

●治療指針●

小児クローン病治療指針（2019年）

日本小児栄養消化器肝臓学会・日本小児IBD研究会

小児IBD治療指針2019改訂ワーキンググループ

新井 勝大^{*1}・工藤 孝広^{*2}・熊谷 秀規^{*3}・齋藤 武^{*4}・清水 泰岳^{*1}・高橋 美智子^{*5}
立花 奈緒^{*6}・南部 隆亮^{*7}・内田 恵一^{*8}・国崎 玲子^{*9}・石毛 崇^{*10}・福岡 智哉^{*11}
虹川 大樹^{*12}・清水 俊明^{*2}・田尻 仁^{*13}

*¹ 国立成育医療研究センター 消化器科

*² 順天堂大学 小児科

*³ 自治医科大学 小児科学

*⁴ 千葉大学 小児外科

*⁵ 札幌厚生病院 小児科

*⁶ 東京都立小児総合医療センター 消化器科

*⁷ 埼玉県立小児医療センター 消化器・肝臓科

*⁸ 三重大学 消化管・小児外科

*⁹ 横浜市立大学附属市民総合医療センター 炎症性腸疾患（IBD）センター

*¹⁰ 群馬大学医学部 小児科

*¹¹ 大阪大学 小児科

*¹² 宮城県立こども病院 総合診療科・消化器科

*¹³ 大阪府立急性期・総合医療センター 小児科

Key Words: クローン病、小児、治療指針

要　旨

小児クローン病は、診断時の病変範囲が成人より広範かつ重症で、肛門病変を合併することも少なくない。また、消化器症状にとどまらず、成長や学校生活、心理的問題を呈することもあり、小児の特性に配慮した治療指針の作成が望まれる。近年の炎症性腸疾患（IBD）診療の進歩に対応すべく、日本小児栄養消化器肝臓学会と日本小児IBD研究会により小児IBD治療指針作成委員会が立ち上げられ、2005年と2013年に報告された小児クローン病治療指針案・治療ガイドラインの改訂版を作成したので報告する。この改訂版では、成人患者に対する治療との整合性に配慮しながら、小児クローン病の治療原則、臨床的評価に基づいた治療方針、さらには、個々の治療法について、小児への適応承認の実際や小児用量も示しながら解説した。さらに、小児期特有の問題である成長障害、予防接種、心理社会的側面、成人診療科への移行期医療、超早期発症型IBDなどについても言及した。

1. 序文

クローン病は、潰瘍性大腸炎とともに原因不明の難治性の炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease: IBD）であり、根治的な治療法は未だ見出されていない。

別刷請求先: 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1
国立成育医療研究センター 消化器科
新井 勝大

い。患者数は国内でも増加傾向にあり、小児患者も同様に増加していることが推測されている。

診断基準は厚生労働科学研究班により作成されており¹⁾、小児クローン病の診断においても適用できる。しかし小児では、成人と異なる特有の鑑別すべき疾患の存在、経過の違いなどに特に留意する必要がある。そのため、European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) が報告している Revised Porto Criteria が用いられることが多い²⁾。

診断の留意点としては、小児では消化器症状を主訴とせず、体重増加不良・成長障害・不明熱・鉄欠乏性貧血などの消化管外症状が先行することがある。また、小児クローン病では診断時の病変範囲がより広範かつ重症であり、病変が進展することが多いとの報告がある³⁾。特に本邦の小児クローン病の前方視的レジストリ研究により、欧米に比して、上部病変や肛門病変を伴う患者が多いことがわかっている（未報告データ）。また、小腸病変が存在する頻度が高く、診断時に10～40%の患者で既に成長障害を認めるとされる。成長のスパートが起きる思春期に発症する患者が多いことから、的確な成長の評価を行いながら治療を選択する必要がある。同時に学校生活や心理的問題に配慮しなければならないという小児期特有的一面もある。

これら小児クローン病の特殊性を念頭に、2005年に日本小児栄養消化器肝臓学会および日本小児IBD研究会は、小児クローン病治療指針作成ワーキンググループを結成し、小児クローン病治療指針案を作成した⁴⁾。この治療指針案は、IBD診療に慣れな小児科医でもより適切な治療を行えることを主眼に作成された。その後、生物学的製剤の普及や海外を中心とした栄養療法のエビデンスの蓄積などに対応すべく、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児IBD研究会所属の小児科医、小児外科医、内科医の他、日本消化器病学会所属の内科医、外科医を評価パネルとして加え、コンセンサスステートメントに基づく治療ガイドラインが2013年に作成された⁵⁾。

そして近年、クローン病治療に承認された薬剤が増え、小児を含むエビデンスの蓄積が進む中で、小児クローン病治療指針を改訂することとなった。作成委員は、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児IBD研究会所属の小児科医、小児外科医、内科医で構成される。作成にあたっては、極力論文のエビデンスを重視するとともに、前述の研究班で作成・改訂されている「潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針」を参考し¹⁾、成人患者に対する治療との整合性にも配慮した。委員が分担して論文のチェックを行い、4回の会議とその間のメールのやり取りにより、それらのエビデンスの妥当性を討議しコンセンサスを形成した。また、本治療指針の要旨については、上記診断基準・治療指針の作成グループでも評価された上で、同治療指針にも反映されている。

この治療指針の対象患者は18歳未満の小児クローン病患者であり、特に消化器病を専門としない小児科医および小児患者の診療経験の乏しい内科医、外科医

がこれらの患者を診療する際に参考することを念頭に作成されている。ただし、6歳未満で診断された超早期発症型炎症性腸疾患（very early onset inflammatory bowel disease : VEO-IBD）の診療にあたっては、原発性免疫不全症をはじめとする単一遺伝子異常（慢性肉芽腫症、X連鎖リンパ増殖症2型、IL-10/IL-10受容体異常症など）に伴う腸炎（monogenic IBD）との鑑別を要する場合があり⁶⁾、予後不良例も少なくないため、小児IBDの診療経験のある施設に相談し治療を進めることができ望ましい。

2. 小児クローン病の治療原則

小児クローン病患者の診療では、栄養療法、薬物治療、外科治療、心理面の支援が中心となる。その治療原則を以下に述べる。

- 1) 治療方針は、小児用の活動性指標（pediatric Crohn's disease activity index : PCDAI）（表1）⁷⁾に基づいて、治療指針とフローチャートを参考に決定する（図1, 2）。
- 2) 小児クローン病の治療目標は、腸管炎症に伴う消化器症状を改善し、腸管内外の合併症や外科手術を回避するとともに、二次性徴を含めた正常な身体的発育と精神面での発達を達成することである。腸管粘膜の炎症所見が改善して潰瘍を認めない状態（粘膜治癒）は、長期予後の改善や外科手術の必要性の低下に寄与する可能性があり、粘膜治癒を目指した治療も考慮されるべきである。
- 3) 小児クローン病の寛解導入療法の第一選択は完全経腸栄養療法で、寛解維持療法においても、部分経腸栄養療法を続けることが望ましい。
- 4) ステロイド薬は寛解維持には有用ではなく、ステロイド薬の長期投与は成長障害の原因となる。ステロイド依存の小児では、免疫調節薬や生物学的製剤を用いた薬物療法が必要となる。
- 5) 小児クローン病の治療に際しては安全性に特別な注意が必要である。とくに生物学的製剤の適応は慎重に判断すべきであり、経験豊富な医師へのコンサルトが勧められる。
- 6) 薬用量（表2, 3）は原則として体重換算で決めるが、重症度に合わせて個々の薬剤の增量や減量を考慮する。
- 7) 寛解導入および維持に使用する薬物の一部は、小児に対する適用が承認されていない。したがってその使用にあたっては、本人・家族に効果と副作用について詳しく説明して、十分な同意を得ることが望ましい。

表1 Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)

病歴：過去1週間の平均的症状					点数	
腹痛	なし				0	
	軽度：短時間の腹痛であり、活動を制限しない				5	
	中等度／重度：連日で長く続いたり、活動の制限につながったり、就寝後におきたりする				10	
患者機能／全身状態	調子よく、行動制限なし				0	
	年齢相応の行動が通常より制限されることがある				5	
	状態不良でしばしば行動制限あり				10	
便（1日当たり）	0～1回の水様便、血が混じらない				0	
	少量の血が混じる、2回までの軟便。もしくは2～5回の水様便				5	
	明らかな出血。もしくは6回以上の水様便。もしくは就寝後の下痢				10	
検査						
ヘマトクリット (%)	10歳未満男女	11～19歳女子	11～14歳男子	15～19歳男子		
	≥33	≥34	≥35	≥37	0	
	28～32	29～33	30～34	32～36	5	
	<28	<29	<30	<32	10	
赤沈 (mm/時)	点数					
	<20	0		≥3.5	0	
	20～50	2.5		3.1～3.4	5	
	>50	5		≤3.0	10	
診察所見						
体重変化	体重増加、もしくは意図しての体重の不变／減少				0	
	意図していない体重の不变、1～9%の体重減少				5	
	10%以上の体重減少				10	
身長変化	診断時		フォロー時			
	-1SD未満の減少		-1SD≤成長速度			
	≥-1SD, >-2SDの減少		-2SD<成長速度<-1SD			
	-2SD以上の減少		成長速度≤-2SD			
腹部所見	圧痛なし／腫瘍なし				0	
	圧痛あり、もしくは圧痛を伴わない腫瘍あり				5	
	圧痛あり／筋性防御あり／明らかな腫瘍あり				10	
肛門周囲病変	なし／無症候性皮垂のみ				0	
	排膿が乏しく、圧痛のない1～2個の無痛性瘻孔がある				5	
	排膿、圧痛、もしくは膿瘍を伴う活動性瘻孔がある				10	
腸管外合併症	なし				0	
	①この1週間に38.5℃以上の発熱が3日以上				1個	
	②関節炎					
	③虹彩炎				2個以上	
	④結節性紅斑					
	⑤壞疽性膿皮症					
合計点による判定：寛解（0～10）、軽症（11～30）、中等症／重症（>30）					合計	

活動期の治療			
軽症～中等症	中等症～重症 (病勢が重篤、高度な合併症を有する場合)		
完全経腸栄養		完全経腸栄養/経静脈栄養	
薬物療法	薬物療法	薬物療法	薬物療法
<ul style="list-style-type: none"> 5-ASA製剤 ブデソニド 	<ul style="list-style-type: none"> 経口ステロイド剤 抗菌薬（メトロニダゾール） 生物学的製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、ウステキヌマブ） 顆粒球吸着療法 	<ul style="list-style-type: none"> 経口・経静脈ステロイド剤 生物学的製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、ウステキヌマブ） 	
寛解維持療法	肛門病変の治療	狭窄・瘻孔の治療	術後の再発予防
部分経腸栄養 薬物療法	外科治療の検討	狭窄 :	部分経腸栄養療法 寛解維持療法に準ずる薬物療法
<ul style="list-style-type: none"> 5-ASA製剤 免疫調節薬（アザチオプチン、6-MP） 生物学的製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、ウステキヌマブ） 	<ul style="list-style-type: none"> ドレナージ・seton法等 内科的治療 抗菌剤（メトロニダゾール、シプロフロキサシン） 生物学的製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ） 	<ul style="list-style-type: none"> 外科治療の検討 炎症沈静化後の内視鏡的バルーン拡張 <p>瘻孔 :</p> <ul style="list-style-type: none"> 外科治療の検討 外瘻ではインフリキシマブ、アダリムマブ、アザチオプリン、6-MP 	<ul style="list-style-type: none"> 5-ASA製剤 免疫調節薬（アザチオプチン、6-MP） 生物学的製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、ウステキヌマブ）

図1 小児クローン病治療指針（2019年）

- ましい。
- 8) 内科的治療に抵抗する腸炎症状や合併症のある患者では外科治療の適応とタイミングを十分に検討し、時期を逸することがないように留意する。
 - 9) 治療効果の判定には、症状や血液検査所見の改善にとどまらず、炎症腸管の画像診断による評価が不可欠で、小児クローン病診療に精通した医師による内視鏡検査を含む診療が行われることが望ましい。
 - 10) IBD 患者に免疫抑制療法を開始する際には、日本小児科学会が推奨するすべての予防接種を、学会が推奨する接種スケジュールを参考とし、実施していくことが望まれる。特に、麻疹・風疹・ムンプス・水痘に未罹患・未接種の場合や、十分な抗体が獲得されていない場合には、免疫抑制療法を開始する前に該当する生ワクチンを接種しておくことが望ましい。ただし、すでに免疫抑制療法を開始している場合は、生ワクチンは、ワクチン株ウイルスによる感染症発現の可能性が否定できないため、原則として行わない。一方、不活化ワクチンは、効果が減弱す

る可能性はあるが接種可能であり、積極的な接種が勧められる。

- 11) 思春期に特徴的な心理社会的側面に対して、専門的カウンセリングを含めた心理的サポートを考慮する必要がある。さらに、成人診療科への移行（トランジション）を見据えて、移行プログラムを計画・実施していくことが望ましい。
- 12) VEO-IBD 症例、非典型的な内視鏡所見や経過を示す症例、標準的治療に抵抗性を示す症例、感染症を反復する症例、家族内発症例などでは、monogenic IBD の可能性があり、原発性免疫不全症候群の遺伝子解析を考慮する。

3. 治療各論

【栄養療法】

1) 栄養療法とは

小児クローン病の寛解導入・寛解維持療法においては、成長障害や薬物の副作用などへの配慮もあり、栄養療法が重要な役割を担っている。栄養療法とは、経

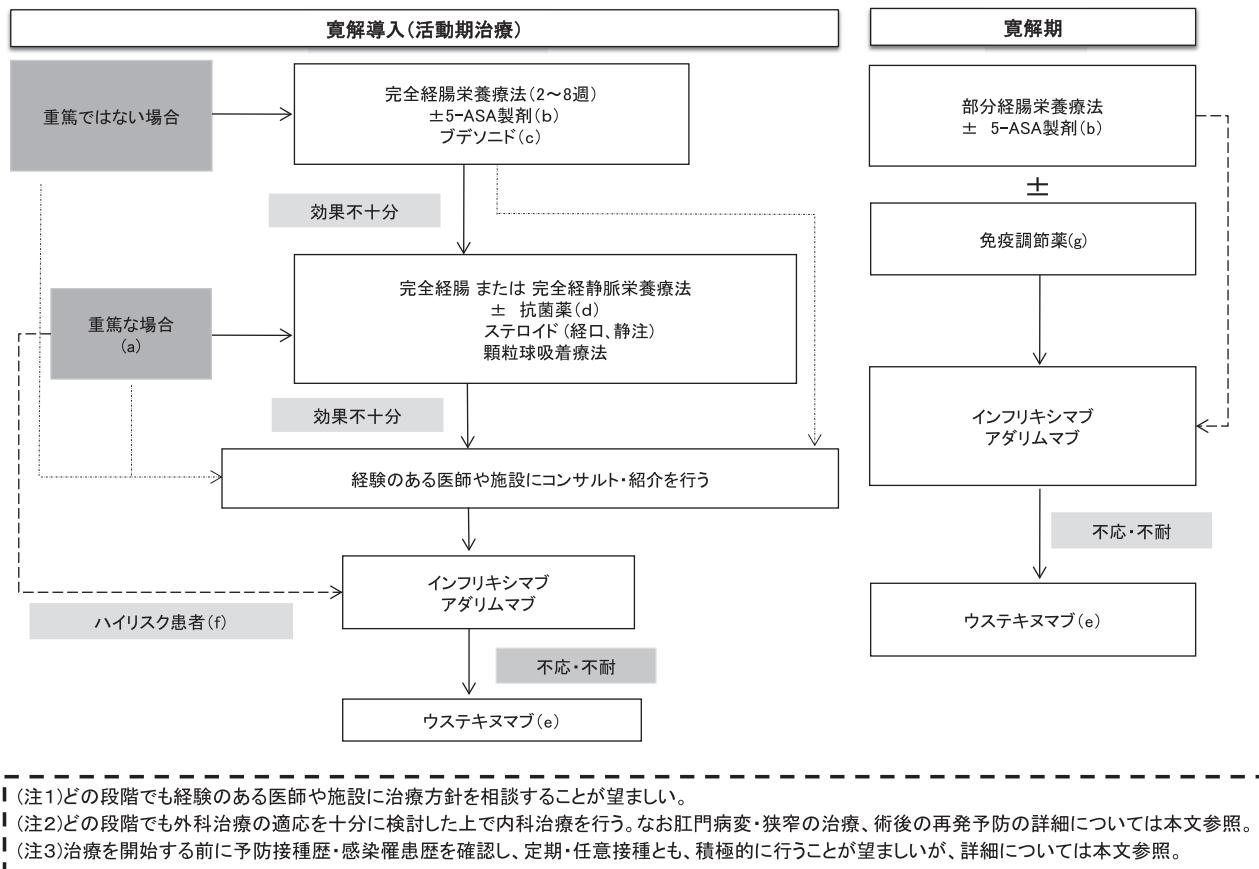


図2 小児クローン病治療フローチャート

- 重篤な場合とは下記1~7のいずれかの場合である。
 - 頻回（6回/日以上）の激しい下痢、下血、腹痛を伴い経腸栄養が困難
 - 高度の腸管狭窄や腸閉塞が存在し経腸栄養が困難
 - 高度の肛門病変、瘻孔、膿瘍形成があり経腸栄養が困難
 - 消化管出血が持続
 - 38℃以上の高熱、腸管外症状（関節炎、結節性紅斑、壞疽性臍皮症、口内炎など）により衰弱が強く、安静の上全身管理を要する
 - 著しい栄養障害がある
 - PCDAIが70（またはCDAIが450）以上
- 5-ASA製剤は、軽症例の寛解導入・寛解維持薬として選択されるが、クローン病に対する有効性を示す根拠はない。
- ブデソニドは、完全経腸栄養療法が困難な回盲部病変に対して使われることがある。
- 肛門病変、瘻孔にメトロニダゾールやシプロフロキサンの併用が有用な場合がある。
- 小児でのウステキヌマブの使用経験は少なく、インフリキシマブ・アダリムマブの不応例・不耐例に対して使用を検討する。
- ハイリスク患者は、以下のような患者で、早期の生物学的製剤導入を検討する。
 - 広範におよぶ小腸病変を有する症例
 - 重度の潰瘍を有する大腸病変を有する症例
 - Tanner stage 2~3（思春期初期～中期）で、有意な成長障害を有する症例
 - 重度の肛門病変を有する症例
 - ステロイド抵抗性／依存性の症例
 - 重篤な腸管外合併症（重篤な関節炎、壞疽性臍皮症など）を有する症例
- 免疫調節薬（チオプリン製剤）の安全性について、患者・家族に十分説明した上で使用されるべきである。

表2 小児クローン病薬用量

- (1) 5-ASA 製剤
1. メサラジン徐放剤（ペントサ[®]顆粒／錠など）(50～100mg/kg/日：最大量3g/日)
 2. サラゾスルファピリジン（サラゾピリン[®]錠など）(40～100mg/kg/日：最大量4g/日)（小児等への適用は承認されていない。新生児、低出生体重児では高ビリルビン血症を起こすことがあり、使用しないこと。）
- (2) 経口・静注プレドニゾロン、経口ブデソニド
1. プレドニゾロン（プレドニン[®]など）(1～2mg/kg/日：最大量40～60mg/日)
 2. ブデソニド（ゼンタコート[®]）(1日朝1回9mg、年齢と体重により適宜調整)（米国では、8歳以上で体重25kg以上的小児において成人と同量が投与可能とされているが、国内では現時点でも小児等への適用は承認されていない）
- (3) 免疫調節薬
1. アザチオプリン（イムラン[®]・アザニン[®]など）：0.5mg/kg/日程度で開始し、副作用や効果をみながら通常、1～2.5mg/kg/日（最大1日100mg）まで増量する。
 2. 6-MP（ロイケリン[®]）(0.5～1.0mg/kg/日：分1)：はアザチオプリンの概ね半量を目安とし、0.5～1.5mg/kg/日（最大1日50mg）で用いる。（クローン病に対する使用は承認されていない）
 3. メトトレキサート（メソトレキセート[®]など）(10mg/m² 週1回皮下注：最大量15mg/m²。寛解後は週1回内服)。アザチオプリン・6-MPが無効あるいは禁忌の患者に対して使用を検討する。（クローン病に対する使用は承認されていない）
- (4) 抗菌薬
1. メトロニダゾール（フラジール[®]など）(10-20mg/kg/日：分2経口)（適応症に偽膜性腸炎を含む細菌性腸炎が含まれる。小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験がない））
 2. シプロフロキサシン（シプロキサン[®]など）(20mg/kg/日：分2経口か点滴静注、最大量400mg/日)（シプロキサンは、15歳未満の小児では禁忌とされるため、治療上の有益性を十分に考慮する必要がある）

腸栄養剤を用いてエネルギー摂取をすることであり、発症時の寛解導入療法としてだけでなく、症状が再燃した際や治療薬物が効果減弱を認めた際など様々な場面で有用である。特に寛解導入療法として施行される完全経腸栄養療法（exclusive enteral nutrition : EEN）は、小児クローン病では成人と比較してもより有効性が高いことが示されており、優先的に選択されるべき治療法である。

2) 診断時および活動期の治療

診断確定後、寛解導入療法としてEENおよび薬物療法を開始する。EENとは1日の全必要エネルギー（学童では50～60 kcal/kg/日）を経腸栄養剤で摂取することである。重篤な場合のみならず、重篤でない場

合も活動期の治療としてまずEENを試みる。小児クローン病におけるEENの臨床的寛解率は約60～80%とされ、ステロイド薬による薬物療法と同等かそれ以上であったとする報告⁸⁾や、臨床的改善率が生物学的製剤とほぼ同等であったとする報告もみられる⁹⁾。また、EENではステロイド薬による成長障害などの副作用を避けられるため、治療開始後の体重・身長増加を期待することができる。さらに、麻疹・風疹・ムンプス・水痘に未罹患・未接種の場合や、十分な抗体が獲得されていない場合には、栄養療法により臨床的寛解が得られ、病状が安定しているうちに接種を検討できるというメリットもある。早期に免疫調節薬や生物学的製剤が導入された場合には、これらの機会を逸することになる。

表3 小児クローン病に対する生物学的製剤の用法・用量

	導入療法	維持療法	効果減弱例への治療強化	小児適応
インフリキシマブ (レミケード [®] , バイオシミラー製剤)	5mg/kg (0, 2, 6週) 点滴静注	5mg/kg (8週毎) 点滴静注	10mg/kg (8週毎) または 5mg/kg (4週毎)	あり (6歳以上)
アダリムマブ (ヒュミラ [®])*	皮下注射 0週：160mg 2週：80mg 【小児】 0週：2.4mg/kg (最大 160mg) 2週：1.2mg/kg (最大 80mg) ＜代替法＞ 0週, 2週にそれぞれ 体重 40kg 未満は 80mg, 40mg 体重 40kg 以上は 160mg, 80mg	40mg (2週毎) 【小児】 4週以降 2週毎に 0.6mg/kg (最大 40mg) ＜代替法＞ ・4週以降 2週毎に 体重 40kg 未満は 20mg 体重 40kg 以上は 40mg	80mg (2週毎) 【小児】 維持量の毎週投与	米国・EU諸国 ではあり 日本ではなし
ウステキヌマブ (ステラーラ [®])**	点滴静注製剤 体重 55kg 以下：260mg 体重 55～85kg：390mg 体重 85kg 超：520mg	点滴静注の 8 週後 から 90mg 皮下注 (12週毎)	90mg 皮下注 (8週毎)	なし

*本邦では、アダリムマブの国内臨床試験が行われておらず、添付文書上は禁忌ではないが、「小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）」と記されている。表に示す小児の用法・用量は、ECCO/ESPGHAN の小児クローン病患者の治療に関するコンセンサスガイドラインの用法・用量を示す。

**ウステキヌマブは、2018年9月現在、米国で小児クローン病患者に対する第1相臨床試験が進行中であり、欧米においても小児クローン病に対しては未承認である。ただし、添付文書上、小児への使用は禁忌ではない。

経腸栄養剤は、主窒素源が合成アミノ酸である成分栄養剤、低分子ペプチドである消化態栄養剤、蛋白質である半消化態栄養剤に分類される。本邦では経験的に成分栄養剤が広く用いられている。治療効果の差異に関しては欧米から多くのランダム化比較試験が報告されており、成分栄養剤と他の経腸栄養剤の効果がほぼ同等であることが示されている。しかし、これらの解釈として、欧米の成分栄養剤には他の経腸栄養剤と同等の脂肪が含まれている点に注意しなければならない。本邦には脂肪含有量の少ない成分栄養剤しかない

ため、本邦においては成分栄養剤と消化態栄養剤、半消化態栄養剤が同等であると言うことはできない。成分栄養剤は浸透圧性下痢を来しやすいため、開始時には、低濃度 (0.5kcal/ml) を1日必要水分量の1/3～1/2量で開始し、濃度を漸増させ (0.75 → 最高 1.0kcal/ml)，数日かけて1日の全必要エネルギー量まで移行する（学童では50～60kcal/kg/日）。成分栄養剤の継続性を保つために、フレーバーの添加やゼリー／シャーベット状にするなど形状を変化させる工夫も有効である。経口摂取が困難な場合には、経鼻胃管の

挿入を習得して、自然滴下で投与したり、注入ポンプを用いて夜間睡眠中に経鼻経管で投与することも選択肢の1つである。

寛解導入療法におけるEENの期間は、欧米では6～8週間が主流となっているが、本邦では2～4週間とされていることが多い¹⁰⁾。本邦における小児IBD診療施設へのアンケート調査では、2週間のEENでも臨床的寛解率が80～90%であることが報告されている¹⁰⁾。また、欧米ではEEN後の寛解期に通常食を摂取することが一般的であるのに対して、本邦ではEEN後に寛解維持療法として後述する部分経腸栄養療法（partial enteral nutrition: PEN）が施行されることが多い。

重篤で絶対的腸管安静が必要な場合には、絶食の上で中心静脈栄養（total parenteral nutrition: TPN）を施行することが望ましい。具体的には、著しい栄養低下を伴う場合、腸管の高度な狭窄・通過障害を伴う場合、腸管に瘻孔や膿瘍形成を伴う場合、高度な肛門病変を有する場合などが、それに該当する。

3) 寛解維持期における栄養療法

EENによる寛解導入後の再燃率は1年で42～67%，2年で58～68%と報告されている¹¹⁾。再発を予防し消化管に炎症がない状態を維持するために、寛解維持療法としてPENを施行する。PENとは、1日必要カロリーの30～70%を成分栄養剤で摂取することである。小児における報告は限定的であるが、成人ではPENを用いた群で有意に長期の臨床的寛解率、内視鏡的粘膜治癒率が高かったことが示されている¹²⁾。寛解維持療法としてチオプリン製剤と同等の効果があることも報告されている。

4) 生物学的製剤との併用

生物学的製剤は長期に使用していると効果減弱（二次無効）が問題となるが、PENの併用によって効果減弱が抑制されることが知られている。小児における報告は少ないが、成人領域において特に本邦から多くの報告がなされている。900kcal/日以上のPEN併用は、インフリキシマブの効果減弱を抑制し、アダリムマブにおいてもPEN併用で900kcal/日以上摂取している群は、摂取量が900kcal/日未満の群と比較して寛解維持率が高いことが示されている。欧米からのメタ解析では、インフリキシマブ使用中の中等症から重症患者において、600kcal/日以上のPEN併用群は、生物学的製剤単独療法群と比較して寛解維持率が高いことが示されている¹³⁾。

5) 栄養療法時の脂肪・ビタミン・微量元素の管理

成分栄養剤によるEENが2週間以上続く場合（絶食・TPNの場合も含む）では、必須脂肪酸、ビタミン類、微量元素欠乏に注意し、必要量の補充と定期的な血液検査によるモニタリングを実行する必要がある¹¹⁾。成分栄養剤には十分な必須脂肪酸が含まれていないため、脂肪乳剤（10～20%脂肪乳剤5～10ml/kg/日）を週に1～2回点滴静注で補うことが望ましい。ビタミン類に関しては、ビタミンDが不足していることが多く、補充することで腸管粘膜のバリア機能の維持効果、炎症反応の低下を期待することができる¹⁴⁾。本邦で一般的に用いられている成分栄養剤にはカルニチンが含まれていないため、カルニチン欠乏にも注意する。カルニチン欠乏は、意識障害や運動発達の遅延、心機能低下などを来し、特に年少児には低血糖発作のリスクとなる。微量元素では、鉄、亜鉛、セレンの欠乏が指摘されている。鉄欠乏は貧血を惹起し、亜鉛欠乏は蛋白質の合成にも関与するため、創傷治癒の遅延が懸念される。セレン欠乏では、爪の白色化、筋肉痛、不整脈などが生じる。これらの補充は、急性期にはそれぞれ単独の静注製剤や配合剤の経静脈的投与が行われる。寛解維持期には、適切な内服製剤が少ないため、市販のサプリメントなどを利用することもある。

【食事療法】

寛解維持期にはPEN以外の必要なカロリーは、本邦では食事療法としてクローン病食を摂取が多い。食事療法は、エビデンスは未だ十分ではないが、本邦では経験的に有効と判断され、広く施行されてきた。近年、欧米から特に小児領域を中心にその有効性に関する報告が増えており注目を集めている¹⁵⁾。本邦におけるクローン病食は、高エネルギー（高炭水化物、高蛋白質）、低脂肪・低残渣食、適切なビタミン・微量元素の補充が基本となる。罹患患者数の増加に伴い、クローン病食のレトルト製品販売や、レシピ本、美味しいクローン病食を紹介するアプリなどが多く見られるようになっており、適切な情報を共有しQOLを高める工夫をすることが望ましい。

【5-アミノサリチル酸（5-ASA）製剤】

5-ASA 製剤は軽症例の寛解導入、寛解維持薬として選択される。主として時間依存性メサラジンが用いられるが、大腸が主病変の患者においてはサラゾスルファピリジンも選択肢となる。European Crohn's and

Colitis Organization (ECCO) /ESPGHAN のガイドラインによれば、クローン病における 5-ASA 製剤の効果は限定的であり、クローン病に対する 5-ASA 製剤投与の有効性を示す根拠はないとしており、薬物療法により寛解導入を行ったクローン病の寛解維持療法においても、5-ASA 製剤はプラセボと比較して再燃率に有意差は示されていない¹⁶⁾。

重大な副作用としては、血球減少や脾炎、間質性腎炎、肺炎が挙げられるが、いずれも頻度は不明である。5-ASA 製剤投与に際しては不耐症にも十分な注意を要する。5-ASA 不耐症は投与開始後主として 2 週間以内に発熱、腹痛、下痢、頭痛などの症状を来す。これらの症状は原病の腸炎症状悪化との鑑別が難しく、診断に苦慮することがある。その効果と副作用を十分に理解し、慎重に適応を判断する必要がある。

【抗菌薬】

肛門病変や瘻孔を伴うクローン病にはメトロニダゾールやシプロフロキサシンが有効なこともある。

クローン病に対する抗菌薬投与について、小児領域でのエビデンスとなる検討はなされていない。成人においては、肛門周囲の穿通性病変に対してメトロニダゾールやシプロフロキサシンが使用され、瘻孔閉鎖や排膿ドレナージに寄与したとの報告がある¹⁷⁾¹⁸⁾。瘻孔を有さない症例や免疫調節薬未使用例で、膿瘍が小さい場合にはよい選択肢となりうる。瘻孔病変に対しては、メトロニダゾールはサラゾスルファピリジンと、シプロフロキサシンはメサラジンとの交差試験が行われており、メトロニダゾールの有効性は認められなかつたが、シプロフロキサシンは有効であったとの報告がある¹⁹⁾²⁰⁾。

肛門病変や瘻孔に対する抗菌薬投与は免疫調節薬等に先立つ治療としては有効な可能性があるが、1~2 週間でその有効性を評価して無効な場合は漫然と投与しないようにする。

メトロニダゾールの副作用としては、末梢神経障害、味覚異常、中枢神経障害（めまい、ふらつき）などがある。また、高熱があり炎症所見が強い場合には膿瘍形成などの合併を考え、超音波検査、CT、MRI などによる検索を行い、必要に応じて外科的治療や広域スペクトラムの抗菌薬使用を検討する。

シプロフロキサシンについては、15 歳未満において関節障害発現の可能性があるため、原則として使用は認められておらず、他の抗菌薬に対するアレルギーを有する症例や、他の抗菌薬が奏功しない重症例にのみ

使用が考慮される。

【ステロイド薬】

栄養療法および 5-ASA 製剤で寛解を得られない中等症以上の症例では、ステロイド薬の投与を考慮する。

1) プレドニゾロン

活動期クローン病の小児で推奨されるプレドニゾロンの投与量は、1mg/kg/日（最大 40mg/日）で、効果が不十分な場合は 2mg/kg/日（最大 60mg/日）まで增量する。経口投与で効果が得られない症例で経静脈投与が有効な場合があるが、経静脈投与は重症例に限定して使用する。ただし、痔瘻には無効である。

臨床的改善が認められた場合は、同量を 2~3 週間を目途に投与し、その後減量する。減量の方法に関するエビデンスとなる検討はないが、通常 7~10 日毎に減量し、おおむね 12 週以内に投与を終了する。プレドニゾロンに寛解維持効果や再燃防止効果はないため、寛解維持に用いたり、漫然と長期間投与すべきではない。副作用に対しては、常に十分な注意が必要である。特に小児クローン病では、初発時に成長障害を伴っている場合が多いため、ステロイド薬の長期投与は厳に慎むべきである。十分量のステロイド薬を 2 週間投与しても寛解しない場合は、ステロイド抵抗性症例として生物学的製剤の使用を考慮する。

2) ブデソニド

ブデソニドは抗炎症作用を有する糖質コルチコイドで、日本では 2016 年 11 月にブデソニド腸溶性顆粒充填カプセルが薬価収載されている。カプセル内に pH5.5 以上で溶解するブデゾニドの腸溶性徐放顆粒が充填され、小腸および上行結腸にブデソニドが放出されるよう設計されている。放出されたブデソニドのうち約 55% が回腸および上行結腸で吸収されるが、ブデソニドは肝の初回通過効果が大きく、糖質コルチコイド活性の低い代謝物に代謝される。また、バイオアベイラビリティが 10~20% と低いため全身暴露が少ないとする。ただし、副作用は皆無ではないので漫然と投与しない。ブデソニドは、回腸および上行結腸に病変を有する、軽症から中等症の活動期クローン病患者に対して、寛解導入目的で通常成人では 9mg を 8 週間、6mg を 2 週間、3mg を 2 週間、朝 1 回内服する。中止する場合は徐々に減量する。ブデソニドは、寛解維持には用いない。

小児におけるブデソニド治療の報告²¹⁾²²⁾によると、軽症から中等症のクローン病ではプレドニゾロンに匹

敵する寛解導入効果を認め、副作用はプレドニゾロンに比べて有意に低いとされるため、特に成長障害を伴う症例では利点があると考えられる。米国では、8歳以上で体重25kg以上の小児において成人量での投与が可能とされている²³⁾が、日本国内では、現時点でも小児への適用は認められていない。

【免疫調節薬】

1) チオプリン製剤（アザチオプリン／6-メルカブトプリン（6-MP））

免疫調節薬は、再燃寛解型、ステロイド抵抗型・依存型のクローン病の患者に対し、寛解導入効果ではなく、寛解維持効果を期待して使用する。再燃寛解型、ステロイド依存型の患者では、ステロイド薬の減量・中止が可能となることがある¹⁾¹⁶⁾²⁴⁾。また、痔瘻などの肛門病変の改善にも有効である。しかし、チオプリン製剤の効果が発現されるまで2~3か月を要するため、寛解導入療法開始時からチオプリン製剤の併用を勧める意見もある。

本邦では、クローン病の治療薬として、アザチオプリンは適用が承認されているが、6-MPは承認されていない。アザチオプリンは1~2.5mg/kg/日（最大1日100mg）、6-MPは0.5~1.5mg/kg/日（最大1日50mg）で投与するが、副作用の確認のため、アザチオプリンでは0.5mg/kg/日、6-MPでは0.25mg/kg/日程度で開始し、最初の1~2か月は1~2週間に1回程度の血液検査を実施しながら漸増していく。本邦の小児IBD患者においては、欧米の報告と比較し、より少量でも比較的早期から6-TGN濃度が上昇し、臨床効果が認められる²⁵⁾。

チオプリン製剤の重大な副作用には、白血球減少、肝機能障害、脾炎、胃腸症状、インフルエンザ様症状、悪性新生物、感染症、間質性肺炎、進行性多巣性白質脳症、腎機能低下、皮疹、脱毛などがある。ときに炎症性サイトカインの過剰な産生によって血球貪食性リンパ組織球症（hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH）を併発することがある。脾炎は用量非依存性で、3~15%の患者に起こり、開始後1~数週間後に生じることが多い。投与を中止すると改善するが、内服再開で再発する。骨髄抑制は、白血球減少、再生不良性貧血、血小板減少などがみられることがある。骨髄抑制は用量依存性にみられるため、少量から開始する。

チオプリン製剤関連白血球減少症の原因として*thiopurine methyltransferase (TPMT)*遺伝子多型が欧米人

ではよく知られていたが、日本人ではTPMT遺伝子多型の頻度は稀であった²⁶⁾。近年、チオプリン製剤の服用開始後早期に発現する重度の急性白血球減少と全脱毛が*nudix hydrolase15 (NUDT15)*遺伝子 Arg139Cys(c.415C > T)多型と関連することが小児も含めて明らかとされている。2019年2月よりNUDT15遺伝子多型検査が保険承認となっており、初めてチオプリン製剤の投与を考慮する患者に対しては、チオプリン製剤による治療を開始する前に本検査を施行し、NUDT15遺伝子型を確認の上でチオプリン製剤の適応を判断することが推奨される。日本人の約1%に存在するCys/Cys型の場合は、重篤な副作用（高度白血球減少、全脱毛）のリスクが非常に高いため、チオプリン製剤の使用を原則として回避する。ヘテロ接合体(Arg/Cys型、Cys/His型)の場合は低用量からの開始を考慮する。これらの副作用のリスクが低いArg/Arg型、Arg/His型の場合であっても、チオプリン製剤の副作用のすべてがNUDT15遺伝子多型に起因するものでないため、使用に際しては定期的な副作用モニタリングを実施する必要がある²⁷⁾。

IBD患者のチオプリン製剤使用に伴うリンパ増殖性疾患や悪性リンパ腫発症の相対リスクの増加が報告されている²⁸⁾²⁹⁾。北米の小児病院単施設における後方視的研究では、若年IBD患者における絶対発生率は1万人年あたり4.5人と決して高くはなかった³⁰⁾。

特に、Epstein-Barr virus (EBV) 感染症が、リンパ増殖性疾患やリンパ腫のリスクとなることから、EBV未感染例では注意深い経過観察が望まれる。また、チオプリン製剤に抗tumor necrosis factor- α (TNF- α) 製剤を併用している若年（約半数は20歳未満）の男性IBD患者を中心に、致死的な肝脾T細胞リンパ腫（hepatosplenic T-cell lymphoma: HSTCL）が発生したことが報告されたが、本邦では、これまでのところHSTCLの合併例の報告はない。チオプリン製剤の使用が、IBDに合併する高度異形成や大腸がんのリスクを低下させたという報告もあり³¹⁾、症例ごとに期待される効果と安全性を考慮して使用する必要がある。

2) メトレキサート

メトレキサートは小児クローン病においてチオプリン製剤が無効や禁忌の場合や抗TNF- α 製剤を使用する際に寛解維持を目的とした治療の選択肢の1つとなりえる。本邦の小児における経験的な薬用量は、経口・皮下投与ともに週1回<10mg/m²、最大量15mg/回であった。ECCO、ECCO・ESPGHANのコンセンサスガイドラインでは、週1回15mg/m²、最

大量25mg/回の用量で皮下注射するよう記載されている。副作用として、アナフィラキシー、骨髄抑制、感染症、肝炎、腎不全、間質性肺炎、中毒性表皮壊死融解症（toxic epidermal necrolysis: TEN）やStevens-Johnson症候群、出血性腸炎、膵炎、骨粗鬆症、脳症（白質脳症含む）などに注意する必要がある。また、催奇形性があるため妊婦には禁忌である³²⁾。本邦では注射薬と内服薬のどちらも製造販売されているが、クローン病に対する使用は承認されていないため、有益性が上回る場合のみ使用を検討することが望ましい。

【生物学的製剤】

生物学的製剤は、原則として、栄養療法、5-ASA製剤、ステロイド薬、免疫調節薬などによる適切な治療を行っても、十分な改善が得られない場合に使用する。ECCO/ESPGHANのガイドライン²⁴⁾では、免疫調節薬による治療を最適化してもなお慢性活動性の管腔病変を有する患者、ステロイド抵抗性の活動期の患者、活動性の痔瘻を有する患者（同時に適切な外科的介入を考慮する）が適応として挙げられている。さらに、以下のハイリスク患者では、比較的早期の生物学的製剤導入も検討される。

- ・広範におよぶ小腸病変を有する症例
- ・重度の潰瘍を有する大腸病変を有する症例
- ・Tanner stage 2~3（思春期初期～中期）で、有意な成長障害を有する症例
- ・重度の肛門病変を有する症例
- ・ステロイド抵抗性／依存性の症例
- ・重篤な腸管外合併症（重篤な関節炎、壞疽性膿皮症など）を有する症例

ただし、このような症例の診療にあたっては、小児クローン病患者への生物学的製剤使用に関しての十分な診療経験がある医師に相談することが推奨される。

本邦でクローン病に使用できる生物学的製剤には、インフリキシマブ（ヒト／マウスキメラ型抗ヒトTNF- α モノクローナル抗体）、アダリムマブ（ヒト型抗ヒトTNF- α モノクローナル抗体）、ウステキヌマブ（ヒト型抗ヒトIL-12/23 p40モノクローナル抗体製剤）がある。生物学的製剤の使用にあたっては、高額な医療費や長期の免疫抑制に伴う感染リスクの増大、長期間の継続使用に伴う効果減弱や悪性腫瘍などのリスクも考慮する必要がある。

なお、インフリキシマブの効果減弱例では、血清インフリキシマブ濃度の低下や抗薬物抗体の産生が関係

していると報告されている³³⁾。成人のクローン病患者において、インフリキシマブとチオプリン製剤の併用群では、それぞれの単独療法群と比較して、抗薬物抗体産生率が低く、血清インフリキシマブ濃度も高く保たれ、ステロイドフリー寛解率も高くなったことが報告された³⁴⁾。小児においても同様の傾向が示されており、6か月以上チオプリン製剤を併用した群の方が、有意に二次無効率が低下したとの報告がある³⁵⁾。

一方、アダリムマブにおけるチオプリン製剤の併用効果については、成人のクローン病患者におけるメタ解析で、抗薬物抗体産生率を低下させるものの、寛解導入率や寛解維持率には有意差はなかったことが報告されている³⁶⁾。

生物学的製剤とチオプリン製剤の併用に際しては、チオプリン製剤の項でも述べた通り、リンパ腫をはじめとするリスクも伴うため、症例ごとに期待される効果と安全性を考慮して使用する。

副作用として、インフリキシマブでは、投与後から数時間以内に嘔気・皮疹・血圧低下などを来す投与時反応が見られる場合がある。特に、アナフィラキシー様の重篤の場合は、直ちに投与を中止し、全身管理を行う。多くの場合は、投与中止と、必要に応じて、輸液、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン、ステロイド薬等の投与により改善する³⁷⁾³⁸⁾。

投与時反応が重篤でなければ、投与速度の減速や、前投薬（ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン、ステロイド薬）により、その後も治療継続が可能となる場合もある。遅発性過敏症は、再投与時の3～12日後に、発疹、関節痛、筋肉痛、疲労感などの血清病様の症状が出現するもので、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン等が使用される。

一方、アダリムマブやウステキヌマブなどの皮下注射製剤では、注射部位の搔痒、疼痛、発赤、腫脹などの注射部位反応が生じる場合がある。典型的には、治療開始1か月以内に生じることが多く、3～5日間持続する。注射部位をずらすことと、局所の冷却やステロイド薬外用などにより、多くの場合は治療の継続が可能である。

いずれの生物学的製剤も、感染のリスクを増大させる可能性があるため、感染症の発症や増悪に注意する³⁹⁾。生物学的製剤使用中の結核併発のリスクが報告⁴⁰⁾されており、導入前には、結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査、インターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、疑わしい場合には、胸部CT検査も併用する。これらスクリーニング検査で

陽性所見が一つでもあれば、潜在性結核感染を疑い、結核の診療経験のある医師に相談する。生物学的製剤開始3週間前からイソニアジド（成人では300mg/日）を6～9か月間投与する。B型肝炎ウイルスキャリアの患者または既往感染者では、免疫抑制治療により、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告⁴¹⁾されているため、生物学的製剤導入前に、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体を、B型肝炎ウイルスの感染と既往の有無を確認する。B型肝炎ウイルス感染が疑われた場合には、HBV-DNA定量を行うとともに、肝臓専門医にコンサルトする。

バイオシミラーは、「先行するバイオテクノロジー応用医薬品（先行バイオ医薬品）と同等／同質の品質、安全性及び有効性を有する医薬品」と定義される。2019年現在、インフリキシマブは複数のバイオシミラー製剤が承認されている。なお、小児における使用についても、先行バイオ医薬品の「レミケード®」における小児クローン病患者を対象とした国内臨床試験の成績を外挿し、同様の適応が認められている。

小児クローン病に対する生物学的製剤の用法・用量と小児に対する承認状況を表3に示す。

抗TNF- α 抗体製剤療法の有効性評価は、2～3回目の投与時に、有意な反応が得られない場合（すなわち、一次無効の場合）には、投与中止も検討する²⁵⁾。ある抗TNF- α 抗体製剤が不耐あるいは二次無効となった場合には、別の製剤への変更も考慮されるが、抗TNF- α 抗体にナイーブな患者よりは反応率は低下する²⁴⁾。生物学的製剤を使用しても十分な改善が得られない場合には、小児IBDの診療経験のある専門医に相談することが推奨される。

【顆粒球吸着療法】

顆粒球吸着療法（granulocyte and monocyte adsorptive apheresis : GMA）は直径2mmの酢酸セルロースビーズが充填されたカラム（アダカラム®）に流速30ml/分で60分間血液を環流させ、催炎性の顆粒球・単球を選択的に吸着する体外循環療法である。2009年にクローン病患者における週1回のGMAが保険適用となり、2016年から栄養療法および薬物療法が無効または適用できず、大腸の病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症から重症の症例に対して、寛解導入を目的として一連の治療につき10回を限度に保険適用が認められた。小児クローン病患者におけるGMA療法の報告は少なく⁴²⁾⁴³⁾⁴⁴⁾エビデンスに乏しいのが現状であるが、末梢ライン、もしくはダブルルーメンの

中心静脈カテーテルなどを用いて血管を確保できれば、小児においても安全に施行することが可能である。添付文書には体重に関する記載はないが、カラムと回路内の血液充填量の観点から一般的に体重25kg以上で施行可能とされる。治療開始後1～2週間程度で効果が得られないか増悪する場合には、治療方針を再検討する。

GMA療法は体外循環を行うための血管確保が小児では難しい場合がある点と、抗凝固剤として用いるナファモスタッフメシル酸に対するアレルギー反応の問題もあるが、ナファモスタッフメシル酸についてはヘパリンで代用することも可能である。ステロイド薬や生物学的製剤と比べて副作用が少ない非薬物療法であるため、ステロイド薬を使用できない症例や生物学的製剤の使用に同意が得られない症例においては、寛解導入時の治療法の選択肢となり得る。本治療は経験のある専門施設での実施が望ましい。

【上部病変】

小児クローン病の上部病変に対する治療のエビデンスはない。病変の程度に応じて、炎症性病変にはプロトンポンプ阻害薬（proton pump inhibitor : PPI）や、一般的なクローン病寛解導入・維持薬（ステロイド薬、チオプリン製剤、抗TNF- α 抗体製剤など）が、線維性狭窄には内視鏡的バルーン拡張術や手術（胃空腸吻合術、狭窄形成術）が考慮される。なお、初発時に上部病変を認める小児クローン病例は、疾患活動性が高く早期に強力な治療を要したとする報告があり⁴⁵⁾、成人クローン病では上部消化管病変の存在が、その後の疾病進行の予後規定因子であるとする報告がある⁴⁶⁾。

【肛門病変に対する診療】

クローン病では高率に肛門病変を合併し、易再発・難治性であるため、その管理は重要である。小児の診察に際しては、児の疼痛、恐怖感、羞恥心に配慮し、適切な環境で声をかけながら丁寧に診察する。痔瘻・膿瘍、裂肛・肛門潰瘍、皮垂、肛門部狭窄の有無を評価し、経験ある外科医と連携して診療することが望ましい。状況によっては、全身麻酔下での肛門診察（examination under anesthesia : EUA）も考慮する。画像検査としては内視鏡、瘻孔造影、CT、MRIなどが行われる。治療に際しては、肛門部病変のみにとらわれることなく、腸病変とくに大腸病変の活動性を評価して治療法を決定し、局所の外科治療の選択には病変の制御とともに肛門機能に配慮する。

近年、慢性肉芽腫症、IL-10/IL-10受容体異常症、X連鎖リンパ増殖症候群2型（XIAP欠損症）など、単一遺伝子異常に基づく免疫不全において、IBD様の腸炎や肛門部病変を合併する症例が報告されている。これらの疾患の中には骨髄移植が根治的な治療となるものも存在する。特に乳幼児期に難治性肛門病変が出現した症例では、遺伝子検査による鑑別が重要であり、専門施設へのコンサルトが望ましい。

【外科療法】

1) 手術適応

クローン病における外科治療は根治的なものではなく、再発を抑えるものではない⁴⁷⁾。しかしながら、適応を誤らず、内科的管理をうまく組み合わせるならば、病状を改善し患者と家族のQOLを向上できることがある⁴⁸⁾。

その絶対的適応と相対的適応は下記の通りであり、絶対的適応は（準）緊急手術を要する。相対的適応における手術時期と術式は、多面的かつ総合的に決定されるべきであり、過去の内科治療歴、患者・家族の疾患の受け入れ状況、学校生活への影響、病変の箇所・性状（炎症性もしくは線維性）・範囲、さらには術後の内科的治療プランなども念頭におく。

(1) 絶対的適応

- ①穿孔
- ②大量出血
- ③中毒性巨大結腸症
- ④内科的治療で改善しない腸閉塞、膿瘍
- ⑤小腸癌、大腸癌（痔瘍癌を含む）

(2) 相対的適応

- ①難治性腸管狭窄、内瘻、外瘻
- ②腸管外合併症（成長障害など）
- ③内科的治療無効例
- ④難治性肛門部病変（痔瘍、直腸膿瘍など）
- ⑤直腸肛門病変による排便障害（頻便、失禁などQOL低下例）

2) 術式（肛門部病変を除く）の選択と周術期管理

術式は、疾患が再発しやすく今後も手術を反復する可能性があること、短腸症を回避することなど、長期的なQOLの向上を考慮して選択する。小腸病変には主病変部のみを対象とした小範囲切除術や狭窄形成術を、大腸病変では小範囲切除術を原則とするが、対応は個々の症例による。大腸病変が広範囲であったり多発したりする場合は、大腸亜全摘も考慮する。また直腸の著しい狭窄や瘻孔には人工肛門造設術を検討す

る。一方、VEO-IBDで、特に大腸病変が主で内科的治療に抵抗性の症例には、一時の回腸人工肛門造設を行うことがあるが、専門施設へのコンサルトが推奨される。術後癒着を軽減し、離床を早め整容性を高める目的で、小児領域でも腹腔鏡手術が施行されるようになったが、本術式は専門施設で行うのが望ましい。

周術期管理では、術前より経腸・静脈栄養を導入することで、低アルブミン血症や貧血などの栄養障害を積極的には正する。腸管を休息させることで局所の炎症が抑えられ、手術操作がしやすくなる。必要に応じて、術前にイレウス管による減圧、経皮的膿瘍ドレナージ、外瘻部の皮膚管理などを行う。術前ステロイド薬投与例では感染性合併症の増加だけでなく、吻合術例での縫合不全の危険性などがあり、可能であれば、術前にステロイド薬を減量する⁴⁹⁾。また周術期はステロイドカバーを行い、副腎機能不全に留意しながらステロイド薬を減量する。ただし、ステロイドカバーの方法はエビデンスがないのが現状であり、特に小児例では、小児内分泌に精通した医師の助言に基づき施行することが推奨される。周術期の生物学的製剤や免疫調整薬の使用法についても、エビデンスは乏しいが、ESPGHANのガイドラインでは、周術期には抗TNF-α 製剤を中止し、術前最低1週間は免疫調整薬を中止することが望ましい、と記載されている⁴⁷⁾。

3) 肛門病変に対する外科治療

痔瘍・膿瘍の軽症例（日常生活に支障のない程度の自覚症状）では、抗菌薬投与（メトロニダゾール（15～20mg/kg/日）やシプロフロキサシン*（20mg/kg/日））や切開排膿を検討する（*15歳未満において関節障害発現の可能性があるため、原則として使用は認められておらず、治療上の有益性を十分に考慮する必要がある）⁵⁾²⁴⁾。中等症以上の有症状例（持続性の疼痛、排膿）ではseton法ドレナージを考慮し、痔瘍根治術の適応は慎重にすべきである。

薬物治療（免疫調節薬、生物学的製剤）を導入する場合は、ドレナージによって局所の感染巣を制御した後に開始する。局所の感染管理は、肛門括約筋の機能を維持する上でも重要である。seton挿入に当たっては、瘻管と膿瘍腔を搔把後、原則として、原発巣と2次口を確認し、至適場所にゆるく挿入する。抜去のタイミングは、その後の治療内容や治療反応性を考慮して決定する。

著しいQOLの低下を来す重症の肛門部病変は、人工肛門造設の適応となり得る。すなわち、seton法ドレナージや薬物療法の併用でも制御できない痔瘍、膿

瘻、尿道瘻、線維性の直腸肛門狭窄、肛門機能の低下により便失禁を来す場合などが相当する。一時的もししくは永久的人工肛門の選択は、個々の背景を考慮し、患者やその家族と話し合って決定する。人工肛門を造設しても、直腸肛門部病変は再燃ばかりでなく癌合併のリスクがあり、継続的な観察が必要である。また肛門病変増悪のリスクから、一時的人工肛門の閉鎖は難しいことが多い。

4) 術後の管理

クローン病は術後再発のリスクが高く、再手術に至る場合も少なくないため、適切な術後管理が必要である。残存病変が存在する場合には、それに対する治療を必要とする。長期成績は明らかでないが、術後の再発予防あるいは術後再発に対する早期の適切な治療が、予後を改善する可能性が指摘されている。しかしながら、画一的な術後管理方法は確立されておらず、症例ごとの計画的な管理が重要である。そのためには内科と外科の連携が不可欠である。

術後再発は、内視鏡的な病変の再発が臨床的な再発に先行し、かつその病変は吻合部付近に好発する⁵⁰⁾。微小病変を観察する必要もあり、病変の評価には内視鏡検査が有用である⁵⁰⁾。小児では検査に鎮静や麻酔を要することが多く、内視鏡施行時期を一概に決めていく。

術後の再発予防あるいは寛解維持に対する治療は、通常の寛解維持療法に準じて行う。再発や短腸症のリスクが高いと考えられる症例では、生物学的製剤を含めた積極的な治療を考慮する。

【腸管狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術】

クローン病の腸管合併症の中で、狭窄は最も頻度が高く、部位としてはバウヒン弁を含めた小腸狭窄が多い。バルーン内視鏡の開発により、小腸病変へのアプローチが容易になり、内視鏡的バルーン拡張術が普及している。現在、その安全性と有用性はほぼ確立しているが、小児領域ではエビデンスに乏しい。成人領域におけるバルーン拡張術の適応は、狭窄症状ないし口側腸管拡張を有する長軸方向 5 cm 以下の狭窄で、瘻孔や裂溝、膿瘍、深い潰瘍、高度の癒着・屈曲を伴わないものとされる⁵¹⁾。

本邦の成人のクローン病患者における治療成績は、技術的成功率が 93.7% で、4 週間後の症状からみた成功率が 69.4%⁵²⁾、長期成績では 1 年後の手術回避率が 87.3%、3 年後が 78.1% との報告がある⁵³⁾。一方、手術を回避するには、拡張術を繰り返す必要がある症例

が多い。

バルーン拡張術の偶発症としては、出血と穿孔などがある⁵¹⁾。本治療の小児領域でのエビデンスは少なく、技術的な観点からも、専門施設で行われるべきである。

4. その他

1) 予防接種

小児 IBD 患者の治療においては、長期にわたる免疫抑制療法（ステロイド薬、免疫調節薬、生物学的製剤など）が必要とされ、医原性の易感染性宿主となることも少くない。免疫抑制療法下では、麻疹、肺炎球菌感染症、インフルエンザ、ヒトパピローマウイルス（human papilloma virus : HPV）感染症、帯状疱疹、B 型肝炎などの罹患率や死亡率が上昇することが報告されており⁵⁴⁾、ワクチンで予防可能な疾患（vaccine preventable disease : VPD）はワクチンで予防することが、より一層重要となる。

なお、IBD における易感染性宿主の定義は、①ステロイド薬による治療（プレドニゾロン換算で 20mg/日以上、体重 10kg 未満では 2mg/kg/日以上）を 2 週間以上継続している、もしくは終了後 3 か月以内である、②有効量のチオプリン製剤による治療中、もしくは、終了後 3 か月以内である、③メトトレキサートによる治療中、もしくは、終了後 3 か月以内である、④生物学的製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、ウステキヌマブ等）による治療中、もしくは、終了後 3 か月以内である、⑤重度の栄養不良状態（protein – calorie malnutrition）であることとされている⁵⁵⁾。

したがって、IBD 患者においては、日本小児科学会が推奨するすべての予防接種を、「日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール」および「日本小児科学会推奨の予防接種キャッチアップスケジュール」⁵⁶⁾を参考として、免疫抑制療法を開始する前に、実施しておくことが望まれる。特に、麻疹・風疹・ムンプス・水痘の生ワクチンは、免疫抑制療法を開始する前に実施することが望ましい⁵⁷⁾。

ただし、特に VEO-IBD の患者では、原発性免疫不全症の部分症状として腸炎を発症している場合がある。原発性免疫不全症の患者で、生ワクチン（特に BCG）の接種後に、ワクチン株ウイルスによる全身性の感染症を来たした報告⁵⁸⁾もあるため、十分な注意が必要である。

小児の IBD 患者を診断した際には、麻疹・風疹・ムンプス・水痘の罹患歴・ワクチン接種歴を確認する

ことが重要である。ただし、罹患歴を患者に聴取した場合、必ずしも正確でない場合がある⁵⁹⁾⁶⁰⁾。また、ワクチン接種歴があっても抗体価が低い場合もあるので、可能であれば、これらのウイルスの抗体価を確認しておくことが望まれる。

すでに免疫抑制療法を開始している場合には、生ワクチン（BCG、麻しん・風しん（MR）ワクチン、水痘ワクチン、おたふくかぜワクチン、ロタウイルスワクチン）は、ワクチン株による感染症発現の可能性が否定できないため、原則として行わない。一方、不活化ワクチンは、効果が減弱する可能性はあるが接種可能であり、積極的な接種が勧められる。

生ワクチン接種と免疫抑制療法の期間をどの程度空けるべきかについては、明確な結論は出ていないが、生ワクチンは、免疫抑制療法開始の1～3か月前までに接種を完了すべきである。ただし、症状が重篤で上記免疫抑制療法の導入が急がれる場合は、感染症に注意しながら治療を優先し、免疫抑制療法終了3か月後から接種を行うことができる⁵⁷⁾。

小児期発症のIBD患者が、成人診療科に転科する際には、通常の診療情報に加えて、ワクチン接種歴、抗体獲得状況に関する情報も提供することが望ましい。

IBDなど慢性消化器疾患者への予防接種については、日本小児感染症学会のガイドラインに詳細が記載されている⁶¹⁾。

2) 心理社会的側面

クローン病は、慢性の疾患であり、健康な同世代の児と比較してHRQOL（Health related Quality of Life）が低下することが示されている⁶²⁾。具体的には、通院や入院もしくは体調不良による欠席日数増加のための学力低下と友人形成の機会喪失、self-esteem（自分を肯定する態度=ありのままの自己を尊重し受け入れる態度）の低下、病気により家族への依存度が増すことによる精神的・社会的成长の遅れ、成長障害と思春期遅発、慢性疾患に伴う将来への不安と抑うつ状態、家族の負担と家族関係の変化などが挙げられる。特にクローン病では、栄養療法による食事制限、経腸栄養剤の摂取が患者のQOLを低下させていることは想像に難くない。また、小児期は、内服薬・経腸栄養剤の摂取に対するアドヒアランスが低いことが示されている⁶³⁾。薬剤の副作用に対する恐怖感、調子が良く薬剤の必要性を感じない、薬剤が飲みにくい、内服という行為が授業や部活動の妨げになる、両親への反抗期な

どがアドヒアランス低下の要因として挙げられる⁶⁴⁾。患者自身に内服薬の必要性・副作用を十分に説明することはもちろんあるが、小児にとって“毎日薬剤を内服するということ”が決して容易ではないことを患者・家族と共有し、治療方針決定の際には患者の理解度や意見を十分考慮し、1日の内服回数や経腸栄養剤の量を調節することが望ましい。電子媒体やノートなどを用いて内服の有無を記録するなどの工夫も効果的である。

IBDの疾患特異的QOL評価のための調査票として、IMPACT-Ⅲの日本語版が作成されている⁶⁵⁾。このような評価ツールを用いることで、患者が必要とする心理社会的介入が明らかになる。適切な介入は、患者が病気への対処法を学び、自己管理能力を向上させると共に、self-esteemの向上にも貢献する。上記のアプローチは、医師、看護師、臨床心理士、管理栄養士、ソーシャルワーカーなどの多職種のメディカルスタッフと連携しながら施行していくことが好ましい。それぞれのメディカルスタッフが患者情報を共有しながら、その専門的知識や技術を生かすことで、患者の疾患受容・アドヒアランスの向上に繋がると考えられる。

近年は、患者会やこどもキャンプなどの社会的資源も増えており、患者と患者家族同士の横のつながりを活用することも有用である。

3) トランジション（移行期医療）

「トランジション（移行期医療）」⁶⁶⁾⁶⁷⁾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。「トランジスター（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と報告されている。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。そのため、トランジションへの取り組みは小学校高学年～中学生のうちに開始し、それぞれの段階で患者の年齢にふさわしい教育がなされる必要がある。そのなかでは、患者のへ

ルスリテラシーの到達度を評価しつつ、トランジションにかかる取り組みの有効性を適宜見直していくことが必要であり、チェックリストなどの各種ツールが、関連学会や団体で用意されつつある⁶⁶⁾。一方、保護者に対しては、疾病の管理責任を徐々に子どもにシフトしていくような教育が求められる。トランジションに関わる職種としては、医師や看護師のほか、必要に応じて、児童精神科医、臨床心理士、医療ソーシャルワーカー等も加わる。

スムーズなトランスファー（転科）のためには、まず小児診療科で適切な診療情報提供書を作成する必要がある。患者は寛解期であるほうが好ましい。また、トランジション専門外来を設置したり、小児診療科と成人診療科の共同外来を設けたり、あるいは小児診療科と成人診療科を交互に受診する期間を作ったりといった工夫が推奨される。

4) 成長障害

小児クローン病で成人と異なる重要な特徴は、思春期に罹患した場合、成長障害、思春期遅発などの問題を来すことである。さらに、腹部症状に先立って、成長障害のみがみられることがある。成長障害の頻度は評価法によって異なり、欧米の報告では23%～36%であるが、我が国での実態は不明である。

成長障害は、特に小児クローン病診療における注意すべきポイントであり、その正常化は主な治療目標の一つである。小児は心身の発育過程にあることから、二次性徴を含めた正常な成長と発達を達成することが求められる。そのため、小児クローン病の治療に際しては、身長・体重・二次性徴・骨年齢などの成長の指標を定期的に確認する必要がある。身長・体重の評価には成長曲線が有用である。病因として、栄養摂取不足、小腸における吸収不全、炎症性サイトカインによる成長抑制、ステロイド薬による成長抑制などが挙げられる⁶⁸⁾。特に、空腸に病変があると成長障害が強くなりやすい⁶⁹⁾。初診時にすでに成長障害・骨年齢遅延を来た症例においても、原病および栄養障害を適切に治療することによって、より正常に近い成長が期待できる。診断時の高度成長障害の存在は、疾患予後不良因子との報告がある⁷⁰⁾。

小児クローン病の体重増加や成長速度の改善に対し、限られたエビデンスではあるが、EENの方が副腎皮質ステロイド療法よりも良好である⁷¹⁾。ステロイド薬は寛解維持に有用ではなく、ステロイド薬を漫然と投与すると成長障害の原因となるので、維持療法

として用いない。ステロイド薬で寛解導入できた場合は、速やかに減量・中止とするのが望ましい。

クローン病の手術時期は、成長障害を伴った例では成長の可能性が残っている時期に行われるべきであり、それによって成長障害や思春期遅発の改善が期待される。

なお、クローン病患者における成長障害に対する成長ホルモン製剤の有効性のエビデンスはない。

利益相反

日本小児栄養消化器肝臓学会の定める利益相反に関する開示項目はありません。

引用文献

- 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」(鈴木班)：潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針。平成30年度分担研究報告書別冊2019。
- Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, Kolho KL, Veres G, Russell RK, Paerregaard A, Buderus S, Greer ML, Dias JA, Veereman-Wauters G, Lionetti P, Sladek M, Martin de Carpi J, Staiano A, Ruemmele FM, Wilson DC; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition: ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 795-806.
- Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, Smith L, Gillett PM, McGrogan P, Weaver LT, Bisset WM, Mahdi G, Arnott ID, Satsangi J, Wilson DC: Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1114-1122.
- 今野武津子, 小林昭夫, 友政 剛, 金子浩章, 豊田 茂, 中里 豊, 根津理一郎, 米沢俊一, 三木和典, 日本小児栄養消化器肝臓学会小児クローン病治療指針作成ワーキンググループ: 小児クローン病治療指針案. 日小児会誌 2005; 109: 815-820.
- 田尻 仁, 余田 篤, 友政 剛, 新井勝大, 虹川大樹, 石毛 崇, 岩間 達, 大塚宜一, 国崎玲子, 窪田 満, 佐々木美香, 山田寛之, 井上 詠, 鍵本聖一, 小林昭夫, 今野武津子, 清水俊明, 杉田 昭, 鈴木康夫, 高添正和, 豊田 茂, 根津理一郎, 藤澤卓爾, 松本誉之, 米沢俊一, 日本小児栄養消化器肝臓学会小児クローン病治療ガイドライン作成委員会: 小児クローン病治療ガイドライン. 日小児会誌 2013; 117: 30-37.
- Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, Ouahed J, Wilson DC, Travis SP, Turner D,

- Klein C, Snapper SB, Muise AM : The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014 ; 147 : 990-1007.
- 7) Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, Griffiths AM, Katz AJ, Grand RJ, Boyle JT, Michener WM, Levy JS, Lesser ML : Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991 ; 12 : 439-447.
 - 8) Cohen-Dolev N, Sladek M, Hussey S, Turner D, Veres G, Koletzko S, Martin de Carpi J, Staiano A, Shaoul R, Lionetti P, Amil Dias J, Paerregaard A, Nuti F, Pfeffer Gik T, Ziv-Baran T, Ben Avraham Shulman S, Sarbagili Shabat C, Sigall Boneh R, Russell RK, Levine A : Differences in Outcomes Over Time With Exclusive Enteral Nutrition Compared With Steroids in Children With Mild to Moderate Crohn's Disease. Results From the GROWTH CD Study. *J Crohns Colitis* 2018 ; 12 : 306-312.
 - 9) Lee D, Baldassano RN, Otley AR, Albenberg L, Griffiths AM, Compher C, Chen EZ, Li H, Gilroy E, Nessel L, Grant A, Chehoud C, Bushman FD, Wu GD, Lewis JD : Comparative Effectiveness of Nutritional and Biological Therapy in North American Children with Active Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015 ; 21 : 1786-1793.
 - 10) 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.
 - 11) Miele E, Shamir R, Aloia M, Assa A, Braegger C, Bronsky J, de Ridder L, Escher JC, Hojsak I, Kolaček S, Koletzko S, Levine A, Lionetti P, Martinelli M, Ruemmele F, Russell RK, Boneh RS, van Limbergen J, Veereman G, Staiano A : Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease : A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018 ; 66 : 687-708.
 - 12) El-Matary W, Otley A, Critch J, Abou-Setta AM : Enteral Feeding Therapy for Maintaining Remission in Crohn's Disease : A Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017 ; 41 : 550-561.
 - 13) Nguyen DL, Palmer LB, Nguyen ET, McClave SA, Martindale RG, Bechtold ML : Specialized enteral nutrition therapy in Crohn's disease patients on maintenance infliximab therapy : a meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2015 ; 8 : 168-175.
 - 14) Raftery T, Martineau AR, Greiller CL, Ghosh S, McNamara D, Bennett K, Meddings J, O'Sullivan M : Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: Results from a randomised double-blind placebo-controlled study. *United European Gastroenterol J* 2015 ; 3 : 294-302.
 - 15) Lewis JD, Abreu MT : Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2017 ; 152 : 398-414.
 - 16) Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P ; ECCO : 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016 : Part 1 : Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 2017 ; 11 : 3-25.
 - 17) Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, Wong C, Cockeram A, Bitton A, Bernstein CN, Sandborn WJ : Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease : a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009 ; 15 : 17-24.
 - 18) Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abre MT, Abadir A, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P : Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease : a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 661-673.
 - 19) Ursing B, Alm T, Bárány F, Bergelin I, Ganrot-Norlin K, Hoevels J, Huitfeldt B, Järnerot G, Krause U, Krook A, Lindström B, Nordle O, Rosén A : A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease : the cooperative Crohn's disease study in Sweden.II.Result. *Gastroenterology* 1982 ; 83 : 550-562.
 - 20) Colombel JF, Lémann M, Cassagnou M, Bouchnik Y, Duclos B, Dupas JL, Notteghem B, Mary JY : A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. *Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID)*. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 674-678.
 - 21) Escher JC : Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children : a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004 ; 16 : 47-54.
 - 22) Cohen SA, Aloia M, Arumugam R, Baker R, Bax K, Kierkus J, Koletzko S, Lionetti P, Persson T, Eklund S : Enteric-coated budesonide for the induction and maintenance of remission of Crohn's disease in children. *Curr Med Res Opin* 2017 ; 33 : 1261-1268.
 - 23) Prescriber's Digital Reference : budesonide – drug summary (<https://www.pdr.net/drug-summary/Entocort-EC-budesonide-1716> アクセス日 : 2019年1月31日)
 - 24) Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas López VM, Paerregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheenen P, Veereman G, Weiss

- B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D ; European Crohn's and Colitis Organisation ; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition : Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014 ; 8 : 1179-1207.
- 25) Ohtsuka Y, Arai K, Aoyagi Y, Fujii T, Yamakawa Y, Ohtani K, Ikuse T, Baba Y, Inage E, Kudo T, Suzuki R, Nagata S, Shimizu T : Monitoring 6-thioguanine nucleotide concentrations in Japanese children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 25 : 1626-1630.
- 26) Takatsu N, Matsui T, Murakami Y, Ishihara H, Hisabe T, Nagahama T, Maki S, Beppu T, Takaki Y, Hirai F, Yao K : Adverse reactions to azathioprine cannot be predicted by thiopurine S-methyltransferase genotype in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 24 : 1258-1264.
- 27) Kakuta Y, Kawai Y, Okamoto D, Takagawa T, Ikeya K, Sakuraba H, Nishida A, Nakagawa S, Miura M, Toyonaga T, Onodera K, Shinozaki M, Ishiguro Y, Mizuno S, Takahara M, Yanai S, Hokari R, Nakagawa T, Araki H, Motoya S, Naito T, Moroi R, Shiga H, Endo K, Kobayashi T, Naganuma M, Hiraoka S, Matsumoto T, Nakamura S, Nakase H, Hisamatsu T, Sasaki M, Hanai H, Andoh A, Nagasaki M, Kinouchi Y, Shimosegawa T, Masamune A, Suzuki Y; MENDEL study group : NUDT15 codon 139 is the best pharmacogenetic marker for predicting thiopurine-induced severe adverse events in Japanese patients with inflammatory bowel disease : a multicenter study. *J Gastroenterol* 2018 ; 53 : 1065-1078.
- 28) Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, Hébuterne X, Cortot A, Bouhnik Y, Gendre JP, Simon T, Maynadié M, Hermine O, Faivre J, Carrat F ; CESAME Study Group : Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease : a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009 ; 374 : 1617-1625.
- 29) Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R : Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA* 2017 ; 318 : 1679-1686.
- 30) Ashworth LA, Billett A, Mitchell P, Nuti F, Siegel C, Bousvaros A : Lymphoma risk in children and young adults with inflammatory bowel disease : analysis of a large single-center cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2012 ; 18 : 838-843.
- 31) van Schaik FD, van Oijen MG, Smeets HM, van der Heijden GJ, Siersema PD, Oldenburg B : Thiopurines prevent advanced colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2012 ; 61 : 235-240.
- 32) Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N Network of French Pharmacovigilance Centers, Shechtman S, Johnson D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Pistelli A, Clementi M, Winterfeld U, Eleftheriou G, Pupco A, Kao K, Malm H, Elefant E, Koren G, Vial T, Ornoy A, Meister R, Schaefer C : Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy : a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2014 ; 66 : 1101-1110.
- 33) Naviglio S, Lacorte D, Lucafo M, Cifu A, Favretto D, Cuzzoni E, Silvestri T, Pozzi Mucelli M, Radillo O, Decorti G, Fabris M, Bramuzzo M, Taddio A, Stocco G, Alvisi P, Ventura A, Martelossi S : Causes of Treatment Failure in Children With Inflammatory Bowel Disease Treated With Infliximab : A Pharmacokinetic Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019 ; 68 : 37-44.
- 34) Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P ; SONIC Study Group : Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1383-1395.
- 35) Cheng J, Hamilton Z, Smyth M, Barker C, Israel D, Jacobson K : Concomitant Therapy with Immunomodulator Enhances Infliximab Durability in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017 ; 23 : 1762-1773.
- 36) Chalhoub JM, Rimmani HH, Gumaste VV, Sharara AI : Systematic Review and Meta-analysis : Adalimumab Monotherapy Versus Combination Therapy with Immunomodulators for Induction and Maintenance of Remission and Response in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017 ; 23 : 1316-1327.
- 37) Jacobstein DA, Markowitz JE, Kirschner BS, Ferry G, Cohen SA, Gold BD, Winter HS, Heyman MB, Baldassano RN : Premedication and infusion reactions with infliximab : results from a pediatric inflammatory bowel disease consortium. *Inflamm Bowel Dis* 2005 ; 11 : 442-446.
- 38) Picoraro J, Winberry G, Siegel CA, El-Matary W, Moses J, Grossman A, Park KT : Premedication Use Before Infliximab Administration : A Cross-sectional Analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2017 ; 23 : 174-180.
- 39) Ardura MI, Toussi SS, Siegel JD, Lu Y, Bousvaros A, Crandall W : NASPGHAN Clinical Report : Surveillance, Diagnosis, and Prevention of Infectious Diseases in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Tumor Necrosis Factor-alpha Inhibitors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016 ; 63 : 130-155.
- 40) Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, Siegel JN, Braun MM : Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1098-1104.
- 41) Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM : Chronic hepatitis B reactivation following

- infliximab therapy in Crohn's disease patients : need for primary prophylaxis. *Gut* 2004 ; 53 : 1363-1365.
- 42) Martin de Capri J, Vilar P, Prieto G, Novo MDG, Ribes C, Varea V : Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in paediatric inflammatory bowel disease : a prospective pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008 ; 46 : 386-391.
- 43) Ruuska T, Wewer V, Lindgren F, Malmborg P, Lindquist M, Marthinsen L, Browaldh L, Casswall T, Kalliomaki M, Gronlund J : Granulocyte-monocyte adsorptive apheresis in pediatric inflammatory bowel disease : results, practical issues, safety, and future perspectives. *Inflamm Bowel Dis* 2009 ; 15 : 1049-1054.
- 44) Rolandsdotter H, Eberhardson M, Fagerberg UL, Finkel Y : Granulocyte and Monocyte Apheresis for Induction of Remission in Children With New-Onset Inflammatory Bowel Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018 ; 66 : 84-89.
- 45) Crocco S, Martelossi S, Giurici N, Villanacci V, Ventura A : Upper gastrointestinal involvement in paediatric onset Crohn's disease : prevalence and clinical implications. *J Crohns Colitis* 2012 ; 6 : 51-55.
- 46) Magro F, Rodrigues-Pinto E, Coelho R, Andrade P, Santos-Antunes J, Lopes S, Camila-Dias C, Macedo G : Is it possible to change phenotype progression in Crohn's disease in the era of immunomodulators? Predictive factors of phenotype progression. *Am J Gastroenterol* 2014 ; 109 : 1026-1036.
- 47) Amil-Dias J, Kolacek S, Turner D, Pærregaard A, Rintala R, Afzal NA, Karolewska-Bochenek K, Bronsky J, Chong S, Fell J, Hojsak I, Hugot JP, Koletzko S, Kumar D, Lazowska-Przeorek I, Lillehei C, Lionetti P, Martin-de-Carpi J, Pakarinen M, Ruemmele FM, Shaoul R, Spray C, Staiano A, Sugarman I, Wilson DC, Winter H, Kolho KL : IBD Working Group of ESPGHAN (IBD Porto Group) : Surgical Management of Crohn Disease in Children : Guidelines From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017 ; 64 : 818-835.
- 48) Piekkala M, Pakarinen M, Ashorn M, Rintala R, Kolho KL : Long-term outcomes after surgery on pediatric patients with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013 ; 56 : 271-276.
- 49) Nguyen GC, Elnahas A, Jackson TD : The impact of preoperative steroid use on short-term outcomes following surgery for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014 ; 8 : 1661-1667.
- 50) Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL, Coremans G : Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984 ; 25 : 665-672.
- 51) 山本博徳, 緒方晴彦, 松本主之, 大宮直木, 大塚和朗, 渡辺憲治, 矢野智則, 松井敏幸, 樋口和秀, 中村哲也, 藤本一眞, 日本消化器内視鏡学会, 日本消化器病学会, 日本消化管学会, 日本カプセル内視鏡学会, 日本消化器内視鏡学会ガイドライン委員会 : 小腸内視鏡診療ガイドライン. *Gastroenterol Endosc* 2015 ; 57 : 2685-2720.
- 52) Hirai F, Andoh A, Ueno F, Watanabe K, Ohmiya N, Nakase H, Kato S, Esaki M, Endo Y, Yamamoto H, Matsui T, Iida M, Hibi T, Watanabe M, Suzuki Y, Matsumoto T : Efficacy of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease : A nationwide, multi-centre, open-label, prospective cohort stud. *J Crohns Colitis* 2018 ; 12 : 394-401.
- 53) Sunada K, Shinozaki S, Nagayama M, Yano T, Takezawa T, Ino Y, Sakamoto H, Miura Y, Hayashi Y, Sato H, Lefor AK, Yamamoto H : Long-term outcomes in patients with small intestinal strictures secondary to Crohn's disease after double-balloon endoscopy-assisted balloon dilation. *Inflamm Bowel Dis* 2016 ; 22 : 380-386.
- 54) Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, Domènech E, Eliakim R, Eser A, Frater J, Gassull M, Giladi M, Kaser A, Lémann M, Moreels T, Moschen A, Pollok R, Reinisch W, Schunter M, Stange EF, Tilg H, Van Assche G, Viget N, Vucelic B, Walsh A, Weiss G, Yazdanpanah Y, Zabana Y, Travis SP, Colombel JF : European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) : European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009 ; 3 : 47-91.
- 55) Sands BE, Cuffari C, Katz J, Kugathasan S, Onken J, Vitek C, Orenstein W : Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004 ; 10 : 677-692.
- 56) 「日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール」「日本小児科学会推奨の予防接種キャッチアップスケジュール」. (www.jpeds.or.jp/modules/news/index.php?content_id=84) アクセス日 : 2019年 10月 6日)
- 57) Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, Kolacek S, Fell J, Malmborg P, Koletzko S, Dias JA, Misak Z, Rahier JF, Escher JC ; ESPGHAN IBD Porto Group : Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD : ESPGHAN IBD Porto Group commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 54 : 830-837.
- 58) Enkai S, Miyakawa T, Kondou S, Kawasaki K, Seki M : A case of disseminated BCG infection found during treatment of an infant with Crohn's disease. *Kekkaku* 2009 ; 84 : 597-603.
- 59) Naganuma M, Nagahori M, Fujii T, Morio J, Saito E, Watanabe M : Poor recall of prior exposure to varicella zoster, rubella, measles, or mumps in patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2013 ; 19 : 418-422.
- 60) Kopylov U1, Levin A, Mendelson E, Dovrat S, Book M, Eliakim R, Ben-Horin S : Prior varicella zoster virus exposure in IBD patients treated by anti-TNFs and other immunomodulators : implications for serological testing and vaccination guidelines. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 ; 36 :

- 145-150.
- 61) 炎症性腸疾患など慢性消化器疾患児への予防接種. 日本小児科学会小児感染症学会監修：小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン 2014. 東京：協和企画 2014 : 98-111.
 - 62) De Boer M, Grootenhuis M, Derkx B, Last B : Health-related quality of life and psychosocial functioning of adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005 : 11 : 400-406.
 - 63) Greenley RN, Stephens M, Doughty A, Raboin T, Kugathasan S : Barriers to adherence among adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010 : 16 : 36-41.
 - 64) Reed-Knight B, Lewis JD, Blount RL : Association of disease, adolescent, and family factors with medication adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol* 2011 : 36 : 308-317.
 - 65) 新井勝大, 清水俊明, 位田 忍, 内田恵一, 鍵本聖一, 友政 剛, 中里 豊, 余田 篤, 金 泰子, 牛島高介, 藤澤卓爾, 日本小児IBD研究会小児IBD-QOLワーキンググループ：小児炎症性腸疾患におけるQuality of Lifeの評価：日本語版IMPACT-Ⅲアンケート調査票の作成. 日小児会誌 2011 : 115 : 820-822.
 - 66) 熊谷秀規, 秋山卓士, 虹川大樹, 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 2018 : 32 : 15-27.
 - 67) van Rheenen PF, Alois M, Biron IA, Carlsen K, Cooney R, Cucchiara S, Cullen G, Escher JC, Kierkus J, Lindsay JO, Roma E, Russell RK, Sieczkowska-Golub J, Harbord M : European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Transitional Care in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2017 : 11 : 1032-1038.
 - 68) Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A : Guidelines for management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008 : 14 : 839-849.
 - 69) Sanderson IR : Growth problems in children with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014 : 11 : 601-610.
 - 70) Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Merlin B, Lerebours E, Savoye G, Salomez JL, Cortot A, Colombel JF, Turck D : Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease : a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2010 : 105 : 1893-1900.
 - 71) Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H : Meta-analysis : enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 : 26 : 795-806.