

●妊娠前の管理について

CQ1：全身性エリテマトーデス（SLE）、関節リウマチ（RA）、若年性特発性関節炎（JIA）、炎症性腸疾患（IBD）女性患者が妊娠の希望を伝えてきた際、どのように説明すべきか？

推奨文

- ・活動期にある場合、まず寛解状態に入ってから妊娠を勧める。（推奨度：A/同意度：9）
- ・妊娠前の病状によっては、妊娠中の増悪や妊娠合併症について、内科医、外科医、整形外科医と産婦人科医が連携し、双方の立場から情報提供することが望ましい。（推奨度：B/同意度 9）
- ・妊娠前から内科、整形外科と産婦人科の立場から情報提供し、妊娠後は両診療科で共同管理する。（推奨度：C/同意度 8）
- ・妊娠を積極的に考える場合、妊娠中に禁忌となる薬剤の切り換えを考慮する。（推奨度：B/同意度 8）

各々の疾患、個々の症例により重症度が全く異なるため、まずは各々の症例毎に慎重なリスクアセスメントを行うことは必要である。それを踏まえた上で、一般論として以下のような説明を行う。

妊娠は可能であるが、病状が寛解状態にあることが望ましい。活動期にある場合は、まず寛解状態に入ってから妊娠を勧めることが基本になる。妊娠前の病状によっては、妊娠中の増悪や妊娠合併症と関連が見られるため、内科、整形外科医と産婦人科医がお互いに連携し、双方の立場から情報提供することが望ましい。妊娠後は両診療科で共同管理する。妊娠前に産婦人科を受診する事を推奨し、疾患と妊娠合併症との関連性や薬剤の胎児への安全性につき、情報を提供することが望ましい。すなわち、治療薬は妊娠中・授乳中に中止すべきものと、継続可能なものがあることを伝える。CQ9～CQ11を参照し、妊娠中に禁忌となる薬剤の切り替えを考慮する。病状により、妊娠中に使用禁忌となる薬剤を、他の薬剤に切り替えできない場合は、内服を継続した場合のリスク・ベネフィットについてインフォームド・コンセントを得ることが必要である。尚、成人期へ移行した関節型若年性特発性関節炎（関節型 JIA）は RA とは異なる疾患である。しかし、その治療は共通しているため、成人期移行関節型 JIA は、RA に準じて対応する。

CQ2：全身性エリテマトーデス（SLE）、関節リウマチ（RA）、若年性特発性関節炎（JIA）、炎症性腸疾患（IBD）患者の妊娠容認基準はあるか？

推奨文

・それぞれの疾患が妊娠中に使用可能な薬剤（CQ9 参照）でコントロールされており、寛解状態が維持されていることが妊娠容認基準の一つである。（ループス腎炎については、6 ページ表 1 参照）（推奨度：C/同意度 8）

(1) 全身性エリテマトーデス（SLE）

SLE 患者に対する、妊娠容認基準としての寛解の状態や寛解維持期間に関しては一定の基準がない。個々の症例毎に十分なリスクアセスメントを行い、ケースバイケースで対応することが望ましい。

妊娠中使用可能な薬剤（CQ9参照）で疾患がコントロールされており、一定期間の寛解持続状態であることが望ましい。妊娠前の寛解持続期間については、現在のところ一定の見解はないが、6ヶ月とする報告がある。活動性腎炎は、妊娠高血圧腎症・早産・低出生体重児といった妊娠合併症との関連が報告されているため、全身疾患活動性と独立に評価する必要がある^{1)~4)}。

早産・早発型妊娠高血圧腎症の発症は、妊娠初期の高血圧、蛋白尿、妊娠前のeGFR<90 ml/min/1.73m²のループス腎炎症例でリスクが高かったとする報告がある⁵⁾。一方、ループス腎炎を有する症例であっても尿蛋白が0.5g/日以下ならば、非ループス腎炎のSLE患者と妊娠合併症に差が認められなかったという報告もある⁶⁾。

また、慢性腎臓病(Chronic kidney disease; CKD)では、GFR区分G1(eGFR>90ml/min/1.73m²), G2(eGFR 60-89 ml/min/1.73m²)でも、正常群と比較して妊娠合併症のリスクは高い⁷⁾。GFR区分G3以上、つまりG3a(eGFR 45-59 ml/min/1.73m²), G3b(30-44 ml/min/1.73m²), G4(eGFR15-29ml/min/1.73m²), G5(eGFR<15 ml/min/1.73m²)では、妊娠による腎機能低下・透析導入の可能性が高まる⁸⁾。(5ページ表、参照)

CKDの重症度分類

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr 比 (mg/gCr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30未満	30～299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15未満	0.15～0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分 /1.73 m ²)	G1	正常または 高値	≥90			
	G2	正常または 軽度低下	60～89			
	G3a	軽度～ 中等度低下	45～59			
	G3b	中等度～ 高度低下	30～44			
	G4	高度低下	15～29			
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15			

重症度は原疾患・GFR 区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKD の重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑のステージを基準に、黄、オレンジ、赤の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。（KDIGO CKD guideline を日本人用に改変）

（日本腎臓学会：CKD診療ガイド2012. 東京医学社. 2012, p. 3. より）

以上より、ループス腎炎を有する症例では、妊娠を推奨できる基準として非活動性ループス・尿蛋白が0.5g/日以下・GFR区分G1 (eGFR>90ml/min/1.73m²)～G2 (eGFR 60-89 ml/min/1.73m²)・妊娠中使用可能な薬剤で腎炎が安定していることが挙げられる。ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチルまたはシクロフォスファミドを服用中でないこと、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) またはアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE阻害剤) を服用中でないことが望ましい。ただし、ARBおよびACE阻害剤の、腎保護作用による有益性が高いと考えられる症例では、十分な説明と同意のもと、妊娠成立まで使用することが許容されるが、その場合は、妊娠判明後はただちに中止する⁹⁾。GFR区分G3、G4、G5については妊娠することによるリスクを十分に説明した上で、患者の意思を尊重する。ただし、妊娠した場合は高次医療機関で厳重な管理を行う。

表1. ループス腎炎チェックリスト

ループス腎炎を有する症例で妊娠を許容できる基準	
1	非活動性ループス腎炎
2	尿蛋白が0.5g/日以下
3	GFR区分G 1, G 2
4	<p>妊娠中使用可能な薬剤で腎炎が安定している。 以下の薬剤を使用していないことを確認する。</p> <p>ミコフェノール酸モフェチル</p> <p>ミゾリビン（ブレディニン）</p> <p>シクロフォスファミド（エンドキサン）</p> <p>ARB、ACE阻害剤が使用されていないことが望ましい。</p> <p>腎保護作用による有益性が高いと考えられる場合は、 妊娠後に他の薬剤に切り替える。</p>
1－4すべてを満たす場合は妊娠を許容できる。	
その他の場合はリスクを十分に説明したうえで、患者の意思を尊重し、 高次医療機関で管理する。	
ただし、重症の肺高血圧（肺動脈収縮圧>50mmHgあるいは有症状）、 NYHA分類Ⅲ～Ⅳ度の心病変がある場合は、原則として妊娠は勧められない	

重症の肺高血圧（肺動脈収縮圧>50mmHg あるいは有症状）、進行した心不全を有する場合は、原則として妊娠は勧められない⁹⁾。SLEの肺高血圧症は、グルココルチコイド（ステロイド）や免疫抑制剤に反応しやすいことが知られているが、治療抵抗性の場合には妊娠は勧められない。また心不全に関しては、心機能分類としてニューヨーク心臓協会（New York Heart Association: NYHA）の心機能分類が用いられることが多い。比較的安全と考えられている NYHA 分類Ⅱ度以下では、妊娠が許容されることが多いが、NYHA 分類Ⅲ～Ⅳ度では妊娠は勧められない¹⁰⁾。

抗リン脂質抗体症候群を合併する場合は、妊娠により血栓症のリスクが上昇し、流産、死産、妊娠高血圧腎症などの妊娠合併症のリスクが高まるとされる。妊娠は可能であるが、特別な管理が必要である（後述）。

<参考文献>

- 1) Huong DL, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. Ann Rheum Dis. 2001;60:599-604.

- 2) Wagner SJ, Craici I, Reed D, et al. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus*. 2009;18:342-347.
- 3) Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:519-525.
- 4) Bramham K, Hunt BJ, Bewley S, et al. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. *J Rheumatol*. 2011;38:1906-1913.
- 5) Wagner SJ, Craici I, Reed D, et al. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus*. 2009;18:342-347.
- 6) Piccoli GB, Attini R, Vasario E, et al. Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:844-855.
- 7) Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:753-762.
- 8) 日本腎臓病学会. 腎疾患患者の妊娠診療ガイドライン 2017
- 9) de Jesus GR, Mendoza-Pinto C, de Jesus NR, et al. Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus. *Autoimmune Dis*. 2015;2015:943490.
- 10) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2009 年度合同研究班報告) : 心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン (2010 年改訂版) . 7-8, 2010

(2) 関節リウマチ (RA) 、若年性特発性関節炎 (JIA)

妊娠中使用可能な薬剤 (CQ9 参照) で疾患がコントロールされており、寛解状態であることが望ましい¹⁾。妊娠中に使用不可能な薬剤を中止する場合は、催奇形性及び胎児毒性のリスクを考慮し、薬剤中止から一定期間あけてからの妊娠が望ましい。とくにメトトレキサート (MTX) は、流産率の上昇と催奇形性の点から一ヶ月以上の休薬期間が必要である (CQ9 参照)。DAS28, SDAI, CDAI などの総合的活動性指標 (composite measure)²⁾で寛解、少なくとも低疾患活動性を維持してからが望ましい。

<参考文献>

- 1) Krause ML, Makol A. Management of rheumatoid arthritis during pregnancy: challenges and solutions. Open Access Rheumatol. 2016;8:23-36.
- 2) Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Ann Rheum Dis. 2011;70:404-413.

(3) 炎症性腸疾患 (IBD) (クローン病 (Crohn's Disease; CD)、潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis; UC))

妊娠中使用可能な薬剤 (CQ9参照) で疾患がコントロールされており、寛解状態であることが望ましい。ただし寛解期間については、現在のところ一定の見解はない。クローン病の場合、活動期の妊娠は早産のリスクを上昇させることが報告されている¹⁾²⁾。

クローン病の寛解の指標としては、IOIBD assessment scoreやCrohn's Disease Activity Index (CDAI) を参考にする。IOIBD assessment scoreが1点か0点かつ赤沈正常かつCRP正常であれば寛解である。CDAIは150未満であれば寛解である。寛解であれば妊娠可能であることを伝える。

潰瘍性大腸炎の寛解期は、血便が消失し、内視鏡的に活動期の所見が消失した状態と定義されるが³⁾、主として臨床症状で判断することが多い。また、活動性についての指標は厚生労働省の臨床的重症度分類³⁾が参考となる。

<参考文献>

- 1) Baiocco PJ, Korelitz BI. The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. J Clin Gastroenterol. 1984;6:211-216.
- 2) Miller JP. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. J R Soc Med. 1986;79:221-225.
- 3) 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」(鈴木班): 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 平成28年度分担研究報告書 別冊. 2-3, 2017

CQ3：全身性エリテマトーデス（SLE）、関節リウマチ（RA）、若年性特発性関節炎（JIA）、炎症性腸疾患（IBD）と不妊症との関連性はあるか？

推奨文

・それぞれの疾患が寛解状態であれば、不妊症との関連性は低い。（推奨度:C/同意度 8）

一般的に高齢になると不妊症や流産率が上がる。健常人での不妊症の頻度は25-29歳では8.9%、30-34歳では14.6%、35-39歳では21.8%、40-44歳では28.9%と年齢と共に増加する¹⁾。また体外受精等の生殖補助医療による妊娠率、生産率は35歳までは40%前後、20%前後であるが、40歳で25%、8%、43歳で15%、2%まで低下する。生産率が減少するのは加齢による流産率の増加に起因している。流産率は、25歳～29歳では9.7%、30～34歳では12.4%、35～39歳20.7%、40～44歳では43.7%である²⁾。そのため、病態が安定していれば、これらの情報を伝えた上で、自身の妊娠・出産についてプランを立てることが望ましい。以下にSLE、RA、JIA、IBDにつき留意すべき点を述べる。

<参考文献>

- 1) Henry L. Some data on natural fertility. Eugen Q. 1961;8:81-91.
- 2) Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ. 2000; 320:1708-1712.

(1) 全身性エリテマトーデス（SLE）

SLE女性と一般人口で不妊症の頻度に有意差はないとする報告が多い。しかし、治療が不妊症の原因となることがあり、シクロフォスファミドの副作用として、年齢と投与量に応じて卵巣機能不全や早発閉経が生じる^{1),2)}。30歳以上での投薬や、6カ月を超えるパルス療法、累積投与量が7g以上である症例については、卵巣機能不全のリスクが高まるため、医療者側も一定の配慮が必要である¹⁾。SLE女性に対する不妊治療に関しては、過去の小規模な報告と理論的観点から、体外受精・胚移植等の生殖補助医療（Assisted reproductive techniques (ART)）の際の卵巣刺激に用いるエストロゲンがSLEの再燃を誘発することが言われている^{1),3)}。また、健常人でも排卵誘発剤は卵巣過剰刺激症候群を誘発し、血管内脱水を引き起こし、血栓症のリスクを上昇させるが、抗リン脂質抗体を有する患者では、さらに血栓症のリスクが高まるため、血栓症の予防が望まれる。ARTを施行する場合には、上述の妊娠推奨基準と同様、一

定期間の寛解を条件とする。なお、血栓症の既往がある APS 合併 SLE での ART の施行は関係する各科で検討のうえ、行うことが望ましい。

※抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome; APS)

APS の診断基準は、検査所見において抗リン脂質抗体(ループスアンチコアグラント (LA)、抗カルジオリピン抗体 (IgG 型または IgM 型)、抗カルジオリピン β 2GP1 抗体のいずれか 1 つ以上)が、12 週の間隔をあけて陽性である必要があり、臨床所見(血栓症の既往、妊娠合併症の既往)と組み合わせて APS と診断する。ただし、診断のために治療を遅らせることは好ましくない。例えば SLE 合併妊娠において、1 回目の採血で抗リン脂質抗体陽性となり、APS を臨床的に疑った場合には、その時点で治療を優先して開始してもよい。つまり 12 週間後の 2 回目の抗リン脂質抗体陽性を確認するまで治療を遅らせなくても良い。繰り返す流産・死産の既往がある場合、1 回でも胎児に異常がない妊娠 10 週以降の流産・死産の既往がある場合ならびに重症妊娠高血圧腎症、または胎児発育不全に伴う 34 週未満の早産の既往がある場合、低用量アスピリン療法とヘパリン療法の併用は低用量アスピリン単独より流産・死産のリスクを減少させる⁴⁾⁻⁷⁾。過去に APS の臨床所見(血栓症や流死産の既往)のない抗リン脂質抗体陽性症例において、SLE を合併しない場合には、低用量アスピリン療法やヘパリン療法は必ずしも推奨されない。しかし基礎疾患として SLE を合併している場合には、LA 陽性、LA 陽性に加えて抗カルジオリピン抗体または抗カルジオリピン- β 2GP1 抗体高値の場合、低用量アスピリン療法あるいは、低用量アスピリン+ヘパリン療法は容認される⁸⁾。

国際的にはアスピリン投与は妊娠 36 週まで行われているが、我が国の薬剤添付文書では分娩予定日前 12 週(妊娠 28 週)以降は禁忌となっている。妊娠 28 週以降のアスピリン投与の際には患者の同意を得ておく事が望まれる。

<参考文献>

- 1) Hickman RA, Gordon C. Causes and management of infertility in systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 2011;50:1551-1558.
- 2) Overbeek A, van den Berg MH, van Leeuwen FE, et al. Chemotherapy-related late adverse effects on ovarian function in female survivors of childhood and young adult cancer: A systematic review. Cancer Treat Rev. 2017;53:10-24.
- 3) Bellver J, Pellicer A: Ovarian stimulation for ovulation induction and in vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Fertil Steril. 2009;92 : 1803-1810.

- 4) Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;115:1256-1262.
- 5) The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98:1103-1111.
- 6) Mak A, Cheung MW, Cheak AA, et al.: Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive antiphospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:281-288.
- 7) Empson M, Lassere M, Craig J, et al.: Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (2):CD002859.
- 8) 平成 27 年度日本医療研究開発機構成育疾患克服等総合研究事業「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究」研究班：抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン 1 版. 南山堂. 40-44, 2016.

(2) 関節リウマチ (RA)、若年性特発性関節炎 (JIA)

RA が寛解状態であれば不妊症との関連性は低く、妊孕性に影響はないが、疾患活動性に関連した妊孕性の低下と、妊娠成立までの期間の延長が報告されている¹⁾。なお、治療薬のなかでメトトレキサートは流産、児の催奇形性のリスクになるので、妊娠を希望する場合は薬剤の変更を考慮する^{2), 3)}。

本邦の関節リウマチ患者を対象とした多施設共同データベース *NinJa* (National Database of Rheumatic Diseases by *iR-net* in Japan) に登録された生殖可能年齢 (15-45 歳) にある女性 1,279 人から、2015 年度に出生した子の数は 21 人であった。これは、同年の人口動態統計から算出したデータベース登録女性の期待出生数 49.8 人の 42.2% (95%CI; 24.1-60.2) にとどまることから、本邦における RA 女性からの出生は、一般人口からの出生より少ないと言える。このことから、寛解状態にあれば妊娠して良いということを患者に伝える事が必要かもしれない。

また、成人期へ移行した関節型 JIA については、2000 年に、妊孕能が低下していると報告されている⁴⁾。治療の進歩した近年での検証はなされていない。

<参考文献>

- 1) Ostensen M. Rheumatoid arthritis: The effect of RA and medication on female fertility. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:518-519.
- 2) Ostensen M, von Eisebeck M, Villiger PM. Therapy with immunosuppressive drugs and biological agents and use of contraception in patients with rheumatic disease. *J Rheumatol*. 2007;34:1266-1269.
- 3) Levy RA, de Jesus GR, de Jesus NR, et al. Critical review of the current recommendations for the treatment of systemic inflammatory rheumatic diseases during pregnancy and lactation. *Autoimmun Rev*. 2016;15:955-963.
- 4) Ostensen M, Almqvist K, Koksvis HS. Sex, reproduction, and gynecological disease in young adults with a history of juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol*. 2000;27:1783-1787.

(3) 炎症性腸疾患 (IBD) (クローン病 (Crohn's Disease;CD)、潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis;UC))

クローン病 (Crohn's Disease;CD) と潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis; UC) の疾患そのものが、不妊症と関連するという報告はない。しかし、腹部手術歴 (ileal pouch-anal anastomosis; IPAA 等) が不妊のリスクを高めるとい
う報告がある¹⁾⁻⁵⁾。また、CD 女性では腹痛や漏便への心配から性交頻度が下
がるという報告がある⁶⁾⁻⁸⁾。CD 女性では妊娠を試みないケースも多いため
(voluntarily childless)、疾患活動性がなく、かつ使用薬剤による制限が
ない場合は妊娠可能であると教育することが重要である⁹⁾¹⁰⁾。治療薬が女性の
妊孕性に影響することはない。男性が IBD に罹患している場合、スルファサラ
ジンは可逆性の精子減少や精子の運動性低下の可能性があると¹⁾。

<参考文献>

- 1) van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9:107-124.
- 2) Cornish JA, Tan E, Teare J, et al. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1128-1138.

- 3) Rajaratnam SG, Eglinton TW, Hider P, et al. Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: meta-analysis and systematic review. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26:1365-1374.
- 4) Waljee A, Waljee J, Morris AM, et al. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut.* 2006;55:1575-1580.
- 5) Oresland T, Palmblad S, Ellstrom M, et al. Gynaecological and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis.* 1994;9:77-81.
- 6) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(渡辺班) : クローン病診療ガイドライン. 65-66. 2011
- 7) Sanders JN, Gawron LM, Friedman S. Sexual satisfaction and Inflammatory bowel diseases: an interdisciplinary clinical challenge. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:58-62.
- 8) Moody GA, Mayberry JF. Perceived sexual dysfunction amongst patients with inflammatory bowel disease. *Digestion.* 1993;54:256-260.
- 9) Selinger CP, Ghorayeb J, Madill A. What Factors Might Drive Voluntary Childlessness (VC) in Women with IBD? Does IBD-specific Pregnancy-related Knowledge Matter? *J Crohns Colitis.* 2016;10:1151-1158.
- 10) Mayberry JF, Weterman IT. European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: a case control study by European collaborative group. *Gut.* 1986;27:821-825.