

201128028B

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 22-23 年度 総合研究報告書

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 21-23 年度 総合研究報告書

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、すなわち消化吸收症障害が起こり、長期の中心静脈栄養を余儀なくされる状況に至るような疾患である。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見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年度に不十分ながら診断基準（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比較的小腸マノメトリーや消化管シンチグラフィ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意見に求めた。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。

平成23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. 国内より収集し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、また小腸の消化吸收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・治療ともに重要であると考えられた。

3年間という短い期間で、疫学、診療の実態調査、診断基準の作成と改定、外科治療の有効性と望ましい在り方についての調査報告、病理解析、新しい診断モダリティの開発ができ、少ないながらも海外に論文として発信をすることができた。

今後は根治療法を開発することが急務であると考えられる。根治でなくて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、根治療法の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	鹿児島大学医学部付属病院心身医療科	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
	高原 太郎	東海大学工学部医用生体工学科	教 授
飯田 洋	横浜市立大学附属病院消化器内科	助 教	
大久保秀則	横浜市立大学附属病院消化器内科	指導診療医	
関野 雄典	横浜市立大学附属病院消化器内科	指導診療医	

## 目次

I.	総括研究報告	
	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	1
	研究代表者：中島 淳（横浜市立大学医学部消化器内科）	
II.	分担研究報告	
	1. 慢性特発性偽性腸閉塞症のガイドラインの作成	15
	分担研究者：本郷道夫（東北大学医学部総合医療学）	
	2. 慢性偽性腸閉塞症の本邦における疫学調査	17
	分担研究者：佐藤 元 （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診断	26
	分担研究者：藤本一眞（佐賀大学医学部内科）	
	4. 慢性特発性偽性腸閉塞症の画像診断	31
	分担研究者：杉原健一（東京医科歯科大学腫瘍外科）	
	5. 慢性特発性偽性腸閉塞症の病理学的検討	34
	分担研究者：中島 淳（横浜市立大学医学部消化器内科）	
	6. 続発性慢性偽性腸閉塞症	38
	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	41
	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. 慢性偽性腸閉塞症の外科治療の実態調査	57
	分担研究者：正木忠彦（杏林大学消化器・一般外科） 分担研究者：杉原健一（東京医科歯科大学腫瘍外科）	

9. 慢性特発性偽性腸閉塞症の適切な治療指針の検討 . . . . .	60
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 . . . . .	63
------------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別冊	
-----------------	--

# I. 総括研究報告書



## 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

研究者代表 中島 淳（横浜市立大学医学部消化器内科 教授）

研究要旨：慢性特発性偽性腸閉塞症の我が国における疫学調査を行い患者数等の疾病対策上重要な調査結果を得ることができた。研究班で診断基準を策定し、国内外の批判を頂き改定を行い、本邦で実用性が高くかつ感度特異度の高い基準の作成を行った。診療のガイドラインの作成を行い当疾患の診療の啓蒙を行った。国内の外科治療の成績調査から望ましい治療の明らかなを明らかにするとともに病理学的解析をどのように進めるべきかの提案を行った。本邦で可能な小腸の運動異常の検査方法としてシネ MRI の臨床現場での有用性を示すことができた。研究成果はホームページなどの電子媒体を通して医療者のみならず患者や国民に発信を行った。

### 分担研究者：

本郷道夫 東北大学医学部 総合医療学 教授  
藤本一真 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

### A. 研究目的

慢性特発性偽性腸閉塞症は現在では慢性偽性腸閉塞症と呼び原発性と続発性に分類される。本疾患はその希少性ゆえに病名の認知がないことや消化器専門医であってもどのように診断・治療をしていいのかわからないのが我が国における現状であった。本研究班ではこのような希少性難治性疾患に起因する問題点を解決することを目的として調査研究を行い、当該疾患の診療レベルの向上

を目指した研究を行った。

### B. 研究方法

調査研究は3年間に以下の手順で進めた。

1. 国内外の成書による疾患の情報収集
2. 国内の当該疾患の症例報告を収集して本邦における疾患像や問題点、臨床増の把握を行った
3. 国内の消化器内科、消化器外科専門医への郵送による診療の現状の調査を行った。
4. 当該疾患の手術症例の治療上の問題点を調査した。
5. 診断基準の作成
6. 疫学的手法による国内の患者数の把握
7. 研究班による国内の手術検体の収集と病理解析
8. 新しい診断モダリティの開発
9. 治療法のアルゴリズムの検討
10. 診療ガイドラインの作成

### C. 研究結果

#### 疾患概念と歴史的経緯

偽性腸閉塞症(pseudo-obstruction)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疾患である 1)2)3)4)5)6)。

その病態や、本邦における現状などについては未  
解明な部分も多い。偽性腸閉塞

Pseudo-obstruction は、1958 年 Dudley によって  
報告された。反復性の腹部膨満、嘔気嘔吐、腹痛、  
などの腸閉塞にきわめて 類似した症状を示し、腹  
部手術をしても明らかな機械的閉塞がなく、患者  
は頻回の開腹手術を余儀なくされた。その後本疾  
患は機能性胃腸異常症 Functional  
Gastrointestinal Disorder と呼ばれたり慢性腸  
閉塞 Chronic Ileus と呼ばれたりもした。時とし  
て拡張消化管の主座を指して巨大結腸症  
megacolon, 巨大十二指腸 Megaduodenum など  
と呼ばれ、疾患概念が不詳の故疾患名も混んと  
してきた経過がある。

1970 年、Maldonado らは、反復性の腸閉塞、脂  
肪便、下痢、体重減少をきたし、ときには進行性  
の衰弱や栄養失調により死亡する 5 症例を報告し、  
検索の結果病状をきたす基礎的疾患が見当たらない  
ことから初めて慢性特発性偽性腸閉塞 Chronic  
Idiopathic Intestinal Pseudo-obstruction  
Syndrome (CIIPs) なる名称を用いた。本邦での  
報告は、1979 年の橋本らのものが最初とされてい  
る。1978 年、Christensen により慢性偽性腸閉塞  
症の疾患概念の提案と普及が行われ、今日では特  
発性と称することはなく慢性偽性腸閉塞 CIPO と  
記載するようになった。

CIPO による罹患消化管は食道から直腸に至る全  
消化管が知られており、その異常も時間的空間的  
に発症時期・部位を異にして起こる。

#### 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、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（かつては特発性と呼ばれていた）、全  
身性硬化症（以下 SSc）、アミロイドーシス、パー  
キンソン病、筋ジストロフィーやミトコンドリア  
脳筋症等の基礎疾患に続発するもの<sup>8)</sup>、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。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（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。

表 1 慢性偽性腸閉塞の分類

- 
1. 慢性原発性偽性腸閉塞（慢性特発性偽性腸閉塞）
    - 1) 筋性 Myogenic  
(非家族性先天性、非家族性後天性、家族性遺伝性)
    - 2) 神経性 Neurogenic  
(非家族性先天性、非家族性後天性、家族性遺伝性)
    - 3) 間葉系細胞の異常 Mesenchymal  
(カハールの介在神経の異常、炎症性など)
  - 局所的；Hirschspurung's
  2. 続発性慢性偽性腸閉塞  
以下の原疾患に続発するもの：  
全身性強皮症、筋ジストロフィー、パーキンソ  
ン病、ミトコンドリア脳筋症、甲状腺機能低下症、  
Von-Recklinghausen 病、薬剤性

---

(Rudolph ら、1997<sup>9)</sup>より改変)

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、その後出産や手術（腹部とは限らない）な  
どを契機に CIPO を発症することから、CIPO は  
遺伝的に腸管運動、特に蠕動の低下などを背景に  
持ち慢性に緩徐に進行する慢性疾患で、その初期

には長期にわたり慢性便秘を呈するが生体の代償機構により日常生活上問題なく生活ができる時期（ハネムーン期、asymptomatic period）を経て、腸管に何らかのストレス負荷がかかることでその代償機構が破たんして症状が顕在化するものと考えられる。ひとたび症状の顕在化（＝CIPO発症）が起こると、腸管の拡張などでさらに蠕動低下や、消化管輸送能力の低下という悪循環に陥り疾患の進行とともに広範な消化管に機能異常（特に消化

吸収障害）を起こすようになるものと考えられる。ひとたび本疾患が発症すると消化管内容物の輸送障害により、図1に示すように障害消化管（胃、小腸、大腸など）により異なった症状や、障害を呈し重篤化していく。

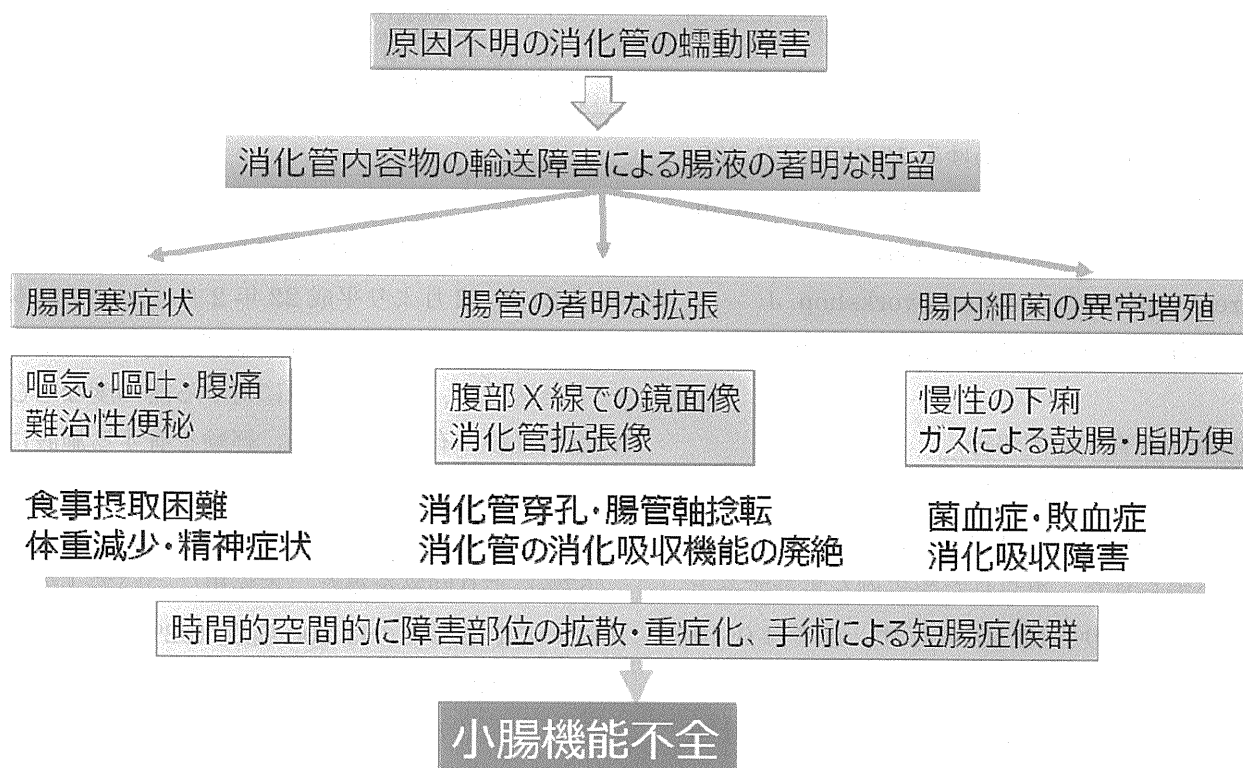


図1

参考文献

1) 坂本康成、稲森正彦、中島淳 第2章 各論 B その他の病変 2. 偽性腸閉塞「どう診る？小腸疾患—診断から治療まで」編集発行 株式会社診断と治療社 p.176-180 2010年10月10日  
 2) 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 発行所 株式

会社新興医学出版社 2011年3月1日発行  
 3)R De Giorgio, et al : Advances in our understanding of the pathology of chronic intestinal pseudo-obstruction. Gut, 53:1549-1552, 2009  
 4)Vincenzo Stanghellini, et al : Chronic intestinal pseudo-obstruction: manifestations, natural history and management. Neurogastroenterology and Motility. 19:440-452,

2007

5) 坂本康成、稲森正彦、飯田洋、中島淳 各論 便通の悩み (IBS から難病・偽性腸閉塞まで) 偽性腸閉塞 (急性を除く) の診断と治療の実際 診断と治療 vol.98 no.9 p.1461-1465 (2010) 診断と治療社 2010年9月1日発行

6) 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).

7) 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

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

国内の論文調査 (症例報告)

医学中央雑誌で、慢性、偽性腸閉塞をキーワードとして全年(1983年~2009年)検索して104報、121例が得られた。得られた報告例を集計すると以下のようになり、(表2)に示す。患者は0(出生直後)~84歳で、どの年齢層にも起こる。平均年齢は43.6歳、中央値は47歳であった。男性49人、女性72人と女性がやや多い傾向がみられた。家族歴がはっきりしているものは5例(4.2%)であった。

続発性の誘因のうち判明しているものとしては、全身性硬化症(以下SSc)が19例(16%)と最も多く、ミトコンドリア脳筋症6例(5.2%)、アミロイドーシス4例(3.5%)、甲状腺機能低下症3例(2.6%)、Von-Recklinghausen病2例(1.7%)、筋強直性ジストロフィー2例(1.7%)であった。合併症としては、巨大膀胱、神経因性膀胱などの膀胱機能障害が20例(17%)に認められた。

表2

	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)

研究班による本邦の内科系調査

平成21年12月より平成22年2月にかけて日本消化器病学会に所属する378施設に対してアンケートを送付し、まず本疾患に対する認知度ならびに症例経験の有無を調査し、経験を有する施設には症例調査票の記入を依頼した。(図2)

アンケートを送付した378施設の内、216施設(57%)より回答を得た。本疾患について『認知している』としたのは200施設(92%)であり、そのうち103施設(51%)が『症例経験あり』と回答した。『認知していない』と回答した施設で『症例経験あり』とした施設はなかった。CIPOを認知している200施設における経験症例数は、0例が97施設(48%)と最も多く、1例が52施設(26%)、2例が17施設(8%)、3例が7施設(3%)と続いた。27例を経験した施設が1施設みられた。平成22年2月19日時点で213症例が集積された。性別は男性79例(37%)、女性83例(38%)、不明51例(23%)であった。病型:返送された213症例のうち詳細を判別できる188例に関しての集計では、原発性が132例(61%)、続発性が52例(24%)、不明が5例(2%)であった。続発性の内訳はSSc23例(44%)、non-SSc29例(56%)であった。non-SScとしては、皮膚筋炎4例(7%)、

MCTD3 例 (5%)、シェーグレン症候群 1 例など膠原病が目立ち、他にアミロイドーシス 2 例やその他がみられた。

受診時年齢：男女とも 60 代が最も多かった (男性 22%、女性 24%)。

臨床症状：前述の 188 例に関して腹痛、嘔吐、腹部膨満、腸閉塞症状について集計したところ、腹痛 (67%)、嘔吐 (51%)、腹部膨満 (96%)、腸閉塞症状\*1 (69%) であり、腹部膨満がかなり高率にみられた。

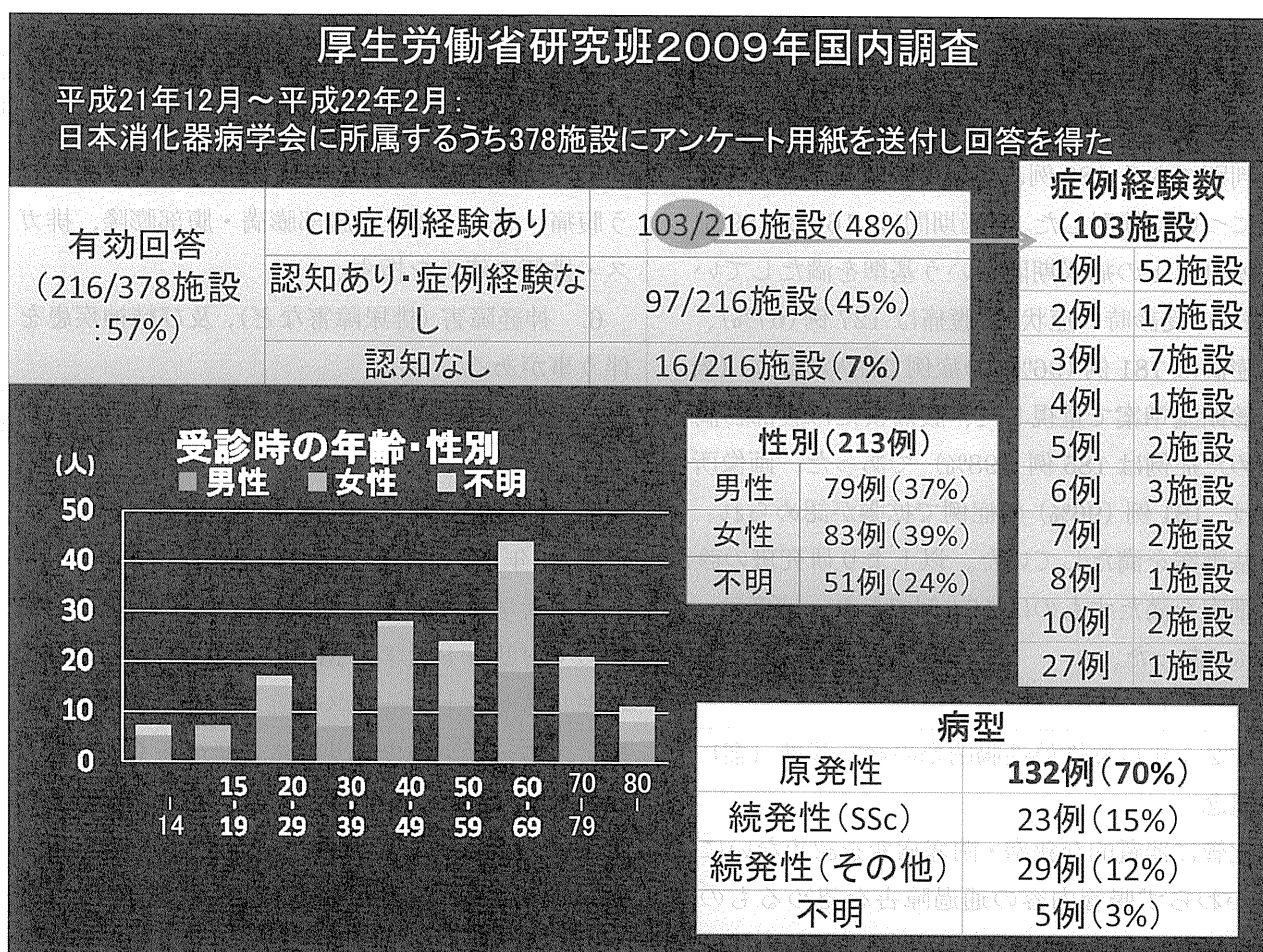
画像検査所見陽性例は 130 例 (96%)、陰性例は 3 例 (1%)、不明が 4 例 (2%) であった。

病期期間 6 ヶ月以上と 6 ヶ月未満でみると、前者が 89% を占めた。

受診後に選択された治療 (複数回答可) は、全 213

例中、食餌療法が 118 例 (55%)、薬物療法が 157 例 (73%)、手術治療 38 例 (17%)、その他 47 例 (22%) であり、治療なしも 1 例みられた。薬物治療の内容はクエン酸モサプリド、乳酸菌製剤、大建中湯、酸化マグネシウムなどが多く、またプロトンポンプ阻害剤など制酸剤の投与をしている例もみられた。その他 47 例のうち、在宅中心静脈栄養法が 35 例 (74%) で、他に内視鏡的減圧、イレウス管留置、浣腸などが少数みられた。

\*1 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。



## 診断基準作成

### <診断基準案>

平成 21 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

(CIIP) の我が国における疫学・診断・治療の実態調査研究班において診断基準案が提唱された。研究報告書によると分担研究者である本郷らが、本邦、海外ともに確立された診断基準案がないため、本邦や海外の症例報告と教科書を参考に暫定の診断基準案を作成した。診断にあたり特殊な検査を採用すると実地診療での有用性が少なくなるので症状からアプローチするように配慮されている。またマノメトリーなどの本邦では普及していない検査法を使わなくても診断できるように配慮されている。暫定の診断基準案を分担研究者、研究協力者に e-mail にて送付し意見を募り、診断基準案を本郷らが策定した。

前項の内科系調査で返送された 213 症例のうち詳細を判別できる 188 例について診断基準案との整合性について検討した。病悩期間は、167 例 (89%) が 6 ヶ月以上の病悩期間という基準を満たしていた (表 3)。受診時の症状は、腹痛は 127 例 (67%)、腹部膨満は 181 例 (96%) の症例で認められた (表 4)。診断基準案で重視した、腹痛または腹部膨満を認めた症例は 185 例 (98%) であった。画像所見では、181 例 (96%) の症例で拡張が認められ、診断基準案を満たしていた。以上より研究班の診断基準案を満たすものは 164 例であり、感度は 87.2% であった。

### 平成 21 年度慢性偽性腸閉塞の診断基準 (案) 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内容の通過障害を認めるもので、慢性の経過を経るもの。

### 診断基準

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. 腹部単純エックス線検査, 超音波検査, CT で腸管拡張または鏡面像を認める

2. 消化管エックス線造影検査, 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 ヶ月以上) 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 ヶ月以内) 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)、及び精神疾患を伴う事がある。

### <海外の批判を受けた診断基準改定>

平成 21 年度作成の診断基準 (案) をイタリアボローニャ大学の Vincenzo Stanghellini 教授、スペインのマドリッド大学の Munoz Yague Teresa 教授、イギリスセントマークス病院 Michael Kamm 教授、スウェーデンのカロリンスカ研究所 Greger Lindberg 教授、ドイツハンブルグ Oberärztin 病院 Jutta Keller 先生、米国アイオワ大学 Satish SC Rao 教授ら 6 名の欧米の専門家に批判いただいた。この 6 名の研究者は過去 10 年で慢性偽性腸閉塞の臨床研究に関して PubMed 上で多くの論文を報告している研究者を報告論文数の最も多い研究者から順番に依頼をして承諾を得られた 6 人である。

診断基準に関しての欧米の6名の研究者からはこのような試みは過去に無く、高く評価したいなどの好意的意見がある一方、どうして日本ではマンメトリーの診断が行えないのか、腸管の全層生検が行えないのかなどの日本固有の診療上の問題点も指摘された。また、やはり小児例が重篤であることから小児に関しての対応の必要を指摘された。以上のコメントを勘案して以下のような診断基準の改定を行い各分担研究者に意見を伺い同意を得た。厚労省研究班では腹部単純XP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が、そのような稀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があるが「6カ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する。

## 平成22年度 慢性偽性腸閉塞の改定診断基準案

### 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、慢性の経過を経るもの。

### 診断基準

6か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. 腹部単純エックス線検査、超音波検査、CTで腸管拡張または鏡面像を認める
2. 消化管エックス線造影検査、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状による間質性、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. 家族歴のあることがある。
5. 腸閉塞症状とは、腸管内容の通過障害に伴う腹痛(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みとめる。
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、障害部位の増大を認める。また、神経障害(排尿障害など)、

及び精神疾患を伴う事がある。

### <診断基準の海外への発信>

平成23年度は改定した診断基準案を英文論文にて発信することを試みた。以下査読者の批判を記載する。

慢性特発性偽性腸閉塞症の診断の要点は①6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こと、②画像所見で腸管拡張または鏡面像を認めること、③器質的狭窄・閉塞が除外されること、の3つをすべて満たすことである。

### <今回受けた海外専門家による意見とその対応>

a) これまでの診断基準案では、これらの3点が必須事項であることが明記されておらずに分

かりにくいとの指摘を受けた。この点を受け、診断基準の表記を一部変更し、下記の1)～3)をすべてみたすもの、と明記した。

b) マノメトリーやシンチグラフィ、消化管全層生検などの本疾患特異的な検査は、我が国をはじめ、(発展途上国を含め)多くの国が臨床現場では使えないものと思われる。したがってこれらの検査を必須項目としない本診断基準は今後の海外で広く受け入れられるものである、との高い評価をいただいた。

これらの検査は過去の欧米の診断アルゴリズムに含まれているが、必須項目としてではなく、あくまでも診断をより確定的するための手段としての位置づけである。従って、これらの検査を必須事項に加えることは診断基準が実用的でなくなるため不適切と考え、本年度もこれらの検査を必要としない診断基準とすることを重視した。

c) 診断基準2)に書かれている「画像所見での腸管拡張」とは小腸もしくは大腸いずれを指すのか?という指摘を受けた。この点に関し



では基本的には主な罹患部位である「小腸」をさすが、大腸限局型などの特殊なケースも存在するため、あえて両者を区別するような表現は避け、従来通り「腸管拡張」との表現を用いることとした。また、その方が一般内科医に対しても平易に用いられる診断基準であると考えている。

＜今回の変更点のまとめ＞

- a) 診断基準の表記を一部変更し、下記の1)～3)をすべてみたすもの、と明記した。
- b) 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、との表現を付記所見・参考所見に加えた。

## 平成23年度慢性偽性腸閉塞の改訂診断基準案

### 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。

本研究班で作成した診断基準は世界で初の試みであり、国威最適批判にもこたえうる内容で英語論文にて発信を行った。本診断基準は本邦の医療環境で全国どこでも実施可能な検査方法で診断可能なものでありその有用性は高いものと考えられた。

### 外科系調査の結果

平成21年2月日本大腸肛門病学会に所属する421施設にアンケート調査を行い、集積された86例の原発性偽性腸閉塞症の中で、小腸から大腸にかけて広範囲に腸管拡張のみられる32例を対象とし、外科治療の実態を詳細に検討した。

32例中21例においてなんらかの外科的治療がなされていた。術式と臨床症状(悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛、腹部膨満)の緩和についての関連性を表に示す。胃瘻ないし小腸瘻造設などの姑息的術式は症状緩和に有効であったが、腸管切除(部分切除ないし大量切除)は有効ではなかった。

以上の調査より腸管拡張が小腸から大腸にかけて広範囲に見られる症例においては腸管切除の効果は期待できない。

したがって小腸を罹患範囲に含む慢性偽性腸閉塞症に対しては安易に腸管切除を行うべきではないと考えられる。

以上の成果は欧文誌にて発表を行った

### 疫学調査

2010年に全国疫学調査（日本国内の全病院の消化器科、内科、外科を対象として、大学病院／一般病院の別、病院の病床数で層別化し層化無作為抽出による抽出調査）を実施した。結果を表4に示す。

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）人と推計された。168名の平均年齢は57.7歳、40歳代にピークがあった。男女比は1:1.1でやや女性に多い傾向であった（表5）。通院中の患者の通院頻度は1.52/月であった。

今回の調査は我が国初の慢性偽性腸閉塞症に対する調査であり、世界でも前例のない慢性偽性腸閉塞症に対する疫学調査である。今回の調査で得られた慢性偽性腸閉塞症の年間受療患者数は、クローン病（2006年の特定疾患医療受給者証の交付件数では約25700人）に比較すると少ないが、PSC（2007年の疫学調査で約1200人）と同等であり、決して稀な疾患ではないと言える。2009年に行った消化器内科・外科系施設へのアンケートでも認知度が低く、症状がありながら診断確定に至っていない症例が相当数いると推定される。更なる疾患概念の啓蒙が必要である。

	対象機関数	抽出機関数	抽出率	有効回答機関数	有効回答率	報告患者数	推計患者数	標準誤差	患者数の95%信頼区間
大学病院	100	100	100.0%	71	71.0%	35	49	5	40
特別病院	30	30	100.0%	29	96.7%	48	50	3	44
500床～	368	194	52.7%	58	29.9%	16	102	26	51
400～499床	349	183	52.4%	77	42.1%	10	45	14	17
300～399床	750	208	27.7%	76	36.5%	11	109	45	20
200～299床	1143	207	18.1%	88	42.5%	25	325	147	37
100～199床	2745	210	7.7%	78	37.1%	3	106	59	0
99床以下	3346	217	6.5%	147	67.7%	20	455	265	0
計	8831	1349	15.3%	624	46.3%	168	1240	313	627

表4 慢性偽性腸閉塞症全国疫学調査結果 推計患者数

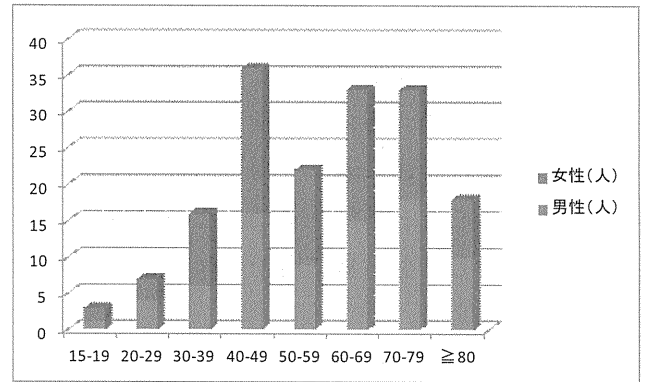


表5 慢性偽性腸閉塞症 報告患者年齢分布

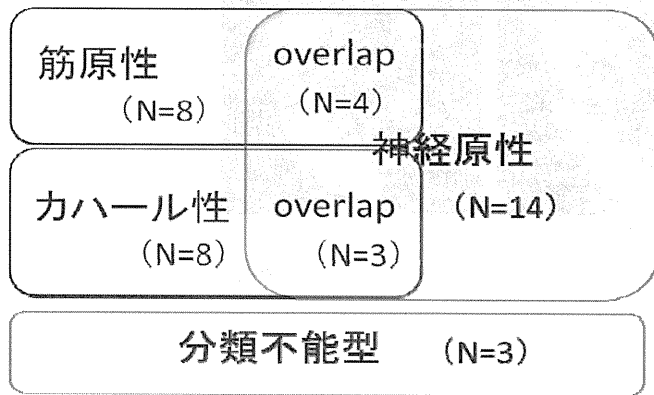
### 病理解析

全国で施行した偽性腸閉塞患者33例の実際の手術検体を用いて全層標本を作製し、これに対してHE染色、HuC/D染色、CD117染色を行い、病理学的に解析した。HE染色では主に固有筋層の萎縮、線維化、空泡化の評価、HuC/D染色では神経節及び神経節細胞数の評価、CD117染色ではカハール介在細胞の有無を評価した。

まずHuC/D染色を行い、標本1cmあたりの神経節細胞数をカウントすると、明らかに神経節細胞数が減少しているもの(N=14)と既報論文の正常者の数とほぼ変わらないもの(N=16)に大別された。明らかに神経節細胞数が減少している14例を神経性とした(cut-off値は未解析)。

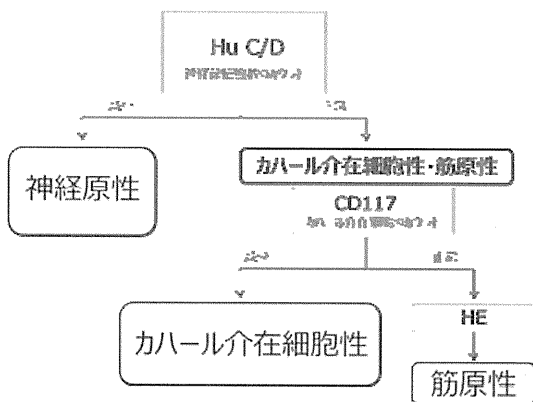
次に、非神経性症例に対してCD117染色を行うと、やはりカハール介在細胞(ICC)が明らかに減少しているもの(N=8)と正常発現しているもの(N=8)とに大別された。ICC減少を認めた8例はHE染色では明らかな固有筋層の異常はなく、逆にICC正常発現例ではHE染色で全症例で筋層内の空泡化などの特徴的な筋障害の所見が認められた。したがって、まず特異性の高い免疫染色、特にHuC/Dを先に行い、まず神経性を診断し、次にCD117でカハール介在細胞性を決めれば残るは筋性ということになる。HEは最終的な筋性の確認としての意味合いが強い。14例の神経性の中には4例で筋性、3例でカハール性ととのoverlapが認められたが、カハール介在細胞性と筋性の

overlap は 1 例も見られなかった。なお、3 例はいずれの病型にも分類できない分類不能型であった。



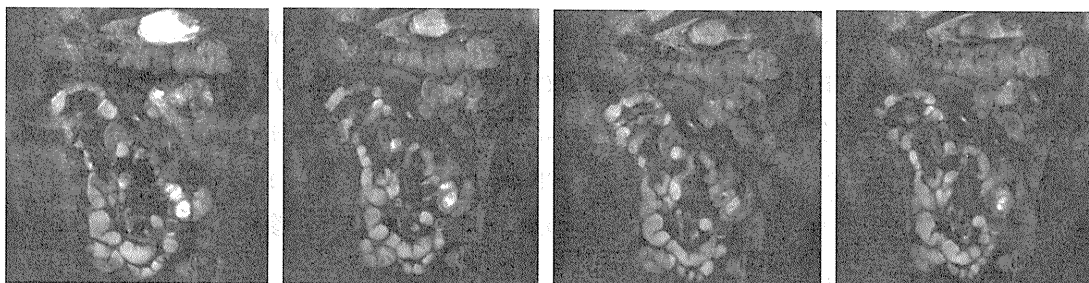
そこで、我々の提唱としては、HuC/D 抗体染色で神経性を診断し、ここで異常なければ次は CD117 染色でカハール介在細胞性を診断、残りを HE 染色を用いて筋性であることの確認する、という手順が最も推奨されるものであった。

以下、病型診断のアルゴリズム (案) を示す。



全層生検標本は、HE 染色のみならず免疫染色を併用することでより正確な病型診断が可能となる。現時点でこのアルゴリズムはまだ確立されたものではない。この疾患のさらなる認知とともに病理

A



標本を増やすことが病態解明へ大きく貢献するものと思われる。

### 本邦で可能な新しい診断方法の開発

慢性特発性偽性腸閉塞症の診断には腹部単純 X 線検査や CT などの画像所見が必須であるが、一方マノメトリーやシンチグラフィは侵襲的な上本邦では施行可能な施設が限られているためあまり実用的でない。近年シネ MRI が非侵襲的検査として消化管蠕動評価に利用されるようになってきている。慢性特発性偽性腸閉塞症の現状評価や診断に対する新たなモダリティとしてのシネ MRI の有効性の検討を行った。

#### 1) 研究対象者

健常者群 8 人と慢性特発性偽性腸閉塞症の患者群 10 人にシネ MRI を施行した。なお適切な小腸拡張を得るため健常者群には事前に飲水 1000ml を負荷したが、患者群はそもそも腸液が停滞していることと、症状増悪の可能性が危惧されることを理由に事前の飲水は行わなかった。本研究は横浜市立大学での倫理委員会の承認を得て施行した。

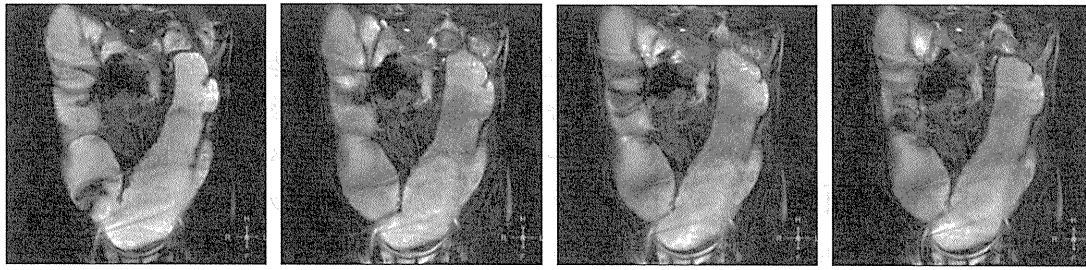
#### 2) 評価項目

平均腸管径・蠕動周期・収縮率を評価項目として群間比較した。

実際の患者のシネ MRI 画像を以下に提示する。

上段が健常者、下段が慢性特発性偽性腸閉塞患者のものである。

B



16秒間の撮影時間

A: 健常人のシネ MRI

B: CIPO 患者のシネ MRI

	マノメトリー法	シネ MRI 法
侵襲性	高い	非常に低い
簡便性	難	容易
普遍性	限られた施設でのみ可能	多くの施設で可能
再現性	疑問	良好
観察範囲	数か所のポイントのみ	全小腸を俯瞰できる
運動異常の病態の診断	非常に有用	有用
拡張の診断	不可	良好
癒着の診断	不可	良好
絞扼の診断 (closed loop)	不可	良好

患者群は健常者群と比較して有意に平均腸管径が大きく ( $44.1 \pm 17.1 \text{ mm}$  vs  $11.4 \pm 4.4 \text{ mm}$ ,  $p < 0.001$ )、逆に有意に収縮率が低かった ( $18.7 \pm 20.9 \%$  vs  $69.1 \pm 19.8 \%$ ,  $p < 0.001$ )。また蠕動周期に有意差は見られなかった ( $7.54 \pm 2.57 \text{ s}$  vs  $7.45 \pm 1.58 \text{ s}$ ,  $p = 0.85$ )。これは、収縮運動自体は健常者と同様な頻度で発生するが、拡張した腸管径に対して微弱な収縮にすぎず、腸管内容物を先進させるという有効な蠕動ではないことを示している。また患者群の中でも、比較的蠕動が保たれているタイプ、ほとんど蠕動の消失したタイプ、「細動」のような蠕動を示すタイプなど、様々な蠕動パターンが存在することが分かり、シネ MRI は腸管蠕動の定量的評価のみならず定性的

評価も可能であった。

#### 診療のガイドライン作成

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た。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。