

腸管ベーチェット病診療コンセンサス・ステートメント

(2013年9月1日改訂)

厚生労働科学研究（難治性疾患克服研究事業）

平成24年度

原因不明小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究班

（研究代表者 日比紀文 慶應義塾大学医学部消化器内科）

ベーチェット病に関する調査研究班

（研究代表者 石ヶ坪良明 横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科学）

腸管ベーチェット病診療コンセンサス・ステートメント (2013年9月1日 改訂)

平成 24 年度

原因不明小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究班

(研究代表者 日比紀文 慶應義塾大学医学部消化器内科)

ベーチェット病に関する調査研究班

(研究代表者 石ヶ坪良明 横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科学)

2012 年度 改訂版作成に当たって

2007 年当時の難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（日比班）がはじめて腸管ベーチェット病・単純性潰瘍の診療に関するコンセンサス・ステートメントの開発に着手し、その成果が報告された¹。そしてこれをもとにベーチェット病に関する調査研究班（石ヶ坪班）により 2009 年に腸管ベーチェット病診療ガイドライン平成 21 年度案 ～コンセンサス・ステートメントに基づく～が作成された²。その後、我が国での炎症性腸疾患における生物学的製剤（インフリキシマブ）の使用経験が増加するに従い、腸管ベーチェット病においてもその有効例が数多く報告されるようになってきている。同様の傾向は韓国などベーチェット病の発症率の高い諸外国でも認められており、今回の改訂では主に腸管ベーチェット病の治療におけるインフリキシマブの位置づけについて現在の治療の現状に沿うように、文献的資料と専門家によるコンセンサスにより作成した³。今回の改訂に際してはベーチェット病に関する調査研究班（石ヶ坪班）で行われた腸管ベーチェット病に対するインフリキシマブ治療の実態調査も参考資料として用いられた⁴。

2013 年度 改訂について

本邦における腸管ベーチェット病に対するアダリムマブの保険承認（2013 年 5 月）に伴い 2012 年度改訂版について改訂追記した。すなわち 2012 年度改訂においては国内外の文献と専門医師による治療の実態に基づきインフリキシマブを標準治療に位置付けた。本邦においてはアダリムマブの臨床試験が終了し保険承認されたため、記載にアダリムマブを追加した。なおインフリキシマブについては特殊型ベーチェット病を対象に臨床試験が行われている。

診断

1. 典型的には回盲部を中心に円形または類円形の深掘れの潰瘍⁵が内視鏡や X 線造影で確認され、ベーチェット病診断基準⁶の完全型あるいは不全型の条件を満たす。
2. 臨床所見から急性虫垂炎や感染性腸炎を否定できる。さらに臨床所見ならびに内

視鏡や X 線造影で、クローン病や腸結核、薬剤性腸炎などを鑑別できる。
上記 2 項目を満たす症例を腸管ベーチェット病と診断する。

重症度判定

重症度は、発熱や腸管外病変などの全身症状の有無、腹部所見（腹痛の程度、炎症性腫瘍や反跳痛の有無）、潰瘍の深さや腸管合併症（出血、狭窄、瘻孔など）の有無、炎症反応（CRP、白血球数、血沈）、貧血の程度などから総合的に判断する。

治療目標

腸管ベーチェット病の治療においては、腹部症状や腸管外症状の消失とともに可能な限り CRP の陰性化を目標とする。長期的には腸管機能障害への進展、頻回の外科手術を回避することが重要である。

治療

A. 標準治療

1. 腹痛、下痢、下血などの消化器症状および全身症状の強い場合、内視鏡や X 線造影で深掘れの潰瘍が確認された場合、寛解導入療法として副腎皮質ステロイド薬の投与を考慮する。プレドニゾロン換算 0.5 mg～1.0 mg/kg/day の初期投与量を 1～2 週間継続し、改善があれば週 5 mg ぐらいずつ漸減し可能な限り中止する。あるいは寛解導入療法としてアダリムマブを初回 160 mg、2 週後 80 mg、4 週後 40 mg を皮下注射し、有効例については隔週 40 mg の皮下注射で維持治療へ移行する（保険承認）。またインフリキシマブ 5 mg/kg を使用する場合は点滴静注で 0、2、6 週の 3 回投与を行う。有効例についてはその後 8 週毎の維持投与へ移行する（投与方法の詳細はクローン病に順ずる。保険未承認）。なお軽～中等症では 5-ASA 製剤が寛解導入に有効な場合がある。副腎皮質ステロイド、抗 TNF α 抗体、免疫調整薬を用いる場合には感染症ならびに悪性腫瘍のスクリーニングと使用後のモニタリングを行うべきである。
2. 症状が軽快した場合は、維持療法として 5-ASA 製剤やコルヒチンを使用してもよい。5-ASA 製剤の投与量はメサラジン 2.25 g～4.0 g/day、あるいはサラゾスルファピリジン 3～4 g/day とする。
3. 副腎皮質ステロイド薬や抗 TNF α 抗体治療による治療に抵抗する場合、ステロイド薬を漸減中に症状が再燃する場合はアザチオプリン（初期投与量として 25-50 mg/日）などの免疫調節薬^{*7}の投与を考慮する。アザチオプリンの使用にあたっては白血球減少症や肝機能障害などの副作用をモニタリングする必要がある。
4. 完全静脈栄養療法は発熱などの全身症状が強く、狭窄、瘻孔、出血などを伴う例、穿孔の危険が高いと判断される例、高度の口腔・上部消化管病変により継続して

経口摂取困難な例、薬物治療抵抗例などの急性期に短期間用いる。長期間のカテーテル留置は敗血症や血栓症のリスクになることも考慮すべきである。完全静脈栄養療法や絶食にて症状の改善が得られた例では経腸栄養療法への移行を考慮してもよい。

5. 成分栄養剤を用いた経腸栄養療法は寛解導入に有効な場合がある。とくに薬物治療抵抗例や重症度の高い例、狭窄など消化管障害の強い例で適応となる。なお経腸栄養療法を行う際には患者の受容性や QOL に配慮する。
6. 外科治療は内科治療で改善が期待できない病態に適応がある。高度の狭窄、穿孔、膿瘍形成、大量出血をきたす症例では絶対適応であり、内科的治療に抵抗する難治例、瘻孔の合併などにより著しく QOL が低下した症例は相対的適応となる。腸管切除を行う場合には、切除範囲が最小限となるようにする。
7. 術後再発の頻度は、とくに噴火口様の深い潰瘍病変を呈した症例と穿孔や瘻孔を合併した症例で高く、吻合部付近に好発する。術後再発予防に有効な治療法はいまだ確立されていないが、原病の再発率が高く複数回の外科治療の可能性があることを踏まえ、5-ASA 製剤、免疫調節薬、メトロニダゾール、抗 TNF α 抗体治療などの薬物療法や経腸栄養療法などの治療を考慮してもよい。
8. 眼病変を有するベーチェット病症例では眼科医と治療方針を調整すべきである。

B. オプション治療

* 潰瘍病変に対して内視鏡下エタノール散布が有効とする報告があり、特に薬物療法抵抗例では考慮しても良い。

* 関節炎（特に末梢性関節炎）を認める症例では抗リウマチ薬としての効果を期待して、メサラジンからスルファピリジンを成分にもつサラゾスルファピリジンへの変更を考慮してもよい。

補填

※1 Kobayashi K, Ueno F, Bito S, Iwao Y, Fukushima T, Hiwatashi N, Igarashi M, Iizuka BE, Matsuda T, Matsui T, Matsumoto T, Sugita A, Takeno M, Hibi T. Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's disease using a modified Delphi approach. J Gastroenterol. 42(9):737-45, 2007.

※2 石ヶ坪良明. 腸管ベーチェット病診療ガイドライン平成 21 年度案 ～コンセンサス・ステートメントに基づく～ 厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 ベーチェット病に関する調査研究(研究代表者 石ヶ坪良明)、平成 22 年 12 月

※3 文献的エビデンスはインフリキシマブによるものが多数を占めている。尚、日本では2012年度改訂の時点でアダリムマブの臨床試験が進行中であったが、腸管ベーチェット病に対して2013年5月に保険承認された。インフリキシマブについては特殊型ベーチェット病を対象に臨床試験が行われている（2013年9月1日追記変更）。

※4 石ヶ坪良明、岳野光洋、菊地弘敏、長堀正和、井上詠、黒沢美智子. 腸管ベーチェット病に対するインフリキシマブ治療の実態. 厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 ベーチェット病に関する調査研究(研究代表者 石ヶ坪良明) 平成23年度 総括・分担研究報告書 (平成24年3月)、p 89-93

※5 典型的肉眼所見（付図1）

回盲弁は開大し、回腸末端に管腔の約半周を占める卵円形の深掘れ潰瘍を認める。周囲との境界は比較的明瞭である。

※6 ベーチェット病の完全型、不全型の診断は厚生労働省ベーチェット病診断基準（2003年）に基づく。

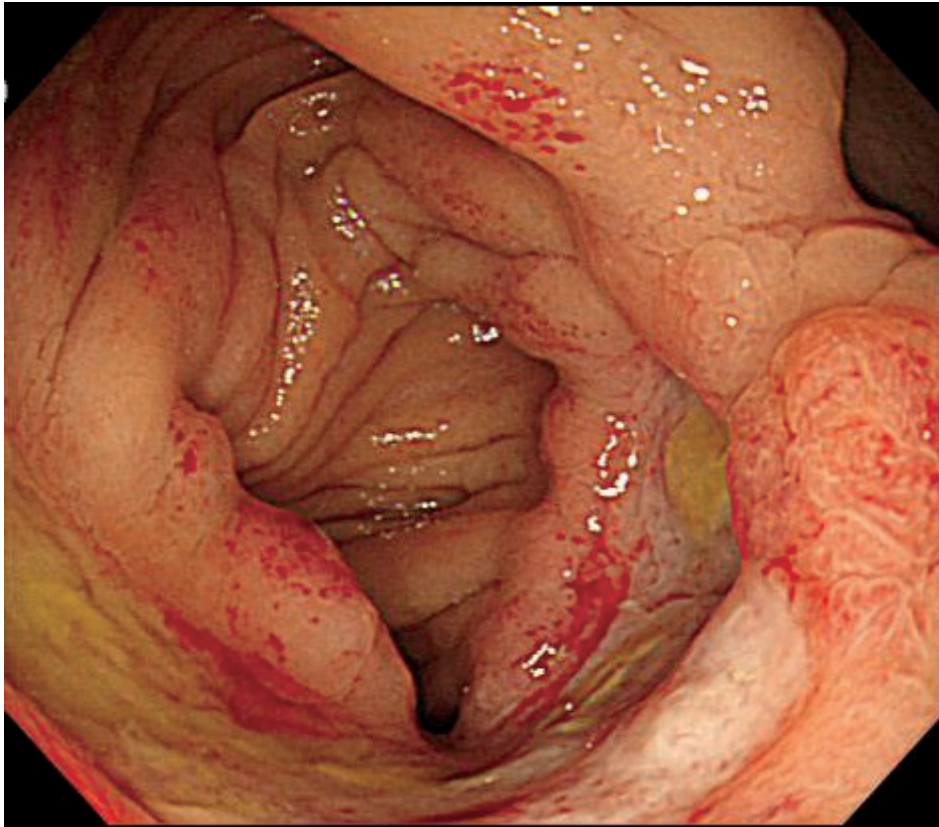
※7 アザチオプリン以外の免疫調節薬、6-MP、シクロスポリン、タクロリムス、メトトレキサートの選択を考慮してもよいが、使用経験の豊富な施設、医師に相談すること。また使用に際しては副作用のモニタリングを十分に行うこと。

※8 内視鏡検査、X線造影検査で腸管ベーチェット病の典型的病変を呈しても、ベーチェット病診断基準を満たさない場合は単純性潰瘍と呼び、腸管ベーチェット病と区別するが、その経過については腸外病変も含めて臨床的観察を要する。

※9 腸管ベーチェット病の画像（特に内視鏡）所見に関しては、多様性や経時的変化の報告があり、非典型例の診断においては、鑑別診断を更に慎重に行う。

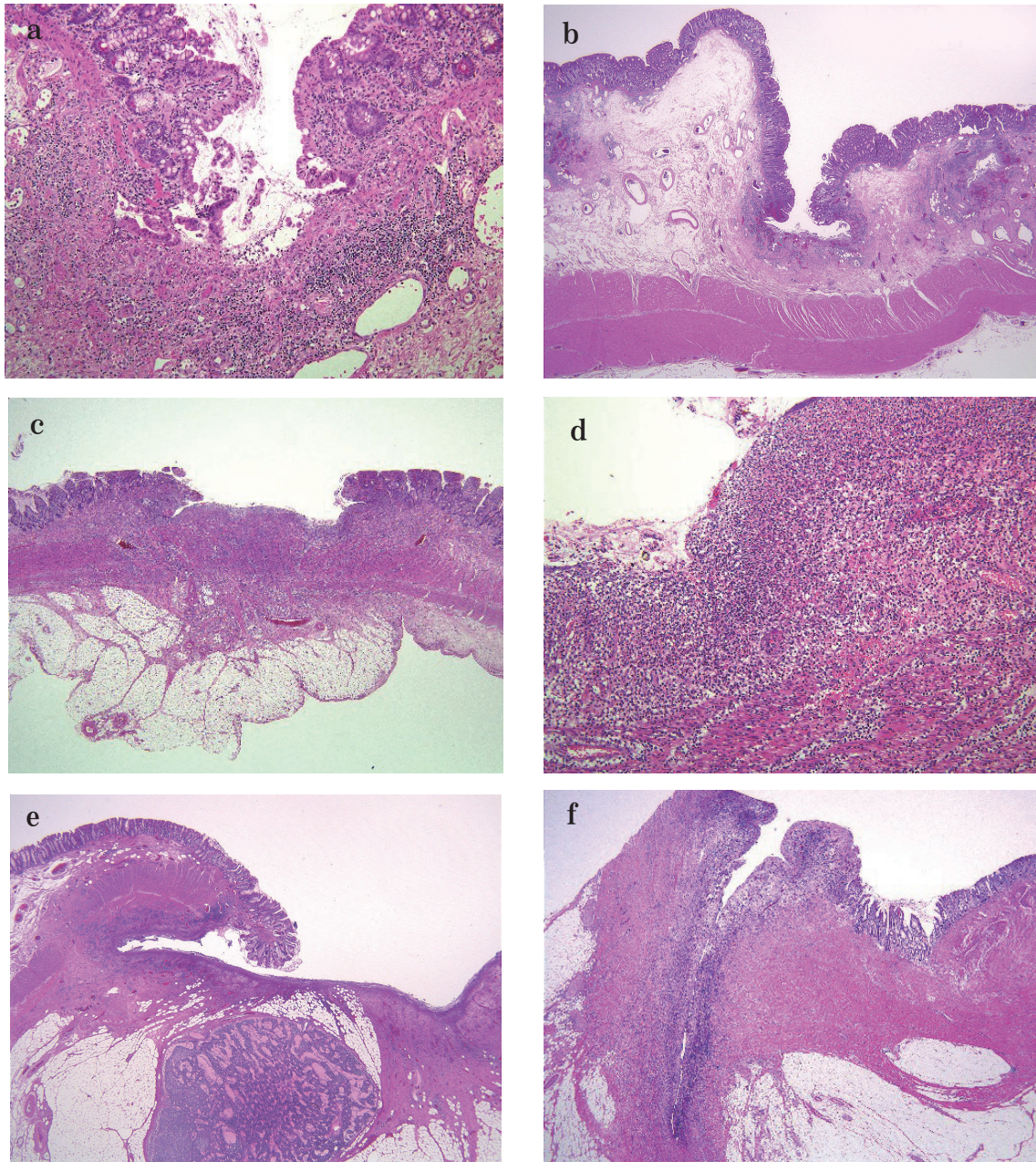
※10 病理組織学的所見（付図2）

非特異的炎症による多様な病変を呈しうるが、深掘れ潰瘍の内面を滲出壊死層、肉芽組織層、線維組織層が取り巻くのが典型像である。これらの3層構造は一般に菲薄で、潰瘍底は概して平坦である。リンパ球集簇巣が形成されても、潰瘍底とその近傍に局限することがクローン病と異なる。まれに類上皮肉芽腫を認めることがある。特異的な粘膜所見はなく、生検による積極的診断は困難である。



付図 1 典型的肉眼所見

回盲弁は開大し、回腸末端に管腔の約半周を占める卵円形の深掘れ潰瘍を認める。周囲との境界は比較的明瞭である。



付図2 病理組織学的所見

- a：初期には粘膜の限局性炎症により浅い潰瘍を形成する。
- b：次第に深掘れとなり，フラスコ型の潰瘍となる。
- c：大型化した潰瘍でもその底部は概ね平坦である。
- d：潰瘍底は滲出壊死層と薄い肉芽組織層が被覆し，線維組織層は目立たないことが多い。
- e：潰瘍底の3層構造が菲薄なため，固有筋層が浸食されれば穿孔の危険が高まる。
- f：クローン病類似の瘻孔が形成される場合もある。

腸管ベーチェット・単純性潰瘍コンセンサス・ステートメント改訂ワーキンググループ

久松理一	慶應義塾大学医学部消化器内科
平井郁仁	福岡大筑紫病院消化器内科
松本主之	九州大学病院消化管内科
小林清典	北里大学東病院消化器内科
長堀正和	東京医科歯科大学消化器内科
松下光伸	関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科）
小林健二	大船中央病院光学診療部
小金井一隆	横浜市立市民病院外科
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(IBD)センター
岳野光洋	横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科学
岸本暢将	聖路加国際病院アレルギー膠原病科
上野文昭	大船中央病院
田中正則	弘前市立病院臨床検査科

事務局 井上 詠 慶應義塾大学医学部消化器内科

* 所属は平成 24 年度報告書作成時点でのもの

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

ベーチェット病に関する調査研究

研究代表者 石ヶ坪 良明

事務局：横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科学

〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9