

5. クロールン病の外科的治療

1) こんなどきは手術を考える

クロールン病の治療は内科的な治療が基本となりますが、①狭窄に伴って腸が詰まってしまった場合（腫閉塞）や、②腸に孔が開く穿孔、③大量出血、④中毒性巨大結腸症などが現れた場合は緊急手術が必要となります。

また、⑤癌の合併や、⑥難治性の狭窄、⑦膿瘍（腹腔内に膿がたまっただもの）、⑧内瘻（腸管と腸管が孔でつながった場合など）、⑨外瘻（腸管と皮膚が孔でつながった場合など）、⑩小児の発育障害や、⑪内科的治療が効果を示さない場合も手術の対象になります。

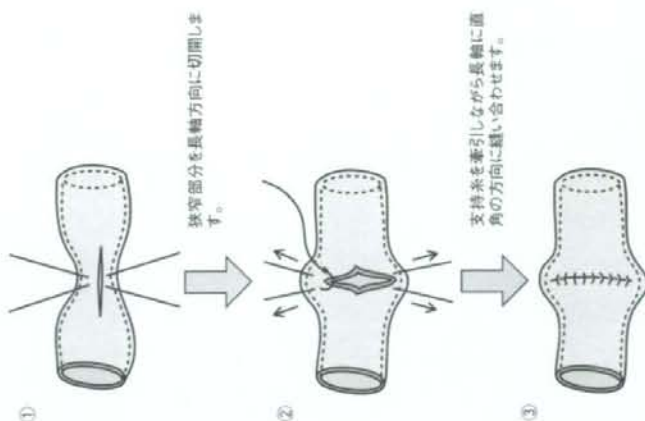
さらに、肛門周囲に膿がたまる（肛門周囲膿瘍）や痛みを伴う排液が多い痔瘻などの肛門部病変も手術の対象になることがあります。

2) 手術の方法

クロールン病では病変部を手術により取り除いても、再度炎症が起き新たな病変が生じること（再発）が多いため、できるだけ腸管を温存する手術法が用いられます。

したがって手術は、基本的には症状の原因となっている腸管だけを切除する小範囲切除が行われ、狭窄部には腸管を温存するために狭窄形成術とよばれる術式が用いられます。

■ 狭窄形成術



潰瘍性大腸炎の皆さんへ
知っておきたい
治療に必要な基礎知識

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（渡辺班）

2009年2月作成

1. 主任研究者からのメッセージ

炎症性腸疾患と呼ばれる、潰瘍性大腸炎とクローン病は、「難病」として厚生労働省の特定疾患に指定されています。どちらの病気も、以前は欧米に比べて病気になる率が低く、1/5~1/10程度と考えられていましたが、ここ10年、両疾患ともに患者数は増加の一途をたどっており、これからも増えていくことが予想されています。

潰瘍性大腸炎とクローン病は、いまだ原因が解明されておらず「難病」と言われていますが、適切に治療が行われれば決して命を脅かす病気ではなく、多くの患者さんでは適切な治療により、普通の生活を送ることができていることに導くことが可能です。

「潰瘍性大腸炎・クローン病は治らない病気」と悲観する患者さんもおられますが、その他のほとんどの病気や生活習慣病も炎症性腸疾患と同じように原因不明で、慢性かつ根本的治療法がありません。さらに「適切な治療が行われれば普通に生活ができ、適切な治療が行われなければ大変」なのは炎症性腸疾患もその他の病気も同じなのです。

したがって、炎症性腸疾患を特殊な病気と考えることなく、自分の病気と その治療をしっかりと理解し、適切な治療をきちんと継続していくことが、「病気とうまく付き合う」ために最も重要なこととなります。

今回、皆さんの病気と治療法の理解に役立てていただけるように小冊子を作成しました。この小冊子が、皆さんのより良い生活を送るための一助になることを切に願っています。

厚生労働科学研究費補助金 難治性炎症性腸疾患研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班
主任研究者 渡辺 守
(東京医科大学 消化器内科)

〈目次〉

1. 主任研究者からのメッセージ	1
2. 潰瘍性大腸炎とは	2
1) 増え続けている潰瘍性大腸炎	2
3. 潰瘍性大腸炎の治療に際して	3
1) あなたの病変範囲は	3
2) あなたの今の重症度は	3
4. 潰瘍性大腸炎の内科的治療	4
1) 知っておくべき治療の位置づけ	4
2) 服薬遵守を知っていますか	5
3) 外来で用いられる治療薬・治療法	6
①5-アミノサリチル酸経口剤	6
・メサラジン経口剤	6
・サラソスルファピリジン経口剤	7
②5-アミノサリチル酸局所製剤	8
・メサラジン注腸剤	8
・サラソスルファピリジン坐剤	9
③ステロイド局所製剤	10
・プレドニゾン注腸剤	10
・ベタメタゾン注腸剤	11
・ベタメタゾン坐剤	12
④ステロイド経口剤	13
・プレドニゾン経口剤	13
⑤免疫調節剤	14
・アザチオプリン・メルカプトプリン経口剤	14
⑥血球成分除去療法	15
4) 入院で用いられる治療薬	16
・ステロイド注射剤	16
・シクロスポリン注射剤	16
5. 潰瘍性大腸炎の外科的治療	17
1) こんなときは手術を考える	17
2) 手術の方法	17

2. 潰瘍性大腸炎とは

大腸に炎症が起きることによって、大腸の粘膜が傷つき、ただれたり(びらん)、はがれたり(潰瘍)することで、腹痛や頻回の下痢、血便などの症状が生じる大腸の病気です。

病気の原因は、遺伝的な要因に腸内細菌や食餌など様々な環境因子が重なり、通常は身体を防御するために機能している免疫に異常をきたすことで、この病気が生じると考えられています。

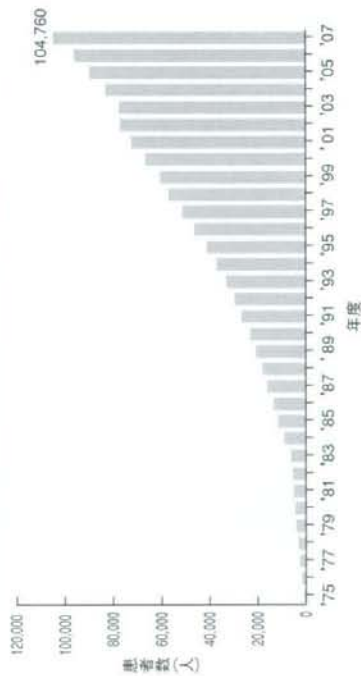
潰瘍性大腸炎は、腹痛や下痢・血便などの症状がある状態を活動期、治療により症状が治まった状態を寛解期と言いますが、この活動期と寛解期を繰り返すことがこの病気の特徴です。

したがって、治療により一旦、寛解期に入っても、再び大腸に炎症が生じる(再燃)ことから、再燃を予防するために長期にわたる治療が必要になります。また、発症後、長期経過とともに大腸癌の危険性が高まることから、定期的な検査を受けることも非常に重要です。

1) 増え続けている潰瘍性大腸炎

この病気は、1970年代は稀な疾患とされてきましたが、その後増加し続け、2007年度末には約10万人の患者さんが登録されています。男女比はほぼ同じで、発症は20歳代がピークです。

■ 潰瘍性大腸炎の患者数推移 (医療受給者証と登録者証の交付件数)



3. 潰瘍性大腸炎の治療に際して

潰瘍性大腸炎は、病変(びらんや潰瘍などの範囲や重症度(症状や炎症の強さ)によって、いろいろな薬の種類やその投与方法が選択されます。

1) あなたの病変範囲は

潰瘍性大腸炎の病変は、基本的には直腸から口側へ広がっていきます。したがって、直腸に病変に限られる直腸炎型、脾彎曲までの病変を指す左側大腸炎型、脾彎曲を超える病変の全大腸炎型の3つに分けられます。



2) あなたの今の重症度は

排便回数、血便、発熱、脈拍、貧血(ヘモグロビン値)、赤沈(赤血球沈降速度)の程度によって、重症、中等症、軽症に分けられます。軽症では、通院による治療が可能です。重症は入院治療が必要となります。

	重症	中等症	軽症
1) 排便回数	6回以上	重症と軽症の中間	4回以下
2) 顕血便	(+++)		(+)~(-)
3) 発熱	37.5℃以上	なし	なし
4) 頻脈	90/分以上	なし	なし
5) 貧血	Hb10g/dL 以下	なし	なし
6) 赤沈	30mm/h 以上		正常

4. 潰瘍性大腸炎の内科的治療

1) 知っておくべき治療の位置づけ

軽症～中等症の活動期の寛解導入には、①5-アミノサリチル酸(5-ASA)製剤の経口剤、②5-ASA製剤やステロイドの局所製剤(坐剤、注射剤)が用いられます。

病変範囲が狭ければ局所製剤だけによる治療も可能ですが、病変が広い場合や早期の治療効果を期待する場合には経口剤と局所製剤の併用療法が行われます。

より症状が重くなると、③ステロイドの経口剤や注射剤が上記の治療に加えて用いられます。ステロイド剤は長期に使用する薬ではないため、効果が得られれば徐々に減量し投与を中止します。しかし、患者さんの中には減量・中止の際に再燃する場合があります。このような患者さんには、④アザチオプリンなどの免疫調節剤が用いられます。

さらにステロイドの経口・注射剤で効果が得られない場合は、⑤血球成分除去療法(LCAP, GCAP)が用いられ、⑥免疫調節剤のシクロスポリンによる治療が行われる場合もあります。

これらの治療で寛解導入できたら(寛解期)、再燃を予防するために、基本的には5-ASA製剤による寛解維持療法が長期にわたり行われます。

なお、これらの内科的治療で効果が認められない場合や大腸に穴が開いたり、大腸癌を合併している場合などは外科的治療を選択することになります。

■ 潰瘍性大腸炎における各種治療薬・治療法の位置づけ



2) 服薬遵守を知っていますか

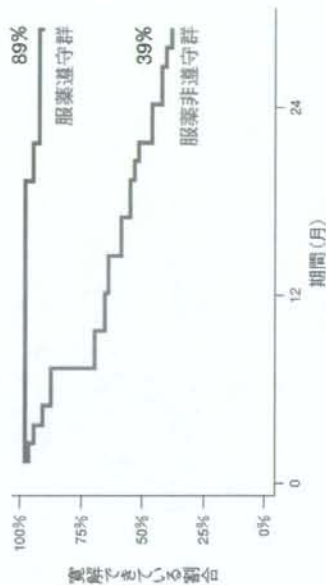
潰瘍性大腸炎は、再燃を予防するために長期にわたって5-アミノサリチル酸製剤(5-ASA製剤：ペンタサ、サラソリン[®])の服用が必要です。

腹痛や下痢などの症状がある活動期には、きちんと医師の指示どおりに薬を服用できますが、症状がない寛解期に長期間にわたって薬を服用し続けること(寛解維持療法)は難しくなるようです。

グラフを見てください。2年間の5-ASA製剤の服薬状況を調査した結果、指示どおりにきちんと服薬をしていた患者さん(服薬遵守群)の約90%が寛解を維持できています。一方、服薬を守っていない患者さん(服薬非遵守群)では約40%と低く、6割の患者さんが再燃したことが報告されています。また、服薬を守れない理由として、飲み忘れ(50%)、錠数が多いこと(30%)、薬の必要性を感じないこと(20%)が挙げられています。

重要なことは、症状がない寛解期でも、服薬遵守することが再燃を予防し、長期にわたって寛解を維持することができるということです。さらに、5-ASA製剤の服薬の継続は、潰瘍性大腸炎に合併する大腸癌発症のリスクを低下させることも報告されています。したがって服薬遵守は再燃予防だけでなく、大腸癌予防の観点からも重要となります。

■ 服薬遵守と寛解維持率



3) 外来で用いられる治療薬・治療法

① 5-アミノサリチル酸 (5-ASA) 経口製剤

5-ASAを有効成分とする薬で、大腸の炎症を抑えます。多くの患者さんは活動期の症状改善と、寛解維持を目的に服用しています。

代表的な薬にメサラジン経口剤とサラソスルファアピリジン経口剤があります。

【メサラジン経口剤】

商品名 ベンタサ[®]錠250、ベンタサ[®]錠500など

特徴 潰瘍性大腸炎の基準薬として、軽症～中等症の活動期の症状(血便、下痢、腹痛など)を抑え、さらに再燃を予防するための寛解維持療法として広く用いられる薬です。

この薬はサラソスルファアピリジンを改質し、副作用となる成分を取り除き、炎症を抑える有効成分(5-ASA)だけを含有する薬です。その安全性の高さから、成人だけでなく小児にも適応があります。

投与量 基本的な投与量は1日1,500mg～2,250mgです。しかし、より高い治療効果を得るために、活動期に1日4,000mgが投与されます。

* 服薬遵守を改善するために、500mgの錠剤が開発されています。また、寛解期では1日1～2回の服薬で再燃を予防する効果も示されています。

副作用 主な副作用：発疹、吐き気、下痢、腰痛、血便、発熱など
稀な副作用：間質性肺炎(発熱、呼吸困難、から咳を伴う)、心筋炎(胸痛、部痛、発熱、呼吸困難を伴う)、間質性腎炎(発熱、尿量減少を伴う)、血球減少(貧血、出血傾向を伴う)、肺炎(激しい上腹部や腰部の痛み・吐き気を伴う)など

* これらの症状を含め、気になる症状などが発現した場合は医師や薬剤師に相談してください。

■ベンタサ[®]錠250



■ベンタサ[®]錠500



【サラソスルファアピリジン経口剤】

商品名 サラソピリン[®]錠など

特徴 軽症～中等症の活動期の症状を抑えるため、再燃を予防するための寛解維持療法に用いられている薬です。

* サラソスルファアピリジンは古くから潰瘍性大腸炎の治療に用いられてきた薬です。大腸内の腸内細菌によって有効成分の5-ASAと副作用の主な原因となるスルファピリジン(SP)に分解されることがわかったことで、SPを含まないメサラジン製剤の開発の契機となった薬です。

投与量 基本的な投与量は1日2,000mg～4,000mgです。症状によっては短期的に1日8,000mgが投与される場合もあります。

副作用 主な副作用：腰痛、腫れ、むくみ、血尿、発疹、かゆみ、光線過敏症、関節痛、紅斑、顔面潮紅、鬱疹など

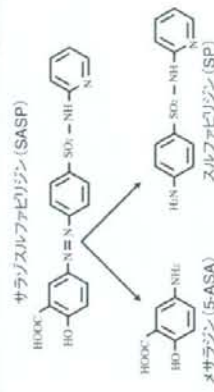
稀な副作用：貧血症(立ちくらみ・頭痛を伴う)、再生不良性貧血(発熱・出血傾向を伴う)、皮膚粘膜眼症候群(高熱・皮膚が赤くなる・口内炎を伴う)、間質性肺炎(発熱・咳・呼吸困難を伴う)、腎不全(尿量減少・手足や顔のむくみ・倦怠感を伴う)など

* これらの症状を含め、気になる症状などが発現した場合は医師や薬剤師に相談してください。

* 下記の事項についても、医師や薬剤師に相談してください。
・男性では可変性の男性不妊が報告されています。配偶者の受胎を希望される場合

・尿や汗の肌着への着色や、稀にソフトコンタクトレンズへ着色する場合があります

■サラソスルファアピリジンとメサラジンの構造式



■サラソピリン錠



2.5-アミノサリチル酸 (5-ASA) 局所製剤

直腸やS状結腸の炎症は潰瘍性大腸炎の下痢や下血の症状を規定します。これらの病変を改善することは、目に見えて美感できる症状の改善につながります。

肛門から薬を投与して、直腸・S状結腸の病変へ直接的に作用させるための治療が局所療法です。

5-ASAの局所製剤としては、メサラジン注腸剤とサラソスルファピリジン坐剤があります。

【メサラジン注腸剤】

商品名 ベンタザ注腸1g

特徴 メサラジン程口剤と同様に、潰瘍性大腸炎の基準薬として用いられている注腸剤です。有効成分の5-ASA、1gを100mLの液体中に含む薬で、錠薬曲まで到達して効果を發揮します。

活動期の病変が脾胃曲までの場合は注腸剤単独での治療も可能ですが、早期の治療効果を得るためや、病変範囲が広い患者さんにはメサラジン程口剤との併用療法が行われます。

投与量

基本的な投与量は1日1回を直腸内に注入します。再燃予防のための寛解維持療法では、2日に1回や3日に1回を注入することもあります。

※近年の国内報告では、メサラジン程口剤(毎日服用)と注腸剤(週末療法：1週間のうち週末の2日間だけ注入)の併用療法は、効果的で実践しやすい寛解維持療法とされています。

副作用

副作用の発現頻度は程口剤に比べて低いとされています。しかし、基本的には同様の副作用がみられますので、メサラジン程口剤の副作用の項を参照してください。

*気になる症状などが発現した場合は医師や薬剤師に相談してください。

■ベンタザ注腸1g



【サラソスルファピリジン坐剤】

商品名 サラソピリン坐剤

特徴

程口剤と同様に軽症～中等症の活動期と、再燃を予防する寛解期に用いられる坐剤です。有効成分としてサラソスルファピリジンを500mg含有する坐剤で、直腸の病変に有効な薬です。

※直腸を越える病変には坐剤単独では効果が期待できません。

投与量

投与量は1回1～2個を1日2回、朝の排便後と就寝前に直腸内に挿入します。ただし症状などにより増減されます。

副作用

副作用の発現頻度は程口剤に比べて低いとされています。しかし、基本的には程口剤と同様の副作用がみられますので、サラソスルファピリジン程口剤の副作用の項を参照してください。

*気になる症状などが発現した場合は医師や薬剤師に相談してください。

■サラソピリン坐剤



3. ステロイド局所製剤

ステロイドは活動期の炎症を抑える薬としては非常に有効です。経口投与した場合は、ほとんどが吸収されて効果を発揮しますが、吸収されたステロイドには好ましくない作用(副作用)も発現します。そこで、病変部分に直接ステロイドを届けること(肛門からの注入)で、高い治療効果と副作用軽減を目的に局所製剤が用いられます。

※ステロイド製剤は、活動期の炎症を抑えるための薬です。寛解を維持する効果は認められていません。さらに長期に使用すると重篤な副作用が発現するおそれがあります。

【ブレドニゾン注腸剤】

商品名 ブレドネマ注腸[®]20mg

特徴 ステロイドとしてブレドニゾン16.4mgを60mLの液体中に含む注腸剤です。直腸・S状結腸の炎症を抑えて症状(腹痛、下痢、血便など)を改善します。

ブレドニゾン注腸は他のステロイド注腸剤と比べて、吸入量が少ないことから全身的な作用(副作用)をより抑えることが可能です。また、注入時(局所)の刺激感が少ないことも特徴です。

投与量 1日1回を直腸内に注入します。症状に応じて増減されます。

副作用 主な副作用：下痢、不眠、筋肉痛、満月様顔貌、浮腫、にきび、発熱など
稀な副作用：ステロイド経口製剤の項を参照してください。

* 副作用の発現頻度は経口剤に比べて低いとされていますが、気になる症状などが発現した場合は医師や薬剤師に相談してください。

■ブレドネマ注腸20mg



【ベタメタゾン注腸剤】

商品名 ステロネマ[®]注腸3mg、ステロネマ[®]注腸1.5mg

特徴 ステロネマ注腸3mgはステロイドとしてベタメタゾン3mgを100mLの液体中に含み、ステロネマ注腸1.5mgは有効成分量と液量が半量の注腸剤です。いずれも活動期の炎症を抑えるために用いられます。

※液量100mLは脾臓曲までの病変に、50mLは直腸・S状結腸の病変に効果が期待できます。

※ベタメタゾン3mgはブレドニゾンに換算すると約20mgです。

投与量 1日1~2回を直腸内に注入します。症状に応じて増減されます。

副作用 主な副作用：局所的刺激症状、満月様顔貌、にきび、下痢、不眠、筋肉痛など

稀な副作用：ステロイド経口製剤の項を参照してください。

* 気になる症状などが発現した場合は医師や薬剤師に相談してください。

■ステロネマ[®]注腸3mg



■ステロネマ[®]注腸1.5mg



【ベタメタゾン坐剤】

- 商品名** リンデロン®坐剤0.5mg、リンデロン®坐剤1.0mg
- 特徴** ステロイドとしてベタメタゾンを0.5mgと1.0mgを含有する坐剤で、いずれも直腸病変の活動期の炎症を抑えるために用いられます。
- 投与量** 1日ベタメタゾンとして0.5mg～2mgを1～2回に分けて直腸内に挿入します。症状に応じて増減されます。
- 副作用** 主な副作用：局所刺激作用（排便感増強、熱感など）、漏月様顔貌、にきび、発疹など
- 稀な副作用：ステロイド製剤の項を参照してください。
- * 気になる症状などが発現した場合は医師や薬剤師に相談してください。

■リンデロン®坐剤



【4)ステロイド経口剤】

ステロイド経口剤は、中等症～重症の活動期の炎症を抑えて症状を改善するために用いられます。

ステロイド経口剤は全身的な作用により、炎症反応や免疫反応を強力に抑制するため高い効果が得られます。しかし、長期に大量に使用すると副作用が問題となることから、効果が得られれば徐々に減量して投与を中止します。また寛解を維持する効果は認められていないため、寛解維持療法には使用されません。

※この薬を自分の判断で急に投与を中止すると症状の悪化などを引き起こす場合があります。必ず医師の指示に従い服用してください。

【プレドニゾン経口剤】

- 商品名** プレドニン錠など
- 特徴** ステロイドとしてプレドニゾンを有効成分とする薬です。
- 投与量** 中等症では、1日30mg～40mgが経口投与で用いられます。
- 副作用** 主な副作用：月経異常、下痢、吐き気、食欲不振、食欲亢進、幸福感、不眠、頭痛、めまい、薄月様顔貌、いかり胃、むくみ、血圧上昇、にきび、多毛、脱毛、皮下出血、視力低下、皮膚のむしじらの変化、かゆみ、発疹など
- 稀な副作用：糖尿病（尿の濁き・尿量増加を伴う）、精神変調（精神状態の不安定・不眠・けいれんを伴う）、骨粗鬆症（背中や腰の痛み・足や腕のつけ根の痛みを伴う）、緑内障（視力低下・眼のかすみを伴う）、血栓症（手足のしびれ・足のむくみ・痛み・胸の痛みを伴う）など

* これらの症状を含め、気になる症状などが発現した場合は医師や薬剤師に相談してください。

■プレドニン錠5mg



⑤ 免疫調節剤

免疫調節剤は、もともと臓器移植時の拒絶反応の抑制や白血球などの治療薬として開発されましたが、潰瘍性大腸炎の治療にも有効なことが明らかにされたことから、近年国内でも使用されるようになりました。主に国内で使用される免疫調節剤として、アザチオプリンやメルカプトプリンの錠剤があげられます。

【アザチオプリン・メルカプトプリン錠剤】

商品名 イムラン[®]錠、アザニン[®]錠、ロイケリン[®]散

特徴 ステロイドの減量・中止にともなって再燃する場合に、この薬が用いられます。症状を抑えながらステロイドの減量・中止が可能で、副作用を維持する効果も認められています。ただし、効果が現れるまでには2~3ヶ月を要します。

副作用 副作用として血球減少を生じる可能性が高いことから、この薬を服用する場合は、投与開始後は頻回に、その後は定期的に血液検査を受ける必要があります。

※医師の指示にしたがって受診することが大切です。

投与量 イムラン[®]錠・アザニン[®]錠の投与量は1日50mg~100mgです。

ロイケリン[®]散の投与量は1日30mg~50mgです。

副作用 主な副作用：発疹、血管炎、腎機能障害、全身倦怠感、筋肉痛、関節痛、発熱、悪寒、めまいなど

稀な副作用：再生不良性貧血（貧血・出血症状・発熱を伴う）、ショック様症状（寒気・悪寒・立ちくらみを伴う）、肝機能障害（全身倦怠感・皮膚が黄色くなる・食欲不振を伴う）、間質性肺炎（発熱・から咳・呼吸困難を伴う）など

* これらの症状を含め、気になる症状などが発現した場合は医師や薬剤師に相談してください。

■ イムラン[®]錠



⑥ 血球成分除去療法 (LCAP, GCAP)

国内で開発された治療法で、血液を腕の静脈から、一旦体外に取り出して、特殊な筒に血液を通過させることにより、特定の血液成分（主に血球成分）を除去し、その後再度血液を体内に戻すことで、効果を発揮する治療法です。

血球成分除去療法としては、顆粒球・単球・リンパ球・血小板を除去するセリンパーバ[®] (LCAP) と、顆粒球・単球を除去するアダカラム[®] (GCAP) があります。

【血球成分除去療法】

商品名 セリンパーバ[®] (LCAP)、アダカラム[®] (GCAP)

特徴 基本的には重症例やステロイド治療で十分な効果が得られない場合に使用されます。

治療法 通常は、1週間に1度、1回あたり1時間程度血液を体外で循環させます。この治療を5回~10回繰り返して行います。

※この治療法は血液を固まりにくくする薬と一緒に使用します。

副作用 主な副作用：吐き気、血圧低下、発熱など

* ステロイド経口剤・注射剤と比べれば、副作用が少なく、比較的安価な治療法です。

* これらの症状を含め、気になる症状などが発現した場合は医師や薬剤師に相談してください。



■ セリンパーバ[®]



■ アダカラム[®]



* ロイケリン[®]散は、潰瘍性大腸炎に対する保険適応はありません。

5. 潰瘍性大腸炎の外科的治療

1) こんなときは手術を考える

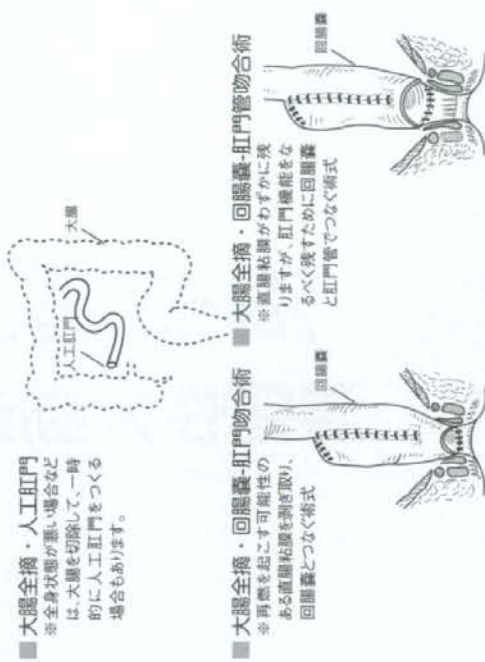
①強力な内科的治療を行っても効果が認められない場合、②大腸に穴があいてしまったり(大腸穿孔)、③大量の出血が認められたり、④大腸嚢を合併した場合には、外科的治療が行われます。

また、⑤頻回に入退院を繰り返して通常の生活が送れなかったり、⑥ステロイドによる重大な副作用が現れるおそれがある場合や、⑦大腸以外に生じる重篤な合併症(壊疽性膿皮症など)を生じた場合、さらには⑧小児で成長障害がみられて内科的治療が困難な場合なども外科的治療の対象になります。

2) 手術の方法

外科的治療の方法は、潰瘍性大腸炎の病変が大腸のみに限られることから、大腸を全部取り除く手術が基本となります。

手術の方法は、小腸で便を溜める袋(回腸嚢)をつくり、これと肛門(管)を縫い合わせることで、肛門を温存する手術が主流となっています。



■ 大腸全摘・人工肛門
※全身状態が重い場合などは、大腸を切除して、一時的に人工肛門をつくる場合もあります。

■ 大腸全摘・回腸嚢・肛門吻合術

※再瘻を起こす可能性のある直腸粘膜を剥ぎ取り、回腸嚢とつなぐ術式

■ 大腸全摘・回腸嚢・肛門管吻合術

※直腸粘膜がわずかに残りますが、肛門機能を保つために回腸嚢と肛門管をつなぐ術式

4) 入院で用いられる治療薬

重症例などの症状が激しい場合は、入院した上で、強力な治療としてステロイドの注射剤や免疫調節剤であるシクロスポリン注射剤による治療が用いられます。

【ステロイド注射剤】

薬名	プレニドゾロン注射剤など
特徴	ステロイドとしてプレニドゾロンを有効成分とする薬です。 ※詳細はステロイド剤の項を参照してください。
投与量	重症例では、1日40mg～80mg(体重1kgあたり1mg～1.5mg)が点滴投与などで用いられます。
副作用	ステロイド剤の副作用の項を参照してください。 *気になる症状などが発現した場合は医師や薬剤師に相談してください。

【シクロスポリン注射剤】

商品名	サンディミュング注射液
特徴	強力なステロイド治療でも効果が得られない場合に、シクロスポリンを持続的に点滴投与し、強力に免疫反応を抑制することで手術を回避できることが明らかになり、専門施設で使用されることがあります。 しかし、一度この薬で症状が抑えられても、数年後には手術を受けるケースも多く、さらに潰瘍性大腸炎の治療として保険が認められていないことから、その使用は限られます。
副作用	ショック(脱力感・胸苦しさ・呼吸困難・冷や汗を伴う)、腎障害(尿が出にくい・尿量が少ない・身体のだるさを伴う)、中枢神経系障害(けいれん・麻えを伴う)、感染症(高い発熱を伴う)、急性肺炎(急な胃のあたりの痛み・食欲不振・吐き気を伴う)など *これらの症状を含め、気になる症状などが発現した場合は医師や薬剤師に相談してください。

*なお、この薬は潰瘍性大腸炎に対する病後適応はありません。

治療指針改訂案

潰瘍性大腸炎 クローン病

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(渡辺班)

INDEX

<潰瘍性大腸炎>

内科治療(成人)	平成19年度研究報告書	3 - 8
内科治療(小児)	平成18年度研究報告書	9 - 12
外科治療	平成 6年度研究報告書	13 - 15
回腸囊炎	平成18年度研究報告書	16

<クローン病>

内科治療(成人)	平成19年度研究報告書	17 - 22
内科治療(小児)	平成16年度研究報告書	23 - 26
外科治療	平成10年度研究報告書	27 - 28

<関係者一覧>

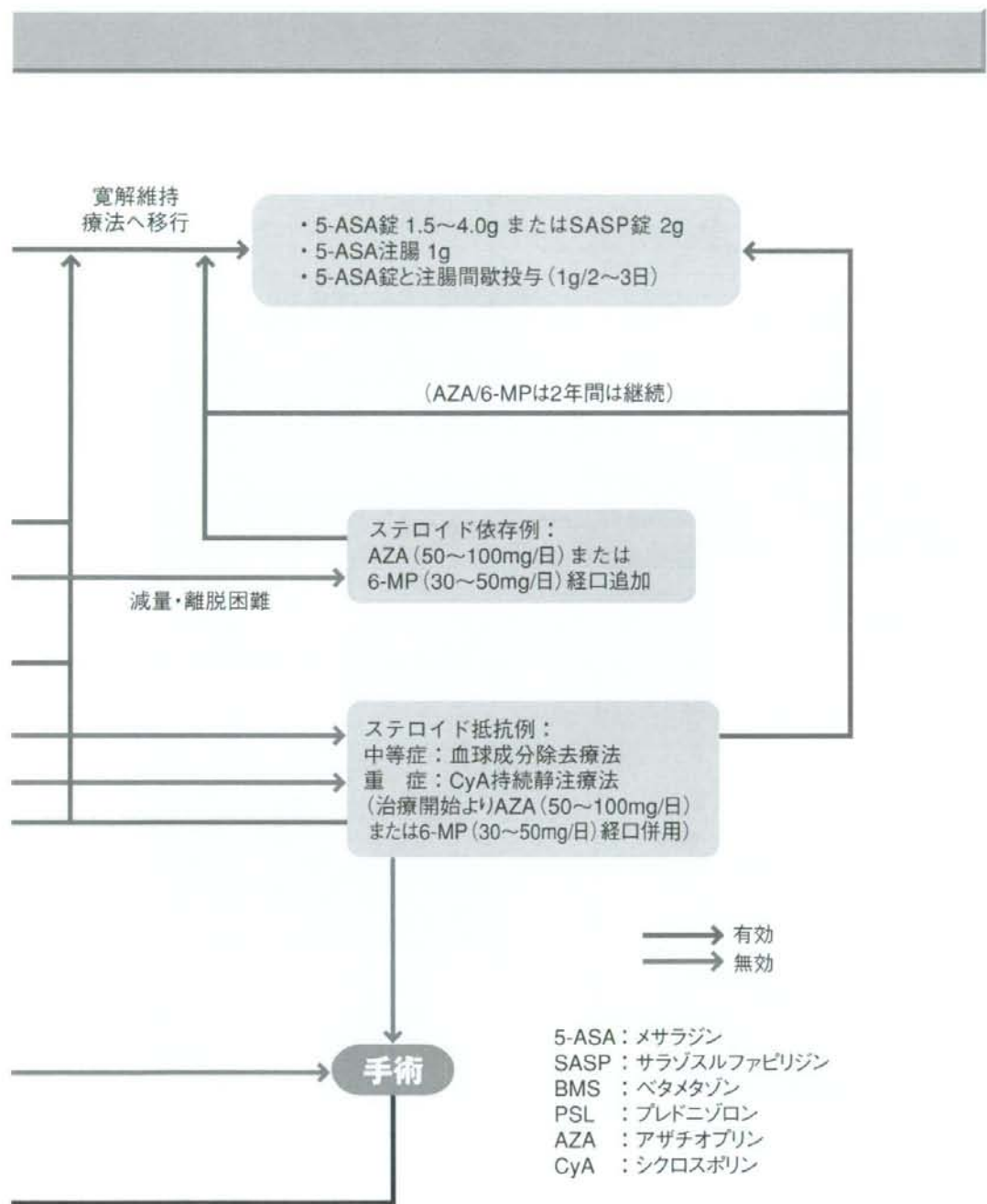
関係者一覧	29
-------	-------	----

難治性炎症性腸管障害調査研究班

炎症性腸疾患に関する研究班は、昭和48年に土屋周二先生（元・横浜市立大学）を班長として「潰瘍性大腸炎研究班」が発足後、名称は様々な変遷がありますが30年以上継続し、厚生労働省の研究班の中でも高い評価を受けています。研究テーマは班長である主任研究者の意向により若干異なりますが、主に疫学、病因の解明、診断基準、治療指針、診療ガイドラインの策定、新治療の開発などに取り組んでいます。

■ 炎症性腸疾患・班研究の歴史

	潰瘍性大腸炎	クローン病
1973～74	潰瘍性大腸炎研究班（土屋班）	
1975	潰瘍性大腸炎・クローン病調査研究班（土屋班）	
1976～77	特発性腸管障害調査研究班（吉田班）	クローン病調査研究班（土屋班）
1978	特発性腸管障害調査研究班（吉田班）	
1979～82	炎症性腸管障害調査研究班（白鳥班）	
1983～85	消化吸収障害調査研究班（白鳥班）	
1986～90	難治性炎症性腸管障害調査研究班（井上班）	
1991～95	難治性炎症性腸管障害調査研究班（武藤班）	
1996～01	難治性炎症性腸管障害調査研究班（下山班）	
2002～06	難治性炎症性腸管障害調査研究班（日比班）	
2007～	難治性炎症性腸管障害調査研究班（渡辺班）	



※詳細は本文を参照すること
松本 譽之：難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(渡辺班) 平成19年度研究報告書

治療原則

重症例や全身障害を伴う中等症例に対しては、入院のうえ、脱水、電解質異常(特に低カリウム血症)、貧血、低蛋白血症、栄養障害などに対する対策が必要である。

劇症型は極めて予後不良であるので、内科と外科の協力のもとに強力な治療を行い、短期間の間に手術の要、不要を決定する。

薬物療法

薬物療法は、主として重症度に応じた薬物用法を選択して行う。寛解導入後も、再燃を予防するため維持療法を行う。

治療継続中に急性増悪を起こした場合や維持療法中に再燃を起こした場合には、前回の活動期と同一の治療法が奏効しないことや、より重症化することが多いので、これらの点を参考にして治療法を考慮する。重症例、難治例は専門医に相談するのが望ましい。

1 軽 症

(1) 直腸炎型

経口剤はベンタサ[®]錠1日1.5～4.0g(*1)またはサラゾピリン[®]錠1日3～4g、坐剤はリンデロン[®]坐剤1日1～2mgまたはサラゾピリン[®]坐剤1日1～2g、注腸剤としてはベンタサ[®]注腸1日1.0gまたはプレドネマ[®]注腸20～40mg、ステロネマ[®]3～6mgを単独投与または経口剤と局所製剤を併用してもよい。直腸S状部までの罹患範囲では坐剤が奏効する症例が多い。

2週間以内に改善があれば引き続きこの治療を続ける。改善がなければ成分の異なる局所製剤(坐剤、注腸剤)に変更する。

上記の治療法が奏効した場合にはリンデロン[®]坐剤、ステロイド注腸を減量した後にこれらを中止する。ベンタサ[®]錠、またはサラゾピリン[®]錠、サラゾピリン[®]坐剤、ベンタサ[®]注腸は2週間以上は投与し、寛解導入後は再燃防止を目的としてベンタサ[®]錠1日1.5～4.0g(*2)またはサラゾピリン[®]錠1日2g、ベンタサ[®]注腸1日1.0gを長期間投与する。ベンタサ[®]錠1.5～4.0gとベンタサ[®]注腸1日1.0gを2～3日に1回の間欠投与も望ましい。

(2) 左側大腸炎型・全大腸炎型

ベンタサ[®]錠1日1.5～4.0g(*1)またはサラゾピリン[®]錠1日3～4gを経口投与する。ベンタサ[®]注腸またはステロイド[®]注腸を併用することが望ましい。(*3)

2週間以内に明らかな改善があれば引き続きこの治療を続け、寛解導入後は(1)に従った維持療法を行う。改善がなければ以上に加えて中等症の(1)の治療を行う。

〈注1〉直腸炎型は短期間で改善傾向を示さないことも多く、病変の口側進展や悪化がみられない場合には(注意深い観察の下で)長期間の治療継続を行ってもよい。

〈注2〉重症度と罹患範囲で治療方針を検討する。その際、左側大腸炎型は罹患範囲が脾彎曲を越えないものと定義されている。

*1. 寛解導入療法としてベンタサ[®]錠は国内外の報告より高用量の効果が高いことから、1日4.0g投与が望ましい。

*2. 寛解維持療法としてコンプライアンスを改善するためにベンタサ®錠1日20gを1~2回に分けて投与してもよい。

*3. ベンタサ®経口投与とベンタサ®注腸を併用する場合には、経口4.0gと注腸1.0gの併用が望ましい。

2 中等症

基本的には軽症の(1)、(2)に準じてよいが、

(1) CRP1.0mg/dL以上または赤沈30mm/h以上と炎症反応がみられる場合は、軽症の治療に加えてプレドニゾロン1日30~40mgの経口投与を初期より行ってもよい。

また軽症に準じた治療で2週間以内に明らかな効果がない場合や途中で増悪する場合もプレドニゾロン1日30~40mgの経口投与を併用する。これで明らかな効果が得られたら、20mgに減量して2週間投与し、以後は2週間毎に5mg程度ずつ減量する。ステロイド注腸はプレドニゾロンの経口投与を中止するまで続ける。その後は軽症の(1)に準じて治療継続を原則とする。

(2) プレドニゾロ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(ステロイド依存例)は、難治例の(1)の治療を行う。

(3) プレドニゾロンの経口投与を行っても、1~2週間以内に明らかな効果が認められない時は、原則として入院させ劇症の(1)または難治例の(2)の治療を行う。

〈注3〉寛解の判定は内視鏡検査で行い、生検所見は参考にとどめる。

〈注4〉ベンタサ®錠とサラゾピリン®錠の副作用として発疹が起きる時は、1日1mgから始めて徐々に増量すると、多くの場合は脱感作に成功する。消化器症状や頭痛がある時は1日各々0.25g、0.5gから始め、数週間かけて増量する。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。

3 重症

(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ロン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、さらにベンタサ®錠1日1.5~4.0gまたはサラゾピリン®錠1日3~4gの経口投与、及び注腸剤を併用する(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が得られたら、プレドニゾロンを漸次減量し40mgで寛解導入を期し、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、当初より難治例の(2)の治療を行ってもよい。

(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、劇症の(1)あるいは難治例の(2)のいずれかの治療法を行う。

(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。

〈注5〉重症度にかかわらず、ステロイドの使用は漫然と投与することを避ける。

4 劇症型（急性劇症型または再燃劇症型）

劇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(*4)
 - b) プレドニゾン動注療法(*5)
- (2) 以上の治療で劇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。
- (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血球成分除去療法(*6)、シクロスポリン持続静注療法(*7)を試みてもよいが、改善の無い例では時期を失することなく緊急手術を行う。

〈注6〉重症例、特に劇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。

*4. 強力静注療法

- ① 経口摂取を禁ずる。
- ② 水溶性プレドニゾン40～80mg（成人では1～1.5mg/kgを目安とする、4回分注）。
- ③ 広域スペクトル抗生物質。
- ④ 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。

*5. プレドニゾン動注療法

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。

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）50～100mg/日または6-MP30～50mg/日を併用する。これらの効果発現は比較的緩徐で、1～3ヶ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、上記免疫抑制剤を開始して1～2ヶ月後に経口プレドニゾンを徐々に減量、中止する。寛解導入後は軽症の(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は2年間を目安として併用する。

(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週間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を、重症ではシクロスポリン持続静注療法を行ってもよい。

この際、アザチオプリン（イムラン[®]など）50～100mg/日または6-MP30～50mg/日を最初から投与することが望ましい。なお、これらの免疫抑制剤は2年間を目安として併用する。寛解導入後は軽症の(1)に従った維持療法を行う。

(3)これらの治療で効果のなく、QOL(生活の質)の低下した例では手術を考慮する。

〈注7〉アザチオプリンや6-MP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。

このような副作用は投与開始後早期に起こることがある。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。なお、6-MPは保険適応外である。

*6. 血球成分除去療法

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ソープ®(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・劇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・劇症では週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。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。なお、本治療は経験のある専門施設で行うのが望ましい。

*7. シクロスポリン持続静注療法

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。寛解維持療法は、ベクタサ®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。持続静注中は血中濃度を頻回に測定し、血中濃度を400～600ng/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。

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劇症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)。

〈注8〉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。

松本譽之：難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(渡辺班)
平成19年度研究報告書