

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

総合研究報告書（平成 29 年度～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 については治療指針・ガイドライン改定プロジェクトと共同し、高齢者潰瘍性大腸炎治療指針が完成した。同成果は英文論文化し、長寿国日本ならではの研究として世界へ発信した。また、高齢者潰瘍性大腸炎への治療法として白血球除去療法の有用性を後ろ向き観察研究として実施し、安全性と効果につき論文化した。最後に、75 歳以上の超高齢者 IBD の臨床的特徴を明らかにした。

共同研究者

清水俊明（順天堂大学医学部小児科）
新井勝大（国立成育医療研究センター）
大塚宜一（順天堂大学医学部小児科）
国崎玲子（横浜市立大学附属市民総合医療センター IBD センター）
田尻仁（大阪府立急性期・総合医療センター） 角田彦彦（宮城県立こども病院総合診療科・消化器科）
萩原真一郎（埼玉県立小児医療センター総合診療科）
柳忠宏（久留米大学小児科）
石毛崇（群馬大学小児科）
加藤沢子（信州大学小児科）
齋藤武（千葉大学小児外科）
井上幹大（三重大学大学院消化管・小児外科）
青松友規（大阪医科大学小児科）
清水泰岳（国立成育医療研究センター消化器科） 藤原武男（東京医科歯科大学国際健康推進医学分野）
友政 剛（パルこどもクリニック院長）

山田寛之（大阪府立母子センター消化器内分泌科）
余田 篤（大阪医科大学泌尿生殖発達医学講座小児科）
牛島高介（久留米大学医療センター小児科）
永田 智（東京女子医科大学小児科）
内田恵一（三重大学医学部小児外科）
竹内一夫（埼玉大学教育学部学校保健学講座）
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）
 山上博一（金沢医療センター 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）
 石原俊治（島根医科大学 消化器内科）
 江崎 幹宏（九州大学病院 病態機能内科・消化器内科）
 松井敏幸（福岡大学筑紫病院 消化器内科）
 加藤真吾（埼玉医科大学総合医療センター消化器内科）
 飯塚正弘（秋田赤十字病院消化器内科）
 小金井一隆（横浜市立市民病院 炎症性腸疾患センター）
 内野 基 兵庫医科大学 炎症性腸疾患外科
 大森鉄平 東京女子医科大学消化器内科
 高木智久 京都府立医科大学大学院医学研究科
 松本吏弘 さいたま医療センター 消化器内科
 長坂光夫 藤田保健衛生大学消化管内科
 佐上晋太郎 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
 北村和哉 金沢大学附属病院 消化器内科
 桂田武彦 北海道大学消化器内科
 杉本 健 浜松医科大学第一内科・消化器内科
 高津典孝 福岡大学筑紫病院消化器内科
 猿田雅之 東京慈恵会医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科
 櫻井俊之 東京慈恵会医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科
 渡辺和宏 東北大学消化器外科

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が増加している。高齢者は免疫力の低下、臨床症状の乏しさ、ポリファーマシー、担癌患者、血栓傾向など若齢者とは異なる治療方針が必要と考えられ、独立した治療指針を策定することとした。

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か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。

3) 臨床上問題となる question を総論 10 個、内科系 7 個、外科系 5 個作成した。それぞれにつき、キーワードサーチ+ハンドサーチで論文を選出し、作成メンバーで要約となる短い回答と、解説を作成した。メンバー間で討議、改正を行った。中村史郎先生の治療指針作成メンバーからなる評価者に評価していただき、さらに改正した。最終的に平成 30 年第二回総会で発表し、パブリックコメントを頂き、最終案とした。

（倫理面への配慮）

妊娠者 IBD 研究は倫理委員会の承認のもと実施。高齢者後ろ向き研究は、対応表のない匿名化されたデータを使用して実施した。

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、多くの薬剤は「有益と判断した場合のみ」、一部の薬剤は「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、

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)平成30年度潰瘍性大腸炎治療指針 supplement 高齢者潰瘍性大腸炎編 を作成し、印刷物を作成した。さらにホームページにアップし、医療関係者へ役立つようにした。

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)高齢発症潰瘍性大腸炎は自然史、経過、病型が異なること、治療による副作用が多いことが明らかになり、若齢発症者と異なる治療法が必要なことを明らかにした。

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)平成30年度潰瘍性大腸炎治療指針 supplement 高齢者潰瘍性大腸炎編 を作成したことで、本邦の高齢者潰瘍性大腸炎の治療成績が向上することが期待される。

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.

Komoto S, Higashiyama M, Watanabe C, et al. Clinical differences between elderly-onset ulcerative colitis and non-elderly-onset ulcerative colitis: A nationwide survey data in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Nov;33(11):1839-1843.

Komoto S, Matsuoka K, Kobayashi T, et al. Safety and efficacy of

leukocytapheresis in elderly patients with ulcerative colitis: The impact in steroid-free elderly patients. J Gastroenterol Hepatol. 2018 Aug;33(8):1485-1491.

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