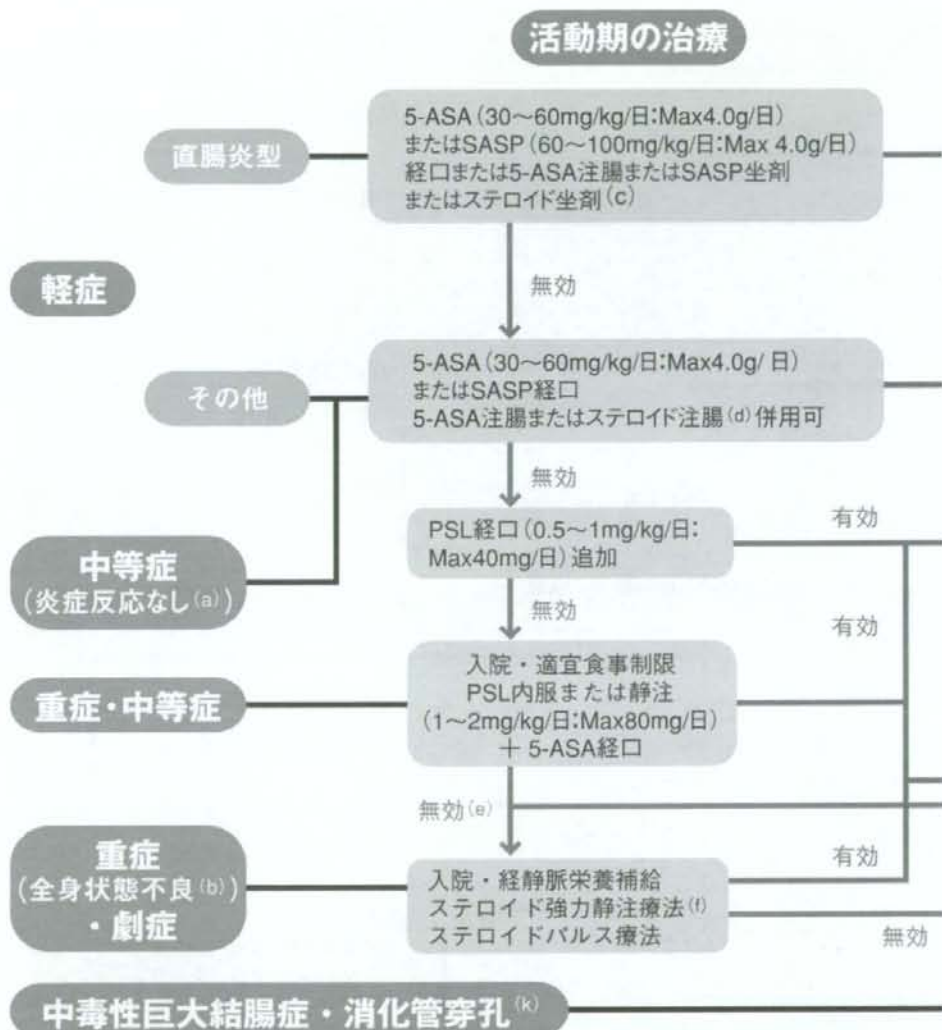
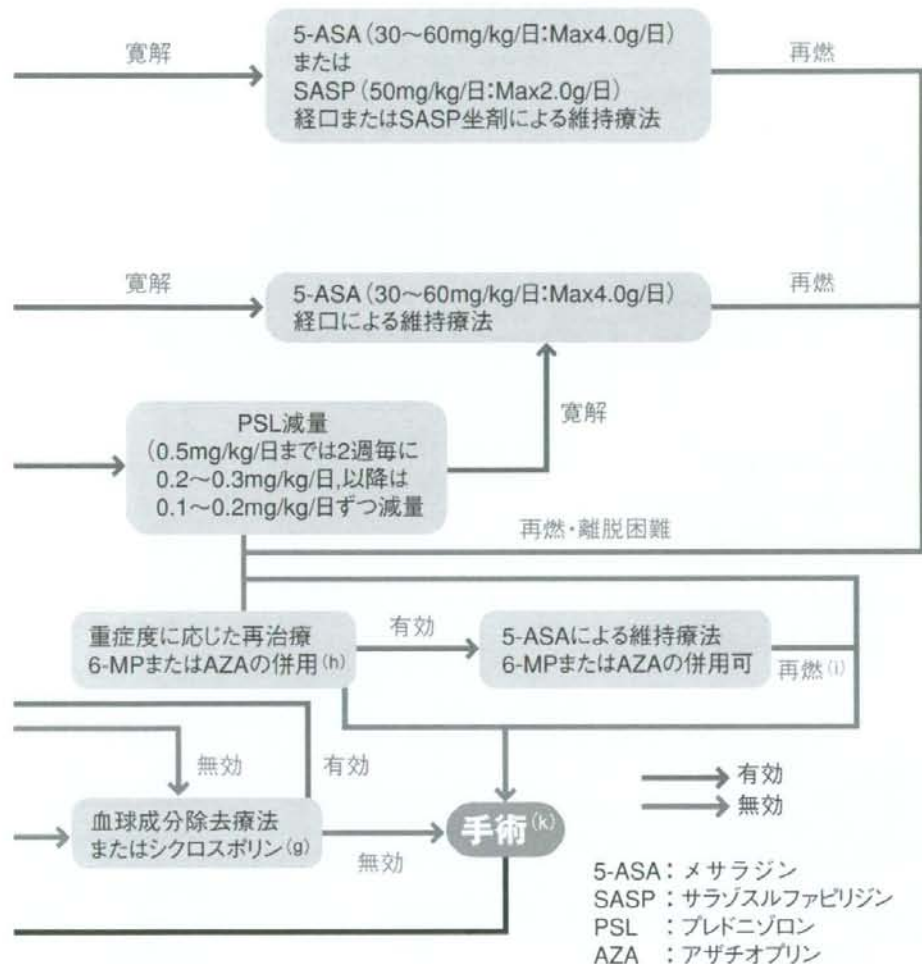


小児潰瘍性大腸炎治療指針改訂案



※無効とは2週間以内に改善が見られない場合、または2ヶ月以内に寛解(j)に入らない場合、

寛解期の治療



有効とはそれ以外とする。

友政 剛：難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(日比班)平成18年度研究報告書

小児潰瘍性大腸炎治療指針改訂案 説明文

- (a) 炎症反応なしとは、CRP<1.0mg/dLかつ赤沈30mm/時とする。
- (b) 全身状態不良とは、明らかな脱水・低蛋白血症・低栄養、または経口摂取が不能または、その意欲の著明な低下がみられるものなどを意味する。
- (c) 5-ASA注腸(20mg/kg/日:MAX1.0g/日)、ベタメタゾン坐剤(体重10~20kg:0.5mg、20~40kg:1mg、40kg以上:1~2mg)が市販されている。
- (d) 5-ASA注腸(20mg/kg/日:MAX1.0g/日)、ベタメタゾンやプレドニゾロンの注腸剤が市販されている。
- (e) プレドニゾロンの無効例に対して、さらにステロイドの強力静注療法やパルス療法を行うべきか、あるいは白血球除去療法やシクロスポリン持続静注療法を行うべきかは、一律には決めたいが、ステロイドの副作用の著明な例では、後者の選択が望ましい。
- (f) 強力静注療法とは、経口摂取を禁じ、輸液とともに十分な栄養補給を行い、プレドニゾロン(1.5mg/kg/日~2.0mg/kg/日)および広域スペクトルの抗生物質の投与を行うことである。パルス療法とは、メチルプレドニゾロン(30mg/kg/日:MAX1.0g/日)を1日1回1~2時間かけて点滴静注することを3日連続で行い、続く4日間を休業する1週間を1コースとし、それを3~6コース行うものである。
- (g) 白血球除去療法には顆粒球吸着療法と白血球除去療法があり、どちらも体外循環による治療である。手技的にはほぼ同じであり、効果の優劣は不明である。顆粒球吸着療法は主に顆粒球・単球を吸着し、白血球除去療法は、顆粒球・単球・リンパ球・血小板を除去する。体外循環量は顆粒球吸着療法のほうが少ない。白血球除去療法は比較的長期にわたるため、その間に有効性が認められた場合はステロイドの減量を開始してもよい。シクロスポリンは2mg/kg/日の24時間持続静注で開始し、血中濃度を頻りに測定しながら2~3日で血中濃度400ng/mL程度に増量する。1日投与量は4mg/kg程度になることが多い。シクロスポリンの経静脈投与は経験のある施設で行うことが望ましく、頻回の血中濃度のモニタリングが必要である。白血球除去療法、シクロスポリンともに効果の発現は7~10日以内であることが多く、無効であれば他者にきりかえるか手術を考える。両者の効果における優劣は不明であるが、症状が強い症例では、シクロスポリンの効果のほうがより確実であるとの意見がある。なお潰瘍性大腸炎に対してはシクロスポリンの保険適用はない。
- (h) 再燃前が軽症であった例には6-MPやアザチオプリンを併用しない。中等症以上の場合でも、初回の再燃ではこれらの免疫抑制薬を併用しなくともよいが、小児では再発を繰り返す例が多いと思われることから、2~3回の再燃例では併用が望ましい。なお、6-MPやアザチオプリンは効果がみられるまでに3ヶ月(1~4ヶ月)程度かかることがあるため、ステロイドの再増量と同時に投与を開始するのがよい。小児における適切な投与量は不明であるが、6-MPでは0.8~1.5mg/kg/日、アザチオプリンでは1.5~2.5mg/kg/日を、白血球数に注意しながら投与する。白血球数を5,000/ μ L程度に保てる量とする。それ以下が持続する場合は減量する。
- (i) 6-MPやアザチオプリンの投与期間は明らかにされていない。長期投与の副作用が不明なので、3~5年継続した後に中止を試みるべきという意見もある。

(j) 寛解とは、発熱・腹痛・血便がみられず、排便回数・便の形状が発病前に戻り、赤沈・CRPが正常な状態とする。内視鏡検査も行えばさらに確実となる。

(k) 手術適用の原則は成人と同様で、全身状態の急性増悪や穿孔・大出血・中毒性巨大結腸症などの急性合併症である。ステロイド合併症、長期低栄養、成長障害、さらに、小児特有の様々なQOLが悪化している例も、手術適用である。成長障害例の手術時期は、前思春期または骨端線閉鎖前に行うべきである。

友政 剛：難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(日比班)

平成18年度研究報告書

外科治療

1 手術適応

(1) 絶対的適応

- (a) 全身症状の急性増悪；重症型で強力静注療法に抗する例、劇症型で早期に好転しない症例。
- (b) 重篤な急性合併症：大腸穿孔・急性腹膜炎、中毒性巨大結腸症、大量出血。
- (c) 大腸癌

〈注1〉タイミングとしては(a) (b)は(準)緊急手術の適応である。なお、緊急手術emergency operationとは可能な限り急いで手術する必要がある場合、準緊急手術 urgent operationとは監視下において優先的に手術を行う必要がある場合である。

(2) 相対的適応

- (a) 難治例のうち入院を頻回に繰り返し、QOLが著しく損なわれる場合(例えば10ヵ月に1回以上、あるいは20ヵ月に2回以上入院を要した者など)。

〈注2〉難治例の定義は診断基準参照

- (b) ステロイドによる重症副作用が発現するおそれがある例。

〈注3〉糖尿病、大腿骨頭壊死、骨粗鬆症、ステロイド離脱症候群、筋症、腎症、神経症、難聴白内障・緑内障、副腎機能不全、免疫不全、血栓症など。

- (c) 大腸外合併症：皮膚疾患(結節性紅斑、壊疽性膿皮症など)、小児の成長障害などを合併して内科的治療が困難な場合。

- (d) 大腸合併症：狭窄、瘻孔形成、膿瘍形成、著明な炎症性ポリープ、異型上皮dysplasiaで特に隆起性病変 plaque like lesionや陥凹性病変を伴う場合。

2 術式の選択

- (1) (準)緊急手術の場合：通常一時的な症状の改善のため、次の手術が分割手術計画の第一期として行われ、二期または三期的に完成させる。

- (a) 結腸切除・イレオストミイ造設・S状結腸粘液瘻造設術 colectomy, ileostomy and suprapubic mucous fistula: 術後は残存直腸の洗浄やステロイドなどによる局所的治療を行い、ステロイドの全身投与量を漸減し、後日、以下(2)に記する手術のいずれかを行う。

〈注4〉閉鎖式直腸空置(Hartmann手術)を行う時は、骨盤内腹膜炎を併発する危険性があるので腹腔内で直腸を閉鎖する方がよい。

(b) 空置的イレオストミイ・減圧コロストミイ造設術multiple ostomy, Turnbull:緊急的結腸切除が不可能な場合、次善の策として用いられることがあるが、効果が不確実である。

(2) 待機的手術の場合:本症からの離脱を目的として大腸粘膜を完全または大部分切除する術式が用いられる。

(a) 全結腸直腸切除・イレオストミイ造設術proctocolectomy with ileostomy:本症に対する外科的治療の実績はもっとも長いのが、自然肛門温存術の発達とともにその適応症例は著しく限られつつある。排便調節式イレオストミイcontinent ileostomy, Kockは合併症が多いので、専門的外科医によって行われるべきである。

(b) 全結腸切除・回腸直腸吻合術total colectomy with ileorectal anastomosis, IRA:排便機能が良好であるので、直腸の炎症が軽度な場合、または高齢者に行われることがある。しかし、残存直腸に炎症が再燃したり、癌が発生したりする危険が常にあるので、術後の管理が重要である。

(c) 全結腸切除・直腸粘膜切除・回腸(囊)肛門吻合術restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis, IAA:直腸粘膜をほぼ完全に切除し、回腸囊(J,W,S型など)を形成して肛門と吻合する方法で、本症からの離脱と自然排便機能温存の両方の目的を充たす術式として確立されつつある。通常一時的に空置的イレオストミイを造設する。肛門機能が障害されている場合や高齢者(例えば65歳以上)は避けた方がよい。また、手技が複雑であるので専門医の協力を要請することが望ましい。

(d) 全結腸直腸切除・回腸(囊)肛門管吻合術restorative proctocolectomy with ileal pouch anal canal anastomosis, IACA:回腸囊と肛門管を(通常機械を用いて)吻合する方法である。前者と比較して手技はやや容易で術後排便抑制機能もやや良好であるので、直腸病変の軽微な症例に対して普及しつつある。しかし、肛門管粘膜の炎症再燃、癌化のリスクに関しては今後の研究課題である。

3 周術期管理と追跡

本症は手術によって治療が完了するのではない。大腸外随伴病変、ステロイド副作用の遺残、大腸全摘後病態生理(結石症、回腸囊病変など)に対する管理が長期間必要である。

(1) ステロイド離脱:長期使用例では1~3ヵ月をかけて漸減し、離脱症候群に注意する。手術に関してはステロイド・カバーを適正に行う。

(2) イレオストミイの管理:計画的なストマ・ケアが適切に行われることが患者のQOLの向上に必要であり、できれば専門的教育を受けた看護婦やエンテロストマ・セラピストenterostoma therapist:ETの指導を受けることが望ましい。

(3) IRA術後管理:術後は年1~2回の定期的な直腸鏡検査と必要に応じた局所的治療(ステロイド坐剤など)を生涯にわたり行なう必要がある。特に発症後10年以上を経過した例では癌のサーベイランスに留意し、異型上皮・癌の診断のために生検を重視する。

(4) IAA・IACA術後管理：術直後(ストマ閉鎖後)には止痢剤(ロベミン®など)の使用、肛門部皮膚ケア、生活指導などを行ない、排便機能検査、内視鏡検査などの定期的施行が排便機能の改善と晚期合併症の診断に必要である。本症特有の術後回腸囊炎pouchitisが一定の頻度(10%前後)に発生する。この場合はメロニダゾール(フラジール®)の投与が有効である。

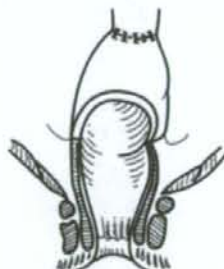
〈注5〉回腸囊炎の診断：特定の誘因なく下腹部痛、水様頻便、血便、微熱、全身倦怠感などの症状を示し、内視鏡検査で回腸囊粘膜の発赤、びらん、膿苔、易出血性を認める。ただし、骨盤内感染症、サルモネラ腸炎、閉塞性回腸炎などを除外することが必要である。

樋渡 信夫：難治性炎症性腸管障害調査研究班(武藤班)
平成6年度研究報告書

術式



全結腸直腸切除・
イレオストミイ造設術



全結腸切除・
回腸直腸吻合術



全結腸切除・直腸粘膜切除・
回腸(嚢)肛門吻合術



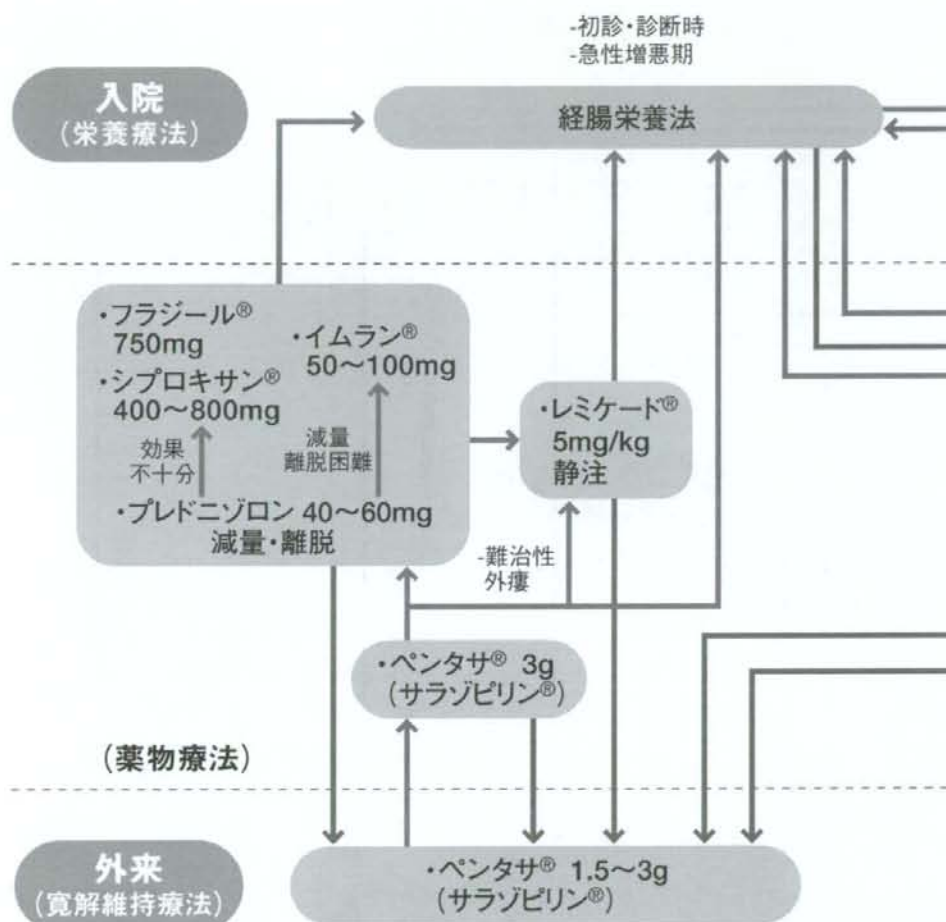
全結腸切除
回腸(嚢)肛門吻合術

回腸炎治療指針

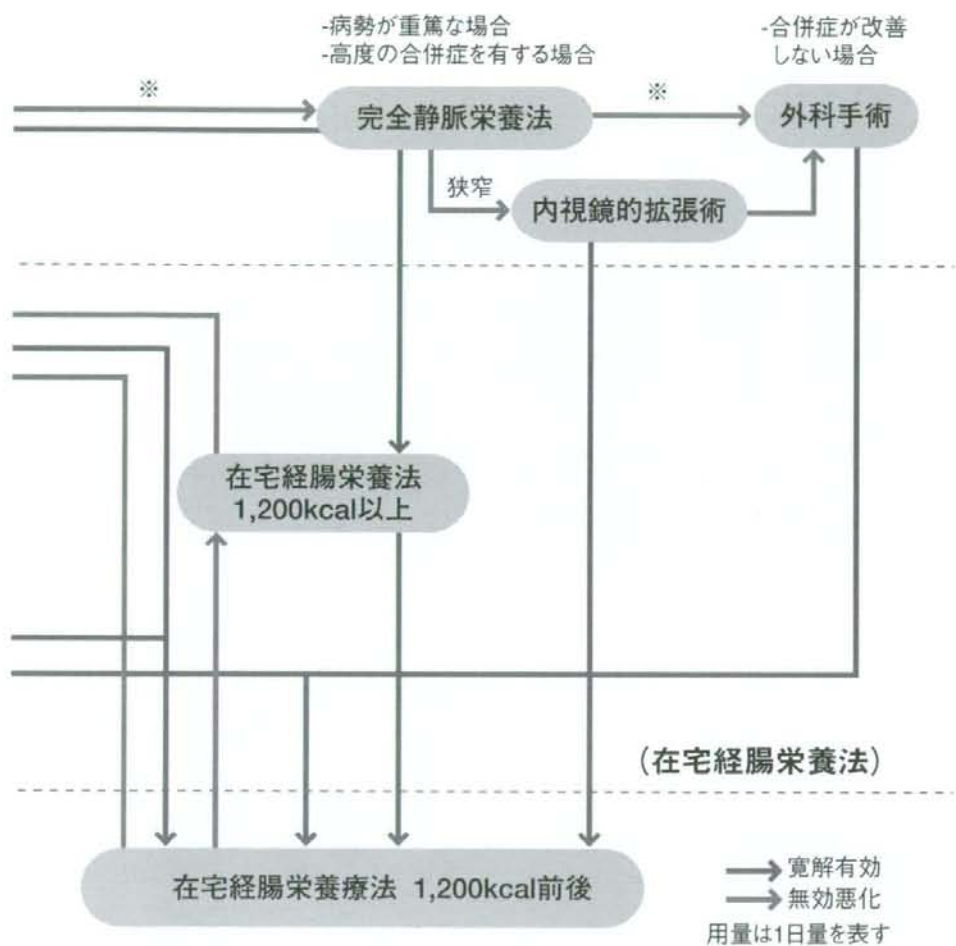
1. メトロニダゾール(500mg/日)またはシプロフロキサシン(400mg/日)の2週間投与を行う。2剤併用あるいはほかの広域抗生物質を用いてもよい。
2. 重症例あるいは抗生物質無効に対しては、5-ASA注腸、ステロイド注腸、ベタメタゾン坐薬などを加える。経口で5-ASA剤、プレドニンを試みてもよい。重症例では補液を行うとともに、症状のコントロールのために絶食が有効な場合がある。
これらの治療により効果が得られない場合は、専門家に相談し治療を進めることが望ましい。

佐々木 巖：難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(日比班)
平成18年度研究報告書

クローン病治療指針改訂案



※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



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

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、速やかに臨床的寛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、形態学的にも寛解に至る。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, エレンタール®) が望ましい。消化態栄養剤 (ツインライン®) でも良い。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35～40 kcal) 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、寛解状態に導入出来れば、寛解維持療法に移行する。大体6～8週が目安となる。

<注3>寛解状態とは、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ル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、寛解まで継続して寛解維持療法に移行する。

<注4>病勢が重篤な場合とは、①著しい栄養低下、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. 寛解維持療法および術後再燃防止・再発予防

栄養療法により寛解に導入でき、栄養状態が改善したら、外来で寛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(エンシュア・リキッド[®]、ラコール[®]等)の経口投与によっても同等の寛解維持効果が報告されている。確実に寛解維持をはかりたい場合には、成分栄養剤を理想体重1kg当たり30kcal以上投与すれば、長期に寛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

寛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。寛解状態に至ったら、経口摂取量を徐々に増加する。

2 薬物療法

(1) 5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。

寛解状態になったら、寛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、あるいは寛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症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6-MP1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。現在6-MPは保険適応外である。

〈注8〉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うる。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、減量するか、一時中止する。

(4) インフリキシマブ

上記薬剤でも寛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®)による寛解導入療法(通常3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。難治性クローン病では本剤の反復投与(通常8週毎に5mg/kgの投与)が有効で、栄養療法の軽減と副腎皮質ステロイドの減量が可能な場合がある。また、免疫抑制剤との併用により治療効果減弱を予防出来る可能性がある。なお、本剤の効果は非狭窄例と若年例でより期待できる。

〈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) 抗菌剤

5アミノサリチル酸製剤やプレドニゾンで明らかな改善がみられない場合、またはこれらの薬剤に先行してメロニダゾール(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～800mg、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、より確実な寛解導入法である。

4 内視鏡的拡張術

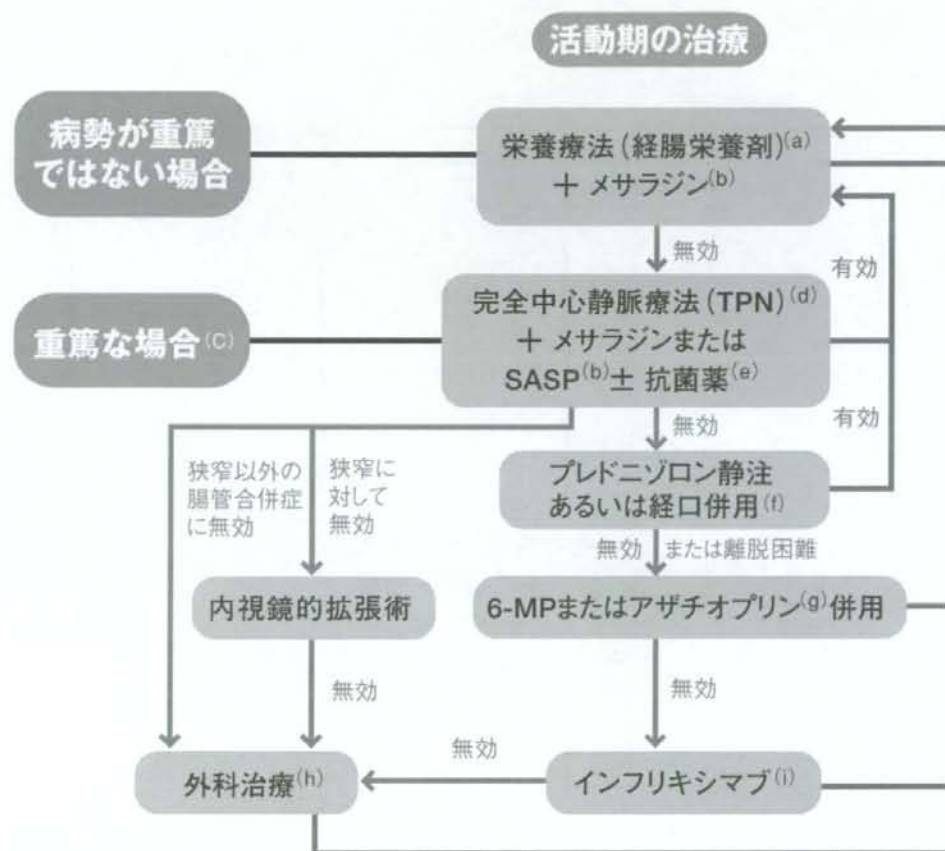
上部消化管狭窄や大腸～回盲部、吻合部に口側の拡張を伴う狭窄とそれによる通過障害症状を認める場合は、栄養療法により炎症を落ち着かせ、潰瘍が消失、縮小した時点で、内視鏡的バルーン拡張術を試みてよい。改善がみられたら、定期的に狭窄の程度をチェックして、本法を繰り返す。穿孔や出血などの偶発症には十分注意する。無効な場合は外科手術を考慮する。

V. 肛門部病変に対する治療

腸管病変の活動性を鎮め、寛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、さらにメロニダゾール、あるいは広域スペクトル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。

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

小児クローン病治療指針案

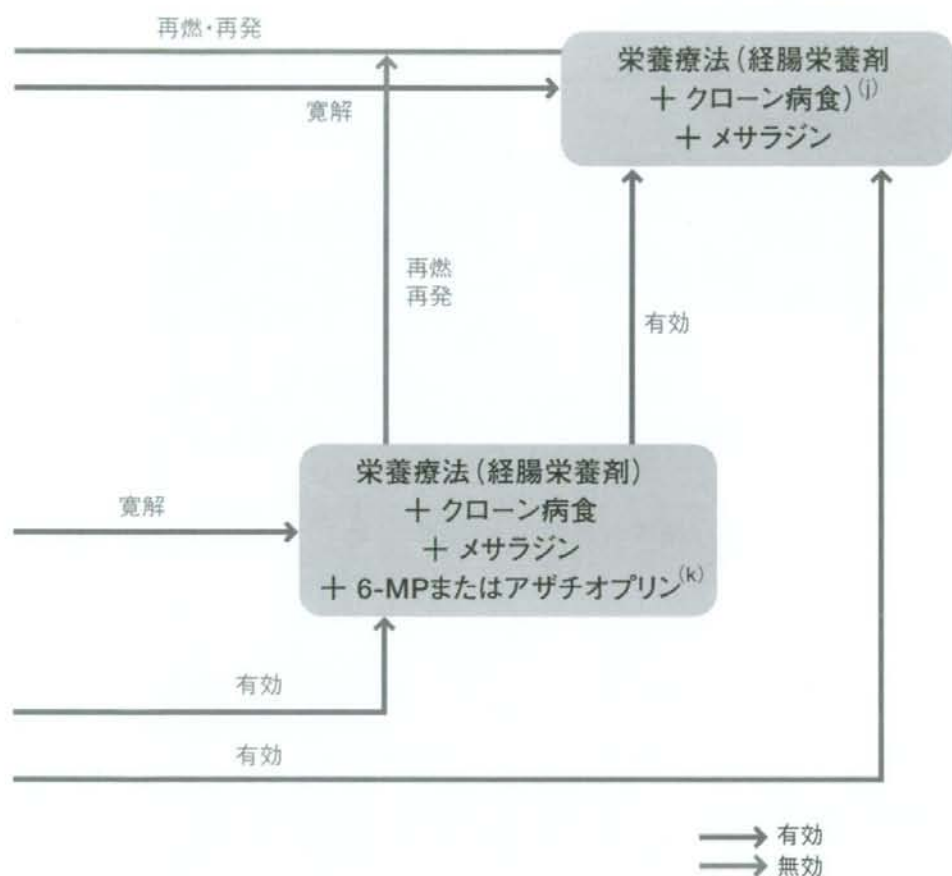


(注1) 薬用量

- (b) メサラジン (ペンタサ®) 40~60mg/kg/日:Max 3g/日 またはサラゾスルファピリジン (SASP;サラゾピリン®) 60~100mg/kg/日:Max 4g/日
- (e) メトロニダゾール (フラジール®) 15mg/kg/日、分2経口、シプロフロキサシン (シプロキサ®) 20mg/kg/日、分2、点滴静注、最大400mg/日
- (f) プレドニゾロン 1mg/kg/日:Max 40mg/日 日経口あるいは静注
- (g) 6-MP (ロイケリン®) 1~1.5mg/kg/日、分2、アザチオプリン (イムラン®) 1.5~2mg/kg/日、分2

(注2) 無効とは2週間以内に改善が見られない場合、または2ヶ月以内に寛解に入らない

寛解期の治療



場合、有効とはそれ以外とする。

友政 剛:難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(日比班)平成16年度研究報告書

小児クローン病治療指針案

- (a) 初期治療は、経腸栄養剤による栄養療法が第一選択となる。消化態経腸栄養剤には成分栄養剤(ED: エレンタール®)、エンテールド®、ツインライン®があるが、後2剤は脂肪含有量が多い。クローン病の活動期では脂肪の摂取により腸管炎症が増悪する危険性があるので寛解導入時にはEDを使用する。EDは浸透圧性下痢を起こしやすいので、低濃度(0.5kcal/mL、浸透圧380mOsm/L)を600mL/日から開始し、濃度を漸増させ(0.75kcal/mL、浸透圧570mOsm/L→最高1kcal/mL、浸透圧760mOsm/L)、1日の全必要エネルギー量まで増量する(学童では50~60kcal/kg/日)。EDは味が悪いのでフレーバーを添加するか、あるいはゼリー状にすることにより経口的に徐々に飲用させる。フレーバーを入れても味やアミノ酸臭のためどうしても飲めない場合には、入院中に経鼻チューブの自己挿入を習得させ、注入ポンプを用いて夜間睡眠中に投与する。EDは脂肪含有量を非常に少なくしてあるので単独で長期間使用するには必須脂肪酸が不足するので、経静脈的に脂肪乳剤を補う必要がある(5~10mL/kg体重/日、週1~2回)。
- (b) メサラジン(ペンタサ®): 40~60mg/kg/日: 最大量3g/日。大腸型ではサラゾスルファピリジン(サラゾピリン®)でもよい(60~100mg/kg/日: 最大量4g/日)。遠位大腸病変にはメサラジン注腸を併用して有効な場合がある。
- (c) 「重篤な場合」とは下記に示す1)~5)の場合がある。
これらの場合には絶対的腸管安静を保つ必要があり完全中心静脈栄養法を行う。
- 1) 高度の腸管狭窄や腸閉塞が存在し、経腸栄養が困難な場合
 - 2) 消化管出血が持続している場合
 - 3) 高度の肛門病変、瘻孔、膿瘍形成がある場合
 - 4) 著しい栄養障害がある場合
 - 5) 頻回の下痢がみられる場合
- (d) 重篤な場合には最低4週間は完全中心静脈栄養療法を施行する。この間、脂肪、ビタミンや微量元素などの欠乏には十分な配慮を払わなければならない。20%脂肪乳剤5~10mL/kg体重を適宜補給する。
- (e) 高熱があり炎症所見が強い場合には膿瘍形成などの合併が考えられるのでCT、MRIなどの検索を行い、必要に応じて広域スペクトラムの抗菌薬を併用する。肛門病変、瘻孔がみられる場合にメロニダゾール(フラジール®15mg/kg/日、分2経口)やシプロフロキサシン(シプロキサ®、20mg/kg/日分2、点滴静注、最大400mg/日)が有効なこともある(ただし、メロニダゾールはクローン病には健康保険適用とはなっていない。また、シプロフロキサシンは15歳未満の小児には禁忌とされており、治療上の有益性を考慮して投与する)。メロニダゾールの使用期間は、長期に及ばないこと、1から2ヵ月でその有効性を評価し無効であれば中止する。副作用として、末梢神経障害、味覚異常、中枢神経障害(めまい、ふらつき)などがある。
- (f) 副腎皮質ホルモン(ステロイド)の適応は ①完全静脈栄養療法により腸管の安静をはかり1週間を経過しても腹痛、下痢、血便、高熱などの症状の改善傾向が認められない場合、および ②消化管外合併症を有する場合とする。寛解維持療法には用いない。初期量はプレドニゾン®1mg/kg/日(最大量40mg/日)として、臨床的改善が認められたらさらに同量を2週間維持し(開始より約3~4週間となる)、その後漸減する。漸減方法は基本的には、初め2週間ごとに10mgずつ減量し、20mg/日からは2週間ごとに5mgずつ減量して離脱する。投与方法は絶食時には静注とし、経腸栄養可能な場合には内服とする。ステロイド減量中の再燃はステロイド依存性になる可能性が高いので免疫抑制薬の併用を考える。

(g) 免疫抑制薬の適応はステロイド抵抗性ないしステロイド依存性の場合とする。投与量は6-MP(ロイケリン®) 1~1.5mg/kg/日、分2、アザチオプリン(イムラン®) 1.5~2mg/kg/日、分2とする。長期使用で再燃抑制効果が認められ、ステロイドの減量が可能であることが示されている。また、難治性瘻孔の改善なども期待できる。ただし、6-MP/アザチオプリンは速効性に乏しく効果発現に3~4ヵ月を要す。副作用の主要なものに脾炎と骨髄抑制がある。また、嘔気・嘔吐や肝障害も認められる。脾炎は最も厄介な副反応で、3~15%の患者に生じ、典型的には治療開始後数週間、早ければ1週目にも起こりうる。投与を中止すると自然に消退するが、再開するとすぐ再発する。骨髄抑制(白血球減少のほか血小板減少、貧血)のチェックのため、定期的な末梢血液検査が必要である。

(h) 外科治療

完全中心静脈栄養法(TPN)とメサラジン併用療法が無効な高度の線維性狭窄には内視鏡的バルーン拡張術や外科治療を考慮する。また、TPNによっても改善がみられない、あるいは経口摂取によりすぐに再燃するような腸管合併症で考慮されるべきである。待機的手術の場合には、TPNによって予め炎症を抑えておいたほうが安全性の点から望ましい。

(i) 成人でのインフリキシマブ(レミケード®)の適応は、既存治療に対して抵抗性の中等症~重症の活動期あるいは外瘻を有する症例とされているが、小児ではまだ明らかではない。禁忌として、高度の狭窄を有する症例が挙げられる。副作用としては①投与時反応(infusion reaction):投与直後から数時間以内に起こる嘔気・皮疹・血圧低下など。②遅発性過敏症:再投与時に、3~12日後に血清病様の症状が出現することがある。③ヒト抗キメラ抗体(human antichimeric antibody,HACA)はインフリキシマブが1/4マウス由来のアミノ酸配列であることによって起こるアレルギー反応である。HACAの存在が、治療抵抗性やinfusion reactionの頻度と関連する。免疫抑制薬を併用するとHACAの発生率を低下させるとの報告がある。④自己抗体が誘導され、薬物性ループスを発症した報告がある。⑤感染症:重症感染の頻度はコントロール群と有意差がないとされている。しかしながら、結核の発症が報告されており、治療前のツ反や胸部X線撮影が必要である。

(j) 維持療法は経腸栄養療法(症状や検査所見に応じて全摂取カロリーの30~70%を成分栄養剤で摂取する)を基本とし、メサラジンを併用する。寛解維持のために長期にわたり経腸栄養療法をする場合には、必須脂肪酸やセレンを含む微量元素の欠乏に留意する必要がある。
脚注 セレン製剤の処方薬はない。テルモ社から微量ミネラル補給飲料テゾン®(1パック内セレン20μg含有)が発売されている。

(k) 頻回の再燃例などで、寛解を維持するために6-MP・アザチオプリンをどの程度の期間投与可能かについては明らかにされていない。ただし3~5年間程度の投与では、明らかな副作用がみられることはまれである。

友政 剛:難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(日比班)
平成16年度研究報告書

外科治療

外科治療の目的は、愁訴の原因となっている合併症に外科的処置を加え患者のQOLを改善することにある。

1 手術適応

(1) 絶対的適応

腸閉塞、穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症では、救命のため緊急手術もしくは準緊急手術を要する。癌合併も絶対的適応であるが、上記症状がない場合は待期的手術を原則とする。

(2) 相対的適応

難治性狭窄、膿瘍、内瘻、外瘻の他、発育障害や内科的治療無効例、さらに二次性の肛門部病変が含まれる。すなわち肛門周囲膿瘍、排膿の多い有痛性痔瘻が手術適応となる。

2 周術期の管理

(1) 術前管理

内科的療法により急性病変を鎮静化するとともに栄養状態が不良な例ではその改善をはかる。この間に、栄養状態をはじめとする患者の病態の評価を行う。また、ステロイド剤投与例では、可能ならば減量して手術へ移行する。

(2) 術後管理

ステロイド剤投与例では、少なくとも術後数日間ステロイド剤のカバーリングを行う。経口摂取可能となった時点で、栄養療法や薬物療法の維持療法に漸次移行する。(クローン病治療指針を参照のこと)

3 術式

(1) 術式選択

低栄養の症例あるいはステロイド剤大量投与例では吻合術式を避ける方が安全である。

(2) 小腸病変に対して

合併症の原因となっている主病変部のみを対象とした小範囲切除術を原則とする。線維性狭窄については、狭窄形成術を考慮する。この際、可能な限り病変部の生検を行う。

(3) 大腸病変に対して

病変部の小範囲切除術を原則とする。病変が広範囲に及び、なおかつ直腸病変が比較的軽度で肛門機能が保たれている場合には、大腸亜全摘・回腸直腸吻合術を考慮する。直腸病変が高度な場合、人工肛門造設術を考慮する。

(4) 肛門部病変に対して

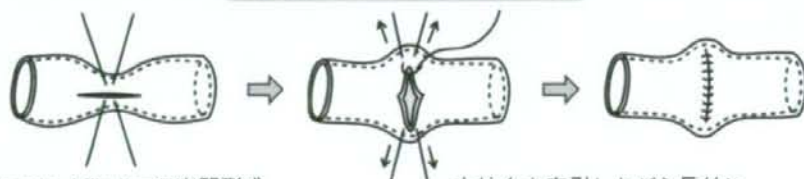
- (a) クローン病の一次性病変：裂肛、深い潰瘍(cavitating ulcer)、縦走潰瘍を伴う痔核様病変(ulcerated pile)に関しては、腸管病変に対し内科的、外科的治療を行い、肛門病変の改善を待つ。

- (b) 二次性病変に関しては、肛門周囲膿瘍に対し可及的にドレナージを行う。痔瘻に対しては低位筋間で単純性であれば、開放術式 (lay-open法) やクリヌキ法 (coring out法)、シートン法 (seton法) などで対処する。重症例では、人工肛門造設も考慮する。肛門狭窄ではブジーを第一選択とする。高位筋間、坐骨直腸窩もしくは骨盤直腸窩痔瘻、直腸膿瘍も外科的治療の適応となるが、この場合専門医による加療が望まれる。

名川弘一：難治性炎症性腸管障害調査研究班 (下山班)
平成10年度研究報告書

術式

狭窄形成術 (strictureplasty)



Heinecke-Mikuliczの幽門形成術の要領で、狭窄部を越えた長軸方向の切開を加える。

支持糸を牽引しながら長軸に直角の方向に縫合する。

シートン法による痔瘻の治療

