

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
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、生物学的製剤・免疫調節剤の使用の現状・内服薬の服薬アドヒアランスを秘匿型アンケートを用いることにより正確に把握し、日本人女性において、妊娠初期(器官形成期)への影響、妊娠中の疾患活動性、出産転帰について、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、猿田正行⁶、吉村直樹⁷、杉田昭⁸、国崎玲子⁹、飯塚文瑛¹⁰、横山薫、小林清典¹¹、仲瀬裕志¹²、加賀谷尚史¹³、渡辺憲治¹⁴、山上博一¹⁵、中村志郎¹⁶、石原俊治¹⁷、江崎 幹宏¹⁸、松井敏幸¹⁹ (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 慈恵会医科大学付属病院 消化器・肝臓内科 7 東京山手メディカルセンター 内科 8 横浜市立市民病院 炎症性腸疾患センター 9 横浜市立大学附属市民総合医療センター 炎症性腸疾患センター 10 東京女子医科大学 IBD センター(消化器内科) 11 北里大学病院消化器内科 12 京都大学消化器内科 13 金沢大学附属病院消化器内科 14 大阪市立総合医療センター消化器内科 15 大阪市立大学 消化器内科 16 兵庫医科大学 内科学下部消化管科 17 島根医科大学 消化器内科 18 九州大学病院 病態機能内科・消化器内科 19 福岡大学筑紫病院 消化器内科

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。日本人は遺伝的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 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。

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、患者の個人情報は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（初期・中期・末期）・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（Partial Mayo Score, Harvey-Bradshaw Index）

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

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

妊娠の転帰（流産・中絶・生産・死産）、分娩形式、アプガー指数、在胎週数、出生時体重、合併症、先天異常

（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た（承認番号 2287）。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。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・アンケート内容に関して、共同研究者による検討を慎重に行った。共同研究者の確認を経て、UMIN に登録し（R000020939（2015.7.1））、防衛医科大学校の倫理委員会に提出、審査を受け 2015.6.10 に承認された（承認番号 2287）。共同研究機関（申請中をふくむ 12 施設）の倫理委員会にて、申請・承認を得たのち、現在症例の登録を順次行っている。

(1) 現在登録患者の背景

現在登録患者は、6 施設 16 名で、妊娠終了患

者は未だない。

登録時平均年齢は 33 歳、罹患年数は 10.3 年である。外科手術歴のある患者が 40%含まれている。

登録時の疾患活動性・重症度は、潰瘍性大腸炎もクローン病も全て軽症である。

治療内容は、メサラジン製剤は全例で使用されており、生物学的製剤は 30%、免疫調節剤は 10%で使用されている。

(2) 現在までの服薬アドヒアランス

患者より返送されたアンケートより、登録時には、患者の服薬への懸念と症状が落ち着いていることなどから、低アドヒアランスの傾向が見られ、とくにメサラジン製剤でその傾向が見られた。その後は意識の変化により、アドヒアランスの上昇がみられる傾向がうかがわれる。疾患活動性との関連は、解析中である。

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意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. Ueda T, Higashiyama M, Narimatsu K, Yasutake Y, Kurihara C, Okada Y, Watanabe C, Yoshikawa K, Maruta K, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Hokari R, Miura S. Recombinant Thrombomodulin Modulates Murine Colitis Possibly via High-Mobility Group Box 1 Protein Inhibition. Digestion. 92(2):108-119. 2015
2. Higashiyama M, Suzuki H, Watanabe C, Tomita K, Komoto S, Nagao S, Nakanishi K, Miura S, Hokari R. Lethal hemorrhage from duodenal ulcer due to small pancreatic cancer. Clin J Gastroenterol. 8(4):236-9. 2015
3. Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Hokari R,

Tanaka M, Hirata I, Hibi T, Kaunitz JD, Miura S. Endoscopic and clinical evaluation of treatment and prognosis of Cronkhite-Canada syndrome: a Japanese nationwide survey. J Gastroenterol. 2015 Jul 28. (in press)

4. Narimatsu K, Higashiyama M, Kurihara C, Takajo T, Maruta K, Yasutake Y, Sato H, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R. Toll-like receptor (TLR) 2 agonists ameliorate indomethacin-induced murine ileitis by suppressing the TLR4 signaling. J Gastroenterol Hepatol. 30(11):1610-7. 2015

5. Ueda T, Hokari R, Higashiyama M, Yasutake Y, Maruta K, Kurihara C, Tomita K, Komoto S, Okada Y, Watanabe C, Usui S, Nagao S, Miura S. Beneficial effect of an omega-6 PUFA-rich diet in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal damage in the murine small intestine. World J Gastroenterol. 21(1):177-86 2015

6. Sato H, Tamura C, Narimatsu K, Shimizu M, Takajyo T, Yamashita M, Inoue Y, Ozaki H, Furuhashi H, Maruta K, Yasutake Y, Yoshikawa K, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Shinmoto H, Hokari R. Magnetic resonance enterocolonography in detecting erosion and redness in intestinal mucosa of patients with Crohn's disease. J Gastroenterol Hepatol. 30(4):667-73

2.学会発表

1. Yoshikawa K, Sato H, Takajo T, Maruta, K Yasutake Y, Narimatsu K, Kurihara C, Okada Y, Higashiyama M, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R Investigation of mismatch cases between magnetic resonance enterocolonography and endoscopy in intestinal lesion of patients with Crohn's disease Crohn's and colitis foundation of

America 2015 Orland USA 2015.12.

2 Maruta K, Kurihara C, Hozumi H, Takajo T, Yasutake Y, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Yoshikawa K, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R Effect of nicotine on DSS-induced colitis in point of adhesion molecules on the microvascular endothelium 10th World Congress for Microcirculation Kyoto 2015.9.

3 Maruta K, Kurihara C, Hozumi H, Takajo T, Yasutake Y, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Yoshikawa K, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R Nicotine significantly affects the expression of vascular endothelial adhesion molecules and ameliorates DSS induced colitis. Digestive Disease Week 2015 Washington USA 2015.5

4 Yasutake Y, Hokari R, Inoue Y, Takajo T, Maruta K, Sato H, Narimatsu K, Kurihara C, Okada Y, Yoshikawa K, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S Protective Role of Uric Acid Excretion to the Intestinal Tract on Small Intestinal Injury Induced by Indomethacin. Digestive Disease Week 2015 Washington USA 2015.5

5 安武 優一, 高城 健, 丸田 紘史, 成松 和幸, 佐藤 宏和, 岡田 義清, 栗原 千絵, 好川 謙一, 渡辺 知佳子, 高本 俊介, 穂苅 量太, 三浦 総一郎インドメタシン腸炎に対する尿酸の効果日本消化吸収学会総会 東京 2015.11

6 安武 優一, 高城 健, 丸田 紘史, 佐藤 宏和, 成松 和幸, 岡田 義清, 栗原 千絵, 好川 謙一, 渡辺 知佳子, 高本 俊介, 富田 謙吾, 永尾 重昭, 三浦 総一郎, 穂苅 量太 ABCG2 を介した消化管への尿酸排泄の抗炎症効果の検討 日本消化器病学会 東京 2015.10

7 好川 謙一, 佐藤 宏和, 穂苅 量太 IBD 治療戦略における内視鏡の役割 クロウン病大腸病変の内視鏡所見による評価と MRenterocolonography の比較 日本消化器内視

鏡学会総会 名古屋 2105.5

8 安武 優一，高城 健，丸田 紘史，佐藤 宏和，
成松 和幸，岡田 義清，栗原 千絵，好川 謙一，
渡辺 知佳子，高本 俊介，富田 謙吾，三浦 総
一郎，穂苅 量太 インドメタシン誘発小腸潰瘍
に対する尿酸の抗炎症効果 日本消化器病学会
仙台 2015.4

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