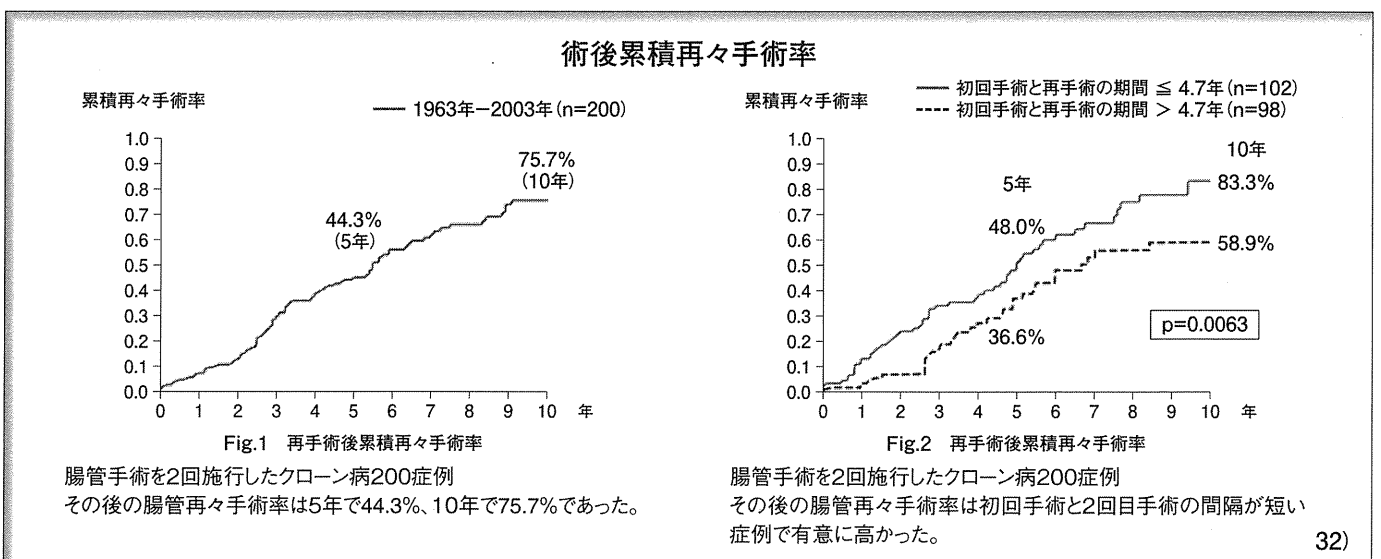
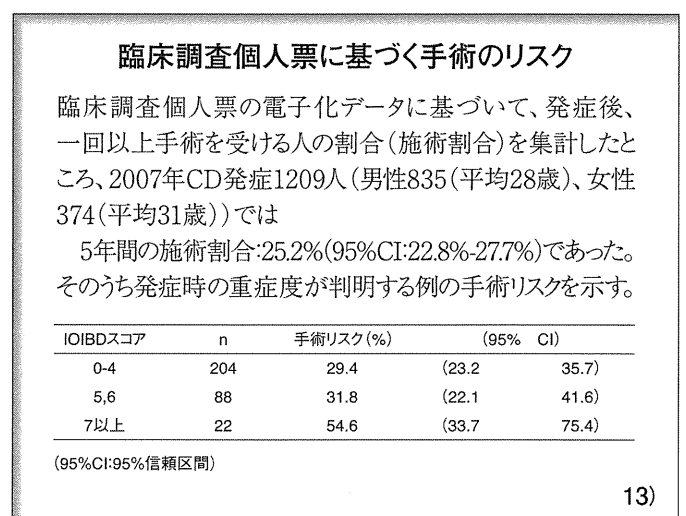
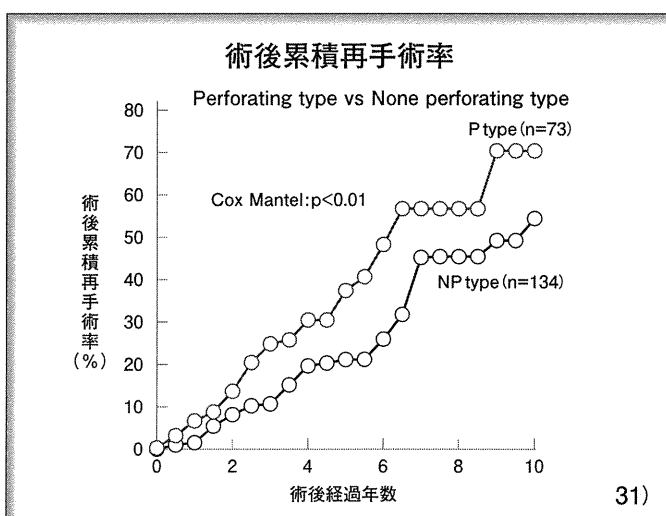
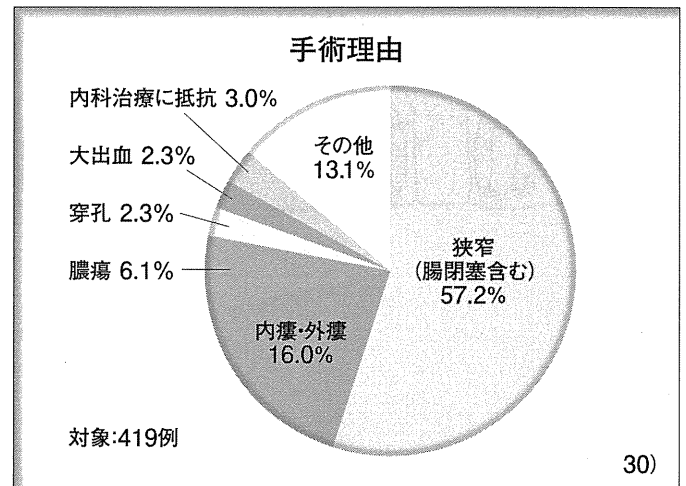
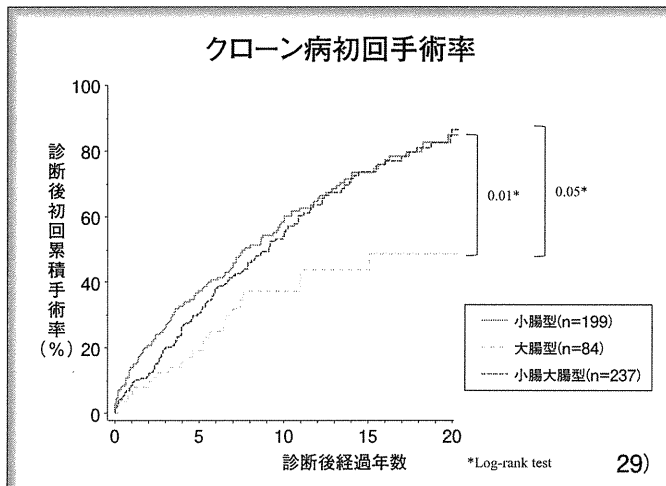


予後

クローン病はその経過と共に累積手術率は増加し、長期経過では、ほとんどの患者が手術を受けるとされている。特に小腸病変があると手術率は高くなる。更に、術後累積再手術率および再々手術率も高率であることから、術後の維持療法が重要である。また、最新の臨床調査個人票の解析では、5年の累積手術率は25.2%という結果が得られた。



参考文献

- 1) Cosnes J et al. Gastroenterology 2011; 140, 1785-1794
- 2) 桑原絵里加ほか. 胃と腸 2013; 48(5):547-553より改変
- 3) 松井敏幸. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(渡辺班) 平成21年度総括・分担研究報告書. 2010; p484-488
- 4) 厚生労働省. 平成26年度 衛生行政報告例
- 5) 厚生労働省. 2012年度臨床調査個人票電子化データ集計資料
- 6) 厚生労働省. 2007年度臨床調査個人票集計資料
- 7) 名川弘一. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(日比班) 平成18年度研究報告書別冊. 2007
- 8) 澤田俊夫ほか. 難治性炎症性腸管障害調査研究班(武藤班) 平成4年度研究報告書. 1993; p105-108
- 9) 中村志郎. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(鈴木班) 平成26年度総括・分担研究報告書. 2015; p60-61, 379-385
- 10) 中村志郎. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(鈴木班) 平成26年度総括・分担研究報告書. 2015; p60-61, 386-388
- 11) 佐々木巖. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(渡辺班) 平成22年度総括・分担研究報告書. 2011; p111-112
- 12) 佐々木巖. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(渡辺班) 平成22年度総括・分担研究報告書. 2011; p113-114
- 13) 厚生労働省. 2003年度-2012年度臨床調査個人票集計資料
- 14) Eaden J et al. Gut 2001; 48: 526-535
- 15) 鈴木公孝ほか. 日本大腸肛門病学会誌 2003; 56: 62-68
- 16) 平井孝ほか. 胃と腸 2002; 37(7): 887-893
- 17) Kornbluth A et al. Am J Gastroenterol 2010; 105:501-523
- 18) Mowat C et al. Gut 2011;60:571-607
- 19) 松本譽之. 厚生労働省 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(日比班) 平成15年度研究報告書. 2004; 75-76
- 20) Watanabe T et al. Inflamm Bowel Dis 2011;17:802-808
- 21) 松井敏幸. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(渡辺班) 平成24年度総括・分担研究報告書. 2013; p41-45
- 22) 厚生労働省. 2012年度臨床調査個人票集計資料
- 23) 福島恒男ほか. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班 平成7年度研究報告書.1996; p61-63
- 24) 中村志郎. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(鈴木班) 平成26年度総括・分担研究報告書. 2015; p391-393
- 25) Hirai F et al. Dig Endosc 2010; 22: 200-204
- 26) 平井郁仁ほか. 日消誌 2012; 109: 386-392
- 27) 中村志郎. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(鈴木班) 平成26年度総括・分担研究報告書. 2015; p395-396
- 28) 中村志郎. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(鈴木班) 平成26年度総括・分担研究報告書. 2015; p397
- 29) Sato Y et al. J Gastroenterol Hepatol 2015; Jun 11. doi: 10.1111/jgh.13013. [Epub ahead of print]
- 30) 八尾恒良ほか. 難治性炎症性腸管障害調査研究班 平成3年度研究報告書. 1992; p49-51
- 31) 福島恒男ほか. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班 平成7年度研究報告書.1996; p58-60
- 32) 渡邊聡明. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(渡辺班) 平成23年度総括・分担研究報告書. 2012; p87-88

関係者一覧

研究代表者：鈴木 康夫(東邦大学医療センター佐倉病院内科学講座)

研究分担者および編集担当者

：長堀 正和(東京医科歯科大学消化器内科)

共同研究者：金井 隆典(慶應義塾大学消化器内科)

桑原 絵里加(東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野)

小金井 一隆(横浜市立市民病院 外科・炎症性腸疾患センター)

竹内 健(東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科)

中村 志郎(兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座内科部門)

長沼 誠(慶應義塾大学消化器内科)

畑 啓介(東京大学大学院医学系研究科腫瘍外科)

久部 高司(福岡大学筑紫病院消化器内科)

平井 郁仁(福岡大学筑紫病院消化器内科)

藤井 久男(奈良県立医科大学 中央内視鏡・超音波部)

藤谷 幹浩(旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野)

穂苅 量太(防衛医科大学 内科学講座)

松井 敏幸(福岡大学筑紫病院消化器内科)

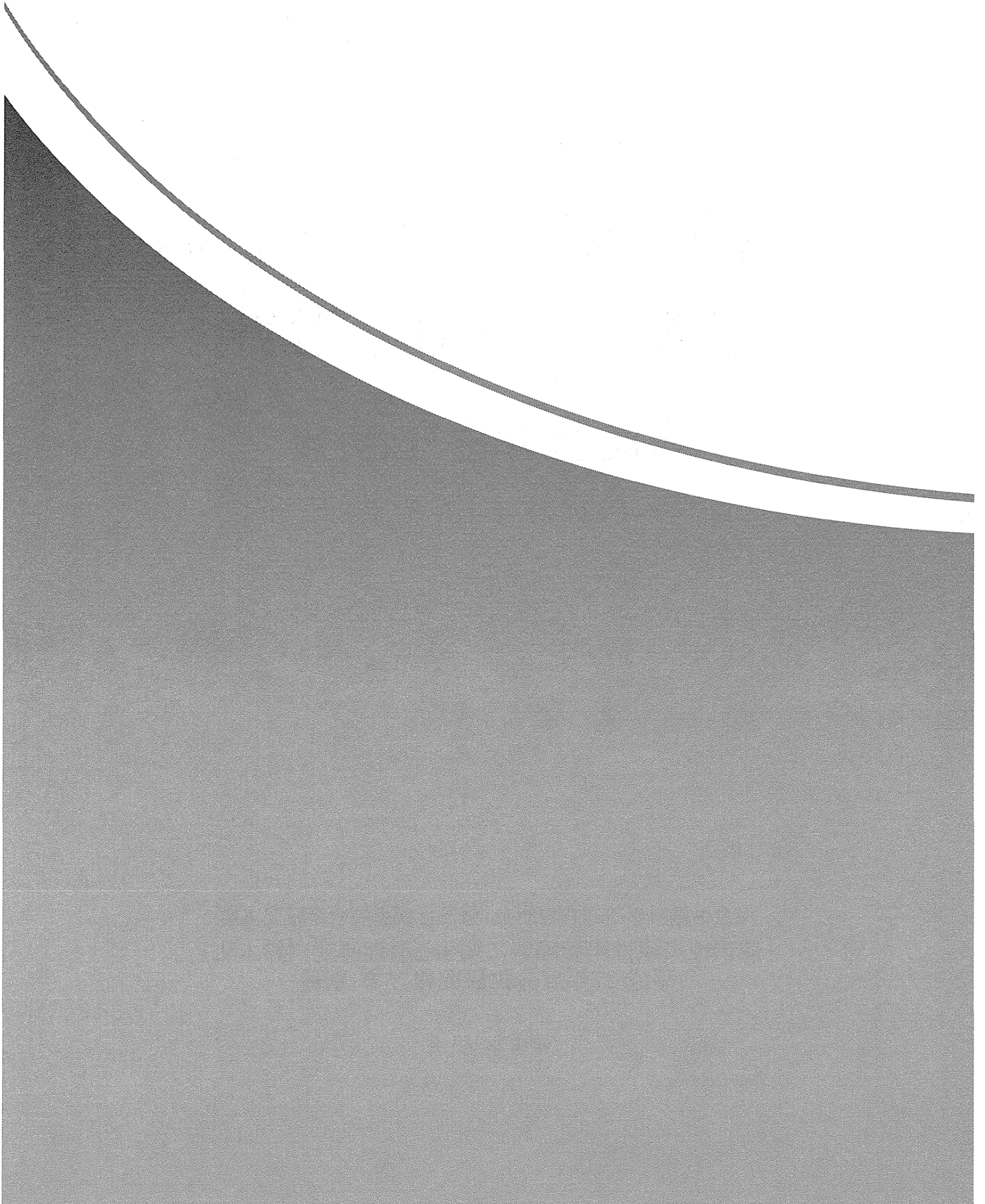
渡辺 知佳子(防衛医科大学 内科学講座)

一目でわかるIBD

炎症性腸疾患を診療されている先生方へ

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(鈴木班)

2015年11月作成



潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針

平成 27 年度 改訂版

(平成 28 年 1 月 31 日)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(鈴木班)
平成 27 年度分担研究報告書 別冊

平成 28 年 1 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
2. 潰瘍性大腸炎治療指針(2016年1月改訂).....	4
3. 潰瘍性大腸炎外科治療指針(2016年1月改訂).....	11
4. 回腸囊炎治療指針(2016年1月改訂).....	14
5. 小児潰瘍性大腸炎治療指針(2016年1月改訂).....	15

クローン病

6. クローン病診断基準(2013年1月).....	16
7. クローン病治療指針(2016年1月改訂).....	18
8. クローン病外科治療指針(2016年1月改訂).....	22
9. クローン病肛門部病変に対する治療指針(2016年1月改訂).....	24
10. クローン病術後管理治療指針(2015年3月作成).....	26
11. 小児クローン病治療指針(2016年1月改訂).....	27
12. 関係者一覧.....	29

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、粗ざ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) 粗ざ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、腸型バ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
- 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℃以上	重症と 軽症と の中間	(-)
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℃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℃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) 粘血膿性分泌物付着 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で施行し、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。

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、サイトメガロウィルス腸炎などのウィルス腸炎、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。

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(重)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。

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。

特に高齢者や免疫力の低下が疑われる患者では、強く免疫を抑制する治療に伴う副作用(ニューモシスチス肺炎などの日和見感染など)により致命的となることがあるため、ST合剤の予防投与などを積極的に考慮し、治療効果判定など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が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。

抗TNF- α 抗体製剤治療では結核併発のリスクが報告されており、本剤の投与に際しては十分な問診および胸部X線検査に加え、インターフェロン γ 遊離試験またはツベルクリン反応検査を行い、疑わしい場合には積極的に胸部CT検査も併用する必要がある。これらスクリーニング検査で陽性所見が一つでもあれば潜在性結核感染を疑い本剤開始3週間前からINH(原則300mg/日)を6~9ヶ月間投与する。ツベルクリン反応等の検査陰性例や、抗結核薬による予防投与例からも導入後に活動性結核が認められた報告があり、本剤治療期間中には肺および肺外結核の発現に留意し、経過観察を行う。

患者が悪性疾患を併発した場合、原則としてチオプリン製剤・カルシニューリン阻害剤・抗TNF- α 抗体製剤は、悪性疾患の治療終了までは中止することを検討する。また、これらの薬剤を悪性疾患の治療後あるいは既往歴を有する患者に使用する場合には、その薬剤の必要性と悪性疾患再発への影響を十分に検討し適応を判断する。

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療法を行う。

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[®]顆粒・錠・サラゾピリン[®]錠・アサコール[®]錠)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®顆粒/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を中止し、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®顆粒/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こ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を目安とし、最大で1日80mg程度とする。）の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®顆粒/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、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。

(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週毎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®・アザニン®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®顆粒/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®顆粒/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®顆粒/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を目安とし、最大で1日80mg程度とする）。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。

原則1クール計10回とし、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（*）による寛解維持治療に移行する。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®顆粒/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®顆粒/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®顆粒/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27年度潰瘍性大腸炎治療指針(内科)

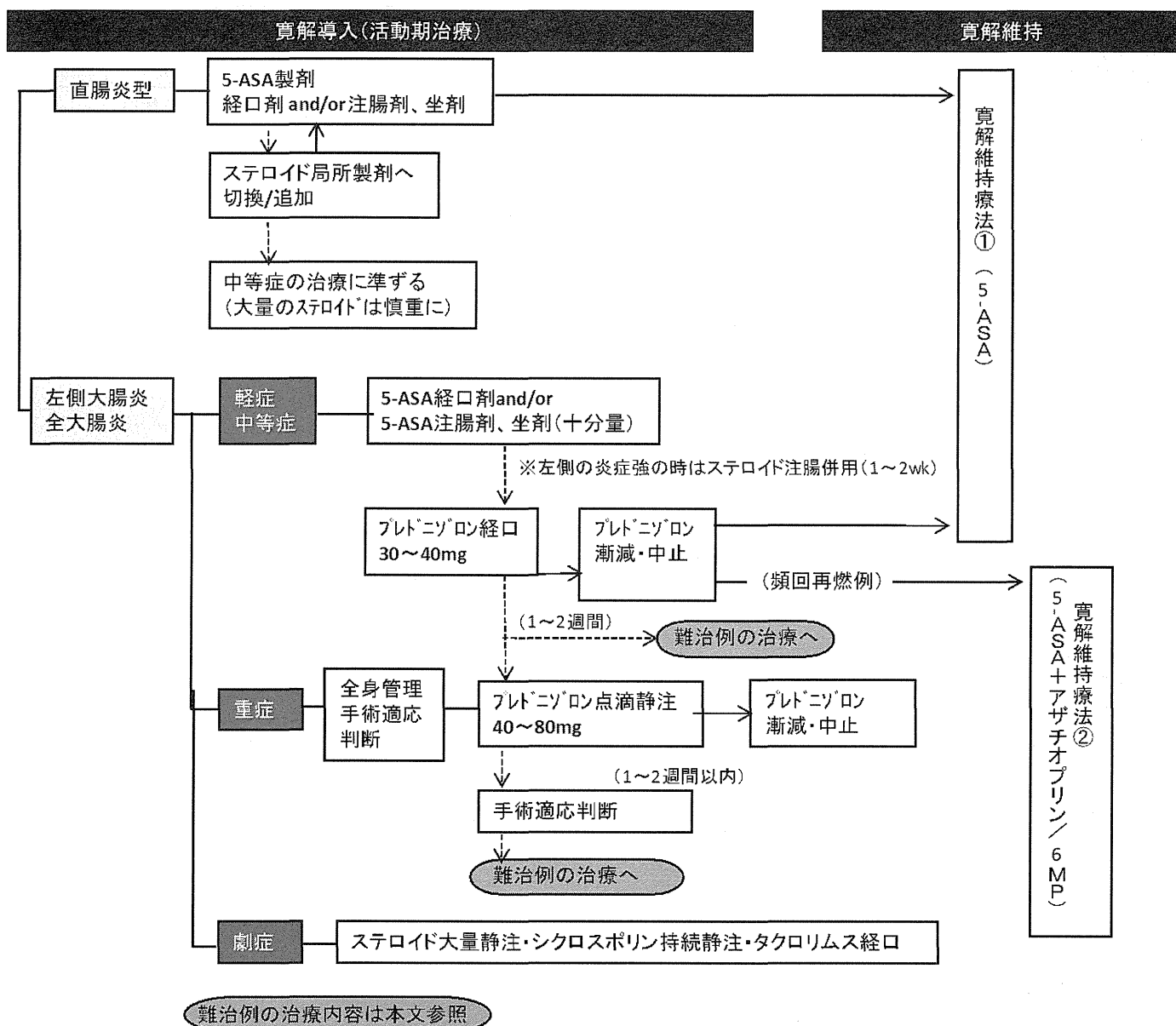
寛解導入療法					
		軽症	中等症	重症	劇症
左側大腸炎型	全大腸炎型	経口剤: 5-ASA製剤 注腸剤: 5-ASA注腸、ステロイド注腸		・プレドニゾン点滴静注	・緊急手術の適応を検討
		※ 中等症で炎症反応が強い場合や上記で改善しない場合はプレドニゾン経口投与		※ 状態に応じ以下の薬剤を併用 経口剤: 5-ASA製剤 注腸剤: 5-ASA注腸、ステロイド注腸	※ 外科医と連携のもと、状況が許せば以下の治療を試みてもよい。 ・ステロイド大量静注療法 ・タクロリムス経口 ・シクロスポリン持続静注療法*
		※ さらに改善しなければ重症またはステロイド抵抗例への治療を行う		※ 改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	※ シクロスポリン持続静注療法*
		※ 直腸部に炎症を有する場合はペンタサ坐剤が有用		※ 状態により手術適応の検討	※ 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			
難治例	ステロイド依存例		ステロイド抵抗例		
	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製剤(経口剤・注腸剤・坐剤)		5-ASA製剤(経口剤・注腸剤・坐剤) 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

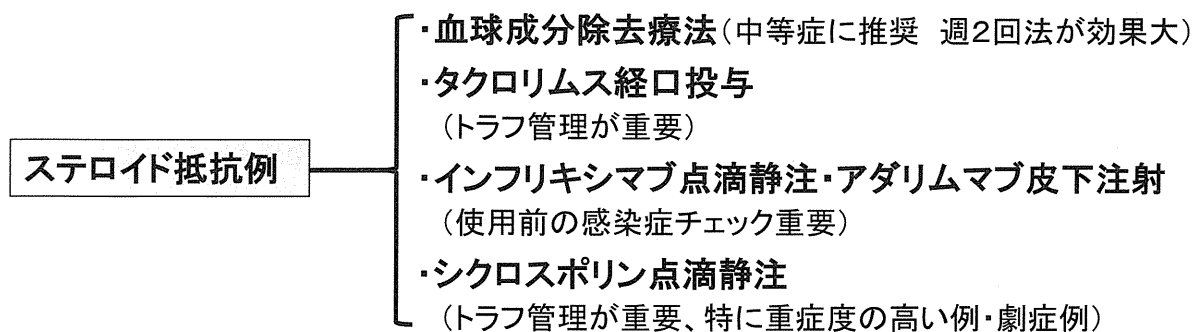
5-ASA経口剤(ペンタサ®顆粒/錠、アサコール錠®、サラゾピリン錠®) 5-ASA注腸剤(ペンタサ注腸®) 5ASA坐剤(ペンタサ坐剤®、サラゾピリン坐剤®)
 ステロイド注腸剤(プレドネマ注腸®、ステロネマ注腸®) ステロイド坐剤(リンデロン坐剤®)

※(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。

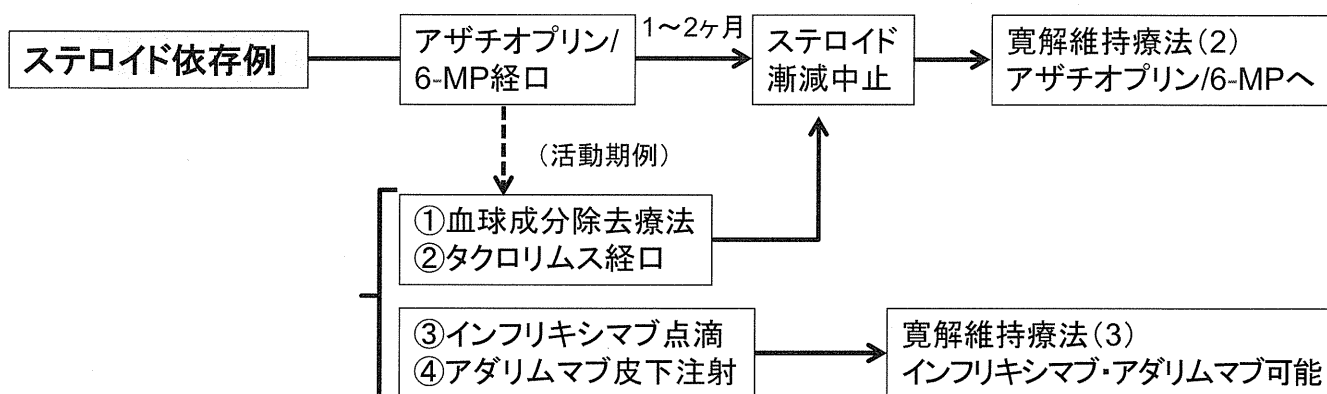
潰瘍性大腸炎 フローチャート



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、免疫調節薬、血球成分除去療法、タクロリムス、インフリキシマブまたはアダリムマブなど)で十分な効果がなく、日常生活、社会生活が困難な QOL 低下例(便意切迫を含む)、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が高い例。
- 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。

＜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。

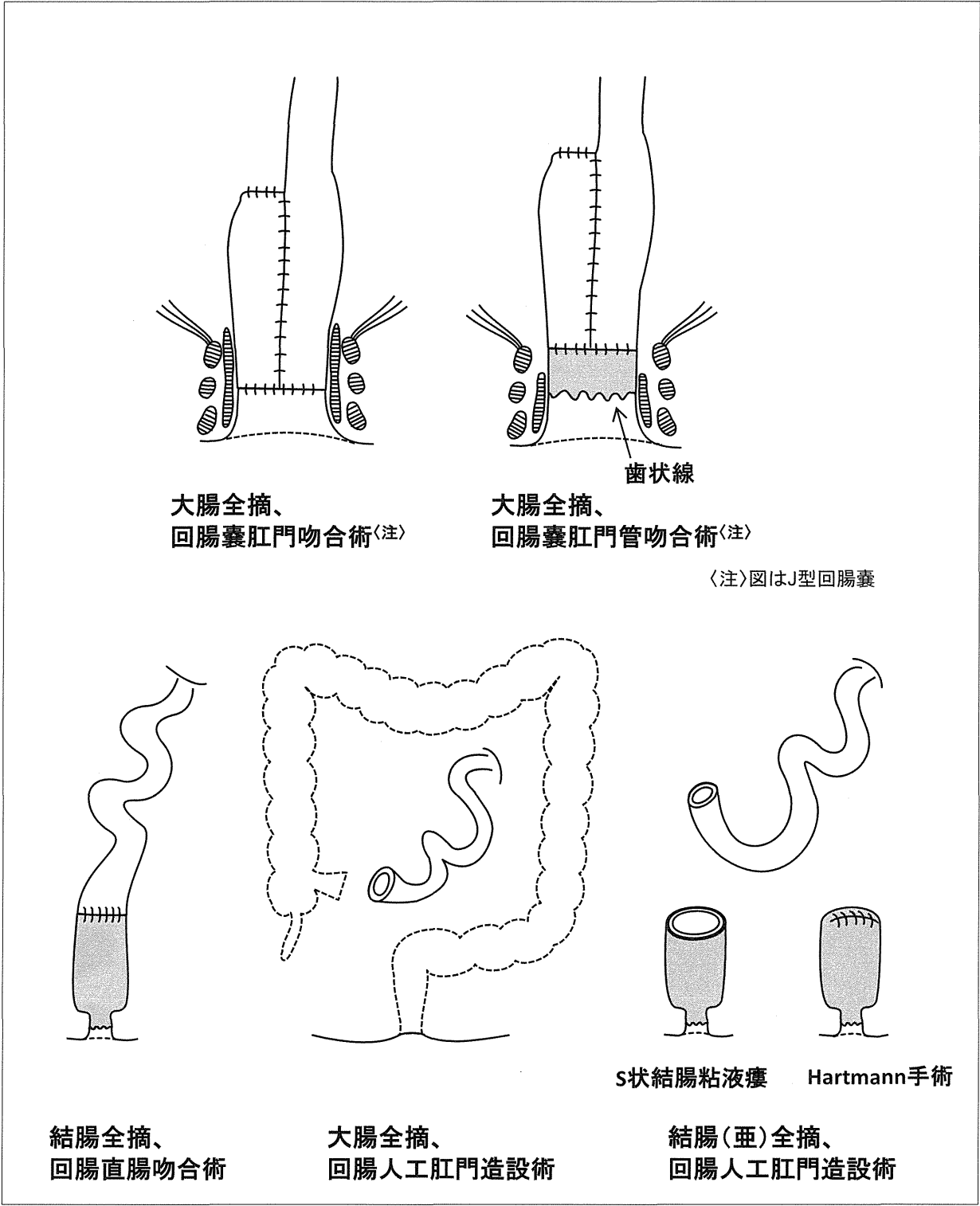
対象に関してはプレドニゾロン 5mg/日以下の投与例では通常の維持投与量以上の投与は不要とされている。またステロイド坐剤、注腸製剤を長期使用した症

例も副腎機能が低下していることがある。

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、中止する(*)。

(*)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。

潰瘍性大腸炎に対する主な術式



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シサン(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/坐剤、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。