

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

総合研究報告書（平成 29 年度～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：まず、R 元年度で炎症性腸疾患における最新の疾患概念、治療目標、モニタリングにもとづいて治療原則の項が、刷新された。内科治療について、潰瘍性大腸炎では、新規承認薬として H29 年度 TNF 阻害薬のゴリムマブ、アンテドラッグ・ステロイドであるブデソニド注腸フォーム剤、H30 年度 4-7 インテグリン阻害薬のベドリズマブ、JAK 阻害薬のトファシチニブ、追加承認として H29 年度 寛解期アサコールの 1 日 1 回 2.4g、H30 年度 劇症に対するインフリキシマブ点滴静注が追記された。クローン病では、新規承認薬として H29 年度 IL-12/23p40 阻害薬のウステキヌマブ、R 元年度 ベドリズマブ、追加承認として H29 年度 TNF 阻害薬であるインフリキシマブの効果減弱例に対する投与期間の短縮、R 元年度 肛門病変に対するウステキヌマブの有効性が追記された。安全対策では、H30 年度に NUDT15 遺伝子多型検査の保険承認を受け、チオプリン製剤使用に伴う早期の重篤副作用との関連性と使用前検査の必要性を追加した。special situation 対策として、H30 年度に高齢潰瘍性大腸炎編が治療指針 supplement として策定された。小児においても、H30 年度に小児潰瘍性大腸炎・クローン病治療指針が新たに策定された。外科治療指針に関しては、H29 年度 クローン病で、在宅中心静脈栄養法と人工肛門増設術の際の注意点、H30 年度では、クローン病肛門部病変のすべて 第二版が策定され、R 元年度では、潰瘍性大腸炎について、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ている。さらに、消化器病学会編集の炎症性腸疾患 診療ガイドライン 2020 改定では、一部のメンバーが治療指針にも参画し、治療指針とガイドラインの整合性と相補性がより高められている。

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、佐々木巖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

*まず、炎症性腸疾患においては近年の急速な内科治療の進歩に伴い、疾患概念が変化、治療目標の高度化(粘膜治癒)、さらにはそれらを達成する方略(Treat to Target)が刷新されており、これらをもとに治療原則をR元年度にその内容をupdateされた。
* 内科治療では、潰瘍性大腸炎治療指針において、新規承認薬として、H29年度 TNF 阻害薬のゴリムマブ、アンテドラッグ・ステロイドのブデソニド注腸フォーム剤、H30

年度 JAK 阻害薬のトファシチニブ、4 7 インテグリン阻害薬のベドリズマブが追加され、トファシチニブとベドリズマブは、“H30 年度改訂の要点と解説”の項で、診療に必要な情報が要約された。追加承認としては、H29 年度 寛解期アサコール

1 日 1 回、H30 年度 劇症例に対する TNF 阻害薬インフリキシマブの点滴静注が、追記された。

クローン病治療指針では、新規承認薬として、H29 年度 IL-12/23p40 阻害薬のウステキヌマブ、R 元年度にベドリズマブが追加され、後者については“R 元年度改訂の要点と解説”の項で、最新の診療情報が概説された。追加承認としては、H29 年度 二次無効例に対する TNF 阻害薬インフリキシマブの投与期間短縮が追記され、R 元年度では、ウステキヌマブの肛門病変に対する有効性も追加された。また、H30 年度では近年の本邦専門施設における検討結果に基づいて、TNF 阻害薬と経腸栄養療法の併用効果が、“H30 年度改訂の要点と解説”としてまとめられた。

* 炎症性腸疾患における代表的な special situation として知られている、高齢者と小児については、鈴木班の特殊班(高齢者穂刈班、小児 清水班)と連携し改訂作業を実施した。まず、高齢者については、穂刈班と一部プロジェクトメンバーを共有し、H30 年度に、高齢潰瘍性大腸炎編が治療指針サプリメントとして新たに策定¹され、既に公開されている。小児については、成人と同様に、治療原則が修正され、H30 年度に 小児潰瘍性大腸炎治療指針²、小児クローン病治療指針³ がそれぞれ新たに策定され、日本小児栄養消化器肝臓病学会雑誌で公開され、その抜粋版を鈴木班の治療指針に盛

り込んでいる。R元年度では、については、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、さらにベドリズマブとトファシチニブについても追加された。

***外科治療指針について**、H29年度 クロウン病で、在宅中心静脈栄養法と人工肛門増設術の際の注意点、H30年度では、クロウン病肛門部病変のすべてが改訂され、第二版として策定されている。R元年度では、潰瘍性大腸炎において、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た。

***さらに新たな治療指針**として本年度、潰瘍性大腸炎治療指針改定作成委員会を中心に、潰瘍性大腸炎とクロウ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

鈴木班後期である H29 年度から R 元年度の間に、潰瘍性大腸炎で 4 剤、クロウン病で 2 剤の新たな新規承認薬が登場している。治療指針として、これらの新規承認薬については、H30 年度以降、“改訂の要点と解説”として、診療現場で必要となる最新情報を概説し、各年度改訂版の冒頭に示すようにした。また、炎症性腸疾患治療のより適正化を目的として小児と高齢者については、別プロジェクト化し、それらメンバーと連携し、作業の効率化により、個別の治療指針、およびサプリメントとして公開している。

安全対策面では、従来から知られ本邦における使用普及の障害となっていたチオプリン製剤使用に伴う早期重篤副作用の問題について、NUDT15 遺伝子多型との関連性が明らかとなった。本研究班で実施された AMED プロジェクト研究の成果⁴として保険承認された本遺伝子多型検査を、平成 30 年度改訂版に盛り込み、各種疾患の中で最も早期に公開し、検査の普及に寄与できた。

さらに、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

治療指針の使用に伴う、健康危険情報は認められない

G．文献

1. Higashiyama M, Hokari R, et al. Management of elderly ulcerative colitis in japan. J Gastroenterol . 2019; 54: 571-586.
2. 新井勝大 ほか. 小児クロウン病治療指針 (2019). 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 2019;33:90-109.
3. 虻川大樹、ほか：小児潰瘍性大腸炎治療指針 (2019). 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 2019;33:110-109.
4. Kakuta Y, et al. NUDT15 codon 139 is

the best pharmacogenetic marker for predicting thiopurine-induced severe adverse events in Japanese patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. J Gastroenterol. 2018 Sep;53(9):1065-1078.

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