

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

潰瘍性大腸炎に対する漢方薬の有用性

協力研究者 天野 國幹 広島クリニック

研究要旨：[目的] 漢方薬（XILEISANとWATERMELON FROST）を利用し潰瘍性大腸炎の有効率を上げる。[方法] XILEISAN(X) (成分:象牙屑, 青黛, 珍珠, 牛黄, 冰片)1日0.3gとWATERMELON FROST(W)(西瓜霜, 射干, 甘草, 川貝母, 広豆根, 薄荷脳, 黄芩, 黄柏, 梅片) +ステロネマを単独または併用した。[対象] 現在の治療で不完全, 無効, 再燃またはステロイド減量目的の28症例に漢方薬を投与した。男性15, 女性13例, 平均年齢37.5歳(17-57歳), 病型直腸炎型1, 左測大腸炎型14, 全大腸炎型13例, 重症12, 中等症16例, 病悩期間5.9年(0.3-25)。投薬の効果が有効な場合, 投与前に行っていた治療は中断または減量した。[結果] XおよびWを単独または併用により, 28例中25例89%に良好な結果を得た。W単独で6例中6例100%, X単独で22例中13例59%, XにWを追加することにより22例中19例86%に有効であった。効果発現は1週から4週以内で悪化, 副作用は認めなかった。[考察] これらの漢方薬の量, 併用等を工夫することにより治療の第一選択となると考えられる。

共同研究者

天野 幹三, 久米 健介, 中村 恭介, 陳 俊  
所属 広島クリニック

A. 研究目的

漢方薬 Xileisan(X) (成分:象牙屑, 青黛, 珍珠, 牛黄, 冰片)を使用し, 潰瘍性大腸炎患者治療のパイロットスタディーを行った結果, Xの臨床的有效率約7割で, 単独緩解導入率も5割以上得られることが示唆された。5) 今回は新たに WATERMELON FROST(W)を単独または追加投与することにより有効率を上げることができたので報告する。

B. 研究方法

当院の治療患者で同意を得られた潰瘍性大腸炎患者, 男性15例, 女性13例, 平均年齢37.5歳(17-57歳), 病型, 直腸炎型1例, 左測大腸炎型14例, 全大腸炎型13例, 重症度, 重症12例, 中等症16例, 病悩期間平均5.9年(0.3-25)。投薬目的として次の3群とした。1) 現在の治療で不完全13(ステロイドで緩解導入を試みたが無効2例, 白血球除去療法では緩解導入が不完全11例), 2) 維持期(のステロイド減量)6例, 3) (再燃時の)新治療法として9例, 合計28例。

X(1日0.3g経口)にて治療開始した症例22例, W(用法1回0.6gをステロネマ50に混入し注腸)にて治療開始した症例6例を表のような方法で治療を行った。Wで開始した症例はステロネマ50または100をすでに投与されていた症例で, 十分な改善が認められなかった症例であった。Wをステロネマの中に混注し効果を判定し

た。有効であった場合はステロイドを中止するためXに変更した。Xで開始した症例は服薬を1ヶ月以上とし, 投薬の効果が有効な場合, 投与前に行っていた治療は中断または軽減した。その後の服用は患者の意志に任せた。再燃時Wを非定期的に追加した。観察期間は平均9.2ヶ月(6-12ヶ月)。有効性の判定は, 臨床評価で軽症以下に改善するか, 臨床的に全く症状のなくなったものを有効とした。

C. 研究結果

各薬剤と目的別有効率を(表1)で示す。1) 現在の治療で不完全10/13例(ステロイドで導入したが無効2/2例, 白血球除去療法で不完全8/11例)2) 維持期(のステロイド減量)6/6例3) (再燃時の)新治療法として9/9例合計25/28例であった。漢方薬別有効率を(表2)で示す。Wで導入した症例は6例でいずれも緩解状態となりそのうち3例はステロイドフリーとなりその後はXのみで緩解を維持している。Xで導入した22例中19例がXのみまたはWを追加することで緩解を維持できている。そのうちXのみで維持できた症例は13例であった。X1日0.3gで再燃した患者は6例でそのうち3例はWの追加で緩解となり残りの3例は効果を認めなかった。

表1 目的別有効率

現在の治療で不完全	10/13
ステロイドで導入したが無効	2/2
白血球除去で不完全	8/11
維持期(のステロイド減量)	6/6
再燃時の新治療法として	9/9
合計	25/28

表2 漢方薬別有効率

漢方薬	寛解	不変	合計
W	3	0	3
WX	3	0	3
Total	6	0	6
漢方薬	寛解	不変	合計
W	13		13
X+W	6	3	9
Total	19	3	22

X : Xileisan W : Watermelon Frist+Steronema  
 WX : WからXへ変更 X+W : XにWを追加

無効の3例はいずれも白血球除去療法を持続していたが改善はするものの緩解に至っていない症例であった。効果のなかった3例はいずれも重症、左側大腸炎型で白血球除去療法でも効果は不完全であった。

#### D. 考察

白血球除去療法の成績は5回の治療後緩解導入率は約5-6割であり、ステロイドより有効性が高く副作用が少ないことがわかっている。我々は、イムガードを使用より優れた緩解導入率を示し、かつ維持療法としても優れていることを報告してきたが、経済性、簡便性の面から不十分である<sup>3,4)</sup>。そこで新たに有効性の高く副作用の少ない薬剤の開発を試み漢方薬Xの有効性のパイロットスタディーを行い、緩解導入及び維持目的の症例10/15と維持期のステロイド減量目的の症例1/1の計11/16(68%)に有効性を認めたことを報告した。特にX単独にて緩解導入及び維持ができた症例は8/15(53%)であり、緩解導入後11例中5例がすべての投薬を中止し再

燃していないこと、副作用も認めなかったことより、薬剤の量、その他の薬剤の投与も考慮し有効率を上げる工夫をした。中国ではWはXとほぼ同様な病気に投与されておりXと違い象牙を含まないため今回この薬剤を使用した。今回の結果はこれらの薬剤が単独でも有効であること、投与量を検討することにより有効率をさらに上げる可能性があることを示唆している。この薬剤は罹患した粘膜に接触する事で効炎症作用を発揮し人体に吸収されない可能性を示唆するデータ(未発表)を持っている。このことは副作用がみられないことの説明となるし、さらに量を増やして使用できると考えられる。

#### E. 参考文献

- 1) Amano K, Fujimoto K, Amano K, et al: Filter leukapheresis and immune related disease. Jpn J Apheresis 1994;13(2):61-64
- 2) 江頭明盛, 澤田康史, 下山孝: 潰瘍性大腸炎に対する白血球除去療法と顆粒球吸着療法 炎症と免疫 1999;7(4):383-389
- 3) Amano K, Amano K: Filter Leukapheresis For Patients with Ulcerative Colitis: Clinical Results and the Possible Mechanism. Therapeutic Apheresis 1998;2:2:97-100
- 4) 天野國幹, 天野幹三: 潰瘍性大腸炎に対する白血球除去療法 組織培養工学 1997;23;22:473-476
- 5) 天野國幹, 天野幹三, 久米健介, 中村恭介, 杉の原譲治: 潰瘍性大腸炎の新しい治療 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 平成12年度研究報告 2001:137-138

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

XILEISAN と潰瘍性大腸炎

協力研究者 天野 國幹 広島クリニック

研究要旨：[目的] 新しい薬剤としての XILEISAN の有用性の検討。[方法] XILEISAN (成分：象牙屑，青黛，珍珠，牛黄，冰片) を 1 日 0.3g で 6 ヶ月以上投与し臨床効果 (緩解導入，維持，ステロイド減量効果) を検討した。[対象] 新治療法として緩解導入目的で 15 例，および維持期のステロイド減量目的で 1 例に使用。[方法] 投与前に行っていた治療はそのまま 1 ヶ月間継続し，Xileisan (成分：象牙屑，青黛，珍珠，牛黄，冰片) を 1 日 0.3g (1 or 2 分服) で 6 ヶ月以上経口投与した。投薬の効果が有効な場合，投与前に行っていた治療は中断または軽減した。観察期間，平均 9.2 ヶ月 (6-12 ヶ月)。[結果] Xileisan の臨床的有效率 11/16) 68%。そのうち Xileisan 単独緩解導入維持率 53%。効果発現は 1 週から 4 週以内悪化，副作用は認めなかった。[考察] この薬剤の成分から新しい治療薬の可能性が考えられる。

共同研究者

天野 幹三，久米 健介，中村 恭介，陳 俊  
所属 広島クリニック

有効性の判定は，臨床評価で軽症以下に改善したものを改善とし，臨床的に全く症状のなくなったものを緩解とした。改善と緩解を有効とし，有効と判定された症例は，判定後投与前に行っていた治療を中断するか，投薬の減量を行った。また緩解に至り，Xileisan 単独で維持可能になった症例を単独緩解症例とした。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎の治療の現状として，最近では白血球除去等の治療が開発されたものの，依然として有効率，治療の簡便性，コストの面から不十分であるといわれている<sup>1,4)</sup>。前回我々は，新しい薬として中国の漢方薬の Xileisan (成分：象牙屑，青黛，珍珠，牛黄，冰片) を使用して潰瘍性大腸炎患者の治療のパイロットスタディーを行い，臨床的評価ではあるが薬剤追加投与後 1 ヶ月以内に，副作用もなく約 6 割の症例に効果を認めたことを報告した<sup>5)</sup>。今回症例数の増加と経過の延長を行い，新治療法としての有用性検討したので報告する。

B. 研究方法

16 人の潰瘍性大腸炎の患者 (性別では男性 9 例，女性 7 例，病型では結腸型 1 例，左測大腸炎型 9 例，全大腸炎型 6 例，重症度では重症 8 例，中等症 8 例) に対し，投与前に行っていた治療は変更せず 1 ヶ月間継続し，Xileisan (成分：象牙屑，青黛，珍珠，牛黄，冰片) を 1 日 0.3g (1 or 2 分服) で 1 ヶ月以上経口投与した。その後の服用は患者の意志に任せた。投薬の効果が有効な場合，投与前に行っていた治療は中断または軽減した。観察期間 平均 9.2 ヶ月 (6-12 ヶ月)。

投薬目的として次の 5 群とした。1) 再燃 5 例，2) ステロイド無効 1 例，3) 白血球除去維持療法を行っている症例 4 例，4) 白血球除去導入にて改善はするものの不完全な症例 5 例の 15 例と 5) 維持期のステロイド減量のため 1 例 (合計 16 例)。

C. 研究結果

有効であった症例は緩解導入及び維持が目的の症例 10/15 と維持期のステロイド減量目的の症例 1/1 の計 11/16 (68%) であった。性別では男性 6/9 例，女性 5/7 例，病型では結腸型 1/1 例 左測大腸炎 7/9 例，全大腸炎 3/6 例，重症度では重症 6/8 例，中等症 5/8 例でいずれも統計学的有意差を認めなかった。目的別有用性では 1) 再燃 2/5 例，2) ステロイド無効 1/1 例，3) 白血球除去維持療法を行っている症例 4/4 例 (2 例単独，2 例補助) 4) 白血球除去導入にて改善はするものの不完全な症例 3/5 例であった。そのうち XILEISAN 単独にて緩解導入及び維持ができた症例は 8/15 (53%) であった。5) 維持期のステロイド減量目的の 1 症例はステロイド減量が 1/2 以下に減量できたものの現時点では中止にいたらなかった。効果発現は平均 3.1w (1-4wks) で副作用は認めなかった。緩解導入が可能であった 16 例中 11 例中 2 例は維持期に再燃していた。経過では，緩解導入後 11 例中 5 例がすべての投薬を中止していた。再燃した 2 例はいずれも 2 または 3 ヶ月で投薬を中止していた症例であった。副作用も認められなかった。

D. 考察

白血球除去療法は 1991 年我々がイムガード (エジプト綿を材料としたフィルター) を使用しその結果を報告したことに始まり現在は大塚のアダカラム，旭メディカルセルソーバが緩解導入の目的として 5 回を限度と

して保険適応になっている。これらの成績によれば5回の治療での緩解導入率は約5-6割であり、ステロイドより有効性が高く副作用が少ないことがわかっている<sup>2)</sup>。我々は、イムガードを使用した白血球除去療法でアダカムより優れた緩解導入率を示し、かつ維持療法としても優れていることを報告してきたが、経済性、簡便性の面から不十分である<sup>3,4)</sup>。そこで、新たに有効性の高く副作用の少ない薬剤の開発が必要であるといえる。前回の報告では、この薬物単独で緩解状態が得られた確率は約3割以上であり、印象としてはステロイドと同等以上の有効率を持ち、ほとんど副作用も認められない有用な薬剤であることが示唆され、効果の発現もほとんど1-2週間以内でステロイドより早い印象を受けたので研究を継続することとした<sup>5)</sup>。今回、Xileisanの臨床的有效率68%で、単独緩解導入率53%、副作用を認めないという結果であった。効果発現は1週から4週以内であったことより、今後この薬剤が新しい治療薬として緩解導入、維持の第一選択となる可能性が高いといえる。用量も増量も含め今後症例を追加検討する予定である。またXileisanの成分(象牙屑, 青黛, 珍珠, 牛黄, 冰片)の

うち、有効成分の検討が必要である。

#### E. 参考文献

- 1) Amano K, Fujimoto K, Amano K, et al: Filter leukapheresis and immune related disease. Jpn J Apheresis 1994;13(2):61-64
- 2) 江頭明盛, 澤田康史, 下山孝: 潰瘍性大腸炎に対する白血球除去療法と顆粒球吸着療法 炎症と免疫 1999;7(4):383-389
- 3) Amano K, Amano K: Filter Leukapheresis For Patients with Ulcerative Colitis: Clinical Results and the Possible Mechanism. Therapeutic Apheresis 1998;2:2:97-100
- 4) 天野國幹, 天野幹三: 潰瘍性大腸炎に対する白血球除去療法 組織培養工学 1997;23;22:473-476
- 5) 天野國幹, 天野幹三, 久米健介, 中村恭介, 杉の原譲治: 潰瘍性大腸炎の新しい治療 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 平成12年度研究報告2001: 137-138

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改訂案 (2002)

分担研究者 樋渡 信夫 仙台赤十字病院 大腸疾患センター長

研究要旨：平成12年度に施行したアンケート調査をもとに、クローン病の診断基準改訂案(2002)を作成した。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、との意見については、根拠となる成績の発表を待つ。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、との意見に対して、付記として、“indeterminate colitis”の概念、定義、取り扱いなどを盛り込んだ。

A. 研究目的

平成12年度に施行したアンケート調査をもとに、クローン病の診断基準改訂案(2002)を作成する。

B. 方法

平成12年8月のアンケートでは、クローン病診断基準改訂案(1995)<sup>1)</sup>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

- 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、の意見が寄せられた<sup>2)</sup>。
- ①、②に関しては、その根拠となる成績の発表を待つべきであり、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であり、もう少し時間をかけるべきとの意見が出された。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。

C. 研究結果

1) “indeterminate colitis”

平成13年7月の第1回総会に“indeterminate colitis”に関する粗案を提出した。

『クローン病と潰瘍性大腸炎の両疾患の臨床的、病理

学的特徴を合わせ持つ、鑑別困難例。

以前は急性の重症～激症の手術例に多かったが、最近では初診時あるいは経過観察中に肛門側にび慢性の浅い炎症、口側に全層性炎症やskip lesion、非乾酪性肉芽腫を認めたり、敷石様病変の鑑別が困難な例がある。

このような症例に対しては、小腸/上部消化管病変の有無と生検による肉芽腫の検索やCD68陽性細胞の分布の検討が役立つこともある。p-ANCA(perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody;抗好中球細胞質抗体)やASCA(anti-saccharomyces cerevisiae antibody)の測定が鑑別に役立つかもしれない。

さらに経過観察により、より特徴的所見の出現を待つ。

治療は、より疑わしい疾患の治療方針に従う。腸切除術が必要な場合でも、潰瘍性大腸炎を疑っている症例以外は、回腸嚢を形成する術式は避ける。』

これをもとに討議が行われ、本邦での形態診断学のレベルを考慮すると、p-ANCAやASCAの測定の有用性は低く、削除することとした。

最終的には、付記として

『クローン病と潰瘍性大腸炎の両疾患の臨床的、病理学的特徴を合わせ持つ、鑑別困難例。

以前は急性の重症～激症の手術例に多かったが、最近では初診時あるいは経過観察中に肛門側にび慢性の浅い炎症、口側に全層性炎症やskip lesion、または敷石様病変、さらに非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めるなど、鑑別が困難な例がある。

このような症例に対しては、小腸/上部消化管病変の有無と生検による非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の検索やCD68陽性細胞の分布の検討が、鑑別に役立つこともある。

さらに経過観察により、いずれかの疾患のより特徴的所見の出現を待つ。

治療は、より疑わしい疾患の治療方針に従う。腸切除術が必要な場合、クローン病を疑っている症例では、回腸嚢を形成する術式は避ける。』

2) その他

II. 主要事項, B. 消化管外病変の『6. 悪性腫瘍:腸癌など』は, 消化管病変であること, 診断時よりは長期経過例に見られることより, 診断基準からはずした. その他の消化管外病変として, 『血管炎, 膵炎, 胆石症, 尿路結石症, など』を加えた.

D. 結論

平成12年8月に施行したクローン病の診断基準のアンケートをもとに, 改訂案作成を試み, 付記として“indeterminate colitis”を加えた. 句読点の訂正を含め, 全文を表1に示す. 今後も病因, 病態の解明や診断学の

進歩に伴い, クローン病診断基準は改訂されていくべきものである.

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:クローン病の診断基準と治療指針の改訂. 厚生科学研究費補助省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12年度研究報告書, pp96-977, 2001

# クローン病診断基準改訂案

(下山班:平成14年1月25日)

I. 概念

本疾患は原因不明で, 主として若い成人にみられ, 浮腫, 神経(筋)症や潰瘍をともなう肉芽腫性炎症性病変からなり, 消化管のどの部位にもおこりうる. 消化管以外(とくに皮膚)にも転移性病変がおこることがある. 原簿では回腸末端をおかす(回腸末端炎)と記載されたが, その後口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位におこりうるということがわかった. 臨床像は病変の部位や範囲による. 発熱, 栄養障害, 貧血, 関節炎, 虹彩炎, 肝障害などの全身性合併症がおこりうる. [WHOのCIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences. 医科学国際組織委員会)による概念(1973)を一部改訂]

II. 主要事項

1. 好発年齢: 10才代後半から20才代
2. 病変部位: 大多数は小腸と大腸, またはその両者に縦走潰瘍や軟石像などの病変を有する.
3. 臨床症状: 腹痛, 下痢, 体重減少, 発熱, 肛門瘻や膿瘍などがよくみられる症状である. とくに虫垂炎に類似の症状, 腸閉塞, 腸穿孔, 大出血で発症する. また, 腹部症状を欠き, 肛門瘻や発熱(不明熱)で発症することもある.
4. 臨床所見:
  - A. 消化管病変
    - 1) 腸病変
      - a. 縦走潰瘍\*\*
      - b. 軟石像\*\*
      - c. 腸管の狭小, 狭窄
      - d. 非乾酪性または区域性病変(いわゆる skip lesion)
      - e. 内瘻(腸-腸瘻, 腸-膀胱瘻, 直腸-直腸など)
      - f. 外瘻(腸-皮膚瘻)
      - g. 不整形潰瘍

- a. 多発アフタ\*\*
- 2) 肛門病変
  - a. 難治性痔瘻
  - b. 肛門周囲膿瘍
  - c. 瘻孔
  - d. 潰瘍
  - e. 肛門皮垂 (skin tag) など
- 3) 胃・十二指腸病変
  - a. 多発アフタ
  - b. 潰瘍
  - c. 狭窄
  - d. 軟石像など

B. 消化管外病変

- 1) 血液: 貧血, 低蛋白血症など
- 2) 関節: 腸性関節炎, 強直性脊椎炎など
- 3) 皮膚: 口内アフタ, 結節性紅斑, 壊死性膿皮症, 多形滲出性紅斑など
- 4) 眼: 虹彩炎, プドウ膜炎など
- 5) 栄養代謝: 成長障害, 微量元素欠乏, ビタミン欠乏(ビタミンB12, 葉酸など), アミロイドーシスなど
- 6) 悪性腫瘍=腸癌など

\*\*その他: 原発性硬化性胆管炎 血管炎, 膵炎, 胆石症, 尿路結石症など

A. 切除標本肉眼所見

- 1) 縦走潰瘍\*\*
- 2) 軟石像\*\*
- B. 切除標本組織所見
  - 1) 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫(局所リンパ節にもみられることがある)\*\*
  - 2) 全層性炎症\*\*
  - 3) 瘻瘍
  - 4) 潰瘍
- C. 生検組織所見
  - 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫\*\*

註1) 腸管の長軸方向に4~5cm以上の長さ  
を有する潰瘍で活動期潰瘍では近  
傍に炎症性ポリープや軟石像を伴う  
ことが多い.  
虚血性大腸炎で縦走潰瘍を認めるこ

とがあるが, 炎症性ポリポーシスや軟石像を伴うことは稀である. 潰瘍性大腸炎で縦走潰瘍を認めることがあるが, その周辺粘膜は潰瘍性大腸炎に特徴的な所見を呈する.

註2) 縦走潰瘍とその周辺小潰瘍間の大小異なる密着した粘膜炎を認める. 密着した炎症性ポリポーシスもこれに含める. 虚血性大腸炎の場合, 肉眼標本上で浮腫や残存粘膜炎が軟石像類似の所見を認めることがあるが, その高さは低く, 発赤調が強い.

註3) 本症では疑列することがある.

註4) 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫は腸結核でも認められることがある.

註5) 主にリンパ球から成る集塊が消化管壁全層にみられるもの.

- 註8) 副所見bのみで疑列とした場合は同所見が3ヶ月恒存することが必要である.
- 註9) 腸結核などの肉芽腫を有する炎症性病変を除外することが必要である.

IV. 病型分類

本症の病型は縦走潰瘍, 軟石像または狭窄の存在部位による(例:小腸型, 小腸大腸型, 大腸型, 直腸型, 胃・十二指腸型など). これらの所見を欠く場合は特殊型とする.  
特殊型には多発アフタ型や盲腸虫垂腸型などがある.

【付記】 Indeterminate colitis

クローン病と潰瘍性大腸炎の両疾患の臨床的, 病理学的特徴を合わせ持つ, 鑑別困難例. 以前は急性の重症~慢性の手術例に多かったが, 最近では初診時あるいは経過観察中に肛門側にびまん性の浅い炎症, 口側に全層性炎症や skip lesion, または軟石像病変, さらに非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めなど, 鑑別が困難な例がある. このような症例に対しては, 小腸/上部消化管病変の有無と生検による非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の検出やCD68陽性細胞の分布の検討が, 鑑別に役立つこともある. さらに経過観察により, いずれかの疾患のより特徴的所見の出現を待つ. 治療は, より疑わしい疾患の治療方針に従う. 腸切除術が必要な場合, クローン病を疑っている症例では, 回腸瘻を形成する術式は避ける.

III. 診断の基準

1. 主要所見
    - A. 縦走潰瘍
    - B. 軟石像
    - C. 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫
  2. 副所見
    - a. 縦列する不整形潰瘍またはアフタ
    - b. 上部消化管と下部消化管の両者に認められる不整形潰瘍またはアフタ
- 疑診例: 1. 主要所見のAまたはBを有するもの\*\*
2. 主要所見のCと副所見のいずれか1つを有するもの\*\*
- 疑例: 1. 副所見のいずれかを有するもの\*\*
2. 主要所見のCのみを有するもの註9)
3. 主要所見AまたはBを有する虚血性大腸炎, 潰瘍性大腸炎と鑑別が出来ないもの
- 註6) A. 縦走潰瘍のみの場合, 虚血性大腸炎や潰瘍性大腸炎を除外することが必要である.
- 註7) B. 軟石像のみの場合, 虚血性大腸炎を除外することが必要である.

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

クローン病の治療指針改訂案 (2002)

分担研究者 樋渡 信夫 仙台赤十字病院 大腸疾患センター長

研究要旨:平成12年度に施行したクローン病治療指針に関するアンケート調査をもとに、改訂を試みた。新規に狭窄病変に対する内視鏡的バルーン拡張術を加えたが、抗TNF $\alpha$ 抗体はまだ保険診療に採用されておらず、今回は取り上げなかった。肛門部病変の内科的治療/管理、食事療法に関しては、まだコンセンサスが得られていない部分もあり、新しく作成する患者のmanagement指針案にもり込む予定である。

A. 研究目的

平成12年度に施行したクローン病治療指針に関するアンケート調査をもとに、改訂を試みる。

B. 方法

クローン病の治療指針(1998)りの問題点と改訂すべき点のアンケートで寄せられた主なものは、

- 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 $\alpha$ 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。

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 $\alpha$ 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。肛門部病変の内科的治療/管理や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management指針案にもり込むことにした。

C. 研究結果

1) 狭窄病変に対する内視鏡的拡張術

クローン病の狭窄病変に対する内視鏡的バルーン拡張術に関しては、その有効性評価を疑問視する意見や偶発症を危惧する意見もあったが、選択肢のひとつとして、偶発症に十分注意することを条件に、IV 再燃・再発に対する治療の4)内視鏡的拡張術として、

『上部消化管狭窄や大腸～回盲部、吻合部に11側の拡張を伴う狭窄とそれによる通過障害症状を認める場合は、栄養療法により炎症を落ち着かせ、潰瘍が消失、縮小した時点で、内視鏡的バルーン拡張術を試みてもよい。改善がみられたら、定期的に狭窄の程度をチェックして、本法を繰り返す。穿孔や出血などの偶発症には十分注意する。無効な場合は外科手術を考慮する。』とし

て加えた。

- 2) 活動期症例に対する経腸栄養法における薬剤の選択  
従来は『経腸栄養剤としては成分栄養剤(elemental diet, エレンタール)が望ましい。大腸病変のみの症例では消化態栄養剤(エンテルード)でも良い。』であったが、松井、櫻井のRCTの成績<sup>2)</sup>も参考に『経腸栄養剤としては成分栄養剤(elemental diet, エレンタール)が望ましい。消化態栄養剤(エンテルード, ツインライン)でも良い。』とした。

3) 病勢が重篤な症例

病勢が重篤な場合の高度な合併症として『大量出血』を加えた。

4) その他

免疫抑制剤の副作用を加えた。その他小改正を加えた。

5) 抗TNF $\alpha$ 抗体

抗TNF $\alpha$ 抗体(Infliximab,レミケード)は、平成14年1月現在、まだ保険適応には至っておらず、今回の治療指針には盛り込まないことにした。

D. 結論

平成12年8月に施行したクローン病治療指針に関するアンケートの結果をもとに、改訂案を作成した。大きな改訂は、内視鏡的拡張術を加えたことである。句読点の訂正を含め、全文を表1に示す。今後も病因、病態の解明や治療学の進歩に伴い、クローン病治療基準は改訂されていくべきものである。

E. 参考文献

- 1) 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
- 2) 松井敏幸, 櫻井俊弘:活動期Crohn病に対する経腸栄養法—脂肪制限のあり方と蛋白源の形—. 消化と吸収 22:74-82, 1999

ペンタサ®を3g/日に増量する。大腸型ではサラゾピリン®3~4g/日でもよい。4~6週間て明らかな改善があれば引き続きこの量を投与する。緩解状態になったら、緩解維持療法に移行する。5アミノサリチル酸製剤の増量によっても明らかな改善がない場合、あるいは緩解維持療法で最大量投与している場合は、以下の薬物治療を行うか、入院のうえ栄養療法を再度施行する。

②副腎皮質ホルモン

症状が“激しい”とき(発熱、CRP高値、激しい下痢、など)には、最初からプレドニゾロンを投与してもよい。プレドニゾロンを1日40~60mg投与する。2週間毎に効果を判定し、症状が改善したら、(40)、30、20mgと2週間ずつ減量し、以後は5mgずつ減量して離脱する。減量に伴い症状が再燃するときには隔日のみ減量して、15mg前後の隔日投与を継続するのほひとつの方法である(15mgと10mgを交互に2週間投与、15mgと5mgを2週間投与、以後15mg隔日投与とする)。その後は徐々に減量・離脱する。

〈注6〉プレドニゾロンの長期投与は、骨粗鬆症などの副作用を発生させることがあるので、極力避けなければならない。長期に及ぶ前にいったん入院させて栄養療法下にプレドニゾロンの離脱をはかる。

〈注7〉発熱や急性炎症を伴う腹腔内膿瘍を有する症例に対するプレドニゾロンの投与は、抗生物質併用下あるいはドレナージ後に慎重に行う。

③免疫抑制剤

プレドニゾロンの減量・離脱が困難なときには、アザチオプリン(イムラン®など)あるいは6MP1日50~100mgを併用するのほひとつの方法である。効果発現までに3~4カ月を要することもある。副作用の発現に

十分注意する。

〈注8〉アザチオプリンや6MPの副作用として、白血球減少、胃腸症状、肺炎、肝機能障害などが起こりうる。頻回に血液検査を行い、白血球数が減少したら、減量するか、一時中止する。

④メトロニダゾール

5アミノサリチル酸製剤やプレドニゾロンで明らかな改善がないときには、メトロニダゾール(フラジール®)1日750mgを併用してみるのほよい。

〈注9〉フラジール®の副作用として、末梢神経障害、味覚異常、中枢神経障害(めまい、ふらつき)などがある。

3) 再入院のタイミング

どの段階からでも治療効果がみられない場合は、入院のうえ栄養療法を再度施行するのが、より確実な緩解導入法である。

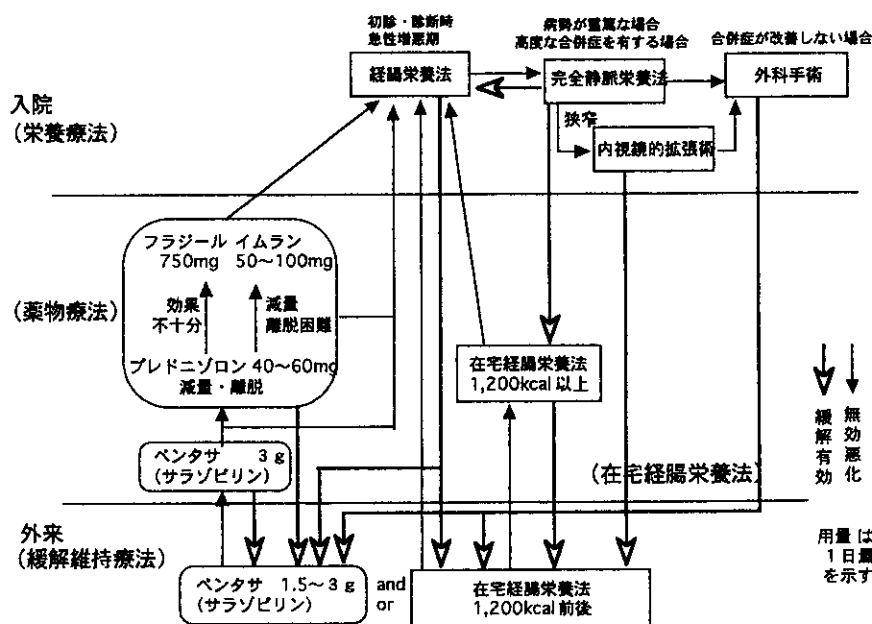
4) 内視鏡的拡張術

上部消化管狭窄や大腸~回盲部、吻合部に口側の拡張を伴う狭窄とそれによる通過障害症状を認める場合は、栄養療法により炎症を落ち着かせ、潰瘍が消失、縮小した時点で、内視鏡的バルーン拡張術を試みてほよい。改善がみられたら、定期的に狭窄の程度をチェックして、本法を繰り返す。穿孔や出血などの偶発症には十分注意する。無効な場合は外科手術を考慮する。

V 肛門部病変に対する治療

腸管病変の活動性を鎮め、緩解状態に導入するような内科的治療に努める。膿瘍形成時にはメトロニダゾール、あるいは広域スペクトル抗生物質を投与し、外科・肛門科医に診察・治療を依頼する。

図 クロウン病治療指針改訂案





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

クローン病患者の management 指針案

分担研究者 樋渡 信夫 仙台赤十字病院 大腸疾患センター長

【研究要旨】クローン病の診断基準および治療指針では、十分に言い尽くせない部分を中心に、実際面での患者の管理/取扱いに関する指針案を作成した。診断の手順、重症度分類、入院中のmanagement、外来治療の問題点、日常生活の問題点(運動、妊娠/出産)、肛門部病変の取り扱い、腸管外合併症の取り扱い、よりなっている。すべてが根拠に基づいているわけではなく、今後も特に食事療法に関しては討議を続けていく必要がある。

共同研究者  
高添 正和  
所属 社会保険中央総合病院 内科

A. 研究目的

クローン病の日常臨床において、診断基準および治療指針では十分に言い尽くせない部分の患者の管理/取扱いについて、実際面から解説する指針案を作成する。

B. 方法

平成13年7月の第1回総会に素案を提出、その後討議をかさね、年度内に最終案を作成する。

C. 研究結果

第1回総会に提出した素案に対し、

- ① CDAIの求め方で、X5の『オピオイド(opioids)』は、本来アヘン剤を指すが、アヘンアルカロイドと硫酸アトロピンの配合剤であるオピオイド (opiate, 三共, 田辺) と混同されている、
  - ② 食事療法に関しては、すべてが根拠があるわけではない、
  - ③ 妊娠・出産に関して、『フラジール服用中は妊娠は避けるべきである』はきびしすぎる。妊娠中は安全な薬物でも、『授乳期は避けた方がよい』のはどういうことか、
  - ④ 『職業の選択』に関しては、患者家族から質問や相談は多いものの、そこまで規制する必要はない、などの意見が寄せられた。
- ①に関しては、注)として本文中に挿入した。②に関

しては、根拠を求めることはなかなか困難であり、現在、本邦で一般的に指導されていることをまとめた。③のフラジールに関しては、FDA 勧告ではブレドニゾロンや5-ASA製剤と同様にカテゴリーB(動物実験では有害事象を認めるが、ヒトでは認められない)にはいつているが、妊娠初期の長期使用の報告がないこと、妊娠中の安全性については必ずしも証明されていないとする論文もあり、また日本のDRUGS IN JAPAN 2002でも「胎児に対する安全性は確立していないので、特に妊娠3ヶ月以内は経口投与しない」と明記されており、原文とおり『フラジール服用中は妊娠は避けるべきである。』とした。また、薬剤における胎盤関門の通過と母乳への移行の動態は異なるため、妊娠中と授乳中の安全性は異なってくる。この項に出てきた薬剤は、DRUGS IN JAPAN 2002ではいずれも「授乳中の投与は避ける、投与する場合は授乳を中止する」となっており、この部分も原文のままとした。この指針案を参考にする対象は、主にIBDを専門としない医師であることを考えると、少しきびしい指針の方がよいと考えた。④に関しては、すべてを削除した。

D. まとめ

第2回総会では、十分な討議ができなかったため、「妊娠/出産」に関しては再度手紙やFAXで御意見を伺い、最終的には主任研究者の承諾を得た。表1にその全文を示す。食事療法に関しては今後も討議を続けていかなければならない。

文献

- 1) メトロニダゾール. DRUGS IN JAPAN 2002, 日本医薬情報センター編, じほう, 東京, 2175-2176, 2001

# クローン病患者のmanagement指針案

(下山 暲: 平成14年1月25日)

本指針は、クローン病の日常臨床に問題となる点につき、診断基準や治療指針では十分に言い尽くせない部分を、実際の面から解説するものである。

## 1 診断の手順

- 1) 臨床的にクローン病を疑う
  - 10歳代後半から20歳代に好発し、男女比は2:1である。
  - 腹痛、下痢、体重減少、発熱、肛門部病変を主訴とし、慢性に経過する。時に虫垂炎様症状、腸閉塞、腸穿孔、大出血で急性発症することもある。稀に腹部症状を欠き、肛門部病変や原因不明熱で発症することもある。
- 2) 診断のための診察/検査
  - ①毎学的所見  
成長遅延、貧血、腹部圧痛/腫脹、外傷、浮腫、など。
  - ②肛門部病変  
腸性痔瘻、肛門周囲膿瘍、裂肛、潰瘍、肛門皮垂、など。
  - ③臨床検査  
炎症反応: 血沈亢進、CRP上昇、 $\alpha_2$ グロブリン増加、白血球数増加、血小板数増加、など。

低栄養状態: 血清総蛋白/アルブミン低下、血清総コレステロール低下、rapid turnover protein (レチノール結合蛋白、アプレアルブミン、トランスフェリン) 低下、など。  
鉄欠乏性貧血: 赤血球数低下、ヘモグロビン低下、血清鉄低下。  
感染性腸炎の除外 (特異菌陰性、虫卵陰性、エルシニア抗体陰性、アメーバ赤痢抗体陰性、など)

## ④画像検査

①口腔から肛門まで全消化管が検査対象となる。病変の好発部位である下部消化管から検査すべきだが、検査の都合で上部消化管からでもよい。大腸は注腸X線検査、大腸内視鏡検査、生検、小腸は二重造影法、上部消化管は内視鏡検査+生検、(X線検査)を施行する。大腸の検査に際しては、通常の前置薬を施行する。腸閉塞症状がある時は微温湯洗腸後に、激しい下痢/下血や一般状態不良の症例では、無処置で無罪せず、可能な範囲内で検査を施行する。小腸検査は腹部単純X線検査で腸閉塞症がないことを確認してから施行する。  
下部消化管では、縦走潰瘍、数石像、腸管の狭小/狭窄、内瘻(腸と腸、腸と膀胱、など)、外瘻(皮膚瘻)、不規則潰瘍、多発アフタなどを非連続性(正常粘膜をはさんだ病変: skip lesion)または区域性(正常な直腸粘膜と口腔粘膜にはさまれた病変: segmental lesion)に認める。胃・十二指腸病変としては、多発アフタ、潰瘍、狭窄、数石像などを認める。  
初期像としては血管透見像を有する粘膜に多発アフタのみのこともある。色素瘡布により、所見は明瞭となる。  
症状が重症で、X線/内視鏡検査を施行できない場合は、腹部超音波検査、CT、MRIなどにより、腹腔内臓器や腸管壁の肥厚をチェックする。

## ⑤生検

初期内視鏡時や生検に至らない症例では必ず生検を施行する。病変部からの生検は、数石像周囲や潰瘍の辺縁、小潰瘍やアフタでは病変の中心より採取する。一見正常に見える直腸や病変間からも採取する。非乾酪性顆粒上皮細胞肉芽腫を検索する。より深く粘膜下層を含んだ組織を多発顕微鏡し、連続切片標本を作成すると検出率は上昇する。

## II 重症度分類 (活動指数)

JOIBD assessment score と Crohn's Disease Activity Index (CDAI) を目的に応じて使い分ける。

- 1) JOIBD assessment score  
後向き評価でも簡単に算出できる。栄養療法により速やかに消失する項目となかなか改善しない項目がある。0、あるいは1を臨床的緩解とす。
- 2) Crohn's Disease Activity Index (CDAI)  
前向きに1週間の評価が必要で、計算も複雑である。しかし、世界的に広く用いられてお

-1-

り、新しい治療法の開発などの臨床研究では、これを用いるべきである。150未満: 緩解、150-220: 軽症、220-300: 中等症、300-450: 重症、450以上: 激症とする。

JOIBDの求め方	CDAIの求め方
1) 腹痛	X <sub>1</sub> 過去1週間の軟便または下痢の回数 $\times 2 = Y_1$
2) 1日6回以上の下痢または結血便	X <sub>2</sub> 過去1週間の腹痛
3) 肛門周囲病変	0 = なし 1 = 軽度 $\times 5 = Y_2$
4) 瘻孔	2 = 中等度 3 = 高度
5) その他の合併症	X <sub>3</sub> 過去1週間の主観的な一般状態
6) 腸閉塞	0 = 良好 1 = 軽度不良 $\times 7 = Y_3$
7) 体重減少	2 = 不良 3 = 重症
8) 38℃以上の発熱	4 = 重症
9) 腹部圧痛	X <sub>4</sub> 患者が現在もっている下部項目の数 $\times 20 = Y_4$
10) 10g/日以下の血色素	1) 腸閉塞/腸穿孔 2) 虹彩炎/グロブリン 3) 結核性紅斑/壊死性膿瘍/アフタ横口内炎 4) 裂肛、痔瘻または肛門周囲膿瘍 5) その他の瘻孔
各1項目のスコアを1点とする。2点以上活動性。	6) 過去1週間100% (37.8℃) 以上の発熱
	X <sub>5</sub> 下痢に対して lomotil (loperamin) または opiates の服用 $\times 30 = Y_5$
	0 = なし 1 = あり
	X <sub>6</sub> 虚脱状態 $\times 10 = Y_6$
	0 = なし 2 = 軽い 5 = 重症にあり
	X <sub>7</sub> ヘマトクリット (Ht): 男 (47-Ht) $\times 6 = Y_7$ ; 女 (42-Ht)
	X <sub>8</sub> 体重、標準体重: $100 \left( 1 - \frac{\text{標準体重} - \text{現在体重}}{\text{標準体重}} \right) = Y_8$
	CDAI = $\frac{Y_1 + Y_2 + Y_3 + Y_4 + Y_5 + Y_6 + Y_7 + Y_8}{4}$

## III 入院中のmanagement

- 1) 入院直後の検査
  - 入院前に全消化管の検査が終了していなければ、まず施行する。これにより、罹患部位による病型の決定と治療方針をたてる。さらに腹部超音波検査、CT、MRIなどにより、腹腔内臓器や憩室、水腎症の有無、肛門周囲の状態などをチェックする。
- 2) 栄養療法と食事指導
  - ①栄養療法の選択  
病勢が重篤と判断される場合や高度な合併症を有する場合には、絶食として、4-6週間中心静脈栄養法で経過観察する。腸管を利用できる場合には経腸栄養法を行う。なお、栄養療法に際しては患者毎に栄養評価と栄養計算を行う。
  - ②栄養必要量  
投与エネルギーは、炎症反応(CRP、血沈)が軽度の場合は35-40kcal/kg/日、炎症反応が強い場合は40-45kcal/kg/日を目安とする。蛋白量は代謝亢進、腸管壁の増大の病態があるため、蛋白質に換算して1.5-2.0g/kgとし、併せて必須脂肪酸欠乏症を予防するために脂肪酸乳剤を点滴静注する。
  - ③移行栄養  
手術療法が行われた場合も含めて緩解導入したら、徐々に米飯食(経腸栄養)に移行する。
  - ④経腸栄養  
経腸栄養法は経口摂取でもよいが、再燃/再発した場合には、全エネルギーを補給する際に備え、さらには患者が在宅でも対処できるように、経鼻チューブの自己挿入を練習・修得しておくことが望ましい。
  - ⑤経腸栄養  
米飯食に経腸栄養を併用する場合は、投与量は20-30kcal/kg/日とする。使用する経腸栄養剤としては、成分栄養剤であるエンテラル<sup>®</sup>、消化酵素剤であるエンテラード<sup>®</sup>、ツインライン<sup>®</sup>が望ましい。
  - ⑥食事  
食事内容は、高エネルギー、高ビタミン・ミネラル、低脂肪、低刺激食を原則とする。摂取エネルギーは炭水化物から必要量の60%以上を確保することが望ましい。

-2-

炭水化物では小麦粉、パン酵母に対して抗原性を示す患者が多いとの意見もあり、米飯の摂取が望ましい。

蛋白質は以前は高蛋白食が推奨されていたが、第6次改訂の日本人の栄養必要量で、成人の蛋白質必要量は1.0g/kgとされ、またクローン病患者では蛋白質に対して抗原性を示すととの意見もあり、食事での蛋白質摂取は0.6-0.8g/kgと少なくすることが望ましい(経腸栄養剤との合計では1.6-1.8g/kgの高蛋白となる)。蛋白質は良質の魚介類、大豆製品、卵などがよい。

脂肪に関しては、その摂取量が多い程再燃しやすく、1日30g以上で再燃率が高くなるとの報告がある。脂肪酸の種類では、飽和脂肪酸とモノ不飽和脂肪酸(n-6系)脂肪酸から炎症を惹起する生理活性物質が作られる。一方、 $\alpha$ -リノレン酸系(n-3系)脂肪酸は、n-6系脂肪酸から作られる強力な生理活性物質を抑える作用を有するといわれており、モノ不飽和系脂肪酸とn-3系脂肪酸の比はクローン病では明確な指標はないが、健康人では4:1を目安にするといわれている。

食物繊維については、神経質になる必要はないが、攻撃や産生による一過性の通過障害がある時は、繊維の多い食品や消化されにくい食品を避ける。

ビタミン・ミネラルの必要量は、個々の患者の病状や症状によって異なるが、日本人の所要量を下回らないようにすることが肝要である。

3) 重症度や治療効果の評価  
炎症、栄養のモニタリング、および末梢血球数を1-2週間に検査する。臨床症状は:JOIBD assessment scoreの推移で評価する。必要に応じてCDAIを算出する。

4) 退院の目安  
臨床的緩解と、退院 (JOIBD  $\leq 1$ 、血沈、CRPの正常化)、栄養状態や貧血がほぼ正常域まで回復したと、退院を考慮する。肉体的には主病変部のX線/内視鏡的緩解あるいは着明改善を確認する。必ずしも潰瘍癒まで入院治療を継続する必要はない。

## IV 外来治療の問題点

- 1) 臨床検査  
1-2ヶ月毎に体重、血沈、CRP、血清総蛋白/アルブミン、血清総コレステロール、末梢白血球数をチェックする。これにより、炎症の程度、栄養の状態を評価し、再燃を早期に判定する。
- 2) 画像検査  
臨床経過、検査成績で明らかな悪化がみられ、再燃/再発と考えられる場合は、主病変部に応じたX線/内視鏡検査を施行し、その活動度を評価する。
- 3) 在宅栄養療法と食事  
①在宅経腸栄養法  
薬物療法にもかかわらず再燃、経口摂取のみでは栄養管理が困難な症例(最近の体重減少率が10%以上、血清アルブミン濃度が3.2g/dl以下)では、在宅経腸栄養法を施行する。投与量は1,200kcal/日前後が望ましい。下痢の問題が解決できれば、経口摂取でも差し支えない。下痢は水溶性食物繊維や難消化性デンプンなどの摂取により軽減することもできるので、考慮する。確実に観察維持をはかりたい場合には、成分栄養剤を30kcal/理想体重kg/日以上投与すれば、長期に観察維持できることが多い。  
緩解期であれば、半消化酵素剤でも差し支えない。  
在宅経腸栄養法で必須脂肪酸欠乏をきたす恐れがある場合には、週1回脂肪酸乳剤の点滴静注を施行するか、もしくは成分栄養剤と(半)消化酵素剤とを組み合わせることもよい。
- ②在宅中心静脈栄養法  
在宅経腸栄養法でも栄養管理が困難な症例では、在宅中心静脈栄養法を施行する。なお、反期に亘る経腸栄養剤および中心静脈栄養法の管理では、セレンの不足による筋肉痛、筋力の低下、不整脈なども報告されており、注意が必要である。
- ③食事  
食事内容は入院中と同じく、高エネルギー、高ビタミン・ミネラル、低脂肪、低刺激食を原則とする。経腸栄養を併用している場合は、患者のQOLを考慮して、日中に必要エネルギー量の約半分以上を食事として経口摂取させ、夜間に経腸栄養を行うのが一般化している。病勢が悪化した場合は、経口食を減量し経腸栄養の比率をあげるスライド方式が実際的である。体調がよければ、栄養士と相談しながら、徐々に摂取する食品の制限を緩めることも可能である。ただし、個々の患者によって体調を悪化させる食品は異なるので、症状と食事の記録をつけるよう指導する。

-3-

## ④再入院のタイミング

臨床症状と検査値の悪化がみられ、薬物療法の強化および、あるいは在宅経腸栄養法の再開、増量によっても、改善がみられない場合は、再入院して絶食の上、栄養療法を施行する。腸閉塞症状や腹腔内臓器の存在が疑われる場合には、入院の上栄養療法しながら、外科手術の適応を考慮する。

## V 日常生活の問題点

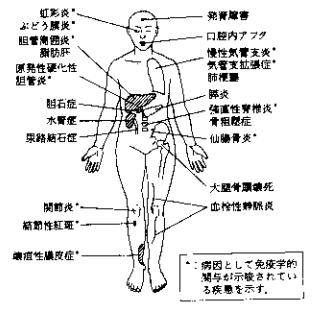
- 1) 運動  
ステロイド服用中は激しい運動は避ける。学童においては見学にとどめる。しかし、ステロイド離脱後は、軽度の運動や体育の授業への参加は原則として可能である。
- 2) 妊娠/出産  
本症では、わずかに受胎能力の低下がみられるが、妊娠は十分に可能である。妊娠時期は、計画的に経腸栄養で薬物投与のない時期が理想である。ペンタサ、サラゾピリン、プレドニンは服用中でも比較的安安全と考えられており、妊娠中に再燃が起れば、重症度に応じてこれらの投与を再開する。免疫抑制剤とフアラール<sup>®</sup>服用中は妊娠は避けるべきである。また、過剰なビタミンA投与も受胎3ヶ月前からは避けなければならない。在宅栄養療法中の患者では注意を要する。  
クローン病自体は妊娠に悪影響は及ぼさず、また、妊娠もクローン病の再燃要因にはならないようである。胎児に異常がみられる頻度は、健康人のそれと差がない。肛門部病変の高度な症例では会陰部保護のために帝王切開が選択されることが多い。  
授乳期は一時的に妊娠中は安全とされている薬剤でも避けた方がよい。再燃時は一旦授乳を中止し、薬物療法を開始する。

## VI 肛門部病変の取り扱い

クローン病の腸管炎の病状をよく把握するとともに、肛門部病変も正確に診断、分類することが重要である。  
一次性病変(裂肛、深い潰瘍、縦走潰瘍を伴う痔核様病変)に対しては、まず腸管炎を緩解に導入できるように治療を開始し、肛門部病変の改善を得た。二次性病変に対しては、肛門周囲膿瘍には可及的にドレナージを、痔瘻に対しては、開放術式、クリス平法、シートの法などで対処する。高度な病変や直腸腫瘍を有する症例に対しては、専門医による治療が望ましい。  
一般的には、便性状の改善、排便回数の減少、排便時間の短縮、局所の洗浄などが、治療、予防の面で重要である。

## Ⅷ 腸管外合併症の取り扱い

クローン病はその臨床経過の中で、種々の臓器に腸管炎(全身)合併症をきたす。合併症は大きく2群に分類することができる。ひとつは腸管炎による二次的な代謝異常や生理学的機序により発症する。もうひとつは、クローン病を全身性疾患ととらえ、その一部として腸管外合併症がみられるとする考え方、免疫学的機序により発症することが示唆されている(図)。  
腸管外合併症はより重症。より広範囲病変を有する症例にみられ、免疫学的機序による発症が考えられている病態は、腸管炎の活動と平行し、副腎皮質ホルモン全切除により軽快することが多い(関節炎、眼症状、皮膚症状、など)。なかには腸管炎とは異なる免疫学的機序による発症もみられる。腸管炎とは関係なく、腸閉塞によっても進行を止められないものもある。



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

クローン病の難治性大腸潰瘍に対する高気圧酸素療法

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：クローン病(以下，CD)の内科的治療は経腸栄養療法と副腎皮質ホルモンが基本である。しかし，両者を併用しても臨床的活動指数や炎症反応は改善するが腸管の潰瘍は活動性のまま残存し，しばしば出血を惹き起こすことがあり，次の保存的治療がきわめて困難である。これら，いわゆる難治性大腸潰瘍に対し，肛門周囲膿瘍，痔瘻に有効性が報告されている高気圧酸素(以下，Hyperbaric oxygen: HBO)療法が有効であることを見出し，今回，以前に同意を得た計8例の患者にHBO療法をpilot studyとして実施した。成績は良好で，内視鏡的潰瘍縮小を全例(著明縮小5例，縮小3例)に認め，CDAIとIOIBDスコアの有意( $p < 0.05$ )な減少を認めた。HBO療法は経腸栄養療法や副腎皮質ホルモン療法，あるいは両治療で縮小傾向が見られない難治性大腸潰瘍に対し適応と安全性があることが明確になった。今後，無作為二重盲検試験と作用機序の解明が必要であるが，CDの内科的治療の一つとして組み入れることができる治療法と考えられた。

共同研究者

磯本

所属 長崎大学医学部 光学医療診療部

表1 高気圧酸素療法(HBO)を行ったクローン病の難治性大腸潰瘍症例

症例	年齢	性	病歴期間	病型	HBO回数	CDAI		(減少ポイント)	IOIBD		潰瘍に対する効果
						前	後		前	後	
1	O.R.	24	M	10年	大腸型	40回	338	193 (145)	5	2	著明縮小
2	I.R.	22	M	6年	大腸型	20回	140	102 (38)	1	0	著明縮小*
3	H.H.	24	F	13年	小腸大腸型	20回	233	163 (70)	4	3	縮小
4	K.K.	39	M	6.6年	小腸大腸型	20回	209	165 (44)	3	2	著明縮小
5	K.N.	17	F	3.3年	小腸大腸型	23回	150	135 (15)	3	1	著明縮小
6	I.T.	23	M	2.6年	小腸大腸型	27回	307	214 (93)	5	2	縮小
7	Y.K.	27	M	0.3年	小腸大腸型	40回	190	83 (107)	3	0	著明縮小
8	M.S.	33	M	10.8年	小腸大腸型	14回	327	169 (158)	5	2	縮小

M: 男性, F: 女性, \*両側膿瘍性中耳炎を合併, CDAIの減少が70ポイント以上の症例: 8例中5例 (62.5%)

A. 研究目的

CDに対するHBO療法は，1989年，Bradyら<sup>1)</sup>が難治性の肛門周囲膿瘍と痔瘻患者に初めて試み有効性を報告し，その後，1994年，Lavyら<sup>2)</sup>も肛門，会陰部病変に効果があったことを報告している。我々は，1992年からCDの難治性肛門病変に，1997年から難治性多発性大腸潰瘍を持つ患者の併用療法としてHBO療法を試み著明な効果を認め報告してきた<sup>3)~5)</sup>。今回，CDの難治性多発性大腸潰瘍に限ってHBO併用療法の症例を増やし有効性と安全性をより明確にすることを目的に，pilot studyとしての臨床試験を行った。

B. 研究方法

対象は，経腸栄養療法あるいは副腎皮質ホルモン療法，または両者の併用療法で治癒傾向にないCD難治性大腸潰瘍患者で，HBO療法の同意が得られた8例であった。性別は男性が6例，女性が2例，年齢は17歳~39歳(平均26.1歳)，病歴期間は0.3年~13年(平均6.6年)，病型は小腸大腸型が6例，大腸型が2例であった(表1)。

HBO療法はHyperbaric Chamber (TABAI ESPEC Corp. Japan)を用い，酸素マスクで純酸素2リッター/分を投与しながら徐々にチャンバー内の気圧を絶対気圧2.8気圧まで上昇させ約60分間維持し，その後徐々に大気圧まで約60分かけて減圧し1回の治療とした。1日1

回，週5回行い，20回を1クールとした。HBO療法中は前治療を継続しステロイドを投与していた場合は漸減を目指した。

効果判定は，治療前と治療後にCDAIとIOIBDスコアを算定し，血液生化学検査(血球数，ヘモグロビン，血清鉄，CRP，赤沈など)，PR3-ANCA，MPD-ANCA，IL-6，8，10，M-CSF，G-CSF，Eosinophil cationic protein:ECP，TNF- $\alpha$ ，SODの測定を行った。大腸潰瘍に対する効果は内視鏡検査によって，著明縮小(再生上皮を伴った著明な縮小あるいは癒痕化)，縮小(潰瘍辺縁の再生上皮の出現と中等度の縮小)を評価した。統計学的有意差検定はWilcoxon符号付順位検定法を用いた。

C. 研究結果

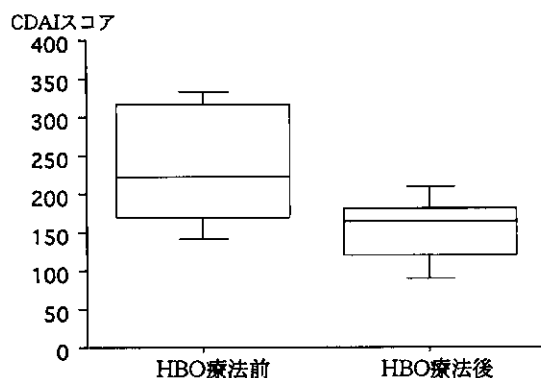
HBO療法の実施回数は14回~40回(平均25.2回)であった。内視鏡所見の改善を全例に認め，著明縮小が5例，縮小が3例であった(図1)。CDAIスコアは中央

値：220.9 (25パーセンタイル値：170.1, 75パーセンタイル値：317.1) から164.1 (118.4, 181.1) (図2), IOIBDスコアは3.5 (3.0, 5.0) から2.0 (0.5, 2.0) と有意差 ( $p < 0.05$ ) をもって減少した。またCDAIが70ポイント以上減少した症例は8例中5例62.5%であった。CRPは0.94 (0.43, 1.40) から0.41 (0.17, 0.49) と低下傾向を、G-CSFは19.30 (12.70, 26.30) から30.65 (24.8, 34.6) と上昇傾向を認めた。しかし、血球数、ヘモグロビン、血清鉄、M-CSF、ECP値には有意な変動を認めなかった。有害事象は可逆的な両側滲出性中耳炎を1例に認めた以外特記すべき副作用は認めなかった。

図1 HBO併用療法により難治性大腸潰瘍が著明に縮小したCD症例27歳の男性(表1のNo.7症例)で、病歴期間が0.3年の小腸大腸型CD症例。左図がHBO施行前、右図が40回施行後の下行結腸の縦走潰瘍である。潰瘍辺縁に著明な上皮の再生所見を伴い潰瘍の癒着化までには至っていないが著しい縮小改善が認められる。



図2 高気圧酸素(HBO)療法によるCDAIスコアの推移  
CDAIスコアの推移は、治療前の中央値：220.9 (25パーセンタイル値：170.1, 75パーセンタイル値：317.1)から治療後の164.1 (118.4, 181.1)へと統計学的に有意 ( $p < 0.05$ ) な減少を認めた。



#### D. 考察

HBO療法は17世紀から高気圧治療と酸素療法が一体となって種々の疾患の治療に試みられてきた。CDに対しては、当初(1989年)、肛門病変(周囲膿瘍、痔瘻)に有効であることが報告されたが<sup>1)</sup>、我々は、1998年に大腸の難治性潰瘍にきわめて有効であった1例を初めて報告し<sup>3)</sup>、さらに、今回、7例に試み、有効性と安全性をより明確にすることができた。経腸栄養療法や副腎皮質ホルモン療法あるいは両治療の併用療法でも活動性のままのいわゆる難治性大腸潰瘍に適応があり、さらに躊躇なく初期治療から試みしてみる価値があると考えられた。作用機序としては、当然、豊富な酸素供給(理論的に

は絶対気圧3気圧下に純酸素吸入を行うと動脈血酸素分圧が約2000mmHgとなる)が有効反応の主役と考えられる。すなわち、①組織の低酸素血症の改善によるコラーゲン基質形成<sup>6)</sup>や血管新生の促進<sup>7)</sup>、②好中球のフリーラジカル産生促進による食食能増強と創傷組織の感染予防<sup>8)</sup>、③酸素自体の毒性による殺菌、とくに嫌気性菌に対する殺菌作用<sup>9)</sup>、などが考えられている。さらに、LPS刺激によるマクロファージのIL-6産生能の抑制<sup>10)</sup>、CD患者の活性化させた単球のIL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ 産生の抑制作用<sup>11)</sup>があることが報告され、またHBO療法が酢酸やTNBC実験腸炎を改善させ、腸粘膜内のnitric oxide synthase:NOS活性が有意に減少することが報告されている<sup>12)</sup>。

HBO療法のCDへの応用は、現在のところ予備的な臨床試験の段階であるが、有効性は確かに認められる。しかし、明確な科学的根拠を掴んでいるわけではない。今後は、① randomized controlled trialによる真の有効性の検討、②有効症例の長期的な経過と予後(再燃・増悪・進展の抑制、手術の回避など)に関する検討、③緩解維持療法としてのHBO反復療法の検討、④有効性機序の科学的解明(実験モデルを使った基礎的研究、免疫学的異常の改善機序の追求など)などが必要と考えられる。

#### E. 結論

CDの難治性多発性大腸潰瘍患者8例にこれまでの治療を継続しながらHBO療法を併用し、内視鏡的潰瘍縮小を全例(著明縮小5例、縮小3例)に認め、CDAIスコアとIOIBDスコアの有意 ( $p < 0.05$ ) な減少を認めた。HBO療法は経腸栄養療法や副腎皮質ホルモン療法あるいは両治療で縮小反応が見られない難治性大腸潰瘍に対し適応と安全性があることが明確になった。さらに、初期治療にも適応拡大の可能性が示唆された。

#### F. 参考文献

- 1) Brady III CE, Cooley BJ, Davis JC : Healing of severe perineal and cutaneous Crohn's disease with hyperbaric oxygen. *Gastroenterology* 97 : 756-760, 1989.
- 2) Lavy A, Weisz G, Adir Y, et al : Hyperbaric oxygen for perianal Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 19 : 202-205, 1994.
- 3) 牧山和也, 竹島史直 : クロウン病の難治性腸管潰瘍に対する高圧酸素療法の有効性. 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 157-159, 1999.
- 4) Takeshima F, Makiyama K, Doi T : Hyperbaric oxygen as adjunct therapy for Crohn's intractable enteric ulcer. *Am J Gastroenterol* 94 : 3374-3375, 1999.
- 5) 竹島史直, 牧山和也 : クロウン病の高圧酸素(Hyperbaric Oxygen)療法. *消化器科* 28 : 521-527, 1999.
- 6) Hunt TK, Pai MP : The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. *Surg Gynecol Obstet* 135:561-567, 1972.
- 7) Knighton DR, Silver LA, Hunt TK : Regulation of woundhealing angiogenesis-effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. *Surgery* 90:262-270, 1981.
- 8) Mader JT, Brown GL, Guckian JC et al : A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits.

- J Infect Dis 142:915-522, 1980.
- 9) Hill GB, Osterhout S : Experimental effects of hyperbaric oxygen on selected clostridial species. I. In vitro studies. J Infect Dis 125:17-25, 1972.
  - 10) Inamoto Y, Okuno F, Saito K, et al : Effect of hyperbaric oxygenation on macrophage function in mice. Biochem Biophys Res Commun 179 : 886-891, 1991.
  - 11) Weisz A, Lavy A, Adir Y, et al : Modification of in vivo and in vitro TNF- $\alpha$ , IL-1, and IL-6 secretion by circulating monocytes during hyperbaric oxygen treatment in patients with perianal Crohn's disease. J Clin Immunol 17 : 154-159, 1997.
  - 12) Rachmilewitz D, Karmeli F, Okon E, et al : Hyperbaric oxygen : a novel modality to ameliorate experimental colitis. Gut 43 : 512-518, 1998.

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

クローン病患者におけるビタミンK需要について

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：症例は33歳女性，1997年発症の大腸型クローン病，妊娠24週より下痢5行／日，腹痛と発熱を認め入院となる．入院後エレンタール2100kcal/dayとペンタサ1500mgを開始するも，再び増悪したためプレドニン(PSL)30mg投与されたところIOIBDスコア1点と軽快し，徐々にPSL減量していた．妊娠32週に超音波検査施行されたところ，胎児頭蓋内に低エコー領域を認めた．MRI検査ではT2強調画像にて高信号を示し頭蓋内血腫が疑われた．プロトロンビン活性は70%であったが，PIVKA IIは4380mAU/mlと著増しており，ビタミンK欠乏と診断した．直ちに活性型ビタミンKを投与し24日後のPIVKA IIは正常化した．患者は妊娠36週に帝王切開にて2588gの女児を出産した．新生児はMRIにて慢性硬膜下血腫と診断されたが神経学的に異常を認めなかった．当科にて長期HEN施行中のクローン病18名のPIVKA IIを測定したところ，3例に軽度増加を認めた．本症例では，活動期クローン病のため脂溶性ビタミンの吸収が低下した上に，妊娠による需要が増えたためビタミンK欠乏症が生じ，胎児の慢性硬膜外血腫を引き起こした可能性が考えられた．栄養療法中のクローン病では，潜在性ビタミンK欠乏が生じる場合があり，特に需要が増加する妊娠中は注意すべきである．

A. 研究目的

クローン病の経腸栄養療法は，Primary therapyとして確立しており，経腸栄養剤は3大栄養素の他にミネラル・ビタミンも一日所要量を含んでいる．経腸栄養療法中のクローン病患者のビタミンKについて過剰症や欠乏症は少ない．今回経腸栄養療法中の妊娠クローン病症例において，ビタミンK欠乏によると思われる胎児の硬膜下血腫を経験したため，クローン病のビタミンK需要について検討した．

B. 研究方法

在宅経腸栄養療法施行中のクローン病患者18名を対象にプロトロンビン活性並びにPIVKA IIを測定した．さらにCRPや経腸栄養剤投与量との相関について検討した．

C. 研究結果

検討したクローン病患者18例中PIVKA IIが基準値の40mAU/mlを越えたのは3例であり，最高でも120mAU/mlであった．プロトロンビン活性は，全例70%以上でありPIVKA II値との相関はみられなかった．CRPや経腸栄養剤投与量とPIVKA II値についても関連はみられなかった．

D. 考察

経腸栄養療法中の妊娠クローン病患者において胎児の

硬膜下血腫が認められ，PIVKA IIが著増していたため，ビタミンK欠乏が考えられた．しかし，長期HEN施行中のクローン病18名のPIVKA IIは3例に軽度増加を認めるのみであった．胎児硬膜下血腫を来した症例は，活動期クローン病のため脂溶性ビタミンの吸収が低下した上に，妊娠による需要が増えたためビタミンK欠乏症が生じ，胎児の慢性硬膜外血腫を引き起こしたと考えられた．また，本症例では栄養療法のみでクローン病のコントロールが困難であり，メサラジンとステロイドを併用したが，ビタミンK欠乏との関連は不明である．

E. 結論

栄養療法中のクローン病では，潜在性ビタミンK欠乏が生じる場合があり，特に需要が増加する妊娠中は注意すべきである．

F. 研究発表

論文発表：今後報告の予定

学会発表：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」平成13年度第2回総会において発表した．

G. 知的所有権の取得状況

特になし．

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

## Calprotectin の IBD 活動性に関する有用性の検討

分担研究者 今井 浩三 札幌医科大学 第一内科 教授

研究要旨：炎症性腸疾患の新しい活動性指標として、便中 calprotectin 濃度の有用性について検討した。潰瘍性大腸炎患者では、便 calprotectin は臨床的活動性指標や組織学的活動性と相関した。また、緩解期においても便 calprotectin は健常者よりも高値を示した。以上より便 calprotectin は粘膜炎症を直接反映する新しい活動性指標として、治療効果判定や再発の予測に有用であろうと考えられた。

### A. 研究目的

炎症性腸疾患の活動性の評価は、主に臨床的パラメーターに基づき行われている。しかし、必ずしも臨床症状と腸管炎症の程度とは相関しないことが知られている。より正確に粘膜炎症を直接反映する指標は、特に治療効果判定や緩解期患者の再発の予測に重要であると考えられる。今回われわれは骨髄系細胞の細胞質に豊富に存在する calprotectin(MRP-8/14)の便中濃度と炎症性腸疾患の活動性の関係を検討した。

### B. 研究方法

本研究の主旨を口頭および書面にて説明し、十分な理解が得られ、任意で書面での同意の得られた炎症性腸疾患患者 36 人（潰瘍性大腸炎 15 人、クローン病 21 人）について、便 100mg を提出してもらい、ELISA 法にて便中 calprotectin 濃度の測定を行った。また同時に ESR, WBC, その他の急性期反応蛋白の測定を行った。臨床的活動性指標は潰瘍性大腸炎では CAI を、クローン病では CDAI を用いた。潰瘍性大腸炎患者では組織学的活動性を評価するために、大腸内視鏡検査および各部位から合計 6 個の生検を行った。

### C. 研究結果

正常健康人では便中 calprotectin 濃度の平均値は 61.2ng/mg であり、+1SD より正常上限を 150ng/mg とした。

(1) 潰瘍性大腸炎の臨床的非活動性患者では 453.7ng/mg、活動性患者では 720.2ng/mg であった。また、非活動性患者では 468.4ng/mg、組織学的活動性患者で

は 512ng/mg であった。

(2) クローン病患者では臨床的非活動性患者では 3296.1ng/mg、活動性患者では 1084ng/mg であった。  
(3) 緩解期患者での便 calprotectin の陽性頻度は 63-81% と高頻度であった。我々が検索した血清炎症反応物質の中では、緩解期に最も異常頻度が高かったのは alpha1 antitrypsin(22-55%)で、ついで serum amyloid A protein(18-54%)であった。

### D. 考察

calprotectin は好中球および単球/マクロファージに、比較的特異的に、豊富に存在する蛋白質である。便中 calprotectin は腸管に浸潤したこれら炎症細胞に由来し、粘膜炎症の程度を反映する可能性がある。潰瘍性大腸炎では、臨床的および組織学的活動性と相関が認められた。クローン病では臨床的活動性とは相関しなかった。これは CDAI 自体が、そのパラメーターは主観的な症状であり、またクローン病の症状は狭窄、瘻孔、外科手術の既往になどにより修飾され、必ずしも粘膜炎症を反映していない可能性があるためと考えられた。便中 calprotectin は緩解期患者においても高率に陽性であり、他の炎症マーカーに比べて、緩解期患者での持続する粘膜炎症を反映している可能性が考えられた。

### E. 結語

便中 calprotectin 濃度は粘膜炎症を直接反映する簡便で、繰り返し測定可能な検査であり、治療効果判定や緩解期患者の再発予測に有用な可能性が示唆された。

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

クローン病の再手術に影響を与える要因の検討

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]クローン病の再手術に与える要因について、栄養療法を中心に検討を行った。[対象]2001年9月までに当科で開腹手術を行ったクローン病症例218例を対象とした。[方法]性別、初発年齢（20歳未満，以上），病型（小腸型，大腸型，小腸大腸型），病態（穿孔型，非穿孔型），初回手術以前からの栄養療法の有無，初回手術後の栄養療法の有無，初回手術の施設，薬物療法の種類，肛門病変の有無，喫煙等について累積5年再手術率を検討した後，比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。[結果]病態，初回手術前後の栄養療法の有無，肛門病変，初回手術の施設という要因に有意差を認め，多変量解析を行ったところ，初回手術の施設が最も強い独立因子と同定された。[結語]クローン病の再手術率を低下させるためには，術前後の栄養療法を含めた専門施設での治療が重要であることが示唆された。

共同研究者  
 池内 浩基，野田 雅史，柳 秀憲<sup>1)</sup>，  
 小坂 正，福田 能啓，田村 和民，里見 匡迪，  
 下山 孝<sup>2)</sup>  
 所属 兵庫医科大学 第二外科<sup>1)</sup>，  
 兵庫医科大学 消化器内科<sup>2)</sup>

表1 術前後の栄養療法と病態（穿孔型、非穿孔型）

	術前 ED(-)	術前 ED(+)	術後 ED(-)	術後 ED(+)
非穿孔型	53	61	22	92
穿孔型	51	53	16	88
計	104	114	38	180

A. 研究目的

クローン病に対する栄養療法は本邦で主に行われている治療法であり，栄養療法の再手術に与える効果についての報告は少ない。当院では，入院後，原則的に全症例に対し，栄養療法，食事療法を指導し，術後も継続させている。

今回我々は，栄養療法が，再手術の時期にあたえる影響を中心に，クローン病の再手術に与える要因について検討した。

B. 研究方法

対象は2001年9月までに当科で開腹手術を行ったクローン病症例218例で，男女比は160:58。初発時年齢は22歳。初回手術時年齢は27歳。病型は小腸型:54例，大腸型25例，小腸大腸型139例である。尚，栄養療法の実際としては，1.成分栄養療法として，理想体重あたり，1日30kcal以上のエレンタール(r)の投与を原則とした。2.食事指導として，1口の脂肪摂取量が20gを超えないように，また，n-3系脂肪酸を中心とした食事指導を行った。

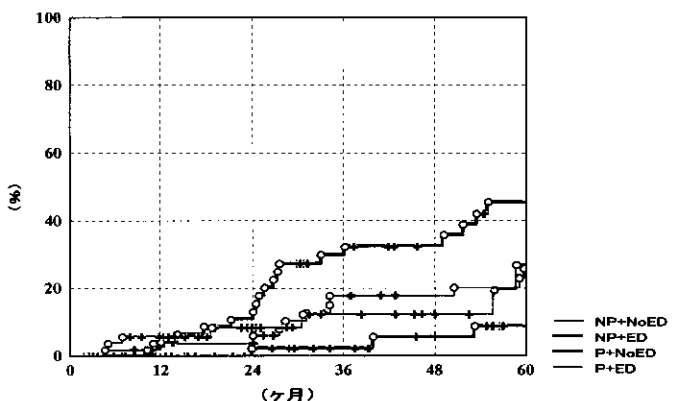
C. 研究結果

表-1に術前，術後の栄養療法と病態（穿孔型，非穿孔型）の内訳を示した。

1. 初回手術以前の栄養療法の有無と病態の関係。

図-1は初回手術以前からの栄養療法の有無と病態（穿孔型，非穿孔型）で4群に分類し各群の累積再手術率を表したものである。穿孔型で初回手術以前に栄養療法の経験の無かった群は非穿孔型に比べ有意に再手術率が高値であった。一方穿孔型でも，術前から栄養療法の受けていた群は高値を示すものの，有意差は認めなかった。

図1 初回手術以前の栄養療法と病態

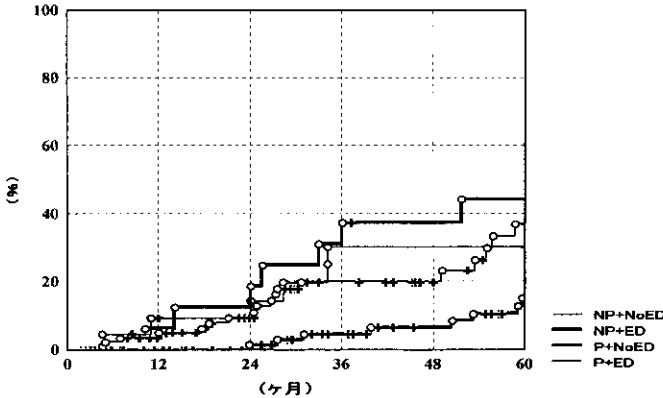




## 2. 初回手術後の栄養療法の有無と病態の関係.

図-2は初回手術後の栄養療法の有無と病態の関係を示したものである。穿孔型で栄養療法を行わなかった群の累積5年再手術率は44%で、非穿孔型の2群に比し有意に高値を示した。

図2 初回手術後の栄養療法と病態



## 3. 累積再手術率に影響を与えると考えられる背景因子.

表-2に累積再手術率に影響を与えると考えられる背景因子について、単変量解析を行った結果を示す。累積5年再手術率に影響を与える因子として、病態(穿孔型, 非穿孔型), 肛門病変の有無, 術前, 術後の栄養療法, 初回手術の施設という因子が抽出され, これらの因子について比例ハザードモデルによる多変量解析を行ったところ, 病態, 肛門病変の有無, 初回手術の施設という因子が独立した規定因子として同定された。その中でも, 初回手術の施設という因子が最も強い独立因子であった。

表2 累積再手術率に影響を与える要因

Variable	No	P
Sex		0.35
Males	160	
Females	58	
Age		0.87
<20	136	
20≤	82	
Localization		0.19
Small bowel	54	
Ileocolic	25	
Colon	139	
Indication		0.004
Perforating	104	
Non-perforating	114	
Anal lesion		0.04
+	127	
-	91	
Preoperative ED		0.008
+	114	
-	104	
Postoperative ED		0.04
+	180	
-	38	
Steroid		0.99
+	69	
-	149	
5-ASA		0.81
+	201	
-	17	
Smoking		0.43
+	94	
-	124	
Surgery		0.0001
Our hospital	183	
Other hospital	55	

## D. 考 察

クローン病に対する栄養療法と食事栄養療法は, 主に, 本邦で行われている治療法である。しかし, 長期にわたる栄養療法の問題点として, 食欲を抑えることにより, 患者のQOLを低下させるということと, 若い患者が多いために, コンプライアンスがあまり高くないということが指摘されている。そのため, クローン病の専門病院でも, 栄養療法を行っている病院や, 行っていない病院, 食事指導も, 脂肪の摂取量を制限している病院, していない病院, 摂取する脂肪の質を指導している病院, していない病院など, さまざまな施設が存在するのが現状である。我々の施設では, 前記のように, 栄養療法および食事指導(摂取量と摂取する脂肪の質の指導)を行いながら, クローン病患者の経過観察を行ってきた。術前からの栄養療法は初回手術までの期間を延長させるだけでなく, 再手術率も減少させていることはすでに報告してきたが, 近年, n-3系脂肪酸を中心とした食事指導がクローン病の寛解維持に有用であることを辻川らが報告していることは注目される<sup>1)2)</sup>。

クローン病にはGreensteinらが報告したように, 再手術までの期間が短く, 再手術率が高い穿孔型(aggressive form)と比較的緩やかに経過する非穿孔型(indolent form)が存在することが知られている<sup>3)</sup>。今回の我々の検討で, 穿孔型でも十分に栄養療法を行えば, 非穿孔型で栄養療法を行わなかった群とほぼ同様の経過を示すことが明らかとなった。

クローン病の治療には薬物療法と近年進歩が著しい抗サイトカイン療法があるが, どちらも副作用を考慮しながら治療を進めなければならない。一方, 栄養療法はほとんど副作用を考慮する必要がない。クローン病に対する根治的治療法がない今日, 持続的に行うことができる栄養療法, 食事療法の有用性を再確認しなければならないと思われる。

## E. 結 論

1. 術前術後の栄養療法は, 再手術率を有意に低下させており, 特に穿孔型のクローン病には, 十分な栄養療法が必要であると思われた。
2. クローン病の再手術率を低下させるためには, 術前, 術後の栄養療法を含めた専門施設での治療が重要であることが示唆された。

## F. 参考文献

- 1) Ikeuchi H, Kusunoki M, Yanagi H, et al: Effect of elemental diet (ED) on surgical treatment in Crohn's disease. Hepato-gastroenterology 2000; 47: 390-392.
- 2) Tsujikawa T, Satoh J, Uda K, et al: Clinical importance of n-3 fatty acid-rich diet and nutritional education for the maintenance of remission in Crohn's disease. J Gastroenterol 2000; 35: 172-175.
- 3) Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, et al: Perforating and nonperforating indications for repeated operations in Crohn's disease evidence for two clinical forms. Gut 1988; 29: 588-592.

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 病の直腸肛門部病変に対する人工肛門造設の効果と問題点

協力研究者 福島 恒男 横浜市立市民病院 外科部長

研究要旨: Crohn病に合併する難治性の直腸肛門部病変に対して造設した人工肛門の効果と問題点を検討した。対象は自験35例で、人工肛門造設後の観察期間は平均36ヶ月(2~94)であった。人工肛門造設後、痔瘻(76%)、直腸会陰瘻、直腸尿道瘻(100%)、骨盤内膿瘍(100%)は改善がみられたが、直腸腔瘻(55%)、直腸肛門狭窄(18%)直腸周囲への炎症波及による神経因性膀胱(0%)は改善率が低かった。人工肛門で症状が改善し、患者のQOLは向上すると思われるが、症状が改善した例を含め、人工肛門を閉鎖した症例は2例のみで、10例は一旦閉鎖したが、症状が悪化し人工肛門を再造設した。線維化をきたした病変や直腸腔瘻では人工肛門のみで病変自体の改善はないと思われた。また、造設した人工肛門の閉鎖は困難な症例が多いため、患者の理解を得たうえで造設すべきである。

共同研究者  
小金井一隆  
所属 横浜市立市民病院 外科

これらの病変に対し、人工肛門造設前に、24例では痔瘻根治術(seton法を含む)、27例に薬物療法、27例に栄養療法が行われていた。直腸肛門部病変が発症してから、人工肛門を造設するまでの期間は平均60ヶ月(2~206)で、人工肛門の部位は、回腸が22例、S状結腸が13例であった。

A. 研究目的

Crohn病に合併する直腸肛門部病変は、しばしば難治で、患者のQOLを著しく低下させる。局所治療で改善のない症例では、症状を軽減するためfecal diversionとしての人工肛門を造設せざるを得ない。今回は、同病変に対して造設した人工肛門の効果と問題点を検討した。

B. 研究方法

自験Crohn病症例のうち、直腸肛門部病変に対して人工肛門を造設した35例(男性20例、女性15例)を対象とした。Crohn病の発症時の平均年齢は20歳(15~38)、病変範囲は小腸大腸型27例、大腸型8例であった。肛門部病変がCrohn病の初発症状であった症例は9例で、その他26例で、Crohn病発症から直腸肛門部病変の発症までの期間は79ヶ月(2~201)、人工肛門造設後の観察期間は平均36ヶ月(2~94)であった。35例に合併した直腸肛門部病変を表1に示した。

C. 研究結果

1) 人工肛門造設による直腸肛門部病変の変化

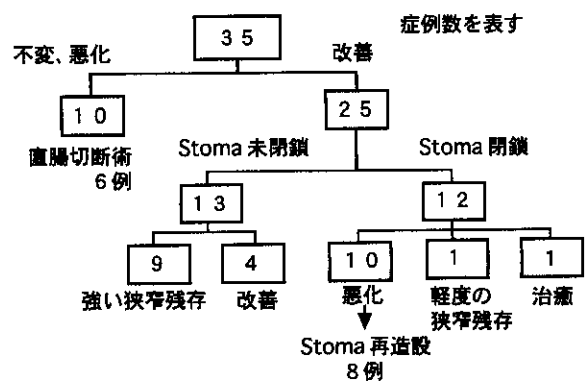
35例中25例に症状、病変の改善を認め、うち12例では人工肛門を閉鎖した。これら12例中1例では病変が治癒、1例では軽度の狭窄のみと2例では経過が良好であったが、他の10例では人工肛門閉鎖後に病変が再度悪化し、8例で人工肛門を再造設した。人工肛門を閉鎖していない13例中9例では強い狭窄が残存し、症状は改善したが、閉鎖が不可能であった。残りの4例では症状に加え病変は改善しており、閉鎖は可能と考えられる。

人工肛門造設後も症状、病変の改善がなかった10例中6例で直腸切断術を施行した。(図1)

表1 人工肛門造設を要した直腸肛門部病変の内訳(重複を含む)

痔瘻	26例 (痔瘻癌 2例)
直腸肛門狭窄	17
直腸(肛門)膿瘍	11
直腸会陰瘻	1
直腸尿道瘻	1
直腸周囲炎症による神経因性膀胱	1
骨盤内膿瘍	1

図1 人工肛門造設後、直腸肛門部病変の変化



## 2) 病変別にみた人工肛門の効果

痔瘻は26病変中19病変(73%)が改善した。また、会陰瘻、尿道瘻はいずれも改善し(100%)、これらでは人工肛門の有効性は高かった。痔瘻のうち2例は経過中に痔瘻癌と診断し、1例は直腸切断術を行った。直腸(肛門)腔瘻は11病変中6病変(55%)で症状の改善があったが、人工肛門のみでの閉鎖例はなく、3例で人工肛門造設中に行った根治術により腔瘻が治癒した。直腸病変による骨盤内膿瘍の症例では、人工肛門造設により、一旦膿瘍は消失したが、閉鎖後再発した。直腸周囲への炎症波及による神経因性膀胱の症例では、人工肛門造設後も改善がなく、直腸切断術を行ない改善した。直腸あるいは肛門の狭窄例では17例中改善があったのは3例(18%)で、3例では合併する痔瘻も改善しないため直腸切断術を行った。(表2)

表2 病変別の人工肛門造設後、改善率

痔瘻	19/26 (73%) (痔瘻癌2例は改善なし)
直腸会陰瘻、直腸尿道瘻	2/2 (100%)
骨盤内膿瘍	1/1 (100%)
直腸(肛門)腔瘻	6/9 (55%)
直腸、肛門狭窄	3/17 (18%)
神経因性膀胱	0/1 (0%)

## 3) 直腸の変形からみた術後経過

直腸の変形を、鋸歯状、著しい萎縮、狭窄に注目して見ると、鋸歯状変形をきたした10例中7例は人工肛門未閉鎖で、改善し、人工肛門を閉鎖した3例でも閉鎖後、再度病変が悪化し、全例人工肛門を再造設した。著しい萎縮、狭窄の2例中1例は人工肛門造設後も直腸腔瘻が改善せず、もう1例では人工肛門造設後に直腸周囲への炎症波及による神経因性膀胱を併発した。

## 4) 人工肛門に対する患者側の評価

人工肛門に対する感想を“人工肛門を造設する前と後

ではどちらが楽であるか?”という問いで尋ねると、25例(71%)では痛みの軽減、坐位が可能になった、頻回の排便が消失を理由に造設後の方が楽であるとの解答であった。残り10例(29%)であまり変わらないあるいは良くないとの解答であった。10例の病変は、痔瘻と直腸あるいは肛門狭窄の合併が5例、痔瘻癌の合併が2例、直腸腔瘻が2例、神経因性膀胱が1例であった。痔瘻と直腸あるいは肛門狭窄の合併5例のうち3例では直腸切断術を施行、2例では人工肛門閉鎖後再造設を行っていた。痔瘻癌の1例、神経因性膀胱の1例では直腸切断術を施行した。

## D. 考察

Crohn病の直腸肛門部病変に対し、人工肛門造設は痔瘻、瘻孔を改善しQOLの向上が期待できる。直腸(肛門)腔瘻、神経因性膀胱、狭窄を改善する率は低かった。これらでは、一旦症状が改善しても、人工肛門閉鎖で悪化することが多かった。また、直腸の変型からみて、鋸歯状変形、著しい萎縮、狭窄をきたした症例の病変は改善しなかった。このことは、深い潰瘍あるいは瘻孔を形成する著しい病変やその結果として線維化をきたした強い狭窄は、人工肛門で改善しないことを示していると考えられた。今回、人工肛門を閉鎖できている症例が少ないことは、このような病勢が強い症例が多いためであったと思われる。難治性の直腸肛門部病変に対して造設された人工肛門の閉鎖は困難であること、また、人工肛門で改善しない病変に対しては、直腸切断術など他の治療が必要と思われた。

## E. 結論

Crohn病の直腸肛門部病変に対する人工肛門造設は、症状の軽減などによりQOLを改善する可能性があり、有効な治療法である。しかし、線維化をきたした強度の狭窄、直腸(肛門)腔瘻、神経因性膀胱は人工肛門のみで病変自体は改善されなかった。これらでは人工肛門が永久となる場合や直腸切断術を要する場合があることを考慮すべきである。

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

右腸腰筋膿瘍を形成した Crohn 病の 1 例

分担研究者 畠山 勝義 新潟大学医学部 第一外科 教授

研究要旨 症例は 32 歳，男性，1994 年より腸閉塞症状を繰り返していた。2000 年 4 月 26 日，右下腹部痛，腫瘤にて近医に入院し，大腸内視鏡で回盲部に潰瘍を認め，単純性潰瘍，または Crohn 病を疑われた。保存的療法にて症状軽快し退院したが，8 月より症状再発し，当院紹介受診した。外来通院加療するも，症状の増悪に加え，発熱，右大腿部痛も併発し 10 月 13 日当院入院した。腹部 CT にてガスを伴う低吸収域を認め，右腸腰筋膿瘍と診断した。絶食，抗生剤にて症状軽快し成分栄養療法を試みたが症状再発し，12 月 5 日手術施行した。開腹所見では，終末回腸が発赤腫脹し後腹膜に強固に癒着していたが，腸腰筋に膿瘍は認めなかった。回腸に狭窄部を認め回腸部分切除を施行した。術後診断は Crohn 病であった。

共同研究者

飯合 恒夫，須田 武保，岡本 春彦  
所属 新潟大学医学部 第一外科

A. 研究目的

腸腰筋膿瘍を合併した Crohn 病はまれであり，著者らが検索した限りでは 15 例が論文報告されているにすぎない。今回，我々も右腸腰筋膿瘍を合併し，保存的療法にて軽快するもすぐに再発し手術を施行した Crohn 病を経験したので報告する。

B. 症 例

症例：32 歳，男性。

主訴：右下腹部痛，右大腿部痛，発熱。

家族歴，既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1994 年より，腸閉塞症状を繰り返していた。2000 年 4 月 26 日，右下腹部痛，腫瘤で近医に入院した。大腸内視鏡で回盲部に潰瘍を認め，単純性潰瘍または Crohn 病を疑われた。絶食，抗生剤投与にて症状軽快し退院したが，再び同症状出現し，8 月 3 日当院紹介受診した。通院にて，精査，加療するも，症状の増悪に加え，右大腿部痛，発熱を認め，10 月 13 日当院入院となった。

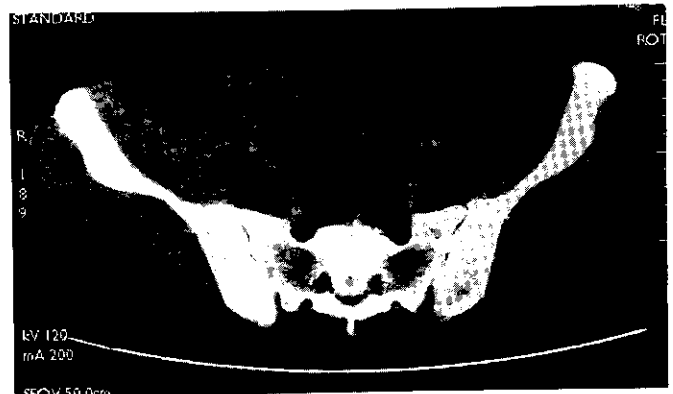
現症：身長 185cm，体重 63.6kg，体温 38.8℃。右下腹部に圧痛，腫瘤を認めた。

検査所見：WBC13,860/ $\mu$ l，CRP18.1mg/dl，ESR20/57mm と炎症所見を認めた。

腹部 CT 所見：回盲部に右腸腰筋と一塊となった低吸収域を認め，中にガス像を伴っていた (図 1)。

大腸内視鏡所見：回盲弁直上に潰瘍病変を認めた。生検で，単純性潰瘍または Crohn 病が疑われた。

図 1 腹部 CT 所見



入院後経過：以上の検査所見より，右腸腰筋膿瘍を伴った単純性潰瘍または Crohn 病と診断した。全身状態は良好なことより，絶食，抗生剤投与を行ったところ，症状ならびに炎症所見の改善を認めた。成分栄養剤による栄養療法を試みたが，すぐに症状再発したため，抗生剤の再投与で炎症所見の改善を待って，12 月 5 日手術施行した。

手術所見：終末回腸は発赤し，後腹膜に癒着していたが右腸腰筋に膿瘍は認めなかった。術中内視鏡にて，後腹膜癒着部の終末回腸が高度に狭窄しており，回腸部分切除術を施行した。

切除標本：縦走潰瘍を認め，Crohn 病と診断した。病理所見では，非乾酪性上皮性肉芽腫はみとめられなかったものの，全層性に炎症細胞の集簇を認め，Crohn 病に矛盾しない所見であった (図 2)。