

治療指針・ガイドラインの改定

分担研究者 中村志郎¹、久松理一²、仲瀬裕志³、松岡克善⁴、杉田 昭⁵、池内浩基⁶、畑 啓介⁷

兵庫医科大学 炎症性腸疾患学講座（内科部門）¹、杏林大学医学部第 3 内科²、札幌医科大学医学部消化器内科学講座³、東邦大学医療センター佐倉病院 消化器内科⁴、横浜市立市民病院 臨床研究部炎症性腸疾患科⁵、兵庫医科大学 炎症性腸疾患学講座（外科部門）⁶、東京大学医学部 腫瘍外科・血⁷

研究要旨：治療の標準化を目指した潰瘍性大腸炎とクローン病の治療指針の改訂を行った。潰瘍性大腸炎では、新たに保険承認された JAK 阻害薬のトファシチニブと、抗 4-7 インテグリン・ヒト化モノクロナール抗体のベドリズマブが、難治例に対する寛解導入と維持療法に追加され、また劇症型に対する option としてインフリキシマブ点滴静注療法が追記された。クローン病では、TNF 阻害薬治療を用いた寛解導入と維持に経腸栄養療法併用の有用性が追記された。また、内科治療における安全対策として、チオプリン製剤による代表的な有害事象として知られる服用初期の重篤な白血球減少と全脱毛に関連する NUDT15 遺伝子の多型検査が保険承認されたことから、チオプリン製剤使用に際した事前の NUDT15 遺伝子多型検査の実施を推奨した。さらに、小児の潰瘍性大腸炎とクローン病治療指針についても、治療原則・適応薬剤と小児用量、フローチャートが修正され、外科療法も追加された。

* 治療の標準化を目指した潰瘍性大腸炎治療指針：共同研究者

平井郁仁¹、小金井一隆²、新井勝大³、虻川大樹⁴、小林 拓⁵、長沼 誠⁶、松浦 稔⁷、松岡克善⁸、猿田雅之⁹、畑 啓介¹⁰、加藤真吾¹¹、加藤 順¹²、仲瀬裕志¹³、中村志郎¹⁴（福岡大学消化器内科¹、横浜市民病院 炎症性腸疾患科²、国立成育医療センター器官病態系内科部消化器科³、宮城県立こども病院 総合診療科・消化器科⁴、北里大学北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター⁵、慶應義塾大学 消化器内科⁶、杏林大学医学部 消化器内科⁷、東邦大学医療センター佐倉病院 消化器内科⁸、東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科⁹、東京大学医学部 腫瘍外科・血管 外科¹⁰、埼玉医科大学消化器・肝臓内科¹¹、三井記念病院消化器内科¹²、札幌医科大学医学部消化器内科学講座¹³、

兵庫医科大学 大学炎症性腸疾患学講座内科部門¹⁴）

* 治療の標準化を目指したクローン病治療指針：共同研究者

松井敏幸¹、杉田 昭²、余田 篤³、安藤 朗⁴、金井隆典⁵、長堀正和⁶、樋田信幸⁷、穂苅量太⁸、渡辺憲治⁹、仲瀬裕志¹⁰、竹内 健¹¹、上野義隆¹²、新井勝大¹³、虻川大樹¹⁴、福島浩平¹⁵、二見喜太郎¹⁶（福岡大学筑紫病院消化器内科¹、横浜市立市民病院炎症性腸疾患センター²、大阪医科大学小児科³、滋賀医科大学消化器内科⁴、慶應義塾大学消化器内科⁵、東京医科歯科大学消化器内科⁶、兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座内科部門⁷、防衛医科大学校消化器内科⁸、兵庫医科大学 腸管病態解析学講座⁹、札幌医科大学 消

化器内科学講座¹⁰、辻中病院柏の葉 消化器内科・IBD センター¹¹、広島大学病院内視鏡診療科¹²、国立生育医療研究センター 器官病態内科部 消化器科¹³、宮城県立こども病院 総合診療科・消化器科¹⁴、東北大学大学院分子病態外科・消化管再建医工学¹⁵、福岡大学筑紫病院臨床医学研究センター外科¹⁶)

* IBD 診療ガイドライン作成委員会

委員長：渡辺 守¹、副院長：仲瀬裕志²

委員：内野 基³、江崎幹宏⁴、小林 拓⁵、猿田雅之⁶、新崎信一郎⁷、杉本 健⁸、中村志郎⁹、畑 啓介¹⁰、平井郁仁¹¹、平岡佐規子¹²、藤井俊光¹³、松浦 稔¹⁴、松岡克善¹⁵、オブザーバー井上 詠¹⁶（東京医科歯科大学 消化器病態学¹、札幌医科大学 消化器内科学講座²、兵庫医科大学 炎症性腸疾患学講座 外科部門³、佐賀大学医学部附属病院 工学医療診療部⁴、北里大学北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター⁵、東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科⁶、大阪大学 消化器内科⁷、浜松医科大学 第1内科⁸、兵庫医科大学 炎症性腸疾患学講座内科部門⁹、東京大学医学部 腫瘍外科・血管 外科¹⁰、福岡大学 消化器内科¹¹、岡山大学 消化器内科¹²、東京医科歯科大学 消化器内科¹³、杏林大学医学部 消化器内科¹⁴、東邦大学医療センター佐倉病院 消化器内科¹⁵、慶應義塾大学病院予防医療センター¹⁶)

A. 研究目的

一般に臨床医が潰瘍性大腸炎の治療を行う際の指針として従来の治療指針を元に新たなエビデンスや知見・保険適応の改訂や追加などに配慮した治療指針を作成することを目的とし、一般医が使用しやすい形に追記修正した。

B. 研究方法

まず、プロジェクトチーム（メンバーは共同研究者一覧を参照）で、従来の治療指針、ならびに国内外のガイドラインやをコンセンサス・ステートメントなどを元にして、最近の文

献的エビデンスや治療に伴う新たな知見にも基づいて、従来の治療指針の問題点を洗い出し、それぞれに関して改訂素案を分担して作成した。その素案に対して、インターネット上のメーリングリストやプロジェクトミーティングにより討議を行い、コンセンサスを得た。さらにその結果を全分担研究者・研究協力者に送付し意見を求めた。最終的に第2回総会で得られたコンセンサスに基づき修正を行い、改訂案を作成した。

（倫理面への配慮）

あらかじめ各班員に内容を検討いただき問題点を指摘頂いた。

C. 研究結果

平成30年度改訂版の改正点について、**潰瘍性大腸炎 内科治療指針**では、まず、潰瘍性大腸炎劇症型に対する内科治療のoptionの一つとして、インフリキシマブ点滴静注投与が新たに追加された。これは、海外で急性重症例を対象に実施された、インフリキシマブとシクロスポリン持続静注療法の前向き比較試験で、同等の手術回避効果が報告に基づいたものである。また、新規の保険薬剤としてJAK阻害薬のゼルヤンツ®（一般名：トファシチニブ）と、抗47インテグリン・ヒト化モノクローナル抗体のエンタイビオ®（一般名：ベドリズマブ）を難治例（ステロイド抵抗例と依存例）に対する治療として、本文と治療指針（内科）の表に追加され、これら薬剤に関する近年の報告に基づき、それぞれの薬剤の作用機序、有効性と安全性情報が総括が示された。

クローン病 内科治療指針では、TNF阻害薬の治療効果が、経腸栄養療法の併用により、寛解導入と寛解維持の両面で改善されることが追記された。本邦では、栄養療法がクローン病に対するprimary therapyとして長く実施されていた背景から、TNF阻害薬による治療時の成分栄養剤を中心とする経腸栄養療法を併用効果についても多数検討され、それら後向きおよび前向きの

検討から、Half EN 程度(1日摂取カロリーの半分程度)の経腸栄養療法の併用が、緩解導入療法の有効率の向上や、緩解維持療法における二次無効の抑制に有用であることが報告され、かつメタ解析でも併用効果が確認されたことから追記されている。

潰瘍性大腸炎・クローン病の内科治療における安全対策として、これまでチオプリン製剤の使用に伴う重篤な副作用として知られている服用初期の著明な白血球減少と全脱毛が、NUDT 遺伝子の多型と強く相関することが既に報告されていた。この NUDT15 遺伝子多型検査が、H31 年 2 月に保険承認されたため、本遺伝子多型と白血球減少ならびに全脱毛の関連性の詳細、ならびにチオプリン製剤の使用に際しては事前の NUDT15 遺伝子多型検査を強く推奨した。

小児潰瘍性大腸炎治療指針・小児クローン病治療指針について、最近の生物学的製剤などに関する臨床研究の集積に伴い、治療原則、小児に適応される薬剤についての保険承認の有無と薬用量、治療体系を示すフローチャートについて、全般的な見直しのもと改訂され、新たな項目として、それぞれで外科療法も追加された。**ガイドライン**については、炎症性腸疾患 診療ガイドライン 2020 年度の改訂版発行にむけて、新たな CQ リストが作成され、改訂作業が進行中である。

D. 考察

今回の改訂では、潰瘍性大腸炎では、新規承認薬として JAK 阻害薬のトファシチニブ、抗 4-7 インテグリン・ヒト化モノクローナル抗体のベドリズマブが難治例に対する内科治療に加えられ、また、インフリキシマブ点滴静注が劇症型に対する option の一つとして追加された。クローン病では、TNF 阻害薬治療時の経腸栄養療法の併用効果を追記した。

内科治療の安全対策として、チオプリン製剤使用に伴う重篤な副作用(著明な白血球戦傷と全脱毛)回避のために、今回保険承認された

NUDT15 遺伝子多型の事前検査を推奨した。

小児の潰瘍性大腸炎とクローン病治療指針についても、最近の新規承認薬も含め、適応と使用量などを詳細に解説し、治療体系についても治療原則やフローチャートを改訂した。

E. 結論

治療の標準化を目指して新たな治療指針改訂が行われ、ガイドラインについては 2020 年度改訂版発行に向け作業が進行中である。

F. 健康危険情報

治療指針の使用に伴う、健康危険情報は報告されていない。

G. 文献

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他