

は一般人に比し若年にある傾向にあった。また、胃癌を含む他臓器の癌は大腸癌に比し、その発病は高齢にシフトしており、UCにおける大腸癌とは発癌の様式に違いがあることが伺われた。しかしながら、癌好発年齢である50歳以上、50歳未満に分けて検討すると、大腸癌では高齢、若年に関わらず一般人に比し高率に合併がみられたが、胃癌でも50歳未満で10倍以上の発病頻度がみられた。胃癌発病は症例数が少なくこの傾向の解釈には慎重にならざるを得ないが、今後症例の蓄積とともに注意すべき現象と考えられた。

潰瘍性大腸炎の罹患範囲による病型別での大腸癌合併頻度(対10万人)は、全大腸炎型で、1446と最も高率にみられ、これまでの報告と一致するデータであったが、左側大腸炎型でも758、直腸炎型でも487であり、その頻度は一般人よりも高く、病型に関わらず大腸癌合併を経過中考慮する必要があると考えられた。

今回の検討で注目された点は、UC高齢発病症例では大腸癌の合併までの年数がより短期間であった点である。UC高齢発病例では厳密な大腸癌合併の注意が要される。

E. 結 語

今回の疫学調査による解析においては、特に若年発病

のUCでは、10年以上経過した全大腸炎型での大腸癌合併のリスクがより高くなるという従来の指摘に合致するものであった。しかしながら、罹患範囲別での検討では直腸炎型も決して低率ではなく、またUC高齢発病では10年以内での大腸癌合併の高頻度、さらには本症で胃癌等の大腸癌以外の癌合併の若年発病の危険性という新たな問題が提起された。今後、わが国におけるUCに合併する悪性新生物の動向に関するより詳細な検討が重要かつ新たな課題と考えられた。

F. 参考文献

- 1) 鈴木公孝：癌化・dyslasiaのサーベイランス 武藤徹一郎、八尾恒良、名川弘一、櫻井俊弘編：炎症性腸疾患－潰瘍性大腸炎とCrohn病のすべて－ 東京：医学書院：1999 p194-201.
- 2) 名川弘一、篠崎 大、渡辺聡明：潰瘍性大腸炎サーベイランスにおける効率化の検討：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」班平成11年度研究報告書 114-117.
- 3) Prior P, Gyde SN, Macartney JC, Thomposon H, Waterhouse JA, Allen RN: Cancer morbidity in ulcerative colitis: Gut 1982, 23, 490-497.

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 dysplasia 症例の検討

分担研究者 藤井 久男 奈良県立医科大学 内視鏡部 助教授

研究要旨：[目的] 切除標本及び生検組織検体の免疫組織染色が colitic cancer および dysplasia の早期診断に有用となるかを検討した。[対象] UC 癌化例と dysplasia 症例の臨床経過，病理組織像を検討し，その切除標本及び生検組織検体の p53，p27 抗体を用いた免疫染色を行った。[結果] HGD2 例，LGD7 例，IND2 例で HGD2 例に癌が存在した。癌部と dysplasia の部位の p53，p27 抗体を用いた免疫染色を行ったところ 2 例とも陽性所見が認められた。併せて他の dysplasia 症例の免疫染色を行ったところ p53 陰性，p27 陽性の検体が LGD で 2 領域存在した。p27 免疫染色の発現減弱が予後を反映するという報告があるが，自験例の ss 癌部では陽性所見を認めた。[総括] p27 免疫染色は p53 染色とともに dysplasia の補助診断に有用と考えられた。

共同研究者

中尾 武，小山 文一，杉森 志穂，
山内 昌哉

所属 奈良県立医科大学 第一外科

A. 研究目的

Colitic cancer は潰瘍性大腸炎 (UC) に罹患した症例のうち，全大腸炎型で発症から 10 年以上を経過した症例で合併する率が高くなるとされる。このような症例を対象に surveillance colonoscopy (以下 SC) を施行し，大腸癌あるいは dysplasia を証明することが，colitic cancer の死亡率の減少，予防に有効とされ，欧米を中心に行われてきた。しかし欧米では SC の colitic cancer 発見効率が悪いという結果が報告され，SC の臨床的意義は論議されるものとなっている^{1,2)}。これに対して high risk 群を選別し重点的に SC を行うというコストパフォーマンスを考えた方法があげられ，UC の発癌リスクは慢性活動性の炎症が反映するという報告がある³⁾。一方 colitic cancer 早期発見の病理学的マーカーとして p53 免疫染色が重視されてきている。今回われわれは SC で発見され手術を行った colitic cancer の 2 例を経験したので，経過観察している dysplasia 症例も併せ，その切除標本及び生検組織検体の免疫組織染色が colitic cancer および dysplasia の早期診断に有用となるかを検討した。

B. 研究方法

当科及び関連施設で経験した病理組織学的に証明された UC 癌化例と dysplasia 症例の臨床経過，病理組織像を検討し，その切除標本及び生検組織検体の p53，p27

抗体を用いた免疫染色を行った。

C. 研究結果

UC の癌化と dysplasia 症例の内訳は男性 5 例，女性 6 例。年齢は 17 歳～66 歳まで，罹患期間は 2～24 年。全大腸炎型が 8 例，左側大腸炎型が 3 例。観察期間は 1 年から 3 年。生検で検出された dysplasia 症例の内訳は HGD2 例，LGD7 例，IND2 例で，HGD2 例に癌が存在した。手術例は 4 例でその手術適応は癌 2 例，難治 2 例で切除標本より LGD を検出した。Colitic cancer の 2 例は発症後 19 年全大腸炎型の UC で直腸・S 状結腸に周囲に HGD を伴った m 癌 3 病変が存在した症例と，発症後 8 年全大腸炎型の UC で横行結腸に周囲に HGD を伴った ss 癌と下行結腸に sm3 癌が 2ヶ所に存在した症例であった。癌部と dysplasia の部位の p53，p27 抗体を用いた免疫染色を行ったところ 2 例とも陽性所見が認められた。併せて他の dysplasia 症例の免疫染色を行ったところ p53 陰性，p27 陽性の検体が LGD で 2 領域存在した。p27 免疫染色の発現減弱が予後を反映するという報告があるが，自験例の ss 癌部では陽性所見を認めた。p27 免疫染色は p53 染色とともに dysplasia の補助診断に有用と考えられた。

D. 考察

自験例では Colitic cancer の 2 例とも切除標本では癌部の粘膜面に明らかな隆起，潰瘍を認めなかった。このような場合には早期発見は非常に困難である。進行癌例では 1 年前に surveillance colonoscopy を行っていたが異常を指摘出来なかった。肉眼的に指摘できない flat な病変から浸潤癌に進行した可能性が考えられる。Colitic cancer の部位の内視鏡診断は困難であったが，2 例とも隆起性病変から HGD が検出され診断契機となった。わずかな隆起を見逃さないように綿密な検査を行い，生検

組織の免疫染色を駆使して dysplasia の検索を行うべきであると考えられた。また発見された dysplasia の grade により手術を勧めるか否かという問題がある。内視鏡的に見つかった LGD は DALM や HGD より Positive predictive value が高く、腫瘍の Stage は dysplasia の grade とは相関しなかったため、dysplasia が検出されれば腸切除の適応であるとする報告もある⁴⁾。いずれにしても Dysplasia の診断から手術までの期間を短縮するためには、症例の集積による dysplasia の自然史の検討が必要である。より早期に dysplasia およびその超初期病変を発見し、high risk 群とし重点的に SC を行いきめ細かく観察することが必要である。

E. 参考文献

- 1) Axon ATR. Cancer surveillance in ulcerative colitis: A time for reappraisal. Gut 1994; 35: 587-589.
- 2) Lynch DA, Lobo AJ, Sobala GM, et al. Failure of colonoscopic surveillance in ulcerative colitis. Gut 1993; 34: 1075-1080.
- 3) Masaru Shinozaki, Tetsuichiro Muto, Kimitaka Suzuki, et al. Chronic Active Disease Reflects Cancer Risk in Ulcerative Colitis. Jpn.J Cancer Res 1999; 90:1066-1070.
- 4) Stephen RG, Joel JB, Michael TH, et al. Dysplasia Complicating Chronic Ulcerative Colitis. Dis Colon Rectum. 2000; 43: 1575-1581.

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 (第 2 報)

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：健康関連 QOL (以下 HRQOL) には一般的尺度と疾患特異的尺度の 2 種類がある。Crohn 病患者の HRQOL に医療行為がどのような影響を与えるかを正確に把握するためには、IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)¹⁾ などの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。今年度は、特定疾患に対する QOL 調査研究班が作成した日本語版 IBDQ を用いて多数例の調査を行う予定であった。しかし、IBDQ の国際版権を有する MacMaster 大学より日本語版 IBDQ の版権の確認と、MacMaster 大学に対する使用料支払いの手順に対する回答を求められた。特定疾患に対する QOL 調査研究班が折衝にあたったが、交渉が長引き最終的な合意に達したのが平成 12 年 11 月であった。さらに、HRQOL 調査に関する患者同意書の作成作業や各調査施設倫理委員会の承認手続きのため、調査開始が大幅に遅れた。そのため今年度の作業は福岡大学筑紫病院にて 2 例の Crohn 病に対して行ったパイロットスタディーにとどまった。その結果は栄養療法にて Crohn 病の病勢が改善するとともに、IBDQ の全身症状、腹部症状、情緒に関するサブスケールのスコアは改善した。来年度は約 100 例の Crohn 病患者のエントリーを目標として、多施設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¹⁾, 橋本 英樹²⁾,
岩男 泰³⁾, 福原 俊一⁴⁾

所属 福岡大学筑紫病院 消化器科¹⁾,
帝京大学 衛生・公衆衛生学²⁾,
慶應義塾大学 消化器内科³⁾,
京都大学大学院医学系社会健康医学系専攻
理論疫学分野⁴⁾

を有する MacMaster 大学より日本語版 IBDQ の版権の確認と、MacMaster 大学に対する使用料支払いの手順に対する回答を求められた。特定疾患に対する QOL 調査研究班が折衝にあたったが、最終的には日本語版 IBDQ の版権は MacMaster 大学が保有すること、研究成果を英文誌に発表する場合には日本語版 IBDQ の使用料を MacMaster 大学に支払うことで合意した。これらの交渉が長引き、合意に達したのは平成 12 年 11 月であった。また、QOL 調査研究班より患者の同意取得と調査施設倫理委員会の調査承認を得ることが必要であるとの指摘を受けた。同意書作成や倫理委員会承認の手続きにより調査開始がさらに遅れた。そのため今年度の検討は福岡大学筑紫病院にて 2 例の Crohn 病にて行ったパイロットスタディーにとどまった。

A. 研究目的

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。一昨年までに、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²⁾ 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^{3,4)}。ただし、Crohn 病患者の HRQOL に医療行為がどのような影響を与えるかを正確に把握するためには、炎症性腸疾患の疾患特異的尺度を用いた検討が必要である。

今年度は、特定疾患に対する QOL 調査研究班 (福原俊一班長) が作成した日本語版 IBDQ⁵⁾ を用いて多数例の調査を行う予定であった。しかし、IBDQ の国際版権

B. 研究方法

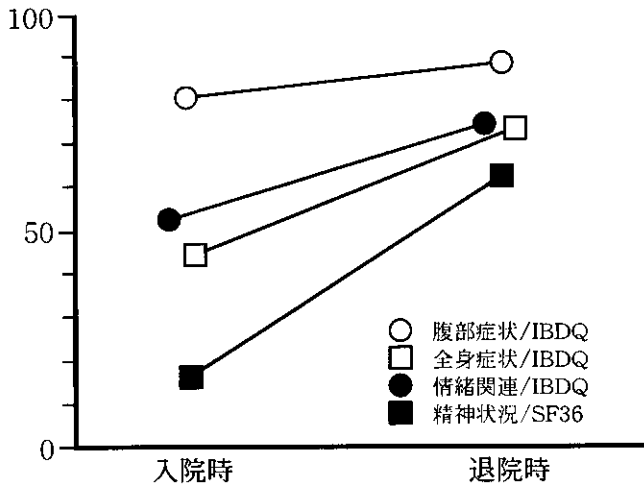
福岡大学筑紫病院に入院した活動期 Crohn 病患者 2 名に対してパイロットスタディーを行った。症例 1 は 32 歳の男性、Crohn 病罹患歴 12 年 2 カ月で手術歴はなかった。症例 2 は 28 歳の女性、罹患歴は 14 年 2 カ月で 1 回の腸手術歴があり、過去に 5 回の入院歴があった。2 例とも小腸大腸型 Crohn 病であり、治療は絶食下の完全静脈栄養を施行した。治療前後に HRQOL の測定を行い、比較検討した。Crohn 病の病勢評価は Crohn's disease activity index (CDAI) を、HRQOL の測定は日本語版 IBDQ と日本語版 SF-36 に自己総合評価 (健康な状態を

100点、死亡を0点としたときの現在の状態)を加えた質問票を用いた。

C. 研究結果

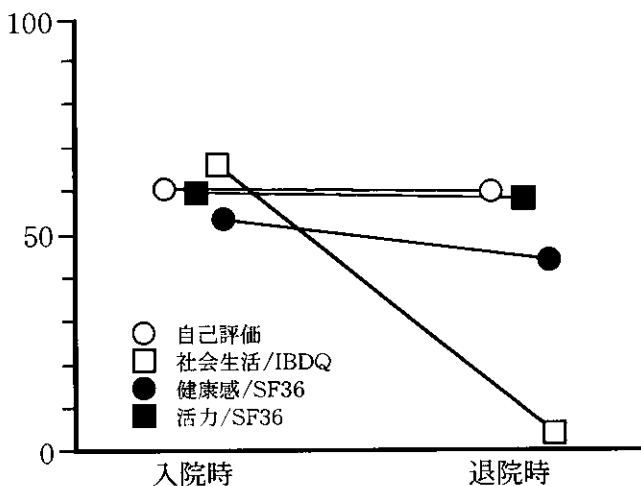
完全静脈栄養療法により CDAI (Crohn's disease activity index) は著明に改善した(症例1:入院時 298, 退院時 111, 症例2:入院時 357, 退院時 91). 病勢の推移に伴い, 改善したサブスケールは IBDQ の腹部症状, 全身症状であった(図1). また, IBDQ の情緒や SF-36 の精神状態も改善傾向がみられた。

図1 治療により改善したサブスケール(症例2)



一方, 病勢の改善にもかかわらずほぼ不変であったサブスケールは自己総合評価, SF-36 の健康感, 活力であった(図2). IBDQ の社会的活動性は低下していた。

図2 治療後に不変・悪化したサブスケール(症例2)



D. 考察

完全静脈栄養療法により CDAI は劇的に改善した. Crohn 病の病勢改善に応じて, 当初予想したように IBDQ の腹部症状や全身症状は改善が見られた. また, IBDQ の情緒や SF-36 の精神状態も改善傾向を示した.

ただし, このように臨床的にも自覚的にも改善傾向を示しているにもかかわらず, 自己総合評価や SF-36 の活力や全般的健康感が不変であった. これは身体, 臨床的に

は改善したものの, まだ退院後への自信のなさや不安などの現れと推察される. すなわち, 「体はなおったし気分的にもよくなったのだけど, まだ本調子じゃない」というような患者心理が反映されているものと考えられる。

なお, IBDQ の社会的活動性の低下は入院中推移を調べていることを勘案すると当然の結果であった。

E. 今後の予定

今後, 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. 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予定である。

来年度は, 入院治療を必要とする活動期 Crohn 病患者において, 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. 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評価可能である. 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評価できる. 患者への質問は日本語版 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。

帝京大学公衆衛生学教室(特定疾患に対する QOL 調査研究班分担研究者:橋本英樹)にコントロールセンターを置き, 患者の登録を行う. 約 100 名の患者のエントリーを目標とし, 1 年間の縦断的観察を行う。

F. 参考文献

- 1) 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.
- 2) Ware J and Sherbourne CD: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). *Medical care* 1992; 30: 473-483.
- 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. 厚生省特定疾患難治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.
- 4) 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) 厚生省特定疾患難治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.
- 5) 櫻井俊弘, 長浜 孝, 八尾恒良ほか. Crohn 病患者の健康関連 QOL (HRQOL) - 日本語版 IBDQ を用いた検討. 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調査研究班. 平成 11 年度研究報告書(主任研究員・下山 孝) 2000, 118-120.

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

潰瘍性大腸炎手術例の QOL—SF36 を用いた経時的変化—

分担研究者 杉田 昭 横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター 難病医療センター 講師

研究要旨：潰瘍性大腸炎に対する外科治療は的大腸全摘，回腸囊肛門吻合術と回腸囊肛門管吻合術が主流である。今回は回腸囊肛門管吻合術の効果を検討するため，21例についてSF36と疾患特性の尺度をあわせたアンケートを術前，術後3ヶ月，6ヶ月，12ヶ月に行って経時的変化を検討した。1日排便回数は6-7回，漏便（spottingを含む）は3，6，12ヶ月でそれぞれ，24%，25%，20%であった。SF36のうち全般的健康感，社会的機能，精神状態は術後3ヶ月でそれぞれ，73%，67%，87%の症例が術前に比べて改善した。その後は軽度改善または変化しない例が多くを占めた。潰瘍性大腸炎に対する回腸囊肛門管吻合術では術後早期にQOLが改善する。今後更に長期経過例のQOLを分析することが必要である。

共同研究者

橋本 英樹¹⁾，岩男 泰²⁾，福原 俊一³⁾

所属 帝京大学 衛生・公衆衛生学¹⁾，
慶應義塾大学 消化器内科²⁾，
京都大学大学院医学系社会健康医学系専攻
理論疫学分野³⁾

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎に対する治療法の評価には治療前後のQOLを経時的に分析する必要がある。今回は手術治療の効果を分析するため，回腸囊肛門管吻合術症例のQOLをSF36を用いて術前，術後にわたって経時的に検討した。

今回のアンケート調査では参加の有無が診療に影響を与えないことを説明し，データの解析は直接診療に関係のない機関で行った。研究内容の発表には患者の匿名性を確保した。

B. 研究方法

潰瘍性大腸炎に対して回腸囊肛門管吻合術を行った21例は平均年齢29歳，手術までの罹病期間7.5年，術前prednisolone量は12559mg，手術適応は重症3例，難治17例，dysplasia1例で，全例に回腸人工肛門を造設しない一期的手術を行った。これらの症例にSF36と疾患特性の尺度をあわせたアンケートを術前，術後3ヶ月，6ヶ月，12ヶ月に行って経時的変化を検討した。

C. 研究結果

(1) 術後経過：合併症は縫合不全5%，骨盤腹膜炎5%

で，排便回数は6-7回，漏便（spottingを含む）は3，6，12ヶ月でそれぞれ，24%，25%，20%であった。
(2) QOLの変化：SF36のうち全般的健康感，社会的機能，精神状態は術後3ヶ月でそれぞれ，73%，67%，87%の症例が術前に比べて改善した。その後は軽度改善または変化しない例が多くを占めた。

D. 考察

潰瘍性大腸炎は難治性疾患で若年者に好発するため，治療の目的は社会復帰を含めたQOLの向上である。手術適応を自験手術例187例でみると重症27%，難治65%，大腸癌8%と難治が最も多く，難治例では特にQOLの向上が求められる。潰瘍性大腸炎に対する外科治療は的大腸全摘，回腸囊肛門吻合術と回腸囊肛門管吻合術が主流で，前者は根治性が高く，後者は一時的人工肛門を造らない一期手術が可能で排便機能が良好である。今回は回腸囊肛門管吻合術後のQOLを手術前後で経時的に検討したところ，術前に比べて手術後3ヶ月で全般的健康感，社会的機能，精神状態などが向上し，比較的早期にQOLが改善していた。この傾向はこの後も維持，または更に改善がみられたことから術後のQOLは良好と考えられた。今後，1年以上の長期経過例でQOLを検討する必要がある。

E. 結論

潰瘍性大腸炎に対する回腸囊肛門管吻合術症例では全般的健康感，社会的機能，精神状態などのQOLは術後3ヶ月の早い時期に改善しその後もこの傾向を維持，または更に改善がみられたことから術治療の効果は良好と考えられた。今後更に長期にわたる検討を行う予定である。

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

IBD 患者にとってストーマとは何か？
—大腸癌患者の QOL との比較検討—

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：IBD 患者においてストーマの有無が患者の QOL にどのような影響を与えるかを大腸癌患者と比較することによって検討した。IBD 患者 18 例（ストーマあり：5 例，なし：13 例）と大腸癌患者 45 例（ストーマあり：15 例，なし：30 例）を対象とし，STAI 日本語版と QOL 質問票を用いて評価した。STAI では IBD 患者と大腸癌患者の間には有意差を認めなかった。また，ストーマの有無による有意差も認めなかった。QOL 調査票では基本的尺度において大腸癌患者でストーマを有している患者がストーマのない患者より有意に低下していた。精神的な感覚尺度と活動性の尺度においては，大腸癌患者より IBD 患者が有意に低下していた。

A. 研究目的

IBD 患者においては，病態によってはストーマを有する可能性がある。UC でストーマを有している患者の QOL は回腸囊肛門吻合術後の患者でストーマを有していない患者よりも劣っているという報告もあるが¹⁾，一方ではストーマを有していても QOL は必ずしも悪くないという報告もある²⁾。

B. 研究目的

IBD 患者においてストーマの有無が患者の QOL にどのような影響を与えるかを大腸癌患者と比較することによって検討した。

C. 研究方法

IBD 患者 18 例（ストーマあり：5 例，なし：13 例）と大腸癌患者 45 例（ストーマあり：15 例，なし：30 例）を対象とし，STAI 日本語版と QOL 質問票（東京山吹フォーラム版）を用いて評価した。

D. 研究結果

STAI の状態不安では，IBD 患者においても大腸癌患者においても，ストーマの有無による有意差は認めなかった（図 1）。また特性不安においても 4 群間で有意差はなかった。QOL 調査票では，基本的感覚尺度において大腸癌患者でストーマを有しているものが QOL は良く，大腸癌でストーマを有していない患者に対し有意差を認めた（図 2）。また，精神的な感覚尺度では IBD 患者は大腸癌患者より良好となる傾向があり，ストーマのない患者において大腸癌患者と IBD 患者の間には有意差を認めた（図 3）。活動性の尺度でも IBD 患者が大腸癌患者より有意に良好であった。身体的な感覚尺度，排便に関する尺度，Face scale，総括尺度の 4 つの指標においては 4 群間に有意差は認めなかった。

図 1 STAI (状態不安)

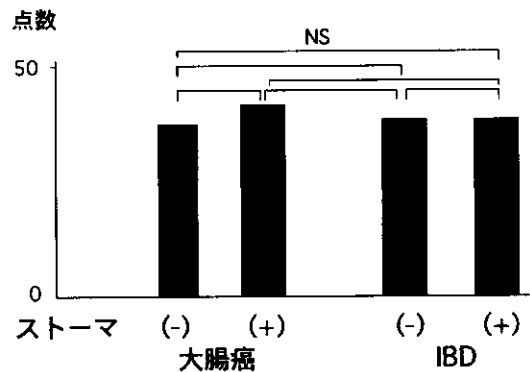


図 2 QOL (基本的な感覚尺度)

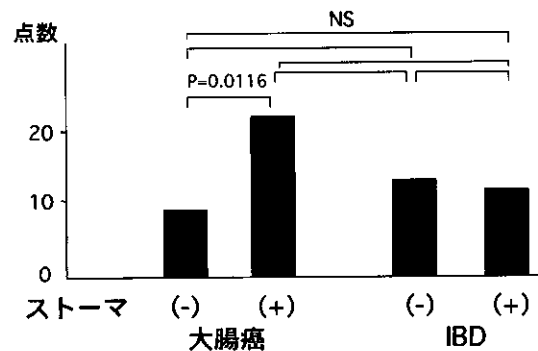
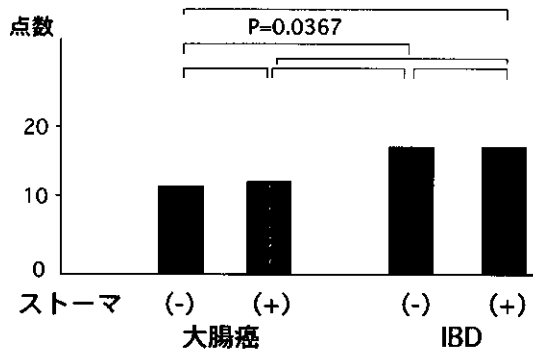


図3 QOL (精神的な感覚尺度)



E. 考察

IBD患者におけるストーマの有無と患者のQOLに関する報告は数多くなされてきた。IBD患者ではストーマを有することが、QOLを低下させるという報告¹⁾がある一方、QOLは必ずしも悪くないとの報告²⁾もある。大腸癌も患者にストーマを造設する可能性のある疾患であるが、一般にはストーマを造設した場合にはQOLは低下することが知られている³⁾。

STAIによる検討では、IBD患者と大腸癌患者の精神的不安には相違はなかった。また、ストーマの有無による有意差も認めなかった。Kuchenhoffら⁴⁾は術後のIBD患者は、術後の大腸癌患者より精神的な鬱の状態は軽いと報告しているが、今回検討したQOL調査票のうちSTAIと相関するとされている精神的な感覚尺度では、

IBD患者が大腸癌患者よりも良好であった。

日常の診療の場では、大腸癌患者とIBD患者を同じ病棟あるいは外来で接することが多く、これら2つの疾患の患者の中にはストーマを有するものもいる。2つの疾患では、患者の年齢、症状、癌患者の場合の告知の有無が異なり、いずれの要素もQOLに影響を与えうるため、患者へのアプローチもよりきめ細かく行われる必要がある。

F. 結論

IBD患者と大腸癌患者の間にはSTAI有意差を認めなかった。また、ストーマの有無による有意差も認めなかった。QOL調査票では精神的な感覚尺度と活動性の尺度においては、大腸癌患者よりIBD患者が有意に低下していた。

G. 参考文献

- 1) Kohler LW, Pemberton JH, Zinxsmeister AR et al. Quality of life after proctocolectomy. *Gastroenterol* 101; 679-684, 1991.
- 2) Jimmo B, Hyman NH. Is ileal pouch-anal anastomosis really the procedure of choice for patients with ulcerative colitis? *Dis Colon Rectum* 41; 41-45, 1998.
- 3) Sprangers MAG, Taal BG, Aaronson NK et al. Quality of life in colorectal cancer. *38; 361-369, 1995.*
- 4) Kuchenhoff J, Wirshing M, Druner HU, et al. Coping with a stoma- A comparative study of patients with rectal carcinoma or Inflammatory bowel diseases. *Psychother. Psychosom.* 36; 98-104, 1981.

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

クローン病の診断基準と治療指針の改訂

分担研究者 樋渡 信夫 仙台赤十字病院 大腸疾患センター センター長

研究要旨:クローン病の診断基準, および治療指針の改訂を行うために, アンケート調査を施行した. 診断基準に関しては, ①アフタの“上部および下部消化管”“縦列する”は不必要, ②肛門部病変を基準項目に加える, ③初診時あるいは臨床経過中に潰瘍性大腸炎様の所見を呈する症例がある, との意見が寄せられた. ①②については根拠となる成績を, ③については“indeterminate colitis”の概念, 定義, 取り扱いなどももり込んでいく予定である. 治療指針に関しては, 肛門部病変の内科的治療/管理をより充実させる, 内視鏡的バルーン拡張術, 抗TNF α 抗体, 食事療法を取り入れる, などの意見が集まった. 抗TNF α 抗体の投与方法, 適応についてアンケート調査を予定し, 食事療法は新規の患者の管理/取り扱いにもり込む予定である.

A. 研究目的

平成13年度にクローン病の診断基準, および治療指針の改訂を行うために, 今年度は改訂すべき点や問題点につきアンケート調査を施行した.

B. 研究方法

平成12年8月に, 班員および研究協力者に以下のアンケート調査表を郵送し, 回収した.

- 1) クローン病診断基準(1995)¹⁾
 - ①クローン病診断基準の問題点
 - ②この5年間で, クローン病と考えるが基準では確診に至らなかった症例数と, 同時期に新規にクローン病と確診した症例数.
 - ③クローン病と考えるが, 基準では確診に至らなかった症例の臨床的特徴.
- 2) クローン病の治療指針(1998)²⁾の問題点, 改訂すべき点や新しく加えるべき治療法
- 3) 多施設共同無作為化対照比較試験を計画・施行したい新しい治療法や治療薬

C. 研究結果

1) クローン病診断基準(1995)の改訂

クローン病診断基準改訂案(1995)は, 日常臨床においておおむね順調に運用されているようで, 特に「問題点無し」とする回答が多かった. そのなかで, 次のような意見がみられた.

- ①アフタに関しては, “上部消化管および下部消化管にみられる”, “縦列する”を取り外し, “アフタと肉芽腫の証明”のみで確診としてよい.
- ②主要所見に“難治性肛門病変”を入れて, 副所見の“不整形潰瘍あるいはアフタ”があれば, 肉芽腫を証明できなくても確診としてよい.
- ③初診時, あるいは臨床経過中に潰瘍性大腸炎様の所

見を呈する症例がある.

①, ②に関しては, その根拠となる成績の発表がまたれる. 特に肛門病変に関しては, クローン病に特徴的な病変と通常にみられる病変とを, 内科医が鑑別できるかどうか問題となる. ③に関しては, 潰瘍性大腸炎の診断基準を, つまりより積極診断するための所見を明らかにして, より充実させる必要があるとの意見が寄せられた. これに伴い, 以前は主に重症手術例に見られた“indeterminate colitis”が, 非切除の経過観察例でも問題にされるようになってきた. そこで, “indeterminate colitis”の概念, 定義, 取り扱い, 治療方針などの記載も入れる方向で検討することとした.

最近5年間でクローン病と確診できたのが346例で, 同時期に主治医はクローン病と考えるが診断基準では確診に至らない症例が28例見られ, 全体の7.5%を占めていた. これら確診に至らなかった症例の臨床的特徴は, 慢性のアフタや不整形潰瘍を認めるものの肉芽腫を証明できない症例, さらに同所見に特徴的な肛門部病変も伴う症例, 腸管にクローン病の特徴的所見を有しながら, 同時に直腸を含むび漫性の浅いびらんを伴う症例, などであった.

2) クローン病の治療指針(1998)の問題点と改訂すべき点

アンケートで寄せられた主な点は,

- ①肛門部病変に対する内科的治療や管理の指針が不十分である.
- ②狭窄病変に対する内視鏡的拡張術を組み込む.
- ③現在, 治験中で近々保険適応となる抗TNF α 抗体を取り入れる.
- ④食事指導も取り入れる, などであった.

肛門部病変の内科的治療や管理に関しては, 素案を作成して意見を聞き, 改訂案にもり込む予定である. 狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術は栄養療法と外科治療

の間に入れる。抗TNF α 抗体に関しては、各施設ともまだ十分な臨床経験はないので、少数の経験や文献的考察よりどのような使用/適応を考えているか、アンケート調査を予定している。食事指導については、まだ十分にコンセンサスが得られていないので、新規に作成する患者の管理/取り扱いにもり込むことにした。

3) 多施設共同無作為化対照比較試験を計画・施行したい新しい治療法や治療薬

まずは、平成12年度に終了を予定している現在進行中の「活動期クローン病に対するエレンタール単独と脂肪乳剤併用エレンタール群の比較検討」を完遂させることを最優先させるべきとのご意見をいただいた。

今回は寄せられた治療法を以下に列挙するに留める。

- ①免疫抑制剤
- ②Pentasa3g以上投与による緩解導入率の上昇、緩解維持効果の有無
- ③肛門病変(痔瘻)に対するフラジールの有効性、至適投与期間
- ④白血球除去療法
- ⑤抗TNF α 抗体療法
- ⑥budesonide経口投与
- ⑦吻合法による再発率の違い
(Ex. 器械吻合 vs 手縫い)
- ⑧術後再発予防としての在宅経腸栄養法の有効性

⑨ HGF療法

⑩ IL-18R療法

D. 結論

平成12年8月に施行したクローン病の診断基準、治療指針に関するアンケートの結果と、それにもとづいた来年度の計画を報告した。来年度はさらに重症認定基準(案)³⁾、Q & A4)の改訂、新規に患者の管理/取り扱い(management)の作成を計画している。改訂すべき点をどんどん連絡していただきたい。

E. 参考文献

- 1) 八尾恒良:クローン病診断基準(改定案). 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班平成6年度研究報告書, pp63-66, 1995
- 2) 樋渡信夫:クローン病治療指針改訂案. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班平成9年度研究報告書, pp104-107, 1998
- 3) 樋渡信夫:クローン病患者重症認定基準(案). 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班平成10年度研究報告書, p209, 1999
- 4) 樋渡信夫:クローン病Q & A. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班平成10年度研究報告書, pp43-467, 1999

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

潰瘍性大腸炎の重症例の治療

分担研究者 棟方 昭博 弘前大学医学部 第一内科 教授

研究要旨:潰瘍性大腸炎の治療指針は、病因の究明や治療法の進歩とともに今後も改訂を重ねていく必要がある。これまでの治療指針では重症例の治療としてプレドニゾロンの他にACTHの使用も明記されていたが、文献的に有用性を示唆するものがなく、最近では実際に使用している症例もほとんどないことから、次回の治療指針改訂案からは削除する予定である。一方、近年、特に重症例の治療に有効性が示唆されているサイクロスポリンの静注療法を治療指針に加えるべきと考え分担研究者に対してアンケート調査を行った。その結果、使用経験施設4施設、使用症例数24例とまだ少ないものの、従来のステロイド療法や免疫療法に反応しない症例やステロイド依存性の症例に有効であることが示された。しかし、新たに治療指針に加えるためには、治療指針での位置づけや白血球除去療法との使い分けおよび副作用などの課題も多く、今後さらに検討を加える必要がある。

共同研究者

馬場 忠雄¹⁾、日比 紀文²⁾、今井 浩三³⁾

所属 滋賀医科大学 第二内科¹⁾、
 慶應義塾大学医学部 内科²⁾、
 札幌医科大学 第一内科³⁾

唆するものがなかったこと³⁾、投与後の血中ACTH活性が1~2時間と短いこと⁴⁾、および最近わが国では実際に使用している症例がほとんどいないことなどから、他の班員の同意もあり、次回の治療指針改訂案からはACTHを削除する予定である。

2. サイクロスポリンの静注療法に関する調査結果

28施設にアンケート調査を依頼し、うち17施設から回答が得られた。その結果、使用経験のあった施設は4施設で、使用症例数は計24例であり、保険適応外でもあることから、まだまだ使用症例が多いとはいえないのが実状であった。

重症度別の内訳は、激症2例(8%)、重症14例(58%)、中等症7例(29%)、不明1例(4%)であり、激症や重症例以外の症例にも使用されていた。

投与目的の内訳は、強力静注療法などのステロイド療法や従来の免疫療法に反応しない難治例が16例(67%)と最も多く、ステロイドの依存性離脱・減量目的および副作用軽減目的のための症例が7例(29%)、重症例で始めからサイクロスポリンの効果に期待したものが1例(4%)であった。

投与方法は持続静注21例、点滴静注3例であり、持続静注が主な投与方法であった。投与量は200~250mg/dayまたは体重1kg当たり4mg/dayの症例が大多数であった。血中濃度は個々の症例でもばらつきが多く、多くの症例は300~800ng/mlと範囲が広く、欧米の報告²⁾とほぼ同様の結果であった。投与期間は2週間を目標としている施設が大多数であった。

効果判定の結果、サイクロスポリンの静注療法は24例中19例(79%)に有効であった。これは文献²⁾の結果の11例中9例(82%)とほぼ同様の結果であり、本治療法の有効性を裏付ける結果であった。また、無効例5例のうち4例は手術となり、1例には白血球除去療法が行われていた。

A. 研究目的

わが国で最初の潰瘍性大腸炎の治療指針は1975年に厚生省特定疾患潰瘍性大腸炎調査研究班(土屋班)で作成された。それ以降、改訂が重ねられ現行の治療指針改訂案¹⁾(平成10年度、下山班)に至っているが、病因の究明や治療法の進歩とともに今後も改訂を重ねていく必要がある。近年、サイクロスポリンの静注療法に関する欧米の報告²⁾が散見され、ステロイド抵抗性の症例への有効性が示唆されており、本治療法を治療指針に組み込むか否かを研究班で検討することとした。その他、これまでの治療指針の重症例の治療に含まれていたACTHの今後の必要性の有無に関する検討も行った。

B. 研究方法

ACTHに関しては、平成12年8月24日の平成12年度第1回総会にてプレドニゾロンとの比較に関する文献的データなどを班員に呈示し、今後いかにすべきかを検討した。サイクロスポリンの静注療法に関しては、11月にアンケート調査を班員に送付し、その調査結果をまとめた。

C. 研究結果

1. ACTHの今後の必要性の有無に関して

文献的にステロイドとの比較でACTHの有用性を示

静注療法が有効であった19例とも、約2週間の静注療法後にサイクロスポリンの経口剤への変更がなされた。経口剤変更後に再燃がみられたものは19例中4例(21%)であり、うち3例が手術となった。以上より、緩解導入後の維持療法に関する問題も残されているものと思われる。

サイクロスポリンの静注または経口によるものと思われる副作用は24例中6例(25%)に認められ、その内訳は肺炎2例、腎機能障害1例、感覚障害1例、耳鳴・難聴1例、高血圧1例であり、高血圧以外の症例は全例でサイクロスポリンの投与が中止されていた。また、副作用の出た症例が必ずしも血中濃度が高かったわけではなかった。

D. 考察

これまでの治療指針では重症例の治療としてプレドニゾロンの他にACTHの使用も明記されていたが、有用性を示唆するものがなく、使用頻度も少ないことから、次回の治療指針改訂案からはACTHを削除する予定である。

サイクロスポリンの静注療法に関しては、今回の調査の結果、従来のステロイド療法や免疫療法に反応しない症例やステロイド依存性の症例などの約8割に有効であることが示された。しかし、維持療法や副作用などの問題も残っており、治療指針に加えるためには今後も検討を加える必要がある。

[サイクロスポリンの静注療法の今後の検討課題]

- 1) サイクロスポリンの投与量と至適血中濃度の設定
- 2) 治療指針での位置づけをどうするか
- 3) 白血球除去療法との使い分けをいかにすべきか
- 4) 静注療法による緩解導入後の維持療法をどのようにすべきか
- 5) 短期および長期使用による副作用について
- 6) 長期的な緩解維持率や非手術率などの長期予後をも改善しうるか

E. 参考文献

- 1) 棟方昭博, 下山 孝: 潰瘍性大腸炎治療指針改訂案, 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班, 平成10年度研究報告書 1999: 123-125.
- 2) Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al: Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-1845.
- 3) Meyers S, Sachar DB, Goldberg JD, et al: Corticotropin versus hydrocortisone in the intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1983; 85: 351-357.
- 4) 辻 昇三, 安井博和, 老耨宗忠, 他: 合成 β 1-24peptideのACTH様作用について. *総合臨床* 1968; 17: 742-747.

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

炎症性腸疾患における MRI の有用性について

分担研究者 馬場 忠雄 滋賀医科大学 第二内科 教授

研究要旨: MRIは管腔臓器の描出には優れないとの考え方が強かったといえる。しかし近年のMRI器機の発達に伴い、fast spin echo 法での撮影が可能となり、腸管病変の描出に関する study が散見されるようになってきた。炎症性腸疾患は若年者に発症し難治であるため、侵襲性の少ない画像診断が期待される場所である。今回、炎症性腸疾患の病変部描出におけるMRIの有用性につき、その撮像法も含めて検討した。Slice厚を厚くすることで腸管全体の mapping が可能となり、病変部の特定が可能となった。同部位の腸管壁の情報を得るためには T2 強調脂肪非抑制画像が適しており、腸管壁は水と脂肪の high intensity に挟まれた low intensity として描出され、腸管壁肥厚などの詳細な情報も得ることが可能であった。また、壁外病変の描出にも優れており、MRIは病変の follow や screening に適した画像診断法であることが確認された。

A. 研究目的

これまでクローン病、潰瘍性大腸炎の画像診断は Barium study に依存していた。小腸病変を有する患者には小腸二重造影、大腸病変には注腸造影が基本であったといえる。小腸二重造影の際に患者が受ける苦痛、妊娠の可能性のある若年女性や妊婦には施行しにくい難点があった。また、狭窄を有する患者にバリウムを用いることは危険性を伴った。今回、炎症性腸疾患病変のMRIによる描出を試み、その有用性につき検討した。

B. 研究方法

インフォームドコンセントの基に同意の得られたクローン病患者 15 例と潰瘍性大腸炎患者 3 例を対象とし

た。腸管洗浄後、ニフレック®を内服または注腸で負荷し、fast spin echo 法にて MRI 画像を得た。併せて T2 強調画像での脂肪抑制、脂肪非抑制画像の検討も行った。

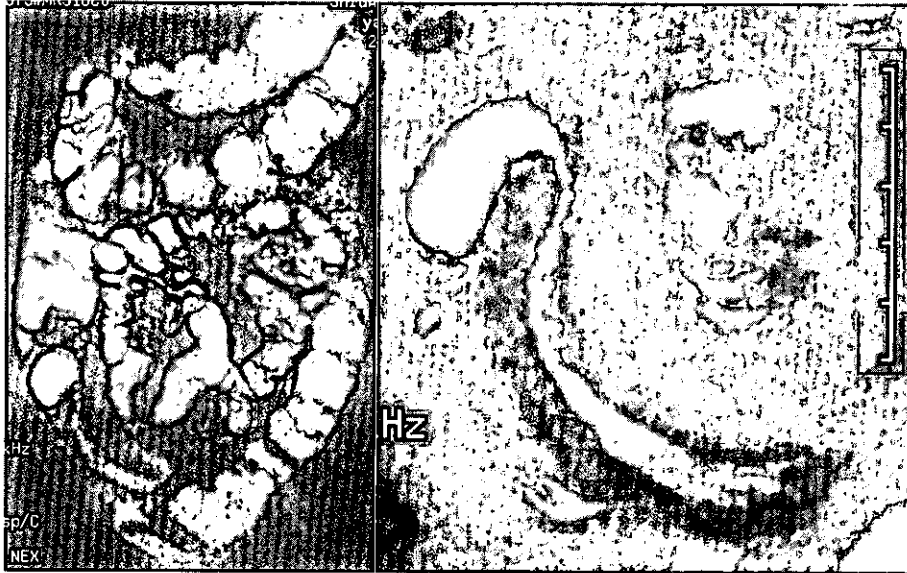
C. 研究結果

MRI を撮影した全ての症例において病態の悪化や腸閉塞等の合併症は認めなかった。撮影時間は mapping も含め 1 症例あたり約 1 時間であった。クローン病の狭窄病変 (Fig.1, 42 歳女性、大腸クローン病の下行結腸狭窄病変)、縦走潰瘍による片側性の引きつれ (Fig.2, 20 歳女性、回腸末端の縦走潰瘍病変)、瘻孔病変は勿論、狭窄部周囲の線維化も描出可能であった。腸管壁肥厚も測定可能な精度で描出された (Fig.1:8mm, Fig.2:8mm)。

Fig1



Fig2



脂肪抑制画像は病変部の mapping のために有用であり、特に slice を厚くすることにより腸管全体の image が得られ、病変部の特定に有用であった。特定された病変部について更に薄い slice で撮影することで同部の腸管壁の情報を得ることが可能となった。また、slice を厚く撮影することは潰瘍性大腸炎の鉛管状腸管の描出にも効果的といえた (Fig.3, 39歳男性, 全大腸型潰瘍性大腸炎)。

全症例中で Barium study と比較して病変部の描出が不可能であったのは1例, 1病変であった。この症例は多発回腸病変を有するもので骨盤腔内の腸管進展の不良な病変が描出されなかった。

Fig3



D. 考察

炎症性腸疾患の病変部描出に MRI は大変優れた方法であると考えられた。撮影法としては T2 強調画像が腸管壁の描出に適しており、なかでも脂肪非抑制画像は水と脂肪の low intensity に挟まれた部分に腸管壁が high intensity として描出され、壁肥厚などの評価に効果的といえた。脂肪非抑制画像は腸管壁の描出のみならず、腸管外病変の描出に優れていた。

MRI 撮影の問題点としては撮影時間が約1時間と長いことが挙げられるが、若年女性に安心して検査を施行できる点やバリウム造影で問題となる狭窄病変を有する患者にも施行できる点などを考慮すれば、炎症性腸疾患の病変部描出において全般的に安全性の高い有効な検査法と考えられた。

E. 結論

炎症成長疾患において MRI は腸管壁外病変の描出も得られる点や安全性に優れる点で炎症性腸疾患の画像診断として期待されるものと考えられた。

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

炎症性腸疾患手術例における無菌性骨壊死症例の検討

分担研究者 佐々木 巖 東北大学大学院 医学系研究科 生体調節外科 教授

研究要旨: 炎症性腸疾患の腸骨関節合併症は患者の生活の質に影響を及ぼす。教室で外科的治療が施行された174例の潰瘍性大腸炎症例のうち無菌性骨壊死の合併は5例(2.9%)で認められた。内訳は男性2例, 女性3例で, 13歳から31歳の比較的若年で発症し, 全例でステロイド剤による内科的治療が行われ, 総投与量はプレドニン換算で平均9764mgであった。骨症状出現までの期間は12か月から126か月で, 大腿骨, 脛骨, 上腕骨などに骨壊死が確認された。無菌性骨壊死は, 感染を伴わない骨組織の変性を来す病態の総称で, プレドニゾロンによる緩解導入・維持療法が普及するに従って, ステロイド剤による骨格系への影響が増加するものと思われる。従って若年者の潰瘍性大腸炎に対するステロイド治療の際には, 合併症として本症を念頭におき, 症状出現時に画像診断によるすみやかな病変の確認と, 可及的早期に外科的手術の適応を考慮すべきと考えられる。

共同研究者

内藤 広郎, 舟山 裕士, 福島 浩平,
柴田 近, 児山 香, 小川 仁,
上野 達也, 橋本 明彦, 北山 卓,
西條 文人

所属 東北大学大学院医学系研究科 外科病態学
生体調節外科

A. 研究目的

炎症性腸疾患の腸管外合併症の中でも骨関節合併症は患者の日常生活動作を制限し, 術前および術後の生活の質に影響を及ぼす。教室の潰瘍性大腸炎手術例中, ステロイド剤治療によると思われる無菌性骨壊死を来した症例を経験したため, それらについての検討を報告する。

B. 研究方法

教室で本年3月までに外科的治療が施行された174例の潰瘍性大腸炎症例についてretro-spectiveに検討を行った。

C. 研究結果

外科的治療施行例のうち腸管外合併症を認めた症例は44例(25.3%)であった。これら腸管外合併症のうち筋骨格系の合併症は17例(9.8%)さらに手術症例中で無菌性骨壊死の合併は5例(2.9%)で認められた。教室で経験した無菌性骨壊死合併症例の内訳は男性2例, 女性3例で, 13歳から31歳の比較的若年で潰瘍性大腸炎を発症していた。全例で無菌性骨壊死発症以前に潰瘍性大腸炎に対してステロイド剤による内科的治療が行われ,

初回手術までに投与されたステロイド総投与量はプレドニン換算で平均9764mgであった。潰瘍性大腸炎発症から骨症状出現までの期間は12か月から126か月で, いずれの症例も関節痛, 関節包腫大, 局所熱感などの症状を訴えて整形外科を受診し, 大腿骨, 脛骨, 上腕骨などに骨壊死が確認された。5症例の現在までの経過は症例1, 2, 3では大腸全摘手術を終了したが, 症例1では関節症状の持続のため術後も免荷・安静を要し, 症例2ではステロイド剤の減量で関節症状の再燃がみられたため, 現在までプレドニンの隔日投与を継続中である。症例3は非ステロイド性抗炎症剤を継続投与中だが, 関節痛が残存するために, 依然として就労が困難である。症例4は骨症状の精査加療の目的で当院整形外科に入院中に潰瘍性大腸炎の再燃をきたし, さらに重症急性膵炎を併発したため, 緊急で大腸全摘, 回腸瘻造設, 直腸粘液瘻造設を施行したが, 術後, 多臓器不全で死亡した。症例5は高度の肝硬変を合併していたため結腸全摘手術を施行したのち, 大腿骨頭置換手術に関して整形外科で経過観察中である。

D. 考察

無菌性骨壊死とは, 感染を伴わない骨組織の変性を来す病態の総称で, 病因として脂肪塞栓, 血管病変などが挙げられている^{1,2)}が, 詳細な原因や発症機序は不明な疾患である³⁾。好発部位は, 大腿骨頭, 大腿骨頸部などとされ, ステロイド剤に起因するもの⁴⁾は“広義の”特発性無菌性骨壊死といわれている。画像診断上特徴的と思われる所見について列記すると, まず単純X線写真では疼痛部に一致した関節面の不整像と, 骨皮質の陰影不均一などが認められる。また無菌性骨壊死の発症早期例では, 時に核磁気共鳴画像(以下MRI)で診断が可能であり, その場合にはT1強調像で骨の破壊像を示す低信

号域と周辺の高信号域を認める。この他に診断的価値が高い検査としてテクネシウム 99m を用いた骨シンチグラムがあり、骨破壊部位に一致して集積像がみられる。以上の検査にて診断が困難な例では、確定診断としてさらに骨生検が行われる。

これまでの報告では潰瘍性大腸炎に合併する筋骨格系合併症の頻度は3.9%で、原疾患との関連性が疑われる末梢関節炎、仙骨腸骨炎、強直性脊椎炎等が注目されてきた。しかしながらプレドニゾロンによる緩解導入・維持療法が普及するに従って、今回報告したようなステロイド剤による骨格系への影響が出現するものと思われる^{5,6)}。今回の検討でステロイド剤中止後に骨壊死を発症した症例が2例見られたが、共に発症年齢が10代の女性で一例は骨端線閉鎖後に潰瘍性大腸炎を発症していた。成長期におけるステロイド治療の不可逆的影響の有無について述べるには、より多数例の検討が必要と思われるが、慢性関節リウマチやネフローゼ症候群等ステロイド剤の長期投与の対象となる疾患と同様に骨成長・代謝に対する影響は十分考慮されなければならない。従って若年者の潰瘍性大腸炎に対するステロイド治療の際には、経過中もしくは遅発性の合併症として無菌性骨壊死の発生を念頭におき、骨・関節症状出現時には単純X線写真やMRIなどの画像診断^{7,8)}によるすみやかな病変の確認と、その症状増悪時にはステロイドの減量と同時に可及的早期に外科的手術の適応を考慮すべきと考えられる。

E. 結 論

1. 自験例の潰瘍性大腸炎手術例の2.9%に無菌性骨壊死がみられた。
2. 無菌性骨壊死を合併した潰瘍性大腸炎は日常生活の動作が制限され、根治的手術後も家事や就労が制限されていた。

3. 潰瘍性大腸炎のステロイド治療にあたっては、無菌性骨壊死の発生を念頭におき、骨・関節症状に十分留意した経過観察が必要と考えられる。

F. 参考文献

- 1) Jones, J.P., Coagulopathies and osteonecrosis. *Acta Orthop Belg*, 1999. 65(Suppl1): p. 5-8.
- 2) Iida, S., et al., Measurement of bone marrow blood volume in the knee by positron emission tomography. *J Orthop Sci*, 1999. 4(3): p. 216-22.
- 3) Cruess, R.L., Steroid-induced osteonecrosis: a review. *Can J Surg*, 1981. 24(6): p. 567-71.
- 4) Oinuma, K., et al., Sustained hemostatic abnormality in patients with steroid-induced osteonecrosis in the early period after high-dose corticosteroid therapy. *J Orthop Sci*, 2000. 5(4): p. 374-9.
- 5) Vakil, N. and M. Sparberg, Steroid-related osteonecrosis in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1989. 96(1): p. 62-7.
- 6) Madsen, P.V. and G. Andersen, Multifocal osteonecrosis related to steroid treatment in a patient with ulcerative colitis. *Gut*, 1994. 35(1): p. 132-4.
- 7) Motohashi, M., T. Morii, and T. Koshino, Clinical course and roentgenographic changes of osteonecrosis in the femoral condyle under conservative treatment. *Clin Orthop*, 1991(266): p. 156-61.
- 8) Sakamoto, M., [A prospective study of steroid-induced osteonecrosis by MRI screening]. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi*, 1994. 68(5): p. 367-78.
- 9) 澤田俊夫, 樋口芳樹, 篠崎 大, 他. 炎症性腸疾患の腸管外合併症(多施設集計)(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年度業績集) pp105-108, 1993

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

潰瘍性大腸炎に合併した深部静脈血栓症と肺塞栓症の治療

分担研究者 牧山 和也 長崎大学医学部 光学医療診療部 助教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎（以下、UC）は種々の腸管外合併症を併発する全身疾患である。今回、極めて稀な深部静脈血栓症及び肺塞栓症を合併した本症の治療に成功した症例を報告した。症例は61歳、男性。1981年発症の全大腸炎型UCで、サラゾスルファピリジンのみにて長期間緩解を維持していたが、1999年11月中旬から再燃を認めたためステロイドを開始した。同年12月中旬から右下肢腫脹と歩行時疼痛を訴え、venographyにて右大腿深部静脈血栓症を、肺血流シンチにて左下葉に肺塞栓症を認め、下大静脈フィルターを留置し、ウロキナーゼと低分子ヘパリンによる治療を行った。治療開始2日後、大量下血によるショックに陥り、ウロキナーゼを中止し、輸血とステロイド強力静注療法、アザチオプリン、ヘパリン次いでワーファリンを併用し、深部静脈血栓症・肺塞栓症は治癒しUCは緩解に至った。

共同研究者
磯本 一

所属 長崎大学医学部 光学医療診療部

高値であった。入院時のMR venographyでは右大伏在静脈・深部大腿静脈分枝より末梢は完全閉塞の状態であった。また、肺血流シンチグラフで左下葉にsub-segmentalな欠損像を認めた。以上よりUCに合併した深部静脈血栓症・肺塞栓症と診断した。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（以下、UC）における消化管外合併症としての動静脈血栓症・塞栓症は、1936年のBargenらの報告¹⁾以来よく認識はされているが、実際の臨床の場で遭遇することはまれである。部位としては深部静脈血栓症が最も多く、脳梗塞、肺塞栓症がこれに次ぐ²⁾。血栓症・塞栓症の基本的治療は抗凝固療法と血栓溶解療法であるが、UCが活動期の際には大量下血の可能性を念頭におかなければならない。

今回、我々は、活動期の潰瘍性大腸炎と、合併した深部静脈血栓症及び肺塞栓症を経験し、その治療に成功した。その治療と経過を中心に報告する。

B. 症 例

症例は61歳、男性。1981年発症の全大腸炎型UCで、サラゾスルファピリジン3g/日～2g/日の内服にて緩解を長期にわたり維持していた。1999年11月中旬から、下血、腹痛、37℃台の発熱が出現した。大腸内視鏡検査で中等症の再燃であったため、プレドニゾロン40mg/日を開始した。ところが約1ヶ月後から右下肢腫脹と歩行時の右下肢疼痛を訴えるようになり、venographyを施行したところ、右大腿深部静脈血栓症を認めたため入院した。入院時理学的所見は、左下腹部に圧痛と右下肢に浮腫を認めた。検査成績はCRPが2.11mg/dlと上昇し、フィブリノーゲンが372mg/dl、FDPが50.3 μg/mlと

C. 治療と経過

当院心臓血管外科にて、下大静脈フィルター留置術を施行した。さらにウロキナーゼ（36万単位/日）と低分子ヘパリン（1万単位/日）の全身投与を施行した。しかしながら施行2日目より頻回の下血がみられ、Hb9.7g/dlと貧血を来しショックに陥り、500mlの輸血を行い、ウロキナーゼを中止した。同日施行した大腸内視鏡検査では、にじみ出る出血を広汎に認め、粘膜は粗造且つ易出血性であり不整形潰瘍が散在していたため、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン1000mg/日を3日間点滴静注）、次いで強力静注療法（プレドニゾロン50mg/日より開始）を行った。さらにアザチオプリン100mg/日を追加投与し、UCは緩解に入った。静脈血栓症・肺塞栓症に対しては、ヘパリン（1万単位/日）を継続し、7日目からワーファリン2.5mg/日の経口投与に切り替えた。1ヶ月後のMR venographyでは血流信号は回復し、肺血流シンチでも肺塞栓症の所見は消失した。現在、プロトロンビン国際標準値2.0前後を目標にワーファリン4.5～5.0mg/日の投与を外来にて続けているが、いずれも再燃・再発なく経過良好である。

D. 考 察

UCに合併した動静脈血栓症・塞栓症の報告例は比較的少なく、Protein Sの低下³⁾など幾つかの病因論も提唱されているものの、その詳細は不明な点が多い。これまでの本邦報告27例の集積では、年齢は18～69歳で、

平均35歳であり、男性19例、女性6例（不明2例）であった。病型は、記載のある23例中、全大腸炎型が21例と圧倒的に多い。また、活動性では17例が活動期にみられたが、緩解期にも5例認められた（不明5例）。重複も含めて血栓・塞栓の部位は、深部静脈血栓症が12例、脳梗塞が6例、肺塞栓症が4例、下大静脈血栓症、脳静脈洞血栓症が各々2例であった。

深部静脈血栓症・肺塞栓症に対する治療に関しては、一般的には抗凝固療法と血栓溶解療法が基本ある。発症から早期の下大静脈血栓症には血栓除去術やカテーテル下に直接血栓溶解剤を注入する方法がとられる²⁾。さらに、脳静脈洞血栓症には抗痙攣剤や脳浮腫改善薬などの特殊な治療が必要とされる⁴⁾ため、血液凝固系の検査と血管造影に加え、肺血流シンチやMRI (venography)、血栓シンチなどを駆使して、血栓・塞栓の部位や程度の把握に努めなければならない。動静脈血栓症・塞栓症を合併したUC患者の25%は肺塞栓などで死の転帰をとるとの報告⁵⁾もあり、そのため自験例ではヘパリンとウロキナーゼを全身投与した。ところが大量の下血によるショックを起こしたため、ウロキナーゼは中止を余儀なくされた。しかし、UC増悪に対する治療（ステロイド、アザチオプリン投与）にヘパリンとワーファリンを相次いで併用することで、深部静脈血栓症・肺塞栓症は治癒

し、UCは緩解に導入することができた。

E. 結 論

活動期の潰瘍性大腸炎に深部静脈血栓症及び肺塞栓症を合併した1例の治療を経験した。血栓溶解剤による治療は、活動性UCから大量下血を来すことを常に念頭におき、ヘパリンなどによる抗凝固療法とUCに対しては免疫抑制剤（アザチオプリンやシクロスポリンなど）の併用療法が的確ではないかと考える。

F. 参考文献

- 1) Bagen JA, Barker NW: Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. *Arch Intern Med* 1936; 58: 17-31.
- 2) 宮原嘉之, 池田聡司: 動静脈血栓症・塞栓症 日本臨床 1999; 57: 156-159.
- 3) Ivan AL: Coagulation studies in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology* 1975; 68: 245-251.
- 4) Musio F, Older SA, Jenkins T, Gregorie EM: Cerebral venous thrombosis as a manifestation of acute ulcerative colitis. *Am J Med Sci* 1993; 305: 28-35.
- 5) Talvot RW: Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 140-145.

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

クローン病女性患者の妊娠・出産

分担研究者 樋渡 信夫 仙台赤十字病院 大腸疾患センター センター長

研究要旨:CDが妊娠・出産に及ぼす影響と、妊娠・出産がCDの臨床経過に及ぼす影響について、当科を受診した女性CD89例のうち、発症後に妊娠を経験した15例23回を対象に検討した。CD患者の受胎能力についてみると、挙児を希望して不妊歴を有するのは1例のみで、健常夫婦の不妊頻度と比較して高くはなかった。妊娠時期は緩解期が19回、活動期が4回で、流産した2回と人工中絶した1回を除くと、いずれも再燃や増悪はみられなかった。20回の出産は、2回で35週の早産がみられたが、残りの18回は正常で経産分娩12回、帝王切開8回でいずれも健常児を得た。肛門部病変や会陰部保護のために帝王切開が選択されていたのが特徴的であった。以上より、①CD患者の受胎能力の低下が示唆されたが、妊娠は十分可能である、②妊娠がCDの再燃因子とはならず、緩解期に妊娠すればCDは妊娠経過に及ぼす影響は少ない、と考えられた。

共同研究者
織内 竜生, 桂島 良子, 木内 喜孝,
下瀬川 徹
所属 東北大学医学部 消化器内科

表1 対象

| | |
|--------------|--|
| 発病後妊娠経験女性患者数 | 15例(23回) |
| 初発年齢 | 20.5歳(13~31) |
| 罹患範囲 | 小腸大腸型 13例 大腸型 2 |
| 結婚との関係 | 発症時既婚 2例 発症後結婚 13 |
| 手術歴 | なし 7例 あり 8 回盲部切除 2 回腸切除 1 結腸全摘+回腸切除 1 右半結腸切除(+回腸切除) 2 結腸全摘+回腸切除+回腸瘻 2 |

A. 研究目的

クローン病女性患者における妊娠・出産の実体を明らかにする目的で、クローン病患者の受胎能力、妊娠・出産がクローン病の臨床経過に及ぼす影響、クローン病が妊娠・出産に与える影響、について検討した。

なお、当科においては挙児を希望する炎症性腸疾患患者に対しては、ここ10年以上前より、1年以上緩解を継続した患者に無治療下での妊娠を勧めてきた。

B. 研究方法

1999年末までに東北大学第3内科を受診したクローン病は315例で、このうち女性は89例(28.3%)で、発症後に妊娠を経験した15例23回を対象とした。初発年齢は20.5歳で、罹患範囲別では小腸大腸型13例、大腸型2例で、うち13例は発症後に結婚していた。腸切除の既往は8例にみられ、このうち2例は直腸瘻の治療のために回腸瘻造設を受けていた(表1)。

C. 研究結果

1) クローン病患者の受胎能力

結婚後2年以上を経過して、挙児を希望しながら不妊歴を有するのは1例のみで(妊娠・出産例15例と挙児希望1例、合計16例のうちの6%)、健常夫婦の不妊頻度と比較して高くはなかった。しかし、このうちの4例

表2 妊娠中のクローン病の臨床経過

| | |
|-----------|---|
| 妊娠時年齢 | 29歳(24~37) |
| 初発からの経過年数 | 9.1年(2~22) |
| 妊娠時病期 | 臨床経過 |
| 緩解期 19回 | →再燃なし 18回 (1例SASP, 1例PSL+SASP, 他は無治療) →流産 1回 |
| 活動期 4回 | →増悪なし 2回 (SASP, PSL+5-ASA各1例) →流産 1回(HEN) →人工中絶 1回(SASP) |

(25%)はなかなか妊娠しないために、不妊外来を受診・治療を受けていた。うち3例は直腸腫瘍、さらに2例は回腸腫瘍を有していた。

2) 妊娠・出産がクローン病の臨床経過に及ぼす影響

妊娠時年齢は平均29歳(24~37歳)で、初発からの経過年数は9.1年(2~22年)だった。

妊娠時期は緩解期が19回、活動期が4回で、流産した2回と直接関係なく中絶した1回を除くと、いずれも再燃や増悪はみられなかった(表2)。経過良好だった20回のうち、妊娠中の薬物投与は3回のみで、他の17回は無治療だった。流産した1例は無治療、もう1例は在宅経腸栄養法(HEN)中であつた。

3) クローン病が妊娠・出産に与える影響

20回の出産は、2回で35週の早産がみられたが、残りの18回は正常で、経膈分娩12回、帝王切開8回でいずれも健常児を得た(表3)。肛門部病変や会陰部保護のために帝王切開が選択されていたのが特徴的であつた。

表3 クローン病患者の出産
-妊娠23回の転帰-

| | | |
|------|------------------|--------------|
| 出産 | 20回 | 正常18回 |
| | | 早産2回(ともに35週) |
| 分娩方法 | 経膈分娩 | 12回 |
| | 帝王切開 | 8回 |
| 新生児 | 全例健常 | |
| | 2928g(2364~3650) | |
| 流産 | 2回(9.1%) | |
| 人工中絶 | 1回 | |

4) クローン病女性患者の現況

クローン病では予想以上に妊娠・出産の成績が良かったので、その要因を探るために女性患者の結婚状況を調査してみた。死亡した3例を除く86例中、22例は発症時既婚、21例が発症後結婚、発症後離婚が1例で、39例は未婚であつた(表4)。

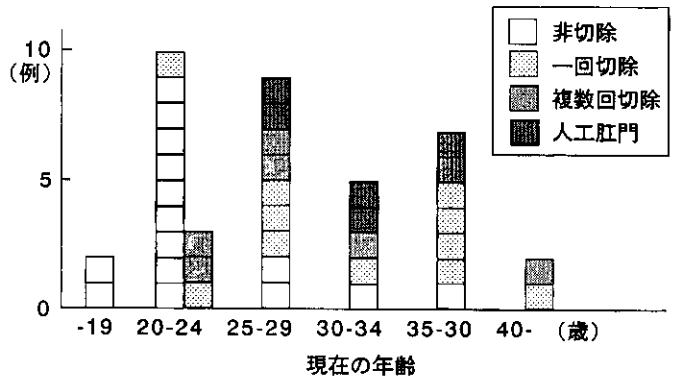
表4 女性クローン病患者の結婚状況

| 現在の年齢(生年) | 未婚 | 発症後結婚 | 発症時既婚 | 発症後離婚 | 不明 | 合計 |
|------------|----|-------|-------|-------|----|----|
| 10歳台(S56-) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 20(S46-55) | 22 | 3 | 0 | 0 | 1 | 26 |
| 30(S36-45) | 12 | 14 | 5 | 0 | 2 | 33 |
| 40(S26-35) | 2 | 4 | 5 | 1 | 0 | 12 |
| 50(S16-25) | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 5 |
| 60(-S15) | 1 | 0 | 7 | 0 | 0 | 8 |
| 合計 | 39 | 21 | 22 | 1 | 3 | 86 |

(死亡例3例を除く)

この未婚女性39例の現在の状況を見ると、平均的結婚年齢と思われる25-29歳や30歳台で、手術既往や人工肛門の患者が多くを占めており(図1)、この様なより重症なクローン病患者が結婚していないために、分析の母集団に含まれないために妊娠・出産の成績が一見良かったのかもしれない。

図1 クローン病/未婚女性患者の現在の状況



D. 結論

クローン病患者では受胎能力の低下が示唆されたが、妊娠は十分可能である。妊娠がクローン病の再燃因子とはならず、緩解期に妊娠すれば、クローン病は妊娠経過に及ぼす影響は少ない、と考えられた。薬剤の影響は、使用した症例が少なく、評価は困難である。

より重症例が結婚していないために、このような良好な成績となった可能性もあり、今後、さらに症例を重ねて評価する必要がある。