

2021年6月22日放送

周期性嘔吐の診断と治療

近畿大学奈良病院 小児科
教授 虫明 聡太郎

周期性嘔吐症候群とは

周期性嘔吐症候群（CVS：cyclic vomiting syndrome）は、激しい嘔気・嘔吐が5日間前後続く発作を周期的に繰り返す疾患で、小児慢性特定疾病の慢性消化器疾患に登録されています。

日本では、幼児期から学童期にかけて急な嘔吐を主訴に病院を受診してブドウ糖電解質液の点滴を受けて軽快するというエピソードを繰り返す場合に「周期性嘔吐症」という病名を用いたり、俗にこれを「自家中毒」と呼ぶことがあります。これはICD10対応病名で言うところの「アセトン血性嘔吐症」に該当するものであり、今回お話しする「周期性嘔吐症候群・CVS」とは別の概念であることを初めに申し上げます。

周期性嘔吐症候群 Cyclic vomiting syndrome (CVS)

小児慢性特定疾病
慢性消化器疾患 3-13. 周期性嘔吐症候群

激しい嘔気・嘔吐が5日間前後続く発作を周期的に繰り返す疾患

アセトン血性嘔吐症や、いわゆる“自家中毒”や“周期性嘔吐”とは異なる疾患概念であることに留意

このCVSでは、はっきりした誘因や前兆なく、悪心・不機嫌といった短い前駆症状から始まって強い嘔気と頻回の嘔吐の発作を起こします。このとき、患児は不機嫌で抑うつ的になります。多量の唾液を出して、顔面は蒼白となったり逆に紅潮したりします。腹痛が強く、胃内にもものがなくなっても胃液と唾液を吐き続け、コーヒー残渣様の出血を伴うこともあります。この嘔気・嘔吐発作は毎回5日間前後続くのが一般的です。発作は突然治まって、発作が終わると急に機嫌と活気が回復して食事も摂れるようになります。そして、発作間欠期には全く症状なく経過するこ

とも本症候群の特徴です。

発作周期は患者により月に1回ないし3回のことが多く、症状のパターンは個々の患者で毎回同様に、概ね予想可能な周期で起きることを特徴とします。

海外のレビューでは発症年齢の中央値は4.8歳と報告されていますが、発症は乳児早期から思春期まで様々です。小児に比べると稀ですが、成人期以降に発症する例もあるようです。

多くは数年の経過で軽快しますが、成人期への移行例も存在します

周期性嘔吐症候群 Cyclic vomiting syndrome (CVS)

- ・はっきりした誘因や前兆なく、悪心・不機嫌といった短い前駆症状から始まって強い嘔気と頻回の嘔吐の発作を起こす。
- ・発作周期は患者により月に1回ないし3回が多い
- ・患児は不機嫌で抑うつになり、多量の唾液を出して、顔面は蒼白となったり逆に紅潮する。
- ・腹痛が強く、胃内にものがなくなっても胃液と唾液を吐き続け、コーヒー残渣様の出血を伴うこともある。
- ・この嘔気・嘔吐発作は毎回5日間前後続く。
- ・発作は突然治まって、急に機嫌と活気が回復して食事も摂れるようになる。
- ・発作間欠期には全く症状なく経過する。

CVSの病態生理

CVSの病態生理は、ミトコンドリアのエネルギー産生系の異常、内分泌異常、自律神経障害、消化管運動異常、心身症など多方面から検討されていますが、詳細は不明です。

一方、本症は片頭痛に関連した疾患とも考えられています。2003年の国際頭痛学会分類では、CVSは小児に発症する片頭痛の1つとして位置づけられています。

なお、本邦で1980年代に五十嵐・佐藤らが提唱した「周期性ACTH-ADH放出症候群」はほぼこのCVSに該当し、NASPGHAN（北米小児栄養消化器肝臓学会）のコンセンサステートメントではこの「周期性ACTH-ADH放出症候群」は“Sato subtype”として記載されています。

病態生理

本症候群の病態に迷走神経を介した消化管自律神経の機能異常が関与している。

- ・機能的消化管障害（Rome IV）に含まれる。
- ・国際頭痛学会分類（2003年）では小児に発症する片頭痛の1つとして位置づけられている。
- ・本邦で1980年代に五十嵐・佐藤らが提唱した「周期性ACTH-ADH放出症候群」はCVSに該当する。
- ・小児期の腹部外科手術のうち食道閉鎖や横隔膜ヘルニア、噴門形成術など傍食道領域で迷走神経に侵襲が加わる可能性のある手術の後に発症することがある。

すなわち、神経学的な側面と、内分泌学的な側面から捉えた病態がオーバーラップした疾患であると言えます。

一方、本症候群は小児期の腹部外科手術のうち、食道閉鎖や横隔膜ヘルニアの根治術、あるいは噴門形成術など、傍食道領域で迷走神経に侵襲が加わる可能性のある手術の後に発症することがあり、当科ではそのような症例も多数経験しています。

このことは、本症候群の病態に迷走神経を介した消化管自律神経の機能異常が関与して、上部消化管の異常蠕動や唾液・胃液の過剰分泌をもたらしていることを示唆しています。

診断の決め手となる検査はなく、先に述べたような数日間続く嘔気・嘔吐の発作を周期的に繰り返すこと、発作間欠期には無症状であること、および嘔吐の原因となる他の器質的疾患によらな

いことによって診断されます。

器質的疾患の鑑別のために考慮すべき検査としては、一般血液生化学検査の他に、血液ガス分析、乳酸・ピルビン酸、アンモニア、アミノ酸分析、尿中有機酸分析による代謝関連検査、頭部CT、MRI、脳波などによる神経学的検査、あるいは上部消化管造影検査などが考えられます。

CVS の治療

次に、治療についてお話しします。

本症の症状経過は間欠期と発作期に分けられるわけですが、最終的には、この発作間欠期間が少しでも長くなって、次の発作が来ないように予防できることが最も望まれる治療目標です。

この予防的効果を期待して、抗ヒスタミン薬、抗てんかん薬、降圧剤や漢方など様々な薬剤が使用されてきました。それぞれに一部の症例で有効であったとされますが、プラセボ-コントロールスタディなど高いエビデンスレベルをもって効果を検証された報告は乏しく、NASPGHAN が行ったシステマティックレビューに基づいたコンセンサスステートメントでは、予防的効果を狙った薬剤としては、5歳以下の症例にはシプロヘプタジンを、5歳以上の症例にはアミトリプチリンをファーストチョイスとして推奨すると述べられています。

また、本邦では、2009年に疋田敏之先生らがバルプロ酸ナトリウムの有効性を論文報告しており、実際、当科でも有効であった症例を複数経験しています。しかし、こうした予防薬によって全例で発作を予防できるわけではなく、自然治癒までの数年間において発作間隔を伸ばすことができれば、一定の評価が下されて良いと考えます。

一方、発作が来そうなときに何かの治療を行って回避する、あるいは発作期間中の症状を少しでも軽くすることも患者さんにとっては大切です。

発作期間中、患児は何も食べなくなりますが、それぞれ欲する水分を飲んで吐き、飲んで吐きを繰り返し、尿量が減少することもあるため、何とか脱水を回避して、点滴を受けずに発作をやり過ごす場合もあります。

基本的には点滴でブドウ糖・電解質液の補給を行いますが、入院でそれを行っても発作期間が短くなることはほとんどありません。ドンペリドンやメトクロプラミドといった制吐剤は無効で

診 断

1. 以下の2 および 3 を満たす発作が 過去に5 回以上ある
2. 1時間～10日間続く、強い悪心と嘔吐の周期性発作を呈し、個々の患者で毎回同様の発作様態を示す
3. 発作中嘔吐は少なくとも4回/1時間の頻度で、1時間以上続く
4. 発作間欠期には無症状
5. 嘔吐の原因となるその他の疾患によらない

- 一般血液生化学検査
- 血液ガス分析、乳酸・ピルビン酸、アンモニア、アミノ酸分析、尿中有機酸分析による代謝関連検査
- 頭部CT、MRI、脳波などによる神経学的検査
- 上部消化管造影検査など

治 療

1. 発作間欠期の予防的治療
 - NASPGHAN（北米小児栄養消化器肝臓学会）の推奨
 - 5歳以下：シプロヘプタジン
 - 5歳以上：アミトリプチリン
 - バルプロ酸ナトリウム
2. 発作発来時および発作中の治療
 - アトロピン硫酸塩（経口または静注）：コリン作動性節後線維への選択的遮断効果
 - ジアゼパム（座剤）：全身の不快感の緩和、入眠誘導による苦痛回避効果
 - 制酸剤（静注）：胃粘膜保護

す。過去に、適応外ですがオンダンセトロンなどのセロトニン受容体拮抗薬を使用した経験がありますが、やはりこの発作期間中の嘔吐に対しては無効であったと記憶しています。

アトロピン硫酸塩の有効性

近年、私たちは、発作の前駆期、または初期にアトロピン硫酸塩を投与することにより、発作を回避したり、嘔気・嘔吐、腹痛、流涎といった症状が緩和されることを報告しました。

これは、CVS の消化器症状が上部消化管の過剰な逆蠕動や過量の唾液・胃液分泌といった副交感神経の興奮状態を示すものであることにヒントを得たものです。

アトロピンは副交感神経遮断薬で、コリン作動性節後線維に選択的遮断効果を有し、消化管では胃や腸管の緊張を低下させ、分泌を抑制します。また、消化管粘膜の障害に伴う胃蠕動の亢進や幽門痙攣を抑制します。つまり、アトロピン硫酸塩は CVS 患者が発作期間中に呈する消化器症状、すなわち激しい嘔気、流涎、腹痛、これらをすべて緩和します。

私たちは、CVS の自験例 10 例に対して、悪心と不機嫌といった発作の前駆期あるいは発作の発来初期にアトロピン硫酸塩を経静脈、経口、あるいは経胃瘻的に投与し、本人または保護者への質問票によって効果の有無を評価しました。その結果、静注は 9 例中 8 例で、経口・経胃瘻投与は 10 例中 9 例で有効でした。これらのうち 5 例では何度かの発作のうち、発作期間の短縮、または発作自体が前駆期で回避されることもあったという回答が得られました。

このアトロピン硫酸塩の有効性については、日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌に投稿してアクセプトされ、現在インプレスの状態にあります。

この他、発作中に加える補助的治療としては、ファモチジンの静注、ジアゼパム座薬の肛門内挿入を併用することがあります。ファモチジンは胃粘膜保護に有用です。鎮静薬であるジアゼパム座薬は、全身の不快感の緩和とともに入眠を誘導して発作の苦痛を回避させる効果があります。実際、年齢を問わず患児自身が座薬を入れて欲しいと要求し、それによって一定時間嘔吐せずに睡眠をとることができているようです。

以上、CVS の疾患概念、症状、診断、病態生理、および治療について解説いたしました。

周期性嘔吐症候群は、発症すれば発作頻度が高く、発作期間中の苦痛が大きいため QOL が障害され、就学や就労に大きな障害をもたらす疾患です。今後、病態の解明が進んで、発作間欠期の延長、さらに発作の予防的治療が可能になることが望まれます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>