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３年度）

治療指針･ガイドラインの改訂プロジェクト
内科治療指針総括

研究分担者　氏名　中村志郎[1](内科統括責任者)、長沼 誠[2]（治療指針総論、潰瘍性大腸炎改訂プロジェクトリーダー)、渡辺憲治[3]（治療指針総論、クローン病改訂プロジェクトリーダー)、松浦 稔[4]（腸管外合併症改訂プロジェクトリーダー)、清水俊明[5]（小児 IBD 改訂プロジェクトリーダー)
所属施設　大阪医科薬科大学第２内科[1]、関西医科大学内科学第三講座[2]、兵庫医科大学 炎症性腸疾患センター 内科[3]、杏林大学医学部 消化器内科学[4]、順天堂大学 小児科[5]

研究要旨：炎症性腸疾患診療の標準化を目指し改訂作業を行った。まず、炎症性腸疾患診療の進歩に伴い増加した治療原則の部分について、両疾患で共通する部分も多いため、明確化と簡素化を意図し、治療指針総論が創設された。今年度の新たな追加承認治療として潰瘍性大腸炎では、抗 TNF-α阻害薬のアダリムマブ高用量寛解維持療法と血球成分除去療法の維持療法が、クローン病では難治性複雑痔瘻に対する脂肪組織由来幹細胞ダルバドストロセルと、短腸症候群に対する GLP-2 アナログ製剤のテデュグルチドが追記されている。その他、潰瘍性大腸炎ではインフリキシマブ寛解維持中の休薬と再燃、チオプリン製剤の患者別至適用量、トファシチニブ使用時の安全性に関する注意喚起などが追記され、内科治療に関するフローチャートもバージョンアップされている。クローン病の方でも、治療原則で喫煙が本症の予後不良因子となる事実と禁煙の推奨が追記された。小児について、潰瘍正大腸炎では、成人版の改訂に準じ、治療原則、フローチャートのバージョンアップ、クローン病では、最新の ECCO ガイドライン改定に応じて、治療原則とフローチャートが大幅に改訂された。また、今年度小児潰瘍性大腸炎に対しても承認されたアダリムマブの投与方法の詳細が紹介され、さらに現時点で小児の適応が認められていない各種分子標的薬についても、治療の際に目安となる投与方法について記載が追加されている。また、移行期チェックリストも最新版へと改訂された。腸管外合併症治療指針では、新たに腸管外合併症の総説、皮膚病変に帯状疱疹が追加され、関節痛・脊椎関節炎を中心に全般的な記載内容の改訂が行われ、より診療現場で実用性の高い治療指針が策定された。

治療指針総論作成 共同研究者
中村志郎[1]、江﨑幹宏[2]、加藤真吾[3]、横山 薫[4]、三上洋平[5]、内野 基[6]、水落建輝[7]、清水泰岳[8]、(大阪医科薬科大学 第二内科[1]、佐賀大学医学部内科学講座 消化器内科[2]、埼玉医科大学総合医療センター消化器・肝臓内科[3]、北里大学医学部 消化器内科[4]、慶應義塾大学医学部 消化器内科[5]、兵庫医科大学 消化器外科学講座 炎症性腸疾患外科[6]、久留米大学 小児科[7]、国立成育医療研究センター 消化器科/小児炎症性腸疾患センター[8])

潰瘍性大腸炎治療指針改定 共同研究者
中村志郎[1]、松岡克善[2]、小林 拓[3]、松浦 稔[4]、猿田雅之[5]、加藤真吾[6]、加藤 順[7]、横山 薫[8]、石原俊治[9]、小金井一隆[10]、内野 基[11]、水落建輝[12]、虻川大樹[13]、仲瀬裕志[14]（大阪医科薬科大学 第二内科[1]、東邦大学医療センター佐倉病院 消化器内科[2]、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[3] 、杏林大学医学部 消化器内科学[4]、東京慈恵会医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科[5] 、埼玉医科大学総合医療センター 消化器・肝臓内科[6]、千葉大学大学院医学研究院 消化器内科[7]、北里大学医学部 消化器内科[8]、島根大学医学部 内科学講座(内科学第二)[9]、横浜市立市民病院 炎症性腸疾患科[10]、兵庫医科大学 消化器外科学講座 炎症性腸疾患外科[11]、久留米大学医学部 小児科[12]、宮城県立こども病院 総合診療科・消化器科[13]、札幌医科大学医学部 消化器内科学講座[14]

クローン病治療指針改定 共同研究者

中村志郎[1]、江﨑幹宏[2]、柿本一城[1]、竹内 健[3]、長堀正和[4]、馬場重樹[5]、平井郁仁[6]、平岡佐規子[7]、穂苅 量太[8]、三上 洋[9]、内野 基[10]、小金井一隆[11]、東 大二郎[12]、新井勝大[13]、清水泰岳[13]、仲瀬裕志[14]、(大阪医科薬科大学 第二内科[1]、佐賀大学医学部内科学講座 消化器内科[2]、辻仲病院柏の葉 消化器内科・IBD センター[3]、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[4]、滋賀医科大学医学部附属病院 光学医療診療部[5]、福岡大学医学部 消化器内科学[6]、岡山大学病院 炎症性腸疾患センター[7]、防衛医科大学校 消化器内科[8]、慶応義塾大学医学部 消化器内科[9]、兵庫医科大学 消化器外科学講座 炎症性腸疾患外科[10]、横浜市立市民病院 炎症性腸疾患科[11]、福岡大学筑紫病院 外科[12]、国立成育医療研究センター 消化器科/小児炎症性腸疾患センター[13]、札幌医科大学医学部 消化器内科学講座[14]

炎症性腸疾患の腸管外合併症治療指針改訂 共同研究者 （関節痛･関節炎）猿田雅之[1]、小林 拓[2]、新井勝大[3]、岸本暢將[4]（皮膚）松浦 稔[5]、平井郁仁[6]、松岡克善[7]、樋口哲也[8]、（血栓塞栓症）加藤真吾[9]、渡辺憲治[10]、内野 基[11]、（原発性硬化性胆管炎・膵炎）新﨑信一郎[12]、長沼誠[13]、虻川大樹[14]

（血管炎）髙木智久[15]、加藤 順[16]、藤井俊光[17]（東京慈恵会医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科[1]、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[2]、国立成育医療研究センター 消化器科/小児炎症性腸疾患センター[3] 、杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科学[4]、杏林大学医学部 消化器内科学[5]、福岡大学医学部 消化器内科学[6]、東邦大学医療センター佐倉病院 消化器内科[7] 、東邦大学医療センター佐倉病院 皮膚科[8] 、埼玉医科大学総合医療センター 消化器・肝臓内科[9]、兵庫医科大学 炎症性腸疾患センター 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]、大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学[12]、関西医科大学 内科学第三講座[13] 、宮城県立こども病院 総合診療科・消化器科[14]、京都府立医科大学医学研究科 消化器内科学教室[15]、千葉大学大学院医学研究院 消化器内科学[16]、東京医科歯科大学 消化器内科[17])

小児 IBD 治療指針改定 共同研究者 水落建輝[1] 清水泰岳[2]、熊谷秀規[3]、石毛 崇[4]、虻川大樹[5]、新井勝大[2]、、井上幹大[6]、内田恵一[7]、工藤孝広[8]、岩間 達[9]、国崎玲子[10]、渡辺憲治[11]、長沼 誠[12]、中村志郎[13] （久留米大学医学部 小児[1]、国立成育医療研究センター 消化器科/小児炎症性腸疾患センター[2]、自治医科大学 小児[3]、群馬大学大学院 小児科[4]、宮城県立こども病院 総合診療科・消化器科[5] 、藤田医科大学小児外科[6]、三重県立総合医療センター小児外科[7]、順天堂大学医学部 小児[8]、、埼玉県立小児医療センター 消化器・肝臓科[9]、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[10]、兵庫医科大学 炎症性腸疾患センター 内科[11]、関西医科大学 内科学第三講座[12]、大阪医科薬科大学 第 2 内科[13])

A. 研究目的

一般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）を元に海外や本邦の新たなエビデンスや知見、ならびに新たに保険承認された治療薬や検査についても

迅速に取り入れ、日本消化器病学会編集の診療ガイドラインとの整合性も図りつつ、常に内容をアップデートすることで、最新の情報を提供し、本邦における炎症性疾患診療の標準化と質の向上に寄与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

治療指針総論について、両疾患の治療原則が、共通点多く肥大化したため、明確化と簡素化を意図に、治療指針総論が総説され、治療理念、薬剤使用に伴う注意点、小児･妊婦・高齢者・悪性疾患既往患者への治療、免疫抑制的治療に伴う感染症対策、ワクチン接種、移行期治療についてまとめられた。

潰瘍性大腸炎内科治療指針の改定について、まず、今年度の新規承認治療として抗 TNF-α阻害薬アダリムマブの高用量寛解維持療法、初回投与 4 週間以降の用量・用法、および血球成分除去療法の維持療法として原則 2 週に 1 回の頻度で 48 週間までの治療が可能となったことが記載された。その他に、TNF-α阻害薬のインフリキシマブで寛解維持治療中の休薬に伴う再燃リスク、UC 経過中の CMV 腸炎合併診断時の内視鏡所見 打ち抜き潰瘍の診断的意義、チオプリン製剤使用時の個別患者における至適用量調節の必要性、JAK 阻害薬トファシチニブ使用時の帯状疱疹を含む併発症などについて注意喚起がなされ、診断手順、内科治療のフローチャート、表についてもバージェンアップされた。

クローン病内科治療指針の改定について、今年度の新規治療として、難治性複雑痔瘻に対する脂肪組織由来幹細胞ダルバドストロセルと、短腸症候群に対する GLP-2 アナログ製剤のテデュグルチドが追記された。ダルバドストロセルの適応と治療については、大腸肛門病学会が承認する専門施設、専門医の判断を必要とすることが注意喚起され、テデュグルチドについても、薬剤投与方法以外に、短腸症候群の全体的な管理上のポイントについても明記された。また、クローン病の治療原則に喫煙が本症の予後不良因子となること、禁煙の推奨が追加された.

炎症性腸疾患の腸管合併症治療指針の改定について、今年度は、関節痛・関節炎、皮膚、血栓症、原発性硬化性胆管炎の各記載内容の brush up に加え、新たな項目として膵炎と血管炎を追加され、各合併症の冒頭に、診療上のポイントとなる要点が示され、より実診療での利便性の向上が図られている。

小児 IBD 治療指針改定について、潰瘍性大腸炎では、成人版の改訂に準じ、治療原則、フローチャートのバージョンアップが行われている。クローン病では、昨年改定された最新版の ECCO ガイドラインに対応し、治療原則とフローチャートが大幅に改訂され、症例個々の予後不良因子を基に、TNF-α阻害薬の介入タイミングに遅れを生じないよう注意喚起が示されたた。潰瘍性大腸炎では、今年度小児に適応が承認されたアダリムマブの投与方法の詳細が紹介されている。また、両疾患の小児診療の現場で

使用される場合もある、各種分子標的薬に関しても、治療の際に目安となる具体的な投与方法について記載が追加された。移行期のチェックリストも最新版へと改訂された。

考察

治療指針では、炎症性腸疾患診療の進歩に伴う記載内容量の増加について、今年度は潰瘍性大腸炎とクローン病の両疾患で共通する治療原則の部分を中心に、治療指針総論が総説され、内容の明確化と簡素化が図られた。

両疾患で今年度、新たに承認された新規治療について、使用の適応、使用法、安全性に関する注意喚起が、追加されている。また、本文ならびに、内科治療のフローチャート、表、についても、診療現場でより正確で理解しやすい形式にバージョンアップされた。

腸管外合併症治療指針についても、従来からの記載内容、要点解説が修正され、皮膚病変には、JAK 阻害薬の普及に伴い増加が予想される帯状疱疹が新たな項目として追加されている。

小児治療指針についても、最新の海外ガイドラインや成人版の改訂に準じたバージョンアップが行われ、小児適応となった生物学的製剤のみならず、臨床現場でしばしば適応される各種薬剤の目安となる使用法についても、治療の有効性と安全性への配慮の面から、記載が行われている。さらに診療現場で、実際的かつ活用的な改訂が行われた。

D. 結論

治療の標準化と質の向上を目指して新たな治療指針改訂が行われた。

E. 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

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 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

特記事項無し