

## 炎症性腸疾患合併妊娠

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:

これまでに我々は、炎症性腸疾患合併妊娠の転帰と治療内容について、生物学的製剤と免疫調節剤の妊娠転帰への影響を、後ろ向きに調査し報告した。

その結果を踏まえ、服薬アドヒアランスを調査することで、内服状況を正確に把握したうえで、服薬と疾患活動性・妊娠転帰について前向き観察型の研究を多施設共同で行った。

### 共同研究者

渡辺知佳子、穂苅量太<sup>1</sup>、藤井俊光、長堀正和<sup>2</sup>、長沼誠<sup>3</sup>、小林拓、日比紀文<sup>4</sup>、吉村直樹<sup>5</sup>、米沢麻利亜<sup>6</sup>、横山薫<sup>7</sup>、国崎玲子<sup>8</sup>、北村和哉<sup>9</sup>、加賀谷尚史<sup>10</sup>、中村志郎<sup>11</sup>、石原俊治<sup>12</sup>、  
(順不同) 1 防衛医科大学校内科 2 東京医科歯科大学 消化器内科 3 慶應義塾大学医学部 消化器内科 4 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 5 東京山手メディカルセンター 炎症性腸疾患センター 6 東京女子医科大学 炎症性腸疾患センター(消化器内科) 7 北里大学医学部 消化器内科 8 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 9 金沢大学医学部 消化器内科 10 金沢医療センター 消化器内科 11 兵庫医科大学 内科学下部消化管科 12 島根医科大学 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(既報告)。

炎症性腸疾患患者においては、妊娠中に服薬状況が低下することが想定される。その服薬内容を正確に把握したうえで、炎症性腸疾患治療内容と疾患活動性、妊娠転帰の関係を前向き観察型研究で調査した。

### 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、CYA・タクロリムス、IFX/ADA、血球成分除去療法・栄養療法、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、3067)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

104例(クローン病31例、潰瘍性大腸炎73例)の登録があり、そのうちクローン病24例、潰瘍性大腸炎70例の出産があった。出産の転帰は出産(生産)59例、流産6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5例、2500g未満の低出生体重は9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。

妊娠経過中にメサラジン製剤の増量(含む注腸剤の追加)やステロイド剤追加などの治療方針の変更を伴った再燃例はあったが、手術に移行した症例はなかった。

### 服薬アドヒアランスについて

妊娠経過中の服薬アドヒアランスはVASスケールの自記式・非匿名アンケートを患者から事務局へ返信する方式で、行い回答率は90%以上であった。

服薬アドヒアランスの変化は、メサラジン製剤で最も顕著で、とくに妊娠初期に服薬率が低下し、潰瘍性大腸炎患者においては約50%だった。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、中断(服薬0%)例は40%だった。また、その後の主治医からの服薬指導によりその後、服薬率は著しく回復した。

VASを用いて定量化し服薬遵守率の80%以上を「良好」、未満を「悪化(低下)」とされる。妊娠初期の服薬アドヒアランスの低下は、妊娠

中の潰瘍性大腸炎の疾患活動性の悪化、産科合併症への影響が伺われた。特にメサラジン製剤内服 潰瘍性大腸炎群において、妊娠中の潰瘍性大腸炎活動性と妊娠転帰に関係する因子として、年齢（高齢出産）・妊娠成立時の炎症性腸疾患の活動性・アドヒアランスとの関係を解析した。妊娠中の潰瘍性大腸炎活動性悪化に最も関与するのは、アドヒアランスの低下（オッズ比 7.659）であり、高齢出産とアドヒアランスの低下が妊娠転帰に影響する 2 大要因であった（高齢出産；オッズ比 12.041、アドヒアランス低下；オッズ比 8.378）。妊娠成立時の服薬アドヒアランスの低下の理由は、妊娠中の服薬の必要性和安全性に関する情報の不足が最も大きな因子であった。

#### 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、出産後に疾患活動性が悪化し、生物学的製剤を再開した際の副作用例はなく、出産後の児の健康状態に影響した例はなかった。

#### D. 考察

服薬アドヒアランスに着目し、内服状況を正確に把握して、妊娠転帰との関連を解析した報

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さえ、妊娠が判明すると（計画時点で）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。しかし、このアドヒアランスの低下は炎症性腸疾患の活動性の悪化や妊娠転帰への影響に関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、妊娠可能年齢になったら折に触れて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意義が明らかとなった。

また本調査において、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についても、あわせて啓蒙活動に盛り込む必要が伺われる。

#### 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。これは一般人口における合併症の率を大きく上回るものではなかった。
- 2、服薬アドヒアランスは、寛解維持薬メサラジン製剤で最も低下し、服薬への不安、必要性の理解が不足していたためであった。
- 3、潰瘍性大腸炎合併妊娠において、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た。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 2.学会発表

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.

Watanabe Chikako, Esaki Motohiko,  
Watanabe Kenji, Nakamura Shiro, Yamagami  
Hirokazu, Yoshimura Naoki, Sakuraba  
Atsushi, Naganuma Makoto, Matsuoka  
Katsuyoshi, Yokoyama Kaoru, Fujii  
Toshimitsu, Nagahori Masakazu, Kobayashi  
Taku, Hibi Toshifumi, Hokari Ryota,  
DIGESTIVE DISEASE WEEK 2019, 米国 サンディ  
エゴ

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