

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
分担研究報告書

小児期発症炎症性腸疾患の治療に関する全国調査

研究協力者 清水俊明 順天堂大学医学部小児科・教授
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

研究要旨：小児期発症炎症性腸疾患（小児 IBD）は、成人例に比しその病変部位が広範囲に及ぶことや急速に重篤化することなどが知られている。それゆえ、インフリキシマブ（IFX）、アダリムマブ（ADA）、シクロスポリン（CYA）、タクロリムス（FK506）などの薬剤は、小児 IBD の治療において広く使用されるようになったが、その長期使用効果や合併症に関しては十分な検討はなされていない。本研究は本邦における IFX を中心とした生物学的製剤や免疫調節薬の治療状況ならびに効果を中心に検討した。小児 IBD 患者に対する治療経験ならびに IFX、ADA、CYA、FK506 の使用状況に関して、小児科、小児外科研修施設ならびに小児 IBD を治療している「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」に属する内科施設、計 683 施設にアンケート調査を送付した。1 次調査の返信率は 61.2%で、2000 年 1 月から 2012 年 12 月までに 17 歳未満のクローン病（CD）871 人、潰瘍性大腸炎（UC）1,617 人、腸管ペーチェット（BD）59 人、分類不能型腸疾患（IBDU）85 人の発症が確認された。871 人の CD 患者の治療の内訳は、IFX 284 人（31.5%）、ADA 34 人、CYA 4 人、FK506 15 人であった。さらに、IFX を用いて小児 CD を診療している施設に 2 次調査を行った。その結果、IFX 療法を受けている CD 患者の 83.7%が 10 歳以上で、多くは広範囲結腸炎型で 69.4%に認められた。IFX の効果は、54.7%が寛解となり、有効性が確認されたものが 69.6%であった。しかし、32%が無効もしくは投与後反応などの合併症を認め、敗血症を呈したものが 2 人確認された。IFX は成人同様、小児 CD 患者の治療薬としても比較的安全で効果が期待される治療薬であることがわかった。特にステロイド依存例もしくは抵抗例などに適応があると考えられた。

分担研究者

大塚宜一（順天堂大学医学部小児科客員准教授）
友政 剛（パルこどもクリニック院長）
田尻 仁（大阪府立急性期・総合医療センター小児医療センター主任部長）
国崎玲子（横浜市立大学附属市民総合医療センター准教授）
石毛 崇（群馬大学大学院医学系研究科小児科学助教）
山田寛之（大阪府立母子センター消化器内分分泌科医長）
新井勝大（国立成育医療研究センター消化器科医長）
余田 篤（大阪医科大学泌尿生殖発達医学講座小児

科准教授）

牛島高介（久留米大学医療センター小児科准教授）
青松友槻（大阪医科大学泌尿生殖発達医学講座小児科助教）
永田 智（東京女子医科大学小児科教授）
内田恵一（三重大学医学部小児外科准教授）
竹内一夫（埼玉大学教育学部学校保健学講座教授）
穂苅量太（防衛医科大学内科教授）
三浦総一郎（防衛医科大学内科教授）
渡辺 守（東京医科歯科大学消化器内科教授）
鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科教授）

A. 研究目的

クローン病 (CD) 、潰瘍性大腸炎 (UC) 、腸管ベーチェット (BD) 、分類不能型腸疾患 (IBDU) を含む炎症性腸疾患 (IBD) は、慢性の炎症性腸病変を呈する。IBD の発生率は、成人・小児ともに増加しており、小児期発症 IBD は患者全体の 20-30% を占めている。小児期発症 IBD は、成人例に比しその病変部位が広範囲で急速に重篤化することが知られている¹⁾。その治療はステロイド薬に依存していたが副作用などを顧み、今日ではインフリキシマブ (IFX) 、アダリムマブ (ADA) のような生物学的製剤、シクロスポリン (CYA) 、タクロリムス (FK506) などの免疫調節薬が、寛解導入や維持療法目的で使用される機会が増えている。特に抗 TNF 薬の導入はステロイド薬依存例や治療抵抗例の治療と管理に劇的な変化をもたらした。しかし、小児における長期的な効果や合併症を含めた 2 次無効例などに関し十分な検討はなされていない。本研究では、本邦の小児 IBD 患者に対する IFX、ADA、CYA、FK506 の使用状況ならびに小児 CD 患者の IFX 使用例の実態調査を行い、その長期的効果を検証した。

B. 研究方法

本研究はアンケート調査票を送付する後方視的検討である。1 次調査として、国内の小児科、小児外科研修施設および小児 IBD を治療している「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」に属する内科施設、計 683 施設にはがきによるアンケート調査票を送付し、2000 年 1 月から 2012 年 12 月までに経験された診断時年齢が 17 歳未満の小児 IBD 患者数および IFX、ADA、CYA、FK506 の使用状況、手術例数、瘻炎合併例数を確認した。

2 次調査は IFX で治療された小児 CD 患者を診療している施設のうちアンケート調査に承諾頂いた施設に送られた。患者の年齢、性別、家族歴、発症時期、疾患の重症度および分布、合併症、他の投薬、IFX スケジュールおよびレジメン、IFX を使

用する理由、IFX の効果や有害事象などに関する質問が含まれた。親、兄弟や姉妹が UC、CD および他の自己免疫疾患に罹患しているものを家族歴陽性とした。重症度評価には小児クローン病活動指数 (PCDAI) を用いた²⁾。IFX 投与前、IFX 投与後 10、18、24 週およびアンケート回答時の状態を、PCDAI や IFX、ADA、5ASA、ステロイド薬、免疫調節薬の投与量や血球除去療法の有無なども含め質問した。疾患の分布に関しては Paris 分類を用いた³⁾。IFX の効果は、寛解、臨床応答、1 次無効および 2 次無効に分けて評価した。寛解は PCDAI 10 のもの、臨床的反応は PCDAI 30、前回値より 15 ポイント以上改善したものとした。1 次無効は投与開始後 10 週時点で無反応のもの、2 次無効は IFX 使用開始後 10 週時点では臨床的反応を示したが、その後、反応性が減弱し IFX の増量もしくは投与間隔の短縮を要した、もしくは、他の治療法への変更が必要だったものとした。

(倫理的配慮)

本研究を行うにあたり個人情報に関して十分配慮し、順天堂大学における倫理委員会の承認を得て行った。その他、必要に応じて、それぞれの施設の倫理委員会で承認を得た。

C. 研究結果

第 1 次調査

回答率は 61.2% (683 施設中 418) であった (表 1)。2000 年 1 月から 2012 年 12 月までに小児の CD 871 人、UC 1,617 人、BD 59 人および IBDU 85 人の発症が確認された。そのうち 2,037 人に IFX、ADA、CYA、FK506 が投与された。CD 患者では IFX 284 人、ADA 34 人、CYA 4 人、FK506 15 人であった。また、UC 患者は IFX 77 人、ADA 1 人、CYA 86 人、FK506 88 人であった。一方、IFX で治療されていたものが CD 33.7%、UC 5.1%、BD 6.3%、IBDU 6.3% であった。CD 患者の約 10.6% と UC 患者の 13.2% で手術が行われ、瘻炎合併率は CD 1.9%、UC 3.3% であった。

	Crohn's disease			Ulcerative colitis		
	Ped.	Ped Surg.	Physicians	Ped.	Ped Surg.	Physicians
IFX	130	12	142	45	9	23
	27.40%	32.40%	43.00%	4.80%	8.10%	4.90%
ADA	18	0	16	1	0	0
	3.80%		4.80%	0.10%		
FK506	9	0	6	54	7	27
	1.90%		1.80%	5.80%	6.30%	5.80%
CYA	3	0	1	47	5	34
	0.60%		0.30%	5.00%	4.50%	7.20%
total	475	37	330	935	111	469

表 1. 小児 IBD 患者に対する IFX, ADA, CYA, FK506 の使用状況

Ped.: Pediatricians, Ped Surg.: Pediatric Surgeons.

2 次調査

患者背景

回答が得られた施設は 64/110 (58.2%) で、IFX を用いて治療された小児 CD 患者総数は 181 人であった。このうち 91/181 人 (50.3%) が小児および内科 IBD 専門施設で診療されていた。男児 62.2%、女児 37.8% で、男女比は 1.6 であった (表 2)。CD 患者は平均 11.8 歳 (0-16.8 歳) で発症し、平均 13.4 歳 (1.3-22.5 歳) で IFX が開始されていた。IFX 開始時の年齢は 83.7% が 10 歳以上であったが、2 か月未満のものも 2.3% に認められた。CD の家族歴を持つ患者数は 8.5% であった。広範囲結腸炎 (L3) が最も多かった (69.4%)。上部病変は 48.1% に認められ、うち食道 10 人 (6.4%)、胃 40 人 (25.5%)、十二指腸 34 人 (21.7%) であった。Paris 分類では B1 型 (非狭窄・非穿通例) が最も多かったが、肛門周囲病変は 34.8% に認められた。発症から IFX 初回投与までの期間は、75.4% が 2 年未満であり、1 年から 2 年未満が最も多く、次いで 1 か月未満が多かった (図 1)。

Pediatric Crohn's Disease Patients	
Number of patients	181
Sex (male/female)	107/65
Age at onset	11.8 (0-16.8) years of age
Age at first IFX	13.4 (1.3-22.5) years of age
Paris classification	Upper GI: 87/181 (48.1%)
L4ba esophagus	4 (2.2%)
L4ba stomach	11 (6.1%)
L4ba duodenum	7 (3.9%)
L4ba esophagus+stomach	2 (1.1%)
L4ba stomach+duodenum	23 (12.7%)
L4ba esophagus+stomach+duodenum	4 (2.2%)
L4b jejunum+proximal 2/3 of ileum	36 (19.9%)
L1 distal 1/3 of ileum+cecum	22 (12.2%)
L2 colon	15 (8.3%)
L2 rectum	1 (0.6%)
L2 colon+rectum	27 (14.9%)
L3 L1+L2	109 (60.2%)
Disease type	
B1 non stenosis+non penetration	117 (64.6%)
B2 fibrotic stenosis lesion	43 (23.8%)
B3 penetration lesion	14 (7.7%)
B2+3	2 (1.1%)
P perianal lesion	63 (34.8%)
Dosage of IFX maintenance therapy	
3 mg	1
5 mg	151
7 mg	3
8 mg	1
10 mg	14
Interval of IFX maintenance therapy	
3 weeks	1
6 weeks	4
8 weeks	128

表 2. IFX 使用小児 CD 患者の背景 GI: Gastrointestinal

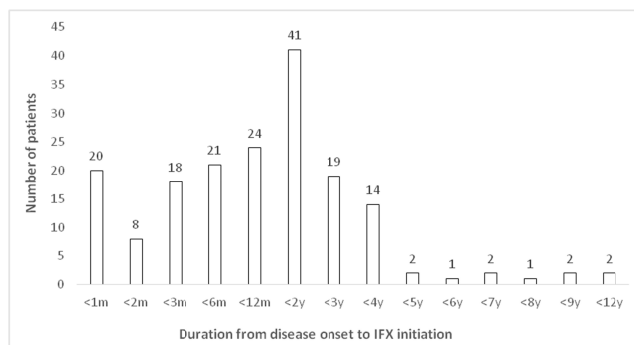


図 1. 発症から IFX 初回投与までの期間

IFX 使用理由

IFX 使用理由については、早期寛解導入目的が 24.9% で最も多かった (図 2)。ステロイド薬に対する依存性や成長障害に対する配慮も割合が高く、それぞれ 22.7%、24.3% であった。消化器内科医は、トップダウン療法や早期寛解導入が目的の上位を占めたのに対し、小児科医はステロイド薬の副作用を考慮し IFX を使用する傾向があった。

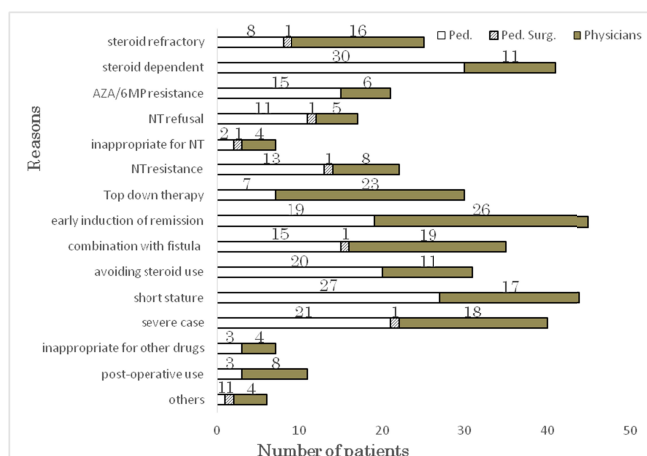


図2. IFX 使用理由

IFX 効果

IFX の効果は寛解、臨床的有効、1 次無効、2 次無効で検討した（表 3）。寛解導入に至った症例が 54.7%、その他、有効性を認めたものが 14.9%であった。また、維持療法として継続して使用されていたものが 42.0%であった。一方、28.2%が無効例（1 次無効 6.1%、2 次無効 22.1%）であった。37 人の 2 次無効例のうち、12 人が増量、13 人が投与期間の短縮、12 人が増量および投与期間短縮で対応されていた。しかし、投薬を中止された症例はいなかった（表 4）。

Pediatric Crohn's Disease Patients	
Effectiveness	
remission induction	23 (12.7%)
remission maintenance	76 (42.0%)
effectiveness	27 (14.9%)
primary non-response	11 (6.1%)
secondary non-response	40 (22.1%)
Steroid usage	
decrease	16 (13.9%)
discontinue	59 (51.3%)
no change	40 (34.8%)

表 3. IFX の効果

	Primary non-response	Secondary non-response
Increased dose	1	12
Shortened infusion schedule	0	13
Increased dose and shortened infusion schedule	1	12
Discontinued	8	0

表 4. IFX1 次無効例および 2 次無効例への対応

全体の 63.5%でステロイド薬を前投薬されていたが、IFX の投与により 13.9%でステロイド薬の減量、51.3%が投薬中止となっている。一方、44 人（24.3%）が無効もしくは合併症を認め IFX の投与が中止されていた。

IFX 安全性

合併症を示した症例は 32%であった（表 5）。Infusion reaction が最も多く、次いで、感染症、血球貪食リンパ組織球症（hemophagocytic lymphohistiocytosis; HLH）、ループス様反応などであった。infusion reaction としてアナフィラキシー、痙攣、発疹、発熱、嘔吐などが認められた。感染症は 6.1%に認められ、敗血症が 2 例あった。1 例は IFX の継続投与で状態が改善し、その後 IFX は中止されている。もう 1 例は敗血症性ショックを呈し死亡している。なお、悪性腫瘍の合併は報告されていない。

Adverse events	# of Patients
Infusion reaction ^{※1}	33 (18.2%)
Infection ^{※2}	12 (6.6%)
Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)	2 (1.1%)
Lupus-like reaction	1 (0.6%)
Liver dysfunction	3 (1.7%)
Pancreatitis	1 (0.6%)
Others ^{※3}	6

表 4. IFX 投与に対する合併症

D. 考察

IBD は生涯続く慢性疾患であり、特に難治例に対する治療方針の決定は困難をきわめる。成人 CD

患者においては、早期の寛解導入、ステロイド薬の減量、手術の回避が重要なポイントであるが、いずれにおいても TNF 製剤の有効性が報告されている⁴⁻⁶⁾。また、中等症や重症の成人 UC 患者においても、TNF 製剤は有効である⁷⁻⁹⁾。小児における検討では、成人と同様に IFX の CD、UC 患者に対する有効性が報告されているが¹⁰⁻²⁰⁾、長期的な有効性や安全性の検討は少ない。そこで、本邦の小児 CD 患者における IFX の有効性と安全性を検証した。

2000 年から 2012 年までの患者数は、小児 CD 871 人、小児 UC 1,617 人であった。小児 IBD は増加傾向であることが確認された一方、小児においても UC 患者数は CD 患者数の約 2 倍であることが確認された。

Cameron らによるスコットランドの検討では、IFX を投与された小児 IBD 患者の発症時平均年齢は 14 歳で、診断後約 2.51 年で投与開始されていた²¹⁾。本検討では、IFX 投与例の平均年齢はほぼ同様であったが、診断から初回投与までの期間はスコットランドの検討より短かった。IFX 投与理由は消化器内科医が早期の寛解導入にあったのに対して、小児科医はステロイド依存性と低身長回避が上位であり、いずれも小児に重症 IBD が多いことが意識された結果とも考えられる。

IFX の効果に関しては、99 人 (54.7%) が寛解導入に至っている。その他、有効性を認めたものが 14.9%で、126 人 (69.6%) に効果を認めている。また、IFX を用いることでステロイド薬の中止、減量および回避されたものが 115 人確認されており、ステロイド薬の使用頻度ならびに投与量は、明らかに低下している。Hyams らによる北米、西欧、イスラエルで行われた REACH study では、8 週毎に IFX 療法を受けている 54 週時点の小児 CD 患者で臨床的反応性を 33/52 (63.5%) に、また、臨床的寛解を 29/52 (55.8%) に確認し、ステロイド療法を受けていた 24 人中 12 人が 10 週時点で、また、残り 10/12 人が 54 週時点でステロイド薬を中止している¹⁵⁾。臨床的寛解および臨床的反応性

の導入率に関しては本検討もほぼ同等であり、IFX による治療は、本邦の小児 CD 患者に対しても有用であることが証明された。

IFX の使用に際しては、本邦小児における HLH などの重症感染症や肝脾 T 細胞リンパ腫などの悪性疾患の発生頻度が気になるところである。本検討からは、過去 13 年間に及ぶ 181 人の IFX 使用小児 CD 患者において HLH が 2 人報告されているが、悪性疾患の報告はなかった。Hyams らは、8 週毎に IFX を投与した際、2.9%に infusion reaction を認め、うち 2 人にアナフィラキシーを認めている¹⁵⁾。また、重症感染症を 5.5%に認められている。同様に Cameron らは 17%に infusion reaction を認め、重症感染症は 3%であったと報告している²¹⁾。いずれの研究においても、死亡例や悪性腫瘍症例は認められていない。また TNF 療法を受けている小児 IBD 患者に関するレビューで、Charlotte らは infusion reaction 168/1100 (15%)、重症感染症 49/1483 (3.3%) に認め、敗血症関連死亡例を 1 例報告している²²⁾。本検討における合併症の発生頻度は、他の研究と比較してもほぼ同等であったが、敗血症の 1 人は死亡しており、IFX による治療は、感染症に対する十分な配慮が必要であると考えられた。

本検討は、小児 CD 患者を対象とした IFX の 1 次および 2 次無効例のはじめての検討である。その結果、1 次無効例が 6.1%、2 次無効例が 22.1%であった。37 人の 2 次無効例のうち、12 人が増量、13 人が投与期間の短縮、さらに 12 人が増量プラス投与期間の短縮で対応されていた。しかし、IFX 投与を中止された症例はいなかった。Cameron らは、IFX 維持療法を行っている CD 患者の 23.1%が 2 次無効のため IFX 療法を中止したと報告しているが²¹⁾、2 次無効例の割合は本研究とほぼ同等であった。維持療法中の CD 患者においては、約 20%程度に 2 次無効を認める可能性が示唆された。

E. 結論

本邦における小児 IBD 診療を行っている施設にアンケートを送付し、日本での小児 CD 患者における IFX による治療の実態調査を行った。その結果、治療効果ならびに合併症の発生頻度は、欧米諸国の報告と比較し、ほぼ同等であった。IFX は小児 CD 患者の治療薬として比較的安全で効果が期待される治療薬であることがわかった。特にステロイド依存例もしくは抵抗例などに適応があると考えられた。

参考文献

1. Ishige T, Tomomasa T, Takebayashi T, et al. Inflammatory bowel disease in children: epidemiological analysis of the nationwide IBD registry in Japan. *J Gastroenterol*. 2010;45:911-7.
2. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991; 12:439-47.
3. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:1314-21.
4. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:1029-35.
5. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9.
6. Rutgeerts P, D'haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumors necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;117:761-9.
7. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-76.
8. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:201-11.
9. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128:1805-11.
10. Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr*. 2000;137:192-6.
11. Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A, et al. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3189-94.
12. Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, et al. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:833-8.
13. Cezard JP, Nouaili N, Talbotec C, et al. A prospective study of the efficacy and tolerance of a chimeric antibody to tumor necrosis factors (remicade) in severe pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36:632-6.
14. Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, et al. Response to infliximab is related to

disease duration in paediatric Crohn ' s disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18:425-31.

15. Hyams JS, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn ' s disease in children. Gastroenterology. 2007;132:863-73.
16. Wewer V, Riis L, Husby S, et al. Infliximab dependency in a national cohort of children with Crohn ' s disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;42:40-5.
17. Duricova D, Pedersen N, Lenicek M, et al. Infliximab dependency in children with Crohn ' s disease. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29:792-9.
18. Sinitsky DM, Lemberg DA, Leach ST, et al. Infliximab improves inflammation and anthropometric measures in pediatric Crohn ' s disease. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25:810-6.
19. Turner D, Mack D, Leleiko N, et al. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. Gastroenterology. 2010;138:2282-91.
20. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, et al. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. 2010;105:1430-6.
21. Cameron FL, Wilson ML, Basheer N, et al. Anti-TNF therapy for pediatric IBD: the Scottish national experience. Arch Dis Child. 2015;100:399-405.
22. de Bie CJ, Esher JC, de Ridder L. Antitumor necrosis factor treatment for pediatric inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel

Dis. 2012;18:981-98.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 細井賢二, 藤井徹, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明. 小児期発症炎症性腸疾患における治療選択と生物学的製剤の治療に関する全国調査. 第 6 回日本炎症性腸疾患研究会学術集会. 東京, 2014. 12. 14
2. 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. 名古屋, 2014. 4. 12
3. 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. 小児期発症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 14 回日本小児 IBD 研究会. 東京, 2014. 2. 2
4. Ohtsuka Y, Shimizu T, Tomomasa T, Tajiri H, Kunisaki R, Ishige T, Yamada H, Arai K, Yoden A, Ushijima U, Aomatsu T, Nagata S, Uchida K, Takeuchi K. Variation of treatment with biologics and immunomodulators for pediatric inflammatory bowel disease in Japan. 13th Asian and Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Tokyo, 2013.11.1

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし