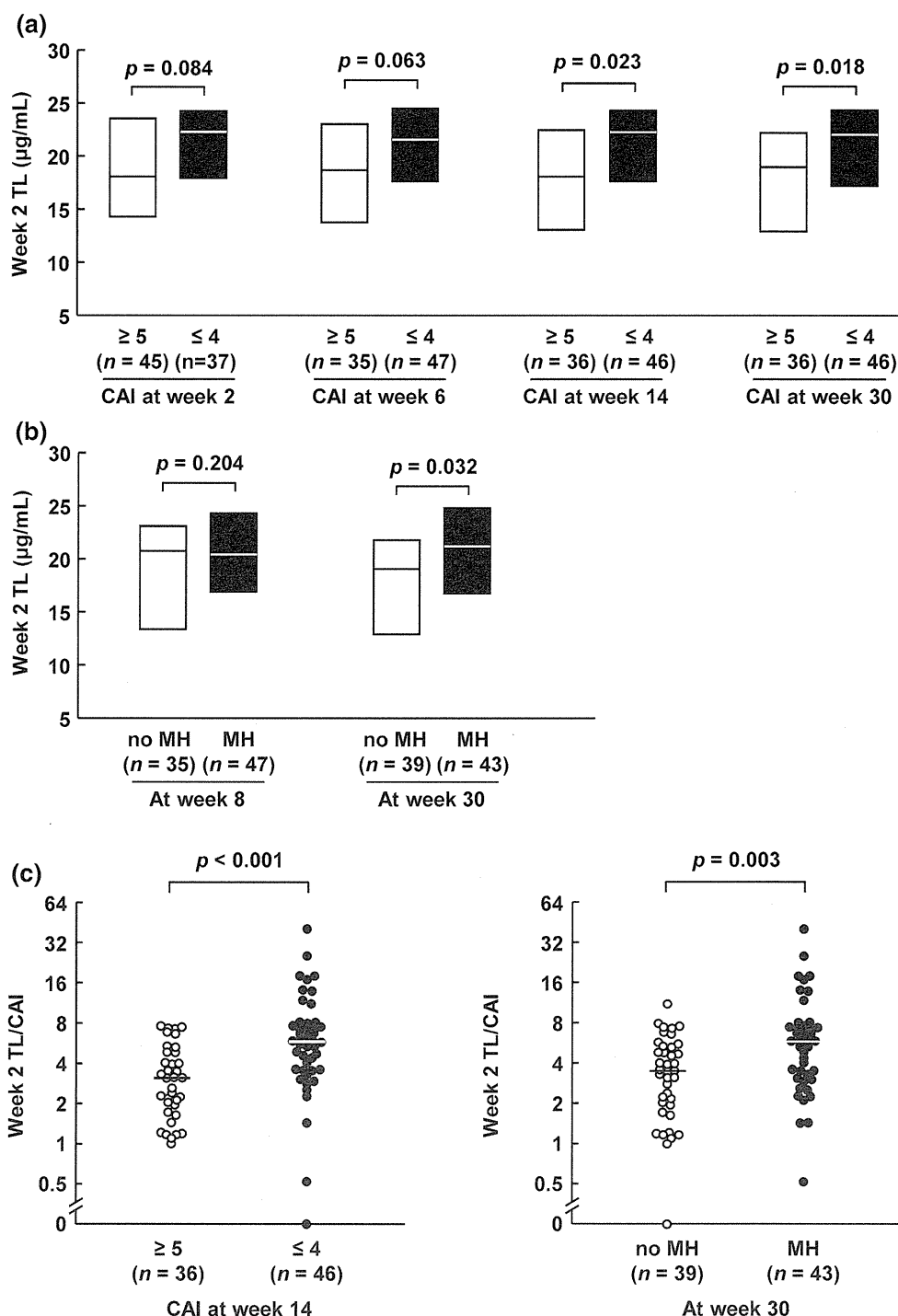


Fig. 3 TL at week 2 according to clinical efficacy at weeks 2, 6, 14, and 30 (a), MH at weeks 8 and 30 (b), 2-week TL/CAI according to 14-week CAI remission (c), and 30-week MH (d). Results are shown as median (solid line within box or bar) and interquartile range (upper and lower box boundaries). Statistical differences were calculated with the Wilcoxon rank test. *TL* serum infliximab trough level; *CAI* clinical activity index; *MH* mucosal healing



with a favorable long-term outcome [24]. This may be of major benefit in helping both patients and physicians to decide whether or not to continue IFX after 2 weeks.

On further investigation, we found that the first TL/CAI is an independent predictive factor for early clinical efficacy and significantly associated with subsequent MH. This seems clinically relevant since the TL/CAI may reflect the drug level required to treat residual inflammation in

each patient. Therefore, TL measurement in combination with re-evaluation of clinical severity at week 2 appears to be a reasonable strategy for predicting both short- and long-term treatment outcomes with IFX while still in the initial stage of treatment.

One clinical question arising from our results is whether early dose escalation or elective switching could improve the outcome in patients whose first TL or TL/CAI appears

Table 4 Predictive factors associated with 14-week CAI remission (univariate analysis)

Characteristic	14-Week CAI ^a remission		
	Odds ratio	95 % CI ^b	<i>p</i>
Baseline			
Male sex	1.06	0.42, 2.64	0.901
Age < 39.5 years	0.62	0.25, 1.48	0.277
Weight < 56.0 kg	0.86	0.36, 2.07	0.735
Smoker	2.07	0.42, 15.11	0.383
Colonic area involved			
Extensive	0.40	0.10, 1.29	0.129
Concomitant medications			
Corticosteroids (oral)	1.27	0.49, 3.28	0.621
5-Aminosalicylates (oral)	2.02	0.79, 5.35	0.144
Immunomodulators	0.67	0.28, 1.61	0.373
Azathioprine	0.68	0.27, 1.68	0.399
6-Mercaptopurine	0.93	0.26, 3.49	0.911
Corticosteroid-refractory disease	1.95	0.63, 6.76	0.250
Corticosteroid-dependent disease	0.80	0.33, 1.95	0.628
Mayo score ≥ 11	1.05	0.22, 5.62	0.953
CAI ≥ 12	0.77	0.20, 3.01	0.706
C-reactive protein ≤ 0.5 mg/dl	2.34	0.97, 5.83	0.059
Albumin ≥ 3.8 g/dl	1.03	0.40, 2.61	0.945
At week 2			
CAI ≤ 4	5.97	2.30, 16.86	<0.001
TL ^c ≥ 20.7 μ g/ml	2.75	1.13, 6.93	0.025
TL/CAI ≥ 3.6	5.37	2.12, 14.50	<0.001

^a CAI, clinical activity index; ^bCI, confidence interval; ^cTL, serum infliximab trough level

Logistic regression analysis

Stratified analyses by age, body weight, first TL, and first TL/CAI using median values as cutoffs. The cutoff values of other end points were their reference values

low. In clinical practice, there are some acutely ill patients who do not improve initially but who then respond to dose escalation or acceleration compared to standard dosing. Consistent with this, a recent report demonstrated that an accelerated induction regimen improved the colectomy rate in acute severe UC [25]. Immediate switching to other induction options such as tacrolimus or vedolizumab might also be alternatives in patients with low TL or low TL/CAI who are predicted to be non-responders. Our results suggest that the first TL or TL/CAI may be a useful objective marker leading to an individualized induction regimen for acute severe UC. However, further prospective clinical studies are needed to elucidate the advantage of the trough-oriented induction strategy in acutely ill patients based on measurement of the first TL.

Development of ATI alters the pharmacokinetics of IFX [26] and is recognized as an important cause of loss of response in patients treated with maintenance or episodic IFX [27]. However, our method measures ATI values only when IFX is absent in sera [17], although we measured ATI

at weeks 0, 14, and 30. No patients were positive for ATI at week 14 in our study, while 67 % of patients with rheumatoid arthritis have detectable ATI within 14 weeks after IFX initiation by the new and sensitive assay [28]. The possibility that the absence of ATI-positive patients was because of technical limitations cannot be excluded, however, the role of ATI in the primary non-responder is still unclear. Clearance of IFX is also influenced by other factors such as sex, body mass index, concomitant use of immunomodulators, disease type, albumin, and inflammatory burden [18, 26].

In this multicenter randomized controlled trial, we confirmed that the efficacy of IFX was comparable to that reported in previous trials, including ACT 1 and 2 [8]. This is the first placebo-controlled study with a sufficient sample size from Asia and suggests that IFX is as effective for Asian UC patients as it is for Western populations. Nevertheless, a number of differences between Western and Asian IBD patients are known, including the absence of NOD2 mutant CD and a different gender ratio in UC

among Asians [29]. Therefore, it is still important to confirm the reproducibility of clinical trials in the Asian population.

In summary, IFX was confirmed to be effective and safe as therapy for UC. In addition, this study is the first to suggest that the first TL can be used to predict the future treatment outcome. Furthermore, the first TL/CAI was an independent predictor of primary response and was associated with subsequent MH. Our findings may provide critical knowledge for decision making in treatment strategies for acute severe UC. Further prospective studies will be needed to examine the usefulness of the first TL-guided induction dosing strategy in acute severe UC.

Acknowledgments This phase 3 randomized controlled study was designed, conducted, and funded by Mitsubishi Tanabe Pharma Corp. The authors thank the patients, investigators, and study personnel who made the trial possible. We also thank the following investigators for their involvement: Akira Nakahara, University of Tsukuba Hospital; Atsushi Yoshida, Ofuna Chuo Hospital; Ayao Torii, Hoshigaoka Medical Center; Hideyuki Hiraishi, Dokkyo Medical University; Hiroaki Takeda, Yamagata University School of Medicine; Hirokazu Oshimoto, Isesaki Municipal Hospital; Hiroshi Yamamoto, Kurashiki Central Hospital; Ichiro Hirata, Tanimukai Hospital; Jun Kato, Okayama University Hospital; Jun Mimura, Nishikobe Medical Center; Junji Shiode, Okayama Saiseikai General Hospital; Katsuhiko Nakai, Matsuda Hospital; Kazuyoshi Yamashita, Japanese Red Cross Sendai Hospital; Keiichi Mitsuyama, Kurume University Hospital; Keiko Shiratori, Tokyo Women's Medical University Hospital; Keisho Kataoka, Kyoto Prefectural University of Medicine; Kenichi Tarumi, Chikuba Hospital for Proctological and Gastrointestinal Diseases; Kenta Motegi, Gunma Prefectural Cancer Center; Kiyotaka Fujise, The Jikei University Kashiwa Hospital; Koji Yakabi, Saitama Medical Center, Saitama Medical University; Kotaro Tashiro, Nannupuh Hospital; Kunihiro Aoyagi, Fukuoka University Hospital; Masaaki Matsukawa, Showa University Koto Toyosu Hospital; Masafumi Nomura, Teine Keijinkai Clinic; Masahiro Iizuka, Akita Red Cross Hospital; Masanori Murakami, Hokkaido P.W.F.A.C. Asahikawa-Kosei Hospital; Masao Saito, Kaisei Hospital; Mineo Kudo, Sapporo Hokuyu Hospital; Mutsuhiro Ikuma, Hamamatsu University Hospital; Nobuhide Oshitani, Osaka City University Hospital; Nobuyuki Chida, National Hospital Organization Sendai Medical Center; Ryota Hokari, National Defense Medical College; Shinichi Okamura, Gunma University Hospital; Shinji Kumagai, Tohoku KoseiNenkin Hospital; Shinji Tanaka, Hiroshima University Hospital; Shozo Okamura, Toyohashi Municipal Hospital; Shunichi Fukao, Nakano GI hospital; Shunji Ishihara, Shimane University Hospital; Susumu Ito, Tokushima University Hospital; Syuji Inoue, National Hospital Organization Kochi National Hospital; Tadashi Yokoyama, Yokoyama Hospital for Gastroenterological Diseases; Takanori Maruo, Japanese Red Cross Osaka Hospital; Takashi Joh, Department of Gastroenterology and Metabolism Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences; Takashi Yamaguchi, National Hospital Organization Mito Medical Center; Takayuki Matsumoto, Hyogo College of Medicine; Takayuki Matsumoto, Kyushu University Hospital; Takeshi Nihei, Mito Saiseikai General Hospital; Tatsuo Ogihara, Juntendo University Hospital; Teppei Kabemura, Fukuoka City Medical Association Hospital; Tetsuya Ishida, Japanese Red Cross Oita Hospital; Tomoe Katsumata, Kitasato University East Hospital; Toshifumi Ashida, Asahikawa Medical University Hospital; Toshihide Maruyama, Juntendo University Urayasu Hospital; Toshiro Sugiyama, Toyama University

Hospital; Tsutomu Chiba, Kyoto University Graduate School; Yoshihide Fujiyama, Shiga University of Medical Science; Yusuke Okuyama, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital; Yutaka Endou, Showa University Fujigaoka Hospital.

Conflict of interest Yasuo Suzuki received lecture fees from AbbVie, Mitsubishi Tanabe Pharma, and Zeria Pharmaceutical. Satoshi Motoya has received or is pending receipt of grant support from Ajinomoto Pharmaceuticals and Janssen Pharmaceutical KK and has received lecture fees from Mitsubishi Tanabe Pharma. Haruhiko Ogata received a research grant from Mitsubishi Tanabe Pharma. Hiroaki Ito has received consulting fees from Zeria Pharmaceutical and received lecture fees from Mitsubishi Tanabe Pharma. Noriko Sato and Kunihiro Ozaki are employees of Mitsubishi Tanabe Pharma. Mamoru Watanabe received a research grant from AbbVie GK, Ajinomoto Pharmaceuticals, Eisai, Kyorin Pharmaceutical, Kyowa Hakko Kirin, Mitsubishi Tanabe Pharma, Otsuka Pharmaceutical, Takeda Pharmaceutical, UCB Japan, and Zeria Pharmaceutical. Toshifumi Hibi received a research grant and lecture fees from AbbVie GK, Eisai, JIMRO, Mitsubishi Tanabe Pharma, and Zeria Pharmaceutical. The other authors have no conflicts of interest.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

References

- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002;347:417–29.
- Goldsmith JR, Sartor RB. The role of diet on intestinal microbiota metabolism: downstream impacts on host immune function and health, and therapeutic implications. *J Gastroenterol*. 2014;49:785–98.
- Sheehan D, Moran C, Shanahan F. The microbiota in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2015;50:495–507.
- Breese EJ, Michie CA, Nicholls SW, et al. Tumor necrosis factor α -producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1994;106:1455–66.
- Plevy SE, Landers CJ, Prehn J, et al. A role for TNF- α and mucosal T helper-1 cytokines in the pathogenesis of Crohn's disease. *J Immunol*. 1997;159:6276–82.
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1997;337:1029–35.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541–9.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462–76.
- Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121:255–60.
- Mehta SJ, Silver AR, Lindsay JO. Review article: strategies for the management of chronic unremitting ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:77–97.

11. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011; 60:571–607.
12. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1909–15.
13. Afif W, Loftus EV Jr, Faubion WA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1133–9.
14. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:522–30.
15. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987; 317:1625–9.
16. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 1994;330:1841–5.
17. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998; 41:1552–63.
18. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, et al. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010;48:297–308.
19. Lee KM, Jeon YT, Cho JY, et al. Efficacy, safety, and predictors of response to infliximab therapy for ulcerative colitis: a Korean multicenter retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28:1829–33.
20. Zampeli E, Gizis M, Siakavellas SI, et al. Predictors of response to anti-tumor necrosis factor therapy in ulcerative colitis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5:293–303.
21. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, et al. Infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis: effectiveness and predictors of clinical and endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1065–72.
22. Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;147:1296–307.
23. Seow CH, Newman A, Irwin SP, et al. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut*. 2010;59:49–54.
24. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011;141:1194–201.
25. Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, et al. An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:330–5.
26. Ordás I, Mould DR, Feagan BG, et al. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:635–46.
27. Lee LY, Sanderson JD, Irving PM. Anti-infliximab antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence, infusion reactions, immunosuppression and response, a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:1078–85.
28. Krintel SB, Grunert VP, Hetland ML, et al. The frequency of anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care and the associations with adverse drug reactions and treatment failure. *Rheumatology*. 2013;52:1245–53.
29. Inoue N, Tamura K, Kinouchi Y, et al. Lack of common NOD2 variants in Japanese patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;123:86–91.

VIII. 研究成果の刊行物

—妊娠を迎える炎症性腸疾患患者さんへ—

知っておきたい 基礎知識 Q&A

「平成27年度において、厚生労働科学研究費補助(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))を受け、実施した研究の成果」

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班(鈴木班)



〈目 次〉

●研究代表者からのメッセージ	1
●妊娠に関するQ&A	
1. 炎症性腸疾患の患者さんは、普通の人と同じように妊娠できますか？ 病気は、女性の月経に影響がありますか？	3
2. 妊娠にあたってどのような準備が必要ですか？ 病気がどのような状態のときに妊娠するのが良いのでしょうか？	4
3. 女性の場合、妊娠・出産で病気が悪化することはあるのでしょうか？	5
4. 炎症性腸疾患は、子どもに遺伝しますか？	6
5. 妊娠前・妊娠中に飲んでいた薬が、 妊娠や子どもに影響することはありますか？ 薬を飲んだほうが良いのでしょうか？	7
6. 妊娠中に再燃したら、 どのような治療をするのでしょうか？	9
7. 妊娠中に大腸内視鏡検査や X線検査を受けても安全ですか？	10
8. 妊娠中の食事はどうすれば良いのでしょうか？	11
9. 出産にあたってはどのような点に 注意したら良いのでしょうか？	12
10. 授乳はできますか？ 授乳中も薬を飲んだほうが良いのでしょうか？ 子どもに影響することはありますか？	13
11. 男性が子どもを希望する場合、 病気や薬は何か影響がありますか？	14
12. 妊娠期のワクチン、赤ちゃんへのワクチンは 打っても良いのでしょうか？	15

研究代表者からのメッセージ

潰瘍性大腸炎とクローン病は炎症性腸疾患と総称される慢性に経過する炎症性疾患で、厚生労働省から共に「難病」に指定されています。炎症性腸疾患は従来、欧米諸国に患者さんが集中しわが国には患者数の少ない希少疾患と考えられていましたが、最近発病率の上昇と共に患者総数は急激に増加し現在では潰瘍性大腸炎約16万人、クローン病約4万人に達し、今後もこの増加傾向が持続すると予想されています。その患者さん達の中で、結婚や妊娠・出産を経験する年齢層に患者数が最も多い疾患であることがこの疾患の特徴であります。従って、新たに潰瘍性大腸炎とクローン病を発病された患者さんで今後結婚や妊娠・出産を予定されている、あるいは間近に控えている患者さん達も少なくないと思われ、病気を発症したこと自体が妊娠・出産に対していかなる影響があるのか大いに不安を抱かれていると思います。また、現在実施中の治療法や今後に実施が予定されている治療法についても、妊娠・出産に対してどのような影響があるのか不安を抱かれていると思います。

本書はそのような、潰瘍性大腸炎とクローン病自体の、そして両疾患に対して実施される各種治療法の、妊娠・出産に対する影響を患者さんに解説することを目的に企画され、発刊したものです。

実際は潰瘍性大腸炎・クローン病の発症自体は、妊娠・出産を原則回避する必要のない疾患でありますし、それら疾患に対して実施される治療の多くのものが妊娠・出産に対して悪影響を及ぼすものではありません。しかし、患者さんの多くは具体的情報に乏しく不安を抱いているのが実情です。不安のあまり必要な治療を放棄したために病状の悪化を招き、その結果として妊娠・出産が思うようにいかないことが生じる場合もあります。そこで今回、多くの患者さんが知りたい共通した妊娠・出産に関する具体的質問・事柄を想定し、それら質問事項に対して回答をするQ and A方式によって、患者さん達に分かり易く解説された冊子の作成が企画・実施されました。

防衛医科大学校 穂刈先生を中心に、多くの経験と知識を有する専門の先生方により作成されています。結婚され妊娠・出産を予定されている患者さん、あるいは既に妊娠され出産を控えている患者さんは本冊子を参考にされ、病気の治療に専念されると同時に安心して妊娠・出産を迎えていただきたいと思います。

病気に対する、治療に対する正しい知識を知ることこそが、安心して妊娠・出産を迎えるために最も重要なことなのです。

本小冊子が、炎症性腸疾患の患者さんおよびご家族の方々に役立つことを願っております。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
『難治性炎症性腸管障害に関する調査研究』

研究代表者 鈴木 康夫
(東邦大学医療センター佐倉病院 内科)

1. 炎症性腸疾患の患者さんは、普通の人と同じように妊娠できますか？ 病気は、女性の月経に影響がありますか？

炎症性腸疾患が落ち着いた状態(寛解期)であれば、病気であるというだけで、男女とも不妊率が上がることはありません。しかし病気が落ち着いていない状態(活動期)にあると、女性の患者さんは妊娠しづらくなる可能性が指摘されています。

患者さんが投与された一般的な炎症性腸疾患の治療薬によって、女性患者さんが不妊になることはありません。男性患者さんが、サラゾスルファピリン(サラゾピリン®)を内服している時期には、精子の数や運動能が低下して一過性の男性不妊の原因となりますが、他の製剤に切り替えれば2~3ヶ月でもとに戻ります。

潰瘍性大腸炎の女性患者さんが大腸全摘出術を受けた後に、不妊率が一般の3倍に上昇したという報告があります。クローン病の術後も、妊娠率がやや低下する可能性も指摘されており、原因として手術による卵巢の癒着などが考えられています。仮にそうであっても卵巢自体に障害があるわけではないので、人工授精などによって十分に妊娠が可能です。

一般に男性患者さんでは術後に不妊率が上がることはなく、手術が男性の性機能障害の原因となることはきわめて稀です。

炎症性腸疾患が再燃していて体調が悪い場合、月経不順や無月経になることがあります。また、ステロイドホルモン剤による治療中には、ホルモンバランスが乱れて月経が遅れたり、不順になることがよくあります。その場合、通常は薬剤の中止により正常に回復し後遺症を残すことはありません。手術直後なども、一時的に月経が不順となる場合があります。

2. 妊娠にあたってどのような準備が必要ですか？

病気がどのような状態のときに妊娠するのが良いのでしょうか？

計画的に妊娠を希望される場合は、その旨を主治医にまず伝えてください。主治医に服用している薬に問題がないか調べていただきましょう。おおむね炎症性腸疾患に使われる薬は安全性が高いものが多いですが、中には変更すべきものもあるかもしれません。

また、喫煙は胎児の成長に明らかに悪い影響があることがわかっています。炎症性腸疾患の病気に影響がある可能性もありますので十分余裕を持って禁煙しておくことをお勧めします。

妊娠すると、産婦人科と消化器科のどちらの診療科にもかかることになります。病気が悪化する時に備え、消化器科の受診は継続してください。またどちらの診療科にも、どこの病院にかかっているか伝えておきましょう。両方の主治医が連絡を取ることが治療方針の判断に必要な場合もあります。炎症性腸疾患を診察できる医師がいる病院での出産が可能であれば、より安心です。消化器科での準備としては妊娠を希望される方は、病気を落ち着けてから(寛解期)妊娠されることが望ましいです。なぜなら炎症性腸疾患が落ち着いた状態(寛解期)であれば、妊娠・出産への悪影響が増えることはないからです。しかし大切なことは一般人口での流産は約15%もあることを忘れないでください。

活動期(病気が再燃している状態)に妊娠した場合には、流産や早産などのリスクが若干高くなります。低体重で生まれてくる確率も高くなります。裏を返せば妊娠を迎える準備として、病気を落ち着かせておくことが妊娠全期間を通じてより危険が少なくなるといえるのです。

奇形に関しては病気の影響はまずないだろうとされています。一般人口同様2～5%程度の頻度とされています。

3. 女性の場合、妊娠・出産で病気が悪化することはあるのでしょうか？

クローン病の場合、妊娠をされたから病気が良くなったり悪くなったりすることはあまりないようです。

潰瘍性大腸炎の場合、病気が落ち着いた状態（寛解期）に妊娠した場合は、その後増悪する頻度は妊娠していない時と変わらないと言われています。つまりこの場合も影響がないようです。

潰瘍性大腸炎の方が病気が落ち着いていない状態（活動期）に妊娠された場合は注意が必要です。なぜなら活動性を抑えることが難しくなる患者さんの頻度が若干増えるからです。また活動期のまま出産した場合、出産後に病気が悪化する危険が増すとする報告もあります。

一般に、ホルモンの状態が大きく変化する妊娠初期の3ヶ月間と、出産後の3ヶ月の時期に、潰瘍性大腸炎の再燃が多いとされています。

特に出産後には、授乳や育児に伴う睡眠不足やストレスから再燃することもあります。



4. 炎症性腸疾患は、子どもに遺伝しますか？

炎症性腸疾患の患者さんがいる場合に家族の方も潰瘍性大腸炎・クローン病である確率が高いことが知られています。その確率は病気ではない人と比べ数倍程度から30倍という報告までさまざまですが、強調しておきたいことは家族の中に同じ病気をもたれていない患者さんのほうがはるかに多いということです。

炎症性腸疾患が発症する原因は1つの原因ではなく、さまざまな要因が複雑に関係していることです。何らかの遺伝的な要因も病気の発症に関係していると考えられていますが、必ず子どもに遺伝するというような、いわゆる“遺伝疾患”ではありません。食事や喫煙などの「環境因子」といったものや、炎症を起こさせたり、持続させる役割を担っている「免疫の過剰」なども病気の原因であるとされています。



5. 妊娠前・妊娠中に飲んでいた薬が、妊娠や子どもに影響することはありますか？ 薬を飲んだほうが良いのでしょうか？

薬物治療が胎児にどのような影響があるかは不明な点もありますが、5-ASA (5-アミノサリチル酸) 製剤 (ペンタサ[®]、アサコール[®]) は安全な薬剤と考えられています。サラゾスルファピリジン (サラゾピリン[®]) は葉酸不足の原因となることがあり、葉酸の補充を考えてください。

副腎皮質ステロイドに関しては、妊娠中に投与を受けた様々な病気のお母さんにおいて、子どもの口蓋裂が増加したとの古い報告はあるものの、その後の新しく大規模な研究では同様の結果は認められていません。

抗TNF α 抗体製剤 (インフリキシマブ (レミケード[®])、アダリムマブ (ヒュミラ[®]) 等) は、妊娠後期にかけて、お母さんの血中濃度を上回る濃度の薬物に胎児が暴露されることが知られており、妊娠30週頃に投与を一旦、中止することが行われています。投与スケジュールに関して、主治医とよく相談してください。

妊娠中の治療に関して、最も議論を要するのは免疫調節薬 (アザチオプリン (イムラン[®]) および6-メルカプトプリン (ロイケリン[®])) であると思われます。実際、アザチオプリンの添付文書には「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと」とあります。しかし、最近の研究では、これらの薬剤を投与されたお母さんは投与されていないお母さんと比較して、むしろ妊娠の結果は良好であったと報告されています。従って、薬剤の内服中に妊娠が分かっても、自己判断で薬を中断することなく、主治医とよく相談をしてください。

まとめると、いずれの薬剤に関しても、最近の研究結果では、治療により、流産、早産、胎児奇形の危険が高まることはなさそうです。一方で、治療中断により病気が悪化すれば、流産や早産の危険が高まると考えられています。

妊娠中の薬物治療の安全性に関しては、従来からFDA(アメリカ食品医薬品局)の胎児危険度分類基準(A, B, C, D, X)がよく引用されてきましたが、この基準は妊娠中の薬物治療の危険と利益の両者を考慮するものではないため、2015年6月には廃止されて、新たな記載方式となることが決まっています。

また、妊娠における薬の影響については、情報が追加・蓄積されていくので、日本における新しい情報を、インターネットなどで見ることも良いと思います(国立成育医療センター「妊娠と薬情報センター」<http://www.nochd.go.jp/kusuri/about/index.html>)。



6. 妊娠中に再燃したら、どのような治療をするのでしょうか？

基本的には妊娠をしていない場合と同様に治療が行われます。妊娠中の病状はその治療薬より、胎児への影響は大きいと考えられています。従って、病気を安定させるために、積極的に治療を行うことが重要です。

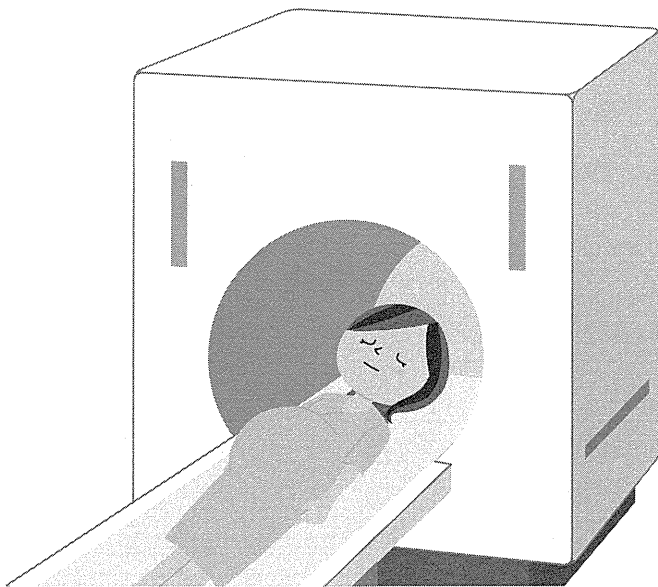
また、妊娠中に外科治療が必要となると、母子共に危険が及びます。その意味でも、積極的に内科治療を行うことは極めて重要となります。



7. 妊娠中に大腸内視鏡検査やX線検査を受けても安全ですか？

妊娠中は大腸内視鏡検査を行うことは胎児への刺激になるためできる限り控えたほうが良いでしょう。症状がない寛解期では大腸内視鏡検査は行わないのが通常です。妊娠中に増悪してどうしても施行したほうが良い場合にはS状結腸までの内視鏡検査は比較的安全に行うことができるとされています。しかし全ての大腸を観察するような通常の大腸内視鏡検査は胎児への刺激になるため行わないことが好ましいです。その場合超音波検査やMRI検査は通常に行うことは可能であり、腸管の肥厚や炎症の程度、病変範囲を把握するのに有効であるとされています。

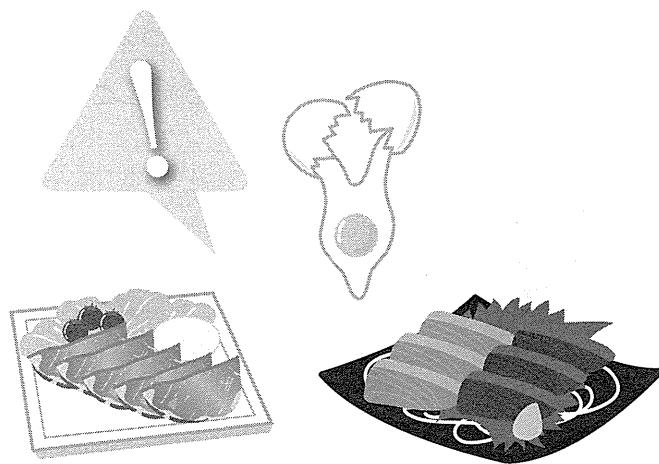
X線の被ばくは出来る限り避けたほうが良いでしょう。通常の胸部・腹部X線検査は必要最低限にすることが望めます。注腸検査や腹部CTなどの腸管を評価するための放射線検査も控えます。(ただし、胎児に悪影響を与えることが分かっている放射線被ばく量に比べて一般的なX線検査、CT検査の1回の被ばく量のはるかに低いため、たとえ妊娠中に検査を受けたとしても多くは問題になりません。)



8. 妊娠中の食事はどうすれば良いのでしょうか？

妊娠中 特別な食事を取る必要はありません。アルコール、カフェインの量は減らしたほうが良いと考えられています。

炎症性腸疾患患者さんが妊娠された際に限ったことではなく一般的な注意点としては一部の魚の取りすぎ、不十分な加熱の肉類、生卵、生ハム、白カビチーズを避けることが挙げられます。魚の中には自然界に存在する水銀が食物連鎖によって取り込まれているものがあり一部の大型魚類を極端に食べ過ぎると胎児の発育に悪影響を及ぼす可能性が指摘されています。キダイ、マカジキ、インドマグロなどは2週間に1人前まで。キンメダイ、本マグロ、メバチマグロなどは1週間に1人前までとされています。詳しくは厚生労働省の「妊婦への魚介類の摂食と水銀に関する注意事項」<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/suigin/dl/index-a.pdf> に詳しく書かれています。



9. 出産にあたってはどのような点に 注意したら良いでしょうか？

妊娠途中や出産前後に、炎症性腸疾患が再燃することがあります。そのため、病気に対して定期的に診療を受けておく必要があります。里帰り出産をする場合は、炎症性腸疾患の診察ができる医師を事前に探し、定期的に診察をうけます。何かあったときには速やかに対応できるように、消化器科の主治医と産婦人科の主治医とが密に連絡をとれる状態にしておきます。

とくに、妊娠中に炎症性腸疾患が活動期である場合、出産前後に病気が悪化する危険性があります。院内に、炎症性腸疾患の診療ができる医師がいる病院で出産が可能であれば、安心でしょう。

分娩は一般と変わりはなく、普通分娩で問題ありませんが、クローン病で肛門病変がある場合、潰瘍性大腸炎の術後の方の場合は、帝王切開が望ましい場合もありますので事前に消化器科の主治医に確認しておきます。

出産後は、赤ちゃんを育てるのはお母さん自身です。自分自身の体調管理に気を配り、病気の再燃を予防する必要があります。育児中は睡眠不足によるストレスは避けられませんが、子育て以外の部分でできるだけ休めるように、万一病気が再燃したときに協力してもらえるように、あらかじめご主人や周囲の人たちの理解と協力を求めておくことも大切です。



10. 授乳はできますか？ 授乳中も薬を飲んだほうが良いのでしょうか？ 子どもに影響することはありますか？

炎症性腸疾患のお母さんの授乳に関して、特別な制限はありません。

お母さんが使用する薬の大半で、その成分がわずかな量ですが、乳汁に移行・分泌されます。そこで、授乳中に薬を使用すると赤ちゃんに影響があるのではないかと心配するお母さんも多いですが、病気と薬を比べて考えて、明らかに授乳期の治療に適さないと判断される薬は、わずかです。炎症性腸疾患の患者さんが使用するような薬のうち、メソトレキセート・サリドマイドは原則として禁止されていますが、ほかの多くの薬は現在までのところ、重大な悪影響は報告されていません。

そこで、出産後のお母さんの体調管理が、育児をしていくうえで、とても大切になります。体調に変化を感じたら担当の医師に相談し、薬の代謝は個人差がありますから、担当の医師や薬剤師と個別に相談し、できるだけ母乳や赤ちゃんへの影響が少ない薬や治療方法を選んだり、服薬時間を工夫しながら、お母さんの体調管理を心がけましょう。

授乳期の薬の影響については、情報が追加・蓄積されていくので、日本における新しい情報を、インターネットなどで見ることができます（国立成育医療センター「妊娠と薬情報センター」<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/lactation/druglist.html>）。

