

クローン病の薬物療法に関する研究：治療指針改訂案(2005)

分担研究者 飯田 三雄 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 教授

研究要旨：クローン病における抗 TNF- α 抗体 (infliximab) の反復投与の現状を明らかにするため、平成 15 年度の全国多施設調査症例の経過を分析した。233 例中 137 例の経過が検討可能で、このうち 47 例 (34%) が 1 回から 8 回の infliximab 反復投与をうけていた。反復投与例では非反復投与例よりも女性、および完全静脈栄養未施行例が多かった。また、反復投与例では非反復投与例よりも緩解導入前の IOIBD、CDAI が有意に高く、ステロイド投与量が多かったが、6 ヶ月、および 12 ヶ月後にはいずれも差はなかった。一方、反復投与例では非反復投与例よりも 6 ヶ月、および 12 ヶ月後の経腸栄養剤投与量が少なかった。以上より、infliximab の反復投与で緩解維持、栄養療法の軽減、ステロイドの減量が可能と考えられた。本研究班のクローン病治療指針 (案) に infliximab 反復投与を言及した。

A. 研究目的

キメラ型抗 TNF- α 抗体 infliximab は 2002 年より本邦クローン病患者に対して保険適用となった。同年より開始した本研究班の全国調査では活動期クローン病に対して欧米とほぼ同様の臨床効果 (短期有効率 60.8%) が認められたことから、クローン病治療指針 (案) にも本剤の使用が明記されている¹⁾。一方、欧米では、本剤の反復投与に関する臨床データ²⁾、あるいは維持投与の効果^{3,4)}から、反復投与が推奨されている。しかし、本邦の治療指針で第一選択となっている栄養療法と infliximab 反復投与の併用効果は未だ不明である。そこで、平成 15 年に本研究班で集計したクローン病患者の経過を再調査し、infliximab 反復投与の現状、および治療経過について分析した。

B. 研究方法

今回、新たな臨床経過記入票を作製し前回の調査票を回収した全国 31 施設に 2004 年 11 月に配布した。

調査項目は、1) 初回投与後 6 ヶ月、および 12 ヶ月後の臨床的活動性 (IOIBD、CDAI、CRP、血沈一時間値) および内科的治療 (経腸栄養療法内服量と薬剤投与量)、2) infliximab 反復投与例では初回投与から 12 ヶ月までの反復投与の回数および期間、各反復投与時の臨床的活動性と内科的治療に限定した。なお、患者背景は前回調査票のデータを用いた。今回の患者調査票も患者個人の特定が出来ないようにイニシャルのみで管理した。従って、倫理面の問題はないと判断した。

2005 年 2 月 20 日までに、全国 23 施設から 137 例の

患者調査票を回収した。この調査表をもとに、infliximab 反復投与例と非反復投与例の患者背景、および 1 年間の治療経過を比較した。さらに、反復投与回数により 2 回以下投与と 3 回以上投与に大別し、両群の臨床像を比較した。

C. 研究結果

1) 反復投与の頻度と回数

137 例中 47 例 (34%) が infliximab の反復投与をうけていた。反復投与回数は 1 回が 12 例、2 回が 8 例、3 回が 13 例で、他の 14 例は 4 回以上の反復投与をうけていた。初回投与から第 1 回反復投与までの間隔は平均 16 週であったが、それ以降の平均反復投与間隔は 9 週で、第 2 回目以降は投与間隔が短かった。

2) 反復投与例と非反復投与例の比較

反復投与例 47 例と非反復投与例 90 例の患者背景を表 1 に示す。両群で性別が異なり、反復投与例では有意に女性が多かった (反復投与例 47 例中 17 例、非反復投与例 90 例中 17 例、 $p=0.04$)。また、反復投与例では完全静脈栄養未施行例が有意に多かった (反復投与例 47 例中 39 例、非反復投与例 90 例中 59 例)。診断時年齢、罹病期間、病型、腸管合併症、クローン病による腹部手術の既往、中心静脈栄養療法以外の内科的治療には明らかな違いはなかった。

106 例について IOIBD の経時的推移を比較したところ、反復投与 37 例で非反復投与 69 例よりも初回投与時の IOIBD が高い傾向を示した (3.2 ± 1.1 vs. 2.7 ± 1.7 , $p=0.06$) が、6 ヶ月後 (2.0 ± 1.5 vs. 2.0 ± 1.5)、およ

び12ヶ月後(1.7±1.3 vs. 2.1±1.6)には差はなかった(図1)。同様に49例のCDAIを比較したところ、初回投与時には反復投与15例で非反復投与35例よりも有意に高値(273±99 vs. 189±87, p=0.004)であったが、6ヶ月後(204±89 vs. 159±59)と12ヶ月後(190±90 vs. 147±74)では差はなかった。

初回 infliximab 投与時栄養療法施行86例における経腸栄養摂取量は反復投与32例と非反復投与54例で差はなかった(940±360kcal/日 vs. 1180±440/日)。しかし、6ヶ月後(590±510/日 vs. 940±640/日, p=0.01)および12ヶ月後(590±610/日 vs. 930±640, p=0.02)では反復投与例で有意に低かった(図2)。一方、プレドニゾン(PSL)投与32例では infliximab 初回投与時のPSL投与量が反復投与例で有意に多かった(18±9 mg/日 vs. 9±3 mg/日, p=0.001)が、6ヶ月後(4±6 mg/日 vs. 5±5 mg/日)および12ヶ月後(2±6 mg/日 vs. 3±5 mg/日)では差はなかった。なお、免疫抑制剤、およびアミノサリチル酸製剤の投与量はいずれの時点においても差はなかった。

3) 反復投与例の解析

反復投与47例を2回以下投与20例と3回以上投与27例に分けて臨床像を比較した。年齢、性別、罹病期間、病型、手術の既往歴には明らかな違いを認めなかった。しかし、瘻孔合併率は2回以下投与例で3回以上投与例よりも有意に高く(80% vs. 48%, p=0.045)、ステロイド投与率は前者で低い傾向を示した(2% vs. 37%, p=0.09)。反復投与例における免疫抑制剤の投与率は低く、両群で差を認めなかった。

D. 考察

クローン病に対しては infliximab 以外にも種々の抗体療法薬の開発や臨床治験が進み、最近その一部では臨床効果も確認されている。しかしながら、現時点において維持治療としての効果が検証されているのは infliximab のみである。欧米では緩解維持効果^{2,3)}、あるいは同剤に対する抗体産生を介した免疫反応や効果

現弱の点⁴⁾から、緩解導入後の維持治療が再発時投与よりも有効とする考えが主流となっている。

今回の検討対象は、本邦で infliximab が保険適用後一年間に初回投与をうけたクローン病患者である。本邦では本剤による維持治療が認められていない状況も考慮すると、反復投与例として難治性かつ再発例が集積されたものと推測される。反復投与例は34%に過ぎず、第一回反復投与までの期間は16週間であった。さらに、瘻孔陽性例における反復投与回数が少なかった事実から、栄養治療の併用で維持治療が回避できる可能性が示唆される。今後、栄養療法下の維持治療の効果を検証する必要があると思われる。

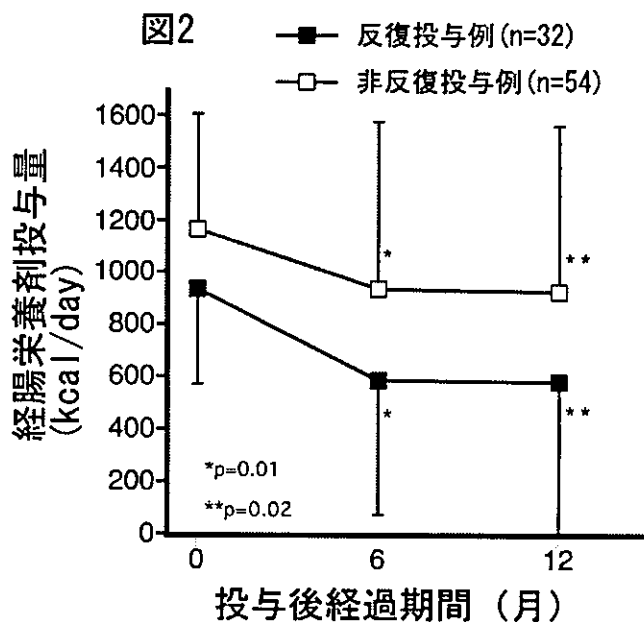
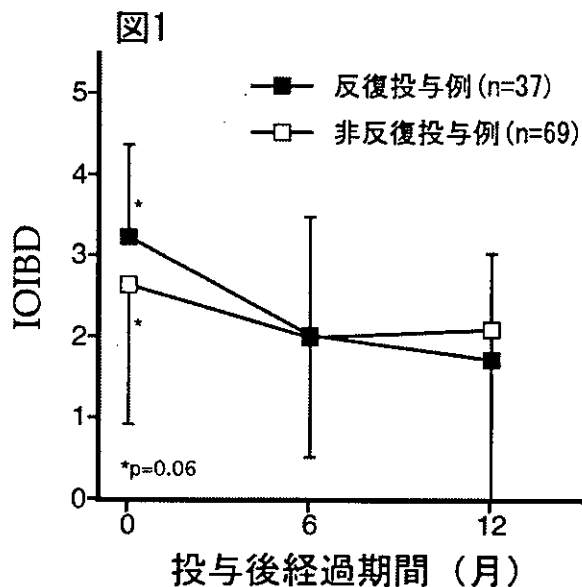
今回の遡及的検討では、初回投与時の臨床的活動性が非反復投与例よりも反復投与例で高く、経過中の経腸栄養剤が反復投与例で少なかったにもかかわらず、初回投与後の活動性に両群で差を認めなかった。従って、infliximab の反復投与はクローン病の維持治療として有効と推測される。今後、栄養療法のみならず免疫抑制剤の併用効果についても本邦におけるエビデンスを確立する必要がある。以上のことをふまえて、治療指針(案)に反復投与の有効性に関する新たな記述を加えた。

E. 文献

1. 飯田三雄. クローン病の薬物療法; 治療指針改訂(案)の報告. 厚生労働科学省難治性炎症性腸管障害に関する調査研究平成15年度報告書. 2004, pp. 21-2.
2. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomized trial. *Lancet* 359;1541-9, 2002.
3. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 350;876-85, 2004.
- Beart F, Norman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 348;601-8, 2003.

表1. 反復投与例と非反復投与例の患者背景の比較

臨床像	反復投与例 (47例)	非反復投与例 (90例)	有意差検定
性別 (F/M)	17/30	17/73	P=0.044
診断時年齢	23±6	22±8	P=0.21
罹病期間 (年)	8.1±5.9	9.3±6.4	P=0.32
病型			
小腸型	8 (17%)	13 (14%)	
小腸・大腸型	27 (57%)	64 (71%)	P=0.26
大腸型	12 (26%)	13 (14%)	
腸管合併症			
狭窄	14 (30%)	13 (14%)	P=0.11
外瘻	26 (55%)	55 (61%)	P=0.78
内瘻	8 (17%)	19 (21%)	P=0.81
クローン病による			
腹部手術の既往	22 (47%)	37 (41%)	P=0.24
前治療			
完全静脈栄養	8 (17%)	31 (34%)	P=0.032
経腸療法	31 (66%)	46 (51%)	P=0.14
アミノサリチル酸	40 (85%)	79 (88%)	P=0.86
ステロイド	15 (32%)	20 (22%)	P=0.22
免疫抑制剤	11 (23%)	19 (21%)	P=0.76



クローン病治療指針案（2005）（日比班）

I. 治療原則

クローン病を完治させる治療法は現時点ではない。治療の目的は病勢をコントロールし、患者の QOL を高めることである。そのために、薬物療法、栄養療法、外科療法を組み合わせ、栄養状態を維持し、症状を抑え、炎症の再燃・再発を予防することが重要である。治療にあたっては患者にクローン病がどのような病気であるかをよく説明し、患者個々の社会的背景や環境を十分に考慮して、治療法を選択する。

II. 初診・診断時および急性増悪期の治療

原則として入院・絶食の上、栄養療法を行う。急性増悪期においては、もっとも確実に、速やかに臨床的緩解に導入できるばかりでなく、多くの患者では X 線・内視鏡的にも炎症・潰瘍の消失を認め、形態学的にも緩解に至る。患者にとっては、クローン病の治療に関する知識を深め、自己管理方法を習得する機会となる。

初診時でも炎症の程度によっては、5 アミノサリチル酸製剤、あるいは副腎皮質ホルモンによる薬物治療や、両者の併用療法から開始してもよい。

1) 経腸栄養法 (enteral nutrition)

腸管の負担を軽減して栄養状態を改善・維持するために経腸栄養法を行う。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 (エンテールド®, ツインライン®) でも良い。経鼻チューブを用いて十二指腸～空腸に投与する。最初は低濃度を注入ポンプを用いて緩やかに投与する。投与量を漸増し、数日で維持量に移行する。1日の維持投与量として 2,000kcal (あるいは理想体重 1kg あたり 35~40kcal) 以上を投与する。

(注 1) 成分栄養法では、成分栄養剤の脂肪含有量が極少量なので、経静脈的に脂肪の補給を行う。10~20%脂肪乳剤 200~500ml を週 1~2 回点滴静注する。

(注 2) 腸栄養法に不耐の症例では、完全静脈栄養療法を施行する。栄養状態が改善し、緩解状態に導入出来れば、緩解維持療法に移行する。大体 6~8 週が目安となる。

(注 3) 緩解状態とは、IOIBD スコアが 0 または 1、CRP 陰性、血沈正常の状態をいう。

2) 完全静脈栄養療法 (total parenteral nutrition)

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、より腸管の安静をはかるために絶食とし、中心静脈を用いた高エネルギー輸液 1日 2,000kcal 以上を行う。発熱を伴うときには広域スペクトル抗生物質を併用する。病勢の鎮静化とともに、経腸栄養法に移行するか、緩解まで継続して緩解維持療法に移行する。

(注 4) 病勢が重篤な場合とは、①著しい栄養低下、②頻回の下痢、③広範な小腸病変、高度な合併症とは④腸管の高度な狭窄、⑤瘻孔・膿瘍形成、⑥大量出血、⑦高度の肛門部病変、などである。

3) 栄養療法の限界

栄養療法によっても、腸閉塞症状や瘻孔による症状が改善・消失しない症例や、経口摂取により同じ症状がすぐ再出現するような症例では外科療法への移行、あるいは後述の薬物療法の併用を考慮する。関節症状、皮膚症状、眼症状などの腸管外合併症を有する症例では、プレドニゾロンを併用する。

III. 緩解維持療法および術後再燃防止・再発予防

栄養療法により緩解に導入でき、栄養状態が改善したら、外来で緩解維持療法に移行する。また、外科手術により合併症が取り除かれた後は再燃 (残存病変の

悪化) 防止・再発 (新病変による症状出現) 予防のための治療に移行する。

1) 在宅経腸栄養法

易再燃例および経口摂取のみでは栄養管理が困難な症例では在宅経腸栄養法に移行する。日中は低脂肪・低残渣食を必要エネルギーの約半分を経口摂取させる。夜間に自己挿管したチューブより、成分栄養剤、あるいは消化態栄養剤を 1,200kcal 前後注入する。半消化態栄養剤の経口投与によっても同等の緩解維持効果が報告されている。確実に緩解維持をはかりたい場合には、成分栄養剤を理想体重あたり 1kg 当たり 30kcal 以上投与すれば、長期に緩解を維持できることが多い。投与方法や栄養剤の選択に当たっては、患者個々の QOL および ADL を考慮して選択する。

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考慮する。

2) 5 アミノサリチル酸製剤

在宅経腸栄養法併用の有無に関わらず、経口摂取を再開したら、ペンタサ® 1.5~3.0g/日を開始し、長期間 (最低 2 年間) 継続する。大腸型ではサラゾピリン® 2~3g/日でもよい。

(注 5) サラゾピリン® に比較してペンタサ® は安全性は高いが、副作用として、発疹、発熱、下痢、白血球減少、腎機能障害、肝機能障害などが起こりうる。

IV. 再燃・再発に対する治療

緩解あるいは外科手術後の無症状の状態から、CRP の陽性化、血沈の上昇がみられ症状が再出現した場合は、以下の治療法を単独、あるいは併用して施行する。

1) 在宅経腸栄養法

在宅経腸栄養法を継続している症例では、経口摂取量を減らし、経腸栄養剤の投与量を増やす。効果が上がらないときは、経口摂取を中止し、完全経腸栄養療法に切り替える。緩解状態に至ったら、経口摂取の量を徐々に増加する。

2) 薬物療法

① 5 アミノサリチル酸製剤

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 週間で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、以下の薬物療法を行うか、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も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 を隔日投与とする)。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症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6MP 1日50～100mgを併用するのもひとつの方法である。効果発現までに3～4ヶ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インフリキシマブ

上記薬剤でも緩解導入が困難な場合、あるいは難治性の外瘻が存在する場合にはインフリキシマブ（レミケード®）の単回、ないし複数回（0、2、6週）投与を行ってもよい。効果発現は迅速で、2週間後に炎症所見の軽減や症状の改善がみられ、数週間持続する。投与時反応に対する処置が可能な状態で5mg/kgを2時間かけて静注する。副作用の出現に注意する。難治性クローン病では本剤の反復投与が有効で、栄養療法の軽減と副腎皮質ステロイドの減量が可能な場合がある。

(注9) 投与時反応とは、投与中あるいは投与終了後2時間以内に出現する症状で、アナフィラキシー様の重篤な時は投与を中止し、全身管理を行う。インフリキシマブの副作用として、免疫抑制作用による結核菌感染の顕性化、敗血症や肺炎などの感染症、肝障害、発疹、白血球減少などが報告されている。

⑤抗菌剤

5 アミノサリチル酸製剤やプレドニゾロンで明ら

かな改善がみられない場合、またはこれらの薬剤に先行してメトロニダゾール（フラジール®）1日750mg、シプロフロキサシン（シプロキサ®）1日400mg～800mg、あるいは両者の併用を試みるのもよい。

(注10) フラジール®の副作用として、末梢神経障害、味覚障害、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。

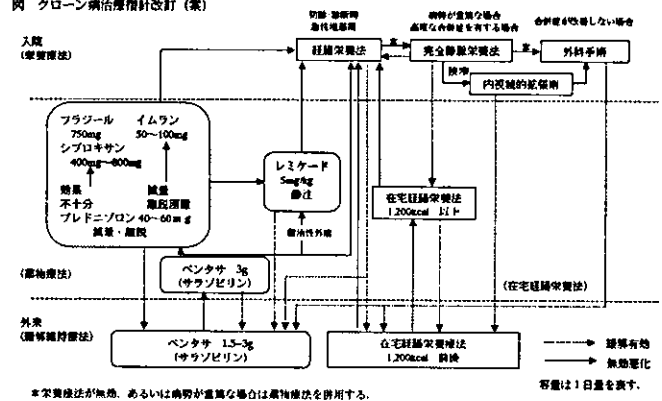
4) 内視鏡的拡張術

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。難治症例に対しては、外科・肛門科医の診察・治療（seton法を含む）を依頼し、さらにメトロニダゾール、あるいは広域スペクトル抗生物質で膿瘍がコントロールされたことを画像検査で確認したうえで、インフリキシマブによる治療を考慮する。

図 クローン病治療方針改訂(案)



厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服対策研究事業
「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

小児クローン病治療指針案

研究協力者 友政 剛 群馬大学小児科 講師

研究要旨：小児は成長過程にあるので、小児クローン病の治療においては、二次性徴を含めた正常な成長と発達を考慮されなければならない。特に、成長を抑制し骨粗しょう症を来すステロイドを長期に使用することは極力避ける必要がある。そこで、小児には特別な治療方針が必要であるとの認識のもとに、日本小児栄養消化器肝臓学会および日本小児 IBD 研究会はクローン病治療指針作成ワーキンググループを組織して小児用の治療指針案を作成した。

共同研究者

今野武津子¹⁾ 小林昭夫²⁾ 金子浩章³⁾
豊田 茂⁴⁾ 中里 豊⁵⁾ 根津理一郎⁶⁾
米沢俊一⁷⁾ 三木和典⁸⁾

所属

札幌厚生病院小児科¹⁾
昭和大学附属豊洲病院小児科²⁾
群馬大学小児科³⁾
神奈川県衛生看護専門学校附属病院小児科⁴⁾
中里小児科⁵⁾
大阪労災病院外科⁶⁾
もりおかこども病院小児科⁷⁾
市立伊丹病院小児科⁸⁾

A. 研究目的

クローン病の治療については、厚生労働省の研究班により成人の治療指針が作成され、その改訂案¹⁾が出されている。しかし小児の本症の治療にあたっては、小児の特殊性、また特有な病態に即した治療指針が存在することが望まれている。過去にも小児クローン病を対象とした治療指針が発表されているが²⁾、最近のめざましい研究成果の集積によって病態に関わる免疫炎症機構の異常が明らかにされ、新たな治療法が開発されつつあり、新しい指針の作成が必要となっている。

B. 研究方法

本邦における小児炎症性腸疾患の内科的治療の現状のアンケート結果³⁾を踏まえ、日本小児 IBD 研究会は小児クローン病の治療指針作成ワーキンググループを結成し小児のクローン病治療指針案を作成した。

(倫理面への配慮)

本研究は患者を含め直接ヒトを対象としたものでは

なく、倫理面の問題はないと判断した。

C. 研究結果

小児クローン病治療指針案を図および図の説明によってあらわす(図)。

本指針案の作成にあたり、合意された治療原則および成人の指針との主たる相違点は以下の通りである。(1) 病初期あるいは活動期には原則として入院し絶食の上、成分栄養剤(エレンタール[®])による経腸栄養療法が第一選択となる。メサラジンも併用する。(2) 重篤な場合には完全中心静脈栄養とするが、1週間はステロイドを併用せずに経過をみる。膿瘍の合併が考えられる場合には抗菌薬を併用する。(3) 症状や炎症所見の改善が認められなければステロイドの併用を行うが、その用法には十分注意する。ステロイド漸減時に再燃するようであれば免疫抑制薬(アザチオプリン/6-MP)を併用する。(4) 内科治療によっても腸閉塞や瘻孔による症状の改善がみられない場合や成長障害の改善がみられない場合には、骨端線の閉鎖する前に手術を考慮する。(5) 各薬剤の使用量は患児の体重に応じて決定する。

D. 考察

治療の概要を図および図説明に示す(図)。また、この指針案に記載された治療薬または治療方法には、学術報告があっても、小児において保険収載が無いものが含まれる。治療の施行にあたっては、患児ならびに家族に十分な説明を行い、書面で同意を得ておくべきである。また、この指針案の内容はすべての患者にあてはまるものではなく、個々の症例において適宜変更されるべきものである。

なお、極めてまれな乳幼児のクローン病については、この指針案の対象外であり、経験のある医師により個別に判断されるべきである。

E. 結論

本論文では小児クローン病治療指針作成ワーキンググループによって作成された小児クローン病の治療指針案を報告した。

F. 文献

- 1) 樋渡信夫。クローン病治療指針改訂案(2002)。厚生科学研究費特定疾患補助対策事業難治性炎症性腸

管障害調査研究班平成 13 年度研究報告書。2002, 78-80.

- 2) 小林昭夫。小児 IBD の薬物療法。IBD current 1999;5:14-22.
- 3) 友政 剛, 中里豊, 清水俊明, 他: 小児炎症性腸疾患の内科的治療の現状。日本小児栄養消化器肝臓学会誌 2002 ; 16:3-10

小児クローン病治療指針案

(a) 初期治療は、経腸栄養剤による栄養療法が第一選択となる。消化態経腸栄養剤には成分栄養剤 (ED: エレンタール[®])、エンテルード[®]、ツインライン[®]があるが、後2剤は脂肪含有量が多い。クローン病の活動期では脂肪の摂取により腸管炎症が増悪する危険性があるので緩解導入時にはEDを使用する。EDは浸透圧性下痢を起こしやすいので、低濃度 (0.5kcal/ml、浸透圧 380mOsm/L) を 600ml/日から開始し、濃度を漸増させ (0.75kcal/ml、浸透圧 570mOsm/L → 最高 1kcal/ml、浸透圧 760mOsm/L)、1日の全必要エネルギー量まで増量する (学童では 50~60kcal/kg/日)。EDは味が悪いのでフレーバーを添加するか、あるいはゼリー状にすることにより経口的に徐々に飲用させる。フレーバーを入れても味やアミノ酸臭のためどうしても飲めない場合には、入院中に経鼻チューブの自己挿入を習得させ、注入ポンプを用いて夜間睡眠中に投与する。EDは脂肪含有量を非常に少なくしてあるので単独で長期間使用する場合には必須脂肪酸が不足するので、経静脈的に脂肪乳剤を補う必要がある (5~10ml/kg 体重/日、週 1~2回)。

(b) メサラジン (ペンタサ[®]) : 40~60mg/kg/日 : 最大量 3g/日。大腸型ではサラゾスルファピリジン (サラゾピリン[®]) でもよい (60~100mg/kg/日 : 最大量 4g/日)。遠位大腸病変にはメサラジン注腸を併用して有効な場合がある。

(c) 「重篤な場合」とは下記に示す 1)~5) の場合がある。これらの場合には絶対的腸管安静を保つ必要があり完全中心静脈栄養法を行う。

- 1) 高度の腸管狭窄や腸閉塞が存在し、経腸栄養が困難な場
- 2) 消化管出血が持続している場合
- 3) 高度の肛門病変、瘻孔、膿瘍形成がある場合
- 4) 著しい栄養障害がある場合
- 5) 頻回の下痢がみられる場合

(d) 重篤な場合には最低 4 週間は完全中心静脈栄養療法を施行する。この間、脂肪、ビタミンや微量元素などの欠乏には十分な配慮を払わなければならない。20%脂肪乳剤 5~10ml/kg 体重を適宜補給する。

(e) 高熱があり炎症所見が強い場合には膿瘍形成などの合併が考えられるので CT、MRI などの検索を行い、必要に応じて広域スペクトラムの抗菌薬を併用する。肛門病変、瘻孔がみられる場合にメトロニダゾール (フ

ラジール[®] 15mg/kg/日、分 2 経口) やシプロフロキサシン (シプロキサ[®]、20mg/kg/日分 2、点滴静注、最大 400mg/日) が有効なこともある (ただし、メトロニダゾールはクローン病には健康保険適用とはなっていない。また、シプロキサシンは 15 歳未満の小児には禁忌とされており、治療上の有益性を考慮して投与する)。メトロニダゾールの使用期間は、長期に及ばないこと、1から2ヶ月でその有効性を評価し無効であれば中止する。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。

(f) 副腎皮質ホルモン (ステロイド) の適応は①完全静脈栄養療法により腸管の安静をはかり 1 週間を経過しても腹痛、下痢、血便、高熱などの症状の改善傾向が認められない場合、および②消化管外合併症を有する場合とする。緩解維持療法には用いない。初期量はプレドニゾン[®] 1 mg/kg/日 (最大量 40mg/日) として、臨床的改善が認められたらさらに同量を 2 週間維持し (開始より約 3~4 週間となる)、その後漸減する。漸減方法は基本的には、初め 2 週間ごとに 10mg ずつ減量し、20mg/日からは 2 週間ごとに 5mg ずつ減量して離脱する。投与方法は絶食時には静注とし、経腸栄養可能な場合には内服とする。ステロイド減量中の再燃はステロイド依存性になる可能性が高いので免疫抑制薬の併用を考える。

(g) 免疫抑制薬の適応はステロイド抵抗性ないしステロイド依存性の場合とする。投与量は 6-MP (ロイケリン[®]) 1~1.5mg/kg/日、分 2、アザチオプリン (イムラン[®]) 1.5~2 mg/kg/日、分 2 とする。長期使用で再燃抑制効果が認められ、ステロイドの減量が可能であることが示されている。また、難治性瘻孔の改善なども期待できる。ただし、6-MP/アザチオプリンは速効性に乏しく効果発現に 3~4 ヶ月を要す。副作用の主要なものに膵炎と骨髄抑制がある。また、嘔気・嘔吐や肝障害も認められる。膵炎は最も厄介な副反応で、3~15%の患者に生じ、典型的には治療開始後数週間、早ければ 1 週目にも起こりうる。投与を中止すると自然に消退するが、再開するとすぐ再発する。骨髄抑制 (白血球減少のほか血小板減少、貧血) のチェックのため、定期的な末梢血液検査が必要である。

(h) 外科治療
完全中心静脈栄養法 (TPN) とメサラジン併用療法が無効な高度の線維性狭窄には内視鏡的バルーン拡張術や外科治療を考慮する。また、TPN によっても改善がみら

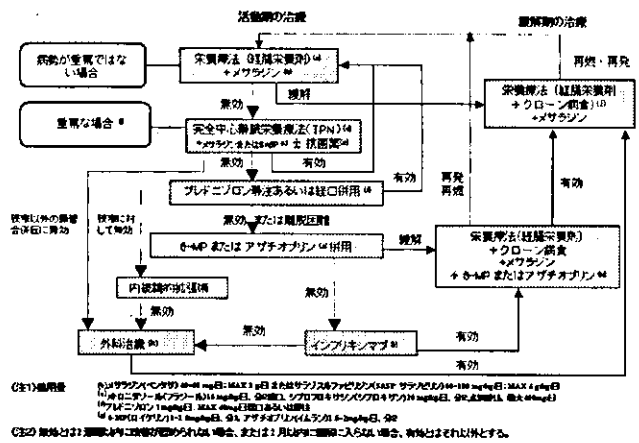
れない、あるいは経口摂取によりすぐに再燃するような腸管合併症で考慮されるべきである。待機的手術の場合には、TPNによって予め炎症を抑えておいたほうが安全性の点から望ましい。

(i) 成人でのインフリキシマブ(レミケード[®])の適応は、既存治療に対して抵抗性の中等症～重症の活動期あるいは外瘻を有する症例とされているが、小児ではまだ明らかではない。禁忌として、高度の狭窄を有する症例が挙げられる。副作用としては①投与時反応(infusion reaction)：投与直後から数時間以内に起こる嘔気・皮疹・血圧低下など。②遅発性過敏症：再投与時に、3～12日後に血清病様の症状が出現することがある。③ヒト抗キメラ抗体(human antichimeric antibody, HACA)はインフリキシマブが1/4マウス由来のアミノ酸配列であることによって起こるアレルギー反応である。HACAの存在が、治療抵抗性やinfusion reactionの頻度と関連する。免疫抑制薬を併用するとHACAの発生率を低下させるとの報告がある。④自己抗体が誘導され、薬物性ループスを発症した報告がある。⑤感染症：重症感染の頻度はコントロール群と有意差がないとされている。しかしながら、結核の発症が報告されており、治療前のツ反や胸部X線撮影が必要である。

(j) 維持療法は経腸栄養療法(症状や検査所見に応じて全摂取カロリーの30～70%を成分栄養剤で摂取する)を基本とし、メサラジンを併用する。緩解維持のために長期にわたり経腸栄養療法をする場合には、必須脂肪酸やセレンを含む微量元素の欠乏に留意する必要がある。

脚注 セレン製剤の処方薬はない。テルモ社から微量ミネラル補給飲料テゾン(1パック内セレン20μg含有)が発売されている。

(k) 頻回の再燃例などで、緩解を維持するために6-MP・アザチオプリンをどの程度の期間投与可能かについては明らかにされていない。ただし3～5年間程度の投与では、明らかな副作用がみられることはまれである。



厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服対策研究事業
「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 病痔瘻に対するレミケードの使用経験

研究協力者 二見 喜太郎 福岡大学筑紫病院外科 助教授

研究要旨：Crohn 病肛門病変に対するアトラスの作成さらには治療指針の作成を目的に本研究を開始した。今回は自験例から肛門病変の合併頻度、腸管病変との関連など臨床的事項を示し、典型的な肛門病変を供覧するとともに現状における診断、治療の問題点を提示した。最終的には治療指針の作成を目的とするが、今後はまず、Crohn 病肛門病変に対する診断について診療科を問わずわかりやすい形のアトラスの作成をすすめる予定である。

共同研究者

東 大二郎 有馬 純孝
所属
福岡大学筑紫病院外科

でびまん性の enhancement を呈する場合は無効な場合が多く、限局化した enhancement を認めるものに有効症例で多くみられた。

D. 考察

レミケードは Crohn 病痔瘻病変に対しても短期的に有効性が示されている¹⁾²⁾。今回の研究でも投与後1ヶ月の短期効果は66.7%であった。長期経過をみると、12ヶ月後外科的処置を必要としなかった症例は50%、愁訴なく経過した症例は33.3%であった。なかには微細な膿瘍を有する症例でレミケード投与により増悪した症例もあり、レミケード投与に際しては画像的に直腸肛門管周囲の炎症所見を評価して適応を決めるべきと考えられた。MRIはCTに比較し、多断面画像が得られること、また、組織分解能に優れているため³⁾、肛門周囲の瘻孔、膿瘍の診断ばかりでなく効果判定にも有効な手段になると思われる。

E. 結論

1. クロウン病痔瘻に対するレミケードの有効性は短期評価では66.7%であった。1年後の長期効果としては外科処置なく経過した症例は50%、愁訴なく経過した症例は33.3%であった。
2. レミケード投与に際してはドレナージとともに直腸肛門管周囲の十分な検索が肝要であり、画像診断ではMRIが有用であった。

A. 研究目的

Crohn 病痔瘻に対するレミケードの有用性は短期的には示されているが、1年以上の長期的効果は確かでない。Crohn 病痔瘻に対し、当科では seton 法ドレナージを first choice として対処しているが、今回、seton 法ドレナージでも難治あるいは長期ドレナージを必要とした症例に対し、レミケード投与を行ない1年以上経過した症例について、レミケードの有用性ととともに、画像検査とくにMRIの意義について検討を行なった。

B. 研究方法

当院における Crohn 病痔瘻患者のうち seton 法ドレナージでも難治（無効、効果不十分）あるいはドレナージが長期化した症例で、レミケード投与終了後1年以上経過した12例を対象とした。効果は自覚症状（疼痛、排膿状態）をもって判定し、短期効果として1ヶ月目、長期効果として6ヶ月、12ヶ月の有効率を検討した。画像所見としてはMRI施行例について、有効症例の画像的特徴を検討した。

C. 研究結果

短期（1ヵ月後）治療効果は、緩解例2例、有効例6例で有効率は66.7%であった。

緩解、有効8例のうち、経過中5例が疼痛、腫脹、排液などの愁訴再発を認め、うち4例は切開排膿、seton 法ドレナージなど外科処置を必要とした。外科処置を必要とせず経過した症例は6ヶ月で58%、12ヶ月で50%であった。

愁訴再発からみると有効率は6ヶ月で41.7%、12ヶ月で33.3%であった。MRI所見の比較では、造影所見

参考文献

- 1) Ricart E, Panaccion R, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ: Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: The first 100 patients. Am J Gastroenterol 96: 722-729, 2001.
- 2) Rutgeerts D, Targan S, Hanauer SB, Maayer L, Van Hogezand RA, Podolsky DK, Sand BE, Braakman T, De Woody KL, Sehaible TF, Van Deventer SJ: Infliximab for the treatment of fistula inpatients with

Crohn' s disease. N Engl J Med 340: 1398-1405, 1999.
3) Assche GV, Vanbeckevoort D, Bielen D, Coremans G, Aerden I, Noman M, D' Hoore A, Penninckx F, Marchal

G, Cornille F, Rutgeerts P: Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn' s disease. Am J Gastroenterology 98: 332-339, 2003

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服対策研究事業
「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 外科手術における術野感染症 (SSI : surgical site infection) の 現状に関する調査研究

研究協力者 亀岡 信悟 東京女子医科大学第二外科 主任教授

研究要旨：IBD 患者の術野感染症 (SSI : surgical site infection) の発症は高頻度であることが予想されるが、その実態は明らかではない。SSI の現状を把握し、SSI 発生率を低下させる有効な対策を立てることを目的とした。対象は、2000 年 1 月から 2004 年 3 月までに当科で手術を施行した潰瘍性大腸炎症例 46 例である。また、SSI は 46 例中 20 例 (43.5%) と高率に発症していた。SSI 発症例の術後入院期間は 38.5 ± 23.2 日、非発症例では 25.9 ± 11.6 日と SSI 発症例では有意に入院期間が延長していた ($P=0.025$)。SSI の発生に影響する因子として、手術緊急度、術直前のプレドニン量、手術時間、出血量に影響する可能性が考えられる。SSI 発症の予防策として、創縁保護器具の使用、創閉鎖時の創洗浄、術創の 48 時間被覆保護などが有用であると考えられる。

共同研究者

板橋道朗 小川真平 廣澤知一郎 吉邑¹⁾
飯塚文瑛 白鳥敬子²⁾

所属

東京女子医科大学第二外科¹⁾

東京女子医科大学 消化器内科²⁾

回腸囊肛門吻合術 (IACA) 35 例、全大腸切除回腸人工肛門造設術 (TCR) 4 例であった。これら症例の SSI 発生率、入院期間に及ぼす影響、SSI 発症の危険因子について検討した。また、SSI 発症の予防として、2003 年 1 月より創縁保護器具の使用、創閉鎖時の創洗浄、術創の 48 時間被覆保護を開始した。この SSI 発症の予防策の効果についても検討した。

統計学的優位差検定には、T 検定を用いた。なお、個人情報には遵守されており、本研究においては倫理面の問題はないと判断した。

A. 研究目的

術野感染症 (SSI : surgical site infection) は、NNIS 報告書によれば院内感染の中で 3 番目に多いもので全病院感染の 38% に達するとされ、SSI が起こると、医療コストは増大、入院は延長し、患者の治療に対する満足度は著しく低下する。

IBD 患者の周術期には、ステロイドや免疫抑制剤の投与、低栄養状態などがあり、通常の手術よりも SSI の発症は高頻度であることが予想されるが、その実態は明らかではない。SSI の現状を把握し、SSI 発生率を低下させる有効な対策を立てることを目的とした。

B. 研究方法

SSI の定義は、手術後 30 日以内に手術操作の直接及ぶ部位に発生する感染とした。手術部位からの排膿、あるいは組織培養が陽性で局所の徴候を認める、その他の病理組織や X 線検査で感染所見を認めた場合に SSI と診断した。

対象は、2000 年 1 月から 2004 年 3 月までに当科で手術を施行した潰瘍性大腸炎症例 46 例である。年齢は、平均 34.4 歳 (14-79 歳)、男性 25 例、女性 21 例であった。施行した術式は、回腸囊肛門吻合術 (IAA) 7 例、

C. 研究結果

1. SSI 発生率：SSI は 46 例中 20 例 (43.5%) と高率に発症していた。その頻度は、Surface SSI 8 例、Deep SSI 4 例、Organ SSI 13 例であった。

2. SSI の入院期間に及ぼす影響：SSI 発症例の術後入院期間は 38.5 ± 23.2 日、非発症例では 25.9 ± 11.6 日と SSI 発症例では有意に入院期間が延長していた ($P=0.025$)。

3. SSI 発症に影響する因子

a. Body Mass Index

SSI 発症症例の BMI は 20.3 ± 3.1 、非発症症例では 19.5 ± 2.6 で、有意差を認めなかった。

b. 手術緊急度

緊急手術症例では 5 例中 3 例 (60%)、準緊急手術症例では 21 例中 10 例 (47.6%)、待機手術では 20 例中 7 例 (35.0%) と緊急手術症例で SSI 発症頻度が高い傾向が認められるが有意差はなかった。

c. 術直前プレドニン量

SSI 発症症例の術直前プレドニン量は 33.8 ± 22.29 mg、

非発症症例では、 28.1 ± 19.34 mg で、SSI 発症症例では、術直前プレドニン量が多い傾向が認められた ($p=0.06$)。

d. 手術時間

SSI 発症症例の手術時間は 283 ± 77.0 分、非発症症例では、 257 ± 83.3 分で、有意差を認めなかった。

e. 出血量

SSI 発症症例の出血量は 387.2 ± 325.9 ml、非発症症例では、 257.3 ± 200.6 ml で、SSI 発症症例では、出血量が多い傾向が認められた ($p=0.058$)。

4. SSI の予防策とその効果 (経時的変化)

2002 年までの手術症例 30 例と 2003 年 1 月から 2004 年 3 月までの手術症例 16 例の SSI 発症率を検討すると、2002 年までの手術症例では、30 例中 16 例 (53.3%) の発症であるのに対して、2003 年 1 月から 2004 年 3 月までの 16 例では SSI の発症は 4 例 (25.0%) であり有意差はないものの SSI 発症率の減少が認められた

D. 考察

潰瘍性大腸炎手術における SSI は、46 例中 20 例 (43.5%) と高率に発生していた。また、SSI の発生した症例では、有意に入院期間が延長していた。SSI の発生に影響する因子として、手術緊急度、術直前のプレドニン量、手術時間、出血量に影響する可能性が考えられる。SSI 発症の予防策として、創縁保護器具の使用、創閉鎖時の創洗浄、術創の 48 時間被覆保護などが有用であると考えられる。

E. 結論

潰瘍性大腸炎手術における SSI は、高率に発生しており、SSI の発生した症例では、有意に入院期間が延長していた。SSI 発症の予防策が必要であり、創縁保護器具の使用、創閉鎖時の創洗浄、術創の 48 時間被覆保護などが有用であると考えられる。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服対策研究事業
「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

在宅中心静脈栄養（HPN）を必要とする
クローン病症例に関する調査研究

分担研究者 亀岡 信悟 東京女子医科大学第二外科 主任教授

研究要旨：クローン病における在宅中心静脈栄養（HPN）の有用性および特徴と有用性を明らかにすることを目的とした。HPN 施行症例は 2004 年 12 月までに当科で手術を施行したクローン症例 143 例のうち 7 例（4.9%）であった。HPN 導入時年齢は平均 40.0 歳（24-63 歳）で、発症から導入までの期間は 11.9 年（4-22 年）であった。手術回数は平均 3.14 回（1-6 回）であった。Short Bowel Syndrome (SBS) は 7 例中 5 例で認められ、これが HPN 導入の主要原因であった。総投与期間は平均 1497.7 日（424-2409 日）と長期に及び留置回数は平均 3.5 回（1-9 回）であったが、HPN 導入により在宅時の活動状況は高い QOL を保つことができていた。カテーテル合併症はおよび代謝関連合併症も高頻度に発生していた。クローン病では、長期間の HPN 管理が前提となる。他の疾患に比べてカテーテル感染症の発生頻度が高いことや代謝関連合併症の発症に注意が必要であることを念頭に置くことで、HPN 導入により高い QOL を保つことができた。今後、HPN の至適適応について検討する必要がある。

共同研究者

板橋道朗 城谷典保¹⁾
小川真平 廣澤知一郎 吉呂¹⁾
飯塚文瑛 白鳥敬子²⁾

所属

東京女子医科大学 第二外科¹⁾
東京女子医科大学 消化器内科²⁾

腸型 6 例であるのに対し、非施行例では、小腸型 41 例、小腸大腸型 72 例、大腸型 20 例と差を認めなかった。HPN 施行クローン病症例の発症年齢は、 28.1 ± 11.4 歳で HPN 非施行例（ 27.4 ± 11.6 歳）と有意差を認めなかった。HPN 導入時年齢は平均 40.0 歳（24-63 歳）であった。発症から導入までの期間は 11.9 年（4-22 年）であった。

手術回数は平均 3.14 回（1-6 回）であった。HPN 非施行例では 1.91 ± 1.29 回であり、HPN 施行症例では有意に手術回数が多かった（ $P=0.017$ ）。Short Bowel Syndrome (SBS) は 7 例中 5 例で認められ、これが HPN 導入の主要原因であった。

2. HPN 投与の実際

総投与期間は平均 1497.7 日（424-2409 日）と長期に及び留置回数は平均 3.5 回（1-9 回）であった。在宅時の社会活動状況を調査すると全例がほぼ健常人と同等の社会活動を営んでおり、HPN 導入により在宅時の活動状況は高い QOL を保つことができていた。

カテーテル合併症は 6 例中 5 例に起こり、その内容は感染 5 例、閉塞 3 例、自然抜去 1 例、深部静脈血栓症 1 例であった。

また、代謝関連合併症も高頻度 7 例中 6 例に起きており、Se, Zn, Cu, Fe などの欠乏であった。

HPN 施行症例の転帰をみると、継続 4 例、軽快中止 1 例、転医中止 1 例、死亡 1 例（敗血症、腎不全）であった。

3. HPN 施行した症例の検討

a. 中心静脈カテーテルに関連する合併症

A. 研究目的

クローン病における在宅中心静脈栄養（HPN）の実態を調査するとともに、その有用性および特徴と有用性を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象は、2004 年 12 月までに当科で手術を施行したクローン症例 143 例のうち HPN を施行した 7 例（4.9%）である。これら 7 例と HPN 非施行クローン病症例 136 例の臨床病態を比較検討した。また、当院で HPN を施行した非クローン病症例 61 例（悪性疾患 54 例、良性疾患 14 例）についても検討し、クローン病症例における HPN の特徴についても検討を加えた。なお、個人情報には遵守されており、本研究においては倫理面の問題は無いと判断した。

C. 研究結果

1. HPN 施行クローン病症例の特徴

HPN 施行クローン病症例の病型は小腸型 1 例、小腸大

中心静脈カテーテルに関連する合併症は 26 例 (38.2%) に認められ、感染が最も多く 18 例 (26.5%) であった。良性疾患と悪性疾患に分けてみると、良性疾患 (14 例中 7 例がクローン病) での HPN 施行期間は、 1074.3 ± 1456.0 日と悪性疾患の 233.1 ± 339.4 日に比較して長期間に施行されていた ($p=0.0507$)。また、カテーテル感染の頻度 (回/年) は、良性疾患で 0.68 ± 0.61 回、悪性疾患では 0.04 ± 0.19 回と良性疾患でのカテーテル感染の頻度が高率であった ($P < 0.0001$)。

D. 考察

HPN を施行したクローン病患者はクローン病手術症例の 4.9% であった。投与期間は長期で留置回数は比較的頻回であった。HPN 導入により在宅時の活動状況は高

い QOL を保つことができていた。カテーテル合併症 (特に感染症) および代謝関連合併症の発生頻度が高率であった。

E. 結論

HPN を施行したクローン病患者はクローン病手術症例 143 例のうち 7 例 (4.9%) であった。

長期間の HPN 管理が前提となる。他の疾患に比べてカテーテル感染症の発生頻度が高いことや代謝関連合併症の発症に注意が必要であることを念頭に置くことで、HPN 導入により高い QOL を保つことができた症例がある。今後、HPN の至適適応について検討する必要がある。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服対策研究事業
「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

肛門症状先行クローン病の検討

研究協力者 藤井 久男 奈良県立医科大学 中央内視鏡・超音波部 助教授

研究要旨：クローン病自験例のうち、腹部症状を訴える前に肛門症状が先行した 33 例について検討した。肛門病変は難治であることが少なくなく、患者の QOL を著しく悪くするので、肛門病変先行例を早期に診断し、治療することは重要である。しかし、肛門病変先行クローン病症例は現診断基準では腸管病変が出現するまでクローン病と診断できない。自験例の検討から、一般の臨床医が診断することを配慮し、特徴的な一次性肛門病変に全大腸に広がるアフタ病変を伴うものに限定すると、他疾患が紛れ込む余地がきわめて少なく、クローン病と確認できると思われる。

共同研究者

小山文一¹⁾ 向川智英¹⁾ 西沼 亮¹⁾
内本和晃¹⁾ 中島祥介¹⁾
吉川周作²⁾ 稲次直樹²⁾

所属

奈良県立医科大学 消化器・総合外科¹⁾
健生会奈良大腸肛門病センター²⁾

A. 研究目的

腸管病変に先立ち肛門病変が出現する肛門病変先行例は腸管病変出現までクローン病の診断ができない。今回、どのような症例が肛門病変からクローン病と診断できるかを肛門症状先行自験例をもとに検討した。

B. 研究方法

腹部症状を訴える前に肛門症状が先行した(痔瘻手術の既往も含む)症例(以下、肛門症状先行例)を検討した。

1974年から2004年までの期間に経験した肛門病変合併クローン病症例で病歴を検討可能な88例の中で肛門症状先行例は33例(37.5%)であった。33例の内訳は、男性28例、女性5例、平均年齢 21.5 ± 6.1 歳(10-39歳)で、病型は小腸型10例、小腸大腸型21例、大腸型2例である。全例、経過中に画像診断にて腸管病変が確認され、クローン病と診断された。

C. 研究結果

表1に肛門症状先行例の肛門病変の内訳を示す。一次性肛門病変は15例で、浮腫状スキングラ8例、裂肛7例であり、cavitating ulcerはなかった。一次性肛門病変に合併した二次性肛門病変は11例あり、全例、肛門周囲膿瘍または痔瘻であった。このうち単純痔瘻は9

例、複雑痔瘻は2例であった。偶発性肛門病変は18例にみられ、全例、肛門周囲膿瘍または痔瘻であった。内訳は単純痔瘻9例、複雑痔瘻2例、不明2例であった。

肛門症状先行例のうち、17例(58.6%)に大腸にアフタ病変がみられた(表2)。これらのアフタ病変は研究班のクローン病診断基準で示されているアフタ病変ではなく、注腸検査で淡い透亮として描出され、内視鏡検査においてはインジゴカルミン撒布にて明らかとなるようなもので、全大腸に広がっているのが特徴的であった。したがって、現在の診断基準からはクローン病と確認できず、疑診にも該当しないものであった。

大腸のアフタ病変を合併している肛門症状先行例17例を、肛門病変の種類別に一次性肛門病変合併例9例と偶発性肛門病変合併例8例に分けて比較したが、そのプロフィールに差はなかった(表3)。

表4に一次性肛門病変に大腸アフタ病変を合併した症例の内訳を示す。肛門病変としては浮腫状スキングラがみられたものが7例と最も多かった。肛門症状発症から腹部症状発症までの期間の中央値は26.5ヶ月(5ヶ月-6年)で、明らかな腸病変があるが腹部症状が全くないものも3例あった。クローン病診断の契機は、症例9を除き、いずれも肛門病変に対する手術を受け、術後経過が思わしくないところからクローン病を疑われている。肛門症状発症からクローン病確認までの期間の中央値は12ヶ月(4-7年3ヶ月)であった。

D. 考察

肛門病変を合併するクローン病の中で腸管病変に先立ち肛門病変が出現するものが25-30%あると報告されている。しかし、肛門病変先行例は、明らかな腸管病変が出現するまで現在の診断基準に合わないため、クローン病の治療が遅れたり、瘻孔に効果があるとされる抗TNF- α 抗体(インフリキシマブ)が使用できない状況

である。

患者の QOL に与える影響の大きい難治性肛門病変の早期診断、早期治療重要性を考えると、肛門病変を診断基準の項目に取り入れる必要がある。一次性肛門病変は本症に特徴的であり、少なくともクローン病疑診としてよいと思われ、自験例の検討からは、一次性肛門病変病変に大腸のアフタ性病変を伴うものはクローン病と確診しても、他疾患が紛れ込む余地はきわめて少ないと考えられる。ただ、これらは一次性肛門病変病変について一般臨床医の周知が前提となる。

E. 結論

クローン病の一次性肛門病変に対する一般臨床医の認知が深まれば、一次性肛門病変に大腸アフタ病変を合併したものはクローン病診断基準に取り入れてもよいと思われる。

F. 参考文献

- 1) Hughes LE and Jones IRG: Peri-anal lesions in Crohn's disease Inflammatory Bowel Disease (ed. by Allan RN, Keighley MRB, Alexander-Williams J, et al.), p321-331, Churchill Livingstone, London, 1983.
- 2) 八尾恒良: Crohn 病診断基準 (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 (班長 武藤徹一郎)、平成 6 年度研究報告書、p63-66、1995
- 3) 名川弘一、馬場正三: クローン病の外科治療指針 厚生省特定疾患「難治性炎症性腸管障害調査研究」班 (班長 下山孝)、平成 10 年度研究報告書、p136-137、1999.

表2 肛門病変に大腸アフタ病変を伴う症例

	アフタ(+)	アフタ(-)	不明
一次性肛門病変	9	4	2
偶発性肛門病変	8	8	2
計	17 (58.6%)	12	4

表3 肛門病変+大腸アフタ症例

— 一次性病変症例と偶発性病変症例の比較 —

	一次性病変症例 (9例)	偶発性病変症例 (8例)
発症年齢(平均±SD)	20.6±5.9 歳	21.5±6.4 歳
男女比	7:2	8:0
病型	1:7:1	5:2:1
診断までの期間(中央値)	12ヶ月 (4~87ヶ月)	27.5ヶ月 (3~48ヶ月)
腹部症状発現までの期間 (中央値)	26.5ヶ月 (5~72ヶ月)	23ヶ月 (0~48ヶ月)
腹部症状のない症例	3例	2例
難治性肛門病変の割合	77.8% (7/9)	75.0% (6/8)

表1 肛門症状先行CD症例の肛門病変

一次性肛門病変 15例

裂肛 7例
浮腫状スフィンタグ 8例
Cavitating ulcer 0例

二次性肛門病変 (一次性肛門病変に合併したものを)

肛門周囲膿瘍/痔瘻 11例
(単純9 複雑2)

偶発性肛門病変 18例

肛門周囲膿瘍/痔瘻 18例
(単純13 複雑3 不明2)

(注) 重複病変あり

表4 一次性肛門病変+アフタ症例

発症年齢	性別	病型	肛門病変	腹部症状 出現まで(月)	発症までの 期間(月)	診断契機	診断手段
1	21 M	小大	肛門周囲膿瘍、EP	20	21	難治	TCS
2	29 M	小大	肛門周囲膿瘍、裂肛	13	17	治療遅延	SBFT
3	15 F	小大	EP	33	11	再発	不明
4	22 F	小大	多発性痔瘻、FP	72	87	治療遅延	SBFT
5	27 M	小大	多発性裂肛	36	36	治療遅延	SBFT
6	11 M	小大	肛門周囲膿瘍、裂肛、EP	腹部症状→	4	治療遅延	SBFT
7	23 M	小大	痔瘻、裂肛、EP	腹部症状→	10	治療遅延	SBFT
8	22 M	大	裂肛、EP	腹部症状→	6	難治	BE
9	15 M	小	痔瘻、EP	5	12	アフタ、EP	SBFT

小大:小腸大腸型 小:小腸型 EP:edamelow's plaq TCS:大腸内視鏡検査 SBFT:小腸透視 BE:注腸

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服対策研究事業
「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

潰瘍性大腸炎の手術適応に関する研究

研究協力者 渡邊 昌彦 北里大学医学部外科 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎の手術適応を検討することにより、手術タイミングおよび腹腔鏡下手術を含む手術方法の適応を検討する

共同研究者
大谷剛正 國場幸均
所属
北里大学医学部外科

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎の手術適応を検討することにより、手術のタイミングと最適な手術方法の術式検討を行う。

B. 研究方法

当院における潰瘍性大腸炎手術症例を対象にした。手術適応は穿孔を含む中毒性結腸症 (TC) 出血 (BL) 悪性化 (MA) 狭窄 (ST) 内科治療無効 (RI) ステロイド抵抗性 (RS) ステロイド副作用 (SS) 社会的適応 (SI) に分け検討、その他の諸因子として内科的治療期間 (T) 入院回数 (A) 内科的治療期間/入院回数 (T/A) 入院期間 (H) 総ステロイド量 (S) 月単位ステロイド量 (S/M) につき手術例と非手術例と比較した。手術のタイミングとしては RI 例に Talstadt score を用いて緊急、待期、非手術の経時的変化を算定し手術タイミング決定の有用性を考察した。

C. 研究結果

全例の手術適応は TC:14 例 BL:32 例 MA:11 例 ST:5 例 RI:66 例 RS:31 例 SS:8 例 SI:4 例であった。腹腔鏡下手術は 38 例で、BL:1 例 MA:3 例 ST:4 例 RI:5 例 RS:24 例 SS:1 例であった。手術時期では緊急 98 例、待期 73 例で緊急はすべて開腹分割手術を選択し、腹腔鏡下手術はすべて待期例である。諸因子では T/A:手術例 18.1, 非手術例 56.8, S:手術例 12626mg, 非手術例 3357mg, S/M:手術例 721.4mg, 非手術例 90.6mg と有意差を認めた。Talstadt では緊急手術治療前 54.6%, 1 週後 56%, 2 週後 56%, 待期手術治療前 42.4%, 1 週後 32.9%, 2 週後 35.7%,

非手術例治療前 44.4%, 1 週後 34.1%, 2 週後 25.4% であった。腹腔鏡下手術と開腹手術の比較検討では臨床的背景、短期予後ともに有意差はなかった。

D. 考察

Talstadt score の経時的な変化は手術タイミングの決定に有用であり、1 週後の score 変化は緊急手術の是非の判断に、2 週後の変化は待期手術の是非の判断に有効であった。腹腔鏡下手術は手術侵襲や整容上の観点から、待機手術患者に適応される手術方法と考えられる。

E. 結論

1. 緊急手術例は開腹分割手術が妥当である。
2. TC, BL, は緊急開腹分割手術 RI は Talstad score により判定、MA, ST, RS, SS, SI は腹腔鏡下手術の適応である。
3. T/A, S, S/M は難治性潰瘍性大腸炎の手術適応決定に有用。
4. Talstad score は手術時期のタイミング決定に有用。
5. 回腸囊肛門管吻合は直腸悪性化傾向が無い症例に適応である。

G. 研究発表

1. 学会発表

“潰瘍性大腸炎の手術適応と手術タイミングおよび術式の検討”

大谷剛正、佐藤武郎、小澤平太、中村隆俊、根本一彦、國場幸均、井原厚、佐藤光史、渡邊昌彦
第 59 回日本消化器外科学会総会パネルディスカッション、2004/7/23、鹿児島
日本消化器外科学会雑誌、37 (7)、239, 20

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服対策研究事業
「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 病肛門病変の診断と治療- Crohn 病肛門病変アトラスの作成 -

研究協力者 二見 喜太郎 福岡大学筑紫病院外科 助教授

研究要旨：Crohn 病に合併する肛門病変の診断としての位置付けおよび治療指針の作成を最終的に H16 年 1 月より本研究に着手した。その一環として、Crohn 病肛門病変アトラスの作成を企画した。今回、15 名の外科医の合意の下、病態別を選択した具体例を基にアトラスとして構成し、その概要を供覧した。さらに改良を加え、本年 7 月には完成予定である。

共同研究者

東 大二郎¹⁾ 有馬 純孝¹⁾
佐々木 巖²⁾ 杉田 昭³⁾ 上野 文昭⁴⁾

所属

福岡大学筑紫病院外科¹⁾
東北大学大学院外科病態学生体調節外科²⁾
横浜市立大学難病センター外科³⁾
大船中央病院内科⁴⁾

A. 研究目的

Crohn 病において肛門病変の合併は高頻度で、長期経過の中で、QOL に多大な影響を及ぼすことはよく知られている。しかし、その取り扱いについては施設あるいは診療科によってまちまちで、診断、治療に際して、臨床的に活用できる基準あるいは指診の立案が切望されている。

本研究は H15 年度より外科系プロジェクト研究として取り上げられ、H16 年 1 月より着手した。

現在、その一環として企画した外科医、肛門科医ばかりでなく内科医にもわかりやすいアトラスの作成も完成に近付いており、その概要を供覧した

B. 具体的な手順

当施設で経験した Crohn 病症例の中から肛門病変を病態別を選択し、15 名の外科医に供覧の上、適当な症例を選別した。これらの症例を中心に下記に示す 4 つのテーマでアトラスとして構成した。

- I. 肛門病変検索の手順
- II. 体位による肛門病変所見の違い

III. Crohn 病肛門病変の分類 (Hughes 分類)

IV. 病態別肛門病変の供覧

- ① Crohn's anus
- ② Fissure・Ulcer
- ③ Skin tag
- ④ Fistula
- ⑤ Abscess
- ⑥ Anorectal carcinoma

C. 進捗状況

アトラスとしての形が整った所であり、さらに複数の外科医に供覧の上、改良した後に、肛門科医ならびに内科医の助言を加えて、近日中の完成を目指している。

D. 展望

H17 年度第 1 回総会には小冊子として配布できる予定である。

次のステップとして、実態調査を踏まえた上で、Crohn 病における肛門病変の分類の整理（とくに瘻孔について）、診断基準としての位置付け、および治療指針の作成に着手する。

E. 参考文献

- 1) Hughes LE, Johnes IRG: Perianal lesions in Crohn's Disease. Inflammatory Bowel Disease. Edited by Allan RK, Keighley MRB, Williams JA, et al. London, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1983, p321-331.

F. 知的所有権の取得状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服対策研究事業
「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

炎症性腸疾患に対する腹腔鏡手術手技に関する共同研究

分担研究者 佐々木 巖 東北大学生体調節外科 教授

研究要旨：本邦の炎症性腸疾患（IBD）に対する腹腔鏡手術の現況に関して、1998年から2002年までの5年間の調査対象として全国アンケート調査を施行し、問題点の検討を行った。潰瘍性大腸炎に関しては、特に臨時手術において術後の腸閉塞症が腹腔鏡群で多いなど、いくつかの問題点が指摘された。一方Crohn病に関しては、腹腔鏡群で術中出血量が少なく、腸閉塞症をはじめとする術後合併症の頻度が低い傾向にあり、開腹手術と比較しても遜色のない成績と思われた。

共同研究者

舟山裕士¹⁾ 福島浩平¹⁾ 柴田 近¹⁾
高橋賢一¹⁾ 長尾宗紀¹⁾ 羽根田祥¹⁾
渡辺和宏¹⁾ 工藤克昌¹⁾ 神山篤史¹⁾
亀岡信悟²⁾ 板橋道朗²⁾

所属

東北大学大学院医学系研究科生体調節外科
東京女子医科大学第2外科

については929例、CDについては、1354例の症例調査用紙を返送頂いた。

関西医科大学外科	福岡大学筑紫病院外科
帝京大学外科	横浜市立市民病院
大阪大学大学院臓器制御外科	いわき市立総合磐城共立病院
横山胃腸科病院	兵庫医科大学第二外科
東京慈恵会医科大学外科	札幌厚生病院
山口大学医学部消化器・腫瘍外科	奈良県立医大第一外科
福岡大学第一外科	北里大学東病院消化器外科
浜松医大第二外科	新潟大学第一外科
群馬大学第一外科	大阪市立大学腫瘍外科
日生病院	大阪労災病院
防衛医大第一外科	群馬県立がんセンター
横浜市大市民総合医療センター	東京女子医科大学第二外科
東京大学腫瘍外科	慶応義塾大学外科
社会保険中央病院	東北大学生体調節外科

表1. アンケート協力施設名（順不同）

A. 研究目的

近年、炎症性腸疾患（以下IBD）の外科治療に腹腔鏡手術が積極的に行われるようになってきた。各施設における手術症例数は蓄積されつつあるが、いまだ全国的な調査が行われておらず、現況については明らかでない部分が多い。そこで、IBDの外科治療における腹腔鏡手術の指針案の作成を目指し、アンケートによる全国的な現況調査とその結果の解析を行った。

B. 研究方法

1998年1月から2002年12月までの5年間に腹部手術を受けた潰瘍性大腸炎（UC）またはCrohn病（CD）症例を対象とし、IBDの手術を施行する基幹施設に、以下2種類のアンケートを依頼し、集計と解析を行った。

（1）各施設の腹腔鏡手術の現況に関するアンケート：各施設でそれぞれ1枚ずつ記入。

（2）UC、CDの手術症例調査用紙：各手術1回について1枚ずつ記入。（UCについては初回手術のみを記入。）

なお、（1）のアンケートの結果については昨年の報告書にて報告済みであるので、本報告書では（2）の結果について報告する。

C. 研究結果

46施設に発送し、28施設から回答を得た（表1）。UC

（1）UC

177例（19.1%）において腹腔鏡手術が行われ、その内訳はHALS 82例、LAC 75例、小開腹補助 20例であった。開腹移行は2例であった。術式の内訳を見ると、開腹群では大腸全摘兼回腸肛門吻合術が最も多く行われていたのに対し、腹腔鏡群では大腸全摘兼回腸肛門吻合術が最も多く、約半数で行われていた（図1）。

術中の出血量については開腹群が平均318ml、腹腔鏡群が421mlと開腹手術例で有意に少なかった（ $p < 0.05$ ）。ただし、大腸全摘症例に限れば各群それぞれ261ml、264mlと、両群間に差を認めなかった。手術時間、術後在院日数はいずれも腹腔鏡群で延長していた。

術後の腸閉塞の発症率は特に臨時手術例において腹腔鏡群で有意に高率であった（図2）。また腹腔鏡群で縫合不全の発症率が有意に高率であったが（表2）、術式別の発症率をみるとHALSで3.7%、LACで13.3%であ