

卒後教育セミナー4

クローン病の治療—内科治療・手術適応・術式の選択—

東邦大学第1外科

吉 雄 敏 文

クローン病の診断基準, 活動期・非活動期の診断基準, 内科治療(栄養療法・薬物療法), 手術率, 手術適応, 術式適応(広範囲切除・小範囲切除・断端残存病変・strictureplasty)について, 最近の趨勢を述べた。

Key words: Crohn's disease, treatment for Crohn's disease, surgery for Crohn's disease

はじめに

クローン病は消化管全域に発生する可能性がある難治性の非特異的な炎症性疾患であり, わが国でも症例がふえつつある。しかし少数の例外を除けば, 1施設での経験は数十例以内であり, 著者らの経験も1970年以降24例にすぎない。したがってその治療方針を決めるのには当初多くの試行錯誤がみられたが, 幸いに国内での学会, 厚生省研究班などでの経験例の検討から, ある程度の治療の指針はできたものと考えられる。

本症の治療の基本は内科治療であり, その成功率が高まりつつあるが, 罹患期間が長びくにしたがって, 外科的治療を必要とする合併症が出現する率が確実に増加する。外科的治療はあくまでこの合併症を解決する手段にすぎないことを理解しておく必要がある。

クローン病の診断

まず他の炎症性腸疾患との鑑別診断が必要となる。日本消化器病学会クローン病検討委員の診断基準¹⁾が提示されており(**Table 1**), これに準じて確定診断を行う。組織学的所見である4)のサルコイド様非乾酪性肉芽腫が最も重要視されるが, 生検組織からの検出率は高くなく, われわれの内視鏡生検を行いえた18例中6例(33.3%)にしか陽性例はなかった。したがって5)または6)が加わって確診となる症例が多い。

活動期・非活動期の診断

クローン病が診断されて治療方針を決めるためには活動期であるか否かの診断が必要となる。米国のnational cooperative Crohn's disease study

Table 1 Criteria for diagnosis proposed by Crohn's disease study group in Japanese Society of Gastroenterology

- 1) skip or regional lesion
- 2) cobblestone appearance or longitudinal ulcer
- 3) transmural lesion (mass or stricture)
- 4) sarcoid-like noncaseous granuloma
- 5) fissuring or fistula
- 6) anal lesion (intractable ulcer, atypical fistula-in-ano or fissure-in-ano)

It is suspicious with 1) 2) 3), and definite added one in each factor of 4), 5), 6).

But if there is existed 4), it is definite with 2 factors in 1), 2), 3).

Crohn's disease study group: Jpn J Gastroenterol 73: 1467, 1976

(NCCDS)は8因子を選択して, それぞれの評価の重みをも加えた計算式を提示した²⁾。Crohn's disease activity index (CDAI)が150以下を quiescent, 150以上を active, 450以上を extremely severe と規定している。

しかしその後このCDAIの不合理な点を修正するような発表が続き, 1987年 Truelove が chairman となって33名の欧米の専門家が集って international organisation for the study of inflammatory bowel disease (IOIBD)を形成して, 世界各国から提唱された17因子から10因子にしぼり込む作業が行われた³⁾。その結果, **Table 2**に示すような10因子に1点ずつが与えられ, それに赤沈値とCRP値の評価を加えて活動性の評価が行われることになった。わが国の厚生省研究班でもこの評価を採用している⁴⁾。

*第20回卒後教育セミナー・炎症性腸疾患
<1992年5月13日受理>別刷請求先: 吉雄 敏文
〒143 大田区大森西6-11-1 東邦大学医学部第1外科

Table 2 Calculating indices of severity and activity in Crohn's disease proposed by IOIBD

1	abdominal pain
2	diarrhea over 6 times per day or muco-bloody stool
3	anal lesion
4	fistula
5	another complications
6	abdominal mass
7	loss of body weight
8	fever over 38°C
9	abdominal tenderness
10	hemoglobin value under 10g/dl

- Each factor has 1 point.
- Active phase is ruled by 2 points or over with abnormality of ESR and CRP values.
- Non-active phase is ruled by point 1 or 0 with normal ESR and CRP values.

Proceedings in 1985 of malabsorption study group of Japan Ministry of Welfare, p.43

内科療法

クローン病活動期と診断されたら入院加療を行う。内科療法として2本の柱がある。すなわち栄養療法と薬物療法である。

禁食として基本的には経腸成分栄養 (elemental diet: ED)療法^{4)~6)}を行う。最初は完全消化態栄養剤を倍量の水で薄め、2~3日かけて慣らし、目的のカロ

リ-量 (2,100~3,000kcal/day) までもってゆく。

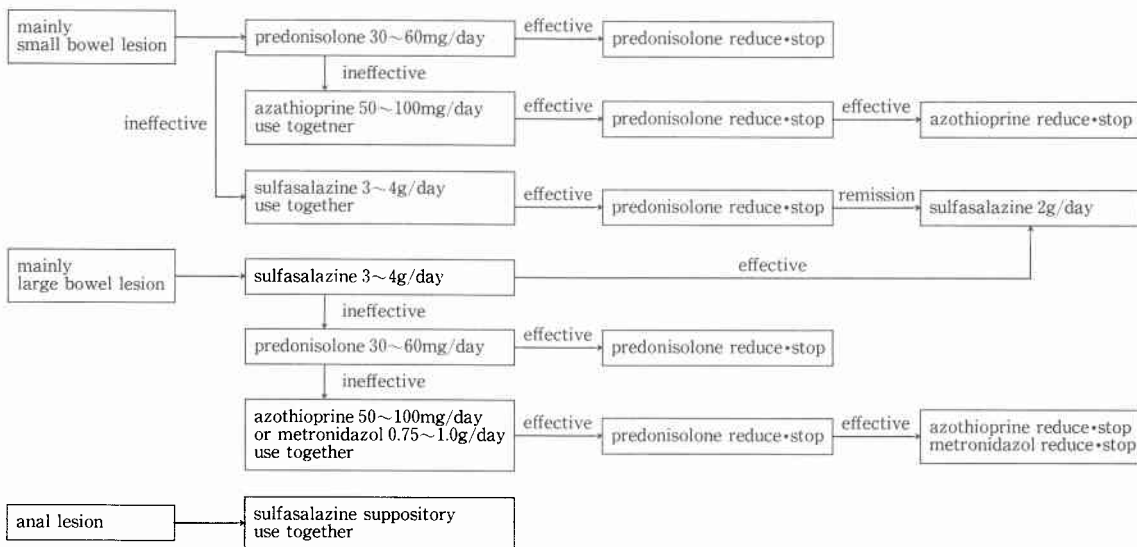
しかし高度狭窄、難治性瘻孔、重症、広範小腸病変では最初から完全静脈栄養 (total parenteral nutrition; TPN) 療法を行うべきであり、また ED 療法が無効の場合も TPN 療法への切換えを試みてみるべきである。

活動期クローン病に対する ED 療法の有効性はかなり高く、樋渡ら⁵⁾は47例、中井ら⁶⁾は37例の ED 療法治療成績を報告している。著者らの施設では8例の経験しかまだないが、有効性の確認をしている。

ED 療法が有効で非活動期に入ったならば、低残渣・低脂肪食の経口摂取を必要エネルギーの約半分にし、夜間に自己挿管による ED を1,200kcal/day 投与する在宅経管成分栄養法 (home elemental enteral hyper-alimentation; HEEH) に移行するか、半消化態栄養剤 (low residue diet) で約半分量のカロリーを補充するかの方法がとられている。

薬物療法としてはステロイドと sulfasalazine (Sal-azopyrin[®])が中心であり、厚生省特定疾患消化吸収障害調査研究班によりクローン病薬物治療指針案⁴⁾ (Fig. 1) が提示されている。これらの薬物治療が ED 療法や TPN 療法と同時に、あるいは少し遅れて開始される。しかし、この案はあくまで指針であり、2~3剤の合併治療も試みられてよい。樋渡ら⁵⁾は ED 療法にステロイドを併用することで、腸管の線維化、狭窄をある程度抑制する可能性が考えられるとして、その

Fig. 1 Medicament therapy for Crohn's disease



Proceeding in 1985 of malabsorption study group of Japan Ministry of Welfare, p.42

併用を推奨している。azathiopurine 以外の免疫抑制剤使用の試みもなされているが、当然副作用の発生に注意をしながら使用することが重要であり、また上記薬剤が無効例に対する第2選択の対象となることは当然である⁷⁾。

クローン病の手術率

米国の前述の group study⁸⁾ (NCCDS) では、発症から20年間の累積手術率は78%に、また30年間のそれは90%に達すると報告されている。そして病型としては ileo-colitis 型が最も早くから手術対象となりやすく、小腸のみの病変がそれに次ぎ、結腸のみの病変は手術率が前2者に比べると低い結果を示している。

わが国では八尾ら⁹⁾は累積手術率が3年で15.5%、5年で25.9%、10年で46.9%の成績を示し、これは前述の NCCDS (1979) や Lind ら (1985) の率よりも低下させることができ、その原因は治療を受けやすいわが国の医療制度と栄養療法が広く導入されている内科治療の差に基づくものと考えている。それにしてもクローン病では手術を避けようとしても手術率は経年的に増加し、診断後5年で1/4が、10年で約半数が手術をせざるをえなくなると考えられる。

馬場¹⁰⁾は厚生省特定疾患として登録されているわが国の症例は1988年約3,000例であり、厚生省研究班の集計244例では171例(70%)が手術され、回盲部型の手術率が高い成績を報告している (Table 3)。

手術適応

Farmer ら¹¹⁾は Cleveland Clinic Hospital での396例の病型別の手術適応を示している。小腸大腸型では閉塞と瘻孔・膿瘍がほぼ同頻度で適応となり、大腸型では閉塞がやや低い頻度であるが、瘻孔と膿瘍を合せ

ると他の適応がほぼ同頻度であり、小腸型では閉塞が圧倒的に多いことがわかる。

最近の文献でわが国の3施設¹²⁾⁻¹⁴⁾と著者らの施設での手術例での手術適応をみると、全91例で、いずれの病型でも閉塞が多い、大腸型で難治の適応が比較的多い、小腸型で穿孔が比較的多いなどの Farmer らの適応とやや異なった特徴がみられた。

術式の選択

Berg (1932) の simple bypass, Garlock (1954) の bypass with exclusion など手術後合併症の risk を避けるための術式の推奨があったが、bypass 手術は再手術率が高く施行されなくなった。Homan ら¹⁵⁾は術後5年および15年の再発率が bypass alone 75%, 94%, bypass with exclusion が63%, 82%に対して、resection では25%, 65%と有意に切除術式で低く、この方法を採用すべきとしている。

切除後の再発が多い事実から肉眼的に病変部から10cm離れた部まで広範に切除することが推奨されたが、多発病変でこの原則を守ると切除範囲が拡大して短腸症候群を来す恐れが出てくる。更科ら¹⁶⁾も小範囲切除が再手術率は高いが、広範囲切除に比べて有意の差がない (Table 4) としているし、全体として小範囲切除の方向にあると良い。しかし Krause ら¹⁷⁾は186例の術後 follow-up を平均18年の長期にわたって行い、10cm以上離れた切除の再発率が31%であったのに対して、それ以下の切除では83%という data を示し、広範囲切除の有用性を主張している。わが国でも孤立性病変に対しては10cm以上離れた切除を推奨する意見が多い¹²⁾¹³⁾¹⁶⁾。

区域リンパ節郭清の必要性は現在否定的である。

Table 3 Cumulative rates of operation and recurrence of Crohn's disease in Japanese registration cases

Location of lesions	Cases	Op-cases	Rates	Rec ⊖	Rec ⊕	Rates	Not followed
Small bowel only	68	50	74%	23	11	22%	6
Ileo-cecum	44	42	95%	29	2	5%	1
Ileo-colon	83	48	58%	30	16	33%	2
Total colon or multiple lesions	23	12	52%	6	5	42%	1
Localized in right colon	12	8	67%	7	1	13%	0
Localized in left colon	14	11	79%	9	1	9%	1
Total	244	171	70%	114	36	21%	11

Rec: Recurrence

Baba S: J Clin Surg 45: 1401, 1990

Table 4 Operation methods and rates of reoperation

Operation methods	Cases	Cases of re-op	Rate of re-op (%)
Wide bowel resection	15	6	40
Limited bowel resection	20	12	60
Exclusion of lesion & mucous fistula formation	6	1	16.7
Bypass procedure	2	2	100

Sarashina H et al : Gastroenterol Surg 14 : 721, 1991

Table 5 Disease at margin of resection and reoperation

Disease at margin	Reoperation		Rates of reoperation
	Yes	No	
No (n=18)	7	11	39%
Yes (n= 7)	4	3	57%
Total	11	14	44%

p=0.35 (Fisher's exact test)

Suzuki H et al : Gastroenterol Surg 14 : 729, 1991

Table 6 Marginal involvement and recurrence rate

Marginal involvement	Recurrence rates
Longitudinal ulcer or cobblestone lesion (n=13)	92.3%
Small or fine lesion (n= 7)	71.4%
Free of margin (n=12)	75.6%

Yao T et al : Gastroenterol Surg 14 : 685, 1991

切除断端に病変が残存するような切除は当然再発が多いことが考えられるが、鈴木ら¹⁸⁾は病変残存がある方が再手術率は高いが有意の差ではない成績を示している(**Table 5**)。また Pennington ら¹⁹⁾は組織学的検査での normal margin の再発率50% (26/52) と involved margin のそれが61% (31/51) と差がないと報告している。

しかしこれは残存病変の質の問題であって、八尾ら⁹⁾は小あるいは微細病変の残存は再発率に影響を与えないが、縦走潰瘍や敷石像のような病変が残れば明らかに再発率が高い成績を示し(**Table 6**)、Wolff ら²⁰⁾は残存病変の組織学的所見で tissue necrosis または granulomatous change のあるものの3年および5年後の再発率は58%、70%であるのに対して、それらの変化のないものでは32%、47%と、tissue destruction のある病変を残すことの危険性を重視している。

Table 7 Results after strictureplasty

Kaplan-Meier estimates of percentages of sites without reoperation

Months	Procedures	
	Resections (group A and B)	Strictureplasty (group B)
20	94.6(±1.8)	91.9(±2.5)
40	83.5(±3.0)	79.1(±5.1)
60	73.9(±3.7)	74.3(±7.4)

Values are mean percentages with standard errors in parentheses. Sayfan J et al : Br J Surg 78 : 336, 1989

Authors	Cases	No. of SP	Cases of Rec	No. of Re-SP
Dehn TCB et al (1989)	24	86	4	13
Nakai K et al (1991)	6	.	0	0
Segami H et al (1992)	7	30	0	0

SP: Strictureplasty Rec: Recurrence

小腸の多発性狭窄病変を認める場合に、これらをすべて切除するとやはり short bowel になってしまう。それを避けるために Lee ら²¹⁾は小範囲切除と strictureplasty を行った。それ以来欧米では多くの施設で行われるようになってきた。わが国では瀬上ら²²⁾が7例30病変で行い、平均17.1か月の follow-up で再狭窄症状を認めていないと報告している。Sayfan ら²³⁾、Dehn ら²⁴⁾、中井ら⁶⁾の術後成績を **Table 7** に示す。著者らも最近1例で2か所の本法を施行し、まだ経過期間が短かいが良好な結果を得ている。しかし本法はまだその効果が確定したのではなく、過度の切除を避けるために行われるべき方法と考えられている。

以上 Crohn 病に対する治療の最近の趨勢を展望した。

文 献

- 1) 日本消化器病学会クローン病検討委員会：クローン病の診断基準(案)。日消病会誌 73 : 1467-1478, 1976

- 2) Best WR, Becketl JM, Singleton JW et al: Development of a Crohn's disease activity index. National cooperative Crohn's disease study. *Gastroenterology* 70 : 439-444, 1976
- 3) de Dombal FT, Softley A ; IOIBD report No 1 : observer variation in calculating indices of severity and activity in Crohn's disease. *Gut* 28 : 474-481, 1987
- 4) 井上 班 : クローン病治療指針案. 厚生省特定疾患消化吸収障害調査研究班, 昭和 60 年度業績集, 1986, p42-43
- 5) 樋渡信夫, 豊田隆謙 : クローン病の ED 療法. 医のあゆみ 149 : 339-341, 1989
- 6) 中井勝彦, 青木克憲, 馬場正三 : クローン病の内科的治療—とくに栄養療法について—. 消外 14 : 711-719, 1991
- 7) 杉田 昭, 福島恒男 : クローン病の内科治療—とくに免疫抑制療法について—. 消外 14 : 703-709, 1991
- 8) Mekhjian HS, Switz DM, Watts HD et al : National cooperative Crohn's disease study : Factors determining recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* 77 : 907-913, 1979
- 9) 八尾恒良, 岡田光男, 飯田三雄ほか : Crohn 病の長期経過. 消外 14 : 685-692, 1991
- 10) 馬場正三 : 保存的治療の適応と限界—外科から, 内科から—, Crohn 病. 外科から. 臨外 45 : 1401-1407, 1990
- 11) Farmer RG, Whelan G, Fazio VW : Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology* 88 : 1818-1825, 1985
- 12) 浜野恭一, 秋本 伸, 亀岡信悟 : クローン病の治療と予後. 消外セミナー 15 : 62-78, 1984
- 13) 藤吉 学, 磯本浩晴, 白水和雄ほか : クローン病の外科的治療—術後経過と成績について—. 日本大腸肛門病会誌 42 : 1198-1204, 1989
- 14) 吉村茂昭, 有馬純子, 八尾恒良ほか : Crohn 病の外科的治療成績と再発様式について—自験 36 例の検討—. 日本大腸肛門病会誌 43 : 1170-1180, 1990
- 15) Homan WP, Dineen P : Comparison of the results of resection, bypass, and bypass with exclusion for ileocaecal Crohn's disease. *Ann Surg* 187 : 530-535, 1978
- 16) 更科広美, 横山正之, 斉藤典男ほか : クローン病の外科的治療—その適応と術式の選択—. 消外 14 : 721-727, 1991
- 17) Krause U, Ejerblad S, Borgman L : Crohn's disease. A long-term study of the clinical course in 186 patients. *Scand J Gastroenterol* 20 : 516-524, 1985
- 18) 鈴木宏志, 松本好市, 山本純三ほか : クローン病の術後再発とその治療. 消外 14 : 729-735, 1991
- 19) Pennington L, Hamilton SR, Bayless TM et al : Surgical management of Crohn's disease. Influence of disease at margin of resection. *Ann Surg* 192 : 311-318, 1980
- 20) Wolff BG, Beart RW Jr, Frydenberg HB et al : The importance of disease-free margins in resections for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 26 : 239-243, 1983
- 21) Lee ECG, Papaioannou N : Minimal surgery for chronic obstruction in patients with extensive or universal Crohn's disease. *Ann R Coll Surg Engl* 64 : 229-233, 1982
- 22) 瀬上秀雄, 佐々木巖, 舟山裕士ほか : Crohn 病小腸狭窄病変に対する stricture plasty の検討. 日本大腸肛門病会誌 45 : 30-34, 1992
- 23) Sayfan J, Wilson DA, Allan A et al : Recurrence after strictureplasty or resection for Crohn's disease. *Br J Surg* 76 : 335-338, 1989
- 24) Dehn TCB, Kettlewell MGW, McCmortensen NJ et al : Ten-year experience of strictureplasty for obstructive Crohn's disease. *Br J Surg* 76 : 339-341, 1989

Treatment for Crohn's Disease —Medical Treatment·Indication for Surgery·Choice of Operation Methods—

Toshifumi Yoshio

First Department of Surgery, Toho University School of Medicine

Recent trends in diagnostic criteria, calculating indices of activities, medical treatments (nutritional and medicament therapy), cumulative operation rates, indications for surgery, choice of operation methods (wide or limited resection, marginal involvement, strictureplasty) in Crohn's disease were discussed.

Reprint requests: Toshifumi Yoshio First Department of Surgery, Toho University School of Medicine 6-11-1 Omorinishi, Otaku, 143 JAPAN