

原 朋子 後藤 哲也 木村 聡
佐藤 幸一 藤野 修 長田 淳一

小松島赤十字病院 内科

要 旨

症例は30歳女性。慢性再発性口腔内アフタ、皮膚毛のう炎、結節性紅斑、外陰部潰瘍にて平成9年よりベーチェット病と診断され、プレドニゾロン2.5 mg/日で症状は落ち着いていた。平成10年5月下旬より、38度以上の発熱、水様下痢が出現し当科に紹介された。絶食、補液、抗生剤の投与で症状は改善したが、大腸内視鏡にて右側結腸に打ち抜き様潰瘍の多発と直腸のアフタ性びらんを認め、腸型ベーチェット病と診断。メサラジン1.5 g/日の投与を開始したところ、消化器症状のみならず、関節痛、皮膚症状も軽快し、ステロイドも離脱した。その後外来でも再燃なく、7ヶ月後の大腸内視鏡では潰瘍は治癒し著明な改善を認めた。その作用機序はまだ明らかではないが、メサラジンは腸型ベーチェット病に対して試みられるべき治療薬であると考えられた。

キーワード：腸型ベーチェット、治療、メサラジン、大腸内視鏡像

はじめに

ベーチェット病は口腔粘膜、皮膚、眼、外陰部を主として、ときに血管、神経、腸管などの広範囲に及ぶ、難治性、再発性の原因不明の炎症性疾患である。

腸型ベーチェット病とは、ベーチェット病の診断基準を満たし、腸管の潰瘍形成性病変、特に定型的回盲部潰瘍が臨床的特徴といわれる。

回盲部潰瘍は難治性、易穿孔性で、外科的処置が必要となる場合も多く、また、術後の再発率も高い。その治療法についても確立されたものがなく、治療方針に難渋する場合がある。今回、われわれはメサラジンが有効であった症例を経験したので報告する。

症例

患 者：30歳、女性。

主 訴：発熱、下痢、歯肉腫脹。

既往歴、家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成9年より口腔内アフタ、毛のう炎、結節性紅斑、外陰部潰瘍があり、当院皮膚科にてベーチェット病と診断され加療を受けていた。プレドニン2.5 mg/日の投与を受け、症状は落ち着いていたが、5月23日歯肉腫脹と頻回の下痢、発熱が出現したため入院した。

入院時現症：意識清明、身長161cm、体重54kg、血圧111/84mmHg、体温39度、結膜に貧血・黄疸なし。口腔内にアフタを認めた。心音・呼吸音は正常で、下腹部に自発痛があり腸蠕動はやや亢進していた。

入院時検査成績（表1）：便潜血は陽性。貧血はなく、左方移動を伴う白血球の増加と、CRPの著明な上昇を認めた。肝腎機能に異常は認めなかった。HLA B51は陽性であった。

表1 入院時検査成績

便潜血	(+)	Na	138mEq/l
Hb	12.3g/dl	K	3.7mEq/l
WBC	19910/ μ l	Cl	102mEq/l
neut	86.8%	BUN	12mg/dl
ly	4.9%	Cr	0.7mg/dl
mo	8.1%	UA	3.5mg/dl
eo	0.1%	GOT	11 IU/l
ba	0.1%	GPT	8 IU/l
Plt	28.3 $\times 10^4$ / μ l	LDH	211 IU/l
PT	15.5sec	T-bil	0.4 mg/dl
APTT	48.6sec	CRP	30.6mg/dl
Fib	563mg/dl	HLA-B51 (+)	
AT-III	61%		
FDP	5 μ g/ml		
D-dimer	296 ng/ml		

臨床経過（図1）：入院前は口内炎、皮膚症状、関節痛に対して、プレドニン2.5 mg/dayを投与されていた。下痢、腹痛の出現後、抗生剤を投与し、プレ

ドニンを5 mg/day に増量したところ、自覚症状、炎症反応ともに徐々に改善した。大腸内視鏡は、下痢、腹部症状がみられた、98年6月8日、症状改善後の98年6月18日、メサラジン投与7ヶ月後の99年1月18日に行った。

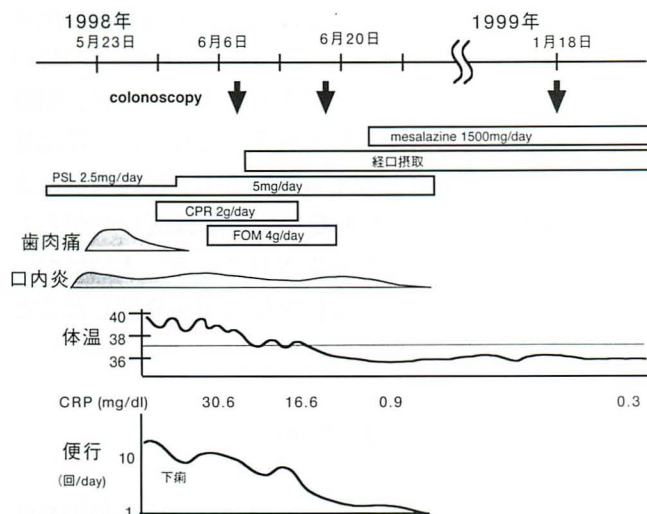


図 1 臨床経過

大腸内視鏡所見

(図 2 - 98/6/8) : 下痢出現後約10日目の内視鏡所見。前処置なしで D. colon まで観察を行った。D. colon は浅い潰瘍とびまん性の発赤があり、S. colon はほぼ正常であったRS, Rectum にはアフタ様のびらんが多発していた。

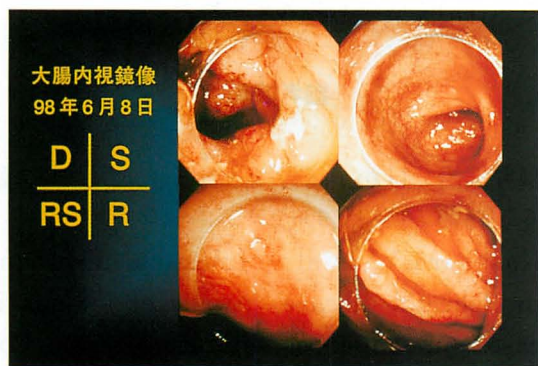


図 2

(図 3 - 98/6/18) : 下痢消失後にtotal colonoscopyを行った。cecum からA. colon にかけて全体に発赤浮腫があり、類円形で打ち抜き様の下掘れ潰瘍も多発していた。T. colon ではやや炎症所見は落ち着いていたが、ところどころ発赤や潰瘍を認めた。S, D. colon はほぼ正常だったが rectum には前回より改善しているもののアフタ様びらんを認め、血管網は透見できなかった。

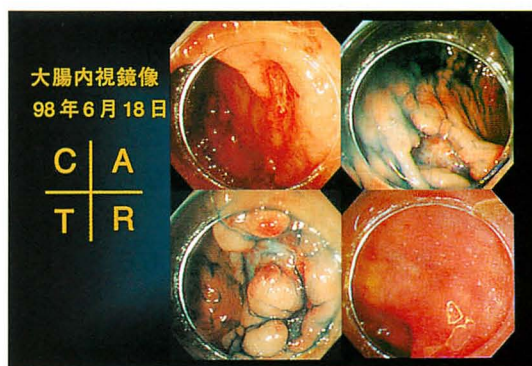


図 3

(図 4 - 99/1/18) : メサラジン内服開始約7か月後の大腸内視鏡像。cecum の下掘れ潰瘍は消失し、わずかに炎症性の pseudopolyp を認めるのみとなっていた。A. colon の潰瘍も瘢痕化しており、著明な改善が得られた。横行ならびに下行結腸はほぼ正常であった。S. colon, rectum のアフタ様びらんは残存しているが、血管網が透見されるようになっていた。

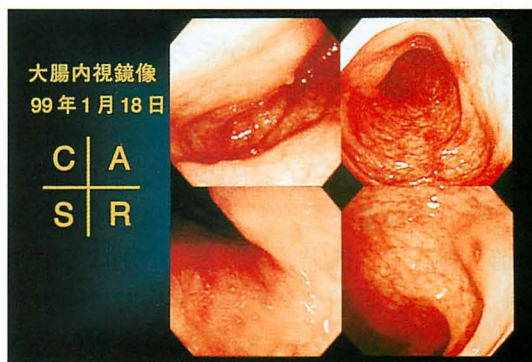


図 4

組織像 (図 5) : 粘膜から粘膜下層にかけてび慢性に好中球、リンパ球の浸潤とびらん、肉芽形成を認めた。血管炎や結核の所見はなく、非特異的炎症像を呈した。

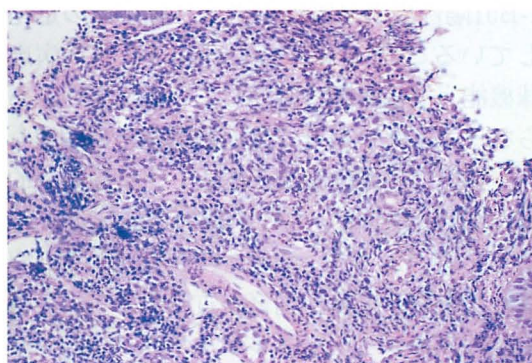


図 5

本例は、下痢、腹痛発現当初は抗生剤に反応していることより、感染性腸炎を考えていたが、症状消失後

の大腸内視鏡で、やや病期の進行した腸型ベーチェット病に特徴的な所見を認めたことより、すでに存在していたベーチェット病の腸管病変が感染を契機に顕在化したものと考えられた。興味深いことに、本例ではメサラジンの投与で、腸管病変のみならず、口腔内アフタ、関節痛などの症状も軽快した。現在、ステロイドを離脱し、外来にて経過観察中である。

考 察

ベーチェット病そのものは増加の傾向にあり、1991年の実態調査によれば人口10万対14.9と推定されている¹⁾。このうち消化器症状を有するものは1.2%²⁾から12.4%とされている³⁾。ベーチェット病の副症状の一つである消化器症状は多彩で、嘔気、嘔吐、腹痛、腹部膨満感、食欲不振などの胃腸症状を伴うことは古くから知られていた。腸型ベーチェット病の好発年齢は40歳代をピークとし、10代から60代まで男女ほぼ同数にみられる⁴⁾。また4主症状がそろった完全型は少なく、2/3症例が不全型または疑いであるが、口腔粘膜アフタはほぼ100%に認められる^{5) 6)}。一般臨床検査成績では、赤沈値の亢進、CRP陽性、白血球数増加、貧血などがみられることが多い。潰瘍形成病変は口腔から食道、胃、十二指腸、結腸と、いかなる消化管にも形成しうるが、腸型ベーチェット病では回盲部に潰瘍を形成することが多い。ベーチェット病の発症機構の全容はいまだ明らかでないが、様々な症状は好中球の機能亢進状態の結果としてとらえられる。またベーチェット病ではHLA-B51の陽性率が高いことが知られている。HLA-B51遺伝子を導入したトランスゲニックマウスでは好中球が活性化されやすいこと³⁾、HLA-B51陽性患者は陰性患者より好中球の走化性が亢進していること⁷⁾などから、ベーチェット病患者の好中球機能亢進は素因に関連している可能性があると考えられる。また、最近では連鎖球菌との関連も注目され、生体内に病原性細菌が侵入し、抗原特異的な様式でT細胞を活性化して好中球の機能亢進が惹起されるとする説がある⁸⁾。本症に対する根本的治療法はまだなく、安静、絶食、副腎皮質ホルモン、各種消炎剤、免疫抑制剤、サラゾスルファピリジン、メサラジンなどによる薬物療法、高カロリー輸液、経管栄養、低残渣食、輸血、手術療法などが行われているが、難治性潰瘍では、治療にしばしば難渋する。手術後の再

発率も高く、下血や栄養不良状態、縫合不全、瘻孔形成などhigh riskの要因が多いため、穿孔性腹膜炎などの絶対的手術適応以外は内科的な治療を第一選択にすることが望ましい。メサラジンすなわち5-アミノサリチルサン(5-ASA)の主な作用機序として、好中球やマクロファージなどの炎症性細胞から放出される活性酸素を消去すること、ロイコトリエンB4の生合成を抑制することなどにより、炎症の進展、組織障害を抑制すると考えられている。これらの作用は基本的に局所的なものと考えられているが、反復投与により、血漿中の5-ASA未変化体濃度は低いながらも定常状態に達することが報告されている。本例においてはメサラジンが全身的な抗炎症作用を発揮したことが示唆される。

ま と め

不完全型ベーチェット病の経過中に感染性腸炎を伴い発症した腸型ベーチェット病の一例を報告した。大腸内視鏡像では右側結腸に打ち抜き様潰瘍の多発と直腸にアフタ様潰瘍を認め、腸型ベーチェット病に典型的な所見を示した。メサラジン投与により症状・内視鏡像の改善を認め、さらに、口腔内アフタ、関節痛などの症状も軽快した。その作用機序はまだ明らかではないが、メサラジンは腸型ベーチェットに対して試みられるべき治療薬であると考えられた。

参考文献

- 1) 隅井浩治、ほか：腸管ベーチェット病. 総合臨床 6 : 1579-1583, 1996
- 2) Kasahara Y, et al : Intestinal involvement in Behcet's disease. review of 136 surgical cases in Japanese literature. Dis Colon Rectum 24 : 103-106, 1993
- 3) 坂根剛、ほか：Behcet病. 日本臨床 51 : 596-611, 1993
- 4) 森伸一、ほか：腸管ベーチェット病とは何か. リウマチ科, 6 : 596-604, 1990
- 5) 馬場正三：Simple ulcerとBehcet病の腸病変. 医学のあゆみ 147 : 459-463, 1988
- 6) 沖永功太：特殊な炎症性疾患と外科、III Bechet病. 新外科学大系 9. 341-359, 中山書店, 東京,

1991

Am J Med 83 : 666–672, 1987

7) Chajek-Shaul T, et al : HLA-B51 may serve as an immunogenetic marker for a subgroup of patients with Behcet's disease.

8) 広畑俊成 : Behcet病発症と感染症. 医学のあゆみ 1, 69–71, 1993

Intestinal Behcet Disease Treated Effectively by Mesalazine

Tomoko HARA, Tetsuya GOTO, Satoshi KIMURA
Koichi SATO, Osamu FUJINO, Junichi NAGATA

Division of Internal Medicine, Komatushima Red Cross Hospital

A 30-year-old woman with Behcet disease was referred to our department because of fever and watery diarrhea started from the end of May, 1998. The patient had chronic recurrent oral aphtha, folliculitis, nodular erythema and ulceration of vulva indicating incomplete type of Behcet disease and these symptoms had been controlled well by the administration of predonisolone at 2.5 mg/day. Although the symptoms subsided by fasting, fluid therapy and administration of antibiotics, colonoscopy revealed multiple occurrence of punching ulcers and aphthous erosions in the proximal colon and the rectum. Based on these findings, a diagnosis of intestinal Behcet disease was made. Administration of mesalazine at 1.5 g/day relieved not only gastrointestinal symptoms but also joint pain and skin symptoms and steroid was also withdrawn. There was no subsequent recurrence as an outpatient and colonoscopy after 7 months showed distinct improvement of the mucosal lesions.

Mesalazine was considered as therapeutic which should be tried for intestinal Behcet disease though the mechanism of its action remains to be elucidated.

Key words : intestinal Behcet disease, treatment, mesalazine, colonoscopic finding.

Komatushima Red Cross Hospital Medical Journal 5:88–91, 2000
