

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

総括／分担研究報告書（令和2年度）

小児潰瘍性大腸炎・小児クローン病治療指針の改訂

研究分担者 清水俊明 順天堂大学小児科 教授

研究要旨：令和元年度の小児潰瘍性大腸炎・小児クローン病治療指針の改訂を行った。特に生物学的製剤の使用法については、その小児適用も含めこの1年での小児に対する臨床試験や国内外での使用経験の報告をもとに小児に推奨できる用法用量、副作用報告、使用上の注意点などについて追記・改訂を行った。加えて予防接種に関するコメントの修正とトランジションについての解説・チェックリストの追加も行った。今後、現在実施中である新規生物学的製剤の臨床試験結果を up to date に小児潰瘍性大腸炎およびクローン病の治療指針に反映させていくことが重要と思われた。

共同研究者

虻川大樹（宮城県立こども病院総合診療科・消化器科）

新井勝大（国立成育医療センター器官病態系内科部消化器科）

水落建輝（久留米大学小児科）

清水泰岳（国立成育医療センター器官病態系内科部消化器科）

熊谷秀規（自治医科大学小児科）

内田恵一（三重大学大学院消化管・小児外科）

井上幹大（三重大学大学院消化管・小児外科）

工藤孝広（順天堂大学小児科）

石毛崇（群馬大学大学院小児科）

岩間達（埼玉県立小児医療センター消化器・肝臓科）

国崎玲子（横浜市立大学附属市民総合医療センター炎症性腸疾患センター）

渡辺憲治（兵庫医科大学炎症性腸疾患センター内科）

長沼誠（関西医科大学内科学第三講座）

中村志郎（大阪医科大学炎症性腸疾患センター）

久松理一（杏林大学医学部消化器内科学）

潰瘍性大腸炎・クローン病の治療における位置づけ、用法用量を含む使用法を検討し、現在の治療指針を改訂することで、小児IBD患者に対する治療のさらなる適正化を目指す。

B. 研究方法

2019年に作成された小児潰瘍性大腸炎治療指針・小児クローン病治療指針をもとに、新規生物学的製剤を含むIBD治療薬の、小児に対する臨床試験や使用経験の報告をもとに、小児適用の有無、小児に推奨できる用法用量、副作用報告、使用上の注意点などについて追記・改訂を進める。検討には、小児科医、外科医、内科医がかかわり、小児の特色に配慮しつつも、小児期から成人期への移行をみずえた、一貫性のある治療指針の作成にとりこんでいく。同時に治療指針全体のなかで、栄養療法プロジェクトや外科治療のプロジェクトとも連携をとり、改訂が必要な部分の検討を行っていく。

（倫理面への配慮）

本研究において倫理面での配慮を要する部分は多くないが、倫理面において問題が生じる可能性がある場合は、十分に配慮したうえで研究を進めていく。

A. 研究目的

新規生物学的製剤を含むIBD治療薬の小児

C. 研究結果

令和元年度との改正点は以下のとおりである。

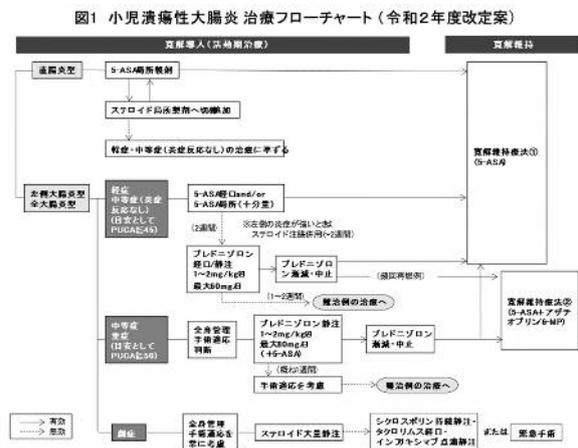
(小児潰瘍性大腸炎治療指針)

1. 小児 UC に対する生物学的製剤の使用において、現在小児適用がある薬剤はインフリキシマブ (6 歳以上) のみであり、その他の生物学的製剤に対する記述を表 1 の通り変更した。

表1 潰瘍性大腸炎治療指針 (小児部分) 改定案

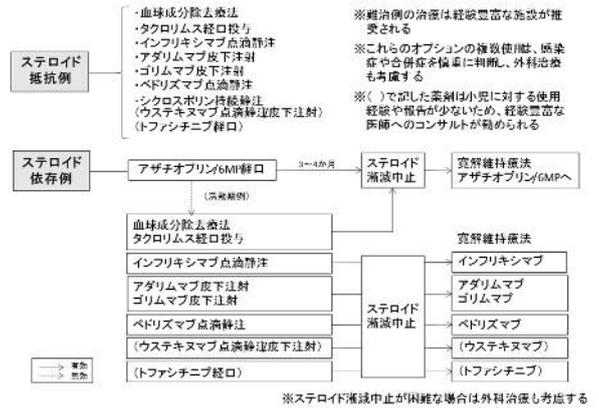
薬剤	小児治療	RCT・Meta-analysis	観察研究・記述研究	令和元年度版	令和2年度改定案
アダリムマブ	経口・皮下注射	なし	あり	(小児への適用は承認されていない)	小児への適用は承認されておらず、臨床試験ではインフリキシマブ二次薬効果もしくは不応例に対して考慮される。
ゴリムマブ	皮下注射(半量投与)	なし	3篇	(小児への適用は承認されていない)	小児への適用は承認されておらず、臨床試験ではインフリキシマブ二次薬効果もしくは不応例に対して考慮される。
ベドリズマブ	なし	なし	6篇	(国内外とも小児への適用は承認されていない)	国内外とも小児への適用は承認されておらず、小児ではあるに抗 TNF-α 阻害剤二次薬効果もしくは不応例に対して考慮される。
ウスチキヌマブ	静注(点滴) 皮下注射	なし	3篇	(記述なし)	国内外とも小児への適用は承認されておらず、小児に対する臨床試験や報告は国内外とも少ない。小児への用量・用量については、経験豊富な医師へのコンサルトが勧められる。(用量は記載しない)
トファシチニブ	静注(点滴) 皮下注射	なし	観察研究 1 症例報告 1	小児に対する使用経験や報告は国内外とも少ない。(国内外とも小児への適用は承認されていない)	国内外とも小児への適用は承認されておらず、小児に対する臨床試験や報告は国内外とも少ない。小児への用量・用量については、経験豊富な医師へのコンサルトが勧められる。(用量は記載しない)

2. 劇症例に対する治療をフローチャートに図 1 の通り加えた。



3. ステロイド抵抗例および依存例に対する治療のフローチャートにベドリズマブ、ウスチキヌマブ、トファシチニブを加え、ステロイド漸減中止が困難な場合は外科治療を考慮することを加えた (図 2)。

図2 小児潰瘍性大腸炎難治例の治療 (令和2年度改定案)



4. 薬用量の決め方を「原則として体重換算」から「原則として体重もしくは体表面積をもとに換算」とした。

5. 免疫抑制療法を開始する前に麻疹、風疹、ムンプス、水痘などのワクチンを未罹患・未接種の場合は接種しておくことに関して、「免疫抑制療法を開始する 4 週間以上前に、該当する生ワクチンの接種を完了しておくことが望ましい」とした。

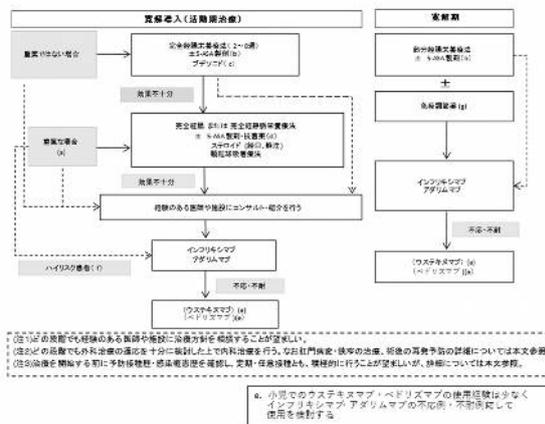
6. 移行期医療 (トランジション) に関して、『トランジション (移行期治療)』は、小児診療科から成人診療科への移行変わりに伴う意図的かつ計画的な一連の取り組み (プロセス) である。『トランスファー (転科)』は成人診療科への引き渡しポイントであり、トランジションの一部である。患者が自分の身体や IBD を理解して自分で説明したり決定したりする能力、いわゆるヘルスリテラシーを獲得することが重要である。こうした患者は、その後もアドヒアランスが良好で合併症が少ないことが報告されている。一方、患者、保護者、小児診療科および成人診療科スタッフの間で、トランジションに対する認識や態度が異なり、トランジションの妨げになることがある。トランジションのプロセスにおいては、こうした相違点を明らかにして、時間をかけて調整を図っていくことが大切である」という記述を追加し、図 3 に示すチェックリストを掲載した。



(小児クローン病治療指針)

1. ウステキヌマブについては、小児への用量について、現時点では海外でも小児に適用が承認されていない状況に鑑み用量の記載を削除した。
2. ベドリズマブについて、「小児の用法・用量については、経験豊富な医師へのコンサルトが勧められる」の一文を加えて、フローチャートにベドリズマブを追加した (図 4)。

図4 小児クローン病治療フローチャート(令和2年度改定案)



3. 栄養療法の原則について、「寛解期の経腸栄養療法としては、全摂取カロリーの30~70%を経腸栄養剤で摂取する。長期にわたり経腸栄養療法を行う場合には、使用する栄養剤によっては必須脂肪酸やビタミン類(カルニチン等)・微量元素(セレン等)が欠乏しうることに留意し、経静脈的な脂肪乳剤の補充(1~2g/kg/日、週1~2回)や、ビタミン類・微量元素の評価や補充を検討する」と一部記述の変更を行った。
4. 薬用量の決め方を「原則として体重換算」

から「原則として体重もしくは体表面積をもとに換算」とした。

5. 免疫抑制療法を開始する前に麻疹、風疹、ムンプス、水痘などのワクチンを未罹患・未接種の場合は接種しておくことに関して、「免疫抑制療法を開始する4週間以上前に、該当する生ワクチンの接種を完了しておくことが望ましい」とした。

6. 移行期医療(トランジション)に関して、『トランジション(移行期治療)』は、小児診療科から成人診療科への移り変わりに伴う意図的かつ計画的な一連の取り組み(プロセス)である。『トランスファー(転科)』は成人診療科への引き渡しポイントであり、トランジションの一部である。患者が自分の身体やIBDを理解して自分で説明したり決定したりする能力、いわゆるヘルスリテラシーを獲得することが重要である。こうした患者は、その後もアドヒアランスが良好で合併症が少ないことが報告されている。一方、患者、保護者、小児診療科および成人診療科スタッフの間で、トランジションに対する認識や態度が異なり、トランジションの妨げになることがある。トランジションのプロセスにおいては、こうした相違点を明らかにして、時間をかけて調整を図っていくことが大切である」という記述を追加し、図3に示すチェックリストを掲載した。

D. 考察

現在多くの生物学的製剤に小児適用はないが、実臨床ではこれらの薬剤を使用することが少なくないのが現状である。一方で、アダリムマブは既に小児適用のglobal studyが終了し、トファシチニブ、ウステキヌマブ、ミリキスマブに関してもglobal studyが開始されている。今後、これらの臨床試験の結果をup to dateに小児潰瘍性大腸炎およびクローン病の治療指針に反映させていくことが重要と思われた。

また、各種ワクチン接種の安全性や有効性などに関するエビデンスを集約してコンセンサスを提言として示したり、理想的なトランジションを実行していくための提言を小児領域と成人領域の専門家とでまとめたりすることも、今後の検討課題と考えられた。

E. 結論

新規生物学的製剤の使用法を中心に小児潰瘍性大腸炎・クローン病治療指針の改訂を行った。

加えて予防接種に関するコメントの修正とトランジションについての解説・チェックリストの追加も行った。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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 KI, Ishihara J, Obara H, Kakuma T, Kurei S, Yamashita Y, Mitsuyama K: Diagnostic accuracy of serum proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies in children with ulcerative colitis. J Gastroenterol Hepatol, in press.
- Inoue M, Uchida K, Matsushita K, Koike Y, Toiyama Y: Incisional negative pressure wound therapy for perineal wound in Crohn's disease. Pediatr Int, in press.
- Okita Y, Ohi M, Kitajima T, Shimura T, Yamamoto A, Fujikawa H, Okugawa Y, Matsushita K, Koike Y, Inoue M, Uchida K, Toiyama Y: Clinical Discrimination of Chronic Pouchitis After Ileal Pouch-Anal Anastomosis in Patients with Ulcerative Colitis. J Gastrointest Surg, in press.
- Kudo T, Abukawa D, Nakayama Y, Segawa O, Uchida K, Jimbo K, Shimizu T: Nationwide survey of pediatric gastrointestinal endoscopy in Japan. J Gastroenterol Hepatol, in press.
- Kamei K, Miyairi I, Shoji K, Arai K, Kawai T, Ogura M, Ishikura K, Sako M, Nakamura H: Live attenuated vaccines under immunosuppressive agents or biological agents: survey and clinical data from Japan. Eur J Pediatr, in press.
- Fujisaki T, Matsuishi T, Kamizono J, Amamoto M, Mizuochi T: Crohn's disease and chronic recurrent multifocal osteomyelitis in a Japanese boy. Pediatr Int. Pediatr Int, 2021;63:115-117.
- 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 KI, 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;55:515-522.
- Kumagai H, Kudo T, Uchida K, Kunisaki R, Sugita A, Ohtsuka Y, Arai K, Kubota M, Tajiri H, Suzuki Y, Shimizu T. Transitional care for inflammatory bowel disease: A survey of Japanese pediatric gastroenterologists. Pediatr Int, 2021; 63:65-71.
- Kumagai H, Suzuki Y, Shimizu T: Transitional Care for Patients with

- Inflammatory Bowel Disease: Japanese Experience. *Digestion*, 2021;102:18-24.
- Takeuchi I, Arai K, Kyodo R, Sato T, Tokita K, Hirano Y, Shimizu H: Ustekinumab for children and adolescents with inflammatory bowel disease at a tertiary children's hospital in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021;36:125-130.
 - Shimizu H, Arai K, Takeuchi I, Minowa K, Hosoi K, Sato M, Oka I, Kaburaki Y, Shimizu T: Long-term durability of infliximab for pediatric ulcerative colitis: a retrospective data review in a tertiary children's hospital in Japan. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2021;24:7-18.
 - Arai K, Kunisaki R, Kakuta F, Hagiwara SI, Murakoshi T, Yanagi T, Shimizu T, Kato S, Ishige T, Aomatsu T, Inoue M, Saito T, Iwama I, Kawashima H, Kumagai H, Tajiri H, Iwata N, Mochizuki T, Noguchi A, Kashiwabara T, Suzuki Y, Hirano Y, Fujiwara T: Phenotypic characteristics of pediatric inflammatory bowel disease in Japan: results from a multicenter registry. *Intest Res*, 2020;18:412-420.
 - Uchiyama K, Haruyama Y, Shiraishi H, Katahira K, Abukawa D, Ishige T, Tajiri H, Uchida K, Uchiyama K, Washio M, Kobashi E, Maekawa A, Okamoto K, Sairenchi T, Imamura Y, Ohhira S, Hata A, Kobashi G: Association between Passive Smoking from the Mother and Pediatric Crohn's Disease: A Japanese Multicenter Study. *Int J Environ Res Public Health*, 2020;17:2926-2935.
 - Tatsuki M, Ishige T, Igarashi Y, Hatori R, Hokama A, Hirato J, Muise A, Takizawa T, Arakawa H: Whipple disease mimicking inflammatory bowel disease. *Intest Res*, 2021;19:119-125.
 - Tatsuki M, Hatori R, Nakazawa T, Ishige T, Hara T, Kagimoto S, Tomomasa T, Arakawa H, Takizawa T: Serological cytokine signature in paediatric patients with inflammatory bowel disease impacts diagnosis. *Sci Rep*, 2020;10:14638.
 - Taniguchi K, Inoue M, Arai K, Uchida K, Migita O, Akemoto Y, Hirayama J, Takeuchi I, Shimizu H, Hata K: Novel TNFAIP3 microdeletion in a girl with infantile-onset inflammatory bowel disease complicated by a severe perianal. *Hum Genome Var*, 2021;8:1.
 - Kitajima T, Okita Y, Kawamura M, Kondo S, Toiyama Y, Uchida K, Kusunoki M: The relationship between preoperative T helper cytokines in the ileal mucosa and the pathogenesis of pouchitis. *BMC Gastroenterol*, 2020;20:277.
 - Kudo T, Arai K, Uchida K, Tajiri H, Hokari R, Suzuki Y, Shimizu T: Very early-onset inflammatory bowel disease in Japan: A nationwide survey. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021;36:151-155.
 - Kudo T, Fujii T, Maisawa SI, Sasaki M, Uchida K, Ida S, Kagimoto S, Yoden A, Shimizu T: A Multicenter Prospective Survey on Early-Onset Inflammatory Bowel Disease in Japan. *Digestion*, 2020;18:1-9.
 - Arai K: Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Challenging Field for Pediatric Gastroenterologists. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2020;23(5):411-422.
 - Takeuchi I, Kawai T, Nambu M, Migita O,

- Yoshimura S, Nishimura K, Yoshioka T, Ogura M, Kyodo R, Shimizu H, Ito S, Kato M, Onodera M, Hata K, Matsubara Y, Arai K: X-linked inhibitor of apoptosis protein deficiency complicated with Crohn's disease-like enterocolitis and Takayasu arteritis: A case report. Clin Immunol, 2020;217:108495.
- 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, 2020;35:593-600
 - Watanabe K, Tanida S, Inoue N, Kunisaki R, Kobayashi K, Nagahori M, Arai K, Uchino M, Koganei K, Kobayashi T, Takeno M, Ueno F, Matsumoto T, Mizuki N, Suzuki Y, Hisamatsu T: Evidence-based diagnosis and clinical practice guidelines for intestinal Behçet's disease 2020 edited by Intractable Diseases, the Health and Labour Sciences Research Grants. J Gastroenterol, 2020;55:679-700.
 - Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, Ogura M, Shoji K, Arai K, Ito R, Kawai T, Ito S: Prospective study of live attenuated vaccines for patients receiving immunosuppressive agents. PLoS One, 2020;15:e0240217.
 - Yoshida M, Takeuchi I, Shoji K, Miyairi I, Arai K: Bacillus Calmette-Guérin Cervical Lymphadenitis in a 6-Year-Old Boy on Infliximab for Inflammatory Bowel Disease. Pediatr Infect Dis J, 2020;39:e242-e244.
 - 柳忠宏, 水落建輝, 光山慶一: 炎症性疾患 IL-10/IL-10 受容体遺伝子異常症. 日本臨床 2020;11:242-245.
 - 石原潤, 水落建輝: 小児の炎症性腸疾患 炎症性腸疾患の治療 免疫調節薬. 小児内科 2020;52:1245-1249.
 - 虻川大樹: 潰瘍性大腸炎. 小児内科 2020;52(9):1215-1222.
2. 学会発表
- Kumagai H, Kudo T, Uchida K, Kunisaki R, Sugita A, Ohtsuka Y, Arai K, Kubota M, Tajiri H, Suzuki Y, Shimizu T. Paediatric gastroenterologists' views on transitional care: Results from a Japanese survey. The 6th World Congress of the Pediatric Gastroenterology Hepatology And Nutrition, Copenhagen, Denmark, 誌面発表. 2020.6.2-5.
 - Sato M, Jimbo K, Ito N, Tokita K, Arai N, Yoshimura R, Kyodo R, Miyata E, Hosoi K, Ikuse T, Kudo T, Ohtsuka Y, Shimizu T. A study of colonoscopy based lesional progression in Japanese paediatric patients with ulcerative colitis. The 6th World Congress of the Pediatric Gastroenterology Hepatology And Nutrition, Copenhagen, Denmark, 誌面発表. 2020.6.2-5.
 - Jimbo K, Arai N, Kyodo R, Sato M, Miyata E, Hosoi K, Kudo T, Ohtsuka Y, Shimizu T. The effectiveness of transperineal ultrasonography on the evaluation of paediatric ulcerative colitis. The 6th World Congress of the Pediatric Gastroenterology Hepatology And Nutrition, Copenhagen, Denmark, 誌面発表. 2020.6.2-5.
 - Kasai Y, Hisata K, Toyama Y, Nakano S, Igarashi N, Matsunaga N, Okawa N, Nishizaki N, Komatsu M, Kantake M, Obinata K, Shimizu T. The prophylactic

- antimicrobial therapy criteria for very-low-birth-weight infants promote appropriate antimicrobial therapy. European Society for Paediatric Infectious Diseases, Web 開催. 2020.10.26-29.
- Toyama Y, Hisata K, Kasai Y, Nakano S, Igarashi N, Matsunaga N, Komatsu M, Shimizu T. Molecular epidemiology of methicillin-sensitive staphylococcus aureus in neonatal intensive care unit. 38th Annual Meeting of the ESPID, Rotterdam, The Netherlands, Web 開催. 2020.10.28.
 - Arai K. Endoscopy in PIBD, APPSPGHAN Pediatric Inflammatory Bowel Disease Masterclass, Web 開催. 2020.11.6
 - Arai K. Personalized treatment in pediatric IBD. Asian Organization for Cohn's and Colitis 2020, Web 開催. 2020.12.17
 - 神保圭佑, 柏木項介, 伊藤夏希, 徳島香央里, 時田万英, 新井喜康, 吉村良子, 丘逸宏, 京戸玲子, 佐藤真教, 宮田恵理, 細井賢二, 幾瀬圭, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明. 当科における潰瘍性大腸炎様の内視鏡像を呈した VEO-IBD (VEO-UC)に関する検討. 第20回日本小児IBD研究会, 東京. 2020.2.2.
 - 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IBD研究会, 東京. 2020.2.2.
 - 佐藤真教, 神保圭佑, 工藤孝広, 伊藤夏希, 時田万英, 新井喜康, 吉村良子, 京戸玲子, 宮田恵理, 細井賢二, 松村成一, 幾瀬圭, 大塚宜一, 清水俊明. 当科における小児期発症の潰瘍性大腸炎 (UC)の病型進行に関する検討. 第16回日本消化管学会総会学術集会, 姫路. 2020.2.7.
 - 石毛崇, 新井勝大, 工藤孝広, 神保圭佑, 竹内一朗, 西澤拓哉, 清水俊明. 「炎症性腸疾患:シームレスなアプローチを目指して」- Special situation におけるこれからの課題: 疾病負荷(Disease burden)を含めて-VEO-IBD(早期発症型炎症性腸疾患)における遺伝子解析を通じた IBD 病態解明と新規治療の開発. 第16回日本消化管学会総会学術集会, 姫路. 2020.2.7.
 - 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. 「炎症性腸疾患:シームレスなアプローチを目指して」- Special situation におけるこれからの課題: 疾病負荷(Disease burden)を含めて- 小児期発症炎症性腸疾患患者のトランジション. 第16回日本消化管学会総会学術集会, 姫路. 2020.2.7.
 - 新井喜康, 工藤孝広, 柏木項介, 徳島香央里, 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, 幾瀬圭, 神保圭佑, 大塚宜一, 清水俊明. 小児潰瘍性大腸炎における癌関連分子発現についての検討. 第123回日本小児科学会学術集会, 神戸 (web 開催). 2020.8.21-23.
 - 神保圭佑, 柏木項介, 伊藤夏希, 徳島香央里, 時田万英, 丘逸宏, 吉村良子, 新井喜康, 京戸玲子, 佐藤真教, 宮田恵理, 細井賢二, 幾瀬圭, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明. 小児潰瘍性大腸炎に対する経会陰式超音波検査の有効性に関する検討. 第123回日本小児科学会学術集会, 神戸 (web 開催). 2020.8.21-23.
 - 細井賢二, 柏木項介, 伊藤夏希, 徳島香央里, 時田万英, 新井喜康, 丘逸宏, 佐藤真教, 京戸玲子, 宮田恵理, 箕輪圭, 幾瀬圭, 神保圭佑, 鈴木光幸, 工藤孝広, 大塚宜一,

- 清水俊明. 小児炎症性腸疾患関連膵炎の検討. 第 123 回日本小児科学会学術集会, 神戸 (web 開催). 2020.8.21-23.
- ・ 亀井宏一, 庄司健介, 河合利尚, 新井勝大, 小椋雅夫, 佐古まゆみ, 中村秀文, 石倉健司, 宮入烈. 免疫抑制薬下での弱毒生ワクチン接種全国実態調査および多施設共同前向き研究. 第 123 回日本小児科学会学術集会, 兵庫, 2020.8.22
 - ・ 内田恵一, 熊谷秀規, 清水俊明, 工藤孝広, 岡崎玲子, 杉田昭, 大塚宜一, 新井勝大, 窪田満, 田尻仁, 鈴木康夫. 小児 IBD 患者のトランジションについてのアンケート調査. 第 57 回日本小児外科学会学術集会, 東京 (web 開催). 2020.9.19-21.
 - ・ 細井賢二, 伊藤夏希, 時田万英, 新井喜康, 京戸玲子, 佐藤真教, 宮田恵理, 幾瀬圭, 神保圭佑, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明. 当科の小児炎症性腸疾患患者におけるメサラジン不耐症の検討. 第 47 回日本小児栄養消化器肝臓学会, web 開催. 2020.10.23-25.
 - ・ 宮田恵理, 工藤孝広, 時田万英, 新井喜康, 丘逸宏, 京戸玲子, 佐藤真教, 細井賢二, 幾瀬圭, 神保圭佑, 大塚宜一, 清水俊明. 当科の小児 IBD 患者における EB ウイルス抗体保有率の検討. 第 47 回日本小児栄養消化器肝臓学会, web 開催. 2020.10.24.
 - ・ 井上幹大, 内田恵一, 長野由佳, 松下航平, 小池勇樹, 大北喜基, 問山裕二. 重症心身障がい児に合併した炎症性腸疾患に対する外科的治療. 第 47 回日本小児栄養消化器肝臓学会, web 開催. 2020.10.23-25.
 - ・ 柏木項介, 藤川皓基, 宇佐美雅章, 竹内一朗, 清水泰岳, 新井勝大. 慢性肉芽腫症関連消化管病変の内視鏡検査所見の検討. 第 47 回日本小児栄養消化器肝臓学会, web 開催, 2020.10.24
 - ・ 平野友梨, 清水泰岳, 竹内一朗, 新井勝大. 思春期の炎症性腸疾患患者における QOL およびメンタルヘルスの縦断的調査研究. 第 47 回日本小児栄養消化器肝臓学会, web 開催, 2020.10.24
 - ・ 竹内一朗, 京戸玲子, 清水泰岳, 宇佐美雅章, 藤川皓基, 柏木項介, 新井勝大. 全エクソーム解析では診断に至らなかった IL-10 シグナル異常を呈する超早期発症型炎症性腸疾患の女児 2 例. 第 47 回日本小児栄養消化器肝臓学会, web 開催. 2020.10.24
 - ・ 宇佐美雅章, 竹内一朗, 京戸玲子, 平野友梨, 柏木項介, 藤川皓基, 清水泰岳, 新井勝大. 国立成育医療研究センターにおける超早期発症型炎症性腸疾患の臨床的検討. 第 47 回日本小児栄養消化器肝臓学会, web 開催, 2020.10.24
 - ・ 福嶋健志, 倉信奈緒美, 村上潤, 竹内一朗, 新井勝大. リンパ球性汎下垂体炎と IgA 腎症を発症した超早期発症型炎症性腸疾患の一例. 第 47 回日本小児栄養消化器肝臓学会, web 開催, 2020.10.24
 - ・ 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. 遺伝子学的情報と結びついた早期発症型炎症性腸疾患レジストリシステムの構築. 第 28 回日本消化器関連学会週間 JDDW 2020 KOBE, web 開催. 2020.11.5-8.
 - ・ 井上幹大, 内田恵一, 長野由佳, 松下航平, 小池勇樹, 大北喜基, 問山裕二. 小児炎症性腸疾患患者の術前骨格筋量と手術部位感染との関連に関する検討. 第 33 回日本外科感染症学会総会学術集会, web 開催. 2020.11.27-28.
 - ・ 伊藤夏希, 神保圭佑, 遠藤佳子, 戸田方紀, 柏木項介, 永田万純, 丸山紀三子, 徳島香央里, 時田万英, 新井喜康, 丘逸宏, 佐藤真教, 京戸玲子, 宮田恵理, 細井賢二, 幾瀬圭, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明, 江口英孝, 岡崎康司. 当科における monogenic IBD 症例の経過について. 第 11 回日本炎症性腸

疾患学会学術集会, web 開催. 2020.12.5.

- ・ 工藤孝広, 神保圭佑, 清水泰岳, 岩間達, 石毛崇, 水落建輝, 新井勝大, 熊谷秀規, 内田恵一, 虻川大樹, 清水俊明. 小児期発症炎症性腸疾患に対する青黛の使用調査. 第 11 回日本炎症性腸疾患学会学術集会, web 開催. 2020.12.5.
- ・ 平野友梨, 板橋道朗, 齋藤武, 内田恵一, 井上幹大, 新井勝大, 石原寛子, 鬼澤理沙, 水口恵美子, 平山敦大, 荒木謙太郎, 木村英明, 国崎玲子. 大腸全摘出を受けた潰瘍性大腸炎患者の手術に対する心理的受容の検討. 第 11 回日本炎症性腸疾患学会学術集会, web 開催, 2020.12.5
- ・ 京戸玲子, 竹内一朗, 清水泰岳, 秦健一郎, 中尾佳奈子, 鳴海寛志, 新井勝大: Dual Oxidase 2 遺伝子の新規変異が同定された超早期発症型炎症性腸疾患の一例. 第 11 回日本炎症性腸疾患学会学術集会, web 開催, 2020.12.5
- ・ 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, 宇佐美雅章, 清水泰岳, 野村伊知郎, 岩間達, 清水俊明, 新井勝大. 成分栄養剤を主体とした栄養管理を要する乳幼児における栄養素欠乏の探索的研究. 第 21 回日本小児 IBD 研究会, web 開催. 2021.2.7
- ・ 新井勝大, 南部隆亮, 村越孝次, 国崎玲子, 工藤孝広, 水落建輝, 角田文彦, 齋藤武, 岩田直美, 加藤沢子, 井上幹大, 熊谷秀規, 野口篤子, 石毛崇, 萩原真一朗, 佐々木美香, 田尻仁, 吉年俊文, 西亦繁雄, 青松友槻, 望月貴博, 戸板成昭, 清水泰岳, 岩間達, 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 2020 : 診断時情報. 第 21 回日本小児 IBD 研究会, web 開催, 2021.2.7
- ・ 藤川皓基, 清水泰岳, 柏木項介, 宇佐美雅章, 竹内一朗, 新井勝大. 難治性下痢で発症し血球貧食症候群を契機に家族性血球貧食性

リンパ組織球症 5 型と診断した一例. 第 21 回日本小児 IBD 研究会, web 開催, 2021.2.7

- ・ 新井勝大. 小児クローン病治療指針. 第 21 回日本小児 IBD 研究会, web 開催, 2021.2.7
- ・ Inoue M, Hiro J, Uchida K, Matsushita K, Koike Y, Okita Y, Toiyama Y. Outcome of Reduced Port Laparoscopic Versus Open Restrictive Proctocolectomy for UC in Children. 第 33 回日本内視鏡外科学会総会, 横浜 (web 開催) . 2021.3.10-13.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
無し。
2. 実用新案登録
無し。
3. その他
無し。

炎症性腸疾患治療中の母体から出生した児に対するロタウイルス経口生ワクチンの接種について

1: 生物学的製剤（インフリキシマブ・アダリムマブ・ゴリムマブ・ウスチキヌマブ・ベドリズマブ）による治療を妊娠中に行った母体から出生した児へのロタウイルスワクチン接種について

「ロタウイルスワクチンは、腸重積症のリスクのため生後 15 週未満に初回接種をするよう推奨されています。しかし生物学的製剤による治療を妊娠中期以降に行っていた母体から出生した児では生後 6 か月を超えるまでの生ワクチン接種は原則禁止されていることから、これに該当する児では生ワクチンであるロタウイルスワクチンの接種はできません。」

ロタウイルスワクチンは、乳幼児期のロタウイルス胃腸炎の予防と重症度の軽減（点滴や入院を要する重症な患者を約 90%減らす）、さらには脳炎などの重篤な合併症を予防する効果があります。

このロタウイルスワクチンは、生後 14 週 6 日までに初回接種が行えない場合、任意接種であっても行うことができない、とされています（厚労省 Q&A より）。これは米国において現在使われているものとは異なる種類のロタウイルスワクチン接種後に腸重積症を発症する児が多発し、その多くが生後 13 週以降に初回接種を受けていた経緯に基づいています。

一方、インフリキシマブ・アダリムマブは、妊娠中期以降は能動的に胎盤を通過し新生児に移行するとされています（注：下記ガイドライン参照）。そのため、同時期に生物学的製剤（ベドリズマブ含む）を投与されていた場合、母乳栄養の有無に関わらず生後 6 か月までの生ワクチン接種は原則禁止されています。つまり生後 14 週 6 日までに接種を開始しなくてはならないロタウイルスワクチンは原則として接種不可能です。

ロタウイルスワクチン定期接種化による集団免疫の獲得に伴い、ロタウイルス感染症自体が減少し、未接種児が罹患する可能性は少なくなると期待され、接種できない場合でも過剰な心配はしなくてよいと考えられます。

大切なことは、母親から予防接種担当医に「私は妊娠中期以降に生物学的製剤を使用していたので、子どもへロタウイルスワクチンを接種することはできません」と伝えてもらうことであると考えます。

なお、生物学的製剤が妊娠初期を最後に中止されている場合、通常、ロタウイルスワクチンの接種が可能と考えられます。

注：日本消化器病学会編集 炎症性腸疾患診療ガイドライン 2016. p121. 南江堂.

Transitional Care for Patients with Inflammatory Bowel Disease: Japanese Experience

Hideki Kumagai^a Yasuo Suzuki^b Toshiaki Shimizu^c

^aDepartment of Pediatrics, Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan; ^bInflammatory Bowel Disease Center, Toho University Sakura Medical Center, Sakura, Japan; ^cDepartment of Pediatrics, Juntendo University Faculty of Medicine, Bunkyo, Japan

Keywords

Adolescent · Inflammatory bowel disease · Joint clinic · Transition · Transitional care

Abstract

Background: Transition-related healthcare intervention has recently been receiving worldwide attention. Given the increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease (IBD) and its lifelong impact, transitional care has become an important issue. In Japan, guidelines to support the autonomy of IBD patients during transition were recently published.

Summary: Here, we review current issues regarding care for IBD patients during transition from the pediatric to adult period in order to identify the barriers and key elements for successful transition in the context of the Japanese system. Although no single optimal model of transitional care exists, crucial elements identified so far include a joint pediatric/adult clinic or alternating visits between pediatric and adult healthcare providers, a multidisciplinary approach, and good coordination among stakeholders. Self-reliance and independence of patients with childhood-onset IBD are also considered essential for successful transition. Various tools for assessment of transition readiness have been validated and are considered useful. Better outcomes are expected for individually tailored transition, including improvements in

medication adherence, perceived health status, quality of life, and self-management. The timing of transfer from a pediatric to an adult gastroenterologist should not be fixed because the issue is not chronological age but rather the degree of individual maturity. We also propose a standardized medical summary with a checklist template for official referral of patients from a pediatric to an adult gastroenterologist. **Key Messages:** Transition programs require a multidisciplinary approach with a coordinator (IBD nurse) and optimal collaboration and communication. Lack of resources and funding are also pertinent issues.

© 2020 S. Karger AG, Basel

Introduction

In Japan, transition-related healthcare intervention is a relatively new medical concept that has been receiving attention only since around 2010, behind North America or Europe. This can be defined as the “purposeful planned movement of adolescents and young adults with chronic physical and medical conditions from child-centered to adult-oriented healthcare systems” [1]. Inflammatory bowel disease (IBD; Crohn’s disease, ulcerative colitis, and inflammatory bowel disease unclassified) is a chronic relapsing inflammatory disorder of the intestine, with



Original Article

Transitional care for inflammatory bowel disease: A survey of Japanese pediatric gastroenterologists

Hideki Kumagai,¹  Takahiro Kudo,² Keiichi Uchida,³ Reiko Kunisaki,⁴ Akira Sugita,⁵ Yoshikazu Ohtsuka,² Katsuhiro Arai,⁶ Mitsuru Kubota,⁷ Hitoshi Tajiri,⁸ Yasuo Suzuki⁹ and Toshiaki Shimizu² 

Departments of ¹Pediatrics, Jichi Medical University, Shimotsuke City, Tochigi, ²Pediatrics and Adolescent Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Bunkyo, Tokyo, ³Gastrointestinal and Pediatric Surgery, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu City, Mie, ⁴Inflammatory Bowel Disease Center, Yokohama City University Medical Center, ⁵Inflammatory Bowel Disease Center, Yokohama Municipal Hospital, Yokohama City, Kanagawa, Divisions of ⁶Gastroenterology, ⁷General Practice, National Center for Child Health and Development, Setagaya, Tokyo, ⁸Department of Pediatrics, Osaka General Medical Center, Toshima, Osaka and ⁹Inflammatory Bowel Disease Center, Sakura Medical Hospital, Toho University Medical Center, Sakura City, Chiba, Japan

Abstract **Background:** In 2019 we reported the results of a Japanese national survey designed to explore the views of adult gastroenterologists regarding transitional care for patients with childhood-onset inflammatory bowel disease (IBD). For the present study, we conducted a similar survey of pediatric gastroenterologists to compare the views of the two sets of specialists.

Methods: The survey conducted in 2019 involved 48 representative members of the Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. They were contacted by conventional mail and their answers were not anonymized. Respondents who had already referred patients with IBD to adult gastroenterologists were asked in a questionnaire to rank the importance of specific statements on a Likert scale.

Results: The response rate was 79% and 29 (60%) of the respondents had experienced transitional care for patients with IBD. Transfer to adult care was considered by 90% of the respondents to be the ideal form of medical care for adolescents/young adults with IBD. However, 59% of the respondents had experienced some degree of difficulty when making referrals for such care. The majority of pediatric gastroenterologists considered that the ideal age for transfer was 18–22 years. Among the respondents, physicians at municipal hospitals considered that the presence of diseases other than IBD and a shortage of manpower were significantly more important issues than other practice settings.

Conclusions: The present survey revealed that the general views regarding transitional care for IBD between pediatric and adult gastroenterologists were similar, except for the appropriate time for transfer. The results underline the importance of preparing a transition program appropriate to practice settings.

Key words inflammatory bowel disease, Japan, pediatrician, questionnaire, transition.

Transition-related healthcare intervention for pediatric patients has recently been receiving increased attention. Such intervention can be characterized as “the purposeful planned movement of adolescents and young adults with chronic physical and medical conditions from child-centered to adult-oriented health care systems”.¹ There is broad consensus that the transition process ought to be undertaken in a coordinated manner.² Inflammatory bowel disease (IBD: Crohn’s disease and ulcerative colitis) is a chronic, relapsing inflammatory disorder of the intestine, with an increasing incidence and prevalence

worldwide, including in Japan.^{3,4} Hereafter, the term “pediatric gastroenterologist” refers to either a gastroenterology pediatrician or a pediatric surgeon, whereas the term “adult gastroenterologist” refers to a non-pediatric physician specializing in internal medicine or gastroenterology, or a gastroenterology surgeon. IBD is diagnosed before the age of 18 years in approximately 25% of all patients; around one-quarter of all affected children and adolescents are under the age of 10 years at diagnosis.⁵ Both pediatric and adult gastroenterologists are primarily responsible for the transitional care of patients with childhood-onset IBD. In 2019, we reported the results of a Japanese national survey designed to explore the views of adult gastroenterologists regarding successful transitional care.⁶ The results reinforced the importance of a program of education for transitioning childhood-onset IBD

Correspondence: Hideki Kumagai, MD PhD, Department of Pediatrics, Jichi Medical University, 3311-1 Yakushiji, Shimotsuke, Tochigi 329-0498, Japan. Email: h-kumagai@jichi.ac.jp

Received 2 April 2020; revised 2 June 2020; accepted 29 June 2020.