

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（平成 29 年度）

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帰と治療内容について、生物学的製剤を含む治療薬の服薬の現状を正確に把握し、日本人女性において、特に治療薬との関連が把握しにくい妊娠初期(器官形成期)への影響について、より正確な前向き観察型の研究を多施設共同で行う計画をした。

妊娠初期の服薬への不安による自己判断での休薬(服薬アドヒアランスの低下)は、医師の想定以上に多いものの、その後の説明により服薬率は改善し、妊娠転帰へ影響はなかった。しかし、寛解維持薬の服薬アドヒアランスの低下と潰瘍性大腸炎における初期の活動性の悪化と関連が伺われ、寛解期での計画妊娠の推奨および服薬の必要性和安全性について、妊娠可能年齢の女性や取り巻く環境への情報提供の必要性が浮き彫りとなった。

また、生物学的製剤の妊娠中期以降の胎盤移行性を配慮した休薬と、炎症性腸疾患活動性の再燃のリスクについての見解は流動的である。また、日本人における休薬と炎症性腸疾患活動性の変化と妊娠への影響、出産後の再開時状況についてのデータはまだない。本調査でも中断による炎症性腸疾患活動性再燃は高率にみられ、炎症性腸疾患の病型や使用薬剤の種類などを含めて総合的に、慎重に個別対応する必要性が示唆された。

共同研究者

渡辺知佳子、穂苅量太¹、本谷聡²、松本主之³、藤井俊光、松岡克善、長堀正和、渡辺守⁴、長沼誠、金井隆典⁵、小林拓、日比紀文⁶、酒匂美奈子、吉村直樹⁷、米沢麻利亚、飯塚文瑛⁸、横山薫⁹、国崎玲子¹⁰、北村和哉¹¹、加賀谷尚史¹²、山上博一¹³、渡辺憲治、中村志郎¹⁴、石原俊治¹⁵、江崎 幹宏¹⁶、松井敏幸¹⁷(順不同) 1 防衛医科大学校内科 2 札幌厚生病院炎症性腸疾患センター 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 北里大学北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター 7 東京山手メディカルセンター 炎症性腸疾患センター 8 東京女子医科大学 炎症性腸疾患センター(消化器内科) 9 北里大学医学部 消化器内科 10 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 11 金沢大学医学部 消化器内科 12 金沢医療センター 消化器内科 13 大阪市立大学 消化器内科 14 兵庫医科大学 内科学下部消化管科 15 島根医科大学 消化器内科 16 九州大学病院 病態機能内科・消化器内科 17 福岡大学筑紫病院 消化器内科

A. 研究目的

炎症性腸疾患(炎症性腸疾患)合併妊娠の転帰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、日本人における炎症性腸疾患合併妊娠患者の転帰を把握するため、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、

妊娠の転帰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などから、服薬アドヒアランスの低下を招き、妊娠中の疾患活動性の悪化の一因となっている可能性がある。

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、炎症性腸疾患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と症状を正確に把握する前向き観察型の研究を行い、炎症性腸疾患の活動性と妊娠転帰について、日本人における炎症性腸疾患合併出産の現状を正確に把握し、安全性や啓蒙活動に役立つ結果を発信することを目的とする。

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用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、2727）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 83 例（クローン病 26 例、潰瘍性大腸炎 57 例）の登録があり、そのうちクローン病 24 例、潰瘍性大腸炎 41 例の出産があった。出産の転帰は出産（生産）59 例、流産 5 例、死産はなかった。産科合併症は、先天異常例は 1 例、早期出産は 4 例、2500 g 未満の低出生体重は 7 例あった（1886g~2480g）。

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 95%以上が 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・潰瘍性大腸炎共に上記疾患活動性のスコア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率は 85%以上であった。

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）に服薬率が低下し、潰瘍性大腸炎でその傾向が顕著であった（0-50%）。その理由はおもに、腹部症状が落ち着いていたことと、服薬に対する不安感による意図的な服薬率の低下であった。また、妊娠後初回の消化器内科受診時の服薬指導によりその後、服薬率は回復した。

栄養療法は、悪阻や腹満感により低下していた。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。免疫調節剤の服薬の低下も、改善が乏しかった。

アドヒアランスのデジタル化は困難であるが

Intentional non-adherence (MMAS-4)などを用いて定量化した。またアドヒアランスの明確な区分はないが、一般的に服薬遵守率の 80%以上を「良好」とされる。今回、服薬アドヒアランスと、妊娠中の活動性の変化・出産転帰について関連を解析した。服薬アドヒアランスの低下群において、潰瘍性大腸炎の疾患活動性の悪化との関連が伺われたものの、産科合併症に対する影響はなかった。服薬アドヒアランス低下群における疾患活動性の低下は妊娠初期が最も多く、服薬指導後に疾患活動性が改善している可能性が考えられる。なお、今回の解析においては、妊娠成立時の服薬アドヒアランスの低下と、喫煙歴などの関連はなく、妊娠中の服薬に関する情報の不足が最大要因と考えられた。また、炎症性腸疾患活動性と妊娠転帰に係る因子として、年齢・罹患年数・喫煙歴・妊娠成立時の炎症性腸疾患の活動性・手術歴や、治療薬（生物学的製剤）の解析を行ったが、今回の解析において有意に係る因子はなかった。

生物学的製剤について

臍帯血中の抗 TNF 抗体製剤濃度は、中止から出産までの時間と相関関係があることから、胎盤を通じての胎児の暴露の危険を低下させるために妊娠中の最終投与の時期を早める傾向もある。しかし、早期中止による母体の炎症性腸疾患活動性の悪化や、中止後再開時の投与時反応のリスクがある。母体の炎症性腸疾患活動性のコントロールが最優先課題である原則から、その中止の時期についての議論は流動的である。

今回の調査では、中止後せずに継続したのは 20%あり、中止群において出産後の再開率は約 80%で、投与中断による炎症性腸疾患活動性の悪化が伺われた。患者アンケートの症状記載も併せて解析した結果、投与の空白期間と炎症性腸疾患の活動性の悪化には相関関係がみられた。なお、再開時の副作用例はなかった。

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。今回の調査に登録された症例は、寛解または軽症の症例がほとんどで、通常は服薬アドヒアランスが良好な患者において、妊娠判明から判明後初めて外来を受診するまでのあいだに、服薬に対する不安からアドヒアランスが低下することが判明した。またアドヒアランスの低下は服薬指導により著明に改善するため、炎症性腸疾患の活動性が重症再燃につながることはなく、妊娠転帰への影響はないものの、腹部症状・血便や便回数の悪化など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。妊娠可能年齢の女性には、妊娠まえから服薬の安全性と必要性についての最新の情報を適切に提供する必要性、寛解期での計画妊娠の啓蒙の必要性が伺われる。

そのためにも今後とも新規炎症性腸疾患治療薬を含めた日本人における炎症性腸疾患治療薬の安全性に関する up to date なデータを患者および医療者に発信することは、不要な炎症性腸疾患の活動性の増悪の防止に効果的と考えられる。

本調査では、計画妊娠は全体の3割程度にとどまった。寛解期での計画妊娠の推奨および服薬の必要性和安全性について、妊娠可能年齢の女性や取り巻く環境への情報提供の必要性が浮き彫りとなってきた。

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帰について、解析した。炎症性腸疾患合併妊娠の転帰に、早産・低出生体重・先天奇形を認めた。

2、妊娠判明当初の服薬アドヒアランスは、メサラジン製剤・免疫調節剤・栄養療法で低かった。メサラジン製剤・免疫調節剤の服薬アドヒアランス(服薬への理解不足による)は回復したが、栄養療法のアドヒアランス(悪阻・腹満による)は、回復が乏しかった。

3、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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Furuhashi H, Tomita K, Teratani T, Shimizu M, Nishikawa M, Higashiyama M, Takajo T, Shirakabe K, Maruta K, Okada Y, Kurihara C, Watanabe C, Komoto S, Aosasa S, Nagao S, Yamamoto J, Miura S, Hokari R. Vitamin A-coupled liposome system targeting free cholesterol accumulation in hepatic stellate cells offers a beneficial therapeutic strategy for liver fibrosis. *Hepatol Res*. 2017 (in press)

2. Mizoguchi A, Higashiyama M, Ikeyama K, Nishii S, Terada H, Furuhashi H, Takajo T, Maruta K, Yasutake Y, Shirakabe K, Watanabe C, Tomita K, Komoto S, Nagao S, Miura S, Hokari R. Evaluation by MR Enterocolonography of Lansoprazole-induced Collagenous Colitis Accompanied with Protein-losing Enteropathy. *Intern Med*. 2018 Jan 1;57(1):37-41

3. Okada Y, Tsuzuki Y, Takeshi T, Furuhashi H, Higashiyama M, Watanabe C, Shirakabe K, Kurihara C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R. Novel probiotics isolated from a Japanese traditional fermented food, Funazushi, attenuates DSS-induced colitis by increasing the induction of high integrin α v/ β 8-expressing dendritic cells. *J Gastroenterol*. 2017 in press

4. Yasutake Y, Tomita K, Higashiyama M, Furuhashi H, Shirakabe K, Takajo T, Maruta K, Sato H, Narimatsu K, Yoshikawa K, Okada Y, Kurihara C, Watanabe C, Komoto S, Nagao S,

Matsuo H, Miura S, Hokari R. Uric acid ameliorates indomethacin-induced enteropathy in mice through its antioxidant activity. J Gastroenterol Hepatol. 2017 Nov;32(11):1839-1845.

2.学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし