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　氏名　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　役職　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]（大阪医科薬科大学第二内科[1]、兵庫医科大学 炎症性腸疾患センター 内科[2]、佐賀大学医学部内科学講座消化器内科[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

①潰瘍性大腸炎とクローン病の共通する記載内容部分を総論として新設、移行する。
②喫煙、ダルバドストロセル、短腸症候群とテデュグルチドに関する追記と、「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」の内容を参考に、「Ⅴ．狭窄の治療」の記載内容確認、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、2021 年 6 月と 7 月の WEB 会議や頻繁なメール会議等で議論、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． 総論の新設

炎症性腸疾患の病因・病態の解明に伴う治療法の進歩に加え、実際の治療上の注意点も明確となってきたことにより、治療指針の記載が詳細かつ複雑化してきた。またこれに伴い、潰瘍性大腸炎

およびクローン病の治療指針に関する記載で共通する部分も数多く見られるようになってきた。このため共通する記載を治療指針の冒頭にまとめて記載し、従来の記載部分も含めた全体を理解し易くすることを意図して、新たに総論を創設した。

２．治療原則における喫煙に関する追記

「喫煙者は非喫煙者と比較して、疾患の増悪、初回手術、術後再発のリスクが高いことが報告されている。一方、禁煙した患者では、これらのリスクは非喫煙者とほぼ同等と報告されており、禁煙専門外来への紹介など、禁煙を勧めることが望ましい。」と追記した。

３．肛門部病変に対するダルバドストロセル

Ⅳ．肛門部病変に対する治療の項に下記を追記した。

「非活動期又は軽症の活動期クローン病患者における複雑痔瘻の治療として、ヒト（同種）脂肪組織由来幹細胞懸濁液（ダルバドストロセル）が適応承認された。本剤の使用は、少なくとも１つの既存治療薬による治療を行っても効果が不十分である場合に限るとされ、関連学会との協力により作成された適正使用指針や実施する施設、医師の要件が示されており、専門の外科医・肛門医に適応の判断を含め、紹介する。(外科治療指針を参照)」

４．短腸症候群に対する治療の追記

Ⅶ．短腸症候群の治療を新設し、下記の内容を記載した。

「クローン病では腸管切除や腸管機能の低下に伴い短腸症候群（short bowel syndrome: SBS）を合併することがある。短腸症候群は腸管切除により小腸の機能障害を呈し、標準的な経口あるいは経腸栄養により水分、電解質、主要栄養素、微量栄養素の必要量が満たされない状態と定義される。短腸症候群では脱水や低栄養状態、電解質異常（低ナトリウム血症や低マグネシウム血症など)、ビタミン欠乏症（脂溶性ビタミンやビタミンB12など）をきたしやすく、適切にモニタリング、治療を行う必要がある。

腸管切除術後１年程度は腸管の順応に時間を要するため必要に応じて経静脈的に栄養投与や補液を行う。順応期間を経ても継続的な経静脈サポートが必要な患者の中で経静脈的な栄養投与量や補液量が安定した、あるいはそれ以上低減することが困難と判断された患者に限りテデュグルチドの使用を検討する。テデュグルチドは皮下注製剤であり、１日１回0.05 mg/kgを投与する。投与中に有効性の評価を断続的に行い、成人では12ヶ月、小児では投与６ヶ月後に有効性を判断し、投与継続の必要性を検討する。テデュグルチドの使用にあたっては本人・家族に効果と副作用について詳しく説明し、十分な理解の上に投与を開始することが望ましい。」

５．狭窄の治療における記載内容の検討

「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」の内容を参考に、「Ⅴ．狭窄の治療」の記載内容確認についての修正、追記の必要性を検討したが、特に修正、追記は必要ないと判断した。

６．治療指針の図の改訂

上記の改訂内容を反映して、下記赤字部分の如く、図の改訂を行った。

D.　考察

炎症性腸疾患の治療が精緻になるに従い、注意事項に関する注釈が多くなり、今後、本指針が読み難くなることが危惧されていた。また潰瘍性大腸炎治療指針と共通する事項も多かった。このため総論を新設したことは、今後の治療指針にとって大きな改革となった。

今年度は2剤の関連する薬剤は新規承認され、短腸症候群や喫煙も含め、従来になかった内容を追記し、内容を充実させた。

次年度は治療指針に関するフローチャートやメトロニダゾールに関する追記も検討して参りたい。

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3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	肛門部病変の治療	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 ・肛門狭窄：経肛門的拡張術 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 ヒト(同種)脂肪組織由来幹細胞 複雑痔瘻に使用されるが、適応は要件を満たす専門医が判断する	【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

短腸症候群に対してテデュグルチドが承認された（適応等の詳細は添付文書参照のこと）

※（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。
＊：現在保険適用には含まれていない