

## Hirschsprung病類縁疾患： 慢性特発性偽性腸閉塞症ならびに関連疾患の調査研究

研究分担者 福土 審 東北大学病院心療内科 教授

### 【研究要旨】

慢性特発性偽性腸閉塞症(chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction; CIPO)は、小腸・大腸を中心として消化管運動が全般的に低下し、最も重症を呈する難治性の稀少疾患であって、自己免疫疾患などの原因疾患がないものである。本研究では、そのcellular levelあるいはsubcellular levelでの障害部位を特定することを長期目標とするが、例数が少ないため、確定診断症例を集積して病像を把握することが重要である。本年度は連続症例を集積し、CIPOと自己免疫疾患などの原因疾患に基づくCIPOの病像を比較した。

### 研究協力者

庄司 知隆(東北大学病院心療内科 助教)  
遠藤 由香(東北大学病院心療内科 助教)  
佐藤 康弘(東北大学病院心療内科 助教)  
田村 太作(東北大学病院心療内科 助教)  
町田 貴胤(東北大学病院心療内科 医員)  
町田 知美(東北大学病院心療内科 医員)

### A. 研究目的

慢性特発性偽性腸閉塞症(chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction; CIPO)は、小腸・大腸を中心として消化管運動が全般的に低下し、最も重症を呈する難治性の稀少疾患であって、自己免疫疾患などの原因疾患がないものである。本研究では、そのcellular levelあるいはsubcellular levelでの障害部位を特定することを長期目標とする。一方、自己免疫疾患などの原因疾患に基づく慢性偽性腸閉塞症(chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction; CIPO)も、現在、診断がついたとしても、治療は極めて困難である。本年度は症例集積により、問題解決の前提

となる情報収集を行った。

### B. 研究方法

1996年-2014年の間、東北大学病院心療内科において入院加療を実施したCIPO患者18例を対象とした。

入院後、症状を分析するとともに、立位腹部単純X線写真、小腸内圧、大腸内圧、マーカ-消化管通過試験、胃電図、血液検査を実施した。

CIPO患者は、全身検索の結果、小腸・大腸運動の低下の原因となる疾患の診断がついた場合、そのままCIPOとし、小腸・大腸運動の低下の原因となる疾患が見いだされない場合にはCIPOとした。

治療は固形食物摂取量を減量し、減量熱量を液体補助栄養食または中心静脈栄養法にて補給した。薬物療法はprobiotics、mosapride、もしくは、大建中湯を投与した。1例には脳死下小腸移植手術が実施された。

(倫理面への配慮)

診療情報の分析と公表に関して患者本人の承諾を得ている。

### C . 研究結果

CIPO患者18例の臨床像を表1と表2に示した。年齢は16歳から73歳、男性8例、女性10例である。性別とCIPO/CIPO診断に有意な関連性を認めた(Fisher exact test,  $p = 0.025$ )。即ち、CIPOにおいては、男性が70%、女性が30%であるのに対し、CIPOでは男性が12.5%、女性が87.5%であった。これに並行して、CIPOがCIPOよりも有意に低身長であった( $p = 0.025$ )。

CIPOの原因疾患としては、全身性硬化症ならびにその関連疾患の calcinosis, Raynaud's syndrome, esophageal motility, sclerodactyly, telangiectasias (CREST)症候群が87.5%を占め、僅かにミトコンドリア脳筋症が12.5%であった。初診時の主訴は上部消化管症状では腹痛、腹部膨満、悪心、嘔吐、食物詰まり感、下部消化管症状では、腹痛、腹部膨満、便秘、下痢であった。

立位腹部単純X線写真にて72.2%の症例に小腸の鏡面像を認めた。大腸のガス増加は94.4%の症例に認めた。病像に関して統計的検索を実施したが、性別とCIPO/CIPO診断に有意な関連性を認めた以外には統計学的に意味がある関連はなかった。

### D . 考察

CIPOは成人における小腸・大腸運動障害の最も重症の病型である。治療は極めて困難であり、早期に診断を下して進行を防ぐか、経口栄養から在宅中心静脈栄養法で延命を図るか、消化管移植術を行うか、以上のいずれかである。確固たるエビデンスがある治療が確立されているとは言い難い現状にある。

神経-筋のどの部位が主に障害されるかによって visceral neuropathy と visceral myopathy に分類される。全身性硬化症、アミロイドーシス、神経変性疾患などの原因疾患を見出し得る群を単にCIPOと呼ぶ。これに対し、原因疾患を特定できず、原因不明のものはCIPOと呼ばれる。小腸を含む下部消化管運動が低下するが、病変の主座が小腸にある場合と大腸にある場合がある。いずれでも進行・重症化すると消化管壁運動が極度に低下し、巨大十二指腸や巨大結腸を呈する。

自験例を概観すると、未だ少数例ではあるが、性別とCIPO/CIPO診断に統計学的に有意な関連性を認め、CIPOにおいては、男性が70%、女性が30%と男性優位であるのに対し、CIPOでは男性が12.5%、女性が87.5%と女性優位であった。これは、CIPOの原因疾患には自己免疫疾患が多く、自己免疫疾患は女性優位に発症し、その比率は9:1であることが一因であると考えられる。しかし、これだけでは、CIPOにおいて、男性が70%、女性が30%と男性優位であることは説明できない。差がなければ期待値はいずれの性も50%である。しかし、これは単一施設のデータであって、限界がある。但し、われわれの施設においては、消化管機能と全体像から診断を下しており、これが、偶然の所見であるのか否か、組織診断も含めた症例集積が必要である。

CIPOは下部消化管運動機構が障害される訳だが、その原因分子は症例の希少性もあって確定しているとは言えず、Cajal介在細胞のマーカー蛋白であるc-kitの発現低下やミトコンドリア遺伝子異常が散発的に報告されているにとどまっている。原因遺伝子・蛋白の同定を行い、治療法を確立して行く戦略が必要である。

## E . 結論

CIPOの臨床例の集積データをまとめた。今後の診療の更なる展開が望まれる。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

( 発表誌名巻号・頁・発行年等も記入 )

- 1) Fukudo S, Machida T, Endo Y, Shoji T, Kano M, Kanazawa M. When and how should we study colonic motility? In; Quigley EMM, Hongo M, Fukudo S (eds): Functional and GI Motility Disorders. Frontiers of Gastrointestinal Research, Karger, Basel, Switzerland, vol 33, pp65-81, 2014. (DOI: 10.1159/ 000356745)
- 2) 福土審. クロライドチャンネルを介した便秘治療. Medical Science Digest 39 (14): 680-683, 2013.

### 2. 学会発表

なし

## G . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む )

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

表1 . 慢性偽性腸閉塞症の連続症例表 (東北大学病院心療内科)

患者	年齢	性別	診断	入院	原発続発	原疾患	併存疾患
1	16	男	CIPO	あり	特発性	-	-
2	32	男	CIPO	あり	特発性	-	-
3	31	女	CIPO	あり	特発性	-	神経性過食症
4	30	男	CIPO	なし	特発性	-	-
5	23	女	CIPO	あり	特発性	-	-
6	64	男	CIPO	あり	特発性	-	-
7	46	男	CIPO	あり	特発性	-	-
8	70	男	CIPO	あり	特発性	-	神経因性膀胱
9	12	男	CIPO	なし	特発性	-	-
10	61	女	CIPO	あり	特発性	-	-
11	17	女	CIPO	あり	続発性	MELAS	-
12	60	男	CIPO	あり	続発性	SSc	PM/Sjogren/Tbc
13	37	女	CIPO	なし	続発性	SSc susp	-
14	59	女	CIPO	あり	続発性	CREST	-
15	69	女	CIPO	あり	続発性	SSc	-
16	73	女	CIPO	あり	続発性	CREST	-
17	72	女	CIPO	あり	続発性	SSc	-
18	73	女	CIPO	あり	続発性	SSc	-

CIPO: chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction

CIPO: chronic intestinal pseudo-obstruction

MELAS: mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes

SSc: systemic sclerosis

CREST: calcinosis, Raynaud's syndrome, esophageal motility, sclerodactyly, telangiectasias syndrome

PM: polymyositis

Sjogren: Sjogren's syndrome

Tbc: pulmonary tuberculosis

\*性別とCIPO/CIPO診断に有意な関連性を認める (Fisher exact test,  $p = 0.025$ )。CIPOは男性、CIPOは女性優位である。

表2．慢性偽性腸閉塞症の連続症例表（続き）

患者	初診時 身長 (cm)	初診時 体重 (kg)	初診時 BMI (kg/m <sup>2</sup> )	初診時 血清総蛋白 (g/dl)	初診時 Albumin (g/dl)	小腸niveau	大腸gas
1	164	54	20	6.6	4.1	なし	あり
2	174	58	19.1	6.9	4	あり	あり
3	155.5	35.5	14.6	7.3	4.7	なし	なし
4	172	74	25	6.5	-	あり	あり
5	152	46.8	20.2	-	-	あり	あり
6	171.5	65.8	22.3		-	なし	あり
7	172	43	14.5	4.6	2.4	あり	あり
8	165	56.5	20.7	6.8	4.4	なし	あり
9	159	42	16.6	-	-	あり	あり
10	150	37.5	16.6	7.6	4.7	あり	あり
11	153	33	14	7	3.4	あり	あり
12	164	39.6	14.7	-	-	なし	あり
13	159.8	43.5	17	-	-	あり	あり
14	147	48.2	22.3	-	-	あり	あり
15	-	-	-	6.9	4.2	あり	あり
16	150	38.8	17.2	6.6	3.9	あり	あり
17	149	49	22	6.6	3.2	あり	あり
18	153.6	42.8	18.1	3.8	2.1	あり	あり

表3．慢性偽性腸閉塞症の連続症例表（続き）

患者	手術	術式	在宅IVH	薬物治療	ADL	社会復帰
1	なし	-	あり	あり	良	良
2	あり	-	あり	あり	可	良
3	なし	-	なし	あり	良	-
4	あり	-	なし	あり	良	良
5	なし	-	あり	あり	可	不可
6	なし	-	なし	あり	可	不可
7	なし	-	あり	あり	不可	不可
8	なし	-	なし	あり	可	不明
9	あり	小腸移植	あり	あり	良	可
10	なし	-	なし	あり	良	-
11	なし	-	あり	なし	不可	不可
12	なし	-	なし	あり	不可	不可
13	なし	-	なし	あり	良	良
14	なし	-	あり	あり	可	可
15	なし	-	なし	あり	不可	不可
16	なし	-	あり	あり	不可	不可
17	なし	-	あり	あり	不可	不可
18	なし	-	あり	あり	可	不可

IVH: intravenous hyperalimentation

ADL: activity of daily life

表4．慢性偽性腸閉塞症の連続症例表（続き）

患者	転帰	死亡年齢	死亡原因	備考
1	死亡	-	-	
2	不明	-	-	
3	不明	-	-	
4	不明	-	-	
5	存命	-	-	
6	死亡	74	消化管出血	剖検・病理組織
7	死亡	59	Sepsis	ミトコンドリア脳筋症否定
8	不明	-	-	
9	存命	-	-	
10	存命	-	-	CIIP suspected
11	不明	-	-	
12	死亡	63	心不全	剖検・病理組織
13	存命	-	-	Chilaiditi症候群
14	存命	-	-	
15	死亡	70	心不全	
16	死亡	-	-	
17	死亡	78	急性腎不全	
18	死亡	-	-	