

●治療指針●

小児潰瘍性大腸炎治療指針 (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

虻川 大樹^{*1}・青松 友槻^{*2}・井上 幹大^{*3}・岩間 達^{*4}・熊谷 秀規^{*5}・清水 泰岳^{*6}
神保 圭佑^{*7}・南部 隆亮^{*4}・水落 建輝^{*8}・内田 恵一^{*3}・国崎 玲子^{*9}・石毛 崇^{*10}
福岡 智哉^{*11}・新井 勝大^{*6}・清水 俊明^{*7}・田尻 仁^{*12}

*1 宮城県立こども病院 総合診療科・消化器科

*2 大阪医科大学 小児科

*3 三重大学 消化管・小児外科

*4 埼玉県立小児医療センター 消化器・肝臓科

*5 自治医科大学 小児科学

*6 国立成育医療研究センター 消化器科

*7 順天堂大学 小児科

*8 久留米大学医学部 小児科

*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 大阪府立急性期・総合医療センター 小児科

Key Words : 潰瘍性大腸炎, 小児, 治療指針

要 旨

小児潰瘍性大腸炎は、一般に成人に比して短期間で全大腸炎型へ進展しやすい、重症化しやすいなどの特徴があり、また成長障害など小児期特有の問題を有することから、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、2004 年と 2008 年に報告された「小児潰瘍性大腸炎治療指針案」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、小児潰瘍性大腸炎の治療原則、臨床の評価と活動性指標に基づいた治療方針、個々の治療法と小児への適用承認の実際や小児用量について解説した。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

小児潰瘍性大腸炎は、一般に成人に比して短期間で全大腸炎型へ進展しやすい、重症化しやすいなどの特徴があり、成長障害にも配慮した治療が必要である。これらのことから、成人と同じ治療ではなく、小児に

適した治療法の確立が求められてきた。

日本小児栄養消化器肝臓学会潰瘍性大腸炎治療指針作成ワーキンググループは、2004 年に「小児潰瘍性大腸炎治療指針案」を作成して日本小児科学会雑誌に報告した¹⁾。その後、各種薬剤についての投与量、投与方法に関する新たな情報が集積し、また血球成分除去療法が小児にも応用されたため、同ワーキンググループが改訂作業を行い、「小児潰瘍性大腸炎治療指針改訂案 (2008 年)」を日本小児科学会雑誌に報告した²⁾。

別刷請求先 : 〒 989-3126 宮城県仙台市青葉区落合 4-3-17
宮城県立こども病院 総合診療科・消化器科
虻川 大樹

2008年以降、5-アミノサリチル酸製剤およびステロイド薬の新たな製剤や剤型が追加された。また、新しいカルシニューリン阻害薬と生物学的製剤が難治性潰瘍性大腸炎の治療に導入された。成人領域では厚生労働科学研究班による「潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針」³⁾が毎年改訂されてきたが、小児潰瘍性大腸炎に対する治療戦略を明記した指針は2008年以降発行されておらず、成人の治療指針に準拠して各施設の判断で症例ごとに治療法を選択しているのが現状である。一方、小児潰瘍性大腸炎に対する欧米の代表的な診療指針である European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) および European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) のガイドラインは、2018年に改訂された⁴⁾⁵⁾。

そこで今回、日本小児栄養消化器肝臓学会と日本小児IBD研究会により小児炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease : IBD) 治療指針作成委員会が立ち上げられ、小児潰瘍性大腸炎治療指針の改訂作業を行った。今回の治療指針作成は、前述の「潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針」³⁾を基とし、成人患者に対する治療との整合性に配慮しながら、さらに小児潰瘍性大腸炎の特徴や小児におけるエビデンスに基づいて加筆・改変して作成した。

なお、潰瘍性大腸炎の診断基準に関しては、厚生労働科学研究班により作成された診断基準³⁾が小児潰瘍性大腸炎の診断においても適用できる。しかし小児では、成人と異なる小児特有の鑑別すべき疾患の存在、臨床経過の相違などに特に留意する必要がある。

2. 小児潰瘍性大腸炎の治療原則

小児潰瘍性大腸炎の治療に際しては、以下のことを配慮する必要がある。

- (1) 治療方針は、臨床的評価 (重症度、病変の拡がりなど) と小児用の活動性指標 (pediatric ulcerative colitis activity index : PUCAI) (表1)⁶⁾に基づいて、フローチャートを参考に決定する (図1, 2, 3)。
- (2) 潰瘍性大腸炎においては、腸管炎症に伴う消化器症状を改善して、活動期には早期に寛解へ導入し、さらに長期間にわたり寛解を維持することが治療の目標となる。そのためには、臨床症状の消失 (臨床的寛解) とともに、内視鏡的に腸管粘膜の炎症所見が改善した状態 (内視鏡的寛解) すなわち粘膜治癒を目指した治療が求められる。同時に小児では、二次性徴を含めた正常な身体的発育と精神面

の発達を達成することも重要な目標である。

- (3) 治療の効果は、臨床症状 (血便、便通異常など) の消失と、内視鏡所見の改善をもって判定する。小児ではPUCAI 10未満を臨床的寛解とする。また内視鏡所見では、Mayo内視鏡サブスコア⁷⁾ 1点以下を内視鏡的寛解とすることが多い。なお、生検組織所見および便中カルプロテクチンなどのバイオマーカーは潰瘍性大腸炎の活動性を知る上で有用であるが、寛解の判定においては補助的な位置づけとなっており、参考に留める。
- (4) 発症後、直腸炎型が全大腸炎型に進展しやすいなど、成人に比して病変の広範囲化、重症化が見られやすい。そのため小児では、急性期には成人よりも積極的な治療が望ましく、かつ輸液を含めた適切な全身管理を必要とする。中等症で炎症反応のある場合 (PUCAI 50以上) は重症例と同じ扱いとし、重症例のうち全身状態不良の場合は、劇症に準じた扱いとする。
- (5) 重症例で十分量のステロイド薬投与でも効果不十分の場合は、早期に難治例に対する内科的治療や外科治療を検討すべきである。難治例 (ステロイド抵抗性、ステロイド依存性) の治療は経験豊富な施設で行うことが望ましく、外科治療の判断を誤らないようにする。
- (6) 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。成長障害の原因となるステロイド薬の使用は極力短期間とし、寛解維持の目的には使用しない。
- (7) 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増量や減量を考慮する。
- (8) 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、それらの薬剤の使用にあたっては、本人・家族に薬効と副作用について詳しく説明し、十分な同意を得ることが望ましい。
- (9) 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、同学会が推奨する接種スケジュールを参考とし、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

表1 Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)⁶⁾

項目		スコア
腹痛	痛みなし	□ : 0
	我慢できる痛み	□ : 5
	我慢できない痛み	□ : 10
直腸出血	なし	□ : 0
	少量のみの出血が排便回数の50%未満にみられる	□ : 10
	少量の出血がほぼ毎回の排便にみられる	□ : 20
	多量の出血(便量の50%以上)	□ : 30
便の性状	有形	□ : 0
	部分的に有形	□ : 5
	完全に無形	□ : 10
1日の排便回数	0~2回	□ : 0
	3~5回	□ : 5
	6~8回	□ : 10
	9回以上	□ : 15
夜間の排便 (夜間覚醒)	なし	□ : 0
	あり	□ : 10
活動度	活動制限なし	□ : 0
	ときに活動に制限あり	□ : 5
	著しい活動制限あり	□ : 10
Total Score		

<10	寛解
10 - 30	軽症
35 - 60	中等症
65 - 85	重症

合、生ワクチンは、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。

- (10) 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。
- (11) 超早期発症型炎症性腸疾患(very early onset inflammatory bowel disease: VEO-IBD)、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、単一遺伝子異常に伴う腸炎(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⁸⁾。

3. 寛解導入療法

1) 直腸炎型

小児では直腸炎の頻度は少ないが、原則として5-アミノサリチル酸(5-aminosalicylic acid: 5-ASA)製剤の局所療法が勧められる。この治療で奏功が得られない場合にはステロイド薬の局所療法が選択される。局所療法が無効な場合や実施困難な場合、経口の5-ASA製剤の投与(注1・2)が勧められる。また、5-ASA製剤の経口投与と局所療法の併用が有効なことがある。

寛解導入療法			
	軽症～中等症(炎症反応なし ¹⁾) (目安としてPUCAI 45以下)	中等症～重症 (目安としてPUCAI 50以上)	劇症
左側大腸炎型 全大腸炎型	経口剤:5-ASA製剤 注腸剤:5-ASA注腸、ステロイド注腸 フォーム剤:ブデソニド注腸フォーム剤 ※十分量の5-ASA製剤で治療が奏功しない場合はプレドニゾン経口投与 ※さらに改善なければ重症またはステロイド抵抗例への治療を行う ※直腸部に炎症を有する場合はペンタサ坐剤が有用	・プレドニゾン静注 ※状態に応じ以下の薬剤を併用 経口剤:5-ASA製剤 注腸剤:5-ASA注腸、ステロイド注腸 ※改善なければ劇症またはステロイド抵抗例の治療を行う ※状態により手術適応の検討	・緊急手術の適応を検討 ※外科医と連携のもと、状況が許せば以下の治療を試みてもよい。 ・ステロイドパルス療法 ・タクロリムス経口投与 ・シクロスポリン持続静注療法 ²⁾ ※上記で改善なければ手術
直腸炎型	経口剤:5-ASA製剤 坐剤:5-ASA坐剤、ステロイド坐剤 注腸剤:5-ASA注腸、ステロイド注腸 フォーム剤:ブデソニド注腸フォーム剤	※安易なステロイド全身投与は避ける	
難治例	ステロイド依存例	ステロイド抵抗例	
	免疫調節薬:アザチオプリン/6-MP ²⁾ ※(上記で改善しない場合): 血球成分除去療法・タクロリムス経口投与・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射・ゴリムマブ皮下注射を考慮してもよい	中等症:血球成分除去療法・タクロリムス経口投与・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射・ゴリムマブ皮下注射 重症:血球成分除去療法・タクロリムス経口投与・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射・ゴリムマブ皮下注射・シクロスポリン持続静注療法 ²⁾ ※改善がなければ手術を考慮	
寛解維持療法			
	非難治例	難治例	
	5-ASA製剤(経口剤・注腸剤・坐剤)	5-ASA製剤(経口剤・注腸剤・坐剤) 免疫調節薬(アザチオプリン/6-MP ²⁾) インフリキシマブ点滴静注 ³⁾ 、アダリムマブ皮下注射 ³⁾ 、ゴリムマブ皮下注射 ³⁾	

1) CRP <1.0mg/dLかつ赤沈 <30mm/時とする。2) 現在保険適用には含まれていない。3) それぞれの薬剤で寛解導入した場合。

5-ASA経口剤(ペンタサ[®]顆粒/錠、アサコール[®]錠、サラゾピリン[®]錠、リアルタ[®]錠)、5-ASA注腸剤(ペンタサ[®]注腸)、5-ASA坐剤(ペンタサ[®]坐剤、サラゾピリン[®]坐剤)ステロイド注腸剤(プレドナ[®]注腸、ステロネマ[®]注腸)、ブデソニド注腸フォーム剤(レクタブル[®]注腸フォーム)、ステロイド坐剤(リンデロン[®]坐剤)
※(治療原則)内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。

図1 小児潰瘍性大腸炎治療指針(2019年)

※以上の治療を最大限行ったにもかかわらず、寛解導入に至らない場合には、左側大腸炎型・全大腸炎型の中等症に準じるが、ステロイド薬の全身投与(特に大量投与)は安易に行うべきではない。軽度の症状が残る場合、追加治療のメリットとデメリットを考慮し、経過観察するという選択肢もある。

2) 左側大腸炎型・全大腸炎型

A. 軽症～中等症(炎症反応なし, 目安としてPUCAI 45以下)

経口5-ASA製剤の単独療法(注1・2)が勧められる。直腸病変が強い場合、または経口療法のみでは効果不十分の場合、5-ASA製剤の経口療法と局所療法の併用が有効なことがある。左側大腸の炎症が強い場合はステロイド注腸やブデソニド注腸フォーム剤の併用が有効な場合がある。

2週間以内に明らかな改善があれば引き続きこの治療を続け、寛解導入後は後述の寛解維持療法に移行す

る。十分量の5-ASA製剤で治療が奏功しない症例ではステロイド薬を追加する。ステロイド薬が奏功する例では、初回投与量を2週間程度継続し、寛解導入後8～10週で漸減して、トータルの投与期間を10～12週間にする。経口5-ASA製剤も寛解維持療法に移行する。ステロイド静注を行っても1～2週間以内に明らかな効果を認めない場合、難治例の治療へ移行する。

※「炎症反応なし」とは、CRP<1.0mg/dLかつ赤沈<30mm/時とする。

B. 中等症～重症(目安としてPUCAI 50以上)

(1)入院の上、全身管理を行う。また、常に外科治療の適応に注意し、必要に応じ小児潰瘍性大腸炎の手術経験のある小児外科医あるいは外科医と連携し治療を行う。

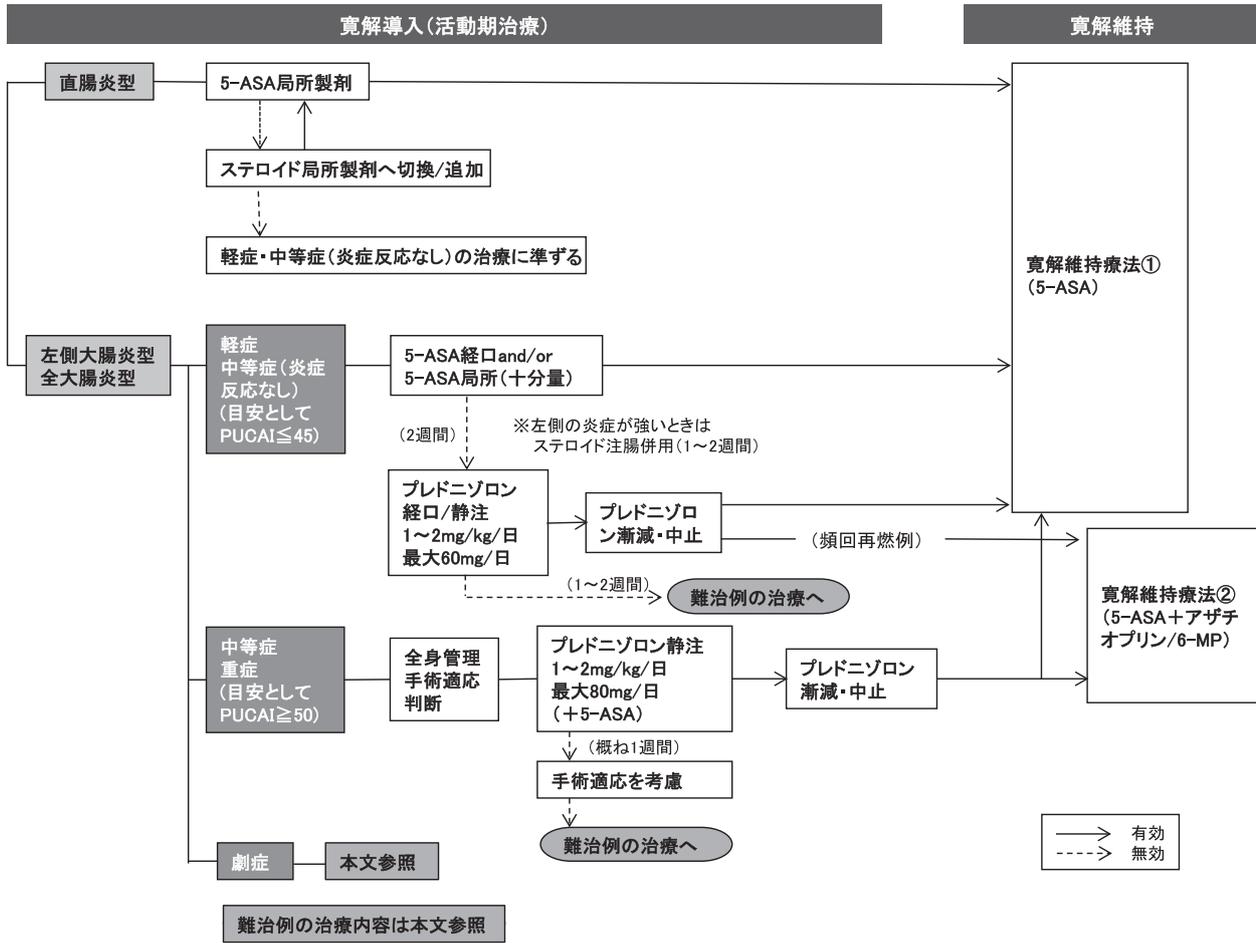


図2 小児潰瘍性大腸炎 治療フローチャート

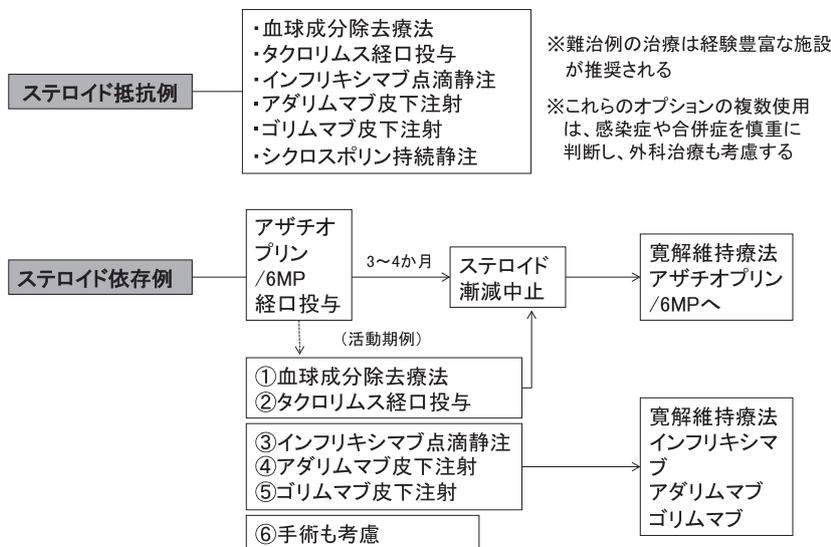


図3 小児潰瘍性大腸炎 難治例の治療

表2 小児潰瘍性大腸炎薬用量

-
- (1) 5-ASA 製剤
 寛解導入療法：50～100mg/kg/日
 (低用量で効果不十分な例では高用量に増量する)
 寛解維持療法：30～60mg/kg/日
- ①メサラジン徐放剤（ペンタサ[®]顆粒/錠など）
 寛解導入療法：最大量 4.0g/日，分2（成人の活動期）
 寛解維持療法：最大量 2.25g/日，分3
- ②メサラジン錠（アサコール[®]錠）
 寛解導入療法：最大量 3.6g/日，分3
 寛解維持療法：最大量 2.4g/日，分3
- ③メサラジン・フィルムコーティング錠（リアルダ[®]錠）
 寛解導入療法：最大量 4.8g/日，分1
 寛解維持療法：最大量 2.4g/日，分1
- ④サラゾスルファピリジン（サラゾピリン[®]錠など）
 寛解導入療法：40～70mg/kg/日，最大量 4.0g/日，分4～6
 寛解維持療法：最大量 2.0g/日，分4～6
 (②～④は小児への適用は承認されていない)
- (2) 局所製剤
- ①ペンタサ[®]注腸：20mg/kg/日（最大量 1.0g/日），1日1回
 ②ペンタサ[®]坐剤：20mg/kg/日（最大量 1.0g/日），1日1回
 ③サラゾピリン[®]坐剤：1～2個/日
 ④レクタブル[®]注腸フォーム：1回1プッシュ（ブデソニドとして2mg）1日2回
 ⑤プレドネマ[®]注腸
 10～20kg：5～10mg/日，20～40kg：10～20mg/日，40kg以上：20mg/日
 ⑥ステロネマ[®]注腸
 10～20kg：0.5～1.0mg/日，20～40kg：1～2mg/日，40kg以上：2mg/日
 ⑦リンデロン[®]坐剤
 10～20kg：0.5mg/日，20～40kg：1mg/日，40kg以上：1～2mg/日
 (①～④は小児への適用は承認されていない)
- (3) 経口・静注プレドニゾロン（プレドニン[®]など）
 軽症～中等症 0.5～1mg/kg/日，最大量 40mg/日
 中等症～重症 1～2mg/kg/日，最大量 60～80mg/日
 ※ステロイド薬が奏功する例では，初回投与量を2週間程度継続し，寛解導入後8～10週で漸減して，トータルの投与期間を10～12週間にする。病状により適宜設定する。
 ※重症ではステロイドパルス療法が選択されることもある。メチルプレドニゾロン（30mg/kg/日，最大量 1,000mg/日）を1日1回1～2時間かけて点滴静注することを3日連続で行い，続く4日間を休薬する。
- (4) 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。
 ②6-MP（ロイケリン[®]）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（潰瘍性大腸炎に対する使用は承認されていない）。
- (5) 免疫抑制薬
- ①タクロリムス（プログラフ[®]）：0.05～0.3mg/kg/日（1日2回投与）を経口投与し，血中トラフ濃度10～15ng/mLを目標として調節する。寛解が得られた場合，投与開始2週目以降は血中トラフ濃度5～10ng/mLを目標とし投与量を調節する（小児への適用は承認されていない）。
 ②シクロスポリン（サンディミュン[®]）持続静注：2mg/kg/日の24時間持続静注で開始し，血中濃度を200～400ng/mL程度に維持するよう調節する。寛解が得られた場合，同血中濃度で最大14日間まで投与を継続する（潰瘍性大腸炎に対する使用は承認されていない）。
-

表3 小児潰瘍性大腸炎に対する生物学的製剤の用法・用量

	導入療法	維持療法	小児適用
インフリキシマブ (レミケード [®] , バイ オシラー製剤) 成人・小児	5mg/kg (0, 2, 6週) 2時間以上かけて点滴静注	5mg/kg (8週毎) 2時間以上かけて点滴静注	あり
アダリムマブ (ヒュミラ [®]) 成人	皮下注射 0週 160mg 2週 80mg	皮下注射 4週以降2週毎に40mg	なし(禁忌ではない)
アダリムマブ (ヒュミラ [®]) 小児*	皮下注射 体重40kg超: 0週 160mg, 2週 80mg 体重40kg以下 0週 92mg/m ² (最大160mg) 2週 46mg/m ² (最大80mg)	皮下注射 体重40kg超: 4週以降2週毎に40mg 体重40kg以下: 4週以降2週毎に23mg/m ² (最大40mg)	
ゴリムマブ (シンボニー [®]) 成人	皮下注射 0週 200mg 2週 100mg	皮下注射 6週以降4週毎に100mg	なし(禁忌ではない)
ゴリムマブ (シンボニー [®]) 小児*	皮下注射 体重45kg以上: 0週 200mg 2週 100mg 体重45kg未満: 390mg 0週 115mg/m ² (最大200mg) 2週 60mg/m ² (最大100mg)	皮下注射 体重45kg以上: 6週以降4週毎に100mg 体重45kg未満: 6週以降4週毎に 60mg/m ² (最大100mg)	

*アダリムマブ、ゴリムマブともに現時点で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。アダリムマブおよびゴリムマブの小児薬用量はECCO/ESPGHANガイドライン⁴⁾を参照した。アダリムマブの小児潰瘍性大腸炎に対するグローバル臨床試験が2019年6月現在進行中である。

(2) 内科的治療

- i) 初期からステロイド薬の静注を行う。また、全身状態に応じ、5-ASA製剤の内服〈注1・2〉を併用する。注腸剤は併用してもよいが、大量下血例には使用すべきではない。主治医が必要と判断した症例には、当初からステロイド抵抗例に対する治療を行うことも考慮される。
- ii) 効果が得られた場合、ステロイド薬は漸次減量とする。目安として、プレドニゾン0.5mg/kg/日までは2週ごとに0.2~0.3mg/kg/日、以降は0.1~0.2mg/kg/日ずつ減量する。初期は静注が必要だが、適宜経口投与に移行する(軽症~中等症の治療に準ずる)。
- iii) 上記の治療を行っても概ね1週以内に明らかな改善が得られない場合は、劇症例や難治例に従い、血球成分除去療法〈注3〉、タクロリムス経口

投与〈注4〉、インフリキシマブ点滴静注〈注5〉、アダリムマブ皮下注射〈注6〉、ゴリムマブ皮下注射〈注7〉、シクロスポリン持続静注療法〈注8〉のいずれかの治療を速やかに導入する。また、ステロイドパルス療法が行われることもあるがエビデンスは限られている⁹⁾¹⁰⁾。これらの治療法における実施経験が乏しい場合、専門施設へ相談の上、行うことが望ましい。更に、これらのオプションの複数使用は感染症や合併症を慎重に判断しなければならず、経過に応じては外科治療の考慮も必要となる。

なお、2018年に潰瘍性大腸炎の治療薬としてトファシチニブおよびベドリズマブが新たに承認され、厚生労働科学研究班による「潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針」平成30年度改訂版³⁾にもこれらの薬剤の解説が掲載され

た。両薬剤とも、成人における適応は既存治療に抵抗性の中等症～重症の潰瘍性大腸炎に限定されているが、小児に対しては国内、欧米ともに未承認であり、小児における投与報告も未だ十分ではなく、今後のデータ集積が必要である。

(3) 外科的治療

上記の治療でも明らかな改善が得られない、または改善が期待できない場合は、すみやかに手術療法を考慮する。

C. 劇症（急性劇症あるいは再燃劇症）

(1) 本邦の潰瘍性大腸炎診断基準では、重症の中でもとくに症状が激しく重篤なものを劇症とし、発症の経過により急性劇症型と再燃劇症型に分けている。欧米では acute severe colitis と呼ばれることが多く、ECCO/ESPGHAN 2018 ガイドラインによれば PUCAI 65 以上が相当する⁵⁾。劇症は急速に増悪し、生命予後に影響する危険があるため、外科医との緊密な連携のもと緊急手術の適応を考慮しつつ加療を行う。とくに、劇症では中毒性巨大結腸症や消化管穿孔を生じやすいため、経時的な腹部所見の変化に十分に注意しながら、腹部 X 線検査などによる観察を行う。

(2) 経口摂取を禁じ、経静脈的栄養補給を開始した上でステロイド薬の静注を行う。場合により、ステロイドパルス療法も考慮されるがエビデンスに乏しいため、専門施設にコンサルトした上で実施することが望ましい。この際、治療効果判定は手術時期を逸することのないよう迅速に行う。

(3) 上記の治療で症状の軽快がみられた場合は、中等症～重症における内科的治療に従い治療を継続する。

(4) 上記の治療で明らかな症状の軽快が得られない場合、または症状の増悪がみられる場合、シクロスポリン持続静注療法〈注8〉やタクロリムス経口投与〈注4〉も考慮されるが、治療効果が得られない場合は迅速かつ適切に緊急手術を選択する。

3) 難治例

適正なステロイド薬使用にもかかわらず効果が不十分な場合（ステロイド抵抗例）と、ステロイド薬投与中は安定しているが減量に伴い再燃増悪するステロイド依存例を難治例とする。難治例の治療に当たっては、これまで投与した薬物による副作用、病態や治療による患者 QOL（生活の質）の状態などによる手術

適応を考慮し、それぞれのメリット・デメリットなどを患者および保護者と相談の上で治療法を選択する。

(1) ステロイド抵抗例

ステロイド薬による適正な治療（プレドニゾロン換算で 1～2mg/kg/日：最大 80mg/日）にもかかわらず、1 週間以内に明らかな改善が得られない場合である²⁾。重症度が中等症以上では血球成分除去療法〈注3〉、タクロリムス経口投与〈注4〉、インフリキシマブ点滴静注〈注5〉、アダリムマブ皮下注射〈注6〉、ゴリムマブ皮下注射〈注7〉、シクロスポリン持続静注療法〈注8〉が選択可能である。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）の第一選択に関しては、ECCO/ESPGHAN 2018 ガイドラインでは、インフリキシマブが優先（推奨）されている⁴⁾。

中等症で重症度が高くなく、ブラッドアクセスが可能な例では血球成分除去療法が推奨される。重症度が高く経口摂取が不可能な、劇症に近い症例ではシクロスポリンの選択が推奨される。これらの治療法で寛解導入された場合は、寛解維持療法の項に示すようにチオプリン製剤による寛解維持療法〈注9〉に移行する。なお、インフリキシマブ点滴静注で寛解導入された場合は 8 週毎の投与、アダリムマブ皮下注射で寛解導入された場合は 2 週毎の投与、ゴリムマブ皮下注射で寛解導入された場合は 4 週毎の投与による寛解維持療法に移行する。

ステロイド抵抗例のなかに、クロストリジウム感染やサイトメガロウイルス感染の合併による増悪例が存在する。サイトメガロウイルス腸炎の合併症例に対しては抗ウイルス薬の併用が有効な場合がある。

※ サイトメガロウイルス感染合併例の典型的内視鏡所見として円形の打ち抜き潰瘍を形成する。診断には末梢血による診断（アンチゲネミア：C7-HRP 等によるウイルス感染細胞数の測定）、生検病理所見による核内封入体の証明や免疫染色によるウイルス抗原の同定、あるいは PCR によるウイルスの検出が行われるが、判断基準に関しては議論がある。

(2) ステロイド依存例

ステロイド薬の減量に伴って増悪または再燃が起こり離脱も困難な場合である。通常、免疫調節薬であるチオプリン製剤を併用する〈注9〉。チオプリン製剤の効果発現は比較的緩徐で、2～3 か月を要することがある。

上記の免疫調節薬を開始して3~4か月以内に経口ステロイド薬中止を目指す。寛解導入後は免疫調節薬による副作用に注意し、適宜採血などを行いながら寛解維持療法としての投与を続ける。

上記で効果不十分あるいは免疫調節薬不耐例では、血球成分除去療法〈注3〉、タクロリムス経口投与〈注4〉、インフリキシマブ点滴静注〈注5〉、アダリムマブ皮下注射〈注6〉、ゴリムマブ皮下注射〈注7〉も考慮する。生物学的製剤の第一選択に関しては、ECCO/ESPGHAN 2018ガイドラインでは、インフリキシマブが優先（推奨）されている⁴⁾。

(3) これらの治療で効果が不十分、あるいはQOLの低下した例では手術を考慮する。

(4) 小児では成長障害がみられる例においても手術を考慮する。

4) 中毒性巨大結腸症合併例

重篤な症状を伴って、結腸、とくに横行結腸の著明な拡張を起こした状態である。直ちに緊急手術を行うか、外科医との緊密な連携のもとに、劇症に対する強力な治療を短期間行い、所見の著明な改善が得られない場合は緊急手術を行う（外科療法の項参照）。

※仰臥位腹部単純X線撮影で、横行結腸中央部の直径が56mm以上（10歳未満は40mm以上）の場合は本症が考えられる⁵⁾。

5) 寛解導入療法中の急性増悪または再燃例

寛解導入療法中に急性増悪を起こした場合や、寛解維持療法中に再燃を起こした場合の再寛解導入療法に関する知見は極めて少ない。重症度や病変範囲を評価し、それまでの治療経過を勘案した上で再寛解導入療法を決定するが、前回の活動期と同一の治療法が奏功しないことや、より重症化することもあることに注意する。再寛解導入療法を行う前に、治療へのアドヒアランスを評価すること、および5-ASA不耐症〈注2〉を鑑別することも重要である。重症例や難治例は専門施設での治療が望ましい。

4. 寛解維持療法

小児では全例、寛解維持療法を行う。

軽症から中等症の症例の寛解維持療法では5-ASA製剤の経口投与〈注1・2〉が第一選択である。ステロイド薬は成長障害などの副作用があるため、寛解維持療法には用いない。寛解期における5-ASA製剤の最大投与量は、表2に記載した用量を基本とする。

ECCO/ESPGHAN 2018ガイドライン⁴⁾では、小児の寛解維持療法においては寛解導入療法で有効だった5-ASA製剤の投与量をそのまま継続するべきであるとされており、実際は添付文書に記載されている投与量より多くなることもある。

直腸炎型では5-ASAの注腸製剤や坐剤による局所治療で寛解維持療法を行うことも可能である。ただし、小児では短期間に病変範囲が進展しやすいことに注意する。

5-ASA不耐症例〈注2〉、5-ASAを最大量使用しても再燃が多い症例（年に2~3回以上）、ステロイド依存例、重症例では、原則として免疫調節薬であるチオプリン製剤〈注9〉による寛解維持療法を行う。ステロイド抵抗例でも免疫調節薬による寛解維持療法が必要となることが多い。一般的に、小児では成人より寛解維持療法において免疫調節薬を必要とすることが多い。インフリキシマブ〈注5〉で寛解導入を行った場合は8週毎のインフリキシマブ投与、アダリムマブ〈注6〉で寛解導入を行った場合は2週毎のアダリムマブ投与、ゴリムマブ〈注7〉で寛解導入を行った場合は4週毎のゴリムマブ投与による寛解維持療法を行ってもよい。

〈注1〉 経口5-ASA製剤は通常、1日2~3回で投与される。寛解導入および寛解維持療法における1日1回投与の有効性と安全性は成人で知見が集積されており、近年小児潰瘍性大腸炎の寛解導入療法においても同様の知見が報告されている¹¹⁾。服薬コンプライアンスの改善が必要な場合は、分服回数を減らすことも検討する。本邦で使用可能な経口5-ASA製剤のうち、小児で保険適用となっているのはペンタサ[®]顆粒/錠のみである。

〈注2〉 5-ASA製剤の副作用としては血球減少や膀胱炎、間質性腎炎、肺炎などがあるが、加えて5-ASA不耐症にも注意を要する。これは投与開始後、主として2週間以内に発熱、腹痛、下痢、血便、頭痛などの症状を来すが、潰瘍性大腸炎の増悪との鑑別がむずかしく診断に苦慮することがある。原病の腸炎症状悪化との鑑別は、5-ASA製剤中止により症状が改善した場合5-ASA不耐症と診断する。

〈注3〉 血球成分除去療法

顆粒球と単球を除去する顆粒球吸着療法（granulocyte and monocyte adsorptive apheresis : GMA）と顆粒球、リンパ球、および単球を除去する白血球除去療法（leukocytapheresis : LCAP）が

ある。GMAにはアダカラム[®]、LCAPにはセルソバ[®] EI/EXを使用する。セルソバ[®]は体重ごとに使い分けられており、体重20kg以上30kg未満ではEI、30kg以上40kg未満でEIとEXの併用、40kg以上ではEXを用いる¹²⁾。1クール計10回、血液処理量は小児では30mL/kgを基本とし、血流速度は体格や脱血具合に応じて20mL/分前後で調整する（成人は30mL/分で1時間の治療が一般的）。本治療は重症・劇症および難治例（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）で保険適用となっているが、効果の発現に少なくとも1~2週間を要するため、重症度が高い場合は他の治療を選択するか、あるいは他の治療に併用する形で施行することが望ましい。原則として、劇症例に本治療を単独で施行することはない。週1回法より週2回法の方が効果発現までの期間が短くなるのが成人の臨床試験で報告されている¹³⁾。治療中に増悪する症例や無効と判断した症例は手術や他の治療法へ変更する。小児では血管確保がしばしば問題となるため、この点も含めて適応を検討する。成人では血液透析で用いられるバスキュラーアクセス用留置針（16~21G）を両肘窩静脈に留置して行うことが多いが、小児は血管が細径であり、毎回の穿刺が大きな苦痛と困難を伴うことから、とくに週2回以上施行する際にはダブルルーメンカテーテル（ブラッドアクセスカテーテル18Gなど）を鎖骨下静脈などに留置して実施することがある¹⁴⁾。本治療は経験のある専門施設で行うことが望ましい。

〈注4〉 タクロリムス経口投与

0.05~0.3mg/kg/日（1日2回投与）を経口投与し、血中トラフ濃度10~15ng/mLを目標として調節する。食前後における薬剤吸収率に差があるため、内服のタイミングを統一した上での血中濃度測定が望ましい。タクロリムス経口投与はシクロスポリン持続静注療法と同様に、おおよそ開始後7日以内に効果の発現がみられることが多い。改善が得られた場合、投与開始2週目以降は、血中トラフ濃度5~10ng/mLを目標とし投与量を調節する。保険診療上、3か月間は継続可能だが、原則として、アザチオプリン、6-MPといったチオプリン製剤による寛解維持療法に移行する。副作用は同じカルシニューリン阻害剤であるシクリスポリンと同様だが、投与期間が3か月を超えると、とくに腎機能障害の危険性が増加し、ときに不可

逆性となることがあるため、注意しなければならない。使用前検査で低コレステロール血症や低マグネシウム血症がある場合、神経合併症の発生率が増すため、使用は控えるべきである⁵⁾。治療開始後、2週以内に改善が見られない場合や、重篤な副作用（感染症、腎機能障害など）が出現した場合は速やかに投与を中止する必要がある。本剤はCYP3A4で代謝され、他の薬剤や食品（マクロライド系抗菌薬やグレープフルーツなど）との併用により血中濃度の上昇が促進するため、注意する。また、本治療法は薬物血中濃度測定を迅速に行うことが可能な治療経験のある専門施設で実施されることが望ましい。

〈注5〉 インフリキシマブ点滴静注

インフリキシマブは初回投与後さらに第2週、第6週に投与し、有効な場合は維持療法として以後8週間の間隔で投与が可能である。事前に感染症のチェック等を十分行い、投与時反応に対する処置が可能な状態で5mg/kgを2時間以上かけて点滴静注する。なお、投与時反応がなければ、3回目以後は点滴速度を最大で1時間あたり5mg/kgまで短縮することができるが、副作用の発現に注意する。

副作用として、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。とくに、アナフィラキシー様の重篤な症状を呈した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、ステロイド薬などを投与することにより改善する¹⁵⁾¹⁶⁾。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とアセトアミノフェンが使用される。

インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブなどの抗TNF- α 抗体製剤は、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¹⁷⁾。生物学的製剤使用中の結核併発のリスクが報告されており¹⁸⁾、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 遊離試験また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。抗TNF- α 抗体製剤開始3週間前からイソニアジド（成人では300mg/day）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、免疫抑制治療によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているため¹⁹⁾、生物学的製剤導入前に、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体による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。他にインフリキシマブの副作用として、敗血症や肺炎などの感染症、肝障害、発疹、白血球減少などが報告されている。

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。2018年9月現在、インフリキシマブに関しては複数のバイオシミラー製剤が承認されている。なお、小児適用についても、先行バイオ医薬品のレミケード[®]における小児潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内臨床試験の成績を外挿し、同様の適用が認められている。

なお、本治療は専門施設で行うのが望ましい。

〈注6〉 アダリムマブ皮下注射

アダリムマブは、40kgを超える小児では初回160mgの皮下注射を行い、2週間後に80mgの皮下注射を行う。初回投与後4週以降は40mgの皮下注射を2週間毎に寛解維持療法として行う。40kg以下の小児では初回92mg/m²（最大160mg）の皮下注射を行い、2週間後に46mg/m²（最大80mg）の皮下注射を行う。初回投与後4週以降は23mg/m²（最大40mg）の皮下注射を2週間毎に寛解維持療法として行う⁴⁾。条件が満たされれば、患者自身による自己注射も可能である。

なお、本治療は専門施設で行うのが望ましい。

〈注7〉 ゴリムマブ皮下注射

ゴリムマブは、45kg以上の小児では初回200mgの皮下注射を行い、2週間後に100mgの皮下注射を行う。初回投与後6週以降は100mgの皮下注射を4週間毎に寛解維持療法として行う。45kg未満の小児では初回115mg/m²（最大200mg）の皮下注射を行い、2週間後に60mg/m²（最大100mg）

の皮下注射を行う。初回投与後6週以降は60mg/m²（最大100mg）の皮下注射を4週間毎に寛解維持療法として行う⁴⁾。

なお、本治療は専門施設で行うのが望ましい。

〈注8〉 シクロスポリン持続静注療法（保険適用外）

シクロスポリンを2mg/kg/日の24時間持続静注で開始し、血中濃度を頻繁に測定しながら血中濃度を200～400ng/mL程度に維持するよう調節する。効果の発現は7日以内にみられる（おおよそPUCAIが20点以上改善する）ことが多く、寛解が得られた場合は同血中濃度で最大14日間まで投与を継続する。静注中止後は、原則としてアザチオプリン、6-MPといったチオプリン製剤の経口投与による維持療法に移行する。本治療により改善がみられない場合や、重篤な副作用（感染症、腎障害、高血圧、けいれんなど）が出現した場合は、速やかに中止し、手術あるいは生物学的製剤への変更を考慮する。またタクロリムスと同様に、使用前検査で低コレステロール血症や低マグネシウム血症がある場合、神経合併症の発生率が増すため、使用は控えるべきである⁵⁾。シクロスポリンはCYP3A4で代謝されるため、他の薬剤や食品（マクロライド系抗菌薬やグレープフルーツなど）との併用により血中濃度の上昇が促進するため、注意が必要である。また、本治療法は薬物血中濃度の厳密な管理が必要であることから、治療経験に富む施設での実施が望ましい。

〈注9〉 チオプリン製剤

チオプリン製剤の効果が十分発現するには約2～3か月を要する。通常、アザチオプリンは0.5mg/kg/日程度で開始し、副作用や効果をみながら1～2.5mg/kg/日（最大1日100mg）まで増量する。6-MP（保険適用外）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。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²⁰⁾。

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、睇炎、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増殖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。睇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、チオプリン製剤を少量から開始する。このような副作用は投与開始後早期に起こることがあるため、全例で投与開始1か月後までは1～2週間に1回以上、投与開始3か月後までは1か月に1回以上の血液検査を行うべきである。

チオプリン製剤の副作用のなかで、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 *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にされている^{21)～24)}。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²⁵⁾。

チオプリン製剤の使用によりリンパ増殖性疾患を発症するリスクが高くなる可能性が海外から報告されている²⁶⁾²⁷⁾。さらに、このようなリンパ増殖性疾患では Epstein-Barr ウイルス (EBV) 感染が高率にみられることから両者の関連性が指摘されており²⁶⁾²⁸⁾、EBV 未感染例におけるチオプリン製剤の導入は注意を要する。日本人では同様のデータは確認されておらず、予後が極めて不良である肝脾 T 細胞リンパ腫を合併したという報告もないが、今後も検討が必要である。チオプリン製剤の使用は、このようなリスクとベネフィットの両者を考慮して決定する。

5. 外科治療

1) 手術適応

小児潰瘍性大腸炎における手術適応は、成人の手術適応に加えて成長〈注10〉や小児特有の QOL にも配慮が必要である。また小児は成人と比較して重症例の割合が多いため（準）緊急手術となることも多く、適切な手術時期の判断が求められる。

(1) 絶対的手術適応

- ①大腸穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症
- ②重症型、劇症型で強力な内科的治療（ステロイド大量静注療法、血球成分除去療法、タクロリムス経口投与、インフリキシマブ点滴静注、アダリムマブ皮下注射、シクロスポリン持続静注療法など）が無効な例
- ③大腸癌および high-grade dysplasia (UC-IV) 〈注11〉

(2) 相対的手術適応

- ①難治例：内科的治療（ステロイド薬、血球成分除去療法、免疫調節薬、生物学的製剤など）で十分な効果がなく、日常生活、学校・社会生活が困難な QOL 低下例（便意切迫を含む）、内科的治療（ステロイド薬、免疫調節薬）で重症の副作用が発現、または発現する可能性が高い例。
- ②腸管外合併症：成長障害、内科的治療に抵抗する壊疽性膿皮症など。
- ③大腸合併症：狭窄、瘻孔、low-grade dysplasia (UC-III) のうち癌合併の可能性が高いと考えられる例など〈注11〉。

〈注10〉成長障害に関しては、術後の成長の catch up を考慮して思春期発来前または骨端線閉鎖前の手術が推奨される。成長障害の評価として成長曲線の作成や手根骨の X 線撮影などによる骨年齢の評価が重要である。

〈注11〉UC-III、IV は厚労省特定疾患難治性腸管障害研究班（武藤班）の病理組織学的判定基準²⁹⁾に基づき、UC-III は「腫瘍性変化であるが、癌とは判定できないもの」、UC-IV は「癌」と分類される。炎症のある粘膜を背景に発生する colitic cancer を内視鏡的に早期診断することは容易ではないため、生検による dysplasia のサーベイランスが重要である。

2) 術式の選択

主な術式は下記の5種類で、現在の標準術式は(1)、(2)である(注12)。術式は患者の全身状態、手術の緊急度、年齢、腸管合併症、治療薬剤の副作用などを考慮して選択する(注13)。

(1) 大腸全摘、回腸囊肛門吻合術 (Ileo-anal anastomosis : IAA)

直腸粘膜剥去を行って病変をすべて切除し、回腸で貯留嚢を作成して肛門(歯状線)と吻合する術式で、根治性が高い。通常は一時的回腸人工肛門を造設する。

(2) 大腸全摘、回腸囊肛門管吻合術 (Ileo-anal canal anastomosis : IACA)

回腸嚢を肛門管と吻合して肛門管粘膜を温存する術式である。IAAと比べて漏便が少ないが、残存した肛門管粘膜の炎症(cuffitis)や癌化の問題については今後の研究課題である。

(3) 結腸全摘、回腸直腸吻合術

直腸の炎症が軽度の症例、高齢者に行うことがあるが、通常は小児では選択肢にならない。排便機能が良好であるが、残存直腸の炎症、癌化の問題があるため術後管理に留意する。

(4) 大腸全摘、回腸人工肛門造設術

肛門温存が不可能な進行下部直腸癌例だけでなく、肛門機能不良例、高齢者などに行うことがある。

(5) 結腸亜全摘、回腸人工肛門造設術、S状結腸粘液瘻造設術またはHartmann手術(注14)

侵襲が少ないことが利点であり、(準)緊急手術例や術前高用量ステロイド薬使用例、栄養状態不良例などに対してIAAもしくはIACAを行う前の分割手術の一期目として行う。また、術前に潰瘍性大腸炎の診断確定が困難な例も適応になる。

(注12) 大腸全摘術後にクローン病へ診断が変わる症例があることから、術前にクローン病が鑑別されている必要がある。また、乳幼児のIBD症例ではmonogenic IBDも含めた鑑別が必要となる。術前に潰瘍性大腸炎の診断が確定できない症例では大腸全摘の施行は慎重に判断し、結腸亜全摘にとどめるかdiversion目的で人工肛門造設術のみを行うことを考慮する⁴⁾。

(注13) 本症に対する腹腔鏡補助下手術は、開腹術と同等の手術成績であり、小児においても報告が増えている。術後腹腔内癒着の減少とそれに伴う女性の

妊孕性向上が期待できることから^{30) 31)}、小児でも選択肢となる術式だが、経験の多い専門施設で行うのが望ましい。また、重症で腸管の脆弱な症例や全身状態が不良で短時間で手術が必要な症例などでは適応を慎重に考慮する。

(注14) 分割手術として結腸亜全摘を行う場合、残存直腸の炎症が高度の場合は粘液瘻にすることが望ましい。また、Hartmann手術を選択する場合は直腸閉鎖部の縫合不全による骨盤腹膜炎併発の危険性や、次回直腸切除の際の炎症性癒着により剥離が困難とならないようにするため、原則として腹腔内で直腸を閉鎖するほうがよい。

3) 周術期管理

潰瘍性大腸炎ではIBD以外の結腸直腸手術と比較して術後合併症が多く、特に(準)緊急手術例や術前ステロイド薬投与例、栄養状態不良例では合併症の発症率が高い。報告の多い術後合併症として、手術部位感染(創感染、骨盤内膿瘍など)、吻合部狭窄、瘻孔形成(痔瘻、膣瘻など)、腸閉塞、人工肛門関連合併症、回腸嚢炎などがある。

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、吻合症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。また、術後はステロイドカバー(注15)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。

免疫抑制効果の強い治療(ステロイド薬、免疫調節薬、抗TNF- α 抗体製剤などの継続投与)によって手術前後に日和見感染による肺炎などを併発することがあるため、的確な診断治療を行う。

回腸人工肛門造設例では人工肛門からの排液量が多いことから、術後の水分、電解質管理を適正に行う。特に幼少児では容易に脱水になるため注意が必要である。

(注15) 周術期ステロイドカバー

ステロイド薬を長期投与された患者ではステロイド分泌が十分でなく、手術後のストレスによるステロイド需要の増加から急性副腎機能不全を起こす可能性があり、ステロイドカバーが必要と考えられている。しかし、明確なエビデンスに基づいた方法はなく、従来の報告と経験に基づいた投与方法が行われている。成人においては、プレドニゾロン5mg/日以下の投与例では通常の維持投与量以上の投与は不要とされている。また、ステロ

イド坐剤，注腸製剤を長期使用した症例も副腎機能が低下していることがある。

使用するステロイド薬は，周術期には代謝の早いハイドロコチゾンが用いられることが多く，成人では手術当日と術後1日は200～300mg，術後2日は100～200mg，その後徐々に減量して，術後約7日で通常，経口プレドニゾロン15mg/日前後に変更し，十分に経過観察を行いながら徐々に減量，中止する。小児における補充量，減量法に関しては明確な基準はないため，症例に応じて小児内分泌疾患の診療に精通した医師に相談することを推奨する。

6. その他

1) 食事療法

潰瘍性大腸炎は病変部位が大腸に限られることが多く，小腸の消化吸収能は保たれていることから，寛解期における食事制限は基本的には不要とされている。しかし，活動期には腸管の安静や低栄養状態の改善を図るため，必要に応じて栄養療法を選択する。症状の緩和と腸管安静を保つために，重症例では絶食の上，完全静脈栄養を行うこともある。

潰瘍性大腸炎の食事療法は，腸管の負担にならないように低残渣（低繊維），低脂肪食を基本とし，易消化で刺激物を控えた献立とする。不溶性食物繊維は腸粘膜を刺激したり狭窄部に詰まったりする恐れがあるため，腸粘膜の炎症や腸管狭窄がある場合は摂取を控える。水溶性食物繊維は腸内細菌によって分解され，腸管免疫を維持するために重要な役割を果たすため，制限せず十分に摂取する。

また，食事制限により成長に必要なエネルギーや栄養素が不十分にならないよう留意し，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。

2) 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なくない。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³²⁾，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，ゴリムマブなど）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³³⁾。

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」³⁴⁾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」³⁴⁾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。とくに，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³⁵⁾。

ただし，とくにVEO-IBDの患児では，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（とくにBCG）の接種後にワクチン株による全身性の感染症を来した報告もあるため³⁶⁾，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³⁷⁾³⁸⁾。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，麻疹・風疹[MR]ワクチン，水痘ワクチン，ムンプスワクチン，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³⁵⁾。

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児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³⁹⁾。

3) 心理社会的側面

潰瘍性大腸炎は、同年代の健康な児と比較してQOLが著しく低下することが報告されている⁴⁰⁾。潰瘍性大腸炎が及ぼす腹痛・下痢症状による心理的・身体的負担のみならず、再燃と寛解を繰り返して度々学校や部活動を欠席しなければならない状況が自尊心を低下させ、周囲と比較し自信を失ってしまうことが少なくない。これにより、保護者に対しては依存度が増加し、健康な友人に対しては引け目を感じ友達付き合いが減少するため、社会性を低下させる原因となる。目標や達成感を求める機会が失われ、また自分の将来(結婚、就職など)に不安を持つことで、抑うつ状態に至る場合もある。部活動や学業などで忙しく心身に負担がかかっているときに再燃してしまうことも少なくなく、患児の挫折に繋がることもある。抑うつ状態が疑われる場合には、精神科や心療内科(可能であれば小児の心の診療に精通している医師)による治療やカウンセリングの受診が必要である。長期に入院する場合には、成人内科で診療されている場合であっても、小児病棟での療養を選択し、短期であっても院内学級を利用する。患児の疾患受容性とアドヒアランスの向上には、看護師・臨床心理士・ソーシャルワーカーなどの多職種メディカルスタッフとの連携を取りサポートすることが望ましい。

潰瘍性大腸炎では、内服薬、とくに5-ASA製剤へのアドヒアランスが低いことが示されている¹¹⁾。要因として、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あげられる。患児自身へ内服薬の必要性や副作用を十分に説明する、内服する薬剤の量や1日の内服回数を極力減らすなどの工夫が必要である。患児が薬剤について十分に理解している上で内服を拒否するケースもみられ、日々の内服に対する想いや辛さを傾聴し、自己管理能力を育ていく姿勢が医療者に求められる。IBDの疾患特異的

QOL評価のための調査票として、IMPACT-III(日本語版)が作成されている⁴¹⁾。このような評価ツールを用いることで、患児が病気への対処法を学び、自己管理能力を向上させるとともに自己肯定感を持つことに役立たせることができる。

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

4) トランジション(移行期医療)

「トランジション(移行期医療)」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⁴²⁾。

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。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、患者のヘ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⁴²⁾。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する、小児診療科と成人診療科の共同外来を設ける、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るといった工夫が推奨される⁴³⁾。

5) 成長障害

小児IBD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⁴⁴⁾。身長・体重の評価には成長曲線が有用である。成長障害は、とくに小児潰瘍性大腸炎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ひとつである。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⁴⁴⁾。

小児潰瘍性大腸炎における成長障害の主な原因はステロイド薬投与である。初診時に身長・体重・二次性徴・骨年齢を適確に評価し、さらに治療開始後も、これらの指標を定期的に評価する必要がある。初診時にすでに成長障害や骨年齢遅延を呈している症例においても、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。

潰瘍性大腸炎の手術時期は、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性成熟遅延の改善が期待される。なお、潰瘍性大腸炎における成長障害に対して成長ホルモン製剤の有効性を示すエビデンスはない⁴⁴⁾。

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

- 友政 剛, 小林昭夫, 牛島高介, 内田恵一, 鍵本聖一, 清水俊明, 田尻 仁, 田原卓浩, 余田 篤: 小児潰瘍性大腸炎治療指針案. 日児誌 2004 : 108 : 611-614.
- 余田 篤, 友政 剛, 牛島高介, 内田恵一, 鍵本聖一, 清水俊明, 田尻 仁, 田原卓浩, 根津理一郎, 鈴木康夫, 高添正和, 小林昭夫: 小児潰瘍性大腸炎治療指針改訂案(2008年). 日児誌 2008 : 112 : 1876-1879.
- 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年度改訂版). 平成30年度分担研究報告書 別冊 2019.
- Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos K, Croft N, Navas-López V, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK : Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1 : Ambulatory Care - An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018 : 67 : 257-291.
- Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos K, Croft N, Navas-López V, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK : Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2 : Acute Severe Colitis - An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018 : 67 : 292-310.
- Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, Walters TD, Zachos M, Mamula P, Beaton DE, Steinhart AH, Griffiths AM : Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index : a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007 : 133 : 423-432.
- Shroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM : Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Eng J Med* 1987 : 317 : 1625-1629.
- 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.
- Nagata S, Shimizu T, Kudo T, Tomomasa T, Tajiri H, Yoden A, Kagimoto S, Tahara T, Ushijima K, Uchida K, Kobayashi A : Efficacy and safety of pulse steroid therapy in Japanese pediatric patients with ulcerative colitis : a survey of the Japanese Society for Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Digestion* 2010 : 81 : 188-192.
- Kudo T, Nagata S, Ohtani K, Fujii T, Wada M, Haruna H, Shoji H, Ohtsuka Y, Shimizu T, Yamashiro Y : Pulse steroids as induction therapy for children with ulcerative colitis. *Pediatr Int* 2011 : 53 : 974-979.
- Turner D, Yerushalmi B, Kori M, Broide E, Mozer-Glassberg Y, Shaoul R, Kolho KL, Shteyer E, Shamaly H, Ledder O, Cohen S, Peleg S, On A, Levine A : Once- Versus Twice-daily Mesalazine to Induce Remission in Paediatric Ulcerative Colitis : A Randomised Controlled Trial. *J Crohns Colitis* 2017 : 11 : 527-533.
- Tomomasa T, Tajiri H, Kagimoto S, Shimizu T, Yoden A, Ushijima K, Uchida K, Kaneko H, Abukawa D, Konno M, Maisawa S, Kohsaka T, Kobayashi A : Leukocytapheresis in pediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 : 53 : 34-39.
- Sakuraba A, Motoya S, Watanabe K, Nishishita M, Kanke K, Matsui T, Suzuki Y, Oshima T, Kunisaki R, Matsumoto T, Hanai H, Fukunaga K, Yoshimura N, Chiba T, Funakoshi S,

- Aoyama N, Andoh A, Nakase H, Mizuta Y, Suzuki R, Akamatsu T, Iizuka M, Ashida T, Hibi T : An Open-Label Prospective Randomized Multicenter Study Shows Very Rapid Remission of Ulcerative Colitis by Intensive Granulocyte and Monocyte Adsorptive Apheresis as Compared With Routine Weekly Treatment. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 2990-2995.
- 14) 虻川大樹, 角田文彦 : V 小児炎症性腸疾患の治療 1. 潰瘍性大腸炎 2) 薬物治療 e. CAP. 友政剛, 牛島高介, 大塚直一, 内田恵一編. 小児・思春期のIBDマニュアル. 東京, 診断と治療社. 2013 : 125-128.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, Siegel JN, Braun MM : Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1098-1104.
 - 19) 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.
 - 20) 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.
 - 21) Yang SK, Hong M, Baek J, Choi H, Zhao W, Jung Y, Haritunians T, Ye BD, Kim KJ, Park SH, Yang DH, Dubinsky M, Lee I, McGovern DP, Liu J, Song K : A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia. *Nat Genet* 2014 ; 46 : 1017-1020.
 - 22) Kakuta Y, Naito T, Onodera M, Kuroha M, Kimura T, Shiga H, Endo K, Negoro K, Kinouchi Y, Shimosegawa T : NUDT15 R139C causes thiopurine-induced early severe hair loss and leukopenia in Japanese patients with IBD. *Pharmacogenomics J* 2016 ; 16 : 280-285.
 - 23) Lee YJ, Hwang EH, Park JH, Shin JH, Kang B, Kim SY : NUDT15 variant is the most common variant associated with thiopurine-induced early leukopenia and alopecia in Korean pediatric patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 28 : 475-478.
 - 24) Chao K, Wang X, Cao Q, Qian J, Wu K, Zhu X, Yang H, Liang J, Lin L, Huang Z, Zhang Y, Huang Y, Sun Y, Xue X, Huang M, Hu P, Lan P, Gao X : Combined Detection of NUDT15 Variants Could Highly Predict Thiopurine-induced Leukopenia in Chinese Patients with Inflammatory Bowel Disease : A Multicenter Analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2017 ; 23 : 1592-1599.
 - 25) 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.
 - 26) 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 : Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease : a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009 ; 374 : 1617-1625.
 - 27) Lemaitre M, Kirchgessner 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.
 - 28) Vos AC, Bakkal N, Minnee RC, Casparie MK, de Jong DJ, Dijkstra G, Stokkers P, van Bodegraven AA, Pierik M, van der Woude CJ, Oldenburg B, Hommes DW : Risk of malignant lymphoma in patients with inflammatory bowel diseases : a Dutch nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2011 ; 17 : 1837-1845.
 - 29) 武藤徹一郎, 若狭治毅, 喜納 勇, 渡辺英伸, 名倉 宏, 小西文雄 : 潰瘍性大腸炎に出現する異型上皮の病理組織学的判定基準—surveillance colonoscopyへの応用を目的とした新判定基準の提案—. *日本大腸肛門病学会誌* 1994 ; 47 : 547-551.
 - 30) Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, Lefevre JH, Berdah S, Panis Y : A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis : a 2-center study. *Ann Surg* 2013 ; 258 : 275-282.
 - 31) Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, Bendsdorp AJ, Lucas C,

- Bemelman WA : Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy : a cross-sectional study. *Ann Surg* 2012 : 256 : 1045-1048.
- 32) 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, Schunther 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.
- 33) 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.
- 34) 「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)
- 35) Veereeman-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.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) Kopylov U, 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.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) 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. *日小児栄養肝臓会誌* 2018 : 32 : 15-27.
- 43) van Rheenen PF, Aloï 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.
- 44) 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.