特集：膠原病の難治性病態

総 説

消 化 管

高橋裕樹, 小原美琴子, 今井浩三

Gastrointestinal Manifestations

Hiroki TAKAHASHI, Mikiko OHARA and Kohzoh IMAI

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Sapporo Medical University

(Received May 14, 2000)

summary

Collagen vascular diseases are known to present with a diverse array of gastrointestinal manifestations. These can be classified as: 1) gastrointestinal damage due to the collagen vascular disease itself; 2) adverse events caused by pharmacotherapies; or 3) gastrointestinal infections following immunosuppression due to corticosteroid (CS) administration. The first group includes lupus enteritis and protein-losing gastroenteropathy in systemic lupus erythematosus (SLE), reflux esophagitis, chronic intestinal pseudo-obstruction, and pneumatosis cystoides intestinalis in systemic sclerosis, amyloidosis in rheumatoid arthritis, bowel ulcer and bleeding in rheumatoid vasculitis and microscopic polyangiitis, and ileocecal ulcer in Behcet disease. In particular, colonic ulcers associated with SLE represent refractory lesions resistant to CS. Analysis of reported cases showing colonic lesions with SLE (22 cases in Japan) revealed that mean duration of SLE was 9.9 years and 77% of colonic lesions were observed in the rectum and sigmoid colon. Half of the patients developed intestinal perforation or penetration, and 6 of the 11 patients with perforation died. The second group includes lesions in the small and large intestine due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and CSs, in addition to peptic ulcers. As perforation in CS-treated patients displays relatively high incidence with poor prognosis, careful attention to such complications is needed. The third group includes candidal esophagitis and cytomegalovirus (CMV) enteritis. Prompt diagnosis is required to prevent colonic bleeding and perforation due to CMV.

Key words—gastrointestinal manifestation; systemic lupus erythematosus; colonic ulcer; chronic intestinal pseudo-obstruction; corticosteroid

抄 録

膠原病には多彩な消化管病変の合併がみられることが知られており、これらは1) 膠原病自体による消化管障害、2) 治療ため使用している薬剤の副作用、3) ステロイド剤 (CS) などによる免疫抑制状態を誘因とする消化管感染症、に大別できる。1) には全身性エリテマトーデス (SLE) でのループス腸炎や蛋白漏出性胃腸症、強皮症での逆流性食道炎や慢性偽性腸閉塞症、腸管囊腫様気腫症、関節リウマチでのアミロイドーシス、悪性関節リウマチや顕微鏡的多発動脈炎での腸潰瘍・出血、ベーチェット病での回盲部潰瘍などがある。特に SLE に合併する大腸潰瘍は CS に抵抗する難治性消化管病変のひとつである。SLE に合併した大腸病変 22 例 (本邦) の解析では、SLE の罹病期間は 9.9 年と長期例に多く、部位は直腸・S 状結腸で 77% を占めた。半数で穿孔・穿通を生じ、11 例中 6 例が死亡するなど予後不良である。2) としては非ステロイド消炎鎮痛剤 (NSAID) による消化性潰瘍に加え、NSAID や CS による腸病変がある。特に CS 使用例では腸管穿孔が発症しやすく、細心の注意が必要である。3) としてはカンジダ性食道炎やサイトメガロウィルス腸炎があり、特に後者では出血・穿孔をきたすこともあり、早期の診断が必要である。

I. はじめに

膠原病は自己免疫異常を基盤として全身の結合組織および各種臓器に慢性炎症をきたす疾患群の総称

である。これら膠原病に伴う臓器病変としては、生命維持に密接に関連する肺や腎の病変が重視されるのは当然である。しかしながら、膠原病の日常診療においては消化管に伴う愁訴に対応しなければならない状況にしばしば遭遇する。消化器症状が膠原病診断の契機になることもあり、また膠原病診療中に

出現してくる消化器症状に対しては、原疾患の活動性を反映しているのか、あるいは各種薬剤の副作用や随伴する感染症に伴うものなのかを鑑別する必要があるなど、高度な判断を要することも少なくない。そこで本総説では、治療に難渋する消化管病変を主体に各種膠原病にみられる消化管病変につき概説する。

II. 膠原病に伴う消化管病変

膠原病診療でみられる消化管病変としては、原疾患の臓器障害そのもの（例：ループス腸炎、腸管バーチェット）と、治療のために使用した薬剤による副作用（例：非ステロイド性消炎鎮痛剤、以下 NSAID による胃潰瘍）、副腎皮質ステロイド剤（以下 CS）などによる免疫抑制状態を基盤に発症する消化管感染症（例：サイトメガロウイルス腸炎）に分類できる（表 1）。

これら多彩な消化管病変のうち、原疾患の活動性亢進に伴って出現してくる虚血性腸炎型のループス腸炎や腹膜炎、蛋白漏出性胃腸症（以下 PLGE）は速やかに CS 投与に反応することが多く、長期予後はともかくとして、短～中期的にはコントロールは比較的容易である。膠原病全般、特に強皮症（以下 SSc）で高率にみられる逆流性食道炎は、対症的ではあるがプロトンポンプ阻害剤（以下 PPI）が有効である。また、腸管バーチェットの回盲部潰瘍や、血管炎症候群にみられる消化管潰瘍・出血は早期には CS の大量投与が有効であると思われる反

面、同剤の長期投与が腸管上皮欠損部の治癒を阻害することも懸念され、CS の使用には微細な調整を要する。

一方、CS や免疫抑制剤投与に抵抗し、難治性な消化管病変としては、全身性エリテマトーデス（以下 SLE）の大腸潰瘍（特に穿孔例）や SSc の慢性偽性腸閉塞症（chronic intestinal pseudo-obstruction, 以下 CIPO）があげられる。また、CS 投与中に合併する憩室炎・消化管穿孔も予後不良であり、日常診療では注意しなければならない。

1. 全身性エリテマトーデスの消化管病変

SLE の消化器症状は、初発症状のひとつとして 10% に観察され、経過中 25～40% の症例に出現する¹⁾。このうち、飯田ら²⁾は SLE に伴う消化管病変を、①虚血性腸炎型、②蛋白漏出性胃腸症型、③大腸多発潰瘍型、④慢性偽性腸閉塞症、⑤合併疾患（腸管囊腫様気腫症、潰瘍性大腸炎、Crohn 病）の 5 型に分類した。

虚血性腸炎型は腹痛、嘔吐、下痢などの急性腹症様症状で発症し、画像上全小腸の浮腫、ときに腹水の存在を認め、CS 投与により速やかに改善する。“虚血性腸炎”型と表現されているが、通常虚血性腸炎とは異なり、消化管粘膜面のびらん・潰瘍などの変化はほとんど観察されず、粘膜下層の浮腫が主体となっていることから、病態としては粘膜下層から漿膜下組織における血管炎と考えられる。膀胱刺激症状、水腎症とともに消化器症状を伴うことが

表 1 膠原病の消化管病変

	口腔・食道	胃	小 腸	大腸その他
全身性エリテマトーデス	口腔潰瘍		ループス腸炎（虚血性腸炎型）、蛋白漏出性胃腸症	大腸潰瘍・穿孔、ループス腹膜炎
関節リウマチ	開口制限		アミロイドーシス、血管炎（潰瘍・出血・穿孔）	アミロイドーシス、血管炎（潰瘍・出血・穿孔）
強皮症	開口制限、歯肉萎縮、逆流性食道炎	萎縮性胃炎	慢性偽性腸閉塞症、吸収不良症候群、腸管囊腫様気腫症	偽憩室、気腹
多発性筋炎・皮膚筋炎	嚥下障害（輪状咽頭筋嚥下困難症）	胃癌の合併	腸管囊腫様気腫症	大腸癌の合併
シェーグレン症候群	口腔乾燥、齦歯、舌萎縮・味覚障害、嚥下障害	萎縮性胃炎		
血管炎症候群			血管炎（潰瘍・出血・穿孔）	血管炎（潰瘍・出血・穿孔）
バーチェット病	アフタ性潰瘍、食道潰瘍		腸管バーチェット病（回腸潰瘍）	腸管バーチェット（大腸潰瘍・アフタ）
薬剤性（起因薬剤）	食道潰瘍（ビス剤） 歯肉腫脹（シクロスポリン A）	胃潰瘍（NSAID）	diaphragm disease（NSAID）	大腸潰瘍・穿孔（NSAID） collagenous colitis（NSAID） 憩室炎・大腸穿孔（CS）
感染性	カンジダ性食道炎		CMV 腸炎	CMV 腸炎

* ビス剤（ビスフォスフォネート剤）、NSAID（非ステロイド性消炎鎮痛剤）、CMV（サイトメガロウイルス）、CS（副腎皮質ステロイド剤）

特徴的なループス膀胱炎³⁾で観察される病態に該当し、狭義のループス腸炎に該当する。SLE を始めとする膠原病に合併した PLGE は既に本邦、海外あわせて 50 例以上の報告があるが、SLE に合併した CIPO と併せて著者の総説⁴⁾に詳述しているので参照にして頂きたい。

SLE で認められる大腸の多発潰瘍は、当初 Tsuchiya らにより、ベーチェット病（以下 BD）の腸管病変に類似したものとして報告され⁵⁾、典型例は類円形ないしは不整形で境界明瞭な穿掘性潰瘍である。本邦における大腸病変を合併した SLE の文献報告例 22 例（学会抄録を除く）を表 2 にまとめ

た^{2,5-24)}。大腸病変出現時の平均年齢は 36.8 歳（15 歳～57 歳）、男性 6 例・女性 16 例と SLE の一般的性比を考えるとむしろ男性に多い。SLE の平均罹病期間は 9.9 年（0～25 年）と診断確定後、CS による治療が行われ、いったん寛解状態に入ってから出現例が目立つ。後述するように大腸潰瘍の出現に CS の長期投与による動脈硬化が影響してくるためかもしれない。大腸病変の部位（重複あり）は、直腸 12 例、S 状結腸 11 例、下行結腸 5 例、上行・横行結腸が各 1 例であり、圧倒的に S 状結腸から直腸に多い。半数例で穿孔・穿通を来とし、外科的治療を要しているが、穿孔・穿通 11 例中 6 例が死

表 2 大腸病変を合併した SLE 症例のまとめ（本邦文献報告例）

報告年	報告者	文献	年齢	性別	SLE の罹病期間	SLE の活動性	症状	病変の部位	病変の性状	病理（材料）	治療（mg/日）	予後	穿孔
1975	Tsuchiya M	5	29	M	6 年	なし	下痢、腹痛	O/R/S	多発深掘れ潰瘍	炎症（生検）	PSL 30	生存	なし
1976	継健	6	28	M	2 年	あり	腹痛、下血、意識障害	R	潰瘍	増殖性動脈内膜炎（剖検）	PSL 60→100	死亡	あり
1979	五関謹秀	7	48	F	16 年	あり	嘔吐、発熱、腹痛、下血	A	地図状潰瘍	F 血管炎、炎症、血栓（手術）	PSL 20→手術	生存	なし
1982	平山洋二	8	29	M	10 年	なし	腹痛、下痢、嘔吐、下血	D/S	多発深掘れ潰瘍	炎症（生検）	PSL+SASP	生存	なし
1981	八木田旭邦	9	18	F	1 年	あり	腹痛、便秘	R	多発潰瘍	F 血管炎（生検）	PSL 60 + Beta 坐剤	生存	なし
1988	島崎哲弥	10	15	F	1 年	なし	発熱、腹痛、下血	D/S	多発潰瘍	F 血管炎（生検）	PSL 隔日 5→5	生存	なし
1990	池田正仁	11	57	M	9 年	なし	腹痛、下痢	S	単発潰瘍	炎症（生検）	PSL 10	生存	なし
1991	飯田三雄	2	39	F	13 年	あり	腹痛、発熱	R	多発潰瘍	炎症（生検）	PSL 12.5→60→手術	死亡	あり
1991	萩原恵里	12	27	F	12 年	あり	腹痛、意識障害	S	地図状潰瘍	F 血管炎（剖検）	IVMP→PSL 120	死亡	あり
1991	五十嵐正広	13	31	F	11 年	あり	排便困難	R	多発潰瘍	血管炎、血栓、虚血（手術）	mPSL 200→手術	死亡	あり
1993	湖平芳樹	14	36	F	2 年	あり	腹痛、発熱、痙攣	D/S	多発潰瘍、壊死	血栓性血管炎（手術）	PSL 40→手術	生存	あり
1993	田口忠男	15	41	M	19 年	あり	下痢、腹痛、下血	S	全周性巨大潰瘍	虚血性大腸炎様	PSL 25	生存	なし
1994	大久保貴生	16	51	F	14 年	あり	腹痛	S	穿孔	炎症、血管閉塞（手術）	IVMP→PSL 40→手術	生存	あり
1994	清水伸一	17	45	F	9 年	あり	肛門痛、下血	D/S/R	多発潰瘍（一部出血性）	F 血管炎（生検）	PSL 40→100	生存	なし
1994	長島厚樹	18	32	F	5 年	あり	腹痛	S	全周性巨大潰瘍	炎症（生検）	PSL 増量	生存	なし
1996	井上卓也	19	50	F	2 ヶ月	あり	下血	R	多発深掘れ潰瘍	記載なし	PSL 50+漸減	生存	なし
1998	小関 至	20	54	F	25 年	なし	下痢	R	白色調粘膜	炎症、動脈狭窄（生検）	PSL 15→手術	死亡	あり
1999	Teramoto J	21	41	F	25 年	なし	発熱、下痢、腹痛	R	巨大深掘れ潰瘍	炎症、肉芽組織（生検）	PSL 10→手術	生存	あり
2001	京田有輔	22	51	F	13 年	なし	発熱	S/R	不整形・地図状潰瘍	腺管変性・浮腫（生検）	PSL 5→人工肛門	生存	穿通
2002	井上靖浩	23	24	F	6 年	あり	腹痛、下血、中枢神経症状	T	多発潰瘍	血栓性血管炎（手術）	IVMP・IVCY→手術	死亡	あり
2002	Yuasa S	24	27	F	0 年	あり	発熱、便秘、下血	R	多発潰瘍	炎症（生検）	手術→PSL 40	生存	穿通
2004	自験例	—	52	F	19 年	なし	腹痛、発熱	R	単発潰瘍	炎症（手術）	IVMP→PSL 50→手術	生存	なし

* A：上行結腸，T：横行結腸，D：下行結腸，S：S 状結腸，R：直腸，F 血管炎：フィブリノイド壊死を伴う血管炎，PSL：プレドニゾロン，mPSL：メチルプレドニゾロン，SASP：サラゾスルファピリジン，Beta：ベタメタゾン，IVMP：ステロイドパルス療法，IVCY：シクロフォスファミドパルス療法

亡しており、極めて予後が不良である。ただし、穿孔例において必ずしも大腸病変の診断や治療開始が遅れているとは言えない。腹部症状出現後、早期に治療が開始されているにもかかわらず、穿孔・腹膜炎を生じたり、先行する潰瘍病変がCSに抵抗性であり、不幸な転帰をとっていることから、穿孔合併例と非合併例が同一の病態を基盤としているかどうかに関しては今後再検討が必要かもしれない。病理組織学的検討で過半数に血管炎や血栓形成が確認されており、大腸病変の本態はSLEに伴う血流障害と思われるが、CS投与に不応性であることや、SLEの全身性の活動性がみられない時期に出現している症例も少なくない(22例中8例)ことから、動脈硬化や便通障害なども誘因になっている可能性が高い。

治療は原則として中等量以上のCS投与であるが、少量のCSと腸管安静のみで治癒した症例もあり^{10,11)}、また十分量のCS治療にも関わらず大腸潰瘍の縮小がみられないどころか、穿孔に至った症例¹³⁾もある。JuvasasはSLEの経過中、急性腹症が血管炎によるものと診断されればCSの大量投与を行い、24時間以内に改善が認められなければ腸穿孔例は予後が不良であることから、開腹手術を行うことを推奨している²⁵⁾。SLEの大腸潰瘍は穿孔・穿通の危険性が高い病変であることを常に念頭におき、腹部所見や炎症反応に留意しながら、慎重な経過観察を行うこと、また病変の性状(潰瘍の深さや周辺粘膜の再生傾向)やCSに対する治療反応性を参考に、内科的な治療に固執せず、早期に外科治療に踏み切るという選択が重要と考えられる(図1)。

2. 関節リウマチの消化管病変

関節リウマチ(以下RA)のうち、血管炎を合併した悪性関節リウマチでは、腸を含む臓器梗塞が15%に認められる²⁶⁾。病変は消化管のいずれの部位にも生じうるが、好発部位は小腸(回腸より空腸)で、大腸では盲腸とS状結腸に多い²⁷⁾。潰瘍・穿孔、出血、梗塞の原因となる。発症、進行ともに急激なことが多く緊急性が高い。

罹病期間の長いRA症例ではアミロイドーシスの合併がみられる。RAの死因の12.5%を占め²⁸⁾、アミロイドーシス診断後の生存期間は50%生存が61ヶ月と報告されている²⁹⁾。RA剖検例では約30%にアミロイドの沈着が確認されるが、臨床徴候や検査

異常(蛋白尿など)を呈し、臨床的に問題になるのは10%前後である。ただし、近年アミロイドーシスに対する認識が深まり、消化管内視鏡検査時に積極的に検索がなされることから、無症候性の早期発見例(早期アミロイドーシス)も報告されている。症状としては下痢や吸収不良症候群、出血など消化器症状が前面に立つことが多く、確定診断は消化管粘膜生検でAAアミロイドの沈着を証明することが最も簡便である。部位別の陽性率、および簡便性からすると十二指腸での生検が推奨される³⁰⁾。

3. 強皮症の消化管病変

消化管病変はSScの75~90%に認められる内臓病変であるが、1/3は無症候性であるとも指摘されている³¹⁾。その内訳は食道が最も多く(50~80%)、ついで胃・小腸(40~60%)、大腸(10~50%)とされている³²⁾。SScの消化管病変の本態は、固有筋層の萎縮と膠原線維を主体とした結合組織の増殖であり、消化管の拡張と蠕動運動の低下がもたらされる。加えて神経系の障害を伴うことから、消化管運動の効率的な協調運動が営まれなくなる。SScの消化管病変の成因は不明であるが、小血管病変による循環障害などが想定されており、CSや免疫抑制剤の有効性は認められないことから、治療は主に対症療法となる。

食道では蠕動運動の低下、下部食道の拡張、下部食道括約筋圧の低下をきたし、逆流性食道炎を高率に合併する。食道下部のびらん・潰瘍形成を繰り返していると、逆に線維性瘢痕による狭窄を生じ、固形物の通過障害を起こすこともある(図2)。治療には各種消化管運動改善剤と酸分泌抑制剤、特にPPIを用いるが、コントロールに難渋することも少なくない。十二指腸では腸管の拡張のため、バリウム造影検査にて、下十二指腸角から水平部にかけて大量のバリウムの貯留がみられ、loop signとして有名である。空腸では内輪筋がより高度に障害されるため、腸管は拡張し腸管幅は拡大(3 cm以上)するが、縦軸方向の収縮は比較的保持されているため、Kerckring皺襞間が短縮し、バリウム充満像では一定の長さ当たりの皺襞数が増加し(hide-bound appearance)、また二重造影像では腸管幅の拡張が強調される(coiled-spring appearance)³³⁾。

SScにしばしば合併するCIPOとは、器質的な腸管腔の閉塞性病変は認められないが、消化管内容の生理的な“propulsion”が障害され、機械的な腸閉

図1 ステロイド抵抗性の大腸潰瘍のため外科手術を施行した全身性エリテマトーデス症例

52歳，女性．32歳時に皮下脂肪織炎を契機にSLEと診断，PSL 15 mgの継続投与中であつたが，2003年10月より発熱・腹痛・下痢が出現し当科入院，全周性直腸潰瘍（右上図）と抗DNA抗体上昇・血清補体価低下を認めた．CS大量投与を行ったが直腸潰瘍は穿掘し（右下図），ガストログラフィン注腸造影にて穿孔も疑われた（左図）ことから，直腸切除・人工肛門造設術を施行した．病理組織学的には血管を含む漿膜下層に強い炎症細胞浸潤を認めたが，フィブリノイド壊死はみられなかった．

図2 繰り返す逆流性食道炎により食道下部の狭窄を生じた強皮症症例

68歳，女性．45歳時発症のSScにより，逆流性食道炎が持続し，60歳時には食道下部の癒痕狭窄のため，茄子の漬物による閉塞を生じ（左図），食道拡張術を要した．PPIの継続投与により胸焼けなどの自覚症状は軽快しているが，依然ロサンゼルス分類grade D相当の食道潰瘍を認める（右図）．

塞と同様の症状，徴候を呈する症候群である^{34,35)}．小腸蠕動の低下と協調性の消失がCIPOをきたし，さらに嫌気性腸内細菌の異常増殖はガス産生による腹部膨満症状の増悪や下痢，吸収不良症候群を惹起する．従ってCIPOの治療は消化管運動改善剤による小腸蠕動の回復と，各種乳酸菌製剤や抗生剤，ラクツロースにより腸管内洗浄，病原性腸内細菌の抑制が図られるが，SScの長期例では難治化することが少なくない．ただし，1991年のSaudahらの報告³⁶⁾以来，各種治療抵抗性のCIPOに対しsomatostatin analogであるオクトレオチドが有効

との報告が散見されている³⁷⁾．詳細な解析が可能であった文献報告例22例（SSc以外の膠原病2例も含む）について検討したところ，オクトレオチドの効果は有効19例，無効3例であり，CIPOへの有用性が期待される³⁸⁾．その作用機序としては，小腸に対して(1) 消化管ホルモンの分泌を抑制し腸液の分泌を減少させる，(2) 小腸での水分および電解質の分泌を抑制し再吸収を促進する，(3) 小腸のmigrating motor complex phase IIIを促進し蠕動運動を改善する，(4) 蠕動運動の改善により腸内細菌の異常増殖を抑制しガス産生を減少させることなど

図3 慢性偽性閉塞症と腸管囊腫様気腫症を呈し、中心静脈栄養法の導入を要した強皮症症例
70歳、女性。69歳時に強皮症腎を契機にSScと診断され、その1年後から腹部膨満、嘔吐が出現しCIPOと診断、各種消化管運動改善剤に抵抗性であり、当科紹介入院となった。腹部X線写真(左図)にて鏡面形成を伴う拡張した腸管像と腸管壁内に気腫像(矢印)を認め、腹部CT(右図)でも同所見を確認した。オクトレオチドは無効、シノプロスト(PGF2 α)に軽度の反応がみられたが、経口摂取の回復には至らず、IVHを導入した。

が報告されている³⁹⁾。しかしながら、CIPOに対する薬物療法の有効性判定に一定の基準がないこと、オクトレオチドのCIPOへの使用が保険適応外であることなどから、その使用にあたっての課題も多い。

CIPOが進行し、生命維持に不可欠な栄養・水分摂取が困難となった場合、在宅での施行を前提に中心静脈栄養法(以下IVH)が選択される。完全皮下埋め込みカテーテルを利用すれば、注入終了後は完全にフリーで健常人と同様の生活を送ることができるなど、quality of lifeの改善が期待できる。ただし、既に栄養状態が不良の状態ではIVHが導入されることもあってか、長期成績は必ずしも良好ではなく、石川らの報告でもIVH導入4例中2例が敗血症で死亡しており⁴⁰⁾、技術的な側面も含めて慎重な管理を必要とする⁴¹⁾。

CIPOに伴う腸管内圧の上昇は腸管囊腫様気腫症(以下PCI)や気腹の原因になる。実際、膠原病に合併したPCIの原因疾患としては、SScの報告が最も多い(図3)。大腸の障害が主体の場合、頑固な便秘を生じ、造影検査ではハウストラの減少や偽憩室(wide-opened mouth diverticle)を認める。

4. 多発性筋炎・皮膚筋炎の消化管病変

多発性筋炎・皮膚筋炎(以下PM・DM)では食道横紋筋が障害されると嚥下困難が、咽頭筋が障害されると構音障害や鼻声が生じる。また輪状咽頭筋の障害・線維化により食道入口部の弛緩不全を生じ、輪状咽頭嚥下困難症を生じる⁴²⁾。重症例では輪状咽頭筋切断術を要することもある⁴³⁾。

筋炎と悪性腫瘍の関連性は以前から指摘されていたが、PMでの合併率が10%以下で健常人と差が認められない一方、DMでは最近の報告でも約30%とされており、明らかに有意差が認められる⁴⁴⁾。合併する癌の種類に関しては、その地域・人種・性差を反映しており、本邦では従来胃癌、食道癌、肝癌が多かったが、最近では大腸癌の合併頻度も高くなってきている⁴⁵⁾。

5. シェーグレン症候群の消化管病変

シェーグレン症候群(以下SS)では口渇に加え、唾液分泌低下による嚥下障害や食欲低下などの消化器症状は高率に観察される。またSSでは萎縮性胃炎の合併頻度が高いが、その原因として、ピロリ菌感染に加え、壁細胞に対する自己免疫反応の関与も想定される⁴⁶⁾。

6. 血管炎症候群の消化管病変

血管炎症候群は近年、侵される血管の太さ、および抗好中球細胞質抗体（以下 ANCA）の有無により分類されている⁴⁷⁾。消化管病変を呈する血管炎としては腸間膜動脈などの中～小型の筋型動脈を侵す結節性多発動脈炎（以下古典的 PN）と、腸管壁内の細動静脈・毛細血管を侵す顕微鏡的多発血管炎（以下 MPA）、ウェゲナー肉芽腫症、チャージ・スト劳斯症候群（以下 CSS）、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病などがある。

古典的 PN はフィブリノイド変性と弾性板の破壊を伴う全層性の血管炎であり、血管造影にて多発性の小動脈瘤を腸間膜動脈にみる。約半数例で消化器症状を呈するが、ANCA は陰性であり、診断に難渋することが多い。

細動静脈・毛細血管レベルを侵す血管炎症候群では MPO-ANCA (MPA, CSS) や C-ANCA (WG) が陽性であることが多い。消化管病変としては潰瘍・穿孔、出血、梗塞などの重篤な病変を生じることが多く、下血は～20%、イレウス・腸梗塞は5%前後に認められる⁴⁸⁾。従って、消化管病変は予後規定因子として重要視されており、Guillevin らが提唱する Five factor score (FFS) にも蛋白尿（1 g/日以上）、腎障害（Cr 1.58 mg/dl 以上）、心筋障害、中枢神経病変とともに含まれている⁴⁹⁾。また血管炎の活動性評価のため作成された BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) では消化管の項目で、腹痛、下血、胆嚢穿孔、腸梗塞、膵炎が取り上げられている⁵⁰⁾。病変の好発部位は腸間膜付着部対側に多く、形状は多発性・不整形の浅い潰瘍から穿掘性のものまで様々である。特に CSS では消化器症状の出現率が高く、臓器症状の中では多発単神経炎（85%）、皮膚（57%）について50%と消化器症状（出血、腹膜炎）の頻度が高い⁵¹⁾。

7. ベーチェット病の消化管病変

口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍は BD ではほぼ必発であり、しかも初発症状のことが多い。BD 国際診断基準でも、アフタ性ないしはヘルペス性の口腔潰瘍が12ヶ月間に少なくとも3回以上出現することを必須条項としている⁵²⁾。アフタ以外の BD の消化管病変は BD 診断基準上、副症状にあげられ、特に消化管病変が前面に立つ病型は腸管ベーチェットとして特殊病型のひとつに数えられる。消化器症状の合併は不全型に多く、BD 診断確定時の出現頻度

は10%、全経過を通して約20%に認める⁵³⁾が、初発症状として出現することもあり、注意が必要である⁵⁴⁾。出現部位に関しては、概ね回腸末端と盲腸をあわせて70～80%を占め、回盲部にみられる穿掘性の多発潰瘍が典型的である。臨床症状は腹痛、下痢、下血が3大症候とされている⁵⁵⁾。内視鏡的には境界明瞭で類円形の潰瘍底が黄白色の苔で覆われており、組織学的に結合組織性反応が弱く穿孔しやすいという特徴を有する。また食道潰瘍は BD 全体の2%と稀ではあるが特徴的な病変である。

8. 薬剤性の消化管病変

膠原病の日常診療において、最も頻度の多い消化管病変は NSAID による胃十二指腸障害であると言っても過言ではない。NSAID の副作用により、後天性免疫不全症候群とほぼ同等の1万6500人が1年間に死亡しているとのアメリカ合衆国の報告は衝撃的であった⁵⁶⁾。本邦でも、リウマチ財団による全国調査⁵⁷⁾が有名であるが、3ヶ月以上の NSAID 投与を受けた関節炎症例1008例中、胃潰瘍は15.5%、十二指腸潰瘍は1.9%に認められ、有病率は健常集団の3.8～4.7倍と高率であった。一般の胃潰瘍が胃角部に多いのに対して、NSAID による胃潰瘍の特徴として、幽門前庭部に多いこと、浅く不整形で多発傾向があることがあげられている。厚生労働省研究班により作成された EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドラインに従えば、NSAID 胃潰瘍の治療は；①NSAID は可能ならば中止し通常の胃潰瘍治療を行う、②NSAID の中止が不可能ならば、PPI あるいはプロスタグランジン（以下 PG）製剤により治療を行う、③再発防止には高用量の H₂ 受容体拮抗薬、PG 製剤あるいは PPI が有効であるとされている⁵⁸⁾。また胃潰瘍のもうひとつの主要要因である *Helicobacter pylori*（以下 *H. pylori*）感染については、NSAID 使用との重複により、胃潰瘍発生率が約60倍に上昇（NSAID または *H. pylori* 単独では、それぞれ20倍）することがメタ解析にて明らかにされている⁵⁹⁾。ただし、*H. pylori* の除菌が NSAID 潰瘍の治療に有効との証拠はなく、むしろ有意に遷延するとの報告もあることから、現時点では除菌は勧められない。一方、胃十二指腸に比べ、頻度は低いが NSAID 使用例での腸病変も最近注目されている^{60,61)}。機序としては NSAID が上皮細胞内のミトコンドリアにおける ATP 産生を抑制し、反応性に産生された活性酸素が細胞を障害すること

や、プロスタグランジン合成阻害による cytoprotection 機構の障害、アレルギー反応などが推定されている。NSAID 投与後、腸病変出現までの期間は数日～数年以上と一定しておらず、腹痛、下血を呈し、病変は回盲弁や回腸末端部に浅い類円形潰瘍で多発することが多い。また、このような NSAID の粘膜障害性に対する過剰な結合組織反応が原因と想定される特殊病態として、diaphragma disease がある。

CS による胃腸障害、特に消化性潰瘍は感染症、糖尿病などともに CS の major side effect に数えられる有名な副作用であるが、実際には CS に起因する消化性潰瘍は一般に考えられているよりも少ない。Conn らのメタ解析でも CS 使用中の消化性潰瘍発生に有意差はなく、特に 30 日以内の使用や PSL 換算で 1000 mg を超えない限りは潰瘍の原因にならないとしている⁶²⁾。ただし、CS 服用中に施行された内視鏡検査での胃潰瘍発見率は 10% 前後⁶³⁾と報告されており、少なくとも胃潰瘍の既往や活動性の胃潰瘍がみられる場合は NSAID 潰瘍に準じた対応が必要である。一方、これまで消化性潰瘍ほどには注意を払われていないが、重篤な副作用として、CS による消化管穿孔があげられる。ReMine らは 780 例の消化管穿孔例のうち、CS 使用例が 79 例を占め、その内訳は大腸 42 例、小腸 35 例、胃 3 例であり、しかも PSL 20 mg/日以上服用例での死亡率が 85% であったと報告している⁶⁴⁾。悪性腫瘍による脊髄圧迫に対し高用量のデキサメサゾン投与 (96 mg で開始し、2 週間で漸減中止) 受けた 28 例においても腸管穿孔 2 例、直腸潰瘍 2 例、胃潰瘍 1 例が出現している⁶⁵⁾。腸管穿孔のリスクファクターとしては前述した CS の投与量に加え、便秘、憩室の存在が指摘されている⁶⁶⁾。特に憩室との関連では、CS 治療中の憩室炎に続発した穿孔例の報告が散見され (図 4)⁶⁷⁾、また急性憩室炎 209 例の検討では CS 服用者を含む免疫不全例で穿孔率が 43% と高い (対照は 14%) ことが指摘されている⁶⁸⁾。機序としては CS による粘膜修復の遅延と、免疫抑制が憩室局所での細菌の粘膜内侵襲を容易にするためと想定される。CS と消化管穿孔の因果関係については否定的な見解もあるが、いずれにせよ CS 投与中は腹膜炎の臨床徴候がマスクされ⁶⁹⁾、診断が遅れる危険性があることを念頭におき、軽微な腹部症状であっても積極的な検査を行い、外科的治療が手遅れにならないよう注意する必要がある。

図 4 S 状結腸憩室の穿孔による骨盤内膿瘍を合併した関節リウマチ症例

59 歳、女性。RA にて PSL 12.5 mg を服用中、腹痛、下痢を認め受診した。発熱や筋性防御はなかったが、CRP 36.2 mg/dl と著増し、腹部 CT (上図) では、臍下部腹側に少量の滲出液の貯留を伴う嚢胞像 (矢印) を認めた。ガストログラフィン注腸造影 (下図) では S 状結腸の多発憩室と虫垂への造影剤の逆流、左骨盤壁への造影剤の漏出 (矢印) を認めた。S 状結腸憩室穿孔・骨盤内膿瘍形成と診断し緊急開腹術を施行した。

ステロイド誘発性骨粗鬆症の治療、および予防として、ビスフォスフォネート製剤 (以下ビス剤) が近年頻用されている。これらビス剤、特に窒素を含有するアレンドロネート (以下 ALN) やリセドロネート (以下 RSD) は局所刺激性を伴う機序により、食道炎などの上部消化管の炎症や潰瘍を引き起こす可能性が指摘されていた。同剤を 2 週間服用した後、内視鏡検査で確認された胃潰瘍の発生率は ALN 群 13.2%、RSD 群 4.1%、食道潰瘍も ALN 群で高かったとの報告⁶⁹⁾があるが、ALD を用いた 3.8 年間にわたる大規模臨床試験 (最初の 2 年間は二重盲検法) では胃潰瘍を含む消化器系副作用発現率・脱落率に有意差は認められなかった⁷⁰⁾。実際には起床直後の空腹時に服用し、食事や他の薬剤摂取をその後 30 分以上あけるという服用方法もあってか、消化器症状がしばしば経験される。この場合、骨折予防効果は落ちるが、就寝前服用で間欠投与可能なエチドロネートに変更するか、または ALD や

RSD の隔日投与を試みる。今後、ALD の週 1 回まとめ飲みが可能になれば、胃腸症状による脱落が減少するかもしれない⁷¹⁾。

9. 感染性の消化管病変

CS や免疫抑制剤の長期使用による易感染性を基盤とした感染症への対応は膠原病診療において最も注意しなければならない合併症である。消化管の感染症もその例に漏れず、内因性の感染因子であるカンジダによる口内炎や食道炎はよく遭遇する。またサイトメガロウィルス（以下 CMV）による腸炎は対応が遅れると致死的になることがあり、治療中に消化管病変が出現した場合、前述してきた膠原病自体の病変と同時に必ず、鑑別診断のひとつとして念頭に置かなければならない⁷²⁾。CMV 腸炎の内視鏡像は基礎疾患のいかに関わらず、発赤、びらんから潰瘍（類円形、不整形、打ち抜き）まで多彩であり、確定診断には CMV の存在を病理組織学的に証明することが必要である⁷³⁾。他の CMV 感染症（肺炎など）と同様、最近頻用されている CMV アンチゲネミア法が参考にはなるが、陰性であるからと言って否定はできない⁷⁴⁾。

III. おわりに

膠原病診療中に消化器症状の出現をみた場合、SSc の逆流性食道炎や BD の口腔アフタ性潰瘍などの特徴的病変を除けば、原因としては、むしろ薬剤による副作用や、感染症をまず積極的に疑う必要がある。下血や急性腹症など緊急性の高い病状を呈する場合は、早急に鑑別診断を進めなければならない。特に血管炎や SLE の大腸病変では、高率に消化管穿孔・腹膜炎や腸梗塞を合併することから、内科的治療に拘泥せず、外科的な治療も念頭に置く必要がある。一方、緊急性は高くないものの、消化管の潰瘍性病変が持続する場合、CS の使用がむしろ治癒を遷延化する危険性もあり、治療法の選択は非常に複雑になる。いずれにしても消化管専門医、外科医と密接に連絡をとりながら、微妙な臨床症状の変化や、検査成績の異常に留意しつつ、慎重に診療に当たる必要があることは、消化管以外の難治性臓器病変の場合と同様である。

文 献

- 1) Hallegua, D. S., Wallace, D. J. : Gas-trointestinal and hepatic manifestations. Wallace, D. J., Hahn, B. H., eds., *Dubois' Lupus erythematosus*, 6th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp843-861, 2002.
- 2) 飯田三雄, ほか: 全身性エリテマトーデス患者にみられた腸病変. 胃と腸 **26** : 1235-1246, 1991.
- 3) 高林克日己: ループス膀胱炎. 医のあゆみ **191** : 975-978, 1999.
- 4) 高橋裕樹: 膠原病の消化管病変. 日臨免誌 **24** : 112-124, 2001.
- 5) Tsuchiya, M., et al. : Radiographic and endoscopic features of colonic ulcers in systemic lupus erythematosus. *Am. J. Gastroenterol.* **64** : 277-285, 1975.
- 6) 継 健, ほか: 大腸潰瘍穿孔をきたした全身性エリテマトーデスの 1 剖検例. 内科 **42** : 515-518, 1978.
- 7) 五関謹秀, ほか: Systemic lupus erythematosus の経過中にいわゆる急性の ischemic colitis を起こした 1 例. 胃と腸 **14** : 637-644, 1979.
- 8) 平山洋二: 全身性エリテマトーデスにおける消化管病変. *Gastroenterol. Endosc.* **24** : 405-419, 1982.
- 9) 八木田旭邦, ほか: SLE に合併した大腸多発潰瘍の 1 例. 胃と腸 **16** : 890-895, 1981.
- 10) 島崎哲弥, ほか: 全身性エリテマトーデスに合併した大腸多発潰瘍の 1 例. 小児科臨床 **41** : 2369-2372, 1988.
- 11) 池田正仁, ほか: SLE に合併した S 状結腸潰瘍の 1 例. 臨床と研究 **67** : 3455-3458, 1990.
- 12) 萩原恵里, ほか: 腸穿孔を合併した全身性エリテマトーデスの 2 例. 日臨免誌 **14** : 321-326, 1991.
- 13) 五十嵐正広, ほか: SLE 治療中に直腸潰瘍穿孔を来した 1 例. 胃と腸 **26** : 1285-1290, 1991.
- 14) 潮平芳樹, ほか: 全身性エリテマトーデスの急性腹症の 2 例—全身性エリテマトーデスの腸管の血管炎を示唆する腹部エコー所見—. リウマチ **33** : 235-241, 1993.
- 15) 田口忠男, ほか: 全身性エリテマトーデスに合併した巨大大腸潰瘍の 1 例. 消化管内視鏡の進歩 **43** : 227-230.
- 16) 大久保貴生, ほか: SLE 経過中, ステロイド大量投与後に S 状結腸穿孔を起こした 1 例. 手術 **48** : 1409-1412, 1994.
- 17) 清水伸一, ほか: SLE にみられた大腸潰瘍よりの出血に対しクリップにより縫縮止血しえた 1 例. *Gastroenterol. Endosc.* **36** : 397-403, 1994.

1) Hallegua, D. S., Wallace, D. J. : Gas-trointestinal and hepatic manifestations. Wallace, D. J.,

- 18) 長嶋厚樹, 佐竹儀治: SLE に合併した大腸潰瘍の1例. 臨床消化器内科 **9**: 279-281, 1994.
- 19) 井上卓也, ほか: 直腸多発潰瘍を合併した全身性エリテマトーデスの1例. 九州リウマチ **15**: 137-141, 1996.
- 20) 小関 至, ほか: 腸管穿孔を来した SLE のまれな1例. リウマチ **38**: 523-528, 1998.
- 21) Teramoto, J., et al.: Systemic lupus erythematosus with a giant rectal ulcer and perforation. *Internal Med.* **38**: 643-649, 1999.
- 22) 京田有輔, ほか: 直腸潰瘍と骨盤腔膿瘍を合併した SLE の1例. *J. Nara Med. Associat.* **52**: 91-95, 2001.
- 23) 井上靖浩, ほか: 横行結腸穿孔を来した SLE の1例. 日消外会誌 **35**: 342-346, 2002.
- 24) Yuasa, S., et al.: A case of systemic lupus erythematosus presenting with rectal ulcers as the initial clinical manifestation of disease. *Clin. Exp. Rheumatol.* **20**: 407-410, 2002.
- 25) Juvaissas, A., Krrag, G.: Acute gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Can. J. Surg.* **30**: 185-188, 1987.
- 26) 橋本博史, ほか: 悪性関節リウマチ小委員会報告. 厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班 1986 年度研究報告書, p33, 1987.
- 27) 小林広幸, ほか: 慢性関節リウマチ患者にみられた腸の潰瘍性病変. 胃と腸 **26**: 1247-1256, 1991.
- 28) 豊島 元, ほか: 剖検輯報からみた慢性関節リウマチの死因—特にアミロイドーシスとの関連から—, リウマチ **33**: 209-214, 1993.
- 29) 中野正明, ほか: 慢性関節リウマチにおける続発性アミロイドーシス. 臨床リウマチ **9**: 218-224, 1997.
- 30) 奥田恭章, 高杉 潔: アミロイドーシス合併 RA の早期診断と予後. リウマチ科 **21**: 460-465, 1999.
- 31) Sjogren, R.: Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum.* **37**: 1265-1282, 1994.
- 32) Lock, G., et al.: Gastrointestinal manifestations of progressive systemic sclerosis. *Am. J. Gastroenterol.* **92**: 763-771, 1997.
- 33) 川久保啓司, ほか: 進行性全身性硬化症の消化管病変—小腸病変を中心に—. 胃と腸 **26**: 1223-1233, 1991.
- 34) Schuffler M.D., et al.: Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Medicine* **60**: 173-196, 1981.
- 35) Verne, G.N., Sninsky, C.A.: Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Dig. Dis.* **13**: 163-181, 1995.
- 36) Saudah, H.C. et al.: Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N. Engl. J. M.* **325**: 1461-1467, 1991.
- 37) Perlemuter, G., et al.: Octreotide treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction secondary to connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* **42**: 1545-1549, 1999.
- 38) 鈴木知佐子, ほか: オクトレオチド投与により腹部症状の増悪を認めた抗 Ku 抗体陽性重複症候群の一例. 日臨免誌, 2004 (投稿中).
- 39) von der Ohe, M. R., et al.: Differential regional effect of octreotide on human gastrointestinal motor function. *Gut* **36**: 743-748, 1995.
- 40) 石川 守, ほか: 偽性腸閉塞を合併した全身性硬化症症例の検討. リウマチ **39**: 768-773, 1999.
- 41) 高木洋治: わが国における在宅栄養療法の現状と展望. 日消誌 **100**: 819-828, 2003.
- 42) Kagen, L.J., et al.: Cricopharyngeal obstruction in inflammatory myopathy (polymyositis/dermatomyositis). *Arthritis Rheum.* **28**: 630-636, 1985.
- 43) 森 敏裕, ほか: 多発性筋炎による嚥下障害の1例. 耳鼻と臨床 **36**: 99-104, 1990.
- 44) Callen, J. P.: Myositis and malignancy. *Curr. Opin. Rheumatol.* **6**: 590-594, 1994.
- 45) 金子佳世子, ほか: 皮膚筋炎と悪性腫瘍. 皮膚臨床 **27**: 499-505, 1985.
- 46) 菅谷壽晃, ほか: シェーグレン症候群に合併する萎縮性胃炎. 日本臨床 **53**: 2540-2544, 1995.
- 47) Jennette, J.C., et al.: Nomenclature of systemic vasculitides. *Arthritis Rheum.* **37**: 187-192, 1994.
- 48) 橋本博史, ほか: 中・小型血管炎の全国疫学調査. 厚生省特定疾患難治性調査研究班 1995 年度研究報告書: 9-21, 1996.
- 49) Guillevin, L., et al.: Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine* **75**: 17-28, 1996.
- 50) Luqmani, R.A., et al.: Birmingham vasculitis activity score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *Q. J. Med.* **87**: 671-678, 1994.
- 51) 長澤俊彦, 吉田雅治: アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群) の本邦症例の臨床像と臨床診断基準の提唱. 日内会誌 **78**: 352-356, 1989.
- 52) Tunc, R., et al.: A reassessment of the International Study Group criteria for the diagnosis

- (classification) of Behcet's disease. *Clin. Exp. Rheumatol.* **19**(5 Suppl 24) : S45-47, 2001.
- 53) 松田隆秀, ほか: ベーチェット病(1). *Medical Postgrad.* **37** : 182-190, 1999.
- 54) 高橋裕樹, ほか: 中枢神経症状を伴い急性発症を呈したベーチェット病の1例. *リウマチ科* **25** : 457-462, 2001.
- 55) 森 伸一, ほか: 腸管ベーチェット病. *最新医学* **43** : 329-334, 1988.
- 56) Wolfe, M. M., et al. : Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.* **340** : 1888-1899, 1999.
- 57) 塩川優一, ほか: 非ステロイド性抗炎症剤による上部消化管障害に関する疫学調査. *リウマチ* **31** : 96-111, 1991.
- 58) 科学的根拠 (Evidence) に基づく胃潰瘍診療ガイドラインの策定に関する研究班 (編): EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン. じほう社, 2003.
- 59) Huang, J. Q., et al. : Role of *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* **359** : 14-22, 2002.
- 60) Bjarnason, I., et al. : Side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* **104** : 1832-1847, 1993.
- 61) 五十嵐正広, ほか: NSAID 起因性腸病変の臨床的検討. *胃と腸* **35** : 1135-1145, 2000.
- 62) Conn, H.O., Poynard, T. : Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J. Intern. Med.* **236** : 619-632, 1994.
- 63) 吉川信夫, ほか: ステロイド治療中にみられた胃潰瘍の検討. *Gastroenterol. Endosc.* **32** : 1887-1891, 1990.
- 64) Remine, S.G., McIlath, D.C. : Bowel perforation in steroid-treated patients. *Ann. Surg.* **192** : 581-586, 1980.
- 65) Heimdal, K., et al. : High incidence of serious side effects of high-dose dexamethasone treatment in patients with epidural spinal cord compression. *J. Neurooncol.* **12** : 141-144, 1992.
- 66) Fadul, C.E., et al. : Perforation of the gastrointestinal tract patients receiving steroids for neurologic disease. *Neurology* **38** : 348-352, 1988.
- 67) Edward, L.A. : Corticosteroid-associated perforation of colonic diverticula. *Arch. Intern. Med.* **150** : 1337-1338, 1990.
- 68) Tyau, E.S., et al. : Acute diverticulitis. A complicated problem in the immunocompromised patient. *Arch. Surg.* **126** : 855-859, 1991.
- 69) Lanza, F. L., et al. : Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedoronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* **119** : 631-638, 2000.
- 70) Bauer, D. C., et al. : Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. *Arch. Intern. Med.* **160** : 517-525, 2000.
- 71) Schnitzer, T., et al. : Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging* **12** : 1-12, 2000.
- 72) Ohashi, N., et al. : Cytomegalovirus colitis following immunosuppressive therapy for lupus peritonitis and lupus nephritis. *Internal Med.* **42** : 362-366, 2003.
- 73) Goodgame, R. W. : Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann. Intern. Med.* **119** : 924-935, 1993.
- 74) 山本元久, ほか: 膜性腎症を伴ったシェーグレン症候群の加療中に併発したサイトメガロウィルス腸炎. *リウマチ科* **28** : 196-198, 2002.