

氏 名	中村 英里
(ふりがな)	(なかむら えり)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第1211号
学位審査年月日	令和3年1月29日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	Simplified disease activity index and clinical disease activity index before and during pregnancy correlate with those at postpartum in patients with rheumatoid arthritis (関節リウマチ合併妊娠において、妊娠前及び妊娠中と産後の単純疾患活動性指標と臨床的疾患活動性指標は相関する)
論文審査委員	(主) 教授 佐浦 隆一 教授 根尾 昌志 教授 樋口 和秀

### 学位論文内容の要旨

#### 《目的》

関節リウマチ（以下 RA）は滑膜炎を主たる病態とする全身性炎症性疾患であるが、滑膜炎のコントロールが不十分であれば関節破壊が進行し、著しい運動機能障害を呈する。妊娠出産育児年齢の女性（以下 Woman of Child-Bearing Age ; WoCBA）に多く発症（男女比1:4）する。

RAの疾患活動性と妊娠・出産・育児について、RA患者が妊娠すると60%は自然経過で改善するが、出産後は約半数が増悪すること、妊娠前に疾患活動性が高いと妊孕性が低下し、妊娠経過中の疾患活動性が高いと出産時の合併症（adverse obstetric outcomes）が多くなることが報告されている。そして、出産後の疾患活動性が高いと育児を含めた日常生

活動作が障害されるだけでなく、日常生活動作に伴う過剰な負荷による関節破壊の進行が危惧される。そのため、WoCBA の RA 患者では関節破壊の進行を防ぎ、健康な妊娠、出産を達成するために、厳格な活動性の制御（以下 **tight control**）が必要となる。

これまで、妊娠初期と出産後の疾患活動性の関連についての報告は 1 件あるが、妊娠前から妊娠中、そして出産後までの妊娠経過に伴う疾患活動性の変化は検討されていない。そこで、本研究では妊娠経過に伴う疾患活動性の変化を明らかにするために、WoCBA の RA 患者の妊娠前から出産後までの疾患活動性と産科転帰を後ろ向きに調査した。

### 《対象と方法》

大阪医科大学附属病院リウマチ膠原病内科で治療を行い、2014 年 10 月から 2020 年 6 月までの期間中に妊娠前から妊娠中、出産後まで経過観察が可能であった RA 合併妊娠・単胎生児分娩 26 患者 27 妊娠を対象とした。観察開始時年齢は 33 (30-36) 歳、全例、2010 年米国・欧州リウマチ学会の RA 分類基準を満たしていた。妊娠前からプレコンセプションケアを実施し、早産などの妊娠転帰不良と関連するグルココルチコイド（以下 GC）を可能な範囲で減量しながら、**tight control** を念頭に疾患活動性の変化に合わせて薬剤を選択し治療調整後に計画妊娠を行った。経過を妊娠前（妊娠 1-4 カ月前）、妊娠中各三半期（第 1 三半期；4-15 週、第 2 三半期；16-27 週、第 3 三半期；28-40 週）、産後（4-12 週）と分けて、診療録から RA の疾患活動性と治療内容を収集し、産科転帰も調査した。

RA の疾患活動性は全身 28 関節の圧痛関節数（以下 TJC）、腫脹関節数（以下 SJC）、患者による全般的評価（以下 Pt-VAS）、医師による全般的評価（以下 Ph-VAS）、C 反応性蛋白（CRP）値から計算される Disease Activity Score（以下 DAS）28-CRP-4、DAS28-CRP-3 とより簡便な Simplified Disease Activity Index（以下 SDAI）、Clinical Disease Activity Index（以下 CDAI）を用いて評価した。また、関節超音波検査所見であるパワードップラースコア（以下 PD スコア）も調査した。得られた値は中央値（四分位範囲）で表記し、疾患活動性指標の経時的差異は Wilcoxon 符号付順位和検定を用いて、時期毎の RA 寛解率の差異は Fisher 直接検定を用いて、妊娠前、妊娠中、出産後の疾患活動性指標のそれぞれの

関連は Spearman の相関係数を用いて検討した。

## 《結 果》

妊娠中のプレドニゾロン (PSL) の服用率は各三半期とも 9 例 33%、服用量は 0 (0-2.5) mg/日であった。生物学的製剤の使用率は妊娠前 16 例 59%、妊娠中は第 1 三半期 13 例 48%、第 2 三半期 15 例 56%、第 3 三半期 21 例 78%と妊娠経過とともに増加した。妊娠前から各三半期、出産後の RA 疾患活動性指標の中央値は DAS28-CRP-4 と DAS28-CRP-3 では妊娠前から妊娠期間、出産後の全期間を通じて統計学的に有意な変化はなかったが、SDAI では妊娠前 3.8 (1.7-9.3) から第 1 三半期 1.8 (0.6-4.1) にかけて有意に低下 ( $p = 0.0017$ ) し、第 3 三半期 1.8 (0.8-6.6) から出産後 3.2 (1.3-6.2) にかけて有意に上昇していた ( $p = 0.04$ )。また、CDAI も SDAI と同様に妊娠前 3.4 (1.6-9.3) から第 1 三半期 1.6 (0.3-4.1) にかけて有意に低下し ( $p = 0.0008$ )、第 3 三半期 1.2 (0.7-6.5) から出産後 2.8 (1.1-5.9) にかけて有意に上昇していた ( $p = 0.016$ )。妊娠前から妊娠期間、出産後の全期間での RA 寛解率の中央値は、DAS28-CRP-4 : 74%、DAS28-CRP-3 : 85%、SDAI : 55%、CDAI : 54%であり、寛解基準の違いから活動性評価指標により寛解率の違いはあったが、妊娠前から妊娠期間、出産後の RA 寛解率には有意な変動を認めなかった。

出産後と妊娠前及び妊娠中各期間の RA 疾患活動性指標、PD スコアの関係を検討したところ、DAS28-CRP-4 は出産後と妊娠前、第 1、第 3 三半期との間で、DAS28-CRP-3 は出産後と第 3 三半期との間で有意な関連を認めた。一方、SDAI、CDAI、PD スコアは出産後と妊娠前及び妊娠中各三半期との間で有意な関連を認めた。また、今回の検討では出産時合併症 (adverse obstetric outcomes) の割合は通常の RA 患者出産時よりも低かった。

## 《考 察》

本研究は複数の疾患活動性指標を用いて、妊娠前から妊娠経過中、出産後までの RA の疾患活動性の変化を調べた初めての報告である。今回の検討では DAS28-CRP-4 と DAS28-CRP-3 は妊娠前から妊娠経過中、出産後まで部分的な関連しか認めなかったが、

SDAI、CDAI では妊娠前から妊娠経過中、出産後までの全期間の疾患活動性の変化を捉えることができた。また、出産後の SDAI、CDAI 及び PD スコアは妊娠前から妊娠期間中のそれぞれの指標と有意な関連を示した。出産後の疾患活動性の増悪は関節障害や関節の機能予後の悪化につながるため、出産後の疾患活動性を妊娠前後に予測して tight control を目指すことが重要である。今回の結果から DAS28-CRP-4 や DAS28-CRP-3 よりも感度が高い SDAI や CDAI は、妊娠中の RA 患者の疾患活動性の評価や出産後の疾患活動性の予測に適している可能性が示された。また、本研究では妊娠前からプレコンセプションケアを実施したこと、GC を可及的に減量し RA の tight control を目的に積極的に生物学的製剤の導入を行ったことなどから、RA 寛解率は既報と比較して 85% と高く、出産時の合併症（adverse obstetric outcomes）の発症割合は低かった。

#### 《結 論》

妊娠中の疾患活動性の評価には SDAI と CDAI が有用であり、妊娠前及び妊娠中の SDAI と CDAI は出産後の疾患活動性の予測指標となる可能性が示された。

(様式 乙9)

## 論文審査結果の要旨

関節リウマチ（以下 RA）の治療では、厳格な活動性の制御が推奨されている。RA は妊娠中に改善し産後に増悪することが多いが、妊娠前及び妊娠中と出産後の RA 疾患活動性の変化は明らかではない。そこで、申請者らはこれらの変化を明らかにするために WoCBA の RA 患者の妊娠前から出産後までの疾患活動性と産科転帰を後ろ向きに調査した。

RA 合併妊娠・単胎生児分娩 26 患者 27 妊娠の妊娠前・妊娠中各三半期間・出産後の RA 疾患活動性と治療内容、及び産科転帰を収集し RA 総合疾患活動性指標の Disease Activity Score と比較して、Simplified Disease Activity Index（以下 SDAI）、Clinical Disease Activity Index（以下 CDAI）は妊娠前から妊娠期間中、出産後の RA 疾患活動性の変化を全期間にわたって鋭敏に捉えること、出産後の SDAI、CDAI が妊娠前及び妊娠中全期間のそれぞれと関連すること、さらに、プレコンセプションケアの実施とグルココルチコイドの減量、tight control を念頭に置いた積極的な治療により、妊娠期間中の寛解率は高く、出産時合併症（adverse obstetric outcomes）の発症割合は低くなることを示した。

本研究により申請者らは妊娠前及び妊娠期間中、出産後の疾患活動性の評価法及び予測指標としての SDAI と CDAI の妥当性と有用性を明らかにしたが、これらは臨床医学にとって有益な情報であると判断できる。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Modern Rheumatology, in press 〈オンライン早期公開〉

doi: 10.1080/14397595.2020.1829342.