

【解説】

IOIBD スコアは9項目の臨床症状とヘモグロビン量からなり、特定疾患調査票にも用いられる簡便な指標である。CDAI¹⁴⁾と一定の相関が確認されているが、使用される項目が限られており、詳細な長期経過の判定には不向きである。欧米においては、8項目の指標を計算するCDAI¹⁴⁾が標準的な活動性評価指標として使用され、わが国においても臨床試験の効果判定に用いられている。ただ、CDAIの計算には直前の7日間の臨床症状と血液検査データが必要であり、日常診療に向いているとは言い難い。また治療には重症度の把握が重要であるが、重症度と活動度が一致しないため、的確な重症度の規定はあいまいである²⁷⁾。特に小腸病変が主体である場合には臨床症状が軽微で、CDAIが上昇しないなど乖離がおり易い。

治療法の選択には、活動度と合併症に加え炎症所見と治療反応性を総合的に評価すべきで、治療開始時だけでなく経過中に治療変更も考慮する。最近では疾患パターン（I-4. 瘻孔形成が起りやすいか否か、狭窄が起りやすいか否か）や腸管病変の治癒なども評価すべきとの意見もある。

ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) では、以下の基準に準拠して軽症、中等症、重症と分ける²⁸⁾。

	CDAI	合併症	炎症 (CRP 値)	治療反応
軽症	150-220	なし	僅かな上昇	
中等症	220-450	明らかな腸閉塞などなし	明らかな上昇	軽症治療に反応しない
重症	450<	腸閉塞、膿瘍など	高度上昇	治療反応不良

引用文献 (II)

1. Forbes A. Clinical presentation and diagnosis of Crohn's disease. In Inflammatory bowel disease (Satsangi J, Southerland LR, eds.), Churchill Livingstone 2003
2. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 650-6
3. Orchard TR, Thiyagaraja S, Welsh KI, et al. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 118: 274-278
4. Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, et al. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen 1962-87. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 609-614
5. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extra-intestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1116-1122
6. Travis S, Innes N, Davies MG, et al. Sweets syndrome: an unusual cutaneous feature of Crohn's disease or ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 715-720
7. Sandborn W, Sandborn WJ, Fazio VW, Hanauer SB. American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1508-30

8. Hughes L. Surgical pathology and management of anorectal Crohn's disease. *J R Soc Med* 1978; 71: 644-651
9. 二見喜太郎ら：Crohn病肛門病変 肉眼所見アトラス 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班平成17年度研究報告 別冊 2006
10. 樋渡信夫ら：クローン病の診断基準案 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班平成13年度研究報告: 2002, p76-77
11. Hommes DW, van Deventer SJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1561-1573
12. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-444
13. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. *Gut* 1989; 30: 983-989
14. Denis MA, Reenaers C, Fontaine F, et al. Assessment of endoscopic activity index and biological inflammatory markers in clinically active Crohn's disease with normal C-reactive protein serum level. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:1100-5
15. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis - The Porto Criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 1-7
16. Pera A, Bellando AP, Calcera D, et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1987; 92: 181-185
17. Witte AM, Veenendaal RA, Van Hogezaand RA, et al. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: the value of endoscopic examination. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998; 225: 100-105
18. Saibeni S, Rondonotti E, Iozzelli A, et al. Imaging of the small bowel in Crohn's disease: A review of old and new techniques. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3279-3287
19. Taruishi M, Saitoh Y, Watari J, et al. Balloon occluded endoscopic retrograde ileography. *Radiology* 2000; 214: 908-911
20. 飯田三雄, 青柳邦彦, 川崎厚, 他. Crohn病—小腸X線検査. *胃と腸* 1997; 32 : 341-350
21. 富永雅也. Crohn病の臨床像の検討—166例における病型および病態と診断時の臨床所見との関連性. *福岡雑誌* 1992; 83 : 6-20
22. Horsthuis K, Stokkers P, Stoker J. Detection of inflammatory bowel disease: diagnostic performance of cross-sectional imaging modalities. *Abdom Imaging* 2008; 33: 407-416
23. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 1670-89
24. Ota Y, Matsui T, Ono H, et al. Value of virtual computed tomographic colonography for Crohn's disease: comparison with endoscopy and barium enema. *Abd Imaging* 2003 ; 28: 778-83
25. Meucci G, Bortoli A, Riccioli FA, et al. Frequency and clinical evolution of indeterminate colitis: a

- retrospective multi-centre study in northern Italy. GSMII (Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali). Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11; 909-913.
26. Matsui T, Yao T, Sakurai T, et al. Clinical features and pattern of indeterminate colitis: Crohn's disease with ulcerative colitis-like presentation. J Gastroenterol 2003; 38: 647-55
27. Hanauer SB, Sandborn W; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol 2001; 96: 635-43.
28. Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al. European Crohn's and Colitis Organisation: European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. Gut 2006; 55 (Suppl 1): i16-35

III. 治療総論

III-1. 治療の概要

CQ1. CD と診断されたらどのような治療を受け、どのような社会生活を送るのか?¹⁻⁶⁾

- 活動期には寛解導入を目的とした治療を行い、寛解導入後は長期に維持する治療を行う：B* (海外 VI・海外 VI ; 9)
- 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る治療法が選択される：B* (日本 VI・海外 VI ; 9)
- 多くの患者では日常生活や就学・就労が可能である。重症、劇症あるいは頻回に再燃する場合には入院や外科的治療を要し、食生活や社会生活に制限がある：C1 (日本 VI ; 8)

【解説】

CD は経過中に寛解と再燃を繰り返すことが多い。CD を完治させる治療法は現時点では望めず、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、薬物療法、栄養療法、外科療法を組み合わせることで症状を抑えると同時に栄養状態を維持し、炎症の再燃や術後の再発を予防することが重要である¹⁾。

CD の治療法は病変の存在部位、炎症の程度、疾患パターン、過去の治療に対する反応性および合併症の有無などに基づいて選択される。重症度別あるいは病変部位別の治療法に関して数多くのエビデンスが示されているが、治療にあたっては患者に CD がどのような病気であるかをよく説明し、患者個々の病態とともに社会的背景や環境を十分に考慮して治療法を選択する¹⁻⁴⁾。

軽症から中等症の患者では、多くの場合薬物療法や栄養療法で寛解導入が可能であり、寛解維持療法と生活上の注意を払うことによって普通の日常生活を送ることができる。中等症の患者では、再燃時などに入院治療が必要となるが、再燃のない時期には通常に近い生活を送ることが多い⁵⁾。

III-2. コンサルテーション

CQ2. CD の治療は専門医に依頼すべきか?⁶⁾

- CD 診療の多くの局面で、専門医にコンサルトする必要がある：B* (日本 VI・海外 VI ; 9)
- 栄養療法や抗 TNF- α 製剤を必要とする場合、寛解を維持できない場合、外科的治療が必要な場

合には専門医に依頼すべきである：B*（日本VI・海外VI；9）

【解説】

典型例では問題ないが、少しでもCDの診断に迷ったら専門医にコンサルトすべきである。また、消化管の検査が十分に行えない施設では専門医に依頼し、診断および病変範囲、重症度を確定する⁹⁾。

初めてCDと診断された患者では、疾患に関する教育や総合的な指導のため専門医にコンサルトすることが望ましい。症状が落ち着いた段階で、一般臨床医のもとで寛解維持療法を行いながら経過観察が可能である。

ステロイド依存、免疫調節薬の投与、生物学的製剤の投与に際しては専門医にコンサルトすべきである。また、腸管・腸管外合併症を認める場合には、その治療に関する当該分野の専門医に依頼すべきである。

III-3. 入院

CQ3. どのような場合に入院すべきか？^{3,7,9)}

- 外来治療で症状の改善が得られない場合には入院治療を考慮する：B*（日本VI・海外VI；9）

【解説】

外来での薬物療法や栄養療法が奏功せず、頻回の下痢、腹痛、発熱などの症状が持続し、体重減少や炎症反応高値を呈した場合に入院加療を考慮する^{3,7)}。また、狭窄が強く腸閉塞様症状を呈する場合や腹腔内膿瘍形成をみとめた場合は、入院の上外科的治療法を考慮する⁹⁾。症例集積によれば、小腸病変を有するCDでは経過中に高率（50～80%）に入院あるいは手術を要する⁸⁾。

III-4. 運動・社会活動

CQ4. 安静や社会活動の制限は必要か？^{5,9-11)}

- 原則として安静や社会活動の制限を強いることは必要ない：C1（日本VI・海外VI；8）
- 活動期で腹部症状が強いつきや全身性の炎症所見や消耗徴候を認めるときには過度の運動は避けるべきである：C1（日本VI；8）
- 活動期にはその治療あるいは入院のために就学・就労などの社会生活に制限を受けることがある：B（日本IVb；8）

【解説】

CD長期経過例のQOLは概ね良好で、症状や治療行為のため社会活動が著しく制限されるようなQOL不良群は限られている^{9,10)}。

症状が消失し寛解を維持している場合には、疲労が蓄積しない程度の運動、就労・就学は可能であるが、活動期には、心身の負担になるような運動は避けるべきである⁵⁾。安静や社会生活の制限が寛解維持に及ぼすエビデンスはない。むしろ適度な運動がCDの活動性を低下させ、精神的ストレスも軽減するという報告もある¹¹⁾。

III-5. 食事

CQ5. CD に食事療法は必要か？⁶⁾

- CD を治癒させる、あるいは改善する確実な食事療法はない：C1（日本 VI・海外 VI；9）
- 活動期には消化管に炎症があることを考慮して食事内容を選択する：C1（日本 VI・海外 VI；8）
- 炎症が高度な場合、通過障害がある場合には経口摂食を禁ずる：C1（日本 VI・海外 VI；8）

【解説】

“食事療法”は、食事管理あるいは食事の量や成分を増減させることで疾病を克服または改善を目指すもので、高血圧、高脂血症、糖尿病などとは異なり、CD の場合には一次的な治療効果が科学的に証明された食事療法はない。“食事指導”あるいは“食事の注意”としては、暴飲暴食や刺激物を避けるなど最低限の指導が望ましい。

CD の原因は不明であるが、その発症や炎症の持続に何らかの食餌要因が関与していることが推測されている。経口摂取により症状が悪化する場合も多く、発症前の食生活に偏りがみられることから、食事がまったく無関係であるとは言い難い。一般に消化管に炎症がある場合、脂肪分や刺激物、繊維質を避けるべきとされているが、CD においては食事の抗原を減らし腸管の安静を保つ意味もあると考えられている。

CD では様々な要因によって栄養障害がみられることが多く、診断時および経過中に定期的に栄養状態を評価し、病態に応じた形で栄養のサポートを行う⁶⁾。

CQ6. 一般的に食事にはどのような注意が必要か？^{5, 12)}

- 活動期には腸管の安静を図りつつ栄養状態を改善するために、低脂肪・低残渣・低刺激・高蛋白・高カロリー食を基本とする：C1（日本 VI・海外 VI；7）
- 寛解期には厳密な食事内容の制限は必要としないが、低脂肪食の方が望ましい：C1（日本 IVb；7）
- 食事による消化管の反応は個人によってかなり異なり、食べると症状が悪化するものは避けるようにする：C1（日本 VI・海外 VI；8）

【解説】

食事の指導は個々の患者や症状によって異なる。絶対食べてはいけないものは基本的にはないが、規則正しい食生活とともに食べると調子が悪くなる食品類を理解し、これを避けることが望ましい。食事内容や成分と CD の病勢との関連を示すエビデンスはほとんどないが、わが国で行われた症例対照研究によれば脂肪が CD の危険因子であることが示されており¹²⁾、低脂肪・低残渣・高蛋白・高カロリーが CD に対する食事指導の基本とされている⁵⁾。小腸または大腸切除後の場合には、切除範囲によって食事内容を考慮する。

一般に普及している健康食品や補助食品の効果に関するエビデンスが乏しく、安全性も確認されていないため積極的には奨められない。

III-6. 喫煙

CQ7. CD 患者は禁煙したほうがよいのか？¹³⁻¹⁹⁾

- CD と診断されたら禁煙すべきである : B (海外 III ; 8)

【解説】

分析疫学的研究によって CD の発症に喫煙が関与していることが示されている¹³⁾。また、乳幼児期の受動喫煙の影響も示されている¹⁴⁾。症例対照研究では内科的あるいは外科的に寛解導入後の再燃率・手術率は、喫煙者の方が非喫煙者に比して高く^{15,16,17)}、介入試験でも1年以上禁煙を維持できた群の方が予後良好であった¹⁸⁾。これらのエビデンスより、CD と診断されたら禁煙が推奨される。

インフリキシマブの治療効果に対する影響因子の多変量解析では、喫煙が独立した影響因子ではないとされているものの、上記の理由で禁煙を奨めるべきであろう¹⁹⁾。

III-7. 飲酒

CQ8. CD 患者は禁酒したほうがよいのか？⁵⁾

- すべての CD 患者に禁酒を奨める必要はないが、過度の飲酒は控え、活動期には禁酒した方がよい : C1 (日本 VI・海外 VI ; 7)

【解説】

飲酒が CD の病状経過に及ぼす影響に関するエビデンスは乏しい。しかしアルコールは腸管の粘膜に傷害性を呈し、CD の病状が悪化する可能性がある。寛解期であれば少量の飲酒は問題ないと考えられるが、実際に飲酒を始めると少量のつもりが過剰となり得るため、原則的に控えるよう指導した方がよい⁵⁾。

引用文献 (III)

1. 飯田三雄：クローン病の薬物療法に関する研究:クローン病治療指針改定案(2007)。厚生科学研究費特定疾患補助対策事業難治性炎症性腸管障害調査研究班平成18年度研究報告書。27,2007
2. Hanauer SB, Sandborn W; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 : 635-43
3. Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al. European Crohn's and Colitis Organisation: European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 (Suppl 1): i16-35
4. Farrell RJ, Peppercorn MA: Medical management of Crohn's disease in adults. *UpToDate* last updated Nov. 28, 2007. www.uptodate.com
5. 樋渡信夫：クローン病Q&A。厚生科学研究費特定疾患補助対策事業難治性炎症性腸管障害調査研究班平成10年度研究報告書。43-46,1999
6. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. IBD Section, British Society of Gastroenterology : Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53 (Suppl 5): v1-16
7. 樋渡信夫, 高添正和：クローン病患者の management 指針案。厚生科学研究費特定疾患補助対策

事業難治性炎症性腸管障害調査研究班平成13年度研究報告書. 220-223, 2002

8. Adam D, Adam J, Price H. An analysis of an inflammatory bowel disease practice in an urban community hospital. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 483-8
9. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 650-6
10. 平井郁仁, 高津典孝, 二宮風夫, 他. Crohn病における長期経過 経過良好例 (non-disabling disease) の予測. *胃と腸* 2007; 42: 1843-1858
11. Ng V, Millard W, Lebrun C, Howard J. Exercise and Crohn's disease: speculations on potential benefits. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 657-60
12. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al. Epidemiology Group of the Research Committee on Inflammatory Bowel Disease in Japan. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 154-63
13. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1462-71
14. Mahid SS, Minor KS, Stromberg AJ, Galandiuk S. Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 431-8
15. Avidan B, Sakhmini E, Lahat A, et al. Risk factors regarding the need for a second operation in patients with Crohn's disease. *Digestion* 2005; 72: 248-53
16. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, et al. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1403-11
17. Russel MG, Volovics A, Schoon EJ, et al. Inflammatory bowel disease: is there any relation between smoking status and disease presentation? European Collaborative IBD Study Group. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4: 182-6
18. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, et al. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001; 120: 1093-9
19. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, et al. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2357-63

IV. 治療介入法

IV-1. 治療選択肢

CQ1. CDの治療にはどのような選択肢があり、どのように組み合わせて用いるのか?¹⁻³⁾

- 薬物療法, 栄養療法, 外科的治療法などがあり, 重症度, 病変部位, 疾患パターンなどを考慮して最適の治療法を選択する: C1 (日本VI・海外VI; 9)
- 初診・診断時あるいは再燃時には寛解導入を目的として, 薬物療法, 栄養療法を単独にあるいは組み合わせて治療を行う: C1 (日本VI・海外VI; 8)

- 腸管狭窄、瘻孔、膿瘍、肛門病変などを有する場合、あるいは内科的治療に抵抗する場合には外科的治療法を考慮する：C1（日本VI・海外VI；8）
- 寛解が得られたら薬物療法（5-ASA製剤、免疫調節薬、抗TNF- α 抗体）、栄養療法を単独にあるいは組み合わせて寛解維持治療を行う：C1（日本VI・海外VI；9）

【解説】

CD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。すなわち、できる限り長期間の寛解維持を目標とする。そのためには薬物療法、栄養療法、外科的治療法などを適宜選択し、症状の改善、栄養状態の維持、炎症の再燃や術後の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CD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¹⁻³⁾。

CDの治療は完全に安全なものとは言えるくらい、薬物と栄養療法の両者に副作用がある。しかし、効果と副作用を比べると前者の価値はるかに高いものばかりである。各治療には、短期には安全であっても長期的に副作用がでることもあり注意が必要である。さらに、栄養療法と薬物療法が互いに補い合うことが望ましい。

注) 2009年1月に白血球除去療法（GCAP）のクローン病適応承認が得られた。栄養療法及び既存の薬物治療が無効または適応できない、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活動期クローン病患者の寛解促進に使用することとされている。この治療介入法に関しては、本ガイドライン開発時点で未評価である。

IV-2. ステロイド剤

CCQ2. ステロイド剤にはどのような有益性・有害性があり、適応をどう考えるのか？⁴⁻⁸⁾

- ステロイド剤は強力な抗炎症作用を有し、寛解導入効果に優れるが、寛解維持効果はない：A（日本V・海外I；8）
- 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、漸減中止を図る：C1（日本VI・海外VI；8）
- 中等症以上の症例や、軽症でも5-ASA製剤に反応しない活動期症例に適応となる：A（日本VI・海外II；8）

【解説】

ステロイド剤単独での寛解導入効果および寛解維持効果については欧米で1970～80年代にランダム化比較試験が行われ、メタ分析でも寛解導入効果が示されている⁴⁾が、寛解維持効果はないことに留意したい⁵⁾。メタ分析で採用されたランダム化比較試験では、患者の活動性が試験によりCDAI150～450と幅広く、プラセボ、5-ASA製剤いずれに対しても有効性を示している⁴⁾が、適応となる病態は抗TNF- α 抗体の登場により変りつつある。

強力な抗炎症作用を有する一方で易感染性、耐糖能低下、創傷治癒遅延、骨粗鬆症など問題となる副作用が多く、またもともと寛解維持効果がないため、長期投与は避けるべきである⁶⁾。5-ASA製剤

で寛解導入できない症例にステロイド剤の経口投与が推奨され、反応例・抵抗例いずれにおいても徐々に減量して中止する^{1,2,6,7)}。軽症あるいは中等症例の寛解導入に全身性副作用を軽減したブデゾニド（本邦未承認）9mg/日の投与が有効である^{2,3,8)}。

IV-3. 5-ASA 製剤

CQ3. 5-ASA 製剤にはどのような有益性・有害性があり、適応をどう考えるのか？⁹⁻¹¹⁾

- 5-ASA 製剤は活動期 CD に対して臨床的効果がある：A（海外 I；8）
- 寛解期 CD に対する 5-ASA 製剤の寛解維持効果は限定的であるが有害性は低い：A（海外 I；8）

【解説】

軽症から中等症の CD 患者を対象としたランダム化比較試験のメタ分析の結果、1日 4g のメサラジンはプラセボに比べ CDAI を減少させた⁹⁾。

一方内科的治療で導入された CD 患者の寛解維持効果を検討したメタ分析の結果、5-ASA 製剤がプラセボを上回るというエビデンスは得られなかったが¹⁰⁾、その後、オルサラジンを除く 5-ASA 製剤のメタ分析では有意に寛解維持効果を認めるとする報告もある¹¹⁾。

5-ASA 製剤は非常に安全性の高い薬剤であることから、現実には軽症ないし中等症の CD 治療がまず 5-ASA 製剤から開始されることは多く、寛解維持目的に長期にわたって投与されることも多い。

IV-4. 免疫調節薬

CQ4. 免疫調節薬にはどのような有益性・有害性があり、適応をどう考えるのか？^{12,13)}

- AZA と 6-MP^{*}は CD の寛解導入に有効であるが、副作用には注意が必要である：A（海外 I；8）
※保険非適用
- AZA は CD の寛解維持に有効であり、ステロイド減量効果を有する：A（海外 I；9）

【解説】

活動期 CD 患者の寛解導入に、AZA（アザチオプリン）2.0～3.0 mg/kg/day と 6-MP（6-メルカプトプリン）50 mg/day（または 1.5 mg/kg/day）は有効である¹²⁾。

また、AZA 1.0～2.5 mg/kg/day は寛解期にある CD 患者の再燃を 6 ヶ月から 2 年間抑制する効果があり、ステロイド減量効果があるのでステロイド剤からの離脱にも有用である。しかし長期の寛解維持効果に関しては不明である¹³⁾。高用量（2.5 mg/kg/day）の AZA は低用量（1.0 または 2.0 mg/kg/day）より寛解維持効果が高い。

これらの薬剤は遅効性であり、また重篤な副作用の可能性（骨髄抑制、膵炎など）もあるので、十分に利害を勘案して使用すべきである。特に日本人ではこれらの薬剤の代謝酵素の問題から用量依存性の副作用を生じやすい点に注意しなければならない。したがって、通常欧米より少量（AZA 50～100mg/day）が投与されることが多い。

IV-5. インフリキシマブ

CQ5. インフリキシマブにはどのような有益性があり、適応をどう考えるのか？^{14,16)}

- インフリキシマブはCDの寛解導入に有効である：A（海外I；9）
- インフリキシマブで寛解導入されたCD患者において、寛解維持とともに瘻孔閉鎖維持効果を有する：A（海外I；8）

【解説】

抗TNF- α 抗体の一つであるインフリキシマブの活動期CD患者に対する寛解導入効果をみた一つのランダム化比較試験では、5 mg/kgの単回投与はCDの寛解導入に有効であった¹⁴⁾。一方インフリキシマブ（5 mg/kgまたは10 mg/kg）の8週間隔投与は、インフリキシマブによる寛解導入治療が有効であったCD患者の寛解維持、および瘻孔の閉鎖維持に効果があった^{15,16)}。

実際の治療では単回投与に続いての8週間隔維持投与ではなく、5 mg/kgを0, 2, 6週に投与した後8週間隔の維持投与を行なう。ただし効果が認められない場合は漫然と投与を続けるのではなく、他の治療法を考慮すべきである。

CQ6. インフリキシマブによりどのような有害性があるか？^{15,17-22)}

- インフリキシマブ投与患者に重症感染症や日和見感染症が報告されている：B（海外IVa；8）
- インフリキシマブは結核感染（再活性化を含む）の機会を増加させる：B（海外IVa；8）
- インフリキシマブ投与により腸管狭窄がより悪化することはない：C2（海外IVa；6）
- インフリキシマブ投与患者にリンパ腫を含む悪性腫瘍の発症が報告されている：B（海外IVa；8）

【解説】

インフリキシマブに関するメタ分析によれば、重症感染症の発症率はインフリキシマブとプラセボで有意差がない¹⁵⁾。6000人を超えるTREAT登録前向き調査の多変量解析から、重症感染症を増加させる要因はインフリキシマブの使用ではなく、ステロイド、麻薬性鎮痛薬の使用とCDの重症度であるとされている¹⁷⁾。また、複数の免疫調節薬の併用と高齢が日和見感染のリスクを増加させることが示されている¹⁸⁾。

しかしインフリキシマブは結核感染の再活性化あるいは発症を増加させることが知られている、さらに肺外病変や播種性結核が多いことも知られている¹⁹⁾。投与開始前に結核感染のスクリーニングを行ない、必要に応じて抗結核薬の予防投与を行なうべきである。

同じくTREAT登録調査によれば、インフリキシマブ投与を受けた患者に腸管狭窄の悪化が多くみられたが、多変量解析により危険因子と判断されたのは、罹病期間、重症度、小腸病変、新規ステロイド治療のみであった²⁰⁾。インフリキシマブ投与と狭窄の発生には肯定的な論文は少ないが、臨床的には治療開始後に狭窄の悪化や閉塞が起こる危険はあることを患者に説明し、外科との連携を図っておくことが肝要である。

さらにTREAT登録調査から、リンパ腫を含む悪性腫瘍の発症率は、インフリキシマブ投与群と非投与群で差がなかった²¹⁾。またイタリアで行なわれた多施設matched pair比較試験でも同様の結果が得られた²²⁾。しかしいずれも観察期間がまだ十分に長くないため、インフリキシマブ治療開始前に

このリスクに関して患者と十分に話し合うべきである。

IV-6. 抗菌薬

CQ9. 抗菌薬にはどのような有益性・有害性があり、適応はどう考えるのか？²³⁻²⁷⁾

- 抗菌薬^{*}はCDの臨床症状の改善に有効な場合がある：A（海外I；8）※保険非適用
- 小腸病変より大腸病変に対して有効性が高い：A（海外II；8）

【解説】

CDの治療に、メトロニダゾールやシプロフロキサシンなどの抗菌薬を用いる場合がある。活動期CDに対する抗菌薬の有効性について複数のランダム化比較試験が行われ、臨床症状の改善に有効であることが示されている²³⁻²⁶⁾。病変部位別の比較では、小腸病変より大腸病変に対して有効性が高いとされる²⁶⁾。さらに術後再発の防止における抗菌薬投与の有効性を示す報告もある²⁷⁾。しかしCDに対する抗菌薬療法の適応や具体的な治療法は確立していないのが現状である。

なお抗菌薬を長期間使用する場合は副作用に対する注意が必要で、とくにメトロニダゾールは末梢神経障害をきたすことがある。

IV-7. 経腸栄養療法

CQ10. 経腸栄養療法にはどのような有益性・有害性があり、適応はどう考えるのか？²⁸⁻³⁵⁾

- 活動期CDに対する経腸栄養療法の寛解導入効果は、副腎皮質ステロイド剤と同等かやや劣る：A（日本III・海外I；8）
- 成分栄養療法はCDの寛解維持に有効である：A（日本II；8）
- 経腸栄養療法は安全面で優れているが、受容性の維持が難しい場合が多い：C1（日本VI；8）

【解説】

活動期CDに対する経腸栄養療法の寛解導入効果は、副腎皮質ステロイド剤とほぼ同等かやや劣ることが複数のランダム化比較試験で示されている²⁸⁻³²⁾。なお日本の報告では、成分栄養剤による経腸栄養療法のほうが寛解導入率は高く、とくに腸管病変の改善に優れている³²⁾。また副腎皮質ステロイド剤より経腸栄養療法のほうが安全性は高い。

経腸栄養療法にはCDの寛解維持効果もあり、総摂取カロリーの半分を成分栄養剤で摂取すれば寛解維持に有効であることが示されている³³⁾。さらに1日30kcal/kg以上の成分栄養療法の継続が再発防止に有効であることも報告されている^{34, 35)}。しかし長期にわたり経腸栄養療法を継続することは、患者の受容性が低下し困難な場合が少なくない。

CQ11. 消化態栄養剤と半消化態栄養剤の治療効果に差はあるのか？^{28, 29, 36, 37)}

- 活動期CDに対する寛解導入効果は、消化態栄養剤と半消化態栄養剤で差を認めない：A（日本III・海外I；7）

【解説】

消化態栄養剤はアミノ酸やオリゴペプチドを窒素源とし脂肪の含有量が少ない経腸栄養剤であるた

め、腸管での消化吸収が容易である。消化態栄養剤のなかで成分栄養剤は、窒素源がアミノ酸で脂肪をほとんど含まない。半消化態栄養剤は蛋白質を窒素源とし、脂肪もある程度含有する経腸栄養剤である。半消化態栄養剤のほうが、各種栄養素がバランスよく配合され、経口摂取も容易である。活動期 CD に対する各種経腸栄養剤の治療効果の差異については多くのランダム化比較試験がなされ、消化態栄養剤と半消化態栄養剤の寛解導入効果に明らかな差を認めないことが示されている^{28, 29, 36, 37}。わが国では、半消化態栄養剤より消化態栄養剤が臨床的に優れるとの意見もある。

CQ12. 経鼻チューブを用いた経腸栄養剤の投与はどのようなときに必要なのか？

- 経腸栄養剤を一定速度で投与したい場合、経口摂取が難しい場合、在宅で夜間睡眠中に経腸栄養剤を投与したい場合などに必要になる：C1（日本 VI・海外 VI；8）

【解説】

CD に対する経腸栄養剤の投与は、経口的に摂取する方法と、経鼻チューブを胃または十二指腸へ挿入して行う経管法とがある。味がよくない消化態栄養剤は経口摂取が難しいため、経管法で投与するが多い。また、経腸栄養ポンプを用い経鼻チューブから一定速度で経腸栄養剤を投与したほうが、下痢や腹痛などの副作用が少ない。なお在宅で経腸栄養療法を行う際に、夜間睡眠中に経鼻チューブを介して経腸栄養剤を投与することができる。

IV-8. 経静脈栄養療法

CQ13. 経静脈栄養療法にはどのような有益性・有害性があり、適応はどう考えるのか？^{1, 37-40}

- 活動期 CD で、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は、絶食のうえ完全静脈栄養療法を行う：C1（日本 VI・海外 VI；8）
- 活動期 CD の寛解導入に完全静脈栄養療法は有効であり、経腸栄養療法と同等の治療効果を有する：B（日本 III・海外 III；8）
- 完全静脈栄養療法を行う際には、敗血症や肝機能障害などに注意が必要である：C1（海外 V；8）

【解説】

CD に対する中心静脈からの完全静脈栄養療法（total parenteral nutrition: TPN）の適応については、厚生労働省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班のクローン病治療指針改訂案に記載されている¹。しかし、実際には個々の患者の病状に応じて栄養法を選択する必要がある。経静脈栄養療法の中でも TPN は、活動期 CD に対して成分栄養剤などを用いた経腸栄養療法と同等の寛解導入効果を有することが、複数のランダム化比較試験により明らかにされている^{37, 38}。また TPN を行うことで腸管病変の改善も得られる^{37, 39}。TPN により病状が安定すれば、経腸栄養療法などに移行する。

なお中心静脈から TPN を行う際には、カテーテル感染に伴う敗血症や肝機能障害などを合併する場合がある。とくに在宅中心静脈栄養療法を継続している患者では、ポート部に感染すると敗血症へ進行する危険性が高く注意が必要である⁴⁰。

IV-9. 外科治療

CQ14. CD に対する外科治療の有益性および有害性は何か？⁴¹⁻⁴³⁾

- CD の合併症に対する外科治療により、症状を改善し QOL の向上が期待できる：B (海外 IVa ; 9)
- 外科治療により治療薬を減量し、薬剤の副作用を回避できる：C1 (日本 V・海外 IVa ; 7)
- 短腸症候群、縫合不全などの術後合併症を発症する危険性がある：C1 (日本 V・海外 V ; 8)

【解説】

CD に対する根治的な手術はない。外科治療の目的は、愁訴の原因となっている合併症による症状を改善して QOL の向上を図ることである⁴¹⁾。症状の改善により、ステロイドなどの治療薬を減量でき、薬剤の副作用（成長障害など）を回避できる可能性がある⁴²⁾。しかし、手術後も再発により再手術が必要となる場合もある（わが国の報告では初回手術後の 5 年再手術率は 28～30%⁴³⁾）。腸切除の繰り返しによる短腸症候群は患者 QOL を損なうため、切除は必要最小限に留める必要がある。

IV-10. 内視鏡的治療

CQ15. 内視鏡的バルーン拡張術にはどのような有益性・有害性があり、適応はどう考えるのか？^{44, 45)}

- 腸閉塞症状を伴う良性の消化管狭窄で、深い潰瘍や瘻孔の合併がないものが内視鏡的バルーン拡張術の適応になる：C1 (日本 VI・海外 VI ; 7)
- 腸閉塞症状の改善や外科手術の回避に有効なことがある：C1 (日本 V・海外 V ; 8)
- 穿孔などの偶発症や再狭窄に注意が必要である：C1 (日本 V・海外 V ; 9)

【解説】CD に対する内視鏡治療の多くは内視鏡的バルーン拡張術（以下拡張術）である。CD に合併する消化管狭窄のなかで、拡張術の適応になるのは腸閉塞症状を伴う比較的短く屈曲が少ない良性狭窄で、深い潰瘍や瘻孔を伴わないものである。したがって拡張術を行う前に、内視鏡や消化管造影で十分に狭窄部を観察する必要がある。CD に対する拡張術の有効性については、内外の多施設から報告されているが^{44, 45)}、とくに 4cm 以下の比較的短い狭窄で有効性が高い⁴⁴⁾。拡張術に伴う偶発症の発生率は 2% で、大部分は穿孔であった⁴⁵⁾。穿孔以外にも出血や瘻孔、膿瘍形成、さらには再狭窄などに注意する必要がある。

引用文献 (IV)

1. 飯田三雄：クローン病の薬物療法に関する研究:クローン病治療指針改定案(2007)。厚生科学研究費特定疾患補助対策事業難治性炎症性腸管障害調査研究班平成 18 年度研究報告書。27, 2007
2. Hanauer SB, Sandborn W; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol 2001; 96 : 635-43
3. Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al. European Crohn's and Colitis Organisation: European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. Gut 2006; 55 (Suppl 1): i16-35

4. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD006792
5. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, et al. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD000301
6. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. IBD Section, British Society of Gastroenterology : Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53 (Suppl 5): v1-16
7. Farrell RJ, Peppercorn MA: Medical management of Crohn's disease in adults. *UpToDate* last updated Nov. 28, 2007. www.uptodate.com
8. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD 000296
9. Hanauer SB, Stornberg ULF. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 379-88
10. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD003715
11. Steinhart AH, Forbes A, Mills EC, et al. Systemic review: the potential influence of mesalazine formulation on maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1389-1399
12. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000545
13. Pearson DC, May GR, Fick G, et al. Azathioprine for maintaining remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD000067
14. Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD003574
15. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD006893
16. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85
17. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621-30
18. Toruner M, Loftus Jr EV, Harmsen WS, et al. Risk factor for opportunistic infection in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 929-936
19. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-104
20. Lichtenstein GR, Olson A, Travers S, et al. Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1030-38
21. Lichtenstein GR, Cohen R, Feagan B, et al. Safety of infliximab and other Crohn's disease therapies—updated TREAT Registry data with over 10,000 patient-years of follow-up (abstr). *Gastroenterology* 2005; 128: A-580

22. Biancone L, Orlando A, Kohn A, et al. Infliximab and newly diagnosed neoplasia in Crohn's disease: a multicenter matched pair study. *Gut* 2006; 55: 228-233
23. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis of broad-spectrum antibiotic therapy in patients with active Crohn's disease. *Clin Ther* 2006; 28: 1983-8
24. Prantera C, Kohn A, Mangiarotti R, et al. Antimycobacterial therapy in Crohn's disease: results of a controlled, double-blind trial with a multiple antibiotic regimen. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 513-8
25. Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 328-32
26. Steinhart AH, Feagan BG, Wong CJ, et al. Combined budesonide and antibiotic therapy for active Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2002; 123 : 33-40
27. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2005; 128 : 856-61
28. Fernandez-Banares F, Cabre E, Esteve-Comas M, et al. How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease? A meta-analysis of the randomized clinical trials. *J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19: 356-64
29. Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR. Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 1056-67
30. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 744-53
31. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31 : 8-15
32. Okada M, Yao T, Yamamoto T, et al. Controlled trial comparing an elemental diet with prednisolone in the treatment of active Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 1990; 37: 72-80
33. Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S, et al. Effectiveness of an 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's disease: A randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 24: 1333-40
34. Hirakawa H, Fukuda Y, Tanida N, et al. Home elemental enteral hyperalimentation (HEEH) for the maintenance of remission in patients with Crohn's disease. *Gastroenterol Jpn* 1993 ; 28 : 379-84
35. Esaki M, Matsumoto T, Hizawa K, et al. Preventive effect of nutrition therapy against postoperative recurrence of Crohn's disease, with reference to findings determined by intra-operative enteroscopy. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40:1431-7
36. Sakurai T, Matsui T, Yao T, et al. Short-term efficacy of enteral nutrition in the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled trial comparing nutrient formulas. *J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26: 98-103
37. 小林清典, 勝又伴栄, 横山薫, 他. 活動期 Crohn 病に対する栄養療法の無作為比較試験. *日消誌* 1998; 95 : 1212-21

38. Jones VA. Comparison of total parenteral nutrition and elemental diet in induction of remission of Crohn's disease. Long-term maintenance of remission by personalized food exclusion diets. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 100S-107S
39. Fuchigami T, Ohgushi H, Imamura K, et al. Effects of total parenteral nutrition on colonic lesions in Crohn's disease: Radiographic and endoscopic study. *Gastroenterol Jpn* 1982; 17: 521-9
40. Galandiuk S, O'Neill M, McDonald P, et al. A century of home parenteral nutrition for Crohn's disease. *Am J Surg* 1990; 159: 540-4
41. Thirlby RC, Land JC, Fenster LF, et al. Effect of surgery on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Arch Surg* 1998; 133: 826-32
42. Homer DR, Grand RJ, Colodny AH. Growth, course, and prognosis after surgery for Crohn's disease in children and adolescents. *Pediatrics* 1977; 59: 717-25
43. 福島恒男, 杉田昭. プロジェクト研究 Crohn 病術後再発因子の検討. 厚生省特定疾患 難治性炎症性腸管障害調査研究班 平成6年度研究報告書 班長 武藤徹一郎. p99-102,1995
44. Matsui T, Tsuda S, Matake H, et al. Long-term outcome of endoscopic balloon dilation in obstructive gastrointestinal Crohn's disease. *Dig Endosc* 2004; 16 (suppl 1), S27-S30
45. Hassan C, Zullo A, Francesco VD, et al. Systematic review: endoscopic dilation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1457-94

V. 活動期の治療

V-1 軽症～中等症

CQ1. 軽症～中等症の活動期CDはどのように治療を開始するか? 1-13)

- 大腸の軽症～中等症活動期CDに対しては、SASPを投与する：A (海外Ⅱ；8)
- SASPは小腸病変に対しては有効でない：B (海外Ⅲ；8)
- 5-ASA製剤の効果は限定的であるが、重篤な副作用が少なく投与しやすいことから、第1選択的に用いることが多い：A (海外Ⅰ；8)
- CDの大腸病変に対して、シプロフロキサシン*1000mg/日の投与もASA製剤と同等の効果が期待できる：B (海外Ⅲ；7) ※保険非適用
- 活動期CDに対する経腸栄養療法の寛解導入効果は、副腎皮質ステロイド剤と同等かやや劣る：A (日本Ⅲ・海外Ⅰ；8)

【解説】

Ⅱ-9でも記載されているように、日常診療でCDの重症度を決定する厳密な基準はなく、臨床所見から総合的に判断される¹⁾。ここでは「外来通院が可能で経口摂取が可能であり、かつ脱水、発熱、腹部の圧痛、閉塞、10%を超える体重減少などの所見を認めない症例」などを想定している¹⁾。

軽症～中等症の活動期大腸CDに対するSASP(サラゾスルファピリジン)の有効性は、メタ分析および複数のランダム化比較試験で示されている²⁻³⁾。ただし、小腸病変に対しては有効ではない⁴⁾。また、メサラジンの有効性はいくつかの研究で示されてきた⁵⁻⁸⁾。最近のメタ分析ではプラセボ群と

比較してメサラジン群における CDAI スコアの低下が示された⁴⁾。選択肢の限られているわが国では、重篤な副作用が少なく使いやすい薬剤として、回腸・大腸病変に対してメサラジンが広く用いられている。

● 軽症～中等症の活動期 CD に対して、シプロフロキサシン 1g/日は、メサラジン 4g/日と同等の効果を示すことがランダム化比較試験で示されている⁹⁾。

経腸栄養療法とステロイド剤を比較したメタ分析では、ステロイド剤が効果に優れるという結論が示された¹⁰⁻¹¹⁾。しかし、成分栄養剤を用いた栄養療法は、寛解導入に関してステロイド剤（プレドニゾン 0.5mg/kg/日）と同等の効果が期待でき、栄養状態はステロイド剤を投与した場合より改善することが小さなランダム化比較試験で示されている¹²⁾。また、わが国の報告では、成分栄養剤による経腸栄養療法の方が寛解導入率は高く、特に腸管病変の改善に優れている¹³⁾。欧米では、回腸～右側結腸病変に対して、全身の副作用が少ないステロイド剤であるブデソニドが用いられる。ブデソニドはメサラジンより寛解導入率が高いことが示されている。

V-2 中等症～重症

CQ2. 中等症～重症の活動期 CD はどのように治療を開始するのか？^{1,4,14-18)}

- 経口ステロイド剤（プレドニゾン 40mg/日程度）を投与する：B（海外Ⅲ；8）
- ステロイド剤が無効な場合はインフリキシマブの投与を考慮する：A（海外Ⅱ；8）
- 活動期 CD に対する経腸栄養療法の寛解導入効果は、副腎皮質ステロイド剤と同等かやや劣る：A（日本Ⅲ・海外Ⅰ；8）

【解説】

ここでの中等症～重症とは、「軽症～中等症に対する治療が無効であった症例、あるいは発熱、10%を超える体重減少、貧血、腹痛、閉塞を伴わない嘔気・嘔吐などの症状を示す症例」などを想定している¹⁾。

CDの寛解導入におけるステロイド剤の有効性はランダム化比較試験で示されている^{4,14)}。しかし、ステロイド剤には寛解維持効果はない¹⁴⁾。ステロイド剤を減量中の症状増悪、中止後短期間の再燃あるいは中止後に再燃を繰り返す例では AZA や 6-MP 等の免疫調節薬の併用を考慮する。AZA または 6-MP が副作用のために使用できない場合には、海外ではメトトレキサート (MTX) も有効とされ使用されている^{15,16)}。

ステロイド無効例あるいは免疫調節薬無効例に対するインフリキシマブの有効性は、単回投与あるいはスケジュールされた連続投与のいずれでも証明されている^{17,18)}。

V-3 重症～劇症

CQ3. 重症～劇症の CD はどのように治療を開始するのか？^{1,19)}

- 原則として入院の上、必要に応じて絶食、輸液、輸血を考慮し、感染の徴候があれば抗菌薬を開始する：C1（日本Ⅵ・海外Ⅵ；8）

- 感染を除外し、ステロイド剤（プレドニゾロン換算 40～60mg/日）を経静脈的に投与する：C1（日本 VI・海外 VI；8）
- 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：C1（海外 V；8）
- 全身状態不良例，内科的治療不応例では，早期の外科コンサルトを考慮する：C1（日本 VI・海外 VI；8）

【解説】

ここでの重症～劇症とは、「経口ステロイド剤投与にも関わらず症状が持続する症例，または高熱，持続性嘔吐，腸閉塞，反跳痛，悪液質，膿瘍などをきたした症例」を想定している¹⁾。

重症例は原則として入院のうえ，積極的な全身管理が必要である。経口投与後のステロイド剤の吸収は一定ではなく，経静脈投与のほうが薬物動態学的に有利である¹⁹⁾ため，重症例では経静脈投与を優先する。

他の治療に反応しない劇症例でのインフリキシマブの効果に関するエビデンスは限定的であるが，選択肢の一つとして考慮できる。しかしインフリキシマブ使用に際し，膿瘍などの感染症の合併を否定する必要がある。循環動態の不安定な重症例，腹膜刺激症状のある症例などは外科的治療の適応となることもあるので，早期の外科コンサルトが望ましい。

V-4 病変範囲による治療

CQ4. 小腸型，大腸型，小腸・大腸型では治療が異なるのか？^{2,3)}

- 病変範囲により治療選択肢が異なる：C1（日本 VI・海外 VI；8）
- SASP は大腸病変のみに効果がある：A（海外 II；8）
- 抗菌薬[※]は小腸病変よりも大腸病変に対して効果がある：B（海外 III；8）※保険非適用
- 経腸栄養療法は小腸病変に対してより効果的である：A（日本 III・海外 I；8）

【解説】

CD 治療薬の作用機序や作用部位を考察することにより，病変範囲に応じた使い分けが推察でき，また実際に有効性が得られる病変部位が確認されている場合もある。SASP は軽症の大腸病変に対してのみ有効である^{2,3)}。抗菌薬，とくにメトロニダゾールは，一般に大腸型や肛門周囲病変に対する有効性が知られている。経腸栄養剤の効果は小腸病変に対してより顕著である。メサラジンは小腸・大腸に効果を発揮し，全身性のステロイド，免疫調節薬，インフリキシマブは病変部位を選ばない。

CQ5. CD の上部消化管病変はどのように治療するのか？^{1,20)}

- 上部消化管の活動期 CD に対してはプロトンポンプ阻害薬（PPI）[※]を投与する：C1（海外 VI；7）※保険非適用
- 上記に加え，ステロイド剤，AZA，6-MP などの免疫調節薬を必要に応じて投与する：C1（海外 VI；7）
- 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：C1（海外 VI；8）
- 閉塞症状を伴う上部消化管病変に対しては，内視鏡的拡張術あるいは外科的治療を考慮する：C1

(海外 VI ; 8)

【解説】

上部消化管の活動期 CD に対する治療に関するエビデンスはきわめて不足している。上部消化管の炎症性病変に対し、他部位と同様の治療に PPI を併用する機会が多い^{1,20)}。5-ASA 製剤は、そのままでは上部消化管粘膜に作用しないため、擦り潰して内服する試みもなされているが、その効果と安全性は十分検証されていない。

V-5. 肛門部病変

CQ6. CD の肛門部病変はどのように治療するのか? ²¹⁻²⁵⁾

- まず腸管病変に対する治療を行い、肛門病変の改善を待つ : C1 (日本 VI・海外 VI ; 8)
- 痔瘻の内科的治療としてインフリキシマブが有効である : A (海外 II ; 8)
- 痔瘻の内科的治療として、抗菌薬や免疫調節薬の有効性が示されている : A (海外 I ; 8)
- 痔瘻の外科的治療では seton 法が有効であるが、重症例では人工肛門も考慮する : B (日本 V・海外 V ; 9)

【解説】

CD の肛門部病変には、原発病変 (裂肛, 深い潰瘍(cavitating ulcer), 縦走潰瘍を伴う痔核様病変 (ulcerated pile)など) と続発性難治性病変 (肛門周囲膿瘍, 痔瘻など) がある, CD に特有な肛門病変に対しては, まず腸管病変に対する内科的・外科的治療を行い, 同時に肛門病変の改善を待つことから始める. CD に続発する肛門病変のうち, 痔瘻に対しては seton 法が有効である. 通常型病変に対しては一般的な治療法で対処する^{21,22)}. 海外のランダム化比較試験により, 痔瘻に対するインフリキシマブの有効性が示されている²³⁾. インフリキシマブの投与を行う場合には, 膿瘍などの感染がコントロールされていることを確認して使用する. 抗菌薬 (メトロニダゾールなど) に関するランダム化試験の検討は無いが, 限定的なエビデンスと臨床例での評価が得られている. 免疫調節薬 (アザチオプリンなど) の痔瘻に対する有効性は複数のランダム化比較試験やメタ分析で示されている^{24,25)}.

V-6. 難治例

CQ7. 種々の内科的治療に抵抗する難治例はどのように治療するのか? ^{20,26)}

- 内科的治療に抵抗し合併症による症状が改善しない場合は, 外科的治療を考慮する : B* (日本 VI・海外 VI ; 9)
- 外科的治療の適否は, 消化器内科医, 外科医, 患者間で十分協議して決定する : B* (日本 VI ; 9)

【解説】

CD に対する基本的な治療は内科的治療であり, 外科的治療は次の手段である. しかし, 内科的治療に抵抗し日常の QOL が極めて損なわれている場合, 薬剤の重篤な合併症が認められる場合, 内科的治療で改善が望めないような線維性の狭窄病変がある場合などは外科治療を考慮する必要がある^{20,26)}. 外科的治療の適否は外科医のみが決定するものではなく, 関係する医療提供者と患者間で十分協

議して決定する必要がある。

V-7. 瘻孔

CQ8. CD の瘻孔にはどのように対処するのか？^{24, 27, 28)}

- 免疫調節薬は瘻孔の治療に有効であるが、効果発現が遅い：A（海外Ⅰ；8）
- 瘻孔の治療にインフリキシマブが有効である：A（海外Ⅱ；9）
- 高度な吸収不良障害を認める内瘻は外科治療の適応である；B（日本Ⅵ・海外Ⅵ；8）
- 膿瘍を形成する瘻孔は外科治療を考慮する：B*（日本Ⅵ・海外Ⅵ；9）

【解説】

CD では、腸管腸管瘻などの内瘻と腸管皮膚瘻などの外瘻を合併することがある。無症状の瘻孔や内瘻に対する治療の適否に関してはコンセンサスが得られていない²⁷⁾。

瘻孔に対する内科的治療としては、海外のランダム化比較試験のメタ分析より、免疫調節薬の有効性が示されている²⁴⁾。その効果発現に平均3ヶ月以上を要することが難点である。海外の大規模ランダム化比較試験（ACCENT II）でインフリキシマブの有用性が示されている²⁸⁾。

内科的治療で改善が得られない場合には外科治療を考慮する。内瘻で高度な吸収不良障害がある場合、尿路感染を繰り返す場合、外瘻で腸液の漏出が過多の場合、肛門周囲の外瘻で疼痛を認め膿瘍形成を伴う場合などは外科手術の適応となる²⁷⁾。

V-8. 狭窄

CQ9. CD による腸管狭窄にはどのように対処するのか？²⁹⁻³¹⁾

- 炎症所見が高度の場合はステロイド剤の投与を行う：C1（日本Ⅵ・海外Ⅵ；7）
- 薬物治療や減圧で改善しない場合は、内視鏡的拡張術を考慮する：C1（日本Ⅴ・海外Ⅴ；7）
- 内科的治療で改善しない場合は、外科手術を考慮する：B*（日本Ⅴ・海外Ⅴ；9）

【解説】

腸管狭窄は急性炎症による粘膜浮腫や、腸管全層の線維性変化などにより認められ、炎症が主体の狭窄ではステロイド剤などの内科的治療で改善することもある²⁹⁾。抗炎症治療で症状が改善しない場合は線維化による狭窄を考え、狭窄長、狭窄数、潰瘍の有無などから、内視鏡的拡張術の可能性を検討する。内視鏡的拡張術は、栄養療法などで炎症を落ち着かせ、潰瘍が消失・縮小した時点で行うのがよい。海外では、内視鏡的拡張術により40%の症例で良好な結果が得られたと報告されており³⁰⁾、わが国の報告でも内視鏡的拡張による手術回避率は5年で58%とされている³¹⁾。有狭窄例に対するインフリキシマブ治療の適否に関しては結論が出ていない。

V-9. 出血

CQ10. CD 病変からの出血にはどのように対処するのか？³²⁻³⁵⁾

- まず全身管理、薬物治療などの保存的治療を行う：C1（日本Ⅴ・海外Ⅴ；9）
- インフリキシマブが止血に有効であったとする報告がある：C1（日本Ⅴ・海外Ⅴ；8）