

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（平成 26 年度～平成 28 年度）

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。そこで小児期発症 IBD 患児における IFX、ADA、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。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、腸管ベーチェット（BD）59 人、分類不能型腸疾患（IBDU）85 人の発症が確認された。2 次調査では、さらに詳細な治療状況・成績をまとめた。その結果、IFX の小児 CD に対する効果は、寛解が 54.7%で有効性が確認されたものが 69.6%であった。しかし、32.0%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。小児 UC に対する IFX の有効性は短期的（8 週後）には 52.7%に確認され、明らかな有害事象は認められなかった。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 85.1%と 71.2%で高かったが、再燃率が高く、その後、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、生物学製剤などの使用に関し手術部位感染の発生に明らかな相関がないことが確認された。IBD 治療経過中に発症する膵炎は 1%前後に認められ、その原因の半数が薬剤性であることが解った。以上より、成人同様、小児 IBD 患者の治療薬として、IFX、ADA、FK506、CsA は、いずれ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。

共同研究者

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

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。そこで小児期発症 IBD 患児における 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。

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 使用症例数、手術例数、膵炎合併例数を確認した。

2 次調査は、1 次調査で確認された IFX、ADA、FK506、CsA 使用症例、手術症例、膵炎合併例を対象とし、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ア

ンケート調査を行った。親、兄弟や姉妹がかい潰瘍性大腸炎（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クローン病活動指数（PCDAI）および小児潰瘍性大腸炎活動指数（PUCAI）を用いた^{2,3)}。

（倫理面への配慮）

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 589 人に IFX、ADA、CsA、FK506 が投与された。CD 患者では IFX 284 人、ADA 34 人、FK506 15 人、CsA 4 人であった。また、UC 患者は IFX 77 人、ADA 1 人、FK506 88 人、CsA 86 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、膵炎合併率は 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、CsA、FK506 の使用状況

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

2 次調査

a) 小児 CD における IFX の効果

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)。

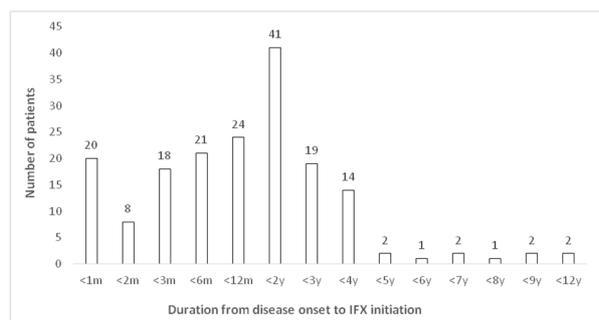


図 1 発症から IFX 初回投与までの期間

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

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

IFX 安全性

無効もしくは投与後反応などの合併症を示した症例は32.0%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5 IFX投与に対する合併症

b) 小児UCに対するIFXの検討

回答が得られた施設はで、IFXを用いて治療された小児UC患者総数は36人であった。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であった。IFX導入前の治療は、図2の通りである。

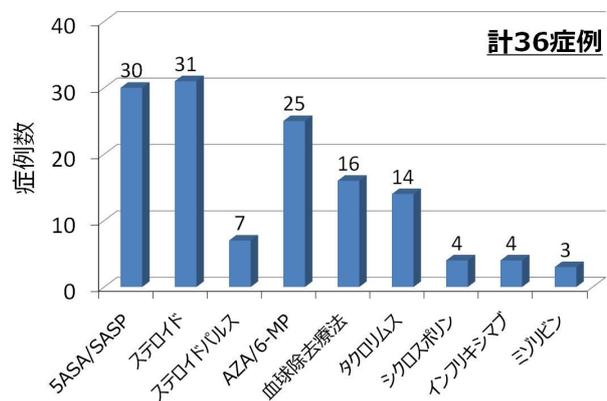


図2 IFX導入前の治療薬

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、(軽度)血圧低下、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。

c) 小児 UC に対する FK506、CsA の検討

回答が得られた施設で、FK506 / CsA を用いて治療された小児 UC 患者総数は下記の通りである。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、FK506、CsA いずれも短期的有効性は 85.1% / 71.2% と高かった。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、FK506 (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。

d) 小児 UC 手術例に対する術前投与薬剤の検討

2000年以降に手術治療を受けた17歳未満の患者数は CD 90例(10.6%)、UC 200例(13.2%)であった。そのうち、回答が得られ UC で手術歴の記載が無かった3例を除く136例を対象とした。

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、表6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

表6 手術理由

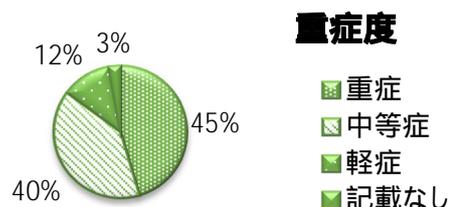


図3 手術例の重症度分類

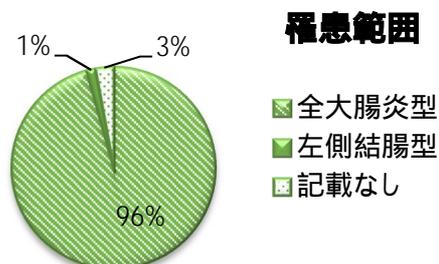


図4 手術例の罹患範囲

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(但し、いずれも有意差なし)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。

e) 小児 IBD 治療経過中に発症した膵炎

回答が得られた施設で、膵炎発症 IBD 患者は 34 名、うち UC 男:女=12:11 名、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。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。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、原因薬剤としては AZA:50%、5ASA:41.7%で大半が占められた。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。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。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。

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、同様に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¹⁰⁻¹⁴⁾、長期的な有効性や安全性の検討は少ない。そこで、本

邦初となる、小児 IBD 患者における IFX、FK506、CsA の有効性と安全性および 2 次無効例などを中心に検証した。

・小児 CD における IFX

CD における 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¹⁰⁾。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 年間に及び 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¹⁰⁾。また、重症感染症を 5.5%に認めている。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¹⁴⁾。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。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。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。

・小児UCに対するIFX、FK506、CsA

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ず、再燃を認める例が多かった。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。

・小児IBD治療経過中に発症した膵炎

今回のアンケート調査結果から、小児UCおよびCDとも1.3~1.4%程度に膵炎の合併が認められた。全例が軽症例であったが、治療導入時や再燃時に発症しやすい傾向があった。原因として薬剤性が半数を占めていることに留意する必要があると考えられた。

本研究は、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れる。

E. 結論

以上より、成人同様、IFX、ADA、FK506、CsAは、小児IBD患者の治療薬として、いずれも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、ほぼ同等であり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. 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.
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, 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, et al. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1430-6.
 14. 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.
- F. 健康危険情報**
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.
 6. 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*. 2015; 57: 113-8.
 7. Suzuki M, Sai JK, Shimizu T. Acute pancreatitis in children and adolescents.

World J Gastrointest Pathophysiol 2014; 5: 416-26.

8. 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* 2014; 56: 873-83.
9. 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* 2014; 44: 1273-6.

2. 学会発表

1. Hosoi K, Ohtsuka Y, Oka I, Arai N, Sato M, Kyodo R, Miyata E, Matsumura S, Obayashi N, Jimbo K, Ikuse T, Aoyagi Y, Fujii T, Kudo T, Niiijima S, Shimizu T. 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, Oka I, Arai N, Sato M, Kyodo R, Miyata E, Matsumura S, Obayashi N, Jimbo K, Ikuse T, Aoyagi Y, Fujii T, Kudo T, Shimizu T. 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
6. Yanagi T, Ushijima K, The clinical relevance of tacrolimus for ulcerative colitis in children: a national survey of the treatments for pediatric inflammatory bowel disease in Japan The 2nd Japan-Taiwan-Korea Joint Meeting of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Century Tower South Hall #801, Juntendo University School of Medicine, Tokyo. 2015年11月28日
7. Hosoi K, Kudo T, Jimbo K, Obayashi N, Aoyagi Y, Fujii T, Ohtsuka Y, Shimizu T. Galectin-9 is overexpressed in the intestinal mucosa of pediatric crohn's disease. The 3rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and ColitisChina World Hotel, 北京、中国. 2015年6月18日
8. Hosoi K, Kudo T, Obayashi N, Ikuse T, Jimbo K, Aoyagi Y, Fujii T, Ohtsuka Y, Shimizu

- T. Increased expression of interleukin-26 in the mucosa of pediatric inflammatory bowel disease. The 11th Congress of the Asian Society for Pediatric Research & the 118th Annual Meeting of the Japan Pediatric Society, 大阪国際会議場、大阪. 2015年4月15日
9. 細井賢二, 工藤孝広, 佐藤真教, 宮田恵理, 松村成一, 大林奈穂, 幾瀬圭, 神保圭佑, 青柳陽, 藤井徹, 大塚宜一, 清水俊明. Tacrolimus 療法を要した幼児期発症の難治性炎症性腸疾患の検討. 第15回日本小児IBD研究会, 大阪. 北浜フォーラム、大阪. 2015年2月8日
 10. 新井勝大, 国崎玲子, 角田文彦, 村越孝次, 鍵本聖一, 柳忠宏, 石毛崇, 清水俊明, 岩間達, 井上幹大, 中山佳子, 青松友槻, 望月貴博, 河島尚志, 熊谷秀規, 田尻仁, 岩田直美, 清水泰岳. 日本小児炎症性腸疾患レジストリ研究報告2014. 第15回日本小児IBD研究会 北浜フォーラム、大阪. 2015年2月8日
 11. 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
 12. 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, 内田恵一, 井上幹大, 大竹耕平, 小池勇樹, 楠正人. 小児潰瘍性大腸炎手術における術前投与薬剤の手術部位感染への影響(全国調査より). 第41回日本小児栄養消化器肝臓学会. 東京ステーションコンファレンス、東京. 2014年10月12日
 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. 東京ステーションコンファ
 レンス、東京. 2014年10月12日
 14. 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. 東京ステーションコンファレンス、東京. 2014年10月12日
 15. 青松友槻, 余田篤, 玉井浩. 小児期発症炎症性腸疾患における最新治療の実施状況に関する全国調査. 第41回日本小児栄養消化器肝臓学会. 東京ステーション. 2014年10月12日
 16. Yanagi T, Ushijima K, Shimizu T, Tomomasa T, Tajiri H, Kunisaki R, Ishige T, Yamada H, Arai K, Ohtsuka Y, Yoden A, Aomatsu T, Nagata S, Uchida K, Kazuo T. The clinical relevance of tacrolimus for ulcerative colitis in children: a national survey of the treatments for pediatric inflammatory bowel disease in Japan. PiBD2014. De Doelen Congress Centre, Rotterdam, the Netherlands. 2014年9月10日
 17. 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. 名古屋国際会議場、愛知. 2014年4月12日
 18. 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. 名古屋国際会議場、愛知. 2014年4月13日
 19. 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．名古屋国際会議場、愛知．2014年4月
13日

20. 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．ベルサール八重洲、東京．2014年2月2日

3. 社会活動

1. 柳 忠宏（飯塚病院）．北九州市立八幡病院小児科勉強会．北九州市立八幡病院．2016年11月4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