

症例報告

クローン病難治例に対する治療戦略

春田純一、吉岡裕一郎、清田篤志、竹山廣光、高橋広城*

要旨；生物学的製剤を主体に治療したクローン病難治例の内、集学的治療により長期の寛解を維持できた2例について検討した。難治瘻孔、痔瘻を伴うクローン病の寛緩解導入・維持には患者個々の社会背景や生活環境を考慮し、生物学的製剤、従来の薬物療法、栄養療法も含めた集学的な治療戦略が必要である。

緒言；クローン病を完治させる治療法は現時点ではない。治療の目的は病勢をコントロールし、患者のquality of life (QOL) を高めることである¹⁾。そのために、薬物療法、栄養療法、外科療法を組み合わせ、栄養状態を維持し、症状を抑え、炎症の再燃・再発を予防することが重要である。治療にあたっては患者にクローン病の病態をよく説明し、患者個々の社会的背景や環境を十分に考慮して、治療法を選択する。抗TNF α 製剤・infliximab (IFX) による治療が認可されてから、難治性クローン病に対する治療成績も向上してきた。今回我々は手術歴があり、難治性瘻孔、痔瘻をもつクローン病患者に対し、外科治療、抗TNF α 製剤、5アミノサリチル酸製剤(以下5ASAと略す)を始めとする従来の薬物療法、elemental diet (ED) 主体の栄養療法を組み合わせ、寛解導入・維持を達成したので文献的考察を加えて報告する。

症例1：42歳、男性

主訴；腹痛

現病歴；X年に原因不明の腹痛を主訴に来院し、

精査の結果、小腸大腸クローン病と診断された。X+4年で左側結腸周囲膿瘍を発症、左半結腸切除、膿瘍ドレナージを受け、その後外来で経過観察を行っていた。服薬のコンプライアンスは良いものの、栄養療法は指導を行ったにもかかわらず不十分なままであった。X+12年5月突然の激痛で当科外来を受診し、CTでfree airを認め、消化管穿孔、汎発性腹膜炎と診断され、緊急開腹術が施行された。穿孔部位ははっきりせず、ドレナージを行った。瘻孔の閉鎖に苦慮したが、ドレナージチューブを抜去、経口摂取が可能となった。

X+13年5月5ASA内服、EDで経過を見ていたが痔瘻が悪化し、肛門周囲膿瘍を形成したため、膿瘍ドレナージが施行された。total parenteral nutrition (TPN) で経過を見ていたが肛門周囲の激痛が持続し、塩酸モルヒネ50mg/dayを持続静注し、辛うじて痛みを抑えることができた。international organization of inflammatory bowel disease score (IOIBD score) は6~7を推移した。回復の徴候が認められないため、11月に消化管、周辺臓器の精査を行った。下部消化管内視鏡は激痛のためサドルブロックを行って施行し、直後にVirtual colonographyを行った。CT画像では肛門、直腸周囲に著明な炎症所見が認められた(図1)。下行結腸の狭窄部位の内視鏡像では正常の粘膜構造は失われ、浮腫、発赤が目立つ。Virtual colonographyでは大腸の全体像と狭窄部位を認識することができた。下行結腸に狭窄と炎症

*名古屋第一赤十字病院消化器内科
(はるた じゅんいち)

キーワード：クローン病、生物学的製剤、栄養療法

吉岡裕一郎

清田 篤志

竹山廣光、高橋広城

名古屋第一赤十字病院消化器外科

名古屋第一赤十字病院内分泌内科

名古屋市立大学病院消化器外科

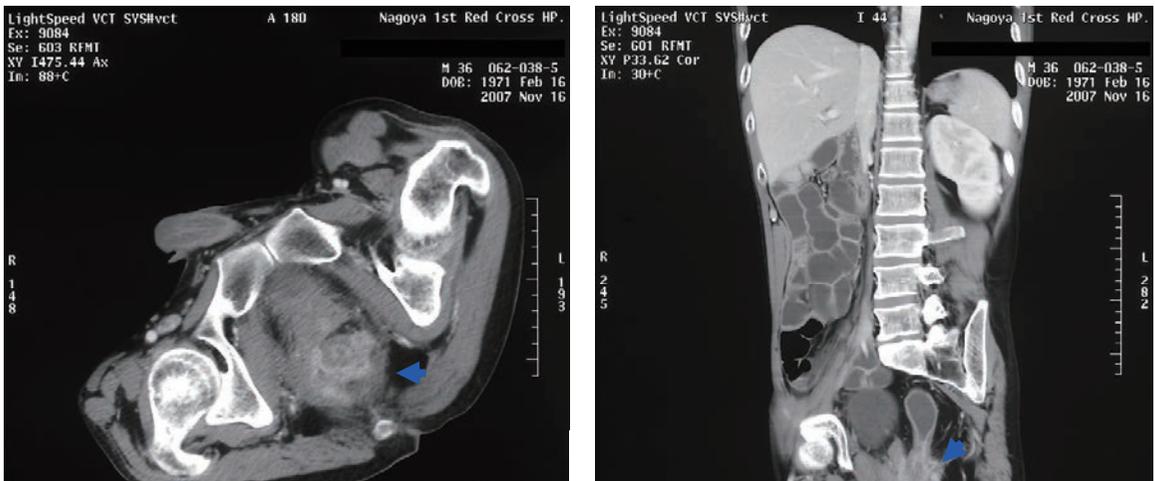


図1 CT画像(X+13年11月)

強い痛みのため患者は仰臥位を取る事ができなかった。肛門、直腸周囲の炎症所見が著明である。(青矢印)

によりハウストラの消失した腸管が認められた。

X+13年12月十分なインフォームドコンセントを行った上で上行結腸に2孔性の人工肛門を造設し、瘻孔への負荷を回避し、社会復帰を目標とした経口摂取を目指した。手術は成功し、肛門への負荷は軽減したが症状の寛解ははかばかしくなかった。その後の小腸造影では回腸・S状結腸の瘻孔を示唆する所見が得られた。X+14年2月瘻孔閉鎖を企図して、IFXの投与を行った。

TPNからまずEDへの移行を目指した。IFXの投与は当初0, 2, 6週の3回とし、その後は8週間ごとの定期投与を行った。同時に栄養療法としてEDを徹底することとした。3回目の投与終了時から肛門からの排泄は軽減し、疼痛は緩和、座位を取る事が可能となり、6回目の投与後にはシートンを抜去することができた。EDは平行して行い、5ASA, azathioprine (AZA)の投与も行った。その後4週毎の外來通院も可能となり、EDは朝、昼計4パック1200kcalを摂取、夕食は低残渣食を取れるまでに回復した。炎症の再燃もなく、栄養状態も比較的良好でアルバイトではあるが就職して社会復帰も果たした。IFXはX+14年9月まで続行、

症状も安定し、炎症所見も認められなかったため、患者の希望もあり、EDとともに一旦中止とした。その後は5ASA内服単独で現在まで寛解を維持している。

症例2；61歳、男性

主訴；下腹部痛

Y年1月他院でイレウス症状を伴うS状結腸癌の疑いで低位前方切除、小腸部分切除、膀胱部分切除、虫垂切除を受け、病理で小腸大腸型クローン病、小腸膀胱瘻、S状結腸膀胱瘻の診断が確定した。その後内服もせずに経過を見ていた。Y+11年4月から下腹部痛が出現し、当院外科入院。下部消化管内視鏡を施行したが、直腸に狭窄は認めるものの、病理学的検索では悪性腫瘍、クローン病を示唆する所見はなく、症状も軽快したため、経過観察となった。

Y+12年1月頃より、下腹部正中に腫瘤を触知し、当科を受診、クローン病の増悪を考え、ED, 5ASAの内服を開始した。2月頃から、下腹部に腸瘻と思われる瘻孔を認めたため、IFX導入目的で入院となった。入院時のIOIBD scoreは2であり、瘻孔形成以外は特に所見はなかった。下部消化管内視鏡では回腸末端に縦走潰瘍、直腸からS状結腸にかけては敷石状の

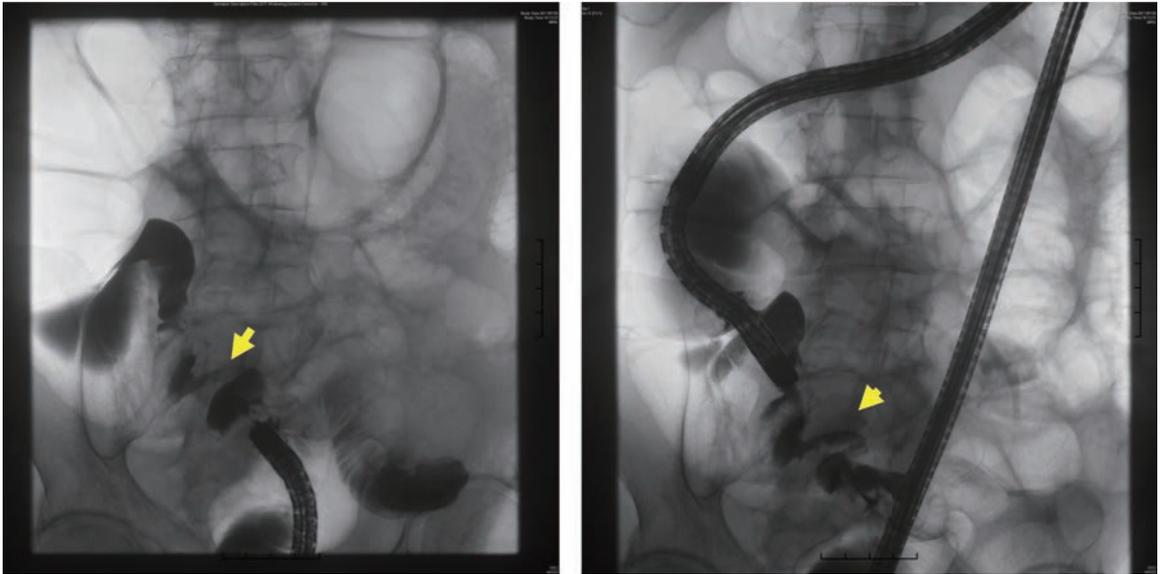


図2 下部消化管造影
右はS状結腸側からの造影、左は盲腸からの造影。前回と同様に瘻孔が描出されている。

粘膜と腸管の狭窄を認めた。同時に施行された消化管造影ではS状結腸の狭窄とS状結腸回腸瘻が認められた。同部位のCT画像でも狭窄と周囲への炎症波及、瘻孔形成を示唆する所見が得られた。

TPNを開始し、規定に従い、IFXを投与した。瘻孔の完全閉鎖には至らなかったが炎症反応も軽快し、腸液の流出も減少したため、EDを再開し、退院となった。3回目の投与以降は8週間ごとの定期投与を施行し、EDも朝、昼計4包、1200kcalを摂取した。Y+13年11月に直腸肛門周囲膿瘍のため外科でドレナージを施行。EDのみで栄養療法を行い、症状軽快したため、退院した。

Y+15年11月、26回目のIFX投与時にinfusion reactionと思われる、嘔気を伴う気分不快と皮膚の発赤、血圧の低下を認めたが、投与の中止とステロイドの静注により、回復した。27回目の投与時にはステロイドの前投薬と注入速度の調整で再燃は見られなかった。

Y+18年7月、疼痛の増強、瘻孔の増悪等IFXの作用減弱と思われる症状が認められたため、adalimumab (ADA) 導入のため、下部消化

管内視鏡、下部消化管造影、CTが施行された。S状結腸と回腸末端に前回と同様の狭窄像と瘻孔、周囲への炎症の波及を認めた。(図2)

ADA導入後、腹痛は軽減し、皮膚瘻も閉鎖した。難治性痔瘻も消退し、シートンも除去することが可能となった。IFXの効果減弱に対し、ADAの投与が有効であったと思われる。その後ADA定期投与、EDと5ASA内服続行で炎症が再燃することなく、寛解を維持している。

考察：クローン病の原因は解明されておらず、根治させることは難しい。そのため治療目標はできるだけ速やかに寛解に持ち込み、これを維持させることにある¹⁾²⁾。

クローン病患者では経過を追うにつれて累積手術率が増加することが報告されており、診断後10年で約半数の患者が手術を受けている³⁾。手術は根治術ではなく対症的な治療となるため、術後も積極的な内科的治療により、再燃予防に努めなければならない⁴⁾。

2002年にクローン病難治例に対し、IFXの治療が認可されて以来、同じく生物学的製剤ADA、顆粒球除去療法が導入され、治療成績

は著しく向上している。

2013年にはクローン病治療指針も改定され、多様な方略を用いることが可能となっている⁵⁾。当初の単回投与では再燃が避けられないことがわかり、難治が予測される症例に対してはIFXの定期投与⁶⁾⁻⁸⁾、Top down strategy^{9) 10)}の有用性が示されている。一方で薬剤の1次無効、2次無効例に対する対応、長期的な安全性については悪性腫瘍の発生リスクも含めてさらに慎重に見極める必要がある¹¹⁾。

難治瘻孔、痔瘻の治療には抗TNF α 製剤が従来法にはない有効性を発揮するが、抗TNF α 製剤の定期投与例では5ASA, AZA等の薬物療法、EDを主体とした栄養療法を症例により選択した集学的治療が、再燃予防、寛解導入・維持に有効と考える¹⁾。IFXの中止時期については明確な指針がないが、症例1のように症状、炎症所見が安定し、患者の希望、社会的背景を考慮して、一旦投与を中止、その後6年以上再燃を認めない例もあり、今後の検討課題と考える。

当院では現在までの診療実績、有用性、安全性の面から5ASA製剤をクローン病治療の基剤として考えている。比較的長時間有効血中濃度が保たれるため、内服回数を減らし、アドヒアランスを向上させることが治療成績の向上に繋がっている。

AZA, 6MP等の免疫抑制剤の併用については賛否両論があり、有用性、副作用について本邦においても前向きな臨床治験が必要と思われる¹²⁾。

従来から用いられてきたステロイドは長期使用時の副作用から、極力、短期の炎症鎮静目的に限定して使用することが推奨されている⁵⁾。

顆粒球除去療法がクローン病に対し、保険適応となったことにより、中等症や抗TNF α 製剤不適応例にも新たな治療選択の可能性が出てきた。薬物療法と異なり、副作用が比較的少ないため、安全な治療法として注目されている。

クローン病患者は炎症の持続と吸収不良により慢性的な低栄養状態に陥っており、ビタミン

ン、微量元素も欠乏しているため、積極的な栄養療法が必要となる。EDを主体とする栄養療法は本邦を主体に施行されてきたが、栄養状態を下支えし、腸管の免疫力を維持するため、寛解維持、栄養状態の改善には有用な治療と考える。薬剤の認容性が治療継続のネックとなってきたが、フレーバーの開発、啓蒙活動により、EDの有用性は再認識されつつある¹³⁾。

個々の症例により薬剤の効果もさることながら治療が長期にわたることを考え、社会背景や生活環境を考慮し、治療法を選択することも寛解維持には欠かせないと考えている。

今後はさらに症例を積み重ね、従来の薬物療法、栄養療法と抗TNF α 製剤を始めとする、新しい治療法をいかに組み合わせるかを速やかな炎症の鎮静と寛解維持を計るか検証していきたい。

結論：難治性瘻孔、痔瘻をもつクローン病患者に対し、集学的治療を行い寛解導入・維持を達成したので報告した。

本稿にCOI (利益相反) はありません

〔文献〕

- 1) 久松理一、日比紀文. クローン病の長期予後について考える. 日消誌108 : 373—380, 2011
- 2) 木内喜孝、角田洋一、高橋成一ほか. クローン病の長期予後. 日消誌108 : 381-387, 2011
- 3) Peyrin-Broulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, et al. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 105 : 289-297 : 2010
- 4) 河野 透. クローン病に対する外科療法の進歩. 日消誌107 : 876-884, 2010
- 5) 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 平成27年度 改訂版 (平成28年3月31日)、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班(渡辺班) 平成27年度分担研究報告書 450-453, 2016
- 6) Rutgeerts P, D' Hanes G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 117: 761-769 : 1999
- 7) Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease : the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 359 : 1541—1549 : 2002
- 8) Sands BE, Blank MA, Patel K, et al : Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2 : 912—920 : 2004
- 9) Hanauer SB : Top-down versus step-up approaches to chronic inflammatory bowel disease : presumed innocent or presumed guilty. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2 : 493 : 2005
- 10) D' Haens G, Baert F, van Assche G, et al : Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease : an open randomised trial. *Lancet* 371 : 660—667 : 2008
- 11) Moran G, Dillon J, Green J : Crohn's disease, hepatosplenic T-cell lymphoma and no biological therapy : are we barking up the wrong tree? *Inflamm Bowel Dis* 15 : 1281—1282 : 2009
- 12) Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al : Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 362 : 1383—1395 : 2010
- 13) 高添正和 クローン病の栄養療法. 日消誌104 : 1707-1713, 2010