

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究  
分担研究報告書

就学期における潰瘍性大腸炎手術例の成績調査（第2報）  
-外科系メンバーに対するアンケート調査

研究協力者 藤井 久男 奈良県立医科大学附属病院 中央内視鏡・超音波部 教授

潰瘍性大腸炎の就学期手術症例の術後成績について、個別調査票を用いて研究班外科系施設に回答依頼した。合併症等を含む手術成績は成人と同等であり、潰瘍性大腸炎の外科的治療は小児・若年者に対しても安全性が確立していると考えられた。外科医による主観的評価ではあるが、手術により 98%の症例で QOL の改善が得られていた。一方で、学業配慮の観点からは、手術時期を休暇に合わす等の工夫が十分に行われているとはいえない結果であった。外科医に多くの責任があると思われるが、最初の手術適応決定に際しては、小児科・内科での治療中から同様の配慮が意識されていることも重要と思われた。このように、成長障害のみならず、進学・就職に対する社会的障害も考慮する必要があり、難治例では外科治療も一つの選択肢と考えられる。

共同研究者：中川 正<sup>2</sup>、小山文一<sup>1</sup>、佐々木巖<sup>3</sup>、池内浩基<sup>4</sup>、大毛広喜<sup>5</sup>、亀岡信悟<sup>6</sup>、河野 透<sup>7</sup>、楠 正人<sup>8</sup>、杉田 昭<sup>9</sup>、中島清一<sup>10</sup>、中村利夫<sup>11</sup>、根津理一郎<sup>12</sup>、前田 清<sup>13</sup>、長谷川博俊<sup>14</sup>、畠山勝義<sup>15</sup>、二見喜太郎<sup>16</sup>、舟山裕士<sup>17</sup>、吉岡和彦<sup>18</sup>、渡邊聡明<sup>19</sup>、渡邊昌彦<sup>20</sup>（奈良県立医科大学病院附属中央内視鏡・超音波部<sup>1</sup>、奈良県立医科大学消化器・総合外科<sup>2</sup>、東北大学大学院医学系研究科外科病態学生体調節外科学<sup>3</sup>、兵庫医科大学下部消化管外科<sup>4</sup>、広島大学病院消化器外科<sup>5</sup>、東京女子医科大学第二外科<sup>6</sup>、旭川医科大学第二外科<sup>7</sup>、三重大学大学院消化管・小児外科学<sup>8</sup>、横浜市立市民病院外科<sup>9</sup>、大阪大学医学部附属病院消化器外科<sup>10</sup>、浜松医科大学外科学第二講座<sup>11</sup>、大阪労災病院外科<sup>12</sup>、大阪市立大学大学院腫瘍外科<sup>13</sup>、慶應義塾大学医学部外科<sup>14</sup>、新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科<sup>15</sup>、福岡大学筑紫病院外科<sup>16</sup>、東北労災病院外科・大腸肛門外科<sup>17</sup>、関西医科大学香里病院外科<sup>18</sup>、帝京大学外科<sup>19</sup>、北里大学医学部外科<sup>20</sup>）

#### A. 研究目的

潰瘍性大腸炎は若年者に好発し、再燃緩解を繰り返して慢性に経過する。とくに就学期の患者においては進

学・就職といった人生の大切な節目に病状の悪化が重なりと進路変更を余儀なくされることがある。成長障害に関して難治例には手術適応を検討するよう喚起されてきたが、現在の社会状況を考慮すると、社会的適応の重要性が増してきていると思われる。このような背景の中で、本研究では就学期における潰瘍性大腸炎手の現状として、第一に外科的成績、さらに社会的観点からの経過を把握することを目的とした。

#### B. 研究方法

研究班外科系 20 施設に潰瘍性大腸炎の就学期手術例の個別調査票を配布し、回答依頼した。

（倫理面への配慮）

検討にあたり症例データは個人が特定できないようなアンケート内容とした。

#### C. 研究結果

男 96 例(63%)、女 55 例 (36%)。手術時年齢は、0-6 歳 2 例、7-12 歳 33 例、13-18 歳 88 例、19 歳以上 25 例。手術時就学状況別で分類すると、小学生 32 例 (21%)、中学生 57 例 (38%)、高校生 35 例 (23%)、大学生 20 例 (13%) であった。術前合併症としては貧

血、低蛋白血症といった病勢による障害に加え、満月様顔貌 (39 例)・皮膚線条 (10 例)・骨粗鬆症 (26 例)・白内障 (3 例)・大腿骨頭壊死 (1 例) といったステロイド副作用が認められ、30 例で成長障害を伴っていた。手術適応はステロイド依存性・抵抗性の難治が 71 例と最も多く、12 例で成長障害が手術適応にあげられていた。手術の分期計画に関しては 1 期が 31 例 (21%)、2 期 94 例 (62%)、3 期 26 例 (17%) であった。手術関連合併症では、早期合併症として、イレウス 28 例

(19%)、創感染 16 例 (11%)、縫合不全 6 例 (4%)、出血 3 例 (2%)、膿瘍 1 例 (1%)、創哆開 1 例 (1%)、晚期合併症として、回腸囊炎 19 例 (13%)、イレウス 10 例 (7%)、瘻孔 9 例 (6%)、吻合部狭窄 3 例 (2%)、膿瘍 3 例 (2%)、穿孔 1 例 (1%)、逆行性射精 1 例 (1%) が回答された。外科医が評価した手術前後の QOL 変化は「大いに改善」が 80%、「少し改善」が 18% であった。手術日程の計画において学業への配慮がどの程度行われたかの質問で、休暇を利用できたという割合は、1 期目で 16%、2 期目で 58%、3 期目で 36% であった。進級・進学に遅れた生じた症例は 17 例あり、その主因として術前の長期療養が 10 例、手術が 4 例、術後の長期療養が 4 例であった (重複あり)。

#### D. 考察

合併症等を含む手術成績は成人と同等であり、潰瘍性大腸炎の外科的治療は若年者領域でも安全性が確立していると言ってよいと考えられる。外科医による主観的評価ではあるが、手術により 98% の症例で QOL の改善が得られており、外科的治療の疾患制御性能が良好であることが示されていると思われる。一方で、待機的手術である 2 期目・3 期目においても、手術時期を休暇に合やす等の配慮が十分に行われているとはいえない結果であった。これについては外科医に多くの責任があると思われるが、たとえば、最初の手術適応決定に際しては、小児科・内科での治療中から同様の配慮が意識されていることも重要と思われた。さらにこのような社会的側面も考慮することによって、総合的により適切な手術適応決定につなげていくことが可能になると考えられた。

#### E. 結論

潰瘍性大腸炎の就学期手術の外科的成績は成人と同等である。就学期の治療方針決定に際しては、成長障害のみならず、進学・就職に対しての社会的障害も考慮する必要があり、難治例では外科治療も一つの選択肢と考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 学会発表

中川 正<sup>1)</sup>、藤井久男<sup>2)</sup>、小山文一<sup>1)</sup>、内本和晃<sup>1)</sup>、内本和晃<sup>1)</sup>、中村信治<sup>1)</sup>、植田 剛<sup>1)</sup>、錦織直人<sup>1)</sup>、中島祥介<sup>1)</sup> 1) 奈良県立医科大学消化器・総合外科、2) 同中央内視鏡・超音波部・就学期における難治性潰瘍性大腸炎の手術適応とタイミング・第 65 回日本大腸肛門病学会学術集会・アクトシティ浜松・2010. 11. 26

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究  
分担研究報告書

潰瘍性大腸炎に合併した肛門病変についての調査研究（第2報）  
—肛門科を中心とした全国アンケート調査結果—

研究協力者 藤井 久男 奈良県立医科大学附属病院 中央内視鏡・超音波部 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎に合併する肛門病変の実態を明らかにするために、日本大腸肛門病学会肛門科専門医の勤務する病院にアンケート調査を行なった。UC 非手術例では痔核が、UC 術後例では、痔瘻が最も多かった。前回の研究班関連外科系施設アンケート結果と同様に、潰瘍性大腸炎に関連した二次性の瘻孔・膿瘍、手術に関連した二次性瘻孔・膿瘍も存在していた。

共同研究者：小山文一<sup>1</sup>、中川 正<sup>2</sup>、佐々木巖<sup>3</sup>、池内浩基<sup>4</sup>、大毛広喜<sup>5</sup>、亀岡信悟<sup>6</sup>、河野 透<sup>7</sup>、楠 正人<sup>8</sup>、杉田 昭<sup>9</sup>、中島清一<sup>10</sup>、中村利夫<sup>11</sup>、根津理一郎<sup>12</sup>、前田 清<sup>13</sup>、長谷川博俊<sup>14</sup>、畠山勝義<sup>15</sup>、二見喜太郎<sup>16</sup>、舟山裕士<sup>17</sup>、吉岡和彦<sup>18</sup>、渡邊聡明<sup>19</sup>、渡邊昌彦<sup>20</sup>（奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部<sup>1</sup>、奈良県立医科大学消化器・総合外科学<sup>2</sup>、東北大学大学院生体調節外科学<sup>3</sup>、兵庫医科大学下部消化管外科<sup>4</sup>、広島大学病院消化器外科<sup>5</sup>、東京女子医科大学第二外科<sup>6</sup>、旭川医科大学第二外科<sup>7</sup>、三重大学大学院消化管・小児外科学<sup>8</sup>、横浜市立市民病院外科<sup>9</sup>、大阪大学医学部附属病院消化器外科<sup>10</sup>、浜松医科大学外科学第二講座<sup>11</sup>、大阪労災病院外科<sup>12</sup>、大阪市立大学大学院腫瘍外科<sup>13</sup>、慶應義塾大学医学部外科<sup>14</sup>、新潟大学大学院消化器・一般外科<sup>15</sup>、福岡大学筑紫病院外科<sup>16</sup>、東北労災病院外科・大腸肛門外科<sup>17</sup>、関西医科大学香里病院外科<sup>18</sup>、帝京大学外科<sup>19</sup>、北里大学医学部外科<sup>20</sup>）

#### A. 研究目的

平成22年度第2回総会における本調査研究班外科系関連施設（以下 研究班施設）のアンケート調査結果により、潰瘍性大腸炎（以下UCと略す）に合併する肛門病変は、一般の肛門疾患やクローン病に合併する肛門疾患とはその臨床的特徴が異なる可能性が示唆された。今回、外科系プロジェクト研究として本邦におけ

るUCに合併した肛門病変の実態を明らかにする。

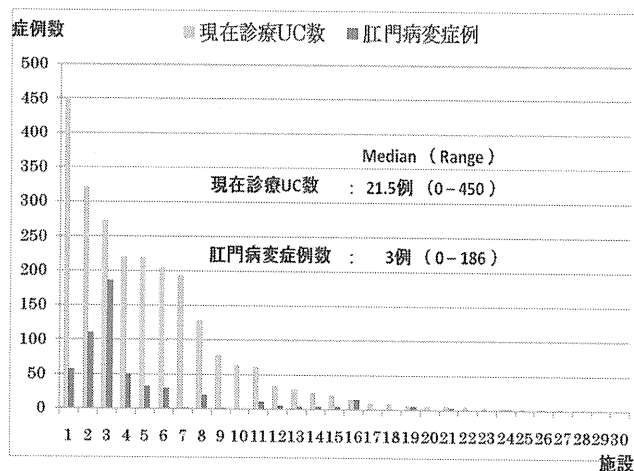
#### B. 研究方法

日本大腸肛門病学会肛門科専門医の勤務する病院（以下 肛門科施設）にアンケート調査を実施した。平成24年1月26日現在30施設から回答を得た（回収率36.6%）。アンケート内容は、現在診療しているUC症例数、このうち肛門病変合併症例数とその内容、過去10年間に経験した潰瘍性大腸炎に合併した肛門病変とその内容などである。集積結果は、前回の研究班施設の結果とも比較検討した。

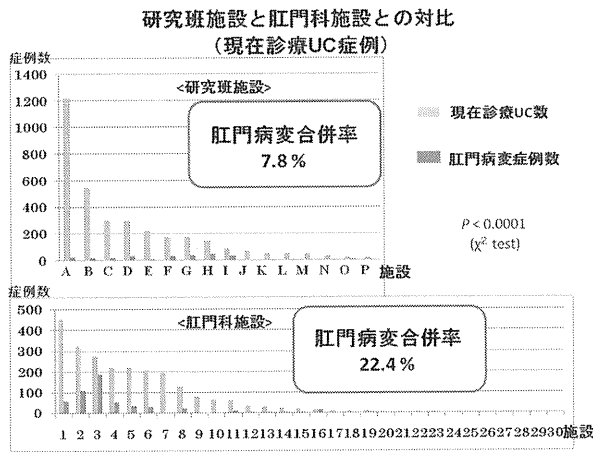
（倫理面への配慮）

検討にあたり症例データは個人が特定できないようなアンケート内容とした。

#### C. 研究結果

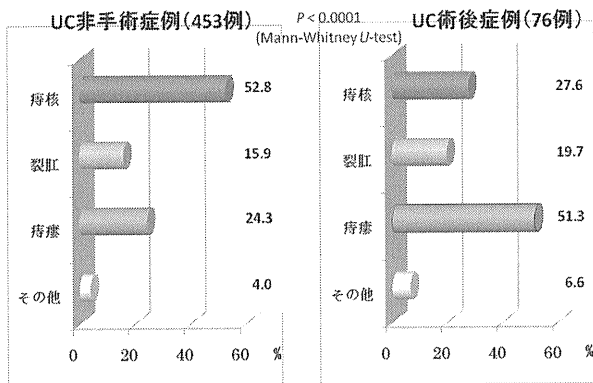


アンケート回答 30 施設の現在特定疾患 (UC) の申請を行なっている症例は 2,365 例であった。このうち肛門病変発症例は 529 例 (術前発症 453 例・術後発症 76 例、重複例を含む) で、発症率は 22.4%であった。施設によって、診療 UC 数と肛門病変数にばらつきがみられた。診療 UC 症例、肛門病変合併例の中央値は各々 21.5 例、3 例であったが、約半数の施設では、診療 UC 症例は 10 例未満で、4 割の施設では、UC 肛門病変の経験が無かった。



しかしながら、UC 患者における肛門病変合併率は、肛門科施設が 22.4%で、研究班施設の 7.8%より高かった。

#### 肛門病変の内容 (現在診療症例)



肛門病変の内訳は、術前症例では、痔核 52.8%、裂肛 15.9%、痔瘻 24.3%、その他 4.0%であった。その他 (18 例) は、66.7%が UC に関連した二次性の瘻孔および膿瘍であった。術後症例では、痔核 27.6%、裂肛 19.7%、痔瘻 51.3%、その他 6.6%であった。その他 (5 例) は、60.0%が、UC または手術に関連した二次性の瘻孔および膿瘍であった。

過去 10 年間に経験された肛門病変については、27

施設から回答があり、集積 UC 症例 3,915 例、肛門病変合併例 571 例で、肛門疾患の内容は、現在特定疾患申請症例のものと同様の傾向であった。

#### D. 考察

UC に合併した肛門病変には、痔核、裂肛、痔瘻の三大肛門疾患に加えて、UC に関連した二次性病変 (瘻孔・膿瘍)、手術に関連した二次性病変 (瘻孔・膿瘍) があつた。UC に合併した肛門病変例は、肛門科施設では、85.6%が UC 非手術例であるのに対して、研究班施設では、53.7%が UC 術後症例であった。また肛門科施設では、非手術例で痔核が、術後で痔瘻が多かったが、研究班施設では、非手術例・術後例ともに痔瘻が最も多かつた。このことは、診療する UC の重症度や UC 手術の影響を反映している可能性がある。今後、手術に関連した二次性病変の詳細について、さらなる検討が必要である。

#### E. 結論

1. UC に合併する肛門病変は、クローン病における primary lesion のような一次性病変はなく、全て secondary or incidental lesion であつた。
2. UC に合併する肛門病変は、痔核、裂肛、痔瘻と、UC に関連した二次性病変 (瘻孔・膿瘍)、手術に関連した二次性病変 (瘻孔・膿瘍)、その他に分類できる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)  
なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究  
分担研究報告書

クローン病における下部直腸肛門部生検の検討

研究協力者 二見 喜太郎 福岡大学筑紫病院外科 教授

研究要旨：自験例 201 例を対象として、クローン病における経肛門的な下部直腸肛門部生検の意義を臨床的に検討した。診断基準の主要所見の 1 つである非乾酪性類上皮細胞肉芽腫（以下肉芽腫）の検出率は下部直腸肛門管粘膜 26.6%、痔瘻部 20.0%、皮垂（切除）64.0%であった。粘膜からの検出は大腸型で高率で、複数回の生検でさらに高い検出率であった。癌（異型上皮含む）の診断は 4.0%で、肉眼的に癌を疑った 5 例を除くと 1.7%であったが、10 年以上経過例 69 例に限ると 4.6%のサーベイランス発見率となり、さらに内視鏡による生検診断 2 例を加えると 7.2%の発見率であった。クローン病に対する経肛門的な下部直腸肛門部の生検は肉芽腫の検出に有用なばかりでなく、癌サーベイランスとしても期待できる検査法になるものと思われる。

共同研究者

東 大二郎 福岡大学筑紫病院外科  
永川 祐二 福岡大学筑紫病院外科  
石橋由紀子 福岡大学筑紫病院外科

作為に 3 箇所）、痔瘻の瘻管部（不良肉芽）および切除した皮垂で、各々 177 例、40 例、50 例であり、生検部位別、病型別に肉芽腫の検出率を検索した。癌（異型上皮を含む）の診断については 201 例を対象として診断率、サーベイランス発見率を検索した。

A. 研究目的

クローン病において、下部直腸肛門部は罹患頻度が高いばかりでなく、長期経過例については癌合併の好発部位でもある。従来、大腸内視鏡を用いた生検の報告はあるが、経肛門的な生検での検討はなされていない。今回、自験例を対象として肉芽腫の検出ならびに癌の診断について検索し、クローン病に対する経肛門的生検の臨床的意義を考察した。

B. 研究方法（表 1）

経肛門的に下部直腸肛門部の生検を、主として麻酔下に行ったクローン病 201 例（のべ 377 回）を対象とした。腸管の病型は小腸型 45 例、小腸大腸型 125 例、大腸型 31 例であった。このうち 5 例は肉眼的に癌を強く疑った症例（5 例とも小腸大腸型）であったため、肉芽腫の検索は 196 例を対象とした。生検部位は下部直腸肛門管粘膜（無

C. 研究結果

I. 肉芽腫の検出

196 例中 79 例 40.3%に肉芽腫を検出した。生検部位別には、粘膜 26.6%（47/177）、瘻管 20.0%（8/40）、切除皮垂 64.0%（32/50）であった（表 2）。肛門部病変別には混在例で高率であったが、軽症例でも 50%、病変のない症例でも 20%に検出した（表 3）。病型別には、小腸型 28.8%（13/45）、小腸大腸型 39.2%（47/120）、大腸型 58.1%（18/31）であった。粘膜の生検に限ってみると、大腸型で最も高率で、生検施行回数の比較では 1 回の症例で 19.8%、2 回以上施行例では 43.1%の検出率であった（表 4）。

II. 癌・異型上皮の診断

201 例中 8 例、4.0%に癌（6 例）および異型上皮（2 例）を診断した（表 5）。肉眼的に癌を強く

疑った5例を除いたサーベイランス発見率は1.7% (3/196)であったが、10年以上経過例に限ると69例中7例 (10.1%)、癌サーベイランスとしての診断率は4.6% (3/65)であった。この他に内視鏡的生検により癌を診断した症例を2例含んでおり、経肛門的な生検に内視鏡的検査を加えるとサーベイランスとしての癌発見率は7.7% (5/65)であった (表6)。

#### D. 考察

肉芽腫の検出率は40.3%で、皮垂64.0%、粘膜26.6%、瘻管部20.0%であった。病型では大腸型、肛門部病変としては混在例に高率であったが、小腸型や軽度の肛門部病変でも高い検出率を得ており、診断基準の主要所見の一つである肉芽腫の診断に有用な検査法の一つになるものと考ええる。

クローン病にも潰瘍性大腸炎と同様に長期経過により癌合併のリスクが生じるが、本邦では下部直腸肛門癌の頻度が高いのが特徴である。下部直腸肛門部癌は画像検査による早期診断が難しいことから、現在班研究として組織学的検査を重視したサーベイランス法の確立に向けたパイロットスタディーが進行中である。今回、自験例から経肛門的生検の癌サーベイランスとしての有用性を検索した。自験例における癌診断率は10年以上の長期経過例で10.1%で、肉眼的に癌を疑った症例を除いたサーベイランス発見率は4.6%であった。さらに内視鏡検査の併用により直腸肛門部癌のサーベイランスとして期待できる検査法になると思われる。

#### E. 結論

クローン病において特有の肛門部病変は早期診断を導く手掛りとして重要で診断基準の副所見としても取り上げられているが、さらに経肛門的な生検を加えることにより確診を得るための有用な検査法となるものと思われる。また、癌の診断については早期診断として有用な検査法のない現状では、常に癌の合併を念頭において積極的に生検を行うことが肝要で、サーベイランス法の確立につ

ながるものと考える。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

表1 対象・方法

対象：経肛門的に生検を行ったクローン病症例  
 201例・377回 5例：肉眼所見から癌疑い  
 196例：肉芽腫の検索・癌サーベイランス

方法：直腸肛門管粘膜(生検) ⇒ [肉芽腫の検出  
 痔瘻・膿瘍部組織(生検) ⇒ [癌(異型上皮含む)の診断  
 皮垂(切除)]

表2 肉芽腫の検出

	病型			計[196]
	小腸型 [45]	小腸大腸型 [120]	大腸型 [31]	
直腸肛門管粘膜	25.0%	23.9%	39.3%	26.6% (47/177)
痔瘻・膿瘍部		26.7		20.0 (7/38)
皮垂	75.0	57.6	81.8	64.0 (32/50)
計	28.8	39.2	58.1	40.3 (79/196)

表3 肉芽腫の検出：肛門部病変別

肛門部病変	肉芽腫の検出
痔瘻・膿瘍	22.1 % (17/77)
皮垂	50.0 (5/10)
裂肛・潰瘍	33.3 (1/3)
痔瘻 + 皮垂	70.5 (31/44)
痔瘻 + 裂肛	11.1 (1/9)
裂肛 + 皮垂	50.0 (3/6)
痔瘻 + 裂肛 + 皮垂	51.9 (14/27)
その他(肥厚性乳頭など)	50.0 (5/10)
病変なし	20.0 (2/10)

表4 直腸肛門管粘膜からの肉芽腫の検出

生検回数	小腸型	小腸大腸型	大腸型	計
1回のみ	20.7%	20.3%	16.7%	19.8%
肉芽腫の検出	(6/29)	(16/79)	(3/18)	(25/126)
2回以上	36.4	33.3	80.0	43.1
肉芽腫の検出	(4/11)	(10/30)	(8/10)	(22/51)
計	25.0 (10/40)	23.9 (26/109)	39.3 (11/28)	26.6 (47/177)

表5 直腸肛門部癌の診断・サーベイランス

対象：201例・377回 [5例：肉眼所見から癌の疑い]  
 直腸肛門部癌の診断：4.0%[8/201]  
 癌：6例  
 異型上皮：2例(G-3)

癌サーベイランス[肉眼所見から癌疑いの5例を除く]  
 サーベイランス発見：1.7%[3/196]  
 癌：1例  
 異型上皮：2例

表6 直腸肛門部癌の診断・サーベイランス

対象：肛門部病変10年以上経過例 = 69例
診断：10.1% 7例：肉眼的に癌疑い 4例 サーベイランス 3例 [癌 1 異型上皮 2]
癌サーベイランス：4.6%(3/65) 生検回数 2.15±1.46回 ※内視鏡診断の2例を加えると：7.7%(5/65) [Ra・RbP]

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究  
分担研究報告書

「クローン病肛門部病変のすべて — 診断から治療まで」の作成

研究協力者 二見 喜太郎 福岡大学筑紫病院外科 教授

研究要旨：外科系プロジェクト研究として進めてきた「クローン病肛門部病変の診断と治療」は2010年1月に治療指針案を作成し一応の終結をみた。今回、2006年1月に刊行した「肉眼所見アトラス」に軽症例、種々の画像所見を追加し、より具体的に症例を呈示するとともに診断基準案、治療指針案ならびに外科治療の実際を掲載して、クローン病肛門部病変の診断から治療までを一冊にまとめた解説書を作成し、「クローン病肛門部病変のすべて-診断から治療まで-」として2011年10月に別冊刊行した。

共同研究者

佐々木 巖 東北大学大学院生体調節外科学  
杉田 昭 横浜市立市民病院外科  
東 大二郎 福岡大学筑紫病院外科

A. 研究目的

「クローン病肛門部病変の診断を治療」は外科系プロジェクト研究として取り上げられ、Ⅰ. 肉眼所見アトラスの作成、Ⅱ. 診断基準としての肛門部病変、Ⅲ. 治療指針案の作成の3つの目標をかかげ外科系施設の協力の下調査・研究を行ない、2010年1月に一応終結した。今回は2006年1月に刊行した「クローン病肛門部病変肉眼所見アトラス」を基調として、肉眼所見だけでなく、種々の画像所見を加え、より具体的な形で肛門部病変を呈示するとともに、2010年1月に承認を得た診断基準案および治療指針案さらに外科治療の実際を掲載して、一冊でクローン病肛門部病変の全般を理解できるような冊子を作成することを目的とした。

B. 研究方法

2006年1月に刊行した「クローン病肛門部病変肉眼所見アトラス」には、肛門部の診かたならびにクローン病に特徴的な肛門部病変を掲載しており、日常診療の中で診断的な解説書として広く利用されている。今回、これらの内容を活かして、

より軽症の肛門部病変や肛門部病変先行例を追加するとともに、注腸造影、MRI、CTなどの画像所見を加えて診断的により具体的に症例を呈示し、診断基準案として取り上げられた肛門部病変の解説を加えた。また、肛門部癌の診断における組織診断の重要性を実際の症例で示し、治療指針についても病態別にその内容を記載するとともに、シートン法ドレナージなど実際の手技を呈示した。

(倫理面への配慮)

該当する項目なし

C. 研究結果

現行の「クローン病肛門部病変肉眼所見アトラス」に加えるべき症例、画像所見を提案した。また、治療指針についても内容とともに実際の手技を写真で示し、解説を加えた。外科系プロジェクト研究として作業をすすめ、外科医、肛門科医、内科医にも分かりやすいクローン病肛門部病変の解説書として日常診療の中で利用できる冊子が作成できたものと考えている。別紙に目次(表1)ならびに研究に協力いただいた先生方(表2)を提示する。

D. 考察

クローン病において肛門部病変はQOLを左右す



るばかりでなく、早期診断の手掛かりとしても重要であり、クローン病の診療に当たって肛門部病変の評価および治療を欠かせないことは衆目の一致するところである。肛門部の診療は、従来外科医、肛門科医に依存されており、このような解説書の作成により内科医にも肛門部病変に対する認識、理解が高まるものとする。

#### E. 結論

クローン病に高頻度に肛門部病変が合併し長期的に様々な形で臨床経過に関わることはよく知られており、日常診療の中で活用できる解説書は欠かせないものと思われる。今回の作業はクローン病肛門部病変の診断から治療までの解説に加えて、多くの症例を盛り込んだ冊子であり、診療科を問わずに活用できるクローン病肛門部病変の解説書になったものとする。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 日比紀文、佐々木巖、二見喜太郎・Crohn 病肛門病変肉眼所見アトラス・厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成 17 年度研究報告書（別冊）・2006
- 2) 二見喜太郎・クローン病の診断基準-肛門病変の診断基準・クローン病の治療ガイド・NPO 法人日本炎症性腸疾患協会編・2011. 10
- 3) 二見喜太郎・クローン病の外科治療-肛門病変・クローン病の治療ガイド・NPO 法人日本炎症性腸疾患協会編・2011. 10
- 4) 二見喜太郎、東大二郎・クローン病肛門病変に対する外科治療・IBD を究める・メディカルビュー社・2011. 11

##### 2. 学会発表

二見喜太郎・クローン病肛門部病変のすべて・

第 66 回日本大腸肛門病学会総会・ランチョンセミナー・2011. 11・東京

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

表1. 「クローン病肛門部病変のすべて—診断から治療まで」目次

I. クローン病肛門部病変診断の実際	1
II. 体位による肛門部病変病変の違い (症例)	3
①右側体位(寝たきり)での観察	3
②肛門部まで傾斜した体位での観察	3
③直立(膝を下向き)での観察	4
III. クローン病肛門部病変の解説	5
①Anal fissure(裂傷)・Anal ulcer(肛門潰瘍)	5
②Skin tag(皮垂)	6
③Anal fistula(痔瘻)・Perianal abscess(肛門周囲膿瘍)	6
IV. クローン病肛門部病変の分類	7
①Ulcerated edematous pile(痔核)	7
②Cavating ulcer(痔瘻)	8
③Aggressive ulceration(肛門部)	8
④Perianal fistula(症例6-7)	9
V. 病態別クローン病肛門部病変の症例提示	10
①Crohn's anus(症例8-13)	10
②Anal fissure・ulcer(症例14-17)	12
③Skin tag(症例18-23)	13
④Anal fistula(症例24-29)	15
⑤Perianal abscess(症例30-33)	17
⑥肛門部原発性痔核(症例36-37)	19
⑦痔核の増殖となった肛門部病変(症例38)	19
⑧Anorectal carcinoma(症例39-41)	20
VI. クローン病肛門部病変の重症所見	22
①クローン病痔瘻・痔核における病態所見(症例42-44)	22
②炎症性腸病に合併した骨髄炎(症例45)	24
③下部直腸からの肛門周囲におよぶ炎症性腸病(症例46)	25
④Anorectal Crohn's disease → Cavating ulcerにおける炎症所見(症例47)	25
⑤炎症性腸病に合併した肛門部病変(症例48)	26
⑥肛門部における重症所見(症例49-50)	27
VII. クローン病診断基準としての肛門部病変	30
VIII. クローン病肛門部病変治療指針	31
1. 一般的事項	31
2. 薬物的事項	31
3. 痔瘻治療指針	31
4. 人工肛門の適応	32
IX. 追加: 肛門部病変に対する外科治療の実際	33
①痔瘻根治術後の痔核・痔核の増殖を伴うもの(症例53-54)	33
②Seton(糸)留置(症例55-59)	33
③人工肛門造設の適応(症例60-61)	35
④人工肛門造設後の痔核(症例62-63)	35

表2. 共同研究者一覧

共同研究者	東北大学大学院 生体調節外科	佐々木 巖 小川 仁	
	東北大学大学院 消化管再建理工学・分子病態外科	福島 浩平	
	兵庫医科大学 下部消化管外科	池内 浩基	
	東京女子医科大学 第二外科	亀岡 信博 飯橋 道樹	
	大阪労災病院 外科	根津理一郎	
	奈良県立医科大学 中央内視鏡・超音波部	藤井 久男	
	関西医科大学 第二外科	吉岡 和彦	
	帝京大学 外科	渡邊 聡明 松田 圭二	
	横浜市立市民病院 外科	杉田 明 小金井一隆	
	土庫病院 大腸肛門病センター	稲次 直樹 増田 勉	
	三重大学大学院 消化管・小児外科学	楠 正人 荒木 俊光	
	新潟大学大学院 消化器・一般外科	齋藤 勝義 飯合 恒夫	
	東北労災病院 大腸肛門外科	倉山 裕七	
	北里大学 外科	渡邊 昌彦 小澤 平太	
	福岡大学筑紫病院 外科	東 大二郎	
	協力者	福岡大学筑紫病院 消化器科	松井 敏幸
		社会保険中央総合病院 大腸肛門病センター	岩垂 純一

(敬称略)

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究  
分担研究報告書

Crohn 病人工肛門造設例の経過、合併症と危険因子の検討  
—多施設共同研究—

研究分担者 杉田 昭 横浜市立市民病院外科 部長

研究要旨

Crohn 病では直腸肛門病変の合併のために人工肛門造設を必要とする症例が経過とともに増加する。これらの症例では人工肛門造設後の QOL は良好となるが、経過とともに腸管病変と同様に人工肛門に関連する種々の合併症を併発する。Crohn 病に対する人工肛門造設術の適応と術後治療を検討することを目的として、人工肛門造設例の臨床経過からその効果と合併症の分析を行うこととし、外科プロジェクト研究として多施設共同研究によるアンケート調査を行うこととした。

研究班で作成した調査票を 2010 年 1 月に外科 20 施設に送付し、17 施設から回答を得て最終的に集計した人工肛門造設 Crohn 病患者数は 1041 例（のべ：複数回施行例あり）であった。人工肛門造設部位は小腸 64%、大腸 36%、人工肛門造設回数は 1-5 回、術後経過期間は平均 65 カ月であった。人工肛門の種類は双孔式 38%（392 例）、単孔式 62%（640 例）であり、永久人工肛門が 53%（543 例）、一時的人工肛門が 47%（491 例）であった。造設部位は回腸が 654 例と最も多く、次いで S 状結腸が 225 例であった。人工肛門造設理由は複雑痔瘻が 47%と最も多く、続いて直腸肛門狭窄 36%、直腸瘻孔 19%、腫瘍 15%であった。人工肛門造設の効果は人工肛門造設の原因となった原発巣は 78%が改善し、社気復帰 90%、食事制限の改善が 53%にみられた。また、人工肛門造設後の結婚は 16%、出産は 39%であった。人工肛門に関連した合併症のうち、Crohn 病と関連が強く示唆される合併症は peristomal fistula が 7.8%、peristomal abscess が 2.5%と頻度が高く、人工肛門狭窄は 2.7%であった。人工肛門関連合併症の危険因子として人工肛門の種類（単孔、双孔）、人工肛門の部位（空腸—S 状結腸）を検討したが、両者とも有意な合併症発生の危険因子ではなかった。人工肛門関連合併症に対する治療は人工肛門再造設が 9.4%と最も多く、続いて免疫調節剤 2.2%、ステロイド 1.6%、infliximab 1.5%などであった。

Crohn 病に対する人工肛門造設術は QOL の改善に有用であり、適応のある症例には施行すべきと考えられた。術後は人工肛門に関連した合併症の発生もあることを念頭に置き、腸管切除後と同様に瘻孔再発に留意して経過を見る必要がある。今後は今回の対象例のうち、直腸切断術 272 症例の手術適応、臨床経過、効果と合併症について更に検討する予定である。

共同研究者

小金井一隆	横浜市立市民病院 外科
池内浩基	兵庫医科大学 消化器外科
二見喜太郎	福岡大学筑紫病院 外科
佐々木巖	東北大学 生体調節外科

A. 研究目的

Crohn 病長期経過例の増加に伴い、直腸肛門病変の進行によって人工肛門造設を必要とする症例が徐々に増加している。これらの症例では人工肛門造設後の QOL は造設前に比べて良好であるが、造設後の長期経過例では腸管病変と同様

に種々の合併症を併発する例が増加する。

Crohn 病に対する人工肛門造設術の適応と術後治療を検討することを目的として、人工肛門造設例の臨床経過からその効果と合併症の分析を行うこととし、外科プロジェクト研究として多施設共同研究によるアンケート調査を行うこととした。平成 23 年度業績集で中間報告した 714 例の分析に(1)、症例を加えて検討を行った。

## B. 研究対象、方法

Crohn 病人工肛門造設例を対象とし、以下の検討項目について本研究班に参加している外科施設にアンケート調査を行い、結果を集計、分析した。

本研究班に参加している外科施設で詳細を検討して作成したアンケート調査票の概略は、個々の症例について人工肛門造設の適応、部位、人工肛門造設の効果、造設後の短期および長期合併症、合併症に対する治療と経過、直腸切断術症例の適応と経過などとした(1)(表-1)。本調査票を2010年1月に外科20施設の送付し、回答を得た17施設の症例で以下の検討を行った。

## C. 研究結果

17 施設からの調査票で集計した人工肛門を造設した Crohn 病患者数は 1041 例(のべ:複数回施行例あり)であった(表-2)。

### 1) 症例の概要

病型は小腸型 60 例、大腸型 140 例、小腸大腸型 796 例で、人工肛門造設部位は小腸 64%、大腸 36%、人工肛門造設回数は 1-5 回、術後経過期間は平均 65 カ月であった(表-3)。

### 2) 人工肛門の種類と造設部位

人工肛門の種類は双孔式 38% (392 例)、単孔式 62% (640 例) であり、永久人工肛門が 53%(543 例)、一時的人工肛門が 47% (491 例) であった。

造設部位は回腸が 654 例と最も多く、次いで S 状結腸が 225 例であった(表-4)

### 3) 人工肛門造設理由(表-5)

複雑痔瘻が 47% と最も多く、続いて直腸肛門狭窄 36%、直腸瘻孔 19%、膿瘍 15% であった。また、人工肛門造設後の合併症である狭窄、瘻孔での再造設症例が 16% を占めた

### 4) 人工肛門造設の効果(表-6)

人工肛門造設の原因となった原発巣は 78% が改善し、社気復帰 90%、食事制限の改善が 53% にみられた。また、人工肛門造設後に結婚した症例が 16%、出産した症例が 3% であった。

### 5) 人工肛門に関連した合併症

これらの合併症のうち、Crohn 病と関連が強く示唆される合併症は peristomal fistula が 7.8%、peristomal abscess が 2.5%、人工肛門狭窄が 2.7% であった。Crohn 病と関連の少ない合併症として人工肛門の陥没が 9.8% と最も多くみられた(表-7)。

人工肛門関連合併症の危険因子として人工肛門の種類(単孔、双孔)、人工肛門の部位(空腸-S 状結腸)を検討したが、両者とも有意な合併症発生の危険因子ではなかった(表-8)。

人工肛門関連合併症の造設後累積発生率は 5 年で 16%、10 年で 23% であり(図-1)、頻度の高い peristomal fistula は 5 年で 7%、10 年で 13% であった(図-2)。

### 6) 人工肛門関連合併症に対する治療(表-9)

本症に対する治療は人工肛門再造設が 9.4% と最も多く、続いて免疫調節剤 2.2%、ステロイド 1.6%、infliximab 1.5% などであった。

## D. 考察

Crohn 病で人工肛門を造設した 1041 例について平均 65 カ月の経過をみた分析では、造設理由は内科治療での改善が困難である複雑痔瘻、直腸肛門狭窄、直腸からの瘻孔などであった。造設

部位は回腸が最も多く、小腸、大腸病変を有する Crohn 病の特徴と考えられた。人工肛門造設による原発巣の改善、QOL の改善は良好であり、適応のある症例には人工肛門造設を時期の遅れがなく、考慮することが必要と考えられた。

本症に対する人工肛門関連合併症の造設後累積発生率は 5 年で 16%、10 年で 23% であり、peristomal fistula, 狭窄などの頻度が高く、peristomal fistula の造設後累積発生率は 5 年で 7%、10 年で 13% であった。人工肛門造設後に発生した人工肛門に関連した合併症の累積発生率は腸管手術後再発率より低値であったが、peristomal fistula, abscess は Crohn 病に関連した合併症として頻度が高く、術後に留意が必要と考えられた。合併症発生の危険因子として検討した人工肛門の種類と部位は合併症と関連がなかった。

Crohn 病に対する人工肛門造設術は QOL の改善が良好であり、適応のある症例には施行すべきである。術後は人工肛門に関連した合併症の発生があることから、腸管切除後と同様に再発に留意して経過を見る必要がある。

今後は今回の対象例のうち、直腸切断術 272 症例の手術適応、臨床経過、効果と合併腫について更に検討する予定である。

#### E. 結論

Crohn 病人工肛門造設例の経過と合併症を 1041 例で検討した。本症に対する人工肛門造設術は QOL の改善が良好であり、適応のある症例には施行すべきである。術後は人工肛門に関連した合併症の発生があることから、腸管切除後と同様に再発に留意して経過を見る必要がある。

#### F. 文献

1) 杉田昭 : Crohn 病人工肛門造設例の経過と合併症の検討—多施設共同研究—。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究。平成 22 年度分担研究報告書。P128-132

#### G. 健康危険情報

なし

#### H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

表-1. 検討項目

人工肛門造設の適応
造設方法 (単孔、双孔)
造設部位
位置付け (一時的、永久)
造設後の治療
造設の効果
病変の改善 (改善、不変、増悪)
QOL (結婚、妊娠出産、入院回数の減少、社会復帰)
閉鎖の可否
人工肛門に関連した合併症
合併症に対する治療と効果
直腸切断術の術後経過

表-2. 参加施設 (アンケート協力)

・兵庫医科大学下部消化管外科	190例
・福岡大学筑紫病院外科	113
・東北大学生体調節外科	104
・北里大学東病院外科	55
・大阪労災病院外科	50
・広島大学外科	29
・大阪大学消化器外科	25
・大阪市立大学腫瘍外科	25
・旭川大学外科	21
・浜松大学第二外科	17
・帝京大学外科	9
・奈良県立医科大学中央内視鏡超音波部	5
・東北労災病院外科	4
・新潟大学第1外科	4
・東京大学医科学研究所外科	2
・横浜市大市民総合医療センター炎症性腸疾患センター	58
・横浜市立市民病院 外科	349

表-3. 人工肛門を造設したCrohn病症例の概要(n=1041)

◆部位	
小腸	64%
大腸	36%
◆人工肛門造設回数	1-5回
◆男:女	696:345
◆小腸型:大腸型:小腸大腸型	60:140:796
◆人工肛門造設後経過期間(平均)65カ月	

表-4. Crohn病症例の人工肛門の部位

空腸	21例
回腸	654
盲腸	1
上行結腸	14
横行結腸	43
下行結腸	71
S状結腸	225

表-5. Crohn病症例の人工肛門造設理由

複雑痔瘻	47%	(468/995)
直腸肛門狭窄	36%	(222/683)
直腸瘻孔	19%	(190/995)
腫瘍	15%	(147/993)
Diverting stoma(吻合部保護)	8%	(85/1002)
術後縫合不全	7%	(73/993)
大腸癌	4%	(4/994)
小腸癌	0.2%	(2/994)
人工肛門合併症(狭窄、瘻孔)	16%	(99/634)
その他	2%	(11/574)

表-6. Crohn病症例に対する人工肛門造設の効果

原発巣		
改善	78%	(722/925)
不変	19%	(176/925)
悪化	1%	(12/925386)
不明	1%	(15/925)
社会復帰	90%	(864/963)
結婚	16%	(139/852)
出産	3%	(26/841)
食事制限改善	53%	(515/969)
その他	3%	(26/947)

表一7. Crohn病症例の人工肛門関連合併症(n=1041)

	CDとの関連	
狭窄	2.7% (28)	100% (26/29)
閉塞	0% (0)	
Peristomal fistula	7.8% (49)	99% (74/75)
Peristomal abscess	2.5% (26)	100% (25/25)
腹腔内膿瘍	0.1% (1)	0% (0/2)
陥没	9.8% (7)	2.9% (2/7)
脱出	1.6% (17)	0% (0/13)
Peristomal hernia	0.3% (3)	0% (0/3)
敷石状変化、縦走潰瘍	0.8% (8)	100%
虚血	0.1% (1)	100% (1/1)
人工肛門出血	0.5% (5)	80% (4/5)
人工肛門周囲皮膚炎	1.4% (15)	
壊疽性膿皮症	1.5% (16)	

表一8. Crohn病症例の人工肛門関連合併症と危険因子

合併症	人工肛門の種類 (単孔式 vs 双孔式)	人工肛門の部位 (空腸-S状結腸)
狭窄	0.151*	0.808**
Peristomal fistula	0.197*	0.808**

P値:\*Mann Whitney, \*\*Kruskal Wallis

表一9. Crohn病症例の人工肛門関連合併症に対する治療(n=1041)

	有効性	
人工肛門再造設	9.4% (98)	97% (94/98)
5-ASA	0.9% (10)	40% (4/10)
ステロイド	1.6% (17)	25% (11/17)
免疫調節剤	2.2% (23)	0% (10/23)
経腸栄養療法 (>900Cal)	0.9% (9)	56% (5/9)
TPN	0.6% (6)	67% (4/6)
IFX	1.5% (16)	50% (8/16)
抗生剤	9.6% (10)	90% (9/100)

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究  
分担研究報告書

Crohn 病の長期予後に関する調査研究  
- Crohn 病手術後の累積再々手術率およびそのリスクファクターについて -

分担研究者 渡邊 聡明 帝京大学外科 教授

研究要旨：Crohn 病の再々手術のリスクファクターおよび累積再々手術率を明らかにすることを目的とした。本研究班に参加している外科系 13 施設に Crohn 病の手術症例に対するアンケート調査を行い、1963 年から 2003 年に Crohn 病に対して 2 回以上手術施行された 200 例を対象として検討を行った。Crohn 病の再手術後の有意な再々手術のリスクファクターは、初回手術と再手術の期間および Infliximab の投与の有無であった。Crohn 病の初回手術と再手術の期間が短い症例（4.7 年以下）は再々手術のハイリスク例であり、再手術後の注意深い経過観察が必要である

共同研究者

佐々木巖<sup>1</sup>、杉田昭<sup>2</sup>、福島浩平<sup>1</sup>、二見喜太郎<sup>3</sup>、日比紀文<sup>4</sup>、渡辺守<sup>5</sup>（東北大学大学院生体調節外科学分野<sup>1</sup>、横浜市民病院外科<sup>2</sup>、福岡大学筑紫病院外科<sup>3</sup>、慶應義塾大学医学部内科学<sup>4</sup>、東京医科歯科大学消化器病態学<sup>5</sup>）

A. 研究目的

Crohn 病の初回手術および再手術に関しては、その累積手術率ならびにリスクファクターの検討がこれまでも報告されている。しかし、再々手術率に関しては、十分解析がなされていない。そこで、Crohn 病の再々手術のリスクファクターおよび累積再々手術率を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業—難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班に参加している外科系 13 施設に Crohn 病の手術症例に対するアンケート調査を行った。調査項目は、生年月日、発症日、診断日、病変部位（小腸型、小腸大腸型、大腸型）、病型（穿孔型、非穿孔型）、Infliximab の投与の有無、初回手術日、再

手術の有無と再手術日、再々手術日の有無と再々

手術日、最終確認日とした。これらの項目が評価可能であった、1963 年から 2003 年に Crohn 病に対して 2 回以上手術施行された 200 例を対象として検討を行った。手術は、初回手術、再手術、再々手術ともに Crohn 病の腸管病変に対する手術を対象として検討した。

累積手術率の検討は Kaplan Meier 法および log-rank test により行い、再々手術のリスクファクターに関しては Cox 比例ハザードモデルにより行った。

（倫理面への配慮）

倫理審査委員会の承認を得て本研究を行った。

C. 研究結果

95 例に再々手術が施行された。累積再々手術率は再手術後 5 年で 42.2%、10 年で 71.0%であった。

(Fig. 1)

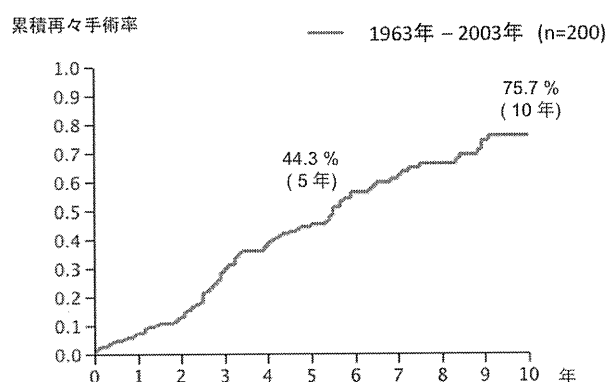


Fig.1 再手術後累積再々手術率



再々手術に対する単変量解析によるリスクファクターの解析では、病変部位 ( $p=0.0132$ )、Infliximab 投与の有無 ( $p=0.0030$ )、初回手術と再手術の期間 ( $p=0.0069$ ) が有意な因子であった。多変量解析では、Infliximab 投与の有無 ( $p=0.0297$ ) と初回手術と再手術の期間 ( $p=0.0287$ ) のみが有意な因子であった。初回手術と再手術の期間が 4.7 年 (中間値) 以下の症例は 4.7 年より長い症例に比して有意に高い再々手術率を示した ( $p=0.0067$ )。初回手術と再手術の期間が 4.7 年 (中間値) 以下の症例の再手術後の 5 年累積再々手術率は 47.8%、10 年累積再々手術率は 83.3% であった。(Fig. 2)

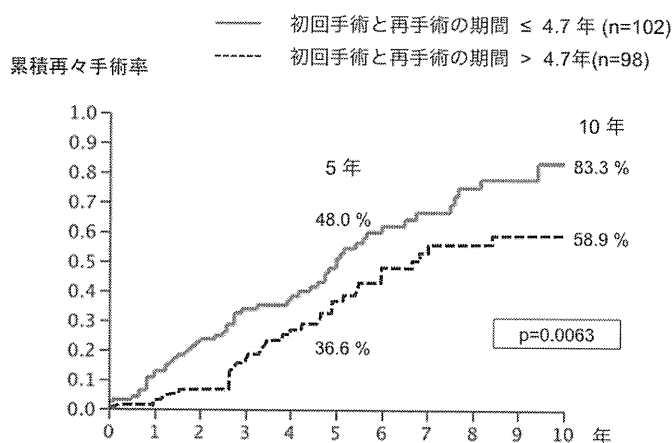


Fig.2 再手術後累積再々手術率

#### D. 考察

Crohn 病の再手術後の再々手術のリスクファクターとして初回手術と再手術の期間および Infliximab の投与の有無が有意な因子であることが明らかとなった。初回手術後早期に再手術が必要となるような症例は、病変の活動度が高く、再々手術が必要となる可能性が高いと考えられる。しかし、Infliximab に関しては、今回の検討では、Infliximab の投与歴が有る症例の方が再々手術率が高くなる傾向であり、海外の臨床試験とは異なる結果であった。海外の臨床試験では、手術後 Infliximab による術後補助療法により再発率が低下したと報告されている<sup>2)</sup>。本研究では、Infliximab の投与時期、投与方法 (episodic, maintenance) などについて詳細な情報は得られていない。さらに本研究で対象とした症例は、本邦で Infliximab が使用可能となってから十分な期間が経っていない時期に治療されている症例である。

こうした問題点を考慮すると、Infliximab 投与歴の有る症例で再々手術率が高かったのは、より活動度の高い症例に Infliximab が投与されていたことによる影響があるものと考えられる。

Infliximab の術後補助療法の意義に関しては、本班会議で現在 Randomized controlled study で検討が行われており、その結果が待たれるところである。

#### E. 結論

Crohn 病の初回手術と再手術の期間が短い症例 (4.7 年以下) は再々手術のハイリスク例であり、再手術後の注意深い経過観察が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Watanabe T, Sasaki I, Sugita A, Fukushima K, Futami K, Hibi T, Watanabe M. Interval of less than 5 years between the first and second operation is a risk factor for a third operation for Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 18(1):17-24, 2012

2) Watanabe T, Sasaki I, Sugita A, Fukushima K, Futami K, Hibi T, Watanabe M. Time trend and risk factors for reoperation in Crohn's disease in Japan. *Hepatogastroenterology* (in press)

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
 炎症性腸疾患の画期的治療法に関する臨床研究  
 分担研究報告書

炎症性腸疾患における血栓症発症の危険因子に関する研究  
 -単施設後ろ向き研究の結果からみた多施設共同研究の提案-

研究分担者 高後 裕 旭川医科大学 消化器血液腫瘍制御内科学 教授

研究要旨：炎症性腸疾患 (IBD) における血栓症合併の頻度は 1~7.7% と健常人に比較して高率であると報告されているが、本邦の IBD 患者の血栓症発症頻度に関する研究は少なく、多施設での前向き研究は行われていない。本研究は、IBD 患者における血栓症の頻度とその危険因子を、多施設前向き試験により明らかにすることを目的とした。今年度は、多施設前向き試験の研究計画立案に必要な情報を得る目的で、当施設を対象とした単施設後ろ向き試験を行った。その結果、IBD 患者の血栓症発症頻度は健常者や他の消化管疾患患者に比べ高率であり、中心静脈カテーテルの挿入や血液凝固関連マーカーの異常等が危険因子であると推測された。今後、多施設前向き試験の研究計画を立案・実行し、本邦における IBD 患者の血栓症発症頻度やその危険因子について明らかにしていく。

共同研究者

○藤谷幹浩<sup>1</sup>、伊藤貴博<sup>1</sup>、安藤勝祥<sup>1</sup>、稲場勇平<sup>1</sup>、岡本耕太郎<sup>1</sup>、上野伸展<sup>1</sup>、富永素矢<sup>1</sup>、盛一健太郎<sup>1</sup>、田邊裕貴<sup>1</sup>、前本篤男<sup>2,3</sup>、蘆田知史<sup>2,3</sup> (旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野<sup>1</sup>、旭川医科大学 消化管再生修復医学講座<sup>2</sup>、札幌東徳州会病院 IBD センター<sup>3</sup>)

A. 研究目的

欧米では、炎症性腸疾患 (IBD) における血栓症合併の頻度は 1~7.7% と高いと報告されており、IBD は血栓症の独立した危険因子であると考えられている<sup>1)-3)</sup>。また、血栓症を合併した IBD 患者は死亡率が高いとされる<sup>4)</sup>。一方、本邦における IBD 患者の血栓症の合併頻度について Sonoda らが単施設の前向き研究を行っており、IBD 患者 (47 人) の 17% に静脈血栓症 (無症候性を含む) を認め、高齢、内視鏡的重症度、D ダイマーおよびトロンビン-アンチトロンビン III 複合体高値が危険因子であったと報告している<sup>5)</sup>。しかし、本邦の IBD 患者を対象とした大規模な血栓症の発症頻度およびその危険因子の解析は行われていない。

本研究の目的は、IBD 患者における血栓症の頻度とその危険因子を、多施設前向き試験により明らかにすることである。今年度は、多施設前向き試験の研究計画を立案するために必要な情報を得る目的で、当施設を対象とした単施設後ろ向き試

験を行った。

B. 研究方法

1. 対象

2009 年 1 月から 2011 年 12 月までに当科に入院した消化管疾患患者全 897 人を対象とした。内訳は、炎症性腸疾患 196 人 (UC 53 人、CD 143 人)、消化管癌 273 人、その他の消化管疾患 430 人であった (図 1)。

図 1

患者背景		
	潰瘍性大腸炎 (UC) (n=53)	クローン病 (CD) (n=143)
年齢	44 (17-75) 歳	35 (15-76) 歳
性別	男:女 32:20	男:女 102:41
BMI	20.8 (15.4-33.6)	19.1 (14.3-24.5)
罹病期間	4 (0-26) 年	13.5 (0.5-30) 年
病型	Proctitis: left: total 0: 4: 48	ileitis: ileo-colitis: colitis 58: 78: 8
活動性 (CAI/GDAI)	CAI 8.5 (1-16)	GDAI 152 (83-317)
喫煙	7/53 (13.2%)	37/143 (25.9%)
血栓症の既往歴	0/53 (0%)	0/143 (0%)
中心静脈カテーテル	20/53 (37.7%)	42/143 (29.4%)
ステロイド使用	24/53 (45.3%)	6/143 (4.2%)
免疫調節剤使用	20/53 (37.7%)	31/143 (21.7%)
手術	3/53 (5.7%)	26/143 (18.2%)
糖尿病	1/53 (1.9%)	0/143 (0%)
脂質異常症	4/53 (7.5%)	2/143 (1.4%)
高血圧	4/53 (7.5%)	6/143 (4.2%)

2. 方法

静脈血栓の有無については全身 CT を行い判定した。静脈血栓症発症の危険因子については、以下に示す患者背景および検査所見を検討項目とした。

背景因子：年齢・性別・BMI・罹病期間・病型・重症度・喫煙歴・血栓症の既往歴・中心静脈カテーテル・手術の有無・内服薬・合併症

検査所見：WBC, Hb, Plt, CRP, ESR 1hr, T-P, Alb, T-Chol, T-G, HbA1c, BUN, Fib, PT-INR, APTT, D-ダイマー, FDP

### C. 研究結果

#### (1) IBD患者における静脈血栓症の発症頻度

全炎症性腸疾患患者における静脈血栓症の発症率は196人中15人(7.7%)であった。潰瘍性大腸炎患者では53人中10人(17.3%)が発症し、発症部位は下肢深部静脈血栓症+肺血栓塞栓症が1人、脳静脈洞血栓症が2人、門脈・下腸間膜静脈血栓症が3人、カテーテル関連血栓症が4人であった。クローン病患者では143人中5人(3.4%)が発症し、発症部位は下肢深部静脈血栓症が1人、カテーテル関連血栓症が4人であった。また、他疾患の発症頻度と比較した結果、消化管癌では273人中8人(2.9%)、その他の消化管疾患では430人中5人(1.1%)であり、IBD患者において有意に頻度が高かった(図2)。

図2

#### 入院患者における静脈血栓症発症頻度の比較 -IBD vs 悪性腫瘍・他の消化管疾患入院患者-

2009~2011年 旭川医科大学 第三内科 消化管疾患全入院患者 897人

	入院患者数(人)	血栓症発症者数(人)	発症率
炎症性腸疾患	194	15	7.7%
潰瘍性大腸炎	53	10	17.3%
クローン病	141	5	3.4%
消化管癌	273	8	2.9%
他の消化管疾患	430	5	1.1%
合計	897	28	3.1%

#### (2) 潰瘍性大腸炎患者における静脈血栓症発症の危険因子

潰瘍性大腸炎患者において、静脈血栓を発症した10人と発症しなかった43人の患者背景、検査所見を比較した。その結果、患者背景については血栓発症群では、中心静脈カテーテル挿入例、大腸全摘後の症例が有意に多かった(図6)。

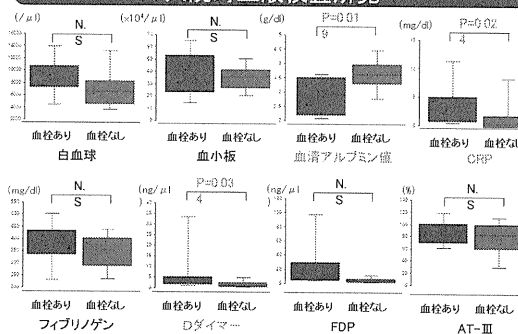
図6

UC入院患者での危険因子の検討① -背景因子-		
	血栓症発症群(n=10)	血栓症非発症群(n=43)
年齢	47.5歳	44歳
性別	男:女 6:4	男:女 26:17
BMI	20.8	20.8
罹病期間	4年	4年
病型	proctitis:left:total 0:1:8	proctitis:left:total 0:3:40
CAI	10.5	8
喫煙	0/10(0%)	7/43(16.3%)
血栓症の既往	0/10(0%)	0/43(0%)
中心静脈カテーテル	7/10(70.0%)	13/43(30.2%)
大腸全摘後(急性期)	2/10(20.0%)	1/43(2.3%)
ステロイド使用	4/10(40.0%)	20/43(46.5%)
免疫調節剤使用	4/10(40.0%)	16/43(37.2%)
糖尿病	0/10(0%)	1/43(2.3%)
脂質異常症	2/10(20%)	2/43(4.6%)
高血圧	0/10(0%)	4/43(9.3%)

血液検査については、血清アルブミン低値、CRP高値、Dダイマー高値の例が血栓症発症群に多かった(図7)。

図7

#### UC入院患者での危険因子の検討② -入院時血液検査所見-



### D. 考察

今回の後ろ向き研究の結果から、IBD患者では静脈血栓症の発症頻度が高いと考えられた。また、IBD患者における血栓発症の危険因子は、中心静脈カテーテル挿入、大腸全摘手術、血清アルブミン低値、CRP高値、Dダイマー高値であると考えられた。これまでの報告から、IBD患者における血栓発症の危険因子は、高い疾患活動性、血小板高値、凝固能の亢進所見(フィブリノーゲン高値、第V因子や第VIII因子の活性化、Dダイマー高値など)が考えられており<sup>5)-8)</sup>、本検討結果でも同様の知見が得られている。

今後は、これらの検討結果および既報の成績をもとにして、IBD患者の血栓発症頻度に関する多施設前向き調査の研究計画を立案・実行していく予定である。また、この結果から血栓発症の高リスク群を設定できれば、抗血栓療法による予防治療の効果と適応基準に関する研究へと発展させていきたい。

## E. 結論

本検討結果から、本邦のIBD患者の血栓症発症頻度は健常者や他の消化管疾患患者に比べ高いと考えられた。今後は、多施設前向き調査の研究計画を立案・実行し、本邦におけるIBD患者の血栓症発症頻度やその危険因子について明らかにしていく。

## 引用文献

1. Miehsler W, *Gut* 2004
2. Grainge MJ, *Lancet* 2010
3. Zitomersky NL, *IBD* 2011
4. Jess T, *Am J Gastroenterol*, 2007
5. Sonoda K, *J Gastroentrol* 2004
6. Lam A, et al. *Gastroenterology* 1975
7. Edwards RL, et al. *Gastroenterology* 1987
8. Souto JC, et al. *Dig Dis Sci* 1995

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Okamoto K, Fujiya M, Nata T, Ueno N, Inaba Y, Ishikawa C, Ito T, Moriichi K, Tanabe H, Mizukami Y, Chang EB, Kohgo Y. Competence and sporulation factor derived from *Bacillus subtilis* improves epithelial cell injury in intestinal inflammation via immunomodulation and cytoprotection. *Int J Colorectal Diseases* (in press)
2. Tanaka H, Li Z, Ikuta K, Addo L, Akutsu H, Nakamura M, Sasaki K, Ohtake T, Fujiya M, Torimoto Y, Glass J, Kohgo Y. Iron Uptake Facilitator LS081 Induces The Degradation of Hypoxia Inducible Factor-1 and Functions as Anti-Cancer Agent in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Science* (in press)
3. Ando K, Fujiya M, Ito T, Sugiyama R, Nata T, Nomura Y, Ueno N, Kashima S, Ishikawa C, Inaba Y, Moriichi K, Okamoto K, Ikuta K, Tanabe H, Tokusashi Y, Miyokawa N, Watari J, Mizukami Y, Kohgo Y. A pseudosarcomatous lesion resembling a malignant tumor of the esophagocardiac junction diagnosed by a

total biopsy with endoscopic surgery. *Endoscopy* (in press)

4. Moriichi K, Fujiya M, Sato R, Nata T, Nomura Y, Ueno N, Ishikawa C, Inaba Y, Ito T, Okamoto K, Tanabe H, Mizukami Y, Watari J, Saitoh Y, Kohgo Y. Autofluorescence imaging and the quantitative intensity of fluorescence for evaluating the dysplastic grade of colonic neoplasms. *Int J Colorectal Diseases* (in press)
5. Watari J, Moriichi K, Tanabe H, Kashima S, Nomura Y, Fujiya M, Tomita T, Oshima T, Fukui H, Miwa H, Das KM, Kohgo Y. Biomarkers predicting development of metachronous after endoscopic resection: an analysis of molecular pathology of *Helicobacter pylori* eradication. *Int J Cancer* (in press)
6. Muto M, Sato R, Fujiya M, Tanaka K, Serikawa S, Hayashi A, Konno Y, Sakamoto J, Nishikawa T, Oikawa K, Ueno N, Ikuta K, Mizukami Y, Tanno S, Watari J, Kohgo Y. Pseudo-diverticular formation due to a cytomegalovirus infection in the colorectum. *Digestive Endoscopy* (in press)
7. Tanabe H, Fujiya M, Kohgo Y. Trypsin acts as an activating enzyme in gut innate immunity, *Trypsin: Structure, Biosynthesis and Functions*. (in press)
8. Takahashi N, Yoshizaki T, Hiranaka N, Suzuki T, Yui T, Akanuma M, Oka K, Kanazawa K, Yoshida M, Naito S, Fujiya M, Kohgo Y, Ieko M. Suppression of lipin-1 expression increases monocyte chemoattractant protein-1 expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 11;415(1):200-5, 2011.
9. Ikuta K, Fujiya M, Hatayama M, Ueno N, Moriichi K, Torimoto Y, Kohgo Y. Recurrent lesion of mantle cell lymphoma in the sigmoid colon detected by endoscopic autofluorescence imaging. *Endoscopy* 43: S2:E330-1, 2011.
10. Ikuta K, Ito S, Tanaka H, Sasaki K, Torimoto Y, Fujiya M, Kohgo Y. Interference of deferasirox with assays for serum iron and serum unsaturated iron binding capacity