



地方独立行政法人埼玉県立病院機構

埼玉県立小児医療センター

<情報提供>

令和5年6月2日

小児の重症潰瘍性大腸炎の臨床経過と予後の解明

日本小児炎症性腸疾患レジストリ研究より

埼玉県立小児医療センターが参加した、日本小児炎症性腸疾患レジストリ (JPIBD-R) より解析された「重症小児潰瘍性大腸炎の臨床経過と予後の解明」の結果が、科学誌である「**Journal of Gastroenterology**」に受理され、5月号に掲載されました。本研究により、生物学的製剤が登場した現代における小児の重症潰瘍性大腸炎の本邦の自然歴が明らかになりました。本邦ではカルシニューリン阻害薬が多く使用されていることで、欧米と比較して生物学的製剤の導入が回避できている可能性が示されました。本研究では埼玉県立小児医療センターは患者登録数が第一位であり、消化器・肝臓科の南部 隆亮 医長が重要な役割を果たし、本解析および執筆を担いました。同科の岩間達 科長兼副部長も重要な役割を果たし、同論文の共同著者となっています。

【本研究成果のポイント】

- 21施設が参加した多施設前向き観察研究により、小児の重症潰瘍性大腸炎が大腸切除に至る割合は診断後1年で11%、2年で21%と、軽症～中等症型と比較して有意に高かった（軽症～中等症型は1年で3.5%、2年で7.6%でした）。
- 欧米の小児の重症型の潰瘍性大腸炎成績と比較して、大腸切除率は同等であったが、生物学的製剤の使用頻度が低かった。
- 欧米よりも日本はカルシニューリン阻害薬が多く使用されており、カルシニューリン阻害薬を使用することで生物学的製剤の導入を回避できている可能性が示唆された。

I. 研究の背景

潰瘍性大腸炎 (UC) は、難治性の炎症性腸疾患 (IBD) の1つであり、近年小児の UC 患者は世界的に急増している。小児の重症 UC は薬物療法に抵抗することが多く、しばしば大腸切除術が必要となる。しかし、生物学的製剤が登場した現在医学における臨床経過・予後は明らかになっていない。また、生物学的製剤が登場したことにより、もう一つの強力な薬剤であるカルシニューリン阻害剤 (CI) の役割は曖昧になっている。この薬剤は欧米ではあまり使われていない。小児の重症 UC に対しては、より柔軟な治療戦略が必要であり、生物学的製剤と CI の役割を明らかにする目的で、本

研究は行われた。

本研究は、日本小児炎症性腸疾患レジストリ (JPIBD-R)より解析された。JPIBD-R は、本邦の小児 IBD 患者の臨床的特徴や疾患管理を明らかにするために、新たに診断された症例を登録し、その情報をまとめることで設立された前向き多施設共同登録で、本邦の 26 専門施設が参加した。

II. 研究の概要と成果

JPIBD-R には 2012 年 3 月から 2020 年 3 月までに診断された新規小児 IBD 患者さんが登録された。UC 患者さんは 301 名が登録され、75 名 (25%) が重症であった。観察期間は 3.6 ± 1.9 年、診断時年齢は 12.3 ± 2.9 歳であった。重症例の大腸切除率は 1 年後 11%、2 年後 21%、5 年後 26% で、軽～中等症群に比べて有意に割合が高かった ($P = 0.0003$)。カルシニューリン阻害剤と生物学的製剤は診断後 1 年以内に全体でそれぞれ 26%、20% で使用されており、重症例で軽～中等症よりも有意に多く使用されていた (51% vs 18%、41% vs 13% ; $P < 0.0001$)。ステロイドが無効な場合にカルシニューリン阻害剤を投与された重症例のうち、23% は生物学的製剤も大腸切除術も必要としなかった。これは軽～中等症も同様であった ($P = 0.46$)。北米の研究では、小児 UC 全体で診断 1 年以内に生物学的製剤が 31% で使用され、重症例の大腸切除率は 1 年で 13.7% と報告されている (Hyams JS, et al. Lancet 2019)。欧州からは小児の重症 UC の 70% で生物学的製剤が使用され、大腸切除率は 2 年で 29.8% であったと報告されている (Akintimehin Ao et al. Front Pediatr 2018)。これらの 2 つの報告では CI は用いられてなく、本邦では CI が多く使用されていることで欧米と比較して生物学的製剤の導入を回避できている可能性が示唆された。

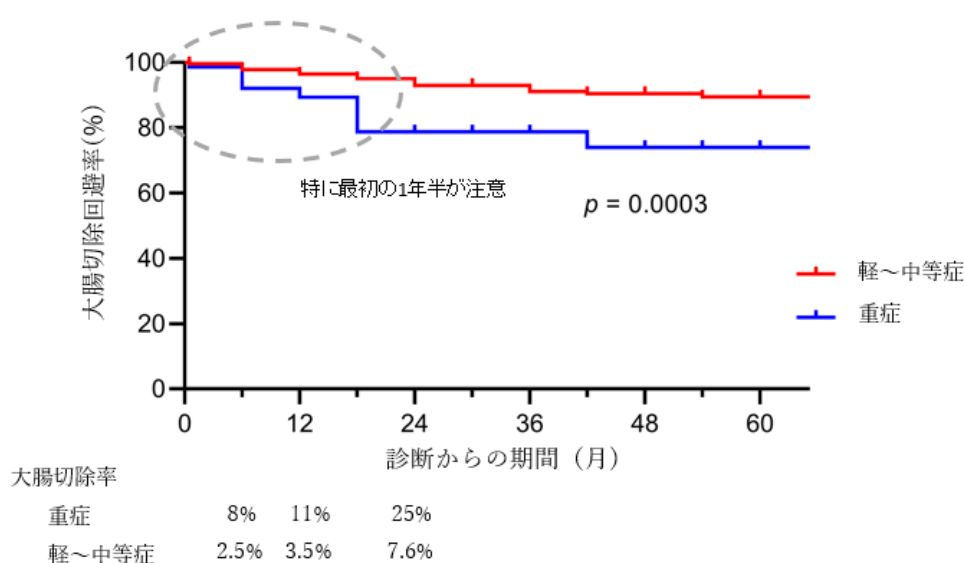


図 1 小児 UC の大腸切除率回避率

	重症 UC (n = 75)	軽症～中等症 UC (n = 226)	P value
アミノサリチル酸製剤, n (%)	74 (99%)	222 (98%)	1
コレチコステロイド, n (%)	68 (91%)	163 (72%)	0.0008
免疫調節薬, n (%)	51 (68%)	118 (52.2%)	0.02
カルシニューリン阻害薬, n (%)	40 (53%)	52 (23%)	<0.0001
生物学的製剤, n (%)	42 (56%)	64 (28%)	<0.0001
カルシニューリン阻害薬または生物学的製剤, n (%)	54 (72%)	84 (37%)	<0.0001
生物学的製剤2種類目以降の使用, n (%)	22 (29%)	16 (7.1%)	<0.0001
大腸切除術, n (%)	22 (29%)	14 (6.2%)	<0.0001

図2 観察期間中に行われた治療薬

III. 研究成果の公表

本研究成果は、科学誌「**Journal of Gastroenterology**」2023年5月号に掲載されました。

論文タイトル：**Clinical Outcome of Ulcerative Colitis With Severe Onset in Children: A Multicenter Prospective Cohort Study**

著者：**Ryusuke Nambu**, Katsuhiko Arai, Takahiro Kudo, Takatsugu Murakoshi, Reiko Kunisaki, Tatsuki Mizuochi, Sawako Kato, Hideki Kumagai, Mikihiro Inoue, Takashi Ishige, Takeshi Saito, Atsuko Noguchi, Toshifumi Yodoshi, Shin-Ichiro Hagiwara, Naomi Iwata, Shigeo Nishimata, Fumihiko Kakuta, Hitoshi Tajiri, Eitaro Hiejima, Nariaki Toita, Takahiro Mochizuki, Hirotaka Shimizu, **Itaru Iwama**, Yuri Hirano, Toshiaki Shimizu, JPIBD-R

[doi: 10.1007/s00535-023-01972-1](https://doi.org/10.1007/s00535-023-01972-1).

IV. 謝辞

本研究は、日本小児IBD研究会に関連する施設で行われた日本小児炎症性腸疾患レジストリ (JPIBD-R)グループで行われた研究成果である。レジストリの計画・運用は国立成育医療研究センター 消化器科・IBDセンター 新井勝大医師、順天堂大学 小児科 清水俊明医師を中心に行われた。