

炎症性腸疾患の腸管外合併症治療指針の改訂

研究協力者：松浦 稔，杏林大学医学部消化器内科学 准教授

研究要旨：炎症性腸疾患(IBD)の腸管外合併症は IBD 患者の QOL や長期予後にも影響する。しかし、その症状は多彩であり IBD 専門家においても診断や治療に悩む場合も少なくない。また一般診療医の間では IBD の腸管外合併症そのものについて十分認知されているとは言い難い。本プロジェクトでは IBD 腸管外合併症の診断と治療のポイントをまとめ、その存在を広く啓蒙し、各領域の専門家と連携した IBD 診療の基盤となる IBD 腸管外合併症治療指針の見直しと改訂を行った。

共同研究者

中村志郎（大阪医科大学第二内科）、猿田雅之（東京慈恵会医科大学内科学講座 消化器・肝臓内科）、小林拓（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）、新井勝大（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）、平井郁仁（福岡大学医学部消化器内科学）、松岡克善（東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科）、樋口哲也（東邦大学医療センター佐倉病院皮膚科）、加藤真吾（埼玉医科大学総合医療センター消化器・肝臓内科）、渡辺憲治（兵庫医科大学炎症性腸疾患センター内科）、内野基（兵庫医科大学消化器外科学講座 炎症性腸疾患外科）、長沼誠（関西医科大学内科学第三講座）、新崎信一郎（大阪大学大学院医学研究科消化器内科学）、虻川大樹（宮城県立こども病院 総合診療科・消化器科）、高木智久（京都府立医科大学医学研究科 消化器内科学教室）、加藤順（千葉大学大学院医学研究院消化器内科学）、藤井俊光（東京医科歯科大学消化器内科）、岸本暢将（杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科）

A. 研究目的

本プロジェクトでは IBD 診療を行う上で知っておくべき重要な腸管外合併症を中心に、その診断と治療の基本的事項やポイントをまとめ、IBD

診療に携わる医療者全般に広く周知し、IBD の腸管外合併症の存在を広く啓蒙する。さらに各領域の専門家と連携した IBD 診療の基盤となるように国内外からのガイドラインや新しいエビデンスを取り入れながら、IBD の腸管外合併症治療指針の内容を定期的に見直し改訂する。

B. 研究方法

令和2年度改訂版で取り上げられた各々の腸管外合併症（関節痛・脊椎関節炎、皮膚病変、血栓塞栓症、原発性硬化性胆管炎・膵炎、血管炎）について国内外のガイドラインや新しいエビデンスを文献的に調査し、今年度の改訂内容に取り入れた。また本治療指針の冒頭部に IBD の腸管外合併症に関する総括的な記述（総論）を追加した。

C. 研究結果

以下に本年度の主な改訂内容について列挙する。

1) 総論の追加

腸管外合併症と腸管外徴候(EIM)の定義について記載した。その上で、IBD 診療での重要性を鑑み、腸管外徴候(EIM)のみならず IIBD の日常診療で遭遇する頻度の高い腸管外の併存疾患や IBD 治療に伴う腸管外病変も含め、本治療指針では腸管外合併症として取り上げることを明記し

た。加えて、発生頻度の高い腸管外徴候(EIM)の種類やその頻度、IBDの発症時期や疾患活動性との関連性についても記載した。

2) 関節痛・脊椎関節炎

IBD患者に合併する脊椎関節炎の診断の鍵となる炎症性腰背部痛(IBP)の定義と説明を追加した。また本治療指針ではIBD実臨床での活用を考えて、IBD診断が確定している患者の脊椎関節炎をIBD関連脊椎関節炎(IBM-related SpA)とし、さらに主な罹患部位から体軸優位型と末梢優位型に分類した。それに合わせてIBDに合併する関節障害の診断フローチャートも改訂した。

3) 皮膚病変

IBD腸管外合併症の皮膚病変として、帯状疱疹を追加し、疫学、診断・鑑別のポイント、治療、他科専門家へのコンサルトのタイミング等について記載した。

4) 血栓塞栓症

本調査研究班で行った全国多施設アンケート調査から得られた新たなエビデンスが公表されたため、その内容を本年度の改訂内容に追記した。

5) 原発性硬化性胆管炎・膵炎

小児肝疾患領域では原発性硬化性胆管炎(PSC)・自己免疫肝炎(AIH)オーバーラップ症候群ならびに自己免疫性硬化性胆管炎(ASC)はよく知られた重要な疾患概念である。そのため、本治療指針のPSCの項目で小児関連の記述を一部追記、修正した。

6) 血管炎

IBD患者に合併するIgA血管炎についての新たな文献報告があり、今回の改訂内容に追記した。

D. 考察

IBDの腸管外合併症の発生頻度は必ずしも高くなく、その診断や治療にもしばしば難渋する。そのため、IBD診療の携わる医療従事者にIBDの腸管外合併症について広く啓蒙することが重要である。またIBDの腸管外合併症には発生頻度が低くても患者QOLや生命予後にも大きく影響し得る合併症が存在するため、各領域の専門家との

連携した診療体制の構築が必要である。今回の治療指針の改訂では臨床的に重要な合併症に絞り、個々の腸管外合併症についても細かな項目の記載は控え、その発見や早期診断のポイントや他の診療科との連携を念頭に置いた記載(紹介すべきタイミングなど)を中心とした。また腸管外合併症の各論に先立って冒頭部に総括的な記述(総論)を追記し、IBDの腸管外合併症についての全体像の把握や本治療指針の対象とその位置付けも明記した。今後の課題としては、引き続き各領域の専門家との意見交換を行いながら必要な改訂を行うこと、IBDの腸管外合併症に対する理解を促すためにも視覚的に把握できる画像アトラスの作成が必要と考えられた。

E. 結論

本プロジェクトで作成するIBDの腸管外合併症治療指針がIBD診療に関わる一般診療医へIBD腸管外合併症を広く啓蒙し、その適切なマネージメントの指針となるように、今後も定期的な改訂が必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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*. 2021;56:489-526.
2. 松浦 稔. 炎症性腸疾患の治療 合併症の診断とマネージメント IBDにおける皮膚病変 *日本臨床* 80: 510-514, 2022

3. 松浦 稔. 最新のガイドラインからみた IBD 領域における合併症対策 感染症を含めて IBD Research 15: 161-166, 2021

2. 学会発表

1. 松浦 稔、本澤有介、山本修司、仲瀬裕志. 潰瘍性大腸炎とサイトメガロウイルス感染. 第 58 回日本消化器免疫学会総会, 京都, 2021 年 7 月

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
なし。

本治療指針の対象と位置付け

炎症性腸疾患 (IBD) では消化管以外の臓器にも様々な病変を生じ、これらを総称して腸管外合併症 (extraintestinal complications)、あるいは腸管外徴候 (Extraintestinal manifestations; EIM) と呼ばれる¹⁾。両者について明確な定義は定められていないが、「腸管外合併症」は腸管炎症の直接的あるいは間接的な影響により消化管以外の臓器に生じる障害 (病変) とされる¹⁾。一方、「腸管外徴候」はIBD患者にみられる腸管外に生じる炎症性病変に基づく病変であり、その病因为腸管炎症に関連する、あるいはIBDとは独立した慢性炎症、あるいはIBDと共通の環境や遺伝的素因を持つものと提唱されている²⁾。本治療指針ではIBD診療での重要性を鑑み、腸管外徴候のみならず、遭遇する頻度の高い腸管外の併存疾患やIBD治療に伴う腸管外病変も含め、腸管外合併症として取り上げる。本指針はIBD患者の腸管外合併症を診断、治療する際に標準的に推奨されるものとして、文献的エビデンス、日本におけるIBD診療の現状をもとに、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。

IBDの主な腸管外徴候 (EIM)

IBD患者に生じる腸管外徴候は多彩であり、罹患臓器や合併症の種類によってもその発生頻度は様々である。罹患頻度の高い臓器としては筋骨格系 (関節痛、脊椎関節炎など)、皮膚 (結節性紅斑、壊疽性膿皮症など)、肝胆道系 (原発性硬化性胆管炎など)、眼 (虹彩炎、ブドウ膜炎など) が挙げられる^{1,3)}。その他、心血管系 (大動脈炎候群、血栓塞栓症など)、腎・泌尿器系 (尿管結石症、腎炎など) など、中には発生頻度は低くてもIBD患者のQOLや生命予後に大きく影響し得るものもあり、IBDの診療にあたっては腸管外徴候の存在について十分留意する。またIBDの腸管外徴候はUC、CDのいずれの疾患にも認められ、約40%の患者で複数の腸管外徴候を有する⁴⁾。腸管外徴候の発症時期について、約25%の症例はIBD発症に先行して認められ、その後のIBDの発症にも注意する⁴⁾。それぞれの腸管外徴候については、IBDの疾患別における合併率、性差、IBDの疾患活動性との相関の有無など異なった特徴が認められる¹⁾。IBD腸管外合併症の診断と治療に際しては、治療薬の有害事象との鑑別や各領域の専門的知識を必要とする場合も多く、他科専門医と連携しながら診療にあたる⁵⁾。

I. 関節痛・脊椎関節炎

- ・関節障害は最も高頻度に認められるIBDの腸管外合併症であり、関節痛は約40~50%、関節炎は約10~20%に発生する⁶⁾。
- ・IBDに伴う関節障害は、脊椎関節炎 (spondyloarthritis: SpA) があり、IBD-related SpAと称される。脊椎や仙腸関節などの体軸関節を主とする体軸優位型脊椎関節炎 (axial dominant SpA)と、手・肘・膝・足関節などの末梢関節を主とする末梢優位型脊椎関節炎 (peripheral dominant SpA)がある。
- ・IBD領域ではIBD-related SpAを、主な罹患部位からaxial SpAとperipheral SpAという用語で分類することが多いが、脊椎関節炎専門領域の疾患概念から策定された本邦の分類基準では、IBDに伴う関節炎は末梢性脊椎関節炎 (peripheral SpA: pSpA) に分類されるため、混同しないように注意する必要がある。本章では便宜上、IBD-related SpAの分類をaxial dominant SpA (axSpA)、peripheral dominant SpA (pSpA) と表記することとした。
- ・体軸優位型の関節炎では、著しい可動域制限や強直性脊椎炎のような脊椎靭帯の竹状骨化 (Bamboo sign) を認める場合があり、リウマチ専門医と共同で管理する必要がある。

1) 診断のポイント

診断フローチャート (図1) のように、まずは機械性の関節痛と関節炎の鑑別が大切で、診察時に関節の腫脹や圧痛の有無を確認した後、適宜、画像検査を行う。また、関節障害の合併を疑う所見として、3ヶ月以上持続する腰・背部痛 (臀部痛含む) があり、脊椎の炎症や仙腸関節炎などSpAを疑うきっかけとなる。また、より特異性の高い基準として炎症性腰背部痛 (Inflammatory Back Pain: IBP) があり基準を表1⁷⁾に示す。

現在の国際脊椎関節炎評価学会 (ASAS) の疾患概念から策定された分類基準では、IBDに伴う全てのSpAは、pSpAに分類される⁸⁾が、その診断は「関節炎または付着部炎または指趾炎」に加え、次のSpA徴候 (ぶどう膜炎、乾癬、IBD、先行する感染症、HLA-B27陽性、画像上の仙腸関節炎) のうち1項目以上、または、その他のSpA徴候 (関節炎、付着部炎、指趾炎、IBP (既往を含む)、SpAの家族歴 (2親等以内に強直性脊椎炎、乾癬、急性ぶどう膜炎、反応性関節炎、IBDがないか)) のうち2項目以上で、確定診断となる⁸⁾。本章ではIBD実臨床での活用を考えて、IBD診断が確定している患者の脊椎関節炎をIBD関連脊椎関節炎 (IBD-related SpA) とし、以下に分類する。

現在、腰背部痛が3ヶ月以上持続し、単純X線・MRI

検査などの画像上、「ASAS分類におけるaxSpAの仙腸関節炎画像所見」(表2)⁹⁾を満たしてSpA徴候(表3)⁸⁾のうち1つ以上を認める、もしくはHLA-B27陽性でSpA徴候(表3)のうちHLA-B27以外の2つ以上を認めるものを、体軸性と定義しているため、ここでは、IBDと診断されている患者でこの基準を満たすものを、体軸優位型脊椎関節炎(axial dominant SpA(axSpA))とした。

また、現時点で腰背部痛がなく、手関節・肘関節・膝関節や足関節など末梢関節に関節炎が生じるものを末梢優位型脊椎関節炎(peripheral dominant SpA(pSpA))と呼び、関節炎数が5関節未満で膝や足関節など下肢に多いものが「Type1」で、IBDの活動性に関連して、急性、非対称性、移動性に発症し、関節破壊なく自然軽快する。関節炎数が5関節以上の多関節にわたり、手指関節を含めた上肢の関節に左右対称に生じるものが「Type2」と分類され^{9,10)}、IBDの活動性と関連せず、腸炎症状と同時発現あるいは先行することもある¹¹⁾。関節破壊を伴うことがあるため、関節リウマチ(Rheumatoid Arthritis: RA)との鑑別が難しい場合がある。

表1 炎症性腰背部痛(IBP)の兆候⁷⁾

以下の5項目のうち4項目を認める
① 40歳未満に発症する
② 潜在性に(緩徐に)発症する
③ 運動で軽快する
④ 安静で軽快しない
⑤ 夜間痛があるが起き上がると改善する

図1 IBDに合併する関節障害の診断フローチャート

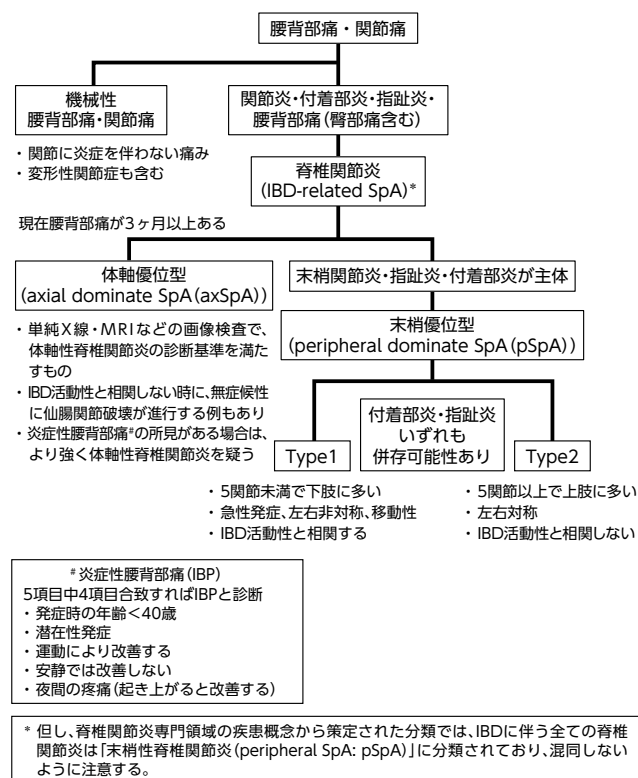


表2 ASAS分類における体軸性脊椎関節炎の仙腸関節炎所見⁹⁾

検査方法	仙腸関節炎所見
X線所見	改訂New York基準に基づき、「両側性でgrade2~4」または「片側性でgrade3~4」 <ul style="list-style-type: none"> grade 0: 正常 grade 1: 疑い(骨縁の不鮮明化) grade 2: 軽度(小さな限局性の骨びらん、硬化。関節裂隙は正常) grade 3: 明らかな変化(骨びらん・硬化の進展と関節裂隙の拡大、狭小化または部分的な強直) grade 4: 関節裂隙全体の強直
MRI所見	SpAに関連する仙腸関節炎を示唆する骨髄浮腫・骨炎を伴う仙腸関節の活動性炎症性病変

表3 脊椎関節炎(SpA)の徴候⁸⁾

① IBP	⑦ IBDの存在
② 関節炎	⑧ NSAIDsに対する良好な反応
③ 付着部炎(踵骨)	⑨ SpAの家族歴あり
④ ぶどう膜炎	⑩ HLA-B27陽性
⑤ 指趾炎	⑪ CRP上昇
⑥ 乾癬	

2) 疫学

IBDに伴う関節障害についての詳細な検討は少なく、わが国では2013年の櫻井らの九州地区アンケート調査¹²⁾では、UC 3,499人の5.5%、CD 2,227人の6.3%に関節炎の合併を認めた。2018年の当研究班で行った全国主要IBD診療施設49施設の専門医に対するアンケート調査では、UC 23,503人の6.8%、CD 14,474人の5.8%に関節炎を認めた¹³⁾。

axSpAのうち仙腸関節炎に関して、欧米ではIBD患者の1~10%に合併し、HLA-B27陽性率が25~75%と報告されている¹⁴⁾。しかし、わが国ではまずHLA-B27保有率が一般人口において約0.3%と低く、その陽性者の10%未満が仙腸関節炎を発症すると想定され、発症率は10万人当たり0.48人と非常に稀である¹⁵⁾。しかし、2018年の当研究班アンケート調査ではIBD総数37,977名の55名(0.14%)と多くの仙腸関節炎(疑い症例も含む)を認めた¹³⁾。一方、pSpAに関して、わが国の既報ではUCの合併頻度は4~35%で、特に全大腸炎型で多いとされたが¹⁶⁾、上述アンケート調査では5.3%に留まった¹³⁾。

注意すべき点として、国際脊椎関節炎評価学会(ASAS)で体軸型に分類される強直性脊椎炎は欧米では患者数が多く、一方、日本では希少難病に指定されているという有病率の違いやHLA-B27陽性率の違いが存在する。また脊椎関節炎を専門とするASASと、IBDを専門とするECCOのガイドラインでも分類法に若干の相違がある。

3) 臨床症状・臨床検査

①臨床症状

関節炎の発症メカニズムや病因論は不明であるが、一般的に腸管病変と同時に悪化することが多い(pSpA Type2を除く)。腰背部痛(臀部痛を含む)を3ヶ月以上認める場合、体軸性の関節炎を疑う。この腰背部痛は、しばしば緩徐に発症し、運動で改善するが安静では改善せず、炎症性腰背部痛(IBP)と呼ばれる。強直性脊椎炎のように脊椎の慢性炎症で、脊椎靭帯に石灰が沈着して固まり、腰の前屈・後屈などの動作ができなくなり生活の質が著しく低下することがあるので注意が必要である。一方、膝や足関節の少数(5関節未満)に急性、非対称性、移動性に炎症を認める場合はpSpA Type1、手指関節を含めた上肢関節の多数(5関節以上)に左右対称の炎症を認める場合はType2のpSpAを疑う。

②検査所見

血液検査では、白血球数の増加、CRP陽性、赤血球沈降速度(ESR)亢進を認めることが多い。ただし、これらの炎症所見はIBD自体の病勢でも認められるので、血液検査だけで活動度を評価するのは難しく、RFや抗CCP抗体は通常陰性である。

画像検査に関して、リウマチ・整形外科専門医はX線検査およびMRI検査で評価することを推奨するが、IBDの日常診療では腹部評価のためにこれらの画像検査のほかCT検査を行うことがあり、同様に所見を認めることが多い。

axSpAでは、肋椎関節に癒合、仙腸関節には片側性あるいは両側性に関節裂隙狭小化、開大、関節面の不整像、骨硬化像、癒合、脊椎には前縦靭帯、後縦靭帯の骨化により脊柱が竹状に変化したBamboo signを認めることがある¹¹⁾。造影MRI検査ではこれらの所見に加えて、仙腸関節の片側性あるいは両側性に軟骨下骨の信号変化(浮腫・脂肪変性・硬化)と、関節間隙や軟骨下骨の一部に造影効果を認める¹⁷⁾。CT検査でも他の検査と同様、仙腸関節や肋椎関節に癒合、椎間板周囲靭帯の骨化を認める。なお、X線検査で明らかな変化が認められない段階でも、MRI検査では仙腸関節や椎体に骨髄浮腫像を認めることがあるので⁹⁾、慎重に経過観察することが望ましい¹¹⁾。

pSpA Type1では、膝や足関節に関節の破壊やびらんを伴わない炎症を認め、RAや乾癬性関節炎とは異なる特徴である。また、造影MRI検査では腱鞘の腫脹や、造影剤による増殖滑膜の増強効果などを認め、全身ガリウムシンチでは帯状の高集積を認める。pSpA Type2は、手指関節を含めた上肢関節の5関節以上に、関節裂隙狭小化、骨びらんなどRA様の関節破壊像を認める。

4) 治療の現状と問題点

現在、IBDに合併するする関節炎に関してエビデンスに基づいた治療法は存在しない。参考になるものと

して、「ECCOの腸管外合併症に関するコンセンサスステートメント(2016年発表)」があり、axSpAに対しては、①リウマチ専門医と共同で管理する必要がある、②集中的な理学療法が効果的である、③短期のNSAIDsは効果的だが長期治療は推奨されない、④スルファサラジンおよびメトトレキサートは効果が限定的である、⑤抗TNF- α 抗体製剤はNSAIDsに不耐性または難治性の症例に有効である、と記載している¹⁴⁾。

pSpA(特にType1)に対しては、①根本である腸炎の治療が末梢性関節炎治療にも有用である、②症状を緩和するために短期NSAIDsまたは局所ステロイド注射が使用可能である、③短期経口ステロイドは効果的ではあるが可能な限り速やかに中止する、一方、pSpA(特にType2)に対しては腸炎の治療でも関節炎が残存することが多く、④持続性関節炎ではスルファサラジンとメトトレキサートは有効性があるかもしれない、⑤抗TNF- α 抗体製剤は治療抵抗性の症例には適切かつ有効である¹⁴⁾など関節炎に対する治療も並行して必要となることが多い。

2021年にRoglerらがGastroenterology誌に発表したIBD腸管外合併症に関する総説¹⁸⁾においても、IBDの関節炎に対する治療に関してエビデンスのあるデータはなく、末梢性関節炎の治療は乾癬領域のpSpAの治療指針が参考になり、axSpAの治療は強直性脊椎炎(AS)の治療指針が参考になると記載され、治療法に関してJAK阻害薬の効果に対する期待感を述べている。しかしながら、概ねECCOのコンセンサスステートメントと同様の記載をするにとどまっている。

わが国においてもこれまで、IBD合併症としての関節障害の治療についての検討は行われておらず、実際のどの薬がよく効くのかはわかっていない。しかし、axSpAでは、NSAIDsなど鎮痛薬や理学療法に加え、抗TNF- α 抗体製剤も有効であることからIBDの病勢も鑑みて投与することが推奨される。pSpAも初期治療としてNSAIDsが効果的だが、漫然とした長期使用はIBDの腸管病変の再燃や増悪を誘発する可能性があり、最低限の期間に留めるべきである。さらに、Type1はIBDの病勢に関連しているため原疾患の治療のみで改善する場合も多いが、Type2はIBDの病勢とは関連しないので関節炎としての治療を行う必要がある。

II. 皮膚病変

- ・ IBDに合併する主な皮膚病変として、結節性紅斑(EN)や壊疽性膿皮症(PG)が挙げられる。
- ・ ENは予後良好で、多くは原病の改善とともに自然消退する。一方、PGはしばしば急性増悪や治療に難渋する場合があります、早期から皮膚科専門医との連携が必要である。
- ・ 抗TNF- α 抗体製剤投与中の乾癬様皮疹やJAK阻害薬における帯状疱疹などIBD治療に関連する皮膚病変の出現に注意する。

皮膚はIBDの腸管外病変が高頻度に認められる臓器の一つであり、IBD患者の約15%に皮膚病変が合併する^{19, 20)}。IBDに合併する主な皮膚病変としては結節性紅斑、壊疽性膿皮症、Sweet病、アフタ性口内炎などが挙げられる。これらの皮膚病変はUC、CDのいずれでも共通して認められることが多いが、疾患別における合併率や腸管病変の病勢との相関など皮膚病変によって異なる特徴もみられる。また抗TNF- α 抗体製剤投与中に生じる乾癬様皮疹など、通常の薬疹とは異なる免疫学的機序により生じる薬剤関連性の皮膚病変にも留意する必要がある。

1) 結節性紅斑(erythema nodosum : EN)

ENは皮下脂肪組織に生じる脂肪織炎の一病型であり、病理組織学的にはリンパ球、組織球、好中球の浸潤を伴う隔壁性脂肪織炎を呈する。ENの多くは特発性(約55%)であるが、感染症(上気道感染、特に溶連菌など)、サルコイドーシス、薬剤性(サルファ剤、経口避妊薬、抗菌薬など)、妊娠、免疫関連疾患(IBD、ベーチェット病など)など様々な疾患や病態に伴い、症候性に出現する²¹⁾。ENはIBD患者に合併する皮膚病変の中では最も多く(1.2~6.2%)、疾患別ではCD、性別では女性に多い^{19, 22)}。また眼や関節病変、大腸に限局した腸管病変、壊疽性膿皮症を有するIBD患者に多い²²⁾。

①診断のポイント

典型像は下腿伸側に好発する発赤を伴う有痛性の皮下結節であり、左右対称性に多発することが多い。時に大腿、足関節やその近傍、上肢などにも生じるが、顔面や体幹部は稀である。下腿伸側や足関節周囲に局所の熱感と圧痛を伴う膨隆した紅斑を認める場合には本症を疑う。ENの診断は通常、臨床所見に基づいて行われ、典型例では皮膚生検を行わなくても診断は可能である。

②治療およびコンサルテーションのタイミング

ENはIBDの病勢と相関することが多く、治療は原病のコントロールが基本となる。ENの予後は良好で、その多くは癒痕を残すことなく自然消褪する。対症療法と

しては安静、冷却、下肢挙上、鎮痛剤(NSAIDs)などが挙げられる。しかし、NSAIDsはIBDの増悪を招くリスクがあり、漫然とした使用は避け、最低限の使用に留めるべきである。症状が強い場合、治療抵抗例あるいは再発を繰り返す例では、ステロイド、チオプリン製剤、抗TNF- α 抗体製剤などが有効な場合があり、皮膚科専門医と連携した上で治療法を決定することが望ましい。

2) 壊疽性膿皮症(Pyoderma Gangrenosum : PG)

PGは強い疼痛を伴い皮膚の壊疽性潰瘍を特徴とする慢性および再発性疾患で、臨床病型としては潰瘍型(最も多い)、膿疱型、増殖型、水疱型の4つがある。PG患者の約50%に何らかの基礎疾患を合併し、なかでもIBDが最も多い。一方、IBDにPGを合併する頻度は0.3~2.2%とENに比べ低く、一般に大腸病変を有するIBD症例に認められ、疾患別ではUC、性別では女性に多い^{19, 22, 23)}。またPG合併とIBDの疾患活動性と相関しないとされているものの、重症例に多い傾向がある。

①診断のポイント

PGの多くは小外傷(静脈穿刺、生検も含む)などを契機として、はじめは紅斑や膿疱、結節、小丘疹などで発症する。その後、皮疹は急速に拡大し、時に多発融合して、穿掘性の潰瘍を形成する。潰瘍辺縁は周堤様に隆起し、潰瘍底は深く、しばしば穿掘性を呈する。好発部位は下肢、体幹、臀部であるが、全身いずれの部位にも生じ得る。しばしば人工肛門(stoma)周囲にも出現する。PGの診断は潰瘍の形態的特徴や特有の臨床経過から臨床的に行われる。病理組織学的には真皮に著明な好中球浸潤を認めるが特異的所見はなく、感染症や血管炎による皮膚病変との鑑別のため生検や培養検査が行われる。

②治療およびコンサルテーションのタイミング

治療は、ENと同様、IBDに対する治療が基本であり、軽症例では外用薬(ステロイド、タクロリムスなど)による治療が併せて行われる。これらの治療で改善しない場合、PGの急速な症状悪化を認める場合にはステロイド内服が第一選択薬となる。ステロイドが奏功しない場合にはタクロリムス、抗TNF- α 抗体製剤、血球成分除去療法などの有効性が報告されており、治療選択肢となる。潰瘍の形態的特徴や臨床経過からPGを疑った場合には、早期の段階で皮膚科専門医にコンサルトすることが望ましい。

3) Sweet病(Sweet's syndrome : SS)

SSは①発熱、②多核好中球を中心とした末梢血好中球増多、③顔面・頸部、四肢に好発する有痛性隆起性紅斑、④真皮への稠密な好中球浸潤の4つを特徴とする疾患で、急性発熱性好中球性皮膚症(acute febrile neutrophilic dermatosis)、好中球性皮膚症(neutrophilic

dermatosis)とも呼ばれる。IBDに合併する皮膚病変としてはEN、PGに次いで多いと考えられているが稀である(正確な頻度は不明)。またIBD以外にもSSの約20%に悪性腫瘍、特に白血病や骨髄異形成症候群などの造血器腫瘍を伴う²⁴⁾。加えて、薬剤(アザチオプリン、解熱鎮痛剤、カルバマゼピンなど)を誘因に発症する薬剤性Sweet病もあり、IBD患者でチオプリン製剤を投与する場合には注意を要する。

①診断のポイント

既報では女性に多く、通常、IBDの疾患活動性と相関する²⁵⁾。疾患別の合併率については不明であるが、UC、CDとも大腸病変を有する場合が多い²⁵⁾。約半数で咽頭痛などの上気道炎症状が先行し、特徴的な症状として38℃以上の発熱を突発的に生じ、その後急速に皮疹が出現する。典型的には1~3cm大の境界明瞭な皮疹で、やや隆起した有痛性の浮腫性紅斑を呈し、圧痛を伴い多発する。好発部位としてはENやPGと異なり、顔面、背部、上肢などの上半身を中心に出現する。SSの診断は病理組織所見で好中球浸潤の証明が必要であり、皮膚生検が必須である。

②治療およびコンサルテーションのタイミング

SSの治療は基礎疾患となるIBDの病勢コントロールが優先される。しかし、SSでは関節痛や発熱など強い全身症状を伴うことが多く、治療に難渋する場合にはステロイド(外用、内服)やチオプリン製剤なども使用される²⁵⁾。本疾患を疑った場合には、早期から皮膚科専門医と連携して診断および治療に当たる必要がある。

4) 抗TNF- α 抗体製剤投与に伴う皮膚病変

抗TNF- α 抗体製剤投与例の約30%に皮膚病変が合併する^{26,27,28)}。なかでも乾癬様皮疹と皮膚感染症が最も多く(約10%)、その他にはinfusion reaction(約5~10%)、湿疹(約2%)、皮膚癌(1%未満)、ループス様症候群(1%未満)などがある。乾癬様皮疹と皮膚感染症の発生率は経年的に上昇するが²⁴⁾、特に乾癬様皮疹では抗TNF- α 抗体製剤の中止に至る場合が多い(乾癬様皮疹:20~30%、皮膚感染症:3%)^{26,28)}。抗TNF- α 抗体製剤投与中に生じる乾癬様皮疹は、同薬剤が乾癬治療に用いられるにもかかわらず類似した皮膚病変を誘発することから、逆説的反応(paradoxical reaction)とも呼ばれる。

①診断のポイント

抗TNF- α 抗体製剤投与に伴う皮膚病変は、乾癬、関節リウマチなど他の基礎疾患でも認められる。また抗TNF- α 製剤の種類や投与期間、IBDの病勢にかかわらず発症する。IBDではCDでの報告が多く、リスク因子としては女性、喫煙(過去の喫煙歴も含む)などが挙げられている。発生部位は四肢、体幹、頭皮、手掌などに

多いが、時に掌蹠にも認められ、掌蹠膿疱症に類似した皮膚病変を呈する。

②治療およびコンサルテーションのタイミング

乾癬様皮疹の多くは外用薬(ステロイド、ビタミンD₃製剤など)で改善し、早急な抗TNF- α 抗体製剤の中止は不要である。しかし、外用薬で改善しない場合は抗TNF- α 抗体製剤の中止をせざるを得ない場合が多い。また他の抗TNF- α 抗体製剤への変更では皮膚症状が高率に再燃する^{26,28)}。抗TNF- α 抗体製剤以外の治療としてはウスチキヌマブ(抗IL-12/23 p40抗体)の有用性も報告されている^{29,30)}。抗TNF- α 抗体製剤投与中に生じる皮膚病変の診断に迷う場合も少なくなく、これらの皮膚病変を疑った場合には、皮膚科専門医と連携しながら治療に当たることが望ましい。

5) 帯状疱疹

帯状疱疹は体内に潜伏感染した水痘帯状疱疹ウイルス(varicella zoster virus; VZV)が再活性化して生じる皮膚疾患であり、高齢者に多く、本邦における罹患率も増加傾向である。IBD患者における帯状疱疹の発生率はCDで6.67/1,000人年、UCで7.22/1,000人年と報告され、非IBD患者と比較して発生リスクが上昇する^{31,32)}。またUC、関節リウマチ、乾癬の治療薬として使われるJAK阻害薬(トファシチニブ)にみられる頻度の高い副作用の一つである。UC患者を対象とした5つの臨床試験を統合した安全性解析では、全コホートにおける帯状疱疹の発生リスクは4.1倍、また維持試験における発現率はトファシチニブ5mg群で2.1/100人年、10mg群で6.6/100人年と用量依存性に上昇する³³⁾。特に高齢者(65才以上)、アジア人、抗TNF- α 抗体製剤不応例における発現率が著明に高く、注意が必要である³⁴⁾。

①診断のポイント

VZVの初感染によるものが水痘であり、水痘発症後、三叉神経節や脊髄後根神経節に潜伏感染していたVZVの再活性化によって発症するのが帯状疱疹である。VZVの再活性化は、加齢やストレスなどが誘因となり宿主の免疫機能低下時に生じ、支配神経領域に一致した皮膚や粘膜に病変を形成する。典型例では皮疹出現数日前から神経痛様の疼痛(前駆痛:prodromal pain)が先行し、その後、片側性のデルマトームに一致した浮腫性紅斑や丘疹・小水疱が集簇性に出現する。水疱は一部膿疱化し、やがて破れてびらん・潰瘍となり、その後、痂皮化し、3週間ほどで治癒する。好発部位は躯幹、顔面(三叉神経第一枝)であり、疼痛のみで皮疹が出現していない時点での診断は困難である。典型的な皮疹を呈する場合には視診で診断可能であるが、非典型例やワクチン接種者で皮疹に乏しい場合にはVZV特異的なモノクローナル抗体を用いたイムノクロマト法によるウイルス抗原検査が有用である。なお疼痛は皮疹の

治癒とともに消失していくことが多いが、時に皮疹治癒後にも疼痛が持続する場合があります、皮疹出現後から3ヶ月以上持続する疼痛は帯状疱疹後神経痛（postherpetic neuralgia：PHN）と呼ばれる。その他、Ramsay Hunt症候群、眼球運動障害、髄膜炎・脳炎などの合併症にも留意する。

②治療およびコンサルテーションのタイミング

軽症例では抗ウイルス薬やNSAIDsの外用薬が用いられるが、中等症以上では抗ウイルス薬の内服あるいは点滴投与が行われる。核酸アナログはウイルス増殖が活発な発症早期（3日以内）からの投与開始が有効であり、早期から皮膚科専門医と連携して診療にあたるのが望ましい。また帯状疱疹では疼痛管理もきわめて重要である。アセトアミノフェン以外のNSAIDs内服を行う場合には腎機能障害に注意する。これらで十分な除痛が得られない場合には、可能なら麻酔科専門医と連携し鎮痛を目的としてステロイドやオピオイド内服を併用する。またアロディニア（神経障害性疼痛）を呈する場合には急性期であっても三環系抗うつ薬や抗てんかん薬（プレガバリンなど）を併用する場合もある。帯状疱疹の治療には複数の診療科にまたがる専門的知識を必要とする場合もあり、他科専門医との連携した診療が推奨される。

Ⅲ. 血栓塞栓症

- ・血栓塞栓症はIBD患者の生命予後に関わる重要な合併症の一つであり、そのリスク因子は高齢、手術例、カテーテル留置、低アルブミン血症、CRP高値、D-ダイマー高値、下肢静脈瘤、血管炎などである。
- ・診断にはまず血栓塞栓症を疑うことが重要で、各種画像診断や専門家へのコンサルテーションが重要である。
- ・周術期のIBD患者では血栓塞栓症の発症率は高く、個々の患者に応じた診断・治療が重要である。

血栓塞栓症はIBD患者の重要な合併症の一つである。海外の報告では動脈血栓症（arterial thromboembolism）の発生頻度は静脈血栓症（venous thromboembolism）より少ないと報告されていたが³⁵⁾、本邦で実施された厚生労働省難病班所属32施設のアンケート調査によれば、動脈血栓症、静脈血栓症の発生頻度は変わらないとの調査結果であった。動脈血栓症のほとんどは脳血管障害と虚血性心疾患であり、その多くが心血管系のリスク因子を有していた。また、重度の動脈血栓症および動脈血栓症関連死のリスク因子は虚血性心疾患であった³⁶⁾。静脈血栓症には、肺動脈が血栓塞栓で閉塞する肺血栓塞栓症（pulmonary thromboembolism）と深部静脈に血栓が生じる深部静脈血栓症（deep venous thrombosis）がある。肺血栓塞栓症は深部静脈血栓症が

原因として起きることが多い。欧米およびアジアからの報告では、IBD患者では健常人や非IBD患者の2～3倍の静脈血栓症の発症率である^{37, 38)}。活動期のIBD患者の静脈血栓症合併率は高く、入院、再燃症例などの疾患活動性の高い状態および静脈血栓症の既往例のある場合には静脈血栓症の合併リスクが高くなる^{39, 40)}。本邦における後ろ向き研究での報告では、IBD入院患者の静脈血栓症合併のリスク因子として、50歳以上、手術例、中心静脈カテーテル留置、ステロイド使用例、低アルブミン血症、CRP・D-ダイマー高値、下肢静脈瘤、血管炎が報告されている⁴¹⁾。また、静脈血栓症の合併を起因とする血栓塞栓症は、IBDの主な死因の一つであり、その死亡率は10.7～25%と高く、早期の静脈血栓症の診断・治療はIBD患者の予後改善のために重要である^{42, 43, 44)}。また、重度の静脈血栓症および静脈血栓症関連死のリスク因子は45歳未満の発症、静脈血栓症の発生部位（肺塞栓、門脈血栓、腸間膜静脈血栓および脳静脈洞血栓症）、疾患活動性で、抗TNF- α 抗体製剤は関連死の抑制因子であった³⁶⁾。

1) 診断のポイント

静脈血栓症の多くは下肢の静脈に発生し、下肢以外の上肢や頸静脈等に発生するものはカテーテル関連のことが多い。肺血栓塞栓症は呼吸困難、胸痛、発熱、欠神発作が特徴的な所見であるが、深部静脈血栓症は無症状のことが多いため、その診断には前述で示したリスク因子を参考にしながら深部静脈血栓症の存在を疑うことが重要である。入院後、長期臥床になりそうな可能性のある高齢者も血栓症の発症を常に疑って診療する。IBD患者における静脈血栓症のスクリーニング検査には確立されたプロトコルはなく、臨床の現場で役に立つ血液検査所見としてはD-ダイマーの高値で、IBD入院患者の入院後の静脈血栓症発生に関して独立した予測因子として報告されている⁴⁴⁾。IBD患者では従来の肺血栓塞栓症や深部静脈血栓症の好発部位のみならず、門脈、腸間膜静脈、脳血管などにも生じることがあり、特にリスク因子を有する入院患者ではD-ダイマーの測定や下肢を含む超音波検査・造影CT検査等を用いて血栓症の診断・スクリーニングを行う必要がある^{45, 46, 47)}。

2) コンサルテーションのタイミング

IBD患者に血栓塞栓症を合併した場合には、IBDの病状と血栓のリスクに応じて抗凝固療法の適応を検討する必要がある。治療に関しては本邦では「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2017年改訂版）」⁴⁶⁾が出されているが、IBD患者における血栓塞栓症の治療に関しては統一された指針は無く、血管外科や肺塞栓チームなどの専門医と連携しながら治療に当たることが望ましい。

周術期の血栓塞栓症に関して、本邦における手術症例の前向き検討（大腸癌173例、潰瘍性大腸炎144例）では、

30歳以上の手術症例で大腸癌5.2%、潰瘍性大腸炎13.9%と潰瘍性大腸炎における血栓塞栓症の合併率が有意に高い。また血栓塞栓症の合併は術前が多いものの、術後2週間以内の発症例もみられることから術前後を含む周術期のスクリーニング検査（D-ダイマーの測定、超音波検査など）も重要である^{48, 49, 50}。緊急手術になる可能性が高い症例には血栓塞栓症の加療を先行すべき場合があり、早めのスクリーニングを考慮する。また、血栓塞栓症には門脈系血栓の合併にも留意する必要がある⁵¹。

周術期の血栓塞栓症の予防に関しては「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2017年改訂版）」⁴⁶に準じ、症例のリスクに応じて弾性ストッキングや間欠的空気圧迫法などの理学的予防策や抗凝固薬を用いた血栓予防療法を検討する。しかし、IBD患者に対する血栓症予防については、上述したリスク因子や血栓予防介入に伴う出血リスクの増加を考慮した上で、その適応を判断する必要がある。

IV. 原発性硬化性胆管炎

- ・ 原発性硬化性胆管炎（PSC）はIBDを高率に合併することが知られており、本邦での全国調査ではPSCにおけるIBD合併率は約40%、IBDにおけるPSC合併率は2.4~7.5%である。
- ・ PSC合併IBDの特徴としてRectal sparing、右側大腸優位な炎症、大腸癌の発生リスクが高いことが挙げられる。
- ・ PSCは肝移植が唯一の根本的治療であり、肝臓専門医と連携しながら診療を進めていく必要がある。

原発性硬化性胆管炎（Primary sclerosing cholangitis, PSC）は肝内・肝外胆管に原因不明の多発性・びまん性の狭窄を認めることにより胆汁うっ滞をきたし、進行すると肝硬変、肝不全に陥る予後不良な疾患である。PSC患者ではIBDを高率に合併することが知られており、PSC診断基準の小項目にもIBDの合併が含まれている。本邦で行われた最近の全国調査では、PSCにおけるIBDの合併率は約40%⁵²、IBDからみたPSCの合併率は2.4~7.5%と報告されている⁵³。また小児のPSCでは76%ときわめて高率にIBDを合併するが⁵⁴、小児IBDにおけるPSCの合併率は1.2~1.5%と報告されている^{55, 56}。PSCとIBDが合併する原因は不明であるが、遺伝的要因や細菌学的要因などが考えられている。

1) 診断のポイント

PSCに特徴的な症状はないが、胆道閉塞・胆管炎による黄疸、発熱などの症状を呈する。無症状のことも多く、その際の診断は容易ではないが、経過中にALP、 γ -GTPなどの胆道系酵素が上昇した場合にはPSCを念頭において、胆管狭窄、拡張などの特徴的な胆管像を、

腹部超音波検査、CT、MRCPなどにて診断する。PSCに合併する潰瘍性大腸炎の特徴として、直腸に炎症が無い軽度であるrectal sparingの所見を認めることが特徴である。また右側大腸優位な炎症、backwash ileitisを呈することも多い。小児においては生理的にALP値が高いため、年齢に沿った値の評価が必要である。

2) 鑑別診断

潰瘍性大腸炎に画像上胆管の拡張が確認された場合には、悪性腫瘍や胆石症を除外する必要がある。また同じ慢性胆汁うっ滞を呈する原発性胆汁性胆管炎（PBC）とは抗ミトコンドリア抗体が検出されないこと、PBCでは肝内の小胆管が障害されるのに対して、PSCは通常肝内・肝外の大胆管が障害を来す点などで鑑別される。またIgG4関連胆管炎の一部は血清IgG4が正常値を示すこともあり、診断に際して肝生検が必要な場合もある。小児期発症のPSCでは自己抗体陽性、血清IgG高値、慢性肝炎様の肝組織所見といった自己免疫性肝炎（AIH）の特徴を有していることがあり、PSC-AIHオーバーラップ症候群または自己免疫性硬化性胆管炎（ASC）として知られている⁵⁷。

3) 治療法とフォローアップ

PSCに対して高いエビデンスレベルで推奨される薬剤は存在しない。ウルソデオキシコール酸が胆道系酵素改善を目的として使用されるが、長期的な予後改善効果については一定の結論が得られていない。潰瘍性大腸炎を改善させる目的でサラゾスルファピリジンを用いることもある。定期的な採血と腹部超音波検査、CT・MRCPなどにより画像検査が必要である。

肝硬変、肝不全まで進行した症例については肝移植が唯一の根本的治療であることより、肝硬変を来した場合には早期に肝臓専門医にコンサルテーションする必要がある。また肝硬変に至らない場合でも、肝機能が不安定な場合には肝臓専門医にコンサルテーションすることが望ましい。またPSCを合併した潰瘍性大腸炎では大腸癌の発生リスクが高いことが報告されており、定期的なサーベイランスが必要である。

V. 膵炎

- ・ IBD患者ではしばしば膵酵素異常を認めるが、その病態や病因には胆石、十二指腸病変、自己免疫性膵炎、薬剤など様々なものが含まれる。
- ・ IBD治療薬で膵酵素異常や膵炎を生じる場合があり、特にチオプリン製剤、メサラジン製剤が知られている。
- ・ 膵炎に対する治療は非IBD患者と同様であり、重症膵炎など集学的治療を要する場合には専門施設への紹介も検討すべきである。

IBD患者ではしばしば膵酵素異常を合併し、非IBD患者よりもその発症率は高いとされている。しかし、その病態や病因は単一ではなく、正確な頻度は不明である⁴⁷⁾。病態としては急性膵炎、慢性膵炎、自己免疫性膵炎に加え、無症候性膵酵素異常も認められる^{58,59)}。

IBDに合併する急性膵炎の原因としては、胆石、アルコール、薬剤、十二指腸CDなどが多い。その内、胆石の罹患リスクは非IBD患者と比べCDで約2倍高いがUCでは変わらないことから⁶⁰⁾、胆石性膵炎や十二指腸CDに伴う膵炎はCDの腸管外合併症(EIM)と考えられる。一方で、IBDに合併する慢性膵炎のほとんどは特発性で、男性およびUCに多い⁶¹⁾。自己免疫性膵炎(AIP)はリンパ球や形質細胞浸潤による硬化性膵炎を来しIgG4関連疾患として位置づけられるType1と、好中球による膵管上皮破壊を来すType2に分類される。欧米の報告ではAIP患者の6~27%にIBD合併が認められ、UCに多く、Type1(1%)と比べType2(17%)に多い⁶¹⁾。しかし、本邦ではAIPのほとんどがType1であることから、IBD合併の頻度は3%以下とされる⁶²⁾。

無症候性膵酵素異常についてはまだ不明な点が多いが、IBD患者では明らかな膵炎の合併の有無にかかわらず膵酵素上昇を示すことが知られており、無症状IBDの11~14%に正常上限2倍以上の膵酵素上昇が見られるとの報告や⁶³⁾、腸炎に伴う腸管上皮の透過性亢進によって血中に膵酵素が吸収されるという報告がある⁶⁴⁾。

またIBDに対して使用する薬剤で膵酵素異常や膵炎を発症することがあり注意を要する。膵炎との関連が確実な薬剤として、アザチオプリン、メルカプトプリン(6-MP)、メサラジン(5-ASA)、メトロニダゾールなどがあり、発症機序として薬剤に対する患者側のアレルギー反応が想定されている⁶⁵⁾。投与から膵炎発症までの期間は30日以内のことが多い⁶⁶⁾。小児IBDにおけるEIMとしての膵炎の頻度は0.9%と報告されているが⁶⁷⁾、これには薬剤性膵炎が含まれていない可能性が高く、実臨床ではより高頻度に膵炎の合併を経験する。

1) 診断のポイント

急性膵炎の診断基準は非IBDと同様で、①上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある、②血中、尿中あるいは腹水中に膵酵素の上昇がある、③画像検査で膵に急性膵炎に伴う異常所見がある、これら3項目のうち2項目以上を満たし、他の膵疾患や急性腹症の原因を除外した際に診断される⁶⁸⁾。膵炎を疑う場合には、血中アマミラーゼ以外に膵型アマミラーゼ(p-Amy)、尿中アマミラーゼ、リパーゼなどを同時に測定することにより診断が確実になる場合がある。また腹部CTにより炎症の広がりや重症度を評価することも重要である。慢性膵炎やAIPも非IBDと同様の診断基準によって診断するが、急性膵炎より自覚症状の発現に乏しく、画像所見が重要である。慢性膵炎では膵管内結石や膵石灰化、主膵管の不整な拡張などがみられ⁵⁹⁾、AIPでは膵腫大や主膵管の不整

狭細像等が認められるとともに、Type1では高IgG4血症を認める⁷¹⁾。最近では超音波内視鏡下穿刺細胞診(EUS-FNA)による組織学的診断が有用な場合もある。しかしながら、膵炎による腹痛はしばしばIBDによる腸管症状との鑑別が困難なことがあり、加えてIBD患者においてしばしば無症候性膵酵素上昇が認められることから、注意深く診断する必要がある。

2) 鑑別診断

急性膵炎との鑑別には、上腹部痛を来す急性腹症、例えば消化管穿孔、急性胆嚢炎、腸閉塞、腸間膜動脈閉塞症や急性大動脈解離といった疾患に留意する必要がある。加えて慢性膵炎やAIPでは、膵癌や上部消化管疾患等も鑑別対象となり得る。また前述の通りIBDでも上腹部痛や無症候性膵酵素上昇があることから、腹部超音波検査やCT等の画像検査が診断確定および鑑別診断に有用である。

3) 治療法とフォローアップ

膵炎に対する治療は非IBDと同様に行うが、重症膵炎では死亡例もあることより、全身管理ができない施設では専門施設への紹介も検討されるべきである。薬剤性を疑う場合は、被疑薬の中止を行う。AIPと診断された場合にはステロイド使用も考慮される。また活動性十二指腸CDが原因と考えられる場合は、IBDに対する治療も考慮される⁷²⁾。

VI. 血管炎

- ・IBDには高安動脈炎をはじめとした血管炎症候群を合併することがあり、臨床症状から血管炎の存在を疑うことが重要である。
- ・IBDに合併する大型血管炎(高安動脈炎)では腸管病変の活動性では説明できない炎症所見を伴うものの、病初期には腸管病変以外には明らかな臓器障害が認められない点が診断に重要である。
- ・IBDに合併するANCA関連血管炎では、腸管以外の臓器(上気道、咽頭、眼、耳、鼻、副鼻腔、肺、腎など)にも血管炎に関連する病変が認められる点が診断に重要である。

血管炎は全身の様々な血管壁に炎症を来す疾患であり、血管炎を主病変とする「原発性血管炎」と他疾患に血管炎を伴う「二次性(続発性)血管炎」があり、前者を「血管炎症候群」と呼称している。血管炎症候群は罹患血管の口径により大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎に分類される。大型血管炎は大動脈とその主要分枝動脈が侵され、高安動脈炎と巨細胞性動脈炎が含まれる。中型血管炎には主幹分岐動脈と臓器を結ぶ動脈が傷害される結節性多発動脈炎と川崎病が含まれる。小型血管炎には臓器実質内の小動脈、細動脈、毛細血管

が侵される抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）、免疫複合体性小型血管炎（IgA血管炎など）が含まれる⁷³）。ANCA関連血管炎やIgA血管炎ではIBDと関連しない多彩な消化管病変を高頻度に併発することが知られているが、IBDとの関連では高安動脈炎の合併頻度が高い^{74, 75, 76}）。また、頻度は明らかではないものの巨細胞性動脈炎やANCA関連血管炎（多発血管炎性肉芽腫症や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）との合併も報告されており^{75, 77}）、IBD診療においては血管炎症候群の合併に留意する必要がある。そのためIBD患者に血管炎の合併が疑われた際には、速やかな膠原病内科専門医、循環器内科専門医との連携が必要である。

1) 診断のポイント

IBDを合併する原発性血管炎としては高安動脈炎の頻度が比較的高いことが報告されており、高安動脈炎の約6～9%にIBDを合併するとされている^{76, 78}）。しかしながら、高安動脈炎合併例の内視鏡像はUCやCDに非典型的なものが多いとされ、正確な頻度は不明である⁷²）。血管炎症候群の発症時期との関連では、IBDの発症が先行することが多いとする報告や^{74, 75}）、高安動脈炎が先行するとの報告もあり⁷⁶）、一定の見解は得られていない。また、IBDの疾患活動性と高安動脈炎との関連性についても一定した見解は得られていない^{75, 76}）。本邦で行われた検討では、高安動脈炎を合併するUC患者は非合併UC患者よりも若年発症であり、疾患感受性遺伝子HLA-B*52:01を有する割合が高く⁷⁶）、さらにHLA以外の遺伝因子も両疾患で共有されることが知られており、UCと高安動脈炎に共通の病態がある可能性が示唆されている。

実際の診療では、臨床症状から血管炎の存在を疑うことが重要である。大型血管炎の高安動脈炎では発熱、全身倦怠感、頸部痛、背部痛、めまい、血圧の左右差などの症状からその存在を疑い、腸管病変の活動性では説明できない炎症所見を伴うものの、病初期には腸管病変以外には明らかな臓器障害を認めない点が重要である。一方、多発血管炎性肉芽腫症などのANCA関連血管炎では、腸管以外の臓器（上気道、咽頭、眼、耳、鼻、副鼻腔、肺、腎など）にも血管炎に関連する病変（臓器障害）を認めることが診断の手がかりとなる⁷⁹）。

2) 鑑別診断

血管炎を来す疾患は多岐にわたることから様々な病態を念頭に鑑別診断を行うことが重要であり、膠原病内科専門医、循環器内科専門医との早期からの連携が必要である。

IBDに合併する血管炎としては高安動脈炎の頻度が最も高いが、巨細胞性動脈炎や血管型ベーチェット病、IgG4関連大動脈周囲炎、感染性動脈瘤など、大型血管

炎を来す他の疾患との鑑別に注意を要する⁷⁹）。一方、小型血管炎であるANCA関連血管炎では好中球細胞質蛋白に対する自己抗体（ANCA）が陽性を示すが、その主な標的抗原としてproteinase3（PR3）やmyeloperoxidase（MPO）が知られている。特にPR3-ANCAやMPO-ANCAは疾患特異性が高く、PR3-ANCA陽性を呈するANCA関連血管炎として多発血管炎性肉芽腫症が、MPO-ANCA陽性を呈するANCA関連血管炎としては顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症が挙げられる。一方、IBDにおけるANCA陽性率も比較的高く、UCでは約30%、CDでは約3%の症例にPR3-ANCA陽性が認められることが報告されている⁸⁰）。また、5-ASA製剤不耐症例においてもPR3-ANCA陽性を示すことがあり、特に5-ASA製剤による肺障害症例での報告が散見される⁸¹）。さらに、小型血管炎に分類されるIgA血管炎について、抗TNF- α 抗体製剤治療がその発症に関連する可能性が示唆されており注意を要する⁸²）。

3) 治療法とフォローアップ

高安動脈炎を合併したIBD患者では、5-ASA製剤に加えて、ステロイド、チオプリン製剤、さらには抗TNF- α 抗体製剤、JAK阻害剤などが用いられているが⁷⁵）、実際の治療においては膠原病内科専門医、循環器内科専門医との連携が不可欠である。高安動脈炎の一般的な治療アルゴリズムとしては、ステロイド製剤を基本にメトトレキサート（保険適応外）、チオプリン製剤、タクロリムスやシクロスポリン（いずれも保険適応外）、シクロホスファミド、Mycophenolate mofetil（保険適用外）、や生物学的製剤（トシリズマブ（抗IL-6受容体抗体）、抗TNF- α 抗体製剤（保険適用外））、抗血小板剤などの内科治療が行われる。しかし大動脈主要分枝の閉塞性病変や大動脈弁閉鎖不全、大動脈瘤などの拡張性病変を生じた際には外科的血管再建術や血管内治療（endovascular treatment；EVT）が考慮される⁷⁹）。