

原 著

当院のクローン病による腸管狭窄に対する治療の現況

岡山赤十字病院 消化器内科¹⁾, 肝臓内科²⁾, 消化器外科³⁾

井上 雅文¹⁾, 筒井 智章¹⁾, 木山 健太¹⁾, 秋元 悠¹⁾,
安井 稔博¹⁾, 秋田 光洋¹⁾, 原田 亮¹⁾, 歳森 淳一²⁾,
小橋 春彦²⁾, 黒田 雅利³⁾, 池田 英二³⁾, 劔持 雅一³⁾

(令和4年8月29日受稿)

要 旨

クローン病は慢性炎症が続くことにより腸管狭窄を来し、高度狭窄や瘻孔形成した場合は外科手術が必要となる。当院でクローン病と診断し治療を行った52症例のうち腸管狭窄を発症した症例は24例であった。初回治療として22例は外科手術を、2例は内視鏡的バルーン拡張術 (EBD) を行った。内視鏡的バルーン拡張術症例は2例とも症状改善に至らず追加治療として外科手術を行った。外科手術後に当院で経過観察し得た19例において4例で再狭窄を来し、2例に再手術を行った。腸管狭窄が再発した6例と再発しなかった15例を比較したところ、狭窄発症までの病期期間が長いほうが有意に再狭窄を来たしていた。腸管狭窄に対し、まず安全で腸管機能を温存できる内視鏡的バルーン拡張術を検討すべきであるが薬物治療の進歩により再手術率も低下しているため、外科手術を先行し狭窄症状から解放することも選択肢となる。病状や患者の意向も確認した上で治療選択する必要がある。

Key words : Crohn's disease, intestinal stricture, treatment

緒 言

クローン病は原因不明のびまん性炎症性腸疾患で、消化管のどの部位にも病変を生ずるが非連続性に分布する全層性肉芽腫性炎症や瘻孔形成が特徴である。好発部位は回腸と大腸で、炎症の再燃を繰り返すことで腸管ダメージが蓄積し腸管狭窄を来し、高度狭窄や瘻孔形成した場合は外科手術が必要である。術後も再燃を繰り返す場合は再手術が必要になる症例もあり、残存腸管長の短縮などが懸念されている。一方腸管狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術が外科手術回避に有効性が認められており、炎症性腸疾患 (IBD) 診療ガイドライン2020 (改訂第2版) においても適応を十分に考慮して行うことが推奨されている¹⁾。そこで当院でクローン病により腸管狭窄を来した症例の現状について検討することにした。

対 象 と 方 法

2012年4月から2021年12月までに当院でクローン病と診断し、治療を行った52症例を対象に、臨床的特徴、内科的治療、腸管狭窄に対する内視鏡的治療と手術、再狭窄の要因について後方視的に検討し、腸管狭窄は消化管内腔が高度狭小化し、イレウスないし亜イレウスによる症状が生じるか、腸管穿孔を来し内科的もしくは外科手術が必要な状態と定義した。腸管狭窄を発症し、初回腸管狭窄治療後も当院で経過観察できた21例について腸管狭窄が再発した6例と再発していない15例とで比較検討した。内視鏡的バルーン拡張術は消化管狭窄を内視鏡観察とガストログラフィン造影を行い、狭窄の程度や狭窄長を確認の上で拡張術を行い、拡張によりスコープ通過可能であれば技術的成功とした。拡張後に症状改善し追加治療を必要としなければ臨床的成功とした。拡張バルーンはCOOK 消化管用バルーンダイレーター (クッ

クメディカルジャパン合同会社) を用いた。統計に関しては臨床学的特徴に関し χ^2 独立性の検討で解析した。これらの統計解析は JMPver.12 (SAS Institute Inc. Cary North Carolina, USA) を用いて行った。

結 果

臨床学的特徴として初発年齢は25歳 (8-66), 発症時の病型は小腸型22例, 小腸大腸型17例, 大腸型13例であった (表1)。外科手術を行った症例は28例であり, 手術適応として最も多いのは小腸狭窄であり, その次が小腸狭窄を伴う穿孔, 大腸狭窄, 肛門狭窄であった (表2)。

腸管狭窄を発症した症例は24例 (46.1%), 腸管

表1 患者背景 (n = 52)

発症時年齢	中央値 (範囲)	25 (8-66)
性別	男性 / 女性	37/15
罹患部位	小腸 / 小腸大腸 / 大腸	22/17/13
腸管狭窄 (%)		24 (46.1%)
平均観察期間 (年)		13

狭窄に対する初回治療までの病悩期間の中央値は3年, 初回治療として内視鏡的バルーン拡張術を行った症例は2例, 外科手術を行った症例は22例であった。内視鏡的バルーン拡張術を行った2例は症状再燃繰り返すため, 2例とも追加治療として外科手術を行った。外科手術をおこなった22症例のうち当院で経過観察できた19症例において4例で再狭窄を来とし, 2例で外科手術を行った。そのうち1例は再手術を繰り返し必要とし計4回外科的切除と内視鏡的バルーン拡張術を1回必要としたが短腸症候群は発症していない。他2例は内視鏡的バルーン拡張術を行ったがその後狭窄による症状再発はない (図1)。

内視鏡的バルーン拡張術は5例に施行し, 拡張部位は十二指腸1例, 回盲部1例, 大腸2例, 吻合部1例であった。使用バルーンサイズは10-12mmが2例, 12-15mmが3例で平均拡張回数は2回 (1-4回) であった。技術的成功率は80%, 臨床的成功率は60%, 合併症は0%であった。

腸管狭窄に対して初回治療後も当院で経過観察できた21例の初回狭窄改善後の内科的治療に関し

表2 腸管狭窄を治療した患者背景 (n = 24)

狭窄発症時年齢	中央値 (範囲)	28 (11-62)
腸管狭窄発症までの病悩期間: 年		3
狭窄発症して1年以内に外科手術した症例 (%)		12 (23.1)
腸管狭窄の治療理由		
小腸狭窄を伴う穿孔		3
小腸狭窄 (回盲部含む)		15
大腸狭窄		3
肛門狭窄		2
十二指腸狭窄		1
初回腸管狭窄の治療選択	外科手術 / 内視鏡的バルーン拡張術	22/2

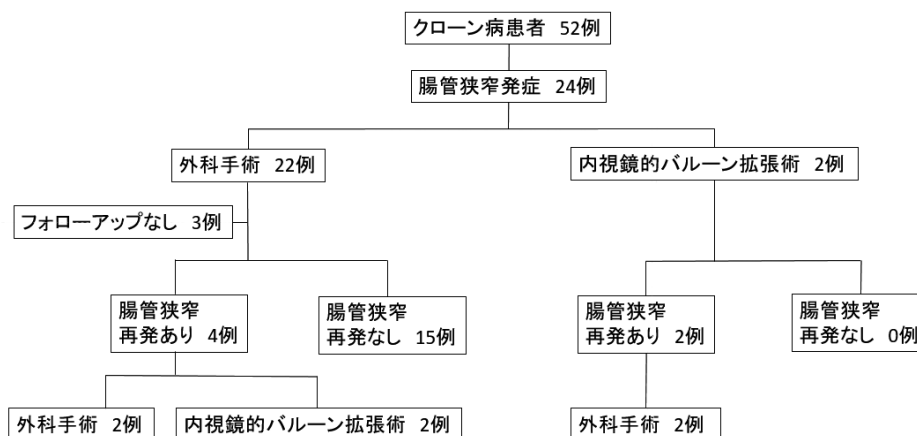


図1 腸管狭窄発症に対する初回治療とその後の再狭窄治療状況

て5-ASA 使用した症例は19例 (90%)、生物学的製剤は13例 (61.9%)、経腸栄養療法は6例 (28.6%)、チオプリン製剤は2例 (9.5%)であった。腸管狭窄が再発した6例と再発しなかった15例を比較検討したところ、狭窄発症までの病期期間が長いほうが有意に再狭窄を来していた ($p = 0.049$)。それ以外の因子では統計学的有意差を認めなかった (表3)。

考 察

クローン病は疾患パターンとして炎症型、狭窄型、瘻孔形成型に分けられる。発症後より腸管炎症により徐々に腸管変形を来し、狭窄型、瘻孔形成型に至ることが知られている。既報告では診断時に消化管に狭窄を来している患者は全体の5%であるが、10年の経過で約30%の症例に消化管狭窄が見られるとされる²⁾³⁾。狭窄のほとんどは回腸末端か回盲部、吻合部に生じるとされている。狭窄形成の機序として腸管炎症の修復過程で組織が再構築される際に線維化や平滑筋の肥大を引き起こすためと考えられている。当院ではクローン病診断時に狭窄症状が出現していたか、イレウスや重イレウスを発症し外科手術したことでクローン病と診断し得た症例が12例 (23.1%)あり、既報告と比べても多かったが診断以前よりクローン病の症状があった、もしくは軽微で気づかなかったために医療機関受診が遅れた可能性がある。クローン病の治療開始後3年程度で狭窄を発症しており、診断時点で若干の狭窄が形成されていたことや内科的治療が不十分で腸管炎症の抑制ができて

いなかったことが影響したと考えられる。

腸管狭窄に対する再外科手術の報告に関して本邦報告では5年で16~43%、10年で30~40%、15年で55%と報告されている⁴⁾⁵⁾。腸管狭窄に対して外科手術した症例のうち当院で経過観察できた19例中、追加外科手術を必要とした症例は2例 (5%)であった。追加で内視鏡的バルーン拡張術を必要とした症例は2例 (5%)であった。当院で再狭窄症例が少なかった理由は初診時点で高度狭窄があった症例は早期に外科切除されたことと、術後に投与した生物学的製剤が有効であった可能性がある。腸管再狭窄後の内科的治療に関する比較検討では有意差は得られなかったが、前向き研究において術後にインフリキシマブを投与することで有意に再発率が低下し、再手術率抑制に有効であったことが示されている⁶⁾。また桑原らの報告では生物学的製剤が保険的適応になる以前と以後で初回手術症例の累積5年再手術率を検討した報告では以後で有意に再手術率が低下しており、生物学的製剤による再手術率低下への有効性を示唆している⁷⁾。再狭窄がない症例と再狭窄した症例を比較すると再狭窄例で病期期間が長期であった。長期間に渡り腸管ダメージを受けたため、複数個所で狭窄が発生し異時性に発症した可能性が考えられる。

クローン病の腸管狭窄は炎症性狭窄であれば全身的な薬物治療により狭窄の改善が期待できるが、線維性狭窄に対する現状薬剤の効果は認められていない。内視鏡的バルーン拡張術は低侵襲かつ線維性狭窄に有効であり、外科手術などの腸管

表3 当院における腸管狭窄治療後に腸管再狭窄症例の検討

	n = 21	再狭窄あり n = 6	再狭窄なし n = 15	P 値
発症年齢	28	21	28	0.07
性別	男性 / 女性	15/6	6/0	0.03
罹患部位	小腸 / 小腸大腸 / 大腸	13/5/3	2/2/2	11/3/1
腸管狭窄への初回治療	外科手術 / 内視鏡的治療	19/2	4/2	15/0
初回狭窄治療までの平均病期年数	3	4	2	0.049
初回狭窄治療後から再狭窄発症までの平均年数		10		
初回狭窄治療後の維持治療薬				
5-ASA	19	5	13	0.23
プレドニゾン	1	1	0	0.10
チオプリン製剤	2	1	1	0.50
経腸栄養療法	6	1	5	0.43
生物学的製剤	13	3	8	0.89

切除による短腸症候群などリスクもない。適応条件としては部位により若干異なるが、狭窄症状ないし口側腸管拡張を有する高度狭窄のうち腸軸方向は5 cm以下で瘻孔、裂溝、膿瘍、深い潰瘍、高度癒着・屈曲を伴わないものとされている⁸⁾⁹⁾。既報告では内視鏡的バルーン拡張術の手技成功率は72~100%、短期的な症状改善率は70~87%と報告されている¹⁰⁾。クローン病の回結腸吻合部狭窄に対して内視鏡バルーン拡張術と外科手術を比較した後ろ向き研究では内視鏡的バルーン拡張術では6.45年外科手術を先延ばしにすること、合併症は手術の8%に比べ、内視鏡的バルーン拡張術は1%と低率であることが報告された¹¹⁾。本邦の後方視的研究では1.5~4.7%の穿孔や1.2~1.5%出血が低いながら報告されており¹²⁾¹³⁾、適応を考慮し安全な手技が求められる。当院症例では初回狭窄時に内視鏡的バルーン拡張術を行った2症例は合併症はなかったが症状改善に至らず、早期に追加外科手術となった。他方再狭窄に追加治療として拡張を行った2例は症状改善に寄与し、合併症や再狭窄症状なく有効であった。

本検討の限界として単施設で少数例の検討であること、また観察期間が短く、重症患者は高次医療機関に転院していることなどがあるが、当院の外科手術後の再狭窄率は高くなかった。これまで当院での内視鏡的バルーン拡張術は少数であったが今後増加が予測される。手術は症状再燃率が低い一方、腸管機能低下や合併症がやや高いという短所がある。内視鏡的バルーン拡張術は安全性や手技成功率が高いが適応に制限や再拡張率が高いという短所がある¹⁰⁾。患者のライフイベントなど考慮し、外科手術の一時的回避のために内視鏡的バルーン拡張術を行うなど、その特徴を活かした治療選択をすることが大切である。

結 語

クローン病において腸管狭窄は患者のQOLに大きく関わる合併症である。腸管狭窄に対し、まず安全で腸管機能を温存できる内視鏡的バルーン拡張術を検討すべきであるが繰り返し拡張が必要になることもある。一方で内科的治療の進歩により再手術率の低下も期待されるため外科切除を先行し、狭窄症状を確実に改善することも患者の利益となるため、病状や患者の意向も確認した上で治療選択することが肝要と考える。どちらの治療

も術後には生物学的製剤を含む内科的治療を行い炎症の鎮静化に努め、狭窄再発抑制することが重要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

文 献

- 1) 日本消化器病学会：炎症性腸疾患（IBD）診療ガイドライン（2020改訂）第2版，南江堂，東京，2020.
- 2) Rieder F, Zimmermann EM, et al : Crohn's disease complicated by strictures : a systematic review. *Gut* **62**(7) : 1072-1084, 2013.
- 3) Solberg IC, Vatn MH, et al : Clinical course in Crohn's disease : results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **5**(12) : 1430-1438, 2007.
- 4) 二見喜太郎，東大二郎，他：クローン病の長期経過における外科の役割と術後再発予防の戦略. 日本消化器病学会雑誌 **108**(3) : 410-417, 2011.
- 5) 舟山裕士，佐々木巖，他：Crohn 病の外科治療成績 特に累積再発率・累積再手術率について. 日本消化器病学会雑誌 **88**(1) : 33-39, 1991.
- 6) Yoshida K, Fukunaga K, et al : Scheduled infliximab monotherapy to prevent recurrence of Crohn's disease following ileocolic or ileal resection : a 3-year prospective randomized open trial. *Inflamm. Bowel Dis.* **18**(9) : 1617-1623, 2012.
- 7) 桑原隆一，池内浩基，他：クローン病に対する腸管切除症例1,143例の検討. 日本消化器外科学会雑誌 **51**(11) : 671-679, 2018.
- 8) 山本博徳，緒方晴彦，他：小腸内視鏡診療ガイドライン. *Gastroenterological Endoscopy* **57**(12) : 2685-2720, 2015.
- 9) 日本消化器内視鏡学会卒後教育委員会：消化器内視鏡ガイドライン 第3版，医学書院，東京，2006.
- 10) 馬場重樹，辻川知之，他：クローン病小腸狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術の現況と将来展望. 日本消化器内視鏡学会雑誌 **60**(12) : 2485-2498, 2018.
- 11) Lian L, Stocchi L, et al : Comparison of Endoscopic Dilation vs Surgery for Anastomotic Stricture in Patients With Crohn's Disease Following Ileocolonic Resection. *Clin. Gastroenterol.*

Hepatol. **15**(8) : 1226-1231, 2017.

- 12) Sunada K, Shinozaki S, et al : Long-term Outcomes in Patients with Small Intestinal Strictures Secondary to Crohn's Disease After Double-balloon Endoscopy-assisted Balloon Dilation.

Inflamm. Bowel Dis. **22**(2) : 380-386, 2016.

- 13) Hirai F, Beppu T, et al : Long-term outcome of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease. *Dig. Endosc.* **26**(4) : 545-551, 2014.

<Abstract>

The current situation of treatment of intestinal stricture due to Crohn's disease at our hospital

Masafumi Inoue¹, Tomoaki Tsutsui¹, Kenta Kiyama¹, Yutaka Akimoto¹,
Toshihiro Yasui¹, Mitsuhiro Akita¹, Ryo Harada¹, Junichi Toshimori²,
Haruhiko Kobashi², Masatoshi Kuroda³, Eiji Ikeda³ and Masaichi Kemmotsu³

¹Department of Gastroenterology, ²Department of Hepatology,

³Department of Gastroenterological Surgery, Japanese Red Cross Okayama Hospital

Crohn's disease can cause intestinal stricture in cases where chronic inflammation persists and can require surgery if the intestinal stricture causes severe stenosis or a fistula. Among 52 patients who were diagnosed with Crohn's disease and treated in our hospital, 24 patients developed intestinal stricture. As the primary treatment, 22 patients underwent surgery, and 2 patients underwent endoscopic balloon dilation (EBD). The two patients who underwent EBD did not have improvement of their symptoms and subsequently required surgery as an additional treatment. Among the 19 patients whom we followed in our hospital after the surgery, 4 patients had recurrence of stricture, and 2 of the four patients underwent follow-up surgery.

Comparison between the 6 patients who experienced recurrence of intestinal stricture including the 2 patients who initially underwent EBD and the 15 patients who experienced no recurrence revealed that there was a significantly higher rate of recurrence of stricture in patients with longer duration of illness until the onset of stricture. While EBD should be considered for the treatment of intestinal stricture based on its safety and its ability to preserve intestinal function, surgery can be considered as a first-line treatment in order to ameliorate the symptoms of stricture since the reoperation rate has decreased due to the development of drug treatment. Treatment methods should be chosen based on the symptoms and preference of individual patients.