

- 3) 守田則一, 石川行美, 太田紀子, 居倉真紀, 黒水丈次, 守田貴子, 古野純典:潰瘍性大腸炎外来患者の摂取食品群別調査からみた食事指導の問題点 栄養-評価と治療 1999;16:61-66.
- 4) 守田則一, 戸田信晴, 野崎良一, 高野正博, 守田貴子, 古野純典:IBD患者の7日間摂取食事調査(第1報):3大栄養素の検討 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班平成11年度研究業績集 2000;pp00-00.
- 5) 守田則一, 戸田信晴, 野崎良一, 高野正博, 守田貴子, 古野純典:IBD患者の7日間摂取食事調査(第2報):脂溶性ビタミンの検討 同上: 2000;pp00-00.

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業  
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班  
分担研究報告書

クローン病の栄養療法におけるクリティカルパスの有用性

分担研究者 高添 正和 社会保険中央総合病院 内科 部長

研究要旨:クローン病患者における栄養療法の長期継続を達成するために、クリティカルパスを導入しその有用性について検討した。[対象および方法]当施設にて1年以上治療中のクローン病患者24例を対象とし、クリティカルパス導入前後を比較検討した。[結果]ED療法同意率は導入前後で70.6%から95.2%に増加し、ED療法脱落率は75%から25%と有意に減少した。また、患者およびスタッフのアンケート調査では、クリティカルパス導入後全般的に満足度が向上していた。[考察]クローン病の栄養療法におけるクリティカルパスの導入は、インフォームドコンセントの充実やチーム医療の推進に有用であり、これにより栄養療法コンプライアンスの向上に効果があると考えられた。今後長期間の観察で、再燃率の減少や医療費の軽減などの成果が現れてくることが期待される。

共同研究者

穴見 美佳, 鳥居 明, 須藤 訓, 長又 博之,  
安田 小百合, 猿田 雅之, 戸田 剛太郎

所属 東京慈恵会医科大学 内科学講座第一

A. 研究目的

クローン病の栄養療法は緩解導入と緩解維持に有用であるとされている。しかし栄養療法を長期間継続することはしばしば困難である。栄養療法において患者を支えるチーム医療の有用性が唱えられているが、そのスタッフの確保と育成は容易ではない。近年、クリティカルパスという概念が医療にも導入されるようになり、インフォームドコンセントやチーム医療の推進に効果をあげている。今回我々は、クローン病患者における栄養療法の長期継続を達成するために、クリティカルパスを導入しその有用性について検討した。

B. 研究方法

当施設にて1年以上治療中のクローン病患者24例(男性18例, 女性6例)を対象とした。平均年齢は29.1±2.2歳であり、大腸型3例, 小腸型3例, 小腸大腸型18例であった。

平成10年4月よりクローン病の栄養療法に2種類のクリティカルパスを導入した。その第1は、栄養療法の基本となる栄養療法クリティカルパスである。これは栄養療法を中心に4段階に分かれており、各段階における検査・治療・教育の業務内容が記載されている(表1)。第2はED療法導入を目的とした教育入院クリティカルパスであり、2週間の集中的な検査と教育を行うための指針である(表2)。今回、これらのクリティカルパス導入前後を以下の項目に関して比較検討した。

1. インフォームドコンセントの評価

ED療法施行同意率 = ED療法施行に同意した患者数 / ED療法施行を推奨した患者数 × 100

2. 栄養療法コンプライアンスの評価

ED療法脱落率 = ED療法を脱落した患者数 / ED療法施行に同意した患者数 × 100

平成3年度班会議の報告に基づき、600kcal以上を4週間以上施行したものを継続とし、また継続したいと考える医師の判断に反して患者が中止することを脱落と定義した。<sup>1)</sup>

3. 1年間の累積非入院率

4. 患者およびスタッフへのアンケート調査

2群間の検定にはχ<sup>2</sup>検定を用い、p<0.05を有意とした。

C. 研究結果(表3)

1. ED療法同意率

クリティカルパス導入前にED療法施行を推奨した患者17例中、ED療法施行に同意した患者は12例であった。クリティカルパス導入後は、導入前に同意を得られなかった5例、ED療法から脱落した9例、および新患7例を含めた合計21例に対しED療法施行を推奨した。導入前よりED療法を継続できている3例は含まれていない。患者および家族にクリティカルパスを使用して栄養療法の計画を説明し、ED療法に関するインフォームドコンセントを行った。その結果、ED療法施行に同意した患者は20例であった。ED療法同意率は導入前後で、有意差はみられないものの70.6%から95.2%と増加傾向を示した。

2. ED療法開始1年以内の脱落率

クリティカルパス導入前にED療法施行に同意し開始した患者12例中、1年以内にED療法から脱落した患者は9例であった。それに対し、クリティカルパス導入後にED療法から脱落した患者は20例中5例で

表1 クロウン病 栄養療法クリティカルパス

	stage I	stage II	stage III	stage IV
月日 検査	<input type="checkbox"/> 採血 <input type="checkbox"/> 便潜血 <input type="checkbox"/> 便培養 <input type="checkbox"/> CF <input type="checkbox"/> GIF <input type="checkbox"/> 小腸造影 <input type="checkbox"/> 上・下腹部CT <input type="checkbox"/> 腹部超音波検査 <input type="checkbox"/> 外科（肛門診察） <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 皮膚科 <input type="checkbox"/> 体重・体脂肪測定 <input type="checkbox"/> 病状日誌記録	<input type="checkbox"/> 採血 <input type="checkbox"/> 便潜血 <input type="checkbox"/> 血中亜鉛・セレン濃度  <input type="checkbox"/> 骨塩定量 <input type="checkbox"/> 運動機能検査  <input type="checkbox"/> 体重・体脂肪測定 <input type="checkbox"/> 病状日誌記録	<input type="checkbox"/> 採血 <input type="checkbox"/> 便潜血  <input type="checkbox"/> 体重・体脂肪測定 <input type="checkbox"/> 病状日誌記録	<input type="checkbox"/> 採血 <input type="checkbox"/> 便潜血  <input type="checkbox"/> CF  <input type="checkbox"/> 運動機能検査  <input type="checkbox"/> 体重・体脂肪測定 <input type="checkbox"/> 病状日誌記録
栄養 (N)	TPN <input type="checkbox"/> 栄養指導1	ED 100% (経鼻/PEG) + 脂肪乳剤 (エレンタール/エンテルド) <input type="checkbox"/> 栄養指導2・key personとの面談	ED 70% (経鼻/PEG) 低脂肪食 30% <input type="checkbox"/> 栄養指導3	ED 50% (経鼻/PEG/経口) 低脂肪食 50% <input type="checkbox"/> 栄養指導4・key personとの面談
薬剤 (D)	ベンタサ・サラゾピリン プレドニン フラジール その他 <input type="checkbox"/> 服薬指導1 <input type="checkbox"/> PSL総投与量計算	<input type="checkbox"/> 服薬指導2 (パンフD-1) <input type="checkbox"/> key personとの面談	<input type="checkbox"/> 服薬指導3	<input type="checkbox"/> 服薬指導4 <input type="checkbox"/> key personとの面談
その他の治療	<input type="checkbox"/> 手術 <input type="checkbox"/> 白血球除去療法			
メンタルケア (M)	<input type="checkbox"/> QOL アンケート (パンフM-1) <input type="checkbox"/> CMIテスト (パンフM-2) <input type="checkbox"/> ストレス因子アンケート <input type="checkbox"/> 家族構成・日常生活の聴取	<input type="checkbox"/> key personとの面談 <input type="checkbox"/> 悩み相談1	<input type="checkbox"/> 悩み相談2	<input type="checkbox"/> QOL アンケート (パンフM-1) <input type="checkbox"/> CMIテスト (パンフM-2) <input type="checkbox"/> 悩み相談3
教育 (E)	<input type="checkbox"/> クロウン病とは (パンフE-1) <input type="checkbox"/> クロウン病友の会紹介 (パンフE-2) <input type="checkbox"/> 難病申請	<input type="checkbox"/> 経鼻チューブ挿入指導 <input type="checkbox"/> ポンプ指導 (パンフE-3) (チェックリスト記載) <input type="checkbox"/> PEGに関して (ビデオ) <input type="checkbox"/> key personへの教育 (パンフE-1)	<退院前> <input type="checkbox"/> 日常生活・妊娠出産 (パンフE-4) <input type="checkbox"/> 再発時の対応について <input type="checkbox"/> 薬品の引き渡し方 (宅配、院外処方説明)	<input type="checkbox"/> ポンプ管理 <input type="checkbox"/> 外来Ns.と面談 <input type="checkbox"/> 外来連絡表記入

表2 クロウン病 教育入院クリティカルパス

	DAY 1	DAY 2	DAY 3	DAY 4	DAY 5	DAY 6	週観1	DAY 8	DAY 9	DAY 10	DAY 11	DAY 12	DAY 13	週観2	
月日	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	月	
検査	採血 便潜血 便培養 AX-P 体重・体脂肪測定 病状日誌記録	小腸造影	眼科	外科 (肛門診察)	皮膚科				採血 便潜血 GIF 体重・体脂肪測定 病状日誌記録	CF or Ba enema					腹部CT・エコー AX-P(72h)
栄養 (E)	低脂肪食 pm9時より朝食 朝食開始	検査後ED試験 エレンタール エンテルド フレーバー選択	ED開始 (経鼻) 150kcal/3h 200kcal/4h	300kcal/6h 400kcal/8h	900kcal/9h 1200kcal/12h	1500kcal/15h 1600kcal/16h	2100~2400kcal/24h 2000~2400kcal/24h		徐々に低下速度を上げていく 下がったら元の低下速度に戻す						<目標> 2100~2400kcal/8h 2100~2400kcal/8h 栄養指導3/stageIV (通常用の栄養療法について) key personとの面談
薬剤 (D)	ベンタサ・サラゾピリン プレドニン フラジール その他  PSL総投与量計算	<input type="checkbox"/> 服薬指導1 /stage I II (EDに関して)						<input type="checkbox"/> 服薬指導2 /stage II (内服薬に関して) key personとの面談				<input type="checkbox"/> 服薬指導3 /stage IV (宅配、院外処方)			
メンタルケア (M)	QOL アンケート1 (パンフM-1) CMIテスト1 key personの聴取 日常生活の聴取 ストレス因子アンケート				<input type="checkbox"/> 悩み相談1 (病友、日常生活に関して)		key personとの面談						<input type="checkbox"/> 悩み相談2 (仕事、社会復帰に関して)	QOL アンケート2 (パンフM-1) CMIテスト2 key personとの面談	
教育 (E)	クロウン病とは (パンフE-1) クロウン病友の会紹介 (パンフE-2) 難病申請		経鼻指導 (パンフE-3) ポンプ使用法指導		PEGとは (ビデオ)  器具の管理法 (洗浄・保存について)		経腸栄養チェックリスト key personとの面談 (パンフE-1)	日常生活・妊娠出産について (パンフE-4)			ポンプ管理指導		外来Ns.と面談 (薬品・物品の受け取り方) (宅配の利用)		知識確認テスト 再発時の対応 key personとの面談 外来連絡表をおろす

表3 クリティカル導入前後の比較

	導入前	導入後
症例数 (例)	17	24
a. ED療法推奨患者数 (例)	17	21
b. ED療法同意患者数 (例)	12	20
ED療法同意率(b/a ×100)	70.6%	95.2%*
c. ED療法脱落患者数 (例)	9	5
ED療法脱落率(c/b ×100)	75.0%	25.0%**
累積非入院率 (1年間)	81.8%	87.5%*

\*: NS  
\*\* : p<0.05

あった。クリティカルパス導入前後で脱落率は75%から25%と有意に減少した。また、クリティカルパス導入前にED療法から脱落した患者9例中4例が、導入後には1年以上継続可能となった。クリティカルパス導入後に脱落した患者5例は、全て導入前にも脱落した患者であり、導入後初めてED療法を開始した患者12例では、脱落例はみられなかった。

### 3. 1年間の累積非入院率

治療開始から1年間の累積非入院率を比較すると、導入前後でそれぞれ81.8%、87.5%であり、増加傾向はあるが有意差を認めなかった。

### 4. アンケート結果

アンケートは主治医以外の第三者によるインタビュー形式で行った。患者アンケートでは、パス導入後医療サービスがよくなったとの意見が9割近くをしめた。その内容としては、治療方針がわかりやすくなった、治療への参加意識を感じた、栄養指導がより具体的になった、などの感想が聞かれ全般的に患者満足度は向上したと考えられた。しかし、病状の改善がみられないためパスの有用性を感じないという意見も聞かれた。スタッフのアンケート調査では、パス導入はスタッフ間での情報交換、専門知識の向上、指導内容の充実と効率化などに役立つという意見が聞かれた。

## D. 考察

クローン病は難治性の腸疾患であり、薬物療法単独では十分に再燃が予防できない<sup>2,3)</sup>。薬物療法に比して、栄養療法、特にED療法が緩解導入と緩解維持に有用であるとされている<sup>4,6)</sup>。その長期継続は必ずしも容易ではない。平成4年度の班会議の報告では、ED施行率は25施設平均72.5%であり、ED脱落率は平均30.0%と報告されている。脱落の理由としては疾患に対する理解度とED療法の必要性に対する認識度の不足があげられ、脱落率を減少させるためには患者教育の充実が必須であることが示唆されている<sup>5)</sup>。

クローン病の患者教育は、EDの施行法から精神面の管理にいたるまで多岐にわたり、日常診療のなかで患者教育を充実させることは容易ではない。近年、医師、看護婦、薬剤師、栄養士、ソーシャルワーカーなどによって構成される栄養管理チーム nutritional support team (NST) が提唱され、各々の専門性を生かしたチーム医療が患者教育と栄養療法の成功に有用であることが報告されてきているが、そのスタッフの確保と育成には多大な労力を要する<sup>7-9)</sup>。

クリティカルパスとは、患者に提供する医療サービス

を経時的に記述した疾患別ガイドラインのことであり、クリニカルパスウェイ、パス法などと同義語である<sup>10-19)</sup>。共通の治療目標のもとに各専門家が行う医療内容を標準化しており、医療の質の向上、平均在院日数の短縮、コストの削減を目的としている。すでに糖尿病や透析患者の管理に導入され<sup>20-25)</sup>、インフォームドコンセントやチーム医療の推進にも有用であると報告されてきている。クローン病はその疾患特異性からクリティカルパス導入は遅れており、本邦での報告はみられない。

今回我々はクローン病に、栄養療法の基本となる栄養療法クリティカルパスと、ED療法導入を目的とした教育入院クリティカルパスを導入した。栄養療法クリティカルパスは、栄養療法を中心に4つのステージに分かれている。それぞれのステージにおいては、検査、栄養、薬剤、メンタルケアの項目が記載されている。ステージ1または2で栄養療法を開始し、病状の改善と共にステージが上がり、再燃を認めた際はもとのステージに戻るというスライド方式を取り入れた。このクリティカルパス導入により栄養療法の方針が明確となり、検査や教育を効率よく一貫して行うことが可能となった。また教育入院クリティカルパスは、糖尿病や透析導入時の教育入院を模倣して計画されたもので、ED療法の導入時のみならず再教育のためにも使用された。ED療法の導入時は経鼻チューブの挿入法や低脂肪食の知識などの様々な指導だけでなく、経鼻チューブやポンプなど特殊な物品の手配なども必要となる。クリティカルパスを導入するにより、これらの医療業務を短時間で効率よく行うことができるようになった。

上述のごとく、クリティカルパスにより各専門スタッフの達成すべき目標とそのために行うべき業務内容が明確になった。これまで医師の指示なく動くことのできなかったスタッフに、専門性を生かした仕事と責任が求められるようになった。栄養士、薬剤師、看護婦は基本のクリティカルパスをもとに、それぞれの専門分野を生かしたより詳しいクリティカルパスを作成した。これにより指導内容のばらつきは減少し質が向上したと考えられた。また専門スタッフが共通の目標を達成するために相互の情報交換が必須となったため、共有のカルテシートを作成し、カンファレンスを行うようになった。週1回のカンファレンスでスタッフが集まり、患者毎の問題点と指導の進行状況について意見を交換している。このようにクリティカルパス導入によりスタッフの意識が変わり、チーム医療が大きく推進された。

さらに、クリティカルパスを使用することによりインフォームドコンセントが充実した。治療開始時は患者および家族にクリティカルパスを渡し現在の病状と栄養療法のステージ、今後の治療計画に関して説明を行った。また治療開始後も随時クリティカルパスを使用して治療の進行具合を説明した。これによりアンケート解答のごとく、患者が治療計画を容易に把握するようになり、医療への安心感が生まれ、治療への参加意識が芽生えたと考えられた。現在までの医師中心の一方的な医療でなく、医療スタッフ、患者および家族が共通の目標を持ち治療に携わることは、在宅管理の重要な慢性疾患であるクローン病には非常に有用であると考えられた。

以上のごとくクリティカルパス導入によって1. チーム医療の推進 2. 患者教育内容の改善 3. インフォームドコンセントの充実が可能であった。その結果、患者のクローン病に対する理解とED療法の必要性に対する認識が高まり、ED療法脱落率の減少につながったと考えら

れる。

累積非入院率に関しては、観察期間が1年間と短いため有意差は出ていない。しかしクリティカルパス導入後、患者教育の向上から、再燃時ほとんどの患者がHome ED療法によるコントロールを行うことができるようになり、またスタッフも十分な対応ができるようになっていく。ED療法の継続は薬物療法に比較して累積非入院率を有意に高値に保つとされており<sup>5)</sup>、今後長期観察において再入院率の減少ひいては医療費の軽減などの成果が期待できるものと考えられる。

問題点としては、クローン病は合併症が多くパスが単純に適用できない症例があること、栄養療法以外の治療に関して使用しづらいことなどが挙げられる。クリティカルパスに適用できないバリエーションは重大な問題であるが、バリエーションを詳細に分析することがより良いクリティカルパスの開発に結びつくと思われる。今後は様々な状況に対応できるよう、また新しい知見を取り入れて現在のパスに改良を加えていくことが必要であると考えられた。

#### E. 結論

クローン病の栄養療法におけるクリティカルパスの導入は、インフォームドコンセントの充実やチーム医療の推進に有用であり、これにより栄養療法コンプライアンスの向上に効果があると考えられた。今後長期間の観察で、再燃率の減少や医療費の軽減などの成果が現れてくることが期待される。

#### F. 参考文献

- 1) 松枝 啓, 樋渡信夫, 細田四郎, 他: クローン病におけるHome ED療法の実体と評価に関する研究 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班, 平成3年度報告書 1992;58-62.
- 2) Summers RR, et al: National cooperative Crohn's disease study; Results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847-869.
- 3) Malchow H, et al: European cooperative Crohn's disease study (ECCDS); Results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984;86:249-266.
- 4) 松枝 啓, 正田良助, 梅田典嗣: クローン病におけるHome Enteral Hyperalimentation (HEH) の再燃予防効果 消化器病学の進歩 東京 1985. 174-176
- 5) 松枝 啓, 樋渡信夫, 細田四郎, 他: クローン病におけるHome ED療法の実体と評価に関する研究 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班, 平成4年度報告書 1993;67-72.
- 6) 野村昌史, 垂石正樹, 蘆田知史, 他: Crohn病における在宅経腸栄養療法の緩解維持効果の検討 日消誌 1995;92:1-9.
- 7) 高添正和: 病態に応じたチームアプローチの実際 輸液栄養ジャーナル 1997;19:371-380.
- 8) 綾部時芳, 柴田 好, 蘆田知史, 他: クローン病の

在宅経腸栄養療法の Nutritional Support Team 日臨栄会誌 1995;17:34-39.

- 9) 福田能啓, 他: クローン病患者の在宅経腸栄養療法におけるチーム医療の現況 日臨栄会誌 1994;16:43.
- 10) Giuliano KK, Poirier CE: Nursing case management: Critical pathways to desirable outcomes. *Nursing Management* 1991;22:52-55.
- 11) Hofmann PA: Critical path method: An important tool for coordinating clinical care. *Journal on Quality Improvement* 1993;19:235-246.
- 12) Corbett C, Androwich I: Critical paths-implications for improving practice. *Home Healthcare Nurse* 1994;12:27-34.
- 13) Kegel L: Case management: Critical pathways, and myocardial infarction. *Critical Care Nurse* 1996;16:98-111.
- 14) Archer SB, Burnett RJ, Flesch LV, et al: Implementation of a clinical pathway decreases length of stay and hospital charges for patients undergoing total colectomy and ileal pouch/anal anastomosis. *Surgery* 1997;122:699-703.
- 15) 大庭尚子, 白鳥さつき, 上野公子, 他: 東京都済生会中央病院におけるクリティカル・パスへの取り組み 臨床看護 1996;22:1081-1088.
- 16) 岩下由加里: 消化器科のクリティカルパス クリティカルパス概説 総合消化器ケア 1998;3:88-94.
- 17) 須古博信: クリティカルパスのすべて クリティカルパス導入によるチーム医療の達成 メディカル朝日 1999;28:12-14.
- 18) 阿部俊子: クリティカルパスのすべて クリティカルパスの理論と実践 メディカル朝日 1999;28:8-10.
- 19) 阿部俊子: 米国におけるクリティカルパスの効果研究の現状 看護管理 1999;9:120-130.
- 20) 中田憲一, 中塔辰明: 糖尿病教育入院患者の管理システム クリティカルパスと治療ガイドラインの有効性 糖尿病 1999;42:S187.
- 21) 阪本要一, 阪本敬子, 丸山道彦, 他: 糖尿病教育入院におけるクリティカル・パス応用の試み 糖尿病 1999;42:S186.
- 22) 舟山文子, 藤倉智佳子: 透析導入期におけるクリティカルパス作成の試み 日透析医学会誌 1999;32:877.
- 23) 加藤桂, 金丸健, 寺井直子, 他: 統一した看護手順をめざして クリティカルパスウエイを導入しての考察 日透析医学会誌 1999;32:877.
- 24) 松浦美恵子, 長崎佐代子, 西江香朱美, 他: クリニカル・パスを用いた導入期教育 日透析医学会誌 1999;32:763.
- 25) 江原真弓, 佐藤明美, 金山りさ, 他: 血液透析導入期医療のクリティカルパス 日透析医学会誌 1999;32:646.

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業  
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班  
分担研究報告書

潰瘍性大腸炎の癌化と p53 遺伝子異常  
— colitic cancer surveillance への応用 —

分担研究者 味岡 洋一 新潟大学医学部 第一病理 助教授

研究要旨：[目的] 潰瘍性大腸炎（以下 UC）随伴大腸癌の周囲に、組織形態学的には腫瘍性異型を認めないが、腺管深部でびまん性に p53 染色陽性を示す上皮（以下 MNNM-p53OE: morphologically non-neoplastic mucosa with p53 protein over-expression）が存在していることがある。我々は、同上皮の p53 遺伝子異常の有無と種類を検討した。[対象] MNNM-p53OE を有した大腸癌併存 UC 2 症例。[方法] 浸潤癌部 8 領域、粘膜内癌部（dysplasia 相当）8 領域、MNNM-p53OE 22 領域の DNA をパラフィン切片から抽出し、PCR-direct sequence 法にて p53 の exon 5～8 の塩基配列を検索した。[結果] Case1: 粘膜内癌部で 3/4（75%）、MNNM-p53OE で 2/5（40%）に codon 273 の点突然変異を認めた。Case2: 浸潤癌部で 8/8（100%）、粘膜内癌部で 1/4（25%）、MNNM-p53OE で 8/17（47%）に codon 173 の点突然変異を認めた。[結論と考察] MNNM-p53OE は随伴する癌と同様の p53 遺伝子異常を有しており、UC 随伴癌の初期像もしくは前癌状態の可能性はある。同上皮の認識は colitic cancer surveillance 生検診断に有用であり、そのためには生検組織の p53 染色のルーチン化を考慮する必要がある。

共同研究者

高久 秀哉, 西倉 健, 渡邊 英伸

所属 新潟大学医学部 第一病理

ンス生検診断でこうした病変に注目することが、colitic cancer のより早期の発見と治療への糸口ともなる。昨年度我々は、大腸癌を合併した 2 症例の UC に見られた“腫瘍性異型を示さない p53 蛋白過剰発現上皮（以下 MNNM-p53OE: morphologically non-neoplastic mucosa with p53 protein over-expression）の p53 遺伝子変異の有無についての検討を開始した。本年度は検討が終了したので、その結果を報告する。

A. 研究目的

長期経過潰瘍性大腸炎（UC）の合併症として大腸癌（colitic cancer）がある。日本では 1996 年までに 198 例が報告されている<sup>1)</sup>。今後 UC 長期経過観察例の増加に伴い、colitic cancer の増加も予想され、それらを早期に発見するための臨床・病理診断体系の確立が必要とされる。colitic cancer 早期発見の病理学的マーカーとして、近年 p53 免疫染色が重視されてきている<sup>2)</sup>。浸潤癌の 52%<sup>3)</sup>～100%<sup>2)</sup>、dysplasia と呼ばれる前癌病変（もしくは粘膜内癌）の 30%<sup>3)</sup>～79%<sup>2)</sup>で、免疫組織学的に p53 蛋白の過剰発現が認められる。また、PCR-SSCP 法を用いた検索でも、colitic cancer および dysplasia のそれぞれ 83～95%、48～67%<sup>4)5)</sup>に p53 遺伝子異常が報告されており、p53 遺伝子異常は colitic cancer 発生のごく初期の段階に関与していることが想定されている<sup>4)</sup>。一方、p53 蛋白過剰発現は、colitic cancer 周囲の、形態学的に腫瘍性異型を示さない上皮にも見られることがある<sup>6)</sup>。これら上皮に p53 遺伝子異常が存在すれば、それらは腫瘍性異型を獲得する以前の（dysplasia 以前の）、colitic cancer 初期病変である可能性があり、サーベイラ

B. 研究方法

MNNM-p53OE を認めた大腸癌合併 UC 2 症例を対象とし、浸潤癌部 8 領域、粘膜内癌部 8 領域、MNNM-p53OE 22 領域のパラフィンブロックから DNA を抽出し、nested PCR-direct sequence 法で p53 遺伝子の exon 5～8 の塩基配列を検索した<sup>7)</sup>。

C. 研究結果

- Case1: 粘膜内癌部の 3/4（75%）、随伴する MNNM-p53OE の 2/5（40%）に、codon 273 の点突然変異（CGT → TGT ; Arg → Cys）が認められた。
- Case2: 浸潤癌部の 8/8（100%）、粘膜内癌部の 1/4（25%）、MNNM-p53OE の 8/17（47%）に、codon 173 の点突然変異（GTG → TTG ; Val → Leu）が認められた。

D. 考察

形態学的には腫瘍性異型を示さない p53 蛋白過剰発現

上皮にも、colitic cancer発生の初期段階に関与すると考えられているp53遺伝子異常が認められた。更に、同上皮に見られたp53遺伝子異常のパターンは、近接する「形態学的に明らかな癌」の遺伝子異常と同一であった。このことは、同上皮が、形態学的に腫瘍異型を獲得する以前のcolitic cancerの初期像または前癌状態である可能性を強く示唆するものと考えられる。同上皮の認識はcolitic cancer surveillance生検診断に有用であり、そのためには生検組織のp53染色のルーチン化を考慮する必要がある。

#### E. 参考文献

齊藤修治, 長嶺弘太郎, 小松茂治, 他: 潰瘍性大腸炎に合併した大腸癌の5例ならびに本邦報告203例の集計日消誌 1998;95:539-546.

1) 味岡洋一, 渡辺英伸, 小林正明 他: 潰瘍性大腸炎に合併する大腸癌・dysplasiaの肉眼・実体顕微鏡像と生検組織診断 胃と腸 1995;30:629-642.

2) Taylor HW, Boyle M, Smith SC et al: Expression of p53 in colorectal cancer and dysplasia complicating ulcerative colitis. Br J Surg 1993;80:442-444.

3) Brentnall TA, Crispin DA, Rabinovitch PS et al: Mutation in the p53 gene: An early marker of neoplastic progression in ulcerative colitis. Gastroenterology 1994;369-378.

4) Yin J, Harpaz N, Tong Y et al: p53 point mutations in dysplastic and cancerous ulcerative colitis lesions. Gastroenterology 1993;104:1633-1639.

5) Matsuda K, Watanabe H, Ajioka Y et al: Ulcerative colitis with overexpression of p53 preceding overt histological abnormalities of the epithelium. J Gastroenterology 1996;31:860-867.

6) Kuwabara A, Watanabe H, Ajioka Y, et al: Alteration of p53 clonality accompanying colorectal cancer progression. Jpn J Cancer Res 1998;89:40-46.

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業  
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班  
分担研究報告書

潰瘍性大腸炎サーベイランスにおける効率化の検討

分担研究者 名川 弘一 東京大学 腫瘍外科 教授

研究の要旨：長期経過した潰瘍性大腸炎患者における癌・dysplasiaの発現と関連し得る臨床的な因子を明らかにすることを目的とした。1985年から1997年まで当科で経験した7年以上経過した全大腸炎患者を対象とし、これを大腸癌またはdysplasiaを合併した16例とそれ以外の61例を比較した。単因子分析では腫瘍群・対照群間で炎症の活動性を示す以下の4因子で有意差が認められた：①3ヶ月以上の症状のあった年数 ( $p=0.004$ )、②難治性 ( $p=0.001$ )、③下血期間 ( $p=0.022$ )、④下痢期間 ( $p=0.004$ )。多変量解析では有意な因子は2因子であった。下痢期間が1ヶ月長くなるごとに hazard ratioは1.015 (95%CI: 1.007-1.023) となった。発症年齢は1歳増すごとに hazard ratioが1.081 (95%CI: 1.028-1.138) であった。炎症の活動性を示す下痢期間が癌・dysplasia発現と最も相関しており、期間の長いほど癌・dysplasiaの発現が多く認められた。また、総下痢期間>50カ月、総下血期間>75カ月、年3ヶ月以上の炎症>5年、難治例のいずれか1つ以上が認められた場合には、特に高いリスクが認められた。

共同研究者

篠崎 大、渡辺 聡明

所属 東京大学 腫瘍外科

A. 研究目的

長期経過した潰瘍性大腸炎患者には大腸癌の発生率が高いことが指摘され、その生命予後を悪化させている。潰瘍性大腸炎に合併した大腸癌の発見は遅れる傾向にあり、イレウスなどの症状が出現する頃には高度進行癌になっていることが多く、予後不良である。現在その対策として無症状で長期経過した広範囲の患者に画一的に同じ頻度でサーベイランス内視鏡検査が施行されてきた。このため、癌やその前癌病変とされる dysplasia の発見率が低く効率的でないとの指摘がある。その効率を向上させるためにはリスクの高い患者にはより高頻度に検査し、リスクの低い患者には検査の頻度を下げることが有用である。同じ潰瘍性大腸炎患者でもその活動性は個々の患者によって大きく異なり、例えば腸炎の活動性と癌のリスクが相関する可能性も考えられる。しかし、今まで潰瘍性大腸炎の臨床経過と合併する癌・dysplasia発現との直接的な関連について十分な検討がなされていなかった。さらに潰瘍性大腸炎の治療には、通常サラゾピリンやステロイドなどの免疫抑制作用を持つ薬剤が使用される。これらの薬剤も癌・dysplasiaの発現に関与している可能性がある。これらの癌・dysplasiaの発現と関連し得る臨床的な因子を明らかにして、サーベイランス内視鏡を高頻度に行うべき潰瘍性大腸炎の癌・dysplasia合

併ハイリスク症例を選別できるか明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

[癌・dysplasiaを伴った患者(腫瘍群)]

1985年から1997年まで当科で経験した大腸癌を合併した潰瘍性大腸炎症例は15例であった。このうち癌発見の9年前に結腸全摘・回腸直腸吻合術を施行され、下に示す基準では潰瘍性大腸炎の活動性が評価困難と考えられた直腸癌患者を除いた14例を対象とした。いずれも形態学的に通常の大腸癌すなわち限局潰瘍型とは異なった形態、例えば平坦病変や絨毛状病変などの形態を示し、多発 dysplasia の併存などの所見が認められ潰瘍性大腸炎を母地とした大腸癌の特徴を満たしていた。

同時期に別の11例の潰瘍性大腸炎患者に dysplasia が認められた。このうち、1例はUC-IIIが1回のみ平坦粘膜に認められたが、以降毎年サーベイランスを施行しているにも関わらず1回も再現されなかった。また、8例は通常の腺腫に見られるような有蓋性または無蓋性の隆起として認められたものであり、いずれも年齢が50歳以上で1例を除き全例で罹病期間が7年未満であったため、通常の腺腫が潰瘍性大腸炎患者に偶然合併したと考え除外した。残りの2例を対象とした。

以上、癌症例14例と dysplasia 症例2例をあわせて腫瘍群とした。

[癌・dysplasiaの認められなかった患者(対照群)]

1985年から1997年8月までに東京大学第一外科を受診した350例の潰瘍性大腸炎患者のうち、長期経過した全大腸炎型で、打ち切り時点とその2年前までとの間に



内視鏡を行い癌・dysplasiaがないことを確認できた61症例を対照群とした。350例のうち16例は大腸癌かdysplasiaを合併しており、95例は既に腸切除を受けており、124例は左側大腸炎型か直腸炎型であった。また、35例については長期(発症後7年以上)経過を見ず、19例は内視鏡的に癌・dysplasiaのないことが確認されなかったため除外症例となった。

[データ集積]

臨床記録をreviewし、腫瘍群と対照群から以下の情報を得た。

1. 家族歴:第1, 2親等の血縁者に大腸癌があるか否かにより, 陽性(+)または陰性(-)に分類した。
2. 打ち切り時年齢:腫瘍群は癌・dysplasiaの最初の診断時年齢とした。対照群は1997年8月時点の年齢か, もし患者が1997年8月に受診していなければ, 最終外来通院時の年齢とした。罹病期間は打ち切り時年齢から発症年齢を引くことにより計算した。
3. 潰瘍性大腸炎の活動性は以下の因子により評価した。
  - a. 難治性:厚生省研究班の基準<sup>1)</sup>によった。
  - b. 重症発作:過去に重症発作が認められるか否かを検討した。
  - c. 下痢期間:1日4回以上の下痢便であった期間のみ集計し検討した。
  - d. 1年間に3ヶ月以上炎症症状の認められた年数。以下の3通りの病態から成る:
    - (1) 症状が持続したが, 治療しなかった。
    - (2) 治療したにも関わらず症状が持続した。
    - (3) 治療に反応して症状が軽快したが比較的早期に再燃し, 結果として1年間の合計で3ヶ月以上の有症状期間のあるもの。
  - e. 入院回数と総入院期間(月で表示)。
4. 薬物療法. 投与量に関わらず, sulfapyridineと全身的corticosteroidsを使用した期間を記録した。我々の患者にはその他の免疫抑制剤は投与されなかった。

[統計解析]

単因子解析には, 数量データ, 即ち発症年齢・打ち切り時年齢・罹病期間・入院回数・入院期間(月)・下痢期間(月)・下血期間(月)・年3ヶ月以上炎症の認められた年数・ステロイドとサラゾピリン使用期間(月)に対してMann-Whitney U-testを, カテゴリーデータ(癌家族歴・性・難治・重症)に対しては $\chi^2$ 検定またはFisherの直接法を行った。多変量解析として潰瘍性大腸炎患者で癌・dysplasiaの発生を予測する因子をCox proportional hazards regression analysisにて検討した。この時, 独立変数として表6の罹病期間・打ち切り時年齢以外のすべての因子を使用した。有意水準 $p < 0.05$ にて前向きおよび後ろ向きstepwise法を行った。統計解析は統計ソフトとしてstata version 6.0 (Stata Corp, Cokkege station, TX)を用いた。

C. 研究結果

[単因子分析] (表1)

単因子分析では腫瘍群・対照群間で炎症の活動性を示す以下の4因子で有意差が認められた:①3ヶ月以上の症状のあった年数( $p=0.004$ ), ②難治性( $p=0.001$ ), ③

下血期間( $p=0.022$ ), ④下痢期間( $p=0.004$ )。平均発症年齢は腫瘍群の方が対照群より高かったが, 有意差はなかった( $p=0.157$ )。罹病期間は両群でほとんど差がなかった(平均で15.0年対, 15.1年)。全身的ステロイド投与期間は腫瘍群で長い傾向にあったが有意差には達しなかった( $p=0.148$ )。

表1 単因子分析

	癌・dysplasia		P
	あり	なし	
大腸癌家族歴(陽性率%)	0.0	1.7	0.792 <sup>a)</sup>
性(男性の割合%)	59.0	62.5	0.800 <sup>b)</sup>
発症年齢 <sup>1)</sup>	34.3 ± 3.6	28.4 ± 1.7	0.157 <sup>c)</sup>
年齢 <sup>1)</sup>	49.3 ± 2.9	43.5 ± 1.8	0.105 <sup>c)</sup>
罹病期間(年)	15.0 ± 1.5	15.1 ± 0.7	0.962 <sup>c)</sup>
難治(%)	31.3	3.3	0.001 <sup>a)</sup>
重症(%)	12.5	3.3	0.189 <sup>a)</sup>
入院回数 <sup>1)</sup>	2.1 ± 0.8	1.1 ± 0.2	0.256 <sup>c)</sup>
入院期間(月) <sup>1)</sup>	4.47 ± 1.9	2.12 ± 0.4	0.266 <sup>c)</sup>
下痢(月) <sup>1)</sup>	71.1 ± 17.9	10.8 ± 2.0	0.004 <sup>c)</sup>
下血(月) <sup>1)</sup>	74.5 ± 20.8	21.1 ± 3.0	0.022 <sup>c)</sup>
炎症>3月/年 <sup>1)</sup>	7.9 ± 1.4	2.9 ± 0.4	0.004 <sup>c)</sup>
ステロイド(月) <sup>1)</sup>	41.4 ± 13.2	20.6 ± 3.7	0.148 <sup>c)</sup>
サラゾピリン(月) <sup>1)</sup>	121 ± 22	119 ± 9	0.920 <sup>c)</sup>

1) 平均±標準誤差

a) Fisher's exact test

b) Pearson chi-squared test

c) t-test with unequal variances

[多変量解析] (表2)

有意な因子は2因子であった。下痢期間が1ヶ月長くなるごとにhazard ratioは1.015 (95%CI: 1.007-1.023)となった。発症年齢は1歳増すごとにhazard ratioが1.081 (95%CI: 1.028-1.138)であった。前向き法および後ろ向き法とも同じ結果が得られた。

表2 多変量解析

因子	Hazard Ratio	95% C.I.	P
下痢(月)	1.015	1.007-1.023	0.000
発症年齢(年)	1.081	1.028-1.138	0.003

[単因子分析に基づいたリスクファクター] (表3)

単因子分析で腫瘍群・対照群間で有意差の見られた4因子のうち, 下痢の期間が50ヶ月を越える症例で腫瘍群であったのは90% (9/10), 難治例では71% (5/7)であった。下血期間が75ヶ月を越えたものは50% (8/16), 年3ヶ月以上の症状期間が5年以上の症例では48% (12/25)の症例で癌・dysplasiaが認められた。これら4因子のうち1つ以上が陽性の症例では50%に腫瘍が認められ, 腫瘍群16例中13例(81%)がこれに該当していた。該当しなかった3例はいずれも50歳以上の症例であった。

表3 リスクファクター

因子	分類	癌・dysplasia	p
下痢	50カ月以上	9/10 (90%)	<0.0001
	50カ月未満	7/67 (10%)	
難治	あり	5/7 (71%)	0.0005
	なし	11/70 (16%)	
下血	75カ月以上	8/16 (50%)	0.0025
	75カ月未満	8/61 (13%)	
炎症>3月/年	5年以上	12/25 (48%)	<0.0001
	5年未満	4/52 (8%)	
Risk	あり	13/26 (50%)	<0.0001
	なし	3/51 (6%)	

#### D. 考察

今回の結果は潰瘍性大腸炎において、下痢等の有症状期間が長い症例に大腸腫瘍の発生するリスクが高いことを示している。今回の多変量解析では、下痢が50カ月認められる症例は全く認められない症例より2.11倍(=1.01520)倍のリスクがあると計算される。Levinらは潰瘍性大腸炎において炎症自体が腫瘍を促進させる因子と考える報告しており<sup>2)</sup>、我々の結果はこの仮説を支持するものであった。このことは慢性持続型が大腸癌のハイリスクであるとする傾向<sup>3)</sup>と一致している。しかし、Pinczowskiらは、潰瘍性大腸炎の活動性を年当たりの悪化回数・診察回数・検査回数などで評価し、活動性が高いことは癌の発生に抑制的であるとしている<sup>4)</sup>。潰瘍性大腸炎における腫瘍と活動性との関連を示すデータは他に少なく、今後の検討が待たれる。

今回の検討結果はすぐに臨床的な患者取り扱い検討に応用できる。即ち、表2に挙げられている因子の一つ以上が陽性的の場合、ハイリスク症例としてより積極的にサーベイランスを行うことが勧められるが、もし、どの因子にも当てはまらなければ、サーベイランスの間隔を延ばしうる。現在のサーベイランスプログラムが1-3年毎に内視鏡を行っている<sup>4)(10)</sup>ことを考えると、表8内の1因子以上陽性的の患者には少なくとも年1回の検査が勧められる。また、1日4回以上の下痢が通算50カ月を越える場合には、今回の検討で90%の高率で大腸腫瘍が生じているため、定期的なサーベイランスが続けられない症例では、予防的な腸切除が勧めた方がよい場合もある。

潰瘍性大腸炎の癌化について罹患範囲と罹病期間はリスクとして広く認められている<sup>11)</sup>。Priorら<sup>11)</sup>とEkbon<sup>12)</sup>らは若年発症をリスクとしているのに対し、Kvistら<sup>13)</sup>とGreenstein<sup>14)</sup>らは若年発症はリスクでないとしている。我々の検討では単因子解析では発症年齢による差は認められなかった。逆に、今回の多変量解析では発症年齢が高いことが癌・dysplasiaの有義なリスクとされた。この理由は、本研究では形態などから対象となった腫瘍はすべて潰瘍性大腸炎を母地としたもののみを選択したが、実際には偶然に潰瘍性大腸炎患者に合併した癌・dysplasiaも含まれているからかもしれない。

喫煙も影響因子の可能性があるが<sup>4)</sup>、今回の検討はretrospectiveであるため多くの症例でデータがとれず検討できなかった。原発性硬化性胆管炎合併患者は大腸腫瘍のハイリスクとされているが<sup>15)</sup>、今回の我々の患者でこの疾病を合併していないものはなかった。

遺伝子的にはBrentnallらの報告がある<sup>16)</sup>、germline

でのDNA複製時の誤りを修復する酵素の1つであるMSH2 exon 13のsplice acceptor siteの構成がT->Cとなっている者の比率を検討したところ、癌かhigh grade dysplasia症例では14/53 (26%)と多かったのに対し癌・dysplasiaを伴わない潰瘍性大腸炎患者では4/36 (11%)と低かった(p=0.043)。今後、遺伝子的に癌・dysplasia患者のハイリスク患者の選別していくことも一つの方向と考えられる。

治療に用いられる薬剤が発癌と関連する可能性がある。Pinczowskiらはsulfapyridine治療が腫瘍発生に対して保護的に働く、すなわち腫瘍の発生を防ぐか、もしくは発育を遅らせる効果のあることを示した<sup>4)</sup>。しかし一方Lashnerらはsulfapyridine治療のため葉酸欠乏を来たし腫瘍の悪性化に荷担するとしている<sup>17)</sup>。我々の検討ではsulfapyridineの投与期間は腫瘍の発生とは無関係であった。なお、Lashnerら<sup>17,18)</sup>はサラゾピリンによる葉酸欠乏のため潰瘍性大腸炎で大腸癌の発生頻度が高いと考え葉酸製剤を投与しているが、今回の症例では葉酸を投与されたものはなかった。

ステロイドに関しては、単因子解析でその治療期間が腫瘍群で長い傾向にあったが有意差はなく(p=0.148)。多変量解析では無関係であった。潰瘍性大腸炎の活動性が腫瘍群で高かったことを考え合わせると、ステロイドの使用自体より、炎症が持続することの方がより腫瘍の発生と関連している可能性が示唆された。

炎症の活動性を示す下痢期間が癌・dysplasia発現と最も相関しており、期間の長いほど癌・dysplasiaの発現が多く見られた。また、総下痢期間>50カ月、総下血期間>75カ月、年3ヶ月以上の炎症>5年、難治例のいずれか1つ以上が認められた場合には、特に高いリスクが認められた。

多変量解析では2つの有意な独立変数が得られ、下痢期間では1ヶ月長くなるごとに1.015倍、発症年齢では1歳高齢になるごとに1.081倍リスクの上昇が認められた。

#### E. 参考文献

- 1) 井上幹男: 内科分科会報告 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班 昭和61年度研究報告書 p27-30.
- 2) Levin B: Ulcerative colitis and colon cancer: biology and surveillance. J Cell Biochem Suppl 1992;16G:47-50.
- 3) Edwards FC, Truelove SC: The course and prognosis of ulcerative colitis. Gut 1964;5:1-64.
- 4) Pinczowski D, Ekbon A, Baron J, Yuen J, Adami HO: Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. Gastroenterology 1994;107:117-120.
- 5) Lennard-Jones JE, Melville DM, Morson BC, Ritchie JK, Williams CB: Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. Gut 1990;31:800-806.
- 6) Rosenstock E, Farmer RG, Petras R, Sivak MJ, Rankin GB, Sullivan BH: Surveillance for colonic carcinoma in ulcerative colitis. Gastroenterology 1985;89:1342-1346.
- 7) Nugent FW, Haggitt RC, Gilpin PA: Cancer surveillance in ulcerative colitis. Gastroenterology 1991;100:1241-1248.

- 8) Lynch DA, Lobo AJ, Sobala GM, Dixon MF, Axon AT: Failure of colonoscopic surveillance in ulcerative colitis. *Gut* 1993;34:1075-1080.
- 9) Lashner BA, Kane SV, Hanauer SB: Colon cancer surveillance in chronic ulcerative colitis: historical cohort study. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1083-1087.
- 10) Levin B, Lennard-Jones J, Riddell RH, Sachar D, Winawer SJ, the WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer: Surveillance of patients with chronic ulcerative colitis. *Bull World Health Organization* 1991;69:121-126.
- 11) Prior P, Gyde SN, Macartney JC, Thompson H, Waterhouse JA, Allan RN: Cancer morbidity in ulcerative colitis. *Gut* 1982;23:490-497.
- 12) Lennard-Jones JE, Melvie DM, Morson BC, Ritchie JK, Williams CB: Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut* 1990;31:800-806.
- 13) Kvist N, Jacobsen O, Kvist HK, Norgaard P, Ockelmann HH, Schou G, Jarnum S: Malignancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:497-506.
- 14) Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Pucillo A, Papatestas AE, Kreef I, Geller SA, Janowitz HD, Aufses AJ: Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: Factors determining risk. *Gastroenterology* 1979;77:290-294.
- 15) Brentnall TA, Haggitt RC, Rabinovitch PS, Kimmey MB, Brobber MP, Levine DS, Kowdley KV, Stevens AC: Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996;110:331-338.
- 16) Brentnall TA, Rubin CE, Crispin DA, Stevens A, Batchelor RH, Haggitt RC, Bronner MP, Evans JP, McCahill LE, Bilir N, Boland CR, Rabinovitch PS: A germline substitution in the human MSH2 gene is associated with high-grade dysplasia and cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1995;109:151-155.
- 17) Lashner BA, Heidenreich PA, Su GL, Kane SV, Hanauer SB: Effect of folate supplementation on the incidence of dysplasia and cancer in chronic ulcerative colitis. A case-control study. *Gastroenterology* 1989;97:255-259.
- 18) Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL, Knesebeck A, Brzezinski A: The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 112 (1):29-32,1997.

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業  
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班  
分担研究報告書

Crohn 病患者の健康関連 QOL (HRQOL)  
— 日本語版 IBDQ を用いた検討

分担研究者 櫻井 俊弘 福岡大学筑紫病院 消化器科 講師

研究要旨：[背景・目的] 昨年度までに、一般的 QOL 尺度である日本語版 SF-36 を用いた調査にて Crohn 病患者の健康関連 QOL (以下 HRQOL) は標準的日本人と比較し低下していることを報告してきた。今後、医療行為が HRQOL に与える影響を調査するため、炎症性腸疾患の疾患特異的尺度を用いた検討を行なう必要がある。[研究の概要と方法] 疾患特異的尺度としては特定疾患に対する QOL 調査研究班が翻訳し作成した日本語版 IBDQ を用いる。今年度は予備的研究として HRQOL に影響を与えると推測される患者の疾患背景および医療内容の洗い出しを行い、医師記入欄作成を行なった。その結果、検討する患者背景として病勢評価、病型、病悩期間、合併症の有無などを挙げた。さらに HRQOL に影響する医療行為については治療の経過と HRQOL の推移の関連性を検討する予定である。治療は入院治療と外来治療に分け、入院治療としては腸手術および栄養療法を、外来治療としては在宅経腸栄養療法を取り上げることとした。来年度は約 80 例の Crohn 病患者のエントリーを目標として調査を開始する予定である。

共同研究者

松井 敏幸, 八尾 恒良<sup>1)</sup>, 橋本 英樹<sup>2)</sup>,  
岩男 泰<sup>3)</sup>, 福原 俊一<sup>4)</sup>

所属 福岡大学筑紫病院 消化器科<sup>1)</sup>,  
帝京大学 衛生・公衆衛生学<sup>2)</sup>,  
慶應義塾大学医学部 内科<sup>3)</sup>,  
東京大学大学院 医学系研究科<sup>4)</sup>

A. 研究の目的

炎症性腸管障害に悩む患者の健康関連 QOL (以下 HRQOL) を定量的に測定するには、一般的尺度による測定と疾患特異的尺度による測定の 2 種類が考えられる。これまで、我々は欧米で標準的に用いられている一般的尺度である SF-36 質問表<sup>1)</sup> を用いて Crohn 病患者の HRQOL を測定し、Crohn 病患者の HRQOL は標準的日本人と比較し低下していることを報告してきた<sup>2)3)</sup>。

次の検討として疾患特異的尺度による HRQOL 測定、特に医療行為がどのように Crohn 病患者の HRQOL に影響を与えるかの調査を行なう。疾患特異的尺度としては日本語版 IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) を用いる予定である。日本語版 IBDQ はすでに内的整合性など計量心理学的特性の一部については確認が取れているが、臨床的变化に伴って鋭敏に変化するかどうか、すなわち尺度の反応性については検討できていない。臨床行為の効果判定などに本尺度を用いるには、反応性が十分であることを確認する必要がある。

そこで本年は反応性検討のためのプロトコールおよび質問票を準備し、来年度には縦断的観察を主体とした研究を行う手はずを整えてきた。その経緯と、詳細な計量心理学的特性の検討を目的とした横断的研究の概要もあわせて報告する。

B. 研究の方法

研究班の分担研究者や研究協力者の施設にて観察中の Crohn 病患者を対象とする。

次年度は Crohn 病の HRQOL に関する横断的研究と縦断的研究を行なう。

1) 横断的研究

横断的研究は本研究班の分担研究者や研究協力者の施設にて観察中の Crohn 病患者を対象とし、可能な限り多数例の Crohn 病患者を調査する。調査に用いる調査票は医療内容を記載する医師記入欄と患者への質問票で構成する予定である。今年度、HRQOL に影響を与えると推測される患者の疾患背景および医療内容などの臨床的指標の洗い出しを行い、医師記入欄作成に向け検討を行なった。その結果、検討する患者背景の項目として病勢評価、Crohn 病の病型、病悩期間、入院回数、腸切除の回数、合併症の有無、在宅栄養療法の有無およびその内容などを挙げた。病勢評価には国際的疾患活動性指標である Crohn Disease Activity Index (CDAI), Dutch Activity Index, IOIBD アセスメントスコアを用いることとした。患者への質問票は厚生省特定疾患に対する QOL 調査研究班と協議し、情報の集積のため一般的尺度と疾患特異的尺度の両者による QOL 測定が良いとの結論に達した。実際には、

日本語版IBDQと日本語版SF36を主体に構成することとした。IBDQは欧米で用いられている炎症性腸疾患の疾患特異的尺度であるが<sup>4)</sup>、厚生省特定疾患に対するQOL調査研究班により翻訳され日本語版IBDQが作成された。日本語版IBDQの質問文と選択肢の記述を別表に示した。日本語版IBDQはQOL調査研究班が昨年度行なった小規模なpilot studyにて計量心理学的特性が検討され、内的整合性や構成妥当性およびSF36をgold standardとした基準関連妥当性はすでに確認されている。今回、多数例の検討により詳細な計量心理学的特性の検討を行なう予定である。さらに調査患者の背景因子、医療内容別にHRQOLの比較を行ない、Crohn病の臨床的背景がどのようにHRQOLに影響を与えるかについても解析を行なう。

## 2) 縦断的研究

入院治療を必要とする活動期Crohn病患者を対象とし、如何なる臨床行為がHRQOLに影響を及ぼすかについて、治療の経過とHRQOLの推移の関連性を検討する。実際の調査は、Crohn病の診断を受け初回入院した患者もしくは再燃増悪のため栄養療法や手術療法を目的に入院した患者を対象とし、①入院時、②栄養療法または手術などの治療直後、③退院後1ヶ月、④1年後の計4回HRQOLの測定を行なう。①と②を比較することにより、栄養療法(完全経腸栄養療法または完全経静脈栄養療法)あるいは手術によるCrohn病の病状改善がHRQOLに如何に関連するかを検討する予定である。また、③と④を比較することにより在宅栄養療法の影響を検討する。患者への質問は横断的研究と同様に日本語版IBDQと日本語版SF36を主体に構成した質問票を用いる。

解析の方法は臨床的变化とHRQOLスコアの変化の比を分散補正で標準化したものを、反応性指標とし一般的尺度である日本語版SF36と疾患特異的尺度である日本語版IBDQを比較する。疾患特異的尺度のほうが反応性が優れていることが期待される。

## C. 考察

現在、厚生省特定疾患QOL研究班の協力を得てプロトコルのつめに入っている。質問票は患者質問票ならびに医師質問票ともほぼ完成しており、年度内から一部施設では患者の登録を開始し横断的研究を開始する。さらに、約80名のエントリーを目標とし、1年間の縦断的観察を行う。福岡大学筑紫病院をコントロールセンターとして調査を進める予定である。

## D. 参考文献

- 1) Ware J and Sherbourne CD: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Medical care 1992;30:473-483.
- 2) 櫻井俊弘, 長浜 孝, 八尾恒良, ほか. クロウン病患者のQuality of Life. 厚生省特定疾患難知性炎症性腸管障害調査研究班. 平成9年度研究報告書(班長・下山 孝) 1998,26-30.
- 3) 櫻井俊弘, 長浜 孝, 八尾恒良ほか. クロウン病患者のQuality of Life (第2報) 厚生省特定疾患難知性炎症性腸管障害調査研究班. 平成10年度研究報告書(班長・下山 孝) 1999,38-41.
- 4) Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, et al: A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1989;96:804-810.

## E. 日本語版IBDQ

日本語版IBDQの質問票の質問と選択肢の文章をほぼ原文どおりに転載した。複数の質問項目で選択肢が同一であったので、文末に選択肢の内容を記載した(註1, 註2)。なお、質問番号に付記したアルファベットは、(B)が腹部症状関連、(S)が全身症状関連、(E)が情緒関連、(SF)が社会生活関連の質問項目であることを示している。

問1 (B). この2週間のうち、どのくらいひんぱんにお通じがありましたか。

1. これまでに一番多かった時と同じくらいか、またはそれ以上であった。
2. きわめてひんぱんにあった。
3. とてもひんぱんにあった。
4. いつもよりかなり多かった。
5. いつもよりある程度多かった。
6. いつもよりわずかに多かった。
7. いつもと変わらなかった。

問2 (S). この2週間のうち、疲れてくたくただと感じて困ったことがどのくらいありましたか(註1)。

問3 (E). この2週間のうち、自分の思い通りにならずイライラしたり、じれったい、落ち着かないと感じたことがどのくらいありましたか(註1)。

問4 (SF). この2週間のうち、炎症性腸疾患が原因で、学校または仕事や家事を休んだりしたことがどのくらいありましたか?(註1)

問5 (B). この2週間のうちおなかを下したことがどのくらいありましたか(註1)。

問6 (S). この2週間、どのくらい活力・エネルギーがありましたか。

1. 全く活力がなかった
2. ほとんど活力がなかった
3. 少し活力があった
4. ある程度活力があった
5. かなり活力があった
6. とても活力があった
7. 活力に満ちあふれていた

問7 (E). この2週間のうち、腸が悪いせいで手術が必要になるかも知れないと考えて不安になったことがどのくらいありましたか(註1)。

問8 (SF). この2週間のうち、腸が悪いせいで人づきあいの約束を先に延ばしたり取り消したりしなくてはならなかったことがどのくらいありましたか?(註1)

問9 (B). この2週間のうち、おなかの差し込むような痛みに悩まされたことがどのくらいありましたか(註1)。

問10 (S). この2週間のうち、全体的に体調がよくないと感じたことがどのくらいありましたか(註1)。

問11 (E). この2週間のうち、トイレに間に合わないのではないかと不安になって困ったことがどのくらいありましたか(註1)。

問12 (SF). この2週間、腸が悪いせいで、健康なら喜んではずのレジャーやスポーツをするのがどのくらい難しくなりましたか。

1. きわめてむずかしく、レジャーやスポーツをするのは不可能だった
2. たいへんむずかしかった
3. かなりむずかしかった
4. ある程度むずかしかった
5. 少しむずかしかった
6. ほとんどむずかしくなかった
7. まったくむずかしくなく、自由にスポーツやレジャーを楽しむことができた

問13 (B). この2週間のうち、おなかが痛くて困ったことがどのくらいありましたか (註1)。

問14 (S). この2週間のうち、ぐっすり眠れなかったり、夜中に目がさめて困ったことがどのくらいありましたか (註1)。

問15 (E). この2週間のうち、気分が落ち込んだことがどのくらいありましたか (註1)。

問16 (SF). この2週間のうち、トイレが近くにないところでの行事や催しに参加するのをやめなければならなかったことがどのくらいありましたか (註1)。

問17 (B). 全体的にみて、この2週間のあいだ、たくさんおならが出ることはどのくらい問題となりましたか (註2)。

問18 (S). 全体的にみて、この2週間、自分がありたい体重に達したりあるいはそれを保つ事があなたにとってどのくらい問題となりましたか (註2)。

問19 (E). 腸が悪い患者さんの多くは、自分の病気のことで、心配したり、不安になったりすることがよくあります。たとえば、がんになるのではないか、これ以上よくなるのではないか、あるいは再発してしまうのではないか、といったものです。全体的にみて、この2週間のうち、このような不安や心配を感じたことがどのくらいありましたか (註1)。

問20 (B). この2週間、おなかが張った感じがして困ったことがどのくらいありましたか (註1)。

問21 (E). この2週間のうち、ストレスのない、おだやかな気持ちでいたことがどのくらいありましたか (註1)。

問22 (B). この2週間のうち、排便のときに出血したことがどのくらいありましたか (註1)。

問23 (E). この2週間のうち、腸が悪いせいで恥ずかしいと感じたことがどのくらいありましたか (註1)。

問24 (B). この2週間のうち、腸には何も残っていないのに、トイレに行きたくなくて困ったことがどのくらいありましたか (註1)。

問25 (E). この2週間のうち、泣きたい気持ちになったり取り乱したりしたことがどのくらいありましたか (註1)。

問26 (B). この2週間のうち、下着を汚してしまったことがどのくらいありましたか (註1)。

問27 (E). この2週間のうち、腸が悪いせいで腹が立ったことがどのくらいありましたか (註1)。

問28 (SF). この2週間のうち、腸が悪いせいであなたの性生活はどのくらいむずかしかったですか。

1. 腸が悪いせいで、性生活はまったくなかった
2. 腸が悪いせいで、とてもむずかしかった
3. 腸が悪いせいで、かなりむずかしかった
4. 腸が悪いせいで、ある程度むずかしかった
5. 腸が悪いせいで、少しむずかしかった
6. 腸が悪いせいで、ほとんどむずかしくなかった
7. 腸が悪いせいで、ぜんぜんむずかしくなかった

問29 (B). この2週間のうち、吐き気がしたり胃がむかむかしたことがどのくらいありましたか (註1)。

問30 (E). この2週間のうち、自分がイライラしていると感じたことがどのくらいありましたか (註1)。

問31 (E). この2週間のうち、まわりに人が自分の気持ちをよくわかってくれないと感じたことがどのくらいありましたか (註1)。

問32 (E). この2週間の自分の生活に、満足感、幸せ、あるいは楽しみを感じたことがどのくらいありましたか。

1. 非常に不満で、ほとんどいつも不幸だと感じた
2. 全体的に不満で、不幸だった
3. かなり不満で、不幸だった
4. だいたい満足して、幸せだった
5. ほとんどいつも満足して、幸せだった
6. ほとんどいつもとても満足して、幸せだった
7. きわめて満足して、この上なく幸せだった

註1 と註2 の選択肢は以下の通りである。

- 註1: 1. いつも  
2. ほとんどいつも  
3. たびたび  
4. 時々  
5. たまに  
6. ほとんどなかった  
7. 全くなかった

- 註2: 1. とても大きな問題  
2. かなり大きな問題  
3. 大きな問題  
4. ある程度の問題  
5. 小さな問題  
6. ほとんど問題なし  
7. まったく問題なし

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業  
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班  
分担研究報告書

UC と CD の患者の QOL にストーマは影響を及ぼすか？：  
大腸癌患者における予備的検討

分担研究者 吉岡 和彦 関西医科大学 第二外科 講師

研究要旨：[はじめに] IBD の患者においてストーマを有していることが患者の QOL にどの程度影響を与えるかを検討することを提案する。その対象と方法として、IBD の患者のうちストーマの有無で分類し、さらに患者がストーマを有する場合にはそれが一時的か永久的なものかで分類する。患者の評価としては、臨床的評価のほかに STAI と QOL 質問票（東京山吹フォーラム版）を用いる。[対象と方法] 今回はこの研究の予備的検討として大腸癌患者 40 例を対象群と大腸癌を有しない患者 15 例をコントロール群として指標として用いる STAI と QOL 質問票の有用性を対象群において術前と術後早期での変化を見ることにより検討した。[結果] STAI と QOL 質問票は大腸癌患者の術後早期において変動することが確認でき、STAI と QOL 質問票の中の項目には相関するものも見られた。[結論] STAI も QOL 質問票（東京山吹フォーラム版）も手術によって影響を受ける指標であると考えられた。

共同研究者

中野 雅貴, 岩本 慈能, 今田 世紀,  
吉田 良, 高田 秀穂, 日置 紘士郎

所属 関西医科大学 第二外科

and trait anxiety inventory) の日本語版と、QOL を評価するため東京山吹フォーラム版の QOL 質問票<sup>4)</sup> を用いた。STAI は状態不安を評価する 20 の質問と特性不安を評価する 20、計 40 の質問からなる。QOL 質問票は 16 の質問からなり、尺度として基本的、身体的、精神的、排便、活動性および face scale が含まれている。これらの指標が術前、術後 1 週目および 2 週目でどのように変動するかを検討した。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎や Crohn 病の患者の QOL とストーマの有無に関しては、今日まで様々な検討がなされてきた。一般的にはストーマを有しない患者の QOL はそれを有している患者よりも優れているというものであるが<sup>1)</sup>、一方では、ストーマを有している潰瘍性大腸炎の患者の QOL は必ずしも悪くはないとの報告もある<sup>2,3)</sup>。

そこで今回我々は、潰瘍性大腸炎と Crohn 病の患者においてストーマを有していることが患者の QOL にどの程度影響を与えるかを検討することを提案したい。その対象として、IBD の患者において、ストーマの有無、さらにはストーマが一時的なもの、永久的なもの群に分けて検討する。評価方法は臨床的評価の他に STAI と QOL 質問票を用いる。

予備的検討として、指標として用いる STAI と QOL 質問票が大腸癌患者ではどのような動きを示すかどうかを検討した。

B. 研究方法

大腸癌患者 40 例（男性 22 例、女性 18 例、平均年齢 64.2 才）と大腸に病変を有しない患者 15 例（男性 8 例、女性 7 例、平均年齢 62.5 才）をコントロール群とした。指標として患者の精神的な不安を評価する STAI (State

C. 研究結果

STAI について、術前の対象群とコントロール群を比較すると、状態不安、特性不安ともに両群間で有意差はなかった（図 1）。対象群で STAI の動きを術前と術後でみると状態不安、特性不安ともに術後 1 週目、2 週目と点数は有意に低下し、不安が減少していることが示唆された（図 2, 3）。QOL 質問票において術前と術後を比較してみると、基本的な感覚尺度と身体的な感覚尺度は、術前に比べ術後 1 週目で低下し、2 週目では回復する傾向がみられた。精神的な感覚尺度は、術前に比べ術後 1 週目、2 週目と有意に改善がみられた（図 4）。排便に関する尺度は術前と比べ術後有意の変化は認めなかった。活動性の尺度は術前に比べ術後 1 週目は有意に低下したが、2 週目には改善がみられた。face scale による評価では、術前に比べ、術後 2 週目には有意の改善がみられた（図 5）。QOL 質問票の総括尺度では、術前に比べ、術後 1 週目では有意の低下があったが、2 週目には改善がみられた（略・図 6）。

QOL 質問票と STAI の状態不安との相関関係をみると、QOL 質問票のうち基本的な感覚尺度、精神的な感覚尺度、face scale 及び総括尺度と状態不安の間には術前、術後を通じて有意の相関関係がみられた。同様に、

図1 術前における対象群とコントロール群のSTAIの比較

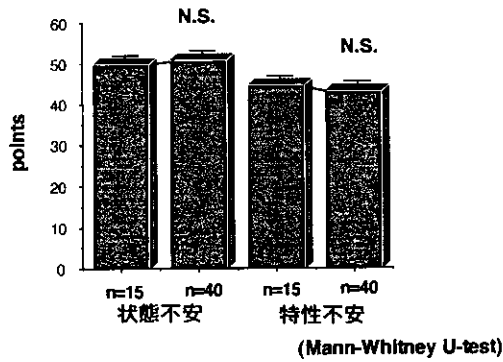


図2 STAI (状態不安インベントリー)

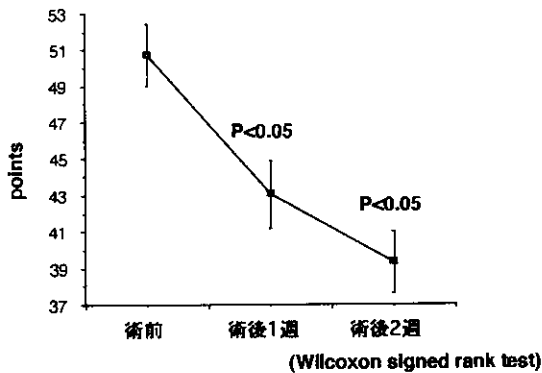


図3 STAI (特性不安インベントリー)

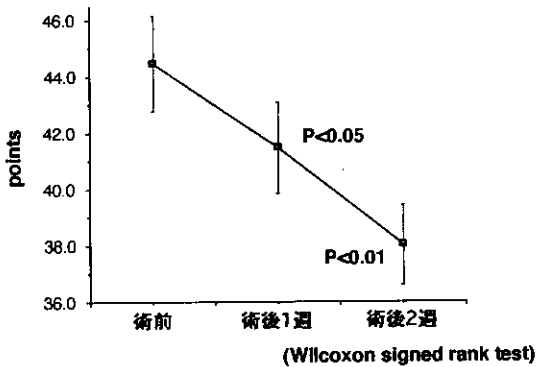


図4 QOL 調査票 (精神的な感覚尺度)

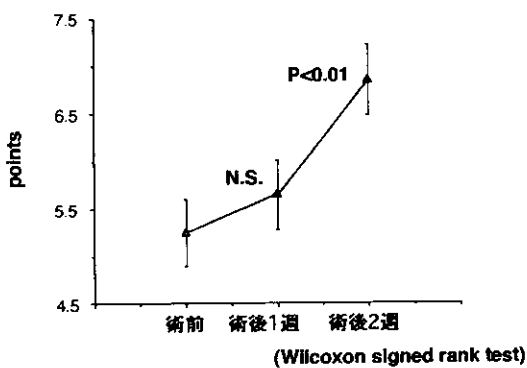
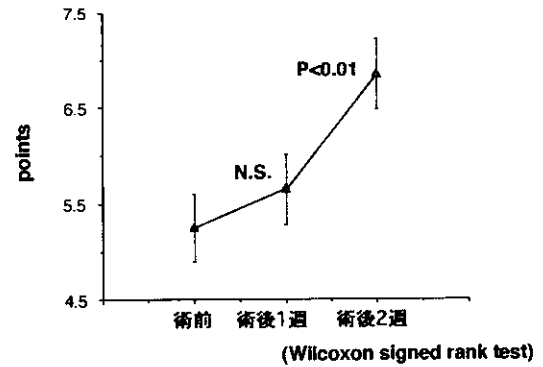


図5 QOL 調査票 (face scale)



QOL 質問票と STAI の特性不安との相関関係をみると、基本的な感覚尺度、精神的な感覚尺度、face scale 及び総括尺度と有意の関係がみられた。

#### D. 考察

今回の検討では、大腸癌患者において STAI と QOL 質問票 (東京山吹フォーラム版) の指標の中に、術前に比べ手術後早期の段階で有意の変動を示すものがあることが確認された。STAI は患者の精神的な不安の程度を評価するものとして確立された方法であり、東京山吹フォーラム版の QOL 質問票は大腸癌の術後補助療法において QOL を経時的に評価するために作成されたものである。この QOL 質問票は自己記入方式で、記入者の負担を軽減するために、記入時間を7分程度として調査項目を最小限に絞り込み、その他の調査項目の QOL への影響を総括的な face scale に反映させることで、調査の網羅性を考慮している<sup>4)</sup>。

IBD の患者においてストーマを有していることは一般的には QOL を著しく低下させることが予測される。しかし、Jimmo らの報告のようにストーマを有しても患者の QOL は必ずしも悪いものではない。これは、患者の多くは肛門からの排便を維持することよりもむしろ疾患を治すことを望んでいるからかもしれない<sup>2)</sup>。

患者の精神的な不安や QOL の評価方法として信頼性の確認された STAI や QOL 調査票は IBD の患者にも使用可能と考えられるが、MOS Short-Form (SF36) 日本語版<sup>5)</sup>による評価も視野に入れつつ検討を進めていくべきであると考えられる。

#### E. 参考文献

- 1) Kohler LW, Pemberton JH, Zinsmeister AR, et al: Quality of life after proctocolectomy. *Gastroenterology* 1991;101:679-684.
- 2) Jimmo B, Hyman NH: Is ileal pouch-anal anastomosis really the procedure of choice for patients with ulcerative colitis? *Dis Colon Rectum* 1998;41:41-45.
- 3) Awad RW, El-Gohary TM, Skilton JS, et al: Life quality and psychological morbidity with an ileostomy. *Br J Surg* 1993;80:252-253.
- 4) 石原陽子: 大腸外科領域の QOL 調査書 p44-47 QOL 調査と評価の手引き (漆崎一朗監修) 癌と化学療法社 1995.
- 5) 橋本英樹, 岩男泰, 日比紀文ら: 慢性期クローン病患者のモデル化の試み—臨床・心理・社会的特性の複合的影響について— *日消誌* 1999;96:1258-1265.



厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業  
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班  
分担研究報告書

永久人工肛門となったクローン病症例の検討

分担研究者 山村 武平 兵庫医科大学 第二外科 教授

研究要旨:[目的]クローン病手術症例で、最終的に永久人工肛門造設術を余儀なくされた症例の経過及びその予後を検討した。[対象, 方法]当科で経験したクローン病手術症例 175 例のうち、最終的に永久人工肛門となった15例を対象とした。男女比10:5, 初発年齢23歳, 初回手術時年齢28歳, 病型は大腸型8例, 小腸大腸型7例であった。[結果]永久人工肛門となった症例は、全手術症例の8.6%で、永久人工肛門になるまでの手術回数は、中央値で3回, 初発からの期間は、中央値88ヵ月, 人工肛門の種類はileostomy:12例, colostomy:3例であった。また、永久人工肛門となった要因としては、直腸狭窄5例, 括約筋機能不全4例, 直腸狭窄+瘻孔3例, Pouch failure2例, 直腸潰瘍1例であった。[結語]クローン病, 手術症例で、永久人工肛門造設術を余儀なくされた症例は、全手術症例の8.6%で、いずれも保存的ないし、機能温存外科手術によって、クローン病の改善が見られない症例であり、肛門病変, 直腸病変の経過観察および治療法の確立が重要であると考えられた。

共同研究者

池内 浩基, 楠 正人, 野田 雅史, 柳 秀憲,  
莊司 康嗣

所属 兵庫医科大学 第二外科

表1 対象患者の初回手術適応

適応	Case No.
非穿孔型	10
狭窄	9
出血	1
穿孔型	5
瘻孔	3
穿孔	1
膿瘍	1

A. 研究目的

クローン病患者は若年者が多く、患者のQOLを考えると、永久人工肛門造設術という術式はできれば避けたい術式である。そこで今回、内科的および外科的治療を試みたにもかかわらず、最終的に永久人工肛門造設術を余儀なくされた症例の経過、およびその予後について検討した。

B. 研究方法

当教室が開設された1972年5月から1999年12月までに当科で経験したクローン病手術症例は175例、延べ手術回数は236回であるが、このうち最終的に、永久人工肛門造設となった、15症例(8.6%)を対象とした。15症例の男女比は男性10例, 女性5例で、初発時の年齢は23歳, 初回手術時の年齢は28歳であった。また、病型は大腸型8例, 小腸大腸型7例である。

C. 研究結果

1. 初回手術時の手術適応

初回手術時の手術適応を表-1に示した。非穿孔型が10例, 穿孔型が5例で、非穿孔型の中では狭窄が最も多く9例, 穿孔型の中では瘻孔形成が最も多く、3例であった。

2. 永久人工肛門になるまでの経過

永久人工肛門になるまでの手術回数は2回から6回, 中央値3回で、初発からの期間は36ヵ月から243ヵ月, 中央値88ヵ月であった。また人工肛門の種類としては、ileostomyが12例, colostomyが3例であった。

3. 永久人工肛門になった要因

永久人工肛門になった要因を表-2に示した。クローン病による直腸狭窄のため直腸を温存できなかった症例が5例, 以前のanal fistulaにたいする手術およびヒルシュスプルング病に対する手術のために肛門括約筋が損傷され、incontinenceになっていた4例が永久人工肛門造設術を余儀なくされていた。また、直腸狭窄と難治性痔瘻に対し、seton法を試みたにもかかわらず、肛門病変が軽快せず、直腸切断術を行なった症例が3例, Pouch operation後のクローン病のPouch内再発および、吻合部再発のためにPouch切除を行なった症例が2例, 直腸潰瘍からの繰り返す出血のため、

頻回な輸血を要した症例が1例であった。

表2 永久人工肛門になった要因

要因	Case No.
直腸狭窄	5
肛門括約筋機能不全	4
直腸狭窄+痔瘻	3
Pouch failure	2
直腸潰瘍	1

#### 4. クロウン病に対する pouch operation 症例の経過

当科で行なったクロウン病に対する pouch operation は2例で、1例目は術前 indetermined colitis であった症例に対して行なったJ型回腸囊肛門吻合術 (IAA) で、人工肛門周囲の fistula および J-pouch からの出血が持続したため、J-pouch 切除術を行った。もう1例は図-1に示した症例で、J型回腸囊肛門管吻合術 (IACA) から約4年間は自然排便可能で良好に経過していましたが、5年後に J-pouch 肛門管吻合部から臀部への難治性瘻孔と肛門管の狭窄による排便障害を生じ、7年8ヵ月後に J-pouch 切除術を行った。

図1 クロウン病に対する pouch operation 症例の経過

症例 24歳男性。

小腸、および肛門病変を認めなかったクロウン病に対し、IACA 施行。

↓約4年間は良好に経過。回腸-皮膚瘻を形成し、回腸部分切除術。

↓1年後

J-pouch 皮膚瘻、痔瘻出現。

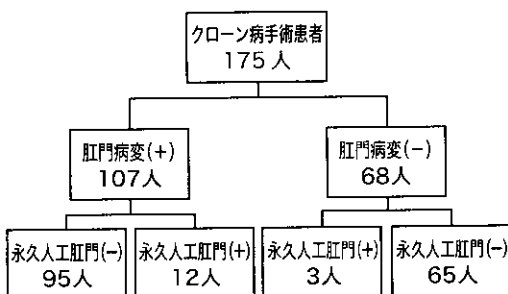
↓IACA から7年8ヵ月後 J-pouch 切除術



#### 5. 初回手術時の肛門病変と永久人工肛門造設術との関係

初回手術時の肛門病変の有無と永久人工肛門造設術との関係を図-2に示す。初回手術時に肛門病変を有していた症例は107例、61%で、このうち12例、11.2%が永久人工肛門となっていた。一方、初回手術時に肛門病変を有していなかった症例68例のうち3例、4.4%も永久人工肛門造設術を余儀なくされていた。

図2 初回手術時の肛門病変と永久人工肛門造設術との関係



#### D. 考 察

クローン病患者と人工肛門の関係を Post S. らは、彼らが13年間に外科的治療を行なった746人を分析し、人工肛門が必要となる頻度は、初発から10年で16.8%、20年で40.7%であり、さらに永久人工肛門となるのは、10年で4.8%、20年で13.8%であったと報告している<sup>1)</sup>。我々の今回の検討では175人の患者で、経過観察期間は中央値131ヵ月であるが永久人工肛門となる頻度は8.6%であった。また、将来的に永久人工肛門となる危険要因として有意差を認めたのは、genital fistula, perianal fistula, perianal abscess, 大腸または直腸を含むクローン病であったと述べている<sup>1)</sup>。

クローン病に対する pouch operation は意見の分かれるところである。Yves Panis らは、クローン病患者に対して行なった IAA のうち5年以上経過観察のできた21例のうち pouch 切除を余儀なくされ、永久人工肛門となった症例は2例、10%であり、機能も潰瘍性大腸炎術後と変わらないことより、小腸と、肛門に病変がなく、直腸病変を有するクローン病に関しては有効であると結論づけている<sup>2)</sup>。当科の症例でも1症例は、IACA 後約4年間良好に経過しており、永久人工肛門を回避する術式として評価することはできるが、更なる長期経過の報告を待たなければならない。

クローン病の肛門病変から直腸切断術にいたる頻度は、経過観察期間が20年で、11%から20%と報告されている<sup>3)</sup>。しかし今回の検討で、初回手術時には肛門病変を認めなくても最終的に人工肛門となった症例が4.4%に見られ、これらの症例の取り扱いが今後の重要な課題になるものと思われる。特に、近年広く行なわれるようになった直腸エコー検査時に見られる、理学的所見はないものの、画像上、膿瘍腔が見られるような症例では、嚴重な経過観察が必要である。

#### E. 参考文献

- 1) Post S, Herfarth CH, Schumacher H, et al: Experience with ileostomy and colostomy in Crohn's disease. Br J Surg 1995;82:1629-1633.
- 2) Panis Y, Poupard B, Nemeth J, et al: Ileal pouch / anal anastomosis for Crohn's disease. Lancet 1996;347:854-857.
- 3) Williamson PR, Hellinger MD, Larach SW, et al: Twenty-year review of surgical management of perianal Crohn's disease. Dis Colon Rectum 1995;38:389-388.

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業  
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班  
分担研究報告書

クローン病症例の手縫い吻合と器械吻合の長期的予後

分担研究者 山村 武平 兵庫医科大学 第二外科 教授

研究要旨:[目的]クローン病術後の吻合部再発による再手術率を手縫い吻合と器械吻合で比較検討することを目的とした。[対象, 方法]1997年7月から1996年8月までに当科で手術を行ったクローン病患者68人を対象とした。器械吻合群はfunctional end-to-end anastomosisが30吻合, circular staplingが10吻合。手縫い群はlayer-to-layerの2層吻合が48吻合である。[結果]手術時間は右半結腸切除術と結腸全摘術で器械吻合群が有意に短縮を認めた。術後の縫合不全は両群間に有意差はなかった。吻合部再発が再手術の原因となった症例の累積再手術率は,手縫い群では,術後5年以降の再手術率の増加を認め,術後7年で,手縫い吻合群が48%。一方,器械吻合群は18%で,手縫い群で有意に累積再手術率の増加を認めた。[結語]クローン病術後の吻合部再発による,累積再手術率は器械吻合群で有意に低下しており,器械吻合は有効で安全な吻合法であると思われた。

共同研究者

池内 浩基, 楠 正人, 野田 雅史, 柳 秀憲,  
荘司 康嗣

所属 兵庫医科大学 第二外科

はILS29 (r) (Ethicon) を用いた。手縫い群の粘膜層は3-0Monocryl (r) (Ethicon) の連続縫合。漿膜筋層縫合は4-0Vicryl (r) (Ethicon) の結節縫合で行った。

2群の比較はMann-WhitneyのU検定を用い,累積再手術率はKaplan-Meier法を用い,log-rank testで $p<0.05$ を有意とした。

A. 研究目的

クローン病術後の吻合部再発は,再手術の原因として大きな位置をしめる。そこで今回,手縫い吻合と,器械吻合の累積再手術率を検討し,クローン病に有利な吻合法を明らかにすることを目的に今回の検討を行った。

B. 研究方法

対象は1987年7月から1996年8月までに当科で手術を行ったクローン病患者で,器械吻合群はfunctional end-to-end anastomosisが30吻合,3 circular staplingが10吻合。手縫い群はlayer-to-layerの2層吻合が48吻合であった(表-1)。

表1 対象

	器械吻合	手縫い吻合
患者数	32	36
年齢	27.0(19-42)	30.5(15-53)
性別(男:女)	23:9	28:8
吻合数	functional end-to-end : 30 circular stapling : 10	layer-to-layer : 48

手術は,器械吻合群のfunctional end-to-end anastomosisはリニヤカッター(PLC75 (r) 3.6mm, Ethicon Ltd., Somerville, N.J., USA)と,リニヤー・ステイプラー(RL60(r)3.6mm, Ethicon)で行いCircular stapling

C. 研究結果

1. 両群間の手術適応

両群の手術適応を表-2に示す。器械吻合群は穿孔型が20例,非穿孔型が12例。一方手縫い群は穿孔型が21例,非穿孔型が15例で両群間に有意差はなかった。

表2 手術適応

	器械吻合	手縫い吻合
非穿孔型		
狭窄	19	18
その他	1	3
合計	20	21
穿孔型		
瘻孔	8	7
膿瘍	3	6
穿孔	1	2
合計	12	15

2. 手術時間と出血量

両群間の手術時間と出血量を,小腸部分切除術,回盲部切除術,結腸部分切除術,右半結腸切除術,結腸全摘術と比較したところ,出血量は,すべての手術で両群間に有意差はなかった。一方,手術時間は右半結腸切除術と,結腸全摘術で器械吻合群が有意に短縮を認めた(表-3)。

表3 術式別の手術時間と出血量

		手術数	手術時間(分)	出血量(ml)
小腸部分切除術	器械吻合	7	105(90-230)	165(80-465)
	手縫い吻合	8	120(115-200)	150(40-410)
回盲部切除術	器械吻合	4	125(85-160)	220(115-555)
	手縫い吻合	9	135(110-240)	150(80-600)
結腸部分切除術	器械吻合	3	125(85-160)	120(85-355)
	手縫い吻合	3	135(110-240)	155(80-600)
右半結腸切除術	器械吻合	6	120(95-170)*	350(110-625)
	手縫い吻合	7	155(135-235)	250(100-400)
結腸全摘術	器械吻合	7	165(140-210)*	280(180-560)
	手縫い吻合	5	205(165-260)	220(170-1200)

\*: p < 0.05

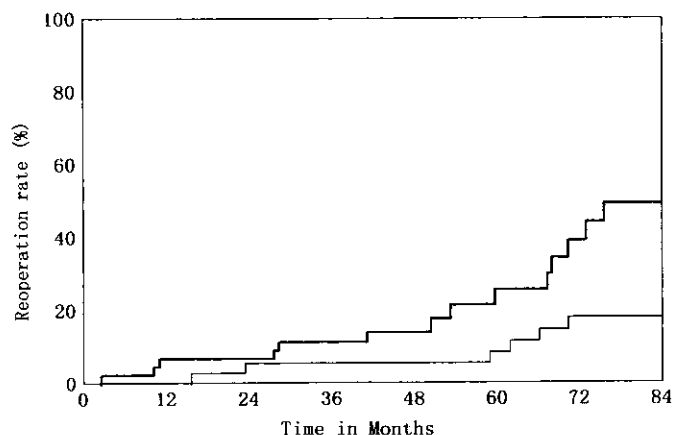
### 3. 術後縫合不全

術後の縫合不全は器械吻合群が2/40 (5%), 手縫い吻合群が3/48 (6.3%) で両群間に有意差はなかった。

### 4. 累積再手術率

吻合部再発が再手術の原因となった症例の累積再手術率を図-1に示した。手縫い群では術後5年以降の再手術率の増加を認め、術後7年の累積再手術率は手縫い群で48%, 器械吻合群では18%で有意に手縫い群で累積再手術率の増加を認めた。

図1 累積再手術率



## D. 考察

クローン病患者の治療で最も問題になるのは、高い再発率である。外科においては、特に吻合部再発が多く、吻合部再発を減少させる吻合法の工夫がなされている。今回、我々は、器械吻合と手縫い吻合の長期的予後を比較検討し、より望まれる吻合法を明らかにすることを目的に今回の検討を行った。

Aeberhardらは、手術適応を穿孔型と非穿孔型に分類し、穿孔型の再手術率が有意に高いことを報告しているが、今回検討を行った我々の2つのグループでは初回手術時の手術適応において穿孔型と非穿孔型の割合に有意差はなかった。

今回、長期的な予後を両群間で比較検討したが、術後5年では器械吻合群が8%, 手縫い群が25% (p=0.07) と有意差は認めなかったが、5年以降は、著明に手縫い群で再手術の増加を認め、術後7年で見ると器械吻合群が18%, 一方、手縫い群が49% (p=0.018) となり有意に手縫い群の再手術率が増加していた。Hashemiらは、retrospective studyで器械吻合群が優位に再手術率が低下した理由として、吻合口の大きさを器械吻合のほうが、4倍から8倍にできることをあげている<sup>2)</sup>。

また、クローン病に対する、器械吻合の利点として、右半結腸切除術と大腸全摘術で手術時間が有意に短縮することはすでに報告してきた<sup>3)</sup>。さらに術後の合併症として重要な、縫合不全も両群間で有意差はなかった。

以上をまとめると、クローン病に対する器械吻合は、安全性に問題はなく、手術時間の短縮と、再手術率の低下に有効であることが明らかとなった。ただ、残念なことは、本邦では、クローン病に対する器械吻合は保険適応を受けていないことである。

## E. 参考文献

- 1) Aeberhard P, Berchtold W, Riedtmann HJ, et al: Surgical Recurrence of Perforating and Nonperforating Crohn's Disease. Dis Colon Rectum 1996;39:80-87.
- 2) Hashemi M, Novell JR, Chir M, et al: Side-to-Side Stapled Anastomosis May Delay Recurrence in Crohn's Disease. Dis Colon rectum 1998;41:1293-1296.
- 3) Kusunoki M, Ikeuchi H, Yanagi H, et al: A Comparison of Stapled and Hand-Sewn Anastomosis in Crohn's Disease. Dig Surg 1998;15:679-682.