

Figure 7. Colitogenic Th1 and Th17 CD4⁺ T cells mutually interfere in lymphopenic conditions. (A) Flow cytometry of Ly5.1⁺ and Ly5.2⁺ CD4⁺ T cells isolated from LP of each group. (B) Numbers of LP CD3⁺CD4⁺ T cells isolated at 8 wk after transfer, as determined by flow cytometry. Data show mean±SEM of seven mice in each group. (C) Percentages of between Ly5.1⁺ and Ly5.2⁺ CD4⁺ T cells was determined by flow cytometry. (D and E) Percentages of IFN-γ-producing (D) and IL-17-producing (E) producing LP CD4⁺ T cells in each group of mice. Data show mean±SEM of five to six mice. **p*<0.05 (Student's *t*-test).

Complete and prompt healing of colitis in RAG-2^{-/-} RB^{high} mice by parabiosis surgery with WT mice (Figs. 2 and 3) prompted us to investigate the underlying mechanism of healing IBD. Surprisingly, our present results indicated that colitic RAG-2^{-/-} RB^{high} mice parabiosed with either non-colitic or colitic IL-10^{-/-} mice, both of which lack IL-10 as a key molecule for the functions of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T_R and IL-10-producing Tr1 cells [26], also present significant amelioration. This finding indicated that the colitogenesis of CD4⁺ T cells might be regulated in an IL-10-independent manner. Reports that the number

of CD4⁺ T cells is controlled by the clonal abundance [17] or expansion speed [18] imply that interactions occur between CD4⁺ T cells that lead to cell depletion or reduction and stabilize the number of one clone of CD4⁺ T cells. The reduction of colitogenic LP CD4⁺ T cells means healing of colitis, and reduction must occur after some competition between CD4⁺ T cells. Our finding that percentages of cytokine-producing T cells decrease significantly when competition exists between two different types of colitogenic LP CD4⁺ T cells may represent one such case.

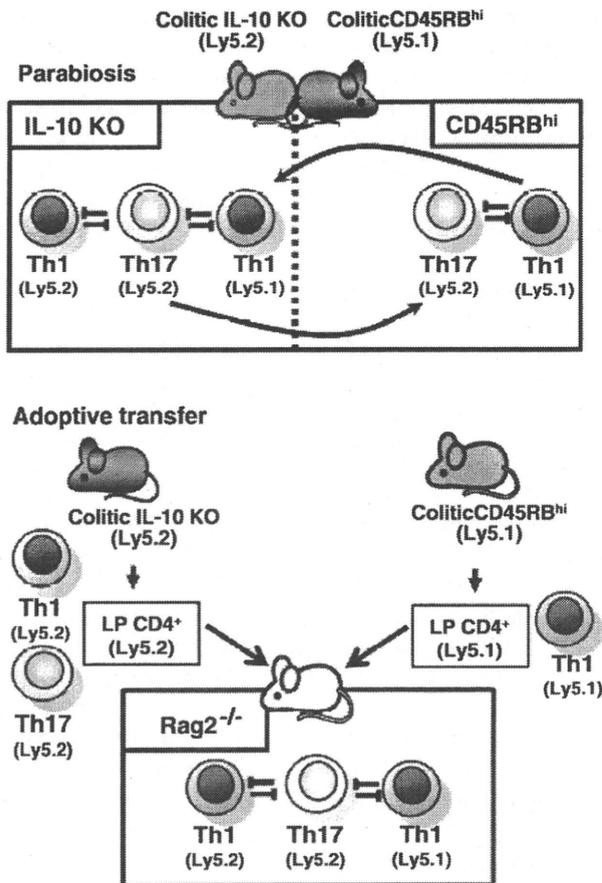


Figure 8. Model of competition between colitogenic Th1 and Th17 CD4⁺ T cells in the parabiosis (top panel) and adoptive transfer systems (bottom panel). Colitogenic Th1 and Th17 CD4⁺ T cells mutually interfere *in vivo* in mediating the Th1/Th17 balance; two types of colitogenic CD4⁺ T cells, from a spontaneous colitis model (IL-10^{-/-} mice) and an adoptive transfer colitis model (RAG-2^{-/-} mice transferred with CD4⁺ CD45RB^{hi} T cells), are equally competitive, and the competition among the different clones of T cells is an important mechanism to regulate cell expansion in suppressing colitis.

Consistent with many previous reports, our re-transfer experiment (Figs. 6 and 7) shows that re-transferred colitogenic LP CD4⁺ T cells induce the same type of colitis as the original: that is, re-transferred LP CD4⁺ T cells from colitic RAG-2^{-/-} RB^{high} mice develop colitis with wasting and vast infiltration of mononuclear cells into mucosa, while those from IL-10^{-/-} mice develop colitis without wasting and with a higher number of LP CD4⁺ T cells producing IL-17 than those from colitic RAG-2^{-/-} RB^{high} mice. In line with these findings, it has been reported that IFN- γ and IL-17A or IL-17F have a proinflammatory role in colitogenesis to a varying degree and naïve CD4⁺ T cells derived from knockout mice of each cytokine show a varying feature of colitis after being transferred into lymphopenic mice [29]. The co-transfer experiments showed that LP CD4⁺ T cells from colitic RAG-2^{-/-} RB^{high} mice compete equally with those from IL-10^{-/-} mice in the lymphopenic condition like RAG-2^{-/-} mice. Interestingly, these two different types of cells orchestrated and produced another type of colitis in which the

colonic wall was greatly infiltrated by mononuclear cells and significant wasting was absent. These characters derive partly from colitic RAG-2^{-/-} RB^{high} mice and partly from IL-10^{-/-} mice. In addition to the clinical symptoms and histological findings of colitis, this competition caused significant changes in cytokine production of colitogenic LP CD4⁺ T cells, especially in the proinflammatory cytokines, IFN- γ and IL-17. LP CD4⁺ T cells from IL-10^{-/-} mice contained almost the same percentage of CD4⁺ Foxp3⁺ T cells (data not shown), and these T_R cells may have contributed to the curing colitis in parabiosed colitic RAG-2^{-/-} RB^{high} mice. However, these cells lack a key anti-inflammatory molecule, IL-10, and recent reports show that the T_R cells in IL-10^{-/-} mice lack the ability to regulate inflammation [19, 20]. Thus, our findings about the curing of colitis in the parabiosis models owe less to T_R function and more to other mechanisms like clonal competition [28] between the colitogenic CD4⁺ T-cell clones.

Th1 and Th17 balance may be regulated by various cytokines. IL-6, TGF- β , and IL-23 are reported to induce IL-17 production from murine naïve CD4⁺ T cells [9, 13, 17]. Some recent studies revealed the upregulation of Th17 cells and Th1/Th17 (IFN- γ and IL-17 co-producing cells) in LP CD4⁺ T cells of human IBD patients [5, 30]. Downregulation of anti-inflammatory cytokine, TGF- β , in IBD may be involved in the conversion of Foxp3⁺ T cells into Th17 cells [30]. Th1/Th17 cells are also detected in colitic IL-10^{-/-} mice (Fig. 1B). These specific cells have a distinct mechanism in multiple sclerosis patients to pass through the blood–brain barrier [12], but the function of Th1/Th17 cells is still unclear in IBD. Further study will be needed to address this point.

In the parabiosis between colitic RAG-2^{-/-} RB^{high} mice and colitic IL-10^{-/-} mice, we showed that IFN- γ -producing LP CD4⁺ T cells from colitic RAG-2^{-/-} RB^{high} mice decreased after surgery (Figs. 4 and 5). No such decrease was found in the parabiosis between colitic RAG-2^{-/-} RB^{high} mice and non-colitic IL-10^{-/-} mice (Figs. 2 and 3). Almost all the LP CD4⁺ T cells from colitic RAG-2^{-/-} RB^{high} mice were eliminated after surgery, and the percentage of IFN- γ -producing LP CD4⁺ T cells did not decrease. This may be because IFN- γ -producing LP CD4⁺ T cells are memory T cells that survive long after the mixture and interference between two different types of colitogenic CD4⁺ T cells. As we previously reported, the longevity of colitogenic memory CD4⁺ T cells plays a key role in the perpetuity of colitis [21, 22]. During the competition between the two types of cells in colitic RAG-2^{-/-} RB^{high} mice, effector T cells producing IFN- γ or IL-17 were diminished except for the cells that turned into memory T cells. The parabiosis experiment using IL-10^{-/-} mice with established colitis (Figs. 4 and 5) showed that a certain amount of T cells remain in colitic RAG-2^{-/-} RB^{high} mice. These mice show a reduced percentage of Ly5.1⁺ IFN- γ -producing T cells compared with the non-parabiosed colitic RAG-2^{-/-} RB^{high} mice, which suggests that a balance is established between Th1 and Th17 through the competition of the two different types of Th cells. However, some specific innate immune cells have been revealed as key players engaged in the paradigm changes in Th cells, such as CX₃CR1⁺ DC [31], CD103⁺ DC [32], and regulatory macrophages [33]. Co-transfer experiments showed that LP CD4⁺ T cells

interfere with one another in the same platform, RAG-2^{-/-} mice, but the recruitment of these innate immune cells at the inflammatory site may play an independent role in the interference among Th cells. Further studies will be warranted to address these issues in the competition of colitogenic Th1 and Th17 cells.

Colitogenic CD4⁺ T cells in the current two colitis models, colitis induced by adoptive transfer into lymphopenic mice versus the spontaneous colitis model, IL-10^{-/-} mice, differ significantly from the standpoint of homeostatic regulation of colitogenic memory CD4⁺ T lymphocytes. The mechanism of the RAG-2^{-/-} colitis model induced by adoptive transfer of CD4⁺CD45RB^{high} T cells seems to fit the enteric bacteria-induced rapid proliferation model in lymphopenic condition [34], whereas IL-10^{-/-} colitis model seems to fit the slow proliferation model in lymphosufficient condition. The adoptive transfer colitis model has been criticized as too artificial to understand human IBD pathophysiology, since the expansive phenomenon may be just a physiological response to the lymphopenic condition, which affords sufficient space and amounts of cytokines for transferred lymphocytes to expand *in vivo*. However, here we demonstrated that colitogenic CD4⁺ T cells from colitic RAG-2^{-/-} RB^{high} mice competed equally with colitogenic CD4⁺ T cells from colitic IL-10^{-/-} mice in the parabiosis system using both the colitic mice (Figs. 4 and 5) as well as in the lymphopenic re-transfer system (Figs. 6 and 7). Consistent with our results, King *et al.* recently proposed that organ-specific autoimmunity is initiated by homeostatic proliferation of CD4⁺ T cells driven by lymphoid space [35]. Moreover, it has been reported that human IBD are often developed after viral infections that induce lymphopenic condition [36]. Therefore, the lymphopenic condition itself appears to be very important trigger for the development of IBD colitis, and this adoptive transfer model of colitis is a sufficiently useful IBD model that mimics the developmental process of human IBD.

In conclusion, we have demonstrated the following *i.e.* that colitogenic Th1 and Th17 CD4⁺ T cells mutually compete *in vivo* in mediating the Th1/Th17 balance; two types of colitogenic CD4⁺ T cells, from a spontaneous colitis model and an adoptive transfer colitis model, are equally competitive in RAG-2^{-/-} mice in a lymphopenic condition; and the competition among the different clones of T cells is an important mechanism to regulate cell expansion to repress colitis, as shown by healing of colitis achieved by parabiosis with IL-10^{-/-} mice despite the dysfunction of T_R cells.

Materials and methods

Animals

C57BL/6-Ly5.2 mice were purchased from Japan Clea (Tokyo, Japan). C57BL/6-Ly5.1 mice and C57BL/6-Ly5.2-RAG-2 deficient (RAG-2^{-/-}) were obtained from Taconic Laboratory (Hudson, NY) and Central Laboratories for Experimental Animals (Kawasaki, Japan). IL-10^{-/-} mice were purchased from Jackson

Laboratories (Maine, USA). Mice were maintained under SPF conditions in the Animal Care Facility of Keio University. Recipient RAG-2^{-/-} mice were used at 6 or 14 wk of age. Non-colitic and colitic IL-10^{-/-} donors were used at 12 and 20 wk of age, respectively. All experiments were approved by the regional animal study committees and were done according to institutional guidelines and Home Office regulations.

In vivo experimental design

Experiments were performed to investigate the *in vivo* reciprocal interference between different types of colitogenic CD4⁺ T cells obtained from two animal IBD models, IL-10^{-/-} mice and RAG-2^{-/-} mice transferred with CD4⁺CD45RB^{high} T cells.

Experiment 1

Adoptive transfer in combination with parabiosis (Fig. 2A). For adoptive transfer, CD4⁺ T cells were first isolated from spleen cells of C57BL/6-Ly5.1 mice using the anti-CD4 (L3T4)-MACS system (Miltenyi Biotec, Auburn, CA) according to the manufacturer's instruction. Enriched CD4⁺ T cells (96–97% pure, as estimated by FACS Calibur (Becton Dickinson, Sunnyvale, CA)) were then labeled with PE-conjugated anti-mouse CD4 (RM4-5; BD PharMingen, San Diego, CA) and FITC-conjugated anti-CD45RB (16A; BD PharMingen). CD4⁺CD45RB^{high} cells were purified using a FACS Aria (Becton Dickinson). This population was >98.0% pure on reanalysis. RAG-2^{-/-} mice (6-wk-old; *n* = 18) were then injected intraperitoneally with 3 × 10⁵ CD4⁺CD45RB^{high} T cells. At 6 wk after transfer, RAG-2^{-/-} mice transferred with CD4⁺CD45RB^{high} T cells had developed a wasting disease and colitis as previously reported [37]. We then carried out parabiosis surgery according to institutional guidelines and Home Office regulations. Briefly, sex-matched mice were anesthetized prior to surgery, and incisions were made in the skin on the opposing flanks of the donor and recipient animals. Surgical sutures were used to bring the body walls of the two mice into direct physical contact. The outer skin was then attached with surgical staples. Four groups were established: Group 1, colitic RAG-2^{-/-} mice (12-wk-old) joined with normal C57BL/6-Ly5.2 mice (12-wk-old) (*n* = 7 pairs); Group 2, colitic RAG-2^{-/-} mice (12-wk-old) joined with non-diseased IL-10^{-/-} mice (12-wk-old) (*n* = 7); Group 3, age-matched IL-10^{-/-} mice (12-wk-old) without parabiosis surgery (*n* = 5); Group 4, age-matched colitic RAG-2^{-/-} mice (12-wk-old) without surgery (*n* = 5).

Experiment 2

As Exp. 1, but using colitic IL-10^{-/-} mice (20 wk of age) (Fig. 4A). To match the age of mice, we used 20-wk-old mice at surgery (*n* = 7 per group).

Experiment 3

To assess *in vivo* interference between colitogenic Th1 and Th-17 CD4⁺ T cells in colitic mice, we performed *in vivo* competition experiments by adoptive re-transfer using colitic IL-10^{-/-} mice

and RAG-2^{-/-} mice previously transferred with CD4⁺ CD45RB^{high} T cells (Fig. 6A). The same number (3×10^5 cells) of CD4⁺ T cells from colitic IL-10^{-/-} mice (Ly5.2⁺) and colitic RAG-2^{-/-} (Ly5.1⁺) mice were co-injected intraperitoneally into new RAG-2^{-/-} mice ($n = 6$), and the recipients were monitored for 6 wk after transfer. As controls, RAG-2^{-/-} mice were transferred with CD4⁺ T cells from colitic IL-10^{-/-} mice alone or colitic RAG-2^{-/-} (Ly5.1⁺) mice alone (each, $n = 6$).

Clinical observations

All mice were observed for clinical signs such as hunched posture, piloerection, diarrhea, and blood in the stool. At autopsy, mice were assessed for a clinical score [38] that is the sum of three parameters as follows: hunching and wasting, 0 or 1; colon thickening, 0–3 (0, no colon thickening; 1, mild thickening; 2, moderate thickening; 3, extensive thickening); and stool consistency, 0–3 (0, normal beaded stool; 1, soft stool; 2, diarrhea; 3, bloody stool).

Histological examination

Histological examination was performed as described previously [39] and the mean degree of inflammation was calculated using a modification of a previously described scoring system [38].

Cell preparations

Cell isolation was performed as described previously [20]. For *in vitro* assay, live cells were counted by trypan-blue staining, and the viability of cells was confirmed to be almost the same (>96% live) among the sample groups.

Flow cytometry

Flow cytometry was performed as described previously [40]. The following mAb were used: anti-CD3 mAb (145-2C11), anti-CD4 mAb (RM4-5), anti-CD45RB mAb (16A), anti-CD45.1 (Ly5.1; A20), anti-CD45.2 (Ly5.2; 104), anti-IFN- γ (XMG1.2), IL-17A (TC11-18H10), IL-17F (eBio18F10), and IL-22 (140301).

Statistical analysis

The results are expressed as mean \pm SEM. Groups of data were compared by Mann–Whitney *U* test. Differences were considered to be statistically significant when $p < 0.05$.

Acknowledgements: We are grateful to Mina Kitazume for preparing mice, Takayuki Tomita for technical assistance, and

Tetsuro Takayama and Tomoharu Yajima for their valuable discussion. This study was supported in part by grants-in-aid for Scientific Research, Scientific Research on Priority Areas, Exploratory Research and Creative Scientific Research from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology; the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare; the Japan Medical Association; Foundation for Advancement of International Science; Ohshima Health Foundation; Yakult Bio-Science Foundation; Research Fund of Mitsukoshi Health and Welfare Foundation; and Research Fund of Yakult Medical Foundation.

Conflict of interest: The authors declare no financial or commercial conflict of interest.

References

- Brand, S., Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut* 2009. 58: 1152–1167.
- Maynard, C. L. and Weaver, C. T., Intestinal effector T cells in health and disease. *Immunity* 2009. 31: 389–400.
- Kanai, T., Nemoto, Y., Kamada, N., Totsuka, T., Hisamatsu, T., Watanabe, M. and Hibi, T., Homeostatic (IL-7) and effector (IL-17) cytokines as distinct but complementary target for an optimal therapeutic strategy in inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2009. 25: 306–313.
- Abraham, C. and Cho, J., Interleukin-23/Th17 pathways and inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009. 15: 1090–1100.
- Kobayashi, T., Okamoto, S., Hisamatsu, T., Kamada, N., Chinen, H., Saito, R., Kitazume, M. T. et al., IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2008. 57: 1682–1689.
- Chabaud, M., Durand, J. M., Buchs, N., Fossiez, F., Page, G., Frappart, L. and Miossec, P., Human interleukin-17: A T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum.* 1999. 42: 963–970.
- Wilson, N. J., Boniface, K., Chan, J. R., McKenzie, B. S., Blumenschein, W. M., Mattson, J. D., Basham, B. et al., Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat. Immunol.* 2007. 8: 950–957.
- Miossec, P., Korn, T. and Kuchroo, V. K., Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N. Engl. J. Med.* 2009. 361: 888–898.
- Steinman, L., A brief history of TH17, the first major revision in the TH1/TH2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat. Med.* 2007. 13: 139–145.
- Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M. and Kuchroo, V. K., IL-17 and Th17 Cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2009. 27: 485–517.
- McGeachy, M. J. and Cua, D. J., Th17 cell differentiation: the long and winding road. *Immunity* 2008. 28: 445–453.
- Kebir, H., Kreymborg, K., Ifergan, I., Dodelet-Devillers, A., Cayrol, R., Bernard, M., Giuliani, F. et al., Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat. Med.* 2007. 13: 1173–1175.
- Cua, D. J., Sherlock, J., Chen, Y., Murphy, C. A., Joyce, B., Seymour, B., Lucian, L., To, W. et al., Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the

- critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003. 421: 744–748.
- 14 Neurath, M. F., Weigmann, B., Finotto, S., Glickman, J., Nieuwenhuis, E., Iijima, H., Mizoguchi, A. et al., The transcription factor T-bet regulates mucosal T cell activation in experimental colitis and Crohn's disease. *J. Exp. Med.* 2002. 195: 1129–1143.
 - 15 Powrie, F., Leach, M. W., Mauze, S., Menon, S., Caddle, L. B. and Coffman, R. L., Inhibition of Th1 responses prevents inflammatory bowel disease in scid mice reconstituted with CD45RB^{hi} CD4⁺ T cells. *Immunity* 1994. 1: 553–562.
 - 16 Ito, H. and Fathman, C. G., CD45RB^{high} CD4⁺ T cells from IFN- γ knockout mice do not induce wasting disease. *J. Autoimmun.* 1997. 10: 455–459.
 - 17 Yen, D., Cheung, J., Scheerens, H., Poulet, F., McClanahan, T., McKenzie, B., Kleinschek, M. A. et al., IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J. Clin. Invest.* 2006. 116: 1310–1316.
 - 18 Lee, Y. K., Turner, H., Maynard, C. L., Oliver, J. R., Chen, D., Elson, C. O. and Weaver, C. T., Late developmental plasticity in the T helper 17 lineage. *Immunity* 2009. 30: 92–107.
 - 19 Powrie, F., Leach, M. W., Mauze, S., Caddle, L. B. and Coffman, R. L., Phenotypically distinct subsets of CD4⁺ T cells induce or protect from chronic intestinal inflammation in C. B-17 scid mice. *Int. Immunol.* 1993. 5: 1461–1471.
 - 20 Totsuka, T., Kanai, T., Nemoto, Y., Makita, S., Okamoto, R., Tsuchiya, K. and Watanabe, M., IL-7 is essential for the development and the persistence of chronic colitis. *J. Immunol.* 2007. 178: 4737–4748.
 - 21 Strober, W., Fuss, I. J. and Blumberg, R. S., The immunology of mucosal models of inflammation. *Annu. Rev. Immunol.* 2002. 20: 495–549.
 - 22 Harrington, L. E., Hatton, R. D., Mangan, P. R., Turner, H., Murphy, T. L., Murphy, K. M. and Weaver, C. T., Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat. Immunol.* 2005. 6: 1123–1132.
 - 23 Kamada, N., Hisamatsu, T., Okamoto, S., Sato, T., Matsuoka, K., Arai, K., Nakai, T. et al., Abnormally differentiated subsets of intestinal macrophage play a key role in Th1-dominant chronic colitis through excess production of IL-12 and IL-23 in response to bacteria. *J. Immunol.* 2005. 175: 6900–6908.
 - 24 Eyerich, S., Eyerich, K., Pennino, D., Carbone, T., Nasorri, F., Pallotta, S., Cianfarani, F. et al., Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J. Clin. Invest.* 2009. 119: 3573–3585.
 - 25 Sakaguchi, S., Setoguchi, R., Yagi, H. and Nomura, T., Naturally arising Foxp3-expressing CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells in self-tolerance and autoimmune disease. *Nat. Immunol.* 2005. 4: 345–352.
 - 26 Battaglia, M., Gregori, S., Bacchetta, R. and Roncarolo, M. G., Tr1 cells: from discovery to their clinical application. *Semin. Immunol.* 2006. 18: 120–127.
 - 27 Izcue, A., Coombes, J. L. and Powrie, F., Regulatory lymphocytes and intestinal inflammation. *Annu. Rev. Immunol.* 2009. 27: 313–338.
 - 28 Hataye, J., Moon, J. J., Khoruts, A., Reilly, C. and Jenkins, M. K., Naive and memory CD4⁺ T cell survival controlled by clonal abundance. *Science* 2006. 312: 114–116.
 - 29 Leppkes, M., Becker, C., Ivanov, I. I., Hirth, S., Wirtz, S., Neufert, C., Pouly, S. et al., ROR γ -expressing Th17 cells induce murine chronic intestinal inflammation via redundant effects of IL-17A and IL-17F. *Gastroenterology* 2009. 1: 257–267.
 - 30 Rovedatti, L., Kudo, T., Biancheri, P., Sarra, M., Knowles, C. H., Rampton, D. S., Corazza, G. R. et al., Differential regulation of interleukin 17 and interferon gamma production in inflammatory bowel disease. *Gut* 2009. 12: 1629–1636.
 - 31 Niess, J. H., Adler, G., Enteric flora expands gut lamina propria CX₃CR1⁺ dendritic cells supporting inflammatory immune responses under normal and inflammatory conditions. *J. Immunol.* 2010. 4: 2026–2037.
 - 32 Hori, S., Nomura, T., Sakaguchi, S., Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *J. Exp. Med.* 2005. 8: 1051–1061.
 - 33 Takada, Y., Hisamatsu, T., Kamada, N., Kitazume, M. T., Honda, H., Oshima, Y., Saito, R. et al., Monocyte chemoattractant protein-1 contributes to gut homeostasis and intestinal inflammation by composition of IL-10-producing regulatory macrophage subset. *J. Immunol.* 2010. 5: 2671–2676.
 - 34 Min, B., Yamane, H., Hu-Li, J. and Paul, W. E., Spontaneous and homeostatic proliferation of CD4⁺ T cells are regulated by different mechanisms. *J. Immunol.* 2005. 174: 6039–6044.
 - 35 King, C., Ilic, A., Koelsch, K. and Sarvetnick, N., Homeostatic expansion of T cells during immune insufficiency generates autoimmunity. *Cell* 2004. 117: 265–277.
 - 36 Stallmach, A. and Carstens, O., Role of infections in the manifestation or reactivation of inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* 2002. 8: 213–218.
 - 37 Totsuka, T., Kanai, T., Iiyama, R., Uraushihara, K., Yamazaki, M., Okamoto, R., Hibi, T. et al., Ameliorating effect of anti-inducible costimulator monoclonal antibody in a murine model of chronic colitis. *Gastroenterology* 2003. 124: 410–421.
 - 38 Nemoto, Y., Kanai, T., Kameyama, K., Shinohara, T., Sakamoto, N., Totsuka, T., Okamoto, R. et al., Long-lived colitogenic CD4⁺ memory T cells residing outside the intestine participate in the perpetuation of chronic colitis. *J. Immunol.* 2009. 183: 5059–5068.
 - 39 Tomita, T., Kanai, T., Totsuka, T., Nemoto, Y., Okamoto, R., Tsuchiya, K., Sakamoto, N. et al., IL-7 is essential for lymphopenia-driven turnover of colitogenic CD4⁺ memory T cells in chronic colitis. *Eur. J. Immunol.* 2009. 39: 2737–2747.
 - 40 Kameyama, K., Nemoto, Y., Kanai, T., Shinohara, T., Okamoto, R., Tsuchiya, K., Nakamura, T. et al., IL-2 is positively involved in the development of colitogenic CD4⁺IL-7R α ^{high} memory T cells in chronic colitis. *Eur. J. Immunol.* 2010. 40: DOI: 10.1002/eji.200039764.

Abbreviations: IBD: inflammatory bowel disease · LP: lamina propria · SPF: specific pathogen-free

Full correspondence: Dr. Takanori Kanai, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo 180-8582, Japan
 Fax: +81-3-3341-3631
 e-mail: takagast@sc.itc.keio.ac.jp

Additional correspondence: Dr. Toshifumi Hibi
 e-mail: thibi@sc.itc.keio.ac.jp

Received: 6/2/2010
 Revised: 9/6/2010
 Accepted: 8/7/2010
 Accepted article online: 20/7/2010

VIII. 研究成果の刊行物

潰瘍性大腸炎治療指針(平成 22 年度改訂) (H23.3.3)

本治療指針の対象と位置づけ

この治療指針は、一般の医師が潰瘍性大腸炎患者を治療する際の標準的に推奨されるものとして、文献的なエビデンス、日本における治療の現況、保険適応などをもとに、本研究班に参加する専門家のコンセンサスを得て作成された。また、患者の状態やそれまでの治療内容・治療への反応性などを考慮して、治療法を選択(本治療指針記載外のものを含めて)する必要がある。本治療指針に従った治療で改善しない特殊な症例については、専門家の意見を聞くあるいは紹介するなどの適切な対応が推奨される。

本治療指針は、毎年必要な改訂を行う。

治療原則

重症度や罹患範囲・QOL(生活の質)の状態などを考慮して治療を行う。活動期には寛解導入治療を行い、寛解導入後は寛解維持治療を長期にわたり継続する。なお、寛解の判定は臨床症状や内視鏡を用いるが生検結果は参考にとどめる。

重症例や全身障害を伴う中等症例に対しては、入院のうえ、脱水、電解質異常(特に低カリウム血症)、貧血、低蛋白血症、栄養障害などに対する対策が必要である。また、内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。

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

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

高齢者では、治療薬剤による副作用の影響などが出現しやすいことから、治療効果判定などを早期に行う必要がある。

ステロイド抵抗例などの難治例や重症例では、血球成分除去療法やシクロスポリン点滴静注・タクロリムスの経口投与・インフリキシマブの点滴静注などの選択肢があるが、必要に応じて専門家の意見を聞くことが望ましい。特に強い免疫抑制を伴う治療の重複使用においては、感染症などのリスクを考慮し慎重に行う。

手術法など外科治療の詳細については、外科治療指針を参照のこと。

薬物療法

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

治療継続中に急性増悪を起こした場合や寛解維持療法中に再燃を起こした場合には、前回の活動期と同一の治療法が奏効しないことや、より重症化することが多いので、

これらの点を参考にして治療法を選択する。重症例、難治例は専門家に相談するのが望ましい。

寛解導入療法

1. 直腸炎型

5-ASA(5-アミノサリチル酸)製剤(ペンタサ[®]・サラゾピリン[®]・アサコール[®])による治療を行う。これで改善がなければ、製剤(経口剤、坐剤、注腸剤)の変更や追加、あるいは成分の異なる局所製剤への変更または追加を行う。

局所製剤:5-ASA製剤では、坐剤としてはサラゾピリン[®]坐剤1日1~2gあるいは注腸剤としてはペンタサ[®]注腸1日1.0gを使用する。

ステロイドを含む製剤ではリンデロン[®]坐剤1日1~2mgまたはステロイド注腸(プレドネマ[®]注腸1日20~40mg、ステロネマ[®]1日3~6mg)を使用する。

経口剤:ペンタサ[®]錠1日1.5~4.0g(注1)またはサラゾピリン[®]錠1日3~4g(注2)、あるいはアサコール錠[®]1日2.4~3.6gを使用する(注1)。

上記の治療法が奏効した場合にはリンデロン[®]坐剤、ステロイド注腸を減量した後にこれらを中止し、寛解維持療法に移行する。

※ ステロイドを含む製剤は、長期投与で副作用の可能性があるので、症状が改善すれば漸減中止が望ましい。

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

※ 小児では短期間に全大腸炎型に進展しやすい。

2. 左側大腸炎型・全大腸炎型

A. 軽症

ペンタサ[®]錠1日1.5~4.0g(注1)またはサラゾピリン[®]錠1日3~4g(注2)、あるいはアサコール錠[®]1日2.4~3.6g(注1)を経口投与する。ペンタサ[®]注腸を併用すると効果の増強が期待できる(注3)。左側大腸の炎症が強い場合はステロイド注腸の併用が有効な場合がある。

2週間以内に明らかな改善があれば引き続きこの治療を続け、可能ならステロイド注腸は漸減中止する。寛解導入後は後述の寛解維持療法を行う。

改善がなければ以上に加えて中等症の(1)の治療を行う。

※ 左側大腸炎型は罹患範囲が脾彎曲を超えないものと定義されている。

B. 中等症

基本的には軽症に準じてよいが、

(1) 炎症反応や症状が強い場合は、軽症の治療に加えてプレドニゾロン1日30～40mgの経口投与を初期より行ってもよい。

また軽症に準じた治療で2週間以内に明らかな効果がない場合や途中で増悪する場合もプレドニゾロン1日30～40mgの経口投与を併用する。

これで明らかな効果が得られたら、20mgまで漸次減量し、以後は2週間毎に5mg程度ずつ減量する。ステロイド注腸はプレドニゾロンの経口投与を中止するまで続けても良い。その後は軽症に準じて治療継続を原則とする。

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

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

C. 重症

(1) 入院のうえ全身状態の改善に対する治療を行う。常に手術治療の適応に注意し、必要に応じて外科医等と連携して治療に当たる。

(2) 薬物療法としては、当初よりプレドニゾロン1日40～80mg(成人においては1～1.5mg/kgを目安とする)の経口投与あるいは点滴静注を追加する。さらに症状や状態に応じてペンタサ[®]錠1日1.5～4.0gまたはサラゾピリン[®]錠1日3～4gの経口投与やアサコール錠[®]1日2.4～3.6g、及び注腸剤を併用しても良い。

これで明らかな効果が得られたら、プレドニゾロンを漸次減量し40mgで寛解導入を期し、その後は30mg、20mgと2週間以内を目安に病態に応じて減量し、以後は中等症の(1)、(2)に準じた治療を行う。発熱や白血球増多が著明な期間は、広域スペクトル抗生物質を短期間併用する。必要と思われる症例には、当初より難治例の(1)の【ステロイド抵抗例】の治療を行ってもよい。

(3) 前項の治療を行っても1～2週間程度で明らかな改善が得られない場合(ステロイド抵抗例)は、劇症の(1)に従いステロイド強力静注療法、あるいは難治例の(2)に従い血球成分除去療法・シクロスポリン(サンディミュン[®])静注療法・タクロリムス(プログラフ[®])経口投与・インフリキシマブ(レミケード[®])の点滴静注のいずれかの治療法を行う。

(4) 以上の治療でも明らかな改善が得られない、または改善が期待できない時は、すみやかに手術を考慮する。

※ 重症度にかかわらず、ステロイドの使用は漠然と投与することを避ける。

※ 重症例・ステロイド抵抗例の治療は専門知識を要するため、可能な限り専門家に相談することが望ましい。

D. 劇症型(急性劇症型または再燃劇症型)

劇症型は、急速に悪化し生命予後に影響する危険があるため、外科医との密接な協力のもと、緊急手術の適応を考慮しつつ、次のように取り扱う。

(1) 強力静注療法を行う(注4、5)。この際、経口摂取を禁じ、経静脈的栄養補給を行う。強力静注療法の効果判定は、外科医等と連携の上、手術時機を失することの無いよう早期に行う。

(2) 以上の治療で激しい症状のほとんどが消失した場合は、この時点から重症の(1、2)に従いステロイド大量投与による治療に移行する。

(3) (1)の治療を行っても症状が悪化する場合、あるいは早期に症状の明らかな改善が得られない場合は血球成分除去療法(注6)、シクロスポリン持続静注療法(注7)を試みてもよいが、改善の無い例または改善が期待できない例では時期を失することなく緊急手術を行う。

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

E. 難治例

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

(1) ステロイド抵抗例

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

重症度が中等症以上では血球成分除去療法やタクロリムスの経口投与(注8)・インフリキシマブの点滴静注(注9)・シクロスポリンの持続静注が選択可能である。

中等症で重症度が低い例では白血球除去療法が推奨される。重症度が高く経口摂取が不可能な劇症に近い症例ではシクロスポリンの選択が推奨される。これらで寛解導入された場合は寛解導入療法の項に示すようにアザチオプリンや6-MPによる寛解維持療法に移行する。なお、インフリキシマブの点滴静注で寛解に導入された場合は8週毎の投与による寛解維持療法が選択可能である。

ステロイド抵抗例のなかに、クロストリジウム感染やサイトメガロウイルス感染の合併による増悪例が存在する。サイトメガロウイルス腸炎の合併症例に対しては抗ウイルス剤の併用が有効な場合がある。

※ サイトメガロウイルス感染合併例の典型的内視鏡所見として下掘れ状の円形潰瘍を形成する。診断には末梢血による診断(アンチゲネシア:C7-HRP等によるウイルス感染細胞数の測定)、生検病理所見による核内封入体の証明や免疫染色によるウイルス抗原の同定、あるいはPCRによるウイルスの検出が行われるが判断基準は議論がある。

(2)ステロイド依存例

プレドニゾロンの減量に伴って増悪または再燃が起こり離脱も困難な場合である。通常、免疫調節薬であるアザチオプリン(イムラン[®]など)50~100mg/日または6-MP(ロイケリン[®])30~50mg/日を併用する(注10)。これらの効果発現は比較的緩徐で、1~3ヶ月を要することがある。

これが有効で副作用がない時は、上記の免疫調節薬を開始して1~2ヶ月後に経口プレドニゾロンを徐々に減量、中止する。寛解導入後は副作用に注意し適宜採血などを行いながら寛解維持療法としての投与を続ける。

上記で効果不十分あるいは免疫調節薬不耐例で活動期には、血球成分除去療法(注6)やタクロリムス経口投与(注8)やインフリキシマブの点滴静注(注9)も考慮する。

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

(4)小児では成長障害がみられる例においても手術を考慮する。

F. 中毒性巨大結腸症

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

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

寛解維持療法

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

経口剤:ペンタサ[®]錠1日1.5~2.25(注11)またはアサコール錠[®]1日2.4gあるいはサラゾピリン[®]錠1日2gを投与する。

局所治療:ペンタサ[®]注腸1日1.0g(注11)またはサラゾピリ

ン[®]坐剤1日0.5g~1gを使用する。

なお、ステロイド抵抗例や依存例などでの難治例では原則として免疫調節薬による寛解維持治療を行う。また、インフリキシマブで寛解導入を行った例では8週ごとのインフリキシマブ投与による寛解維持治療を行っても良い。

※ ステロイドには長期の寛解維持効果が乏しいことが知られている。

(注1) 寛解導入療法としてペンタサ[®]錠は国内外の報告より、高用量の効果が高いことから、1日4.0g投与が望ましい。また、アサコール錠[®]では1日3.6gが望ましい。小児でも高用量の効果が高いことが知られている。

(注2) サラゾピリン[®]錠の副作用として発疹が起きる時は、1日1mgから始めて徐々に増量すると、多くの場合は脱感作に成功する。消化器症状や頭痛がある時は1日各々0.25g、0.5gから始め、数週間かけて増量する。このほか、サラゾピリン[®]錠は溶血や無顆粒球症、肝機能障害なども起こり得るので、定期的に血液検査や肝機能検査を行う。また、男性の場合には精子の抑制作用も報告されている。

(注3) ペンタサ[®]経口投与とペンタサ[®]注腸を併用する場合には、経口4.0gと注腸1.0gの併用が望ましい。

(注4) 強力静注療法

① 経口摂取を禁ずる。

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

③ 広域スペクトル抗生物質を適宜併用する。

④ 輸液、電解質特にカリウムの補給、経静脈的栄養補給、血漿蛋白製剤、輸血

⑤小児ではメチルプレドニゾロンのパルス療法が選択されることもある。

⑥強力静注療法の効果判定は、手術時機を失ふことの無いように注意して行う。

(注5) 血球成分除去療法

アダカラム[®]を用いて顆粒球・単球を吸着除去する顆粒球除去療法(GMA)とセルソーバ[®]を用いて顆粒球・単球・リンパ球を除去する白血球除去療法(LCAP)がある。

中等症では計10回、重症・劇症では計11回まで保険適応である。通常週1回行うが、症状の強い症例などでは週2回行ったほうが効果が高い。治療中に増悪する症例や無効と判断した症例は、手術や他の治療法へ変更する。重症例に行う場合には、

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

〈注7〉 シクロスポリン持続静注療法(*)

シクロスポリン1日量2~4mg/kgを24時間持続静注投与で開始し、血中濃度を頻回に測定しながら、400ng/mL前後に維持するよう投与量を調節する。改善が見られないときや病状が増悪したり、重篤な副作用(感染症、腎不全)が出現したりする際は、手術や他の治療法へ変更する。

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

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

〈注8〉 タクロリムス経口投与

タクロリムスを用いる際は当初は高トラフを目指す(10~15ng/mL)がその後は低トラフ(5~10ng/mL)にする。寛解導入後は、アザチオプリンや6-MPによる寛解維持療法に移行する。腎障害・手指振戦などの副作用に注意する。なお、本治療は専門施設で行うのが望ましい。

〈注9〉 インフリキシマブ 点滴静注

インフリキシマブは初回投与後さらに第2週、第6週に投与し、有効な場合は維持療法として以後8週間の間隔で投与が可能である。事前に感染症のチェック等を十分行い、投与時反応に対する処置が可能な状態で5mg/kgを2時間以上かけて点滴静注する。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。

なお、本治療は専門施設で行うのが望ましい

〈注10〉 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、脾炎、肝機能障害などが起こり得る。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、投与開始早期は頻回に血液検査を行い(投与開始後1~2週間を目安にし、その後は数週間おき)、白血球数減少やその他の異常が発現した場合程度に応じて減量、または一時中止する。

〈注11〉 ペンタサ®錠1日1.5~2.25gによる寛解維持の場合、コンプライアンスを改善するために1日1~2回に分けて投与してもよい。また、ペンタサ®錠とペンタサ®注腸1日1.0gの2~3日に1回の間欠投与や週末2日間の併用投与も有用である。

小児ではペンタサ®錠 30~60mg/kg/日を、ペンタサ®注腸®は1日1.0gを使用する。

(*) 現在保険適応には含まれていない。

1. 手術適応

(1) 絶対的手術適応

- ① 大腸穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症
 - ② 重症型、劇症型で強力な内科治療(強力静注療法、血球成分除去療法、シクロスポリン持続静注療法・タクロリムス経口投与・インフリキシマブの点滴静注など)が無効な例
 - ③ 大腸癌および high grade dysplasia (UC-IV)
- 〈注1〉①、②は(準)緊急手術の適応である。

(2) 相対的手術適応

- ① 難治例: 内科的治療(ステロイド、免疫調節剤、血球成分除去療法など)で十分な効果がなく、日常生活が困難になるなど QOL が低下した例、内科的治療(ステロイド、免疫調節剤)で重症の副作用が発現、または発現する可能性のある例
- ② 腸管外合併症: 内科的治療に抵抗する壊疽性膿皮症、小児の成長障害など。
- ③ 大腸合併症: 狭窄、瘻孔、low-grade dysplasia (UC-III) のうち癌合併の可能性が高いと考えられる例など。

2. 術式の選択

主な術式は下記の 5 種類で、現在の標準術式は(1)、(2)である。術式は患者の全身状態、年齢、腸管合併症、治療薬剤の副作用などを考慮して選択する。

(1) 大腸全摘、回腸囊肛門吻合術 (IAA : ileoanal anastomosis)

直腸粘膜剥去を行い病変をすべて切除し、回腸で貯留嚢を作成して肛門(歯状線)と吻合する術式で、根治性が高い。通常は一時的回腸人工肛門を造設する。

(2) 大腸全摘、回腸囊肛門管吻合術 (IACA: ileoanal canal anastomosis)

回腸嚢を肛門管と吻合して肛門管粘膜を温存する術式である。回腸囊肛門吻合術と比べて漏便が少ないが、肛門管粘膜の炎症再燃、癌化の可能性については今後の研究課題である。

(3) 結腸全摘、回腸直腸吻合術

直腸の炎症が軽度の症例、高齢者に行うことがある。排便機能が良好であるが、残存直腸の再燃、癌化の可能性があるので術後管理に留意する。

(4) 大腸全摘、回腸人工肛門造設術

肛門温存が不可能な進行下部直腸癌例だけでなく、肛門機能不良例、高齢者などに行うことがある。

(5) 結腸亜全摘、回腸人工肛門造設術、S状結腸粘液瘻、または Hartmann 手術

侵襲の少ないのが利点であり、全身状態不良例に対して肛門温存術を行う前の分割手術の一期目として行う。

〈注1〉分割手術として Hartmann 手術を選択する場合は直腸閉鎖部の縫合不全による骨盤腹膜炎併発の危険性や、次回直腸切除の際の炎症性癒着により剥離が困難とならないようにするため、原則として腹腔内で直腸を閉鎖するほうがよい。

〈注2〉小児成長障害に関しては思春期発来前の手術が推奨される。成長障害の評価として成長曲線の作成や手根骨の X線撮影などによる骨年齢の評価が重要であり、小児科医と協力し評価することが望ましい。

回腸囊炎の診断はアトラスを参考にする。

抗菌剤が有効な急性回腸囊炎と、潰瘍性大腸炎の治療が必要な慢性回腸囊炎は内視鏡的、病理学的に鑑別不能である。まず急性型として治療を開始する。多くのばあいは抗菌剤が有効である。

1. メトロニダゾール(500mg/日)またはシプロフロキサシン(400mg/日)(800mg/日)の2週間投与を行う。
2 剤併用あるいは、ほかの広域抗生物質を用いてもよい。
2. 重症例あるいは抗生物質無効に対しては、5-ASA 注腸、ステロイド注腸、ベタメタゾン坐薬などを加える。経口で 5-ASA 剤、プレドニンを試みてもよい。重症例では補液を行うとともに、症状のコントロールのために絶食が有効な場合がある。

これらの治療により効果が得られない場合は、専門家に相談し治療を進めることが望ましい。

小児潰瘍性大腸炎治療指針改訂案

小児期潰瘍性大腸炎の治療原則

小児潰瘍性大腸炎の治療に際しては、以下のことを配慮する必要がある。

- 1) 1) 発症後、直腸炎型が全大腸炎型に進展しやすいなど、成人に比して病変の広範囲化、重症化が見られやすい。そのため成人よりも積極的な治療を必要とする場合が多い。
- 2) 身長・体重・二次性徴・骨年齢などの成長速度を定期的に確認する必要がある。身長・体重の評価には成長曲線が有用である。成長障害の原因となるステロイドは、寛解維持の目的には使用しない。
- 3) 薬用量は原則として体重換算で決める。
- 4) 思春期に特徴的な心理的、社会的問題が存在し、専門的カウンセリングを含めた心理的サポートを考慮する必要がある。

小児薬用量

(1) 5-ASA 製剤

① ペンタサ[®]錠

寛解導入療法: 50~100mg/kg/日, MAX 4.0g/日

(低用量で効果不十分な例では高用量に増量する。)

寛解維持療法: 30~60mg/kg/日

② 経口サラゾピリン[®]: 40~100mg/kg/日, MAX 4.0g/日

(2) 局所製剤

① ペンタサ注腸: 20mg/kg/日, MAX 1.0g/日

② プレドネマ[®]注腸1日 (体重10~20kg: 5~10mg, 20~40kg: 10~20mg, 40kg以上: 20mg)

③ ステロネマ[®]注腸1日 (体重10~20kg: 0.5~1.0mg, 20~40kg: 1~2mg, 40kg以上: 2mg)

④ サラゾピリン[®]坐剤: 成人で1~2個/日

⑤ リンデロン[®]坐剤1日 (体重10~20kg: 0.5mg, 20~40kg: 1mg, 40kg以上: 1~2mg)

(3) 経口・静注プレドニゾン

軽症・中等症 0.5~1mg/kg/日, MAX 40mg/日,

中等症・重症 1~2mg/kg/日, MAX 60~80mg/日,

重症ではメチルプレドニゾンのパルス療法が選択されることもある。パルス療法とは、メチルプレドニゾン (30mg/kg/日: MAX 1.0g/日) を1日1回1~2時間かけて点滴静注することを3日連続で行い、続く4日間を休薬する。

プレドニゾンの漸減はおよそ8~10週後に断薬できるように設定するが、病状により適宜設定する。

(4) 免疫調節薬

① アザチオプリン (イムラン[®]など) 0.5~1.0mg/kg/日で開始し、適宜増減 (MAX 2.5mg/日) する。

6-MP (ロイケリン[®]) はアザチオプリンの概ね半量を目安とする。

② シクロスポリン静注: 2mg/kg/日の24時間持続静注で開始し、血中濃度は200~400ng/mlを目標とする。

平成22年度潰瘍性大腸炎の内科治療指針

寛解導入療法		軽症	中等症	重症	劇症
全大腸炎型 左側大腸炎型	<p>経口剤: 5-ASA製剤 注腸剤: 5-ASA注腸、ステロイド注腸</p> <p>※中等症で炎症反応が強い場合や上記で改善しない場合はプレドニゾロン経口投与</p> <p>※さらに改善なければ重症またはステロイド抵抗例への治療を行う</p>	<p>・プレドニゾロン経口あるいは点滴静注</p> <p>※状態に応じ以下の薬剤を併用 経口剤: 5-ASA製剤・注腸剤: 5-ASA注腸</p> <p>※改善しなければ劇症またはステロイド抵抗例の治療を行う</p> <p>※状態により手術適応の検討</p>	<p>・緊急手術の適応を検討</p> <p>※外科医と連携のもと、状況が許せば以下の治療を試みてもよい。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・強力静注療法 ・血球成分除去療法 ・シクロスポリン持続静注療法* <p>※上記で改善なければ手術</p>		
直腸炎	<p>経口剤: 5-ASA製剤、 坐剤: 5-ASA坐剤、ステロイド坐剤、 注腸剤: 5-ASA注腸、ステロイド注腸</p>	<p>※安易なステロイド全身投与は避ける</p>			
難治例	<p>免疫調節薬: ・アザチオプリン・6-MP*</p> <p>※(上記で改善しない場合): 血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注を考慮してもよい</p>	<p>ステロイド依存例</p> <p>中等症: 血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注 重症: 血球成分除去療法・タクロリムス経口、インフリキシマブ点滴静注・シクロスポリン持続静注療法*</p> <p>※アザチオプリン・6-MP*の併用を考慮する</p> <p>※改善がなければ手術を考慮</p>			
寛解維持療法	<p>5-ASA経口製剤 5-ASA局所製剤</p>	<p>ステロイド非依存例</p> <p>5-ASA製剤(経口・局所製剤) 免疫調節薬(アザチオプリン、6-MP*)、インフリキシマブ点滴静注**</p>			

*: 現在保険適応には含まれていない、** インフリキシマブで寛解導入した場合
5-ASA局所製剤(ペンタサ注腸R、サラゾピリン坐剤R) ステロイド局所製剤(プレドネマ注腸R、ステロネマ注腸R、リンデロン坐剤R) 5-ASA製剤経口(ペンタサ錠R、サラゾピリン錠R、アサコール錠R)

※(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。

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えて作成された。また、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、経験豊富な医師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。

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。

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、感染症などのリスクを考慮し慎重に行う。

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なう。治療法には薬物療法、栄養療法などの内科的治療法と外科的治療法があり、単独であるいは組み合わせる治療法が選択される。小児では原則として、最初に栄養療法を中心に治療法を選択する(詳細については小児治療原則を参照)。多くの患者では外来治療により日常生活や就学・就労が可能であるが、重症あるいは頻回に再燃し、外来治療で症状の改善が得られない場合には入院や外科的治療を考慮する。

1. 活動期の治療

(1) 軽症～中等症

重篤な副作用が少なく投与しやすいことから 5-ASA (5-アミノサリチル酸) 製剤(ペンタサ®[3g まで保険適応]、大腸型ではサラゾピリン®[4g まで保険適応]でも良い)が第一選択薬として用いられる。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、治療法を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、メロニダゾール(フラジール®)1日 750mg やシプロフロキサシン(シプロキサ®)1日 400mg～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。

ステロイドの減量・離脱が困難なときには、アザチオプリン(イムラン®)を1日 50-100mg (1-2mg/kg)程度併用するのも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®)あるいはアダリムマブ(ヒュミラ®)の投与を考慮する。インフリキシマブやアダリムマブにはステロイドの減量・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なう。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し、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。

●栄養療法を中心とする場合

経腸栄養療法を行う。経腸栄養剤は成分栄養剤(エレンタール®)でも消化態栄養剤(ツインライン®)でも

よい。経鼻チューブを用いて十二指腸～空腸に投与する。副作用としての下痢に注意しながら投与量を漸増し、数日で維持量に移行する。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。

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、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、一連の治療につき基本的に週1回×5週を1クールとして、2クールを限度に施行できる。尚、潰瘍性大腸炎では治療間隔の指定なく認可されているがクローン病では認められていない。

(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、インフリキシマブを併用してもよい。

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なう。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、インフリキシマブ、アダリムマブ等)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。寛解維持治療中に

効果が減弱する症例があり、その場合は投与間隔の短縮や増量(インフリキシマブでは10mg/kgまで海外のエビデンスがある)が有用である(*)。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、必要に応じドレナージなどを行い、さらにメ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のぞましい。

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)、メロニダゾールは術後再発を予防する可能性があると考えられているが、現状では術後再発予防の治療法は確立されていない。インフリキシマブ、栄養療法の術後再発予防効果があるという報告はあるが、良い適応や実際の投与方法についてはなお検討が必要である。

〈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®は安全性は高いが、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、脾炎、肝機能障害などが起こり得る。こ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、投与開始早期は頻回に血液検

査を行い(投与開始後1~2週間を目安にし、その後は数週間おき)、白血球数減少やその他の異常が発現した場合程度に応じて減量、または一時中止する。

〈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。

1. 手術適応

(1) 絶対的手術適応

- ① 穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症、内科的治療で改善しない腸閉塞、膿瘍（腹腔内膿瘍、後腹膜膿瘍）
- ② 小腸癌、大腸癌（痔瘻癌を含む）

<注>①は（準）緊急手術の適応である。

(2) 相対的手術適応

- ① 難治性腸管狭窄、内瘻（腸管腸管瘻、腸管膀胱瘻など）、外瘻（腸管皮膚瘻）
- ② 腸管外合併症：成長障害など（思春期発来前の手術が推奨される。成長障害の評価として成長曲線の作成や手根骨のX線撮影などによる骨年齢の評価が重要であり、小児科医と協力し評価することが望ましい）
- ③ 内科治療無効例
- ④ 難治性肛門部病変（痔瘻、直腸膿瘍など）、直腸肛門病変による排便障害（頻便、失禁など QOL 低下例）

2. 術式の選択

外科治療の目的は内科治療に抵抗する合併症の除去であり、術式は短腸症候群の回避など長期的な QOL の向上を考慮して選択する。全身状態不良例では二期的吻合も考慮する。

(1) 小腸病変

腸管温存を原則とし、合併症の原因となっている主病変部のみを対象とした小範囲切除術や限局性の線維性狭窄では狭窄形成術を行う。狭窄形成術では可能な限り、病変部の生検を行う。

<注> 手術時には可能な限り、残存小腸長を記録する。

(2) 大腸病変

病変部の小範囲切除術を原則とする。病変が広範囲、または多発し、直腸病変が比較的軽度で肛門機能が保たれている場合には大腸垂全摘、自然肛門温存術を行う。直腸の著しい狭窄、瘻孔には人工肛門造設術（直腸切断術を含む）を考慮する。

(3) 胃十二指腸病変

内視鏡的拡張術が無効な十二指腸第1部から第2部にかけての線維性狭窄例には胃空腸吻合、または狭窄形成術を行う。狭窄形成術は手技上困難なことが多く、あまり行われない。

(4) 肛門部病変（詳細は「クローン病に対する直腸肛門病変の治療指針」を参照）

直腸肛門病変には「クローン病特有原発巣」（primary lesion：クローン病自体による深い潰瘍性病変）、「続発性難治性病変」（secondary lesion：原発巣から感染などによって生じた痔瘻などの2次的病変）、「通常型病変」（incidental lesion：クローン病と関連のない通常の病変）があり、クローン病特有原発巣の有無などで病変を的確に診断して病態に適した治療法を選択する。

最も多い難治性痔瘻には腸管病変に対し内科的、外科的治療を行い、seton 法などの局所治療を行う。難治性肛門病変、保存的治療で改善しない直腸肛門狭窄例、直腸膿瘍には人工肛門造設術を考慮する。難治例は専門家による治療が望ましい。

<注>腸管腸管瘻では主病変の腸管切除と瘻孔を形成した病変部でない腸管の瘻孔部楔状切除を行う。

小児クローン病治療指針改訂案

- 1) 寛解導入療法および寛解維持療法は、栄養療法を中心に行う。
- 2) 診断時にすでに成長障害・骨年齢遅延などが認められることが少なくない。小児は心身の発達過程にあることから、二次性徴を含めた正常な成長と発達を達成することが求められる。そのため、成長曲線を活用した身長・体重の定期的なチェックや、心理的・社会的サポートが必要とされる。またステロイドは寛解維持に有用ではなく、ステロイドを漫然と投与すると成長障害の原因となる。
- 3) ステロイド依存の小児でもアザチオプリン・6-MP は、ステロイド減量や離脱に有用である。さらに寛解維持にも有用である。アザチオプリン・6-MP が無効あるいは禁忌の患者ではメソトレキセートも選択薬の一つである。
- 4) 小児期クローン病の治療に際しては安全性に特別な注意が必要である。とくに生物学的製剤(インフリキシマブ(レミケード®)あるいはアダリムマブ(ヒュミラ®))の適応は慎重に判断すべきことであり、専門家へのコンサルトが勧められる。なおアザチオプリン・6-MP と生物学的製剤の併用例について特に若年者で hepatosplenic T cell lymphoma を含む悪性腫瘍の発生が報告されており、十分に注意すべきである。
- 5) 薬用量は原則として体重換算で決める。
- 6) 寛解導入および維持に使用する薬物(下記)は、ほとんどが小児では保険適応外である。したがってその使用にあたっては、本人・家族に効果と副作用について詳しく説明して、十分な同意を得ることが望ましい。

小児における栄養療法の原則

寛解導入療法は、経腸栄養剤による栄養療法が中心であり、1日の全必要エネルギー量を投与する(学童では50~60kcal/kg/日)。成分栄養剤(ED:エレンタール®など)のみで長期間栄養療法を行う場合には経静脈的に脂肪乳剤を補う(5~10mL/kg 体重/日、週1~2回)。寛解維持の経腸栄養療法としては、全摂取カロリーの30~70%をEDで摂取する。長期にわたり経腸栄養療法を行う場合には、必須脂肪酸やセレンを含む微量元素の欠乏に留意する。

小児薬用量

1) 5-ASA 製剤

- ① ペンタサ®錠 (50~100mg/kg/日:最大量3~4g/日)
- ② サラゾピリン®錠 (40~100mg/kg/日:最大量4g/日)

2) 経口・静注プレドニゾロン

プレドニン® (1~2mg/kg/日:最大量40~60mg/日)

3) 免疫調節薬

- ① アザチオプリン(イムラン®など) (1.0~2.0mg/kg/日:分1)
- ② 6-MP(ロイケリン®) (0.5~1.0mg/kg/日:分1)

アザチオプリンは、0.5~1.0mg/kg/日で開始し、適宜増減する(最大量2.0mg/kg/日)。6-MPはアザチオプリンの概ね半量を目安とする。

- ③ メソトレキセート (10mg/m² 週1回皮下注:最大量15mg/m²、寛解後は週1回内服)。アザチオプリン・6-MPが無効あるいは禁忌の患者に対して試みる。

4) 抗菌薬

- ① フラジール® (15mg/kg/日:分2 経口)
- ② シプロキサ® (20mg/kg/日:分2 経口か点滴静注, 最大量400mg/日)(15歳未満の小児では禁忌とされるため、治療上の有益性を十分に考慮する必要がある)

5) 生物学的製剤:インフリキシマブ(レミケード®)あるいはアダリムマブ(ヒュミラ®)

投与方法および投与量はページ1の記載を参照のこと。

平成22年度クローン病内科治療指針

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"> ・5-ASA製剤 ペンタサ錠[®]、サラゾピリン錠[®]（大腸病変） <p>※受容性があれば栄養療法（経腸栄養療法）</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（トロロダゾール[*]、シプロフロキサジンなど[*]） <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・栄養療法が無効な場合：インフィキシマブ[*]・アダリムマブ</p> <p>栄養療法（経腸栄養療法）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成分栄養剤（エレントール[®]） ・消化態栄養剤（ツイインライン[®]など） <p>血球成分除去療法の併用</p> <ul style="list-style-type: none"> ・顆粒球吸着（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應</p>
<p>外科治療の適應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 ・インフィキシマブ[*]・アダリムマブ[*]（通常治療抵抗例） <p>栄養療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・絶食の上、完全静脈栄養療法 <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ィキシマブ[*]・アダリムマブ[*]を併用してもよい</p>	<p>外科治療の適應を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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

寛解維持療法

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^{*}
- ・インフィキシマブ^{*}・アダリムマブ（インフィキシマブ^{*}・アダリムマブにより寛解導入例）

在宅経腸栄養療法

- ・エレントール[®]、ツイインライン[®]等

※短腸症候群など、栄養管理困難例では在宅中心静脈栄養療法を考慮する

肛門病変の治療

まず外科治療の適應を検討する。

ドレナージやシートのン法など

内科的治療を行う場合

- ・痔瘻・肛門周囲膿瘍：トロロダゾール^{*}、抗菌剤・抗生物質、インフィキシマブ
- ・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

狭窄の治療

・まず外科治療の適應を検討する。

- ・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

術後の再発予防

寛解維持療法に準ずる

- ・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^{*}
- ・経腸栄養療法

*：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。