

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 1⁹⁾ 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^{1,6)}。

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2⁷⁾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4⁷⁾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¹⁻³⁾。

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[®]）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¹⁾。

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）

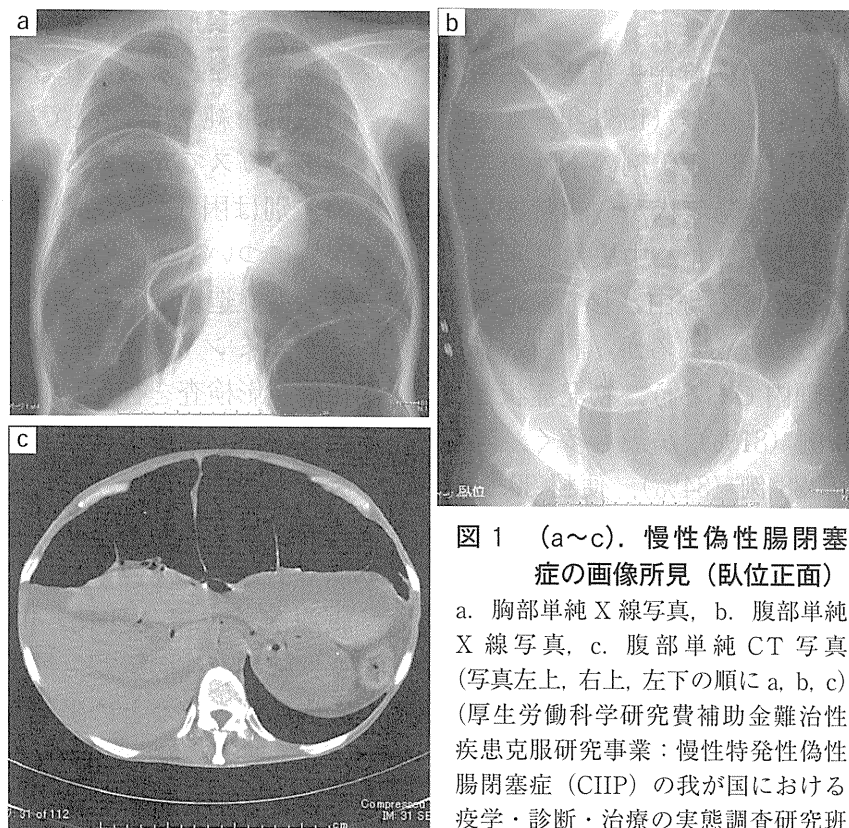


図1 (a~c). 慢性偽性腸閉塞症の画像所見(臥位正面)

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⁹⁹Tc 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¹⁾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^{1,2)}.

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
て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
と考える。

我々が厚労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 5th 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¹⁻⁶⁾。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⁷⁾。

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⁸⁾，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 1⁹⁾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2⁷⁾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3⁷⁾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¹⁻³⁾。

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[®])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¹⁾。

腹部X線CT(図1c)に示す。X線CTは閉塞機転の有無、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⁹⁹Tc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^{1,2)}。

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^{1,6)}。

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)

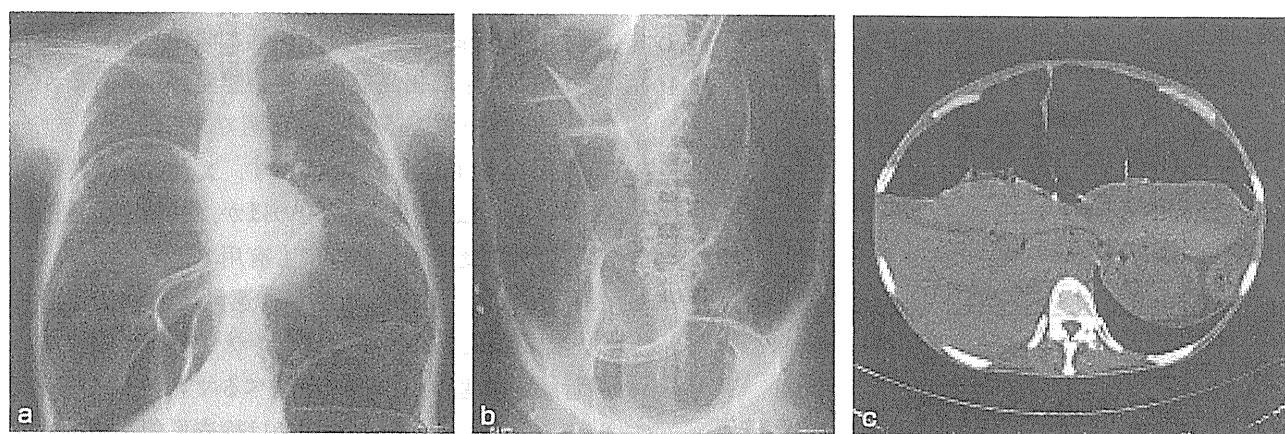


図1 慢性偽性腸閉塞症の画像所見(臥位正面). a: 胸部単純 X 線写真, b: 腹部単純 X 線写真, c: 腹部単純 CT 写真.
(文献7より引用)

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¹⁾

厚労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4²⁾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的であろう.

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. 厚労省研究班の

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5³⁾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®〈わが国では販売中止〉)やセロトニン 5-HT₄ 作動薬テガセロド(ゼルノーム®〈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⁴⁾

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 ₂ 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

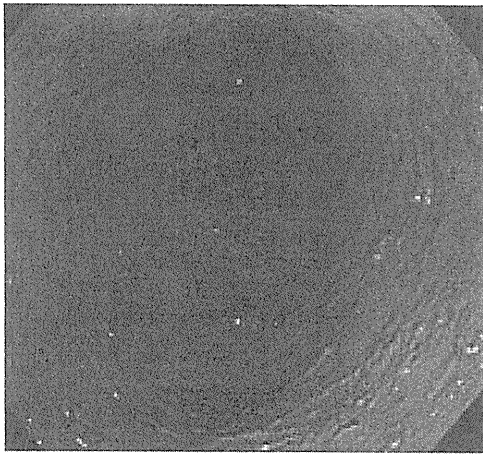


図2 CIPの大腸内視鏡像。

性など合併症が起こりうる。

c) 内視鏡治療¹⁾

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^{5,7)}。

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⁷⁾。

● ● ● 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.

慢性偽性腸閉塞症のわが国の報告例のまとめと新たに提唱された診断基準案についての検討

いいだ ひろし いなもりまさひこ さかもとやすなり
 飯田 洋*1, 稲森正彦*1, 坂本康成*1,
 やまと しげる なかじま あつし
 大和 滋*2, 中島 淳*1

*1横浜市立大学附属病院消化器内科

*2国立精神・神経医療研究センター病院消化器内科

■ Key words 腸閉塞, 偽性腸閉塞, 慢性特発性偽性腸閉塞

はじめに

偽性腸閉塞は、1958年Dudley¹⁾らによって報告された、腸管に機械的な通過障害がないにもかかわらず臨床的に腸管閉塞の症状を呈する臨床的症候群である。特徴的な経過として間欠的・慢性的に腸閉塞症状（腹痛、腹部膨満感、嘔吐など）を呈する。発症の仕方により急性と慢性に分類される。慢性偽性腸閉塞（chronic intestinal pseudo-obstruction; CIP）のうち、全身性硬化症（systemic sclerosis; SSc）、アミロイドーシスなどの基礎疾患や三環系抗うつ薬、フェノチアジンなどの薬剤使用がない原因不明のものが慢性特発性偽性腸閉塞（chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction; CIIP）である。

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（1983～2009年）検索すると124件であった。上記最初の報告である山崎らのものから1982年までの報告を加え、検討するに値するデータの得られるCIPは104報、121例であった。この121例について、「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」において提唱された診断基準案を用いて検討した。

CIIPの疾患の概念・病態

1. 概念

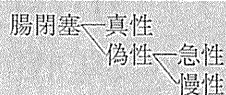
偽性腸閉塞症は、腸管の運動が障害されることにより、機械的な閉塞機転がないにもかかわらず腹部膨満、腹痛、嘔吐等の腸閉塞症状を引き起こす疾患である¹⁻⁵⁾。その病態や、わが国における現状等については未解明な部分も多く、特にCIPに関しては不明な点が多い。

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症候群ともよばれ、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⁶⁾。

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、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薬等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、膀胱もおかされる例もある。家族性発症の報告もみられる。CIPの分類を示す(表1)⁷⁾。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

表1 慢性偽性腸閉塞の分類 (文献7)より)



1. 原発性偽性腸閉塞
 - a) 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
 - b) 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
 - c) その他・原因不明のもの
2. 続発性偽性腸閉塞
 - a) 疾患
 - b) 薬剤

に分けられ、さらに病因として筋性、神経性等が考えられている。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。

わが国の症例報告のまとめ

わが国でのCIPの報告は、1979年の橋本らのものが最初とされている。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(1983~2009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(表2)⁶⁾。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

表2 偽性腸閉塞症の臨床的特徴 (文献6)より)

	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)
<続発性の病因>	
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)
<合併症>	
巨大膀胱, 神経因性膀胱	20 (16.5)

() 内は%

ものは5例(4.2%)で、長男・次男、兄、父、父、姉であった。

続発性の誘因のうち判明しているものとしては、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。

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(びまん性の痙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

表3 慢性偽性腸閉塞の厚生労働省研究班による診断基準(案)(文献6より)

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。

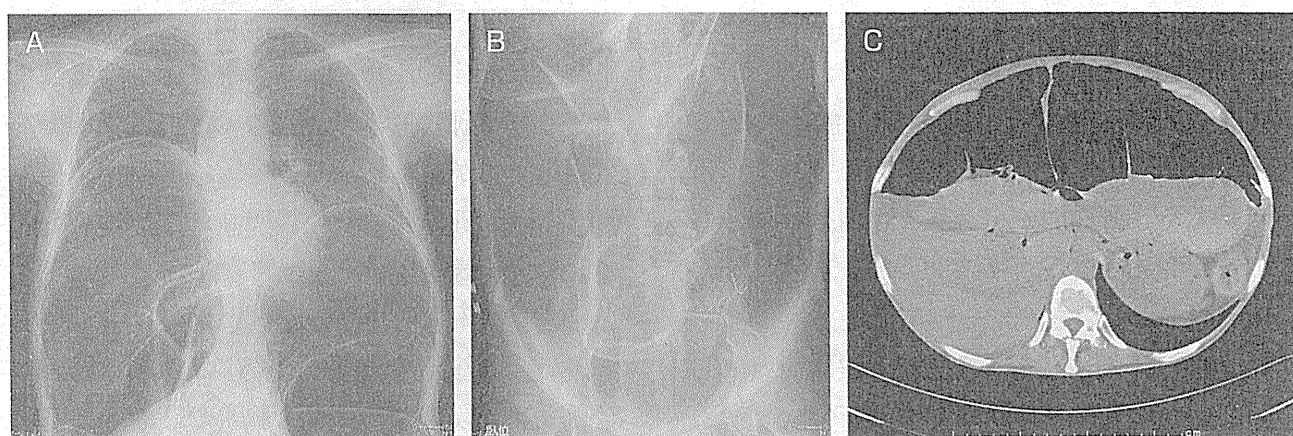


図1 慢性偽性腸閉塞症の画像所見(臥位正面)(文献6より)

- A: 胸部X線検査。著明に拡張した腸管によって両側の横隔膜が挙上されている。
B: 腹部X線検査。腹部全体に著明な拡張を示す腸管ガス像を認める。小腸ガス像が主体を占める。
C: 腹部CT。著明に拡張した腸管と鏡面像を認める

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。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2.0年であった。

CIPの診断と検査

厚生労働省研究班により提唱されたCIPの診断基準を示す(表3)⁶⁾。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

ルブミン血症等がみられることがある^{2~4)}。

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)⁶⁾。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[®])を用いた消化管造影検査を行うことがわが国では多い。欧米では炭酸ガス配合硫酸バリウム液を使用することが多い。一部で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²⁾。

腹部CT例を図1C⁶⁾に示す。X線CTは閉塞機

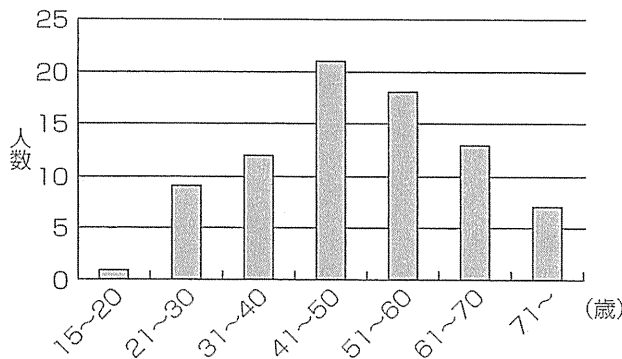


図2 慢性偽性腸閉塞のわが国の症例報告年齢 (81例) (15歳以上の発症)

転の有無，拡張小腸の特定の他，腹腔内悪性腫瘍等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⁹⁹Tc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²⁾が，わが国では検査可能な施設は限られている^{2,3)}。

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，外科手術を検討する際には施行すべきであるが，わが国では一般的に行われていない^{8,9)}。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^{2,5)}。最近のAmiotらの報告によると，CIPOでの病理解析において通常の組織検索（ヘマトキシリン・エオジン）で2/3の症例では神経原生か神経原生かが鑑別できるが，残り1/3に関してはHu C/Dとc-kitを認識するCD117抗体の二つを用いた免疫組織学的検討で神経節やCajalの異常を検出することができるとされている¹⁰⁾。

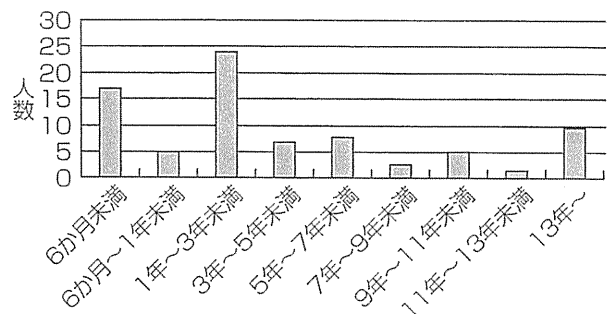


図3 慢性偽性腸閉塞のわが国の症例報告，診断までの期間 (81例) (15歳以上の発症)

報告例と診断基準案

「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」において提唱された診断基準案を示す (表3)⁶⁾。研究報告書によると，分担研究者である本郷らがわが国，海外ともに確立された診断基準案がないため，わが国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，わが国では普及していないマノメトリーなどの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にて送付して意見を募り，診断基準案 (表3)⁶⁾を本郷らが策定した。

前項の121例について，診断基準案との整合性について検討した。診断基準案では，付記所見の1で「慢性の経過 (6か月以上) で15歳以上の発症とする」とあり，121例のうち診断時の年齢が15歳未満の13例を除き，診断までの期間が記載なしの17例を除き，診断時の年齢と診断までの期間から発症年齢を推定し，15歳未満の発症の10例を除くと81例が検討に値する (図2)。全例に腸閉塞症状を認めたが，「6か月のうち12週は腹痛，腹部膨満を伴うこと」

の基準について腹痛と腹部膨満が6か月のうち何週と記載している報告はなかった。症状で腹痛か腹部膨満を伴わないものは81例のうち9例であった。画像所見の1, 2は全例満たしていた。初発症状から診断までの期間は0~50年であり, 平均10.7年, 中央値2.0年であった(図3)。81例のうち17例が症状の出現から診断までの期間が6か月未満であった。“慢性”という言葉の辞書をひいてみると, 大辞林第三版では“急激な症状の変化もなく, 良くも悪くもならないまま長引いて, なかなか治らない病気の状態”とある。発症から6か月未満にCIPと診断するには, やはり慢性という言葉を使用する以上無理があると考え。初発症状から診断までの期間が6か月未満であった17例を除いた64例を検討すると, 中島らの診断基準案を満たすものは55例であり, 感度は85.9%であった。

おわりに

報告書によるとCIPの消化器病専門施設での認知度は92%と決して高くない。一般の内科医, 外科医の認知度はさらに低いであろう。また, 海外での大規模疫学調査や明確な診断基準がないことを考慮すると, 海外での認知度もそれほど高くないと考えられる。

CIPのわが国の症例報告において, 中島らの診断基準案は感度85.9%と有用であった。日本国内でのCIPの認知度や診断基準案の実用化に向けて, 普及活動が重要である。また, 海外のCIPの研究者と協議し, 診断基準案をより実用的かつ国際的にも通用するものにしていく必要がある。

●文 献

- 1) Dudley HA, et al.: Intestinal pseudo-obstruction. *J R Coll Surg Edinb* 3:206-217, 1958
- 2) Howard DM: Pseudo-obstruction. *Bockus Gastroenterology*. 5th edition, 1249-1267, 1995
- 3) Dwight HS, et al.: Diagnosis and Management of Adult Patients With Chronic Intestinal Pseudoobstruction. *Nutrition Clinical Practice* 21: 16-22, 2006
- 4) Anras S, et al.: The colon in the pseudo-obstructive syndrome. *Clinics in Gastroenterology* 15:745-762, 1986
- 5) Frances LC, et al.: Chronic intestinal Pseudo-obstruction: Assessment and Management. *Gastroenterology* 130:S29-S36, 2006
- 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) 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
- 8) Antonucci A, et al.: Chronic intestinal pseudo-obstruction. *World J Gastroenterol* 14:2953-2961, 2008
- 9) Lindberg G, et al.: Full-thickness biopsy findings in chronic intestinal pseudo-obstruction and enteric dysmotility. *Gut* 58:1084-1090, 2009
- 10) Amiot A, et al.: The role of immunohistochemistry in idiopathic chronic intestinal pseudoobstruction (CIPO): a case-control study. *Am J Surg Pathol* 33:749-758, 2009

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
飯田 洋

Nationwide survey on adult type chronic intestinal pseudo-obstruction in surgical institutions in Japan

Tadahiko Masaki · Kenichi Sugihara ·
Atsushi Nakajima · Tetsuichiro Muto

Received: 7 April 2011 / Accepted: 20 May 2011 / Published online: 12 January 2012
© Springer 2012

Abstract

Background No appropriate management of chronic intestinal pseudo-obstruction (CIP) has been established.

Patients and methods The clinicopathological parameters of 103 cases collected by a nationwide questionnaire study were reviewed.

Results The CIP cases were primary in 86 (83%) cases and secondary in 15 (15%) cases. The age of onset of the primary type was significantly younger than that of the secondary type ($p = 0.011$). The diseased segments of the bowel were the large bowel in 60 (58%), the small bowel in 17 (17%), and both in 23 (22%) cases, respectively. Abdominal distension and pain were common symptoms regardless of the types of the diseased bowel; however, constipation was frequently

seen in the large bowel type ($p = 0.0258$). Vomiting and diarrhea were seen with marginally higher frequency in the small bowel type ($p = 0.0569, 0.0642$). Surgical treatment was most effective in the large bowel type, less effective in the small bowel type, and least effective in the large and small bowel type. The prognosis of the primary CIP was significantly better than that of the secondary CIP ($p = 0.033$).

Conclusions The segments of the diseased bowels should be considered in determining the indications for surgical treatments in CIP patients.

Keywords Chronic intestinal pseudo-obstruction · Surgical treatment · Total colectomy

Presented at the Japan Digestive Week 2010, The 52nd Annual Autumn Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology in Yokohama, Japan (October 13th to 16th, 2010).

T. Masaki (✉)
Department of Surgery, Kyorin University, 6-20-2 Shinkawa,
Mitaka City, Tokyo 181-8611, Japan
e-mail: masaki@ks.kyorin-u.ac.jp

K. Sugihara
Department of Surgical Oncology, Tokyo Medical and Dental
University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519,
Japan
e-mail: k-sugi.srg2@tmd.ac.jp

A. Nakajima
Department of Gastroenterology, Yokohama City University,
3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama 236-0004, Japan
e-mail: nakajima-ky@umin.ac.jp

T. Muto
Cancer Institute Hospital (Ariake), 3-10-6 Ariake,
Koto-ku, Tokyo 135-8550, Japan
e-mail: muto@jfer.or.jp

Introduction

Chronic intestinal pseudo-obstruction (CIP) is a rare, but a disabling disease that significantly affects patients' quality of life [1]. Abdominal pain and distension are common symptoms, and nausea, vomiting, constipation, and diarrhea are also seen with various frequencies. The etiology and cause of CIP is not clarified, and no appropriate management strategy has been established [1]. The idiopathic type CIP (CIIP) is noted in most pediatric cases and small bowel transplantation has been attempted recently in Western countries [2]. However, adult type CIP has not been extensively studied. Therefore, a nationwide survey was conducted to evaluate the clinicopathological characteristics of adult type CIP in Japan.

Patients and methods

A questionnaire form was sent to 421 qualified colorectal surgeons belonging to Japan Society of Coloproctology

Questionnaire on Chronic Intestinal Pseudo-obstruction

I. Basic informations				
Gender	Male	Female	Unknown	
Date of birth	(yyyy.mm.dd)			
II. Clinical course until consultation				
Age of onset	_____ yrs		Unknown	
Symptoms at onset	Nausea	present	absent	unknown
	Vomiting	present	absent	unknown
	Constipation	present	absent	unknown
	Diarrhea	present	absent	unknown
	Abdominal pain	present	absent	unknown
	Abdominal distension	present	absent	unknown
	Others			
Type of CIP	Primary	Secondary		
In case of Secondary	SSc-associated(PSS)	Others		
Treatment	Dietary Tx	yes	no	unknown
	If yes, please describe details			
If yes, please mark the drugs used	Pharmacological Tx	yes	no	unknown
	mosapride, erythromycin, pantothenic acid, metoclopramide, sulpiride, Domperidone, somatostatin analogue, Daikenchuto, Kanamycin, Metronidazole, Polymyxin B, bifidobacterium, Itopride, Polycarbophil calcium, magnesium oxide, other laxatives, Albumin tannate, Loperamide, Dimethicone, PPI, H2RA, mucosal protective drugs, others			
	PsychoTx	yes	no	unknown
	If yes, please describe details			
Surgical Tx	yes	no	unknown	
	If yes, please describe surgical			
	Operation date (yyyy.mm.dd)			
Other Tx	()		
III. Status after consultation				
Date of consultation	(yyyy.mm.dd)			
Symptoms at consultation	Nausea	present	absent	unknown
	Vomiting	present	absent	unknown
	Constipation	present	absent	unknown
	Diarrhea	present	absent	unknown
	Abdominal pain	present	absent	unknown
	Abdominal distension	present	absent	unknown
	Others			
Diseased segments	Rectum, Colon, Ileum, Jejunum, Duodenum, Stomach, Esophagus, Unknown			
Medical Tx	Dietary Tx	yes	no	unknown
	If yes, please describe details			
If yes, please mark the drugs used	Pharmacological Tx	yes	no	unknown
	mosapride, erythromycin, pantothenic acid, metoclopramide, sulpiride, Domperidone, somatostatin analogue, Daikenchuto, Kanamycin, Metronidazole, Polymyxin B, bifidobacterium, Itopride, Polycarbophil calcium, magnesium oxide, other laxatives, Albumin tannate, Loperamide, Dimethicone, PPI, H2RA, mucosal protective drugs, others			
	PsychoTx	yes	no	unknown
	If yes, please describe details			
Surgery	Date of surgery (yyyy.mm.dd)			
Procedures				
Surgical complications				
Effectiveness of surgery	present	absent	unknown	
	Others			
Pathological findings (Biopsy, Resected specimen)				
Neurogenic abnormalities	no	yes ()	
Myogenic abnormalities	no	yes ()	
Other findings	()		
Symptoms after surgery	Nausea	present	absent	unknown
	Vomiting	present	absent	unknown
	Constipation	present	absent	unknown
	Diarrhea	present	absent	unknown
	Abdominal pain	present	absent	unknown
	Abdominal distension	present	absent	unknown
	Others			
Prognosis				
alive	Date of last follow-up	(yyyy.mm.dd)		
dead	Date of death	(yyyy.mm.dd)		
Cause of death	CIP			
	Others()		

Fig. 1 Details of the questionnaire

(JSCP) in December, 2009. The details of the questionnaire are shown in Fig. 1.

The study concept was approved by the institutional ethical committee in Yokohama City University, to which one of the co-authors (A.N.), who received the intractable disease research program grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, belonged.

Two hundred four (48%) surgeons responded by June, 2010, and 166 (81%) of them recognized CIP. One hundred three cases were collected from 57 surgeons (28% of responders). The number of cases was one in 37, two in 10, three in 3, four in 4, five in 2, and ten in 1 institution. CIP was defined according to the criteria shown in Table 1. Gender, age of onset, type of CIP (primary or secondary), segments of the diseased bowels (small intestine, large intestine, or both), the treatments before and after consultation at each institution, symptoms at consultation, the effects of surgical treatment, pathological findings in the resected specimens (neurogenic or myogenic abnormalities), and the patient's prognosis were reviewed. The clinical and pathological parameters were compared with reference to the type of CIP and the classification of the diseased bowel.

Statistical analysis

The Chi-squared test was used for comparing the distribution of categorical data, and Student's *t* test was used for continuous variables. The PASW Statistics 18 software package (SPSS, Chicago, IL) was used for these analyses, and *p* values <0.05 were considered to be statistically significant.

Quantification theory section 3 (Hayashi's quantification methods) was used to show the associations among the categorical data in the questionnaire. The categorical data were scored and plotted on a 2-dimensional scattered graph using the Excel Questionnaire software package, Taiko Ver.4.05 (ESUMI Co., Ltd., Tokyo, Japan) to visualize the associations between various categories. Categories were assumed to be likely to coexist when the plots of the categories were located in the same area. The survival time was calculated from the age of onset until the age of the last follow-up or death of any cause. The survival curves were plotted using the Kaplan–Meier method, and the survival rates were compared using the log-rank test.

Results

Demographic parameters

The types of adult CIP were primary in 86 (83%) cases and secondary in 15 (15%) cases. The causes of the secondary

Table 1 Definitions of CIP

Clinical presentations:	
1.	More than 6 months' duration of obstructing symptoms of the gut
2.	At least 3 months' duration of abdominal pain and distension
Radiological findings:	
1.	Bowel dilatation or air-fluid levels shown by abdominal X-ray, ultrasonography, or computed tomography
2.	Absence of any lesions occluding the gut shown by contrast radiography, endoscopy, or computed tomography
Additional findings:	
1.	Age of onset ≥ 15 -year old (congenital cases should be excluded)
2.	Acute intestinal pseudo-obstruction (Ogilvie syndrome) should be excluded
3.	Classified into primary and secondary cases. Primary cases are classified into neurogenic, myogenic and idiopathic types. Secondary cases are classified into systemic sclerosis (SSc) associated and non-SSc associated types
4.	Presence of familial occurrence is not mandatory
5.	Obstructing symptoms indicate abdominal pain, distension, nausea, vomiting, constipation, or cessation of flatus
6.	Neurogenic disorders such as dysuria, or psychiatric disorders may accompany in some cases

cases were systemic sclerosis (SSc) in 3 cases and others (non-SSc) such as amyloidosis, diabetes mellitus, or Parkinson disease in 8 cases. The age of onset of the primary type was significantly younger than that of the secondary type ($p = 0.011$), and among the secondary type the age of SSc cases was younger than that of non-SSc cases. The diseased segments of the bowel were the large bowel (the large bowel type) in 60 (58%) cases, the small bowel (the small bowel type) in 17 (17%) cases, and both (the large and small bowel type) in 23 (22%) cases. The age of onset was not significantly different among the types of the diseased bowels (Table 2).

Figure 2 shows the associations between symptoms at consultation and the types of the diseased bowels in the primary CIP cases. Abdominal distension and pain were common symptoms regardless of the types of the diseased bowels; however, constipation was frequently seen in the large bowel type ($p = 0.0258$). Vomiting and diarrhea were seen with marginally higher frequency when the small bowel was involved ($p = 0.0569, 0.0642$).

Figure 3 shows the scatter graph of each category among the types of the diseased segments and symptoms at consultation. Categories are likely to coexist when the plots of the categories are located in the same area. Nausea and vomiting tended to occur simultaneously. Furthermore, abdominal pain, distension and constipation tended to occur simultaneously. There was also a close association between constipation and the large bowel type.

Treatments

The treatments before and after consultation were shown in Table 3.

Most were treated with medication therapy, but psychotherapy was rarely done before and after consultation. Surgical treatment was done in about two-thirds of cases

Table 2 Demographic parameters

Gender		
Men	46 (45%)	
Women	56 (54%)	
Unknown	1 (1%)	
Type		
Primary	86 (83%)	
Secondary	15 (15%)	
SSc	3 (20%)	
non-SSc	8 (53%)	
Diseased segment		
Large bowel	60 (58%)	
Small bowel	17 (17%)	
Both	23 (22%)	
Unknown	3 (3%)	
Age of onset (years)		
Type		
Primary	43 \pm 3	
Secondary	60 \pm 5	$p = 0.011$
Diseased segment (years)		
Large bowel	50 \pm 3	
Small bowel	41 \pm 5	NS
Both	42 \pm 5	

after consultation in this series. The details of surgical treatment are summarized in Table 4. Total colectomy was the procedure of choice for the large bowel type. Figure 4 shows the efficacy of surgical treatment according to the classification of the diseased bowels. Surgical treatment was most effective in the large bowel type, less effective in the small bowel type, and least effective in the large and small bowel type.

Thirty-two of 86 primary CIP cases involved the small intestine. These cases were assumed to be chronic idiopathic

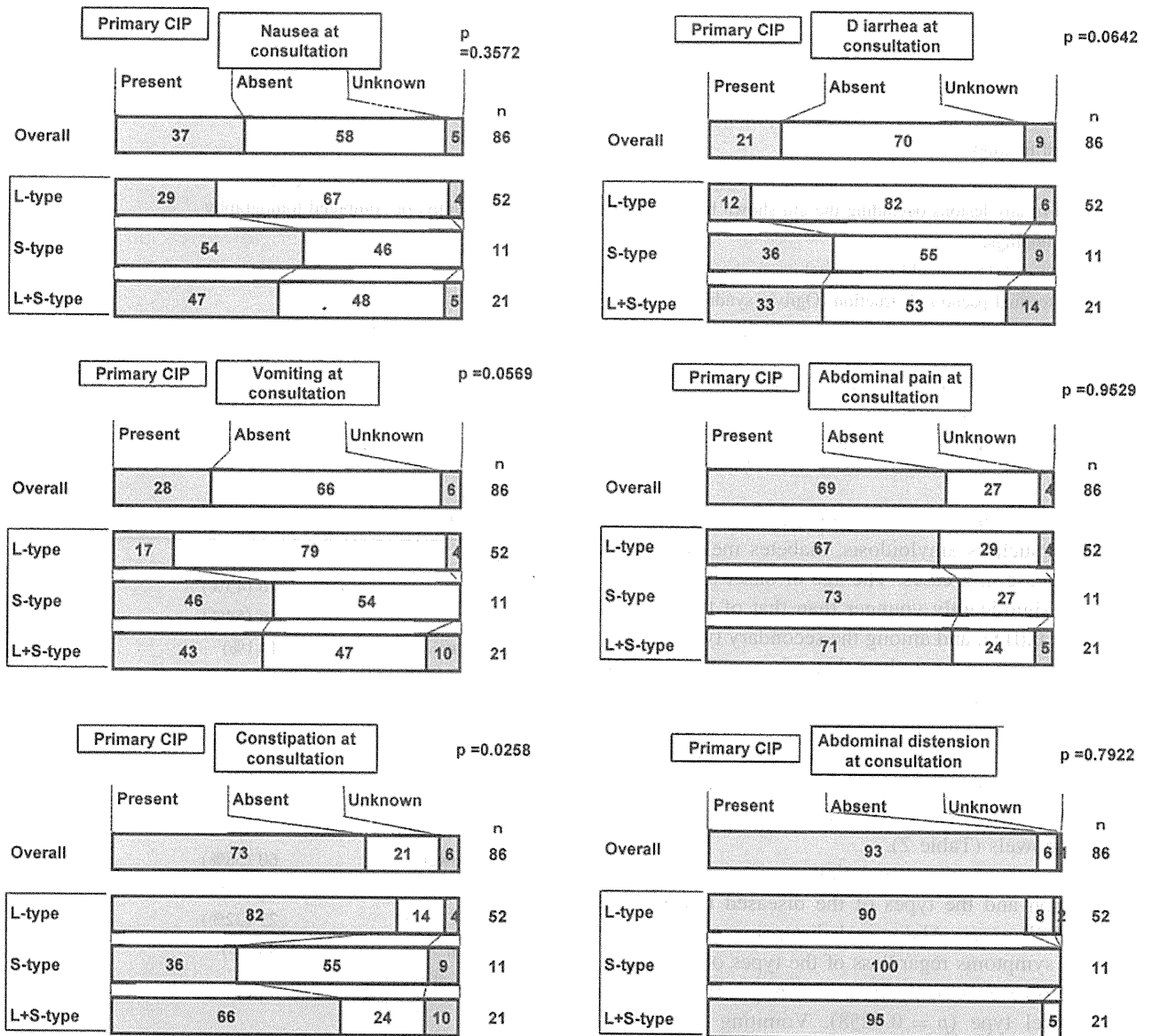


Fig. 2 Symptoms at consultation in the primary CIP cases L-type, the large bowel type; S-type, the small bowel type; L + S-type, the large and small bowel type

Fig. 3 Symptoms at consultation and the types of the diseased bowel L-type, the large bowel type; S-type, the small bowel type; L + S-type, the large and small bowel type

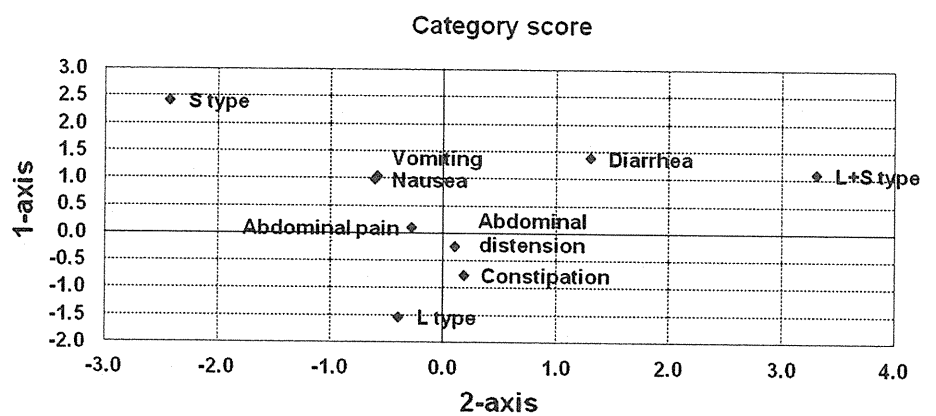


Table 3 Details of treatments

	Before consultation	After consultation
Diet therapy		
Yes	22 (21%)	35 (34%)
No	56 (54%)	55 (53%)
Unknown	25 (24%)	13 (13%)
Medication therapy		
Yes	64 (62%)	82 (80%)
No	17 (17%)	14 (14%)
Unknown	21 (21%)	6 (6%)
Psychotherapy		
Yes	4 (4%)	5 (5%)
No	80 (79%)	94 (93%)
Unknown	17 (17%)	2 (2%)
Surgical therapy		
Yes	22 (21%)	67 (65%)
No	76 (74%)	35 (34%)
Unknown	5 (5%)	1 (1%)

Table 4 Surgical procedures after consultation

Total colectomy	23
Sigmoidectomy	8
Hartmann	3
Left colectomy	8
Ileocecal resection	2
Fecal diversion only	9
Partial resection of the small bowel	3
Massive resection of the small bowel	3
Sphincterotomy	3
Adhesiolysis	2
Probe laparotomy	1
Total	65

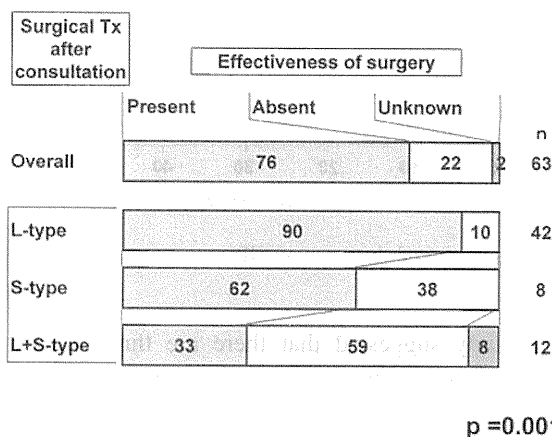


Fig. 4 Effectiveness of surgical treatment and the types of the diseased bowel L-type, the large bowel type; S-type, the small bowel type; L + S-type, the large and small bowel type

intestinal pseudo-obstruction (CIIP). Twenty-one of these cases underwent surgical procedures either before or after consultation. Table 5 shows the associations between the surgical procedures performed and their effectiveness for symptomatic relief. Gastrostomy or enterostomy effectively relieved symptoms, while resection (partial or massive) or colostomy was not effective.

Pathological abnormalities

Figure 5 shows pathological abnormalities with reference to the types of diseased bowels in primary CIP. The frequency of neurogenic abnormalities was less in the small bowel type than in the other types, but there were no statistically significant differences. Myogenic abnormalities were rarely seen in the large bowel type, but there were no statistically significant differences among the types of CIP.

Prognosis

With a mean elapsed time after disease onset until last follow-up or death at 47 years in the primary type and 15 years in the secondary type, the prognosis of the primary CIP was significantly better than that in the secondary CIP (Fig. 6). The causes of death were postoperative complications, chronic heart failure, and liver failure in one case each, and pneumonia in 2 cases in the primary CIP, while amyloidosis in 2, non-SSc collagen disease and sepsis in one case each in the secondary CIP.

Discussion

Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction is a rare, but a disabling disorder, and the clinicopathological characteristics and optimal management are poorly understood. Adult CIP patients typically pass unrecognized for long periods of time before a correct diagnosis is obtained [1]. This was the first nationwide survey on adult CIP. Although JSCP qualified colorectal surgeons noticed the profile of CIP, the number of CIP cases collected was still limited. The precise incidence or prevalence of CIP in the Japanese population was not elucidated because this was a questionnaire study. Further epidemiological study will be needed to clarify these details.

The diseased bowel segments were not clearly specified in most of the previous publications on CIP [1, 3–5]. A few other reports included the presence of dilated small bowel in the inclusion criteria of CIP [2, 6]. Therefore, no consensus has been reached on this issue. This study did not specify the segments of dilated bowel, and 60 cases of the large bowel type CIP were collected. There might be some arguments that the large bowel type should be diagnosed as

Table 5 Surgical procedures and effectiveness in probable CIIP cases

Procedures	Before consultation	After consultation	Effectiveness		
			Yes	No	Unknown
Gastrostomy + Appendicostomy		1	1		
Enterostomy		2	1	1	
Enterostomy + Cecostomy		1	1		
Colostomy		1		1	
Partial resection					
Small bowel		2	2		
Small and large bowel		2		2	
Large bowel	3			2	1
Unknown	1			1	
Massive resection					
Small bowel	1			1	
Small and large bowel		1		1	
Large bowel	1	5		6	
Bypass	1			1	
Probe laparotomy	1			1	
Internal sphincterotomy		1	1		
Unknown	2			2	

CIIP Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction

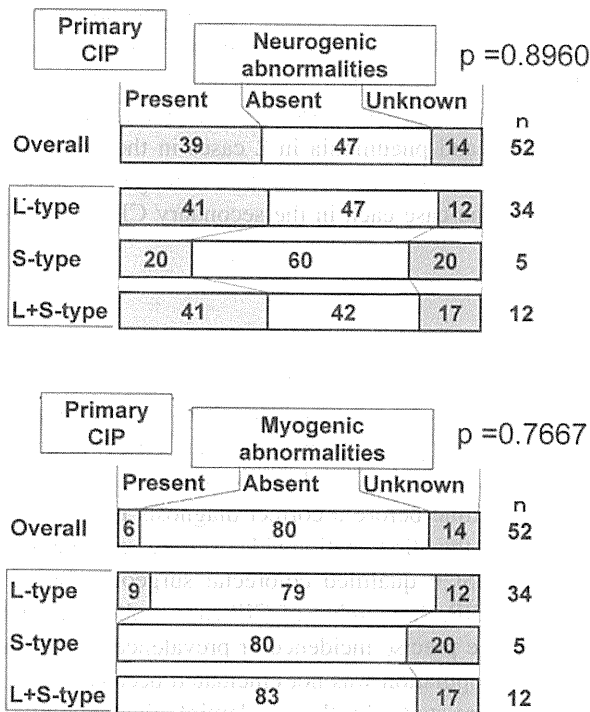


Fig. 5 Pathological findings and the types of the diseased bowel L-type, the large bowel type; S-type, the small bowel type; L + S-type, the large and small bowel type

idiopathic megacolon or chronic constipation with colonic dilatation; however, the diagnostic criteria of these entities per se have not been determined yet [7, 8]. More comprehensive discussion will be needed to clarify this issue.

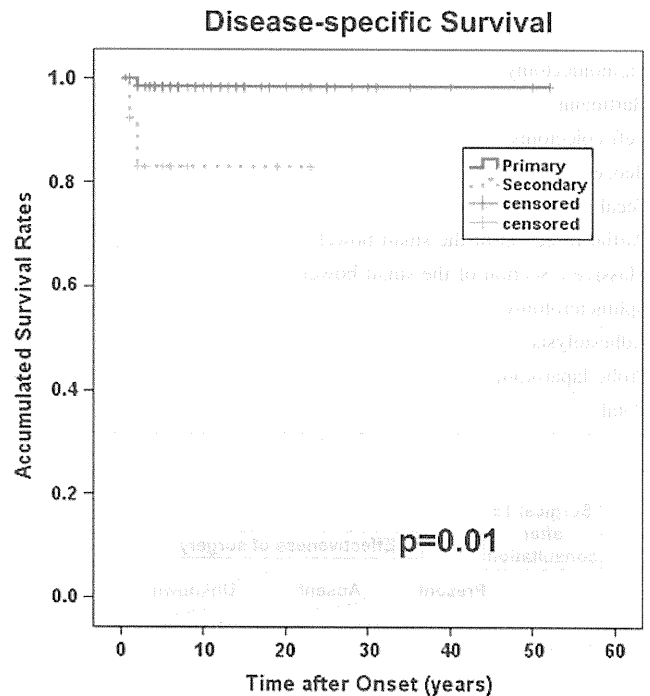


Fig. 6 Prognosis and the types of CIP

This study suggested that there are three clusters of symptoms in CIP. The first is abdominal pain, distension, and constipation. Constipation is closely associated with the large bowel type CIP. The second cluster is nausea and vomiting, which may be associated with the small bowel type CIP. This association has been reported [1]. The third