

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 IBD 最新治療の実施状況に関する全国調査

研究協力者 清水 俊明 順天堂大学医学部小児科 教授

研究要旨：17 歳未満の小児期発症のクローン病、潰瘍性大腸炎、腸管バッチェット、および分類不能型腸炎を対象とし、近年その使用が急増している生物学的製剤や免疫調節薬の使用状況や有効性につき検討を行うことを目的に全国 683 の小児科、小児外科、内科、外科施設にアンケート調査を行った。治療経過中に膵炎を発症した患者の年齢・性別・疾患名や治療内容と、膵炎発症の時期、膵炎の原因・重症度・治療や経過について集計した。IBD 治療経過中に発症する膵炎の原因として薬剤性が半数を占めており、原疾患の治療薬が制限されることが問題点となっていた。原因に関わらず軽症例が多く、治療導入期/再燃期に発症しやすい傾向があった。

A．研究目的

小児期発症の IBD は、成人発症例と比較し、より罹患部位が広く、ステロイドの使用量が必然的に増えるような重症例が多いことが報告されている。他方、免疫調整薬のひとつであるチオプリン製剤と生物学的製剤には、リンパ増殖性疾患や重症感染症の発生リスクが上昇することが知られており、タクロリムスやシクロシポリンに関しては、特に小児期発症 IBD における使用効果や副作用などに関する実態調査は行われていない。そこで、小児期発症 IBD で行われている最新治療の実施状況を踏まえた実態調査を行い、投与方法、合併症の有無、手術後の経過などを評価することで、それらの治療法が安全でかつ十分な効果が得られているかを検証し、小児期発症 IBD の適切な治療法の普及に努めることが大切である。他方、小児期発症の IBD の治療過程において、膵炎を合併することがあるが、その原因や重症度等についての臨床像は明らかではない。そこで、IBD の治療過程において発症した膵炎の臨床像について検討する。

B．研究方法

小児期発症のクローン病、潰瘍性大腸炎、腸管バッチェットおよび分類不能型腸炎などの炎症性腸疾患を対象とし、近年、その使用が急増している生物学的製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ）や免疫調節薬（タクロリムス、シクロスポリン）の効果および副作用、膵炎合併例、手術症例の経過などについてアンケート調査を行った。

対象者は、2000 年以降に全国の研修指定病院で主科として治療された 17 歳未満の IBD 患者とし、全国の小児科専門医研修指定病院（512 施設）、全国の小児外科研修指定病院（91 施設）、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」関連施設（79 施設）を対象施設とする。

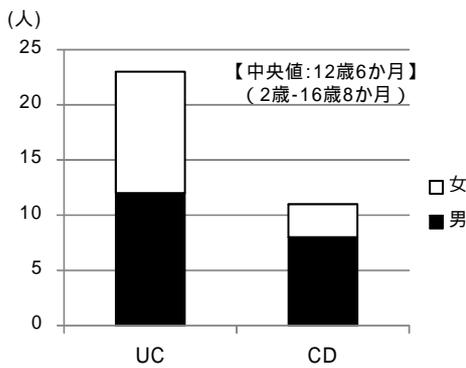
治療経過中に膵炎を発症した患者の年齢・性別・疾患名や治療内容と、膵炎発症の時期（IBD 診断から膵炎発症までの期間や IBD の病期）、膵炎の原因・重症度・治療や経過について集計した。（倫理面への配慮）

順天堂大学医学部倫理委員会の承認を得たうえで、倫理的問題に十分配慮しながら研究を行っていく。

C. 研究結果

膵炎発症患者は34名(潰瘍性大腸炎(UC)-男:女=12:11、クローン病(CD)-男:女=8:3)、年齢中央値:12歳6か月(2歳~16歳8か月)であった(図1)。IBD発症から膵炎発症までの平均期間は19か月(発症3か月前~発症後14年)、病期は初発寛解前:44.1%、寛解期:26.5%、再燃期:29.4%であった(図2)。膵炎の原因としては薬剤性:53%、IBD自体に伴うもの:32.4%、自己免疫性:2.9%

と続き(図3)、原因薬剤としてはAZA:50%、5ASA:41.7%で大半が占められた(図4)。重症度スコアの記載のあった全症例が軽症(0点:85%、1点:5.8%、2点:2.9%)であった(図5)。膵炎の治療期間は1週間以内:26.5%、1か月以内:50%であった(図6)。薬剤性では原因薬剤の中止、IBD自体に伴うものまたは自己免疫性では、原疾患のコントロールにより自然軽快した。再燃症例は3例、慢性化症例は1例であった。



発症率: UC - 1.4% (総数1617例)
CD - 1.3% (総数871例)

図1 原疾患

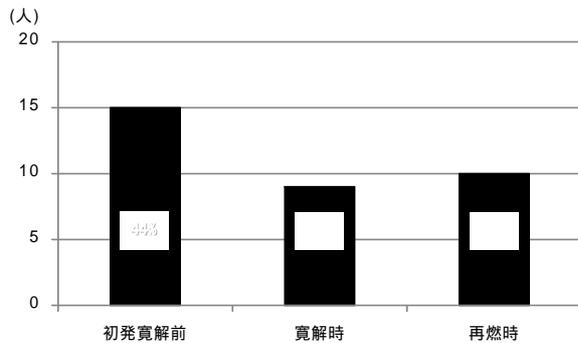


図2 膵炎の発症時期

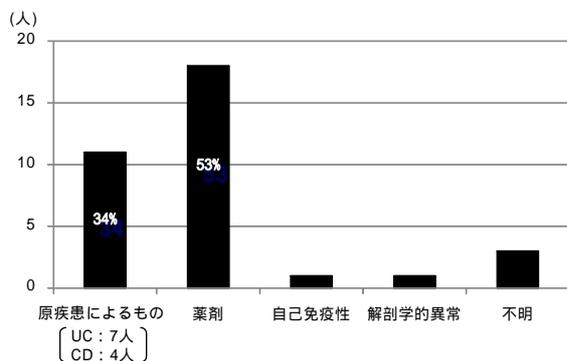


図3 膵炎の原因

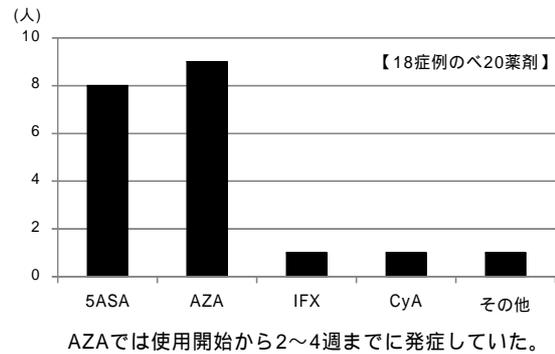
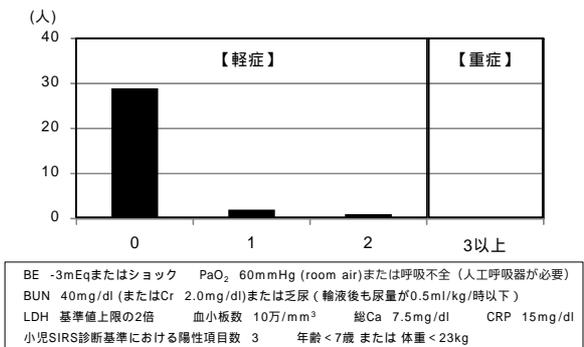


図4 原因薬剤



重症度分類では、発症時は全例が軽症であった。

図5 膵炎重症度 (Score)

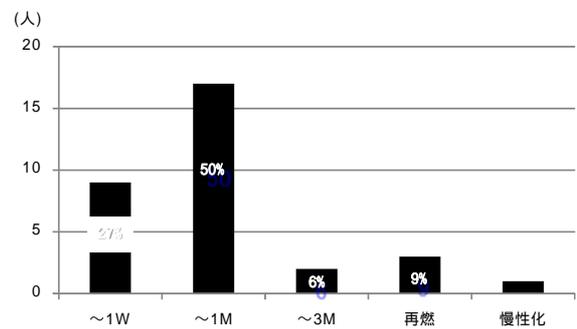


図6 膵炎の治療経過

D. 考察

IBD に膵炎を合併することは少なくないが、本邦の小児 IBD 患者におけるその実態の検討はこれまでほとんど行われていなかった。今回のアンケート調査の結果からは、小児の UC および CD とともに 1.3 ~ 1.4% と決して多くはなかった。しかしながら全例が軽症例であり、必ずしも診断がついていない症例もあるものと思われた。

IBD 患者における膵炎の原因は様々であり、その原因診断を的確に行うことは小児においても決して容易ではない。今回の調査では薬剤性が半数を占め、原疾患による膵炎と原因不明がそれに続いた。自己免疫性膵炎と診断された症例は 1 例のみであったが、報告例は数例認められており、その診断基準についてのさらなる検討が必要と考えられた。

治療導入時や再燃時に発症しやすい傾向があり、これは原因が薬剤または原疾患である場合が多いことから説明されると思われる。経過はほとんどが 1 か月以内に治癒するが、再燃や慢性化も認められることから、慎重に経過を観ていくことが重要と考えられた。

E. 結論

IBD 治療経過中に発症する膵炎の原因として薬剤性が半数を占めており、原疾患の治療薬が制限されることが問題点となっていた。原因に関わらず軽症例が多く、治療導入期/再燃期に発症しやすい傾向があった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Suzuki M, Sai JK, Shimizu T. Acute pancreatitis in children and adolescents. *World J Gastrointest Pathophysiol* 5(4):416-26,2014

- ・ Jimbo K, Ohtsuka Y, Kojima Y, Hosoi K, Ohbayashi N, Ikuse T, Aoyagi Y, Fujii T, Kudo T, Shimizu T. Increased expression of CXCR3 axis components and matrix metalloproteinase in pediatric inflammatory bowel disease patients. *Pediatr Int* 56(6):873-83,2014
- ・ Suzuki M, Saito N, Naritaka N, Nakano S, Minowa K, Honda Y, Ohtsuka Y, Yamataka A, Shimizu T. Scoring system for the prediction of severe acute pancreatitis in children. *Pediatr Int*, in press.
- ・ 中野聡, 鈴木光幸, 清水俊明. 胎児・新生児の肝・胆道系の発生. *周産期医学* 44(10):1273-6,2014.

2. 学会発表

- ・ 青柳陽, 大林奈穂, 神保圭佑, 鈴木光幸, 藤井徹, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明. 自己免疫性膵炎(2型)の合併が疑われた潰瘍性大腸炎の2症例. 第117回日本小児科学会学術集会総会, 名古屋. 2014.4.13
- ・ 神保圭佑, 藤井徹, 細井賢二, 松村成一, 大林奈穂, 幾瀬圭, 青柳陽, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明. 家族歴を有する潰瘍性大腸炎の検討. 第117回日本小児科学会学術集会総会, 名古屋. 2014.4.13
- ・ 藤井徹, 大塚宜一, 清水俊明, 小児IBD研究会ワーキンググループ. 小児炎症性腸疾患における免疫調節薬と生物学的製剤の治療に関する全国調査. 第117回日本小児科学会学術集会総会, 名古屋. 2014.4.13
- ・ 藤井徹, 佐藤真教, 細井賢二, 大林奈穂, 幾瀬圭, 神保圭佑, 青柳陽, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明. 小児期発症潰瘍性大腸炎の家族歴と遺伝子検索. 第41

- 回日本小児栄養消化器肝臓学会，東京．
2014.10.12
- ・ 箕輪圭，鈴木光幸，大塚宜一，清水俊明
，小児 IBD 最新治療の実施状況に関する
全国調査ワーキンググループ．小児期
発症炎症性腸疾患関連膵炎についての
全国調査結果．第 41 回日本小児栄養消
化器肝臓学会，東京．2014.10.12
- 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