

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。

平成30年度改訂の要点と解説

1. 抗TNF- α 抗体製剤の経腸栄養療法併用効果

インフリキシマブやアダリムマブで治療するクローン病患者の寛解導入と寛解維持について、成分栄養剤を中心とする経腸栄養療法の併用効果が、近年本邦において多数の施設で検討^{1-7,9)}されている。寛解導入について、インフリキシマブ5mg/kgの3回投与16週後の有効率が、炎症型の成分栄養剤1日900kcal併用群で非併用群に比べ有意に改善することが、後向きの検討で報告¹⁾され、また、インフリキシマブ5mg/kgの8週毎投与中に生じた二次無効例に対し、10mg/kg増量時に増量のみ群と成分栄養剤1日900-1200kcalの併用群の前向きランダム化比較試験で検討され、併用例で寛解導入および寛解維持において優越性の傾向が示された⁷⁾。寛解維持について、前向きの検討^{2,9)}では、経腸栄養剤の併用による有意な改善は示されなかったが、4つの後向きの検討³⁻⁶⁾では、経腸栄養剤1日600~900kcal以上の併用が、抗TNF- α 抗体製剤の二次無効を有意に低下させることが報告された¹⁻⁶⁾。更にインフリキシマブに関する本邦の4研究342例をまとめたメタ解析でも、インフリキシマブ単独治療に比べ経腸栄養療法の併用は、寛解導入および寛解維持療法に優れていることが示されている⁸⁾。

Ⅲ. 寛解維持療法に追記した。

<参考文献>

1. Tanaka T, et al. J Gastroenterol Hepatol. 2006;21:1143-1149.
2. Yamamoto T, et al. J Gastroenterol. 2010;45:24-29.
3. Sazuka S, et al. Eur J Clin Nutr. 2012;66:1219-1223.
4. Hirai F, et al. Dig Dis Sci. 2013;58:1329-1334.
5. Kamata N, et al. Dig Dis Sci. 2015;60:1382-1388.
6. Sugita N, et al. J Gastroenterol Hepatol. 2018;33:631-637.
7. Hisamatu T, et al. Intest Res. 2018;16:494-498.
8. Nguyen DL, et al. Therap Adv Gastroenterol. 2015;8:168-175.
9. Hirai F, et al. J Gastroenterol Hepatol. 2019 Jun 34(1):132-139. doi:10.1111/jgh.14361.

I. 治療原則

未だクローン病を完治させる治療法はない。治療の目的はクローン病の活動性をコントロールし、患者のQOLを高めることにある。また、狭窄や瘻孔形成などの合併症は、患者QOLに影響するので、その治療や予防が重要である。最近の治療法の進歩により内視鏡的寛解も期待できるようになってきた。治療にあたっては患者にクローン病がどのような病気であるかをよく説明し、患者個々の社会的背景や環境を十分に考慮した上で、医師が治療法を選択し、エビデンスとともに患者に提示して話し合い決定する。治療法の決定には、重症度が重要であるが、重症度は活動度、合併症、疾患パターン(炎症型、狭窄型、瘻孔型)と炎症度合いを加味して決定される。さらに、寛解期であっても継続的に治療を行うことが重要である。また、発症早期や再発早期に積極的に治療を行うことは重要と考えられている。

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、強い合併症(狭窄、膿瘍、瘻孔など)では外科治療の適応の検討が重要である。

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の適切なタイミングでの外科治療が有用であるが、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。

また、強い免疫抑制を伴う治療の重複使用においては、ニューモシスチス肺炎をはじめとする日和見感染症のリスクを考慮し、ST合剤の予防投与などの検討も含め慎重に行う(特に高齢者や免疫抑制の強い患者)。

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が考慮される。このため抗TNF- α 抗体療法の導入に際しても、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の示す“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(改訂版)”に基づいた医療的対応が必要である。

※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)、アザチオプリン、6-MP、抗TNF- α 抗体製剤(インフリキシマブ・アダリムマブ)、抗IL-12/23抗体製剤(ウステキヌマブ)が該当する。

抗TNF- α 抗体製剤治療や抗IL-12/23抗体製剤では結核併発のリスクが報告されており、本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本剤開始3週間前からINH（原則300mg/日）を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。

患者が悪性疾患を併発した場合、原則としてチオプリン製剤・抗TNF- α 抗体製剤・抗IL-12/23抗体製剤は、悪性疾患の治療終了までは中止することを検討する。また、これらの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、その薬剤の必要性和悪性疾患再発への影響を十分に検討し適応を判断する。

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で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まで保険適応]、大腸型ではサラゾピリン®錠 [4gまで保険適応]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、中止する際には用量を漸減する。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

●薬物療法を中心とする場合

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（シプロキサン®）（*）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とく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）程度併用するものひとつの方法である。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。アザチオプリンのかわりに6-MP（ロイケリン®）（*）を用いることも出来る。

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®）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時間あたり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週間ごと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。

インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブいずれも投与中に効果が減弱することがある（次回注射時までには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。また、他の生物学的製剤へ変更することもひとつの方法である。

●栄養療法を中心とする場合

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。但し、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十二指腸～空腸に投与するが経口法でも良い。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あたり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良い。

成分栄養剤を用いる場合には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。

●血球成分除去療法の併用

栄養療法及び既存の薬物療法が無効又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。

●薬物療法を中心とする場合

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静脈投与(プレドニゾロン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あるいはウステキヌマブの投与を考慮する。

●栄養療法を中心とする場合

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、高度の肛門部病変などを有する場合や通常の経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ない場合は、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病変を合併した患者、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、腸管病変の他肛門部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.肛門部病変に対する治療

腸管病変の活動性を鎮め寛解導入すべく、内科的治療に努める。外科医・肛門科との連携の下に病態を把握し治療法を選択する。痔瘻・肛門周囲膿瘍に対しては、必要に応じてドレナージなどを行い、さらにメトロニダゾール(*)や抗菌剤・抗生物質等で治療する。インフリキシマブ・アダリムマブによる治療は、上記により膿瘍がコントロールされたことを画像検査で確認したうえで考慮する。裂肛、肛門潰瘍に対しては腸管病変に準じた内科的治療を選択する。肛門狭窄については、経肛門的拡張術を考慮する。難治例に関しては、専門の外科医・肛門科などの専門医との連携が望ましい。

Ⅴ.狭窄の治療

内視鏡が到達可能な箇所通過障害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。改善がみられたら定期的に狭窄の程度をチェックして、本法を繰り返す。穿孔や出血などの偶発症には十分注意し、無効な場合は外科手術を考慮する。

Ⅵ.外科手術後の再発予防

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

ル(*)は術後再発を予防する可能性が考慮され、インフリキシマブ、アダリムマブ、栄養療法は術後再発予防効果があるとする報告もあるが、現状では術後再発予防の治療法は確立されていない。内視鏡検査や小腸、注腸造影検査で病変再発が確認された場合には、一般的なクローン病の寛解導入療法に準じて治療する。

〈注1〉 寛解状態とは、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〉 サラゾピリン®に比較してペンタサ®の安全性は高いが、発疹、発熱、下痢、白血球減少、腎機能障害、肝機能障害などの副作用が報告されている。

〈注3〉 プレドニゾロンの長期投与は、骨粗鬆症などの副作用を発症させることがあるので、極力避けなければならない。

〈注4〉 アザチオプリンや6-MP(*)の副作用として、白血球減少、胃腸症状、腓炎、肝機能障害、脱毛などが起こり得る。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。

上記のような副作用は投与開始後早期に起こることがあるため、投与開始初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程度に応じて減量、または一時中止する。

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がNUDT15遺伝子多型と関連することが明らかとされている。平成31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遺伝子型を確認の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。現在は保険承認後の移行期であるため各施設において検査体制の整備が必要である。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。これらの副作用のリスクが低い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。

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	<0.05%	高(>50%)		
Cys/Cys	1.1%	必発	必発	服用を 回避

〈注5〉 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・ウスチキス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。

〈注6〉 メトロニダゾール(*)の副作用として、末梢神経障害、味覚障害、中枢神経障害(めまい、ふらつき)などがある。

〈注7〉 感染罹患歴および予防接種の接種歴を確認し、定期的あるいは任意接種のワクチンを適宜接種すべきである。ステロイド、免疫調節薬、生物学的製剤等の投与中は、生ワクチンの投与は原則禁忌となる。

(*) 現在保険適応には含まれていない。

平成30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・ウステキマブ</p> <p>栄養療法(経腸栄養療法)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成分栄養剤(エレンタール[®]) ・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>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応</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・ウステキマブ(通常治療抵抗例) <p>栄養療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経腸栄養療法 ・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・ウステキマ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	術後の再発予防
<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・ウステキマブ(インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキマブにより寛解導入例では選択可) <p>在宅経腸栄養療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・エレンタール[®]、ツインライン[®]等を第一選択として用いる <p>※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい</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><u>まず外科治療の適応を検討する</u> ドレナージやシートン法など</p> <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 ・裂肛、肛門潰瘍： 腸管病変に準じた内科的治療 ・肛門狭窄：経肛門的拡張術 	<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><u>寛解維持療法に準ずる</u> 薬物治療</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* <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>

*：現在保険適応には含まれていない

※(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。