

Ⅶ. 外科治療

Ⅶ-1. 手術適応

CQ1. どのような頻度で手術が必要になるのか？¹⁻²⁾

- CDの累積手術率はわが国では発症後5年で30.3%，10年で70.8%であり，欧米では地域によって大きく異なる：C1（日本V・海外V；7）

【解説】

わが国での累積手術率は，発症後5年で30.3%，10年で70.8%であり（n=361），病型別でみると5年，10年の累積手術率は小腸型，小腸大腸型，大腸型の各病型間に有意差を認めなかった¹⁾。欧米では地域によって手術率に差がある²⁾。

CQ2. 絶対に手術が必要な時，手術をしたほうが良い時とはどのような時か？³⁻⁵⁾

- 穿孔，大量出血，癌合併，内科治療で改善しない腸閉塞，膿瘍が絶対的手術適応となる：B*（日本V・海外V；9）
- 相対的手術適応は，難治性狭窄，内瘻，外瘻，内科治療無効例，難治性腸管外合併症（発育障害，壊疽性膿皮症など），難治性肛門病変である：C1（日本V・海外V；8）

【解説】

CDの腸管病変に対する手術適応の内訳は，閉塞，狭窄が54%，瘻孔28%，膿瘍7%，穿孔4.5%，内科治療無効例3.5%，大量出血2%，大腸癌1%であった。中毒性巨大結腸症も手術適応としてあげられている。狭窄症状を伴う線維性狭窄，排液量の多いまたは狭窄を伴う腸管皮膚瘻，バイパス形成による症状（十二指腸横行結腸瘻など）や広範囲の健常腸管を巻き込む腸管腸管瘻，内科治療が無効で尿路感染を繰り返す腸管膀胱瘻，内科治療が無効な腹腔内膿瘍，後腹膜膿瘍は手術適応である³⁾。大腸癌，小腸癌合併の相対危険度は有意に高く⁴⁾，わが国では大腸癌は直腸癌と痔瘻癌が多く，小腸癌は回腸に多くみられた。CDに合併する胃・十二指腸病変に対する外科治療の適応は，胃では結腸，回腸結腸吻合部からの瘻孔，十二指腸では長い狭窄，近接する病変部から生ずることが多い十二指腸瘻が手術適応である⁵⁾。

VII-2. 薬物治療不応例

CQ3. 腸に対する手術の原則は何か？^{6,7)}

- CDは腸管の全領域に生じうる再発性の病変であるため、可能な限り腸管を温存する：A(海外Ⅱ；9)
- 狭窄、瘻孔など合併症の原因となった病変部腸管のみの小範囲切除や、小腸の短い線維性狭窄や残存小腸が短い症例には狭窄形成術を行う：C1(日本Ⅴ・海外Ⅴ；9)

【解説】

CDの腸切除後再発は病変から切離断端までの距離や⁶⁾、切離断端の組織学的な病変の遺残と関連がないため⁷⁾。病変部腸管のみの小範囲切除術を原則とする。腸管腸管瘻では主病変の腸管切除と瘻孔を形成したもう一方の腸管の瘻孔部楔状切除を行う。狭窄形成術は小腸温存のために行う。バイパス術は空置された残存病変部の悪性腫瘍発生や再手術率が高いことから、原則としてCDの十二指腸狭窄に対する胃空腸吻合術のみが行われる。

VII-3. 狭窄例

CQ4. 狭窄にはどのような手術を行うのか？⁸⁻¹⁰⁾

- 狭窄の原因となった病変部腸管のみの小範囲切除や、小腸の短い線維性狭窄や残存小腸が短い症例には狭窄形成術を行う：B(日本Ⅴ・海外Ⅳb；8)

【解説】

小腸温存のための狭窄形成術の再発率は、腸切除術と差がないとの意見が一般的である⁸⁾。短い狭窄にはHeineke-Mikulicz法、長い範囲の狭窄に対してはFinney法、Jaboulay法、近接した狭窄にはより複雑な吻合部法^{9,10)}を行う。また、狭窄部から生検を行い、癌の合併がないことを確認することが重要である。大腸狭窄に対する狭窄形成術の有効性は確認されていない。

Ⅶ-4. 肛門部病変

CQ5. 肛門部病変にはどのような手術を行うのか？¹¹⁻¹³⁾

- CDの肛門病変をCD特有原発巣(primary lesion; CD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2次的病変), 通常型病変(incidental lesion; CDと関連のない通常の病変)に分類する:C1(海外Ⅵ;7)
- 通常型病変に対してはCD以外の場合と同様の一般的な治療を行う:C1(日本Ⅵ・海外Ⅵ;7)
- 続発性難治性病変のうち, 低位筋間痔瘻, 坐骨直腸窩痔瘻にはseton法を行う。seton法でコントロールできない痔瘻や線維性肛門狭窄には人工肛門造設術を考慮する:C1(日本Ⅵ・海外Ⅵ;8)

【解説】

CDの肛門病変は, 肛門管内のCD特有原発巣の有無と瘻孔の性状(多発か否か, 瘻孔の位置など)から続発性難治性病変と通常型病変を診断する¹¹⁾(アトラス参照¹²⁾). CDに最も多い難治性痔瘻はsecondary lesionである。癌合併はCD長期経過例の直腸, 肛門管(痔瘻を含む)に多くみられる¹³⁾. 難治性痔瘻の治療は, 原発巣に対しては内科的治療(栄養療法, メトロニダゾール, ステロイドなどの薬物療法)を行い, 活動性の大腸病変があれば寛解導入し, 効果がなければ痔瘻に対する外科治療を行う。局所治療はドレーンを長期に挿入して瘻管からの排膿を図るdrainage seton法を原則とし, 著しい肛門機能低下例, seton法でコントロールできない痔瘻, 直腸狭窄例には人工肛門造設術を考慮する。直腸狭窄に瘻孔を伴う病変には直腸切断術を考慮する。

CQ6. 人工肛門は後から閉じることができるのか？^{14,15)}

- CDの直腸肛門病変のために造設した人工肛門は, 閉鎖すると病変が高頻度に再発するため, 原則として閉鎖しない:C1(日本Ⅴ・海外Ⅴ;7)

【解説】

CDに合併した難治性直腸肛門病変に対して, 人工肛門を造設した42例のうち症状が改善した16例に人工肛門閉鎖術を行った報告では, 75%が再造設を必要とした¹⁴⁾. 海外の報告では, 5年間の累積閉鎖率は40%と述べられている¹⁵⁾.

Ⅶ-5. 術後管理

CQ7. 手術後にどのくらい再発するのか？¹⁶⁻¹⁸⁾

- 腸切除後の内視鏡検索による再発は術後早期に高頻度で見られ, 累積再手術率は5年で16~43%, 10年で26~65%である:C1(日本Ⅴ・海外Ⅴ;8)

【解説】

再発は臨床症状, 内視鏡または造影所見, 再手術により定義されるため, その頻度は一定していない。内視鏡検索による再発(回腸結腸吻合部)は1年以内に72%と術後早期に見られる¹⁶⁾. 累積再手術率は5年で16~43%, 10年で26~65%と報告されている^{17,18)}.

CQ8. 再発危険因子はなにか？ (8,17,19-21)

- 性差や肉芽腫の有無は有意な因子ではないが、大腸型CDでは再手術は少ない：C1 (海外V;7)
- 切離断端の健常部の長さは有意な因子ではない：C1 (海外V;7)
- 初回手術までの罹病期間、切除断端の組織学的炎症の有無、吻合法(端々、端側、機能的端々吻合)についても意見の一致を見ていない：C1 (日本VI・海外VI;8)
- 手術適応のうち、疾患パターンが瘻孔形成型である場合には、非瘻孔形成型に比べて再発による再手術率が高い可能性がある：B (海外IVb;8)
- 狭窄形成術の再発率は腸切除術と差がないとされている：C1 (海外IVb;7)

【解説】

再発危険因子は確定されていない。性差や肉芽腫の有無は有意な因子ではないが、大腸型CDの再手術は少ない¹⁷⁾。また、切離断端の健常部の長さは有意な因子ではない¹⁹⁾。初回手術までの罹病期間、切除断端の組織学的炎症の有無については相反する報告があり、吻合法(端々、端側、側側、機能的端々吻合)についても意見の一致を見ていない。手術適応(穿孔型 vs 非穿孔型)²⁰⁾についても対立する報告があるが、メタ分析では穿孔型において再手術率が高いことが報告された²¹⁾。狭窄形成術の術後再発率は腸切除に比べて差がないとされている⁸⁾。

CQ9. 手術後の再発予防はどうすればよいのか？ (22-25)

- 再発予防の方法は確立されていない：C1 (日本VI・海外VI;7)
- 5-ASA, 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：B (海外II;7)
*保険非適用
- 術後栄養療法の再発予防効果は不明である：C1 (日本V;7)

【解説】

手術術式、薬物療法、栄養療法が再発に及ぼす影響について検討されてきた。手術術式に関しては、再発の原因とされる吻合部口側の腸管内容停滞を改善する目的で行う吻合部口径が広い機能的端々吻合術と、従来の端々吻合との比較で、意見の一致を見ていない。

薬物療法では、5-ASA群(3000mg/日)はプラセボ群に比べて臨床症状、内視鏡および造影検査での再発率が有意に良好²²⁾、メトロニダゾール(20mg/kg)は回腸切除例に対するプラセボ群との比較で3ヶ月の高度の内視鏡的再発と1年後の再発率を抑制したが、2年、3年後の再発率に有意差はなかった²³⁾。6-MP(50mg/日)は、回盲部切除例を対象とした5-ASA群、プラセボ群との比較で、術後2年後の再発による臨床症状、内視鏡的再発、X線造影検査上の再発ともに有意に再発率が低かった²⁴⁾。副腎皮質ホルモンには術後再発予防効果はない。抗TNF製剤の腸切除後の再発予防効果についての大規模研究はない。

栄養療法(1000kcal/日前後)は生活環境やQOLの点から長期施行が困難な例が少なくなく、また栄養療法の術後再発予防効果については有効とする研究があるが²⁵⁾、意見の一致をみていない。

引用文献 (Ⅷ)

1. 八尾恒良, 櫻井俊弘, 樋渡信夫, 他. Crohn病の長期予後に関する調査研究—累積死亡率, 累積手術率について—. 厚生省特定疾患 難治性炎症性腸管障害調査研究班 平成3年度研究報告書. 1992, p49-51
2. Cantor M, Bernstein CN. Clinical course and natural history of ulcerative colitis. *Inflammatory bowel disease*. Kirschner JB, Schorfer RG eds, 2004, p208-288
3. Yamaguchi A, Matsui T, Sakurai T, et al. The clinical characteristics and outcome of intraabdominal abscess in Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2004 ; 39 : 441-448
4. Ullman TA, Itzkowitz SH. Cancer risk in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease*. (Edited by Satsangi J, Sutherland LR) Churchill Livingstone p.605-619, 2003
5. 杉田昭, 木村英明, 小金井一隆, ほか. Crohn病の胃, 十二指腸病変に対する外科治療. *胃と腸* 2007 ; 42 : 477-484
6. Fazio VW, Marchetti F, Church JM, et al. Effective resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel : A randomized control study. *Ann Surg* 1996 ; 224 : 563-573
7. Post S, Herfarth C, Boehm E, et al. The impact of disease pattern, surgical management, and individual surgeons on risk for relaparotomy for recurrent Crohn's disease. *Ann Surg* 1996 ; 223 : 253-260
8. Ozuner G, Fazio VW, Lavery IC, et al. Reoperative rates for Crohn's disease following stricturoplasty. *Dis Colon Rectum* 1996 ; 39 : 1199-1203
9. Sasaki I, Funayama H, Naito H, et al. Extended stricturoplasty for multiple short skipped strictures of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1996 ; 39 : 342-344
10. Michelassi F. Side to side isoperistaltic stricturoplasty for multiple Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1996 ; 39 : 345-349
11. Hughes LE, Taylor BA. Perianal lesions in Crohn's disease. *Inflammatory bowel disease* (eds Allan RN, Keighley MRB, Alexander-Williams J, Hawkins C). Churchill Livingstone, 1990, p351-361
12. 二見喜太郎. Crohn肛門病変肉眼所見アトラス. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成17年度研究報告書 別冊 2006
13. 杉田昭. 潰瘍性大腸炎, Crohn病に合併した小腸, 大腸癌の特徴と予後—第3報—「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成19年度研究報告書 p87-89, 2008
14. 小金井一隆, 木村英明, 荒井勝彦, ほか. Crohn病の難治性直腸肛門病変に対する人工肛門造設術の効果と問題点. *日消外会誌* 2005 ; 38 : 1543-1548
15. Post S, Schmacher HH, Golling M, et al. Experience with ileostomy and colostomy in Crohn's disease. *Br J Surg* 1995 ; 82 : 1629-1633
16. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984 ; 25 : 665-672
17. Williams JG, Wong WD, Rothenberger, et al. Recurrence of Crohn's disease after resection. *Br J Surg* 1991 ; 78 : 10-19
18. 福島恒男, 杉田昭, 馬場正三, 他. 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7年度研究報告書 p58-60, 1996
19. Raab Y, Bergstrom R, Ejerblad S, et al. Factors influencing recurrence in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1996 ; 39 : 918-925
20. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, et al. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease : Evidence for two clinical forms. *Gut* 1988 ; 23 : 588-592
21. Simillis, C, Yamamoto T, Reese GE, et al. A meta-analysis comparing incidence of recurrence and indication for reoperation after surgery for perforating versus nonperforating Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008 ; 103 : 196-205
22. Mcleod RS, Wolf BG, Steinhart H, et al. Prophylactic mesalamine treatment decreases postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995 ; 109 : 404-413
23. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995 ; 108 : 1617-1621
24. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with mercaptopurine, mesalamine or placebo : a 2-year trial. *Gastroenterology* 2004 ; 127 : 723-9
25. 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

VIII. 経過観察

VIII-1. 定期観察

CQ1. どのように経過観察し、どのような検査が必要か？¹⁻²⁾

- 定期的な受診を奨め、臨床症状（腹痛や下痢・発熱など）の変化を観察する：C1（日本VI・海外VI；8）
- CRPや赤沈、末梢血検査、血中アルブミン値などは病勢に相関する：C1（日本VI・海外VI；8）
- 病勢の変化がある場合には、画像診断により病変部を観察する：C1（日本VI・海外VI；8）

【解説】

血液検査は利便性が高く経過観察ための検査の第1選択と言える。特にCRPと赤沈は病勢と相関することが報告されている。貧血や低アルブミン血症などは広範な病変や強い活動性病変の指標となり、特に小腸病変では低蛋白血症などがみられやすい。病勢の変化（臨床的な再燃や腸閉塞、膿瘍、瘻孔など）を認めた場合、それまでの病態（罹患範囲や合併症発生をさたし易いか否か）に沿って必要な検査を進めるのが望ましい¹⁾。腹腔内の炎症の程度や活動性病変の部位の判定には、腹部骨盤CT・MRI検査が有用である。

広範囲に及ぶ小腸病変の評価及び狭窄病変の検索には、内視鏡検査やカプセル内視鏡検査よりもX線検査が有利なことが多い²⁾。

VIII-2. 形態診断

CQ2. 内視鏡検査や造影X線検査はいつ必要か？³⁾

- 病勢や病態の変化（再燃や腸閉塞・膿瘍・瘻孔などの合併症）がみられたときには、内視鏡検査やX線造影検査などの画像診断で評価することが望ましい：C1（日本VI・海外VI；8）

【解説】

CDの長期予後に関する検討によれば、病初期に合併症がない非狭窄非穿通型の症例でも経過5年で約30%が狭窄例若しくは瘻孔例に変化する³⁾。病勢が変化した場合はもちろんのこと、安定していても病変が進行する可能性も少なくないことを考えれば、可能であるなら年に1回程度内視鏡検査或いはX線造影検査を行うことが病態の評価に役立つ。

VIII-3. 癌サーベイランス

CQ3. CDにより発癌のリスクは高まるのか、その予防は可能か？⁴⁻⁹⁾

- CDの大腸型・小腸大腸型では大腸癌・肛門癌のリスクが高い：B(日本Ⅳb・海外Ⅴa；8)
- CD患者における小腸癌の発生は少ないが相対リスクは高い：C1(海外Ⅴa；7)
- 免疫調節薬の投与により悪性腫瘍が増えるという証拠はない：C1(海外Ⅴa；7)
- CD患者における発癌の予防法は不明だが、腸管炎症のコントロールが重要と考えられる：C1(日本Ⅵ・海外Ⅵ；7)
- 5-ASAがCDにおける大腸癌のリスクを低下させるという明確なデータはない：C1(海外Ⅵ；7)

【解説】

分析疫学的研究のメタ分析では、CD全体における大腸癌の相対危険度は2.5、大腸型CDでは4.5と有意に高く、また小腸癌の相対危険度はCD全体で33.2ときわめて高いことが報告されている⁴⁾。異なる疫学研究の分析もほぼ同様の結果であった⁵⁾。わが国におけるデータは多くないが、大腸・直腸・肛門管癌と小腸癌の合併に関する本邦の報告では、大部分が進行癌で発見されるが、大腸癌の発生率は欧米と大差ないとされている^{6,7)}。

分析疫学的研究のメタ分析では、CDにおいて免疫調節薬投与群と非投与群で悪性腫瘍の発現に差はなかった⁸⁾。TREAT試験ではインフリキシマブ使用群で悪性腫瘍の発生が増えたという証拠はなかった。しかしながら、インフリキシマブとアサチオプリンの併用群から13例のHepato-splenic T cell lymphomaの発生例が報告されている⁹⁾。明確な因果関係や理由についてはまだ不明である。

UC同様、CDでも腸管炎症のコントロールが発癌予防に効果があると推測されている。5-ASAはUCにおいて炎症性発癌を抑制する効果が示唆されているが、CDではまだその効果を示したデータはない。

CQ4. 癌サーベイランスはどのように行うのか？^{6,10)}

- 現状では効果的なサーベイランスプログラムはない：C1(日本Ⅵ・海外Ⅵ；8)

【解説】

長期例では痔瘻の状態に注意するほか、適宜内視鏡や造影検査を行う方がよいと考えられるが、腸管狭窄で検査困難な場合や小腸の正確な検査が困難などの問題が多い。ハイリスク群の選別や効果的なスクリーニング法の確立などが望まれる。

CDでも特に長期経過で小腸癌や大腸癌のリスクが高いこと、頻度は不明だが診断の難しい痔瘻癌の発生があることを念頭に経過を観察する。大腸癌に関しては、UCと同様のサーベイランス内視鏡が有用であったという報告があるが^{6,10)}、狭窄病変のある場合にどのように行うかなどは確定されず、まだ一般的ではない。

CQ5. 腸管以外の悪性腫瘍のリスクも高まるのか、そのサーベイランスはどのように行うのか？^{9,11,12)}

- インフリキシマブと免疫調節薬との併用で悪性リンパ腫のリスクが高まる可能性がある：C1 (海外V；7)
- 腸管以外の悪性腫瘍のサーベイランス法に関して明確なプログラムはない：C1 (日本VI・海外VI；8)

【解説】

関節リウマチ患者における検討で、抗TNF- α 薬とMTXの併用はリンパ腫のリスクとは考えにくいという報告と、長期間の免疫調節薬(AZAや6-MP)との併用は固形癌のリスクではないが悪性リンパ腫のリスクになるという報告とがある^{11,12)}。特に、きわめて稀なHSTCL (Hepato-splenic T cell lymphoma)は両者併用群で発症するとの報告がある⁹⁾。CDとRAの病態の違いや臨床経過前治療薬の違いなどの問題もあり、結論を得るに至っていない。

引用文献 (Ⅷ)

1. Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, et al. A simple biological score for predicting low risk of short term relapse in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006 ; 12 : 551-557
2. 松井敏幸, 関剛彦, 八尾建史, 他. 炎症性小腸疾患における小腸ダブルバルーン内視鏡検査-X線検査との比較. *胃と腸* 2005 ; 40 : 1491-1502
3. 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
4. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis : colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 23 : 1097-1104
5. Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades : a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis* 2007 ; 13 : 481-489
6. 松井敏幸, 矢野豊, 平井郁仁. Crohn病と腸癌. *日消誌* 2006 ; 103 : 797-804
7. Yano Y, Matsui T, Uno H, et al. Risks and clinical features of colorectal cancer complicating Crohn's disease in Japanese patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 ; 23 : 1683-1688
8. Masunaga Y, Ohno K, Ogawa R, et al. Meta-analysis of risk of malignancy with immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. *Ann Pharmac* 2007 ; 41 : 21-28
9. Rosh JR, Gross T, Mamula P, Griffiths A, Hyams J. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease : a cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis* 2007 ; 13 : 1024-30
10. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 820-826
11. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, et al. TNF blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005 ; 64 : 699-703
12. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19562 patients during 89710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 1433-1439

IX. 妊娠と出産

IX-1. 妊娠

CQ1. 妊娠や月経周期によりCDは増悪するのか？¹⁾

- 妊娠や月経周期によりCDが増悪するという証拠はない：C1 (日本VI・海外V；8)

【解説】

妊娠がCDに及ぼす影響に関する検討は多くない。少数例(12例, 延べ18回)の妊娠CD患者の検討では, CDの増悪因子とは考えがたいと報告されている¹⁾。妊娠を契機に薬物に対する不安から服薬コンプライアンスが低下する恐れがある。妊娠CD患者によく説明し, 理解させる必要がある。

月経周期とCDの増悪に関する報告は見られないが, 臨床的な経験から大きな影響はないと思われる。ただ女性ホルモンの変動が免疫系に何らかの作用をする可能性があり, さらに検討が必要である。

CQ2. CD患者の受胎能力は健常人と差があるか？²⁻⁵⁾

- CDでは受胎能力が低下する傾向にあるという報告が多いが, 大きな差はないという報告もある：B (海外IVb；8)

【解説】

CDでは男性女性とも子供の数が少ない傾向にあるという報告が多い²⁻⁴⁾。性交頻度には健常人と有意な差は無いという報告もあるが, CDの女性では腹痛や漏便への心配などから性交頻度が下がるという報告がある⁵⁾。サラゾスルファピリジン (SASP) 服用中の男性は受胎能力が低下する可能性がある³⁾。

CQ3. 妊娠時の治療はどのようにするのか？^{6-13, 15)}

- 病勢に応じて, 有益性と有害性を考えて治療方針を選択する：C1 (日本VI・海外VI；8)
- 海外では, 非妊娠時と同様の治療を選択すべきという意見が多い：C1 (海外VI；8)
- 日本では, 5-ASA製剤や中等量までのステロイド, 栄養療法は比較的安全と考えられているが, 免疫調節薬は避けた方が望ましいと考えられている：C1 (日本VI；7)
- 栄養療法中は, ビタミンAの過剰投与に注意する：C1 (日本VI・海外VI；8)
- AZAや6-MP投与が満期前出産や低体重・胎児奇形に関係がある可能性がある：C1 (海外Va；7)
- インフリキシマブに関しては比較的安全という報告があるが, まだ十分なデータがあるとはいえない：B (海外IVb；8)

【解説】

妊娠中の薬物治療に関しては, 日本と海外の専門医の意見がやや異なる。わが国では悪影響を及ぼす可能性があるならばできる限り慎重にと考え, 海外では明らかな有害性が確認されていないのであれば, 治療を優先させるという立場である。

AZAや6-MP投与群で, 満期前出産や低体重・胎児奇形の相対危険度が高いという複数の報告⁶⁾があるが, 投与症例ではCDの活動性が高いなど因子が関与している可能性は否定できない。また, 治療法の記載はないがCDそのもので同様のリスクがある^{7, 8, 11)}。近年, AZAの安全性を強調する海外論文が増えた^{9, 10)}。

インフリキシマブやアダリムマブ投与が特に異常出産などに関係しないという報告があるが, 症例数は多くはないため, 安全性が保証されているわけではない^{12, 13)}。5-ASA製剤は比較的安全という報告がある¹⁵⁾。

CQ4. 妊娠中に増悪した場合にはどのように治療するのか？^{9,10,13-15)}

- 病状に応じて、有益性と有害性を考えて治療方針を選択する：C1(日本Ⅵ・海外Ⅵ；8)
- 5-ASA製剤の増量や栄養療法の強化をまず行う：C1(日本Ⅵ；8)
- 効果不十分な場合は、有益性と有害性を考慮の上で、ステロイド、免疫調節薬、抗TNF製剤などを使用する；C1(日本Ⅵ；7)

【解説】

FDAの妊娠中治療薬の安全性判定によると、5-ASA製剤とインフリキシマブはカテゴリーBに、経口プレドニソロンはカテゴリーCに、AZA、6-MPはカテゴリーDに分類されている¹⁴⁾。

インフリキシマブ治療を受けた女性(RAおよびCD)131例の検討で出生時の異常は15%に、治療目的での人工流産・中絶は19%に認められ、米国における一般集団における期待値と同等であった¹³⁾。

上記のような情報にかかわらず、海外の教科書では薬物のリスクと薬物を中止してCDが再燃した場合のリスクを比較すべきと記載が多い。特にCDの再燃・増悪は妊娠に対してより大きなリスクになると考えることが多いようである。その結果、AZAや6-MPなどは比較的安全で非妊娠時と同様に継続すべきとの意見が多い^{9,10)}。一方MTXは妊娠中には禁忌である¹⁵⁾。

IX-2. 授乳

CQ5. 授乳期の治療はどのようにするのか？¹⁵⁻¹⁷⁾

- 授乳における安全性が確立された薬物は少ないが、栄養療法は安全と考えられている：C1(日本Ⅵ・海外Ⅵ；8)
- 病勢に応じて有益性と有害性を考えて治療方針を選択する：C1(日本Ⅵ・海外Ⅵ；8)

【解説】

CD治療薬の乳汁中への分泌と哺乳児の影響に関して検証したデータは多くない。乳汁中への分泌は5-ASAで認められるが^{16,17)}、海外では通常の使用は安全という意見が多い。授乳中の高用量の5-ASAは避けた方が望ましい。AZA、6-MPに関してはデータがないが、MTXやシクロスポリンは禁忌と記載されている¹⁵⁾。

引用文献(区)

1. 織内竜生, ほか. 炎症性腸疾患と妊娠—相互の影響と経過/治療に関する臨床的検討— 日消誌 1999; 96: 266-272
2. Mayberry JF, Weterman IT. European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: a case control study by European collaborative group. *Gut* 1986; 27: 821-825
3. Moody GA, Probert C, Jayanthi V, Mayberry JF. The effects of chronic ill health and treatment with sulphasalazine on fertility amongst men and women with inflammatory bowel disease in Leicestershire. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12: 220-224
4. Narendranathan M, Sandler RS, Suchindran CM, Savitz DA. Male infertility in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1986; 11: 403-406
5. Moody J, Mayberry JF. Perceived sexual dysfunction amongst patients with inflammatory bowel disease. *Digestion* 1993; 54: 256-260
6. Norgard B, Pedersen L, Christensen LA, Sorensen HT. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1406-1413
7. Bortoli A, Saibeni S, Tatarella M, et al. Pregnancy before and after the diagnosis of inflammatory bowel diseases: retrospective case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 542-549
8. Dominitz JA, Young JC, Boyko EJ. Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 641-648
9. Francella A, Dyan A, Dodian C, et al. The safety of 6-Mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: A retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003; 124: 9-17
10. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al. European Crohn's and Colitis Organisation: European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006; 55(Suppl 1): i36-58
11. Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 987-994
12. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 733-738
13. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2385-92
14. 金城福則, 知念 寛, 岸本一人, 外間 昭. IBDにおける妊娠・出産の問題. *IBD Research* 2008; 2: 61-66
15. Present DH. Pregnancy and inflammatory bowel disease. in *Advanced therapy of inflammatory bowel disease*. Bayless TM and Hanauer SB, eds. pp 613-518. B.C. Decker Hamilton 2001
16. Miller LG, Hopkinson JM, Motil KJ, et al. Disposition of olsalazine and metabolites in breast milk. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 703-6
17. Esbjorner E, Jarnerot G, Wranne L. Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 137-42

図1. クローン病の診断的アプローチ

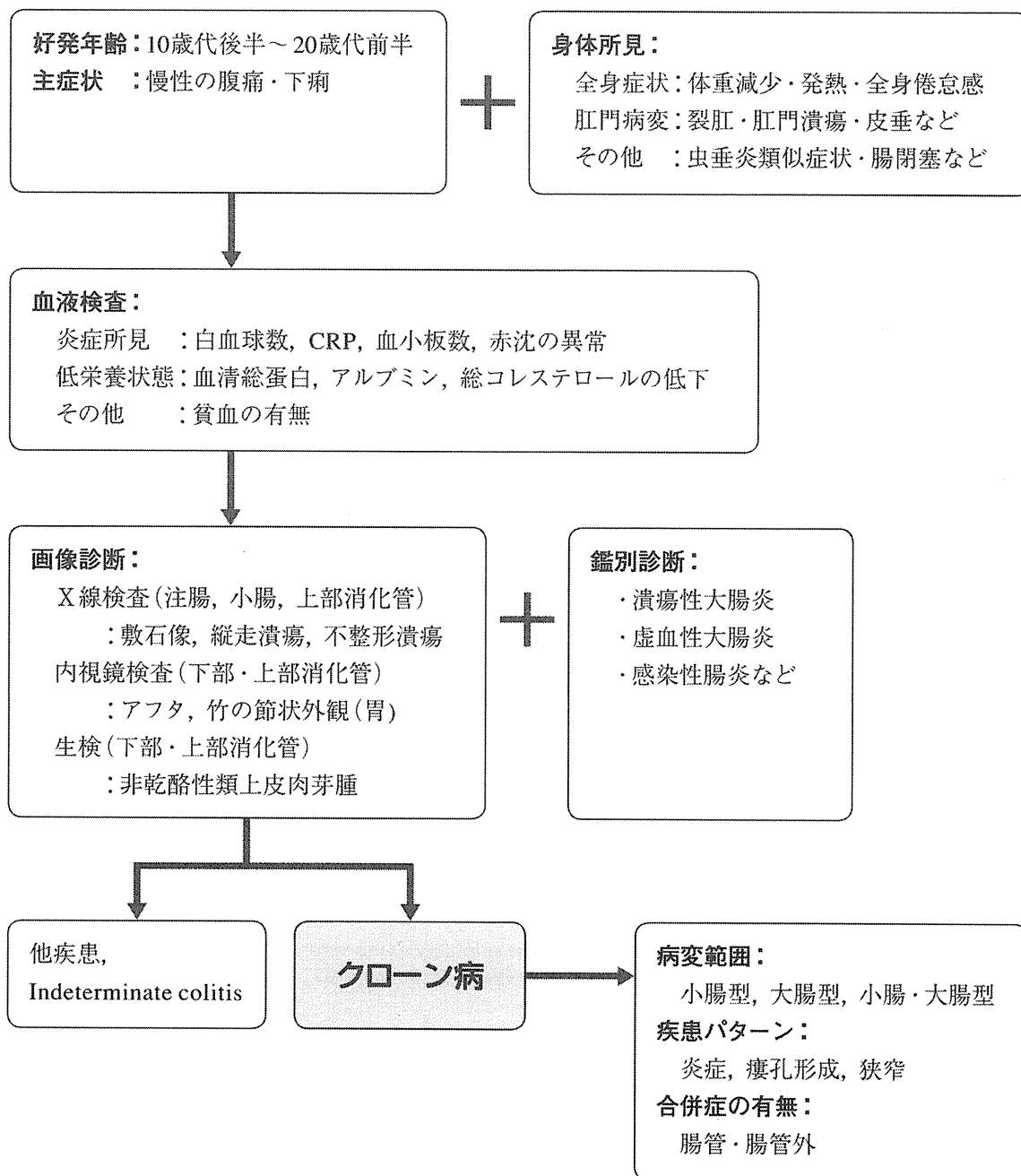
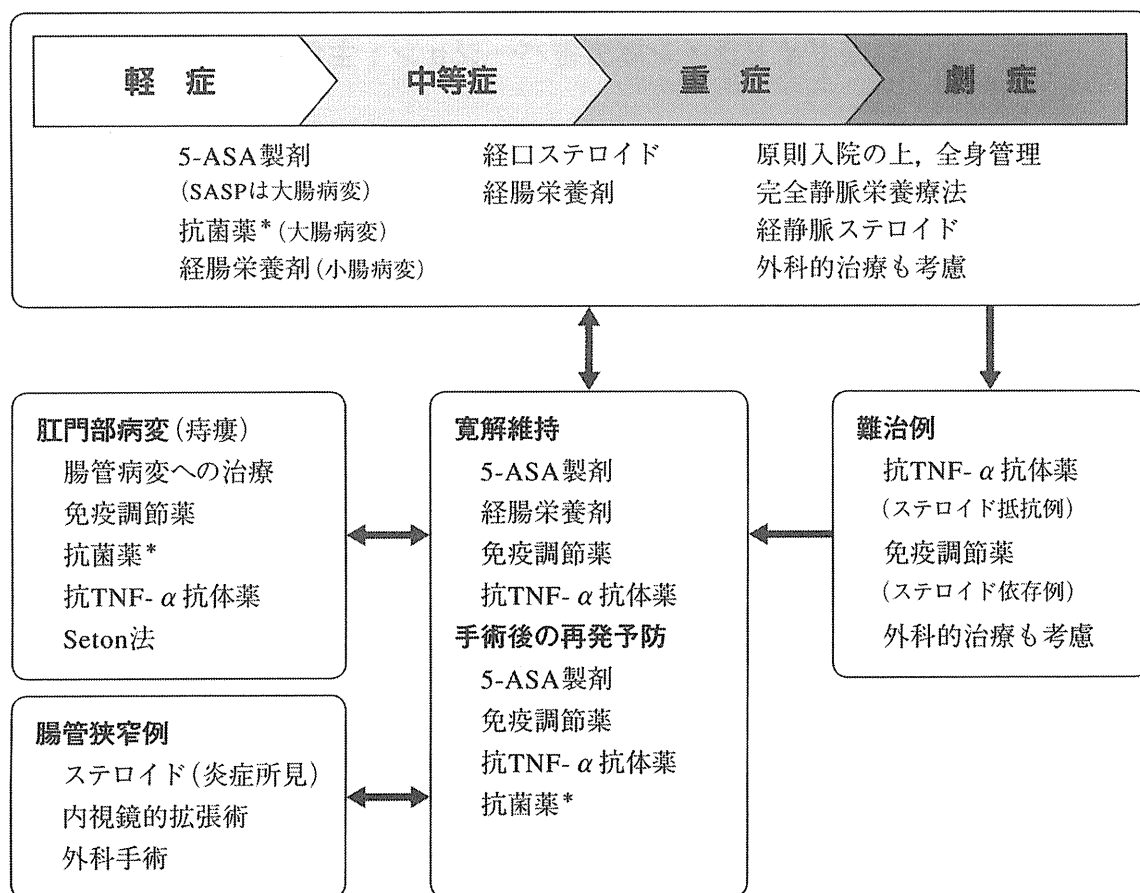


図2. クロウン病の治療



注: CDは内科的治療が基本であるが, 常に外科的治療を念頭におき治療を行う。

*保険非適応

クローン病診療ガイドライン厚労省バージョン：主な修正点の抜粋

診療ガイドライン作成・改訂プロジェクトグループ

表2. 推奨グレードの設定基準

エビデンス・レベル	コンセンサス(デルファイ評価中央値)			
	8以上	7	6~4	3以下
I	A	A	C2	D
II	A	B	C2	D
III	B	B	C2	D
IV	B	C1	C2	D
V	C1(B*)	C1	C2	D
VI	C1(B*)	C1	C2	D

表3. 推奨グレードとその意味

A	レベルの高い科学的根拠があり、行うよう強く奨められる
B	ある程度レベルの高い科学的根拠があり、行うよう奨められる - 中程度レベルの科学的根拠があり、臨床的に有用と考えられる - レベルの高い科学的根拠があるが、臨床的には有用性が高い 低いレベルの科学的根拠のみであるが、臨床現場ではすでに定着し有用性が明らかである
C1	レベルの高い科学的根拠はないが、行うほうがよい
C2	レベルの高い科学的根拠がなく、行わないほうがよい
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう奨められる

(Minds診療ガイドライン作成の手引き2007の基準を一部改編)

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。

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。

V-2. 中等症.重症 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¹³⁾。

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¹³⁾。

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-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 (ACCENT II) 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。内瘻で高度な吸収不良障害がある場合、尿路感染を繰り返す場合、外瘻で腸液の漏出が過多の場合、肛門周囲の外瘻で疼痛を認め膿瘍形成を伴う場合などは外科手術の適応となる ²⁸⁾。

クローン病 肛門部病変のすべて

—診断から治療まで—

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班(渡辺班)
平成23年度分担研究報告書 別冊

平成23年10月

発刊にあたって

本邦におけるクローン病の患者数は2009年度には3万人を超え、潰瘍性大腸炎とともに増加の一途を辿っており、クローン病を診断・治療する機会が増加していることを多くの医師が実感しているものと思われる。

クローン病では腸管病変のみならず、肛門部病変を高頻度に合併することから、肛門部病変が診断の契機となったり、さらには肛門部病変の治療に難渋しQOL低下を来す症例も少なからず経験する。このようなクローン病の肛門部病変は診断・治療において非常に重要であることから、多彩な肛門部病変を診断するために日比前班長のもと外科プロジェクトの先生方を中心に2006年2月に「Crohn病肛門病変肉眼所見アトラス」が作成されている。その後、当班においては2009年度にはクローン病の診断基準の副所見の一つとして特徴的な肛門病変を組入れるとともに、肛門部病変に対する治療指針を多くの先生方のご協力の下、作成頂いている。

今回、従来のアトラスに肛門部病変の診断・治療に関する内容をさらに拡充していただき、診断から治療までを網羅した「クローン病肛門部病変のすべて」として外科プロジェクトの先生方の御尽力の下に作成頂いた。

本書は、多彩な肛門部病変を多くの症例から呈示していただき、先生方が遭遇する肛門部病変の診断・治療に必ず役立つものと確信するとともに、クローン病患者のQOL向上に繋がることを期待している。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班(渡辺班)
研究代表者 渡辺 守
(東京医科歯科大学大学院 消化器病態学)

序文

クローン病に合併する肛門病変は実に多彩でありQOLを左右する大きな要因となっているが、これまでは国内外において現場の診療に役立つ参考書はなかった。2006年に、厚生労働省難治性腸管障害調査研究班において二見喜太郎先生が中心となり外科系プロジェクトの一つとして肛門病変肉眼所見像をアトラスとしてまとめられて我が国のクローン病診療に大いに役立つものとなっている。

その後、班会議ではアトラスを元に実際の診療上の幾つかの問題について、二見先生を中心に検討が加えられてきた。この度、その成果をまとめて、初版のアトラスに若干の手を加えると同時に、肉眼所見に対応した画像検査所見、肛門病変の診断基準、治療指針および治療法の実例を加え「クローン病肛門病変のすべて：診断から治療まで」として発行することになった。アトラス作成から出発して治療指針まで一歩ずつ段階を踏んで実際の治療例の提示まで解説するという当初の目標を一貫して達成された事は、先生の弛まぬ努力と誠意のなせるものであり、外科プロジェクトの一人として誇りとする所である。

クローン病の患者数は増加を続けており、長期経過例が今後更に増加すると考えられる。長期経過例では直腸肛門部病変が原因で人工肛門となる頻度も高くなり、また、肛門部病変の癌合併頻度も高くなる傾向にある。今後更に診療上の問題となることが予想されるところであり、本書を利用される方が大勢おられるであろう。

本書が難病で苦しむクローン病患者の診療に役立ち、大きな貢献を果たすようになることを確信するものである。

分担研究者 佐々木 巖
(東北大学大学院生体調節外科学分野)