

●妊娠中の管理について

CQ4：全身性エリテマトーデス（SLE）、関節リウマチ（RA）、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、 $BMI > 30\text{kg/m}^2$ 、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が、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、行った方が良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 (NLE)、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NLEとCHBの発症率が高いことが示されている⁷⁾。現時点では、抗SS-A抗体の保有者への予防的なグルココルチコイド (ステロイド) 投与、ガンマグロブリン投与は推奨されない。しかし近年ヒドロキシクロロキン (HCQ) の投与が、前児がCHBであった症例で次児のCHB発症を有意に減少させ

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

抗 SS-A 抗体陽性妊婦では、CHB の早期発見を目的とし、超音波検査を、CHB の発症の最も多い妊娠 16 週～26 週には毎週、その後 34 週までは 2 週間毎とするプロトコールが報告されている(PRIDE study)⁹⁾。I、II 度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III度への進行を抑制しうる可能性が示されているが、このプロトコールにはいくつかの問題点がある。一つ目に、I、II 度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 I、II 度の房室ブロックの発見は PR 時間の計測により行うが、超音波検査には専門的な技術が必要であり、プロトコール通りの検査は、患者にも医療者にも負担が大きいことである。このため、本研究班では CHB の早期発見を目的に、妊娠 16～34 週までの 2 週間毎の超音波検査を努力目標とした。ただし、観察間隔についての明確なコンセンサスは得られておらず、デキサメタゾン治療のIII度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 Beijnum 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/ μ L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.