

成長障害を合併した潰瘍性大腸炎に対する手術治療の効果

横浜市立大学第2外科

山本 雅由 杉田 昭 山崎 安信
原田 博文 瀧本 篤 荒井 勝彦
竹内 信道 石黒 直樹 福島 恒男

横浜市大第2外科で治療した若年者の潰瘍性大腸炎25例中、成長障害の合併は5例であり、それらに対して手術の効果を検討した。全例、全大腸炎型で男女比は4:1であった。手術適応は重症発作が2例、難治例が3例であり、3例に回腸直腸吻合術、2例に回腸肛門吻合術を行った。手術時の平均年齢は14歳(13~15歳)、発症より手術までの病期期間は平均3.8年(4か月~10年2か月)で、prednisolone投与量は平均10,066mg(1,560~23,375mg)と多量であった。成長障害は身長、体重を指標に、手術前と手術後平均3.8年後(2~6年)とを比較した。手術前の身長は全例-1SD以下であったが、手術後は3例が-1SD以内に改善し、改善度は平均+0.8SDであった。手術前の体重は4例で-1SD以下であったが、手術後は3例が-1SD以内に改善し、改善度は平均+0.9SDであった。重症例やステロイドを長期投与された成長障害をもつ若年者は術後に改善がみられ、手術治療が有効であった。

Key words: growth retardation in children with ulcerative colitis, extracolonic manifestations of ulcerative colitis, side effects of steroid, surgical treatments for growth retardation in ulcerative colitis

はじめに

潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis, 以下UC)はクローン病(Crohn's disease, 以下CD)とともに原因不明の難治性の炎症性腸疾患であるが、関節炎や血栓性静脈炎、尿路結石など種々の腸管外合併症がある。成長障害はその1つで、成長期にUCが重症となったり、大量の副腎皮質ホルモン剤の投与による副作用のため起こることが知られている¹⁾²⁾。今回われわれは、成長障害を合併し、手術治療後改善した症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

対象および方法

対象は当科で治療を行った若年者(15歳以下)のUC 25例中、成長障害を認めた5例である(**Table 1**)。男性4例、女性1例で、全例全大腸炎型であり、3例は重症発作、2例は難治で全例手術が行われた。発症から手術までの平均病期期間は2年11か月で、手術は3例に回腸直腸吻合術、1例にJ型回腸囊肛門吻合術、1例にJ型回腸囊肛門管吻合術を行った。手術時の平

均年齢は14歳であった。手術前の治療は全例にsalazosulapyridine(SASP)とprednisolone(PS)が投与されており、手術前のPS投与量は平均10,066mg(1,560~23,375mg)で体表面積当たりの1日量は平均11.81mg(2.15~25.09mg)であった(**Table 2**)。身長、体重による発育状態の評価は平成2年度文部省学校保健統計調査報告書³⁾および昭和63年度厚生省国民栄養調査報告書⁴⁾の平均値と標準偏差値(standard deviation, 以下SD)より計算し、-1SD以下低値を示すものを成長障害として、手術前と手術後平均4年7か月(2~7年)の値を比較した。また栄養指標として、末梢血ヘモグロビン、血清アルブミン、rapid turnover protein(プレアルブミン、トランスフェリンおよびレチノール結合タンパク)、総リンパ球数、血清総コレステロールを測定した。

結 果

(1) 身長

手術前後では比較したものであるが、全例-1SD以下で、-3SDのものが1例認められた。手術後3例が-1SD以内に改善し、そのうち2例は平均以上に改善した。しかし残り2例は-1SD以下であったが、そ

<1992年6月17日受理> 別刷請求先: 山本 雅由
〒232横浜市南区浦舟町3-46 横浜市立大学浦舟病院第2外科

Table 1 Preoperative data of growth-retarded children with ulcerative colitis

Case No.	Sex	Age at		Duration of colitis	Height (SD) (cm)	Weight (SD) (kg)	Operative procedures
		Onset (y)	Ope. (y)				
1	M	9	13	4y 1m	150 (-1.1)	40 (-0.9)	PC, IAA
2	M	13	13	4m	148 (-1.4)	32 (-1.7)	TC, IRA
3	F	12	14	2y 1m	150 (-1.3)	36 (-2.0)	TC, IRA
4	M	8	15	7y 1m	150 (-3.0)	35 (-2.4)	PC, SIAA
5	M	14	15	11m	160 (-1.3)	38 (-2.1)	TC, IRA
Mean		11	14	2y11m	(-1.6)	(-1.8)	

PC=proctocolectomy, TC=total colectomy
 IAA=ileoanal anastomosis, IRA=ileorectal anastomosis
 SIAA=stapled ileoanal anastomosis with PCEEA

Table 2 The total of prednisolone was given growth-retarded children with ulcerative colitis preoperatively

Case No.	Area of body surface (m ²)	Duration of colitis	Total amount of prednisolone preoperatively (mg)	Preoperative prednisolone dose (mg/m ² /day)
1	1.30	4y1m	23,375	12.2
2	1.16	4m	1,560	11.2
3	1.23	2y1m	7,705	8.4
4	1.22	7y1m	6,678	2.2
5	1.33	11m	11,012	25.1
Mean	1.25	2y11m	10,066	11.8

Table 3 The effect of surgical treatment in 5 children with ulcerative colitis

Case No.	Sex	Height (cm)		Weight (kg)		Duration of follow-up
		preop.	postop.	preop.	postop.	
1	M	150 (-1.1)	170 (+0.1)	40 (-0.9)	58 (-0.1)	2y11m
2	M	148 (-1.4)	173 (+0.4)	32 (-1.7)	56 (-0.6)	4y 2m
3	F	150 (-1.3)	150 (-1.8)	36 (-2.0)	45 (-1.1)	3y11m
4	M	150 (-3.0)	161 (-1.8)	35 (-2.4)	45 (-1.8)	2y 3m
5	M	160 (-1.3)	167 (-0.7)	38 (-2.1)	56 (-0.8)	7y
Mean		(-1.6)	(-0.8)	(-1.8)	(-0.9)	4y 7m

のうち1例は-3SDから-1.8SDと改善が認められている。改善度は平均+0.8SDであった (Table 3,

Fig. 1 Growth chart in 4 boys with ulcerative colitis

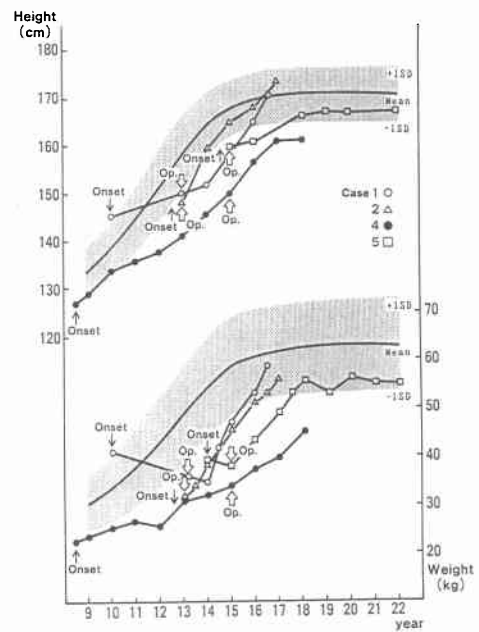
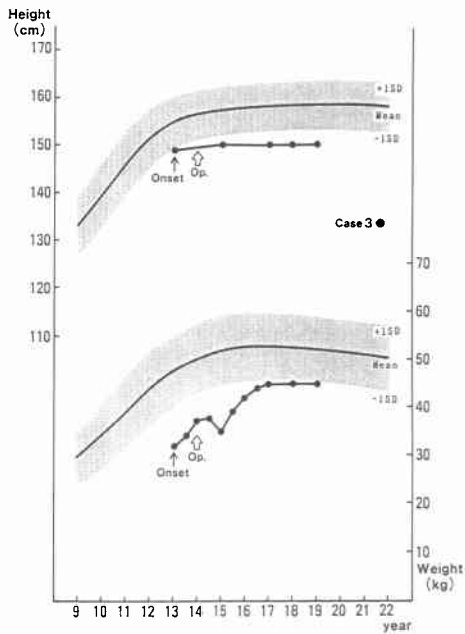


Fig. 1, 2).

(2) 体重

手術前は全例平均以下で、-1SD以下が1例、-2SD以下が3例も認められた。手術後は3例が-1SD以内に改善し、残り2例は-1SD以下であったが、ともに改善がみられており、改善度は平均+0.9SDであった (Table 3, Fig. 1, 2).

Fig. 2 Growth chart in one girl with ulcerative colitis



(3) 2次性徴

5例中4例は男性であるが、手術前には4例ともに外性器と恥毛の発達の遅れなど2次性徴の障害はなかった。女性の1例では、初潮が12歳でみられたが、月経の間隔が20~30日と不規則で、手術前3か月は無月経の状態であった。恥毛は認められたが、年齢に比べて乳房の発達は未熟であった。手術後は1か月程度で月経が始まり、その後順調であり、また乳房の発達を認めた。

(4) 手術前の栄養状態

血中ヘモグロビン値は全例10g/dl以上で著しい低

下は認められなかった。血清アルブミン値は平均3.2g/dlで低下していたが、特に症例1では1.4g/dlと低下していた。Rapid turnover proteinはプレアルブミン、トランスフェリンが正常範囲内であったが、レチノール結合タンパクは平均1.7mg/dlと低下していた。総リンパ球数は平均2,044.3/mm³とやや低下しており、症例1は1,300/mm³と著明に低下していた。平均総コレステロール値は正常範囲内であった (Table 4)。

考 察

若年者の潰瘍性大腸炎症例には成長障害が合併することが知られており、中里ら⁵⁾の全国調査では19.4%、Bergerら¹⁾の報告では22%である。原因として炎症の持続や下痢のための食物摂取量の減少、病変部よりの蛋白漏出による栄養障害、また大量の副腎皮質ホルモン投与の副作用などが考えられている。

栄養障害について考えると、その原因の1つに食物摂取量の低下があるが、これは腹痛や下痢、下血などの消化器症状の強い時による食欲不振や、腹痛や下痢を恐れることにより食物摂取を自ら制限する傾向があること、さらに腸底護のための低残渣、非刺激性食物の摂取により食事の片寄りが起き、摂取カロリーが低下することに起因すると思われる。また神経性食欲不振症と同様の症状を示したり、実際にうつ病や自閉症などの精神的疾患の合併が認められることがある。UCでは病変の主体が大腸であるため、CDのように小腸における吸収障害はほとんど認めないが、蛋白漏出による低蛋白血症が合併する。さらに慢性炎症や発熱による体内代謝の亢進による原因も考えられる。

成長障害の原因となるような一次的な中枢レベルの成長ホルモン分泌不全の可能性を示唆した報告がある²⁾が、これに対して栄養障害が内分泌異常をもたら

Table 4 Evaluation of preoperative nutrition of growth-retarded children with ulcerative colitis

Case No.	Hb (g/dl)	Alb (g/dl)	PA (mg/dl)	Tf (mg/dl)	RBP (mg/dl)	TLC (/mm ³)	TC (mg/dl)
1	13.1	1.4	—	—	—	1,300	215
2	10.9	3.2	29.0	250	2.1	2,120	130
3	11.1	4.4	8.0	250	0.6	2,627	131
4	12.2	4.2	15.6	317	2.4	—	193
5	13.6	3.0	—	120	—	2,130	93
Mean	12.2	3.2	17.5	234.3	1.7	2,044.3	152.4

Hb=hemoglobin, Alb=albumin, PA=prealbumin, Tf=transferrin, RBP=retinol binding protein, TLC=total lymphocyte count, TC=total cholesterol

し、成長障害の原因となるともいわれている⁹⁾⁷⁾。

他に Nishi ら⁹⁾は、成長障害や性発育遅延に低亜鉛血症が関与して、亜鉛投与によりこれらが改善する例を報告している。自験例では栄養障害は軽度であり、また低亜鉛血症は1例のみであった。

大量の副腎皮質ホルモン投与が成長障害をもたらすといわれているが、その原因の主なものとして、蛋白代謝障害説や、Ca 代謝障害説、成長ホルモン障害説、Somatomedin 障害説がある⁹⁾。糖質コルチコイドは蛋白異化ホルモンのため DNA, RNA 合成を阻害し、細胞分裂を低下させるため、軟骨細胞の蛋白合成を阻害する。また成長ホルモンの分泌を抑制したり、ソマトメジンの末梢組織における感受性の低下あるいはその肝における産生の抑制をもたらす。さらに活性型ビタミン D₃ の産生を抑制し、腸からのカルシウム吸収を低下させる作用があるためといわれている。

Metre ら¹⁰⁾は PS 5mg/m²/day の量を6か月以上続けた場合に成長障害をきたすと報告している。自験例では上記の条件を満たすものは5例中3例で、平均投与量11.8mg/m²/day で、平均投与期間2年11か月であった。上記の条件を満たさない2例を調べてみると、1例は投与量11.2mg/m²/day であるが、投与期間が4か月であった。しかし発症時にすでに身長が-1.4SD、体重も-1.7SD であり、消化器症状が発現する前より低身長が認められている。これは腸における吸収障害が下痢の発現に先行した結果、発育に不可欠な因子の吸収不全が生じたためといわれている¹¹⁾が、これに相当するかも知れない。残り1例は、PS の投与量が2.2mg/m²/day と少ないが、投与期間が7年1か月と5例中1番長かった。竹内¹²⁾は PS を総量1,000mg 以上投与すると身長発育の抑制がみられたといっている。これによると残り1例も総投与量が6,678mg であるため条件を満たすことになる。

われわれの症例は副腎皮質ホルモンを中心とする保存的治療での改善はみられなかったため、手術治療を行ったが、手術後身長では5例中4例に改善を認め、体重では全例に改善を認めた。これは炎症の主体を切除したことと、またそれにより手術前に投与していた副腎皮質ホルモンを中止、あるいは減量できたことによると思われる。副腎皮質ホルモン長期投与による身長発育の抑制も、その投与中止により上記のような catch up growth が期待される。ただし、その発現を十分期待するためには対象の骨年齢が若くなければならない。以上よりわれわれの症例で、身長の発育が十

分でなかった1例は女性であり、手術時の年齢が14歳で、手術後しばらく副腎皮質ホルモン剤を使用していたため、十分な catch up growth が得られなかった可能性がある。しかし手術前の不規則で2~3か月みられなかった月経が手術後1か月で出現し、しかも順調となったことは、成長発育が得られたと考えて良いと思われる。

潰瘍性大腸炎患児の成長障害の主成因は副腎皮質ホルモンの長期投与によるものと思われ、低栄養や内分泌異常などの原因はそれに次ぐものと思われる。骨年齢が若い患児で副腎皮質ホルモンの長期投与を認め、それから離脱できない場合は、骨端線が閉鎖する以前に手術療法により成長障害を防止することが重要と思われる。

なお、この論文の要旨は第38回日本消化器外科学会総会(1991年7月、東京)において発表した。

文 献

- 1) Berger M, Gribetz D, Korelitz BI: Growth retardation in children with ulcerative colitis: The effect of medical and surgical therapy. *Pediatrics* 55: 459-467, 1975
- 2) McCaffery TD, Nasr K, Lawrence AM, et al: Severe growth retardation in children with inflammatory bowel disease. *Pediatrics* 45: 386-393, 1970
- 3) 文部省大臣官房調査統計企画課編: 平成2年度学校保健統計調査報告書。大蔵省印刷局, 東京, 1991, p11
- 4) 厚生統計協会編: 厚生指針。国民衛生の動向 37, 厚生統計協会, 東京, 1990, p454
- 5) 中里 豊, 白木和夫: 小児の潰瘍性大腸炎の全国アンケート調査。日小児会誌 87: 24-29, 1983
- 6) 藤沢卓爾, 小野栄一郎, 弓削 建ほか: 慢性疾患管理の実際, 潰瘍性大腸炎, クロウン病患児と家族の管理-とくに成長障害と栄養管理-。小児内科 18: 1531-1536, 1986
- 7) 藤沢卓爾, 小野栄一郎, 木村昭彦ほか: 小児炎症性腸疾患患者の内分科学的検討。日消病会誌 84: 2323-2330, 1987
- 8) Nishi Y, Lifshitz F, Bayne MN, et al: Zinc status and its relation to growth retardation in children with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 33: 2613-2621, 1980
- 9) 吉田 久: 副腎皮質ホルモンと発育障害。諏訪城三編。小児科 Mook, No 6, 小児の発育障害。金原出版, 東京, 1979, p148-158
- 10) Van Metre TE, Niermann WA, Rosen LJ: A comparison of the growth suppressive effect of cortisone, prednisone, and other adrenal cor-

- tical hormones. *J Allergy* 31 : 531—542, 1960
- 11) 河盛重造, 三宅 建, 吉田隆実ほか: 小児期発症の潰瘍性大腸炎と合併症の検討—自験例の6例について—. *日小児会誌* 91 : 781—786, 1987
- 12) 竹内 慎, 坂井昭彦: 副腎皮質ステロイド剤投与小児の身長成長. *小児科診療* 33 : 434—438, 1970

The Effect of Surgical Treatment of Growth Retardation in Children with Ulcerative Colitis

Masayoshi Yamamoto, Akira Sugita, Yasunobu Yamazaki, Hirofumi Harada, Atsushi Takimoto, Katsuhiko Arai, Nobumichi Takeuchi, Naoki Ishiguro and Tsuneo Fukushima
Second Department of Surgery, Yokohama City University School of Medicine

The effects of surgery on five adolescent patients with ulcerative colitis complicated with growth retardation were evaluated. They consisted of 4 boys and one girl who ranged in age from 13 to 15 years (mean, 14 years) at the time of surgery. They comprised 2 with fulminating colitis and 3 with intractability. Three were treated with total colectomy and ileorectal anastomosis, two with proctocolectomy and ileoanal anastomosis. The average period from onset to surgery was 3.8 years (range, 4 months to 10 years and 2 months) and prednisolone was given at a total dose of 10066 mg (range, 1560 to 23375 mg). Their height and weight were assessed both pre- and postoperatively. The mean height of the patients was -1.6 SD preoperatively, and they recovered to an average of -0.8 SD at 3.8 years postoperatively (mean increment, $+0.8$ SD). Their mean weight was -1.8 SD preoperatively, and they recovered to an average of -0.9 SD at 3.8 years postoperatively (mean increment, $+0.9$ SD). Surgery should be considered for growth-retarded children with fulminating colitis or on long-term steroid therapy.

Reprint requests: Masayoshi Yamamoto Second Department of Surgery, Yokohama City University School of Medicine
3-46 Urafune-machi, Minami-ku, Yokohama, 232 JAPAN
