

### 小児期クローン病の治療原則

- 1) 治療方針は、下記の治療フローチャートを参考に決定する。
- 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。そのためには、粘膜治癒を目指した治療が望まれる。
- 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への配慮が必要である。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。
- 7) 寛解導入および維持に使用する薬物の一部は、小児に対する適応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。
- 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、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、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、免疫抑制療法を開始する前に実施することが望ましい。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、接種が勧められる。
- 11) 思春期に特徴的な心理社会的問題に対して、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) 6歳未満でIBDと診断された超早期発症型の症例、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、単一遺伝子異常に伴うIBD(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。

### 小児における栄養療法の原則

寛解導入療法は、経腸栄養剤による栄養療法が中心であり、1日の全必要エネルギー量を投与する(学童では50~60kcal/kg/日)。完全経腸栄養療法の期間は、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。成分栄養剤(ED:エレントール®など)のみで長期間栄養療法を行う場合には経静脈的に脂肪乳剤を補う(5~10mL/kg/日、週1~2回)。寛解維持の経腸栄養療法としては、全摂取カロリーの30~70%をEDで摂取する。長期にわたり経腸栄養療法を行う場合には、必須脂肪酸やセレンを含む微量元素の欠乏に留意する。

### 小児薬用量

#### (1) 5-ASA製剤

- ①メサラジン徐放剤(ペンタサ®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)(小児等への適応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おこすことがあり、使用しないこと。)

#### (2) 経口・静注プレドニゾン

- ①プレドニゾン(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以上の小児において成人と同量が投与可能とされているが、国内では現時点で小児等への適応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。)
- ②6-MP(ロイケリン®)(0.5~1.0mg/kg/日:分1, 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)

\*海外ではチオプリン製剤(アザチオプリン・6-MP)投与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指摘されているが、絶対累積リスクは決して高くはない。EBウイルス感染症がリスクとなることから、未感染患者における使用では、特に注意深い経過観察が望まれる。小児クローン病の寛解維持薬としての効果も確立されており、症例毎に期待される効果と安全性を考慮して使用する。

\*チオプリン製剤の副作用の中で、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遺伝子多型と関連することが明らかとされており、平成31年2月よりNUDT15遺伝子多型検査が保険承認となった。検査の意義や位置づけは、成人のクローン病治療指針の注4(31ページ)を参照する。

③メトトレキサート(メソトレキセート<sup>®</sup>など)(10mg/m<sup>2</sup>週1回皮下注：最大量15mg/m<sup>2</sup>、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<sup>®</sup>など)(15mg/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<sup>®</sup>など)(20mg/kg/日：分2 経口か点滴静注、最大量400mg/日)(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)

#### (5) 生物学的製剤

①インフリキシマブ(レミケード<sup>®</sup>)：用法、用量は成人と同様で、寛解導入療法では5mg/kgを0、2、6週で投与し、以後8週毎に同量を維持投与する。効果減弱症例では、10mg/kgまでの増量投与や、5mg/kgを最短で4週間隔の短縮投与が行われることもある。6歳以上の小児患者に対する適応が承認されている。

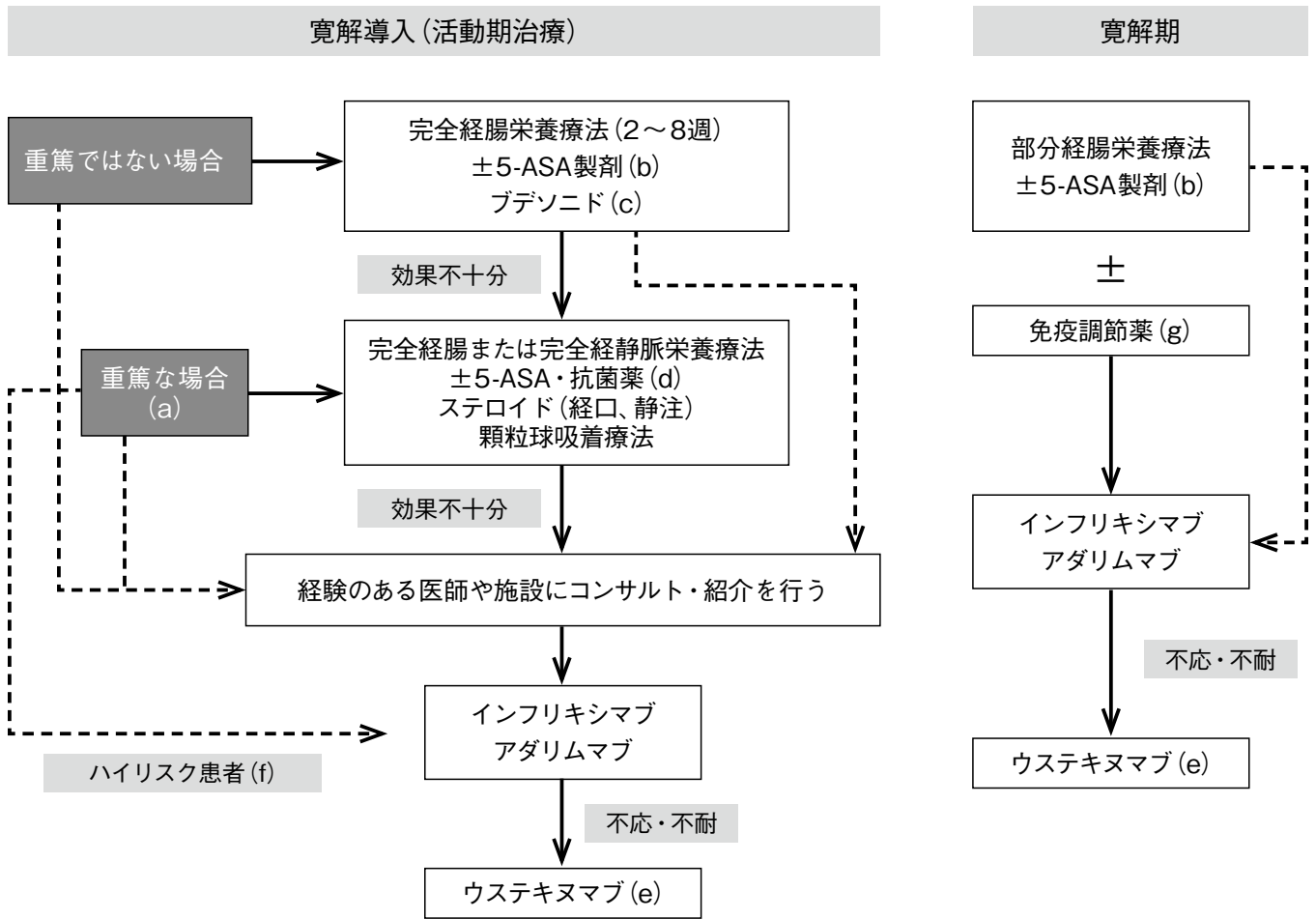
②アダリムマブ(ヒュミラ<sup>®</sup>)：本邦では小児等への適応が承認されていないが、欧米では6歳以上の小児患者に承認されている。寛解導入療法では、初回2.4mg/kg(最大160mg)、2週後に1.2mg/kg(最大80mg)、それ以降は2週毎に0.6mg/kg(最大40mg)で維持投与する。その他に、40kg未満では80mg→40mg→20mgで、40kg以上では、成人同様160mg→80mg→40mgで寛解導入ならびに維持療法を行う方法もある。

③ウスチキヌマブ(ステラーラ<sup>®</sup>)：導入療法の初回に、点滴静注製剤を、以下の用量で単回点滴静注する。(患者体重55kg以下：260mg、55kgを超える85kg以下：390mg、85kgを超える：520mg。)点滴静注製剤投与8週後に、皮下注製剤90mgを皮下投与し、以降は12週間隔で90mgを皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を8週間に短縮できる。ウスチキヌマブは、国内・国外共に小児クローン病患者への適応は承認されていない。

#### 小児クローン病の外科療法

手術適応と術式の概要は、成人クローン病領域と同様である。相対的手術適応を検討する際には、内科治療への反応性はもちろんのこと、成長障害や学校生活などへの影響、患児・家族の疾患の受け入れ状況までを十分に考慮することが望まれる。6歳未満で診断された超早期発症型炎症性腸疾患や、乳幼児期に難治性肛門病変を反復する症例に対する手術は、病態を複雑にすることがあり、専門施設へのコンサルトを推奨する。成人同様、周術期のステロイドカバーの方法はエビデンスがないのが現状だが、特に小児例では小児内分泌疾患の診療に精通した医師の助言に基づき施行すべきである。術後の病変評価には内視鏡検査が有用だが、小児では検査に鎮静や麻酔を要することが多く、その施行時期を一概には決めにくい。

## 小児クローン病治療指針 フローチャート



(注1) どの段階でも経験のある医師や施設に治療方針を相談することが望ましい。  
 (注2) どの段階でも外科治療の適応を十分に検討した上で内科治療を行う。なお肛門病変・狭窄の治療、術後の再発予防の詳細については本文参照。  
 (注3) 治療を開始する前に予防接種歴・感染罹患歴を確認し、定期・任意接種とも、積極的に行うことが望ましいが、詳細については本文参照。

- a. 重篤な場合とは下記1～7のいずれかの場合である
  1. 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
  2. 高度の腸管狭窄や腸閉塞が存在し経腸栄養が困難
  3. 高度の肛門病変、瘻孔、膿瘍形成があり経腸栄養が困難
  4. 消化管出血が持続
  5. 38℃以上の高熱、腸管外症状(関節炎、結節性紅斑、壊疽性膿皮症、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
  6. 著しい栄養障害がある
  7. PCDAIが70点(またはCAIが450点)以上
- b. 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
- c. 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
- d. 肛門病変、瘻孔にメトロニダゾールやシプロフロキサシンの併用が有用な場合がある
- e. 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
- f. 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、壊疽性膿皮症など)を有する症例
- g. 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