意差はなかった(37.3 ± 14.6 mmHg, $p = 0.08$)。

【結論】経肛門的ヒルシュスプルング病術後の溢流性以外の便失禁に対し, 本術式が有用であると考えられた。今後も長期的な排便機能のフォローアップを行う必要がある。

索引用語: ヒルシュスプルング病, 便失禁, 肛門括約筋形成手術

I はじめに

教室ではヒルシュスプルング病に対し開腹操作を行わない経肛門的操作のみ, または無神経節腸管の長さにより必要に応じて腹腔鏡補助下に経肛門的 Soave 法を行ってきた¹⁾。このうち, 排便習慣確立後, 肛門が著しく弛緩し, 溢流性ではない便失禁や強い汚染が続く症例が数例見られていた。これらの症例では浣腸や緩下剤による排便コントロールや, 止痢薬などの使用による内科的治療では十分な効果を得られず, パットやオムツの長期使用を余儀なくされ, 特に学童期以降の患児の QOL を著

しく悪化させていた。このような便失禁に対し大見らが報告した内肛門括約筋後方形形成手術²⁾を適用し効果が得られた。術式の詳細と術前後の排便機能を評価し文献的考察を加えて報告する。

II 対象と方法

1. 対象

乳児期までにヒルシュスプルング病と診断し経肛門的 Soave 法を行い, 排便習慣確立後に重度の便失禁を認める症例を対象とした。これらの症例に対し肛門管形成手術を行い, 術前後の排便機能を直腸肛門奇形研究会による臨床スコア(試案)³⁾, 注腸造影そして肛門内圧検査により評価した。数値は mean \pm SD で表記し, 統計学的比較は t 検定を行い p 値が 0.05 未満を有意差ありとした。

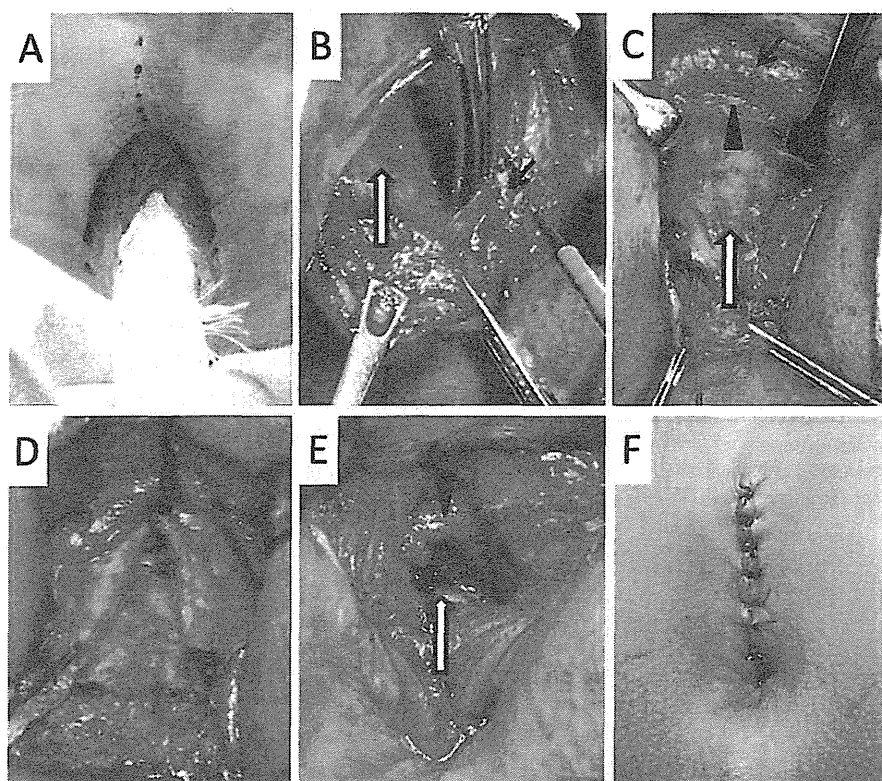


図1 肛門管形成手術の実際

A Jack knife 体位で肛門に沿って背側半周を切開する。B 外肛門括約筋と腸管の間を剥離する。Pull through 腸管背側（白抜き矢印）を露出させる層で剥離を進めるが、外肛門括約筋（黒矢印）と muscle cuff は一体となっておりはっきりと認識できない。C 腸管後壁半周を肛門縁より約 4 cm にわたり露出させる（白抜き矢印）、この操作で外肛門括約筋（黒矢印）、恥骨直腸筋（矢頭）が確認できる。D 露出した腸管後壁を内腔に向け腹側に大きく翻転させ、腸管を外側から縫縮する。腸管の拡張が強いので 2-3 層にわけて縫合して縫縮する方が確実であった。E 腸管の縫縮により腸管（白抜き矢印）と恥骨直腸筋（矢頭）の間に隙間ができるためこれを縫合閉鎖する。F 終了時の肛門外観。

2. 術式および周術期管理

全例術前 3 日以上前より塩類下剤により腸管前処置を開始し、術前日より絶食とした。

術式は大見らの肛門管形成手術—内肛門括約筋後方形成手術²⁾を適用した。全身麻酔下、jack knife 体位とし、肛門背側半周に皮膚切開を置き（図 1A）、神経刺激装置で外肛門括約筋と腸管の間を確認しながら剥離し腸管後壁を露出させた（図 1B）。Soave 術後であり、本来の内肛門括約筋からなる muscle cuff があるはずだが、露出するのは pull through 腸管の漿膜で、muscle cuff を同定することは困難であった。外肛門括約筋と腸管の剥離を進めてゆくと、約 3 cm 程度で恥骨直腸筋の下端が確認できる。続けてこれと腸管との間も剥離し、最終的に肛門縁より 4 cm 程の長さにならって腸管後壁半周を露出させる（図 1C）。そして露出した腸管後壁を内腔に向け大きく折り込み、腸管を外側から縫合し、肛門管を術

者の示指がきつくなる程度まで縫縮した（図 1D）。大見ら²⁾はこれを 2-0vicryl により 1 層で行っており、我々も症例 1, 2, 4 では同様に 1 層で縫縮したが、著明に肛門管が弛緩している場合、2-3 層かさねて徐々に縫縮する方が確実な印象であった。これにより恥骨直腸筋の係蹄に隙間が生じるため、後方正中で縦方向に縫合して閉鎖し、さらに弛緩した外肛門括約筋も同様に縫合して修復し（図 1E）、皮膚切開部は縦方向に縫合した（図 1F）。

術後は翌日より飲水可とし、症例 1, 2 では術後 3 日程度より食事開始としたが、いずれも排便により創の離開を生じたため、それ以後の症例では術後 1 週間絶食とした。

III 結 果

教室での経肛門的 Soave 法施行後 5 年以上経過した症例は 31 例で、7 例（22.5%）にこのような失禁が見られ

表1 対象症例の詳細

症例	性別	年齢	Hirschsprung 病の type	合併症など
1	男	6	long	
2	男	9	long	
3	男	13	rectosigmoid	
4	男	12	long	ウイルス性脳炎 mental retardation
5	男	12	short	
6	男	9	short	
7	女	13	rectosigmoid	Mowat-wilson 症候群

long: long segment aganglionosis
 rectosigmoid: rectosigmoid aganglionosis
 short: shortsegment aganglionosis

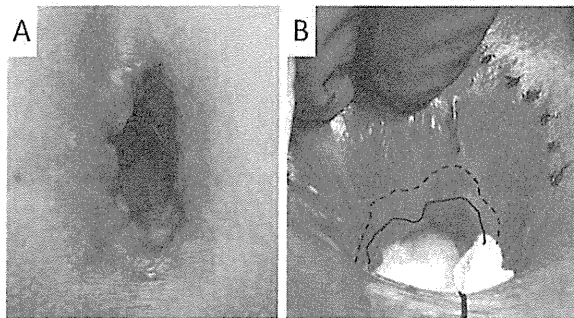


図2 症例3の術前の肛門外観

A 著しく弛緩し内腔が見える。B 肛門管内で歯状線(点線)とその口側に吻合ライン(実線)が確認できる。

た。対象症例の詳細を表1に示す。男児6例、女児1例で、年齢は 10.5 ± 2.4 歳、3例が long segment aganglionosis, 2例が rectosigmoid aganglionosis, 2例が short segment aganglionosis であった。症例4はウイルス性脳炎後で軽度 mental retardation があり、症例7は Mowat-wilson 症候群であった。ほぼ全例で肛門が著明に弛緩し(図2),

術前週3日以上、1日2回以上の便失禁を認めていた。以下に術前後の臨床スコア、注腸造影そして肛門内圧検査等の詳細を記載する。

排便スコア(表2):術前全例 Poorで、排便スコアは 1.42 ± 0.4 であったが、術後 Good 2例, Fair 4例, Poor 1例となり、排便スコアは 4.7 ± 2.31 と術前と比較し有意に上昇していた($p < 0.05$)。なかでも、術前より便意に異常がなかった(排便スコア, 便意2)症例3, 5, 6は排便スコアの失禁の項目は0から4となり、極めて良好な効果が得られた。これに対し便意に異常があった症例1, 2, 4(排便スコア, 便意1)では、症例1, 2においてはかなりの効果を得られたものの失禁は完全には改善せず(排便スコア, 失禁0から2)、特に症例4では術前と大きな変化が得られなかった。現在最も良好な経過を得た症例3では緩下剤などによる排便コントロールは不要となり、症例5, 6は本人の判断により必要に応じて浣腸を行うのみとなった。症例7は母親が1回/日浣腸を行うことで排便時以外の失禁や汚染を認めなくなった。症例1, 2, 4においては緩下剤による排便コントロールの他、抗コリン薬等の使用により排便コントロールを試みている。

注腸造影(表3):意思疎通可能な症例1~6のうち、術前後に注腸造影を施行しなかった症例5をのぞき、全例で術前には造影剤の直腸内保持が不可能であったが、術後いずれの症例も造影剤の直腸内保持が可能となった(図3)。

肛門管最大静止圧(表3):術前の最大肛門管静止圧は 26.8 ± 10.7 mmHgと低下しており、術直後は 84.9 ± 27.9 mmHgと有意に上昇した($p < 0.05$)が、術後2か月~1年の間に測定した症例1~6では 37.3 ± 14.6 mmHgと低下しており術前と有意差は認めなかった($p = 0.08$)。術後3か月で測定した症例5の8ch 肛門内圧測定による評価では縦縮した肛門管後壁のひだによる圧変化を確認

表2 術前後の排便スコアの変化

症例	術前排便スコア					術後排便スコア					術後排便コントロール
	便意	便秘	失禁	汚染	合計	便意	便秘	失禁	汚染	合計	
1	1	3	0	0	1	1	2	2	1	4	緩下剤, 浣腸
2	1	3	0	0	1	1	2	2	1	4	坐薬
3	2	3	0	0	2	2	4	4	2	8	不要
4	1	3	0	0	1	1	3	0	0	1	—
5	2	3	0	0	2	2	3	4	1	6	本人の判断で使用
6	2	3	0	0	2	2	3	4	2	7	本人の判断で使用
7	1	3	0	0	1	1	2	4	2	5	浣腸

表3 注腸造影, 最大肛門管静止圧, その他の術後経過

症例	造影剤直腸内保持		最大肛門管静止圧 mmHg			術後合併症
	術前	術後	術前	術直後	術後※	
1	不可能	可能	10	50	26	創離開
2	不可能	可能	15.7	60.8	20	創離開
3	不可能	可能	31.9	62.5	31	
4	不可能	可能	25.1	103.5	44.9	創離開
5	注腸造影施行せず		40.9	115	64.9	
6	不可能	可能	40.1	75.3	37.5	
7	意思疎通困難		24.3	127.8	未測定	創離開

※肛門内圧測定は術後2か月から1年で行った

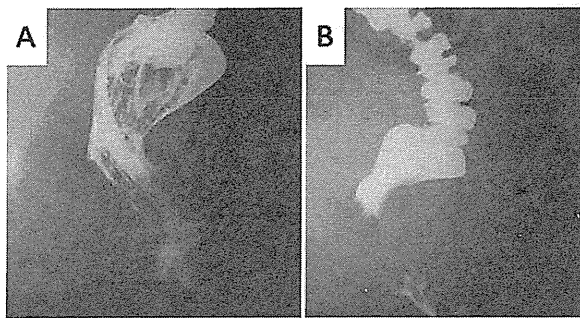


図3 症例3の術前後の注腸検査

A 術前. 肛門管が弛緩し造影剤が直腸内に保持できない. B 術後. 肛門管が締まり直腸内に造影剤を保持できるようになっている.

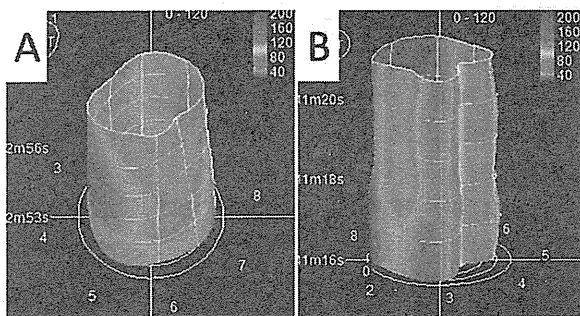


図4 症例5の術前後の8ch 肛門内圧測定による肛門管の形態

A 術前. 静止内圧は低くほぼ円筒状を呈している. B 術後3か月. 静止内圧は術前と大きく変わらないが縫縮した背側にひだによる圧変化が検出されている.

できた(図4).

その他の術後経過: 術後4例において創感染を認めたが, 皮膚の離解のみにとどまり, いずれも保存的に治癒した.

IV 考 察

近年広く行われている経肛門的ヒルシュスプルング病根治術の術後合併症として便失禁や便汚染の頻度は0%から50%以上とする報告までかなりのばらつきがみられ, Gosemannらのliterature reviewでは集計した860例中94例(25%)で便失禁があったと報告されている⁴⁾. この頻度は比較された開腹法よりは低いものの, 侵襲が少なく術後排便機能が良好であるとの理由から急速に普及した本法でさえも, 少なからず便失禁の問題が生じる可能性を浮き彫りにしている. われわれが経験した頻度は22.5%であり, Gosemannらの集計のほぼ平均にあたる頻度である. われわれが手術適応とした便失禁は, Levittら⁵⁾の報告にある, 肛門が弛緩して生じた便失禁と同じ状態であった.

術後の排便習慣に影響を与える因子として, Levittらは⁶⁾ ①正常な肛門管の感覚(intact sensation), ②自律的な肛門括約筋の調節(voluntary sphincter control), ③適切な腸管運動(appropriate colonic motility)の3つを挙げている. ①については, 歯状線より1~2cm口側までの外科的肛門管には便やガスの知覚および識別を司る感覚受容器があり⁷⁾, この部位を損傷しないことが重要とされ, 本術式の原法の報告者であるSoaveもこれらを重要視している⁹⁾. 現在のところ, Soave法における粘膜抜去や吻合のラインを, 無神経節腸管を残存させないため歯状線直上まで行うとする手術書¹⁰⁾がある一方, この感覚受容器の温存のため肛門柱の口側, 歯状線より約1~2cm口側とすべきとする報告もあり⁶⁾¹¹⁾¹²⁾, どの位置とすべきかconsensusは得られていない. 我々はprolapse法により操作を行い, 粘膜抜去の目標は歯状線の約5mm口側までとしていた¹¹⁾¹³⁾. 症例1, 2, 4において便意が時々わからない(排便スコア, 便意1)のは, 粘膜

抜去および吻合ラインが肛門側過ぎ、根治術の際に上記因子①の肛門管の感覚受容器を損傷した可能性がある。

また、われわれが肛門管形成術の対象とした症例ではいずれも肛門が著しく弛緩し、肛門管静止圧の低下を認め、注腸造影において意図的に肛門を締めても造影剤を保持できなかった。このような状態で生じる便失禁の原因として、Levittら⁶⁾は、術中操作により肛門括約筋を過伸展し、前述の因子②の肛門括約筋の機能不全を呈した可能性があるとしているが、本術式により肛門括約筋機能障害を来すことはないとする報告¹⁴⁾もあり、議論のあるところである。

我々が適用した大見らの術式²⁾は、原著では肛門括約筋の損傷や神経学的病態は伴わず、加齢などで肛門括約筋が弛緩することが原因と考えられる高齢者の特発性便失禁の症例に対して行っている。内肛門括約筋を後ろ正中から縫縮することで肛門管の内腔を狭くし後壁を補強する。大見らの報告でも我々の経験でも術後肛門管

静止圧は経時的に低下していくが術後排便機能は良好である。これは、この術式の効果が、直接肛門管が狭小化することよりも、肛門管後壁をひだ状にして補強することで直腸と肛門管の間での flap valve mechanism¹⁵⁾を機能させることによると考えられる²⁾。便失禁に対して同様の効果をもたらす方法として、成人の便失禁に対して直腸後壁に biomaterial を注入する方法が報告されており¹⁶⁾¹⁷⁾、Shafik はこの直腸後壁補強の効果を cushion-effect と呼んでいる¹⁷⁾。また術後に注腸造影において造影剤の直腸内保持が可能となったのは外肛門括約筋を縫縮することでその機能が回復したためと思われる。もともと便意に異常がなかった症例においてはこの手術により極めて良好な効果を得られた。これまでに Levitt らがヒルシュスプルング病術後の肛門管の弛緩による便失禁に対し肛門括約筋修復術の効果の可能性について言及している⁵⁾が、実際の術式およびその効果についての報告は調べ得た範囲では見られない。

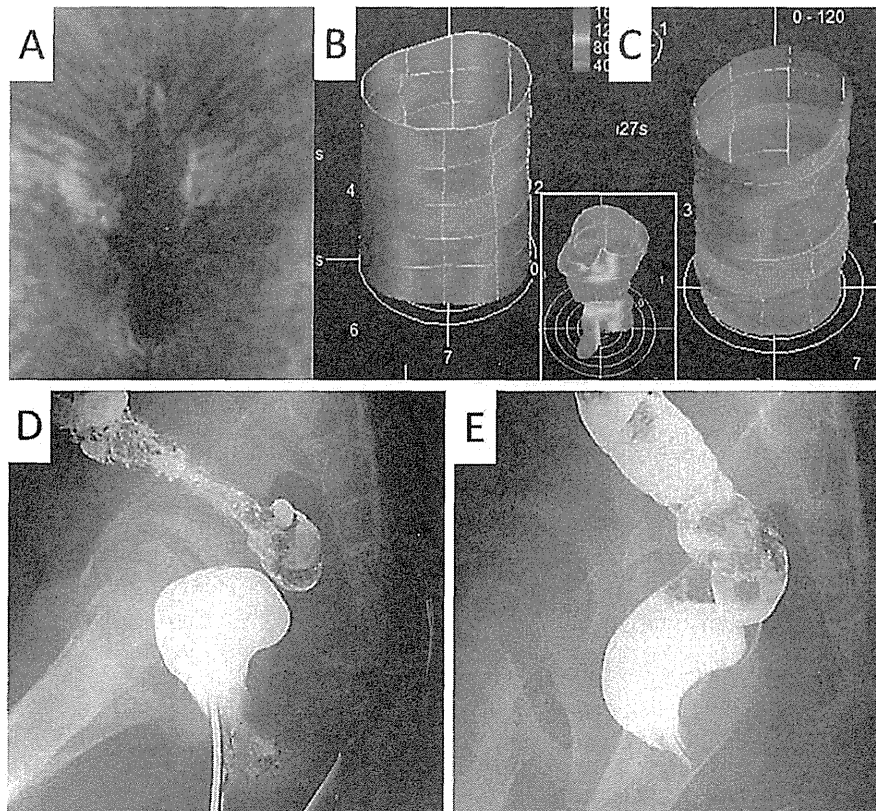


図5 症例4の術前後の評価

A 肛門外観。弛緩は強くないが縫合部が肛門皮膚に近く、歯状線が確認できない。B 術前の8ch 肛門内圧測定による肛門管の形態。他の症例と同様に静止内圧は低く、円筒形を呈している。白線内は同術直後、縫縮した肛門管後壁でひだによる圧変化が検出されている。C 同術後3か月。静止内圧は低下し、縫合したひだによる圧変化が見られなくなっている。D 術前の注腸造影。肛門管は弛緩し造影剤の保持ができない。E 同術後。造影剤は保持できているが肛門管は弛緩し拡張した状態で術後と大きな変化が見られない。

一方、術前より便意の異常があった症例においてはある程度の効果を得られたものの失禁は完全には改善せず、特に症例4では術前と大きな変化を得られない状態であった。この症例では肛門外観上 pull through 腸管の粘膜が皮膚近くに見え、吻合ラインが肛門側過ぎ、前述の肛門管の感覚器を損傷した可能性が推察された(図5A)。さらに本術前後の最大肛門管静止圧や注腸造影を検討すると、肛門管の縫合が術後離開した可能性があり(図5B~E)、これが効果を得られなかった一因と考えている。この反省から、肛門管形成術では肛門管縫合部の離開を防ぐため、これを1層ではなく2-3層重ねて縫縮を行う方がよいと考えている。

本報告は症例数も少なく経過観察期間も短いが、本術式は、ヒルシュスプルング病術後に肛門の著しい弛緩を呈し、強い便失禁を認める症例に対し有用と考えられる。一方、本邦におけるヒルシュスプルング病に対する経肛門的 pull through 術後の便失禁について、術後長期間フォローした報告は少なく、便秘や便失禁などの術後合併症の頻度や原因の検討、またそれに基づく術式の問題点を明らかにしていくことが今後の重要な課題と考えられる。

この論文について申告すべき利益相反状態はありません。

(本論文の要旨は第44回日本小児消化管機能研究会(2014年2月、大阪)および第51回日本小児外科学会学術集会(2014年5月、大阪)で発表した。)

文 献

- 1) Kohno M, Ikawa H, Konuma K, et al: Comparison of the postoperative bowel function between transanal endorectal pull-through and transabdominal pull-through for Hirschsprung's disease: A study of the feces excretion function using an RI-defecogram. *Pediatr Surg Int*, 25: 949-954, 2009.
- 2) 大見良博, 大見琢磨, 関野晴男: 便失禁に対する新しい肛門管形成手術—内肛門括約筋後方形成手術—. *日本大腸肛門病会誌*, 64: 383-402, 2011.
- 3) 直腸肛門奇形研究会: 直腸肛門奇形術後排便機能の臨床的評価法試案. *日小外会誌*, 18: 1458-1459, 1982.
- 4) Gosemann JH, Friedmacher F, Ure B, et al: Open versus transanal pull-through for Hirschsprung disease: A systematic review of long-term outcome. *Eur J Pediatr Surg*, 23: 94-102, 2013.
- 5) Levitt MA, Dickie B, Peña A: The Hirschsprung patient who is soiling after what considered a "successful" pull-through. *Semin Pediatr Surg*, 21: 344-353, 2012.
- 6) Levitt MA, Martin CA, Olesevich M, et al: Hirschsprung disease and fecal incontinence: Diagnostic and management strategies. *J Pediatr Surg*, 44: 271-277, 2009.
- 7) 船橋公彦: 日常よく遭遇する肛門疾患診療のコツ 肛門疾患の診療に必要な肛門の解剖と生理. *外科治療*, 105: 1-6, 2011.
- 8) Broens PMA, Penninckx FM, Ochoa JB: Fecal continence revisited: The anal external sphincter continence reflux. *Dis Colon Rectum*, 56: 1273-1281, 2013.
- 9) Soave F: Endorectal pull-through: 20 years experience. Address of the Guest Speaker, APSA, 1984. *J Pediatr Surg*, 20: 568-579, 1985.
- 10) 廣瀬龍一郎: ヒルシュスプルング病根治手術. 田口智章, 他 編: スタンダード小児外科手術. pp 210-213, 株式会社メジカルビュー社, 東京, 2013.
- 11) Aworanti OM, Mcdowell DT, Martin IM, et al: Comparative review of functional outcomes post surgery for Hirschsprung's disease utilizing the paediatric incontinence and constipation scoring system. *Pediatr Surg Int*, 28: 1071-1078, 2012.
- 12) Yamataka A, Kaneyama K, Fujiwara N, et al: Rectal mucosal dissection during transanal pull-through for Hirschsprung disease. *J Pediatr Surg*, 44: 266-270, 2009.
- 13) 河野美幸, 城之前翼, 桑原 強, 他: Long segment Hirschsprung 病に対する腹腔鏡補助下経肛門的根治術. *小児外科*, 45: 871-874, 2013.
- 14) Kubota A, Kawahara H, Okuyama H, et al: Clinical outcome of laparoscopically assisted endorectal pull-through in Hirschsprung's: Comparison of abdominal and perineal approaches. *J Pediatr Surg*, 44: 266-270, 2009.
- 15) Parks AG: Anorectal incontinence. *Proc Roy Soc Med*, 68: 681-690, 1975.
- 16) Graf W, Mellgren A, Matzel KE, et al: Efficacy of dextranomer in stabilized hyaluronic acid for treatment of faecal incontinence: A randomized, sham-controlled trial. *Lancet*, 377: 997-1003, 2011.
- 17) Shafik A: Polytetrafluoroethylene injection for the treatment of partial fecal incontinence. *Int Surg*, 78: 159-161, 1993.

(2014年3月12日受付)

(2014年8月1日採用)

Anal Canal Plastic Surgery for Fecal Incontinence After Transanal Endorectal Pull-Through for Hirschsprung Disease

Yoshitomo Yasui, Miyuki Kohno, Tsubasa Shironomae,
Tsuyoshi Kuwahara, Sadayoshi Takahashi, and Takahiro Oshikiri

Department of Pediatric Surgery, Kanazawa Medical University

Purpose: We performed anal canal plastic surgery on patients with fecal incontinence other than overflow incontinence after a transanal endorectal Soave procedure and evaluated its efficacy in restoring anorectal function.

Methods: The procedure was performed on adult patients and reported by Ohmi et al. We applied the technique to patients with severe fecal incontinence other than overflow incontinence more than 5 years after a Soave procedure and evaluated anorectal function using the Japanese Study Group of Anorectal Anomalies (SGAA) clinical assessment of defecation function score, contrast enema, and anorectal manometry.

Results: Seven (22.5%) of 31 patients (6 males, 1 female) were indicated for the procedure. The patients included

three with long-segment aganglionosis, two with rectosigmoid aganglionosis, and two with short-segment aganglionosis. The mean preoperative SGAA score was 1.42 ± 0.4 . Postoperatively, the mean SGAA score significantly improved to 4.7 ± 2.3 ($p < 0.05$). In particular, patients with normal anorectal sensation showed marked improvement. Five patients who were unable to retain the contrast material in their rectum preoperatively were able to do so after the operation. The mean maximum rest pressure of the anal canal preoperatively was 26.8 ± 10.7 mmHg. Postoperatively, this increased significantly to 84.9 ± 27.9 mmHg ($p < 0.05$). However, by 2 months after the operation, it decreased close to preoperative levels (37.3 ± 14.6 mmHg) or showed no significant difference from preoperative levels ($p = 0.08$).

Conclusions: This procedure is an effective treatment for fecal incontinence other than overflow incontinence after a transanal endorectal Soave procedure. Evaluation of long-term outcomes is required.

Key words: Hirschsprung's disease, fecal incontinence, anal canal plastic surgery

Correspondence to: Yoshitomo Yasui, Department of Pediatric Surgery, Kanazawa Medical University, 1-1, Daigaku, Uchinada, Kahoku, Ishikawa, 920-0293 JAPAN

日本小児腎臓病学会推薦総説

微小変化型ネフローゼ症候群の病因論におけるパラダイムシフト

関西医科大学小児科学講座

金子 一成

要 旨

ネフローゼ症候群は、小児 10 万人あたりの年間発症率が 2~7 人と、小児期に比較的良好に見られる疾患で、組織型としては微小変化型ネフローゼ症候群（以下、本症）が多い。その病因は長年、「リンパ球、とくに T 細胞の機能異常」にあるとされ、「T 細胞の過剰産生した血管透過性亢進因子（主にサイトカイン）が腎糸球体毛細血管でのタンパク透過性を高め、大量のタンパク尿および低タンパク血症をきたす」と考えられてきた。この病因論に基づいて、本症に有効性を示すステロイド薬や免疫抑制薬の主たる作用も、T 細胞機能異常の是正であるとされてきた。

しかし近年、この病因論に疑問が投げかけられている。すなわち本症は、「腎糸球体上皮細胞（ポドサイト、たこ足細胞とも呼ばれる）、およびその関連タンパクの障害が一次的な原因である」という「ポドサイト障害説」が提唱されている。

そこで、本論文では、まず本症の病因論の変遷を述べ、次に最近提唱されたポドサイト障害に基づく病因論の中から代表的なものを二つ紹介する。すなわち、ポドサイトが発現する分子のうち、CD80（主に抗原提示細胞が発現し T 細胞の活性化に関わる共刺激分子）とアンジオポエチン関連タンパク 4（angiopoietin-like protein 4）に着目して、これらの分子の異常発現がタンパク尿を惹起する機序について述べる。最後にポドサイト障害説に基づいた本症治療薬のポドサイトへの直接作用について触れる。

キーワード：微小変化型ネフローゼ症候群、血管透過性亢進因子、ポドサイト、CD80、アンジオポエチン関連タンパク 4

緒 言

ネフローゼ症候群（nephrotic syndrome：NS）は尿中にタンパクが大量に漏出し、その結果、血液中のタンパク濃度が減少した状態をさす。小児では年齢や体重に応じてタンパク尿および低タンパク血症の程度を評価し、診断する。その基準にはいくつかあるが、KDIGO（Kidney Disease：Improving Global Outcomes）の基準では、タンパク尿の基準値として、尿タンパク・クレアチニン比 $\geq 2,000\text{mg/g}$ か、早朝尿の尿タンパク濃度 $\geq 300\text{mg/dL}$ 、あるいは試験紙法での尿タンパク $\geq 3+$ としている¹⁾。また低アルブミン血症については、血中アルブミン濃度 $\leq 2.5\text{g/dL}$ としている¹⁾。通常、低タンパク血症に伴って高コレステロール

血症や浮腫が認められるが、必須ではない。

NSは小児 10 万人あたりの年間発症率および累積有病率が、それぞれ 2~7 人、16 人前後であり、小児期に比較的良好に見られる疾患である²⁾。タンパク尿の出現する原因・時期によって特発性（idiopathic）、症候性（secondary）、および先天性（congenital）に分類されるが（表 1）、特発性 NS（idiopathic NS：INS）が、全体の 90% を占める。INS の腎組織型としては、小児では、微小変化型 NS（minimal change nephrotic syndrome：MCNS）と巣状分節性糸球体硬化症（focal segmental glomerulosclerosis：FSGS）がほとんどを占める。中でも 80% 以上は、MCNS、すなわち光学顕微鏡で明らかな異常を認めず、電子顕微鏡で、ポドサイト（podocyte）あるいはたこ足細胞と呼ばれる腎糸球体上皮細胞（glomerular visceral epithelial cell）の足突起の消失（foot process effacement）や平坦化を呈するものが占める²⁾。この点、成人の場合とは大きく異なる

連絡先住所：〒573-1010 枚方市新町 2-5-1

関西医科大学小児科学講座 金子 一成

(表2). MCNSとFSGSの異同については、異なる病因による別々の疾患であるのか、一つの疾患の早期型・軽症例(MCNS)と進行型・重症例(FSGS)であるのかについては長年、議論されているが結論を見ていない³⁴⁾.

INSの病因はいまだに不明である。これまではリンパ球(特にT細胞)の機能異常によって産生される腎糸球体基底膜透過性亢進因子が大量のタンパク尿出現の主たる原因とされてきたが、最近の研究では、ポドサイトの障害が主因ではないかと推測されている。そこで、本論文ではINSの病因論の変遷と新しい治療法の可能性を紹介する。なお小児のINSに対しては、通常、腎生検を行わないため、MCNSであるか否かは不明のまま治療を行う。しかし小児期INSの80%以上がMCNSである事実を踏まえ、本論文ではINSとMCNSを同義語として扱うこととする。

表1 ネフローゼ症候群の分類

A. 特発性(一次性, 原発性)ネフローゼ症候群
微小変化型ネフローゼ症候群
巣状分節性糸球体硬化症
膜性腎症
膜性増殖性腎炎
メサンギウム増殖性腎炎
B. 症候性(二次性, 続発性)ネフローゼ症候群
紫斑病性腎炎
ループス腎炎
IgA腎症
溶血性尿毒症症候群
腎静脈血栓症
アルポート症候群, など
C. 先天性ネフローゼ症候群
フィンランド型先天性ネフローゼ症候群
びまん性糸球体硬化症(フランス型)

(都築一夫:ステロイド反応性・依存性ネフローゼ症候群. 小児内科 34: 766-770, 2002)

MCNSの病因論の変遷

1) Shalhoubの仮説と血管透過性亢進因子

MCNSの病因論については、1974年にShalhoubが提唱した「リンパ球機能異常説」が長く信じられてきた⁵⁾。すなわち、①MCNSの患者ではステロイドが速やかに著効を示すこと、②MCNSの患者は、麻疹に罹患すると寛解すること、③悪性リンパ腫の患者にMCNSの合併が多いこと、④MCNSの患者リンパ球は培養上清中に血管透過性亢進因子を放出すること、⑤MCNSの患者の再発は上気道炎のさいに有意に多いこと、などの事実から、「MCNS患者のT細胞を主体とするリンパ球には機能異常が生じており、何らかの血管透過性亢進因子を過剰に産生する。それらの血管透過性亢進因子が腎糸球体毛細血管のタンパク透過性を亢進させ、大量のタンパク尿をきたす」と考えられてきた²⁾⁶⁾⁷⁾。実際、MCNSの患者がアフエレーシス(血漿成分除去)のみで、ステロイドや免疫抑制薬の投薬なく、寛解に到ることがある⁸⁾ことなどからも何らかの血管透過性亢進因子がタンパク尿の出現に関与していることは疑う余地がない。

その結果、多くの研究者達はMCNSにおける血管透過性亢進因子を特定しようと躍起になった。歴史的にはKoyamaらがMCNS患者のT細胞から作成したハイブリドーマの培養上清をラットに投与したところ、速やかにタンパク尿が出現し、腎糸球体・ポドサイトの足突起の消失が見られたと報告⁹⁾して以来、リンフォカイン、すなわちリンパ球由来のサイトカインがMCNSの血管透過性亢進因子なのではないかという考え方が支配的になり、その仮説に基づく論文が1990年代は数多く発表された。例えば、初発や再発時のMCNSの患者血清や尿において、インターロイキン(interleukin: IL)-2¹⁰⁾、可溶性IL-2受容体¹⁰⁾⁻¹³⁾、インターフェロン(interferon: IFN)- γ ¹⁰⁾¹⁴⁾、IL-4¹⁰⁾¹⁵⁾、IL-12¹⁶⁾、IL-18¹⁷⁾、腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor: TNF)- α ¹⁸⁾や血管内皮成長因子(vascular endothelial

表2 特発性ネフローゼ症候群の頻度

組織病型	小児 (15歳未満)	成人 (15歳以上)
微小変化群	83%	28%
巣状分節性糸球体硬化症	8%	15%
膜性腎症	1%	25%
膜性増殖性腎炎	5%	12%
他の増殖性腎炎	3%	20%
計	100%	100%

(Cameron JS and Glassock RJ, eds: The nephrotic syndrome. Marcell Dekker, New York, 1988)

growth factor : VEGF)¹⁹⁾が増加していることが報告された。また初発や再発中の MCNS 患者から採取した末梢血単核細胞を分離培養して、その細胞を様々なマイトジェンで刺激して得られた上清に含まれるサイトカイン濃度を測定した結果、IL-1²⁰⁾、IL-2¹⁴⁾²¹⁾、IL-4¹⁴⁾¹⁵⁾、IL-10²¹⁾、IL-12²²⁾、IL-18¹⁷⁾や TNF- α ²³⁾の産生亢進が認められるという報告も相次いだ。さらに MCNS 患者リンパ球において IL-13 の mRNA の発現が亢進しているという発表もなされた²⁴⁾。

これらの結果に基づいて、2000 年頃からは、血管透過性亢進因子と推測されるサイトカインをラットに投与することや、その遺伝子をラットに導入 (transfection) することで、タンパク尿や MCNS に特徴的な腎組織変化 (ポドサイトの足突起消失など) を再現しようとする研究が中心となったが、再現性ある結果は得られなかった。具体的には、再発中の MCNS 患者から採取した VEGF や TNF- α をラットに投与して検討した実験では、有意なタンパク尿の出現は認められなかった²⁵⁾²⁶⁾。また IL-13 の遺伝子をラットに過剰発現させたところ、タンパク尿とポドサイト足突起の消失を認めたという報告もあるが²⁷⁾、実際に IL-13 が、その病態に関与していると考えられているアレルギー性喘息の患者においては、通常タンパク尿は見られない。以上のように、MCNS において腎糸球体毛細血管の透過性亢進因子として再現性と臨床との整合性をもって特定された分子は発見されていない。

また MCNS をヘルパー T 細胞のサブセットの異常、すなわち Th1 細胞と Th2 細胞の不均衡で説明しようとする研究も 2000 年以降、多く報告された²⁸⁾²⁹⁾。周知のように、1986 年に Mosmann らがマウスの T 細胞クローン間のサイトカインの分泌パターンの違いによって Th1 細胞および Th2 細胞の二つのヘルパー T 細胞の分画の存在を提唱³⁰⁾して以来、多くの疾患や病態で Th1 細胞と Th2 細胞のバランスに関して精力的な研究が行われてきた。これは、Th1 細胞と Th2 細胞を分化させるサイトカインや分化後に産生されるサイトカインは、お互いの細胞群を抑制し調整するため、病的状態では Th1 細胞と Th2 細胞の不均衡が生じている可能性があるからである。MCNS については、Th1 細胞が優位とするものもあるが¹⁰⁾³¹⁾、Th2 細胞が優位な状態に傾いているとするものが多い²⁴⁾³²⁾³³⁾。実際、Th2 細胞が優位とされるアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患の合併率が MCNS の患者において高いことや、血清中 IgE 値が高いという臨床的事実^{34)~37)}からは、「MCNS では Th2 細胞が優位である」という結果は受け入れやすい。しかし筆者らが小児の MCNS において Th1 細胞と Th2 細胞の比率 (Th1/Th2 比) を検討した結果では、初発時や再発時と寛解時の

間に有意な変化は見られず、また同年齢の健康小児と比較しても差は見られなかった³⁸⁾。したがって MCNS においては Th2 細胞が優位な状態であるという説もコンセンサスは得られていない。

2) T 細胞機能異常説の限界

前述のように、Shalhoub の提唱した T 細胞機能異常説とそれに起因する血管透過性亢進因子によってタンパク尿が出現するという仮説は、説得力があり魅力的であったために、多くの研究者がその仮説に基づいて検討を行ってきた。それにも関わらず、今日まで再現性のある結果は得られていない。その理由として、①小児の INS においては、予後が良好なため腎生検を行わず、そのため、MCNS 以外の腎組織 (たとえば FSGS) の患者も含まれ、多様な患者集団を対象としている可能性がある、②小児の INS においては、診断後速やかにステロイドが投与されるため、研究用の血液検体がステロイド投与後のものであることも少なくない。その場合、リンパ球によるサイトカイン産生量が影響を受け、研究結果に影響を及ぼす可能性がある、③たとえ、初診時、ステロイド投与前の検体を採取してきたとしても、発症 (タンパク尿出現) から受診までの期間にサイトカインの相互作用が生じ、一次的に変化したサイトカインが不明になる、といったことが考えられる。以上のような、臨床研究における限界とそれによる結果の再現性の乏しさから、T 細胞機能異常説には疑念が持たれるようになった。またマウスに MCNS 類似の病態を惹起するリポポリサッカライド (lipopolysaccharide : LPS) を T 細胞と B 細胞を欠く SCID (severe combined immunodeficiency) マウスに投与しても MCNS と類似の病態と組織学的変化が見られることも、MCNS の病因としての「リンパ球機能異常説」や「T 細胞機能異常説」に疑問を投げかけることとなった³⁹⁾。臨床的にも、近年、難治性の INS で使用され、有効性が高いことから注目されているリツキシマブ (rituximab : RTX) が B 細胞の表面抗原・CD20 に対するモノクローナル抗体であり、その効果が末梢血の B 細胞枯渇によると推測されている⁴⁰⁾⁴¹⁾ことから、T 細胞機能異常だけでは INS の病因は説明できないのではないかと考えられるようになった。筆者も INS の患者では、T 細胞のみならず、B 細胞の機能も亢進していることを確認したことから従来の T 細胞機能異常説に疑念を抱かざるを得なくなった⁴²⁾。

3) ポドサイト病因論の出現

そのような状況の中で 1998 年、Tryggvason らのグループが報告した「フィンランド型先天性 NS の原因は NPHS1 という遺伝子変異である。NPHS1 はポドサイトが発現する免疫グロブリンスーパーファミリーのネフリン (nephrin) というポドサイトのスリット膜

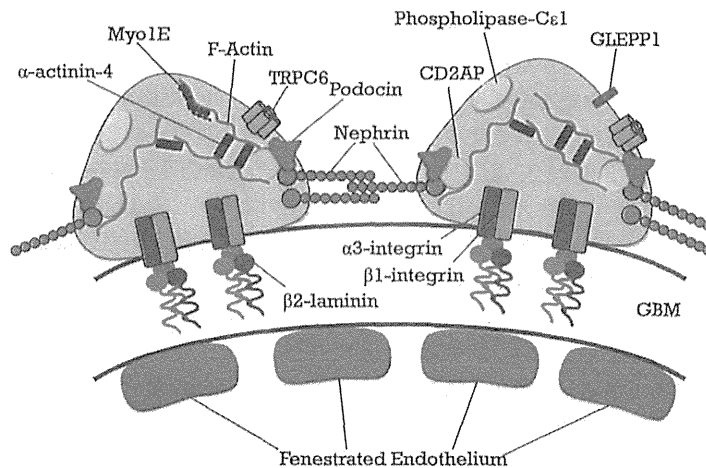


図1 ポドサイトの超微細構造とタンパク透過性を規定する分子群

Myo1E : Myosin 1E ; TRPC6 : transient receptor potential cation channel 6 ; CD2AP : CD2-associated protein ; GLEPP1 : glomerular epithelial protein 1 ; GBM : glomerular basement membrane. (Simic I, Tabatabaeifar M, Schaefer F. Animal models of nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology 2013 ; 28 : 2079-88, Figure 1 を Springer Science + Business Media の許諾を得て転載)

表3 ポドサイトの足突起消失 (foot process effacement) の原因

(図1も参照)

1) スリット膜複合体の障害 関連分子 : Neph1, FAT, CD2AP, Podocin, TRPC6, (Dendrin)
2) 足突起内のアクチン骨格の障害 関連分子 : α-actinin-4, Synaptopodin, Rho GDIα, CDK5
3) 糸球体基底膜やポドサイト-糸球体基底膜接合部の障害 関連分子 : SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine), α3-integrin, laminin-β2 chain
4) ポドサイト膜の陰性荷電の障害 関連分子 : Podocalyxin, GLEPP (glomerular epithelial protein)

(浅沼克彦 : 糸球体上皮細胞 (ポドサイト) の分子生物学. 順天堂医学 53 : 11-19, 2007 より一部改変して引用)

(slit diaphragm : SD) 構造を維持するタンパクをコードしている」という研究成果⁴³⁾は、研究者に意識改革を起こした。そして時を経ずして、「ヒトにおいて、タンパク尿の出現を防いでいるのは、ポドサイトのSD構造である」という考え方が提唱され^{44)~46)}、それに伴ってMCNSの病因論にも変化が見られた。すなわち「MCNSの主たる病因も、ポドサイトおよびそれらに関連するSD構造タンパクの異常である」というパラダイムの出現である⁴⁷⁾⁴⁸⁾。ポドサイトは、高度に分化した細胞で、糸球体基底膜 (glomerular basement membrane : GBM) を外側から覆い、その外観からたこ足細胞とも呼ばれる。ポドサイトは、足突起とその間にはさまれるようにして存在するSDによって、血漿タンパクが尿中に漏れるのを防いでいる (図1⁴⁹⁾)。またポドサイトの足突起はアクチン (actin)、ミオシン II

(myosin II), α-アクチニン4 (α-actinin-4), タリン (talin), ビンキュリン (vinculin) やシナプトポディン (synaptopodin) で構成され、ダイナミックな収縮能を有し、α3β1-インテグリン (integrin) とジストログリカン (dystroglycan) でGBMに固定されている^{50)~54)}。

ポドサイトやSDの構造タンパクの障害がタンパク尿を引き起こすことは、実験腎炎モデルにおいて確認されている^{55)~57)}。また家族性NSの遺伝子解析から近年、SDの多くの構成分子が発見され、それぞれの構成タンパク間の相互作用も判明してきている^{58)~60)}。足突起消失の原因となるポドサイト障害を分類すると4つに大別される (表3)。すなわち、①SD複合体の障害、②足突起のアクチン骨格の障害、③GBMやポドサイト-GBM接合部の障害、④ポドサイトの陰性荷電の障害、である⁴⁴⁾。そこで、次項では、MCNSの病因論とし