

症 例

大腸クローン病と鑑別が困難であった

小児潰瘍性大腸炎の1例

菊池 透¹⁾ 渋谷 義弘¹⁾ 渡部 重則²⁾
 斉藤 良一²⁾ 小田 栄司²⁾ 山田 慎二²⁾
 小林 匡²⁾ 清水 春夫³⁾ 朝倉 均⁴⁾
 渡辺 英伸⁵⁾

はじめに

潰瘍性大腸炎はクローン病とともに、特発性炎症性腸疾患と総称されているように、特に病初期において、その鑑別診断が困難なことがある。われわれは小児潰瘍性大腸炎を経験したが、大腸クローン病との鑑別が苦慮したので、その診断過程について報告する。

また特発性炎症性腸疾患に対するガンマグロブリン大量静注療法の報告は少ない。今回われわれは小児潰瘍性大腸炎の病初期にガンマグロブリン大量静注療法を試み有効であったので、あわせて報告する。

症 例

〔症例〕 11歳 女児

主 訴：下痢、血便

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成元年6月17日より発熱、鼻汁あり、6月21日には、腹痛、下痢（水様）、嘔吐（5回）が見られた。さらに6月23日より血便が出現し、6月26日には血便が10回と頻回になったため、6月27日、近医より紹介されて入院した。

入院時現症：体温36.8℃、身長144.0cm、体重34.8kg。意識清明、顔貌普通、体格および栄養がやや不良であった。胸部は理学的に異常なく、腹部は平坦軟で、肝脾は触れず、臍周囲に圧痛を認めた。眼瞼結膜に貧血は

みられず、眼球結膜に黄染はみられなかった。咽頭発赤ならびに扁桃肥大はみられなかった。神経学的には異常は認めなかった。

入院時検査所見(表)：末梢血に貧血はなく、血沈亢進、CRP陰性であった。血液生化学では特に所見はなく、血清鉄が低値であった。また、血清補体価が高値を示し、抗核抗体は陰性であった。検尿ではケトン体が陽性で、便潜血は陽性、便培養では有意菌の検出はなかった。

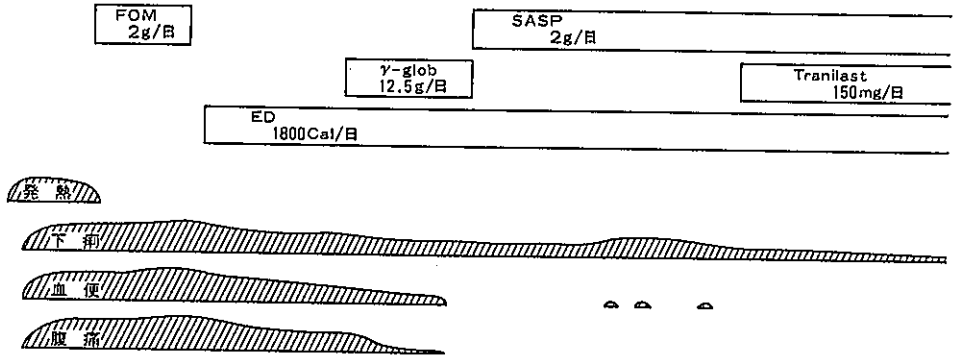
症 例	H.W.	11歳	入院時検査所見
RBC	499×10 ⁴ /mm ³	GOT	17U
Hb	13.5 g/dl	GPT	9U
Ht	39.9%	LDH	385U
WBC	9700/mm ³	ALH	21U
Seg	78%	T.Bil	0.4mg/dl
Lym	21%	アミラーゼ	115U
Mo	1%	T.Chol	164mg/dl
Plat	30.9×10 ⁴ /mm ³	T.G.	60mg/dl
ESR	45-90mm	BUN	13mg/dl
CRP	<0.4 mg/dl	Cre	0.7mg/dl
シアル酸	70.4mg/dl	T・P	7.8g/dl
血糖	75mg/dl	alb	63.3%
IgG	1447mg/dl	α ₁ -glob	2.2%
IgM	204mg/dl	α ₂ -glob	6.9%
IgA	167mg/dl	β-glob	10.8%
C ₃	96.5mg/dl	γ-glob	16.8%
C ₄	43.8mg/dl	Na	137mEq/l
CH ₅₀	73.6 U/ml	K	4.4mEq/l
抗核抗体	40倍未満	Cl	101.7mEq/l
抗DNA抗体(PHA)	80倍未満	Fe	31μg/ml
血中免疫複合体	2.7μg/ml	UIBC	308μg/ml

検尿	蛋白	(-)
便潜血(ヒトヘモグロビン法)	(+)	糖 (-)
便培養	ウロビリノーゲン	(+)
Enterobacter cloacae(+)	ケトン体	(4+)
	潜血	(-)
	沈渣	異常なし

1) 厚生連村上病院 小児科
 2) 厚生連村上病院 内科
 3) 厚生連村上病院 病院長
 4) 新潟大学医学部 第三内科
 5) 新潟大学医学部 第一病理

症 例 H.W. 11才

入院日 6/17 27 7/11 27 31 9/18
 病日 1 11 25 41 45 94
 入院



体重	kg	34.8	30.0	27.5	26.8	27.5
WBC	/mm ³	9400	5000	6800	6800	7100
CRP		(-)	(-)	(-)	(±)	(-)
シアル酸	mg/dl	70.4	96.3	100.2	96.4	97.0
血沈	mm		45-90	35-84	130-144	13-34
Hb	g/ml	13.5	12.5	11.9	10.9	10.3

入院後経過(経過表)：細菌性下痢症を疑い食事制限、輸液、ホスホマイシン静注を施行したが、下痢(水様、1日10回程度)、血便(1日5回程度)、腹痛は改善せず、体重も30.0kgと減少した。便培養も頻回に行なったが有意菌の検出はなかった。

7月11日、大腸内視鏡検査を施行した。浅いアフタ様潰瘍が散在し、潰瘍間には正常の粘膜が見られ、クローン病を疑わせる所見であった(写真1)。生検組織診では粘膜から粘膜固有層に多数の円形細胞が浸潤し、間質の浮腫、毛細血管の増生、杯細胞の減少、幼若腺管の出現など非特異的炎症の所見が見られ、むしろ潰瘍性大腸炎を疑わせる所見であった(写真2)。

注腸X線検では、下行結腸に狭小化があり、送気により多少とも伸展した。さらにその辺縁はスパズム様所見を呈し、粘膜表面は凹凸し粗造であった。また横行結腸より口側には異常は見られなかった(写真3)。また小腸造影では異常所見は見られなかった。

以上より特発性炎症性腸疾患と考え、成分栄養剤(エレンタール[®])1800kcal/日を開始した。下痢は7から8回、うち血便は3回程度といくぶん改善したが、体重は27.5kgと減少した。

7月17日、再度大腸内視鏡検査を施行した。易出血性を認め、下行結腸に大小不同の円形あるいは地図状の潰瘍が散在し、潰瘍間には正常粘膜が見られた。直腸からS状結腸にはアフタ様潰瘍が見られた。縦走潰瘍や叢石様外観は見られなかったがクローン病を疑わせる所見であり、前回より悪化していた(写真4)。生検組織診でも前回よりさらに細胞浸潤が著名となりびらんも見られ、潰瘍性大腸炎を疑わせる所見であった(写真5)。

前回より増悪していると考えられたので、7S-ガンマブリン製剤(ポリエチレングリコール処理液状加熱処理液状ヒト免疫グロブリン、ミドリ十字社製)12.5g/日(400mg/kg/日)5日間連続静注した。2日目には腹痛がほとんどなくなり、5日目には腹痛、血便は消失し、下痢も水様から泥状便となり、回数も5回程度と減少し、臨床症状の改善が見られた。

ガンマグロブリン静注終了直後8月2日の大腸内視鏡所見は、潰瘍、びらん、発赤、易出血性は見られず、血管透見像は保たれ、前回より著大な改善を示した(写真6)。生検組織診では、上皮の再生、間質の浮腫の軽減、幼若腺管の出現、杯細胞の出現と前回より

著名な改善を認めた(写真7)。

その後サラソスルファピリジン(サラソピリン[®]) 2g/日を開始した。下痢の消失は見られなかったが、1日5回程度で泥状便であった。しかし8月下旬からわずかながら血便が見られ始め、下痢も、ときに水様となり、回数も8回程度と増加した。

9月18日の大腸内視鏡検査では、粘膜面は、血管の怒張、発赤が強く、易出血性も見られた。これらの所見は連続性で、正常の粘膜は見られず、潰瘍性大腸炎が考えられた(写真8)。生検組織診でも、杯細胞の減少、陰窩膿瘍を伴った腺構造の乱れ、間質への炎症細胞の浸潤があり、肉芽腫は見られず、潰瘍性大腸炎の特徴的な所見が得られた(写真9)。

いずれもガンマグロリン投与直後よりも増悪しており、今回の大腸内視鏡検査およびX線所見、臨床症状を総合して、潰瘍性大腸炎、左側大腸型、活動期と診断した。

現在、サラソスルファピリジン、成分栄養剤、さらに、トラニラスト(リザベン[®])をくわえ、経過観察中である。

考 按

潰瘍性大腸炎(以下UCと略す)と診断するにあたって、①その臨床的および病理学的所見より、積極的に本症と診断する立場と、②他の類縁疾患を除外したうえで本症と診断する立場がある¹⁾。また、特発性炎症性腸疾患(以下IBDと略す)の大腸粘膜から生検組織を採取しても診断を直接的に示唆するような特異的な所見が認められることはほとんどなく、UCの生検所見のみから組織学的にUCであると診断することはかなり難しい。内視鏡所見も含めた臨床診断がUCであり、組織学的にUCに合致する所見が認められて初めて、矛盾しないという返答ができるのである²⁾。

本症例では臨床診断と組織学的診断の不一致が問題となった。UCと診断する必須の条件は、炎症がびまん性・連続性(非区域性)に認められたこと、といわれているが、はじめの内視鏡所見ではこのことが認められなかった。一方クローン病の初期の特徴であるアフタ様潰瘍がみられた。潰瘍は正常粘膜に囲まれ、いわゆるdiscrete ulcerであった。これは、UCとの大きな鑑別点であり³⁾、これによって内視鏡的にクローン病と診断した。しかし、アフタ様潰瘍より生検を行なったが、クローン病の特徴といわれている非乾酪性肉芽腫は証明できず、粘膜から粘膜固有層の細胞浸潤、杯細胞の減少など非特異的な炎症所見のみ認められた。

また一見正常に見える粘膜からの生検組織診でも同様の所見が認められ、UCが考えられた⁵⁾。

注腸X線所見であるが、患児が苦痛を訴え、またIBDの活動期に二重造影を行なうのは病状を悪化させるのみであるといわれている⁵⁾ので送気は十分行なえなかったが、横行結腸より口側にははっきりした病変は認められなかった。また、下行結腸の狭小化した部分は送気によりわずかに伸展し、これはUCを支持するものであった¹⁾。小腸造影では回盲部にはっきりとした病変は認められず、クローン病、腸結核を考えにくくするものであった。

以上を総合して、IBDであるとして積極的な治療を開始した。ガンマグロブリン大量静注療法(以下IVIGと略す)により一時改善したが再び悪化し、1か月後の内視鏡所見では、アフタ様潰瘍はみられず、炎症がびまん性・連続性(非区域性)に認められ、腸管を輪切りにしたと仮定したとき、どの点を取っても同程度の炎症が見られること(相称的炎症⁶⁾)が確かめられた。このことはUCと診断するうえで最も重要なことといわれている。また、スコープ挿入の際の送気による管腔の拡張の際に多数の点状の滲み出るような出血が見られたが、これはUC初期に見られることが多いといわれている⁷⁾。生検組織診断でも、陰窩膿瘍を含むびまん性炎症が認められた。ここで初めて臨床診断と組織診断が合致してUCに矛盾しないと言えた。はじめの内視鏡検査でクローン病と診断した根拠となったアフタ様潰瘍について、Niira⁸⁾はクローン病初期の典型的所見としての意義を再検討しているが、本症例もこの点を支持するものとなった。

診断確定までに数回の内視鏡検査および生検採取と2か月という時間を要した。UCと大腸クローン病はしばしば鑑別が困難な場合があり¹⁰⁾¹¹⁾、このような症例で重要なことは、内視鏡検査や生検採取による綿密な追跡検査を行なうことであるといわれているが、われわれもこの点を痛感した。この際臨床と病理の緊密な協力関係が必要である²⁾と思われた。

スイスの小児科医であるImbachらは無ガンマグロブリン血症や低ガンマグロブリン血症の患児たちに7Sガンマグロブリン製剤での補充療法中に、患児の重症な血症板減少が改善するのに気が付いた。この事実ヒントを得て彼らは重症な慢性特発性血小板減少性紫斑病の患児にこのガンマグロブリンを400mg/kg/日、連続5日間静注したところ、著名な血小板の増加を認め、これが契機となって特発性血症板減少性紫斑病(以下ITPと略す)のIVIGが確立された¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。その後、川崎病、膠原病など免疫異常が関与するとい

われている疾患に応用され、川崎病では一応の評価が出ています。

IBDに対するIVI Gは、1986年Cottirら¹⁵⁾が初めて施行し、その有用性を報告して以来、報告が散見されている。Cottirら¹⁵⁾は34才女性のUC再発例にガンマグロブリンを2週間に1回、12g静注し、6週以内に下痢の消失、体重増加を認めたと報告している。この際ステロイドなど他の薬物は使用しなかったと述べている。ほか4例のUC、2例のクローン病に使用し、それぞれ同様あるいはそれ以上の効果があったとしている。Rohrら¹⁶⁾はいずれも活動期の3例のクローン病と3例のUCに7Sガンマグロブリン10g/日を7日間連続静注し、終了後には、臨時的、内視鏡的さらに病理的にも寛解状態となり、その後数か月間続いたと報告している。この中にはステロイドやサラゾスルファピリジンに抵抗性の症例もあったと述べている。

本邦では、1988年馬場ら¹⁷⁾がプレドニゾンやサラゾスルファピリジンの投与が無効あるいは再発増悪した重症例4例(UC2例、クローン病2例)に対しサルホ化ガンマグロブリン400mg/kg/日を連続7日間静注し、いずれもかなり効果があったとしている。平田ら¹⁸⁾もUC2例、大腸クローン病3例に7Sガンマグロブリン200mg/kg/日を3~5日間連続静注し、劇的な効果は認められなかったものの、有用性は示唆されたと報告している。しかし岡部ら¹⁹⁾はクローン病4例に対しガンマグロブリン400mg/kg/日、7日間連続点滴静注したが4例とも改善は見られなかったと報告している。

また小児では、1989年藤枝ら²⁰⁾がプレドニゾンに反応しなかったUCの10才男児に対して、プレドニゾン50mg/日を併用しながら7Sガンマグロブリン200mg/kgを2週間に1回点滴静注したところ2回目以降粘血便が改善し、プレドニゾン10mg/日まで漸減できたと報告している。

本症例では、従来のIBDの治療法であるサラゾスルファピリジン、プレドニゾンを使用する前の病初期に、7Sガンマグロブリン製剤を静注した点で、IVI G単独の治療効果を見ることができた。直後ではある程度改善が見られたが、寛解状態までには至らず、また1か月経過後では投与以前の状態よりも悪化が見られた。したがって、本症例ではIVI G単独では急性期にはある程度効果があるが寛解には至らせなかったと結論できる。また長期的な効果の持続も認められなかったが、これはITPにおけるIVI Gの使用経験と類似していた。

一般にIVI Gの作用機序はいまだに明らかにされ

ていないように、IBDに対するIVI Gの作用機序も不明である。ITPについてはさまざまな議論があり、下記のような緒説がある¹⁴⁾。

- ①網内系のFcレセプターのブロック
 - ②血小板Fcレセプターへの免疫複合体の結合の阻害
 - ③抗体過剰による免疫複合体の沈殿
 - ④不顕性溶血による食細胞のFcレセプターの競合
- そのほか細胞性免疫に対する影響、特にサプレッサーT細胞機能の改善²¹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾、ガンマグロブリン製剤に含まれる抗イデオタイプ抗体の作用に基づく、などであるが、IBDについてもこのようなことが考えられると思われるが、今後の研究に期待したいところである。

IBDの原因は不明であるが、免疫異常も考えられており、このことを考えるとIVI Gが有効との報告が多いことは興味あることと思われる。

ま と め

大腸クローン病との鑑別が困難であった小児潰瘍性大腸炎を経験したのでその診断過程について報告した。またガンマグロブリン大量静注療法を試み有効であったので合わせて報告した。

文 献

- 1) 多田正大ほか：潰瘍性大腸炎の鑑別診断，臨床消化器内科，2：227-234，1987.
- 2) 武藤徹一郎：生検診断をめぐる諸問題，臨床消化器内科，2：235-242，1987.
- 3) Hogan W. J. et al: Endoscopic evaluation of inflammatory bowel disease, Med. Clin. North Am., 64: 1083-1102, 1980.
- 4) Meuwissen S. G. M. et al: Crohn's disease of colon: Analysis of the diagnostic value of radiology, endoscopy and histology, Am. J. Dig., 21: 81-88, 1976.
- 5) 武藤徹一郎：炎症性大腸疾患の診断，Gastroenterological Endoscopy, Vol. 30(Suppl): 2845-2851, 1988.
- 6) 長廻紘ほか，潰瘍性大腸炎における生検の問題点，胃と腸，21：593-610，1986.
- 7) 長廻紘：炎症性腸疾患の内視鏡診断，消化器病セミナー31. 炎症性腸疾患の臨床，白鳥常男，へるす出版，1988，63-84.
- 8) 田島強：潰瘍性大腸炎の内視鏡診断，臨床消化器内科，2：221-226，1987.

- 9) NI, X. -T. et al: Aphthoid ulcers in Crohn's disease: Radiographic course & relationship to bowel appearance, *Radiology*, 158: 589-596, 1986.
- 10) 小西文雄ほか: 急性大腸Crohn病が疑われ追跡検査に結果、潰瘍性大腸炎と考えられた1例, 胃と腸, 19: 313-316, 1984.
- 11) 瀬崎徳久ほか: 大腸Crohn病と鑑別が困難であった区域型潰瘍性大腸炎の1例, 胃と腸, 19: 309-312, 1984.
- 12) Imbach P. et al: High-dose intravenous gammaglobulin therapy of refractory, in particular idiopathic thrombocytopenia in childhood, *Heiv. Pediat. Acta.*, 46: 81, 1981.
- 13) Imbach P. et al: High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood, *Lancet*: 1228, 1981.
- 14) 赤塚順一: 血液疾患に対する免疫グロブリン大量静注療法, 新小児医学体系年刊版. 小児医学の進歩' 89B, 植田浩司ほか, 中山書店, 1989, 153-167.
- 15) Hans Cottir et al: Immunoglobulin in Chronic Inflammatory Diseases, *Vox Sang*, 51(suppl. 2): 39-43, 1986.
- 16) Rohr G. et al: Treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis with 7S-immunoglobulin, *THE LANCET*, JANUARY 17: 170, 1987.
- 17) 馬場忠雄ほか: 特発性炎症性腸疾患に対する γ -グロブリン大量療法の経験, 消化器と免疫, 21: 48-52, 1988.
- 18) 平田一朗ほか: 炎症性腸疾患に対する γ グロブリン大量療法の検討, 日本消化器病学会雑誌, 86: 478, 1989.
- 19) 岡部信朗ほか: クロウン病に対する γ グロブリン製剤大量投与の試み, 日本消化器病学会雑誌, 86: 478, 1989.
- 20) 藤枝幹也ほか: γ -グロブリン大量療法が有効であった小児潰瘍性大腸炎の1例, 小児科臨床, 42: 891-894, 1989.
- 21) 有泉隆裕: 小児特発性血小板減少紫斑病のリンパ球動態, 第II編 小児特発性血小板減少性の自然治癒例および各種治療におけるリンパ球subpopulationおよびT細胞subsetsの変動, 慈大誌100: 1287, 1985.
- 22) Delfrassy F. et al: Suppressor cell function after intravenous gammaglobulin adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura, *Br. J. Haematol.*, 60: 315, 1985.
- 23) Dammacco F. et al: Treatment of adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura with intravenous immunoglobulin: effects on circulating T cell subsets and PWM-induced antibody synthesis in vitro, *Br. J. Haematol.*, 62: 125, 1986.
- 24) Sandilands G. P. et al: in vivo and in vitro blocking of human lymphocyte Fc γ -receptors by intravenous gammaglobulin, *J. Clin. Lab. Immunol.*, 23: 109, 1987.

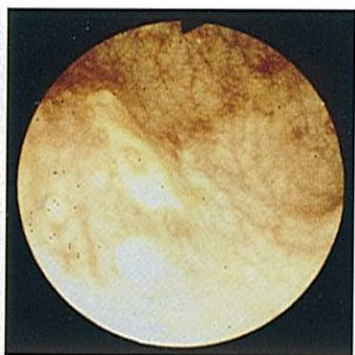


写真1



写真4

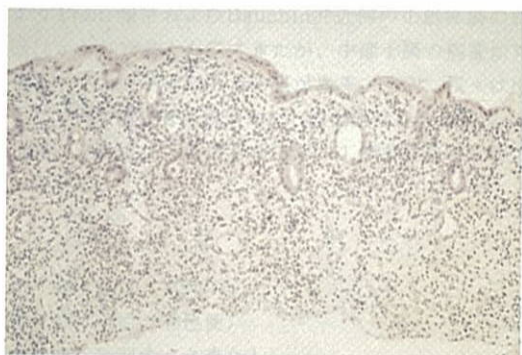


写真2

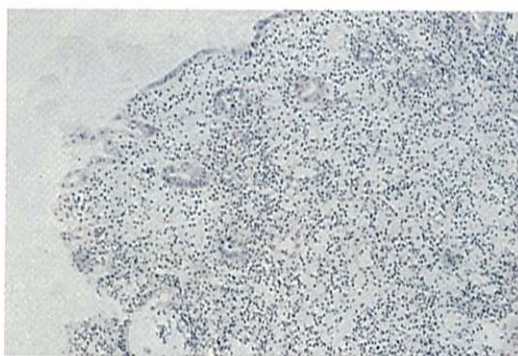


写真5



写真3



写真6

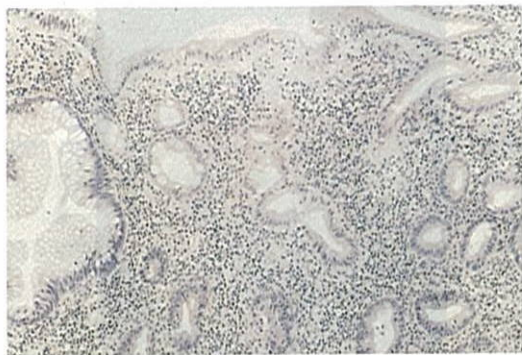


写真7



写真8

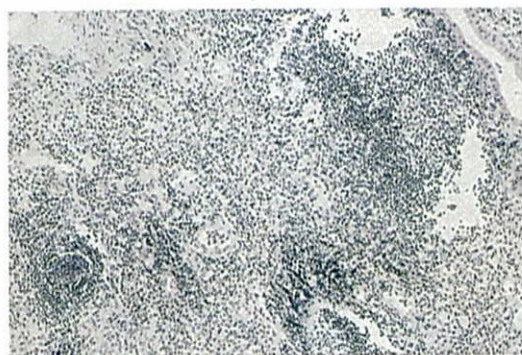


写真9

