

潰瘍性大腸炎治療指針改訂案

改訂案 (新)	改訂前 (旧) 平成 13 年度改訂案
<p>する。このほか、サラゾピリン錠は溶血や無顆粒球症、肝機能障害なども起こり得るので、定期的に血液検査や肝機能検査を行う。また、男性の場合には精子の抑制作用も報告されている。</p> <p>(注 4)</p> <p>(注 4) アザチオプリンや 6MP の副作用として、白血球減少、胃腸症状、肺炎、肝機能障害などが起こり得る。頻回に血液検査を行い、白血球数が減少したら減量、または一時中止する。</p> <p>3. 重症</p> <p>(1) 入院のうえ全身状態の改善に対する治療を行う。薬物療法としては、当初よりプレドニゾン 1 日 40～80mg (成人においては 1～1.5mg/kg を目安とする) の経口投与あるいは点滴静注、さらにペンタサ錠 1 日 2.25～4.0g、またはサラゾピリン錠 1 日 3～4g の経口投与、及び注射剤を併用する (注腸が刺激となり排便回数が増える場合は中止)。これで明らかな効果を得られれば、プレドニゾンを漸次減量し 40mg で緩解導入を期し、その後は 30mg、20mg と 2 週間以内を目安に病態に応じて減量し、以後は中等症の (1)、(2) に準じた治療を行う。発熱や白血球増多が著明な期間中は、広域スペクトル抗生物質を短期間併用する。必要と思われる症例には、当初より中等症の (2) の治療を行ってもよい。</p> <p>(2) 前項の治療を行っても明らかな改善が得られない場合(ステロイド抵抗例)は、経静脈的栄養補給を行うとともに、強力静注療法(*1)、またはプレドニゾン動注療法(*2)、血球成分除去療法(*3)、シクロスポリン持続静注療法(*4)のいずれかの治療法を行う。</p> <p>(3) 以上の治療でも明らかな改善が得られない時は、すみやかに手術を考慮する。</p>	<p>する。このほか、サラゾピリン錠は溶血や無顆粒球症、肝機能障害なども起こり得るので、定期的に血液検査や肝機能検査を行う。また、男性の場合には精子の抑制作用も報告されている。</p> <p>(注 4) ステロイド注射剤としてはステロネマ(100mL 中にベータメサゾン 3mg 含有)がある。その他用いられる薬剤としては、プレドニゾン、ハイドロコチゾン、水溶性デキサメサゾンなどがあり、使用に際してはこれらを微温湯または肝油に混じて直腸内に注入、または点滴注腸して留置する。</p> <p>(注 5) アザチオプリンや 6MP の副作用として、白血球減少、胃腸症状、肺炎、肝機能障害などが起こり得る。頻回に血液検査を行い、白血球数が減少したら減量、または一時中止する。これらの効果発現は比較的緩徐で、1～3 カ月後に効果が現れることがある。</p> <p>3. 重症</p> <p>(1) 入院のうえ全身状態の改善に対する治療を行う。薬物療法としては、当初よりプレドニゾン 1 日 40～80mg (成人においては 1～1.5mg/kg を目安とする) の経口投与あるいは点滴静注、さらにペンタサ錠 1 日 1.5～2.25g またはサラゾピリン錠 1 日 3～4g の経口投与、及びステロイド注射剤を併用する (注腸が刺激となり排便回数が増える場合は中止)。これで明らかな効果を得られれば、プレドニゾンを漸次減量し 40mg で緩解導入を期し、その後は 30mg、20mg と 2 週間ずつ減量し、以後は中等症の (1)、(2) に準じた治療を行う。発熱や白血球増多が著明な期間中は、広域スペクトル抗生物質を短期間併用する。必要と思われる症例には、当初より (2) の治療を行ってもよい。</p> <p>(2) 前項の治療を行っても明らかな改善が得られない場合は、強力静注療法(*1)、またはプレドニゾン動注療法(*2)と経静脈的栄養補給を行う。これで明らかな効果が得られた時は、上記の (1) の治療に戻す。</p> <p>(3) 以上の治療でも明らかな改善が得られない時は、手術を考慮する。</p>

潰瘍性大腸炎治療指針改訂案

改訂案 (新)	改訂前 (旧) 平成 13 年度改訂案
<p>(注 5) 重症度にかかわらず、ステロイドの使用は漠然と投与することを避ける。</p> <p>*1. 強力静注療法</p> <p>① 経口摂取を禁ずる。</p> <p>② 広域スペクトル抗生物質。</p> <p>③ 輸液、電解質特にカリウムの補給、経静脈的栄養補給、血漿蛋白製剤、輸血。</p> <p>*2. プレドニゾン動注療法</p> <p>選択的腸間膜動脈撮影後、上・下腸間膜動脈内に、症状に応じてそれぞれに水溶性プレドニゾン 10～20mg を、カテーテルを通じて動注する。有効例では通常 3 日以内に効果が現れる。やや有効な場合は追加動注を行ってもよい。</p> <p>*3. 血球成分除去療法</p> <p>アダカラム (GCAP) を用いて顆粒球・単球を吸着除去する顆粒球除去療法とセルゾーバ (LCAP) を用いて顆粒球・単球・リンパ球を除去する白血球除去療法がある。GCAP は重症・激症患者及び難治性患者を、LCAP はステロイド治療抵抗性の重症または中等症の全大腸炎型及び左側大腸炎型の患者を対象とする。治療の第 1 週目には中等症では週 1 回、重症・激症では週 2 回行い、第 2～5 週には週 1 回とし、これを 1 クールとする。2 クールまで治療を継続する事が可能であるが、クール中に増悪する症例や無効と判断した症例は、手術や他の治療法へ変更する。<u>重症例に行う場合には、比較的早い時期から併用すべきである。</u>なお、本治療は経験のある専門施設で行うのが望ましい。</p> <p>*4. シクロスポリン持続静注療法</p> <p>シクロスポリン 1 日 2～4mg/kg の持続静注を 7～14 日間行い、有効であればシクロスポリンの経口投与 1 日 5～8mg/kg に変更する。緩解維持療法は、ペンタサ錠またはサラゾピリン錠とアザチオプリン (イムランなど) または 6-MP の併用療法で維持することが望ましい。持続静注中</p>	<p>(注 6) 重症度にかかわらず、ステロイドの使用は漠然と投与することを避ける。</p> <p>*1. 強力静注療法</p> <p>① 経口摂取を禁ずる。</p> <p>② 広域スペクトル抗生物質。</p> <p>③ 輸液、電解質特にカリウムの補給、経静脈的栄養補給、血漿蛋白製剤、輸血。</p> <p>*2. プレドニゾン動注療法</p> <p>選択的腸間膜動脈撮影後、上・下腸間膜動脈内に、症状に応じてそれぞれに水溶性プレドニゾン 10～20mg を、カテーテルを通じて動注する。有効例では通常 3 日以内に効果が現れる。やや有効な場合は追加動注を行ってもよい。</p> <p>(注 7) <u>重症例や難治例の中等症例では、白血球除去・吸着療法 (*3) やサイクロスポリン持続静注療法 (*4) も有効な場合がある。</u></p> <p>*3. 血球成分除去療法</p> <p>アダカラム (GCAP) を用いて顆粒球・単球を吸着除去する顆粒球除去療法とセルゾーバ (LCAP) を用いて顆粒球・単球・リンパ球を除去する白血球除去療法がある。GCAP は重症・激症患者及び難治性患者を、LCAP はステロイド治療抵抗性の重症または中等症の全大腸炎型及び左側大腸炎型の患者を対象とする。治療の第 1 週目には中等症では週 1 回、重症・激症では週 2 回行い、第 2～5 週には週 1 回とし、これを 1 クールとする。2 クールまで治療を継続する事が可能であるが、クール中に増悪する症例や無効と判断した症例は、手術や他の治療法へ変更する。なお、本治療は経験のある専門施設で行うのが望ましい。</p> <p>*4. シクロスポリン持続静注療法</p> <p>シクロスポリン 1 日 2～4mg/kg の持続静注を 7～14 日間行い、有効であればシクロスポリンの経口投与 1 日 5～8mg/kg に変更する。緩解維持療法は、ペンタサ錠またはサラゾピリン錠とアザチオプリン (イムランなど) または 6-MP の併用療法で維持することが望ましい。持続静注中</p>

潰瘍性大腸炎治療指針改訂案

改訂案 (新)	改訂前 (旧) 平成18年度改訂案
<p>は血中濃度を頻回に測定し、血中濃度を400～600mg/mLに維持するよう投与量を調節する。病状が増悪したり重篤な副作用が出現した際は、手術や他の治療法へ変更する。本治療は保険適応外であり、副作用としての感染症や腎障害などに注意を要する。また、治療の際にはサイトメガロウイルス感染を否定しておく必要がある。なお、本治療は経験のある専門病院で行うのが望ましい。</p> <p>4. 激症型 (急性激症型または再燃激症型) 激症型はきわめて予後不良であり、次のように取り扱う。 (1) 経口摂取を禁じ、経静脈的栄養補給と次のいずれかを行う。 a) 強力静注療法 b) プレドニゾン動注療法 プレドニゾン動注療法が無効な時は、強力静注療法に切り替える。</p> <p>(2) 以上の治療で激的な症状のほとんどが消失した場合は、この時点から重症(1)の治療に移行する。</p> <p>(3) (1)の治療を行っても症状が悪化する場合、あるいは早期に症状の明らかな改善が得られない場合は、時期を失することなく緊急手術または血球成分除去療法 (*3)、シクロスポリン持続静注療法 (*4) を行う。</p> <p>(注6) 重症例、特に激症型では中毒性巨大結腸症や穿孔を起こしやすいので、腹部所見 (膨隆、腸雑音など) に留意し、腹部単純X線撮影による観察を行う。</p> <p>5. 難治例 (1) ステロイド依存例：プレドニゾンの減量に伴って増悪または再燃が起り離脱が困難な場合は、アザチオプリン (イムランなど) または6MPを1日 50～100mg (1.5～2.0mg/kg) を併用する。これらの効果発現は比較的緩徐で、1～3ヵ月後に効果が現れることがある。これが有効で副作用がない時は、まず経口プレドニゾンを徐々に減量、中止する。緩解導入後は</p>	<p>は血中濃度を頻回に測定し、血中濃度を400～600mg/mLに維持するよう投与量を調節する。病状が増悪したり重篤な副作用が出現した際は、手術や他の治療法へ変更する。本治療は保険適応外であり、副作用としての感染症や腎障害などに注意を要する。また、治療の際にはサイトメガロウイルス感染を否定しておく必要がある。なお、本治療は経験のある専門病院で行うのが望ましい。</p> <p>4. 激症型 (急性激症型または再燃激症型) 激症型はきわめて予後不良であり、次のように取り扱う。 (1) 経口摂取を禁じ、経静脈的栄養補給と次のいずれかを行う。 a) 強力静注療法 b) プレドニゾン動注療法 プレドニゾン動注療法が無効な時は、強力静注療法に切り替える。</p> <p>(2) 以上の治療で激的な症状のほとんどが消失した場合は、この時点から重症(1)の治療に移行する。</p> <p>(3) (1)の治療を行っても症状が悪化する場合、あるいは早期に症状の明らかな改善が得られない場合は、時期を失することなく緊急手術を行う。</p> <p>(注8) 重症例、特に激症型では中毒性巨大結腸症や穿孔を起こしやすいので、腹部所見 (膨隆、腸雑音など) に留意し、腹部単純X線撮影による観察を行う。</p>

潰瘍性大腸炎治療指針改訂案

改訂案 (新)	改訂前 (旧) 平成 13 年度改訂案
<p>軽症の(1)に従った維持療法を行うが、副作用に注意しながら上記免疫抑制剤を継続することが望ましい。</p> <p>(2) ステロイド抵抗例：ステロイドの適正な治療にもかかわらず、1～2週以内に明らかな改善が得られない場合で、重症度が中等症では血球成分除去療法が、重症ではシクロスポリン持続静注療法が有効な場合が多い。</p> <p>6. 中毒性巨大結腸症 重篤な症状を伴って、結腸、特に横行結腸の著明な拡張を起こした場合は、直ちに緊急手術を行うか、外科医の協力のもとに短期間上記の強力な治療を行い、所見の著明な改善が得られない場合は緊急手術を行う(外科療法の項参照)。</p> <p>(注7) 仰臥位腹部単純X線撮影で、横行結腸中央部の直径が6cm 以上の場合は本症が考えられる。</p>	<p>5. 中毒性巨大結腸症 重篤な症状を伴って、結腸、特に横行結腸の著明な拡張を起こした場合は、直ちに緊急手術を行うか、外科医の強力のもとに短期間上記の強力な治療を行い、所見の著明な改善が得られない場合は緊急手術を行う(外科療法の項参照)。</p> <p>(注9) 仰臥位腹部単純X線撮影で、横行結腸中央部の直径が6cm 以上の場合は本症が考えられる。</p>

I. 治療原則

クローン病を完治させる治療法は現時点ではない。治療の目的は病勢をコントロールし、患者のQOLを高めることである。そのために、薬物療法、栄養療法、外科療法を組み合わせ、栄養状態を維持し、症状を抑え、炎症の再燃・再発を予防することが重要である。治療にあたっては患者にクローン病がどのような病気であるかをよく説明し、患者個々の社会的背景や環境を十分に考慮して、治療法を選択する。

II. 初診・診断時および急性増悪期の治療

原則として入院・絶食の上、栄養療法を行う。急性増悪期においては、もっとも確実に、速やかに臨床的緩解に導入できるばかりでなく、多くの患者ではX線・内視鏡的にも炎症・潰瘍の消失を認め、形態学的にも緩解に至る。患者にとっては、クローン病の治療に関する知識を深め、自己管理方法を習得する機会となる。

初診時でも炎症の程度によっては、5アミノサリチル酸製剤、あるいは副腎皮質ホルモンによる薬物治療や、両者の併用療法から開始してもよい。

1) 経腸栄養法 (enteral nutrition)

腸管の負担を軽減して栄養状態を改善・維持するために経腸栄養法を行う。経腸栄養剤としては成分栄養剤 (elemental diet, エンターール®) が望ましい。消化態栄養剤 (エンテール®、ツイライン®) でもよい。経鼻チューブを用いて十二指腸-空腸に投与する。最初は低濃度を注入ポンプを用いて緩やかに投与する。投与量を漸増し、数日で維持量に移行する。1日の維持投与量として2,000kcal (あるいは理想体重1kgあたり35-40kcal) 以上を投与する。

(注1) 成分栄養法では、成分栄養剤の脂肪含有量が極少量なので、経静脈的に脂肪の補給を行う。10-20%脂肪乳剤200-500mlを週1-2回点滴静注する。

(注2) 経腸栄養法に不耐の症例では、完全静脈栄養療法を施行する。

栄養状態が改善し、緩解状態に導入出来れば、緩解維持療法に移行する。大体6-8週が目安となる。

(注3) 緩解状態とは、IOIBDスコアが0または1、CRP陰性、血沈正常の状態をいう。

2) 完全静脈栄養療法 (total parenteral nutrition)

病勢が重篤と判断される場合や高度な合併症を有する場合には、より腸管の安静をはかるために絶食とし、中心静脈を用いた高エネルギー輸液1日2,000kcal以上を行う。発熱を伴うときには広域スペクトラム抗生物質を併用する。病勢の鎮静化とともに経腸栄養法に移行するか、緩解まで継続して緩解維持療法に移行する。

(注4) 病勢が重篤な場合は、①若しい栄養低下、②頻回の下痢、③広範な小腸病変、高度な合併症とは④腸管の高度な狭窄、⑤瘻孔・膿瘍形成、⑥大量出血、⑦高度の肛門部病変、などである。

3) 栄養療法の限界

栄養療法によっても、腸閉塞症状や瘻孔による症状が改善・消失しない症例や、経口摂取により同じ症状がすぐ再出現するような症例では外科療法への移行、あるいは後述の薬物療法の併用を考慮する。関節症状、皮膚症状、眼症状などの腸管外合併症を有する症例では、プレドニゾロンを併用する。

III. 緩解維持療法および術後再燃防止・再発予防

栄養療法により緩解に導入でき、栄養状態が改善したら、外来で緩解維持療法に移行する。また、外科手術により合併症が取り除かれた後は再燃（残存病変の悪化）防止・再発（新病変による症状出現）予防のための治療に移行する。

1) 在宅経腸栄養法

易再燃例および経口摂取のみでは栄養管理が困難な症例では在宅経腸栄養法に移行する。日中は低脂肪・低残渣食を必要エネルギーの約半分を経口摂取させる。夜間に自己挿管したチューブより、成分栄養剤、あるいは消化態栄養剤を1,200kcal前後注入する。半消化態栄養剤の経口投与によっても同等の緩解維持効果が報告されている。確実に緩解維持をはかりたい場合には、成分栄養剤を理想体重あたり1kg当たり30kcal以上投与すれば、長期に緩解を維持できることが多い。投与方法や栄養剤の選択に当たっては、患者個々のQOLおよびADLを考慮して選択する。

在宅経腸栄養法でも栄養管理が困難な症例では、在宅中心静脈栄養法を考慮する。

2) 5アミノサリチル酸製剤

在宅経腸栄養法併用の有無に関わらず、経口摂取を再開したら、ペンタサ®1.5-3.0g/日を開始し、長期間（最低2年間）継続する。大腸型ではサラゾピリン®2-3g/日でもよい。

(注5) サラゾピリン®に比較してペンタサ®は安全性は高いが、副作用として、発疹、発熱、下痢、白血球減少、腎機能障害、肝機能障害などが起こりうる。

IV. 再燃・再発に対する治療

緩解あるいは外科手術後の無症状の状態から、CRPの陽性化、血沈の上昇がみられ症状が再出現した場合は、以下の治療法を単

独、あるいは併用して施行する。

1) 在宅経腸栄養法

在宅経腸栄養法を継続している症例では、経口摂取量を減らし、経腸栄養剤の投与量を増やす。効果が上がらないときは、経口摂取を中止し、完全経腸栄養療法に切り替える。緩解状態に至ったら、経口摂取の量を徐々に増加する。

2) 薬物療法

①5アミノサリチル酸製剤

ペンタサ®を3g/日に増量する。大腸型ではサラゾピリン®3-4g/日でもよい。4-6週間で明らかな改善があれば引き続きこの量を投与する。緩解状態になったら、緩解維持療法に移行する。5アミノサリチル酸製剤の増量によっても明らかな改善がない場合、あるいは緩解維持療法で最大量投与している場合は、以下の薬物療法を行うか、入院のうえ栄養療法を再度施行する。

②副腎皮質ホルモン

症状が“激しい”とき（発熱、CRP高値、激しい下痢、など）には最初からプレドニゾロンを投与してもよい。プレドニゾロンを1日40-60mg投与する。2週間毎に効果を判定し、症状が改善したら（40）、30、20mgと2週間ずつ減量し、以後は5mgずつ減量して離脱する。減量に伴い症状が再燃するときには隔日のみ減量して、15mg前後の隔日投与を継続するものひとつの方法である（15mgと10mgを交互に2週間投与、15mgと5mgを2週間投与、以後15mgを隔日投与とする）。その後は徐々に減量・離脱する。

(注6) プレドニゾロンの長期投与は、骨粗鬆症などの副作用を発生させることがあるので、極力避けなければならない。長期に及ぶ前にいったん入院させて栄養療法下にプレドニゾロンの離脱をはかる。

(注7) 発熱や急性炎症を伴う腹腔内膿瘍を有する症例に対するプレドニゾロンの投与は、抗生物質併用下あるいはドレナージ後に慎重に行う。

③免疫抑制剤

プレドニゾロンの減量・離脱が困難なときには、アザチオプリン（イムラン®など）あるいは6MP1日50-100mgを併用するものひとつの方法である。効果発現までに3-4ヶ月を要することもある。副作用の発現に十分注意する。

(注8) アザチオプリンや6MPの副作用として、白血球減少、胃腸症状、肺炎、肝機能障害などが起こりうる。頻回に血液検査を行い、白血球数が減少したら、減量するか、一時中止する。

④インフリキシマブ

上記薬剤でも緩解導入が困難な場合、あるいは難治性の外瘻が存在する場合にはインフリキシマブ（レミケード®）の単回、ないし複数回（0、2、6週）投与を行ってもよい。効果発現は迅速で、2週間後に炎症所見の軽減や症状の改善がみられ、数週間持続する。投与時反応に対する処置が可能な状態で5mg/kgを2時間かけて静注する。副作用の出現に注意する。

(注9) 投与時反応とは、投与中あるいは投与終了後2時間以内に出現する症状で、アナフィラキシー様の重篤な時は投与を中止し、全身管理を行う。インフリキシマブの副作用として、免疫抑制作用による結核菌感染の顕性化、敗血症や肺炎などの感染症、肝障害、発疹、白血球減少などが報告されている。

⑤抗腫瘍剤

5アミノサリチル酸製剤やプレドニゾロンで明らかな改善がみられない場合はメトロニダゾール（フラジール®）1日750mg、シプロフロキサシン（シプロキサ®）1日400mg、あるいは両者の併用を試みるのもよい。

(注10) フラジール®の副作用として、末梢神経障害、味覚障害、中枢神経障害（めまい、ふらつき）などがある。

3) 再入院のタイミング

どの段階からでも治療効果がみられない場合は、入院のうえ栄養療法を再度施行するのが、より確実な緩解導入法である。

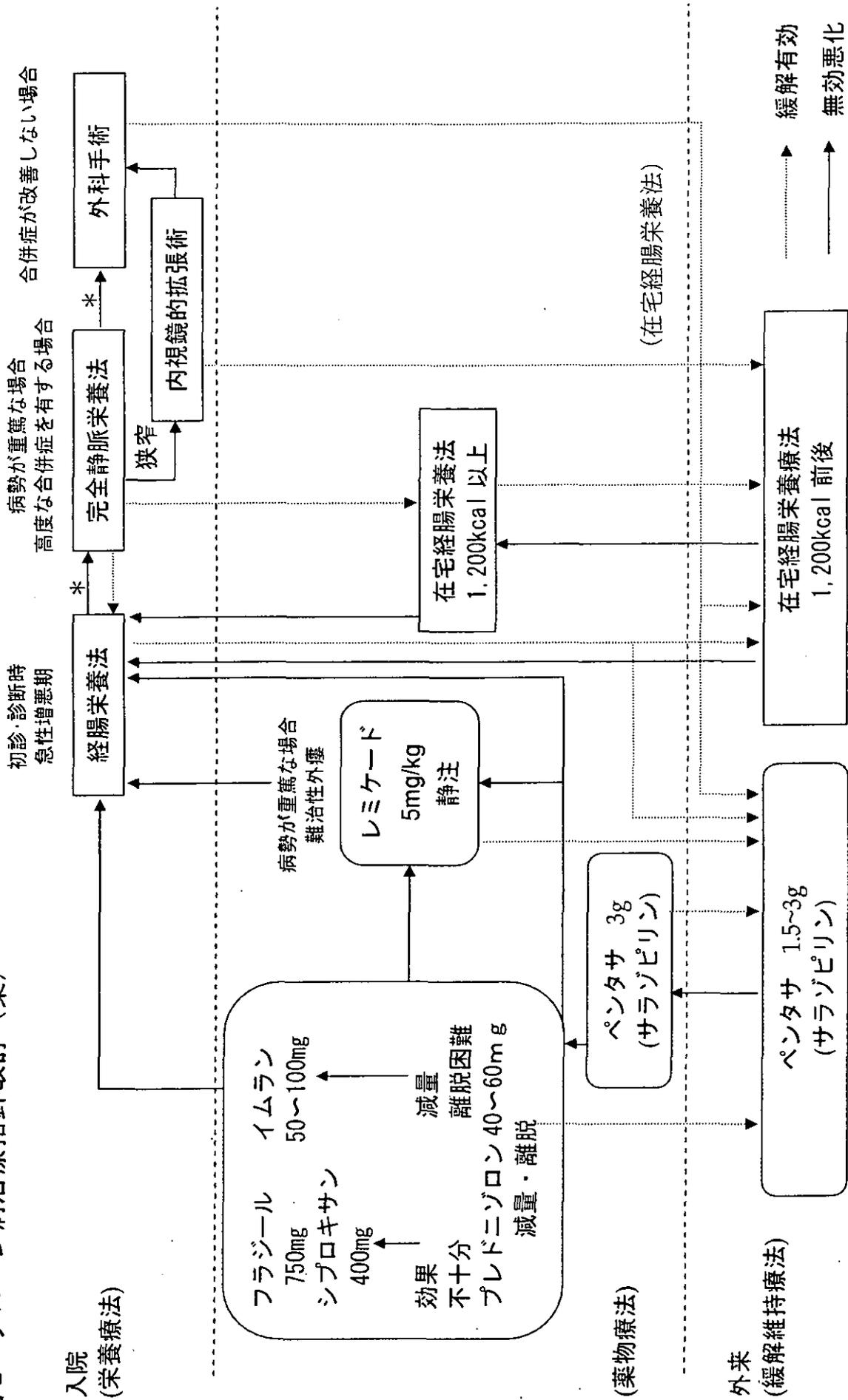
4) 内視鏡的拡張術

上部消化管狭窄や大腸一回盲部、吻合部に口側の拡張を伴う狭窄とそれによる通過障害症状を認める場合は、栄養療法により炎症を落ち着かせ、潰瘍が消失、縮小した時点で、内視鏡的バルーン拡張術を試みてもよい。改善がみられたら、定期的に狭窄の程度をチェックして、本法を繰り返す。穿孔や出血などの偶発症には十分注意する。無効な場合は外科手術を考慮する。

V. 肛門部病変に対する治療

腸管病変の活動性を鎮め、緩解状態に導入するような内科的治療に努める。難治症例に対しては、外科・肛門科医の診察・治療（seton法を含む）を依頼し、さらにメトロニダゾール、あるいは広域スペクトラム抗生物質で膿瘍がコントロールされたことを画像検査で確認したうえで、インフリキシマブによる治療を考慮する。

図2 クローン病治療指針改訂 (案)



容量は1日量を表す。

* 栄養療法が無効、あるいは病勢が重篤な場合は薬物療法を併用する。

→ 緩解有効
→ 無効悪化