

## 潰瘍性大腸炎・クローン病の診断基準および重症度基準の改変

研究分担者：平井郁仁 福岡大学医学部消化器内科学講座 教授

研究要旨：1. 現行の潰瘍性大腸炎診断基準の一部を改訂した（2022年3月改訂）。主な改訂点は、バイオマーカーによる鑑別診断・活動性・重症度判定の項へ追記、潰瘍性大腸炎診断手順のフローチャートの改訂である。2. 現行のクローン病診断基準を一部改訂した（2022年3月改訂）。カプセル内視鏡を用いた場合のクローン病診断アルゴリズムを作成し、追記した。また、潰瘍性大腸炎と同様、バイオマーカーによる鑑別診断・活動性・重症度判定の項へ追記した。3. 本プロジェクトでは、この他に炎症性腸疾患の疾患活動性指標集の改定、診断困難例の検討、小児の診断基準作成に取り組んでいる。このうち、炎症性腸疾患の疾患活動性指標集は本プロジェクトの成果として2021年度に3月に改訂第二版を発刊したが、さらに英文論文を作成し、公開した。4. 長期経過例の増加に伴い潰瘍性大腸炎、クローン病ともに予後に直結する悪性腫瘍の合併が問題となってきたが、本プロジェクトにおいて両疾患の癌サーベイランス方法の確立に向けた各個研究が進行中である。

### 共同研究者

芦塚伸也（宮崎大学医学部附属病院消化器内科学講座循環体液制御学分野）、新井勝大（国立成育医療研究センター消化器科/小児IBDセンター）、飯島英樹（大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学）、石毛 崇（群馬大学大学院医学系研究科小児科学）、江崎幹宏（佐賀大学医学部附属病院消化器内科）、小金井一隆（横浜市立市民病院炎症性腸疾患科）、田邊 寛（福岡大学筑紫病院病理部）、長沼 誠（関西医科大学内科学第三講座）、馬場重樹（滋賀医科大学医学部附属病院消化器内科 栄養治療部）、東 大二郎（福岡大学筑紫病院外科）、久部高司（福岡大学筑紫病院消化器内科）、平岡佐規子（岡山大学病院炎症性腸疾患センター）藤井俊光（東京医科歯科大学消化器内科）、松本主之（岩手医科大学医学部内科学講座消化器内科消化管分野）渡辺憲治（兵庫医科大学炎症性腸疾患センター 内科）

### A. 研究目的

本プロジェクト研究は潰瘍性大腸炎(UC) とクローン病 (CD) との診断基準を臨床的あるいは病理組織学的に検討し、結果に応じて改訂することを目的とする。CD と UC の診療は日進月歩であり、新たに導入もしくは保険承認された検査や診断機器および治療方法を反映させて基本的には毎年度改訂を行っていく方針である。

### B. 研究方法

#### 1. UC の診断基準改訂

診断基準改訂プロジェクト委員と協議し、さらに多くの班会議参加者（100名以上）に意見を求めCDの診断基準を毎年度改訂する。

#### 2. CD 診断基準改訂

診断基準改訂プロジェクト委員と協議し、さらに多くの班会議参加者（100名以上）に意見を求めUCの診断基準を毎年度改訂する。

3. 今後の診断基準・重症度基準の改変に向けて

①「炎症性腸疾患の疾患活動性指標集」は、令

和 2 年度に第 2 版を発刊した。汎用されている指標や新たなモダリティや病理組織所見に対する新しい指標を紹介するとともに、論文や臨床試験における使用頻度を解析し掲載した。本邦での指標の理解と正しい使用方法には有用な冊子として活用されることが期待される。ただし、研究班の和文冊子では国際的には使用不可能である。本邦のみならず、世界で各種臨床試験の計画時に参照される指標集となるよう英文化を試みた。

②令和 2 年度に行ったアンケート調査で、カプセル内視鏡がクローン病の小腸検査として汎用され、重要視されていることが明らかとなった。従来の X 線検査やバルーン内視鏡検査だけでなく、カプセル内視鏡や **Cross-sectional imaging** によって CD の診断が確定できるような診断基準の改訂が必要である。そこで、班員施設への二次アンケート調査の実施とともに診断基準改訂プロジェクト委員との協議結果を基にカプセル内視鏡を用いた場合のクローン病診断アルゴリズム作成を試みた。

③以下の 2 つの臨床研究が進行中である。

1) クローン病粘膜病変に対するバルーン小腸内視鏡と MRE の比較試験 **Progress Study 2: 国内多施設共同試験**

2) クローン病術後再発評価に関するカプセル内視鏡評価の意義—多施設前向きコホート研究—

4. 炎症性腸疾患における癌サーベイランス法の確立

炎症性腸疾患の長期罹患者では癌の合併リスクが増加するため、適切なサーベイランス法の確立が必要である。現在、潰瘍性大腸炎サーベイランス内視鏡における NBI と色素内視鏡の比較試験： **Navigator Study 2** が進行中である。

(倫理面への配慮)

研究方法 1、2 は専門家によるコンセンサス形成のみで倫理的問題は生じない。3-①は文献検索と既に確立された指標の解説にとどまり、倫

理的問題は生じない。3-②は、匿名化されたアンケートまたは、匿名化されたデータベースによる全国調査とエキスパートの意見が主体であるので倫理的問題はない。他のプロジェクト研究については倫理審査を通過したもののみを採択しており、倫理面には十分配慮している。

## C. 研究結果

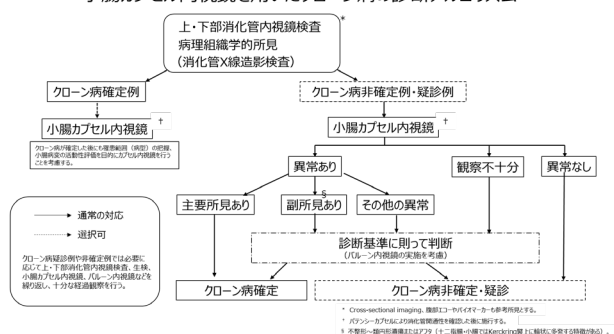
1. UC 診断基準を改めて、2022 年 3 月に改訂した。バイオマーカーによる鑑別診断・活動性・重症度判定の項へ保険承認の追加に基づき追記・修正を行った。潰瘍性大腸炎の診断手順のフローチャートを改変し、必要事項を追記した。別紙に全文を掲載する。

2. CD 診断基準を改め、2022 年 3 月に改訂した。小腸検査にカプセル内視鏡を用いた場合のクローン病診断アルゴリズムを作成した。クローン病の診断手順のフローチャートを改変し、必要事項を追記した。バイオマーカーによる鑑別診断・活動性・重症度判定の項へ保険承認の追加に基づき追記・修正を行った。別紙に全文を掲載する。

3-①. 「炎症性腸疾患の疾患活動性指標集」改訂第二版を基に、英語版を作成した。A review on the current status and definitions of activity indices in inflammatory bowel disease: how to use indices for precise evaluation のタイトルで、令和 3 年 3 月 2 日に **Journal of Gastroenterology** 誌の電子版として公開された<sup>1)</sup>。

3-②. 下記のアプローチを作成し、診断基準に記載した。

小腸カプセル内視鏡を用いたクローン病の診断アルゴリズム



3-③、4

研究の詳細については各研究責任者が別個に報告予定である。

D. 考察

炎症性腸疾患は増加し続けており、いまや専門家だけでなく一般医家も取り扱う疾患となっている。診断基準は、診断精度を上げると同時に実臨床で使用し易く、かつ治療につながる重要な所見を正しく評価できるものでなくてはならない。その目的は早期に適切な診断に導き、適正なタイミングで治療を開始できるようにすることにある。このため、使用頻度が高まった新しい検査機器やバイオマーカーなどの情報を取り上げることや日々進歩する治療の実際に応じて修正することが望まれる。これらの実現のためには、本プロジェクトで取り上げている研究の継続が必要である。

重点課題と考えているCDの小腸病変に対する検査方法に関しては、カプセル内視鏡が汎用され重要視されていることから、カプセル内視鏡を用いた場合のクローン病診断アルゴリズムを作成した。実臨床での診断過程における本アルゴリズムの有用性や課題を明らかにしていく必要がある。

E. 結論

診断方法や機器の進歩はめざましく、炎症性腸疾患の診断基準とその改訂は、逐次行うことが肝要である。本プロジェクトでは、毎年診断基準改訂に加え、炎症性腸疾患の診断に関する

トピックスや課題を追求していく予定である。そのような試みを継続し、より正確で早期の診断につながるような診断基準の改訂を目指したい。また、生命予後改善の観点から、増加し続ける炎症性腸疾患合併癌の有効なサーベイランス方法の確立を課題として進めていきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Kishi M, Hirai F, Takatsu N, Hisabe T, Takada Y, Beppu T, Takeuchi K, Naganuma M, Ohtsuka K, Watanabe K, Matsumoto T, Esaki M, Koganei K, Sugita A, Hata K, Futami K, Ajioka Y, Tanabe H, Iwashita A, Shimizu H, Arai K, Suzuki Y, Hisamatsu T. A review on the current status and definitions of activity indices in inflammatory bowel disease: how to use indices for precise evaluation. J Gastroenterol. ; 57: 246-266. doi: 10.1007/s00535-022-01862-y. Epub 2022 Mar 2.
- Takeda T, Kishi M, Takatsu N, Takada Y, Beppu T, Miyaoka M, Hisabe T, Ueki T, Arima H, Hirai F, Yao K. Long-term outcomes of endoscopic balloon dilation for intestinal strictures in patients with Crohn's disease during maintenance treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibodies. Dig Endosc. 34(3): 517-525, 2022.
- Hibi T, Motoya S, Hisamatsu T, Hirai F, Watanabe K, Matsuoka K, Saruta M, Kobayashi T, Feagan BG, Tasset C, Besuyen R, Yun C, Crans G, Zhang J, Kondo A, Watanabe M. Efficacy and safety of filgotinib as induction and maintenance therapy for Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a post-

- hoc analysis of the phase 2b/3 SELECTION trial. *Intest Res.*  
doi:10.5217/ir.2021.00143.  
Online ahead of print.2022.
4. Imakiire S, Takedatsu H, Mitsuyama K, Sakisaka H, Tsuruta K, Morita M, Kuno N, Abe K, Funakoshi S, Ishibashi H, Yoshioka S, Torimura T, [Hirai F](#). Role of Serum Proteinase 3 Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in the Diagnosis, Evaluation of Disease Severity, and Clinical Course of Ulcerative Colitis. *Gut Liver.* 16(1): 92-100, 2022.
  5. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Kierkus J, Higgins PDR, Fischer M, Jairath V, [Hirai F](#), D'Haens G, Belin RM, Miller D, Gomez-Valderas E, Naegeli AN, Tuttle JL, Pollack PF, Sandborn WJ. Efficacy and Safety of Mirikizumab in a Randomized Phase 2 Study of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 162(2): 495-508, 2022.
  6. Nakase H, Hayashi Y, Hirayama D, Matsumoto T, Matsuura M, Iijima H, Matsuoka K, Ohmiya N, Ishihara S, [Hirai F](#), Abukawa D, Hisamatsu T; J-COSMOS group. Interim analysis of a multicenter registry study of COVID-19 patients with inflammatory bowel disease in Japan (J-COSMOS). *J Gastroenterol.* 57(3): 174-184, 2022.
  7. Uchino M, Ikeuchi H, Hata K, Minagawa T, Horio Y, Kuwahara R, Nakamura S, Watanabe K, Saruta M, Fujii T, Kobayashi T, Sugimoto K, [Hirai F](#), Esaki M, Hiraoka S, Matsuoka K, Shinzaki S, Matsuura M, Inoue N, Nakase H, Watanabe M. Does anti-tumor necrosis factor alpha prevent the recurrence of Crohn's disease? Systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 36(4): 864-872, 2021.
  8. Yoshihara T, Shinzaki S, Amano T, Iijima H, Takehara T, Inoue N, Uchino M, Esaki M, Kobayashi T, Saruta M, Sugimoto K, Nakamura S, Hata K, [Hirai F](#), Hiraoka S, Fujii T, Matsuura M, Matsuoka K, Watanabe K, Nakase H, Watanabe M. Concomitant use of an immunomodulator with ustekinumab as an induction therapy for Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 36 (7) :1744-1753, 2021.
  9. Shinzaki S, Matsuoka K, Tanaka H, Takeshima F, Kato S, Torisu T, Ohta Y, Watanabe K, Nakamura S, Yoshimura N, Kobayashi T, Shiotani A, [Hirai F](#), Hiraoka S, Watanabe M, Matsuura M, Nishimoto S, Mizuno S, Iijima H, Takehara T, Naka T, Kanai T, Matsumoto T. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a potential biomarker to monitor disease activity in inflammatory bowel disease receiving adalimumab: PLANET study. *J Gastroenterol.* 56(6): 560-569, 2021.
  10. Matsuoka K, Ishikawa H, Nakayama T, Honzawa Y, Maemoto A, [Hirai F](#), Ueno F, Sato N, Susuta Y, Hibi T. Physician-patient communication affects patient satisfaction in treatment decision-making: a structural equation modelling analysis of a web-based survey in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol.* 56(9): 843-855, 2021.
  11. Kobayashi T, Motoya S, Nakamura S, Yamamoto T, Nagahori M, Tanaka S, Hisamatsu T, [Hirai F](#), Nakase H, Watanabe K, Matsumoto T, Tanaka M, Abe T, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T, HAYABUSA Study Group. Discontinuation of infliximab in patients with ulcerative colitis in remission (HAYABUSA): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 6(6): 429-437, 2021.
  12. Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, Matsuura M, Matsuoka K, Kobayashi T, Saruta M, [Hirai F](#), Hata K, Hiraoka S, Esaki M, Sugimoto K, Fuji T, Watanabe K, Nakamura S, Inoue N, Itoh T, Naganuma M, Hisamatsu T, Watanabe M, Miwa H, Enomoto N, Shimosegawa T, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for

inflammatory bowel disease 2020. J Gastroenterol. 56(5):489-526, 2021.

13. 久能宣昭、阿部光市、船越禎広、石橋英樹、平井郁仁。Crohn病における小腸粘膜治癒評価の意義 X線の立場から。胃と腸 57(2): 163-172, 2022.

14. 山本博徳、矢野智則、荒木昭博、江崎幹宏、大塚和朗、大宮直木、岡 志郎、仲瀬裕志、馬場重樹、平井郁仁、細江直樹、松田知己、三井啓吾、渡辺憲治、緒方晴彦、勝木伸一、松本主之、藤城光弘、藤本一眞、井上晴洋、久松理一、日本消化器内視鏡学会、日本消化器内視鏡学会ガイドライン委員会、ワーキング委員会、日本炎症性腸疾患学会、日本消化管学会、日本消化器病学会、日本小腸学会、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」班。クローン病小腸狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術ガイドライン(小腸内視鏡診療ガイドライン追補) Gastroenterol Endosc. 63(10): 2253-2275, 2021.

15. 中村正直、渡辺憲治、大宮直木、平井郁仁、大森鉄平、徳原大介、中路幸之助、能田貞治、江崎幹宏、鮫島由規則、後藤秀実、寺野 彰、田尻久雄、松井敏幸。本邦における小腸狭窄が疑われた患者に対するタグ非搭載 パテンシーカプセル検査の全国多施設前向き調査。Gastroenterol Endosc. 63(10): 2242-2252, 2021.

## 2.学会発表

1. 竹田津英稔、今給黎 宗、光山慶一、鶴田耕三、森田 俊、向坂秀人、久能宣昭、阿部光市、船越禎広、石橋英樹、桑木光太郎、吉岡慎一郎、平井郁仁、鳥村拓司。血清プロテインアーゼ-3抗好中球細胞質抗体(PR3-ANCA)は潰瘍性大腸炎の診断および治療経過予測に有用である。第118回日本消化器病学会九州支部例会(長崎) 2022年12月3日-4日

2. 吉岡慎一郎、水落建輝、荒木俊博、鶴田耕三、森田 俊、吉村哲広、桑木光太郎、竹田津英稔、江崎幹宏、平井郁仁、光山慶一。新規バイオマーカーACP353/PR3ANCAの成人及び小児IBD診断における有用性:多施設共同研究。

第12回日本炎症性腸疾患学会学術集会(東京) 2021年11月26日-27日

3. 日比紀文、本谷 聡、久松理一、平井郁仁、渡辺憲治、松岡克善、猿田雅之、小林 拓、Brian G Feagan、Chantal Tasset、Robin Besuyen、Chohee Yun、Gerald Crans、Jie Zhang、近藤 陽、渡辺 守。中等症~重症活動期UC患者の寛解維持療法としてのfilgotinibの有効性と安全性(日本登録集団)第12回日本炎症性腸疾患学会学術集会(東京) 2021年11月26日-27日

4. 日比紀文、本谷 聡、久松理一、平井郁仁、渡辺憲治、松岡克善、猿田雅之、小林 拓、Brian G Feagan、Chantal Tasset、Robin Besuyen、Chohee Yun、Gerald Crans、Jie Zhang、近藤 陽、渡辺 守。中等症~重症活動期UC患者の寛解導入療法としてのfilgotinibの有効性と安全性(日本登録集団)第12回日本炎症性腸疾患学会学術集会(東京) 2021年11月26日-27日

5. 柯 懿玲、松岡弘樹、能丸遼平、今給黎宗、向坂秀人、松岡 賢、久能宣昭、阿部光市、船越禎広、石田祐介、石橋英樹、宮城慎平、坂田俊文、平井郁仁。腸管合併症である咽頭病変に対してプレドニゾロンが著効したクローン病の1例。第12回日本炎症性腸疾患学会学術集会(東京) 2021年11月26日-27日

6. 小林 拓、本谷 聡、中村志郎、山本隆行、長堀正和、田中信治、久松理一、平井郁仁、仲瀬裕志、渡辺憲治、松本主之、鈴木康夫、渡辺守、日比紀文。潰瘍性大腸炎患者に対するインフリキシマブ休薬に関するランダム化比較研究(HAYABUSA試験)。第12回日本炎症性腸疾患学会学術集会(東京) 2021年11月26日-27日

7. 松岡 賢、今給黎宗、松岡弘樹、久能宣昭、阿部光市、石田祐介、船越禎広、石橋英樹、平井郁仁。クローン病の活動性小腸出血に対して抗TNF $\alpha$ 製剤を導入し止血を得られた2例。第101回日本消化器内視鏡学会総会(広島) 2021年5月14日-16日

8. 久能宣昭、平井郁仁. 当院における潰瘍性大腸炎に対するウステキヌマブの使用成績. 第 111 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会（福岡）. 2021 年 6 月 11 日-12 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## 1. 概念

本疾患は原因不明であるが、免疫異常などの関与が考えられる肉芽腫性炎症性疾患である。主として若年者に発症し、小腸・大腸を中心に浮腫や潰瘍を認め、腸管狭窄や瘻孔など特徴的な病態が生じる。原著では回腸末端炎と記載されているが、現在では口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位におこりうる事が判明している。消化管以外にも種々の合併症を伴うため、全身性疾患としての対応が必要である。臨床像は病変の部位や範囲によるが、下痢や腹痛などの消化管症状と発熱や体重減少・栄養障害などの全身症状を認め、貧血、関節炎、虹彩炎、皮膚病変などの合併症に由来する症状も呈する。病状・病変は再発・再燃を繰り返しながら進行し、治療に抵抗して社会生活が損なわれることも少なくない。

## 2. 主要事項

- (1) 好発年齢：10代後半から20代
- (2) 好発部位：大多数は小腸や大腸、またはその両者に縦走潰瘍や敷石像などの病変を有する。
- (3) 臨床症状：腹痛、下痢、体重減少、発熱などがよくみられる症状である。ときに腸閉塞、腸瘻孔（内瘻、外瘻）、腸穿孔、大出血で発症する。腹部不定愁訴も少なからず認められるが、腹部症状を欠き、肛門病変に伴う症状、不明熱、関節痛などで発症することもある。
- (4) 臨床所見
  - A. 消化管病変
    - [1] 腸病変：縦走潰瘍〈注1〉、敷石像〈注2〉、非連続性または区域性病変（skip lesion）、不整形～類円形潰瘍、多発アフタ〈注3〉
    - [2] 肛門病変：裂肛、cavitating ulcer〈注4〉、難治性痔瘻、肛門周囲膿瘍、浮腫状皮垂（edematous skin tag）、肛門狭窄など
    - [3] 胃・十二指腸病変：多発アフタ、不整形潰瘍、竹の節状外観、ノッチ様陥凹、敷石像など
    - [4] 合併症：腸管狭窄、腸閉塞、内瘻（腸-腸瘻、腸-膀胱瘻、腸-腔瘻など）、外瘻（腸-皮膚瘻）、悪性腫瘍（腸癌、痔瘻癌）
  - B. 消化管外病変（二次的な合併症を含む）
    - [1] 血液：貧血、凝固能亢進など
    - [2] 関節：腸性関節炎、強直性脊椎炎など
    - [3] 皮膚：口内アフタ、結節性紅斑、壊疽性膿皮症、多形滲出性紅斑など
    - [4] 眼：虹彩炎、ブドウ膜炎など
    - [5] 栄養代謝：成長障害、低蛋白血症、微量元素欠乏、ビタミン欠乏、骨障害など

- [6] その他：原発性硬化性胆管炎、血管炎、膵炎、胆石症、尿路結石症、肝障害、アミロイドーシスなど
- (5) 開腹時所見
 

腸間膜付着側に認められる縦走する硬結、脂肪組織の著明な増生（creeping fat）、腸壁の全周性硬化、腸管短縮、腸管狭窄、瘻孔形成（内瘻、外瘻）、腸管塊状癒着、腸間膜リンパ節腫脹などが観察される。
  - (6) 病理学的所見
    - A. 切除標本肉眼所見
      - [1] 縦走潰瘍〈注1〉
      - [2] 敷石像〈注2〉
      - [3] 瘻孔
      - [4] 狭窄
      - [5] 不整形～類円形潰瘍またはアフタ〈注3〉
    - B. 切除標本組織所見
      - [1] 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫（局所リンパ節にもみられることがある）〈注5〉
      - [2] 全層性炎症〈注6〉
      - [3] 局所性～不均衡炎症
      - [4] 裂溝
      - [5] 潰瘍
    - C. 生検組織所見
      - [1] 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫〈注5〉
      - [2] 不均衡炎症

〈注1〉 基本的に4～5cm以上の長さを有する腸管の長軸に沿った潰瘍。虚血性腸病変や感染性腸炎で縦走潰瘍を認めることがあるが、発症や臨床経過が異なり、炎症性ポリポーシスや敷石像を伴うことは稀である。潰瘍性大腸炎でも縦走潰瘍を認めることがあるが、その周辺粘膜は潰瘍性大腸炎に特徴的な所見を呈する。

〈注2〉 縦走潰瘍とその周辺小潰瘍間の大小不同の密集した粘膜隆起。虚血性腸病変で稀に敷石像類似の所見を呈することがあるが、隆起部分の高さは低く、発赤調が強い。

〈注3〉 本症では縦列することがある。また、アフタの肛門側に縦走潰瘍が存在することが少なくない。

〈注4〉 肛門管から下部直腸に生じる深く幅の広い有痛性潰瘍。

〈注5〉 腸結核などでも認められることがある。

〈注6〉 主にリンパ球集簇からなる炎症が消化管壁全層に及ぶもの。

## 3. 診断の手順

若年者に慢性的に続く腹痛や下痢、発熱、体重減少、肛門病変などがあり本症が疑われるときには、理学的検査や血液検査を行うとともに、抗菌薬服用歴、海外渡航歴などを聴取する。腸管外合併症が診断の契機となる症例もあり既往歴についても詳細に聴取する。肛門病変の評価についてはクローン病に精通した大腸肛門病専門医による診断が望まれる。次に上部消化管内視鏡検査、大腸内視鏡検査、バルーン小腸内視鏡検査、小腸・大腸X線造影などにより全消化管検査を行って本症に特徴的な腸病変を確認する。またMRIやCT所見は診断の参考となる。典型的な画像所見を欠く場合にも非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の証明で確診されるために積極的に生検を行う。さらに細菌学的・寄生虫学的検査を行って他疾患を除外する。除外すべき疾患として潰瘍性大腸炎、腸結核、腸管型ベーチェット病、リンパ濾胞増殖症、薬剤性大腸炎、エルシニア腸炎、などがある。また、家族性地中海熱や非特異性多発性小腸潰瘍症ではクローン病に類似した消化管病変を認めることがあり、臨床経過などを考慮し、鑑別を要する場合がある。こうした鑑別診断と検査で多くは2週間から1ヶ月の期間で診断は可能であるが、診断が確定しない場合はinflammatory bowel disease unclassifiedとして経過観察を行う（クローン病診断手順のフローチャートを参照のこと）。

なお、小腸病変をカプセル内視鏡によって検索することが増えている。小腸カプセル内視鏡を施行する場合、カプセル内視鏡による所見や他の検査所見を確認し、診断基準に沿って診断の確定、罹患範囲の確認、活動性評価あるいは経過観察を行う（小腸カプセル内視鏡を用いたクローン病の診断アルゴリズムを参照のこと）。

#### 4. 診断の基準

##### (1) 主要所見

- A. 縦走潰瘍〈注7〉
- B. 敷石像
- C. 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫〈注8〉

##### (2) 副所見

- a. 消化管の広範囲に認める不整形～類円形潰瘍またはアフタ〈注9〉
- b. 特徴的な肛門病変〈注10〉
- c. 特徴的な胃・十二指腸病変〈注11〉

##### 確診例：

- [1] 主要所見のAまたはBを有するもの。〈注12〉
- [2] 主要所見のCと副所見のaまたはbを有するもの。
- [3] 副所見のa、b、cすべてを有するもの。

##### 疑診例：

- [1] 主要所見のCと副所見のcを有するもの。
- [2] 主要所見のAまたはBを有するが潰瘍性大腸炎や腸管型ベーチェット病、単純性潰瘍、虚血性腸病変と鑑別ができないもの。
- [3] 主要所見のCのみを有するもの。〈注13〉
- [4] 副所見のいずれか2つまたは1つのみを有するもの。

〈注7〉 腸管の長軸方向に沿った潰瘍で、小腸の場合は、腸間膜付着側に好発する。典型的には4～5cm以上の長さを有するが、長さは必須ではない。

〈注8〉 連続切片作成により診断率が向上する。消化管に精通した病理医の判定が望ましい。

〈注9〉 消化管の広範囲とは病変の分布が解剖学的に複数の臓器すなわち上部消化管（食道、胃、十二指腸）、小腸および大腸のうち2臓器以上にわたる場合を意味する。典型的には縦列するが、縦列しない場合もある。また、3ヶ月以上恒存することが必要である。なお、カプセル内視鏡所見では、十二指腸・小腸においてKerckring襞上に輪状に多発する場合もある。腸結核、腸管型ベーチェット病、単純性潰瘍、NSAIDs潰瘍、感染性腸炎の除外が必要である。

〈注10〉 裂肛、cavitating ulcer、痔瘻、肛門周囲膿瘍、浮腫状皮垂など。「クローン病肛門病変のすべて」を参考にし、クローン病に精通した肛門病専門医による診断が望ましい。

〈注11〉 竹の節状外観、ノッチ様陥凹など。クローン病に精通した専門医の診断が望ましい。

〈注12〉 縦走潰瘍のみの場合、虚血性腸病変や潰瘍性大腸炎を除外することが必要である。敷石像のみの場合、虚血性腸病変や4型大腸癌を除外することが必要である。

〈注13〉 腸結核などの肉芽腫を有する炎症性疾患を除外することが必要である。

#### 5. 病型分類

本症の病型は縦走潰瘍、敷石像または狭窄の存在部位（Location）により、小腸型（L1）、大腸型（L2）、小腸大腸型（L3）、上部病変（L4）に分類する（L4は上部病変が併存する場合に併記する）。これらの所見を欠く場合やこれらの所見が稀な部位にのみ存在する場合は、特殊型とする。特殊型には、多発アフタ型、盲腸虫垂限局型、直腸型、胃・十二指腸型などがある。

疾患の病態（behavior、B）として合併症のない非狭窄非穿通型（炎症型、B1）、狭窄性病変を有する狭窄型（B2）、瘻孔形成を有する穿通型（B3）とに分類する。また、肛門病変（p）を有する場合にはpをB1～B3に付記する。

〈注14〉 モントリオール分類におけるL1とはileal typeであり、直訳すると回腸型である。同様にL3はileocolitis typeであり回腸大腸型である。しかし、本邦では罹患範囲を小腸型、小腸大腸型、大腸型に分類することが慣例となっているため、ここではあえて従来通りの表記とした。

〈注15〉 モントリオール分類におけるL4とは、isolated upper diseaseであり、直訳すると上部病変限局型



である。一般に欧米では空腸病変が上部病変に含まれているため、空腸のみに病変を認める場合はL4、空腸と回腸に病変を認める場合はL1+L4の表記となる。

〈注16〉 本邦における病型分類の表記とモンテリオール分類との間には上記のような相違があることを留意する必要がある。

〈参考文献〉

Satsangi J, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006; 55 (6) : 749-753.

【付記】鑑別困難例

クローン病と潰瘍性大腸炎の鑑別困難例に対しては経過観察を行う。その際、内視鏡や生検所見を含めた臨床像で確定診断が得られない症例は inflammatory bowel disease unclassified (IBDU) とする。また、切除術後標本の病理組織学的な検索を行っても確定診断が得られない症例は indeterminate colitis (IC) とする。経過観察により、いずれかの疾患のより特徴的な所見が出現する場合がある。

6. 重症度分類

治療に際し、重症度分類を下記の項目を参考に行う。

	CDAI*	合併症	炎症 (CRP値)	治療反応
軽 症	150-220	なし	わずかな上昇	
中等症	220-450	明らかな腸閉塞などなし	明らかな上昇	軽症治療に反応しない
重 症	450<	腸閉塞、膿瘍など	高度上昇	治療反応不良

\* : CDAI (Crohn's disease activity index)

〈参考文献〉

Best WR, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology 1976; 70: 439-444.

炎症性腸疾患活動性指標集-第二版

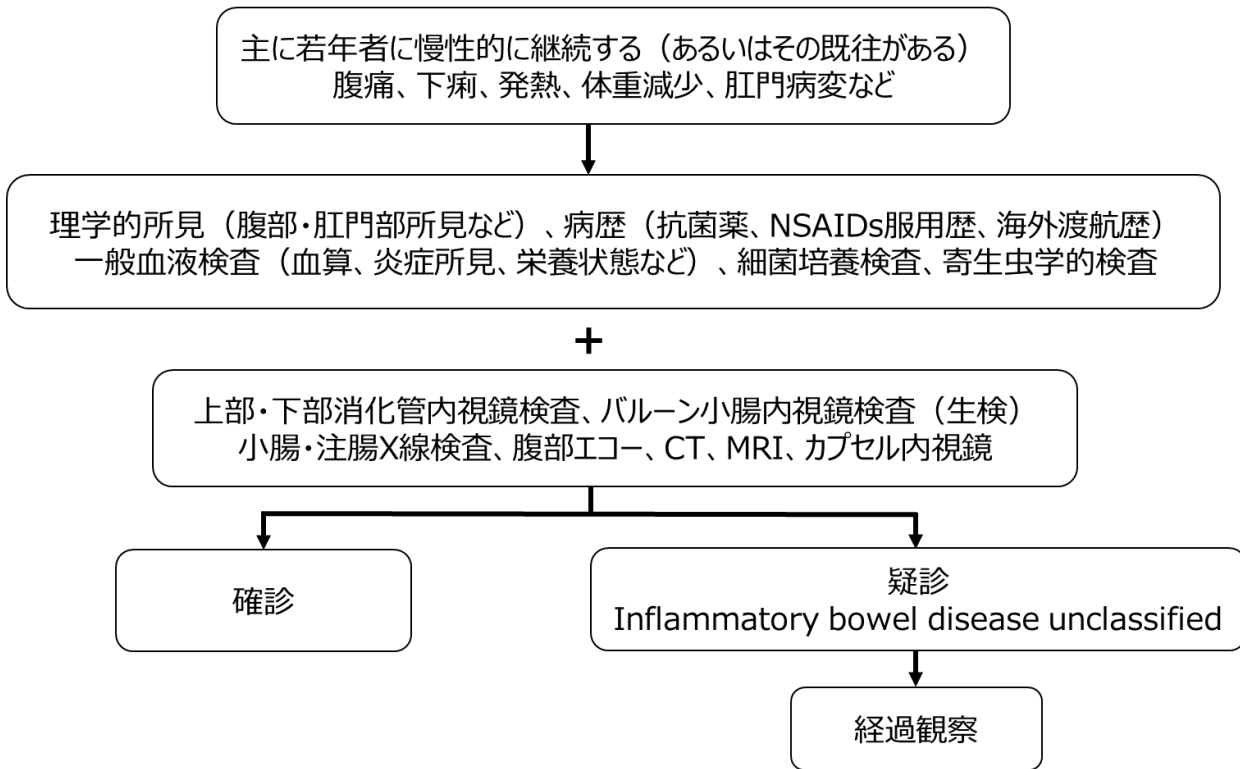
7. バイオマーカーによる鑑別診断・活動性・重症度判定

蛍光酵素標識免疫測定法 (FEIA 法)、ELISA 法、LA 法により測定する便中カルプロテクチンは、過敏性腸症候群などとの鑑別に有用である。ただし、下痢や腹痛などの症状が 3 月以上持続する患者で、肉眼的血便が認められない患者において、内視鏡前の補助検査として実施する。血便がある場合には内視鏡検査を優先して行う。

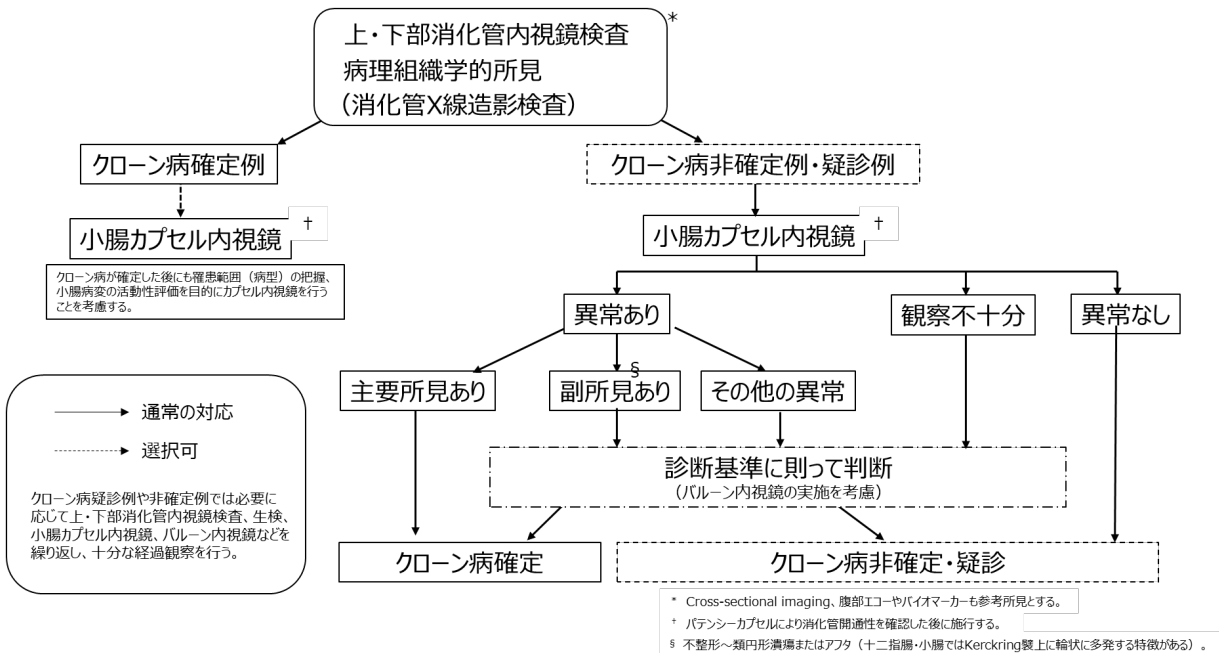
ロイシンリッチα2グリコプロテイン (LRG)、便中カルプロテクチン (FEIA 法) はクローン病のバイオマーカーとして活動性・重症度の判定に参考となる。なお、便中カルプロ

テクチンと LRG は病態把握を目的として測定する場合、保険診療上は 3 ヶ月に 1 回を限度として算定となる (便中カルプロテクチン、LRG、下部消化管内視鏡検査は同月中にはどれか一つのみしか算定できない)。

# クローン病診断手順のフローチャート



## 小腸カプセル内視鏡を用いたクローン病の診断アルゴリズム



## 1. 定義

主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症である。

WHOのCouncil for International Organization of Medical Science (CIOMS) 医科学国際組織委員会で定められた名称と概念は、つぎの通りである。(1973)

特発性大腸炎 idiopathic proctocolitis

An idiopathic, non-specific inflammatory disorder involving primarily the mucosa and submucosa of the colon, especially the rectum. It appears mainly in adults under the age of 30, but may affect children and adults over the age of 50. Its aetiology remains unknown, but immunopathological mechanisms and predisposing psychological factors are believed to be involved. It usually produces a bloody diarrhoea and various degrees of systemic involvement, liability to malignant degeneration, if of long duration and affecting the entire colon.

(訳) 主として粘膜と粘膜下層をおかす、大腸、とくに直腸の特発性、非特異性の炎症性疾患。30歳以下の成人に多いが、小児や50歳以上の年齢層にもみられる。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理学的要因の関与が考えられている。通常血性下痢と種々の程度の全身症状を示す。長期にわたり、かつ大腸全体をおかす場合には悪性の傾向がある。

## 2. 診断の手順

持続性または反復性の粘血便・血性下痢などがあり本症が疑われるときには、理学的検査や血液検査を行い、さらに放射線照射歴、抗菌薬服用歴、海外渡航歴などを聴取する。次に大腸内視鏡検査や生検を行い、必要に応じ注腸X線検査を行って本症に特徴的な腸病変を確認する。また、典型的な血便を伴わず内視鏡所見で本疾患を疑う症例も存在するため、細菌学的・寄生虫学的検査を行うとともに、上部消化管検査や小腸検査などを行い感染性腸炎や他の炎症性腸疾患などを除外する。こうした検査で多くは2週間から1ヶ月の期間で診断は可能であるが、診断が確定しない場合はinflammatory bowel disease unclassifiedとして経過観察を行う(潰瘍性大腸炎診断手順のフローチャートを参照のこと)。

## 3. 診断の基準

- A. 臨床症状：持続性または反復性の粘血・血便、あるいはその既往がある。
- B. ①内視鏡検査：i) 粘膜はびまん性におかされ、血管透見像は消失し、粗ざらまたは細顆粒状を呈する。さらに、もろくて易出血性(接触出血)を伴い、粘血膿性の分泌物が付着しているか、ii) 多発性のびらん、潰瘍あるいは偽ポリポーシスを認める。iii) 原則として病変は直腸から連続して認める。
- ②注腸X線検査：i) 粗ざらまたは細顆粒状の粘膜表面のびまん性変化、ii) 多発性のびらん、潰瘍、iii) 偽ポリポーシスを認める。その他、ハウストラの消失(鉛管像)や腸管の狭小・短縮が認められる。

- C. 生検組織学的検査：活動期では粘膜全層にびまん性炎症性細胞浸潤、陰窩膿瘍、高度な杯細胞減少が認められる。いずれも非特異的所見であるので、総合的に判断する。寛解期では腺の配列異常(蛇行・分岐)、萎縮が残存する。上記変化は通常直腸から連続性に口側にみられる。

確診例：

- [1] AのほかBの①または②、およびCを満たすもの。  
[2] Bの①または②、およびCを複数回にわたって満たすもの。  
[3] 切除手術または剖検により、肉眼的および組織学的に本症に特徴的な所見を認めるもの。

- 〈注1〉 確診例は下記の疾患が除外できたものとする。細菌性赤痢、クロストリディオイデス・ディフィシル腸炎、アメーバ性大腸炎、サルモネラ腸炎、カンピロバクタ腸炎、大腸結核、クラミジア腸炎などの感染性腸炎が主体で、その他にクローン病、放射線大腸炎、薬剤性大腸炎、リンパ濾胞増殖症、虚血性大腸炎、腸管型ベーチェット病、など
- 〈注2〉 所見が軽度で診断が確実でないものは「疑診」として取り扱い、後日再燃時などに明確な所見が得られた時に本症と「確診」する。
- 〈注3〉 鑑別困難例  
クローン病と潰瘍性大腸炎の鑑別困難例に対しては経過観察を行う。その際、内視鏡や生検所見を含めた臨床像で確定診断が得られない症例はinflammatory bowel disease unclassified (IBDU) とする。また、切除術後標本の病理組織学的な検索を行っても確定診断が得られない症例はindeterminate colitis (IC) とする。経過観察により、いずれかの疾患のより特徴的な所見が出現する場合がある。
- 〈注4〉 家族性地中海熱では潰瘍性大腸炎に類似した大腸病変を認めることがあり、臨床経過などを考慮し、鑑別を要する場合がある。

## 4. 病態(病型・病期・重症度)

### A. 病変の拡がりによる病型分類

全大腸炎	total colitis
左側大腸炎	left-sided colitis
直腸炎	proctitis
右側あるいは	right-sided or segmental colitis
区域性大腸炎	

- 〈注1〉 左側大腸炎は、病変の範囲が脾彎曲部を越えていないもの。
- 〈注2〉 直腸炎は、前述の診断基準を満たしているが、内視鏡検査により直腸S状部(RS)の口側に正常粘膜を認めるもの。

〈注 3〉 右側あるいは区域性大腸炎は、クローン病や大腸結核との鑑別が困難で、診断は経過観察や切除手術または剖検の結果を待たねばならないこともある。

〈注 4〉 虫垂開口部近傍に非連続性病変を認めることがある。

〈注 5〉 胃十二指腸にびまん性炎症が出現することがある。

## B. 病期の分類

活動期 active stage

寛解期 remission stage

〈注 6〉 活動期は血便を訴え、内視鏡的に血管透見像の消失、易出血性、びらん、または潰瘍などを認める状態。

〈注 7〉 寛解期は血便が消失し、内視鏡的には活動期の所見が消失し、血管透見像が出現した状態。

## C. 臨床的重症度による分類

軽症 mild

中等症 moderate

重症 severe

診断基準は下記の如くである。

	重症	中等症	軽症
1) 排便回数	6 回以上		4 回以下
2) 顕血便	(+++)		(+) ~ (-)
3) 発熱	37.5 度以上	重症と軽症との	(-)
4) 頻脈	90/分以上	中間	(-)
5) 貧血	Hb10g/dL 以下		(-)
6) 赤沈 または CRP	30mm/h 以上 3.0mg/dl 以上		正常 正常

〈注 8〉 顕血便の判定  
(-) 血便なし  
(+) 排便の半数以下でわずかに血液が付着  
(++) ほとんどの排便時に明らかな血液の混入  
(+++) 大部分が血液

〈注 9〉 軽症の 3)、4)、5) の (-) とは 37.5℃ 以上の発熱がない。90/分以上の頻脈がない、Hb10g/dL 以下の貧血がない、ことを示す。

〈注 10〉 CRP の正常値は施設の基準値とする。

〈注 11〉 重症とは 1) および 2) の他に全身症状である 3) または 4) のいずれかを満たし、かつ 6 項目のうち 4 項目以上を満たすものとする。軽症は 6 項目すべて満たすものとする。

〈注 12〉 中等症は重症と軽症の中間にあたるものとする。

〈注 13〉 潰瘍性大腸炎による臨床症状 (排便回数、顕血便) を伴わない赤沈や CRP の高値のみで中等症とは判定しない。

〈注 14〉 重症の中でも特に症状が激しく重篤なものを劇症とし、発症の経過により、急性劇症型と再燃劇症型に分ける。劇症の診断基準は以下の 5 項目をすべて満たすものとする。

- ①重症基準を満たしている。
- ②15 回/日以上血性下痢が続いている。
- ③38℃ 以上の持続する高熱がある。
- ④10,000/mm<sup>3</sup> 以上の白血球増多がある。
- ⑤強い腹痛がある。

## D. バイオマーカーによる鑑別診断・活動性・重症度判定

蛍光酵素標識免疫測定法 (FEIA 法)、ELISA 法、LA 法により測定する便中カルプロテクチンは、過敏性腸症候群などの鑑別に有用である。ただし、下痢や腹痛などの症状が 3 月以上持続する患者で、肉眼的血便が認められない患者において、内視鏡前の補助検査として実施する。血便がある場合には内視鏡検査を優先して行う。

定量的免疫学的便潜血法、便中カルプロテクチン (FEIA 法、ELISA 法、LA 法、金コロイド法、イムノクロマト法) やロイシンリッチ  $\alpha$  2 グリコпротеイン (LRG) などのバイオマーカーは活動性・重症度の判定に参考となる。なお、便中カルプロテクチンと LRG は病態把握を目的として測定する場合、保険診療上は 3 ヶ月に 1 回を限度として算定となる (便中カルプロテクチン、LRG、下部消化管内視鏡検査は同月中にはどれか一つのみしか算定できない)。

## E. 活動期内視鏡所見による分類

軽度 mild

中等度 moderate

強度 severe

診断基準は下表の如くである。

炎症	内視鏡所見
軽度	血管透見像消失 粘膜細顆粒状 発赤、アフタ、小黄色点
中等度	粘膜粗ぞう、びらん、小潰瘍 易出血性 (接触出血) 粘血膿性分泌物付着
強度	広汎な潰瘍 著明な自然出血

〈注 15〉 内視鏡的に観察した範囲で最も所見の強いところで診断する。内視鏡検査は前処置なしで短時間に施行し、必ずしも全大腸を観察する必要はない。

## F. 臨床経過による分類

再燃寛解型 relapse-remitting type

慢性持続型 chronic continuous type

急性劇症型 (急性電撃型) acute fulminating type

初回発作型 first attack type

〈注 16〉慢性持続型は初回発作より 6 ヶ月以上活動期にあるもの。

〈注 17〉急性劇症型（急性電撃型）はきわめて激的な症状で発症し、中毒性巨大結腸症、穿孔、敗血症などの合併症を伴うことが多い。

〈注 18〉初回発作型は発作が 1 回だけのもの、しかし将来再燃をきたし、再燃寛解型となる可能性もある。

## G. 病変の肉眼所見による特殊型分類

偽ポリポーシス型  
萎縮性大腸炎型

## H. 治療反応性に基づく難治性潰瘍性大腸炎の定義

1. 厳密なステロイド療法にありながら、次のいずれかの条件を満たすもの。
  - ① ステロイド抵抗例（プレドニゾン 1～1.5mg/kg/日の 1～2 週間投与で効果がない）
  - ② ステロイド依存例（ステロイド漸減中の再燃）
2. ステロイド以外の厳密な内科的治療下にあるが、頻回に再燃をくりかえすあるいは慢性持続型を呈するもの。

## I. 回腸囊炎の診断基準

### I. 概念

回腸囊炎（pouchitis）は、自然肛門を温存する大腸（亜）全摘術を受けた患者の回腸囊に発生する非特異的炎症である。原因は不明であるが、多くは潰瘍性大腸炎術後に発生し、家族性大腸腺腫症術後の発生は少ないことより、潰瘍性大腸炎の発症機序との関連が推定されている。

### II. 回腸囊炎の診断

#### 1. 項目

- a) 臨床症状
  - 1) 排便回数の増加
  - 2) 血便
  - 3) 便意切迫または腹痛
  - 4) 発熱（37.8 度以上）
- b) 内視鏡検査所見
  - 軽 度：浮腫、顆粒状粘膜、血管透見像消失、軽度の発赤
  - 中等度：アフタ、びらん、小潰瘍\*、易出血性、膿性粘液
  - 重 度：広範な潰瘍、多発性潰瘍\*、びまん性発赤、自然出血

\*：staple line ulcer のみの場合は、回腸囊炎の内視鏡所見とは区別して所見を記載する。

#### 2. 診断基準

少なくとも 1 つの臨床症状を伴い中等度以上の内視鏡所見を認める場合。また、臨床症状にかかわらず内視鏡的に重症の所見を認める場合は回腸囊炎と診断する。除外すべき疾患は、感染性腸炎（サルモネラ腸炎、キャンピロバクタ腸炎、腸結核などの細菌性腸炎、サイトメガロ

ウイルス腸炎などのウイルス腸炎、寄生虫疾患）、縫合不全、骨盤内感染症、術後肛門機能不全、クローン病などがある。抗菌剤をはじめとする治療に反応しない、治療薬剤の休薬が困難、年 3 回以上の回腸囊炎による臨床症状の増悪がある症例は「難治例」と定義する。

## J. 潰瘍性大腸炎術後症例の重症度基準

### I. 概念と診断基準

潰瘍性大腸炎手術例のうち、以下の症例は術後生活の質（QOL）の低下がみられることから、通常の術後治療に加えて新たな治療、または経過観察が必要であり、難治例としての積極的な治療の継続を必要とする症例である。

#### 1) 回腸囊機能不全

頻回の排便、生活に支障を来す漏便や排便困難（注 19）、持続する肛門周囲瘻孔、骨盤内膿瘍の合併など。

#### 2) 難治性回腸囊炎

慢性回腸囊炎、頻回の回腸囊炎、長期の治療継続例など（注 20）。

#### 3) 難治性腸管外合併症（注 21）

難治性壊疽性膿皮症、難治性ぶどう膜炎、治療継続が必要な末梢関節炎（関節リウマチ合併例を除く）など。

#### 4) 大腸以外の高度消化管病変

高度の十二指腸炎、小腸炎など。

#### 5) その他

頻回の脱水などの代謝性合併症など。

〈注 19〉 常時おむつの使用が必要で肛門周囲のびらんを伴う症例、狭窄などにより自然排便が困難な症例など。

〈注 20〉 I. 回腸囊炎の診断基準の項、II-2 診断基準における「難治例」に相当する症例。

〈注 21〉 強直性脊椎炎、仙腸関節炎は指定難病 271 として追加申請\*する。また、術後改善しない成長障害は除く。

\*：人工肛門関連合併症、術後排尿障害は「ぼうこう又は直腸機能障害」で身体障害者の申請を行う。

## 潰瘍性大腸炎診断手順のフローチャート

