

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。

インフリキシマブ、アダリムマブともに投与中に効果が減弱(次回注射時までには症状が悪化すること)が見られることがある。インフリキシマブでは10mg/kgへの増量が可能である。インフリキシマブ、アダリムマブとも期間短縮が有用という海外のエビデンスがある(*)。また、他の薬剤へ変更することも一つの方法である。

●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～空腸に投与するが経口法でも良い。濃度が高すぎる場合や速度が速すぎると下痢をおこすことがある。当初は低濃度少量から開始し、注意しながら投与量と濃度を漸増し、数日以上かけて維持量に移行する。1日の維持投与量として理想体重1kgあたり30kcal以上を目標として投与する。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、調理の工夫などを行っても良い。

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。また亜鉛や銅などの微量元素欠乏にも注意する。

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場合で、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。

(3)瘻孔の治療

内瘻と外瘻(痔瘻を含む)がある。まず、外科治療の適応を検討する。必要に応じて外科医や専門医の意見・協力を求める。薬物治療としては、インフリキシマブが使用される。アザチオプリンも外瘻に有効な場合がある。なお、内瘻への効果は弱いという意見が多い。

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。

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望ましい。

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®に比較してペンタサ®の安全性は高いが、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、脱毛などが起こり得る。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は程度に応じて減量、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・アダリム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23年度クローン病治療指針(内科)

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 ペンタサ[®]錠 サラゾピリン[®]錠(大腸病変) <p>栄養療法(経腸栄養療法)</p> <p>受容性があれば栄養療法</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>※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/不耐な場合： 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"> ・顆粒球吸着療法(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用</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"> ・経腸栄養療法 ・絶食の上、完全静脈栄養療法(合併症や重症度が特に高い場合) <p>※合併症が改善すれば経腸栄養療法へ</p> <p>※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/瘻孔	術後の再発予防
<p>薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・5-ASA製剤 ペンタサ[®]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では選択可) <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>【狭窄】 <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>【瘻孔】 <u>まず外科治療の適応を検討する。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・内科的治療としてはインフリキシマブ アザチオプリン(外瘻) 	<p><u>寛解維持療法に準ずる</u></p> <p>薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・5-ASA製剤 ペンタサ[®]錠 サラゾピリン[®]錠(大腸病変) ・アザチオプリン ・6-MP[*] <p>栄養療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経腸栄養療法 <p>※薬物療法との併用も可</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、直腸膿瘍など）、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期的吻合も考慮する。

(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。

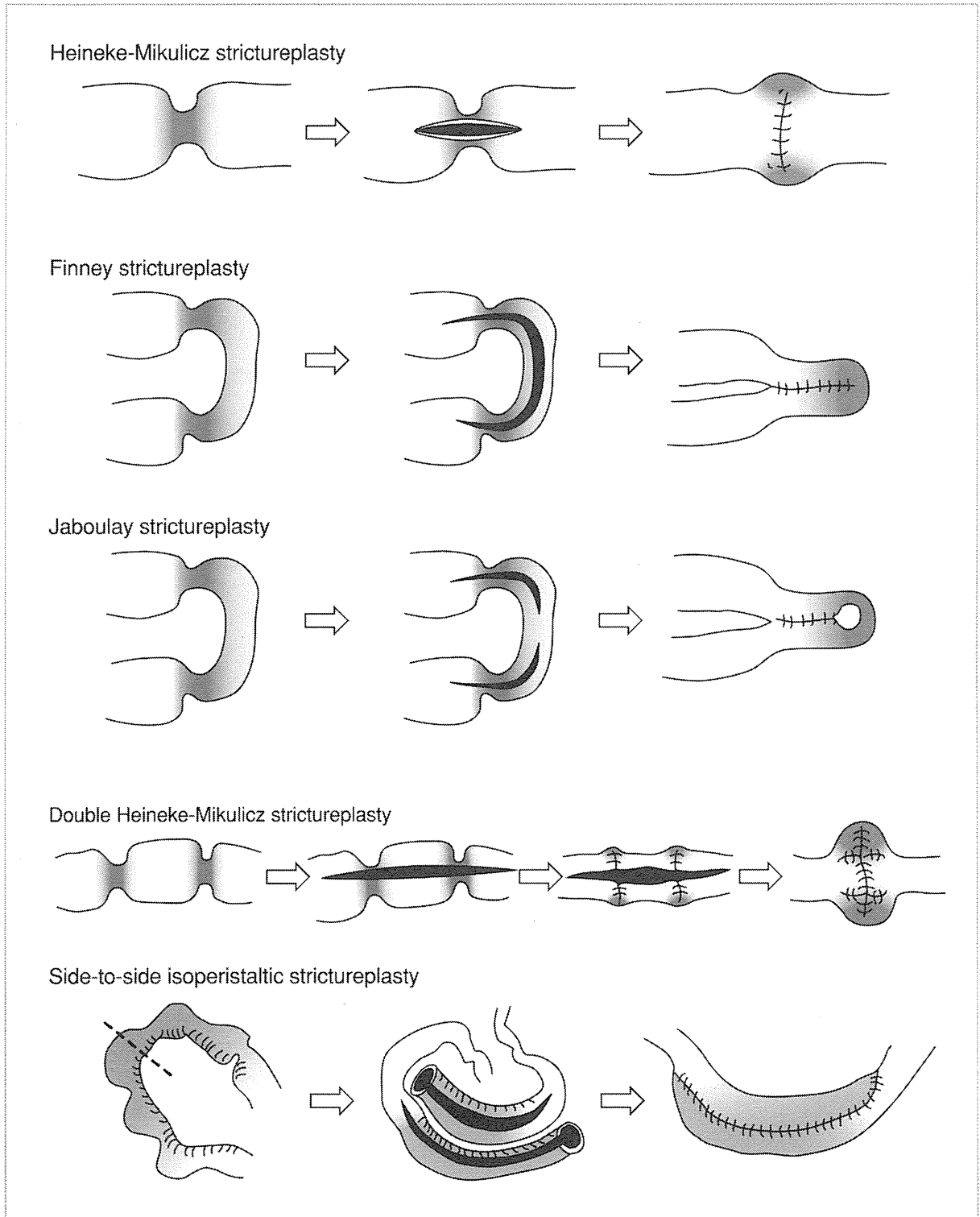
(4) 肛門部病変（詳細は「クローン病肛門部病変に対する治療指針」を参照）

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二次的病変)、「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、直腸膿瘍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 strictureplasty



I. 一般的事項

クローン病において、肛門部は回盲部と同様に罹患頻度の高い部位であり、その病変は再発をくり返し、難治化することから、長期的にQOLを維持するためにも管理が重要となる。

治療に際しては、局所の病態を的確に診断するだけでなく、腸病変とくに大腸病変の活動性を評価して治療法を決定し、局所の外科治療の選択には病変の制御とともに肛門機能にも配慮する。

肛門部は癒合併頻度の高い部位であり、長期経過例に対しては臨床症状の変化に留意し、癌を疑う場合には積極的に組織学的検索(生検・細胞診)を行い早期発見に努める。

II. 診断的事項

肛門周囲、肛門管を含めた局所の病態の評価は、経験ある外科医、肛門科医との連携の下、必要に応じて麻酔下での検索を行う(EUA: Examination under anesthesia)。

画像検査としては、内視鏡検査、瘻孔造影、CT、MRI、経肛門的超音波検査を用いて肛門管から直腸周囲の炎症性変化を評価する。

腸病変については、罹患部位、活動性を把握する。

肛門機能についても、用手的診察、肛門内圧検査を用いて肛門括約筋機能を評価する。

III. 病態別治療指針

1. 痔瘻・膿瘍

軽症例(日常生活に支障のない程度の自覚症状)に対しては、切開排膿とともにメロニダゾール(*)や抗菌剤(ニューキノロン系、セフェム系など)を投与する。

中等症(持続性の疼痛、排膿)以上の症状がある場合には、seton法によるドレナージを第1選択とする。下部大腸に活動性病変がなく単純な痔瘻であれば、痔瘻根治術も選択肢の一つとなるが、術後創治癒に時間がかかること、および再発率の高いことを考慮して適応を決定する。

複雑多発例や再発をくり返す場合には、痔瘻根治術の適応は控え、seton法ドレナージを継続する。

薬物治療(免疫調節薬、生物学的製剤)を導入する場合は、ドレナージによって局所の感染巣を制御した後に開始する。

日常生活を制限する程の高度症状(重症例)を諸治療によっても制御できない場合には人工肛門造設術を考慮する。

2. 直腸(肛門管)一腔瘻

効果的な内科的治療はなく、膣からの便・ガスの排出が多い場合には外科治療を考慮する。局所的には経肛門的あるいは経陰的にadvancement flap法を行うが、人工肛門の併用を必要とする。

3. 裂肛・肛門潰瘍

中等度以上の症状があれば、併存する痔瘻・膿瘍の外科的処置に加えて、腸病変に準じて内科的治療を選択する。

4. 皮垂

腫張、緊満、疼痛により排便にも支障を来たす場合には、外科治療を考慮してもよい。痔瘻を誘発することもあり、切除範囲は最小限にとどめる。

5. 肛門部狭窄

肛門狭窄と直腸肛門狭窄を見極めて治療法を選択する。

肛門狭窄(肛門管に限局した輪状狭窄)に対してはブジーを用いた拡張あるいは経肛門的拡張術の適応となる。

下部直腸病変に関連した直腸肛門狭窄については、拡張術の効果は乏しく日常生活が困難な場合には人工肛門造設も考慮する。

IV. 人工肛門の適応

直腸肛門部癌の合併および著しいQOLの低下を来たす重症の肛門部病変に対して人工肛門造設の適応となる。

重症の肛門部病変とは、seton法ドレナージや薬物療法の併用でも制御できない痔瘻、膣瘻、尿道瘻、線維性の強い直腸肛門狭窄、および肛門機能の低下により便失禁を来たした場合などが相当する。

重症の肛門部病変に対する一時的人工肛門、永久的人工肛門(直腸切断術)の選択は個々の背景を考慮し、患者との協議の下に決定する。一時的人工肛門造設を行っても直腸肛門部病変は再燃ばかりでなく癒合併のリスクがあり、継続的な観察が必要である。

(*)現在保険適応には含まれていない。

小児期クローン病の治療原則

- 1) 寛解導入療法および寛解維持療法は、栄養療法を中心に行う。
- 2) 診断時にすでに成長障害・骨年齢遅延などが認められることが少なくない。小児は心身の発達過程にあることから、二次性徴を含めた正常な成長と発達を達成することが求められる。そのため、成長曲線を活用した身長・体重の定期的なチェックや、心理的・社会的サポートが必要とされる。またステロイドは寛解維持に有用ではなく、ステロイドを漫然と投与すると成長障害の原因となる。
- 3) ステロイド依存の小児でもアザチオプリン・6-MPは、ステロイド減量や離脱に有用である。さらに寛解維持にも有用である。アザチオプリン・6-MPが無効あるいは禁忌の患者ではメトトレキサート(メソトレキセート[®])も選択薬の一つである。
- 4) 小児期クローン病の治療に際しては安全性に特別な注意が必要である。とくに生物学的製剤(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[®]))の適応は慎重に判断すべきことであり、専門家へのコンサルトが勧められる。なおアザチオプリン・6-MPと生物学的製剤の併用例について特に若年者でhepatosplenic T cell lymphomaを含む悪性腫瘍の発生が報告されており、十分に注意すべきである。
- 5) 薬用量は原則として体重換算で決める。
- 6) 寛解導入および維持に使用する薬物(下記)は、ほとんどが小児では保険適応外である。したがってその使用にあたっては、本人・家族に効果と副作用について詳しく説明して、十分な同意を得ることが望ましい。

小児における栄養療法の原則

寛解導入療法は、経腸栄養剤による栄養療法が中心であり、1日の全必要エネルギー量を投与する(学童では50~60kcal/kg/日)。成分栄養剤(ED: エレンタール[®]など)のみで長期間栄養療法を行う場合には経静脈的に脂肪乳剤を補う(5~10mL/kg体重/日、週1~2回)。寛解維持の経腸栄養療法としては、全摂取カロリーの30~70%をEDで摂取する。長期にわたり経腸栄養療法を行う場合には、必須脂肪酸やセレンを含む微量元素の欠乏に留意する。

小児薬用量

(1) 5-ASA製剤

- ①ペンタサ[®]錠(50~100mg/kg/日:最大量3~4g/日)
- ②サラゾピリン[®]錠(40~100mg/kg/日:最大量4g/日)

(2) 経口・静注プレドニゾン

プレドニン[®](1~2mg/kg/日:最大量40~60mg/日)

(3) 免疫調節薬

- ①アザチオプリン(イムラン[®]など)(1.0~2.0mg/kg/日:分1)
- ②6-MP(ロイケリン[®])(0.5~1.0mg/kg/日:分1)
アザチオプリンは、0.5~1.0mg/kg/日で開始し、適宜増減する(最大量2.0mg/kg/日)。6-MPはアザチオプリンの概ね半量を目安とする。
- ③メトトレキサート(メソトレキセート[®])(10mg/m²週1回皮下注:最大量15mg/m²、寛解後は週1回内服)。アザチオプリン・6-MPが無効あるいは禁忌の患者に対して試みる。

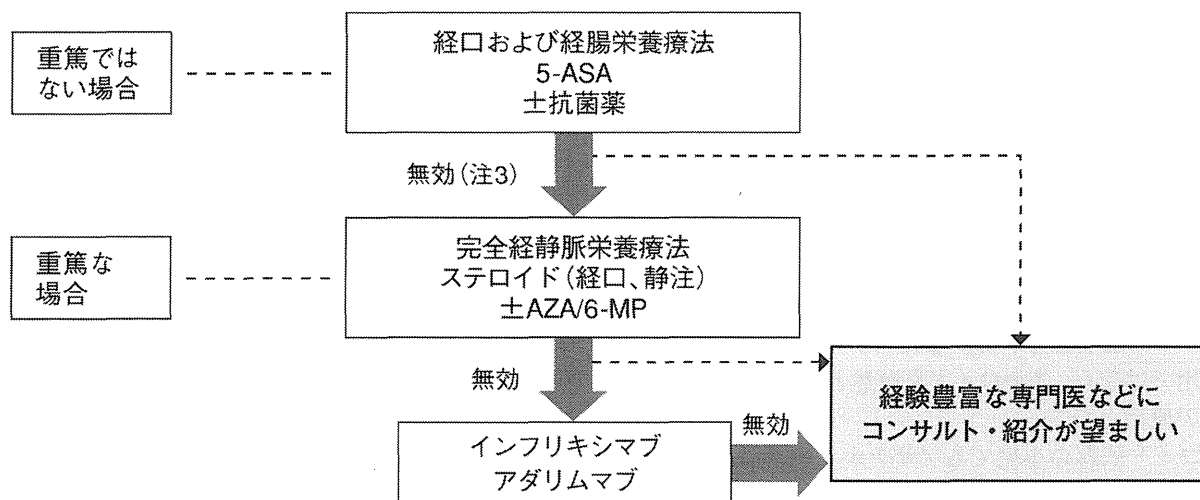
(4) 抗菌薬

- ①フラジール[®](15mg/kg/日:分2 経口)
- ②シプロキサ[®](20mg/kg/日:分2 経口か点滴静注、最大量400mg/日)(15歳未満の小児では禁忌とされるため、治療上の有益性を十分に考慮する必要がある)

(5) 生物学的製剤

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[®])
投与方法および投与量は本文の記載を参照のこと。

小児クローン病の寛解導入療法(注1)(注2)



注1. どの段階でも外科治療の適応を十分に検討した上で内科治療を行う。なお肛門病変・狭窄の治療、術後の再発予防については本文の外科治療の項を参照。

注2. 感染罹患歴および予防接種の接種歴を確認し、重篤化しやすい感染症に対するワクチンを適宜接種する。ステロイド、免疫調節薬、生物学的製剤の投与中は、生ワクチンの投与は原則禁忌となる。

注3. 無効とは2週間以内に改善が認められない場合、また2ヶ月以内に寛解に入らない場合であり、有効とはそれ以外とする。

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)

【診断基準】

研究分担者：松井 敏幸 (福岡大学筑紫病院消化器内科)

改訂委員：

- 病理：岩下 明德 (福岡大学筑紫病院病理部)
 味岡 洋一 (新潟大学教育研究院医歯学系分子・診断病理学分野)
 田中 正則 (弘前市立病院臨床検査科)
- 内科：松本 譽之 (兵庫医科大学内科学下部消化管科)
 松本 主之 (九州大学大学院医学研究院病態機能内科学)
 鈴木 康夫 (東邦大学医療センター佐倉病院内科)
 田中 信治 (広島大学病院内視鏡診療科)
 花井 洋行 (浜松南病院消化器病・IBDセンター)
 樋渡 信夫 (いわき市立総合磐城共立病院)
 井上 詠 (慶應義塾大学消化器内科)
 平田 一郎 (藤田保健衛生大学消化管内科)
 平井 郁仁 (福岡大学筑紫病院消化器内科)
 小林 清典 (北里大学東病院消化器内科)
 押谷 伸英 (泉大津市立病院消化器内科)
 蘆田 知史 (札幌東徳洲会病院IBDセンター)
- 外科：渡邊 聡明 (帝京大学外科)
 藤井 久男 (奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部)
 杉田 昭 (横浜市立市民病院外科)

【治療指針】

研究分担者：松本 譽之 (兵庫医科大学内科学下部消化管科)

- 共同研究者：松井 敏幸 (福岡大学筑紫病院消化器内科)
 鈴木 康夫 (東邦大学医療センター佐倉病院内科)
 伊藤 裕章 (錦秀会インフュージョンクリニック)
 押谷 伸英 (泉大津市立病院消化器内科)
 蘆田 知史 (札幌東徳洲会病院IBDセンター)
 安藤 朗 (滋賀医科大学大学院感染応答・免疫調節部門消化器免疫分野)
 金井 隆典 (慶應義塾大学消化器内科)
 長堀 正和 (東京医科歯科大学消化器内科)
 佐々木 巖 (東北大学大学院生体調節外科)
 杉田 昭 (横浜市立市民病院外科)
 二見 喜太郎 (福岡大学筑紫病院外科)
 余田 篤 (大阪医科大学小児科)
 友政 剛 (パルこどもクリニック)
 田尻 仁 (大阪府立急性期・総合医療センター小児科)
 中村 志郎 (兵庫医科大学内科学下部消化管科)
 樋田 信幸 (兵庫医科大学内科学下部消化管科)
 福永 健 (兵庫医科大学内科学下部消化管科)
 應田 義雄 (兵庫医科大学内科学下部消化管科)

診断基準・治療指針作成にあたり、多大なご協力をいただきました内科・外科・小児科の多くの先生方に、改めて感謝申し上げます。

潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針

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)

平成23年度分担研究報告書 別冊

平成24年7月作成

Crohn's Disease

Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for
Crohn's Disease, Integrated with
Formal Consensus of Experts in Japan

Guideline Project Group of the Research Group of
Intractable Inflammatory Bowel Disease Subsidized
by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan

October 2011

Preface

The number of patients with inflammatory bowel diseases has been constantly on the increase in Japan. In FY2010, there were 126,000 registered patients with ulcerative colitis and 33,000 with Crohn's disease. With such increases, in recent years it has not been rare for a doctor who is not specialized in inflammatory bowel diseases to take on such a patient.

Under these circumstances, the predecessor to our research group (headed by Dr. Hibi) published the *Guidelines for the Management of Ulcerative Colitis* in 2006, and the Project for Creating Clinical Practice Guidelines for Crohn's Disease was established, with the aim of standardizing the clinical practice for these diseases. Our research group has continued and advanced the project to develop these guidelines in cooperation with the Japanese Society of Gastroenterology.

One of the fruits of the above-mentioned effort was the *Clinical Practice Guidelines for Crohn's Disease* edited by the Japanese Society of Gastroenterology and published by Nankodo Co., Ltd., in April 2010. Our research group has now made a number of revisions to the *Clinical Practice Guidelines for Crohn's Disease*, and is publishing this edition with the goal of disseminating the outcome of our activities and returning the results of our work to society.

These Guidelines are designed to assist doctors in diagnosing Crohn's disease in order to improve patient outcomes. They are scientifically sound and easy to use. I sincerely hope that these Guidelines will be well used to improve the quality of life (QOL) of patients with Crohn's disease.

Mamoru Watanabe, Principal Investigator of the Research Group of Intractable Inflammatory Bowel Disease (Watanabe Group), Research on Intractable Diseases, granted by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical and Dental University

Clinical Practice Guidelines Based on the Patient's Point of View

Crohn's disease (CD) is a complicated disorder of unknown etiology and pathogenesis, involving mainly the small intestine and the colon, but possibly the entire gastrointestinal tract as well as other organs. Diagnostic and therapeutic strategies of CD have significantly changed recently with accumulation of substantial amount of newer knowledge relevant to the care of CD, and the guidelines to provide appropriate clinical indicators to the practitioners became necessary. The Research Group of Intractable Inflammatory Bowel Disease granted by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (MHLW) established committees to develop clinical guidelines for CD, in collaboration with The Japanese Society of Gastroenterology. The first edition was published in 2010, and updated version with minor modification adding newer therapeutic modalities was published in 2011.

A distinct feature of *The Practice Guidelines for Crohn's disease* is that their development started with clinical questions with an emphasis on the patient's point of view. The statements are based on the existing evidence, and incorporate the soundly formed consensus among experts in the relevant fields, in a transparent manner.

We would like to express our deep gratitude to all members of the committees for the development of the Guidelines. We are also very grateful to those who raised constructive criticisms at multiple internal review meetings, to Dr. Kentaro Sugano, the President of the Japanese Society of Gastroenterology, to Dr. Toshifumi Hibi, director in charge of this Project, and to the editing group of Nankodo, Co., Ltd. We sincerely hope that these Guidelines will contribute to the clinical practice for Crohn's disease.

Project Group for Development/Revision of Clinical Practice Guidelines of Research Group of Intractable Inflammatory Bowel Disease subsidized by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

Fumiaki Ueno, MD

Ofuna Chuo Hospital

Toshiyuki Matsui, MD

Department of Gastroenterology, Fukuoka University Chikushi Hospital

Members of Committees for Developing Guidelines

Development Committee

- Chair:** Fumiaki Ueno, Ofuna Chuo Hospital
- Vice-Chair:** Takayuki Matsumoto, Division of Lower Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine
- Members:** Hiroaki Ito, Kinshukai Infusion Clinic
Nagamu Inoue, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine
Kiyonori Kobayashi, Department of Gastroenterology, Kitasato University East Hospital
Kenji Kobayashi, Department of Endoscopy, Ofuna Chuo Hospital
Akira Sugita, Department of Surgery, Yokohama Municipal Citizen's Hospital
Yasuo Suzuki, Department of Internal Medicine, Toho University Medical-Center Sakura Hospital
Yoshinori Noguchi, Department of General Internal Medicine, Nagoya Daini Red Cross Hospital
Toshiaki Watanabe, Department of Surgery, Tokyo University School of Medicine

Assessment Committee

- Chair:** Toshiyuki Matsui, Department of Gastroenterology, Fukuoka University Chikushi Hospital
- Vice-Chair:** Mamoru Watanabe, Department of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical and Dental University
- Members:** Ryosuke Shoda, Departments of Internal Medicine and General Clinical Practice, East Saitama National Hospital
Nobuo Hiwatashi, Iwaki Kyoritsu General Hospital
Seiji Bito, Division of Clinical Epidemiology, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

Research Group of Intractable Inflammatory Bowel Disease

- Principle Investigator:** Mamoru Watanabe, Department of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical and Dental University

The Japanese Society of Gastroenterology

- Responsible Person:** Toshifumi Hibi, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine

Chair of Supervision Committee:

Kentaro Sugano, Department of Gastroenterology, Jichi Medical University Hospital

- Advisor:** Takeo Nakayama, Department of Health Informatics, Kyoto University

- Literature Searcher:** Naohiko Yamaguchi, Toho University Media Center

Editors for English Version

- Editor-in Chief:** Toshifumi Hibi, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine
- Editors:** Katsuyoshi Matsuoka, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine
Tsung-Chun Lee, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital and College of Medicine, National Taiwan University

Table of Content

Overview of Guidelines.....	5
Purpose and Focus of Guidelines	5
Users and Settings	6
Features of the Guidelines	6
Methods for Developing the Guidelines.....	6
Criteria for Setting Recommendation Grades and Interpretations	7
Internal Review of Guidelines	8
Applicability of Guidelines	8
Benefits and Risks of Applying the Guidelines.....	9
Independence of Guidelines	9
Problems and Future Issues Concerning the Guidelines.....	9
Disclosures of Conflicts of Interest	10
How to Read the Guidelines	11
Glossary	12
List of CQs	13
I. Disease Concept	17
I-1. Definition	17
I-2. Epidemiology	17
I-3. Etiology	17
I-4. Pathophysiology, classification, and disease activity	18
I-5. CD progression.....	18
II. Diagnosis	20
II-1. Clinical symptoms	20
II-2. Medical interview and physical examination	21
II-3. Diagnostic strategies.....	21
II-4. Endoscopy	23
II-5. Contrast radiography	24
II-6. Other imaging procedures	25
II-7. Histopathological examination	25
II-8. Definitive diagnosis	25
II-9. Determination of severity	27

III. General Principles of Treatment	28
III-1. Outline of treatment.....	28
III-2. Consultation.....	28
III-3. Hospitalization	28
III-4. Exercise and social activities.....	29
III-5. Diet	29
III-6. Smoking	30
III-7. Alcohol drinking.....	30
IV. Therapeutic Intervention	31
IV-1. Treatment options.....	31
IV-2. Steroids	31
IV-3. 5-ASA preparations	32
IV-4. Immunomodulators	32
IV-5. Anti-TNF agents.....	32
IV-6. Antimicrobial drugs	34
IV-7. Enteral nutrition	34
IV-8. Parenteral nutrition	35
IV-9. Cytapheresis	36
IV-10. Surgical treatment	36
IV-11. Endoscopic treatment.....	36
V. Active Phase Treatment.....	37
V-1. Mild to moderate	37
V-2. Moderate to severe	37
V-3. Severe to fulminant.....	38
V-4. Therapies according to disease extent.....	38
V-5. Perianal lesions.....	39
V-6. Refractory cases.....	39
V-7. Fistulas	40
V-8. Stenosis	40
V-9. Hemorrhage	40
V-10. Abscesses.....	41
V-11. Extra-intestinal complications	41
VI. Remission Maintenance Treatment.....	42
VI-1. General principles for preventing relapse.....	42
VI-2. Drug treatment	42
VI-3. Nutritional therapy.....	43
VII. Surgical Treatment	45

VII-1. Indication for surgery	45
VII-2. Refractory to medical treatment.....	45
VII-3. Stenosis	46
VII-4. Perianal lesions	46
VII-5. Postoperative management.....	47
VIII. Follow-up	49
VIII-1. Routine follow-up schedule.....	49
VIII-2. Morphological examination	49
VIII-3. Cancer surveillance.....	49
IX. Pregnancy.....	51
IX-1. Pregnancy.....	51
IX-2. Lactation	52
References	53
Figure 1 Diagnostic approach in Crohn's disease	61
Figure 2 Treatment of Crohn's disease.....	62

Overview of Guidelines

- **Subject disease:** Crohn's disease
- **Clinical practice areas:** Internal medicine, surgical medicine, gastroenterology, and general practice
- **Users:** Doctors
- **Purpose of use:** To provide appropriate clinical indicators for practitioners
- **Scope of clinical indicators:** Concept of Crohn's disease, epidemiology, classifications, medical examination, treatment, follow-up, and special pathological conditions
- **Medical intervention:** Medical examination (interview, physical examination, clinical laboratory, imaging examination, and pathological examination), and treatment (lifestyle guidance, drug therapy, nutritional therapy, surgical therapy, etc.)
- **Outcome assessment:** Improvement of symptoms, induction of remission, maintenance of remission, imaging findings, quality of life (QOL), prevention of complications, and harm of therapy
- **Outline of methods for developing these guidelines:** Clinical questions from the patient's point of view were selected; recommended clinical indicators were created on the basis of evidence obtained from literatures relevant to such questions, with expert opinions taken into consideration; and the indicators were evaluated by a multifaceted expert group on a consensus basis
- **Basis of recommendations:** Criteria for the strength of recommendations on the basis of a combination of the levels of evidence and expert group consensus
- **Cost-benefit analysis:** Not implemented
- **Confirmation of effectiveness:** Yet to be confirmed
- **Status of guidelines:** Revised version of the first Guidelines developed in cooperation by the Japanese Society of Gastroenterology and the Research Group of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, revised according to new publications and internal review by the Research Group
- **Means of publication:** Printed publication available, and electronic information being considered
- **Patient Information:** Not available
- **Date of publication:** October 2011

Crohn's disease (hereinafter referred to as "CD") is a disorder of unknown etiology, and involves complicated pathophysiological conditions. New knowledge on this disease has recently been obtained and applied to clinical practice. A large volume of evidence related to clinical practice for CD has accumulated, particularly overseas, and there seems to be a conspicuous gap between practices in Japan and overseas. Thus the Committees for Developing Guidelines have studied such existing evidence, and developed guidelines that will provide appropriate clinical indicators, considering feasibility and validity in Japan.

Purpose and Focus of Guidelines

The purpose of developing these Guidelines is to provide appropriate clinical indicators for CD to contribute to the improved patient outcomes. The statements in these Guidelines cover the standard concept regarding this disease and its pathological conditions, as well as interventions for diagnosis, treatment, and follow-up. They mention gastrointestinal lesions, complications, extra-intestinal complications, and special situations such as pregnancy in adult CD cases. Special considerations for children or elderly patients are not included.

Users and Settings

The target users of these Guidelines are practitioners who manage CD in a clinical setting. The Guidelines are not only for gastroenterologists, but also for internists, surgeons, and general practitioners who may have opportunities to see CD in daily clinical practice. Although the present Guidelines are not intended for the use by CD patients, clinical questions are extracted from the patient's point of view, and guidelines for patients may be created by minor modification.

Features of the Guidelines

These Guidelines start with clinical questions (hereinafter referred to as "CQs") from the patient's point of view, and have been developed according to the international principles for developing such guidelines, with particular emphasis on the existing clinical evidence. In areas of clinical practice where such evidence is difficult to obtain or where such evidence is not appropriate for clinical practice in Japan, experts' opinions have been incorporated. In other words, these Guidelines aim to provide clinical indicators with scientific validity, as well as applicability and flexibility. They have been developed by a joint effort of the Japanese Society of Gastroenterology and Research Group of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

The major differences from the corresponding existing clinical practice guides by the Research Group of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan are: (1) these Guidelines placed emphasis not only on the health care provider's point of view but also on the patient's; (2) the statements were based on literature evidence with review by an expert group; (3) each indicator is accompanied by a strength of recommendation defined according to the level of relevant evidence and the expert consensus; (4) Not only gastroenterologists but also general practitioners were taken into consideration for potential users; and (5) the scope and limitations of these Guidelines are explicitly presented.

Methods for Developing the Guidelines

Independent Committees for Developing Guidelines (Development Committee) and at Committee for Assessing Guidelines (Assessment Committee), each of which consisted of gastroenterologists, surgeons, general internists and clinical epidemiologists, were established according to the method provided by the Guideline Supervision Committee of the Japanese Society of Gastroenterology. The basic process of development is repeated correspondences between the Development Committee and the Assessment Committee by preparation, evaluation and modification of statements, eventually creating the most appropriate statements for the Guidelines.

The Development Committee extracted CQs in the clinical practice field from the patient's point of view, and an external media center searched for and collected literatures published up to 2007 relevant to these CQs, mainly through MEDLINE, the Cochrane Library, and the Japan Medical Abstracts Society. In addition, the members of the Development Committee manually added important literatures published up to 2008 to the references in their respective areas.

The members of the Development Committee examined the levels of evidence (Table 1) for these literatures. Literatures at evidence level III or higher were adopted initially. However, the levels of evidence for literatures other than those concerning medical treatment were generally low, and some literatures concerning medical treatment with low level of evidence are relevant to clinical practice. Thus literatures on descriptive studies were included, as needed. Original articles as well as reviews and existing guidelines were selected, with consideration on clinical interventions that improve patient outcomes, irrespective of health insurance coverage, and feasibility in clinical practice in Japan. If there were multiple literatures with different levels of evidence, the higher level was adopted. Randomized controlled trials with unwarranted quality of design were regarded to be at level III. If a statement was based on an unclear citation, it was considered to be the author's opinion and regarded as level VI.

Table 1 Evidence levels of literature based information

I	Systematic review/Meta-analysis of randomized controlled trials
II	Based on one or more randomized controlled trial
III	Based on a non-randomized controlled trial
IVa	Analytical epidemiological study (cohort study)
IVb	Analytical epidemiological study (case-control study or cross-sectional study)
V	Descriptive study (case report or case series)
VI	Opinion of an expert committee or an expert not based on patient data

(Minds, *Guidelines for the Creation of Clinical Practice Guidelines*, 2007)

Statements of recommendation and the corresponding comments were created on the basis of the selected literatures, or on the opinions of members of the Development Committee for the issues without existing evidence. The original statements and comments were evaluated by the Assessment Committee, and repetitive modifications were made by the collaboration of both Committees. The Assessment Committee and three external members evaluated the appropriateness of the statements of recommendation on a 1 to 9 scale (from 1 equaling “most inappropriate” to 9 equaling “most appropriate”) according to the Delphi method. The final results after three Delphi rounds were reflected in the adoption of the statements of recommendation and the determination of the grades of recommendation.

As there are some therapeutic modalities approved for clinical use after the publication of the Japanese Society of Gastroenterology’s *Clinical Practice Guidelines for Crohn’s Disease* (by Nankodo Co., Ltd.) , additional searches for literatures relevant to these therapies were performed, and the same process was employed to create statements of recommendation on them.

Criteria for Setting Recommendation Grades and Interpretations

The grade of a recommendation is usually determined parallel to the quality of the evidence on which the statement of recommendation is based; but there are some issues on this process. The level of evidence does not assure the quality of the results of clinical studies, but is defined by the study design. There are some time-honored clinical practices without high evidence I; on the other hand, there are some novel modalities from recent literatures with high level of evidence but clinical usefulness is yet to be determined. In addition, a clinical intervention directly affecting human life is not the subject for a randomized controlled trial. For these issues, an expert opinion is essential.

We concerned about biased consensus formation due to opinions of dominating expert in the group and unclearness of impact of consensus on the recommendations. In these Guidelines, the Delphi method was used to form sound consensus. In addition, reflection of the consensus to the recommendation grade was clearly defined (Table 2). As a rule, the recommendation grades presented in these Guidelines were determined following the above-mentioned principles; however, some statements of recommendation that were considered to be obvious by the consensus of the experts even without good evidence were graded as B rather than C1: they were indicated as B*. The meanings of the grades thus determined are described in Table 3. Note that the clinical indicators that were evaluated by the consensus of the experts as not being appropriate (a median value of 6 or less) are not recommended as a rule (i.e., graded C2 or D), regardless of the quality of the related literature based evidence.

Table 2 Criteria for setting recommendation grades

Level of evidence	Consensus (Median value of Delphi evaluation)			
	8 or more	7	6-4	3 or less
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

Table 3 Interpretations of recommendation grades

A	Strong recommendation , with high level of evidence
B	Moderate recommendation , with certain level of evidence - Supported by an intermediate level of evidence and considered to be clinically useful - Supported by a high level of evidence but not considered to be clinically very useful Level of evidence is low, but usefulness has already been established in clinical practice.
C1	Recommendation to be done , without a high level of evidence
C2	Recommendation not to be done , without a high level of evidence
D	Recommendation not to be done , as evidence indicates ineffectiveness or harm

(Criteria from Minds, *Guidelines for the Development of Clinical Practice Guidelines*, 2007, as partially revised)

Internal Review of Guidelines

The final drafts of *Clinical Practice Guidelines for Crohn's Disease* (published by Nankodo Co., Ltd.) were put up on the website of the Japanese Society of Gastroenterology for two months to invite opinions from the members of the Society. They were also distributed to a total of 68 research group members and collaborators of Research Group of Intractable Inflammatory Bowel Disease subsidized by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (MHLW) for their evaluation of the validity of the Guidelines. Minor modification was made by the collaboration of the Committees, by adoption of some comments.

Applicability of Guidelines

The literatures that were used as the basis for creating the statements of recommendation were selected considering feasibility in clinical practice in Japan. Accordingly, these clinical indicators can be applied to daily clinical practice without any change of current systems/organizations, and therefore they probably do not require any notable additional medical resources.

Examining whether these clinical indicators would be covered by Japanese health insurance, it appeared that the great majority of them would fall within the coverage of the insurance. The exceptional indicators that fall outside the range of insurance coverage are accompanied by a note.