

論文の内容の要旨

論文題目 潰瘍性大腸炎の術後機能および短期・長期合併症に関する検討

氏名 石井博章

研究の背景と目的

潰瘍性大腸炎は、大腸にびまん性非特異性炎症を来たす原因不明の疾患であり、30歳以下の成人に発症することが多く、その患者数は年々増加している。治療の基本は内科的治療による緩解状態の維持であり、近年は免疫抑制剤や生物学的製剤により内科的治療の選択肢が広がってきてはいるものの、それでも十分な効果が得られない難治例や重症例、また長期経過する中で癌や *dysplasia* を合併する症例を含めると、潰瘍性大腸炎の患者のうち、約 20-30% の症例で外科手術が必要になると言われている。

潰瘍性大腸炎に対する外科手術としては、1950年代より結腸を全摘し、回腸と直腸を吻合する回腸直腸吻合術 (IRA) が行われていた時期もあったが、残存直腸の炎症コントロールが不良となる場合や、残存直腸に癌・*dysplasia* を合併するリスクなどの問題から直腸粘膜切除の必要性が指摘されるようになった。1978年に Parks らが全大腸を切除し、回腸嚢を作成して肛門(管)と吻合する大腸全摘・回腸嚢肛門吻合術 (ileal pouch-anal anastomosis; IPAA) を報告して以降、現在では潰瘍性大腸炎に対する手術としては、IPAA が標準術式になっている。再建には回腸嚢と肛門を吻合する回腸肛門吻合術 (ileo-anal anastomosis; IAA) と、回腸嚢と直腸を肛門管上縁の高さで吻合する回腸嚢肛門管吻合術 (ileo-anal canal anastomosis; IACA) の 2 つに大別される。

IAA では直腸粘膜を完全に抜去して、回腸嚢と肛門を歯状線のレベルで手縫いにより吻合するのに対して、IACA では肛門管上縁で器械吻合を行う。そのため、IACA は手技的には IAA より簡便ではあるが、肛門管内に直腸粘膜が約 2cm 程度残存するため、この残存粘膜に炎症が再燃するリスクや、大腸癌あるいは *dysplasia* が発生するリスクが考えられる。一方、IAA では肛門管内に手術操作が及ぶため、IACA と比べて術後合併症のリスクや排便機能の障害が大きくなることが懸念される。最近では、肛門機能や性機能、妊孕性などの問題から、症例によっては IRA が有用な場合があると見直されている。

それぞれの術式の特徴を十分に理解した上で、症例毎に適切な術式を選択することが重要である。本研究の第一章では、標準術式である IPAA の 2 つの再建法 (IAA, IACA) に関して、術後合併症、排便機能、QOL について明らかにすることを目的とした。また、術後長期経過する中で、癌・*dysplasia* の発生が見られることや、回腸嚢炎を合併することもある。第二章では、IPAA・IRA を含めて、潰瘍性大腸炎術後のサーベイランス内視鏡における、癌・*dysplasia* の発生率について検討した。第三章では、回腸嚢炎の発生率とリスク因子についての検討を行った。

方法・結果

1. 潰瘍性大腸炎に対する回腸囊肛門吻合術 (IAA) と回腸囊肛門管吻合術 (IACA) の比較

東京大学医学部附属病院第一外科および大腸・肛門外科において、1988年から2014年までに大腸全摘・回腸囊手術 (IAA または IACA) を行った潰瘍性大腸炎症例 104 例を対象として、術後合併症、排便機能に関してレトロスペクティブに調査を行い、比較検討した。

術後合併症では IACA 群で痔瘻の発生が多く認められたが、その他の合併症 (縫合不全、surgical site infection、瘻孔、吻合部狭窄) に関しては、両群で有意差は認められなかった。

IACA 群では術後 3 年以内における排便回数、漏便 (soiling) が有意に少なかったが、術後 3 年以降では両術式における排便機能に有意差は認められなかった。

そのため、排便機能は術後 3 年以降ではほぼ安定すると考えられ、術後 3 年以上経過した症例に限定して、QOL に関するアンケートを実施した。包括的尺度である Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36) を用いた解析では、IAA 群と IACA 群との間で有意差は認められず、国民標準値と同等であった。疾患特異的尺度である Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) を用いた解析では、全体およびサブグループ別の解析でも、IAA 群と IACA 群との間で有意差は認められなかった。

2. 潰瘍性大腸炎術後の癌発生に対するサーベイランス内視鏡に関する検討

東京大学医学部附属病院第一外科および大腸・肛門外科において、1965年から2014年までに結腸全摘・回腸直腸吻合術 (IRA)、または、大腸全摘・回腸囊手術 (IAA, IACA) を行った潰瘍性大腸炎症例 144 例のうち、術後に残存直腸および回腸囊に対し内視鏡検査を行った 120 例を対象として、術後の癌・dysplasia の発生について検討した。

IRA 群で発症後 10 年以内に癌・dysplasia を発生した症例はなく、癌・dysplasia 累積発生率は、15 年で 7.2%、20 年で 12.0%、25 年で 23.9% であり、IAA/IACA 群に比べて、有意に多くの癌・dysplasia の発生が認められた。また術後サーベイランスにより早期に癌・dysplasia を発見することが可能であり、全例無再発生存していた。

3. 回腸囊炎の発生率とリスク因子に関する検討

東京大学医学部附属病院第一外科および大腸・肛門外科において、1988年から2014年までに大腸全摘・回腸囊手術 (IAA または IACA) を行った潰瘍性大腸炎症例 104 例のうち、術後に内視鏡を行った 92 例を対象として、回腸囊炎の累積発生率を推定し、また回腸囊炎のリスク因子について解析した。回腸囊炎の診断は、modified Pouchitis Disease Activity Index (mPDAI) を用いて行った。

92 症例に対して、計 563 回の内視鏡検査が行われ、23 例 (25%) で回腸囊炎の診断となった。回腸囊炎の累積発生率は、1 年で 4.6%、5 年で 12.6%、10 年で 28.0% であった。また、術前腸管外合併症を有することが、回腸囊炎のリスク因子であった。

考察

術後合併症に関して、IACA 群で痔瘻が多く認められた。IACA では肛門腺が残存しており、また難治例や重症例など炎症が強い症例で IACA が多く選択されていることが痔瘻の頻度が高いことに関係している可能性がある。排便機能に関して、術後 3 年以内では排便回数および漏便 (soiling) を来す患者の割合は IAA 群で多く認められた。しかし、術後 3 年以降では両群で有意差は認められなくなり、排便機能は術後 3 年以降ではほぼ状態が安定して一定となり、IAA 群は IACA 群に劣らないと考えられた。QOL については、術後 3 年以上経過した症例に限定して、包括的尺度である SF-36 と疾患特異的尺度である IBDQ を用いて評価を行い、両術式において有意差は認められなかった。両術式ともに臨床成績 (合併症、排便機能) は良好であり、患者 QOL は認容範囲内と考えられた。

術後のサーベイランス内視鏡における癌・dysplasia の発生率について検討した結果、IRA 群では IAA/IACA 群と比べて有意に癌・dysplasia を合併しやすかった。欧米の文献同様、発症後 10 年以内に IRA 群で癌を合併した症例はなかったが、さらに長期で経過をみると、癌を合併する可能性が高くなった。本研究では、サーベイランス内視鏡により、全例早期癌で発見できており、その後の手術により無再発で生存している。これまでの文献では、IRA 術後に癌を合併する症例では予後が不良であることが多いと報告されており、本研究により術後のサーベイランス内視鏡の重要性が認識された。また症例によっては排便機能や性機能、妊孕性などを考慮し、嚴重なサーベイランスのもと IRA を行うことも治療の選択肢となりうると考えられた。

回腸囊炎の累積発生率は欧米の文献と概ね一致していた。また、術前腸管外合併症を有していることが回腸囊炎の独立したリスク因子であった。したがって、回腸囊炎を来す機序としては、全身的な免疫機構の異常の関与が示唆されるとともに、腸管外合併症が回腸囊炎発症の予測因子となりうると考えられた。腸内細菌製剤 (probiotics) が回腸囊炎の予防に有用との報告があり、今後、高リスクの患者にあらかじめ腸内細菌製剤の投与を行うことで、回腸囊炎の発症を効果的に予防することができるかもしれない。

本研究はレトロスペクティブで症例数が少ないため、今後プロスペクティブな症例集積が望まれる。また、潰瘍性大腸炎という疾患においては若年発症が多く、長期経過例で癌・dysplasia の発生や回腸囊炎のリスクが増加することを考慮すると、さらに長期にわたる経過観察が必要と考えられる。

結論

1. 潰瘍性大腸炎に対する外科的治療に関して、IAA と IACA を比較検討した。両術式の臨床成績は良好で、QOL は認容範囲内であることが明らかとなった。
2. 潰瘍性大腸炎に対する術後のサーベイランス内視鏡について検討し、IPAA 術後の癌・dysplasia 発生率は高くないことが示唆された。また、IRA 術後の癌・dysplasia 発生率は、IPAA と比較すると高かったが、厳密かつ長期にわたる術後サーベイランスにより早期に癌・dysplasia を発見することが可能であった。

3. 回腸囊炎の発生率とリスク因子について検討を行い、術前腸管外合併症が回腸囊炎のリスク因子であることが明らかとなった。