ストレスを契機に急性増悪し，外科切除となった潰瘍性大腸炎の1例

三品秀人　大庭堅太郎[1)]　北島寛元
井上勝徳[1)]　栄本昭剛[1)]　小林尚史[2)]
白石　好[2)]

静岡赤十字病院　内　科
1）　同　消化器科
2）　同　外　科

要旨：症例は，31歳女性．27歳時に直腸炎型の潰瘍性大腸炎と診断し，外来で治療を受けていた．転職を契機に頻回の下痢，腹痛が出現，さらに家庭内での不和も加わって症状が増悪したため，入院した．全大腸炎型の重症と診断した．ステロイド大量療法，白血球除去療法，免疫抑制剤に反応せず，これ以上の薬物治療の継続は困難と判断し，入院から2ヵ月後，大腸全摘，回腸瘻造設術，回腸肛門管吻合術を施行した．

潰瘍性大腸炎の急性増悪を認めた場合，感染症を主として，薬剤，虚血，ストレス，妊娠・出産，季節，そして医原性が原因になることが多い．今回我々は環境因子であるストレスが原因となり再燃，口側進展し重症化した症例を経験したので報告する．また，今回のように難治症例の場合，外科治療に委ねるタイミングが重要と考えられ，その適応とタイミングについて文献的考察を加えて報告する．

Key words：潰瘍性大腸炎，急性増悪，全大腸炎型

I．はじめに

潰瘍性大腸炎（Ulcerative colitis；UC）は，Crohn病とともに炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease）として包括され，その患者数は年々増加し，厚生省特定疾患医療受給者は平成元年には20,813人であったのが，平成14年には77,073人にまで増加しており，今なお増加の一途を辿っている．UC発症の原因はいまだに不明であり，遺伝的要因，免疫病理学的機序や心理学的要因などの関与が考えられている．また，環境因子がUCの発症や増悪に大きな役割を果たしていると考えられており，度々報告されている[1)]．

UCに対しての治療は緩解維持や再燃予防を目的に，5-aminosalicylic acid（5-ASA）製剤や副腎皮質ホルモン剤（Prednisolone；PSL）を中心とした内科的治療が行われている．重症例及びPSLに抵抗性をもつ難治症例では，血球成分除去療法や免疫抑制薬による治療が行われるようになり，緩解導入が可能となってきている．一方で，内科的治療に抵抗を示す難治例において，Quality of life（QOL）改善を目的に外科と連携をとりながら外科治療を行うようになってきている．

今回ストレスが原因でUCが再燃，炎症が口側へ進展したと考えられ，内科的治療に抵抗し，外科治療に至った症例について文献的考察を加え，報告する．

II．症　例

症例：31歳女性
既往歴：特記事項なし．
主訴：下痢，腹痛，食欲不振
嗜好：飲酒歴，喫煙歴なし．
家族歴：特記事項なし．
現病歴：平成11年11月頃から度々血便が認められるようになった．平成12年4月18日に当院内科受

診し，大腸内視鏡検査及びその病理所見から直腸炎型の潰瘍性大腸炎と診断された．以後，5-ASA，副腎皮質ステロイド注腸剤または内服薬を処方するとともに，半年～1年に1度の割合で大腸内視鏡検査を施行した．緩解期に移行することは殆どなく，常に活動期であったが，直腸から口側への進展は病理検査上認められなかった．平成14年には妊娠・出産を経験したが，その前後で病状の進行は認めなかった．平成15年12月に転職，同時期から家庭内での不和が生じ始め，この頃から下痢の回数が増加し，腹痛も出現するようになった．同年4月には1日7～8回と下痢が頻回になり，腹痛，食欲不振が持続するため，精査加療を目的に5月17日に入院となった．

入院時現症：血圧110／60 mmHg，脈拍56／分，体温37.2℃，身長157.0 cm，体重41.6 kg，眼瞼結膜に軽度貧血を認めた．眼球結膜に黄疸を認めず，胸部に聴診上異常を認めなかった．腹部は平坦，軟，左下腹部に圧痛を認めた．同部位に反跳痛は認めなかった．

入院時検査所見（表1）：血液検査所見では白血球が高値を示し，軽度貧血を認めた．生化学所見ではアルブミン，コリンエステラーゼが低下しているほかに，C-反応性蛋白（C-reactive protein；CRP）がやや高値であった．尿は軽度蛋白の増加，潜血を認めた．心電図は正常範囲内．胸部単純X線では異常を認めず，腹部単純X線では軽度大腸ガスを認めるのみであった．

入院後経過（表2）：入院翌日（5/18）から発熱が出現し，血液検査結果（表1）から感染症の合併が否定できなかったため，副腎皮質ステロイドの内服を中止し，Flomoxef sodium（フロモックス；FMOX）2 g/dayの投与を開始した．便・血液の培養検査では特に異常細菌叢は検出されなかった．また，下痢症状が1日5～12行あり，血性下痢が多く認められた．腹痛は連日にわたって認められた．腹部単純computed tomography（CT）（図1）を施行した．下行結腸及び横行結腸，上行結腸に壁の肥厚を認め，昨年の大腸内視鏡を施行した時点では直腸炎型であったUC（図2，3）の，全大腸炎型への口側進展を示唆していた．白血球は高値持続し，CRPの上昇を認めた．第8病日（5/25）に大腸内視鏡検査を施行，疼痛が強いためS状結腸までの観察となったが，直腸から連続性に縦走潰瘍を認め，強い浮腫を認めた（図4，5）．この時点で，活動期内視鏡所見による分類では強度に分類され，かつ，臨床的重症度による分類上も重症と診断された．UCの再燃重症化及び口側進展を認めたため，同日から絶食，高カロリー輸液を開始した．また，PSL 40 mg/dayの内服を再開すると共に，白血球除去療法（Leucocytapheresis；LCAP）を開始した．腹痛に対してはScopolamine butylbromide（ブスコパン）またはPentazocine（ソセゴン）の投与で対処した．以後，PSL内服治療，LCAPを継続したが，発熱，腹痛が軽快せずCRP高値が持続するため，感染の合併を考慮し，抗生剤をPanipenem/betamipron（カルベニン；PAPM/BP）に変更し，同時に感染症の検索を行ったが，真菌，サイトメガロウイルスを含めて全て陰性であった．腹部単純CTを施行したが，膿瘍などは認めなかった．6月に入ると血性の下痢，腹痛の頻度はやや減少したが消失には至らず，重症の状態が持続していた．第38病日（6/23）より免疫抑制剤Azathioprine（イムラン；AZP）50

表1　検査結果

WBC	14,470 /μl	TP	5.8 g/dl
RBC	448×10⁴ /μl	Alb	3.1 g/dl
Hb	11.9 g/dl	T-Bil	0.3 g/dl
Ht	37.9 %	GOT	8 IU/l
MCV	85 fl	GPT	9 IU/l
MCH	26.6 pg	LDH	177 IU/l
MCHC	31.4 %	ALP	147 IU/l
PLT	27.6×10⁴ /μl	γ-GT	9 IU/l
		ChoE	2,904 IU/l
PT	11.7 sec	BUN	3.9 mg/dl
PT-INR	0.99	Cr	0.7 mg/dl
APTT	26 sec	UA	3.7 mg/dl
FNG	453 mg/dl	TCho	139 mg/dl
		Na	140.0 mEq/l
CEA	6.15 ng/ml	K	3.2 mEq/l
		Cl	108.0 mEq/l
HBSAg	(—)	FBS	77 mg/dl
HCVAb	(—)	Amy	51 IU/l
梅毒TP	(—)		
		CRP	4.66 mg/dl

表2　入院後経過

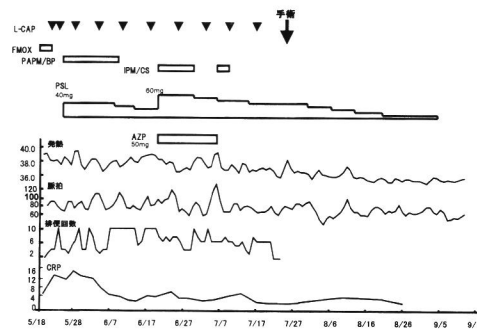


図1　腹部単純CT：5月19日施行．上行及び下行結腸に壁の肥厚を認め，少量の腹水も認められる．

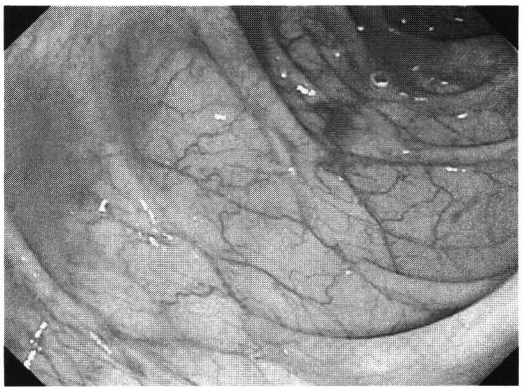


図2　大腸内視鏡：横行結腸．血管透見像が認められる．

図3　大腸内視鏡：直腸．血管透見像の消失を認める．

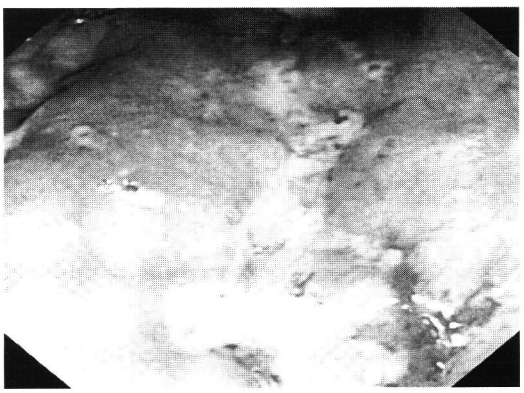


図4　大腸内視鏡：S状結腸．易出血性で，粘膜粗造．深い線状潰瘍を認める．

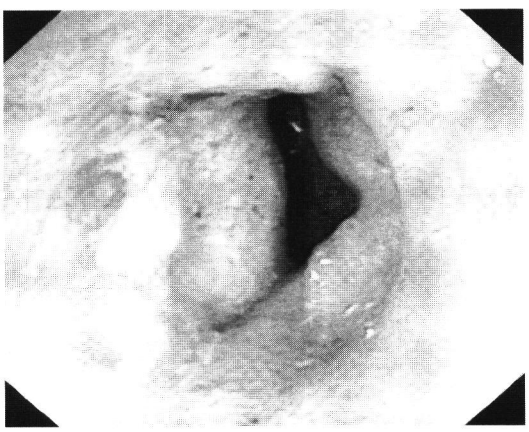


図5　大腸内視鏡：直腸．易出血性．粘膜の浮腫が強く，伸展不良となっている．

mg/day の内服を開始した．しかし，LCAP，AZP 内服，PSL 内服後も下痢，発熱などの自覚症状の改善は得られず，これ以上の薬物治療は困難と判断し，第 65 病日（7/20）に外科へ転科した．第 71 病日（7/26）に大腸全摘術，J-pouch ileoanal canal anastomosis（回腸嚢肛門管吻合術；IACA），回腸人工肛門造設術を試行した（図6，7）．術後も特に大きな問題なく経過し，第 124 病日（9/17）に退院となった．

III．考　　察

症例は 31 歳女性で，27 歳時に発症した慢性持続型の潰瘍性大腸炎である．発症から数年は直腸炎型で経過し，本年になり環境の変化が大きな要因となって全大腸炎型へ病変が拡大進行していった．入院後すぐに重症と診断され，以後，内科的治療による改善は殆ど認められなかったため，大腸全摘術を

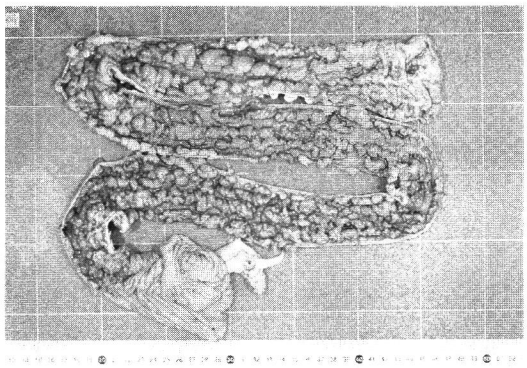


図6 摘出標本：回盲部を除いて，上行結腸から直腸にかけて，全大腸性に開放性縦走潰瘍と多発性の炎症性偽ポリープが認められた．

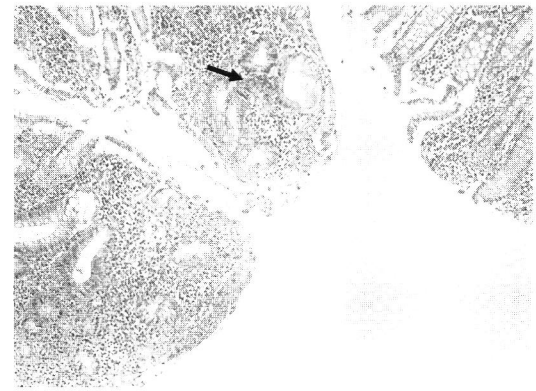


図7 病理所見：HE染色，80倍．Mild dysplasiaを認める．炎症は粘膜下層まで及び，間質に炎症細胞の浸潤を認める．

施行した．

潰瘍性大腸炎の原因には感染症，心理学的要因，食事アレルギーに加え，遺伝学的要因や免疫学的要因に注目した分子生物学的要因も挙げられている．また，再燃，増悪に関してもさまざまな因子が提唱されている(表3)．再燃，増悪因子として，感染症の先行または同時感染が全体の40%を占めるという報告もあるが[2]，今回の症例では，細菌，真菌，ウイルスが原因と考えられる感染症の既往，感染は否定的であり，病歴から転職，家庭内不和などの心理学的要因，即ち環境因子が主な原因となって再燃したものと考えられる．その機序としては酸化ストレスの関与が報告されている[3]．炎症性腸疾患の局所において，誘導型NO合成酵素（Inducible nitric oxide synthase；iNOS)や誘導型hemeoxygenase-1（HO-1)の発現が誘導され，これらの他にも炎症メディエーターが存在，関与していると報告されている．従って，これらを標的治療分子として抗酸化作用を有する薬剤，顆粒球吸着療法（Granulocyte apheresis；GCAP)，白血球除去療法（Leucocytapheresis；LCAP）などの臨床応用が勧められている．有効率は報告により異なるが，寛解に導入できた例は概ね60～70%程度である．今回LCAPを繰り返し施行し，一時的な腹痛，血便の改善など一定の効果は得られたが，寛解導入には至らなかった．入院後，内科的治療を進めてきたが，2ヶ月経過した時点で薬物療法の継続による寛解の可能性が低いと判断し，外科療法による治療に変更した．

UCにおける手術適応には明確な基準がなく，一般的に提唱されている基準として①全身状態の急性増悪例(重症例で強力静注療法に抗する例など)，②重篤な急性合併症例(中毒性巨大結腸症，大腸穿孔，大量出血など)，③大腸癌出現例などの絶対的手術適応症例群と，ステロイドによる重症の副作用出現例（大腿骨頭壊死，免疫不全など)，大腸外合併疾患症例（壊疽性膿皮症など）など相対的手術適応症例群の大きく2群に分けられている[4]．特に重症例では手術へ移行するタイミングが患者の予後及びquality of life（QOL）を左右する．大谷ら[5]の報告では，Talstad scoreを用いて手術時期の決定及びその適

表3 潰瘍性大腸炎の再燃／増悪に関連する因子

1. 感染	ウイルス性
	• サイトメガロウイルス
	• 上気道感染ウイルス
	• 腸管ウイルス
	細菌性
	• Clostridium difficile
	• 腸管細菌
	• Mycoplasma pneumoniae
2. 薬剤	
	• 抗生剤
	• 消炎鎮痛剤
	• 5-ASA、Salazosulfapyridine
3. 虚血	
	• 腸間膜静脈血栓症
	• 腸間膜塞栓
	• 血管炎
4. 検査	
	• 内視鏡
	• 注腸造影
5. 腫瘍	
6. 環境因子	
	• 禁煙
	• ストレス
	• 過労
	• 季節(冬)

（篠崎 大ほかより[1]改変）

応を提案している．特に待機手術例では，入院治療開始から2週経った時点でのTalstad scoreの値が手術時期決定に有効であったとしている．また，①内科的治療期間，②入院回数，③入院期間，④総投与ステロイド量，⑤月単位ステロイド投与量，⑥内科的治療期間／入院回数，⑦入院期間／内科的治療期間，⑧初回発作から再燃までの期間の8つの因子を用いて，手術症例と入院非手術症例で各々の値を比較検討し，難治症例の手術適応について報告している．その結果は8因子全てにおいて統計学的有意差を認め，特に上記⑤及び⑥で有意差が生じたとしている．⑤に関しては，手術症例では737.3±126.5 mgであったのに対し，非手術症例では86.2±15.4 mgと著明に有意差を認めた．月300 mg以上を要する症例では他の因子を考慮した上で手術を検討するよう勧めている．⑥については手術症例の77.5%が15ヶ月に1回以上入院しており，その割合を境に手術適応の基準として提唱している．

今回の症例では上記絶対的・相対的基準に完全には当てはまらなかったものの，内科的治療による症状の改善が認められなかったこと，長期間の入院で患者のQOLを著しく損なっていたこと，今後患者の状態が良化するよりもむしろ悪化することが予想され，術後予後が厳しくなる，などが考えられたため，手術を施行した．ちなみに術後まもなくして食事が開始できたことからも，患者のQOLが上昇したと思われる．近年の手術法の進歩により，器械吻合（IACA）や腹腔鏡手術の導入症例が増加し，UCの手術が安全かつ低侵襲となった昨今では，保存的治療に固執せず，QOLの面からも手術適応を拡大するべきとの意見も挙げられている[6]．

Ⅳ．結　　語

ストレスにより潰瘍性大腸炎が再燃，増悪した上，内科的治療に難渋し，外科切除に至った症例を経験した．絶対的・相対的適応で手術を決定するのではなく，様々な因子を検討した上で手術を決定することが患者のQOLを向上させることにつながると思われた．

文　　献

1）篠崎大，澤田俊夫，渡辺聡明ほか．潰瘍性大腸炎の発症機序と増悪因子．日臨　1999；55：2420-2425.

2）Kagro HO, Chong SK, Hardiman A, et al. A prospective study of viral and mycoplasma infections in chronic inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1990；98：549-553.

3）内藤裕二，高木智久，吉川敏一ほか．【Gas Biologyからみた消化器疾患】炎症性腸疾患と活性酸素，NO, CO. G.I. Res 2003；11：139-145.

4）樋渡信夫．潰瘍性大腸炎治療指針改定案．厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班，平成6年度事業　1995：p 76-78.

5）大谷剛正，石川博和，金沢秀紀ほか．潰瘍性大腸炎手術時期の決定因子と手術適応および手術方法の検討．日消外会誌　1999；32：1466.

6）硲彰一，吉村清，森尚秀ほか．潰瘍性大腸炎の手術適応と手術術式．日消外会誌　1999；32：1643.

Ulcerative Colitis Aggravated by Stress

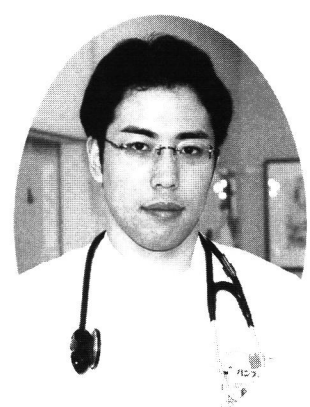
Hideto Mishina, Kentaro Oba[1], Hiromoto Kitajima[1],
Katsunori Inoue[1], Akitaka Eimoto[1], Naofumi Kobayashi[2],
Kou Shiraishi[2]

Department of Internal Medicine, Shizuoka RedCross Hospital
1) Department of Gastroenterology, Shizuoka RedCross Hospital
2) Department of Surgery, Shizuoka RedCross Hospital

Abstract : We report a case of thirty-one years old female with ulcerative colitis which exacerbated by severe stress to the point of surgical treatment. She was diagnosed as ulcerative colitis at the age of twenty-seven and was receiving out-patient treatment. Her symptoms deteriorated after changing her job and family struggle, and she was admitted due to diarrhea and fever. She diagnosed as severe type of ulcerative colitis. Corticosteroids, leucocyte apheresis and immunosuppressant was administered. However even after ten weeks treatment of no improvement was seen. Control with medicine was judged invalid thus, total colectomy and ileostomy was performed.

Infection, drug, ischemia, stress, pregnancy, season of change, iatrogenic factor are famous trigger aggravation of ulcerative colitis, but reports of stress as a factor are rare. We experienced a case of ulcerative colitis which seems to have exacerbated due to psycological stress. The precise timing for resorting to surgery, is extremety important in refractory cases uncontrollable by medication like this case.

Key words : ulcerative colitis, aggravation, stress, total colitis



連絡先：三品秀人；静岡赤十字病院　内科
〒420-0853　静岡市追手町 8-2　TEL (054)254-4311