

令和5年度 改訂版

(令和6年3月31日)

潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針

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」(久松班)

令和5年度分担研究報告書

令和6年3月

目次

治療指針総論

1. 潰瘍性大腸炎・クローン病治療指針総論(2024年3月作成)	1
--	---

潰瘍性大腸炎

2. 潰瘍性大腸炎診断基準(2024年3月改訂)	4
3. 潰瘍性大腸炎治療指針(2024年3月改訂)	9
4. 潰瘍性大腸炎外科治療指針(2024年1月改訂)	20
5. 回腸囊炎治療指針(2024年1月改訂)	24
6. 小児潰瘍性大腸炎治療指針(2024年3月改訂)	25

クローン病

7. クローン病診断基準(2024年3月改訂)	32
8. クローン病治療指針(2024年3月改訂)	36
9. クローン病外科治療指針(2024年1月改訂)	45
10. クローン病肛門病変に対する治療指針(2024年1月改訂)	48
11. クローン病術後管理治療指針(2015年3月作成)	50
12. 小児クローン病治療指針(2024年3月改訂)	51
13. 炎症性腸疾患の腸管外合併症治療指針(2024年3月改訂)	57
14. 小児炎症性腸疾患の診断における留意事項(2024年3月改訂)	75
15. 超早期発症型炎症性腸疾患・Monogenic IBD 診断の手引き(2024年3月改訂) ...	80
16. 関係者一覧	83

潰瘍性大腸炎・クローン病治療 治療指針総論の位置付け

潰瘍性大腸炎およびクローン病に代表される炎症性腸疾患 (IBD) は原因不明であり、いまだこれを完治させる治療法はない。しかし、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。一方、両疾患の治療指針に関する記載では共通する部分も数多く見られるようになってきた。そこで、潰瘍性大腸炎およびクローン病の治療指針において共通する記載を治療指針の冒頭にまとめて記載し、理解し易くすることを意図して総論とした。

令和5年度改訂の要点と解説

1. 免疫抑制的治療の薬剤追記

「免疫抑制的治療における肝炎、結核のリスク」の免疫抑制的治療に、副腎皮質ステロイドの薬剤名とカルシニューリン阻害剤 (タクロリムス・シクロスポリン) を追記した。

I IBDの治療理念

IBDの治療は、活動期には寛解導入療法を行い、寛解導入後は寛解維持療法を長期にわたり継続することが原則である。両疾患の診療方針としては、治療目標を設定し、その達成度を症状の改善に留まらず、客観的な方法で確認しながら適切に治療法を見直し、長期予後の改善を目指すという治療戦略 (Treat to Target戦略) が国際的に提唱されている。治療開始後も漫然と治療を継続せず、設定した治療目標や治療内容の妥当性を適宜評価し、適切な診療を行う (各疾患治療指針を参照)。また、治療目標決定に際しては主治医と患者が相互に話し合い合意のもとに決定するShared Decision Makingの実践、多職種からなるチーム医療体制の確立も重要な課題である。

II IBDに合併する貧血

1 疫学、症状、QOLへの影響

貧血は通常、ヘモグロビン値により男性で13.0g/dL、(妊娠をしていない) 女性で12.0g/dL未満で定義される。IBD患者における合併率は成人では30~40%、小児例では更に高率という報告もある。症状は無症状から倦怠感・易疲労など多様である。貧血は治療によりQOLの改善が期待できるため、定期的なモニタリングと対処が必要である。

2 検査と鑑別診断

IBD患者では、活動性病変による消化管出血のほかにも、経口摂取の低下や、炎症腸管からの吸収不良・漏出などによる各種栄養素の不足によって、鉄欠乏性貧血や巨赤芽球性貧血を来すだけでなく、慢性炎症に

よる貧血(鉄の利用障害)を合併していることも少なくない。また、サラゾスルファピリジンによる葉酸欠乏や、チオプリン製剤などによる骨髓機能抑制などの薬剤の影響にも注意が必要である。そのため、貧血の病態評価には、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、網状赤血球数、血清鉄、総鉄結合能(TIBC)、不飽和鉄結合能(UIBC)、血清フェリチンの他、葉酸やビタミンB₁₂などのビタミン、亜鉛などのミネラルに加え、CRPなどの炎症マーカーの評価も重要である。

なお、血清フェリチンは寛解時には貯蔵鉄量を反映するが、活動性炎症を認めている場合は基準値内であっても鉄欠乏の可能性があるので、その評価には注意が必要である。

3 治療

寛解期あるいは臨床活動性が軽症の状態、比較的軽度の鉄欠乏性貧血では、経口投与による鉄の補充が推奨される。なお、鉄剤の内服にあたっては、嘔気など副作用の回避や、鉄剤そのものによる粘膜炎症増悪の可能性も考慮し、1日鉄100mgまでを目安として投与することが望ましい。経口鉄剤不耐例、ヘモグロビン10.0g/dL未満の貧血や活動期のIBD (経口鉄剤投与では粘膜からの吸収が十分に行われぬ) では、経静脈投与を検討する。

治療目標は、ヘモグロビン値および血清フェリチンの正常化であるが、鉄剤は各薬剤の添付文書に記載された用量・用法を参考に適切に投与し、漫然と長期間投与して過剰にならないように注意が必要である。また、鉄剤投与に対する不応例や鉄剤休薬後の再発時には、貧血に対する治療だけでなく、画像検査など正確な病状評価に基づいたIBDの疾患活動性のコントロールが有効な場合もある。

III 薬剤使用における注意点

1 5-アミノサリチル酸製剤

5-アミノサリチル酸製剤 (5-Aminosalicylic acid: 5-ASA) を開始後早期に (多くは2週間以内)、急な発熱、腹痛や下痢など腹部症状の悪化、関節痛、頭痛などが認められたら、5-ASA製剤による症状の悪化(5-ASA不耐) を考慮し薬剤の中止を検討する。稀に間質性肺炎、心筋炎、間質性腎炎、肝機能障害、膵炎、血球減少などの副作用も出現しうるため、症状に応じた画像評価に加えて、血液検査、尿検査によるモニタリングも必要である。

2 副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイドは中等症以上の症例に対して、寛解導入を目的として使用される。投与中は、肺結核、肝炎 (後述)、ニューモシスチス肺炎 (*Pneumocystis*

jirovecii pneumonia：PCP)、細菌性肺炎などの感染症の発症に留意し、適切なスクリーニングとモニタリングを実施する（後述する「免疫抑制的治療における肝炎、結核のリスク」「小児、妊婦、高齢者における薬剤使用について」の項を参照）。副腎皮質ステロイドは寛解維持効果に乏しく、骨粗鬆症などの副作用の発症リスクを上昇させることから、寛解維持を目的とした長期投与は避けなければならない。

3 チオプリン製剤

アザチオプリンや6-MP(*)の副作用として、白血球減少、貧血、胃腸症状、膝炎、肝機能障害、脱毛などが起こり得る。これらの副作用は投与開始後早期から起こりうるので、投与開始早期は頻回に血液検査を行い（投与開始後1～2週間を目安にし、その後は数週間おき）、白血球数減少やその他の異常が発現した場合は、その程度に応じて減量、または一時中止する。通常、アザチオプリンでは50mg/日程度、6-MP(*)では30mg/日程度より開始し、副作用や効果をみながら適宜増減する。

チオプリン製剤（アザチオプリン・6-MP(*)）の副作用の中で、服用開始後早期に発現する重度の急性白血球減少と全脱毛はNUDT15遺伝子多型と関連することが明らかとなっている。それに伴い、2019年2月よりNUDT15遺伝子多型検査が保険承認となっており、初めてチオプリン製剤の投与を考慮する患者に対しては、チオプリン製剤による治療を開始する前に本検査を施行し、NUDT15遺伝子型を確認した上でチオプリン製剤の適応を判断することが推奨される。日本人の約1%に存在するCys/Cys型の場合は、重篤な副作用（高度白血球減少、全脱毛）のリスクが非常に高いためチオプリン製剤の使用を原則として回避し、Arg/Cys、Cys/His型の場合は低用量（通常量の半分程度を目安とする）からの開始を考慮する。これらの副作用リスクが低いArg/Arg、Arg/His型の場合であっても、チオプリン製剤の副作用のすべてがNUDT15遺伝子多型に起因するものでないため、使用に際しては定期的な副作用モニタリングを実施する。

(*)現在保険適用には含まれていない。

NUDT15 遺伝子 検査結果	日本人 での頻度	通常量で開始した場合の 副作用頻度		チオプリン 製剤の 開始方法
		急性高度 白血球減少	全脱毛	
Arg/Arg	81.1%	稀(<0.1%)	稀(<0.1%)	通常量で開始
Arg/His				
Arg/Cys	17.8%	低(<5%)	低(<5%)	減量して開始
Cys/His				
Cys/Cys	<0.05%	高(>50%)		
Cys/Cys	1.1%	必発	必発	服用を回避

欧米では絶対リスクは高くはないものの、チオプリン製剤の長期使用（抗TNF- α 抗体製剤との併用を含めて）や高齢者への投与により悪性リンパ腫、非メラノーマ皮膚がんや日和見感染のリスクが増すと報告があり、投与開始時には十分な説明を行うことが望ましい。ただし日本人患者においてチオプリン製剤使用による悪性リンパ腫発生リスクの上昇は確認されていない。

また、チオプリン製剤投与中にEpstein-Barrウイルス（EBV）に初感染、あるいはEBVの再活性化を生じた場合、持続する高熱、血球減少、高フェリチン血症などを伴って、血球貪食症候群を発症する可能性がある。症状から血球貪食症候群を疑う場合には、EBV等に伴う血球貪食症候群を鑑別疾患として考慮し、加療を進めるとともにチオプリン製剤の中止を検討する。

IV 小児、妊婦、高齢者における薬剤使用について

IBDは若年者に発症し慢性の経過をたどることにより、就学、就業、家庭生活などに影響を及ぼすことが多いため、患者のQOL(生活の質)に配慮した診療を心がけることが重要である。小児例では成長障害にも配慮した治療方針が必要であり、成長障害の原因となる副腎皮質ステロイドの使用は極力短期間とし、寛解維持の目的には使用しない（薬剤量等については小児治療指針を参照のこと）。

IBD患者の妊娠・出産においては、まず原則として母体の疾患活動性が寛解状態で維持されることが妊娠・出産の転帰に良好な結果をもたらす。その観点から、妊娠中の治療継続や服薬アドヒアランスの重要性に関する教育も大切である。妊娠・授乳期の治療については『妊娠と薬情報センター (<https://www.ncchd.go.jp/kusuri/>)』や『全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ(RA)、若年性特発性関節炎(JIA)や炎症性腸疾患(IBD)罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針』を参考に、個々の症例に応じて有益性と有害性を考慮し治療を選択する。生物学的製剤をはじめとして多くのIBD治療薬は妊娠中も使用可能であるが、一部薬剤は妊娠患者には禁忌あるいは原則禁忌となっているものがある。また、風疹に対する免疫が不十分な妊娠初期の女性が風疹ウイルスに感染すると、先天性風疹症候群の可能性が高くなる。そのため、妊娠を予定又は将来的に希望する女性や同居者は、抗体価の測定や予防接種を検討する（保険適用外、後述の「IBD患者におけるワクチン接種について」の項を参照）。

高齢化時代の到来とともに、患者の高齢化や高齢で発症する症例の増加がみられている。特に高齢者や免疫力の低下が疑われる患者では、強く免疫を抑制する治療に伴う副作用（ニューモシスチス肺炎(PCP)などの日和見感染など)により致命的となることがある。免疫抑制的治療*による副作用に留意するとともに、ST合剤の予防投与などを考慮し、治療効果判定など早期に行い、必要に応じて他の治療法や外科治療を選択する必要が

ある。また、予備能力が低い高齢者では、併存疾患に加えて治療に伴う臓器障害や感染症などを併発し、必要な外科手術が施行困難な状態に陥る可能性もあるため、慎重な治療計画の立案が必要である。

V 免疫抑制的治療における肝炎、結核のリスク

B型肝炎ウイルス感染者（キャリアおよび既往感染者）に対し各種の免疫を抑制する治療^{*}を行う場合、HBVの再活性化によるB型肝炎を発症する可能性を考慮する。そのため免疫抑制的治療の導入に際しては、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の示す最新の“免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン”に基づいた医療対応が必要である。

免疫抑制的治療では結核併発のリスクが報告されており、これらの薬剤の投与に際しては十分な問診および胸部X線検査に加え、インターフェロン γ 遊離試験またはツベルクリン反応検査を行い、疑わしい場合には積極的に胸部CT検査も併用する必要がある。これらスクリーニング検査で陽性所見が一つでもあれば潜在性結核感染を疑い免疫抑制的治療の3週間前からINH（原則300mg/日）を開始し6～9ヶ月間投与する。ツベルクリン反応等の検査陰性例や、抗結核薬による予防投与例からも導入後に活動性結核が認められた報告が有り、本剤治療期間中には肺および肺外結核の発現に留意し、経過観察を行う。

炎症性腸疾患患者に免疫抑制的治療の導入を検討する場合投与前に両者のスクリーニングをする必要がある（なお、B型肝炎ウイルス再活性化や結核のリスクについて添付文書に記載のない薬剤についても投与前に両者のスクリーニングを行っておくことが望ましい）。

※免疫を抑制する治療としては、副腎皮質ステロイド（中等量以上のプレドニゾロン・ブデソニド）、アザチオプリン、6-MP（保険適用外）、抗TNF- α 抗体製剤（インフリキシマブ・アダリムマブ・ゴリムマブ）、抗IL-12/23抗体製剤（ウステクヌマブ）、抗IL-23抗体製剤（リサンキズマブ）、抗 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン抗体製剤（ベドリズマブ）、 α_4 インテグリン阻害剤（カロテグラストメチル）、Janus kinase（JAK）阻害薬（トファシチニブ、フィルゴチニブ、ウパダシチニブ）、カルシニューリン阻害剤（タクロリムス・シクロスポリン）が該当する。

VI 悪性疾患の既往ないし併発例における免疫抑制的治療

免疫を抑制する治療を受けていた患者が悪性疾患を併発した場合、治療の継続により腫瘍免疫を抑制する可能性がある一方で、治療中止によるIBD悪化の可能性も考慮する必要がある。そのため、腫瘍専門医とリスク・ベネフィットについて協議するなど、適切に継続の可否について判断する。また、免疫を抑制する薬剤を悪性疾患の治療後あるいは既往歴を有する患者に使用する場合には、その薬剤の必要性と悪性疾患再発への

影響を十分に検討し適応を判断する。

VII IBD患者におけるワクチン接種について

感染罹患歴および予防接種の接種歴を確認し、定期接種あるいは任意接種のワクチンを適宜接種すべきである。免疫抑制的治療中の生ワクチン（麻疹・風疹・ムンプス・水痘）の接種は原則禁忌となるため、問診や抗体価の測定結果に基づき、投与開始前の接種を検討する。

副腎皮質ステロイドについてはRed Bookによれば、高用量（プレドニゾロン換算で20mg/日以上、体重10kg未満で2mg/kg/日以上）では生ワクチン接種を控え、ステロイド終了後、少なくとも1ヶ月以上は間隔をあけるとされている。しかし、裏付けとなる高いレベルのエビデンスは存在せず、20mg/日以下の投与量であってもステロイドの全身・局所投与を受けている場合には接種は慎重であるべきで、症例ごとにリスク・ベネフィットのバランスを考慮すべきである。なお、プレドニンの添付文書には「本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後6ヶ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと」と記載されている。

他の免疫抑制的治療については、薬剤の半減期や患者の免疫の状態なども考慮する必要があるが、免疫抑制的治療は生ワクチン接種の1ヶ月後より開始すること、免疫抑制的治療中断後3ヶ月以降に生ワクチンを接種することが推奨されている。

VIII 移行期医療について

IBDは慢性の経過を辿るため、小児期に発症した症例では小児診療科から成人診療科へのスムーズな「トランスファー（転科）」がきわめて重要である。「トランジション（移行期治療）」は、小児診療科から成人診療科への移り変わりに伴う意図的かつ計画的な一連の取り組み（プロセス）であり、その体制作りが重要視されている（小児治療指針を参照のこと）。

1. 定義

主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症である。

WHOのCouncil for International Organization of Medical Science (CIOMS) 医科学国際組織委員会で定められた名称と概念は、つぎの通りである。(1973)

特発性大腸炎 idiopathic proctocolitis

An idiopathic, non-specific inflammatory disorder involving primarily the mucosa and submucosa of the colon, especially the rectum. It appears mainly in adults under the age of 30, but may affect children and adults over the age of 50. Its aetiology remains unknown, but immunopathological mechanisms and predisposing psychological factors are believed to be involved. It usually produces a bloody diarrhoea and various degrees of systemic involvement, liability to malignant degeneration, if of long duration and affecting the entire colon.

(訳)主として粘膜と粘膜下層をおかす、大腸、とくに直腸の特発性、非特異性の炎症性疾患。30歳以下の成人に多いが、小児や50歳以上の年齢層にもみられる。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理学的要因の関与が考えられている。通常血性下痢と種々の程度の全身症状を示す。長期にわたり、かつ大腸全体をおかす場合には悪性化の傾向がある。

2. 診断の手順

持続性または反復性の粘血便・血性下痢などがあり本症が疑われるときには、理学的検査や血液検査を行い、さらに放射線照射歴、抗菌薬服用歴、海外渡航歴などを聴取する。次に大腸内視鏡検査や生検を行い、必要に応じ注腸X線検査を行って本症に特徴的な腸病変を確認する。また、典型的な血便を伴わず内視鏡所見で本疾患を疑う症例も存在するため、細菌学的・寄生虫学的検査を行うとともに、上部消化管検査や小腸検査などを行い感染性腸炎や他の炎症性腸疾患などを除外する。こうした検査で多くは2週間から1ヶ月の期間で診断は可能であるが、診断が確定しない場合は inflammatory bowel disease unclassifiedとして経過観察を行う(潰瘍性大腸炎診断手順のフローチャートを参照のこと)。

3. 診断の基準

- A. 臨床症状：持続性または反復性の粘血・血便、あるいはその既往がある。
- B. ①内視鏡検査：i) 粘膜はびまん性におかされ、血管透見像は消失し、粗ぞうまたは細顆粒状を呈する。さらに、もろくて易出血性(接触出血)を伴い、粘血膿性の分泌物が付着しているか、ii) 多発性のびらん、潰瘍あるいは偽ポリポーシスを認める。iii) 原則として病変は直腸から連続して認める。

②注腸X線検査：i) 粗ぞうまたは細顆粒状の粘膜表面のびまん性変化、ii) 多発性のびらん、潰瘍、iii) 偽ポリポーシスを認める。その他、ハウストラの消失(鉛管像)や腸管の狭小・短縮が認められる。

- C. 生検組織学的検査：活動期では粘膜全層にびまん性炎症性細胞浸潤、陰窩膿瘍、高度な杯細胞減少が認められる。いずれも非特異的所見であるので、総合的に判断する。寛解期では腺の配列異常(蛇行・分岐)、萎縮が残存する。上記変化は通常直腸から連続性に口側にみられる。

確診例：

- [1] AのほかBの①または②、およびCを満たすもの。
[2] Bの①または②、およびCを複数回にわたって満たすもの。
[3] 切除手術または剖検により、肉眼的および組織学的に本症に特徴的な所見を認めるもの。

〈注1〉 確診例は下記の疾患が除外できたものとする。
細菌性赤痢、クロストリディオイデス・ディフィシル腸炎、アメーバ性大腸炎、サルモネラ腸炎、カンピロバクタ腸炎、大腸結核、クラミジア腸炎などの感染性腸炎が主体で、その他にクローン病、放射線大腸炎、薬剤性大腸炎、リンパ濾胞増殖症、虚血性大腸炎、腸管型パーチェット病など

〈注2〉 所見が軽度で診断が確実でないものは「疑診」として取り扱い、後日再燃時などに明確な所見が得られた時に本症と「確診」する。

〈注3〉 鑑別困難例

クローン病と潰瘍性大腸炎の鑑別困難例に対しては経過観察を行う。その際、内視鏡や生検所見を含めた臨床像で確定診断が得られない症例は inflammatory bowel disease unclassified (IBDU) とする。また、切除術後標本の病理組織学的な検索を行っても確定診断が得られない症例は indeterminate coliti (IC) とする。経過観察により、いずれかの疾患のより特徴的な所見が出現する場合がある。

〈注4〉 家族性地中海熱では潰瘍性大腸炎に類似した大腸病変を認めることがあり、臨床経過などを考慮し、鑑別を要する場合がある。

〈注5〉 免疫チェックポイント阻害薬である抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体は免疫関連有害事象として潰瘍性大腸炎類似の腸炎、あるいは潰瘍性大腸炎そのものを発症することが知られている。

4. 病態(病型・病期・重症度)

A. 病変の拡がりによる病型分類

全大腸炎	total colitis
左側大腸炎	left-sided colitis
直腸炎	proctitis
右側あるいは	right-sided or segmental colitis
区域性大腸炎	

〈注6〉左側大腸炎は、病変の範囲が脾彎曲部を越えていないもの。

〈注7〉直腸炎は、前述の診断基準を満たしているが、内視鏡検査により直腸S状部(RS)の口側に正常粘膜を認めるもの。

〈注8〉右側あるいは区域性大腸炎は、クローン病や大腸結核との鑑別が困難で、診断は経過観察や切除手術または剖検の結果を待たねばならないこともある。

〈注9〉虫垂開口部近傍に非連続性病変を認めることがある。

〈注10〉胃十二指腸にびまん性炎症が出現することがある。

B. 病期の分類

活動期	active stage
寛解期	remission stage

〈注11〉活動期は血便を訴え、内視鏡的に血管透見像の消失、易出血性、びらん、または潰瘍などを認める状態。

〈注12〉寛解期は血便が消失し、内視鏡的には活動期の所見が消失し、血管透見像が出現した状態。

C. 臨床的重症度による分類

軽症	mild
中等症	moderate
重症	severe

診断基準は下表の如くである。

	重症	中等症	軽症
1) 排便回数	6回以上		4回以下
2) 顕血便	(+++)		(+)~(-)
3) 発熱	37.5度以上	重症と	(-)
4) 頻脈	90/分以上	軽症と	(-)
5) 貧血	Hb10g/dL以下	の中間	(-)
6) 赤沈 またはCRP	30mm/h以上 3.0mg/dL以上		正常 正常

〈注13〉顕血便の判定

- (-) 血便なし
- (+) 排便の半数以下でわずかに血液が付着
- (++) ほとんどの排便時に明らかな血液の混入
- (+++) 大部分が血液

〈注14〉軽症の3)、4)、5)の(-)とは37.5℃以上の発熱がない、90/分以上の頻脈がない、Hb10g/dL以下の貧血がない、ことを示す。

〈注15〉CRPの正常値は施設の基準値とする。

〈注16〉重症とは1)および2)の他に全身症状である3)または4)のいずれかを満たし、かつ6項目のうち4項目以上を満たすものとする。軽症は6項目すべて満たすものとする。

〈注17〉中等症は重症と軽症の中間にあたるものとする。

〈注18〉潰瘍性大腸炎による臨床症状(排便回数、顕血便)を伴わない赤沈やCRPの高値のみで中等症とは判定しない。

〈注19〉重症の中でも特に症状が激しく重篤なものを劇症とし、発症の経過により、急性劇症型と再燃劇症型に分ける。劇症の診断基準は以下の5項目をすべて満たすものとする。

- ①重症基準を満たしている。
- ②15回/日以上血性下痢が続いている。
- ③38℃以上の持続する高熱がある。
- ④10,000/mm³以上の白血球増多がある。
- ⑤強い腹痛がある。

D. バイオマーカーによる

鑑別診断・活動性・重症度判定

蛍光酵素標識免疫測定法(FEIA法)、サンドイッチ酵素免疫測定法(ELISA法)、ラテックス凝集免疫比濁法(LA法)およびイムノクロマト法により測定する便中カルプロテクチンは、過敏性腸症候群などとの鑑別に有用である(金コロイド法は保険承認されていない)。ただし、下痢や腹痛などの症状が3ヶ月以上持続する患者で、肉眼的血便が認められない患者において、内視鏡前の補助検査として実施する。血便がある場合には内視鏡検査を優先して行う。

定量的免疫学的便潜血法、便中カルプロテクチン(FEIA法、ELISA法、LA法、金コロイド法、イムノクロマト法)、ロイシンリッチα2グリコプロテイン(LRG)、尿中prostaglandin E-major urinary metabolite(PGE-MUM)などのバイオマーカーは活動性・重症度の判定に参考となる。なお、便中カルプロテクチン、LRG、尿中PGE-MUMは病態把握を目的として測定する場合、保険

診療上は3ヶ月に1回を限度として算定となる（便中カルプロテクチン、LRG、尿中PGE-MUM、下部消化管内視鏡検査は同月中にはどれか一つのみしか算定できない）。

血清中の抗 $\alpha v \beta 6$ インテグリン抗体の出現が、潰瘍性大腸炎の診断、難治化の予測に有用であるという報告がある。また、臨床的発症前から本抗体の出現が認められるという報告もあり、病態に直接関与する可能性も示唆されている。現在、多施設の検体を用いて診断キット化を目指して検証試験が行われている。

〈参考文献〉

Kuwada T, et al. Gastroenterology 2021; 160: 2383-94.
Livanos AE, et al. Gastroenterology 2023; 164: 619-29.

E. 活動期内視鏡所見による分類

軽度 mild
中等度 moderate
強度 severe

診断基準は下表の如くである。

炎症	内視鏡所見
軽度	血管透見像消失 粘膜細顆粒状 発赤、アフタ、小黄色点
中等度	粘膜粗ぞう、びらん、小潰瘍 易出血性(接触出血) 粘血膿性分泌物付着
強度	広汎な潰瘍 著明な自然出血

〈注20〉内視鏡的に観察した範囲で最も所見の強いところで診断する。内視鏡検査は前処置なしで短時間に施行し、必ずしも全大腸を観察する必要はない。

F. 臨床経過による分類

再燃寛解型 relapse-remitting type
慢性持続型 chronic continuous type
急性劇症型(急性電撃型) acute fulminating type
初回発作型 first attack type

〈注21〉慢性持続型は初回発作より6ヶ月以上活動期にあるもの。

〈注22〉急性劇症型(急性電撃型)はきわめて激的な症状で発症し、中毒性巨大結腸症、穿孔、敗血症などの合併症を伴うことが多い。

〈注23〉初回発作型は発作が1回だけのもの、しかし将来再燃をきたし、再燃寛解型となる可能性もある。

G. 病変の肉眼所見による特殊型分類

偽ポリポーシス型
萎縮性大腸炎型

H. 治療反応性に基づく難治性潰瘍性大腸炎の定義

- 厳密なステロイド療法にありながら、次のいずれかの条件を満たすもの。
 - ①ステロイド抵抗例（適正なステロイドの投与を1～2週間行っても効果がない）
 - ②ステロイド依存例（適正なステロイドの漸減中の再燃、あるいは中止後の易再燃）
- ステロイド以外の厳密な内科的治療下にありながら、頻回に再燃を繰り返す、あるいは慢性持続型を呈するもの。

I. 回腸囊炎の診断基準

I. 概念

回腸囊炎(pouchitis)は、自然肛門を温存する大腸(亜)全摘術を受けた患者の回腸囊に発生する非特異的炎症である。原因は不明であるが、多くは潰瘍性大腸炎術後に発生し、家族性大腸腺腫症術後の発生は少ないことより、潰瘍性大腸炎の発症機序との関連が推定されている。

II. 回腸囊炎の診断

1. 項目

a) 臨床症状

- 1) 排便回数の増加
- 2) 血便
- 3) 便意切迫または腹痛
- 4) 発熱(37.8度以上)

b) 内視鏡検査所見

軽度：浮腫、顆粒状粘膜、血管透見像消失、軽度の発赤
中等度：アフタ、びらん、小潰瘍*、易出血性、膿性粘液
重度：広汎な潰瘍、多発性潰瘍*、びまん性発赤、自然出血

*：staple line ulcerのみの場合は、回腸囊炎の内視鏡所見とは区別して所見を記載する。

2. 診断基準

少なくとも1つの臨床症状を伴い中等度以上の内視鏡所見を認める場合。また、臨床症状にかかわらず内視鏡的に重症の所見を認める場合は回腸囊炎と診断する。除外すべき疾患は、感染性腸炎(サルモネラ腸炎、キャンピロバクタ腸炎、腸結核などの細菌性腸炎、サイトメガロウイルス腸炎などのウイルス腸炎、寄生虫疾患)、縫合不全、骨盤内感染症、術後肛門機能不全、クローン病などがある。

以下に該当する症例を「慢性回腸囊炎」とする。

- 1)4週間以内の抗菌薬治療で改善するが、その後4週間以上中止することが困難、または3~4回以上/年の再発がある(慢性抗菌薬依存性回腸囊炎、Chronic Antibiotic Dependent Pouchitis: CADP)。
- 2)4週間の抗菌薬治療で改善しない(慢性抗菌薬抵抗性回腸囊炎、Chronic Antibiotic Refractory Pouchitis: CARP)。

J. 潰瘍性大腸炎術後症例の重症度基準

I. 概念と診断基準

潰瘍性大腸炎手術例のうち、以下の症例は術後生活の質(QOL)の低下がみられることから、通常の術後治療に加えて新たな治療、または経過観察が必要であり、難治例としての積極的な治療の継続を必要とする症例である。

1)回腸囊機能不全

頻回の排便、生活に支障を来す漏便や排便困難〈注19〉、持続する肛門周囲瘻孔、骨盤内膿瘍の合併など。

2)慢性回腸囊炎

慢性抗菌薬依存性回腸囊炎(CADP)、慢性抗菌薬抵抗性回腸囊炎(CARP)など。

3)難治性腸管外合併症〈注21〉

難治性壊疽性膿皮症、難治性ぶどう膜炎、治療継続が必要な末梢関節炎(関節リウマチ合併例を除く)など。

4)大腸以外の高度消化管病変

高度の十二指腸炎、小腸炎など。

5)その他

頻回の脱水などの代謝性合併症など。

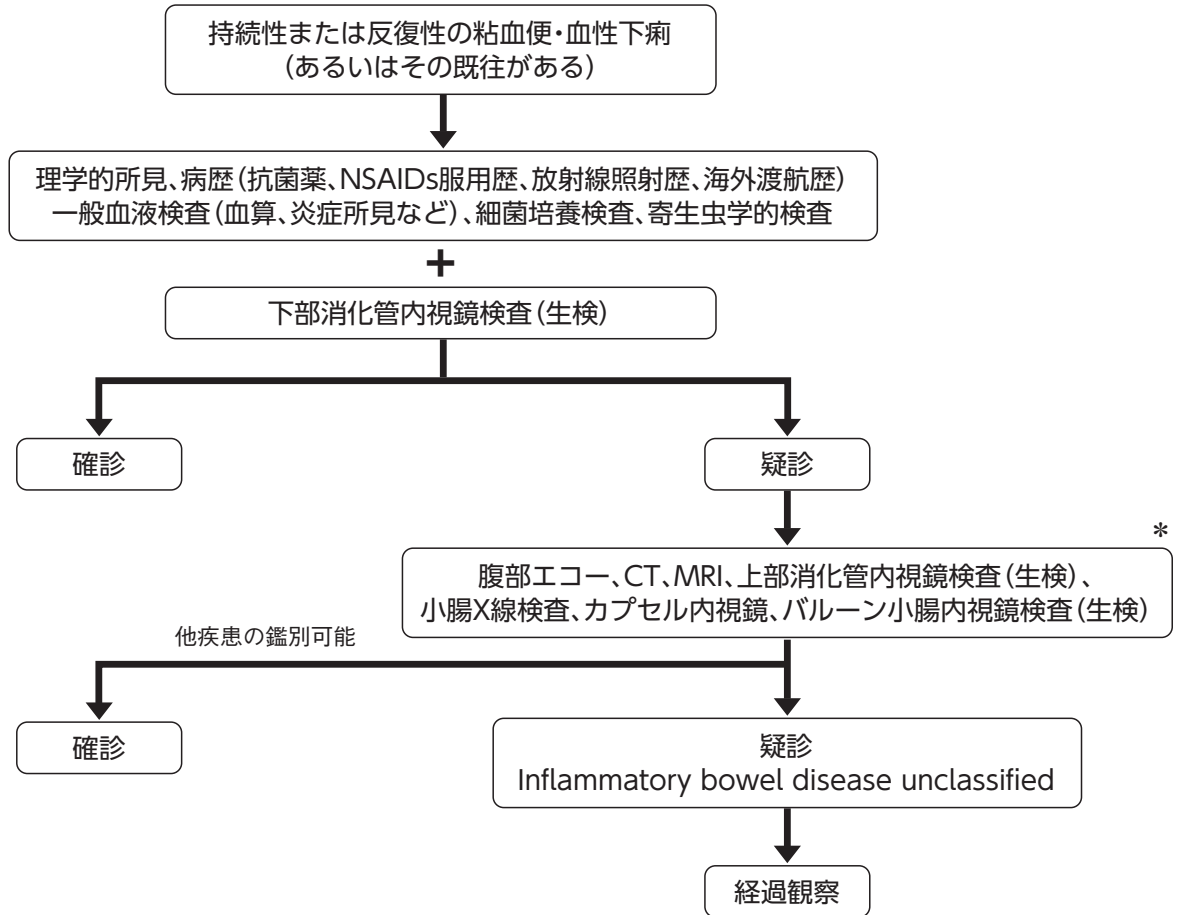
〈注24〉 常時おむつの使用が必要で肛門周囲のびらんを伴う症例、狭窄などにより自然排便が困難な症例など。

〈注25〉 慢性回腸囊炎の定義については厚労省炎症性腸疾患研究班慢性回腸囊炎コンセンサスステートメントより抜粋。

〈注26〉 強直性脊椎炎、仙腸関節炎は指定難病271として追加申請*する。また、術後改善しない成長障害は除く。

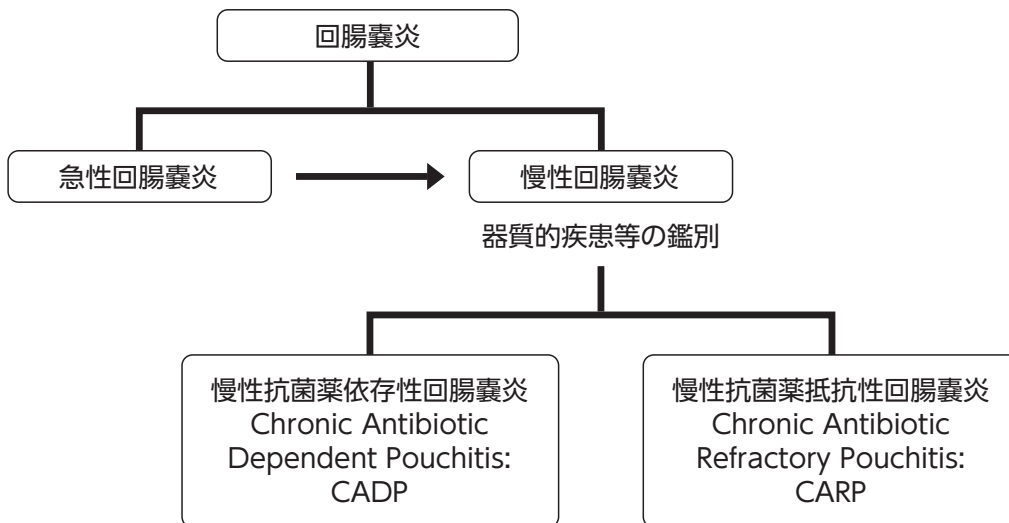
*：人工肛門関連合併症、術後排尿障害は「ぼうこう又は直腸機能障害」で身体障害者の申請を行う。

潰瘍性大腸炎診断手順のフローチャート



* クロウン病を含めた他の炎症性の腸疾患を鑑別する必要がある場合にこれらの検査を考慮する。

回腸囊炎の分類



本治療指針の対象と位置づけ

この治療指針は、一般の医師が潰瘍性大腸炎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、保険適用などをと、本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。

本治療指針は、毎年必要な改訂を行う。

令和5年度改訂の要点と解説

1. 既存治療不応例に対する

ミリキズマブ(オンポー®)の追加

ミリキズマブは、インターロイキン(IL)-23のp19サブユニットを阻害する薬剤である。既存治療薬に対して効果不十分、効果減弱または忍容性不良の中等症～重症の活動性潰瘍性大腸炎を対象とした、寛解導入療法に関する国際共同試験(LUCENT-1試験)において、12週目の臨床的寛解率はミリキズマブ群(300mg 4週毎の点滴静注)で24.2%であり、プラセボ群の13.3%よりも有意に高率であった。また、寛解維持療法に関するLUCENT-2試験では、40週目の臨床的寛解率は、ミリキズマブ群(200mg 4週毎の皮下注射)で49.9%であり、プラセボ群の25.1%よりも有意に高率であった。内視鏡的寛解率と便意切迫感改善率は、ミリキズマブ群でそれぞれ58.6%、42.9%であり、プラセボ群(各々29.1%、25.0%)よりも有意に高い結果であった。安全性については、ミリキズマブに特有の重篤な有害事象はなかった(1)。

以上の成績を踏まえて、中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎に対するミリキズマブによる治療について記載した。

2. ベドリズマブ(エンタイビオ®)による

寛解維持療法における皮下注射剤の追加

ベドリズマブは $\alpha 4\beta 7$ インテグリンと特異的に結合してMAdCAM-1への結合を阻害するヒト化モノクローナル抗体であり、既存治療不応例の寛解導入維持療法において点滴静注療法として使用されてきたが、その寛解維持療法において皮下注射剤が新たに導入された。同皮下注射剤の維持療法としての有効性および安全性を評価した国際共同臨床第3相試験(VISIBLE 1試験)(2)において、主要評価項目である52週時点の臨床的寛解率は、ベドリズマブ点滴静注療法0、2週での投与後6週の時点からベドリズマブ皮下注射剤108mgを2週間ごとに投与した群とプラセボ投与群において各々46.2%、14.3%でありベドリズマブ皮下注射剤で

有意に高率であった。ベドリズマブ点滴静注剤300mgを投与した参照群では42.6%と同程度であった。安全性については、52週時点までの有害事象の発現は、重篤な有害事象や感染症を含めて皮下注射および点滴静注剤において同様の結果を示した。注射部位反応は皮下注射群の10.4%で発現したが、ほぼ全てが軽度であった。

以上の成績を踏まえて、中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎に対するベドリズマブ皮下注射剤による治療について記載した。

3. ブデソニド腸溶性徐放錠(コレチメント®)の追加

ブデソニド腸溶性徐放錠はMMX(multi-matrix system)を用いて大腸全域で放出されるよう設計された経口ブデソニド剤である。軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした2つの国際共同試験(COREI試験およびCOREII試験)が行われたが、COREI試験では8週目の臨床的・内視鏡的寛解率はブデソニドMMX 9mg群で17.9%であり、プラセボ群の7.4%よりも有意に高率であった(3)。また、COREII試験では8週目の臨床的・内視鏡的寛解率はブデソニドMMX 9mg群で17.4%であり、プラセボ群の4.5%よりも有意に高率であった(4)。両試験とも、安全性に関してはブデソニドMMX 9mg群とプラセボ群の間で有意差を認めなかった。さらに5ASA剤に対する不応例を対象とした国際共同試験(5ASA剤は継続)において、8週目の臨床的・内視鏡的寛解率はブデソニドMMX 9mg群で13.0%であり、プラセボ群の7.5%よりも有意に高率であった(5)。

一方、国内で行われた軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相試験(未発表)では、主要評価項目である8週目のUlcerative Colitis Disease Activity Index(UCDAI)スコアの変化量はブデソニドMMX 9mg群で-0.87[95%信頼区間-1.42; -0.31]であり、メサラジン3,600mg群の-1.39[95%信頼区間-1.95; -0.84]と比較して非劣性を検証できなかった。

以上の成績を踏まえて、軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎に対するブデソニド腸溶性徐放錠による治療について記載した。

なお、ブデソニドはステロイド剤であることより、原則として投与後8週を目安に離脱し、漫然と投与を継続しない。さらに、B型肝炎ウイルスおよび潜在性結核のスクリーニングをする必要がある(総論を参照)。

4. 血球成分除去療法の適応追加

血球成分除去療法の血球細胞除去用浄化器(アダラム®)について中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法が(ただし、中等症は難治性患者に限る)適応追加となったため、記載した。

5. ステロイド減量・離脱について

ステロイド減量・離脱について原則として3か月以内に離脱することが望ましいことより、本文・フォローチャートにおけるステロイド離脱に関する記載を原則として投与後3か月以内をめどにプレドニゾロンから離脱するようにする旨変更した。

6. 注釈の編集について

注釈の追記、削除を行なった。

〈参考文献〉

- (1) D'Haens G et al. N Engl J Med 2023; 388: 2444-55.
- (2) Sandborn WJ, et al. Gastroenterology. 2020; 158: 562-72
- (3) Sandborn, W.J. et al. : Gastroenterology. 2012 ; 143 : 1218-26
- (4) Travis S et al. Gut 2014; 63: 433-41.
- (5) Rubin DT, et al. J Crohns Colitis. 2017; 11: 785-91

I 治療原則

重症度や罹患範囲・QOL(生活の質)の状態などを考慮して治療を行う。活動期には寛解導入治療を行い、寛解導入後は寛解維持治療を長期にわたり継続する。なお、寛解の判定は臨床症状や内視鏡を用いる。また治療効果判定は、内視鏡的評価に加えて組織学的評価を行うことも考慮する。

慢性疾患において、治療目標を設定しその目標が達成できない場合に治療を強化していくという考え方、Treat to Target ストラテジーが提唱されている。潰瘍性大腸炎治療には臨床的寛解の維持、全大腸摘出術の回避、大腸癌発生リスク軽減などの長期的予後改善が望まれている。実際の診療では、内視鏡的寛解が治療目標に設定され、それにむけてモニタリング、治療の評価が行われなければならない。

重症例や全身障害を伴う中等症例に対しては、入院のうち、脱水、電解質異常(特に低カリウム血症)、貧血、低蛋白血症、栄養障害などに対する対策が必要である。また感染症や血栓症の合併に留意して、D-ダイマー、サイトメガロウイルス、 β -Dグルカン、便培養検査(クロストリディオイデス・デフィシルを含む)などの検査を施行する。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。

劇症型は急速に悪化し生命予後に影響する危険があるため、内科と外科の協力のもとに強力な治療を行い、短期間の間に手術の要、不要を決定する。

小児例では、短期間に全大腸炎型に進展しやすい、重症化しやすいなどの特徴があり、成長障害にも配慮した治療が必要である。薬用量等については、小児治療指針を参照のこと。

特に高齢者や免疫力の低下が疑われる患者では、強く

免疫を抑制する治療に伴う副作用(ニューモシスチス肺炎などの日和見感染など)により致死的となることがあるため、ST合剤の予防投与などを考慮し、治療効果判定など早期に行い、必要に応じて他の治療法や外科治療を選択する必要がある。また、高齢者では併存疾患を有する 경우가多く、それらを考慮した治療計画の立案が必要である(高齢者潰瘍性大腸炎編参照)。

中等症以上の症例では、ステロイド治療が必要となることが多い。ステロイドは重症度や治療歴などをもとに適正な用量で治療を開始し、漫然とした長期投与や減量中止後短期間における繰り返し投与は副作用や合併症につながる可能性があるため注意が必要である。通常、ステロイド使用時の初期効果判定は1~2週間以内に行い、効果不十分な場合は他の治療法の追加や切り替えを検討する。腸管外合併症(壊疽性膿皮症など)の難治例も手術適応となることがあるので専門家に相談することが望ましい。

また、ステロイド抵抗例などの難治例や重症例では、血球成分除去療法やシクロスポリン点滴静注(保険適用外)・タクロリムス経口投与・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射・ゴリムマブ皮下注射・ベドリズマブ点滴静注・トファシチニブ経口投与、フィルゴチニブ経口投与、ウパダシチニブ経口投与、ウステキヌマブ点滴静注、ミリキズマブ点滴静注などの選択肢があるが、必要に応じて専門家の意見を聞くことが望ましい。特に強い免疫抑制を伴う治療の重複使用においては、感染症などのリスクを考慮し慎重に行う。

手術法など外科治療の詳細については、外科治療指針を参照のこと。

II 薬物療法

薬物療法は、主として重症度と罹患範囲に応じて薬剤を選択する。寛解導入後も、再燃を予防するため寛解維持療法を行う。

治療継続中に急性増悪を起こした場合や寛解維持療法中に再燃を起こした場合には、前回の活動期と同一の治療法が奏効しないことや、より重症化することもあるので、これらの点を参考にして治療法を選択する。重症例、難治例は専門家に相談するのが望ましい。

1 寛解導入療法

1-1. 直腸炎型

5-ASA(5-アミノサリチル酸)製剤の経口剤(ペンタサ[®]顆粒/錠・サラゾピリン[®]錠・アサコール[®]錠・リアルダ[®]錠)または坐剤(ペンタサ[®]坐剤・サラゾピリン[®]坐剤)あるいは注腸剤(ペンタサ[®]注腸)による治療を行う。

これで改善がなければ、製剤(経口剤、坐剤、注腸剤)の変更や追加、あるいは成分の異なる局所製剤への変更または追加を行う。

局所製剤：5-ASA製剤では、坐剤としてはペンタサ[®]坐剤1日1g、あるいは注腸剤としてはペンタサ[®]注腸1日1gを使用する。

ステロイドを含む製剤ではリンデロン[®]坐剤1日0.5～2mgまたはステロイド注腸〔プレドネマ[®]注腸1日20～40mg、ステロネマ[®]注腸1日3～6mg、レクタブル[®]注腸フォーム1回1プッシュ（ブデソニドとして2mg）1日2回〕を使用する。注腸剤の到達範囲は概ねS状結腸までである。レクタブル[®]注腸フォームは軽症から中等症例に使用する。

経口剤：ペンタサ[®]顆粒/錠1日1.5～4.0g、サラゾピリン[®]錠1日3～4g〈注1〉、アサコール[®]錠1日2.4～3.6g、リアルダ[®]錠1日2.4～4.8gいずれかを使用する。寛解導入療法として5-ASA製剤は高用量の効果が高いことから最大量での投与が望ましい。小児でも高用量の効果が高いことが知られている。

上記の治療法が奏効した場合にはリンデロン[®]坐剤、ステロイド注腸、ブデソニド注腸フォーム剤は中止または漸減離脱し、寛解維持療法に移行する。

※ステロイドを含む製剤は、局所製剤であっても長期投与で副作用の可能性があるため、症状が改善すれば漸減、中止が望ましい。

※以上の治療を最大限行なったにもかかわらず、寛解導入に至らない場合には、1-2. 左側大腸炎・全大腸炎の中等症に準じるが、ステロイドの全身投与（特に大量投与）は安易に行うべきではない。また、軽度の症状が残る場合、追加治療のメリットとデメリットを考慮し、経過観察するという選択肢もある。

※小児では短期間に全大腸炎型に進展しやすい。

1-2. 左側大腸炎型・全大腸炎型

A. 軽症

(1)ペンタサ[®]顆粒/錠1日1.5～4.0g、サラゾピリン[®]錠1日3～4g、アサコール[®]錠1日2.4～3.6g、リアルダ[®]錠1日2.4～4.8gのいずれかを経口投与する。ブデソニド腸溶性徐放錠（コレチメント[®]）1日9mgの経口投与〈注2〉を行っても良い。ただし、ブデソニド腸溶性徐放錠は原則として投与後8週を目安に離脱する。

ペンタサ[®]注腸を併用すると効果の増強が期待できる。ペンタサ[®]注腸を併用する場合は、経口5-ASA製剤を最大用量併用することが望ましい。左側大腸の炎症が強い場合はステロイド注腸やブデソニド注腸フォーム剤の併用が有効な場合がある。

2週間以内に明らかな改善があれば引き続きこの治療を続け、可能ならステロイド注腸やブデソニド注腸フォーム剤は中止または漸減離脱する。寛解導入後は後述の寛解維持療法を行う。

(2)服薬遵守がなされているにもかかわらず、改善がなければ以上に加えてB. 中等症の(1)【プレドニゾロン経口投与】の治療を行う。プレドニゾロンの代わりに、カロテグラストメチル（カログラ[®]錠）1回960mg、1日3回の経口投与〈注3〉を行っても良い。

(3)ペンタサ[®]顆粒/錠、サラゾピリン[®]錠、アサコール[®]錠、リアルダ[®]錠を開始後早期に（多くは2週間以内）発熱、腹部症状の悪化などが認められたら、5-ASA製剤による症状の悪化（5-ASA不耐）を考慮し上記製剤の中止を検討する。

※左側大腸炎型は罹患範囲が脾彎曲を超えないものと定義されている。

B. 中等症

(1)基本的には軽症に準じてよいが、5-ASA製剤は高用量を使用することが望ましい（ペンタサ[®]顆粒/錠1日4.0g、サラゾピリン[®]錠1日3g以上、アサコール[®]錠1日3.6g、リアルダ[®]錠1日4.8g）。ブデソニド腸溶性徐放錠の経口投与〈注2〉を行っても良いが、原則として投与後8週をめぐりに離脱する。

(2)炎症や症状が強い場合は、軽症の治療に加えてプレドニゾロン1日30～40mgの経口投与を初期より行ってもよい。また軽症に準じた治療で2週間以内に明らかな効果がない場合や途中で増悪する場合もプレドニゾロン1日30～40mgの経口投与を併用する。これで明らかな効果が得られたら、20mgまで漸次減量し、以後は2週間毎に5mg程度ずつ減量する。原則として投与後3ヵ月以内をめぐりにプレドニゾロンから離脱するようにする。その後は軽症に準じて治療継続を原則とする。

(3)5-ASA製剤による治療で効果不十分な場合には、プレドニゾロンの代わりに、カロテグラストメチル（カログラ[®]錠）〈注2〉を投与してもよい。寛解に至った場合は、その時点で投与を終了する。投与期間は6ヵ月までと制限されている。8週間投与しても治療効果が得られない場合には、原則としてプレドニゾロンの治療を行う。

(4)プレドニゾロンの減量に伴って増悪または再燃が起り離脱も困難な場合（ステロイド依存例）は、難治例の(2)の【ステロイド依存例】の治療を行う。

- (5) プレドニゾロンの経口投与を行っても、1～2週間以内に明らかな効果が認められない時は、原則として入院とし重症の(1)、(2)または難治例の(1)の【ステロイド抵抗例】の治療を行う。

C. 重症

- (1) 入院のうえ全身状態の改善に対する治療を行う。常に外科治療の適応に注意し、必要に応じて外科医と連携して治療に当たる。緊急手術へ移行する可能性もあるので、必要に応じて専門施設への転院も考慮に入れる。
- (2) 薬物療法としては、当初よりプレドニゾロン1日40～80mg(成人においては1～1.5mg/kgを目安とし、最大で1日80mg程度とする。)の点滴静注を追加する(ステロイド大量静注療法)〈注3〉。これで明らかな効果が得られたら、プレドニゾロンを40mgまで漸次減量し、その後は1～2週間毎を目安とし30mg、20mgと病態に応じて減量し、以後は2週間毎に5mg程度ずつ減量する。原則として投与後3ヶ月をめどにプレドニゾロンから離脱するようにする。必要と思われる症例には、当初より難治例の(1)の【ステロイド抵抗例】の治療を行ってもよい。
- (3) 前項の治療を行っても1週間程度で明らかな改善が得られない場合(ステロイド抵抗例)は、血球成分除去療法〈注5〉、カルシニューリン阻害剤であるシクロスポリン(サンディミュン[®])持続静注療法〈注6(保険適用外)〉、タクロリムス(プログラフ[®])経口投与〈注7〉、抗TNF- α 抗体製剤であるインフリキシマブ(レミケード[®])〈注8〉、アダリムマブ(ヒュミラ[®])〈注9〉、ゴリムマブ(シンポニー[®])〈注10〉、ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬であるトファシチニブ(ゼルヤンツ[®]錠)〈注11,14〉、フィルゴチニブ(ジセラカ[®]錠)〈注12,14〉、ウパダシチニブ(リンヴォック[®]錠)〈注13,14〉、インテグリン阻害剤であるベドリズマブ(エンタイビオ[®])〈注15〉、抗IL-12/23 p40抗体製剤であるウステキスマブ(ステララ[®])点滴静注(初回のみ2回目以降は皮下注射)〈注16〉、抗IL-23 p19抗体製剤であるミリキズマブ(オンポー[®])点滴静注(3回目投与まで静注、4回目以降は皮下注射)〈注17〉のいずれかの治療法を行う。
- なおこれらの選択肢のうち一つの治療法で効果が不十分な場合に安易に次々と別の治療法を試すことは慎重であるべきで、外科治療の考慮も重要である。
- (4) 重症例の中でも臨床症状や炎症反応が強い場合、経口摂取が不可能な劇症に近い症例ではインフリキシマブ、タクロリムス、シクロスポリン(保険適用外)の選択が優先的に考慮される。

タクロリムス、シクロスポリン(保険適用外)で寛解導入された場合は寛解維持療法の項に示すようにチオプリン製剤であるアザチオプリン(イムラン[®]・アザニン[®]など)や6-MP(ロイケリン[®]) (保険適用外)による寛解維持療法に移行する。血球成分除去療法で寛解導入された場合には、それまでの臨床経過に応じて、血球成分除去療法による維持療法、アザチオプリンや6-MP(保険適用外)、5-ASA製剤による維持療法を行う。それ以外の生物学的製剤・JAK阻害薬で寛解導入された場合、同じ治療法による寛解維持療法が選択可能である。

- (5) 以上の治療でも明らかな改善が得られない、または改善が期待できない時は、すみやかに手術を考慮する。
- (6) 重症例には血栓症を発症するリスクがあり、積極的なスクリーニングを考慮する(腸管外合併症の項参照)。

D. 劇症型(急性劇症型または再燃劇症型)

劇症型は、急速に悪化し生命予後に影響する危険があるため、外科医との密接な協力のもと、緊急手術の適応を考慮しつつ、次のように取り扱う。緊急手術へ移行する可能性もあるので、必要に応じて専門施設への転院も考慮に入れる。

- (1) 全身状態の管理を行いながらステロイド大量静注療法を行う〈注4〉。また過去にステロイドを複数回使用している場合やステロイド依存例が劇症型になった場合には、シクロスポリン持続静注療法〈注6(保険適用外)〉、タクロリムス経口投与〈注7〉、インフリキシマブ〈注8〉を行う方法もある。禁食として経静脈的栄養療法を行う。大量静注療法の効果判定は、外科医等と連携の上、手術時機を失することの無いよう早期に行う。
- (2) 以上の治療で激しい症状のほとんどが消失した場合は、この時点から重症型のステロイド大量静注療法に準ずる。
- (3) ステロイド大量静注療法を行っても症状の改善が不十分な例は、シクロスポリン持続静注療法〈注5(保険適用外)〉、タクロリムス経口投与〈注6〉、インフリキシマブ〈注7〉を試みてもよいが、症状が悪化する場合または改善が期待できない例では時機を失することなく緊急手術を行う。

※重症例、特に劇症型では中毒性巨大結腸症や穿孔を起こしやすいので、腹部所見(膨隆、腸雑音、腹膜刺激症状など)に留意し、腹部単純X線撮影、腹部骨盤CTなどによる観察を行う。

E. 難治例

適正なステロイド使用にもかかわらず、効果が不十分な場合（ステロイド抵抗例）と、ステロイド投与中は安定しているがステロイドの減量に伴い再燃増悪するステロイド依存例等よりなる。難治例の治療に当たっては、これまで投与した薬物による副作用、病態や治療による患者QOLの状態などによる手術適応を考慮し、それぞれのメリット・デメリットなどを患者と相談の上で治療法を選択する。

(1) ステロイド抵抗例

ステロイドによる適正な治療にもかかわらず、1～2週間以内に明らかな改善が得られない場合である。

血球成分除去療法〈注5〉、シクロスポリン持続静注療法〈注6（保険適用外）〉、タクロリムス経口投与〈注7〉、インフリキシマブ〈注8〉、アダリムマブ〈注9〉、ゴリムマブ〈注10〉、トファシチニブ〈注11,14〉、フィルゴチニブ〈注12,14〉、ウパダシチニブ〈注13,14〉、ベドリズマブ〈注15〉、ウステキヌマブ点滴静注（初回のみ2回目以降は皮下注射）〈注16〉、ミリキズマブ点滴静注（3回目投与まで静注、4回目以降は皮下注射）〈注17〉が選択可能である。

ステロイド抵抗例のなかに、クロストリディオイデス・ディフィシル感染やサイトメガロウイルス感染の合併による増悪例が存在する。クロストリディオイデス・ディフィシル感染に対してはバンコマイシンの経口投与またはメトロニダゾールの経口投与を検討する。サイトメガロウイルス腸炎の合併症例に対しては抗ウイルス剤の併用が有効な場合がある。

※サイトメガロウイルス感染による消化管病変の内視鏡所見としては打ち抜き潰瘍が知られているが、それ以外にも潰瘍形態は円形あるいは卵円形、輪状、帯状、縦走、地図状など様々である。さらに打ち抜き潰瘍は潰瘍性大腸炎の活動期にも認められることがあり、内視鏡所見のみでサイトメガロウイルス感染の合併を診断することはできない。サイトメガロウイルス感染合併の診断には末梢血による再活性化の診断（アンチゲネミア：C7-HRP等によるウイルス感染細胞の測定）、生検病理所見による核内封入体の証明や免疫染色による粘膜組織中のウイルス抗原の同定、あるいは生検検体を用いたPCRによるウイルスの検出が行われるが、その判断基準には議論がある。

(2) ステロイド依存例

プレドニゾロンの減量に伴って増悪または再燃が起り離脱も困難な場合である。通常、チオプリン製剤であるアザチオプリン50～100mg/日または6-MP（保険適用外）30～50mg/日を併用する。ただし至適投与量は患者個々によって異なる。これらの効果発現は比較的

緩徐で、1～3ヶ月を要することがある。初めてチオプリン製剤の投与を考慮する患者に対しては、治療を開始する前にNUDT15遺伝子型を確認の上でチオプリン製剤の適応を判断する（治療指針総論を参照）。

これが有効で副作用がない時は、上記のチオプリン製剤を開始して1～2か月後に経口プレドニゾロンを徐々に減量、中止する。寛解導入後は副作用に注意し適宜血液検査などを行いながら寛解維持療法としての投与を続ける。

上記で効果不十分あるいはチオプリン製剤不耐例で活動期に対しては、血球成分除去療法〈注5〉、シクロスポリン持続静注療法〈注6（保険適用外）〉、タクロリムス経口投与〈注7〉、インフリキシマブ〈注8〉、アダリムマブ〈注9〉、ゴリムマブ〈注10〉、トファシチニブ〈注11,14〉、フィルゴチニブ〈注12,14〉、ウパダシチニブ〈注13,14〉、ベドリズマブ〈注15〉、ウステキヌマブ点滴静注（初回のみ2回目以降は皮下注射）〈注16〉、ミリキズマブ点滴静注（3回目投与まで静注、4回目以降は皮下注射）〈注17〉も考慮する。またNUDT15遺伝子多型がCys/Cysである場合や活動性が強い場合には当初より上記治療法を考慮する（フローチャート潰瘍性大腸炎難治例の治療を参照）なおトファシチニブ・ウパダシチニブを選択した場合はチオプリン製剤を併用しないこと。

(3) なおステロイド以外の厳密な内科的治療下にあるながら頻回に再燃を繰り返す、あるいは慢性持続型を呈する難治例については、過去にステロイドを使用したことがない例では、中等症のプレドニゾロンもしくは重症例のステロイド大量静注療法に準じた治療を行う。過去にステロイド使用歴がある症例ではステロイド依存例に準じた治療を行う。

(4) これらの治療で効果が不十分、あるいはQOL（生活の質）の低下した例では手術を考慮する。

(5) 小児では成長障害がみられる例においても手術を考慮する。

F. 中毒性巨大結腸症

発熱、頻脈、低タンパク血症などを伴って、結腸、特に横行結腸の著明な拡張を起こした状態である。直ちに緊急手術を行うか、外科医の協力のもとに、短期間劇症の強力な治療を行い、所見の著明な改善が得られない場合は緊急手術を行う（外科療法の項参照）。

※仰臥位腹部単純X線撮影で、横行結腸中央部の直径が6cm以上の場合には本症が考えられる。

2 寛解維持療法

以下の5-ASA製剤の経口剤投与または局所治療の単独または併用を行う。直腸炎型の寛解維持では局所治療の単独あるいは併用も有用である。

経口剤：ペンタサ[®]顆粒/錠1日1.5～2.25g、サラゾピリン[®]錠1日2g〈注1〉、アサコール[®]錠1日2.4g、リアルダ[®]錠1日2.4gいずれかを投与する。維持療法としてペンタサ[®]顆粒/錠またはアサコール[®]錠を使用する場合には、アドヒアランスを改善するために1日1回投与が望ましい。

局所治療：ペンタサ[®]注腸1日1gまたはサラゾピリン[®]坐剤1日0.5～1gやペンタサ[®]坐剤1日1gを使用する。

ペンタサ[®]顆粒/錠とペンタサ[®]注腸1日1gの2～3日に1回の間欠投与や週末2日間の併用投与も有用である。

なお、ステロイド抵抗例や依存例などの難治例では原則としてアザチオプリンまたは6-MP（保険適用外）による寛解維持治療を行う。初めてチオプリン製剤の投与を考慮する患者に対しては、チオプリン製剤による治療を開始する前にNUDT15遺伝子型を確認の上でチオプリン製剤の適応を判断する（治療指針総論を参照）。

タクロリムスやシクロスポリン（保険適用外）で寛解導入された例はチオプリン製剤による維持療法を検討する。それ以外の生物学的製剤・JAK阻害薬で寛解導入された場合、同じ治療法による寛解維持療法が選択可能である。なお、インフリキシマブで寛解維持されている場合の休薬は再燃のリスクを上げる可能性があるため慎重に行う必要がある。

また血球成分吸着除去療法のうちアダカラム[®]による寛解導入療法で寛解又は有効性が確認され、既存の薬物治療が無効、効果不十分又は適用できない難治例に対して、寛解維持療法として、原則としてアダカラム[®]を2週間に1回の頻度で48週間の治療が可能である。

※ステロイドには長期の寛解維持効果が乏しいことが知られており、寛解維持の目的には使用しない。

〈注1〉サラゾピリン[®]錠の用量については、症状により初回毎日16錠（8g）を3週間程度は用いても差し支えない。サラゾピリン[®]錠は発疹のほか溶血や無顆粒球症、肝機能障害なども起こり得るので、定期的に血液検査や肝機能検査を行う。また、男性の場合には精子数の減少や運動能の低下も報告されている。

〈注2〉ブデソニド腸溶性徐放錠は、1回9mgを1日1回朝経口投与する。メサラジン3,600mgを対照と

した国内臨床試験で非劣性が検証できなかったことを十分に理解した上で、本剤投与の適否を判断する。ブデソニドは病変局所で効果を示し、吸収後は速やかに不活化されるため、全身性の副作用が軽減されるステロイドである。しかし、8週を超えた臨床試験は行われていないため、原則として投与後8週を目安に離脱し、漫然と投与を継続しない。

〈注3〉カロテグラストメチルを1回960mg、1日3回の食後経口投与を行う。寛解に至った場合は、その時点で投与を終了する。投与期間は6ヵ月までとする。8週間投与しても治療効果が得られない場合には、治療の変更を検討する。寛解維持には用いない。再燃時にカロテグラストメチルを再投与することもできるが、投与終了から8週間以上あける。進行性多巣性白質脳症（PML）の潜在的なリスクがあるため、投与期間を遵守し、免疫抑制剤との併用を避けるなどの注意が必要である。本剤に対する過敏症状の既往、妊婦、重度の肝障害患者は禁忌である。

〈注4〉ステロイド大量静注療法

①全身状態の管理

②水溶性プレドニゾロン40～80mg（成人では1～1.5mg/kgを目安とし、最大で1日80mg程度とする）。小児では水溶性プレドニゾロン1日1.0～2.0mg/kgを目安とし、最大で1日60～80mg程度とする。

③小児ではメチルプレドニゾロンのパルス療法が選択されることもある。

〈注5〉アダカラム[®]を用いて顆粒球・単球を吸着除去する顆粒球除去療法（GMA）は、原則1クール計10回とし、劇症では計11回まで保険適用である。通常週1回行うが、症状の強い症例などでは週2回行なったほうが効果が高い。治療中に増悪する症例や無効と判断した症例は、手術や他の治療法へ変更する。

重症例に行う場合には、比較的早い時期から併用すべきであり、有効性の判定も早期（2週間程度）に行うべきである。なお、重症例に対する本治療は専門施設で行うのが望ましい。

また令和2年より保険適用となったイムノピュア[®]は白血球・血小板を選択的に吸着する治療法であり、中等症の難治例に対して使用可能である。

〈注6〉シクロスポリン1日量2~4mg/kgを24時間持続静注投与で開始し、血中濃度を頻回に測定しながら、200~400ng/mL程度を目安として維持するよう投与量を調節する。

改善が見られないときや病状が増悪したり、重篤な副作用(感染症、腎不全)が出現したりする際は、手術や他の治療法へ変更する。

投与後1週間以内に明らかな改善効果を認めた場合は、最大14日間まで静注を継続する。静注中止後は、原則としてアザチオプリンあるいは6-MP(保険適用外)の経口投与を直ちに開始し寛解維持療法に移行する。

本治療は、血中濃度の厳密な管理が必要であること、重篤な感染症や腎不全の副作用がありうることから、専門施設で行うのが望ましい。

〈注7〉タクロリムスを用いる際は当初は高トラフを目指す(10~15ng/mL)がその後は低トラフ(5~10ng/mL)にする。なお血中濃度が高トラフに到達するまでは、頻回に採血を行い、高トラフに到達したあともトラフ濃度が不安定にならないように、定期的に採血を施行する。寛解導入後は、アザチオプリンや6-MP(保険適用外)による寛解維持治療に移行する。また腎障害・手指振戦などの副作用に注意する。3ヶ月を超える長期投与では、腎機能障害の危険が増加し、時に不可逆性となる場合もあるため慎重な経過観察が必要である。なお、本治療は血中濃度が迅速に測定可能な環境の施設で行うのが望ましい。

〈注8〉インフリキシマブは初回投与後さらに第2週、第6週に投与し、有効な場合は維持療法として以後8週間の間隔で投与が可能である。事前に感染症のチェック等を十分行い、投与時反応に対する処置が可能な状態で5mg/kgを2時間以上かけて点滴静注する。なお、投与時反応が無ければ3回目以後は、点滴速度を最大で1時間当たり5mg/kgまで短縮することができるが、副作用の発現に注意する。投与時反応とは、投与中あるいは投与終了後2時間以内に出現する症状で、アナフィラキシー様の重篤なアレルギー症状出現時は投与を中止し、全身管理を行う。インフリキシマブの副作用として、免疫抑制作用による結核菌感染の顕性化、敗血症や肺炎などの感染症、肝障害、発疹、白血球減少などが報告されている。チオプリン製剤の併用により中和抗体産生の減少および治療開始16週における治療効果の向上が期待できる。他の生物学的製剤の併用について、有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること。

〈注9〉イバイオシミラー(後続品)が発売されているが、投与量や投与間隔は同じである。

〈注10〉アダリムマブは初回160mgの皮下注射を行い、2週間後に80mgの皮下注射を行う。その後は40mgの皮下注射を2週間毎に寛解維持療法として行う。患者自身による自己注射も可能である。なお、初回投与4週間後以降は、患者の状態に応じて40mgを毎週1回又は80mgを2週間毎に1回、皮下注射することもできる。また小児に対する用法・用量は成人と異なるため、小児潰瘍性大腸炎治療指針を参照のこと。他の生物学的製剤の併用について、有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること。

バイオシミラー(後続品)が発売されているが、投与量や投与間隔は同じである。

〈注11〉ゴリムマブは初回200mgの皮下注射を行い、2週間後に100mgの皮下注射を行う。その後は100mgの皮下注射を4週間毎に寛解維持療法として行う。患者自身による自己注射も可能である。他の生物学的製剤の併用について、有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること。

〈注12〉トファシチニブとして1回10mgを1日2回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。維持療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1回10mgの1日2回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者(抗TNF- α 抗体製剤無効例等)では、1回10mgを1日2回投与することができる。なおトファシチニブを使用する場合、抗TNF- α 抗体製剤、IL-6阻害剤、T細胞選択的共刺激調節剤等の生物学的製剤や、他のJAK阻害薬、タクロリムス、アザチオプリン、シクロスポリン等の免疫抑制剤(局所製剤を除く)との併用はしてはならない。

〈注13〉フィルゴチニブとして、通常、成人には1回200mgを1日1回経口投与する。効果判定時期としては10週を目安とし、効果不十分な場合は他の治療法への切り替えを考慮する。維持療法では、患者の状態に応じて1回100mgを1日1回経口投与にすることができる。なおフィルゴチニブを使用する場合、抗TNF- α 抗体製剤、インテグリン阻害剤、インターロイキン阻害剤等の生物学的製剤や他のJAK阻害薬、タクロリムス、シクロスポリン等の免疫抑制剤(局所製剤を除く)との併用はしてはならない。

〈注14〉ウパダシチニブは、1回45mgを1日1回8週間経口投与するが、効果不十分な場合は、さらに8週間つまり最大16週間まで1回45mgを1日1回投与できる。維持療法は1回15mgを1日1回経口投与するが、患者の状態に応じて1回30mgを1日1回投与することができる。高度の腎機能障害患者や、強いCYP3A4阻害剤と併用する場合には、導入療法は1回30mgを1日1回投与とし、維持療法は1回30mgを投与してはならない。他の生物学的製剤、JAK阻害薬、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン、免疫抑制剤（局所製剤をのぞく）などとの併用はしてはならない。

〈注15〉JAK阻害薬投与中に帯状疱疹を合併することがあるため注意が必要である。さらに心血管系事象のリスク因子を有する患者では、心筋梗塞等の心血管系事象、静脈血栓塞栓症があらわれるおそれがあることに注意する。

〈注16〉ベドリズマブは1回300mgを点滴静注する。初回投与後2週、6週に投与し、以降8週間隔で点滴静注する。3回投与しても治療反応が得られない場合は治療法を再考する。2週の投与以後に臨床効果が認められた場合は初回投与後6週以降に2週間隔で108mgを皮下注射することも選択できる。他の免疫抑制作用を有する生物学的製剤の併用について臨床試験は実施していないため併用を避ける。

〈注17〉ウステキヌマブは、初回のみ体重に応じた用量（55kg以下260mg、55～85kg以下390mg、85kg超520mg）で点滴静注により投与する。その8週後に90mgを皮下投与し、以降は12週間隔で90mgを皮下投与する。効果が減弱した場合、投与間隔を8週間に短縮できる。他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避ける。

〈注18〉寛解導入において、ミリキズマブ1回300mgを4週間隔で3回（初回、4週、8週）点滴静注する。なお、12週時に効果不十分な場合はさらに1回300mgを4週間隔で3回（12週、16週、20週）投与することが可能である。維持療法は、導入療法を開始して12週目より、ミリキズマブ1回200mgを4週間隔で皮下投与する。なお、維持療法中に効果が減弱した場合には、1回300mgを4週間隔で3回点滴静注することができる。他の生物学的製剤又はJAK阻害薬との併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避ける。

令和5年度潰瘍性大腸炎治療指針 (内科)

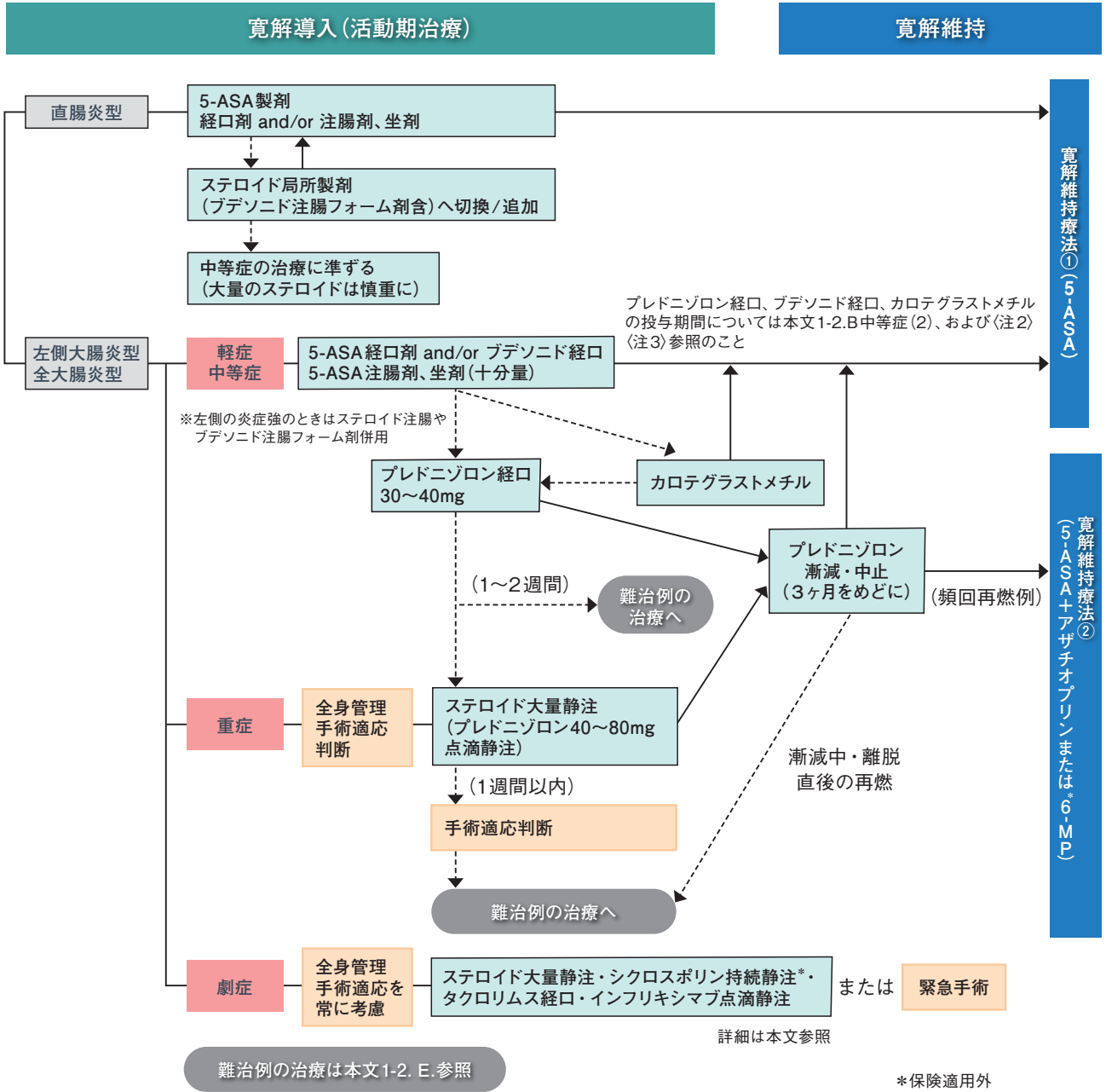
寛解導入療法				
	軽 症	中 等 症	重 症	劇 症
左側大腸炎型	経口剤：5-ASA製剤、ブデソニド腸溶性徐放錠 注腸剤：5-ASA注腸、ステロイド注腸 フォーム剤：ブデソニド注腸フォーム剤 ※直腸部に炎症を有する場合はペンタサ®坐剤が有用		ステロイド大量静注療法 ※改善なければ劇症またはステロイド抵抗例の治療を行う ※状態により手術適応の検討	緊急手術の適応を検討 ※外科医と連携のもと、状況が許せば以下の治療を試みてもよい ・ステロイド大量静注療法 ・タクロリムス経口 ・シクロスポリン持続静注療法* ・インフリキシマブ ※上記で改善なければ手術
			ステロイド経口 (5-ASA不応・炎症反応強い場合) ※ステロイド経口で改善なければ重症またはステロイド抵抗例の治療を行う カロテグラストメチル (5-ASA不応・不耐例)	
直腸炎型	経口剤：5-ASA製剤 坐 剤：5-ASA坐剤、ステロイド坐剤 注腸剤：5-ASA注腸、ステロイド注腸 フォーム剤：ブデソニド注腸フォーム剤			※安易なステロイド全身投与は避ける
難治例	ステロイド依存例		ステロイド抵抗例 (中等症・重症)	
	アザチオプリン・6-MP* ※上記で改善しない場合：血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ・アダリムマブ・ゴリムマブ・トファシチニブ・フィルゴチニブ・ウパダシチニブ・ベドリズマブ・ウステキマブ点滴静注 (初回のみ)・ミリキズマブ点滴静注 (0,4,8週) を考慮 ※トファシチニブ・ウパダシチニブはチオプリン製剤との併用をしないこと		血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ・アダリムマブ・ゴリムマブ・トファシチニブ・フィルゴチニブ・ウパダシチニブ・ベドリズマブ・ウステキマブ点滴静注 (初回のみ)・ミリキズマブ点滴静注 (0,4,8週) シクロスポリン持続静注療法* (重症・劇症のみ) ※重症例の中でも臨床症状や炎症反応が強い場合、経口摂取不可能な劇症に近い症例ではインフリキシマブ、タクロリムス経口投与、シクロスポリン持続静注*の選択を優先的に考慮 ※改善がなければ手術を考慮	
寛解維持療法				
	非難治例		難治例	
	5-ASA製剤 (経口剤・注腸剤・坐剤)		5-ASA製剤 (経口剤・注腸剤・坐剤)・アザチオプリン・6-MP*・血球成分除去療法**・インフリキシマブ**・アダリムマブ**・ゴリムマブ**・トファシチニブ**・フィルゴチニブ**・ウパダシチニブ**・ベドリズマブ点滴静注・皮下注射**・ウステキマブ皮下注射**・ミリキズマブ皮下注射**	

* 現在保険適用には含まれていない ** それぞれ同じ治療法で寛解導入した場合に維持療法として継続投与する

5-ASA経口剤 (ペンタサ®顆粒/錠、アサコール®錠、サラゾピリン®錠、リアルダ®錠)、5-ASA注腸剤 (ペンタサ®注腸)、5-ASA坐剤 (ペンタサ®坐剤、サラゾピリン®坐剤) ステロイド注腸剤 (プレドネマ®注腸、ステロネマ®注腸)、ブデソニド注腸フォーム剤 (レクタブル®注腸フォーム)、ステロイド坐剤 (リンデロン®坐剤)

※ (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。

潰瘍性大腸炎治療フローチャート

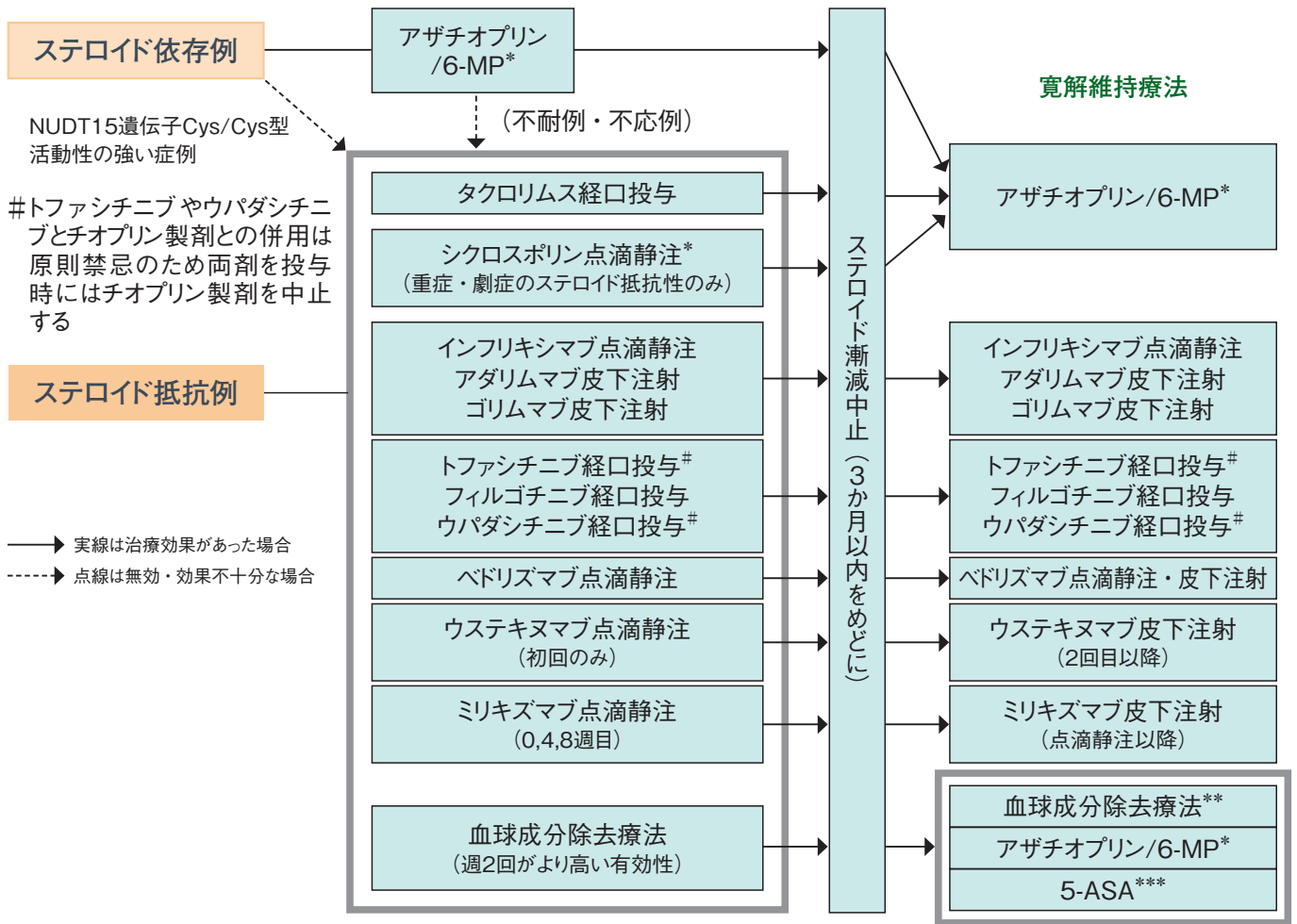


——▶ 実線は治療効果があった場合
 - - - -▶ 点線は無効・効果不十分な場合

※ (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。

潰瘍性大腸炎 難治例の治療

これらのオプションの複数使用は、感染症や合併症を慎重に判断し(専門家の意見を聞く)、外科治療も考慮する



* 保険適用外

** アダカラム®のみ

*** ステロイド抵抗例に対して血球成分除去療法が行われた場合は5-ASA製剤のみにより維持療法も可能

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、ゴリムマブ、ベドリズマブ、ウスチキヌマブ)
JAK阻害薬(トファシチニブ、フィルゴチニブ、ウパダシチニブ)
- ③大腸癌およびhigh grade dysplasia (UC-IV)

(2) 相対的手術適応

- ①難治例：内科的治療(ステロイド、血球成分除去療法、アザチオプリン、6-MP、カルシニューリン阻害剤、生物学的製剤、JAK阻害薬、カロテグラストメチル)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成長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。
- ④高齢者は予備力が低く、中等症以上で行われる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る。

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)。

〈注〉分割手術が選択された際の術式を図に示す。

- ①大腸全摘、回腸嚢肛門吻合術 (IAA: Ileoanal anastomosis, Ileal pouch anal 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, Ileal pouch anal 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、癌化の可能性がある。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なった後に二期目の手術術式を検討する。

〈注〉欧米のガイドライン等で広く用いられているIPAA (ileal pouch anal anastomosis)は回腸嚢と外科

的肛門管あるいは歯状線で肛門上皮とを吻合する大腸全摘後の再建術式である。回腸囊肛門吻合術(IAA)はhand-sewn IPAAと回腸囊肛門管吻合術(IACA)はstapled IPAAとほぼ同義で、IPAAはIAAとIACAの両者を一括した表記である。IAA、IACAについて、本邦の学会用語集にも“ileoanal”と“ileal pouch anal”の表記が混在しており、従来前者を記載していたが、本稿では両者を併記した。

4. 手術術式選択時の留意点

現在の標準術式は大腸全摘、回腸囊による再建術である。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、以下の点に留意する。

- ①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。
- ②大腸穿孔、大腸出血、中毒性巨大結腸症は、緊急手術の適応で、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。特に専門施設以外で対応する場合は本術式が望ましい。
- ③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、分割手術として第一期目に結腸全摘、回腸人工肛門S状結腸粘液瘻またはHartmann手術を施行した症例も、回腸囊肛門吻合、回腸囊肛門管吻合術は専門施設で行うことが望ましい。
- ④小児では術後経過が良好なことが多いため、可能であれば成人同様に回腸囊肛門吻合術、または回腸囊肛門管吻合術を考慮する。
- ⑤高齢者では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。
- ⑥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。

5. 術中の留意点

- ①分割手術として結腸全摘、回腸人工肛門造設、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

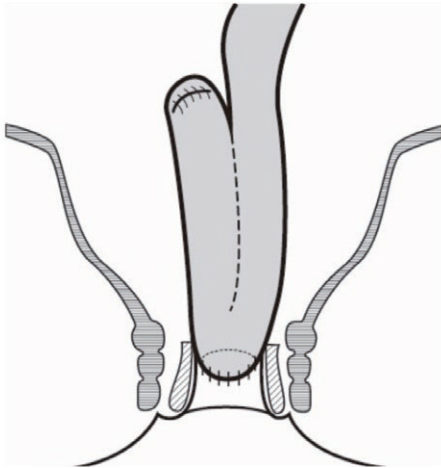
ことが望ましい。

- ②回腸囊手術の予定症例では回腸囊下端の肛門側への伸展の程度を確認したのちに大腸肛門側の切離を行う。特に回腸囊肛門吻合の予定症例では粘膜切除後に回腸囊が吻合予定部に到達しないと吻合が困難で永久人工肛門造設となるため注意する。

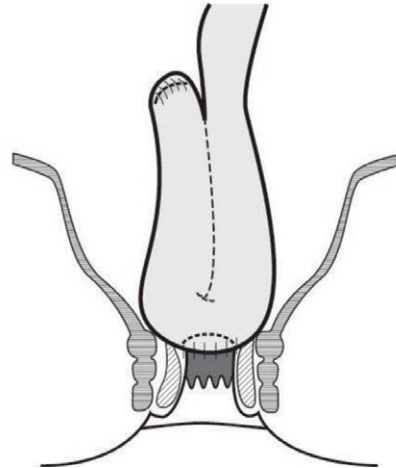
6. 周術期管理

- 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。
- ④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。

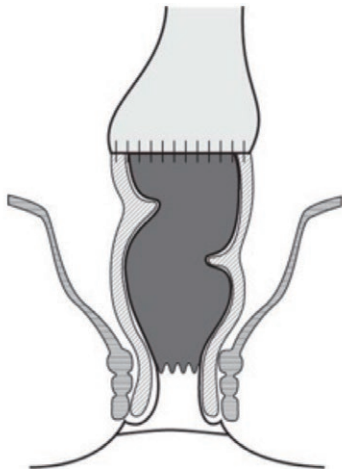
潰瘍性大腸炎に対する主な術式



大腸全摘、回腸囊肛門吻合術



大腸全摘、回腸囊肛門管吻合術



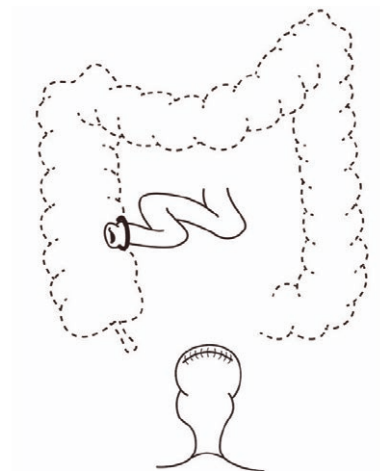
結腸全摘、回腸直腸吻合術



大腸全摘、回腸人工肛門造設術



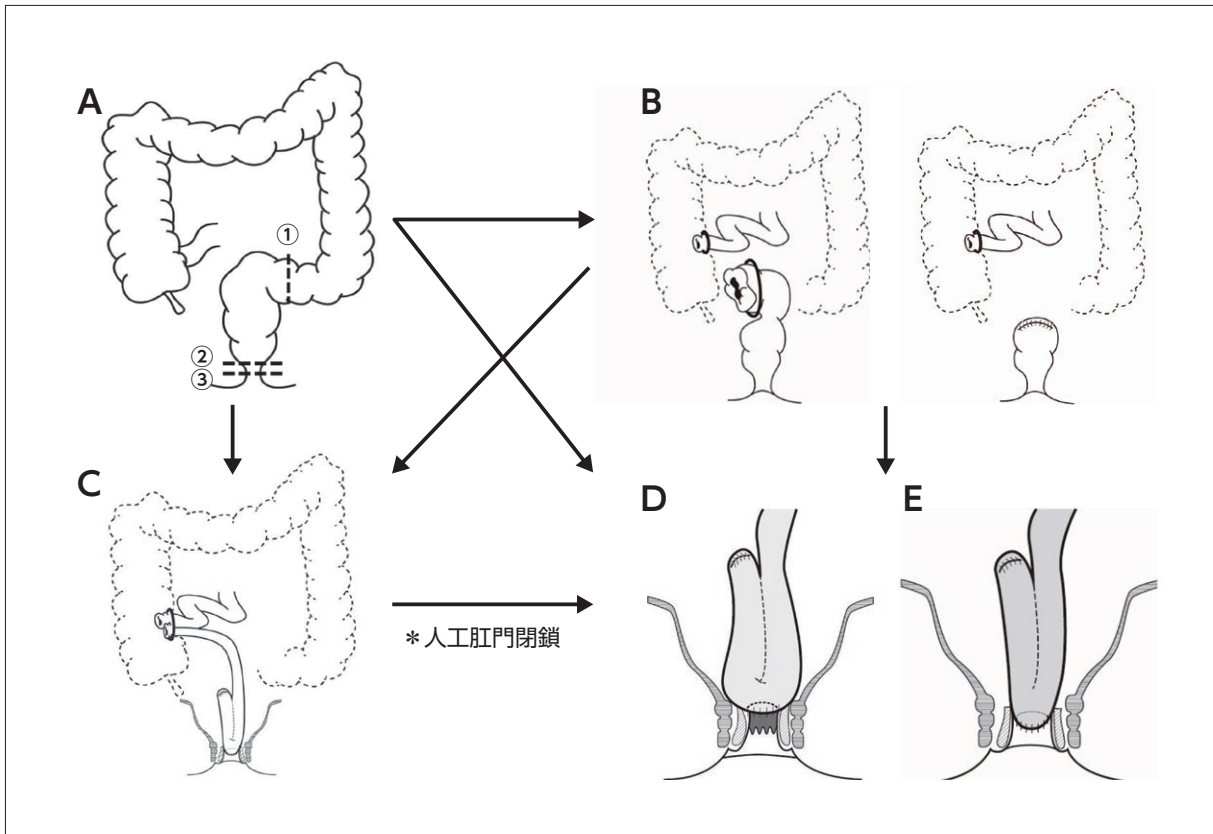
S状結腸粘液瘻造設



Hartmann手術

結腸(亜)全摘、回腸人工肛門造設

潰瘍性大腸炎に対する大腸全摘、回腸囊肛門吻合術、あるいは回腸囊肛門管吻合術
 — 一期的手術と分割手術 —



- A 術前の大腸、回腸、および大腸の切離部を表す
(破線はそれぞれの術式での切離部位)
- B 結腸垂全摘、回腸人工肛門造設、S状結腸粘液瘻造設術(左)
あるいはHartmann手術(右) (①で切離)
- C 大腸全摘、回腸肛門(管)吻合術、回腸人工肛門造設術
- D 大腸全摘、回腸囊肛門管吻合術 (②で切離)
- E 大腸全摘、回腸囊肛門吻合術 (③で切離)

一期手術 A → D or E

二期手術 A → B → D or E

A → C → D or E*

三期手術 A → B → C → D or E*

*C → D or E は人工肛門閉鎖術

回腸囊炎の治療法は急性回腸囊炎、慢性回腸囊炎に分けて記載する。急性回腸囊炎の診断基準は潰瘍性大腸炎診断基準-回腸囊炎診断基準-の項を参照されたい。回腸囊炎の内視鏡所見は“Pouchitis 内視鏡診断アトラス改訂版”を参考にする。慢性回腸囊炎の記載は主に文献に基づく厚労省炎症性腸疾患研究班-慢性回腸囊炎コンセンサスステートメント-*による。急性回腸囊炎と同様の診断基準を満たし、臨床経過で慢性回腸囊炎と診断する。本症は慢性抗菌薬依存性回腸囊炎(Chronic Antibiotic Dependent Pouchitis: CADP)と慢性抗菌薬抵抗性回腸囊炎(Chronic Antibiotic Refractory Pouchitis: CARP)に分類される。診断基準を〈注1〉に示す。

1. 急性回腸囊炎

メトロニダゾール(500~750mg/日)〈注2〉またはシプロフロキサシン(400~600mg/日)の2週間投与を行う。効果が不十分な場合はメトロニダゾールまたはシプロフロキサシン、あるいは2剤を使用して4週間を目安として投与する。さらに効果が乏しい場合はほかの抗菌剤の使用を考慮する。

2. 慢性回腸囊炎

慢性回腸囊炎に対する治療法としての抗菌薬の継続的、または繰り返し投与は望ましくないが実臨床では行われることがあり、そのほか局所療法(ステロイド注腸など)、生物学的製剤、稀ではあるが外科治療などの報告がある。欧米で使用される薬剤は本邦での保険適用でないものも含まれ、本邦では使用方法は欧米と異なる点がある。本症に対する治療法は確立されておらず、以下の記載は慢性回腸囊炎コンセンサスステートメント*に基づく(一部改変)。詳細は本ステートメントを参照されたい。

1) 抗菌薬

慢性回腸囊炎は急性回腸囊炎に対する一次治療としての抗菌薬に依存性または抵抗性を示す病態であるため、急性回腸囊炎と同様の抗菌薬治療の有効性は高くない。しかし、複数の抗菌薬を併用した治療を行うことで、寛解導入・寛解維持の有効性が高まるとする報告が多い。欧米の報告では安全性の高い抗菌薬としてメトロニダゾールよりもシプロフロキサシンを選択した治療が選択されることが多い。

2) 生物学的製剤

抗TNF- α 抗体製剤、ウステキヌマブ、ベドリズマブ治療が有効な可能性の報告があるが、十分なエビデンスは証明されていない。

3) 外科治療

慢性回腸囊炎に合併した回腸囊の穿孔、大量出血では緊急手術を要する。抗菌薬、および潰瘍性大腸炎

に対する既存の薬剤で効果がなく、QOLが著しく低下している場合は回腸囊周囲感染症や虚血など回腸囊炎以外の病態の有無を確認のうえ、外科治療を考慮する。

4) 鑑別診断

種々の治療に対する不応例ではcuffitis(筋筒炎)、irritable pouch syndrome、クローン病、cytomegalovirusやClostridioides difficileなど特定の病原体による感染性腸炎、pelvic sepsis、虚血性回腸囊炎などとの鑑別を行う。

3. 臨床症状にかかわらず、内視鏡検査で重度の所見を認める場合は回腸囊炎と診断し、回腸囊炎の治療を行う。一方、内視鏡検査で軽度の炎症があっても臨床症状がなければ回腸囊炎と診断しない。

〈注1〉慢性回腸囊炎の診断基準(厚労省炎症性腸疾患研究班-慢性回腸囊炎コンセンサスステートメント*)

4週間以内の抗菌薬治療で改善するが、その後4週間以上、中止することが困難、または3~4回以上/年の再発がある(慢性抗菌薬依存性回腸囊炎、Chronic Antibiotic Dependent Pouchitis: CADP、または4週間の抗菌薬治療で改善しない(慢性抗菌薬抵抗性回腸囊炎、Chronic Antibiotic Refractory Pouchitis: CARP)症例を「慢性回腸囊炎」とする。

〈注2〉メトロニダゾールの投与量は500~750mgを目安とし、副作用の末梢神経障害、味覚障害、中枢神経障害(めまい、ふらつき)などに注意しながら、漫然と投与しないようにする。尚、現在保険適用には含まれていない。

小児潰瘍性大腸炎の治療原則

- 1) 治療方針は、臨床的評価(重症度、病変の拡がりなど)と小児用の活動性指標 (pediatric ulcerative colitis activity index: PUCAI)に基づいて、フローチャートを参考に決定する。
- 2) 薬用量は原則として体重もしくは体表面積をもとに換算し、重症度も加味して調整する。治療薬の一部は、小児に対する適用が承認されていない。したがって、それらの薬剤の使用にあたっては、本人・家族に薬効と副作用について詳しく説明して、十分な同意を得ることが望ましい。
- 3) 2021年に発表されたSTRIDE-IIでは、小児潰瘍性大腸炎に対してもTreat-to-Targetが明確に示された。PUCAIは内視鏡所見や予後予測と高い相関があるため、小児潰瘍性大腸炎の治療においては、短期目標である臨床的改善としてPUCAIが20ポイント以上減少すること、さらに中期目標である臨床的寛解としてはPUCAIが10未満となることが求められる。中期目標として、CRPや便中カルプロテクチンの正常化も指標となる。長期目標としては、内視鏡的治癒が得られ、QOLが回復し、日常生活に支障がない状態を目指すことが重要であり、小児では正常な成長を得ることも重要な目標である。
- 4) 発症後、直腸炎型が全大腸炎型に進展しやすいなど、成人に比して病変範囲の拡大、重症化がみられやすい。そのため小児では、急性期には成人よりも積極的な治療が望ましく、かつ輸液を含めた適切な全身管理を必要とする。中等症で炎症反応のある場合 (PUCAIが50以上)は重症例と同じ扱いとし、重症例のうち全身状態不良の場合は、劇症に準じた扱いとする。
- 5) 重症例で十分量のステロイド薬投与でも効果不十分の場合は、早期に次の内科的治療 (second line therapy) や外科治療を検討すべきである。難治例 (ステロイド抵抗性、ステロイド依存性) の治療は経験豊富な施設で行うことが望ましく、外科治療の判断を誤らないようにする。
- 6) 身長・体重・二次性徴・骨年齢などの成長の指標を定期的に確認する必要がある。身長・体重の評価には成長曲線が有用である。成長障害の原因となるステロイド薬の使用は極力短期間とし、寛解維持の目的には使用しない。
- 7) 分子標的治療薬(生物学的製剤、低分子化合物)、チオプリン製剤、高用量のステロイド薬を含む免疫抑制療法を開始する際には、日本小児科学会が推奨するすべての予防接種を、同学会が推奨する接種スケジュールを参考とし、実施しておくことが望まれる。特に、麻疹・風疹・ムンプス・水痘に未罹患・ワクチン未接種の場合や、十分な抗体が獲得されていない場合には、免疫抑制療法を開始する4週間以上前に、該当する

生ワクチンの接種を完了しておくことが望ましい。ただし、すでに免疫抑制療法を開始している場合や免疫抑制療法の開始を優先する必要がある場合には、生ワクチンは、ワクチン株による感染症発現の可能性が否定できないため、原則として行わない。免疫抑制療法を終了して生ワクチンを接種する場合には、終了3か月後から接種を行うことができる。一方、不活化ワクチンは、効果が減弱する可能性はあるが接種可能であり、積極的な接種が勧められる。

- 8) 思春期に特徴的な心理社会的側面に対して、専門的カウンセリングを含めた心理的サポートを考慮する必要がある。さらに、成人診療科への転科(トランスファー)を見据えて、移行(トランジション)プログラムを計画・実施していくことが望ましい。
- 9) 6歳未満に発症する超早期発症型炎症性腸疾患 (very early onset inflammatory bowel disease: VEO-IBD)、非典型的な内視鏡所見や経過を示す症例、標準的治療に抵抗性を示す症例、感染症を反復する症例、家族発症例などでは、単一遺伝子異常に伴う腸炎 (monogenic IBD) の可能性があり、原発性免疫不全症候群の遺伝学的検査を考慮する。詳細は超早期発症型炎症性腸疾患・Monogenic IBD診断の手引きの項を参照。

小児薬用量

(1)5-ASA製剤

寛解導入療法：50～100mg/kg/日

- * 低用量で効果不十分な例では高用量に増量する。

寛解維持療法：30～60mg/kg/日

- * 小児の寛解維持療法においては寛解導入療法で有効だった5-ASA製剤の投与量をそのまま継続するべきであるとされており、実際は添付文書に記載されている投与量より多くなることもある。

①メサラジン徐放剤(ペンタサ[®]顆粒/錠など)

寛解導入療法：最大量4.0g/日

寛解維持療法：最大量2.25g/日

②メサラジンフィルムコーティング錠(アサコール[®]錠)

寛解導入療法：最大量3.6g/日

寛解維持療法：最大量2.4g/日

③メサラジンフィルムコーティング錠(リアルダ[®]錠)

寛解導入療法：最大量4.8g/日

寛解維持療法：最大量2.4g/日

④サラゾスルファピリジン(サラゾピリン[®]錠など)

寛解導入療法：最大量4.0g/日

寛解維持療法：最大量2.0g/日

- (②～④)は小児への適用は承認されていないが、③については現在小児潰瘍性大腸炎に対する臨床試験が進行中である)

(2) 局所製剤

- ①ペンタサ[®]注腸：20mg/kg/日（最大量1.0g/日）、1日1回
- ②ペンタサ[®]坐剤：20mg/kg/日（最大量1.0g/日）、1日1回
- ③サラゾピリン[®]坐剤：1～2個/日
- ④レクタブル[®]注腸フォーム：1回1プッシュ（ブデソニドとして2mg）1日2回
- ⑤プレドネマ[®]注腸：10～20kg：5～10mg/日、20～40kg：10～20mg/日、40kg以上：20mg/日
- ⑥ステロネマ[®]注腸：10～20kg：0.5～1.0mg/日、20～40kg：1～2mg/日、40kg以上：2mg/日
- ⑦リンデロン[®]坐剤：10～20kg：0.5mg/日、20～40kg：1mg/日、40kg以上：1～2mg/日
（①～④は小児への適用は承認されていない）

(3) 副腎皮質ステロイド

- ① 経口/静注プレドニゾン（プレドニン[®]など）
軽症～中等症（目安としてPUCAI \leq 45）
0.5～1mg/kg/日、最大量40mg/日
中等症～重症（目安としてPUCAI \geq 50）
1～2mg/kg/日、最大量80mg/日
*プレドニゾンが奏効する例では、初回投与量を2週間程度継続し、寛解導入後8～10週で漸減して、トータルの投与期間を10～12週間にする。病状により適宜設定する。
*重症ではステロイドパルス療法が選択されることもある。メチルプレドニゾン（30mg/kg/日、最大量1,000mg/日）を1日1回1～2時間かけて点滴静注することを3日連続で行い、続く4日間を休業する。
- ② ブデソニド腸溶性徐放錠（コレチメント[®]）
成人の軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎に対して2023年に保険適用となった。成人患者では、1回9mgを1日1回経口投与し、原則として投与後8週を目安に離脱し、漫然と投与を継続しない。国内外とも小児への適用は承認されておらず、小児に対する使用経験や報告は国内外とも少ない。小児への用法・用量については、経験豊富な医師へのコンサルトが勧められる。

(4) チオプリン製剤

- ①アザチオプリン（イムラン[®]・アザニン[®]など）：0.5mg/kg/日程度で開始し、副作用や効果をみながら通常、1～2.5mg/kg/日（最大1日100mg）まで増量する。
- ②6-MP（ロイケリン[®]）：アザチオプリンの概ね半量を目安とし、0.5～1.5mg/kg/日（最大1日50mg）で用いる。（潰瘍性大腸炎に対する使用は承認されていない）
*チオプリン製剤の使用によりリンパ増殖性疾患を

発症するリスクが高くなる可能性が海外から報告されている。さらに、このようなリンパ増殖性疾患ではEpstein-Barrウイルス（EBV）感染が高率にみられることから両者の関連性が指摘されており、EBV未感染例におけるチオプリン製剤の導入は注意を要する。日本人では同様のデータは確認されておらず、予後が極めて不良である肝脾T細胞リンパ腫を合併したという報告もないが、今後も検討が必要である。チオプリン製剤の使用は、このようなリスクとベネフィットの両者を考慮して決定する。

*チオプリン製剤の副作用の中で、服用開始後早期に発現する重度の急性白血球減少と全脱毛がNUDT15遺伝子多型と関連することが明らかとされており、2019年2月よりNUDT15遺伝子多型検査が保険適用となった。検査の意義や位置づけは、治療指針総論を参照する。

(5) 免疫抑制薬

- ①タクロリムス（プログラフ[®]）：0.05～0.3mg/kg/日（1日2回投与）を経口投与し、血中トラフ濃度10～15ng/mLを目標として調節する。寛解が得られた場合、投与開始2週目以降は血中トラフ濃度5～10ng/mLを目標とし投与量を調節する。（小児への適用は承認されていない）
- ②シクロスポリン（サンディミュン[®]）持続静注：2mg/kg/日の24時間持続静注で開始し、血中濃度を200～400ng/mL程度に維持するよう調節する。寛解が得られた場合、同血中濃度で最大14日間まで投与を継続する。（潰瘍性大腸炎に対する使用は承認されていない）

(6) 生物学的製剤

- ①インフリキシマブ（レミケード[®]）：用法、用量は成人と同様で、寛解導入療法では5mg/kgを0、2、6週で点滴静注し、以後8週毎に同量を維持投与する。6歳以上の小児患者に対する適用が承認されている。バイオシミラー（後続品）が発売されているが、投与量や投与間隔は同じである。
- ②アダリムマブ（ヒュミラ[®]）：40kg以上の小児では、初回160mgの皮下注射を行い、初回投与1週後及び2週後に80mgの皮下注射を行う。初回投与4週後以降は、40mgを毎週1回又は80mgを2週に1回の皮下注射を寛解維持療法として行う。25kg以上40kg未満の小児では、初回80mgの皮下注射を行い、初回投与1週後及び2週後に40mgの皮下注射を行う。初回投与4週後以降は、20mgを毎週1回又は40mgを2週に1回の皮下注射を寛解維持療法として行う。15kg以上25kg未満の小児では、初回40mgの皮下注射を行い、初回投与1週後及び2週後に20mgの皮下注射を行う。初回

投与4週後以降は、20mgを2週に1回の皮下注射を寛解維持療法として行う。15kg以上の小児患者に対する適用が承認されている。

③**ゴリムマブ** (シンボニー[®]) : 小児における用法、用量はまだ確立されていないが、小児潰瘍性大腸炎を対象とした欧州のガイドラインでは、45kg以上の小児では初回200mgの皮下注射を行い、2週後に100mgの皮下注射を行う。初回投与6週後以降は100mgの皮下注射を4週間毎に寛解維持療法として行う。45kg未満の小児では初回115mg/m²(最大200mg)の皮下注射を行い、2週後に60mg/m²(最大100mg)の皮下注射を行う。初回投与6週後以降は60mg/m²(最大100mg)の皮下注射を4週間毎に寛解維持療法として行う。小児への適用は承認されておらず、現時点ではインフリキシマブおよびアダリムマブの二次無効例もしくは不耐例に対して考慮される。現在、小児潰瘍性大腸炎に対する国際共同試験が進行中である(日本は不参加)。

④**ベドリズマブ** (エンタイビオ[®]) : 小児における用量はまだ確立されていないが、小児クローン病を対象とした欧州のガイドラインでは、体重40kg以上の小児に対しては、成人と同様に1回300mgの点滴静注が、より低体重の小児には、体重換算(6mg/kg)、もしくは標準的な成人の体表面積が1.73m²であることを考慮して体表面積換算(173mg/m²)での投与(最大量300mg)が提示されている。用法は、成人における標準的な用法(初回投与後2週、6週に投与し、以降8週間隔で点滴静注)が適用される。国内外とも小児への適用は承認されておらず、小児では抗TNF- α 抗体製剤の一次無効例、二次無効例、不耐例に対して考慮される。現在、日本も参加している小児潰瘍性大腸炎に対する国際共同試験が進行中である。

また、成人の中等症から重症に対する寛解維持療法として、ベドリズマブ皮下注射製剤が2023年に保険適用となった。国内外とも小児への適用は承認されておらず、小児に対する使用経験や報告は国内外とも少ない。小児への用法・用量については、経験豊富な医師へのコンサルトが勧められる。

⑤**ウステキヌマブ** (ステラーラ[®]) : 小児における用量はまだ確立されていないが、小児クローン病を対象とした欧州のガイドラインでは、初回点滴静注は6mg/kgを目安として設定し(最大520mg)、皮下注射は成人(標準的な体表面積は1.73m²)で90mg投与されることを考慮して体表面積換算(52mg/m²)での投与(最大量90mg)が提示されている。用法については、成人における標準的な用法(初回点滴静注後、8週目に皮下注射し、以降12週間隔で皮下注射、効果減弱例では8週間隔に

短縮可能)が適用される。国内外とも小児への適用は承認されておらず、小児では抗TNF- α 抗体製剤の一次無効例、二次無効例、不耐例に対して考慮される。現在、日本も参加している小児潰瘍性大腸炎に対する国際共同試験が進行中である。

⑥**ミリキズマブ** (オンボ[®]) : 成人の中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎に対して、2023年に保険適用となった。国内外とも小児への適用は承認されておらず、小児に対する使用経験や報告は国内外とも少ない。小児への用法・用量については、経験豊富な医師へのコンサルトが勧められる。現在、日本も参加している小児潰瘍性大腸炎に対する国際共同試験が進行中である。

*③~⑤の小児薬用量はECCO/ESPGHANガイドライン(2018,2021)を参照した。

(7)低分子化合物

①**トファシチニブ** (ゼルヤンツ[®]) : 国内外とも小児への適用は承認されておらず、小児に対する使用経験や報告は国内外とも少ない。小児への用法・用量については、経験豊富な医師へのコンサルトが勧められる。現在、日本も参加している小児潰瘍性大腸炎に対する国際共同試験が進行中である。

②**フィルゴチニブ** (ジセレカ[®]) : 国内外とも小児への適用は承認されておらず、小児に対する使用経験や報告は国内外とも少ない。小児への用法・用量については、経験豊富な医師へのコンサルトが勧められる。

③**ウバダシチニブ** (リンヴォック[®]) : 国内外とも小児への適用は承認されておらず、小児に対する使用経験や報告は国内外とも少ない。小児への用法・用量については、経験豊富な医師へのコンサルトが勧められる。現在、日本も参加している小児潰瘍性大腸炎に対する国際共同試験が進行中である。

(8)その他

カロテグラストメチル (カログラ[®]) : 成人の中等症患者に対して、日本でのみ保険適用となっている経口の α_4 インテグリン阻害薬である。進行性多巣性白質脳症(PML)の潜在的なリスクがあるため、寛解導入療法のみで使用し、最大でも6か月までの使用となっている。国内外とも小児への適用は承認されておらず、小児の臨床データもない。これらの点を考慮すると、現時点では小児に対する使用は推奨しない。

小児潰瘍性大腸炎の外科療法

手術適応と術式の概要は、成人潰瘍性大腸炎と同様である。小児は成人と比較して重症例の割合が多いため(準)緊急手術となることも多く、適切な手術時期の

判断が求められる。相対的手術適応を検討する際には、内科治療への反応性はもちろんのこと、成長障害や学校生活などへの影響、患児・家族の疾患の受け入れ状況までを十分に考慮することが望まれる。成長障害に関しては、術後の成長の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。

また、術前にmonogenic IBDの鑑別も含め潰瘍性大腸炎の診断が確定できない症例では大腸全摘の施行は慎重に判断し、結腸全摘にとどめるかdiversion目的で人工肛門造設術のみを行うことを考慮する。

回腸人工肛門を造設した症例では人工肛門からの排液量が多く、特に幼少児では容易に脱水や電解質異常に陥るため注意が必要である。成人同様、周術期のステロイドカバーの方法はエビデンスがないのが現状だが、特に小児患者では症例に応じて小児内分泌疾患の診療に精通した医師に相談することを推奨する。

小児潰瘍性大腸炎患者の トランジション(移行)・成人移行支援

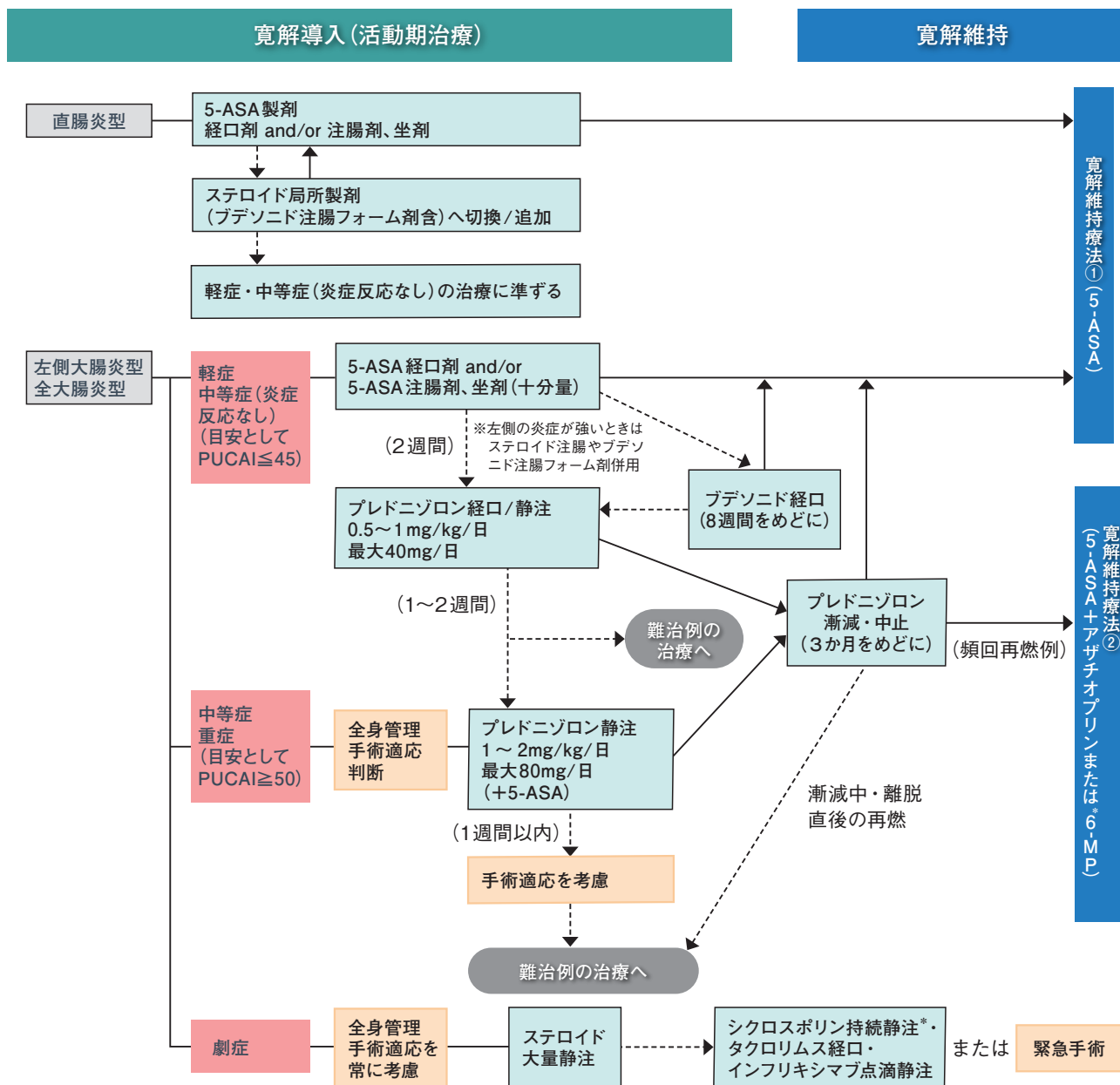
「トランジション(移行医療)」は、小児診療科から成人診療科への移り変わりに伴う意図的かつ計画的な一連の取り組み(プロセス)である。「トランスファー(転科)」は成人診療科への引き渡しポイントであり、トランジションの一部である。

患者が自分の身体やIBDを理解して自分で説明したり決定したりする能力、いわゆるヘルスリテラシーを獲得することが重要である。こうした患者は、その後もアドヒアランスが良好で合併症が少ないことが報告されている。一方、患者、保護者、小児診療科および成人診療科スタッフの間で、トランジションに対する認識や態度が異なり、トランジションの妨げになることがある。トランジションのプロセスにおいては、こうした相違点を明らかにして、時間をかけて調整を図っていくことが大切である。

そのため、トランジションへの取り組みは、小学校高学年～中学生のうちに開始し、それぞれの段階で患者の年齢にふさわしい教育がなされる必要がある。そのなかでは、患者のヘルスリテラシーの到達度を評価しつつ、トランジションにかかる取り組みの有効性を適宜見直していくことが必要であり、チェックリストなどの各種ツールが、関連学会や団体で用意されつつある。一方、保護者に対しては、疾病の管理責任を徐々に子どもにシフトしていくような教育が求められる。トランジションに関わる職種としては、医師や看護師のほか、必要に応じて児童精神科医、公認心理師、医療ソーシャルワーカー等も加わる。

スムーズなトランスファーのためには、まず小児診療科で適切な診療情報提供書を作成する必要がある。患者は寛解期であるほうが望ましい。また、トランジション専門外来を設置する、小児診療科と成人診療科の共同外来を設ける、あるいは小児診療科と成人診療科を交互に受診する期間を作るといった工夫が推奨される。

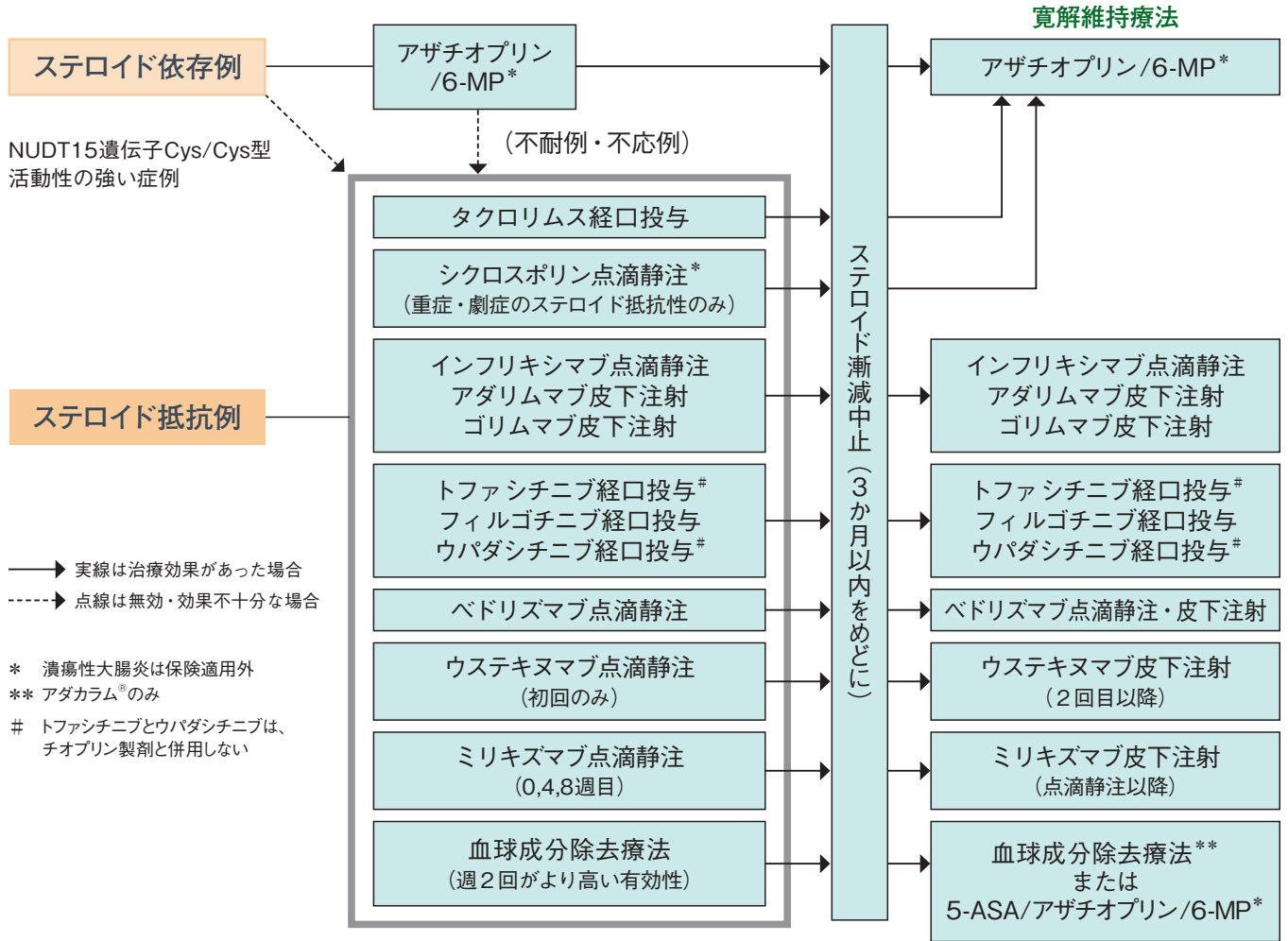
小児潰瘍性大腸炎 治療フローチャート



——▶ 実線は治療効果があった場合
 - - - -▶ 点線は無効・効果不十分な場合

* 潰瘍性大腸炎は保険適用外

小児潰瘍性大腸炎 難治例の治療



※難治例の治療は経験豊富な施設が推奨される
 ※これらのオプションの複数使用は、感染症や合併症を慎重に判断し、外科治療も考慮する
 ※トファシチニブ・フィルゴチニブ・ウパダシチニブ・ベドリズムマブ皮下注射・ミリキズマブは、
 小児に対する使用経験や報告が少ないため、経験豊富な医師へのコンサルトが勧められる

※ステロイド漸減中止が困難な場合は
 外科治療も考慮する

成人診療科へ紹介する際の診療情報とチェックリスト

患者

- 氏名 _____ ID _____ 生年月日 _____ 性別 _____
- 発症年齢 : _____ 歳 _____ か月、発症年月 (西暦/月) _____ / _____
- 診断年齢 : _____ 歳 _____ か月、診断年月日 (西暦/月/日) _____ / _____ / _____
- 現在の年齢 : _____ 歳 _____ か月

診断

潰瘍性大腸炎 : 直腸炎型 / 左側大腸炎型 / 全大腸炎型

Crohn病 : 小腸型 / 大腸型 / 小腸大腸型

上部病変

肛門病変

分類不能型腸炎 (IBD-U) : 上部病変 / 小腸病変 / 大腸病変 / 肛門病変 ()

その他のIBD (Monogenic IBD、腸管Behçet病など) : ()

現症

- 腹痛 : ()
- 排便回数 : _____ / 日 夜間の排便 (覚醒) ()
- 便の性状 : 有形 / 部分的に有形 / 完全に無形
- 血便 : ()
- PUCAI : _____ / 85
- IOIBDスコア (Crohn病) : _____ / 10点
- 血液検査所見 : WBC _____ / μ L、CRP _____ mg/dL、ESR _____ mm/hr、
LRG _____ μ g/mL
- 便潜血 : _____ ng/mL 便中カルプロトクチン _____ [μ g/g, mg/kg]
- 直近の内視鏡検査 : 検査年月日 (西暦/月/日) _____ / _____ / _____

所見 : _____

現行の治療

- 経口5-ASA () _____ mg/日
- 注腸/坐薬5-ASA () _____ mg/日
- 経口PSL () _____ mg/日
- 経口BUD () _____ mg/日
- 注腸/坐薬ステロイド () _____ mg/日
- ステロイド薬の総使用量 (PSL換算) _____ mg
- 免疫調整薬 () _____ mg/日 or 6-MP _____ mg/日
- AZA _____ mg/日
- cf. NUDT15遺伝子 codon 139多型解析 () _____
- 生物学的製剤 () _____
- IFX/ADA/GLIM/UST/VZ () _____ mg, every _____ 週/月
- JAK阻害薬 _____ mg, 1日 _____ mg

- 栄養療法 () _____ kcal/日
- エレンタール () _____ kcal/日
- その他の治療薬 () _____
- 外科治療歴 () _____
- 治療薬の副作用 (薬品名と症状) () _____

病歴

- 再燃回数 : _____ (直近の再燃 : 西暦/月 / _____)

合併症、あるいは炎症性腸疾患以外の疾病

Vaccine Preventable Diseases

予防接種歴 : 麻しん(はしか)、 風しん、 水痘(みずぼうそう)、

おたふくかぜ(ムンプス)

抗体獲得 : 麻しん(はしか)、 風しん、 水痘(みずぼうそう)、

おたふくかぜ(ムンプス)

備考 :

転科する理由

移行プログラム / 卒業 / 進学 / 進学 / 就職 / 転居 / 患者の意思 / 年齢 / その他 ()

特記事項 (家族歴・家族的背景、術後状態など)

転科準備チェックリスト

- 患者は、自らの疾患名と病歴とを説明できる。
- 患者は、現在の治療内容を自ら説明できる。
- 患者は、現在の治療の目的と副作用とを説明できる。
- 患者は、食事内容やアルコール摂取の影響を知っている。
- 患者は、治療が拳児に与える影響について知っている。
- 患者は、ひとりで受診できる。
- 患者は、医療従事者に自分の症状を伝えることができる。
- 患者は、コミュニケーションを取るができる。
- 患者は、受診に備えて質問を準備できる。
- 患者は、公的助成制度などの社会支援システムに関する知識がある。

1. 概念

本疾患は原因不明であるが、免疫異常などの関与が考えられる肉芽腫性炎症性疾患である。主として若年者に発症し、小腸・大腸を中心に浮腫や潰瘍を認め、腸管狭窄や瘻孔など特徴的な病態が生じる。原著では回腸末端炎と記載されているが、現在では口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位におこりうる事が判明している。消化管以外にも種々の合併症を伴うため、全身性疾患としての対応が必要である。臨床像は病変の部位や範囲によるが、下痢や腹痛などの消化管症状と発熱や体重減少・栄養障害などの全身症状を認め、貧血、関節炎、虹彩炎、皮膚病変などの合併症に由来する症状も呈する。従来は、病状・病変が再発・再燃を繰り返しながら進行し、治療に抵抗して社会生活が損なわれることも少なくない疾患とされてきた。しかしながら、効果的な薬剤や治療方法が確立し、適切な時期に病態や重症度に即した治療を行うことで、長期的な外科手術率などクローン病の自然史は変わりつつある。疾患の適正なコントロールのため、Treat to Targetストラテジーに準じ設定した治療目標や治療内容に応じた適切な経過観察を行うことが必要である。

2. 主要事項

- (1) 好発年齢：10代後半から20代
- (2) 好発部位：大多数は小腸や大腸、またはその両者に縦走潰瘍や敷石像などの病変を有する。
- (3) 臨床症状：腹痛、下痢、体重減少、発熱などがよくみられる症状である。ときに腸閉塞、腸瘻孔(内瘻、外瘻)、腸穿孔、大出血で発症する。腹部不定愁訴も少なからず認められるが、腹部症状を欠き、肛門病変に伴う症状、不明熱、関節痛などで発症することもある。
- (4) 臨床所見
 - A. 消化管病変
 - [1] 腸病変：縦走潰瘍〈注1〉、敷石像〈注2〉、非連続性または区域性病変(skip lesion)、不整形～類円形潰瘍、多発アフタ〈注3〉
 - [2] 肛門病変：裂肛、cavitating ulcer〈注4〉、難治性痔瘻、肛門周囲膿瘍、浮腫状皮垂(edematous skin tag)、肛門狭窄など
 - [3] 胃・十二指腸病変：多発アフタ、不整形潰瘍、竹の節状外観、ノッチ様陥凹、敷石像など
 - [4] 合併症：腸管狭窄、腸閉塞、内瘻(腸-腸瘻、腸-膀胱瘻、腸-腔瘻など)、外瘻

(腸-皮膚瘻)、悪性腫瘍(腸癌、痔瘻癌)

B. 消化管外病変(二次的な合併症を含む)

- [1] 血液：貧血、凝固能亢進など
- [2] 関節：腸性関節炎、強直性脊椎炎など
- [3] 皮膚：口内アフタ、結節性紅斑、壊疽性膿皮症、多形滲出性紅斑など
- [4] 眼：虹彩炎、ブドウ膜炎など
- [5] 栄養代謝：成長障害、低蛋白血症、微量元素欠乏、ビタミン欠乏、骨障害など
- [6] その他：原発性硬化性胆管炎、血管炎、膵炎、胆石症、尿路結石症、肝障害、アミロイドーシスなど

(5) 開腹時所見

腸間膜付着側に認められる縦走する硬結、脂肪組織の著明な増生(creeping fat)、腸壁の全周性硬化、腸管短縮、腸管狭窄、瘻孔形成(内瘻、外瘻)、腸管塊状癒着、腸間膜リンパ節腫脹などが観察される。

(6) 病理学的所見

- A. 切除標本肉眼所見
 - [1] 縦走潰瘍〈注1〉
 - [2] 敷石像〈注2〉
 - [3] 瘻孔
 - [4] 狭窄
 - [5] 不整形～類円形潰瘍またはアフタ〈注3〉
- B. 切除標本組織所見
 - [1] 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫(局所リンパ節にもみられることがある)〈注5〉
 - [2] 全層性炎症〈注6〉
 - [3] 局所性～不均衡炎症
 - [4] 裂溝
 - [5] 潰瘍
- C. 生検組織所見
 - [1] 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫〈注5〉
 - [2] 不均衡炎症

〈注1〉 基本的に4～5cm以上の長さを有する腸管の長軸に沿った潰瘍。虚血性腸病変や感染性腸炎で縦走潰瘍を認めることがあるが、発症や臨床経過が異なり、炎症性ポリポーシスや敷石像を伴うことは稀である。潰瘍性大腸炎でも縦走潰瘍を認めることがあるが、その周辺粘膜は潰瘍性大腸炎に特徴的な所見を呈する。

〈注2〉縦走潰瘍とその周辺小潰瘍間の大小不同の密集した粘膜隆起。虚血性腸病変で稀に敷石像類似の所見を呈することがあるが、隆起部分の高さは低く、発赤調が強い。

〈注3〉本症では縦列することがある。また、アフタの肛門側に縦走潰瘍が存在することが少なくない。

〈注4〉肛門管から下部直腸に生じる深く幅の広い有痛性潰瘍。

〈注5〉腸結核などでも認められることがある。

〈注6〉主にリンパ球集簇からなる炎症が消化管壁全層に及ぶもの。

3. 診断の手順

若年者に慢性的に続く腹痛や下痢、発熱、体重減少、肛門病変などがあり本症が疑われるときには、理学的検査や血液検査を行うとともに、抗菌薬服用歴、海外渡航歴などを聴取する。腸管外合併症が診断の契機となる症例もあり既往歴についても詳細に聴取する。肛門病変は合併率が高く、診断基準の副所見にあげられている。しかしながら、確実な診断は決して容易ではないため、その既往や自覚症状を詳細に聴取し、クローン病に精通した外科医、肛門科医と連携しながら診断と評価を行う必要がある。次に上部消化管内視鏡検査、大腸内視鏡検査、バルーン小腸内視鏡検査、小腸・大腸X線造影などにより全消化管検査を行って本症に特徴的な腸病変を確認する。またMRIやCT所見は診断の参考となる。典型的な画像所見を欠く場合にも非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の証明で確診されるために積極的に生検を行う。さらに細菌学的・寄生虫学的検査を行って他疾患を除外する。除外すべき疾患として潰瘍性大腸炎、腸結核、腸管型バーチエット病、リンパ濾胞増殖症、薬剤性大腸炎、エルシニア腸炎などがある。また、家族性地中海熱や非特異性多発性小腸潰瘍症ではクローン病に類似した消化管病変を認めることがあり、臨床経過などを考慮し、鑑別を要する場合がある。こうした鑑別診断と検査で多くは2週間から1ヶ月の期間で診断は可能であるが、診断が確定しない場合はinflammatory bowel disease unclassifiedとして経過観察を行う(クローン病診断手順のフローチャートを参照のこと)。

なお、小腸病変をカプセル内視鏡によって検索することが増えている。小腸カプセル内視鏡を施行する場合、カプセル内視鏡による所見や他の検査所見を確認し、診断基準に沿って診断の確定、罹患範囲の確認、活動性評価あるいは経過観察を行う(小腸カプセル内視鏡を用いたクローン病の診断アルゴリズムを参照のこと)。

4. 診断の基準

(1) 主要所見

- A. 縦走潰瘍〈注7〉
- B. 敷石像
- C. 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫〈注8〉

(2) 副所見

- a. 消化管の広範囲に認める不整形～類円形潰瘍またはアフタ〈注9〉
- b. 特徴的な肛門病変〈注10〉
- c. 特徴的な胃・十二指腸病変〈注11〉

確診例：

- [1] 主要所見のAまたはBを有するもの。〈注12〉
- [2] 主要所見のCと副所見のaまたはbを有するもの。
- [3] 副所見のa、b、cすべてを有するもの。

疑診例：

- [1] 主要所見のCと副所見のcを有するもの。
- [2] 主要所見のAまたはBを有するが潰瘍性大腸炎や腸管型バーチエット病、単純性潰瘍、虚血性腸病変と鑑別ができないもの。
- [3] 主要所見のCのみを有するもの。〈注13〉
- [4] 副所見のいずれか2つまたは1つのみを有するもの。

〈注7〉 腸管の長軸方向に沿った潰瘍で、小腸の場合は、腸間膜付着側に好発する。典型的には4～5cm以上の長さを有するが、長さは必須ではない。

〈注8〉 連続切片作成により診断率が向上する。消化管に精通した病理医の判定が望ましい。

〈注9〉 消化管の広範囲とは病変の分布が解剖学的に複数の臓器すなわち上部消化管(食道、胃、十二指腸)、小腸および大腸のうち2臓器以上にわたる場合を意味する。典型的には縦列するが、縦列しない場合もある。また、3ヶ月以上恒存することが必要である。なお、カプセル内視鏡所見では、十二指腸・小腸においてKerckring襞上に輪状に多発する場合もある。腸結核、腸管型バーチエット病、単純性潰瘍、NSAIDs潰瘍、感染性腸炎の除外が必要である。

〈注10〉 裂肛、cavitating ulcer、痔瘻、肛門周囲膿瘍、浮腫状皮垂など。「クローン病肛門部病変のすべて」を参考にし、クローン病に精通した肛門病専門医による診断が望ましい。

〈注11〉 竹の節状外観、ノッチ様陥凹など。クローン病に精通した専門医の診断が望ましい。

〈注12〉縦走潰瘍のみの場合、虚血性腸病変や潰瘍性大腸炎を除外することが必要である。敷石像のみの場合、虚血性腸病変や4型大腸癌を除外することが必要である。

〈注13〉腸結核などの肉芽腫を有する炎症性疾患を除外することが必要である。

5. 病型分類

本症の病型は縦走潰瘍、敷石像または狭窄の存在部位(Location)により、小腸型(L1)、大腸型(L2)、小腸大腸型(L3)、上部病変(L4)に分類する(L4は上部病変が併存する場合に併記する)。これらの所見を欠く場合やこれらの所見が稀な部位にのみ存在する場合は、特殊型とする。特殊型には、多発アフタ型、盲腸虫垂限局型、直腸型、胃・十二指腸型などがある。

疾患の病態(behavior, B)として合併症のない非狭窄非穿通型(炎症型, B1)、狭窄性病変を有する狭窄型(B2)、瘻孔形成を有する穿通型(B3)とに分類する。また、肛門病変(p)を有する場合にはpをB1~B3に付記する。

〈注14〉モントリオール分類におけるL1とはileal typeであり、直訳すると回腸型である。同様にL3はileocolitis typeであり回腸大腸型である。しかし、本邦では罹患範囲を小腸型、小腸大腸型、大腸型に分類することが慣例となっているため、ここではあえて従来通りの表記とした。

〈注15〉モントリオール分類におけるL4とは、isolated upper diseaseであり、直訳すると上部病変限局型である。一般に欧米では空腸病変が上部病変に含まれているため、空腸のみに病変を認める場合はL4、空腸と回腸に病変を認める場合はL1+L4の表記となる。

〈注16〉本邦における病型分類の表記とモントリオール分類との間には上記のような相違があることを留意する必要がある。

〈参考文献〉

Satsangi J, et al. Gut. 2006; 55(6): 749-53.

【付記】鑑別困難例

クローン病と潰瘍性大腸炎の鑑別困難例に対しては経過観察を行う。その際、内視鏡や生検所見を含めた臨床像で確定診断が得られない症例はinflammatory bowel disease unclassified (IBDU) とする。また、切除術後標本の病理組織学的な検索を行っても確定診断が得られない症例はindeterminate colitis (IC) とする。経過観察により、いずれかの疾患のより特徴的な所見が出現する場合がある。

6. 重症度分類

治療に際し、重症度分類を下記の項目を参考に行う。

	CDAI*	合併症	炎症(CRP値)	治療反応
軽 症	150-220	なし	わずかな上昇	
中等症	220-450	明らかな腸閉塞などなし	明らかな上昇	軽症治療に反応しない
重 症	450<	腸閉塞、膿瘍など	高度上昇	治療反応不良

* CDAI(Crohn's disease activity index)

〈参考文献〉

Best WR, et al. Gastroenterology 1976; 70: 439-44.

炎症性腸疾患活動性指標集-第二版

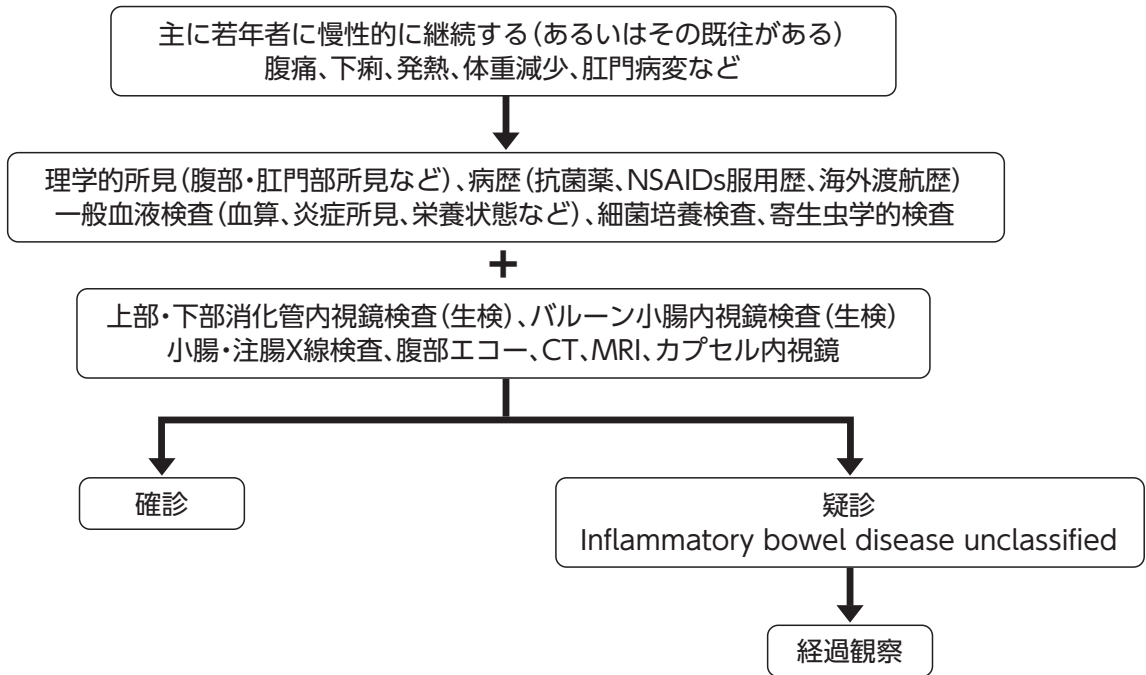
7. バイオマーカーによる

鑑別診断・活動性・重症度判定

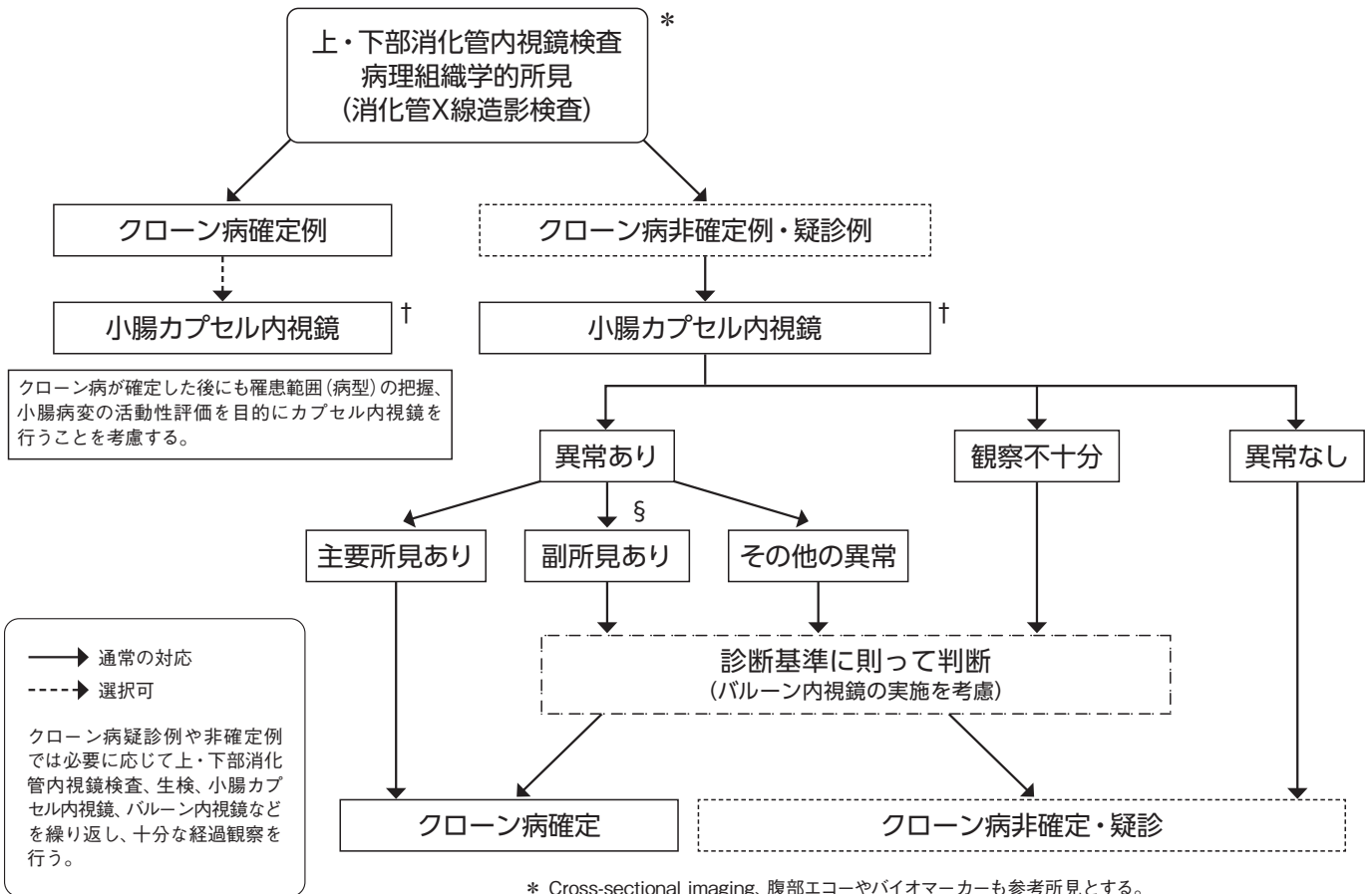
蛍光酵素標識免疫測定法(FEIA法)、サンドイッチ酵素免疫測定法(ELISA法)、ラテックス凝集免疫比濁法(LA法)およびイムノクロマト法により測定する便中カルプロテクチンは、過敏性腸症候群などとの鑑別に有用である(金コロイド法は保険承認されていない)。ただし、下痢や腹痛などの症状が3ヶ月以上持続する患者で、肉眼的血便が認められない患者において、内視鏡前の補助検査として実施する。血便がある場合には内視鏡検査を優先して行う。

ロイシンリッチα2グリコプロテイン(LRG)、便中カルプロテクチンはクローン病のバイオマーカーとして活動性・重症度の判定に参考となる。ただし、クローン病においては金コロイド法、LA法による便中カルプロテクチン測定は保険承認されていない。なお、便中カルプロテクチンとLRGは病態把握を目的として測定する場合、保険診療上は3ヶ月に1回を限度として算定となる(便中カルプロテクチン、LRG、下部消化管内視鏡検査は同月中にはどれか一つのみしか算定できない)。

クローン病診断手順のフローチャート



小腸カプセル内視鏡を用いたクローン病の診断アルゴリズム



→ 通常の対応
- - - 選択可

クローン病疑診例や非確定例では必要に応じて上・下部消化管内視鏡検査、生検、小腸カプセル内視鏡、バルーン内視鏡などを繰り返し、十分な経過観察を行う。

* Cross-sectional imaging、腹部エコーやバイオマーカーも参考所見とする。

† バテンシーカプセルにより消化管開通性を確認した後に施行する。

§ 不整形～類円形潰瘍またはアフタ(十二指腸・小腸ではKerkring襞上に輪状に多発する特徴がある)。

本治療指針の対象と位置づけ

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、保険適用などをもとに、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。

本治療指針は、毎年必要な改訂を行う。

令和5年度改訂の要点と解説

1. 肛門病変および外科手術後の再燃予防の

診療フローチャートの新設

クローン病の肛門病変と外科手術後再燃予防の診療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、外科医および肛門科医との協力を前提に、主に内科医の視点で押さえておきたい細部を漏れなく記載することより、診療の全体的な流れの理解に役立つことを意図して作成した。

2. 既存治療に効果不十分な中等症から重症の活動期

クローン病に対するウパダシチニブ(リンヴォック[®]錠)の追記

ヤヌスキナーゼ(Janus kinase : JAK)は、多くの炎症性サイトカインの細胞内シグナル経路に必須の分子である。ウパダシチニブは他のJAK阻害薬と比較してJAK1に対する阻害作用が相対的に強い経口JAK阻害薬の1種である。2022年潰瘍性大腸炎における保険適用に引き続き、2023年にクローン病治療薬として新たに保険適用となった¹⁾。これを受けて、本文、図およびフローチャートに追記した。

寛解導入効果

ウパダシチニブによる寛解導入療法は、国際共同試験(U-EXCEL試験およびU-EXCEED試験)で評価された²⁾。前者は、中等症～重症のクローン病患者で、生物学的製剤以外の従来の治療に対して効果不十分または不耐容であった患者、後者は、生物学的製剤による前治療で効果不十分または不耐容の患者を対象として、寛解導入療法としてウパダシチニブ45mg/日が12週間投与された。両試験において、ウパダシチニブ45mg群はプラセボ群と比較して、投与12週時の内視鏡的改善率および臨床的寛解率が有意に高値であり、臨床的・内視鏡的に寛解導入治療における有効性が示された。

U-EXCEL試験のサブ解析では、生物学的製剤失敗歴に関わらず、ウパダシチニブ群はプラセボ群よりも高い

臨床的寛解率と内視鏡的改善率を示した。

寛解維持効果

ウパダシチニブによる寛解維持療法は、国際共同試験(U-ENDURE試験)で評価された²⁾。ウパダシチニブ導入療法で臨床的改善が得られた患者を対象として、寛解維持療法としてウパダシチニブ15mg/日あるいは30mg/日で52週間投与された。52週の時点での内視鏡的改善率および臨床的寛解率はともに、プラセボ群と比較してウパダシチニブ15mg群および30mg群で有意に高く、寛解維持治療における有効性が示されている。

U-ENDURE試験のサブ解析では、生物学的製剤失敗歴の有無に関わらずウパダシチニブ15mg/日群および30mg/日群ともにプラセボ群よりも高い臨床的寛解率と内視鏡的改善率を示した。

安全性

寛解導入療法試験(U-EXCEL試験およびU-EXCEED試験)および寛解維持療法試験(U-ENDURE試験)のいずれにおいても、ウパダシチニブ群とプラセボ群で有害事象の発生頻度は同程度であった²⁾。寛解導入療法でのウパダシチニブ45mg群の主な有害事象(発生頻度5%以上)は、U-EXCEL試験で、瘻瘻、貧血、鼻咽頭炎および頭痛であり、U-EXCEED試験では、クローン病の悪化、上気道感染症であった。寛解維持療法での最も頻度の高い有害事象は、クローン病の悪化であった。帯状疱疹および好中球減少の頻度は、寛解導入療法では、ウパダシチニブ45mg群でプラセボ群より高く、寛解維持療法では、ウパダシチニブ30mg群は、ウパダシチニブ15mg群およびプラセボ群と比較して頻度が高かった。肝障害の頻度は、ウパダシチニブ30mg群がウパダシチニブ15mg群およびプラセボ群と比較して頻度が高かった。その他、消化管穿孔は、寛解導入療法のウパダシチニブ45mg群で4例、30mg群で1例、15mg群で1例であったが、重篤な有害事象の発生率は、寛解導入試験および寛解維持試験において、ウパダシチニブ群とプラセボ群に明らかな差は認められなかった。

3. 「Ⅱ. 初発・診断時および活動期の治療」の「1. 活動期

の治療(2)中等症～重症」に低分子化合物の項目を新設

上記ウパダシチニブが新たな作用機序の薬剤となるため、低分子化合物の項目を新設した。

4. 肛門病変に対する治療の記載の改訂

並行して行われている「クローン病肛門病変マネジメント」の検討内容を視野に入れ、外科医・肛門科医との連携を前提に全体の記載をより具体的で細やかな記載に改訂した。膣瘻や尿道瘻における産婦人科や泌尿器科との連携も追記した。また本文の記載内容に

合わせて表の表記も一部修正した。

5. 用語の整理

従来、「肛門部病変」と「肛門病変」の記載が混在していたが、「肛門病変」に統一した。

6. 無症候性の小腸狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術の意義を検討する多施設共同研究の開始

臨床で課題となっている無症候性のクローン病小腸狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術の意義を検証する多施設共同研究 (ODYSSEY Study) を新たに開始することとした。

〈参考文献〉

1. リンヴォック錠45mg, 30mg, 15mg, 7.5mg 添付文書、アツヴィ 合同会社、2023年6月改訂 (第11版)
2. Loftus, E.V. et al.: N Engl J Med. 2023; 388: 1966-1980.

I. 治療原則

クローン病は原因不明であり、いまだこれを完治させる治療法はない。本疾患は再燃と寛解を繰り返しながら、その経過中に高度な狭窄や瘻孔、膿瘍といった腸管合併症の形成を通じて、高率に腸管切除の適応となる。特にクローン病では、術後も吻合部を中心に高率な再燃傾向を示し、再手術の適応となる場合も多いため、進行性に消化管機能の低下傾向を示すことが広く知られている。本症のこのような臨床経過の特徴から治療目標としては、疾患活動性のコントロールや患者のQOLの改善のみでは十分でなく、腸管切除回避などの長期予後改善と相関する粘膜治癒を、発症早期から達成することの重要性が示されている。治療にあたっては患者個々の社会的背景や環境を十分に考慮した上で、医師が治療目標の設定とそれに必要となる適正な治療を判断し、エビデンスも含めた患者への十分な説明と話し合いを通じて、その目標を共有し治療方針を決定する。治療内容は、長期予後の改善を念頭に、病期、病型 (小腸型、小腸大腸型、大腸型、および肛門病変、上部消化管病変の有無)、病悩期間、疾患パターン (炎症型、狭窄型、瘻孔型)、重症度、予後不良因子 (広範な小腸病変、重篤な上部消化管病変、重篤な直腸病変、複雑痔瘻、発症早期の狭窄や瘻孔形成、大腸の深い潰瘍性病変)などを総合的に評価し決定する。そして、Treat to Target戦略に準じ治療開始後も、漫然と治療は継続せず、設定した治療目標や治療内容に応じた適切な経過観察を行う。具体的には半年から1年を目処に、臨床症状の評価だけでなく、客観的な血液検査や画像検査などでも有効性の評価を行い、効果が不十分な場合には積極的に治療の強化を検討する。さらに、寛解期であっても客観的な血液検査や画像検査などによる評価を計画的に行い、維持療法の有効性の確認と、狭窄や瘻孔など合併症の確認を行う。小腸病変や肛門病変を含め、症例に

応じて適切に経過観察を継続することが重要である。こうした画像診断による評価が困難な場合や、最適化した治療の有効性が乏しい場合には、狭窄や瘻孔などの合併症が進行する前に、専門家への紹介を検討する。

主な内科治療法としては、栄養療法と薬物療法がある。栄養療法は副作用が少ないという特徴があるが、一定量以上を継続するためには患者の受容性が重要である。薬物療法との併用も有用とされている。薬物療法では、免疫抑制を伴うものが多いので、感染などの合併症などに注意して治療を行う。なお、狭窄、膿瘍、瘻孔などの合併症では外科治療を検討することが重要である。

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は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。

クローン病においても、長期経過により大腸癌 (痔瘻癌を含む)・小腸癌が報告されているので注意する。

小児例では、成長障害や薬物の影響などに配慮した治療が必要である (詳細については、小児治療原則を参照のこと)。なお、合併症が複雑になる前に適切なタイミングで外科治療を行うことが有用であるが、手術法など外科治療の詳細については、外科治療指針を参照のこと。

II. 初発・診断時および活動期の治療

初発・診断時や活動期には寛解導入を目的とした治療を行い、いったん寛解が導入されたら長期に寛解を維持する治療を行う。治療法には薬物療法、栄養療法などの内科的治療法と外科的治療法があり、単独で、あるいは組み合わせる治療法が選択される。小児では原則として、最初に栄養療法を中心に治療法を選択する (詳細については小児治療原則を参照)。多くの患者では外来治療により日常生活や就学・就労が可能であるが、重症あるいは頻回に再燃し、外来治療で症状の改善が得られない場合には入院や外科的治療を考慮する。

1. 活動期の治療

(1) 軽症～中等症

薬物療法としてはブデソニド (ゼンタコート[®]) [1日朝1回9mg]、または5-ASA (5-アミノサリチル酸) 製剤 (ペンタサ[®] 顆粒/錠 [3gまで保険適用]、大腸型ではサラゾピリン[®] 錠 [4gまで保険適用] でも良い) が用いられる。ブデソニドは病変局所で効果を発現し、吸収後速やかに不活化され全身性の副作用が軽減されるステロイドで、臨床症状の改善により有用であるが、病変の主座が回腸から上行結腸の場合に選択し、開始8週間を目安に継続投与が必要か検討を行い、中止を前提に漸減する。また、患者の受容性がある場合には、栄養療法も有用で通常900kcal/日程度が使用される。これらで効果が不十分な場合は、

(2) 中等症～重症に準じて治療するが、治療法の選択に際しては病状と治療効果・副作用のバランスに注意し、場合によっては従来の治療による経過観察という選択肢もある。

(2) 中等症～重症

●副腎皮質ステロイド、チオプリン製剤

上記(1)の軽症～中等症の治療の他、経口ステロイド(プレドニゾロン40mg/日程度(重症例では40～60mg/日)を投与する。また、メトロニダゾール(フラジール[®])(*)1日750mgやシプロフロキサシン(シプロキサ[®])(*)1日400～800mgを試みる方法もある。ステロイドは強力な抗炎症作用を有し寛解導入効果に優れるが特に長期投与で副作用が問題となるため、寛解導入を目的として投与したのち漸減中止する。

ステロイド(ブデソニド含む)の減量・離脱が困難なときには、アザチオプリン(イムラン[®]・アザニン[®])を1日50～100mg(1～2mg/kg)程度併用するのも一つの方法である。効果発現までに3～4ヶ月を要することもある。副作用の発現には十分注意する。アザチオプリンの代わりに6-MP(ロイケリン[®])(*)を用いることもできる。

●生物学的製剤

ステロイド(ブデソニド含む)や栄養療法(詳細は後記)等の寛解導入療法が無効な場合はインフリキシマブ(レミケード[®])またはアダリムマブ(ヒュミラ[®])あるいはウステキヌマブ(ステララー[®])やベドリズマブ(エンタイビオ[®])、リサンキズマブ(スキリージ[®])の投与を考慮する。インフリキシマブやアダリムマブあるいはウステキヌマブにはステロイド(ブデソニド含む)の減量・離脱効果もある。インフリキシマブは初回投与後2週、6週に投与し、寛解維持療法として以後8週間の間隔で投与を行う。効果発現は迅速で、2週間後に炎症所見の軽減や症状の改善がみられ、数週間持続する。投与時反応に対する処置が可能な状態で5mg/kgを2時間以上かけて点滴静注する。なお、投与時反応が無ければ3回目以後は、点滴速度を最大で1時間当たり5mg/kgまで短縮することができるが、副作用の発現に注意する。一方、アダリムマブは初回160mgの皮下注射を行い、2週間後に80mgの皮下注射を行う。その後は40mgの皮下注射を2週間毎に寛解維持療法として行う。条件が満たされれば、患者自身による自己注射も可能である。ウステキヌマブは、初回のみ体重に応じた用量(55kg以下 260mg、55～85kg以下 390mg、85kg超 520mg)で点滴静注により投与する。その8週後に90mgを皮下投与し、以降は12週間隔で90mgを皮下投与する。ベドリズマブは、1回300mgを初回点滴静注投与後2週、6週に投与し、寛解維持

療法として以後8週間の間隔で投与を行う。リサンキズマブは600mgを4週間隔で3回(初回、4週、8週)点滴静注し、初回投与の12週後から寛解維持療法として360mgを8週間隔で皮下投与する。

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・リサンキズマブはいずれも投与中に効果が減弱することがある(次回注射時までに症状が悪化すること)。

効果が減弱した場合、インフリキシマブでは10mg/kgへの増量または投与期間の短縮(5mg/kgで最短4週間隔まで)が可能である。アダリムマブでは1回80mgへの増量が可能である。ウステキヌマブでは投与間隔を8週間に短縮できる。リサンキズマブでは1,200mgを単回静脈投与の追加(投与8週後から皮下投与製剤の投与を再開し、1,200mg再投与を行う場合は、前回1,200mg投与から16週以上間隔をあける)が可能である。また、他の生物学的製剤へ変更することも一つの方法である。

抗TNF- α 抗体製剤における効果減弱(二次無効)は抗薬物抗体産生による濃度の低下が主な原因とされており、その予防には免疫調節薬併用により抗TNF- α 抗体製剤に対する抗薬物抗体産生の低下を図ることが有用で、特に抗TNF- α 抗体製剤投与初期に併用することが重要とされている。また二次無効例に対する免疫調節薬の追加や最適化も対処法の一つである。

●低分子化合物

ステロイド(ブデソニド含む)や栄養療法(詳細は後記)等の寛解導入療法が無効な場合には、ウパダシチニブ(リンヴォック[®])の投与を考慮する。インフリキシマブやアダリムマブあるいはウステキヌマブと同様に、ウパダシチニブにもステロイド(ブデソニド含む)の減量・離脱効果が示されている。ウパダシチニブは、寛解導入療法として45mgを1日1回、12週間経口投与し(潰瘍性大腸炎での寛解導入治療期間8週間と異なることに留意する)、寛解維持療法として以後15mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30mgを1日1回投与することができる。

●栄養療法

経腸栄養療法を行う場合は、成分栄養剤(エレンタール[®])あるいは消化態栄養剤(ツインライン[®]等)を第一選択として用いる。ただし、受容性が低い場合には半消化態栄養剤(ラコール[®]等)を用いてもよい。経鼻チューブを用いて胃～空腸に投与するが経口法でもよい。濃度が高すぎる場合や速度が速すぎると下痢をおこすことがある。当初は低濃度少量から開始し、注意しながら投与量と濃度を漸増し、数日以上かけて維持量に移行する。1日の維持

投与量として理想体重1kg当たり30kcal以上を目標として投与する。病状と患者の受容性やQOLに配慮して適宜投与量の増減や経口法の併用、調理の工夫などを行ってもよい。

成分栄養剤のみで栄養管理を行う場合には10～20%脂肪乳剤200～500mLを週1～2回点滴静注する。また亜鉛や銅、ビタミンB₁₂、セレンなどの微量元素欠乏にも注意する。

小児では原則として、栄養療法を先行して行い、治療効果が不十分な症例においてステロイド、免疫調節薬などの投与を検討することが望ましい。

●血球成分除去療法

栄養療法及び既存の薬物療法が無効または適用できない場合で、大腸の病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症から重症の症例に対しては、寛解導入を目的としてアダカラム[®]による顆粒球吸着療法(GMA)を、一連の治療につき10回を限度に施行できる。

(3)重症(病勢が重篤、高度な合併症を有する場合)

外科的治療の適応の有無を検討した上で下記の内科治療を行う。

感染症の合併がないことを確認したのちにステロイドの経口投与または経静脈投与(プレドニゾン40～60mg/日)を行う。ステロイド抵抗例ではインフリキシマブやアダリムマブ、ウステキヌマブ、ベドリズマブ、リサンキズマブ、ウパダシチニブの投与を考慮する。

著しい栄養低下、頻回の下痢、広範な小腸病変の病勢が重篤な場合、腸管の高度狭窄、瘻孔、膿瘍形成、大量出血、高度の肛門病変などを有する場合や通常の間腸栄養療法が困難あるいは効果不十分な場合は、絶食の上、完全静脈栄養療法を行う。通過障害や膿瘍などが無い場合は、インフリキシマブやアダリムマブあるいはウステキヌマブやベドリズマブ、リサンキズマブを併用してもよい。

(4)瘻孔の治療

内瘻と外瘻(痔瘻を含む)がある。まず、外科治療の適応を検討する。必要に応じて外科医や専門医の意見・協力を求める。薬物治療としては、インフリキシマブやアダリムマブが使用される。アザチオプリンも外瘻に有効な場合がある。なお、内瘻への効果は弱いという意見が多い。

Ⅲ. 寛解維持療法

活動期に対する治療によりいったん寛解が導入されたら、長期に寛解を維持する治療を行う。穿孔型あるいは肛門部変を合併した患者、腸管切除を受けた患者、寛解導入時にステロイド投与が必要であった患者は

再燃しやすいので注意が必要である。

寛解維持療法としては、在宅経腸栄養療法、薬物療法(5-ASA製剤、アザチオプリン等)が用いられる。アザチオプリンは、腸管病変のほか肛門病変の寛解維持にも有効である。またインフリキシマブやアダリムマブあるいはウステキヌマブやベドリズマブ、リサンキズマブ、ウパダシチニブにより寛解導入された後は、それぞれの定期的投与が寛解維持に有効である。

在宅栄養療法では、1日摂取カロリーの半分量以上に相当する成分栄養剤や消化態栄養剤の投与も寛解維持に有用であるが、栄養剤の投与や選択にあたっては患者個々のQOLやADL・受容性などを考慮すべきであり、受容性が低い場合には半消化態栄養剤を用いてもよい。抗TNF- α 抗体製剤と1日600～900kcal以上の経腸栄養剤の併用は、抗TNF- α 抗体製剤の寛解導入効果増強や寛解維持効果延長を示すとの報告もある。短腸症候群など、在宅経腸栄養法でも栄養管理が困難な症例では、在宅中心静脈栄養法を考慮する。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。

在宅経腸栄養療法は、小児の寛解維持にも有用である。

Ⅳ. 肛門病変に対する治療

内科的治療による腸管病変の寛解導入に努めるとともに、肛門病変は外科医・肛門科医と連携し個々の患者の病態に応じて治療を選択する。痔瘻や肛門周囲膿瘍は必要に応じて切開排膿やシートン法などを行い、メトロニダゾール(*)などの抗菌剤や抗生物質等で治療する。特に、発熱、強い疼痛、持続的排膿を伴うもの、画像診断で明らかな膿瘍や多発する瘻管を認めるものは、外科治療の適応となる場合が多く、外科医・肛門科医との連携が望ましい。インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブによる治療を考慮する場合は、上記により膿瘍がドレナージされていることを局所所見や画像検査などで確認して開始する。二次口からの排膿がごく少量で局所の炎症所見が乏しいもの、あるいは既に癒痕化し日常生活に支障がないようなものは、外科治療は必ずしも必要としない。裂肛と肛門潰瘍は、腸管病変に準じた内科的治療を選択する。肛門狭窄のうち、狭窄が高度なもの、排便困難や便失禁を伴うものについては、外科医・肛門科医と連携して経肛門的拡張術を考慮する。多量の分泌や排ガス、疼痛などで日常生活(性生活、不妊症などを含む)に支障を来す、陰瘻や尿道瘻を併発しているものは、外科・肛門科とともに産婦人科や泌尿器科での診察も要する。肛門病変が長期経過した症例では、発癌の可能性も念頭に、外科医・肛門科医と連携して精査することが望ましい。特に、持続する肛門痛、出血、粘液の流出などの症状が出現、あるいは増悪した場合は注意を要する。

非活動期又は軽症の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）が適応承認されている。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、大腸肛門病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・肛門科医に適応の判断を含めて紹介する。（クローン病の肛門病変に対する治療指針を参照）

V. 狭窄の治療

内視鏡が到達可能な箇所に通過障害に伴う症状の原因となる狭窄を認める場合は、内科的治療で炎症を鎮静化し、潰瘍が消失・縮小した時点で、内視鏡的バルーン拡張術を試みてもよい。施行にあたっては、狭窄の形状や長さ、個数、潰瘍や瘻孔、膿瘍、口側拡張の有無などを正確に把握し、適応を判断する必要がある。適応外の狭窄は手術を検討する。拡張術施行に当たっては穿孔や出血などの偶発症に十分注意し、手技的に施行困難な場合や拡張術が無効な場合にも外科手術を考慮する。拡張術が成功したら、術後も自覚症状に加え、狭窄の程度を内視鏡検査などで定期的に確認する。

VI. 外科手術後の再燃予防

Ⅲ.の寛解維持療法に準じて行われる。5-ASA製剤、免疫調節薬（アザチオプリン・6-MP（*））、メトロニダゾール（*）は術後再燃を予防する可能性が考慮され、免疫調節薬（アザチオプリン・6-MP（*））、栄養療法などは術後再燃予防効果があるとする報告もある。一方、抗TNF- α 抗体製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ）は術後1～2年の内視鏡的再燃を有意に抑制する再燃予防効果がある。症状による再燃の前に画像診断で認識される再燃が起こるため、術後6～12ヶ月を目処に、吻合部や他の小腸大腸に対して、内視鏡検査やX線造影検査を施行し、病変再燃が確認された場合には、術前治療の内容や有効性評価に基づき、治療の変更や強化を適切に行う。また複数回手術例や残存小腸長が短い症例など術後再燃を回避する必要性がより高い場合や、術後再燃のリスクが高い場合には、再燃予防を意図した治療を術後に追加することを検討する。

VII. 短腸症候群の治療

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（レベスティブ®）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0.05mg/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。

〈注1〉寛解状態とは、CDAIスコアが150未満（IOIBDスコアが0または1）、CRP 陰性、血沈正常の状態をいう。

〈注2〉投与時反応とは、投与中あるいは投与終了後2時間以内に出現する症状で、アナフィラキシー様の重篤な時は投与を中止し、全身管理を行う。インフリキシマブ・アダリムマブ・ウスチキヌマブ・リサンキズマブ・ウパダシチニブの副作用として、免疫抑制作用による結核菌感染の顕性化、敗血症や肺炎などの感染症、肝障害、発疹、白血球減少、带状疱疹などが報告されている。

〈注3〉メトロニダゾール（*）は500～750mg/日を目安に、副作用の末梢神経障害、味覚障害、中枢神経障害（めまい、ふらつき）などに注意しながら、漫然と投与しないようにする。

（*）現在保険適用には含まれていない。

令和5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)

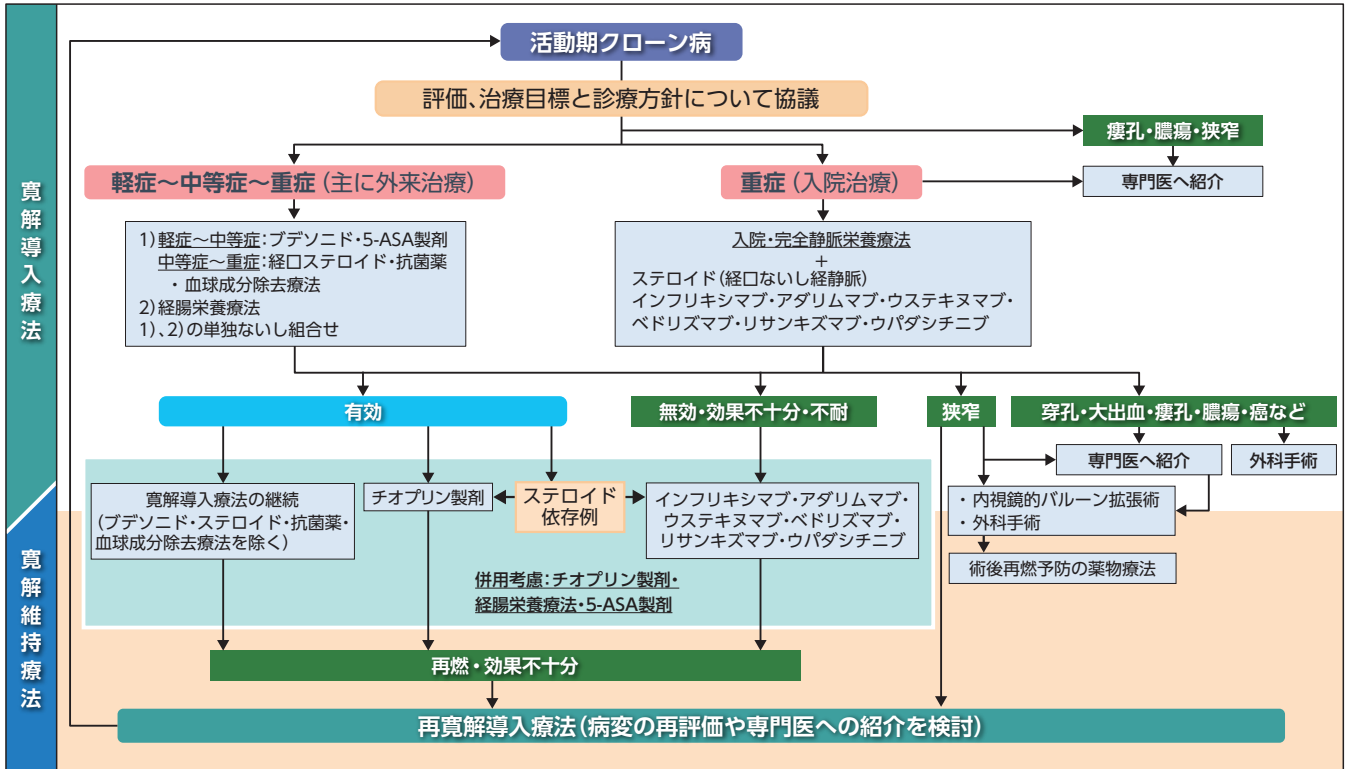
軽症～中等症	中等症～重症	重症 (病勢が重篤、高度な合併症を有する場合)	
<p>薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ブデソニド ・5-ASA製剤 ペンタサ[®]顆粒/錠、サラゾピリン[®]錠(大腸病変) <p>栄養療法 (経腸栄養療法)</p> <p>許容性があれば栄養療法 経腸栄養剤としては、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成分栄養剤 (エレンタール[®]) ・消化態栄養剤 (ツインライン[®]など) <p>を第一選択として用いる。</p> <p>※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい</p> <p>※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 (プレドニゾロン) ・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[*]</p> <p>※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・リサンキズマブ・ウバダシチニブ</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 <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 (アダカラム[®]) <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・アダリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブ・リサンキズマブ・ウバダシチニブ (通常治療抵抗例) <p>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</p> <p>※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・リサンキズマブ・ウバダシチニブを併用してもよい</p>	
寛解維持療法	肛門病変の治療	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 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・リサンキズマブ・ウバダシチニブ (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・リサンキズマブ・ウバダシチニ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"> ・エレンタール[®]、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>※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。 切開排膿やシートン法など</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 <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 アダリムマブ アザチオプリン 	<p>寛解維持療法に準ずる</p> <p>薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <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)

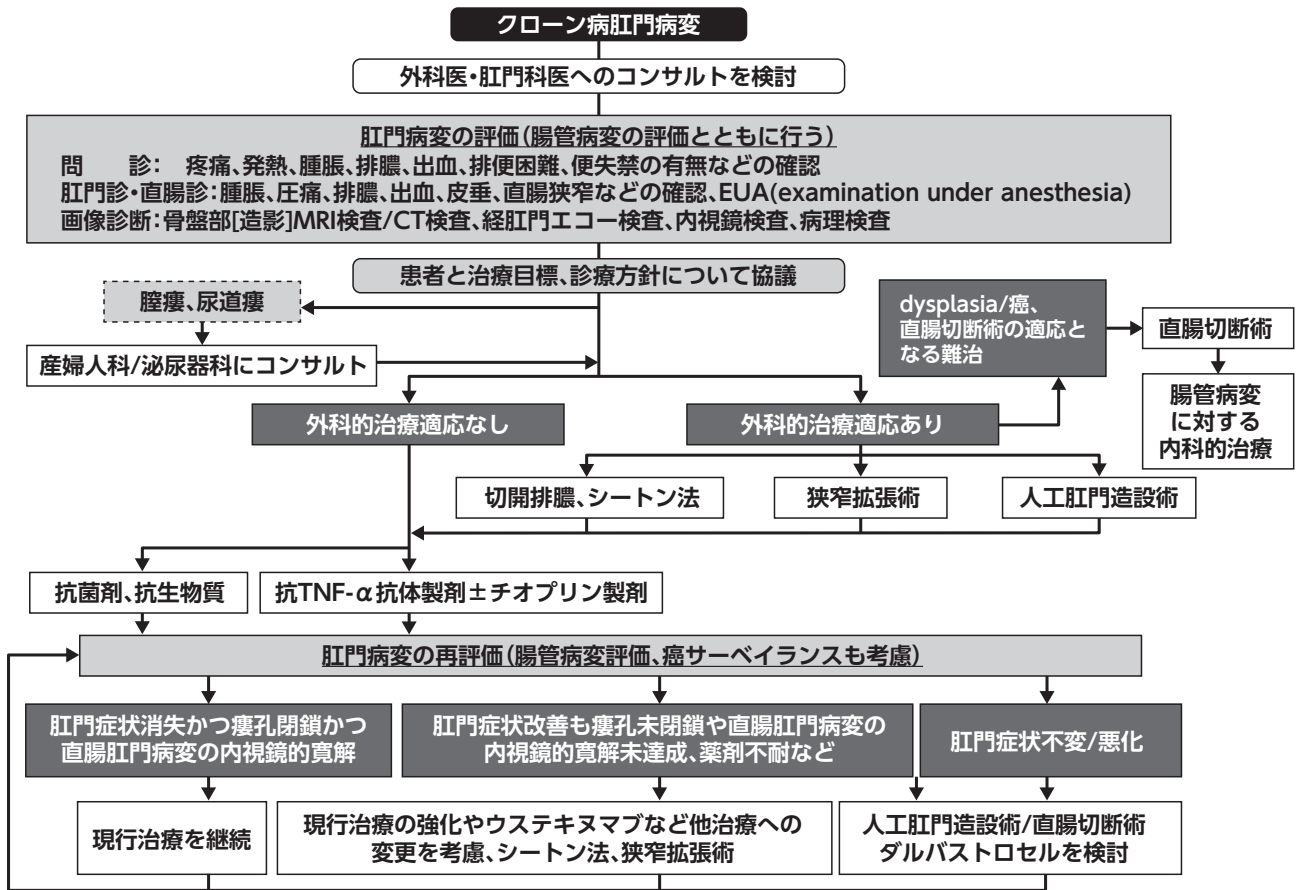
※ (治療原則) 内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。薬用量や治療の使い分け、小児や外科治療など詳細は本文を参照のこと。

* 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



クローン病肛門病変診療フローチャート



クローン病外科手術後再燃予防診療フローチャート



* バイオマーカーとしては、CRP、LRG、便中カルプロテクチンが有用である
 # 内視鏡検査による評価には、大腸内視鏡、バルーン内視鏡、カプセル内視鏡検査が用いられることが多いが、補助的にMR enterography、CT enterography、小腸造影、腸管エコーを用いる場合がある

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難治性肛門病変(複雑痔瘻、直腸隆瘻、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、あるいは絶食、抗菌薬投与で炎症消退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成長期の小児では適正な内科治療で改善しない成長障害を伴う場合、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。

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。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、複雑な腸管癒着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。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。

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が対象で、病変があっても合併症をきたしていない腸管は原則として温存し、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。吻合は可及的に活動性潰瘍がない部分で行うことが望ましい。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、または狭窄形成術が選択肢である。狭窄形成術は手技上困難なことが多く、実際にはあまり行われぬ。

④肛門病変

(詳細は「クローン病肛門病変に対する治療指針」を参照)

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い、必要に応じて抗TNF- α 抗体製剤を中心とした生物学的製剤による治療を併施する。これらの治療を行っても効果が不十分な複雑痔瘻に対しては、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)が治療選択肢の1つである〈注1〉。

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。難治性肛門病変には経験のある専門医による治療が望ましい。

〈注1〉本剤は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適応があり、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seton法施行後生物学的製剤無効例で、本症の肛門病変について精通した医師が行うなど）。

https://www.coloproctology.gr.jp/uploads/files/20210927_alofisel.pdf

4. 手術術式選択時、および術中の留意点

- ①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）。
- ②全身状態不良例、汎発性腹膜炎合併例などでは二期的吻合も考慮する。
- ③十二指腸第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。
- ④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。
- ⑤本症に対する腹腔鏡手術などの低侵襲手術は、術後合併症や術後在院日数などの短期成績や整容性の点で通常の開腹術より優れている可能性があるものの、クローン病自体の長期予後には差がないことが示されている。回盲部に限局した非穿通型病変に対する初回手術は腹腔鏡手術の良い適応と考えられるが、本症に対する術式は多彩で、瘻孔や膿瘍（特に複雑な瘻孔、後腹膜膿瘍）の合併例、再手術例、癌合併例などでは難易度が高い。また、組織の脆弱性、広範な線維化、腫瘤形成など本症に特徴的な病態にも十分留意する必要がある。したがって、低侵襲手術の適応は施設や術者の経験を考慮して決定することが望ましい。

5. 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、これら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。

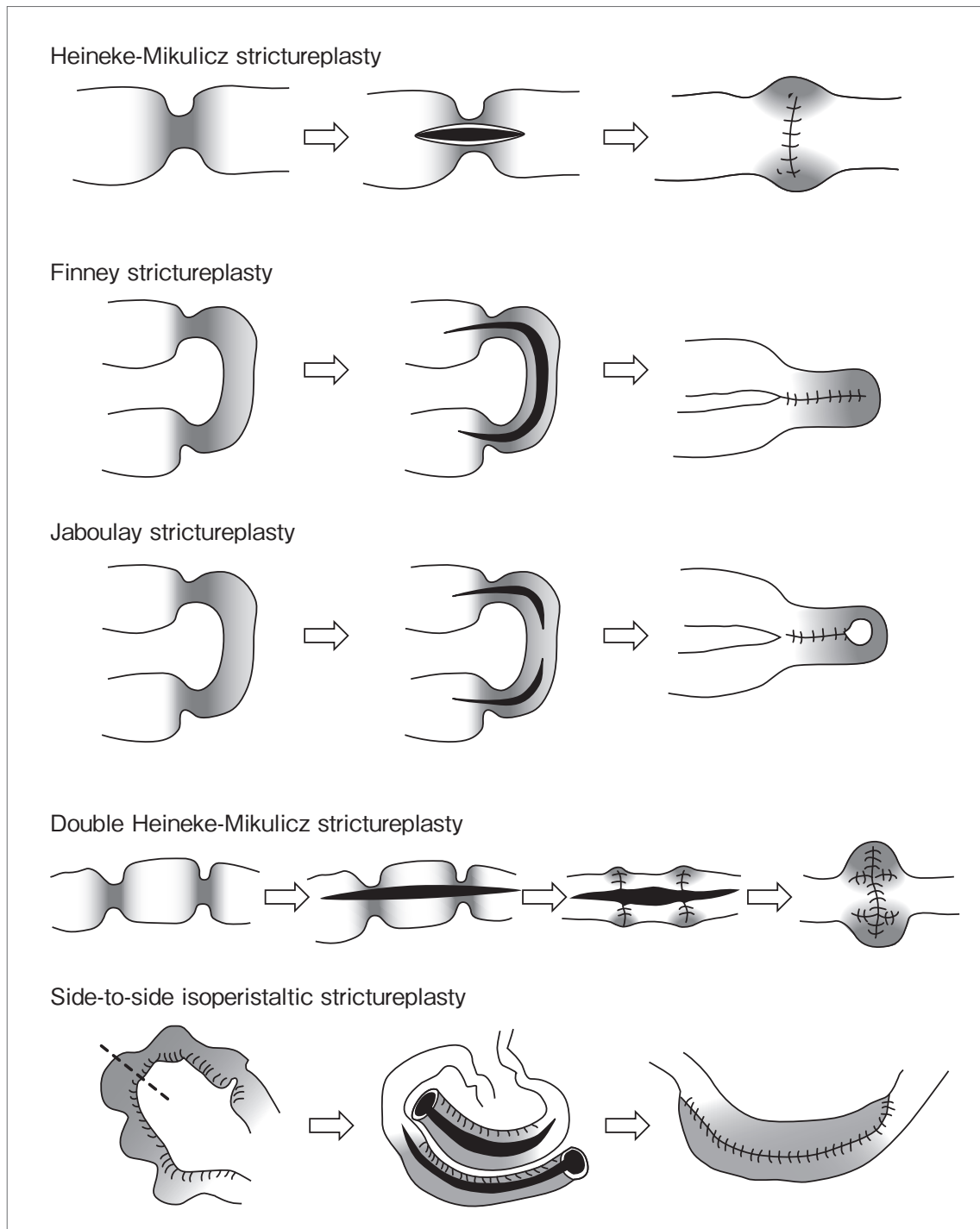
③本症の病変部腸管や腸管切除（短腸症候群）のために栄養障害や排液量増加による脱水、電解質異常を併発する症例（「腸管機能不全」合併例）には栄養および電解質輸液、経腸栄養剤による治療を適正に行う。また、小腸人工肛門症例で排液が多い場合は輸液を行う。在宅中心静脈栄養法を行う際にはカテーテル関連血流感染症、血栓塞栓症、肝機能障害、微量元素欠乏症・過剰症の発生などに留意する。短腸症候群に対してテデュクルチド（レバスティブ®）（天然型ヒトGlucagon Peptide-2遺伝子組み換えアナログ）が治療選択肢として追加された〈注1〉。

④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。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1〉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。

クローン病に対する狭窄形成術 strictureplasty



出典：「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(鈴木班) 平成29年度総括・分担研究報告書 p70～p71

I. 一般的事項

クローン病において、肛門部は回盲部と同様に罹患頻度の高い部位であり、その病変は再発を繰り返し、難治化することから、長期的にQOLを維持するためにも管理が重要となる。

治療に際しては、局所の病態を的確に診断するだけでなく、腸病変とくに大腸病変の活動性を評価して治療法を決定し、局所の外科治療の選択には病変の制御とともに肛門機能にも配慮する。

肛門部は癌合併頻度の高い部位であり、長期経過例に対しては臨床症状の変化に留意し、癌を疑う場合には積極的に組織学的検査（生検・細胞診）を行い早期発見に努める。

II. 診断的事項

肛門周囲、肛門管を含めた局所の病態の評価は、経験ある外科医、肛門科医との連携の下、必要に応じて麻酔下での検査を行う（EUA：Examination under anesthesia）。

画像検査としては、内視鏡検査、瘻孔造影、CT、MRI、経肛門的超音波検査を用いて肛門管から直腸周辺の炎症性変化を評価する。

腸病変については、罹患部位、活動性を把握する。

肛門機能についても、用手的診察、肛門内圧検査を用いて肛門括約筋機能を評価する。

III. 病態別治療指針

1. 痔瘻・膿瘍

軽症例（日常生活に支障のない程度の自覚症状）に対しては、切開排膿とともにメトロニダゾール（*）や抗菌剤（ニューキノロン系、セフェム系など）を投与する。

中等症（持続性の疼痛、排膿）以上の症状がある場合には、seton法によるドレナージを第1選択とする。下部大腸に活動性病変がなく単純な痔瘻であれば、痔瘻根治術も選択肢の一つとなるが、術後創治癒に時間がかかること、および再発率の高いことを考慮して適応を決定する。

複雑多発例や再発を繰り返す場合には、痔瘻根治術の適応は控え、seton法ドレナージを継続する。

薬物治療（免疫調節薬、生物学的製剤）を導入する場合は、ドレナージによって局所の感染巣を制御した後開始する。

日常生活を制限する程の高度症状（重症例）を諸治療によっても制御できない場合には人工肛門造設術を考慮する。

2. 直腸（肛門管）－腔瘻

効果的な内科的治療法はなく、腔からの便・ガスの排出が多い場合には外科治療を考慮する。局所的には経肛門的あるいは経腔的にadvancement flap法を行うが、人工肛門の併用を必要とする。

3. 裂肛・肛門潰瘍

中等度以上の症状があれば、併存する痔瘻・膿瘍の外科的処置に加えて、腸病変に準じて内科的治療を選択する。

4. 皮垂

腫張、緊満、疼痛により排便にも支障を来す場合には、外科治療を考慮してもよい。痔瘻を誘発することもあり、切除範囲は最小限にとどめる。

5. 肛門部狭窄

肛門狭窄と直腸肛門狭窄を見極めて治療法を選択する。肛門狭窄（肛門管に限局した輪状狭窄）に対してはブジーを用いた拡張あるいは経肛門的拡張術の適応となる。

下部直腸病変に関連した直腸肛門狭窄については、拡張術の効果は乏しく日常生活が困難な場合には人工肛門造設も考慮する。

6. 補足

重症度の評価には、自覚症状に客観的所見も加味されたPDAI（Perianal Crohn's Disease Activity Index）も参考にする。ただし、Sexual activityの評価が難しい場合には、社会生活評価項目（Social activity）に代えて、概ね5点を目途に外科医、肛門科医と外科治療について協議する。

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エビデンスが十分でなく、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。

IV. 人工肛門の適応（直腸切断術を含む）

直腸肛門部癌の合併および著しいQOLの低下を来す重症の肛門病変に対して人工肛門造設の適応となる。

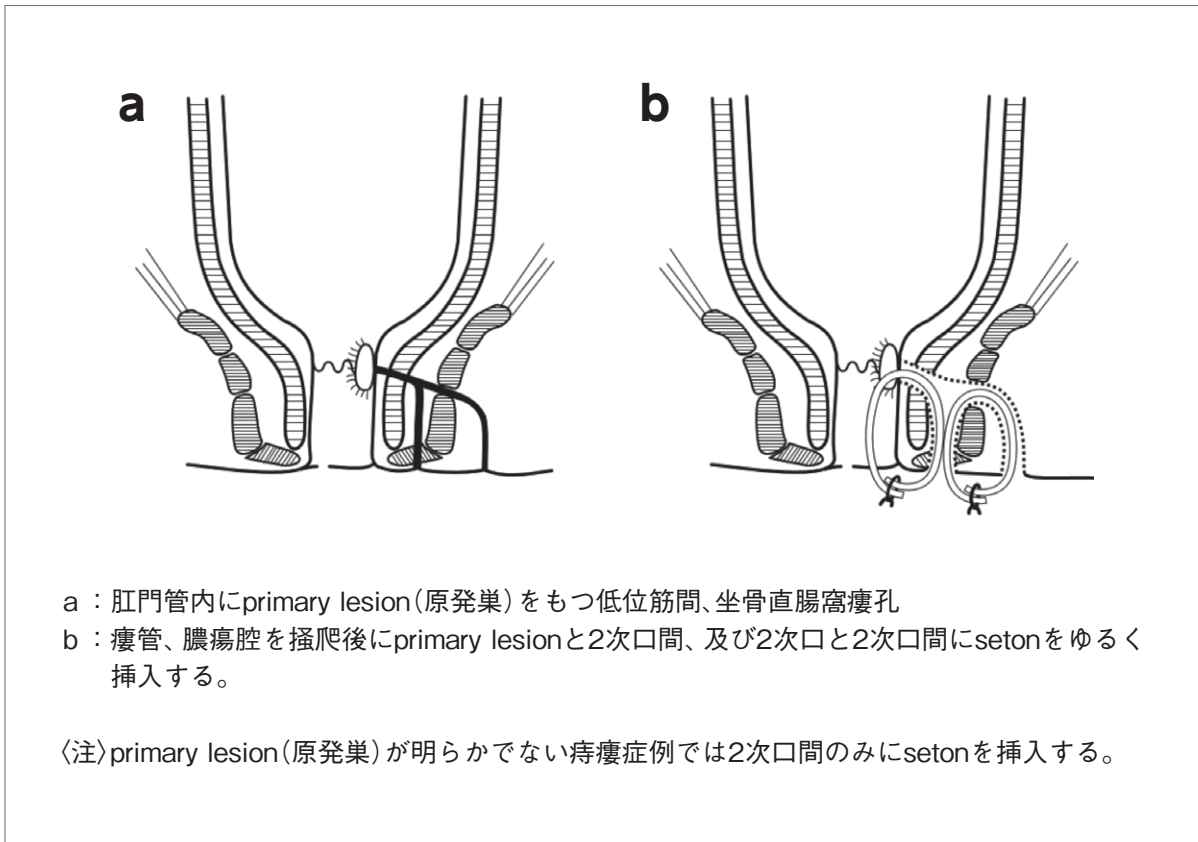
重症の肛門病変とは、seton法ドレナージや薬物療法の併用でも制御できない痔瘻、腔瘻、尿道瘻、線維性の強い直腸肛門狭窄、および肛門機能の低下により便失禁を来した場合などが相当する。

重症の肛門病変に対する一時的人工肛門、永久的人工肛門（直腸切断術）の選択は個々の背景を考慮し、患者との協議の下に決定する。一時的人工肛門造設を行っても直腸肛門病変は再燃ばかりでなく癌合併のリスクがあり、継続的な観察が必要である。

また、肛門病変増悪のリスクから、一時的人工肛門の閉鎖は難しいことが多い。人工肛門造設例では傍人工肛門瘻孔、人工肛門の狭窄、直腸切断術例では会陰創治癒遅延などの合併症に留意する。

（*）現在保険適用には含まれていない。

Seton法 (drainage seton) の基本的な手技



Perianal Crohn's Disease Activity Index (PDAI)

Discharge	Pain / stricture	Restriction of sexual activity
0. no discharge	0. no activity restriction	0. no restriction
1. minimal mucous discharge	1. mild discomfort, no limited	1. slight restriction
2. mod.mucous / purulent discharge	2. mod.discomfort, limited	2. mod.limitation
3. substantial discharge	3. marked discomfort, limited	3. marked limitation
4. gross fecal soiling	4. severe pain, severe limitation	4. unable to engage
Type of perianal disease	Degree of induration	※Restriction of social activity
0. no perianal disease / tag	0. no induration	0. no restriction
1. anal fissure or mucosal tear	1. minimal induration	1. slight restriction
2. <3 perianal fistula	2. mod.induration	2. mod.limitation
3. ≥3 perianal fistula	3. substantial induration	3. marked limitation
4. anal sphincter ulceration or fistula with significant undermining	4. gross fluctuance / abscess	4. unable to school or social work

※ : modified PDAI

Irvine EJ : 1995 J. Clin Gastroenterology

序文

クローン病は術後の再発リスクが高く、さらには再手術に至る場合も少なくないため、適切な術後管理を必要とする。残存病変が存在する場合には、それに対する治療が必要である。長期成績は明らかではないが、術後の再発予防あるいは術後再発に対する早期の適切な治療が、予後を改善する可能性が指摘されている。画一的な術後管理の方法は確立されていないため、症例ごとの計画的な管理が重要となる。そのためには以下の点に留意する。

1. 再発危険度の評価

欧米を中心に、喫煙、腸切除術の既往、広範な小腸病変、瘻孔型の症例などが再発の危険性を高める因子として挙げられている。

2. 再発の診断

臨床症状の評価では、術後の腸管癒着や腸管切除による影響の可能性を考慮する。術後の再発では、内視鏡的な病変の再発が臨床的な再発に先行し、その再発病変は吻合部付近に好発するため、再発リスクのある症例ではとくにこれらの点に留意する。術後再発の早期診断には、内視鏡検査や消化管造影検査を用いた病変評価が必須となるが、微小病変も多いため内視鏡検査を優先する。病変再発所見が認められた場合にはそれまでの寛解維持療法を再検討し治療の変更を考慮する。術後半年から1年を目安とした内視鏡検査は、それまでの術後管理の評価と以後の計画的な内科的治療に有用と考えられる。

3. 術後寛解維持療法

術後の再発予防あるいは寛解維持に対する治療は、通常寛解維持療法に準じて行う。再発や短腸症候群への移行のリスクが高いと考えられる症例では、生物学的製剤を含めた積極的な治療を考慮する。

4. その他

術式は、腸管切除長、切除部位、吻合法、狭窄形成術を施行した個所の数や様式、残存病変の有無、ストーマの有無など症例ごとに異なる。また、肛門病変や術式により空置した消化管にも注意を払う必要がある。以上の点から、術後も内科と外科の連携が不可欠である。

小児クローン病の治療原則

- 1) 小児クローン病の治療目標は、腸管炎症に伴う消化器症状を改善し、腸管内外の合併症や外科手術を回避するとともに、二次性徴を含めた正常な身体的発育と精神面での発達を達成することである。
- 2) 2021年に発表されたSTRIDE-IIでは、小児クローン病に対してもTreat-to-Targetの重要性が明確に示された。それによると、クローン病の治療においては、まず症状を改善することが短期～中期目標となるが、臨床的に寛解していても、有意な粘膜炎症が認められる場合が少なからずあるため、長期目標としては、合併症、再燃、手術のリスク低減と関連する内視鏡的寛解の達成が重要となる。
- 3) したがって、治療開始後も、症状や血液検査所見の改善のみならず、非侵襲的で腸管選択的なバイオマーカー（便中カルプロテクチン等）を活用しながら、炎症腸管の画像診断（上部消化管内視鏡検査、大腸内視鏡検査、小腸内視鏡検査、MR enterography、腸管エコー検査等）を行って、治療効果を適切に判定することが重要である。
- 4) 治療方針は、小児クローン病治療フローチャートを参考に決定する。なお、薬用量は原則として体重もしくは体表面積をもとに換算し、重症度も加味して調整する。小児クローン病の治療に使用される薬物の一部は、小児に対する適用が承認されていない。したがってそ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、十分な同意を得ることが望ましい。詳細は、小児クローン病の治療薬の項を参照。
- 5) 小児クローン病の寛解導入療法の第一選択は完全経腸栄養療法である。また、寛解維持療法においても、可能な限り、部分経腸栄養療法を続けることが望ましい。詳細は、小児クローン病の栄養療法の項を参照。
- 6) 寛解導入療法開始後12週以内に寛解に至らない場合、または、以下の予後不良予測因子を有する場合は、通常の治療に加えて、時機を逸さずに、抗TNF- α 抗体製剤を導入する。
 - ・ Tanner stage 2～3(思春期初期～中期)で、有意な成長障害
 - ・ 広範病変(小腸+大腸)
 - ・ 深い大腸潰瘍
 - ・ 肛門病変*
 - ・ 狭窄病変*
 - ・ 穿通病変* (過去に以下の病変の既往のある症例：腸管穿孔・内瘻・炎症性腫瘤・膿瘍形成)
 (*適切な外科的治療の併用についても検討する)
- 7) なお、現在のところ、小児におけるウステキヌマブ・リサンキズマブ・ベドリズマブ・ウパダシチニブの使用経験は限られている。これらの薬剤は、主にインフリキシマブ・アダリムマブの不耐・不耐例に対して使用が検討される。
- 8) 副腎皮質ステロイドは強力な抗炎症作用を有し寛解導入効果に優れるが、寛解維持には有用ではなく、長期投与は成長障害などの副作用の原因となるので、漫然と投与することは慎まなければならない。寛解導入を目的として投与したのち、漸減・中止を目指す。必要に応じて、骨密度や骨年齢を評価し、ビタミン補充療法などの適切な対応を行うことも重要である。
- 9) 寛解が導入されたら、寛解維持療法として、経腸栄養療法や薬物療法を継続する。アザチオプリンは、腸管病変のほか肛門病変の寛解維持にも有効である。生物学的製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、ウステキヌマブ、ベドリズマブなど）により寛解が導入された場合は、それぞれの薬剤の寛解維持療法を継続する。
- 10) 重症例、治療開始後の治療反応性が不十分な症例、肛門病変や重篤な腸管外合併症（関節炎、壊疽性膿皮症など）を有する症例への治療選択は慎重に判断すべきであり、安全性に配慮した治療選択や外科的手術の適応を含め、経験豊富な医師へのコンサルトが勧められる。
- 11) 生物学的製剤やチオプリン製剤、高用量のステロイドを含む免疫抑制療法を開始する際には、日本小児科学会が推奨するすべての予防接種を、学会が推奨する接種スケジュールを参考とし、実施しておくことが望まれる。特に、麻疹・風疹・ムンプス・水痘に未罹患・未接種の場合や、十分な抗体が獲得されていない場合には、免疫抑制療法を開始する4週間以上前に、該当する生ワクチンの接種を完了しておくことが望ましい。ただし、すでに免疫抑制療法を開始している場合や免疫抑制療法の開始を優先する必要がある場合は、生ワクチンは、ワクチン株ウイルスによる感染症発現の可能性が否定できないため、原則として行わない。免疫抑制療法を終了して生ワクチンを接種する場合には、終了3か月後から接種を行うことができる。一方、不活化ワクチンは、効果が減弱する可能性はあるが接種可能であり、積極的な接種が勧められる。
- 12) 小児の成長や発達、心理社会的側面への対応、親やきょうだいへの支援も含め、小児のクローン病診療に精通した医師・メディカルスタッフによる診療が行われることが望ましい。思春期に特徴的な心理社会的問題に対して、専門的カウンセリングを含めた心理的サポートを考慮する必要がある。さらに、成人診療科への転科(トランスファー)を見据えて、移行(トランジション)プログラムを計画・実施していくことが望ましい。詳細は、小児クローン病患者のトランジション(移行)・成人移行支援の項も参照。

13)6歳未満に発症する超早期発症型炎症性腸疾患(very early onset inflammatory bowel disease: VEO-IBD)、非典型的な内視鏡所見や経過を示す症例、標準的治療に抵抗性を示す症例、感染症を反復する症例、家族内発症例などでは、単一遺伝子異常に伴うIBD(monogenic IBD)の可能性があり、原発性免疫不全症候群の遺伝学的検査を考慮する。詳細は、超早期発症型炎症性腸疾患・Monogenic IBD診断の手引きの項を参照。

小児クローン病の栄養療法

寛解導入療法として完全経腸栄養療法を行う場合は、食事を止め、1日の必要エネルギー(学童では50~60kcal/kg/日)を経腸栄養剤で摂取する。完全経腸栄養療法の期間は、欧米では6~8週間が主流となっているが、本邦では2~4週間とされていることが多い。寛解維持期の部分経腸栄養療法としては、必要エネルギーの30~70%を経腸栄養剤で摂取する。生物学的製剤を含め、薬物治療を導入した症例でも、成長改善の観点や、成人では抗TNF- α 抗体製剤との併用における有用性のエビデンスがあることから、部分的経腸栄養療法を継続することは推奨される。ただし、栄養療法の継続に対する患者の受容性には差があることから、適量の摂取継続が困難な時には、併用療法を含めた治療の適正化を検討する。

本邦では、成分栄養剤(エレンタール[®]、エレンタール[®] P乳幼児用配合内用剤)が使用されることが多い。成分栄養剤は浸透圧が高く、浸透圧性の下痢を生じることがあるので、低濃度から開始し、耐用性を見ながら段階的に濃度を増加させる。なお、エレンタール[®] Pは母乳のアミノ酸組成を基本とし、乳幼児期の高い脂肪要求量を満たす脂肪が添加されており、2歳以下の乳幼児に適用がある。

なお、長期にわたり経腸栄養剤を中心とした栄養療法を行う場合には、使用する栄養剤によっては必須脂肪酸やビタミン類(カルニチン等)・微量元素(セレン等)が欠乏しうることに留意し、経静脈的な脂肪乳剤の補充(1~2g/kg/日、週1~2回)や、ビタミン類・微量元素の評価や補充を検討する。

小児クローン病の治療薬

(1)5-ASA製剤

- ①メサラジン徐放剤(ペンタサ[®]顆粒/錠など)
50~100mg/kg/日(最大量3g/日)
- ②サラゾスルファピリジン(サラゾピリン[®]錠など)
40~100mg/kg/日(最大量4g/日)
小児等への適用は承認されていない。新生児、低出生体重児では高ビリルビン血症をおこすことがあり、使用しないこと。

*5-ASA製剤は、軽症例の寛解導入・寛解維持薬として選択されてきたが、クローン病に対する有効性を示すエビデンスはない。

(2)副腎皮質ステロイド

- ①経口/静注プレドニゾロン(プレドニン[®]錠など)
1~2mg/kg/日(最大量40~60mg/日)
- ②ブデソニド(ゼンタコート[®])
1日朝1回9mg、年齢と体重により適宜調整。
米国では、8歳以上で体重25kg以上の小児において成人と同量が投与可能とされているが、国内では現時点で小児等への適用は承認されていない。

(3)チオプリン製剤

- ①アザチオプリン(イムラン[®]・アザニン[®]など)
0.5mg/kg/日程度で開始し、副作用や効果をみながら1.0~2.5mg/kg/日(最大量100mg/日)まで増量する。
- ②6-MP(ロイケリン[®])
アザチオプリンの概ね半量を目安とし、0.5~1.5mg/kg/日(最大量50mg/日)で用いる(クローン病への適用は承認されていない)。

*チオプリン製剤は効果発現までに3~4か月を要することもある。

*チオプリン製剤の副作用の中で、服用開始後早期に発現する重度の急性白血球減少と全脱毛がNUDT15遺伝子多型と関連することが明らかとされており、2019年2月よりNUDT15遺伝子多型検査が保険適用となった。検査の意義や位置づけは、治療指針総論のチオプリン製剤の項を参照する。

*チオプリン製剤の使用によりリンパ増殖性疾患を発症するリスクが高くなる可能性が海外から報告されている。さらに、このようなリンパ増殖性疾患ではEpstein-Barrウイルス(EBV)感染が高率にみられることから両者の関連性が指摘されており、EBV未感染例におけるチオプリン製剤の導入は注意を要する。日本人では同様のデータは確認されておらず、予後が極めて不良である肝脾T細胞リンパ腫を合併したという報告もないが、今後も検討が必要である。チオプリン製剤の使用は、このようなリスクとベネフィットの両者を考慮して決定する。

(4)生物学的製剤

- ①インフリキシマブ(レミケード[®])
用法、用量は成人と同様で、寛解導入療法では5mg/kgを0、2、6週で投与し、以後8週毎に同量を維持投与する。効果減弱症例では、10mg/kgまでの増量投与や、5mg/kgを最短で4週間隔の短縮

投与が行われることもある。6歳以上の小児患者に対する適用が承認されている。バイオシミラー（後続品）が発売されているが、投与量や投与間隔は同じである。

② **アダリムマブ**（ヒュミラ[®]）

国内では小児等への適用が承認されていないが、欧米では6歳以上の小児患者に承認されている。米国では、40kg以上の小児には、成人と同様の用法・用量で、初回160mg、2週後80mg、4週以降は2週毎に40mgで継続する方法が、体重17kg以上40kg未満の小児には、初回80mg、2週後40mg、4週以降は2週間毎に20mgで継続する方法が承認されている。欧州のガイドラインには、初回2.4mg/kg（最大量160mg）、2週後に1.2mg/kg（最大量80mg）、4週以降は2週毎に0.6mg/kg（最大量40mg）で継続する方法が記載されている。

③ **ウステキヌマブ**（ステララ[®]）

国内外とも小児クローン病患者への適用は承認されていない。小児では主に抗TNF- α 抗体製剤無効例もしくは不耐例に対して考慮される。小児の用法は、成人における標準的な用法（初回点滴静注後、8週目に皮下注し、以降12週間隔で皮下注、効果減弱例では8週間隔に短縮可能）が適用される。小児の用量は、まだ確立されていないが、小児を対象とした欧州のガイドラインでは、初回点滴静注は6mg/kgを目安（最大量520mg）とし、皮下注は標準的な成人の体表面積（1.73m²）を参考に、成人用量の90mgを体表面積で換算した52mg/m²での投与（最大量90mg）が提示されている。現在、日本も参加している小児に対する国際共同試験が進行中である。

④ **ベドリズマブ**（エンタイビオ[®]）

国内外とも小児クローン病患者への適用は承認されていない。小児では主に抗TNF- α 抗体製剤無効例もしくは不耐例に対して考慮される。小児の用法は、成人における標準的な用法（初回投与後、2週、6週に投与し、以降8週間隔で点滴静注）が適用される。小児の用量は、まだ確立されていないが、小児を対象とした欧州のガイドラインでは、体重40kg以上の小児に対しては、成人と同様に1回300mgの点滴静注が、より低体重の小児には、体重換算（6mg/kg）、もしくは標準的な成人の体表面積（1.73m²）を参考に、成人用量の300mgを体表面積で換算した173mg/m²での投与（最大量300mg）が提示されている。現在、日本も参加している小児に対する国際共同試験が進行中である。

⑤ **リサンキズマブ**（スキリージ[®]）

国内外とも小児クローン病患者への適用は承認されておらず、現在のところ、小児における使用経験は限られている。小児への用法・用量については、経験豊富な医師へのコンサルトが勧められる。

(5) **JAK阻害薬**

ウバダシチニブ（リンヴォック[®]）

国内外とも小児クローン病患者への適用は承認されておらず、現在のところ、小児における使用経験は限られている。小児への用法・用量については、経験豊富な医師へのコンサルトが勧められる。

(6) **抗菌薬**

① **メトロニダゾール**（フラジール[®]など）

15mg/kg/日：分2または分3経口（成人の目安量500～750mg/日）。適応症に偽膜性腸炎を含む感染性腸炎が含まれる。小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。末梢神経障害、味覚障害、中枢神経障害（めまい、ふらつき）などの副作用に注意する。

② **シプロフロキサシン**（シプロキサ[®]など）

20mg/kg/日：分2経口か点滴静注（最大量400mg/日）動物実験で関節毒性が認められ、15歳未満の小児では禁忌とされる。治療上の有益性を十分に考慮する必要がある。

*痔瘻・肛門周囲膿瘍に対して、メトロニダゾール（保険適用外）やシプロフロキサシンが有効なことがある。副作用に注意し、漫然と投与しないようにする。治療反応不良例や生物学的製剤を導入する際には、小児クローン病の診療経験のある外科医、肛門科医にコンサルトし、シートン法や切開排膿の適応を検討することが勧められる。詳細はクローン病肛門病変に対する外科治療指針を参照。

(7) **その他の治療薬**

① **テデュグルチド**（レバスティブ[®]）

成人と同様に小児でも腸管切除などに伴い短腸症候群を合併しうる。腸管切除後の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対して使用を検討する。投与量は1日1回0.05mg/kgを皮下注射する。

なお、2023年に体重10kg未満の患者に用いる0.95mg製剤が剤型追加となった。体重10kg以上で用いる3.8mg製剤とは注射液量が異なるので注意する。また、修正月齢4か月未満の小児を対象とした臨床試験は実施されていない。

投与中は有効性の評価を断続的に行い、小児では投与6か月、成人では12か月後に有効性を判断し、投与継続の必要性を検討する。詳細については、成人のクローン病治療指針の項も参照する。

②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)

既存治療で効果のない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、成人では、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たうえで、要件を満たす施設及び医師のもとで本剤が使用可能となった。国内外とも、小児クローン病患者への適用は承認されておらず、現在のところ小児における使用経験は限られている。現在、日本も参加している小児に対する国際共同試験が進行中である。

小児クローン病の外科療法

手術適応と術式の概要は、成人クローン病領域と同様である。長期的な視点で、短腸症候群を回避し肛門機能を保持するために、適切な時期に手術適応を判断する必要がある。相対的手術適応を検討する際には、内科治療への反応性はもちろんのこと、成長障害や学校生活などへの影響、患児・家族の疾患の受け入れ状況までを十分に考慮することが望まれる。VEO-IBD、乳幼児期に難治性肛門病変を反復する症例に対する手術は、専門施設へのコンサルトを推奨する。成人同様、周術期のステロイドカバーの方法はエビデンスがないのが現状だが、特に小児例では小児内分泌疾患の診療に精通した医師の助言に基づき施行すべきである。術後の病変評価には内視鏡検査が有用だが、小児では検査に鎮静や麻酔を要することが多く、その施行時期を一概には決めにくい。

小児クローン病患者のトランジション(移行)・ 成人移行支援

「トランジション(移行治療)」は、小児診療科から成人診療科への移り変わりに伴う意図的かつ計画的な一連の取り組み(プロセス)である。「トランスファー(転科)」は成人診療科への引き渡しポイントであり、トランジションの一部である。

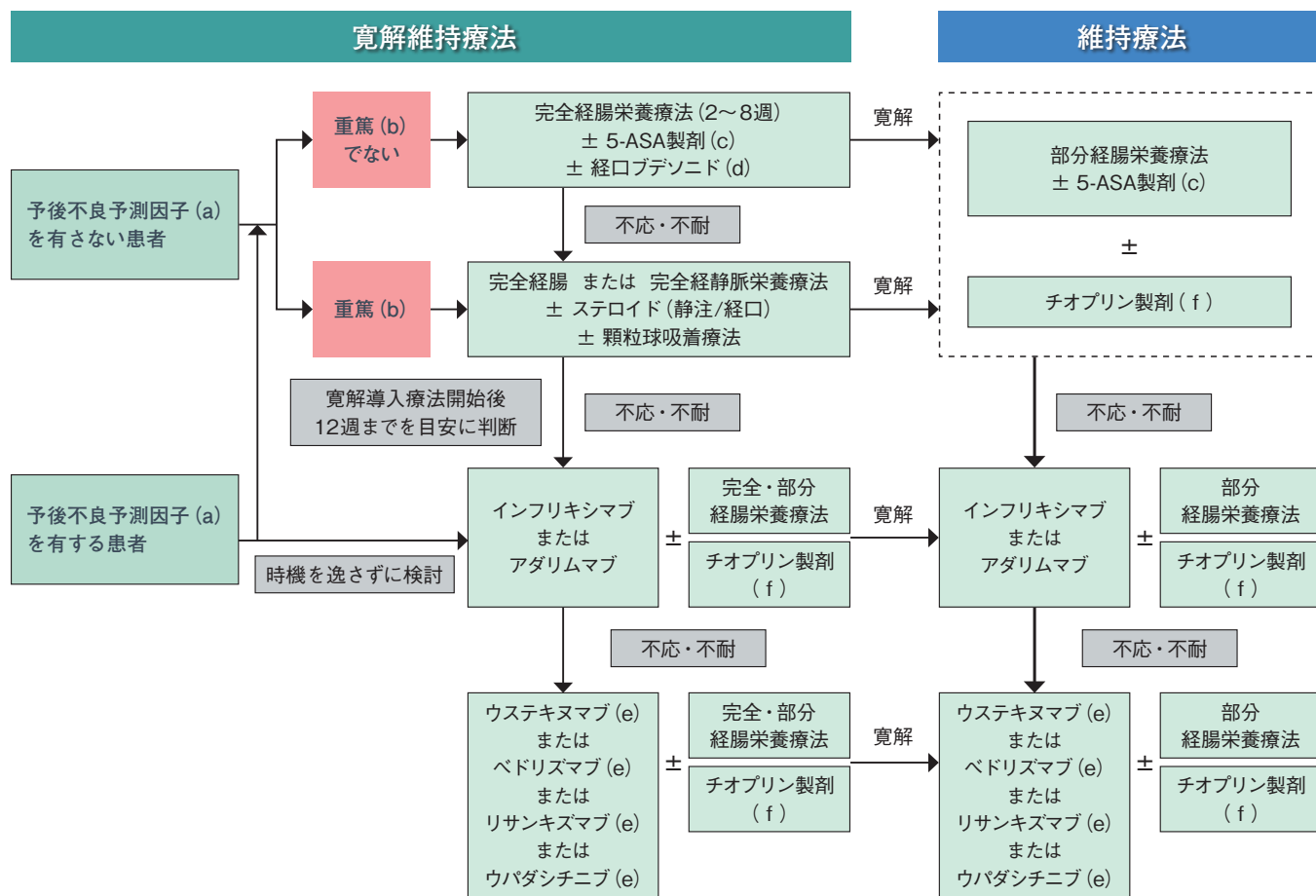
患者が自分の身体やIBDを理解して自分で説明したり決定したりする能力、いわゆるヘルスリテラシーを獲得することが重要である。こうした患者は、その後もアドヒアランスが良好で合併症が少ないことが報告されている。一方、患者、保護者、小児診療科および成人診療科スタッフの間で、トランジションに対する認識や態度が異なり、トランジションの妨げになることがある。トランジションのプロセスにおいては、こうした相違点を明らかにして、時間をかけて調整を図っていくことが大切である。

そのため、トランジションへの取り組みは、小学校高学年～中学生のうちに開始し、それぞれの段階で患者の年齢にふさわしい教育がなされる必要がある。そのなかでは、患者のヘルスリテラシーの到達度を評価しつつ、トランジションにかかる取り組みの有効性を

適宜見直していくことが必要であり、チェックリストなどの各種ツールが、関連学会や団体に用意されつつある。一方、保護者に対しては、疾病の管理責任を徐々に子どもにシフトしていくような教育が求められる。トランジションに関わる職種としては、医師や看護師のほか、必要に応じて児童精神科医、公認心理師、医療ソーシャルワーカー等も加わる。

スムーズなトランスファーのためには、まず小児診療科で適切な診療情報提供書を作成する必要がある。患者は寛解期であるほうが望ましい。また、トランジション専門外来を設置する、小児診療科と成人診療科の共同外来を設ける、あるいは小児診療科と成人診療科を交互に受診する期間を作るといった工夫が推奨される。

小児クローン病治療フローチャート



- (注1) 治療開始後も、非侵襲的で腸管選択的なバイオマーカー(便中カルプロテクチン等)や、画像診断(上部消化管内視鏡検査、大腸内視鏡検査、小腸内視鏡検査、MR enterography、腸管エコー検査等)を活用して、治療効果を適切に判定することが重要である。
- (注2) 特に治療効果が不十分な場合は、時機を逸さないようにするためにも、小児クローン病の診療経験のある医師や施設に治療方針を相談することが望ましい。
- (注3) どの段階でも外科治療の適応を十分に検討した上で内科治療を行う。なお肛門病変(g)・狭窄の治療、術後の再発予防の詳細については本文参照。
- (注4) 治療を開始する前に予防接種歴・感染罹患歴を確認し、定期・任意接種とも、積極的に行うことが望ましいが、詳細については本文参照。

a. 以下の予後不良予測因子を有する患者は、早期の抗TNF- α 抗体製剤導入を検討する

Paris classification*	追加のリスク因子	リスク層別化	推奨治療	
B1	炎症型	なし	低	完全経腸栄養療法・ステロイド
B1	炎症型	寛解導入療法開始後12週時点で非寛解	中	抗TNF- α 療法へのstep-up
B1+G1	炎症型	成長障害	中	完全経腸栄養療法 抗TNF- α 療法導入(考慮)
B1+[L3+L4]	炎症型	広範病変(小腸+大腸) 深い大腸潰瘍	高	抗TNF- α 療法導入
B1+p	炎症型	肛門病変(g)	高	抗TNF- α 療法導入+抗菌薬・外科治療
B2	狭窄型	なし	高	抗TNF- α 療法導入
B2	狭窄型	狭窄前拡張あり 閉塞症状・閉塞徴候あり	高	腸管切除術+術後抗TNF- α 療法
B3	穿通型	腸管穿孔・内瘻・炎症性腫瘍・膿瘍形成	高	外科治療+術後抗TNF- α 療法

* B1: 炎症型, B2: 狭窄型, B3: 穿通型, G1: 成長障害あり, p: 肛門病変あり,
L1: 小腸型, L2: 大腸型, L3: 小腸大腸型, L4: 上部消化管病変(L4a)および回腸末端1/3よりも口側の小腸病変(L4b)

b. 重篤な場合とは下記1~5のいずれかの場合である

- 頻回(6回/日以上)の激しい下痢、下血、腹痛を伴い経腸栄養が困難
- 消化管出血が持続
- 38°C以上の高熱、腸管外症状(関節炎、結節性紅斑、壊疽性膿皮症、口内炎など)により衰弱が強く、安静の上全身管理を要する
- 著しい栄養障害がある
- PCDAIが70(又はCDAIが450)以上

c. 5-ASA製剤は、軽症例の寛解導入・寛解維持薬として選択されるが、クローン病に対する有効性を示す根拠はない

d. 経口ブデソニド(ブデソニド腸溶性顆粒充填カプセル)は、完全経腸栄養療法が困難な回盲部病変に対して使われることがある

e. ウステキヌマブ・リサンキズマブ・ベドリスマブ・ウパダシチニブは、小児に対する保険適用はなく、インフリキシマブ・アダリムマブの不応例・不耐例に対して使用を検討する

f. チオプリン製剤の安全性について、患者・家族に十分説明した上で使用されるべきである

g. 肛門病変、瘻孔にメトロニダゾールやシプロフロキサシンの併用が有用な場合がある

成人診療科へ紹介する際の診療情報とチェックリスト

患者

- 氏名 _____ ID _____ 生年月日 _____ 性別 _____
- 発症年齢 : _____ 歳 _____ か月、発症年月 (西暦/月) _____ / _____
- 診断年齢 : _____ 歳 _____ か月、診断年月日 (西暦/月/日) _____ / _____ / _____
- 現在の年齢 : _____ 歳 _____ か月

診断

潰瘍性大腸炎 : 直腸炎型 / 左側大腸炎型 / 全大腸炎型

Crohn病 : 小腸型 / 大腸型 / 小腸大腸型

上部病変

肛門病変

分類不能型腸炎 (IBD-U) : 上部病変 / 小腸病変 / 大腸病変 / 肛門病変 ()

その他のIBD (Monogenic IBD、腸管Behçet病など) : ()

現症

- 腹痛 : ()
- 排便回数 : _____ / 日 夜間の排便 (覚醒) ()
- 便の性状 : 有形 / 部分的に有形 / 完全に無形
- 血便 : ()
- PUCAI : _____ / 85
- IOIBDスコア (Crohn病) : _____ / 10点
- 血液検査所見 : WBC _____ / μ L、CRP _____ mg/dL、ESR _____ mm/hr、
LRG _____ μ g/mL
- 便潜血 : _____ ng/mL 便中カルプロトクチン _____ [μ g/g、mg/kg]
- 直近の内視鏡検査 : 検査年月日 (西暦/月/日) _____ / _____ / _____
所見 : _____

現行の治療

- 経口5-ASA () _____ mg/日
- 注腸/坐薬5-ASA () _____ mg/日
- 経口PSL () _____ mg/日
- 経口BUD () _____ mg/日
- 注腸/坐薬ステロイド () _____ mg/日
- ステロイド薬の総使用量 (PSL換算) _____ mg
- 免疫調整薬 () _____ mg/日 or 6-MP _____ mg/日
- AZA _____ mg/日
- cf. NUDT15遺伝子 codon 139多型解析 () _____
- 生物学的製剤 () _____
- IFX/ADA/GLIM/UST/VZD () _____ mg, every _____ 週/月
- JAK阻害薬 _____ mg, 1日 _____ mg

- 栄養療法 () _____ kcal/日
- エレンタール () _____ kcal/日
- その他の治療薬 () _____
- 外科治療歴 () _____
- 治療薬の副作用 (薬品名と症状) () _____

病歴

- 再燃回数 : _____ (直近の再燃 : 西暦/月 / _____)

合併症、あるいは炎症性腸疾患以外の疾病

Vaccine Preventable Diseases

予防接種歴 : 麻しん(はしか)、 風しん、 水痘(みずぼうそう)、

おたふくかぜ(ムンプス)

抗体獲得 : 麻しん(はしか)、 風しん、 水痘(みずぼうそう)、

おたふくかぜ(ムンプス)

備考 : _____

転科する理由

移行プログラム / 卒業 / 進学 / 就職 / 転居 / 患者の意思 / 年齢 / その他 () _____

特記事項 (家族歴・家族的背景、術後状態など)

転科準備子チェックリスト

- 患者は、自らの疾患名と病歴とを説明できる。
- 患者は、現在の治療内容を自ら説明できる。
- 患者は、現在の治療の目的と副作用とを説明できる。
- 患者は、食事内容やアルコール摂取の影響を知っている。
- 患者は、治療が拳児に与える影響について知っている。
- 患者は、ひとりで受診できる。
- 患者は、医療従事者に自分の症状を伝えることができる。
- 患者は、コミュニケーションを取ることができる。
- 患者は、受診に備えて質問を準備できる。
- 患者は、公的助成制度などの社会支援システムに関する知識がある。

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、その病因が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関節 (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)、眼 (強膜炎、ブドウ膜炎など)、肝・胆道 (原発性硬化性胆管炎など) が挙げられる^{1,3)}。その他、心・血管 (大動脈炎症候群、血栓塞栓症など)、腎・泌尿器 (腎炎、尿管結石など) 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る特徴が認められる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、関連する他の診療科との連携が推奨される⁵⁾。

I. 関節痛・脊椎関節炎

- ・関節症候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%、末梢関節炎は約10～20%に発生する^{1,2)}。
- ・IBDに伴う脊椎関節炎 (spondyloarthritis: SpA) はIBD関連脊椎関節炎 (IBD-related SpA) と呼ばれ、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、手指・肘・膝・足趾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) に分類される。
- ・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、SpA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。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。
- ・体軸優位型の脊椎関節炎では、著しい可動域制限や強直性脊椎炎 (AS) 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、まずは非炎症性 (機械性、変形性関節症などを含む) 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、体軸性関節炎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^{1,3)}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、その頻度からpSpAに分類される⁴⁾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 (AS)、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⁴⁾。本章ではIBDの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分類における体軸性脊椎関節炎の仙腸関節炎所見」(表2)⁵⁾を満たしてSpA徴候(表3)⁴⁾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・手指関節、肘関節、膝関節、足・足趾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の大関節に多いものが「Type1」で、IBDの活動性と相関することが多く、急性、非対称性、移動性に発症し、IBDの治療により関節破壊なく軽快する。一方、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は「Type2」と分類され^{5,6)}、IBDの活動性と相関せず、腸炎症状と同時発現あるいは先行することもある⁷⁾。またType2の末梢関節炎では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り注意を要する。

表1 炎症性腰背部痛(IBP)の兆候³⁾

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(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

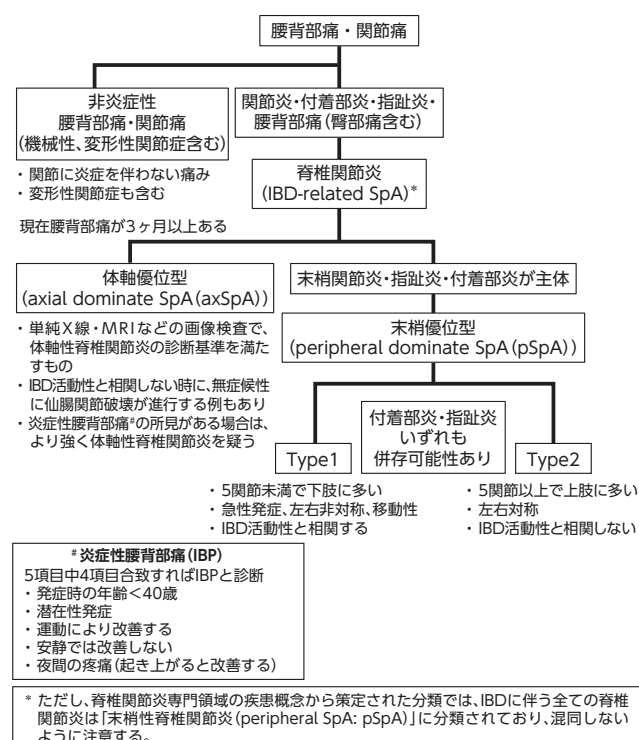


表2 ASAS分類における体軸性脊椎関節炎の仙腸関節炎所見⁵⁾

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⁴⁾

① 炎症性腰背部痛	⑦ IBDの存在
② 末梢関節炎	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⁸⁾で、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年の当研究班で行なった全国主要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⁹⁾。

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¹⁰⁾。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¹¹⁾。しかし、2018年の当研究班アンケート調査ではIBD総勢37,977名のうち55名(0.14%)と多くの仙腸関節炎(疑い症例も含む)を認めた⁹⁾。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¹²⁾、上述アンケート調査では5.3%に留まった⁹⁾。

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AS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SpA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の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。AS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の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pSpAのType2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い。また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CT検査やMRI検査を行うことがあり、これらの検査でも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の狭小化や開大、関節面の不整像、骨硬化像、癒合、脊椎には前縦靭帯や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⁷⁾。非造影仙腸関節MRI検査(斜冠状断T1およびSTIR像)では両側性/片側性に軟骨下骨の信号変化(浮腫・脂肪変性・硬化・骨びらん)が、造影MRI検査では関節間隙や軟骨下骨の一部に造影効果を認めるが¹³⁾、診断には非造影仙腸関節MRIが放射線被曝もなく推奨される。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⁵⁾、慎重に経過観察することが望ましい⁷⁾。

pSpAの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、IBDの治療とともに軽快するという点が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の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、と記載されている¹⁰⁾。

pSpA(特にType1)に対しては、①根本である腸炎の治療が末梢性の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¹⁰⁾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¹⁴⁾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ASの治療指針が参考になると記載され、治療法に関してIBDおよびaxSpAの両者に保険適用されている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ことどまっている。

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、実際に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、pSpAのType1はIBDの病勢に関連しているので原疾患の治療のみで改善する場合も多いが、pSpAのType2はIBDの病勢とは関連しないことが多いため末梢関節炎に効果のある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^{1,2)}。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って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

結節性紅斑(erythema nodosum : 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³⁾。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^{1,4)}。また眼や関節病変、大腸に局限した腸管病変、壊疽性膿皮症を有するIBD患者に多い⁴⁾。

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。ときに大腿、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、治療は腸炎のコントロールが基本となる。ENの予後は良好で、その

多くは瘢痕を残すことなく自然消退する。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

壊疽性膿皮症(pyoderma gangrenosum : 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0.4~2.2%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^{1,2,5)}。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、ときに多発融合して、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。ステロイドが奏効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病(Sweet's syndrome : 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つを特徴とする皮膚疾患で、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SSは古典的SSの一亜型であり、その頻度はEN、PGに次いで多いとされているが稀である(0.07~0.21%)⁶⁾。一方、SSは悪性腫瘍(白血病、骨髄異型性症候群など)や特定の薬剤を誘因に発症する場合がある(非古典的SS)⁷⁾。特にアザチオプリンは薬剤誘発性SSの代表的な原因薬剤の一つであり、IBD患者でチオプリン製剤を投与する場合には注意が必要である。

①診断のポイント

SS合併IBD患者95例をまとめた報告では、性別では女性に多く(58.9%)、IBDの疾患別ではほぼ同数である⁶⁾。通常、IBDの疾患活動性と相関し、SS診断時の76.8%が活動期であった⁶⁾。またUC、CDとも大腸病変を有する場合が多い^{6,8)}。約半数で咽頭痛などの上気道炎症症状が先行し、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が、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、ときに治療に難渋する。IBDに合併するSSに対する治療としてはステロイド(外用、内服)が最も多く用いられ、次いで生物学的製剤(主に抗TNF- α 抗体製剤)、チオプリン製剤などが使用される^{6,8)}。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^{9,10,11)}。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^{9,10)}、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%)^{9,11,12)}。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 抗体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、とき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^{9,11,12)}。抗TNF- α 抗体製剤からウスチキヌマブ(抗IL-12/23 p40抗体)やベドリスマブ(抗 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン抗体)への変更の有用性も報告されている^{13,14)}。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^{15,16)}。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患者を対象としたトファシチニブの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¹⁷⁾。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¹⁸⁾。またIBD患者を対象とした25個の無作為化比較試験のデータを統合して生物学的製剤および低分子化合物(JAK阻害薬、スフィンゴシン1リン酸受容体モジュレーター)における帯状疱疹の感染リスクを検討したネットワークメタ解析でも、JAK阻害薬は帯状疱疹の感染リスクを最も増加させる薬剤カテゴリーであり、そのリスクは高用量で増加することが示されている¹⁹⁾。

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、ときに皮疹治癒後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、関連する他科専門医との連携した診療が推奨される。

また帯状疱疹の発症予防には、現在、本邦では弱毒生水痘ワクチン（ビケン）と組換え帯状疱疹ワクチン（シングリックス）の2つの帯状疱疹ワクチンが用いられている。これらの帯状疱疹ワクチンは製法の種類、効果、接種対象者、有害事象の発生リスクなどに違いがある。IBD患者への接種に当たっては、厚生労働省難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班から公開されている「IBD患者におけるワクチン接種エキスパートコンセンサス」および「炎症性腸疾患患者に対する帯状疱疹不活化ワクチン接種に関する情報提供」を参照に^{20, 21)}、十分な情報提供を行なった上で接種対象者の意思を尊重して決定することが望ましい。

Ⅲ. 眼病変

- ・ IBDに合併する主な眼病変として上強膜炎、強膜炎、ぶどう膜炎が挙げられる。
- ・ 上強膜炎はIBDの疾患活動性と相関しやすく、多くは原病の改善とともに自然消退する。
- ・ 強膜炎やぶどう膜炎では不可逆的な視機能障害を生じる場合があり、眼科専門医との連携した患者管理が必要である。

眼は関節、皮膚に次いで3番目に多いIBDの腸管外病変である¹⁾。眼合併症の発生頻度は合併症の種類、観察期間、サンプルサイズなどにより大きく異なるが^{2, 3)}、全IBD患者の0.3～13.0%、UCの1.6～5.4%、CDの3.5～6.8%と報告されている²⁾。IBDに合併する主な眼病変としては上強膜炎（episcleritis）、強膜炎（scleritis）、ぶどう膜炎（uveitis）が挙げられる²⁾。IBDの眼病変はUC、CDのいずれにも認められるが、UCに比べてCDでの合併率が高いとする報告が多く^{4, 5)}、性別では女性に多い^{4, 5)}。また眼症状はIBD発症と同時に、あるいはIBD発症後の早い時期に生じやすいとされているが、時に眼症状が先行して生じる場合もあり注意を要する^{6, 7)}。

IBDに合併する眼病変の主な症状は充血、眼痛、流涙、霧視（視界がかすむ）、羞明（眩しく感じる）、視力低下などであり、一般的にはIBDの眼合併症の視力予後は良好である。しかし、時に無症状や自覚症状に乏しいまま進行し、不可逆的な視機能障害を残す場合がある点に留意する。眼病変の診断には自覚症状や眼の観察に加え、時に視力検査、眼圧検査、細隙灯顕微鏡検査などの専門的な検査が必要であり、眼科専門医との連携が必須である⁸⁾。

1) 診断のポイント

①上強膜炎・強膜炎

強膜（sclera）は角膜（cornea）とともに眼球外膜を構成し、眼球外膜全体の後方、約5/6を占める白色不透明の被膜である。強膜は眼球前面で透明な角膜とつながっており、強膜の前部は眼球的付属器である結膜（眼球結膜）で覆われる。眼球結膜と強膜の間には血管に富む疎な結合織が存在し、上強膜（episclera）と呼ばれる。

上強膜炎（episcleritis）は強膜の表層（上強膜）に生じる炎症であり、IBDの眼合併症の中では最も頻度が高く（2～5%）、女性に多い²⁾。上強膜炎の主な症状は強い充血、異物感、流涙、眼痛などであるが、充血以外の症状は軽度であることが多い。上強膜炎は他の眼合併症と比べ、IBDの疾患活動性と相関しやすく、その多くは腸炎の改善とともに、あるいは無治療で自然消退する場合もある。一般的に視力予後は良好であり、視機能への影響はほとんど認めない。

強膜炎（scleritis）は強膜に生じる炎症であり、IBD患者における合併率は1%未満とされ、稀な眼合併症で

ある²⁾。しかし、無治療で放置されれば失明に至る場合もあり、注意を要する⁸⁾。強膜炎は上強膜炎よりも症状が強く、激しい眼痛、強膜血管の充血・蛇行、顔面への放散痛、流涙、羞明などが認められる。眼痛は眼の奥深くで刺すような痛みであり、時に不眠や食欲低下などの原因となる。強膜炎は発生部位により前部および後部強膜炎に分類され、また炎症の性状によりびまん性、結節性、壊死性強膜炎に分類される⁹⁾。後部強膜炎では後部強膜周囲の網膜や視神経などに炎症が波及し、視力低下を生じる場合がある。重症例や炎症が長期に及ぶ場合には強膜の菲薄化した部位が膨隆し、時に強膜下のぶどう膜が透見され青紫色調の斑点として視認される。

②ぶどう膜炎

ぶどう膜 (uvea) は眼球中膜を構成する虹彩、毛様体、脈絡膜の3つをまとめた総称であり、血流に富んだ組織であるため眼炎症性疾患を生じやすい。ぶどう膜炎 (uveitis) はぶどう膜に生じた炎症であり、IBD患者における合併率は0.5~3.5%と報告され²⁾、海外からの報告では上強膜炎に次いで多い。ぶどう膜炎は主な炎症部位により前部ぶどう膜炎 (虹彩・毛様体)、中間部ぶどう膜炎 (硝子体や毛様体扁平部)、後部ぶどう膜炎 (網膜や脈絡膜)、汎ぶどう膜炎 (前眼部から後眼部まで眼球全体に及ぶ) の4つに分類される。IBDに生じるぶどう膜炎は前部ぶどう膜炎が多く、主な症状は充血、眼痛、羞明、霧視 (視界がかすむ) などであり、中間部や後部に炎症が生じると飛蚊症、視力低下などを生じる。急性の経過をたどることが多く、両眼性に発症する¹⁰⁾。急性期では前房蓄膿を認めることがあり診断の一助となる²⁾。多くの報告ではIBDの疾患活動性との相関はないとされているが²⁾、CDでは腸炎の病勢と相関するとの報告もある⁵⁾。

2) 鑑別診断

IBDの眼合併症の診断では充血の特徴や眼痛、眼脂などの有無が鑑別診断に有用である^{11, 12)}。日常臨床では上強膜炎や強膜炎で認められる強膜の充血は結膜炎による充血との鑑別を要することが多い。結膜炎による充血は血管収縮剤の点眼で軽減や消失が認められるが、強膜出血ではほとんど変化しない。また結膜炎はアレルギーや感染が原因となることが多く、充血以外の症状として痒みや眼脂を伴うことが多いが、疼痛を伴うことは稀である¹²⁾。一方、強膜炎では強い眼痛を伴うことが特徴であり (上強膜炎では疼痛は軽度)、充血を呈する眼疾患の鑑別に有用である¹²⁾。しかし、眼の症状や所見のみでは鑑別に苦慮する場合も少なくなく、眼病変の診断には専門的な検査が必須である。またステロイドや分子標的薬など強力な免疫抑制作用を持つ薬剤で治療されているIBD患者に眼病変を認めた場合には、常に感染性の原因を除外することに留意する。強膜炎やぶどう膜炎ではIBD以外にも様々な全身性の

免疫疾患 (サルコイドーシス、関節リウマチ、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス、多発血管炎性肉芽腫症など) に合併することも多く、関連する他の診療科との連携した患者管理が必要である。さらに眼炎症やステロイド治療によって他の眼疾患 (白内障や緑内障など) が生じることにも注意する¹⁰⁾。特にステロイドによる眼圧上昇は通常可逆性であるが自覚症状に乏しく、発見が遅れると視神経が傷害され、視野狭窄や失明に至る場合もあり注意を要する。

3) 治療およびコンサルテーションのタイミング

眼病変は患者QOLにも大きく影響しうるIBDの腸管外合併症であり、問診や身体所見などで初期の眼症状を見逃さないことが重要である。しかし、IBDの眼合併症は時に自覚症状に乏しい場合があり、その診断や治療にも専門性の高い知識や技量を要する場合が多い。そのため、眼症状が軽微な場合であってもIBDの眼合併症の存在を念頭に、眼科専門医との連携した診療が推奨される⁸⁾。

IBDの代表的な眼合併症である上強膜炎、強膜炎、ぶどう膜炎はいずれも炎症性疾患であり、特に眼内炎症の遷延は視力予後にも影響するため、消炎を目的とした迅速かつ適切な対応が必要である。上強膜炎はIBDの病勢と相関することが多く、原病であるIBDに対する治療が基本となる。眼症状が強い場合には、原病に対する治療に加え、副腎皮質ステロイド (フルオロメトロン、ベタメタゾンなど) やNSAIDsの点眼投与が行われる。一方、後眼部の炎症性病変に対しては眼内移行性の観点から点眼薬による治療効果は時に限定的である。このような局所治療で抵抗性を示す場合には、副腎皮質ステロイド、NSAIDs (COX-2選択的阻害薬)、シクロスポリン、メトトレキサートなどの全身投与が行われる。

現在、難治性ぶどう膜炎に対して、本邦ではインフリキシマブとアダリムマブが使用されている。インフリキシマブは既存治療で効果不十分なベーチェット病によるぶどう膜炎のみが、一方、アダリムマブはベーチェット病に限らず非感染性の中間部、後部、汎ぶどう膜炎に対して保険適用が認められている。いずれも難治性ぶどう膜炎に対して優れた治療効果が報告されているが、IBDの眼合併症として頻度の高い前部ぶどう膜炎に対しては保険適用外である点に留意する。

IV. 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、ステロイド使用例、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、免疫調節薬の使用、悪性疾患の有無などである。
- ・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¹⁾、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²⁾。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^{3, 4, 5)}。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^{6, 7)}。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高値、D-ダイマー高値、下肢静脈瘤、血管炎、免疫調節薬の使用、悪性疾患の有無が報告されている^{8, 9)}。中心静脈カテーテル留置では非留置例と比較して約13倍と高いオッズ比をもって静脈血栓症のリスクとなると本邦より報告されている¹⁰⁾。また、静脈血栓症の本邦における発生頻度は1%程度と低い状況ではあるが^{2, 9)}、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^{11, 12, 13)}。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²⁾。

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ものが多い。肺血栓塞栓症は呼吸困難、胸痛、発熱、欠伸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ールはなく、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入院患者における入院後の静脈血栓症発生に関する独立した予測因子として報告されている¹³⁾。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、脳血管などにも血栓症を生じることがあり、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^{14, 15, 16)}。

2) 治療および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)」¹⁴⁾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。米国のレジストリ研究では、周術期の血栓塞栓症発生のリスクに、高い麻酔スコア(全身状態不良や併存疾患がある)、潰瘍性大腸炎、敗血症、血清ナトリウム<139mmol/L、開腹手術、および術前の転院があげられている。リスク因子が1つの場合には発生リスクが0.7%であるが、リスク因子の増加とともに指数関数的に増加し、リスク因子6つでは25%にまで増加することが報告されている¹⁷⁾。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^{18, 19, 20)}。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²¹⁾。

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)」¹⁴⁾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。また、2021年のIBD患者の動静脈塞栓症の国際コンセンサス²²⁾では、IBD患者の入院自体が血栓塞栓症の発症リスクを上昇させるため、入院を伴うIBD患者の血栓予防療法(低分子ヘパリン等)を行うことが推奨されており、抗凝固療法に伴う消化管出血のリスクも上昇させないとされる。しかし、IBD患者に対する血栓症予防については、本邦における明確なエビデンスがまだ確立されていないため、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。また、抗凝固療法開始前には、消化性潰瘍等の有無を事前に評価すべきである。

V. 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。本邦で行われた全国調査では、PSCにおけるIBDの合併率は約40%¹⁾、IBDからみたPSCの合併率は2.4~7.5%と報告されている²⁾。また小児のPSCでは76%ときわめて高率にIBDを合併するが³⁾、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^{4,5)}。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(UC)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

UC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⁶⁾。

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。UC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UC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。

VI. 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¹⁾。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^{2,3)}。

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⁴⁾、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⁵⁾。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⁶⁾。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⁶⁾。

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⁷⁾、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⁸⁾。

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(保険適用外))、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⁹⁾。投与から膵炎発症までの期間は30日以内のことが多い¹⁰⁾。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¹¹⁾、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¹²⁾。膵炎を疑う場合には、血中アミラーゼ以外に膵型アミラーゼ(p-Amy)、尿中アミラーゼ、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¹³⁾、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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。

Ⅶ. 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枝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¹⁾。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^{2, 3, 4)}。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^{3, 5)}、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^{4, 6)}。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²⁾。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^{2, 3)}、高安動脈炎が先行するとの報告もあり⁴⁾、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^{3, 4)}。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⁴⁾、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⁷⁾。

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⁴⁾。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⁸⁾。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⁹⁾。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¹⁰⁾。

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阻害薬などが用いられているが³⁾、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(保険適用外)、チオプリン製剤、タクロリムスやシクロスポリン(いずれも保険適用外)、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⁷⁾。

〈参考文献〉

* 総論

1. Rogler G, et al. *Gastroenterology*. 2021; 161: 1118-32.
2. Hedin CRH, et al. *J Crohns Colitis*. 2019; 13: 541-54.
3. Vavricka SR, et al. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 110-9.
4. Vavricka SR, et al. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21: 1794-800.
5. Harbord M, et al. *J Crohns Colitis*. 2016; 10: 239-54.

* 関節痛・脊椎関節炎

1. Orchard TR. *Gastroenterol Hepatol(NY)*. 2012; 8: 327-9.
2. Schwartzman M, et al. *RMD Open*. 2022; 8: e001777.
3. Rudwaleit M, et al. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 777-83.
4. 日本脊椎関節炎学会編集. B.体軸性脊椎性関節炎. 1.体軸性脊椎性関節炎の概念. 脊椎関節炎診療の手引き 2020. p17-18, 2020.

5. van der Linden S, et al. Arthritis Rheum. 1984; 27: 361-8.
6. Rudwaleit M, et al. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 25-31.
7. 猿田雅之、富田哲也. 炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎. 脊椎関節炎診療の手引き2020. p104-107, 2020.
8. 櫻井俊博、他. 炎症性腸疾患の腸管外合併症. 胃と腸. 2013; 48: 591-600.
9. 猿田雅之. 総括：合併症・副作用への対策プロジェクト「炎症性腸疾患と合併症としての関節症状の実態調査（一次調査）」厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究平成30年度 総括・分担研究報告書 2019年3月.
10. Harbord M, et al. J Crohn's Colitis. 2016; 10: 239-54.
11. Hukuda S, et al. J Rheumatol. 2001; 28: 554-9.
12. 福西成男：IBDに合併する関節症状とその対策. IBD Research. 2009; 3: 33-6.
13. Rudwaleit M, et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 1520-7.
14. Rogler G, et al. Gastroenterology. 2021; 161: 1118-32.

* 皮膚病変

1. Vavricka SR, et al. Am J Gastroenterol. 2011; 106: 110-9.
2. Iida T, et al. Clin J Gastroenterol. 2019; 12: 501-10.
3. Schwartz RA, et al. Am Fam Physician. 2007; 75: 695-700.
4. Farhi D, et al. Medicine. 2008; 87: 281-93.
5. Polcz M, et al. J Crohns Colitis. 2011; 5: 148-51.
6. Sleiman J, et al. J Crohns Colitis. 2021; 15: 1864-76.
7. Cohen PR. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2: 34.
8. Ali M, et al. Can J Gastroenterol. 2008; 22: 296-8.
9. Fréling E, et al. Am J Gastroenterol. 2015; 110: 1186-96.
10. Cleynen I, et al. Ann Intern Med. 2016; 164: 10-22.
11. Andrade P, et al. Dig Dis Sci. 2018; 63: 746-54.
12. Rahier JF, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010; 8: 1048-55.
13. Tillack C, et al. Gut. 2014; 63: 567-77.
14. Revankar R, et al. J Dermatolog Treat. 2022 [in press]
15. Gupta G, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4: 1483-90.
16. Côté-Daigneault J, et al. Inflamm Bowel Dis. 2019; 25: 914-8.
17. Sandborn WJ, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019; 17: 1541-50.
18. Winthrop KL, et al. Inflamm Bowel Dis. 2018; 24: 2258-65.
19. Din S, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2023 ;57: 666-75.
20. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究. IBD患者におけるワクチン接種エキスパートコンセンサス. 2023年4月.
21. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究. 炎症性腸疾患患者に対する帯状疱疹不活化ワクチン接種に関する情報提供(医師向け) 修正第2版.

* 眼病変

1. Vavricka SR, et al. Inflamm Bowel Dis. 2015; 21: 1982-92.
2. Troncoso LL, et al. World J Gastroenterol. 2017; 23: 5836-48.
3. Li JX, et al. Int J Environ Res Public Health. 2022; 19(23): 15683.
4. Bernstein CN, et al. Am J Gastroenterol. 2001; 96: 1117-22.
5. Vavricka SR, et al. Am J Gastroenterol. 2011; 106: 110-9.
6. Vavricka SR, et al. Inflamm Bowel Dis. 2015; 21: 1794-800.
7. Rogler G, et al. Gastroenterology. 2021; 161: 1118-32.
8. Harbord M, et al. J Crohns Colitis. 2016; 10: 239-54.
9. Watson PG, et al. Br J Ophthalmol. 1976; 60: 163-91.
10. Pytrus W, et al. J Clin Med. 2022; 11: 7457.
11. 竹内正樹：IBD Research. 2023; 17: 198-201.
12. 三重野洋喜：日本内科学会雑誌. 2021; 110: 2574-79.

* 血栓塞栓症

1. Zazos P, et al. World J Gastroenterol. 2014; 20: 13863-78.
2. Ando K, et al. J Gastroenterol. 2021; 56: 1062-79.
3. Papa A, et al. Inflamm Bowel Dis. 2015; 21: 1204-13.
4. Weng MT, et al. Inflamm Bowel Dis. 2018; 24: 1791-800.
5. Kim SY, et al. Gut Liver. 2022; 16: 555-66.
6. Grainge MJ, et al. Lancet. 2010; 375: 657-63.
7. Scoville EA, et al. Inflamm Bowel Dis. 2014; 20: 631-6.
8. Ando K, et al. Intest Res. 2018; 16: 416-25.
9. Fujiya M, et al. Dig Dis Sci. 2022; 67: 5195-205.
10. Aoki Y, et al. Intest Res. 2023; 21: 318-27.
11. Solem CA, et al. Am J Gastroenterol. 2004; 99: 97-101.
12. Talbot RW, et al. Mayo Clin Proc. 1986; 61: 140-5.
13. Nguyen GC, et al. Am J Gastroenterol. 2008; 103: 2272-80.
14. Ohta Y, et al. J Gastroenterol Hepatol. 2019; 34: 870-9.
15. 日本循環器学会. 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) <http://www.j-circ.or.jp/guideline/>
16. Papay P, et al. J Crohns Colitis. 2013; 7: 723-9.
17. Cheong JY, et al. AZN J Surg 2023; 93: 1620-5.
18. Kaplan GG, et al. World J gastroenterol. 2015; 21: 1251-60.
19. Wallaert JB, et al. Dis Colon Rectum. 2012; 55: 1138-44.
20. 板橋 道朗「UC周術期血栓塞栓症のスクリーニングの前向き研究」厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(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 平成27年度総括・分担研究報告書 p167-9
21. Remzi FH, et al. Surgery. 2002; 132: 655-61.
22. Olivera PA, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021; 18: 857-73.

* 原発性硬化性胆管炎

1. 田中篤, 滝川一. 胆道. 2016; 30: 304-11.
2. Broome U, Bergquist A. Semin Liver Dis. 2006; 26: 31-41.

3. Deneau MR, et al. Hepatology. 2017; 66: 518-27.
4. Dotson JL, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 51: 140-5.
5. Greuter T, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 65: 200-6.
6. Saubermann LJ, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 64: 639-52.
9. Nanayakkara PW, et al. Eur J Intern Med. 2004; 15: 470-2.
10. Rasmussen C, et al. Rheumatology. 2022; 61: 1957-65.

* 膵炎

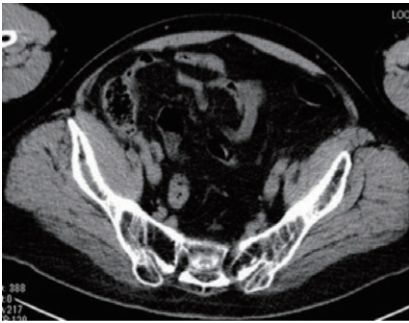
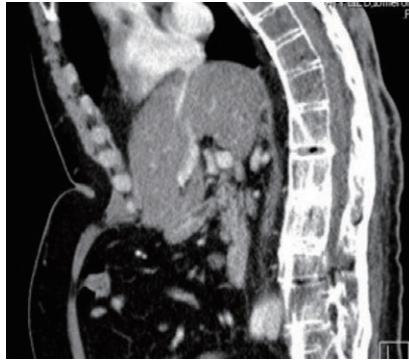
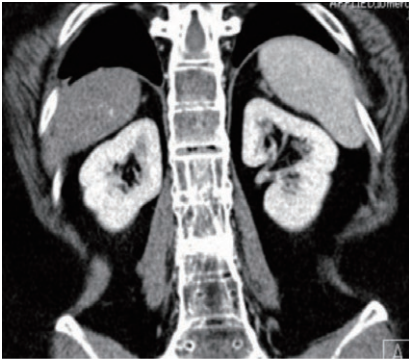
1. Yadav D, Lowenfels AB. Gastroenterology. 2013; 144: 1252-61.
2. Navaneethan U, Shen B. Inflamm Bowel Dis. 2010; 16: 1598-619.
3. Iida T, et al. J Clin Med. 2019; 8: 916.
4. Gizard E, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 40: 3-15.
5. Ramos LR, et al. J Crohns Colitis. 2016; 10: 95-104.
6. 菅野 敦、他. 自己免疫性膵炎の全国調査. 膵臓. 2015; 30: 54-61.
7. Heikius B, et al. Am J Gastroenterol. 1999; 94: 1062-9.
8. Pitchumoni CS, et al. J Clin Gastroenterol. 2010; 44: 246-53.
9. 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性膵炎 (薬剤性膵炎). 2009.
10. Badalov N, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5: 648-61; quiz 644.
11. Dotson JL, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 51: 140-5.
12. 急性膵炎診療ガイドライン2015改訂出版委員会. 急性膵炎診療ガイドライン2015(第4版). 2015.
13. 日本消化器病学会. 慢性膵炎診療ガイドライン2015(改訂第2版). 2015.
14. 日本膵臓学会・厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)「IgG4関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立を目指す研究」班. 報告 自己免疫性膵炎臨床診断基準2018(自己免疫性膵炎臨床診断基準2011改訂版). 膵臓. 2018; 33: 902-13.
15. Harbord M, et al. J Crohns Colitis. 2016; 10: 239-54.

* 血管炎

1. J ennette JC, et al. Arthritis Rheum. 2013; 65: 1-11.
2. Akiyama S, et al. J Gastroenterol Hepatol. 2017; 32: 1011-7.
3. Sy A, et al. Semin Arthritis Rheum. 2016; 45: 475-82.
4. Terao C, et al. Arthritis Rheumatol. 2015; 6: 2226-32.
5. Sanges S, et al. Semin Arthritis Rheum. 2016; 46: e3-5.
6. Reny JL, et al. Ann Med Interne (Paris). 2003; 154: 85-90.
7. 日本循環器学会、日本医学放射線学会他、厚生労働省 難治性疾患政策研究事業難治性血管炎に関する調査研究班. 血管炎症候群の診療ガイドライン(2017年改訂版). 2018.
8. Arias-Loste MT, et al. Clin Rev Allergy Immunol. 2013; 45: 109-16.

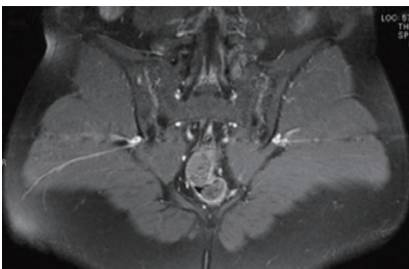
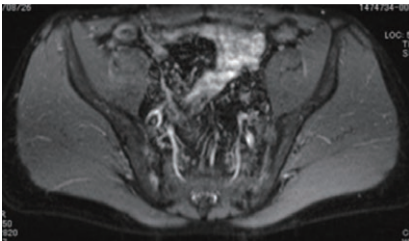
■ 脊椎関節炎

図1. 体軸優位型脊椎関節炎



【症 例】40歳代、男性
 【疾 患】潰瘍性大腸炎(全大腸炎型)
 【病 型】再燃寛解型、罹病期間 20年
 【IBD活動性】寛解(partial Mayo score 2点)
 【IBD治 療】抗TNF- α 抗体製剤(インフリキシマブ)
 【経過・画像所見のポイント】
 胸腹部CT検査にて多数の椎間関節や両側仙腸関節に癒合がみられ、椎体辺縁の韌帯骨棘(marginal syndesmophyte)を伴う。

図2. 体軸優位型脊椎関節炎



【症 例】40歳代、男性
 【疾 患】クローン病(小腸大腸型)
 【病 型】炎症型、罹病期間 10年
 【IBD活動性】Harvey Bradshaw Index 4点
 【IBD治 療】抗TNF- α 抗体製剤(インフリキシマブ)
 【経過・画像所見のポイント】
 仙腸関節MRI検査にて対称性に癒合、びらん、軟骨下骨の信号変化(浮腫・脂肪変性・硬化)、および関節裂隙や軟骨下骨の一部に造影効果を認める。

図3. 末梢優位型脊椎関節炎



【症 例】40歳代、男性
 【疾 患】潰瘍性大腸炎(全大腸炎型)
 【IBD治療】抗TNF- α 抗体製剤
 【経過・画像所見のポイント】
 右第1-5足趾の指趾炎と第2-5足趾の中足趾節関節(MTP関節)に槌趾変形(Hammer toe)を呈する。

■ 皮膚病変

図1. 結節性紅斑



【症 例】 20歳代、女性
【疾 患】 潰瘍性大腸炎(左側大腸炎型)
【病 型】 再燃寛解型、罹病期間 8年
【IBD活動性】 中等症(partial Mayo score 6点)
【IBD治 療】 メサラジン 3.6g/日

【経過・画像所見のポイント】

右下腿伸側および足関節内側～背面に発赤を伴う有痛性の紅斑を認める。同部はやや軽度膨隆し、圧痛を伴う。プレドニゾロン(PSL) 20mg/日内服にて皮疹は速やかに消退した。

図2. 壊疽性膿皮症

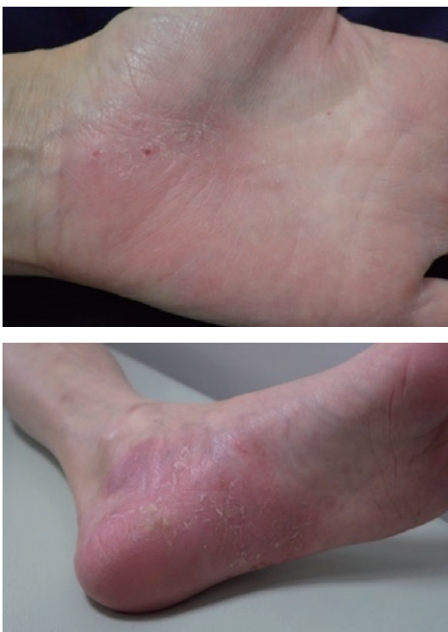


【症 例】 50歳代、女性
【疾 患】 潰瘍性大腸炎(全大腸炎型)、ステロイド依存例
【病 型】 再燃寛解型、罹病期間 8年
【IBD活動性】 重症(partial Mayo score 9点)
【IBD治 療】 メサラジン 4g/日、プレドニゾロン(PSL) 15mg/日(漸減中)

【経過・画像所見のポイント】

UCに対してステロイドによる寛解導入療法を施行。ステロイド漸減中(PSL 15mg/日)に右頸部に潰瘍病変が出現し、その後、急速に増悪した。同部からの細菌培養検査は全て陰性、抗生剤投与で改善なく、生検組織ではリンパ球を混じる著明な好中球浸潤を認め、壊疽性膿皮症と診断した。

図3. 抗TNF- α 抗体製剤投与に伴う皮膚病変(乾癬様皮疹)



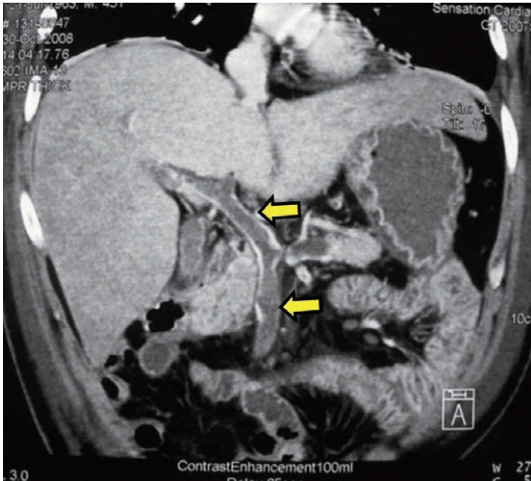
【症 例】 60歳代、女性
【疾 患】 クローン病(小腸大腸型)
【病 型】 狭窄型、罹病期間 30年
【IBD活動性】 Harvey Bradshaw Index 6点
【IBD治 療】 アダリムマブ 40mg/隔週、メサラジン 2g/日

【経過・画像所見のポイント】

アダリムマブ投与開始1年後より左手掌および左足底～左踵付近を中心に鱗屑を伴う比較的境界明瞭な紅斑を認めた。同部に疼痛なく、関節腫脹や圧痛は認めなかった。皮膚科専門医にて抗TNF- α 抗体製剤によるparadoxical reactionと診断され、ステロイドの外用薬にて治療、原疾患に対してはアダリムマブによる維持療法を継続した。

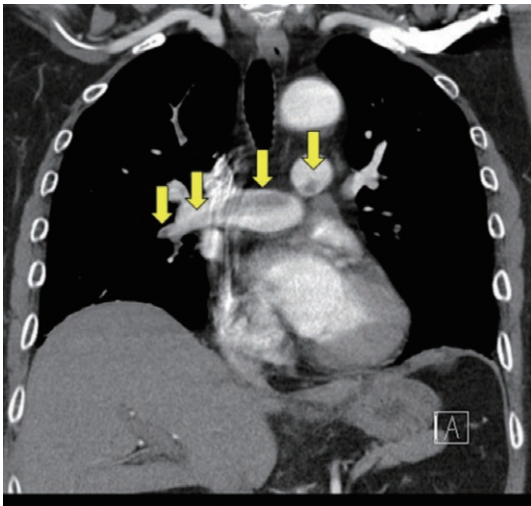
■ 血栓塞栓症

図1. 門脈血栓症



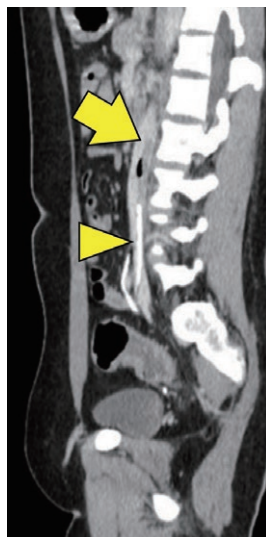
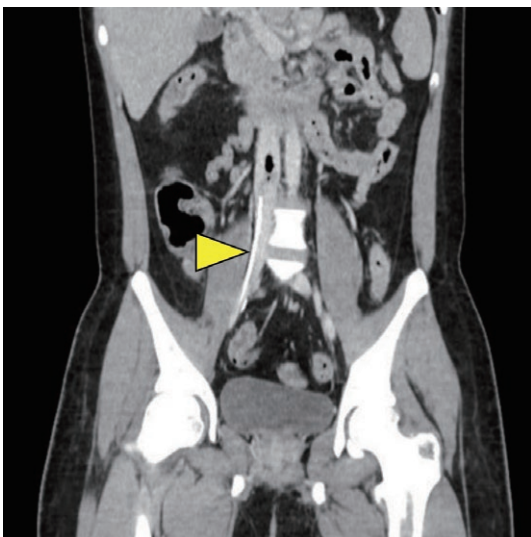
【症 例】 40歳代、男性
 【疾 患】 潰瘍性大腸炎(全大腸炎型)
 【病 型】 再燃寛解型、罹病期間 11年
 【IBD活動性】 重症
 【IBD治 療】 PSL 80mg/日、血球成分除去療法、ガンシクロビル
 【経過・画像所見のポイント】
 重症UCに対してステロイド大量静注療法および血球成分除去療法、サイトメガロウイルス感染に対して抗ウイルス剤(ガンシクロビル) 治療を行うも、治療開始3週間後より腹水が出現。低アルブミン血症、下血量の増加も認めため緊急手術(結腸全摘、直腸粘液瘻造設、回腸人工肛門造設)となった。D-ダイマー高値(5.9 μg/ml)であり、超音波検査では下肢静脈血栓は認めず。術後も胸腹水貯留が持続し、造影CT検査で肝内門脈～門脈本幹および上腸間膜静脈に血栓による閉塞を認めた。

図2. 肺動脈塞栓症



【症 例】 50歳代、男性
 【疾 患】 クロウン病(小腸大腸型)、回盲部切除後
 【病 型】 穿通型、肛門病変あり、罹病期間 27年
 【IBD活動性】 Harvey-Bradshaw Index 8点
 【IBD治 療】 アダリムマブ 40mg/隔週、PSL 10mg/日、メサラジン 2g/日、成分栄養剤 1200kcal/日
 【経過・画像所見のポイント】
 前医でアダリムマブ(40mg/隔週)、ステロイド(PSL 10mg/日)等で維持療法中にCD再燃。造影CT検査で肺動脈本幹～左右主肺動脈に血栓(無症候性)を認めた。また下肢静脈超音波検査で両側下肢静脈にも血栓を認め、下大静脈フィルター留置後、経口抗凝固剤(エドキサバントシル酸塩)による抗血栓療法が開始された。その後、循環器内科により抗凝固療法はワルファリン、次いでアピキサバンに変更され、抗凝固療法開始2か月後には肺動脈血栓は消失、下肢静脈血栓も縮小していた。

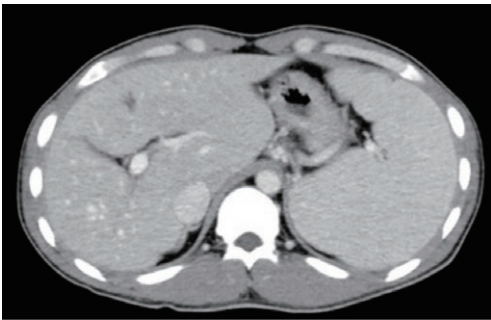
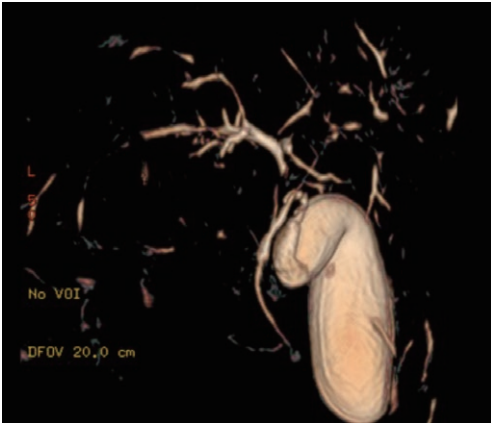
図3. 下大静脈血栓症(CVカテーテル留置に伴う)



【症 例】 10歳代、男性
 【疾 患】 潰瘍性大腸炎(全大腸炎型)
 【病 型】 初回発作型、罹病期間 4か月
 【IBD活動性】 重症
 【IBD治 療】 プレドニゾロン 40mg/日
 【経過・画像所見のポイント】
 初発の重症UCに対してステロイドによる寛解導入療法を開始。禁食のため右鼠径部よりCVカテーテルを挿入され、床上安静の状態であった。ステロイド開始2週間後の造影CT検査で下大静脈にカテーテル先端から連続する血栓を認める。
 (矢印：血栓、矢頭：CVカテーテル)

■ 原発性硬化性胆管炎

図1. 原発性硬化性胆管炎 (成人例)

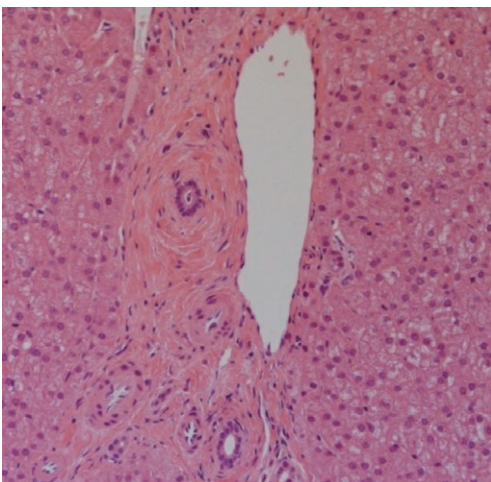


- 【症 例】 20歳代、男性
- 【疾 患】 潰瘍性大腸炎(全大腸炎型)、
原発性硬化性胆管炎(PSC)
- 【病 型】 初回発作型、罹病期間 2年
- 【IBD活動性】 軽症
- 【IBD治 療】 メサラジン 4g/日

【経過・画像所見のポイント】

2年前から下痢、腹痛、血便を認めた。大腸内視鏡検査で右側優位の粘膜炎症と広範な潰瘍・粘膜脱落を認め、病理組織学的検査と併せて潰瘍性大腸炎(UC)と診断した。ステロイドによる寛解導入療法にて腸炎は改善するも、UC診断時から認められていた肝胆道系酵素の上昇は改善せず、MRCP検査(上段)にて肝内胆管の枯れ枝状変化を認めPSCと診断した。以後、UC再燃は認めず、ウルソデオキシコール酸による加療を継続しているものの、腹部USや腹部CT検査(下段)にて著明な脾腫や右葉萎縮、尾状葉腫大を認め、血液検査でも肝胆道系酵素の上昇は持続しており、PSCの高い疾患活動性が持続している。

図2. 原発性硬化性胆管炎 (小児例)



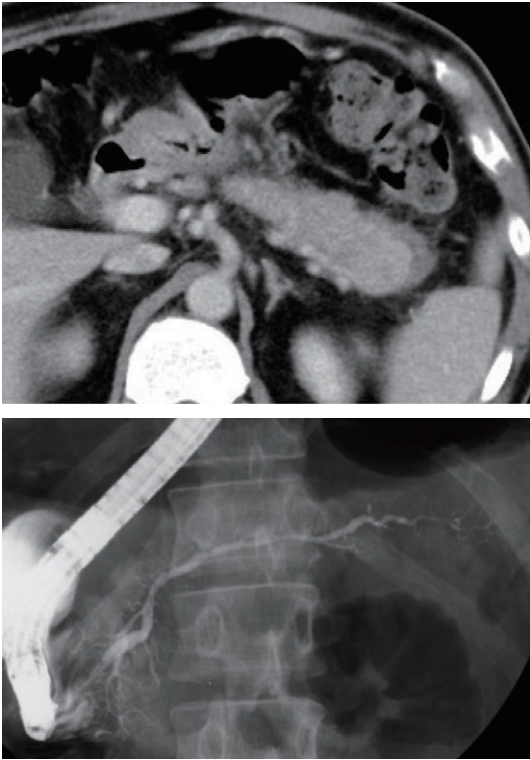
- 【症 例】 11歳、女児
- 【疾 患】 潰瘍性大腸炎(全大腸炎型)、
原発性硬化性胆管炎(PSC)
- 【病 型】 再燃寛解型、罹病期間 6年
- 【IBD活動性】 重症(初発時)
- 【IBD治 療】 メサラジン 3g/日、6-メルカプトプリン 30mg/日

【経過・画像所見のポイント】

5歳時より下痢、血便が出現し、6歳時に大腸内視鏡検査で潰瘍性大腸炎(全大腸炎型)と診断された。ステロイド大量静注療法と白血球除去療法で寛解導入に至り、以降、6-メルカプトプリン(6-MP)とメサラジンで寛解維持されていた。11歳時に血液検査にてトランスアミナーゼと胆道系酵素の上昇あり、腹部USで総胆管～肝内胆管の拡張と壁肥厚、MRCPとERCP(上段)で肝内外の胆管の広狭不整と肝内胆管の枯れ枝状変化、経皮的肝生検(下段)でonion-skin lesionを認め、PSCと診断した。ウルソデオキシコール酸、プレドニゾロン(PSL)、6-MP、ミゾリピンで加療するも肝障害と倦怠感が持続した。13歳時にUC再燃に対してIFXを導入し、腸炎症状は改善するも肝障害と強い倦怠感は持続し、通学も困難となった。17歳時に生体肝移植術を施行し、以降、UC、PSCとも再燃なく経過している。

■ 膵炎

図1. 2型自己免疫性膵炎



【症 例】 40歳代、男性

【疾 患】 潰瘍性大腸炎(直腸炎型)

【経過・画像所見のポイント】

CTにて膵体尾部に被膜様構造を伴う膵腫大を認めた(上段)。ERCPでは体尾部主膵管に狭細像を認めたが(下段)、血中IgG4値は80mg/dlと正常範囲であり2型自己免疫性膵炎と診断した。

■ 血管炎

図1. 高安動脈炎



【症 例】 20歳代、女性

【疾 患】 潰瘍性大腸炎(全大腸炎型)

【病 型】 再燃寛解型、罹病期間 3年

【IBD活動性】 重症(total Mayo score 12点)

【治 療】 抗TNF- α 抗体製剤(その後、JAK阻害薬へ変更)

【経過・画像所見のポイント】

重症UCに対してシクロスポリン持続静注にて寛解導入し、その後、抗TNF- α 抗体製剤で維持療法を継続されていた。UC発症1年後頃より腹部症状は安定するも頸部痛、背部痛、発熱、CRP高値が出現し、精査の結果、高安動脈炎と診断された。造影CTでは総頸動脈、鎖骨下動脈、大動脈弓部から腹部大動脈にかけて壁肥厚がみられ、PET-CTでも同部位に異常集積を認めた。抗TNF- α 抗体製剤で加療継続するも高安動脈炎が増悪し、抗IL-6受容体抗体(トシリズマブ)へ治療変更したがUC症状が悪化。その後、JAK阻害薬へ治療変更され、投与継続中。

炎症性腸疾患

小児炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease : IBD) の診断基準としては、欧州小児栄養消化器肝臓学会 (ESPGHAN) が提唱している改訂Porto基準が世界的に用いられており、IBDが疑われた小児患者では全例で上部消化管内視鏡検査と終末回腸を含む下部消化管内視鏡検査を行うことが推奨されている。

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: UC)

1. 小児期発症例の特徴

本邦の小児IBDレジストリ研究では、診断時より全大腸炎型の患者が80.8%と成人に比して多かった。診断時に直腸炎型あるいは左側大腸炎型であっても診断後に口側進展する症例の頻度も65%と成人の39%に比して高く、厚生労働省の重症度分類を用いた統計では中等症以上の頻度が成人の54.3%に対し、小児では66.4%であったと報告されている。

2. 診断手順

潰瘍性大腸炎の診断は厚生労働省が作成した診断基準に則って行う。しかし、小児期発症例では診断基準を満たさない非典型例を少なからず認めることから、後述する点を考慮して診断していく必要がある。

小児IBDの診断基準としては、欧州小児栄養消化器肝臓学会 (ESPGHAN) が提唱している改訂Porto基準が世界的に用いられている。同基準では、IBDが疑われた小児患者の全例で上部消化管内視鏡検査と終末回腸を含む大腸内視鏡検査を行うことが推奨されている。また、典型的な潰瘍性大腸炎以外の症例では小腸カプセル内視鏡 (SBCE) もしくはMRエンテログラフィー (MRE) による小腸病変の画像評価を行うことが推奨されている。小腸の画像評価の実際についてはクローン病の項を参照する。小児潰瘍性大腸炎の5つの非典型所見として①Rectal sparing、②Short duration、③Cecal patch、④Upper GI tract involvement、⑤Acute severe colitisがあり、さらにはBackwash ileitisを認める症例もある。

小児のIBDは成人と同様に、一般的な血液検査値が正常であっても診断が除外できないことが多い。診断に寄与するバイオマーカーとして、便中カルプロテクチンや免疫学的便潜血法、血清抗インテグリン $\alpha V\beta 6$ 抗体の有用性が報告されている。血清抗インテグリン $\alpha V\beta 6$ 抗体は成人と同様に小児UCにおいても特異的に高値を示す。便中カルプロテクチンは、特に4歳未満の乳幼児において、健常であっても成人もしくは年長児に比べて高値を示す。また、腸管炎症の原因、IBDの種類、病変部位を鑑別することはできないことに留意する必要がある。

鑑別疾患としては、成人と同様に感染性腸炎や好酸球性消化管疾患に加えて虚血性大腸炎などが挙げら

れる。さらに小児では原発性免疫不全症候群との鑑別を要する症例があり、その場合には免疫機能 (好中球数と機能、リンパ球数と機能、ガンマグロブリン、補体など) をスクリーニングする。しかし、診断が困難な場合には、inflammatory bowel disease unclassified (IBDU) と診断し、臨床経過を追うことで典型的な潰瘍性大腸炎として診断される症例がある。また、単一遺伝子異常に伴うIBDや原発性免疫不全症候群が疑われる場合には遺伝子パネル解析、全エクソーム解析などの遺伝子スクリーニングが診断に有用である (超早期発症型炎症性腸疾患・Monogenic IBD 診断の手引き参照)。

3. 病型分類

Paris分類

病変範囲	E1 : 潰瘍性直腸炎 E2 : 左側結腸炎 (脾弯曲より肛門側) E3 : 広範囲病変 (肝弯曲より肛門側) E4 : 全結腸炎 (肝弯曲部より口側)
------	---

重症度	S0 : 重症の既往なし S1 : 重症の既往あり
-----	------------------------------

重症 : PUCAI 65以上

4. 重症度分類

Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)

項目		スコア
腹痛	痛みなし	0
	我慢できる痛み	5
	我慢できない痛み	10
直腸出血	なし	0
	少量のみの出血が排便回数の50%未満にみられる	10
	少量の出血がほぼ毎回の排便にみられる	20
	多量の出血 (便量の50%以上)	30
便の性状	有形	0
	部分的に有形	5
	完全に無形	10
1日の排便回数	0~2回	0
	3~5回	5
	6~8回	10
	9回以上	15
夜間の排便	なし	0
	あり	10
活動度	活動制限なし	0
	ときに活動に制限あり	5
	著しい活動制限あり	10

寛解<10、軽症=10~30、中等度=35~60、重症=65~85

5. 成長障害

潰瘍性大腸炎は腹痛、下痢、血便を慢性的に呈する疾患であるため、成長期である小児期に発症した場合には、体重増加不良や成長障害を考慮した診療が必要である。潰瘍性大腸炎ではクローン病ほどではないが成長障害を認めると報告されている。診断時や経過中における成長障害の原因として、消化器症状が強い場合の栄養摂取量の低下、消化吸収不良、さらにステロイド薬による副作用などが考えられている。表3に成長障害が疑われた場合の評価項目について示した。成長障害が疑われた場合には、まず成長曲線や成長速度曲線を作成し、両親の身長から最終身長を予測する。必要に応じて血液検査や骨年齢を確認するが、成長障害を認めた場合には、小児科医または小児内分泌専門医にコンサルトすることが望ましい。本項末尾に成長曲線(男女)、成長速度曲線(男女)を添付した。

表3 成長障害が疑われた場合の評価項目

評価項目	
1. 成長曲線	<ul style="list-style-type: none"> 成長曲線を作成する* 低身長(-2.0SD以下)、成長速度の低下(成長速度が-1.5SD以下)の有無を評価する
2. 既往歴、家族歴などの確認	<ul style="list-style-type: none"> 本人の既往歴(SGA含む)、全身状態、染色体異常、奇形徴候、四肢のバランスなどを確認する 家族歴 両親の身長から最終身長予測値**を確認する
3. 血液検査、骨年齢、負荷試験	<ul style="list-style-type: none"> 血液検査：貧血・肝機能・腎機能・炎症所見など、甲状腺機能、性腺機能、骨系統疾患関連、副腎皮質機能を確認する 骨年齢：X線検査で左手の橈骨・尺骨・手指骨の骨端軟骨と手根骨を確認する 負荷試験：成長ホルモン・性ホルモン分泌能を確認する(小児内分泌専門医師)

*日本小児内分泌学会ホームページ参照
(http://jspe.umin.jp/medical/chart_dl.html)

**日本人の最終身長(target height)予測計算式：
男子(cm)：(父の身長+母の身長+13)×1/2、
女子(cm)：(父の身長+母の身長-13)×1/2、
信頼区間：男子±9cm、女子±8cm

クローン病(Crohn's disease : CD)

1. 小児期発症例の特徴

本邦の小児IBDレジストリ研究では、診断時より小腸大腸型が64.8%と、成人に比して多く、上部消化管病変を47.3%に、肛門周囲病変を34.1%に認めていた。小児のクローン病は下痢や血便よりも腹痛や体重減少、発熱といった非特異的症状で発症することが多く、低身長や体重増加不良といった成長障害を契機に診断がつく場合がある。欧米の約10%と比較して我が国の小児では

肛門病変の合併が多いことも報告されている。

2. 診断手順

CDの診断は厚生労働省が作成した診断基準に則って行う。しかし、小児期発症例では診断基準を満たさない非典型例を少なからず認めることから、後述する点を考慮して診断していく必要がある。

小児のIBDの診断基準としては、ESPGHANが提唱している改訂Porto基準が世界的に用いられている。同基準では、IBDが疑われた小児患者の全例で上部消化管内視鏡検査と終末回腸の観察を含む大腸内視鏡検査を行うことが推奨されている。また、典型的な潰瘍性大腸炎以外の症例ではSBCEもしくはMREによる小腸病変の画像評価を行うことが推奨されている。そのほかにも腹部超音波検査(AUS)、バルーン小腸内視鏡検査(BAE)、小腸造影などが行われることがある。特にAUSは非侵襲的に施行することができ、小児ではクローン病のスクリーニングに有用な場合がある。MREは、腸管炎症の広がりや程度を推定できるが、微細な粘膜病変の同定に関する感度はSBCEと比較して高くない。また、MREは検査に伴い、腸管を拡張させるための下剤の内服が必要であることから、麻酔や鎮静を要する若年者での実施は困難である。骨盤MRIは、肛門周囲病変が疑われる、もしくは確定した小児クローン病の評価で推奨されている。SBCEの特徴は、カプセルの嚥下が可能であれば最小限の負担で小腸病変を視覚化できること、またMREよりも高い感度で小腸病変を検出できることである。一方で、管腔の狭小化に伴うカプセル滞留のリスク、低い特異度、開通性の評価のためのパテンシーカプセルの必要性などに留意する必要がある。本邦の多施設調査研究では9.2歳がカプセル内視鏡の嚥下できる年齢の目安であったと報告されている。カプセルの嚥下ができない場合は、内視鏡挿入補助具を用いて内視鏡的に胃・十二指腸内に留置する方法がある。BAEは小腸にのみクローン病の診断基準を満たす内視鏡像や病理組織像が得られる可能性がある症例で有用である。SBCEやBAEは、体重が概ね10kg以上であれば、実施可能であったとの報告がある。

小児のIBDは成人と同様に、一般的な血液検査値が正常であっても診断が除外できないことが多い。診断に寄与するバイオマーカーとして、便中カルプロテクチンや免疫学的便潜血法の有用性が報告されている。しかし、便中カルプロテクチンは、特に4歳未満の乳幼児において、健常であっても成人もしくは年長児に比べて高値を示す。また、腸管炎症の原因、IBDの種類、病変部位を鑑別することはできないことに留意する必要がある。

鑑別疾患としては、成人と同様に感染性腸炎や好酸球性消化管疾患に加え、腸管Behçet病、単純性潰瘍、非特異性多発性小腸潰瘍症などが挙げられる。さらに小児では潰瘍性大腸炎と同様に、原発性免疫不全症候群との鑑別を要する場合があり、その場合には免疫

機能(好中球数と機能、リンパ球数と機能、ガンマグロブリン、補体など)をスクリーニングする。しかし、診断が困難な場合には、IBDUと診断し、臨床経過を追うことで典型的なクローン病として診断される症例がある。また、単一遺伝子異常に伴うIBDや原発性免疫不全症候群が疑われる場合には遺伝子パネル解析、全エクソーム解析などの遺伝子スクリーニングが診断に有用である(超早期発症型炎症性腸疾患・Monogenic IBD 診断の手引き参照)。

3. 病型分類

Paris分類

病変範囲	
L1	肛門側1/3の回腸±盲腸限局病変
L2	大腸病変
L3	回腸・大腸病変
L4a	Treitz靭帯より口側の上部病変
L4b	Treitz靭帯より肛門側で口側2/3の回腸を含む上部病変
病態	
B1	狭窄・穿通性病変なしの炎症性病変
B2	狭窄性病変
B3	穿通性病変
P	肛門周囲病変あり(痔瘻、肛門管潰瘍、膿瘍を伴うもののみ)

4. 重症度分類

Weighted Pediatric Crohn's Disease Activity Index (wPCDAI)

項目	スコア
腹痛	なし 0
	軽度：短時間の腹痛であり、活動を制限しない 10
	中等度/重度：連日で長く続いたり、活動の制限につながったり、就眠後におきたりする 20
患者行動/全身状態	調子よく、行動制限はなし 0
	年齢相応の行動が通常より制限されることがある 10
	状態不良でしばしば行動制限あり 20
便(1日当たり)	0~1回の水様便、血が混じらない 0
	少量の血が混じる、2回までの軟便。もしくは2~5回の水様便 7.5
	明らかな出血。もしくは6回以上の水様便または就眠後の下痢 15
赤血球沈降速度(mm/h)	<20 0
	20~50 7.5
	>50 15

項目	スコア
アルブミン(g/dL)	≥3.5 0
	3.1~3.4 10
	≤3.0 20
体重の推移	体重増加、もしくは意図しての体重の不変/減少 0
	意図していない体重の不変 1~9%の体重減少 5
	10%以上の体重減少 10
肛門周囲病変	なし/無症候性皮垂のみ 0
	排膿が乏しく、圧痛のない1~2個の無痛性瘻孔がある 7.5
	排膿、圧痛もしくは膿瘍を伴う活動性瘻孔がある 15
腸管外合併症(この1週間で38.5℃以上の発熱が3日以上、関節炎、虹彩炎、結節性紅斑、壊疽性膿皮症)	なし 0
	腸管外合併症が1つ以上 10

寛解<10、軽症=10~27.5、中等度=30~37.5、重症=40~125

5. 成長障害

クローン病の主な症状は、腹痛、下痢、体重減少、発熱などであるが、小児にとって重要な症状の1つが成長障害である。小児期発症クローン病の初発時には7.6%に成長障害を認めるとの報告がある。成長障害は特に男子に多くみられると報告されている。また、消化器症状はなく成長障害が唯一の症状であることもある。クローン病の診断時や経過中における成長障害の原因として、栄養摂取量の低下、消化吸収不良、炎症性サイトカイン高値、さらにステロイド薬による副作用などが考えられている。表3に成長障害が疑われた場合の評価項目について示した。成長障害が疑われた場合には、まず成長曲線や成長速度曲線を作成し、両親の身長から最終身長を予測する。必要に応じて血液検査や骨年齢を確認するが、成長障害を認めた場合には、小児科医または小児内分泌専門医にコンサルトすることが望ましい。本項末尾に成長曲線(男女)、成長速度曲線(男女)を添付した。

図1 成長曲線(男女)

日本小児内分泌学会ホームページ参照

(http://jspe.umin.jp/medical/chart_dl.html)

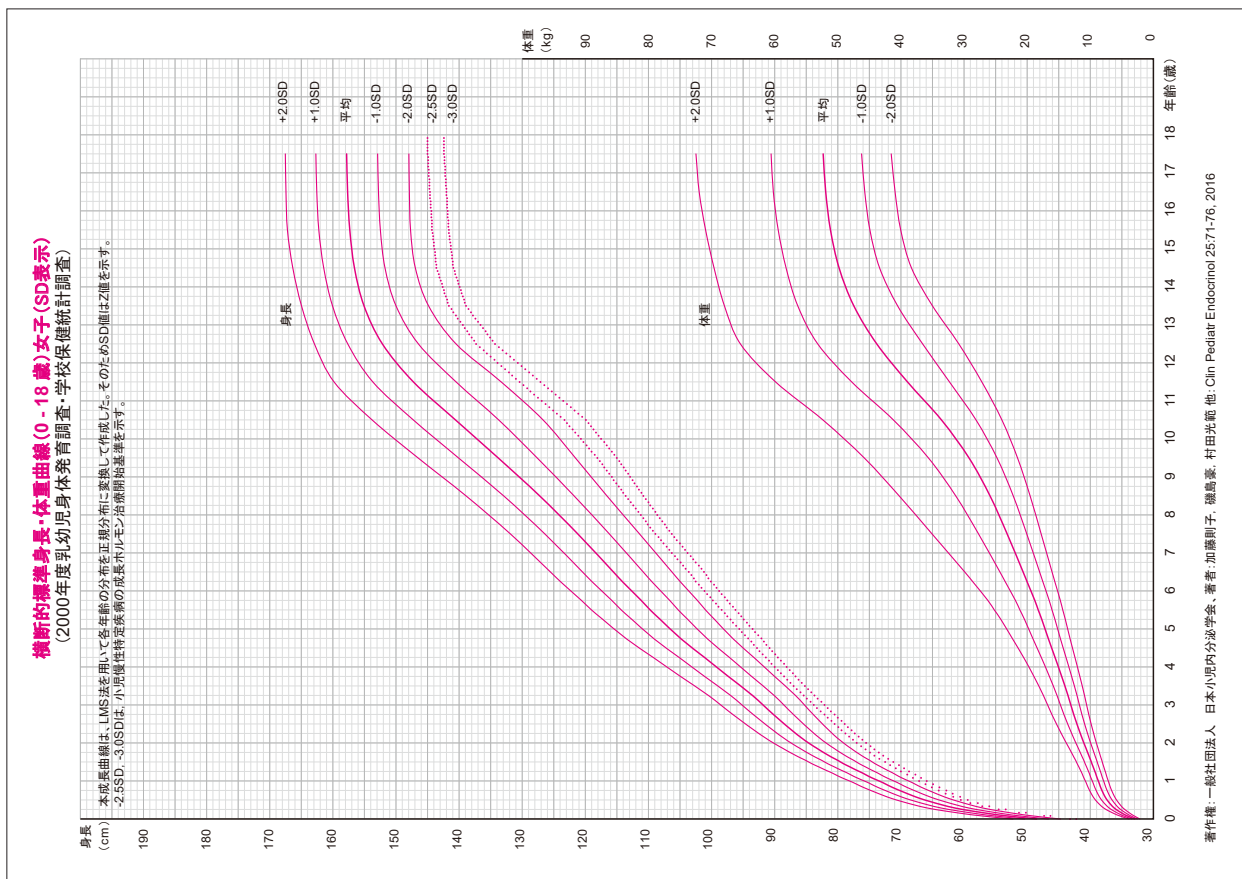
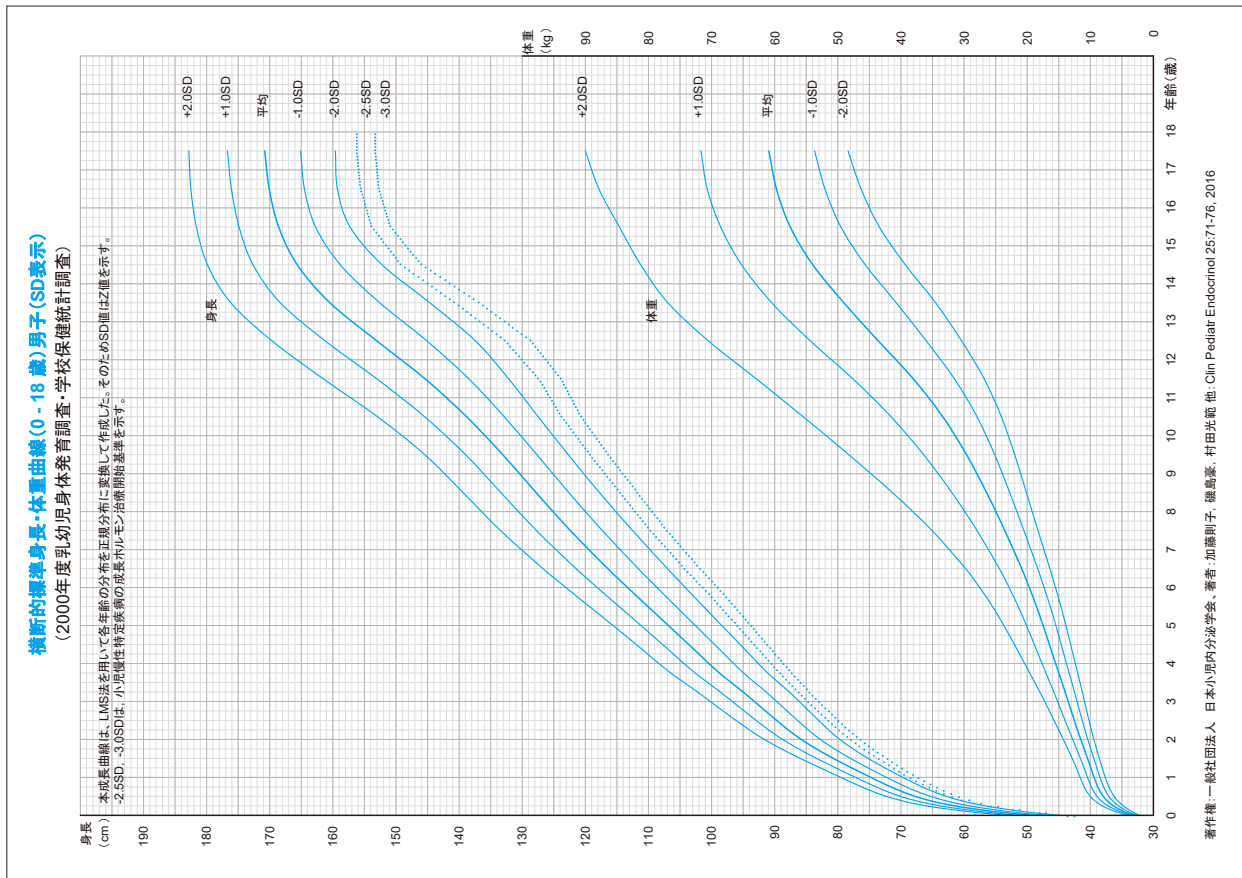
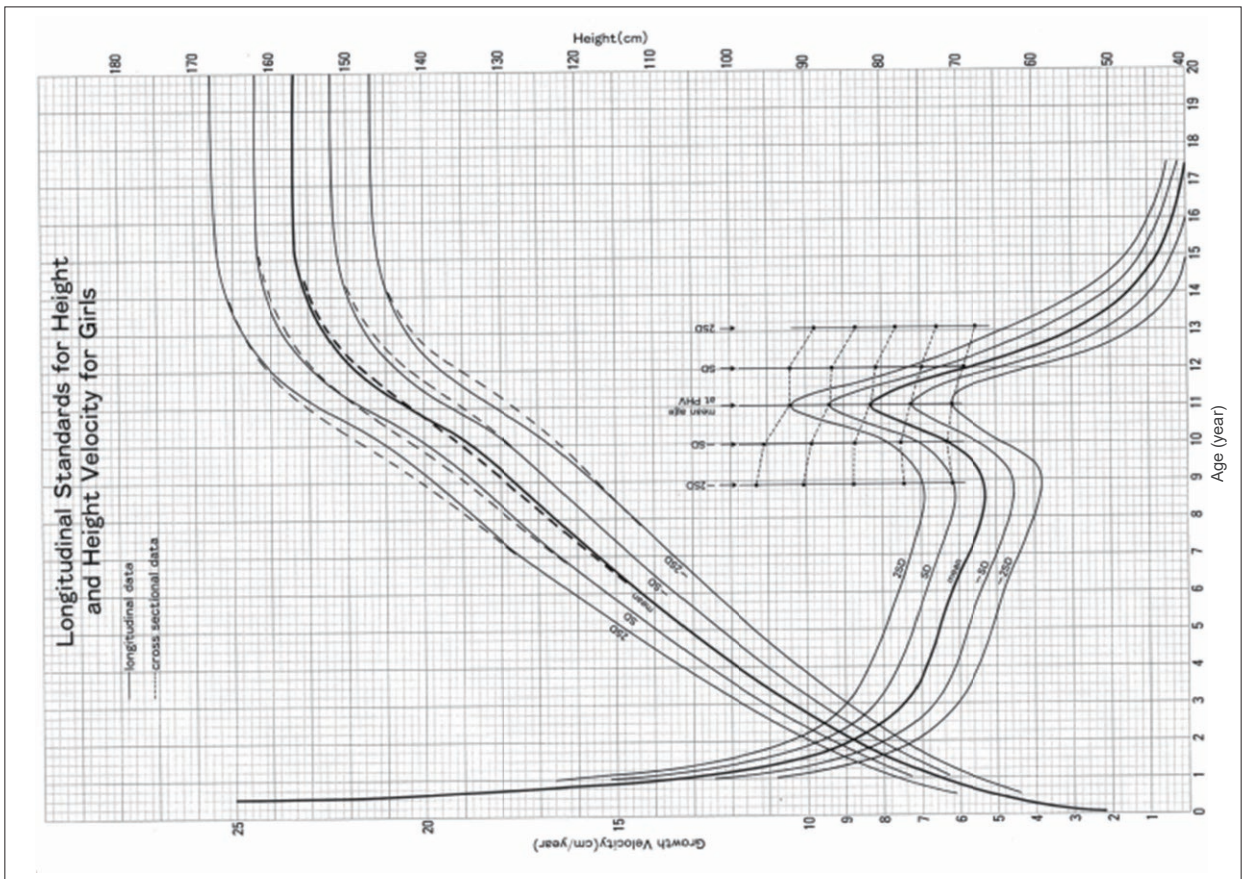
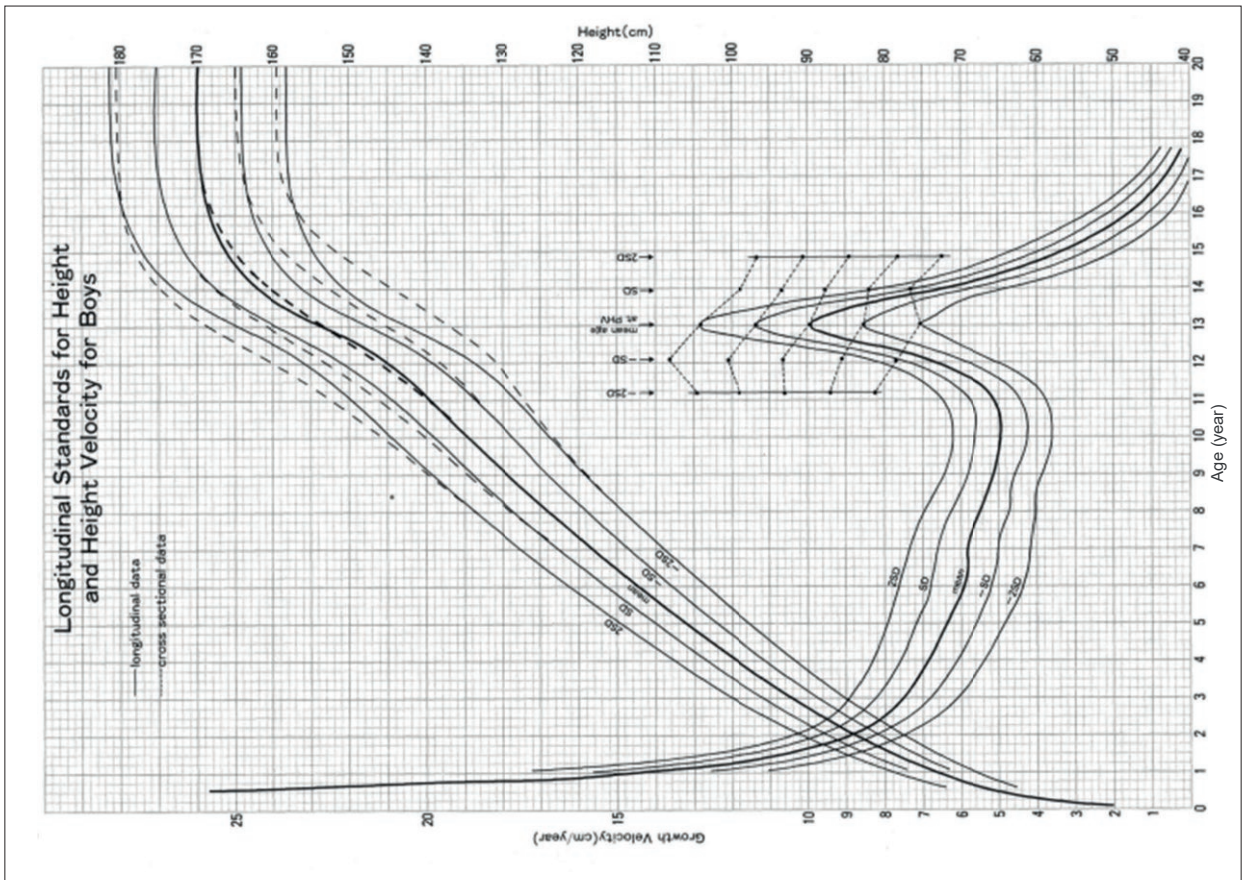


図2 成長速度曲線 (男女)

Suwa S, et al. Longitudinal Standards for Height and Height Velocity for Japanese Children from Birth to Maturity. Clin Pediatr Endocrinol 1992; 1 (1) : 5-13.から許諾を得て掲載



1. 超早期発症型炎症性腸疾患の特徴

超早期発症型炎症性腸疾患 (very early-onset inflammatory bowel disease: VEO-IBD) は6歳未満で発症・診断されたIBDと定義され、さらに2歳未満発症の infantile-onset IBDや新生児期(日齢28まで)に発症する neonatal IBDに分類される。VEO-IBDは小児期発症IBDの5~15%を占めると報告されている。本邦の全国調査では、2011年から2016年までの5年間で225例の VEO-IBD症例が報告されている。同文献におけるアンケート回収率などから、年間40例前後の VEO-IBD患者が発症しているものと推測される。

臨床的特徴については、国内単施設報告においてはクローン病様の所見を呈する症例が約2/3を占め、とくにその頻度は2歳未満発症例で多かった。罹患範囲では大腸に局限した病変を占める症例が多かったほか、欧米諸国と異なり肛門病変を認める頻度が高い。潰瘍性大腸炎に類似した内視鏡像を示す症例では全大腸炎を呈する症例が多いと報告されている。VEO-IBDでは、大腸に局限した病変を認める症例であっても、経過中に病変が拡大しクローン病様の所見が明らかになってくる症例も少なくない。内視鏡や生検所見を含めた臨床像でクローン病と潰瘍性大腸炎を鑑別することが困難な inflammatory bowel disease unclassified (IBDU) も VEO-IBDでは多いとされている。潰瘍性大腸炎もしくはクローン病に類似した所見を呈する症例では、それぞれの疾患に準じて治療を行うことが一般的と思われるが、経過中にその所見が変化する可能性に留意し、慎重に経過を見ることが重要である。

2. 超早期発症型炎症性腸疾患の診断

VEO-IBDが疑われる患者では、内視鏡検査による病理所見、罹患範囲、活動度を含めた評価、便中カルプロテクチンを含めたバイオマーカー測定を行う。病理検査では、肉眼的炎症所見の認められない部位からも類上皮肉芽腫やアポトシス像が散見されることが少なくないため、所見の有無にかかわらず生検を行うことが望ましい。詳細な罹患範囲の把握のために、全消化管の画像評価は欠かせないが、低年齢症例に対する消化管内視鏡検査は経験豊富な施設へ相談の上、実施することが望ましい。また、IBDとしての評価に加えて、次項の monogenic IBDの診断手順を進めることが重要である。Monogenic IBDの診断が確定とならない症例では、年長例の潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準に準じて診断を行う。症例によっては、当初は潰瘍性大腸炎・クローン病いずれにも診断し難いIBDUとして発症し、経時的にクローン病・もしくは潰瘍性大腸炎に典型的な所見を認めることもある。診断にあたっては、二次性乳糖不耐症、リンパ濾胞増殖症、新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症、好酸球性消化管疾患、消化管感染症 (*H. pylori*感染

症、クロストリディオイデス・ディフィシル腸炎、腸結核、抗酸菌感染症を含む)、薬剤性腸炎、放射線性腸炎、IgA血管炎、痔瘻・肛門周囲膿瘍・直腸腔瘻などを鑑別することが重要である。

3. Monogenic IBDの特徴

VEO-IBD患者が年長発症のIBD患者と異なる臨床像を呈する一因として、発症に関与する遺伝学的素因の影響が強いことが想定されている。近年、発症に環境要因がほぼ関与せず、単一遺伝子異常を背景にメンデル遺伝型の発症形式を取る特異なIBD症例が存在することが認識されるようになり、monogenic IBDと呼ばれるようになった。Monogenic IBDで遺伝子異常を有している場合、原則として高い確率で腸炎を発症する(浸透率が高い)。Monogenic IBD症例のシステマティックレビューでは約2/3の症例がVEO-IBDであったと報告されている一方、20歳以上の成人期に発症したと報告される症例も散見される。

これまでに75以上の遺伝子がmonogenic IBD原因遺伝子として記載されているが、その多くが以下のいずれかの機能に影響を与えるものとされる。(1) 腸管上皮のバリア機能、(2) 好中球機能を含めた粘膜防御機構の破綻、(3) 免疫調節異常、(4) 自己炎症や自然免疫応答の異常、(5) 獲得免疫の異常、などであり、多くの病態で免疫機能の異常が腸炎の発症に関与している。

4. Monogenic IBDを疑うべき臨床徴候

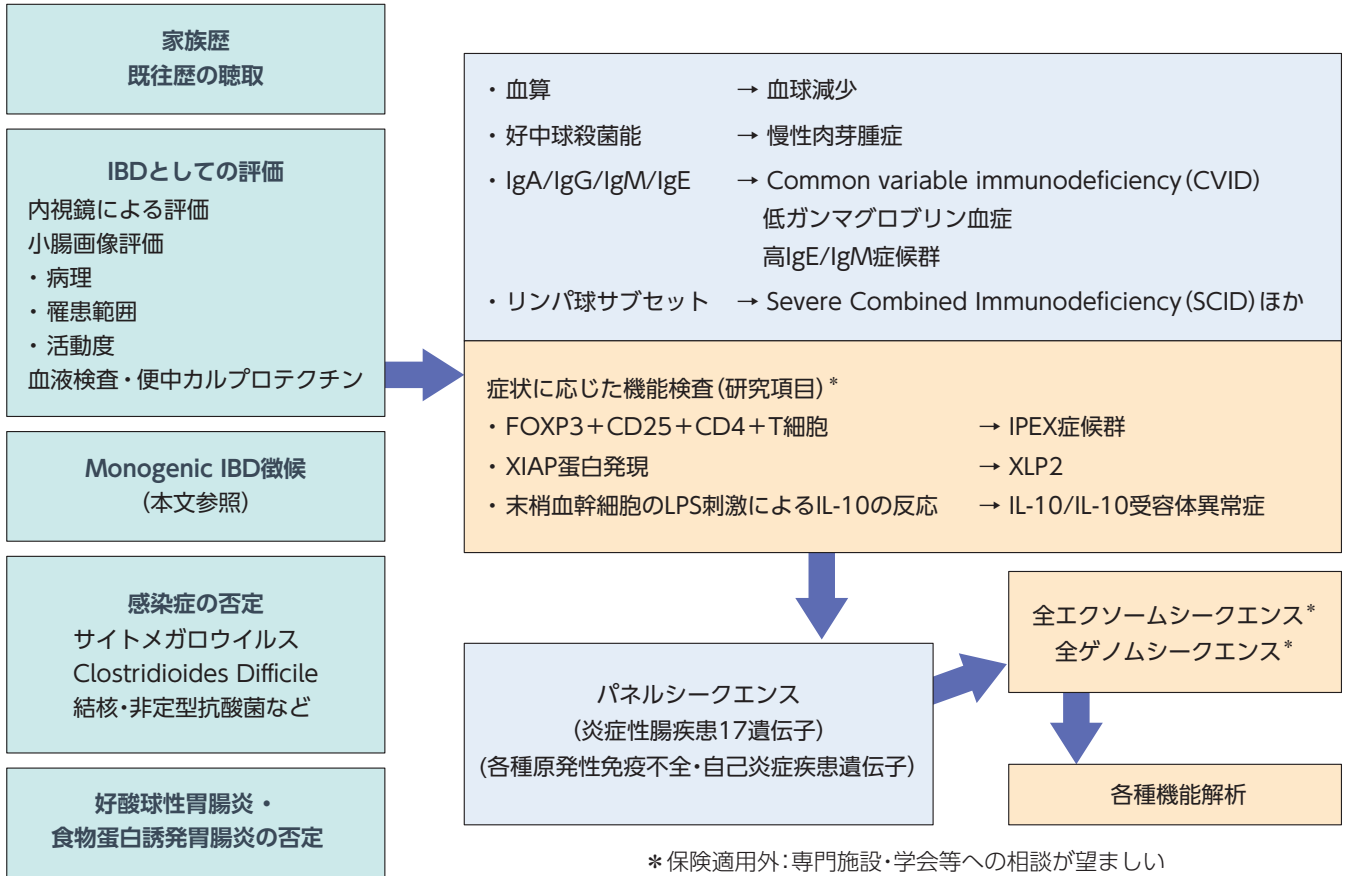
Monogenic IBDを疑う症候としては、若年発症 (young age onset) に加え家族内発症 (multiple family members)、自己免疫性疾患合併 (autoimmunity)、発育不良 (thriving failure)、治療抵抗性 (treatment with medication fails)、内分泌疾患合併 (endocrine concerns)、易感染性 (recurrent infections)、重篤な肛門病変 (severe perianal disease)、血球貪食症候群の合併 (macrophage activation syndrome)、腸管の多発閉塞・狭窄 (obstruction and atresia of the intestine)、皮疹・歯牙・毛髪異常 (skin lesions, dental and hair abnormalities)、リンパ腫合併などの悪性腫瘍合併 (tumors) が挙げられ、その頭文字をとって“Young age MATTERS MOST”と呼ばれる。VEO-IBD症例は若年発症患者として常にmonogenic IBDの可能性を考慮すべき一群である。その他、年長例でも家族歴に加えて上記の症状がある難治例ではmonogenic IBDのスクリーニングを検討する。

5. Monogenic IBDの診断手順(図)

臨床症状よりmonogenic IBDが疑われる患者では、血液検査においては、易感染性などの免疫不全症状の有無にかかわらず、リンパ球サブセット・免疫グロブ

リンなどの免疫学的異常の有無を確認する。予防接種が行われている患者においては、抗体獲得が期待されるウイルスの特異抗体が産生されているかどうかも確認すると良い。ただし、免疫学的検査の一部は保険適用外となっている他、研究機関に依頼すべき項目も存在する。免疫不全症の専門診療施設などと相談しながら検査項目を取捨選択されることが望ましい。免疫学的検査に異常を認める場合や、治療抵抗性で通常のIBDとは異なる経過を取る場合などには、かずさ遺伝子検査室が受託している保険適用による遺伝子パネル検査(原発性免疫不全症遺伝子検査において、炎症性腸疾患パネルを選択)を行い、病的意義のあるバリエーションが認められればmonogenic IBDと診断される。ただし、このパネルに含まれる遺伝子は、これまでに報告されるmonogenic IBD遺伝子のうちごく一部(2024年1月現在では17遺伝子：表)にとどまることに注意が必要である。腸管外合併症から他の免疫疾患の合併が疑われる場合には、免疫疾患の遺伝子パネル検査により診断ができる可能性があるが、遺伝学的パネル検査は原則として生涯1パネルのみ(真に必要な場合のみ2パネルまで)保険適用とされており、検査提出前に十分に精査を行い、いずれの検査を提出すべきか検討することが望まれる。検査を提出することができるのは遺伝カウンセリング体制が整った施設に限定される。かずさ遺伝子検査室が検査を受託しており、検査契約を締結した後に検査提出が可能となる。アレル頻度0.01以下のレアバリエーションを対象に、病的意義の有無についての情報を記載した報告書が返信される。

Monogenic IBDの診断手順のフローチャート



炎症性腸疾患パネル17遺伝子

対象遺伝子	主な 遺伝形式	臨床像	対象遺伝子	主な 遺伝形式	臨床像
<i>IL10</i>	AR	新生児期発症・乳児湿疹難治の 肛門病変・関節病変リンパ腫合併	<i>XIAP</i>	XL	血球貪食症候群合併・肝脾腫・ クローン病様腸炎
<i>IL10RA</i>	AR		<i>CYBA</i>	AR	
<i>IL10RB</i>	AR		<i>CYBB</i>	XL	
<i>NFAT5</i>	AD	結腸リンパ濾胞増生・ IgGサブクラス欠損	<i>NCF2</i>	AR	細菌・真菌感染合併・ 肉芽腫性腸炎
<i>TGFB1</i>	AR	中枢神経奇形・肛門病変	<i>NCF4</i>	AR	
<i>RIPK1</i>	AR	多関節炎・免疫不全症・肝脾腫・ 皮膚炎	<i>TNFAIP3</i>	AD	腸管ベーチェット病様腸炎・ 自己免疫性疾患
<i>FOXP3</i>	XL	分泌性下痢・内分泌疾患・ 自己免疫疾患合併	<i>WAS</i>	XL	血小板減少・難治性湿疹・ 免疫不全症
<i>IL2RA</i>	AR				
<i>CTLA4</i>	AD				
<i>LRBA</i>	AR				

研究代表者：久松 理一（杏林大学医学部 消化器内科学）

【診断基準】

責任者：平井 郁仁（福岡大学医学部消化器内科学講座）
共同研究者：芦塚 伸也（福岡大学医学部消化器内科学講座）
 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）
 飯島 英樹（大阪警察病院 消化器内科）
 石毛 崇（群馬大学大学院医学系研究科 小児科学）
 江崎 幹宏（佐賀大学医学部内科学講座 消化器内科）
 小金井 一隆（横浜市立市民病院 炎症性腸疾患科）
 田邊 寛（福岡大学筑紫病院 病理部）
 長沼 誠（関西医科大学 内科学第三講座）
 馬場 重樹（滋賀医科大学医学部附属病院 光学医療診療部）
 東 大二郎（福岡大学筑紫病院 外科）
 久部 高司（福岡大学筑紫病院 消化器内科）
 平岡 佐規子（岡山大学病院 炎症性腸疾患センター）
 藤井 俊光（東京医科歯科大学 消化器内科）
 松本 主之（岩手医科大学内科学講座消化器内科分野）
 渡辺 憲治（富山大学 炎症性腸疾患内科）

【治療指針】

統括責任者(内科)：中村 志郎（大阪医科薬科大学 第二内科）
統括責任者(外科)：小金井 一隆（横浜市立市民病院 炎症性腸疾患科）

令和5年度潰瘍性大腸炎・クローン病治療指針総論作成委員

総論作成責任者：中村 志郎（大阪医科薬科大学 第二内科）
総論作成担当者：長沼 誠（関西医科大学 内科学第三講座）
 渡辺 憲治（富山大学 炎症性腸疾患内科）

確認担当者：各治療指針作成委員

令和5年度潰瘍性大腸炎治療指針作成委員

責任者：長沼 誠 (関西医科大学 内科学第三講座)

共同研究者：秋山 慎太郎 (筑波大学消化器内科)

虻川 大樹 (宮城県立こども病院 総合診療科・消化器科)

石原 俊治 (島根大学医学部内科学講座(内科学第二))

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)

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)

加藤 順 (千葉大学大学院医学研究院 消化器内科)

小金井 一隆 (横浜市立市民病院 炎症性腸疾患科)

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)

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)

志賀 永嗣 (東北大学消化器内科)

仲瀬 裕志 (札幌医科大学医学部 消化器内科学講座)

中村 志郎 (大阪医科薬科大学 第二内科)

中村 正直 (名古屋大学光学医療診療部)

深田 憲将 (関西医科大学 内科学第三講座)

松浦 稔 (杏林大学医学部 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)

水落 建輝 (久留米大学医学部 小児科)

横山 薫 (北里大学医学部 消化器内科)

令和5年度クローン病治療指針作成委員

責任者：渡辺 憲治 (富山大学 炎症性腸疾患内科)

共同研究者：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)

井上 幹大 (藤田医科大学 小児外科)

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)

江崎 幹宏 (佐賀大学医学部内科学講座 消化器内科)

柿本 一城 (大阪医科薬科大学 第二内科)

小金井 一隆 (横浜市立市民病院 炎症性腸疾患科)

清水 泰岳 (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)

高木 智久 (京都府立医科大学 消化器内科学)

竹内 健 (辻仲病院 柏の葉 消化器内科・IBD センター)

仲瀬 裕志 (札幌医科大学医学部 消化器内科学講座)

長堀 正和 (東京医科歯科大学病院 臨床試験管理センター)

中村 志郎 (大阪医科薬科大学 第二内科)

西田 淳史 (滋賀医科大学 消化器内科)

東 大二郎 (福岡大学筑紫病院 外科)

細見 周平 (大阪公立大学 消化器内科学)

平井 郁仁 (福岡大学医学部消化器内科学講座)

平岡 佐規子 (岡山大学病院 炎症性腸疾患センター)

三上 洋平 (慶應義塾大学医学部 消化器内科)

令和5年度潰瘍性大腸炎、クローン病外科治療指針作成委員

- 責任者**：小金井 一隆（横浜市立市民病院 炎症性腸疾患科）
- 共同研究者**：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）
池内 浩基（兵庫医科大学 消化器外科学講座 炎症性腸疾患外科）
石原 聡一郎（東京大学医学部 腫瘍外科）
板橋 道朗（東京女子医科大学 外科学講座 炎症性腸疾患外科学分野）
井上 幹大（藤田医科大学 小児外科）
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）
大北 喜基（三重大学医学部 消化管・小児外科）
木村 英明（横浜市立大学附属市民総合医療センター 炎症性腸疾患センター）
小山 文一（奈良県立医科大学 中央内視鏡部）
杉田 昭（横浜市立市民病院 炎症性腸疾患科）
高橋 賢一（東北労災病院 大腸肛門外科）
辰巳 健志（横浜市立市民病院 炎症性腸疾患科）
長沼 誠（関西医科大学 内科学第三講座）
中埜 廣樹（なかの外科クリニック 院長）
中村 志郎（大阪医科薬科大学 第二内科）
中山 吾郎（名古屋大学附属病院 炎症性腸疾患センター）
根津 理一郎（大阪中央病院 外科）
東 大二郎（福岡大学筑紫病院 外科）
平井 郁仁（福岡大学医学部消化器内科学講座）
藤井 久雄（吉田病院）
二見 喜太郎（松寿会 松永病院 外科）
舟山 裕士（仙台赤十字病院 外科）
水島 恒和（大阪警察病院 消化器外科）
渡谷 祐介（広島大学大学院 医系科学研究科 外科学）
渡辺 和宏（東北大学医学部 消化器外科）
渡辺 憲治（富山大学 炎症性腸疾患内科）

令和5年度小児炎症性腸疾患治療指針作成委員

- 総括責任者(小児)**：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）
- UC班責任者**：水落 建輝（久留米大学医学部 小児科）
- CD班責任者**：清水 泰岳（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）
- (トランジション)**：熊谷 秀規（自治医科大学 小児科）
- (ワクチン)**：虻川 大樹（宮城県立こども病院 総合診療科・消化器科）
石毛 崇（群馬大学大学院 医学系研究科 小児科学）
井上 幹大（藤田医科大学 小児外科）
岩間 達（埼玉県立小児医療センター 消化器・肝臓科）
梶 恵美里（大阪医科薬科大学 小児科）
工藤 孝広（順天堂大学医学部 小児科）
国崎 玲子（横浜市立大学附属市民総合医療センター 炎症性腸疾患センター）
齋藤 武（千葉県こども病院 小児外科）
清水 俊明（順天堂大学 小児科）
長沼 誠（関西医科大学 内科学第三講座）
中村 志郎（大阪医科薬科大学 第二内科）
萩原 真一郎（大阪母子医療センター 消化器・内分泌科）
渡辺 憲治（富山大学 炎症性腸疾患内科）

腸管外合併症治療指針作成委員

総括責任者：松浦 稔（杏林大学医学部 消化器内科学）

関節痛・脊椎関節炎

責任者：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）
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）
岸本 暢将（杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科学）
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）

皮膚

責任者：松浦 稔（杏林大学医学部 消化器内科学）
樋口 哲也（東邦大学医療センター佐倉病院 皮膚科）
平井 郁仁（福岡大学医学部消化器内科学講座）
松岡 克善（東邦大学医療センター佐倉病院 消化器内科）

眼

責任者：松浦 稔（杏林大学医学部 消化器内科学）
慶野 博（杏林大学医学部 眼科学）

血栓塞栓症

責任者：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）
上野 伸展（旭川医科大学病院 総合診療部）
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）
渡辺 憲治（富山大学 炎症性腸疾患内科）

原発性硬化性胆管炎・膵炎

責任者：新崎 信一郎（兵庫医科大学医学部 消化器内科学講座）
虻川 大樹（宮城県立こども病院 総合診療科・消化器科）
長沼 誠（関西医科大学 内科学第三講座）

血管炎

責任者：高木 智久（京都府立医科大学 消化器内科学）
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）

小児炎症性腸疾患の診断における留意事項作成委員

総括責任者：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）

責任者：工藤 孝広 （順天堂大学医学部 小児科）

共同研究者：芦塚 伸也 （福岡大学医学部消化器内科学講座）

岩間 達 （埼玉県立小児医療センター 消化器・肝臓科）

清水 俊明 （順天堂大学医学部 小児科）

萩原 真一郎 （大阪母子医療センター 消化器・内分泌科）

平井 郁仁 （福岡大学医学部消化器内科学講座）

渡辺 憲治 （富山大学 炎症性腸疾患内科）

超早期発症型炎症性腸疾患・Monogenic IBD診断の手引き作成委員

総括責任者：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）

責任者：石毛 崇 （群馬大学大学院 医学系研究科 小児科学）

共同研究者：芦塚 伸也 （福岡大学医学部消化器内科学講座）

清水 俊明 （順天堂大学医学部 小児科）

竹内 一朗 （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）

南部 隆亮 （埼玉県立小児医療センター 消化器・肝臓科）

平井 郁仁 （福岡大学医学部消化器内科学講座）

渡辺 憲治 （富山大学 炎症性腸疾患内科）

※診断基準・治療指針作成にあたり、多大なご協力をいただきました内科・外科・小児科の多くの先生方に
あらためて御礼申し上げます。

潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針

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」(久松班)

令和5年度分担研究報告書

令和6年3月作成

