

学会	ガイドライン名	発表年	著者	論文	項目	範囲
BSG	Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults	2004	Carter	Gut 2004; 53 Suppl V:vi-16. (Fifth of the Top Ten cited papers in Gut 2007)	IBD	management
	Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults	2011	Mowat	Gut 2011; 60: 571-607.	IBD	management
ECCO	European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease	2006	Stange	Gut 2006; 55 Supplement 1: ii-158.	CD	diagnosis and management
	European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis	2008	Stange	J Crohn's and Colitis 2008;2:1-92.	UC	diagnosis and management
	European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease	2009	Rahier	J Crohn's and Colitis 2009;3:47-91.	IBD	diagnosis and management
	The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease.	2010	Assche	J Crohn's & Colitis 2010;4:7-101.	CD	diagnosis and management
ECCO-combined	Role of small bowel endoscopy in the management of patients with IBD: an international OMED-ECCO Consensus.	2009	Bourella	Endoscopy 2009;41:618-37.	IBD	small bowel endoscopy in the management
	Consensus guidelines for managing acute severe ulcerative colitis in children: a joint ECCO, ESPGHAN, and the Pediatric IBD Porto Group statement	2011	Turner	Am J Gastroenterology 2011;106:574-88.	UC child	management
Canadian	Canadian Consensus on Biological Therapy	2009		Can J Gastro		
	Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: The use of tumour necrosis factor-alpha antagonist therapy in Crohn's	2009	Sadowski	Can J Gastro 2009; 23: 185-202	CD	tumour necrosis factor-alpha antagonist therapy
AGA	AGA Consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease.	2007	Hanauer	Gastroenterology 2007;133:312-339.	IBD	use of biologics in the treatment
	An Evidence-Based Systematic Review on Medical Therapies for Inflammatory Bowel Disease	2011	Talley	Am J Gastroenterol 2011; 106:S2 - S25	IBD	Review on Medical Therapies
	Glucocorticosteroid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis	2011	Ford	Am J Gastroenterol 2011; 106:590-599.	IBD	Glucocorticosteroid Therapy
	Antibiotic Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis	2011	Khan	Am J Gastroenterol 2011; 106:661-673	IBD	Antibiotic Therapy
	Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee	2010	Kombluth	Am J Gastroenterol 2010; 105:501-523	UC	Practice Guidelines in Adults
	AGA Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease	2010		GASTROENTEROLOGY 2010;138:738-745	IBD	Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia
WCG	The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology and the European Crohn's and Colitis Organisation on biological therapy	2011	D'Haens	Am J Gastroenterology 2011;106:199-212; 214-223.	IBD	biological therapy
France	The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10 to 19-year-old age bracket (1988-2007)	2011	Chouraki	APT 2011; :1-10	CD	incidence in northern France
	Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990)	1994	Gower-Rousseau,	Gut 1994; 35: 1433-1438.	IBD	incidence in northern France
	Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999)	2004	Molinie	Gut 2004;53:843-848.	IBD	incidence in northern France
NICE						
Other	Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases.	2007	Gasche	Inflammatory Bowel Diseases 2007;13:1545-53.	IBD	diagnosis and management
	The management of acute severe colitis: ACPGBI Position	2008	Brown	Colorectal Dis 2008; 10 Suppl 3:8-29.	acute severe colitis	management

表1 IBDの診断・治療に関する主要なガイドライン

(2) 発癌サーベイランス方法について

炎症性腸疾患は特に潰瘍性大腸炎において罹患歴が長くなるにつれ大腸発癌リスクが高まることが報告されている。今回は、このリスクの記述、望ましい下部消化管内視鏡検査による発癌サーベイランスのスケジュール、ならびに生検 (biopsy) の方法

(生検対象とすべき場所およびその数など) について、ECCO、英国消化器学会 (British Society of Gastroenterology, BSG), 米国消化器学会、米国消化器内視鏡学会、日本の消化器学会のガイドライン中の記述を整理した。表2にその概要を示す。

	ECCO (2008)	BSG (2010)	AGA (2010)	ASGE (2006)	Japan (2006)
Title	European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations	Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults	AGA Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease	ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease	Guidelines for the Management of Ulcerative Colitis in Japan
Author	Simon Travis	Craig Mowat	FRANCIS A. FARRAYE	STANDARDS OF PRACTICE COMMITTEE Jonathan A. Leighton, MD	Toshifumi Hibi
Risk of cancer	ECCO Statement 9A Patients with longstanding ulcerative colitis appear to have an increased risk of colorectal cancer (CRC) as compared to the general population [EL2]	< Lower risk: 5-yearly colonoscopy < Intermediate risk: 3-yearly colonoscopy < Higher risk: yearly colonoscopy	I. Patients with ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon have an increased risk of developing colorectal cancer.	Individuals with long-standing UC and extensive CD colitis are at increased risk for development of dysplasia and colorectal cancer (CRC) and should undergo colonoscopic surveillance.	The rate of development of colorectal cancer is 2%, 8% and 18% at 10, 20 and 30 years after diagnosis, respectively. Recommendation Grade A (IIIa · 8)
Surveillance schedules	ECCO Statement 9F In extensive colitis, surveillance should start after screening colonoscopy and be performed every other year up to year 20 of disease, then annually [EL2, RG B]. Surveillance should start 15 years after onset of disease in left-sided or distal UC. Proctitis does not require further surveillance [EL2, RG B]	Index (screening) colonoscopy is advised for all patients with ulcerative colitis or Crohn's disease colitis at approximately 10 years after onset of symptoms to reassess disease extent (EL2, RG C).	None	Patients with UC or extensive Crohn's colitis (greater than one third colonic involvement) should undergo surveillance colonoscopy every 1 to 2 years beginning 8 to 10 years after disease onset.	Annual or biannual colonoscopy with biopsies is performed, beginning 8-10 years after disease onset in patients with extensive colitis. Recommendation Grade A (IIIb · 8)
Number and site of biopsies	At least 33 biopsies should be obtained from the various segments of the colon to achieve 90-95% sensitivity for the detection of dysplasia.90-93 A reasonable approach would therefore to perform 4 random biopsies every 10 cm around the colon. Extra biopsies should be obtained from strictured or raised areas and from other abnormal areas in the colon.	Pancolonic dye spraying with targeted biopsy of abnormal areas is recommended. (EL2, RG A). If chromoendoscopy is not used, the strategy of random biopsy outlined in the 2002 surveillance guidelines should be followed.	I. The technique of surveillance colonoscopy in patients with IBD should include extensive biopsies of all anatomic segments of colorectal mucosa. II. Although there are inadequate data available to recommend optimal surveillance intervals, intervals of 1 to 3 years are suggested. III. Careful inspection of the mucosa along with a sufficient number of biopsy specimens should be obtained from all anatomic segments of the colon.	Biopsy specimens of the colon in patients with documented pancolitis should be obtained in all 4 quadrants every 10 cm from the cecum to the rectum, to obtain a minimum of 32 biopsy samples. 106,107 In patients with less extensive colitis, biopsy specimens can be limited to the microscopically involved segments.106,107	the rating of experts was not adequate for random biopsy (conducted at intervals of 10 cm) often practiced in Western countries. At present, a study evaluating the validity of surveillance by detailed observation and targeted biopsy rather than random biopsy is under way.

表2 潰瘍性大腸炎の発癌スクリーニングに関するガイドライン

発癌リスクについては、ECCO や日本のガイドラインにおいては、罹患年数による発癌リスクの概数を提示するに留まっている。一

方、BSG においては、このリスクを層別し、合理的にリスクによる対象集団の分類・分別化を目指したものとなっている。ただし、各

ガイドラインが従来のが必要とされているが、根拠として引用している文献はガイドライン間で共通して用いられているものが多く、リスク算出および患者集団の層化の具体的な方

法について(当該地域)独自の疫学調査情報・報告に基づいてこのリスクを算出しているとは考えにくい状況である。

腫瘍(疑いを含む)合併時の手術適応

ECCO	ACG	Japan
High grade dysplasia in flat mucosa and adenocarcinoma are indications for proctocolectomy [EL2, RG B]. A patient with low-grade dysplasia in flat mucosa should be offered proctocolectomy or repeat surveillance biopsies within 3-6 months [EL2b, RG B]. A raised lesion with dysplasia should be completely resected. In the absence of dysplasia in the flat surrounding mucosa, meticulous endoscopic surveillance should be proposed [EL2b, RG B]. If endoscopic resection is not possible or if dysplasia is found in the surrounding flat mucosa, proctocolectomy should be recommended [EL2b, RG B].	The finding of HGD in flat mucosa, confirmed by expert pathologists' review, is an indication for colectomy, whereas the finding of LGD in flat mucosa may also be an indication for colectomy to prevent progression to a higher grade of neoplasia (Evidence B).	大出血、穿孔、大腸がん合併が絶対適応となる。推奨グレードI (V-9)

術式

ECCO	ACG	Japan
The new gold standard has become the restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis (IPAA). A staged procedure (colectomy first) is recommended in the acute case when patients do not respond to medical therapy [EL 4, RG C], or if a patient has been taking 20 mg or more of prednisolone for more than 6 weeks [EL 4, RG C]. When performing a colectomy for ulcerative colitis in emergency circumstances, the whole rectum should be preserved [EL 4, RG C]. Whether to preserve additional recto-sigmoid colon and how to deal with bowel closure is left to the surgeon's decision [EL 4, RG C].	Patients should be informed of the different options available. These include a total proctocolectomy with permanent ileostomy, or the ileal pouch-anal anastomosis (IPAA) procedure. A total proctocolectomy with a continent ileostomy (Koch pouch) is rarely used.	待機手術では回腸囊肛門吻合術または回腸囊肛門管吻合術が標準術式である。推奨グレードI (IV/V-9) 重症UCでは、通常結腸(直)全摘、S状結腸粘液瘻造設、またはHartmann手術を行う。推奨グレードI (V-9)

重症UCの手術適応

ECCO	ACG	Japan
Surgical options should be considered and discussed on the 3 rd day of intravenous steroids or earlier. If there is clinical deterioration (during second line therapy) colectomy is recommended. If there is no improvement within a further 4-7 days, colectomy should usually be recommended [EL5, RG D].	Absolute indications for surgery are exsanguinating hemorrhage, perforation (Evidence C). Other indications for surgery are severe colitis with or without toxic megacolon unresponsive to conventional maximal medical therapy (Evidence C).	大出血、穿孔、大腸がん合併が絶対適応となる。推奨グレードI (V-9) 通常の内科治療に反応しない重症例などで手術を考慮する。推奨グレードI (V-9)

難治UCの手術適応

ECCO	ACG	Japan
Patients with persistently active, steroid-refractory disease should be treated with azathioprine/mercaptopurine [EL1b, RG B], although surgical options should also be considered and discussed. Infliximab [EL1b, RG B] or surgical options should be considered. Continued medical therapy that does not achieve steroid-free remission is not recommended [EL5, RG D].	Other indications for surgery include less severe but medically intractable symptoms or intolerable medication side effects (Evidence C).	日常生活が障害されるような症状が持続する例、薬剤の副作用を認容できない例などで手術を考慮する。推奨グレードI (V-9)

IAA vs. IACA

ECCO	ACG	Japan
When performing pouch surgery, the maximum length of anorectal mucosa between the dentate line and the anastomosis should not exceed 2 cm [EL 4, RG C]. When the indication for surgery is cancer or dysplasia and restorative proctocolectomy is performed, anastomosis at the dentate line is recommended [EL4, RG C].	A recent review of 26 cases of adenocarcinoma developing after IPAA found that carcinoma can occur after either mucosectomy or stapled anastomosis.	回腸囊肛門吻合術は根治性が高く、回腸囊肛門管吻合術は排便機能が優れている。推奨グレードI (V-9) 回腸囊肛門(管)吻合術は回腸人工肛門造設術に比べて術後機能は良好であるが、合併症がやや多い。推奨グレードI (IV/V-7)

Treatment of Pouchitis

ECCO	ACG	Japan
The majority of patients respond to metronidazole or ciprofloxacin, although the optimum modality of treatment is not clearly defined [EL1b, RG B]. Side-effects are less frequent using ciprofloxacin [EL1c, RG B]. Anti-diarrhoeal drugs may reduce the number of daily liquid stools in patients, independent of pouchitis [EL5, RGD]. In chronic pouchitis, combined antibiotic treatment is effective [EL1b, RG B]. VSL#3 (18 × 10 ¹¹ of 8 bacterial strains for 9 or 12 months) has shown efficacy for maintaining antibiotic-induced remission [EL1b, RG B]. VSL#3 (9 × 10 ¹¹ bacteria) has also shown efficacy for preventing pouchitis [EL2b, RG C].	Patients who develop typical symptoms and signs of pouchitis after the IPAA should be treated with a short course of antibiotics (Evidence A). Controlled trial studies show efficacy for metronidazole in a dose of 400 mg three times daily, or 20 mg/kg daily, or ciprofloxacin 500 mg twice daily (Evidence A). Other etiologies mimicking pouchitis include irritable pouch syndrome, cuffitis, CD of the pouch, and postoperative complications such as anastomotic leak or stricture. Inadequate evidence exists to recommend routine surveillance of the pouch for dysplasia or adenocarcinoma (Evidence C).	メトロニダゾールまたはシプロフロキサシンの2週間投与が第1選択となる。推奨グレードA (Ib-8) 抗菌薬治療が無効であればステロイドを投与する。推奨グレードI (IV/V-7)

表3 潰瘍性大腸炎の外科的治療に関するガイドライン

内視鏡による発癌サーベイランス（検診）の実施スケジュールの判断は、上述したリスクの層化と密接に関連する。BSE ガイドライン等において、従来の罹患年数に加えて、家族歴、疾患の活動特性などを発癌リスクとして整理・スコア化し、そのリスクに応じた集団別の適正なスケジュールを提示したいという意図がみられる。

生検において推奨される具体的方法にも、ガイドライン・学会間に若干の乖離が認められる。ECCO や ASGE では大腸 10cm につき 4 か所の生検および少なくとも合計 30 か所以上のランダム生検が必要であるとされている。日本では狙撃生検を組み合わせることが推奨されている。

(3) UC の外科的治療について

UC の外科的治療についての主要な記述を各ガイドラインから抜粋して整理した。特に、腫瘍合併時の手術適応、術式の選択、重症 UC の手術適応、難治 UC の手術適応、回腸囊肛門吻合術・回腸人工肛門増設術の選択、および(人工肛門や回腸囊の炎症)囊炎・回腸囊炎の治療・管理に着目した(表3)。

どのガイドラインでもエビデンスレベルが低いものの重症 UC が手術適応であることは述べられている。ACG では「最大限の内科治療に反応しない」ことを手術適応としているのに対し、日本では「通常の内科治療に反応しない」ことが条件となっている。通常の内科治療への不応期間(判断をするまでの期間)に関して、ECCO では治療期間(7-10 日まで)と治療手段(セカンドラインまで)を限定し、より具体的な基準を示している。絶対適用についての記述には大差がないと考えられる。

ただこれら外科治療に関する各ガイドラインが典拠としている(引用)文献には共通点が多く、各国がその地域性・民族・人種特性を踏まえた臨床疫学データに基づいて推奨内容を対象に特化・適正化しているものとは考え難い。これには当該領域において疫学デ

ータを収集して検証することの困難さが背景にあると思われる。

D. 考察

UC の診断・治療に関するガイドラインには、罹患期間が長く活動性が変化するなど、その病態の特性からも差が生じやすい。

しかしそれ以外にも、発癌サーベイランス(時期、方法、効果、効率など)の適正化には基礎的な科学データが不足しており、多くの疾患を通じて、その最適化・標準化(ガイドライン作成)の議論は、限られた少数のエビデンスに依拠しているものと考えられる。

また、重症 UC の手術適応に関して、重症 UC では高サイトカイン血症、血液や組織液の漏出による貧血や低栄養、強力な免疫抑制による感染、等により短期間で全身状況の悪化が生じうるため、大規模 RCT などの質の高いエビデンスが出せる研究が症例数と倫理的な視点から難しいのが実情である。このため専門医の経験等によりステートメントを構築せざるを得ないという意見が聞かれる。

各ガイドラインで共通してみられる特質としては、根拠となる(直接的な)臨床的効果に関するエビデンスは列挙されていることが多いが、各推奨項目(間)の比較衡量についてはほとんど記載がない事が挙げられる。例えば、各検査・治療に伴うリスク、費用、適用・管理に必要な技術的水準(スキル)など多様なものに関する項目、医療者、患者、支払(保険)者の各々にとっての各項目、さらにそれらの総合的判断が想定される。

米国の IOM (Institute of Medicine)および NIH (National Institute of Health)は、2011 年、既存の Clinical Guidelines 策定方法に関するレビューを基にして、臨床的効果についてのエビデンスに加えて考慮すべき項目と、これらを考慮に入れて推奨項目を決定する場合のロジックの可視化(GRADE システム)などを纏めている。英国においても York 大学や NHS (National Health Service)を始めとした機

関が類似のガイドライン（ガイドライン策定に関するガイドライン）を公開している。しかし、これらを参照しつつ公開されているUCガイドラインの分析・評価を試みても、各推奨内容の決定ロジックは必ずしも明示的でなく、外部から客観的に（再）評価を加えることが困難な現状である。

上述の項目を始めとして、欧州、米国、日本のUCに関するガイドライン間の差異がどのように生じてきているかをそのエビデンスから明らかにし、適切なガイドラインの作成・評価を行うことが重要と考えられる。

E. 結論

今年度は、欧州、米国、日本のUC治療に関するガイドラインの比較を実施した。いくつかの重要な項目において記述の方法・内容、また推奨されるスクリーニングや治療には差が認められた。しかし各ガイドラインが根拠としている（引用）文献には共通点が多く、独自の疫学データを用いて異なった結論を導いているものとは考えにくい。今後、ガイドラインを比較検討することで、各ガイドラインの背景にあるフィロソフィーへの反省・評価、また推奨内容の批判的改善の努力が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

藤井徹朗, 大久保秀則, 高橋宏和, 中島淳, 篠崎大, 佐藤元. 小児の潰瘍性大腸炎に対す

るインフリキシマブ使用：国内外の臨床ガイドライン比較. 小児科診療 76 (3): 491-495, 2013.

2. 学会発表

Shinozaki M, Sato H. Comparison among guidelines worldwide in special reference to surgical indication of ulcerative colitis. 2012 ASCRS Annual Meeting in San Antonio, TX, June 2-6, 2012.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(※予定を含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

研究協力者

中島淳（横浜市立大学医学部附属病院・消化器内科・教授）

篠崎大（東京大学医科学研究所附属病院・外科・科長/准教授）

高橋宏和（横浜市立大学附属病院・消化器内科・助教）

大久保秀則（横浜市立大学附属病院・消化器内科・助教）

藤井徹朗（横浜市立大学大学院・医学研究科・博士課程）

