

論文の内容の要旨

論文題目 潰瘍性大腸炎の短期・長期術後合併症に関する検討

氏名 岡田 聡

【研究の目的】

潰瘍性大腸炎 (UC) の罹患数は本邦でも増加傾向にあり、内科治療抵抗例や癌化例に対しては外科治療が行われる。UC に対する手術の術後合併症のうち、腸閉塞、回腸嚢炎は比較的高頻度に起こることが報告されており、いずれも発生すると患者の QOL は下がり、重篤な経過を辿ることも少なくない。そこで本研究では UC 術後の合併症のうち、特に術後腸閉塞と回腸嚢炎に焦点をあてることとした。本論文では、まず第1章において、術後腸閉塞のうち人工肛門の腹壁挙上部位が閉塞起点となって起こる stoma outlet obstruction (SOO) の臨床的特徴及び治療に関する検討を行い、SOO の発生頻度、リスク因子について明らかにすることを目的とした。次に第2章において、特に一塩基多型 (SNP) に注目して日本人の UC 術後の回腸嚢炎発症のリスク因子を明らかにすることを目的とした。また、UC 患者の臨床経過におけるもうひとつの問題点として、長期罹患に伴う大腸癌リスクの増大が挙げられる。そこで、同じコホートを用いて UC 関連大腸癌発生に関連する SNP に関しても同時に検討を行った。

第1章 Stoma outlet obstruction の臨床的特徴及び治療に関する検討

【背景】

UC に対する手術として、現在では全大腸を切除し回腸嚢を作り肛門(管)と吻合する、大腸全摘及び回腸嚢肛門(管)吻合 (ileal pouch-anal anastomosis; IPAA) が標準術式であるが、縫合不全を回避する目的で一時的人工肛門造設を行うことが多い。しかしながら、人工肛門に関連した合併症が起こることもあり、中でも人工肛門の腹壁挙上部位が閉塞起点となって起こる腸閉塞である stoma outlet obstruction (SOO) は、IPAA に伴う一時的回腸人工肛門造設後に発症することが報告されている。SOO は IPAA 術後のみでなく、直腸癌に対する人工肛門造設術後にも発症することが報告されている。SOO は腸閉塞のひとつであるが、他の腸閉塞と治療法が異なる。一般的に腸閉塞に対しては経鼻イレウス管や経鼻胃管による腸管減圧が行われることが多いが、SOO に対しては人工肛門からの減圧が有効であり、経鼻からの減圧では改善しない場合もある。したがってその治療にあたって SOO という疾患の存在を認識することが重要となる。そこで第1章では、UC または直腸癌に対し人工肛門

造設した症例において SOO の頻度、リスク因子、経過及び治療について明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科で2012年1月から2017年3月の期間に、UC または直腸癌に対して手術を行った際、人工肛門造設を行った 345 例を対象とした。本検討における SOO の定義は、術後腸閉塞を発症した症例で、CT 画像による診断で、人工肛門の腹壁挙上部位の口側の拡張を認め、挙上部位に閉塞起点がみられるものとした。まず診療録より後方視的に情報を収集し、腸閉塞を発症した症例は全て CT 画像を見返し、前述の定義に従い SOO の診断を行った。次に SOO のリスク因子となる臨床病理学的因子を解析した。最後に SOO に対する治療及び経過について検討した。

【結果】

全ストーマ造設症例 345 例中 SOO の発生は 29 例(8.4%)にみられた。SOO の独立した有意なリスク因子は、UC ($p = 0.001$)と loop ileostomy ($p < 0.001$)であった。疾患別の解析では UC 症例、直腸癌症例ともに loop ileostomy が SOO の有意なリスク因子であった (UC, $p = 0.015$; 直腸癌, $p = 0.019$)。Loop ileostomy 造設症例のうち、UC では 27 例中 11 例(40.7%)、直腸癌では 180 例中 15 例(8.3%)が SOO を発症しており、直腸癌症例と比較して UC 症例に対する IPAA 手術時に多いことも明らかとなった。SOO 発生時期の中央値は人工肛門造設から 6 日[範囲; 3-41 日]であった。また、SOO を発症した 29 例中 22 例(75.9%)が術後 2週間以内の発症であった。SOO に対する治療に関しては、29 例中 25 例に対し人工肛門の腹壁挙上部位から口側腸管へのチューブ挿入による経ストーマ減圧を行い、25 例中 22 例(88%) が改善を得た。

【考察】

大腸手術後の SOO の発生頻度、リスク因子に関して解析を行い、loop ileostomy は独立した有意な SOO のリスク因子であり、直腸癌に対する手術よりも UC に対する IPAA 手術時に多いことが明らかとなった。SOO は発症機序がその他の腸閉塞と異なるため、診断を誤ると正しい治療法が選択されないリスクがある。したがって UC 術後、特に ileostomy を造設した IPAA 術後は SOO が高率に起こることを念頭に置き、腸閉塞を発症した際は CT 検査を行い正しい診断と治療の選択が重要である。

第 2 章 回腸囊炎及び UC 関連大腸癌発生のリスク因子となる SNP の解析

【背景】

回腸囊炎は、IPAA 術後の回腸囊に発生する非特異的炎症である。回腸囊炎を発症すると、患者の QOL は著しく低下する。また、重症回腸囊炎を発症した症例や難治性の瘻孔な

どの肛門病変ができた症例に対しては人工肛門の再造設が必要となる場合もある。合併症を生じた場合は重篤な転機を辿ることがあり、そのリスク因子を同定することは非常に有用である。欧米からは、炎症性腸疾患(IBD)の疾患感受性遺伝子の SNP が、回腸囊炎のリスク因子になっているという報告がある。ところが、IBD はその頻度や病型などにおいて人種差が大きいことが疫学的に知られており、欧米人のリスク SNP が必ずしも日本人には当てはまらないことも知られている。現時点では日本人における回腸囊炎発症のリスク因子となる SNP の報告はない。

UC 患者の臨床経過におけるもうひとつの問題点として、長期罹患に伴う発癌リスクの増大が挙げられる。海外からは複数の SNP が UC 関連大腸癌のリスク因子であることが報告されているが、現時点では日本人における UC 関連大腸癌発生のリスク因子となる SNP の報告はない。そこで本論文では、第 2 章において IPAA 手術症例を対象として、回腸囊炎及び UC 関連大腸癌発生のリスク因子となる SNP を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科で 1989 年 7 月から 2016 年 1 月の期間に、手術を行い、回腸囊を造設した UC 症例 104 例を対象とした。術後 2 年以上のフォローアップと回腸囊に対する内視鏡的評価が行われていなかった 13 例は本研究から除外し最終的に 91 例を解析対象とした。これまで日本人の回腸囊炎発症のリスク因子となる SNP の報告はないため、解析対象となる SNP を選別するにあたり、既報における日本人の IBD 疾患感受性 SNP を対象とした。癌発生に関しても同様に日本人における UC 関連大腸癌発生のリスクとなる SNP の報告はないため、海外のメタアナリシスで報告された UC 関連大腸癌発生のリスクとなる SNP を加え、最終的に 11 個の SNP (*TNFSF15*, *TNF- α* , *NFKBIL1*, *NKX2-3*, *IL1B*, *MHC*, *ITLNI*, *FCGR2A*, *UHMK1*, *TBC1D1*, *ELF1*) を検討対象とした。SNP 解析の際検体として使用した腸管粘膜組織は、手術検体または術後の内視鏡検査時の生検検体から採取し、それらの検体から作成したホルマリン包埋ブロックから切り出した切片から DNA を抽出し、SNP タイピングを行った。

【結果】

多変量解析では、全回腸囊炎および慢性回腸囊炎のリスク因子として *IL1B* (rs1143627 TT) (全回腸囊炎ハザード比 2.425, 95%信頼区間:1.049–5.61, $p = 0.03835$; 慢性回腸囊炎ハザード比 3.382, 95%信頼区間:1.101–10.39, $p = 0.03331$) と術前腸管外合併症(全回腸囊炎, ハザード比 3.313, 95%信頼区間:1.325–8.289, $p = 0.01044$; 慢性回腸囊炎 ハザード比 3.977, 95%信頼区間:1.292–12.24, $p = 0.01613$) が有意であった。UC 関連大腸癌発生のリスク因子となる SNP は、今回の検討ではみられなかった。

【考察】

本論文で、*IL1B* (rs1143627 TT) が日本人の回腸嚢炎の独立したリスク因子であることが初めて示された。この *IL1B* (rs1143627) SNP は、IL-1 β のプロモーター領域の-31-bp position の TATA box に存在し、T アレルは IL-1 β の発現促進に関連すると報告されている。*IL1B* (rs1143627) SNP は、元々は UC 関連大腸癌の候補として選択したものであるが、回腸嚢における IL-1 β の発現を調節することで回腸嚢炎のリスク SNP となっている可能性が考えられた。本研究は単一コホートによる限られた症例数による解析であること等が limitation ではあるが、腸管外合併症や *IL1B* (rs1143627 TT) を有する患者に対しては、症状出現の際は早期の回腸嚢内視鏡を行い、炎症を認めた場合は早期の治療介入をすることが肝要であると考えられた。

【結論】

Loop ileostomy は独立した有意な SOO のリスク因子であり、直腸癌に対する手術よりも UC に対する IPAA 手術時に多いことが明らかとなった。*IL1B* (rs1143627 TT) と術前腸管外合併症はそれぞれ独立した日本人の回腸嚢炎のリスク因子であった。