

Helicobacter pylori 菌除菌後に活動期へ 移行した全結腸型潰瘍性大腸炎の1例

なが	み	はる	ひこ ¹⁾	おお	たに	じゅん ²⁾	うえ	だ	こう	じ	
長	見	晴	彦 ¹⁾	大	谷	順 ²⁾	植	田	宏	治 ²⁾	
す	とう	いち	ろう ²⁾	すえ	みつ	ひろ	や	お	つか	あき	お
須	藤	一	郎 ²⁾	末	光	浩	也 ²⁾	大	塚	昭	雄 ²⁾
の	さか	せい	し ¹⁾	お	だ	てい	じ ³⁾	ひら	はら	のり	ゆき ⁴⁾
野	坂	誠	士 ¹⁾	織	田	禎	二 ³⁾	平	原	典	幸 ⁴⁾
かわ	ばた	やす	なり ⁴⁾	や	の	せい	じ ⁴⁾	た	なか	つね	お
川	畑	康	成 ⁴⁾	矢	野	誠	司 ⁴⁾	田	中	恒	夫 ⁴⁾

キーワード：潰瘍性大腸炎，H.P 菌除菌，緩解期から活動期への移行

要 旨

Helicobacter pylori (H.P) 菌除菌後4日目に潰瘍性大腸炎の緩解期から活動期へ移行した38歳，男性症例を経験した。十二指腸潰瘍の既往歴があり H.P 菌陽性によりランソプラゾール 60 mg/日，アモキシシリン 1,500 mg/日，クラリスロマイシン 400 mg/日の3剤併用療法による除菌後4日目に下血，腹痛，発熱症状が出現した。ステロイド療法を試みたが治療抵抗性で結果的に腹腔鏡補助下大腸全摘術，空腸パウチ直腸吻合術を施行した。H.P 菌除菌療法後に潰瘍性大腸炎が増悪した症例は極めてまれで2002年の山口大学からの報告のみで，特にステロイド療法抵抗性で外科的治療を要した症例は文献上自験例が本邦第1例目である。また2006年に順天堂大学から潰瘍性大腸炎の悪化症例の原因菌は大腸内の Fusobacterium varium であり，AMPC，Tetracyclin，Metronidazole 《ATM療法》が劇的に奏効したとの報告があり，潰瘍性大腸炎再燃の原因として Fusobacterium varium 感染説が提唱された。これに対して自験例は何らかの腸内細菌により感染環境下にあったが，H.P 菌除菌を行ったことにより腸管内の細菌感染力が低下し，感染によって抑制されていた腸管内アレルギー反応が逆に賦活化され潰瘍性大腸炎の活動期へ移行したと考えられ，潰瘍性大腸炎のアレルギー説を示唆する症例と思われた。近年，本邦でも欧米と同様に炎症性腸疾患の罹患率が増加してきている。従って安易な H.P 菌除菌は潰瘍性大腸炎を始めとした炎症性腸疾患の再燃を招く恐れがあり，H.P 菌除菌時の有害事象として認識しておく必要があると考えられた。

Haruhiko NAGAMI et al.

1) 長見クリニック 2) 公立雲南総合病院外科

3) 島根大学医学部循環器呼吸器外科

4) 島根大学医学部消化器総合外科

連絡先：〒699-1311 雲南市木次町里方633-1

はじめに

現在，上部消化管潰瘍及び高齢者萎縮性胃炎，胃癌発症に深く関与している Helicobacter pylori

(H.pylori) 感染陽性者に対する3剤併用療法による除菌療法は世界的にもコンセンサスが得られており、本邦でも2000年9月よりランソプラゾール、アモキシリン、クラリスロマイシンの3剤併用による除菌の保険適応が得られている¹⁾。一方では除菌時の出血性大腸炎や偽膜性大腸炎など重篤な合併症の報告もある²⁾³⁾。

今回、出雲市内の医療機関に通院中の患者に対して十二指腸潰瘍の既往歴があり、十二指腸潰瘍を繰り返して発症するため本患者に対してH.P菌検査が行われH.P菌陽性と診断された。H.P菌除菌目的に3剤併用療法によるH.P菌除菌療法が施行されたが、その除菌終了後4日目に腹痛、発熱、下血などの消化器症状を発症した。たまたま患者の自宅が当院の近隣であったため当院を受診した。先程の腸部症状の原因として当初はH.P菌除菌にとまなう出血性腸炎、偽膜性大腸炎などの大腸炎を推測したが、実際はH.P菌除菌療法を契機に活動期へ移行した潰瘍性大腸炎であった。従来H.P菌除菌に使用される3剤併用除菌療法は潰瘍性大腸炎の病態に対して有効であると考えられていたが、自験例はその説に反して除菌により潰瘍性大腸炎の緩解期から活動期へ移行した症例であり、文献上ではこのような報告は本邦で2例しかない。貴重な経験であり文献的考察を

加え報告する。

症 例

患者：38歳，男性

主訴：水様性下痢，発熱，腹痛，血便

家族歴：特記することなし

既往歴：これまで人間ドックで便鮮血が弱陽性であったことはあるが、大腸内視鏡検査は施行されていなかった。

現病歴：平成18年8月26日に人間ドックにおいて十二指腸潰瘍癒痕を指摘された。その後出雲市内の医療機関を受診し尿素呼気試験が実行されH.P菌陽性であったため平成18年9月10日よりランソプラゾール60mg/日、アモキシリン1,500mg/日、クラリスロマイシン400mg/日の3剤併用による除菌療法が1週間施行された。しかし除菌治療終了後4日目より水様性下痢、食欲不振、発熱、血便が生じたために当院が患者の自宅から近隣であったため当院へ来院した。

来院時所見：身長174cm，体重65kg，脈拍86回/分，血圧138/68mmHg，体温38.9℃，眼瞼結膜は軽度貧血状態であり，表在リンパ節は触知しなかった。一方，腹部所見は腹部全体に軽度な圧痛を認めたが，腫瘤は触知せず腹部膨満感もなかった。腸蠕動音は亢進していた。

表1 初診時の末梢血液検査、一般生化学検査、尿所見

1)末梢血液検査		2)一般生化学検査				3)尿検査	
W.B.C	12,700/ μ l	T.P (g/dl)	5.4	T-cho (mg/dl)		Glc	(-)
R.B.C	385x10 ⁴ / μ l	Alb (g/dl)	3.0	TG (mg/dl)	6.8	Pro	(-)
Hb	11.5g/dl	T.Bil (mg/dl)	0.9	BUN (mg/dl)	22	Bld	(-)
Ht	35.1%	GOT (IU/l)	46	Crea (mg/dl)	0.9	Ket	(-)
PLT	35.7x10 ⁴ / μ l	GPT (IU/l)	48	Na (mEq/l)	143	Bil	(-)
		LDH (IU/l)	220	K (mEq/l)	4.8	Uro	(-)
		Alp (IU/l)	196	Cl (mEq/l)	106	PH	6.0
		γ -GTP (IU/l)	81	BS (mg/dl)	106		
		ChE (IU/l)	198	CEA (ng/dl)	2.4		
		TTT (U)	5.5	CA19-9 (U/ml)	12		
		ZTT (U)	12.5	CRP (mg/dl)	14.57		



図1 入院時のCT像

盲腸から上行結腸にかけて腸管浮腫及び内腔の狭窄を認める ()。



図2 入院時CT像

S状結腸から直腸上部にかけて腸管浮腫及び内腔狭窄を認める ()。

来院時検査所見：軽度な貧血及び肝機能障害を認めた。また白血球増多及び C-reactive protein (CRP) が高値を示した (表1)。

以上の所見より H.P 菌除菌に伴う出血性腸炎もしくは偽膜性大腸炎を合併したのではないかと診断したが腹部症状が漸次増悪し、炎症反応も増悪してきたため公立雲南総合病院外科へ紹介した。

病院入院時 Computed Tomography (CT) 所見：単純 CT にて盲腸から S 状結腸にかけて全結腸は浮腫状で腸管内腔は狭窄していた。この他に腹腔内膿瘍や腸閉塞像は認めなかった (図1, 2)。

入院時注腸検査：結腸のハウストラの消失、粗糙像、鋸歯状ないし鼠咬像、壁硬化、拡張不良など多彩な所見を認め、炎症性仮性ポリポーシスからなる大小様々な顆粒像を認めた (図3)。

入院時大腸内視鏡検査：S状結腸より口側は狭窄が強くと大腸内視鏡は挿入できなかったが、そこまでの観察では弥漫性かつ連続性の炎症を認め、腸管内腔は浮腫状、混濁、糜爛、易出血性であり膿粘血付着、円形ないし不規則な地図上の深い潰瘍を認めた (図4)。以上の所見は潰瘍性大腸炎の



図3 入院時の注腸検査所見

全結腸に亘り潰瘍性大腸炎に特徴的な腸管のハウストラの消失、腸管の鋸歯状変化、拡張不良、炎症性仮性ポリープを認める。

活動期に合致した。先述のように当初は H.P 菌除菌療法に併発した薬剤性出血性大腸炎、偽膜性大腸炎あるいは感染性腸炎、アメーバ腸炎などを考えたが、実際には緩解期にあった潰瘍性大腸炎が H.P 菌除菌療法により活動期へ移行し、症状が急速に悪化したものであった。なお本患者の Clostridium difficile (CD) 抗原は陰性、便培養では Bacteroides (+) であったが他の病原菌は認めなかった。入院後はペンタサ®を経口投与し症状はやや改善したが、その後症状の改善はなくプ

プレドニン療法 (60 mg/日) に変更したが、プレドニン抵抗症例であり潰瘍性大腸炎の重症度分類の重症例と診断し平成18年11月17日に腹腔鏡補助下大腸全摘術、空腸パウチ直腸吻合術、小腸人工肛門造設術 (covering ileostomy) を施行し

た。以後患者の症状は漸次軽快し、退院後は整腸剤内服のみで腹部症状は安定している。なお切除標本の病理組織学的所見では活動期の潰瘍性大腸炎に一致するものであった (図5, 6)。

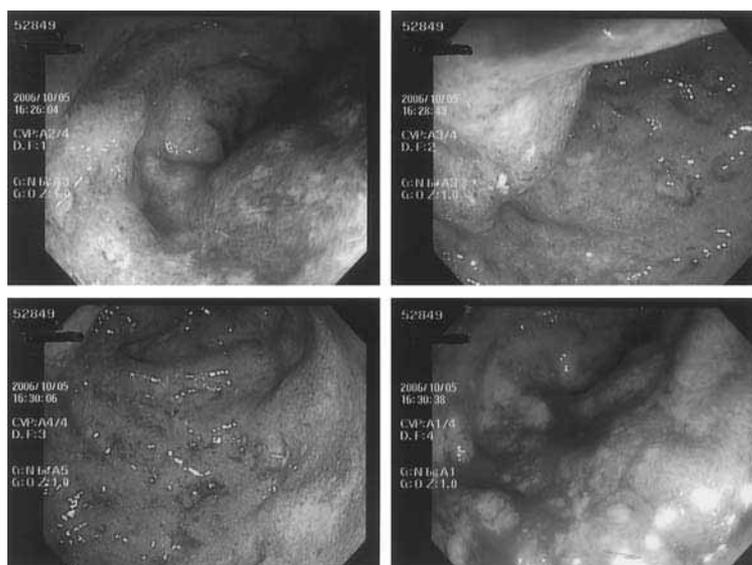


図4 入院時大腸内視鏡検査所見

大腸粘膜は浮腫状、糜爛性、易出血性、不規則な潰瘍形成、膿苔付着などを認めた。

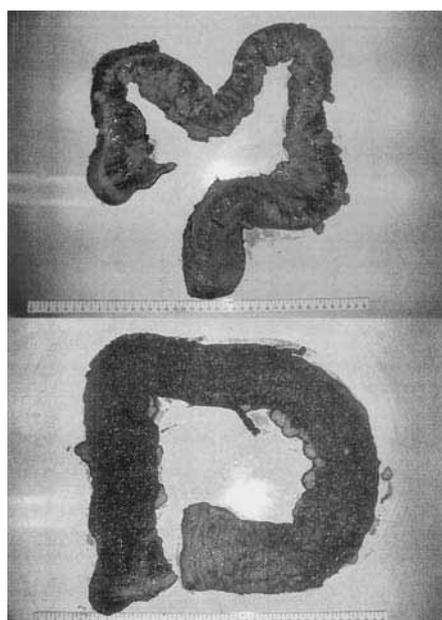


図5 上段：切除標本の漿膜面の全貌
下段：粘膜病変の全貌



図6 上段：切除した盲腸の粘膜病変の肉眼像
下段：切除標本のS状結腸の粘膜病変の肉眼像

考 察

H.P 菌感染は急性胃炎を惹起し、慢性胃炎から萎縮性胃炎、腸上皮化生粘膜を形成する。一方、胃粘膜に感染した H.P 菌は胃局所に炎症性細胞浸潤と血中抗 H.P 菌抗体を産生させるが自らが排除されることなく感染は慢性的に持続する。消化性潰瘍、胃 MALT リンパ腫、胃癌との関連性はほぼ確立されているが全身性疾患との関連性についての研究はわずかである。これまで原因のわからなかった疾患の原因として H.P 感染との関連については、予想以上に多くの疾患で関与している。しかし本邦での H.P 菌感染率が50%以上であることを考慮すれば偶然の感染に過ぎないとも考えられるが、除菌成功時にはそれらの疾患の約半数で緩解、治癒が得られるので因果関係は否定できない。H.P 菌感染と潰瘍性大腸炎をはじめとする炎症性腸疾患との関連性については Vare ら⁷⁾は潰瘍性大腸炎185例、クローン病94例の合計279例の炎症性腸疾患を対象にその血清中抗 IgG 抗体の測定により H.P 菌感染率を検討し、対象群に比べ炎症性腸疾患では H.P 菌感染率が低値であったと報告している。同様に Piodi ら⁸⁾は炎症性腸疾患患者の H.P 菌感染率を検討し、炎症性腸疾患患者では H.P 菌感染率が低値であったと報告し、いずれも炎症性腸疾患では H.P 菌感染自体がその病態の増悪に大きく影響を及ぼす可能性は低いと報告している。一方、自験例は H.P 菌感染期間は不明であるが、少なくとも H.P 菌感染自体が潰瘍性大腸炎を惹起したとは考え難い。他方、動物実験レベルではマウスに肝細胞癌を発生させる *Helicobacter hepaticus* (H.hepaticus) 菌を免疫不全マウスに感染させると腸炎を発生することが知られている⁹⁾。さら

にマウスに多発性の慢性肝炎を惹起する細菌である *Helicobacter bilis* (H.bilis) 菌を scid マウスに感染させると下痢を発症させ大腸炎を惹起するとの報告もある¹⁰⁾。これらの動物実験の結果は炎症性腸疾患とヘリコバクター属感染との関係を示唆するものである。

潰瘍性大腸炎は大腸粘膜が直腸から彌慢性、連続性に侵されるが、病変が大腸にのみ限局することからその病因論として1) ウィルス感染説、2) 自己免疫説、3) 血管障害説などが提唱されてきたが、原因はいまだ不明である⁴⁾。病理学的には潰瘍性大腸炎の大腸粘膜局所ではリンパ球、特に活性化T細胞の増加、B細胞系ではIgG含有細胞の著明な増加が特徴的で、腸内抗原や自己抗原に対する抗体産生増加がその発症機序と考えられている⁵⁾。また大腸粘膜内での様々なサイトカインネットワークの異常、特に腸管上皮細胞で産生された Interleukin-7 (IL-7) 機構の破綻によってその炎症が持続するとされる⁵⁾。以上より粘膜内T細胞、B細胞、顆粒球、マクロファージなどの関与に加え、これら大腸上皮細胞から産出されるサイトカインやケモカインの不均衡が炎症を持続させていると説明されてきた。他方、最近の知見として潰瘍性大腸炎は腸内細菌に対する異常な免疫反応や異常細菌に対する正常反応が契機になって発症すると言われている。従って潰瘍性大腸炎症例では抗生物質投与が有効であり、人工肛門造設により便が大腸を通過しないようにすれば病勢が改善する場合もあり、原因となる細菌が腸管内に存在する可能性は否定できない¹¹⁾。

最近のトピックスとして順天堂大学消化器内科大草教授らは潰瘍性大腸炎の原因として腸管細菌説を提唱し、*Fusobacterium varium* という嫌気性菌が増悪因子の一つである事を発見し報告し

ている。さらにステロイド抵抗性,あるいはステロイド依存性の潰瘍性大腸炎に対して AMPC (1,500 mg/日), Tetracyclin (500 mg/日), Metronidazole (750 mg/日) を用いた 3 剤併用抗菌療法 (ATM 療法) を 2 週間行ない, 臨床症状は Lichtiger Symptom Score¹³⁾により, 内視鏡所見は Matts 分類¹⁴⁾により評価し, 緩解導入率はステロイド抵抗性で92%, ステロイド依存性で75%あったとその有効性を DDW-Japan 2005 に報告している¹²⁾。この結果は潰瘍性大腸炎再燃, 増悪の原因として *Fusobacterium varium* 感染説を支持するものである。これに対して自験例のように H.P 菌除菌後に活動期へ移行した潰瘍性大腸炎症例は, 2002年第77回日本消化器病学会中国支部例会にて山口大学の市川ら¹⁵⁾が“ヘリコバクターピロリ菌除菌後に発症し急速進展した潰瘍性大腸炎の一例”を報告しているのみである。市川らの症例は自験例と同様に H.P 菌除菌療法を施行したがその約 1 ヶ月後に潰瘍性大腸炎の症状が急速進展したものである。しかしステロイド治療が奏効し完全寛解に至った症例である。大草説を考慮すれば本来 H.P 菌除菌療法は原因細菌を減少させるという点で潰瘍性大腸炎の病勢には有利に働くものと考えられるが, 自験例では不利に働き病勢を悪化させた。この点につき著者は潰瘍性大腸炎の活動期移行の原因としてアレルギー説を考える。一般に感染症が存在する場合, 喘息や鼻炎といったアレルギー疾患の免疫反応は抑制される。しかし感染がいったん軽快するとアレルギー免疫反応は再度悪化する。この観点に立てば, H.P 菌除菌によって腸管内の細菌感染が軽快し, 感染によって抑制されていたアレルギー免疫反応が再度賦活化し, 大腸粘膜内のアレルギー免疫反応の活性化により様々なサイトカインが産生され

活動期に移行したのではないかと推測する。またランソプラゾールは肝薬物代謝酵素チトクローム P450 のサブタイプである CYP2C19 で多くが代謝されるが日本人の約20%に本酵素活性が低い症例が認められる¹⁾。ランソプラゾールの代謝遅延により下痢などの消化器症状が病状を修飾した可能性もある。本邦では H.P 菌除菌に際してペニシリン剤の経口投与後の出血性大腸炎やセファロスポリン系薬剤投与後の偽膜性大腸炎の報告が多い。これに対し自験例のように緩解期にあった潰瘍性大腸炎が H.P 菌除菌を契機に活動期に移行し病勢悪化した症例は極めてまれで文献上本邦では第 2 例目の症例であり, 外科的治療に移行した点では本邦では初の報告となる。

近年本邦でも炎症性腸疾患は増加傾向にあることから, 症状の安定している潰瘍性大腸炎を含めた潜在的な炎症性腸疾患を有する症例に対しては安易な H.P 菌除菌療法が病勢の増悪につながる可能性がある。よって H.P 菌除菌時には問診により炎症性腸疾患の既往歴を明確に確認すべきと考えられた教訓的な症例であった。

ま と め

- 1) H.P 菌除菌療法後 4 日目に潰瘍性大腸炎の緩解期から活動期に移行し, ステロイド療法抵抗性のため外科的治療を施行した症例を経験した。
- 2) 一般に H.P 菌除菌療法は潰瘍性大腸炎には有利に働くとされ, 特に2006年に順天堂大学の 大草教授らは潰瘍性大腸炎の増悪因子として *Fusobacterium varium* 菌による細菌感染説を提唱し ATM 療法が劇的に奏効することを報告した。
- 3) 自験例の場合, H.P 菌除菌療法後にみられた

潰瘍性大腸炎の緩解期から活動期へ移行した原因については細菌感染説よりもアレルギー関与

説に由来するものと考えることが妥当と考えられた。

文 献

- 1) 鈴木雅之, 伊藤澄信. H.pylori 除菌療法の副作用とその対策. 治療学35: 37-39, 2001
- 2) 柏原 渉, 橋本明美, 高 佑 他. Helicobacter pylori 除菌中に出血性腸炎をきたした1例. Helicobacter Research 2: 66-67, 1998
- 3) 井上文彦, 石津祥子, 金 秀基 他. Helicobacter pylori 除菌療法により出血性大腸炎をきたした1例. 滋賀医学 28: 64-66, 2006
- 4) 武藤徹一郎, 八尾恒良, 名川弘一 他. 炎症性腸疾患—潰瘍性大腸炎とクローン病のすべて. 医学書院, 東京, 1999
- 5) 日比紀文. 潰瘍性大腸炎の発症機序と治療. 日医会誌 125: 161-165, 2001
- 6) 田島 強. 出血性大腸炎の鑑別診断. 臨床消化器内科 1: 973-980, 1986
- 7) Vare PO, Helikius B, Silvennoinen JA, et al: Seroprevalence of Helicobacter Pylori infection in inflammatory disease; is Helicobacter Pylori infection a protective factor? Scand J Gastroenterol 36: 1295-1300, 2001
- 8) Piodi LP, Bardella MT, Rocchia C, et al.: Possible protective effect of 5-aminosalicylic acid on Helicobacter Pylori infection in patients with inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 36: 22-35, 2003
- 9) Fox JG, Yan L, Shames B, et al.: Persistent hepatitis and enterocolitis in germfree mice infected with Helicobacter Hepaticus. Infect Immun 64: 3673-3681, 1996
- 10) Cahill RJ, Foltz CJ, Fox JC, et al.: Helicobacter bilis sp. Nov.: a novel Helicobacter species isolated from bile, liver, and intestine of aged, inbred mice. J Clin Microbiol 33: 445-454, 1995
- 11) Elson CO, Sartor RB, Tennyson GS, et al: Experimental models of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 109: 1334-1367, 1995
- 12) 大草敏史, 原田 章, 佐藤信紘: 潰瘍性大腸炎に対する抗菌薬多剤併用療法の有効性と QOL の向上, 消化器科43: 20-24, 2006
- 13) Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al: Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N Engl J Med 330: 1841-1845, 1994
- 14) Matts SGF. The value of rectal biopsy in the diagnosis of ulcerative colitis. Quart J Med 120: 393-407, 1961
- 15) 市川淳二, 末兼浩史, 高橋和弘 他: ヘリコバクターピロリ除菌後に発症し急速進展した潰瘍性大腸炎の1例, 第77回日本消化器病学会中国支部例会抄録集, 40 p, 2002