

令和3年度厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

分担研究報告書

「潰瘍性大腸炎・クローン病外科治療指針の改訂」

研究分担者 杉田昭 横浜市立市民病院 臨牀研究部 部長

研究要旨：

潰瘍性大腸炎、クローン病外科治療指針は内科治療、外科治療の変遷に伴って適正かつ迅速に改訂されることが必要である。今回は両疾患について手術適応、手術時期、手術術式、術後管理、承認された新薬などについて追記、改変を行った。今後も両疾患について適宜、改訂を行っていく予定である。

共同研究者

小金井一隆(横浜市立市民病院炎症性腸疾患科)
二見喜太郎(松永病院外科)
池内浩基(兵庫医科大学炎症性腸疾患講座外科部門)
高橋賢一(東北労災病院大腸肛門外科)
石原聡一郎(東京大学大腫瘍外科)
篠崎大(さいたま胃腸クリニック)
板橋道朗(東京女子医科大学炎症性腸疾患外科)
東大二郎(福岡大学筑紫病院外科)
小山文一(奈良県立医大中央内視鏡部)
木村英明(横浜市大市民総合医療センターIBDセンター)
水島恒和(大阪警察病院消化器外科)
内野基(兵庫医科大学炎症性腸疾患講座外科部門)
渡辺和宏(東北大学消化器外科)
大北喜基(三重大学消化管・小児外科)
根津理一郎(大阪中央病院外科)
舟山裕士(仙台赤十字病院外科)
藤井久男(吉田病院)
福島浩平(大泉記念病院)
新井勝大(国立成育医療研究センター小児IBDセンター)
平井郁仁(福岡大学消化器内科)
中村志郎(大阪医科大学第二内科)

長沼誠(関西医科大学内科学第三講座)

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

潰瘍性大腸炎、クローン病に対する外科治療は新規治療を含めた内科治療の変遷、新しい術式、や術後経過の変遷にともなって手術適応、手術術式、外科処置、術後管理などが変化し、外科治療の位置づけが変わることから、治療指針は適正かつ迅速に改訂されていくことが必要である。本改訂は外科医だけでなく内科医、小児科医を含めて行う。

B. 研究方法

本研究班で潰瘍性大腸炎、クローン病の外科治療指針の改訂を、外科だけでなく、内科、小児科expert(共同研究者)の意見によって行っており、最終合意の得られた内容を改訂の最終案としている。

C. 研究成果

潰瘍性大腸炎、クローン病ともに手術適応、手術術式、術後管理などについて改訂を行った。改訂案の詳細は、潰瘍性大腸炎は資料-1に、クローン病は資料-2に示した(改訂部位は下線で示した)。

D. 考察

今回は承認された新薬の記載を含めて追記、改変を行った。今後も両疾患について適正かつ迅速に改訂を行っていく予定である。

資料-1

潰瘍性大腸炎外科治療指針(令和3年度改定案)

1. 手術適応

(1) 絶対的手術適応

- ① 大腸穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症
- ② 重症型、劇症型で以下の強力な内科治療が無効な例
ステロイド大量静注療法
血球成分除去療法
カルシニューリン阻害剤(シクロスポリン、タクロリムス)、
生物学的製剤(インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリブマブ、ベドリズマブ、ウステキヌマブ)
JAK 阻害剤(トファシチニブ)、
- ③ 大腸癌および high-grade dysplasia (UC-IV)

(2) 相対的手術適応

- ① 難治例: 内科治療(ステロイド、血球成分除去療法、アザチオプリン、6MP, カルシニューリン阻害剤、生物学的製剤、JAK 阻害剤などで十分な効果がなく、日常生活、社会生活が困難な QOL 低下例(便意切迫を含む)、内科的治療で重大な副作用が発現、または発現する可能性が高い例。
- ② 腸管外合併症: 保存的治療に抵抗する壊疽性膿皮症など。
- ③ 小児の成長障害
- ④ 大腸合併症: 狭窄、瘻孔、low-grade dysplasia (UC-III) のうち癌合併の可能性が高いと考えられる例など。

2. 手術時期

- ① 大腸穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症、強力な内科治療(前記)が無効な重症型、劇症型に対しては緊急、準緊急手術を行う。
- ② 難治例に対しては患者の全身状態、術前内科治療を考慮し、時期の遅れがなく手術を行う。特に高齢者や重症合併症を有する患者では早期に外科医と相談し、手術の判断を行う。
- ③ 発育期の小児では適正な内科治療で改善しない成長障害は術後の catch up を考慮して思春期発来前、または骨端線閉鎖前の手術が推奨される。成長障害の評価として成長曲線の作成や手根骨の X 線撮影などによる骨年齢の評価が重要であり、小児科医と協力して評価することが望ましい。

3. 手術術式の選択

主な手術術式は下記の 5 種類で、現在の標準術式は大腸全摘、回腸嚢による再建術である(①、②)。手術術式は患者の全身状態、年齢、腸管合併症、治療薬剤の副作用などを考慮して選択することが原則である。

①大腸全摘、回腸嚢肛門吻合術 (IAA: ileoanal anastomosis)

直腸粘膜抜去を行って病変をすべて切除し、回腸で貯留嚢を作成して肛門(歯状線)と吻合する術式で、根治性が高い。通常は一時的回腸人工肛門を造設する。

② 大腸全摘、回腸嚢肛門管吻合術 (IACA: ileoanal canal anastomosis)

回腸嚢を肛門管と器械吻合して肛門管粘膜を温存する術式である。回腸嚢肛門吻合術に比べて漏便が少ないが、肛門管粘膜の炎症再燃、癌化の可能性はある。

術後は定期的内視鏡検査を行う。

③ 大腸全摘、永久回腸人工肛門造設術

肛門温存が不可能な進行下部直腸癌例、肛門機能不良例、ADL の低下している高齢者などに行う。

④ 結腸全摘、回腸直腸吻合術

直腸の炎症が軽度の症例が対象で、高齢者などに行うことがある。手術時合併症が少なく、術後排便機能が良好であるが、残存直腸の再燃、癌化の可能性があり、残存直腸に対する術後治療や術後の定期的内視鏡検査を行う。近年、あまり施行されない。

⑤ 結腸垂全摘、回腸人工肛門造設術、S 状結腸粘液瘻または Hartmann 手術

侵襲の少ないことが利点であり、全身状態不良例に対して肛門温存術を行う前の分割手術の一期目として行う。重症例に対して緊急手術として本手術を専門施設以外で行う場合はその後の再建手術を専門施設で行うことを考慮する。

また、クローン病や Inflammatory bowel disease unclassified (IBDU) が疑われる症例には本法を施行し、切除術後標本の病理組織学的な検索を行った後に二期目の手術術式を検討する。

〈注1〉 分割手術として Hartmann 手術を選択する場合は直腸閉鎖部の縫合不全による骨盤腹膜炎併発の危険性に留意する。次回の直腸切除の際の直腸処理が困難とならないようにするため、腹膜翻転部からある程度の距離をもって口側で直腸を切離、閉鎖することが望ましい。

〈注2〉 小児の手術術式は術後経過が良好なことから、可能であれば成人同様に回腸嚢肛門吻合術、または回腸嚢肛門管吻合術を考慮する。

〈注3〉 高齢者の手術適応は若年者と同様で、重症、または劇症の頻度が高い。高齢者は予備力が低く、免疫抑制作用の強い治療の継続投与によって感染性合併症(日和見感染による肺炎など)を併発して重篤な状態になることが少な

くない。安全な手術、手術前後の合併症の予防のためには治療効果判定を早期に行い、効果が認められない症例に対する他の内科治療の選択は十分慎重であるべきで、時期の遅れがなく、外科治療を選択することが重要である。生活機能(ADL)の低下する前の手術が推奨され、術後は肺炎、血栓塞栓症、ADL の低下、認知機能低下、嚥下障害などに留意し、早期離床、リハビリテーションの介入を図る。手術術式は安全性と生活の質(QOL)の観点から選択することが必要であり、肛門機能、ADL が低下している症例では大腸全摘、回腸人工肛門造設術、これらが保たれている症例では標準術式である回腸囊肛門吻合術、または回腸囊肛門管吻合術を考慮する。

- 〈注4〉 本症に対する腹腔鏡下手術や小開腹による手術は通常の開腹術に比べて整容性の点で優れているが、重症で腸管の脆弱な症例や全身状態が不良で短時間での手術が必要な症例などではこれらの手術術式の適応を慎重に考慮する。これらの手術は専門施設で行うことが望ましい。
- 〈注5〉 回腸囊肛門吻合、回腸囊肛門管吻合術は回腸囊関連合併症の発生率が専門施設で低いとする報告があり、専門施設で行うことが望ましい。回腸囊手術の予定症例では手術時に回腸囊下端の肛門側への進展の程度を確認して最終的な術式の決定を行う。穿孔や内科治療が奏功せず緊急手術を要する重症例に対しては専門施設以外での対応が必要な場合があり、この際には分割手術の一期目として結腸全摘、回腸人工肛門 S 状結腸粘液瘻または Hartmann 手術を施行し、全身状態の改善後に専門施設での回腸囊手術を考慮する。
- 〈注6〉 症例の全身状態、病態、施行された内科治療は様々であり、各施設の状況に応じて分割手術を検討することが重要である。
- 〈注7〉 大腸穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸に対する緊急手術時の手術術式は、広範に深い潰瘍が多発していることから、結腸全摘、S 状結腸粘液瘻、または Hartmann 手術が基本である。

4. 周術期管理

- ① 免疫抑制効果の強い治療の継続によって手術前後に感染性合併症(日和見感染による肺炎など)を併発することがあるため、これらに対する的確な診断、治療を行う。術前ステロイド投与例では感染性合併症の増加だけでなく、吻合術例での縫合不全の危険性などがあり、可能であれば術前にステロイドを減量する。また術後はステロイドカバーを行い、副腎機能不全に留意しながらステロイドを減量する。
- ② 血栓塞栓症
本症手術例は周術期に血栓塞栓症の合併率が高いことから、術前診断、術中、術後管理の際に十分、留意することが必要である。
- ③ 回腸人工肛門造設例では排液量が多いことから術後の水分、電解質管理を適正

に行う。

〈注〉術後ステロイドカバー

ステロイドを長期投与された患者では手術後のステロイド分泌が十分でなく、急性副腎機能不全を起こす可能性があり、ステロイドカバーが必要と考えられている。しかし明確なエビデンスに基づいた方法はなく、従来報告と経験に基づいた投与方法が行われている。プレドニゾン 5mg/日以下の投与例では通常維持投与量以上の投与は不要とされている。またステロイド坐剤、注腸製剤を長期使用した症例も副腎機能が低下していることがある。使用されるステロイド製剤は術直後には代謝の早いヒドロコルチゾンが用いられることが多く、術後当日と術後1日は200～300mg、術後2日は100～200mg、その後徐々に減量して、術後約7日で通常、経口プレドニゾン15mg/日前後に変更し、急性副腎機能不全の発生に留意しながら速やかに減量、中止を試みる。

資料-2

クローン病外科治療指針(令和3年度改定案)

1. 手術適応

(1) 絶対的手術適応

- ①穿孔、大量出血、内科治療で改善しない腸閉塞、膿瘍(腹腔内膿瘍、後腹膜膿瘍)
- ②小腸癌、大腸肛門管癌(痔瘻癌を含む)

(2) 相対的手術適応

内科治療で改善が困難、または生活の質(QOL)の低下を伴う病変である。

- ①難治性腸管狭窄
- ②内瘻(腸管腸管瘻、腸管膀胱瘻、など)、内科治療が無効な難治性外瘻(腸管皮膚瘻)
- ③小児の成長障害
- ④狭窄や瘻孔を伴わない活動性腸管病変(上皮化のない縦走潰瘍など)
- ⑤難治性肛門部病変(複雑痔瘻、直腸腔瘻、肛門狭窄など)、直腸肛門病変による排便障害(頻便、失禁など QOL 低下例)

<注1> 出血性ショックなどはなく全身状態が良好で、IVR、内視鏡による止血、インフリキシマブ投与などが可能な施設ではこれらによる止血を試みてもよいが、止血が困難な場合は外科治療を行う。

<注2> 本邦では直腸肛門管癌が多い。小腸癌、結腸癌の合併にも留意する。術中に癌が疑われた場合は積極的に術中病理迅速診断を行う。

<注3> 内瘻は基本的には手術適応で、特に複数の腸管や多臓器を巻き込む複雑瘻孔や通過障害を伴う内瘻例には手術を行う。内瘻例で経過を観察する場合は症状の出現に留意し、病変の進行の有無を定期的な画像検査で確認する。

2. 手術時期

- ①穿孔、大量出血、内科的治療で改善しない腸閉塞、膿瘍(腹腔内膿瘍、後腹膜膿瘍)*は緊急、または準緊急手術の適応である。

*: 可能であれば経皮的膿瘍ドレナージ術後に待機手術を行う。

- ②難治性腸管狭窄、内瘻、難治性外瘻、活動性腸管病変、難治性肛門病変は QOL の低下がないように時期の遅れがなく、手術を行う。
- ③発育期の小児では適正な内科治療で改善しない成長障害は術後の catch up を考慮して思春期発来前、または骨端線閉鎖前の手術が推奨される。

3. 手術術式の選択

外科治療の目的は内科治療に抵抗する合併症の除去であり、手術術式は短腸症候群の回避など長期的な QOL の向上を考慮して選択する。全身状態不良例では二期的吻合も考慮する。

①小腸病変

腸管温存を原則とし、合併症の原因となっている主病変部のみを対象とした小範囲切除術や限局性の線維性狭窄に対しては狭窄形成術を行う。狭窄形成術施行時にはできるだけ病変部の生検を行う。手術時には可能な限り、残存小腸長を測定する。

② 大腸病変

病変部の小範囲切除術を原則とする。病変が広範囲、または多発し、直腸病変が比較的軽度で肛門機能が保たれている例には大腸(亜)全摘、吻合による自然肛門温存術を行う。直腸の著しい狭窄、瘻孔合併例には人工肛門造設術(直腸切断術を含む)を考慮する。

③胃十二指腸病変

内視鏡的拡張術が無効な十二指腸第 1 部から第 2 部にかけての線維性狭窄例には胃空腸吻合、または狭窄形成術を行う。狭窄形成術は手技上困難なことが多く、あまり行われぬ。

④ 肛門部病変(詳細は「クローン病肛門部病変に対する治療指針」を参照)

直腸肛門病変には「クローン病特有原発巣」(primary lesion: クローン病自体による深い潰瘍性病変)、「続発性難治性病変」(secondary lesion: 原発巣から感染などによって生じた痔瘻などの 2 次的病変)、「通常型病変」(incidental lesion: クローン病と関連のない通常の病変)があり、クローン病特有原発巣の有無などで病変を的確に診断して病態に適した治療法を選択する。

最も多い難治性痔瘻には腸管病変に対し内科的、外科的治療を行い、局所治療としては肛門機能の保持も考慮して seton 法によるドレナージを行う。これらの治療を行っても効果が不十分で非活動または軽症の活動期クローン病における複雑痔瘻に対して、使用基準を満たした症例にダルバドストロセル(アロフィセル注 ㊿)(ヒト体性幹細胞加工製品)が治療選択肢として追加されたく注 6>。

難治性肛門病変、保存的治療で改善しない直腸肛門狭窄、直腸からの瘻孔、QOL を低下させる直腸膿瘍、尿道瘻には人工肛門造設術(直腸切断術を含む)を考慮する。難治性肛門部病変には経験のある専門医による治療が望ましい。

〈注1〉 腸管腸管瘻ではクローン病主病変の腸管切除と、炎症の波及により瘻孔を形成した腸管の瘻孔部楔状切除術、または部分切除術を行う。

- 〈注2〉 本症に対する腹腔鏡下手術や小開腹手術は通常の開腹術に比べて整容性の点で優れているが、腸管が脆弱な症例、高度の腹腔内癒着例、複雑な腸管瘻症例などでは適応を慎重に考慮する。本治療は専門施設で行うことが望ましい。
- 〈注3〉 小児の成長障害の評価として成長曲線の作成や手根骨の X 線撮影などによる骨年齢の評価が重要であり、小児科医と協力し評価することが望ましい。
- 〈注4〉 腸穿孔に対する緊急手術時には、クローン病が疑われる症例を含めて、救命とともに可及的に腸管を温存する手術術式を選択する(できるだけ小腸大量切除を行わない)。
- 〈注5〉 十二指腸第 1 部から第 2 部にかけての線維性狭窄病変を除き、バイパス術は高度の癒着などにより病変部腸管の処置が困難な場合以外は、原則として行わない。
- 〈注6〉 本剤は日本大腸肛門病学会との協力により作成された適正治療指針を遵守して使用する(対象は過去に seton 法などのドレナージ施行後生物学的製剤の投与でも瘻孔閉鎖が困難であった症例、施行施設には入院設備があり、腸管病変を含めた本症に対する知識と経験が十分な医師の常駐とともに本症の肛門病変に十分な知識と経験をもつ外科、肛門科医が施行、など)。
[https:// www.coloproctology.gr.jp/uploads/files/20210927_alofisel.pdf](https://www.coloproctology.gr.jp/uploads/files/20210927_alofisel.pdf)

4. 周術期管理

- ①腸管病変により術前に貧血や低アルブミン血症などの栄養障害を合併することが多く、なるべく術前に補正する。必要があれば術前にイレウス管による減圧、経皮的膿瘍ドレナージ、外瘻部の皮膚管理などを行う。
- ②術前ステロイド投与例では感染性合併症の増加だけでなく、吻合術例での縫合不全の危険性などがあり、可能であれば、術前にステロイドを減量する。また術後はステロイドカバーを行い、副腎機能不全に留意しながらステロイドを減量する。
- ③本症の病変部腸管や腸管切除(短腸症候群)のために栄養障害や排液量増加による脱水、電解質異常を併発する症例には栄養および電解質輸液、経腸栄養剤による治療を適正に行う。また、小腸人工肛門症例で排液が多い場合は輸液を行う。在宅中心静脈栄養法を行う際にはカテーテル関連血流感染症、血栓塞栓症、肝機能障害、微量元素欠乏症・過剰症の発生などに留意する。短腸症候群に対してテデュクルチド(レベスティブ ®)(天然型ヒト Glucagon Peptide-2 遺伝子組み換えアナログ)が治療選択肢として追加された〈注2〉。

〈注1〉術後ステロイドカバー

ステロイドを長期投与された患者では手術後のステロイド分泌が十分でなく、急性副腎機能不全を起こす可能性があり、ステロイドカバーが必要と考えられている。しかし明確なエビデンスに基づいた方法はなく、従来の報告と経験に基づいた投与方法が行われている。プレドニゾン 5mg/日以下の投与例では通常の維持投与量以上の投与は不要とされている。使用されるステロイド製剤は術直後には代謝の早いハイドロコチゾンが用いられることが多く、術後当日と術後 1 日は 200～300mg、術後 2 日は 100～200mg、その後徐々に減量して、術後約 7 日で通常、経口プレドニゾン 15mg/日前後に変更し、急性副腎機能不全の発生に留意しながら速やかに減量、中止を試みる。

〈注2〉 本剤は腸管の順応期間を経て経静脈栄養量及び補液量が安定した、またはそれ以上低減することが困難と判断された短腸症候群症例に使用する。

クローン病肛門病変に対する治療指針(2018年1月改訂)

6. 補足

生物学的製剤の使用に際しては、短期的な有用性は示されているが、長期的な効果については evidence が十分ではなく、直腸肛門狭窄にも留意する。既存治療で効果のない複雑痔瘻に対してダルバドストロセル(アロフィセル注[®])(ヒト体性幹細胞加工製品)が治療選択肢として追加され、適正治療指針を遵守して使用する。