

## HUMAN CYTOMEGALOVIRUS

HCMV is a  $\beta$ -herpesvirus and has a 235 kbp genome.<sup>13-15</sup> HCMV is a host species-specific pathogen that causes lifelong persistent infections. Under conditions of reduced immune responses, HCMV can cause acute systemic infections with replication in virtually any organ. Fibroblasts, epithelial cells, smooth muscle cells, macrophages, and endothelial cells were found to be the predominant targets of HCMV infection in the lung, gastrointestinal, and placental tissues.<sup>16-18</sup>

The myeloid lineage is an important site in vivo for the persistence of latent HCMV genomes. The strong link between the reactivation of latent virus and the differentiation state of cells in the myeloid lineage appears to be important in HCMV biology. The ex vivo differentiation of CD34-positive or CD14-positive cells to the specific lineage of myeloid dendritic cells (DCs) results in the reactivation of HCMV gene expression.<sup>19-21</sup>

Several reports have suggested that macrophages and, subsequently, DCs, are fully permissive for infection, but monocytes are not. In addition, it was reported that proinflammatory cytokines including tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and granulocyte macrophage-colony stimulating factor could induce HCMV-harboring monocytes to differentiate into macrophages.<sup>22-24</sup> These data strongly suggest that HCMV-harboring macrophages and DCs migrate into inflamed tissue to further propagate HCMV infection. However, the mechanisms underlying the maintenance of the latent state and reactivation of the latent virus remain unclear.

## HCMV DIAGNOSTIC APPROACH

### 1. Isolation Culture

This is a direct culture system with human fetal lung fibroblasts to confirm HCMV infection. The problem with this procedure is that the cytopathic effect typically evolves very slowly; it can take up to 21 days to visualize the cytopathic effect of HCMV infection in culture cells. Additionally, this technique lacks sensitivity.<sup>25,26</sup>

### 2. Serology

HCMV infection is a common viral infection in humans and 60–70% of adults are carriers of HCMV (this percentage may slightly decrease in the near future). HCMV infection is diagnosed by comparing the antibody titer at the acute stage with that at the recovery stage. HCMV-specific IgM levels will increase 2–6 weeks after primary infection. The titer of IgM antibodies usually decreases in 2–3 months in healthy people and rarely reappears during HCMV reactivation (the frequency is 0.1–2%). At least a four-fold increase of HCMV-specific IgG antibody is considered to be a criterion for diagnosis of HCMV-specific infection and, therefore, paired

serum samples obtained at least 2–4 weeks apart are needed.<sup>27-29</sup> Generally, in the case of HCMV reactivation, the titer for HCMV-specific IgG does not change. Thus, the measurement of HCMVs-specific antibodies is of limited value in the evaluation of HCMV reactivation from carriers, whereas it is useful to evaluate CMV infection in HCMV-naïve patients.

### 3. HCMV Antigenemia

This method is used to directly detect the antigen of HCMV in specimen materials without separating HCMV from tissues. The infected cells are detected by immunofluorescence using antibodies against the immediate-early antigen and the HCMV pp65 antigen of HCMV.<sup>29</sup> This method can be used for not only the peripheral blood but also the cerebrospinal fluid. The HCMV antigenemia method has a sensitivity of 60–100% and a specificity of 83–100%.<sup>30,31</sup> In general, the detection of antigen (pp65)-positive cells in peripheral blood cells reflects active reactivation of HCMV; however, it should be remembered that the positive finding of HCMV antigenemia does not necessarily reflect HCMV infection in gastrointestinal organs.

### 4. Histopathological Diagnosis of HCMV

The golden standard for diagnosing HCMV infection in each organ is to ascertain the presence of cytomegalic cells by histology (typical HCMV infected cells become huge and contain cytomegalic inclusion bodies with a halo).<sup>32-35</sup> HCMV infection not only generates inclusion bodies in the nucleus but also produces similar inclusion bodies in the cytoplasm (cytoplasmic inclusion bodies). The sensitivity of HCMV detection in tissue specimens has been improved by immunoperoxidase or immunofluorescence staining for HCMV antigens using monoclonal antibodies and/or *in situ* DNA hybridization. However, there have been no reports regarding how many biopsy specimens are required to prove absence of cytomegalic cells.

### 5. Diagnosis of HCMV by Polymerase Chain Reaction (PCR) Analysis

PCR has been used to identify HCMV-DNA in urine, blood, and tissues. Several studies have used the quantitative real-time PCR assay to detect the immediate-early gene for rapid quantification of HCMV-DNA in clinical samples.<sup>36-39</sup> PCR analysis is more useful for diagnosing HCMV infection and monitoring the viral load than HCMV antigenemia. In fact, our group demonstrated the usefulness of the mucosal PCR method (using biopsy specimens) for diagnosing HCMV infection in active UC.<sup>40</sup> However, the high sensitivity of the quantitative real-time PCR assay may result in low specificity for diagnosing active HCMV infection because HCMV-DNA in samples with low copy number, would be detected by the

PCR assay but may not actually reflect active infection in the organs; rather, it may indicate "innocent bystander reactivation".<sup>41</sup>

**INVOLVEMENT OF CMV REACTIVATION IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF UC**

HCMV infection is considered an important exacerbating factor in UC patients. The first case with an association between UC and HCMV infection was described by Powell et al. in 1961.<sup>42</sup> Since then, numerous cases reports and many studies have suggested the association of HCMV infection with the flare-up of UC.<sup>3,10,43,44</sup> Retrospective studies have reported the presence of HCMV in surgical specimens of UC patients who underwent colectomy because of toxic megacolon or steroid resistance.<sup>3</sup> Additionally, it is well-known that the steroid-refractory condition in UC is strongly associated with HCMV infection. A case-control study showed that the ratio of positive HCMV findings by immunohistochemistry (IHC) in surgical specimens of steroid-refractory UC patients and non-refractory UC was 25% and 2.5%, respectively.<sup>7</sup> In our facility, 56.7% of UC patients who were refractory to immunosuppressive therapies were diagnosed with HCMV infection by the mucosal PCR method.<sup>40</sup> In contrast, Fukuchi et al. reported that 29.4% of active UC patients who did not receive any immunosuppressive therapies such as corticosteroids were positive for HCMV-DNA in their colonic mucosa.<sup>45</sup> These findings are similar to those of Roblin and Demèneh reports. These data suggest that preceding mucosal inflammation in UC is important for inducing HCMV reactivation in intestinal tissue. Interestingly, Hommes et al. reported that HCMV in intestinal tissue biopsies was approximately 20 times more likely in UC patients than in controls with non-inflammatory disease.<sup>46</sup> From the clinical aspect, we speculate that disease activity together with the use of immunosuppressive drugs may predispose UC patients to colonic reactivation of HCMV.

**DIAGNOSIS OF HCMV INFECTION IN UC**

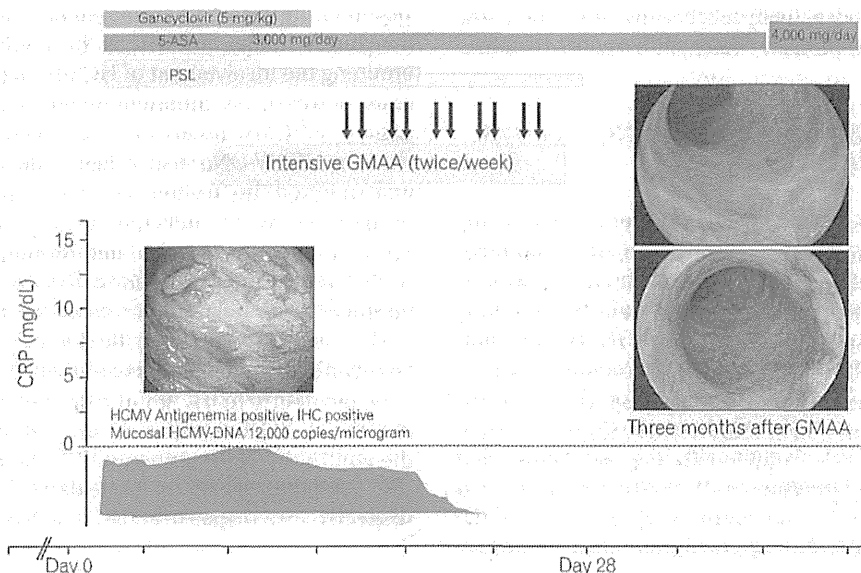
Detection of HCMV antigen (pp65 antigenemia assay) and HCMV-DNA (PCR) in the peripheral blood, which can quantify viral load and can be generally applied for diagnosis of HCMV infection, are not necessarily useful for diagnosing HCMV colitis because gastrointestinal disease related to HCMV infection can occur even when HCMV is not detected in the blood.<sup>5</sup> Gastroenterologists typically agree that endoscopic examination is required for evaluating HCMV infection in patients with UC flare-ups. However, previous reports suggested that there were no characteristic endoscopic findings of UC flare-ups accompanied with HCMV infection.<sup>40,47-49</sup> In this regard, histological evaluation of biopsy specimens is essential to examine HCMV infection in colonic mucosa of active UC. Generally, the detection of HCMV in biopsy

specimens by histologic examinations, such as the detection of inclusion bodies and IHC, is the golden standard for determining the involvement of HCMV in gastrointestinal diseases. However, it is important to remember that histological markers of HCMV disease in colonic tissue are negative even when the HCMV-DNA load is high at the tissue level. Yoshino et al. reported the usefulness of the mucosal PCR method for detecting HCMV infection in UC patients.<sup>40</sup> Roblin et al. reported the importance of determining HCMV-DNA load by PCR because this quantitative detection of HCMV-DNA in intestinal tissue could predict resistance to steroid treatment in UC patients.<sup>50</sup> In addition, the European Crohn's and Colitis Organization guidelines recommend the use of tissue PCR as an alternative to IHC for investigation of CMV infection in immunomodulation-refractory cases of IBD.<sup>51</sup> In this regard, the application of the mucosal PCR method for evaluating CMV infection should be considered in HCMV infection-suspected cases negative for IHC findings.

**HOW DO WE TREAT ACTIVE UC WITH CONCOMITANT HCMV INFECTION?**

Several reports have indicated the effect of antiviral treatments in UC patients with CMV infection refractory to corticosteroid therapy. However, in the current clinical setting, we consider that all UC patients in whom HCMV is detected do not require antiviral therapies. In fact, we have not yet established an exact method to identify patients whose disease improves with antiviral therapy. Therefore, there is no standardized therapeutic regimen for UC patients with concomitant HCMV infection.

When we treat UC patients with concomitant HCMV infection, we consider the selection of anti-inflammatory therapies that do not result in HCMV reactivation. Granulocyte and monocyte adsorptive apheresis (GMAA) with the adacolumn (JIMRO, Gunma, Japan) is natural biological therapy for UC that selectively removes granulocytes/macrophages that produce inflammatory cytokines, without removing lymphocytes. Several reports have demonstrated that GMAA could be a suitable therapeutic option for patients with active UC prior to starting corticosteroid treatment.<sup>52</sup> Yoshino et al. reported that GMAA did not affect HCMV reactivation in UC patients with a history of HCMV infection.<sup>53</sup> Fukuchi et al. reported the effect of GMAA on steroid-naïve active UC patients with concomitant HCMV infection.<sup>43</sup> Their data demonstrated that the clinical remission ratio of GMAA in UC patients positive for HCMV was 73.3%. Interestingly, this study showed that HCMV-DNA in colonic mucosa became negative in all UC patients positive for CMV who achieved clinical remission after GMAA. Thus, these clinical data indicate the important issue that local intestinal inflammation can trigger HCMV reactivation in a subpopulation of UC patients. Thus, GMAA may be a promising option for active UC with concomitant HCMV infection (Fig. 1).



**Fig. 1.** Effect of granulocyte and monocyte adsorptive apheresis (GMAA) on UC patient with concomitant human cytomegalovirus (HCMV) infection. Cases of steroid-resistant UC patients with concomitant HCMV infection who were successfully treated with GMAA: Forty-nine female patients with UC, who were refractory to 60 mg of prednisolone (PSL), were transferred to our hospital. HCMV antigenemia, immunohistochemistry (IHC), and HCMV-DNA in the colonic mucosa were observed. After starting gancyclovir (5 mg/kg), abdominal symptoms such as hematochezia and abdominal pain did not subside. We initiated intensive GMAA (twice/week). After 10 applications of GMAA, the abdominal symptoms disappeared and PSL could be completely tapered. Sigmoidoscopy 3 months after initiation of GMAA showed the disappearance of the ulcerative lesions and scar formation. 5-ASA, 5-aminosalicylic acid.

Kim et al. reported data regarding the importance of controlling intestinal inflammation of UC to avoid HCMV infection.<sup>54</sup> They performed a prospective, multicenter study in which 72 patients with moderate to severe UC were treated with intravenous steroids. Among the enrolled patients, 17 UC patients with concomitant HCMV infections improved with steroid therapy alone and did not require antiviral therapies. In contrast, 14 UC patients with concomitant HCMV infection who did not respond to steroid therapy required gancyclovir treatment. Kim et al.'s data also suggested that insufficient control of local inflammation could lead to HCMV infection and complicate the condition of UC flare-ups.

Roblin et al. showed striking data that UC patients with a HCMV-DNA load higher than 250 copies/mg in tissue required early antiviral treatment.<sup>50</sup> Their data showed the importance of evaluating HCMV-DNA load in the colonic tissue of UC patients for identifying UC patients positive for HCMV-DNA in colonic tissue who should be treated with antiviral treatment. Their data also suggested that a high level of HCMV-DNA in the colonic mucosa could affect the efficacy of immunomodulatory treatments, and antiviral treatment should be implemented to prevent further HCMV reactivation during the use of immunosuppressive treatments for patients who exhibit a high load of HCMV-DNA. However, whether a HCMV-DNA copy number higher than 250 copies/

mg in tissue is optimal for starting antiviral therapy in refractory cases should be elucidated in the future.

Considering that TNF- $\alpha$  plays an important role in HCMV reactivation in both monocytes and DCs, anti-TNF- $\alpha$  therapy may be useful in UC patients with concomitant HCMV infection. D' Ovidio et al. evaluated the presence and severity of HCMV infection and disease in infliximab-treated IBD patients<sup>55</sup> and concluded that active HCMV infection did not progress to disease following infliximab therapy, and that the response to infliximab therapy did not appear to be influenced by HCMV infection/disease. Pillet et al. proposed an algorithm for management of HCMV infection in IBD.<sup>56</sup> They recommended the use of anti-TNF- $\alpha$  therapy in UC patients with concomitant HCMV infection. More studies are necessary to assess this issue in the future.

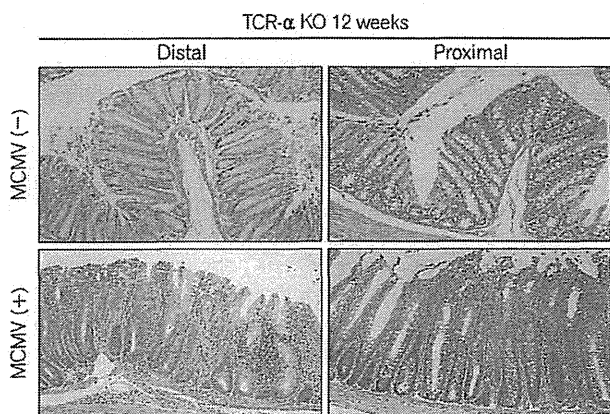
Whether or not UC patients exhibit CMV-DNA in inflamed mucosa may depend on both the patient's immune condition and the following immunosuppressive therapy. Additionally, how and when to start antiviral treatment for UC patients with concomitant CMV infection remains unclear. In this regard, the best way to treat refractory UC patients with concomitant CMV infection may at least be to reduce colonic inflammation without affecting HCMV infection using such methods such as GMAA and anti-TNF- $\alpha$  therapy.

**ESTABLISHMENT OF A CMV-INFECTED IBD MOUSE MODEL: FURTHER UNDERSTANDING OF MECHANISM AND INVOLVEMENT OF HCMV INFECTION IN UC**

In clinical practice, numerous case series have been reported on HCMV detection in patients with severe IBD unresponsive to standard immunosuppressive therapy.

Moreover, it is well known that the prognosis of IBD patients complicated by HCMV infection is poor. Therefore, sufficient understanding of the effects of HCMV on IBD is important to manage these patients. HCMV reactivation is thought to be mainly triggered by TNF- $\alpha$ . However, the mechanism by which CMV aggravates IBD remains unclear.

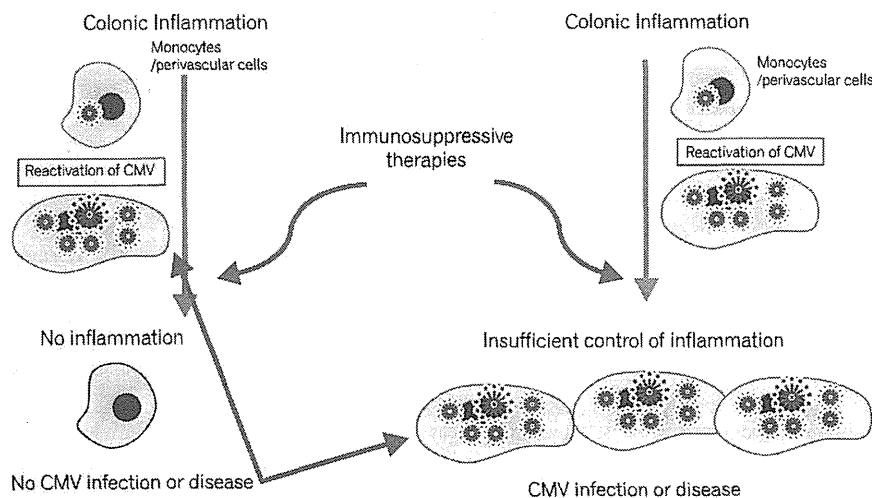
Recently, we reported for the first time an experimental IBD mouse model exacerbated by CMV infection.<sup>57</sup> Generally, mouse cytomegalovirus (MCMV) shares a high sequence homology with HCMV and serves as a useful tool to understand HCMV pathogenesis. The T cell receptor (TCR)- $\alpha$  Knockout (KO) mouse develops spontaneous bowel inflammation, which is similar to UC. First, we established MCMV-latent infected TCR- $\alpha$  KO mice mimicking HCMV latent infection in UC patients. In this study, IHC findings demonstrated an increase in MCMV-infected cells as colitis developed in TCR- $\alpha$  KO mice. It should be noted that MCMV infected cells were detected predominantly in inflamed colonic mucosa. This result was compatible with clinical data showing that HCMV was not present in non-inflamed but present in inflamed colonic mucosa among patients with severe UC. Additionally, MCMV-infected TCR- $\alpha$  KO mice developed more severe colitis than not-infected mice (Fig. 2). HCMV is reported to induce migration of neutrophils and reprogram monocyte differentiation toward M1 macrophages *in vitro*.<sup>58</sup> In fact, we found more migrating neutrophils and M1 macrophages at the inflammatory site in the colon of this murine model. Immunohistochemical study with this murine model demonstrated that MCMV latently infected perivascular stromal cells, including pericytes. These data suggest that HCMV infection in the colonic mucosa of UC patients could spread from perivascular stromal cells to endothelial cells and epithelial cells with the progression of colitis. We consider that the application of this model will aid in investigating the more detailed mechanism of aggravation in IBD with HCMV infection and treatment of these patients.



**Fig. 2.** Histologic findings in the proximal and distal colon in T cell receptor (TCR)- $\alpha$  knockout (KO) mice with and without mouse cytomegalovirus (MCMV) infection at 12 weeks. In comparison with uninfected KO mice, histological examination revealed severe hyperplasia of the epithelial cells, infiltration of inflammatory cells, and crypt loss in infected TCR- $\alpha$  KO mice at 12 weeks (H&E,  $\times 200$ ).

**CONCLUSIONS**

Many studies have been performed to elucidate the relationship between HCMV infection and UC flare-ups. Current clinical data and the experimental data obtained from our



**Fig. 3.** Proposed mechanisms of human cytomegalovirus (HCMV) reactivation in UC. Tissue PCR is useful and accurate modality for diagnosis of CMV infection in patients with UC.

newly established mouse model demonstrate that insufficient control of inflammation could result in exacerbation of UC disease activity with HCMV reactivation (Fig. 3). In this regard, we consider that optimal control of colonic inflammation should be achieved in UC patients who are refractory to conventional immunosuppressive therapies and are positive for HCMV. Further, the timing of the initiation of antiviral therapy is critical for therapeutic strategies in active UC patients who are positive for HCMV. Investigation of the HCMV-DNA copy number in colonic mucosa by mucosal PCR may hold the key to solving this issue.

## REFERENCES

- Nakase H, Matsumura K, Yoshino T, Chiba T. Systematic review: cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2008;43:735-740.
- Loftus EV, Jr, Alexander GL, Carpenter HA. Cytomegalovirus as an exacerbating factor in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:306-309.
- Cooper HS, Raffensperger EC, Jonas L, Fitts WT, Jr. Cytomegalovirus inclusions in patients with ulcerative colitis and toxic dilation requiring colonic resection. *Gastroenterology* 1977;72:1253-1256.
- Osaki R, Andoh A, Tsujikawa T, et al. Acute cytomegalovirus infection superimposed on corticosteroid-naïve ulcerative colitis. *Intern Med* 2008;47:1341-1344.
- Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, et al. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102:331-337.
- Dimitroulia E, Spanakis N, Konstantinidou AE, Legakis NJ, Tsakris A. Frequent detection of cytomegalovirus in the intestine of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:879-884.
- Criscuolo V, Casa A, Orlando A, et al. Severe acute colitis associated with CMV: a prevalence study. *Dig Liver Dis* 2004;36:818-820.
- Wada Y, Matsui T, Mataka H, et al. Intractable ulcerative colitis caused by cytomegalovirus infection: a prospective study on prevalence, diagnosis, and treatment. *Dis Colon Rectum* 2003;46(Suppl 10):S59-S65.
- Domenech E, Vega R, Ojanguren I, et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1373-1379.
- Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:773-775.
- Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, Debose R, Barr N, Laine L. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2010;55:1059-1065.
- Nakase H, Yoshino T, Honzawa Y, Chiba T. Low prevalence of CMV infection in patients with Crohn's disease in comparison with ulcerative colitis: effect of different immune response on prevalence of CMV infection. *Dig Dis Sci* 2010;55:1498-1499.
- McGavran MH, Smith MG. Ultrastructural, cytochemical, and microchemical observations on cytomegalovirus (salivary gland virus) infection of human cells in tissue culture. *Exp Mol Pathol* 1965;76:1-10.
- Chen DH, Jiang H, Lee M, Liu F, Zhou ZH. Three-dimensional visualization of tegument/capsid interactions in the intact human cytomegalovirus. *Virology* 1999;260:10-16.
- Pass RF. Epidemiology and transmission of cytomegalovirus. *J Infect Dis* 1985;152:243-248.
- Roberts WH, Sneddon JM, Waldman J, Stephens RE. Cytomegalovirus infection of gastrointestinal endothelium demonstrated by simultaneous nucleic acid hybridization and immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:461-464.
- Muhlemann K, Miller RK, Metlay L, Menegus MA. Cytomegalovirus infection of the human placenta: an immunocytochemical study. *Hum Pathol* 1992;23:1234-1237.
- Sinzger C, Muntefering H, Loning T, Stoss H, Plachter B, Jahn G. Cell types infected in human cytomegalovirus placentitis identified by immunohistochemical double staining. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993;423:249-256.
- Reeves MB, MacAry PA, Lehner PJ, Sissons JG, Sinclair JH. Latency, chromatin remodeling, and reactivation of human cytomegalovirus in the dendritic cells of healthy carriers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:4140-4145.
- Sallusto F, Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med* 1994;179:1109-1118.
- Strobl H, Bello-Fernandez C, Riedl E, et al.flt3 ligand in cooperation with transforming growth factor-beta1 potentiates in vitro development of Langerhans-type dendritic cells and allows single-cell dendritic cell cluster formation under serum-free conditions. *Blood* 1997;90:1425-1434.
- Hertel L, Lacaille VG, Strobl H, Mellins ED, Mocarski ES. Susceptibility of immature and mature Langerhans cell-type dendritic cells to infection and immunomodulation by human cytomegalovirus. *J Virol* 2003;77:7563-7574.
- Lathey JL, Spector SA. Unrestricted replication of human cytomegalovirus in hydrocortisone-treated macrophages. *J Virol* 1991;65:6371-6375.
- Riegler S, Hebart H, Einsele H, Brossart P, Jahn G, Sinzger C. Monocyte-derived dendritic cells are permissive to the complete replicative cycle of human cytomegalovirus. *J Gen Virol* 2000;81:393-399.
- Rothbarth PH, Diepersloot RJ, Metselaar HJ, Nooyen Y, Velzing J, Weimar W. Rapid demonstration of cytomegalovirus in clinical specimens. *Infection* 1987;15:228-231.
- de la Hoz RE, Stephens G, Sherlock C. Diagnosis and treatment approaches of CMV infections in adult patients. *J Clin Virol* 2002;25(Suppl 2):S1-S12.
- Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Lilleri D, Gorini G, Gerna G. Diagnosis and outcome of preconceptual and periconceptual primary human cytomegalovirus infections. *J Infect Dis*

- 2002;186:553-557.
28. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:680-715.
  29. Rowshani AT, Bemelman FJ, van Leeuwen EM, van Lier RA, ten Berge IJ. Clinical and immunologic aspects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2005;79:381-386.
  30. Lazzarotto T, Dal Monte P, Landini MP. Recent advances in the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Ann Biol Clin (Paris)* 1996;54:259-265.
  31. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:1094-1097.
  32. Hinnant KL, Rotterdam HZ, Bell ET, Tapper ML. Cytomegalovirus infection of the alimentary tract: a clinicopathological correlation. *Am J Gastroenterol* 1986;81:944-950.
  33. Culpepper-Morgan JA, Kotler DP, Scholes JV, Tierney AR. Evaluation of diagnostic criteria for mucosal cytomegalic inclusion disease in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1987;82:1264-1270.
  34. Jacobson MA, Mills J. Serious cytomegalovirus disease in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Clinical findings, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med* 1988;108:585-594.
  35. Wilcox CM, Diehl DL, Cello JP, Margaretten W, Jacobson MA. Cytomegalovirus esophagitis in patients with AIDS. A clinical, endoscopic, and pathologic correlation. *Ann Intern Med* 1990;113:589-593.
  36. Rogers BB, Alpert LC, Hine EA, Buffone GJ. Analysis of DNA in fresh and fixed tissue by the polymerase chain reaction. *Am J Pathol* 1990;136:541-548.
  37. Chang MH, Huang HH, Huang ES, Kao CL, Hsu HY, Lee CY. Polymerase chain reaction to detect human cytomegalovirus in livers of infants with neonatal hepatitis. *Gastroenterology* 1992;103:1022-1025.
  38. Persons DL, Moore JA, Fishback JL. Comparison of polymerase chain reaction, DNA hybridization, and histology with viral culture to detect cytomegalovirus in immunosuppressed patients. *Mod Pathol* 1991;4:149-153.
  39. Chen YT, Mercer GO, Cheigh JS, Mouradian JA. Cytomegalovirus infection of renal allografts. Detection by polymerase chain reaction. *Transplantation* 1992;53:99-102.
  40. Yoshino T, Nakase H, Ueno S, et al. Usefulness of quantitative real-time PCR assay for early detection of cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis refractory to immunosuppressive therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1516-1521.
  41. Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander? *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1620-1627.
  42. Powell RD, Warner NE, Levine RS, Kirsner JB. Cytomegalic inclusion disease and ulcerative colitis; report of a case in a young adult. *Am J Med* 1961;30:334-340.
  43. Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2137-2142.
  44. Eyre-Brook IA, Dundas S. Incidence and clinical significance of colonic cytomegalovirus infection in idiopathic inflammatory bowel disease requiring colectomy. *Gut* 1986;27:1419-1425.
  45. Fukuchi T, Nakase H, Matsuura M, et al. Effect of intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in patients with ulcerative colitis positive for cytomegalovirus. *J Crohns Colitis* 2013;7:803-811.
  46. Hommes DW, Sterringa G, van Deventer SJ, Tytgat GN, Weel J. The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review and evidence-based recommendations for future research. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:245-250.
  47. Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2857-2865.
  48. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 1993;119:924-935.
  49. Korkmaz M, Kunefeci G, Selcuk H, et al. The role of early colonoscopy in CMV colitis of transplant recipients. *Transplant Proc* 2005;37:3059-3060.
  50. Roblin X, Pillet S, Oussalah A, et al. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2001-2008.
  51. Rahier JE, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009;3:47-91.
  52. Yoshino T, Nakase H, Minami N, et al. Efficacy and safety of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for ulcerative colitis: A meta-analysis. *Dig Liver Dis* doi:10.1016/j.dld.2013.10.011. Published online ahead of print 21 November 2013.
  53. Yoshino T, Nakase H, Matsuura M, et al. Effect and safety of granulocyte-monocyte adsorption apheresis for patients with ulcerative colitis positive for cytomegalovirus in comparison with immunosuppressants. *Digestion* 2011;84:3-9.
  54. Kim YS, Kim YH, Kim JS, et al. The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:51-56.
  55. D'Ovidio V, Vernia P, Gentile G, et al. Cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease patients undergoing anti-TNF- $\alpha$  therapy. *J Clin Virol* 2008;43:180-183.
  56. Pillet S, Pozzetto B, Jarlot C, Paul S, Roblin X. Management of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis* 2012;44:541-548.
  57. Matsumura K, Nakase H, Kosugi I, et al. Establishment of a novel mouse model of ulcerative colitis with concomitant cytomegalovirus infection: in vivo identification of cytomegalovirus persistent infected cells. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1951-1963.
  58. Chan G, Bivins-Smith ER, Smith MS, Smith PM, Yurochko AD. Transcriptome analysis reveals human cytomegalovirus reprograms monocyte differentiation toward an M1 macrophage. *J Immunol* 2008;181:698-711.

## VIII. 研究成果の刊行物

# 潰瘍性大腸炎・クローン病 治療指針

平成 26 年度 改訂版

(平成 27 年 1 月 27 日)

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調査研究」(鈴木班)  
平成 26 年度分担研究報告書 別冊

平成 27 年 1 月



## 目次

### 潰瘍性大腸炎

1. 潰瘍性大腸炎治療指針・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1-7
2. 潰瘍性大腸炎外科治療指針・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8-9
3. 回腸囊炎治療指針・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 11
4. 小児潰瘍性大腸炎治療指針・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 12

### クローン病

1. クローン病治療指針・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 13-16
2. クローン病外科治療指針・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 17-18
3. クローン病肛門部病変に対する治療指針・・・・・・・・・・・・・・ 19
4. クローン病術後管理治療指針・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 20
5. 小児クローン病治療指針・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 21-22

# 潰瘍性大腸炎治療指針

## 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、入院のうへ、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、免疫抑制効果の強い治療薬剤による副作用(カリニ肺炎などの日和見感染など)により致死的となることがあるため、治療効果判定などを早期に行い必要に応じて他の治療法や外科治療を選択する必要がある。

中等症以上の症例では、ステロイド治療が必要となることが多い。ステロイド剤は重症度や治療歴などをもとに適正な用量で治療を開始し、漫然とした長期投与や減量中止後短期間における繰り返し投与は副作用や合併症につながるがあるので注意が必要である。通常、ステロイド使用時の初期効果判定は1~2週間以内に行い、効果不十分な場合は他の治療法の追加や切り替えを検討する。

腸管外合併症(壊疽性膿皮症など)の難治例も手術適応となることがあるので専門家に相談することが望ましい。

また、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・アダリムマブの皮下注射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。

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。

B型肝炎ウイルス感染者(キャリアおよび既往感染者)に対し各種の免疫を抑制する治療を行う場合、HBVの再活性化によるB型肝炎を発症する可能性が考慮される。このため抗TNF- $\alpha$ 抗体療法の導入に際しても、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の示す“免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版)”に基づいた医療的対応が必要である。

※ 免疫を抑制する治療としては、副腎皮質ステロイド(中等量以上)、アザチオプリン、6-MP、シクロスポリン、タクロリムス、抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤(インフリキシマブ・アダリムマブ)が該当する。

抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤治療では結核併発のリスクが報告されており、本剤の投与に際しては十分な問診および胸部X線検査に加え、インターフェロングamma遊離試験またはツベルクリン反応検査を行い、疑わしい場合には積極的に胸部CT検査も併用する必要がある。これらスクリーニング検査で陽性所見が一つでもあれば潜在性結核感染を疑い本剤開始3週間前からINH(原則300mg/日)を6~9ヶ月間投与する。ツベルクリン反応等の検査陰性例や、抗結核薬による予防投与例からも導入後に活動性結核が認められた報告があり、本剤治療期間中には肺および肺外結核の発現に留意し、経過観察を行う。

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<sup>®</sup>・サラゾピリン<sup>®</sup>・アサコール<sup>®</sup>)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<sup>®</sup>坐剤1日1~2gやペンタサ<sup>®</sup>坐剤1日1g(注1)、あるいは注腸剤としてはペンタサ<sup>®</sup>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<sup>®</sup>坐剤1日1~2mgまたはステロイド注腸(プレドネマ<sup>®</sup>注腸1日20~40mg、ステロネマ<sup>®</sup>注腸1日3~6mg)を使用する。

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

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2〉またはサラゾピリン®錠1日3～4g〈注3〉、あるいはアサコール®錠1日2.4～3.6g〈注2〉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4〉。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)【プレドニゾン経口投与】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ンの経口投与を中止するまで続けてもよい。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ン1日40～80mg（成人においては1～1.5mg/kgを目安とし、最大で1日80mg程度とする。）の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よい。

これで明らかな効果が得られたら、プレドニゾンを漸次減量し40mgで寛解導入を期し、その後は2週間毎を目安とし30mg、20mgと病態に応じて減量し、以後は中等症の(1)【プレドニゾン経口投与】、(2)【ステロイド依存例】に準じた治療を行う。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、難治例の(1)に従い血球成分除去療法〈注6〉・シクロスポリン（サンディムン®）持続静注療法〈注7〉・タクロリムス（プログラフ®）経口投与〈注8〉・インフリキシマブ（レミケード®）点滴静注〈注9〉・アダリムマブ（ヒュミラ®）皮下注射〈注10〉のいずれかの治療法を行う。

なお、これらの選択肢のうち一つの治療法で効果が不十分な場合に安易に次々と別の治療法を試すことは慎重であるべきで、外科治療の考慮も重要である。

(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。

### 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) ステロイド大量静注療法を行う〈注5〉。この際、経口摂取を禁じ、経静脈的栄養補給を行う。大量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、シクロスポリン持続静注療法〈注7〉、タクロリムスの経口投与〈注8〉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機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>・アダリムマブの皮下注射<注10>・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維持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<注11>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、アダリムマブの皮下注射で寛解に導入された場合は2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(アンチゲネミア: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<sup>®</sup>など)50～100mg/日または6-MP(ロイケリン<sup>®</sup>)30～50mg/日を併用する<注11>。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>やアダリムマブ皮下注射<注10>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<sup>®</sup>錠 1日 1.5～2.25g<注12>またはサラゾピリン<sup>®</sup>錠 1日 2gあるいはアサコール<sup>®</sup>錠 1日 2.4gを投与する。

局所治療:ペンタサ<sup>®</sup>注腸 1日 1.0g<注12>またはサラゾピリン<sup>®</sup>坐剤 1日 0.5～1g やペンタサ<sup>®</sup>坐剤 1日 1g<注1>を使用する。

なお、ステロイド抵抗例や依存例など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、アダリムマブで寛解導入を行った例では2週ごとのアダリムマブ投与による寛解維持療法を行っても良い。

※ 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> ペンタサ<sup>®</sup>坐剤は病型によらず直腸部の炎症性病変に対し有用である。

<注2> 寛解導入療法としてペンタサ<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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3> サラゾピリン<sup>®</sup>錠は発疹のほか溶血や無顆粒球症、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4> ペンタサ<sup>®</sup>錠経口投与とペンタサ<sup>®</sup>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5> ステロイド大量静注療法

① 全身状態の管理。

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

④ ステロイド大量静注療法の効果判定は、手術時機を失することの無いように速やかに行う。

<注6> 血球成分除去療法

アダカラム<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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。

原則1クール計10回とし、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、200~400ng/mL程度を目安として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(\*)による寛解維持治療に移行する。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。なお、投与時反応が無ければ3回目以後は、点滴速度を最大で1時間あたり5mg/kgまで短縮することができるが、副作用の発現に注意する。

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。

〈注11〉 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、膵炎、肝機能障害、脱毛などが起こり得る。通常アザチオプリンでは50mg/日程度、6-MP(\*)では30mg/日程度より開始し、副作用や効果をみながら適宜増減する。

上記のような副作用は投与開始後早期に起こることがあるため、投与開始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12〉 ペンタサ<sup>®</sup>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回投与が望ましい。2g1日1回投与は1g1日2回投与よりも有用という海外のエビデンスがある。また、ペンタサ<sup>®</sup>錠とペンタサ<sup>®</sup>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<sup>®</sup>錠30~60mg/kg/日を、ペンタサ<sup>®</sup>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。

# 平成26年度潰瘍性大腸炎治療指針(内科)

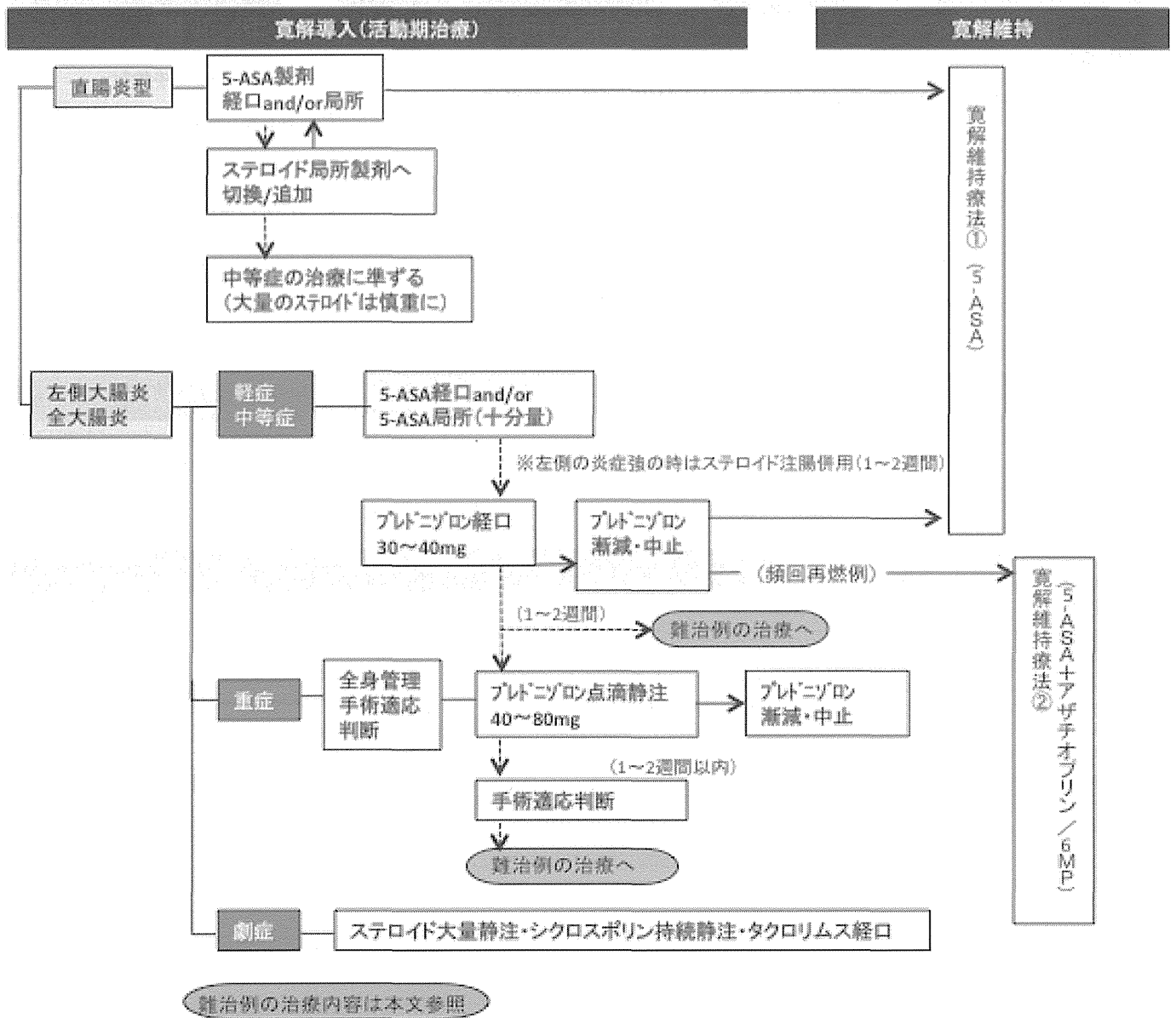
寛解導入療法				
	軽症	中等症	重症	劇症
左側大腸炎型	経口剤: 5-ASA製剤 注腸剤: 5-ASA注腸、ステロイド注腸  ※ 中等症で炎症反応が強い場合や上記で改善しない場合はプレドニゾン経口投与  ※ さらに改善しなければ重症またステロイド抵抗例への治療を行う  ※ 重症時に炎症を有する場合にベタキサ坐剤が有用		・プレドニゾン点滴静注  ※ 状態に応じ以下の薬剤を併用 経口剤: 5-ASA製剤 注腸剤: 5-ASA注腸、ステロイド注腸  ※ 改善しなければステロイド抵抗例の治療を行う ※ 状態により手術適応の検討	・緊急手術の適応を検討  ※ 外科医と連携のもと、状況が許せば以下の治療を試みてもよい。 ・ステロイド大量静注療法 ・タクロリムス経口 ・シクロスポリン持続静注療法*  ※ 上記で改善しなければ手術
直腸炎	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  ※ 安易なステロイド全身投与は避ける			
難治例	ステロイド依存例		ステロイド抵抗例	
	免疫調節薬: ・アザチオプリン・6-MP*  ※ (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・アダリムマブ皮下注射を考慮してもよい		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・アダリムマブ皮下注射 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・アダリムマブ皮下注射 シクロスポリン持続静注療法* ※ アザチオプリン・6-MP*の併用を考慮する ※ 改善がなければ手術を考慮	
寛解維持療法				
	非難治例		難治例	
	5-ASA製剤(経口剤・注腸剤・坐剤)		5-ASA製剤(経口剤・注腸剤・坐剤) 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**、アダリムマブ皮下注射**	

\*: 現在保険適応には含まれていない、\*\* インフリキシマブ・アダリムマブで寛解導入した場合

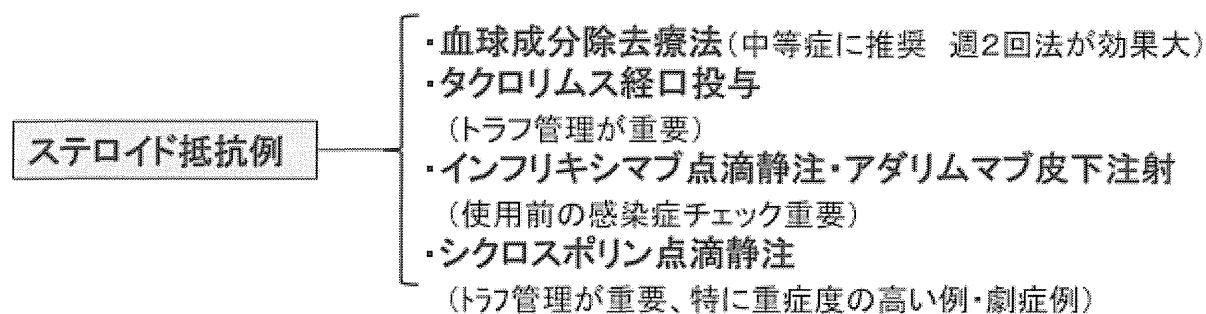
5-ASA経口剤(ベタサ錠®、アサコール錠®、サラゾピリン錠®) 5-ASA注腸剤(ベタサ注腸®) 5ASA坐剤(ベタサ坐剤®、サラゾピリン坐剤®) ステロイド注腸剤(プレドネマ注腸®、ステロネマ注腸®) ステロイド坐剤(リンデロン坐剤®)

※(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。

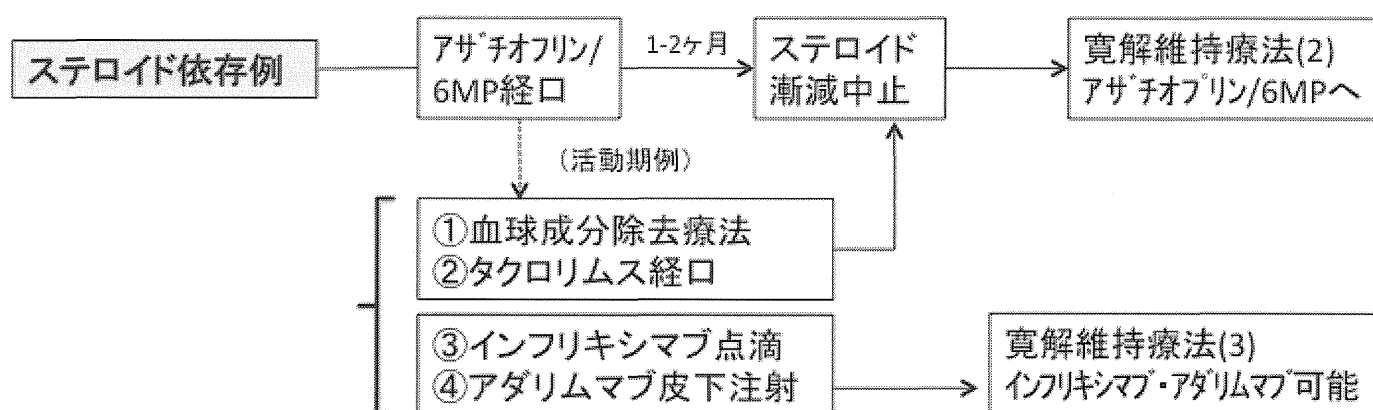
# 潰瘍性大腸炎 フローチャート



## 潰瘍性大腸炎 難治例の治療



※これらのオプションの複数使用は、感染症や合併症を慎重に判断し(専門家の意見を聞く)、外科治療も考慮する





## 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(ステロイド大量静注療法、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、インフリキシマブ点滴静注、アダリムマブ皮下注射など)が無効な例
- ③ 大腸癌および high grade dysplasia(UC-IV)

〈注〉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) 結腸垂全摘、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。

〈注 3〉高齢者は予備力が低く、免疫抑制効果の強い治療(ステロイド、シクロスポリン、タクロリムス、インフリキシマブ、アダリムマブなどの継続投与)によって感染性合併症(日和見感染による肺炎など)を併発して重篤な状態になることが少なくない。安全な手術、手術前後の合併症の予防のためには治療効果判定を早期に行い、効果が認められない症例には他の内科治療の選択は十分慎重に考慮して、時期を失することなく外科治療を選択することが重要である。

〈注 4〉本症に対する腹腔鏡補助下手術や小開腹による手術は通常の開腹術に比べて整容性の点で優れているが、重症で腸管の脆弱な症例や全身状態が不良で短時間での手術が必要な症例などでは適応を慎重に考慮する。本治療は専門施設で行うのが望ましい。

## 3. 術後管理

免疫抑制効果の強い治療(ステロイド、シクロスポリン、タクロリムス、インフリキシマブ、アダリムマブなどの継続投与)によって手術前後に感染性合併症(日和見感染による肺炎など)を併発することがあるため、的確な診断、治療を行う。

術前ステロイド投与例では感染性合併症の増加だけでなく、吻合術例での縫合不全の危険性などがあり、可能であれば、術前にステロイドを減量する。また術後はステロイドカバーを行い、副腎機能不全に留意しながらステロイドを減量する。

回腸人工肛門造設例では排液量が多いことから、術後の水分、電解質管理を適正に行う。

## 〈注〉術後ステロイドカバー

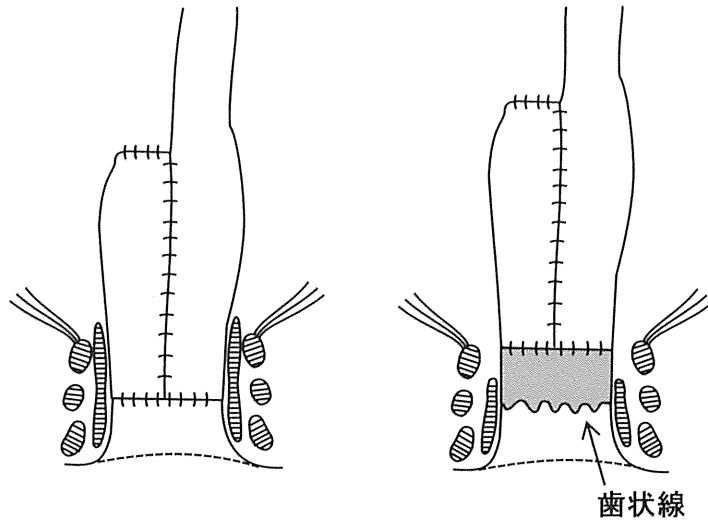
ステロイドを長期投与された患者では手術後のステロイド分泌が十分でなく、急性副腎機能不全を起こす可能性があり、ステロイドカバーが必要と考えられている。しかし明確なエビデンスに基づいた方法はなく、従来からの報告と経験に基づいた投与方法が行われている。

対象に関してはプレドニゾロン 5mg/日以下の投与例では通常維持投与量以上の投与は不要とされている。またステロイド坐剤、注腸製剤を長期使用した症例も副腎機能が低下していることがある。

使用されるステロイド製剤は術直後には代謝の早い  
ハイドロコチゾンが用いられることが多く、術後当日と  
術後1日は200-300mg、術後2日は100-200mg、その  
後徐々に減量して、術後約7日で通常、経ロプレドニゾ  
ロン 15mg/日前後に変更し、十分に経過観察を行いな  
がら速やかに減量、中止する\*

\*:ステロイド減量時には急性副腎機能不全症の発  
生に留意して時間をかけて減量する。

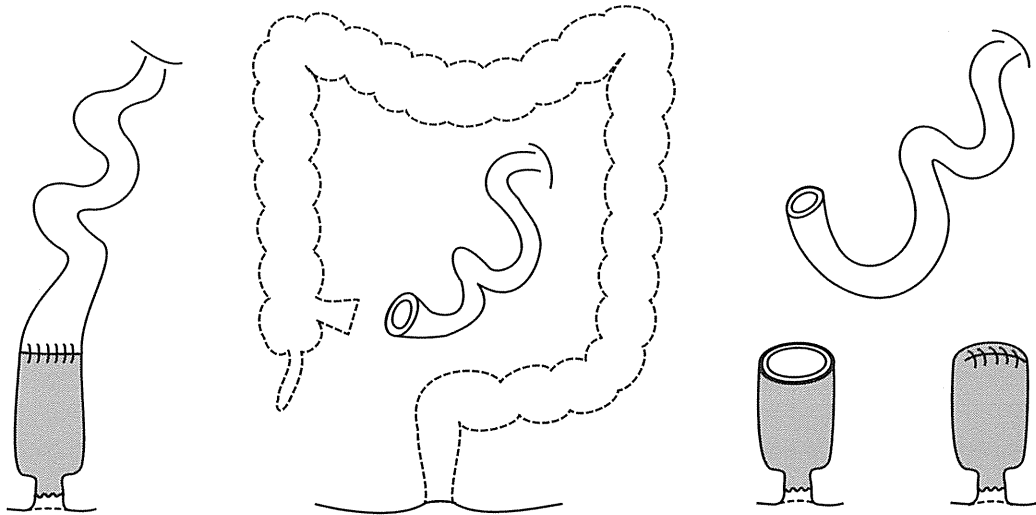
潰瘍性大腸炎に対する主な術式



大腸全摘、  
回腸囊肛門吻合術<注>

大腸全摘、  
回腸囊肛門管吻合術<注>

<注>図はJ型回腸囊



結腸全摘、  
回腸直腸吻合術

大腸全摘、  
回腸人工肛門造設術

S状結腸粘液瘻      Hartmann手術

結腸(亜)全摘、  
回腸人工肛門造設術

回腸囊炎の診断はアトラスを参考にする。

1. メロニダゾール(500mg/日)またはシプロフロキサシ(400～600mg/日)の2週間投与を行う。効果が不十分な場合は、2剤併用あるいはほかの抗菌剤を用いてもよい。
2. 抗菌剤治療抵抗例に対しては、可能であれば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。脱水を認める症例では補液をおこなう。これらの治療により効果が得られないか再燃寛解を繰り返す場合は、専門家に相談し治療を進めることが望ましい
3. 免疫調節薬、インフリキシマブ、血球成分除去療法が有効な場合がある。
4. 治療不応例は、感染性腸炎合併の可能性を再度考慮する。