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２年度）

治療の標準化を目指したクローン病治療指針の改訂

研究協力者　渡辺憲治
所属先　兵庫医科大学炎症性腸疾患センター内科　診療部長、准教授

研究要旨：一般医のクローン病内科治療を中心とした診療の向上に寄与し、最新の薬剤や診療方針も反映した治療指針を毎年更新する。

共同研究者
中村志郎[1]、○渡辺憲治[2]、江崎幹宏[3]、柿本一城[1]、竹内　健[4]、長堀正和[5]、馬場重樹[6]、平井郁仁[7]、平岡佐規子[8]、穂苅量太[9]、三上洋平[10]、内野　基[11]、小金井一隆[12]、東　大二郎[13]、新井勝大[14]、清水泰岳[14]、仲瀬裕志[15]、久松理一[16]（大阪医科大学第二内科[1]、兵庫医科大学 炎症性腸疾患センター 内科[2]、佐賀大学消化器内科[3]、辻仲病院柏の葉 消化器内科・IBD センター[4]、東京医科歯科大学医学部附属病院 臨床試験管理センター[5]、滋賀医科大学医学部附属病院 栄養治療部[6]、福岡大学医学部消化器内科学[7]、岡山大学病院 炎症性腸疾患センター[8]、防衛医科大学校消化器内科[9]、慶應義塾大学医学部消化器内科[10]、兵庫医科大学消化器外科学講座炎症性腸疾患外科[11]、横浜市立市民病院炎症性腸疾患科[12]、福岡大学筑紫病院外科[13]、国立成育医療研究センター　消化器科/小児 IBD センター[14]、札幌医科大学医学部消化器内科学講座[15]、杏林大学医学部消化器内科学[16]）

A. 研究目的

クローン病の治療に関連する、新規薬剤の開発や既存薬の適応拡大、診療方針の進歩、画像診断など診断法の進歩は著しい。本邦には日本消化器病学会による診療ガイドラインが存在するが、エビデンスベースのため、短期間での頻回な改訂は困難である。上記の国内状況に対応し、迅速に一般医のクローン病治療を中心とした診療の向上に寄与するため、最新の薬剤や診療方針を反映した治療指針をエキスパートコンセンサスの形式で作成し、毎年更新する。

B. 研究方法

今年度は新規保険承認となる薬剤は見込まれていないため、
①既存の治療指針の表記の見直し
②チオプリン製剤に関する追記
を今年度の改訂内容とした。

①を上半期、②を下半期の主な改訂内容とし、2020 年の 5 月と 6 月や 2021 年の 2 月を中心としたメール会議、2020 年 12 月の WEB 会議等々で議論、改訂作業を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は国内の保険適応や診療の現状を意識して作成した。また難治例での専門家への紹介の必要性についても記載した。

C. 研究結果

１． 治療原則の Treat to Target ストラテジーに関する記載の充実

2015 年に International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases (IOIBD)の Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE)プログラムによって提唱された Treat to Target ストラテ

ジーは、国内においても認識されるようになってきている。2020年末にはSTRIDE-IIも発表され、治療目標として従来の臨床的寛解と内視鏡的治癒に加え、長期的な目標として腸管の構造的破壊や機能障害の回避、身体的機能の改善、生活の質の回復が提唱されている。

クローン病では予後向上の観点から、小腸病変や肛門病変などの病変、狭窄や瘻孔などの合併症に注意を払いながらTreat to Targetストラテジーを臨床現場で実践する必要があり、今回の改訂では治療原則の項をより具体的に記載した。客観的な血液検査や画像診断による計画的な評価の重要性について述べるとともに、小腸病変など画像診断による評価が困難な場合には、狭窄や瘻孔などの合併症が進行する前に専門家への紹介を検討することを追記した。

●外科手術後の再燃予防におけるTreat to Targetストラテジー

外科手術後の再燃予防においてもTreat to Targetストラテジーに基づいた診療を行うことを明記した。症状による再燃の前に画像診断で認識される再燃が起こること、術後6～12ヶ月を目処に吻合部や口側腸管など他部位を内視鏡検査などの画像診断で客観的に評価して治療内容を変更や強化すること、術後再燃の高リスク例では術後に再燃予防的な治療の追加を検討すること、などを追記した。また治療指針の図に術後再燃予防の治療法として確立している抗TNF-α抗体製剤を追記した。

２．肛門部病変に対する治療の追記

肛門周囲膿瘍に対するドレナージの方法を明記すると共に、その有効性を局所所見や画像診断で確認すること、難治例では癌化の可能性を念頭に置くことを追記した。

３．狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術に関する記載の充実

狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術について、適応の正確な判断、拡張後の定期的なモニタリングの必要性と共に、適応外狭窄や施行困難例に対する外科手術に関して追記した。

４．免疫調節薬に関する追記

NUDT15遺伝子多型検査の保険承認に伴い、免疫調節薬がより安全に投与開始することができるようになった。この状況を鑑み、追記を行った。

●抗TNF-α抗体製剤との併用効果

抗TNF-α抗体製剤治療における二次無効について、抗薬物抗体産生抑制を意図した免疫調節薬併用の意義を追記した。

●術後再燃予防効果

免疫調節薬による術後再燃予防効果をより明確な記載とした。

●長期安全性

抗TNF-α抗体製剤との長期併用、高齢患者やEBウイルス未感染患者への投与に関する注意喚起を追記した。

５．悪性疾患を併発した場合の免疫抑制的治療について

治療中止によるクローン病の悪化の可能性も考慮し、継続の可否について適切に判断するよう、記載を改訂した。

６．免疫抑制的治療中の生ワクチン接種について

日常臨床の参考となるよう、記載を具体的に充実した。免疫抑制的治療中の生ワクチンの接種は原則禁忌となるため、必要に応じて免疫抑制的治療開始前に接種を検討することとした。

ステロイドについてはRed Bookによれば、高用量（プレドニゾロン換算で20 mg/日以上、体重10 kg未満では2mg/kg/日以上）では生ワクチン接

種を控え、ステロイド終了後、少なくとも1か月以上は間隔をあけるとされている。しかし、裏付けとなる高いレベルのエビデンスは存在せず、20mg以下の投与量であってもステロイドの全身・局所投与を受けている場合には接種に慎重であるべきで、症例ごとにリスクベネフィットのバランスを考慮すべきである。なお、プレドニンの添付文書には、「本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後6ヵ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと」と記載されている。

更に、生ワクチン接種後の免疫抑制的治療の開始時期や生ワクチン接種のために必要な免疫抑制的治療中断の時期についても目安を記載した。

D. 考察

単に薬剤に関する記載のみならず、診療の根幹となる Treat to Target の診療方針を、術後の再燃予防など各所に具体的に盛り込んだ。また、肛門病変の癌化リスク、免疫調節剤の長期安全性、悪性疾患を併発した場合の免疫抑制的治療、免疫抑制的治療中の生ワクチン接種など安全性にも配慮した改訂を行った。

次年度は新規治療のみならず、Treat to Target ストラテジーについても更なる充実を図って参りたい。

E. 結論

この治療指針は、一般の医師がクローン病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などをもとに、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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

令和2年度クローン病治療指針(内科)

活動期の治療（病状や受容性により、栄養療法・薬物療法・あるいは両者の組み合わせを行う）

軽症～中等症	中等症～重症	重症 （病勢が重篤、高度な合併症を有する場合）
薬物療法 ・ブデソニド ・5-ASA製剤　ペンタサ®顆粒/錠、 サラゾピリン錠®（大腸病変） 栄養療法(経腸栄養療法) 許容性があれば栄養療法 経腸栄養剤としては、 ・成分栄養剤（エレンタール®） ・消化態栄養剤（ツインライン®など） を第一選択として用いる。 ※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい。 ※効果不十分の場合は中等症～重症に準じる	薬物療法 ・経口ステロイド（プレドニゾロン） ・抗菌薬（メトロニダゾール*、シプロフロキサシンなど*） ※ステロイド減量・離脱が困難な場合： アザチオプリン、6-MP* ※ステロイド・栄養療法などの通常治療が無効/不耐な場合：インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブ 栄養療法(経腸栄養療法) ・成分栄養剤（エレンタール®） ・消化態栄養剤（ツインライン®など） を第一選択として用いる。 ※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい。 血球成分除去療法の併用 ・顆粒球吸着療法（アダカラム®） ※通常治療で効果不十分・不耐で大腸病変に起因する症状が残る症例に適応	外科治療の適応を検討した上で以下の内科治療を行う 薬物療法 ・ステロイド経口または静注 ・インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブ （通常治療抵抗例） 栄養療法 ・経腸栄養療法 ・絶食の上、完全静脈栄養療法 （合併症や重症度が特に高い場合） ※　合併症が改善すれば経腸栄養療法へ ※通過障害や膿瘍がない場合はインフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブを併用してもよい

寛解維持療法	肛門病変の治療	狭窄/瘻孔の治療	術後の再発予防
薬物療法 ・5-ASA製剤 ペンタサ®顆粒/錠 サラゾピリン錠®（大腸病変） ・アザチオプリン ・6-MP* ・インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブ （インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブにより寛解導入例では選択可） 在宅経腸栄養療法 ・エレンタール®、ツインライン®等を第一選択として用いる。 ※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい。 ※短腸症候群など、栄養管理困難例では在宅中心静脈栄養法を考慮する	まず外科治療の適応を検討する。 ドレナージやシートン法など 内科的治療を行う場合 ・痔瘻・肛門周囲膿瘍 メトロニダゾール*、抗菌剤・抗生物質 インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブ ・裂肛、肛門潰瘍： 腸管病変に準じた内科的治療 ・肛門狭窄：経肛門的拡張術	【狭窄】 ・まず外科治療の適応を検討する。 ・内科的治療により炎症を沈静化し、潰瘍が消失・縮小した時点で、内視鏡的バルーン拡張術 【瘻孔】 ・まず外科治療の適応を検討する。 ・内科的治療(外瘻)としては インフリキシマブ アダリムマブ アザチオプリン	寛解維持療法に準ずる 薬物療法 ・5-ASA製剤 ペンタサ®顆粒/錠 サラゾピリン錠®（大腸病変） ・アザチオプリン ・6-MP* ・インフリキシマブ・アダリムマブ 栄養療法 ・経腸栄養療法 ※　薬物療法との併用も可

※(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。

*：現在保険適応には含まれていない