

symptom is diarrhea, which may be associated with the large and small bowel type CIP (extensive type CIP). Diarrhea is often secondary to small bowel bacterial overgrowth, and can be corrected by antibiotics [1, 2].

The histopathological features of CIP are categorized into neuropathic, mesenchymopathic, and myopathic forms based on abnormalities of the enteric nervous system, interstitial cells of Cajal (ICC), and smooth muscle cells, respectively. These abnormalities may cause gut dysmotility either individually or in combination [3]. The distribution of each histopathological abnormality in CIP patients has not been clarified yet. The overall frequencies of neurogenic and myogenic abnormalities were 39 and 6% in the primary CIP; however, no mesenchymopathic abnormalities were described. The association of ICC and gut dysmotility disorders is quite a new concept [9, 10], thus this histopathological feature was not described in the previous cases. A new immunohistochemical study is now in progress in Japan to further investigate this concept.

Surgical treatment for CIP is controversial [4, 11, 12]. Surgical treatment was performed in about two-thirds of patients after consultation in the current series. Although this figure is comparable to those reported previously [5, 13], there may be a selection bias because the current questionnaire study was conducted among colorectal surgeons. Notwithstanding, this study clearly showed that surgical treatment was most effective in the large bowel type CIP, less effective in the small bowel type CIP, and least effective in the large and small bowel type CIP. Furthermore, as shown in Table 5, resection or colostomy was not effective, but gastrostomy or enterostomy was effective in probable CIIP cases. Gastrostomies and enterostomies can effectively decrease vomiting and abdominal distension due to decompression of dilated bowel loops. Enterostomies can also be useful for infusion feeding. Bypass operations or resections may be beneficial in rare cases with localized involvement of the gastrointestinal tract. However, those cases often turn out to be a progressively diffuse disease after surgery. Therefore, the benefit of surgical intervention is transient in most cases [1]. The segment of diseased bowel should be taken into account in determining the indications for surgical treatment in CIP patients.

The prognosis was significantly better in the primary CIP than in the secondary CIP. Operation-related mortality was seen in only one patient with the primary small and large bowel type. Therefore, surgical procedures can be performed safely in CIP patients if the surgical indication is critically determined. Transplantation is attempted in Western countries in CIP children when all other therapeutic interventions have failed [1, 2, 14–16]. The 1-year-patient survival rates were greater than 80% after isolated small bowel transplantation. However, the results were not

satisfactory after multivisceral transplantation. Patients who are stable on total parenteral nutrition (TPN) are best managed without transplantation because the survival rates are similar to those of post-transplantation [5]. None of the adult CIP patients underwent transplantation in the current series, and TPN was the treatment of choice in patients not responding to other therapeutic options.

In conclusions, the correct diagnosis of the diseased bowel segments is mandatory for accurate determination of the indications for surgical treatment of CIP patients.

Acknowledgments All of the authors expressed sincere thanks to Prof. Tatsuo Teramoto, President of the JSCP and all of the JSCP colorectal surgeons for giving them a valuable chance to conduct this study. Supported by an intractable disease research program grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

Conflict of interest All of the authors have no conflict of interest

Appendix

The following surgeons contributed to patient enrollment in this study: Tomoo Shatari, MD (Japanese Red Cross Mito Hospital); Nobumichi Takeuchi, MD (Ina Central Hospital); Kazuhiro Sakamoto, MD (Juntendo University); Masato Kusunoki, MD (Mie University); Kazutaka Narii, MD (Saiseikai Yokohamashi Nanbu Hospital); Tetsuro Higuchi, MD (Tokyo Medical and Dental University); Kazuhiko Yoshimatsu, MD (Tokyo Women's Medical University Medical Center East); Norio Saito, MD (National Cancer Center East); Tomohisa Furuhashi, MD (Sapporo Medical University); Takanobu Sugase, MD (Koga General Hospital); Kenji Nakagawa, MD (Nakagawa Geka-Ichoka Hospital); Kazuo Hase, MD (National Defense Medical College); Masafumi Inomata, MD (Oita University); Shodo Sakai, MD (Nozaki Tokushukai Hospital); Takayuki Ogino, MD and Hirofumi Ota, MD (Osaka Saiseikai Senri Hospital); Yoshihisa Shibata, MD (Toyohashi Municipal Hospital); Shintaro Akamoto, MD (Kagawa University); Toshimitsu Toyohara, MD (Fukunishikai Hospital); Kazuhiko Yoshioka, MD (Kansai Medical University); Junichi Tanaka, MD (Showa University Northern Yokohama Hospital); Hideo Watanabe, MD (Watanabe Hospital); Tsuneo Iiai, MD (Niigata University); Isao Hirayama, MD (Saiseikai Maebashi Hospital); Masaru Udagawa, MD (Toride Kyodo General Hospital); Tetsuya Kobayashi, MD (Jikei University School of Medicine); Kimiharu Mikami, MD (Fukuoka University Chikushi Hospital); Hiroshi Iino, MD (Yamanashi University); Nagahide Matsubara, MD (Hyogo College of Medicine); Yoshio Ushirokouji, MD (Tokyo Kyosai Hospital); Kazuhiro Toyoda, MD (Higashihiroshima Medical

Center); Masayuki Node, MD (Takaoka Municipal Hospital); Osamu Kimura, MD (Yonago Medical Center); Kunio Takeuchi, MD (Tone Chuou Hospital); Riichiro Nezu, MD (Osaka Rosai Hospital); Yasuyo Ishizaki, MD (JA Onomichi General Hospital); Toshiharu Umemoto, MD and Satoshi Arakawa, MD (Fujita Health University Banbuntane Hotokukai Hospital); Seiichiro Shida, MD (Shimada Hospital); Kiyoshi Maeda, MD (Osaka City University); Mitsuyoshi Ota, MD (Yokohama City University); Heita Ozawa, MD (Kitasato University); Yasuhisa Yokoyama, MD and Tadashi Yokoyama, MD (Yokoyama Gastroenterological Hospital); Hisanaga Horie, MD (Jichi Medical University); Nobuhiro Nitori, MD (International University of Health and Welfare Mita Hospital); Hidekazu Oishi, MD (Ishinomaki Municipal Hospital); Hideki Yamakoshi, MD (Kouhoku Koumon Clinic); Shoichi Hazama, MD (Yamaguchi University); Hironori Samura, MD (Ryukyu University); Fumio Tokumine, MD (Asato Daicho-Koumon Clinic); Eisuke Kondo, MD (Japanese Red Cross Narita Hospital); Michinaga Takahashi, MD (South Miyagi Medical Center); Toru Kono, MD (Asahika Medical University); Yoshihiko Takao, MD (Sanno Hospital); Miyoji Wakabayashi, MD (Hokusoushiron Hospital); Shusaku Yoshikawa, MD (Kenseikai Nara Dongo Hospital); Chikashi Shibata, MD (Tohoku University)

References

1. Stanghellini V, Cogliandro RF, De Giorgio R, Barbara G, Salvioli B, Corinaldesi R. Chronic intestinal pseudo-obstruction: manifestations, natural history and management. *Neurogastroenterol Motif*. 2007;19:440–52.
2. Connor FL, Di Lorenzo C. Chronic intestinal pseudo-obstruction: assessment and management. *Gastroenterology*. 2006;130:S29–36.
3. Antonucci A, Fronzoni L, Cogliandro L, Cogliandro RF, Caputo C, De Giorgio R, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *World J Gastroenterol*. 2008;14:2953–61.
4. Nayci A, Avlan D, Polat A, Aksoyek S. Treatment of intestinal pseudo obstruction by segmental resection. *Pediatr Surg Int*. 2003;19:44–6.
5. Amiot A, Joly F, Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Messing B. Long-term outcome of chronic intestinal pseudo-obstruction adult patients requiring home parenteral nutrition. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1262–70.
6. Mann SD, Debinski HS, Kamm MA. Clinical characteristics of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults. *Gut*. 1997;41:675–81.
7. Lacy BE, Weiser K. Gastrointestinal motility disorders: an update. *Dig Dis*. 2006;24:228–42.
8. Gladman MA, Knowles CH. Novel concepts in the diagnosis, pathophysiology and management of idiopathic megabowel. *Colorectal Dis*. 2008;10:531–8.
9. Huizinga JD, Thuneberg L, Vanderwinden JM, Rumessen JJ. Interstitial cells of Cajal as targets for pharmacological intervention in gastrointestinal motor disorders. *Trends Pharmacol Sci*. 1997;18:393–403.
10. Boeckxstaens GE, Rumessen JJ, de Wit L, Tytgat GN, Vanderwinden JM. Abnormal distribution of the interstitial cells of cajal in an adult patient with pseudo-obstruction and megaduodenum. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2120–6.
11. Murr MM, Sarr MG, Camilleri M. The surgeon's role in the treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(12):2147–51.
12. Lapointe R. Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction treated by near total small bowel resection: a 20-year experience. *J Gastrointest Surg*. 2010;14:1937–42.
13. Stanghellini V, Cogliandro RF, De Giorgio R, Barbara G, Morselli-Labate AM, Cogliandro L, et al. Natural history of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults: a single center study. *Clin Gastroent Hepatol*. 2005;3:449–58.
14. Sigurdsson L, Reyes J, Kocoshis SA, Mazariegos G, Abu-Elmagd KM, Bueno J, et al. Intestinal transplantation in children with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gut*. 1999;45:570–4.
15. Lyster K, Kaufman S, Sudan D, Horslen S, Shaw B, Fox I, et al. Long-term results of intestinal transplantation for pseudo-obstruction in children. *J Pediatr Surg*. 2001;36:174–7.
16. Mittal NK, Tzakis AG, Kato T, Thompson JF. Current status of small bowel transplantation in children: update 2003. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50 ix, 1419–33.

慢性偽性腸閉塞症

中島 淳*・大久保秀則*・飯田 洋*・高橋宏和*・稲森正彦*

Key Words Ogilvie症候群, シネMRI

慢性偽性腸閉塞症 (Chronic Intestinal Pseudo-obstruction; CIPO) とは

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^{1~6)}。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く、特に慢性偽性腸閉塞症に関しては、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の一環として「我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(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おり、不明な点が多い。

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、などの腸閉塞に極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、疾患概念が不詳のゆえ疾患名も混と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症(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

*横浜市立大学附属病院消化器内科

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)
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, 1997⁹⁾より改変)

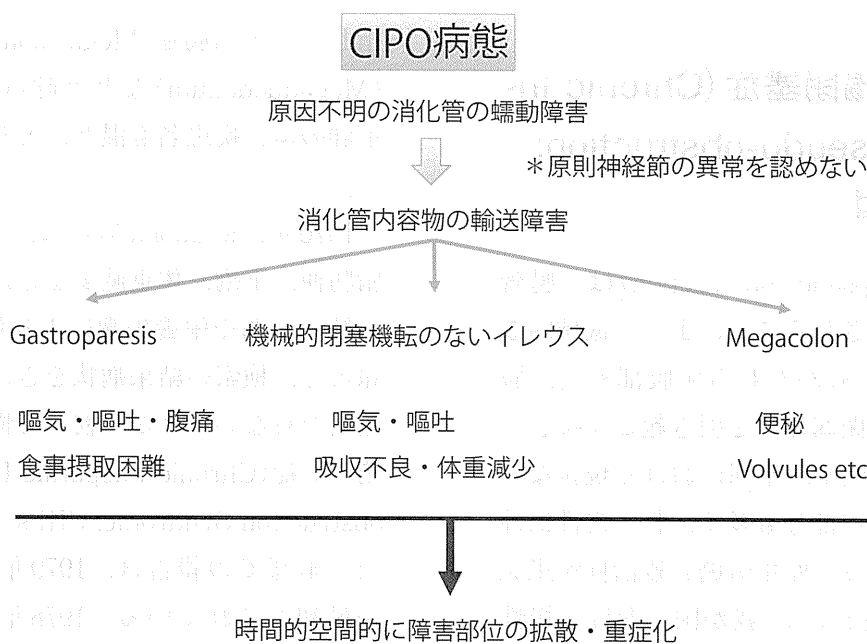


図1

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(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などの基礎疾患に続発するもの⁸⁾、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、神経性などが考えられている。

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、あくまで個人的な推測ではあるが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。

疫学

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(16.6%)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

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	
全身性硬化症(%)	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)

められた。

1. 厚労省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施設のうち、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

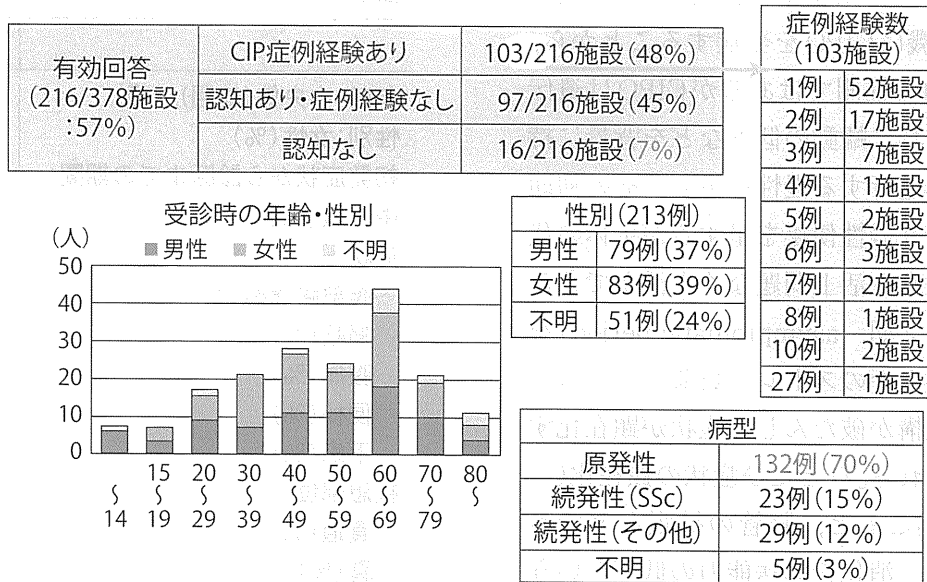


図2 厚生労働省研究班2009年国内調査

平成21年12月～平成22年2月:日本消化器病学会に所属するうち378施設にアンケート用紙を送付し回答を得た。

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(39%)、不明51例(24%)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(70%)、続発性が52例(27%)、不明が5例(3%)であった。続発性の内訳はSSc 23例(44%)、non-SSc 29例(56%)であった。non-SScとしては、皮膚筋炎4例(7%)、MCTD 3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

*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。

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。

病悩期間6カ月以上と6カ月未満でみると、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。

2. 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)のわが国における疫学・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

表3 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カ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カ月以上)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, 障害部位の増大を認めたりすることがある。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

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。またマン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カ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3)。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。以上より中島班ら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。

3. 国際的批判に耐えられる診断基準案の改定のこころみ

2009年研究班による全国の消化器内科専門医対象のわが国初の全国調査によりわが国における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、回答を得た施設の約半数で症例の経験があり、決して極めて稀な疾患ではないことがわかった。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名に日本の診断基準案に関する批判をいただくことができた。海外の研究者からは、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カ月以内の急性から慢

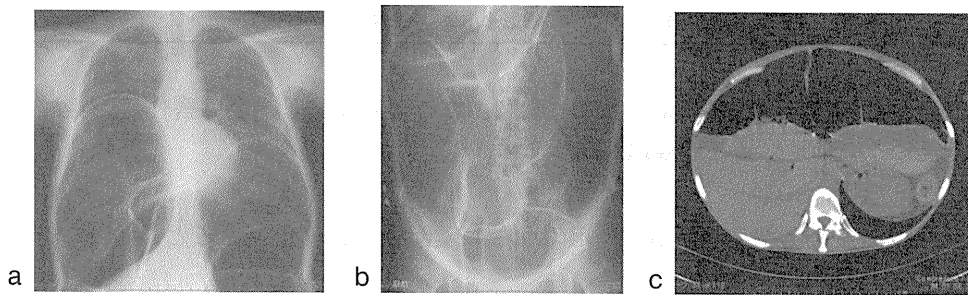


図3 慢性偽性腸閉塞症の画像所見(臥位正面)

a. 胸部単純X線写真, b. 腹部単純X線写真, c. 腹部単純CT写真での腸管拡張像

性に移行する症例もあるので6カ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づけられてはいない, 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定を行った。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た。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が上がる一方で慢性便秘などが間違っただけで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考えた。

われわれが厚労省研究班で作成した本邦初の診断基準案はわ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, より実態を反映し, 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委の批判を受けて, より国際的に通用するものに改定

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。

診断

1. 厚労省研究班診断基準と診断のための各種検査法

厚労省研究班により提唱された平成22年度のCIPOの診断基準を表3に示す。IPO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。

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3-a,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時には, 胃排出遅延と関係しているといわれる巨大十二指腸症がみられることがある。一部では空腸憩室がみられるが, CIPとの因果関係は不明である。

腹部X線CT(図3-c)に示すが, X線CTは閉塞機転の有無の確認, 拡張小腸の特定の他, 腹

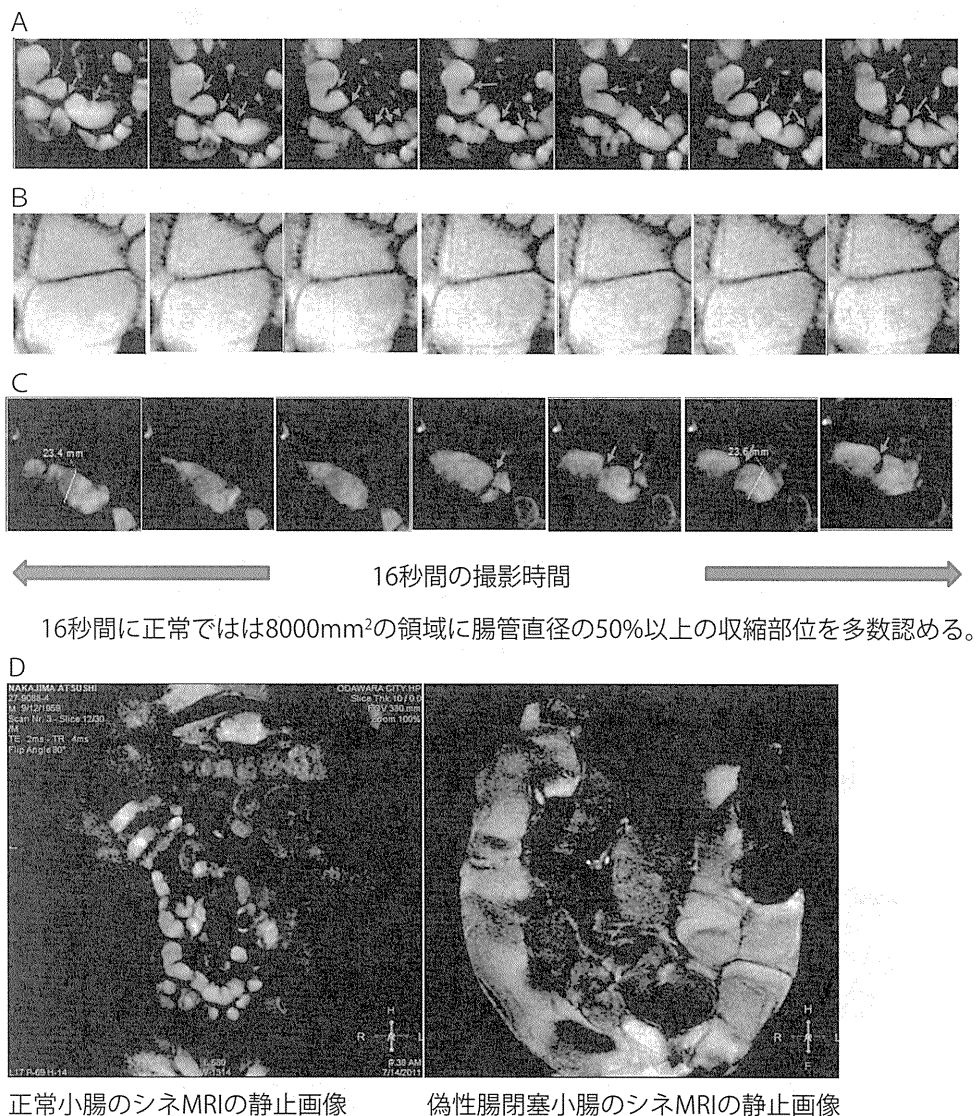


図4

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。

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、本邦では検査可能な施設は極めて限られているうえに再現性や特異性の問題点があることから診断基準には掲載していない。

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と欧米で

はいわれているが、本邦では実施が困難である。

近年MRIの分野でシネMRI技術が非常に進歩してきており、このシネMRIを腸管に応用することで、腸管の運動、特に小腸の蠕動運動や胃の運動、腸管の拡張程度、癒着、腸管内容物などが非常に詳細にわかるようになってきた。今後は診断基準とともに本邦で広く利用できるMRI検査を用いた診断が望ましいと考える。シネMRI (cine-MRI, 以下CMR)は前処置不要で数分で検査を終えることができ被ばくもない非常に低侵襲な検査法である。われわれが行っているのは造影剤を使用せず16秒の息止めを患者にさせていただきその間の腸管の運動を観察するものである(小腸の蠕動, 振子, 分節

表4 シネMRIと小腸マノメトリーによるCIPO診断法の比較

	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

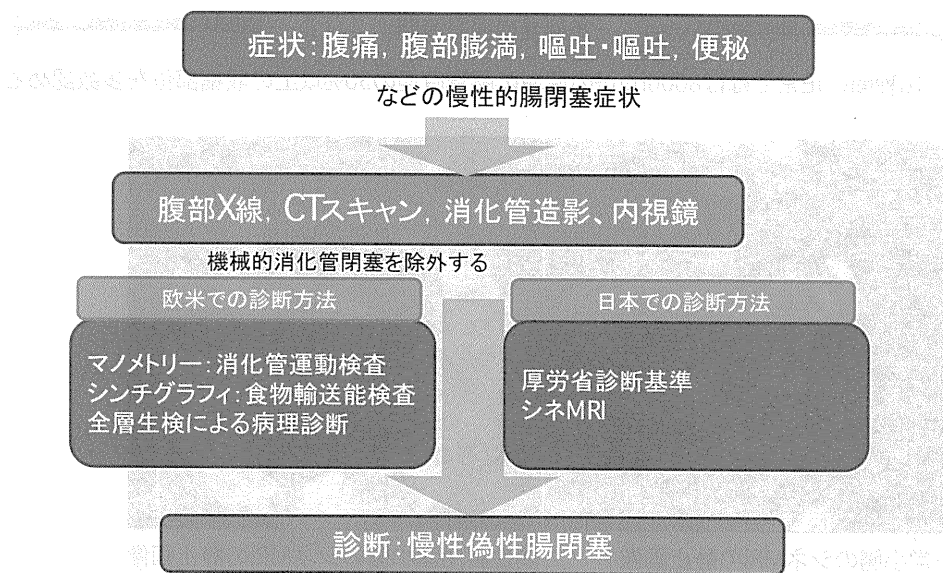


図5

運動は毎秒数cmなので16秒で評価可能)。

図4にCMR例を示す。Aは正常小腸の一部で小腸の拡張を認めず、かつ活発な腸管の収縮拡張運動を認める。BはCIPOの症例であるが、腸管は著明に拡張し運動を認めない、CはやはりCIPO患者の小腸であるが、拡張ははっきりとは認めないが運動は正常例を比較すると非常に緩慢なのが見える(小腸の拡張はCMIでは2cm以上で拡張と考える)。正常と偽性腸閉塞重症例の静止画像の比較を図4-Dに供覧する。このように重症例では小腸の運動の著明な低下により腸管の拡張が著明となる。CMIは簡便なうえにはほぼ全小腸の運動を観察でき、腸ろうの造設の際や、治療前後での比較など成人でも今

後活用が期待される。表4に小腸マノメトリーとCMIの比較表を提示する。

最後に、本疾患の診断において最も重要なことは、機械的閉塞機転が否定された時点では少なくとも本疾患の存在を念頭におくことである。

治療法

成人発症CIPOの治療のゴールは内科的には①症状緩和、②消化吸収障害・栄養障害の阻止、および適切な栄養療法、③疾患の増悪予防、④メンタル面での対策、⑤絶対的手術適応に陥らないようにすること、以上の5点である。また、

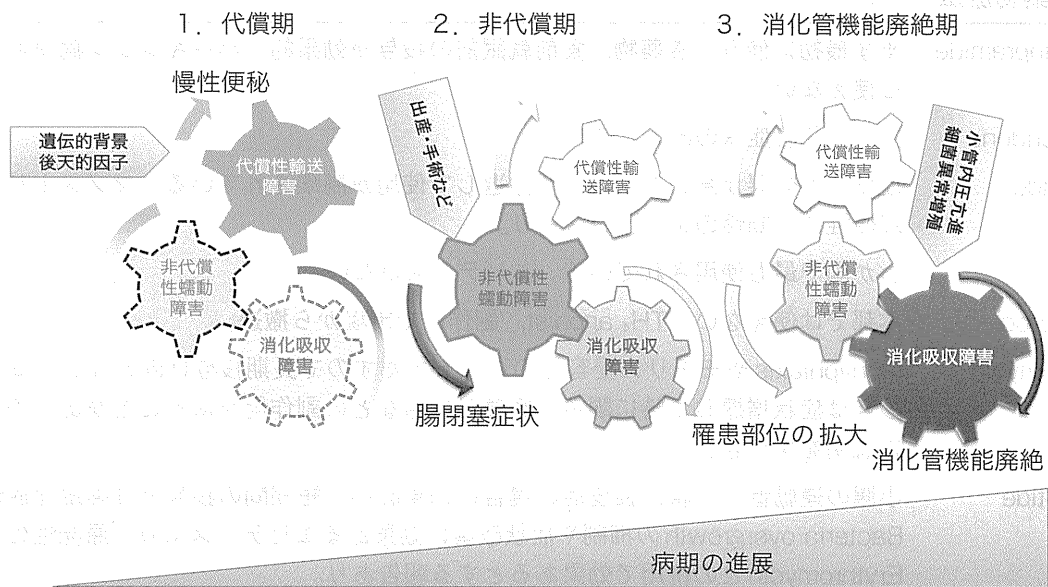


図6

治療方法	症例数	「その他」内訳	薬剤名	使用例数
食餌療法	118	中心静脈栄養	クエン酸モサブリド	108
薬物療法	157	内視鏡で減圧	大建中湯	96
手術療法	38	イレウス管	酸化マグネシウム	81
その他	47	浣腸	乳酸菌製剤	79
治療なし	1		エリスロマイシン	50
			プロトンポンプ阻害剤 (PPI)	46
			パントテン酸	45
			メトクロプロミド	44
			胃粘膜保護剤	23
			メトロニタゾール	21
			ドンペリドン	21
			H2レセプター拮抗薬 (H2RA)	19
			イトブリド	17
			ジメチコン	14
			カナマイシン	13
			ポリカルボフィルカルシウム	11
			ソマトスタチンアナログ	8
			ポリミキシンB	5
			スルピリド	5
			ロペラミド	5
			タンニン酸アルブミン	3
			その他の下剤	47

図7 内科系アンケートによるわが国治療の状況

外科的には腸管壊死など急性増悪時の絶対的手術適応は別として、①症状寛解・QOL向上などの手術効果の高い小腸ろうや腸管切除術の施行、②短腸症候群などの消化吸収障害に陥らないこと、③小腸移植、などが当面の課題であると考えられる(図5)。

内科的治療

本疾患の病期の模式図を図6に示す。代償期では基本的に便秘などのみの症状で所見に乏しく、この時期でCIPOと診断をつけられることはまずないが、家族歴があったり、難治性の便秘患者で当該疾患を疑診することはできるかも

表5 薬物療法

Metoclopramide	まず最初に使うべき薬物，食前就眠前の投与が効果的，パーキンソン病があるときは使えない。
Domperidone	上部消化管症状の改善に有効。
Cisapride	症状改善効果が高いが市場から撤退して使用が制限されている。モノメトリーで神経原性に有効性のエビデンスあり。
Mosapride	わが国で最も使用されている。エビデンスがない。
Tegaserod	本邦では使えない5-TH ₄ agonist, 副作用で市場から撤退。
Erythromycin	tachyphylaxisやモチリン受容体の減少をきたすので長期投与は向かない。本薬物の投与は症状増悪した時に限る。腹痛の増悪などの副作用があることがあるので事前に説明をすべき。
Octerotide	小腸の運動低下，特に強皮症の場合に効果高い。短期間の投与では強皮症症例ではBacteria overgrowthの抑制や症状改善に効果あるエビデンスあり。原発性の場合はErythromycinとの併用で効果あるとする報告あり。
Neostigmine	コリンエステラーゼ阻害薬で急性増悪に有効？しかし不整脈の副作用。
Antibiotics	bacterial overgrowthに関して各種薬剤をローテーションして使う方法が確立している。
大建中湯	エビデンスはないが下部消化管の腸閉塞症状の改善に有効？ただし，単剤では便秘になるので下剤との併用を調節することが多い。

表6 栄養療法

進行例では体重減少や栄養障害が必発するので栄養療法は重要である。
 Gastroparesisがある症例では小腸のみの症例に比べ経口摂取が困難になる。
 第1段階は低脂肪，低残渣，乳糖除去，の食事を少量頻回投与を試みる。
 さらにはビタミン，カルシウム，鉄，葉酸の経口投与，V-B₁₂の筋肉注射など。
 第2段階ではEnteralFeeding
 エレンタールなどの成分栄養剤を経口摂取できればできるだけ分割摂取で割合を増やす。
 次にnasojejunalfeedingを試みる(これがもっともすぐれた治療)，
 Gastroparesisがある症例では胃管を併用することで胃の減圧が可能。
 経管の受容性が低いときはGastrostomyやJejunostomy (Gastroparesisがある場合)
 も選択される(ileostomyでは水電解質管理に注意が必要)。
 第3段階はTPN/HPN
 短期および長期の管理を使い分けて体重維持に努める。
 感染症・肝障害などの合併症対策が要。

しれない。非代償期では消化管機能廃絶の遅延や手術阻止に向けて以下のような治療を行うのがよろしいのではと考える。

(1)食事は低残渣で，できれば早期からエレンタールなどの成分栄養を状況に応じて割合を変化させつつ導入することが望ましい。(2)腸閉塞症状の改善に関しては各種prokineticsや

便秘薬・下剤などを併用して症状緩和を図る。厚労省研究班の全国調査では本邦では図7に示すような内科的治療が行われていた。表5に薬物療法の一覧を，表6に栄養療法の概略を示す。

外来での治療で注意することは，症状に加え，体重変化である。原因としてはイレウス症状による食事量の減少，Bacterial overgrowth

表7 小児と成人での認識・現状の違い

	内科・外科	小児外科
疾患の認知	認知なしが多い	広く認知
診断	不詳	十分な検査をすれば診断に苦慮しない
患者の重症度	成人発症は小児に比べ軽症が多い？	重症が多い
治療	急性増悪では機械的イレウスに準じて手術されることが多い。栄養療法が考慮されることは少ない	重症例が多いためか、栄養療法やTPN/HPNが行われる。腸ろうなどで対応してできるだけ手術は避ける方向
疾患概念	慢性偽性腸閉塞として独立した疾患概念	Hirschsprung類縁疾患の中に位置する
病理	原則病理検索ができないことが多く主に機能面で診断Myopathy, neuropathy, interstitial (Cajal) type etc	原則病理診断は必須で神経節の異常の差異で分類
予後	?	?

による栄養障害、消化吸収障害による栄養障害などがあるが、意外と見逃されやすいのはGastroparesisによるもの。体重減少が看過できない状況ならエレンタールなどでenteral feedingを長時間かけて行うか、部分的IVH管理とする(夜間のみとか)。Gastroparesisの時はPEG経路でのJejunal tubing (PEG-J Gastrostomy drainage jejunal feeding tubes)などを考慮する。成分栄養剤はBacterial overgrowthの治療効果も報告されている。本疾患で重要なことは手術回避と腸管の消化吸収機能廃絶の回避であるが、成分栄養をできるだけ早い時期に開始することが根治療法のない現状では最も望ましい治療法ではないかと考える。

小児領域と成人発症との疾患概念の違いと整理

小児科、特に小児外科において慢性偽性腸閉塞はHirschsprung類縁疾患の中に位置づけられている。小児発症では先天性が多く、難治例

が多いことからその認知度は医師の間で高い、この点が成人と大きく異なる。この比較表を表7にまとめた。

図8は小児と成人の対応を試みた。小児では神経節の異常のある(→神経節の先天的欠損のため腸管蠕動不全を生じる)Hirschsprung病と神経節の異常のない(→神経節は存在するが腸管蠕動不全をきたす)Hirschsprung類縁疾患とに大きく分類する。Hirschsprung類縁疾患はさらに神経節細胞の数の正常である群と数の減少する群に2つに分類される。神経節細胞の正常群には3つの疾患が知られており、①生後間もなく発症する慢性特発性偽性腸閉塞症(Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-obstruction; CIIPs), ②出生時より発症の重症型偽性腸閉塞症であるMegacystis Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome (MMIHs), ③罹患範囲も限局され手術により比較的予後良好なSegmental dilatation of intestineなどがある。

小児でのHirschsprung類縁疾患の中でCIIPsは成人の原発性慢性偽性腸閉塞と非常に疾患

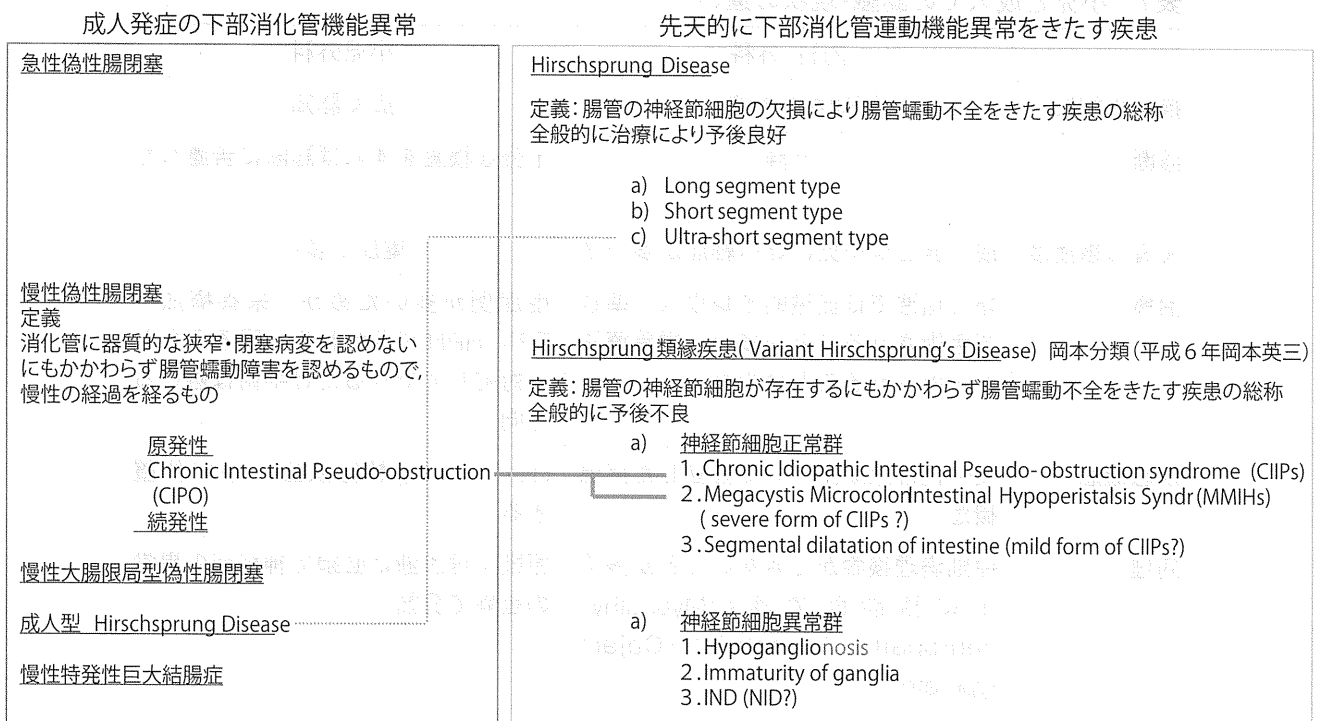


図8 現在混乱をきたしている成人例と小児例の疾患概念の違い
現在成人と小児で非常に近い疾患を線で図示した。

概念が近いものと考えますが、病気の重症度や、病期の進行スピードなどで異なっている。小児では成人と比較すると病期の進展が早く重症である。またHypoganglionosisやsegmental dilatation(予後は手術により良好)は成人では存在しないと考えられるが、今回は述べていないが成人では大腸に限局する慢性大腸限局型偽性腸閉塞の疾患概念が独立して存在することが知られており、成人例での大腸限局型偽性腸閉塞と類似性が示唆される。問題は小児分類でのultra-short segment Hirschsprung病である。この疾患は成人まで何事もなく過ごされる患者が稀にいる。患者は幼少期から頑固な便秘や時として浣腸を常用することもあるが、患者自身が便秘であることの自覚がない(この点は成人発症例と大きく異なる)。この疾患は成人型Hirschsprung病などとも呼ばれるが、症状や、画像上大腸限局型の偽性腸閉塞と酷似するので鑑別が必要である。注腸でのHirschsprung病特有のCaliber Changeや直腸生検でのアセチルコリン陽性細胞の異常、内圧の異常などで鑑

別できる。

おわりに

報告書によるとCIPO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。

CIPOの本邦の内科系調査において集積された症例において、厚労省研究班の診断基準案は感度87.2%と有用であった。日本国内でのCIPO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。海外のCIPO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) 坂本康成, 稲森正彦, 中島 淳: 偽性腸閉塞。 どう診る? 小腸疾患—診断から治療まで,

- 診断と治療社, 東京, 176-180 (2010)
- 2) 中島 淳, 坂本康成, 飯田 洋ほか: なぜ胃や腸は痛くなるのか? Pseudo-obstruction Modern Physician 31 : 331-335 (2011)
- 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 (2004)
- 5) Stanghellini V, Cogliandro RF, de Giorgio R et al : Chronic intestinal pseudo-obstruction: manifestations, natural history and management. Neurogastroenterol Motil 19 : 440-452 (2007)
- 6) 坂本康成, 稲森正彦, 飯田 洋ほか: 偽性腸閉塞 (急性を除く) の診断と治療の実際. 診断と治療 98 : 1461-1465 (2010)
- 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)

*

*

*

慢性偽性腸閉塞症患者におけるミトコンドリア病診療の実態

せぎ 野 ゆう すけ いな もり まさ ひこ いい だ ひろし さか もと やす なり
 関 の 野 典*1, 稲 森 正 彦*1, 飯 田 洋*1, 坂 本 康 成*1
 の なか 敬*1, こ や の 繁*2, なか じま あつし 淳*1
 野 中 児 矢 野 中 島

はじめに

偽性腸閉塞は1958年にDudleyにより初めて報告された、比較的まれな消化管運動機能の障害であり、腹痛、腹部膨満、悪心などの消化管閉塞を示唆する徴候、および、画像所見上、器質的な閉塞起点を欠くにもかかわらず腸管拡張像を認める疾患（図1）である。偽性腸閉塞は当初は小腸の機能異常と考えられていたが、実際は消化管のいずれの部位にも発症するということが明らかとなってきた²⁾。発症形式では、Ogilvie syndromeとして知られる急性発症のtypeと、慢性偽性腸閉塞（chronic intestinal pseudo-obstruction; CIP）という慢性・再発性のtypeに分類されるが、後者は様々な疾患に伴って発症することも多い。さらに病因に関して、続発性CIPは結合組織関連疾患、筋疾患、ミトコンドリア関連疾患、神経疾患、内分泌疾患、代謝性疾患などに伴うものと、抗うつ薬、抗精神病薬や抗不安薬などによる薬物起因性のものに大別される。

1997年にRudolphによってCIPの診断アルゴリズムが提案されたが²⁾、CIPの診断基準はい

まだ確立していないのが現状であり、疾患概念の普及も十分であるとは言えない。そこで筆者らは、厚生省難治性疾患克服研究事業の一環として、慢性特発性偽性腸閉塞のわが国における疫学、診断、治療の実態調査研究を行い、わが国におけるCIPの診断基準（表1）を提案、その診断感度を87.2%と報告した³⁾。

ミトコンドリア病とは

ミトコンドリア病は細胞核内 deoxyribonucleic acid (DNA) あるいはミトコンドリアDNAの変異や欠失に関連した、酸化リン酸化経路やアデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate; ATP) 産生能の低下によって引き起こされる病態である。病因となる酵素異常の種類は多数にわたり、ミトコンドリア病は多彩な疾患群の総称であると言える。ミトコンドリア機能異常は病理学、生化学、分子遺伝学的手法を用いて診断や研究が行われているが、遺伝型と表現型との関係が一对一で対応しないことも多い。現状で最も実用性の高い分類は臨床症状によるものであり、1985年にDiMauroによって中枢神経症状を基準にして慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (chronic progressive external ophthalmoplegia;

*1横浜市立大学附属病院消化器内科

*2横浜市立大学附属病院神経内科

Key Words 腸閉塞, 慢性偽性腸閉塞, ミトコンドリア病, 診断基準, 疫学

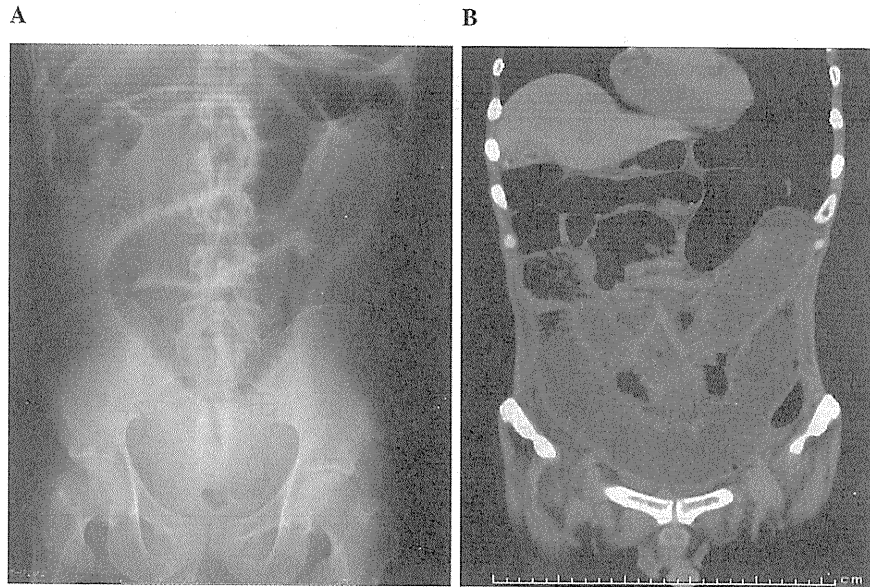


図1 CIP症例画像所見

- A. 腹部単純X線. 小腸を主体とした著明な腸管拡張像を認める.
 B. 腹部CT冠状断. 小腸の拡張像と液体貯留を認める. 明らかな閉塞起点は指摘できない.

表1 平成22年度 慢性偽性腸閉塞の改定診断基準案

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・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, Cajal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, Parkinson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, 障害部位の増大を認める. 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.

CPEO), ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群 (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes; MELAS), 赤色ぼろ繊維・ミオクローヌステんかん症候群 (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers; MERRF) の三大病型が提唱された^{4,5)}(表2) ほか, チミジンホスホリラーゼをコードするDNAの変異による mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy (MNGIE) という比較的まれな疾患がCIPの合併を特徴とするとの報告もある⁶⁾.

ミトコンドリア病による機能障害の程度は, 各臓器のエネルギー需要とミトコンドリアDNAの分布によって決定されるものであり, エネルギー需要の大きい筋肉, 脳, 心臓が最も障害される頻度が高いと報告されているが, 近年では消化管機能異常に関する報告も散見される. 今日のマネジメントは主として多臓器障害への対症療法である. たとえば, 早期診断による早期からの糖尿病治療導入, 心伝導障害に対するペーシングなどが予後の改善に重要な影響を与えるとされている. その他の治療法とし

表2 ミトコンドリア病三大病型

	CPEO	MELAS	MERRF
家族歴 (母系遺伝)	±	+	+
発症年齢	小児～70歳	2～15歳	小児～40歳
低身長	+	+	+
知能低下	+～-	+	+
筋力低下	+	+	+
感音性難聴	+	+	+
周期性嘔吐	-	+	-
皮質盲	-	+	-
片麻痺, 半側盲	-	+	-
けいれん	-	+	+
ミオクローヌス	-	-	+
小脳失調	-	-	+
外眼筋麻痺	+	-	-
網膜色素変性	+	-	-
心伝導障害	+	-	-
高乳酸血症	+	+	+
髄液蛋白質上昇	+	-	-
脳萎縮	-	+	+
基底核石灰化	-	+	-
ragged-red fiber	+	+	+
mt DNA異常	欠失	点変異 (3243, 3271)	点変異 (8344)

CPEO: chronic progressive external ophthalmoplegia (慢性進行性外眼筋麻痺症候群), MELAS: mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic Acidosis, stroke-like episodes (ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作支症候群), MERRF: myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers (赤色ぼろ繊維・ミオクローヌステんかん症候群)
(文献5)より一部改変)

では、補酵素Q10の補充、ビタミンB₁, B₂の大量投与、チトクロム製剤の投与などが有効との報告がある。また、原因遺伝子に対するアプローチとしてミトコンドリアDNAを直接操作する遺伝子治療や正常ミトコンドリアの選択的増殖が研究段階の治療法としてあげられる。

ミトコンドリア病患者における慢性偽性腸閉塞の疫学的調査

CIPとミトコンドリア病の関連についてはいまだ不明な点が多いが、Chinneyの報告では15%以上のミトコンドリア病患者が嚥下障害や

便秘などの症状を有し、便秘症例の一部が偽性腸閉塞に至るとされている⁷⁾。一方、Amiotによると80人のCIP患者の内の19%にミトコンドリア遺伝子異常を認め、更にミトコンドリア病を認めるCIP患者では全例に消化管外症状を認め、予後不良の予測因子として報告されている⁸⁾。そこで筆者らは、ミトコンドリア病患者におけるCIP症例の頻度および特徴を検討するために次の研究を行った。

1. 対象と方法

2000～2010年までに横浜市立大学附属病院において33名の患者がミトコンドリア病と診

断された。該当患者の診療記録を後ろ向きに検討し、2名が診療情報が不十分であるために除外された。診療情報においては、性別、ミトコンドリア病の病型、ミトコンドリア病の確定診断年齢、CIP発症の有無、CIP発症年齢、転帰、およびミトコンドリア病の発症年齢に関して、ミトコンドリア機能異常との関連が疑われる病態（耐糖能異常、けいれん、四肢脱力、難聴など）の発症年齢を調査した。

2. ミトコンドリア病の診断

安静時の血漿および髄液中の乳酸、ピルビン酸を測定した後、正常値の患者に対しては好気性の運動負荷下での再評価を行った。筋生検と遺伝子解析を全患者に施行し、耐糖能異常、心電図検査、心臓超音波検査、脳MRI検査を必要に応じて追加検討した。

3. 結果

31名のミトコンドリア病患者（男性13名、女性18名）が詳細に検討され（表3）、病型としては20名がMELAS、8名がCPEO、3名がMERRFに分類された。31名のうち中島班のCIP診断基準を満たしたのは9名（28.1%）であり、内訳はMELAS 8名、MERRF 1名でCPEOにはCIP合併患者を認めなかった。1名は治療抵抗性のてんかんと誤嚥性肺炎で偽性腸閉塞発症5か月後に死亡したため、罹患期間の項でCIPの診断基準を満たさなかった。

研究期間内に、14名が外来通院の治療であったが、12名は継続入院が必要で療養型病院へ転院され、他5名が死亡されていた。死因はMELAS 4名のうち2名が心筋症、1名が脳梗塞、1名が前述の誤嚥性肺炎で死亡され、CPEO 1名は胃がん多発転移および誤嚥性肺炎で死亡された。障害部位別の検討では、小腸型が6名、大腸型が2名、小腸大腸型は1名であった。

ミトコンドリア病の確定診断およびミトコンドリア病との関連が疑われる臓器障害の発症は、CIP発症患者は中央値で40歳（17～69歳）と

25歳（12～63歳）、CIP非発症患者は49歳（17～81歳）と40歳（11～71歳）とCIP非発症例で、臓器障害発現の年齢が高い傾向を認めた。CIPの症状は緩下剤、止瀉薬、整腸剤、モサプリド、ジメチコン、パントテン酸、大建中湯^{だいけんちゅうとう}、ネオスチグミンやジスチグミンで加療されていたが、今回の対象には外科治療を要したものは含まれなかった。

4. 考察

ミトコンドリア病は続発性CIPの原因の一つと考えられているが、ミトコンドリア病患者におけるCIP発症の頻度はこれまでほとんど報告されていない。

CIPを含めた消化管運動異常はミトコンドリアβ酸化の障害を介して生じうると考えられているが、MELASの原因遺伝子とされるミトコンドリアDNA3243A>G変異をもつ患者は消化管に組織形態学的な異常をほとんど認めないにもかかわらず、消化管のあらゆる部位の平滑筋に脂肪酸シクロオキシゲナーゼ（fatty acid cyclooxygenase; COX）の欠損が認められるとの報告もある。また、MELAS患者の80%およびキャリア（ミトコンドリアDNA3243A>G変異をもつが症状を認めないもの）の60%以上が一つ以上の自律神経症状を有するとされ、特に消化管症状がMELAS患者においては66%と高頻度であり、キャリアでも約40%に認めると報告されている⁹⁾。

今回の検討では、ミトコンドリア病患者全体を通して28.1%、特にMELAS患者においては40.0%と高い頻度でCIPを合併することが明らかとなった。ただし、大学病院通院患者を対象としている選択バイアスの問題、ミトコンドリア病型がわが国における疫学調査と比較してMELASの割合が高いこと（64.5% vs 25.5%）およびMELAS患者ではしばしば薬剤性CIPの原因となりうる抗てんかん薬が用いられていることなど、ミトコンドリア病患者におけるCIP発症率を高く見積もっている可能性は否定できな

表3 ミトコンドリア病発症，診断年齢およびCIP診断年齢

病型	ミトコンドリア診断年齢	初発症状（年齢）	CIP診断年齢
MELAS	40	歩行困難（40）	40
MELAS	57	耐糖能異常（13）	46
MERRF	50	歩行困難（41）	50
CPEO	81	眼瞼下垂（71）	—
MELAS	54	難聴（45）	—
MELAS	29	難聴（24）	—
CPEO	69	眼瞼下垂（40）	—
CPEO	52	眼球運動障害（30）	—
MELAS	40	眼瞼下垂（25）	—
CPEO	49	眼瞼下垂（49）	—
MERRF	54	筋力低下（46）	—
MELAS	52	難聴（47）	—
MELAS	18	てんかん（11）	—
CPEO	67	耐糖能異常（40）	—
MELAS	31	難聴（24）	—
MELAS	17	難聴（12）	25
MELAS	60	難聴（54）	—
MELAS	44	てんかん（40）	—
MELAS	18	耐糖能異常，難聴（18）	—
MELAS	23	無症状	—
MELAS	40	慢性下痢症（26）	*
MELAS	18	てんかん（18）	26
MELAS	69	歩行困難，難聴（63）	69
MELAS	42	耐糖能異常（33）	55
CPEO	44	眼瞼下垂（16）	—
MELAS	29	てんかん（29）	—
CPEO	17	眼瞼下垂（13）	—
CPEO	59	眼瞼下垂（59）	—
MELAS	21	てんかん（21）	34
MELAS	48	耐糖能異常（46）	—
MERRF	50	歩行困難（20）	—

*確定診断前（発症5か月後）に死亡のため，基準を満たさず

い．実際に本検討の対象では，てんかん症状を有するMELAS患者のうち，CIP発症群で9名中5名が抗てんかん薬を内服していた．その内訳としては，アレビアチン®単剤，テグレトール®単剤，テグレトール®+デパケン®，テグ

レトール®+リボトリール®がそれぞれ2名であった．厳密には薬剤性の腸閉塞は鑑別できないが，抗精神病薬などと比較して，これらの抗てんかん薬の副作用のみで偽性腸閉塞まで至る例はまれであり，本例においてはミトコンドリ