

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
分担研究報告書

炎症性腸疾患合併妊娠 前向き観察型研究

研究分担者 穂苅 量太 防衛医科大学校内科学 教授

研究要旨：

炎症性腸疾患合併妊娠の転機と治療内容について、とくに生物学的製剤・免疫調節剤の使用の現状を正確に把握し、日本人女性において、妊娠初期(器官形成期)への影響について、より正確に把握するため、多施設共同で前向き観察型の研究を行う計画をした。

共同研究者

渡辺知佳子、穂苅量太、高本俊介¹、本谷聡²、松本主之³、長堀正和、渡辺守⁴、長沼誠、金井隆典⁵、杉田昭⁶、国崎玲子⁷、飯塚文瑛⁸、仲瀬裕志⁹、加賀谷尚史¹⁰、山上博一、渡辺憲治¹¹、中村志郎¹²、石原俊治¹³、江崎 幹宏¹⁴、松井敏幸¹⁵ (順不同) 1 防衛医科大学校内科 2 札幌厚生病院 IBD センター 3 岩手医科大学 内科学講座 消化器内科消化管分野 4 東京医科歯科大学消化器内科 5 慶應義塾大学医学部消化器内科 6 横浜市立市民病院 炎症性腸疾患センター 7 横浜市立大学附属市民総合医療センター 炎症性腸疾患センター 8 東京女子医科大学 IBD センター(消化器内科) 9 京都大学消化器内科 10 金沢大学附属病院 消化器内科 11 大阪市立大学 消化器内科 12 兵庫医科大学 内科学下部消化管科 13 島根医科大学 消化器内科 14 九州大学病院 病態機能内科・消化器内科 15 福岡大学筑紫病院 消化器内科

合併妊娠患者の転機を把握するため、多施設共同で後ろ向き検討を行った。結果、生物学的製剤や免疫調節剤の使用は、妊娠の転機に特に大きな影響はもたらさなかった。しかし、国内添付文書には、メサラジン製剤は「有益と判断した場合のみ」、免疫調節剤は「使用禁忌」とされており、一般医や患者への説明不足から、また妊娠中の腹部症状は基礎疾患である IBD の症状との区別もしにくく、結果として、服薬アドヒアランスの低下を招き、妊娠経過中に疾患活動性が悪化する一因となっている可能性が潜在している可能性もある。

近年は、生物学的製剤の登場とともに、疾患活動性のコントロールがよくなり、IBD 合併妊娠の件数が増加傾向にあると推定される。妊娠検討段階から服薬状況を正確に把握する前向き観察型の研究を計画することで、治療内容と転機について、妊娠初期(器官形成期)を含めた正確な解析を、日本人において行うことを目的とする。

A. 研究目的

炎症性腸疾患 (IBD) 合併妊娠の転機に影響するのは疾患活動性であり、治療に免疫調節剤や生物学的製剤などを使用したことではないということが、海外のデータをもとに広く知られている。日本人は遺伝学的に免疫調節薬の薬物動態が欧米と異なることなどより、日本人における IBD

B. 研究方法

(1) 患者登録方法

妊娠可能な状況にある潰瘍性大腸炎・クローン病の患者のうち、インフォームド・コンセントの得られた患者を対象とする。

当研究に参加が決まったら、あらかじめ決められたルールに従って実施医療機関により連結可

能にコード化された「コード番号」、年齢、性別が「登録票」に記載される。各医療機関では、患者の個人情報にコード番号と連結して管理する。事務局（防衛医大）ではこのコード番号により臨床情報を管理するため、事務局が患者の個人情報を知ることはなく、個人情報は保護される。

アンケートは患者に依頼する調査票と医師に依頼する調査票に分かれており、それぞれ別個に回収され、事務局では「コード番号」により各々からの情報を連結管理するため、患者のアンケート結果を実施医療機関の医師が知ることはない。なお、本研究は治療とは分離されており、提供者の受ける医療行為に影響をおよぼすことはない。登録された患者については、追跡調査を行う場合もある。また当該試験の目的以外に得られたデータは使用しない。

（２）調査項目

研究参加同意時・妊娠成立時・妊娠経過中（３か月おき）・出産時・出産後（１か月）に以下の項目について調べる。医師記入用と患者の自記式質問票に分かれている。

患者プロフィール

年齢・性別・生活歴（喫煙・飲酒）・過去の妊娠歴

臨床経過

診断名・罹患年数・現在の病型・現在の罹患範囲・合併症の有無（腸管・腸管外）・手術歴（術式）・入院歴

症状・重症度

排便回数・血便・腹痛・重症度

治療内容

ステロイド、5ASA・SASP、AZA/6-MP、CAYA・タクロリムス、IFX/ADA、（以上いずれも内服・坐剤・注腸を含む）、止痢剤・整腸剤・抗生剤・血球成分除去療法・栄養療法（消化態・半消化態）、生物学的製剤・免疫調節剤（使用歴などを含む）、薬剤投与による副作用の有無、服薬状況（患者のみ）

現在（調査時）の血液データ（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、総蛋白、アルブミン、

総コレステロール、CRP）

妊娠の経過

（倫理面への配慮）

本研究の実施につき、防衛医科大学校倫理委員会の承認を得る予定である。共同研究機関においては、各調査施設の倫理委員会の承認を得る予定である。各医療機関から送付回収される臨床調査票は、患者側から送付回収される調査票と「コード番号」で連結可能、非匿名化データとして入手されるため、事務局に送付回収される時点ですでに個人は特定できず、個人情報は保護される。また、調査票データの保管場所は防衛医科大学校内科学講座研究室とし、部屋の施錠管理・PCパスワードの管理・暗号化管理により厳重に保管する。外部機関を含め、一切のデータの貸与を行わず、個人票データは研究終了後速やかに返納する。

C. 研究結果

本研究を有効に進めるために、プロトコールに関して、共同研究者による検討を慎重に行った。調査票を用いた前向き検討の調査項目に関しては、とくに質問内容や設問の仕方に関していくつかの問題点が指摘され、修正を加えて現在ブラッシュアップ中である。修正した調査票に関して、共同研究者の確認を経て、防衛医科大学校の倫理委員会に提出予定である。今後、共同研究機関は増加を検討中であり、各医療施設の倫理委員会での承認を得る予定である。

D. 考察

研究目的でも述べたように、生物学的製剤など昨今の画期的な治療の進歩を反映して、若年 IBD 患者の社会的活動度が上昇する兆しがみられる。妊娠・出産は、特に女性患者とその家族の関心は高い、デリケートな課題である。我が国からの妊娠転機に関する報告は少なく、多くは欧米からの報告を参考に治療指針を考え、診療にあたっているのが現状である。人種によって薬物動態が異なるとされ

る免疫調節剤（アザチオプリン）などは、日本人妊娠ケースに欧米のデータを適応してよいのかどうか、明確な答えは今のところない。このことが、服薬アドヒアランスを低下させ、疾患活動性の悪化の潜在的要因となっている可能性もぬぐいきれない。そこで、今回は、妊娠計画の時点から非匿名型アンケートを取り入れて、妊娠初期（器官形成期）における服薬状況を正確に把握することに十分配慮して、妊娠転機と薬物服薬の関係を調査することを目的に、多施設共同で、前向き観察型の調査を計画した。炎症性腸疾患患者と、医療関係者の十分な信用と理解を得られるデータを蓄積、発信することで、IBD 合併妊娠の安心・安全を得られ、不要な悪化とそれに伴う医療費増大を抑制する効果を期待する。

E. 結論

- 1、前向き観察型調査により、日本人における炎症性腸疾患合併妊娠の転機について、解析する。
- 2、日本人における炎症性腸疾患合併妊娠における治療法について、とくに免疫調節剤・生物学的製剤の使用について、妊娠初期から、現状を調査し、疾患活動性・妊娠転機との関係を解析する。
- 3、炎症性腸疾患合併妊娠において、有効性の確立または報告のない、白血球除去療法・栄養療法などについての有効性について、解析する。
- 4、国内添付文書には、「(妊娠中は) 有益と判断した場合のみ」、「(妊娠中は) 使用禁忌」とされている、炎症性腸疾患治療薬の使用の判断について、医療従事者や患者に役に立つ情報を、発信したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hozumi, H., Hokari, R., Kurihara, C., Narimatsu, K., Sato, H., Sato, S., Ueda, T., Higashiyama, M., Okada, Y., Watanabe, C.,

Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Endoscopic finding of spontaneous hemorrhage correlates with tumor necrosis factor alpha expression in colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *Int. J. Colorectal. Dis.* 28(8). 1049-55. 2013.

2. Sato, S., Hokari, R., Kurihara, C., Sato, H., Narimatsu, K., Hozumi, H., Ueda, T., Higashiyama, M., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Dietary lipids and sweeteners regulate glucagon-like peptide-2 secretion. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 304(8).G708-714.2013.

3. Hozumi, H., Hokari, R., Kurihara, C., Narimatsu, K., Sato, H., Sato, S., Ueda, T., Higashiyama, M., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Involvement of autotaxin/lysophospholipase D expression in intestinal vessels in aggravation of intestinal damage through lymphocyte migration. *Lab. Invest.* 93(5).508-519.2013.

4. Murakami, K., Kurihara, C., Oka, T., Shimoike, T., Fujii, Y., Takai-Todaka, R., Park, Y.B., Wakita, T., Matsuda, T., Hokari, R., Miura, S., Katayama, K. Norovirus binding to intestinal epithelial cells is independent of histo-blood group antigens. *PLoS One.* 8(6).e66534.2013.

5. Okada, Y., Tsuzuki, Y., Narimatsu, K, Sato, H., Ueda, T., Hozumi, H., Sato, S., Hokari, R., Kurihara, C., Komoto, S., Watanabe, C., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. 1,4-Dihydroxy-2-naphthoic acid from *Propionibacterium freudenreichii* reduces inflammation in interleukin-10-deficient mice with colitis by suppressing macrophage-derived proinflammatory cytokines. *J. Leukoc. Biol.* 94(3).473-480.2013.

6. Watanabe, C., Komoto, S., Hokari, R., Kurihara, C., Okada, Y., Hozumi, H., Higashiyama, M., Sakuraba, A., Tomita, K., Tsuzuki, Y., Kawaguchi, A., Nagao, S., Ogata, S., Miura, S. Prevalence of serum celiac antibody in patients with IBD in Japan. *J. Gastroenterol.* 2013 Jun 12. [Epub ahead of print]

7. Okada, Y., Tsuzuki, Y., Sato, H., Narimatsu, K., Hokari, R., Kurihara, C., Watanabe, C., Tomita, K., Komoto, S., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Trans fatty acids exacerbate dextran sodium sulphate-induced colitis by promoting the up-regulation of macrophage-derived proinflammatory cytokines involved in Thelper 17 cell polarization. *Clin. Exp. Immunol.* 2013 Sep 9. [Epub ahead of print]

8. Hokari, R., Matsunaga, H., Miura, S. Effect of dietary fat on intestinal inflammatory diseases. *J Gastroenterol Hepatol. Suppl* 4.33-36.2013.

9. Okada, Y., Tsuzuki, Y., Ueda, T., Hozumi, H., Sato S., Hokari, R., Kurihara, C., Watanabe, C., Tomita, K., Komoto, S., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Trans fatty acids in diets act as a precipitating factor for gut inflammation? *J Gastroenterol Hepatol. Suppl* 4.29-32.2013.

10. Hozumi, H., Hokari, R., Shimizu, M., Maruta, K., Narimatsu, K., Sato, H., Sato, S., Ueda, T., Higashiyama, M., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Phlebosclerotic colitis that was difficult to distinguish from collagenous colitis. *Dig. Endosc.* 2013 Jul 31. [Epub ahead of print]

11. 渡辺知佳子、高本俊介、佐藤宏和、穂苅量太、三浦総一郎. 吸収不良症候群・蛋白漏出性胃腸症. *臨床消化器内科* . 28. 1045-53. 2013.

12. 穂苅量太、三浦総一郎. 蛋白漏出性胃腸症、吸収不良症候群. *日本医師会雑誌* . 141 (特別号)

188-190.2012.

2. 学会発表

1. Watanabe, C., Komoto, S., Kurihara, C., Okada, Y., Narimatsu, K., Sato, H., Hozumi, H., Hokari, R., Miura, S. Increased prevalence of celiac specific antibody in Japanese IBD patients and the effect of gluten intake. *Digestive Disease Week 2013. Orlando USA*

2. Okada, Y., Tsuzuki, Y., Sato, H., Narimatsu, K., Hokari, R., Tomita, K., Kurihara, C., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Bone marrow dendritic cells exposed to trans-fatty acids exacerbate DSS-induced colitis through promotion of TH17 differentiation and up-regulation of proinflammatory cytokines. *Digestive Disease Week 2013. Orlando USA*

3. Narimatsu, K., Hokari, R., Yasutake, Y., Sato, H., Hozumi, H., Sato, S., Kurihara, C., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Lipoarabinomannan, toll-like receptor 2 agonist, attenuates indomethacin-induced intestinal lesions through modulating leukocyte migration and TNFalpha production. *Digestive Disease Week 2013. Orlando USA*

4. Kurihara, C., Hokari, R., Sato, S., Hozumi, H., Sato, H., Narimatsu, K., Yasutake, Y., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Fatty acids exposure modifies mRNA expression of inflammatory cytokines in macrophages induced by enterobacteria. *Digestive Disease Week 2013. Orlando USA*

5. 高本俊介、穂苅量太、富田謙吾、渡辺知佳子、佐藤伸悟、八月朔日秀明、佐藤宏和、成松和幸、安武優一、高城 健、清水基規、山下允孝、井上悌仁、尾崎隼人、古橋廣崇、山寺勝人、長谷和生、永尾重昭、三浦総一郎 小腸穿孔により緊急手術を要した高齢者クローン病の2例 第16回日本

高齢消化器病学会 名古屋 2013.7.

6. 渡辺知佳子、穂苅量太、高本俊介、三浦総一郎 Cronkhite-Canada 症候群の本邦における現状調査 第51回小腸研究会 名古屋 2013.11.

7. 佐藤宏和、穂苅量太、安江千尋、堀内和樹、吉松亜希子、尾崎隼人、井上悌仁、古橋廣崇、山下允孝、安武優一、成松和幸、佐藤伸悟、八月朔日秀明、碓井真吾、渡辺知佳子、高本俊介、富田謙吾、永尾重昭、三浦総一郎 クロウン病における内視鏡検査とMR enterographyの有用性に関する比較 第97回日本消化器内視鏡学会関東地方会 東京 2013.12.

8. 渡辺知佳子、穂苅量太、高本俊介、富田謙吾、三浦総一郎 本邦におけるセリアック病の実態の臨床調査～炎症性腸疾患患者における合併の可能性について～ 第98回日本消化器病学会総会 東京 2012.4.

9. 渡辺知佳子、穂苅量太、三浦総一郎 我が国における炎症性腸疾患とセリアック病の関連について 第54回日本消化器病学会大会、JDDW2012 神戸 2012.10.

10. 渡辺知佳子、穂苅量太、高本俊介、三浦総一郎 当科におけるセリアック病の実態調査：疾患特異的血清抗体と炎症性腸疾患の関連について 第50回小腸研究会 京都 2012.11.

11 渡辺知佳子、穂苅量太、三浦総一郎 Cronkhite Canada 症候群の臨床経過 本邦での全国実態調査より 第56回日本消化器病学会大会、JDDW2014 神戸 2014.10.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし