

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

総括/分担研究報告書（令和元年度）

炎症性腸疾患患者の特殊型への対策

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：

研究要旨：本プロジェクトでは、1)小児IBD 2)妊娠者IBD 3)高齢者IBD それぞれの特殊性を明らかにし、各々の診断、治療法の確立を目指した。1)小児IBDについては清水俊明教授（順天堂大学医学部小児科）が総括した。2)妊娠者はIBD合併妊娠の前向き観察研究を実施し妊娠者のアドヒアランス不良が妊娠中の疾患活動性を悪化させることと深く相関することを見出した。3)高齢者IBDについては、臨床調査個人票のデータベースを活用し、75歳以上の超高齢者IBDの臨床的特徴を解析し、発症早期に疾患活動性が若年者より高く、不良な天気を来しやすいことを明らかにした。

共同研究者

清水俊明（順天堂大学医学部小児科）
渡辺知佳子（防衛医科大学校内科）
高本俊介（防衛医科大学校内科）
東山正明（防衛医科大学校内科）
三浦総一郎（防衛医科大学校）
本谷聡（札幌厚生病院 IBD センター）
田中浩紀（札幌厚生病院 IBD センター）
松本主之（岩手医科大学 内科学講座 消化器内
科消化管分野）
長堀正和（東京医科歯科大学消化器内科）
渡辺守（東京医科歯科大学消化器内科）
長沼誠（慶應義塾大学医学部消化器内科）
金井隆典（慶應義塾大学医学部消化器内科）
杉田昭（横浜市立市民病院 炎症性腸疾患セン
ター）
国崎玲子（横浜市立大学附属市民総合医療セン
ター）
飯塚文瑛（東京女子医科大学 IBD センター（消
化器内科）
仲瀬裕志（京都大学消化器内科）
渡辺憲治（大阪市立大学 消化器内科）
中村志郎（兵庫医科大学 内科学下部消化管科）

A. 研究目的

2) 妊娠中の IBD 患者の内服薬については国内添付文書には、多くの薬が「有益と判断した場合のみ」、一部の薬は「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。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。

3) 高齢者の潰瘍性大腸炎患者は発症後早期に予後が若年者より不良であるが、差は僅かである。一方、暦の年齢が同じでもフレイルになる人とならない人の違いがある。この背景で、さらに年齢が75歳をカットオフとした場合の臨床的特徴や、年齢以外に予後不良に関連のある因子を探索することを目的とした。

B. 研究方法

2) 臨床データは医師に調査し、アドヒアラ

ンスは医師に分らない様に秘匿化して直接妊娠患者にアンケート調査を実施した。疾患活動性、妊娠転帰と相関を調査した。

(倫理面への配慮)

倫理委員会で審査を受け許諾された。

3) 個人調査票のデータベースを用いて、高齢者における脆弱性の指標の一つである geriatric nutritional risk index (GNRI) を計算した。GNRI と年齢のどちらが入院、手術の増悪因子となるか多変量解析で検討した。

(倫理面への配慮)

データは対応表のない匿名化がされている。

C. 研究結果

2) 服薬アドヒアランスの変化は、メサラジン製剤・免疫調節薬・栄養療法で顕著で、ステロイド剤は妊娠期間つねに > 80% を良好だった。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、潰瘍性大腸炎患者のメサラジン製剤でその傾向が著明だった(約 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、服薬率は著しく回復した。

3) 75 歳以上 UC は 65 歳-74 歳 UC より重症度が高く、不良な転帰の頻度が高かった。

D. 考察

2) 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関与している可能性が示唆された。

3) 75 歳以上は入院、手術の比率が高く、さらに強力な治療法による合併症の頻度も高いので、外科的治療の移行を早めに判断する必要がある。

E. 結論

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、妊娠転帰の悪化に関与している可能性が示唆され、主治医が認識していないことも明らかになった。これを是正することで妊娠転帰の改善が期待される。

3) 絶対的な暦年齢を取り出すと 75 歳以上は難治性の比率が高く、他の年齢層とは独立した治療方針を提案する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ito S, Higashiyama M, Horiuchi K, Mizoguchi A, Soga S, et al. Atypical Clinical Presentation of Crohn's Disease with Superior Mesenteric Vein Obstruction and Protein-losing Enteropathy. *J Intern Med.* 2019 Feb 1;58(3):369-374

Higashiyama M, Sugita A, Koganei K, Wanatabe K, et al. Management of elderly ulcerative colitis in Japan. *J*

Gastroenterol. 2019 Oct;54(10):936-937

Hanawa Y, Higashiyama M, Horiuchi K,
et al. Crohn's Disease Accompanied with
Small Intestinal Extramedullary
Plasmacytoma. Intern Med. 2019 Jul
15;58(14):2019-2023.

2.学会発表

Chikako Watanabe, Motohiro Esaki,
Kenji Watanabe et al. Non-Adherence to
Maintenance Medications is Common in
Pregnant Ulcerative Colitis Patients and
Contribute to Disease Flares and Adverse
Pregnancy Outcomes-A Multicenter
Prospective Study Digestive Disease Week
2019 San Diego USA May

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