

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）、タクロリムス（FK506）、シクロスポリン（CsA）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。本年度は UC を中心に IFX、FK506、CsA を中心とした免疫調節薬の治療状況と手術症例に対する術前投与薬の影響を検討した。その結果、小児 UC に対する IFX の有効性が短期的（8 週後）および長期的（1 年後）にも確認され、明らかな有害事象は小児においても認められなかった。次に、小児 UC に対する FK506、CsA の検討では、いずれの薬剤も短期的有効性は高かったが、再燃率が高く、内科的治療（third line therapy）や手術を要する症例が少なくなかった。小児 UC 手術例に対する術前投与薬剤の検討では、手術前のステロイド薬、免疫調節薬、生物学製剤の使用に関しては手術部位感染の発生には明らかな相関がないことが確認された。

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

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¹⁾。それゆえ、インフリキシマブ（IFX）、アダリムマブ（ADA）、タクロリムス（FK506）、シクロスポリン（CsA）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。本年度は小児潰瘍性大腸炎（UC）を中心に IFX、FK506、CsA を中心とした生物学的製剤、免

疫調節薬の治療状況ならびにその治療効果を評価するとともに手術症例を中心に検討した。

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、国内の小児科研修施設、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、FK506、CsAの使用状況、手術例数、膵炎合併例数を確認した。

2次調査はIFX、ADA、FK506、CsAで治療された、もしくは、手術を受けた小児UC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、投薬スケジュールおよびレジメン、各薬剤を使用する理由、各薬剤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、クローン病(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潰瘍性大腸炎活動指数(PUCAI)を用いた²⁾。

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

a) 小児UCに対するIFXの検討

症例数 36例、性別(男/女) 17/19例、年齢 13.1 ± 3.3歳、PUCAI(中央値) 47.5、導入理由(ステロイド依存/抵抗) 23/13例、手術歴(あり/なし/不明) 8/26/2例、IBD家族歴(2親等) 4例、生物学的製剤は全例IFXを用いた。

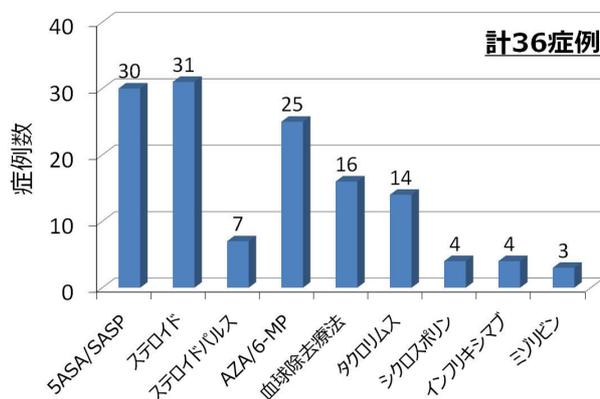


図1. IFX導入前の治療薬

治療効果判定は、IFX投与後8週と1年に行った。

8週後の短期的効果の結果は、

Complete responder 12 / 36例 (33.3%)

PUCAI低下 20 points and/or PUCAI < 10

Partial responder 7 / 36例 (19.4%)

PUCAI低下 20 points and PUCAI 10

Non-responder 13 / 36例 (36.1%)

投与回数 < 1 or 2回 > 効果なしと判定して中止

< 3回以上 > PUCAI低下 < 20 point

判定不能 4 / 36例 (11.1%) であった。

1年後の長期的効果の結果は、

寛解維持 7 / 10例 (33.3%)

再燃なし and PUCAI < 10

寛解維持失敗 3 / 10例 (19.4%)

再燃あり and/or PUCAI 10であった。

また、手術になった症例が11 / 36例 (30.6%) であった。

副反応・合併症を認めたものは、投与時反応(発疹、血圧低下(軽度)、頭痛・嘔気各1名)3例、帯状疱疹1例、急性巣状細菌性腎炎1例で27例には問題は認められなかった。

b) 小児UCに対するFK506、CsAの検討

一次調査症例数 (FK506 / CsA) 88 / 86例、

二次調査症例数 (FK506 / CsA) 56 / 45例、

2週後の短期的効果の結果は、

FK506 寛解 / 有効 / 無効 47.8 / 37.3 / 14.9%

CsA 寛解 / 有効 / 無効 15.6 / 55.6 / 28.9%

で、治療2週間後の寛解誘導率は、FK506が有意

に高かった(p<0.002)。

1年後の長期的効果の結果は、FK506 寛解/再燃治療中/手術:33.3 / 28.6 / 38.1 %
CsA 寛解/再燃治療中/手術 : 31.1 / 11.1 / 55.6 %
であった。

全体としては、CsA は、ステロイド抵抗性で重症度の高い症例に投与されていた。また、TAC, CsA いずれも短期的有効性は高かった。しかし、再燃率が高く、内科的治療 (third line therapy) や手術を要する症例が少なくなかった。副作用としては、TAC (56 例中) で低 Mg 血症(9 例)、振戦 (7 例) を、また、CsA (45 例中) では脳症・けいれん (4 例) を認めた。

c) 小児 UC 手術例に対する術前投与薬剤の検討

対象は、2000 年以降に手術治療を受けた 17 歳未満の潰瘍性大腸炎患者 139 例のうち、手術の記載が無かった 3 例を除く 136 例とした。

男児 77 例、女児 59 例、初発時年齢は中央値 12.0 (0.3-17.7) 歳、手術時年齢は中央値 14.1 (2.4-18.9) 歳、病悩期間は中央値 679(16-3611) 日、PUCAI は 45 (0-85)であった。

手術理由は、下表の通りであった。

手術理由	例数 重複あり	%
穿孔	4	3
大出血	16	11
中毒性巨大結腸	6	4
大腸癌	0	0
劇症型	4	3
成長障害	13	9
難治例	109	77
QOL 低下	33	23
薬剤副作用	17	12
腸管外合併症	2	1

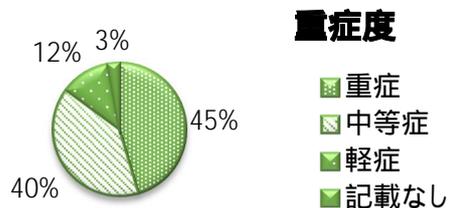


図 2. 手術例の重症度分類

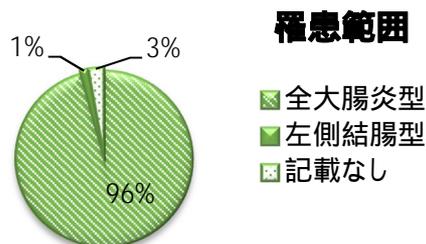


図 3. 手術例の罹患範囲

手術部位感染 (SSI) の発生頻度は、136 例中 36 例(26%)で、創感染 28 例、縫合不全 4 例、骨盤内膿瘍 14 例を認めた。

本検討の結果、SSI 発生頻度は、女児が男児に比して有意に多い、手術直前の CRP 値、および、手術 1 か月前の総プレドニゾロン量は、SSI 発生に關与する傾向がみられる、手術前 90 日以内、および、30 日以内の、免疫調節薬、生物学製剤の種類や、その有無と SSI 発生には相関関係を認めない、などのことが解った。

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 UC 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、中等症や重症例においては、TNF 製剤は有効であるとされている³⁻⁵⁾。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⁶⁻⁷⁾、長期的な有効性や安全性の検討は少ない。同様に、FK506 や CsA の有効性や安全性を検討した全国調査は今までなされていなかった。そこで、本邦の小児 UC 患者における

IFX、FK506、CsAの有効性と安全性を検証した。その結果、いずれの薬剤も小児 UC 患者に有用であることが確認された。特に、有効例はいずれも7割以上に認めており、好成績であった。ただし、寛解維持においては IFX は有効であったが、FK506、CsA は成人同様、十分な結果は得られなかった。一方、それらの薬剤は、手術時の SSI 発生に明らかな影響は与えないことが確認された。

本研究が、小児 IBD 患児に対する本邦初の全国的な後方視的研究であり、現在増加傾向にある小児 IBD 患者の新たな治療法の選択に貢献できるものと考えらる。

E. 結論

小児 UC に対する IFX の有効性が短期的(8週後)および長期的(1年後)にも確認された一方、明らかな有害事象は小児においても認められなかった。また、小児 UC に対する FK506 と CsA の寛解導入における有効性が確認されたが、中止後の再燃率が高いことも実証された。

小児 UC 手術例に対する術前投与薬剤の検討では、手術前のステロイド薬、免疫調節薬、生物学製剤の使用と SSI 発生には明らかな相関がないことが確認された。

以上より、本邦の小児 UC に対する薬物療法の効果や安全性が明らかになった一方、その適応や、術前投与薬剤の合併症に対する影響を明らかにすることが出来た。

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. Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133:423-432.

3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, et al. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1430-6.

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hosoi K, Ohtsuka Y, Fujii T, Kudo T, Matsunaga N, Tomomasa T, Tajiri H, Kunisaki R, Ishige T, Yamada H, Arai K, Yoden A, Ushijima K, Aomatsu T, Nagata S, Uchida K, Takeuchi K, Shimizu T. Treatment with infliximab for pediatric Crohn's disease: Nationwide survey of Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32: 114-119.
2. Fujii T, Sato M, Hosoi K, Ohbayashi N, Ikuse T, Jimbo K, Aoyagi Y, Kudo T, Ohtsuka Y, Shimizu T. Assessment of the Family

History of Patients with Ulcerative Colitis at a Single Center in Japan. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016; 63: 512-515.

3. Shouval DS, Biswas A, Kang YH, Griffith AE, Konnikova L, Mascanfroni ID, Redhu NS, Frei SM, Field M, Doty AL, Goldsmith JD, Bhan AK, Loizides A, Weiss B, Yerushalmi B, Yanagi T, Lui X, Quintana FJ, Muise AM, Klein C, Horwitz BH, Glover SC, Bousvaros A, Snapper SB. Interleukin 1 Mediates Intestinal Inflammation in Mice and Patients With Interleukin 10 Receptor Deficiency. Gastroenterol. 2016; 151:1100-1104
4. Yanagi T, Mizuochi T, Takaki Y, Eda K, Mitsuyama K, Ishimura M, Takada H, Shouval DS, Griffith AE, Snapper SB, Yamashita Y, Yamamoto K. Novel exonic mutation inducing aberrant splicing in the IL10RA gene and resulting in infantile-onset inflammatory bowel disease: a case report. BMC Gastroenterol. 2016; 28:online
5. 柳忠宏, 牛島高介. 免疫抑制治療患者から生まれた児へのワクチン接種. IBD Research. 2016; 10:175-179.

2. 学会発表

1. Hosoi K, Ohtsuka Y, Shimizu T, et al. The long-term effects and adverse events of infliximab therapy for pediatric Crohn's disease: Japanese national survey. The 5th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Montreal, Canada. 2016年10月8日
2. Hosoi K, Ohtsuka Y, Shimizu T, et al. The treatment with infliximab for pediatric Crohn's disease: Nationwide survey of Japan. The 4th Annual Meeting of Asia

Organization for Crohn's & Colitis. Kyoto, Japan. 2016年7月9日

3. Yanagi T, Ushijima K, Japanese working group of the national survey of treatments for pediatric IBD. The clinical relevance of tacrolimus for ulcerative colitis in children: a national survey of the treatments for pediatric inflammatory bowel disease in Japan. The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis. Kyoto International Conference Center, Kyoto 2016年7月7日
4. Uchida K, Inoue M, Otake K, Matsushita K, Nagano Y, Araki T, Ohtsuka Y, Tajiri H, Kunisaki R, Shimizu T, Kusunoki M. Surgical site infection after surgery for pediatric ulcerative colitis. 24th Congress of the Asian Association of Pediatric Surgeons. ヒルトン福岡シーホーク. 福岡 2016年5月25日
5. 内田恵一、井上幹大、大竹耕平、小池勇樹、松下航平、長野由佳、荒木俊光、大北喜基、川村幹雄、近藤哲、橋本清、小林美奈子、問山裕二、田中光司、井上靖浩、毛利靖彦、楠正人. 小児潰瘍性大腸炎手術における SSI 発生と術前投与薬の影響. 第116回日本外科学会定期学術集会. 大阪国際会議場. 大阪. 2016年4月15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