

## 治療指針・ガイドラインの改訂プロジェクト 潰瘍性大腸炎、クローン病内科治療指針総括

**研究分担者** 中村志郎<sup>1</sup>(内科統括責任者)、長沼 誠<sup>2</sup> (潰瘍性大腸炎改訂プロジェクトリーダー)、渡辺憲治<sup>3</sup> (クローン病改訂プロジェクトリーダー)、松浦 稔<sup>4</sup> (腸管外合併症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<sup>1</sup>、関西医科大学内科学第三講座<sup>2</sup>、兵庫医科大学 炎症性腸疾患センター 内科<sup>3</sup>、杏林大学医学部 消化器内科学<sup>4</sup>

研究要旨：治療の標準化をめざしや治療指針の改定を行った。新規承認として潰瘍性大腸炎で令和 2 年度は抗ヒト IL-12/23p40 抗体製剤のウステキヌマブと血球成分除去療法 of イムノピュアを、令和 3 年度はアダリムマブ高用量寛解維持と血球成分除去療法 of アダカラムの維持療法を、令和 4 年度は JAK 阻害薬のフィルゴチニブとウパダシチニブ、 $\alpha 4$  インテグリン阻害薬で低分子経口剤のカロテグラストメチルを、クローン病について令和 3 年度は肛門病変に対する脂肪組織由来幹細胞懸濁液のダバドストロセル、短腸症候群に対する天然型ヒトグルカゴン様ペプチド-2 アナログ製剤のテヂュグルチドを、令和 4 年度は抗ヒト IL-23p19 抗体製剤のリサンキズマブを内科治療指針内に収載し、使用に際し必要となる最新情報を概説した。内科治療の精度向上と安全対策として、両疾患に共通として 5-ASA 製剤の不耐症、免疫抑制的治療中の悪性疾患の併発や生ワクチンへの対応、潰瘍性大腸炎では重症例・劇症例の管理、寛解維持中のインフリキシマブ休業、チオプリン製剤の用量調節、トファシチニブ使用時の患者背景におけるリスク因子への注意喚起など、クローン病では Treat to Target 戦略の実践、肛門病変・腸管狭窄に対する治療、喫煙の影響などについて、本文への追記と修正が加えられた。令和 3 年度改定では、治療指針総論の項が新たに総説され、両疾患に共通する内容が統括され、治療指針全体の簡略を図った。さらに、内科治療の表は年度毎にバージョンアップを行い、フローチャートについても同作業を行い、令和 4 年度にはクローン病フローチャートも新たに作成追加した。この様に、毎年新たなエビデンスや治療概念などに応じ内容をアップデートし、診療現場でより簡便かつ実用的な改定を行った。

### 潰瘍性大腸炎治療指針改定 共同研究者

○長沼誠<sup>1</sup>、中村志郎<sup>2</sup>、深田憲将<sup>1</sup>、松岡克善<sup>3</sup>、小林 拓<sup>4</sup>、松浦 稔<sup>5</sup>、猿田雅之<sup>6</sup>、加藤真吾<sup>7</sup>、加藤 順<sup>8</sup>、横山薫<sup>9</sup>、石原俊治<sup>10</sup>、小金井一隆<sup>11</sup>、内野基<sup>12</sup>、水落建輝<sup>13</sup>、虻川大樹<sup>14</sup>、渡辺憲治<sup>15</sup>、仲瀬裕志<sup>16</sup>、久松理一<sup>5</sup>

1) 関西医科大学内科学第三講座 2) 大阪医科薬科大学第二内科 3) 東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科 4) 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 5) 杏林大学医学部消化器内科学 6) 東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科 7) 埼玉医科大学総合医療センター消化器・肝臓内科 8) 千葉大学大学院医学研究院消化器内科 9) 北里大学消化器内科 10) 島根大学医学部内科学講座 (内科学第二) 11) 横浜市立市民病院炎症性腸疾患科 12) 兵庫医科大学炎症性腸疾患外科 13) 久留米大学小児科 14) 宮城県立こども病院総合診療科・消化器科 15) 兵庫医科大学消化器内科学講座

## 16)札幌医科大学医学部消化器内科学講座

### クローン病治療指針 共同研究者

○渡辺憲治<sup>1</sup>、中村志郎<sup>2</sup>、江崎幹宏<sup>3</sup>、柿本一城<sup>1</sup>、竹内 健<sup>4</sup>、長堀正和<sup>5</sup>、馬場重樹<sup>6</sup>、平井郁仁<sup>7</sup>、平岡佐規子<sup>8</sup>、穂苅量太<sup>9</sup>、三上洋平<sup>10</sup>、内野 基<sup>11</sup>、小金井一隆<sup>12</sup>、東 大二郎<sup>13</sup>、新井勝大<sup>14</sup>、清水泰岳<sup>14</sup>、長沼誠<sup>15</sup>、仲瀬裕志<sup>16</sup>、久松理一<sup>17</sup>

1)兵庫医科大学 消化器内科学講座 2)大阪医科大学薬科大学第二内科 3)佐賀大学消化器内科 4)辻仲病院 柏の葉 消化器内科・IBD センター 5)東京医科大学歯科大学医学部附属病院 臨床試験管理センター 6)滋賀医科大学医学部附属病院 栄養治療部 7)福岡大学医学部消化器内科学 8)岡山大学病院 炎症性腸疾患センター 9)防衛医科大学校消化器内科 10)慶應義塾大学医学部消化器内科 11)兵庫医科大学消化器外科学講座 炎症性腸疾患外科 12)横浜市立市民病院 炎症性腸疾患科 13)福岡大学筑紫病院外科 14)国立成育医療研究センター 消化器科/小児 IBD センター 15)関西医科大学内科学第三講座 16)札幌医科大学医学部消化器内科学講座 17)杏林大学医学部消化器内科学

### 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をコンセンサス・

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**は、潰瘍性大腸炎とクローン病の両方において、治療および安全上のマネジメントで共通する事項を統括し、令和3年度改訂版で新たに総説された項目で、利便性の改善と治療指針全体の簡略化が図られている。令和4年度には新たに、IBDに合併する貧血の鑑別疾患と治療の詳細、ならびに免疫抑制的治療開始前の肝炎と結核の適正なスクリーニング方法について追記がなされた。

**潰瘍性大腸炎改訂**では、令和2,3,4年度に新規承認された抗ヒトIL-12/23p40抗体製剤のウステキヌマブ、血球成分除去療法のイムノピュア、アダリムマブ高用量寛解維持、血球成分除去療法のアダカラムの維持療法、JAK阻害薬のフィルゴチニブ、ウパダシチニブ、 $\alpha 4$ インテグリン阻害薬のカロテグラストメチルを新規治療として追記、治療の際に必要な有効性と安全性の最新情報を概説した。内科治療の表とフローチャートについても、診療現場で治療手順がより簡便かつ的確に判断可能となるよう、バージョンアップを行った。

また、実際の内科治療における安全性の向上を意図し、臨床的に重要な事項について、適正な

スクリーニングとマネジメントについて明確化した。作用機序のことなる多数の薬剤が登場したことに対応し、治療の基本方針や薬剤選択の判断根拠となる患者の全身状態の記載をより詳細化し、薬剤選択の優先順位や選択肢についても表とフローチャートを用いて、簡便に適正な治療方針が判断できるようバージョンアップを行った。

**クローン病改訂では、** 令和 2,3,4 年度に新規承認された肛門病変に対する脂肪組織由来幹細胞懸濁液ダルバドストロセル、短腸症候群に対する天然型ヒトグルカゴン様ペプチド-2 アナログ製剤テデュグルチド、抗ヒト IL-23p19 抗体製剤リサンキズマブ抗 IL-23p19 抗体を治療指針についきし、治療上必要となる有効性と安全性に関する最新情報を概説した。クローン病でも作用機序の異なる治療が増加し、適正な治療方針をより簡便に確認出来ることを目的として、令和 4 年度において新たにフローチャートを作成し、クローン病治療の全体的な体系と各病態に応じた適正な治療が、一覧のかつ容易に把握出来るよう治療指針に追加した。

また、現在、炎症性腸疾患において、かつクローン病でより重要視されている Treat to Target の治療戦略とその具体的な方略について、治療指針に明記した。また、狭窄病変に対するバルーン拡張術や寛解維持中のインフリキシマブの休薬など難病研究班から報告されたあらたな得エビデンスについても、リアルタイムで治療指針に反映し、治療の質の向上を図っている。

#### D. 考察

近年、炎症性腸疾患の領域では、特に内科治療薬の開発が急速に進んでおり、ほぼ毎年複数の新規薬が登場し、内科治療の成績は向上している。しかし、一方、作用機序の異なる多数の薬剤の選択性や優先順位などについては、現在進行形の問題となっている。この様な状況の中、炎症性腸疾患患者に対し、より適正な治療や、医療経済的な面からも妥当な選択を行うためには、継続的に登

場する新たな治療や安全に関する情報、班会議を中心に進行する炎症性疾患の治療に関する AMED 試験や国内多施設共同研究の成果により常に治療指針の内容をアップデートする必要がある。令和 4 年度改訂版完成後、令和 5 年 3 月末日の時点で、新たに潰瘍性大腸炎に対するベドリズムマブ皮下注製剤、ミリキズマブが保険承認されており、次年度の改訂で治療指針に収載を予定している。今後も継続的に登場する新規治療については、時間差を最小限とするため、毎年の改訂作業の継続が必須である。

さらに、本邦では IBD 患者数は依然、持続的な増加傾向を示しており、IBD 診療のさらなる標準化、適正化、効率化、安全化を図る必要性がある。そのためにも治療目標、治療戦略、モニタリングなど診療に関わる最新情報についても、アップデートしることが必要不可欠と考えられる。

#### C. 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。

#### D. 健康危険情報

治療指針の使用に伴う、健康危険情報は認められない

#### E. 研究発表

1. 論文発表  
特になし
2. 学会発表  
特になし

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他 特記事項なし