

表3 慢性偽性腸閉塞の診断基準（案）（厚生労働省難治性疾患克服研究事業・中島班による）

6か月以上前から症状があり、そのうち12週は腹痛があること。 (1週間に1回以上の腹痛がある週を腹痛のある週とする)
<b>画像所見</b>
1. 画像検査で腸管拡張または鏡面像を認める。
2. 器質的閉塞の除外。
<b>付記所見</b>
1. 慢性の経過（6か月以上）で20歳以上の発症とする。*先天性は除く。
2. 急性偽性腸閉塞症（Ogilvie症候群）は除く。つまり、手術後（6か月以内）の発症は除く。
3. 大きく原発性と続発性に分け、原発性は筋性、神経性、特発性に分ける。続発性はPSS続発性とその他続発性に分ける。
4. 器質的閉塞の除外はCT検査、造影検査、内視鏡検査等で行う。
5. 家族歴の有無は問わない。
6. 症状とは、繰り返す便秘と下痢、腹痛、悪心、嘔吐を指す。

(文献7)より)

作動性の腸管ポリペプチドと一酸化窒素(NO)を放出する。この協調性の蠕動は消化管内の食物塊を推進させる。

カハール間質細胞は、内因性の電氣的リズムを起こすための膜電位の振幅をもつ特殊な細胞である。ENSの先天的もしくは後天的な異常は蠕動の内因性調節とカハール間質細胞を潜在的に障害している可能性があり、結果としてCIPと消化管の運動障害をもたらす。

消化管の神経筋障害は運動ニューロン、末梢神経、神経筋接合部、そして筋肉に影響するような後天性疾患の存在を示唆する。アミロイドーシス、筋ジストロフィー、甲状腺機能低下症等の内分泌疾患、時に悪性腫瘍も含まれる。糖尿病の合併症として神経障害が有名だが、現時点ではCIPを起こすというエビデンスは明らかになってない<sup>1~3)</sup>。

### 臨床症状<sup>7)</sup>

初発症状としては腹満90例(81%)が最も多く、嘔吐46例(41%)、腹痛38例(34%)、便秘30例(27%)、下痢29例(26%)であった。臨床経過も慢性的な腹部膨隆、腹痛(びまん性の疝痛であることが多い)、便通異常、悪心・嘔吐などを繰り返す。食道の蠕動が不良であれば嚥下困難がみられる。腹部膨満や腹痛は嘔吐や排便、排ガスにより一時的に解放されることもある。腸管蠕動不良から小腸

内容が停滞傾向となり、脂肪便が形成され、そこに細菌が異常繁殖を起こすと下痢をきたすこともある。前の「歴史・疫学」の項で紹介した報告例の集計を引用すると、初発症状から診断までの期間は0~60年であり、平均7.3年、中央値2年であった。

### 診断

特有な血液検査所見はなく、細菌の異常繁殖による吸収不良や、摂食不良による栄養障害として貧血、低カルシウム血症、低コレステロール血症、葉酸欠乏、鉄欠乏、低アルブミン血症などがみられることがある<sup>1~3)</sup>。

X線所見では、急性期は小腸から大腸までガスで充満する所見を呈し、機械的閉塞との鑑別は困難である(図1)<sup>7)</sup>。欧米ではバリウムによる消化管造影検査で機械的閉塞を除外して拡張部位を特定することもあるが、わが国では機械的閉塞が否定されていない状況下ではバリウム貯留による消化管穿孔を避けるため、水溶性造影剤であるアミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン(ガストログラフィン®)を用いることが多い。消化管造影検査では、疾患が十二指腸に存在するときには巨大十二指腸症がみられることがあり、これは胃排出遅延と関係しているといわれる。また、一部では空腸憩室がみられ、憩室が腸蠕動を妨げるという説や、平滑筋の変性や蠕動不全が憩

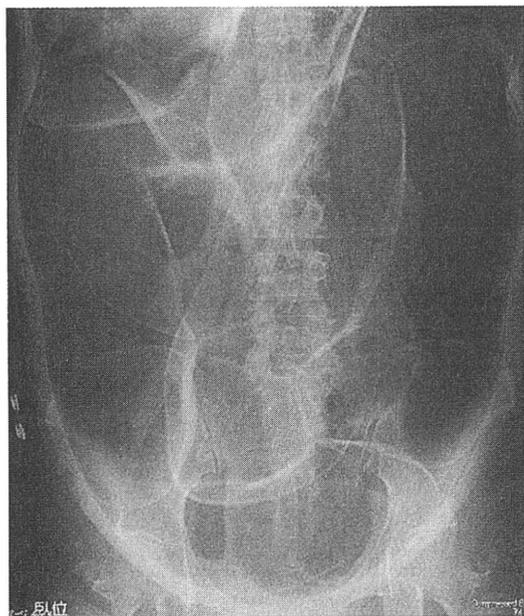


図1 慢性偽性腸閉塞症の腹部単純X線所見 (臥位正面) (文献7)より

室を作る原因という説もあるが、CIPとの因果関係は不明である<sup>1)</sup>。

腹部X線CTは閉塞機転の有無の確認、拡張小腸の特定の他、腹腔内悪性腫瘍などの腸閉塞の原因検索にも有用である。

欧米では非侵襲的な胃腸運動機能検査として<sup>99</sup>Tc標識低脂肪食による胃シンチグラフィ検査や腸管蠕動障害のパターンを調べるマノメトリーを用いることがある<sup>1)</sup>が、検査可能な施設は限られており、わが国でも一般的ではない<sup>1,2)</sup>。

小腸全層生検は組織学的検索から病態解明につながる可能性があり、必要な外科手術が行われた際に可能であれば行うべきである。CIPの神経障害は腸管筋神経叢とENSの軸索の炎症性変化を示すものと、退行性変化を示すものがある。CIPの筋障害は平滑筋線維化や腸管壁輪状筋、縦走筋の空胞変性がみられる。また、*c-kit*免疫組織化学染色によりカハール介在細胞を特定でき、CIPの小児においてはその分布に異常がみられるという<sup>1,6)</sup>。

厚生労働省の難治性疾患克服研究事業・中島班 (主任研究者：中島 淳教授) による診

断基準案を表3<sup>7)</sup>に、わが国における臨床的特徴を表2<sup>7)</sup>に示す。

## 治療

CIPの治療は続発性の場合には原因疾患の治療や原因薬物の中止により改善することがあるが、病態が解明されておらず原因療法が不能である。続発性であっても原因疾患の治療が困難な例では、CIPの治療は困難となる。そのため、現状ではCIP治療増悪期のイレウス症状に対する禁飲食、輸液、減圧チューブ挿入などの対症療法が治療の中心となる。

### 1. 薬物治療<sup>1)</sup>

薬物療法として慢性期にはオクトレオチド (サンドスタチン<sup>®</sup>) やメトクロプラミド (プリンペラン<sup>®</sup>)、オンダンセトロン (ゾフラン<sup>®</sup>)、グラニセトロン (カイトリル<sup>®</sup>) など制吐薬として用いられるセロトニン5-HT<sub>3</sub>拮抗薬もある程度有効であるといわれている。

ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドは小腸での migrating motor complexes (MMC) を誘導するため、細菌異常増殖を起こした全身性硬化症の患者に対して有効であったという報告がみられるが、神経ペプチドを阻害することで全消化管運動を遅める働きがあるためCIPにおける効果は限られる。

メトクロプラミドやドンペリドン (ナウゼリン<sup>®</sup>) といった抗ドパミン薬は腸運動促進と中枢性制吐作用があるが、メトクロプラミドでは中枢神経系への副作用が30%程度あり、眠気、情動不安、疲労感、不眠、錯乱、ジストニア (筋失調症)、遅発性ジスキネジー等が起こりえる。アセチルコリンの作用を増強させるネオスチグミン (ワゴスチグミン<sup>®</sup>) のCIPにおける有効性は不明である。

増悪期にはこれらに加えてエリスロマイシンやネオスチグミンも用いられる。エリスロマイシンはモチリン作動薬で有力な胃運動促進薬として働くが、耐性ができてしまうため

に効果は限られる。また、下痢を伴う腸管偽性腸閉塞は前述のように細菌異常繁殖によると考えられ、約半数の患者が抗菌薬に反応し、約1/3程度の患者で効果が持続するといわれている。

欧米の報告では、非ドパミン性の運動促進薬シサプリド (Acenalin<sup>®</sup>：わが国では販売中止中) やセロトニン5-HT<sub>4</sub>作動薬テガセロッド (Zelnorm<sup>®</sup>：わが国では発売されていない) が用いられることもあるようだが、CIPにおける有効性はまだ証明されていない。

## 2. 栄養療法<sup>5)</sup>

CIPの食事療法は1日6～8回程度に分けて、低残渣、低脂肪で各種ビタミンや微量元素を加える。CIPでは吸収能が正常で消化機能が残っている患者に対し、必要であれば経管栄養は試みるべきである。用いる製剤は等浸透圧性で低脂肪、無繊維がよい。CIPの患者には胃不全麻痺がみられることがあるため、経皮的胃瘻は避けるべきである。経管栄養が困難な場合に（在宅）中心静脈栄養法（〈home〉parenteral nutrition；〈H〉PN）があるが、PN管理が長期にわたると感染症、微量元素の欠乏、胆道結石、肝毒性など合併症が起こりうる。

## 3. 内視鏡治療<sup>1)</sup>

大腸に局限する偽性腸閉塞の場合に限り、大腸内視鏡による減圧が有効な場合がある。経口的な前処置が不能であり、手技的には通常検査より難しいが、一時的に症状改善が得られる可能性はある。

## 4. 外科治療・腸管移植

CIPに対する外科治療の主たる位置づけは急性増悪期の腸管減圧をより容易にすることであり、根本的な治療法ではないことが多い。機械的イレウスと鑑別できず開腹した症例も見受けられ、わが国の報告のうち61症例

(50%)でCIPに関連して開腹手術を受けている。うち21症例(17%)は2回以上の開腹手術を受けていた。安易な開腹はpolysurgeryとなる可能性があり、慎重に決定すべきである。開腹・腸管切除目的以外でも経管栄養あるいは減圧を目的とした経皮的腸瘻造設がある。特にびまん性のCIPでは減圧目的の腸瘻造設を除いて、手術治療は避けるべきである。治癒的切除とならず、手術による癒着性の機械的腸閉塞をも招きかねない<sup>7)</sup>。

一方、限局性の腸管蠕動障害に対しての外科的切除は有効なことがあり、胃不全麻痺の患者に対しRoux-en-Y法胃空腸吻合術を伴う胃部分切除術で症状改善を得たという報告や、巨大十二指腸症の患者に十二指腸切除後十二指腸空腸側々吻合、もしくはRoux-en-Y法胃空腸吻合術を伴う胃部分切除術を行い、症状改善を得た報告がある。しかし、前述したように、手術により癒着性の機械的腸閉塞を招くおそれもあり、賛否両論がある<sup>1)</sup>。

腸管移植は最終的な治療であり、対象患者は感染症の発症や血管確保困難、肝障害などの合併症からPN管理が行き詰まった患者である。3年生存率は88%であり、移植臓器の生着率は71%である。疾患固有の死亡率と、腸管移植と免疫抑制による長期合併症に伴う死亡率を考慮すると、移植治療は第一選択ではなく、他の薬物療法、栄養療法が行き詰った場合に選択肢の一つとなろう<sup>2)</sup>。

## おわりに

ここ数十年、CIPという病態が認識されるにつれて栄養療法、薬物療法、外科治療等による患者管理がやや改善されつつあるが、確立した治療法を模索すべく、今後もより一層、医師間で認識を上げることが肝要かと思われる。

- 文献 1) Manten HD:Pseudo-obstruction. In, Haubrich WS, et al. (eds), Bockus Gastroenterology. 5<sup>th</sup> ed, WB Saunders, Philadelphia, 1249-1267, 1995
- 2) Sutton DH, et al.:Diagnosis and Management of Adult Patients With Chronic Intestinal Pseudoobstruction. Nutr Clin Pract 21:16-22, 2006
- 3) Anras S, et al.:The colon in the pseudoobstructive syndrome. Clin Gastroenterol 15: 745-762, 1986
- 4) De Giorgio R, et al.:Advances in our understanding of the pathology of chronic intestinal pseudo-obstruction. Gut 53:1549-1552, 2004
- 5) Stanghellini V, et al.:Chronic intestinal pseudo-obstruction:manifestations, natural history and management. Neurogastroenterol Motil 19:440-452, 2007
- 6) Connor F, et al.:Chronic intestinal Pseudo-obstruction:Assessment and Management. Gastroenterology 130:S29-S36, 2006
- 7) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 慢性特発性偽性腸閉塞症 (CIIP) の我が国における疫学・診断・治療の実態調査研究班：平成21年度総括・分担研究報告書 中島班 (主任研究者：中島 淳)
- 8) Rudolph CD, et al.:Diagnosis and treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction in children:report of consensus workshop. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 24:102-112, 1997

著者連絡先 (〒236-0004) 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9 横浜市立大学附属病院消化器内科 坂本康成

### 国際スポーツロジック学会 Pre-Congress

日時：2010年10月2日(土) (講演予定14時～16時30分/親睦会17時～)

場所：順天堂本郷キャンパス 有山登記念館講堂

準備委員会会長：小川 秀興 (学校法人 順天堂 理事長)

#### 特別講演

- ・ Interaction between muscle fiber and tendinous tissues during human movements  
福永 哲夫 (鹿屋体育大学)  
座長 形本 静夫 (順天堂大学)
- ・ Computational Neuroscience and Sportology  
川人 光男 (国際電気通信基礎技術研究所)  
座長 北澤 茂 (順天堂大学)
- ・ Molecular and physiological mechanisms whereby exercise can prevent the metabolic diseases  
Mladen VRANIC (University of Toronto)  
座長 河盛 隆造 (順天堂大学)

お申し込み■国際スポーツロジック学会事務局 (順天堂大学学術研究支援課内)

〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1 TEL 03-5802-1020 FAX 03-3813-3622

E-mail info@ia-sportology.jp

www.ia-sportology.jp

## 座談会

# どのように対処するのか？

— 臨床で遭遇する下部消化管運動障害への対処法を語る —

### 【司会】

中島 淳氏 横浜市立大学附属病院消化器内科教授／内視鏡センター長

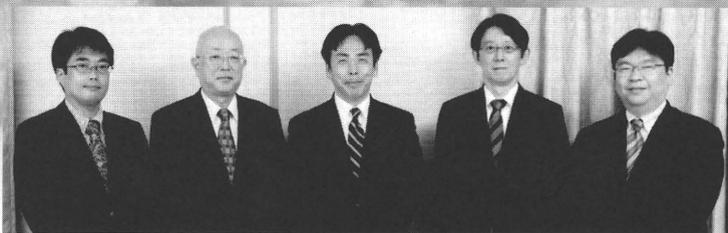
### 【出席者】（発言順）

藤本 一眞氏 佐賀大学医学部内科学講座消化器内科教授

大和 滋氏 国立精神・神経医療研究センター病院総合内科部長

洲崎 文男氏 横浜南共済病院消化器内科

稲森 正彦氏 横浜市立大学附属病院消化器内科



## 下部消化管運動障害の分類と実態

中島(司会) 下部消化管運動障害の臨床症状といえば主として便秘をさしますが、薬剤性便秘、慢性便秘、糖尿病などの代謝内分泌疾患における便秘、その他の稀な便秘に分類されます。今回は、そのような便秘の実態と病態、および薬物療法のあり方や今後の可能性などについて討議したいと思います。まず、日常的に遭遇する薬剤性便秘の実態についてお伺いします。

藤本 薬剤性便秘の原因としてはモルヒネなどの麻薬性鎮痛薬やリン酸コデインなどの鎮咳薬がよく知られていますが、それだけにこれらの薬剤の投与に際してはあらかじめ便秘に対する心づもりができています。むしろ、向精神薬が原因の薬剤性便秘や肝硬変治療に伴って生じる便秘が問題で、特に肝硬変患者の便秘は致命傷ともなりかねません。

大和 向精神薬とりわけ抗精神病薬は基本的に抗コリン作用を有するため、いずれの薬剤であってもある程

度便秘になる傾向はあります。抗精神病薬は従来から使用されている定型抗精神病薬と新しい非定型抗精神病薬に分かれ、非定型抗精神病薬の方が抗コリン作用あるいは錐体外路症状が少ないとされていますが、重症化した患者への投与量が増えた場合は抗パーキンソン薬の併用も必要になります。

精神科領域では近年選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)あるいは多元受容体標的化抗精神病薬(MARTA)など新しい薬剤が登場してきましたが、問題の便秘については向精神薬そのものによる薬剤性便秘よりも、むしろ副作用として現れた錐体外路症状を抑制するために投与する抗パーキンソン薬による薬剤性便秘が臨床上問題になっています。当院に紹介されてくる重症な便秘でも、抗精神病薬と抗パーキンソン薬との併用によるものが多いですね。したがって、新しい薬が登場したとはいえ、実際には精神科入院患者における便秘の発現頻度や重症度はそれほど減っては



中島 淳氏

いません。

中島 次に、習慣性便秘いわゆる慢性便秘の特徴について洲崎先生にお伺いします。

洲崎 当病院は地域の中核病院で、ある程度難治化した便秘の患者が紹介で来られることが多く、年齢層の傾向としては若年者と高齢者に双極化しています。若年者は10～20歳代の女性が多く、主に便意を感じない直腸性便秘で、便の回数が2週間に1回など重症の患者も少なくありません。一方、70歳以上の高齢者の場合は、緩下剤が無効になってこじれた方の他に、特に男性が目立ちますが、高齢になってから便秘を発症し悪性腫瘍を心配して受診されることがあります。40～50歳代の中間層に関してはほとんど受診がありませんが、刺激性下剤を大量投与しても無効という難治化した患者が紹介されてきます。中年女性に関しては、相当数の方が市販薬でしのいでいるか、あるいは地域の診療所で治療が完結しているものと考えられます。

中島 海外の論文で、「幼児期に排便を抑制する習慣を身につけてしまうと、それが便秘につながる」という報告がありましたが、それについてはどのようにお考えですか？

洲崎 その点について、わが国の中学生の便通状況について報告されています<sup>1)</sup>。それによれば、女性の場合すでに10歳から直腸性便秘が始まっており、その要因として、学校で便をすることの羞恥心と、すでに10歳頃から始まっているダイエットの習性つまり“食べない、出さない”という悪循環が指摘されています。学校のトイレが汚いことも直腸性便秘を習慣づける要因の1つと考えられますが、いずれにしろ、幼小児期からの習慣、積み重ねを考慮するのも重要なポイントだと思います。

中島 在宅や施設での寝たきりなど、要介護者の便秘について問題点はありませんか？

洲崎 在宅患者やリハビリ患者など要介護者の便秘については、かかりつけ医でのコントロールが不良の場合に紹介を受けることが多く、やはり巨大結腸症や糞便塞栓がある方、イレウスが疑われたりする方など重篤な状態の場合が多いですね。特に寝たきり状態の便秘では、生理的に排泄しにくくなる面もありますが、介護者の手を借りての排便や同室者がいる中での排便に対して強い羞恥心や抵抗感あるいは不安感を訴えることが多く、介護者側も含めて社会的な要因が無視できないと思います。

中島 次に、糖尿病など代謝内分泌疾患における便秘について稲森先生にお伺いします。

稲森 近年の食生活の変化に伴い糖尿病患者が増加していますが、それに伴って糖尿病における便秘を訴える患者が非常に増えています。糖尿病患者の場合、糖尿病以外に高血圧や脂質異常症あるいはその他の病気を合併されている方が多く、それらの病状が優先されて便秘の訴えが前面に出てこないという側面があります。それでも、実際には糖尿病患者の約60%が便秘を合併しているという調査報告があります<sup>2)</sup>。

糖尿病以外でよく便秘を合併する代謝内分泌疾患としては、甲状腺機能低下症などの甲状腺疾患や、比較的稀ですが先端肥大症などが知られています。

中島 いま先生方にご報告いただいた以外にも、偽性腸閉塞による排便障害が稀な便秘として挙げられます。これは、一般の臨床では遭遇することが少ない稀な疾患で、現在わが国における診断基準や治療法が検討されているところです。

## 各種便秘における病態とその原因

中島 実際の便秘の病態および原因などについてお伺いします。まず、薬剤性便秘について、便秘を惹起する機序なども含めて説明願います。

藤本 便秘というのは基本的には消化管の動きが悪くなることですから、薬剤性便秘の病態としては抗コリン作用を中心とした運動機能障害があります。向精神薬は抗コリン作用を有するものが多く、抗パーキンソン薬との併用で便秘が頻発することから、精神科から難治化した便秘の紹介患者が多いです。

大和 薬剤性便秘のメインはやはり抗コリン作用だと思いますが、抗コリン作用薬の長期連用や刺激性下剤の漫然投与により消化管の壁内神経系が変性をきたすことがあり、遠心性の抗コリン作用だけではなく便秘を感じない知覚麻痺つまり求心性の神経障害もあるのではないのでしょうか。ただ、そういう要素が長期にわたる向精神薬療法にあるのかあるいはその疾患自体にあるのかはよくわかりません。

中島 慢性便秘の病態および原因についてお伺いします。

洲崎 慢性便秘については、統一された診断基準や病因あるいは共通の治療法などがまだ確立されてはいません。一般的には、①直腸に便が到達しても便意を感じない直腸性便秘、②大腸の蠕動運動が低下して便が降りてこない弛緩性便秘、③主にS状結腸が痙攣あるいは収縮することに伴う痙攣性便秘の3つに分類され、若年女性で目立つ直腸性便秘については先ほど指摘したように社会的な状況も踏まえた診療が望まれるところではあります。

中島 いまご指摘の慢性便秘の3つのタイプは、どのように鑑別すればいいのですか？

洲崎 直腸性便秘の場合は、まず直腸診で便の存在を確認し、それにもかかわらず便意がないことを確認する必要があります。弛緩性便秘や痙攣性便秘の場合は直腸の中まで便が到達していないことが多いので、直腸診はできるだけ行うことが望ましいです。

次に、弛緩性便秘の場合は高齢者が多く、一般的な生理的変化として大腸の蠕動運動の低下が指摘されています。さらに、腸管壁自体の強度や弾性の低下に加え、全身の筋力低下から排便時の力みが不足しがちです。また、食事量が増齢とともに少なくなる一方で体を動かすことも少なくなるという生活習慣上の要因も挙げられます。さらに高齢者では、基礎疾患として脳血管障害や高血圧あるいは慢性腎不全など、便秘を合併しやすいような疾患を抱えていることがあり、高齢者うつ病などが加わるとさらに便秘になりやすくなるなど、複合的な要因が考えられます。

次に、痙攣性便秘の場合は症状が特徴的で、腹痛と非常に強い便意を訴えることが多いようです。痙攣性便秘は比較的若年～中年の男性に多くみられ、社会的なストレスなどが誘引となって起きている可能性が大きいですね。



藤本 一真氏

中島 次に、糖尿病における便秘の病態および機序についてお伺いします。

稲森 糖尿病における便秘の大きな原因と考えられる1つは、糖尿病の合併症である神経障害つまり自律神経の異常です。この神経障害により、程度の差こそありますが胃や腸の消化管運動障害をきたすという機序が最も考えやすいものです。次に、糖尿病患者は本来食生活の習慣や運動習慣に乱れがあつて、それ故に便秘が起こってくるということが考えられます。さらには、糖尿病患者の最も重要な治療として食事制限が行われるわけですが、この食事制限によって惹き起こされるような便秘もあると考えられます。

### 各種便秘に対する薬物療法のポイント

中島 便秘の治療は薬物療法が主体となりますが、先生方が実際に行われている薬物療法のポイントについてお尋ねします。まず、薬剤性便秘の治療からお伺いします。

藤本 薬剤性便秘の治療の基本は消化管を動かすことであり、そのためには運動を抑制している薬剤を中止することが最も簡便な方法です。原疾患の治療を推し進める上で投与が中止できない場合は、下部消化管運動を促進する薬剤の投与と便を軟らかくすることが必要になります。排便後の爽快感を覚えるのに案外役立つのが大腸内視鏡検査で、検査に際してはたつぷりと下剤を服用するので一度排便するとスッキリするようです。

大和 私も問題となる薬剤を中止するのがいいと思いますが、患者本来の疾患の病態から服薬を中止できないことがほとんどです。外来診療のレベルであれば、生



大和 滋氏

活習慣や運動などで改善することもあるでしょうが、かなり重症の入院レベルでは治療に難儀しているのが実状です。刺激性下剤であるピコスルファートナトリウムなどは滴下型もあって多くの患者に投与されていますが、いくら投与量を増やしても改善しない症例が多いですね。

そこで我々は、重症例に対しては腸内環境の改善を目的に、人工繊維、プレバイオティクスと消化管の運動を亢進する薬剤を投与しています。次の段階としては酸化マグネシウムなどの塩類下剤を使用しますが、その際は、発現率が少ないとはいえ高マグネシウム血症や徐脈の誘発に注意する必要があります。重症例に対して、刺激性下剤については標準量での併用を考慮しますが、無効の場合はやむを得ず増量することになります。

中島 それでは次に、慢性便秘に対する薬物療法について、便秘コントロールの目標も含めて洲崎先生にご説明いただきます。

洲崎 便秘の定義としては排便回数だけではなく、排便に伴う苦痛あるいは不快な症状なども考慮されます。それに対して便秘コントロールの目標を挙げると、具体的な排便回数だけではなく定期的な爽快感のある排便ということと、排便時に伴う苦痛つまり腹痛や長時間の力みがなくなることがあると思います。

一方、慢性便秘の一般的な治療としては、弛緩性便秘の場合腸管を動かすことが基本になりますが、直腸性便秘の場合は便意を感じていないので、排便の習慣づけや局所刺激剤の有効活用などバイオフィードバックが優先されます。一方、痙攣性便秘に関しては逆に抗コリン薬が有効な場合もあり、症例ごとに病態に相応した治療薬を選定する必要があります。

中島 下剤連用の問題点として tachyphylaxis などが現れることがありますが、他にも何か留意すべき点がありますか？

洲崎 緩下剤の中でも、やはり刺激性下剤の長期連用が一番問題になりそうです。刺激的下剤の長期連用は、大腸粘膜にメラニン沈着を起こしたり、大腸壁の弛緩により運動性を低下させますし、比較的早期に薬剤耐性が生じて投与量がどんどん増えることにより、さらなる排便時の腹痛やひどい水様便、あるいは夜間排便による睡眠障害などを惹き起こし、患者あるいは介護者に大きな負担をかけることとなります。

また、センナ系の刺激性下剤の連用により女性を中心に虚血性大腸炎が報告されていますが、これは大腸の過度の収縮にその原因があるのではないかと推測されています。生理的な排便であれば過度の腸管収縮も痛みもないわけですし、刺激性下剤を連用することは生理的排便という面でも問題があると思います。

中島 続きまして、糖尿病などの代謝内分泌疾患における便秘の治療について、稲森先生にお伺いします。

稲森 糖尿病患者における便秘の治療にはさまざまな側面があって、なかなか単純ではありません。1つは、糖尿病患者はいろいろな疾患を合併していることが多く、さまざまな薬剤を服用されていることから、さらに薬物を追加投与することに対しては強く抵抗されます。それでも便秘治療薬を投与しなければなりませんので、作用機序から考えて患者ごとに最も効果が期待される薬剤から投与することが重要です。もう1つは、糖尿病患者には癌の発症も少なくないことから、たかが便秘として片付けるのではなく、器質的な検査を適宜適正に実施しながら治療することも重要なアプローチだと思います。

### 消化管運動機能改善剤の位置づけと今後の可能性

中島 前項では各種便秘に対する薬物療法についてお伺いしましたが、その中で消化管運動機能改善剤はどのような位置づけにあるとお考えでしょうか？

洲崎 それに関しては、2009年に興味深い報告がなされています<sup>3)</sup>。それは、介護老人保健施設に入所されている方に消化管運動機能改善剤を投与したところ、生理的な排便を得られたというものです。この報告か

ら、消化管運動機能改善剤は、上腹部症状、いわゆる慢性胃炎を改善しながら、下部消化管運動に好影響を与える可能性があることが示唆されます。

中島 力学的には便が大きいほどまた軟らかいほど排便が楽になり、逆に兔糞状のように硬くて小さいほど排便がしにくくなります。したがって、便の大きさおよび硬さを調整するためには消化管運動機能改善剤を使用して蠕動運動を適正なものに戻すことが臨床上大切なことだと思います。そこで、先生方に消化管運動機能改善剤への期待あるいは可能性について伺います。

藤本 Serotonin (5-HT)<sub>4</sub> 受容体は、胃や腸の消化管内在神経叢に存在しますが、5-HT<sub>4</sub> 受容体が刺激されるとアセチルコリン遊離の増大を介して上部および下部の消化管運動が起こります。したがって、5-HT<sub>4</sub> 受容体に作用する薬剤は胃や腸に影響する可能性があります。

大和 我々は以前から、大腸内視鏡検査後に内圧測定用カテーテルを挿入し、翌日、毎食事前1時間、計6時間の内圧測定を行ってきました。その中で非常に稀ですが、高圧で肛門側へ伝播する結腸蠕動運動 (high amplitude propagated contractions : HAPC) が観察されます。過敏性腸症候群の患者を観察したと



ころ、HAPCの出現率は下痢優位型よりも便秘優位型の方が有意に少なく ( $p < 0.01$ ), 便秘型の蠕動を促進させることで正常人に近づけられるものと推測されます(図)。また、現在に至るまでの試験において、検査途中で便意をもよおし実際に排便があった症例は11人で13回を数えましたが、その直前には必ずHAPCが出現しており、HAPCは排便にとって重要な運動であるといえます。一方、正常人において消化管運動機能改善剤を投与して観測したところ、結腸蠕動運動の出現回数はプラセボ6回に対して消化管運動機能改善剤は9回という結果でした。その他にも、動物の大腸を摘出して蠕動運動をみた試験でもやはり消化管運動機

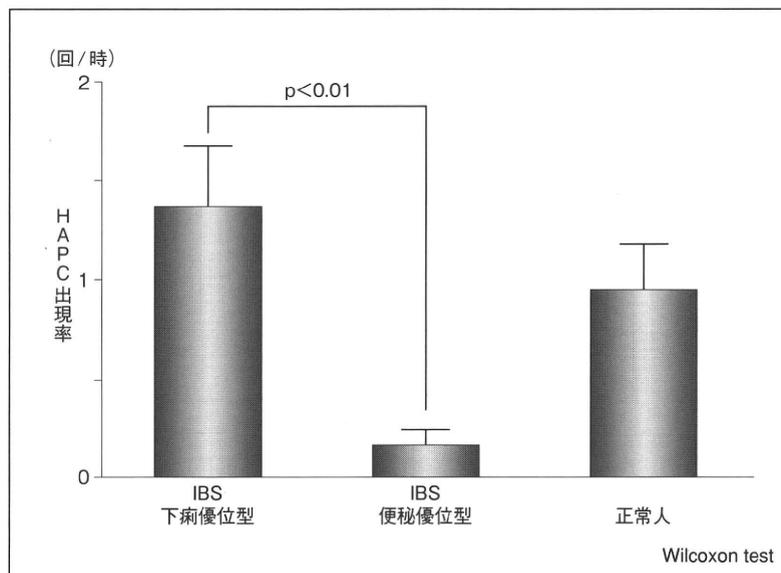


図 HAPC 出現率の比較  
IBS : 過敏性腸症候群

(文献4より引用)



能改善剤の投与により蠕動運動の頻度が増加したというデータが報告されており，消化管運動機能改善剤の中には下部消化管における蠕動運動の誘発が期待できるものがあると考えられます。

中島 糖尿病患者の消化管運動不全に対する報告は何かありませんか？

稲森 糖尿病患者の消化管運動不全に関しては従来からいろいろと検討がなされてきましたが，最近，ドパミン D<sub>2</sub> 受容体を遮断する消化管運動機能改善剤（以下，コントロール）と Serotonin (5-HT)<sub>4</sub> 受容体を刺激する消化管運動機能改善剤（以下，5-HT<sub>4</sub> 刺激薬）を用いた臨床研究が報告されました<sup>3)</sup>。それによると，5-HT<sub>4</sub> 刺激薬はコントロールと比べて，有意に胸やけ

と便秘を改善しました。5-HT<sub>4</sub> 刺激薬は，糖尿病患者の慢性胃炎を改善しながら，下部消化管に好影響を与える可能性もあるのかもしれない。

中島 自験例なのですが，上部消化管運動障害で外来受診された患者に5-HT<sub>4</sub> 刺激薬を投与したところ，「胃の症状はととてもよくなりました。実は便通もよくなかったのですが，便通もよくなりました」という症例に遭遇して驚いたことがあります。やはり消化管は1本の管ですから，上部から下部までの消化管全体に作用する5-HT<sub>4</sub> 刺激薬は，消化管のトータル・マネージメントに有効かもしれませんね。

今日は，臨床に有意義なご意見を頂戴しありがとうございました。

#### 文 献

- 1) 松浦和代，國本正雄：中学生の便通と学校トイレに関する意識調査．小児保健研究 58 (5)：599-602, 1999
- 2) Naohiko Ueno, Akio Inui, Yoshiko Satoh：The effect of mosapride citrate on constipation in patients with diabetes. Diabetes Res Clin Pract 87：27-32, 2010
- 3) 尾高健夫，榊原隆次：要介護高齢者における便秘治療，その生理的な排便管理を目指して－セロトニン5-HT<sub>4</sub> 受容体刺激薬の可能性－．医と薬学 62：87-92, 2009
- 4) 酒匂赤人：過敏性腸症候群の病型における結腸蠕動運動の役割－クエン酸モサプリドの影響も含めて－．Then Res 25 (3)：634-635, 2004

## 6. Pseudo-obstruction

中島 淳\*      坂本 康成\*      飯田 洋\*      関野 雄典\*      稲森 正彦\*  
なかじま      あつし      さかもと      やすなり      いいだ      ひろし      せきの      よしのり      いなもり      まさひこ

- Pseudo-obstruction (偽性腸閉塞) は機械的閉塞機転が認められないにもかかわらず腸閉塞症状 (腹部膨満, 腹痛, 嘔吐など) を示す疾患である。
- その病態は functional disorder ではなく, 消化管の神経・筋・カハール介在細胞などの変性などによる腸管の蠕動運動の減弱による motility disorder である。
- 欧米ではマノメーター, シンチグラフィーを用いた診断が普及しているが我が国では実地診療でこれらの検査法が普及しておらず, 厚労省研究班で本邦で実施可能な診断基準案が策定された。

**Key Words**      偽性腸閉塞, カハール介在細胞, c-kit, ミトコンドリア脳筋症

### □ 疾患の概念・病態

#### 1. 概念

偽性腸閉塞症 (pseudo-obstruction) は, 消化管運動が障害されることにより蠕動運動が減弱される結果消化管内容物の輸送ができなくなり, 機械的な閉塞機転がないにもかかわらず腹部膨満, 腹痛, 嘔吐などの腸閉塞症状を引き起こす疾患である<sup>1-6)</sup>。消化管における罹患範囲は食道から直腸に至る全消化管に及ぶことが知られている。元来は Pseudo-obstruction (邦文では消化管偽性閉塞症とでも訳すべきか) は繰り返す腸閉塞症状に限定して使われていた, つまり小腸における異常として使われていた, しかしながら pseudo-obstruction は小腸以外の蠕動運動の欠如によってアカラシア等の食道の異常や, Gastroparesis などの胃の異常, Chronic megacolon (巨大結腸症) や slow-transit constipation (難治性慢性便秘) などの大腸限局の異常, 排便障害による直腸肛門機能異常など消化管各セグメント単独の異常を合併し, 時に同一患者で複数の消化管部位の異常を合併することから pseudo-obstruction (消化管偽閉塞症) は広義に消化管全体に起こる蠕動運動の異常をさすようになった。腸管に関してはわが国では偽性腸閉塞症 (intestinal pseudo-obstruction) は狭義には小腸のみで, 広義には小腸および大腸の罹患範囲での異常として使われる

ことが多い。その病態については未解明な部分も多いが, 特に慢性偽性腸閉塞に関しては, 平成 21 年度より厚生労働省難治性疾患克服研究事業の一環として, 著者らによる研究班 (中島班) により, 本邦初の調査研究が進められ, 本邦における実態が明らかにされつつある。本稿では小腸から大腸を罹患範囲とする偽性腸閉塞 (intestinal pseudo-obstruction) に関して概説する。

#### 2. 分類・病態

偽性腸閉塞症は急性型と慢性型に分類される。急性型 (特に急性大腸偽性腸閉塞症) は, Ogilvie 症候群とも呼ばれ, 急性の機能的な大腸通過障害により大腸閉塞の症状を生ずる。大腸に分布する自律神経系の制御が崩れて発症すると推測されている。原因としては種々の疾患に続発するが, 術後発症の報告が多い<sup>7)</sup>。またまれではあるが Ogilvie 症候群から再燃して慢性型へと移行するタイプもある。

慢性型は, 腸管筋系や腸管神経系の異常による原発性のもの, 全身性硬化症 (以下 SSc) やミトコンドリア脳筋症等の基礎疾患の影響によるものや<sup>8)</sup>, 抗精神病薬や抗うつ薬などの薬物使用の影響による続発性のものに分類される。厚労省の平成 21 年度の全国調査では本邦では 70% が原発性であった。続発性では SSc によるものが 15% と最多であった。Amiot らの報告では欧米では慢

\*横浜市立大学附属病院 消化器内科

表1 慢性偽性腸閉塞 (CIPO) の分類

1. 慢性原発性偽性腸閉塞
1) 筋性
2) 神経性
3) 間質性(カハールの介在神経の異常によるもの)
4) 混合型その他・原因不明のもの
2. 慢性続発性偽性腸閉塞
全身性硬化症 (SSc), ミトコンドリア異常症, 筋ジストロフィー, アミロイドーシス, パーキンソン病, 甲状腺機能低下症, 糖尿病, Chagas 病, 薬剤性 など.

性型の実に約2割にミトコンドリア病を合併することが知られており, ミトコンドリア異常症に合併する偽性腸閉塞症の予後は不良であることが知られているが, 本邦の状況は不詳である. ミトコンドリア病は1985年 DiMauro らによる脳症に基づく3大疾患分類 (chronic progressive external ophthalmoplegia : CPEO, mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes : MELAS, myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers : MERRF) が有名であるが, 特殊なタイプのミトコンドリア病として偽性腸閉塞の合併を特徴とする MNGIE (mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy) が知られている. MNGIE は核内DNAの変異によるチミジンホスホリラーゼ遺伝子の機能喪失変異で, 進行性外眼筋麻痺, 末梢神経障害, 白質脳症, 慢性偽性腸閉塞を特徴とする.

慢性偽性腸閉塞症 (Chronic Intestinal Pseudo-obstruction : CIPO) の罹患部位としては小腸と結腸が障害されている例が多いが, 前述のごとく食道や胃, 十二指腸, 尿管, 膀胱が侵される例もある. 家族性発症の報告もみられる. CIPO の分類を表1<sup>9)</sup>に示す. 大きくは原発性 (原因不明の特発性のもも含む) と続発性に分けられ, さらに病因として筋性, 神経性が考えられている. 腸管の内容物の蠕動と推進は, 内輪筋, 外縦筋からなる腸平滑筋と, 腸神経系 (Enteric Nervous System : ENS) の相互作用によって行われる. ENSは全消化管に存在する腸管筋神経叢 (Auerbach) と粘膜下神経叢 (Meissner) からなり, 感覚シグナルの処理と, 腸管運動を調整する. カハール介在細胞は, 内因性の電気的リズムを起こ

表2 偽性腸閉塞症の本邦報告例の臨床的特徴

患者 (n=121)	
年齢 : 中央値 (範囲) (歳)	47 (0~84)
性別 : 女性 (%)	72 (59.5)
初発症状から診断までの期間 : 中央値 (範囲) (年)	2 (0~60)
症状 :	
腹部膨満感 (%)	90 (81.0)
嘔吐 (%)	46 (41.4)
腹痛 (%)	38 (34.2)
便秘 (%)	30 (27.0)
下痢 (%)	29 (26.1)
罹患部位 :	
食道 (%)	14 (12.3)
胃 (%)	13 (11.5)
十二指腸 (%)	25 (22.1)
小腸 (%)	75 (66.3)
大腸 (%)	61 (53.9)
直腸 (%)	1 (0.8)
病因 :	
全身性強皮症 (%)	19 (16.6)
ミトコンドリア脳筋症 (%)	6 (5.2)
アミロイドーシス (%)	4 (3.5)
甲状腺機能低下症 (%)	3 (2.6)
Von-Recklinghausen 病 (%)	2 (1.7)
筋強直性ジストロフィー (%)	2 (1.7)

(厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 : 慢性特発性偽性腸閉塞症 (CIPO) の我が国における疫学・診断・治療の実態調査研究班. 平成21年度総括・分担研究報告書. 中島班より)

すための膜電位の振幅を持つ特殊な細胞である. ENSの先天性・後天性の異常は, 蠕動調節とカハール間質細胞障害の結果として, CIPOや消化管運動障害をきたす可能性があると考えられている. 近年 Amiot らは *c-kit* 特異的抗体を用いた免疫染色を駆使して CIPO 患者の切除腸管の解析を行ったところ, 平滑筋線維化や腸管壁輪状筋, 縦走筋の空胞変性がみられる筋障害型, 腸管筋神経叢と ENS の軸索の炎症性変化を示すものと, 退行性変化を示す神経障害型, また *c-kit* 免疫組織化学染色によりカハール介在細胞を特定できカハールの介在細胞の異常を主とする間葉障害型などに分類できると報告しており, 現在ではこの病理分類を支持する研究者が多い. 小児ではカハール介在細胞分布に異常がみられるという報告もある<sup>1,6)</sup>.

### 3. 臨床症状

厚労省研究班の調査にて、医学中央雑誌で、慢性偽性腸閉塞を keyword に全年（1983年～2009年）検索して得られた104報、121例の本邦報告例の集計を表2<sup>7)</sup>に示す。初発症状から診断までの期間は、0～60年（平均7.3年、中央値2年）であった。診断に時間を要する理由として疾患概念が普及していなかったこともあるが、診断が難しい疾患であることも理由であろう。初発症状としては腹部膨満感90例（81%）が最も多く、嘔吐46例（41%）、腹痛38例（34%）、便秘30例（27%）、下痢29例（26%）という結果であった。経過観察中あるいは治療中にも症状を繰り返すことが多い。食道の蠕動が不良であれば嚥下困難がみられる。腸管蠕動不良から小腸内容が停滞傾向となり、脂肪便が形成され、そこに細菌が異常繁殖を起こす（bacterial overgrowth）と下痢をきたすと考えられている。研究班で国内の消化器内科専門に対象に平成21年度に行った国内調査では症状に関してはやはり腹部膨満が最多で96%に認められ腹痛（67%）、嘔吐（51%）であった（表3）。

#### □ 診断と検査

研究班により提唱されたCIOPの診断基準を表4<sup>7)</sup>に示す。CIPに特有な血液検査所見はなく、細菌の異常繁殖による吸収不良や、摂食不良による栄養障害により、貧血、低カルシウム血症、低

コレステロール血症、葉酸欠乏、鉄欠乏、低アルブミン血症などがみられることがある<sup>1-3)</sup>。

胸腹部単純X線所見では、急性期は小腸から大腸までガスで充満する所見を呈し、機械的閉塞との鑑別は困難である（図1a, b）。機械的閉塞の有無についての診断は、消化管穿孔を避けるため、水溶性造影剤であるアミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン（ガストログラフィン<sup>®</sup>）を用いた消化管造影検査を行う。病変が十二指腸に存在するときには、胃排出遅延と関係していると言われる巨大十二指腸症がみられることがある。一部では空腸憩室がみられるが、CIPOとの因果関係は不明である<sup>1)</sup>。

腹部X線CT（図1c）に示すが、X線CTは閉塞機転の有無の確認、拡張小腸の特定のほか、腹腔内悪性腫瘍などの腸閉塞の原因検索にも有用である。厚労省研究班では腹部単純X線やCTなどによる消化管の拡張を診断の必須条件とした。

表3 本邦での慢性偽性腸閉塞患者における症状頻度

症状	あり	なし	不詳
腹痛	127 (67%)	55 (29%)	6 (3%)
嘔吐	96 (51%)	85 (45%)	7 (3%)
腹部膨満	181 (96%)	4 (2%)	3 (1%)
腸閉塞症状	130 (69%)	52 (27%)	6 (3%)

（平成21年度厚労省研究班による消化器内科専門に对照の全国調査結果から）

表4 厚労省研究班による慢性偽性腸閉塞の診断基準（案）

6ヵ月以上前から腸閉塞症状があり、そのうち12週は腹痛、腹部膨満を伴うこと。

（1週間に1回以上の腹痛がある週を腹痛のある週とする）

#### 画像所見

1. 腹部単純X線検査、超音波検査、CTで腸管拡張または鏡面像を認める。
2. 消化管X線造影検査、内視鏡検査、CTで器質的狭窄、あるいは閉塞が除外できる。

#### 付記所見

1. 慢性の経過（6ヵ月以上）で15歳以上の発症とする。\*先天性は除く
2. 急性偽性腸閉塞症（Ogilvie症候群）は除く。つまり、手術後（6ヵ月以内）の発症は除く。ただし本疾患の手術後は除外しない。
3. 原発性と続発性に分け、原発性は原則として筋性、神経性、特発性に分ける。続発性は、全身性硬化症続発性とその他に分ける。
4. 家族歴の有無は問わない。
5. 腸閉塞症状とは、腸管内容の通過障害に伴う腹痛、悪心・嘔吐、腹部膨満・腹部膨隆、排ガス・排便の停止を指す。
6. 神経障害（排尿障害など）、および精神疾患を伴うことがある。

（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業：慢性特発性偽性腸閉塞症（CIIP）の我が国における疫学・診断・治療の実態調査研究班。平成21年度総括・分担研究報告書。中島班（主任研究者：中島 淳）より）

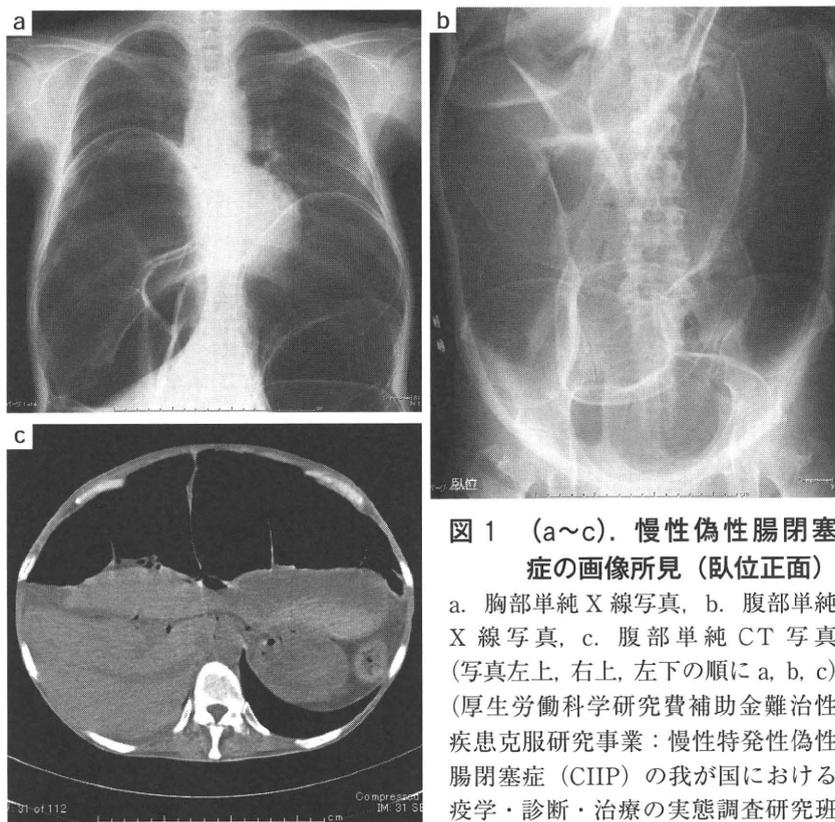


図1 (a~c). 慢性偽性腸閉塞症の画像所見(臥位正面)

a. 胸部単純X線写真, b. 腹部単純X線写真, c. 腹部単純CT写真(写真左上, 右上, 左下の順に a, b, c). (厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業:慢性特発性偽性腸閉塞症(CIIP)の我が国における疫学・診断・治療の実態調査研究班.平成21年度総括・分担研究報告書.中島班(主任研究者:中島 淳.より))

欧米では, 非侵襲的な胃腸運動機能検査として<sup>99</sup>Tc 標識低脂肪食による胃シンチグラフィ検査や, 腸管蠕動障害のパターンを調べるマノメトリーを用いることがある<sup>1)</sup>が, 本邦では検査可能な施設は限られている上に再現性や特異性の問題点がある<sup>1,2)</sup>.

組織学的検索として, 小腸全層生検は病態解明につながる可能性があり, 外科手術が行われたならば, 施行すべきであると欧米では言われているが本邦では実施が困難である.

## □ 国際的批判に耐えられる

### 診断基準案の改訂の試み

2009年厚労省研究班による全国の消化器内科専門医を対象とした我が国初の全国調査により当該疾患の実情がおぼろげながらわかってきた. 全国調査によると, 解答を得た施設の約半数で症例の経験があり, 決して極めてまれな疾患ではないことがわかった(表5). 今回当該疾患に関して

過去5年に熱心に論文報告を行っている世界の研究者6名による日本の診断基準案に関する批判として①症状で重要なのは腹痛でなく腹部膨満, ②Ogilvie症候群回復後の再発もあるので定義から省くべきでない, 6ヵ月以内の急性から慢性に移行する症例もあるので6ヵ月以内を排除しない, ③腸管拡張は必ずしも確定診断の必要条件として位置付けられてはいない, など多くの意見をいただいた. 国内調査, および海外の意見から今回新たに診断基準案の改訂を行っているが, 暫定基準案を示す(表6). 厚労省研究班では腹部単純X線やCTなどによる消化管の拡張を診断の必須条件としたが海外の研究者からの意見で消化管拡張所見のない症例もあるとのご指摘を受けた. このようなまれな症例まで考慮すると一般実地診療では有用性の低い診断基準となるためこの項目は必須と考える. 一方症状に関しては診断基準作成時は腹痛を重視したが, 国内調査の結果, 腹部膨満が96%に認められ, 腹痛の67%を大幅に上

表5 消化器内科専門医対象の全国調査

有効回答率 (216/378 病院 : 57%)	CIP の経験あり	103/216(48%)
	CIP の経験はない が認知あり	97/216(45%)
	CIP 認知なし	16/216( 7%)

表6 海外研究者の意見, 本邦実態調査の結果を加味した慢性偽性腸閉塞の改訂診断基準案

6ヵ月以上前から腸閉塞症状があり, そのうち12週は腹部膨満を伴うこと.

画像所見

1. 腹部単純 X 線検査, 超音波検査, CT で腸管拡張または鏡面像を認める.
2. 消化管 X 線造影検査, 内視鏡検査, CT で器質的狭窄, あるいは閉塞が除外できる.

付記所見

1. 慢性の経過 (6ヵ月以上) で15歳以上の発症とする. \*先天性・小児は別途定める.
2. 薬物性, 腹部術後によるものは除く.
3. 原発性と続発性に分け, 原発性は病理学的に筋性, 神経性, カハールの介在神経の異常による間質性, 混合型にわけられる. 続発性は, 全身性硬化症, パーキンソン症候群, ミトコンドリア異常症, 2型糖尿病などによるものがある.
4. 家族歴がある.
5. 腸閉塞症状とは, 腸管内容の通過障害に伴う腹痛 (67%), 悪心・嘔吐 (51%), 腹部膨満・腹部膨隆 (96%), 排ガス・排便の減少を指す. 食欲不振や体重減少, Bacteria overgrowth による下痢・消化吸収障害などを認める.
6. 障害部位は小腸や大腸のみならず食道から直腸に至る全消化管に起こることが知られており, 同一患者で複数の障害部位を認めたり, 障害部位の拡大を認めることもある. また, 神経障害 (排尿障害など), および精神疾患を伴うことがある.

回った. 診断基準から腹痛を除き腹部膨満のみとすると感度は上がるが, 慢性便秘などが間違っ本疾患と診断されてしまう危惧もあり, 「6ヵ月以上前からの腸閉塞症状」と「画像診断での腸管の拡張および鏡面像」の項目で大半は除外できるものと考え.

我々が厚生労働省研究班で作成した本邦初の診断基準案は我が国において実地医家が本疾患を認知できるよう, また容易に診断でき専門機関へ紹介で

きるよう作成されたものであるが, 本邦での国内調査をもとにして実態を反映し, かつ感度特異度の高いものにしなければならない, また, いわゆる「ガラパゴス化」に陥らないように, 本邦独自の臨床実態を反映する診断基準ではあるが, 海外の当該領域の専門家の批判を受けてより国際的に通用するものに改訂しなければならないと考えられる. このような本邦での当該疾患での診療基盤の整備の延長線上に国際的データの共有を含めた患者の利益につながる研究が開花するものと確信するものである.

(本研究は平成22年度厚生労働省科学研究補助金 難治性疾患克服対策事業 「慢性特発性偽性腸閉塞症 (CIIP) の我が国における疫学・診断・治療の実態調査に関する研究」によるものである)

文 献

- 1) Manten HD : Pseudo-obstruction. Bockus Gastroenterology 5<sup>th</sup> edition. 1995, pp1249-1267
- 2) Sutton DH, Harrell SP, Wo JM : Diagnosis and Management of Adult Patients With Chronic Intestinal Pseudo-obstruction. Nutrition Clinical Practice 21 : 16-22, 2006
- 3) Anuras S, Baker CR Jr. : The colon in the pseudo-obstructive syndrome. Clinics in Gastroenterology 15 : 745-762, 1986
- 4) De Giorgio R, Sarnelli G, Corinaldesi R, et al. : Advances in our understanding of the pathology of chronic intestinal pseudo-obstruction. Gut 53 : 1549-1552, 2009
- 5) Stanghellini V, Cogliandro RF, De Giorgio R, et al. : Chronic intestinal pseudo-obstruction : manifestations, natural history and management. Neurogastroenterology and Motility 19 : 440-452, 2007
- 6) Connor FL, Di Lorenzo C : Chronic intestinal Pseudo-obstruction : Assessment and Management. Gastroenterology, 130 : S29-S36, 2006
- 7) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 : 慢性特発性偽性腸閉塞症 (CIIP) の我が国における疫学・診断・治療の実態調査研究班. 平成21年度総括・分担研究報告書. 中島班 (主任研究者 : 中島 淳).
- 8) 西野一三 : 消化器症状を主徴とするミトコンドリア病 MNGIE. 医学のあゆみ 199 : 268-271, 2001
- 9) Rudolph CD, Hyman PE, Altschuler SM, et al. : Diagnosis and treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction in children : report of consensus workshop. J Pediatr Gastroenterol Nutr 24 : 102-112. 1997

## 5

## 偽性腸閉塞

横浜市立大学附属病院消化器内科 坂本康成, 稲森正彦, 中島 淳

## 診断・検査のポイント

- 機械的な閉塞機転がない腸閉塞症があり、偽性腸閉塞という
- 偽性腸閉塞を疑う場合は、全身性硬化症などの基礎疾患の存在も考慮すべきである
- 慢性型は症状を繰り返すことが多いため、注意深い経過観察が必要である

## 1 疾患の概念・病態

## a) 概念

偽性腸閉塞症は、腸管の運動が障害されることにより、機械的な閉塞機転がないにもかかわらず腹部膨満、腹痛、嘔吐などの腸閉塞症状を引き起こす疾患である<sup>1-6)</sup>。その病態や、わが国における現状等については未解明な部分も多く、特に慢性偽性腸閉塞症に関しては不明な点が多く、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の一環として「わが国における慢性偽性腸閉塞症の、疫学、診断、治療の調査研究班（以下：厚労省研究班。主任研究者・横浜市大 中島 淳）」において調査研究が進められている。

## b) 分類・病態

偽性腸閉塞症は急性型と慢性型に分類される。急性型（特に急性大腸偽性腸閉塞症）は、Ogilvie 症候群とも呼ばれ、急性の機能的な大腸通過障害により大腸閉塞の症状を生じる。大腸に分布する自律神経系の制御が崩れて発症すると推測されている。原因としては種々の疾患に続発するが、腹部手術術後発症の報告が多い<sup>7)</sup>。

慢性型は、腸管筋系や腸管神経系の異常による原発性のもの、全身性硬化症(SSc)やミトコンドリア脳筋症などの基礎疾患の影響によるものや<sup>8)</sup>、抗精神病薬や抗うつ薬などの薬物使用の影響による続発性のものに分類される。小腸と結腸が障害されている例が多いが、食道や胃、十二指腸、尿管、膀胱も

侵される例もある。家族性発症の報告もみられる。慢性偽性腸閉塞症(chronic intestinal pseudoobstruction ; CIP)の分類を表 1<sup>9)</sup>に示す。大きくは原発性(原因不明の特発性のものも含む)と続発性に分けられ、さらに病因として筋性、神経性などが考えられている。腸管蠕動と内容物の推進は、内輪筋、外縦筋からなる腸平滑筋と、腸神経系(enteric nervous system ; ENS)の相互作用により行われる。ENSは全消化管に存在する腸管筋神経叢(Auerbach)と粘膜下神経叢(Meissner)からなり、感覚シグナルの処理と、腸管運動の調整をする。Cajal 介在細胞は、内因性の電気的リズムを起こすための膜電位の振幅をもつ特殊な細胞である。ENSの先天性・後天性の異常は、蠕動調節と Cajal 間質細胞障害の結果と

表 1 慢性偽性腸閉塞の分類

- |                |
|----------------|
| 1. 原発性偽性腸閉塞    |
| 1) 筋性          |
| (1) 非家族性先天性    |
| (2) 非家族性後天性    |
| (3) 家族性遺伝性     |
| 2) 神経性         |
| (1) 非家族性先天性    |
| (2) 非家族性後天性    |
| (3) 家族性遺伝性     |
| 3) その他・原因不明のもの |
| 2. 続発性偽性腸閉塞    |

(文献 9 より改変)

表2 偽性腸閉塞症の臨床的特徴

年齢:中央値(範囲)(歳)	47(0~84)
性別:女性(%)	72(59.5)
初発症状から診断までの期間: 中央値(範囲)(年)	2(0~60)
症状:	
腹部膨満感(%)	90(81.0)
嘔吐(%)	46(41.4)
腹痛(%)	38(34.2)
便秘(%)	30(27.0)
下痢(%)	29(26.1)
罹患部位:	
食道(%)	14(12.3)
胃(%)	13(11.5)
十二指腸(%)	25(22.1)
小腸(%)	75(66.3)
大腸(%)	61(53.9)
直腸(%)	1(0.8)
病因:	
全身性強皮症(%)	19(16.6)
ミトコンドリア脳筋症(%)	6(5.2)
アミロイドーシス(%)	4(3.5)
甲状腺機能低下症(%)	3(2.6)
Von-Recklinghausen病(%)	2(1.7)
筋強直性ジストロフィー(%)	2(1.7)

患者(n=121).  
(文献7より改変)

して、CIPや消化管運動障害をきたす可能性があると考えられている。

### c) 臨床症状

厚労省研究班の調査にて、医学中央雑誌で、慢性偽性腸閉塞をkeywordに全年(1983年~2009年)検索して得られた104報、121例のわが国の報告例の集計を表2<sup>7)</sup>に示す。初発症状から診断までの期間は、0~60年(平均7.3年、中央値2年)であった。診断に時間を要する理由として疾患概念が普及していなかったこともあるが、診断が難しい疾患であることもいえるであろう。一方、厚労省研究班によるCIPに関する全国調査の回答を集計すると、初発症状としては腹部膨満感90例(81%)が最も多く、嘔吐46例(41%)、腹痛38例(34%)、便秘30例(27%)、下痢29例(26%)という結果であった。食道の蠕動が不良であればつかえ感がみられる。経過観察中や治療中にも症状を繰り返すことが多い。腸管蠕動不

良から小腸内容が停滞傾向となり、脂肪便が形成され、そこに細菌が異常繁殖を起こすと下痢をきたすと考えられている。

## 2) 診断と検査

厚労省研究班により提唱されたCIPの診断基準を表3<sup>7)</sup>に示す。特異な血液検査所見はなく、細菌の異常繁殖による吸収不良や、摂食不良による栄養障害により、貧血、低カルシウム血症、低コレステロール血症、葉酸欠乏、鉄欠乏、低アルブミン血症などがみられることがある<sup>1~3)</sup>。

胸腹部単純X線所見では、急性期は小腸から大腸までガスで充満する所見を呈し、機械的閉塞との鑑別は困難である(図1a, b)。機械的閉塞の有無についての診断は、消化管穿孔を避けるため、水溶性造影剤であるアミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン(ガストログラフィン<sup>®</sup>)を用いた消化管造影検査を行う。一部では、胃排出遅延と関係しているといわれる巨大十二指腸症や、空腸憩室がみられるが、後者はCIPとの因果関係は不明である<sup>1)</sup>。

腹部X線CT(図1c)に示す。X線CTは閉塞機械の有無、拡張小腸の特定のほか、腹腔内悪性腫瘍などの腸閉塞の原因検索にも有用である。

欧米では、非侵襲的な胃腸運動機能検査として<sup>99</sup>Tc標識低脂肪食による胃シンチグラフィ検査や、腸管蠕動障害のパターンを調べるマノメトリーを用いることがあるが、わが国では検査可能な施設は限られている<sup>1,2)</sup>。

組織学的検索として、小腸全層生検は病態解明につながる可能性があり、外科手術が必要となり行われたならば、施行すべきである。CIPの神経障害では腸管筋神経叢とENSの軸索の炎症性変化を示すものと、退行性変化を示すものがある。CIPの筋障害では平滑筋線維化や腸管壁輪状筋、縦走筋の空胞変性がみられる。c-kit免疫組織化学染色によりCajal介在細胞を特定でき、CIPの小児では分布に異常がみられるという報告もある<sup>1,6)</sup>。

## 3) 治療方針

CIPの治療は、続発性の場合には原因疾患の治療や原因薬物の中止により改善することがあるが、病態が未解明であり、原因療法が不能であり治療に難渋することも多い。現状ではCIP治療増悪期の腸

表3 厚生労働省研究班による慢性偽性腸閉塞の診断基準(案)

6か月以上前から腸閉塞症状があり，そのうち12週は腹痛，腹部膨満を伴うこと (1週間に1回以上の腹痛がある週を腹痛のある週とする)
画像所見
1. 腹部単純X線検査，超音波検査，CTで腸管拡張または鏡面像を認める 2. 消化管X線造影検査，内視鏡検査，CTで器質的狭窄，あるいは閉塞が除外できる
付記所見
1. 慢性の経過(6か月以上)で15歳以上の発症とする *先天性は除く 2. 急性偽性腸閉塞症(Ogilvie症候群)は除くつまり，手術後(6か月以内)の発症は除く．ただし本疾患の手術後は除外しない 3. 原発性と続発性に分け，原発性は原則として筋性，神経性，特発性に分ける．続発性は，全身性硬化症続発性とその他に分ける 4. 家族歴の有無は問わない 5. 腸閉塞症状とは，腸管内容の通過障害に伴う腹痛，悪心・嘔吐，腹部膨満・腹部膨隆，排ガス・排便の停止を指す 6. 神経障害(排尿障害など)，および精神疾患を伴うことがある

(文献7より引用)

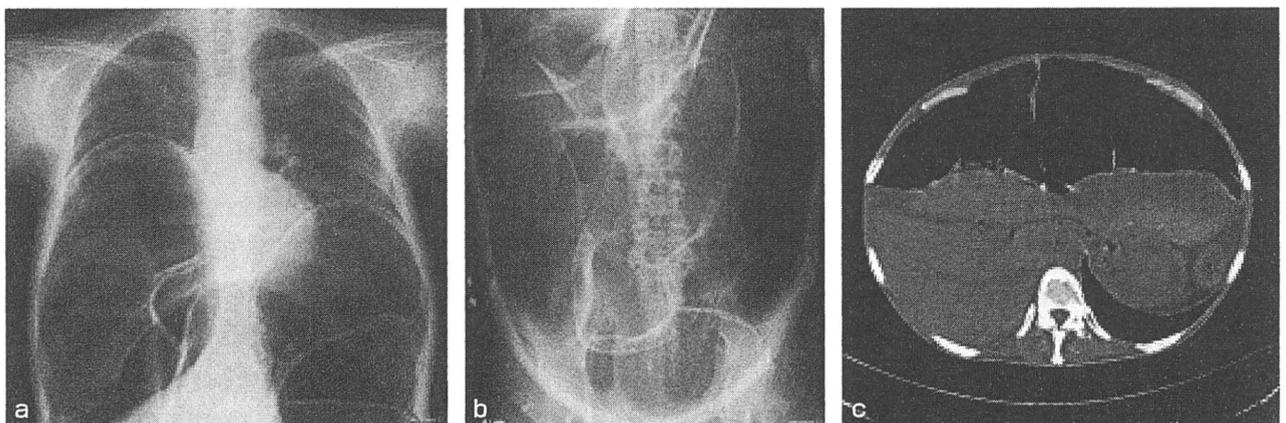


図1 慢性偽性腸閉塞症の画像所見(臥位正面)．a：胸部単純X線写真，b：腹部単純X線写真，c：腹部単純CT写真．(文献7より引用)

閉塞症状に対する禁飲食，輸液，減圧チューブ留置などの対症療法が治療の中心となる。

a) 薬物治療<sup>1)</sup>

厚生労働省研究班の全国調査では，薬物療法，食事療法等の対症療法での加療例が多かった。最も使用されていた薬剤はモサプリドであった。その他の薬剤の詳細については表4<sup>7)</sup>に示す。これをみると，消化管運動促進薬，腸内細菌作用薬，下剤あるいは止痢薬，その他に大別される。現在，偽性腸閉塞，に対して適応症のある薬剤はないため，まずは便秘などの疾患として処方を開始する，といった考えが実際のであろう。

診断基準が普及していない現状では，診断に時間を要し，治療法も確立していない。厚生労働省研究班の

全国調査結果を踏まえ提言された治療アルゴリズムを表5<sup>7)</sup>に示す。

一方，欧米の報告では，非ドパミン性の運動促進薬シサプリド(アセナリン<sup>®</sup>〈わが国では販売中止〉)やセロトニン5-HT<sub>4</sub>作動薬テガセロド(ゼルノーム<sup>®</sup>〈わが国では未発売〉)が用いられることもあるようだが，有効性はまだ証明されていない。

b) 栄養療法<sup>5)</sup>

CIPの食事療法は，1日6～8回程度に分けて，低残渣，低脂肪で各種ビタミンや微量元素を加える。吸収能が正常で消化機能が残っている患者に対し必要であれば経管栄養は試みるべきである。用いる製剤は，等浸透圧性で低脂肪，無繊維のものがよい。CIPでは胃不全麻痺がみられることがあるた

表 4 全国における CIP に対する使用薬剤の頻度一覧

薬剤	種別	例数	薬剤	種別	例数
クエン酸モサプリド	消化管運動促進	108	ヒスタミン H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬	胃酸分泌抑制	19
大健中湯	消化管運動促進	96	イトプリド	消化管運動促進	17
酸化マグネシウム	下剤	81	ジメチコン	その他	14
乳酸菌製剤	腸内細菌作用	79	カナマイシン	腸内細菌作用	13
エリスロマイシン	消化管運動促進	50	ポリカルボフィルカルシウム	その他	11
プロトンポンプ阻害薬	胃酸分泌抑制	46	ソマトスタチンアナログ	その他	8
パントテン酸	消化管運動促進	45	ポリミキシン B	腸内細菌作用	5
メトクロプラミド	消化管運動促進	44	スルピリド	消化管運動促進	5
胃粘膜保護薬	粘膜保護	23	ロペラミド	止痢薬	5
メトロニダゾール	腸内細菌作用	21	タンニン酸アルブミン	止痢薬	3
ドンペリドン	消化管運動促進	21	その他下剤	下剤	47

(厚生労働省研究班調査結果より引用)

表 5 厚生労働省研究班による治療アルゴリズムの提唱

1. 第一段階
プライマリ・ケア段階であり、一般的な治療をまず行う 酸化マグネシウム(下剤として)、乳酸菌製剤(腸内細菌のコントロール)
2. 第二段階
第一段階の治療が奏功しない時、消化器専門医による診療、または相談の上が好ましい 第一段階の薬剤に加えて、 各種下剤、ジメチコン(その他)、モサプリド、大健中湯、パントテン酸、メトクロプラミド、ドンペリドン、イトプリド、スルピリド(消化管運動促進薬として)
3. 第三段階
交代制の便秘下痢が出現し始めると、薬剤コントロールに比較的難渋する。消化器専門医、場合により消化器の中でも当該分野の診療経験の豊富な医師が望ましい 第一、第二段階の薬剤に加えて、 ポリカルボフィルカルシウム(その他)、タンニン酸アルブミン、ロペラミド(止痢薬として)、エリスロマイシン(消化管運動促進薬として)
4. 第四段階
消化器専門医、可能なら当該疾患の診療経験豊富な医師による管理が必要で、時に入院加療も必要な段階である 第一、第二、第三段階の薬剤に加えて、 ポリミキシン B、メトロニダゾール、カナマイシン(腸内細菌のコントロール)、ソマトスタチンアナログ 低残渣の経腸栄養剤の使用 病型により、腸管切除、ストマも考慮

め、経皮的胃瘻は避けるべきである。経管栄養が困難な場合に(在宅)中心静脈栄養法(<home> parenter-

al nutrition ; <H> PN)があるが、PN 管理が長期にわたると感染症、微量元素の欠乏、胆道結石、肝毒

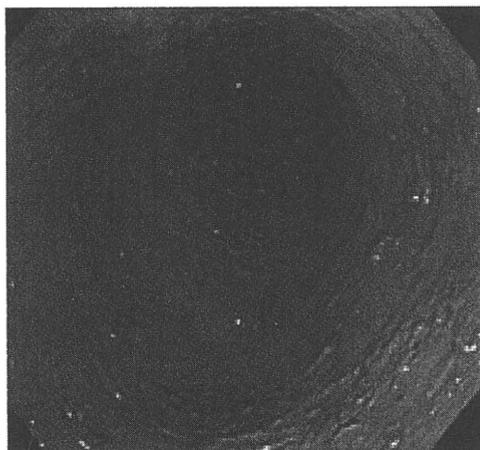


図2 CIPの大腸内視鏡像.

性など合併症が起こりうる。

#### c) 内視鏡治療<sup>1)</sup>

大腸に限局する偽性腸閉塞の場合に限り、大腸内視鏡による減圧が有効な場合がある(図2)。経口的な前処置が不能であり、手技的には通常検査より難しいが、減圧により一時的に症状改善が得られる可能性はある。ただし、あくまでも対症療法の域を超えず、治療のエビデンスも得られていない。

#### d) 外科的治療

CIPに対する外科治療の位置づけは、急性増悪期の腸管減圧を容易にすることであり、根本治療ではないことが多い。機械的腸閉塞と鑑別できず開腹した症例も見受けられ、わが国の報告例の解析では、61症例(50%)でCIPに関連して開腹手術を受けている。うち21症例(17%)は2回以上の開腹手術を受けていた。手術により癒着性の機械的腸閉塞をも招きかねず、安易な開腹はpolysurgeryとなる可能性があり、慎重に決定すべきである。特にびまん性のCIPでは、減圧目的の腸瘻造設を除いて、手術治療は避けるべきである<sup>5,7)</sup>。

一方、限局性の腸管蠕動障害に対しての外科的切

除は有効なことがある。わが国における厚労省研究班の全国調査では、全国の外科系施設からの回答を解析したところ、大腸型CIPでは91%に外科的治療の効果を認めたと報告されたが、病変が広範囲に及ぶ大腸・小腸型や小腸型のCIPに対しては適応はないという報告がなされた。しかしこれは外科系施設からの回答であるというselection biasが避けられておらず、今後内科系施設からの結果と併せて総合的に解析を行う必要がある<sup>7)</sup>。

#### ● ● ● 文献 ● ● ●

- 1) Howard DM: Pseudo-obstruction. *Bockus Gastroenterology* 5th edition 1249-1267:1995.
- 2) Dwight HS, et al.: Diagnosis and Management of Adult Patients With Chronic Intestinal Pseudo-obstruction. *Nutrition Clinical Practice*. 21 : 16-22, 2006.
- 3) Anras S, et al.: The colon in the pseudo-obstructive syndrome. *Clinics in Gastroenterology*, 15 : 745-762, 1986.
- 4) R De Giorgio, et al.: Advances in our understanding of the pathology of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gut*, 53 : 1549-1552, 2009.
- 5) Vincenzo S, et al.: Chronic intestinal pseudo-obstruction: manifestations, natural history and management. *Neurogastroenterology and Motility*. 19 : 440-452, 2007.
- 6) Frances LC, et al.: Chronic intestinal Pseudo-obstruction: Assessment and Management. *Gastroenterology*, 130 : S29-S36, 2006.
- 7) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業慢性特発性偽性腸閉塞症(CIIP)の我が国における疫学・診断・治療の実態調査研究班 平成21年度総括・分担研究報告書 中島班(主任研究者: 中島 淳).
- 8) 西野一三: 消化器症状を主徴とするミトコンドリア病MNGIE. *医学のあゆみ* 199 : 268-271, 2001.
- 9) Rudolph CD, et al.: Diagnosis and treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction in children: report of consensus workshop. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 24 : 102-112. 1997.