

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、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。また、アドヒアランスを並行して調査したところ、アドヒアランスの低下があることがわかった。アドヒアランスが低下している場合は、妊娠中の炎症性腸疾患の活動性に何らかの影響がある可能性がうかがわれたが、妊娠転機に影響を及ぼすかどうかについては、さらなるデータの蓄積により明らかになる見込みである。アドヒアランスを反映した正確なデータを蓄積した信頼度の高い調査結果となる見込みである。

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 金沢医療センター 消化器内科 12 大阪市立大学消化器内科 13 兵庫医科大学 内科学下部消化管科 14 島根医科大学 消化器内科 15 九州大学病院 病態機能内科・消化器内科 16 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

るのは妊娠時の疾患活動性であり、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 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 の症状と区別しにくい。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。また、アドヒアランスと妊娠中の疾患活動性についての解析も加えた。

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て（承認番号 2287）UMIN に登録した（000018134）。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た。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は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

患者背景・妊娠転帰

現時点で 59 例（クローン病 23 例、潰瘍性大腸炎 36 例）の登録があり、そのうちクローン病 13 例、潰瘍性大腸炎 20 例の出産があった。出産の転帰は出産（生産）32 例、自然流産 1 例、死産はなかった。産科合併症は、36 週と 6 日未満の早産は 2 例、2500 g 未満の低出生体重は 6 例あった（1886g-2480g）。先天異常例はなかった。

疾患活動性

登録時の疾患活動性はクローン病は全例 Harvey Bradshaw Index が 4 点以下で寛解、潰瘍性大腸炎も全例が partial Mayo score 4 以下の寛解～軽症であった。

妊娠経過中にクローン病・潰瘍性大腸炎共に HBI や Mayo score が排便回数や腹痛により悪化することも決して少なくないが、それが炎症性腸疾患の活動性であるのかは判断が難しい。実際、妊娠経過中にメサラジン製剤の増量やステロイド剤追加などの治療方針の変更を伴った症例があった。しかし、手術に移行するような重篤化した症例はなかった。

服薬アドヒアランスについて

クローン病・潰瘍性大腸炎とも、妊娠経過中の服薬アドヒアランスは自己申告に基づいて解析をした。非匿名アンケートの患者からの回答は良好で、現時点でドロップアウトは 1 例にとどまる見込みである。

アドヒアランスの変化は、メサラジン製剤・免疫調節薬・栄養療法でみられた。メサラジン製剤・免疫調節薬は、とくに妊娠初期（判明時）と、周産期（授乳時）に服薬率が低下した。これはおもに、腹部症状が落ち着いていたことと、服薬に対する不安感（胎児、妊娠経過、授乳へ悪影響を与えるのではないかという不安）による意図的な服薬率の低下が多かった。妊娠初期の低下については服薬指導により、その後服薬率は回復した。

栄養療法は、判明時のアドヒアランス低下はないものの、その後、悪阻や腹満感により低下した。この意図的でない服薬率の低下は、出産まで回復は乏しかった。

生物学的製剤について、ヨーロッパのガイドライン(J Crohns Colitis. 2015;9(2):107-24.)により、抗 TNF 薬の最終投与は妊娠 24～26 週が推奨されていたが、まだ一定の結論には至っていない。今回の調査において、現時点で 16 例が妊娠後期のデータがあり、そのうち 7 例で 26 週までに最終投与がなされていた。そして出産までに便通などの活動性の悪化が見られた例は 4 例、低出生体重および早産が 1 例あった。逆に 26 週以降も

投与がなされた症例は 9 例あり、合併症はなかった。

D. 考察

正確に把握し、また評価することの困難な服薬アドヒアランスに着目した報告はほかに例がない。今回の解析では、寛解または軽症の塘路億がほとんどである偏りはあるものの、妊娠判明から判明後初めて外来を受診するまでの間に、通常は服薬アドヒアランスが良好な患者において、服薬に対する不安からアドヒアランスが低下している場合が少なからずあることが判明した。またアドヒアランスの低下により重症化した例は無かったが、活動性の悪化に関与している可能性が示唆された。一方、現時点では、この研究において、免疫調節剤による先天奇形や産科合併症はないが、出生時体重など胎児毒性に関するデータは乏しい。今後も日本人のデータを積み重ねて発信し、妊娠可能な IBD 患者への啓蒙することは、不必要な疾患活動性の増悪の防止に効果的と考えられる。また、それに伴う医療費増大を抑制する効果を期待する。

また、妊娠という特別な状態においては、栄養療法は増量して行う例もある一方で、悪阻や腹満のため、意図せずして服薬アドヒアランスが低下してしまう場合があることは、医師の認識以上である可能性がある。注腸や座薬も同様で、状況に応じた総合的なケアの必要性を再認識する結果であった。

また、服薬アドヒアランスと妊娠の転帰について現時点では差はない。

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、解析した。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した。
- 2、炎症性腸疾患合併妊娠において、服薬アドヒア

ランスの低下は、妊娠中の炎症性腸疾患の活動性の悪化に關与している可能性が示唆された。妊娠初期のメサラジン製剤や免疫調節薬のアドヒアランスの低下は、服薬に対する不安に基づき、服薬指導で回復した。一方、栄養療法については、悪阻や腹満による意図しないアドヒアランスの低下であり、妊娠終了まで回復は乏しかった。

3. 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、今後も日本人における正確なデータを蓄積し、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. Komoto S, Motoya S, Nishiwaki Y, Matsui T, Kunisaki R, Matsuoka K, Yoshimura N, Kagaya T, Naganuma M, Hida N, Watanabe M, Hibi T, Suzuki Y, Miura S, Hokari R; Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor and/or thiopurine therapy: a multicenter study from Japan. *Intest Res.* 14(2):139-45. 2016

2. Yoshikawa K, Kurihara C, Furuhashi H, Takajo T, Maruta K, Yasutake Y, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Higashiyama M, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Tajiri H, Hokari R. Psychological stress exacerbates NSAID-induced small bowel injury by inducing changes in intestinal microbiota and permeability via glucocorticoid receptor signaling. *J Gastroenterol.* 2016 Apr 13.

3. Sato H, Zhang LS, Martinez K, Chang EB, Yang Q, Wang F, Howles PN, Hokari R, Miura S, Tso P. Antibiotics Suppress Activation of Intestinal Mucosal Mast Cells and Reduce

Dietary Lipid Absorption in Sprague-Dawley Rats. *Gastroenterology.* 151(5):923-932. 2016

2. 学会発表

1. Chikako Watanabe, Soichiro Miura, Ryota Hokari Neutrophil trafficking to microvessels is largely enhanced by PepT1 mediated bacterial peptide transport in TNF-alpha-challenged murine colonic mucosa in vivo. APDW Aisa Pacific Digestive Disease Week 2016

2. Furuhashi Hirota, Higashiyama Masaaki, Takajo Takeshi, Maruta Koji, Yasutake Yuichi, Yoshikawa Kenichi, Kurihara Chie, Okada Yoshikiyo, Watanabe Chikako, Komoto Shunsuke, Tomita Kengo, Nagao Shigeaki, Miura Soichiro, Hokari Ryota Dietary Emulsifier Polysorbate-80 Exacerbates Indomethacin-Induced Small Intestinal Lesions in Mice DDW2016

3 Higashiyama Masaaki, Sato Hirokazu, Furuhashi Hirota, Hozumi Hideaki, Takajo Takeshi, Maruta Koji, Yasutake Yuichi, Yoshikawa Kenichi, Kurihara Chie, Okada Yoshikiyo, Watanabe Chikako, Komoto Shunsuke, Nagao Shigeaki, Miura Soichiro, Hokari Ryota Platelets Interaction With Lymphatics Aggravates Intestinal Inflammation via Suppression of Lymphangiogenesis DDW 2016

4 Yasutake Yuichi, Hokari Ryota, Inoue Yasushi, Takajo Takeshi, Maruta Koji, Sato Hirokazu, Narimatsu Kazuyuki, Kurihara Chie, Okada Yoshikiyo, Yoshikawa Kenichi, Watanabe Chikako, Komoto Shunsuke, Tomita Kengo, Nagao Shigeaki, Miura Soichiro Protective Role of Uric Acid Excretion to the Intestinal Tract on Small Intestinal Injury Induced by Indomethacin DDW 2016

5 Takajo Takeshi, Okada Yoshikiyo, Kurihara

Chie, Yoshikawa Kenichi, Furuhashi Hirotaka, Maruta Koji, Enomoto Shingo, Tanichi Masaaki, Yasutake Yuichi, Higashiyama Masaaki, Toda Hiroyuki, Watanabe Chikako, Komoto Shunsuke, Tomita Kengo, Shimizu Kunio, Nagao Shigeaki, Miura Soichiro, Hokari Ryota Stress Induced Different Psychological Disorders Showed Characteristic Patterns of Gut Microbiota Leading to Bowel Movement Disturbance in Rats DDW 2016

6 Yoshikiyo Okada, Yoshikazu Tsuzuki, Yuichi Yasutake, Koji Maruta, Takeshi Takajo, Hirotaka Furuhashi, Masaaki Higashiyama, Kenichi Yoshikawa, Kengo Tomita, Chikako Watanabe, Shunsuke Komoto, Chie Kurihara, Shigeaki Nagao, Soichiro Miura, Ryota Hokari Anti-Inflammatory Effect of Novel Probiotic Yeasts Isolated From Japanese “Miso” on DSS-Induced Colitis DDW 2016

7 Kenichi Yoshikawa, Chie Kurihara, Hirotaka Furuhashi, Takeshi Takajo, Koji Maruta, Yuichi Yasutake, Yoshikiyo Okada, Masaaki Higashiyama, Chikako Watanabe, Shunsuke Komoto, Kengo Tomita, Shigeaki Nagao, Soichiro Miura, Ryota Hokari Psychological Stress Exacerbates Indomethacin-Induced Small Intestinal Injury Possibly via Changes in Intestinal Microbiota DDW 2016

8 K. Maruta, C. Kurihara, H. Furuhashi, T. Takajo, Y. Yasutake, Y. Okada, K. Yoshikawa, M. Higashiyama, C. Watanabe, S. Komoto, K. Tomita, S. Nagao, S. Miura, R. Hokari Suppressive Effect of Nicotine on Expression of MAdCAM-1 in Colitis Experimental Biology 2016

9 渡辺知佳子、白壁和彦、東山正明、高本俊介、富田謙吾、三浦総一郎、穂苅量太 Celiac 病の実態の臨床調査 第 47 回 日本消化吸収学会総会

10 渡辺 知佳子, 穂苅 量太, 三浦 総一郎 消化管ポリポーシス疾患 クロンカイト・カナダ症候

群における 消化管腫瘍・小腸病変について 第 54 回 小腸研究会

11 好川謙一、猿田雅之、穂苅量太 ストレスと小腸疾患 第 54 回 小腸研究会

12 古橋廣崇、伊東傑、寺田尚人、西井慎、溝口明範、高城健、丸田紘史、安武優一、白壁和彦、東山正明、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 乳化剤による腸内細菌叢の変化が腸炎を誘発する機序第 54 回 小腸研究会

13 古橋廣崇、寺田尚人、西井慎、溝口明範、杉原奈央、埴芳典、和田晃典、高城健、丸田紘史、安武優一、好川謙一、東山正明、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 乳化剤がインドメタシン腸炎に与える影響 第 58 回日本消化器病学会大会

14 古橋廣崇、東山正明、穂苅量太 小腸・大腸非腫瘍疾患における内視鏡の活用 慢性下痢の鑑別疾患としての腸管スピロヘータ症の内視鏡診断 第 92 回 日本消化器内視鏡学会

15 好川 謙一, 栗原 千枝, 高城健, 丸田 紘史, 安武 優一, 佐藤 宏和, 成松 和幸, 岡田 義清, 東山 正明, 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 小腸潰瘍のストレス性増悪における Microbiota-Gut-Brain Axis の関与 第 102 回日本消化器病学会総会

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