

86.0%、「胎児に対する薬剤の影響」が76.7%と、看護師が妊婦・授乳婦の患者に伝えている内容と同様の傾向が認められた(図3)。

4. 妊婦・授乳婦への薬物療法に関する薬剤情報の入手状況

薬剤の妊婦・授乳婦に対する影響に関する情報を、どのような情報媒体から入手しているか質問したところ(複数回答)、「医師の意見」および「添付文書」との回答がそれぞれ78名および72名で挙げられ、以下、「薬剤師の意見」が59名、「論文・専門雑誌・専門書籍(医薬品集など)」が51名であった(図5)。

しかし、現在入手可能な情報によって妊婦・授乳婦への薬の影響を患者に説明できるかどうかを聞いたところ、「十分説明できる」との回答はなく、「ある程度説明できる」が42.9%であり、「あまり説明できない」、「まったく説明できない」および「わからない」との回答がそれぞれ27.7%、1.7%および19.3%で認められた(図6A)。これを勤務施設別で見ると、産婦人科を有する病院・診療所の勤務者では、「ある程度説明できる」との回答が産婦人科を有さない病院・診療所の勤務者での回答と比較して高く、逆に「わからない」との回答は産婦人科を有さない病院・診療所の勤務者のほうが高かった(図6B, 図6C)。

5. 妊婦・授乳婦への薬剤使用に関する評価基準について

薬剤の妊婦に対する危険性の評価基準は世界各国で作成されているが、妊婦に

対する薬剤評価基準が世界各国に存在することを31.1%の回答者が知っており、米国FDAから提供されているFDA薬剤胎児危険度分類基準(FDA Pregnancy Category)については、「知っており、情報提供の際に考慮している」との回答が1.7%、「知っているが、情報提供の際に考慮していない」が8.4%であり、実際に医療現場でFDA Pregnancy Categoryを利用して情報提供を行っている看護師は2%にも満たず、半数以上の58.8%が「知らない」と回答していた。

一方、国内でこのような評価分類基準を作成する必要があるか質問したところ、「非常に必要であると思う」が42.0%、「必要であると思う」が48.7%で認められ、産婦人科の有無に関わらず、約90%の看護師が国内で使用可能な分類基準の存在を望んでいることが示唆された(図7)。

D. 考察

本調査では、妊婦・授乳婦への薬物療法に関して、看護師による情報提供の現状を明らかにすることを目的に看護師を対象としたパイロット調査を実施した。本調査は北海道から沖縄まで全国の国立病院機構に勤務する看護師から高い回収率で回答を得ることができたため、パイロット調査として母集団は少ないものの、医療現場での看護師の意見をある程度反映されたものと考えられる。

本調査において、妊婦・授乳婦に対して薬剤を使用すると、胎児・乳児に影響を及ぼす可能性があること、また、妊娠時期によって使用薬剤が胎児に及ぼす影

響が異なることを薬剤師は十分認識しているものの、妊婦・授乳婦の患者に対して薬剤使用による胎児・乳児への影響に関する情報提供を行っている看護師は3割程度であり、多くの看護師が患者に対し、妊婦・授乳婦への薬剤使用に関する情報提供を十分に行うことができていない現状が認められた。

産婦人科を有する病院・診療所に勤務する看護師は産婦人科を有さない場合と比較して、患者の要求があった場合に処方薬の説明をすること、および妊婦・授乳婦の患者から処方薬の胎児・乳児への影響に関する質問をしばしば受けることが多かった。産婦人科を有する医療機関には妊婦・授乳婦が訪れる機会が多いことを考慮すると当然の結果と言えるが、産婦人科を有する病院・診療所に勤務する回答者の7割が患者からしばしば質問を受けており、医師・薬剤師と同様、看護師も患者から処方薬の説明を求められる立場にあると考えられる。

看護師が妊婦・授乳婦の患者に提供する情報の内容は「胎児に対する薬剤の影響」および「授乳による乳児への影響」がほとんどで他の「服薬する妊娠時期と薬剤の影響の関係」や「胎児・新生児・乳児に対する薬剤の影響力の程度」などは30～60%しか提供されておらず、42.9%の回答者は現在入手可能な情報である程度は説明できると回答しているものの、十分説明できるとの回答はなく、「医師の意見」や「添付文書」といった現在入手可能な情報からでは、「服薬する妊娠時期と薬剤の影響の関係」や「胎児・新生児・乳児に対する薬剤の影響力

の程度」などに関する説明は難しい現状にあると考えられる。さらに、FDA 薬剤胎児危険度分類基準 (FDA Pregnancy Category) を薬剤の説明に利用している割合は2%にも見たなかったものの、90%の回答者が国内における分類基準の必要性を認識していた。「FDA 薬剤胎児危険度分類基準」において妊娠時期別の影響に関しては、一部の医薬品で妊娠時期別に分類を行っているものが認められているものの、すべての医薬品において妊娠時期別に分類が行われているわけではなく、類薬による症例情報や研究報告情報によってカテゴリ分類されているものも認められること、さらには、米国で作成された分類基準であるため、日本でのみ発売されている薬剤の情報は無く、日本と米国間で禁忌・慎重投与といった注意喚起に差異があるなど、本邦の臨床現場において利用しづらい面もあることから、国内における分類基準を作成することが必要であると考えられることから、「服薬する妊娠時期と薬剤の影響の関係」や「胎児・新生児・乳児に対する薬剤の影響力の程度」などに関する情報を含んだ国内における分類基準の必要性が示唆された。

E. 結論

妊婦・授乳婦への薬剤使用に関して看護師が行う情報提供業務の現状を把握するため、看護師を対象としたアンケート調査を実施したが、多くの看護師が患者に対し、妊婦・授乳婦への薬剤使用に関する情報提供を十分に行うことができていない現状が認められた。また、現在利用

可能な情報源からでは「胎児に対する薬剤の影響」および「授乳による乳児への影響」に関する情報はある程度得られるものの、「服薬する妊娠時期と薬剤の影響の関係」や「胎児・新生児・乳児に対する薬剤の影響力の程度」などに関する情報は十分に得られていないと考えられた。一方で、多くの看護師が国内における妊婦・授乳婦に対する薬剤評価基準の作成を必要であることから、臨床での有効利用を十分考慮した妊婦・授乳婦に使用する薬剤の有効性・安全性に関する分類基準が必要であると考えられる。

F. 健康危害情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

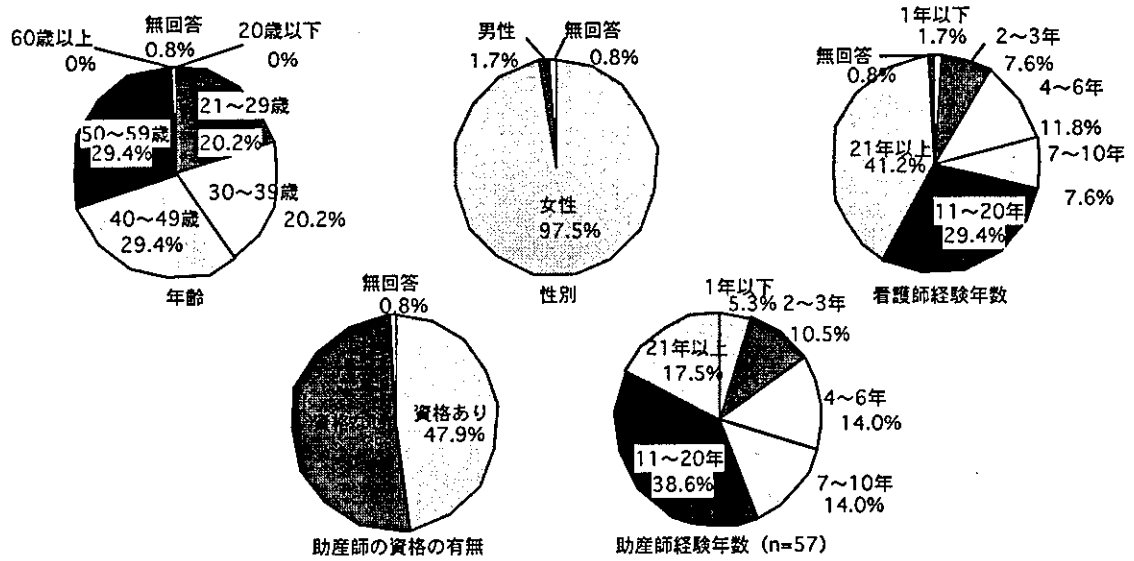


図1 回答者背景

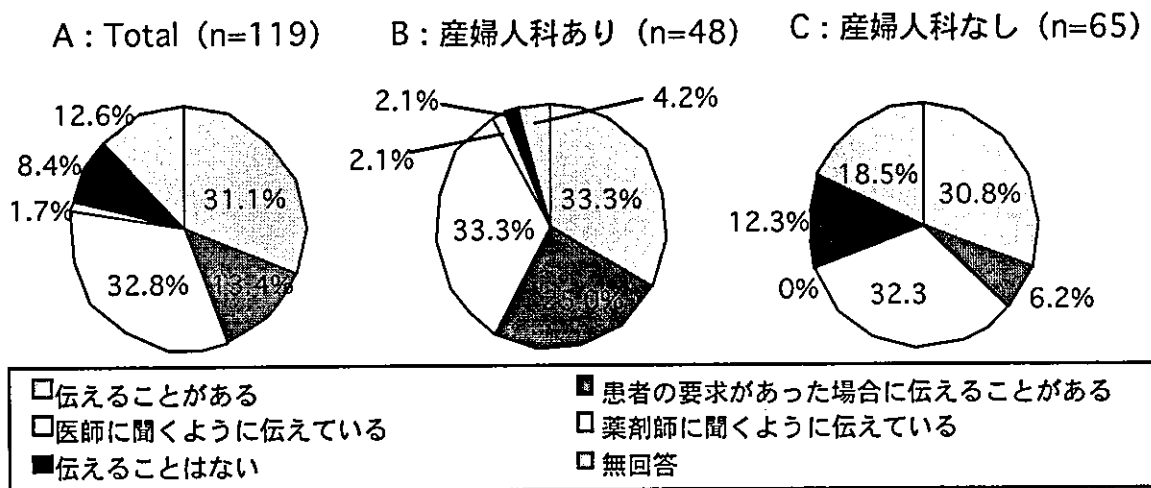


図2 妊婦・授乳婦に対する薬剤情報提供の実施状況

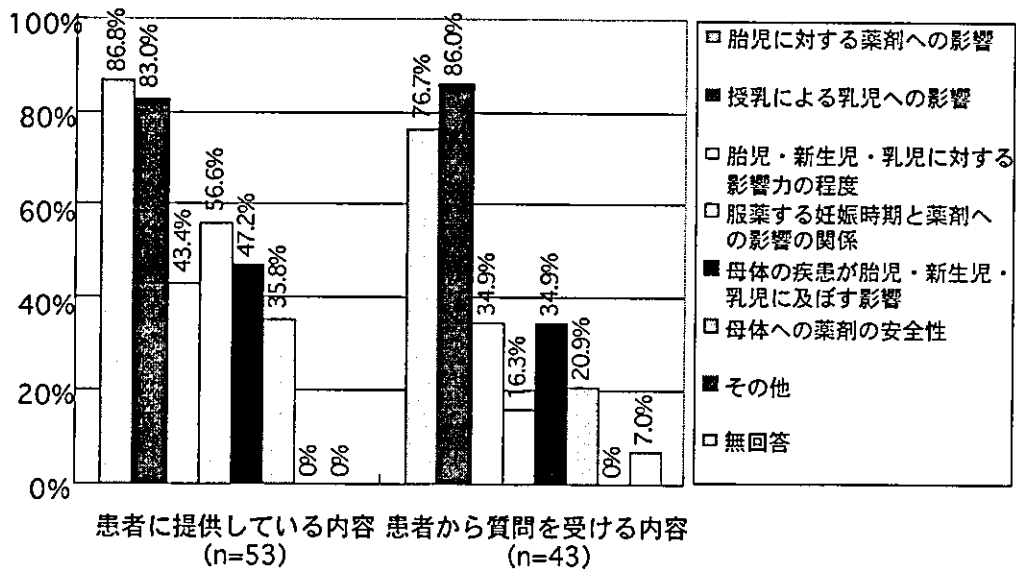


図3 情報提供・質問の内容

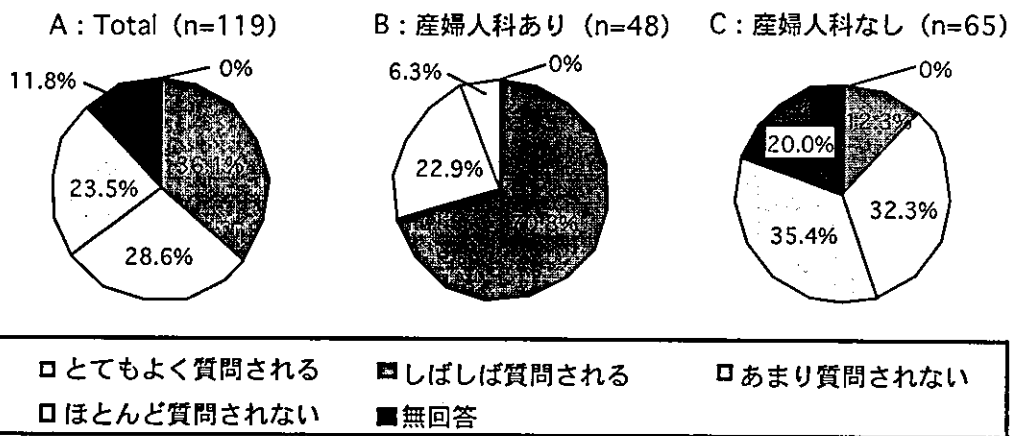


図4 妊婦・授乳婦の患者から薬剤に関する情報を求められる頻度

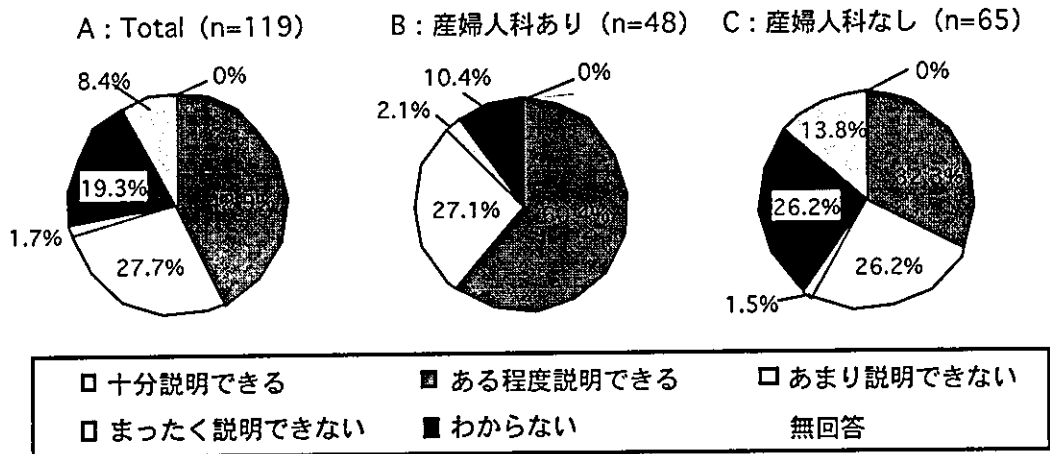


図6 「現在入手できる妊婦・授乳婦に関する薬剤情報の充足度」に対する認識

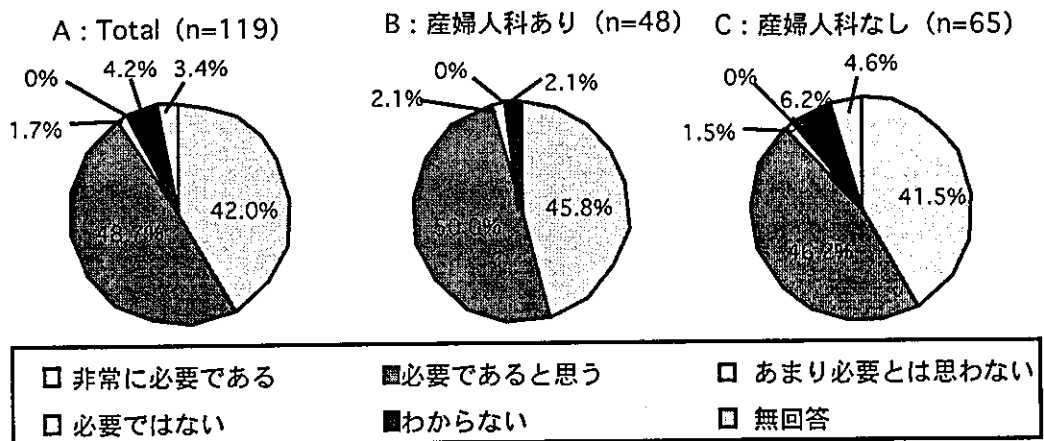


図7 妊婦・授乳婦への危険性・有用性を考慮した国内における分類基準の必要性の認識

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
分担研究報告書

妊娠・授乳中に薬剤を服用した症例をデータベース化するための手法に関する検討

分担研究者 村島 温子 国立成育医療センター母性内科・医長

研究要旨

妊娠・授乳中の服薬の安全性について厳密な比較対照試験は倫理的に不可能なため、後ろ向きないしは前向きの観察研究の結果を参考に判断されることになる。しかし、これら観察研究のほとんどが英語圏で発表されているものであり、本邦で開発された薬品を中心に信頼にたる情報がないのが現状である。国立成育医療センターでは平成 15 年 12 月から妊娠と薬相談外来を開始しているが、平成 17 年度には厚生労働省による妊娠とクスリ情報センター（仮称）事業が開設されることになっており相談事例のデータベース構築手法の確立は急務である。

A. 研究目的

妊娠・授乳中に薬剤を服用した症例のバックグラウンドの情報と妊娠・児の転帰に関する情報のデータベース構築の方法を確立する。

対象：国立成育医療センター妊娠と薬相談外来受診者

B. 研究方法

相談外来受診申し込みの際に記入してもらう問診表の作成を通してデータベースとする項目の選定を行う。

- 1) 産科、内科医、新生児科医による検討によって下記項目を仮選定した。

仮選定した項目を載せた仮問診表を作成し、相談外来での試用を開始した。

- 2) 本研究班の推薦を受け、外国への日本人研究者派遣事業でカナダトロント小児病院の Moterisk Program で研修を行った渡邊典芳医師の報告を受けて、国際間でデータを共有するために問診表の改定を行う。

追跡調査の項目の選定

- 1) 産科、内科医、新生児科医による検討によって下記項目を仮選定した。
 - ①分娩の異常の有無
 - ②児の異常の有無
- 2) カナダトロント小児病院の Moterisk Program と上記項目の妥当性について協議を行う。

各項目をデータベース化する方法の検討

1) 問診表の項目

追跡調査結果も含め、どのようなソフトを使用するのか、誰が入力するのか、セキュリティの保全是どのようにすればよいのかについて検討する。

2) 追跡調査の結果

調査項目である、分娩の異常、児の異常の詳細についてどのようなデータ入力が必要かについて検討する。

C. 研究結果

- ・問診表を完成させた。(別紙添付)
- ・追跡調査のはがきを完成させた。
(別紙添付)

ソフトの選定は終了していないが、鍵のかかる部屋に置かれたパソコンを用いて限定された事務員が入力することとした。症例名は連結可能匿名化が望ましいと考えた。分娩の異常、児の異常については記号化することにより事実を彎曲する恐れもあるため記述式とした。

D. 考察

今回の研究で妊娠中の服薬情報をデータベース化するための基本データとなるべき問診表、追跡調査の項目を選定することができた。今後の主な検討課題として次の3つが残された。1) 同一薬剤の服薬量が日によって違う場合の数値の設定をどうするか。2) 分娩予定日が決まっていない段階で受診した場合、あとで予定日を修正するのか、するとしたらどのような方法であるのか。3) 追跡調査のはがきが送付されてこない場合はど

のような手段をとるのか。

E. 結論

今回の研究で妊娠中の服薬情報をデータベース化するための基本データとなるべき問診表、追跡調査の項目を選定することができたが、その運用に関する細部についてはまだ検討が必要である。

F. 健康危害情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

Murashima A, et al.: Long term prognosis of children born to lupus patients. Ann Rheum Dis 63: 50-53, 2004.

村島温子: 膠原病の性差 成人病と生活習慣病 特集生活習慣病における性差はなぜ? 34(12): 1575-1580, 2004.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

問診表

お名前 _____

ご住所 _____

生年月日 (昭和・平成) () 年 () 月 () 日

電話番号(自宅) _____

E-メール アドレス (_____) @ (_____)

御結婚なされていますか？ (結婚している・結婚予定である・結婚していない)

1 今回の御相談はどのような内容でしょうか？

(下の□の中にチェックを入れてください(複数可))

| | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> 現在内服中の薬剤について知りたい | <input type="checkbox"/> 以前に内服してしまった薬剤について知りたい |
| <input type="checkbox"/> 自分の病気で内服中の薬剤について知りたい | (現在妊娠中である・まだ妊娠していない) |
| <input type="checkbox"/> その他 (_____) |) |

2 これまでの妊娠歴についておうかがいします。

① 妊娠 () 回 出産 () 回 流産 () 回 中絶 () 回

② 分かる範囲で結構ですので、下の表内にこれまでの妊娠について御記入下さい。

| 年齢 | 転帰 | 週数 | 分娩方法 | 体重 | 性別 | 出生後の状態 | 詳細 |
|----|---|----|---|----|-----|---------|----|
| 歳 | <input type="checkbox"/> 生産 <input type="checkbox"/> 死産 <input type="checkbox"/> 流産 <input type="checkbox"/> 中絶 | 週 | <input type="checkbox"/> 正常分娩 <input type="checkbox"/> 吸引・鉗子分娩 <input type="checkbox"/> 帝王切開術 | g | 男・女 | 健常・異常あり | |
| 歳 | <input type="checkbox"/> 生産 <input type="checkbox"/> 死産 <input type="checkbox"/> 流産 <input type="checkbox"/> 中絶 | 週 | <input type="checkbox"/> 正常分娩 <input type="checkbox"/> 吸引・鉗子分娩 <input type="checkbox"/> 帝王切開術 | g | 男・女 | 健常・異常あり | |
| 歳 | <input type="checkbox"/> 生産 <input type="checkbox"/> 死産 <input type="checkbox"/> 流産 <input type="checkbox"/> 中絶 | 週 | <input type="checkbox"/> 正常分娩 <input type="checkbox"/> 吸引・鉗子分娩 <input type="checkbox"/> 帝王切開術 | g | 男・女 | 健常・異常あり | |
| 歳 | <input type="checkbox"/> 生産 <input type="checkbox"/> 死産 <input type="checkbox"/> 流産 <input type="checkbox"/> 中絶 | 週 | <input type="checkbox"/> 正常分娩 <input type="checkbox"/> 吸引・鉗子分娩 <input type="checkbox"/> 帝王切開術 | g | 男・女 | 健常・異常あり | |
| 歳 | <input type="checkbox"/> 生産 <input type="checkbox"/> 死産 <input type="checkbox"/> 流産 <input type="checkbox"/> 中絶 | 週 | <input type="checkbox"/> 正常分娩 <input type="checkbox"/> 吸引・鉗子分娩 <input type="checkbox"/> 帝王切開術 | g | 男・女 | 健常・異常あり | |

3 現在妊娠しておられる方に、今回の妊娠についておうかがいします。

① 最終月経はいつからでしたか？ 平成 () 年 () 月 () 日 ~ () 日間

② 普段の月経周期は？ () 日周期で (規則的である・大体規則的である・不規則である)

③ 分娩予定日が分かればお教え下さい。(またどのように決定したかもお教え下さい)

平成 () 年 () 月 () 日

(最終月経から計算・超音波検査・基礎体温・その他 (_____))

④ 妊娠する前の身長・体重についてお教え下さい。身長 () cm・体重 () kg

⑤ 今回の妊娠に関して、(下のかっこ内に○を記して下さい)

(計画的に妊娠した・予測していなかったが妊娠は希望していた・希望していなかった)。

4 現在受診中の医療機関についてお聞かせください。

医療機関名 (_____) 医師名 (_____)

受診中の診療科目 (産婦人科・内科・外科・その他 (_____))

5 今回御相談の薬剤についておうかがいします。(下の表の中に御記入下さい)

① 薬剤の名前、いつから使用しているか(開始時期)、いつから中止・休薬しているか(中止時期)、内服の回数・使用量、またどのような理由でお薬を使用しているかについてお教えてください。

| 薬剤名 | 開始時期 | 中止時期 | 量/服用方法 /服用回数 | 服用している理由(病気の内容) |
|-----|------|--------------------------------|-------------------------|-----------------|
| 1 | | <input type="checkbox"/> 現在内服中 | 1日()回 ()(mg・錠)ずつ服用 | |
| 2 | | <input type="checkbox"/> 現在内服中 | 1日()回 ()(mg・錠)ずつ服用 | |
| 3 | | <input type="checkbox"/> 現在内服中 | 1日()回 ()(mg・錠)ずつ服用 | |
| 4 | | <input type="checkbox"/> 現在内服中 | 1日()回 ()(mg・錠)ずつ服用 | |
| 5 | | <input type="checkbox"/> 現在内服中 | 1日()回 ()(mg・錠)ずつ服用 | |
| 6 | | <input type="checkbox"/> 現在内服中 | 1日()回 ()(mg・錠)ずつ服用 | |

② お薬について処方を受けた医療機関・医師名と、現在までに認められた副作用についてお教え下さい。

| 処方医療機関・医師 | 副作用の有無 | 副作用の詳細 |
|-----------|--------|--------|
| 1 | あり・なし | |
| 2 | あり・なし | |
| 3 | あり・なし | |
| 4 | あり・なし | |
| 5 | あり・なし | |
| 6 | あり・なし | |

③ 今回の御相談の前に、現在かかりつけの医師には御相談されましたか？

(相談した ・ まだ相談していない ・ その他 ())

・ 御相談なされた方にお伺いします。現在かかりつけの医師にどのようにアドバイスされましたか？

()

6 嗜好品 (アルコール・たばこなど) についてお教え下さい。(下の表内に御記入下さい)

| 名前 | 使用の有無 | 詳細 |
|----------|--|--|
| アルコール | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ | 1日()杯 (ビール・ワイン・日本酒・他()) アルコール摂取中止時期 () (飲酒したことはない・妊娠前に中止・ 妊娠が分かってから中止・現在も飲酒している) |
| たばこ | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ | 1日()本 喫煙する 禁煙時期 () (喫煙したことはない・妊娠前に中止・ ・妊娠が分かってから中止・現在も喫煙している) |
| コカイン | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ | |
| マリファナ | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ | |
| ヘロイン | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ | |
| LSD(覚醒剤) | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ | |

7 既往の病気、現在治療中の病気についてお教え下さい。(下表内に御記入ください)

| 疾患名 | 疾患の有無 | 詳細 |
|--------|---|----|
| 悪性疾患 | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし | |
| 心・血管系 | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし | |
| 中枢神経系 | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし | |
| 糖尿病 | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし | |
| てんかん | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし | |
| 血液学的疾患 | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし | |
| 高血圧 | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし | |
| 腎疾患 | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし | |
| 甲状腺疾患 | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし | |
| 他 | <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし | |

ご協力ありがとうございました。

国立成育医療センター 妊娠と薬外来

- ・氏名
- ・住所 〒
- ・電話番号 () -
- ・出産日：平成 年 月 日、妊娠 週 日
- ・赤ちゃんの性別と体重：(男・女) g
- ・出産された施設名
- ・このはがきで不明な点がある場合、施設へ詳しい情報を
問い合わせてもよろしいですか？
 はい いいえ

以下の記入は1ヶ月検診時、医師、助産師にお願いして下さい。

| | |
|---|---|
| 分娩に問題がありましたか？ | |
| <input type="checkbox"/> なし () | <input type="checkbox"/> あり () |
| 新生児に問題がありましたか？ | |
| <input type="checkbox"/> なし () | <input type="checkbox"/> あり () |
| 住所 医療施設名 | |

お忙しいところありがとうございました

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：該当なし

雑誌：

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|----------------------------------|----|-------|-----------------|
| 村島 温子 | 膠原病の性差 | 成人病と生活習慣病 | 34 | 12 | 2004 |
| Murashima A, Hashimoto H : et al. | Long term prognosis of children born to lupus patients | Annals of the Rheumatic Diseases | 63 | 50-53 | 2004 |
| 小島 真奈 濱田 洋実 | 妊娠中の合併症「特発性血小板減少性紫斑病(ITP)」 | 産科と婦人科 | 72 | 48-51 | 2005 |
| 佐藤 信範 濱田 洋実 林 昌洋 加藤 賢朗 三橋 直樹 村島 温子 吉川 裕之 ：他 | 妊婦・授乳婦に対する医薬品の臨床使用に関する情報提供の現状-薬剤師を対象としたパイロット調査から- | | | | 日本薬剤師会雑誌 投稿中 |

膠原病の性差

村島温子*

要旨

膠原病のほとんどの疾患は女性に好発する。そのため、古くより性差に焦点を当てた研究がなされてきている。性ホルモンの違いから性差のメカニズムに迫ろうという研究が多い。性ホルモンは、発病の原因というよりも活動性に影響するという見方が主流である。母体と胎児間で行き来した相手側の細胞が出産後も長い間体内にとどまってGVHD様の病態をもたらすというマイクロキメリズム説や、X染色体がモザイクに不活化されることによって自己免疫が誘導されるというX-inactivation説なども登場したが、説得力のあるものにはなっていない。

関節リウマチは女性の方が関節炎の程度が強く、男性に肺病変など関節外病変が多い。小児や高齢発症のSLEは男女差が縮小する。妊娠に関しては、RAでは抗リウマチ薬の使い方が、SLEでは疾患活動性と抗リン脂質抗体、抗SS-A抗体の存在が問題となる。

女性ホルモン投与は、RAの活動性には影響しないとの報告が多いが、SLEに与える影響についてはさまざまな報告があり見解は一致していない。進行中である大規模な臨床研究の結果が待たれる。

はじめに

膠原病とは、臨床症状からは多発関節痛を主症状とするリウマチ性疾患、病理学的には結合組織の膠原線維のフィブリノイド変化を特徴とする結合組織の慢性炎症、成立機序からは自己免疫を特徴とする疾患群である。関節リウマチ(RA)、全身性エリテマトーデス(SLE)をはじめとして膠原病に属する多くの疾患が女性に好発する(表)。こ

こでは、性差を生ずるメカニズムに関する考え方と主な疾患の臨床的性差について解説する。

膠原病の性差を生ずるメカニズム

膠原病のほとんどが女性に多く発症すること、臨床像に男女差が認められる疾患が少ないことなどから、この領域における「性差」については古くから注目され、それに焦点を当てた研究も多くなされてきている(詳細は各項で述べる)。しか

表 主な膠原病の推定患者数、性差、好発年齢(性差大→小の順に並べた)

| | SS | SLE | 高安病 | SSc | APS | RA | DM/PM | PN |
|----------|---------|--------|-------|---------|-------|---------|---------|-------|
| 推定患者数(人) | 20,000 | 45,000 | 5,000 | 10,000 | 4,000 | 500,000 | 8,000 | 1,400 |
| 男女比 | 1:14 | 1:10 | 1:09 | 1:07 | 1:06 | 1:04 | 1:02 | 1:02 |
| 好発年齢 | 30~50歳代 | 20歳代 | 20歳代 | 30~50歳代 | 20歳代 | 40歳代 | 40~50歳代 | 60歳代 |

SS: Sjögren 症候群, SLE: 全身性エリテマトーデス, SSc: 強皮症, APS: 抗リン脂質抗体症候群, RA: 関節リウマチ, DM/PM: 皮膚筋炎/多発筋炎, PN: 結節性多発動脈炎

*MURASHIMA Atsuko 国立成育医療センター母性内科 [〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1]

し、若年女性に好発する SLE はともかくとして、性ホルモンが減少し始める 40 歳代以降に発症することが多い RA や強皮症をこの説だけで説明することは難しい。

膠原病の臨床像、組織像が GVHD (graft-versus-host disease) と似ていること、胎児由来の細胞が出産後も長期間にわたって母親の血液中に存在するという事実から、妊娠中に母体に入り込んだ胎児の細胞が、その後時間をかけて母親の体内で GVHD のような反応を起こすことで膠原病が発症するのではないかという胎児性マイクロキメリズム仮説が登場した¹⁾。実際にも、男児の出産歴のある強皮症患者では、男児出産歴のある健常女性に比べ末梢血中に Y 染色体由来の DNA の検出率が高かったという、この仮説を支持できる結果が相次いで報告されたが、その後否定する結果も報告され²⁾、結論はまだ出ていない。

Sjögren 症候群、慢性甲状腺炎、原発性胆汁性肝硬変などの自己免疫疾患でも検討されているが、一定の結果は出ていない。この仮説は妊娠歴のある患者の研究から出てきたものであり、妊娠歴のない女性や男性患者を説明できない。母体から胎児へも細胞が移行し、それが長期間にわたって存在することが確認されており、この方向からの機序で説明しようという研究も行われている。

膠原病をはじめとする自己免疫疾患が、なぜ女性に多いのかについて X 染色体で説明を試みようという研究がある。そのうち X-inactivation 説は魅力的である。女性の細胞は X 染色体を二つ持つが、これらのうち一つは不活化されその遺伝子産物は発現されない。この X 染色体の不活化はランダムに起こるが、組織によって偏りがみられることもあるという。免疫に関係する細胞において、この現象がモザイクに起きれば自分の身体の一部が非自己と認識されて自己免疫が成立するという仮説が成り立つ。この詳細については他稿を参照されたい^{3,4)}。しかし、その後この仮説を強力に支持する研究成果は出ていない。また、膠原病を代表とする自己免疫疾患は、女性に多いといっても男性に発症しないわけではなく、これらの仮説だけで解明できないのは明らかである。

膠原病の発症にかかわっている可能性のある感

染、化学物質の曝露をはじめとするさまざまな環境要因自体に性差があるのかもしれない、性差のメカニズムはこの方向からのアプローチも必要となるであろう。

関節リウマチ

1. 疫学の性差

日本における大規模な疫学調査 (1998 年) では、有病率は 0.5% であった。平均発症年齢は 43.5 歳、性差については報告によりまちまちであるが、欧米と同様に 1:4 ぐらいで女性に多いと考えられる。発症年齢にも性差がある。最近の、スウェーデンのグループによる研究⁵⁾では、40 歳以下で発症した RA の男女比は 1:5 であるのに対し、60 歳以上発症の場合には男女差がないことが示された。

2. 臨床症状の性差

女性では関節病変が強く、関節破壊が進行しやすい傾向にあるといわれている。罹患関節からみると、女性では手、指などの小関節が、男性では膝や股関節などの大関節が侵される傾向が強い。関節外病変であるリウマチ結節、肺病変は男性に多い⁶⁾。前述のグループ研究は、女性患者を 50 歳未満と以上に分けて比較した場合、50 歳以上の方が活動性は高いと報告している⁵⁾。

3. 女性ホルモンの影響

免疫反応に対してエストロゲンは促進的に働き、プロゲステロンとアンドロゲンは抑制的に働く。実際に女性ホルモンが RA の発症、進展に促進的に働くのか抑制的に働くのかは結論が出ていない。経口避妊薬については RA への影響はないか、あったとしてもたいしたものではないと考えられている。閉経後の RA 患者を対象とした女性ホルモン補充療法のランダム化対照試験が報告されたが^{7,8)}、RA に対する影響は認めなかった。RA 自体が骨粗鬆症を伴い、ステロイド剤を併用する症例ではさらに骨塩の低下を招くため、RA の診療においては骨粗鬆症対策が重要課題である。前述の対照試験は、ホルモン補充療法群で有意に骨塩が増加したと報告している。すなわち、閉経後の RA 患者に女性ホルモン療法を行うことは、骨

粗鬆症対策の面から有効であると考えられる。

4. RA と妊娠

RA 患者の多くは妊娠中軽快する⁹⁾ため、妊娠の可否は活動性に規定されない。むしろ各関節の機能障害の程度が問題である。また、多くの症例で分娩後半年以内に再燃するといわれており、効果の期待できる抗リウマチ薬の選定、育児のサポート体制の整備ができていと心強い。RA は Sjögren 症候群、慢性甲状腺炎の合併率が高いので抗 SS-A, B 抗体 (後述)、甲状腺自己抗体のチェックも考慮する。

RA 患者が妊娠を考える際にもっとも重要なことは、妊娠前後の抗リウマチ薬の使い方である。メソトレキセートは抗リウマチ薬の中でもっとも有効な薬剤であるが、本薬剤は流産や奇形の発生の原因になることが明らかであり、近い将来の妊娠を考えている女性には投与すべきではない。他の抗リウマチ薬については、妊娠中の使用に関する統一された見解はないが、中止してからの妊娠が望まれる。妊娠中は多くの症例は軽快するが、炎症が治まらず痛みが続くようならプレドニゾン内服や関節内注射で対処する。プレドニゾンは胎盤で不活化されるので、中等量以下であれば胎児への影響はほとんどないとされている。分娩後は増悪する症例が多いということを考えると、早めに DMARDs を再開すべきである。DMARDs は乳汁へ分泌されるので、情報の多いサラゾピリンを除くと断乳した方が無難であろう。

5. 身体的、精神的 QOL の性差

女性患者の方が疾患の活動性が高く、関節破壊が進みやすいといわれている⁹⁾。このような中で、女性 RA 患者の多くは家事の任務を大きく背負っている。「息子のジーンズを洗濯して干すのが難儀」、「かぼちゃは電子レンジで柔らかくしてから切る」などの話を聞くと、彼女らが家でひとり悪戦苦闘している姿が目に見えよ。

RA は抑うつ、不安、無力感などの精神的な問題を引き起こす。その中の抑うつは、男性よりも女性に出やすいといわれている¹⁰⁾。

全身性エリテマトーデス

1. 疫学の性差

日本における SLE の患者数は、約 5 万人と考えられる。男女比は 1:10 と圧倒的に女性に多い。小児発症例および高齢発症例では、男女差が小さくなる。小児発症 SLE を対象とした研究で男女差は 1:3 で、臨床症状および長期予後は性差に関係なかったという報告がある¹¹⁾。閉経前の女性は、一般に動脈硬化を起こしにくいと考えられているが、SLE の女性は閉経前でも動脈硬化をきたしやすい。ステロイド剤による高脂血症・耐糖能異常、並存する抗リン脂質抗体、血管炎の影響、サイトカインの作用など、いろいろなリスク要因が考えられているところである¹²⁾。

2. SLE と性ホルモン

上記のように若年女性に好発し、小児期や老年期では男女差が縮小するという背景から、SLE と女性ホルモンの関係が注目されてきた。エストロゲンやプロラクチンは SLE を増悪させアンドロゲンは改善させるという動物実験の結果^{13,14)}や、女性ホルモンを加えることで腎炎は悪化したが血管炎や関節周囲炎などは改善したという報告がある。また、経口避妊薬の使用、エストロゲンの投与、排卵誘発などで SLE が悪化したという観察結果から、女性ホルモンが SLE の発症や重症度に影響しているのではないかとする報告がある一方で、最近、レトロスペクティブな研究ではあるが、ホルモン補充療法は再燃のリスクをほとんどあげないという報告がある¹⁵⁾。

一般的には発病に直接関係しているというよりも、活動性に影響していると考えた方が良さそうだが、現在進行している Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA) の結果に期待したい。

低用量ピルは極少量のエストロゲン、プロゲステロンを投与する方法である。SLE 患者へ投与することのメリットとして予定外妊娠を避けることはもちろんのこと、骨粗鬆症への良い効果が期待できることがあげられる¹⁶⁾。

難治性病態に対し投与されるシクロホスファミ

ドは、不可逆的な卵巣機能不全を引き起こす可能性を持っており、適応の見極めが重要なことはもちろんであるが、投与方法についても検討する余地が残されている。リンパ腫などの悪性腫瘍患者の報告を参考に、経口避妊薬や GnRH アナログを投与しながら本剤を投与することにより、卵巣機能を保持しようとする試みもある¹⁷⁾。

3. SLE と妊娠

SLE 患者の妊娠においては、SLE 自体の活動性による影響、重要臓器病変、抗 SS-A 抗体の影響、抗リン脂質抗体の影響について検討することが重要である¹⁸⁾。抗 SS-A 抗体については Sjögren 症候群のところで、抗リン脂質抗体症候群は独立して後述する。

妊娠中は semi-allograft である胎児を排除しないため、母体は免疫寛容状態になるので SLE は軽快し、分娩後に増悪するといわれてきたが、実際はすべてがこのような動きをするわけではない。妊娠中の予測は難しいが、妊娠時に活動性のある SLE では妊娠中、分娩後それぞれ 60%、100% と高率に増悪するという報告があり、SLE が寛解状態にあることは妊娠を認容するための必要条件であると考えられる。

妊娠を考えるうえで重要な臓器病変は腎、肺高血圧症である。大量の蛋白尿、細胞性円柱など尿沈渣の異常、腎機能の低下、高血圧がみられるような症例では、妊娠維持が難しくなることがあるので慎重な見極めが必要である。妊娠中蛋白尿の増加を認める場合、妊娠中毒症との鑑別が必要となる。補体価、抗 DNA 抗体価、尿沈渣を参考にすることが難しい場合も多い。肺高血圧は、抗 U1 RNP 抗体陽性例でまれにみられる病態である。膠原病にみられる肺高血圧症の病態は単一でないと考えられており、その成立機序によって妊娠中の変化も違う可能性はあるが、症例数が少ないため原発性肺高血圧症を参考に判断されている。原発性肺高血圧症合併妊娠では、妊娠中急激な肺動脈圧の上昇が起こり母体死亡となることが多い。

妊娠希望例では、循環器専門医、産科医らとの十分なディスカッション、患者やその家族との話し合いが必要である。

Sjögren 症候群

1. 疫学の性差

Sjögren 症候群は、自己免疫的機序で引き起こされる外分泌腺の慢性炎症である。原発性のものと、RA や SLE などの膠原病に合併する二次性のものがある。原発性 Sjögren 患者は 2 万人前後と考えられているが、症状がほとんどない症例もあり潜在患者は相当いると思われる。男女比は 1:14 と圧倒的に女性に多く、どの年齢にもみられるが、発病年齢としては 50 歳前後が多い。

唾液腺、涙腺の破壊によるドライマウス、ドライアイが主症状であるが、膣の乾燥による性交痛や汗腺の分泌低下による皮膚乾燥感などがある。ドライアイは、Sjögren 症候群以外にも長時間パソコン作業を行う環境下などで認められる症状ではあるが、ドライマウスは本症に特異的な症状である。ドライアイ、ドライマウスの自覚がなかったが、膣乾燥による性交痛がきっかけで本症と診断された例もある。

2. Sjögren 症候群と妊娠

Sjögren 症候群の妊娠を考える際には抗 SS-A 抗体、抗甲状腺抗体の有無をチェックした方が良い。

新生児ループスは母体血中の自己抗体が胎児に移行し、SLE 様の症状を呈することから付いた名前である。主な症状は皮疹、血球減少、心ブロック (CHD) であり、抗 SS-A 抗体が深くかかっていると考えられていて、この抗体を持つ患者から出生した児の約 10% に出現すると報告されている。

この抗体は Sjögren 症候群のほかに SLE、RA など他の膠原病にも出現する。SLE 患者では日常診療でこの抗体のチェックが行われており対処ができるが、Sjögren 症候群の中には無症候性のまま出産する患者も相当数いると考えられ、実際に無症候の女性が新生児ループス児を出産したあと、この抗体の存在が明らかになることもある。

皮疹、血球減少は母親からの移行抗体の消失とともに軽快するが、CHD は不可逆的な場合が多い。CHD の多くは、心の電気伝導路ができてくる

妊娠18~24週までに出現するといわれ、重症例では心不全などにより子宮内胎児死亡となる。無事出産したとしても、約2/3はペースメーカーの植え込みを必要とする。対策として、ステロイド治療、血漿交換療法などによる予防が検討されているが、抗SS-A抗体陽性者の母親からCHD児が生まれる確率は約数%と頻度としては低く、すべての陽性患者に予防が必要か、予防の効果はあるのか検証はされていない。

いずれにせよ、この抗体の陽性例では産科医と連絡を密にし、胎児心エコーによる定期的な観察が必要である。Sjögren症候群にしばしば合併する橋本病は、分娩後に甲状腺機能の変化が起こることがあるので観察を要する。

抗リン脂質抗体症候群 (APS)

1. 疫学の性差

APSは抗リン脂質抗体の存在により動脈血栓症を生ずる病態で、基礎疾患のない原発性APSと、膠原病に合併する二次性APSがある。その測定法の中にループスアンチコアグラントという名前があるが、これからもわかるようにSLE患者がきっかけで20数年前に登場した新しい病態である。動脈血栓症、習慣性流産が臨床症状の特徴であり、血栓形成部位によっては脳神経内科、血管外科、循環器科が、習慣性流産がある場合には産科がかかわることになるため、全体を把握することが非常に難しい症候群である。

このような中で、1999年に厚生省研究班により全国調査が行われた¹⁹⁾。604例の検討で男女比は1:6であった。APSの症例の中には流産のみを臨床症状とするものも多く、当然女性の患者数は多くなる。その他の臨床像での男女の比較はされていない。

抗リン脂質抗体の測定法にはループスアンチコアグラント、抗 β 2GPI依存性抗カルジオライピン抗体など、いくつかあり、その解釈についても完全には統一されていないのが現状である。

2. APSと妊娠

ループスアンチコアグラントが陽性、ないしは β 2GPI依存性抗カルジオライピン抗体価が高

い症例の妊娠においては、少量アスピリンに加えヘパリン療法や血漿交換療法(免疫吸着療法)を施行する。ヘパリンの投与方法についてはヘパリンの種類、投与方法などまだ確立されているとはいえない。低用量ピルを服用した抗リン脂質抗体陽性の患者に、動脈血栓症や肺高血圧症を発症したという報告が散見される。よって、経口避妊薬を抗リン脂質抗体陽性の患者に投与することは禁忌と考える。

おわりに

膠原病、自己免疫疾患がなぜ女性に多いのか、この疑問に答えられるのは病態自体が解明される時であろうと換言できるほど、この領域における性差は重要な課題である。昨今、注目されている性差医療の先駆的な立場として、基礎および臨床研究の更なる発展を期待したい。

..... 文 献

- 1) Nelson JL: Maternal-fetal immunology and autoimmune disease: in some autoimmune disease auto-alloimmune or allo-autoimmune? *Arthritis Rheum* 39: 191-194, 1996
- 2) Evans PC, Lambert N, Maloney S, et al: Long-term fetal microchimerism in peripheral blood mononuclear cell subsets in healthy women and women with scleroderma. *Blood* 93: 1-6, 1999
- 3) Stewart JJ: The female X-inactivation mosaic in systemic lupus erythematosus. *Immunol Today* 19: 352-357, 1998
- 4) 丘野光洋, 坂根 剛: SLEにおけるX染色体不活性化モザイク現象. *医学のあゆみ* 191: 1019, 1999
- 5) Tengstrand B, Ahlmen M, Hafstrom I: The influence of sex on rheumatoid arthritis: a prospective study of onset and outcome after 2 years. *J Rheumatol* 31: 214-222, 2004
- 6) Weyand CM, Schmits D, Wagner U, et al: The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 41: 817-822, 1998
- 7) Van den Brink HR, van Everdingen AA, Van Wijk MJ, et al: Adjuvant oestrogen therapy dose not improve disease activity in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 52: 862-865, 1993
- 8) Hall GM, Daniels M, Huskisson EC, et al: A randomised controlled trial of the effect of hormone replacement therapy on disease activity in postmenopausal rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*

- 53 : 112-116, 1994
- 9) Russell AS, Johnston C, Chew C, et al : Evidence for reduced Th1 function in normal pregnancy : A hypothesis for the remission of rheumatoid arthritis. *J Rheum* 24 : 1045-1050, 1997
 - 10) Dowdy SW, Dwyer KA, Smith CA, et al : Gender and psychological well-being of persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 9 : 449-456, 1996
 - 11) Miettunen PM, Ortiz-Alvarez O, Tucker LB : Gender and ethnic origin have no effect on longterm outcome of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 31 : 1650-1654, 2004
 - 12) Lockshin ML, Salmon JE, Roman MJ : Atherosclerosis and lupus : A work in progress. *Arthritis Rheum* 44 : 2215-2217, 2001
 - 13) Roubinian JR, Papoian R, Talal N : Androgenic hormones modulate autoantibody responses and improve survival in murine lupus. *J Clin Invest* 59 : 1066-1070, 1977
 - 14) Elbourne KB, Keisler D, McMurray RW : Differential effects of estrogen and prolactin on autoimmune disease in the NZB/NZW F1 mouse model of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 7 : 420-427, 1998
 - 15) Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, et al : Hormonal and reproductive risk factors for development of systemic lupus erythematosus : results of a population-based, case-control study. *Arthritis Rheum* 46 : 1830-1839, 2002
 - 16) Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arthritis Rheum* 39 : 1791-1801, 1996
 - 17) Blumenfeld Z, Shapiro D, Shteinberg M, et al : Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy. *Lupus* 9 : 401-405, 2000
 - 18) 村島温子 : 膠原病患者と妊娠. *リウマチ科* 28 : 582-587, 2002
 - 19) 橋本博史, 秋元智博, 矢野哲郎, 他 : 抗リン脂質抗体症候群全国調査の臨床的検討. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班難治性血管炎分科会平成10年度報告書, 1999, p 230

EXTENDED REPORT

Long term prognosis of children born to lupus patients

A Murashima, T Fukazawa, M Hirashima, Y Takasaki, M Oonishi, S Nijima, Y Yamashiro, A Yamataka, T Miyano, H Hashimoto

Ann Rheum Dis 2004;63:50-53. doi: 10.1136/ard.2002.001594

See end of article for authors' affiliations

Correspondence to:
Dr A Murashima,
Department of Maternal
Medicine, National Centre
for Child Health and
Development, 2-10-1
Okura Setagaya-ku,
Tokyo, 157-8535 Japan;
murashima-a@nchd.go.jp

Accepted 12 May 2003

Objective: To determine the long term prognosis of children of patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Methods: Children of patients with SLE were invited to attend our clinic for physical examination and laboratory tests. A total of 195 children (aged 4 months to 26 years; male=82, female=113) were examined in 1991, 1995, 1997, and 1998.

Results: Two cases were diagnosed as SLE at the first visit and were excluded from the second visit. A significantly higher percentage (52/195 (27%)) of patients were positive for antinuclear antibodies (ANA) at a cut off serum dilution of 1/40 compared with controls (4/57 (7%)). ANA were detected more frequently in female subjects than in men ($p<0.05$). Forty four subjects were examined on more than two occasions. Nine of the 10 patients who were positive for ANA at the second visit were girls aged 4-8 years. The incidence of anti-DNA and antiphospholipid antibodies in children of patients with SLE was similar to that in the controls.

Conclusions: The finding that children, especially girls, born to maternal lupus patients had a high positive rate for ANA suggests that a genetic factor is involved in SLE pathogenesis. Longitudinal observation of these patients may provide important clinical information and clues to the pathogenesis of SLE.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune inflammatory disease with heterogeneous clinical features, which primarily affects women in their childbearing years. The familial nature of SLE is well known, and thus patients with SLE may worry that their children will be affected. This study was therefore designed to acquire more information about the long term prognosis of children of patients with lupus.

PATIENTS AND METHODS

Letters were sent to children born to patients with SLE at Juntendo University Hospital in 1991, 1995, 1997 and 1998 informing them of this study. Informed consent was obtained from the children themselves or their parents. The children were interviewed about their medical condition, and each child was given a physical examination by a paediatrician or a doctor and laboratory tests were performed as described below. Control serum samples were obtained from other children admitted to our hospital for minor surgery.

Antinuclear antibodies (ANA) were assayed by an immunofluorescence technique using HEP-2 cells as the substrate. Anti-double stranded DNA (dsDNA) antibodies were measured by the Farr assay and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) with a commercially available kit (MESACUP-DNAII, Nagoya, Japan) using antihuman γ chain monoclonal antibodies as secondary antibodies. Anti-single stranded DNA (ssDNA) antibodies were assayed by ELISA with the same kit (MESACUP-DNAII, Nagoya, Japan). Anticardiolipin antibodies (aCL) (IgG, IgM) were measured by a standardised ELISA.¹ IgG antibodies against the cardiolipin and β_2 -glycoprotein I (aCL/ β_2 GPI) complex were assessed by ELISA (aCL/ β_2 GPI EIA kit, Yamasa, Tokyo, Japan). Extractable antinuclear antigen (ENA) antibodies were detected by double immunodiffusion using rabbit thymus extract which was prepared as previously reported.² Statistical analysis was performed with the χ^2 test.

RESULTS

One hundred and ninety five children (82 male, 113 female), aged 4 months to 26 years were enrolled in the study. Of the

195 children, 56 were seen in 1991, 47 in 1995, 54 in 1997, and 38 in 1998. Forty nine children were siblings; none of them were twins. Two children were diagnosed with SLE at the first visit. One of them was a subject with neonatal lupus erythematosus who developed SLE at 6 months of age. The other developed SLE at 18 years of age. These two children were excluded from the following study because they had received treatment and were not suitable for a longitudinal study. Physical examination at the first visit showed that children born to patients with SLE had a greater tendency to have allergic diseases.³

Control serum samples were obtained from 57 children born to mothers without SLE.

Antinuclear antibodies

Table 1 shows the results for the ANA tests on the 195 children. The cut off point for ANA was defined as a serum dilution of 1/40. Fifty two children of 195 patients with SLE (27%) and only 4/57 (7%) controls had ANA in their sera—a significant difference ($p<0.005$). The presence of ANA did not show a sibling cluster. In 49 cases, ANA were stained in homogeneous and/or speckled patterns. The three exceptions had discrete-speckled, nuclear, and speckled patterns, respectively. When the prevalence of ANA in male and female children was compared (table 1), 41/113 (36%) female children and 11/82 (13%) male children were positive for ANA ($p<0.001$). When ANA were investigated according to age (fig 1), two of four sera from children younger than 6 months of age were positive for ANA, whereas all 40 sera from patients aged 6 months to 2 years were negative. The prevalence of ANA positivity was significantly higher in children older than 3 years than in those aged less than 3 years (50/151 (33%) v 2/44 (5%); $p<0.001$). For the children of patients with SLE about 50% of the ANA positive cases had

Abbreviations: ANA, antinuclear antibodies; CL, cardiolipin; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; ENA, extractable antinuclear antigen; GP, glycoprotein; SLE, systemic lupus erythematosus