

潰瘍性大腸炎・クローン病の診断基準および重症度基準の改変

研究分担者 松井 敏幸 福岡大学筑紫病院消化器内科 教授

研究要旨: 1) 潰瘍性大腸炎(UC)診断基準(案); これまでの検討をもとに2010年2月にUCの診断基準(案)の改訂を行い、胃十二指腸病変、術後回腸囊炎、Indeterminate colitis、難治例の定義(1. ステロイド抵抗例 2. ステロイド依存例 3. ステロイド以外の内科治療抵抗例)について新たに記載あるいは補筆できた。しかし早期病変・初発例の診断や難治例の定義および寛解者や軽快者の定義を明確にする必要があることが明らかとなった。この作業には2010.3に出版した「炎症性腸疾患の疾患活動性評価指標集」を活用し、指標を標準化して定義作成を行っていく。2) クローン病(CD)の診断基準(案); 2010年2月に改訂された診断基準について本研究班の34名の委員によるアンケート調査を行った結果、CDの診断基準にEuropean Crohn's Organization (ECCO)の分類に準じた重症度分類を診断基準に追加すること、疾患パターンについて記載を改訂することとなった。また288例のCD診断状況の調査では、本邦のCD診断は、診断基準の「主要所見の縦走潰瘍または敷石像を有するもの」が確診例の90%に寄与していた。すなわち本邦では主要所見をもとにCDの大半は確診されており診断基準(案)は妥当と考えられる。今後、特徴的な肛門病変などの副所見の出現頻度についても再検討し、この診断基準で副所見が有効に活用されるか、さらにはこの診断基準の精度を図るための調査が必要となる。

共同研究者 平井郁仁、久部高司 福岡大学筑紫病院  
消化器内科

A. 研究目的

- 1) 潰瘍性大腸炎(UC)診断基準(案)(2010.2作成)について検討する。
- 2) クローン病(CD)診断基準(案)(2010.2作成)の追加項目と診断状況について検討する。

B. 研究方法

- 1) 潰瘍性大腸炎(UC)診断基準(案)について討議による再検討を行った。
- 2) クローン病(CD)診断基準(案)について34名の委員によるアンケート調査を行った。

(倫理面への配慮)

患者個人の情報に配慮して研究を行った。

C. 研究結果

- 1) 18名の本研究班の委員によるアンケート調査ならび

に研究班会議での討議に基づき2010.2に作成した潰瘍性大腸炎(UC)診断基準(案)では胃十二指腸病変、術後回腸囊炎、Indeterminate colitisについて新たに記載あるいは補筆できた。さらに、治療反応性に基づく難治性潰瘍性大腸炎の定義については1. 厳密なステロイド療法にありながら、次のいずれかの条件を満たすもの。①ステロイド抵抗例(プレドニゾロン1-1.5mg/kg/日の1-2週間投与で効果がない)②ステロイド依存例(ステロイド漸減中の再燃)2. ステロイド以外の厳密な内科的治療下にありながら、頻回に再燃をくりかえすあるいは慢性持続型を呈するもの。と定義した。しかし早期病変・初発例の診断や難治例の定義についてはさらに検討が必要であることが明らかとなった。さらに医療経済的な面からも診断基準に寛解者や軽快者の定義を明確にする必要があることが明らかとなった。

2) アンケート調査を行った結果、CDの診断基準に重症度分類の記載がないことおよび疾患パターンについての記載が不十分であった。そこで重症度分類についてはCDAIや合併症、炎症所見、治療反応に基づく

European Crohn's Organization (ECCO) の分類に準じた重症度分類 (軽症、中等症、重症) を診断基準に追加することとなった。疾患パターンについては「疾患パターンとしては合併症のない炎症型、瘻孔形成を有する瘻孔形成型と狭窄性病変を有する狭窄型に分類する」と記載を改訂することとなった。

288 例の CD 診断状況の調査では、本邦の CD 診断は、診断基準の {1} 「主要所見の縦走潰瘍または数石像を有するもの」が確診例の 90% に寄与していた。初診時から CD と確診されるまでの期間は平均 2.4 ヶ月で、CD 疑診例から確診までの期間は平均 16.2 ヶ月だった。また小腸病変の検索方法として経口小腸検査・ゾンデ法小腸二重造影検査が 70%、大腸内視鏡検査、ダブルバルーン小腸内視鏡検査が 50% で行われていた。さらに特徴的な肛門病変 (難治性痔瘻、肛門周囲膿瘍など) は 35% の症例に認められた。

#### D. 考察

1) 現行の UC 診断基準 (案) では新たな項目を追加できたが、難治性の定義や寛解・軽快の定義については検討を進めていく。この作業においては、これまでの検討をもとに 2010.3 に出版した「炎症性腸疾患の疾患活動性評価指標集」を活用して本邦で使用する指標を標準化し、定義作成を行っていく。

2) 現行の CD 診断基準 (案) では特徴的な肛門病変を副所見として組み入れたが、診断基準の {1} 「主要所見の縦走潰瘍または数石像を有するもの」が確診例の 9 割を占めていた。すなわち本邦では主要所見をもとに CD の大半は確診されており診断基準 (案) は妥当と考えられる。しかし、今回は内科系施設を中心としたアンケート調査であったため、今後、外科系施設にもアンケート調査を依頼し、特徴的な肛門病変を中心とした副所見の出現頻度についても再検討し、この診断基準で副所見が有効に活用されているか、さらにはこの診断基準の精度を図るための調査が必要となる。

また今回、診断基準に重症度分類を追加記載することとしたが、この指標が活動指数として妥当かあるいは治療効果を判定するには十分であるか検討をすすめる必要がある。

#### E. 結論

今回の検討から UC 診断基準 (案) および CD 診断基準 (案) は近年の動向に合致した診断基準の改訂が行えたが、いくつかの検討すべき項目も明らかとなった。

CD の診断基準 (案) には重症度分類を追加記載することとし、またこの診断基準の感度特異度を推定するために今後潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患症例を対照としたアンケート調査を実施する必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1, 著者名 : Hirai F, Matsui T, Aoyagi K, Inoue N, Hibi T, Oshitani N, Kobayashi K, Suzuki Y and Tanaka S.  
論文名 : Validity of activity indices in ulcerative colitis: comparison of clinical and endoscopic indices.

雑誌名 : Digest Endosc 22:39-44, 2010

2, 著者名 : Hisabe T, Matsui T, Miyaoka M, Ninomiya K, Ishihara H, Nagahama T, Takaki Y, Hirai F, Ikeda K, Iwashita A

論文名 : Diagnosis and clinical course of ulcerative gastroduodenal lesion associated with ulcerative colitis: possible relationship with pouchitis.

雑誌名 : Digestive Endoscopy 22:268-274, 2010

3, 著者名 : Hirai F, Beppu T, Sou S, Seki T, Yao K, Matsui T

論文名 : Endoscopic balloon dilation using double-balloon endoscopy is a useful and safe treatment for small intestinal strictures in Crohn's disease.

雑誌名 : Digestive Endoscopy 22:200-204, 2010

4, 著者名 : Murakami Y, Matsui T, Hirai F, Takatsu N, Takaki Y, Nagahama T, Hisabe T, Beppu T, Miyaoka M, Maki S, Takeichi M, Nishimura T, Ueki T, Yao K

論文名 : Efficacy of azathioprine in mild or moderate relapse of Crohn's disease: clinical and endoscopic evaluation.

雑誌名：Digestive Endoscopy 22:25-32, 2010

5, 著者名：松井敏幸

論文名：Crohn 病小腸病変に対する診断と治療の進歩

雑誌名：胃と腸 45(10):1579-1585, 2010

6, 著者名：松井敏幸、上野文昭

論文名：クローン病診療ガイドライン

雑誌名：日本消化器病学会雑誌 107(12):1887-1896, 2010

7, 著者名：渡辺守、松井敏幸、平井郁仁、鈴木康夫、田中信治、花井洋行、押谷伸英、蘆田知史、大草敏史、井上詠

論文名：炎症性腸疾患の疾患活動性評価指標集

雑誌名：難治性炎症性腸管障害調査研究に関する調査研究（渡辺班）平成 21 年度分担研究報告書別冊, 2010

8, 著者名：平井郁仁、別府孝浩、西村 拓、辛島嘉彦、二宮風夫、榎信一朗、高津典孝、関剛彦、久部高司、高木靖寛、八尾建史、松井敏幸、岩下明德

論文名：Crohn 病の小腸出血例の内視鏡診断—治療およびその臨床経過

雑誌名：胃と腸 45(3):379-387, 2010

#### 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

特になし

「難治性疾患の医療費構造に関する研究」班での議論から

研究代表者 渡辺 守 東京医科歯科大学消化器病態学分野 教授

研究要旨：炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎・クローン病）は患者数の増加により、「希少性」という難病の定義からは外れる可能性がある。治療の進歩にともない医療費の高騰は予想されるが、積極的治療介入に伴うことで、患者が寛解となり、その結果、社会に還元できる可能性も考慮される必要がある。しかし、その認定基準については、重症度などを考慮した見直しに関する議論が必要と考えられた。

共同研究者

長堀正和 東京医科歯科大学消化器内科 助教

A. 研究目的

炎症性腸疾患は希少性という観点からは、いわゆる「難病」の定義には収まらない可能性がある。また、近年、有効な治療法の進歩が目覚ましく、他の難病とは違った個別の議論が必要と考え、本班会議にて議論を促した。

B. 研究方法

「難治性疾患の医療費構造に関する研究」班（班長：北里大学神経内科：荻野美恵子）での議論を抜粋し、炎症性腸疾患における医療費の現状と問題点を示し、議論を促した。

C. 研究結果

社会保険支払基金からのデータをもとに、「難治性疾患の医療費構造に関する研究」班にてまとめた疾患別の医療費のデータを提示した。いわゆる 45 疾患の医療費において、クローン病、潰瘍性大腸炎はそれぞれ、全体の 17% および 12% を占めていた（解析：(株)健康保険医療情報総合研究書）。

また、難病の認定基準に関して、炎症性腸疾患同様に、患者数の多いパーキンソン病では、ヤールの重症分類が基準として使用されていることを紹介した。

D. 考察 E. 結論

炎症性腸疾患は他の難病とは異なり、治療により、

健常人と同様の社会生活および、社会貢献が期待できる点は、医療費を考えるうえにおいても考慮する必要があると思われる。同時に、パーキンソン病の例にあるように、一律の認定ではなく、重症度などによる、なんらかの基準を設けての、認定基準の見直しに関する議論が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Hyun SB, Kitazume Y, Nagahori M, Akira T, Fujii T, Tsuchiya K, Suzuki S, Okada E, Araki A, Naganuma M, Watanabe M: MR enterocolonography is useful for simultaneous evaluation of small and large intestinal lesions in Crohn's disease. *Inflam Bowel Dis.* (in press) 2010
- Kameyama K, Nemoto Y, Kanai T, Shinohara T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Sakamoto N, Totsuka T, Hibi T, Watanabe M: Il-2 is positively involved in the development of colitogenic CD4(+) Il-7Ralpha (high) memory T cells in chronic colitis. *Eur J Immunol.* 40: 2423-2436, 2010
- Zheng X, Tsuchiya K, Okamoto R, Iwasaki M, Kano Y, Sakamoto N, Nakamura T, Watanabe M: The suppression of Hah1 gene expression directly regulated by Hes1 via Notch signaling is

associated with goblet cell depletion in ulcerative colitis. **Inflammatory Bowel Diseases**. (in press) 2010

4. Shinohara S, Nemoto Y, Kanai T, Kameyama K, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Totsuka T, Ikuta K, Watanabe M: Upregulated IL-7R $\alpha$  expression on colitogenic memory CD4<sup>+</sup> T cells may participate in the development and persistence of chronic colitis. **J Immunol**. (in press) 2010
5. Akiyama J, Okamoto R, Iwasaki M, Zheng X, Yui S, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Delta-like 1 expression promotes goblet cell differentiation in Notch-inactivated human colonic epithelial cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. 393: 662-667, 2010

## 2. 学会発表

1. Fujii T, Kanai T, Tomita T, Nemoto Y, Totsuka T, Naganuma M, Nagahori M, Watanabe M: FTY720 suppresses the Development of Colitis by Modulating the Trafficking of Colitogenic CD4<sup>+</sup> T cells in Bone Marrow. 2010 Advances in Inflammatory Bowel Diseases Crohn's & Colitis Foundation's Clinical & Research Conference. Florida, 2010年12月10日
2. Nakamura T, Watanabe M: A long-term, fully-defined culture system for colonic epithelial cells that allows efficient expansion of stem cell compartment. The 1st JSGE International Topic Conference -Stem Cells in Digestive Organs-. Kamakura, 2010年9月25日
3. Watanabe M: Novel insight into the pathogenesis of inflammatory bowel disease. International Symposium of Advances in Medical and Surgical Treatment of Colorectal disorders 10-13 de august 2010. Chile, 2010年8月12日

4. Zheng X, Tsuchiya K, Okamoto R, Iwasaki M, Kano Y, Nakamura T, Watanabe M: Hes1 via Notch signaling directly suppresses Atoh1/Hath1 gene transcription, resulting in the goblet cell depletion of Ulcerative Colitis. DDW2010. New Orleans, 2010年5月3日
5. Watanabe M: Key issues in the pathogenesis of UC: How much do we know? 第96回 日本消化器病学会総会. Niigata, 2010年4月23日
6. 長沼 誠、渡辺 守: 難治性潰瘍性大腸炎に対するタクロリムス初期投与量と血中トラフ値の推移の検討 (多施設協同研究) . 第52回 日本消化器病学会大会. 横浜. 2010年10月14日
7. 根本泰宏、金井隆典、渡辺 守: 腸炎惹起性メモリーCD4<sup>+</sup>T 細胞再循環経路をターゲットとした炎症性腸疾患の治療戦略. 第52回 日本消化器病学会大会. 横浜. 2010年10月14日
8. 長堀正和、玄 世鋒、渡辺 守: クロウン病における thioprinies 併用 infliximab 計画的維持投与例の検討と、維持困難例での methotrexate の有用性. JDDW2010. 横浜. 2010年10月13日
9. 渡辺 守: 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究. 難治性疾患克服研究推進事業研究成果発表会 難治性疾患克服研究の成果と今後. 東京. 2010年5月23日
10. 長沼 誠、長堀正和、渡辺 守: Infliximab 時代における免疫調節剤の有用性. 第96回 日本消化器病学会総会. 新潟. 2010年4月22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  
特記事項なし

クローン病および潰瘍性大腸炎診療ガイドラインの作成と改訂

研究分担者 上野 文昭 大船中央病院 特別顧問

研究要旨：当研究班のプロジェクト研究グループと日本消化器病学会により共同開発されたクローン病診療ガイドライン案を基に、その後国内承認を受けた治療法を加えた追補改訂版を作成し、公開準備中である。また、前研究班で開発した潰瘍性大腸炎診療ガイドラインの英文版を作成し公開した。潰瘍性大腸炎診療ガイドラインは改訂計画が進行中である。

共同研究者

松本譽之<sup>1</sup>、伊藤裕章<sup>2</sup>、井上 詠<sup>3</sup>、小林清典<sup>4</sup>、小林健二<sup>5</sup>、杉田 昭<sup>6</sup>、鈴木康夫<sup>7</sup>、野口善令<sup>8</sup>、渡邊聡明<sup>9</sup>、松井敏幸<sup>10</sup>、渡辺守<sup>11</sup>、正田良介<sup>12</sup>、樋渡信夫<sup>13</sup>、尾藤誠司<sup>14</sup>、日比紀文<sup>3</sup>、中山健夫<sup>16</sup>、松岡克善<sup>3</sup>、Tung-Chun Lee<sup>17</sup> (兵庫医科大学下部消化管科<sup>1</sup>、医療法人錦秀会インフュージョンクリニック<sup>2</sup>、慶應義塾大学消化器内科<sup>3</sup>、北里大学東病院消化器内科<sup>4</sup>、大船中央病院光学診療部<sup>5</sup>、横浜市立市民病院外科<sup>6</sup>、東邦大学医療センター佐倉病院内科<sup>7</sup>、名古屋第2赤十字病院総合内科<sup>8</sup>、帝京大学医学部外科<sup>9</sup>、福岡大学筑紫病院消化器科<sup>10</sup>、東京医科歯科大学消化器内科<sup>11</sup>、国立国際医療センター総合外来部<sup>12</sup>、いわき市立総合磐城共立病院<sup>13</sup>、独立行政法人国立病院機構本部研究課臨床疫学推進室<sup>14</sup>、京都大学健康情報学<sup>15</sup>、Department of Medicine, National Taiwan University<sup>17</sup>)

第一に、開発に時間を要したためいくつかの最新情報が欠如している点である。基盤となった文献エビデンスは2008年までのものであり、出版時には過去2年分のエビデンスが採択されていなかった。この間すでに国内承認され、診療に浸透している有用な治療法も存在する。また出版社との契約上、有料コンテンツとなったため、広く社会に公開し診療に貢献するという診療ガイドラインの本質が担保されていないことが指摘される。

これらの欠点を是正すべく、新たに国内承認された治療法に関するエビデンスを追加し、さらに細の修正を加えた追補改訂版を作成した。作成にあたり、Double Standardを回避すべく、できる限り現在公表されている診療ガイドラインの推奨との整合性に配慮した。

国際的に情報共有を図る気運のある中、前研究班により開発され2006年に公表された潰瘍性大腸炎（UC）診療ガイドラインの英文版を作成した。

また最新のエビデンスを追加し、現在のわが国の診療の実情を考慮しながら改訂を図った。

A. 研究目的

クローン病と潰瘍性大腸炎の診療を支援する適切な2次情報源を開発し、科学的妥当性の高い診療指標を広く提供することにより、患者アウトカムの改善に寄与することを目的とした。

B. 研究方法

日本消化器病学会との共同開発により完成したクローン病（CD）診療ガイドラインが2010年4月に出版された。CDの診療に携わる医師を支援し適正な医療の一助として大きな期待が寄せられている診療ガイドラインではあるが、2つの問題点を抱えている。

倫理面への配慮

診療ガイドラインに関しては、開発委員と保健医療産業との利益相反を調査し開示した。また利益相反を回避するため、推奨ステートメント作成の基盤は文献エビデンスとし、評価委員会のコンセンサス形成はデルファイ法を用いた公式的手法とし、特定の個人の意見の介入による影響を防いだ。

### C. 研究結果

研究班プロジェクトグループによるCD診療ガイドライン追補改訂版では、診断基準を2010年の研究班案に変更した。また国内承認され診療に浸透している2つの治療法を中心に記載を修正した。治療法総論と中等症～重症の活動期の治療法として、生物学的製剤として定着しているインフリキシマブに加えアダリムマブを記載し、血球成分除去療法を、用手的に検索した文献エビデンスとともに追加した。現在作成委員会最終案が評価委員会において評価中であり、新しい推奨ステートメントと解説文が確定され次第、公開される予定である。

UC診療ガイドライン現行版を基に、2名の研究者が英文に翻訳し、開発グループの担当者が監修し、和文版同様に無料公開された。

UC診療ガイドラインの改訂は、当初できるだけ現行版を残し、必要な修正・加筆のみにとどめるよう計画された。しかしながら現行版の文献エビデンスは2004年までであり、その後すでに診療に用いられている有用な治療法が少なくない。このため、本格的な改訂作業が必要との結論に至った。系統的な文献検索を開始し、選別された文献を構造化抄録を作成し、新たな推奨ステートメントと解説を加える作業を計画中である。

### D. 考察

2010年4月に出版された日本消化器病学会との共同開発によるCD診療ガイドラインは、科学的妥当性の高い診療指針である。しかしながら、専門家の意見の介入過程を十分開示していない欠点が指摘できる。また、有料の出版物で利用者が限定されるため、広く一般社会へ貢献するという診療ガイドラインの本質が保たれていないという問題点も有している。また、日進月歩のCD診療において、すでに国内承認された有用な治療法が欠如している点も問題である。そこで、本研究班プロジェクトグループにより最新の適切な情報を網羅した追補改訂版を作成し、すべての医療提供者と一般に広く公開すべく準備中である。

本研究班プロジェクトグループが用いている文献エビデンスとデルファイ法による公式的に形成されたコンセンサスを統合した推奨グレードの設定は、科学的

妥当性を保持しながら臨床適用性と臨床適合性の高い推奨指標を提供できる独自の新しい手法であり、学術的意義を有すると考えられる。

また患者の視点を重視した診療ガイドラインの存在意義は大きく、患者数の増加とともに診療機会が増加した一般医への適切な診療指標の提供は、最終的には患者への貢献が期待され、社会的にもきわめて重要である。

診療に関するグローバル化の傾向は著しく、炎症性腸疾患においても世界の標準化が進んでいる。海外発信の情報はわが国で容易に入手可能であるが、日本からの情報発信が少ない現状を鑑み、UC診療ガイドラインの英文版を作成した。海外の、特に状況の類似するアジア諸国への有用な情報源として期待がもたれる。

### E. 結論

エビデンスを基盤とし、専門家の公式的コンセンサスを介入させた現行のCD診療ガイドラインに最新情報を追加し、無料公開を準備中である。また、現存するUC診療ガイドラインの英文版を作成した。さらに最新情報に基づいた改訂作業が進行中である。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

別紙業績フォーム参照

### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

潰瘍性大腸炎治療指針改訂

分担研究者 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<sup>1</sup>、杉田 昭<sup>2</sup>、余田 篤<sup>3</sup>、蘆田知史<sup>4</sup>、安藤 朗<sup>5</sup>、伊藤裕章<sup>6</sup>、押谷伸英<sup>7</sup>、金井隆典<sup>8</sup>、鈴木康夫<sup>9</sup>、長堀正和<sup>10</sup>、松井敏幸<sup>11</sup>、佐々木巖<sup>12</sup>、友政 剛<sup>13</sup>、田尻 仁<sup>14</sup>、福永 健<sup>1</sup>、樋田信幸<sup>1</sup>（兵庫医科大学内科学下部消化管科<sup>1</sup>、横浜市民病院外科<sup>2</sup>、大阪医科大学小児科<sup>3</sup>、札幌東徳洲会病院 IBD センター<sup>4</sup>、滋賀医科大学消化器内科<sup>5</sup>、錦秀会インフュージョンクリニック<sup>6</sup>、泉大津市立病院消化器内科<sup>7</sup>、慶応義塾大学消化器内科<sup>8</sup>、東邦大学佐倉病院消化器病センター<sup>9</sup>、東京医科歯科大学消化器内科<sup>10</sup>、福岡大学筑紫病院消化器内科<sup>11</sup>、東北大学生態調節外科<sup>12</sup>、パルこどもクリニック<sup>13</sup>、大阪府立急性期・総合医療センター小児科<sup>14</sup>）

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。最終的に第2回総会で得られたコンセンサスに基づき修正を行い、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、新たな薬物の保険適応（インフリキシマブ）があり、それに基づく治療法の修正、外科治療の修正などが行われた。

1. 本治療指針の対象や位置づけ明記した。
2. 難治例への治療内容をアップデートした。
3. 外科の内容をアップデートした。
4. 別表を新しく修正した。

（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。治療オプションの増えた難治例などへの治療法選択などでなお検討していく必要がある。

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

## 本治療指針の対象と位置づけ

この治療指針は、一般の医師が潰瘍性大腸炎患者を治療する際の標準的に推奨されるものとして、文献的なエビデンス、日本における治療の現況、保険適応などをもとに、本研究班に参加する専門家のコンセンサスを得て作成された。また、患者の状態やそれまでの治療内容・治療への反応性などを考慮して、治療法を選択(本治療指針記載外のものを含めて)する必要がある。本治療指針に従った治療で改善しない特殊な症例については、専門家の意見を聞くあるいは紹介するなどの適切な対応が推奨される。

本治療指針は、毎年必要な改訂を行う。

## 治療原則

重症度や罹患範囲・QOL(生活の質)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、寛解導入後は寛解維持治療を長期にわたり継続する。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、入院のうへ、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。また、内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。

劇症型は急速に悪化し生命予後に影響する危険があるため、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、短期間に全大腸炎型に進展しやすい、重症化しやすいなどの特徴があり、成長障害にも配慮した治療が必要である。薬用量等については、小児治療指針を参照のこと。

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。

ステロイド抵抗例などの難治例や重症例では、血球成分除去療法やシクロスポリン点滴静注・タクロリムスの経口投与・インフリキシマブの点滴静注などの選択肢があるが、必要に応じて専門家の意見を聞くことが望ましい。特に強い免疫抑制を伴う治療の重複使用においては、感染症などのリスクを考慮し慎重に行う。

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のこと。

## 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寛解維持療法を行う。

治療継続中に急性増悪を起こした場合や寛解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選択する。重症例、難治例は専門家に相談するのが望ましい。

## 寛解導入療法

### 1. 直腸炎型

5-ASA(5-アミノサリチル酸)製剤(ペンタサ<sup>®</sup>・サラゾピリン<sup>®</sup>・アサコール<sup>®</sup>)による治療を行う。これで改善がなければ、製剤(経口剤、坐剤、注腸剤)の変更や追加、あるいは成分の異なる局所製剤への変更または追加を行う。

局所製剤:5-ASA製剤では、坐剤としてはサラゾピリン<sup>®</sup>坐剤1日1~2gあるいは注腸剤としてはペンタサ<sup>®</sup>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<sup>®</sup>坐剤1日1~2mgまたはステロイド注腸(プレドネマ<sup>®</sup>注腸1日20~40mg、ステロネマ<sup>®</sup>1日3~6mg)を使用する。

経口剤:ペンタサ<sup>®</sup>錠1日1.5~4.0g<注1>またはサラゾピリン<sup>®</sup>錠1日3~4g<注2>、あるいはアサコール錠<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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には、左側大腸炎・全大腸炎の中等症に準じるが、副腎皮質ステロイド剤の全身投与(特に大量投与)は安易に行うべきではない。また、軽度の症状が残る場合、追加治療のメリットとデメリットを考慮し、経過観察するという選択肢もある。

※ 小児では短期間に全大腸炎型に進展しやすい。

### 2. 左側大腸炎型・全大腸炎型

#### A. 軽症

ペンタサ<sup>®</sup>錠1日1.5~4.0g<注1>またはサラゾピリン<sup>®</sup>錠1日3~4g<注2>、あるいはアサコール錠<sup>®</sup>1日2.4~3.6g<注1>を経口投与する。ペンタサ<sup>®</sup>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寛解維持療法を行う。

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り離脱も困難な場合(ステロイド依存例)は、難治例の(2)の【ステロイド依存例】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(1～2)または難治例の(1)の【ステロイド抵抗例】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。常に手術治療の適応に注意し、必要に応じて外科医等と連携して治療に当たる。

(2) 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<sup>®</sup>錠1日1.5～4.0gまたはサラゾピリン<sup>®</sup>錠1日3～4gの経口投与やアサコール錠<sup>®</sup>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(1)の【ステロイド抵抗例】の治療を行ってもよい。

(3) 前項の治療を行っても1～2週間程度で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)に従いステロイド強力静注療法、あるいは難治例の(2)に従い血球成分除去療法・シクロスポリン(サンディミュン<sup>®</sup>)静注療法・タクロリムス(プログラフ<sup>®</sup>)経口投与・インフリキシマブ(レミケード<sup>®</sup>)の点滴静注のいずれかの治療法を行う。

(4) 以上の治療でも明らかな改善が得られない、または改善が期待できない時は、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。

※ 重症例・ステロイド抵抗例の治療は専門知識を要するため、可能な限り専門家に相談することが望ましい。

## D. 劇症型(急性劇症型または再燃劇症型)

劇症型は、急速に悪化し生命予後に影響する危険があるため、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。強力静注療法の効果判定は、外科医等と連携の上、手術時機を失することの無いよう早期に行う。

(2) 以上の治療で激しい症状のほとんどが消失した場合は、この時点から重症の(1、2)に従いステロイド大量投与による治療に移行する。

(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、改善の無い例または改善が期待できな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線撮影などによる観察を行う。

## E. 難治例

適正なステロイド使用にもかかわらず、効果が不十分な場合(ステロイド抵抗例)と、ステロイド投与中は安定しているがステロイドの減量に伴い再燃増悪するステロイド依存例等よりなる。難治例の治療に当たっては、これまで投与した薬物による副作用、病態や治療による患者QOLの状態などによる手術適応を考慮し、それぞれのメリット・デメリットなどを患者と相談の上で治療法を選択する。

### (1) ステロイド抵抗例

ステロイドによる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。

重症度が中等症以上では血球成分除去療法やタクロリムスの経口投与(注8)・インフリキシマブの点滴静注(注9)・シクロスポリンの持続静注が選択可能である。

中等症で重症度が低い例では白血球除去療法が推奨される。重症度が高く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推奨される。これらで寛解導入された場合は寛解導入療法の項に示すようにアザチオプリンや6-MPによる寛解維持療法に移行する。なお、インフリキシマブの点滴静注で寛解に導入された場合は8週毎の投与による寛解維持療法が選択可能である。

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。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。

※ 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(アンチゲネア:C7-HRP等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。

#### (2)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<sup>®</sup>など)50~100mg/日または6-MP(ロイケリン<sup>®</sup>)30~50mg/日を併用する(注10)。これらの効果発現は比較的緩徐で、1~3ヶ月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適宜採血などを行いながら寛解維持療法としての投与を続ける。

上記で効果不十分あるいは免疫調節薬不耐例で活動期には、血球成分除去療法(注6)やタクロリムス経口投与(注8)やインフリキシマブの点滴静注(注9)も考慮する。

(3)これらの治療で効果が不十分、あるいはQOL(生活の質)の低下した例では手術を考慮する。

(4)小児では成長障害がみられる例においても手術を考慮する。

#### 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状態である。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)。

※ 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5-ASA製剤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の単独あるいは併用も有用である。

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

局所治療:ペンタサ<sup>®</sup>注腸 1日 1.0g(注11)またはサラゾピリ

ン<sup>®</sup>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の難治例では原則として免疫調節薬による寛解維持治療を行う。また、インフリキシマブで寛解導入を行った例では8週ごとのインフリキシマブ投与による寛解維持療法を行っても良い。

※ ステロイドには長期の寛解維持効果が乏しいことが知られている。

〈注1〉 寛解導入療法としてペンタサ<sup>®</sup>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<sup>®</sup>では1日3.6gが望ましい。小児でも高用量の効果が高いことが知られている。

〈注2〉 サラゾピリン<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>経口投与とペンタサ<sup>®</sup>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)。小児では水溶性プレドニゾロン1日 1.0~2.0mg/kgを目安とし、最大で1日60~80mg程度とする。
- ③ 広域スペクトル抗生物質を適宜併用する。
- 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 小児ではメチルプレドニゾロンのパルス療法が選択されることもある。
- ⑥ 強力静注療法の効果判定は、手術時機を失すことの無いように注意して行う。

〈注5〉 血球成分除去療法

アダカラム<sup>®</sup>を用いて顆粒球・単球を吸着除去する顆粒球除去療法(GMA)とセルゾーバ<sup>®</sup>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(LCAP)がある。

中等症では計10回、重症・劇症では計11回まで保険適応である。通常週1回行うが、症状の強い症例などでは週2回行ったほうが効果が高い。治療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り、有効性の判定も早期(2週間程度)に行なうべきである。なお、本治療は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)が出現したりする際は、手術や他の治療法へ変更する。

投与後1週間以内に明らかな改善効果を認めた場合は、最大14日間まで静注を継続する。静注中止後は、原則としてアザチオプリンあるいは6-MP(\*)の経口投与を直ちに開始し寛解維持療法に移行する。

本治療は、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、専門施設で行うのが望ましい。

〈注8〉 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。寛解導入後は、アザチオプリンや6-MPによる寛解維持療法に移行する。腎障害・手指振戦などの副作用に注意する。なお、本治療は専門施設で行うのが望ましい。

〈注9〉 インフリキシマブ 点滴静注

インフリキシマブは初回投与後さらに第2週、第6週に投与し、有効な場合は維持療法として以後8週間の間隔で投与が可能である。事前に感染症のチェック等を十分行い、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する。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。

なお、本治療は専門施設で行うのが望ましい

〈注10〉 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。通常アザチオプリンでは50mg/日程度、6-MPでは30mg/日程度より開始し、副作用や効果をみ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。

〈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。

小児ではペンタサ®錠 30~60mg/kg/日を、ペンタサ注腸®は1日1.0gを使用する。

(\*) 現在保険適応には含まれていない。

## 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・タクロリムス経口投与・インフリキシマブの点滴静注など）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)

直腸粘膜抜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 1〉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。

〈注 2〉小児成長障害に関しては思春期発来前の手術が推奨される。成長障害の評価として成長曲線の作成や手根骨の X線撮影などによる骨年齢の評価が重要であり、小児科医と協力し評価することが望ましい。

## 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。

## 小児潰瘍性大腸炎治療指針改訂案

### 小児期潰瘍性大腸炎の治療原則

小児潰瘍性大腸炎の治療に際しては、以下のことを配慮する必要がある。

- 1) 1) 発症後、直腸炎型が全大腸炎型に進展しやすいなど、成人に比して病変の広範囲化、重症化が見られやすい。そのため成人よりも積極的な治療を必要とする場合が多い。
- 2) 身長・体重・二次性徴・骨年齢などの成長速度を定期的に確認する必要がある。身長・体重の評価には成長曲線が有用である。成長障害の原因となるステロイドは、寛解維持の目的には使用しない。
- 3) 薬用量は原則として体重換算で決める。
- 4) 思春期に特徴的な心理的、社会的問題が存在し、専門的カウンセリングを含めた心理的サポートを考慮する必要がある。

### 小児薬用量

#### (1) 5-ASA 製剤

##### ① ペンタサ<sup>®</sup>錠

寛解導入療法: 50~100mg/kg/日, MAX 4.0g/日

(低用量で効果不十分な例では高用量に増量する。)

寛解維持療法: 30~60mg/kg/日

##### ② 経口サラゾピリン<sup>®</sup>: 40~100mg/kg/日, MAX 4.0g/日

#### (2) 局所製剤

##### ① ペンタサ注腸: 20mg/kg/日, MAX 1.0g/日

##### ② プレドネマ<sup>®</sup>注腸1日 (体重10~20kg: 5~10mg, 20~40kg: 10~20mg, 40kg以上: 20mg)

##### ③ ステロネマ<sup>®</sup>注腸1日 (体重10~20kg: 0.5~1.0mg, 20~40kg: 1~2mg, 40kg以上: 2mg)

##### ④ サラゾピリン<sup>®</sup>坐剤: 成人で1~2個/日

##### ⑤ リンデロン<sup>®</sup>坐剤1日 (体重10~20kg: 0.5mg, 20~40kg: 1mg, 40kg以上: 1~2mg)

#### (3) 経口・静注プレドニゾロン

軽症・中等症 0.5~1mg/kg/日, MAX 40mg/日,

中等症・重症 1~2mg/kg/日, MAX 60~80mg/日,

重症ではメチルプレドニゾロンのパルス療法が選択されることもある。パルス療法とは、メチルプレドニゾロン (30mg/kg/日: MAX 1.0g/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日間を休薬する。

プレドニゾロンの漸減はおよそ8~10週後に断薬できるように設定するが、病状により適宜設定する。

#### (4) 免疫調節薬

##### ① アザチオプリン (イムラン<sup>®</sup>など) 0.5~1.0mg/kg/日 で開始し、適宜増減 (MAX 2.5mg/日) する。

6-MP (ロイケリン<sup>®</sup>) はアザチオプリンの概ね半量を目安とする。

##### ② シクロスポリン 静注: 2mg/kg/日の24時間持続静注で開始し、血中濃度は200~400ng/ml を目標とする。

# 平成22年度潰瘍性大腸炎の内科治療指針

## 寛解導入療法

	軽症	中等症	重症	劇症
全大腸炎型 左側大腸炎型	<p>経口剤:5-ASA製剤 注腸剤:5-ASA注腸、ステロイド注腸</p> <p>※中等症で炎症反応が強い場合や上記で改善しない場合はプレドニゾン経口投与</p> <p>※さらに改善なければ重症またはステロイド抵抗例への治療を行う</p>	<p>プレドニゾン経口あるいは点滴静注</p> <p>※状態に応じ以下の薬剤を併用 経口剤:5-ASA製剤・注腸剤:5-ASA注腸</p> <p>※改善しなければ劇症またはステロイド抵抗例の治療を行う</p> <p>※状態により手術適応の検討</p>	<p>緊急手術の適応を検討</p> <p>※外科医と連携のもと、状況が許せば以下の治療を試みてもよい。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・強力静注療法</li> <li>・血球成分除去療法</li> <li>・シクロスポリン持続静注療法*</li> </ul> <p>※上記で改善なければ手術</p>	
直腸炎	<p>経口剤:5-ASA製剤、 坐剤:5-ASA坐剤、ステロイド坐剤、 注腸剤:5-ASA注腸、ステロイド注腸</p>	<p>※安易なステロイド全身投与は避ける</p>		
難治例	<p>免疫調節薬:・アザチオプリン・6-MP*</p> <p>※(上記で改善しない場合): 血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注を考慮してもよい</p>	<p>ステロイド依存例</p>	<p>ステロイド抵抗例</p> <p>中等症:血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注 重症:血球成分除去療法・タクロリムス経口、インフリキシマブ点滴静注・シクロホリン持続静注療法*</p> <p>※アザチオプリン・6-MP*の併用を考慮する</p> <p>※改善がなければ手術を考慮</p>	
寛解維持療法	<p>5-ASA経口製剤 5-ASA局所製剤</p>	<p>非難治例</p>	<p>難治例</p> <p>5-ASA製剤(経口・局所製剤) 免疫調節薬(アザチオプリン、6-MP*)、インフリキシマブ点滴静注**</p>	

\*:現在保険適応には含まれていない、\*\* インフリキシマブで寛解導入した場合  
5-ASA局所製剤(ペンタサ注腸R、サラゾピリン坐剤R)      ステロイド局所製剤(プレドネマ注腸R、ステロネマ注腸R、リンデロン坐剤R)      5-ASA製剤経口(ペンタサ錠R、サラゾピリン錠R、アサコール錠R)

※(治療原則) 内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などには合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。薬用量や治療の使い分け、小児や外科治療など詳細は本文を参照のこと。

クローン病治療指針改訂

分担研究者 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、小児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。（小児潰瘍性大腸炎治療指針については別に報告あり）

共同研究者

中村志郎<sup>1</sup>、杉田 昭<sup>2</sup>、余田 篤<sup>3</sup>、蘆田知史<sup>4</sup>、安藤 朗<sup>5</sup>、伊藤裕章<sup>6</sup>、押谷伸英<sup>7</sup>、金井隆典<sup>8</sup>、鈴木康夫<sup>9</sup>、長堀正和<sup>10</sup>、松井敏幸<sup>11</sup>、佐々木巖<sup>12</sup>、友政 剛<sup>13</sup>、田尻 仁<sup>14</sup>、福永 健<sup>1</sup>、樋田信幸<sup>1</sup>（兵庫医科大学内科学下部消化管科<sup>1</sup>、横浜市民病院外科<sup>2</sup>、大阪医科大学小児科<sup>3</sup>、札幌東徳洲会病院 IBD センター<sup>4</sup>、滋賀医科大学消化器内科<sup>5</sup>、錦秀会インフュージョンクリニック<sup>6</sup>、泉大津市立病院消化器内科<sup>7</sup>、慶応義塾大学消化器内科<sup>8</sup>、東邦大学佐倉病院消化器病センター<sup>9</sup>、東京医科歯科大学消化器内科<sup>10</sup>、福岡大学筑紫病院消化器内科<sup>11</sup>、東北大学生態調節外科<sup>12</sup>、パルこどもクリニック<sup>13</sup>、大阪府立急性期・総合医療センター小児科<sup>14</sup>）

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。最終的に第二回総会時に意見集約を行い、コンセンサスの得られた内容で修正を行い、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、新たな生物学的製剤（アダリムマブ）の保険適応追加や生物学的製剤と免疫調節薬併用のリスクの報告などに基づき変更を行った。また、小児では、これまでの独立したものから一般医向け治療指針と統一したものに改訂した。また、外科治療に関しても図表などのアップデートが行われた。（詳細は付録資料参照）

D. 考察

今回小児の治療を主に改訂を行った。今後新たなエビデンスなどに対する修正が必要となる。

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

## 本治療指針の対象と位置づけ

この治療指針は、一般の医師がクローン病患者を治療する際の標準的に推奨されるものとして、文献的なエビデンス、日本における治療の現況などをもとに、研究班に参加する専門家のコンセンサスをえて作成された。また、また、患者の状態やそれまでの治療内容・治療への反応性などを考慮して、治療法を選択(本治療指針記載外のものを含めて)する必要がある。本治療指針に従った治療で改善しない特殊な症例については、経験豊富な医師の意見を聞くあるいは紹介するなどの適切な対応が推奨される。

本治療指針は、毎年必要な改訂を行う。

## 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ってきた。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である。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(痔瘻癌を含む)・小腸癌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る(詳細については、小児治療原則を参照のこと)。なお、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のこと。また、強い免疫抑制を伴う治療の重複使用においては、感染症などのリスクを考慮し慎重に行う。

## 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で治療法が選択される。小児では原則として、最初に栄養療法を中心に治療法を選択する(詳細については小児治療原則を参照)。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。また、患者の受容性がある場合には、栄養療法も有用で通常 900Kcal/日程度が使用される。これらで効果が不十分な場合は、(2) 中等症～重症に準じて治療するが、治療法を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、経ロステロイド(プレドニゾロン 40mg/日程度(重症例では 40-60mg/日)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)程度併用するのほ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。

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®)あるいはアダリムマブ(ヒュミラ®)の投与を考慮する。インフリキシマブやアダリム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。一方、アダリムマブは初回 160mg の皮下注射を行い、2 週間後に 80mg の皮下注射を行う。その後は 40mg の皮下注射を 2 週間ごとに寛解維持療法として行う。条件が満たされれば、患者自身による自己注射も可能である。

#### ●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(エンターール®)でも消化態栄養剤(ツインライン®)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。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。

小児では原則として、栄養療法を先行して行い、治療効果が不十分な症例においてステロイド、免疫調節薬などの投与を検討することが望ましい。

#### ●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アダカラム<sup>®</sup>による顆粒球吸着療法(GMA)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、潰瘍性大腸炎では治療間隔の指定なく認可されているがクローン病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ない場合は、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、アダリムマブ等)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やアダリムマブにより寛解導入された後は、それぞれ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(インフリキシマブでは10mg/kgまで海外のエビデンスがある)が有用である(\*)。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。

在宅経腸栄養療法は、小児の寛解維持にも有用である。

### 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、さらにメト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、専門の外科医・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に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)、メトロニダゾ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があるという報告はあるが、良い適応や実際の投与方法についてはなお検討が必要である。

〈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<sup>®</sup>に比較してペンタサ<sup>®</sup>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、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。

〈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。

〈注7〉 感染罹患歴および予防接種の接種歴を確認し、定期的あるいは任意接種のワクチンを適宜接種すべきである。ステロイド、免疫調節薬、生物学的製剤等の投与中は、生ワクチンの投与は原則禁忌となる。

(\*) 現在保険適応には含まれていない。