

外科的治療—潰瘍性大腸炎—

術後長期経過例のQOL

	肛門吻合 (n=396)	肛門管吻合 (n=135)	直腸温存 (n=38)	人工肛門 (n=28)
日常生活の制限				
高度	0.6%	0%	0%	0%
軽度	3.5	6	1.7	2.5
なし	95.9	94	98.3	97.5
仕事の制限				
高度	0.6%	0%	0%	0%
軽度	5	6	1.7	0
なし	94.4	94	98.3	100
食事制限				
高度	0%	0%	0%	0%
軽度	7	4.5	1.7	2.5
なし	93	95.5	98.3	97.5
旅行可能	97	99	100	100

潰瘍性大腸炎術後5年以上経過した615例のアンケートでは表のように、各術式ともほとんどの症例で日常生活の制限はなく、QOLは良好であった。

回腸囊炎の診断

「Pouchitis内視鏡診断アトラス—改訂版—」を参照

佐々木 隆・難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班(渡辺班)平成22年度研究報告書

回腸囊炎(Pouchitis)診断基準

1. 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。

2. 回腸囊炎の診断

I. 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 度以上)

b) 内視鏡検査所見

- 軽 度: 浮腫、顆粒状粘膜、血管透見性の消失、軽度の発赤
 中等度: アфта、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。

II. 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度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、カンピロバクタ腸炎、クロストリジウム腸炎、腸結核などの細菌性腸炎、サイトメガロウイルスなどのウイルス性腸炎、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。

11)

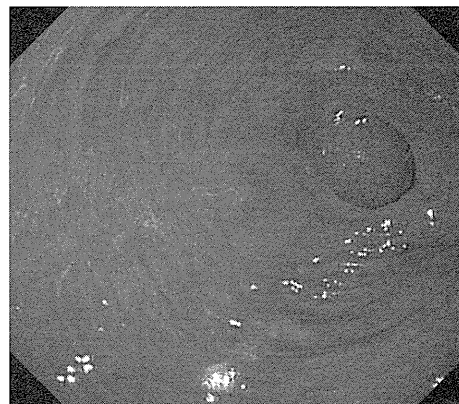
回腸囊炎の治療

回腸囊炎(Pouchitis)治療指針

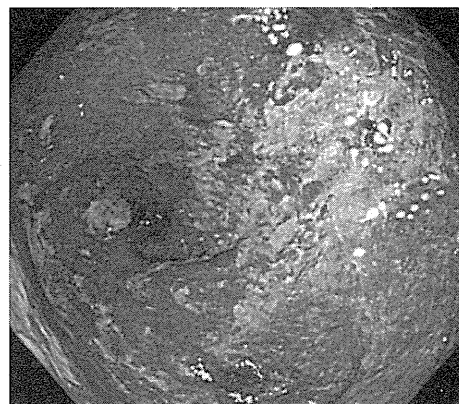
回腸囊炎の診断はアトラスを参考にする。

1. メトロニダゾール(500mg/日)またはシプロフロキサシン(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、バク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行う。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。

12)



正常

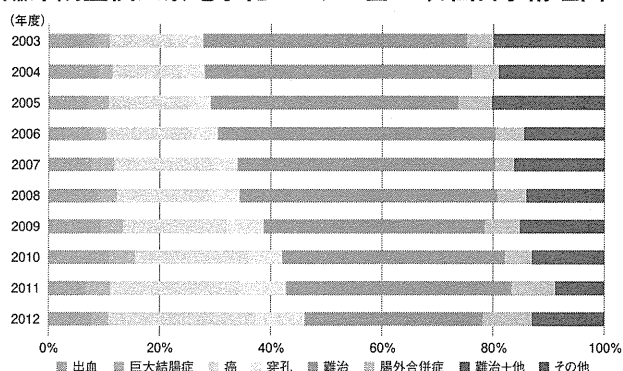


回腸囊炎

手術

潰瘍性大腸炎の生命予後は、1960年代にステロイド治療の登場により、著しく改善されたが、その後、内科的・外科的治療の進歩により、さらに改善されている。一般に、発症時の重症度が重いほど、罹患範囲が広いほど手術率、死亡率が高くなるが、近年の報告では生存率は一般と比べて差がないとする報告もみられる。手術理由は発症5年以内では劇症例や重症例の内科治療無効例が多く、5年以降は難治例や癌合併例が対象となりやすい。近年、特に、手術理由の中で癌の占める割合が増加している。

臨床調査個人票電子化データに基づく1回目手術理由



13)

臨床調査個人票に基づく手術のリスク

臨床調査個人票の電子化データに基づいて、発症後、一回以上手術を受ける人の割合(施術割合)を集計したところ、2007年潰瘍性大腸炎発症5169人(男性2855(平均41歳)、女性2312(平均40歳))では5年間の施術割合:3.3%(95%CI:2.8%-3.8%)であった。そのうち発症時の重症度が判明する例の手術リスクを示す。

	n	手術リスク (%)	(95% CI)
軽症	685	1.0	(0.3 1.8)
中等度	832	3.5	(2.2 4.7)
重症	144	12.5	(7.1 17.9)
劇症	16	50.0	(25.5 74.5)

(95%CI:95%信頼区間)

13)

予後(大腸癌)ー潰瘍性大腸炎ー

大腸癌

潰瘍性大腸炎サーベイランスアトラスを参照

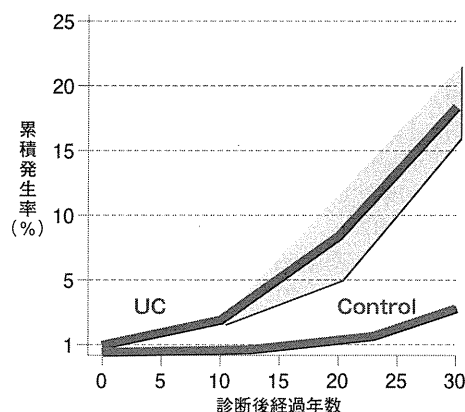
癌化「サーベイランス法の確立」プロジェクト研究グループ:難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班(日比班)2006年7月発行

潰瘍性大腸炎の長期経過例では、大腸癌を合併するリスクが高いことが知られている。発癌には罹病期間と罹患範囲が関係し、10年以上経過した全大腸炎型のリスクが高い。

欧米の多施設研究のメタアナリシスによると、潰瘍性大腸炎全症例中の大腸癌合併頻度は3.7%であり、全大腸炎型に限ると5.4%と報告されている。また、累積発癌率は10年で2.1%、20年で8.5%、30年で17.8%と罹患期間とともに増加している。

従って、潰瘍性大腸炎長期経過例に対しては、内視鏡によるサーベイランスが重要となる。欧米では盲目的に多くの生検を採取する方法が推奨されているが、必ずしも効率的でない等の問題があり、本邦では有所見部位からの狙撃生検による方法が検討されている。

潰瘍性大腸炎における大腸癌のリスク



14)

潰瘍性大腸炎に合併する大腸癌 - 本邦報告 -

■2000年3月時点でのUC登録患者数は60,631例、癌合併報告例が312例あり、癌合併頻度は0.51%と算出された。15)

■大腸癌研究会のアンケート調査では集積された4,796例中123例(2.6%)に大腸癌の合併がみられた。癌合併率は経過年数10年までは2%未満、10年を経過すると5%前後となり、20年以降では10%以上であった。16)

欧米のサーベイランス内視鏡の対象と方法

米国ガイドライン (American College of Gastroenterology)

2010年に改定

発症後8～10年に最初のsurveillance colonoscopy (SC)を行う。

発癌のリスクが高い原発性硬化性胆管炎合併例は診断直後より毎年SCを行う。

全大腸炎型、左側大腸炎型ともに1～2年ごとにSCを施行する。

一定間隔に複数の生検を行う。

17)

英国のガイドライン (British Society of Gastroenterology)

2011年に大幅に改定。

SCは寛解期に行うが、寛解が得られない場合に過度に延期してはならない。

病変範囲の把握をかねて、発症6～8年後に最初のSCを行う。

定期的なSCは全大腸炎型、左側大腸炎型ともに発症後8～10年後より開始する。

リスクに応じて1～5年毎にSCを施行する。

発癌のリスクが高い原発性硬化性胆管炎合併例は診断直後より毎年SCを行う。

全色素内視鏡で狙撃生検を行うか、ステップバイオペシーを行う。

18)

狙撃生検を主体とするサーベイランス法

(日比班プロジェクト研究)

【対象】

潰瘍性大腸炎(左側大腸炎・全大腸炎) 発症後7年以上の症例

【方法】

1. 原則、年1回のサーベイランス内視鏡(total colonoscopy)を施行する。
2. 生検については、有所見部より採取する。
3. 有所見部の判定は通常内視鏡+色素散布で判定する。可能な施設では拡大内視鏡を併用し(pit pattern)による判定を加える。
4. 所見が無い場合でも、Rbからは少なくとも1個採取する、その他必要と認める部位を加えても良い。

【多施設共同研究の結果】

1症例あたりの平均生検数は4.5個、colitic cancer (HGDを含む)およびLGDの検出率は3.8%であった。従来報告されている多数の盲目的生検によるサーベイランス法での検出率に十分匹敵するものと考えられた。

19)

予後(大腸癌)ー潰瘍性大腸炎ー

狙撃生検とStep生検のランダム化比較試験 (日比班プロジェクト研究)

【対象】

潰瘍性大腸炎(左側大腸炎・全大腸炎)発症後7年以上の症例

【方法】

多施設ランダム化比較試験(国内52施設)

狙撃群(n=100)

- ・有所見部から生検を行う。
- ・所見が無い場合でも、Rbからは少なくとも1個採取する。

Step群(n=100)

- ・10cmごとに4個のStep生検を行う。
- ・有所見部から生検を行う。

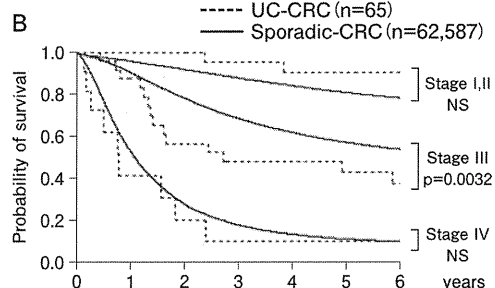
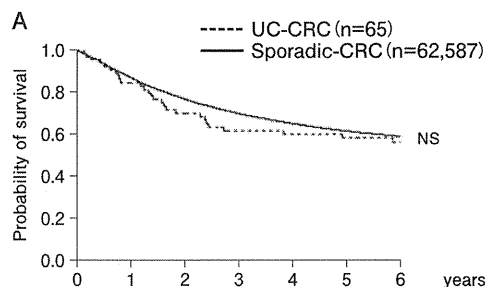
日比班プロジェクトの狙撃生検の有用性を受けて、狙撃生検とStep生検のランダム化比較試験が行なわれている。

潰瘍性大腸炎合併大腸癌の予後

大腸癌研究会の大腸癌全国登録

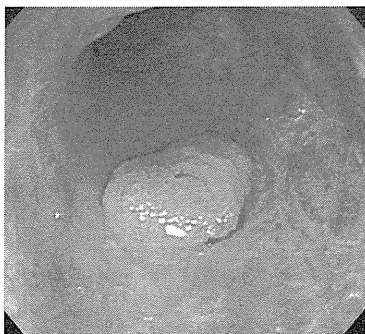
潰瘍性大腸炎合併大腸癌は散発性大腸癌と比較してStageIIIにおいて全生存率が有意に低いことが示されている。StageI, II, IVにおいては有意差を認めなかった。

したがって、サーベイランスで早期に発見することが重要である。



20)

明らかな隆起性病変



通常内視鏡

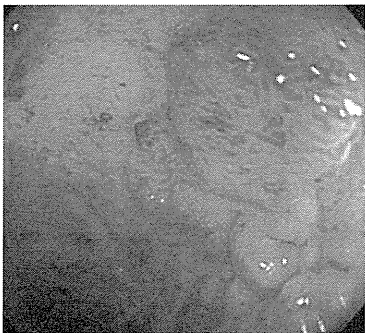


通常内視鏡

60歳台、女性、発症時期不明(組織学的には長期に炎症があったものと推測されるが症状の自覚は約1年)、全大腸炎型、病変部位:S状結腸

*他部位に2箇所のLGDの病変を併発していた。病理組織(切除標本):UC-IV、well differentiated adenocarcinoma (sm)

丈の低い隆起性病変



通常内視鏡



色素内視鏡

50歳台、女性、発症後21年、全大腸炎型、病変部位:横行結腸、生検病理組織:UC-III (LGD)

*S状結腸にUC-IV、下行結腸にUC-III (LGD)の病変を併発

クローン病

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。

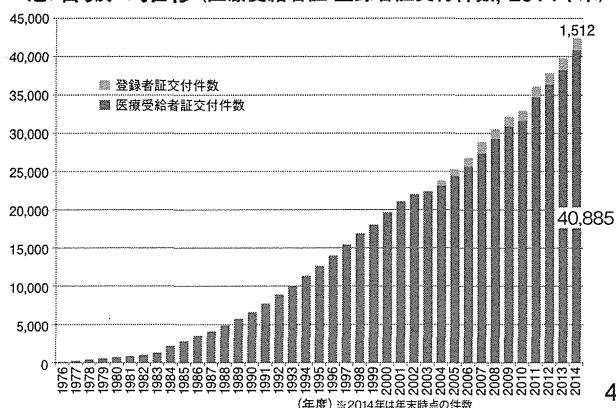
病状・病変は再発・再燃を繰り返しながら進行し、治療に抵抗して社会生活が損なわれることも少なくない。 21)

疫学

クローン病も特定疾患*に指定されており、医療受給者証および登録者証の交付件数から患者数をみると、2014年末には医療受給者証交付件数は40,885名、登録者証交付件数は1,512名が登録されており、近年は毎年1,500～2,000名程度の増加が認められている。本邦の人口10万人に対する有病率は、1991年の全国疫学調査時は5.85であったが、臨床調査個人票電子化データを利用した2012年度の年齢調整有病率(参考値)は31.2であり明らかに増加している。クローン病の男女比は2:1と男性に多く、発病年齢は20～24歳にピークがあり、潰瘍性大腸炎に比べ、より若年者に発症する傾向がある。

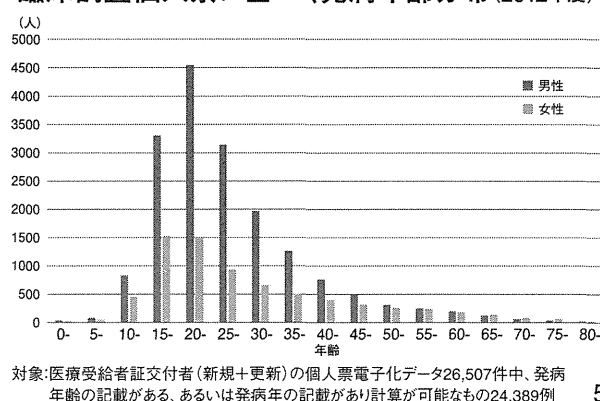
*2015年1月1日からは「指定難病」となっている。

患者数の推移(医療受給者証・登録者証交付件数, 2014年末)



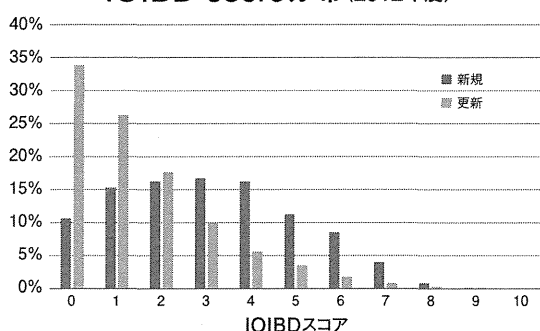
4)

臨床調査個人票に基づく発病年齢分布(2012年度)



5)

IOIBD score分布(2012年度)



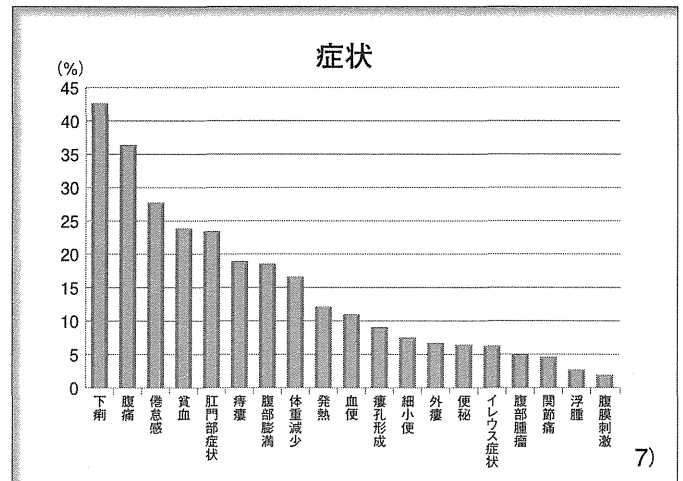
異常値、未記載を除く新規2,236例、更新22,836例についての集計

22)

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。

21)

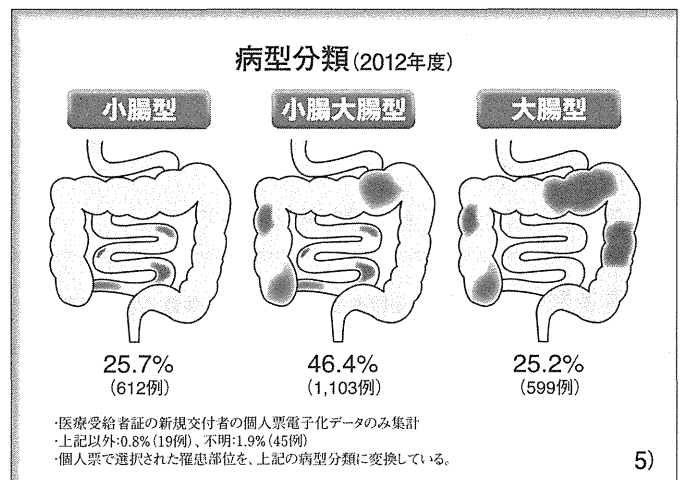


病型分類

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。

21)



臨床所見: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-陰瘻など)
外瘻 (腸-皮膚瘻)
悪性腫瘍 (腸癌、痔瘻癌)

(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、炎症性がリポー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。

21)

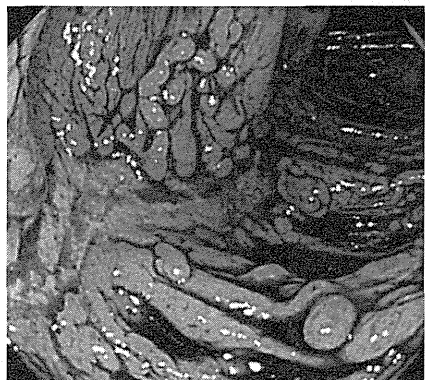
臨床像ークローン病ー

炎症性腸疾患内視鏡アトラスを参照

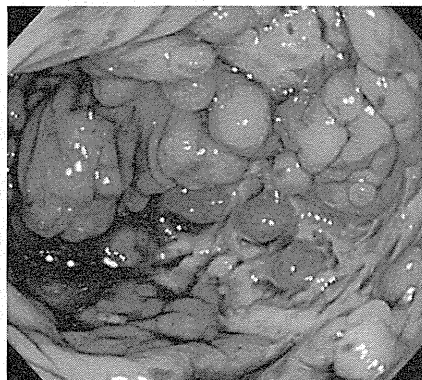
炎症性腸疾患内視鏡アトラス作成プロジェクト:難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班(日比班) 2008年2月発行

内視鏡像

:腸病変



縦走潰瘍

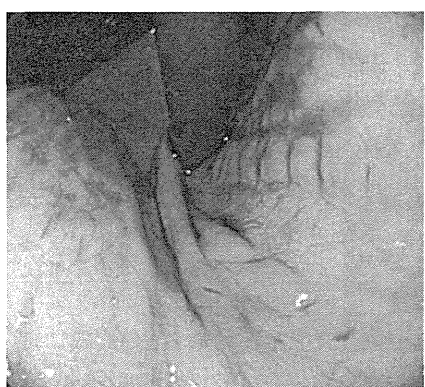


敷石像

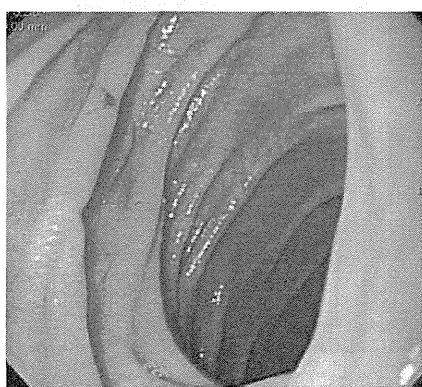


アフタ

:胃・十二指腸病変

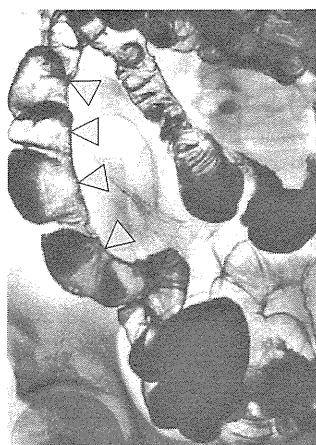


竹の節状外観



ノッチ様陥凹

X線像



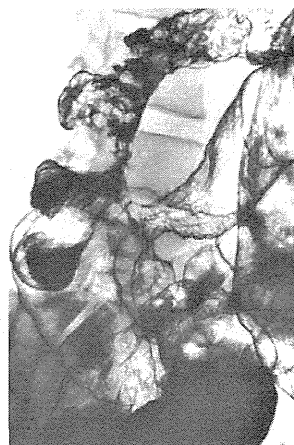
縦走潰瘍



敷石像



狭窄

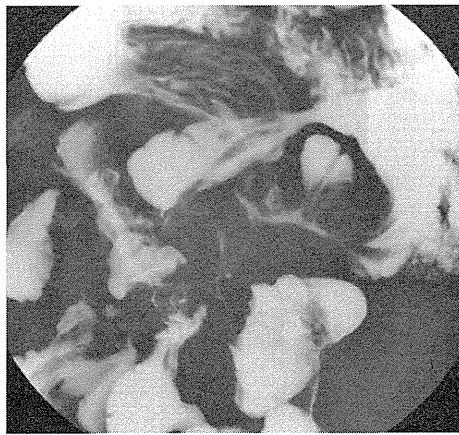


瘻孔

MRE

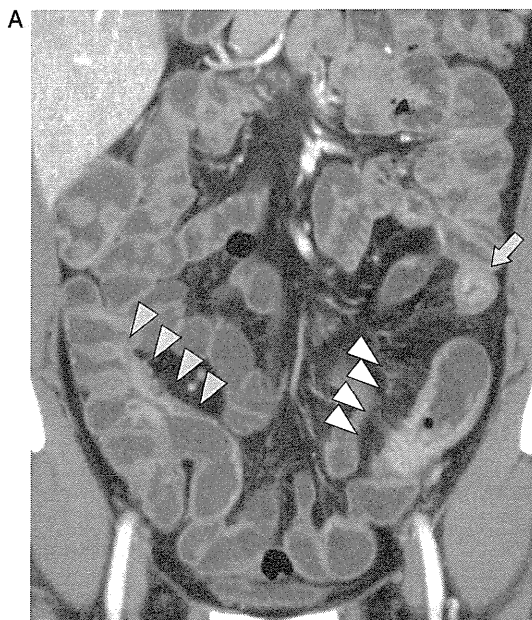


縦走潰瘍。弧状変形を伴い、腸間膜の脈管は増強されcomb signを呈している。造影では縦走潰瘍部が増強されている。



腸管腸管瘻
(小腸造影検査との比較)

CTE



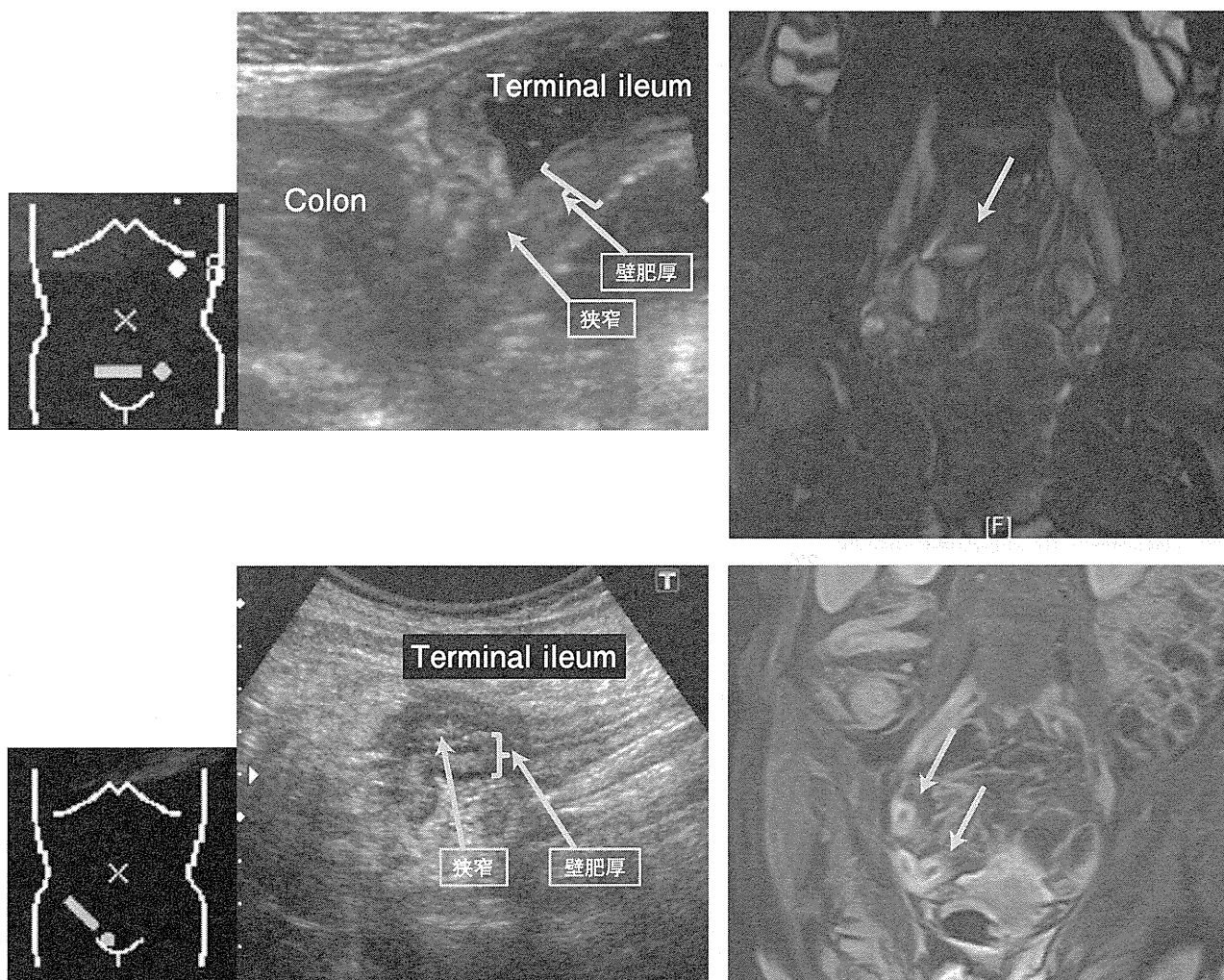
小腸・大腸型クローン病。

A. CT enterography (CTE) 冠状断像。

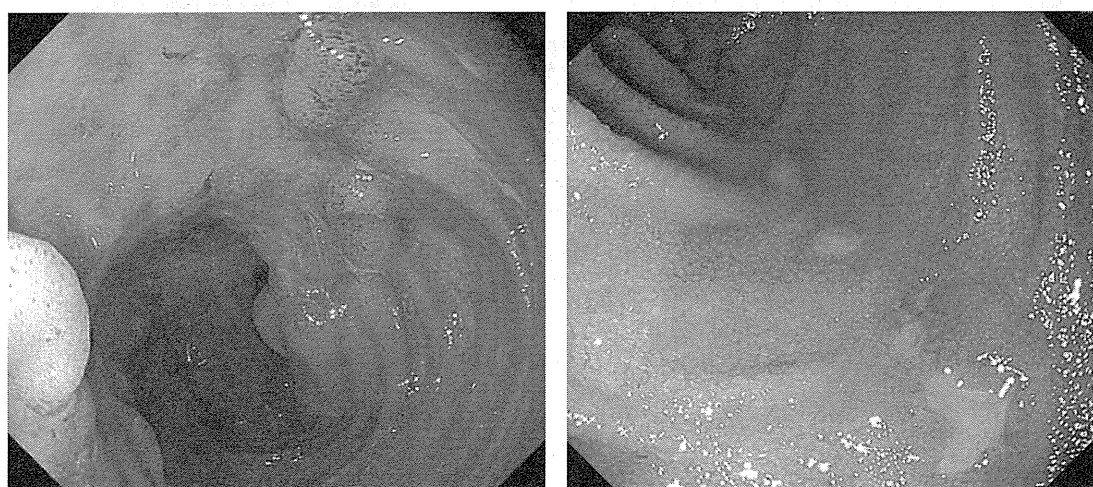
B. CTE横断像。回腸末端部～上行結腸にかけて縦走潰瘍が形成され、同部位は腸管壁は強く造影され、直線化と層状化が認められる(黄矢頭)。さらに、口側の回腸に強い炎症部位では腸間膜直細動脈の拡張像(comb sign、白矢頭)とtarget sign(黄矢印)を認める。

C. 回腸末端部内視鏡像。縦走潰瘍を認める。

超音波画像



小腸バルーン内視鏡



縦走潰瘍

縦列する不整形～類円形潰瘍

肛門病変

Crohn病肛門病変肉眼所見アトラスを参照

佐々木 巖・難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班(日比班) 平成17年度研究報告書 別冊

病肛門病変の頻度

病変	例数	頻度(%)
裂肛	31例	8%
肛門潰瘍 (cavitating ulcer)	26例	7%
Ulcerative edematous pile	3例	1%
痔瘻	174例	46%
Crohn病特有	159例	42%
通常	15例	4%
肛門周囲膿瘍	59例	15%
肛門腔瘻	5例	1%
直腸腔瘻	4例	1%
Skin tag	28例	7%
Crohn病特有	13例	3%
通常	15例	4%
肛門乳頭腫大	10例	2%
その他	4例	1%

※クローン病443例のうち、肛門病変合併例は254例(55%)

23)

痔瘻と肛門周囲膿瘍

手術室で麻酔下、腹臥位での観察。両側の臀部皮膚をテープで牽引して肛門付近を展開している。黄色矢印の痔瘻2次口を3箇所に認めた。右前方の皮膚は腫脹、発赤し、波動を認め、膿瘍を形成していた(白矢印)。



MR像

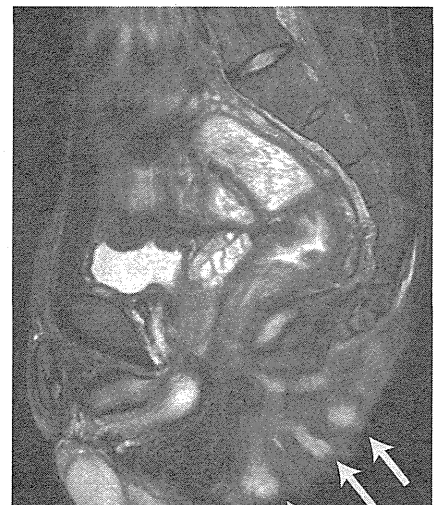
同症例の術前MRI T2強調画像。多断面で瘻管がhigh intensityに描出されている。



水平断

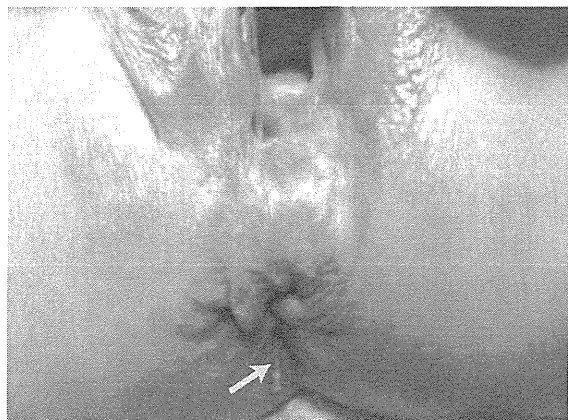


前額断

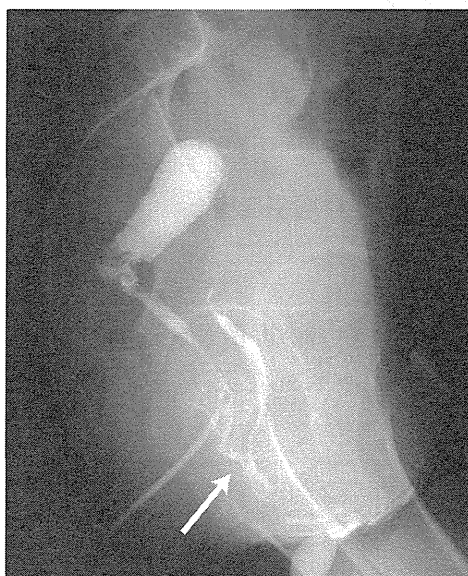


矢状断

肛門腫瘍



腫入口部付近右側から肛門管に消息子が挿入されている(黄色矢印)。同症例の注腸造影検査所見では狭窄した直腸から腫への瘻孔(白矢印)を認める。



クローン病に合併した痔瘻癌



a:診断時(2次口から腫瘍露出)



b:診断1カ月後

クローン病に合併した痔瘻癌の骨盤部CT検査所見



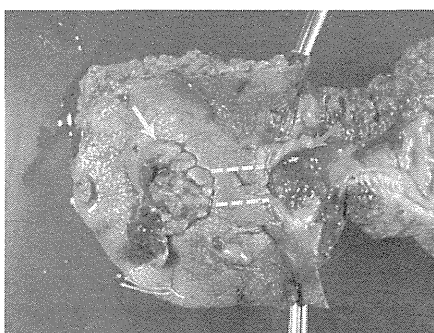
a:1次口、瘻管内の腫瘍



b:肛門管、直腸周囲の粘液貯留

同一症例の骨盤部CT検査所見。上の写真では直腸壁、瘻管内の腫瘍。下では直腸周囲の粘液貯留を認める。

クローン病に合併した痔瘻癌の切除標本



同一症例の切除標本。青色矢印:1次口を示す。点線が内部を走行する瘻管である。黄色矢印:2次口を示す。

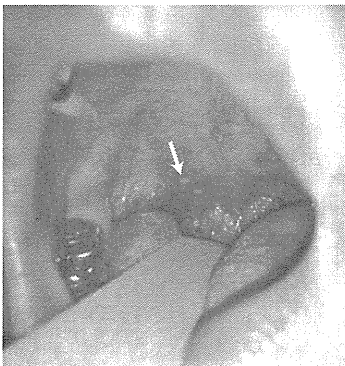
臨床所見:消化管外病変

臨床所見: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、瘻炎、胆石症、尿路結石症、肝障害、アミロイドーシスなど

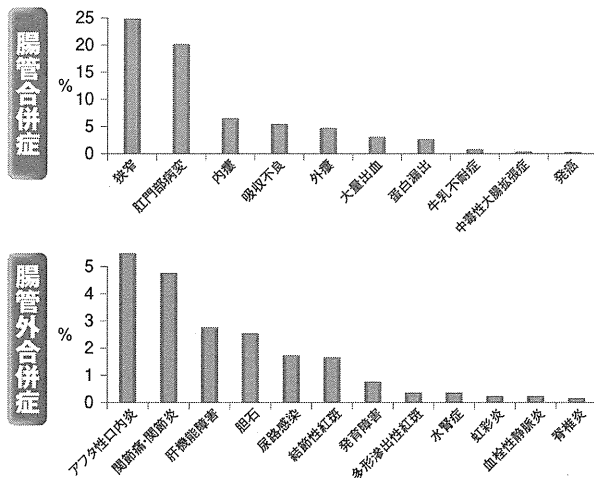
21)

口腔内病変



口腔内アフタ

クローン病の合併症



7)

病理学的所見

- | | | |
|-------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| (A) 切除標本肉眼所見 | (B) 切除標本組織所見 | (C) 生検組織所見 |
| [1] 縦走潰瘍 ^(注1) | [1] 非乾酪性類上皮細胞 | [1] 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫 ^(注5) |
| [2] 敷石像 ^(注2) | 肉芽腫(局所リンパ節に | |
| [3] 瘻孔 | もみられることがある) ^(注5) | [2] 不均衡炎症 |
| [4] 狭窄 | [2] 全層性炎症 ^(注6) | |
| [5] 不整形～類円形潰瘍またはアフタ ^(注3) | [3] 局所性～不均衡炎症 | |
| | [4] 裂溝 | |
| | [5] 潰瘍 | |

(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。

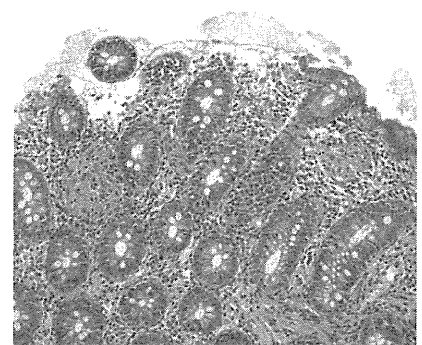
(注2) 縦走潰瘍とその周辺小潰瘍間の大小不同の密集した粘膜隆起。虚血性腸病変でまれに敷石像類似の所見を呈することがあるが、隆起部分の高さは低く、発赤調が強い。

(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。

21)



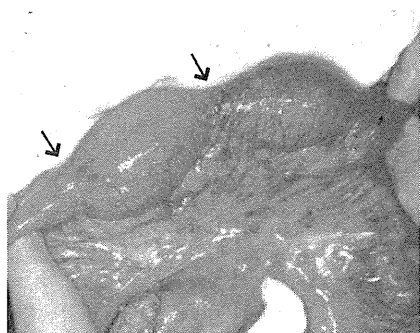
小型の類上皮肉芽腫

診断の手順

若年者に慢性的に続く下痢や腹痛、発熱、体重減少、肛門病変などがあり本症が疑われるときには、理学的検査や血液検査を行うとともに、抗菌薬服用歴、海外渡航歴などを聴取する。腸管外合併症が診断の契機となる症例もあり既往歴についても詳細に聴取する。肛門病変の評価についてはクローン病に精通した大腸肛門病専門医による診断が望まれる。次に上部消化管内視鏡検査、大腸内視鏡検査、バルーン小腸内視鏡検査、小腸・大腸X線造影などにより全消化管検査を行って本症に特徴的な腸病変を確認する。また、MRIやCT所見は診断の参考となる。典型的な画像所見を欠く場合にも非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の証明で確診されるため積極的に生検を行う。さらに細菌学的・寄生虫学的検査を行って他疾患を除外する。除外すべき疾患として潰瘍性大腸炎、腸結核、腸型パーチェット病、リンパ濾胞増殖症、薬剤性大腸炎、エルシニア腸炎などがある。こうした検査で多くは2週間から1ヶ月の期間で診断は可能であるが、診断が確定しない場合はinflammatory bowel disease unclassifiedとして経過観察を行う。

開腹時所見

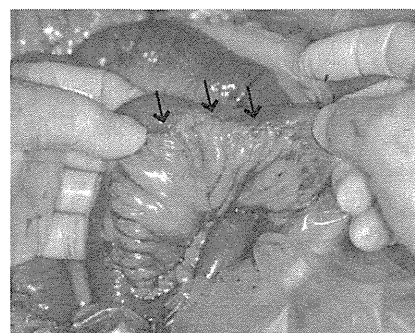
腸間膜付着側に認められる縦走する硬結、脂肪組織の著明な増生(creeping fat)、腸壁の全周性硬化、腸管短縮、腸管狭窄、瘻孔形成(内瘻、外瘻)、腸管塊状癒着、腸間膜リンパ節腫脹などが観察される。 21)



狭窄



瘻孔



Fat wrapping

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} 主要所見の〈A〉または〈B〉を有するが潰瘍性大腸炎や腸型パーチェット病、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、腸型パーチェット病、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。

21)

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）。

各種免疫を抑制する治療を行う場合のHBVの再活性化によるB型肝炎発症や、抗TNF- α 抗体製剤治療における結核スクリーニングの注意喚起については、潰瘍性大腸炎の治療原則を参照されたい。

24)

平成26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)
薬物療法 ・5-ASA製剤 ペンタサ [®] 錠、 サラゾピリン [®] 錠（大腸病変） 栄養療法（経腸栄養療法） 許容性があれば栄養療法 経腸栄養剤としては ・成分栄養剤（エレントール [®] ） ・消化態栄養剤（ツインライン [®] など） を第一選択として用いる。 ※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい。 ※効果不十分の場合は中等症～重症に準じる	薬物療法 ・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） ※ステロイド減量・離脱が困難な場合：アザチオプリン、 6-MP [*] ※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 栄養療法（経腸栄養療法） ・成分栄養剤（エレントール [®] ） ・消化態栄養剤（ツインライン [®] など） を第一選択として用いる。 ※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい。 血球成分除去療法の併用 ・顆粒球吸着療法（アダカラム [®] ） ※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	外科治療の適応を検討した上で以下の内科治療を行う 薬物療法 ・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） 栄養療法 ・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） ※合併症が改善すれば経腸栄養療法へ ※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

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
薬物療法 ・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） 在宅経腸栄養療法 ・エレントール [®] 、ツインライン [®] 等を第一選択として用いる。 ※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい。 ※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	まず外科治療の適応を検討する。 ドレナージやシントン法など 内科的治療を行う場合 ・痔瘻・肛門周囲膿瘍： 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	【狭窄】 ・まず外科治療の適応を検討する。 ・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 【瘻孔】 ・まず外科治療の適応を検討する。 ・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	寛解維持療法に準ずる 薬物療法 ・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 [*] 栄養療法 ・経腸栄養療法 ※薬物療法との併用も可

※：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。

24)

内視鏡的バルーン拡張術 (Endoscopic balloon dilation, EBD)

概要:

クローン病 (以下、CD) では、腸管の狭窄を伴うことが少なくない。腸管狭窄は外科的手術の主要因であるが、術後吻合部を含め再燃を繰り返す疾患の自然史を考慮すると、頻回の外科手術は回避したい。

EBDは、大腸、回腸-結腸吻合部、十二指腸などの狭窄に行われてきた低侵襲の狭窄解除法である。近年、本邦ではバルーン小腸内視鏡の普及に伴い、小腸狭窄に対してのアプローチも可能となっている。

適応と留意事項:

表1に本治療の適応を示す²⁵⁾。施行前に適応の有無をきちんと把握するために小腸造影、CTやMRIなどで狭窄部の性状を正確に評価する必要がある。

拡張手技の実際と手順:

拡張するためのバルーンカテーテルは最近ではほとんどが内視鏡の鉗子孔から挿入するThrough the scope (TTS) バルーンカテーテルが用いられる。サイズは12mmから20mmが用いられているが、小腸狭窄のEBDでは12mmのものが好んで使用されている。Controlled radial expansion (CRE) のバルーンカテーテルが用いられ、専用の拡張コントローラーでEBDを行い、拡張圧とサイズを調整することが可能である。拡張圧は狭窄の程度などによって症例に応じて決定するが、1.0-4.5ATMの範囲で行われることが多い。

通常は必要時にX線透視を追加し、以下の手順で行う。

1. 内視鏡で潰瘍の有無など狭窄部の性状を観察する (Figure 1a)。
2. 狭窄部と狭窄部口側を水溶性の造影剤で造影し、瘻孔など穿孔性合併症のないことを確認する。
3. X線透視下でバルーンカテーテルを挿入する (Figure 1b)。この時、先端が口側腸管を損傷しないように注意が必要である。
4. 同じくX線透視下でバルーンカテーテルを拡張する (Figure 1c)。狭窄部にかかる圧は拡張初期に最大となるため、拡張開始期にはゆっくりと加圧する必要がある。正確な拡張が行われていれば、X線透視下で狭窄部にノッチが認められる (Figure 1d)。
5. EBD終了後は、狭窄部が十分に拡張されていることを確認し、出血や穿孔などの合併症の有無を観察し、終了とする (Figure 1e)。

*手順2の際に内瘻を認めた症例を示す (Figure 2)。本症例では小腸狭窄部の造影にて内瘻を介して大腸 (↑) が造影されている。このような場合にはEBDは行わず、他治療を考慮する。

合併症の頻度と内容:

EBDの主な合併症としては、出血と穿孔がある。穿孔はほとんどの場合、外科手術を要するため、回避すべき合併症である。大腸や回腸-結腸吻合部の狭窄に対するEBDの穿孔率は0-11%、小腸の狭窄に対する穿孔率は0-9%と報告されており、ほぼ同等である²⁶⁾。特殊なものとしては経口的挿入による小腸狭窄へのEBDにおける誤嚥性肺炎や急性膵炎があるが比較的稀である。

表1. クローン病の腸管狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術の適応

1. 症状を有するか、口側腸管拡張を伴う狭窄
2. 狭窄長が5cm以下
3. 瘻孔や膿瘍がないもの
4. 深い潰瘍がないもの
5. 癒着、病変による高度の屈曲がないもの



Figure 2

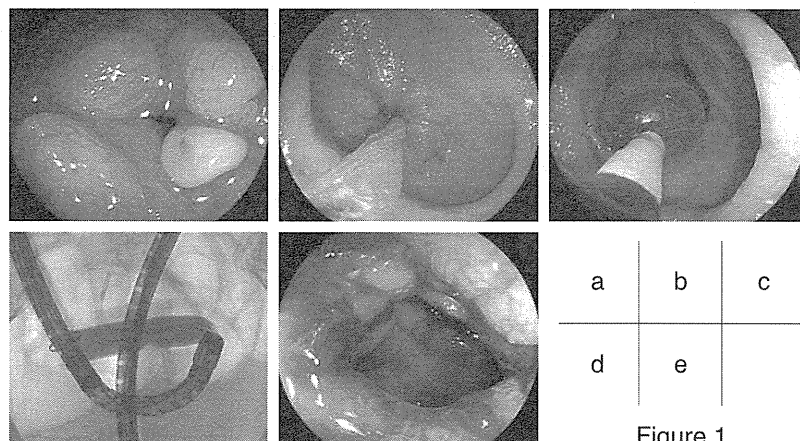


Figure 1

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、直腸陰瘻など）、直腸肛門病変による排便障害（頻便、失禁などQOL低下例）

27)

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、あまり行われない。

(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、直腸陰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。

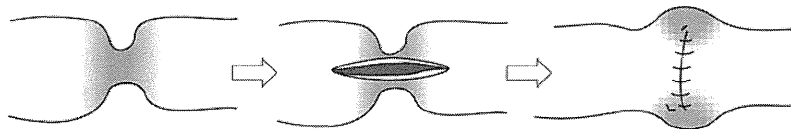
〈注1〉腸管腸管瘻では主病変の腸管切除と瘻孔を形成した病変部でない腸管の瘻孔部楔状切除を行う。

〈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。

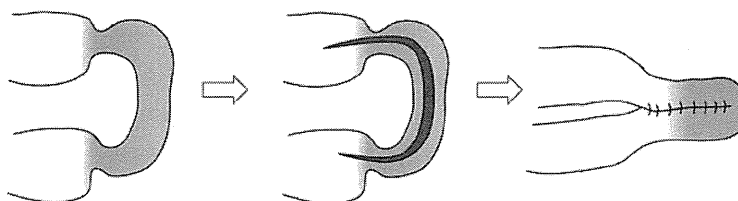
27)

狭窄形成術(Strictureplasty)

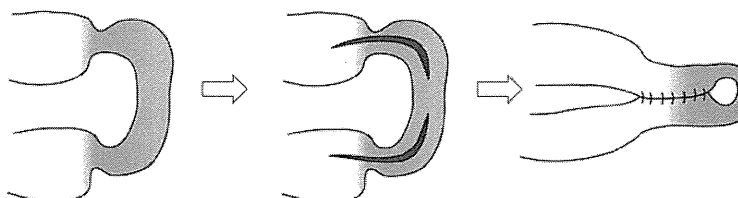
Heineke-Mikulicz strictureplasty



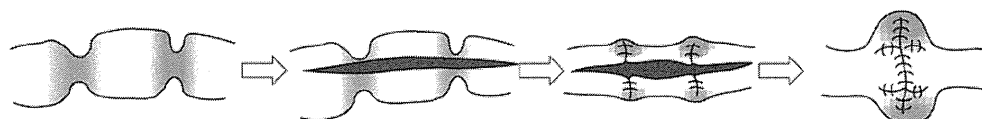
Finney strictureplasty



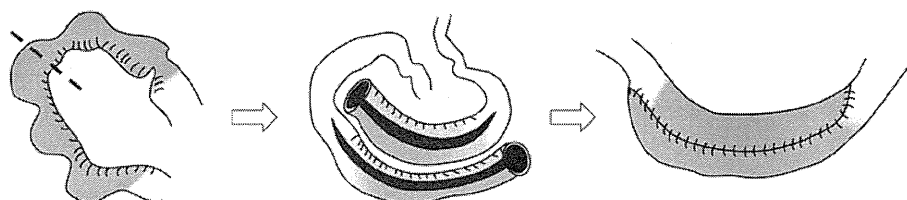
Jaboulay strictureplasty



Double Heineke-Mikulicz strictureplasty



Side-to-side isoperistaltic strictureplasty



27)

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泄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。

＜注＞術後ステロイドカバー

ステロイドを長期投与された患者では手術後のステロイド分泌が十分でなく、急性副腎機能不全を起こす可能性があり、ステロイドカバーが必要と考えられている。しかし明確なエビデンスに基づいた方法はなく、従来の報告と経験に基づいた投与法が行われている。

対象に関してはプレドニゾロン5mg/日以下の投与例では通常の維持投与量以上の投与は不要とされている。

使用されるステロイド製剤は術直後には代謝の早いハイドロコチゾンが用いられることが多く、術後当日と術後1日は200～300mg、術後2日は100～200mg、その後徐々に減量して、術後約7日で通常、経口プレドニゾロン15mg/日前後に変更し、十分に経過観察を行いながら速やかに減量、中止を試みる*。

*:ステロイド減量時には急性副腎機能不全症の発生に留意して時間をかけて減量する。

27)

肛門部病変に対する治療

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)を行な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なう(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。

28)

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トロニダゾール(*)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(免疫調節剤、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。

(*)現在保険適応には含まれていない。

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法を行なうが、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(肛門管に局限した輪状狭窄)に対してはプ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。

28)

IV. 人工肛門の適応

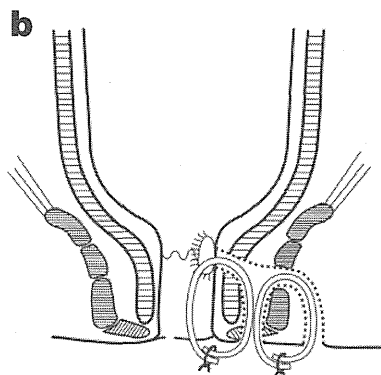
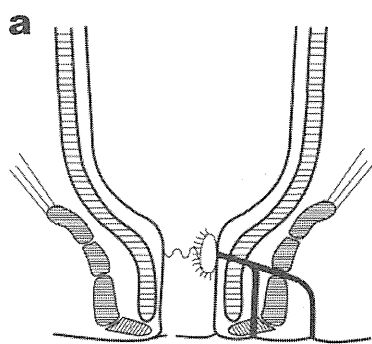
直腸肛門部癌の合併および著しいQOLの低下を来たす重症の肛門部病変に対して人工肛門造設の適応となる。

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。

28)

Seton法 (drainage seton) の基本的な手技



a: 肛門管内にprimary lesion (原発巣) をもつ
低位筋間、坐骨直腸窩痔瘻

b: 瘻管、膿瘍腔を搔爬後にprimary lesionと2
次口間、及び2次口と2次口間にsetonをゆるく
挿入する。

〈注〉Primary lesion (原発巣) が明らかでない痔
瘻症例では2次口間のみにsetonを挿入する。

28)