

■ 性成熟期女性での疾患の頻度

IORRA コホート¹⁾によると我が国の有病率は16歳～75歳で0.6～1.0%であり、女性が男性の3倍である。60歳以上の有病率が優位に高い疾患ではあるものの、妊娠可能年齢での発症も多く、年齢別の内訳は16歳から20歳で0.3%、20歳から30歳で1.5%、30歳から40歳で5.2%、40歳から50歳で9.7%と関節リウマチ(RA)の女性のおよそ2割を妊娠可能年齢が占めている。また、米国の調査では人口推計によると、米国では1年間に2000人以上のRAの女性が妊娠していることがわかっている^{2) 3)}。

■ 一般疾患予後

2000年ごろの報告では罹病から10年で3～5割の人が要介助となり、3カ所以上の人工関節手術と頸椎装具を必要とする重症例が14%を占めていた。しかし近年は治療薬の進歩により、寛解を目指せる時代になっており、治療のゴールは患者のQOLを落とさず寛解維持を保つことになっている。特に生物学的製剤導入以降は入院が必要になる重篤例は減り、関節破壊の進行も緩やかになって健康状態が改善している⁴⁾。

■ 疾患と妊孕性（妊娠しやすさ）：疾患が妊孕性に影響していないか？

いくつかの研究では、RAの女性は健康な対照者よりも産む子供の数が少なく、RAでない女性に比べて不妊治療の受診率が高く、妊娠までの期間が長い(>12か月)ことが示唆されている。米国のNational Data Bank for Rheumatic Diseases (NDB)に登録され、生殖に関する健康調査に回答したRA女性(n=578)の25%が不妊を自己申告している⁵⁾。前向きコホート研究であるPARA (Pregnancy-induced Amelioration of Rheumatoid Arthritis)では、妊娠を希望するRA女性の42%が妊娠までの期間(TTP)が12ヶ月以上であることが示されている。同コホートにおいて不妊症であった患者の48%は原因不明と回答し、約28%は排卵機能障害であったと回答している。TTPの延長は、疾患活動性を調整した後でも、NSAIDsの使用またはプレドニゾン1日7.5mg以上の使用と関連していた。また疾患活動性が高いまま妊娠を試みても妊娠しにくいことも報告されている^{6) 7)}。

卵巣予備能のマーカーである抗ミュラー管ホルモン (AMH) の血清レベルに関しては健康対照者と比較してRA患者のAMHレベルは低く、特に抗CCP抗体陽性患者では陰性患者よりもAMHレベルが低いと報告しているものがある⁸⁾。一方でAMHのレベルは一般の方と同程度であり妊孕性の低下が卵巣予備能の低下が原因ではないことを示唆する報告がある^{9) 10)}。

RAにおける不妊症の原因は多因子性が示唆されているが、生理学的要因としてRAで誘発されるサイトカインやTreg細胞の数が不十分であることや、機能欠損が不妊症に関連していることが報告されている⁸⁾。

またこれらの免疫学的背景以外にも子供の世話ができるかどうか、自分の薬が赤ちゃんに害を及ぼすのではないか、子供が健康に悪影響を及ぼすのではないかという懸念から家族計画よりも少ない数の子供を産んだRA女性は42%という報告がある⁸⁾。

■ 疾患の妊娠・分娩や子どもへの影響：病気を持っていることで妊娠や分娩、子どもに影響するか？どのような影響があるか？

RA が妊娠予後に及ぼす影響は報告により割合は異なるが、日本の母体胎児集中治療室で行われた調査では、RA 患者は一般集団と比して早産（27.5%対 5.6%、 $p < 0.001$ ）や、低出生体重児（51.6%対 9.5%、 $p < 0.001$ ）が多いとされていた¹¹⁾。また、カナダの大規模な研究によると、RA を有する妊婦は、脊椎関節症または炎症性関節炎を有しない妊婦と比較して、早産（13.5%）、帝王切開（33.9%）、妊娠高血圧症候群（10.5%）、妊娠低年齢児（SGA）（15.6%）である可能性が有意に高いことが明らかになった¹²⁾。

特に妊娠予後に影響を及ぼす可能性が示唆されているのが、1) 疾患活動性と 2) ステロイドである。

1) 疾患活動性

オランダの前向き研究のデータによると、RA の疾患活動性レベル（DAS28-CRP による）が高いほど、出生体重が低く、帝王切開が増加することが示された。特に、妊娠第3期における疾患活動性の高値は、プレドニゾンの使用、分娩数、喫煙、子供の性別、妊娠期間、母親の年齢、教育レベル、生殖補助医療とは無関係に、出生時体重に負の影響を及ぼした¹³⁾。2005年から2015年の間にRAを有する440人の妊婦が登録された別の大規模研究では、妊娠初期のRAの疾患活動度が早産とSGAの予測因子であることが明らかにされており、妊娠初期の疾患活動性の厳格なコントロールが出生成績を改善する可能性が示唆されている⁸⁾。

2) ステロイド

薬剤による早産のリスクに関しては、DMARDsの使用は早産のリスクを増加させなかったが、PARA試験およびOTIS（Organization of Teratology Information Specialists）妊娠中の自己免疫疾患プロジェクトでは、いずれの時期におけるステロイドの使用も早産のリスクを2~5倍増加させた²⁾。

■ 妊娠の疾患への影響：妊娠することで、疾患自体は悪化するか？産後短期的、長期的に疾患に影響するか？

一般に、RA患者の大部分は妊娠中に自然寛解を経験し、3~4ヵ月以内に分娩後再燃する傾向があると考えられている。このことは、妊娠・出産を経験したRA患者の46.7%が産褥期に疾患活動性の上昇を示したというメタアナリシスからも支持されている。抗シトルリン化抗体およびリウマトイド因子が陰性のRAの女性は、妊娠中に改善する可能性が高いことが示されており、どちらか一方または両方の自己抗体が陽性の女性と比較して、自己抗体のない女性（抗CCPおよびRFが陰性）の改善割合は有意に高かった。分娩後の再燃の発生

は、これらの群間で同程度であった。

RA 患者は、関節症状と関連した育児の困難も経験しており、子どもと一緒に立ち上がることなどの困難は、疾患の活動性と相関している。したがって、育児に関する理学療法や作業療法も考慮すべきである。育児による睡眠不足は、疾患活動性と疼痛を増加させる可能性があることにも注意すべきである⁸⁾。

一般的には改善傾向にあるとされる妊娠中の RA であるが、妊娠中の疾患再燃が患者の 29% に認められ、ほとんどの再燃は妊娠第 1 期に起こったと報告されているものもある¹⁴⁾。その中で妊娠第 1 期における腫瘍壊死因子阻害薬 (TNFi) の中止が再燃の危険因子として同定されており、妊娠判明時に TNFi を中止するかは慎重に判断すべきである。妊娠中や産後の疾患活動性の変化は、性ホルモンのレベル、コルチゾールレベルの変化にも影響されていると報告されている¹⁵⁾。

エストロゲンの分泌量は妊娠に伴い増加し、妊娠第 3 期にピークに達する。高レベルのエストロゲンは主に Th1 サイトカインを抑制するため、RA のような Th1 を介する疾患は改善する傾向がある。また、血漿中の総コルチゾール濃度は、妊娠が進むにつれて徐々に上昇し、血漿中の遊離型/活性型コルチゾールの濃度は妊娠していない女性のほぼ 2 倍になる。このグルココルチコイドのレベル上昇は、妊娠中の RA の臨床的改善と密接に関連している¹⁵⁾。もう一つの可能性は、免疫学的自己寛容を維持し、また発育中の胎児の母体寛容を促進することが判明している制御性 T 細胞 (Treg) の役割が示唆されている。ある小規模の研究では、RA を有する妊婦の Treg レベルは妊娠中に増加し、妊娠第 3 期および分娩後の疾患活動性と逆相関していた²⁾。

■現在の治療薬や以前に受けた治療の妊娠や子どもへの影響：治療薬は妊孕性、流産や催奇形性、胎児毒性、長期的に子どもへ影響するか？

MTX は RA のアンカードラッグとして重要な役割をしているが、流産と先天異常のリスクをともに上昇させることがわかっており、妊娠前 1 月経周期以上の休薬が必要である¹⁵⁾。その他、ミゾリビンやレフルノミドも催奇形性が報告されている。

生物学的製剤においてはいずれも催奇形性のリスクを上昇させるとの報告はない。そのため生物学的製剤は必要例においては妊娠中も使用可能であるが、胎盤移行性に注意が必要である。セルトリズマブペゴルやエタネルセプトは児への移行性が低いが、他の製剤は Fc 受容体を介して妊娠中期以降から児に高率に移行しする。特にアダリムマブを後期まで使用した症例では出産時の臍帯血の濃度は母体もよりも高くなっていることが報告されている¹⁶⁾。そのため胎盤胎盤移行性のある生物学的製剤を妊娠後期 (28 週) 移行も使用した場合は生後 6 か月以内の乳児への生ワクチンは接種を避けることが推奨されている¹⁷⁾。

近年使用される JAK 阻害剤はまだ、ヒトにおけるデータが少なくエビデンスが確立していないが、動物における生殖発生毒性試験では催奇形性に関する安全域が低い可能性が

示されており、妊娠を希望した時から中止すべきである。具体的な妊娠前の休薬期間に関する結論はまだでていないが、トファシチニブは本邦の添付文書では妊娠前1月経周期以上、EULARでは妊娠前2ヶ月以上の休薬が必要とされている。

また先に述べた通り、非ステロイド性抗炎症薬の使用、プレドニン 7.5mg/日以上の使用が妊孕性低下と関連するリスクとして報告されている⁶⁾。

■妊娠前の疾患コントロールの必要性、薬物の変更や変更のタイミングについて

妊娠前の疾患活動性が高いことは妊孕性の低下や妊娠中のRAの再燃につながるため、挙児希望患者では寛解または低疾患活動性を確認したうえでの計画妊娠が理想的である。挙児を希望する患者がMTXを使用していた場合は、疾患活動性を確認しながら減量、休薬、必要な場合は妊娠中にも使用可能な薬剤を追加・継続していく。完全にMTXが休薬してから1月経周期がたてば妊活が可能である。

妊娠中にも使用可能な薬としてはサラゾスルファピリジンやタクロリムス、生物学的製剤が挙げられ、これらの薬で十分に疾患活動性を安定させて、妊娠に備えていく。

また疾患活動性の安定に加え、腎機能障害の有無や、抗SS-A抗体、抗リン脂質抗体などの自己抗体のチェックを行うことも妊娠前には重要であり、リウマチ患者が妊娠を希望した際の確認リストを表1に示した¹⁸⁾。

■避妊が必要な場合の適切な避妊の方法について

関節リウマチでは避妊が必要な場合は大きくわけて2つのタイミングがある。

1つ目は疾患活動性が高い状態の時と2つ目は治療薬にメトトレキサート(MTX)もしくはJAK阻害薬を使用している場合である。

この場合においては経口避妊薬や子宮内避妊器具は、可逆的な避妊方法の中で比較的効果が高く、安全性にも優れている。コンドームは性感染症の予防効果はあるものの、避妊効果は高くなく、1年での失敗率が12%と程度との報告がある¹⁹⁾。抗リン脂質抗体症候群を合併している際にはエストロゲン製剤による血栓症のリスクを考慮した上で経口避妊薬を検討する。

■授乳と薬物療法について

産後も基本的には妊娠時の治療を継続することが基本であるが、免疫学的変化が妊娠前に戻ることや育児による関節負荷がかかることから再燃し、治療強化が必要になることが多い。治療強化が必要になった場合は、まずは患者の母乳継続の希望を確認することが重要である。母乳育児の継続を希望した際には、生物学的製剤が選択肢の1つになってくる。いずれの生物学的製剤も児の消化管で失活し、児へ影響を及ぼすことは限りなく低いと考えられる。一方、母乳育児の継続を希望されない場合や母乳育児を希望していてもRAのコントロールにMTXが必要な場合は断乳が必要となる。授乳中の薬物治療に

関しては当院では小児科、薬剤師からの相談窓口も用意されており、患者により適切な情報を提供するようにしている。JAK 害剤剤についてはデータ不十分のため結論が出ていないが、低分子であり母乳への移行が推測されるため、現時点では避けるほうが良いと考えられる。

また育児を行う際に薬物療法と並行して関節保護を意識した育児指導も有効である。沐浴や授乳の際に極力関節に負荷がかからないように道具や腕で児の頭を支える工夫などを指導していくことも大切である。

妊娠前、妊娠中、産後における抗リウマチ薬の一覧を以下の表 2 に示した。⁸⁾

■各疾患のプレコン介入の効果について

慢性疾患を抱えながら妊娠にトライする患者の多くは、自身の病気や薬が妊娠に与える影響に関して不安を抱えており、家族計画そのものに影響を及ぼすこともある²⁰⁾。関節リウマチ (RA) ではしっかりとプレコンセプションケア実施することでよりよい妊娠転帰が得られていることが報告されている²¹⁾。また欧州リウマチ学会 (EULAR) からも SLE や APS に対してプレコンセプションケアの実施が推奨されている²²⁾。プレコンセプションケアを実施することは妊娠予後の改善につながるだけでなく、母乳哺育率への効果も報告されている²³⁾。一方で関節リウマチ患者を対象としたアンケートではまだまだプレコンセプションケアが患者が満足するレベルで行われていないことが報告されており²⁴⁾、よってプレコンセプションケアを実施し、患者に正確な情報を伝えていくことが非常に大切である。

1) Hisashi Yamanaka. *et al* . *Mod Rheumatol*, 2014; 24(1): 33–40

2) Nicole Hunt. *et al* . *Curr Rheumatol Rep*. 2019 Mar 6;21(5):16.

3) Golding A, Haque UJ, Giles JT. *Rheumatoid arthritis and reproduction*.

4) 塩沢 俊一. 膠原病学. 改訂 6 版, 丸善出版, 平成 27 年, p240

5) Clowse ME, Chakravarty E, Costenbader KH, Chambers C, Michaud K. *Arthritis Care Res*. 2012;64(5):668–74.

6) Brouwer J, Hazes JM, Laven JS, Dolhain RJ. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1836–41.

7) Romanowska-Próchnicka, K. Felis-Giemza, A. Olesińska, M. Wojdasiewicz, P. Paradowska-Gorycka, A. Szukiewicz, D. *Int. J. Mol. Sci*. 2021, 22, 2922.

8) Littlejohn EA. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 Apr;64:52-58.

9) Brouwer J, Laven JS, Hazes JM *et al*. *Arthritis Care Res* .2013;65:1534-1538

10) Lopez-Corbeto M, Martínez-Mateu S, Pluma A. *et al*. *Clin Exp Rheumatol* 2021;39:337-343.

11) Tanaka Y, Atsuko M, Tatsuya A. *et al*. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2023;19(6), 655-669,

12) Keeling S, Bowker S, Savu A, Kaul P. *J Rheumatol*. 2020 Feb;47(2):197-203.

- 13) De Man YA, Hazes JMW, Van Der Heide H, et al. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3196–206.
- 14) van den Brandt S, van den Brandt S, Baeten D. et al. *Arthritis Res Ther.* 2017 Mar 20;19(1):64.
- 15) Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:1101-1110
- 16) Uma Mahadevan ,Douglas C Wolf, Marla Dubinsky,et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:286–292
- 17) 小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン
- 18) 松井利浩. ライフステージに応じた関節リウマチ患者支援ガイド. 1 版. 東京: 羊土社; 2021.
- 19) Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE. et al. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 Apr;72(4):461-488
- 20) Clowse ME, Chakravarty E, Costenbader KH. et al. *Arthritis care Res.* 2012 May;64(5):668-74
- 21) Smeele HT, Smeele HT, Wintjes HM. et al. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jul;80(7):859-864
- 22) Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N. et al. *Ann Rheum Dis.* 2017 Mar;76(3):476-485
- 23) Kemper E, Ghalandari N, Wintjes H, et al. *RMD Open.* 2022 ;8(2):e002194.
- 24) Tanaka Y, Barrett C, Hirano Y. et al. *Rheumatol Int.* 2023 Apr;43(4):721-733

表 1 : リウマチ患者のプレコンセプションケア 項目 (文献 17 より一部改変)

プレコンセプションケアチェックリスト

- 妊娠について主治医、家族と相談する。
RA の状態が妊娠可能な状態であるか確認。妊娠に向けた薬剤調整を行う。
- RA の治療内容、薬剤を把握しておく。腎機能障害の有無も確認。
- 抗 SS-A 抗体、抗リン脂質抗体の確認
- 主治医から妊娠許可が出ていない場合は確実な避妊を行う。避妊方法を確認する。
- かかりつけの産婦人科医を見つける。
- 子宮がん検診、乳がん検診を定期的に受診する。
- 妊娠歴の確認を行い、ハイリスク妊娠の経過があれば妊娠前の産婦人科受診を実施
- 風疹・麻疹の既往歴や予防接種歴を確認する。
- 感染症に注意する(風疹・B 型、C 型肝炎・性感染症等)

生活習慣の改善

- 適正体重 (BMI: 19-24 程度)を保つ。
- バランスのとれた食生活、運動習慣を心がける。
- アルコール、タバコを控える。
- 食事やサプリメントから葉酸を積極的に摂取する。
- 歯のケア(歯周病等)を行う。
- ストレスをためない。

表2 妊娠希望者・妊産婦・授乳婦の薬剤使用¹⁷⁾

一般名	添付文書 (妊婦)	ヒトの疫学研究データ	妊娠希望	妊産婦	授乳婦
csDMARDs					
メトトレキサート	禁忌：動物実験で胎仔死亡、催奇形性	催奇形性、流産のリスクあり	× 休薬後1月 経周期避妊	×	×
サラズスルファピリジン	有益性投与	リスクなし	○	○	○
ブシラミン	有益性投与	データはないが有害事象報告なし	○	△**	△**
イグラチモド	禁忌：動物実験で催奇形性	データなし	×	×	×
タクロリムス	有益性投与	リスクなし	○	○	○
ミゾリビン	禁忌：動物実験で催奇形性	小規模の販後調査のみ	×	×	×
レフルノミド	禁忌：動物実験で催奇形性。妊娠希望時コレステラミンで薬物除去	小規模研究のみ	×	×	×
bDMARDs					
インフリキシマブ	有益性投与	リスクなし	○	○	○
エタネルセプト	有益性投与	リスクなし	○	○ 低胎盤移行性	○
アダリムマブ	有益性投与	リスクなし	○	○	○
ゴリルマブ	有益性投与	リスクなし	○	○	○
セルトリズマブ	有益性投与	リスクなし	○	○ 低胎盤移行性	○
トシリズマブ	有益性投与	中規模研究でリスクなし	○	△*	○
サリルマブ	有益性投与	データなし	○	△**	○
アバタセプト	有益性投与	中規模研究でリスクなし	○	△*	○
パイオシミラー (インフリキシマブ・エタネルセプト・アダリムマブ)	有益性投与	データなし	○	△**	○

tsDMARDs					
トファシチニブ	禁忌：動物実験で 催奇形性、胎児毒性	小規模研究のみ	×	×	×
バリシチニブ	禁忌：動物実験で 催奇形性、胎児毒性	データなし	×	×	×
ペフィシチニブ	禁忌：動物実験で 催奇形性、胎児毒性	データなし	×	×	×
ウパダシチニブ	禁忌：動物実験で 催奇形性、胎児毒性	データなし	×	×	×
フィルゴチニブ	禁忌：動物実験で 催奇形性、胎児毒性	データなし	×	×	×
他					
NSAIDs (COX2 非選択的)	妊娠後期は禁忌	妊娠末期の使用で動脈管 収縮、羊水過少症	○	初中期○	○
				後期×	
ステロイド剤	有益性投与	奇形全体のリスク上昇 なし	○	○	○

○ ヒトでの疫学研究でリスクを認めず使用が可能である

△* ヒトでのデータは限られるがリスクベネフィットを勘案し状況により容認できる

△**ヒトでのデータはないが、類薬や経験から使用が容認できる

× ヒトでの疫学研究でリスクがある、または動物実験でリスクがありヒトでのデータがないため使用しない