

症例報告

Infliximab が著効した巨大会陰欠損を伴ったクローン病の1例

社会保険中央総合病院大腸肛門病センター

大橋 勝久 古川 聡美 小村 憲一
山名 哲郎 岡本 欣也 高橋 知子
小原 邦彦 岡田 大介 佐原力三郎

症例は25歳の男性で、近医より管理困難な巨大肛門周囲膿瘍の診断で紹介入院となった。当初クローン病を強く疑ったが、入院後の検査では消化管病変認めず、後日行ったデブリッドメントの会陰組織よりクローン病の診断にいたった。会陰部は難治創化し、大きな組織欠損の状態となった。疼痛もひどく、麻薬製剤投与でも除痛不十分であったが、Infliximabの投与により速やかな除痛と創傷治癒を認めた。自験例のような巨大な組織欠損と疼痛に対しInfliximabが著効した報告は本邦では認めなかった。

はじめに

痔瘻先行型のクローン病（以下、CD）では、その特徴的な肉眼検査所見からCDを疑うものの、後日発症した消化管病変から診断に至る例が多い。結果として内科的治療の遅れとなるが、幸いにほとんどの症例では、適切な外科的処置により痔瘻病変の症状は改善する。しかしながら、中に著しくquality of life（以下、QOL）を損なう痔瘻病変も存在し、人工肛門造設もやむを得ない症例も散見する。今回、我々は巨大な会陰欠損状態に陥り長期入院を要したCDを経験した。人工肛門造設後も疼痛管理に難渋したが、Infliximab投与により劇的に改善し、退院可能となった。

症 例

患者：25歳、男性

主訴：肛門部痛、発熱

既往症：特記すべきことなし。

現病歴：平成17年3月肛門痛発症。同年4月他院で大腸内視鏡検査を受けたが異常を認めなかった。同年4月他院を受診し、肛門周囲膿瘍の診断で同年5月および6月にドレナージ術を受けた。同院でCDを疑い再度大腸内視鏡検査を行った

が、回腸末端部まで異常認めなかった。その後敗血症となり、他病院に転院し、横行結腸双孔式人工肛門造設を受けた。同年7月退院後も発熱と肛門痛続き、同年8月他院から当院で紹介入院となった。

入院時現症：体温37.2℃。脈拍60回/分。身長178cm、体重58kg。会陰部に皮膚ポケットを有する巨大な空洞を形成し、両側坐骨直腸窩が露出していた。直腸型CD特有の、いわゆる直腸からの瘻孔（penetrating lesion）は認めなかった。右上腹部に横行結腸双孔式人工肛門を有していた。

入院時血液検査所見：WBC 11,350/μl、CRP 19 mg/dlと著明な炎症反応を認めた。Hb 12.7g/dl、HT 37.4%と若干の貧血を認めるほか、血液生化学凝固検査では異常を認めなかった。

小腸造影X線検査：異常を認めなかった。

ストマ造影X線検査：口側および肛門側にかけて、大腸に異常を認めなかった。

MRI：肛門挙筋下、両側坐骨直腸窩に巨大な空洞を形成していた（Fig. 1A, B）。

入院後経過：消化管検査ではCDの診断にいたらなかった。会陰創からは間歇的に粘液便の分泌とそれに伴う肛門痛悪化、また小腸造影X線検査後に自然肛門からバリウム便の漏出を認めた。前医で造設したストマは陥没傾向で、それに伴う便

Fig. 1 A, B : Abdominal MRI performed at admission showed huge bilateral ischioirectal abscess under levator ani muscle.

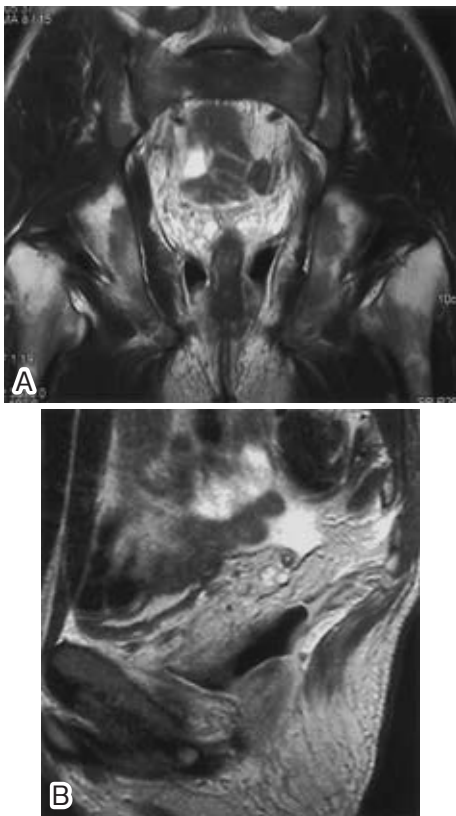
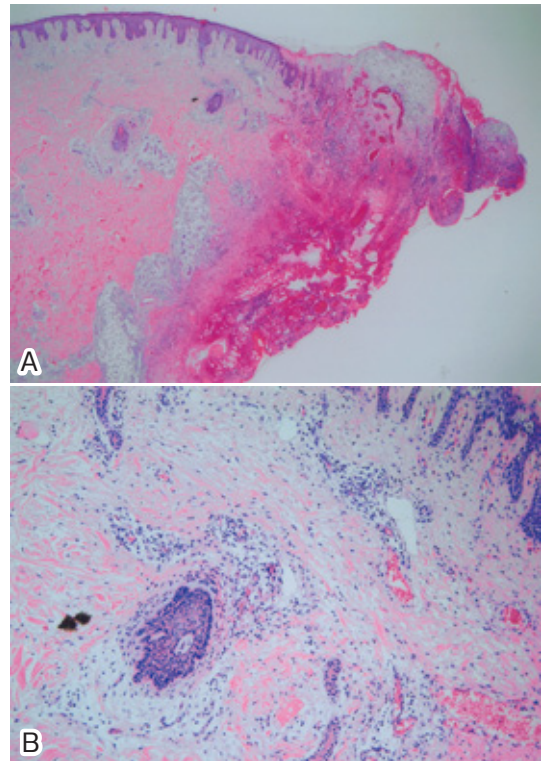


Fig. 2 A, B : Microscopic examination (H.E. stain). There are epithelioid granuloma nearby perianal abscess with giant cell.



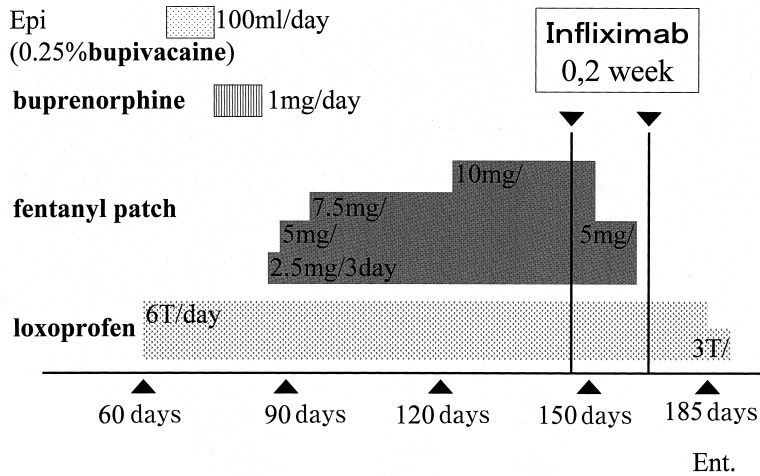
の拾いこみを考え、平成 17 年 9 月横行結腸人工肛門閉鎖と S 上結腸単孔式人工肛門造設を施行した。その後も会陰創は改善なく、平成 17 年 11 月ポケット形成していた皮膚および不良肉芽に対しデブリッドメントを施行した。その際、提出した会陰組織より、巨細胞を伴う類上皮性肉芽腫を認め (Fig. 2A, B), CD の診断に至った。この際の会陰創は入院時とほぼ改善なく、両側坐骨直腸窩に巨大な会陰欠損を来していた (Fig. 3)。その後、一時的にペンタサ注腸療法を行い比較的肛門痛は改善したが、平成 18 年 1 月中旬より再度炎症反応の再燃と肛門痛著明となった。肛門痛に対しては入院時より loxoprofen 内服と適宜 buprenorphine 静脈点滴を使用していたが、会陰部デブリッドメント後より 0.25% bupivacaine の硬膜外注射, buprenorphine 持続静脈注射を経て、適応

Fig. 3 Operative findings. There are huge defect in ischioirectal fossa.



外であるが平成 17 年 12 月より fentanyl patch を使用していた。最高 10mg/3day 貼付剤を使用していたが、それでも離床困難な状態であった (Fig. 4)。これ以上保存的加療での改善期待できず、平

Fig. 4 The clinical course before and after the medication by Infliximab. The uncontrollable pain improved and CRP decreased immediately.



成 18 年 1 月下旬, Infliximab の投与を開始した (5mg/kg). 投与 7 日目ごろより会陰痛の改善と CRP の低下を認め, 13 日目 fentanyl patch から離脱可能となった (Fig. 4). 投与 17 日目頃より急速な創縁の上皮化を認め (Fig. 5), 投与 27 日目退院となった. 在院日数 185 日であった.

退院後経過: 外来にて 6 週目の投与後現在 8 週ごとの維持投与を行っている. 22 週目投与後現在の MRI では, 左坐骨直腸窩にわずかな空洞を認めるのみで (Fig. 6A, B), 肛門周囲はわずかな皮膚欠損のみである (Fig. 6C). 特に, 結核病変の出現は認めていない. また, 病変再燃の可能性から人工肛門は閉鎖していない.

考 察

CD には特異的な肛門病変が高頻度に合併し, その特徴を理解し消化管検査を行うことで早期発見が可能となる症例が存在する. なかでも痔瘻病変は大きく QOL を損なう病変の一つで, 外科的処置も通常痔瘻に対するものと異なり, 日常の肛門診察では注意を要する. 当科で施行した CD の痔瘻手術 130 例 (1990 年 4 月より 1998 年 10 月) では, 痔瘻先行型の CD が 66 例 (51%), 痔瘻契機に CD の診断に至った症例が 43 例 (33%) であった¹⁾. 当科では約半数が痔瘻先行型であり, 中には長年痔瘻病変のみの症例も存在するが, 適切

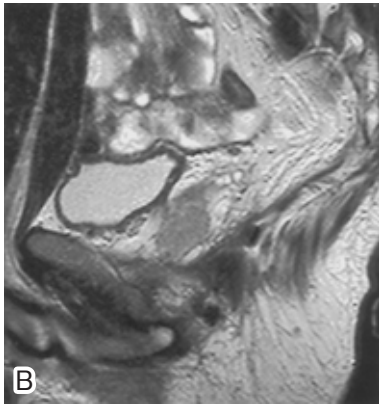
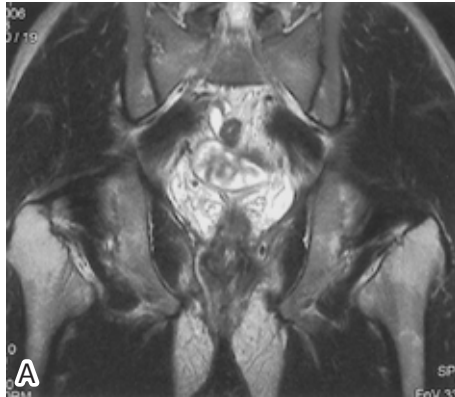
Fig. 5 The 17th day after the medication by Infliximab, we could see the rapid epithelial formation at the wound edge.



な処置により比較的高い QOL を保つことが可能である. しかしながら, 自験例では種々の外科的処置 (頻回のドレナージ術, 人工肛門造設) にもかかわらず, 会陰創が難治化し, 巨大な組織欠損の状態となった. 発症から当科入院になるまでおよそ 5 か月, 強くクローン病を疑ったが消化管病変を認めず, 発症後 8 か月目の会陰創からようやくクローン病の診断となった. 結果として, Infliximab 投与が遅れた感は否めない. 抗 TNF- α 阻害剤である Infliximab は, 種々の炎症性サイトカインメディエーターや基質蛋白質分解酵素産生, 接

Fig. 6 A ~ C : 22th week after the medication by Infliximab.

The MRI finding showed small cavity at the left ischiorectal fossa. There are only small skin defects at perianal.



着分子発現亢進作用など、複雑なサイトカインネットワークの比較的上流に存在する TNF- α を選択的に阻害することで、高い炎症改善効果を示す。本邦における Infliximab の適応は、中等度～重度活動性病変もしくは外瘻症例であり、特に外

瘻例では Seton 法併用下での維持療法による高い緩解維持効果を示す^{2)~5)}。その効果の背景としては高い腸管粘膜治癒効果が挙げられ、腸管出血に対する止血例の報告も散見する^{6)~8)}。しかし、自験例はあくまで病変が会陰軟部組織のみであり、直腸からの明らかな瘻孔形成いわゆる penetrating lesion は認めず、crpt glandulr infection から両側坐骨直腸窩痔瘻に至ったものと思われる。直腸粘膜障害を認めなかったため、確定診断の遅れと併せて Infliximab 投与に躊躇した次第である。しかし、Infliximab 投与後速やかに退院可能となり、現在維持療法中ではあるが就労可能な状態となった。医学中央雑誌で 1997~2006 年までの 10 年間で、「クローン病」および「Infliximab」で検索したところ、自験例のような組織欠損や除痛に有効だったという報告は認めなかった。また、安全性では、米国の TREAT Registry で、あくまで 1.9 年の中間報告ではあるが Infliximab は重篤な感染症および死亡のリスクファクターとならず、悪性疾患の増加も認めず、投与後妊娠例での胎児の致命的先天異常の発現を認められなかったとされている⁹⁾(DDW2007 では 2.7 年の追跡報告でも同様の内容であった)。近年、Infliximab を発症早期から開始する Top-down-Therapy という考えかたが、従来の Step-up-Therapy と比較して予後改善が期待されるとして注目されている。発症早期をいつに置くかは意見が分かれるところであるが、自験例では種々の治療に抵抗性で、良い適応であったのではないかと考える。治療抵抗性の単独性肛門病変や、他の腸管外皮膚病変(術後難治創や膿皮症、ストマ周囲膿瘍など)に対しても今後の適応拡大を期待したい。

文 献

- 1) 岡本欣也, 岩垂純一, 奥田哲也ほか: クローン病の肛門病変の診断と治療. 消化器科 34 : 193-198, 2002
- 2) Regueiro M, Mardini H : Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. Inflamm Bowel Dis 9 : 98-103, 2003
- 3) Topstad DR, Panaccione R, Heine JA et al : Combined seton placement, infliximab infusion, and

- maintenance immunosuppressives improve healing rate in fistulizing anorectal Crohn's disease : a single center experience. *Dis Colon Rectum* **46** : 577—583, 2003
- 4) Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al : Infliximab maintenance therapy for fistulizing crohn's disease. *N Engl J Med* **9** : 876—885, 2004
- 5) van der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB et al : Anti-TNF α (Infliximab) used as induction treatment in case of active proctitis in a multistep strategy followed by definitive surgery of complex anal fistulas in crohn's disease : a preliminary report. *Dis Colon Rectum* **48** : 758—767, 2005
- 6) Belaiche J, Louis E : Sever lower gastrointestinal bleeding in crohn's disease : successful control with Infliximab. *Am J Gastroenterol* **97** : 3210—3211, 2002
- 7) Tsujikawa T, Nezu R, Andoh A et al : Infliximab as a possible treatment for the hemorrhagic type of crohn's disease. *J Gastroenterol* **39** : 284—287, 2004
- 8) Pagi C, Gili L, Targuini M et al : Infliximab for severe recurrent crohn's disease presenting with massive gastrointestinal hemorrhage. *J Clin Gastroenterol* **35** : 238—241, 2003
- 9) Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD et al : Serious infections and mortality in association with therapies for crohn's disease : TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* **4** : 621—630, 2006

A Case of Crohn's Disease with Huge Perineal Defect that Infliximab was Effective

Katsuhisa Ohashi, Satomi Furukawa, Kenichi Komura,
Tetsuro Yamana, Kinya Okamoto, Tomoko Takahashi,
Kunihiko Obara, Daisuke Okada and Rikisaburo Sahara
Department of Proctology, Social Health Insurance Hospital

A 25-year-old man diagnosed with uncontrollable perianal abcess was admitted. At first, we strongly suspected of heaving Crohn's disease, which was eventually. Later, we confirmed Crohn's disease pahologically from perinial tissue. The perineum was inveterate, and developed into a huge defect. After medication by infliximab, intractable pain under morphine and the defect immediately improved. No case has been reported, to our knowledge, that infliximab being effective for a huge perineal defect and uncontrollable pain in Japan.

Key words : Crohn's disease, infliximab, anal fistula

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **40** : 1950—1954, 2007]

Reprint requests : Katsuhisa Ohashi Department of Gastroenterological Surgery, Transplant and Surgical Oncology, Okayama University, Graduate of Medicine and Dentistry
2-5-1 Shikata-cho, Okayama, 700-8558 JAPAN

Accepted : May 30, 2007