

IV-2. ステロイド剤

CQ2. 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)
- 特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わりつつある。

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. 抗TNF製剤

CQ5. 抗TNF製剤にはどのような有益性があり、適応をどう考えるのか？¹⁴⁻¹⁹⁾

- 抗TNF製剤はCDの寛解導入に有効である：A(海外 I ; 9)
- 抗TNF製剤で寛解導入された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)
- インフリキシマブ治療不成功の症例に対し、アダリムマブは寛解導入および症状改善に有効である可能性がある：A(海外 I ; 8)

【解説】

CD治療に対する抗TNF薬として臨床使用されてきたインフリキシマブに加え、ヒト型抗ヒトTNF- α モノクローナル抗体製剤のアダリムマブが2010年にCDの治療に対して国内承認された。

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、5mg/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(5mg/kgまたは10mg/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、5mg/kgを0, 2, 6週に投与した後に8週間隔の維持投与を行う。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。

アダリムマブの寛解導入効果をみたランダム化比較試験では、中等度の活動性を持つCD患者において、80/40mgまたは160/80mgの2回皮下投与により、4週後の有意な寛解導入効果が示された¹⁷⁾。また、寛解維持効果をみた試験では、40mg隔週または毎週皮下投与により、56週後の有意な寛解維持効果が示された¹⁸⁾。実際の治療では初回160mg皮下投与し、2週後に80mg、さらに2週後から40mg隔週の維持投与に移行する。

インフリキシマブ治療不成功(不耐または投与後も症状持続)の活動期CDに対し、アダリムマブはプラセボに比べ4週後の有意な寛解導入および症状改善効果を示した¹⁹⁾。ただしこの試験はインフリキシマブとアダリムマブの効果の直接の比較ではなく、また寛解維持については検討されていない。

CQ6. 抗TNF製剤によりどのような有害性があるか？^{15, 20-26)}

- インフリキシマブおよびアダリム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)
- アダリムマブ投与患者における全般的発癌率は一般人口と差がないようである：C1(海外Ⅴ;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²⁰⁾。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²¹⁾。

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²²⁾。投与開始前に結核感染のスクリーニングを行い、必要に応じて抗結核薬の予防投与を行うべきである。

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²³⁾。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²⁴⁾。またイタリアで行われた多施設matched pair比較試験でも同様の結果が得られた²⁵⁾。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。

関節リウマチ、CDなどの免疫6疾患に関する36の臨床試験においてアダリムマブが投与された約2万人の対象患者における10年間の有害事象発生率が報告されている²⁶⁾。CD患者では腹腔内あるいは消化管関連の膿瘍や日和見感染の発生が認められたが、全般に大きな感染リスクは生じていない。また発癌率は一般人口と同等であった。ただしこれらの有害性はインフリキシマブとアダリムマブで違いがあるというのではなく、抗TNF製剤に共通した有害性ととらえるべきである。

IV-6. 抗菌薬

CQ7. 抗菌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？²⁷⁻³¹⁾

- 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²⁷⁻³⁰⁾。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³⁰⁾。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³¹⁾。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、特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

CQ8. 経腸栄養療法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？³²⁻³⁹⁾

- 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³²⁻³⁶⁾。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、特に腸管病変の改善に優れている³⁶⁾。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³⁷⁾。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^{38,39)}。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。

CQ9. 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？^{32,33,40,41)}

- 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^{32,33,40,41)}。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。

CQ10. 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た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

CQ11. 経静脈栄養療法にはどのような有益性・有害性があり、適応をどう考えるのか？^{1,41-44)}

- 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^{41,42)}。またTPNを行うことで腸管病変の改善も得られる^{41,43)}。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可能性がある。特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⁴⁴⁾。

IV-9. 血球成分除去療法

CQ12. 血球成分除去療法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？⁴⁵⁾

- 薬物療法や栄養療法が無効あるいは適用できない大腸病変のある活動期のCDにおいて、顆粒球単球除去療法(GMA)の併用は、寛解導入を促進できる可能性がある：C1(日本Ⅴ；7)

【解説】

血球成分除去療法は、すでに国内ではUCの有用な治療法の一つとして定着している。CDに対しては既存の薬物療法や栄養療法不応21例において顆粒球単球除去療法(GMA)の併用効果が検討され、27.8%で寛解(CDAI値150未満)が得られ、16.7%で改善(CDAI値50以上の減少)が認められた⁴⁵⁾。2010年に大腸病変のあるCDに対する適応追加が国内承認された。有害事象として頭痛、めまい、動悸などの自覚症状や、非特異的な軽度の検査値異常が報告されているが、概して安全な治療法と考えられている。

IV-10. 外科治療

CQ13. CDに対する外科治療の有益性および有害性は何か？⁴⁶⁻⁴⁸⁾

- 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⁴⁶⁾。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⁴⁷⁾。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%)⁴⁸⁾。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-11. 内視鏡治療

CQ14. 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、適応をどう考えるのか？^{49,50)}

- 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^{49,50)}、特に4cm以下の比較的短い狭窄で有効性が高い⁴⁹⁾。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⁵⁰⁾。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: クロウン病の薬物療法に関する研究: クロウン病治療指針改定案(2007). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害調査研究」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, Stomberg 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. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeers P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC- I trial. *Gastroenterol* 2006; 130: 323-333
18. Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeers P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterol* 2007; 132: 52-65
19. Sandborn WJ, Rutgeers P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829-838
20. 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
21. 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
22. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-104
23. 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
24. 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
25. 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
26. Bumester GR, Mease P, Dijkmans BAC, et al. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1863-1869
27. 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
28. 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
29. 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

30. 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
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. 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
39. 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
40. 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
41. 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
42. 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
43. 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
44. 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
45. Fukuda Y, Matsui T, Suzuki Y, et al. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis for refractory Crohn's disease : an open multicenter prospective study. *J Gastroenterol* 2004 : 1158-1164
46. 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
47. 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
48. 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
49. 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
50. 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抗TNF製剤の投与を考慮する：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)
- 大腸病変のある活動期のCDにおいて、薬物療法や栄養療法が無効あるいは適用できない場合には顆粒球単球除去療法(GMA)の併用を考慮することができる：C1(日本Ⅴ；7)

【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抗TNF製剤の有効性は、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)}。

既存の薬物療法や栄養療法で改善の得られない、大腸病変のある活動期CDに対し、顆粒球単球除去療法(GMA)の適応追加が2010年に国内承認された¹⁹⁾。

V-3. 重症～劇症

CQ3. 重症～劇症の活動期CDはどのように治療を開始するか？^{1, 20)}

- 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抗TNF製剤の投与を考慮する：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²⁰⁾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抗TNF製剤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。しかし抗TNF製剤使用に際し、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、特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? ^{1,21)}

- 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を併用するケースが多い^{1,21)}。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？²²⁻²⁶⁾

- 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抗TNF製剤が有効である：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^{22,23)}。海外のランダム化比較試験により、痔瘻に対する抗TNF製剤の有効性が示されている²⁴⁾。抗TNF製剤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^{25,26)}。

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？^{21,27)}

- 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^{21,27)}。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？^{25,28,29)}

- 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)
- 瘻孔の治療に抗TNF製剤が有効である：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²⁸⁾。

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²⁵⁾。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(ACCENTⅡ)でインフリキシマブの有用性が示されている²⁹⁾。また、アダリムマブの寛解維持試験でも、投与26週および56週の時点で有意に外瘻完全閉鎖効果が示されている。

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。内瘻で高度な吸収障害がある場合、健常腸管に広範囲にわたって瘻孔を形成する場合、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²⁸⁾。

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？³⁰⁻³²⁾

- 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³⁰⁾。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³¹⁾、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³²⁾。有狭窄例に対する抗TNF製剤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？³³⁻³⁶⁾

- 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)
- 保存的治療で止血が得られない場合は外科治療の適応となる：B* (日本V・海外V；9)

【解説】

CDでは，稀ではあるが大出血が認められる場合がある．まず保存的治療を積極的に開始し，絶食にて腸管の安静を図る．内科的治療薬として，ステロイド剤が有効であったとする報告がある．可能な場合は内視鏡的止血を試みる．血管造影ではバソプレシン動注や動脈塞栓療法が奏効したとの報告があるが³³⁾，動脈塞栓療法では腸管虚血による腸管壊死の問題がある．また，インフリキシマブの投与が有効であったとする報告もある³⁴⁾．

内科的治療で止血困難なときは，外科治療が必要となる．最初の大量出血で手術が施行される率は20～90%，保存的治療後の再出血に対する手術率は30～35%と報告されている^{35,36)}

V-10. 膿瘍

CQ11. CDに伴う膿瘍はどのように診断し治療するのか？³⁷⁻⁴⁰⁾

- 膿瘍の診断には，CT，エコー，MRIなどの画像検査を用いる：B (日本V・海外Vb；9)
- 可能な場合はCTガイド下などにより経皮的ドレナージを行う：B (日本V・海外V；8)
- 会陰部の膿瘍に対しては切開排膿を行う：B* (日本V・海外V；9)
- 経皮的ドレナージ後も再発膿瘍，瘻孔がある場合などは，手術が必要となる可能性が高い：B* (日本V・海外V；8)

【解説】

CDでは腸管壁全層性病変に伴って膿瘍が認められることがある．わが国の報告では，頻度は約10%とされている³⁷⁾．膿瘍の診断には，CT，MRI，超音波検査などが有用である³⁸⁾．治療として，可能な場合は経皮的に排膿を行う，排膿法には，CTガイド下，あるいはエコーガイド下の経皮的ドレナージ，あるいは外科的に小切開をおいてドレナージする．経皮的ドレナージされた場合は，広域スペクトラムの抗菌薬の投与も行う．海外の報告では，経皮的ドレナージにより排膿後早期の手術を50～69%の症例で回避できたとされている^{39,40)}．経皮的ドレナージでコントロールできない膿瘍は外科的治療が必要となる．

CQ 12. CDの腸管外合併症はどのように治療するのか？⁴¹⁻⁴³⁾

- 腸管病変が活動期にあれば、先ず炎症をコントロールする治療を行う：C1(日本V・海外V；8)
- 壊疽性膿皮症やブドウ膜炎に対してはステロイドを投与する：C1(日本V・海外V；8)
- 腸管外合併症に対するインフリキシマブの有用性が報告されている：A(海外II；8)

【解説】

腸管外合併症には、腸管病変の活動性と関連があるもの(末梢関節炎の一部、結節性紅斑、上強膜炎、口腔内アフタなど)と、関連しないもの(壊疽性膿皮症、ブドウ膜炎、仙骨関節炎、強直性脊椎炎など)がある。いずれにしろ腸病変の炎症を積極的にコントロールすることが必要である。

関節炎に対してはサラゾスルファピリジンなどの5-ASA製剤が第1選択となる。NSAIDsは、腸病変を悪化させる恐れがあるため使用すべきではない。壊疽性膿皮症やブドウ膜炎などの重篤な合併症に対しては、ステロイド剤を投与する。

CD患者以外も対象に含めたランダム化比較試験および非ランダム化比較試験にて、インフリキシマブの壊疽性膿皮症、関節炎、ブドウ膜炎、強直性脊椎炎などに対する有効性が報告されている⁴¹⁻⁴³⁾。

引用文献(V)

1. 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
2. Anthonisen P, Barany F, Folkenborg O, et al. The clinical effect of salazosulphapyridine in Crohn's disease. A controlled double-blind study. *Scand J Gastroenterol* 1974; 9: 549-54
3. Rijk MCM, van Hogezaand RA, van Lier HJJ, van Tongeren JH. Sulphasalazine and prednisone compared with sulphasalazine for treating active Crohn's disease. A double-blind, randomized, multicenter trial. *Ann Intern Med* 1991; 114: 445-450
4. Summers RW, Switz DW, Sessions JT Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: Results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847-69
5. Hanauer SB, Strömberg U. Oral pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 379-388
6. 棟方昭博, 樋渡信夫, 武藤徹一郎, 他. メサラジン経口放出調節製剤N-5ASAのクローン病に対する臨床効果. 多施設による至適用量設定試験. *薬理と治療* 1994; 22: S-2531-2554
7. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: Results of a 16-week trial. *Gastroenterology* 1993; 104: 1293-1301
8. Prantera C, Cottone M, Pallone F, et al. Mesalamine in the treatment of mild to moderate active Crohn's ileitis: Results of a randomized, multicenter trial. *Gastroenterology* 1999; 116: 521-526
9. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 674-8.
10. Fernandez-Banares F, Cabre E, Esteve-Comas M, Gassull MA. 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
11. 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
12. Zoli G, Caré M, Parazza M, Spano C, et al. A randomized controlled study comparing elemental diet and steroid treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 735-740
13. 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
14. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, et al. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD000301

15. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 292-7
16. Alfidhli AAF, McDonald JWD, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 ; (1) : CD003459
17. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1029-35
18. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease : the ACCENT 1 randomized trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1541-9
19. Fukuda Y, Matsui T, Suzuki Y, et al. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis for refractory Crohn's disease : an open multicenter prospective study. *J Gastroenterol* 2004 ; 1158-1164
20. Shaffer JA, Williams SE, Turnberg LA, et al. Absorption of prednisolone in patients with Crohn's disease. *Gut* 1983 ; 24 : 182-6
21. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease : current management. *Gut* 2006 ; 55 Suppl 1 : i16-35
22. Whiteford MH, Kilkenny J 3rd, Hyman N, et al. The Standards Practice Task Force ; The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the treatment of perianal abscess and fistula-in-ano (revised) . *Dis Colon Rectum* 2005 ; 48 : 1337-42
23. American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. American Gastroenterological Association medical position statement : perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 1503-7
24. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 876-85
25. Pearson DC, May GR, Fick GH, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995 ; 123 : 132-42
26. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 1508-30
27. Strong SA, Koltun WA, Hyman NH, Buie WD. Practice parameters for the surgical management of Crohn's disease. Standards Practice Task Force of The American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Dis Colon Rectum*. 2007 ; 50 : 1735-46.
28. Judge TA, Lichtenstein GR. Fistulizing Crohn's disease. Pp 700-716. *Kirsner's Inflammatory Bowel Diseases*. Sixth edition. Edited by Sartor RB, Sandborn WJ. Saunders, Edinburgh. 2004
29. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 876-85
30. Vader JP, Froehlich F, Juillerat P, et al. Appropriate treatment for Crohn's disease : methodology and summary results of a multidisciplinary international expert panel approach -EPACT. *Digestion* 2006 ; 73 : 237-48
31. Thomas-Gibson S, Brooker JC, Hayward CM, et al. Colonoscopic balloon dilation of Crohn's strictures : a review of long-term outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003 ; 15 : 485-8
32. Matsui T, Tsuda S, Mataka H, et al. Long-term outcome of endoscopic balloon dilation in obstructive gastrointestinal Crohn's disease. *Dig Endosc* 2004 ; 16 (suppl 1), S27-S30
32. Homan WP, Tang CK, Thorbjarnarson B. Acute massive hemorrhage from intestinal Crohn's disease. Report of seven cases and review of the literature. *Arch Surg* 1976 ; 111 : 901-5
34. Tsujikawa T, Nezu R, Andoh A, et al. Infliximab as a possible treatment for the hemorrhagic type of Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2004 ; 39 : 284-287
35. Robert JR, Sachar DB, Greenstein AJ. Severe gastrointestinal hemorrhage in Crohn's disease. *Ann Surg* 1991 ; 213 : 207-11
36. Belaiche J, Louis E, D'Haens G, et al. Acute lower gastrointestinal bleeding in Crohn's disease : characteristics of a unique series of 34 patients. Belgian IBD Research Group. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 2177-81
37. Yamaguchi A, Matsui T, Sakurai T, et al. The clinical characteristics and outcome of intraabdominal abscess in Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2004 ; 39 : 441-8
38. Potthast S, Rieber A, Von Tirpitz C, et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging in Crohn's disease : a comparison. *Eur Radiol* 2002 ; 12 : 1416-22
39. Gervais DA, Hahn PF, O'Neill MJ, et al. Percutaneous abscess drainage in Crohn's disease : technical success and short- and long-term outcomes during 14 years. *Radiology* 2002 ; 222 : 645-51
40. Gutierrez A, Lee H, Sands BE. Outcome of surgical versus percutaneous drainage of abdominal and pelvic abscesses in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 2283-9
41. Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, De Keyser F, Mielants H. Crohn's disease associated with spondyloarthritis : effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet* 2000 ; 356 : 1821-2
42. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum : a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006 ; 55 : 505-9
43. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab : a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1187-93

VI. 寛解維持治療

VI-1. 再燃予防一般

CQ1. 再燃を予防するためにどのような生活上の注意が必要か？¹⁻⁴⁾

- 喫煙者には禁煙を指導する：B(海外Ⅲ；9)
- 不規則な生活や食生活を正し，過剰な飲酒を控える：C1(日本Ⅵ；7)
- 過度の精神的ストレスを避け，出来るだけストレスをため込まない心がけが必要である：C1(海外Ⅳb；7)
- 鎮痛薬・解熱薬を使用する際は，NSAIDsをできるだけ避ける：C1(海外Ⅳb；7)

【解説】

全てのCD患者に当てはまる増悪因子を特定することは困難ではあるが，喫煙はCDの難治化や再燃に関与していることが示され¹⁾，禁煙によってこれらが改善することも示されている²⁾。頻回あるいは過剰の飲酒は腸管を障害する恐れがあり，控えるべきであろう。また，CDでは栄養療法が治療効果を発揮することから，不規則で偏った食生活はCDの再燃要因になりえると考える。

心理的ストレスと再燃との関連性も示されている³⁾。出来るだけストレスを避けるか，ため込まない工夫が望まれる。NSAIDsは消化管障害を生じるだけでなく，CDの再燃や増悪の要因となることが知られているので，出来るだけ服用を避け，鎮痛薬や解熱薬が必要な場合はアセトアミノフェンで代用することが望ましい⁴⁾。

CQ2. 再燃しやすいCDの特徴はあるのか？^{5,6)}

- 瘻孔や穿孔をきたした患者，肛門部病変を合併した患者，腸管切除が必要となる患者は再燃しやすい：C1(日本Ⅴ・海外Ⅴ；7)
- 寛解導入時にステロイド剤投与が必要な患者は再燃しやすい：C1(海外Ⅳ；7)

【解説】

CDの病態・病状は複雑で個々の症例で経過が異なるので予測は困難であるが⁵⁾，瘻孔形成や腸管穿孔をきたす穿孔型症例は非穿孔型症例に比べ再燃しやすいことが示されている⁵⁾。また，寛解導入時にステロイド剤投与を必要とする高度な活動性を有する症例は，ステロイド剤の離脱に苦慮し，ステロイド離脱と寛解維持を目的に，しばしば免疫調節薬が投与される。ステロイド剤の投与や免疫調節薬の投与を必要とする症例は，それらを必要としない症例に比べ再燃しやすいことが示されている⁶⁾。

CQ3. どのような薬剤が寛解維持に効果があるのか？⁷⁻¹²⁾

- AZAは寛解維持に有効である：A(海外Ⅰ；9)
- 抗TNF製剤により寛解導入された例では、抗TNF製剤の定期的投与が寛解維持に有効である：A(海外Ⅱ；8)
- 5-ASA製剤は術後患者の寛解維持に有効である：B(海外Ⅱ；7)

【解説】

ステロイド剤投与はCDの寛解導入には有効ではあるが、寛解維持には無効であることをまず認識すべきである。従来からAZAと6-MPは、寛解維持期におけるステロイド減量離脱効果とともに、長期寛解維持に対しても有効であることが示されている。投与量としてはAZAで1.0mg～2.5mg/kg/日、6-MPではその半分量が目安となるが、有効性は低用量より高用量で優るとされている^{7,8)}。しかし、AZAと6-MPは重篤な副作用を発現する可能性があること、効果と副作用発現に至る投与量には個人差があること、推奨投与量は欧米人を対象に決定されており日本人ではより少量投与でも効果と副作用を発現する可能性があることなどを十分に考慮する必要がある。

抗TNF製剤は難治症例や重症例に対しても寛解導入効果を示すが、寛解導入後の8週間隔の定期的投与継続により、少なくとも1年間は有意に再燃を抑制することが示されている^{9,10)}。5-ASA製剤の寛解維持効果に関しては限定的であるが¹¹⁾、術後の再燃を抑制するとの報告がある¹²⁾。

CQ4. 寛解維持治療はどのぐらいの期間必要か？^{9,13,14)}

- AZAや6-MP*の投与は、有効である限り3～4年間は継続することが望まれる：C1(海外Ⅵ；8)
*保険非適応
- インフリキシマブの維持投与は少なくとも1年間は有効である：A(海外Ⅱ；8)

【解説】

チオプリン誘導体であるAZAと6-MPは長期寛解維持効果を有することが知られ、メタ分析でも1年以内の寛解維持には有効であることが示されている。さらに2年を超えた投与継続が有効であるとの報告から、寛解が維持され副作用の出現を認めない限りは3～4年間は投与を継続することが有用と思われる¹³⁾。インフリキシマブで寛解導入された症例に対する1年間の検討では、8週間隔の定期投与が非投与や非定期投与に比べ有意に高い寛解維持効果が示された^{9,14)}。

VI-3. 栄養療法

CQ5. 在宅経腸栄養療法は寛解維持に有効か？¹⁴⁻¹⁶⁾

- 食事の半分量に相当するエネルギー量を経腸栄養剤で摂取することは寛解維持に有効である：A(日本Ⅱ・海外Ⅱ；8)

【解説】

長期の寛解維持療法として、経腸栄養療法は安全性が高いという利点を有する一方、受容性や利便性の点から、在宅で長期間完全経腸栄養を行うことは困難を伴う。部分的な経腸栄養であれば受容性・利便性の向上が期待でき、また摂食の楽しみも享受可能となる。1日摂取エネルギー量の30～50%相当を経腸栄養剤で補うことにより、通常食のみ摂取に比べ寛解維持率が有意に高いことが示された¹⁴⁻¹⁶⁾。

CQ6. 栄養療法をいつまで続けるのか？¹⁴⁻¹⁶⁾

- 1日摂取エネルギーの約半分量の経腸栄養療法は、1年間までの寛解維持に効果がある：A(日本Ⅱ・海外Ⅱ；8)

【解説】

1日摂取エネルギー量の30～50%の経腸栄養剤投与により、通常食のみを摂取した場合よりも1年間の寛解維持率が有意に高いことが示されたことから¹⁴⁻¹⁶⁾、栄養療法で寛解導入された患者では、その後引き続き1年間は経腸栄養療法の継続を推奨できる。1年を超えた期間でのエビデンスはないが、受容性と利便性で問題がなければ、可能な限り継続することが望ましいと思われる。

CQ7. 在宅経静脈栄養(HPN)はどのようなときに必要で、どのように行うのか？¹⁷⁾

- 短腸症候群をきたし永続的に十分な栄養管理が経腸的に不可能な場合、経中心静脈的輸液管理で栄養補給を行う：C1(日本Ⅵ・海外Ⅵ；8)

【解説】

小腸型CD例で狭窄や穿孔などによる広範囲小腸切除あるいは頻回の手術に伴う小腸切除によって残存小腸が短くなった場合は、もはや腸管から十分な栄養分の消化吸収が期待できない(残存1m以下では確実に吸収不良がおこり、それ以上の長さでもおこり得る)。したがって、必要量の栄養補給を自宅で可能にするために中心静脈にカテーテルを留置し、患者自身あるいは家族が点滴管理可能な状態で維持できる処置をする¹⁷⁾。

引用文献 (VI)

1. Sutherland L, Ramcaran S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 98; 1123-1128
2. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Gender J. Smoking cessation and the course of Crohn's disease; an intervention study. *Gastroenterology* 2001; 120; 1093-9
3. Mawdsley J, Rampton D. Psychological stress in IBD; New insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut* 2005; 54; 1481-1491
4. Felder J, Korelitz B, Rajapakse R, et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on inflammatory bowel disease; a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95; 1949-54
5. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8; 244-250
6. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130; 650-656
7. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2); CD000067
8. Akobeng AK. Review article: the evidence base for interventions used to maintain remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27; 11-18
9. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (Infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117; 761-9
10. Hanauer B, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease; the ACCENT1 randomised trial. *Lancet* 2002; 359; 1541-9
11. 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
12. Camma C, Giunta M, Rosseli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease; a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997; 113; 1465-1473
13. Lémann M, Mary JY, Colombel JF, et al; Groupe D'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128; 1812-8
14. 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; 1333-1340
15. Yamamoto T, Nakahigashi M, Abbi R, et al. Impact of long term enteral nutrition on clinical and endoscopic disease activity and mucosal cytokines during remission in patients with Crohn's disease; a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13; 1493-1501
16. Verma S, Kirkwood B, Brown S, et al. Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease. *Digest Liver Dis* 2000; 32; 769-74
17. Jutta K, Heidi P, Peter L. Management of the short bowel syndrome after extensive small bowel resection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18; 977-992