

(1)ステロイド抵抗例

ステロイドによる適正な治療にもかかわらず、1～2週間以内に明らかな改善が得られない場合である。

重症度が中等症以上では血球成分除去療法やタクロリムスの経口投与<注8>・インフリキシマブの点滴静注<注9>・アダリムマブの皮下注射<注10>・シクロスポリンの持続静注が選択可能である。

中等症で重症度が低い例では白血球除去療法が推奨される。重症度が高く経口摂取が不可能な劇症に近い症例ではシクロスポリンの選択が推奨される。これらで寛解導入された場合は寛解維持療法の項に示すようにアザチオプリンや6-MPによる寛解維持療法<注11>に移行する。なお、インフリキシマブの点滴静注で寛解に導入された場合は8週毎の投与、アダリムマブの皮下注射で寛解に導入された場合は2週間の投与による寛解維持療法が選択可能である。

ステロイド抵抗例のなかに、クロストリジウム感染やサイトメガロウイルス感染の合併による増悪例が存在する。サイトメガロウイルス腸炎の合併症例に対しては抗ウイルス剤の併用が有効な場合がある。

- ※ サイトメガロウイルス感染合併例の典型的内視鏡所見として下掘れ状の円形潰瘍を形成する。診断には末梢血による診断(アンチゲネミア:C7-HRP等によるウイルス感染細胞数の測定)、生検病理所見による核内封入体の証明や免疫染色によるウイルス抗原の同定、あるいはPCRによるウイルスの検出が行われるが判断基準は議論がある。

(2)ステロイド依存例

プレドニゾロンの減量に伴って増悪または再燃が起こり離脱も困難な場合である。通常、免疫調節薬であるアザチオプリン(イムラン®など)50～100mg/日または6-MP(ロイケリン®)30～50mg/日を併用する<注11>。これらの効果発現は比較的緩徐で、1～3ヶ月を要することがある。

これが有効で副作用がない時は、上記の免疫調節薬を開始して1～2ヶ月後に経口プレドニゾロンを徐々に減量、中止する。寛解導入後は副作用に注意し適宜採血などを行いながら寛解維持療法としての投与を続ける。

上記で効果不十分あるいは免疫調節薬不耐例で活動期には、血球成分除去療法<注6>やタクロリムス経口投与<注8>やインフリキシマブの点滴静注<注9>やアダリムマブ皮下注射<注10>も考慮する。

- (3)これらの治療で効果が不十分、あるいはQOL(生活の質)の低下した例では手術を考慮する。
- (4)小児では成長障害がみられる例においても手術を考慮する。

F. 中毒性巨大結腸症

重篤な症状を伴って、結腸、特に横行結腸の著明な拡張を起こした状態である。直ちに緊急手術を行うか、外科医の協力のもとに、短期間劇症の強力な治療を行い、所見の著明な改善が得られない場合は緊急手術を行う(外科療法の項参照)。

- ※ 仰臥位腹部単純X線撮影で、横行結腸中央部の直径が6cm以上の場合には本症が考えられる。

寛解維持療法

以下の5-ASA製剤の経口剤投与または局所治療の単独または併用を行う。直腸炎型の寛解維持では局所治療の単独あるいは併用も有用である。

経口剤:ペンタサ®錠 1日 1.5～2.25g<注12>またはサラゾピリン®錠 1日 2gあるいはアサコール®錠 1日 2.4gを投与する。

局所治療:ペンタサ®注腸 1日 1.0g<注12>またはサラゾピリン®坐剤 1日 0.5～1g やペンタサ®坐剤 1日 1g<注1>を使用する。

なお、ステロイド抵抗例や依存例などの難治例では原則として免疫調節薬による寛解維持治療を行う。また、インフリキシマブで寛解導入を行った例では8週ごとのインフリキシマブ投与、アダリムマブで寛解導入を行った例では2週ごとのアダリムマブ投与による寛解維持療法を行っても良い。

- ※ ステロイドには長期の寛解維持効果が乏しいことが知られている。

<注1> ペンタサ®坐剤は病型によらず直腸部の炎症性病変に対し有用である。

<注2> 寛解導入療法としてペンタサ®錠は国内外の報告より、高用量の効果が高いことから、1日4.0g投与が望ましい。また、アサコール®錠では1日3.6gが望ましい。小児でも高用量の効果が高いことが知られている。

<注3> サラゾピリン®錠は発疹のほか溶血や無顆粒球症、肝機能障害なども起こり得るので、定期的に血液検査や肝機能検査を行う。また、男性の場合には精子の抑制作用も報告されている。

<注4> ペンタサ®錠経口投与とペンタサ®注腸を併用する場合には、経口4.0gと注腸1.0gの併用が望ましい。

<注5> ステロイド大量静注療法

- ① 全身状態の管理。
- ② 水溶性プレドニゾロン40～80mg(成人では1～1.5mg/kgを目安とする)。小児では水溶性プレドニゾロン1日1.0～2.0mg/kgを目安とし、最大で1日60～80mg程度とする。
- ③ 小児ではメチルプレドニゾロンのパルス療法が選択されることもある。
- ④ ステロイド大量静注療法の効果判定は、手術時機を失することの無いように速やかに行う。

<注6> 血球成分除去療法

アダカラム®を用いて顆粒球・単球を吸着除去する顆粒球除去療法(GMA)とセルソーバ®を用いて顆粒球・単球・リンパ球を除去する白血球除去療法(LCAP)がある。

中等症では計10回、重症・劇症では計11回まで保険適応である。通常週1回行うが、症状の強い症例などでは週2回行ったほうが効果が高い。治療中に増悪する症例や無効と判断した症例は、手術や他の治療法へ変更する。

重症例に行う場合には、比較的早い時期から併用すべきであり、有効性の判定も早期(2週間程度)に行なうべきである。なお、本治療は専門施設で行うのが望ましい。

〈注7〉 シクロスポリン持続静注療法(*)

シクロスポリン1日量2~4mg/kgを24時間持続静注投与で開始し、血中濃度を頻回に測定しながら、200~400ng/mL程度を目安として維持するよう投与量を調節する。

改善が見られないときや病状が増悪したり、重篤な副作用(感染症、腎不全)が出現したりする際は、手術や他の治療法へ変更する。

投与後1週間以内に明らかな改善効果を認めた場合は、最大14日間まで静注を継続する。静注中止後は、原則としてアザチオプリンあるいは6-MP(*)の経口投与を直ちに開始し寛解維持療法に移行する。

本治療は、血中濃度の厳密な管理が必要であること、重篤な感染症や腎不全の副作用がありうることから、専門施設で行うのが望ましい。

〈注8〉 タクロリムス経口投与

タクロリムスを用いる際は当初は高トラフを目指す(10~15ng/mL)がその後は低トラフ(5~10ng/mL)にする。寛解導入後は、アザチオプリンや6-MP(*)による寛解維持療法に移行する。腎障害・手指振戦などの副作用に注意する。なお、本治療は専門施設で行うのが望ましい。

〈注9〉 インフリキシマブ点滴静注

インフリキシマブは初回投与後さらに第2週、第6週に投与し、有効な場合は維持療法として以後8週間の間隔で投与が可能である。事前に感染症のチェック等を十分行い、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。

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。なお、本治療は専門施設で行うのが望ましい

〈注10〉 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。

〈注11〉 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。通常アザチオプリンでは50mg/日程度、6-MPでは30mg/日程度より開始し、副作用や効果をみながら適宜増減する。

上記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程度に応じて減量、または一時中止する。

〈注12〉 ペンタサ[®]錠1日1.5~2.25gによる寛解維持の場合、コンプライアンスを改善するために1日1回投与が望ましい。2g1日1回投与は1g1日2回投与よりも有用という海外のエビデンスがある。また、ペンタサ[®]錠とペンタサ[®]注腸1日1.0gの2~3日に1回の間欠投与や週末2日間の併用投与も有用である。

小児ではペンタサ[®]錠30~60mg/kg/日を、ペンタサ[®]注腸は1日1.0gを使用する。

(*) 現在保険適応には含まれていない。

平成25年度潰瘍性大腸炎治療指針(内科)

寛解導入療法				
	軽症	中等症	重症	劇症
左側大腸炎型	経口剤: 5-ASA製剤 注腸剤: 5-ASA注腸、ステロイド注腸 ※中等症で炎症反応が強い場合や上記で改善しない場合はプレドニゾン経口投与 ※さらに改善しなければ重症またステロイド抵抗例への治療を行う ※直腸部に炎症を有する場合はペンタサ坐剤が有用		・プレドニゾン経口あるいは点滴静注 ※状態に応じ以下の薬剤を併用 経口剤: 5-ASA製剤 注腸剤: 5-ASA注腸、ステロイド注腸 ※改善しなければ劇症またはステロイド抵抗例の治療を行う ※状態により手術適応の検討	・緊急手術の適応を検討 ※外科医と連携のもと、状況が許せば以下の治療を試みてもよい。 ・ステロイド大量静注療法 ・シクロスポリン持続静注療法* ・タクロリムス経口 ※上記で改善しなければ手術
直腸炎	経口剤: 5-ASA製剤 坐剤: 5-ASA坐剤、ステロイド坐剤 注腸剤: 5-ASA注腸、ステロイド注腸 ※安易なステロイド全身投与は避ける			
	ステロイド依存例		ステロイド抵抗例	
難治例	免疫調節薬: ・アザチオプリン・6-MP* ※(上記で改善しない場合): 血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射を考慮してもよい		中等症: 血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射 重症: 血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射・シクロスポリン持続静注療法* ※アザチオプリン・6-MP*の併用を考慮する ※改善がなければ手術を考慮	
寛解維持療法				
	非難治例		難治例	
	5-ASA経口製剤 5-ASA局所製剤		5-ASA製剤(経口・局所製剤) 免疫調節薬(アザチオプリン、6-MP*)、インフリキシマブ点滴静注**、アダリムマブ皮下注射**	

* : 現在保険適応には含まれていない

** : インフリキシマブ・アダリムマブで寛解導入した場合

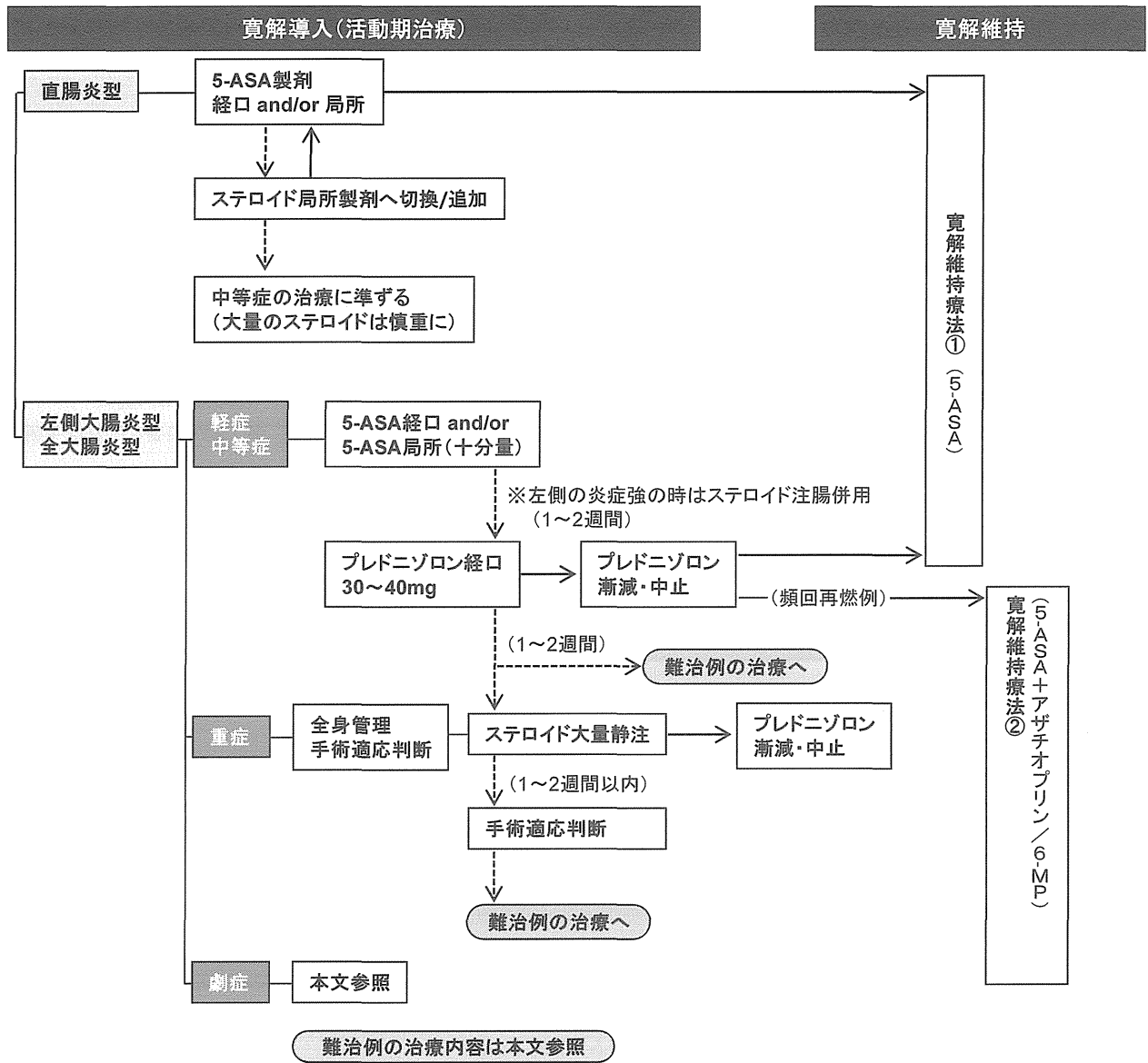
5-ASA経口製剤(ペンタサ®錠、アサコール®錠、サラゾピリン®錠)

5-ASA局所製剤(ペンタサ®注腸、ペンタサ®坐剤、サラゾピリン®坐剤)

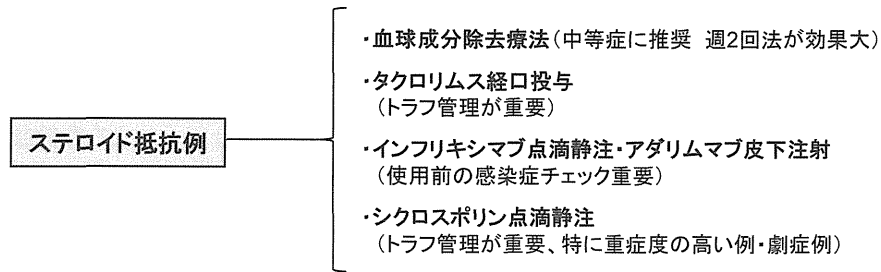
ステロイド局所製剤(プレドネマ®注腸、ステロネマ®注腸、リンデロン®坐剤)

※(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。

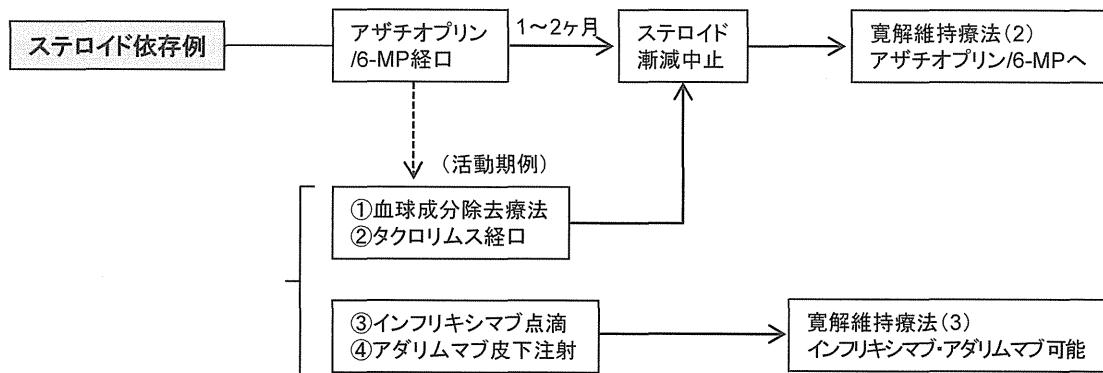
潰瘍性大腸炎 フローチャート



潰瘍性大腸炎 難治例の治療



※これらのオプションの複数使用は、感染症や合併症を慎重に判断し(専門家の意見を聞く)、外科治療も考慮する



1. 手術適応

(1) 絶対的手術適応

- ① 大腸穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症
- ② 重症型、劇症型で強力な内科治療（ステロイド大量静注療法、血球成分除去療法、シクロスポリン持続静注療法、タクロリムス経口投与、インフリキシマブ点滴静注、アダリムマブ皮下注射など）が無効な例
- ③ 大腸癌および high grade dysplasia (UC-IV)

〈注〉①、②は（準）緊急手術の適応である。

(2) 相対的手術適応

- ① 難治例：内科的治療（ステロイド、免疫調節剤、血球成分除去療法など）で十分な効果がなく、日常生活が困難になるなど QOL が低下した例、内科的治療（ステロイド、免疫調節剤）で重症の副作用が発現、または発現する可能性のある例
- ② 腸管外合併症：内科的治療に抵抗する壊疽性膿皮症、小児の成長障害など。
- ③ 大腸合併症：狭窄、瘻孔、low-grade dysplasia (UC-III)のうち癌合併の可能性が高いと考えられる例など。

2. 術式の選択

主な術式は下記の 5 種類で、現在の標準術式は(1)、(2)である。術式は患者の全身状態、年齢、腸管合併症、治療薬剤の副作用などを考慮して選択する。

(1) 大腸全摘、回腸囊肛門吻合術 (IAA : ileoanal anastomosis)

直腸粘膜剥去を行い病変をすべて切除し、回腸で貯留嚢を作成して肛門（歯状線）と吻合する術式で、根治性が高い。通常は一時的回腸人工肛門を造設する。

(2) 大腸全摘、回腸囊肛門管吻合術 (IACA: ileoanal canal anastomosis)

回腸嚢を肛門管と吻合して肛門管粘膜を温存する術式である。回腸囊肛門吻合術と比べて漏便が少ないが、肛門管粘膜の炎症再燃、癌化の可能性については今後の研究課題である。

(3) 結腸全摘、回腸直腸吻合術

直腸の炎症が軽度の症例、高齢者に行うことがある。排便機能が良好であるが、残存直腸の再燃、癌化の可能性があるので術後管理に留意する。

(4) 大腸全摘、回腸人工肛門造設術

肛門温存が不可能な進行下部直腸癌例だけでなく、肛門機能不良例、高齢者などに行うことがある。

(5) 結腸全摘、回腸人工肛門造設術、S状結腸粘液瘻、または Hartmann 手術

侵襲の少ないのが利点であり、全身状態不良例に対して肛門温存術を行う前の分割手術の一期目として行う。

〈注 1〉 分割手術として Hartmann 手術を選択する場合は直腸閉鎖部の縫合不全による骨盤腹膜炎併発の危険性や、次回直腸切除の際の炎症性癒着により剥離が困難とならないようにするため、原則として腹腔内で直腸を閉鎖するほうがよい。

〈注 2〉 小児成長障害に関しては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。

〈注 3〉 高齢者は予備力が低く、免疫抑制効果の強い治療（ステロイド、シクロスポリン、タクロリムス、インフリキシマブ、アダリムマブなどの継続投与）によって感染性合併症（日和見感染による肺炎など）を併発して重篤な状態になることが少なくない。安全な手術、手術前後の合併症の予防のためには治療効果判定を早期に行い、効果が認められない症例には他の内科治療の選択は十分慎重に考慮して、時期を失することなく外科治療を選択することが重要である。

〈注 4〉 本症に対する腹腔鏡補助下手術や小開腹による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、重症で腸管の脆弱な症例や全身状態が不良で短時間での手術が必要な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。

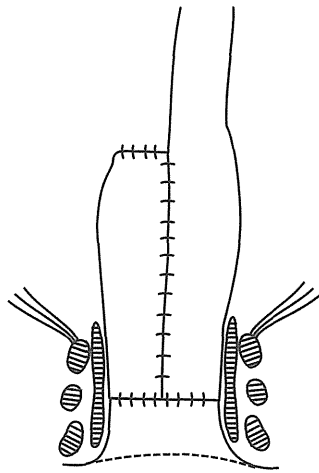
3. 周術期管理

免疫抑制効果の強い治療（ステロイド、シクロスポリン、タクロリムス、インフリキシマブ、アダリムマブなどの継続投与）によって手術前後に感染性合併症（日和見感染による肺炎など）を併発することがあるため、的確な診断、治療を行う。

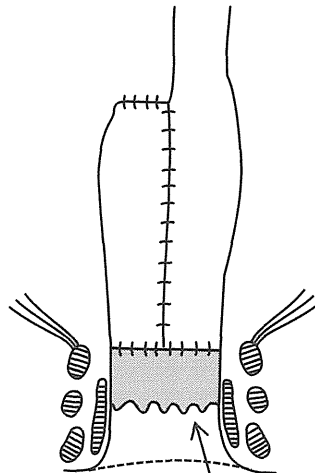
術前ステロイド投与例では感染性合併症の増加だけでなく、吻合術例での縫合不全の危険性などがあり、可能であれば、術前にステロイドを減量する。また術後はステロイドカバーを行い、副腎機能不全に留意しながらステロイドを減量する。

回腸人工肛門造設例では排液量が多いことから、術後の水分、電解質管理を適正に行う。

潰瘍性大腸炎に対する主な術式



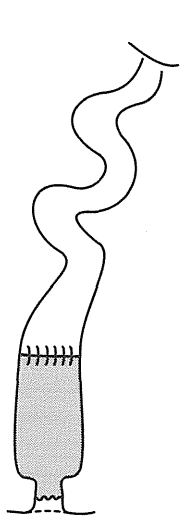
大腸全摘、
回腸囊肛門吻合術<注>



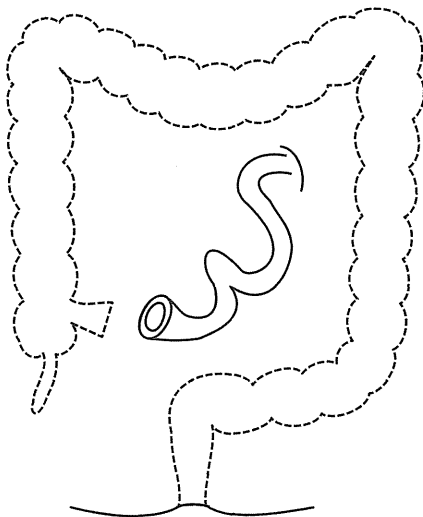
大腸全摘、
回腸囊肛門管吻合術<注>

歯状線

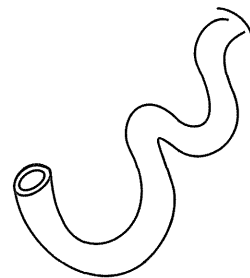
<注>図はJ型回腸囊



結腸全摘、
回腸直腸吻合術



大腸全摘、
回腸人工肛門造設術



S状結腸粘液瘻



Hartmann手術

結腸(亜)全摘、
回腸人工肛門造設術

回腸囊炎の診断はアトラスを参考にする。

1. メロニダゾール(500mg/日)またはシプロフロキサシ(400～600mg/日)の2週間投与を行う。効果が不十分な場合は、2剤併用あるいはほかの抗菌剤を用いてもよい。
2. 抗菌剤治療抵抗例に対しては、可能であれば 5-ASA 注腸、ステロイド注腸、ベタメタゾン坐薬などを加える。脱水を認める症例では補液をおこなう。これらの治療により効果が得られないか再燃寛解を繰り返す場合は、専門家に相談し治療を進めることが望ましい。
3. 免疫調節薬、インフリキシマブ、血球成分除去療法が有効な場合がある。
4. 治療不応例は、感染性腸炎合併の可能性を再度考慮する。

小児期潰瘍性大腸炎の治療原則

小児潰瘍性大腸炎の治療に際しては、以下のことを配慮する必要がある。

- 1) 発症後、直腸炎型が全大腸炎型に進展しやすいなど、成人に比して病変の広範囲化、重症化が見られやすい。そのため成人よりも積極的な治療を必要とする場合が多い。
- 2) 身長・体重・二次性徴・骨年齢などの成長速度を定期的に確認する必要がある。身長・体重の評価には成長曲線が有用である。成長障害の原因となるステロイドは、寛解維持の目的には使用しない。
- 3) 薬用量は原則として体重換算で決める。
- 4) 思春期に特徴的な心理的、社会的問題が存在し、専門的カウンセリングを含めた心理的サポートを考慮する必要がある。
* 劇症、難治例の治療は経験豊富な施設が推奨される。

小児薬用量

(1) 5-ASA 製剤

①ペンタサ[®]錠

寛解導入療法: 50~100mg/kg/日、最大量 4.0g/日
(低用量で効果不十分な例では高用量に増量する。)

寛解維持療法: 30~60mg/kg/日

②経口サラゾピリン[®]: 40~100mg/kg/日、最大量 4.0g/日

(2) 局所製剤

①ペンタサ[®]注腸: 20mg/kg/日、最大量 1.0g/日

②プレドネマ[®]注腸: 1日 (体重 10~20kg: 5~10mg、
20~40kg: 10~20mg、40kg 以上: 20mg)

③ステロネマ[®]注腸: 1日 (体重 10~20kg: 0.5~1.0mg、
20~40kg: 1~2mg、40kg 以上: 2mg)

④サラゾピリン[®]坐剤: 1~2 個/日

⑤リンデロン[®]坐剤: 1日 (体重 10~20kg: 0.5mg、
20~40kg: 1mg、40kg 以上: 1~2mg)

(3) 経口・静注プレドニゾン

軽症・中等症 0.5~1mg/kg/日、最大量 40mg/日、
中等症・重症 1~2mg/kg/日、最大量 60~80mg/日、
重症ではメチルプレドニゾンのパルス療法が選択されることもある。

パルス療法とは、メチルプレドニゾン(30mg/kg/日: 最大量 1000mg/日)を1日1回1~2時間かけて点滴静注することを3日連続で行い、続く4日間を休薬する。プレドニゾンの漸減はおよそ8~10週後に断薬できるように設定するが、病状により適宜設定する。

(4) 免疫調節薬

①アザチオプリン(イムラン[®]など) 0.5~1.0mg/kg/日
で開始し、適宜増減(最大量 2.5mg/日)する。
6-MP(ロイケリン[®])はアザチオプリンの概ね半量を目安とする。

②シクロスポリン点滴静注: 2mg/kg/日の 24 時間持続静注で開始し、血中濃度は 200~400ng/mL を目標とする。

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-腔瘻など)、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、腸間膜附着側に好発する。

〈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、クローン病に通じ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。

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、治療法の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～中等症の治療の他、経口ステロイド(プレドニゾン 40mg/日程度(重症例では40～60mg/日)を投与する。また、メロニダゾール(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)程度併用するの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なう。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。

(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、インフリキシマブやアダリムマブが使用される。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、必要に応じてドレナージなどを行い、さらにメロニダゾール(*)や抗菌剤・抗生物質等で治療する。インフリキシマブ・アダリムマブによる治療は、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、アダリムマブ、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、膵炎、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25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應</p>	<p>外科治療の適應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>まず外科治療の適應を検討する。</p> <p>ドレナージやシートン法など</p> <p>内科的治療を行う場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・痔瘻: メロニダゾール*、抗菌剤・抗生物質、インフリキシマブ・アダリムマブ ・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】</p> <p>・まず外科治療の適應を検討する。</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】</p> <p>・まず外科治療の適應を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・内科的治療(外瘻)としてはインフリキシマブ・アダリムマブアザチオプリン 	<p>寛解維持療法に準ずる</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>

*: 現在保険適應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次的吻合も考慮する。

(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「クローン病に対する直腸肛門病変の治療指針」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 次性病変)、「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。

3. 周術期管理

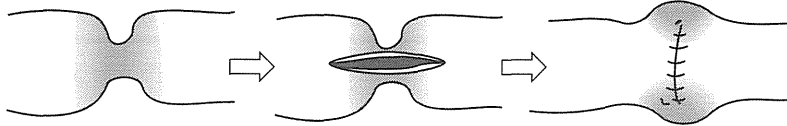
腸管病変により術前に貧血や低アルブミン血症などの栄養障害を合併することが多く、なるべく術前にこれらを補正する。必要であれば術前にイレウス管による減圧、経皮的膿瘍ドレナージ、外瘻部の皮膚管理などを行う。

術前ステロイド投与例では感染性合併症の増加だけでなく、吻合術例での縫合不全の危険性などがあり、可能であれば、術前にステロイドを減量する。また術後はステロイドカバーを行い、副腎機能不全に留意しながらステロイドを減量する。

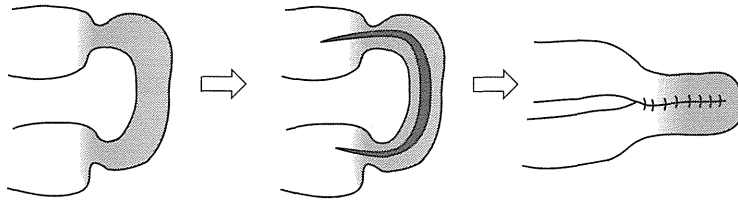
本症の病変部腸管や腸管切除のために栄養障害や排液量増加による脱水を併発する症例には輸液、経腸栄養剤による治療を適正に行う。

クローン病に対する狭窄形成術: strictureplasty

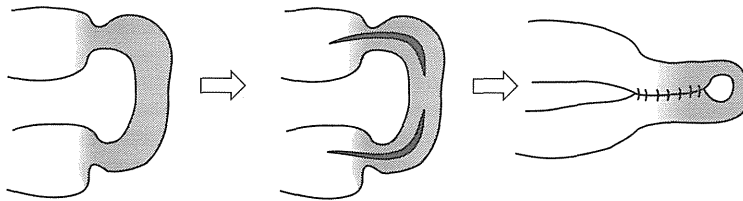
Heineke-Mikulicz strictureplasty



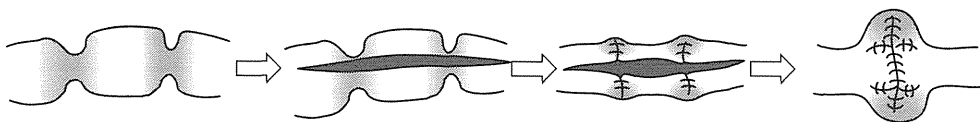
Finney strictureplasty



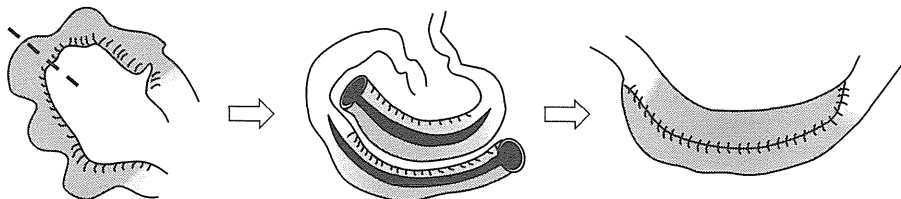
Jaboulay strictureplasty



Double Heineke-Mikulicz strictureplasty



Side-to-side isoperistaltic 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、経肛門的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）－ 膿瘍

効果的な内科的治療法はなく、膿からの便・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膈的に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、膿瘍、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(メトトレキサート[®])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

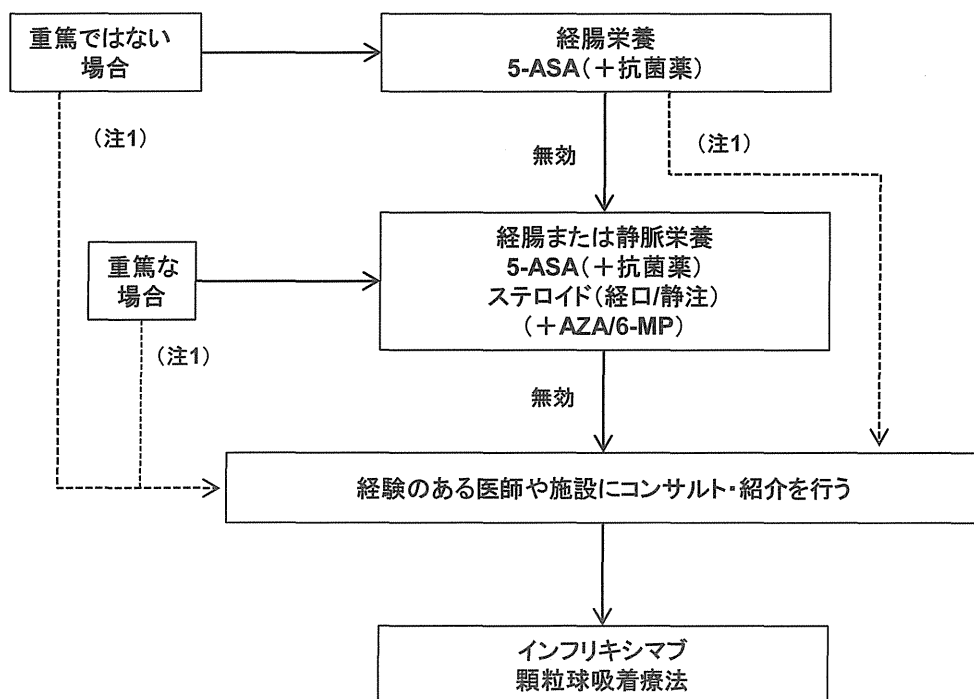
- 1) 5-ASA 製剤
 - ① ペンタサ[®]錠(50～100mg/kg/日:最大量 3g/日)
 - ② サラゾピリン[®]錠(40～100mg/kg/日:最大量 4g/日)
- 2) 経口・静注プレドニゾン

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)
 - ② 6-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(メトトレキサート[®])(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