

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 29 日現在

機関番号：22701

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15278

研究課題名(和文)慢性偽性腸閉塞症の新規治療法の開発

研究課題名(英文)Novel treatment for CIPO

研究代表者

中島 淳(NAKAJIMA, Atsushi)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：30326037

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：慢性偽性腸閉塞症は、器質的疾患がないが長年にわたり腸閉塞症状を来す下部消化管運動障害の中で最も重篤な難治性疾患である。本疾患は外科的治療が無効で長期のイレウス管管理や小腸機能不全による長期中心静脈療法が必要になる。海外では小腸移植が行われる。QOLの向上ができ、在宅管理のできる新規治療法の開発が求められている。我々は胃瘻を用いた空調チューブ(PEG-J tube)の小腸への留置による腸管内減圧方法の新規デバイスの開発を行い有症状日数、栄養状態、3次元CTによる小腸容積、をPEG-J介入前後で比較した結果、治療後は治療前に比べて有症状日数、栄養状態(Alb値、BMI)が有意に改善した。

研究成果の概要(英文)：Chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO) is an intractable rare digestive disease manifesting persistent small bowel distension without any mechanical cause. We conducted a pilot study and assessed the efficacy and safety of percutaneous endoscopic gastro-jejunostomy (PEG-J) decompression therapy in CIPO patients. The number of days with any abdominal symptoms in a month (NODASIM), body mass index (BMI), serum albumin level (Alb), and small intestinal volume before and after PEG-J were compared in all patients. PEG-J was well tolerated and oral intake has improved in all patients. NODASIM has significantly decreased (24.3 vs 9.3 days/months) and BMI/Alb have significantly increased (14.9 vs 17.2 kg/m² and 2.6 vs 3.8 g/dl, respectively), PEG-J decompression therapy can contribute greatly to improvement of abdominal symptoms and nutritional status in CIPO patients. PEG-J has the potential to be a noninvasive novel decompression therapy for CIPO available at home.

研究分野：消化器内科

キーワード：慢性偽性腸閉塞症

1. 研究開始当初の背景

慢性偽性腸閉塞症 (CIPO) は、器質的原因が存在しないにもかかわらず、病的な腸管拡張および腹部膨満を慢性持続性に呈する難治性疾患である。生涯にわたりその QOL を低下させ、小腸不全から時に死に至る重篤な疾患であるにもかかわらず、疾患認知度が低く明確な診断基準が存在しないなどの理由でこれまで不適切な管理を長年余儀なくされた患者も多かった。我々はこの現状を憂慮し世界で初めて明確な診断基準を提唱し、さらにシネ MRI という新たな診断モダリティを確立してきた。これらにより本疾患の診断は各段に容易となった。その成果が評価され、2015 年より本疾患は新規「難病」に認定されることとなったが、一方で本疾患の治療は未だ確立されておらず、臨床上の大きな問題である。消化管減圧が治療の主体となるが、特に従来の減圧治療であるイレウス管は患者苦痛を伴い、入院でなければ治療ができないものである。このため患者苦痛がすくなく、自宅で行える新規減圧治療の開発が喫緊の課題である。

2. 研究の目的

胃瘻の瘻孔から空腸瘻チューブ (PEG-J チューブ) を挿入することで、拡張小腸の減圧が可能となる。この治療法は従来のイレウス管のような咽頭痛等の苦痛なく、在宅で治療可能なものである。この治療法の有用性・安全性を示すことで、新規治療法としての確立を目指す。

3. 研究の方法

様々な内科治療を行っても効果なく、減圧治療が必要な CIPO 症例を前向きに集積した。CIPO 症例は、厚労省診断基準を満たす症例とした。なお、以下の症例は除外した。

- a) 消化管器質的疾患がある患者
- b) 現在もしくは過去に悪性疾患の既往のある患者
- c) 現在他の消化管疾患を罹患している患者
- d) 精神疾患を有する患者
- e) その他、study に不適と判断された患者

これらの症例に対し、主観症状の指標として

- ① 「1 か月間での腹部症状を有する日数、客観的な栄養状態の指標として
 - ② 「BMI」、
 - ③ 「血清 Alb 値」、
- また客観的な減圧指標として
- ④ 「3DCT で計測した小腸内容積」、
- をそれぞれエンドポイントとし、PEG-J 前後で比較した。また治療経過中における有害事

象についても検討した。

4. 研究成果

事件例 7 症例 (男:女=2:5, 24 歳~66 歳, 平均年齢 49.2 歳) について PEG-J を施行し、経胃瘻的空腸チューブを留置した。前症例とも PEG-J 留置に際し大きな合併症は生じなかった (図 1)。

7 症例の各パラメータ平均値は、PEG-J 前後で、①腹部症状を有する日数 24.3 日→9.3 日と有意に減少 (図 2)、②BMI 14.9kg/m²→17.2kg/m² (図 3)、③血清 Alb 値 2.6g/dl→3.8g/dl (図 4) と有意に上昇が見られた。一方で④小腸内容積 4.05L→2.59L (図 5) と減少 (改善) 傾向ではあったが有意差は見られなかった。なお 1 症例で難治性の逆流性食道炎 (図 6A)、1 症例で PEG-J 瘻孔周囲の化学性皮膚炎 (図 6B) を来したが、いずれの症例も保存的治療で改善傾向であった (図 6C, D)。

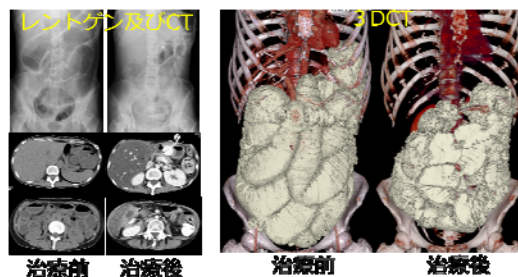


図 1. PEG-J 留置前後の画像

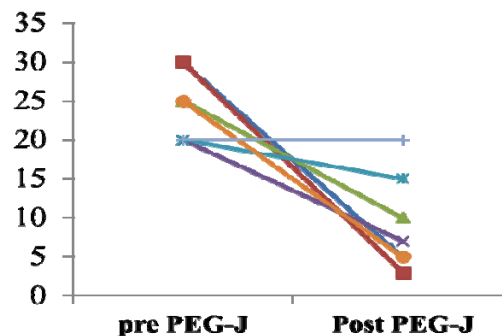


図 2. 1 か月間での腹部症状を有する日数

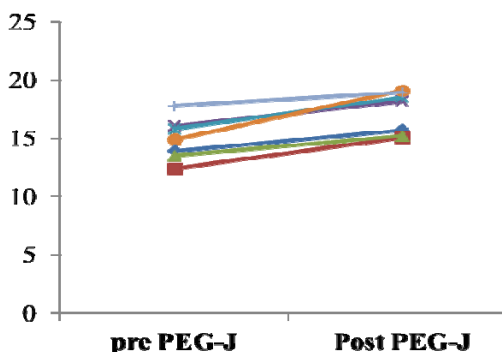


図 3. BMI (kg/m²)

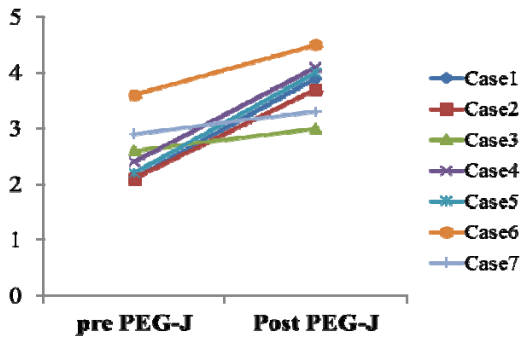


図4. 血清Alb値 (g/dL)

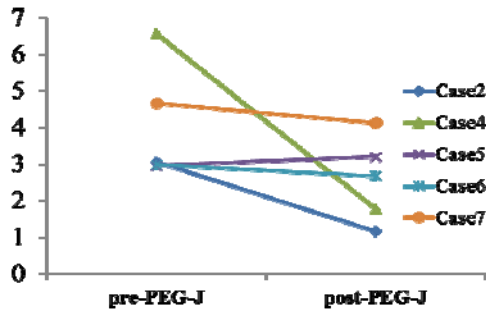


図5. 全小腸体積 (L)

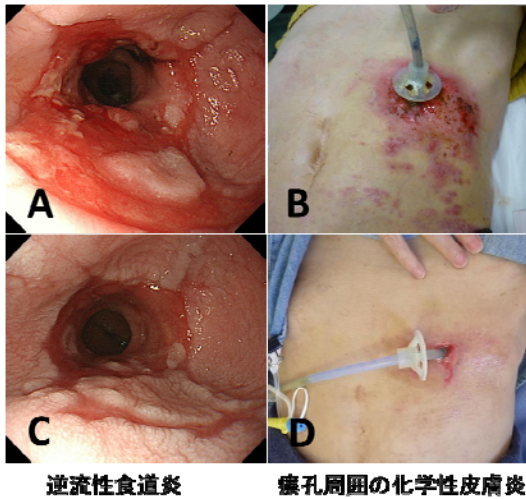


図6. 有害事象 (A, B) 保存的に改善 (C, D)

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 1 件)

①Ohkubo H, Fuyuki A, Arimoto J, Higurashi T, Nonaka T, Inoh Y, Iida H, Inamori M, Kaneda T, Nakajima A.

Efficacy of percutaneous endoscopic gastro-jejunoscopy (PEG-J) decompression therapy for patients with chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO). Neurogastroenterol Motil. 2017. doi: 10.1111/nmo.13127. [Epub ahead of print] 査読あり.

[学会発表] (計 4 件)

①Ohkubo H, Fuyuki A, Nakajima A. et al. Percutaneous Endoscopic Gastrojejunostomy (PEG-J) Tube Decompression Therapy for Patients with Chronic Intestinal Pseudo-obstruction. Digestive Disease Week, San Diego, USA. 2016/5/22

②大久保秀則、冬木晶子、中島淳 : 慢性偽性腸閉塞症の診断の進歩と新規治療法の提案、パネルディスカッション4 第71回日本大腸肛門学会学術集会、三重県営サンアリーナ(三重県伊勢市), 2016/11/19

③大久保秀則、冬木晶子、中島淳 : 本邦における慢性偽性腸閉塞症(CIPO)の疫学、診断、治療の実態、ワークショップ5 第13回日本消化管学会学術集会総会、名古屋国際会議場(愛知県名古屋市), 2017/2/17

④Ohkubo H, Fuyuki A, Nakajima A. et al. Efficacy of percutaneous endoscopic gastro-jejunoscopy (PEG-J) decompression therapy for patients with chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO) Poster session. ANMA & JSNM Joint Meeting 2017, 大阪国際会議場(大阪府大阪市), 2017/3/24

[図書] (計 6 件)

① 大久保秀則 : 第3章 症候からのアプローチ(救急を含む) 14. 腹部膨満・腹部膨隆. 研修ノートシリーズ 消化器研修ノート 改訂第2版, p. 94-95, 株式会社診断と治療社 2016年5月6日発行.

② 大久保秀則 : 第4章 研修で学ぶべき知識と技術 B内視鏡検査 18. 経皮内視鏡的胃瘻造設術(PEG). 研修ノートシリーズ 消化器研修ノート 改訂第2版, p. 242-244, 株式会社 診断と治療社 2016年5月6日発行.

③ 大久保秀則 : 第5章 消化管疾患の診療 B 下部消化管 15. 巨大結腸症, S状結腸軸捻転症, 慢性偽性腸閉塞症. 研修ノートシリーズ 消化器研修ノート 改訂第2版, p. 405-408, 株式会社 診断と治療社 2016年5月6日発行.

④ 大久保秀則 : ケース別対応 難治性便秘と希少難病 巨大結腸症、慢性偽性腸閉塞など. 内科臨床誌 メディチーナ vol. 53 No. 9 p. 1395-1398. 医学書院 2016年8月10日発行

⑤ 大久保秀則 : 《便秘をいかに捉え治療するか》 7 偽結腸閉塞症. Modern Physician p. 33-35. 2016 vol. 37 No. 1. 新興医学出版社 2017年1月1日発行

⑥ 大久保秀則、中島淳 : III 消化管疾患 C 腸 17 偽性腸閉塞. 消化器疾患最新の治

療 2017-2018. p. 266-269, 株式会社南
江堂 2017年2月25日発行

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中島 淳 (NAKAJIMA, Atsushi)
横浜市立大学・医学研究科・教授
研究者番号：30326037

(2) 研究分担者

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

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし