

厚生労働省炎症性腸管障害に関する調査研究班

「慢性回腸囊炎に関するコンセンサスステートメント」

2023年7月1日

巻頭言

回腸囊炎は潰瘍性大腸炎全大腸摘出術後の回腸囊を用いた再建術式において最も患者と主治医を悩ます疾患である。同じ術式でも家族性大腸腺腫症患者では潰瘍性大腸炎患者と比較して術後回腸囊炎の頻度は低い。したがって回腸囊炎は単なる術後合併症というよりも潰瘍性大腸炎患者において全大腸摘出により新たに生み出された病態と言えるかもしれない。その病態はいまだに解明されておらず、抗菌薬治療が有効であることから少なくとも腸内細菌叢が病態に関与していると想定されている。いっぽう抗菌薬以外の治療は、潰瘍性大腸炎に用いる免疫制御的治療の有効性を含めて、十分に確立していない。確立した治療がなかったため、内視鏡の観察頻度はどれくらいか、などの実践的なマネージメントに関するコンセンサスの形成も不十分であった。炎症性腸疾患の治療は新薬開発花盛りだが、回腸囊炎治療に関しては片隅に追いやられている感がある。しかし、現実には回腸囊炎で困っている患者は一定数存在し、患者や家族はせっかく手術を受けたのに QOL が改善しないという非常に辛い状況におかれている。

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班では長年にわたりこの問題に対応してきたが、このたびは消化器外科、消化器内科のエキスパートが共同してコンセンサス・ステートメントを作成した。世界的にみてもエビデンスレベルの高い臨床試験などは少ない領域ではあるが、だからこそエキスパートによるコンセンサスの形成は重要であり、本コンセンサス・ステートメントは実地医家の先生の強い味方となると確信している。また、今回の作成プロセスにより今後の課題も明確になったと思われ、新しいエビデンスとして何が必要なのか整理されたのではないだろうか。

最後に杉田昭先生をはじめとした作成委員の先生がたの情熱的な活動にあらためて深く感謝するとともに、このコンセンサス・ステートメントが次の世代により改訂されていくことを期待したい。

令和4年3月

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(令和 2-4 年度) 研究代表者
杏林大学医学部消化器内科学 久松 理一

1. はじめに

潰瘍性大腸炎に対する主な手術術式は、最終術式として大腸全摘および回腸囊肛門吻合術、または回腸囊肛門管吻合術、大腸全摘および永久回腸人工肛門造設術、結腸全摘および回腸直腸吻合術がある。これらのうちで現在の標準術式は回腸囊肛門吻合術、または回腸囊肛門管吻合術で、これらの回腸囊手術の術後経過は良好で回腸囊機能率も高い。術後合併症のひとつとして下痢を主症状とする回腸囊炎があり、通常、頻度の高い急性回腸囊炎は抗菌剤が有効で改善するが、抗菌剤が奏功しない、有効ではあるが中止が困難、または頻回の再燃を繰り返す慢性回腸囊炎と呼ばれる病態があり、本症は長期にわたり、術後の生活の質の低下をきたす要因となる。慢性回腸囊炎については診断基準、分類方法、原因、頻度、有効な治療法が確立されておらず、予後も明確でない。

今回、厚生労働省難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班の回腸囊炎指針のプロジェクト研究として、潰瘍性大腸炎術後の慢性回腸囊炎に関するこれらの点についてガイドライン作成に準じて文献による検討を行い、診療に寄与することを目的として、現状でのコンセンサスステートメントを作成した。

2. コンセンサス作成委員会

委員は炎症性腸疾患を専門領域とする外科医、内科医、および文献検索に関わる図書館員を含む計 15 名とした(表-1)。

3. 作成方法

診療ガイドライン作成に準じて Clinical question(CQ)作成、文献検索と選定を行い、ステートメントを作成後、委員による Delphi 法による投票の結果で修正を行い、最終的なコンセンサスステートメントを作成した。

1) CQ作成

慢性回腸囊炎の診断、頻度、原因、治療、予後のなどの20項目について委員会で CQ を作成した。

2) 文献検索と選定

それぞれの CQ について検索語に基づいて検索式を確定し、PubMed を用いて、検索の期間は特に設定せず、文献検索を行った。CQ 全体の検索語は”ulcerative colitis”, “chronic pouchitis”, “definition”, “diagnostic criteria”, “differential diagnosis”, “method”, “incidence”, “etiology”, “risk factor”, “ciprofloxacin”, “metronidazole”, “medication method”, “steroid enema”, “steroid suppository”, “budesonide enema”, “5 aminosalicylate enema”, “5 aminosalicylate suppository”, “Infliximab”, “adalimumab”, “golimumab”, “ustekinumab”, “vedolizumab”, “tacrolimus”, “tacrolimus enema”, “tofacitinib”, “leukocyte apheresis”, “granulocyte and monocyte apheresis”, “surgical indication”, “surgical procedure”, “treatment algorithm”, “prognosis”, “pouch

cancer”, “risk factor” とした。抽出された文献は 2098 件で、各 CQ の分担者がこれらのなかからの選定を行った。選定基準は RCT、コホート研究、観察研究、システマティックレビューとし、症例報告は原則として用いないこととした（初回報告例は採用）。検索された文献以外にも必要な文献は採用することとした（37 件追加）。最終的に各 CQ 担当者によって 353 件の文献が選定された。

3) ステートメント作成

各 CQ の担当者がそれぞれの CQ に対してステートメント、解説を作成した。2022 年 1 月 27 日に初稿を作成、個々の内容の確認、修正、追記を行い、2022 年 6 月 13 日に全委員ですべての CQ についてステートメント、解説文を検証して 2022 年 6 月 25 日にステートメントを再構築した。その後、再度、全委員での検証を行って 2022 年 9 月 28 日に最終案を作成した。

4) Delphi 法を用いた委員によるステートメントの合意形成

「合意スコア」を基準(1=強く反対する～9=強く賛成する)に従って 1～9 の点数で投票し、投票された個別スコアを 3 つの範囲に分類した(「1～3」、「4～6」、「7～9」)。全参加者の 80%以上の投票率でその結果を有効とし、グループの合意レベルを「7～9」の範囲に投票した参加者の割合で示した。今回は投票した委員の 80%以上が「7～9」の範囲に投票した場合に合意に達したとした。80%未満の場合には合意に達しなかったとして、更に討論を行って新たな内容を提案し、再投票を実施することとした。投票は 3 回までとし、それでも合意に達しなかった場合には「合意せず (no agreement)」とした。

CQ1～CQ20 のステートメントについて 2022 年 9 月 8 日に第 1 回の Delphi 法による投票を行い、CQ13、CQ15 以外は「7～9 点」の合意レベルが 80%以上であったが CQ13、CQ15 の合意レベルはそれぞれ 75%で合意に達しなかった(表-2)。CQ13、CQ15 についてステートメントの修正を行い、2022 年 11 月 18 日に第 2 回 Delphi 法による投票を施行したところ、両者とも合意レベルが 100%となり、すべての CQ のステートメントについて委員の合意が得られた(表-3)。

5) CQ に対するコンセンサスステートメント(解説を含む)の確定

以上の経過で CQ1～CQ20 について最終的なコンセンサスステートメント(解説を含む)を確定した。

(責任者: 杉田昭)

CQとステートメント、解説

CQ1:慢性回腸嚢炎の定義は何か？

<ステートメント>

4週間以内の治療で改善するが、その後4週間以上、中止することが困難、または3-4回/年の再発がある(慢性抗菌薬依存性回腸嚢炎, Chronic Antibiotic Dependent Pouchitis: CADP), または4週間の治療で改善しない(慢性抗菌薬抵抗性回腸嚢炎, Chronic Antibiotic Refractory Pouchitis: CARP)症例を「慢性回腸嚢炎」とする。[合意度 8.6]

<解説>

回腸嚢炎は、潰瘍性大腸炎や家族性大腸腺腫症患者に対する大腸全摘・回腸嚢肛門(管)吻合術後に発症する回腸嚢粘膜の非特異的炎症である。回腸嚢炎の診断基準が必要とされ、これまでにいくつかの診断基準が提唱されている。現在の代表的な回腸嚢炎の診断基準としては、臨床症状、内視鏡所見および組織所見にもとづいて診断されている。発症から軽快までの期間によって「急性」と「慢性」に分類される。その期間については統一された明確な基準は定まっていない¹⁻⁶。発症後の抗菌剤治療に対する反応は多様であり、治療方針を定めていく上で、臨床経過を表す分類は重要である。多くの論文で4週を目安に治療法の変更が行われており⁷⁻¹⁶、4週以上症状が続く場合を慢性状態として治療を行う。

<文献>

1. Heuschen UA, Autschbach F, Allemeyer EH et al : Long-term follow-up after ileoanal pouch procedure: algorithm for diagnosis, classification, and management of pouchitis. Dis Colon Rectum 44:487-499, 2001
2. Coffey JC, McCarthy E, Kavanagh E et al: Pouchitis: an evolving clinical enigma, a review Dis Colon Rectum 52:140-153, 2009
3. Pardi DS, D'Haens G, Shen B et al: Clinical guidelines for the management of pouchitis. Inflamm Bowel Dis 15:1424-1431, 2009
4. YU ED, Shao Z, Shen B: Pouchitis. World/Gastroenterol 13:5598-5604, 2007
5. Shen B, Lashner BA: Pouchitis: a spectrum of diseases. Curr Gastroenterol Rep 7 :404-411, 2005
6. McLaughlin SD, Clark SK, Tekkis PP et al : Review article : restorative proctocolectomy, indications, management of complications and follow-up; a guide

- for gastroenterologists. *Aliment Pharmacol Ther* 27:895–909, 2008
7. Shen B. Diagnosis and treatment of patients with pouchitis. *Drugs*. 63(5):453–461, 2003
 8. Gionchetti P, Amadini C, Rizzello F, Venturi A, Poggioli G, Campieri M. Diagnosis and treatment of pouchitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 17(1):75–87, 2003
 9. Wu H, Shen B. Pouchitis and pouch dysfunction. *Gastroenterol Clin North Am*. 38(4):651–668, 2009
 10. Gionchetti P, Calafiore A, Pratico C, Laureti S, Vitali G, Poggioli G, Campieri M, Rizzello F. Randomized controlled trials in pouchitis. *Rev Recent Clin Trials*. 7(4):303–306, 2012
 11. Seril DN, Yao Q, Shen B. The association between autoimmunity and pouchitis. *Inflamm Bowel Dis*. 20(2): 378–388, 2014
 12. Kent A, Keshav S. Managing intractable proctitis and the problematic pouch. *Dig Dis*. 32(4): 427–437, 2014
 13. Steinhart AH, Ben-Bassat O. Pouchitis: a practical guide. *Frontline Gastroenterol*. 4(3):198–204, 2013
 14. Dalal RL, Shen B, Schwartz DA. Management of Pouchitis and Other Common Complications of the Pouch. *Inflamm Bowel Dis*. 24(5):989–996, 2018
 15. McKechnie T, Lee Y, Kruse C, Ramji K, Springer JE, Wood T, Doumouras AG, Hong D, Eskicioglu C. The role of fecal calprotectin in the diagnosis of acute pouchitis following IPAA for ulcerative colitis: a systematic clinical review. *Int J Colorectal Dis*. 35(9):1619–1628, 2020
 16. Shen B, Kochhar GS, Rubin DT et al: Treatment of pouchitis, Crohn’s disease, cuffitis, and other inflammatory disorders of the pouch: consensus guidelines from the International Ileal Pouch Consortium. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 7(1):69–95, 2022

CQ2:慢性回腸囊炎の診断基準は何か？

<ステートメント>

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。
[合意度 8.2]

<解説>

回腸囊炎の診断にはいくつかの診断基準がある。ほとんどの診断基準が、臨床症状と内視鏡検査が必須で、いくつかの診断基準には、これらに組織所見が加わる。主な臨床所見としては排便回数の増加、出血、排便切迫あるいは腹痛、発熱であり、内視鏡所見は浮腫、顆粒状粘膜、脆弱性、血管透見性消失、粘液、潰瘍、組織所見は多核白血球浸潤、陰窩膿瘍、潰瘍があげられる。1994年に提唱されたPDAI(The Pouchitis Disease Activity Index)¹では臨床所見、内視鏡所見、組織所見を点数化して診断し、2003年に提唱されたmPDAI(The modified Pouchitis Disease Activity Index)²では前記のPDAIから組織所見を除いた臨床症状と内視鏡所見で診断することから組織所見結果を待たずに迅速に診断できる利点がある。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する研究調査班」(以下、厚労省研究班)において作成された「回腸囊炎診断基準」³⁾では回腸囊炎の診断は、組織診断を必要としておらず、また点数化せず「少なくとも一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度の所見を認める場合」³としている<注1>。また、厚労省研究班の診断基準では「重度の内視鏡所見を認めるが臨床症状のないもの」³も回腸囊炎と診断されるが、このなかにはPDAI、mPDAIでは回腸囊炎とされないものが含まれると考えられ、どの診断基準が最も妥当であるか結論は出ていない。

回腸囊炎の多くの症例には抗菌薬による治療を開始するが、治療開始後改善を認めない症例や再燃する症例がある。その期間の目安は4週とする論文が多く⁴⁻¹²、治療開始後、4週間症状が続く症例、または再燃を来す症例を慢性回腸囊炎とすることが妥当であろう。

<文献>

1. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP et al: Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Mayo Clin Proc 69:409-415, 1994
2. Shen B, Achkar JP, Connor JT et al: Modified pouchitis disease activity index: a simplified approach to the diagnosis of pouchitis. Dis Colon Rectum 46:748-753, 2003
3. Pouchitis 内視鏡診断アトラス-改訂版-:厚生労働省科学研究費補助金 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 23 年

4. Shen B. Diagnosis and treatment of patients with pouchitis. *Drugs*. 63(5):453-461, 2003
5. Gionchetti P, Amadini C, Rizzello F, Venturi A, Poggioli G, Campieri M. Diagnosis and treatment of pouchitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 17(1):75-87, 2003
6. Wu H, Shen B. Pouchitis and pouch dysfunction. *Gastroenterol Clin North Am*. 38(4):651-668, 2009
7. Gionchetti P, Calafiore A, Pratico C, Laureti S, Vitali G, Poggioli G, Campieri M, Rizzello F. Randomized controlled trials in pouchitis. *Rev Recent Clin Trials*. 7(4):303-306, 2012
8. Seril DN, Yao Q, Shen B. The association between autoimmunity and pouchitis. *Inflamm Bowel Dis*. 20(2): 378-388, 2014
9. Kent A, Keshav S. Managing intractable proctitis and the problematic pouch. *Dig Dis*. 32(4): 427-437, 2014
10. Steinhart AH, Ben-Bassat O. Pouchitis: a practical guide. *Frontline Gastroenterol*. 4(3):198-204, 2013
11. Dalal RL, Shen B, Schwartz DA. Management of Pouchitis and Other Common Complications of the Pouch. *Inflamm Bowel Dis*. 24(5):989-996, 2018
12. McKechnie T, Lee Y, Kruse C, Ramji K, Springer JE, Wood T, Doumouras AG, Hong D, Eskicioglu C. The role of fecal calprotectin in the diagnosis of acute pouchitis following IPAA for ulcerative colitis: a systematic clinical review. *Int J Colorectal Dis*. 35(9):1619-1628, 2020

<注1> 回腸囊炎の診断(文献3の一部を抜粋)

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)内視鏡所見

軽症:浮腫、顆粒状粘膜、血管透過性の消失、軽度の発赤
中等症:アフタ、びらん、小潰瘍、易出血性、膿性粘液
重度:広範な潰瘍、多発性潰瘍、びまん性発赤、自然出血

2. 診断基準

少なくとも 1 つの臨床症状を伴い、中等症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、内視鏡的に重度の所見を認める場合は回腸嚢炎と診断する。

CQ3. 慢性回腸嚢炎の鑑別診断は何か？

<ステートメント>

慢性回腸嚢炎との鑑別が必要となるのは、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、虚血性回腸嚢炎などである。[合意度 8.5]

<解説>

慢性回腸嚢炎の一般的な症状は、排便回数の増加、便意切迫、腹痛、血便、発熱である¹。これらの症状は必ずしも回腸嚢炎に特異的なものではなく、回腸嚢炎以外の様々な疾患によって起こりうるため、鑑別診断が重要となる。以下、鑑別すべき代表的な疾患について述べる。

Cuffitis は自動吻合器を利用する回腸嚢肛門管吻合術後に発症し、吻合部肛門側に存在する cuff(筋筒)に内視鏡的・組織学的に炎症が確認され、かつ回腸嚢には炎症がないかごく軽度の炎症を認めるものと定義され、残存直腸粘膜での潰瘍性大腸炎の再燃と捉えられている²。米国の回腸嚢炎専門クリニック受診患者を対象とした検討で、12.9%の患者で認められたとの報告がある²。5-ASA やステロイドの局所投与が有効であることが多いが、治療抵抗例の中にはクローン病に診断変更となる例や瘻孔などの外科的合併症が明らかとなる症例が存在することが知られている²。

Irritable pouch syndrome (IPS) は、回腸嚢炎を疑う臨床症状があるにもかかわらず、回腸嚢や輸入脚に内視鏡的・組織学的な炎症所見が認められず、かつ cuffitis も伴っていない病態と定義される³。回腸嚢炎と並んで回腸嚢手術術後に高頻度にみられる合併症とされ^{4,5}、有症状患者の43%がIPSであったとの報告もある⁵。回腸嚢粘膜における proinflammatory cytokine の mRNA 発現を検討した研究によれば、回腸嚢炎患者においてIPS患者よりも有意に高い発現が認められたが、IPS患者と無症状の回腸嚢手術術後患者では同等であり、IPSが非炎症性の病態であることを支持する所見であった⁴。またIBDQとhospital anxiety and depression scale(HADS)尺度を用いた検討では、IPS患者において無症状の回腸嚢手術術後患者と比べ有意に健康関連QOLが低く、また有意にdepressiveであることが示され、IPS患者において抑うつ状態が健康関連QOLの低下と関連する可能性が示唆された⁴。

回腸嚢のクローン病(Crohn's disease of the pouch)は内視鏡所見、病理組織所見、X線造影検査等から総合的に診断される⁶。回腸嚢の生検病理組織診断による非乾酪性肉芽腫の証明が診断に有用である^{3,6}。またNSAIDsの常用歴のない患者において、内視鏡検査により回腸嚢輸入脚や小腸に炎症や潰瘍が認められればクローン病の可能性が考えられるとされる^{3,6}。ただし回腸嚢輸入脚の炎症や潰瘍(pre-pouch ileitis)は、その長期予後を検討した研究によれば、pouch failure のリスク増加とは関連

していたがクローン病を強く予測する因子ではなく、治療抵抗性の慢性回腸嚢炎でも認められる所見であったとされており、注意が必要である⁷。また全層性炎症はクローン病の病理組織所見の特徴としてよく知られているが、回腸嚢のクローン病 (Crohn's disease of the pouch) では全層性炎症は特徴的所見ではないとの報告があり、pouch failure で回腸嚢切除術を受けたクローン病のうち全層性炎症は 12.5%にみられたに過ぎなかったとされる⁶。外科的合併症と関係のない肛門周囲瘻孔の合併もクローン病を疑う所見である^{3,6}。

抗菌薬抵抗性の慢性回腸嚢炎では cytomegalovirus や *C. difficile* など特定の病原体による感染性腸炎の可能性を考慮する必要がある^{8,9}。これらは回腸嚢の生検病理組織所見や便培養検査により診断可能である^{8,9}。それぞれの病原体に対する治療を行うことで症状改善が期待できる。

Pelvic sepsis は回腸嚢周囲瘻孔など骨盤内に広がる慢性の感染症で、発熱などの炎症症状に加え、回腸嚢のコンプライアンス低下を伴い、便回数増加や便意切迫など回腸嚢炎に類似した症状を呈することが知られている^{9,10}。しばしば慢性抗菌薬依存性回腸嚢炎 (CADP) や慢性抗菌薬抵抗性回腸嚢炎 (CARP) と間違われることがあるが、骨盤部 MRI などの画像検査や麻酔下肛門精査により診断することが可能である^{9,10}。

虚血性回腸嚢炎は、炎症部と非炎症部の間に staple line に沿った明瞭な境界線が存在するという特徴がある¹¹。米国の回腸嚢炎専門クリニック受診患者を対象とした検討では 1.3%の患者で認められたとされ¹¹、比較的稀と考えられる。抗菌薬治療が無効であることが多く¹¹、抗菌薬抵抗性の慢性回腸嚢炎 (CARP) と診断される可能性がある。Shen らの検討によれば、虚血性回腸嚢炎の 70%で、最初の pouch surgery の後に redo J pouch (再 J 型回腸嚢手術) を含むなんらかの腹部再手術を受けていた¹¹。また造影 MRI や CT では、クローン病でよく見られる回腸嚢の粘膜造影効果増強が認められないという特徴があった¹¹。病理組織学的には 80%の症例で細胞外へのヘモシリンやヘマトイジンの沈着が認められた¹¹。

IgG4 関連回腸嚢炎は血清 IgG4 値の上昇と回腸嚢粘膜への著明な IgG4 陽性形質細胞の浸潤を伴う回腸嚢炎として 2011 年に初めて報告された¹²。IgG4 関連疾患の診断基準にならい、生検回腸嚢粘膜の免疫組織化学で強拡大 1 視野あたり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞の浸潤を有意な所見としてこれまで検討が行われてきた^{12,13}。臨床像としては慢性抗菌薬抵抗性回腸嚢炎を呈し、ステロイドが有効であることが多いとされる^{13,14}。その後の症例の集積で血清 IgG4 値は回腸嚢粘膜の IgG4 陽性形質細胞の浸潤と必ずしも相関しないことがわかってきた¹³。また、慢性抗菌薬抵抗性回腸嚢炎症例の 54%で IgG4 陽性形質細胞の浸潤が認められたとの報告もあり¹⁴、比較的高頻度に認められる所見であることも明らかとなってきた。IgG4 関連回腸嚢炎を独立した疾患概念として提唱するか、あるいは慢性抗菌薬抵抗性回腸嚢炎の病態のひとつ

つとして捉えるかについては今後の検討が必要と考えられるが、いずれにせよ、こうした自己免疫的な病態を早期に認識することで、効果の期待できない症例への抗菌薬の使用を最小とし、適切な免疫抑制治療の開始につなげられることが期待される。

<文献>

1. Shen B, Achkar JP, Connor JT, Ormsby AH, Remzi FH, Bevins CL, Brzezinski A, Bambrick ML, Fazio VW, Lashner BA. Modified pouchitis disease activity index: a simplified approach to the diagnosis of pouchitis. *Dis Colon Rectum*. 2003; 46 :748-753.
2. Wu B, Lian L, Li Y, Remzi FH, Liu X, Kiran RP, Shen B. Clinical course of cuffitis in ulcerative colitis patients with restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomoses. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19: 404-410.
3. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Brzezinski A, Bennett AE, Lopez R, Hammel JP, Achkar JP, Bevins CL, Lavery IC, Strong SA, Delaney CP, Liu W, Bambrick ML, Sherman KK, Lashner BA. Risk factors for diseases of ileal pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 81-89.
4. Schmidt C, Häuser W, Giese T, Stallmach A. Irritable pouch syndrome is associated with depressiveness and can be differentiated from pouchitis by quantification of mucosal levels of proinflammatory gene transcripts. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13: 1502-1508.
5. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, Ormsby AH, Brzezinski A, Soffer EE, Remzi FH, Bevins CL, Fazio VW. Irritable pouch syndrome: a new category of diagnosis for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 972-977.
6. Liu ZX, Deroche T, Remzi FH, Hammel JP, Fazio VW, Ni RZ, Goldblum JR, Shen B. Transmural inflammation is not pathognomonic for Crohn's disease of the pouch. *Surg Endosc*. 2011; 25: 3509-3517.
7. Segal JP, McLaughlin SD, Faiz OD, Hart AL, Clark SK. Incidence and Long-term Implications of Prepouch Ileitis: An Observational Study. *Dis Colon Rectum*. 2018; 61: 472-475.
8. Rupp C, Herpel E, Schnitzler P, Zawierucha A, Zwickel P, Klute L, Kadmon M, Stremmel W, Gauss A. Protracted primary cytomegalovirus infection presenting as ileoanal pouchitis in a non-immunosuppressed patient: a case report. *J Med Case Rep*. 2014; 8: 163.
9. Pardi DS, Sandborn WJ. Systematic review: the management of pouchitis. *Aliment*

- Pharmacol Ther. 2006; 23: 1087–1096.
10. van der Ploeg VA, Maeda Y, Faiz OD, Hart AL, Clark SK. The prevalence of chronic peri-pouch sepsis in patients treated for antibiotic-dependent or refractory primary idiopathic pouchitis. *Colorectal Dis.* 2017; 19: 827–831.
 11. Shen B, Plesec TP, Remer E, Kiran P, Remzi FH, Lopez R, Fazio VW, Goldblum JR. Asymmetric endoscopic inflammation of the ileal pouch: a sign of ischemic pouchitis? *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16: 836–846.
 12. Shen B, Bennett AE, Navaneethan U. IgG4-associated pouchitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17: 1247–1248.
 13. Navaneethan U, Bennett AE, Venkatesh PG, Lian L, Hammel J, Patel V, Kiran RP, Remzi FH, Shen B. Tissue infiltration of IgG4+ plasma cells in symptomatic patients with ileal pouch–anal anastomosis. *J Crohns Colitis.* 2011; 5: 570–576.
 14. Bilal M, Gulati A, Clarke K. Immunoglobulin G4 (IgG4)–associated pouchitis – Part of IgG4 related disease? A case series and review of the literature. *Dig Liver Dis.* 2016; 48: 817–819.
 15. Seril DN, Yao Q, Lashner BA, Shen B. Autoimmune features are associated with chronic antibiotic–refractory pouchitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015; 21: 110–120.

CQ4: 慢性回腸嚢炎の鑑別診断に必要な検査法は何か？

<ステートメント>

慢性回腸嚢炎の鑑別診断には内視鏡検査が最も重要である。鑑別診断の補助として組織学的検査, 各種画像検査, 血液, 便などの検体検査が有用である。

[合意度 8.5]

<解説>

回腸嚢炎患者は排便回数増加, 便意切迫, 腹痛, 夜間漏便, 便失禁など多彩な臨床症状を呈するが, 臨床症状のみで慢性回腸嚢炎を診断することはできない。回腸嚢炎の診断は臨床症状, 内視鏡検査, 組織学的検査に基づく Pouchitis Disease Activity Index (PDAI) が主として用いられている¹。PDAI から組織学的検査を除いた modified Pouchitis Disease Activity Index (mPDAI) も PDAI と同等の感度, 特異度で active pouchitis あるいは active relapsing pouchitis の診断が可能であることが報告されており, PDAI 同様に広く用いられている²。一方, 慢性回腸嚢炎の診断には CQ3 で述べられているような疾患の鑑別が必要となるが, 鑑別診断に必要な検査法に関する論文は限られている。

慢性回腸嚢炎の鑑別診断には内視鏡検査が最も重要である。内視鏡検査では回腸嚢内だけでなく輸入脚, 回腸嚢入口部, 回腸嚢盲端, 吻合部, anal transitional zone や rectal cuff を観察する必要がある。慢性回腸嚢炎では mucosal ridge, 炎症性ポリープ, 回腸嚢拡張不良, "owls' eye" configuration の消失など所見が認められる³。

内視鏡検査は IgG 関連疾患などの免疫異常関連の回腸嚢炎⁴, 虚血による回腸嚢炎⁵, cuffitis, 回腸嚢のクローン病 (Crohn's disease of the pouch) や手術関連合併症 (狭窄, 瘻孔など)⁶ の診断にも有用である。

肛門括約筋障害による便失禁や irritable pouch syndrome (IPS) の場合は内視鏡検査, 組織学的検査で回腸嚢に炎症は認められない。IPS は visceral hypersensitivity が特徴的であり, 鑑別診断には便中 calprotectin や lactoferrin の測定が有用との報告がある^{7, 8}。NSAIDs などの薬剤による影響や *Clostridioides difficile* 感染を除外するために, 使用薬剤の調査や便 CDI 検査なども実施すべきである⁹。

水溶性造影剤による回腸嚢造影は回腸嚢の形態や屈曲, 狭窄, 瘻孔などの評価に用いられる。CT 検査や MRI も回腸嚢の炎症や膿瘍の有無, 瘻孔の評価に有用である¹⁰。経肛門的超音波検査は肛門括約筋障害, 瘻孔などの評価に有効な場合がある。複雑な回腸嚢合併症の評価には麻酔下の検査も考慮すべきである¹¹。

慢性回腸嚢炎の鑑別診断における組織学的検査の役割は限定的である。肉芽種 (CD) や封入体 (CMV 感染) などは診断的価値が高い。

<文献>

1. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, Pemberton JH, Phillips SF. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. *Mayo Clinic proceedings*. 1994;69(5):409-15.
2. Shen B, Achkar JP, Connor JT, Ormsby AH, Remzi FH, Bevins CL, et al. Modified pouchitis disease activity index: a simplified approach to the diagnosis of pouchitis. *Diseases of the colon and rectum*. 2003;46(6):748-53.
3. Elder K, Lopez R, Kiran RP, Remzi FH, Shen B. Endoscopic features associated with ileal pouch failure. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(6):1202-9.
4. Shen B. Pouchitis: what every gastroenterologist needs to know. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(12):1538-49.
5. Shen B, Plesec TP, Remer E, Kiran P, Remzi FH, Lopez R, et al. Asymmetric endoscopic inflammation of the ileal pouch: a sign of ischemic pouchitis? *Inflammatory bowel diseases*. 2010;16(5):836-46.
6. Wolf JM, Achkar JP, Lashner BA, Delaney CP, Petras RE, Goldblum JR, et al. Afferent limb ulcers predict Crohn's disease in patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1686-91.
7. Parsi MA, Shen B, Achkar JP, Remzi FF, Goldblum JR, Boone J, et al. Fecal lactoferrin for diagnosis of symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1280-6.
8. Johnson MW, Maestranzi S, Duffy AM, Dewar DH, Forbes A, Bjarnason I, et al. Faecal calprotectin: a noninvasive diagnostic tool and marker of severity in pouchitis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2008;20(3):174-9.
9. Shen Bo, Jiang ZD, Fazio VW, Remzi FH, Rodriguez L, Bennett AE, et al. Clostridium difficile infection in patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008;6(7):782-8.
10. Tang L, Cai H, Moore L, Shen B. Evaluation of endoscopic and imaging modalities in the diagnosis of structural disorders of the ileal pouch. *Inflammatory bowel diseases*. 2010;16(9):1526-31.
11. Nadgir RN, Soto JA, Dendrinos K, Lucey BC, Becker JM, Farraye FA. MRI of complicated pouchitis. *AJR American journal of roentgenology*. 2006;187(4):W386-91.

CQ5:慢性回腸囊炎の頻度はどれくらいか？

<ステートメント>

回腸囊手術例における慢性回腸囊炎の発生率は中央値 22-240 か月のフォロー期間で 3.8%-46.1%と報告されており、慢性回腸囊炎の平均発生率は 15%程度、回腸囊炎のうちの約半数近くを占める。[合意度 8.5]

<解説>

潰瘍性大腸炎における回腸囊炎の発生率は 10.0-67.8%と報告され、報告により大きく異なっている¹⁻⁴⁵。対象とした報告における全症例 14627 例中、回腸囊炎の発生頻度は 33.3%であった¹⁻⁴⁵。また回腸囊炎の術後 5 年累積発生率は 13.7%-51.5%と報告されている^{2, 4, 5, 10, 12, 16, 17, 22, 23, 27, 34, 43, 44}。

慢性回腸囊炎の発生率を表に示す^{2, 3, 8, 9, 12, 14-17, 21-23, 25, 27, 29-32, 34, 36, 39, 44, 46-48}。回腸囊手術例における慢性回腸囊炎の発生頻度は中央値 22-240 か月のフォロー期間で 3.8%-46.1%と全回腸囊炎発生率と同様に報告により大きく異なっている。これらの論文の対象症例数は 8372 例で慢性回腸囊炎の発生頻度は 15.3%であった。

急性回腸囊炎は慢性回腸囊炎へと変化することが知られており、慢性回腸囊炎の発生頻度も時間経過に伴って増加する。慢性回腸囊炎の累積発生率についての報告は 2 件のみであった。Hataら¹⁷は、慢性回腸囊炎の累積発生率は 2 年 3.3%、5 年 7.6%、10 年 16.6%と報告し、Bresteau²らは慢性回腸囊炎または回腸囊のクローン病 (Crohn's disease of the pouch) の累積発生率は 2 年 15.6%、5 年 35.3%と報告している。

潰瘍性大腸炎及び家族性大腸腺腫症術後の回腸囊炎発生率について検討したメタアナリシスが 1 論文認められる⁴⁹。本報告では 59 論文において潰瘍性大腸炎 18117 例と家族性大腸腺腫症 860 例について比較し、潰瘍性大腸炎の回腸囊炎発生率は 32%、家族性大腸腺腫症の回腸囊炎発生率は 6%、潰瘍性大腸炎の回腸囊炎発生率のオッズ比は 4.95(95% CI 3.17-7.72、P < 0.0001)で、家族性大腸腺腫症に比較し潰瘍性大腸炎での回腸囊炎発生率が高いことが報告されている。また本報告では潰瘍性大腸炎における慢性回腸囊炎発生率は 13%であった。

表

著者	年	対象患者数	回腸囊炎発生数	回腸囊炎発生率(%)	慢性回腸囊炎発生数	慢性回腸囊炎発生率(%)	観察期間中央値(月)
Breステau C ²⁾	2021	247	88	35.6	34	13.8	37.2
Okita Y ³⁾	2021	370	115	31.1	75	20.3	105.7
Barnes EL ⁸⁾	2020	468	94	20.1	96	20.5	26.5
Kayal M ⁹⁾	2020	386	205	53.1	60	15.5	46.8
Carcamo L ⁴⁶⁾	2020	116	記載なし		27	23.3	240
Dipasquale V ¹²⁾	2019	85	38	44.7	6	7.1	24.8
Helavirta I ¹⁴⁾	2018	187	58	31.0	14	7.5	156
Correpati VS ¹⁵⁾	2018	353	126	35.7	15	4.2	156
Rinawi F ¹⁶⁾	2017	33	20	60.6	11	33.0	91.2
Hata K ¹⁷⁾	2017	100	22	22.0	12	12.0	125
Yamamoto-Furusho JK ²¹⁾	2015	70	34	48.6	15	21.4	NA
Hashimoto T ²²⁾	2014	110	26	23.6	8	7.3	66
Uchino M ²³⁾	2013	772	77	10.0	29	3.8	68
Fazio VW ²⁵⁾	2013	2959	1063	35.9	503	17.0	84
Hashavia E ⁴⁷⁾	2012	201	記載なし		63	31.3	107(平均)
Suzuki H ²⁷⁾	2012	284	64	22.5	24	8.5	80.4
Wasmuth HH ²⁹⁾	2010	289	100	34.6	21	7.3	144(平均)
White E ³⁰⁾	2010	334	90	26.9	37	11.1	26
Kohyama M ³¹⁾	2009	70	16	22.9	5	7.1	22
Abdelrazeq AS ³²⁾	2008	198	64	32.3	29	14.6	64
Hoda KM ⁴⁸⁾	2008	167	記載なし		77	46.1	記載なし
Ferrante M ³⁴⁾	2008	173	46	26.6	33	19.1	78
Sengul N ³⁶⁾	2006	112	70	62.5	48	42.9	38
Madiba TE ³⁹⁾	2001	139	47	33.8	9	6.5	60
Ståhlberg D ⁴⁴⁾	1996	149	66	44.3	32	21.5	54

<文献>

1. Del Valle JP, Lee GC, Serrato JC, Feuerstein JD, Bordeianou LG, Hodin R, Kunitake H, Poylin V: Recurrence of Clostridium Difficile and Cytomegalovirus Infections in Patients with Ulcerative Colitis Who Undergo Ileal Pouch-Anal Anastomosis. Dig Dis Sci,66:4441-4447, 2021.

2. Bresteau C, Amiot A, Kirchgessner J, de'Angelis N, Lefevre JH, Bouhnik Y, Panis Y, Beaugerie L, Allez M, Brouquet A, Carbonnel F, Meyer A: Chronic pouchitis and Crohn's disease of the pouch after ileal pouch–anal anastomosis: Incidence and risk factors. *Dig Liver Dis*,53:1128–1135, 2021.
3. Okita Y, Ohi M, Kitajima T, Shimura T, Yamamoto A, Fujikawa H, Okugawa Y, Matsushita K, Koike Y, Inoue M, Uchida K, Toiyama Y: Clinical Discrimination of Chronic Pouchitis After Ileal Pouch–Anal Anastomosis in Patients with Ulcerative Colitis. *J Gastrointest Surg*,25:2047–2054, 2021.
4. Barnes EL, Herfarth HH, Kappelman MD, Zhang X, Lightner A, Long MD, Sandler RS: Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Pouchitis and Pouch–Related Complications in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*,19:1583–1591 e1584, 2021.
5. Horan J, Brannigan A, Mulsow J, Shields C, Cahill R: Ileal pouch–anal anastomosis for ulcerative colitis: long–term outcomes and trends over time in a low–volume institution. *Ir J Med Sci*,190:143–149, 2021.
6. McKeivitt K, Ryan PC, Sahebally SM, McNamara DA, Deasy J, Burke JP: Twenty years of restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis in Beaumont Hospital. *Ir J Med Sci*,190:275–280, 2021.
7. Khera AJ, Chase JW, Salzberg M, Thompson AJV, Woods RJ, Wilson–O'Brien A, Kamm MA: Determinants of long–term function and general well–being in patients with an ileoanal pouch. *JGH Open*,5:91–98, 2021.
8. Barnes EL, Raffals L, Long MD, Syal G, Kayal M, Ananthakrishnan A, Cohen B, Pekow J, Deepak P, Colombel JF, Herfarth HH, Sandler RS: Disease and treatment patterns among patients with pouch–related conditions in a cohort of large tertiary care inflammatory bowel disease centers in the United States. *Crohns Colitis* 360,2: otaa039, 2020.
9. Kayal M, Plietz M, Rizvi A, Radcliffe M, Riggs A, Yzet C, Tixier E, Trivedi P, Ungaro RC, Khaitov S, Sylla P, Greenstein A, Frederic Colombel J, Dubinsky MC: Inflammatory Pouch Conditions Are Common After Ileal Pouch Anal Anastomosis in Ulcerative Colitis Patients. *Inflamm Bowel Dis*,26:1079–1086, 2020.
10. Nishida Y, Hosomi S, Yamagami H, Fujimoto K, Nakata R, Itani S, Nadatani Y, Fukunaga S, Otani K, Tanaka F, Nagami Y, Taira K, Kamata N, Watanabe T, Iseki Y, Fukuoka T, Shibutani M, Nagahara H, Ohfuji S, Fujiwara Y: Novel prognostic biomarkers of pouchitis after ileal pouch–anal anastomosis for ulcerative colitis: Neutrophil–to–lymphocyte ratio. *PLoS One*,15:e0241322, 2020.
11. Bertucci Zoccali M, Hyman NH, Skowron KB, Rubin M, Cannon LM, Hurst RD,

- Umanskiy K, Rubin DT, Shogan BD: Exposure to anti-tumor necrosis factor medications increases the incidence of pouchitis after restorative proctocolectomy in patients with ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*,62:1344–1351, 2019.
12. Dipasquale V, Mattioli G, Arrigo S, Bramuzzo M, Strisciuglio C, Faraci S, Romeo EF, Contini AC, Ventimiglia M, Zuin G, Felici E, Alvisi P, Romano C: Pouchitis in pediatric ulcerative colitis: A multicenter study on behalf of Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Dig Liver Dis*,51:1551–1556, 2019.
 13. Ikeuchi H, Uchino M, Sugita A, Futami K, Fukushima K, Hata K, Koganei K, Kusunoki M, Uchida K, Nezu R, Kimura H, Takahashi K, Itabashi M, Kameyama H, Higashi D, Koyama F, Ueda T, Mizushima T, Suzuki Y: Long-term outcomes following restorative proctocolectomy ileal pouch–anal anastomosis in pediatric ulcerative colitis patients: Multicenter national study in Japan. *Ann Gastroenterol Surg*,2:428–433, 2018.
 14. Helavirta I, Hyoty M, Huhtala H, Collin P, Aitola P: Long-term functional outcome after restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Scand J Gastroenterol*,53:1245–1249, 2018.
 15. Gorrepati VS, Stuart A, Deiling S, Koltun W, Tinsley A, Williams ED, Coates MD: Smoking and the risk of pouchitis in ulcerative colitis patients with ileal pouch–anal anastomosis. *Inflamm Bowel Dis*,24:2027–2032, 2018.
 16. Rinawi F, Assa A, Eliakim R, Mozer Glassberg Y, Nachmias Friedler V, Niv Y, Rosenbach Y, Silbermintz A, Zevit N, Shamir R: Predictors of pouchitis after ileal pouch–anal anastomosis in pediatric-onset ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,29:1079–1085, 2017.
 17. Hata K, Ishii H, Anzai H, Ishihara S, Nozawa H, Kawai K, Kiyomatsu T, Watanabe T: Preoperative extraintestinal manifestations associated with chronic pouchitis in Japanese patients with ulcerative colitis after ileal pouch–anal anastomosis: a retrospective study. *Inflamm Bowel Dis*,23:1019–1024, 2017.
 18. Dafnis G: Early and late surgical outcomes of ileal pouch–anal anastomosis within a defined population in Sweden. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,28:842–849, 2016.
 19. Samaan MA, de Jong D, Sahami S, Morgan S, Fragkos K, Subramaniam S, Kok K, Makanyanga J, Barnova I, Saravanapavan H, Parisi I, Di Caro S, Vega R, Rahman F, McCartney S, Bloom SL, van den Brink GR, Lowenberg M, Ponsioen CY, Buskens CJ, Tanis PJ, de Buck van Overstraeten A, D’Hoore A, Bemelman WA, D’Haens GR: Incidence and severity of prepouch ileitis: a distinct disease entity or a manifestation of refractory pouchitis? *Inflamm Bowel Dis*,22:662–668, 2016.

20. Yamamoto T, Shimoyama T, Bamba T, Matsumoto K: Consecutive monitoring of fecal calprotectin and lactoferrin for the early diagnosis and prediction of pouchitis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*,110:881–887, 2015.
21. Yamamoto–Furusho JK, Sarmiento Aguilar A: Frequency, clinical features and factors associated with pouchitis after proctocolectomy with ileo–pouch–anal anastomosis in patients with ulcerative colitis: a Latin–American country retrospective–cohort study. *Dig Surg*,32:489–495, 2015.
22. Hashimoto T, Itabashi M, Ogawa S, Hirosawa T, Bamba Y, Kaji S, Ubukata M, Nakao S, Kameoka S: Treatment strategy for preventing pouchitis as a postoperative complication of ulcerative colitis: the significance of the management of cuffitis. *Surg Today*,44:1730–1734, 2014.
23. Uchino M, Ikeuchi H, Matsuoka H, Bando T, Takesue Y, Tomita N: Clinical features and management of pouchitis in Japanese ulcerative colitis patients. *Surg Today*,43:1049–1057, 2013.
24. Poritz LS, Sehgal R, Berg AS, Laufenberg L, Choi C, Williams ED: Chronic use of PPI and H2 antagonists decreases the risk of pouchitis after IPAA for ulcerative colitis. *J Gastrointest Surg*,17:1027–1031, 2013.
25. Fazio VW, Kiran RP, Remzi FH, Coffey JC, Heneghan HM, Kirat HT, Manilich E, Shen B, Martin ST: Ileal pouch anal anastomosis: analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. *Ann Surg*,257:679–685, 2013.
26. Kalkan IH, Dagli U, Onder FO, Tunc B, Oztas E, Ulker A, Sasmaz N: Evaluation of preoperative predictors of development of pouchitis after ileal–pouch–anastomosis in ulcerative colitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*,36:622–627, 2012.
27. Suzuki H, Ogawa H, Shibata C, Haneda S, Watanabe K, Takahashi K, Funayama Y, Sasaki I: The long–term clinical course of pouchitis after total proctocolectomy and IPAA for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*,55:330–336, 2012.
28. Burdyski R, Banasiewicz T, Marciniak R, Biczysko M, Szmaja J, Paszkowski J, Grochowalski M, Maik J, Majewski P, Krokowicz P, Drews M: Intestinal pouch complications in patients who underwent restorative proctocolectomy for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis in 1985–2008. *Pol Przegl Chir*,83:161–170, 2011.
29. Wasmuth HH, Trano G, Endreseth BH, Wibe A, Rydning A, Myrvold HE: Primary sclerosing cholangitis and extraintestinal manifestations in patients with ulcerative colitis and ileal pouch–anal anastomosis. *J Gastrointest Surg*,14:1099–1104, 2010.
30. White E, Melmed GY, Vasiliauskas EA, Dubinsky M, Berel D, Targan SR, Fleshner

- PR: A prospective analysis of clinical variables, serologic factors, and outcome of ileal pouch–anal anastomosis in patients with backwash ileitis. *Dis Colon Rectum*,53:987–994, 2010.
31. Kohyama M, Takesue Y, Ohge H, Murakami Y, Shimamoto F, Sueda T: Pouchitis disease activity index (PDAI) does not predict patients with symptoms of pouchitis who will respond to antibiotics. *Surg Today*,39:962–968, 2009.
 32. Abdelrazeq AS, Kandiyil N, Botterill ID, Lund JN, Reynolds JR, Holdsworth PJ, Leveson SH: Predictors for acute and chronic pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Colorectal Dis*,10:805–813, 2008.
 33. Lepisto A, Karkkainen P, Jarvinen HJ: Prevalence of primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis patients undergoing proctocolectomy and ileal pouch–anal anastomosis. *Inflamm Bowel Dis*,14:775–779, 2008.
 34. Ferrante M, Declerck S, De Hertogh G, Van Assche G, Geboes K, Rutgeerts P, Penninckx F, Vermeire S, D’Hoore A: Outcome after proctocolectomy with ileal pouch–anal anastomosis for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*,14:20–28, 2008.
 35. Joelsson M, Benoni C, Oresland T: Does smoking influence the risk of pouchitis following ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis? *Scand J Gastroenterol*,41:929–933, 2006.
 36. Sengul N, Wexner SD, Hui SM, Baig MK, Thomas N, Connor J, Weiss EG, Nogueras JJ, Berho M: Anatomic extent of colitis and disease severity are not predictors of pouchitis after restorative proctocolectomy for mucosal ulcerative colitis. *Tech Coloproctol*,10:29–34; discussion 34–26, 2006.
 37. Krausz MM, Duek SD: Restorative proctocolectomy with ileal pouch–anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis: twenty years follow–up in 174 patients. *Isr Med Assoc J*,7:23–27, 2005.
 38. Dayton MT, Larsen KR, Christiansen DD: Similar functional results and complications after ileal pouch–anal anastomosis in patients with indeterminate vs ulcerative colitis. *Arch Surg*,137:690–694; discussion 694–695, 2002.
 39. Madiba TE, Bartolo DC: Pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: incidence and therapeutic outcome. *J R Coll Surg Edinb*,46:334–337, 2001.
 40. Carter MJ, Di Giovine FS, Cox A, Goodfellow P, Jones S, Shorthouse AJ, Duff GW, Lobo AJ: The interleukin 1 receptor antagonist gene allele 2 as a predictor of pouchitis following colectomy and IPAA in ulcerative colitis. *Gastroenterology*,121:805–811, 2001.
 41. Simchuk EJ, Thirlby RC: Risk factors and true incidence of pouchitis in patients

- after ileal pouch–anal anastomoses. *World J Surg*,24:851–856, 2000.
42. Mowschenson PM, Critchlow JF, Peppercorn MA: Ileoanal pouch operation: long-term outcome with or without diverting ileostomy. *Arch Surg*,135:463–465; discussion 465–466, 2000.
 43. Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, Kelly KA, Pemberton JH: J ileal pouch–anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg*,85:800–803, 1998.
 44. Stahlberg D, Gullberg K, Liljeqvist L, Hellers G, Lofberg R: Pouchitis following pelvic pouch operation for ulcerative colitis. Incidence, cumulative risk, and risk factors. *Dis Colon Rectum*,39:1012–1018, 1996.
 45. Merrett MN, Mortensen N, Kettlewell M, Jewell DO: Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut*,38:362–364, 1996.
 46. Carcamo L, Miranda P, Zuniga A, Alexander E, Molina ME, Urrejola G, Larach T, Miguieles R, Bellolio F: Ileal pouch–anal anastomosis in ulcerative colitis: outcomes, functional results, and quality of life in patients with more than 10-year follow-up. *Int J Colorectal Dis*,35:747–753, 2020.
 47. Hashavia E, Dotan I, Rabau M, Klausner JM, Halpern Z, Tulchinsky H: Risk factors for chronic pouchitis after ileal pouch–anal anastomosis: a prospective cohort study. *Colorectal Dis*,14:1365–1371, 2012.
 48. Hoda KM, Collins JF, Knigge KL, Deveney KE: Predictors of pouchitis after ileal pouch–anal anastomosis: a retrospective review. *Dis Colon Rectum*,51:554–560, 2008.
 49. Sriranganathan D, Kilic Y, Nabil Quraishi M, Segal JP: Prevalence of pouchitis in both ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis: A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2021.

CQ6 慢性回腸囊炎の原因、発生危険因子は何か？

<ステートメント>

慢性回腸囊炎の原因は単一ではなく、十分に明らかになっていないが、腸内細菌叢の変化(dysbiosis)や免疫学的な異常などによって生じると考えられている。原発性硬化性胆管炎などの腸管外合併症や自己免疫疾患の併存は慢性回腸囊炎の発生危険因子とされる。*NOD2* のフレームシフト変異など遺伝子学的要因との相関が示されているが、多数例での検証はなされていない。喫煙によって慢性回腸囊炎のリスクが低下するとの報告があるが、見解は一定していない。[合意度 8.2]

<解説>

1. 原因

① 腸内細菌

回腸囊炎の治療の第一選択は抗菌薬であり、多くの回腸囊炎が抗菌薬によって軽快することや、プロバイオティックに一定の治療効果が認められるとする報告があることから、回腸囊炎の発生には腸内細菌が一定の関与をしていることは間違いないと考えられている。

大腸全摘を行い、回腸囊を用いた同様の再建手術が行われる潰瘍性大腸炎(UC)と家族性大腸腺腫症(FAP)では術後の回腸囊炎の発生頻度が大きく異なっており、UCの方が高頻度であることが知られている。UCとFAP術後の回腸囊における細菌叢を比較した研究では、硫酸塩還元細菌を始めとする様々な菌種の頻度に違いがあることが示されており^{1,2}、腸内細菌叢の変化によって回腸囊炎を生じる可能性が示唆される。便サンプルを用いた16S ribosomal RNAの解析による検証では、*Fusobacteriaceae*科の細菌の増加と回腸囊の炎症の増悪が関与しており、その一方で回腸囊炎患者では*Faecalibacterium*科の細菌の減少が認められたことから、抗菌薬を繰り返し使用する、あるいは長期間にわたって使用することにより腸内細菌叢が変化することは回腸囊を有する患者の長期成績を悪化させる可能性があるとして報告されている³。また回腸囊炎のリスクを高める腸内細菌叢の変化は、大腸全摘を行う前の段階で既に生じているとする報告があり、大腸全摘前の便サンプルのクラスター解析を行った結果、5種類の菌種と術後の回腸囊炎との相関関係が認められたことが報告されている⁴。

② 免疫学的変化

回腸囊炎はFAPの術後に比べてUCの術後に多いこと、腸管外合併症や自己免疫性疾患の併存症例で頻度が高いこと⁵⁻⁷などから、回腸囊炎の発生には背景にある免疫の異常や全身性の炎症が関与している可能性が高いと考えられている。回腸囊炎を生じている回腸囊の粘膜にはCD4+/CD25+制御性T細胞をはじめとするCD4+T

細胞の浸潤が増加していることや⁸、B細胞系列の異常が指摘されている⁹。また anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA)などの自己抗体と慢性回腸嚢炎との関連性が示されており^{6,10}、慢性回腸嚢炎の発生に自己免疫の関与が示唆されている。

2. 発生危険因子

① 腸管外合併症と自己免疫性疾患

原発性硬化性胆管炎、関節炎、壊疽性膿皮症などの腸管外合併症を有する症例で慢性回腸嚢炎の発生頻度が高いことが複数の研究で報告されている^{5,7,11-13}。22件の研究報告についてメタアナリシスを行った結果では、腸管外合併症の併存による慢性回腸嚢炎発生のオッズ比は 2.28 (95% CI 1.57-3.32)であり、特に原発性硬化性胆管炎のオッズ比は 5.45 (95% CI 1.59-18.76)と高かった。また、種々の自己免疫性疾患併存と慢性回腸嚢炎発生の相関を示す報告があり^{6,7}、これらの結果から慢性回腸嚢炎の発生には免疫学的機序の関与が示唆される。

② 遺伝子

人種間で回腸嚢炎の発生頻度が異なることが報告されていることなどから¹⁴、回腸嚢炎の発生には遺伝子学的な背景の関与が示唆され、様々な研究結果が報告されている。特にクローン病との関係性が示唆されている *NOD2* 遺伝子に関して、遺伝子多型と慢性回腸嚢炎の相関関係¹⁵ や遺伝子変異と回腸嚢炎の重症度との相関関係¹⁶ が示されている。

③ 喫煙

喫煙は UC に対して保護的な作用を有することが示されており、UC と共通の発生機序を有する可能性が示唆される回腸嚢炎に対しても同様の効果が期待される。200例の UC 術後の患者を前向きに観察した研究では、多変量解析の結果、喫煙は急性回腸嚢炎の発生リスク上昇と相関したが (オッズ比 2.3 95% CI 1.1-5.3; P = 0.04)、慢性回腸嚢炎に対しては予防的な効果が示され (オッズ比 0.2 95% CI, 0.05-0.74; P = 0.04)¹²、喫煙の効果が急性回腸嚢炎と慢性回腸嚢炎で異なる可能性が示唆された。一方で喫煙は回腸嚢炎発生とは相関せず、UC の発生機序とは異なっているとする報告や¹⁷、禁煙は回腸嚢炎発生のリスクを高めるものの、喫煙を継続していることと回腸嚢炎発生とは相関がなかったとする報告があるなど、喫煙に関する見解は一定していない¹⁸。

④ 原疾患 (UC) の炎症の範囲と程度

UC の炎症の範囲が広く、炎症の程度が高い症例で慢性回腸嚢炎が多いことが複数の研究で報告されており^{11,19-21}、慢性回腸嚢炎と UC に共通の発生機序の存在が示唆される。一方で劇症の UC 術後には慢性回腸嚢炎は少ないとの報告がある¹¹。術前の逆流性回腸炎 (backwash ileitis) と慢性回腸嚢炎が相関する可能性が示されている^{13,21}。

⑤ 薬剤

術前の抗 TNF α 抗体製剤使用は回腸嚢炎発生のリスク因子であるとの報告があり、抗 TNF α 抗体製剤によって腸内細菌叢や免疫学的環境が変化することにより回腸嚢炎が発生する可能性が推測されている²²。その他に NSAIDs が慢性回腸嚢炎のリスクを高める可能性や¹¹、プロトンポンプ阻害薬や H2 阻害薬が回腸嚢炎のリスクを下げる可能性が示されているが²³、薬剤と慢性回腸嚢炎の関連性に関しては今後さらなる検証が必要である。

⑥ 食事

回腸嚢炎患者は果物、脂溶性抗酸化物質、ビタミン A、ビタミン C の摂取が少ないとの報告があるが²⁴、食生活と慢性回腸嚢炎との関連性には定まった見解はない。

⑦ 肥満

肥満と慢性回腸嚢炎との関連性には定まった見解はなく、body mass index (BMI) や visceral fat area (VFA) が低いことと慢性回腸嚢炎発生との相関が示されている一方で^{24,25}、高 BMI と回腸嚢炎との相関を示す報告がある²⁶。

<文献>

1. Duffy M, O'Mahony L, Coffey JC, et al. Sulfate-reducing bacteria colonize pouches formed for ulcerative colitis but not for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(3): 384-8.
2. McLaughlin SD, Walker AW, Churcher C, et al. The bacteriology of pouchitis: a molecular phylogenetic analysis using 16S rRNA gene cloning and sequencing. *Ann Surg* 2010; 252(1): 90-8.
3. Reshef L, Kovacs A, Ofer A, et al. Pouch Inflammation Is Associated With a Decrease in Specific Bacterial Taxa. *Gastroenterology* 2015; 149(3): 718-27.
4. Machiels K, Sabino J, Vandermosten L, et al. Specific members of the predominant gut microbiota predict pouchitis following colectomy and IPAA in UC. *Gut* 2017; 66(1): 79-88.
5. Hata K, Ishii H, Anzai H, et al. Preoperative Extraintestinal Manifestations Associated with Chronic Pouchitis in Japanese Patients with Ulcerative Colitis After Ileal Pouch-anal Anastomosis: A Retrospective Study. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23(6): 1019-24.
6. Seril DN, Yao Q, Lashner BA, Shen B. Autoimmune features are associated with chronic antibiotic-refractory pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(1): 110-20.
7. Yamamoto-Furusho JK, Sarmiento Aguilar A. Frequency, Clinical Features and Factors Associated with Pouchitis after Proctocolectomy with Ileo-Pouch-Anal Anastomosis in Patients with Ulcerative Colitis: A Latin-American Country Retrospective-Cohort Study. *Dig Surg* 2015; 32(6): 489-95.

8. Stallmach A, Schäfer F, Hoffmann S, et al. Increased state of activation of CD4 positive T cells and elevated interferon gamma production in pouchitis. *Gut* 1998; 43(4): 499-505.
9. Hirata N, Oshitani N, Kamata N, et al. Proliferation of immature plasma cells in pouchitis mucosa in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(8): 1084-90.
10. Singh S, Sharma PK, Loftus EV, Jr., Pardi DS. Meta-analysis: serological markers and the risk of acute and chronic pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(9): 867-75.
11. Achkar JP, Al-Haddad M, Lashner B, et al. Differentiating risk factors for acute and chronic pouchitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(1): 60-6.
12. Fleshner P, Ippoliti A, Dubinsky M, et al. A prospective multivariate analysis of clinical factors associated with pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(8): 952-8; quiz 887.
13. Abdelrazeq AS, Kandiyil N, Botterill ID, et al. Predictors for acute and chronic pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Colorectal Dis* 2008; 10(8): 805-13.
14. Norwood MG, Mann CD, West K, Miller AS, Hemingway D. Restorative proctocolectomy. Does ethnicity affect outcome? *Colorectal Dis* 2009; 11(9): 972-5.
15. Tyler AD, Milgrom R, Stempak JM, et al. The NOD2insC polymorphism is associated with worse outcome following ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Gut* 2013; 62(10): 1433-9.
16. Sehgal R, Berg A, Hegarty JP, et al. NOD2/CARD15 mutations correlate with severe pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2010; 53(11): 1487-94.
17. Joelsson M, Benoni C, Oresland T. Does smoking influence the risk of pouchitis following ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis? *Scand J Gastroenterol* 2006; 41(8): 929-33.
18. Gorrepati VS, Stuart A, Deiling S, et al. Smoking and the Risk of Pouchitis in Ulcerative Colitis Patients With Ileal Pouch-Anal Anastomosis. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24(9): 2027-32.
19. Dharmaraj R, Dasgupta M, Simpson P, Noe J. Predictors of Pouchitis After Ileal Pouch-Anal Anastomosis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63(4): e58-62.
20. Hashavia E, Dotan I, Rabau M, Klausner JM, Halpern Z, Tulchinsky H. Risk factors

- for chronic pouchitis after ileal pouch–anal anastomosis: a prospective cohort study. *Colorectal Dis* 2012; 14(11): 1365–71.
21. Schmidt CM, Lazenby AJ, Hendrickson RJ, Sitzmann JV. Preoperative terminal ileal and colonic resection histopathology predicts risk of pouchitis in patients after ileoanal pull-through procedure. *Ann Surg* 1998; 227(5): 654–62; discussion 63–5.
 22. Bertucci Zoccali M, Hyman NH, Skowron KB, et al. Exposure to Anti-tumor Necrosis Factor Medications Increases the Incidence of Pouchitis After Restorative Proctocolectomy in Patients With Ulcerative Colitis. *Dis Colon Rectum* 2019; 62(11): 1344–51.
 23. Poritz LS, Sehgal R, Berg AS, Laufenberg L, Choi C, Williams ED. Chronic use of PPI and H2 antagonists decreases the risk of pouchitis after IPAA for ulcerative colitis. *J Gastrointest Surg* 2013; 17(6): 1027–31.
 24. Ianco O, Tulchinsky H, Lusthaus M, et al. Diet of patients after pouch surgery may affect pouch inflammation. *World J Gastroenterol* 2013; 19(38): 6458–64.
 25. Pandrangi V, Mandel D, Gellada N, et al. Abdominal Visceral Fat Area and Chronic Pouchitis after Ileal Pouch–Anal Anastomosis. *Am Surg* 2017; 83(10): 1029–32.
 26. Klos CL, Safar B, Jamal N, et al. Obesity increases risk for pouch-related complications following restorative proctocolectomy with ileal pouch–anal anastomosis (IPAA). *J Gastrointest Surg* 2014; 18(3): 573–9.

CQ7:慢性回腸囊炎に対して抗菌薬(シプロフロキサシン、メロニダゾール)は有効か？

<ステートメント>

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おこなうことで、寛解導入・寛解維持の有効性が高まるとする報告が多い。[合意度 7.8]

<解説>

急性回腸囊炎に対する抗菌薬治療は大多数の症例で有効とされている。急性回腸囊炎に対するメロニダゾールの有効性については、Maddenらが最初のランダム化試験を行っている。メロニダゾール(1200mg/日)またはプラセボを1週間投与し、その後1週間のウォッシュアウト期間を経て、その後いずれかと交差する二重盲検交差試験である。メロニダゾール投与ではプラセボと比較して有意に便回数の中央値が減少(メロニダゾール投与73%、プラセボ9%、 $P < 0.05$)したと報告している¹。Shenらは急性回腸囊炎に対するメロニダゾールとシプロフロキサシンの有効性についてランダム化試験で検討しており、急性回腸囊炎の16人の患者を対象にシプロフロキサシン1000mg/日またはメロニダゾール20mg/kg/日を2週間投与して比較し、いずれの抗菌剤もPDAIスコアを改善させたが、シプロフロキサシンではより大きな改善効果を示したと報告している($P < 0.0002$)²。Isaacsらはリファキシミンの有効性についてランダム化試験で検討しており、急性回腸囊炎症例に対してリファキシミン1200mg/日またはプラセボを28日間投与し、臨床的寛解率はリファキシミン群で高いものの有意差はなかったと報告している(リファキシミン群25%、プラセボ群0%、 $P = 0.21$)³。これらのランダム化試験の結果から、欧米では急性回腸囊炎に対しては、2~4週間のメロニダゾール1000-1500mg/日、またはシプロフロキサシン1000mg/日の投与が一次治療として一般的に行われている⁴。

一方、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治療(通常は2~4週間のメロニダゾール1000-1500mg/日、またはシプロフロキサシン1000mg/日の投与)に依存性または抵抗性を示すことで回腸囊炎が慢性化している状態である。そのため、慢性回腸囊炎に対して急性回腸囊炎と同様の抗菌薬治療を行っても有効性は高くない。慢性回腸囊炎に対しては、複数の抗菌薬を併用した維持療法を行うことで有効性や効果の持続性が高まるとする報告が多い。詳細についてはCQ8の項目に譲るが、慢性回腸囊炎に対して有効であった治療法として、メロニダゾールとシプロフロキサシンの併用維持療法⁵、抗菌薬による2週間の寛解導入後のリファキシミンによる維持療法⁶、シプロフロキサシンおよびリファキシミンの併用維持療

法^{7,8}、シプロフロキサシンおよびチニダゾールの併用療法⁹などが報告されている。また、糞便感受性分析に基づいて抗菌薬を選択することで抗菌剤抵抗性の慢性回腸嚢炎に対して有効であるとする報告もある¹⁰。また、低用量のメロニダゾール注腸による維持治療の有効性も報告されている¹¹。

<文献>

1. Madden MV, McIntyre AS, Nicholls RJ. Double-blind crossover trial of metronidazole versus placebo in chronic unremitting pouchitis. *Dig Dis Sci.* 1994;39(6):1193-6.
2. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, Ormsby AH, Remzi FH, Brzezinski A, et al. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7(4):301-5.
3. Isaacs KL, Sandler RS, Abreu M, Picco MF, Hanauer SB, Bickston SJ, et al. Rifaximin for the treatment of active pouchitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(10):1250-5.
4. Dalal RL, Shen B, Schwartz DA. Management of Pouchitis and Other Common Complications of the Pouch. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(5):989-96.
5. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, et al. Four-week open-label trial of metronidazole and ciprofloxacin for the treatment of recurrent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(5):909-17.
6. Shen B, Remzi FH, Lopez AR, Queener E. Rifaximin for maintenance therapy in antibiotic-dependent pouchitis. *BMC Gastroenterol.* 2008;8:26.
7. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Ugolini F, Rossi M, Brigidi P, et al. Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(6):713-8.
8. Abdelrazeq AS, Kelly SM, Lund JN, Leveson SH. Rifaximin-ciprofloxacin combination therapy is effective in chronic active refractory pouchitis. *Colorectal Dis.* 2005;7(2):182-6.
9. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Bennett AE, Lopez R, Brzezinski A, et al. Combined ciprofloxacin and tinidazole therapy in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Diseases of the Colon & Rectum.* 2007;50(4):498-508.
10. McLaughlin SD, Clark SK, Shafi S, Petrovksa L, Tekkis PP, Ciclitira PJ, et al. Fecal Coliform Testing to Identify Effective Antibiotic Therapies for Patients With Antibiotic-Resistant Pouchitis. *Clin Gastroenterol H.* 2009;7(5):545-8.
11. Nygaard K, Bergan T, Bjorneklett A, Hoverstad T, Lassen J, Aase S. Topical Metronidazole Treatment in Pouchitis. *Scand J Gastroentero.* 1994;29(5):462-7.

CQ8:慢性回腸囊炎に対して抗菌薬(シプロフロキサシン、メロニダゾール)の効果的な使用法は何か？

<ステートメント>

慢性回腸囊炎に対しては複数の抗菌薬を併用した維持療法が有効である。抗菌薬の維持療法は長期間の投薬を行うため、より安全性の高い抗菌薬を使用することが望ましい。経口抗菌薬を用いた報告が多いが、抗菌薬の注腸剤を用いた報告もある。

[合意度 8.1]

<解説>

慢性回腸囊炎に対する抗菌薬治療は複数の抗菌薬ローテーションや、抗菌薬の継続治療(維持療法)が有効であるとする報告が多い¹。抗菌薬の維持療法は長期間の投薬を行うため、より高い安全性を備えた抗菌薬を使用することが望ましい。本邦とは使用量などが違うが、欧米の報告ではメロニダゾールは短期間の使用でも嘔気、嘔吐、味覚異常、腹部不快感、頭痛、皮膚発疹などの副作用が33～57%で発生しているとしている²⁻⁴。メロニダゾールの長期間の使用では、これらの副作用の発生率がさらに増加するとともに、末梢神経障害などの副作用が出現することもある⁵。そのため、慢性回腸囊炎に対してはメ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。また、本邦では保険適応外であるが欧米においては、全身吸収が低く副作用の発生率が低い抗菌薬であるリファキシミンも慢性回腸囊炎に対する維持療法で選択されることが多い。抗菌薬依存性の慢性回腸囊炎に対する抗菌薬の治療継続期間については明確なエビデンスはない。抗菌薬を中止すると再燃してしまうために長期間の抗菌剤維持療法を余儀なくされる場合もあるが、急性回腸囊炎に対して使用する一般的な抗菌薬の投与量よりも少ない用量で寛解を維持することが可能なことがある⁵。

慢性回腸囊炎に対する抗菌薬治療について検討された文献としては以下のようなものがある。慢性回腸囊炎は、急性回腸囊炎に対する抗菌薬治療(通常は2～4週間のメロニダゾール1000-1500mg/日、またはシプロフロキサシン1000mg/日の投与)に依存性または抵抗性を示すことで回腸囊炎が慢性化した病態であるため、両者(依存性と抵抗性)を区別して検討した報告が多い。なお、いずれも欧米の施設からのデータであり、本邦での保険適応下での治療法とは異なる点に注意が必要である。

Mimuraらは慢性回腸囊炎44症例(過去12か月間に2回以上の回腸囊炎の病歴がある「再燃型」または抗菌薬の継続的な使用を要とする「慢性型」で、かつ治療開始時のPDAIスコアが7点以上の状態と定義)を対象に、メロニダゾール(400mgまたは500mgを1日2回)およびシプロフロキサシン(500mgを1日2回)を28日間併用投

与することで、36 症例(82%)で寛解導入が得られたと報告している⁶。重篤な副作用は認めなかった⁶。寛解導入が得られた 36 症例と比べ、寛解導入が得られなかった 8 症例は有意に高齢であり(中央値 47.5 歳 vs. 35 歳, $P=0.007$)、回腸囊炎の病歴が長く(95.5 ヶ月 vs. 26 ヶ月, $P=0.0008$)、慢性型の症例が多く(慢性型/再燃型: 6/2 vs. 9/27, 相対リスク 1.6, 95%CI 1.0-2.4)、治療前の PDAI スコアが高い傾向にあった(中央値 14.5 vs. 12, $p=0.13$)⁶。

Shen らは抗菌薬依存性の慢性回腸囊炎に対する維持療法としてのリファキシミンの有効性をオープンラベル試験で検討している⁷。抗菌薬依存性の慢性回腸囊炎 53 症例に対して寛解導入療法として、従来の抗菌薬治療「シプロフロキサシン(1000mg / 日)、メロニダゾール(1000 または 1500mg / 日)、チニダゾール(1000mg / 日)、リファキシミン(600、800、または 1200 mg / 日)の単剤もしくは多剤での治療を 2 週間おこない、臨床的および内視鏡的寛解が得られた 51 症例を対象として、維持療法としてリファキシミン(用量中央値:200mg / 日、最大 1800mg/日)を最長 24 ヶ月投与した。33 症例(65%)で維持療法開始後 3 ヶ月間にわたって寛解維持が得られていた。33 症例のうち 26 症例(79%)は維持療法開始後 6 ヶ月の時点で維持療法が継続できていた。12 ヶ月の時点では 19 症例(58%)、18 ヶ月の時点では 5 症例(15%)、24 ヶ月の時点では 2 症例(6%)で維持療法が継続できていた。

Gionchetti らによる非盲検試験ではメロニダゾールまたはシプロフロキサシン単独投与で反応しなかった慢性回腸囊炎 18 症例に対して、シプロフロキサシン 500mg およびリファキシミン 1000mg を 1 日 2 回、15 日間併用投与することで、55%で臨床的改善を認め、33%で臨床的寛解が得られたと報告している⁸。

Abdelrazeq らは抗菌薬抵抗性の慢性回腸囊炎 8 症例に対してシプロフロキサシン 500mg/日とリファキシミン 1000mg/日の併用療法を検討している⁹。治療開始 2 週間後の PDAI スコアをもとに有効性が評価された(治療の前後で PDAI スコアが 3 ポイント以上減少することを有効と定義し、寛解は PDAI スコア 0 として定義)。8 症例のうち 7 症例で寛解($n = 5$)または改善($n = 2$)を認めた。治療前と治療後の PDAI スコアの中央値(範囲)は、それぞれ 12(9-18)と 0(0-15)であった($P = 0.018$)。重篤な副作用は認めなかった。有効であった 7 症例のうちの 2 症例で回腸囊炎の再燃を認めたが、同様の治療を行うことで寛解が得られた。このため、リファキシミンとシプロフロキサシンの併用療法は、抗菌薬抵抗性の慢性回腸囊炎に対して安全で有効であるとしている。

Shen らは抗菌薬抵抗性の慢性回腸囊炎症例におけるシプロフロキサシンとチニダゾールの併用療法の有効性と安全性を、メサラミン療法と比較して検討している¹⁰。抗菌薬抵抗性の慢性回腸囊炎(4 週間を超えて抗菌薬単剤療法が有効でなく、回腸囊炎が継続する状態)を有する連続した潰瘍性大腸炎 16 症例を対象に、シプロフロキサシン 1g / 日およびチニダゾール 15mg / kg/日 で 4 週間治療した。メサラミンで治療

(経口 4g / 日、注腸 8g / 日、または坐剤 1g / 日)された連続した抗菌薬抵抗性の慢性難治性回腸嚢炎 10 症例をヒストリカルコントロールとした。シプロフロキサシン・チニダゾールの使用群では PDAI スコアが有意に減少し、臨床的寛解率と臨床反応率は、シプロフロキサシン・チニダゾール使用群では 87.5%と 87.5%、メサラミン群では 50%と 50%であった (P = 0.069)。シプロフロキサシン・チニダゾールの使用群では、2 症例で副作用をみとめた (末梢神経障害と味覚障害)。シプロフロキサシンとチニダゾールの併用療法は忍容性が高く、慢性回腸嚢炎の治療に効果的であったとしている。

McLaughlin らは、標準的な抗菌薬治療が有効でなかった PDAI スコア 7 点以上の活動性の回腸嚢炎 15 症例 (潰瘍性大腸炎 13 例、家族性大腸腺腫症 1 例、indeterminate colitis 1 例) を対象に、糞便感受性分析に基づく抗菌薬の選択による効果を検討している¹¹。感受性の結果は、15 症例全例でシプロフロキサシン耐性、11 症例でトリメプリーム耐性、9 症例でセフィキシム耐性、6 症例でアモキシシリン/クラブラン酸耐性であった。これらの結果をもとに感受性のある抗菌薬を選択した維持療法が行われた (アモキシシリン/クラブラン酸: 8 症例(53%)、コリスチン: 5 例(33%)、トリメプリーム 2 例(13%))。維持療法を開始して 4 週間後の評価では、12 症例 (80%) で PDAI スコアに基づいた臨床的寛解が得られ (P=0.001)、1 日の排便回数も有意に減少しており (p=0.001)、糞便感受性分析に基づく抗菌薬の選択は、抗菌薬抵抗性の慢性回腸嚢炎に対して有効であるとしている。

Nygaard らは回腸嚢炎に対するメロニダゾールの局所療法について検討している¹²。回腸嚢炎 11 症例に対してメロニダゾール 40~160mg/日の用量を回腸嚢内に投与し、すべての症例はメロニダゾールの局所投与が有効であった。慢性回腸嚢炎の 3 症例は、40 mg のメロニダゾールを毎日使用し、6 か月、3 年、および 4 年間寛解を維持した。メロニダゾールの血清濃度は非常に低く、治療にともなう副作用を認められた症例はいなかった。結論として、低用量のメロニダゾールの注腸療法は、回腸嚢炎のほとんどの症例で症状を改善し、維持治療としても十分に許容されるとしている。

以上より、慢性回腸嚢炎に対する治療としての薬剤併用療法として現状で、本邦で施行可能な薬剤はシプロフロキサシンとメロニダゾールである (厚労省外科治療指針)。治療継続期間については明確なエビデンスはない。

<文献>

1. Dalal RL, Shen B, Schwartz DA. Management of Pouchitis and Other Common Complications of the Pouch. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(5):989-96.
2. Madden MV, McIntyre AS, Nicholls RJ. Double-Blind Crossover Trial of Metronidazole Versus Placebo in Chronic Unremitting Pouchitis. *Digest Dis Sci*. 1994;39(6):1193-6.
3. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, Ormsby AH, Remzi FH, Brzezinski A, et al. A

- randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7(4):301-5.
- 4.Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, Gil A, Camartino G, Huernos S, et al. Budesonide enema in pouchitis – a double-blind, double-dummy, controlled trial. *Aliment Pharm Ther.* 2002;16(1):27-34.
 - 5.Pardi DS, Sandborn WJ. Systematic review: the management of pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(8):1087-96.
 - 6.Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, et al. Four-week open-label trial of metronidazole and ciprofloxacin for the treatment of recurrent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(5):909-17.
 - 7.Shen B, Remzi FH, Lopez AR, Queener E. Rifaximin for maintenance therapy in antibiotic-dependent pouchitis. *BMC Gastroenterol.* 2008;8:26.
 - 8.Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Ugolini F, Rossi M, Brigidi P, et al. Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(6):713-8.
 - 9.Abdelrazeq AS, Kelly SM, Lund JN, Leveson SH. Rifaximin-ciprofloxacin combination therapy is effective in chronic active refractory pouchitis. *Colorectal Dis.* 2005;7(2):182-6.
 - 10.Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Bennett AE, Lopez R, Brzezinski A, et al. Combined ciprofloxacin and tinidazole therapy in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Diseases of the Colon & Rectum.* 2007;50(4):498-508.
 - 11.McLaughlin SD, Clark SK, Shafi S, Petrovksa L, Tekkis PP, Ciclitira PJ, et al. Fecal Coliform Testing to Identify Effective Antibiotic Therapies for Patients With Antibiotic-Resistant Pouchitis. *Clin Gastroenterol H.* 2009;7(5):545-8.
 - 12.Nygaard K, Bergan T, Bjorneklett A, Hoverstad T, Lassen J, Aase S. Topical Metronidazole Treatment in Pouchitis. *Scand J Gastroentero.* 1994;29(5):462-7.

CQ9:慢性回腸囊炎に対する局所治療は有効か？

<ステートメント>

慢性回腸囊炎に対する局所治療は治療オプションの一つであるが、明確な有効性は確立されていない。[合意度 8.5]

<解説>

慢性回腸囊炎に対して左側潰瘍性大腸炎に対する様々な局所治療薬の有効性が期待されている。しかし、慢性回腸囊炎は稀な病態であるため、いずれの研究も少数例の研究であり、高いエビデンスは示されていない¹。

メサラジンは経口(4g/day),注腸(8g/day),または坐剤(1g/day)の投与で4週後にPDAIが3以上低下する症例が10例中5例に確認されているが²、有効性に関する高いエビデンスが示されていない。

ブデソニド注腸(2mg/100ml)はランダム化比較試験でメロニダゾールと同等の6週後の臨床的寛解(相対リスク 0.86 95%CI 0.37-1.96)、有効性を示し、有害事象にも差を認めなかった(相対リスク 0.29 95%CI 0.78-6.73)ことから、ブデソニド注腸は慢性回腸囊炎に対する局所治療薬として有効であるとする報告がある³。

Bismuth carbomer 注腸では、単一アームで83%が緩解し有効性が報告されたが⁴、ランダム化比較試験ではプラセボと比較して3週後の臨床的緩解(相対リスク 1.0 95%CI 0.5-1.98)および有害事象(相対リスク 0.71 95%CI 0.27-1.88)ともに有意差を認めなかった⁵。

少数例の探索的研究であるがタクロリムスの局所投与で10例中9例有効、3例で治癒が得られたとする報告がある⁶。

慢性回腸囊炎に対する局所治療は、その有効性を示す報告が散見され、治療オプションの一つである。しかしながら、いずれも少数例の報告で、ランダム化比較試験などのエビデンスレベルの高い報告は限られ、明確な有効性は確立されていない。

<文献>

1. Nguyen N, Zhang B, Holubar SD, et al: Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Nov 30;11(11):CD001176. doi: 10.1002/14651858.
2. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, et al: Combined ciprofloxacin and tinidazole therapy in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007 50:498-508.
3. Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, et al: Budesonide enema in pouchitis—a double-blind, double-dummy, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 ;16: 27-34.

4. Gionchetti P, Rizzello P, Venturi A, et al: Long-term efficacy of bismuth carbomer enemas in patients with treatment-resistant chronic pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997 11:673-8.
5. Tremaine WJ, Sandborn WJ, Wolff BG, et al: Bismuth carbomer foam enemas for active chronic pouchitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1997 11:1041-6.
6. Uchino M, Ikeuchi H, Matsuoka H, et al: Topical tacrolimus therapy for antibiotic-refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2013 56:1166-73.

CQ10:慢性回腸囊炎に対する抗 TNF α 製剤治療(インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリブマブ)は有効か？

<ステートメント>

慢性回腸囊炎に対して抗 TNF α 製剤治療が有効な症例がある。[合意度 8.2]

<解説>

抗菌薬に抵抗性で治療に難渋する慢性回腸囊炎に対し、潰瘍性大腸炎の治療に準じて抗 TNF α 製剤治療が行われている。しかし、文献報告としては retrospective な検討や症例報告が大部分で、prospective な検討の報告は少なく、かつ少数例での検討となっており、無作為割り付け試験に至ってはアダリムマブとプラセボの比較試験の1件¹のみである。本試験は4週間以上の抗菌薬に抵抗性の回腸囊炎に対してアダリムマブまたはプラセボを無作為に投与して12週における PDAI の臨床的項目の2以上の低下を主要評価項目とした。最終的な登録例13例(アダリムマブ6例、プラセボ7例)中12週まで治療を継続しえたのは9例(アダリムマブ5例、プラセボ4例)であり、12週における PDAI の臨床的項目の2以上の低下はアダリムマブ群 50%(3/6例)、プラセボ群 43%(3/7例)で有意差を認めなかった。総 PDAI はアダリムマブ群6例(100%)、プラセボ群2例(29%)に改善が見られたが有意差は認められず、副次的評価項目である寛解率、内視鏡的および組織学的な治療効果、QOLにも有意差は認められなかった。以上より本試験では回腸囊炎に対するアダリムマブの有用性を示すことはできていない。

その他の prospective な観察研究では慢性回腸囊炎に対するインフリキシマブ投与について複数の報告がされている。短期の治療効果についてはインフリキシマブ 5mg/kg を0、2、6週に投与し10週に PDAI とカプセル内視鏡並びに回腸囊内視鏡検査を施行し画像所見による治療効果判定を行った²。登録例10例中9例が臨床的寛解を達成し、8例が内視鏡的寛解に至り、1例は改善を認めたが、1例は変化がなかった。なお、臨床的かつ内視鏡的寛解が達成された8例はその後最短でも6カ月は寛解が維持された。Viazis^{3,4}らは7例に対してインフリキシマブ 5mg/kg を0、2、6週、以後2か月毎に投与し、1年の時点で5例(71.4%)が臨床的寛解を達成した³。あわせて瘻孔合併3例中2例は完全に閉鎖し、腸管外合併症(結節性紅斑、関節痛各2例)も寛解に至ったと報告した。この7例についてインフリキシマブ中止後3年間追跡観察を行い、インフリキシマブ投与1年の時点で臨床的寛解を達成した症例は3年後も寛解が維持された⁴。本邦からは内野ら⁵が13例に対してインフリキシマブ 5mg/kg を0、2、6週、以後8週毎に投与し、血清 TNF- α 値と治療効果について検討している。m-PDAI による8週の有効性は61.5%(8/13例)であったが、52週に至るまでに30.8%(4/13例)はステロイド剤などの

追加治療を要した。また血清 TNF- α 値はインフリキシマブの治療効果の独立した予測因子にはならなかった。

Retrospective な観察研究のメタアナリシス⁶では抗 TNF α 製剤(インフリキシマブ 194 例、アダリムマブ 119 例)で加療された 313 例について、臨床的寛解率は短期(8 週前後)において 50%(95% CI 37-63%)、長期(約 12 か月)では 52%(95% CI 39-65%)であった。

慢性回腸囊炎に対する抗 TNF α 製剤治療に関する報告で術前の生物学的製剤の使用の有無について記載されているものは少ない。最近は生物学的製剤の投与を経て外科手術が施行される症例が増えており、慢性回腸囊炎に対する抗 TNF α 製剤治療を検討する際に無視できない事項と考える。単施設の retrospective な 33 例の報告⁷であるが、結腸切除前にインフリキシマブ(36.4%)、アダリムマブ(9.1%)、および/またはベドリズマブ(9.1%)が投与されていた。慢性回腸囊炎に対してこれら3剤を投与し、14 週における臨床的寛解率はインフリキシマブ 43.5%、アダリムマブ 38.5%、ベドリズマブ 60%であった。インフリキシマブ投与例の 39.1%(9/23 例)は infusion reaction や遅延型アレルギーで導入療法中に治療を中止しており、このうち 6 例は術前にインフリキシマブ投与歴があった。アダリムマブ投与例(n=13)でアレルギーによる中止例はなかったが、最終的にベドリズマブに比較して抗 TNF- α 製剤は中止例が有意に多くみられた(ハザード比 3.0, p=0.04)。結腸切除前に抗 TNF- α 製剤で加療された症例は休薬後の免疫原性のために infusion reaction や慢性回腸囊炎に対する一次無効、二次無効をもたらす可能性は否定できないとしている。

以上より、抗菌薬に抵抗性の慢性回腸囊炎に対して抗 TNF α 製剤治療が有効な症例は存在し、特に短期の治療効果は一定数認められる。しかしながら長期の治療効果には言及できない。慢性回腸囊炎に対する抗 TNF α 製剤治療の多数例での報告は非常に少ない。

<文献>

1. Kjær MD, Qvist N, Nordgaard-Lassen I, Christensen LA, Kjeldsen J. Adalimumab in the treatment of chronic pouchitis. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2019; 54: 188-193.
2. Calabrese C, Gionchetti P, Rizzello F, Liguori G, Gabusi V, Tambasco R, Poggioli G, Pierangeli F, Campieri M, Di Febo G. Short-term treatment with infliximab in chronic refractory pouchitis and ileitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 759-64.
3. Viazis N, Giakoumis M, Koukouratos T, Saprikis E, Anastasopoulos E, Al-Odat M, Kechagias G, Zacharakis G, Markoglou K, Gouma P, Karamanolis DG. One-year infliximab administration for the treatment of chronic refractory pouchitis. *Ann*

- Gastroenterol 2011;24: 290–293.
4. Viazis N, Giakoumis M, Koukouratos T, Anastasiou J, Katopodi K, Kechagias G, Anastasopoulos E, Saprikis E, Chantias M, Tribonias G, Karamanolis DG. Long term benefit of one year infliximab administration for the treatment of chronic refractory pouchitis. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e457–60.
 5. Uchino M, Ikeuchi H, Bando T, Hirata A, Chohnno T, Sasaki H, Horio Y, Nakamura S. Association between serum tumor necrosis factor- α level and the efficacy of infliximab for refractory pouchitis after restorative proctocolectomy in patients with ulcerative colitis. *J Anus Rectum Colon* 2017; 1: 106–111.
 6. Huguet M, Pereira B, Goutte M, Goutorbe F, Dubois A, Bommelaer G, Buisson A. Systematic Review With Meta-Analysis: Anti-TNF Therapy in Refractory Pouchitis and Crohn's Disease-Like Complications of the Pouch After Ileal Pouch-Anal Anastomosis Following Colectomy for Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 261–268.
 7. Vetockt B, Claeys C, De Hertogh G, Van Assche G, Wolthuis A, D'Hoore A, Vermeire S, Ferrante M. Outcome of biological therapies in chronic antibiotic-refractory pouchitis: A retrospective single-centre experience. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 1215–1225.

CQ11:慢性回腸囊炎に対するウステキヌマブ治療は有効か？

<ステートメント>

慢性回腸囊炎に対してウステキヌマブ治療は有効な可能性がある。[合意度 7.8]

<解説>

ウステキヌマブの有効性について慢性回腸囊炎 9 例を対象とした多施設の後向き検討では¹、少なくとも 3 ヶ月間治療したところ 12 週で 9 例中 8 例、24 週で 6 例中 5 例、52 週で 4 例中 3 例に臨床的反応がみられたが、臨床的寛解は 12 週、24 週ではみられず 52 週で 1 例見られたのみであった。また 24 週で内視鏡を施行した 4 例中 3 例で内視鏡的反応がみられた。

単施設の後向き検討では²、抗菌薬に不応の回腸囊炎 24 例に対し、ウステキヌマブ 90 mg を点滴静注し、その後 8 週毎に 90 mg 皮下注したところ、半数で臨床的に効果があった。内視鏡を施行した 13 例では、PDAI の内視鏡スコアは 5 点から 4 点に減少し、10% 以上の潰瘍面がみられた 9 例中 5 例が 10% 以下になった。このうち、生物学的製剤や免疫調整薬の治療歴のある 8 例では、PDAI の内視鏡スコアは 6 点から 4 点に減少し、10% 以上の潰瘍面がみられた 4 例中 3 例が 10% 以下になった。

2 例の症例報告では³、22 歳男性が、治療開始後 4 週目で症状が消失し 12 週で CRP も正常化して粘膜治癒が達成されていた。一方、71 歳女性では 12 週で CRP が正常化し、24 週後の内視鏡では軽度発赤と一つの表層性潰瘍が見られたという。

これらの報告に対する系統的レビューでは⁴、一定の投与方法は確立されていないことと、抗菌薬等の標準治療不応のものが対象となっていることに留意すべきとしている。

その他、慢性回腸囊炎 6 例のほか cuffitis 4 例、クローン病 36 例を含む 46 例を対象とした後向き検討では⁵、80.4% が治療開始後 8 から 16 週間で臨床的反応がみられた。半数の例で用量強化が行われ、22 例中 14 例で症状が改善し、内視鏡的評価ができた 10 例中 7 例で内視鏡的改善がみられた。

ウステキヌマブの有用性についての検討報告は少なく、高いエビデンスをもつステートメント作成は困難であるが、本剤は慢性回腸囊炎に有効な可能性がある。

<文献>

1. Weaver KN, Gregory M, Syal G, Hoversten P, Hicks SB, Patel D, Christophi G, Beniwal-Patel P, Isaacs KL, Raffals L, Deepak P, Herfarth HH, Barnes EL. Ustekinumab is effective for the treatment of Crohn's disease of the pouch in a multicenter cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25:767-774.
2. Ollech JE, Rubin DT, Glick L, Weisshof R, El Jurdi K, Israel A, Krugliak Cleveland

- N, Hyman N, Sakuraba A, Pekow J, Cohen RD, Dalal SR. Ustekinumab Is Effective for the Treatment of Chronic Antibiotic-Refractory Pouchitis. *Dig Dis Sci* 2019; 64:3596–3601.
3. Tran-Minh ML, Allez M, Gornet JM. Successful treatment with ustekinumab for chronic refractory pouchitis. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 1156.
 4. Rocchi C, Soliman YY, Massidda M, Vadalà di Prampero SF, Bulajic M, Sorrentino D. Is Ustekinumab Effective in Refractory Crohn's Disease of the Pouch and Chronic Pouchitis? A Systematic Review. *Dig Dis Sci.* 2022; 67:1948–1955.
 5. Dalal RS, Gupta S, Goodrick H, Mitri J, Allegretti JR. Outcomes of standard and intensified dosing of ustekinumab for chronic pouch disorders. *Inflamm Bowel Dis.* 2022; 28:146–149.

CQ12:慢性回腸囊炎に対するベドリズマブ治療は有効か？

<ステートメント>

慢性回腸囊炎に対してベドリズマブ治療は有効な可能性がある。[合意度 7.9]

<解説>

慢性回腸囊炎に対してベドリズマブの有効性を多施設で後ろ向きに検討した報告がある。メロニダゾールやシプロフロキサシンに依存または不応の回腸囊炎 20 例に対し 300 mg のベドリズマブを 0, 2, 6 週に投与し、さらに 13 例では 10 週にも投与したところ、14 週後に Oresland Score は平均 6.8 から 3.4 へ減少していた。PDAI を評価できた 14 例では平均 10 から 3 へ減少し 9 例で寛解が得られた¹。また、シプロフロキサシン投与は 9 例中で 8 例が、メロニダゾール投与は 10 例中で 9 例が中止でき、ロペラミド投与 7 例中 4 例が、麻薬チンキ投与は 5 例中 4 例が中止できた。

また、単施設の後ろ向き検討による抗菌薬抵抗例の 19 例の報告では、症状の改善は 6 例であったが、内視鏡的改善は 14 例でみられ、評価に用いた modified PDAI が 2 点改善した、という²。

別の単施設の後ろ向き検討の報告では、難治性回腸囊炎 33 例に対し、重複を含んで 23 例にインフリキシマブ、13 例にアダリムマブ、15 例にベドリズマブが投与された。ベドリズマブ投与例の 60% で臨床的寛解が達成され、永久人工肛門が必要となった例はなかった。また継続率については、ベドリズマブ群は抗 TNF 抗体群に比較して有意に多数例が継続できた。ただし、中止理由としては効果不十分に加え、抗 TNF 抗体群ではインフュージョンリアクションによるものもあつた³。

そのほか、大腸全摘後の回腸囊に発症したクローン病 83 例を対象とした後ろ向き検討による多施設研究では、ベドリズマブを投与した患者の 71.1% が臨床的改善を示し、19.3% が臨床的寛解を達成した⁴。

また、抗 TNF 薬による前治療を受けていた 23 例(52.3%)を含む 7 研究 44 例の慢性回腸囊炎患者が含まれる研究の系統的レビューでは、ベドリズマブ開始後 12 週で 75% に臨床的改善がみられ、治療開始から 6 ヶ月以内での内視鏡評価では 38 例中 28 人(73.7%)で改善がみられた。これらから、ベドリズマブが抗 TNF 剤を含む他の治療に反応しなかった患者においての有効性を示唆している⁵。

その他、102 例を 51 例ずつベドリズマブ群とプラセボ群に分けたランダム化二重盲検プラセボ対照多施設試験では、14 週目および 34 週目の臨床的寛解率は、それぞれ 31.4% 対 9.8%($p = 0.013$)、および 35.2% 対 17.6%($p = 0.043$)であった⁶。

これらから、ベドリズマブは慢性回腸囊炎に有効な可能性がある。

<文献>

1. Bär F, Kühbacher T, Dietrich NA, Krause T, Stallmach A, Teich N, Schreiber S, Walldorf J, Schmelz R, Büning C, Fellermann K, Büning J, Helwig U, German IBD Study Group. Vedolizumab in the treatment of chronic, antibiotic-dependent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47:581–587.
2. Singh A, Khan F, Lopez R, Shen B, Philpott J. Vedolizumab for chronic antibiotic-refractory pouchitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2019; 7:121–126.
3. Verstockt B, Claeys C, De Hertogh G, et al. Outcome of biological therapies in chronic antibiotic-refractory pouchitis: a retrospective single-centre experience. *United Eur. Gastroenterol J* 2019; 7:1215-1225.
4. Gregory M, Weaver KN, Hoversten P, et al. Efficacy of vedolizumab for refractory pouchitis of the ileo-anal pouch: results from a multicenter US cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25:1569-1576.
5. Ribaldone DG, Pellicano R, Saracco GM, Morino M, Astegiano M. Vedolizumab for treatment of chronic refractory pouchitis: a systematic review with pool analysis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020; 112:59–63.
6. Kayal M, Dubinsky MC. Medical management of chronic pouch inflammation. *Curr Res Pharmacol Drug Discov* 2022; 3:100095.

CQ13:慢性回腸囊炎に対するタクロリムス治療(注腸療法を含む)は有効か？

<ステートメント>

慢性回腸囊炎に対してタクロリムス注腸療法の有効性は確立されていない。

[合意度 7.3]

<解説>

慢性回腸囊炎に対してタクロリムス注腸の有効性を単施設で前向きに検討した報告がある¹。メロニダゾールやシプロフロキサシンに不応の回腸囊炎 10 例に対し、0.08m/kg で総量 100ml のタクロリムス注腸を 1 日 1 回施行すると、8 週後に 9 例で反応し 7 例で寛解し、PDAI も 15.9 ± 0.8 から 7.8 ± 0.8 へと減少した。臨床症状のみならず、内視鏡像や組織像でも改善した。重篤な副反応は見られなかった。一方、反応した 9 例はタクロリムス注腸を中止すると全例で再燃した。寛解導入には有効な可能性があるが長期投与の困難な薬剤であり、寛解維持には課題がある。

タクロリムスの経口投与については排便回数が減少した報告²はあるが少数例のもののみで、その有効性は明らかではない。

<文献>

1. Uchino M, Ikeuchi H, Matsuoka H, Bando T, Hida N, Nakamura S, Takesue Y, Tomita N. Topical tacrolimus therapy for antibiotic-refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2013;56: 1166-1173.
2. Ng SC, Arebi N, Kamm MA. Medium-term results of oral tacrolimus treatment in refractory inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 129-34

CQ14: 慢性回腸囊炎に対するトファシチニブは有効か？

<ステートメント>

慢性回腸囊炎に対するトファシチニブの有効性は明らかではない。[合意度 8.4]

<解説>

慢性回腸囊炎に対してトファシチニブを使用した報告は少数例の症例報告があるのみ^{1,2}で、その有効性は明らかではない。

<文献>

1. Okano S, Yoshimura N, Sako M, Takazoe M. A case of refractory chronic pouchitis successfully treated with tofacitinib. *Clin J Gastroenterol* 2020; 13:560–563.
2. Weisshof R, Aharoni Golan M, Sossenheimer PH, El Jurdi K, Ollech JE, Pekow J, Cohen RD, Sakuraba A, Dalal S, Rubin DT. Real-World Experience with Tofacitinib in IBD at a Tertiary Center. *Dig Dis Sci* 2019;64 :1945–1951.

CQ15:慢性回腸囊炎に対する血球成分除去療法は有効か？

＜ステートメント＞

慢性回腸囊炎に対して血球成分除去療法の有効性は確立されていない。

[合意度 7.4]

＜解説＞

血球成分除去療法は、現在、本邦では潰瘍性大腸炎に対して顆粒球除去療法 (GMA) が保険収載されている。慢性回腸囊炎に対する GMA の有効性を多施設前向き検討した報告があり、抗生物質で治療されたが PDAI が 7 を越えている難治性の回腸囊炎 13 例を解析している。10 回の GMA 施行により、PDAI は 6 例で反応し、全体で平均 11 から 9 へと有意に減少したが、寛解したものはなく、内視鏡像も変化はなかった¹。すなわち、GMA の効果は限定的である。

その他、8 例に対し抗菌薬や整腸剤、5-ASA、ステロイドともに白血球除去療法 (LCAP) を施行したところ、PDAI が 9.5 から 4.0 に改善し、6 例で PDAI が 4 以下に寛解したという報告がある²。併用した治療法の影響も想定されるが、LCAP は有効な可能性がある。なお、現在は LCAP 用の機材の製造は中止されている。

＜文献＞

1. Yamamoto T, Tanaka T, Yokoyama T, Shimoyama T, Ikeuchi H, Uchino M, Watanabe T. Efficacy of granulocyte and monocyte apheresis for antibiotic-refractory pouchitis after proctocolectomy for ulcerative colitis: an open-label, prospective, multicentre study. *Therap Adv Gastroenterol* 2017;10:199-206.
2. Araki Y, Mitsuyama K, Nagae T, Tou Y, Nakagawa M, Iwatani Y, Harada M, Ozasa H, Sata M, Noake T. Leukocytapheresis for the treatment of active pouchitis: a pilot study. *J Gastroenterol* 2008;43:571-575.

CQ16_慢性回腸囊炎に対する外科治療の適応は何か？

<ステートメント>

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、回腸囊炎以外の病態の有無を確認のうえ、外科治療を選択する。[合意度 8.5]

<解説>

慢性回腸囊炎に穿孔や大量出血などの生命に危機を及ぼす病態を合併した場合は緊急手術を要するが、その頻度は低い。慢性炎症に対して、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外科治療を選択するが¹、慢性炎症のみに対して手術を要する例は少なく、瘻孔や狭窄、回腸囊周囲感染症 (peri-pouch sepsis)、回腸囊の形態異常や虚血、捻転などを合併した症例に対して手術を選択することが多い。Mayaらは、回腸囊切除術 47 例 (UC61.7%、CD27.7%、FAP10.6%) の手術適応は、回腸囊機能不全が 44.7%、感染性合併症が 36.2%で、難治性回腸囊炎は 10.6%であったとしている²。Ikeuchiらは、回腸囊炎 32 例中 5 例 (15.7%) が手術を要したとしているが、このうち 2 例は膿瘍、瘻孔を合併していた³。

手術適応となる関連病態として、回腸囊周囲感染症が挙げられる。回腸囊炎に起因するもの、手術に関連するもの (吻合部縫合不全や瘻孔からの感染) などがあるが、いずれにせよ手術を考慮すべき病態である。Ploeg は、抗菌薬依存 / 抵抗性回腸囊炎 68 例中 26 例 (38%) に回腸囊周囲感染症を併発しており、この 26 例中 7 例 (27%) が手術を要したとしている⁴。Uchino らも、Infliximab 投与中の瘻孔をともなう難治性回腸囊炎で、膿瘍を合併した症例では薬剤の有効率が低く、手術を考慮すべきであるとしている⁵。

もう一つの手術適応となる関連病態として、回腸囊のクローン病 (Crohn's disease of the pouch) が挙げられる。瘻孔や狭窄、口側回腸病変 (pre-pouch ileitis) を合併したものが回腸囊のクローン病とされるが、本来クローン病と確定診断されたものは除外すべきであるので、Crohn's-like disease of the pouch と呼ぶのがふさわしいとも考えられている⁶。Shen らは、手術を要した回腸囊不全の 39% が回腸囊のクローン病で、24% が慢性回腸囊炎であったとしている⁷。しかし回腸囊のクローン病と回腸囊炎は必ずしも独立した概念ではなく、回腸囊炎の治療経過中に瘻孔や狭窄、口側回腸病変を合併した例では手術を要することが多い、というようにも考えられる。

<文献>

1. Pardi DS, Sandborn WJ. Systematic review: the management of pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23(8): 1087–96.
2. Maya AM, Boutros M, DaSilva G, Wexner SD. IPAA-related sepsis significantly increases morbidity of ileoanal pouch excision. *Dis Colon Rectum* 2015; 58(5): 488–93.
3. Ikeuchi H, Nakano H, Uchino M, Nakamura M, Yanagi H, Noda M, Yamamura T. Incidence and therapeutic outcome of pouchitis for ulcerative colitis in Japanese patients. *Dig Surg* 2004; 21(3): 197–201.
4. van der Ploeg VA, Maeda Y, Faiz OD, Hart AL, Clark SK. The prevalence of chronic peri-pouch sepsis in patients treated for antibiotic-dependent or refractory primary idiopathic pouchitis. *Colorectal Dis* 2017; 19(9): 827–831.
5. Uchino M, Ikeuchi H, Bando T, Hirose K, Hirata A, Chohnno T, Sasaki H, Horio Y, Takahashi Y, Takesue Y, Hida N, Hori K, Nakamura S. Clinical Features of Refractory Pouchitis with Penetrating Lesions and the Efficacy of Infliximab Treatment for Patients with Ulcerative Colitis after Restorative Proctocolectomy. *Digestion* 2015; 92(3): 147–55.
6. Quinn KP, Raffals LE. An Update on the Medical Management of Inflammatory Pouch Complications. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(9): 1439–1450.
7. Shen B, Yu C, Lian L, Remzi FH, Kiran RP, Fazio VW, Kattan MW. Prediction of late-onset pouch failure in patients with restorative proctocolectomy with a nomogram. *J Crohns Colitis.* 2012; 6(2): 198–206.

CQ17_慢性回腸囊炎に対する適切な手術術式は何か？

<ステートメント>

慢性回腸囊炎に対する手術術式は、空置式回腸人工肛門造設術(回腸囊切除無し)、または回腸囊切除術および永久回腸人工肛門造設術である。慢性回腸囊炎に対する回腸囊再造設術は症例が少なく、長期予後も不明である。[合意度 8.8]

<解説>

慢性回腸囊炎に対する手術術式は、空置式回腸人工肛門造設術(回腸囊切除無し)、または回腸囊切除術+永久回腸人工肛門造設術である。これらの頻度は、Gregory ら¹はベドリズムプを導入した難治性回腸囊炎 83 例中、空置人工肛門 4 例(4.8%)、回腸囊切除および永久人工肛門 3 例(3.6%)、Ikeuchi ら²は難治性回腸囊炎 32 例中、空置人工肛門 3 例(9.4%)、回腸囊切除+永久人工肛門 2 例(6.3%)としており、いずれの術式も同程度、選択されている。

空置式回腸人工肛門(回腸囊切除なし、肛門温存)は、低侵襲であり、多くの場合に症状の改善が見込まれる。しかし、回腸囊周囲感染症や Crohn's-like disease of the pouch による複雑瘻孔などでは症状が改善せずに持続することがある。また、長期にわたる排便の持続や、肛門狭窄によってチューブ挿入による減圧を要することも経験される。回腸囊、肛門管の腫瘍発生の危険性も残存する。このため、本手術例では定期的な肛門拡張や内視鏡検査、組織検査を継続することが好ましい。

回腸囊切除+永久人工肛門造設術は、回腸囊周囲感染や瘻孔を併発する場合も根治的であるが、侵襲は大きい。また、47 例の回腸囊切除術において、14 例(29.8%)に会陰部創感染症を合併し、そのうちの 7.1%に会陰部ヘルニアを生じており、合併症も問題となる³。回腸囊炎に合併する病態や、QOL、長期予後を考慮したうえで、両術式を選択する必要がある。

回腸囊炎のある回腸囊を切除したうえで、健常回腸で回腸囊を再造設して、再度回腸囊肛門吻合をおこなうこと(Revisional pouch surgery)も考えられるが、症例が少なく長期予後も不明である。回腸囊再造設は、長い残存直腸粘膜、長い回腸囊盲端、小さい回腸囊、虚血、ねじれや重積といった mechanical な合併症や、狭窄、瘻孔、回腸囊周囲感染症に対して有効例がみられるが、慢性回腸囊炎そのものを手術適応とした手術例の報告は少なく、Sagar らのまとめた回腸囊再造設 587 例のうち明確に回腸囊炎に対しておこなったと記載されたものは 1 例しかなく、その予後も不明である⁴。

<文献>

1. Gregory M, Weaver KN, Hoversten P, Hicks SB, Patel D, Ciorba MA, Gutierrez AM, Beniwal-Patel P, Palam S, Syal G, Herfarth HH, Christophi G, Raffals L,

- Barnes EL, Deepak P. Efficacy of Vedolizumab for Refractory Pouchitis of the Ileo-anal Pouch: Results From a Multicenter US Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25(9): 1569–1576.
2. Ikeuchi H, Nakano H, Uchino M, Nakamura M, Yanagi H, Noda M, Yamamura T. Incidence and therapeutic outcome of pouchitis for ulcerative colitis in Japanese patients. *Dig Surg* 2004; 21(3): 197–201.
 3. Maya AM, Boutros M, DaSilva G, Wexner SD. IPAA-related sepsis significantly increases morbidity of ileoanal pouch excision. *Dis Colon Rectum* 2015; 58(5): 488–93.
 4. Sagar PM, Pemberton JH. Intraoperative, postoperative and preoperative problems with ileoanal pouches. *Br J Surg* 2012; 99(4): 454–68.

CQ18:慢性回腸囊炎に対する適切な治療手順は何か？

<ステートメント>

慢性回腸囊炎に対する治療手順としては、第一にシプロフロキサシン、メロニダゾールを中心とした抗菌薬治療を行う。第二に坐剤・注腸製剤による局所治療あるいはインフリキシマブをはじめとする生物学的製剤治療を行う。すべての薬物治療に抵抗性の患者では、永久回腸人工肛門造設術を検討する。[合意度 7.8]

<解説>

慢性回腸囊炎に対する治療は依然として困難な状況にある。2022年1月時点で治療指針となる無作為化比較試験のデータは存在しない。しかしながら、第一選択としてはシプロフロキサシン、メロニダゾールを中心とした抗菌薬治療である¹⁻³。抗菌薬の使用方法についてはCQ7、CQ8を参照されたい。抗菌薬抵抗性の慢性回腸囊炎には第二選択として、坐剤・注腸製剤による局所治療、あるいはインフリキシマブをはじめとする生物学的製剤治療が推奨される¹⁻⁴。局所治療についてはCQ9、生物学的製剤治療についてはCQ10-14を参照されたい。欧米では、第二選択の治療としてブデソニドの内服治療も推奨されているが¹⁻³、本邦では潰瘍性大腸炎に対する保険適応はない。5-アミノサリチル酸については十分な検討がなされていない。アザチオプリンや6メルカプトプリン免疫調節剤の投与やタクロリムスの局所治療については、専門家の意見として推奨する文献³もあるが、データが不十分とする文献²もあり、一致した見解には至っていない。慢性回腸囊炎の中で prepouch ileitis を合併する症例は極めて難治性を示す可能性が高く、早期の生物学的製剤治療の導入が推奨されている^{4,5}。すべての薬物療法に抵抗性を示す患者では、永久回腸人工肛門造設術を検討する^{2,4}。

<文献>

1. Segal JP, Ding NS, Worley G, Mclaughlin S, Preston S, Faiz OD, Clark SK, Hart AL. Systematic review with meta-analysis: the management of chronic refractory pouchitis with an evidence-based treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Mar;45(5):581-592. doi: 10.1111/apt.13905. Epub 2016 Dec 23. Erratum in: *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Mar;47(6):864. PMID: 28008631.
2. Dalal RL, Shen B, Schwartz DA. Management of Pouchitis and Other Common Complications of the Pouch. *Inflamm Bowel Dis.* 2018 Apr 23;24(5):989-996. doi: 10.1093/ibd/izy020. PMID: 29688472.
3. Rabbenou W, Chang S. Medical treatment of pouchitis: a guide for the clinician. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021 Jun 27; 14: 17562848211023376. doi:

- 10.1177/17562848211023376. PMID: 34249146; PMCID: PMC8239975.
4. Syal G, Sparrow MP, Velayos F, Cheifetz AS, Devlin S, Irving PM, Kaplan GG, Raffals LE, Ullman T, Gecse KB, Fleshner PR, Lightner AL, Siegel CA, Melmed GY. Appropriateness of Medical and Surgical Treatments for Chronic Pouchitis Using RAND/UCLA Appropriateness Methodology. *Dig Dis Sci*. 2022 Jan 10. doi: 10.1007/s10620-021-07362-y. Epub ahead of print. PMID: 35006492.
 5. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, Hayee B, Lomer MCE, Parkes GC, Selinger C, Barrett KJ, Davies RJ, Bennett C, Gittens S, Dunlop MG, Faiz O, Fraser A, Garrick V, Johnston PD, Parkes M, Sanderson J, Terry H; IBD guidelines eDelphi consensus group, Gaya DR, Iqbal TH, Taylor SA, Smith M, Brookes M, Hansen R, Hawthorne AB. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019 Dec;68(Suppl 3):s1-s106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484. Epub 2019 Sep 27. Erratum in: *Gut*. 2021 Apr;70(4):1. PMID: 31562236; PMCID: PMC6872448.

CQ19:慢性回腸囊炎の予後はどうか？

<ステートメント>

慢性回腸囊炎は治療によって短期的には臨床症状が改善する症例が多いものの、治療の効果が乏しい症例や治療後に再燃を繰り返す症例もあり、これらでは何らかの治療の継続や人工肛門造設術、あるいは回腸囊切除を要する場合がある。

[合意度 8.3]

<解説>

慢性回腸囊炎治療例の報告を見ると、対象症例数が少なく、長期成績が示されていない報告が多い。各種内科治療により、38～87%の症例では臨床症状の改善が得られるが、評価時期には偏りがあり、長くても1年程度での成績で¹⁻⁶、抗菌薬治療例では再燃による中止困難例や生物学的製剤治療例では治療継続困難例もある^{2),7)}。寛解維持や再燃予防にVSL#3が有効との報告もあるものの⁸、本邦では使用が認められていない。

一方で、短期的な成績でも8～12%で人工肛門による回腸囊空置か回腸囊切除を要したと報告されている^{1,3,6}。Ikeuchiらの1000例の手術例の報告では28例の回腸囊不全症例のうち、慢性回腸囊炎によるものは10例にすぎず⁹、本邦で欧米と同様の頻度で外科治療が必要かは不明である。

<文献>

1. Verstockt B, Claeys C, De Hertogh G et al. Outcome of biological therapies in chronic antibiotic-refractory pouchitis: A retrospective single-centre experience. *United European Gastroenterology Journal* 2019. 7 1215-1225
2. Berreiro-de Acosta M, Garcia-Bosch O, Souto R et al. Efficacy of infliximab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis: A multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:812-817
3. Ollech JE, Rubin DT, Glick L et al. Ustekinumab is effective for the treatment of chronic antibiotic-refractory pouchitis. *Dig Dis Sci* 2019; 64:3596-3601
4. Bar F, Kuhbacher T, Dietrich NA et al. Vedolizumab in the treatment of chronic, antibiotic-dependent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 47:581-587
5. Shen B, Fazio VW, Remzi FH et al. Combined ciprofloxacin and thnidazole therapy in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:498-508
6. Abdelrazeq AS, Kelly SM, Lund JN et al. Rifaximin-ciprofloxacin combination

therapy is effective in chronic active refractory pouchitis. *Clorectal Disease* 2004; 7:182-186

7. Benlice C, Shen B, Steele SR et al. Prevention and medical treatment of pouchitis in ulcerative colitis. *Current Drug Targets* 2019; 20: 1399-1408
8. Miura T, Rizzello F, Helwig U et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108-114
9. Ikeuchi H, Uchino M, Matsuoka H et al. Surgery for ulcerative colitis in 1,000 patients. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 959-965

CQ20: 慢性回腸囊炎は回腸囊癌の危険因子となるか？

<ステートメント>

慢性回腸囊炎が回腸囊内に発生する癌あるいは dysplasia の危険因子となる明らかなエビデンスはない。[合意度 8.3]

<解説>

潰瘍性大腸炎術後にも欧米では回腸囊関連癌として多くの報告があり、その多くは残存直腸や吻合部に生じた癌を含めて論じられている。それらの中で回腸囊自体に生じる癌の発生は 20 年で 0.02%以下とする報告や 2015 年までの検索で 16 例の報告があったとする報告などがあり、その頻度は低いと推定されるが¹⁻³、本邦でも近年報告例が散見される^{4,5}。回腸囊に発生する癌、または dysplasia の発生機序は不明で、回腸囊に生じる慢性炎症が原因とする報告があるものの^{6,7}、明らかな関連性がないとする報告もあり³、一定の見解は得られていない。また、回腸囊に発生する癌の危険因子としては、切除された大腸の癌または dysplasia の存在^{8,9}、原発性硬化性胆管炎の合併が報告されている¹⁰。

<文献>

1. Selvaggi F, Pellino G, Canonico S et al. Systematic review of cuff pouch cancer in patients with ileal pelvic pouch for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20:1296-1308
2. O'Mahoney PRA, Scherl E, Lee SW et al. Adenocarcinoma of the ileal pouch mucosa: case report and literature review. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30 :11-18
3. Lightner AL, Vaidya P, Vogler S et al. Surveillance pouchoscopy for dysplasia: Cleveland clinic ileoanal pouch anastomosis database. *BJS* 2020; 107:1826-1831
4. Iwama T, Kamikawa J, Higuchi T et al. Development of invasive adenocarcinoma in a long-standing diverted ileal J-pouch for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:101-104
5. 北見知晃、大城崇司、大城 充ほか。潰瘍性大腸炎術後の回腸囊炎経過中に回腸囊癌を発症した 1 例。日本消化器外科学会雑誌 2016;49:797-803
6. Gullberg K, Stahlberg D, Liljeqvist L et al. Neoplastic transformation of the pelvic pouch mucosa in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1487-1492
7. Gullberg K, Lindforss U, Zetterquist H et al. Cancer risk assessment in long-standing pouchitis. DNA aberrations are rare in transformed neoplastic pelvic pouch mucosa. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17:92-97

8. Kariv R, Remzi FH, Lian L et al. Preoperative colorectal neoplasia increases risk factor for pouch neoplasia in patients with restorative proctocolectomy. *Gastroenterology* 2010; 139:806–812
9. Liu Z, Kiran RP, Bennet AE et al. Diagnosis and management of dysplasia and cancer of the ileal pouch in patients with underlying inflammatory bowel disease. *Cancer* 2011; 117: 3081–3092
10. Stahlberg D, Veress B, Tribukait B et al. Atrophy and neoplastic transformation of the ileal pouch mucosa in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. A case control study. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:770–778

表-1 慢性回腸囊炎に関するコンセンサスステートメント作成委員

責任者	杉田昭	(横浜市立市民病院炎症性腸疾患科)
	東大二郎	(福岡大学筑紫病院外科)
	池内浩基	(兵庫医科大学炎症性腸疾患外科)
	高橋賢一	(東北労災病院大腸肛門外科)
	石原聡一郎	(東京大学腫瘍外科)
	小金井一隆	(横浜市立市民病院炎症性腸疾患科)
	板橋道朗	(東京女子医科大学消化器・一般外科)
	小山文一	(奈良県立医大消化器・総合外科/中央内視鏡部)
	木村英明	(横浜市大市民総合医療センターIBDセンター)
	水島恒和	(大阪警察病院消化器外科/大阪大学炎症性腸疾患治療学寄附講座)
	渡辺和宏	(東北大学消化器外科)
	大北喜基	(三重大学消化管・小児外科)
	大塚和朗	(東京医科歯科大学消化器内科)
	横山薫	(北里大学医学部消化器内科)
	河合富士美	(聖路加国際大学)

表－2. 第1回Delphi法結果(2022. 9. 8)

CQ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
平均点	8.6	8.2	8.5	8.5	8.5	8.2	7.8	8.1	8.5	8.2	7.8	7.9	7.3	8.4	7.4	8.5	8.8	7.8	8.3	8.3
合意レベル(%)																				
1-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4-6	0	0	8	0	0	8	15	15	0	8	17	17	25	0	25	0	0	8	0	0
7-9	100	100	92	100	100	92	85	85	100	92	83	83	75	100	75	100	100	92	100	100

表－3. 第2回Delphi法結果 (2022.11.18)

CQ	13	15
----	----	----

平均点	8.4	8.5
-----	-----	-----

合意レベル(%)		
1-3	0	0
4-6	0	0
7-9	100	100

(CQ13, 15のステートメントを追記、修正後)