

## クローン病治療指針改訂

研究分担者 中村志郎 兵庫医科大学 炎症性腸疾患学講座（内科部門）

研究要旨：治療の標準化を目指したクローン病の治療指針の改訂を行った。平成 30 年度 改訂版では、TNF 阻害薬治療の実施に際し、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を追記した。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、遺伝子多型とそれら副作用の関連性と、チオプリン製剤使用前には NUDT15 遺伝子多型検査の実施が推奨されることを追記した。さらに、小児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。

### 共同研究者

松井敏幸<sup>1</sup>、杉田 昭<sup>2</sup>、余田 篤<sup>3</sup>、安藤 朗<sup>4</sup>、金井隆典<sup>5</sup>、長堀正和<sup>6</sup>、樋田信幸<sup>7</sup>、穂苅量太<sup>8</sup>、渡辺憲治<sup>9</sup>、仲瀬裕志<sup>10</sup>、竹内 健<sup>11</sup>、上野義隆<sup>12</sup>、新井勝大<sup>13</sup>、虻川大樹<sup>14</sup>、福島浩平<sup>15</sup>、二見喜太郎<sup>16</sup>（福岡大学筑紫病院消化器内科<sup>1</sup>、横浜市立市民病院炎症性腸疾患センター<sup>2</sup>、大阪医科大学小児科<sup>3</sup>、滋賀医科大学消化器内科<sup>4</sup>、慶應義塾大学消化器内科<sup>5</sup>、東京医科歯科大学消化器内科<sup>6</sup>、兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座内科部門<sup>7</sup>、防衛医科大学校消化器内科<sup>8</sup>、兵庫医科大学 腸管病態解析学講座<sup>9</sup>、札幌医科大学 消化器内科学講座<sup>10</sup>、辻中病院柏の葉 消化器内科・IBD センター<sup>11</sup>、広島大学病院内視鏡診療科<sup>12</sup>、国立生育医療研究センター 器官病態内科部 消化器科<sup>13</sup>、宮城県立こども病院 総合診療科・消化器科<sup>14</sup>、東北大学大学院分子病態外科・消化管再建医工学<sup>15</sup>、福岡大学筑紫病院臨床医学研究センター外科<sup>16</sup>）

### A. 研究目的

一般に臨床医がクローン病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

従来、本邦では栄養療法がクローン病に対する内科治療の primary therapy として、長く実施されていた経緯がある。この様な背景から、TNF 阻害薬による治療介入に伴い、成分栄養を中心とする経腸栄養療法を併用した場合の治療効果についても、本邦の専門施設で検討が行われてきた。

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、メタ解析でも併用効果が確認されたため、平成 30 年度 改訂版に追記した。

また、内科治療の安全対策として、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 NUDT15 遺伝子の多型検査の実施が推奨されることを追記した。

さらに、小児クローン病治療指針についても、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関する保険承認の有無と薬用量、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、小児クローン病の外科療法も追加された。

### D. 考察

今回の改訂では、クローン病に対する内科治療として、TNF 阻害薬と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、新たに保険承認となった NUDT15 遺伝子多型の事前検査を推奨した。小児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た。

### F. 健康危険情報

治療指針の使用に伴う、健康危険情報は認められない

### 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

特記事項なし