

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

平成 28 年度 総括研究報告書

研究代表者 齋藤 滋

平成 29（2017）年 5 月

目次

. 総括研究報告書

「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」

齋藤 滋 ----- 1

(資料)SLE・RA・IBD 合併妊娠 治療指針（案） ----- 15

. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 36

平成 28 年度 総括研究報告書
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

研究代表者 齋藤 滋 富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科 教授

研究要旨

本年度 2 回の班研究会を実施し、さらに 50 回以上のメール通信により SLE、関節リウマチ(RA)や炎症性腸疾患(IBD)罹患患者女性の妊娠・出産を考えた治療指針を作成した。

また、妊娠を推奨する基準を決め、チェックリストを作成し、患者が積極的に妊娠を考えることが出来るシステムを作った。同時に妊娠中、授乳中の薬剤の安全性についても取りまとめた。リウマチ患者 1,279 例の妊娠・出産につきデータベースを用いて検討したところ、同年代の女性に比し妊娠が 42.2%に留まることが判った。さらに全国の周産期センターにアンケート調査を行ない、合併症妊娠例、妊娠予後、新生児予後につき、現在検討中である。

【研究分担者】

森信 暁雄、神戸大学大学院医学研究科 内科学
講座 腎臓・免疫内科学 教授

村川 洋子、島根大学医学部内科学講座内科学第
三 准教授

松井 聖、兵庫医科大学内科学リウマチ・膠原病科
教授

渡辺 守、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研
究科消化器病態学分野 教授

鈴木 康夫、東邦大学医療センター佐倉病院内科
学講座消化器内科学分野 教授

牧野真太郎、順天堂大学医学部附属順天堂医院
産科婦人科 准教授

藤田 太輔、大阪医科大学産婦人科学 講師

川口 晴菜、大阪府立病院機構大阪母子医療セン
ター産科 診療主任

武井 修治、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
小児科 客員研究員

宮前多佳子、東京女子医科大学附属膠原病リウマ
チ痛風センター 講師

高橋 尚人、東京大学医学部附属病院総合周産期
母子医療センター 准教授

村島 温子、国立研究開発法人国立成育医療研究
センター周産期・母性診療センター 主任副産
期・母性診療センター長

渥美 達也、北海道大学大学院医学研究院免疫・
代謝内科学教室 教授

奥 健志、北海道大学病院内科 II 助教

中島 研、国立成育医療研究センター 薬剤部 医
薬品情報管理室長・医薬品情報管理主任

関根 道和、富山大学大学院医学薬学研究部疫
学・健康政策学 教授

A.研究目的

自己免疫疾患は女性に多く、20～30 歳代の生殖
年齢にある女性の推定患者数は RA で 22 万人、潰
瘍性大腸炎で 2.4 万人、クローン病で 0.5 万人存在
し、これらの女性が生物製剤の出現により妊娠・出
産を考えるように変化してきた。しかし、40 歳未満で
発症した RA 患者では出産経験が 17.5%に留まると
いう報告(第 57 回リウマチ学会 杉山隆夫)もあり、
多くの闘病中の女性患者は妊娠・出産できていない
現状がある。また治療薬であるメトトレキサート
(MTX)やミゾリピン、レフルノミド、D-ペニシラミンに
は催奇形性があり妊娠中は禁忌である。生物製剤
であるインフリキシマブは MTX 併用が RA では必須
であること、エタネルセプト、セルトリスマブでは胎盤
通過性が少なく胎児への安全性は高いが、IBD へ
の適応がないこと、インフリキシマブ、アダリムマブ、
ゴリムマブでは胎盤通過性があり、出産後の児の
感染防御力の低下が危惧される。TNF 阻害薬の胎

児毒性については脊椎、肛門、心臓、食道、腎の奇形を伴う VACTERL 形態異常が増加するという報告 (Carter et al. J Rheumatol 2009) とそれを否定する報告 (Østensen Nat Rev Rheumatol 2009) があり、日本でも再調査する必要がある。

また、非ステロイド系鎮痛消炎剤 (NSAIDs) の使用は妊娠 32 週以降は禁忌となるなど治療が複雑であり、対応に苦慮しているのが現状である。

そこで本研究班では膠原病内科、産婦人科、小児科、薬剤師のエキスパートが協議して、妊娠前からの管理、妊娠中ならびに出産後の管理指針を策定し、これらの指針を各学会の意見聴取した後に取りまとめ、PDF 化して医療関係者ならびに患者に公開することを目的とする。また、全国の医療機関ならびに患者の会に RA や IBD に罹患妊婦の実数ならびに産科合併症の有無や胎児・新生児異常についてのアンケート調査を行ない、治療の現状を把握し、また安全性につき調査する。

B. 研究方法

膠原病内科、産婦人科、小児科、薬剤部 17 名が協議し、2 回の班会議のあとメールにて修正し 10 の Clinical Question につき医師用、患者用の管理指針を作成した。

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) をもとに生殖可能年齢 (15-45 歳) 1,279 人の女性の出産状況を調査し、日本における同年代の女性の出産と比較した。全国の周産期センターに SLE、RA、IBD 合併妊娠の実態調査を行ない、合併症妊娠の母体予後、新生児予後、妊娠中の投薬状況につき調査した。

(倫理面への配慮)

アンケート調査では患者の氏名、ID は消去して上方を収集した。研究計画は富山大学倫理委員会にて承認済 (臨 28-124) である。

C. 研究結果

1. SLE、RA、IBD 合併妊娠管理指針の作成

10 の Clinical Question につき班員で作成した。現時点での CQ を記載する。

CQ1: 全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ (RA)、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？

CQ2: 全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ (RA)、炎症性腸疾患 (IBD) 患者の妊娠

許可基準はあるか？

CQ3: 全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ (RA)、炎症性腸疾患 (IBD) と不妊症、不育症との関連性はあるか？ その場合の対策はあるか？

CQ4: 全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ (RA)、炎症性腸疾患 (IBD) は妊娠中に寛解、増悪するか？

CQ5: 妊娠を管理する上で、病態を管理するために行った方が良い検査、聴取すべき患者情報は何か？

CQ6: 妊娠中の合併症が増える可能性があるため高次医療機関での産科管理が推奨されるか？

CQ7: 全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ (RA)、炎症性腸疾患 (IBD) 患者の分娩時の留意点は何か？

CQ8: 生後の新生児のケアについて留意すべきことは何か？

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？

CQ9': 生物学的製剤使用時の注意点は？

CQ10: 薬剤使用中の授乳は可能か？

なお、現在修正中であるため、詳細は割愛する。

2. 関節リウマチ患者を対象とした多施設データベースによる妊娠・出産状況の把握

RA 罹患患者からの出生は一般女性に対して 42.2% (95%CI: 24.1-60.2%) と低値であり、半数以上の女性が妊娠をためらっていることが判った。

3. 自己チェックリストによる妊娠可能かを知るシステムの構築

医師用、患者用のチェックリストを作成し、患者側から積極的に妊娠を考えることができるシステムを構築した。

4. 周産期センターへのアンケート調査

248 施設にアンケート調査を依頼し、現在 31 施設から回答を得ている。再度、調査に対しての協力を依頼しているところである。

D. 考察

RA については罹患女性の半数以上が妊娠をためらっている現状が判った。SLE や IBD でも同様であることが推定される。

そこで、研究班では妊娠前チェックリストを作成し、

妊娠を推奨できる状況にあるかを患者自らができるようにした。このようにすれば妊娠に対して前向きに取り組めると考えられる。

妊娠中や出産後の留意点や、薬剤について研究班で取りまとめ、禁忌の薬剤と使用可能な薬剤に大別して、臨床的に参考となる表を作成した。これにより多くの臨床現場で適切な妊娠、出産後の薬物加療が行なわれると考えられる。今後、関連諸学会の承認を得た上で広報していきたい。

E. 結論

他分野のエキスパートが集まることにより、SLE、IBD、RA 罹患患者の妊娠・出産を考えた治療指針案が策定された。従来と大きく変化した点は、十分な根拠がなく妊娠中や授乳中の投与が禁忌となっていた薬剤を、専門家の意見と海外からの文献を基に、再検討して、現時点での基準を定めた点である。また、RA 罹患患者の妊娠出産が、同年代の女性と比べて低率である事も判明した。そのため妊娠推奨できるかを判断できることが出来、妊娠・出産に前向きになれるようになったと考えられる。今後、関係諸学会と協議の上、最終的に小冊子にまとめ、またホームページに PDF 化した情報を掲載する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saito S, Nakabayashi Y, Nakashima A, Shima T, Yoshino O. A new era in reproductive medicine: consequences of third-party oocyte donation for maternal and fetal health. *Semin Immunol.* 38:687-697, 2016.
- 2) Yoneda S, Shiozaki A, Yoneda N, Ito M, Shima T, Fukuda K, Ueno T, Niimi H, Kitajima I, Kigawa M, Saito S. Antibiotic therapy increases the risk of preterm birth in preterm labor without intra-amniotic microbes, but may prolong the gestation period in preterm labor with microbes, evaluated by rapid and high sensitive PCR system. *Am J Reprod Immunol.* 75(4):440-450, 2016.
- 3) Yoneda N, Yoneda S, Niimi H, Ueno T, Hayashi S, Ito M, Shiozaki A, Urushiyama D, Hata K, Suda W, Hattori M, Kigawa M, Kitajima I, Saito S. Polymicrobial Amniotic Fluid Infection with Mycoplasma/Ureaplasma and Other Bacteria Induces Severe Intra-Amniotic Inflammation Associated with Poor Perinatal Prognosis in Preterm Labor. *Am J Reprod Immunol.* 75: 112-125. 2016.
- 4) Saito S, Shima T, Nakashima A, Inada K, Yoshino O. Role of paternal antigen-specific Treg cells in successful implantation. *Am J Reprod Immunol.* 75:310-316, 2016.
- 5) Nakabayashi Y, Nakashima A, Yoshino O, Shima T, Shiozaki A, Adachi T, Nakabayashi M, Okai T, Kushima M, Saito S. Impairment of the accumulation of decidual T cells, NK cells, and monocytes, and the poor vascular remodeling of spiral arteries, were observed in oocyte donation cases, regardless of the presence or absence of preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 114: 65-74, 2016.
- 6) 稲田貢三子, 島友子, 中島彰俊, 齋藤 滋. 018 妊娠とサイトカイン. *周産期医学.* 2016;46:56-59.
- 7) 齋藤 滋. 制御性 T (Treg) 細胞と妊娠維持. *炎症と免疫.* 2016;24:61-66.
- 8) 稲田貢三子, 齋藤 滋. I. ハイリスク妊娠の抽出 不育症. *産婦人科の実際.* 2016;65:1121-1129.
- 9) 塩崎有宏, 齋藤 滋. 腸内細菌と妊娠・出産. *診断と治療.* 2016;104:175-180.
- 10) Akashi K, Saegusa J, Nakamachi Y, Nakazawa T, Kumagai S, Morinobu A. Hepatitis B Virus Reactivation Following Salazosulfapyridine Monotherapy in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med.* 2016;55(10):1371-1373.
- 11) Akashi K, Saegusa J, Sendo S, Nishimura K, Okano T, Yagi K, Yanagisawa M, Emoto N, Morinobu A. Knockout of endothelin type B receptor signaling attenuates bleomycin-induced skin sclerosis in mice. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):113.
- 12) Yamamoto T, Tanaka H, Kurimoto C, Imanishi T, Hayashi N, Saegusa J, Morinobu A, Hirata KI, Kawano S. Very early stage left ventricular endocardial dysfunction of patients with hypereosinophilic syndrome. *Int J Cardiovasc*

- Imaging. 2016;32(9):1357-1361.
- 13) Morinobu A, Tanaka S, Nishimura K, Takahashi S, Kageyama G, Miura Y, Kurosaka M, Saegusa J, Kumagai S. Expression and Functions of Immediate Early Response Gene X-1(IEX-1) in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts. PLoS One. 2016;11(10):e0164350.
 - 14) Masuda Y, Fujiwara S, Kunisada M, Yamada H, Morinobu A, Nishigori C. Two cases of cytomegalovirus-related cutaneous ulcers indicating an ominous clinical prognosis. Eur J Dermatol. 2016;26(5):499-501.
 - 15) Kageyama G, Okano T, Yamamoto Y, Nishimura K, Sugiyama D, Saegusa J, Tsuji G, Kumagai S, Morinobu A. Very high frequency of fragility fractures associated with high-dose glucocorticoids in postmenopausal women: A retrospective study. Bone Rep. 2016;6:3-8.
 - 16) Okano T, Saegusa J, Nishimura K, Takahashi S, Senda S, Ueda Y, Morinobu A. 3-bromophruvate ameliorate autoimmune arthritis by modulating Th17/Treg cell differentiation and suppressing dendritic cell activation. Sci Rep. 2017;7:42412.
 - 17) 森信 暁雄.【自己免疫疾患-Preclinical State から発症・早期診断まで】病因にせまる 自己免疫疾患のエピジェネティクス(解説/特集). 医学のあゆみ.2016;258(10): 915-918.
 - 18) 三枝 淳, 蔭山 豪一, 森信 暁雄. 「IgG4 関連疾患の最新情報」に寄せるメタボロームに着目した膠原病の新規治療法および診断法の開発 (解説). アレルギーの臨床 .2016;36(13): 1292-1297.
 - 19) Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, Amano K, Miyata M, Murakawa Y, Yasuoka H, Hirata S, Nagasawa H, Tanaka E, Miyasaka N, Yamanaka H, Yamamoto K, Takeuchi T. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). Ann Rheum Dis. 2016;75(11):1917-1923.
 - 20) 村川洋子. 特集: 関節リウマチ update . 特論 妊娠, 授乳とリウマチ治療. 日本臨床.2016;74(6):1035-1041.
 - 21) 森山繭子, 村川洋子. 妊婦に対する注意点と使用法. リウマチ科.2016;56(1):15-19.
 - 22) 村川洋子. 抗リン脂質抗体症候群 antiphospholipid syndrome (APS). 山口 徹 (監修). 今日の治療指針 2016 年版. 医学書院. 東京. 2016. P.888-889.
 - 23) Matsui K, Maruoka M, Yoshikawa T, Hashimoto N, Nogami M, Sekiguchi M, Azuma N, Kitano M, Tsunoda S and Sano H. Assessment of 2012 EULAR/ACR New Classification Criteria for Polymyalgia Rheumatica in Japanese Patients Diagnosed using Bird's Criteria. Int. J. Rheum. Disease, in press.
 - 24) Sekiguchi M, Fujii T, Matsui K, Murakami K, Morita S, Ohmura K, Kawahito Y, Nishimoto N, Mimori T, Sano H and ABROAD Study Investigators. Differences in Predictive Factors for Sustained Clinical Remission with Abatacept Between Younger and Elderly Patients with Biologic-naive Rheumatoid Arthritis: Results from the ABROAD Study. J. Rheumatol.2016;43(11):1974-1983.
 - 25) 松井 聖, 野上みか, 橋本尚明, 西岡亜紀, 関口昌弘, 東 直人, 北野将康, 岩崎 剛, 佐野 統. 当科におけるリウマチ性多発筋痛症の臨床的特徴と治療の検討. 臨床リウマチ.2016; 28:135-142.
 - 26) Arai T, Takeuchi K, Miyamura M, Ishikawa R, Yamada A, Katsumata M, Igarashi Y, Suzuki Y. Level of Fecal Calprotectin Correlates With Severity of Small Bowel Crohn's Disease, Measured by Balloon-assisted Enteroscopy and Computed Tomography Enterography. Clin Gastroenterol Hepatol.2017;15(1):56-62.
 - 27) Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, Watanabe K, Hanai H, Nakase H, Kunisaki R, Matsuda K, Iwakiri R, Hida N, Tanaka S, Takeuchi Y, Ohtsuka K, Murakami K, Kobayashi K, Iwao Y, Nagahori M, Iizuka B, Hata K, Igarashi M, Hirata I, Kudo SE, Matsumoto T, Ueno F, Watanabe G, Ikegami M, Ito Y, Oba K, Inoue E, Tomotsugu N, Takebayashi T, Sugihara K, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T. Comparison of Targeted vs Random Biopsies for Surveillance of Ulcerative

- Colitis-Associated Colorectal Cancer. Gastroenterology. 2016;151(6):1122-1130.
- 28) Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, Ishida T, Kato S, Nakagawa T, Esaki M, Nagahori M, Matsui T, Naito Y, Kanai T, Suzuki Y, Nojima M, Watanabe M, Hibi T; DIAMOND study group. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. J Crohns Colitis. 2016;10(11):1259-1266.
- 29) Komoto S, Motoya S, Nishiwaki Y, Matsui T, Kunisaki R, Matsuoka K, Yoshimura N, Kagaya T, Naganuma M, Hida N, Watanabe M, Hibi T, Suzuki Y, Miura S, Hokari R; Japanese study group for pregnant women with IBD. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor and/or thiopurine therapy: a multicenter study from Japan. INTESTINAL RESEARCH.2016;14(2):139-145.
- 30) Suzuki Y, Iida M, Ito H, Tachikawa N, Hibi T. Investigation of a High-Dose pH-Dependent-Release Mesalazine on the Induction of Remission in Active Crohn's Disease. Drugs R D.2016;16(1):35-43.
- 31) Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H, Sato N, Ozaki K, Watanabe M, Hibi T. First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis-results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis. J Gastroenterol.2016;51(3):241-251.
- 32) Suzuki Y, Iida M, Ito H, Tachikawa N, Hibi T. Investigation of a High-Dose pH-Dependent-Release Mesalazine on the Induction of Remission in Active Crohn's Disease. Cross Mark.2016;16(1):35-43.
- 33) Suzuki Y, Iida M, Ito H, Saida I, Hibi T. Efficacy and safety of two pH-dependent-release mesalamine doses in moderately active ulcerative colitis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. INTESTINAL RESEARCH. 2016;14(1):50-59.
- 34) 竹内 健、鈴木康夫. 貧血病 最新の診断・治療動向 .造血因子欠乏による貧血,消化器疾患における鉄欠乏性貧血診療の考え方.日本臨床.2017;75(1):106-109.
- 35) 鈴木康夫. 特集:演奏性腸疾患(IBD)の内科的治療、最新の話から【クローン病の治療における 5-ASA 製剤の役割と今後】. 消化器の臨床.2016;19(6):433-438.
- 36) 鈴木康夫. 特集:診断に迷う IBD の非典型例【IBD の典型像 - 臨床所見 -】. INTESTINE.2016;20(6):515-522.
- 37) 鈴木康夫. 特集:免疫疾患の trends&topics 2017【腸管型BD:抗TNF-抗体でどこまで治るか?】. Mebio.2016;33(10):25-32.
- 38) 竹内 健、石川ルミ子、宮村美幸、山田哲弘、鈴木康夫. 特集:非腫瘍性消化管疾患の画像診断 beyond barium study and endoscopy【炎症性腸疾患の CT colonography(CTC)】. 画像診断.2016;36(10):1019-1027.
- 39) 竹内 健、鈴木康夫. 特集:潰瘍性大腸炎 - 明日から使える内科治療のコツと最新情報(各論) .モニタリング(2) CT colonography. INTESTINE.2016;20(4):392-397.
- 40) 樋口哲也、鈴木康夫. 炎症性腸疾患、Behcet 病の皮膚病変. 胃と腸.2016;51(8):1009-1018.
- 41) 竹内 健、宮村美幸、新井典岳、石川ルミ子、山田哲弘、岩佐亮太、佐々木大樹、勝俣雅夫、鈴木康夫. 大腸三次元 CT 炎症性腸疾患を中心に. 胃と腸.2016;51(7):891898.
- 42) 鈴木康夫. 質疑応答 Pro Pro プロからプロへ,内科・消化器【炎症性腸疾患の患者が妊娠した際の治療薬使用:回答】. 週間日本医事新報.2016;4807:56-57.
- 43) 竹内 健、鈴木康夫. 講座 IBD 治療のピットフォール第 10 回【クローン病の直腸狭窄病変手術のタイミングは?】.IBD Research. 2016;10(2):53-58.
- 44) 鈴木康夫.炎症性腸疾患に対する血球成分除去療法の日本での位置づけ ステロイド・免疫抑制剤・生物学的製剤との関係について .日本アフェレンス学会雑誌.2016;32(2):82-87.
- 45) 鈴木康夫. 徹底解説!抗 TNF-抗体に関するギモンを解決!【抗 TNF-抗体の効果減弱・二次無効に対する治療戦略】.薬局 別冊. 2016;67(6):57-63.
- 46) 竹内 健、鈴木康夫. 実地医科が実践すべき診療のプロセス【クローン病小腸診断の現状と

- 今後の展望】.Medical Practice.2016;33(5):745-748.
- 47) 竹内 健、鈴木康夫.特集:クローン病治療の最前線【便中カルプロテクチンによる治療効果モニタリング】.INTESTINE.2016;20(2):191-195.
- 48) 鈴木康夫.消化器疾患 Inflammatory Bowel Disease(Ulcerative Colitis/Crohn's Disease)【炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎・クローン病)】.今日の診療のためにガイドライン外来診療 2016.2016;16 版:417-420.
- 49) 鈴木康夫.高齢者の IBD 治療.CLINICIAN.2016;63(646):155-161.
- 50) 鈴木康夫.特集:『早期大腸癌』からの 20 年、『INTESTINE』からの今後 20 年(炎症分野)【クローン病診療の将来像】.INTESTINE.2016;20(1):86-90.
- 51) 鈴木康夫.第3章 IBD の診断 1 潰瘍性大腸炎とクローン病の診断(総論). 日比紀文、久松理一編. IBD を日常診療で診る. 羊土社. 東京. 41-50. 2017.
- 52) 武井修治.慢性疾患患児の一生を診る:若年性特発性関節炎(少関節炎・多関節炎).小児内科.2016;48(10):1662-1665.
- 53) 武井修治.小児期発症リウマチ性疾患の成人期移行.九州リウマチ.2017;37(1):6-10.
- 54) Tsuboi H, Sumida T, Noma H, Yamagishi K, Anami A, Fukushima K, Horigome H, Maeno Y, Kishimoto M, Takasaki Y, Nakayama M, Waguri M, Sago H, Murashima A. Maternal predictive factors for fetal congenital heart block in pregnant mothers positive for anti-SS-A antibodies. Mod Rheumatol. 2016;26(4):569-575.
- 55) 鈴木孝典, 林 泰佑, 小野 博, 前野泰樹, 堀米仁志, 村島温子. 母体抗 SS-A 抗体陽性の先天性完全房室ブロックの胎児における子宮内胎児死亡の危険因子. Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. 2016;32:19-25.
- 56) 橋本就子, 村島温子.妊娠希望患者における治療選択.内科.2016;117(5):1203-1208.
- 57) Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Togo O, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. Clinical benefit of 1-year certolizumab pegol (CZP) add-on therapy to methotrexate treatment in patients with early rheumatoid arthritis was observed following CZP discontinuation: 2-year results of the C-OPERA study, a phase III randomised trial. Ann Rheum Dis. in press.
- 58) Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. Ann Rheum Dis.2016; 75(1):75-83.
- 59) Atsumi T, Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K, Watanabe A, Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, Amano K, Miyata M, Murakawa Y, Yasuoka H, Hirata S, Nagasawa H, Tanaka E, Miyasaka N, Yamanaka H, Yamamoto K, Takeuchi T. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). Ann Rheum Dis.2016; 75(11):1917-1923.
- 60) Ishiguro N, Atsumi T, Harigai M, Mimori T, Nishimoto N, Sumida T, Takeuchi T, Tanaka Y, Nakasone A, Takagi N, Yamanaka H. Effectiveness and safety of tocilizumab in achieving clinical and functional remission, and sustaining efficacy in biologics-naive patients with rheumatoid arthritis: The FIRST Bio study. Mod Rheumatol. in press.
- 61) Sakashita T, Kamishima T, Kobayashi Y, Sugimori H, Tang M, Sutherland K, Noguchi A, Kono M, and Atsumi T. Accurate quantitative assessment of synovitis in rheumatoid arthritis using pixel-by-pixel, time-intensity curve shape analysis. Br J Radiol. 2016;89(1061):20151000.
- 62) Sugiyama N, Kawahito Y, Fujii T, Atsumi T, Murata T, Morishima Y, Fukuma Y. Treatment

- Patterns, Direct Cost of Biologics, and Direct Medical Costs for Rheumatoid Arthritis Patients: A Real-world Analysis of Nationwide Japanese Claims Data. *Clin Ther.*2016; 38(6):1359-75. e1.
- 63) Sakano R, Saito K, Kamishima T, Nishida M, Horie T, Noguchi A, Kono M, Sutherland K, Atsumi T. Power Doppler signal calibration in the finger joint between two models of ultrasound machine: a pilot study using a phantom and joints in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Radiol.* in press
- 64) Fukae J, Tanimura K, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Nakai M, Aoki Y, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Matsuhashi M, Shimizu M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T. Active synovitis in the presence of osteitis predicts residual synovitis in patients with rheumatoid arthritis with a clinical response to treatment. *Int J Rheum Dis.* in press
- 65) Mimori T, Harigai M, Atsumi T, Fujii T, Kuwana M, Matsuno H, Momohara S, Takei S, Tamura N, Takasaki Y, Ikeuchi S, Kushimoto S, Koike T. Safety and effectiveness of 24-week treatment with iguratimod, a new oral disease-modifying antirheumatic drug, for patients with rheumatoid arthritis: interim analysis of a post-marketing surveillance study of 2679 patients in Japan. *Mod Rheumatol.* in press
- 66) Yasuda S, Shimizu Y Atsumi T. Brain MRI abnormalities defined as risks for poor prognosis in lupus patients with acute confusional state: Are they antibody mediated? *Mod Rheumatol.*2016; 30:1.
- 67) Yasuda S. Presence of Antiphospholipid Antibodies as a Thrombotic Risk Factor in Connective Tissue Diseases and Idiopathic/immune Thrombocytopenic Purpura--Proposal for Altered Cut-off values for Better Prediction. *Intern Med.*2016;55(6):557-558.
- 68) Yasuda S, Ohmura K, Kanazawa H, Kurita T, Kon Y, Ishii T, Fujieda Y, Jodo S, Tanimura K, Minami M, Izumiyama T, Matsumoto T, Amasaki Y, Suzuki Y, Kasahara H, Yamauchi N, Kato M, Kamishima T, Tsutsumi A, Takemori H, Koike T, Atsumi T. Maintenance Treatment using Abatacept with Dose Reduction after Achievement of Low Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis (MATADOR) – A prospective, multicenter, single arm pilot clinical trial. *Mod Rheumatol.* in press
- 69) Amengual O, Forastiero R, Sugiura-Ogasawara M, Otomo K, Oku K, Favas C, Delgado Alves J, Zigon P, Ambrozic A, Tomsic M, Ruiz-Arruza I, Ruiz-Irastorza G, Bertolaccini ML, Norman GL, Shums Z, Arai J, Murashima A, Tebo AE, Gerosa M, Meroni PL, Rodriguez-Pintó I, Cervera R, Swadzba J, Musial J, Atsumi T. Evaluation of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome: results of an international multicentre study. *Lupus.* in press.
- 70) Oku K, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Nakagawa I, Watanabe T, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S Atsumi T. Autoantibodies against a complement component 1 q subcomponent contribute to complement activation and recurrent thrombosis/pregnancy morbidity in anti-phospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).*2016; 55(8):1403-1411.
- 71) Oku K, Amengual O, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Sakamoto N, Ieko M, Norman GL, Atsumi T. Significance of fully automated tests for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.*2016; 146:1-6.
- 72) Oku K, Nakamura H, Kono M, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Amengual O, Atsumi T. Complement and thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2016;15(10):1001-1004.
- 73) Naoi T, Kameda T, Oku K, Ando A, Hayashi Y, Miyamoto M, Suzuki H, Kawakami T. Internal carotid artery occlusion and cerebral infarction in a case of juvenile systemic lupus erythematosus and positive for phosphatidylserine dependent antiprothrombin antibody (aPS/PT). *Neurology and Clinical Neuroscience.* in press.

- 74) Otomo K, Amengual O, Fujieda Y, Nakagawa H, Kato M, Oku K, Horita T, Yasuda S, Matsumoto M, Nakayama KI, Hatakeyama S, Koike T, Atsumi T. Role of apolipoprotein B100 and oxidized low-density lipoprotein in the monocyte tissue factor induction mediated by anti-beta2 glycoprotein I antibodies. *Lupus*.2016; 25(12):1288-1298.
- 75) Kato M, Ospelt C, Kolling C, Shimizu T, Kono M, Yasuda S, Michel BA, Gay RE, Gay S, Klein K, Atsumi T. AAA-ATPase p97 suppress apoptotic and autophagy-associated cell death in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Oncotarget*. 2016;7(39):64221-64232.
- 76) Hatano K, Kamishima T, Sutherland K, Kato M, Nakagawa I, Ichikawa S, Kawauchi K, Saitou S, Mukai M. A reliability study using computer-based analysis of finger joint space narrowing in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int*. in press.
- 77) Fujieda Y, Amengual O, Matsumoto M, Kuroki K, Takahashi H, Kono M, Kurita T, Otomo K, Kato M, Oku K, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Maenaka K, Hatakeyama S, Nakayama KI, Atsumi T. Ribophorin II is involved in the tissue factor expression mediated by phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody on monocytes. *Rheumatology (Oxford)*.2016; 55(6):1117-1126.
- 78) Kono Michihito, Kamishima T, Yasuda S, Sakamoto K, Abe S, Noguchi A, Watanabe T, Shimizu Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Atsumi T. Effectiveness of whole-body magnetic resonance imaging for the efficacy of biologic anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective pilot study. *Mod Rheumatol*. in press
- 79) Shimizu Y, Yasuda S, Kako Y, Nakagawa S, Kanda M, Hisada R, Ohmura K, Shimamura S, Shida H, Fujieda Y, Kato M, Oku K, Bohgaki T, Horita T, Kusumi I, Atsumi T. Post-steroid neuropsychiatric manifestations are significantly more frequent in SLE compared with other systemic autoimmune diseases and predict better prognosis compared with de novo neuropsychiatric SLE. *Autoimmun Rev*.2016;15(8):786-794.
- 80) Bertolaccin ML, Amengual O, Artim-Eser B, Atsumi T, de Groot PG, de Laat4 B, Devreese K, Giles I, Meroni PL, Borghi MO, Rahman A, Rand J, Regnault V, Kumar R, Tincani A, Wahl D, Willis R, Zuily S, Sanna G. Clinical and Prognostic Significance of Non-criteria Antiphospholipid Antibody Tests. In *Antiphospholipid Syndrome: Current Research Highlights and Clinical Insights* Edited by Doruk Erkan and Dr. Michael Lockshin. Publishers Springer Science and Business Media. in press
- 81) Oku K, Amengual O, Otomo K and Atsumi T. Disease and Risk Measurement Criteria in APS, Antiphospholipid score. In *Antiphospholipid Syndrome - Current Research Highlights and Clinical Insights*. Edited by Doruk Erkan and Dr. Michael Lockshin. Publishers Springer Science and Business Media. in press
- 82) Amengual O, Bertolaccini ML and Atsumi T. Laboratory Markers with clinical significance in the antiphospholipid Syndrome. In *Antiphospholipid Syndrome in Systemic Autoimmune Diseases*. Edited by Cervera R, Khamashta MA. 2016, Chapter 4, p47-70
- 83) Amengual O and Atsumi T. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome. In *Systemic lupus erythematosus, basic, applied and clinical aspects*. Edited by George C Tsokos. Academic Press. 2016, Chapter 56, p487-92
- 84) 村島温子、渥美達也、井上永介、大田えりか、奥健志、小澤伸晃、金子佳代、後藤美賀子、齋藤滋、杉浦真弓、関口将軌、高橋尚人、出口雅士、中山雅弘、野澤和久、平井千裕、藤田太輔、松岡健太郎、松木祐子、Amengual O、三木明德、光田信明、森臨太郎、山田秀人、山本亮、横山健次、和田芳直:「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン」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」研究班編、南山堂、東京、2016年、総76ページ。

2.学会発表

- 1) Saito S. The role of regulatory T cells for pregnancy. The 3rd Annual meeting of Korean Society of Reproductive Immunology (KSRI); 2016.12.17; College, Seoul, Korea. (Invited lecture)
- 2) Saito S. Pathophysiology of preeclampsia from the view point of immunological maladaptation. The 19th Congress of the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies (FAOPS); 2016.12. 1-4; Taipei, Taiwan. (Invited lecture)
- 3) Saito S. Fetomaternal and peripheral immune status in preeclamptic and normotensive oocyte donation cases. 20th World Congress meeting of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP); 2016.10. 24-26; Sao Paulo, Brazil.
- 4) Saito S. Role of paternal antigens-specific Treg cells in successful implantation and pregnancy. Reproductive Immunology Satellite Meeting 2016 ; 2016.8.17-19; Cairns, Australia.
- 5) Saito S. The pathophysiology of preterm birth from the view point of intestinal and vaginal microbiota. 13th Congress of the International Society for Immunology of Reproduction; 2016 .6.22-25; Erfurt, Germany.(Invited lecture)
- 6) 齋藤 滋: 成人病の素因は胎児(お腹の中の赤ちゃん)から発生しています。 射水市民病院診療棟耐震化整備事業完了式。 2017.2.25, 射水市民病院。 (招待講演)
- 7) 齋藤 滋: RA、IBD、SLE 女性患者の妊娠、出産をめざした内科、整形外科との連携。 第 42 回富山大学附属病院地域連携研修会。 2017.1.30, 富山
- 8) 齋藤 滋: 免疫学的妊娠機構からみた自己免疫合併妊娠管理。 リウマチ合併症カンファレンス。 2016.11.30, 松本(招待講演)
- 9) 齋藤 滋: 免疫からみた妊娠維持機構とその破綻。 医療パラダイムシフト推進協議会・研究会。 2016.11.11, 東京(招待講演)
- 10) 齋藤 滋: 関節リウマチ(RA)ならびに炎症性腸疾患(IBD)患者が妊娠・出産できる体制作り。 第 22 回石川リウマチ薬物治療研究会。 2016.10.1, 金沢(招待講演)
- 11) 齋藤 滋: 免疫学的妊娠維持機構からみた自己免疫疾患合併妊娠の治療 - 抗 TNF 抗体を中心として -。 愛媛リウマチ研究会 特別講演。 2016.9.24, 愛媛(招待講演)
- 12) 齋藤 滋: 自己免疫疾患患者の妊娠・出産を考える。 富山県膠原病患者会。 2016.7.2, 富山(招待講演)
- 13) 齋藤 滋: 免疫学的妊娠維持機構から見た自己免疫合併妊娠管理。 北摂免疫フォーラム。 2016.5.20, 大阪(招待講演)
- 14) Akashi K, Saegusa J, Sendo S, Nishimura K, Tsuda K, Naka K, Okano T, Takahashi S, Nishida M, Ueda Y, Morinobu A. KNOCKOUT OF ENDOTHELIN TYPE B RECEPTOR SIGNALING ATTENUATES BLEOMYCIN-INDUCED SKIN SCLEROSIS IN MICE 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2016.4.21 ~ 23.横浜。
- 15) Takahashi S, Saegusa J, Naka I, Tsuda K, Okano T, Akashi K, Nishida M, Nishimura K, Sendo S, Ueda Y, Onishi A, Kogata Y, Morinobu A. Glutaminase1 inhibitor inhibits synoviocytes proliferation and ameliorates inflammatory arthritis in mice. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2016.4.21 ~ 23. 横浜。
- 16) 一瀬 良英, 古形 芳則, 亀井 優衣子, 山田 啓貴, 脇 大輔, 津田 耕作, 西村 啓佑, 大西 輝, 梅田 良祐, 辻 剛, 森信 暁雄, 熊谷 俊一。 シクロフォスファミドが著効したシェーグレン症候群に伴う蛋白漏出性胃腸症の一例。 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会。 2016.4.21 ~ 23, 横浜
- 17) 蔭山 豪一, 大西 輝, 上田 洋, 仲 郁子, 津田 耕作, 岡野 隆一, 高橋 宗史, 西田 美和, 明石 健吾, 西村 啓佑, 千藤 荘, 古形 芳則, 三枝 淳, 森信 暁雄。 関節リウマチの治療評価と予測 疼痛評価 VAS が高い患者の健康状態全般評価 VAS は過小申告されていることがある(ROCK α コホート研究から)。 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会。 2016.4.21 ~ 23. 横浜。
- 18) 蔭山 豪一, 大西 輝, 上田 洋, 仲 郁子, 津田 耕作, 岡野 隆一, 高橋 宗史, 西田 美和, 明石 健吾, 西村 啓佑, 千藤 荘, 古形 芳則, 三枝 淳, 森信 暁雄。 関節リウマチの治療 QOL 治療目標に到達した関節リウマチ患者の主観的幸福度は、一般的な日本人より

- 高い(ROCKo コホート研究から). 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2016.4.21 ~ 23、横浜.
- 19) 亀井 優衣子, 西村 啓佑, 脇 大輔, 一瀬 良英, 山田 啓貴, 大西 輝, 古形 芳則, 三枝 淳, 森信 暁雄. 多発性筋炎、強皮症合併のOverlap 症候群に肺リンパ増殖性疾患を併発した小児の一例 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会.2016.4.21 ~ 23.横浜.
- 20) 西村 啓佑, 津田 耕作, 仲 郁子, 岡野 隆一, 明石 健吾, 高橋 宗史, 西田 美和, 上田 洋, 千藤 荘, 大西 輝, 古形 芳則, 蔭山 豪一, 三枝 淳, 河野 誠司, 森信 暁雄. ベーチェット病 特殊型ベーチェット病に対する TNF 阻害剤の有効性. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2016.4.21 ~ 23、横浜.
- 21) 千藤 荘, 仲 郁子, 津田 耕作, 岡野 隆一, 西田 美和, 明石 健吾, 高橋 宗史, 上田 洋, 西村 啓佑, 大西 輝, 古形 芳則, 三枝 淳, 森信 暁雄. リウマチ性疾患の基礎研究 SKG マウス肺病変の進展に伴って増加する CD11b+Gr1dim cell は GM-CSF によって誘導される. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2016.4.21 ~ 23.横浜.
- 22) 千藤 荘, 仲 郁子, 津田 耕作, 岡野 隆一, 西田 美和, 明石 健吾, 高橋 宗史, 上田 洋, 西村 啓佑, 大西 輝, 古形 芳則, 三枝 淳, 森信 暁雄. SKG マウス肺病変の進展に伴って増加する CD11b+Gr1dim cell は GM-CSF によって誘導される. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2016.4.21 ~ 23. 横浜.
- 23) 大西 輝, 蔭山 豪一, 上田 洋, 津田 耕作, 仲 郁子, 岡野 隆一, 明石 健吾, 西村 啓佑, 高橋 宗史, 西田 美和, 千藤 荘, 古形 芳則, 三枝 淳, 森信 暁雄. リウマチ性疾患の疫学 関節リウマチ患者における社会経済的要因が疾患活動性、日常生活動作に与える影響の検討(ROCKo コホート研究から). 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2016.4.21 ~ 23、横浜.
- 24) 明石 健吾, 西村 啓佑, 大西 輝, 古形 芳則, 三枝 淳, 森信 暁雄. 多発性筋炎・皮膚筋炎 間質性肺疾患(ILD)を合併する炎症性筋疾患(IIM) 、特に Clinically amyopathic dermatomyositis(CADM) における治療前 KL-6/SP-D 値の検討. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2016.4.21 ~ 23、横浜.
- 25) Kageyama G, Onishi A, Ueda Y, Kamei Y, Yamada H, Ichise Y, Waki D, Naka I, Tsuda K, Okano T, Takahashi S, Nishida M, Akashi K, Nishimura K, Sendo S, Kogata Y, Saegusa J, Morinobu A. Subjective Well-being of Japanese RA patients who reach treatment target is higher than the Japanese average. EULAR Congress 2016 Annual European Congress of Rheumatology. 2016.6.8-11. ロンドン.
- 26) Akashi K, Saegusa J, Sendo S, Nishimura K, Tsuda K, Naka I, Okano T, Takahashi S, Nishida M, Ueda Y, Morinobu A. KNOCKOUT OF ENDOTHELIN TYPE B RECEPTOR SIGNALING ATTENUATES BLEOMYCIN-INDUCED SKIN SCLEROSIS IN MICE. EULAR Congress 2016 Annual European Congress of Rheumatology. 2016.6.8-11. ロンドン.
- 27) Okano T, Saegusa J, Nishimura K, Takahashi S, Sendo S, Ueda Y, Onishi A, Morinobu A. 3-BROMOPYRUVATE AMELIORATES AUTOIMMUNE ARTHRITIS BY EXERTING A DUAL EFFECT ON BOTH TH17 AND TREG CELL DIFFERENTIATION AND DENDRITIC CELL ACTIVATION. EULAR Congress 2016 Annual European Congress of Rheumatology. 2016.6.8-11. ロンドン.
- 28) Onishi A, Kageyama G, Ueda Y, Naka I, Tsuda K, Okano T, Takahashi S, Akashi K, Sendo S, Kogata Y, Saegusa J, Morinobu A. Impact of Socioeconomic Status on Disease Outcomes in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis Under the Japanese National Insurance System. ACR/ARHP Annual Meeting Washington, DC 2016. 2016.11.11 ~ 16. ワシントン.
- 29) Sendo S, Saegusa J, Okano T, Takahashi S and Morinobu A. CD11b+Gr1dimcells increase with the progression of pneumonitis in SKG mice, and are induced by GM-CSF. ACR/ARHP Annual Meeting Washington, DC 2016.2016.11.11 ~ 16. ワシントン.
- 30) Takahashi S, Saegusa J, Naka I, Tsuda K, Okano T, Akashi K, Sendo S, Ueda Y, Onishi A, Kogata Y, Morinobu A. Glutamine metabolism

- plays a crucial role in the pathogenesis in rheumatoid arthritis. ACR/ARHP Annual Meeting Washington, DC 2016. 2016.11.11 ~ 16. ワシントン.
- 31) Takahashi S, Saegusa J, Naka I, Tsuda K, Okano T, Akashi K, Sendo S, Ueda Y, Onishi A, Kogata Y, Morinobu A. Glutamine metabolism plays a crucial role in the pathogenesis in rheumatoid arthritis. ACR/ARHP Annual Meeting Washington, DC 2016. 2016.11.11 ~ 16. ワシントン.
- 32) Okano T, Saegusa J, Nishimura K, Ueda Y, Sendo S, Takahashi S, Akashi K, Onishi A and Morinobu A. Dual Effect of 3-Bromopyruvate on Both Th17 and Treg Cell Differentiation and Dendritic Cell Activation Ameliorates Autoimmune Arthritis in Mice. ACR/ARHP Annual Meeting Washington, DC 2016. 2016.11.11 ~ 16. ワシントン.
- 33) 村川洋子, 村島温子, 金子佳代子, 中川夏子, 舟久保ゆう, 中島亜矢子, 阿部麻美, 窪田綾子, 河野 肇, 三輪裕介, 住田孝之, 原岡ひとみ, 三宅幸子, 宮前多佳子. 日本リウマチ学会男女共同参画委員会の取り組み - 男女共同参画に関するアンケート結果について . 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2016.4.21 ~ 23. 横浜.
- 34) 本田学, 角田佳子, 近藤正宏, 森山繭子, 村川洋子. IgG4 関連疾患に対するステロイド治療中のサイトメガロウイルス再活性化により Guillain-Barré 症候群をきたした一例 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016.4.21 ~ 23 横浜
- 35) 近藤正宏, 村川洋子, 本田学, 森山繭子, 角田佳子. 軟骨炎を合併した成人発症スチル病 (AOSD) の一例. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2016.4.21 ~ 23. 横浜.
- 36) 角田佳子, 本田学, 森山繭子, 近藤正宏, 村川洋子. 血漿交換, シクロフォスファミドパルス, タクロリムスの併用療法が有効であった肺胞出血合併 SLE の 1 例. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2016.4.21 ~ 23. 横浜.
- 37) 森山繭子, 本田学, 角田佳子, 近藤正宏, 村川洋子. 当科の RA 患者における Golimumab の使用経験. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2016.4.21 ~ 23. 横浜.
- 38) 杉浦智子, 川上誠, 近藤正宏, 村川洋子. 薬剤スクリーニングで見出された低分子化合物の滑膜細胞および単球性細胞に対する役割. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2016.4.21 ~ 23. 横浜.
- 39) 本田学, 近藤正宏, 角田佳子, 森山繭子, 村川洋子. 肺炎球菌ワクチン接種の副反応により副腎不全を来した関節リウマチ (RA) の 1 例. 第 115 回内科学会中国地方会. 2016.11.26 . 岡山.
- 40) 森山繭子, 村川洋子, 近藤正宏, 角田佳子, 本田学. ゴリムマブ治療中に IgA 血管炎を合併した関節リウマチの 1 例. 第 27 回日本リウマチ学会中国・四国支部学術集会. 2016.12.03 広島
- 41) 村川洋子, 森田吉孝. 中国・四国地区でリウマチ専門医をいかに育成するか ~ 現状と将来への期待. 第 27 回日本リウマチ学会中国・四国支部学術集会. 2016.12.03. 広島.
- 42) Kitano Masayasu, Kitano Sachie, Furukawa Tetsuya, Yokoyama Yuichi, Nishioka Aki, Sekiguchi Masahiro, Azuma Naoto, Matsui Kiyoshi, Sano Hajime. Early effects of tofacitinib on bone homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. The 82rd Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology (ACR/ARHP). 2016.11.14. Washington D.C.
- 43) 北野将康, 北野幸恵, 斎藤篤史, 西岡亜紀, 関口昌弘, 東 直人, 松井 聖, 佐野 統. 関節リウマチの骨代謝に対する生物学的製剤の効果. 第 113 回日本内科学会講演 . 2016.4.15-7. 東京.
- 44) 村上孝作, 関口昌弘, 藤井隆夫, 北野将康, 松井 聖, 三木健司, 横田 章, 橋本英雄, 山本相浩, 前田恵治, 藤本 隆, 新名直樹, 日高利彦, 黒岩孝則, 大村浩一郎, 吉井一郎, 川人 豊, 西本憲弘, 三森経世, 佐野 統. 生物学的製剤未治療関節リウマチ患者に対するアバタセプトの関節破壊抑制効果 (ABROAD 試験) - 120 例を対象とした初回投与時の予測因子について. 関節リウマチの治療: 効果予測. (ワークショップ) 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (JCR2016). 2016.4.21. 横浜.
- 45) 関口昌弘, 藤井隆夫, 村上孝作, 北野将康, 松井 聖, 橋本英雄, 横田 章, 三木健司, 山

- 本相浩, 藤本 隆, 日高利彦, 新名直樹, 前田 恵治, 黒岩孝則, 吉井一郎, 大村浩一郎, 川 人 豊, 西本憲弘, 三森経世, 佐野 統. バイ オナイーブ関節リウマチ患者に対するアバタセ プトの年齢別有効性予測因子の検討 (ABROAD 試験). 関節リウマチの治療: 効果 予測.(ワークショップ) 第 60 回日本リウマチ学 会総会・学術集会(JCR2016). 2016.4.21. 横浜.
- 46) 北野将康, 北野幸恵, 東 幸太, 壺井和幸, 荻 田千愛, 安部武生, 田村誠朗, 吉川卓宏, 斎 藤篤史, 西岡亜紀, 関口昌弘, 東 直人, 角田 慎一郎, 橋本尚明, 松井 聖, 佐野 統. 関節 リウマチでの破骨細胞分化調節因子に対する Tofacitinib の効果. 関節リウマチの治療: DMARDs・NSAIDs 1 (ワークショップ) 第 60 回 日本リウマチ学会総会・学術集会(JCR2016). 2016.4.22. 横浜.
- 47) 横山雄一, 岩崎 剛, 北野幸恵, 古川哲也, 松 井 聖, 佐野 統. IL-2-抗 IL-2 抗体免疫複合 体による関節リウマチ治療の検討. 第 60 回日 本リウマチ学会総会・学術集会(JCR2016). 2016.4.21. 横浜 .
- 48) 角田慎一郎, 安部武生, 荻田千愛, 横山雄一, 古川哲也, 東 幸太, 壺井和幸, 田所 麗, 榎 野秀彦, 松井 聖, 佐野 統. セルトリズマブ ペゴルの減量に成功した関節リウマチ患者 5 症例の検討. 第 60 回日本リウマチ学会総会・ 学術集会(JCR2016). 2016.4.23. 横浜.
- 49) 関口昌弘, 松井 聖, 佐野 統. 関節リウマチ 治療におけるアバタセプトの Best use. (ワーク ショップ) 第 44 回日本臨床免疫学会総会. 2016.9.8. 東京.
- 50) 松井 聖, 関口昌弘, 佐野 統. RA 治療にお けるアバタセプトの位置付け ~ ABROAD 試験 を中心に~. (シンポジウム) 第 31 回日本臨床 リウマチ学会. 2016.10.30. 東京.
- 51) K Watanabe, M Nishishita, F Shimamoto, T Fukuchi, M Esaki, Y Okamoto, Y Maehara, S Oka, S Nishiyama, S Fujii, F Hirai, T Inoue, N Hida, R Nozaki, T Sakurai, K Takeuchi, M, Saruta, S Saito, Y Saito, N Ohmiya, H Kashida, S Tanaka, T Matsui, Y Suzuki, Y Ajioka, H Tajiri. Comparison between newly-developed NBI and panchromoendoscopy for surveillance colonoscopy in patients with ulcerative colitis A prospective multicentre randomised controlled trial, Navigator Study. 11th congress of ECCO. 2016.3.16-19. Amsterdam, Netheland.
- 52) T.Arai, K.Takeuchi, A Yamada, M Miyamura, R Ishikawa, Y Suzuki. Faecal calprotectin level correlated well with ballon assisted endoscopy and compauted tomography enterograpy findings in the small Crohn's disease. 11th congress of ECCO. 2016.3.16-19. Amsterdam, Netheland.
- 53) 鈴木康夫. IBD の新たな診療体制~病診連携 を中心に~. 消化器疾患連携会 in SAKURA. 2016.12.7. 千葉.
- 54) 鈴木康夫. (シンポジウム 3) 血球成分除去 療法と生物製剤・カルシニューリン阻害剤と の融合 「インフリキシマブ二次無効クロー ン病症例に対する GMA の有効性」. 第 37 回. 本アフエレス学会学術大会. 2016.11.26. 横浜.
- 55) 鈴木康夫. 「潰瘍性代行炎治療の Up to date ~病態から考える治療戦略~」. 第9回 東邦バ イオフォーラム. 2016.11.24. 千葉.
- 56) 鈴木康夫. 炎症性腸疾患診療の up to date. 本 消化器病学会. 関東支部第 29 回教育講演会. 2016.11.20. 東京.
- 57) 竹内 健, 古川竜一, 鈴木康夫. 難治性潰瘍 性大腸炎に対するタクロリムス・インフリキシマ ブ継続療法の有効性. 第 71 回. 本大腸肛門病 学会学術集会. 2016.11.19. 三重.
- 58) 鈴木康夫. 教育講演「IBD治療 最近の進歩」. JDDW2016. 2016.11.1. 兵庫.
- 59) 鈴木康夫. ランチョンセミナー 10 「 State-of-the-Art in treatment of mild-moderate active Crohn's disease 」. APDW2016. 2016.11.1. 兵庫.
- 60) 竹内 健, 宮村美幸, 石川ルミ子, 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎における便中バイオマーカーと 超低線量 CT colonography による疾患活動性 モニタリングの可能性. 第 34 回. 本大腸検査学 会総会. 2016.10.8. 東京.
- 61) 鈴木康夫. 「炎症性腸疾患の基本治療~ステ ロイドの適切な使用方法について~」 . 本 医師会障害教育講座 旭川 IBD フォーラム. 2016.10.6. 旭川.
- 62) 鈴木康夫. 特別講演「IBD治療 Up-to Date」. 第 100 回宮城 IBD 研究会(第 25 回特別講演 会). 2016.10.1. 仙台.

- 63) 鈴木康夫. 特別講演「難治性ベーチェット病に対する治療戦略～バイオの有効性～」. 第 19 回 北東部 IBD(炎症性腸疾患)研究会. 2016.9.9. 成田
- 64) 鈴木康夫. 特別講演「炎症性腸疾患 本邦における最新動向」. 第 32 回 IBD クラブジュニア ウエスト. 2016.8.27. 大阪.
- 65) 鈴木康夫. 「CD 及び BD に対する IFX の有用性」 第 116 回. 本消化器内視鏡学会中国支部例会. 2016.6.26. 島根.
- 66) 鈴木康夫. ランチョンセミナー7「長期マネジメントを考慮した潰瘍性大腸炎の治療戦略」. 第 107 回. 本消化器病学会九州支部例会. 第 101 回. 本消化器内視鏡学会九州支部例会. 2016.6.25. 佐賀
- 67) 中村健太郎, 福田勝之, 吉村直樹, 勝野達郎, 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎寛解維持に対する probiotics 投与の検討. 第 20 回腸内細菌学会. 2016.6.10. 東京.
- 68) 中村健太郎, 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎寛解維持に対する probiotics 投与の検討. 第 20 回腸内細菌学会. 2016.6.10. 東京.
- 69) 鈴木康夫. 特別講演「潰瘍性大腸炎治療の最新情報～基本から応用へ～」. 第 11 回多摩腸疾患カンファレンスのご案内. 2016.5.27. 東京.
- 70) 鈴木康夫. 特別講演「IBD 治療の現状と展望」. 岐阜 IBD フォーラム 学術講演会. 2016.5.26. 岐阜.
- 71) 岩下裕明, 山田哲弘, 佐々木大樹, 勝俣雅夫, 宮村美幸, 菊地秀昌, 岩佐亮太, 長村愛作, 中村健太郎, 吉松安嗣, 津田裕紀子, 竹内健, 高田伸夫, 鈴木康夫. 若年潰瘍性大腸炎症例における apheresis 治療の検討. 第 102 回. 本消化器病学会. 2016.4.1. 東京.
- 72) 藤田 太輔. 関節リウマチと妊娠 妊娠前・妊娠中・産褥の管理について. 中之島関節リウマチフォーラム. 2016.8.6. 大阪
- 73) 大門 篤史, 藤田太輔, 永易 洋, 岡本 敦子, 佐野 匠, 神吉 一良, 鈴木 裕介, 中村 英里, 平松 ゆり, 木村 侑子, 吉田 周造, 槇野 茂樹, 寺井 義人, 大道 正英. 当院における関節リウマチ合併妊娠の検討. 第 1 回日本母性内科学会 総会・学術集会. 2016.7.30. 東京.
- 74) 永易 洋子, 藤田太輔, 大門篤史, 岡本 敦子, 佐野 匠, 神吉一良, 鈴木 裕介, 中村英里, 平松ゆり, 木村侑子, 吉田周造, 槇野茂樹, 寺井義人, 大道正英. 当院における SLE 合併妊娠の周産期予後の検討. 第 1 回日本母性内科学会 総会・学術集会. 2016.7.30. 東京.
- 75) 野中由希子, 武井修治, 赤池治美, 嶽崎智子, 今中啓之, 久保田知洋, 山崎雄一, 根路銘安仁, 成人期移行直前の JIA の臨床像とその特性. 第 26 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会. 2016.10.21-23. 千葉
- 76) リウマチと妊娠・出産. 口頭 村島温子: 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 市民公開講座, 横浜, 2016.4.24 国内
- 77) 後藤美賀子, 中島 研, 八鍬奈穂, 金子佳代子, 三戸麻子, 荒田尚子, 村島温子. 妊娠と薬情報センターからみた内科慢性疾患症例の妊娠登録調査の必要性について. ポスター : 第 113 回日本内科学会総会・講演会. 2016.4.15. 東京.
- 78) 三戸麻子, 荒田尚子, 坂本なほ子, 橋本就子, 川崎麻紀, 金子佳代子, 佐藤志織, 後藤美賀子, 村島温子. 妊娠合併症を発症した女性の長期健康予後について. ポスター : 第 113 回日本内科学会総会・講演会. 2016.4.16. 東京.
- 79) 金子佳代子, 橋本就子, 後藤美賀子, 奥 健志, 渥美達也, 村島温子. 難治性抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の臨床像と、それらに対する大量免疫グロブリン療法の有効性についての検討. 口頭 : 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2016.4.22. 横浜.
- 80) 後藤美賀子, 橋本就子, 金子佳代子, 渡邊央美, 中島 研, 村島温子. 妊娠と薬情報センターにおける抗リウマチ薬相談業務及び妊娠登録調査研究. 口頭 : 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2016.4.22. 横浜.
- 81) 中島 研, 渡邊央美, 中曾根彩子, 石塚宣彦, 村島温子. トシリズマブ投与症例の妊娠結果の調査: 本邦 61 例のレトロスペクティブ解析. ポスター : 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2016.4.22. 横浜.
- 82) 橋本就子, 金子佳代子, 後藤美賀子, 村島温子. 原病の増悪や妊娠高血圧症候群を伴わずに生児を得た、SLE を背景として抗リン脂質抗体症候群関連腎症 (APSN) 合併妊娠の 2 症例. ポスター : 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2016.4.22. 横浜.
- 83) 金子佳代子, 須山文緒, 芝田 恵, 荒田尚子,

- 菊地範彦, 谷垣伸治, 左合治彦, 村島温子. 全身性エリテマトーデス合併妊娠における抗リン脂質抗体保有と抗リン脂質抗体症候群関連妊娠合併症に関する検討. ポスター : 日本産科婦人科学会第 68 回学術講演会. 2016.4.24. 東京.
- 84) 妊娠・授乳中の薬剤の使い方. 口頭[シンポジウム]村島温子:第 40 回小児皮膚科学会学術大会, 広島, 2016.7.2 国内
- 85) 村島温子. 妊娠中や授乳時の母体への薬物投与の注意点. 口頭[シンポジウム]:第 52 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会. 2016.7.16. 富山.
- 86) 肥沼 幸, 上出泰山, 渡邊央美, 後藤美賀子, 三戸麻子, 和田友香, 村島温子. 妊娠と薬情報センターでの授乳と薬相談結果からの授乳指導の現状についての検討. ポスター : 第 52 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会. 2016.7.17. 富山.
- 87) Atsumi T. Cumulative Safety Data for Tocilizumab. 10th International Congress on Autoimmunity, 2016.4.6-11, Leipzig Convention center ,Leipzig, Germany.
- 88) Atsumi T and Oku K. Complement and thrombosis in the antiphospholipid syndrome. 10th International Congress on Autoimmunity, 2016.4.6-11, Leipzig Convention center ,Leipzig, Germany.
- 89) Atsumi T. Phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. 15th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Girne, 2016.9.21-24, ELEXUS Hotel,Turkish Republic of Northern Cyprus.
- 90) Atsumi T and Oku K. Antiphospholipid Scoring. 15th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Girne, ELEXUS Hotel,Turkish Republic of Northern Cyprus, 2016.9.21-24, ELEXUS Hotel,Turkish Republic of Northern Cyprus.
- 91) Atsumi T and Oku K. How to interpret the antiphospholipid profile. The 9th Congress of the Asia-Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis, 2016.10.7-10, Taipei International Convention center, Taipei,Taiwan.
- 92) Atsumi T. Recent advances in antiphospholipid antibodies. The 13th International Workshop on Autoantibodies and Autoimmunity, 2016.10.13-14, Kyoto kokusai kaikan, Kyoto, Japan.
- 93) Oku K, Kanetsuka Y, Amengual O, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Norman GL, deLaat B, Atsumi T. A patient-derived autoimmune IgG type monoclonal anticardiolipin antibody that binds to beta 2 glycoprotein domain I but not to total beta 2 glycoprotein I molecule. The 15th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Girne, 2016.9.21-24, ELEXUS Hotel, Turkish Republic of Northern Cyprus.
- 94) Oku K, Kanetsuka Y, Amengual O, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. A novel patient-derived IgG monoclonal anticardiolipin antibody that specifically binds to domain I of beta 2 glycoprotein. The 9th Congress of the Asia-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, 2016.10.7-10 ,Taipei International Convention center, Taipei,Taiwan.

H.知的財産権の出願・登録状況
なし

SLE・RA・IBD 合併妊娠 治療指針（案） 【医師用】

【医師用】

妊娠前の管理について

CQ 1：全身性エリテマトーデス（SLE）、関節リウマチ（RA）、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？

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、内科主治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、内科医ならびに産婦人科医は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。

CQ 2：全身性エリテマトーデス（SLE）、関節リウマチ（RA）、炎症性腸疾患（IBD）患者の妊娠許可基準はあるか？

1) 全身性エリテマトーデス（SLE）

妊娠中可能な薬剤で疾患がコントロールされており、寛解が最低6ヶ月間維持（あるいは十分な期間）されてから妊娠を許可する。ただし活動性腎炎は、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⁾⁻³⁾。

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⁵⁾。

また、慢性腎臓病(Chronic renal 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⁶⁾。GFR区分G3以上 (G3a(eGFR 45-59 ml/min/1.73m²), G3b(30-44 ml/min/1.73m²),G4(eGFR15-29 ml/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⁷⁾。

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、ミゾリピン、ミコフェノール酸またはシクロフォスファミドが使用されていないこと、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)で降圧されてい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⁸⁾。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、妊娠した場合は高度医療機関で厳重な管理を行う。

ループス腎炎を有する症例で妊娠を推奨できる基準	
1	非活動性ループス
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
5	以下の薬剤を使用していない。
	ミコフェノールモフェチル(セルセプト)
	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)
6	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)-6)をすべて満たす場合は妊娠を推奨できる。	
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、肺高血圧、心病変がある場合、原則として妊娠は勧められない。	

肺高血圧、心病変を有する場合は、原則として妊娠は勧められない⁹⁾。

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。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. 60 : 599-604. 2001..
- 2)Wagner SJ, Craici I, Reed D, et al. : Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. Lupus. 18 : 342-347. 2009.
- 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. 24 : 519-525. 2009.
- 4)Bramham K, Hunt BJ, Bewley S, et al. : Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. J Rheumatol. 38 : 1906-1913. 2011.
- 5)Wagner SJ, Craici I, Reed D, et al. : Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. Lupus. 18 : 342-347. 2009.
- 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. 5 : 844-855. 2010.
- 7)Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, et al. : Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. Am J Kidney Dis. 49 : 753-762. 2007.
- 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 : 943490. 2015.

2) 関節リウマチ (RA)

妊娠中使用可能な薬剤の治療で、3-6 か月間病状が安定した状態にあること¹⁾ならびに、腎、心、肺に重大合併症がないことが妊娠許可条件となる。

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妊娠を許可することが望ましい。

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、その臨床像や治療は類似しているため、成人期移行関節型 JIA は、RA に準じて対応する。

<参考文献>

- 1)Up To Date, Rheumatoid arthritis and pregnancy, Topic 7514 Version 16.0
- 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. 70 : 404-413. 2011.

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))

妊娠前に寛解状態であることが望ましい。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、活動性指標は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と伝える。

<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. 6 : 211-216. 1984.
- 2)Miller JP : Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. J R Soc Med. 79 : 221-225. 1986.

CQ3 : 全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ (RA)、炎症性腸疾患 (IBD) と不妊症、不育症との関連性はあるか? その場合の対策はあるか?

一般的に高齢になると不妊症や流産率が上がる。不妊の頻度は 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、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. 8 : 81-91. 1961.

2)Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. : Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. Bmj. 320 : 1708-1712. 2000.

1) 全身性エリテマトーデス (SLE)

不妊症に関しては、SLE 女性と一般人口で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疾患の再燃を誘発すること、抗リン脂質抗体を有する患者において排卵誘発剤に起因する卵巣過剰刺激症候群により血管内脱水を引き起こし、血栓症のリスクを上昇させる懸念がある。ART を施行する場合には、上述の妊娠許可基準と同様、最低6か月間の寛解を条件とする。

抗リン脂質抗体(ループスアンチコアグラント、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)が複数回陽性である場合、流産、死産、妊娠高血圧腎症のリスクが上昇する³⁾。

抗リン脂質抗体症候群

抗リン脂質抗体陽性者は必ず12週間後に再検を行い、2回とも陽性の場合に限って抗リン脂質抗体陽性と判断する。過去に3回以上の流産を繰り返す症例や1回以上の妊娠10週以降の流産の既往がある症例では、低用量アスピリン療法とヘパリン療法の併用を行うと流産・死産のリスクを減少させる⁴⁾。過去にAPSの臨床所見(血栓症や流産の既往)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陽性あるいはLA+抗カルジオリピン抗体、抗カルジオリピン 2GP1 抗体複数高値陽性の場合には、低用量アスピリン療法とヘパリン療法は容認される⁵⁾。

<参考文献>

- 1)Hickman RA, Gordon C : Causes and management of infertility in systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 50 : 1551-1558. 2011.
- 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. 53 : 10-24. 2017.

3)de Jesus GR, Mendoza-Pinto C, de Jesus NR, et al. : Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus. *Autoimmune Dis.* 2015 : 943490. 2015.

4)The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine : Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 98 : 1103-1111. 2012.

5)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)

RA の病態が寛解であれば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、治療薬の中でメトトレキサートは男性不妊、流産のリスクになる^{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)をもとに本研究会で解析したところ、登録された生殖可能年齢(15-45 歳)にある関節リウマチ罹患女性 1279 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、寛解状態で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、妊孕性に低下がないが、出生力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.* 10 : 518-519. 2014.

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.* 34 : 1266-1269. 2007.

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.* 15 : 955-963. 2016.

4) Ostensen M, Almqvist K, Koksvik HS : Sex, reproduction, and gynecological disease in young adults with a history of juvenile chronic arthritis. *J*

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) 、潰瘍性大腸炎(Ulcerative Colitis;UC)という疾患そのものが不妊と関係するというエビデンスはない。しかし、腹部手術歴 (ileal pouch-anal anastomosis;IPAA 等) が不妊のリスクを高めるという報告がある¹⁾⁻⁵⁾。また、CD 女性では腹痛や漏便への心配から性交頻度が下がるという報告がある⁶⁾⁻⁸⁾。CD 女性では妊娠を試みないケースも多いため (voluntarily childless) 妊娠可能であることを教育することも重要である⁹⁾⁻¹⁰⁾。治療薬が女性の妊孕性に影響することはない。男性パートナーが 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、運動性の低下を生じる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*. 9 : 107-124. 2015.
- 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*. 50 : 1128-1138. 2007.
- 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*. 26 : 1365-1374. 2011.
- 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*. 55 : 1575-1580. 2006.
- 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*. 9 : 77-81. 1994.
- 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*. 215 : 58-62. 2016.
- 8) Moody GA, Mayberry JF : Perceived sexual dysfunction amongst patients with inflammatory bowel disease. *Digestion*. 54 : 256-260. 1993.
- 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.10.1151-1158. 2016.

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. 27:821-825. 1986.

妊娠中の管理について

CQ4：全身性エリテマトーデス（SLE）、関節リウマチ（RA）、炎症性腸疾患（IBD）は妊娠中に寛解、増悪するか？

1) 全身性エリテマトーデス（SLE）

SLE の妊娠予後への影響としては、抗リン脂質抗体症候群合併妊娠では流・死産ならびに妊娠高血圧腎症、早産、胎児発育遅延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¹⁾⁻⁴⁾、その詳細は CQ8 で述べる。

妊娠が SLE に与える影響としては、病状悪化のリスクが上昇する。

抗リン脂質抗体症候群を合併する SLE では妊娠後に血栓症のリスクが上昇する。そのためヘパリンと低用量アスピリン療法を妊娠中に行うことを基本とする⁶⁾⁻⁷⁾。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ので留意する³⁾⁻⁴⁾。

<参考文献>

- 1) 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) 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. 103 : 1102-1106. 2009.
- 3) 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. 57 : 715-723. 2011.
- 4) 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. 126 : 76-82. 2012.

5)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. 208 : 64.e61-67. 2013.

6)de Jesus GR, Mendoza-Pinto C, de Jesus NR, et al. : Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus. Autoimmune Dis. 2015 : 943490. 2015.

7)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)

妊娠すると改善することが多いが、分娩後にはもとの症状に戻るもしくは再燃するので、薬剤を中止し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. 27 : 922-927. 1976.

2)Silman A, Kay A, Brennan P : Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 35 : 152-155. 1992.

3)Ostensen M : The influence of pregnancy on blood parameters in patients with rheumatic disease. Scand J Rheumatol. 13 : 203-208. 1984

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))

非活動性のIBDは妊娠予後に影響しないが^{1),2)}、疾患活動性に関わらずIBD母体から出生した児は出生体重が低い傾向にあるとする報告もある³⁾。活動期のクローン病では早産のリスクが上昇する⁴⁾。

妊娠が疾患に与える影響としては、寛解期であれば疾患の再燃に影響はないが、活動期の妊娠は、病状の持続あるいは悪化と関連する。UCでは産褥期の再燃リスクがあるので注意を要する⁵⁾。

<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. 9 : 107-124. 2015.

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. 34 : 724-734. 2011.
- 3) Moser MA, Okun NB, Mayes DC, et al. : Crohn's disease, pregnancy, and birth weight. Am J Gastroenterol. 95 : 1021-1026. 2000.
- 4) Baiocco PJ, Korelitz BI : The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. J Clin Gastroenterol. 6 : 211-216. 1984.
- 5) 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. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2013;38(5):501-512.

CQ5 : 妊娠を管理する上で、病態を管理するために行った方が良い検査、聴取すべき患者情報は何か？

1) 全身性エリテマトーデス (SLE)

妊娠時のリスク評価のため、既往妊娠分娩歴(流産を含む)、前児の先天性房室ブロック、新生児ループス (NEL) の有無、既往妊娠合併症の有無、血栓症既往の有無、ループス腎炎の有無、内服薬について聴取する。

疾患活動性の評価のため、補体 C3, C4 値、抗 dsDNA 抗体、血清クレアチニン、尿沈渣 (血尿、病的円柱)、尿タンパク/尿クレアチニン比、血圧測定、検尿、血算、抗カルジオリピン抗体、lupus anti-coagulant (LA)、抗 SS-A 抗体の検査が必要である¹⁾⁻²⁾。

血小板減少が見られた場合は、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もある。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、胎児機能不全や血栓症等の異常が生じていないかを確認する。超音波検査で児の発育や児の健康状態 (well-being) 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 抗体陽性では、約 10% に新生児ループス (NEL)、約 2% に先天性房室ブロック (CHB) の発症がある³⁾⁻⁶⁾。さらに、抗 SS-A 抗体陽性でかつ前児が CHB を発症した場合には、次児の CHB 発症率は約 16-17% であるが、抗 SS-A 抗体が陽性でも CHB 児を出産した既往が無い場合の CHB 発症率は 0.2-2% であると報告されている^{3)-4), 6)}。さらに抗 SS-A 抗体陽性の中でも、抗体値が高いほど発症率が

高いことが示されている⁷⁾。抗 SS-A 抗体を保有者への予防的なステロイド投与、IVIg 投与は推奨されていない。しかし、近年ヒドロキシクロロキン(HCQ)の投与が、前児が CHB であった症例について CHB の予防に有用であるとする報告がある(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 抗体陽性の母において、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ルが報告されている(PRIDE study)⁹⁾。一度の房室ブロックを発見し、ステロイド投与によって二度への進行を抑制しうる可能性が示されているが、プロトコルの負担は大きい。このため、本研究班では妊娠 16～34 週までの 2 週間毎の超音波検査を推奨する。ただし、この管理法が有用であるとするエビデンスはない。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。

一度ブロックは不可逆性であり、ステロイド治療を行っても効果は認めない。

二度房室ブロックは、ステロイド治療(デキサメサゾン 4mg/日、ベタメサゾン 3mg/日)にて二度への進行を予防する可能性がある。しかし、ステロイド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は説明すべきである。一度ブロックに関しては、自然軽快もあるため、ステロイド治療による副作用の方が大きいと判断されており、ステロイドの使用については慎重であるべきである。

<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)*. 64 : 797-808. 2012.
- 2)de Jesus GR, Mendoza-Pinto C, de Jesus NR, Dos Santos FC, Klumb EM, Carrasco MG, Levy RA: 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*. 60 : 3091-3097. 2009.
- 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. 44 : 1832-1835. 2001.

6) Brito-Zeron P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, et al. : The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. Nat Rev Rheumatol. 11 : 301-312. 2015.

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. 55 : 2778-2784. 2010.

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. 126 : 76-82. 2012.

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. 103 : 1102-1106. 2009.

2) 関節リウマチ (RA)

疾患活動性の評価に DAS28、SDAI、CDAI などの総合的活動性指 (composite measure) が用いられるが、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。疾患活動性の指標としては DAS28-CRP、SDAI、CDAI が参考になる。

また、抗 SS-A 抗体の有無も検索する。

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))

Alb、赤沈、白血球、CRP 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。したがって、これらの検査所見よりも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妊娠中も比較的安全と見做されているが、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. 9 : 107-124. 2015.

CQ6 : 妊娠中の合併症が増える可能性があるため高次医療機関での産科管理が推奨されるか？

全身性エリテマトーデス(SLE)合併妊娠、ステロイドや生物製剤を使用している関節リウマチ(RA)合併妊娠、活動期の炎症性腸疾患(IBD)合併妊娠は、妊娠合併症を生じやすいハイリスク妊娠になる。また、新生児に対するケアが必要となる場合もあるため(CQ8 を参照)、妊娠初期からの高次医療機関での管理を推奨する。

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)、炎症性腸疾患(IBD)患者の分娩時の留意点は何か？

1) 全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ(RA)

SLE、RA ともに帝王切開の適応は通常の妊娠と変わらない。

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))

IBD 合併妊娠では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. 9 : 107-124. 2015.

CQ8 : 生後の新生児のケアについて留意すべきことは何か？

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. 22 : 125-128. 2004.
- 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)、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 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、ワクチンの接種において注意が必要である。(CQ9'を参照)

妊娠中の薬剤、授乳中の薬剤

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？

メトトレキサート(MTX)は流産率の増加、催奇形性があり、禁忌であるため他の薬剤への変更が必要である。NSAID は、妊娠後期は禁忌である。

一方、ステロイド、サラゾピリン、6MP(メルカプトプリン)、抗 TNF 抗体製剤は、催奇形性はないと考えられている。ただし、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 TNF 阻害剤に変更することが推奨される。

ステロイドに関してはプレドニゾロンは胎盤通過性が低いため、推奨される。一日あたりプレドニゾロン 10～15mg までで管理されていることが望ましい。高用量のステロイド投与の場合は、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¹⁾。また、早産のリスクを上昇させるという報告もある²⁾⁻⁴⁾。

SLE で降圧薬を使用している症例では、AT 受容体拮抗薬、ACE 阻害薬は胎児・新生児死亡と関連があり、妊娠中の使用は禁忌である。妊娠後は安全性の高いヒドララジン、 α -メチルドパ、ラベタロールに変更する。

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)ではクロロキン製剤、スルファサラジン、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、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⁵⁾。(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。)

< 参考文献 >

- 1) 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. 34 : 1266-1269. 2007.
- 2) 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. 166 : 1318-1323. 1992.
- 3) 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. 169 : 1411-1417. 1993.
- 4) 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. 40 : 53-61. 2014.
- 5) 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. 75 : 795-810. 2016.

以下に妊娠中の薬剤のリスクを示す。

薬剤	適応	
プレドニゾロン	RA、 SLE、 IBD	ステロイド剤の催奇形性はない。プレドニゾロンは胎盤通過性が低いので推奨される。10～15mg/日までで管理するのが望ましい。
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。
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。
シクロスポリン	SLE、 IBD	一般的には使用しないが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。
タクロリムス	RA、	一般的には使用しないが、ステロイド単独ではコントロー

		SLE、 IBD	ルが困難場合は妊娠中でも投与は許容される。
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。妊娠前や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。
アザチオプリン		RA、 SLE、 IBD	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。2mg/kg以下であれば安全とされる。
スルファサラジン		RA、 IBD	2g/日以下の服用で安全。葉酸吸収阻害のため葉酸の服用2-5mg/日の補給が推奨される。
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。
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。
トファシチニブ		RA、 IBD	報告数が少なく、妊娠前に中止すべきである
ミコフェノールモフェチル		SLE	流産率の増加、催奇形性があるとされ、禁忌である。
ミゾリピン		RA SLE	催奇形性があるとされ、禁忌である。
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の報告がある。
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。
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。
TNF 阻害剤	インフリキシマブ	RA,IBD	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。催奇形性はないとする報告は多数ある。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。
	エタネルセプト	RA	
	アダリムマブ	RA, IBD	
	ゴリムマブ	RA, IBD	
	セルトリズマブ ペゴル	RA	

IL-6	トシズマブ	RA	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。
抗 IL-12/23p40 モノクローナル抗体	ウステキヌマブ	CD	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。
CTLA4-Ig	アバタセプト	RA	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。
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。
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。
	ヒドララジン	SLE	妊娠中の第一選択薬として用いられる。
	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。
	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。
	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。
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。	

CQ9' : 生物学的製剤使用時の注意点は？

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 20 ~ 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⁾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、児の BCG 接種を生後 6 か月以降に遅らせ、児に対する副作用に対応する。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⁾。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 製剤を中止して、症状が再燃して早産を引き起こすことはデメリットが大きいいため、薬剤の継続が必要な場合、抗 TNF 製剤を許容するとした。しかし、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 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 製剤の投与の継続は判断するとした。妊娠 22 週を超えて抗 TNF 製剤を使用している場合は BCG やロタウイルスワクチンなどの生ワクチンは生後 6 か月以内(投与された抗体の消失までの期間)の接種を控えるべきである。

< 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. 4 : 603-605. 2010.
- 2)Calligaro A, Hoxha A, Ruffatti A, et al. : Are biological drugs safe in pregnancy? Reumatismo. 66 : 304-317. 2015.
- 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. 75 : 795-810. 2016.

CQ10 : 薬剤使用中の授乳は可能か？

授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ほとんどない。

抗 TNF 抗体製剤は母乳中への移行はほとんどなく、消化管で抗体が消化され、

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、本研究では授乳可能とした。

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 (ThomasW.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)	
プレドニゾン	RA、 SLE、 IBD	L2	1.8-5.3	授乳可能である。
NSAIDs	RA、 SLE			授乳可能である。
メトレキサート	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	妊娠中の胎児への移行に比べたら母乳を介して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	200mg/day までの内服なら乳汁中不検出ないしはごく低値。有害事象の報告はなし。できれば内服から 4-6 時間あけたら曝

					露を減らせる。
	サラゾスルファピリジン	IBD	L3	0.26-2.73	まれに児に血性下痢を生ずることがあるが、投与していることが授乳を中止する理由にはならない。ただし、児に注意は必要。
	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、インフリキシマブ、エタネルセプトは分子量が非常に大きく、乳汁中へ移行しにくい。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	-	
IL-6	トシリズマブ	RA	L3	-	授乳に関してはデータがない。
抗 IL-12/23 p40 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	アパタセプト	RA	L3	-	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 エナラプリル 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	SLE	L2	0.3-0.5	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。
	遮断薬 ラベタロール		L2	0.2-0.6	

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
村川洋子	抗リン脂質抗体症候群 antiphospholipid syndrome (APS)	山口 徹(監修)	今日の治療指針2016年版	医学書院	東京	2016	888-889
鈴木康夫	第3章 IBD の診断 1 潰瘍性大腸炎とクローン病の診断(総論)	編集: 日比紀文、久松理一	IBD を日常診療で診る	羊土社	東京	2017	41-50
Bertolaccin ML, Amengual O, Artim-Eser B, Atsumi T, de Groot PG, de Laat4 B, Devreese K, Giles I, Meroni PL, Borghi MO, Rahman A, Rand J, Regnault V, Kumar R, Tincani A, Wahl D, Willis R, Zuily S, Sanna G.	Clinical and Prognostic Significance of Non-criteria Antiphospholipid Antibody Tests.	Edited by Doruk Erkan and Dr. Michael Lockshin.	In Antiphospholipid Syndrome: Current Research Highlights and Clinical Insights	Publishers Springer Science and Business Media.			in press
Oku K, Amengual O, Otomo K and Atsumi T.	Disease and Risk Measurement Criteria in APS, Antiphospholipid score.	Edited by Doruk Erkan and Dr. Michael Lockshin.	In Antiphospholipid Syndrome: Current Research Highlights and Clinical Insights	Publishers Springer Science and Business Media.			in press

Amengual O, Bertolacini ML and Atsumi T.	Laboratory Markers with clinical significance in the antiphospholipid Syndrome.	Edited by Doruk Erkan and Dr. Michael Lockshin.	In Antiphospholipid Syndrome: Current Research Highlights and Clinical Insights	Publishers Springer Science and Business Media.			in press
Amengual O and Atsumi T.	Pathogenesis of antiphospholipid syndrome.	Edited by George C Tsokos.	In Systemic lupus erythematosus, basic, applied and clinical aspects.	Academic Press.		2016	Chapter 56, p487-92
村島温子、渥美達也、井上永介、大田えりか、奥健志、小澤伸晃、金子佳代、後藤美賀子、齋藤滋、杉浦真弓、関口将軌、高橋尚人、出口雅士、中山雅弘、野澤和久、平井千裕、藤田太輔、松岡健太郎、松木祐子、Amengual O、三木明德、光田信明、森臨太郎、山田秀人、山本亮、横山健次、和田芳直	「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン」	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」研究班編	「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン」	南山堂	東京	2016	1-76

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saito S, Nakabayashi Y, Nakashima A, Shima T, Yoshino O.	A new era in reproductive medicine: consequences of third-party oocyte donation for maternal and fetal health.	<i>Semin Immunol.</i>	38	687-697	2016
Yoneda S, Shiozaki A, Yoneda N, Ito M, Shima T, Fukuda K, Ueno T, Niimi H, Kitajima I, Kigawa M, <u>Saito S.</u>	Antibiotic therapy increases the risk of preterm birth in preterm labor without intra-amniotic microbes, but may prolong the gestation period in preterm labor with microbes, evaluated by rapid and high sensitive PCR system.	<i>Am J Reprod Immunol.</i>	75	440-450	2016
Yoneda N, Yoneda S, Niimi H, Ueno T, Hayashi S, Ito M, Shiozaki A, Urushiyama D, Hata K, Suda W, Hattori M, Kigawa M, Kitajima I, <u>Saito S.</u>	Polymicrobial Amniotic Fluid Infection with Mycoplasma/Ureaplasma and Other Bacteria Induces Severe Intra-Amniotic Inflammation Associated with Poor Perinatal Prognosis in Preterm Labor.	<i>Am J Reprod Immunol.</i>	75	112-125	2016
<u>Saito S</u> , Shima T, Nakashima A, Inada K, Yoshino O.	Role of paternal antigen-specific Treg cells in successful implantation.	<i>Am J Reprod Immunol.</i>	75	310-316	2016
Nakabayashi Y, Nakashima A, Yoshino O, Shima T, Shiozaki A, Adachi T, Nakabayashi M, Okai T, Kushima M, <u>Saito S.</u>	Impairment of the accumulation of decidual T cells, NK cells, and monocytes, and the poor vascular remodeling of spiral arteries, were observed in oocyte donation cases, regardless of the presence or absence of preeclampsia.	<i>J Reprod Immunol.</i>	114	65-74	2016
稲田貢三子, 島友子, 中島彰俊, <u>齋藤滋.</u>	018 妊娠とサイトカイン.	周産期医学	46	56-59	2016

齋藤 滋	制御性 T(Treg) 細胞と妊娠維持.	炎症と免疫.	24	61-66	2016
稲田 貢三子, 齋藤 滋.	I. ハイリスク妊娠の抽出 不育症	産婦人科の実際	65	1121-1129	2016
塩崎有宏, 齋藤 滋	腸内細菌と妊娠・出産.	診断と治療.	104	175-180	2016
kashi K, Saegusa J, Nakamachi Y, Nakazawa T, Kumagai S, Morinobu A.	Hepatitis B Virus Reactivation Following Salazosulfapyridine Monotherapy in a Patient with Rheumatoid Arthritis.	Intern Med.	55	1371-1373	in press
Akashi K, Saegusa J, Sendo S, Nishimura K, Okano T, Yagi K, Yanagisawa M, Emoto N, Morinobu A.	Knockout of endothelin type B receptor signaling attenuates bleomycin-induced skin sclerosis in mice.	Arthritis Res Ther.	18	113	2016
Yamamoto T, Tanaka H, Kurimoto C, Imanishi T, Hayashi N, Saegusa J, Morinobu A, Hirata KI, Kawano S.	Very early stage left ventricular endocardial dysfunction of patients with hypereosinophilic syndrome.	Int J Cardiovasc Imaging.	32	1357-1361	2016
Morinobu A, Tanaka S, Nishimura K, Takahashi S, Kageyama G, Miura Y, Kurosaka M, Saegusa J, Kumagai S.	Expression and Functions of Immediate Early Response Gene X-1(IEX-1) in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts.	PLoS One.	11	e0164350	2016
Masuda Y, Fujiwara S, Kunisada M, Yamada H, Morinobu A, Nishigori C.	Two cases of cytomegalovirus-related cutaneous ulcers indicating an ominous clinical prognosis.	Eur J Dermatol.	26	499-501	2016

Kageyama G, Okano T, Yamamoto Y, Nishimura K, Sugiyama D, Saegusa J, Tsuji G, Kumagai S, Morinobu A.	Very high frequency of fragility fractures associated with high-dose glucocorticoids in postmenopausal women: A retrospective study.	Bone Rep.	6	3-8	2016
Okano T, Saegusa J, Nishimura K, Takahashi S, Senda S, Ueda Y, Morinobu A.	3-bromophruvate ameliorate autoimmune arthritis by modulating Th17/Treg cell differentiation and suppressing dendritic cell activation.	Sci Rep.	7	42412	2017
森信 暁雄.	【自己免疫疾患-Preclinical State から発症・早期診断まで】病因にせまる 自己免疫疾患のエピジェネティクス(解説/特集).	医学のあゆみ	258	915-918	2016
三枝 淳, 蔭山 豪一, 森信 暁雄.	「IgG4 関連疾患の最新情報」に寄せるメタボロームに着目した膠原病の新規治療法および診断法の開発(解説).	アレルギーの臨床	36	1292-1297	2016
Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, Amano K, Miyata M, Murakawa Y, Yasuoka H, Hirata S, Nagasawa H, Tanaka E, Miyasaka N, Yamanaka H, Yamamoto K, Takeuchi T.	Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study).	Ann Rheum Dis.	75(11)	1917-1923	2016
村川洋子.	特集：関節リウマチ update . 特論 妊娠, 授乳とリウマチ治療.	日本臨床.	74(6)	1035-1041	2016

森山繭子、 村川洋子.	妊婦に対する注意点と使用法.	リウマチ科.	56(1)	15-19	2016
Matsui K, Maruoka M, Yoshikawa T, Hashimoto N, Nogami M, Sekiguchi M, Azuma N, Kitano M,, Tsunoda S and Sano H,	Assessment of 2012 EULAR/ACR New Classification Criteria for Polymyalgia Rheumatica in Japanese Patients Diagnosed using Bird's Criteria.	Int. J. Rheum. Disease,			in press.
Sekiguchi M, Fujii T, Matsui K, Murakami K, Morita S, Ohmura K, Kawahito Y, Nishimoto N, Mimori T, Sano H and ABROAD Study Investigators.	Differences in Predictive Factors for Sustained Clinical Remission with Abatacept Between Younger and Elderly Patients with Biologic-naive Rheumatoid Arthritis: Results from the ABROAD Study.	J. Rheumatol.	43(11)	1974-1983	2016
松井 聖, 野上みか, 橋本尚明, 西岡亜紀, 関口昌弘, 東 直人, 北野将康, 岩崎 剛, 佐野 統.	当科におけるリウマチ性多発筋痛症の臨床的特徴と治療の検討.	臨床リウマチ.	28	135-142	2016
Arai T, Takeuchi K, Miyamura M, Ishikawa R, Yamada A, Katsumata M, Igarashi Y, Suzuki Y	Level of Fecal Calprotectin Correlates With Severity of Small Bowel Crohn's Disease, Measured by Balloon-assisted Enteroscopy and Computed Tomography Enterography.	Clin Gastroenterol Hepatol	15(1)	56-62	2017

Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, Watanabe K, Hanai H, Nakase H, Kunisaki R, Matsuda K, Iwakiri R, Hida N, Tanaka S, Takeuchi Y, Ohtsuka K, Murakami K, Kobayashi K, Iwao Y, Nagahori M, Iizuka B, Hata K, Igarashi M, Hirata I, Kudo SE, Matsumoto T, Ueno F, Watanabe G, Ikegami M, Ito Y, Oba K, Inoue E, Tomotsugu N, Takebayashi T, Sugihara K, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T	Comparison of Targeted vs Random Biopsies for Surveillance of Ulcerative Colitis-Associated Colorectal Cancer	Gastroenterology	151(6)	1122-1130	2016
Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, Ishida T, Kato S, Nakagawa T, Esaki M, Nagahori M, Matsui T, Naito Y, Komoto S	Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial.	J Crohns Colitis	10(11)	1259-1266	2016
Komoto S, Motoya S, Nishiwaki Y, Matsui T, Kunisaki R, Matsuoka K, Yoshimura N, Kagaya T, Naganuma M, Hida N, Watanabe M, Hibi T, Suzuki Y, Miura S, Hokari R; Japanese study group for pregnant women with IBD.	Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor and/or thiopurine therapy: a multicenter study from Japan.	INTESTINAL RESEARCH	14(2)	139-45	2016

Yasuo Suzuki, Mitsuo Iida, Hiroaki Ito, Naoto Tachikawa, and Toshifumi Hibi	Investigation of a High-Dose pH-Dependent-Release Mesalazine on the Induction of Remission in Active Crohn's Disease	Drugs R D.	16(1)	35-43	2016
Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H, Sato N, Ozaki K, Watanabe M, Hibi T.	First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis-results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis	J Gastroenterol	51(3)	241-51	2016
Suzuki Y, Iida M, Ito H, Tachikawa N, Hibi T.	Investigation of a High-Dose pH-Dependent-Release Mesalazine on the Induction of Remission in Active Crohn's Disease.	Cross Mark	16(1)	35-43	2016
Suzuki Y, Iida M, Ito H, Saida I, Hibi T.	Efficacy and safety of two pH-dependent-release mesalamine doses in moderately active ulcerative colitis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study.	INTESTINAL RESEARCH	14(1)	50-59	2016
竹内 健、 鈴木康夫	貧血病 最新の診断・治 療動向 造血因子欠乏による 貧血 消化器疾患における鉄欠 乏性貧血診療の考え方	日本臨牀	75(1)	106-109	2017
鈴木康夫	特集：演奏性腸疾患 (IBD)の内科的治療、最 新の話題から 【クローン病の治療にお ける5-ASA製剤の役割と 今後】	消化器の臨床	19(6)	433-438	2016
鈴木康夫	特集：診断に迷う IBD の 非典型例 【IBD の典型像-臨床所見 -】	INTESTINE	20(6)	515-522	2016

鈴木康夫	特集：免疫疾患の trends&topics 2017 【腸管型BD:抗TNF-抗体でどこまで治るか?】	Mebio	33(10)	25-32	2016
竹内 健、石川ルミ子、宮村美幸、山田哲弘、鈴木康夫	特集：非腫瘍性消化管疾患の画像診断 beyond barium study and endoscopy 【炎症性腸疾患のCT colonography(CTC)】	画像診断	36(10)	1019-1027	2016
竹内 健、鈴木康夫	特集：潰瘍性大腸炎 - 明日から使える内科治療のコツと最新情報 【各論】 .モニタリング (2)CT colonography	INTESTINE	20(4)	392-397	2016
樋口哲也、鈴木康夫	炎症性腸疾患、Behcet病の皮膚病変	胃と腸	51(8)	1009-1018	2016
竹内 健、宮村美幸、新井典岳、石川ルミ子、山田哲弘、岩佐亮太、佐々木大樹、勝俣雅夫、鈴木康夫	大腸三次元 CT 炎症性腸疾患を中心に	胃と腸	51(7)	891898	2016
鈴木康夫	質疑応答 Pro Pro プロからプロへ 内科・消化器【炎症性腸疾患の患者が妊娠した際の治療薬使用:回答】	週間 日本医事新報	4807	56-57	2016
竹内 健、鈴木康夫	講座 IBD 治療のピットフォール第10回 【クローン病の直腸狭窄病変手術のタイミングは?】	IBD Research	10(2)	53-58	2016
鈴木康夫	炎症性腸疾患に対する血球成分除去療法の日本での位置づけ ステロイド・免疫抑制剤・生物学的製剤との関係について	日本アフェシス学会雑誌	32(2)	82-87	2016
鈴木康夫	徹底解説！抗 TNF- 抗体に関するギモンを解決！【抗 TNF- 抗体の効果減弱・二次無効に対する治療戦略】	薬局 別冊	67(6)	57-63	2016

竹内 健、鈴木康夫	実地医科が実践すべき 診療のプロセス 【クローン病小腸診断の 現状と今後の展望】	Medical Practice	33(5)	745-748	2016
竹内 健、鈴木康夫	特集：クローン病治療の 最前線 【便中カルプロテクチンに よる治療効果モニタリン グ】	INTESTINE	20(2)	191-195	2016
鈴木康夫	消化器疾患 Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis/Crohn's Disease) 【炎症性腸疾患（潰瘍性 大腸炎・クローン病）】	今日の診療の ために ガイドライン 外来診療 2016	16 版	417-420	2016
鈴木康夫	高齢者の IBD 治療	CLINICIAN	63(646)	155-161	2016
鈴木康夫	特集：『早期大腸癌』から の 20 年、『INTESTINE』か らの今後 20 年 (炎症分野)【クローン病 診療の将来像】	INTESTINE	20(1)	86-90	2016
武井修治	慢性疾患患児の一生を 診る：若年性特発性関節 炎(少関節炎・多関節炎).	小児内科	48(10)	1662-1665	2016
武井修治	小児期発症リウマチ性疾 患の成人期移行.	九州リウマチ.	37(1)	6-10	2017
Tsuboi H, Sumida T, Noma H, Yamagishi K, Anami A, Fukushima K, Horigome H, Maeno Y, Kishimoto M, Takasaki Y, Nakayama M, Waguri M, Sago H, Murashima A.	Maternal predictive factors for fetal congenital heart block in pregnant mothers positive for anti-SS-A antibodies.	Mod Rheumatol.	26(4)	569-575	2016
鈴木孝典, 林 泰 佑, 小野 博, 前野 泰樹, 堀米仁志, 村島温子.	母体抗 SS-A 抗体陽性の 先天性完全房室ブロック の胎児における子宮内胎 児死亡の危険因子.	Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery.	32	19-25	2016

橋本就子, 村島温子.	妊娠希望患者における治療選択.	内科	117(5)	1203-1208	2016
Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Togo O, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T.	Clinical benefit of 1-year certolizumab pegol (CZP) add-on therapy to methotrexate treatment in patients with early rheumatoid arthritis was observed following CZP discontinuation: 2-year results of the C-OPERA study, a phase III randomised trial.	Ann Rheum Dis.			in press
Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T.	The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression.	Ann Rheum Dis.	75(1)	75-83	2016
Atsumi T, Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K, Watanabe A, Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, Amano K, Miyata M, Murakawa Y, Yasuoka H, Hirata S, Nagasawa H, Tanaka E, Miyasaka N, Yamanaka H, Yamamoto K, Takeuchi T.	Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study).	Ann Rheum Dis.	75(11)	1917-1923	2016

Ishiguro N, <u>Atsumi T</u> , Harigai M, Mimori T, Nishimoto N, Sumida T, Takeuchi T, Tanaka Y, Nakasone A, Takagi N, Yamanaka H.	Effectiveness and safety of tocilizumab in achieving clinical and functional remission, and sustaining efficacy in biologics-naive patients with rheumatoid arthritis: The FIRST Bio study.	Mod Rheumatol.				in press.
Sakashita T, Kamishima T, Kobayashi Y, Sugimori H, Tang M, Sutherland K, Noguchi A, Kono M, and <u>Atsumi T</u> .	Accurate quantitative assessment of synovitis in rheumatoid arthritis using pixel-by-pixel, time-intensity curve shape analysis.	Br J Radiol.	89(1061)	20151000		2016
Sugiyama N, Kawahito Y, Fujii T, <u>Atsumi T</u> , Murata T, Morishima Y, Fukuma Y.	Treatment Patterns, Direct Cost of Biologics, and Direct Medical Costs for Rheumatoid Arthritis Patients: A Real-world Analysis of Nationwide Japanese Claims Data.	Clin Ther.	38(6)	1359-1375.e1		2016
Sakano R, Saito K, Kamishima T, Nishida M, Horie T, Noguchi A, Kono M, Sutherland K, <u>Atsumi T</u> .	Power Doppler signal calibration in the finger joint between two models of ultrasound machine: a pilot study using a phantom and joints in patients with rheumatoid arthritis.	Acta Radiol.				in press
Fukae J, Tanimura K, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Nakai M, Aoki Y, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Matsuhashi M, Shimizu M, Kamishima T, <u>Atsumi T</u> , Koike T.	Active synovitis in the presence of osteitis predicts residual synovitis in patients with rheumatoid arthritis with a clinical response to treatment.	Int J Rheum Dis.				in press

Mimori T, Harigai M, Atsumi T, Fujii T, Kuwana M, Matsuno H, Momohara S, Takei S, Tamura N, Takasaki Y, Ikeuchi S, Kushimoto S, Koike T.	Safety and effectiveness of 24-week treatment with iguratimod, a new oral disease-modifying antirheumatic drug, for patients with rheumatoid arthritis: interim analysis of a post-marketing surveillance study of 2679 patients in Japan.	Mod Rheumatol.				in press
Yasuda S, Shimizu Y, Atsumi T.	Brain MRI abnormalities defined as risks for poor prognosis in lupus patients with acute confusional state: Are they antibody mediated?	Mod Rheumatol.	30	1		2016
Yasuda S.	Presence of Antiphospholipid Antibodies as a Thrombotic Risk Factor in Connective Tissue Diseases and Idiopathic/immune Thrombocytopenic Purpura - -Proposal for Altered Cut-off values for Better Prediction.	Intern Med.	55(6)	557-558		2016
Yasuda S, Ohmura K, Kanazawa H, Kurita T, Kon Y, Ishii T, Fujieda Y, Jodo S, Tanimura K, Minami M, Izumiyama T, Matsumoto T, Amasaki Y, Suzuki Y, Kasahara H, Yamauchi N, Kato M, Kamishima T, Tsutsumi A, Takemori H, Koike T, Atsumi T.	Maintenance Treatment using Abatacept with Dose Reduction after Achievement of Low Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis (MATADOR) – A prospective, multicenter, single arm pilot clinical trial.	Mod Rheumatol.				in press

Amengual O, Forastiero R, Sugiura-Ogasawara M, Otomo K, <u>Oku K</u> , Favas C, Delgado Alves J, Zigon P, Ambrozic A, Tomsic M, Ruiz-Arruza I, Ruiz-Iratorza G, Bertolaccini ML, Norman GL, Shums Z, Arai J, Murashima A, Tebo AE, Gerosa M, Meroni PL, Rodriguez-Pintó I, Cervera R, Swadzba J, Musial J, <u>Atsumi T</u> .	Evaluation of phosphatidylserine-depen dent antiprothrombin antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome: results of an international multicentre study.	Lupus.				in press.
<u>Oku K</u> , Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Nakagawa I, Watanabe T, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S <u>Atsumi T</u> .	Autoantibodies against a complement component 1 q subcomponent contribute to complement activation and recurrent thrombosis/pregnancy morbidity in anti-phospholipid syndrome.	Rheumatology (Oxford).	55(8)	1403-1411	2016	
<u>Oku K</u> , Amengual O, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Sakamoto N, Ieko M, Norman GL, <u>Atsumi T</u> .	Significance of fully automated tests for the diagnosis of antiphospholipid syndrome.	Thromb Res.	146	1-6	2016	
<u>Oku K</u> , Nakamura H, Kono M, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Amengual O, <u>Atsumi T</u> .	Complement and thrombosis in the antiphospholipid syndrome.	Autoimmun Rev.	15(10)	1001-1004	2016	

Naoi T, Kameda T, Oku K, Ando A, Hayashi Y, Miyamoto M, Suzuki H, Kawakami T.	Internal carotid artery occlusion and cerebral infarction in a case of juvenile systemic lupus erythematosus and positive for phosphatidylserine dependent antiprothrombin antibody (aPS/PT).	Neurology and Clinical Neuroscience.				in press.
Otomo K, Amengual O, Fujieda Y, Nakagawa H, Kato M, Oku K, Horita T, Yasuda S, Matsumoto M, Nakayama KI, Hatakeyama S, Koike T, Atsumi T.	Role of apolipoprotein B100 and oxidized low-density lipoprotein in the monocyte tissue factor induction mediated by anti-beta2 glycoprotein I antibodies.	Lupus.	25(12)	1288-1298		2016
Kato M, Ospelt C, Kolling C, Shimizu T, Kono M, Yasuda S, Michel BA, Gay RE, Gay S, Klein K, Atsumi T.	AAA-ATPase p97 suppress apoptotic and autophagy-associated cell death in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts.	Oncotarget.	7(39)	64221-64232		2016
Hatano K, Kamishima T, Sutherland K, Kato M, Nakagawa I, Ichikawa S, Kawauchi K, Saitou S, Mukai M.	A reliability study using computer-based analysis of finger joint space narrowing in rheumatoid arthritis patients.	Rheumatol Int.				in press.
Fujieda Y, Amengual O, Matsumoto M, Kuroki K, Takahashi H, Kono M, Kurita T, Otomo K, Kato M, Oku K, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Maenaka K, Hatakeyama S, Nakayama KI, Atsumi T.	Ribophorin II is involved in the tissue factor expression mediated by phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody on monocytes.	Rheumatology (Oxford).	55(6)	1117-1126		2016

<p>Kono Michihito, Kamishima T, Yasuda S, Sakamoto K, Abe S, Noguchi A, Watanabe T, Shimizu Y, <u>Oku K</u>, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, <u>Atsumi T</u>.</p>	<p>Effectiveness of whole-body magnetic resonance imaging for the efficacy of biologic anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective pilot study.</p>	<p>Mod Rheumatol.</p>			<p>in press</p>
<p>Shimizu Y, Yasuda S, Kako Y, Nakagawa S, Kanda M, Hisada R, Ohmura K, Shimamura S, Shida H, Fujieda Y, Kato M, <u>Oku K</u>, Bohgaki T, Horita T, Kusumi I, <u>Atsumi T</u>.</p>	<p>Post-steroid neuropsychiatric manifestations are significantly more frequent in SLE compared with other systemic autoimmune diseases and predict better prognosis compared with de novo neuropsychiatric SLE.</p>	<p>Autoimmun Rev.</p>	<p>15(8)</p>	<p>786-794</p>	<p>2016</p>