

論文の内容の要旨

論文題目

潰瘍性大腸炎口側伸展とそのリスクファクターに関する検討

安西 紘幸

【研究の目的】

潰瘍性大腸炎の病態は未だ完全には解明されていない。潰瘍性大腸炎はその罹患範囲から全大腸炎型、左側大腸炎型、直腸炎型の3つの病型に大別される。潰瘍性大腸炎の罹患範囲は経過中に直腸炎型が左側大腸炎型や全大腸炎型に、左側大腸炎型が全大腸炎型に口側伸展することが知られている。潰瘍性大腸炎は病態(罹患期間・罹患範囲・重症度)により治療法が異なるため、口側伸展を含めた潰瘍性大腸炎の自然史を明らかにすることが重要である。また、潰瘍性大腸炎の中には appendiceal orifice inflammation (AOI)と呼ばれる虫垂開口部の炎症所見を認める症例が報告されている。しかし、AOIの合併率や臨床経過に関しては明らかにされていない。

そこで、本研究では、第1章で潰瘍性大腸炎の口側伸展率、口側伸展のリスクファクター、大腸癌および dysplasia の頻度、累積手術率を明らかにすることを目的とし、第2章において AOI 合併率と AOI 合併例の臨床学的な特徴を明らかにすることを目的とした。

第1章 潰瘍性大腸炎の口側伸展に関する疫学的な検討

【背景】

潰瘍性大腸炎に対する治療方針は罹患範囲と重症度に応じて異なり、治療指針では直腸炎型潰瘍性大腸炎に対しては局所療法が有用であるとされている。一方で左側大腸炎型潰瘍性大腸炎と全大腸炎型潰瘍性大腸炎は重症度に応じて治療方針が変わるが、ステロイドや免疫調整剤などの強力な全身治療が必要となることが少なくない。また、潰瘍性大腸炎合併大腸癌のリスクファクターとして、特に重要と考えられているのは罹患範囲と罹病期間である。そのため、各国のガイドラインでも、長期罹患の全大腸炎型、左側大腸炎型潰瘍性大腸炎患者は、サーベイランス内視鏡検査の対象としているが、直腸炎型潰瘍性大腸炎患者は対象としていない。しかし、直腸炎型潰瘍性大腸炎は罹患経過の中で、炎症範囲が口側に伸展することがあることが知られている。直腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展に関する報告が欧米からはなされているが、本邦において直腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展率やそのリスクファクターを縦断的に調査し、まとめた報告はこれまでにない。

本研究では、直腸炎型潰瘍性大腸炎の累積口側伸展率とそのリスクファクターを明らかにすることを目的とした。また、直腸炎型潰瘍性大腸炎における手術率と潰瘍性大腸炎合併大腸癌やその前癌病変である dysplasia の頻度、累積手術率を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

研究対象は、東京大学医学部附属病院 大腸・肛門外科(旧第一外科)で1979年から2014年の間に直腸炎型潰瘍性大腸炎と診断された症例とした。当院の診療記録から患者背景および臨床経過を抽出し、後ろ向き研究として、その臨床学的な特徴に関して調査を行い、データ解析を行った。

【結果】

直腸炎型潰瘍性大腸炎と診断された症例は96例であった。経過中に大腸内視鏡検査を一度しか施行していない症例は30症例であり、それらの症例は除外し、残りの66例を対象とした。直腸炎型潰瘍性大腸炎の累積口側伸展率は10年で33.8%、20年で52.2%であった。対象となった直腸炎型潰瘍性大腸炎症例の口側伸展のリスクファクターを多変量解析すると、25歳以下の若年発症（ハザード比2.33、95%信頼区間1.03 - 5.14、 $P = 0.043$ ）と、ステロイドの加療歴（ハザード比3.70、95%信頼区間1.45 - 8.71、 $P = 0.008$ ）が独立したリスクファクターであった。経過中にdysplasiaが検出された症例は2例あり、atypical cellが検出された症例が1例であった。high-grade dysplasiaが検出された症例に対しては、大腸全摘、回腸囊肛門吻合術が施行され、病理結果はadenocarcinoma T1b (SM) N0 M0 pStage Iであった。low-grade dysplasia (LGD)が検出された症例に対しては内視鏡的粘膜切除術が施行され、病理結果はadenocarcinoma pTis (M), ly0, v0 pStage 0であった。また、atypical cellが検出された症例に対しては、内視鏡的切除が施行され、adenomaもしくはLGDの診断で、以後、HGDや癌は検出されていない。直腸炎型潰瘍性大腸炎の累積手術率に関しては10年で10.0%、20年で25.7%であった。また、口側伸展を認めなかった直腸炎型症例において、経過中に腸管切除が必要となった症例はなかった。手術が必要となった症例の内訳は1例が潰瘍性大腸炎合併大腸癌、内科的治療が奏功せずに外科的治療の介入が必要となった症例が5例であった。

【考察】

本研究では直腸炎型潰瘍性大腸炎の10年累積口側伸展率は33.8%であり、既存の報告と同様の結果であった。既存の横断的解析では経時的な評価がされていないため、口側伸展の病態をより正確に把握するには本研究のように縦断的解析の方が、向いていると考えられる。

口側伸展のリスクファクターとして抽出されたステロイド加療歴に関しては、潰瘍性大腸炎の内科的治療が奏功していない難治例を反映している可能性が示唆された。そのため、本研究で明らかとなった、口側伸展のリスクファクターでは若年発症がより重要である。また、本研究でdysplasiaが検出されたすべての症例は、口側伸展を認めたのちにdysplasiaを指摘されている。これは、潰瘍性大腸炎合併大腸癌のリスクファクターとして全大腸炎型・左側大腸炎型が報告されていることに合致している。本研究で

は、直腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展のリスクファクターとして、潰瘍性大腸炎の若年発症と、治療薬にステロイドの加療歴があげられていたが、潰瘍性大腸炎合併大腸癌の発症リスクに関しては、症例数が少ないため、因子の解明には至らなかったものの、口側伸展を認めた症例に関しては、大腸癌合併のリスクを考え、大腸内視鏡検査を行っていく必要があると考えられた。

第2章 Appendiceal orifice inflammation と潰瘍性大腸炎の口側伸展に関する検討

【背景】

潰瘍性大腸炎のなかには炎症所見が直腸から連続しない症例があることが報告されており、特に appendiceal orifice inflammation (AOI) と呼ばれる非連続性の虫垂開口部の炎症所見が報告されている。AOI を有する潰瘍性大腸炎の臨床経過や AOI 合併率に関しては、一定の見解が得られていない。本研究では、潰瘍性大腸炎症例の大腸内視鏡検査所見をもとに AOI の炎症所見をスコアリングすることで、より明確に AOI の程度を評価し、罹患範囲ごとの AOI 合併率を明らかにすることを目的とした。さらに、直腸炎型と左側大腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展した症例における AOI 合併との関係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(旧第一外科)で2004年から2014年にかけて潰瘍性大腸炎の診断で大腸内視鏡検査を施行した症例とした。大腸内視鏡写真から虫垂開口部の発赤を評価し、炎症の程度を0(炎症所見なし)、1(軽度炎症)、2(中等度炎症)、3(高度炎症)の四段階に分類し、炎症スコアが2、3の症例をAOIあり群、炎症スコアが0、1の症例をAOIなし群として分類した。さらに、直腸炎型潰瘍性大腸炎と左側結腸型潰瘍性大腸炎症例に関しては、炎症範囲の口側伸展の有無もあわせて評価を行った。これらの結果をもとに、後ろ向き研究としてAOIとその臨床学的な特徴に関してデータ解析を行った。

【結果】

対象症例は189例で、その内訳は、直腸炎型47例、左側大腸炎型50例、全大腸炎型潰瘍性大腸炎92例であった。内視鏡検査所見でAOIが認められた症例は26例であった。AOIの合併率は直腸炎型、左側大腸炎型、全大腸炎型の病型間で有意差は認められなかった($P=0.48$)。直腸炎型、左側大腸炎型潰瘍性大腸炎では、AOIを合併していた症例において有意に口側伸展率が高いという結果となった($P=0.002$)。さらに、潰瘍性大腸炎口側伸展のリスクファクターに関して、潰瘍性大腸炎の家族歴、腸管外合併症の有無、AOIの有無を独立変数とし、口側伸展の有無を従属変数とした多変量解析を行ったところ、AOIありと診断された症例では、AOIなしと診断された症例に比べて、有意に口側伸展率が高かった(ハザード比3.67、95%信頼区間1.77-7.18、 $P=0.0008$)。

【考察】

本邦において AOI の有無と臨床経過の関与に関して縦断的に解析した報告はこれまでにない。今回、AOI の炎症所見の程度をスコアリングすることによって、客観的な評価を行った。その結果、AOI の合併率は、罹患範囲によって合併率の差を認めず、12%から 19%であった。AOI の内視鏡検査所見に関する報告はこれまでもされているが、臨床経過に関する考察はあまりなされていない。本研究では、長期的かつ縦断的に AOI と臨床経過の評価を行い、その結果、AOI 合併症例では、潰瘍性大腸炎の口側伸展率が高いことが示された。さらに、直腸炎型潰瘍性大腸炎 47 例のうち 9 例もの症例で AOI を認め、すべての症例において、その後に口側伸展している。そのため、大腸内視鏡検査施行時には、AOI の有無にも注意して観察を行うことが重要である。また、AOI を合併した、直腸炎型や左側大腸炎型潰瘍性大腸炎症例においては、その後の口側伸展の可能性が高いことを念頭において、診療にあたることが重要である。

【結論】

本研究では潰瘍性大腸炎患者における炎症の口側伸展率をテーマとして、縦断的に調査を行った。後ろ向きに内視鏡検査所見、臨床経過を解析し、以下の結果を得た。①直腸炎型潰瘍性大腸炎の累積口側伸展率は、10 年で 33.8%、20 年で、52.2%であった。口側伸展のリスクファクターは、潰瘍性大腸炎を若年で発症した症例と、ステロイド加療歴のある症例であることが明らかとなった。また、直腸炎型潰瘍性大腸炎の経過中に手術を要した症例や dysplasia または atypical cell が検出された症例はすべて口側伸展した症例であった。②客観的な AOI のスコアリングにより、潰瘍性大腸炎の AOI 合併率は直腸炎型で 19%、左側大腸炎型で 12%、全大腸炎型で 12%であることが明らかになった。AOI を有する症例は、有意に炎症範囲の口側伸展率が高かった。