

表1 妊婦への投薬に関する参考書籍

佐藤孝道, 加野弘道編	妊娠と薬	じほう	1992
雨森良彦監修	妊娠中の投薬とそのリスク	医薬品・治療研究会	1993
J.L.Schardein	Chemically Induced Birth Defects, 2nd	Marcel Dekker	1993
G.G.Briggs	Drugs in Pregnancy and Lactation, 6th	LIPPINCOTT, Williams & Wilkins	2002
柳沼 啓	妊娠・授乳女性の薬ハンドブック	メディカル・サイエンス・インターナショナル	2000

表2 薬物催奇形危険度評価点

5点	疫学調査で催奇形があると確定的に考えられている。 または、生殖試験の結果、ヒトにも催奇形があると確定的に考えられている。
4点	疫学調査で催奇形を示唆する報告がある、または否定と肯定報告があり、どちらかといえば肯定的。 または、疫学調査はおこなわれていない、および催奇形に関する信頼性の高い症例報告が複数ある。
3点	疫学調査で催奇形を示唆する報告と否定的報告があり、どちらかといえば否定的。 または、疫学調査は行なわれていないが、催奇形の症例報告がある、または否定と肯定の報告があり優劣がつけがたい。
2点	疫学調査は行なわれていない、およびヒトでの催奇形を肯定する症例報告はない。 しかし、生殖試験で催奇形の報告がある、または否定と肯定の報告があり優劣つけがたい。
1点	疫学調査は行なわれていない、および催奇形を肯定する症例報告はない。および生殖試験は行なわれていないか、または催奇形は認められていない。 または、局所に使用するものおよび漢方薬
0点	疫学調査で催奇形の傾向はない、および催奇形を肯定する症例報告はない。および生殖試験は行なわれていないか、催奇形は認められていない。または、食品としても使用されているもの。

期間」「措置」を組み合わせたものを基本とし、更に追加する情報がある場合にはその情報を記載する。

添付文書の措置に「投与しないこと」、「投与しないことが望ましい」と記載された薬剤は、妊婦には処方しないことが原則である。

一方、妊娠に気づかずに投与してしまい催奇形の危険度や妊娠継続の可否を問われた場合には、この記載は必ずしも参考にはならない。これは、対応する理由が「催奇形性を疑う症例のある」ものから「妊娠中の投与に関する安全性が確立していない」ものまで含まれており「投与しないこと」と記載された薬剤のすべてに催奇形性があるわけではないためである。

こうした場合には、表1の書籍を参考に詳細情報の調査と評価に基づいたカウンセリングを行なう必要がある。当院の「妊娠と薬相談外来」では、薬剤の危険度を標準化して評価するために表2に示した薬剤催奇形危険度評価点を定めて、疫学調

査、症例報告、生殖試験の順で情報に重み付けした危険度評価をしている。

このほか、米国では、FDA（Food and Drug Administration）によって胎児に対する薬剤の危険度を分類する基準が示されている。この「FDA Pregnancy Category：薬剤胎児危険度分類基準」は、カテゴリーA、B、C、D、Xの5段階で「ほぼ安全」なAから「禁忌」に相当するXまで、順次危険度が增大する評価基準となっている。動物の生殖試験、ヒトの催奇形情報をもとに、薬剤の危険度をランク付けする条件が具体的に示されており、臨床の薬物治療においても参考になる。ただし、分類基準はFDAのものであっても、その割り付けが製薬企業にまかされている場合には、わが国の添付文書と同様なバラツキがみられることがあり注意が必要となる。

### III. 催奇形情報評価の留意点

薬剤の催奇形情報を取り扱う際に、留意すべき

事項がいくつかある。

1) 疫学調査を評価する際の留意事項

催奇形に関する疫学的調査においても、研究の信頼性に関しては、コホート研究の方が優れていると位置づけられている。一方、極めて稀な異常の検出力に関してはケース・コントロール研究の方が現実的である。したがって、疫学調査をもとに危険度評価を行う際には、催奇形との関連性だけでなく、研究デザインとスケールにも留意する必要がある。

その上で、疫学データの取り扱いに際しては、バイアスと交絡の有無に特に留意する必要がある。

① バイアス：ケース・コントロール研究では、妊娠中の薬剤使用に関して母親の聞き取り調査を行う形式のものが多い。この場合、奇形を有する児を出産した母親では、服薬に対する罪悪感や医師、家族からの繰り返しの質問によって、健常児を出産した母親より記憶の正確性にバイアスが生じているおそれがある。

② 交絡：薬剤を使用した母親と使用しなかった母親の2群を比較する際に、年齢、人種、嗜好品、居住地等の要因を均等化しても、さらに両群間に服薬以外の差異が存在し、評価結果に影響を与えることがある。例えば、鎮咳剤コデインの催奇形性を評価する場合に、対照群を鎮咳剤を服用しなかった群とする研究デザインでは、コデインという鎮咳剤の投薬を要するウイルス感染が服薬群に多かった可能性を否定できない。コデイン服薬という要因以外にウイルス感染という要因が2群間に存在し2つの要因を同時に評価することになり、いずれの影響によるのか評価が困難になるという交絡が存在することになる。

2) 服用量による補正

いくつかの薬物は、その服用量により催奇形の危険度を補正する必要がある。その代表として、ビタミンAがあげられる。5,000単位未満の使用は食事による栄養摂取と同様に催奇形の危険度の増大は考えられない。したがって「0点」となる。一方、大量（大量の閾値については、10,000単位、25,000単位、40,000単位とする報告がある。）を

継続して使用した場合、FDAのPregnancy CategoryはXと位置づけられており、催奇形の危険度が増大する。

VI. 妊娠中の服薬時期危険度の評価

1) 服薬時期の危険度評価点

妊娠期間中の薬剤の服用が、胎児に影響を及ぼすかどうかは、前述の薬物の危険度とともに服薬時期が大きな要因となる。

催奇形の観点からもっとも危険な時期は、胎児の中樞神経や、心臓、消化器、四肢などの臓器や器官が発生、分化する時期にあたる妊娠4週目～7週目末までの期間である。当院では、この期間を、催奇形性に関して薬剤に最も敏感な「絶対過敏期」として服用時期の危険度を5点とし、以下「服薬時期の催奇形危険度評価点」（表3）に従って、相対過敏期3点、比較過敏期2点、潜在過敏期1点、無影響期0点と5段階に分類している。

表3 服薬時期の催奇形危険度評価点

最終月経開始日からの日数		評価点
0日 ～ 27日	無影響日	0点
28日 ～ 50日	絶対過敏期	5点
51日 ～ 84日	相対過敏期	3点
85日 ～ 112日	比較過敏期	2点
113日 ～ 出産日まで	潜在過敏期	1点

2) 服用時期の危険度の補正

子宮内膜症の治療剤ダナゾールは、アンドロゲン作用を有しており、妊娠中に連用した場合、女児の外性器の男性化を引き起こすことが報告されている。

ただし、ヒトアンドロゲン受容体の感受性は胎芽期8週間目以降とされており、通常の薬剤の絶対過敏期である4週始めから7週末の間では催奇形の危険は少なく、過敏期を妊娠8週以降に補正して危険度を算出している。骨への沈着が知られているテトラサイクリン系の抗生物質についても、妊娠後期が過敏期となることが知られており、過敏期の補正が必要である。

表4 催奇形性の危険度の高い薬剤一覧

5点	エトレチナート ワルファリン フェニトイン バルプロ酸ナトリウム トリメタジオン メソトレキサート	(チガソンCap) (ワーファリン錠) (アレピアチン錠など) (デパケン錠など) (ミノ・アレピアチン) (リウマトレックスCap)
5点～4点	ビタミンA [10,000単位以上]	(チョコラA錠など)
4点	アミノ配糖体系抗生物質 カルバマゼピン クロナゼパム コルヒチン ジアゼパム ダナゾール 炭酸リチウム フェノバルビタール プリミドン ミソプロストール 卵胞-黄体ホルモン配合剤 HMG-CoA還元酵素阻害剤	(硫酸ストレプトマイシン注など) (テグレート錠など) (リボトリール錠など) (コルヒチン錠) (セルシン錠など) (ボンゾールCap) (リーマス錠) (フェノバル錠など) (マイソリン錠) (サイトテック錠) (メバロチン錠, リポバス錠など)
4点 (妊娠後期)	テトラサイクリン系抗生物質 ACE阻害剤 ARB	(エナラプリルなど)

### V. 妊娠中の胎児危険度の総合評価

妊娠中に使用した薬物が胎児に及ぼす影響は、薬物そのもののもつ危険度と服薬時期の危険度によって左右される。最も危険な5点に位置づけられる薬物でも、無影響期である最終月経開始日の0日目～27日目の間に服薬したのであれば、影響があったとすれば妊娠が成立しない。一方、妊娠が成立していれば胎児に影響はなかったものと考えられる。逆に、最も危険な絶対過敏期であっても、服用した薬物が食物やお茶などに含まれている程度の量のビタミンやカフェインなどであれば、その危険度は考慮する必要はないものと評価できる。

当院では、(図1)に示す式によって薬物の危険度点数と服薬時期の危険度点数を乗じた点数を

$$\text{胎児危険度点数} = \text{薬物自体の危険度点数} \times \text{服薬時期の危険度点数}$$

図1 胎児危険度算出式

算出し、それを胎児危険度点数として、0～6点は「影響なし」、7～11点は「注意」、12～19点は「警戒」、20～25点は「危険」の4段階に分けて評価している。

### VI. 妊婦指導の特殊性と重要性

日本母性保護産婦人科医会の統計によれば、薬物を服用していない健常妊婦であっても、およそ1%の出生児に何らかの外表奇形が生じていたことが報告されている。その後わかる内臓の奇形なども含めると少なくとも2～3%出生児になんらかの先天的な異常が生じていると考えられている。このことは、薬物自体に催奇形性がなかったとしても、妊婦への投薬を行う限り、処方例の出生児に偶発的な異常が生じうることを意味している。

したがって、妊婦が自然の奇形発生率を正しく理解した上で服薬していないと、薬物や医療機関への不信感を生じるおそれがある。一方、先天異常の自然発生を強調しすぎると、薬物に危険性が

ない場合であっても、催奇形性に対する不安を解消することが出来なくなる。このため、妊婦に胎児への危険度を説明する際には、まず自然の奇形発生率について理解できるよう指導し、この奇形発生率を薬物が増加させるか否かという観点から、客観的かつ明快な指導を行う必要がある。

#### VII. 催奇形危険度の高い薬剤

虎の門病院の「妊娠と薬相談外来」で危険度が高いと評価している薬剤を表4にまとめた。実際に服用例の危険度を評価する際には、薬剤自体の危険度と服用時期の危険度をもとに、服用量、服用期間、投与経路、併用薬の影響を補正して総合的に評価する必要がある。

#### おわりに

妊婦における薬物療法では、母体を治療する上での必要性を満ち胎児への影響の少ない薬剤の選択が原則となる。医療者側が十分に配慮した薬

物療法を行っていても、薬物の催奇形性に対する認識は一般の妊婦にも浸透しており、むしろ過剰な不安を抱く傾向がある。

このため妊娠中の薬物療法では、妊婦自身が薬物の必要性と安全性を理解できるよう説明し、積極的に治療に参加できるよう指導する必要がある。

妊婦を対象とした臨床試験は倫理的な問題から現実的ではないため、妊婦と胎児に関する投薬の安全性情報は、医薬品情報の中でも最も得難い情報となっている。これはEBMの時代になっても、にわかには変わるとは考えにくい。したがって、徹底的に情報を調査し、得られた情報を統合的、総合的に評価する手法が重要になる。

今後、わが国における妊婦、胎児安全性情報の収集、評価、提供システムの整備が期待される。

#### 文 献

佐藤孝道：妊娠と薬（佐藤孝道）。じほう。

\*

\*

\*



Rx

9. 外陰・膣疾患 2) 抗トリコモナス薬

①フラジール錠

【薬剤名(製造会社名)】フラジール錠(塩野義)

【一般名, 英文名】メトロニダゾール錠

metronidazole

【規格単位】250 mg 錠

【保険適用疾患名】トリコモナス膣炎

【用法・用量】1日1回1錠(250 mg)を10~14日間膣内に挿入する。

【薬理作用】*Trichomonas vaginalis* に対し, 抗原虫作用を示す。ニトロ基が微生物により還元され, これが微生物のDNAの二重鎖切断等の機能障害を起こし, 分裂増殖を抑制するためと考えられている。

【副作用】癢痒感, 膣壁の局所刺激, 局所の発赤

【催奇形性】報告されていない。

【母乳への移行】局所集中性が強く血中濃度への移行が軽微であることより, 無視してよいと考えられる。

【妊婦への使用】治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に使用する。

【使用上のポイントと注意点】膣にのみ使用し, 経口投与しないこと。

(加藤賢朗)

参考文献

- 1) 山田文夫, 他: 産と婦 38: 1136, 1963
- 2) 青河寛次, 他: 産婦の世界 28: 231, 1976
- 3) 青河寛次: ファルマシア 7: 205, 1971

\*

\*

\*

## 9. 外陰・膣疾患 3) 抗真菌薬

## ①エンペシド錠

【薬剤名(製造会社名)】エンペシド錠(バイエル)

【一般名, 英文名】クロトリマゾール clotrimazole

【規格単位】1錠 100 mg

【保険適用疾患名】カンジダ膣炎および外陰膣炎

【用法・用量】1日1回1錠を, 膣深部に挿入する。通常6日間継続使用するが, 必要に応じ使用期間を延長する。

【薬理作用】

1. *Candida* 属, *Torulopsis* 属の膣真菌症の病原真菌に優れた抗真菌作用を有する。
2. 真菌細胞の細胞膜, 核膜等の膜系構造のリン脂質分子に特異的親和性を持って結合し, その透過性を変化させ, 抗真菌作用を示す。

【副作用】1.11%に副作用が認められ, 主な副作用

用は熱感(0.73%), 刺激感(0.23%), 発赤(0.12%), 疼痛(0.10%)である。

【催奇型性】報告されていない。

【母乳への移行】血中への移行が測定限界(0.002 μg/mL)以下であることよりないと考えられている。

【妊婦への使用】治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に使用すること。

【使用上のポイントと注意点】膣にのみ使用すること。

参考文献

- 1) 渡辺晴夫, 他: 基礎と臨床 8: 304, 1974
- 2) 瀬戸俊之, 他: 産婦の世界 30: 89, 1978
- 3) 金尾昌明, 他: 産婦の世界 30: 81, 1978

## ②オキナゾール V100/他

【薬剤名(製造会社名)】オキナゾール V100, オキナゾール V600(三菱ウェルファーマ)

【一般名, 英文名】硝酸オキシコナゾール錠 oxiconazole

【規格単位】オキナゾール V100 あるいはオキナゾール V600

【保険適用疾患名】カンジダ膣炎および外陰膣炎

【用法・用量】

オキナゾール V100: 1日1回1錠を膣深部に挿入し, 6日間継続使用する。なお, 真菌学的効果(一次効果)が得られない場合は, オキナゾール V100 をさらに1日1回1錠6日間継続使用する。

オキナゾール V600: 1週1回1錠を膣深部に挿入する。なお, 真菌学的効果(一次効果)が得られない場合は, オキナゾール V600 をさらに

1回1錠使用する。

【薬理作用】

1. 抗真菌作用: 酵母状真菌, 二形性真菌(菌体分離株)等に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し, その MIC は 10 μg/mL 以下であった。
2. 作用機序: 直接的細胞膜障害作用による。また, 低濃度域での部分的発育阻止効果にはエルゴステロール合成阻害作用が関与している。

【副作用】0.37%に副作用が報告されている。主な副作用は局所の発赤 8 件(0.11%), 刺激感 5 件(0.09%), ひりひり感 3 件(0.04%), 掻痒感 3 件(0.04%), 疼痛 3 件(0.04%)である。

【催奇形性】報告されていない。

【母乳への移行】母乳への移行は報告されていない。しかしながら, 血中への移行がおおむね

く微量(25 ng/mL以下)であることより同様と  
考えてよい。

【妊婦への使用】治療上の有益性が危険性を上回  
ると判断される場合に使用する。

【使用上のポイントと留意点】膈にのみ使用し、経  
口投与しないこと。

参考文献

- 1) 高田道夫, 他: 産婦の世界 41: 471, 1989
- 2) 水野重光, 他: 産婦の世界 41: 253, 1989
- 3) 林博章, 他: 基礎と臨床 23: 2863, 1989

③エンペシドクリーム

【薬剤名(製造会社名)] エンペシドクリーム(バイ  
エル)

【一般名, 英文名] クロトリマゾール clotrima-  
zole

【組成, 性状, 規格単位] 1g 中クロトリマゾール  
10 mg を含有する白色の均一なクリーム剤で  
ある。添加物としてセトステアリルアルコール,  
ベンジルアルコール, モノステアリン酸ポリオ  
キシエチレンソルピタン(20 E. O.)を含有す  
る。

1%クリーム, 10g

【保険適用疾患】(1) 白癬: 足部白癬(汗疱状白  
癬, 趾間白癬), 頑癬, 斑状小水疱性白癬。(2)  
カンジダ症: 指間びらん症, 間擦疹, 乳児寄生  
菌性紅斑, 皮膚カンジダ症, 爪囲炎。(3) 癬風

【用法・用量】1日2~3回患部に塗布する。

【薬理作用】

1. 皮膚糸状菌(*Trichophyton* 属, *Microspo-  
rum* 属, *Epidermophyton* 属), 酵母類(*Can-  
dida* 属)および癬風菌(*Malassezia furfur*)に優  
れた抗真菌作用を有する。

2. 真菌細胞の細胞膜, 核膜等の膜系構造のり

ン脂質分子に特異的親和性を持って結合し, そ  
の透過性を変化させ, 抗真菌作用を示す。

【副作用】1.91%に副作用が認められ, 主な副作  
用は, 刺激感(0.80%), 皮膚炎(0.51%), 発赤・  
紅斑(0.48%), びらん(0.06%), 丘疹(0.04%)  
である。

【催奇型性】報告されていない。

【母乳への移行】

血中への移行が測定限界以下であることよりな  
いと考える。

【妊婦への使用】

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される  
場合にのみ使用すること。

【使用上のポイントと注意点, 備考】1. 眼科用と  
して角膜, 結膜には使用しないこと。2. 著し  
いびらん面には使用しないこと。

(加藤賢朗)

参考文献

- 1) 名嘉真武男: 西日本皮膚科 34: 733, 1972
- 2) 安江厚子, 他: 皮膚科紀要 67(3・4): 175, 1972
- 3) 宗義朗, 他: 真菌と真菌症 21: 143, 1980

\* \* \*



## 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メリズム仮説が登場した<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>、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<sup>3,4)</sup>。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。平均発病年齢は 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<sup>5)</sup>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<sup>6)</sup>。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<sup>5)</sup>。

### 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<sup>7,8)</sup>、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<sup>9)</sup>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<sup>5)</sup>。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つく。

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<sup>10)</sup>。

## 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<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>。

### 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<sup>13,14)</sup>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<sup>15)</sup>。

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<sup>16)</sup>。

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<sup>17)</sup>。

### 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<sup>18)</sup>。抗 SS-A 抗体については Sjögren 症候群のところ、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 U1RNP 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。

### 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。原発性のもものと、RA や SLE などの膠原病に合併する二次性のもとのがある。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 抗体が深くかかわ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 症候群のほかにも 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静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。動静脈血栓症、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<sup>19)</sup>。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β2GPI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β2GPI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、動静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 Niiijima, 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@ncchd.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  $\gamma$  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.<sup>1</sup> IgG antibodies against the cardiolipin and  $\beta_2$ -glycoprotein I (aCL/ $\beta_2$ GPI) complex were assessed by ELISA (aCL/ $\beta_2$ 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.<sup>2</sup> Statistical analysis was performed with the  $\chi^2$  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.<sup>3</sup>

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

	No	Positive	%
<b>Children of patients with SLE</b>			
Male	82	11	13*
Female	113	41	36*
Total	195	52	27**
<b>Controls</b>			
Male	43	4	9 (NS)
Female	14	0	0 (NS)
Total	57	4	7**

\*p<0.001; \*\*p<0.005.

high titres of >1/160. In contrast, the four sera from controls that were ANA positive had low titres of <1/160 (data not shown).

Forty four children attended two, three, or four times (20, 11, and 13 patients, respectively) for tests. Figure 2 shows the changes in ANA levels, excluding the children who were ANA positive or ANA negative in all investigations. One child younger than 6 months had ANA at the first investigation but became negative by the age of 4 years. This change distinguishes ANA transferred from the mother. Nine of 10 children who had become positive for ANA at the second investigation were aged 4-8 years. One girl became positive for ANA at age 14 years. Two boys and one girl became negative at the third investigation when they were 6, 10, and 8 years old. Excluding one infant under 6 months of age, eight children were ANA positive at the first investigation. One of them had become negative by the time of the third investigation at the age of 11 years. Seven children were continuously ANA positive. The other 25 children were ANA negative in all investigations.

**Anti-ENA antibodies**

Anti-ENA (Sm, U1RNP, Ro, La, Scl-70) antibodies were detected in 73 sera from children who attended the first and/or second investigation. One of these serum samples was also positive for anti-U1RNP antibodies. This patient had few clinical symptoms, a characteristic typical of connective tissue diseases such as Raynaud's phenomenon.

**Anti-DNA antibodies**

Anti-DNA antibodies were measured by three methods in the sera of children who attended the first and/or second investigation (table 2). The Farr assay was negative, except in one child who was diagnosed with SLE. The results for the detection of anti-dsDNA antibodies by ELISA were the same as those of the Farr assay. Anti-ssDNA antibodies were positive in four of 77 sera (5%). Of the 54 control sera, one had a low titre of anti-DNA antibodies by the Farr assay. Anti-dsDNA and anti-ssDNA measured by ELISA were negative in all control sera. However, the differences found between children born to patients with SLE and controls were not statistically significant.

**Anticardiolipin antibodies**

IgM aCL, IgG aCL, and  $\beta_2$ GPI dependent aCL were measured in the sera of 73 children of patients with SLE and 54 controls (table 2). IgM aCL were positive in four sera from children of patients with SLE and in one control serum. IgG aCL were positive in one serum from each group (1.4%, 1.9%, respectively). All sera in each group were negative for anti-CL/ $\beta_2$ GPI antibodies. There was no significant difference in the percentage of children of patients with SLE and controls who were aCL positive.

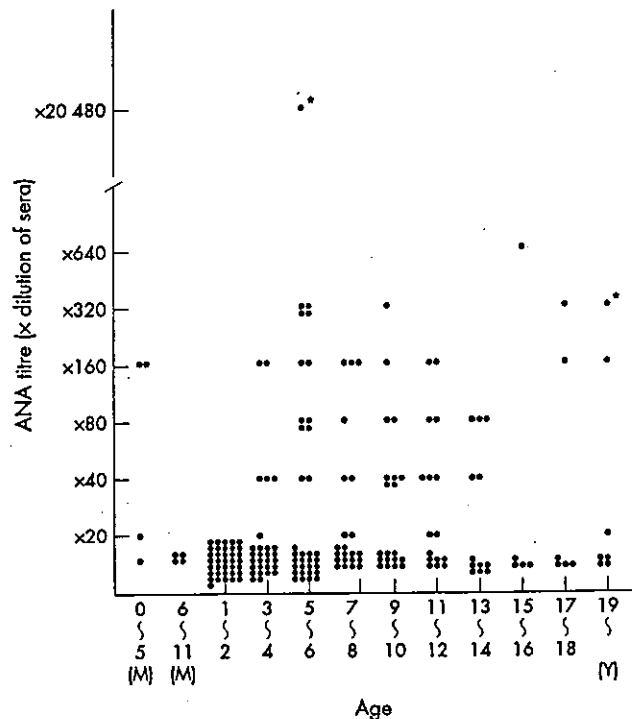


Figure 1 Presence of ANA in children born to lupus patients (n=195). Except for two children younger than 6 months of age, all of the children with ANA were older than 3 years. Many cases were positive at a higher dilution. \*Patient with SLE.

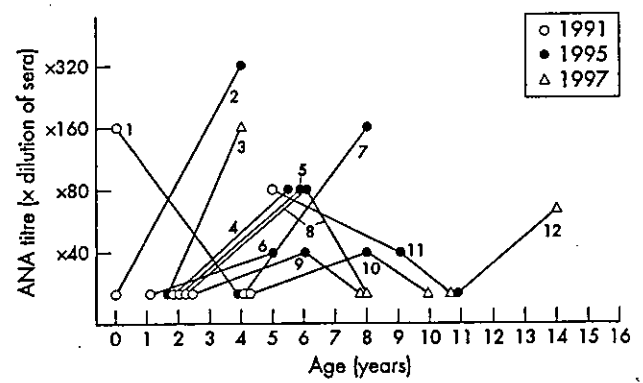


Figure 2 The change of ANA levels in the children who attended more than twice (excluding children who were ANA positive or ANA negative at all investigations). One infant younger than 6 months of age was ANA positive at the first investigation, but had become negative at the second (1). Nine children (one male, eight female) had become positive for ANA at the time of the second investigation when they were 4-8 years of age (2-10). Three of them (one boy (9), two girls (8, 10)) had become negative again by the time of the third investigation. One girl became positive at 14 years old (12). One boy was positive at 5 years of age and had become negative by 11 years of age (11).

**DISCUSSION**

Studies using genetic epidemiology and molecular biology techniques have suggested that genetic factors may have an important role in the pathogenesis of SLE.

Many studies have shown that relatives of patients with SLE often have the same disorder or another autoimmune disease.<sup>4,5</sup> When the serological abnormalities are investigated, the frequency of this link is more striking.<sup>6</sup> An increase in ANA positivity was found in the sera of relatives of patients with SLE, including not only offspring but also siblings. That study which focused on the female first degree



**Table 2** Presence of autoantibodies including anti-DNA antibodies and antiphospholipid antibodies in children born to lupus patients and controls

	Children with SLE positive/total (%)	Controls positive/total (%)
Anti-dsDNA		
By Farr assay	1/179 (0.6)	1/54 (1.9)
By ELISA	1/78 (1.3)	0/54
Anti-ssDNA	4/78 (5.1)	0/54
Anti-CL(IgM)	4/73 (5.5)	1/54 (1.9)
Anti-CL(IgG)	1/73 (1.4)	1/54 (1.9)
Anti-β <sub>2</sub> GPI	0/73	0/54

ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; CL, cardiolipin; GP, glycoprotein.

\*Including one patient with SLE.

relatives detected ANA in 20%.<sup>7</sup> To date, there have been no longitudinal studies which focused only on the children born to patients with SLE, although there have been a small number of reports of studies involving newborn babies. There also seem to be no prospective studies investigating the offspring of probands with SLE. We investigated the long term prognosis of a large number of children born to maternal lupus patients.

In this study, two of 56 children were diagnosed as SLE at the first visit, representing a prevalence of around 4%. This is similar to the prevalence of mother-child cases reported elsewhere<sup>8</sup> and clearly higher than the overall prevalence of SLE in Japan, which is reported to be 0.21%.<sup>9</sup> Interviews with, and physical examination of, the 56 children at the first survey indicated a high prevalence of atopic disorders compared with the controls,<sup>3</sup> although this could not be investigated further as no paediatric allergist was available.

The presence of autoantibodies in the sera of newborn babies of mothers with SLE has been reported previously.<sup>10, 11</sup> However, it is likely that these autoantibodies were transferred from the mother through the placenta. The serological characteristics of older children of mothers with SLE have not been reported so far. When ANA were investigated, the percentage of children who were ANA positive was significantly higher than that of the controls. Investigation according to age showed that all ANA positive children were aged over 3 years, when neonates under 6 months of age were excluded, because the IgG class of antibodies might be detected in the serum of infants owing to transplacental passage of maternal immunoglobulin. The rate of ANA positivity was also 2.5 times higher in female than in male children. This ratio is similar to those demonstrated in familial cases of SLE and SLE in childhood.<sup>12</sup> This discrepancy between the sexes might be considered as due to hormonal, environmental, behavioural, or genetic effects. Hormonal effects must exclude oestrogen because serum oestrogen levels are the same for boys and girls. During childhood, there is no reason to suggest that differences in environment or behaviour lead to differences in ANA positivity between the sexes. Therefore, studies of the X and Y chromosomes such as imprinting and X inactivation<sup>13</sup> may provide information, but such studies have rarely been performed.

Some control sera in our study were also positive for ANA. It has been reported that healthy people seldom have ANA in their sera. The most recent multicentre study,<sup>14</sup> however, showed that about 20% of healthy adults had ANA in their sera when a cut off dilution of 1/40 was used. In the few reports published, the frequency of ANA in healthy children using HEp-2 cells as a substrate was between 0.4%<sup>15</sup> and 9%<sup>16</sup> at a dilution of 1/40. Our study included age matched control sera from children admitted for minor surgery. Four out of 57 (7%) serum samples were positive for ANA. It is unclear

whether detection of ANA in the sera of controls has the same biological significance as its detection in children born to maternal lupus patients. There was a marked difference between the ANA positivity. Thus the maximum titre of ANA in the controls was 1/160, whereas that in children born to maternal lupus patients was 1/640, except for two children with SLE. This study has shown that the children born to lupus patients had not only a higher frequency of ANA but also a higher titre of ANA than controls.

The changes in ANA titres according to age were studied. Interestingly, many patients became positive for ANA between 4 and 8 years of age, but some of them reverted to negative at over 8 years. We did not detect any clinical manifestations related to SLE in cases of seroconversion. The causes of this seroconversion are not clear. To answer this question, further studies, including examination of the age related immunological function and apoptosis of autoreactive lymphocytes or ANA producing lymphocytes, are needed. Recent studies have reported relationships between microchimerism and the autoimmune phenomenon.<sup>17</sup> Maternal cells can persist in the peripheral blood of children for a long time and those may be involved in the pathogenesis of juvenile onset rheumatological diseases.<sup>18</sup> This theory also provides a plausible explanation for both the seroconversion and reversion phenomena.

Anti-DNA antibodies were measured by three methods. Anti-dsDNA antibodies measured by the Farr assay and ELISA were negative in all children except for one with SLE. Only 5% of patients were positive for anti-ssDNA antibodies. These results were not noteworthy because the detection of anti-ssDNA antibodies in the sera is less specific than that of anti-dsDNA antibodies.

Anti-U1RNP was detected in one serum sample only. This antibody is specific to certain diseases or symptoms. As this subject was asymptomatic, a longer follow up is required to determine the meaning of this result. The mother of this child tested positive for anti-proliferating cell nuclear antigen antibodies. This result supports a previous study which showed that autoantibodies in family members are not necessarily directed against the same nuclear antigens.<sup>19</sup>

IgG aCL and IgM aCL were positive in 1.4% and 5.5% of children born to lupus patients, respectively. They were also detected in the sera of controls. There were no differences in the prevalence of these antibodies between the children born to lupus patients and controls. The cases testing positive for IgG aCL and IgM aCL in both groups were not associated with acute or recent infection. No anti-CL<sub>2</sub>GPI antibodies were detected in either children born to patients with SLE or controls. The presence of IgG aCL in some children was unlikely to be due to transfer from the mother because the patients were over 6 months of age. These patients had no clinical symptoms associated with antiphospholipid syndromes.

This study has shown that many children born to patients with SLE, especially children over 3 years of age had ANA in their sera. Furthermore, follow up of these patients for eight years showed that the presence of ANA varies from age to age. These results may be useful when informing parents about the long term impact of maternal lupus on their children. Further studies are necessary to know the reason why ANA are frequently found in children born to lupus patients. The answer to this may provide a clue to clarify the pathogenesis of SLE.

#### Authors' affiliations

A Murashima, Department of Maternal Medicine, National Centre for Child Health and Development, Tokyo, Japan

A Murashima, T Fukazawa, M Hirashima, Y Takasaki, H Hashimoto, Department of Internal Medicine and Rheumatology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

M Oonishi, S Nijima, Y Yamashiro, Department of Paediatrics, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan  
A Yamataka, T Miyano, Department of Paediatric Surgery, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

## REFERENCES

- Harris EN, Ghavari AE, Hughes GRV. The anti-cardiolipin assay. In: Harris EN, Exner T, Hughes GRV, Asherson RA, eds. *Phospholipid-binding antibodies*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1991:175-87.
- Takasaki Y, Fishwild D, Tan EM. Characterization of proliferating cell nuclear antigen recognized by autoantibodies in lupus sera. *J Exp Med* 1984;159:981-92.
- Sasai K, Furukawa S, Hashimoto H, Yabuta K. Increased levels of serum IgE in children of mothers with systemic lupus erythematosus. *Allergy* 1995;50:370-3.
- Brunjes S, Zike K, Julian R. Familial systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1961;30:529-36.
- Lawrence JS, Martins CL, Drake GL. A family survey of lupus erythematosus I. Heritability. *J Rheumatol* 1987;14:913-21.
- Arnett FC. The genetics of human lupus. In: Wallace DJ, Hahn BW, eds. *Dubois' lupus erythematosus*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997:101-3.
- Leonhardt T. Family studies in SLE. *Clin Exp Immunol* 1967;2:743-59.
- Buckman KJ, Moore SK, Ebbin AJ, Cox MB, Dubois EL. Familial systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1978;138:1674-16.
- Nakae K, Furasa WF, Kasukawa R, et al. A nationwide epidemiological survey on diffuse collagen diseases; estimation of prevalence rate in Japan. In: Kasukawa R, Missouri GL, eds. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier, 1987:9-20.
- El-Roeiy A, Gleicher N, Isenberg D, Kennedy RC, Shoenfeld Y. A common anti-DNA idiotype and other autoantibodies in sera of offspring of mothers with SLE. *Clin Exp Immunol* 1987;68:528-34.
- Zurgil N, Bakimer R, Tincani A, Faden D, Cohen J, Lorber M, et al. Detection of anti-phospholipid and anti-DNA antibodies and their idiotypes in newborns of mothers with anti-phospholipid syndrome and SLE. *Lupus* 1993;2:233-7.
- Takei S, Maeno N, Shigemori M, Imanaka H, Hokonohara M, Miyata K, et al. Clinical features of Japanese children and adolescents with systemic lupus erythematosus: results of 1980-1994 survey. *Acta Paediatr Jpn* 1997;39:250-6.
- Tan EM, Felkamp TEW, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Takasaki Y, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum* 1997;40:1601-11.
- Stewart JJ. The female X-inactivation mosaic in systemic lupus erythematosus. *Immunol Today* 1998;19:352-7.
- Arroyave CM, Giambrone MJ, Rich KC, Walaszek M. The frequency of antinuclear antibody in children by use of mouse kidney (MK) and human epithelial cells (HEp-2) as substrates. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:741-74.
- Osborn TG, Patel NJ, Moore TL, Zuckner J. Use of the HEp-2 cell substrate in the detection of antinuclear antibodies in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:1286-19.
- Nelson JL. Microchimerism and human autoimmune diseases. *Lupus* 2002;11:651-4.
- Artlett CM, Miller FW, Rider LG. Persistent maternally derived peripheral microchimerism is associated with the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1279-84.

**BMJ**  
Publishing  
Group

BMA House, Tavistock Square, London WC1H 9JR. Tel. 020 7383 6305. Fax 020 7383 6699

© 2004. All rights of reproduction of this reprint are reserved in all countries of the world.

Printed in Great Britain by Meridian Print Centre Ltd. Derby.

SJ/ARD/102/04

## II. 妊娠中の合併症

## 5. ITP (特発性血小板減少性紫斑病)

筑波大学大学院人間総合科学研究科機能制御医学専攻 (臨床医学系産婦人科)

おばたまな はまだひろみ  
小島真奈, 濱田洋実

## I 病態と診断

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura; 以下, ITP) は, 小児および成人の後天的血小板減少症である。抗血小板抗体 (血小板膜糖蛋白抗原に対する IgG 抗体) の結合した血小板が, 脾臓などの網内系で破壊されるという免疫学的な機序から起こるため, 免疫性血小板減少性紫斑病 (immune thrombocytopenic purpura) ともいわれる。抗体産生の機序は不明であるが, 自己免疫疾患のひとつと考えられている。

急性型と慢性型があり, 急性型 ITP は小児に多く 3~6 カ月以内に自然治癒する。慢性型 ITP は成人, 特に 20~30 歳代の女性に多く発

症するため, 妊娠と合併する頻度が高い。通常自然治癒することはない。

ITP の女性の多くは妊娠前に点状出血や鼻出血, 歯肉出血などのエピソードがあるが, 無症状のこともあり, 妊娠前に診断されないままに妊娠初期のスクリーニングで血小板減少症が発見されることもある。一般的に妊娠は ITP の経過には影響を及ぼさず, 妊娠によって寛解中の ITP が再燃したり, 活動性 ITP がより悪化するということはないとされる。一方, ITP は分娩時の異常出血や, 新生児の一過性血小板減少とかたちで妊娠経過に影響する。ただし, 十分な管理を行えば妊娠継続は可能であり, 妊娠中絶の適応となることはほとんどない。

妊娠中に血小板減少症をきたす鑑別診断とし

表 1 妊娠中の血小板減少症の鑑別診断

妊娠性血小板減少症
妊娠高血圧症候群 (妊娠中毒症)
HELLP 症候群
偽性血小板減少症 (EDTA 添加による血小板凝集など)
HIV 感染
特発性血小板減少性紫斑病
全身性エリテマトーデス
抗リン脂質抗体症候群
脾機能亢進症
DIC
血栓性血小板減少性紫斑病
溶血性尿毒症症候群
先天性血小板減少症
薬剤性 (ヘパリン, キニーネ, 抗 HIV 薬, サルファ薬など)

て表1の疾患が挙げられる。このうち約2/3は妊娠性血小板減少症であり、分娩後2~12週間で正常値に戻る。抗血小板抗体の有無は鑑別には役に立たない。

診断にあたっては、厚生省の診断基準(表2)があるが、妊娠中は血液内科専門医にコンサルテーションのうえ、協力して診療を行う。また、新生児管理は十分に経験のある専門医が行うべきである。

## II 治療方針

### 1. 血小板数の測定

4週間ごとに行う。血小板減少を惹起するNSAIDの使用や外傷を避け、脾摘後であれば

肺炎球菌やインフルエンザ桿菌、髄膜炎菌に対する感染対策を行う。

### 2. 妊娠中の薬物治療

血小板数  $50,000/\mu\text{l}$  以下の場合に行われる。無症状であれば、 $30,000/\mu\text{l}$  以下を治療開始の目安としてもよい。第一選択薬は副腎ステロイド(プレドニゾン)の内服である。この作用機序は網内系の貪食作用を抑制することにある。

ステロイドの効果がない場合や、副作用が強い場合、third trimester に血小板数  $10,000/\mu\text{l}$  以下あるいは  $30,000/\mu\text{l}$  以下で出血を伴う症例、手術や分娩直前には、免疫グロブリンの静注が行われる。これは、抗血小板抗体と免疫複

表2 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の診断基準(厚生省特定疾患調査研究班, 1990)

#### ① 出血症状がある

出血症状は紫斑(点状出血および斑状出血)が主で、歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多なども見られる。関節出血は通常認めない。出血症状は自覚していないが血小板減少を指摘され、受診することもある。

#### ② 下記の検査所見を認める

##### 1) 末梢血液

(1) 血小板減少:  $10$  万/ $\mu\text{l}$  以下、自動血球計数のときは偽血小板減少に留意する。

(2) 赤血球および白血球は数、形態ともに正常: ときに失血性または鉄欠乏性貧血を伴い、また軽度の白血球増減をきたすことがある。

##### 2) 骨髄

(1) 骨髄巨核球数は正常ないし増加: 巨核球は血小板付着像を欠くものが多い。

(2) 赤芽球および顆粒球の両系統は数、形態ともに正常: 顆粒球/赤芽球比(M/E比)は正常で、全体として正形成を呈する。

3) 血小板結合免疫グロブリンG(PAIGG)増量: ときに増量を認めないことがあり、他方、本症以外の血小板減少においても増量を示しうる。

#### ③ 血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できる\*)。

④ ①および②の特徴を備え、さらに③の条件を満たせば特発性血小板減少性紫斑病の診断を下す。除外診断にあたっては、血小板寿命の短縮が参考となることがある。

#### ⑤ 病型鑑別の基準

1) 急性型: 推定発病または診断から6カ月以内に治癒した場合

2) 慢性型: 推定発病または診断から経過が6カ月以上遷延する場合

\*小児においては、ウイルス感染症が先行し発症が急激であれば急性型のことが多い。

(注)\*血小板減少をきたす疾患としては、薬剤または放射線障害、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、発作性夜間血色素尿症、全身性エリテマトーデス、白血病、悪性リンパ腫、骨髄癌転移、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、脾機能亢進症、巨赤芽球性貧血、敗血症、結核症、サルコイドーシス、血管腫などがある。感染症については、とくに小児のウイルス性感染症やウイルス生ワクチン接種後に生じた血小板減少は本性に含める。先天性血小板減少症としては、Bernard-Soulier 症候群、Wiskott-Aldrich 症候群、May-Hegglin 症候群、Kasabach-Merritt 症候群などがある。