

201128028A

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 [REDACTED] の我が国における
疫学・診断・治療の実態調査研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中島 淳

平成 24 (2012) 年 3 月

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

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中島 淳

平成 24（2012）年 3 月

緒言

慢性特発性偽性腸閉塞症は食道から直腸までの全消化管を罹患対象とし時間的空間的にその罹患部位を変化させながら罹患腸管において蠕動能の著明な低下をきたし、器質的閉塞がないのに機械的腸閉塞様症状を呈する慢性の疾患である。腸閉塞症状の悪化で繰り返す腸管切除を余儀なくされ短腸症候群による栄養障害に至ることや、罹患部位に小腸が含まれる場合は長期わたる腸管拡張により腸管での機能異常、すなわち消化吸収症障害が起こり、長期の中心静脈栄養を余儀なくされる状況に至る疾患である。患者は腸閉塞症状に苦しみ、増悪・再発により何回もの手術を受け、長期の中心静脈栄養管理下に置かれ食事摂取ができない状況に至り、栄養障害による合併症で死亡することもある。海外では小腸移植が行われる。これまでこのような文献的背景とは別に実際の患者を診る機会は希少疾患ゆえに少なかったが、本研究班で慢性特発性偽性腸閉塞症の実態調査を進めるにしたがい、多くの患者を診療する機会や症例提示を得て実に本疾患が難病であるかをあらためて認識した。希少疾患ゆえに系統的調査研究が本邦では全くなされていなかったことによる。

本研究班では平成21年度に診断基準（案）を作成し、消化器内科、大腸肛門外科の我が国における専門家への実態調査を行い、内科系の調査では症状発現から診断確定まで実に長期にわたることが明らかにされ、まず当該疾患の医師における認知が急務であることが分かった。このため主に内科医を対象に慢性偽性腸閉塞とは何かの紹介を邦文で啓蒙活動を行った。一方外科系の調査では、小腸を罹患部位に含む症例の手術例は手術成績が有意に悪く外科治療は良好な予後に繋がらないことが明らかになった。平成22年度は、1. 国内の患者の疫学調査を科学的疫学手法により、地域、病院規模別に全国調査を行い我が国の推定患者数などの実態を明らかにすべく着手した。2. 外科系の調査で協力いただいた施設から手術検体を供与いただき本邦における手術症例の病理的解析を行った、具体的には筋原性、神経原生、カハール細胞の消失による介在性の分類を特異的抗体を用いた免疫染色を行う手法である。3. 平成21年に作成した診断基準は本邦の臨床現場に即して診断が容易にかつ特異度高くできるように工夫したものであるが、この診断基準案を国内外の研究者の批判に耐えられるように多くの方からご批判いただき改定を行った。これは本疾患の診断において海外などでは小腸マノメトリーや消化管シンチグラフィーが臨床現場で容易に使用可能であるが、本邦では不可能に近い状況であるために、このギャップを埋めるために本邦の臨床現場でも診断をつけるために作成を試みた経緯がある。しかしながら本邦独自で、海外の研究者には通用しないものでは『ガラパゴス化』の危険もあると考え海外の当該分野の専門家に意見を求めた。特に欧米の専門家より実に熱心な多くのコメントをいただき国際的批判に耐えられる診断基準の改定案を作成することができた。

本年度は、1. 診療のガイドラインおよび手引きの作成を行った。2. 厳密な国内の疫学調査を完了して推定患者数等のわが国初の成果を得られた。3. 診断基準を英文論文で発

進した。4. 新しい診断モダリティとして我が国で多くの施設で使用可能な MRI を用いた小腸運動異常の診断方法の開発を行った。我が国で行える小腸運動異常の検査方法の開発の意義は非常に大きいと考えられる。4. 国内よりご提供いただいた病理検体の検討を行い病理診断の指針を作成した。5. 外科治療の成績で、我が国の検討でも小腸が罹患されている場合は腸管切除は効果がないことを論文にて発信した。治療に関してはその当面のゴールは今回の調査から症状を除去する対症療法に加え、手術に至る腸閉塞状況の増悪、すなわち軸念転や、レントゲン所見の悪化をきたさないこと、また小腸の消化吸収障害が起こらないように早期に適切な減圧および栄養療法の介入が重要であることがより本質的問題であること示唆された。特に小腸が罹患範囲に入っている症例では手術をできるだけ避けなければならないことが本研究班の調査で明らかにされた以上、本疾患の治療で成分栄養療法や中心静脈栄養などの栄養療法が予防・治療ともにおいて重要であると考えられた。

このような当面の治療のゴールとは別に内科的根治療法を開発することが急務であると考えられる。根治で無くとも少なくとも外科治療に移行する率を劇的に減らす治療が求められている。現状では国内外の研究でも本疾患の発症原因の解明につながる知見はほとんどないが、病因解明が根治療法の開発に必要であると考えられる。1-2年で解決できる課題ではないが、本研究班を端緒として国内外のネットワークを通して情報交換を行い、我が国の医学研究の英知を結集していつの日か病因を解明し、根治療法が確立ができるようになることを求めてやまない。今回の研究成果が少しでも実際の患者の治療へ寄与されることを期待して来年度も継続して研究を継続予定である。今回の研究に際し、調査協力いただいた先生方に改めて感謝申し上げます。最後に、本研究の開始より貴重なご助言をいただきました癌研有明病院 武藤徹一郎先生にこの場を借りて感謝申し上げます。

平成24年3月

研究代表者 中島 淳

慢性特発性偽性腸閉塞症の我が国における疫学診断治療の実態調査研究班

区 分	氏 名		職 名
研 究 代 表 者	中島 淳	横浜市立大学大学院分子消化管内科学	教 授
研 究 分 担 者	本郷 道夫	東北大学医学部消化器内科、総合医療学	教 授
	藤本 一眞	佐賀大学医学部消化器内科	教 授
	大和 滋	国立精神・神経医療研究センター病院 消化器科	部 長
	正木 忠彦	杏林大学医学部消化器外科	教 授
	松橋 信行	N T T 東日本関東病院・消化器内科	部 長
	佐藤 元	国立保健医療科学院政策技術評価研究部	部 長
	杉原 健一	東京医科歯科大大学院医歯学総合研究科腫瘍外科学	教 授
	稲森 正彦	横浜市立大学附属病院臨床研修センター	講 師
顧 問	武藤徹一郎	癌研究会付属有明病院	名誉院長
研 究 協 力 者	篠村 恭久	札幌医科大学 第一内科	教 授
	加藤 元嗣	北海道大学医学部 第三内科 光学診療部	准 教 授
	平石 秀幸	独協医科大学 消化器内科	教 授
	草野 元康	群馬大学医学部付属病院 光学医療診療部	准 教 授
	永瀬 肇	横浜労災病院 消化器内科	部 長
	川口 実	国際医療福祉大学付属 熱海病院	教 授
	古田 隆久	浜松医科大学臨床研究管理センター・消化器内科	准 教 授
	城 卓志	名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科	教 授
	荒川 哲男	大阪市立大大学院医学研究科消化器器官制御内科学	教 授
	春間 賢	川崎医科大学 食道・胃腸内科	教 授
	松本 主之	九州大学病院 消化管内科	講 師
	櫻井 宏一	熊本大学医学部附属病院消化器内科	助 教
	山本章二郎	宮崎大学医学部附属病院内科学講座 消化器血液学	助 教
	竹内 義明	昭和大学病院消化器内科	講 師
	渡邊 嘉行	聖マリアンナ医科大学消化器肝臓内科	講 師
	二神 生爾	日本医科大学 消化器内科	講 師
	原田 直彦	国立病院機構 九州医療センター	医 長
	辻井 正彦	大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学	講 師
	乾 明夫	鹿児島大学医学部附属病院心身医療科	教 授
	千葉 俊美	岩手医科大学医学部消化器・肝臓内科	准 教 授
	吉岡 和彦	関西医科大学香里病院	准 教 授
	横山 正	横山胃腸科病院	院 長
	大倉 康男	杏林大学医学部病理学教室	教 授
	河野 透	旭川医科大学外科学講座消化器病態外科学講座	准 教 授
	大宮 直木	名古屋大学医学部附属病院消化器内科	講 師
	石黒 陽	弘前大学医学部附属病院光学医療診療部	准 教 授
	山田 正美	県西部浜松医療センター消化器内科	科 長
	柴田 近	東北大学大学院生体調節外科学	准 教 授
	川原 央好	大阪府立母子保健総合医療センター小児科	副 部 長
	渡部 祐司	愛媛大学大学院消化管・腫瘍外科	教 授
	河原秀次郎	東京慈恵会医科大学附属柏病院外科	講 師

目次

I.	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 総括研究報告書（平成23年度）・・・・・・・・・・1 主任研究者：中島 淳（横浜市立大学附属病院消化器内科）
II.	分担研究報告書
	1. 慢性特発性偽性腸閉塞症のガイドラインの策定・・・・・・・・・・9 分担研究者：藤本一眞（佐賀大学医学部内科）
	2. 当該疾患の本邦における疫学調査 分担研究者：佐藤 元・・・・・・・・・・66 （国立保健医療科学院 政策技術評価研究部）
	3. 慢性特発性偽性腸閉塞症の画像診断 分担研究者：杉原健一（東京医科歯科大学腫瘍外科）・・・・・・・・74
	4. 続発性慢性偽性腸閉塞症との鑑別・・・・・・・・・・76 分担研究者：本郷道夫（東北大学医学部総合医療学）
	5. 慢性特発性偽性腸閉塞症の病理学的検討・・・・・・・・・・79 分担研究者：正木忠彦（杏林大学消化器・一般外科）
	6. 慢性偽性腸閉塞症の成人および小児における当該概念統一の試み・82 分担研究者：松橋信行（NTT 東日本関東病院消化器内科）
	7. 慢性偽性腸閉塞症の本邦における患者への発信・・・・・・・・84 分担研究者：大和 滋 （国立精神神経センター国府台病院 消化器内科）
	8. 当該疾患の診断基準案の発信と国際批判に耐える改訂・・・・・・・・102 分担研究者：中島 淳（横浜市立大学附属病院消化器内科）

9. 慢性特発性偽性腸閉塞症の適切な治療指針の検討・・・・・・・・・・119
分担研究者：稲森正彦（横浜市立大学附属病院臨床研修センター）

III. 研究成果に関する刊行一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・123

IV. 研究成果の刊行物・別冊

I. 総括研究報告書

総括研究報告書

研究代表者 中島 淳 横浜市立大学附属病院 消化器内科 教授

研究要旨

慢性の経過で機械的な閉塞機転がないにもかかわらず腸管蠕動運動の低下による腸内容輸送の障害で腸閉塞症状を引き起こす慢性偽性腸閉塞症は、これまで患者の希少性から系統的調査研究がされておらず医師における認知が低く、診断・治療も何が適切なのかが調査検討されてこなかった。また、その病態については未解明の部分が多く、明確な診断基準や治療法も定まっていない。本邦初の本研究班では当該疾患の我が国における疫学実態の解明、診断率向上を目指して診断基準作成、適切な外科、内科治療法を明らかにすること、病理学的な異常の解明などを目的として研究を行った。H21 年度の本研究班では診断基準(案)を作成し、国内の消化器内科、消化器外科などにアンケートを送り実態調査を行った。H22 年度は H21 年度に引き続き、1. 偽性腸閉塞症の診断基準案の改良、特に当該疾患の経験豊富な海外の研究者からの本邦作成の診断基準案に対する批判をいただき国際的にも認められるような診断基準の改定を行った。2. 外科の調査から小腸を罹患部位に含む場合は手術成績は望ましいものではなくむしろ胃瘻や小腸瘻のほうが経過良好であった。以上の調査結果は我が国における当該疾患に関する外科治療の適応を考える上で非常に重要な調査結果であり、希少疾患ゆえに系統的調査がなされてこなかった問題を研究班組織により解決した点は大きな進歩であると考えられた。従って今後、当該疾患の外科治療に関しては小腸を含む場合は外科的腸管切除は避けるべきと考えられた。

H23 年度は 1. 本邦における当該疾患の疫学を明らかにした。患者数は約 1300 人と推定され、初めて本邦における疫学実態が明らかになった。2. 診断基準も peer review の英文誌に掲載され、その過程で複数のレフリーから有益な指摘を受け改定を試みた。3. 多数の本邦手術例の病理解析を進め、病理診断の指針を提示することができた。4. 新しい診断のモダリティとして小腸の運動異常の診断に MRI がきわめて簡便かつ低侵襲な検査であることを明らかにした。5. 多くの実地診療医のために本疾患の診療のガイドを作成した。6. 小児例はヒルシュスプリング類縁疾患の調査研究班（研究代表 九州大学小児外科 田口教授）と連携を持つことができた。6. 希少性疾患であるがホームページを充実させることで多くの患者が受診し、また多くの医療機関より診察依頼が来た。

本疾患は希少性の難病であるが、本研究班により着実に研究や診断方法を進歩させることができた。今後は治療方法の充実・進歩が大きな課題である。

分担研究者：

本郷道夫 東北大学医学部 総合医療学
教授

藤本一眞 佐賀大学医学部内科 教授

大和 滋 国立精神・神経センター国府台
病院消化器内科 部長

正木忠彦 杏林大学医学部消化器外科
教授

松橋信行 NTT 東日本関東病院消化器内科
部長

佐藤 元 国立保健医療科学院
政策技術評価研究部長

杉原健一 東京医科歯科大学大学院医歯学総
合研究科腫瘍外科学 教授

稲森正彦 横浜市立大学臨床研修センター
講師

【背景】

偽性腸閉塞症 (intestinal pseudo obstruction) は、消化管運動が障害されることにより蠕動運動が障害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症候群である。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。わが国では慢性偽性腸閉塞症 chronic intestinal pseudo obstruction (CIPO) 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。

CIPO は、腸管筋系や腸管神経系の異常による特発性 (原発性) のもの、全身性硬化症 (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、抗精神病薬や抗うつ剤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。感染症に続発するものとしては世界的には *Trypanosoma Cruzi* による Chagas 病が有名である。Chagas 病は南米に多く感染部位の神経節を破壊する。感染部位により、食道単独、大腸単独、複数個所などの偽性腸閉塞症が惹起されるとされているが我が国ではまれである。

A. 研究目的

H21 年度は、本疾患概念 (分類など) の確立と本邦初の診断基準案作成、海外での当該疾患の状況の文献的調査解析、当該疾患の本邦における状況の文献的調査、当該疾患の本邦における疫学調査、当該疾患の内科的診断治療の現状調査、当該疾患の外科的現状調査、本疾患の治療法のアルゴリズム提案、当該疾患の海外での治療法の調査につき調査を行い、研究初年度の端緒となる総合的な解析を行った。H22 年度は H21 年度に引き続き、診断基準案の改良 (本郷)、治療指針の検討 (藤本、稲森)、確定診断までの期間短縮方法の検討 (大和)、疫学調査 (佐藤)、成果発信 (藤本、本郷、杉原)、外科治療成績の実態 (正木、杉原)、小児における文献的調査解析 (杉原、松橋)、国際的批判に耐えられる診断基準を目指した検討 (中島、杉原、藤本、稲森)、につき調査を行った。

H23 年度は 1. 本邦における当該疾患の疫学を明らかにした。2. 診断基準も peer review の英文誌に掲載され、その過程で複数のレフリーから有益な指摘を受け改定を試みた。3. 多数の本邦手術例の病理解析を進め、病理診断の指針を提示することができた。4. 新しい診断のモダリティーとして小腸の運

動異常の診断に MRI がきわめて簡便かつ低侵襲な検査であることを明らかにした。5. 多くの実地診療医のために本疾患の診療のガイドを作成した。6. 小児例はヒルシュスプリング類縁疾患の調査研究班（研究代表九州大学小児外科 田口教授）と連携を持つことができた。7. 希少性疾患であるがホームページを充実させることで多くの患者が受診し、また多くの医療機関より診察依頼が来た。

B. 研究方法

1. 疫学調査：病院および診療所の規模別、全国各地の各施設を無作為に抽出して約 1500 か所に調査依頼を郵送し、回答得た結果を解析し、疫学的手法により国内の患者数等の疫学数値の推定を行った。

2. 診断基準の改定：平成 22 年度診断基準案の国内からの批判に加え、英文誌に投稿の際に多くの査読者からの批判を受けた点を取り入れ改訂を行うとともに、我々の研究班で新しく小腸の運動異常を解析できる方法として MRI を用いた診断方法が提案されたのを受け、この診断モダリティーを診断基準に盛り込んだ。

3. 病理解析：免疫染色によって myopathy, neuropathy, mesenchymopathy の別の鑑別をどう行うかを検討した。

4. 新しい診断モダリティーの開発：主に欧米で普及している小腸運動以上の検査法は本邦では実地が困難であることから、我が国で普及している MRI を用いた小腸運動異常の検査方法の開発を行った。

5. ガイドラインの作成：診療ガイドの刊行を行った。

6. 小児との連携：小児ヒルシュスプリング類縁疾患調査研究班と連携を行った。

7. 研究成果の発信：ホームページの充実を行った。

C. 研究結果

[診断基準改定]

海外では基幹病院では消化管シンチグラフィや、小腸マノメトリーが消化管蠕動障害の診断に用いられ、確定診断に寄与するが本邦ではこれらの診断モダリティーはほとんどの病院で使用できない。一方、鑑別診断のための消化管器質的病変の除外は内視鏡技術の高度に進んだ我が国では比較的容易である。また近年マルチスライス CT (MDCT) が普及して消化管拡張の定量化なども本邦では比較的容易である。以上より平成 21 年度は慢性疾患であることより、症状と、脳病期間、器質的疾患の除外、消化管拡張の画像的客観所見、基礎となる全身疾患の除外の 5 点の基づき診断基準を作成した。この診断基準を用いて、本邦で過去に症例報告された患者の診断感度は 90% 以上であった。

この診断基準の目的は「慢性偽性腸閉塞症」の名前と概念を知っている医師が容易に診断できることを目的としたもので、あくまで早期診断につなげることが目的である。平成 21 年度の国内の消化器内科対象の調査では診断確定までに数年から 10 年近くが要したことが分かったことから、診断までの期間短縮が重要な課題であると考えられたからである。平成 22 年度は国内外から多くのご批判を当診断基準案にいただき改定を行った。疾患概念に関しては『消化管蠕動の著明な低下』を盛り込みより病態

を表すことにした。また、診断基準の症状に関しては昨年の国内内科系調査の結果より頻度の高い順にそのパーセントも入れて提示を行った。海外からは実に多くのコメントをいただいた。とくに St Marks 病院の MA Kamm 教授(現在オーストラリアメルボルン大学)からは腸管拡張のない症例も存在することに注意すべきである指摘を受けた。これはマノメトリーや消化管シンチグラフィの検査を行える欧米だからこそ診断できる異常と考えられたが、本邦では診断不可能である。画像上消化管拡張を除外すると単なる慢性便秘が多く混入してしまうからである。また、イタリアボローニャ大学の Vincenzo Stanghellini 教授からは急性の偽性腸閉塞である Ogilvie 症候群と当初診断された症例の中に慢性例に移行し慢性偽性腸閉塞になる症例が欧州では散見されることをコメント頂き、本邦でもその可能性があると考えられた。いずれにしてもこのような海外の専門家が非常に多くの熱心な、経験に基づいたコメント頂き本研究班で作成した診断基準案が海外の批判に少しでも耐えられるようにできたと考えられた。診断基準の残されたもう一つの課題が画像による腸管拡張の定義である。平成 23 年度は国内の研究者の批判に加え診断基準を英文誌に投稿して批判を仰いだ。また新しい診断方法としてシネ MRI を取り入れ以下のように改訂を行った。

平成 23 年度慢性偽性腸閉塞の改訂診断基準

疾患概念

消化管に器質的な狭窄・閉塞病変を認めないにもかかわらず腸管蠕動障害(腸管内容

物の移送障害)を認めるもので、慢性の経過をみるもの。

診断基準

下記の 1) ~ 3) すべてを満たすもの。

- 1) 6ヶ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。
- 2) 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。
- 3) 消化管 X 線造影検査、内視鏡検査、CT で器質的狭窄・閉塞が除外される。

付記所見・参考所見

1. 慢性の経過(6ヶ月以上)で 15 歳以上の発症とする。*先天性・小児は別途定める。
2. 薬剤性・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、カハール介在細胞性、混合型に分けられる。続発性は全身性硬化症、パーキンソン病、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. 家族歴があることがある。
5. 腸閉塞症状とは、腸管内容の通過障害に伴う腹痛・腹部膨満。悪心嘔吐、排便排ガスの減少を指す。食欲不振や体重減少、Bacterial overgrowth による下痢・消化吸収障害を認めることがある。
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、障害部位の増大を認めることもある。また神経障害(排尿障害など)、及び精神疾患を伴うことがある。
7. シネ MRI で腸管蠕動低下を認めた場合、診断はより確定的となる。

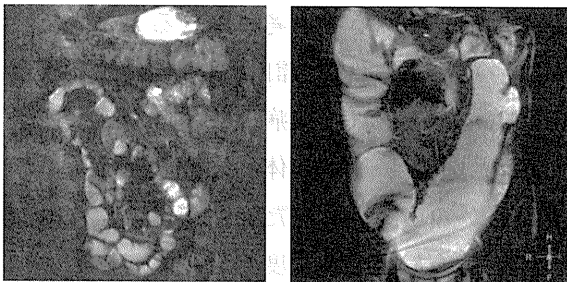
[厳密な疫学調査]

本年度は全国の各病院、診療所の、地域別、規模別に当該疾患の調査依頼を発送した。

第1次調査(有効回答率は46.3%)から、2010年の中断患者を含めた報告患者数は168人(中断患者を含めないと156人)であった。それより推計される年間受療患者数は受診中断中患者を含めると1240(95%信頼区間627-1853)人、中断中患者を含めないと1142(95%信頼区間547-1737)人と推計された。

[新しい診断方法]

シネMRIを用いて患者小腸の蠕動異常の解析を行った。本検査は簡便かつ、我が国の多くの施設で実行可能で、非侵襲的かつ繰り返しできるメリットがある。いかに動画の一コマを提示する。



シネMRIの動画の一コマ

左：正常小腸の運動の一コマ

右：CIPO患者の小腸

実際の動画では患者小腸は拡張に加え蠕動の明らかな異常を認める。

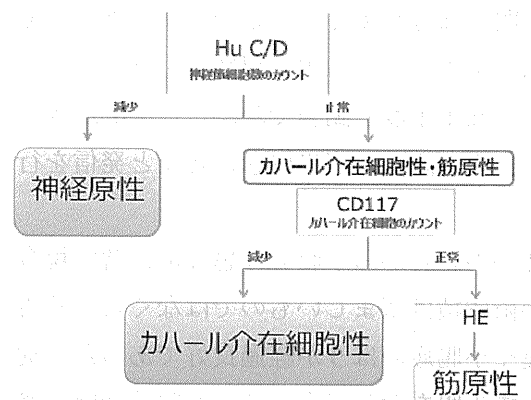
[病理解析]

平成21年度の外科系調査で手術症例の多い施設より切除検体を提供していただき杏林大学の正木教授、大倉教授らが中心とな

り、免疫組織化学的手法を用いて、myopathy, neuropathy, カハール介在細胞の異常かなどの解析をおこなった。

CIPOのより正確な病型診断のためには、通常のHE染色だけではなく、免疫染色を併用することが必要である。我々は本邦33例のCIPO手術症例のHE染色、免疫染色を解析した。結果としては、まずHuC/D抗体染色でNeuropathyを診断し、ここで異常なければ次はCD117染色で

Mesenchymopathyを診断、残りをHE染色を用いてMyopathyであることの確認する、という手順が最も推奨されるものであった。(以下の図示した手順)



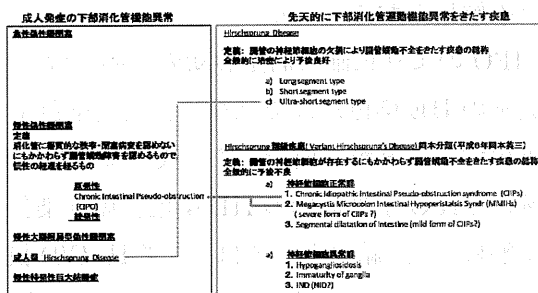
[ガイドラインの作成]

当該疾患の診療ガイドの刊行を行った(別添の資料)

[小児との連携]

小児科領域、特に小児外科領域では慢性特発性偽性腸閉塞症はヒルシュスプリング類縁疾患の範疇に入り、疾患概念の違いがある。まずは、この違いのすり合わせを行わない限り共通の病気を症により成人にかけてシームレスに診療することができない。今回は厚生労働省ヒルシュスプリング類縁疾患調査研究班において以下の疾患概念の

相動性を提唱した。今後は小児科、小児外科とのコンセンサスの確立が望まれる。



[研究成果の発信]

以下のホームページの充実を行った。

<http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~cip/o/index.html>

D. 考察

慢性偽性腸閉塞症は、病態については未解明の部分が多く、明確な診断基準や治療法も定まっておらず、認知度も高くないことが H21 年度の調査でわかった。H22 年度は、疫学調査と疾患概念の普及と発信を行った。

外科の調査から小腸を罹患部位に含む場合手術成績は望ましいものではなくむしろ胃瘻や小腸瘻のほうが経過良好であった。従って小腸を含む場合は外科的腸管切除は避けるべきと考えられた。この知見は本疾患の治療に腸管切除を避けることが治療の大きな目標であることを提示してくれる重要な結果であると考ええる。すなわち内科的治療のゴールは症状の緩和とともに腸管切除を回避するための予防戦略はどのようなものであるかを検討しなければならないことを示してくれた。内科的には治療の目標は症状寛解に加え、手術回避、消化管消化吸收機能廃絶による吸収不良症候群の回避の 3 点であると考ええる。あくまで個人的な考察であるが、クローン病の糸状狭窄でかつ

て成分栄養により、経管より長時間持続注入を行うことで腸閉塞症状の緩和、吸収不良障害の低減、さらには手術回避などが検討されてきたが、慢性偽性腸閉塞においてもその重症度を考慮して上記の 3 点の改善予防を目指して成分栄養療法の確立が今後重要と考える。特に手術症例はその再発予防に向けこのような予防対策が重要であると考えられる。

H23 年度は厳密な疫学調査を完了して成果を得た、国内患者数は同じ希少性難治疾患の範疇に入る原発性硬化性胆管炎患者よりやや多い程度である。生命予後は原発性 CIPO は 10 年生存率が 95% を超えており、生命予後は良好である。したがって QOL の向上が急務である。診断基準は国内外の雑誌に論文投稿ができ、一定の批判に耐えられる内容であること、感度特異度も満足できる内容であること、特別な検査機器を用いなくとも診断できる点で今後本疾患の診断にはきわめて有効と考えられる。しかしながらたゆまぬ改善改訂を行うことは責務であると考えられた。病理診断は本邦初の系統的解析を多くの検体で行い診断をどう進めるかの指針が示せた、今後は早急に論文化を進めたい。本年度の大きな成果の一つが本邦で行えない小腸マノメトリーやシンチグラフィーに代わる診断モダリティ開発であった。シネ MRI は簡便、非侵襲的で我が国でどの地域でも普及している検査機器であり、その意義は大きい。今後世界に向けてその有用性を発信すべきと考えられた。

3 年間の研究からかなり明瞭に本疾患の本邦における実態が垣間見えてきた。またホームページからの情報発信で全国からの紹

介患者を診断する機会を得て、改めて当該疾患が非常に希少かつ難治性疾患であることを痛感した。本研究結果が、この苦しみに耐えしのぐ当該患者の少しでも役に立てることを切望するとともに、さらに診断と治療の進歩に対して不断の努力をすることが医療者の責務であると考えられる。

E. 結論

慢性偽性腸閉塞症 CIPO の国際的批判に耐えられる診断基準の改定を行い、国内の疫学調査を行った。また新しい診断方法としてシネ MRI の有効性を提示した。国内の検体を集めて系統的病理解析を行い、病理診断のアルゴリズムを提案した。

3年間の総括として本疾患の診療ガイドを作成した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 中島淳、坂本康成、飯田洋、関野雄典、稲森正彦 なぜ胃や腸は痛くなるのか？（機能性消化管疾患の各論）
6. Pseudo-obstruction Modern Physician Vol. 31 No. 3 p. 331-335 2011
2. Hidenori Ohkubo, Hiroshi Iida,

Hirokazu Takahashi, Eiji Yamada, Eiji Sakai, Takuma Higurashi, Yusuke Sekino, Hiroki Endo, Yasunari Sakamoto, Masahiko Inamori, Hajime Sato, Kazuma Fujimoto, Atsushi Nakajima : An epidemiologic survey of chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO) and evaluation of the newly proposed diagnostic criteria. Digestion accepted in 2012

3. Masaki T, Sugihara K, Nakajima A, Muto T. Nationwide survey on adult type chronic intestinal pseudo-obstruction in surgical institutions in Japan. Surg Today. 2012 Feb;42(3):264-71.

4. 中島 淳 朝倉「内科学書」偽性腸閉塞症 2012 発刊予定

5. 中島 淳 偽性腸閉塞症 今日の治療指針 2012 年度版 医学書院 2012 発刊予定

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
該当なし

1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

II. 分担研究報告書

平成 23 年度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の我が国における疫学・診断・治療の実態調査研究
分担研究報告書

1. 慢性偽性腸閉塞症の診療ガイドラインの作成

分担研究者 藤本一眞 佐賀大学医学部内科 教授

研究要旨：慢性特発性偽性腸閉塞症は現在では慢性偽性腸閉塞症(Chronic Intestinal Pseudo-obstruction: CIPO)と呼称するように国際的なコンセンサスが得られている。我が国においてはその疾患自体を知らない医師が多く、また疾患概念を知っていても実際どのように診断や治療を行えばいいのかなどが教科書等の成書に記載がないため当該疾患の診療は混乱を極めていいる。今回当研究班で疫学調査や診断基準の作成などを行った成果を実地医家にもわかるよう、また実地診療で有用なように診療の手引を作成した。

A. 研究目的

慢性偽性腸閉塞症の診療ガイドラインの作成

E. 結論

我が国で初めての慢性偽性腸閉塞症の診療ガイドラインの作成を行った。

B. 研究方法

研究班のメンバーで執筆者評価者を決めて作成した。

F. 健康危惧情報

なし

C. 研究結果

以下に添付する「診療ガイド」を作成して配布を行った。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

D. 考察

当該疾患が希少性疾患であることと、我が国に当該疾患の研究者は極めて限られており一般のガイドライン作成と異なり、論文や、エビデンスレベルの認定などが不可能であった。しかしながら数少ない専門家による peer review を行い現時点で我が国初であり、また我が国において提供できる最善の診療の手引であると考えられた。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

はじめに

平成 21 年度より我が国初めての慢性特発性偽性腸閉塞症の我が国における疫学・診断・治療の実態調査研究班が発足して本疾患の本邦における大規模疫学調査を行い、その実態をおぼろげながら明らかにしてきた。また、本研究班では「慢性偽性腸閉塞」という病気を知らない、あるいは知っているにもかかわらず医師に向けてわが国の標準的な医療施設で容易に診断ができるような診断基準を作成してきた。これは本疾患が症状発現から診断確定まで平均 2 年余りかかることを考え少しでも診断までの時間短縮を目指すものでもあった。欧米のように消化管マノメトリーや消化管シンチグラフィーが行えない我が国独自のものであるが、この診断基準を海外の本疾患の多くの研究者にご批判をいただき改定も行ってきた。感度特異度も高く現時点では満足のいくものではと考える。本疾患は消化管疾患の中で最も重篤な運動異常の疾患であることを考えるとどうしてもその評価は重要となるが我が国で多くの施設で使用可能な MRI を用いた検査で運動異常の評価ができるようになりつつある。シネ MRI はマノメトリー法に比べると、低侵襲かつ簡便であり、今後広く普及するものと確信する。治療法に関しては現状では大変難しいが、内科的には当面どうするかのアルゴリズムを提唱した。また外科治療に関しては小腸を障害されている場合は効果が期待できないが大腸限局型は外科手術の成績が非常に高いことも調査で明らかにされた点は大きな進歩である。本診療ガイドは以上のような研究班の成果を実地診療の現場で簡便に使えるようにすることを目指して稲森正彦先生が中心となって作成された、この場を借りて稲森先生には御礼を申し上げる。本書が慢性偽性腸閉塞という難病の診断と治療に少しでも役に立つことを心より期待する。

研究班代表 中島 淳

緒言

慢性特発性偽性腸閉塞症は食道から大腸までの全消化管に起こりうる消化管運動機能障害で、物理的な腸管の閉塞がないにもかかわらず腸閉塞様症状をきたす原因不明の難治性疾患です。本疾患の罹病期間は長期にわたり、罹患患者の生活の質を極度に低下させていますが、我が国ではいまだ少数の症例報告があるのみで、詳細は不明でした。

そのため卒前卒後問わず、医療者に対する適切な教育が行われておらず、本疾患を診断し治療することができず、罹患患者の生活の質をかえって低下させるという現状がありました。また患者も適切な情報を手に入れることができず、ドクター・ショッピングと言われるような転医を繰り返す例も見受けられました。

今回の研究は当該疾患の現状を全国の医師に調査を依頼して行うものでありますが、第一にまず本邦における診断基準を定めることを目的と致しました。日本では、欧米と比して CT、内視鏡検査等の形態学的な検査へのハードルが低いこと、そして逆に内圧検査のような機能検査へのハードルが高いことを勘案し、実際の臨床の場での診断を検討していける診断基準となるように心掛けました。

またその診断基準を基として、全国の先生方より情報を頂き、病態、疫学、診断、画像検査、病理、治療などについて多くの知見が得られたと考えております。この場を借りて深謝致したいと存じます。

慢性特発性偽性腸閉塞症に関する論文は多くはなく、また、日常臨床ですぐに役立つものは少ない感があります。そうした状況を踏まえ、第一線の臨床医の先生方が、日常診療で慢性特発性偽性腸閉塞症に遭遇されたときに、身近において活用していただけるものとして、今回の手引きを作成いたしました。

さしあたり必要な項目について、適宜ご参照していただき、日常の診療で、少しでも参考にしていただけましたら幸いです。

診療ガイド作成プロジェクトリーダー 稲森正彦

目次

- 第1章 疾患概念と分類・病態
- 第2章 慢性特発性偽性腸閉塞症の疫学・国内調査（症例報告・アンケート）・予後
- 第3章 慢性特発性偽性腸閉塞症の診断
- 第4章 慢性特発性偽性腸閉塞症の画像診断・画像提示（腹部単純・CT・MRI）
- 第5章 慢性特発性偽性腸閉塞症の病理
- 第6章 続発性慢性偽性腸閉塞症
- 第7章 慢性特発性偽性腸閉塞症の内科的治療・治療のアルゴリズム
- 第8章 慢性特発性偽性腸閉塞症の外科治療
- 第9章 大腸限局型慢性偽性腸閉塞症の外科治療
- 第10章 症例提示
 - （1）消化管穿孔で診断確定に至ったエレントールが著効した症例
 - （2）出産を契機に発症した症例

作成メンバー

横浜市立大学 飯田 洋（第2章） 大久保秀則（第4,5,10章） 関野雄典（第6章）
稲森正彦（第7章） 中島 淳（第1,3章）
杏林大学 正木忠彦（第8章） 大倉康男（第5章）
東京慈恵会医科大学 河原秀次郎（第9章）
東京医科歯科大学 杉原健一（第8章）
国立保健医療科学院政策技術評価研究部 佐藤 元（第2章）
東海大学 高原太郎（第4章）

評価メンバー

N T T東日本関東病院 松橋信行
佐賀大学 藤本一真
東北大学 本郷道夫
国立精神神経センター 大和 滋

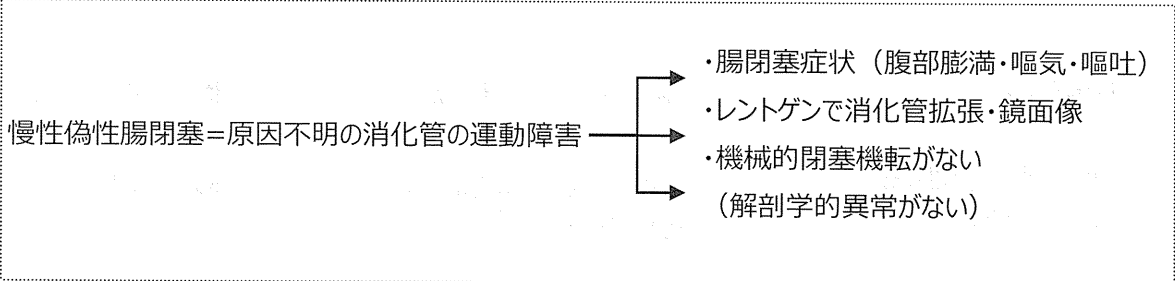
第1章 疾患概念と分類・病態

サマリー

- ・慢性偽性腸閉塞症は腸管の蠕動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原因不明の難治性疾患である。
- ・原発性と、強皮症などに続発する続発性に分類され、小腸を主に全消化管の運動異常をきたす。
- ・腸管の拡張や、腸内細菌過剰増殖（bacterial overgrowth）、polysurgeryなどで吸収不良症候群を呈し長期の在宅中心静脈栄養管理を余儀なくされるような小腸機能不全に陥る。

1. 慢性偽性腸閉塞とは-----

慢性偽性腸閉塞（Chronic Intestinal Pseudo-obstruction: CIPO）は、腹部膨満や嘔気・嘔吐などの腸閉塞症状を呈し、放射線診断では拡張腸管を呈するが、解剖学的な閉塞がみられない、慢性の経過をたどる原因不明の腸管の運動障害の疾患である。この疾患は、多くは小腸運動の障害であるが、消化管のどこにでも起こり得る。



2. 病態-----

病態の基本は原因不明の腸管運動の障害に起因することである。小腸の運動が障害され蠕動が低下すると内容物の輸送ができなくなり腸管内に貯留・停滞する。小腸は一日に約 10 リットル近い消化液を腸管内に分泌して大部分は腸管で再吸収されるが、そのような消化液の分泌吸収の過程が阻害され多量の腸液の貯留が起こる。この結果腸管は拡張し、レントゲンで鏡面像などを呈する。また、腸内容物の輸送ができない結果腸管内圧が高くなり、腹部膨満、嘔気嘔吐、腹痛などを呈する。

病態に関してはいまだほとんどが不詳であるが、遺伝性があることにより何らかの遺伝子異常の背景のもと発症するものと考えられる。多くの成人発症の患者さんは長期にわたる難治性便秘症状があり、その後