

6 潰瘍性大腸炎の治療の進歩 — 外科的立場から —

須田 武保

新潟大学大学院医歯学総合研究科腫瘍外科学分野

飯合 恒夫・岡本 春彦・畠山 勝義

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野

Progress in Surgical Treatment of Ulcerative Colitis

Takeyasu SUDA

*Surgical Oncology, Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences*

Tsuneo Imai, Haruhiko OKAMOTO and Katsuyoshi HATAKEYAMA

*Digestive and General Surgery, Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences*

キーワード：潰瘍性大腸炎，回腸囊炎，手術適応

はじめに

難治性炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎（以下UC）は原因不明の疾患であるが，外科的治療面では最近かなり安定した治療効果が期待できるようになった。本稿では，外科的治療の適応，術式，術後QOLなどを述べるとともに，手術例の増加に伴い問題化してきた術後合併症としての回腸囊炎についても最近の知見を述べたい。

手術適応

UCに対する治療は原則として，まず内科的に全身管理および薬物療法が行われ，この後，重症

例や難治例を対象として外科的治療が行われる。外科的治療は全身状態の悪化時に行われる救命的な緊急手術は別として，根治性を得ることができ，術後比較的良好な長期QOLも期待できる。

現在わが国でUCに対する手術適応のガイドラインとして最も標準的な厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班の治療指針案¹⁾を表1に示す。

絶対的適応としては，全身症状の急性増悪，重篤な急性合併症および大腸癌の合併などが上げられる。全身症状の急性増悪については，強力静注療法無効例に対して更に，白血球除去療法 leukocytaphoresis やステロイドパルス療法が行われたり，激症型でも症状の好転がはっきり判断できな

Reprint requests to: Takeyasu SUDA
Department of Surgery The Nippon Dental
University School of Dentistry at Niigata
1-8 Hamaura-cho,
Niigata 951-8580 Japan

別刷請求先：〒951-8580 新潟市浜浦町1-8
日本歯科大学新潟歯学部外科
須田 武保

表1 潰瘍性大腸炎に対する手術適応

1. 絶対的適応
a) 全身症状の急性増悪 重症型で強力静注療法に抗する例、激症型で早期に好転しない症例
b) 重篤な急性合併症 大腸穿孔・急性腹膜炎、中毒性巨大結腸症、大量出血
c) 大腸癌
2. 相対的適応
a) 難治例のうち入退院を頻回に繰り返し、QOLが著しく損なわれる場合
b) ステロイドによる重症副作用が発現するおそれがある例 糖尿病、大腿骨頭壊死、骨粗鬆症、ステロイド離脱症候群、筋症など
c) 大腸外合併症 皮膚疾患（結節性紅斑、壊疽性膿皮症など）、小児の成長障害などを合併して内科的治療が困難な場合
d) 大腸合併症 狭窄、瘻孔形成、膿瘍形成、著明な炎症性ポリープ、異型上皮 dysplasia で特に隆起性病変 plaque like lesion や陥凹性病変を伴う場合

(文献¹⁾ より引用)

いなど外科療法のタイミングが難しいものが多い。しかし、こうした状況下では常に手術の時期を念頭に置くことが肝要である。

相対的適応として難治例は、外科的適応に対して一定の見解が得られず、いまだ論争のあるところである。治療指針案では難治例のうち入退院を頻回に繰り返し、QOLが著しく損なわれる場合を適応とし、例えば10ヶ月に1回以上あるいは20ヶ月に2回以上入院を要したものなどである。手術適応を患者のQOLから規定しており、これも外科治療後のQOL向上が広く受け入れられた結果と考えられる。

次にステロイドによる重症副作用が発現するおそれがある例が上げられている。本来UCの治療においてステロイドは不可欠なものである。副作用の発現に対しても個体差があり、一概にステロイド投与量から副作用の発生を予測して手術適応は決め難いのが現状であるが、総投与量が10,000mgを越えたらステロイドを中止し、手術など他の治療法を考慮する時期と考えられてきている。

手術術式

a. 大腸全摘、回腸囊肛門吻合術 (ileal pouch-anal anastomosis: IPAA)

IPAAはUCの標的である大腸粘膜を全切除し、肛門括約筋機能を温存しながら直腸貯留能を新形成する手術である。本術式はUCを根治し、しかもQOL改善が期待できる治療であり、現在世界各地で広く行われ、待期的手術では標準術式となってきた²⁾。

回腸囊の作製形態としては、これまでにS型、J型、W型、H型およびK型の5種類が報告されているが、最近はJ型かW型が用いられることが多い。

肛門との吻合法には直腸粘膜を完全に切除して手縫いで吻合するIPAAと、直腸粘膜を1～2cm残して器械を用いて吻合する回腸囊肛門管吻合 (ileal pouch anal canal anastomosis: IPCA) がある。前者は疾患の根治性を得、残存粘膜での発癌の危険性をなくすることができる。一方、後者は手術の容易さという点で優れているが、今後、長期経過例で検討を加えていく必要がある。

表2 回腸囊炎の臨床病理学的分類

1. 臨床所見	
正常～軽度	自覚症状(一)～軽度,あるいは頻便(<10行/日)
中等度	自覚症状強い,あるいは頻便(≥10行/日)
重度	メトロニダゾール3ヵ月以上投与,あるいは入院(+)
2. 内視鏡所見	
Normal type	ほぼ正常粘膜;血管透過性も良く,びらん,潰瘍(一)
Focal type	巣状,点状等の限局性粘膜病変(+)
Diffuse type	広範囲に活動期UC様粘膜病変(+)
3. 組織所見	
正常～軽度	すべての生検で正常～慢性炎症細胞浸潤が中等度
中等度	大部分の生検は上記正常～軽度の所見であるが,一部慢性炎症細胞浸潤が高度,あるいは急性炎症細胞浸潤(+)
重度	ほとんどの生検で活動期UC-like所見(+)

b. 結腸全摘, 回腸直腸吻合術(ileorectal anastomosis: IRA)

直腸の炎症が少なければ本術式を施行することで,直腸膨大部や肛門括約筋が完全に温存され良好な直腸機能が期待できる.しかしIRAではUCを根治したわけではなく,残存直腸の再燃や癌化の問題は未解決のまま残されることになる.そのため適応は慎重に決定し,本手術を施行せざるを得ない際にはこうした問題に対する十分な informed consent と術後厳重なサーベイランスが必要である.

c. 腹腔鏡下手術

腹腔鏡下手術はUCに対しても行われ,手術時間がかかるが,低侵襲であり,QOLの改善につながると考えられている.腹腔鏡補助下の本術式自体十分な修練を要し,どの施設でも行えるものではないが,腹腔鏡下手術に対する習熟度があがるにつれて,QOL向上のための一般的な手技の一つになっていくと思われる.

術後 QOL

UC患者の術後QOLに関する厚生省班会議で行われたアンケート結果では,手術あり群が手術なし群に比し日常生活の満足度は同等であった

が,身体的健康度および精神的満足度において有意に良好であった³⁾.

自験 IPAA 例の検討でも術後 QOL をアンケート調査でみると,日常生活の制限が全体的にみて「なし」と答えたものが67%であった.内科治療時と比べて術後 QOL は89%が「良好」あるいは「同等」であった.そして58%が「もっと早く」手術を受ければ良かったとしていて,外科手術後の QOL はほぼ満足のいくものと考えられた⁴⁾.

回腸囊炎に対する一知見

最近,UC大腸全摘後回腸囊造設症例を follow up していると,特有の合併症が認められるようになった.そのうちの一つに回腸囊炎がある.

厚生省班会議での回腸囊炎の診断では「特定の誘因なく下腹部痛,水様頻便,血便,微熱,全身倦怠感などの症状を呈し,内視鏡下で回腸囊粘膜の発赤,びらん,膿苔,易出血性を認める.ただし骨盤内感染症,サルモネラ腸炎,閉塞性回腸炎などを除外することが必要である.」とされる⁵⁾.その治療にメトロニダゾールの投与が有効とされるが,しばしば無効あるいは難治例もあり,その際にはステロイド再使用が有効な例も認められている.

回腸囊炎の実態を把握するために自験例を用いて検討した。対象は大腸全摘、回腸囊肛門吻合術の完了した 89 例のうち、術後回腸囊内視鏡と同時に回腸囊内から複数ヶ所生検が行われた 28 例である。この臨床所見とその時の内視鏡所見および組織所見は、表 2 のように 3 段階に分類し、それぞれ対比し検討した。また今回の検討では臨床所見で中等度以上例を回腸囊炎例とし、重度例を回腸囊炎難治例とした。

その結果、回腸囊炎の頻度は全体で 12.4 % (11/89) であり、難治例は 5.6 % (5/89) であった。通常回腸囊炎例では発症時の平均術後経過月数 57.1 ヶ月、内視鏡所見では Normal ~ Focal で、組織所見では中等度 ~ 正常であった。難治例では平均術後経過月数 18.9 ヶ月と通常例と比べて早く発症しているだけでなく、全例 Diffuse type で組織学的にも UC 様変化が認められた。これらの術前病態を比較すると、通常回腸囊炎例と難治例では UC 発症時平均年齢は 33.0 歳と 24.6 歳、手術時平均年齢 38.3 歳と 29.4 歳で難治例ではより若い傾向があり、UC の広がりも前者で全大腸炎型 4 例、左側大腸炎型 2 例であるのに対して、後者では全例全大腸炎型であった。以上、回腸囊炎でもメトロニダゾールなどが比較効果的な通常のものとはメトロニダゾールで難治でステロイドなどが必要となるものではその患者背景、臨床所見に差があると考えられた。すなわち、回腸囊炎は臨床病理学的に二つの病態に大別され、しかも回腸囊炎難治例は、通常回腸囊炎と成因が異なる可能性も示唆された。

おわりに

今後、従来の大腸全摘術で完治する UC と術後も難治性回腸囊炎や併存症を引き起こす UC で、本当に病因に差異があるかどうか明らかにしていく必要があると考えられた。

文 献

1) 畠山勝義：潰瘍性大腸炎。和田達夫監修，新外

科学大系追補 1 消化管の外科，中山書店，東京 pp301 1996.

- 2) Williams NS: Restorative proctocolectomy is the first choice of elective surgical treatment for ulcerative colitis. Br J Surg 76: 1109-1110 1989.
- 3) 八尾恒良，櫻井俊弘，高添正和，他：炎症性腸疾患患者の Quality of life についての検討（第 2 報）．厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班，平成 6 年度研究報告書，pp57-60 1995.
- 4) 酒井靖夫，畠山勝義，島村公年，他：潰瘍性大腸炎に対する W 型回腸囊肛門吻合術．日外会誌 98: 449 1997.
- 5) 樋渡信夫，棟方昭博，宇都宮譲二，武藤徹一郎：潰瘍性大腸炎治療指針改定案．厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班，平成 6 年度研究報告書，pp76-78 1995.

司会（畠山） UC に対する外科的治療は、病気の根治性が得られるということと、人工肛門が回避できるという術式が既に標準化されてますので、今回は特に回腸囊炎、すなわち pouchitis の病因あるいは治療について述べてもらいましたが、なにかコメント、質問ございませんでしょうか。

司会（本間） すみません、回腸囊炎というのは今後問題になってくると思うんですけど、外科の先生にお渡しする内科の立場としては術前の患者さんの重傷度あるいはその治療内容、さっき最後にお示しいただいたやつも LCAP とかやって結構強い治療をやっているんですが、免疫抑制剤の使用との関係とかあるいは術前に終末回腸に back wash ileitis があったかどうかとか、その辺に関してはいかがでしょうか。

須田 まず最初の術前の状態でいいますと、LCAP なども比較しましたが、どちらの群でも使用されていて、差はないです。治療の内容、免疫抑制剤の使用等も差はなかったと思います。それから back wash ileitis に関しては、臨床的、組織的にそこまで検索されていないのが結構あるんですけど、ただ僕らの今のダブルパウチを作る手術術式ですと、必ずそのときに腸管を開けて terminal ileum のところを見ますので、炎症の強い例は手術のときにその場ですぐわかります。ですがその時にそういうひどい back wash ileitis が回腸にあったというのはなかったと思います。

司会（本間） ありがとうございます。もうひとつなんですけど、diffuse に出てくるやつと focal に出てくる

やつだと、縫合線の上にわりと出てくることが多いという話を聞いたことがあるんですが、とても同じ起序で出てくるとは思えないような病像だと思うんですが、それに関して先生なにかコメントがあったら教えてください。

須田 diffuseなのはああいう風になっているんですけれども、それに対してfocalで前のスライドで示しましたように盛り上がったところにちょこっとのっているのはあれはスーチャーラインの上にのっているの、血行性の障害で潰瘍ができていいる可能性があるんじゃないか

ないかと思います。ちょうど大腸の感染性腸炎みたいに、感染しているところには炎症細胞が多いんですけども、他のところは全く正常な粘膜を介している、そういう感じなのがこのfocal typeで、それでフラジールなんか効くんじゃないかという気がしますけれど、それ以上のことはちょっとわかりません。

司会(本間) ありがとうございます。引き続きまして「炎症性腸疾患の治療と進歩 ― 皮膚科的立場から」, 皮膚科の橋本先生お願いします。

7 炎症性腸疾患の治療の進歩 ― 皮膚科的立場から ―

橋 本 剛

新潟大学医学部皮膚科学教室

司会(本間) ありがとうございます。それではこのご演題につきましてご討議お願いいたします。

飯合 病勢と皮膚の症状は比例するとおっしゃいましたが、最近先ほど本間先生がご紹介してくださったLCAPとかGCAPとかそういう治療法がかなり潰瘍性大腸炎に効くということが分かっています。そのような治療法を用いて壊疽性膿皮症が消退した症例というのは先生ご存知でしょうか。というのはさき程の組織でかなり好中球の関与がありそうでしたので、そういうのはどうかと思ひまして質問したんですけど。

橋本 私今回もちろん自検例はありませんけど、文献で検索した範囲でも壊疽性膿皮症を伴っている症例でそれをやったというのは見当たらなかったのだからないんですが、壊疽性膿皮症というのはご指摘の様に好中球が活動して皮膚を壊すという起序で起きるという風にいわれておりますので、白血球を除去するとかそういう治療は非常に有効じゃないかと思ひます。今後炎症性腸疾患に伴って出てこない場合でも、難治性の場合にはそういう治療法もあるかな、と今日シンポジウムに出させていただいて思ひました。

窪田 免疫抑制剤が本態の治療でも出てきましたが、とくにサイクロスポリンを使用しているということですが、FK506は使われないんですか。

橋本 皮膚科の方でサイクロスポリンを使うというのは実際上の理由で、皮膚科領域で保険適用のある免疫抑制剤がサイクロスポリンだということ、使い慣れてるとい

うことで使ってるんです。それでFKの方は経験がありません。

窪田 トラフの設定はどのあたりにされていますか。

橋本 我々のところでは大体体重あたり5ミリグラムという量で使ひまして、トラフとしては大体150位を目安に投与しております。

窪田 UCやCrohnの場合でも免疫抑制剤を治療薬として使われる場合の血中維持量はどの程度でしょうか。

司会(本間) すいません、今ちょっと具体的な数字が出てきませんが、おそらくそんなものでずっとチェックはしていくんだと思ひますけども、すみません。

橋本 皮膚科の方では好中球性皮膚症というのが、壊疽性膿皮症もそうですけども他にスイート病ですとかそういう疾患が色々ありまして、大体そのサイクロスポリンの今申し上げた大体150くらいのトラフでどれも大体治癒させることができるという風なことなので、一般的にそのくらいの量で使っております。

司会(本間) 以前先生方にお世話になった症例で、GCSFが高かった症例がありましたよね。やはりその後調べてみたんですが、UCでGCSFとか計っている報告があまりないんですよ。こういう症例はシステミックに何か普通のUCとは別なことが起こってると思ひますので、その辺も含めてまた色々教えてください。ありがとうございます。

じゃあ続きまして炎症性腸疾患の治療の進歩ということで整形外科的立場から整形外科の徳永先生お願いします。