厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
総括/分担研究報告書（令和元年度）

治療指針・ガイドラインの改訂 総括

分担研究者　中村志郎[1](クローン病)、久松理一[2]（潰瘍性大腸炎）
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 消化器内科学[2]

研究要旨：治療の標準化を目指した治療指針の改訂を行った。クローン病では、令和元年度 改訂版では、まず新たに保険承認された抗α4β7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、活動期の治療と寛解維持療法の薬剤として追記された。加えて、既に保険承認されている抗IL-12/IL-23p40ヒト型モノクロナール抗体のウステキヌマブを、肛門病変に対する治療薬剤の一つとして追加した。さらに、治療原則を最近の疾患・治療概念を盛り込んだ内容へと修正加筆した。小児潰瘍性大腸炎・クローン病治療指針では、免疫抑制療法に伴うワクチン摂取に関する注意や、免疫調節薬使用に伴うリンパ増殖性疾患のリスクが追加され、さらにベドリズマブとJAK阻害薬のトファシチニブ(潰瘍性大腸炎のみ)の小児適応の現状についても追記された。外科治療指針では、潰瘍性大腸炎において、小児と高齢者手術における注意点が追記された。また、炎症性腸疾患に随伴する主な腸管外合併症に対する新たな治療指針も策定された。

潰瘍性大腸炎治療指針改定 分担研究者久松理一[1]、共同研究者 平井郁仁[2]、小金井一隆[3]、新井勝大[4]、虻川大樹[5]、小林 拓[6]、長沼 誠[7]、松浦 稔[1]、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]
（杏林大学医学部 消化器内科学[1]、福岡大学医学部 消化器内科[2]、横浜市立市民病院 炎症性腸疾患科[3]、国立成育医療研究センター 器官病態系内科部消化器科[4]、宮城県立こども病院 総合診療科・消化器科[5]、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[6]、慶應義塾大学医学部 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]、埼玉医科大学総合医療センター 消化器・肝臓内科[11]、千葉大学大学院医学研究院 消化器内科学[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 炎症性腸疾患学講座内科部門[14]）

クローン病治療指針改訂 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]、広島原爆障害対策協議会　健康管理・増進センター[12]、国立成育医療研究センター 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]

潰瘍性大腸炎、クローン病外科治療指針作成委員　責任者 杉田 昭 [1]、共同研究者 二見喜太郎 [2]、根津理一郎 [3]、藤井久男 [4]、舟山裕士 [5]、福島浩平 [6]、池内浩基 [7]、板橋道朗 [8]、小金井一隆 [9]、篠崎 大 [10]、畑 啓介 [11]、亀山仁史 [12]、楠 正人 [13]、佐々木巌 [14]、中村志郎 [15]、平井郁仁 [16]（横浜市立市民病院 臨床研究部 炎症性腸疾患科 [1]、福岡大学筑紫病院 臨床医学研究センター（外科）[2]、西宮市立中央病院外科 [3]、平和会吉田病院 消化器内視鏡・IBD センター[4]、仙台赤十字病院 外科 [5]、東北大学大学院 分子病態外科消化管再建医工学 [6]、兵庫医科大学 炎症性腸疾患学外科部門 [7]、東京女子医科大学 消化器・一般外科 [8]、横浜市立市民病院 炎症性腸疾患科 [9]、東京大学医科学研究所附属病院 腫瘍外科 [10]、東京大学医学部 腫瘍外科・血管外科 [11]、新潟大学 消化器・一般外科 [12]、三重大学 消化管・小児外科学 [13]、みやぎ健診プラザ [14]、兵庫医科大学 炎症性腸疾患学講座内科部門 [15]、福岡大学医学部 消化器内科 [16]）

小児 IBD 治療指針 2019 改訂ワーキンググループ（清水班）　小児分担研究者 清水俊明 [1]、総括責任者田尻 仁 [2]、UC 班リーダー 虻川大樹 [3]、CD 班リーダー 新井勝大 [4]、共同研究者 青松友槻 [5]、石毛 崇 [6]、井上　幹大 [7]、岩間　達 [8]、内田恵一 [7]、工藤孝広 [1]、国崎玲子 [9]、熊谷秀規 [10]、齋藤　武 [11]、清水泰岳 [4]、神保圭佑 [1]、高橋美智子 [12]、立花奈緒 [13]、南部隆亮 [8]、福岡智哉 [14]、水落建輝 [15]（順天堂大学　小児科 [1]、大阪府立急性期・総合医療センター　小児科 [2]、宮城県立こども病院　総合診療科・消化器科 [3]、国立成育医療研究センター　器官病態系内科部消化器科 [4]、大阪医科大学　小児科 [5]、群馬大学医学部　小児科 [6]、三重大学　消化管・小児外科 [7]、埼玉県立小児医療センター　消化器・肝臓科 [8]、、横浜市立大学附属市民総合医療センター　炎症性腸疾患センター[9]、自治医科大学　小児科学 [10]、千葉大学　小児外科 [11]、札幌厚生病院　小児科 [12]、東京都立小児総合医療センター　消化器科 [13]、大阪大学小児科 [14]、久留米大学医学部　小児科 [15]）

A．研究目的

一般に臨床医が潰瘍性大腸炎・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・診療ガイドライン(日本消化器病学会編集）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し、診療ガイドラインとの整合性を図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

＊潰瘍性大腸炎 内科治療指針については、今年度に新規治療薬の保険承認薬がなく、新たな改訂はなされなかった。

小児潰瘍性大腸炎治療指針については、治療原則の項において、粘膜治癒とモニタリングの重要性が加えられ、免疫抑制療法前の生ワクチン接種の推奨と小児薬用量の微修正、免疫調節薬とリンパ増殖性疾患に関する注意喚起、さらに抗α4β7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とJAK阻害薬のトファシチニブについても追加された。

＊クローン病 内科治療指針については、昨年度のUCに引き続き、クローン病に対してもベドリズマブが保険承認され、中等症～重症、重症に対する活動期の治療、ならびに寛解維持療法として追加された。さらに、本症に対するベドリズマブの有効性と安全性に関する最近情報を、“令和元年度改訂の要点と解説”の項として、参考文献も付与し概説した。

また、既に本症に対して保険承認されていた抗IL-12/IL-23p40ヒト型モノクロナール抗体のウステキヌマブについて、最近のsystematic review、Mata解析、real world data論文から、本症の肛門病変に対する有用性が確認されたため、肛門病変に対する治療薬剤の一つとして追加した。

そして、上記内容をクローン病治療指針（内科）の表に追記修正した。

さらに、“治療原則”について、治療の進歩と伴に進化している最近の疾患概念、治療概念（粘膜治癒の重要性、Treat to TargetやShared Decision Makingなど）を盛り込み、その内容をupdateした。

小児クローン病治療指針では、小児潰瘍性大腸炎治療指針と同じ項目について、追記、修正が行われた。

＊外科治療指針について、潰瘍性大腸炎においては、小児における術式の選択、高齢者手術例の特徴、タイミング、術式、免疫抑制治療の詳細が追記され、クローン病外科治療指針について改訂はなされなかった。

＊本年度、潰瘍性大腸炎治療指針改定作成委員を中心として、潰瘍性大腸炎とクローン病でしばしば随伴する腸管外合併症の代表的な関節痛・関節炎、皮膚症状、血栓症、原発性硬化性胆管炎について、実診療の現場で必要となる疫学・診断・治療の指針をまとめた腸管外合併症治療指針が策定された。

D．考察

潰瘍性大腸炎では新たな改訂はなく、クローン病において新たに保険承認されたベドリズマブが、寛解導入療法と寛解維持療法の一つとして加えられ、ウステキヌマブについても、本症の肛門病変に対する近年の有効性評価に基づき治療の選択肢に追加された。治療原則についても、最近の疾患・治療概念に準じ内容を更新した。

小児治療指針については、両疾患における治療の安全性の面から、免疫抑制療法とワクチン接種、免疫調節薬とリンパ増殖性リスクについて概説し、ベドリズマブの小児適応の現状についても解説を加えた。

外科治療指針に関しては、潰瘍性大腸炎

で小児と高齢者における手術時の注意が追記された。

今年度、炎症性腸疾患患者において経過中にしばしば随伴する主な腸管外合併症に関する治療指針が新たに策定された。

日本消化器病学会が編集する診療ガイドラインの改定については、作成委員、評価委員の一部に治療指針改定委員が参画し、治療指針と診療ガイドラインの内容的な整合性と相補性が図られ、令和 2 年度内に改訂版となる診療ガイドライン 2020 が完成される予定となっている。

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

治療指針の使用に使用に伴う、健康危険情報は認められいない

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

特記事項なし