

主論文の要旨

Evaluation of the upper gastrointestinal tract in patients with ulcerative colitis

(潰瘍性大腸炎患者における上部消化管病変の検討)

【緒言】

潰瘍性大腸炎は消化管で炎症を引き起こす炎症性腸疾患である。潰瘍性大腸炎はその名の通り当初、炎症応答は大腸に局在すると考えられていた。しかしその後の検討により、大腸病変以外にも関節炎や皮膚症状などをきたす全身性炎症疾患としての側面をもつことが明らかになり、特に近年その上部消化管病変の報告が増えている。20世紀なかば以降、先進国では潰瘍性大腸炎の頻度は増加傾向にあり、患者は様々な規模の医療機関で治療を受けている。潰瘍性大腸炎の治療における問題点として、主治医による胃十二指腸病変の認識欠如のために、上部消化管病変が見逃される可能性が挙げられる。潰瘍性大腸炎に関連する上部消化管病変の臨床的特徴は未だわかっておらず、どのような患者が上部消化管内視鏡検査を受けるべきかの基準は確率されていない。潰瘍性大腸炎に関連する上部消化管病変を持つ患者には、特異的治療を必要とすることがあり、その発見には意義があると考えられる。今回我々は潰瘍性大腸炎患者を対象として、上部消化管内視鏡検査で指摘された上部消化管病変の有病率や内視鏡的、病理学的特徴、および患者背景についての検討を行った。

【方法】

本研究は当院倫理委員会の承認を得た上で行われた (No. 1606-018)。2008年4月1日から2016年3月30日までに当科で治療を受けた潰瘍性大腸炎患者は404人であり、そのうち216人(53.5%)が上部消化管内視鏡検査を少なくとも一度施行されていた。上部消化管病変を認めた群と認めなかった群の2群に分け、患者の臨床背景について後ろ向きに比較検討を行った。検討項目は上部消化管内視鏡検査時の年齢、潰瘍性大腸炎の罹病期間、潰瘍性大腸炎の病型、上部消化管内視鏡検査時の症状の有無、腸管外合併症の有無、潰瘍性大腸炎に関連した手術歴の有無、木村竹本分類を使用した萎縮性胃炎の程度とした。上部消化管病変を認めた群においては、病変から生検を行った症例に関しては病理学的特徴についても検討を行った。潰瘍性大腸炎に関連した上部消化管病変の定義に関しては一定したものがないことから、本検討では潰瘍性大腸炎と無関係である可能性が高いと考えられた下記の所見を除外したもの全てと定義した(単発びらん、潰瘍瘢痕、粘膜欠損を伴わない発赤、静脈瘤、黄色腫、食道裂孔ヘルニア、バレット食道、逆流性食道炎、カンジダ食道炎、萎縮性胃炎、腸上皮化生、疣状胃炎、過形成性・胃底腺ポリープ、異所性胃粘膜)。

【結果】

対象となった患者は全 216 例（男性 115 例、女性 101 例）で、そのうち 42 例（19.4%）に上部消化管病変が認められ、これらをグループ 1 とした。一方で上部消化管病変を認めなかった 174 人をグループ 2 とした。2 群間の臨床背景を比較するとグループ 1 ではグループ 2 よりも有意に腸管外合併症を発症していた（19.0% vs 8.0%, $p<0.05$ ）。また、グループ 1 では 33.3%が潰瘍性大腸炎に関連した手術歴があり、グループ 2 よりも有意に高い有病率を示した（33.3% vs 12.1%, $p<0.01$ ）。上部消化管内視鏡検査時の年齢、潰瘍性大腸炎の罹病期間、潰瘍性大腸炎の病型、上部消化管内視鏡検査時の症状の有無、木村竹本分類を使用した萎縮性胃炎の程度に両群間の有意差は認められなかった。認められた上部消化管病変の内視鏡的特徴としては「複数のびらん（18 例）」「竹の節様外観（16 例）」「小黄色点を伴った粘膜（4 例）」「脆弱粘膜（2 例）」「潰瘍性病変（1 例）」「粘膜上の膿性付着物（1 例）」の 6 つに大別された。病変はいずれも胃および十二指腸で認められ、食道病変は認められなかった。グループ 1 の中で上部消化管病変から生検が行われていたのは 18 例であった。うち 3 例において病理学的に **Focal enhanced gastritis** が認められ、その内視鏡所見の内訳としては多発びらん 2 例と竹の節様外観が 1 例であった。病理学的に陰窩膿瘍を認めた症例はいなかった。また、グループ 1 の中で 2 症例に対してメサラジンの粉砕内服による加療が行われた。

【考察】

潰瘍性大腸炎に関連した上部消化管病変は潰瘍性大腸炎患者の 13%-53%で認められると報告されている。このような有病率の差異は研究間での潰瘍性大腸炎に関連した上部消化管病変の定義における違いを反映しているものと考えられる。前述したとおり、現時点において潰瘍性大腸炎に関連する上部消化管病変の定義に一定の見解は未だない。多くの研究では本検討と同様に上部消化管病変は内視鏡所見に基づいて定義されていた。一方で Lin らの報告では上部消化管粘膜を病理学的に検討し、潰瘍性大腸炎に関連した上部消化管病変を **Focal enhanced gastritis**、もしくは陰窩膿瘍に類似した腸管腺窩への好中球浸潤を認めるものと定義して検討している。このような定義の多様性は潰瘍性大腸炎患者に認められた上部消化管所見が潰瘍性大腸炎と関連しているのか判断することの難しさを反映していると考えられる。本検討では、明らかに潰瘍性大腸炎以外が原因であることが分かっている病変、健常者でも認められる病変を除いた、広範囲の内視鏡所見を上部消化管病変として定義し検討を行った所、「複数のびらん」「竹の節様外観」「小白色点を伴った粘膜」「脆弱粘膜」「潰瘍性病変」「粘膜上の膿性付着物」が内視鏡所見として挙げられた。

過去の報告では、潰瘍性大腸炎に関連した上部消化管病変のリスク因子として潰瘍性大腸炎の炎症範囲が広いこと、プレドニゾロン内服量が低用量であること、結腸切除後、術後からの期間が長いことが挙げられていた。本検討においては上部消化管病変を認めた患者では、腸管外合併症を持つ患者と潰瘍性大腸炎に関連した手術歴のある患者の割合が有意に

多かった。一方で、潰瘍性大腸炎の炎症範囲には有意差を認めなかった。

潰瘍性大腸炎の上部消化管病変はステロイド投与、白血球除去療法、粉碎メサラジン内服による治療が報告されている。本検討では 2 名の患者に粉碎メサラジンを投与し、投与後に上部消化管病変の内視鏡所見の変化が認められた。この内視鏡所見の変化について粉碎メサラジン内服による影響と単なる時間経過による変化が考えられる。治療介入による内視鏡所見の変化はこの 2 例のみで観察されたのみであり、所見の変化への影響因子についてはさらなる検討が必要と考える。本検討における制限として、本検討は後ろ向き研究であることが挙げられる。上部消化管内視鏡検査のタイミングに関しては担当医毎に各患者に提案してものであることから、潰瘍性大腸炎の経過中の検査タイミングは様々である。当科では上部消化管症状を有する潰瘍性大腸炎患者に対しては基本的に全例上部消化管内視鏡検査を実施する方針としている。また、潰瘍性大腸炎と診断された患者に対しては少なくとも 1 度は上部消化管内視鏡検査を実施することを推奨している。しかし、本検討では 404 人の潰瘍性大腸炎患者のうち 46.5%にあたる 188 人が一度も上部消化管内視鏡検査を受けたことがなかった。上部消化管内視鏡検査を受けた患者数および上部消化管内視鏡検査の施行理由が、上部消化管病変の有病率に影響を与えた可能性がある。また、当院は三次医療機関であり、比較的重症な潰瘍性大腸炎患者が紹介されることが多く、患者背景が一般的な病院と異なることも上部消化管病変の有病率に影響することが考えられる。加えて、上部消化管病変を検討するにあたって、本検討は *H. pylori* 感染の有無を検討出来ていない。過去の報告では *H.pylori* と潰瘍性大腸炎の関連を示す報告もあり、上部消化管病変への関与を検討するには、*H.pylori* 感染状態に関する詳細な情報を用いたさらなる検討が必要である。

【結論】

潰瘍性大腸炎患者において 19.4%に潰瘍性大腸炎に関連した上部消化管病変が認められた。また、上部消化管病変の有無は腸管外合併症、手術歴の有無と有意に関連しており、そのような既往を持つ患者においては積極的に上部消化管内視鏡検査を行うことが推奨される。