

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（順不同） 中島 淳 横浜市立大学附属病院内視鏡センター 教授
春間 賢 川崎医科大学・消化管内科 教授
松橋 信行 NTT東日本関東病院・消化器内科 部長
福土 審 東北大学病院心療内科 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临床上大きな問題である。このため我々はこれまで診断基準案を作成し、その有用性を証明してきた。平成24年度は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、本疾患患者の腸管蠕動評価に対する有用性を証明した。平成25年度には全国より結腸限局型偽性腸閉塞症（巨大結腸症）の全層生検標本を集積し、病理学的側面からの本疾患の病態解明を試みた。また併せてCIPOの臨床例の集積データをまとめた。

研究協力者

大久保 秀則

（横浜市立大学附属病院内視鏡センター
指導診療医）

A．研究目的

慢性偽性腸閉塞症は、重篤な難病であるにもかかわらず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。本疾患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。平成24年度は、本疾患の新たな診断モダリティと

してのシネMRIの有用性を検証した。さらに平成25年度は、全国より結腸限局型偽性腸閉塞症（巨大結腸症）の全層生検標本を集積し、病理学的側面からの本疾患の病態解明を試みた。また本疾患は各種膠原病や神経疾患に併発する「続発型」とこれらの基礎疾患を有さない「特発性」に分類されるが、東北大学を主体とした症例集積により、本疾患の病態解明の前提となる情報収集を行った。

B．研究方法

1) 本疾患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。

2) 巨大結腸症の病理学的解析：拡張部と非拡張部の比較

結腸限局型偽性腸閉塞（巨大結腸症）患者31名の全層生検標本を全国から集積した。計53検体（病変部31検体、非病変部22検体）に対して、筋異常評価のためにHE染色、神経異常評価のためにHu C/D染色、カハール介在細胞評価のためにCD117染色を行った。病変部と非病変部の病理学的所見の比較を行った。一方で大腸癌もしくはS状結腸軸捻転など機械的腸閉塞により結腸切除術を行った8症例の全層標本16標本（拡張部8標本及び非拡張部8標本）をコントロールとした。

3) 臨床例の集積データ解析

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、マーカー消化管通過試験、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。

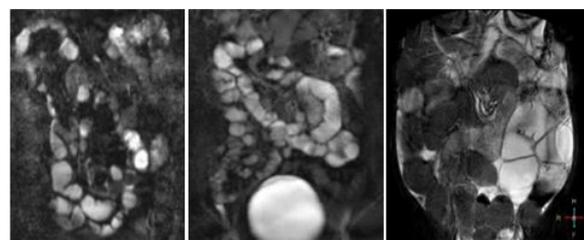
(倫理面への配慮)

倫理委員会での承認を得ている。

C. 研究結果

1) 本疾患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



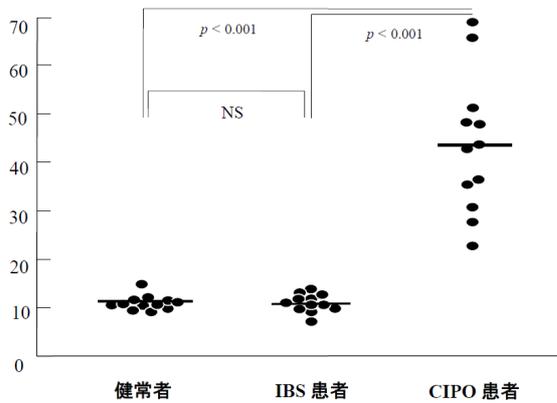
健常者 IBS患者 小腸型CIPO

	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

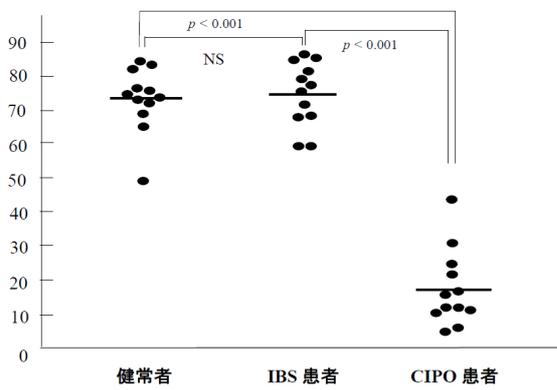
CIPOは他の2群と比較し、平均腸管径は有意に拡張し、収縮率は有意に低下していた。

いずれも明らかな有意差であり、シネMRIは偽性腸閉塞症患者を健常者やIBS患者と確実に区別することができ、本疾患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。

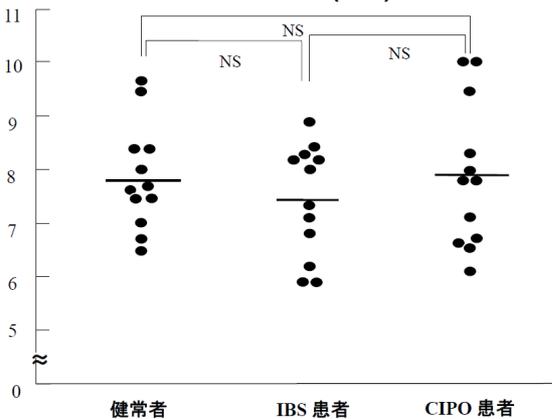
平均腸管径(mm)



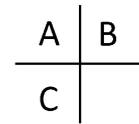
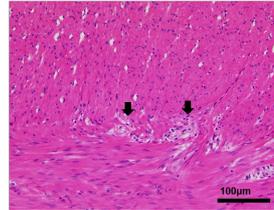
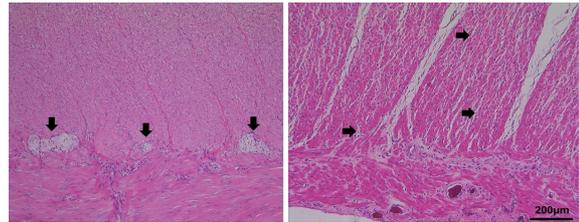
収縮率(%)



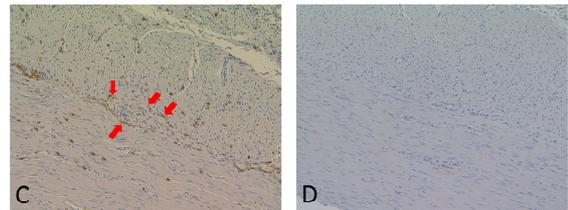
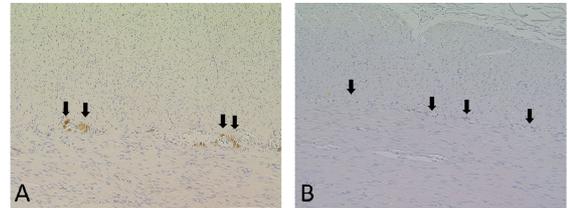
収縮周期(秒)



ウントでは、拡張部89.0個/cm (63.0-115.0)、非拡張部91.6個/cm (63.7-119.5)であった。この結果を踏まえ、本研究では神経節細胞数60個/cm未満をhypoganglionosisと定義した。



< HE染色 > A : 正常 B: Myopathy C: Neuropathy



< 免疫染色 >

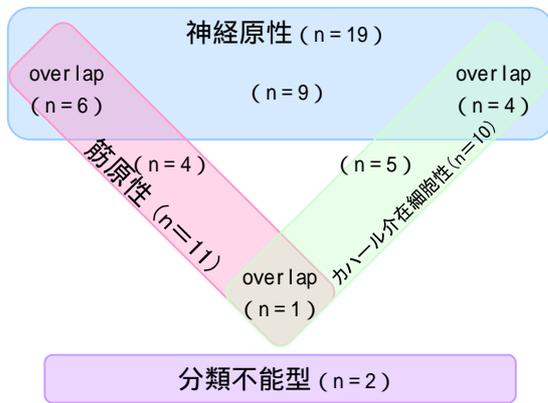
A:正常 (HuC/D), B:neuropathy (HuC/D), C:正常 (CD117), D:mesenchymopathy (CD117)

本研究では上記のhypoganglionosisの定義を用い、さらにHE所見、CD117所見もとに、巨大結腸症患者の病型分類を行った。結果以下の図のように各病型にはオーバーラップがみられた。

2) 巨大結腸症の病理学的解析：拡張部と非拡張部の比較

コントロール群全ての症例において、拡張部も非拡張部もHE染色は正常所見であった。またCD117染色でもICCの減少は見られなかった。

一方でHuC/D染色による神経節細胞数のカ



< 病変部と非病変部の所見一致率 >

Stain		Concordance rates (%)
HE	Myopathy	5/6 (83.3)
	Neuropathy	5/5 (100)
Hu C/D	Hypoganglionosis	14/15 (93.3)
	Non-hypoganglionosis	5/7 (71.5)
CD117	ICC abnormalities	5/6 (83.3)

非拡張部（非病変部）でも非常に高確率で拡張部（病変部）と同様の病理学的異常が見られることが明らかとなった。

3) 臨床例の集積データ解析

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。性別と特発型/続発型 診断に有意な関連性を認められた(Fisher exact test, $p = 0.025$)。即ち、特発型においては、男性が70%、女性が30%であるのに対し、続発型では男性が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($p = 0.025$)。

続発型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、性別と特発型/続発型 診断に有意な関連性を認められ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

本疾患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、従来のモ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は本疾患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る。

病理学的解析では、巨大結腸症患者の病変部のみならず非病変部の病理学的解析も同時に行い、両者の比較を行った初の研究である。非病変部検体の解析でも病変部と同様な病理学的異常が認められたことにより、CIPO（巨大結腸症）には病理学的異常がもとより存在し、何らかの契機を経て結果として徐々に腸管拡張が生じる可能性が示唆された。

臨床例の集積データ解析に関して、特発型においては、男性が70%、女性が30%と男性優位であるのに対し、続発型では男性が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、特発型において、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。

E . 結論

シネMRIは本疾患の診断へ大いに役立つ診断モダリティであり、さらに外来でのフォローアップ、治療介入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。また病理学的解析に関しては、腸管拡張を生じさせるトリガーの解明が今後の課題である。また、病理学的解析を用いて本疾患の病型に応じた治療法の開発 (subtype oriented treatment) も重要な課題である。このためには患者の臨床データをさらに多施設で集積し、より大規模での解析が必要である。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Ohkubo H, Kessoku T, Fuyuki A, Iida H, Inamori M, Fujii T, Kawamura H, Hata Y, Manabe N, Chiba T, Kwee TC, Haruma K, Matsuhashi N, Nakajima A, Takahara T. Assessment of small bowel motility in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction using cine-MRI. Am J Gastroenterol. 108(7): 1130-9. 2013
2. Ohkubo H, Masaki T, Matsuhashi N, Kawahara H, Yokoyama T, Nakajima A, Ohkura Y. Histopathologic findings in patients with idiopathic megacolon: a comparison between dilated and non-dilated loops. Neurogastroenterol Motil. 2014 Jan 6. doi: 10.1111/nmo.12303. 2014[Epub ahead of print] PMID: 24387755
3. 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)

4. 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

1. 大久保秀則, 冬木晶子, 飯田洋, 稲森正彦, 千葉俊美, 松橋信行, 眞部紀明, 春間賢, 高原太郎, 中島淳:シネMRIは慢性偽性腸閉塞症の小腸蠕動低下を明確に描出する: 症例対照研究, 第15回神経消化器病学会 慢性偽性腸閉塞ミニシンポ, 出雲, 2013
2. 大久保秀則, 冬木晶子, 飯田洋, 稲森正彦, 正木忠彦, 大倉康男, 中島淳:慢性偽性腸閉塞症患者の腸管全層生検の病理学的解析: 拡張部と非拡張部の比較, 第15回神経消化器病学会 慢性偽性腸閉塞ミニシンポ, 出雲, 2013
3. Ohkubo H, Yamada E, Sakai E, Higurashi T, Endo H, Takahashi H, Nakajima A. Histopathologic features of surgical specimens in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction : Analysis in Japanese population. Poster Session, UEGW 2013 in Berlin, German, 2013
4. 大久保秀則, 千葉俊美, 中島淳:シネMRIは小腸内細菌異常増殖症候群 (SIBO) を呈するIBS患者を指摘できるか?, 第21回日本消化器関連学会週間 (JDDW) ワーク

- シヨップ 4 「過敏性腸症候群の診療における現状と問題点」, 東京, 2013
5. Ohkubo H, Yamada E, Sakai E, Higurashi T, Endo H, Takahashi H, Nakajima A. Histopathologic features of surgical specimens in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction: Analysis in Japanese population. Poster Session, Digestive Disease Week 2013 in Orlando, USA, 2013
 6. 大久保秀則, 稲森正彦, 中島淳: 慢性偽性腸閉塞症の消化管蠕動評価におけるシネMRIの有用性: 症例対照研究, 第9回日本消化管学会総会学術集会, ワークシヨップ6 小腸画像検査の進歩, 普及によって小腸疾患の概念や認識はどう変わったか, 東京, 2013
 7. 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)シンポジウム14 機能性消化管障害の病態と治療, 神戸, 2012
 8. Ohkubo H, Yamada E, Higurashi T, Sakai E, Endo H, Takahashi H, Sato H, Nakajima A. 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 in Bologna, Italy, 2012.
 9. Ohkubo H, Yamada E, Higurashi T, Sakai E, Endo H, Takahashi H, Takahara T, Nakajima A. Assessment of cine-MRI as a novel diagnostic modality for chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO). Poster Session, Joint International Neurogastroenterology and Motility Meeting in Bologna, Italy, 2012
 10. Ohkubo H, Yamada E, Higurashi T, Sakai E, Endo H, Takahashi H, Takahara T, Nakajima A. Evaluation of cine-MRI as a novel diagnostic method for chronic intestinal pseudo-obstruction. Poster Session, Digestive Disease Week 2012 in San Diego, USA, 2012
 11. 大久保秀則, 高橋宏和, 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 ミニシンポジウム7: MRIのTopics, 東京, 2012
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし