

3. 狭窄部に以下の条件を伴わない*。

- ① 瘻孔、膿瘍などの穿孔性合併症
- ② 深い活動性潰瘍、fissuring ulcer
- ③ 高度の屈曲、高度の癒着

* 拡張術施行前にCTや小腸造影、内視鏡検査にて確認する。

平成21年度第2回総会でこの適応基準を示したが、特に大きな問題は指摘されなかった。従って、現時点ではこの案を本治療の適応として示していきたい。

② 前向き試験について

本治療の有用性や安全性に関する成績は、単一施設での少数例の結果を後ろ向きに解析した報告しかない。長期経過を含めた有用性や安全性を明らかにするには多施設での前向き試験が必要と考えられる。こうした背景から平成21年度第2回総会で本治療についての前向き試験を提案した。前向き試験のあり方や評価法についての質問がなされたが、いくつかの班員施設からは同意も得た。プロトコール作成など具体的な方法について今後検討していきたい。

D. 結論

これまでの検討を基にCDの小腸狭窄に対する拡張療法の適応基準(案)を作成し、呈示した。本治療の治療成績については単一施設での報告がなく、多施設での前向き試験について提案した。

E. 参考文献

- 1) Hirai F, Beppu T, Sou S, et al. Endoscopic balloon dilatation using double balloon endoscopy is a useful and safe treatment for small intestinal strictures of Crohn's disease. Dig Endosc: in press
- 2) Hirai F, Matsui T, Yao K, et al. Efficacy of carbon dioxide insufflation in endoscopic balloon dilation therapy using double balloon endoscopy. Gastrointest Endosc 66(Suppl): S26-29, 2007
- 3) Sunada K, Yamamoto H, Kita H, et al. Clinical

outcomes of enteroscopy using the double-balloon method for strictures of the small intestine. World J Gastroenterol 11: 1087-1089, 2005

F. 研究発表

1) 国内

- 口頭発表 1件
- 原著論文による発表 0件

学会発表

平井郁仁, 松井敏幸, 飯田三雄. Crohn病小腸狭窄に対する内視鏡的拡張療法の現状 - 本邦21施設へのアンケート結果 -. Gastroenterol Endosc 51 (Suppl 2): S1913, 2009.

2) 海外

- 口頭発表 0件
- 原著論文による発表 1件

原著論文

Hirai F, Beppu T, Sou S, et al. Endoscopic balloon dilatation using double balloon endoscopy is a useful and safe treatment for small intestinal strictures of Crohn's disease. Dig Endosc: in press

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
分担研究報告書

炎症性腸疾患に対する炭酸ガスを用いた CT colonography (enterography) の検討

研究協力者 花井 洋行 浜松南病院 消化器病・IBD センター センター長

研究要旨：炎症性腸疾患における炭酸ガスを用いて腸管を拡張させる CT colonography (enterography) を安全かつ適切に行う方法を検討した。より簡便に行うために経肛門的に低圧 (25mmHg 以下) で炭酸ガスを送気したところ患者の認容性も高く安全に施行できた。しかし、1%ガストログラフィンを含む 1.8L のクエン酸マグネシウムによる前処置方法では液状残渣が多く、また小腸の拡張が十分得られず、粘膜面の評価が十分に行えなかった。

共同研究者：竹内 健¹⁾、飯田貴之¹⁾、新井 修¹⁾、阿部仁郎¹⁾、渡辺文利¹⁾、小山繁彰²⁾、日比智弘²⁾、小泉雅宏²⁾、和田 健²⁾

所属：1) 浜松南病院 消化器病・IBD センター

2) 同 画像診断部

A. 研究目的

CT colonography (CTC) は大腸がんスクリーニングを中心に欧米で普及してきているが、炎症性腸疾患 (IBD) に対しては脆弱な腸管を空気あるいは炭酸ガスで拡張させることで腸管壁損傷を起こす可能性があり、殆ど行われていない。一方、CT enterography (enteroclysis) は、前処置として主に薄い造影剤を含んだ液体で腸管を拡張させ、腸管壁と壁外の情報を得る目的で小腸検査の第一選択となっているが、簡便性の点で問題がある。炭酸ガスを経口門的に低圧で送る方法を用いた安全かつ適切な CTC (CTE) の方法の確立を目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

浜松南病院消化器病・IBD センターを受診し、通常診療のために下部消化管内視鏡検査を必要とし、口頭および文書で同意が得られた潰瘍性大腸炎 25 名、クローン病 19 名を対象とした。

2. 前処置

被検者には、検査前日に低残渣食、センノシドの内服させ、検査当日に fecal tagging としてガスト

ログラフィンを 1%V/W 含有したクエン酸マグネシウム等張液 1.8L を服用させた。

3. 炭酸ガス注入・疼痛評価

炭酸ガス注入器 (HP-1) を使用し肛門に挿入したネラトンカテーテルより炭酸ガスを送気した。その際、事前検討において内視鏡終了時に疼痛無く適度に腸管拡張させた際の腸管内圧の測定結果より、送気圧は 25mmHg を超えない範囲に設定した。アンケートにより苦痛度を検査時/後に 5 段階スコア (1:全く苦痛なし、2:殆ど痛みなし、3:少し痛みを感じる、4:かなり痛い、5:我慢できないほど痛い) で評価した。

4. CT 撮影、画像解析

CT 撮影は 16 列 MDCT (GE 社製 BrightSpeed Elite) により背臥位と腹臥位の 2 方向で行い、造影はオムニパーク 300 を 1.5ml/kgBW を用いた。画像構築は GE 社製 Advantage Workstation 4.4 VolumeShare 3 を使用し、画像解析は multiplanar reconstruction (MPR)、Virtual endoscopy (VE) と Air image (AI) の各像により腸管の拡張性と炎症の有無を中心に行った。

(倫理面への配慮)

本研究については当院倫理委員会の承認のもと、被検者からは口頭、文書による同意を得た後に検査を行った。データ処理は患者名を匿名化し個人情報 that 特定できない状態で行った。

C. 研究結果

1. 画像評価

炭酸ガス使用量は潰瘍性大腸炎では 3.3 ± 1.0 L、クローン病では 3.0 ± 1.0 L と差はなかったが、回盲弁からの最長連続小腸描出長は潰瘍性大腸炎では 2,430mm (平均 763.7mm)、クローン病では 1,856mm (平均 488.0mm) だった。潰瘍性大腸炎、クローン病とも活動性炎症を有する例では、MPR 像にて腸管壁の肥厚、リンパ節腫脹、腸管膜血管の拡張、脂肪織濃度の上昇が認められた。腸管内残渣 (液状残渣) についてはガストログラフィンによる tagging により均質に染まっていたが、残渣が多い症例では VE 像と AI 像が得られず粘膜面の評価ができなかった。

2. 苦痛度の評価

潰瘍性大腸炎では苦痛度スコアは検査中 2.5 ± 1.0 (mean \pm SD)、検査直後 2.5 ± 1.0 、検査後 30 分 1.4 ± 1.0 、クローン病では検査中 3.0 ± 1.0 、検査直後 3.0 ± 1.0 、検査後 30 分 2.0 ± 1.0 と、検査中、検査後ともクローン病で高かった。また、潰瘍性大腸炎では Matts' grade 1 と 2 を合わせた群 (n=18) では検査中 2.3 ± 0.8 、検査直後 2.2 ± 0.8 、検査後 30 分 1.2 ± 0.8 だったのに対し、grade 3 と 4 (n=7) では検査中 3.0 ± 0.5 、検査直後 3.0 ± 0.9 、検査後 30 分 2.0 ± 0.7 と症状重いほど高かったが、いずれも苦痛の程度は許容範囲だった。

D. 考察

炭酸ガスは腸管からの吸収が空気と比較し約 160 倍高く、本研究の結果からも CTC (CTE) の腸管拡張による苦痛を軽減できると考えられる。気体による腸管拡張は炎症性腸疾患患者の脆弱な腸管において穿孔の心配があるが、25mmHg 以下での送気では安全に検査を施行できた。

本研究で行った 1.8L の検査用下剤に 1% ガストログラフィンを含有させた前処置では残渣に対する tagging は十分だったが液状残渣が多く、特に 5 例の回盲弁の狭窄例を含むクローン病では小腸へのガスの流入が不十分であり VE 像や AI 像が得られなかった。狭窄による液状残渣が炭酸ガスの流入を阻害していると考えられ、特に小腸の評価には液状残渣を残さない前処置法が粘膜の評価するためには重要

と思われた。

E. 結論

炎症性腸疾患患者に対する CTC (CTE) において、経肛門的に炭酸ガスを低圧送気する方法は苦痛の少ない、安全な腸管拡張法である。しかし、小腸まで十分に拡張させ粘膜面の評価を行うためには、液状残渣を残さない前処置法が必要である。もしくは、tagging された液状残渣を画像上で消去する digital cleansing の技術開発が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 竹内健、飯田貴之、新井修、渡辺文利、花井洋行、小山繁彰：最新の Work Station による CT colonography の実際・映像メディカル・41 (4) :380-385, 2009.
- 2) 竹内健、小山繁彰、飯田貴之、新井修、渡辺文利、花井洋行：炎症性腸疾患における CT colonography による炎症の評価・大腸疾患 NOW (武藤徹一郎監修、杉原健一、藤盛孝博五十嵐正広、渡邊聡明編集)・218-224, 2010.

2. 学会発表

- 1) 竹内健、飯田貴之、花井洋行・小腸クローン病に対する CT enterography の有用性についての検討・JDDW2009・京都国際会議場・平成 21 年 10 月 16 日
- 2) 竹内健、飯田貴之、花井洋行：Virtual endoscopy による炎症性腸疾患の診断—内視鏡的重症度との比較—・第 77 回日本消化器内視鏡学会総会・名古屋国際会議場・平成 21 年 5 月 23 日
- 3) 竹内健、飯田貴之、花井洋行：クローン病小腸病変に対する CT colonography による病変評価と治療法選択の考察・第 95 回日本消化器病学会総会・北海道厚生年金会館ウエルシティ札幌・平成 21 年 5 月 8 日
- 4) 竹内 健、飯田貴之、石丸 啓、阿部仁郎、渡辺文利、花井洋行：CT colonography による潰瘍性大腸炎の重症度評価・第 5 回日本消化管学会総会学術集会・京王プラザホテル・平成 21 年 2 月 12

日。

- 5) 竹内 健、飯田貴之、花井洋行: 大腸内視鏡検査とCT colonographyを併用した炎症性腸疾患の診断・第51回日本消化器内視鏡学会東海地方会・名古屋中小企業振興会館(吹上ホール)平成20年12月13日
- 6) 竹内 健、飯田貴之、石丸 啓、阿部仁郎、渡辺文利、花井洋行: CT colonoscopyがクローン病大腸狭窄性病変の内視鏡的拡張術後の評価に有効だった一例・岐阜 長良川国際会議場・平成20年6月28日
潰瘍性大腸炎診断におけるCT colonographyの有
用性についての検討・平成20年5月9日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
分担研究報告書

クローン病治療指針改訂

研究分担者 松本 誉之 兵庫医科大学内科（下部消化管）教授

研究要旨：治療の標準化を目指したクローン病の治療指針の改訂を行った。主たる使用者を一般の臨床医と設定し、内科・外科・小児科分野を一体とした形の治療指針となるよう改訂を行った。改訂の主な内容では、外科治療の内容の一新と、新しいエビデンスや保険適応などに配慮して改訂を行った。

共同研究者

中村志郎¹、安藤 朗²、伊藤裕章³、岡本 晋⁴、
押谷伸英⁵、鈴木康夫⁶、長堀正和⁷、松井敏幸⁸、
杉田 昭⁹、佐々木巖¹⁰、余田 篤¹¹、友政 剛¹²、
福永 健¹、樋田信幸¹、應田義雄¹（兵庫医科大学内科学下部消化管科¹、滋賀医科大学消化器内科²、北野病院消化器内科³、慶応義塾大学消化器内科⁴、泉大津市立病院消化器内科⁵、東邦大学佐倉病院消化器病センター⁶、東京医科歯科大学消化器内科⁷、福岡大学筑紫病院消化器内科⁸、横浜市民病院外科⁹、東北大学生態調節外科¹⁰、大阪医科大学小児科¹¹、パルこどもクリニック¹²）

A. 研究目的

一般に臨床医がクローン病の治療を行う際の指針として従来の治療指針を元に新たなエビデンスや知見・保険適応の改訂や追加などに配慮した治療指針を作成することを目的とした。

B. 研究方法

まず、プロジェクトチーム（メンバーは共同研究者一覧を参照）で、従来の治療指針を元にして、最近の文献的エビデンスや治療に伴う新たな知見を元にして、従来の治療指針の問題点を洗い出し、それぞれに関して改訂素案を分担して作成した。その素案に対して、インターネット上のメーリングリストやプロジェクトミーティングにより討議を行い、コンセンサスを得た。さらにその結果を全分担研究者・研究協力者に送付し意見を求めた。得られた意見について検討の上で修正を行い、改訂案を作成した。

（倫理面への配慮）

あらかじめ各班員に内容を検討いただき問題点を指摘頂いた。

C. 研究結果

クローン病では、海外のガイドラインあるいは研究班と消化器病学会が合同で作成中のガイドラインとの整合性を検討した結果、クローン病の治療指針を一新することになった。さらに、白血球除去療法の保険適応に伴う記載追加やインフリキシマブ使用時の解説を詳しくした。

（詳細は別紙付録を参照）

D. 考察

今回内科治療を主に改訂を行った。成人の治療指針が改訂されたことにより、今後薬用量や治療法決定で相違のある小児への適応に関して修正作業が必要である。

E. 結論

治療の標準化を目指して新たな治療指針改訂が行われた。

F. 文献

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

クローン病治療指針改訂案(平成21年度)

I. 治療原則

未だクローン病を完治させる治療法はない。治療の目的はクローン病の活動性をコントロールし、患者の QOL を高めることにある。また、狭窄や瘻孔形成などの合併症は、患者 QOL に影響するので、その治療や予防が重要である。最近の治療法の進歩により内視鏡的寛解も期待できるようになり、クローン病の自然史までも変えられる可能性も出てきた。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た上で、医師が治療法を選択し、エビデンスとともに患者に提示して話し合い決定する。治療法の決定には、重症度が重要であるが、重症度は活動度、合併症、疾患パターン(炎症型、狭窄型、瘻孔型)と炎症度合いを加味して決定される。さらに、寛解期であっても継続的に治療を行うことが重要とされている。また、発症早期や再発早期に積極的に治療を行うことは重要と考えられている。

クローン病においても、長期経過により大腸癌・小腸癌や痔瘻癌などが報告されているので注意する。

小児例では、成長障害や薬物の影響などに配慮した治療が必要であり、詳細については、小児治療指針を参照されたい。また、合併症が複雑になる前の適切なタイミングでの外科治療が有用であるが、手術法など外科治療の詳細については、外科治療指針を参照されたい。

II. 初発・診断時および活動期の治療

初発・診断時や活動期には寛解導入を目的とした治療を行い、いったん寛解が導入されたら長期に寛解を維持する治療を行なう。治療法には薬物療法、栄養療法などの内科的治療法と外科的治療法があり、単独であるいは組み合わせ合わせて治療法が選択される。多くの患者では外来治療により日常生活や就学・就労が可能であるが、重症あるいは頻回に再燃し、外来治療で症状の改善が得られない場合には入院や外科的治療を考慮する。

1. 活動期の治療

(1) 軽症～中等症

重篤な副作用が少なく投与しやすいことから 5-ASA (5-アミノサリチル酸) 製剤(ペンタサ®[3g まで保険適応]、大腸型ではサラゾピリン®[4g まで保険適応]でも良い)が第一選択薬として用いられる。効果不十分な場合は、(2) 中等症～重症に準じて治療するが、治療法の選択に際しては病状と治療効果・副作用のバランスに注意し、場合によっては従来の治療による経過観察という選択肢もある。

(2) 中等症～重症

●薬物療法を中心とする場合

上記(1)の治療の他、経口ステロイド(プレドニゾロン 40mg/日程度)を投与する。また、メロニダゾール(フラジール®)1日 750mg やシプロフロキサシン(シプロキサシン®)1日 400mg～800mg を試みる方法もある。ステロ

イドは強力な抗炎症作用を有し寛解導入効果に優れるがとくに長期投与で副作用が問題となるため、寛解導入を目的として投与したのち漸減中止する。

ステロイドの減量・離脱が困難などときには、アザチオプリン(イムラン®)を1日 50-100mg(1-2mg/kg)程度併用するのも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。副作用の発現には十分注意する。アザチオプリンのかわりに 6-MP(ロイケリン®)を用いることも出来るが、現在は保険適応外である。

ステロイドや栄養療法(詳細は後記)等の寛解導入療法が無効な場合はインフリキシマブ(レミケード®)の投与を考慮する。インフリキシマブにはステロイドの減量・離脱効果もある。インフリキシマブは初回投与後 2 週、6 週に投与し、寛解維持療法として以後 8 週間の間隔で投与を行なう。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 時間以上かけて点滴静注し、副作用の発現に注意する。

●栄養療法を中心とする場合

経腸栄養療法を行う。経腸栄養剤は成分栄養剤(エレントール®)でも消化態栄養剤(ツインライン®等)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。副作用としての下痢に注意しながら投与量を漸増し、数日で維持量に移行する。1 日の維持投与量として理想体重 1kg あたり 30kcal 以上を投与する。病状と患者の受容性や QOL に配慮して適宜投与量の増減や経口法の併用を行っても良い。

成分栄養剤を用いる場合には 10-20%脂肪乳剤 200-500mL を週 1-2 回点滴静注する。

●血球成分除去療法の併用

栄養療法及び既存の薬物療法が無効又は適用できない、大腸の病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症から重症の症例に対しては、寛解導入を目的として顆粒球吸着療法(アダカラム®)を、一連の治療につき基本的に週1回×5週を1クールとして、2クールを限度に施行できる。尚、劇症潰瘍性大腸炎で認可されている第1週目の2回施行は現状では認められていない。

(3) 重症(病勢が重篤、高度な合併症を有する場合)

外科的治療の適応の有無を検討した上で下記の内科治療を行う。

●薬物療法を中心とする場合

感染症の合併がないことを確認したのちにステロイドの経口投与または静脈投与(プレドニゾロン 40-60mg/日)を行う。ステロイド抵抗例ではインフリキシマブの投与を考慮する。

●栄養療法を中心とする場合

著しい栄養低下、頻回の下痢、広範な小腸病変の病勢が重篤な場合、腸管の高度狭窄、瘻孔、膿瘍形成、大量出血、高度の肛門部病変などを有する場合や通常の経腸栄養療法が困難あるいは効果不十分な場合は、絶食の上完全静脈栄養療法を行う。通過障害や膿瘍などが無い場合は、インフリキシマブを併用してもよい。

III. 寛解維持療法

活動期に対する治療によりいったん寛解が導入されたら、長期に寛解を維持する治療を行なう。穿孔型あるいは肛門部病変を合併した患者、腸管切除を受けた患者、寛解導入時にステロイド投与が必要であった患者は再燃しやすいので注意が必要である。

寛解維持療法としては、在宅経腸栄養療法、薬物療法(5-ASA製剤、アザチオプリン、インフリキシマブ等)が用いられる。アザチオプリンは、腸管病変の他肛門部病変の寛解維持にも有効である。またインフリキシマブにより寛解導入された後は、インフリキシマブの定期的投与が寛解維持に有効である。寛解維持治療中に効果が減弱する症例があり、その場合は投与間隔の短縮や増量(10mg/kg まで海外のエビデンスがある)が有用である(保険適応外)。在宅栄養療法では、1日摂取カロリーの半分量以上に相当する成分栄養剤や消化態栄養剤の投与も寛解維持に有用であるが、栄養剤の投与や選択にあたっては患者個々のQOLやADL・受容性などを考慮すべきである。短腸症候群など、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。

IV. 肛門部病変に対する治療

腸管病変の活動性を鎮め寛解導入すべく、内科的治療に努める。外科医・肛門科との連携の下に病態を把握し治療法を選択する。痔瘻・肛門周囲膿瘍に対しては、必要に応じドレナージなどを行い、さらにメロニダゾールや抗菌剤・抗生物質等で治療する。インフリキシマブによる治療は、上記により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考慮する。裂肛、肛門潰瘍に対しては腸管病変に準じた内科的治療を選択する。肛門狭窄については、経肛門的拡張術を考慮する。難治例に関しては、経験のある外科医・肛門科などの専門医との連携がのぞましい。

V. 狭窄の治療

内視鏡が到達可能な箇所通過障害症状の原因となる狭窄を認める場合は、内科的治療で炎症を鎮静化し、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し、無効な場合は外科手術を考慮する。

VI. 外科手術後の再発予防

III. の寛解維持療法に準じて行われる。5-ASA製剤、免疫調節薬(アザチオプリン・6-MP)、メロニダゾール(フラジール®)は術後再発を予防する可能性があると考えられているが、現状では術後再発予防の治療法は確立されていない。インフリキシマブ、栄養療法の術後再発予防効果は未だ不明である。

〈注1〉 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。

〈注2〉 サラゾピリン®に比較してペンタサ®は安全性は高いが、発疹、発熱、下痢、白血球減少、腎機能障害、肝機能障害などの副作用が報告されている。

〈注3〉 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。

〈注4〉 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、膵炎、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ため、投与開始早期は頻回に血液検査を行い(投与開始後1~2週間を目安にし、その後は数週間おき)、白血球数減少やその他の異常が発現した場合程度に応じて減量、または一時中止する。なお、6-MPは保険適応外である。

〈注5〉 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。

〈注6〉 メロニダゾ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。

1. 手術適応

(1) 絶対的手術適応

- ① 穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症、内科的治療で改善しない腸閉塞、膿瘍（腹腔内膿瘍、後腹膜膿瘍）
 - ② 小腸癌、大腸癌（痔瘻癌を含む）
- <注>①は（準）緊急手術の適応である。

(2) 相対的手術適応

- ① 難治性腸管狭窄、内瘻（腸管腸管瘻、腸管膀胱瘻など）、外瘻（腸管皮膚瘻）
- ② 腸管外合併症：発育障害など。
- ③ 内科治療無効例
- ④ 難治性肛門部病変（痔瘻、直腸腔瘻など）、直腸肛門病変による排便障害（頻便、失禁など QOL 低下例）

2. 術式の選択

外科治療の目的は内科治療に抵抗する合併症の除去であり、術式は短腸症候群の回避など長期的な QOL の向上を考慮して選択する。全身状態不良例では二期的吻合も考慮する。

(1) 小腸病変

腸管温存を原則とし、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や限局性の線維性狭窄では狭窄形成術を行う。狭窄形成術では可能な限り、病変部の生検を行う。

<注> 手術時には可能な限り、残存小腸長を記録

する。

(2) 大腸病変

病変部の小範囲切除術を原則とする。病変が広範囲、または多発し、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全摘、自然肛門温存術を行う。直腸の著しい狭窄、瘻孔には人工肛門造設術（直腸切断術を含む）を考慮する。

(3) 胃十二指腸病変

内視鏡的拡張術が無効な十二指腸第 1 部から第 2 部にかけての線維性狭窄例には胃空腸吻合、または狭窄形成術を行う。狭窄形成術は手技上困難なことが多く、あまり行われぬ。

(4) 肛門部病変（詳細は「クローン病に対する直腸肛門病変の治療指針」を参照）

直腸肛門病変には「クローン病特有原発巣」(primary lesion：クローン病自体による深い潰瘍性病変)、「続発性難治性病変」(secondary lesion：原発巣から感染などによって生じた痔瘻などの 2 次的病変)、「通常型病変」(incidental lesion：クローン病と関連のない通常の病変)があり、クローン病特有原発巣の有無などで病変を的確に診断して病態に適した治療法を選択する。

最も多い難治性痔瘻には腸管病変に対し内科的、外科的治療を行い、seton 法などの局所治療を行う。難治性肛門病変、保存的治療で改善しない直腸肛門狭窄例、直腸腔瘻には人工肛門造設術を考慮する。難治例は専門家による治療が望ましい。

<注> 腸管腸管瘻では主病変の腸管切除と瘻孔を形成した病変部でない腸管の瘻孔部楔状切除を行う。

～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(シプロキサン®、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 ヶ月を要す。副作用の主要なものに膵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。膵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 anti-chimeric 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お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ゼン®(1 パック内セレン 20 μg 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。

平成21年度クローン病内科治療指針(案)

活動期の治療(病状や受容性により、栄養療法・薬物療法・あるいは両者の組み合わせを行う)			
軽症～中等症	中等症～重症	重症 (病勢が重篤、高度な合併症を有する場合)	
薬物療法 ・ペンタサ錠 ・サラゾピリン錠(大腸病変) ※効果不十分の場合は中等症～重症に準じる	薬物療法 ・経口ステロイド(プレドニゾン) ・抗菌薬(フラジール*、シプロキサ*) ※ステロイド減量・離脱が困難な場合:イムラン、ロイケリン* ※ステロイド・栄養療法が無効な場合:レミケード 栄養療法(経腸栄養療法) ・成分栄養剤(エレンタール) ・消化態栄養剤(ツイライン) 血球成分除去療法の併用 ・顆粒球吸着(アダカラム) ※通常治療で効果不十分・不耐で大腸病変に起因する症状が残る症例に適應	外科治療の適應を検討した上で以下の内科治療を行う 薬物療法 ・ステロイド経口または静注 ・レミケード(ステロイド抵抗例) 栄養療法 ・絶食の上、完全静脈栄養療法 ※通過障害や膿瘍がない場合はレミケードを併用してもよい	
寛解維持療法	肛門病変の治療	狭窄の治療	術後の再発予防
薬物療法 ・ペンタサ錠、 ・サラゾピリン錠(大腸病変) ・イムラン ・ロイケリン* ・レミケード 在宅経腸栄養療法 ・エレンタール、ツイライン ※短腸症候群など、栄養管理困難例では在宅中心静脈栄養法を考慮する	まず外科治療の適應を検討する。 ドレナージやシートン法など 内科的治療を行う場合 ・痔瘻・肛門周囲膿瘍: フラジール*、抗菌剤・抗生物質、レミケード ・裂肛、肛門潰瘍:腸管病変に準じた内科的治療 ・肛門狭窄:経肛門的拡張術	・まず外科治療の適應を検討する。 ・内科的治療により炎症を沈静化し、潰瘍が消失・縮小した時点で、内視鏡的バルーン拡張術	寛解維持療法に準ずる ・ペンタサ錠 ・サラゾピリン錠(大腸病変) ・イムラン ・ロイケリン* ・フラジール*

*:保険適応外

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
分担研究報告書

潰瘍性大腸炎治療指針改訂

研究分担者 松本 誉之 兵庫医科大学内科（下部消化管） 教授

研究要旨：治療の標準化を目指した潰瘍性大腸炎の治療指針の改訂を行った。主たる使用者を一般の臨床医と設定し、内科・外科・小児科分野を一体とした形の治療指針となるよう改訂を行った。改訂の主な内容は、寛解導入治療と寛解維持治療に分けたこと、新しいエビデンスや保険適応などに配慮して改訂を行った。

共同研究者

中村志郎¹、安藤 朗²、伊藤裕章³、岡本 晋⁴、押谷伸英⁵、鈴木康夫⁶、長堀正和⁷、松井敏幸⁸、杉田 昭⁹、佐々木巖¹⁰、余田 篤¹¹、友政 剛¹²、福永 健¹、樋田信幸¹、應田義雄¹（兵庫医科大学内科学下部消化管科¹、滋賀医科大学消化器内科²、北野病院消化器内科³、慶応義塾大学消化器内科⁴、泉大津市立病院消化器内科⁵、東邦大学佐倉病院消化器病センター⁶、東京医科歯科大学消化器内科⁷、福岡大学筑紫病院消化器内科⁸、横浜市民病院外科⁹、東北大学生態調節外科¹⁰、大阪医科大学小児科¹¹、パルこどもクリニック¹²）

A. 研究目的

一般に臨床医が潰瘍性大腸炎の治療を行う際の指針として従来の治療指針を元に新たなエビデンスや知見・保険適応の改訂や追加などに配慮した治療指針を作成することを目的とした。

B. 研究方法

まず、プロジェクトチーム（メンバーは共同研究者一覧を参照）で、従来の治療指針を元にして、最近の文献的エビデンスや治療に伴う新たな知見を元にして、従来の治療指針の問題点を洗い出し、それぞれに関して改訂素案を分担して作成した。その素案に対して、インターネット上のメーリングリストやプロジェクトミーティングにより討議を行い、コンセンサスを得た。さらにその結果を全分担研究者・研究協力者に送付し意見を求めた。得られた意見について検討の上で修正を行い、改訂案を作成した。

（倫理面への配慮）

あらかじめ各班員に内容を検討いただき問題点を指摘頂いた。

C. 研究結果

潰瘍性大腸炎では、海外あるいは研究班で作成したガイドラインとの整合性を検討した結果、寛解維

持療法と寛解導入療法を別にすることにした。さらに、それぞれの治療内容の記載について以下のような形で修正を加えた。

1. 寛解導入治療と寛解維持治療に分けた。
2. 直腸炎を独立させた。
直腸炎では、局所治療を優先し、不耐などの場合に経口にしたこと
3. アサールの記載や 5-ASA の用量の修正（保険適応に伴い）した。
4. 白血球除去やシクロスポリンの解説を詳しくした。
5. CMV 感染の取り扱いの記載を追加した。
6. 免疫調節薬に表現を統一した。
7. 重症の 5-ASA や注腸はオプションにした。
8. 別表を新しく作成した。
（詳細は別紙付録を参照）

D. 考察

今回内科治療を主に改訂を行った。成人の治療指針が改訂されたことにより、今後薬用量や治療法決定で相違のある小児への適応に関して修正作業が必要である。

E. 結論

治療の標準化を目指して新たな治療指針改訂が行われた。

F. 文献
なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

治療原則

重症度や罹患範囲・QOLの状態などを考慮して治療を行う。活動期には寛解導入治療を行い、寛解導入後は維持治療を行う。なお、寛解の判定は臨床症状や内視鏡を用いるが生検結果は参考にとどめる。

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。

小児例では、成長障害などに配慮した治療が必要であり、薬用量等については、小児治療指針を参照されたい。さらに高齢者では、治療薬剤による副作用の影響などが出現しやすいことから、治療効果判定などを早期に行う必要がある。手術法など外科治療の詳細については、外科治療指針を参照されたい。

薬物療法

薬物療法は、主として重症度と罹患範囲に応じて薬剤を選択する。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。

寛解導入療法

1. 直腸炎型

まず、5-ASA(5-アミノサリチル酸)製剤(ペンタサ・サラゾピリン)による局所治療を行う。これで改善がなければ、成分の異なる局所製剤(坐剤、注腸剤)に変更または追加する。なお、症状や受容性により5-ASAの経口剤による治療あるいは併用を行っても良い。

局所治療:5-ASA製剤では、坐剤としてはサラゾピリン®坐剤1日1~2gあるいは注腸剤としてはペンタサ®注腸1日1.0gを使用する。

ステロイドを含む製剤ではリンデロン®坐剤1日1~2mgまたはステロイド注腸(プレドネマ®注腸20~40mg、ステロネマ®3~6mg)を使用する。

経口剤:ペンタサ®錠1日1.5~4.0g(注1)またはサラゾピリン®錠1日3~4g(注2)、あるいはアサコール錠®1日2.4~3.6gを使用する(注1)。

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し、寛解維持療法に移行する。

※ ステロイドを含む製剤は、長期投与で副作用の可能性があるので、症状が改善すれば漸減中止が望ましい。

※ 以上の治療を最大限行ったにもかかわらず、寛解導入に至らない場合でも、副腎皮質ステロイド剤の全身投与は安易に行うべきではない。

2. 左側大腸炎型・全大腸炎型

A. 軽症

ペンタサ®錠1日1.5~4.0g(注1)またはサラゾピリン®錠1日3~4g(注2)、あるいはアサコール錠®1日2.4~3.6g(注1)を経口投与する。ペンタサ®注腸を併用すると効果の増強が期待できる(注3)。左側大腸の炎症が強い場合はステロイド注腸の併用が有効な場合がある。

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、可能ならステロイド注腸は漸減中止する。寛解導入後は後述の維持療法を行う。

改善がなければ以上に加えて中等症の(1)の治療を行う。

※ 左側大腸炎型は罹患範囲が脾彎曲を超えないものと定義されている。

B. 中等症

基本的には軽症に準じてよいが、

(1)炎症反応や症状が強い場合は、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まで漸次減量し、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ても良い。その後は軽症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こり離脱も困難な場合(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重症の(1)または難治例の(2)の治療を行う。

C. 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を追加する。さらに症状や状態に応じてペンタサ®錠1日1.5~4.0gまたはサラゾピリン®錠1日3~4gの経口投与やアサコール錠®1日2.4~3.6g、及び注腸剤を併用しても良い。

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。

※ 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。

D. 劇症型(急性劇症型または再燃劇症型)

劇症型は予後不良であり、外科医との密接な協力のもと、緊急手術の適応を考慮しつつ、次のように取り扱う。

- (1) 強力静注療法を行う(注4、5)。この際、経口摂取を禁じ、経静脈的栄養補給を行う。
- (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。
- (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(注6)、シクロスポリン持続静注療法(注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。

※ 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、適宜腹部単純X線撮影による観察を行う。

E. 難治例

(1) ステロイド依存例

プレドニゾロンの減量に伴って増悪または再燃が起こり離脱も困難な場合である。通常、免疫調節薬であるアザチオプリン(イムラン®など)50~100mg/日または6-MP(ロイケリン®)30~50mg/日を併用する(注8)。これらの効果発現は比較的緩徐で、1~3ヶ月後を要することがある。

これが有効で副作用がない時は、上記の免疫調節薬を開始して1~2ヶ月後に経口プレドニゾロンを徐々に減量、中止する。寛解導入後は副作用に注意しながら免疫調節薬は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ある。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(注7)を行ってもよい。また、タクロリムスの経口投与(注9)も有効であるが、経口摂取が不可能な劇症に近い症例ではシクロスポリンの選択が優先される。

この際、アザチオプリン(イムラン®など)50~100mg/日または6-MP(ロイケリン®)30~50mg/日を最初から投与しても良い。なお、これらの免疫調節薬は2年間を目安として併用する。

ステロイド抵抗例のなかに、クロストリジウム感染やサイトメガロウイルス感染の合併による増悪例が存在する(注10)。サイトメガロウイルス腸炎の合併症例に対しては抗ウイルス剤の併用が有効な場合がある。

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

F. 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(外科療法項参照)。

※ 仰臥位腹部単純X線撮影で、横行結腸中央部の直径が6cm以上の場合には本症が考えられる。

寛解維持療法

以下の経口剤投与または局所治療の単独または併用を行う。直腸炎型の寛解維持では局所治療を主体とし不耐例では経口剤への変更や併用を行う。

経口剤:ペンタサ®錠 1日 1.5~2.25(注11)またはサラゾピリン®錠 1日 2gあるいはアサコール錠®1日 2.4gを投与する。

局所治療:ペンタサ®注腸 1日 1.0g(注11)またはサラゾピリン®坐剤 1日 0.5g~1gを使用する。

なお、ステロイド抵抗例や依存例などでは難治例の項に従い治療する。

〈注1〉 寛解導入療法としてペンタサ®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。また、アサコール錠®では1日3.6gが望ましい。

〈注2〉 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。

〈注3〉 ペンタサ®経口投与とペンタサ®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。

〈注4〉 強力静注療法

①経口摂取を禁ずる。

②水溶性プレドニゾロン40～80mg(成人では1～1.5mg/kgを目安とする)。

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

〈注5〉 プレドニゾロン動注療法

強力静注療法の代わりに選択されることがある。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ロン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。ある程度効果がみられる場合は追加動注を行ってもよい。

〈注6〉 血球成分除去療法

アダカラム®(GMA)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バ®(LCA)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。両者ともステロイド治療抵抗性難治の中等症以上の全大腸炎型及び左側大腸炎型の患者を対象とするが、治療器の特性上、脱水が強く血液粘稠性の亢進が予想される症例や低体重症例ではGMAが、炎症活動性や腸管粘膜障害が強度な症例ではLCAが適しているとする意見がある。

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。また、有効性の判定も早期(約14日まで)に行なうべきである。重症・劇症例に対して、週2回の治療を3週程度行う集中治療の有効性が報告されているが、現状では保険対象外である。なお、本治療は経験のある専門施設で行うのが望ましい。

〈注7〉 シクロスポリン持続静注療法

シクロスポリン1日量2～4mg/kgを24時間持続静注投与で開始し、血中濃度を頻回に測定しながら、400ng/mL前後に維持するよう投与量を調節する。改善が見られないときや病状が増悪したり、重篤な副作用(感染症、腎不全)が出現した際は、手術や他の治療法へ変更する。

有効であれば7～14日間の静注後、シクロスポリンの経口投与1日5～8mg/kgに変更する。その後あるいは同時にアザチオプリンや6-MPを開始し、経口シクロスポリンは3ヶ月程度で中止しアザチオプリンや6-MPに移行する。

本治療は保険適応外であり、血中濃度の厳密な管理が必要であること、重篤な感染症や腎不全の副作用がありうることから、経験のある専門病院で行うのが望ましい。

〈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、膵炎、肝機能障害などが起こり得る。通常50mg/日程度より開始し、副作用や効果を見ながら適宜増減する。上記のような副作用は投与開始後早期に起こることがあるため、投与開始早期は頻回に血液検査を行い(投与開始後1～2週間を目安にし、その後は数週間おき)、白血球数減少やその他の異常が発現した場合程度に応じて減量、または一時中止する。なお、6-MPは保険適応外である。

〈注9〉 タクロリムス経口投与

タクロリムスを用いる際は当初は高トラフを目指す(10～15ng/mL)がその後は低トラフ(5～10ng/mL)にする。腎障害・手指振戦などの副作用に注意する。なお、本治療は経験のある専門病院で行うのが望ましい。

〈注10〉 サイトメガロウイルス感染合併例の典型的内視鏡所見として下掘れ状の円形潰瘍を形成する。診断には末梢血による診断(C7-HRPによるウイルス感染細胞数の測定)、生検病理所見による核内封入体の証明や免疫染色によるウイルス抗原の同定、あるいはPCRによるウイルスの検出が行われるが判断基準は議論がある。

〈注11〉 ペンタサ®錠1日1.5～2.25gによる寛解維持の場合、コンプライアンスを改善するために1日1～2回に分けて投与してもよい。また、ペンタサ®錠とペンタサ®注腸1日1.0gの2～3日に1回の間欠投与や週末2日間の併用投与も有用である。

1. 手術適応

(1) 絶対的手術適応

- ① 大腸穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症
- ② 重症型、劇症型で強力な内科治療（強力静注療法、血球成分除去療法、シクロスポリン持続静注療法など）が無効な例
- ③ 大腸癌および high grade dysplasia (UC-IV)
 〈注 1〉①、②は（準）緊急手術の適応である。

(2) 相対的手術適応

- ① 難治例：内科的治療（ステロイド、免疫調節剤、血球成分除去療法など）で十分な効果がなく、日常生活が困難になるなど QOL が低下した例、内科的治療（ステロイド、免疫調節剤）で重症の副作用が発現、または発現する可能性のある例
- ② 腸管外合併症：内科的治療に抵抗する壊疽性膿皮症、小児の成長障害など。
- ③ 大腸合併症：狭窄、瘻孔、low-grade dysplasia (UC-III) のうち癌合併の可能性が高いと考えられる例など。

2. 術式の選択

主な術式は下記の 5 種類で、現在の標準術式は(1)、(2)である。術式は患者の全身状態、年齢、腸管合併症、治療薬剤の副作用などを考慮して選択する。

(1) 大腸全摘、回腸囊肛門吻合術 (IAA : ileoanal anastomosis)

直腸粘膜剥去を行い病変をすべて切除し、回腸で貯留嚢を作成して肛門（歯状線）と吻合する術式で、根治性が高い。通常は一時的回腸人工肛門を造設する。

(2) 大腸全摘、回腸囊肛門管吻合術 (IACA: ileoanal canal anastomosis)

回腸嚢を肛門管と吻合して肛門管粘膜を温存する術式である。回腸囊肛門吻合術と比べて漏便が少ないが、肛門管粘膜の炎症再燃、癌化の可能性については今後の研究課題である。

(3) 結腸全摘、回腸直腸吻合術

直腸の炎症が軽度の症例、高齢者に行うことがある。排便機能が良好であるが、残存直腸の再燃、癌化の可能性があるので術後管理に留意する。

(4) 大腸全摘、回腸人工肛門造設術

肛門温存が不可能な進行下部直腸癌例だけでなく、肛門機能不良例、高齢者などに行うことがある。

(5) 結腸垂全摘、回腸人工肛門造設術、S状結腸粘液瘻、または Hartmann 手術

侵襲の少ないのが利点であり、全身状態不良例に対して肛門温存術を行う前の分割手術の一期目として行う。

〈注 2〉分割手術として Hartmann 手術を選択する場合は直腸閉鎖部の縫合不全による骨盤腹膜炎併発の危険性や、次回直腸切除の際の炎症性癒着により剥離

が困難とならないようにするため、原則として腹腔内で直腸を閉鎖するほうがよい。

回腸囊炎治療指針改訂案

回腸囊炎の診断はアトラスを参考にする。

抗菌剤が有効な急性回腸囊炎と、潰瘍性大腸炎の治療が必要な慢性回腸囊炎は内視鏡的、病理学的に鑑別不能である。まず急性型として治療を開始する。多くのばあいは抗菌剤が有効である。

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) (800mg/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。

行い、続く4日間を休薬する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、血中濃度を頻繁に測定しながら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。

平成21年度潰瘍性大腸炎の内科治療指針(案)

寛解導入療法				
	軽症	中等症	重症	劇症
左側大腸炎型	経口剤: ペンタサ錠、サラゾピリン錠、アサコール錠 注腸剤: ペンタサ注腸、プレドネマ注腸、ステロネマ注腸 ※中等症で炎症反応が強い場合や上記治療で改善しない場合はプレドニゾン経口投与 ※改善しなければ重症またステロイド抵抗例への治療		・プレドニゾン経口あるいは点滴静注 ※状態に応じ以下の薬剤を併用 経口剤: ペンタサ錠、サラゾピリン錠、アサコール錠 注腸剤: ペンタサ注腸、プレドネマ注腸、ステロネマ注腸 ※改善なければ劇症またはステロイド抵抗例の治療へ ※状態により手術適応の検討	・強力静注療法 ※外科医と連携 ※状況が許せば以下の治療を試みてよい。 ・血球成分除去療法 ・シクロスポリン持続静注療法* ※上記で改善なければ手術
直腸炎	坐剤: サラゾピリン坐剤、リンデロン坐剤 注腸剤: ペンタサ注腸、プレドネマ注腸、ステロネマ注腸 経口剤: ペンタサ錠、サラゾピリン錠、アサコール錠			
難治例	ステロイド依存例		ステロイド抵抗例	
	免疫調節剤: ・アザチオプリン ・6-MP*		中等症: 血球成分除去療法 重症: シクロスポリン持続静注療法*、タクロリムス経口 ※アザチオプリン・6-MP*の併用が望ましい ※改善がなければ手術を考慮	
寛解維持療法				
	経口剤: ペンタサ錠、サラゾピリン錠、アサコール錠 局所製剤: ペンタサ注腸、サラゾピリン坐剤 ※ステロイド依存例・抵抗例は難治例の治療を参照			

*: 保険適応外