

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

クローン病の腸管不全に関する研究：

（H24－難治等（難）－一般－015）

分担研究者 藤山 佳秀 滋賀医科大学 医学系研究科 消化器内科 教授
研究協力者 馬場 重樹 滋賀医科大学 医学系研究科 消化器内科 助教

研究要旨

クローン病は消化管に慢性的な炎症を起こす原因不明の疾患である。病状が進行するとしばしば腸管狭窄や瘻孔形成を来とし、複数回の手術を必要とする症例がある。広範な小腸切除や複数回の小腸切除が契機となり短腸症候群から腸管不全を来すことがある。

今回、我々は腸管不全の全国調査データのなかからクローン病患者を抽出し、クローン病以外の短腸症候群や運動機能障害などとの比較を行い、クローン病を背景として発症した腸管不全症例の特徴や背景因子・予後などについて検討を加えた。

クローン病患者の残存小腸長はクローン病以外の短腸症候群と比較し、有意に長い結果が得られた。また、運動機能障害と比較すると有意に短い結果が得られた。

近年、クローン病患者数は増加傾向にあるが、新たな治療薬などの登場により腸管不全に陥る症例は減少傾向である。しかしながら一方で、ヨーロッパからの報告では腸管不全に陥る病因としてクローン病は最も多く、少なからず腸管移植の候補となり、実際小腸移植を実施される症例も報告されている。今後、本邦におけるクローン病における前向きなデータ集積が望まれる。

A. 研究目的

クローン病に起因する腸管不全は広範な小腸切除から短腸症候群の病態を呈した患者がほとんどをしめる。腸管狭窄や瘻孔形成を転機として小腸切除を施行することとなるが、粘膜病変を良好にコントロールすることが重要となってくる。

本研究では腸管不全の全国調査データのなかからクローン病患者を抽出し、クローン病以外の短腸症候群や運動機能障害などとの比較を行い、クローン病を背景として発症した腸管不全症例の特徴や背景因子・予後などについて検討を加える。

B. 研究方法

1) 対象

過去5年の後方視的観察研究とした。日本小児外科学会認定施設、日本小腸移植研究会、日本在宅静脈経腸栄養研究会の会員施設に対して一次調査票を送付し、応諾が得られた施設を対象とし本調査票を送付して症例登録を行った。一時調査票で報告された調査対象例数に基づき、データセンターより1症例あたり1部の症例調査票を送付した。各調査対象施設は連結可能匿名化を行った上で調査票にデータを記入し、調査票をデータセンターに送付する。

2) 対 象

高カロリー輸液を必要とする、小腸機能不全と診断された全症例を対象とした。

- ① 2006年1月1日～2011年6月30日に診療した。
- ② 不可逆的小腸機能不全と診断された。
- ③ 治療の入院・外来は問わない。
- ④ 現在生存しているかどうかは問わない。

以下の症例は対象から除外する

- ① 小腸機能不全と診断されていたが、最終診断で違うことが判明した。
- ② 小腸機能不全と診断されていたが治癒した。
- ③ 悪性腫瘍に伴った小腸機能不全。
- ④ 腸管以外の疾患の合併症による小腸機能不全。

3) 評価方法

集積されたデータの中から短腸症候群症例の中からクローン病症例とクローン病以外の症例を抽出し、背景因子、血液生化学所見、予後などについて評価を行った。また、クローン病と運動機能障害症例との比較、解析も同時に行った。

4) 対象

全症例 354 例の中からクローン病症例は 28 症例、短腸症候群症例は 195 症例、運動機能障害は 147 症例であった。

C. 結果

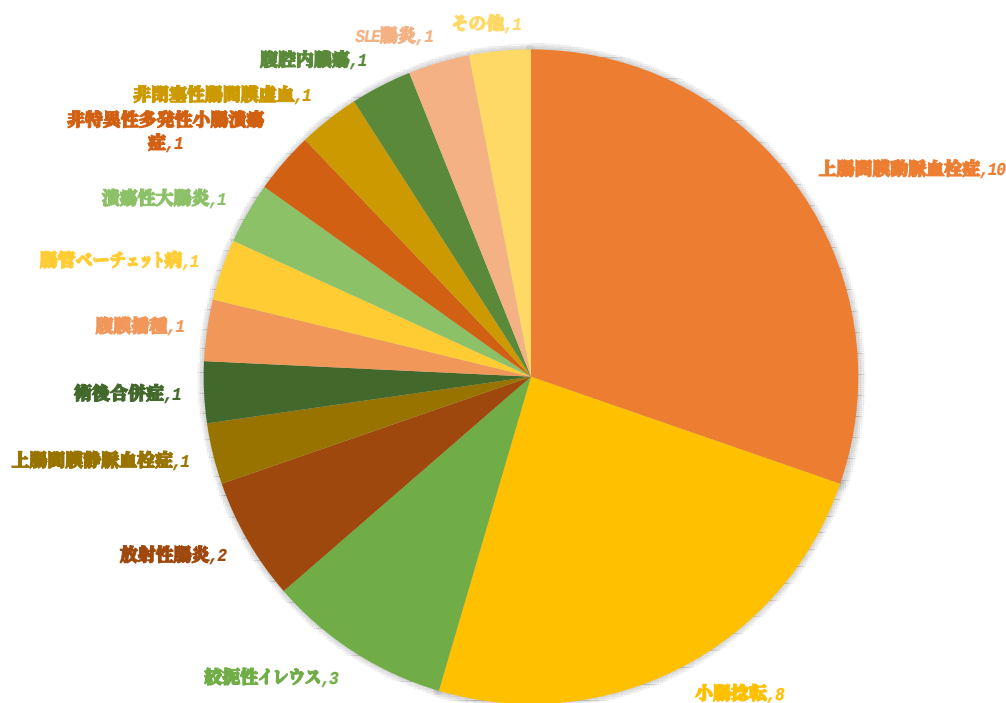
1) 対象・疾患背景

全症例 354 例の中からクローン病症例は 28 症例、短腸症候群症例は 195 症例、運動機能障害は 147 症例であった。クローン病症例、28 症例のうち乳児例は 0 症例、小児例は 5 例、成人例は 23 例と成人例に多く認められた。

小児例のクローン病患者数が少ないため、18 歳以上に症例を絞り解析を行うこととした。

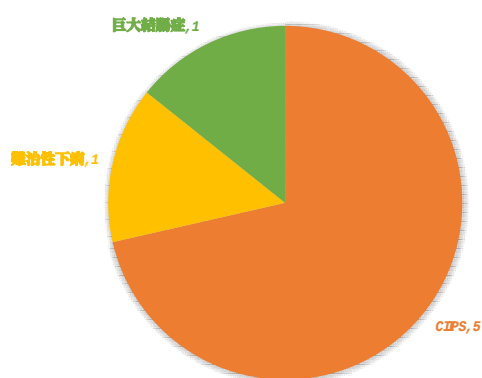
今回、比較検討を行うのは、①18 歳以上のクローン病症例とクローン病以外の短腸症候群の比較、②18 歳以上のクローン病症例と 18 歳以上の運動機能障害症例の比較検討である。

図1 クローン病以外の短腸症候群における背景疾患



18 歳以上のクロン病以外の短腸症候群症例の疾患内訳を図 1 に、18 歳以上の運動機能障害症例の疾患内訳を図 2 に示す。

図2 運動機能障害における背景疾患



- 2) 18 歳以上のクロン病症例(n=23)とクロン病症例以外の短腸症候群症例(n=33)の比較検討
表 1 に示すように、発症時年齢はクロ

ン病以外の症例において有意差を持って高く、また、発症から調査までの期間はクロン病において有意に長かった。

残存小腸長についてはクロン病ではクロン病以外の短腸症候群の症例と比較し有意に短いという結果が得られた。

腎機能障害に関してはクロン病以外の症例に多く認めたが、CRE や BUN、eGFR などでは二群間に差を認めなかった。この他にもクロン病以外の症例で T-Bil 高値や血小板数の低値を認めている。

転帰や IFALD に関しては二群間に差を認めなかったが、クロン病で 2 例、クロン病以外の短腸症候群で 6 症例の死亡を経過中に認めており、その死亡原因の内訳は敗血症 3 例、肺炎 2 例、癌死 1 例であった。

- 3) 18 歳以上のクロン病症例(n=23)と運動機能障害症例(n=7)の比較検討

発症から調査までの期間がクローン病において有意に長かった。

残存小腸長についてはクローン病では運動機能障害症例と比較し有意に長いという結果が得られた。

また、減圧用胃瘻造設、腸運動改善薬投与を有する症例が運動機能障害症例に多くみられた。

PS がクローン病症例では良好であり、経口摂取が可能な症例がクローン病に多くみられた。

転帰や IFALD に関しては二群間に差を認めなかった。運動機能障害症例において、1 例の死亡症例を認めており、死亡原因は敗血症であった。

D．小括

残存小腸長はクローン病以外の短腸症候群＜クローン病症例＜運動機能障害の順に有意差を持って長くなった。これは、クローン病症例では残存小腸の腸管炎症や狭窄・瘻孔などの合併症の残存により、比較的残存小腸長が保たれていても十分な吸収が得られない可能性が示唆された。

また、運動機能障害症例では減圧用胃瘻の存在、PS の低下や経口摂取の制限が多い症例が存在するなど QOL の低下に寄与する因子が多く認められた。

また、クローン病以外の短腸症候群では有意ではなかったものの IFALD を 3 例に認め、血小板数の低下や T-Bil の上昇など極端に短い残存小腸長の影響による肝予備能の低下が疑われた。

E．まとめ

近年、クローン病患者数は増加傾向にある

が、新たな治療薬などの登場により腸管不全に陥る症例は減少傾向である。しかしながら一方で、ヨーロッパからの報告では腸管不全に陥る病因としてクローン病は最も多く、少なからず腸管移植の候補となり、実際小腸移植を実施される症例も報告されている。今後、本邦におけるクローン病における前向きデータの集積が望まれる。

表 1

項目	カテゴリー または統計量	クローン病 (n=23)	クローン病以外 (n=33)	P値
性別	男性/女性	14/9	22/11	0.6560
発症時年齢	平均値	28.5	46.9	0.0010
調査票記入時年齢	平均値	51.6	57.6	0.3729
発症から調査までの 期間(月)	平均値	277.4	128.8	0.0001
身長(cm)	平均値	162.9	160.8	0.5227
体重(kg)	平均値	49.4	48.9	0.6536
BMI	平均値	18.5	18.8	0.3236
残存小腸長(cm)	平均値	130.8	54.9	<0.0001
腸管切除	有/無	23/0	28/5	0.0504
減圧用胃瘻腸瘻	有/無	3/19	2/19	0.3779
腸運動改善薬	有/無	3/15	6/25	0.8148
PS	0/1/2/3	1/19/0/1	5/15/4/2	0.0713
経口摂取	可能 制限あり 少量のみ	13 0 8	18 4 4	0.0587
小腸移植 -将来の必要性	必要と思わない どちらでもない 必要と思う わからない	5 4 1 11	7 4 7 6	0.1054
カテーテル感染歴	有/無	13/10	24/9	0.2076
カテーテル血管閉塞	有/無	3/20	7/26	0.6536
肝機能異常	有/無	6/17	12/21	0.4179
腎機能異常	有/無	3/20	13/20	0.0318
T-Bil (mg/dl)	平均値	0.55	1.60	0.0249
D-Bil (mg/dl)	平均値	0.20	1.51	0.6631
AST (UI/L)	平均値	35.3	59.9	0.3376
ALT (UI/L)	平均値	39.3	55.9	0.0990
ALB (g/dl)	平均値	3.5	3.4	0.6630
BUN (mg/dl)	平均値	13.9	20.7	0.3167
Cr (mg/dl)	平均値	0.98	1.25	0.9368
eGFR	平均値	73.38	70.96	0.8465
PT-INR	平均値	1.29	1.20	0.5668
PLTs (x10000/mm3)	平均値	22.3	17.8	0.0435
転帰	死亡/生存	2/21	6/27	0.3183
IFALD	有/無	0/23	3/30	0.1372

表 2

項目	カテゴリー または統計量	クローン病 (n=23)	運動機能障害 (n=7)	P値
性別	男性/女性	14/9	2/5	0.1337
発症時年齢	平均値	28.5	40.2	0.0659
調査票記入時年齢	平均値	51.6	51.2	0.6067
発症から調査までの 期間(月)	平均値	227.41	132	0.0291
身長(cm)	平均値	162.9	162.3	0.9218
体重(kg)	平均値	49.4	49.3	0.3908
BMI	平均値	18.5	18.4	0.2918
残存小腸長(cm)	平均値	130.8	362.5	0.0018
腸管切除	有/無	23/0	28/5	0.0504
減圧用胃瘻腸瘻	有/無	3/19	4/3	0.0191
腸運動改善薬	有/無	3/15	4/3	0.0430
PS	0/1/2/3	1/19/0/1	0/3/2/1	0.0430
経口摂取	可能 制限あり 少量のみ	13 0 8	4 1 1	0.0278
小腸移植 -将来の必要性	必要と思わない どちらでもない 必要と思う わからない	5 4 1 11	3 1 1 1	0.3439
カテーテル感染歴	有/無	13/10	5/2	0.4809
カテーテル血管閉塞	有/無	3/20	1/5	0.8187
肝機能異常	有/無	6/17	0/7	0.1308
腎機能異常	有/無	3/20	1/6	0.9325
T-Bil (mg/dl)	平均値	0.55	0.46	0.4844
D-Bil (mg/dl)	平均値	0.20	0.07	0.1187
AST (UI/L)	平均値	35.3	26.3	0.6053
ALT (UI/L)	平均値	39.3	29.6	0.8636
ALB (g/dl)	平均値	3.5	3.8	0.5224
BUN (mg/dl)	平均値	13.9	14.9	0.5550
Cr (mg/dl)	平均値	0.98	0.90	0.8381
eGFR	平均値	73.38	86.72	0.6465
PT-INR	平均値	1.29	1.06	0.6973
PLTs (x10000/mm3)	平均値	22.3	22.5	0.9188
転帰	死亡/生存	2/21	1/6	0.666
IFALD	有/無	0/23	0/7	-