

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

Hirschsprung 病類縁疾患：成人における慢性偽性腸閉塞症

研究分担者 中島 淳 横浜市立大学附属病院 教授

研究要旨

慢性偽性腸閉塞症は、その希少性ゆえに疾患概念や診断方法の認知が非常に低く、患者の症状発症から確定診断までに長期間要することが臨床大きな問題である。このため本邦の医療環境で容易に使用でき、感度特異度がある程度高い診断基準案の作成が必要である。我々は国内外の専門家の批判を踏まえながら改訂を行い、世界初の診断基準の作成と、論文や国際学会を通じての世界への発信を行った。

また我が国におけるこの診断基準の感度は 86.3%と、臨床現場において非常に有用であることが判明した。この診断基準は、腹部単純 X 線検査や CT 画像所見などで簡単に診断できる点を重視して作られたが、一方で実際の腸管蠕動を直接的に評価することができない、という欠点も存在する。この点を克服すべく、近年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たシネ MRI を、本疾患に対する新たな診断モダリティとして普及することを目指し、慢性偽性腸閉塞症患者の腸管蠕動評価に対する有用性を証明、さらに論文化及び国内外の学会を通じてその成果の発表を行った。

A . 研究目的

慢性偽性腸閉塞症 (CIPO) は、その希少性ゆえに疾患概念や診断方法の認知が非常に低く、患者の症状発症から確定診断までに長期間要することが大きな問題である。このため、臨床現場で簡単に使用可能な「明確な診断基準」の作成と世界への発信が極めて重要である。

一方で、CIPO の診断には腹部単純 X 線検査や CT などの画像所見が重要であるが、これらは腸管蠕動を直接的に把握できず、さらに放射線被曝を伴うという欠点も存在する。近年シネ MRI が被曝を伴わない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。本年度は、本疾患の新たな診断モダリティとしてのシネ MRI の有用性

を証明し、論文化するとともに国内外の学会を通じてその成果の発表を行った。

B . 研究方法

1) 世界初の CIPO 診断基準の作成

平成 21 年度作成の診断基準 (案) を、ポーニャ大学の Vincenzo Stanghellini 教授、マドリッド大学の Munoz Yague Teresa 教授、セントマークス病院 Michael Kamm 教授、カロリンスカ研究所 Greger Lindberg 教授、ハンブルグ Oberärztin 病院 Jutta Keller 先生、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。平成 23 年度はこの際にいただいた海外専門家からのコメントを組み込み、より国際性の高いものにするべく診断基準案の改訂を

行い、さらに平成 24 年度は、これを国際学会で発表し、また論文化することで全世界に向けての発信をおこなった。

2) CIPO に対する新たな診断モダリティとしてのシネ MRI の有用性評価

CIPO の X 線被曝を伴わない非侵襲的な新たな診断モダリティとしてのシネ MRI の有用性を示すために、上記診断基準を満たす CIPO 患者 12 名、健常者 12 名、過敏性腸症候群 (IBS) 患者 12 人にそれぞれシネ MRI (1.5T、b-TFE シーケンス) を施行し、その蠕動の群間比較を行う症例対照研究を行った。平均腸管径、収縮率、収縮周期を主な評価項目とした。なお、適切な小腸拡張を得るため健常者群と IBS 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。

(倫理面への配慮)

横浜市立大学での倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1) 世界初の CIPO 診断基準の作成

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

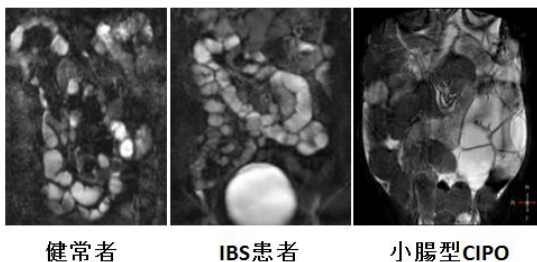
1. 慢性の経過 (6 ヶ月以上) で 15 歳以上の発症とする。* 先天性・小児は別途定める。
2. 薬剤性・腹部術後によるものは除く。
3. 原発性と続発性に分け、原発性は病理学的に筋性、神経性、カハール介在細胞性、混合型に分けられる。続発性は全身性硬化症、パーキンソン病、ミトコンドリア異常症、2 型糖尿病などによるものがある。
4. 家族歴があることがある。
5. 腸閉塞症状とは、腸管内容の通過障害に伴う腹痛・腹部膨満。悪心嘔吐、排便排ガスの減少を指す。食欲不振や体重減少、Bacterial overgrowth による下痢・消化吸収障害を認めることがある。
6. 障害部位は小腸や大腸の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。

上記の診断基準案を 2012 年 9 月にボローニャ (イタリア) で開催された Neurogastroenterology and Motility Meeting で学会発表した。また論文化し、Digestion 2012;86:12-9.

に掲載された。

2) CIPO に対する新たな診断モダリティとしてのシネ MRI の有用性評価

Cine-MRI



健常者

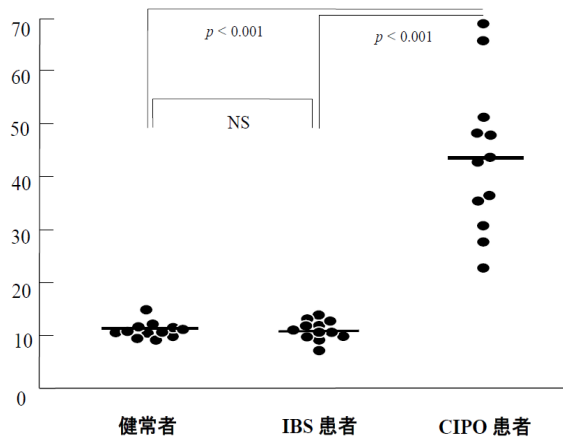
IBS患者

小腸型CIPO

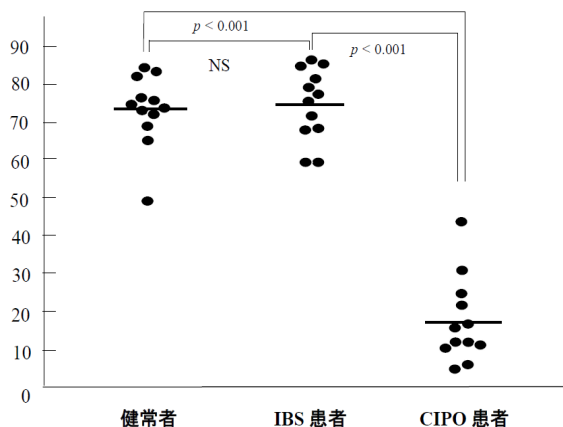
	健常者 N=12	IBS 患者 N=12	CIPO 患者 N=12	P value
平均腸管径 (mm)	11.1±1.5	10.9±1.9	43.4±14.1	<0.001
収縮率 (%)	73.0±9.3	74.6±9.4	17.1±11.0	<0.001
収縮周期 (秒)	7.8±1.0	7.4±1.0	7.9±1.4	NS

CIPO は他の 2 群と比較し、平均腸管径は有意に拡張し、収縮率は有意に低下していた。いずれも明らかな有意差であり、シネ MRI は CIPO の診断へ大いに役立つ診断モダリティであると考えられた。実際のドットプロットを以下に示す。

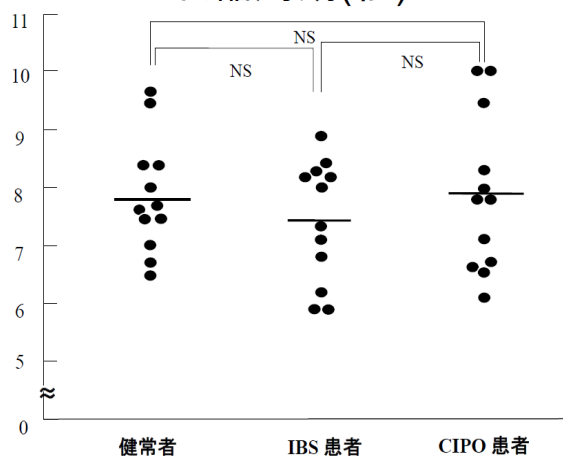
平均腸管径(mm)



収縮率(%)



収縮周期(秒)



上記の成果は 2012 年 5 月にサンディエゴ (米国) で開催された DDW 2012 と、9 月に

ボローニャ（イタリア）で開催された Neurogastroenterology and Motility Meeting で学会発表した。

また論文化し、Am.J. Gastroenterol 2013 に受理された。

D . 考察

マノメトリーやシンチグラフィーなどの特殊なモダリティを必要とせず、容易に利用可能な CIPO の診断基準を作成し、国際的批判を仰ぎ英文論文にてこれを全世界に発信した。本診断基準は世界初の診断基準であり今後国内外で改定を継続的に行うことでさらに実用的になると考えられた。

また CIPO の新たな診断モダリティとして、シネ MRI は放射線被曝を伴わず、高い時間的・空間的分解能を有し、腸管の拡張のみならず、従来のもダリティでは指摘しえなかった蠕動低下を描出することが可能であった。マノメトリーと比較し、シネ MRI は低侵襲であり、本邦では多くの施設で施行可能である。シネ MRI は CIPO の診断へ大いに役立つ診断モダリティであり、さらに CIPO 患者の外来でのフォローアップ、治療前後での腸管蠕動の比較など、さまざまな場面で今後の臨床応用が期待される。

E . 結論

世界初の CIPO の明確な診断基準を作成した。今後も国際批判に耐えられるよう、継続的に専門家の意見を仰ぎながら改訂が必要である。一方シネ MRI は CIPO の診断へ大いに役立つ診断モダリティであり、さらに CIPO 患者の外来でのフォローアップ、治療前後での腸管蠕動の比較など、さまざまな場面で今後の臨床応用が期待される。

F . 健康危険情報

該当する健康危険情報はない

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Ohkubo H, Nakajima A, et al. An epidemiologic survey of chronic intestinal pseudo-obstruction and evaluation of the newly proposed diagnostic criteria. Digestion. 86:12-9, 2012
- 2) Ohkubo H, Nakajima A, et al. Assessment of small bowel motility in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction using cine-MRI. Am. J. Gastroenterol, 2013 in press.

2 . 学会発表

- 1) Ohkubo H, Nakajima A, et al. Assessment of cine-MRI as a novel diagnostic modality for chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO). Poster Session, Joint International Neurogastroenterology and Motility Meeting from 6 - 8 September 2012 in Bologna, Italy.
- 2) Ohkubo H, Nakajima A et al. An epidemiologic survey of chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO) and evaluation of the newly proposed diagnostic criteria. Poster Session, Joint International Neurogastroenterology and Motility Meeting from 6 - 8 September 2012 in

Bologna, Italy.

- 3) Ohkubo H, Nakajima A, et al.
Evaluation of cine-MRI as a novel diagnostic method for chronic intestinal pseudo-obstruction. GASTROPARESIS FUNCTIONAL DYSPESIA AND OTHER GASTRODUODENAL AND INTESTINAL MOTILITY AND FUNCTIONAL DISORDERS: DIAGNOSIS AND TREATMENT Poster Session, Digestive Disease Week 2012 in San Diego
- 4) 大久保 秀則, 中島 淳. 下部消化管運動障害の評価におけるシネ MRI の有用性の検討. 第 98 回日本消化器病学会総会 2012 年 4 月, 東京 ミニシンポジウム 7: MRI の Topics
- 5) 大久保 秀則, 高橋 宏和, 中島 淳. 慢性偽性腸閉塞の腸管蠕動評価におけるシネ MRI の有用性 第 20 回日本消化器関連学会週間 (JDDW) 2012 年 10 月, 神戸: シンポジウム 14 機能性消化管障害の病態と治療
- 6) 大久保 秀則, 中島 淳. 妊娠中に症状増悪を反復し結腸切除の検討を余儀なくされた大腸限局型偽性腸閉塞の一例. 第 319 回日本消化器病学会関東支部例会 2012 年 5 月, 東京
- 7) 大久保 秀則, 中島 淳. 回盲部切除術後に症状増悪をきたした慢性偽性腸閉塞の 1 例. 第 321 回日本消化器病学会関東支部例会. 2012 年 9 月, 東京
- 8) 大久保 秀則, 中島 淳. 自己免疫性自律神経ガングリオパチーに続発した結腸限局型偽性腸閉塞の 1 例. 第 322 回日本消化器病学会関東支部例会 2012 年 12 月, 東京

3. 執筆 その他

- 1) 中島 淳. 消化管疾患「偽性腸閉塞、巨大結腸症、鼓腸、呑気症」今日の治療指針 2013 私はこう治療している p.467-469 総編集 山口徹、北原光夫、福井次矢 出版社 医学書院
- 2) 中島 淳. 「偽性腸閉塞症」朝倉内科学 朝倉書店 2013 刊行予定

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

