

bowel disease. J Pediatr Psychol 2004; 29:
243-57.

- 19) Otley A, Smith C, Nicholas D, et al. The IMPACT
questionnaire: a valid measure of
health-related quality of life in pediatric
inflammatory bowel disease. J Pediatr
Gastroenterol Nutr. 2002; 35: 557-63

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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
分担研究報告書

炎症性腸疾患診療ガイドラインの作成・改訂

研究分担者 上野 文昭 大船中央病院 特別顧問

研究要旨：炎症性腸疾患の診療に携わる医師の判断を支援し患者アウトカムが改善することを目指して、科学的妥当性が高く利用しやすい診療ガイドラインを開発した。クローン病診療ガイドラインは日本消化器病学会と共同で、国際的な手順に基づきながら専門家の公式的コンセンサスを透明に介入させた。また、前研究班で開発した潰瘍性大腸炎診療ガイドラインを、最近の知見や診療の動向を踏まえて改訂作業中である。

共同研究者

松本譽之¹、伊藤裕章²、井上詠³、小林清典⁴、小林健二⁵、杉田昭⁶、鈴木康夫⁷、野口善令⁸、渡邊聡明⁹、松井敏幸¹⁰、渡辺守¹¹、正田良介¹²、樋渡信夫¹³、尾藤誠司¹⁴、日比紀文³、中山健夫¹⁶（兵庫医科大学下部消化管科¹、北野病院炎症性腸疾患センター²、慶應義塾大学消化器内科³、北里大学東病院消化器内科⁴、大船中央病院内科⁵、横浜市立市民病院外科⁶、東邦大学医療センター佐倉病院内科⁷、名古屋第2赤十字病院総合内科⁸、帝京大学医学部外科⁹、福岡大学筑紫病院消化器科¹⁰、東京医科歯科大学消化器内科¹¹、国立国際医療センター総合外来部¹²、いわき市立総合磐城共立病院¹³、独立行政法人国立病院機構本部研究課臨床疫学推進室¹⁴、京都大学健康情報学¹⁵

A. 研究目的

現存するエビデンスを基盤とし専門家の意見と評価を加えた炎症性腸疾患の診療ガイドラインを開発した。ガイドライン開発の目的は、炎症性腸疾患の診療における適切な指標を提供し、患者アウトカムの改善に寄与することである。

B. 研究方法

当研究班においてクローン病 (CD) 診療ガイドラインの開発に着手していたところ、日本消化器病学会による診療ガイドライン計画の対象に含まれるこ

ととなった。そこで診療現場の混乱を避けるため、共通する委員による共同開発とした。

独立した作成委員会と評価委員会を設立し、作成委員会が原案を作成、この問題点などを評価委員会が検討し作成委員会に報告、両委員会の協力により修正を繰り返す手法と基本とした。

患者の視点で抽出された臨床上の疑問に対応する2007年までの文献情報が中央で一括検索・収集され、さらに2008年までの重要文献を手動的に追加した。選別された文献情報をもとに、推奨ステートメントと解説文が作成され評価された。多面的に構成された委員のデルファイ評価によりコンセンサスが形成され、推奨ステートメントの採択と推奨グレードの決定に反映された。

前研究班により開発され2006年に公表された潰瘍性大腸炎 (UC) 診療ガイドラインを、最新のエビデンスと現在のわが国の診療の実情を考慮しながら改訂を加えた。作成委員が最新のエビデンスを検索・吟味・選別し、担当箇所の推奨ステートメントと解説を修正し、評価委員が修正、最終案の推奨ステートメントの適切性をデルファイ評価する予定である。また項目をクリニカルクエスチョン形式に変更し、エビデンスレベルの基準と推奨グレードの設定基準をCDガイドラインと統一化するなど、2つの炎症性腸疾患の診療ガイドラインの整合性を図ることとした。

(倫理面への配慮)

ガイドライン開発委員と保険医療産業との利益相反を調査し開示した。また利益相反を回避するため、推奨ステートメント作成の基盤は文献エビデンスとし、評価委員会のコンセンサス形成はデルファイ法を用いた公式的手法とし、特定の個人の意見による影響を防いだ。

C. 研究結果

CD 診療ガイドライン開発が完了し日本消化器病学会より出版準備中であり、消化器病学会会員全員に配布される予定である。

また、コンセンサスの介入と推奨グレードの設定基準をより明確に透明化し、国際的なガイドライン開発標準である COGS 基準に則った改変版も 2010 年度に研究班から公表される予定である (別刷資料)。

UC 診療ガイドライン改訂は現在進行中であり、来年度には公開が予定されている。

D. 考察

現在出版準備中のクローン病 (CD) 診療ガイドラインは緻密な作成過程を経た科学的妥当性の高い診療指針であり、日常診療の標準化と質向上に大きく貢献すると考えられる。若干の問題点として、他の消化器疾患ガイドラインとの統一化を図ったため、専門家の意見の介入過程を十分開示していない点が指摘できる。また、学会員以外には有料コンテンツとなるため、利用者が限定される可能性も考えられ、本来の目的を達成する上での障壁ともなりうる。

そこで、限定された対象への情報源としてではなく、すべての医療提供者と一般に広く公開すべく、当研究班版の診療ガイドラインも準備中である。当然、診療現場が混乱しないよう、推奨ステートメントや推奨グレード、そして解説の整合性は図られている。このため出版社の著作権との抵触の有無を調査中である。

現在のガイドライン開発の主流であるエビデンスに基づいた診療ガイドラインは、科学的妥当性が高いものの臨床適用性と適合性に欠ける場合があることが指摘されている。一方旧来の専門家の意見を基にした診療指針は、臨床的に使いやすいものの科学

的妥当性を検証することが困難である。デルファイ法により専門家のコンセンサスを公式的に形成し、コンセンサスの介入を透明化しながらエビデンスと統合した推奨グレードの設定は当研究班が前研究班から引き継いだ独自の新しい手法であり、学術的意義を有すると考えられる。したがって、その方法論は国際的にも十分評価に値すると思われる。

従来標準的治療と実験的治療の見きわめが困難であった炎症性腸疾患の診療におけるガイドラインの存在意義は大きく、また患者数の増加とともに診療の機会が多くなった一般医への適切な診療指針の提供は社会的にもきわめて重要である。

UC 診療ガイドライン改訂版は来年度公表予定であるが、最新の知見を参考に内容を改訂するのみでなく、項目名を CQ 形式にすることやエビデンスレベルや推奨グレードの設定基準などを CD 診療ガイドラインとの統一性を図るため見直し作業を進めている。

日常診療にこれらの診療ガイドラインを活用することにより、実際に炎症性腸疾患患者のアウトカムを改善することができるかを検証するのが今後の課題である。

E. 結論

エビデンスを基盤とし、専門家の公式的コンセンサスを介入させた CD 診療ガイドラインを開発した。また、現存する UC 診療ガイドラインの改訂作業が進行中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

上野文昭. IBD 診療に役立つガイドライン.

Intestine 13:15-23, 2009

上野文昭. 患者の視点を重視したクローン病診療ガイドライン開発. 厚生労働省「難治性炎症性腸管に関する調査研究班」平成 20 年度報告書. 37-38, 2009

上野文昭. IBD 診療ガイドラインの正しい理解と世界の動向. IBD Research 2 (増刊号) :6-8, 2008
Kobayashi K, Ueno F, Bito S, et al.

Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's disease using a modified Delphi approach. J Gastroenterol 42:737-745, 2007

上野文昭. 潰瘍性大腸炎診療ガイドラインの現状と展望. 日本医師会雑誌 136:497-500, 2007

上野文昭. エビデンスとコンセンサスを統合した潰瘍性大腸炎のガイドライン (2006). 診断と治療 96:1866-1872. 2008

上野文昭. 日常診療にEBMをどう取り入れるか. 炎症性腸疾患ガイドラインを中心に. Medicina 45:821-824, 2008

井上詠, 日比紀文, 上野文昭. 日本のIBDガイドラインを知り, 活用する. IBD Research 2 (増刊号) :9-15, 2008

上野文昭. 治療選択のガイドライン. 総合臨床 56:2481-5, 2007

上野文昭. 潰瘍性大腸炎診療ガイドラインの解説. 大腸疾患 Now, 日本メディカルセンター, 東京 pp 149-56. 2007

2. 学会発表

上野文昭. IBD 研究の最前線④診療ガイドライン. 第5回日本炎症性腸疾患研究会. 2009年2月, 東京

上野文昭. クロウン病診療ガイドライン (案) の概要. 消化器病学会特別企画6:消化器病学会ガイドライン最終報告—炎症性腸疾患—. 第50回日本消化器病学会大会. 2008年10月, 東京.

上野文昭, 松井敏幸, 日比紀文. クロウン病診療ガイドライン (案) の作成過程. 消化器病学会特別企画6:消化器病学会ガイドライン最終報告—炎症性腸疾患—. 第50回日本消化器病学会大会. 2008年10月, 東京.

上野文昭. 炎症性腸疾患ガイドラインの開発経過と問題点. パネルディスカッション3:消化器疾患診療ガイドラインの現状と問題点. 第94回日本消化器病学会総会. 2008年5月, 福岡.

上野文昭, 松井敏幸, 日比紀文. 患者の視点を意

識したクローン病診療ガイドラインの開発経過. 第49回日本消化器病学会大会特別企画・日本消化器病学会によるガイドラインをめぐって. 2007年10月, 神戸.

上野文昭. 炎症性腸疾患の診療ガイドライン. 第30回日本大腸肛門学会北海道地方会. 特別講演. 2009年10月, 札幌.

上野文昭. ガイドライン解説 (潰瘍性大腸炎). 日本医療機能評価機構第7回EBM研究フォーラム. 2009年2月, 東京.

上野文昭. 知っておきたい最新の消化器疾患ガイドライン・炎症性腸疾患. 第11回日本消化器病学会関東支部教育講演会. 2007年11月, 東京.

上野文昭. Minds 版医師向けGLの一般向け解説に協力して (潰瘍性大腸炎). 第2回ガイドライン作成グループ意見交換会. 2007年6月, 東京.

上野文昭. 潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン: 開発プロセスと今後の課題. 第3回日本消化管学会総会, 特別企画. 2007年2月, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

内科的治療の工夫—再発予防の観点から—

研究分担者 鈴木 康夫 東邦大学医療センター佐倉病院内科 教授

研究要旨:炎症性腸疾患においては強力な各種治療法の登場臨床応用により寛解導入療法に関しては大きな進展が見られた。しかし、寛解維持療法に関しては未だ有効な治療法は確立されずにいる。再発に関わる因子や病態の解明、有効な寛解維持療法を確立することが緊急の課題と考えられる。本研究班においては、再発を予防し有効な内科的治療法を確立する課題のプロジェクト立案と実行が今後も望まれる。

A. 研究目的

炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎・クローン病、が難治性疾患の重点疾患の一つとして本研究班による研究体制がスタートして既に30年近くなる。この間本研究班による多大なる業績の集積により、血球成分吸着除去療法の確立やサイクロスポリンやタクロリムスといった新規免疫抑制剤治療法そして抗TNF- α 抗体製剤療法が炎症性腸疾患に対する有力な新規治療法として確立された。また、治療指針案の作成、さらに最近では本研究班により潰瘍性大腸炎診療ガイドラインの作製・クローン病診療ガイドラインも作成間近であり標準的治療法が確立されるなど、炎症性腸疾患の治療法は大きく進歩した。特に強力な新規治療法の登場によって、難治症例の存在はあるものの、寛解導入率の向上は格段に実現したが、いかなる強力な寛解導入療法によっても長期寛解維持を実現することは困難で炎症性腸疾患治療の大きな課題として残されている。従って、長期寛解維持を阻害する要因の解析と共に再燃予防を可能にする内科的治療法を確立することが急務である。本プロジェクトでは再燃に関わる要因の解析と共に再発を予防する内科的治療法の探索と確立に向けた研究進展を推進し新たなプロジェクト立案を試みた。

B. 研究方法

長期寛解維持の実現、即ち再発を予防するために必要な治療法を確立するためには、炎症性腸疾患難治化あるいは易再発性の要因を明らかにする研究、

長期寛解維持を可能にする治療法を探索し確立する研究の両面における検討が必要と考えた。初年度は、本邦における現況を明らかにすることを目的に、難治化・再発予防に必要な各項目を提示し本研究班参加施設からの各個研究を要請・応募しプロジェクト立案に向けてスタートした。2年間に多くの施設から多方面に関わる各個研究が発表された。

C. 現状分析

多くの施設から再燃・難治化要因の分析研究、寛解維持療法向上に向けた基礎的・臨床的研究が報告された。

再燃予測因子の確立:便中 calprotectin 測定による早期再燃予測への有用性、新たな形態診断法として CT enterography による診断法確立の提案、新たな腸内細菌叢分析法 T-RFLP 法の応用

などが報告された。詳細かつ簡便に患者臨床症状を把握する簡便な方法として炎症性腸疾患患者手帳の作成が報告された。また、難治化・易再発症例の要因としてサイトメガロウイルス(CMV)腸炎合併の重要性が報告されると同時に鋭敏な CMV 腸炎の診断法として PCR 法の有用性が報告された。

治療法の開発:長期寛解維持療法としてチオプリン誘導体の有用性が報告されると同時に、重篤な副作用発生の危険性と副作用回避するための基礎的・臨床的研究成果が報告された。チオプリン誘導体の有効性と副作用発生には関しては、従来から各種代謝活性酵素の遺伝的多型が存在し、特に遺伝的多型に

基づく TPMT 活性と代謝産物 6-TGN 量測定が重要とされてきた。しかし、臨床の有効性および副作用発生に必ずしも TPMT 活性と代謝産物 6-TGN 量が相関しないことが各施設から報告され一定の見解が得られない現状が明らかにされた。また、チオプリン代謝酵素以外にも薬物細胞外排泄に関わる新たな酵素の存在と遺伝子多型の重要性が報告された。また、血球成分吸着除去療法が免疫調節剤との併用あるいは単独での寛解維持療法としての有用性が報告された。クローン病におけるインフリキシマブ (IFX) 投与は寛解導入療法に極めて有用であるが、同時に定期的間隔投与継続による長期寛解維持療法の有用性も認められている。しかし、IFX 維持療法に際しチオプリン誘導体を併用することの有用性と危険性の議論が世界的論争となり、本会議でも併用の必要性に関して異なる見解・治療成績が報告され大きな課題として浮き彫りにされた。また、長期寛解維持療法の一つとして Probiotics 投与の有用性が示唆され今後さらなる検討が期待された。

D. 進行プロジェクトと進行状況

多くの各個研究報告から内科的治療の工夫—再燃予防の観点から—を総括し重要項目を表にまとめた。それら検討項目の中から、難治性潰瘍性大腸炎における CMV 腸炎合併に関する検討および IFX 維持療法継続における immunomodulator (IM) 併用有無の検討を優先プロジェクト研究課題として着手した。それぞれのプロジェクト研究内容の現況に関しては、本業績集において報告書が作製されているので要点のみ述べる。

潰瘍性大腸炎合併サイトメガロウイルス腸炎の診断と治療のコンセンサス作製プロジェクト：日本における現況を把握する目的で研究班参加施設に対するアンケート調査を実施し、確定診断法に関して今後コンセンサスを作製する必要性が認識された。

IFX 維持療法中における IM 併用の有無の検討：多施設共同研究による臨床検討を当初立案を試みたが、世界的臨床研究 SONIC study が進行中であることから、IM 併用により IFXtrough 濃度変動効果が存在するか否か薬理動態的実証を優先して実施することと

した。

E. 今後の展望

今後は既に開始された 2 つのプロジェクト完成に向けてさらに進行させる。

潰瘍性大腸炎合併サイトメガロウイルス腸炎の診断と治療のコンセンサス作製プロジェクト：標準的診断法確立に向け、それぞれの診断法の比較検討を実施する。一般臨床家が理解しやすい潰瘍性大腸炎合併サイトメガロウイルス腸炎アトラスの作製を準備する。

IFX 維持療法中における IM 併用の有無の検討：IFX 投与により寛解維持されている症例に対し IM 併用前後における血中 trough 値が採取済みであることから、データの詳細な検討により IM 併用による血中 IFXtrough 値に対する薬理動態的意義を明らかにする。

さらに、新たなプロジェクト項目として今後、炎症性腸疾患における適切な免疫調節剤投与方法マニュアル作製、IFX 二次無効症例に対する対処法マニュアル作製が提案されたことから、班員の協力のもと作製に向け着手する予定である。

I) 潰瘍性大腸炎の長期寛解維持を目指して

治療法の開発

- AZA・6-MP併用法の確立

日本人における適正投与量を決定する因子を同定する
代謝産物の測定、代謝酵素活性、遺伝子多型の解析
病態の解析

- サイトメガロウイルス腸炎合併の実態を解析

確定診断法の確立、適正な治療法の確立

- 腸内細菌叢の関与を明らかにする

T-RFLP法による腸内細菌叢変動の検討

Probiotics投与による長期寛解維持効果の検討

II) クローン病の長期寛解維持を目指して

治療法の開発

- AZA・6-MP併用法の確立

日本人における適正投与量を決定する因子を同定する
代謝産物の測定、代謝酵素活性、遺伝子多型の解析

- Infliximab維持療法における投与法の工夫

IM, GCAP併用の検討

二次無効例における投与期間と投与量の工夫

免疫制御性T細胞に注目した難治性炎症性腸疾患患者の病態理解

研究分担者 松本 譽之 兵庫医科大学内科（下部消化管） 教授

研究要旨：炎症性腸疾患(IBD)に対する免疫調節治療の作用発現機序として、免疫制御性T細胞(Treg)に着目、クローン病(CD)ではInfliximab(IFX)、潰瘍性大腸炎では白血球除去療法(CAP)前後におけるTreg発現推移を評価。末梢血Tregはこれらの治療による即時的な発現増強が示され、Tregの積極的調節がIBDにおける共通の疾患改善因子であり、これら治療の効果発現機序の鍵である可能性が示唆された。

共同研究者

福永 健, 中村志郎, 上小鶴孝二

所属 兵庫医科大学内科（下部消化管）

A. 研究目的

IBDに対する免疫調節治療の作用発現機序として、Tregに着目、CAP/IFXによる発現推移を多角的に評価した。

B. 研究方法

H19年度：UCでの末梢血/粘膜TregをFCMと直腸粘膜の免疫組織染色により判定。

H20年度：IBDでの初回CAP/IFX前後での蛋白レベルの変化をサスペンションアレイ法(SA)で網羅的に解析。

H21年度：CDでのIFX維持治療の長期的経過をSAで解析。

(倫理面への配慮)

倫理委員会の承認と十分なインフォームド・コンセントで同意を得た。

C. 研究結果

CD/UCとも各回IFX/GMA前後で末梢血Tregは有意に増強($P < 0.05$)。一方、粘膜TregはCAP後に有意に減少($P < 0.05$)。UC+初回GMAで末梢血IL-10が、CD+初回IFXでTGF- β が有意に増加($P < 0.05$)。

D. 考察

UC/CD病態改善、IFX/CAP作用発現機序の共通の鍵として直接/間接的な末梢血Treg増加効果が重要である。逆に、急性期UCの大腸粘膜でTregは積極的に炎症中心に動員され疾患活動抑制に作用する。

E. 結論

難治IBD患者へのIFX/GMAの基礎的・臨床的検討を報告した。IBDの病態理解・新規治療の開発に繋がると期待された。

F. 文献

Dig Dis Sci 2007; 52: 2725-31.

Clin Exp Immunol 2009; 156: 320-7.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

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
分担研究報告書

炎症性腸疾患手帳（厚労省渡辺班：潰瘍性大腸炎用）作成
日常診療における効率の良い情報収集

研究協力者 飯塚 文瑛 東京女子医科大学炎症性腸疾患センター（消化器内科） 講師

研究要旨：IBD(UC)手帳として10年来使用されている現行の飯塚企画手帳：患者自身が便通などを日常記録する方式：について、日常診療や研究における有用性を検討した。班企画手帳を作成・印刷し、全国の患者と医師に使用可能とすることを合意した。

共同研究者：

長堀正和、長沼 誠、国崎玲子、樋田信幸

所属：東京医科歯科大学消化器内科、横浜市立大学、兵庫医科大学

A. 研究目的

一定の方式で患者に便通状況を記録させる現行の手帳（飯塚企画）の有用性の検証と、変更点、追加点、利用法を検討する。

B. 研究方法

5人の研究者が日常診療で現行の手帳を複数の患者に記載してもらい、有用性と変更点を討議した。現行手帳の特徴は見開き2頁で1週間分が見渡せる。記載項目は、1日は24時間の時刻の位置に便通を——で記載。そこに便通の性状(1/2/3)・出血程度(+++, ++, +) 無・腹痛の有無(●無)。排便の他に、粘液のみ(N) 粘血(T)。睡眠(就眠⇄起床)を付記。また自由記載で、食事時間との関係、月経、や特殊事項(風邪や頭痛で鎮痛薬服用、試験など)も記載。多数のデジタル項目が記載されたものを、アナログ化して理解するため、1週間分の便通変化を数秒で視覚的に理解できる。

C. 研究結果

1)以下の通り有用性を確認した。①病態把握(重症度判定)が容易。②薬物治療への反応性の判定が容易。③再燃要素を探る手段になる。④記録をスコア化し易く共同研究・自主研のを行う際の症状記録に適している。2)手帳の方式は、それぞれ

に提案してみたが、実際に施行した結果は現行の飯塚企画手帳が最も高い評価を得た。3)現行手帳の変更点として腹痛の記録を現行の2段階から3,4段階にする点、追加点として漏便の項目を増やす点、活動期のスコア化のまとめの頁を追加する点の3点が討議され採択された。

D. 考察

目視で瞬時に多くの項目を把握・理解可能なこの方式の手帳が、①短い時間の外来診の内容を豊かにする、②臨床研究に有用、③患者と医師の相互理解を深める、④専門医の育成に有用など、多数の利点がある価値ある診療補助具である。全国の医師に配布できるようにし、メンバーを中心としてその使用価値を伝達する。患者が増え続けて専門医の養成が必要なこの疾患分野での有用性が見込まれる。患者記載の手帳は、高血圧手帳や糖尿病手帳、痛風手帳など、患者数の多い慢性疾患で広く使用されている。

E. 結論

2010年4月をめどに、再検討したうえで、新しい手帳を(1冊で1年分)全患者数に対応できるように印刷する。

飯塚文瑛(東京女子医大IBDセンター講師)

のIBD分野での活動は

日本消化器病学会での座長

日本消化器内視鏡学会での座長

自主企画である研究会の主催

- ① IBD Jr. 研究会 : 年 2 回 : 第 35/36 回
- ② IBD&(entero)Behchet 研究会 : 年 2 回 : 第 19/20 回
- ③ 学内 IBD フォーラム : 年 3 回
- ④ 学内ペーチャット研究会 : 年 3 回
- ⑤ 他地域医師グループ研究会での IBD 診療の講演
- ⑥ 患者対象の保健所主催の講演会での講演
- ⑦ NPO 法人 CCFJ の NEWS の編集長

CCFJ などとともに、主催した新事業 : 「ナンフェス」 : (難病の人でもそうでない人も参加可能な Walk&Run Festa の実行委員をした。2009 09 27 に 1 日 味の素スタジアムにて、前日準備。当日に 800 人

のボランティアを集め、4000 人以上の参加者を得て、開催した。その病人を迎える際の医療サポートと、事業内容を企画・実施した。実行委員長は学芸大学 渡辺雅之教授元、オリンピック銀メダリストや元首相など、著明人も参加。中学生、医学部や社会福祉科やリハビリ科の学生、地元市民、患者団体、医師団、救急士、看護師、製薬会社社員など多彩なメンバーがボランティア活動をした。2010 年度は 2009 年の事業を一般社団法人化し理事となった。2010 年は 9 月 11 日に、味の素スタジアムで施行予定である。

◆症状日記(急性期) 休薬 Kg (/) 排便回数・便の性状・治療 (年)

| 備考 月/日 時/曜日 | 12/1 火 | 12/2 水 | 12/3 木 | 12/4 金 | 12/5 土 | 12/6 日 | 12/7 月 | 記入方法 |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------|
| 0 | | | | | | | | 《排便》 |
| 1 | | | | | | | | 《便性状》 |
| 2 | | | | | | | | 1 有形便 |
| 3 | | | | | | | | 2 泥状便 |
| 4 | | | | | | | | 3 水様便 |
| 5 | | | | | | | | (下血) |
| 6 | | | | | | | | 多量 |
| 7 | | | | | | | | 中等 |
| 8 | | | | | | | | 少量 |
| 9 | | | | | | | | 《腹痛》 |
| 10 | | | | | | | | あり |
| 11 | | | | | | | | なし |
| 12 | | | | | | | | 《粘液》 |
| 13 | | | | | | | | N |
| 14 | | | | | | | | 《粘血》 |
| 15 | | | | | | | | T |
| 16 | | | | | | | | |
| 17 | | | | | | | | |
| 18 | | | | | | | | |
| 19 | | | | | | | | |
| 20 | | | | | | | | |
| 21 | | | | | | | | |
| 22 | | | | | | | | |
| 23 | | | | | | | | |
| 合計排便回数 | 10 | 11 | 12 | 9 | 7 | 6 | 4 | |
| 体温 (°C) | | | | | | | | |

○◎● 弱→強

| DAI | | Lichtiger CAI | |
|-------|-----|---------------|-----|
| 治療前 | 治療後 | 治療前 | 治療後 |
| 排便回数 | 3 | 1 | 3 |
| 血便 | 2 | 0 | 2 |
| 医師の印象 | 2 | 0 | 1 |
| 合計 | 7 | 1 | 13 |
| | | | 5 |

手帳を用いて臨床スコアをつけることが可能

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
分担研究報告書

小児炎症性腸疾患の特徴と治療法に関する研究

研究協力者 友政 剛 群馬大学大学院医学系研究科 非常勤講師

研究要旨：小児の炎症性腸疾患には、重症度、罹患部位、予後、薬物に対する反応などに成人とことなる特徴が存在する可能性があり、そのことは小児の炎症性腸疾患の診断、治療を考えるうえで重要な意味を持つと考えられる。この研究では、(1) ①小児に特有な合併症である成長障害、および②小児の中でも特に特別な配慮を必要とすると思われる乳幼児の本症について、疫学的情報をえる目的で臨床個人調査票を解析し、それぞれについていくつかの知見を得た。(2) 小児の炎症性腸疾患の治療法を考えるうえで現在もっとも議論が多いと思われるインフリキシマブの使用法について、検討ワーキンググループを結成して、小児クローン病に対するインフリキシマブの投与についていくつかのコンセンサスを得た。

共同研究者

田尻 仁¹、今野武津子³、余田 篤⁴、小林昭夫⁵、
虻川大樹⁶、新井勝大⁷、井上 詠⁸、今川智之⁹、上
野文昭¹⁰、牛島高介¹¹、内田恵一¹²、鍵本 聖一¹³、
金子浩章¹⁴、河島尚志¹⁵、佐々木美香¹⁶、清水俊明¹⁷、
杉田 昭¹⁸、鈴木康夫¹⁹、高添正和²⁰、豊田 茂²¹、
根津理一郎²²、望月貴博²³、藤沢卓爾²⁴、米沢俊
一²⁵、横田俊平⁹、石毛 崇²⁶、朝倉敬子²⁷、武林 亨²⁷

所属

大阪府立急性期・総合医療センター小児科¹、札幌
厚生病院小児科³、大阪医科大学小児科⁴、昭和大学
豊洲病院小児科⁵、宮城県立こども病院総合診療科⁶、
国立成育医療センター消化器科⁷、慶応義塾大学消化
器内科⁸、横浜市立大学小児科⁹、大船中央病院消化
器肝臓病センター¹⁰、久留米大学医療センター小児
科¹¹、三重大学医学部第二外科¹²、埼玉県立小児医
療センター総合診療科¹³、みらいこどもクリニック¹⁴、
東京医科大学小児科¹⁵、岩手医科大学小児科¹⁶、
順天堂大学医学部小児科¹⁷、横浜市立市民病院外科¹⁸、
東邦大学医療センター佐倉病院内科¹⁹、社会保険
中央総合病院内科²⁰、神奈川県立汐見台病院小児科²¹、
大阪労災病院外科²²、大阪市立総合医療センター
小児科²³、藤沢こどもクリニック²⁴、もりおかこど

も病院小児科²⁵、群馬大学小児科²⁶、慶応義塾大学
衛生学公衆衛生学²⁷

A. 研究目的

小児の炎症性腸疾患には、重症度や、罹患部位、それらの進展、薬物の効果、副作用など、いくつかの特徴がある可能性が指摘されている。ことに乳幼児の炎症性腸疾患は、過去に報告がとぼしくその実態はよく知られていない。

また、成長障害はある年齢をすぎれば修復不可能なものであり、患者の一生のQOLに大きな影響を及ぼす可能性があり、ステロイドの使用時など、治療面で十分に配慮されるべき小児特有の合併症である。

さらに、以上のことから小児の炎症性腸疾患の治療については特別な配慮が必要であると考えられるが、その中でも最近ひろく使用されるようになったインフリキシマブについては、小児における適応や使用法が十分に検討されていない。

本研究では、

(1) 臨床個人調査票を解析し、①炎症性腸疾患罹患児の成長および、②乳幼児の炎症性腸疾患の特徴について疫学的情報を得た。

(2) インフリキシマブの使用法について、検討

ワーキンググループを結成して、小児クローン病に対するインフリキシマブの投与について現在までのエビデンスを収集・解析するとともに、討議を重ねて、現時点でのコンセンサスをまとめた。

B. 研究方法

(1) 疫学的事項

①成長障害について:平成14~16年度に登録された臨床調査個人票の電子化データを用い記述統計を行った。潰瘍性大腸炎(UC)・Crohn病(CD)それぞれにおいて新規登録時身長・新規登録後1年間の成長率・小児期発症者の最終身長を解析し、さらに最終身長の低下に関与しうる個人票記載の項目につき解析を行った。

②乳幼児の炎症性腸疾患について:平成15年~平成18年にオンラインにて新規登録された臨床調査個人票データのうち、発症年齢5歳以下で、かつ現年齢6歳以下の症例(UC13例、CD7例)について、男女比・家族歴・罹患範囲・登録時重症度の集計を行った。

(倫理面への配慮)

個人票データのうち個人の特定につながる氏名・住所・生年月日などのデータを除いたものを利用した。データ管理についてはデータへのアクセスを研究協力者・共同研究者に限定し、使用するコンピュータおよび使用場所を限定して情報漏洩に配慮した。

(2) 小児クローン病に対するインフリキシマブの使用法について

本研究班の構成員と日本小児栄養消化器病学会および日本小児IBD研究会が合同でワーキンググループを結成し、分担してインフリキシマブの寛解導入効果、維持効果、安全性、依存性などに関する論文のエビデンスをまとめ、それをもとに3回の対面会議と、メール会議で討論を進めた。

C. 研究結果

(1) 疫学的事項

①成長障害について

A. 平成14~16年度新規登録患者の登録時身長は18

歳未満の各年齢・各疾患とも健常小児との間に有意差を認めなかった。平成14年度に新規登録し15年度に更新登録を行った18歳未満発症者の年間成長率は、UC男子51例で平均 $-3.25SD$ (95%信頼区間 $-4.06\sim-2.45SD$)、女子30例で平均 $-2.32SD$ ($-3.32\sim-1.32SD$)とともに低下していた。CD21例(男子12例、女子9例)は男女ともに有意差を認めなかった。

B. 平成16年度に更新登録を行った発症年齢18歳以下、登録時年齢20~39歳の小児期発症者の更新登録時身長(=小児期発症者の最終身長)は、思春期前発症者を中心に、UC男子、CD男子、CD女児で低下する傾向であった(付表参照)。

C. 最終身長に関与しうる因子について、個人票記載の項目につき単変量解析を行ったところ、UCでは低発症年齢($p<0.001$)、腸管合併症あり($p=0.005$)、UC家族歴あり($p<0.05$)、回腸罹患あり($p<0.05$)に有意差を認めた。CDでは低発症年齢($p<0.001$)、就労・就学していない($p<0.005$)、空腸罹患($p<0.05$)、日常生活の制限($p<0.05$)に有意差を認めた。多変量解析ではUCでは低発症年齢($p=0.017$, $\beta=0.072$)、腸管合併症を有する($p=0.025$, $\beta=0.068$)に有意差を認め、CDでは低発症年齢($p=0.017$, $\beta=0.072$)、腸管合併症を有する($p=0.025$, $\beta=0.068$)に有意差を認めた。

(末尾資料I)

②乳幼児炎症性腸疾患について

UCは男子9例、女子4例、CDは男子6例、女子1例であった(図1)。家族内発症はUCで3例、CDにはみられなかった(図2)。重症度はUCでは1例が軽症、9例が中等症、2例が重症例であった。CDのIOIBDスコアは中央値4点、0点の患者が2名みられた一方、最重症例は8点であった(図3)。罹患範囲はCDでは成人と明らかな差異を認めなかったが、UCでは直腸病変を有する頻度が有意に低かった(図4、5)。病理所見はUCでは10例で施行されていて、びまん性炎症9例、陰窩膿瘍7例、杯細胞減少を8例に認めた。CDでは6例でCFを施行されていて、skip lesion 5例、敷石状病変1例、縦走潰瘍2例、アフ

タ性病変を6例に認めた。病理にて肉芽腫を認めた症例は無かった。

(末尾資料 II)

(2) 小児クローン病に対するインフリキシマブの使用法について

討議によって、一定のコンセンサスが得られたため、その結果を文書化して臨床医むけに公表した。文末に、その文書を付記する。

(末尾資料 III)

D. 考察

これらの研究をとおして、小児の炎症性腸疾患については、未だに疫学的情報が不十分なこと、治療法について結論がえられない点が多数存在することが一層あきらかになった。

E. 結論

小児の炎症性腸疾患については、今後さらに情報の蓄積が必要であるとともに、治療法についても検討される必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

田尻 仁¹、友政 剛²、今野武津子³、余田 篤⁴、小林昭夫⁵、虻川大樹⁶、新井勝大⁷、井上 詠⁸、今川智之⁹、上野文昭¹⁰、牛島高介¹¹、内田恵一¹²、鍵本 聖一¹³、金子浩章¹⁴、河島尚志¹⁵、佐々木美香¹⁶、清水俊明¹⁷、杉田 昭¹⁸、鈴木康夫¹⁹、高添正和²⁰、豊田 茂²¹、根津理一郎²²、望月貴博²³、藤沢卓爾²⁴、米沢俊一²⁵、横田俊平⁹：小児クローン病に対するインフリキシマブ使用に関する見解。日本小児科学会雑誌 113(11), 1755-1757, 2009.

2. 学会発表

石毛崇・第110回 日本小児科学会学術集会・国立京都国際会館・2007年4月20日(金)～22日(日)

石毛崇・第34回 日本小児栄養消化器肝臓学会・

江陽グランドホテル (仙台)・2007年10月6日
(土)～7日(日)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

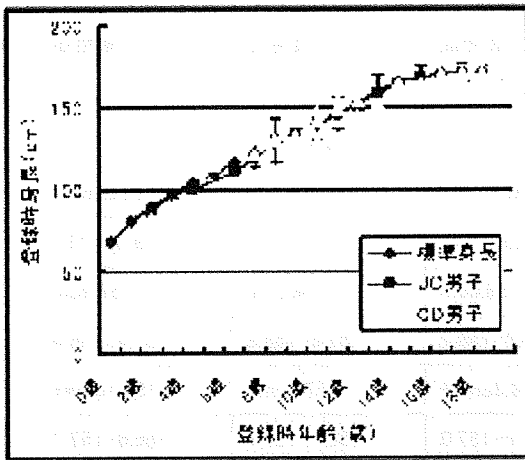
なし

3. その他

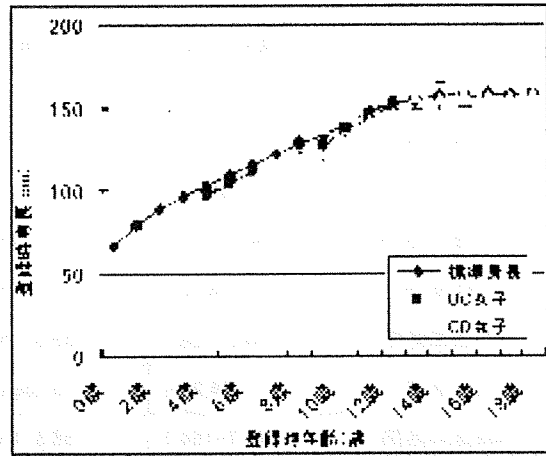
なし

【資料 I 新規登録時の年齢と身長】

男子

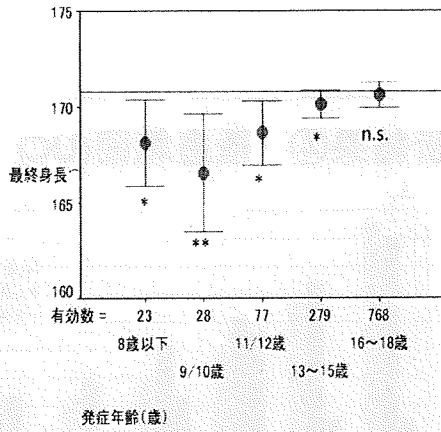


女子

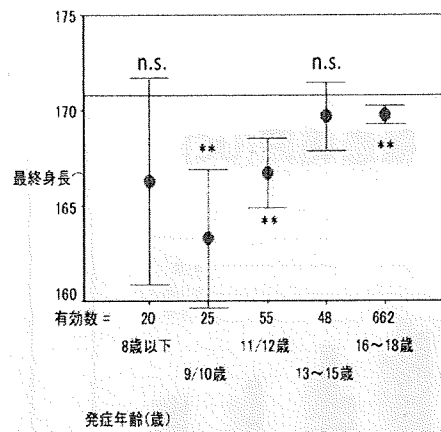


【小児期発症者の発症年齢別最終身長】

UC 男子

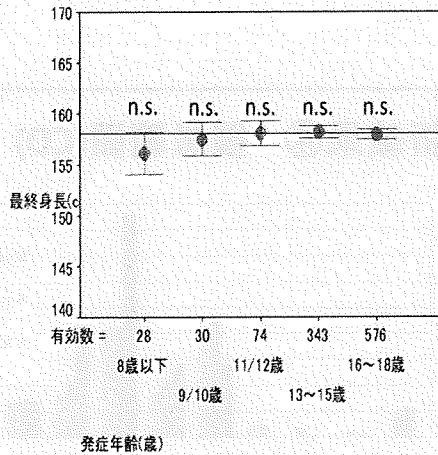


CD 男子

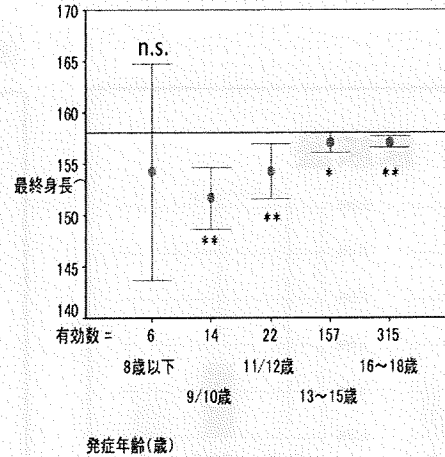


(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: student t test, vs. adult mean (170.8cm))

UC 女児



CD 女児



(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: student t test, vs. adult mean (158.1cm))

【発症年齢別の最終身長と 95%信頼区間】

| | 8歳以下発症 | 9/10歳発症 | 11/12歳発症 | 13~15歳発症 | 16~18歳発症 |
|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| UC男子 | 168.1cm* | 166.6cm** | 168.6cm* | 170.1cm* | 170.6cm |
| (95%信頼区間) | 165.9-170.4 | 163.5-169.6 | 167.0-170.3 | 169.4-170.8 | 170.0-171.3 |
| CD男子 | 160.3cm | 163.3cm** | 166.7cm** | 169.7cm | 169.8cm** |
| (95%信頼区間) | 160.9-171.7 | 159.6-166.9 | 164.9-168.5 | 167.8-171.5 | 169.3-170.2 |
| UC女子 | 156.1cm | 157.5cm | 158.0cm | 158.2cm | 157.9cm |
| (95%信頼区間) | 154.0-158.1 | 155.8-159.1 | 156.8-159.2 | 157.6-158.8 | 157.4-158.4 |
| CD女子 | 154.2cm | 151.6cm** | 154.3cm** | 157.1cm* | 157.1cm** |
| (95%信頼区間) | 143.7-164.7 | 158.6-154.7 | 151.6-157.0 | 156.1-158.0 | 156.6-157.7 |

【資料 II】

図 1

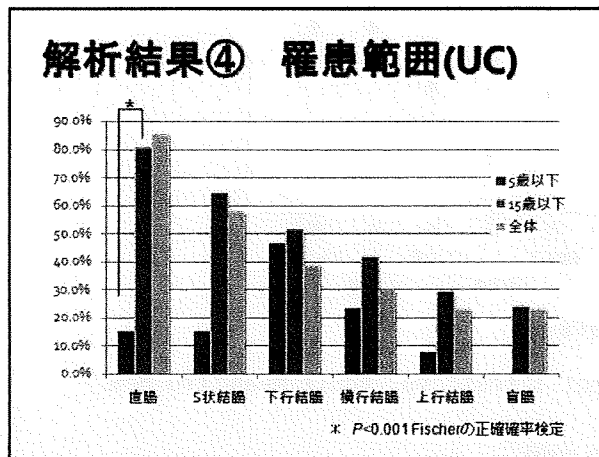


図 4

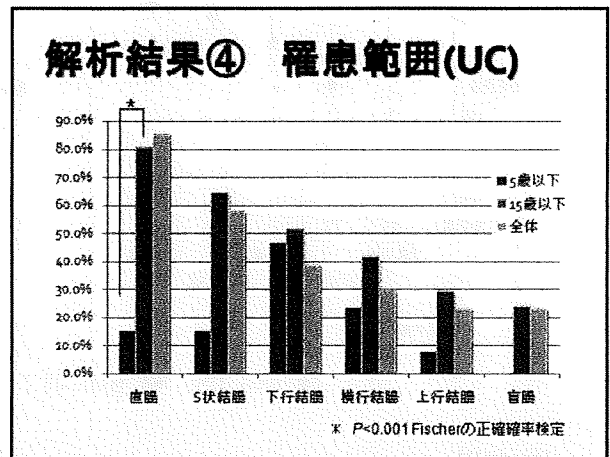


図 2

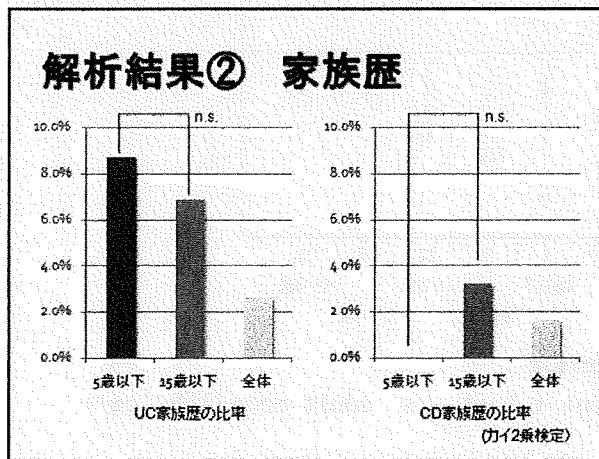


図 5

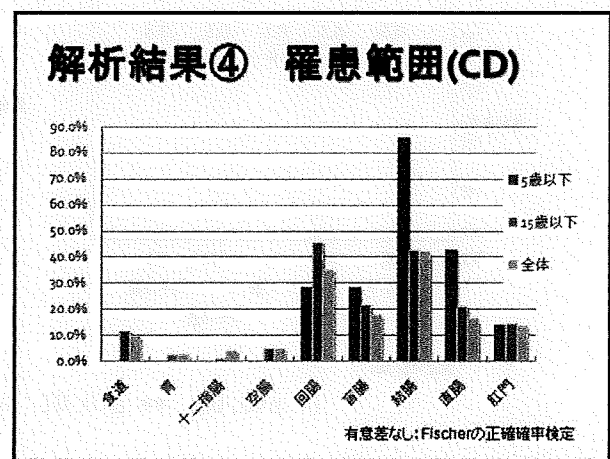
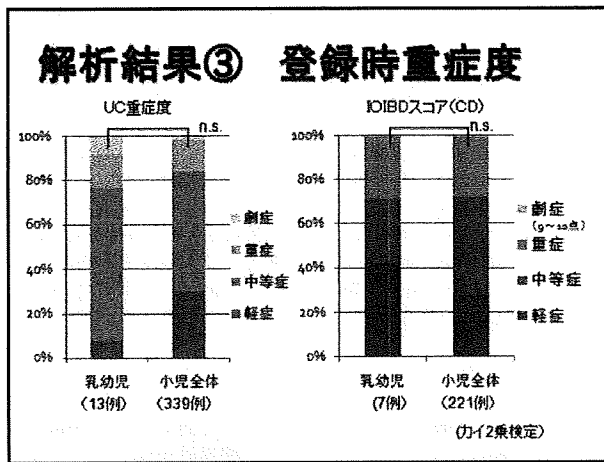


図 3



【資料 III】

「小児クローン病に対するインフリキシマブ使用に関する見解」

【はじめに】

クローン病は潰瘍性大腸炎とともに原因不明の難治性炎症性腸疾患であり、根本的な治療法は未だ見いだされていない。最近わが国では成人、小児とも増加傾向にあり、小児科領域においてもその治療法が問題となりつつある。小児クローン病の治療目標は、原病の寛解導入、寛解維持、QOLの向上、二次性徴を含めた児の成長と成熟を妨げないことにある。とくに小児の成長を正常に保つために成長抑制作用と骨代謝障害作用のあるステロイド薬を長期に使用することは厳に避けなければならない。最近開発された生物学的製剤の一つであるインフリキシマブは、クローン病の寛解導入に対して有効であり、ステロイド抵抗例・減量困難例への有用性も示されている。しかし、わが国の小児に対してはインフリキシマブの適応や安全性などについては未だ明確な指針はなく、検討すべき課題が多い。本報告は、わが国の小児クローン病治療におけるインフリキシマブの適応、有効性および安全性について、標記ワーキンググループに参加している各分野の専門家の現時点での意見を集約したもので、ここに紹介する。

【最近の動向】

成人でのインフリキシマブ使用の適応は、conventional therapy に対して抵抗性の中等症ないし重症の活動期症例あるいは外瘻を有する症例とされているが、小児での適応は未だ明確でない⁽¹⁻³⁾。小児クローン病に対しては、小児クローン病治療指針作成ワーキンググループにより、2005年に初めて治療指針案が作成された⁽⁴⁾。この治療指針案でも、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみインフリキシマブを使用すべきであると記載されている。2002年にインフリキシマブが成人において健康保険の適応となつてから、本薬を投与されるクローン病症例は次第に増加しており、少数ながら小児での使用例も報告されている^(5,6)。一方、海外では近年急速に集積されつつあるインフリキシマブの治療成績を加味して新しいクローン病治療ガイドラインが次々と作成されている⁽⁷⁻⁹⁾。

【ワーキンググループの暫定的合意】

このような最近のクローン病治療の進歩に対応するために、2008年に小児クローン病に対する生物学的製剤使用法検討ワーキンググループが発足した。現在、本ワーキンググループは、どのような症例に、どのようにインフリキシマブを使用すべきかを検討中である。現在までの主な合意事項を以下に挙げる。(1)小児においてもその短期的有効性は明らかであるが、長期成績や長期投与に伴う重篤な有害事象についての情報は不十分である。したがって、小児への適応については今後十分に検討する必要がある。現時点では本薬の使用は慎重にすべきである。(2)インフリキシマブ治療は、適応や投与方法などに関して専門的な判断が不可欠で、同療法に関する相談・紹介先となる施設のリストを公開する必要がある。(3)以上のことが解決するまでの間、暫定的な指針の存在が望ましい。

(2)については、今後そのようなリストの作成が望まれるが、現時点では日本炎症性腸疾患協会 (<http://www.ccfj.jp/>) から「全国のIBD診療医リスト」が公開されており利用可能である。(3)については、本ワーキンググループが暫定的な指針を作成したので以下に示す。

1. 活動期における寛解導入

1) 適応

海外のガイドラインでは、成人、小児とも、中等症以上で、conventional therapy に反応しない症例がインフリキシマブの適応とされている(いわゆる step-up therapy である)。成人、小児とも必ずしもクローン病活動度の定義は明確ではないが、小児の場合の中等症は活動指数 PCDAI 30以上とする報告がある^(10,11)。Conventional therapy とは、栄養療法、5-ASA 製剤、ステロイド薬、免疫調整薬、抗菌薬などを含むものである。インフリキシマブで寛解導入後においても、それまでの conventional therapy を継続するか漸減中止するかはケースバイケースで行う。FDA (アメリカ食品医薬品局) では対象を6才以上としており、6才未満では一部の難治例で例外的に使用されているのが現状である。小児特有の問題である成長障害が明らかな症例では、従来手術に加えて最近ではインフリキシマブの有効性が報告されている⁽¹²⁾。

2) 投与方法

インフリキシマブ 5mg/kg を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週と計3回投与する⁽¹³⁾。

3) 効果

クローン病の寛解導入に対するインフリキシマブの効果は成人と同等に有効である。海外の報告では、投与後10週の時点で臨床的改善が88%、臨床的寛解が58%の症例で得られている⁽¹¹⁾。しかし多くの例が、インフリキシマブを中止することにより再燃する。

4) 禁忌・投与中止

禁忌として、重篤な感染症(敗血症等)、活動性結核、本剤の成分又はマウス由来の蛋白質に対する過敏症の既往歴、脱髄疾患(多発性硬化症等)およびその既往歴、うっ血性心不全が挙げられている⁽¹³⁾。さらにB型肝炎、高度の狭窄も禁忌と考えられている。慎重投与として軽度の狭窄、軽度の infusion reaction、結核の疑いが挙げられる。重篤な infusion reaction や感染症などの副作用がみられたときには直ちに中止する。

2. 寛解維持効果

1) 適応

どのような例で、寛解維持の目的でインフリキシマブが投与されるべきかについては、現在までのエビデンスからは結論できない。step-up therapy の場合、寛解維持のために投与を必要とする症例が多い。なお寛解導入のためにインフリキシマブを3回投与され、10週の時点で臨床的に改善が得られなかった例はインフリキシマブの維持投与の適応とはならない。

2) 投与方法

寛解維持におけるインフリキシマブ投与方法は、scheduled therapy (0週、2週、6週の後には8週毎に投与する方法)が成人では保険適応となっている。

3) 効果

小児でも、クローン病の寛解維持に対するインフリキシマブの効果は成人と同等に有効である。その維持投与は少なくとも1年間は

有効であることが示されている⁽¹¹⁾。長期間追跡した成績では、インフリキシマブの反復投与が必要な症例が42～56%、インフリキシマブの効果消失例が25～28%との報告がある^(14, 15)。

3. 外瘻などに対する効果

成人では、外瘻、痔瘻に対してインフリキシマブが有効であり、また外瘻閉鎖維持効果も示されている⁽¹⁶⁾。ただし外瘻には狭窄を伴っている場合が多いので造影検査などで狭窄の性状を十分に評価すべきである。なお肛門病変に対しては、内科的・外科的治療に関して、外科医と十分に協議することが望ましい。

4. 免疫調整薬との併用

インフリキシマブと併用する場合、免疫調整薬の主たる目的は antibodies to infliximab (HACA または ATI) の出現を抑えることである⁽¹⁷⁾。

5. 副作用

1) Infusion reaction

本剤投与中あるいは投与終了後2時間以内に重篤なアナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等）が現われることがある⁽¹³⁾。

2) ATI (antibodies to infliximab)

ATI 陽性となった場合には infusion reaction の頻度が高くなるとともにインフリキシマブへの反応が低下することなどが報告されている⁽¹⁸⁾。

3) 遅発性過敏症

本剤投与後3日以上経過後に遅発性過敏症（筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等）があらわれることがある⁽¹³⁾。

4) 感染症

膿瘍、日和見感染、結核、B型肝炎の合併に対しては成人と同様、またはそれ以上に注意が必要である⁽¹⁹⁾。結核については投与前に必ず検査を行う。

5) 悪性腫瘍

2007年に若年クローン病9名において hepatosplenic T cell lymphoma 発症の報告⁽²⁰⁾があり、悪性腫瘍の発生が増えることが懸念されていた。最近、全てのTNF阻害剤について、小児期、思春期の患者に使用した場合に悪性腫瘍発生のリスクが上昇するとして、FDAから強い警告が出された。FDAの調査によると、TNF阻害剤を使用した小児期、思春期の患者のうち48人が悪性腫瘍（その約半数が悪性リンパ腫）を発症し、30カ月以上同種薬を使用した場合に悪性腫瘍のリスクが高まることが示されている⁽²¹⁾。

【今後の課題】

top-down therapy とは、上記の step-up therapy とは異なり病初期から conventional therapy と同時かそれに先んじてインフリキシマブを導入する治療法である。小児に対する top-down therapy は、海外においても一部の症例で行われているのが現状で、その長期的な有用性については不明である。わが国でも、top-down therapy は経験豊富な医師によって十分に検討された症例のみにその適応を限られるべきと思われる、一般的な使用方法としては勧められない。広範囲罹患例などの重症例への初期からのインフリキシマブ使用については今後のデータの集積を待って検討すべき課題である。

【結語】

現時点では、(1) 小児クローン病へのインフリキシマブ投与は保険の適応外使用である。したがって、(2) 本薬物の使用に際しては、適応の是非を慎重に検討すべきである。(3) その使用にあたっては、家族・本人に効果と有害事象について詳しい説明を行い、同意を得ることが望ましい。(4) 小児クローン病に対するインフリキシマブ治療には専門的な判断が不可欠であり、小児クローン病患者の診療経験のある医師や施設にコンサルトすることが望ましいことを改めて強調しておきたい。

【引用文献】

- (1) Lichtenstein GR, et al. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 935—939.
- (2) Travis SP, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006 ; 55 Suppl 1: i16—35.
- (3) Hommes DW. Guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease. *Neth J Med* 2006 ; 64 : 219—229.
- (4) 今野武津子, 小林昭夫, 友政剛, 他. 日本小児栄養消化器肝臓学会小児クローン病治療指針作成ワーキンググループ. 小児クローン病治療指針案. *日本小児科学会雑誌* 2005 ; 7 : 815—820.
- (5) 鈴木光幸, 北野陽子, 菊池健二郎, 他. 抗TNF α 抗体療法により腸管皮膚瘻が軽快したクローン病の女児例. *日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌* 2004 ; 18 : 73—78.
- (6) 菅田健, 西村直子, 武藤太一郎, 他. インフリキシマブ(抗TNF α 抗体)が奏効した小腸型クローン病の15歳男児例. *小児科* 2004 ; 45 : 2093—2097.
- (7) de Ridder L, Benninga MA, Taminau JA, et al. Infliximab use in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007 ; 45 : 3—14.
- (8) Veres G, Baldassano RN, Mamula P. Infliximab therapy for pediatric Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2007 ; 7 : 1869—1880.
- (9) Markowitz J. Current treatment of inflammatory bowel disease in children. *Dig Liver Dis.* 2008 ; 40 : 16—21, 2007 Nov 7.
- (10) Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a Pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991 ; 12 : 439—447.
- (11) Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al; REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007 ; 132 : 863—873.

- (1 2) Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, et al. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm bowel dis.* 2008, 14 : 839—849.
- (1 3) Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol.* 2002 ; 97 : 2962—2972.
- (1 4) Wewer V, Riis L, Vind I, et al. Infliximab dependency in a national cohort of children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 ; 42 : 40—45.
- (1 5) de Ridder L, Rings EH, Damen GM, et al. Infliximab dependency in pediatric Crohn's disease: long-term follow-up of an unselected cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 ; 14 : 353—358.
- (1 6) Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004 ; 350 : 876—885.
- (1 7) Duburque C, Lelong J, Iacob R, et al. Successful induction of tolerance to infliximab in patients with Crohn's disease and prior severe infusion reactions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 ; 24 : 851—858.
- (1 8) Miele E, Markowitz JE, Mamula P, et al. Human antichimeric antibody in children and young adults with inflammatory bowel disease receiving infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 ; 38 : 502—508.
- (1 9) Friesen CA, Calabro C, Christenson K, et al. Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 ; 39 : 265—269.
- (2 0) Mackey AC, Green L, Liang LC, et al. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007 ; 44 : 265—267.
- (2 1)

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174474.htm>

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
分担研究報告書

クローン病に対するより適切な Infliximab 維持投与法の確立

研究協力者 本谷 聡 札幌厚生病院 第一消化器科/IBDセンター 主任部長

研究要旨：クローン病に対する、より適切な Infliximab 維持投与法の確立を3年間のテーマとした。0, 2, 6 週投与後の8週間隔の計画的維持投与が、標準的な寛解維持法であるとの認識は広く定着した。8週間隔では寛解維持が困難となる2次無効に対する対応法には IFX 倍量投与、投与間隔の短縮が良好な成績を示した。血球成分吸着除去療法のオプションとして有用性が期待される。IFX 計画的維持投与による寛解維持を、より長期にするためには免疫調節剤の併用が望ましく、これにより癒痕治癒も含めた完全寛解率の向上も期待できるが、免疫調節剤の併用に関しては見解の一致には至らなかった。

共同研究者：

田中浩紀^{1,2)}、渡邊秀平^{1,2)}、下立雄一¹⁾、西岡 均¹⁾、萩原 武¹⁾、前田 聡¹⁾、小澤 広¹⁾、黒河 聖¹⁾、中野渡正行¹⁾、今村哲理¹⁾、那須野正尚^{1,2)}、中垣 卓^{1,2)}、細川雅代²⁾、有村佳昭²⁾、今井浩三²⁾

所属：札幌厚生病院 第一消化器科¹⁾
札幌医大 第一内科²⁾

A. 研究目的

容易に再燃し病勢が拡大するクローン病を、より確実に寛解維持することは、クローン病の自然史を変え得る治療法を模索する点からも重要である。特に抗 TNF- α 抗体である Infliximab は、優れた臨床効果を有するゆえに、適切な寛解維持療法を確立することを目的とした。

B. 研究方法

札幌厚生病院消化器科での症例をレトロスペクティブに解析した。対象は報告時期により多少異なるが、最終的に2008年10月までに当科で IFX 治療され1年以上経過観察したクローン病182例（平均観察期間3年6ヶ月：平均年齢32.3歳）のうち計画的維持投与を施行した160例を解析対象とした。

C. 研究結果

(1) 平成19年度第1回：Infliximab によるクローン病維持治療の意義

IFX 単回投与、0, 2, 6 週投与による寛解導入後、対症的維持投与。計画的維持投与、さらに免疫調節剤 (AZA/6MP) 併用の有無により寛解維持期間を比較すると、AZA/6MP を併用した計画的維持投与が最も長かった。よって、Infliximab によるクローン病の適切な維持治療は、①外瘻の有無にかかわらず0, 2, 6 週投与で確実な緩解導入をすること、②引き続き少なくとも8週間ごとに計画的に反復投与を繰り返すこと、③免疫調節剤 (AZA/6MP) を併用し、Infliximab の効果減弱を予防すること、の3点であり、本邦でのクローン病の標準治療として明記されるべきであると結論した。

(2) 平成19年度第2回：Infliximab 計画的維持投与：病型ごとの適切な併用療法の検討

IFX 再投与による二重鎖 DNA 抗体の検出率を求め、AZA/6MP 併用がこれを抑制することを報告した。AZA/6MP 併用効果は大腸の縦走潰瘍を主体とした病変で高い傾向も示した。小腸病変では当初 AZA/6MP 併用効果が乏しい傾向にあり、成分栄養療法併用の有用性も検討した。(その後の検討により、小腸病変でも AZA/6MP 併用での計画的維持投与が望ましい結果を得たが、癒痕治癒率は大腸病変での成績に比べ低かった。)