

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 消化器内科学講座、IBD センター 役職 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、穂苺量太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、長沼誠¹⁵、仲瀬裕志¹⁶、久松理一¹⁷（大阪医科薬科大学第二内科¹、兵庫医科大学 消化器内科学講座、IBD センター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、関西医科大学内科学第三講座¹⁵、札幌医科大学医学部消化器内科学講座¹⁶、杏林大学医学部消化器内科学¹⁷）

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

- ・総論で、IBD に合併する貧血の追記と免疫抑制的治療開始前の肝炎と結核に対するスクリーニングの追記を行った。
- ・治療フローチャートを新設した。
- ・既存治療に効果不十分な中等症から重症のクローン病に対するリサンキズマブの追記と肛門部病変に対する治療の追記を行った。

2022年8月と9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。

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

C. 研究結果

1. 総論における、IBD に合併する貧血の追記と免疫抑制的治療開始前の肝炎と結核に対するスクリーニングの追記

潰瘍性大腸炎やクローン病で合併する頻度が高い貧血について、「疫学、症状、QOL への影響」、

「検査と鑑別診断」、「治療」に別けて臨床上の注意点や対処法を追記した。

「免疫抑制的治療における肝炎、結核のリスク」の項に、免疫抑制的薬剤投与開始前の肝炎と結核に対するスクリーニングの必要性を追記し、免疫抑制的治療に新規承認された薬剤を追記した。

2. 治療フローチャートの新設

クローン病の寛解導入療法と寛解維持療法の流れを理解し易くするためのフローチャートを新設した。作成に当たっては、従来の治療指針の図や診療ガイドライン¹⁾との整合性に配慮し、細部を漏れなく記載することより、治療の全体的な流れの理解に役立つことを優先して作成した。

3. 既存治療に効果不十分な中等症から重症のクローン病に対するリサンキズマブの追記

2022年にクローン病の治療薬としてリサンキズマブ（スキリージ[®]）が新たに保険適用となった²⁾。適応は既存治療で効果不十分な中等症から重症のクローン病に限定される。リサンキズマブは炎症性腸疾患の病態に関与している IL-23 の p19 サブユニットに対する抗体製剤であり、IL-23 の作用を中和することにより炎症を抑制する。本文、図およびフローチャートに追記した。

4. 肛門部病変に対する治療の追記

本文に痔瘻・肛門周囲膿瘍に対して使用頻度の高いシプロフロキサシンを追記し、注3のメトロニダゾールについて投与量の目安や投与に関する注意喚起を追記した。

5. 図の記載の整理

上記のリサンキズマブを追記するとともに、本文やフローチャートと整合性のある記載に修正した。

D. 考察

治療指針の主な対象が一般医であることを視野に、総論では頻度の高い合併症である貧血について新たに追記し、免疫抑制的薬剤投与開始前の肝炎と結核に対するスクリーニングの必要性を追記した。

クローン病治療指針には今まで存在しなかった治療フローチャートについて、診療ガイドラインとの整合性も意識しつつ、一般医が診療の主な流れを理解し易いように、共同研究者と協議を重ね、新たに作成した。

新規承認薬のリサンキズマブに関する追記と、頻度の高い重要な合併症である肛門病変の治療について追記を行った。

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4年度クローン病治療指針(内科)

| 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) | |
|--|--|--|--|
| <p>薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ブテゾニド ・5-ASA製剤 ベンタサ®顆粒/錠、サラゾピリン錠® (大腸病変) <p>栄養療法(経腸栄養療法)</p> <p>許容性があれば栄養療法 経腸栄養剤としては、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成分栄養剤 (エレンタル®) ・消化態栄養剤 (ツインライン®など) <p>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</p> | <p>薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経口ステロイド (プレドニゾン) ・抗菌薬 (メトロニダゾール®, シプロフロキサシンなど*) <p>※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・アタリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブ・リサンキズマブ</p> <p>栄養療法 (経腸栄養療法)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成分栄養剤 (エレンタル®) ・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 <p>※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい</p> <p>血球成分除去療法の併用</p> <ul style="list-style-type: none"> ・顆粒球吸着療法 (アタカラム®) <p>※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用</p> | <p>外科治療の適応を検討した上で以下の内科治療を行う</p> <p>薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ステロイド経口または静注 ・インフリキシマブ・アタリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブ・リサンキズマブ <p>(通常治療抵抗例)</p> <p>栄養療法</p> <p>経腸栄養療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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) <p>※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・アタリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブ・リサンキズマブを併用してもよい</p> | |
| 寛解維持療法 | 肛門部病変の治療 | 狭窄/瘻孔の治療 | 術後の再燃予防 |
| <p>薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・5-ASA製剤 ベンタサ®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・アタリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブ (インフリキシマブ・アタリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブ・リサンキズマブにより寛解導入例では選択可) <p>在宅経腸栄養療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・エレンタル®, ツインライン®等を第一選択として用いる <p>※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</p> | <p>まず外科治療の適応を検討する。 ドレナージやシートの法など</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肛門狭窄：経肛門的拡張術 <p>内科的治療を行う場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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・アタリムマブ・ウステキヌマブ <ul style="list-style-type: none"> ・裂肛、肛門潰瘍： 腸管病変に準じた内科的治療 <p>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</p> | <p>【狭窄】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>【瘻孔】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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、アタリムマブ、アザチオプリン | <p>寛解維持療法に準ずる薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・5-ASA製剤 ベンタサ®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・アタリムマブ <p>栄養療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経腸栄養療法 <p>※薬物療法との併用も可</p> |

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

クローン病治療フローチャート

