

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

クローン病の腸管不全に関する研究

藤山 佳秀 滋賀医科大学 医学系研究科 消化器内科 教授
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 18 歳以上の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。

クローン病における腸管不全症例はクローン病以外の短腸症候群や運動機能障害と比較し、比較的高齢発症であった。また、クローン病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。運動機能障害では減圧用の胃瘻腸瘻造設を多く、敗血症の発症頻度を高頻度に認め、クローン病と比較すると QOL の低下に寄与する因子を多く認めた。

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。今回の結果より、少数例の登録ではあるが、クローン病症例における腸管不全の背景因子における特徴が明らかとなった。今後さらなる症例の蓄積と長期間のフォローアップが期待される。

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。

本研究では前向きに登録された6ヶ月以上経静脈栄養を継続して実施している腸管不全登録症例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することを目的としている。また、症例登録から1年後と2年後の追跡時のデータについても検討を行う。

平成24年度厚生労働科学研究補助金【腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究】における過去5年の後方視的観察研究の結果についても比較検討を加えた。

クローン病に関する解析は、本研究事業の探索的解析、部分集団解析に位置づけられている。

B. 研究方法

1) 対象

全症例105例のうちクローン病症例は7症例、クローン病以外の短腸症候群症例は36症例、運動機能障害は58症例、難治性下痢は2症例、当初潰瘍性大腸炎の診断からクローン病の診断に至った症例と潰瘍性大腸炎の症例をそれぞれ1例ずつ認めた。

潰瘍性大腸炎からクローン病に診断変更となった1症例を除くと、クローン病全例が18歳以上であったことと、クローン病以外の短腸症候群や運動機能障害の症例では乳児例や小児例が比較的多く含まれているため背景因子をそろえる目的で18歳以上に症例を絞り解析を行うこととした。

集積されたデータの中から18歳以上の症例のなかから、以下の3つの病態群に当てはまる症例を抽出した(図1)。難治性下痢を認める2症例については今回検討に含めていない。また、運動機能障害症例で腸管切除を受け、短腸症候群となっている症例は運動機能障害に含めた。

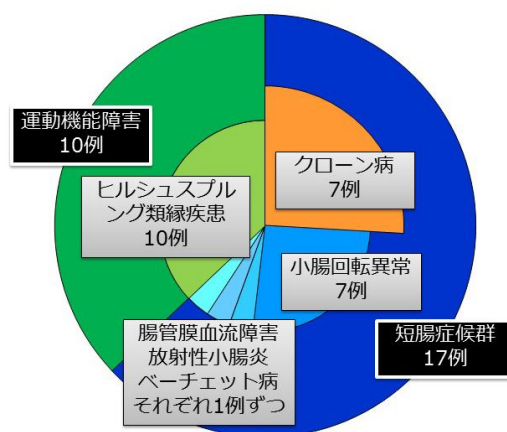
クローン病症例 (n=7)

クローン病以外の短腸症候群 (n=10)

運動機能障害 (n=10)

以上の病態群のうち、「クローン病症例」と「クローン病以外の短腸症候群」の比較、「クローン病症例」と「運動機能障害」との比較検討を、背景因子、血液生化学所見、予後などの項目について行った。

図1 解析対象症例



2) 症例登録期間

2013年2月1日から2013年4月30日まで

3) 経過観察

1年後の経過観察の追跡データ登録は

クローン病症例 (n=7)

クローン病以外の短腸症候群 (n=8)

運動機能障害 (n=10)

になされていた。

また、2年後の追跡データ登録は、

クローン病症例 (n=0)

クローン病以外の短腸症候群 (n=3)

運動機能障害 (n=2)

になされていた。

今回、1年後の追跡データについて初回登録時と比較し検討を加えた。

4) 評価方法

検定には、分類変数に関しては 2 検定、また、連続変数に対しては t 検定もしくは Mann-Whitney の U 検定を用いた。

C. 研究結果

1) 「クローン病症例 (n=7)」と「クローン病症例以外の短腸症候群症例 (n=10)」の比較検討

表 1 に示すように、発症時年齢はクロー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クローン病以外の短腸症候群の症例と比較し有意に長いという結果が得られた。

また、パフォーマンスステータス (PS) の検討において、クローン病で有意に良好であった。

中心静脈栄養の構成に関して脂肪乳剤の投与はクローン病症例において有意に少なかった。

2) クローン病症例 (n=7) と運動機能障害症例 (n=10) の比較検討

表 2 に示すように、発症時年齢はクローン病の症例において運動機能障害と比較すると有意差が高く、また、発症から調査までの期間は運動機能障害において有意に長かった。

腸管切除歴はクローン病において有意に多く、減圧用胃瘻腸瘻はクローン病において有意に少なかった。

また、PS の検討において、クローン病で有意に良好であった。

中心静脈栄養において、投与水分量が運動機能障害において有意に多く、投与時間は有意に長かった。

エタノールロックの使用について運動機能障害で有意に多く認め、過去一年間の敗血症発症も運動機能障害で有意に多く認めた。

血液検査項目においてクローン病において血清 CRE 値高値と血清 Na 高値を認めた。

3) 1年後の追跡データと初回登録時との比較検討

クローン病症例について、1年後の PS が 0 から 1 に上昇した症例を 5 例に認めた。また、プロバイオティクスが 1年後の経過観察において、3 例に開始されていた。いずれも有意差を持った増加を認めている。それ以外の項目に関して、1年間の追跡で有意差を持った変化は認めなかった。

追跡期間中での死亡などの転帰症例

は認めていない。

D . 考察

クローン病はクローン病以外の短腸症候群や運動機能障害と比較し、比較的高齢発症であり、良好な PS を有する症例を多く認めた。

クローン病症例はクローン病以外の短腸症候群と比較し有意に長い残存小腸長残存小腸長を認めた。平成 24 年度厚生労働科学研究補助金【腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究】における過去 5 年の後方視的観察研究の結果で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残存小腸長の延長を認めたが、今回、残存小腸長の計測されている運動機能障害の症例に限られていたため、クローン病と運動機能障害との比較において、有意差を認めなかった。クローン病以外の短腸症候群との比較検討より、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。

運動機能障害症例ではクローン病症例と比較し、減圧用胃瘻の存在、PS の低下、敗血症の発症、中心静脈栄養の投与量、時間など QOL の低下に寄与する因子が多く認められた。

E . 結論

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。

今回の結果より、少数例の登録ではあるが、クローン病症例における腸管不全の背景因子における特徴が明らかとなった。今後さらなる症例の蓄積と長期間のフォローアップが期待される。