

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 29 年度 総括研究報告書

研究代表者 齋藤 滋

平成 30（2018）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)

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】 ----- 15

【患者用 Q&A】 ----- 59

. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 73

平成 29 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

研究分担者 17 名、研究協力者 10 名により、2 回の班会議、30 回のメール審議を経たうえで、SLE、RA、JIA、IBD 罹患女性患者の妊娠・出産を考えた治療指針として、11 の Clinical_Question(CQ)を作成した。作成にあたり、関連文献、各国のガイドライン/治療指針を参考にした。また患者にも利用していただけるように、患者用の Q&A も作成した。また推奨文案をデルファイ法により、総意形成を行った。さらに本治療指針を関連 9 学会に諮り、若干の修正を加えた後、承認していただいた。

【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小児・新生
児集中治療部 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 主任副周産期・
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、生殖年齢にある女性
も多く存在する。最近のバイオ製剤の出現により、
寛解率も向上し、医療関係者ならびに患者が妊娠・
出産を前向きに考えるようになってきた。しかし、こ
れまで妊娠前の管理や妊娠容認基準は、確定した
ものがなく、また妊娠中に使用する薬剤についても、
薬剤添付文書では明確な理由がなく、禁忌となる薬
剤が多く、臨床現場では困窮している状況であっ
た。

また、妊娠前、妊娠後、分娩後に内科、整形外科、
産婦人科、小児科、薬剤部が連携して治療する体
制も不十分であった。

そこで、本研究では各診療分野で活躍している
17 名の研究分担者、10 名の研究協力者の協力を
得て、SLE、RA、JIA、IBD 罹患女性患者の妊娠・出
産を考えた治療指針(医療関係者を対象としたもの
と、患者を対象としたもの)を作成する事を目的とし
た。

B.研究方法

2 回の班会議を開催し、メール審議を繰り返し、11 の Clinical_Question (CQ) と、その推奨文と解説文を作成した。これらの過程で過去の学術論文や、諸外国のガイドラインや治療指針を参考にした。担当者が作成した推奨文章をデルファイ法により総意形成を得、その結果を推奨文の推奨度、同意度に反映させた。

(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

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の作成

11 の Clinical_Question につき班員で作成した。

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、どのように説明するべきか?

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?

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?

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?

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、行った方が良い検査と聴取すべき患者情報は何か?

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?

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?

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?

CQ10: 生物学的製剤使用時の注意点は?

CQ11: 薬剤使用中の授乳について

これらの CQ の推奨文ならびに解説文を作成し、推奨度/同意度も付記した。またすべての項目につき、患者が理解できるように平易な文章に改め、患者を対象とした CQ も作成した。

これらを冊子化し、全国の 1,996 の医療機関に送付するとともに、ホームページ

(<https://ra-ibd-sle-pregnancy.org/>)を開設し、広く利用していただけるようにした。

また本治療指針を日本炎症性腸疾患学会、日本臨床免疫学会、日本リウマチ学会、日本母性内科学会、日本小児リウマチ学会、日本産科婦人科学会、日本周産期・新生児医学会、日本新生児育成医学会、日本小児腎臓病学会の 9 学会より承認していただいた。

D.考察

このような内科(リウマチ科、自己免疫/アレルギー科、消化器内科、母性内科)、整形外科、産婦人科、小児科、薬剤部からの総合的な治療指針は初めてであり、横断的立場から従来にないような治療指針が出来上がった意義は大きい。最近、妊娠前に合併症を持つ女性が産婦人科を受診し、妊娠・出産に関する説明を希望する preconceptional visit が増えている。その際、本治療指針は大きく貢献するであろう。また、関連の診療科が妊娠前より連携を取る事により、良質な医療が提供されることになる。

妊娠中ならびに授乳中の薬剤については、大きな制限があったが、使用経験が増し、その安全性についての知見が積み重なってきている。経胎盤の移行や乳汁中への移行も検討した上で、現時点における安全性を考えた薬剤投与で禁忌薬品、慎重投与薬品、比較的安全性が証明されている薬剤に分類して臨床的に判りやすく分類したため、今後、本治療指針は広く利用されていくと思われる。また広く活用してもらうために、内容をホームページ

(<https://ra-ibd-sle-pregnancy.org/>)に掲載したところ、1ヶ月で約 1,000 のアクセスがあり、一定の反響があった事も確認された。

E. 結論

11 の Clinical Question に基づき、SLE、RA、JIA、IBD の罹患女性の妊娠・出産を考えた治療指針が発表された。関連 9 学会の承認も得られたため、臨床現場で本書が利用され、適切な管理がなされ、出産数の増加に繋がる事が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoneda S, Yoneda N, Shiozaki A, Yoshino O, Ueno T, Niimi H, Kitajima I, Tamura K, Kawasaki Y, Makimoto M, Yoshida T, Saito S. 17OHP-C in patients with spontaneous preterm labor and intact membranes: is there an effect according to the presence of intra-amniotic inflammation?. Am J Reprod Immunol. in press.
- 2) Yoneda N, Yoneda S, Niimi H, Ito M, Fukuta K, Ueno T, Ito M, Shiozaki A, Kigawa M, Kitajima I, Saito S. Sludge reflects intra-amniotic inflammation with or without microorganisms. Am J Reprod Immunol. 2018 ;79(2). in press.
- 3) Saito S, Shima T, Nakashima A. Immunological maladaptation. Springer 2018. (Edited by Saito S. Preeclampsia; Part IV; Chapter 4:65-84).
- 4) Yoneda S, Yoneda N, Fukuta K, Shima T, Nakashima A, Shiozaki A, Yoshino O, Kigawa M, Yoshida T, Saito S. In which preterm labor-patients is intravenous maintenance tocolysis effective? J. Obstet. Gynaecol. Res. 2018; 44(3): 397-407.
- 5) Yoshino O, Yamada-Nomoto K, Kobayashi M, Andoh T, Hongo M, Ono Y, Hasegawa-Idemitsu A, Sakai A, Osuga Y, Saito S. Bradykinin system is involved in endometriosis-related pain through endothelin-1 production. Eur J Pain. 2018; 22: 501-510.
- 6) Ogawa K, Urayama K Y, Tanigaki S, Sago H, Sato S, Saito S, Morisaki N. Association between very advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: a cross sectional Japanese study. BMC Pregnancy and Childbirth. 2017; 17: 349.
- 7) Yamada-Nomoto K, Yoshino O, Akiyama I, Iwase A, Ono Y, Nakamura T, Harada M, Nakashima A, Shima T, Ushijima A, Osuga Y, Chang RJ, Shimasaki S, Saito S. PAI-1 in granulosa cells is suppressed directly by statin and indirectly by suppressing TGF- and TNF- in mononuclear cells by insulin-sensitizing drugs. Am J Reprod Immunol. 2017 ;78(1).
- 8) Takahashi H, Ohkuchi A, Kuwata T, Usui R, Baba Y, Suzuki H, Chaw Kyi TT, Matsubara S, Saito S, Takizawa T. Endogenous and exogenous miR-520c-3p modulates CD44-mediated extravillous trophoblast invasion. Placenta. 2017;50: 25-31.
- 9) 齋藤 滋, 森信 暁雄, 村川洋子, 松井 聖, 渡辺 守, 鈴木康夫, 牧野真太郎, 藤田太輔, 川口晴菜, 武井修治, 宮前多佳子, 高橋尚人, 村島温子, 渥美達也, 奥 健志, 中島 研, 関根道和. 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(研究代表者 齋藤 滋)。「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」.2018年3月.
- 10) Onishi A, Otsuka Y, Morita N, Morinobu A. Focal myositis diffusely involving multiple masticatory muscles. Scand J Rheumatol. 2018:1-2. in press.
- 11) Yamamoto T, Kasagi S, Kurimoto C, Imanishi T, Hayashi N, Morinobu A, Saegusa J. Claviform aspergillus-related vegetation in the left ventricle of a patient with systemic lupus erythematosus. J Clin Ultrasound. 2018;46(3):231-232.
- 12) Sendo S, Saegusa J, Okano T, Takahashi S, Akashi K, Morinobu A. CD11b+ Gr1dim Tolerogenic Dendritic Cell-like Cells are Expanded in Interstitial Lung Disease in SKG Mice. Arthritis Rheumatol. 2017;69(12):2314-2327.
- 13) Takahashi S, Saegusa J, Sendo S, Okano T, Akashi K, Irino Y, Morinobu A. Glutaminase 1 plays a key role in the cell growth of

- fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):76.
- 14) Okano T, Saegusa J, Nishimura K, Takahashi S, Sendo S, Ueda Y, Morinobu A. 3-bromopyruvate ameliorate autoimmune arthritis by modulating Th17/Treg cell differentiation and suppressing dendritic cell activation. *Sci. Rep.* 2017;7:42412.
 - 15) 森信 暁雄. 病態. 「リウマチケア入門」. 神崎初美、三浦靖史編. メディカ出版. 大阪. pp18-23. 2017.
 - 16) 森信 暁雄. 脊椎関節炎と仙腸関節炎. 「脊椎脊髄の神経症候学」. 福武敏夫、徳橋泰明、坂本博昭編集. 三輪書店. 東京. pp149. 2017.
 - 17) Matsui K, Maruoka M, Yoshikawa T, Hashimoto N, Nogami M, Sekiguchi M, Azuma N, Kitano M, Tsunoda S, Sano H. Assessment of 2012 EULAR/ACR new classification criteria for polymyalgia rheumatica in Japanese patients diagnosed using Bird's criteria. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(2):497-501.
 - 18) Tamura M, Matsui K, Kobayashi Y, Ogita C, Tsuboi K, Kusakabe M, Azuma K, Abe T, Yoshikawa T, Sekiguchi M, Azuma N, Kitano M, Sano H. A case of eel collagen allergy. *Allergol Int.* 2018;67(1):138-140. doi: 10.1016/j.alit.2017.04.012.
 - 19) Azuma N, Matsui K, Hashimoto N, Yoshikawa T, Sano H. Successful Switch to Golimumab for Eosinophilia and Skin Symptoms Related to Multiple Biologics in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med.* 2017;56(12):1585-1590.
 - 20) Matsui K, Sano H. T helper 17 cells in primary Sjögren's Syndrome. *J.Clin.Med.* 2017;6:pil:E65, doi: 10.3390/jcm6070065.2017
 - 21) 横山雄一, 松井 聖, 佐野 統. シェーグレン症候群における corticotropin-releasing hormone family の役割. *臨床免疫・アレルギー科.* 2017;67:366-371.
 - 22) 松井 聖, 佐野 統. 動脈・静脈の疾患(下) 最新の診断・治療動向, 結節性多発動脈炎. *日本臨牀.*2017;75:957-962.
 - 23) 松井 聖, 佐野 統. 腸内細菌と疾患の関係を探る, リウマチ性疾患と腸内細菌の関係を探る. *分子リウマチ治療.* 2017;10:144-148.
 - 24) 松井 聖, 佐野 統. 関節痛をどう診るか, リウマチ性多発筋痛症・RS3PE 症候群. 成人病と生活習慣病. 2017;47:1139-1145.
 - 25) 松井 聖. 1 疾患概念・疫学. 神崎初美, 三浦靖史 編. 最新知識と事例がいっぱい リウマチケア入門 - リウマチ治療はここまで変わった!. メディカ出版,大阪, 2017.P10-17.
 - 26) Komoto S, Matsuoka K, Kobayashi T, Yokoyama Y, Suzuki Y, Hibi T, Miura S, Hokari R. Safety and Efficacy of Leukocytapheresis in elderly patients with Ulcerative Colitis: -the impact of Leukocytapheresis in steroid-naive elderly patients. *Journal of Gastroenterology*, in press.
 - 27) Motoya S, Watanabe M, Wallace K., Lazar A, Nishimura Y, Ozawa M, Thakkar R, Robinson A., Singh R, Mostafa N, Suzuki Y, Hibi T. Efficacy and safety of dose escalation to adalimumab 80 mg every other week in Japanese patients with Crohn's disease who lost response to maintenance therapy. *Intestinal Inflammatory Diseases*, in press.
 - 28) Fukushima K, Sugita A, Futami K, Takahashi KI, Motoya S, Kimura H, Yoshikawa S, Kinouchi Y, Iijima H, Endo K, Hibi T, Watanabe M, Sasaki I, Suzuki Y. Surgical Research Group, the Research Committee of Inflammatory Bowel Disease, the Ministry of Health, Welfare and Labor of Japan.: Postoperative therapy with infliximab for Crohn's disease: a 2-year prospective randomized multicenter study in Japan. *Surg Today*, in press.
 - 29) Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N, Kato J, Kobayashi K, Kobayashi K, Koganei K, Kunisaki R, Motoya S, Nagahori M, Nakase H, Omata F, Saruta M, Watanabe T, Tanaka T, Kanai T, Noguchi Y, Takahashi KI, Watanabe K, Hibi T, Suzuki Y, Watanabe M, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2018;53: 305-353.
 - 30) Watanabe K, Matsumoto T, Hisamatsu T, Nakase H, Motoya S, 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. Clinical and Pharmacokinetic Factors Associated With Adalimumab-Induced Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(4):542-549.e1.
- 31) Naganuma M, Sugimoto S, Mitsuyama K, Kobayashi T, Yoshimura N, Ohi H, Tanaka S, Andoh A, Ohmiya N, Saigusa K, Yamamoto T, Morohoshi Y, Ichikawa H, Matsuoka K, Hisamatsu T, Watanabe K, Mizuno S, Suda W, Hattori M, Fukuda S, Hirayama A, Abe T, Watanabe M, Hibi T, Suzuki Y, Kanai T. INDIGO Study Group: Efficacy of Indigo naturalis in a Multicenter Randomized Controlled Trial of Patients with Ulcerative Colitis, *Gastroenterology*. 2018; 154(4):935-947.
- 32) Osamura A, Suzuki Y. Fourteen-year anti-TNF therapy in Crohn's disease patients: clinical characteristics and predictive factors. *Dig Dis Sci*. 2018; 63(1):204-208.
- 33) Hirai F, Andoh A, Ueno F, Watanabe K, Ohmiya N, Nakase H, Kato S, Esaki M, Endo Y, Yamamoto H, Matsui T, Iida M, Hibi T, Watanabe M, Suzuki Y, Matsumoto T. Efficacy of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease: A nationwide, multi-center, open-label, prospective cohort study. *J Crohns Colitis*. 2018; 12(4):394-401.
- 34) Suzuki Y, Iida M, Ito H, Nishino H, Ohmori T, Arai T, Yokoyama T, Okubo T, Hibi T. 2.4 g Mesalamine (Asacol 400 mg tablet) Once Daily is as Effective as Three Times Daily in Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis: A Randomized, Noninferiority, Multi-center Trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 ;23(5):822-832.
- 35) Komaki Y, Komaki F, Micic D, Yamada A, Suzuki Y, Sakuraba A. Pharmacologic therapies for severe steroid refractory hospitalized ulcerative colitis: A network meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 ;32(6):1143-1151.
- 36) Yokoyama T, Ohta A, Motoya S, Takazoe M, Yajima T, Date M, Nii M, Nagy P, Suzuki Y, Hibi T. Efficacy and Safety of Oral Budesonide in Patients with Active Crohn's Disease in Japan: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Phase 3 Study. *Inflamm Intest Dis*. 2017 ;2:154-162, DOI:10.1159/000484047.
- 37) Hibi T, Panaccione R, Katafuchi M, Yokoyama K, Watanabe K, Matsui T, Matsumoto T, Travis S, Suzuki Y. The 5C Concept and 5S Principles in Inflammatory Bowel Disease Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(11):1302-1308.
- 38) Kobayashi T, Hisamatsu T, Suzuki Y, Ogata H, Andoh A, Araki T, Hokari R, Iijima H, Ikeuchi H, Ishiguro Y, Kato S, Kunisaki R, Matsumoto T, Motoya S, Nagahori M, Nakamura S, Nakase H, Tsujikawa T, Sasaki M, Yokoyama K, Yoshimura N, Watanabe K, Katafuchi M, Watanabe M, Hibi T. Predicting outcomes to optimize disease management in inflammatory bowel disease in Japan: their differences and similarities to Western countries. *INTESTINAL RESEARCH*. 2017: Published online.
- 39) Takeuchi K, Miyamura M, Arai T, Ishikawa R, Yamada A, Suzuki Y (共著): Current Progress of Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease: CT Enterography and CT Colonography in Inflammatory Bowel Disease. *Advances in Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease*. Hibi T, Hisamatsu T, Kobayashi T (Eds.). 43-56. Springer Japan, Tokyo, 2017.
- 40) Suzuki Y (分担): Chapter 15 Endoscopy in the Management of Inflammatory Bowel Disease: Who, When, and How. *Advances in Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease*. 155-162. Springer Japan, Tokyo, 2017.
- 41) 竹内 健、鈴木康夫. 炎症性腸疾患における新しい便中マーカー:カルプロテクチンを中心に. *Mebio*. 2017; 34(7):88-95.
- 42) 竹内 健、鈴木康夫. 【特集:潰瘍性大腸炎の治療選択】潰瘍性大腸炎治療薬の特徴と適応 抗TNF-抗体製剤. *消化器の臨床*. 2017; 20(4):276-281.
- 43) 鈴木康夫. 炎症性腸疾患 (IBD). *消化器の臨床*. 2017; 20(5):362-368.
- 44) 竹内 健、新井典岳、鈴木康夫. 便中カルプロテクチンはバルーン小腸内視鏡とCTエンテログラフィーで確認した小腸クローン病の重症度と関連する. *INTESTINE*. 2017; 21(3):276

- 278.
- 45) 鈴木康夫. 炎症性腸疾患治療最前線. Medical Tribune. 2017; 50 (14):13.
 - 46) 鈴木康夫. 対談:クローン病治療におけるステララの可能性-乾癬治療で示されたステララの有効性と安全性から考える-. 日経メディカル. 2017; (596) :59 -61.
 - 47) 鈴木康夫. クローン病治療 プデソニド(ゼンタコート®). 臨床消化器内科. 2017; 33 (1) : 134-137.
 - 48) 山田哲弘, 鈴木康夫. 【特集:コモンな難病 炎症性腸疾患の薬物療法】IBD 治療薬の選び方, 使い方カルシニューリン阻害薬. 月刊薬事. 2018; 60 (1) :50-52.
 - 49) 鈴木康夫. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究. 平成29年度 総括・分担研究報告書 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管に関する調査研究:1 -5, 2018
 - 50) 高橋尚人. サイトカインプロファイルによる周産期病態解析-自己免疫疾患母児および胎児・新生児血球貪食性リンパ組織球症-. 日本周産期新生児医学会誌. 2017; 52(5): 1320-1324.
 - 51) Miyamae T, Takei S, Itoh Y, Yamanaka H. Survey of non-pediatric rheumatologists among councilors of the Japan College of Rheumatology regarding transitional care. Mod Rheumatol. 2017; 27(6): 1047-1050.
 - 52) 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.
 - 53) 高橋尚人. 周産期と免疫. 周産期医学. 2017;47(12):1507-1512.
 - 54) Kaneko K, Mishima S, Goto M, Mitsui M, Tanigaki S, Oku K, Ozawa N, Inoue E, Atsumi T, Sago H, Murashima A. Clinical feature and anti-phospholipid antibody profiles of pregnancy failure in young women with antiphospholipid antibody syndrome treated with conventional therapy. Mod Rheumatol. 2017;1-6.
 - 55) Deguchi M, Yamada H, Sugiura-Ogasawara M, Morikawa M, Fujita D, Miki A, Makino S, Murashima A. Factors associated with adverse pregnancy outcomes in women with antiphospholipid syndrome: A multicenter study. J Reprod Immunol.2017;122:21-27.
 - 56) Sugiura-Ogasawara M, Omae Y, Kawashima M, Toyo-Oka L, Khor SS, Sawai H, Horita T, Atsumi T, Murashima A, Fujita D, Fujita T, Morimoto S, Morishita E, Katsuragi S, Kitaori T, Katano K, Ozaki Y, Tokunaga K. The first genome-wide association study identifying new susceptibility loci for obstetric antiphospholipid syndrome. J Hum Genet.2017;62(9):831-838.
 - 57) Amengual O, Forastiero R, Sugiura-Ogasawara M, Otomo K, Oku K, Favas C, Delgado Alves J, Žigon P, Ambrožič A, Tomšič 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 multicenter study. Lupus. 2017;26(3):266-276.
 - 58) 村島温子. 妊婦さんへの内科治療の考え方 母性内科と基礎知識. 診断と治療. 2017, 105, 1240-1246.
 - 59) 成田一衛, 内田啓子, 甲斐平康, 安田宜成, 古家大祐, 和田隆志, 村島温子, 岩田恭宜, 関博之, 水上尚典, 守屋達美, 鈴木洋通, 和田雅樹, 剣持敬, 松田昭彦, 福井次矢, 堀江重郎, 守山敏樹, 鶴屋和彦, 川村和子, 日本腎臓学会学術委員会, 腎疾患患者の妊娠:診療の手引き改訂委員会, 日本産科婦人科学会, 日本糖尿病学会, 日本高血圧学会, 日本小児科学会, 日本移植学会, 日本透析医学会腎疾患患者の妊娠診療ガイドライン 2017. 日本腎臓学会誌. 2017;59:955-1033.
 - 60) 三島就子, 村島温子. 合併症妊娠の薬物療法. 周産期医学.2017;48:83-85.
 - 61) 三島就子, 村島温子. 腎疾患患者の妊娠中薬物療法. リウマチ科. 2018;59:172-177.
 - 62) Watanabe T, Oku K, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Nakagawa I, Shida H, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. Effects of statins on thrombosis development in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. Lupus. in press.
 - 63) Nakamura H, Oku K, Amengual O, Ohmura K, Fujieda Y, Kato M, Bohgaki T, Yasuda S, Atsumi

- I. First-line, non-criterial antiphospholipid antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in clinical practice: a combination of anti-beta2-glycoprotein I domain I and phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. in press.
- 64) 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*. 2017;26(3):266-276.
1. **学会発表**
- 1) 齋藤 滋. 妊娠可能年齢の関節リウマチ女性の診療 産婦人科の立場から. アステラス製薬社内講演会. 2018.3.27, 富山.
- 2) 齋藤 滋. 妊娠可能年齢の関節リウマチ女性の診療 産婦人科の立場から. Expert Interactions to the NEXT stage (NEXT). 2018.2.25, 東京.
- 3) 齋藤 滋. テーマ:妊娠と関節リウマチ『免疫から見た妊娠維持機構とその破綻』. Expert Interactions in Clinical Intelligence (EICI). 2017.12.9, 京都.
- 4) 齋藤 滋. テーマ:妊娠と関節リウマチ『免疫から見た妊娠維持機構とその破綻』. Expert Interactions in Clinical Intelligence (EICI). 2017.10.29, 大阪.
- 5) 齋藤 滋. SLE, RA, IBD 合併妊娠についての最近の知見. 宮城リウマチフォーラム 2017. 2017.9.27, 仙台.
- 6) Kageyama G, Onishi A, Ueda Y, Saegusa J, Morinobu A. Reliability of Patient Global Assessment in Rheumatoid Arthritis Patients. EULAR Congress 2017. 2017.7.14 -17. Madrid, Spain.
- 7) Kumagai S, Nishida M, Uemura Y, Izumi M, Abe K, Yoneda K, Noda Y, Sendo S, Onishi A, Shinohara M, Tsuji G. Methotrexate Polyglutamates Levels in Erythrocytes Were Genetically Affected in RA Patients with Low Disease Activity for Long Period. EULAR Congress 2017. 2017.7.14 -17. Madrid, Spain.
- 8) Akashi K, Nishimura K, Kageyama G, Ichikawa S, Shirai, Yamamoto Y, Ichise Y, Naka I, Waki D, Okano T, Takahashi S, Ueda Y, Sendo S, Onishi A, Saegusa J, Morinobu A. THE EFFICACY OF 2-YEARS DENOSUMAB TREATMENT FOR GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS (GIOP) EULAR Congress 2017. 2017.7.14 -17. Madrid, Spain.
- 9) Saito R, Nishimura K, Mukoyama H, Nakamura Y, Nagamoto T, Akashi K, Onishi A, Kogata Y, Saegusa J, Morinobu A, T. Yokota. THE CLINICAL FEATURES OF 223 BEHCET'S DISEASE PATIENTS IN JAPAN EULAR Congress 2017. 2017.7.14 -17. Madrid, Spain.
- 10) Sendo S, Saegusa J, Ichise Y, Yamada H, Naka I, Okano T, Takahashi S, Ueda Y, Kengo A, Onishi A, Morinobu A. CD11b+Grldim Tolerogenic Dendritic Cell-Like Cells are Expanded in Interstitial Lung Disease in SKG Mice. EULAR Congress 2017. 2017.7.14 -17. Madrid, Spain.
- 11) Sendo S, Saegusa J, Ichise Y, Yamada H, Naka I, Ueda Y, Okano T, Takahashi S, Kengo A, Onishi S, Morinobu A. CD11b+Grldim Tolerogenic Dendritic Cell-Like Cells Suppress the Progression of Interstitial Lung Disease in SKG Mice. American Colleg of Rheumatology. 2017.11.3- 8. San Diego.
- 12) 明石 健吾、西村 啓佑、蔭山 豪一、市川 晋也、白井 太一郎、山本 譲、一瀬 良英、山田 啓貴、仲 郁子、津田 耕作、脇 大輔、岡野 隆一、高橋 宗史、上田 洋、千藤 荘、大西 輝、古形 芳則、三枝 淳、森信 暁雄. 骨粗鬆症と骨代謝 / 変形性関節症・軟骨ステロイド骨粗鬆症(GIO)に対するデノスマブの有効性 2年間の使用成績. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2017.4.20-22. 福岡.
- 13) 蔭山 豪一、森信 暁雄. 関節リウマチ診療における患者立脚型評価 関節リウマチ診療における患者全般評価. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2017.4.20-22. 福岡.

- 14) 齋藤 林太郎、西村 啓佑、向山 宙希、中村 優理、永本 匠、明石 健吾、大西 輝、古形 芳則、三枝 淳、森信 暁雄、横田 敏彦。ベーチット病223例の臨床的特徴。第61回日本リウマチ学会総会・学術集会。2017.4.20-22。福岡。
- 15) Sho Sendo, Jun Saegusa, Yoshihide Ichise, Hirota Yamada, Ikuko Naka, Takaichi Okano, Soshi Takahashi, Yo Ueda, Akashi Kengo, Akio Morinobu*. CD11b+Grldim Tolerogenic Dendritic Cell-Like Cells are Expanded in Interstitial Lung Disease of SKG Mice. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会。2017.4.20-22。福岡。
- 16) 西田 美和、辻 剛、阿部 京介、泉 真祐子、納田 安啓、米田 勝彦、大西 輝、上村 裕子、熊谷 俊一。メトトレキサート(MTX)有効症例におけるポリグルタミン化 MTX 濃度と薬剤代謝関連遺伝子多型。第61回日本リウマチ学会総会・学術集会。2017.4.20-22。福岡。
- 17) 市川 晋也、明石 健吾、千藤 荘、白井 太一郎、山本 譲、脇 大輔、大西 輝、古形 芳則、三枝 淳、森信 暁雄。致死的経過を辿った Rheumatoid Vasculitis に伴う肺動脈性高血圧症の一例。第61回日本リウマチ学会総会・学術集会。2017.4.20-22。福岡。
- 18) 森信 暁雄。ループス腎炎に対する寛解導入・維持療法の実践。第61回日本リウマチ学会総会・学術集会。2017.4.20-22。福岡。
- 19) 白井 太一郎、脇 大輔、千藤 荘、市川 晋也、山本 譲、明石 健吾、大西 輝、古形 芳則、三枝 淳、森信 暁雄。シクロスポリンが奏功した自己免疫性好中球減少症を伴う乾癬性関節炎の一例。第61回日本リウマチ学会総会・学術集会。2017.4.20-22。福岡。
- 20) 脇 大輔、白井 太一郎、市川 晋也、山本 譲、明石 健吾、大西 輝、古形 芳則、森信 暁雄。ステロイド抵抗性の TAFRO 症候群に対しカルシニューリン阻害薬は有効かつ比較的安全に使用できる tacrolimus が奏功した自験例2例の報告と37例の case review より。第61回日本リウマチ学会総会・学術集会。2017.4.20-22。福岡。
- 21) 千藤 荘、三枝 淳、岡野 隆一、高橋 宗史、森信 暁雄。SKG マウスの間質性肺炎ではユニークな免疫寛容性樹状細胞が誘導される。第38回日本炎症・再生医学会。2017.7.18-18。大阪。
- 22) 明石 健吾、大木 洋子、白井 太一郎、藤川 良一、永本 匠、山本 譲、山田 啓貴、一瀬 良英、仲 郁子、岡野 隆一、高橋 宗史、上田 洋、千藤 荘、大西 輝、三枝 淳、森信 暁雄。炎症性筋疾患に合併する間質性肺疾患における血清マーカーの推移。第45回日本臨床免疫学会総会。2017.9.28-30。東京。
- 23) 岡野 隆一、明石 健吾、白井 太一郎、大木 洋子、永本 匠、藤川 良一、高橋 宗史、千藤 荘、大西 輝、三枝 淳、森信 暁雄。シェーグレン症候群による亜急性感覚失調性ニューロパチーの1例。第45回日本臨床免疫学会総会。2017.9.28-30。東京。
- 24) 森信 暁雄。JAK 阻害剤の基礎と臨床。第45回日本臨床免疫学会総会。2017.9.28-30。東京。
- 25) 森信 暁雄。代謝制御剤による膠原病治療の可能性。第45回日本臨床免疫学会総会。2017.9.28-30。東京。
- 26) 白井 太一郎、脇 大輔、千藤 荘、明石 健吾、大西 輝、三枝 淳、森信 暁雄。Tacrolimus で初めて治療した心筋障害合併症を含む TAFRO 症候群の2症例。第45回日本臨床免疫学会総会。2017.9.28-30。東京。
- 27) Ueda Y, Saegusa J, Okano T, Sendo S, Nishimura K, Yamada H, Takahashi S, Akashi K, Morinobu A. Inhibition of the mTOR Pathway and Glutaminolysis Facilitates the Expansion of Myeloid-Derived Suppressor Cells and Synergistically Ameliorates Arthritis in SKG Mice. 第46回日本免疫学会。2017.12.12-14。仙台。
- 28) Sendo S, Saegusa J, Yamada H, Ueda Y, Okano T, Takahashi S, Kengo A, Morinobu A. CD11b+Grldim Tolerogenic Dendritic Cell-like Cells Differentiated from Monocytic-MDSCs Suppress the Progression of Interstitial Lung Disease in SKG Mice. 第46回日本免疫学会。2017.12.12-14。仙台。
- 29) 村川洋子。リウマチ性疾患と妊娠 教育講演 8。第32回臨床リウマチ学会。2017.12.2。神戸。
- 30) Yokoyama Y, Iwasaki T, Kitano S, Furukawa T, Satake A, Matsui K, Sano H. IL-2IC suppresses CIA in mice by the th1/th17 immune responses

- due to enhancement of both treg numbers and treg functions. The Annual European Congress of Rheumatology (EULAR2017). 2017.6.14-17. Madrid.
- 31) Tsunoda S, Nishioka A, Abe T, Kitano M, Matsui K, Sano H. Neopterin as a serological marker of disease activity in patients with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody positive clinically amyopathic dermatomyositis. The Annual European Congress of Rheumatology (EULAR2017). 2017.6.14-17. Madrid.
- 32) Tamura M, Matsui K, Azuma K, Tsuboi K, Ogita C, Tani M, Yoshikawa T, Hino T, Nishioka A, Morimoto M, Azuma N, Kitano M, Sano H. Association of serum interleukin-6, TNF receptor and interleukin-17 levels with disease activity in Japanese patients with SAPHO syndrome. 19th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR2017). 2017.10.16-20, Dubai.
- 33) Furukawa T, Matsui K, Kitano M, Yokoyama Y, Azuma N, Sano H. Sensitivity and specificity of YKL-40 for the presence of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. The 83rd Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology (ACR/ARHP2017). 2017.11.3-8. Sandiego.
- 34) 東 直人, 片田圭宣, 北野幸恵, 西岡亜紀, 関口昌弘, 北野将康, 松井 聖, 佐野 統. シェーグレン症候群における口腔内病変と唾液中 EGF の関係: 唾液分泌促進薬, ステロイド薬による影響の評価. (ワークショップ); シェーグレン症候群/IgG4 関連疾患 1. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (JCR2017). 2017.4.20-22. 福岡.
- 35) 角田慎一郎, 吉川卓宏, 横山雄一, 関口昌弘, 橋本尚明, 松井 聖, 佐野 統. 自己抗体の違いによるシェーグレン症候群の発症機序の解明 - 小唾液腺組織の microRNA からのアプローチ -. (ワークショップ); シェーグレン症候群/IgG4 関連疾患 1. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (JCR2017) . 2017.4.20-22. 福岡.
- 36) 関口昌弘, 村上孝作, 藤井隆夫, 北野将康, 松井 聖, 三木健司, 横田 章, 橋本英雄, 黒岩孝則, 前田恵治, 山本相浩, 藤本 隆, 日高利彦, 新名直樹, 吉井一郎, 大村浩一郎, 川人 豊, 西本憲弘, 三森経世, 佐野 統. ACPA 陽性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関節破壊抑制効果 - 年齢別の比較検討 (ABROAD 試験), 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (JCR2017) . 2017.4.20-22. 福岡.
- 37) 古川哲也, 松井 聖, 北野将康, 横山雄一, 関口昌弘, 東 直人, 佐野 統. 全身性強皮症 (SSc) における YKL-40 と皮膚免疫組織染色. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (JCR2017) . 2017.4.20-22. 福岡.
- 38) 西岡亜紀, 角田慎一郎, 賀来智志, 田所 麗, 槇野秀彦, 東 幸太, 壺井和幸, 荻田千愛, 谷名, 田村誠朗, 森本麻衣, 関口昌弘, 東 直人, 北野将康, 松井 聖, 細野祐司, 大村浩一郎, 三森経世, 佐野 統. 抗 MDA5 (Melanoma differentiation-associated gene 5) 抗体陽性皮膚筋炎における抗 MDA5 抗体価とサイトカインの疾患活動性との関連の検討. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (JCR2017) . 2017.4.20-22. 福岡.
- 39) 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モデルマウス関節炎抑制と制御性 T 細胞増強効果の検討. (ワークショップ); リウマチ性疾患の動物モデル. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (JCR2017) . 2017.4.20-22. 福岡.
- 40) 谷 名, 角田慎一郎, 吉川卓宏, 荻田千愛, 田村誠朗, 横山雄一, 古川哲也, 西岡亜紀, 森本麻衣, 関口昌弘, 東 直人, 北野将康, 松井 聖, 佐野 統. 関節リウマチ患者における生物学的製剤および分子標的薬使用による抗シトルリン化ペプチド (CCP) 抗体とリウマトイド因子の変化についての検討. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (JCR2017) . 2017.4.20-22. 福岡.
- 41) 田所 麗, 壺井和幸, 田村誠朗, 関口昌弘, 橋本尚明, 賀来智志, 槇野秀彦, 東 幸太, 荻田千愛, 谷 名, 吉川卓宏, 西岡亜紀, 森本麻衣, 東 直人, 北野将康, 松井 聖, 佐野 統. 既存の免疫抑制治療に奏功せず肺血管拡張薬の併用により改善を認めた SLE-PAH (全身性エリテマトーデス-肺動脈性肺高血症) の一例.

- 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (JCR2017) . 2017.4.20-22. 福岡.
- 42) 壺井和幸, 関口昌弘, 角田慎一郎, 賀来智志, 田所 麗, 榎野秀彦, 東 幸太, 横山雄一, 古川哲也, 荻田千愛, 吉川卓宏, 谷 名, 田村誠朗, 森本麻衣, 西岡亜紀, 東 直人, 北野将康, 松井 聖, 佐野 統. 多発血管炎性肉芽腫症に合併した肥厚性硬膜炎に対するリツキシマブの有効性と安全性の検討. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (JCR2017) . 2017.4.20-22. 福岡.
- 43) 齋藤篤史, 榎野秀彦, 田所 麗, 賀来智志, 壺井和幸, 東 幸太, 谷 名, 横山雄一, 荻田千愛, 古川哲也, 吉川卓宏, 田村誠朗, 森本麻衣, 西岡亜紀, 関口昌弘, 東 直人, 北野将康, 角田慎一郎, 松井 聖, 佐野 統. 肺悪性腫瘍と鑑別を要した IgG4 関連呼吸器疾患(胸膜病変)の 2 例. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (JCR2017) . 2017.4.20-22. 福岡.
- 44) 森本麻衣, 賀来智志, 田所 麗, 榎野秀彦, 東 幸太, 壺井和幸, 荻田千愛, 谷 名, 田村誠朗, 吉川卓宏, 西岡亜紀, 関口昌弘, 東 直人, 北野将康, 松井 聖, 佐野 統. 突然の両眼性中心暗点で発症し経過中に輪状暗点へと推移した HLA-B51/A26 double positive 完全型ベーチェット病の一例. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (JCR2017) . 2017.4.20-22. 福岡.
- 45) 芝本真季, 谷 名, 東 幸太, 榎野秀彦, 賀来智志, 田所 麗, 壺井和幸, 荻田千愛, 横山雄一, 古川哲也, 田村誠朗, 吉川卓宏, 西岡亜紀, 森本麻衣, 関口昌弘, 東 直人, 北野将康, 松井 聖, 佐野 統. メトロニダゾール脳症を発症した全身性強皮症の一症例. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (JCR2017) . 2017.4.20-22. 福岡.
- 46) 安部武生, 萩原敬史, 鎌田和弥, 角田慎一郎, 東 幸太, 田村誠朗, 西岡亜紀, 関口昌弘, 東 直人, 北野将康, 松井 聖, 佐野 統. 抗 PL-7 抗体陽性 ARS 抗体症候群の後方視的検討. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (JCR2017) . 2017.4.20-22. 福岡.
- 47) 榎野秀彦, 田所 麗, 東 幸太, 壺井和幸, 荻田千愛, 横山雄一, 谷 名, 古川哲也, 田村誠朗, 吉川卓宏, 森本麻衣, 西岡亜紀, 関口昌弘, 東 直人, 北野将康, 松井 聖, 佐野 統. 間質性肺炎を合併し, CK 値正常化を達成しえた抗 SRP 抗体陽性筋炎 2 例の報告. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (JCR2017) . 2017.4.20-22. 福岡.
- 48) 吉川卓宏, 賀来智志, 榎野秀彦, 田所 麗, 東 幸太, 壺井和幸, 谷 名, 荻田千愛, 横山雄一, 田村誠朗, 古川哲也, 森本麻衣, 西岡亜紀, 関口昌弘, 東 直人, 北野将康, 松井 聖, 佐野 統. リウマチ性疾患患者における肺高血圧症と Tpeak-Tend interval の関係について. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (JCR2017) . 2017.4.20-22. 福岡.
- 49) 北野将康, 芝本真季, 賀来智志, 田所 麗, 榎野秀彦, 東 幸太, 壺井和幸, 谷 名, 荻田千愛, 横山雄一, 古川哲也, 田村誠朗, 吉川卓宏, 西岡亜紀, 森本麻衣, 関口昌弘, 東 直人, 角田慎一郎, 松井 聖, 佐野 統. 関節リウマチでの骨代謝に及ぼす Tofacitinib の効果. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (JCR2017) . 2017.4.20-22. 福岡.
- 50) 田村誠朗, 松井 聖, 賀来智志, 田所 麗, 榎野秀彦, 東 幸太, 壺井和幸, 荻田千愛, 谷 名, 古川哲也, 横山雄一, 吉川卓宏, 西岡亜紀, 森本麻衣, 関口昌弘, 東 直人, 北野将康, 佐野 統. 当科における SAPHO 症候群 10 症例の臨床的検討. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (JCR2017) . 2017.4.20-22. 福岡.
- 51) 東 幸太, 田村誠朗, 田所 麗, 榎野秀彦, 賀来智志, 壺井和幸, 荻田千愛, 横山雄一, 谷 名, 古川哲也, 吉川卓宏, 西岡亜紀, 関口昌弘, 東 直人, 北野将康, 松井 聖, 佐野 統. 扁桃病巣感染を契機に急性発症をきたした末梢性脊椎関節炎の 1 例. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (JCR2017) . 2017.4.20-22. 福岡.
- 52) 賀来智志, 田村誠朗, 荻田千愛, 森本麻衣, 西岡亜紀, 関口昌弘, 東 直人, 北野将康, 松井 聖, 佐野 統. 若年性特発性関節炎の加療中トシリズマブによる皮疹が繰り返し出現した 1 例. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (JCR2017) . 2017.4.20-22. 福岡.
- 53) 荻田千愛, 賀来智志, 榎野秀彦, 田所 麗, 壺井和幸, 東 幸太, 谷 名, 横山雄一, 古川哲也, 田村誠朗, 吉川卓宏, 西岡亜紀, 森本麻衣, 関口昌弘, 東 直人, 北野将康, 松井 聖, 佐野 統. 家族性地中海熱の加療中に Extranodal NK/T-cell lymphoma を合併した一

- 例. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (JCR2017). 2017.4.20-22. 福岡.
- 54) 田村誠朗, 田所 麗, 榎野秀彦, 東 幸太, 横山雄一, 吉川卓宏, 西岡亜紀, 関口昌弘, 東直人, 北野将康, 松井 聖, 佐野 統. 難治性中耳炎で発症し, リツキシマブ(RTX)が効果的であった ANCA 関連血管炎 2 例の検討. 第 66 回日本アレルギー学会学術大会. 2017.6.16-8. 東京.
- 55) 東 幸太, 田村誠朗, 横山雄一, 東 直人, 吉川卓宏, 松井 聖, 佐野 統. 重度の末梢神経障害を伴った好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の 1 例. 第 66 回日本アレルギー学会学術大会. 2017.6.16-8. 東京.
- 56) 北野将康, 北野幸恵, 芝本真季, 田所 麗, 賀来智志, 壺井和幸, 谷 名, 荻田千愛, 横山雄一, 古川哲也, 田村誠朗, 吉川卓宏, 森本麻衣, 東 直人, 松井 聖, 佐野 統. 関節リウマチの骨代謝・破骨細胞分化調節因子に対する Tofacitinib の効果. 第 38 回日本炎症・再生医学会. 2017.7.18-9. 大阪.
- 57) 古川哲也, 松井 聖, 北野将康, 横山雄一, 関口昌弘, 東 直人, 佐野 統. 全身性強皮症 (SSc)における YKL-40 を指標とした PAH 合併の有無による感度・特異度の検討. 第 38 回日本炎症・再生医学会. 2017.7.18-9. 大阪.
- 58) 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炎モデルマウス治療のメカニズム. (第 38 回日本炎症・再生医学会優秀演題賞) 第 38 回日本炎症・再生医学会. 2017.7.18-9. 大阪.
- 59) 東 直人, 片田圭宣, 北野幸恵, 西岡亜紀, 関口昌弘, 北野将康, 橋本尚明, 松井 聖, 岩崎剛, 佐野 統. シェーグレン症候群における唾液の質の低下: 口腔内病変と唾液中 EGF の関係. 第 38 回日本炎症・再生医学会. 2017.7.18-9. 大阪.
- 60) 西岡亜紀, 角田慎一郎, 賀来智志, 田所 麗, 壺井和幸, 荻田千愛, 谷 名, 横山雄一, 古川哲也, 田村誠朗, 吉川卓宏, 森本麻衣, 東 直人, 北野将康, 松井 聖, 細野祐司, 大村浩一郎, 三森経世, 佐野 統. 抗 MDA5(melanoma differentiation-associated gene 5)抗体陽性皮膚筋炎患者の抗 MDA5 抗体価及び炎症性サイトカインの検討. 第 38 回日本炎症・再生医学会. 2017.7.18-9. 大阪.
- 61) 松井 聖, 西岡亜紀, 古川哲也, 横山雄一, 東直人, 北野将康, 細野祐司, 中嶋 蘭, 角田慎一郎, 大村浩一郎, 三森経世, 佐野 統. 多発性筋炎・皮膚筋炎 (PM/DM) 患者における YKL-40 の測定意義. 第 38 回日本炎症・再生医学会. 2017.7.18-9. 大阪.
- 62) 田村誠朗, 松井 聖, 荻田千愛, 谷 名, 吉川卓宏, 森本麻衣, 東 直人, 北野将康, 佐野 統. 当科における SAPHO 症候群 12 症例の臨床検討. 第 38 回日本炎症・再生医学会. 2017.7.18-9. 大阪.
- 63) 森本麻衣, 北野将康, 賀来智志, 田所 麗, 壺井和幸, 荻田千愛, 谷 名, 横山雄一, 田村誠朗, 古川哲也, 吉川卓宏, 東 直人, 松井 聖, 佐野 統. 心不全を契機に心筋生検で診断のついたアミロイドーシスの 2 例. 第 38 回日本炎症・再生医学会. 2017.7.18-9. 大阪.
- 64) 東 直人, 片田圭宣, 北野幸恵, 西岡亜紀, 関口昌弘, 北野将康, 松井 聖, 佐野 統. シェーグレン症候群における口腔内病変と唾液中 EGF の関係: 唾液分泌促進薬, ステロイド薬による影響の評価. 第 26 回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 2017.9.8-9. 東京.
- 65) 田村誠朗, 松井 聖, 東 幸太, 壺井和幸, 荻田千愛, 谷 名, 吉川卓宏, 日野拓耶, 西岡亜紀, 森本麻衣, 東 直人, 北野将康, 佐野 統. SAPHO 症候群 10 症例の検討. 日本脊椎関節炎学会第 27 回学術集会. 2018.9/8-9. 高知.
- 66) 吉川卓宏, 松井 聖, 多田久里守, 井上 久, 小林茂人, 浦野房三, 近藤正一, 田村直人, 佐野 統. 多施設共同疫学研究による脊椎関節炎患者の実態調査. 日本脊椎関節炎学会第 27 回学術集会. 2018.9/8-9. 高知.
- 67) 田所 麗, 壺井和幸, 荻田千愛, 賀来智志, 東幸太, 谷 名, 横山雄一, 古川哲也, 田村誠朗, 吉川卓宏, 森本麻衣, 西岡亜紀, 関口昌弘, 東 直人, 北野将康, 松井 聖, 佐野 統. 左下垂足を呈した治療抵抗性好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) の 1 例. 第 45 回日本臨床免疫学会総会. 2018.9.28-30. 東京.
- 68) 佐野 統, 吉川卓宏, 松井 聖. 体軸性脊椎関節炎の診断・治療の最近の動向 - 強直性脊椎炎から non-radiographic axial SpA - . 本邦における脊椎関節炎関連疾患の第二の夜明け. 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会.

- 2018.10.6. 京都.
- 69) 松井 聖, 吉川卓宏, 佐野 統. RA 高齢者の腎機能と治療の現状と問題点. 高齢 RA 患者に対するマネジメント. 第 32 回日本臨床リウマチ学会. 2018.12.2-3. 神戸.
- 70) 賀来智志, 森本麻衣, 榎野秀彦, 田村誠朗, 谷 名, 荻田千愛, 西岡亜紀, 東直人, 北野将康, 松井 聖, 佐野 統. 高フェリチン血症・肝機能障害・間質性肺炎を伴った抗 MDA 抗体陽性皮膚筋炎の 1 例. 第 32 回日本臨床リウマチ学会(12/2-3) 神戸
- 71) 壺井和幸, 田村誠朗, 有沼良幸, 谷 名, 東直人, 北野将康, 松井 聖, 佐野 統. 抗 NR2 抗体が統合失調症の増悪との鑑別に有用であった NPSLE の 1 例. 第 32 回日本臨床リウマチ学会. 2018.12.2-3. 神戸.
- 72) Takeuchi K, Furukawa R, Sasaki D, Suzuki Y. The Early Response to Tacrolimus is likely to be a Predictor of the Long-term Outcome in the Patients with Ulcerative Colitis. The 5th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, 2017.6.17. Seoul, Korea.
- 73) Takeuchi K, Yamada A, Suzuki Y. The air-enema image of ultra-low dose CT colonography can be an alternative diagnostic technique for the assessment of mucosal healing in the patients with ulcerative colitis. 13th Congress of ECCO, 2018.2.16. Vienna, Austria.
- 74) Suzuki Y, Hagiwara T, Kobayashi M, Morita K, Shimamoto T, Hibi T. LONG-TERM SAFETY AND EFFECTIVENESS OF ADALIMUMAB IN 462 PATIENTS WITH INTESTINAL BEHCET'S DISEASE: RESULTS FROM A REAL-WORLD OBSERVATIONAL STUDY. 13th Congress of ECCO, 2018.2.16. Vienna, Austria.
- 75) 竹内 健, 岩佐亮太, 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎におけるインフリキシマブ導入 2 週間後の CRP レベルは長期有効性を予測する. 第 103 回日本消化器病学会. 2017.4.20, 東京.
- 76) 鈴木康夫. UC におけるこれからの抗体製剤治療を整理する ~ 臨床成績から ~. 第 103 回日本消化器病学会総会. 2017.4.20. 東京.
- 77) 鈴木康夫. IBD 難治症例に対する治療戦略. 水戸協同病院病診連携講演会 (特別講演), 2017.5.30. 茨城.
- 78) 鈴木康夫. 炎症性腸疾患における新治療戦略. 第 19 回 IBD 治療研究会 (特別講演), 2017.6.2. 名古屋.
- 79) 鈴木康夫. 難治性潰瘍性大腸炎における最新治療戦略. 日本消化器病学会東北支部第 203 回例会/第 159 回日本消化器内視鏡学会東北支部例会 (特別講演), 岩手, 2017.7.1
- 80) 鈴木康夫. 「クローン病治療 up date」~最適な Bio の使い方~. Hitachi クローン病セミナー (特別講演). 2017.7.4. 茨城.
- 81) 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎治療の基本から応用へ. 第 21 回 K-NET 病診連携懇話会 ~ IBD 診療の実態について ~ (特別講演). 2017.7.13. 埼玉.
- 82) 柴本麻衣, 木村道明, 大内裕香, 古川潔人, 岩下裕明, 佐々木大樹, 勝俣雅夫, 菊地秀昌, 岩佐亮太, 長村愛作, 中村健太郎, 竹内 健, 高田伸夫, 鈴木康夫. 若年および高齢者潰瘍性大腸炎に対する血球成分除去療法の有効性の検討. 日本消化器病学会関東支部第 345 回例会. 2017.7.15. 東京.
- 83) 岩下裕明, 高田伸夫, 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, 竹内 健, 鈴木康夫, 清水直美, 笹井大督, 徳山宣, 蛭田啓之. B 型肝炎加療中に悪性リンパ腫を発症した一例. 日本消化器病学会関東支部第 345 回例会. 2017.7.15. 東京.
- 84) 鈴木康夫. 当番会長. 日本消化器病学会関東支部第 345 回例会. 2017.7.15. 東京.
- 85) 鈴木康夫. 班長. 厚生労働科学研究費補助金「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成 29 年度第 1 回班会議. 2017.7.19 ~ 20. 東京.
- 86) 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎治療の新展開. 潰瘍性大腸炎治療の最前線 (特別講演), 2017.8.30, 茨城.
- 87) 鈴木康夫. 「IBD 治療におけるインフリキシマブの LCM (Life Cycle Management) と そのインパクト ~ 医療現場のニーズに応えた育薬 ~ ». 第 181 回県北薬剤師勉強会 (特別講演). 2017.9.8. 茨城.
- 88) 鈴木康夫. IBD の新規治療. 第 21 回県北東部 IBD (炎症性腸疾患) 研究会 (特別講演). 2017.9.22. 千葉.
- 89) 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎治療の新展開. 大館

- 潰瘍性腸疾患講演会, 2017.10.4. 秋田.
- 90) 鈴木康夫. 【デジタルポスターセッション】活動性潰瘍性大腸炎(UC)患者におけるトファシチニブ寛解維持試験(国際共同 P3 臨床試験)の日本人部分集団解析.JDDW2017 福岡, 2017.10.13, 福岡.
- 91) 岡住慎一、加藤良二、鈴木康夫. 【統合プログラム 5】クローン病手術における 2 系統造影 MD-CT を用いた術前診断による切除と抗 TNF- 抗体療法による再発防止の成績.JDDW2017 福岡, 2017.10.14, 福岡.
- 92) 鈴木康夫. 「潰瘍性大腸炎の治療の基本から応用まで」～最新の治療戦略.炎症性腸疾患学術講演会, 2017.10.24, 茨城.
- 93) 鈴木康夫. 【教育講演 2】炎症性腸疾患診療の up to date. 第 72 回日本大腸肛門病学会学術集会, 2017.11.10, 福岡.
- 94) 鈴木康夫. 【ランチタイムセミナー】潰瘍性大腸炎の基本治療を考える. 第 72 回日本大腸肛門病学会学術集会, 2017.11.11, 福岡.
- 95) 鈴木康夫. 【シンポジウム 3・特別発言】IBD に対する内科治療の進歩と外科治療. 第 72 回日本大腸肛門病学会学術集会, 2017.11.11, 福岡.
- 96) 竹内 健、鈴木康夫. 便中カルプロテクチン測定間隔の潰瘍性大腸炎の予後予測に対する影響への検討. 第 72 回日本大腸肛門病学会学術集会, 2017.11.11, 福岡.
- 97) 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎の治療の基本から応用まで～最新の治療戦略～. 土浦 UC フォーラム, 2017.11.28, 茨城.
- 98) 鈴木康夫:【イブニングセミナー・総合発言】IBD のアジアチーム医療を考える. 第 8 回日本炎症性腸疾患学会学術集会, 2017.12.1, 東京.
- 99) 鈴木康夫:会長. 第 8 回日本炎症性腸疾患学会学術集会, 2017.12.1, 東京.
- 100) 鈴木康夫:班長. 厚生労働科学研究費補助金「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成 29 年度第 2 回班会議, 2018.1.18, 東京.
- 101) 竹内 健、宮村美幸、山田哲弘、鈴木康夫、石川ルミ子、上原 隼、石田 悟. 潰瘍性大腸炎の炎症評価における超低線量 CT colonography 仮想注腸像の有用性, 第一回日本消化管 Virtual Reality 学会総会, 2018.1.20, 東京.
- 102) 鈴木康夫. IBD 診療の Up To Date. 第 12 回南大阪内視鏡の会, 2018.1.25, 大阪.
- 103) 山田哲弘、小牧祐雅、David Rubin、櫻庭 篤、鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎における周術期生物製剤(抗インテグリン製剤および抗 TNF 製剤)治療の安全性について 術後合併症の検討から Risk of Postoperative Complication among Ulcerative Colitis Patients Treated Preoperatively with Anti-integrin and Anti-Tumor Necrosis Factor Agents, 第 14 回日本消化管学会総会学術集会, 2018.2.9, 東京.
- 104) 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎の治療の基本から応用へ. 第 185 回練馬区医師会学術部消化器懇話会, 2018.2.21, 東京.
- 105) 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎に与えた生物学的製剤のインパクトと課題. 第 31 回大阪クローン病治療研究会, 2018.2.23, 大阪.
- 106) 鈴木康夫. 【ランチョンセミナー-3】クローン病治療 up date ~最適な Bio の使い方~. 第 122 回日本消化器病学会北海道支部例会 第 116 回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会, 2018.3.3, 札幌.
- 107) 鈴木康夫. IBD 治療の最新の話. 第 22 回佐倉薬剤師セミナー, 2018.3.7, 千葉.
- 108) 永易 洋子, 藤田太輔, 大門篤史, 太田沙緒里, 布出実紗, 岡本敦子, 多賀紗也香, 佐野匠, 鈴木裕介, 寺井義人, 大道正英, 中村英里, 平松ゆり, 木村侑子, 吉田周造, 槇野茂樹. SLE 合併妊娠のステロイド量による周産期予後の検討. 第 2 回日本母性内科学会総会・学術集会. 2018.6.24. 東京.
- 109) 野中由希子, 嶽崎智子, 赤池治美, 久保田知洋, 山崎雄一, 伊藤琢磨, 根路銘安仁, 今中啓之, 武井修治. 自己免疫疾患における妊娠・感染症についての教育の意義. 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会, 2017.10.6-8, 京都
- 110) 加藤嘉一, 久保田知洋, 伊藤琢磨, 山崎雄一, 野中由紀子, 嶽崎智子, 今中啓之, 武井修治, 河野嘉文. 多関節型若年性特発関節炎患者の膠原病内科への移行における問題点. 第 55 回九州リウマチ学会, 2018.3.3-4, 沖縄
- 111) 後藤美賀子, 八鍬奈穂, 中島 研, 三島就子, 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における相談外来の効果について, 第 114 回日本内科学会講演会,

- 2017.4.15～17, 東京.
- 112) 村島温子:リウマチ性疾患と妊娠 母性内科の立場から, 第 61 回リウマチ学会総会・学術集会, 2017.4.20～22, 福岡.
- 113) 後藤美賀子, 三島就子, 金子佳代子, 渡邊央美, 中島 研, 村島温子:当院におけるタクロリムスの妊娠時曝露例の解析,第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2017.4.20～22, 福岡.
- 114) 後藤美賀子, 金子佳代子, 村島温子:全身性エリテマトーデスの治療と妊娠・授乳,第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2017.4.20～4.22, 福岡.
- 115) 村島温子:腎疾患患者の妊娠中の薬物療法, 第 60 回日本腎臓学会学術総会, 2017.5.26～28, 仙台.
- 116) Oku K, Kanetsuka Y, Amengual O, Yasuda S, Ieko M, Atsumi T: New subset for antiphospholipid antibodies for diagnosis of antiphospholipid syndrome The Scientific and Standardization Committee, International Society of Thrombosis and Haemostasis. 2017.7.8. Berlin, Germany.
- 117) Abe N, Oku K, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Bohgaki T, Yasuda S, Mori R, Morishita E, Suzuki-Inoue K, Atsumi T. Possible therapeutics for antiphospholipid antibody related thrombocytopenia: A systemic review and meta-analysis. The American College of Rheumatology/The Association of Rheumatology Health Professionals Annual Meeting, 2017.11.3-8. San Diego, USA.
- 118) 杉山隆夫, 杉本豊彦, 末石 眞. エタネルセプトで関節リウマチを治療中の母親を持つ児に生ワクチン接種は可能か? 第 61 回日本リウマチ学会学術集会. 2017.4.20-22. 福岡.

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

**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。

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がある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.
- 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, Lojacono 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良い。(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良い。

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、プレラン、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。) 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。		
	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。

**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
【患者用 Q & A】**

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【患者用 Q&A】

妊娠前の管理について

Q1：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（クローン病、潰瘍性大腸炎）の患者です。妊娠・出産はあきらめたほうがいいのでしょうか？

A1：

病気になってしまって、妊娠・出産をあきらめてしまう方がいますが、病気の状態が安定している状態であれば、妊娠・出産することは可能です。最近では抗生剤などの出現により、病気の状態が安定するようになり、従来は妊娠をあきらめていた方も妊娠できるようになってきました。そのため、症状が安定化してきた際に、妊娠を希望していることを主治医に伝えてください。主治医から妊娠・出産に関してのリスクなどを説明いたします。炎症性腸疾患で人工肛門を造設した方も妊娠・出産は可能です。主治医に相談してください。

また、現在使用している薬が妊娠中・授乳中も継続可能であるかを主治医に確認してください。妊娠前に変更したほうがよい薬、妊娠中に変更した方がよい薬もありますので相談してください。

病気のために妊娠・出産をあきらめている方が多くいらっしゃいますが、自己判断せずに一度主治医に相談してみてください。

なお、成人期に移行した関節型若年性特発性関節炎（関節型 JIA）は、関節リウマチとは異なる疾患ですが、治療は共通しているため、関節リウマチの項を参考にしてください。

Q2：どのような状態になったら妊娠できるのでしょうか？

A2：

(1) 全身性エリテマトーデス

一般的に、重度の肺高血圧や進行した心不全がなく、妊娠中に使用できる薬のみで病状が安定しており、その状態が6か月以上持続していれば妊娠可能です。ただし、活動性の腎炎がある場合や腎機能障害がある場合には、妊娠高血圧腎症（高血圧に蛋白尿が合併した病態）や早産となりやすく、赤ちゃんの発育不良が生じることがあるので、腎炎や腎機能の状態を評価する必要があります。詳しくは主治医に相談してください。

(2) 関節リウマチ、若年性特発性関節炎

妊娠中に使用できる薬のみで病状が安定していれば妊娠可能です。妊娠中に使用できない薬剤を中止する場合は赤ちゃんへの影響を考慮し、中止してから一定期間あけてからの妊娠を勧めます。

(3) 炎症性腸疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎)

妊娠中に使用できる薬のみで病状が安定していれば妊娠可能です。クローン病の場合、活動期の妊娠は早産のリスクが高くなります。

使用している薬剤に関して、各都道府県に設置されている妊娠と薬情報センターで相談することもできます。

Q9 も参考にしてください。

Q3：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（クローン病、潰瘍性大腸炎）では不妊症や流産になりやすいですか？

A3：

(1) 全身性エリテマトーデス

過去に流産を繰り返している場合や、死産の経験があり、検査を行って抗リン脂質抗体が陽性（1回陽性となった場合再検査し、再検査でも陽性の場合）の時には、低用量アスピリン（のみ薬）とヘパリン療法（注射）を行うことで流・死産のリスクを下げることができます。治療の開始が遅れると流産を防ぐことができませんので、妊娠したらすぐに受診してください。なお、ヘパリン療法は1日2回の自己注射が原則です。ヘパリン療法は妊娠反応が陽性になってから出産まで続けます。妊娠前に産婦人科を受診して相談してください。

(2) 関節リウマチ、若年性特発性関節炎

不妊症や流産になりやすいこともありません。

メトトレキサート（リウマトレックス）は流産、赤ちゃんの異常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主治医に相談してください。

(3) 炎症性腸疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎)

病気がよくコントロールされていれば、不妊症や流産は一般の人と変わりません。病気の状態が軽快してから妊娠しましょう。

Q4：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（クローン病、潰瘍性大腸炎）の患者ですが、妊娠することで病気が悪くなりませんか？

A4：

（1）全身性エリテマトーデス

妊娠中、産褥期（お産の後）に病状が悪化することがありますが、重症化することは稀です。また、病状が悪化しなくても腎機能障害が進行する場合があります。

抗リン脂質抗体という特殊な抗体が陽性ですと、流産、死産、妊娠高血圧症候群（妊娠中毒症）のリスクが高くなります。

（2）関節リウマチ、若年性特発性関節炎

妊娠すると症状が良くなることが多いですが、分娩後には元の症状に戻るか再燃するので、薬剤を中止した場合でも、産後は再開が必要になることが多いです。

（3）炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎）

寛解期であれば妊娠中の病気の状態に変わりはありませんが、活動期では病気の状態が悪化する可能性があります。

Q5：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（クローン病、潰瘍性大腸炎）の患者ですが、妊娠した際、どのような検査を行なった方が良いでしょうか？

A5：

（1）全身性エリテマトーデス

病状の評価のため、妊娠中に血液検査〔補体（C3,C4）値、抗 ds DNA 抗体、血清クレアチニン、血算（赤血球数、白血球数、血小板数）〕、尿検査〔尿沈渣（血尿、病的円柱）、タンパク/クレアチニン比〕、血圧測定などの検査を行います。これらの検査結果をもとに内科医と産婦人科医で協力して診ていきます。

また、抗 SS-A 抗体が陽性の母親では、赤ちゃんの不整脈のチェックについて産婦人科の先生に相談してください。

(2) 関節リウマチ、若年性特発性関節炎

DAS28、SDAI、CDAI などの、病状の活動性や症状の程度を評価するスコアが用いられます。また、JADAS などの総合的活動性指数 (composite measure) が参考となります。妊娠中は赤沈が亢進します。リウマチ専門医に相談してください。また、抗 SS-A 抗体の有無も検査してください。

(3) 炎症性腸疾患 (クローン病、潰瘍性大腸炎)

アルブミン、赤沈、白血球、CRP は病状の評価に用いますが、妊娠では生理的にアルブミンが少なく、赤沈が亢進しているため、これらの検査結果よりも下痢や血便などの自覚症状の評価が必要です。

内視鏡検査などは妊娠中も比較的安全とされていますが、必要な場合にのみ行うことが望ましいでしょう。

Q6：妊娠中の管理はどのような病院（医院）で診てもらったら良いでしょうか？

A6：

妊娠中の合併症を生じやすいのでお近くの高次医療機関（総合周産期センター、地域周産期センターなど）での管理をすすめます。ただし、病気の状態が落ち着いている関節リウマチ、炎症性腸疾患では、産婦人科と関連各科が密に連絡が取れている場合は、この限りではありません。

分娩管理と新生児のリスクについて

Q7：分娩について注意することはありますか？

A7：

(1) 全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、若年性特発性関節炎

全身性エリテマトーデス、関節リウマチともに分娩に関しては通常の妊娠と変わりませんが、赤ちゃんに不整脈がある場合には、分娩経過中の赤ちゃんの元気さの評価が困難なために、帝王切開となることがあります。

(2) 炎症性腸疾患 (クローン病、潰瘍性大腸炎)

寛解期であれば通常の妊娠と変わりません。

肛門周囲や直腸に病変がある場合は帝王切開となることがあります。腸の手術 (回腸嚢または回腸直腸吻合術) をしている場合、帝王切開となる可能性があ

ります。産婦人科医と相談してください。

Q8：生まれてきた赤ちゃんに対して、特に注意することはありますか？

A8：

(1) 全身性エリテマトーデス

全身性エリテマトーデス合併妊娠では赤ちゃんにお母さんと同じような症状が出現することがあります(新生児ループス)。症状として不整脈や、皮膚症状、血液中の細胞が減少する汎血球減少(赤血球、白血球、血小板の減少)が起こることがあります。不整脈以外の症状は一過性で生後1年までに自然に治癒します。不整脈を合併した場合は生後ペースメーカーの植え込みが必要となることが多いです。赤ちゃんの合併症があるため、出産は小児科医もいる高次医療機関(総合周産期センター、地域周産期センターなど)ですることが望ましいです。

(2) 関節リウマチ、若年性特発性関節炎、炎症性腸疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎)合併妊娠

赤ちゃんが同様の症状を発症することはありませんが、使用している薬の影響は考慮する必要があります。また、関節リウマチでは抗SS-A抗体が陽性の場合には全身性エリテマトーデス合併妊娠の項目に記載されているような対応が必要となります。

妊娠中に生物学的製剤(抗TNF阻害剤：p.52参照)を使用している場合、その影響が数か月残る可能性があり、赤ちゃんが感染に弱くなる可能性があるため予防接種については注意する必要があります。BCGやロタウイルスワクチンなどの生ワクチンは生後6か月以内の接種を控えたほうが良いでしょう。

妊娠中の薬剤、授乳中の薬剤

Q9：妊娠中の薬剤について注意することはありますか？

A9：

メトトレキサート(リウマトレックス)、ミコフェノール酸モフェチル(セルセプト)は赤ちゃんに形態異常を生じさせることがあるため他の薬剤への変更が必要です。また、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID：鎮痛解熱剤)は妊娠の後期(28週以降)では赤ちゃんの心臓に影響が出るため使用できません。

一方、ステロイド(プレドニン)、サラゾスルファピリジン(サラゾピリン、

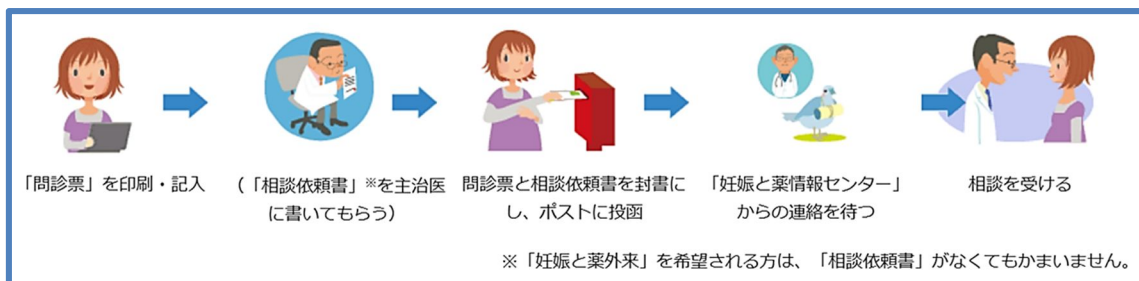
アザルフィジン EN)、メルカプトプリン(ロイケリン)、抗 TNF 抗体製剤(レミケード、エンブレル、ヒュミラ、シンポニー、シムジア)は赤ちゃんの形態異常との関連はないだろうと考えられています。ただし、高用量のステロイド(プレドニン)を内服している場合、糖尿病や高血圧、妊娠高血圧腎症、37 週未満の前期破水のリスクを上げる可能性があります。

高血圧を合併し、降圧薬を使用している場合、アンジオテンシン 受容体拮抗薬(ニューロタン、ディオバン、プロプレス、ミカルディス、オルメテック、アバプロ、イルベタン、アジルバなど)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(コバシル、アデカット、プレラン、オドリック、インヒベース、カプトリル、レニベース、ロンゲス、ゼストリル、チバセン、タナトリルなど)は胎児・新生児死亡と関連があるので、安全性の高いヒドララジン(アプレゾリン)、 β -メチルドパ(アルドメット)、ラベタロール(トランデート)に変更する必要があります。

主治医とも相談ができますし、各都道府県に設置されている妊娠と薬情報センターで使用中の薬について相談することができます。

妊娠と薬情報センターホームページ：<https://www.ncchd.go.jp/kusuri>

妊娠と薬情報センターへのお薬の相談手順



妊娠中の薬剤のリスクについては以下の表を参考にしてください。

* 表中に使われる用語の説明

催奇形性とは：先天奇形が起こるリスクを上げること。

胎児毒性とは：胎児の発育や機能に悪影響を与えること。

禁忌：使用してはいけないこと。

薬 剤 (カッコ内は商品名)	治療薬として用いられる疾患(関節リウマチ:RA、全身性エリテマトーデス:SLE、炎症性腸疾患:IBD)	妊娠中の使用について ○:使用可能 ○:特定の場合、使用可能 ×:使用不可
プレドニゾン (プレドニン)	RA、SLE、IBD	○:ステロイド剤の催奇形性はない。プレドニゾ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。
NSAIDs (ロキソニン、ボルタレン、ブルフェンなど)	RA、SLE	×:胎児の心臓に影響を与えるため妊娠後期は内服を避ける。
メトトレキサート (リウマトレックス)	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医師と相談する。
シクロスポリン (サンディミュン、ネオオラル)	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な場合は妊娠中の使用は許容される。
タクロリムス (プロGRAF)	RA、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な場合は妊娠中に使用することもある。
レフルノミド (アラバ)	RA	×:動物実験において催奇形性があるとされ、禁忌である。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は医師に相談する。
アザチオプリン (イムラン)	RA、SLE、IBD	○:ステロイド単独ではコントロールが困難な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。
サラゾスルファピリジン (サラゾピリン、アザルフィジン)	RA、IBD	○:妊娠中の使用は安全。
メルカプトプリン (ロイケリン)	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 (ペンタサ、アサコール)	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、継続可能。
ミコフェノール酸モフェチル (セルセプト)	SLE	×:催奇形性があるとされ、禁忌である。

薬 剤 (カッコ内は商品名)		治療薬として用いられる疾患(関節リウマチ:RA、全身性エリテマトーデス:SLE、炎症性腸疾患:IBD)	妊娠中の使用について ○:使用可能 ○:特定の場合、使用可能 ×:使用不可
ミゾリピン (ブレディニン)		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 (ブラケニル)		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(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 (エンドキサン)		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使用しないが、重症例では必要により使用することもある。
TNF 阻害剤	インフリキシマブ (レミケード)	RA、IBD	:リウマチでは、インフリキシマブはメトトレキサート併用が必須となるため、ほかの治療薬への変更を医師と相談する。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、児に生ワクチンを接種するタイミングを医師と相談する。
	エタネルセプト (エンブレル)	RA	
	アダリムマブ (ヒュミラ)	RA、IBD	
	ゴリムマブ (シンボニー)	RA、IBD	
	セルトリズマブ・ペゴル (シムジア)	RA	
抗 IL-6 受容体抗体	トシリズマブ (アクテムラ)	RA	:限られた報告例ではあるものの、リスクは示されていない。
抗 IL-12/23p40 モノクローナル抗体	ウステキヌマブ (ステラール)	CD	:少数例においては、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-IgG	アバタセプト (オレンシア)	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。
ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬	トファシチニブ	RA、IBD	×:安全性は確立されていない。
	バリシチニブ	RA	
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。

薬 剤 (カッコ内は商品名)		治療薬として用いられる疾患(関節リウマチ:RA、全身性エリテマトーデス:SLE、炎症性腸疾患:IBD)	妊娠中の使用について ○:使用可能 ○:特定の場合、使用可能 ×:使用不可
ワルファリン (ワーファリン)		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 (アルドメット)	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はされていない。
	ヒドララジン (アプレゾリン)	SLE	○:妊娠中の第一選択薬として用いられる。
	ラベタロール (トランデート)	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 (アダラート)	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、使用する際は十分な説明を受ける。
	遮断薬 (*1)	SLE	:妊娠中の使用は可能だが、まず最初に使用する薬ではない。
	アンジオテンシン受容体拮抗薬(*2)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(*3)	SLE	×:胎児毒性があるため妊娠中は使用しない。妊娠前に変更が可能であれば、他の薬剤に切り替えることがあるため医師に相談する。
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	×:ヒトでの安全性が分かっていないため妊娠中は使用しない。

*1: 遮断薬(メインテート、テノーミン、セロケン、ケルロング、セレクトール、ピンドロール、インデラル、サンドノーム、アーチスト、アルマールなど)

*2: アンジオテンシン受容体拮抗薬(ニューロタン、ディオパン、プロプレス、ミカルディス、オルメテック、アバプロ、イルベタン、アジルバなど)

*3: アンジオテンシン変換酵素阻害薬(コバシル、アデカット、プレラン、オドリック、インヒベース、カプトリル、レニベース、ロンゲス、ゼストリル、チバセン、タナトリルなど)

成人移行関節型 JIA の場合は RA の適応を参照

Q10：母乳哺育は可能でしょうか？

A10：

ほとんどの薬に添付されている説明書には授乳をしないように勧められていますが、実際は授乳可能な薬剤も多くあります。半減期が短い薬（お母さんの血液からの排泄が速い薬）は母乳への影響が少なくなるので、より安全性が高く使用しやすいと言えます。現在、使用している薬については、担当医もしくは「妊娠と薬情報センター」(<https://www.ncchd.go.jp/kusuri/>)へ相談し、母乳保育が可能かどうか判断してください。

参考までに授乳中に投与が可能かどうか表を示します。参考にしてください。

薬 剤	治療薬として用いられる疾患(関節リウマチ:RA、全身性エリテマトーデス:SLE、炎症性腸疾患:IBD)	授乳の可否 ○:使用可能 :特定の場合、使用可能 ×:使用不可
プレドニゾン (プレドニン)	RA、SLE、IBD	○:パルス治療中(短期間、集中的に大量投与する治療)以外は授乳可能である。
NSAIDs (ロキソニン、ボルタレン、ブルフェンなど)	RA、SLE	○
メトトレキサート (リウマトレックス)	RA	×:授乳不可
シクロスポリン (サンディミュン)	RA、SLE、IBD	○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 (プロGRAF)	RA、SLE、IBD	○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 (アラバ)	RA	×:授乳不可
アザチオプリン (イムラン)	RA、SLE、IBD	○:授乳は可能。児の血球減少や肝障害に注意する必要があるため医師に相談する。
サラゾスルファピリジン (サラゾピリン、アザルフィジン)	RA、IBD	: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 (ロイケリン)	IBD	○:授乳は許容できる。
メサラジン (ペンタサ、アサコール)	IBD	: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。

薬 剤		治療薬として用いられる疾患(関節リウマチ:RA、全身性エリテマトーデス:SLE、炎症性腸疾患:IBD)	授乳の可否 ○:使用可能 :特定の場合、使用可能 ×:使用不可
TNF 阻害剤	インフリキシマブ (レミケード)	RA、IBD	○:授乳に関しては現時点ではまだデータが少ないが、これらの薬剤は、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 (エンブレル)	RA	
	アダリムマブ (ヒュミラ)	RA、IBD	
	ゴリムマブ (シンボニー)	RA、IBD	
	セルトリズマブ・ ペゴル (シムジア)	RA	
抗 IL-6 受容体抗 体	トシリズムブ (アクテムラ)	RA	: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 (ステラーラ)	CD	:授乳に関してはデータがない。
CTLA4- IgG	アバタセプト (オレンシア)	RA	: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、IBD	
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 (ワーファリン)		SLE	○:乳汁への移行は少なく授乳可能。
降圧薬	ACE 阻害剤	SLE	○:乳汁への移行は少なく授乳可能。
	ARB	SLE	:乳汁へ移行しにくいと考えられ、授乳は許容できる。
	遮断薬	SLE	○:プロプラノロール(インデラル)は授乳について安全性が示されている。
	Ca 拮抗薬(アムロ ジン、ニルバスク、 ペルジピン、アダラ ートなど)	SLE	○:乳汁中への移行は少なく、授乳可能。

薬 剤		治療薬として用いられる疾患(関節リウマチ:RA、全身性エリテマトーデス:SLE、炎症性腸疾患:IBD)	授乳の可否 ○:使用可能 :特定の場合、使用可能 ×:使用不可
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	○:児への影響は低いと考えられるため授乳可能。

成人移行関節型 JIA の場合は RA の適応を参照

妊娠前チェックリスト(患者用)		はい	いいえ
1	現在、病状が安定している。		
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)		
	ミゾリピン(ブレディニン)		
	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 (アバプロ、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ヵ月間に、以下の薬剤を使用していない。 メトトレキサート(メトトレキサート、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、ケースバイケースで対応が必要です。) ループス腎炎がある場合はチェックリストの項目にかかわらず医師に相談してください。		
	肺に重大な病変がない。		
	心臓に重大な病変がない。		
	抗SS-A抗体があるかないかが分かっている。		
	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)があるかないかが分かっている。		
4-2	関節リウマチ(RA)、若年性特発性関節炎(JIA)の場合		
	腎に重大な病変がない。		
	心臓に重大な病変がない。		
	肺に重大な病変がない。		
		すべて「はい」の場合、 妊娠が可能と考えられ ますので、希望があ れば主治医に伝えてくだ さい。	「いいえ」にチェックがあ るとき
			妊娠前に対策をと ったり、リスクに関する 説明を受ける必要が ありますので、主治医 と産婦人科医に相談 してください。

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
Saito S, Shima T, Nakashima A.	Immunological maladaptation	Saito S	Preeclampsia	Springer Singapore	Singapore	2018	65-84
<u>森信暁雄</u>	病態	神崎初美、 三浦靖史 編	リウマチケア 入門	メディカ 出版	大阪	2017	18-23.
<u>森信暁雄</u>	脊椎関節炎と仙 腸関節炎.	福武敏夫、 徳橋泰明、 坂本博昭 編集	脊椎脊髄の 神経症候学	三輪 書店	東京	2017	149
<u>松井 聖</u>	1 疾患概念・疫学.	神崎初美、 三浦靖史 編.	最新知識と事 例がいっぱい リウマチケア 入門 - リウマ チ治療はここ まで変わった! .	メディカ 出版	大阪	2017	10-17
Takeuchi K, Miyamura M, Arai T, Ishikawa R, Yamada A, <u>Suzuki Y</u>	Current Progress of Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease: CT Enterography and CT Colonography in Inflammatory Bowel Disease.	Hibi T, Hisamatsu T, Kobayashi T (Eds.)	Advances in Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease	Springer Japan	Tokyo	2017	43-56
<u>Suzuki Y</u>	Chapter 15 Endoscopy in the Management of Inflammatory Bowel Disease: Who, When, and How.	Hibi T, Hisamatsu T, Kobayashi T (Eds.)	Advances in Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease	Springer Japan	Tokyo	2017	155-162

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
Yoneda S, Yoneda N, Shiozaki A, Yoshino O, Ueno T, Niimi H, Kitajima I, Tamura K, Kawasaki Y, Makimoto M, Yoshida T, <u>Saito S.</u>	17OHP-C in patients with spontaneous preterm labor and intact membranes: is there an effect according to the presence of intra-amniotic inflammation?.	Am J Reprod Immunol.			in press
Yoneda N, Yoneda S, Niimi H, Ito M, Fukuta K, Ueno T, Ito M, Shiozaki A, Kigawa M, Kitajima I, <u>Saito S.</u>	Sludge reflects intra-amniotic inflammation with or without microorganisms.	Am J Reprod Immunol.	79(2)	Epub	2018
Yoneda S, Yoneda N, Fukuta K, Shima T, Nakashima A, Shiozaki A, Yoshino O, Kigawa M, Yoshida T, <u>Saito S.</u>	In which preterm labor-patients is intravenous maintenance tocolysis effective?	J. Obstet. Gynaecol. Res.	44(3)	397-407.	2018
Yoshino O, Yamada-Nomoto K, Kobayashi M, Andoh T, Hongo M, Ono Y, Hasegawa-Idemitsu A, Sakai A, Osuga Y, <u>Saito S.</u>	Bradykinin system is involved in endometriosis-related pain through endothelin-1 production.	Eur J Pain.	22	501-510.	2018
Ogawa K, Urayama K Y, Tanigaki S, Sago H, Sato S, <u>Saito S.</u> , Morisaki N.	Association between very advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: a cross sectional Japanese study.	BMC Pregnancy and Childbirth.	17	349	2017

Yamada-Nomoto K, Yoshino O, Akiyama I, Iwase A, Ono Y, Nakamura T, Harada M, Nakashima A, Shima T, Ushijima A, Osuga Y, Chang RJ, Shimasaki S, Saito S.	PAI-1 in granulosa cells is suppressed directly by statin and indirectly by suppressing TGF- and TNF- in mononuclear cells by insulin-sensitizing drugs.	Am J Reprod Immunol.	78(1)		2017
Takahashi H, Ohkuchi A, Kuwata T, Usui R, Baba Y, Suzuki H, Chaw Kyi TT, Matsubara S, Saito S, Takizawa T.	Endogenous and exogenous miR-520c-3p modulates CD44-mediated extravillous trophoblast invasion.	Placenta.	50	25-31	2017
齋藤 滋, 森信曉雄, 村川洋子, 松井 聖, 渡辺 守, 鈴木康夫, 牧野真太郎, 藤田太輔, 川口晴菜, 武井修治, 宮前多佳子, 高橋尚人, 村島温子, 渥美達也, 奥 健志, 中島 研, 関根道和.	「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」	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(研究代表者 齋藤 滋).		1-57	2018
Onishi A, Otsuka Y, Morita N, Morinobu A.	Focal myositis diffusely involving multiple masticatory muscles.	Scand J Rheumatol.			in press
Yamamoto T, Kasagi S, Kurimoto C, Imanishi T, Hayashi N, Morinobu A, Saegusa J.	Claviform aspergillus-related vegetation in the left ventricle of a patient with systemic lupus erythematosus.	J Clin Ultrasound.	46	231-232	2018

Sendo S, Saegusa J, Okano T, Takahashi S, Akashi K, <u>Morinobu A.</u>	CD11b+ Gr1dim Tolerogenic Dendritic Cell-like Cells are Expanded in Interstitial Lung Disease in SKG Mice.	Arthritis Rheumatol.	69	2314-2327	2017
Takahashi S, Saegusa J, Sendo S, Okano T, Akashi K, Irino Y, <u>Morinobu A.</u>	Glutaminase 1 plays a key role in the cell growth of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis.	Arthritis Res Ther.	19	76	2017
Okano T, Saegusa J, Nishimura K, Takahashi S, Sendo S, Ueda Y, <u>Morinobu A.</u>	3-bromopyruvate ameliorate autoimmune arthritis by modulating Th17/Treg cell differentiation and suppressing dendritic cell activation.	Sci. Rep.	7	42412	2017
<u>Matsui K</u> , Maruoka M, Yoshikawa T, Hashimoto N, Nogami M, Sekiguchi M, Azuma N, Kitano M, Tsunoda S, Sano H.	Assessment of 2012 EULAR/ACR new classification criteria for polymyalgia rheumatica in Japanese patients diagnosed using Bird's criteria.	Int J Rheum Dis.	21	497-501	2018
Tamura M, <u>Matsui K</u> , Kobayashi Y, Ogita C, Tsuboi K, Kusakabe M, Azuma K, Abe T, Yoshikawa T, Sekiguchi M, Azuma N, Kitano M, Sano H.	A case of eel collagen allergy.	Allergol Int.	67	138-140	2018
Azuma N, <u>Matsui K</u> , Hashimoto N, Yoshikawa T, Sano H.	Successful Switch to Golimumab for Eosinophilia and Skin Symptoms Related to Multiple Biologics in a Patient with Rheumatoid Arthritis.	Intern Med.	56	1585-1590	2017
<u>Matsui K</u> , Sano H.	T helper 17 cells in primary Sjögren's Syndrome.	J.Clin.Med.	6	pii: E65.	2017
横山雄一, <u>松井 聖</u> , <u>佐野 統</u> .	シェーグレン症候群における corticotropin-releasing hormone family の役割.	臨床免疫・アレルギー科.	67	366-371.	2017

松井 聖, 佐野 統.	動脈・静脈の疾患(下) 最新の診断・治療動向, 結節性多発動脈炎.	日本臨牀	75	957-962.	2017
松井 聖, 佐野 統.	腸内細菌と疾患の関係を 探る, リウマチ性疾患 と腸内細菌の関係を探 る.	分子リウマチ 治療.	10	144-148.	2017
松井 聖, 佐野 統.	関節痛をどう診るか, リ ウマチ性多発筋痛症・ RS3PE 症候群.	成人病と生活 習慣病.	47	1139-1145	2017
Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N, Kato J, Kobayashi K, Kobayashi K, Koganei K, Kunisaki R, Motoya S, Nagahori M, Nakase H, Omata F, Saruta M, Watanabe T, Tanaka T, Kanai T, Noguchi Y, Takahashi KI, Watanabe K, Hibi T, Suzuki Y, Watanabe M, Sugano K, Shimosegawa T.	Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease.	J Gastroenterol.	53	305-353	2018
<u>Suzuki Y</u> , Iida M, Ito H, Nishino H, Ohmori T, Arai T, Yokoyama T, Okubo T, Hibi T.	2.4 g Mesalamine (Asacol 400 mg tablet) Once Daily is as Effective as Three Times Daily in Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis: A Randomized, Noninferiority, Multi-center Trial.	Inflamm Bowel Dis.	23	822-832	2017
Komaki Y, Komaki F, Micic D, Yamada A, <u>Suzuki Y</u> , Sakuraba A.	Pharmacologic therapies for severe steroid refractory hospitalized ulcerative colitis: A network meta-analysis.	J Gastroenterol Hepatol.	32	1143-1151	2017

Yokoyama T, Ohta A, Motoya S, Takazoe M, Yajima T, Date M, Nii M, Nagy P, <u>Suzuki Y</u> , Hibi T	Efficacy and Safety of Oral Budesonide in Patients with Active Crohn's Disease in Japan: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Phase 3 Study.	Inflamm Intest Dis.	2	154-162	2017
Hibi T, Panaccione R, Katafuchi M, Yokoyama K, Watanabe K, Matsui T, Matsumoto T, Travis S, <u>Suzuki Y</u> .	The 5C Concept and 5S Principles in Inflammatory Bowel Disease Management.	J Crohns Colitis.	11	1302-1308	2017
Kobayashi T, Hisamatsu T, <u>Suzuki Y</u> , Ogata H, Andoh A, Araki T, Hokari R, Iijima H, Ikeuchi H, Ishiguro Y, Kato S, Kunisaki R, Matsumoto T, Motoya S, Nagahori M, Nakamura S, Nakase H, Tsujikawa T, Sasaki M, Yokoyama K, Yoshimura N, Watanabe K, Katafuchi M, Watanabe M, Hibi T.	Predicting outcomes to optimize disease management in inflammatory bowel disease in Japan: their differences and similarities to Western countries .	INTESTTINAL RESRARCH.		Published online.	2017
Watanabe K, Matsumoto T, Hisamatsu T, Nakase H, Motoya S, Yoshimura N, Ishida T, Kato S, Nakagawa T, Esaki M, Nagahori M, Matsui T, Naito Y, Kanai T, <u>Suzuki Y</u> , Nojima M, Watanabe M, Hibi T.	DIAMOND study group. Clinical and Pharmacokinetic Factors Associated With Adalimumab-Induced Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease.	Clin Gastroenterol Hepatol.	16	542-549.e1.	2018

Komoto S , Matsuoka K , Kobayashi T , Yokoyama Y , <u>Suzuki Y</u> , Hibi T , Miura S , Hokari R.	Safety and Efficacy of Leukocytapheresis in elderly patients with Ulcerative Colitis: - the impact of Leukocytapheresis in steroid-naive elderly patients .	Journal of Gastroenterology			in press
Motoya S, Watanabe M, Wallace K., Lazar A, Nishimura Y, Ozawa M, Thakkar R, Robinson A., Singh R, Mostafa N, <u>Suzuki Y</u> , Hibi T.	Efficacy and safety of dose escalation to adalimumab 80 mg every other week in Japanese patients with Crohn's disease who lost response to maintenance therapy .	Intestinal Inflammatory Diseases			in press
Fukushima K, Sugita A, Futami K, Takahashi KI, Motoya S, Kimura H, Yoshikawa S, Kinouchi Y, Iijima H, Endo K, Hibi T, Watanabe M, Sasaki I, <u>Suzuki Y</u> .	Surgical Research Group, the Research Committee of Inflammatory Bowel Disease, the Ministry of Health, Welfare and Labor of Japan.: Postoperative therapy with infliximab for Crohn's disease: a 2-year prospective randomized multicenter study in Japan .	Surg Today			in press
Naganuma M, Sugimoto S, Mitsuyama K, Kobayashi T, Yoshimura N, Ohi H, Tanaka S, Andoh A, Ohmiya N, Saigusa K, Yamamoto T, Morohoshi Y, Ichikawa H, Matsuoka K, Hisamatsu T, Watanabe K, Mizuno S, Suda W, Hattori M, Fukuda S, Hirayama A, Abe T, Watanabe M, Hibi T, <u>Suzuki Y</u> , Kanai T.	INDIGO Study Group: Efficacy of Indigo naturalis in a Multicenter Randomized Controlled Trial of Patients with Ulcerative Colitis	Gastroenterology.	154	935-947	2018

Osamura A, <u>Suzuki Y.</u>	Fourteen-year anti-TNF therapy in Crohn's disease patients: clinical characteristics and predictive factors .	Dig Dis Sci.	63	204-208	2018
Hirai F, Andoh A, Ueno F, Watanabe K, Ohmiya N, Nakase H, Kato S, Esaki M, Endo Y, Yamamoto H, Matsui T, Iida M, Hibi T, Watanabe M, <u>Suzuki Y.</u> , Matsumoto T.	Efficacy of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease: A nationwide, multi-center, open-label, prospective cohort study.	J Crohns Colitis.	12	394-401	2018
山田哲弘, <u>鈴木康夫.</u>	【特集:コモンな難病 炎症性腸疾患の薬物療法】IBD 治療薬の選び方、使い方カルシニューリン阻害薬.	月刊薬事.	60	50-52	2018
<u>鈴木康夫.</u>	難治性炎症性腸管障害に関する調査研究.	平成 29 年度 総括・分担研究 報告書 厚生労働科学 研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管に関する調査研究		1-5	2018
竹内 健, <u>鈴木康夫.</u>	炎症性腸疾患における新しい便中マーカー:カルプロテクチンを中心に.	Mebio.	34	88 -95	2017
竹内 健、 <u>鈴木康夫.</u>	【特集:潰瘍性大腸炎の治療選択】潰瘍性大腸炎治療薬の特徴と適応抗 TNF- 抗体製剤.	消化器の臨床.	20	276 -281	2017
<u>鈴木康夫.</u>	炎症性腸疾患 (IBD)	消化器の臨床.	20	362 -368	2017
竹内 健、新井典岳、 <u>鈴木康夫.</u>	便中カルプロテクチンはバルーン小腸内視鏡と CT エンテログラフィーで確認した小腸クローン病の重症度と相関する.	INTESTINE.	21	276 -278.	2017
<u>鈴木康夫.</u>	炎症性腸疾患治療最前線.	Medical Tribune.	50	13	2017

<u>鈴木康夫</u>	対談:クローン病治療におけるステララの可能性-乾癬治療で示されたステララの有効性と安全性から考える-	日経 メディカル	596	59-61	2017
<u>鈴木康夫</u>	クローン病治療 プデソニド(ゼンタコート®).	臨床消化器 内科	33	134-137	2017
竹内 健, <u>鈴木康夫</u>	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
Miyamae T, <u>Takei S</u> , Itoh Y, Yamanaka H.	Survey of non-pediatric rheumatologists among councilors of the Japan College of Rheumatology regarding transitional care.	Mod Rheumatol.	27(6)	1047-1050	2017
<u>武井修治</u>	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
<u>高橋尚人</u>	サイトカインプロファイルによる周産期病態解析-自己免疫疾患母児および胎児・新生児血球貪食性リンパ組織球症-	日本周産期 新生児医学 会誌	52(5)	1320-1324	2017
<u>高橋尚人</u>	周産期と免疫.	周産期医学	47	1507-1512	2017
Kaneko K, Mishima S, Goto M, Mitsui M, Tanigaki S, Oku K, Ozawa N, Inoue E, Atsumi T, Sago H, <u>Murashima A</u> .	Clinical feature and anti-phospholipid antibody profiles of pregnancy failure in young women with antiphospholipid antibody syndrome treated with conventional therapy.	Mod Rheumatol.		1-6	2017
Deguchi M, Yamada H, Sugiura-Ogasawara M, Morikawa M, Fujita D, Miki A, Makino S, <u>Murashima A</u> .	Factors associated with adverse pregnancy outcomes in women with antiphospholipid syndrome: A multicenter study.	J Reprod Immunol.	122	21-27	2017

Sugiura-Ogasawara M, Omae Y, Kawashima M, Toyo-Oka L, Khor SS, Sawai H, Horita T, Atsumi T, <u>Murashima A</u> , Fujita D, Fujita T, Morimoto S, Morishita E, Katsuragi S, Kitaori T, Katano K, Ozaki Y, Tokunaga K..	The first genome-wide association study identifying new susceptibility loci for obstetric antiphospholipid syndrome.	J Hum Genet	62(9)	831-838	2017
Amengual O, Forastiero R, Sugiura-Ogasawara M, Otomo K, <u>Oku K</u> , Favas C, Delgado Alves J, Žigon P, Ambrožič A, Tomšič M, Ruiz-Arruza I, Ruiz-Irastorza G, Bertolaccini ML, Norman GL, Shums Z, Arai J, <u>Murashima A</u> , Tebo AE, Gerosa M, Meroni PL, Rodriguez-Pintó I, Cervera R, Swadzba J, Musial J, <u>Atsumi T</u> .	Evaluation of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome: results of an international multicenterstudy.	Lupus.	26(3)	266-276.	2017
三島就子, 村島温子.	腎疾患患者の妊娠中薬物療法.	リウマチ科.	59	172-177.	2018
<u>村島温子</u> ,	妊婦さんへの内科治療の考え方 母性内科と基礎知識.	診断と治療.	105	1240-1246	2017

成田一衛, 内田啓子, 甲斐平康, 安田宜成, 古家大祐, 和田隆志, <u>村島温子</u> , 岩田恭宜, 関博之, 水上尚典, 守屋達美, 鈴木洋通, 和田雅樹, 剣持敬, 松田昭彦, 福井次矢, 堀江重郎, 守山敏樹, 鶴屋和彦, 川村和子, 日本腎臓学会学術委員会	腎疾患患者の妊娠:診療の手引き改訂委員会, 日本産科婦人科学会, 日本糖尿病学会, 日本高血圧学会, 日本小児科学会, 日本移植学会, 日本透析医学会腎疾患患者の妊娠診療ガイドライン 2017.	日本腎臓学会誌.	59	955-1033	2017
三島就子, <u>村島温子</u>	合併症妊娠の薬物療法.	周産期医学	48	83-85	2017
Watanabe T, <u>Oku K</u> , Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Nakagawa I, Shida H, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, <u>Atsumi T</u> .	Effects of statins on thrombosis development in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies.	Lupus.			in press
Nakamura H, <u>Oku K</u> , Amengual O, Ohmura, K, Fujieda Y, Kato M, Bohgaki T, Yasuda S, <u>Atsumi T</u> .	First-line, non-criterial antiphospholipid antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in clinical practice: a combination of anti-beta2-glycoprotein I domain I and phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies.	Arthritis Care Res (Hoboken).			in press