

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 25 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860503

研究課題名(和文)慢性偽性腸閉塞症に対する新たな診断モダリティの確立および病態解明

研究課題名(英文)Establishment of novel diagnostic method for CIPO and elucidation of the pathology

## 研究代表者

大久保 秀則(Ohkubo, Hidenori)

横浜市立大学・附属病院・助教

研究者番号：70622588

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：難治性の消化管蠕動障害である慢性偽性腸閉塞症(CIPO)において、CTや単純レントゲンなど従来の方法では、消化管蠕動低下の様子をダイレクトに描出することができなかった。今回我々は、臓器の運動を細かな時間的・空間的分解能で把握できるシネMRIを用いて、CIPO患者蠕動低下をダイレクトに描出することに成功した。本モダリティは、本疾患の新たな診断モダリティとして今後有用と考える。さらに本疾患にて結腸切除術を行った患者の手術標本を病理学的に解析し、本疾患の病態解明を試みた。

研究成果の概要(英文)：Chronic intestinal pseudo-obstruction(CIPO) is a severe digestive motility disorder. However, conventional modality such as abdominal CT or plain radiograph cannot show the dysmotility directly. We succeeded in visualizing the dysmotility more clearly and directly by using cine-MRI thanks to its high temporal/spatial resolution. Cine-MRI have a potential to be an effective novel diagnostic method for CIPO. In addition, we performed a histopathological analysis of surgical specimens, and tried to elucidate the pathophysiology of this disease.

研究分野：消化器内科学

キーワード：慢性偽性腸閉塞症 シネMRI

## 1. 研究開始当初の背景

慢性偽性腸閉塞症 (Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction: 以下 CIPO) は、器質的疾患が存在しないにもかかわらず長年にわたり腸閉塞症状を来す難治性疾患であり、時に致命的となりうるなど、下部消化管運動障害の中で最も重篤な疾患である。しかし、疾患認知度の低さや未だ診断方法が確立していないことなどから確定診断までに平均 7 年以上を必要とし、その間適切な治療が行われずに長期間経過観察されている症例が多いとされている<sup>1)</sup>。また、我が国でも症例数は 1100 人程度と試算されており、稀有な疾患ゆえにその病態解明や治療法の確立がほとんどなされていない。この悲惨な現状を打開すべく、我々は世界で初めて診断基準を作成し、さらにこの診断基準の感度は 86.3% と臨床上非常に有用なものであることを報告した<sup>2)</sup>。

この診断基準の最大の特長は、従来の欧米の診断アルゴリズムに記されていたマノメトリーやシンチグラフィなど、我が国ではほとんど施行されていないモダリティを使用することなく確定診断が可能である。しかしその一方で、CT や単純 X 線検査、消化管造影など放射線被曝を伴う検査を必要とするなどの問題点も存在する。また現状では、本疾患の診断は症状や X 線画像所見、器質的疾患の除外など、どれも消化管運動異常を「間接的」に示唆するもののみでなされている。今後は、「直接的」に腸管運動異常を解析できる新たな方法の確立や治療法の確立が必要である。

また一方で病理所見は CIPO の診断には必須ではないが、正しい病態理解のためにはやはり不可欠なものである。病理学的には筋原性、神経原性、カハール介在細胞性の 3 タイプが存在することが知られている<sup>3)</sup>、各病型の頻度は明らかでなく、さらに腸管拡張は病理学的異常が原因で起こるのか、また腸管拡張の結果として病理学的異常が起こるのかはわかっていない。本疾患の病態解明のためには、この部分の解析が必要である。

## 2. 研究の目的

### (1) 新たな診断モダリティの確立

本研究は、非侵襲的かつ放射線被曝の伴わないシネ MRI の新たな腸管蠕動評価方法としての妥当性を検討し、最終的には従来にはない「直接的に」腸管蠕動異常を評価できる新たな診断モダリティの確立を目的とするものである。

### (2) 病理学的側面からの病態解明

結腸限局型偽性腸閉塞症に対して結腸切除を行った症例の結腸全層生検から、腸管拡張のメカニズムを解析する。

## 3. 研究の方法

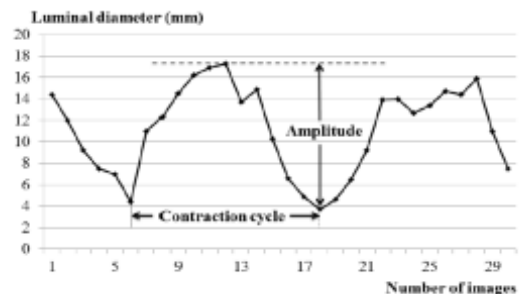
### (1) シネ MRI の撮影条件及び解析方法

我々の提唱した診断基準を満たす CIPO 患者と健常ボランティア、ROME 基準を満たす IBS 患者に対してシネ MRI を施行する。(東海大学工学部 医用生体工学科 高原太郎教授との協力体制で検討した以下の撮影条件で施行する)

1.5 Tesla system (Achieva; Philips Healthcare, Best, the Netherlands), b-TFE sequence, TR/TE = 4.1/2.0 ms, flip angle (FA) = 80 degrees, FOV = 38 × 38 cm, matrix = 256, slice thickness = 10 mm, temporal resolution = 0.5 s, scan time = 16 s

16 秒間で 30 画像を撮影し、得られた画像は専用のソフトウェア (Philips DICOM Viewer R2.6 L1-SP1, Philips Healthcare, the Netherlands) を用いて動画再生する。各例ともに特定の小腸 3 部位を選定し、各部位の腸管径の経時変化をグラフ化する。

腸管拡張の程度、蠕動の強さ、蠕動の頻度を評価するために、平均腸管径、収縮率 (= 振幅 / 最大拡張径)、収縮周期を主な定量化指標とし、CIPO 群と健常者群・IBS 群で統計的に比較する。



1. Luminal diameter (平均腸管径)
2. Contraction ratio (収縮率)
3. Contraction cycle (収縮周期)

### (2) 結腸限局型偽性腸閉塞症 (巨大結腸症) の手術標本の病理学的解析

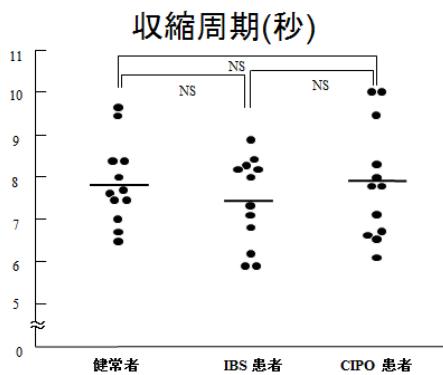
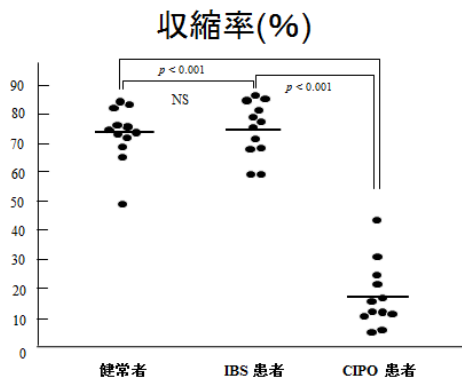
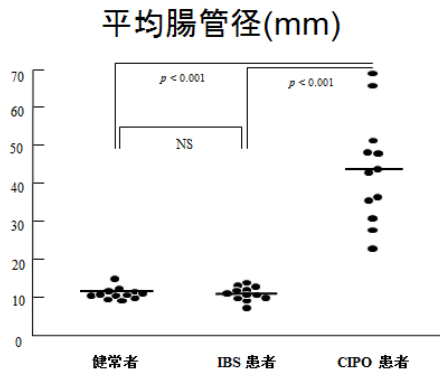
厚労省診断基準を満たす CIPO 患者の全層生検標本を全国から集積し、HE 染色と免疫染色を行った (N=32)。(結腸 31 例、小腸 5 例)。このうち 23 例 (結腸 22 例、小腸 1 例) については、病変部と非病変部との比較が可能であった。

免疫染色は、Smooth muscle actin- (SMAA) 染色、Hu C/D 染色、CD117 染色を行った。

HE 染色と SMAA 染色にて筋原性の評価 (消化管平滑筋の萎縮や空胞変性の有無)、Hu C/D 染色にて神経原性の評価 (消化管神経節細胞の減少) さらに CD117 染色にてカハール介在細胞性の評価 (カハール介在細胞の減弱など) を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) シネ MRI による小腸蠕動評価



	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

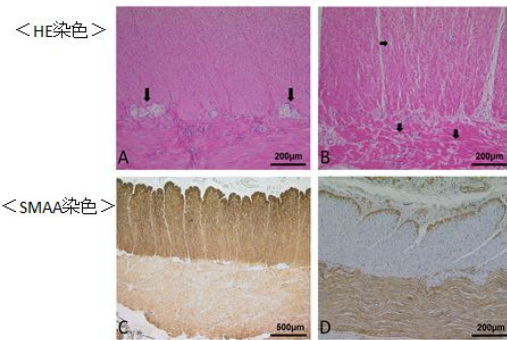
本研究の結果、CIPO 患者の平均腸管径は IBS 患者や健常者と比較すると優位に拡張しており、収縮率は優位に低下していた。一方で収縮周期には各群間で有意差は見られなかった。

このことにより、CIPO は、健常者や IBS 患者と比べて病的な腸管拡張を持ち、さらに収縮能が低下していることがシネ MRI によって示

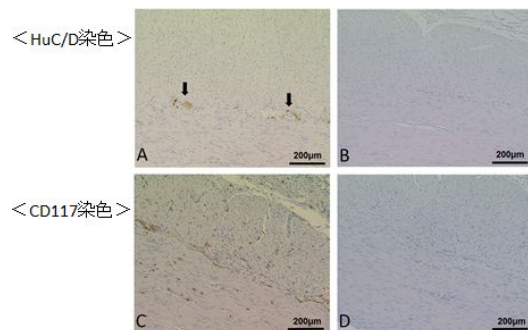
されたことになる。難治性の消化管蠕動障害である慢性偽性腸閉塞症 (CIPO) に対して、CT や単純レントゲンなど従来の方法では、消化管蠕動低下の様子をダイレクトに描出することができなかった。我々は、臓器の運動を細かな時間的・空間的分解能で把握できるシネ MRI に着目し、CIPO 患者の小腸運動を IBS 患者や健常者と比較することで、その蠕動低下をダイレクトに描出することに成功した。本モダリティは、本疾患の新たな診断モダリティとして今後有用と考える。

##### (2) 結腸局限型偽性腸閉塞症 (巨大結腸症) の病理学的解析: 拡張部 (病変部) と非拡張

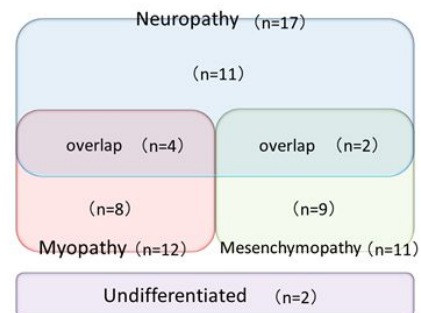
###### 実際の所見 (1)



###### 実際の所見 (2)



結果1: 各病型頻度及びオーバーラップ N=36



## 病変部と非病変部での所見合致率

Stain		Concordance rate (%)
HE	Myopathy	4/7 (57.1)
	Neuropathy	5/6 (83.3)
	Neuromyopathy	0/1 (0)
	no abnormal findings	5/9 (55.5)
Hu C/D	Neuropathy	11/13 (84.6)
	non-Neuropathy	7/10 (70.0)
CD117	Mesenchymopathy	5/7 (71.4)

我々の case では、Neuropathy と他の 2 つの病型はそれぞれ overlap が認められたが、Myopathy と Mesenchymopathy との overlap は認められなかった。なお、CIPO 患者の腸管は非病変部にも病変部と同様の異常所見を高率に認めた。

非病変部にも病変部と同様の病理所見を認めたことにより、病理学的異常は腸管拡張の「結果」として二次性に起こるのではなく、病理学的異常が「原因」となって腸管拡張が生じる可能性が示唆された。腸管拡張発症のトリガーについては今後更なる解明が必要である。

### <引用文献>

Iida H, Nakajima A, et al. A review of the reported cases of chronic intestinal pseudoobstruction in Japan and an investigation of proposed new diagnostic criteria. *Clin J Gastroenterol* 2011; 4:141-146.

Ohkubo H, Nakajima A, et al. An epidemiologic survey of chronic intestinal pseudo-obstruction and evaluation of the newly proposed diagnostic criteria. *Digestion* 2012; 86:12-9.

Amiot A, Cazals-Hatem D, et al. The role of immunohistochemistry in idiopathic chronic intestinal pseudoobstruction (CIPO): a case - control study. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:749-58.

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

#### [雑誌論文](計2件)

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; 26: 571-80. 査読有 (doi: 10.1111/nmo.12303)

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*. 2013; 108: 1130-9. 査読有 (doi: 10.1038/ajg.2013.57)

#### [学会発表](計5件)

**大久保秀則**, 中島淳: 消化管運動測定法の進歩: シネ MRI を用いた検討から, 第100回消化器病学会総会, パネルディスカッション6 IBS病態研究の進歩と本邦における臨床実態, 東京国際フォーラム (東京都), 2014年4月25日

**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**, 出雲ビッグハート (島根県), 2013年11月8日

**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**, 出雲ビッグハート (島根県), 2013年11月8日

**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) **ワークショップ4** 「過敏性腸症候群の診療における現状と問題点」, 品川プリンスホテル (東京都), 2013年10月9日

**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, **ワークショップ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, 京王プラザ (東京都), 2013年1月25日

#### [図書](計2件)

**大久保秀則**, 冬木晶子, 飯田洋, 稲森正彦, 高原太郎, 中島淳: 診断と治療, 腹部 (消化管) MRI - MRI を用いた消化器疾患診断学の近年の進歩 p565-570, 診断と治療社, 2013

**大久保秀則**, 中島淳: 消化器病学 基礎と臨床, 巨大結腸症, p808-811, 西村

書店, 2013 年

## 5 . 研究組織

### (1)研究代表者

大久保 秀則 (OHKUBO, Hidenori)

横浜市立大学・附属病院・助教

研究者番号：7 0 6 2 2 5 8 8