

**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)や炎症性腸疾患(IBD)
罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針
【医師用 CQ】**

平成 30 年(2018 年)3 月

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業

(難治性疾患政策研究事業)

**「関節リウマチ(RA)や炎症性腸疾患(IBD)罹患女性患者の妊娠、
出産を考えた治療指針の作成」 研究班**

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) や炎症性腸疾患 (IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針【医師用 CQ】

・本書の目的

現時点でのコンセンサスが得られた適正な診断・治療法を示すこと。

・本書の対象

主に SLE・RA・JIA・IBD の患者診療にあたる医師（内科医、外科医、整形外科医、小児科医など）、およびそれらの合併妊娠に従事する医師（産婦人科医、内科医、外科医、整形外科医、小児科医など）を対象とした。

・責任の帰属

本文の推奨を実際に実践するか否かの最終判断は利用者が行うべきものである。したがって、最終結果に対する責任は利用者に帰属する。

・作成の基本方針

2017 年末までに内外の論文を検討し、本文に記載した内容は、現時点で患者に及ぼす利益が不利益を相当程度上回り、作成委員のコンセンサスを得た内容を記載した。

・本書の構成について

本書には計 11 項目の Clinical Question (CQ) が設けられ、それに対応する推奨文が記載されている。また各推奨文の末尾には推奨度 (A, B, あるいは C) と同意度 (デルファイ法により得た中央値) を記載している。また解説中には推奨文の内容にいたった経緯等が文献番号とともに記載され、最後にそれらの解説の根拠となった文献が示されている。

1) 推奨度について

推奨文の末尾に記載された推奨度は 3 つの推奨レベルを示している。原則として以下のように解釈する。

A: (実施すること等が) 強く勧められる

B: (実施すること等が) 勧められる

C: (実施すること等が) 考慮される

2) 同意度について

同意度とは、各 CQ に対応した推奨文に対して、後述するデルファイ法で行った結果 (中央値: 1~9 点) を記載している。

3) 推奨文とその推奨度の決定方法

推奨文は、臨床的有用性、エビデンス、浸透度、医療経済的観点、デルファイ法の結果などを総合的勘案し、推奨文の原案を作成し作成委員のコンセンサスを得て推奨度を決定した。

4) デルファイ法による総意形成について

各 CQ の担当者が作成した推奨文案を、デルファイ法により総意形成を行った。デルファイ法とは、CQ に対して作成された推奨文をパネリストが独立して投票し、意見がまとまるまで、その結果を公表しながら繰り返し行うことで、直感的意見や経験的判断を、集約・洗練していき総意形成を図る技法である。本書を作成するにおいては以下のような形式で、メールを用いて行った。またデルファイ法の結果を推奨文の推奨度・同意度に反映させた。

1. 9段階（1～9点）の中から適切なものを選択して下さい。その際に意見やコメントなどがありましたら記載ください。
2. 事務局で結果を集計し、中央値が7点以上であれば総意形成の成立と判断します。意見が分かれる場合や、コメントの内容によっては、事務局で文言を修正したのち、再度お考えを伺います。

例：CQ 1 の推奨文案について

推奨文案：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。

適切でない			どちらとも言えない			適切である		
←	→						→	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
()	()	()	()	()	()	()	()	()

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。ミゾリピン、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 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G1,G2
4	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。
	ミコフェノール酸モフェチル
	ミゾリピン(プレディニン)
	シクロフォスファミド(エンドキサン)
	ARB、ACE阻害剤が使用されていないことが望ましい。
	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。
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 ~ 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 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ulant(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 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- 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 anti-phospholipid 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, Almberg K, Koksvisk 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ふ報告がある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ふ報告がある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報告されている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.

CQ4：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）は妊娠中・産褥期に寛解、増悪するか？

推奨文

- SLE は妊娠中・産褥期に病態が悪化する可能性がある。**(推奨度:B/同意度 8)**
- RA は妊娠中に寛解する症例と増悪する場合があるが、産褥期に再燃することが多い。**(推奨度:B/同意度 8)**
- IBD は寛解期であれば妊娠中に増悪する可能性は低く、活動期であれば増悪する可能性がある。**(推奨度:B/同意度 8)**

(1) 全身性エリテマトーデス（SLE）

SLE の妊娠中の病勢は、様々である。また妊娠前の SLE の病勢によって経過は異なることを説明する必要がある。妊娠が SLE に与える影響として、妊娠中・産褥期に病態が悪化するリスクが上昇することを説明する。SLE 合併妊娠では、25～65%で SLE の病状が増悪する^{1)・6)}が、妊娠中の増悪は軽度から中等度で、重症化することは稀である⁵⁾。SLE の妊娠予後への影響としては、抗リン脂質抗体症候群（APS）合併妊娠では流・死産ならびに妊娠高血圧腎症、早産、胎児発育不全の発生率が上昇する。また、抗 SS-A 抗体を有する症例では、新生児ループス、児の先天性房室ブロックに対する配慮が必要であり^{7)・11)}、その詳細は CQ8 で述べる。

APS を合併する SLE では妊娠中に血栓症のリスクが上昇する。そのため未分画ヘパリンと低用量アスピリン療法(低用量アスピリン (81 - 100mg/日)、ヘパリンカルシウム (5,000IU×2/朝・夕皮下注)を妊娠初期から行うことを基本とする¹²⁾¹³⁾。また帝王切開、BMI > 30kg/m²、35 歳以上、喫煙、妊娠高血圧腎症を有する場合、血栓症のリスクがさらに高まる¹²⁾¹³⁾。

<参考文献>

- 1) Carvalheiras G, Vita P, Marta S, et al. Pregnancy and systemic lupus erythematosus: review of clinical features and outcome of 51 pregnancies at a single institution. Clin Rev Allergy Immunol. 2010;38(2-3):302-306.
- 2) Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Paredes F, et al. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus

- erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(6):643-650.
- 3) Gladman DD, Tandon A, Ibanez D, et al. The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *J Rheumatol*. 2010;37(4):754-758.
 - 4) 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(2):519-525.
 - 5) Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum*. 1991;34(12):1538-1545.
 - 6) Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol*. 1996;35(2):133-138.
 - 7) 自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成及び新生児ループスの発症リスクの軽減に関する研究 . 厚労科研報告書 2013.3
 - 8) Friedman DM, Kim MY, Copel JA, et al. Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study. *Am J Cardiol*. 2009;103:1102-1106.
 - 9) Trucco SM, Jaeggi E, Cuneo B, et al. Use of intravenous gamma globulin and corticosteroids in the treatment of maternal autoantibody-mediated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:715-723.
 - 10) Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*. 2012;126:76-82.
 - 11) Tunks RD, Clowse ME, Miller SG, et al. Maternal autoantibody levels in congenital heart block and potential prophylaxis with antiinflammatory agents. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208:64.e61-67.
 - 12) de Jesus GR, Mendoza-Pinto C, de Jesus NR, et al. Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus. *Autoimmune Dis*. 2015;2015:943490.

- 13) 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)

妊娠すると RA の症状は 50～80%で改善する¹⁾。しかし産褥 3 ヶ月以内に 39～90%の症例で RA が再燃するため、妊娠中に薬剤を中止していた場合も再開が必要となることが多い¹⁾⁻³⁾。

<参考文献>

- 1) Persellin RH. The effect of pregnancy on rheumatoid arthritis. Bull Rheum Dis. 1976;27:922-927.
- 2) Silman A, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1992;35:152-155.
- 3) Ostensen M. : The influence of pregnancy on blood parameters in patients with rheumatic disease. Scand J Rheumatol. 1984;13:203-208.

(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))

妊娠が IBD に与える影響として、寛解期であれば疾患の再燃のリスクは低い、活動期であれば病状の持続あるいは増悪と関連する¹⁾。IBD の妊娠時と非妊娠時の比較検討では、UC では非妊娠時と比較して、妊娠中および産褥期に再燃リスクが上昇する。また CD では非妊娠時と比較して、妊娠中および産褥期の再燃リスクは上昇しない²⁾。また CD では罹患期間が 5 年以上の例では妊娠中の再燃リスクが上昇する²⁾。妊娠中の静脈血栓塞栓症のリスク分類で、炎症性腸疾患は中間リスクとなっているため、妊娠中ならびに分娩後の血栓塞栓症の予防として、抗凝固療法を考慮する。

<参考文献>

- 1) Abhyankar A, Ham M, Moss AC. Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(5):460-466.
- 2) Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(5):501-512.

CQ5：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）の妊娠を管理する上で、行った方がよい検査と聴取すべき患者情報は何か？

推奨文

・それぞれの妊娠を管理する上で、その疾患活動性や病態、合併症のリスク評価のため、以下の患者情報を聴取し、以下の検査項目を考慮する。**(推奨度:B/同意度 8)**

(1) 全身性エリテマトーデス（SLE）

妊娠時の疾患活動性や病態、合併症のリスク評価のため、以下について患者情報を聴取する¹⁾⁻²⁾。

- ・ 治療薬について
- ・ 既往妊娠分娩歴(流・死産、早産、妊娠高血圧症候群、胎児発育不全を含む)
- ・ 前児の新生児ループス（NLE）の有無、先天性房室ブロック（CHB）の有無
- ・ 血栓症既往の有無
- ・ ループス腎炎の有無
- ・ 再燃歴の有無とその際の臨床症状

妊娠時の疾患活動性や病態、合併症のリスク評価のため、以下の検査について考慮する¹⁾⁻²⁾。

- ・ 血圧測定
- ・ 検尿、尿沈渣（血尿、病的円柱）
- ・ 血清クレアチニン(eGFR)、尿タンパク/尿クレアチニン比
- ・ 血算（血小板数）
- ・ 疾患活動性補体 C3, C4 値
- ・ 抗 dsDNA 抗体
- ・ 抗リン脂質抗体（抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント(LA)）
- ・ 抗 SS-A 抗体

全身性エリテマトーデス（SLE）で妊娠時のリスク評価のために必要な情報	
患者情報	治療薬
	既往妊娠分娩歴(流・死産、早産、妊娠高血圧症候群、胎児発育不全を含む)
	前児の新生児ループス（NLE）の有無、先天性房室ブロック（CHB）の有無
	血栓症既往の有無
	ループス腎炎の有無
	再燃歴の有無とその際の臨床症状
検査	血圧測定
	検尿、尿沈渣（血尿、病的円柱）
	血清クレアチニン(eGFR)
	尿タンパク/尿クレアチニン比
	血算(血小板数)
	疾患活動性補体C3,C4値
	抗dsDNA抗体
	抗リン脂質抗体（抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント(LA)）
抗SS-A抗体	

血小板減少がみられた場合は、妊娠中であれば妊娠性血小板減少症、妊娠高血圧腎症をまず鑑別する必要がある。血小板減少は、薬剤性やサイトメガロウイルス感染、血球貪食症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、血栓性微少血管障害症でも生じることがある²⁾。抗リン脂質抗体症候群でヘパリンを使用している場合、ヘパリン起因性血小板減少症の可能性がある。これらの検査値の異常を認めた際は、直ちに主治医と産婦人科医に連絡し、血栓塞栓症の発症がないか確認すると共に、超音波検査ならびに胎児心拍モニタリングで、児の状態を確認することが望ましい。ヘパリン使用時は血栓症のスクリーニングも同時に施行する。

抗SS-A抗体陽性妊婦では、約10%に新生児ループス（NEL）、約2.0%に児の先天性房室ブロック（CHB）の発症がある³⁾⁻⁶⁾。抗SS-A抗体陽性妊婦でかつ前児がCHBを発症した場合には、次児のCHB発症率は約16-17%まで上昇するが、抗SS-A抗体陽性妊婦でかつCHB児を出産した既往のない場合には、CHB児の発症率は、0.2-2.0%である³⁾⁴⁾⁶⁾。さらに抗SS-A抗体陽性妊婦の中でも、その抗体値が高いほどNELとCHBの発症率が高いことが示されている⁷⁾。現時点では、抗SS-A抗体の保有者への予防的なグルココルチコイド（ステロイド）投与、ガンマグロブリン投与は推奨されない。しかし近年ヒドロキシクロロキン（HCQ）の投与が、前児がCHBであった症例で次児のCHB発症を有意に減少させ

たとする報告がある(CHB 発症率、HCQ 投与群で 7.5%、非投与群で 21.2%、odds 比 0.23(0.06-0.92), $P=0.037$)⁸⁾。

抗 SS-A 抗体陽性妊婦では、CHB の早期発見を目的とし、超音波検査を、CHB の発症の最も多い妊娠 16 週～26 週には毎週、その後 34 週までは 2 週間毎とするプロトコールが報告されている(PRIDE study)⁹⁾。度々の房室ブロックを発見し、ステロイド(ここではデキサメタゾン)投与によって度々への進行を抑制しうる可能性が示されているが、このプロトコールにはいくつかの問題点がある。一つ目に、度々の房室ブロックは自然軽快することもあるため、デキサメタゾン投与の効果があるか判断できないことである。次いで、デキサメタゾン治療により母体の感染、高血圧、耐糖能異常が増加し、児の羊水過少、発育不全、神経学的後遺症が増加する可能性がある点である⁹⁾⁻¹⁰⁾。最後に、胎児の度々の房室ブロックの発見は PR 時間の計測により行うが、超音波検査には専門的な技術が必要であり、プロトコール通りの検査は、患者にも医療者にも負担が大きいことである。このため、本研究班では CHB の早期発見を目的に、妊娠 16～34 週までの 2 週間毎の超音波検査を努力目標とした。ただし、観察間隔についての明確なコンセンサスは得られておらず、デキサメタゾン治療の度々ブロックへの進行予防の効果も実証されていないため、一つの目安として提示した。房室ブロックは、超音波の M モードまたはドプラ法を用い、PR 間隔を測定するか、心房と心室の収縮のタイミングを観察して両者の収縮が解離し心室拍数のみが徐脈であることを確認すれば診断できる。また、心不全による胎児水腫の有無も評価する必要がある。ただし、胎児心臓超音波検査は専門的な技術を要するため、自施設での検査が難しい場合がある。したがって、前児が CHB であったものおよび SS-A 抗体値が高値であるものについては、特に CHB のハイリスクであると認識し、胎児不整脈の評価や心機能評価が可能でありかつ出生後の房室ブロックへの対応可能な施設での管理を考慮する。

<参考文献>

- 1) Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:797-808.
- 2) de Jesus GR, Mendoza-Pinto C, de Jesus NR, et al. Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus. *Autoimmune diseases*. 2015;2015:943490.
- 3) Llanos C, Izmirly PM, Katholi M, et al. Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3091-3097.

- 4) 自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成及び新生児ループスの発症リスクの軽減に関する研究．厚労科研報告書 2013.3
- 5) Brucato A, Frassi M, Franceschini F, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1832-1835.
- 6) Brito-Zeron P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, et al. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:301-312.
- 7) Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, et al. The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2778-2784.
- 8) Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation.* 2012;126:76-82.
- 9) Friedman DM, Kim MY, Copel JA, et al. Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study. *Am J Cardiol.* 2009;103:1102-1106.
- 10) Van den Berg NW, Slieker MG, van Beynum IM, et al. Fluorinated steroids do not improve outcome of isolated atrioventricular block. *Int J Cardiol.* 2016;225:167-171.

(2) 関節リウマチ (RA)、若年性特発性関節炎 (JIA))

既往妊娠・分娩歴ならびに治療薬を聴取する。疾患活動性の評価に DAS28、SDAI、CDAI が参考となる。また、上記に加えて JADAS などの総合的活動性指数 (composite measure) が参考となる。しかし妊娠では生理的に貧血となり、赤沈が亢進することに留意する必要がある。また他の膠原病の合併 (SS-A 抗体の有無など) がないかを検索する。

(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))

既往妊娠・分娩歴ならびに治療薬を聴取する。血中 Alb 値、赤沈、白血球数、CRP 値は疾患活動性の評価に用いるが、妊娠では生理的に低 Alb 血症、赤

沈亢進（貧血となるため）、白血球増加が見られる。12,000/μLまでの白血球増加は妊娠中では生理的にみられる。したがって、これらの検査所見よりも下痢や血便などの臨床症状を評価の主体とする必要がある。

上部消化管内視鏡検査、下部消化管内視鏡検査、S状結腸内視鏡検査は、前処置（下剤の使用や絶食など）を含めて妊娠中も比較的安全とされているが、強い適応がある場合のみ施行されるべきである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.

CQ6：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）合併妊娠は、高次医療機関での産科管理が推奨されるか？

推奨文：

・全身性エリテマトーデス(SLE)合併妊娠、グルココルチコイド（ステロイド）製剤や生物製剤を使用している関節リウマチ(RA)合併妊娠、若年性特発性関節炎(JIA)、活動期の炎症性腸疾患(IBD)合併妊娠は、高次医療機関での管理が推奨される。

ただし疾患活動性の低いRA 合併妊娠、IBD 合併妊娠では産婦人科と関連各科（内科、外科、整形外科、小児科）が密に連携が取れている場合はこの限りではない。（推奨度:C/同意度8）

(1)SLE と妊娠合併症との関連について

SLE 合併妊娠では、一般妊婦と比較して以下の合併症との関連性が指摘されているため高次医療機関での管理が推奨される。また SS-A 抗体陽性の場合、新生児ループスのリスクがあるため小児科の対応が必要となる場合があることに留意する。

・妊娠高血圧腎症

SLE 合併妊娠における妊娠高血圧腎症の頻度は 16～30%である¹⁾⁻⁴⁾。

・早産

SLE 合併妊娠における早産の頻度は 15～50%である⁵⁾⁻⁷⁾。

・流・死産

妊娠 10 週未満の流産の頻度が上昇するかどうかについては議論の余地がある。しかし妊娠 10 週以降の流・死産については上昇する可能性があり、特にループス腎炎や抗リン脂質抗体症候群を合併している場合は、そのリスクが上昇する。Smyth らの SLE 患者 1,842 人、2,751 妊娠の検討では、流産率は 16.0%であり、死産率は 3.6%、新生児死亡率は 2.5%であった⁸⁾。

・胎児発育不全

SLE 合併妊娠における胎児発育不全の頻度は 10～30%である。とくに高血圧やループス腎炎を合併している場合にそのリスクが上昇する⁹⁾⁻¹¹⁾。

< 参考文献 >

- 1) Kwok LW, Tam LS, Zhu T, et al. Predictors of maternal and fetal outcomes in pregnancies of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(8):829-36.
- 2) Yasmeen S, Wilkins EE, Field NT, et al. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med*. 2001;10(2):91-96.
- 3) Borella E, Lojaco A, Gatto M, et al. Predictors of maternal and fetal complications in SLE patients: a prospective study. *Immunol Res*. 2014;60(2-3):170-176.
- 4) Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(6):1897-1904.
- 5) Clowse ME, Magder LS, Witter F, et al. The Impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):514-521.
- 6) Gladman DD, Tandon A, Ibañez D, et al. The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *J Rheumatol*. 2010;37(4):754-758.
- 7) Yasmeen S, Wilkins EE, Field NT, et al. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med*. 2001;10(2):91-96.
- 8) Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(11):2060-2068.
- 9) Webster P, Wardle A, Bramham K, et al. Tacrolimus is an effective treatment for lupus nephritis in pregnancy. *Lupus*. 2014;23(11):1192-1196.
- 10) Gladman DD, Tandon A, Ibañez D, et al. The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *J Rheumatol*. 2010;37(4):754-758.
- 11) Wagner SJ, Craici I, Reed D, et al. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus*. 2009;18(4):342-347.

(2)RA、JIA と妊娠合併症との関連について

RAの疾患活動性がよくコントロールされ寛解期にある場合において、妊娠合併症のリスクは一般妊婦と比較して上昇しないため、一次施設での妊娠分娩管理でもよい。しかし第3三半期にグルココルチコイド（ステロイド）製剤を使用している妊婦や、生物学的製剤を使用しても疾患活動性がコントロールできないRA合併妊娠では、胎児発育不全や早産のリスクが上昇する¹⁾²⁾ため、高次医療機関での管理が推奨される。ただし、病態や疾患活動性を鑑みて産婦人科と内科あるいは整形外科が密に連携が取れている場合はこの限りではない。

<参考文献>

- 1) de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3196-3206.
- 2) Bowden AP, Barrett JH, Fallow W, et al. Women with inflammatory polyarthritis have babies of lower birth weight. *J Rheumatol.* 2001;28:355-359.

(3) IBD と妊娠合併症との関連について

非活動性の IBD は妊娠予後に影響しないという報告がある^{1),2)}ため、一次施設での妊娠分娩管理でもよい。一方 Cornish らのメタ解析³⁾によると、IBD 合併妊娠では、一般妊婦と比較して早産(OR 1.87;95% CI 1.52 - 2.31; $p<0.001$)、低出生体重児(OR 2.1;95% CI 1.38 - 3.19; $p<0.001$)、帝王切開率(OR 1.51;95% CI 1.26 - 1.79; $p<0.001$)、児の先天性疾患 (OR 3.88; 95% CI 1.41 - 10.67; $p=0.009$)のリスクが有意に上昇し、とくに活動期の IBD 合併妊娠でこれらのリスクがさらに上昇する。また Abhyankar らのメタ解析⁴⁾によると、活動期の IBD 合併妊娠と寛解期の IBD 合併妊娠において、妊娠合併症の頻度はそれぞれ 55%、36%であり、活動期の IBD 合併妊娠では、妊娠合併症の頻度が有意に高い(RR 2.0;95% CI: 1.5-3, $p<0.001$)。したがって活動期の IBD 合併妊娠では、高次医療機関での管理を推奨する。ただし、病態や疾患活動性を鑑みて産婦人科と内科が密に連携が取れている場合はこの限りではない。

<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) Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:724-734.
- 3) Cornish J, Tan E, Teare J, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut.* 2007;56(6):830-837.
- 4) Abhyankar A, Ham M, Moss AC. Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(5):460-466.

分娩管理と新生児のリスクについて

CQ7：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）患者の分娩方法は？

推奨文

・それぞれの疾患では通常の分娩管理で良い。(推奨度:C/同意度 8)

(1) 全身性エリテマトーデス（SLE）、(2) 関節リウマチ（RA）、若年性特発性関節炎（JIA）

SLE、RAともに通常分娩管理でよい。また帝王切開の適応は通常の妊娠と変わらない。ただしRAの活動期あるいは寛解期であっても関節破壊の進行が強く、分娩台での碎石位が困難である場合は、帝王切開も考慮する。成人移行関節型JIAはRAに準じる。

(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）)

寛解期のIBDに関しては通常分娩管理でよい。また帝王切開の適応も通常と変わらない。

ただし活動性の肛門周囲病変や直腸病変がある場合は、帝王切開を考慮する。回腸嚢または回腸直腸吻合術後の場合は帝王切開の相対的適応となる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.

QC8：生後の新生児のケアについて留意すべきことは何か？

推奨文

- ・抗 SS-A 抗体を有する SLE 合併妊娠・RA 合併妊娠では、新生児ループスに留意する。(推奨度:A/同意度 9)
- ・母体が妊娠中に生物学的製剤(抗体製剤)を使用している場合、その影響が生後数か月残存している可能性があり、児の生ワクチン(BCG、ロタウイルス)の接種において注意が必要である(CQ10を参照)。(推奨度:B/同意度 8)

(1)全身性エリテマトーデス(SLE)

SLE 合併妊娠では母親の自己抗体の中で IgG (抗 SS-A 抗体) が胎盤を介して、児に移行し、児に母体と同様の SLE 様症状を呈することがある(新生児ループス)。発症時期は、出生直後から生後 3 か月頃であり、母体由来の IgG が消失する生後半年程度で軽快する。症状として完全房室ブロックや、皮膚症状、汎血球減少がある¹⁾。完全房室ブロックは不可逆的な障害であるが、心症状以外の症状は一過性で、可逆的な障害であり生後 1 年までに自然に治癒する²⁾。

<参考文献>

- 1) Boh EE. Neonatal lupus erythematosus. Clin Dermatol. 2004;22:125-128.
- 2) 自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成及び新生児ループスの発症リスクの軽減に関する研究．厚労科研報告書 2013.3

(2)関節リウマチ(RA)、若年性特発性関節炎(JIA)(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))

母体 IgG 分画の自己抗体は存在しないため、児は母体と同様の症状は呈さないが、母体に投与する薬剤の影響は考慮する必要がある。ただし、RA 合併妊娠において抗 SS-A 抗体を有する場合は、SLE 合併妊娠の項目に記載の如く対応が必要である。母体が妊娠中に生物学的製剤(抗体製剤)を使用している場合、その影響が生後数か月残存している可能性があり、児の生ワクチン(BCG、ロタウイルス)の接種において注意が必要である(CQ10を参照)。

CQ9：妊娠中の薬剤で禁忌であるものと、安全性が示されているものは何か？

推奨文

- ・メトトレキサート (MTX)、ミコフェノール酸モフェチルはヒトにおける催奇形性があるため禁忌である。(推奨度:B/同意度 9)
- ・レフルノミド、ミゾリピンは動物実験で催奇形性が示されていることから禁忌である。(推奨度:C/同意度 8)
- ・サラソスルファピリジン、メルカプトプリン、ヒドロキシクロロキン、抗TNF 抗体製剤は、現時点で催奇形性が示されておらず、投与は許容される。(推奨度:B/同意度 8)
- ・シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリンは病状がコントロール困難であれば、投与は許容される。(推奨度:B/同意度 8)
- ・グルココルチコイド (ステロイド)に関しては胎盤移行性の低いプレドニゾンが推奨される。(推奨度:A /同意度 9)
- ・妊娠中の降圧剤に関してヒドララジン、-メチルドパ、ラベタロールは、安全性が示されているため投与可能である。(推奨度:B/同意度 8)
- ・アンジオテンシン 受容体拮抗薬 (ARB)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害剤)は、胎児・新生児死亡と関連があり禁忌である。(推奨度:B/同意度 8)

一般の出生児における先天性疾患の頻度は3-5%であり、その内訳は染色体疾患(25%)、単一遺伝子疾患(20%)、多因子遺伝(50%)、環境・催奇形因子(5%)などである¹⁾。したがって薬剤による催奇形性の頻度が、一般の先天疾患の頻度3-5%よりも上昇するかが問題となる。また予期せぬ妊娠の際には、妊娠と薬に関するカウンセリングを受けること、胎児精密超音波検査でのフォローが推奨される。メトトレキサート (MTX) の妊娠中の使用は、流産率の増加(流産率：妊娠初期曝露群 42.5%、非自己免疫疾患対照群 17.3%)、催奇形性(大奇形率：妊娠初期曝露群 6.6%、非自己免疫疾患対照群 2.9%)が指摘されており²⁾禁忌であるため、少なくとも一経周期より以前に、他の薬剤への変更が必要である。NSAID は、妊娠後期で胎児の動脈管早期閉鎖の可能性があり禁忌である。MTX、ミコフェノール酸モフェチルはヒトにおいて催奇形性が示されているため使用しない。またレフルノミド、ミゾリピンは動物実験で催奇形性が示されおり、ヒトでのデータが乏しいので使用しない。

一方、サラゾスルファピリジン、メルカプトプリン、ヒドロキシクロロキン、抗TNF 抗体製剤は、現時点では、催奇形性は示されておらず投与可能である。ただし抗TNF 抗体製剤であるインフリキシマブはRAに関しては保険上、MTXとの併用が必須となるため、妊娠後に他の抗TNF 抗体製剤に変更することが推奨される^{3),4)}。2016年に発表されたEULARのガイドライン (Points to consider for use of antirheumatic drugs in pregnancy) ではヒドロキシクロロキン、サラゾスルファピリジン、アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス、コルヒチンなどの治療薬は、現時点では安全性が示されており、寛解維持のため妊娠中も中止をせず、継続すべき薬剤に分類されている³⁾。ただし本邦における薬剤添付文書では禁忌となっているものもあるので添付文書改定まではインフォームドコンセント (IC) を必要とする。

グルココルチコイド (ステロイド) に関してプレドニゾロンは胎盤通過性が低いため、推奨される⁵⁾。グルココルチコイドは、プレドニゾロン換算で15mg/日までで管理されていることが望ましい。多くの研究でプレドニゾロンの催奇形性は示されていなかった⁵⁾が、口唇口蓋裂が僅かながら上昇する (odds ratio 3.35 [95% CI 1.97, 5.69]) という報告がある⁶⁾。このリスクの上昇をわかりやすく解説すると、通常口唇口蓋裂の発症頻度は、500人に1人であるが、妊娠初期にプレドニゾロンを使用した場合に、口唇口蓋裂の発症頻度が、500人に約3人に上昇する程度である。プレドニゾロンの高用量 (1mg/kg/day 以上) のグルココルチコイド 投与の場合は、糖尿病や高血圧、妊娠高血圧腎症、37週未満の前期破水のリスクを上昇させるという報告がある⁴⁾。また早産のリスクを上昇させるという報告もある⁷⁾⁻¹⁰⁾。

妊娠中の降圧剤に関してヒドララジン、 α -メチルドパ、ラベタロールは、安全性が示されているため投与可能である。アンジオテンシン 受容体拮抗薬 (ARB)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害剤) の胎児毒性はあきらかで、胎児の腎機能異常により無尿を認め、羊水過小の原因となり、その結果として手足の形成異常、頭蓋形成異常、肺低形成などを起こすことがある。また子宮内胎児発育不全や早産、胎児死亡、新生児の重症低血圧、新生児死亡なども認める。これらの一連の症状を ACE 阻害薬胎児病と称する¹¹⁾。ACE 阻害剤についての催奇形性は、2006年に Cooper ら¹²⁾が、ACE 阻害剤の妊娠初期暴露群で奇形発生リスクが上昇 (RR, 2.71; 95%CI 1.72-4.27) することを報告したが、その後 ACE 阻害剤の催奇形性を否定する報告¹³⁾⁻¹⁵⁾が相次いだ。また2017年に Bateman ら¹⁶⁾は、妊娠初期の ACE 阻害剤の暴露群 4,107例の検討で、その催奇性を否定する報告をした。したがって ACE 阻害薬の催奇形性について一定の見解が得られていないのが現状である。また ARB に関しては ACE 阻害薬よりさらに疫学研究データが少ない。いずれの薬剤においても中期・後期での胎児

毒性はあきらかなため妊娠が判明した場合には速やかに他の降圧剤に変更するべきである。

男性患者の内服薬剤と妊娠

MTX の添付文書には、精子形成には3 ヶ月を要するため、男性側は、MTX を投与中および投与終了後3 ヶ月は妊娠をさけるよう注意を与えると記載されている。しかし、MTX の男性側の使用による胎児への影響については、小規模ながら児への有害事象を上昇させないという報告がある¹⁷⁾¹⁸⁾。

また、レフルノミドの添付文書には、ラットにおける雄性生殖能試験において胎児に影響はみられなかったが、リスクを最小限にするために拳児を希望する男性には、本剤の投与の中止及び薬物除去を考慮することと記載されている。いずれにしても、症例数が少ないため、明確な指針をここでは示さないが、以上について拳児を考えるようになった際に十分に説明しておくことは意義があると考えられる。

以下に妊娠中の薬剤のリスクを示す。

薬 剤	適 応	妊娠中の安全性の評価ならびに対応	添付文書
プレドニゾン	RA、 SLE、 IBD	グルココルチコイド（ステロイド）のなかで、プレドニゾンは胎盤通過性が低いので推奨される。多くの研究でステロイド剤の催奇形性は示めされていないが、口唇口蓋裂を僅かながら上昇するという報告がある ⁶⁾ 。15mg/日までで管理するのが望ましい。	有益性投与
NSAIDs	RA、 SLE	胎児の動脈管収縮が起こるため妊娠後期は禁忌である。COX2 選択的阻害薬はエビデンスが少ないため妊娠初期・中期も避けるべきである。	有益性投与
メトトレキサート	RA	流産率の増加、催奇形性あり。服用時に万一妊娠した場合は患者と相談し、安易な人工妊娠中絶の選択は避け、個別の対応を要する。	禁忌
シクロスポリン	SLE、 IBD	一般的には使用しないがグルココルチコイド（ステロイド）単独ではコントロールが困難場合は妊娠中でも投与は許容される。	禁忌
タクロリムス	RA、 SLE、 IBD	一般的には使用しないが、グルココルチコイド（ステロイド）単独ではコントロールが困難場合は妊娠中でも投与は許容される。	禁忌
レフルノミド	RA	動物実験において催奇形性があるとされ、禁忌である。限られた報告例においては、大きなリスクは示されていないものの、安全性は確立していない。予期せぬ妊娠の場合には曝露を少なくするためにキレート剤を用いることが推奨される。	禁忌

薬 剤		適 応	妊娠中の安全性の評価ならびに対応	添付文書
アザチオプリン		RA、 SLE、 IBD	グルココルチコイド (ステロイド) 単独ではコントロールが困難 場合は妊娠中でも投与は許容される。2 mg / kg 以下が望ま しい。	禁忌
サラゾスルファピリジン		RA、 IBD	妊娠中の使用は安全とされている。	有益性投与
メルカプトプリン		IBD	アザチオプリンの活性代謝物であり、アザチオプリンに準じ る。	有益性投与
メサラジン		IBD	催奇形性の報告はない。胎児腎毒性を生じた報告が 1 例 あるが、メサラジンに起因するものかはっきりしない症例であ る。有益性が潜在的なリスクを上回ると考えられ、投与継続 可能。	有益性投与
ミコフェノール酸 モフェチル		SLE	流産率の増加、催奇形性があるとされ、禁忌である。	禁忌
ミゾリピン		RA、 SLE	動物実験で催奇形性が示されていて、ヒトでのデータに乏し いため禁忌である。	禁忌
ヒドロキシクロロキン		SLE	催奇形性ならびに胎児毒性は否定的であり使用可能であ る。むしろ妊娠中に使用することで再燃のリスクを下げるな ど、良い結果をもたらすと報告がある。	有益性投与
コルヒチン		IBD	催奇形性ならびに胎児毒性は否定的である。	禁忌 (家族性地 中海熱につ いては有益 性投与)
シクロフォスファミド		SLE	催奇形性があるとされ、妊娠初期は禁忌である。胎児毒性 があるため、妊娠中期以降も原則禁忌ではあるが、重症病 態によっては使用が考慮される。	有益性投与 (投与しない ことが望まし い)
TNF 阻害剤	インフリキシ マブ	RA、 IBD	催奇形性はないとする報告は多数あるが、インフリキシマブ は RA においては MTX 併用が必須となるため、他剤への 変更が推奨される。妊娠末期まで使用した場合、胎盤移行 による影響が考えられるため、出生した児に生ワクチンを接 種する際には注意を要する。なお、エタネルセプト、セルトリ ズマブ・ペゴルでは胎児への移行が少ないことが報告され ている。	有益性投与
	エタネルセ プト	RA		有益性投与
	アダリムマ ブ	RA、 IBD		有益性投与
	ゴリムマブ	RA、 IBD		有益性投与
	セルトリズマ ブ・ペゴル	RA		有益性投与
抗 IL-6 受容体 抗体	トシリズマブ	RA	限られた報告例 (180 例) ではあるものの、リスクは示されて いない ²⁰⁾ 。	有益性投与

薬 剤		適 応	妊娠中の安全性の評価ならびに対応	添付文書
抗 IL-12/23p40 モノクローナル抗体	ウステキヌマブ	CD	少数例(8例)においては、大きなリスクは示されていないものの、安全性は確立していない。	有益性投与
CTLA4-Ig	アバタセプト	RA	限られた報告例(86例)においては、大きなリスクは示されていない ²¹⁾ ものの、安全性は確立していない。	有益性投与
ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬	トファシチニブ	RA、IBD	動物実験で催奇形性が示されていて、ヒトでのデータに乏しいため禁忌である。	禁忌
	バリシチニブ	RA		禁忌
抗 BlyS 抗体	ベリムマブ	SLE	妊娠中の使用に関するデータはない。	有益性投与
ワルファリン		SLE	基本的に禁忌だが、ヘパリンでは抗凝固効果が調節困難な症例では投与が許容される。	禁忌
降圧薬	-メチルドパ	SLE	40年以上使用されているが、母児に重篤な副作用の報告がされていない。妊娠中の第一選択薬として用いられる。	有益性投与
	ヒドララジン	SLE	妊娠中の第一選択薬として用いられる。	有益性投与
	ラベタロール	SLE	欧米諸国ではよく用いられ、少なくとも安全性の面では大きな問題はないとされる。妊娠中の第一選択薬として用いられる。	有益性投与
	ニフェジピン	SLE	妊娠 20 週以降の使用は可能。長時間作用型製剤を基本とする。 ニフェジピン以外の Ca 拮抗薬は妊婦では禁忌とされているので、使用する際はインフォームド・コンセントを得る。	20 週以前は禁忌
	遮断薬	SLE	妊娠中の使用は可能であるが第一選択ではない。	有益性投与
	ARB、ACE 阻害剤	SLE	羊水過少症、胎児・新生児の死亡と関連するため禁忌である。妊娠前に薬剤の変更が可能であれば切り替える。腎保護作用から継続する際は妊娠判明後に他の降圧剤に変更する。	禁忌
ビスホスホネート	アレンドロン酸ナトリウム水和物	ステロイド骨粗鬆症	ヒトにおけるエビデンスは少ないため妊娠中の使用は避ける。動物実験では催奇形性は認められていないが、容量依存性に母体・胎児毒性が報告されている。経口摂取での生物活性は低く、血清中のクリアランスが早い(半減期 1 時間)、胎盤を通過する成分は少ないと推測される。	有益性投与

成人移行関節型 JIA の場合は RA の適応を参照

< 参考文献 >

- 1) Thompson & Thompson Genetics in Medicine (8th ed.)
- 2) Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N; Network of French Pharmacovigilance Centers, Shechtman S, Johnson D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Pistelli A, Clementi M, Winterfeld U, Eleftheriou G, Pupco A, Kao K, Malm H, Elefant E, Koren G, Vial T, Ornoy A, Meister R, Schaefer C. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014 ;66(5):1101-1110.
- 3) Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:795-810.
- 4) Porter ML, Lockwood SJ, Kimball AB. Update on biologic safety for patients with psoriasis during pregnancy. *Int J Womens Dermatol.* 2017;3:21-25.
- 5) G.G.Briggs, R.K.Freeman, C.V.Towers, et al. *Drugs in Pregnancy & Lactation*, 11th ed. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS. 2017
- 6) Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, Friesen MH, Jacobson S, Kasapinovic S, Chang D, Diav-Citrin O, Chitayat D, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology.* 2000;62(6):385-392.
- 7) 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.
- 8) Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1318-1323.
- 9) Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, et al. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:1411-1417.

- 10) Shiozaki A, Yoneda S, Nakabayashi M, et al. Multiple pregnancy, short cervix, part-time worker, steroid use, low educational level and male fetus are risk factors for preterm birth in Japan: a multicenter, prospective study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40:53-61.
- 11) Barr M Jr. Teratogen update: angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology.* 1994;50(6):399-409.
- 12) Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2443-2451.
- 13) Li DK, Yang C, Andrade S, Tavares V, Ferber JR. Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study. *BMJ.* 2011;343:d5931.
- 14) Moretti ME, Caprara D, Drehuta I, Yeung E, Cheung S, Federico L, Koren G. The Fetal Safety of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers. *Obstet Gynecol Int.* 2012;2012:658310.
- 15) Walfisch A, Al-maawali A, Moretti ME, Nickel C, Koren G. Teratogenicity of angiotensin converting enzyme inhibitors or receptor blockers. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31(6):465-472.
- 16) Bateman BT, Patorno E, Desai RJ, Seely EW, Mogun H, Dejene SZ, Fischer MA, Friedman AM, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and the Risk of Congenital Malformations. *Obstet Gynecol.* 2017;129(1):174-184.
- 17) Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(4):757-763.
- 18) Beghin D, Cournot MP, Vauzelle C, Elefant E. Paternal exposure to methotrexate and pregnancy outcomes. *J Rheumatol.* 2011;38(4):628-632.
- 19) Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, et al. Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46:238-245.

20) Kumar M, Ray L, Vemuri S, et al. Pregnancy outcomes following exposure to abatacept during pregnancy. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45:351-356.

CQ10：生物学的製剤使用時の注意点は？

推奨文

・抗 TNF 抗体製剤は、妊娠中の全期間において使用は可能である。ただし、妊娠末期まで使用した場合は胎盤移行による児への影響が考えられるため、出生後 6 ヶ月に達する前の BCG やロタウイルスワクチンなどの生ワクチンの接種を控えた方がよい。(推奨度:B/同意度 8)

現時点で抗 TNF 抗体製剤に関して、催奇形性は示されていない。抗 TNF 抗体製剤を妊娠末期まで投与されていた母体より出生した児に生後 3 か月目での BCG ワクチン接種を行ったところ、全身性の感染を呈して死亡したとの 1 例報告がある¹⁾。そのため妊娠 16-30 週以降の抗 TNF 製剤の投与を制限すべきとの意見もある²⁻⁴⁾が、実際には投与の継続が必要となることも多く、中断できないこともある。その場合には母親の治療を優先させ、妊娠 22 週を超えて抗 TNF 抗体製剤を使用している場合には、BCG (通常は 5 ヶ月～7 ヶ月に施行) やロタウイルスワクチン (通常は 2 ヶ月～4 ヶ月に施行) などの生ワクチンは、生後 6 か月に達する以前の (投与された抗体の消失までの期間) の接種を控えた方がよい。

European League Against Rheumatism (EULAR) はインフリキシマブ、アダリムマブ投与は児に対する感染防御力の低下のため、妊娠 20 週以降中止したほうが良いとしているが、expert の意見として、必要なら全期を通じて使用できると記載している³⁾。EULAR は胎盤通過性の少ないエタネルセプトに関しては妊娠 30～32 週までの投与を許容しているが、同じく胎盤通過性の少ないセルトリズマブペゴルの全妊娠期間を通じての投与についての安全性についてはさらなる症例数の増加が必要としている³⁾。最近 Mariette らは、妊娠 30 週以降でのセルトリズマブペゴルの使用について、その安全性を報告している⁵⁾。新生児の易感染性に対しては BCG 接種以外には新生児の感染リスクが特に高いとする報告もなく、その可能性は低いと考えられる。本研究班員の多数の意見として、RA 患者に関しては妊娠前よりなるべく胎盤通過性の少ないエタネルセプトやセルトリズマブペゴルでコントロールすることが望ましい。妊娠 20 週で抗 TNF 抗体製剤を中止して、症状が再燃して周産期予後の悪化を引き起こすことはデメリットが大きいため、薬剤の継続が必要な場合、抗 TNF 抗体製剤を許容するとした。ただし、産科医と内科医、整形外科で十分な相談をしたうえで、方針を決定することが望ましい。

胎盤移行した抗 TNF 抗体が新生児にどのような影響（易感染性など）を及ぼすかにはまだ十分な情報がない。サイトメガロウイルスなど胎児感染をおこす感染症への薬剤の影響も不明である。Fc 部分を有し、胎盤通過性のある抗体製剤の妊娠期間中の長期投与の胎児・新生児への影響については、今後、大規模な症例の蓄積による情報収集が望まれる。一方、妊娠後に胎盤通過性の少ない薬剤に変更することは RA では可能だが強く推奨するレベルではない。比較的新しい薬剤であるセルトリズマブペゴル、ゴリムマブについては妊娠期間を通じての使用経験の報告は十分ではない。

IBD で保険収載されている抗 TNF 抗体製剤はインフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブのみであるので、IBD の病状を評価しながら抗 TNF 製剤の投与の継続を判断する。2015 年に発表された The Second European Crohn's and Colitis Organization. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease では妊娠 24-26 週頃を目処に、インフリキシマブおよびアダリムマブの投与を中止することが提案されている⁶⁾。一方、2016 年に発表されたカナダからのコンセンサステートメントでは、通常、TNF 阻害薬は妊娠期間中、継続投与すべきとしながら、再燃リスクが低く、患者の希望などの強い中止理由がある一部の患者においては、妊娠 22-24 週を最終投与とすることを提案している⁷⁾。

<参考文献>

- 1) Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4:603-605.
- 2) Calligaro A, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Are biological drugs safe in pregnancy? *Reumatismo*. 2015;66:304-317.
- 3) Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:795-810.
- 4) Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1693-1697.
- 5) Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, van Tubergen A, Shaughnessy L, Simpson J, Teil M, Helmer E, Wang M, Chakravarty EF. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):228-233.

- 6) van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, Kolacek S, Juillerat P, Mulders AG, Pedersen N, Selinger C, Sebastian S, Sturm A, Zelinkova Z, Magro F; European Crohn's and Colitis Organization. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(2):107-124.
- 7) Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, Leontiadis GI, Tse F, Mahadevan U, van der Woude CJ ; IBD in Pregnancy Consensus Group; Canadian Association of Gastroenterology. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology*. 2016;150(3):734-757.

CQ11：薬剤使用中の授乳について

推奨文：

- ・メトトレキセート、レフルノミドに関して授乳は許容できない。
(推奨度:B/同意度8)
- ・アンジオテンシン 受容体拮抗薬 (ARB)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害剤)に関して、授乳は許容できる。(推奨度:B/同意度8)
- ・抗 TNF 抗体製剤は授乳に関しては、乳汁中への移行が少なく、消化管からの吸収も悪いため、授乳は許容できる。(推奨度:B/同意度8)

乳中の薬剤の移行性と安全性に関しては未だ十分な情報はないが、多くは児への悪影響は少ない。メトトレキセート、レフルノミドに関して授乳は許容できない。また ARB や ACE 阻害剤は母乳中への移行が少ないと考えられ、授乳は許容できる。TNF 抗体製剤の授乳に関するデータは現時点では少ないが、母乳中への移行はほとんどなく、また新生児の消化管からの吸収も悪い。したがって新生児血中に薬剤が移行する量は極めて微量であるため、本研究班では授乳可能とした。ただし関節リウマチに対してインフリキシマブの投与は、メトトレキサートとの併用が必要であるため授乳中は使用しにくい。サラゾスルファピリジンは高用量 (2g/日以上) で乳児に下痢を起こすことがあり、注意が必要である。

* 授乳リスク：Medications and Mothers' Milk, 2017 版 (Thomas W. Hale)
Dr. Hale's Lactation Risk Category

L1：安全

L2：比較的安全

L3：中等度安全

L4：有害の可能性

L5：禁忌

：記載なし

*RID (Relative Infant Dose, 相対的乳児薬剤摂取量)：母体投与量の何%が乳児に移行したかを示す。10%以下であれば授乳は可能と考えられる。

薬 剤	適応	MMM 2017 版 授乳 リスク	RID(%) (Relative Infant Dose)	授乳について	
プレドニゾン	RA、 SLE、 IBD	L2	1.8-5.3	パルス治療中以外は授乳可能である。	
NSAID s	RA、 SLE			授乳可能である。	
メトトレキサート	RA	L4	0.13-0.95	授乳は不可	
シクロスポリン	RA、 SLE、 IBD	L3	0.05-3	移行する薬物量は非常に少ないと考えられ、授乳は可能。	
タクロリムス	RA、 SLE、 IBD	L3	0.1-0.53	移行する薬物量は非常に少ないと考えられ、授乳は可能。	
レフルノミド	RA	L5	-	授乳は不可	
アザチオプリン	RA、 SLE、 IBD	L3	0.07-0.3	授乳は可能。児の血球減少や肝障害に注意する。	
サラゾスルファピリジン	RA IBD	L3	0.26-2.73	児に血性下痢の報告があるが頻度は高くないため注意しながらの授乳は可能。	
メルカプトプリン	IBD			IBD に使用する程度の投与量であれば、授乳は許容できるとする報告がある。	
メサラジン	IBD	L3	0.12-8.76	メサラジンの代謝産物が乳汁中に移行する。児に下痢を生じたという報告があるが、頻度は高くないため、児の状態に注意しながらの授乳は可能。	
TNF 阻害剤	インフリキシマブ	RA、 IBD	L3	0.32-3.01	授乳に関しては現時点ではまだデータが少ないために L3 とされているものが多いが、これらの薬剤は母乳中へ移行しにくい。セルトリズマブペゴルも母乳への移行が少なく、ポリエチレングリコールも検出されない。消化管からの吸収も悪く、新生児に抗体が移行する量は極めて微量であり授乳は許容される。
	エタネルセプト	RA	L2	0.07-0.2	
	アダリムマブ	RA、 IBD	L3	0.12	
	ゴリムマブ	RA IBD	-	-	
	セルトリズマブペゴル	RA	L3	0.04-0.30	

薬 剤		適応	MMM 2017 版 授乳 リスク	RID(%) (Relative Infant Dose)	授乳について
抗 IL-6 受 容体抗体	トシリズマブ	RA	L3	-	授乳に関してはデータがない。
抗 IL- 12/23p40 モノクロー ナル抗体	ウステキヌマ ブ	CD	-	-	授乳に関してはデータがない。
CTLA4-Ig	アバタセプト	RA	L3	-	授乳に関してはデータがない。
ヤヌスキ ナーゼ (JAK) 阻 害薬	トファシチニ ブ	RA、 IBD	-	-	授乳に関してはデータがない
	バリシチニ ブ	RA			
抗 BlyS 抗 体	ベリムマブ	SLE	-	-	授乳に関してはデータがない
ワルファリン		SLE	L2	-	授乳は許容できる。
降圧薬	ACE-I エナプリル カプトプリル	SLE	L2 L2	0.07-0.2 0.02	乳汁中への移行は少なく、授乳は許容 できる。
	ARB カンデサルタ ン ロサルタン	SLE	L3 L3	- -	疫学情報はないが、蛋白結合率が高く 乳汁中へ移行しにくいと予想され、授 乳は許容できる。
	遮断薬 プロプラノ ロール 遮断薬 ラベタロール	SLE	L2 L2	0.3-0.5 0.2-0.6	プロプラノロール塩酸塩は授乳につい て安全性が示されている。
	Ca 拮抗薬 アムロジピン ニフェジピン	SLE	L3 L2	1.72-3.15 2.3-3.4	アムロジピン、ニフェジピンとも、乳 汁中への移行性が低く、授乳は許容で きる。
ビスホ スホネ ート	アレンドロン酸 ナトリウム水 和物	ステ ロイ ド骨 粗鬆 症	L3	-	経口での吸収性が低く、児への影響は 起こらないと考えられることから、授 乳は許容できる。

成人移行関節型 JIA の場合は RA の適応を参照

< 参考文献 >

- 1) Thomas W. Hale, H.E. Rowe et al. Medications and Mothers' Milk, 2017. SPRINGER PUBLISHING COMPANY. 2017.
- 2) Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:795-810.
- 3) Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:1693-1697.
- 4) G.G. Briggs, R.K. Freeman, C.V. Towers, et al. *Drugs in Pregnancy & Lactation*, 11th ed. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS. 2017.
- 5) Clowse ME, Forger F, Hwang C, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1890-1896.

妊娠前チェックリスト(医療者用)		はい	いいえ
1	現在、寛解状態である。		
2	現在、以下の薬剤を使用していない。		
	レフルノミド(アラバ)		
	トファシチニブ(ゼルヤンツ)		
	ミソリピン(プレディニン)		
	シクロフォスファミド(エンドキサン)		
	ミコフェノール酸モフェチル(セルセプト)		
	アンジオテンシン 受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (アパプロ、オルメテック、プロプレス、ミカルディス、ディオバン、 ニューロタン、タナトリル、レニベース、カプトプリル、ブレラン、チバセ ン、ロンゲスなど)		
COX2選択的阻害薬(セレコックス)			
ワルファリン			
3	過去1か月間に、以下の薬剤を使用していない。 メトトレキサート(メソトレキサート、リウマトレックス)		
4-1	全身性エリテマトーデス(SLE)の場合(チェックリストはあくまで参考であり、個々の症例に応じ、ケースバイケースで対応が必要である。) <u>ループス腎炎がある場合はループス腎炎用チェックリストへ。</u>		
	重症の肺高血圧(肺動脈収縮圧>50mmHgまたは有症状)がない。		
	NYHA分類 ~ 度の心不全がない。		
	抗SS-A抗体の有無が確認されている。		
4-2	抗リン脂質抗体(ループスアンチコアグラント、抗CL 2GP1抗体、抗CLlgG/IgM)の有無が確認されている。		
	関節リウマチ(RA)、若年性特発性関節炎(JIA)の場合 心、腎、肺に重大合併症がない。		
		すべて「はい」の場合、 妊娠を容認できる。	
			「いいえ」にチェックがあるとき
			「いいえ」の項目への対策を 講じ、「はい」になったら妊娠 を容認できる。 または
			「いいえ」の項目を「はい」に するのが困難である場合 は、主治医および産婦人科 医から妊娠時のリスクを十 分に説明し本人と相談す る。