

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
 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（平成 26 年度～平成 28 年度）

潰瘍性大腸炎術後の小腸病変について-出血を中心に-

研究分担者 福島浩平 東北大学大学院分子病態外科学分野・消化管再建医工学分野
 役職 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎術後に発生する出血を中心とした小腸病変について、我が国で初めての多施設共同による大規模調査を実施した。潰瘍性大腸炎 5284 手術症例に対して、42 例（0.8%）に極めて重篤な小腸病変の発生をみられ、死亡例も 5 例に認められた。潰瘍性大腸炎術後の小腸からの大出血を中心とする小腸炎は、その発生頻度は少ないものの重症化することから、治療指針への記載の是非を含めその存在を十分啓蒙する必要がある。

共同研究者

神山篤史、石巻赤十字病院外科
 池内浩基、内野 基、兵庫医科大学炎症性腸疾患センター外科
 鈴木康夫、東邦大学医療センター佐倉病院内科
 渡辺和宏、長尾宗紀、東北大学大学院生体調節外科学分野
 高橋賢一、羽根田 祥、東北労災病院大腸肛門外科
 杉田 昭、小金井一隆、辰巳健志、山田哲弘、横浜市民病院外科
 二見喜太郎、福岡大学筑紫病院外科
 藤井久男、吉田病院消化器内視鏡・IBD センター
 吉岡和彦、関西医科大学付属香里病院外科
 亀岡信悟、板橋道朗、橋本拓造、東京女子医科大学第二外科
 渡邊聡明、東京大学腫瘍外科
 楠 正人、三重大学消化管・小児外科学
 河口貴昭、社会保険中央病院内科
 平井郁仁、高津典孝、福岡大学筑紫病院消化器内科
 石黒 陽、弘前大学光学医療診療部
 仲瀬裕志、札幌医科大学消化器内科
 大宮美香、関西医科大学香里病院消化器内科
 池田圭祐、福岡大学筑紫病院病理
 松岡克善、長沼 誠、慶應義塾大学医学部消化器内科
 福地 工、大阪済生会中津病院消化器内科

長堀正和、東京医科歯科大学消化器病態学
 国崎玲子、横浜市立大学消化器内科氏

A. 研究目的

近年、稀ではあるが潰瘍性大腸炎術後の残存小腸からの出血や、ストーマから多量の排泄物を認め治療に難渋する「術後小腸病変」が報告されている。本来、病変は大腸に局限する潰瘍性大腸炎において、術後という状況下でなぜ病変が生じるのであろうか。おそらくいくつかの要因が複雑に絡み合って発症すると予想されるが、現時点では発生頻度すら明らかではない。本研究の目的は、単施設では経験数の少ない潰瘍性大腸炎術後の小腸炎・小腸出血症例を集積し、本邦における「術後小腸病変」の現状を知り、その治療法を検討することである。

B. 研究方法

班会議研究協力機関を中心に、炎症性腸疾患主要診療施設に後ろ向きアンケート調査を実施した。潰瘍性大腸炎に対する一連の手術（大腸全摘術、大腸亜全摘術、回腸肛門（管）吻合、ストーマ閉鎖術）施行後に発生する小腸炎のうち、以下の条件を満たすものを「潰瘍性大腸炎術後小腸炎・小腸出血」とし調査対象とした。

1) 出血については、胃および十二指腸球部の

みからの出血は除き、球部以外の十二指腸は含めることとした。また、あくまで輸血、緊急手術、および何らかの積極的な治療が講じられた病態に限定した。

2) 出血を主症状としない小腸炎については、あくまで術後に小腸病変に対する積極的治療を必要とした症例とし、術前から存在した可能性のある病変、術後に新たに発生したものなどは問わないこととした。具体的には、術後ストーマ排液過量により蛋白漏出性腸炎を来した症例(輸液以外の特殊治療を必要とするもの)や回腸穿孔などを指すとした。

3) 内視鏡検査、CT検査などにより、病変が回腸囊のみに限局しかつ厚生労働省班会議診断基準により回腸囊炎と診断された場合は、回腸囊炎として取り扱い今回の調査から外すこととした。ただし、回腸囊以外の小腸にも明らかに病変が認められる場合には、回腸囊炎診断基準に合致しないにかかわらず今回の調査対象とした。

4) サイトメガロウィルスなど特異的感染症も本研究の調査対象とした。

研究実施体制として、班会議外科系研究グループに加え、内科系研究者を中心としたサイトメガロウィルス腸炎研究グループとおの合同により実施した。

(倫理面への配慮)

連結のできない匿名化とし、個人情報の特定化につながらないよう十分な配慮のもとに実施した。

C. 研究結果

まず、発生頻度についてみると41施設中22施設で症例を経験しており、潰瘍性大腸炎5284手術症例中42例(0.8%)の発生頻度であった。患者背景として男性30例(71%)、女性12例(29%)と男性に多く、術前の重症度でみると劇症・重症が24例(57%)、中等症が12例(29%)、軽症が6例(14%)であった。罹患範囲は、全大腸炎型が36例(86%)、左側大腸炎型6例(14%)であった。手術適応は、難治21例(50%)、重症7例(17%)、

癌合併5例(17%)、出血4例(10%)、穿孔3例(7%)、中毒性巨大結腸症と狭窄が各1例であった。

術式は大腸(垂)全摘術を伴う初回手術が37例(88%)を占めたが、人工肛門閉鎖術でも2例に認められた。

病変範囲についてみると、小腸にのみ病変が存在する症例が半数(22例、52%)であり、小腸に加え胃十二指腸にも病変が存在する症例が13例、31%であった。さらに、十二指腸下行脚・水平脚に病変を有する症例は、7例(17%)であった。

臨床症状は、高頻度順に大量出血(31例、74%)、38以上の高熱(24例、57%)、人工肛門からの多量(2000ml以上)の排液(14例、33%)、激しい腹痛(14例、33%)、腸閉塞(12例、29%)、穿孔(3例、7%)であった。さらに、随伴所見としてHypovolemic shockを15例(36%)、DICを13例(31%)に認めた。

小腸病変発症時にサイトメガロウィルスのアンチゲネミア検査、PCR検査、免疫組織学的検査により陽性所見が得られたものが9例(21%)、陰性が20例(48%)、未検査が13例(31%)であった。

検査法は消化管内視鏡検査が31/42例(74%)で最も多く、ついでCTが21/42例であり、出血に焦点を絞った検査である血管造影は8/42例(19%)、出血シンチグラムは1/42例(2%)と少なかった。出血例32例に対して行われた止血治療の内訳は、内視鏡的止血10例(31%)、動脈塞栓術9例(28%)、手術13例(41%)でありいずれの止血法も7割前後の有効性であった。治療は内科的治療が中心であり、プレドニソロンが最も多く(26例)ついで抗生物質が半数で投与されていた。ついで、Ganciclovir 18例、Infliximab 14例などであった。14例(33%)に手術が施行され、全体では5例(12%)の死亡例を認めた。死因は、肺炎2例、出血性ショック1例、敗血症ショック1例、不明1例であった。発症後18週(中央値)の時点で、維持的な治療が19例に行なわれており、Infliximab 6例、プレドニソロン4例、免疫調節薬2例、5-ASA 6例、プロトンポンプイ

ンヒビター1例であった。

D. 考察

本研究によって、本邦における潰瘍性大腸炎術後の出血を中心とする小腸病変の発生頻度(0.8%)が明らかとなり、死亡例(5例)も存在することが示された。

術後小腸病変の発症は、重症・劇症例の術後が多いことから、免疫抑制状態や全身状態が発症に関与すると思われる一方で、ストーマ閉鎖術後にも認められることから注意が必要である。サイトメガロウィルスの再活性化の役割については、病変発生の直接的要因となったり、病態の増悪に積極的に関与していることを証明できる症例は必ずしも多くないと考えられた。

内科的治療が中心であるが、薬物療法は必ずしも確立していない実態が明らかとなった。出血例に対しては、各種の止血術が試みられ7割程度の有効性を認めたが、びまん性の病変を有する症例では治療に難渋するものと考えられた。

提示はしなかったが、内視鏡所見も症例によって多彩であり、深掘れ潰瘍が主体のもの、顆粒状粘膜が中心のもの、大量の膿性粘液により被覆されているものなど、あたかも潰瘍性大腸炎であるかのような内視鏡像が展開され、症例によって程度に差があるものの原疾患(潰瘍性大腸炎)との関連が示唆される。類似の小腸病変が家族性大腸腺腫症術後に発症したという報告は、筆者が調べた限りでは認められなかった。

調査結果を踏まえての今後の方向性であるが、対応が遅れるほど、重篤な結果を招来する可能性が高まることから治療指針への記載を検討するとともに広く啓蒙することが重要と考えられる。

E. 結論

潰瘍性大腸炎 5284 手術症例に対して、42

例(0.8%)の発生をみた。さらに、死亡例が5例に認められた。潰瘍性大腸炎術後の小腸からの大出血、小腸炎はその発生頻度は少ないものの、治療法は確立しておらずきわめて重篤に陥る場合があることから、その存在を十分啓蒙する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし(投稿準備中)

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし