様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２７ 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：2013～2014
課題番号：２５６７０３５６

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 Therapy for CIPO

研究代表者
中島　淳（Nakajima, Atsushi）

横浜市立大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：３０３２６０３７

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　2,800,000円

研究成果の概要（和文）：慢性偽性腸閉塞(Chronic intestinal pseudo-obstruction以下CIPO)は主に小腸の運動が低下することによる腸管内容物の輸送障害により器質的消化管の閉塞機転がないのにかかわらず消化管閉塞による症状と画像上の鏡面像を呈する原因不明の難治性疾患である。今回の研究ではCIPO患者の症状緩和及び小腸機能廃絶防止の観点から、患者負担の少ない腸管減圧方法として胃瘻空腸チューブ（PEG-J）の有用性を検討した。PEG-J減圧療法は、CIPOの症状の主観的側面（腹部症状）、客観的側面（栄養状態）いずれの改善に対しても大いに貢献することが示された。

研究成果の概要（英文）：Chronic intestinal pseudo-obstructon (CIPO) is a rare severe digestive disease in which clinical symptoms of intestinal obstruction appear without any mechanical cause.
In this study we demonstrate the novel CIPO therapy utilizing percutaneous endoscopic gastrojejunostomy (PEG-J) tube which may be burdenless compared to conventional ileus tube.

研究分野：消化器内科

キーワード：希少難病　新規治療法

１．研究開始当初の背景

慢性偽性腸閉塞(Chronic intestinal pseudo-obstruction 以下 CIPO)は主に小腸の運動が低下することによる腸管内容物の輸送障害により器質的消化管の閉塞機転がないのにかかわらず消化管閉塞による症状と画像上の鏡面像を呈する原因不明の難治性疾患である。我々は厚労省の研究班を組織して我が国における本疾患の実態調査を行ってきた結果、本疾患は症状出現から診断確定まで数年から時には 10 年に及び、患者は長期にわたり腸閉塞症状と激しい痛みに苦しみ、多くはイレウスの診断で複数回腸管切除を受けていることを明らかにしてきた(1)。我々は一般内科医が簡便に診断できるような診断基準を作成し診断の手引などを刊行してきた(1,2)、また小腸の運動異常がある場合本疾患の外科的腸管切除は有効でないこと、重要なことは症状緩和と消化吸収障害の予防には腸管の減圧が重要であることなどを報告してきた(3)。本疾患は非代償期になった場合は成分栄養や中心静脈栄養の管理が現在望ましい治療法で海外では小腸移植が施行される。患者は頻回に消化管閉塞の症状増悪で入退院を繰り返すことが多く、内科医にとっては非常に対応に苦慮する疾患である。我々は最近動画で小腸の動きを観察できるシネ MRI を東海大学工学部の高原源太郎教授と共同開発して、造影剤や特殊な器具を用いずにわずか 10 分程度の撮影で小腸の動きを動画でとらえることができるようになった。本診断方法で CIPO 患者を解析すると、同じ患者でも小腸の運動が極端に低下して腸管の拡張が著明になる場所が状況によって異なることがわかってきた。このようなシネ MRI を用いて病態を把握後イレウス管を挿入して適切な減圧をすることで確実に症状の寛解が得られるようになった。CIPO 患者は多くは減圧のため胃瘻や小腸瘻を増設しており、たまたま胃瘻のある患者で鼻からでなく胃瘻経由にイレウス管を入れて減圧を試みたところ、イレウスチューブを抜去すると再発をするためにとうとうイレウスチューブを胃瘻から入れたまま退院した患者がいた。この患者はその後１年ほど調子がよく、外来で時々チューブ先端の位置を修正するのみで適切な腸管内減圧が得られている。このような発見でその後３名ほど同じ処置を行ったところ症状および画像上の治療効果が高いことがわかり本研究の着想に至った。

CIPO の治療は、腸管切除などの外科治療は無効であり症状を悪化させる、また効果のある薬物療法も現在までのところ無い、非代償期になった CIPO は食事摂取ができずに成分栄養から中心静脈栄養を余儀なくされる。近年栄養療法の進歩で我々の調査では国内では 10 年生存率は 90%以上である。しかしながら患者は生命予後とは別に長期間消化管閉塞症状に苦しみ、麻薬の長期投与を余儀なくされるケースも多い。頻回に腸閉塞の悪化を起こし入院後イレウスチューブなどで治療を受けることが多く、患者数が少ないが内科の療養型や施設に長期入院している患者が多い。本疾患の主症状である腸閉塞症状、および消化管閉塞の急性増悪の予防のために腸管内の減圧を目的に小腸瘻が作成される。減圧は長期的に小腸の吸収障害への進展阻止が期待できる。胃瘻や小腸瘻は、場所の設定が難しく、減圧も部分的にしかできず必ずしも適切に減圧できない場合が多々あり、増悪を繰り返す症例が多い。特に胃瘻は簡便で患者の負担が軽いが、解剖学的場所の関係で小腸内の減圧には非力である。以上より本疾患は現時点では腸管運動の低下に起因する消化管閉塞症状の治療や消化管内の減圧などに関する決め手となる治療法がないのが現状である。

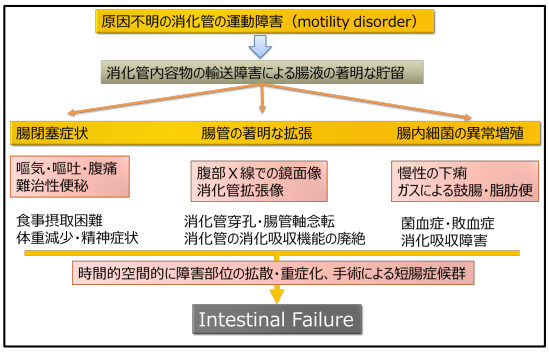
２．研究の目的

慢性偽性腸閉塞は主に小腸の運動が低下することによる腸管内容物の輸送障害により器質的消化管の閉塞機転がないのにかかわらず消化管閉塞による症状と画像上の鏡面像を呈する原因不明の難治性疾患である。CIPO は手術は無効で腸管内減圧が有効である。急性増悪時には経鼻的にイレウスチューブを挿入して治療が行われ、待機的に減圧のために胃瘻や小腸瘻が増設されるが充分万遍なく減圧されるとは限らない。今回たまたま胃瘻からイレウスチューブを入れることになった患者の症状寛解効果が高く経過が良いことを認めたため本疾患の治療に胃瘻より減圧チューブの長期留置で減圧を適切に行う新しい治療法の開発、さらにはバルーンを用いた用手的強制蠕動装置の開発を目指す。

CIPO の根幹となっている病態異常は腸管運動低下による内容物の輸送層障害による腸液の貯留と内圧亢進である。この異常病態の解除のために適切な腸管内減圧が重要である。今回の研究では CIPO 患者で複数回腸閉塞症状の急性増悪で入院しイレウス管挿入をした患者で同意を得られた患者 10 名を対象に胃瘻を作成し jejunal tube 経由に細径減圧チューブを挿入し拡張腸管の減圧を試みる。効果に関しては前後の自覚症状の改善と画像所見の改善で比較検討する。また１年間の観察期間で長期的効果の持続性、チューブの設置場所の変更の必要性や有害事象などを検討する。また、jejunal tube より外套チューブを通して先端のバルーンを膨らませて拡張腸管の内容物を用手的に送り出す「用手的腸管運動補助装置」の開発と臨床使用を、チューブの開発、動物での検討、CIPO 患者での治療効果の検討、問題点、改良を行い治療に有効なデバイスの開発を行う

３．研究の方法

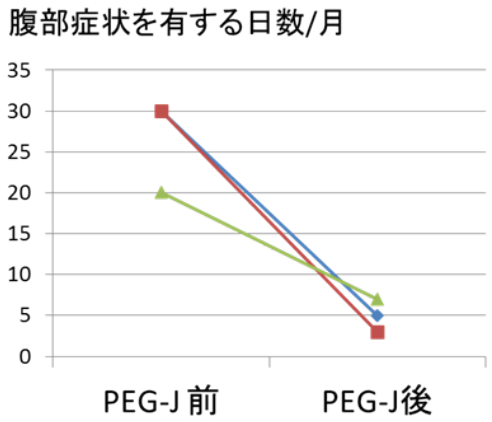
CIPO の根幹となっている病態異常は腸管運動低下による内容物の輸送層障害による腸液の貯留と内圧亢進である。この異常病態の解除のために適切な腸管内減圧が重要である。今回の研究では CIPO 患者で複数回腸閉塞症状の急性増悪で入院しイレウス管挿入をした患者で同意を得られた患者 10 名を対象に胃瘻を作成し jejunal tube 経由に細径減圧チューブを挿入し拡張腸管の減圧を試みる(PEG-J)。効果に関しては前後の自覚症状の改善と画像所見の改善で比較検討する。また１年間の観察期間で長期的効果の持続性、チューブの設置場所の変更の必要性や有害事象などを検討する。また、jejunal tube より外套チューブを通して先端のバルーンを膨らませて拡張腸管の内容物を用手的に送り出す「用手的腸管運動補助装置」の開発と臨床使用を、チューブの開発、動物での検討、CIPO 患者での治療効果の検討、問題点、改良を行い治療に有効なデバイスの開発を行う

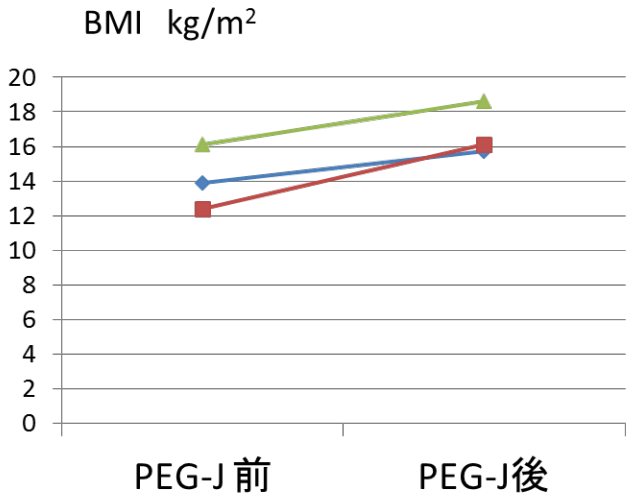


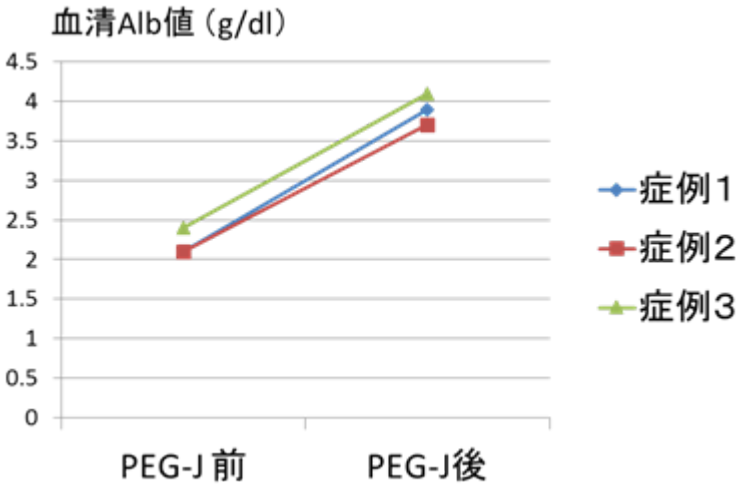
４．研究成果

本研究では PEG-J の留置による治療効果の検討が行えた。
CIPO 患者の症状緩和及び小腸機能廃絶防止の観点から、患者負担の少ない腸管減圧方法として PEG-J の有用性を検討した。
厚労省診断基準を満たす CIPO 患者のうち PEG-J を施行した自験例 3 例について、
①1 ヶ月間における腹部症状を有する日数、
②BMI、
③血清 Alb 値
をエンドポイントとして PEG-J 前後で比較した。

- PEG-J 減圧療法は、CIPO の症状の主観的側面(腹部症状)、客観的側面(栄養状態）いずれの改善に対しても大いに貢献することが示された。
- PEG-J チューブは単に減圧のみならず、ステンティング効果によって腸管内容の通過性改善にも大きく貢献し、これらにより CIPO 症状の改善が得られるものと考えられる。
- 腸管径の変化など画像所見も含め、より多数症例での解析が今後の課題である。







PEG-J 減圧療法は従来の経鼻イレウス管と比べて患者負担が少なく在宅治療が可能である。
今後新たな CIPO に対する減圧治療としての普及が望まれる。

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　4　件）

① Yamada E, Inamori M, Uchida E, Tanida E, Izumi M, Takeshita K, Fujii T, Komatsu K, Hamanaka J, Maeda S, Kanesaki A, Matsuhashi N, **Nakajima A**. Association Between the Location of Diverticular Disease and the Irritable Bowel Syndrome: A Multicenter Study in Japan. **Am J Gastroenterol.** 査読有 .2014 Dec;109(12):1900-5. doi: 10.1038/ajg.2014.323. Epub 2014 Oct 21.

② Yamada E, Inamori M, Watanabe S, Sato T, Tagri M, Uchida E, Tanida E, Izumi M,Takeshita K, Fujisawa N, Komatsu K, Hamanaka J, Kanesaki A, Matsuhashi N,**Nakajima A**. Constipation is not associated with colonic diverticula: amulticenter study in Japan. **Neurogastroenterol Motil**.査読有. 2014 Dec 3. doi:10.1111/nmo.12478. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25469640.

③ 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**.査読有. 2014 Apr;26(4):571-80. doi: 10.1111/nmo.12303. Epub 2014 Jan 6.

④ 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. 査読有. 2013 Jul;108(7):1130-9. doi: 10.1038/ajg.2013.57. Epub 2013 Mar 19.

〔学会発表〕（計　3 件）

① 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 回日本消化器病学会総会　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―ベンチからベッドサイドまで　2015 年 4 月 25 日(金)、 東京国際フォーラム（東京）

② Fuyuki A, Ohkubo H, Nakajima A：Recognition of slow transit constipation among gastroenterology specialists in Japan, A questionnaire study. Thai-Japanese Conference on the Lower Functional GI Disorders “Constipation Session" , Phuket Thailand, March 6th 2015.

③ 大久保秀則、稲生優海、冬木晶子、稲森正彦、中島淳　慢性偽性腸閉塞症（CIPO）に対する新たな腸管減圧方法の提案　第 16 回日本神経消化器病学会シンポジウム２「機能性消化管障害をどう扱うか？病態・診断・治療における新たな展開」2014 年 11 月 6 日、学術総合センター（東京）

〔図書〕（計　0　件）

〔産業財産権〕
○出願状況（計　0　件）無し

○取得状況（計　0　件）無し

〔その他〕
ホームページ等
http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~cipo/cipo.html

６．研究組織
(1)研究代表者
中島　淳（NAKAJIMA Atsushi）
横浜市立大学・医学（系）・研究科（研究院）・教授
研究者番号：30326037

(2)研究分担者
和田　孝一朗（WADA Koichiro）
島根大学・医学部・教授
研究者番号： 90263467