

## IBD の特殊系（小児）統括

研究分担者 清水俊明 順天堂大学小児科 教授

### 研究要旨：

本研究では、本邦における超早期発症型炎症性腸疾患（VE0-IBD）の実態解明と診断基準の作成、小児期発症炎症性腸疾患患者の理想的なトランジションを目指しての 2 課題につき、それぞれ新井グループリーダーおよび熊谷グループリーダーのもと検討を行った。

VE0-IBD の研究では、全国調査とレジストリ研究により、本邦における VE0-IBD 患者の実態と特徴を明らかにしていくとともに、VE0-IBD の診断アルゴリズムを作成し、monogenic IBD 診療のための遺伝子診断体制の確立を目指した。またトランジションの研究では、小児期発症 IBD 患者のトランジションにおける成人診療科側の問題点や課題を明らかにして、より良い治療と管理が継続されるような体制を構築することを目的とし、成人診療科及び小児の消化器疾患診療施設に対してアンケート調査を行い、その結果を踏まえてマニュアルを作成していく。

### 共同研究者

新井勝大（国立成育医療研究センター消化器科）

VE0-IBD 研究グループリーダー

熊谷秀規（自治医科大学小児科）

トランジション研究グループリーダー

### B. 研究方法

VE0-IBD 研究の方法として、まず全国の小児 IBD 診療施設を対象としたアンケート調査（一次調査、二次調査）の結果をまとめ、本邦の VE0-IBD の疫学的実態を解明する。その後の詳細調査の準備を行う一方で、VE0-IBD の診断基準についての検討を進める。また原発性免疫不全症を含む多彩な疾患を含む monogenic IBD の診断を可能とするための診断アルゴリズムを作成するとともに、そのアルゴリズムにのっとった診療を可能にするための遺伝子診断体制を構築する。

トランジション研究の方法として、まず小児期発症 IBD 患者のトランジションが実際どのように内科や外科で行われているのかの現状をアンケート調査を行い把握する。次に日本小児栄養消化器肝臓学会で作成した手引書について成人領域の先生方からのご意見をお伺いする。アンケート調査からわかったわが国における IBD 患児のトランジションの現状から、海外の現状も参考にしながら理想的なトランジションのマニュアルの作成に着手する。また、小児期発症 IBD 患者のトラ

### A. 研究目的

近年、本邦においても報告数が増えている VE0-IBD は、診断の複雑さと、治療抵抗性から、その実態の解明とともに、本邦の実情にあった診断基準の作成、さらには診療ガイドラインの作成が待たれるところである。そこで、本邦の VE0-IBD の疫学的実態ならびに特徴を明らかにするとともに、診断基準の作成を行う。

小児医療の進歩により「移行期患者」が増加している。他方、小児医療では、成人の病態への適切な医療や成人に適した医育環境を提供できないのが実情である。そこで、小児期発症の IBD 患者が成人になっても十分な治療、管理が継続できる体制を構築する。

ンジションの現状と課題について、小児 IBD 診療医に対するアンケート調査を行い、成人領域でのアンケート結果と比較して問題点を明らかにし、より理想的なマニュアルの作成を行っていく。さらに実際に作成したマニュアルを使用し、その有用性を検証しながら修正を加え完成させていく。(倫理面への配慮)

本研究は、参加施設の倫理委員会の承認を得て実施する。

本研究では、通常診療で得られるデータを用いるが、被験者氏名は記号により匿名化(連結可能匿名化)して取扱い、同意書等を取り扱う際も、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。なお、研究結果を公表する際も被験者を特定できる情報は使用しないので、被験者のプライバシーは保護される。

遺伝子検査及びアンケート調査項目等、研究にあたっては順天堂大学医学部の倫理委員会で承認を得て実施する。

### C. 研究結果

VEO-IBD の全国調査を行い、一次調査では、全国 630 施設の 581 施設(92.2%)から回答を得て、2011 年 4 月から 2016 年 12 月までに、全国で 193 例が VEO-IBD と診断されていることが明らかになった(図 1)。そのうち 24 例(12.4%)は原発性免疫不全症関連腸炎と診断されており、同疾患の評価がされていない患者も考慮すると、VEO-IBD のなかに単一遺伝子以上による原発性免疫不全症患者が一定数含まれることが明らかとなった。また、二次調査では、193 例中 164 例についての診断のために行った検査についての情報を収集し、VEO-IBD における小腸画像評価の難しさと、遺伝子検査の実施検査の少なさが明らかとなった。

### 2011年以降に診断された6歳未満発症IBD症例



図 1 超早期発症型炎症性腸疾患 (VEO-IBD) の全国調査

さらに原発性免疫不全症を含む多彩な疾患を含む VEO-IBD の診断を可能とするための診断アルゴリズムを作成した(図 2)。日本免疫不全・自己炎症学会との連携のもと保険診療での IBD 遺伝子パネルによる 20 遺伝子のスクリーニング検査が可能となった。また研究ベースでは、同学会との連携のもと、400 遺伝子までのパネル解析実施の道筋がたてられた。

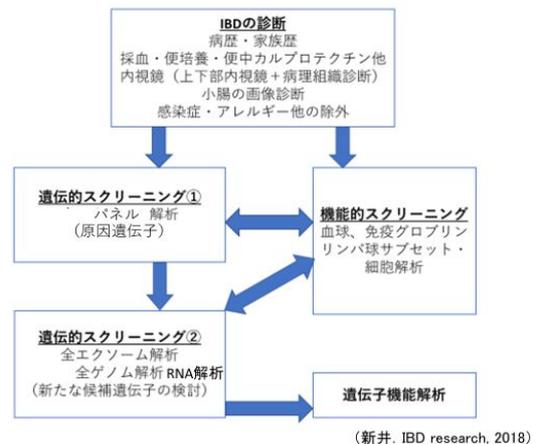


図 2 VEO-IBD の診断アルゴリズム

また、上記パネル検査で診断がつかない患者における新規候補遺伝子・バリエーションを検討するにあたり、これまで行われてきた全エクソーム解析で診断できない患者を診断につなげるための全ゲノム解析や RNA 解析を行うための体制づくりが進み、小児 IBD 診療 11 施設での多施設共同研究としての「遺伝子異常に伴う IBD の病態解明・鑑別診断技術の確立を目指した遺伝学的解析ならびにバイオバンク研究」(成育医療研究開発費 2019A-3)を始動させた(図 3)。

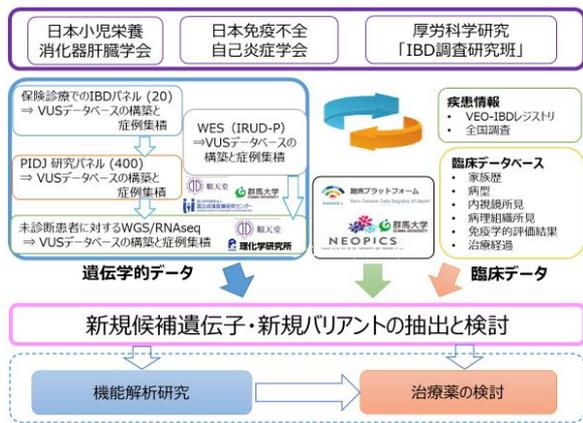


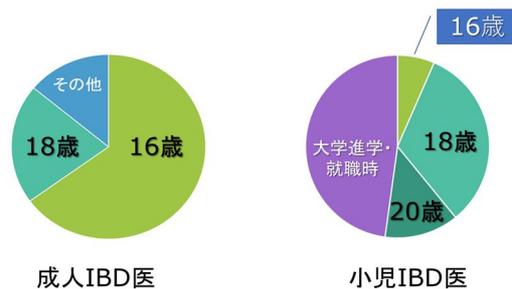
図3 Monogenic IBDの遺伝学的解析ならびにバイオバンク研究

「成人移行期小児炎症性腸疾患患者の自立支援のための手引書」が、日本小児栄養消化器肝臓学会のホームページ、および小児慢性特定疾患情報センターのホームページで公開され、第44回日本小児栄養消化器肝臓学会や第8回日本炎症性腸疾患学会でも紹介した。

理想的なトランジションの形を問う質問では、成人消化器病医の94%が、ある時点で完全にトランスファー（転科）するのが良いとしたのに対し、そのように回答した小児消化器病医は34%で、55%は併設期間を設けて段階的に転科するのがよいとした。また、転科のタイミングを問う質問では、成人消化器病医の65%が16歳と答えたのに対し、小児消化器病医は10%に留まり、18歳との回答が41%を占めた（図4）。小児診療科から患者を引き継ぐことに対しては、73%の成人消化器病医が多かれ少なかれ「ためらいがある」と回答し、他方、成人消化器病医への患者紹介において、51%の小児消化器病医がなんらかの困った事例を経験したと回答した（患者を紹介したものの再び小児科に戻ってきた：17%、成人消化器科での患者のフォローが不規則あるいは途絶えた：21%）。患者の自立とヘルスリテラシーに関する領域やトランジションの障壁に関する領域において、成人と小児の消化器病医へ行った同一の質問項目では、それぞれ双方の見解や認識・態度に大きな差異は見られなかったが、押しなべて小児消化器病医のほうが、トランジションをより重要な課題として位

置付けている傾向がみられた。

トランジションの障壁として挙げられている適切な診療情報の伝達を遂行する目的で図5に示すチェックリストを作成した。



Kumagai, Shimizu, et al. Pediatr Int, 2019.

図4 理想的～重要な転科のタイミングは？

炎症性腸疾患トランジションチェックリスト

患者さんについて

- 氏名 \_\_\_\_\_ ID \_\_\_\_\_ 生年月日 \_\_\_\_\_ 性別 \_\_\_\_\_
- 発症年齢（時期）： \_\_\_\_\_ 歳 \_\_\_\_\_ か月（\_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月）
- 診断年齢（時期）： \_\_\_\_\_ 歳 \_\_\_\_\_ か月（\_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月）
- 現在の年齢： \_\_\_\_\_ 歳 \_\_\_\_\_ か月

診断について

潰瘍性大腸炎： 全大腸炎型 ・ 左側大腸炎型 ・ 直腸炎型

クローン病： 小腸型 ・ 小腸大腸型 ・ 大腸型

肛門病変 なし ・ あり（痔瘻、肛門周囲膿瘍、皮垂、その他）

IBD-U： 罹患範囲： 胃十二指腸 ・ 小腸 ・ 大腸 ・ 肛門病変（ \_\_\_\_\_ ）

現在の病状について

- 症状： 腹痛 あり ・ なし 夜間排便： あり ・ なし
- 排便： \_\_\_\_\_ 日に \_\_\_\_\_ 回 ・ 硬 / 普通 / 軟 / 泥 / 水様
- 血便： なし ・ あり（少量 / 多量）
- 重症度（UC）： 軽症 ・ 中等症 ・ 重症
- IOBD（CD）： \_\_\_\_\_ 点
- 血液検査： WBC \_\_\_\_\_ / $\mu$ L, CRP \_\_\_\_\_ mg/dL, ESR \_\_\_\_\_ mm/h
- 便検査： 便潜血 \_\_\_\_\_ ng/mL, 便中カルプロテクチン \_\_\_\_\_  $\mu$ g/g
- 最終内視鏡： 日付： \_\_\_\_\_ 所見： \_\_\_\_\_

現在の治療について

- 経口5-ASA なし ・ あり  
 ☆ (ベンタサ ・ アサコール ・ リアルダ) \_\_\_\_\_ mg/日
- 注腸・座薬5-ASA なし ・ あり ( \_\_\_\_\_ mg/日)
- 注腸PSL なし ・ あり ( \_\_\_\_\_ mg/日)
- 経口PSL なし ・ あり ( \_\_\_\_\_ mg/日)
- 経口BUD なし ・ あり ( \_\_\_\_\_ mg/日)
- 注腸BUDなし ・ あり ( \_\_\_\_\_ mg/日)
- PSL投与総量 \_\_\_\_\_ mg

・ 免疫調節薬 なし ・ あり  
 AZA \_\_\_\_\_mg/日 または 6-MP \_\_\_\_\_mg/日  
 ・ 生物学的製剤 なし ・ あり  
 IFX ・ ADA ・ GLM ・ UST ・ VDZ ・ TOF ・ その他 ( \_\_\_\_\_ )  
 \_\_\_\_\_mg × \_\_\_\_\_週毎  
 ・ 栄養療法 なし ・ あり  
 エレンタール ・ その他 ( \_\_\_\_\_ ) \_\_\_\_\_kcal/日  
 ・ 手術歴 なし ・ あり ( \_\_\_\_\_ )  
 経過について  
 ・ 再燃回数: \_\_\_\_\_回 (最近の再燃: \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月)  
 ・ その他: ( \_\_\_\_\_ )  
 合併症 (例: 発達障害、PSC など)

トランスファーの理由

・ 理由: 進学(就職) ・ 転居 ・ 本人の希望 ・ 年齢 ・ 加療目的  
 その他 ( \_\_\_\_\_ )

トランスファーについてのIC内容とその受け入れ状態

・ IC内容: \_\_\_\_\_  
 ・ 受け入れ状態: 良い ・ 概ね良い ・ 少し悪い ・ 悪い  
 (良くない理由: \_\_\_\_\_ )  
 家族背景 (例: 父親医師、2回に1回は母親のみの来院など)  
 ・ 特記すべき事項: \_\_\_\_\_  
 その他申し送り事項

チェック項目

- 患者が自身の疾患名、疾患概要について理解している。
- 合併症 (消化管合併症、腸管外合併症、癌化リスク) について理解している。
- 自分の疾患経過、手術歴などを把握できている。
- 治療薬の名前、作用、副作用、必要性について理解できている。
- 内服薬などを自己管理できる。
- 栄養や食事内容、規則正しい生活について理解できている。
- 外来診療を一人で受けることができる。
- 自分の腹痛、下痢、血便などの腹部症状についての質問に答えられる。
- 不安、恐怖、心配事などについてスタッフに相談できる。
- 医療費の経済支援、公的助成や医療保険について理解できている。

図5 炎症性腸疾患トランジションチェックリスト

D. 考察

平成30年度に保険承認となった原発性免疫不全症を対象とした遺伝子検査の中に「IBDパネル」が含まれたことで、monogenic IBDが疑われたVEO-IBDを中心とした患者の遺伝子検査が通常診療の中で実施可能となったことの意義は大きい。実際に、骨髄移植が根治につながる可能性もあるXIAP欠損症の確定診断症例も確認されており、今後、この検査をより適正に用いることが、VEO-IBD患者の診断と予後の改善に寄与すると思われた。

今後、研究ベースでの免疫不全・自己炎症関連遺伝子の解析や、難病プラットフォームの使用が推進されることで、より多くのVEO/monogenic IBD患者の診断が進むことが期待されるが、実際には未診断症例に対する新規候補遺伝子ならびに病態の検討が重要となってくる。それに応えるべく、全ゲノム解析、RNA解析までを小児IBDの主要診療施設の連携の中で実施できる体制がととのったことの意義は大きい。

い。遺伝性のIBDには人種差もあり、本邦のmonogenic IBD疑い患者の病態と遺伝子の解析を行うなかで、本邦から新たなmonogenic IBD情報が発信されることも期待したい。

成人診療科と小児診療科を対象としたアンケート調査の結果を比較すると、患者の自立に向けた理解や態度や保護者の理解や態度、トランジションの障壁に関する各項目で大きな乖離はなかった。一方、最終的にトランスファー(転科)をする年齢や、その運用方法においては、認識の差が顕著であった。今後、こうした乖離を埋めていく作業が必要であり、作成中のマニュアルでは、その辺の配慮も取り入れることが求められると思われる。

E. 結論

VEO-IBD研究の実態調査から、原発性免疫不全症関連腸炎の患者が一定数存在することが判明し、その診断方法の確立が成人症例を含めて重要になってくると思われた。確定診断が難しいmonogenic IBDを含むVEO-IBDの診断アルゴリズムが作成され、保険診療によるIBD遺伝子パネルの実施も可能となった。今後、そこで診断のつかない患者に対する更なる疾患の絞り込みと、新規候補遺伝子やバリエーションを検討する研究の体制づくりと研究の推進を進める必要があると考えられた。

トランジションについては、その実態を明らかにし、十分な対応策を立てていくことが急務と考えられた。成人診療科と小児診療科を対象としたアンケート調査の結果から、両者の連携を強め、診療情報提供書に過不足ない内容を記載することが求められた。また、患者と家族に対しては、患者の自立に向けた早期からの教育が重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Uchida K, Nakajima A, Ushijima K, Ida S, Seki Y, Kakuta F, Abukawa D, Tsukahara H, Maisawa SI, Inoue M, Araki T, Umeno J, Matsumoto T, Taguchi T. Pediatric-onset Chronic Nonspecific Multiple Ulcers of Small Intestine: A Nationwide Survey and Genetic Study in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:565-568
2. Nakazawa Y, Kawai T, Arai K, Tamura E, Uchiyama T, Onodera M: Fecal Calprotectin Rise in Chronic Granulomatous Disease-Associated Colitis. *J Clin Immunol.* 2017 ;37:741-743.
3. Ishige T, Tomomasa T, Tajiri H, Yoden A; Japanese Study Group for Pediatric Crohn's Disease : Japanese physicians' attitudes towards enteral nutrition treatment for pediatric patients with Crohn's disease: a questionnaire survey. *Intest Res.* 2017;15:345-351
4. Uchida K, Ohtsuka Y, Yoden A, Tajiri H, Kimura H, Isihige T, Yamada H, Arai K, Tomomasa T, Ushijima K, Aomatsu T, Nagata S, Otake K, Matsushita K, Inoue M, Kudo T, Hosoi K, Takeuchi K, Shimizu T: Immunosuppressive medication is not associated with surgical site infection after surgery for intractable ulcerative colitis in children. *Intractable Rare Dis Res.* 2017;6:106-113.
5. Sato M, Shoda T, Shimizu H, Orihara K, Futamura K, Matsuda A, Yamada Y, Irie R, Yoshioka T, Shimizu T, Ohya Y, Nomura I, Matsumoto K, Arai K: Gene Expression Patterns in Distinct Endoscopic Findings for Eosinophilic Gastritis in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:1639-1649.
6. Shimizu H, Arai K, Tang J, Hosoi K, Funayama R: 5-Aminosalicylate intolerance causing exacerbation in pediatric ulcerative colitis. *Pediatr Int.* 2017;59:583-587.
7. Hosoi K, Arai K, Matsuoka K, Shimizu H, Kamei K, Nakazawa A, Shimizu T, Tang J, Ito S: Prolonged Tacrolimus Use for Pediatric Gastrointestinal Disorder - A Double-edged Sword?. *Pediatr Int.* 2017;59:588-592.
8. Umeno J, Esaki M, Hirano A, Fuyuno Y, Ohmiya N, Yasukawa S, Hirai F, Kochi S, Kurahara K, Yanai S, Uchida K, Hosomi S, Watanabe K, Hosoe N, Ogata H, Hisamatsu T, Nagayama M, Yamamoto H, Abukawa D, Kakuta F, Onodera K, Matsui T, Hibi T, Yao T, Kitazono T, Matsumoto T; CEAS study group : Clinical features of chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene: a new entity clinically distinct from Crohn's disease. *J Gastroentero.* 2018; 53:907-915
9. 熊谷秀規, 秋山卓士, 虻川大樹, 位田忍, 乾あやの, 工藤孝広, 窪田満 : 成人移行期小児炎症性疾患患者の自立支援のための手引書 : 成人診療科へのスムーズな移行のために. *日小児栄消肝会誌* 32; 15-27, 2018.
10. 新井勝大 : 【IBDの類縁疾患を知り、鑑別する!】 原発性免疫不全症に伴う腸炎. *IBD Research* 2018 ; 12 ( 2 ) 104-111
11. Kumagai H, Kudo T, Uchida K, Kunisaki R, Sugita A, Ohtsuka Y, Arai K, Kubota M, Tajiri H, Suzuki Y, Shimizu T. Adult Gastroenterologists' Views on Transitional Care: Results from a Survey. *Pediatr Int.* 2019; 61:817-822.
12. Tajiri H, Arai K, Kagimoto S, Kunisaki R, Hida N, Sato N, Yamada H, Nagano M,

- Susuta Y, Ozaki K, Kondo K, Hibi T. Infliximab for pediatric patients with ulcerative colitis: a phase 3, open-label, uncontrolled, multicenter trial in Japan. *BMC Pediatr.* 2019;19:351.
13. Nambu R, Hagiwara SI, Kakuta F, Hara T, Shimizu H, Abukawa D, Iwama I, Kagimoto S, Arai K. Current role of colonoscopy in infants and young children: a multicenter study. *BMC Gastroenterol.* 2019;19:149.
  14. Tsuchida N, Kirino Y, Soejima Y, Onodera M, Arai K, Tamura E, Ishikawa T, Kawai T, Uchiyama T, Nomura S, Kobayashi D, Taguri M, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Nakajima H, Miyatake S, Matsumoto N: Haploinsufficiency of A20 caused by a novel nonsense variant or entire deletion of TNFAIP3 is clinically distinct from Behçet's disease. *Arthritis Res Ther.* 2019;21:137
  15. Koike Y, Uchida K, Inoue M, Matsushita K, Okita Y, Toiyama Y, Araki T, Kusunoki M: Predictors for Pouchitis After Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Pediatric-Onset Ulcerative Colitis. *J Surg Res.* 2019;238:72-78
  16. Koike Y, Uchida K, Inoue M, Nagano Y, Kondo S, Matsushita K, Okita Y, Toiyama Y, Araki T, Kusunoki M: Early First Episode of Pouchitis After Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Pediatric Ulcerative Colitis Is a Risk Factor for Development of Chronic Pouchitis. *J Pediatr Surg.* 2019;54:1788-1793
  17. Takeuchi I, Kaburaki Y, Arai K, Shimizu H, Hirano Y, Nagata S, Shimizu T. Infliximab for Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Tertiary Center Experience in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Aug 19. [Epub ahead of print]
  18. Yanagi T, Ushijima K, Koga H, Tomomasa T, Tajiri H, Kunisaki R, Isihige T, Yamada H, Arai K, Yoden A, Aomatsu T, Nagata S, Uchida K, Ohtsuka Y, Shimizu T. Tacrolimus for ulcerative colitis in children: a multicenter survey in Japan. *Intest Res.* 2019 Aug 31. [Epub ahead of print]
  19. Iwama I, Shimizu H, Nambu R, Okuhira T, Kakuta F, Tachibana N, Abe N, Honma H, Kudo T, Nakayama Y. Efficacy and safety of a capsule endoscope delivery device in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Aug 27. [Epub ahead of print]
  20. Mizuochi T, Arai K, Kudo T, Nambu R, Tajiri H, Aomatsu T, Abe N, Kakiuchi T, Hashimoto K, Sogo T, Takahashi M, Etani Y, Takaki Y, Konishi K, Ishihara J, Obara H, Kakuma T, Kurei S, Yamashita Y, Mitsuyama K: Antibodies to Crohn's Disease Peptide 353 as a Diagnostic Marker for Pediatric Crohn's Disease: A Prospective Multicenter Study in Japan. *J Gastroenterol.* 2020 Jan 24 [Online ahead of print]
  21. 虻川大樹, 青松友槻, 井上幹大, 岩間達, 熊谷秀規, 清水泰岳, 神保圭祐, 南部隆亮, 水落建輝, 内田恵一, 国崎玲子, 石毛崇, 福岡智哉, 新井勝大, 清水俊明, 田尻仁. 小児潰瘍性大腸炎治療指針 (2019年). *日小児栄消肝会誌* 33; 110-127, 2019.
  22. 新井勝大, 工藤孝広, 熊谷秀規, 齋藤武, 清水泰岳, 高橋美智子, 立花奈緒, 南部隆亮, 内田恵一, 国崎玲子, 石毛崇, 福岡智哉, 虻川大樹, 清水俊明, 田尻仁. 小児クローン病治療指針 (2019年). *日小児栄消*

肝会誌 33; 90-109, 2019.

## 2. 学会発表

1. Shimizu H, Arai K, Takeuchi I, Takahashi T, Asahara T, Tsuji H, Matsumoto S, Yamashiro Y: Anaerobic Preparation Method of Solutions for Fecal Microbiota Transplantation is not Superior to Conventional Aerobic Method. ADVANCES in INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, Orlando, Florida, USA, 2017.11.10
2. Uchida K, Matsushita K, Inoue M, Koike Y, Nagano Y, Otake K, Uratani R, Yamamoto A, Kondo S, Fujikawa H, Yoshiyama S, Hiro J, Toiyama Y, Araki T, Kusunoki M: Clinical characteristics and surgical outcome of pediatric, adult, elderly patients with ulcerative colitis who underwent surgery in a single center. 4th International Symposium on Pediatric Inflammatory Bowel Disease, Barcelona, Spain, 2017.9.14
3. Arai K, Takeuchi I, Kawai T, Oka I, Hirano Y, Funayama R, Onodera M, Hata K, Shimizu H: Characteristics of very early onset-inflammatory bowel disease: a single center experience using a phenotypic classification. 4th International Symposium on Pediatric Inflammatory Bowel Disease, Barcelona, Spain, 2017.9.14
4. Takeuchi I, Shimizu H, Oka I, Hirano Y, Arai K: Inflammatory Bowel Disease in Children with Special Health Care Needs. 4th International Symposium on Pediatric Inflammatory Bowel Disease, Barcelona, Spain, 2017.9.14
5. Funayama R, Takeuchi I, Oka I, Shimizu H, Yamaoka K, Nomura S, Hirano Y, Arai K: Hypozincemia in children with IBD - a single center retrospective study -. 4th International Symposium on Pediatric Inflammatory Bowel Disease, Barcelona, Spain, 2017.9.14
6. Arai K: Is Nutritional Therapy Still Important in the Biologic Era?. The 5th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, Korea, 2017.6.17
7. Hirano Y, Shimizu H, Oka I, Takeuchi I, Funayama R, Arai K: Psychological Approach to Children with IBD: A Single Center Experience. The 5th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, Korea, 2017.6.17
8. Oka I, Funayama R, Takeuchi I, Shimizu H, Shimizu T, Arai K: Predictors of Small Intestine Transit Time of Video Capsule Endoscopy in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease. The 5th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, Korea, 2017.6.17
9. Kudo T, Aoyagi Y, Tokita K, Yoshimura R, Oka I, Kyodo R, Sato M, Miyata E, Hosoi K, Matsumura S, Obayashi N, Ikuse T, Jimbo K, Ohtsuka Y, Shimizu T, Arai N: Fifteen cases of pediatric Crohn's disease with anal fistula in single center in Japan. The 5th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, Korea, 2017.6.17
10. Hosoi K, Kudo T, Tokita K, Oka I, Yoshimura R, Arai N, Sato M, Kyodo R, Miyata E, Matsumura S, Obayashi N, Jimbo K, Ikuse T, Aoyagi Y, Ohtsuka Y, Shimizu T: Characteristics of very early onset IBD at a single center in Japan. The 5th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, Korea,

- 2017.6.17
11. Arai K, Takeuchi I, Kaburaki Y, Shimizu H, Oka I, Nagata S: Infliximab therapy in very early onset inflammatory bowel disease: experience in Japanese children's Hospital. The 50<sup>th</sup> Annual Congress of ESPGHAN, Prague, Czech Republic, 2017.5.12
  12. 熊谷秀規ほか. 成人移行期小児炎症性腸疾患患者自立支援のための手引書. 第44回日本小児栄養消化器肝臓学会. 福岡. 2017.10.
  13. 熊谷秀規. IBD診療における小児から成人へのトランジション. 第8回日本炎症性腸疾患学会. 東京. 2017.12.
  14. 新井勝大: 小児クローン病診療における栄養療法の位置づけと問題点. 第21回日本病態栄養学会年次学術集会, 京都, 2018.1.14
  15. 清水泰岳, 時田万英, 竹内一朗, 新井勝大: 肛門病変を伴う難治性超早期発症型炎症性腸疾患の1女児例. 第2階 Pediatric IBD Case Conference, 東京, 2017.12.16
  16. 清水泰岳: 「IBD-スペシャルシチュエーションにおける対処法」ワクチン接種の考え方と注意点. 日本炎症性腸疾患学会(JSIBD)教育セミナー2017, 東京, 2017.12.2
  17. 竹内一朗, 右田王介, 河合利尚, 清水泰岳, 時田万英, 田村英一郎, 小野寺雅史, 秦健一郎, 新井勝大: 小児期発症難治性クローン病として加療中に、全エクソーム解析でX I A P欠損症の診断に至った3例. 第8回日本炎症性腸疾患学会学術集会, 東京, 2017.12.1
  18. 細井賢二, 工藤孝広, 新井勝大, 清水泰岳, 大塚宜一, 内田恵一, 田尻仁, 鈴木康夫, 清水俊明: 本邦における超早期発症型炎症性腸疾患の疫学的全国調査. 第8回日本炎症性腸疾患学会学術集会, 東京, 2017.12.1
  19. 新井勝大: 超早期発症型炎症性腸疾患に対する生物学的製剤治療. 第44回日本小児栄養消化器肝臓学会, 福岡, 2017.10.22
  20. 内田恵一: E0IBD への外科的アプローチ. 第44回日本小児栄養消化器肝臓学会, 福岡, 2017.10.22
  21. 清水泰岳, 竹内一朗, 丘逸宏, 新井勝大: 成育医療研究センターにおける小児潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブの長期成績. 第44回日本小児栄養消化器肝臓学会, 福岡, 2017.10.22
  22. 細井賢二, 工藤孝広, 時田万英, 新井喜康, 佐藤真教, 京戸玲子, 宮田恵理, 神保圭佑, 幾瀬圭, 青柳陽, 大塚宜一, 清水俊明: 当院におけるvery early-onset IBD患者10例の検討. 第44回日本小児栄養消化器肝臓学会, 福岡, 2017.10.22
  23. 新井喜康, 工藤孝広, 青柳陽, 時田万英, 吉村良子, 京戸玲子, 佐藤真教, 宮田恵理, 細井賢二, 神保圭佑, 大塚宜一, 清水俊明: 当科における痔瘻を合併した小児Crohn病症例のまとめ. 第44回日本小児栄養消化器肝臓学会, 福岡, 2017.10.22
  24. 井上幹大, 内田恵一, 長野由佳, 松下耕平, 小池勇樹, 荒木俊光, 楠正人: 術後に抗TNF-抗体を使用している小児クローン病症例の検討. 第44回日本小児栄養消化器肝臓学会, 福岡, 2017.10.22
  25. 竹内一朗, 丘逸宏, 清水泰岳, 河合利尚, 小野寺雅史, 小椋雅夫, 右田王介, 秦健一郎, 新井勝大: 高安病を合併した小児期発症クローン病として加療中に前エクソーム解析でXIAP欠損症の診断に至った1男児例. 第44回日本小児栄養消化器肝臓学会, 福岡, 2017.10.21
  26. 船山理恵, 竹内一朗, 東海林宏道, 南部隆亮, 神保圭佑, 原朋子, 工藤孝広, 丘逸宏, 清水泰岳, 野村伊知郎, 山岡和枝, 清水俊明, 新井勝大: 成分栄養剤を用いた栄養管理の適正化を目指した多施設共同研究 - 乳幼児の脂溶性ビタミン欠乏の予備調査 -. 第44回日本小児栄養消化器肝臓学会, 福岡, 2017.10.21

27. 工藤孝広, 萩原真一郎, 井上幹大, 岩間達, 角田文彦, 横山孝二, 梅津守一郎, 吉年俊文, 龍城真衣子, 中山佳子, 清水俊明: 小児小腸バルーン内視鏡に関する多施設共同研究. 第44回日本小児栄養消化器肝臓学会, 福岡, 2017.10.21
28. 時田万英, 工藤孝広, 青柳陽, 吉村良子, 新井喜康, 京戸玲子, 佐藤真教, 宮田恵理, 細井賢二, 神保圭佑, 大塚宜一, 清水俊明: 当科における小児小腸カプセル内視鏡検査について. 第44回日本小児栄養消化器肝臓学会, 福岡, 2017.10.21
29. 福嶋健志, 倉信奈緒美, 宮原直樹, 村上潤, 田中正則, 竹内一朗, 新井勝大, 神崎晋: 診断に苦慮し、インフリキシマブが有効であった超早期発症型炎症性腸疾患の2歳例. 第44回日本小児栄養消化器肝臓学会, 福岡, 2017.10.21
30. 竹内一朗, 清水泰岳, 時田万英, 河合利尚, 田村英一郎, 小野寺雅史, 右田王介, 秦健一郎, 新井勝大: 難治性炎症性腸疾患の表現型を呈したX I A P欠損症2例. 第8回関東甲越免疫不全症研究会, 東京, 2017.9.23
31. 丘逸宏, 清水泰岳, 船山理恵, 竹内一朗, 清水俊明, 新井勝大: 小児病院における小腸カプセル内視鏡検査の後方視的検討: 1施設188件の検討. 第44回小児内視鏡研究会, 東京, 2017.7.9
32. 竹内一朗, 清水泰岳, 丘逸広, 新井勝大: インフリキシマブ導入後もステロイド依存性の難治性超早期発症型炎症性腸疾患の男児. 仙台IBD研究会, 仙台, 2017.5.20
33. 熊谷秀規ほか, 移行期小児炎症性腸疾患患者の自立支援のための手引書: 日本小児栄養消化器肝臓学会編. 第14回日本消化管学会総会学術集会. 東京. 2018年2月.
34. 竹内一朗, 清水泰岳, 時田万英, 新井勝大: 当院における小児期発症IBD患者に対する全エクソーム解析の実績. 第45回日本小児栄養消化器肝臓学会, 埼玉, 2018.10.6
35. 土田奈緒美, 宮武聡子, 桐野洋平, 石川尊士, 田村英一郎, 河合利尚, 内山徹, 新井勝大, 松本直通, 小野寺雅史: 周期性発熱およびベーチェット病症状を呈したA20ハプロ不全症. 第9回関東甲越免疫不全症研究会, 東京, 2018.9.23
36. 新井喜康, 神保圭佑, 伊藤夏希, 時田万英, 吉村良子, 丘逸宏, 京戸玲子, 佐藤真教, 宮田恵理, 細井賢二, 松村成一, 幾瀬圭, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明, 小坂征太郎, 矢崎悠汰, 越智崇徳, 山高篤行, 竹内一朗, 清水泰岳, 新井勝大: IL-10受容体異常症と診断した超早期発症型炎症性腸疾患の1乳児例. 第45回日本小児内視鏡研究会, 東京, 2018.7.7
37. 竹内一朗, 時田万英, 清水泰岳, 新井勝大: 難治性肛門病変で発症し、インフチキシマブ(IFX)導入後に、肛門機能廃絶による排便障害と、IFX効果減弱に伴う腸炎再燃と周期的発熱を呈した乳児期発症炎症性腸疾患の1女児例. 第14回仙台小児IBD研究会, 仙台, 2018.5.19
38. Usami M, Takeuchi I, Shoji H, Kudo T, Jimbo K, Nambu R, Iwama I, Hara T, Shimizu H, Shimizu T, Arai K: Evaluation of Deficient Nutrients in Infants and Toddlers Mainly Taking Amino-Acids Based Low-Fat Formula: Exploratory Study. Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition, KTJ Meeting 2019, Seoul, Korea, 2019.10.20
39. Arai K, Sako M, Funayama R, Ishikawa Y, Shimizu H, Takeuchi I, Maekawa T, Horikawa R, Kubota M, Kubota M, Akabane M, Nakamura H: Phase Clinical Trial of Zinc Acetate Granules for Children with Hypozincemia. Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition, KTJ Meeting 2019, Seoul, Korea, 2019.10.20

40. Arai K, Tanaka M, Shimizu H, Akemoto Y, Takeuchi I, Irie R, Yoshioka T: Impaired plasmacytosis as a characteristic histological finding of very early-onset inflammatory bowel disease. 5<sup>th</sup> INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PAEDIATRIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE, Budapest, Hungary, 2019.9.12-9.13
41. 新井勝大, 村越孝次, 国崎玲子, 南部隆亮, 加藤沢子, 齋藤武, 水落建輝, 井上幹大, 熊谷秀規, 又吉慶, 石毛崇, 望月貴博, 田尻仁, 日衛嶋栄太郎, 青松友槻, 工藤孝広, 西亦繁雄, 清水泰岳, 平野友梨, 清水俊明: 日本小児炎症性腸疾患レジストリ研究 2019: 診断後3年間での治療の実態. 第19回日本小児IBD研究会, 大阪, 2019.2.3
42. 石毛崇, 村越孝次, 国崎玲子, 萩原真一郎, 清水泰岳, 齋藤武, 中山佳子, 柳忠宏, 井上幹大, 熊谷秀規, 岩間達, 望月貴博, 田尻仁, 平野友梨, 新井勝大: 小児期発症クローン病における栄養療法による維持療法の有効性・維持効果の検討 - 日本小児炎症性腸疾患レジストリ研究 2019 - . 第19回日本小児IBD研究会, 大阪, 2019.2.3
43. 竹内一朗, 河合利尚, 谷口公介, 京戸玲子, 佐藤琢郎, 清水泰岳, 右田王介, 小野寺雅史, 秦健一郎, 新井勝大: 小児希少・未診断疾患イニシアチブ(IRUD-P)による小児炎症性腸疾患患者における全エクソーム解析の成果と今後の展望. 第19回日本小児IBD研究会, 大阪, 2019.2.3
44. 竹内一朗, 吉田美智子, 清水泰岳, 京戸玲子, 佐藤琢郎, 庄司健介, 宮入烈, 新井勝大: 超早期発症型炎症性腸疾患加療中の6歳男児に生じたBCG頸部リンパ節炎の一例. 第15回日本小児消化管感染症研究会, 大阪, 2019.2.2
45. 清水泰岳, 京戸玲子, 佐藤琢郎, 竹内一朗, 今留謙一, 新井勝大: 小児期・青年期IBD患者におけるチオプリン製剤の使用について. 第15回日本消化管学会総会学術集会, 佐賀, 2019.2.2
46. 石毛崇, 村越孝次, 国崎玲子, 萩原真一郎, 清水泰岳, 齋藤武, 中山佳子, 柳忠宏, 井上幹大, 熊谷秀規, 岩間達, 望月貴博, 田尻仁, 平野友梨, 新井勝大: 日本小児炎症性腸疾患レジストリを用いた小児期発症クローン病に対する栄養療法の使用実態の解析. 第10回日本炎症性腸疾患学会学術集会, 福岡, 2019.11.29
47. 河合利尚, 竹内一朗, 清水泰岳, 新井勝大: 慢性肉芽腫症腸炎におけるサリドマイドの治療効果と生体防御機構への影響. 第46回日本小児栄養消化器肝臓学会, 奈良, 2019.11.3
48. 石毛崇, 村越孝次, 国崎玲子, 萩原真一郎, 清水泰岳, 齋藤武, 中山佳子, 柳忠宏, 井上幹大, 熊谷秀規, 岩間達, 望月貴博, 田尻仁, 平野友梨, 新井勝大: 日本小児炎症性腸疾患レジストリを用いた小児期発症クローン病に対する栄養療法の使用実態の解析. 第46回日本小児栄養消化器肝臓学会, 奈良, 2019.11.3
49. 新井勝大, 石毛崇, 工藤孝広, 岡崎康司, 江口英孝, 神保圭佑, 竹内一朗, 西澤拓哉, 清水俊明: 超早期発症性腸疾患に対するシームレスな診断・治療・研究体制の構築研究. 第46回日本小児栄養消化器肝臓学会, 奈良, 2019.11.2
50. 京戸玲子, 清水泰岳, 竹内一朗, 平野友梨, 伊藤夏希, 宇佐美雅章, 佐藤琢郎, 清水俊明, 新井勝大: 国立成育医療研究センターにおける小児期発症炎症性腸疾患の診療経験. 第46回日本小児栄養消化器肝臓学会, 奈良, 2019.11.2
51. 伊藤夏希, 竹内一朗, 京戸玲子, 宇佐美雅章, 佐藤琢郎, 清水泰岳, 平野友梨, 清水俊明, 新井勝大: 潰瘍性大腸炎からクローン病に診断が変更となった症例の検討. 第46回日本小児栄養消化器肝臓学会, 奈良,

2019.11.2

52. 熊谷秀規, 清水俊明, 工藤孝広, 内田恵一, 国崎玲子, 杉田昭, 大塚宜一, 新井勝大, 窪田満, 田尻仁, 鈴木康夫. 小児期発症炎症性腸疾患のトランジション. 第 16 回日本消化管学会総会学術集会. 2020 年 2 月 7~9 日. 姫路.
53. 石毛崇, 村越孝次, 国崎玲子, 萩原真一郎, 清水泰岳, 齋藤武, 中山佳子, 柳忠宏, 井上幹大, 熊谷秀規, 岩間達, 望月貴博, 田尻仁, 平野友梨, 新井勝大: 日本小児 I B D レジストリ報告 2020: 小児クローン病治療の経時的変化. 第 20 回日本小児 I B D 研究会, 東京, 2020.2.2
54. 竹内一朗, 清水泰岳, 京戸玲子, 佐藤琢郎, 宇佐美雅章, 伊藤夏希, 平野友梨, 新井勝大: 小児期発症クローン病患者に対するウステクィヌマブの使用経験. 第 20 回日本小児 I B D 研究会, 東京, 2020.2.2
55. 新井勝大, 田中正則, 清水泰岳, 明本由衣, 竹内一朗, 義岡孝子: 超早期発症型炎症性腸疾患の病理組織所見の検討. 第 20 回日本小児 I B D 研究会, 東京, 2020.2.2
56. 石毛崇, 新井勝大, 工藤孝広, 江口英孝, 竹内一朗, 西澤拓哉, 神保圭佑, 岡崎康司, 清水俊明: 国内における遺伝性炎症性腸疾患疑い症例の診断体制構築のための研究. 第 20 回日本小児 I B D 研究会, 東京, 2020.2.2
57. 竹内一朗, 船山理恵, 東海林宏道, 南部隆亮, 神保圭佑, 原朋子, 工藤孝広, 清水泰岳, 野村伊知郎, 岩間達, 清水俊明, 新井勝大: 成分栄養剤による栄養管理が行われている乳幼児を対象とした栄養素欠乏の探索的研究. 第 46 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 奈良, 2019.11.2
58. 新井喜康, 久保圭佑, 伊藤夏希, 時田万英, 丘逸宏, 京戸玲子, 佐藤真教, 細井賢二, 工藤孝広, 大塚宜一, 小坂征太郎, 矢崎悠汰, 越智崇徳, 山高篤行, 竹内一朗, 清水泰岳, 新井勝大, 吉村聡, 加藤元博, 清水俊明: IL-

10 受容体異常による超早期発症型炎症性腸疾患と診断した 1 乳児例. 第 122 回日本小児科学会学術集会, 金沢, 2019.4.20

#### 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。
2. 実用新案登録  
該当なし。
3. その他  
該当なし。