

周産期における関節リウマチ患者の疾患活動性と使用薬剤の検討

長瀬貴明**, 高窪祐弥*, 佐々木明子***, 梁 秀蘭*, 長沼 靖****, 大木弘治****,
本間龍介**, 大類 広*****, 門馬亮介*****, 和根崎禎大*, 高木理彰*

*山形大学医学部附属病院整形外科

**公立置賜総合病院整形外科

***杏リウマチクリニック

****山形県立中央病院整形外科

*****山形済生病院整形外科

*****こども医療療育センター

*****日本海総合病院整形外科

(令和5年9月15日受理)

抄 録

【目的】 関節リウマチ (RA) は30-50歳の女性に多く、生殖年齢の女性にも発症する。RA患者の周産期では胎児や乳児のために抗リウマチ薬を含めて多くの内服薬の休薬の必要がある。治療薬の休薬は疾患活動性の増悪を引き起こし、妊娠の結果に悪影響を来す可能性がある。妊娠出産や抗リウマチ薬の休薬がRA患者の疾患活動性に及ぼす影響を明らかにするため、過去10年間の当院と当科関連病院で治療歴のあるRA患者の周産期について調査した。

【方法】 2009年から2018年までに当院および当科関連病院で加療したRA患者で妊娠・出産した症例を対象とした。妊娠時年齢、罹病期間、妊娠前・妊娠中・出産1年後のDAS28CRP (4)、投薬内容、周産期の状況を、妊娠前に生物学的製剤 (BIO) を使用したBIO群と使用していない非BIO群に分け検討した。統計学的検討は、Mann-Whitneyを使用した。

【結果】 対象は、11妊婦・15妊娠・14出産であった。出産時平均年齢は32.5歳 (27-39)、平均罹病期間は5.0年 (0.6-9) であった。妊娠前と出産後のDAS28CRP (4) は全体でそれぞれ 2.7 ± 1.4 、 4.3 ± 1.0 ($p < 0.01$)、BIO群では 2.5 ± 1.1 、 4.3 ± 1.0 ($p = 0.084$)、非BIO群では 3.5 ± 1.6 、 4.6 ± 0.6 ($p = 0.398$) であった。BIO群は10出産、非BIO群は4出産であった。妊娠判明後、BIO群では10例全例でBIOを中断し、8例はPSL (平均9.3mg/日) 投与、2例は投薬なしであった。一方、非BIO群も3例でcsDMARDsを中止し、3例にPSL (平均7mg/日) 投与、2例は投与なしだった。周産期は、早産は5児、低出生体重児は7児であった。母体およびその後の児の発育に問題はみられなかった。

【結論】 RA患者の周産期において、妊娠前後で疾患活動性は増悪していた。有益性投与が可能なBIOやcsDMARDsを使用し、周産期においてもRAの疾患活動性を制御することが重要と思われた。

キーワード：関節リウマチ、妊娠、抗リウマチ薬

背 景

関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) は30-50歳の女性に多く発症する疾患でメトトレキサート (methotrexate; MTX) はRAの標準的治療薬として

用いられる。しかし、副作用として胎児の催奇形性が報告されており、周産期においては休薬の必要性がある¹⁾⁻⁴⁾。他にもレフルノミドや非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) などの抗リウマチ薬でも催奇形性や動脈管早期閉鎖の可能性があるので、周産期の休薬が必要とされてい

る²⁾。しかし、治療薬の休薬は疾患活動性の増悪を引き起こし、妊娠の結果に悪影響を来す可能性がある。

そこで抗リウマチ薬の休薬や妊娠出産がRA患者の疾患活動性に及ぼす影響を明らかにするため、過去10年間の当院と当科関連病院で治療歴のあるRA患者の周産期について調査した。

方 法

2009年から2018年までに当院と当科関連2病院で加療中のRA患者で妊娠、出産した症例を対象とした。対象となった症例は全例、当科のリウマチ専門医が担当している症例である。妊娠前の生物学的製剤 (biological agent; BIO) 使用の有無が妊娠転機に及ぼす影響が考慮されたため、BIOを使用した群 (BIO群) と使用していない群 (非BIO群) に分け検討した。検討項目は、BIO群と非BIO群の妊娠時年齢、罹病期間、妊娠前・妊娠中・出産1年後のdisease activity score (DAS)28CRP4、投薬内容、周産期の状況とした。

2009年前後の当科の妊娠周産期における投薬方針はMTXを休薬し2“月経”後に妊娠を許可した。妊娠が判明した時点でプレドニゾロン (prednisolone; PSL) 以外は妊娠中に投与する安全性に対するエビデンスが得られていなかったため催奇形性や胎児への影響を考慮してPSL以外休薬としていた。

統計学的検討は、Mann-Whitneyを使用した。(PASW 22 software, SPSS Institute Inc., $p<0.05$) 本研究は山形大学医学部の倫理委員会に承認を受け実施した (No.2019-20)。

結 果

対象となったのは、11妊婦・15妊娠・14出産・1死産 (BIO群: 6妊婦・10出産、非BIO群: 5妊婦・4出産・1死産) であった (表1)。4症例で2人目を出産していた。出産時の平均年齢は32.5 (27-39) 歳、RAの平均罹病期間は5.0 (0.6-9) 年であった。周産期は、平均出生体重は2663 (1990-4000) gで低出生体重5児 (平均体重2252g、1990-2406g)、早産5児 (平均35.4週、33週6日-36週) であった。母体およびその後の児の発育に問題はみられなかった。

妊娠前と出産1年後のDAS28CRP (4) は全体でそれぞれ 2.7 ± 1.4 、 4.3 ± 1.0 ($p<0.01$)、BIO群では 2.5 ± 1.1 、 4.3 ± 1.0 ($p=0.084$)、非BIO群では 3.5 ± 1.6 、 4.6 ± 0.6 ($p=0.398$) と妊娠前後で増悪を認めた。(表2)

妊娠前の治療薬の内訳はエタネルセプト (etanercept; ETN) 8例、サラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine; SASP) 4例、PSL11例、NSAIDs 1例、アダリムマブ (adalimumab; ADA)、トシリズマブ (tocilizumab; TCZ)、ブシラミン (bucillamine; BUC) 1例であった (図1, 2)。

妊娠判明後、BIO群では10例全例でBIOを中断し、8例はPSL (平均9.3mg/日) 投与、2例は投薬なしであった。一方、非BIO群も3例でcsDMARDsを中止し、3例にPSL (平均7mg/日) 投与、2例は投与なしだった。PSLの妊娠前の投与量はBIO群で5.4mg/日、非BIO群で6.5mg/日と両群とも妊娠中の投与量は増量されていた。

表1 妊娠出産の内訳

妊娠・出産	11妊婦・15妊娠・14出産・1死産 (4例で2人目を出産)
妊娠時年齢 (歳)	32.5 (27-39)
妊娠時罹病期間 (年)	5.0 (0.6-9)
周産期合併症	早産 5児・低出生体重 7児
Steinbrocker stage (例)	I:1, II:6, III:6, IV:2
class (例)	1:4, 2:8, 3:3, 4:0
平均値(最小値-最大値)	

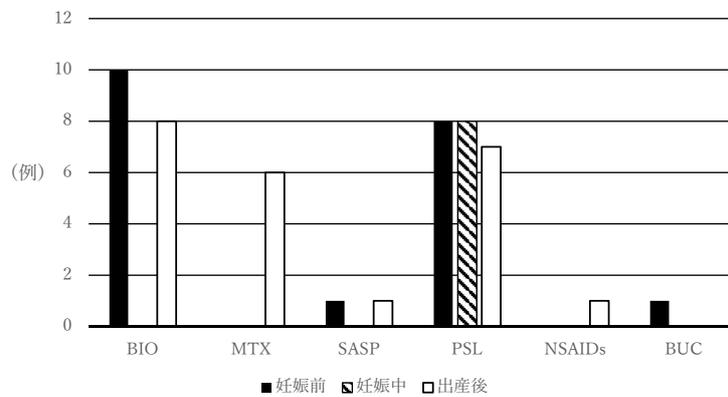
表2 妊娠前後のDAS28CRP (4)
妊娠を契機にDAS28CRP(4)は増悪

	妊娠前	出産後1年	p 値
BIO 群	2.5 ± 1.1	4.3 ± 1.0	0.084
非 BIO 群	3.5 ± 1.6	4.6 ± 0.6	0.398
全体	2.7 ± 1.4	4.3 ± 1.0	0.004

DAS, disease activity score; CRP, C-reactive protein

妊娠前と妊娠後1年を比較した。

Mann-Whitney U test.



BIO biological agent, MTX methotrexate, SASP salazosulfapyridine, PSL prednisolone, NSAIDs Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, BUC bucillamine

妊娠判明後 全例で BIO, SASP, BUC 中止

図1 BIO群の周産期の投薬内容
妊娠判明後に全例でBIOの投薬を中止、PSLへ変更した。

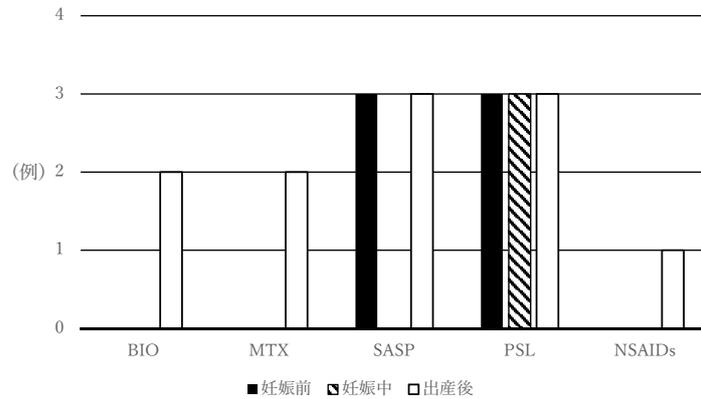
出産後病勢悪化のためMTXは8例（BIO群で6例、非BIO群で2例）、BIOは10例（BIO群で8例、非BIO群で2例）で投薬が開始されていた。BIOの内訳はETN7例、ADA、TCZ、セルトリズマブペゴル（Certolizumab Pegol；CZP）がそれぞれ1例であった。

考 察

RAの治療薬としてBIOやヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬などの新規分子標的治療薬の登場は、RA診療にパラダイムシフトをもたらした⁵⁾。RAの疾患活動

性は妊孕性や妊娠成立までの期間の延長と関連しており、薬剤を用いて妊娠前に疾患活動性を制御することは妊孕性の改善に繋がる^{2), 6)}。また周産期に使用可能な薬剤の増加によって、安全性の高い妊娠や出産が可能となってきている^{7), 8)}。一方で、MTXなど催奇形性が報告されているために周産期に投与が禁忌とされている薬剤もあり、周産期の抗リウマチ薬の中止は、骨関節破壊の進行や疾患活動性の再燃による早産や妊娠合併症の発生など妊娠継続へ悪影響を及ぼす可能性がある^{5), 9)-11)}。

周産期のRA患者に対して安全性が示されている抗リウマチ薬として、2016年に発表されたEULARのガ



MTX methotrexate, BIO biological agent, SASP salazosulfapyridine, PSL prednisolone, NSAIDs Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
 妊娠判明後 全例で SASP 中止

図2 非BIO群の周産期の投薬内容
 妊娠判明後にcsDMARDsの投薬を中止、PSLへ変更した。

イドライン²⁾によれば、SASP、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、ヒドロキシクロロキン（国内未承認）などの治療薬は現時点で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、使用できる薬剤として報告されている。2018年に厚生労働省が作成した治療指針「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」によれば、推奨度BであるがSASP、メルカプトプリン、ヒドロキシクロロキン、TNF阻害薬（tumor necrosing factor inhibitor; TNFi）は、現時点で催奇形性は示されておらず投与可能と報告されている¹²⁾。

Zbidanらは妊娠中に使用可能な抗リウマチ薬による治療は疾患活動をコントロールするためには必要で、近年妊娠期でのTNFi使用の安全性を示すデータが増えてきたと報告している¹⁴⁾。CZPを投与された群と投与されていない群の妊娠転帰を分析した研究では、一般集団と比較して催奇形性作用も、胎児死亡のリスク増加も示さなかったと報告されている^{11),15)}。また、ETNを投与された群と投与されていない群の妊娠転帰を分析した研究では、一般集団と比較して催奇形性作用も、胎児死亡のリスク増加も示さなかったと報告されている¹⁴⁾。妊娠時、妊娠中、授乳中にTCZに曝された患者の妊娠転帰を報告した研究では一般に、自然流産、先天異常、およびその他の妊娠転帰の割合は、一般集団と変わらなかった⁸⁾とされている。

本研究では妊娠判明後に全例でBIO、抗リウマチ薬

を中止し、PSLのみを継続して周産期は治療を行なった。妊娠前後で疾患活動性が増悪したため、PSLは妊娠中において妊娠前の投与量よりも増量して対応した。本研究での早産率は36%（5/14例）、低出生体重児の割合は14%（7/14例）で本邦における健常人での割合はそれぞれ5.7%、9.4%と報告されており¹⁶⁾、本研究ではいずれも高い割合となった。高い疾患活動性を有するRA患者は早産となる可能性が高いと報告されている^{4),11),12)}ことから周産期に治療薬を変更した影響で病勢コントロールが不良になったことが要因として考えられる。しかし、多くのRA患者は妊娠中に疾患活動性が低下し、産後6か月以内に疾患活動性が増悪する傾向があると報告されている²⁾が、症例によっては妊娠中から疾患活動性が増悪する例もみられる¹³⁾ので、抗リウマチ薬の休薬だけでなく妊娠・出産そのものが疾患活動性に影響を与えた可能性も考慮する必要がある。

以上からRAの疾患活動性再燃による母体や胎児への悪影響をふまえ、リスクベネフィットの考慮、患者とのインフォームドコンセントに基づいて妊娠中も投与可能な効果的な薬剤は継続すべきだと思われる^{10),14)}。また疾患活動性が増悪する場合には妊娠判明後もBIO製剤を含む投与可能な抗リウマチ薬（ETN、CZP、SASP、タクロリムス）の有益性投与が望まれる^{2),10),14)}。妊娠前にBIOを使用したBIO群で統計的に優位差は無かったが疾患活動性は増悪傾向で、妊娠中にPSLの投与量が増えていたことから、妊娠間に

BIOを使用している症例では特に有益性投与を検討する必要がある。妊娠中から適切な薬剤を投与し疾患活動性を抑制することは産後の疾患活動性低下にもつながる可能性がある。産婦にとって産後の1年間は育児負担が大きい時期といわれ¹⁷⁾、産後の1年間の疾患活動性のコントロールは、育児による身体的精神的負担の軽減のためにも非常に重要と考えられる。

本研究の制限として症例数が限られていること、妊娠判明時にSASPも含めcsDMARDsも中止していること、非BIO群で第2子を出産した症例では第1子出産後に休薬したまま第2子を妊娠出産した症例が含まれることがあげられる。今後、症例数を増やし、周産期においてもBIOを継続した症例を対象として比較研究が必要と考えられる。

結 論

RA患者の周産期において、疾患活動性は増悪していた。有益性投与が可能なBIOやcsDMARDsを使用し、周産期においてもRAの疾患活動性を制御することが重要と思われた。

参考文献

1. Bröms G, Kieler H, Ekblom A, Gissler M, Hellgren K, Lahesmaa-Korpinen AM, et al. : Anti-TNF treatment during pregnancy and birth outcomes: A population-based study from Denmark, Finland, and Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020; 29: 316-27
2. 舟久保ゆう : 関節リウマチの治療と妊娠の両立. *日本免疫学会会誌* 2015 ; 38 : 45-56
3. Götestam SC, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, 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. Smeele HTW, Dolhain RJEM. : Current perspectives on fertility, pregnancy and childbirth in patients with Rheumatoid Arthritis. *Semin arthritis Rheum* 2019; 49: S32_S35
5. 田中良哉 : 関節リウマチのパラダイムシフト. *日本内科学会雑誌* 2011 ; 7 : 1978-1986
6. Ostensen M. : Rheumatoid arthritis: The effect of RA and medication on female fertility. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 518-519
7. 一般社団法人日本リウマチ学会 : 関節リウマチ診療ガイドライン 2020
8. Nakajima K, Watanabe O, Mochizuki M, Nakasone A, Ishizuka N, Murashima A. : Pregnancy outcomes after exposure to tocilizumab: A retrospective analysis of 61 patients in Japan. *Mod Rheumatol* 2016; 25: 667-71
9. Bermas BL, Tassinari M, Clowse M, Chakravarty E. : The new FDA labeling rule: impact on prescribing rheumatological medications during pregnancy. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: v2-v8
10. Nagase T, Takakubo Y, Yokoyama Y, Nagase S, Yang S, Honma R, et al. : Progression of Bone and Joint Destruction During the Perinatal Period in Patients With Rheumatoid Arthritis and Juvenile Idiopathic Arthritis in the Last Decade. *Cureus* 2022; 14
11. Pope JE: Editorial: Safety of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Pregnancy. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 1359-63
12. ①厚生労働科学研究補助金 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), 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」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, 2018
13. Krause ML, Makol A. : Management of rheumatoid arthritis during pregnancy: challenges and solutions. *Open access Rheumatol* 2016; 8: 23-36
14. Zbinden A, van den Brandt S, Østensen M, Villiger PM, Förger F.: Risk for adverse pregnancy outcome in axial spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: disease activity matters. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 1235-1242
15. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, et al. : Pregnancy outcomes after exposure to certolizumab pegol updated results from a pharmacovigilance safety database. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 1399-1407
16. 福島県県民健康調査課 : 妊産婦に関する調査の調査結果に係る意見聴取の実施について. 2021
17. 安藤智子, 無藤隆 : 妊娠期から産後1年までの抑うつと養育態度に関する要因の検討. *家庭心理学研究* 2009 ; 23 : 36-47

Analysis of disease activity of rheumatoid arthritis patients in the perinatal period

Takaaki Nagase^{*,**}, Yuya Takakubo^{*}, Akiko Sasaki^{***}, Suran Yang^{*},
Yasushi Naganuma^{****}, Hiroharu Oki^{*****}, Ryusuke Honma^{**}, Hiroshi Orui^{*****},
Ryosuke Monma^{*****}, Yoshihiro Wanezaki^{*}, Michiaki Takagi^{*}

**Department of Orthopaedic, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan*

***Orthopaedic Surgery, Public Okitama general hospital, Yamagata, Japan*

****Ann rheumatoid arthritis clinic, Yamagata, Japan*

*****Orthopaedic surgery, Yamagata prefecture chuo hospital, Yamagata, Japan*

******Orthopaedic surgery, Yamagata saisei hospital, Yamagata, Japan*

******Yamagata prefectural rehabilitation center for children with disabilities, Yamagata, Japan*

******Orthopaedic surgery, Nihonkai general hospital, Yamagata, Japan*

ABSTRACT

Objective: To determine the effects of Disease modifying anti rheumatic drug (DMARD) withdrawal and pregnancy and childbirth on disease activity in RA patients, we retrospectively investigated the perinatal period of RA patients treated at our hospital and our affiliated hospitals in the last decade.

Methods: This study included 11 women, with 15 pregnancies and 14 live births, from 2009 to 2018. We analyzed their age at pregnancy, disease duration, DAS28CRP (4), medication, adverse event during pregnancy period. We divided 11 women into biologics (BIO) group (including biologics used before pregnancy) and non-BIO group (not using biologics). We analyzed by Mann-Whitney U test as a statistical exam.

Results: their mean age at pregnancy was 32.5 years-old (27-39), mean disease duration of RA was 5 years (0.6-9). DAS28CRP (4) at pre-pregnancy and after delivery were 5.5 ± 2.2 and 4.3 ± 1.0 in total ($p < 0.01$), 5.7 ± 2.2 and 4.3 ± 1.0 in BIO ($p = 0.084$), 3.1 ± 3.1 and 4.6 ± 1.0 in non-BIO ($p = 0.398$). There were 10 births at BIO group and 5 births at non-BIO group. After confirming the pregnancy, biologics had been stopped in all cases and prednisolone (PSL) have been administered or kept for 8 of them in BIO group, csDMARDs had been stopped in 3 cases and they used PSL in 3 pregnancies. There were 3 preterm births and 7 low birth weight infants.

Conclusions: During pregnancy period in the patients with RA, their disease activity had been worse in both BIO group and non-BIO group.

Keywords: rheumatoid arthritis, pregnancy, perinatology