日消外会誌　22（9）：2309～2312，1989年

著明な成長障害を合併した19歳男子Crohn病患者の成長促進

公立湖北総合病院外科，同　内科*
奥村　悟　堀　勝文　山本　博史　弘中　武
陳　孟鳳　雨森　正記*　西垣　逸郎*

REVERSAL OF SEVERE GROWTH RETARDATION IN A 19-YEAR-OLD ADOLESCENT WITH CROHNS DISEASE

Satoru OKUMURA, Katsufumi HORI, Hiroshi YAMAMOTO, Takeshi HIRONAKA, Menbon CHIN, Masaki AMENOMORI* and Itsuro NISHIGAKI*
Department of Surgery and Kohoku General Hospital Department of Internal Medicine*

索引用語：Crohn病，成長遅延，経静脈性高カロリー輸液

1. 緒　言

近年わが国におけるCrohn病の小児症例数の増加や若年化傾向が調査研究によって報告[1)2)]されるようになるとともに，小児Crohn病に特有な合併症である成長障害が指摘され，これに対する対策が重要な課題となっている．ちなみに思春期以前にCrohn病に罹患した患者の20～30%に低身長，2次性徴遅延などの成長障害を伴うことが報告されている[3)~5)]．

Laydenら[6)]は，このような成長障害を来す主な原因は旺盛な成長期における貧弱な栄養環境であり，適切な栄養管理を施すことによってこれを防止あるいは改善しうることを報告したが，以後他の報告者もこの事を確認している[7)~10)]．最近われわれも，成長障害を伴った19歳男子の小腸大腸型Crohn病患者に対し病変部腸管切除術に加えて中心静脈栄養を補助とした栄養管理を施した結果，身長・体重の急速な増加と2次性徴の開始をみたので報告する．

2. 症　例

患者：19歳，男性，大学生．

家族歴：特記事項なし．

既往歴：特記事項なし．

現病歴：昭和54年9月（11歳，急性虫垂炎として他院で手術を受けたが，術後も38度前後の発熱が続いたため，約40日間入院した．以後，人が変わったように元気がなくなり，成長障害がみられるようになった（図1）．

昭和56年（13歳），成長障害を主訴に精査の結果，上行結腸に狭窄性病変が発見され，肛門周囲にびらん性病変を伴うことからCrohn病と診断された．当時の身長135.5cm（−2.76SD），体重29.0kg（−1.99SD）で軽度の成長障害が認められるが成長ホルモン，副腎皮質機能検査，甲状腺機能検査に異常は認められなかった（**表1**）．この時以降，約5年間サラゾピリン2～4.5g/日と鉄剤の投与が続けられたが，副腎皮質ステロイドホルモンの投与は受けていない．その後は大学進学とともに来院せず，投薬中止の形となった．

昭和62年6月17日（19歳），高度のイレウス症状を来して当院受診した．緊急手術にて開腹，回腸終末部45cmに著明な腸管拡張と腸間膜のcreeping sign，口側上行結腸15cmに著明な炎症性狭窄を認め，これら病変部を含めた回盲部切除術を行い，正常と考えられる回腸結腸を端々に吻合した．

切除標本：肉眼的には回腸終末部から上行結腸に至る非連続性の病変であり，主として縦走潰瘍からなる．潰瘍底はcobble stone appearanceを呈し，上行結腸壁は著明に肥厚して内腔は高度に狭窄しており，終末部回腸では粘膜は荒廃し壁は非薄化，内腔は著明に拡張している．組織学的には潰瘍周囲に広範な非乾酪性肉芽腫を認め，ところどころに裂溝を伴う全層性炎症性病変である（図2，3）．これらの所見と肛門部病変はCrohn病の診断基準[11)]を満たすものであり，小腸大腸型Crohn病と診断した．

術後経過：術後はKeltsら[8)]の方法にならい，約7週間，中心静脈栄養と食餌を併用した栄養管理を行った．すなわち610～1,610（平均1,152）kcal/日の中心

＜1989年4月12日受理＞別刷請求先：奥村　悟
〒602　京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465
京都府立医科大学第2外科

図1　成長曲線：11歳を境に成長が急激に鈍化した．11～17歳の6年間に身長は年平均0.7cmの伸びを示すに過ぎず，体重はほとんど変化していない．meanおよびSDは昭和58年度文部省学校保健統計調査報告書による．

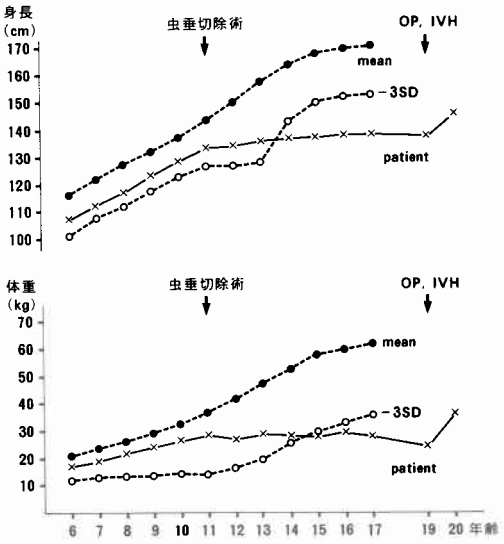


表1　内分泌機能検査

	前	15′	30′	60′	90′	120′	150′	
HGH								
Insulin負荷								
HGH	2.5	2.8	14.6	11.5	4.7	2.6		ng/ml
BS	93	60	58	85	82	82		mg/dl
l-Dopa負荷								
HGH	3.3		13.0	15.4	6.5	4.4	3.9	ng/ml
BS	75		95	79	80	81	85	mg/dl
glucagon-propranorol負荷								
HGH	2.7		10.5	5.8	2.7	4.3	10.2	ng/dl
BS	76		147	165	155	127	72	mg/dl

LH	2.8 mIU/ml	T_3	1.15 ng/ml
FSH	1.9 mIU/ml	T_4	10.6 μg/dl
ACTH	26.0 pg/ml	$^{131}I-T_3RU$	25.7 %
prolactin	6.8 ng/dl	TSH	2.0 μU/ml
testosterone	70 ng/dl		
cortisol	23.9 μg/dl		
尿中17-OHCS	3.1 mg/day		
〃 17-KS	1.5 mg/day		
Rapid ACTH test			
血中11-OHCS			
負荷前	16.6 μg/dl		
〃 後	38.6 μg/dl		

静脈栄養を維持し，術後5日目からは400～1,600（平均1,023）kcal/日の食餌を配した．術後50日目には中心静脈栄養を止めて経口栄養のみとし，65日目に退院した．便通は止痢剤の投与下に1日4回程度の下痢ないしは軟便であった．

図2　著明な狭窄を呈した上行結腸：腸壁の瘢痕化と不整な壁肥厚が顕著で，底部にはcobble stone appearanceと縦走潰瘍を認める．

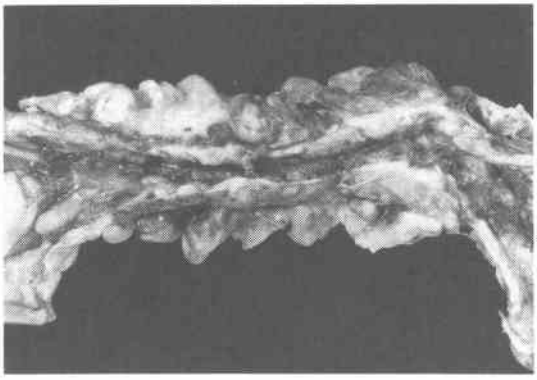
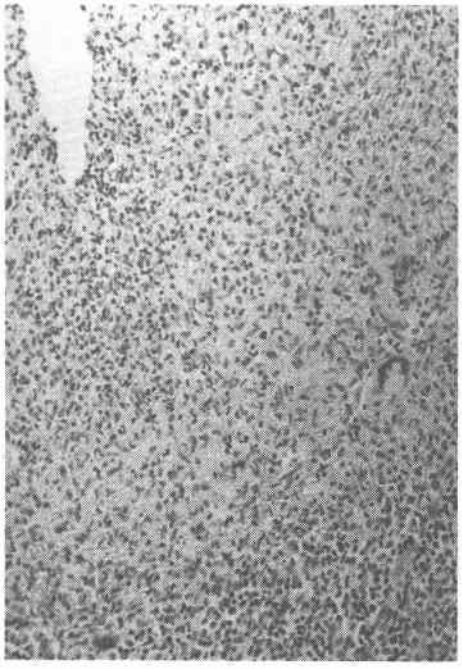


図3　病理組織像（HE染色，×200）．裂溝形成と肉芽腫を示す．肉芽腫の中には巨細胞も見られる．



身体所見：手術時には身長137.6cm，体重25kg，骨年齢12歳，2次性徴はみられず，小学校高学年女児のような容貌を呈していた．術後体重は徐々に増加し，退院時には30kgとなった．術後1年目には身長145.2cm，体重36.5kgに成長し，陰毛の発生などの2次性徴の兆候を認めるようになった．肛門周囲のびらんは便通の改善と平行して改善傾向がみられた．

表2　主要検査所見

	入院時	退院時	術後1年
血液一般			
WBC（×10³/mm³）	23.4	8.4	8.7
RBC（×10⁴/mm³）	400	441	526
Hb（g/dl）	9.7	12.8	14.1
Ht（%）	31.7	39.3	42.6
Plt（×10⁴/mm³）	50.1	33.8	59.5
血液生化学			
LDH（Wrob-U）	525	334	336
GOT（KU）	43	79	33
GPT（KU）	34	84	47
ALP（K-AU）	7.9	22.9	21.5
LAP（GRU）	123	355	239
γ-GTP（IU/l）	23	37	24
ChE（Δ pH）	0.17	0.70	0.57
TP（g/dl）	3.5	6.8	7.1
A/G	1.02	1.70	1.05
ALB（g/dl）	1.77	4.29	3.6
血清鉄（μg/dl）	52	82	36
鉄結合能（μg/dl）	239	267	311
鉄飽和度（%）	22	31	12
T-Ch（mg/dl）	41	123	88
T-G（mg/dl）	41	75	175
β-LP（mg/dl）	38	102	224
P-L（mg/dl）	64	206	135
NEFA（μg/dl）	20	380	196
HDL-Ch（mg/dl）	16	56	24
血清電解質			
BUN（mg/dl）	9.9	8.2	2.5
CRE（mg/dl）	0.5	0.5	0.9
Na（mEq/l）	136.9	140.1	144.1
K（mEq/l）	3.25	4.05	4.06
Cl（mEq/l）	108.9	111	108

検査データの推移をみると栄養状態および貧血の改善は明らかである（**表2**）.

3. 考　察

低身長，2次性徴発来遅延などの成長障害は小児Crohn病に特有かつ頻度の比較的高い合併症であり，慢性炎症性腸疾患という同じ範ちゅうにはいる疾患でありながら潰瘍性大腸炎に成長障害を合併する症例が少ないのとは対照的である[5]，成長障害を来す原因の究明と治療法については現在までに多くの研究が行われてきた.

原因として考えられるものに内分泌異常がある．しかし，われわれの経験のように内分泌環境に異常を認めない症例もある[5)6)8)9)12)]．インスリン負荷試験において成長ホルモンの低反応を示す症例では脳下垂体機能の異常が疑われるが[13]，このような症例に成長ホルモンを投与しても期待したほどの成果はあげられないという[14]．むしろ成長ホルモンに対する末梢器官の反応不良が成長障害の原因であると考えられている.

副腎皮質ステロイドホルモン投与に成長障害の原因を求めるものもあるが，われわれの症例を含めて投与を受けていないにもかかわらず成長障害を来している例がある[3)15)]．一方，逆に少量のステロイドホルモン投与，あるいはこれと他の治療法を組み合わせることにより成長障害の改善をみた症例も報告されており[3)7)10)15)]，ステロイドホルモンの大量投与が成長障害と関係している可能性を否定はできないが，それ以上の推測をできる根拠はない[6)8)].

一方，小児腎不全患者でも成長障害がみられることはよく知られた事実であり，しかも成長速度と摂取カロリーとの間には強い関連があることがわかっている．すなわち，Bettsら[16]は回帰分析を用いて小児腎不全患者では摂取カロリーが同年齢の標準摂取カロリーの80%以上なら正常な成長が期待できるが，40%以下では成長が停止すると述べている．さらに成長障害を来した小児腎不全患者に窒素を除いた高カロリー栄養を投与すると成長速度が増加するという[17].

これらのことからLaydenら[6]はCrohn病患者においても不十分な栄養摂取，吸収不良，必要カロリーの増加が成長障害を来している可能性を想定し，成長障害を合併した4例の小児Crohn病患者に対して80 kcal/kg/日以上の中心静脈栄養による栄養管理を行い，成長が再開しうることを示した．この報告以来，中心静脈栄養および経口成分栄養によって十分な栄養投与を併用する治療法の有用性が相次いで報告され[7)~10)]，Crohn病患者にみられる成長障害の主な原因は旺盛な成長期における貧弱な栄養環境であることが明らかにされてきている.

一方，小児Crohn病の手術適応については賛否両論がある[18)19)]．Crohn病は消化管のどこにでも起こりうる疾患であり，切除範囲を限定するのは再発例[1]，術後短腸症候群の発生例，術後短腸症候群の発生例，術後不良例[8)20)]などの報告および手術のみによる成長促進は期待し難いという報告[21]などもあり困難である．したがって現時点では膿瘍形成，穿孔，閉塞，瘻孔，出血などの合併症を併発した症例以外に手術適応を拡大することには否定的な意見にほぼ一致するであろう[3)5)].

以上の報告を含めて成長障害を合併した小児Crohn病の治療を考えると，可及的速やかに十分な栄養摂取が得られるよう疾病を内科的あるいは外科的にコントロールすることが重要であり，通常の食餌のみでは十分な栄養摂取ができないならば経腸管あるいは経静脈的な栄養補助が必要となる．しかしこのような治療方針もその適用には時期が重要であり，成長が再開するためには当然のことながら骨端線の閉鎖前に治療を開始しなければならない．しかも，Keltsら[8]によると，成長再開の能力は治療開始時の年齢，栄養障害

の期間に依存するから，成長障害を認めれば直ちに治療を開始すべきである．

われわれの経験した症例は，骨年齢が12歳であり現病歴および成長曲線より11歳ころに発症して成長障害を来した小腸大腸型Crohn病患者と考えられる（図3）．さらに術前上記のごとく低栄養状態にあったので次のような治療方針をとった．すなわち腸閉塞を解除し経口摂取を容易にするために病変部腸管切除を行った後，経口栄養に加えて経静脈栄養を補助として栄養状態を改善し成長の再開を図るという方針である．栄養補給の指標として全身状態，体重，血液一般検査，血清蛋白濃度，血中脂質濃度を用いた．この結果，急速な成長の再開と2次性徴の開始をみた．

成長が再開した理由として，(1) 病変部腸管切除により経口摂取が容易になり中心静脈栄養とあわせて術後理想的な栄養管理ができたこと，(2) 暦年齢19歳に対し骨年齢12歳であったこと，(3) 内分泌環境に異常を認めなかったこと，があげられる．

4. 結　語

著明な成長障害を合併した小腸大腸型Crohn病患者に対し病変部腸管切除術に加えて中心静脈栄養を補助とした栄養管理を行い，成長の再開をみたので報告した．

成長障害は小児Crohn病に特有な合併症であるが，適切な時期に適切な治療を行えば成長が再開しうるものと考える．

文　献

1) 笹川　力，木村　明：クローン病の疫学—わが国のクローン病患者（昭和50—54年の5年間）の精密調査成績（1）—．厚生省特定疾患炎症性腸管障害調査研究班，昭和55年度業績集，1981，p248—256
2) 中里　豊，白木和夫：小児のクローン病の全国アンケート調査．日小児会誌　88：26—23，1984
3) Gryboski JD, Spiro HM: Prognosis in children with Crohn's disease. Gastroenterology 74：807—817，1978
4) Puntis J, McNeish AS, Allan RN: Long term prognosis of Crohn's disease with onset in childhood and adolescence. Gut 25：329—336，1984
5) Kirschner BS, Voinchet O, Rosenberg IH: Growth retardation in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 75：504—511，1978
6) Layden T, Rosenberg J, Nemchausky B et al: Reversal of growth arrest in adolescents with Crohn's disease after parenteral alimentation. Gastroenterology 70：1017—1021，1976
7) Strobel CT, Byrne WJ, Ament ME: Home parenteral nutrition in children with Crohn's disease: An effective management alternative. Gastroenterology 77：272—279，1979
8) Kelts DG, Grand RJ, Shen G et al: Nutritional basis of growth failure in children and adolescents with Crohn's disease. Gastrienterology 76：720—727，1979
9) Morin CL, Roulet M, Roy CC et al: Continuous elemental enteral alimentation in children with Crohn's disease and growth failure. Gastroenterology 79：1205—1210，1980
10) Kirschner BS, Klich JR, Kalman SS et al: Reversal of growth retardation in Crohn's disease with therapy emphasizing oral nutritional restitution. Gastroenterology 80：10—15，1981
11) 日本消化器病学会クローン病検討委員会編：クローン病診断基準（案）．日消病会誌　**73**：1467—1472，1976
12) Gotlin RW, Dubois RS: Nyctohemeral growth hormone levels in children with growth retardation and inflammatory bowel disease. Gut **14**：191—195，1973
13) McCaffery TD, Naser K, Lawrence AM et al: Severe growth retardation in children with inflammatory bowel disease. Pediatrics **45**：386—393，1970
14) McCaffery TD Jr, Nasr K, Lawrence AM et al: Effect of administered human growth hormone on growth retardation in inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 19：411—416，1974
15) Whittington PF, Barnes HV, Bayless TM: Medical management of Crohn's disease in adolescence. Gastroenterology 72：1338—1344，1977
16) Betts PR, Magrath G: Growth pattern and dietary intake of children with chronic renal insufficiency. Br Med J 27：189—193，1974
17) Simmons JM, Wilson CJ, Potter DE et al: Relation of calorie deficiency to growth failure in children on hemodialysis and the growth respnse to carorie supplementation. N Engl J Med 285：653—656，1971
18) Lee ECG: Aim of surgical treatment of Crohn's disease. Gut 25：217—222，1984
19) Harris BH, Halabaugh RS, Clatworthy HW Jr: Surgery for developmental and growth failure in childhood granulomatous enteritis. J Pediatr Surg 9：301—304，1974
20) Grand RJ, Homer DR: Approaches to inflammatory bowel disease in childhood and adolescence. Pediatr Clin North Am **22**：835—850，1975
21) Voinchet O, Kirsner JB, Rosenberg IH: Growth retardation in children with inflammatory bowel disease: Evaluation of Surgical Trerapy (Abstr). Gastroenterology 64：816，1973