

1. 概念

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

2. 主要事項

- (1) 好発年齢：10代後半から20代
- (2) 好発部位：大多数は小腸や大腸、またはその両者に縦走潰瘍や敷石像などの病変を有する。
- (3) 臨床症状：腹痛、下痢、体重減少、発熱などがよくみられる症状である。ときに腸閉塞、腸瘻孔(内瘻、外瘻)、腸穿孔、大出血で発症する。腹部不定愁訴も少なからず認められるが、腹部症状を欠き、肛門病変に伴う症状、不明熱、関節痛などで発症することもある。
- (4) 臨床所見
 - A. 消化管病変
 - [1] 腸病変：縦走潰瘍<注1>、敷石像<注2>、非連続性または区域性病変(skip lesion)、不整形～類円形潰瘍、多発アフタ<注3>
 - [2] 肛門病変：裂肛、cavitating ulcer<注4>、難治性痔瘻、肛門周囲膿瘍、浮腫状皮垂(edematous skin tag)、肛門狭窄など
 - [3] 胃・十二指腸病変：多発アフタ、不整形潰瘍、竹の節状外観、ノッチ様陥凹、敷石像など
 - [4] 合併症：腸管狭窄、腸閉塞、内瘻(腸-腸瘻、腸-膀胱瘻、腸-膈瘻など)、外瘻(腸-皮膚瘻)、悪性腫瘍(腸癌、痔瘻癌)
 - B. 消化管外病変(二次的な合併症を含む)
 - [1] 血液：貧血、凝固能亢進など
 - [2] 関節：腸性関節炎、強直性脊椎炎など
 - [3] 皮膚：口内アフタ、結節性紅斑、壊疽性膿皮症、多形滲出性紅斑など

- [4] 眼：虹彩炎、ブドウ膜炎など
- [5] 栄養代謝：成長障害、低蛋白血症、微量元素欠乏、ビタミン欠乏、骨障害など
- [6] その他：原発性硬化性胆管炎、血管炎、膵炎、胆石症、尿路結石症、肝障害、アミロイドーシスなど

(5) 開腹時所見

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

(6) 病理学的所見

A. 切除標本肉眼所見

- [1] 縦走潰瘍<注1>
- [2] 敷石像<注2>
- [3] 瘻孔
- [4] 狭窄
- [5] 不整形～類円形潰瘍またはアフタ<注3>

B. 切除標本組織所見

- [1] 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫(局所リンパ節にもみられることがある)<注5>
- [2] 全層性炎症<注6>
- [3] 局所性～不均衡炎症
- [4] 裂溝
- [5] 潰瘍

C. 生検組織所見

- [1] 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫<注5>
- [2] 不均衡炎症

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

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

<注3> 本症では縦列することがある。

〈注4〉 肛門管から下部直腸に生じる深く幅の広い有痛性潰瘍。

〈注5〉 腸結核などでも認められることがある。

〈注6〉 主にリンパ球集簇からなる炎症が消化管壁全層に及ぶもの。

3. 診断基準

(1) 主要所見

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

(2) 副所見

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

確診例：

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

疑診例：

- [1] 主要所見のCと副所見のcを有するもの。
- [2] 主要所見AまたはBを有するが潰瘍性大腸炎や腸型ベーチェット病、単純性潰瘍、虚血性腸病変と鑑別ができないもの。
- [3] 主要所見のCのみを有するもの。〈注13〉
- [4] 副所見のいずれか2つまたは1つのみを有するもの。

〈注7〉 小腸の場合は、腸間膜付着側に好発する。

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

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

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

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

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

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

4. 病型分類

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

疾患パターンとして合併症のない炎症型、瘻孔形成を有する瘻孔形成型と狭窄性病変を有する狭窄型に分類する。

【付記】Indeterminate colitis

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

5. 重症度分類

治療に際し、重症度分類を下記の項目を参考に行う。

	CDAI#	合併症	炎症(CRP値)	治療反応
軽 症	150-220	なし	わずかな上昇	
中等症	220-450	明らかな腸閉塞などなし	明らかな上昇	軽症治療に反応しない
重 症	450<	腸閉塞、膿瘍など	高度上昇	治療反応不良

: CDAI (Crohn's disease activity index)

本治療指針の対象と位置づけ

この治療指針は、一般の医師がクローン病患者を治療する際の標準的に推奨されるものとして、文献的なエビデンス、日本における治療の現況などをもとに、研究班に参加する専門家のコンセンサスを得て作成された。また、患者の状態やそれまでの治療内容・治療への反応性などを考慮して、治療法を選択(本治療指針記載外のものを含めて)する必要がある。本治療指針に従った治療で改善しない特殊な症例については、経験豊富な医師の意見を聞くあるいは紹介するなどの適切な対応が推奨される。

本治療指針は、毎年必要な改訂を行う。

I. 治療原則

未だクローン病を完治させる治療法はない。治療の目的はクローン病の活動性をコントロールし、患者のQOLを高めることにある。また、狭窄や瘻孔形成などの合併症は、患者QOLに影響するので、その治療や予防が重要である。最近の治療法の進歩により内視鏡的寛解も期待できるようになってきた。治療にあたっては患者にクローン病がどのような病気であるかをよく説明し、患者個々の社会的背景や環境を十分に考慮した上で、医師が治療法を選択し、エビデンスとともに患者に提示して話し合い決定する。治療法の決定には、重症度が重要であるが、重症度は活動度、合併症、疾患パターン(炎症型、狭窄型、瘻孔型)と炎症度合いを加味して決定される。さらに、寛解期であっても継続的に治療を行うことが重要である。また、発症早期や再発早期に積極的に治療を行うことは重要と考えられている。

主な内科治療法としては、栄養療法と薬物療法がある。栄養療法は副作用が少ないという特徴があるが、一定量以上を継続するため患者の受容性が重要である。薬物療法との併用も有用とされている。薬物療法では、免疫抑制を伴うものが多いので、感染などの合併症などに注意して治療を行う。なお、強い合併症(狭窄、膿瘍、瘻孔など)では外科治療の適応の検討が重要である。

クローン病においても、長期経過により大腸癌(痔瘻癌を含む)・小腸癌が報告されているので注意する。

小児例では、成長障害や薬物の影響などに配慮した治療が必要である(詳細については、小児治療原則を参照のこと)。なお、合併症が複雑になる前の適切なタイミングでの外科治療が有用であるが、手術法など外科治療の詳細については、外科治療指針を参照のこと。

また、強い免疫抑制を伴う治療の重複使用においては、感染症などのリスクを考慮し慎重に行う(特に高齢者や免疫抑制の強い患者)。

B型肝炎ウイルス感染者(キャリアおよび既感染者)

に対し各種の免疫を抑制する治療を行う場合、de novoのB型肝炎を発症する可能性が考慮される。このため抗TNF- α 抗体療法の導入に際しても、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の示す“免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版)”に基づいた医療的対応が必要である。

※免疫を抑制する治療としては、副腎皮質ステロイド(中等量以上)、アザチオプリン、6-MP、シクロスポリン、タクロリムス、抗TNF- α 抗体製剤が該当する。

II. 初発・診断時および活動期の治療

初発・診断時や活動期には寛解導入を目的とした治療を行い、いったん寛解が導入されたら長期間に寛解を維持する治療を行なう。治療法には薬物療法、栄養療法などの内科的治療法と外科的治療法があり、単独であるいは組み合わせて治療法が選択される。小児では原則として、最初に栄養療法を中心に治療法を選択する(詳細については小児治療原則を参照)。多くの患者では外来治療により日常生活や就学・就労が可能であるが、重症あるいは頻回に再燃し、外来治療で症状の改善が得られない場合には入院や外科的治療を考慮する。

1. 活動期の治療

(1) 軽症～中等症

重篤な副作用が少なく投与しやすいことから5-ASA(5-アミノサリチル酸)製剤(ペンタサ®[3gまで保険適応]、大腸型ではサラゾピリン®[4gまで保険適応]でも良い)が第一選択薬として用いられる。また、患者の受容性がある場合には、栄養療法も有用で通常900kcal/日程度が使用される。これらで効果が不十分な場合は、(2)中等症～重症に準じて治療するが、治療法を選択に際しては病状と治療効果・副作用のバランスに注意し、場合によっては従来の治療による経過観察という選択肢もある。

(2) 中等症～重症

●薬物療法を中心とする場合

上記(1)の軽症～中等症治療の他、経口ステロイド(プレドニゾロン40mg/日程度(重症例では40-60mg/日)を投与する。また、メトロニダゾール(フラジール®)(*)1日750mgやシプロフロキサシン(シプロキサ®)(*)1日400-800mgを試みる方法もある。ステロイドは強力な抗炎症作用を有し寛解導入効果に優れるがとくに長期投与で副作用が問題となるため、寛解導入を目的として投与したのち漸減中止する。

ステロイドの減量・離脱が困難なときには、アザチオプリン(イムラン®)を1日50-100mg(1-2mg/kg)程度併用するもひとつの方法である。効果発現まで

に3-4ヶ月を要することもある。副作用の発現には十分注意する。アザチオプリンのかわりに6-MP(ロイケリン®)(*)を用いることも出来る。

ステロイドや栄養療法(詳細は後記)等の寛解導入療法が無効な場合はインフリキシマブ(レミケード®)あるいはアダリムマブ(ヒュミラ®)の投与を考慮する。インフリキシマブやアダリムマブにはステロイドの減量・離脱効果もある。インフリキシマブは初回投与後2週、6週に投与し、寛解維持療法として以後8週間の間隔で投与を行う。効果発現は迅速で、2週間後に炎症所見の軽減や症状の改善がみられ、数週間持続する。投与時反応に対する処置が可能な状態で5mg/kgを2時間以上かけて点滴静注する。なお、投与時反応が無ければ3回目以後は、点滴速度を最大で1時間あたり5mg/kgまで短縮することができるが、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無い場合は、インフリキシマブを併用してもよい。

(4)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

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考慮され、インフリキシマブ、栄養療法は術後再発予防効果があるとする報告もあるが、現状では術後再発予防の治療法は確立されていない。内視鏡検査や小腸、注腸造影検査で病変再発が確認された場合には、一般的なクローン病の寛解導入療法に準じて治療する。

〈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24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応</p>	<p>外科治療の適応を検討した上で以下の内科治療を行う</p> <p>薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ステロイド経口または静注 ・インフリキシマブ・アダリムマブ(通常治療抵抗例) <p>栄養療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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/瘻孔の治療	術後の再発予防
<p>薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・5-ASA製剤 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、直腸腔瘻など）、直腸肛門病変による排便障害（頻便、失禁などQOL低下例）

2. 術式の選択

外科治療の目的は内科治療に抵抗する合併症の除去であり、術式は短腸症候群の回避など長期的なQOLの向上を考慮して選択する。全身状態不良例では二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、あまり行われたい。

(4) 肛門部病変（詳細は「クローン病肛門部病変に対する治療指針」を参照）

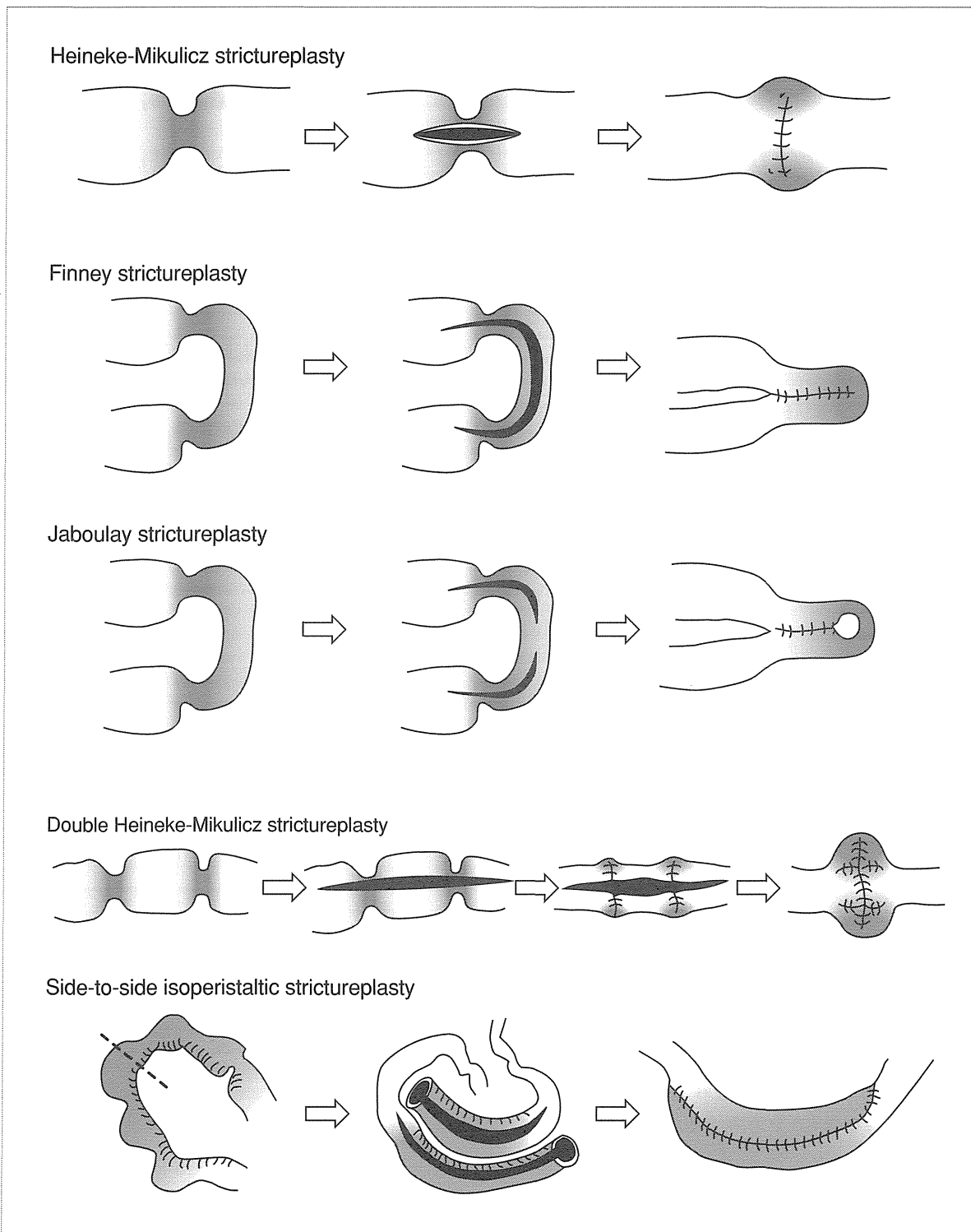
直腸肛門病変には「クローン病特有原発巣」(primary lesion: クローン病自体による深い潰瘍性病変)、「続発性難治性病変」(secondary lesion: 原発巣から感染などによって生じた痔瘻などの2次的病変)、「通常型病変」(incidental lesion: クローン病と関連のない通常の病変)があり、クローン病特有原発巣の有無などで病変を的確に診断して病態に適した治療法を選択する。

最も多い難治性痔瘻には腸管病変に対し内科的、外科的治療を行い、seton法などの局所治療を行う。難治性肛門病変、保存的治療で改善しない直腸肛門狭窄例、直腸腔瘻には人工肛門造設術を考慮する。難治例は専門家による治療が望ましい。

〈注1〉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。

〈注2〉本症に対する腹腔鏡補助下手術は通常の開腹術に比べて整容性の点で優れているが、腸管が脆弱な症例、高度の腹腔内癒着例、複雑な腸管瘻症例などでは適応を慎重に考慮する。本治療は専門施設で行うのが望ましい。

クローン病に対する狭窄形成術 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。

肛門部は癌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、経肛門の超音波検査を用いて肛門管から直腸周辺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を開始する。

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)－腔瘻

効果的な内科的治療はなく、腔からの便・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腔的に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、腔瘻、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癌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男性で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。

詳細は「小児クローン病治療ガイドライン」日本小児科学会雑誌 2013；117：30-37. 参照のこと。

小児薬用量

(1) 5-ASA製剤

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

(2) 経口・静注プレドニゾロン

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。

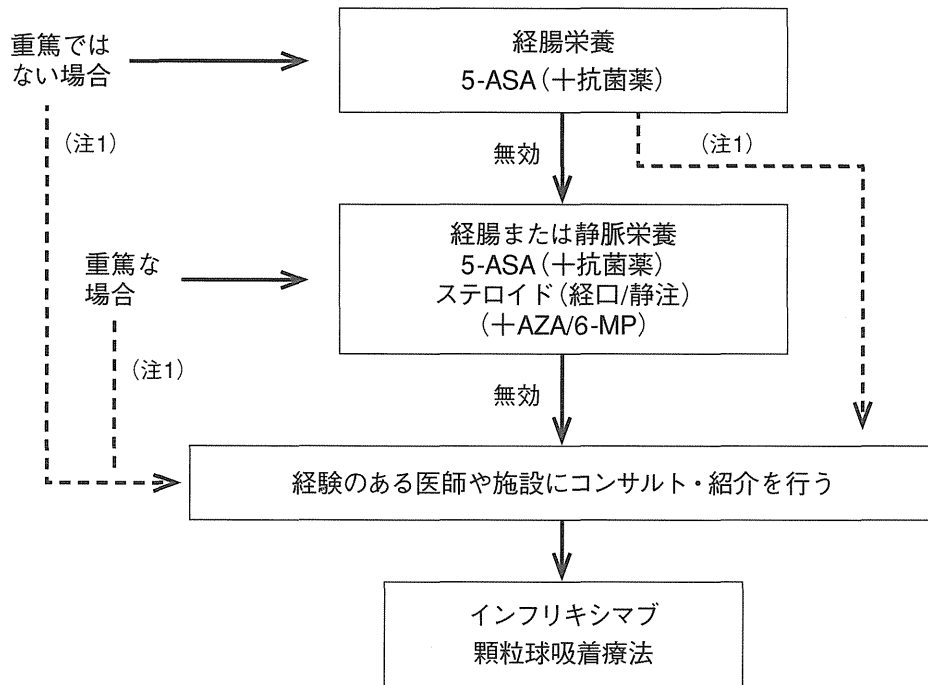
(4) 抗菌薬

- 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「小児クローン病治療ガイドライン」本文の記載を参照のこと。

小児クローン病：活動期の治療



(注1) どの段階でも経験のある医師や施設に治療方針を相談することが望ましい。

(注2) 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、術後の再発予防の詳細については本文参照。

(注3) 治療を開始する前に予防接種歴・感染罹患歴を確認し、定期・任意接種とも、積極的に行うことが望ましいが、詳細については本文参照。

詳細は「小児クローン病治療ガイドライン」日本小児科学会雑誌 2013; 117: 30-37.

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)
 共同研究者：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)
 樋渡 信夫 (いわき市立総合磐城共立病院)
 平田 一郎 (藤田保健衛生大学消化管内科)
 花井 洋行 (浜松南病院消化器病・IBDセンター)
 小林 清典 (北里大学東病院消化器内科)
 田中 信治 (広島大学病院内視鏡診療科)
 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)
 井上 詠 (慶應義塾大学消化器内科)
 平井 郁仁 (福岡大学筑紫病院消化器内科)
 杉田 昭 (横浜市立市民病院外科)
 渡邊 聡明 (東京大学腫瘍外科)
 藤井 久男 (奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部)
 岩下 明德 (福岡大学筑紫病院病理部)
 味岡 洋一 (新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学分野)
 田中 正則 (弘前市立病院臨床検査科)

【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)
 中村 志郎 (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 (みやぎ健診プラザ)
 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)
 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24年度分担研究報告書 別冊

平成25年7月作成

潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針

平成 25 年度 改訂版

(平成 26 年 3 月 31 日)

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 25 年度分担研究報告書 別冊

平成 26 年 3 月

目 次

潰瘍性大腸炎

1. 潰瘍性大腸炎診断基準(2010年2月改訂)…………… 1-3
2. 潰瘍性大腸炎治療指針(2014年3月改訂)…………… 4-10
3. 潰瘍性大腸炎外科治療指針(2014年3月改訂)…………… 11-12
4. 回腸囊炎治療指針(2011年3月改訂)…………… 13
5. 小児潰瘍性大腸炎治療指針(2014年3月改訂)…………… 14

クローン病

6. クローン病診断基準(2013年1月改訂)…………… 15-16
7. クローン病治療指針(2014年3月改訂)…………… 17-20
8. クローン病外科治療指針(2014年3月改訂)…………… 21-22
9. クローン病肛門部病変に対する治療指針(2010年1月改訂)…………… 23
10. 小児クローン病治療指針(2013年1月日改訂)…………… 24-25
11. 関係者一覧…………… 26

1. 定義

主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症である。WHO の Council for International Organization of Medical Science (CIOMS) 医科学国際組織委員会で定められた名称と概念は、つぎの通りである。(1973)

特発性大腸炎 idiopathic proctocolitis

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

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

2. 診断の手順

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

3. 診断基準

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

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

b) c) の検査が不十分、あるいは施行できなくとも切除手術または剖検により、肉眼的および組織学的に本症に特徴的な所見を認める場合は、下記の疾患が除外できれば、確診とする。除外すべき疾患は、細菌性赤痢、アメーバ性大腸炎、サルモネラ腸炎、キャンピロバクタ腸炎、大腸結核、クラミジア腸炎などの感染性腸炎が主体で、その他にクローン病、放射線照射性大腸炎、薬剤性大腸炎、リンパ濾胞増殖症、虚血性大腸炎、腸型ベーチェットなどがある。

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

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

〈注 3〉 Indeterminate colitis

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

4. 病態(病型・病期・重症度)

A. 病変の拡がりによる病型分類

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

〈注 4〉 左側大腸炎は、病変の範囲が脾彎曲部を越えていないもの。

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

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

〈注 7〉 胃十二指腸にびまん性炎症が出現することがある。

B. 病期の分類

- 活動期 active stage
- 寛解期 remission stage

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

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

C. 臨床的重症度による分類

- 軽症 mild
- 中等症 moderate
- 重症 severe

診断基準は下記の如くである。

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

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

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

〈注 12〉 左記の重症と軽症との中間にあたるものを中等症とする。

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

- ① 重症基準を満たしている。
- ② 15 回/日以上 of 血性下痢が続いている。
- ③ 38°C 以上の持続する高熱がある。
- ④ 10,000/mm³ 以上の白血球増多がある。
- ⑤ 強い腹痛がある。

D. 活動期内視鏡所見による分類

- 軽度 mild
- 中等度 moderate
- 強度 severe

診断基準は下表の如くである。

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

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

E. 臨床経過による分類

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

〈注15〉慢性持続型は初回発作より6ヶ月以上活動期にあるもの。

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

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

F. 病変の肉眼所見による特殊型分類

偽ポリポーシス型

萎縮性大腸炎型

G. 治療反応性に基づく難治性潰瘍性大腸炎の定義

1. 厳密なステロイド療法にありながら、次のいずれかの条件を満たすもの。
 - ①ステロイド抵抗例(プレドニゾロン 1~1.5mg/kg/日の1~2週間投与で効果がない)
 - ②ステロイド依存例(ステロイド漸減中の再燃)
2. ステロイド以外の厳密な内科的治療下にありながら、頻回に再燃をくりかえすあるいは慢性持続型を呈するもの。

H. 回腸囊炎の診断基準

I. 概念

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

II. 回腸囊炎の診断

1. 項目

a) 臨床症状

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

b) 内視鏡検査所見

- 軽度:浮腫、顆粒状粘膜、血管透見像消失、軽度の発赤
- 中等度:アフタ、びらん、小潰瘍[#]、易出血性、膿性粘液
- 重度:広範な潰瘍、多発性潰瘍[#]、びまん性発赤、自然出血

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

2. 診断基準

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

本治療指針の対象と位置づけ

この治療指針は、一般の医師が潰瘍性大腸炎患者を治療する際の標準的に推奨されるものとして、文献的なエビデンス、日本における治療の現況、保険適応などをもとに、本研究班に参加する専門家のコンセンサスを得て作成された。また、患者の状態やそれまでの治療内容・治療への反応性などを考慮して、治療法を選択(本治療指針記載外のものを含めて)する必要がある。本治療指針に従った治療で改善しない特殊な症例については、専門家の意見を聞くあるいは紹介するなどの適切な対応が推奨される。

本治療指針は、毎年必要な改訂を行う。

治療原則

重症度や罹患範囲・QOL(生活の質)の状態などを考慮して治療を行う。活動期には寛解導入治療を行い、寛解導入後は寛解維持治療を長期にわたり継続する。なお、寛解の判定は臨床症状や内視鏡を用いるが生検結果は参考にとどめる。

重症例や全身障害を伴う中等症例に対しては、入院のうえ、脱水、電解質異常(特に低カリウム血症)、貧血、低蛋白血症、栄養障害などに対する対策が必要である。また、内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。

劇症型は急速に悪化し生命予後に影響する危険があるため、内科と外科の協力のもとに強力な治療を行い、短期間の間に手術の要、不要を決定する。

小児例では、短期間に全大腸炎型に進展しやすい、重症化しやすいなどの特徴があり、成長障害にも配慮した治療が必要である。薬用量等については、小児治療指針を参照のこと。

高齢者では、免疫抑制効果の強い治療薬剤による副作用(カリニ肺炎などの日和見感染など)により致死的となることがあるため、治療効果判定などを早期に行い必要に応じて他の治療法や外科治療を選択する必要がある。

中等症以上の症例では、ステロイド治療が必要となることが多い。ステロイド剤は重症度や治療歴などをもとに適正な用量で治療を開始し、漫然とした長期投与や減量中止後短期間における繰り返し投与は副作用や合併症につながることもあるので注意が必要である。通常、ステロイド使用時の初期効果判定は1~2週間以内に行い、効果不十分な場合は他の治療法の追加や切り替えを検討する。

腸管外合併症(壊疽性膿皮症など)の難治例も手術適応となることがあるので専門家に相談することが望ましい。

また、ステロイド抵抗例などの難治例や重症例では、血球成分除去療法やシクロスポリン点滴静注・タクロリムスの経口投与・インフリキシマブの点滴静注・アダリムマブの皮下注射などの選択肢があるが、必要に応じて専門家の意見を聞くことが望ましい。特に強い免疫抑制を伴う治療の重複使用においては、感染症などのリスクを考慮し慎重に行う。

重症例・ステロイド抵抗例の治療は専門知識を要するため、可能な限り専門家に相談することが望ましい。

B型肝炎ウイルス感染者(キャリアおよび既往感染者)に対し各種の免疫を抑制する治療を行う場合、HBVの再活性化によるB型肝炎を発症する可能性が考慮される。このため抗TNF- α 抗体療法の導入に際しても、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の示す“免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版)”に基づいた医療的対応が必要である。

※ 免疫を抑制する治療としては、副腎皮質ステロイド(中等量以上)、アザチオプリン、6-MP、シクロスポリン、タクロリムス、抗TNF- α 抗体製剤(インフリキシマブ・アダリムマブ)が該当する。

手術法など外科治療の詳細については、外科治療指針を参照のこと。

薬物療法

薬物療法は、主として重症度と罹患範囲に応じて薬剤を選択する。寛解導入後も、再燃を予防するため寛解維持治療を行う。

治療継続中に急性増悪を起こした場合や寛解維持療法中に再燃を起こした場合には、前回の活動期と同一の治療法が奏効しないことや、より重症化することが多いので、これらの点を参考にして治療法を選択する。重症例、難治例は専門家に相談するのが望ましい。

寛解導入療法

1. 直腸炎型

5-ASA(5-アミノサリチル酸)製剤(ペンタサ[®]・サラゾピリン[®]・アサコール[®])による治療を行う。これで改善がなければ、製剤(経口剤、坐剤、注腸剤)の変更や追加、あるいは成分の異なる局所製剤への変更または追加を行う。

局所製剤:5-ASA製剤では、坐剤としてはサラゾピリン[®]坐剤1日1~2gやペンタサ[®]坐剤1日1g(注1)、あるいは注腸剤としてはペンタサ[®]注腸1日1.0gを使用する。

ステロイドを含む製剤ではリンデロン[®]坐剤1日1~2mgまたはステロイド注腸(プレドネマ[®]注腸1日20~40mg、ステロネマ[®]注腸1日3~6mg)を使用する。

経口剤:ペンタサ[®]錠1日1.5~4.0g(注2)またはサラゾピリン[®]錠1日3~4g(注3)、あるいはアサコール[®]錠1日2.4~3.6gを使用する(注2)。

上記の治療法が奏効した場合にはリンデロン[®]坐剤、ステロイド注腸を減量した後にこれら中止し、寛解維持療法に移行する。

※ ステロイドを含む製剤は、長期投与で副作用の可能性があるので、症状が改善すれば漸減中止が望ましい。

※ 以上の治療を最大限行ったにもかかわらず、寛解導入に至らない場合には、左側大腸炎・全大腸炎の中

等症に準じるが、副腎皮質ステロイド剤の全身投与（特に大量投与）は安易に行うべきではない。また、軽度の症状が残る場合、追加治療のメリットとデメリットを考慮し、経過観察するという選択肢もある。

※ 小児では短期間に全大腸炎型に進展しやすい。

2. 左側大腸炎型・全大腸炎型

A. 軽症

ペンタサ[®]錠1日1.5～4.0g〈注2〉またはサラゾピリン[®]錠1日3～4g〈注3〉、あるいはアサコール[®]錠1日2.4～3.6g〈注2〉を経口投与する。ペンタサ[®]注腸を併用すると効果の増強が期待できる〈注4〉。左側大腸の炎症が強い場合はステロイド注腸の併用が有効な場合がある。

2週間以内に明らかな改善があれば引き続きこの治療を続け、可能ならステロイド注腸は漸減中止する。寛解導入後は後述の寛解維持療法を行う。

改善がなければ以上に加えて中等症の(1)【プレドニゾロン経口投与】の治療を行う。

※ 左側大腸炎型は罹患範囲が脾彎曲を超えないものと定義されている。

B. 中等症

基本的には軽症に準じてよいが、

(1) 炎症反応や症状が強い場合は、軽症の治療に加えてプレドニゾロン1日30～40mgの経口投与を初期より行ってもよい。

また軽症に準じた治療で2週間以内に明らかな効果がない場合や途中で増悪する場合もプレドニゾロン1日30～40mgの経口投与を併用する。

これで明らかな効果が得られたら、20mgまで漸次減量し、以後は2週間毎に5mg程度ずつ減量する。ステロイド注腸はプレドニゾロンの経口投与を中止するまで続けても良い。その後は軽症に準じて治療継続を原則とする。

(2) プレドニゾロンの減量に伴って増悪または再燃が起り離脱も困難な場合（ステロイド依存例）は、難治例の(2)の【ステロイド依存例】の治療を行う。

(3) プレドニゾロンの経口投与を行っても、1～2週間以内に明らかな効果が認められない時は、原則として入院させ重症の(1)、(2)または難治例の(1)の【ステロイド抵抗例】の治療を行う。

C. 重症

(1) 入院のうえ全身状態の改善に対する治療を行う。常に手術治療の適応に注意し、必要に応じて外科医等と連携して治療に当たる。

(2) 薬物療法としては、当初よりプレドニゾロン1日40～80mg（成人においては1～1.5mg/kgを目安とする）の経口投与あるいは点滴静注を追加する。さらに症状や状態に応じてペンタサ[®]錠1日1.5～4.0gまたはサラゾ

ピリン[®]錠1日3～4gの経口投与やアサコール[®]錠1日2.4～3.6g、及び注腸剤を併用しても良い。

これで明らかな効果が得られたら、プレドニゾロンを漸次減量し40mgで寛解導入を期し、その後は2週間毎を目安とし30mg、20mgと病態に応じて減量し、以後は中等症の(1)【プレドニゾロン経口投与】、(2)【ステロイド依存例】に準じた治療を行う。必要と思われる症例には、当初より難治例の(1)の【ステロイド抵抗例】の治療を行ってもよい。

(3) 前項の治療を行っても1～2週間程度で明らかな改善が得られない場合（ステロイド抵抗例）は、劇症の(1)に従いステロイド大量静注療法〈注5〉、あるいは難治例の(1)に従い血球成分除去療法〈注6〉・シクロスポリン（サンディミュン[®]）持続静注療法〈注7〉・タクロリムス（プログラフ[®]）経口投与〈注8〉・インフリキシマブ（レミケード[®]）点滴静注〈注9〉・アダリムマブ（ヒュミラ[®]）皮下注射〈注10〉のいずれかの治療法を行う。

なお、これらの選択肢のうち一つの治療法で効果が不十分な場合に安易に次々と別の治療法を試すことは慎重であるべきで、外科治療の考慮も重要である。

(4) 以上の治療でも明らかな改善が得られない、または改善が期待できない時は、すみやかに手術を考慮する。

D. 劇症型（急性劇症型または再燃劇症型）

劇症型は、急速に悪化し生命予後に影響する危険があるため、外科医との密接な協力のもと、緊急手術の適応を考慮しつつ、次のように取り扱う。

(1) ステロイド大量静注療法を行う〈注5〉。この際、経口摂取を禁じ、経静脈的栄養補給を行う。大量静注療法の効果判定は、外科医等と連携の上、手術時機を失することの無いよう早期に行う。

(2) 以上の治療で激しい症状のほとんどが消失した場合は、この時点から重症の(1)、(2)に従いステロイド大量投与による治療に移行する。

(3) (1)の治療を行っても症状が悪化する場合、あるいは早期に症状の明らかな改善が得られない場合は、シクロスポリン持続静注療法〈注7〉、タクロリムスの経口投与〈注8〉を試みてもよいが、改善の無い例または改善が期待できない例では時機を失することなく緊急手術を行う。

※ 重症例、特に劇症型では中毒性巨大結腸症や穿孔を起こしやすいので、腹部所見（膨隆、腸雑音など）に留意し、適宜腹部単純X線撮影などによる観察を行う。

E. 難治例

適正なステロイド使用にもかかわらず、効果が不十分な場合（ステロイド抵抗例）と、ステロイド投与中は安定しているがステロイドの減量に伴い再燃増悪するステロイド依存例等よりなる。難治例の治療に当たっては、これまで投与した薬物による副作用、病態や治療による患者QOLの状態などによる手術適応を考慮し、それぞれのメリット・デメリットなどを患者と相談の上で治療法を選択する。