

1. 定義

主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症である。

WHOのCouncil for International Organization of Medical Science (CIOMS) 医科学国際組織委員会で定められた名称と概念は、つぎの通りである。(1973)

特発性大腸炎 idiopathic proctocolitis

An idiopathic, non-specific inflammatory disorder involving primarily the mucosa and submucosa of the colon, especially the rectum. It appears mainly in adults under the age of 30, but may affect children and adults over the age of 50. Its aetiology remains unknown, but immunopathological mechanisms and predisposing psychological factors are believed to be involved. It usually produces a bloody diarrhoea and various degrees of systemic involvement, liability to malignant degeneration, if of long duration and affecting the entire colon.

(訳) 主として粘膜と粘膜下層をおかす、大腸とくに直腸の特発性、非特異性の炎症性疾患。30歳以下の成人に多いが、小児や50歳以上の年齢層にもみられる。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理的要因の関与が考えられている。通常血性下痢と種々の程度の全身症状を示す。長期にわたり、かつ大腸全体をおかす場合には悪性の傾向がある。

2. 診断の手順

慢性の粘血・血便などがあり本症が疑われるときには、放射線照射歴、抗生剤服用歴、海外渡航歴などを聴取するとともに、細菌学的・寄生虫学的検査を行って感染性腸炎を除外する。次に直腸あるいはS状結腸内視鏡検査を行って本症に特徴的な腸病変を確認する。このさい、生検を併用する。これだけの検査で多くは診断が可能であるが、必要に応じて注腸X線検査や全大腸内視鏡検査などを行って、腸病変の性状や程度、罹患範囲などを検査し、同時に他の疾患を除外する。

3. 診断基準

次のa)のほか、b)のうちの1項目、およびc)を満たし、下記の疾患が除外できれば、確診となる。

- a) 臨床症状：持続性または反復性の粘血・血便、あるいはその既往がある。
- b) ①内視鏡検査：i) 粘膜はびまん性におかされ、血管透見像は消失し、粗ぞうまたは細顆粒状を呈する。さらに、もろくて易出血性(接触出血)を伴い、粘血膿性の分泌物が付着しているか、ii) 多発性のびらん、潰瘍あるいは偽ポリポースを認める。
- ②注腸X線検査：i) 粗ぞうまたは細顆粒状の粘膜表面のびまん性変化、ii) 多発性のびらん、潰瘍、iii) 偽ポリポースを認める。その他、ハウストラの消失(鉛管像)や腸管の狭小・短縮が認められる。
- c) 生検組織学的検査：活動期では粘膜全層にびまん性炎症性細胞浸潤、陰窩膿瘍、高度な杯細胞減少が認められる。いずれも非特異的所見であるので、総合的に判断する。寛解期では腺の配列異常(蛇行・分岐)、萎縮が残存する。上記変化は通常直腸から連続性に口側にみられる。

b) c)の検査が不十分、あるいは施行できなくとも切除手術または剖検により、肉眼的および組織学的に本症に特徴的な所見を認める場合は、下記の疾患が除外できれば、確診とする。

除外すべき疾患は、細菌性赤痢、アメーバ性大腸炎、サルモネラ腸炎、キャンピロバクタ腸炎、大腸結核、クラミジア腸炎などの感染性腸炎が主体で、その他にクローン病、放射線照射性大腸炎、薬剤性大腸炎、リンパ濾胞増殖症、虚血性大腸炎、腸型パーチェットなどがある。

〈注1〉まれに血便に気付いていない場合や、血便に気付いてすぐに来院する(病悩期間が短い)場合もあるので注意を要する。

〈注2〉所見が軽度で診断が確実でないものは「疑診」として取り扱い、後日再燃時などに明確な所見が得られた時に本症と「確診」する。

〈注3〉 Indeterminate colitis

クローン病と潰瘍性大腸炎の両疾患の臨床的、病理学的特徴を合わせ持つ、鑑別困難例。経過観察により、いずれかの疾患のより特徴的な所見が出現する場合がある。

4. 病態 (病型・病期・重症度)

A. 病変の拡がりによる病型分類

| | |
|------------------|----------------------------------|
| 全大腸炎 | total colitis |
| 左側大腸炎 | left-sided colitis |
| 直腸炎 | proctitis |
| 右側あるいは 区域性大腸炎 | right-sided or segmental colitis |

〈注4〉左側大腸炎は、病変の範囲が脾彎曲部を越えていないもの。

〈注5〉直腸炎は、前述の診断基準を満たしているが、内視鏡検査により直腸S状部 (RS) の口側に正常粘膜を認めるもの。

〈注6〉右側あるいは区域性大腸炎は、クローン病や大腸結核との鑑別が困難で、診断は経過観察や切除手術または剖検の結果を待たねばならないこともある。

〈注7〉胃十二指腸にびまん性炎症が出現することがある。

B. 病期の分類

| | |
|-----|-----------------|
| 活動期 | active stage |
| 寛解期 | remission stage |

〈注8〉活動期は血便を訴え、内視鏡的に血管透見像の消失、易出血性、びらん、または潰瘍などを認める状態。

〈注9〉寛解期は血便が消失し、内視鏡的には活動期の所見が消失し、血管透見像が出現した状態。

C. 臨床的重症度による分類

| | |
|-----|----------|
| 軽症 | mild |
| 中等症 | moderate |
| 重症 | severe |

診断基準は下記の如くである。

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

〈注10〉軽症の3)、4)、5)の(-)とは37.5℃以上の発熱がない。90/分以上の頻脈がない。Hb10g/dL以下の貧血がない、ことを示す。

〈注11〉重症とは1)および2)の他に全身症状である3)または4)のいずれかを満たし、かつ6項目のうち4項目以上を満たすものとする。軽症は6項目すべて満たすものとする。

〈注12〉左記の重症と軽症との中間にあたるものを中等症とする。

〈注13〉重症の中でも特に症状が激しく重篤なものを劇症とし、発症の経過により、急性劇症型と再燃劇症型に分ける。劇症の診断基準は以下の5項目をすべて満たすものとする。

- ①重症基準を満たしている。
- ②15回/日以上血性下痢が続いている。
- ③38℃以上の持続する高熱がある。
- ④10,000/mm³以上の白血球増多がある。
- ⑤強い腹痛がある。

D. 活動期内視鏡所見による分類

| | |
|-----|----------|
| 軽度 | mild |
| 中等度 | moderate |
| 強度 | severe |

診断基準は下表の如くである。

| 炎症 | 内視鏡所見 |
|-----|---|
| 軽度 | 血管透見像消失 粘膜細顆粒状 発赤、アフタ、小黄色点 |
| 中等度 | 粘膜粗ざう、びらん、小潰瘍 易出血性(接触出血) 粘血膿性分泌物付着 その他の活動性炎症所見 |
| 強度 | 広汎な潰瘍 著明な自然出血 |

〈注14〉内視鏡的に観察した範囲で最も所見の強いところで診断する。内視鏡検査は前処置なしで短時間に施行し、必ずしも全大腸を観察する必要はない。

E. 臨床経過による分類

| | |
|--------------|-------------------------|
| 再燃寛解型 | relapse-remitting type |
| 慢性持続型 | chronic continuous type |
| 急性劇症型(急性電撃型) | acute fulminating type |
| 初回発作型 | first attack type |

〈注15〉慢性持続型は初回発作より6ヶ月以上活動期にあるもの。

〈注16〉急性劇症型(急性電撃型)はきわめて激的な症状で発症し、中毒性巨大結腸症、穿孔、敗血症などの合併症を伴うことが多い。

〈注17〉初回発作型は発作が1回だけのもの、しかし将来再燃をきたし、再燃寛解型となる可能性が大きい。

F. 病変の肉眼所見による特殊型分類

偽ポリポーシス型
萎縮性大腸炎型

G. 治療反応性に基づく難治性潰瘍性大腸炎の定義

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。

H. 回腸囊炎の診断基準

I. 概念

回腸囊炎(pouchitis)は、自然肛門を温存する大腸(亜)全摘術を受けた患者の回腸囊に発生する非特異的炎症である。原因は不明であるが、多くは潰瘍性大腸炎術後に発生し、家族性大腸腺腫症術後の発生は少ないことより、潰瘍性大腸炎の発症機序との関連が推定されている。

II. 回腸囊炎の診断

1. 項目

a) 臨床症状

1) 排便回数の増加 2) 血便 3) 便意切迫または腹痛 4) 発熱(37.8℃以上)

b) 内視鏡検査所見

軽 度: 浮腫、顆粒状粘膜、血管透見像消失、軽度の発赤

中等度: アфта、びらん、小潰瘍[#]、易出血性、膿性粘液

重 度: 広範な潰瘍、多発性潰瘍[#]、びまん性発赤、自然出血

[#]: staple line ulcerのみの場合は、回腸囊炎の内視鏡所見とは区別して所見を記載する。

2. 診断基準

少なくとも1つの臨床症状を伴い中等度以上の内視鏡所見を認める場合。また、臨床症状に関わらず内視鏡的に重症の所見を認める場合は回腸囊炎と診断する。除外すべき疾患は、感染性腸炎(サルモネラ腸炎、キャンピロバクタ腸炎、腸結核などの細菌性腸炎、サイトメガロウイルス腸炎などのウイルス腸炎、寄生虫疾患)、縫合不全、骨盤内感染症、術後肛門機能不全、クローン病などがある。

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、保険適応などをと、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。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®・サラゾピリン®・アサコール®)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®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1g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1日20~40mg、ステロネマ®注腸1日3~6mg)を使用する。

経口剤:ペンタサ®錠1日1.5~4g<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[®]錠1日1.5～4g<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こ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[®]錠1日1.5～4g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(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(1)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[®])静注療法(*)・タクロリムス(プログラフ[®])経口投与・インフリキシマブ(レミケード[®])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>。この際、経口摂取を禁止、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、手術時機を失すことの無いよう早期に行う。

(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5>、シクロスポリン持続静注療法(*)<注6>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機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7>・インフリキシマブの点滴静注<注8>・シクロスポリンの持続静注(*)<注6>が選択可能である。

中等症で重症度が低い例では血球成分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維持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(アンチゲネミア: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9>。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5>やタクロリムス経口投与<注7>やインフリキシマブの点滴静注<注8>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®錠1日1.5～2.25g<注10>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1g<注10>またはサラゾピリン®坐剤1日0.5～1gを使用する。

なお、ステロイド抵抗例や依存例など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®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4g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。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®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4gと注腸1g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、手術時機を失ふ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®を用いて顆粒球・単球を吸着除去する顆粒球除去療法(GMA)とセルソーバ®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6〉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られた場合は、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7〉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(*)による寛解維持治療に移行する。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8〉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9〉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10〉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1g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1gを使用する。

(*)現在保険適応には含まれていない。

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 |
| 左側大腸炎型 | 経口剤：5-ASA製剤 注腸剤：5-ASA注腸、ステロイド注腸 ※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ロン経口投与 ※さらに改善しなければ重症またステロイド抵抗例への治療を行う | | ・プレドニゾロ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：5-ASA製剤 注腸剤：5-ASA注腸、ステロイド注腸 ※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 ※状態により手術適応の検討 | ・緊急手術の適応を検討 ※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。 ・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* ※上記で改善しなければ手術 |
| 直腸炎 | 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 ※安易なステロイド全身投与は避ける | | | |
| 難治例 | ステロイド依存例 | | ステロイド抵抗例 | |
| | 免疫調節薬：アザチオプリン・6-MP* ※(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 | | 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・シクロスポリン持続静注療法* ※アザチオプリン・6-MP*の併用を考慮する ※改善がなければ手術を考慮 | |
| 寛解維持療法 | | | | |
| | 非難治例 | 難治例 | | |
| | 5-ASA経口製剤 5-ASA局所製剤 | 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** | | |

*：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経口製剤(ペンタサ[®]錠、サラゾピリン[®]錠、アサコール[®]錠)

5-ASA局所製剤(ペンタサ[®]注腸、サラゾピリン[®]坐剤)

ステロイド局所製剤(プレドネマ[®]注腸、ステロネマ[®]注腸、リンデロン[®]坐剤)

※(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。

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、免疫調節薬、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、免疫調節薬)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。

〈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。

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

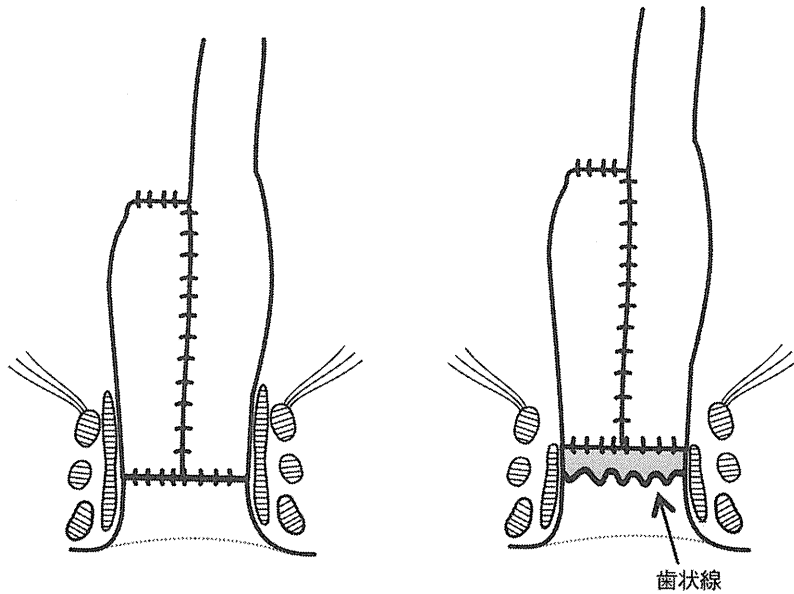
肛門温存が不可能な進行下部直腸癌例だけでなく、肛門機能不良例、高齢者などに行うことがある。

(5) 結腸重全摘、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3〉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。

潰瘍性大腸炎に対する主な術式 (平成23年度追加予定案)

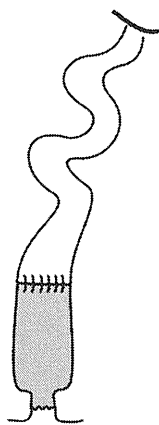


大腸全摘
回腸囊肛門吻合術#

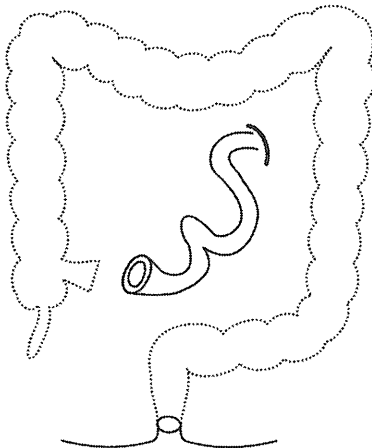
大腸全摘
回腸囊肛門管吻合術#

歯状線

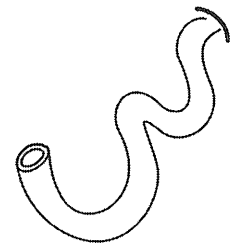
: 図はJ型回腸囊



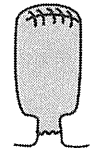
結腸全摘、
回腸直腸吻合術



大腸全摘、
回腸人工肛門造設術



S状結腸粘液瘻



Hartmann手術

結腸(亜)全摘、
回腸人工肛門造設術

回腸囊炎の診断はアトラスを参考にする。

1. メトニダゾール（フラジール®）（500mg/日）またはシプロフロキサシン（シプロキサン®）（400-600mg/日）の2週間投与を行う。効果が不十分な場合は、2剤併用あるいはほかの抗菌剤を用いてもよい。
2. 抗菌剤治療抵抗例に対しては、可能であれば5-ASA注腸、ステロイド注腸、ベタメタゾン（リンデロン®）坐薬などを加える。脱水を認める症例では補液をおこなう。これらの治療により効果が得られないか再燃寛解を繰り返す場合は、専門家に相談し治療を進めることが望ましい。
3. 免疫調節薬、インフリキシマブ（レミケード®）、血球成分除去療法が有効な場合がある。
4. 治療不応例は、感染性腸炎合併の可能性を再度考慮する。

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) 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®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サラゾピリン®錠：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®注腸1日 (体重10～20kg：5～10mg、 20～40kg：10～20mg、40kg以上：20mg)

③ステロネマ®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®坐剤：成人で1～2個/日

⑤リンデロン®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。

プレドニゾンの漸減はおおよそ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®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®)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。

1. 概念

本疾患は原因不明であるが、免疫異常などの関与が考えられる肉芽腫性炎症性疾患である。主として若年者に発症し、小腸・大腸を中心に浮腫や潰瘍を認め、腸管狭窄や瘻孔など特徴的な病態が生じる。原著では回腸末端炎と記載されているが、現在では口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位におこりうる事が判明している。消化管以外にも種々の合併症を伴うため、全身性疾患としての対応が必要である。臨床像は病変の部位や範囲によるが、下痢や腹痛などの消化管症状と発熱や体重減少・栄養障害などの全身症状を認め、貧血、関節炎、虹彩炎、皮膚病変などの合併症に由来する症状も呈する。病状・病変は再発・再燃を繰り返しながら進行し、治療に抵抗して社会生活が損なわれることも少なくない。

2. 主要事項

(1) 好発年齢：10代後半から20代

(2) 好発部位：大多数は小腸や大腸、またはその両者に縦走潰瘍や敷石像などの病変を有する。

(3) 臨床症状：腹痛、下痢、体重減少、発熱などがよくみられる症状である。ときに腸閉塞、腸瘻孔(内瘻、外瘻)、腸穿孔、大出血で発症する。腹部不定愁訴も少なからず認められるが、腹部症状を欠き、肛門病変に伴う症状、不明熱、関節痛などで発症することもある。

(4) 臨床所見

A. 消化管病変

[1] 腸病変：縦走潰瘍<注1>、敷石像<注2>、非連続性または区域性病変(skip lesion)、不整形～類円形潰瘍、多発アフタ<注3>

[2] 肛門病変：裂肛、cavitating ulcer<注4>、難治性痔瘻、肛門周囲膿瘍、浮腫状皮垂(edematous skin tag)、肛門狭窄など

[3] 胃・十二指腸病変：多発アフタ、不整形潰瘍、竹の節状外観、ノッチ様陥凹、敷石像など

[4] 合併症：腸管狭窄、腸閉塞、内瘻(腸-腸瘻、腸-膀胱瘻、腸-陰瘻など)、外瘻(腸-皮膚瘻)、悪性腫瘍(腸癌、痔瘻癌)

B. 消化管外病変(二次的な合併症を含む)

[1] 血液：貧血、凝固能亢進など

[2] 関節：腸性関節炎、強直性脊椎炎など

[3] 皮膚：口内アフタ、結節性紅斑、壊疽性膿皮症、多形滲出性紅斑など

[4] 眼：虹彩炎、ブドウ膜炎など

[5] 栄養代謝：成長障害、低蛋白血症、微量元素欠乏、ビタミン欠乏、骨障害など

[6] その他：原発性硬化性胆管炎、血管炎、膵炎、胆石症、尿路結石症、肝障害、アミロイドーシスなど

(5) 開腹時所見

腸間膜附着側に認められる縦走する硬結、脂肪組織の著明な増生(creeping fat)、腸壁の全周性硬化、腸管短縮、腸管狭窄、瘻孔形成(内瘻、外瘻)、腸管塊状癒着、腸間膜リンパ節腫脹などが観察される。

(6) 病理学的所見

A. 切除標本肉眼所見

[1] 縦走潰瘍<注1>

[2] 敷石像<注2>

[3] 瘻孔

[4] 狭窄

[5] 不整形～類円形潰瘍またはアフタ<注3>

B. 切除標本組織所見

[1] 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫(局所リンパ節にもみられることがある)<注5>

[2] 全層性炎症<注6>

[3] 局所性～不均衡炎症

[4] 裂溝

[5] 潰瘍

C. 生検組織所見

[1] 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫<注5>

[2] 不均衡炎症

<注1> 基本的に4～5cm以上の長さを有する腸管の長軸に沿った潰瘍。虚血性腸病変や感染性腸炎で縦走潰瘍を認めることがあるが、発症や臨床経過が異なり、炎症性ポリポーシスや敷石像を伴うことはまれである。潰瘍性大腸炎でも縦走潰瘍を認めることがあるが、その周辺粘膜は潰瘍性大腸炎に特徴的な所見を呈する。

<注2> 縦走潰瘍とその周辺小潰瘍間の大小不同の密集した粘膜隆起。虚血性腸病変でまれに敷石像類似の所見を呈することがあるが、隆起部分の高さは低く、発赤調が強い。

<注3> 本症では縦列することがある。

- 〈注4〉 肛門管から下部直腸に生じる深く幅の広い有痛性潰瘍。
- 〈注5〉 腸結核などでも認められることがある。
- 〈注6〉 主にリンパ球集簇からなる炎症が消化管壁全層に及ぶもの。

3. 診断基準

(1) 主要所見

- A. 縦走潰瘍〈注7〉
- B. 敷石像
- C. 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫〈注8〉

(2) 副所見

- a. 消化管の広範囲に認める不整形～類円形潰瘍またはアフタ〈注9〉
- b. 特徴的な肛門病変〈注10〉
- c. 特徴的な胃・十二指腸病変〈注11〉

確診例：

- [1] 主要所見のAまたはBを有するもの。〈注12〉
- [2] 主要所見のCと副所見のaまたはbを有するもの。
- [3] 副所見のa, b, cすべてを有するもの。

疑診例：

- [1] 主要所見のCと副所見のcを有するもの。
- [2] 主要所見AまたはBを有するが虚血性腸病変や潰瘍性大腸炎と鑑別ができないもの。
- [3] 主要所見のCのみを有するもの。〈注13〉
- [4] 副所見のいずれか2つまたは1つのみを有するもの。

〈注7〉 小腸の場合は、腸間膜付着側に好発する。

〈注8〉 連続切片作成により診断率が向上する。消化管に精通した病理医の判定が望ましい。

〈注9〉 典型的には縦列するが、縦列しない場合もある。また、3ヶ月以上恒存することが必要である。また、腸結核、腸型ベーチェット病、単純性潰瘍、NSAIDs潰瘍、感染性腸炎の除外が必要である。

〈注10〉 裂肛、cavitating ulcer、痔瘻、肛門周囲膿瘍、浮腫状皮垂など。Crohn病肛門病変肉眼所見アトラスを参照し、クローン病に精通した肛門病専門医による診断が望ましい。

〈注11〉 竹の節状外観、ノッチ様陥凹など。クローン病に精通した専門医の診断が望ましい。

〈注12〉 縦走潰瘍のみの場合、虚血性腸病変や潰瘍性大腸炎を除外することが必要である。敷石像のみの場合、虚血性腸病変を除外することが必要である。

〈注13〉 腸結核などの肉芽腫を有する炎症性疾患を除外することが必要である。

4. 病型分類

本症の病型は縦走潰瘍、敷石像または狭窄の存在部位により、小腸型、小腸大腸型、大腸型に分類する。これらの所見を欠く場合やこれらの所見が稀な部位のみ存在する場合は、特殊型とする。特殊型には、多発アフタ型、盲腸虫垂隈局型、直腸型、胃・十二指腸型などがある。

疾患パターンとして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。

【付記】Indeterminate colitis

クローン病と潰瘍性大腸炎の両疾患の臨床的、病理学的特徴を合わせ持つ、鑑別困難例。経過観察により、いずれかの疾患のより特徴的な所見が出現する場合がある。

5. 重症度分類

治療に際し、重症度分類を下記の項目を参考に行う。

| | CDAI [#] | 合併症 | 炎症 (CRP値) | 治療反応 |
|-----|-------------------|-------------|-----------|------------|
| 軽 症 | 150-220 | なし | わずかな上昇 | |
| 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 |

: CDAI (Crohn's disease activity index)

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。

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て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、経口ステロイド(プレドニゾン40mg/日程度(重症例では40-60mg/日)を投与する。また、メトロニダゾール(フラジール®)(*)1日750mgやシプロフロキサシン(シプロキサ®)(*)1日400-800mg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(エレンタール®)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。

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®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(詳細はクローン病肛門部病変に対する治療指針を参照のこと)。

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索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望ましい。

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[®]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。
- 〈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〉メトロニダゾール(*)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。

平成22年度クローン病内科治療指針

| 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) | |
| <p>薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・5-ASA製剤 ベンタサ[®]錠 サラゾピリン[®]錠(大腸病変) <p>※受容性があれば栄養療法(経腸栄養療法) ※効果不十分の場合は中等症～重症に準じる</p> | <p>薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経口ステロイド(プレドニゾロン) ・抗菌薬(メトロニダゾール[*]、シプロフロキサシン[*]など) <p>※ステロイド減量・離脱が困難な場合： アザチオプリン、6-MP[*]</p> <p>※ステロイド・栄養療法が無効な場合： インフリキシマブ・アダリムマブ</p> <p>栄養療法(経腸栄養療法)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成分栄養剤(エレンタール[®]) ・消化態栄養剤(ツインライン[®]など) <p>血球成分除去療法の併用</p> <ul style="list-style-type: none"> ・顆粒球吸着(アダカラム[®]) <p>※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応</p> | <p>外科治療の適応を検討した上で以下の内科治療を行う</p> <p>薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ステロイド経口または静注 ・インフリキシマブ・アダリムマブ(通常治療抵抗例) <p>栄養療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・絶食の上、完全静脈栄養療法 <p>※合併症が改善すれば経腸栄養療法へ ※通過障害や膿瘍がない場合はインフリキシマブ・アダリムマブを併用してもよい</p> | |
| 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 |
| <p>薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・5-ASA製剤 ベンタサ[®]錠 サラゾピリン[®]錠(大腸病変) ・アザチオプリン ・6-MP[*] ・インフリキシマブ・アダリムマブ (インフリキシマブ・アダリムマブにより寛解導入例) <p>在宅経腸栄養療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・エレンタール[®]、ツインライン[®]等 <p>※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</p> | <p><u>まず外科治療の適応を検討する</u> ドレナージやシートン法など</p> <p><u>内科的治療を行う場合</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・痔瘻・肛門周囲膿瘍： メトロニダゾール[*]、抗菌剤・抗生物質、インフリキシマブ ・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 | <p><u>まず外科治療の適応を検討する</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 | <p>寛解維持療法に準ずる</p> <ul style="list-style-type: none"> ・5-ASA製剤 ベンタサ[®]錠 サラゾピリン[®]錠(大腸病変) ・アザチオプリン ・6-MP[*] <p>・経腸栄養療法</p> |

*：現在保険適応には含まれていない

※(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。

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：成長障害など（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。）
- 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次的吻合も考慮する。

(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亜全摘、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「クローン病肛門部病変に対する治療指針」を参照）

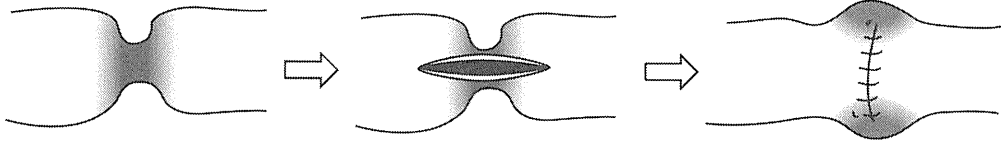
直腸肛門病変には「クローン病特有原発巣」(primary lesion: クローン病自体による深い潰瘍性病変)、「続発性難治性病変」(secondary lesion: 原発巣から感染などによって生じた痔瘻などの2次的病変)、「通常型病変」(incidental lesion: クローン病と関連のない通常の病変)があり、クローン病特有原発巣の有無などで病変を的確に診断して病態に適した治療法を選択する。

最も多い難治性痔瘻には腸管病変に対し内科的、外科的治療を行ない、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。

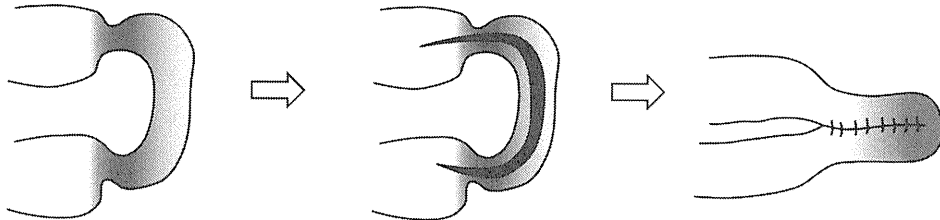
〈注〉腸管腸管瘻では主病変の腸管切除と瘻孔を形成した病変部でない腸管の瘻孔部楔状切除を行う。

クローン病に対する狭窄形成術：strictureplasty (平成23年度追加予定案)

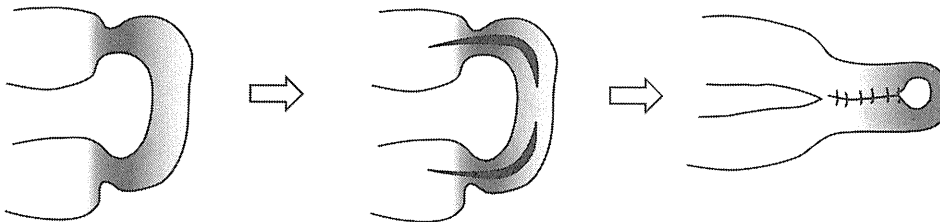
Heineke-Mikulicz strictureplasty



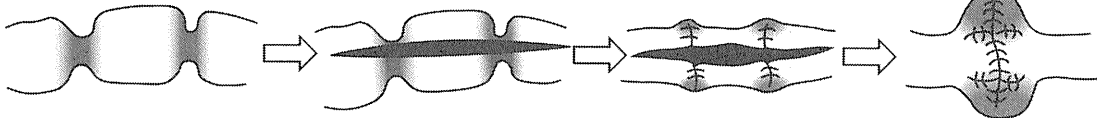
Finney strictureplasty



Jaboulay strictureplasty



Double Heineke-Mikulicz strictureplasty



Side-to-side isoperistaltic strictureplasty

