

Crohn 病手術例の再発危険因子の検討 多施設共同研究による prospective study の protocol 確定と開始

研究分担者 杉田昭 横浜市立市民病院炎症性腸疾患センター センター長

研究要旨：Crohn 病は経過中に外科治療を必要とする症例が多く、術後再発が一定の頻度であることが知られている。術後再発には内視鏡または造影検査診断、臨床症状の出現、再手術があり、術後の再発危険因子はそれぞれの再発の定義にもとづいて罹病期間、罹患範囲、手術適応、吻合部など種々の因子が主に欧米で挙げられているが、それぞれの定義での再発危険因子は諸家の報告で一致していない。術後再発予防は本症に対する治療目的である QOL の改善に必須の課題である。現在は術後再発予防治療として免疫調節剤や生物学的製剤などの治療があげられているが、治療法によっては高価なために医療費の増加や稀ではあるものの重症の副作用を伴うことがある。これらの点を考慮して術後再発予防治療を行うには本邦での再発危険因子とそれにもとづく治療対象患者を正確に抽出することが必要であり、そのために本プロジェクト研究での多施設共同による prospective study により正確な術後再発危険因子を明らかにすることが重要である。本プロジェクトでは初回腸切除、または狭窄形成術を施行した Crohn 病症例の再手術を含む再発率と再発危険因子を検討することを目的として 2 年間の登録期間で 370 例を集積し、5 年間の経過観察を行う protocol を用いた多施設共同による prospective study を行う。本邦の Crohn 病の術後再発危険因子を明らかにすることにより、術後再発治療の対象症例が明確にして患者の QOL 改善と医療費や副作用を考慮した適正な再発予防治療を行うことが可能となると考えられる。

共同研究者

二見喜太郎（福岡大学筑紫病院外科）
舟山裕士（仙台赤十字病院外科）
根津理一郎（西宮市立中央病院外科）
藤井久男（吉田病院）
渡邊聡明（東京大学腫瘍外科）
池内浩基（兵庫医科大学炎症性腸疾患講座外科部門）
福島浩平（東北大学分子病態外科）
小金井一隆（横浜市立市民病院炎症性腸疾患科）
板橋道朗（東京女子医科大学第 2 外科）
水島恒和（大阪大学消化器外科）
亀山仁史（新潟大学消化器、一般外科）
村上義孝（東邦大学医学部社会医学講座
医療統計学分野）
西脇祐司（東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野）

A. 研究目的

Crohn 病は経過中に外科治療を必要とする症例が多く、術後再発が一定の頻度であることが知られている。術後再発には内視鏡または造影検査診断、臨床症状の出現、再手術があり、内視鏡検査による再発（回腸結腸吻合部）は 1 年以内に 72% と術後早期に見られ(1)、累積再手術率は 5 年で 16-43%、10 年で 26-57% と報告されている(2)。術後再発危険因子はそれぞれの再発の定義にもとづいて罹病期間、罹患範囲、手術適応、吻合部などが主に欧米で挙げられているが、それぞれの定義での再発危険因子は諸家の報告で一致していない（表 - 1）。本研究班で行われた retrospective study では初回手術の適応が perforating type が non perforating type に比べて有意に再手術率が高いことが報告されている(3)。術後再発予防は本症

に対する治療目的である QOL の改善に必須の課題である。現在は術後再発予防治療として免疫調節剤や生物学的製剤などの治療が行われているが、治療法によっては医療費の増加や重症の副作用を伴うことがある。これらの点から本邦での再発危険因子とそれにもとづく治療対象患者を正確に抽出することが必要であり、そのために本プロジェクト研究での多施設共同による prospective study により正確な術後再発危険因子を明らかにすることが重要である。

B. 研究方法

Crohn 病初回腸切除術、または狭窄形成術後の再発危険因子を多施設共同で prospective study で明らかにすることを目的とし、protocol を作成した。

(倫理面への配慮)

参加施設の症例を匿名化して結果を集積、分析することとした。

C. 研究成果

1. Protocol の作成

1) 対象

初回腸切除、または狭窄形成術を施行した Crohn 病症例

2) 検討方法

多施設共同で prospective に Crohn 病手術例の術後再発率、再発危険因子を検討する。後述する再発の定義、検索方法により再発を診断し、再発の有無にかかわらず、術後経過観察期間は 5 年とする。共同研究を行う各施設で症例ごとに調査票に記入し、横浜市立市民病院炎症性腸疾患センターに設置した研究事務局で集計する。結果の統計解析は東邦大学医学部社会医学講座で行う。

3) 登録症例数、期間

予定登録症例数は 370 例、登録期間は登録開始から 2 年間とする(経過観察期間: 5 年間)。

4) 再発の定義、検索方法

初回手術部位の再発を検討することとし、以下の方法で再発の有無を検索する。

CDAI : 術後 6 カ月おき、150 以上を再発とする再発時には内視鏡、画像検査(造影検査など)で部位を含めた再発の確認を行う。

定期的内視鏡、画像検査(造影検査、CT 検査、MRI など)

臨床症状の有無にかかわらず、施行する。可能であれば内視鏡検査(詳細な観察が可能なため)を行う。初回は術後 6 カ月、以後は 1 年おき。

臨床症状(腹痛、瘻孔、発熱など)
内視鏡、画像検査(造影検査、CT 検査、MRI など)で部位を含めた再発の確認を行う。

再手術(初回手術部位の再発)

他部位の再発による手術も記載

5) 再発危険因子として検討する項目】

- 性別
- 発症年齢
- 診断時年齢
- 術前罹病期間
- 生活歴(喫煙): 年数、手術時の喫煙の有無、術後の喫煙の有無
- 家族歴(潰瘍性大腸炎、クローン病): 第 1 親等、第 2 親等
- 罹患範囲: C F . 注腸造影検査、小腸造影検査などで正確に診断
- 腸管外合併症
- 術前治療
全期間: 5 A S A、ステロイド、栄養療法、免疫調節剤、GCAP, IFX, ADA、その他
初回手術時(1 年前まで): 5 A S A、ステロイド、栄養療法、免疫調節剤、GCAP, IFX, ADA、その他
- 肛門病変の有無
 - ✓ 術前: 痔瘻、裂肛、痔核、膿皮症、その他
 - ✓ 術後: 痔瘻、裂肛、痔核、膿皮症、その他
- 手術適応
 - ✓ Perforating type, Non perforating type (術前検査、切除標本で決定)
 - ✓ 個々の手術適応
狭窄、閉塞、瘻孔(外瘻: 罹患腸管記載、内瘻: 罹患腸管、瘻孔の対象臓器記載)

膿瘍（腹壁腸管膿瘍、腸間膜内膿瘍、腸管腸管間膿瘍、後腹膜膿瘍）

大量出血、内科治療に抵抗（狭窄、瘻孔、膿瘍、出血を除く）* 癌症例は除く

✓ 責任病変（主病変）

空腸、回腸、回盲部、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S状結腸、直腸、虫垂、十二指腸、その他（ ）

● 手術所見

✓ 断端の肉眼病変の有無

✓ 瘻孔の有無

✓ 狭窄形成術：狭窄部位の所見（潰瘍、潰瘍癒痕、肉芽腫の有無）

✓ 主病変以外の病変の有無

● 病理所見：断端の病変の有無、肉芽腫の有無（ ）

● 手術術式ほか

✓ 責任病変（主病変）：空腸、回腸、回盲部、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S状結腸、直腸、虫垂、十二指腸、その他（ ）

✓ 切除部位：小腸、大腸、小腸大腸

：空腸、回腸、回盲部、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S状結腸、虫垂、直腸

✓ 切除長：全長、小腸、大腸

✓ 小腸長：術前長、残存小腸長（残存病変、正常）

✓ 吻合法：端々吻合、機能的端々吻合、その他（ ）

：Albert-Lembert 縫合、Gambee 一層吻合、層々吻合、その他（ ）

✓ 吻合個所（狭窄形成術部は除く）

✓ 手術術式の詳細：空腸切除術、回腸切除術、回盲部切除術、結腸右半切除術、横行結腸切除術、下行結腸切除術、S状結腸切除術、結腸左半切除術、結腸垂全摘術、結腸全摘術、前方切除術（高位、低位）、直腸切断術、楔状切除術（部位 ）、その他（ ）

狭窄形成術：Heineke Mikulicz 法（ ）か

所、

Finney 法（ ）か所、Jabouley 法（ ）

か所、Double Heineke-Mikulicz 法（ ）

か所、Side to side isoperstaltic 法

（ ）か所

✓ 人工肛門造設術：小腸、結腸、一時的、永久

✓ 開腹術、腹腔鏡下手術

✓ 病変の遺残

部位：十二指腸、空腸、回腸、回盲部、結腸、直腸、肛門

所見：縦走潰瘍、狭窄、その他（ ）病変長

診断方法：視診、触診、術中内視鏡

術中確認が不可能な症例（術前検査の種類）

● 術後合併症

縫合不全、腹腔内膿瘍、その他

（ ）

● 術後治療

✓ 薬物、栄養療法

5ASA、ステロイド、栄養療法、免疫調節剤、GCAP、IFX、ADA、そのほか

✓ 内視鏡的拡張術

6) 統計解析方法

4) で定義された術後再発をエンドポイントとして、術後再発に関連する危険因子を統計的に解析する。はじめに術後再発率を人年法により算出し、危険因子ごとに比較し、必要に応じて Kaplan-Meier 曲線、Log-Rank 検定を実施する。最終的には候補となる危険因子を説明変数とした Cox 回帰を実施し、交絡要因と調整したハザード比による比較を実施する。

2. 倫理委員会申請

横浜市立市民病院炎症性腸疾患センターで 2016 年 11 月 17 日に倫理委員会で本研究が承認された。現在、本研究参加施設で倫理委員会に承認申請中である。

3. 症例登録状況

横浜市立市民病院炎症性腸疾患センターで 6 例の

登録を完了した(2017年1月19日現在)。

G. 研究発表

今後予定

D. 考察

本プロジェクトの予定症例が集積することにより本邦での初回腸切除、または狭窄形成術を施行したCrohn病症例の再手術を含む再発率と再発危険因子の解析が可能となる。

H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

E. 結論

本邦のCrohn病の術後再発危険因子を明らかにすることにより、術後再発治療の対象症例が明確にして患者のQOL改善と医療費や副作用を考慮した適正な再発予防治療を行うことが可能となると考えられる。

I: 文献

1) Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al: Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolic anastomosis after curative surgery. Gut 25:665-672, 1984

2) Williams JG, Wong WD, Rothenberger, et al: Recurrence of Crohn's disease after resection. Br J Surg 78:10, 1991

3) 福島恒男. 杉田昭、馬場傷三、ほか: Crohn病術後因子の検討. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班 平成7年度研究報告書. 58-60、1995

F. 健康機関情報

特になし

表-1. Crohn病初回腸切除術後再発危険因子

著者	症例数	再発の定義	再発危険因子
Caprilli(1996)	110	内視鏡	端々吻合(5ASA投与例)
Cattan(2002)	118*	臨床症状または内視鏡	腸管外合併症
Sachar(1983)	93	鏡	術前罹病期間
Heimann(1993)	164	造影または再手術	吻合部の数と断端の炎症
Bernell(2000)	907**	臨床症状	肛門病変、広範囲切除
Bernell(2001)	833***	臨床症状	吻合>人工肛門
Greenstein(1988)	770	臨床症状	Perforating indication
Post(1996)	689	再手術	若年発症、空腸病変、瘻孔
Platell(2001)	228	再手術	術後経過観察期間
Martel(2002)	84***	再手術	手術時年齢(若年)
Borley(2002)	280	再手術	小腸型

* 回腸直腸吻合 **回盲部、結腸右半切除 ***結腸切除