

消化器疾患診療の最前線

13. クロウン病の標準的診断と治療

札幌東徳洲会病院
IBD(炎症性腸疾患)センター

部長 古川 滋

はじめに

クローン病の患者数は年々増加しており、大学病院や専門病院のみで診断治療をする時代ではなくなっている。しかし、この疾患は時として診断に難渋し、治療に抵抗性の事があるのも事実である。本稿では、クローン病の診断と治療について、内科的立場から治療指針や診療ガイドラインとともに記載したい。

【クローン病の診断基準・ガイドライン】

本邦においては「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班による診断基準・治療指針」および「クローン病診療ガイドライン」を日常診療の一助とすることができる。クローン病の診断基準は平成21年の改訂で、副所見である a) 消化管の広範囲に認める不整系～類円形潰瘍またはアフタ、b) 特徴的な肛門病変に並び c) 特徴的な胃十二指腸病変があげられ、副所見3つをすべて有するものは確診例と診断されることになった。これにより縦走潰瘍や敷石像を呈する前に、より早期の診断が可能となっている。平成26年度のクローン病治療指針を図に示す。治療原則として、「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ことが追記されている。

【クローン病の診断】

クローン病の病変は、あらゆる消化管に、全層性に、縦走の配列をもって炎症がおきる。小腸の潰瘍は腸間膜附着側に、大腸では結腸紐に沿ってみられる。さらにこの病変が進行すると狭窄、瘻孔、膿瘍を呈するようになる。

クローン病の診断において、難治性痔瘻、肛門周囲膿瘍、腫脹した肛門皮垂などの肛門病変が腸管症状に先行することが少なくない。これらを見たときにも積極的な画像評価が必要である。現在当院では

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)			
軽度～中等症	中等症～重症	重症 (病勢が重篤、高度の合併症を有する場合)	
薬物療法 ・5-ASA製剤 ペンタサ [®] 錠 サラゾピリン [®] 錠(大腸病変) 栄養療法(経腸栄養療法) 許容性があれば栄養療法 経腸栄養剤としては、 ・成分栄養剤(エレンタル [®]) ・消化態栄養剤(ツインライン [®] など) を第一選択として用いる。 ※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい。 ※効果不十分の場合は中等症～重症に準じる	薬物療法 ・経口ステロイド(プレドニゾン) ・抗菌剤(メロニダゾール [®] 、シプロキサ [®] など) ※ステロイド減量・離脱が困難な場合: アザチオプリン、6-MP* ※ステロイド・栄養療法が無効/不耐な場合: インフリキシマブ・アダリムマブ 栄養療法(経腸栄養療法) ・成分栄養剤(エレンタル [®]) ・消化態栄養剤(ツインライン [®] など) を第一選択として用いる。 ※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい 血球成分除去療法の併用 ・顆粒球吸着療法(アダカラム [®]) ※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	外科治療の適応を検討した上で以下の内科治療を行う 薬物療法 ・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(通常治療抵抗例) 栄養療法 ・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) ※合併症が改善すれば経腸栄養療法へ ※通過障害や膿瘍がない場合はインフリキシマブ・アダリムマブを併用してもよい	
寛解維持療法	肛門病変の治療	狭窄の治療	術後の再発予防
薬物療法 ・5-ASA製剤 ペンタサ [®] 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(インフリキシマブ・アダリムマブにより寛解導入例では選択可) 在宅経腸栄養療法 ・エレンタル [®] 、ツインライン [®] 等を第一選択として用いる。 ※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい。 ※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 ※: 現在保健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剤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を誤らない様に示す。	まず外科治療の適応を検討する ドレナージやシートン法など 内科治療を行う場合 ・痔瘻・肛門周囲膿瘍: メロニダゾール [®] 、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治療 ・肛門狭窄: 経肛門的拡張術	【狭窄】 ・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 【瘻孔】 ・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	寛解維持療法に準ずる薬物治療 ・5-ASA製剤 ペンタサ [®] 錠 サラゾピリン [®] 錠(大腸病変) ・アザチオプリン ・6-MP* 栄養療法 ・経腸栄養療法 ※薬物療法との併用も可

図 平成26年度クローン病治療指針(内科)「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成26年度分担研究報告書別冊より引用

クローン病の診断に際し、上下部内視鏡、バルーンアシスト小腸内視鏡、カプセル内視鏡、順行性および逆行性小腸造影、CTあるいはMR enteroclysisといったモダリティで評価を行っている。内視鏡は非常に優れた検査であるが、粘膜表面の観察であり、腸管壁全層の観察や周囲臓器との関係を捉えることはできない。複数の検査を組み合わせる必要がある。続いて各検査での注意点を記載する。

①上部内視鏡検査：竹の節状概観すなわち「噴門部から胃体部小彎にかけて2～4条の腫大した皺壁とその皺壁を横切る亀裂状の陥凹」と、ノッチ様陥凹すなわち「Kerckring襞上にみられる亀裂状糜爛あるいは切れ込み」といった特徴に注意を払う。これらは注意しないと見落としされがちな所見である。典型的なものを是非一度アトラス等でご確認いただきたい。

②小腸バルーン内視鏡検査：小腸はクローン病変の好発部位であるが、検査困難な部位でもある。バルーン内視鏡では直接の病変部観察が可能であり病理生検も施行できるが、狭窄や癒着の存在を念頭に置き、挿入困難な場合には無理をせず別のモダリティを用いる。

③小腸カプセル内視鏡検査：2012年、パテンシーカプセルの登場とともに、カプセル内視鏡がクローン病に対して保険適応拡大された。侵襲が低く、狭窄を呈していない早期のクローン病に対しては経過観察にも有用性が高い。

④小腸造影検査：クローン病の80%の症例は小腸病変を有する。レントゲン所見は各種内視鏡検査に比べると粘膜の評価に難しく思われ、施行医も減少にある。しかし内視鏡が通過できない狭窄の奥を評価することが可能であり、全体像の把握や経過の比較には、いまだ極めて有用な検査である。

⑤MR enteroclysis：いわゆる小腸MRIは、小腸造影検査のデメリットである被爆の問題がなく、腸管壁全層および周囲臓器への炎症の評価が可能である。欧米では小腸評価として施行されてきているが本邦ではまだ普及しておらず、施設内での調整や検査に対する知識が必要である。

⑥大腸内視鏡検査：クローン病は回盲部が好発部位であることから、可能な限り回腸も観察を行う。疑わしい症例において当院では引き続き回腸の逆行性造影を施行している。大腸の縦走潰瘍を認めた時には虚血性腸病変との鑑別が必要である。時に潰瘍性大腸炎とクローン病の鑑別が困難なindeterminate colitisの症例があり、前述の上部内視鏡や小腸の所見も参考とするが、経過観察によりいずれかの疾患の特徴的な所見が出現する場合がある。クローン病の病理生検に際して、診断基準の一つである非乾酪性類上皮細胞肉芽腫は、完成された潰瘍よりアフタからの検出率が高い。直腸や盲腸のアフタからは積極的な生検が必要である。

【クローン病の内科的治療】

適切な治療には適切な診断が必要である。前述の諸検査により病変の範囲と病勢を分類し、活動期および寛解維持に分けて治療指針に従って治療を行う。クローン病の主な内科治療としては栄養療法と薬物治療がある。

1. 栄養療法

本邦から2000年以前に80%を超える寛解導入効果を報告されており、寛解維持の効果もHalf EDとして報告されている。栄養療法には成分栄養剤あるいは消化態栄養剤を用いるが、味覚的にも煩雑性からも受容性は高くない。その際には半消化態栄養剤を用いることもある。一方でクローン病は吸収不良の病態も有しており、栄養剤の使用が臨床症状を改善させることがありうる。栄養療法においては長期の継続性も問題になる。医師のみならず看護師、薬剤師、栄養士といった医療スタッフが連携して患者教育を継続する必要がある。Half EDの上乗せ効果も期待して、当院では全例で初診時から経鼻経管を使用している。夜間栄養療法を積極的にお勧めしている。

2. クローン病における治療薬剤

免疫抑制を伴う薬剤の使用においては、感染症のリスク、特に結核やB型肝炎ウイルス再活性化のリスクに注意を払う必要がある。これについては各ガイドラインを精読頂きたい。

①5ASA 製剤：比較的安全性が高く、軽症から中等症の活動期および寛解期に使用される。小腸病変にはペンタサ[®]が、大腸病変に対してはサラゾピリン[®]も用いられる。5ASAによる抗炎症効果は強力ではない。治療効果が乏しい場合には以下の治療を行う。

②ステロイド製剤：中等症以上で使用される。感染合併では抗菌薬を併用する必要がある。寛解維持効果はなく、計画的に使用し、必ず減量中止する。

③免疫調節薬：ステロイド減量困難な場合と寛解維持に使用される。投与に際しては骨髄抑制と感染症には常に注意を払う必要があり、効果発現には3ヵ月程度の期間を要する。当科ではイムラン[®]25mgを開始して4週まで毎週血液検査を行い、維持投与量については白血球数4,000を目安に調整し、MCVと網状赤血球数も参考としている。

④生物学的製剤：既存治療抵抗性で中等症以上の症例に適応がある。各種感染症に対する十分な理解と知識が必要であり、軽症例で安易に投与すべき薬剤ではない。その一方で、難治と予想される場合すなわち、i 瘻孔・穿孔 ii 小腸の縦走潰瘍 iii 肛門周囲病変 iv 若年発症 v 喫煙者 などでは、早期の投与いわゆるTop Down治療も推奨されている。維持治療中に治療効果の減弱が生じるため、この防止に前述の免疫調整薬を併用する。

【クローン病の内視鏡的狭窄部拡張術】

これまでの治療にかかわらず、あるいは初診時から狭窄のある症例が存在する。クローン病の狭窄部に対しては、外科的治療の適応と内視鏡的拡張術の適応を検討する。内視鏡的治療適応は、i 線維性の狭窄である ii 通過障害がある iii 狭窄部が比較的短い iv 内視鏡が到達可能である v 潰瘍や瘻孔を伴わない といった条件が必要である。拡張術に際して当院ではT. T. S. (through-the scope)型のC. R. E. wireguided dilatation balloon (Boston scientific社)を用いている。ガストログラフィン造影で腸管を確認し、屈曲などにより付属のガイドワイヤーが狭窄部を超えにくい時には、柔らかなものに変更する。拡張時の疼痛をメルクマールにするため、鎮痛剤は使用を控えている。拡張術を施行したにかかわらず腸閉塞を来す場合には、手術を勧めている。

おわりに

クローン病の診療について、治療指針をもとに述べた。治療指針は目安であり、個々の患者によりきめ細やかな対応が必要である。潰瘍性大腸炎と診断されていたが、腸閉塞を来して緊急搬送された症例や、同様に小腸出血を来してクローン病と診断された症例もある。潰瘍性大腸炎という診断の際に、まずは上部内視鏡検査をご検討いただきたい。小腸検索で確定診断がつくクローン病がある。若年で肛門病変を繰り返す場合、下部内視鏡で潰瘍性大腸炎のようだが「何かおかしい」場合などでも一度専門医へご相談をいただきたい。

参考文献

- 1) 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成26年度分担研究報告書 別冊
- 2) 炎症性腸疾患2013 胃と腸2013;48(5):537-772.
- 3) 炎症性腸疾患 内科 2015;116(4):541-730.