

潰瘍性大腸炎

Ulcerative Colitis (UC)

[要旨] 潰瘍性大腸炎は粘血・血便などを主訴とする原因不明の炎症性大腸疾患で30歳以下の成人に多いが、小児や50歳以上にもみられる。我が国ではこの20年ほどで患者数は約3倍の約8万人に達している。診断は感染などの他の炎症性腸疾患や痔出血などを除外診断し、大腸内視鏡検査および生検により確定する。臨床的重症度と病変範囲に応じてサラゾピリン(ペンタサ)、副腎皮質ステロイドを主体とする薬物療法が選択されるが、激症型は予後不良であるので早期に手術の要、不要を決定する必要がある。また難治例には、アザチプリンまたは6-MPといった免疫抑制剤に加え、血球成分除去療法やシクロスポリン持続静注療法が考慮される。緩解導入後も再発予防のために慎重な維持療法を行う。10年以上経過した左側および全結腸型においては発癌のリスクが高くなるとされているので定期的な全結腸内視鏡検査と生検が必要となる。患者の長期的QOLを配慮した手術をふくめての治療法の選択が肝要である。

[キーワード] 炎症性腸疾患、大腸内視鏡検査、colitic cancer

潰瘍性大腸炎の臨床症状と除外診断のための基礎的検査(図1)

持続性・反復性の下痢、粘血・血便、下腹部を中心とした腹痛などを訴える場合に本症が疑われる。腸管外合併症の症状として口腔内アフタ、関節痛、皮膚症状(結節性紅斑、壞疽性膿皮症)を伴う場合もある。最も重要なのは医療面接で、発症状況、腹痛の性状、便の性状・回数、血便の性状・粘液の有無、発熱の有無、基礎疾患の有無、抗生物質をはじめとする薬物服用歴、海外渡航歴、集団発生の有無などを聴取する。感染性腸炎を確実に除外するための、便培養や便虫卵検査、血清抗体価(赤痢アメーバ、エルシニア)の測定、肛門視診・直腸診による肛門病変・痔出血の除外が必要となる。

確定診断に要する検査(診断基準あり)

確定診断には、大腸内視鏡検査および生検が最も有用である。前処置は、急性発症例、血便例では症状を悪化させる可能性があるため、ステロイドを混入した微温湯洗腸のみか、無処置で行う。

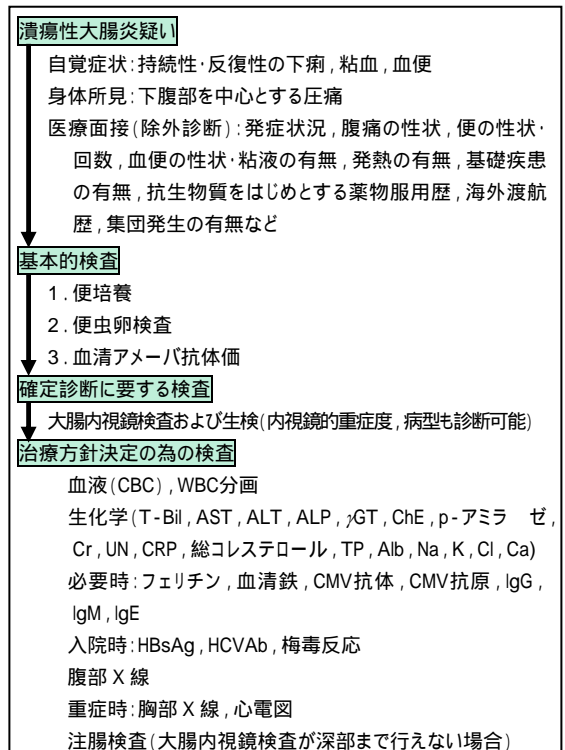


図1 潰瘍性大腸炎(UC)が疑われた患者の検査フローチャート

前投薬は、腸管の炎症を伴いスパズムを起こしやすい活動期には鎮痙剤を投与したほうが観察・挿入が容易となるが、重症例では巨大結腸症を誘発する可能性があり慎重な投与が必要である。また、疼痛を過大に訴えたり、精神的不安が極度に強い場合を除き、腸管壁が損傷を受けやすい活動期には、鎮痛剤や鎮静剤の投与は原則として避けるべきである。内視鏡の挿入は細径の内視鏡を用い、できるだけ速やかに送気を最小限として無理な操作は行わない。他の炎症性腸疾患との鑑別のため、罹患範囲や重症度を判定し治療方針を決定するには、深部結腸まで挿入し、回盲部も観察することが基本的に望ましい。しかし、活動期には病状の悪化や中毒性巨大結腸症を誘発する恐れのあることに十分に留意して、けっして無理な深部挿入を試みてはならない。実際に多くの場合S状結腸まで観察すれば罹患範囲や重症度を判定することが可能である。生検は炎症部、口側健常粘膜部から施行する。症例によっては、直腸に炎症のない場合や区域性、散在性に病変を認める場合もあるので、生検は炎症部のみではなく、必ず病変間の観察上健常部位からも採取する必要がある。さらに、インジゴカルミンを併用し、微小病変の有無も確認すべきである。

診断基準(厚生労働省班会議による)

確定診断は診断基準によるが、臨床症状は右側大腸炎型や区域性大腸炎型では乏しい場合がある。また、虫垂病変や非連続性病変といった非典型的内視鏡所見の存在も考慮しなければならない。注腸検査は罹患部位や経時的变化をより客観的に評価できる点で有用で特にクローン病などとの分類困難例において鑑別診断に重要である。

次のa)のほか、b)のうちの1項目およびc)を満たし、下記の疾患が除外できれば、確診となる

a)臨床症状：持続性または反復性の粘血・血便、あるいはその既往がある。

b)内視鏡検査：i)粘膜はびまん性におかされ、血管透見像は消失し、粗ぞうまたは細顆粒状を呈する。さらに、もろくて易出血性(接触出血)を伴い、粘血膿性の分泌物が付着しているか、ii)多発

性のびらん、潰瘍あるいは偽ポリポーシスを認める。

注腸検査：i)粗ぞうまたは細顆粒状の粘膜表面のびまん性変化、ii)多発性のびらん、潰瘍、iii)偽ポリポーシス、を認める。その他、ハウストラの消失(鉛管像)や腸管の狭小・短縮が認められる。

c)生検組織学的検査：活動期では粘膜全層にびまん性炎症性細胞浸潤、陰窩膿瘍、高度な杯細胞減少が認められる。緩解期では腺の配列異常(蛇行、分岐)、萎縮が残存する。上記変化は通常直腸から連続性に口側にみられる。

b)c)の検査が不十分、あるいは施行できなくとも、切除手術または剖検により、肉眼的および組織学的に本症に特徴的な所見を認める場合は、下記の疾患が除外できれば、確診とする。

除外すべき疾患は、細菌性赤痢、アメーバ赤痢、サルモネラ腸炎、キャンピロバクタ腸炎、大腸結核などの感染性腸炎が主体で、その他にクローン病、放射線照射性大腸炎、薬剤性大腸炎、リンパ濾胞増殖症、虚血性大腸炎、腸型ベーチェット病などがある。

病態把握および治療方針決定のために必要な検査

本症の病態把握・治療方針決定には臨床的重症度による分類(表1)、活動期内視鏡所見による分類(表2)、病変の拡がりによる分類(表3)を可能とする検査が必要となる。すなわち重症度と病変範囲に応じて基本的な薬物の種類とその使用方法が選択されるからである(図2)。さらに治療中や経過観察時には、活動期であるのか、緩解期であるのかの判別(表4)が必要である。大腸内視鏡検査以外で必要となるものは以下の検査である。

A.末梢血検査

白血球数は、激症型や、重症例の感染合併例において高値を示す。ヘモグロビンは、大腸よりの慢性出血により低下し、平均赤血球容積(MCV)も低値を示す場合が多い。

B.赤沈

重症例において、貧血・炎症の進行により亢進

表1 臨床的重症度による分類

重症*	中等症	軽症**
1)排便回数 6回以上	重症と 軽症との 中間	4回以下
2)顕血便 (+ + +)		(+) ~ (-)
3)発熱 37.5 以上		(-)
4)頻脈 90/分以上		(-)
5)貧血 Hb 10g/dl 以下		(-)
6)赤沈 30mm/h 以上		正常

*重症とは1)および2)の他に全身症状である3), 4)いずれかを満たし、かつ6項目のうち4項目以上を満たすもの。

**軽症とは6項目すべてを満たすものとする。

以下すべてを満たすものは激症とする

1)重症基準を満たす。2)15回/日以上血性下痢が続いている。

3)38 以上の持続する高熱がある。4)10000/mm³以上の白血球増多がある。5)強い腹痛がある。

表2 活動期内視鏡所見による分類

炎症	内視鏡所見
軽症	血管透見像消失 粘膜細顆粒状 発赤, 小黄色点
中等症	粘膜粗造, びらん, 小潰瘍 易出血性(接触出血) 粘血膿性分泌物附着 その他の活動性炎症所見
重症	広汎な潰瘍 著明な自然出血

する。

C. 臨床化学検査

TB, AST(GOT), ALT(GPT), γ GT(γ -GTP), p-アミラーゼなどの肝・膵機能検査やUN, クレアチニンなどの腎機能検査は、治療にあたっての投薬量の選択や腸管外合併症の有無の確認のために必要である。また、血清総蛋白濃度やアルブミ

ン値, 総コレステロール値は、栄養状態を把握するのに必要である。フェリチンや血清鉄の低下は慢性の鉄欠乏性貧血が診断でき、鉄剤の投与が考慮される。慢性の下痢による電解質異常の有無の確認も必要である。

D. 血清検査

HBs 抗原検査, HCV 抗体検査, 梅毒血清反応などの感染症検査は、内視鏡施行時に必要である。

E. 免疫学的検査

血清 CRP 値は、感染合併例や重症例において有用である。中等症以上では、治療において副腎皮質ホルモンや免疫抑制剤を使用する場合があるので IgG, IgM を測定するほか、気管支喘息発作のような急性発症や急性増悪を示す場合には IgE の測定も必要である。また、すでにステロイド投与を受けている症例が重症化した場合などには、サイトメガロウイルス(CMV)感染の合併があることが報告されており、肝機能障害や異型リンパ

表3 病変の拡がりによる病型分類

全大腸炎	直腸より連続する病変の範囲が横行結腸中央部を超えて口側に及ぶもの
左側大腸炎	病変の範囲が横行結腸中央部を超えない
直腸炎	内視鏡検査により直腸 S 状部(Rs)の口側に正常粘膜を認める
右側あるいは区域性大腸炎	病変の分布が、右側結腸あるいは上記以外のもの

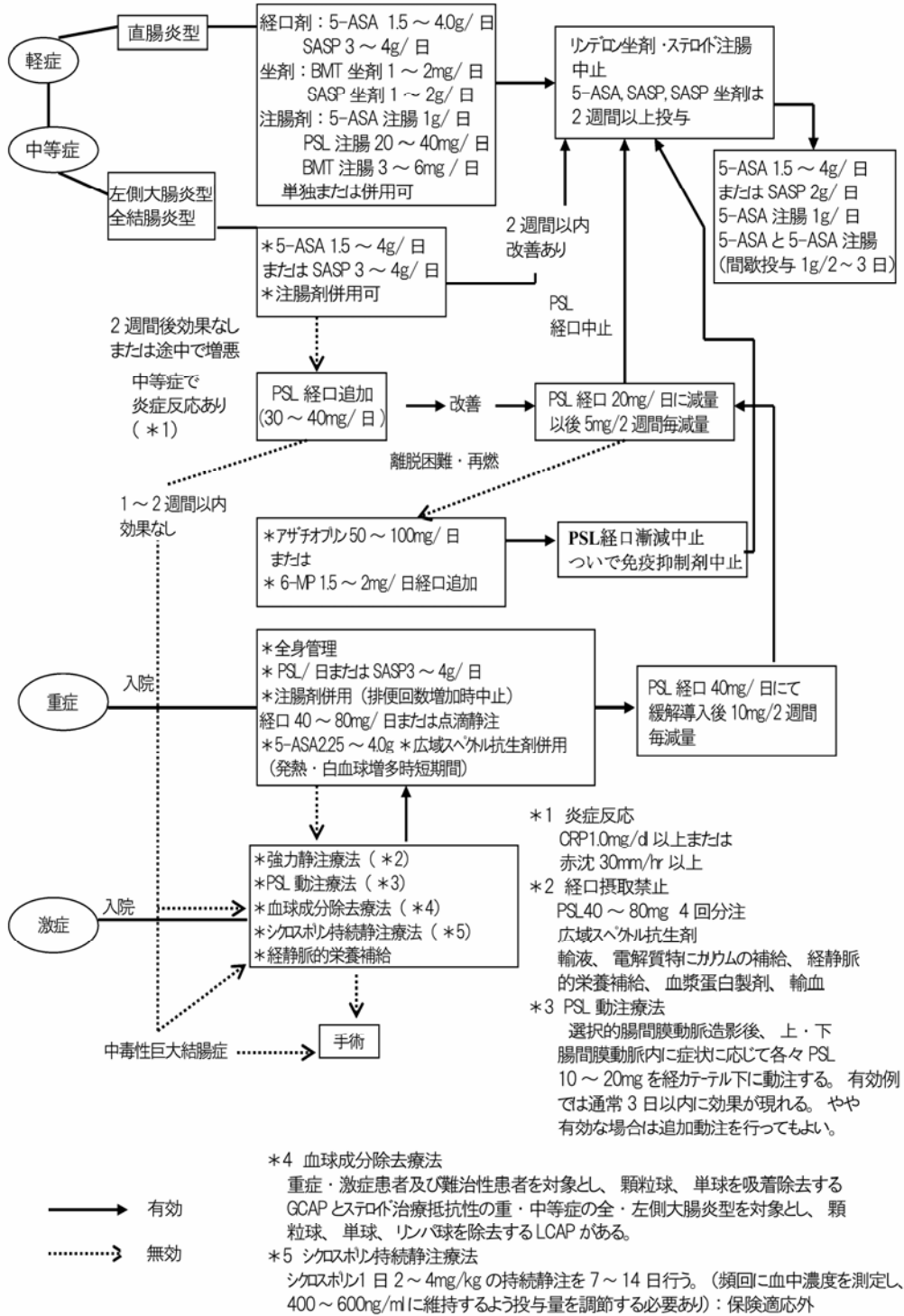


図2 潰瘍性大腸炎の治療指針(潰瘍性大腸炎治療指針改定案 2004より一部改変)

表4 活動期・緩解期の判定

活動期	血便を訴え、内視鏡的に血管透見像の消失、易出血性、びらん、または潰瘍などを認める状態
緩解期	血便が消失し、内視鏡的には活動期の所見が消失し、血管透見像が出現した状態

球の出現がある場合には、抗 CMV 抗体、CMV 抗原などの測定や、生検組織における封入体や CMV-DNA のチェックも必要となる。

F. X 線写真

重症例では、循環動態の変化を伴うので、胸部 X 線写真や心電図検査は必須である。また、腹部単純 X 線写真は重症例、特に激症例では中毒性巨大結腸症や穿孔をきたしやすいので必須である。また、大腸内視鏡検査直後の腹部 X 線写真でハウストラや偽ポリポースの有無により罹患範囲の判定がある程度可能である。ちなみに仰臥位 X 線写真で横行結腸中央部径が 6cm 以上の場合は中毒性巨大結腸症が考えられる。

重症例、あるいは苦痛のため深部結腸まで観察できない場合は、罹病範囲の決定や深部結腸の状態を知るための注腸 X 線検査を行う。前処置なしで水溶性プレドニン 40mg から 60mg を混入した薄いバリウムを用い充盈法のみで施行する。

外来治療か入院治療かの判断

入院治療のタイミングに十分留意する必要がある。臨床的重症度の分類(表1)で重症・激症型にあたる可能性のある症例については、確定診断がついていなくとも入院治療に移行し専門医にコンサルテーションを行い、早急に診断・治療を行う必要がある。特に劇症型は極めて予後不良であるので、内科・外科の協力のもと強力な治療を行い、短期間の間に手術の要、不要を決定する必要がある。さらに初期治療(1~2週間)に反応不良の場合、炎症反応の高い場合(CRP 1.0mg/dl 以上または赤沈 30mm/h 以上)中等症も入院適応となる(図2)。

フォローアップおよび退院後に必要な検査

肉眼的血便陰性化した場合には便ヒトヘモグロ

ビン検査は、出血の有無を把握するために有用である。また、年2回程度は、末梢血、赤沈、TB、AST、ALT、 γ GT、p-アミラーゼ、UN、クレアチニン、血清総蛋白濃度、アルブミン、総コレステロール、電解質、CRP のチェックは必要である。大腸内視鏡検査は、治療効果の肉眼的・病理学的判定を行うのに極めて有用であるが、施行間隔は症例による。しかし7年以上の罹病期間を有する全結腸炎型・左側大腸炎型症例においては発癌すなわち colitic cancer のリスクが高いことがいわれており、1年に1回の検査が必要である。

治療による副作用チェックのための検査

SASP は溶血、無顆粒球症、肝障害などが起こりえるので上記の血液検査を定期的に行う必要がある。さらに男性においては無精子症も報告されている。

アザチオプリン、6-MP では、白血球減少、胃腸症状、肺炎、肝障害などが起り得るので頻回な血液検査が必要である。

ステロイドによる副作用は様々あり、長期投与例においては骨粗鬆症チェックのための骨密度測定も必要である。

専門医にコンサルテーションするポイント

炎症性腸疾患に対しての大腸内視鏡検査の経験のない場合は、その時点で専門医にコンサルテーションすることが勧められる。また、重症・激症が疑われる症例は診断がついていなくても専門医にコンサルテーションする必要がある。

特殊な検査、治療による副作用予防のための検査(保険適応外)

HLA は家族内発症例において A24-B52-DR2 のハプロタイプを共有するものが多いとされている。

P-ANCA(抗好中球細胞質抗体のうち核の周辺が濃染するもの)は、活動期に高く治療抵抗性の左側結腸型において陽性率の高いことが報告されている。さらに使用時の重篤な副作用が問題となるアザチオプリンや6-MPにおいてはその細胞内代謝が thiopurine methyltransferase(TPMT)の遺伝子型により規定されながら6-thioguanine nucleotides(6-TG)と6-methyl-mercaptopurine ribonucleotides(6-MMP)に変換されることが明らかにされ、6-TGと6-MMPの測定とTPMT遺伝子タイピングにより有効性と副作用発現を予測しながら治療することが可能となった。いずれも潰瘍性大腸炎に対しては保険適応外である。

参考文献

- 1) 潰瘍性大腸炎治療指針改定案. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班. 2004
- 2) Parentera C, et al : The plain abdominal film accurately estimates extent of active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 17 : 14, 1993
- 3) Dubinsky MC, et al : Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 118 : 705, 2000
- 4) Lichtiger S, et al : Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 330 : 1841, 1994
- 5) Kiesslich R, et al : Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 124 : 880, 2003