

**CONFERENCE
ON
RHEUMATIC
DISEASES**

愛媛リウマチ研究会抄録集

平成 28 年 9 月 24 日(土)

愛媛県医師会館

CONFERENCE ON THE RHEUMATIC DISEASES

愛媛リウマチ研究会抄録集 NO.4

～ 目次 ～

◆2010ACR/EULAR 分類基準を満たさない早期関節リウマチ患者に対する関節超音波検査

を用いた補助診断の有用性と関節触診における注意点

愛媛大学大学院医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学 石崎 淳 先生

◆当科で経験した MTX 関連リンパ増殖性疾患 27 例について

松山赤十字病院 リウマチ膠原病センター 押領司 健介 先生

◆RS3PE 様症状を来した高齢発症関節リウマチの 2 例

道後温泉病院 リウマチセンター 堤 聡 先生

『免疫学的妊娠維持機構からみた自己免疫疾患

合併妊娠の治療 -抗 TNF 抗体を中心として- 』

富山大学大学院 医学薬学研究部 産婦人科学教授 齋藤 滋 先生

2010ACR/EULAR 分類基準を満たさない早期関節リウマチ患者に対する関節超音波検査を用いた補助診断の有用性と関節触診における注意点

愛媛大学大学院 血液・免疫・感染症内科学

石崎 淳, 松本卓也, 末盛浩一郎, 安川正貴, 長谷川均

愛媛県立医療技術大学

佐田榮司

【目的】2010ACR/EULAR分類基準を満たさないRA患者に対する関節超音波検査(US)所見を振り返り、罹患関節の分布や触診の正診率を解析し、USによる補助診断の有用性、診察上の注意点を評価する。

【方法】2013年4月から2016年8月に当院でUSを施行した診断未確定患者156名のうち、分類基準を満たさないRAと診断した19名を対象とした(年齢66(49-74)歳、発症5.5(4-8)ヶ月、血清反応陰性14名、CRP:0.71(0.36-2.0)mg/dL、MMP3:113(81-182)ng/mL; 中央値(四分位範囲))。USは手背側の手関節(橈骨手根・手根間関節、尺骨遠位端、伸筋腱)、手指関節(MCP・PIP)における滑膜炎の有無を評価した。活動性のある滑膜炎については、grade2以上の滑膜肥厚かつgrade1以上の血流シグナルあり、もしくはgrade1の滑膜肥厚かつgrade2以上の血流シグナルありと定義した。診察所見はUS直近に外来主治医が評価したものを使用した。

【結果】各関節の滑膜炎罹患率(罹患関節数/38関節)は、橈骨手根関節45%、手根間関節42%、尺骨遠位端29%、伸筋腱26%、MCP関節50%(1MCP:11%、2MCP:11%、3MCP:16%、4MCP:8%、5MCP:5%)、PIP関節13%(1IP:0%、2PIP:3%、3PIP:0%、4PIP:3%、5PIP:8%)であった。触診での腫脹関節の正診率は、手関節50%(伸筋腱腱鞘滑膜炎のみ0%)、MCP関節37%、PIP関節20%であった。USで検出した罹患関節を加えた場合、19名中6名が分類基準でスコア6以上となった。

【結論】分類基準を満たさないRA患者の早期診断にUSは有用である。さらに、US結果からフィードバックして発症早期の滑膜炎を検出できる診察技術の向上を図ることが重要である。

当科で経験した MTX 関連リンパ増殖性疾患 27 例について

松山赤十字病院 リウマチ膠原病センター
押領司 健介

RS3PE 様症状を来した高齢発症関節リウマチの 2 例

道後温泉病院リウマチセンター

堤 聡

【緒言】近年、関節炎に対し MRI やエコーを積極的に用いることにより、炎症の首座がどこにあるのかを明確にすることができるようになってきた。

【症例 1】68 歳女性。2 か月前より出現増悪する両手背・足背の腫脹疼痛を主訴に当院受診した。来院時、腫脹は手背のみならず手指全体に及んでおり、手指の屈曲拘縮(Prayer 徴候)を来していた。手足の X 線では明らかな異常を認めず、採血では RF11 IU/ml、抗 CCP 抗体 21.1 U/ml、CRP9.73 mg/dl、MMP3 1,244 ng/ml であった。手の MRI および関節エコーでは、背側伸筋腱・掌側屈筋腱の腱鞘滑膜炎とびらん性手関節炎を認め、最終的に関節リウマチ(RA)と診断した。少量ステロイド+MTX をベースに、ステロイド関節内注射併用下でのイグラチモド(IGU)追加にて、速やかに寛解導入できた。

【症例 2】71 歳男性。2 年前に直腸癌手術施行。その後手足の痛みが出現して他院で「RA」と診断、PSL7.5mg+MTX8mg/w 投与されるも症状の改善なく、当院受診した。来院時、手背・足背の著明な腫脹を認めるも、手指の腫脹はなし。手足の X 線は異常所見に乏しく、採血では RF1,500 IU/ml、抗 CCP 抗体 7,000 U/ml、CRP9.33 mg/dl、MMP3 126 ng/ml であった。手の MRI では、腱鞘滑膜炎肥厚はなく、進行したびらん性手関節炎を認め、最終的にコントロール不良の RA と診断した。ステロイド関節内注射併用下での MTX 増量、IGU 追加にて寛解導入できた。

【考察】RA の手は、腱鞘滑膜炎を合併したり、コントロール不良で手関節炎が進行した場合、一見 RS3PE 様にみえることがある。RS3PE 様の手の鑑別には、骨びらん・骨炎、腱鞘滑膜炎肥厚を評価できる MRI が有用である。

「免疫学的妊娠維持機構からみた自己免疫疾患合併妊娠の治療 －抗 TNF 抗体を中心として－」

富山大学大学院 医学薬学研究部 産婦人科学教授 齋藤 滋 先生

生物製剤の出現により、RA や IBD 患者が寛解に持ち込めるケースが増加してきた。このため妊娠・出産を考えるケースが多くなってきている。一方、抗 TNF α 抗体製剤は安全なのか？ 催奇形性はないのか？ 流産率が増加するのか？ 母乳投与は可能なのか？ などの質問を多く経験するようになってきた。ここでは抗 TNF α 抗体製剤の安全性ならびに、妊娠中に禁止しなければならない薬剤等につき、解説したい。

平成28年9月24日(土)
 愛媛リウマチ研究会
 特別講演
 於:愛媛県医師会館



**「免疫学的妊娠維持機構からみた
 自己免疫疾患合併妊娠の治療
 —抗TNF抗体を中心として—**



富山大学
 大学院医学薬学研究部
 産科婦人科学教室
 教授 齋藤 滋

本日の講演

1. 生殖免疫学からみた妊娠維持機構
2. 主としてTNFαの抗体を用いた治療の安全性

この数年、生物製剤の出現により、従来は妊娠を諦めていた女性が寛解状態になり、妊娠、出産を前向きに考えるようになってきました。内科医と産婦人科医の益々の連携が望まれています。

慢性関節リウマチ(RA)

推定患者数 70-80万人

男女比が1:3~5のため、女性患者数は約50万人

20歳代が約15%

30歳代が約20%

35%

17.5万人の女性が
 妊娠・出産の可能性あり

潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎発病年齢別分布

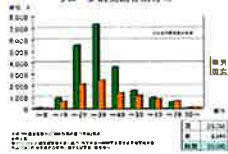


20歳代女性 13,000人
 30歳代女性 11,000人

計 24,000人の女性が
 妊娠・出産の可能性あり

クローン病

クローン病発病年齢別分布



20歳代女性 2,000人
 30歳代女性 2,500人

計 4,500人の女性が
 妊娠・出産の可能性あり

<http://mmdh.kan.nyu.it/encyclote/>

関節リウマチ発症後は妊娠・出産が減少する

(第57回リウマチ学会 国立病院機構 下志津病院 杉山隆夫氏)

	平均年齢	既婚者のみにおける出産経験率	
20歳代で発症(n=71)	43.6	55.6%	P<0.0001
30歳代で発症(n=83)	50.6	85.1%	
40歳代で発症(n=182)	65.0	94.9%	

40歳未満で発症したRA154人中、RA発症後の出産経験者は27人(17.5%)のみ。うち17人が出産後にRAが増悪した。

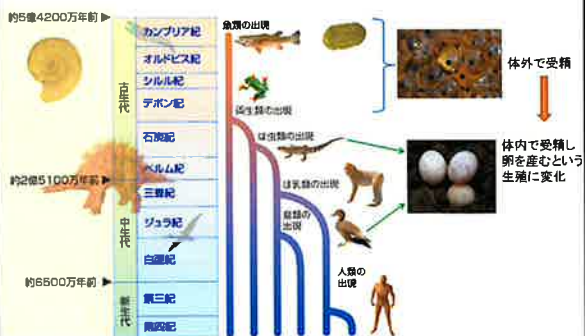
若年RA患者に対して、不安を取り除き妊娠・出産できることを伝えることと、出産後のきめ細かいケアが必要と考えられる。

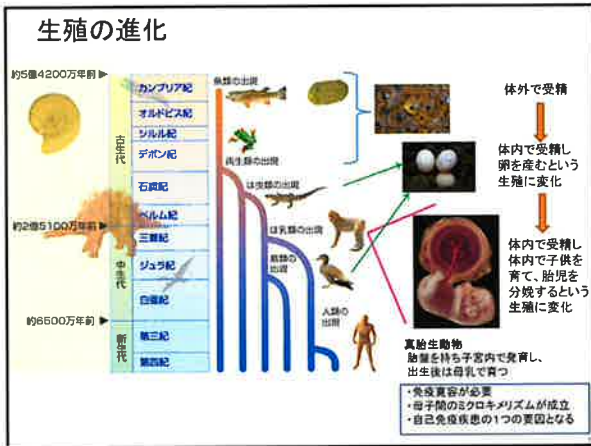
17.5万人のRA患者のうち

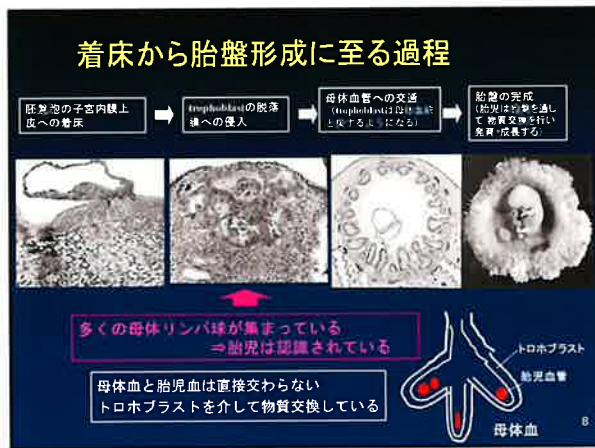
- ・17.5%(3.1万人)しか妊娠・出産していない！
- ・82.5%(14.4万人)の女性は妊娠・出産をあきらめている！

産婦人科医としては何とかしたいとの思いが強いです

生殖の進化







胎児は母体にとって異物である。
しかし胎児は拒絶されずに妊娠は継続される。
異物である胎児を許容するには免疫学的寛容（トレランス）を考える必要がある。


免疫学的寛容

・1953年 Medawarが提唱

牛の双胎

1) ♀♀、♂♂ → ♀♀、♂♂
 [一卵性双胎の場合多い] お互いの皮膚を移植した場合、移植片は生着する

2) ♀♂ → ♀♂
 [二卵性双胎] お互いの皮膚を移植した場合、移植片は拒絶される。まれに皮膚片が生着することがある。その際、多くの♀は不妊となる (Freemartin)。また♀の血中に♂由来の細胞が検出された。



解説

免疫系が完成する前に混入した、本来異物であるはずの細胞が「自己」と認識される(免疫学的寛容)ことを示した。その後、実験レベルでマウス胎仔(生まれてくる前)に系統の異なる細胞を移植しても移植した系の動物に対する免疫学的寛容が実証された。

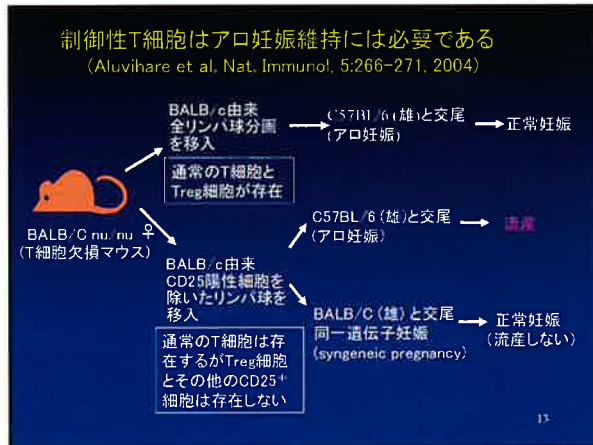
Medawarはこれらの成果が認められ、ノーベル医学生理学賞を受賞した。

制御性T細胞 (regulatory T :Treg)が免疫寛容の誘導、維持に中心的な役割を果たす



坂口 志文先生

- 1995年にS.SakaguchiらによりCD4⁺CD25⁺T細胞に免疫抑制活性があることが証明され、その後、CD4⁺CD25⁺T細胞を除去すると全身性の自己免疫疾患を起こすことが判明した。(自己免疫疾患は免疫寛容の破綻により起こる。)
- Treg細胞は自己免疫疾患、臓器移植、妊娠維持、腫瘍免疫に深く関与している。

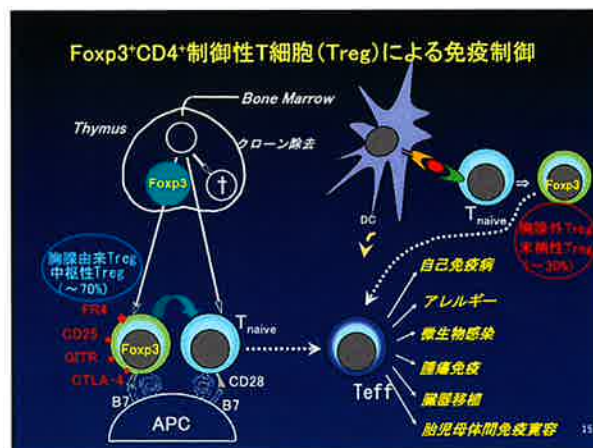


妊娠時におけるCD4⁺CD25⁺制御性T細胞率

	制御性CD4 ⁺ CD25 ⁺ /CD4率 (%)
非妊婦	
末梢血 (n=10)	6.50 ± 0.59
子宮内膜 (n=4)	6.07 ± 0.14
妊娠初期	
末梢血 (n=20)	8.51 ± 2.46*
子宮内膜 (n=20)	21.84 ± 2.92**
自然流産	
末梢血 (n=9)	5.66 ± 1.58
子宮内膜 (n=9)	7.14 ± 1.85
習慣流産	
末梢血 (n=4)	6.16 ± 4.58
子宮内膜 (n=4)	6.24 ± 0.99

*P<0.05 vs non-pregnancy PBL. **P<0.0001 vs non-pregnancy PBL vs sp. ab. decidua vs hb. ab. decidua (Saitoh et al. Mol Hum Reprod 2004; 10, 347-353).

正常妊娠では子宮にTreg細胞が多くなるが、流産ではTreg細胞が非妊時と同等のレベルまで減少する ⇒ 増加したTreg細胞が妊娠維持に集くのでは



Q. 妊娠維持には胸腺由来Tregが重要なのか？
それとも胸腺外Tregが重要なのか？

Treg → 70% 胸腺由来Treg
→ 30% 胸腺外Treg

16

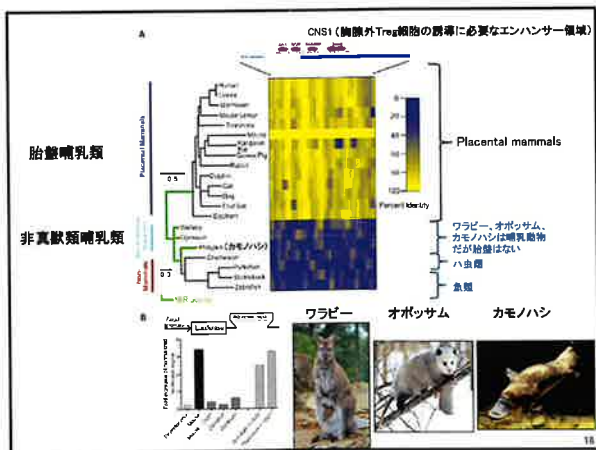
Extrathymic Generation of Regulatory T Cells in Placental Mammals Mitigates Maternal-Fetal Conflict

Robert M. Sussman¹, Steven Z. Jankowski², Daniel Aronow¹, Peter M. Knappskog¹, and Alexander V. Rubtsov^{1*}
¹Howard Hughes Medical Institute and Immunology Program, The City of New York University, New York, NY 10023, USA
²Department of Obstetrics, Gynecology and Immunology, Southern California State University, San Bernardino, California, USA
*Correspondence: rubtsov@cityu.edu

Cell 2012;150:29-38.


SUMMARY
Regulatory T (Treg) cells, whose differentiation and function are controlled by a thymus-specific thymic transcription factor Foxp3, are generated in the thymus. Tregs were immunogenetically generated, purified, and their adoptive transfer to fetal-mammalian mice. Here, we demonstrate that a Foxp3 enhancer sequence homologous sequence (EHE), essential for a Treg but dispensable for CD4⁺ T cell generation, is present only in placental mammals. EHE is highly enriched in mammals with prolonged gestation. Mice that have undergone retrotransposon insertion during early mammalian evolution. Quantitative analysis of EHE cells, specific to a model placental mammalian, were identified in a CD4⁺ T cell subset that coexpressed Foxp3 with thymus-specific Foxp3, CD45RO, and CD45RA. This population was enriched in the placenta and exhibited a distinct transcriptional profile. Our results suggest that, during evolution, EHE-dependent transcription of extrathymic differentiation of Treg cells emerged to placental mammals to facilitate maternal-fetal tolerance.

17



マイクロキメリズム：自己以外の細胞が少数混ざっていること

妊娠中



血液の一部が交流 約20年後でも
 母親の80%に子供の血液検出
 子供の70%に母親の血液検出

出生前検査に利用
 (Non invasive prenatal genetic testing -NIPt)

母子間のマイクロキメリズムはすべての母子に認められる

母子間免疫寛容が成立している

25

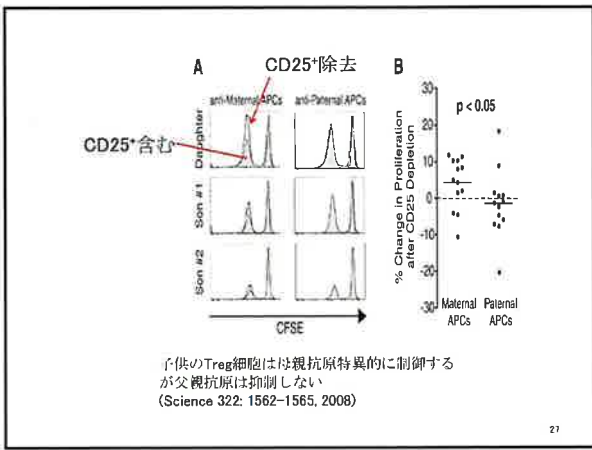
Table 1
 Maternal microchimerism in fetal LN. We analyzed fetal mesenteric lymph nodes (18 to 22 w) for levels of maternal microchimerism with the use of two separate assays (10). In total, 16 HLA-A types and 16 insertion-deletion (indel) polymorphisms are listed for each donor. "None" refers to situations where no identifiable HLA-A type or polymorphisms were identified. "Neg" refers to samples where no microchimerism was detected. N.A., not applicable.

Sample number	HLA types (A-D and DR)	% Microchimerism (HLA type)	% Microchimerism (indel)
1	DR13/DR19	0.280%	0.280%
2	None	N.A.	0.000%
3	DR11/None	0.200%	N.A.
4	DR11/None	0.000%	N.A.
5	None/None	N.A.	N.A.
6	DR3/DR7B	0.000%	0.000%
7	DR3/None	0.000%	0.000%
8	DR3/DR	0.000%	N.A.
9	DR3/DR	0.170%	0.000%
10	DR3/None	0.000%	N.A.
11	DR3/DR	0.000%	0.000%
12	DR11/DR	0.000%	0.000%
13	None/DR	N.A.	0.000%
14	DR11/DR	0.000%	0.000%
15	DR11/None	0.000%	N.A.
16	DR11/DR	0.000%	0.000%
17	DR11/DR	0.000%	0.000%
18	DR11/None	0.000%	N.A.

ヒト胎児 (18-22週) の腸間膜リンパ球を採取し、母体リンパ球が存在するかを調べた。

ヒト胎児 (18-22週) のリンパ節中に母体リンパ球が存在する
 (Science 322:1562-1565, 2008)

26



母親 (a/b) 父親 (c/d)

↓ ↓

子供への移植(a/c, a/d, b/c, b/d) 子供への移植(a/c, a/d, b/c, b/d)

HLA A, B, DR抗原の6座のうち
2-3座の不一致でも移植でき
GVHD (Graft versus host disease
移植片対宿主病) 起きにくい。

HLA A, B, DR抗原の6座のうち1座
しか不一致がないもののみ移植
できる。

母親以外のドナー(a/b) 母親から子どもへの臓器移植の方が成功率高い

母親以外でも母親と同じHLA (a/b)を持つ
(Non-Inherited Maternal Antigens: NIMA)
は拒絶反応の発症が少ない。(Leiden大学のClass 教授により提唱された)

⇒つまり母親と子供の間にはマイクロキリズムが
成立しており、トランスが長期間成立している。

妊娠時に母親由来の細胞が胎児に一部入り込むので、マイクロキリズムとなっている。

父親由来の細胞は妊娠時に胎児に移行しないので、父親とのマイクロキリズムはない。

OVAをコードする

Figure S1. Mating Strategy (with Transgenic ZW1556-68 and OVA into Same-sex NIMA, NIFA, or Self Antigens, Related to Figure 1A) Schematic of OVA-ZW15 transgenic expression construct. The coding sequence for ZW1556-68 protein was embedded with a membrane-bound...

Jeremy M. Kinder, Tony T. Jeng, James M. Eriell, Lijun Xu, Beverly S. Strong, Armen F. Sheaban, Sing Sing Way

Cross-Generational Reproductive Fitness Enforced by Microchimeric Maternal Cells

Cell, Volume 162, Issue 3, 2015, 505-515

http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.006

妊娠母獣の心臓や肝臓に NIMA細胞が認められる

妊娠中のNIMA細胞の中でTreg細胞の占める割合が高い

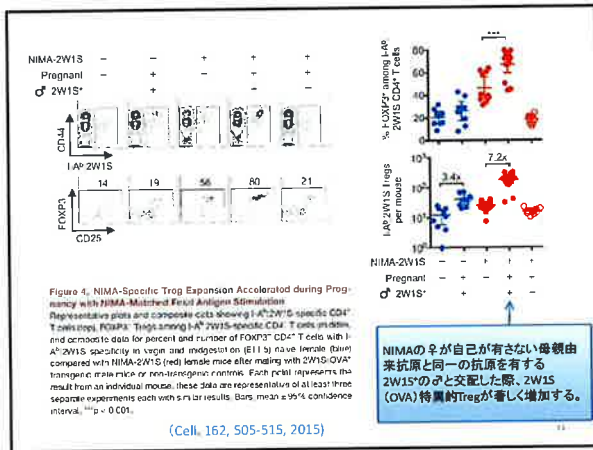
妊娠中のNIMA由来Treg細胞のHelios⁺細胞が少ないので胸腺外Tregであろう

Figure 2. NIMA-Specific Treg Expansion Requires Perinatal Perinatal Exposure to Microchimeric Maternal Cells

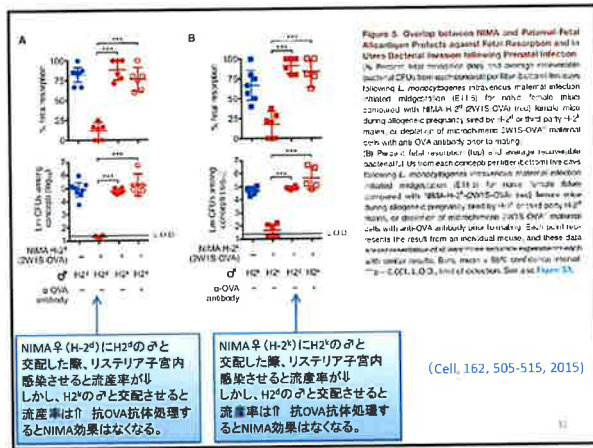
(i) Maternal ZW15-OVA⁺ microchimeric cell entry into fetal tissues in each tissue at time point five; NIMA-ZW15⁺ (red), NIFA-ZW15⁺ (blue), OVA-ZW15⁺ (green) (with anti-OVA⁺ staining antibody) (red spots)

(ii) Cell surface OVA expression levels among splenocytes from ZW15-OVA⁺ compared with same controls after staining with anti-OVA⁺ (red) or anti-CD45⁺ (green) (with anti-OVA⁺ staining antibody)

(iii) Representative plots and composite table for F0OUP⁺ Tregs among 1 x 10⁶ ZW15 control, CD4⁺ T cells, and Helios expression among 1 x 10⁶ ZW15-specific F0OUP⁺ Treg for each group of mice described in (ii). Each point represents the mean from an individual female mouse at 8 weeks of age, and these data are representative of at least three separate experiments each with similar results. Bars: mean ± SEM; composite error: *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001; L.O.D., limit of detection. See also Figure S2.

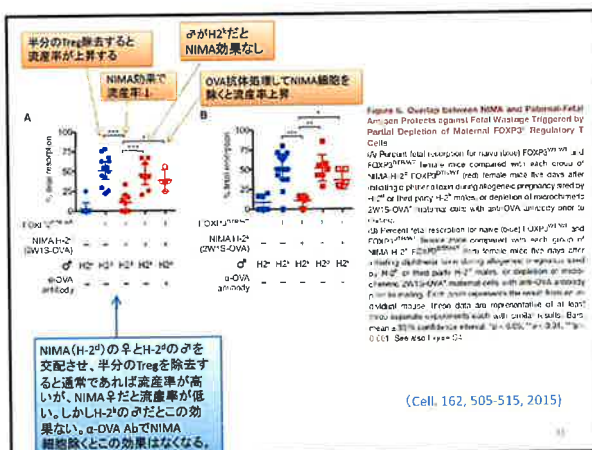


NIMAの♀が自己が有さない母親由来抗原と同一の抗原を有する2W1S*のみと交配した際、2W1S(OVA)特異的Tregが著しく増加する。



NIMA♀(H-2^d)にH2^dのみと交配した際、リステリア子宮内感染させると流産率が低下し、H2^kのみと交配させると流産率は↑。抗OVA抗体処理するとNIMA効果はなくなる。

NIMA♀(H-2^d)にH2^kのみと交配した際、リステリア子宮内感染させると流産率は↑。抗OVA抗体処理するとNIMA効果はなくなる。



NIMA(H-2^d)の♀とH-2^dのみを交配させ、半分のTregを除去すると通常であれば流産率が高いが、NIMA♀だと流産率が低い。しかしH-2^dのみだとこの効果はない。α-OVA AbでNIMA細胞除去とこの効果はなくなる。

Cell
Cross-Generational Reproductive Fitness Enforced by Microchimeric Maternal Cells

Graphical Abstract

Two unique antigen peptides (red, green) encoded by homologous chromosomes

Female offspring

Enforced fetal wastage during pregnancies sired by males with shared NIMA specificity

Background susceptibility to fetal wastage in pregnancies sired by males without shared NIMA specificity

Tolerogenic microchimeric maternal cells

Authors
 Jeremy M. Kinder, Tony T. Jiang, James M. Ertell, ..., Beverly S. Strong, Almen F. Shabanian, Sing Sing Way
 (Cell. 163, 505-515, 2015)
 Correspondence: singssingway@ctncmc.org

In Brief
 Selective accumulation of immune suppressive regulatory T cells in female offspring in response to maternal cell microchimerism enforces tolerance to overlapping fetal antigens during next-generation pregnancies. This highly conserved mechanism promotes reproductive fitness by preserving conservation of non-inherited maternal traits.

自己免疫疾患はなぜ女性に多いのか？

マイクロキメリズム：自己免疫疾患を引き起こしている病巣に胎児由来細胞が検出される。また病変部はGVHD病変と類似している。
 ⇒母子間免疫寛容の破綻 (L. Nelsonらが提唱)

出産経験のある女性のリンパ球が胎児由来Stem cellから分化し、自己の臓器の一部になった細胞を攻撃している。

X染色体の不活性化モザイク現象：女性の性染色体はXXであるが、体細胞では一方の染色体が不活性化されている。胸腺抗原提示細胞におけるX染色体の不活性化の偏りが自己反応性T細胞の胸腺内除去の障害となっている可能性あり。

表 各種自己免疫疾患における男女比

疾患	男:女
全身性エリテマトーデス	1:9
関節リウマチ	1:2
全身性硬皮症	1:8
多発筋炎・皮膚筋炎	1:2
シェーグレン症候群	1:13.7
原発性胆汁性肝硬変	1:9
バセドウ病	1:4
橋本病	1:20

SLE

RA

バセドウ病

シェーグレン

胎盤を有する哺乳類とくに女性（雌）は、子宮内で胎仔を育てるため、自己免疫疾患のリスクに曝されることになった。

Maternal immune cells meet **paternal antigens** in decidua

	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DR
villous troph	(-)	(-)	(-)	(-)
(赤モトトロフラスト)	(-)	(-)	(-)	(-)
EVT	(-)	(-)	(+)	(-)
(赤モトトロフラスト)	(-)	(-)	(+)	(-)

母体リンパ球 (CD8⁺T, NK) は父親由来HLA-C抗原を認識しており、活性化している。

37

JOURNAL OF REPRODUCTIVE IMMUNOLOGY
www.elsevier.com/locate/jri

Journal of Reproductive Immunology 82 (2009) 148–157

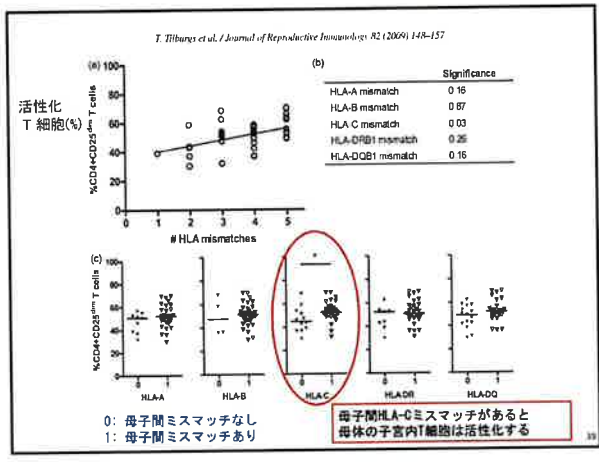
Fetal–maternal HLA-C mismatch is associated with decidual T cell activation and induction of functional T regulatory cells

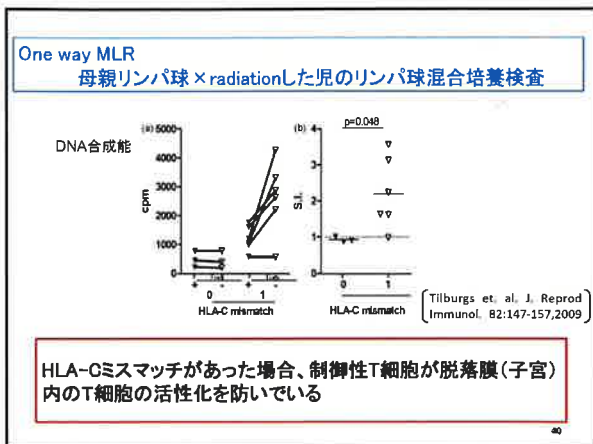
Tamara Tilburgs^{a,b,*}, Sisco A. Scherjon^b, Barbara J. van der Mast^b, Geert W. Haasnoot^a, Minke Versteeg-vd.Voort-Maarschalk^a, Dave L. Roelen^b, Johannes J. van Rood^a, Frans H.J. Claas^a

^a Department of Immunology and Blood Transfusion, Leiden University Medical Center, The Netherlands
^b Department of Obstetrics, Leiden University Medical Center, The Netherlands

Received 12 December 2008; received in revised form 11 March 2009; accepted 1 May 2009

148

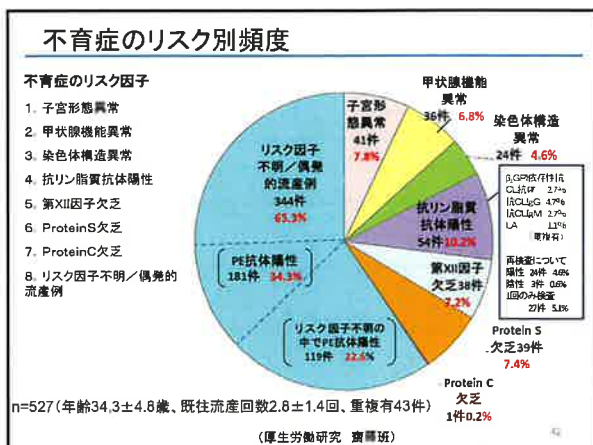


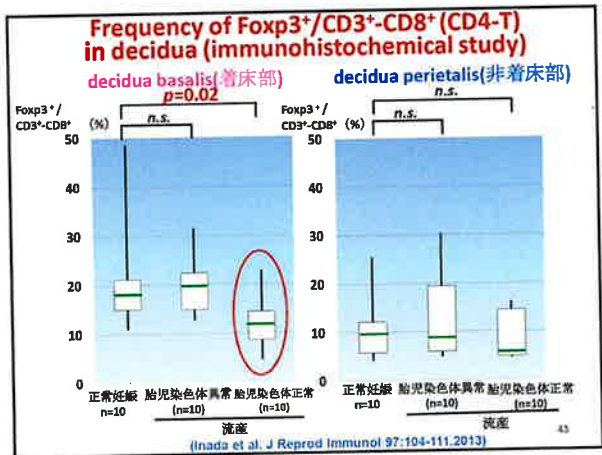


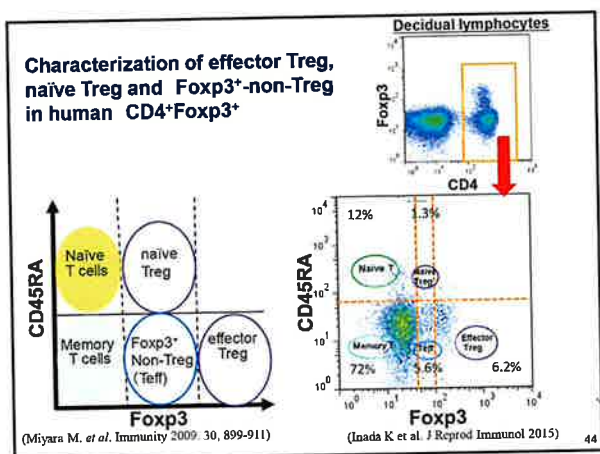
ヒト流産は母体免疫異常で起こるか？

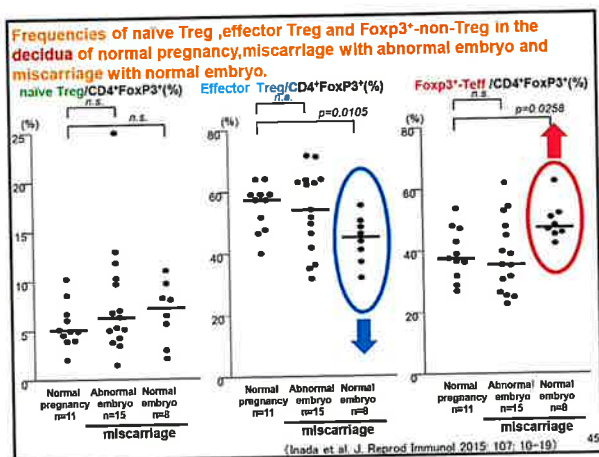
ヒトの妊娠では15%が流産する。

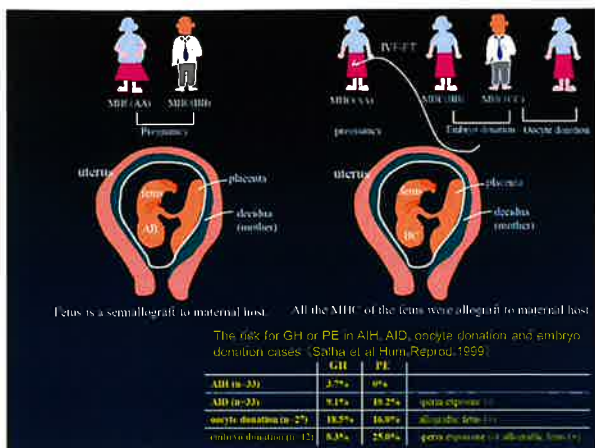
- 1) 流産のリスク因子として子宮形態異常、両親の染色体異常、甲状腺機能障害、抗リン脂質抗体、血栓性素因が知られているが、流産をくり返す不育症では**60%が原因不明**である。
- 2) 流産の胎児の約60~80%は染色体異常
染色体異常の胎児は自然淘汰されると考えられる。
- 3) リスクがわからない原因不明例で胎児染色体正常の流産では母体免疫異常により流産になっているかもしれない。

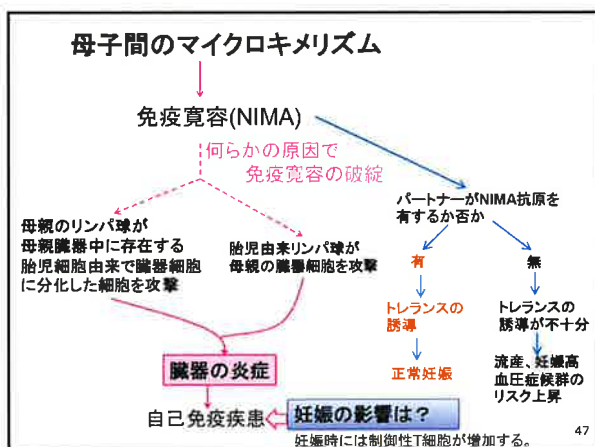






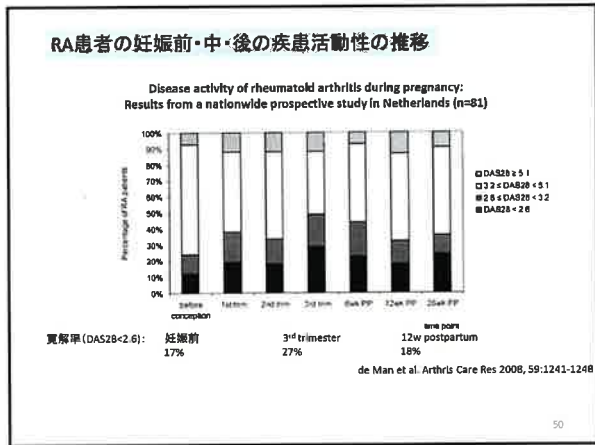


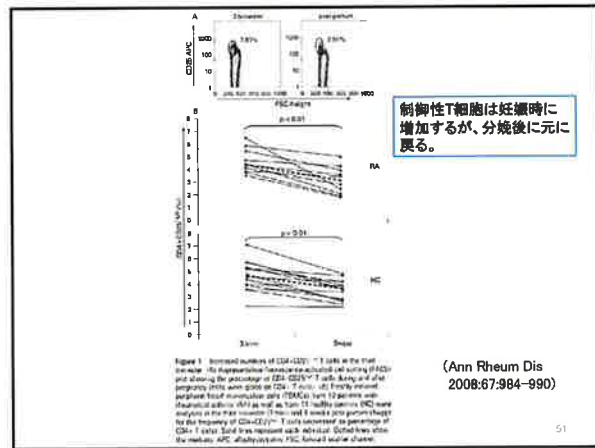


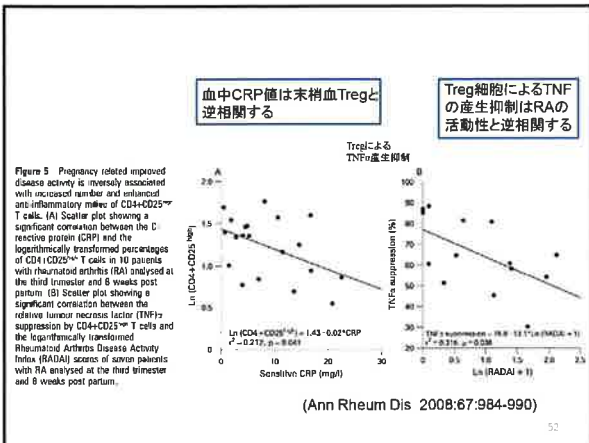


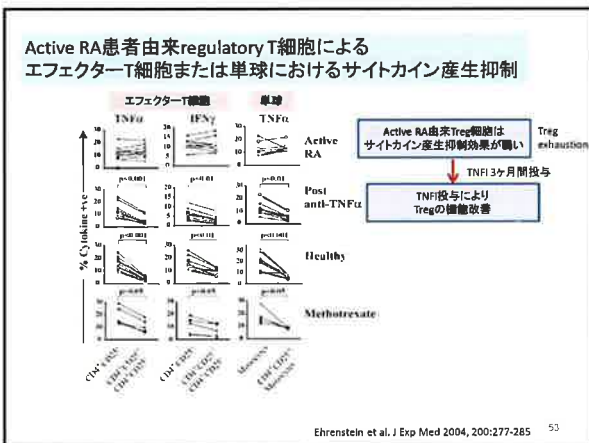


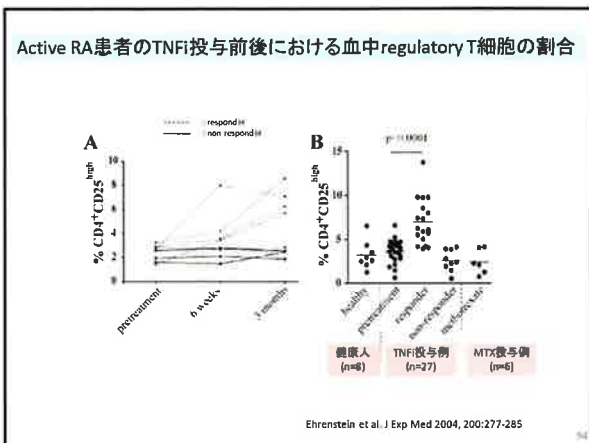
RAと制御性T細胞











流産とTNF α

- 1) TNF α は流産を引き起こすサイトカインの一つである。
- 2) 抗TNF α 抗体の使用は、着床不全例や習慣流産例に対して、産婦人科領域では使用されつつある現状。
- 3) 抗TNF α 抗体製剤を使用することで、流産が多くなることはありません。むしろ逆です。

55

流産とサイトカイン

どの細胞と、どのサイトカインが重要なのか？

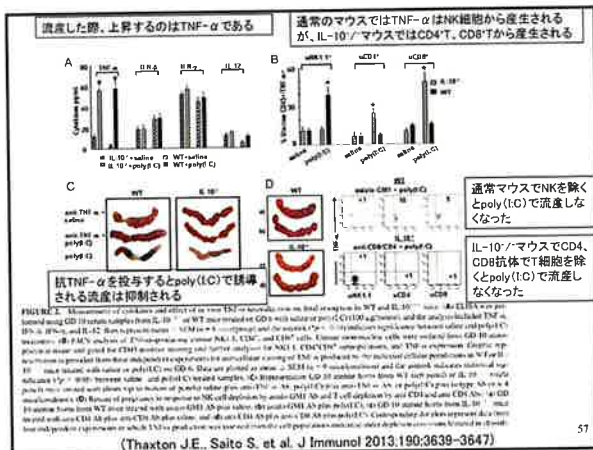
NKG2D Blockade Inhibits Poly(I:C)-Triggered Fetal Loss in Wild Type but Not in IL-10^{-/-} Mice

Jessica E. Thaxton,* Tania Nevers,* Ellana O. Lippe,* Sandra M. Mois,* Shigeru Saito,† and Surendra Sharma*

Infection and inflammation can disturb immune tolerance at the maternal-fetal interface, resulting in adverse pregnancy outcomes. However, the underlying mechanisms for detrimental immune responses remain ill defined. In this study, we provide evidence for immune programming of fetal loss in response to poly(I:C)/poly(I:C) by wild type (WT), a viral mimic and an inducer of inflammatory milieu. IL-10 and uterine NK cells expressing the activating receptor NKG2D play a critical role in poly(I:C)-induced fetal demise. In wild type (WT) mice, poly(I:C) treatment induced expansion of NKG2D⁺ uNK cells and expression of NKG2D ligand on uterine macrophages and led to fetal resorption. In IL-10^{-/-} mice, NKG2D⁺ T cells located between the source of fetal resorption during the same gestation period. Interestingly, both uterine NK and T cells produced TNF α as the key cytokine factor contributing to fetal loss. Treatment of WT mice with poly(I:C) resulted in excessive trophoblast migration into the decidua and increased TUNEL-positive signal. IL-10^{-/-} mice supplemented with recombinant IL-10 induced fetal loss through NKG2D⁺ uNK cells, similar to the response in WT mice. Blockade of NKG2D by poly(I:C)-bound WT mice led to normal pregnancy outcomes. Thus, we demonstrate that pregnancy-disrupting inflammatory events induced by poly(I:C) are regulated by IL-10 and depend on the effector function of uterine NKG2D⁺ NK cells in WT mice and NKG2D⁺ T cells in IL-10 null mice. *The Journal of Immunology*, 2013, 190: 3639-3647.

(Thaxton J.E. et al. J Immunol 2013;190:3639-3647)

56



57

ORIGINAL ARTICLE

Treatment with Adalimumab (Humira®) and Intravenous Immunoglobulin Improves Pregnancy Rates in Women Undergoing IVF*

Edward E. Winger¹, Jane L. Reed¹, Sherif Ashoush², Sapna Ahuja², Tarek El-Toukhy², Mohamed Taranissi²

¹Centers for Reproductive Science and Immunology, San Francisco, CA, USA
²Reproductive Medicine & Gynecology, Cairo, Egypt, EA

(Am J Reprod Immunol 2008;61:113-120)

56

体外受精での着床不全例に対する抗TNFα抗体、大量免疫グロブリン療法の有効性

	抗TNFα抗体 +Human IVIG	IVIG	抗TNFα抗体	無治療	P値
成功率					
着床率	50/85 (59%)*	21/45 (47%)	4/13 (31%)	0/9 (0%)	*P=0.0007
臨床的妊娠率	33/41 (80%)**	13/23 (57%)	3/6 (50%)	0/5 (0%)	**P=0.0009
生産率/IVF cycle	30/41 (73%***)	12/23 (52%)	3/6 (50%)	0/5 (0%)	***P=0.003

(Winger et al, Am J Reprod Immunol 2009;61:113-120)

56

ORIGINAL ARTICLE

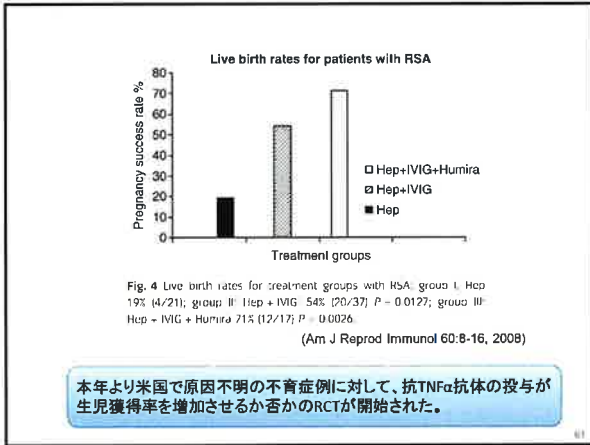
Treatment with Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Intravenous Immunoglobulin Improves Live Birth Rates in Women with Recurrent Spontaneous Abortion

Edward E. Winger¹, Jane L. Reed²

¹Am E. Reed Center for Reproductive Immunology & Center for San Francisco, CA, USA
²Am E. Reed Center for Reproductive Immunology & Center for San Francisco, CA, USA

(Am J Reprod Immunol 60:8-16, 2008)

56



抗TNFα製剤の男性(精子)への影響

Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis.

【対象・方法】
脊髄関節炎患者26例(抗TNFα製剤使用15例、非使用11例)と健康成人102例で精子の濃度・活動性・奇形等の評価をした。

【結果】
疾患活動性が高い抗TNFα製剤使用の脊髄関節炎患者で精子の活動性は有意に健康成人よりも低かった。一方で疾患活動性の低い抗TNFα製剤使用患者では健康成人と変わらなかった。

【結論】
精子の異常は健康成人でも認められるものであり、抗TNFα製剤を使用し疾患活動性が低い患者では変わらなかった。このデータでは抗TNFα製剤の投与を支持する。精子運動性の低下している男性症例が子供を望む際は生物製剤は有効では？
Viliger PM et al. Ann Rheum Dis. 2010 Oct;69(10):1842-4. 29

関節リウマチ診療ガイドライン 2014

合併症・妊娠・授乳2

妊娠中のRA患者においてcsDMARD (従来型抗リウマチ薬) やbDMARD (生物学的製剤) の投与は有効かつ安全か？

授乳中のRA患者においてcsDMARD (従来型抗リウマチ薬) やbDMARD (生物学的製剤) の投与は有効かつ安全か？

推奨37 妊娠・授乳中のRA患者に対するcsDMARD (従来型抗リウマチ薬) やbDMARD (生物学的製剤) の投与は、リスクとベネフィットを考慮することを推奨する。

生物製剤: 胎児への影響は十分なエビデンスがない(妊娠中の使用はリスクとベネフィットから決定)⇒十分な安全性のデータが出てきている
授乳に関しての新生児への安全性は確立していない(授乳期の投与は回避するのが望ましい) ⇒薬剤は腸管で消化されるので授乳は行なってもよいのでは？
エタネルセプト(エンブレル®)とセルトリズマベゴル(シムジア®)は胎児への移行が少ないことが報告されている
MTX、レフルノミドは催奇形性があるので、妊娠中は禁忌

【表1】 胎中で検出された胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品の薬剤

① 胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品は、胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品である。

② 胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品は、胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品である。

③ 胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品は、胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品である。

④ 胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品は、胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品である。

胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品	胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品	胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品
メトレキサート	リウマトレックス、他	催奇形性:メトレキサート胎芽病
...

【表2】 妊娠中服用されている胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品の薬剤

胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品	胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品	胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品
...

【表3】 妊娠中服用されている胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品の薬剤

胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品	胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品	胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品
...

【表1】 胎中で検出された胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品の薬剤

① 胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品は、胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品である。

② 胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品は、胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品である。

③ 胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品は、胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品である。

④ 胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品は、胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品である。

胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品	胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品	胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品
メトレキサート	リウマトレックス、他	催奇形性:メトレキサート胎芽病
...

【表2】 妊娠中服用されている胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品の薬剤

胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品	胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品	胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品
...

【表3】 妊娠中服用されている胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品の薬剤

胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品	胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品	胎児染色体異常の報告が報告されている医薬品
...

99 妊娠中の薬物治療

CQ104-2 添付文書上いわゆる「妊婦」の医薬品のうち、特定の状況下では妊娠中であっても投与が必須か、もしくは推奨される代表的な医薬品は？

*添付文書上いわゆる「妊婦」とは、添付文書の記載として以下のいずれかを含む

1) 妊娠中の記載) 妊婦、 産婦等への投与) 項目に以下の記載がある

「投与を避けること」、「使用しないこと」、「妊娠しないこと」

「投与しない」、「絶対に投与しないこと」

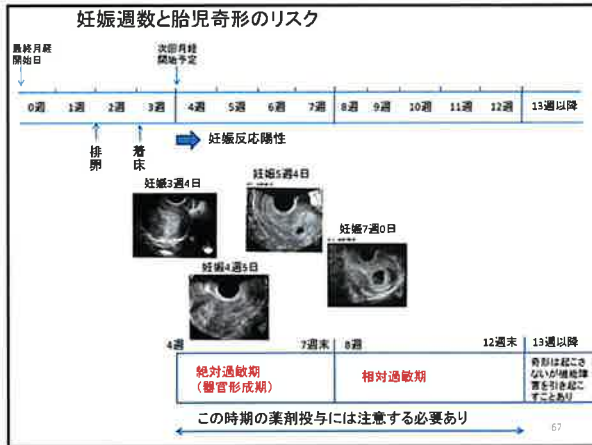
2) 妊婦または妊娠していると思われる人は投与を避けることある状態、あるいは投与を避けることある状態がある

Answer

1. 表1に示す医薬品は各々特定の状況下では妊娠中であっても投与が必須か、もしくは推奨される。(B)

医薬品名	投与状況
アゾチオプリン	胎毒移行後
シクロスポリン	ステロイド薬性では胎毒移行が不十分で存在
フルファンリウム (シマリル他剤の部)	人工非菌性培養
イトラコナゾール (抗真菌薬)	ヘルペスでは胎毒移行が胎毒移行後の感染
添付文書上いわゆる「妊婦」の医薬品	胎毒性有害性、安全禁忌あり

(産婦人科診療ガイドライン 薬科編2014)



抗TNF抗体薬の妊娠例に対する安全性 (I)

- 免疫グロブリン中のIgGは胎盤上皮のFcγ受容体を介して能動的に胎児に取り込まれる。
- 胎児へのIgGは12週以降認められる。

理論的には胎児の器官形成期には影響を与えないが...

68

抗TNF抗体薬の妊娠例に対する安全性 (II)

対象: 米国FDAに登録された120,000例を調査(妊婦が何例か不明)

胎児・新生児形態異常

- 41例の形態異常が報告
- 41例中重複例があるので、61の形態異常。
- うち34例が特徴的な形態異常
- 先天性心奇形 8例
- VACTERL 19例
(vertebral abnormality, anal atresia, cardiac defect, tracheoesophageal, renal and limb abnormality)
- 通常のVACTERL発症率: 1.6/10,000
- 抗TNFα抗体使用時のVACTERL/形態異常は 0.32-0.53% (32-53/10,000)と推定
- この値は高値であるかもしれない

(Carter, et. al. J Rheumatol. 2009 ;36:635-641.)

69

Nature Review Rheumatology 2009. 5 : 184-185
(Østensen M)

Carterらの論文に対する反証

- 1) VACTERL連合は脊椎、肛門、心臓、食道、腎の奇形を伴うもので3つ以上の先天異常の合併を必要とする。また染色体異常の除外を必要とみなす研究者もいる。
- 2) CarterらのVACTERL 19例のうち、1例を除いて3つ以上の先天異常を認める症例はなかった。また、染色体異常例の除外も行われていなかった。
- 3) Carterらの試験デザインでは、TNF阻害剤に曝露された妊婦の総数が分からないため、催奇形性の真のリスクは評価できない。

以上より、抗TNF抗体製剤の妊娠中患者に対する安全性を主張するのは、時期尚早である。

70

PIANO: 免疫調整薬および生物学的製剤で治療中の女性IBD患者
1,000例の妊娠転帰を検討した前向き登録研究

有害な妊娠転帰

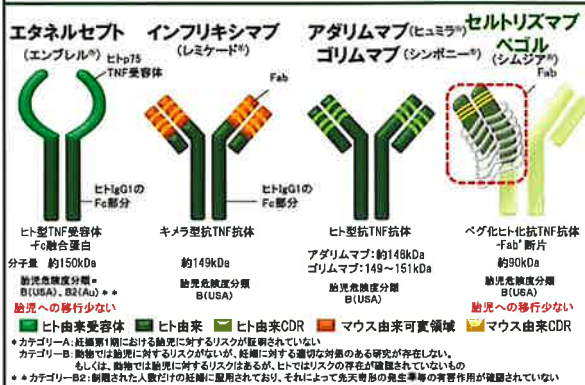
	相対リスク (95%CI)	A群 アゼチオプリン/ 6-Mercaptopurine (n=204)	B群 生物学的製剤 (n=291)	AB群 併用群 (n=75)
全合併症		0.98 (0.69-1.40)	1.09 (0.80-1.48)	1.28 (0.82-1.98)
自然流産	overall (4%)	2.03 (0.75-5.55)	2.56 (0.75-5.55)	1.29 (0.79-2.11)
早期産	overall (7%)	1.06 (0.62-1.81)	0.89 (0.54-1.47)	1.83* (1.01-3.31)
低体重出生	overall (7%)	0.69 (0.32-1.48)	1.17 (0.66-2.09)	1.05 (0.41-2.68)
子宮内胎児発育不全		0.96 (0.28-3.27)	1.01 (0.35-2.98)	1.25 (0.26-5.88)
帝王切開	overall (44%)	1.07 (0.86-1.33)	1.23* (1.02-1.48)	1.14 (0.86-1.53)
NICU入室		1.09 (0.66-1.81)	1.20 (0.77-1.88)	1.71 (0.96-3.07)
先天的奇形	overall (5.9%)	1.05 (0.50-2.21)	1.07 (0.55-2.08)	1.36 (0.53-3.56)

疾患活動性(なし/軽度 VS. 中重度/高度)で補正 * P<0.05
A群: アゼチオプリン/6-Mercaptopurine
B群: 生物学的製剤(インフリキシマブ、アダリムマブ、Certolizumab pegol, natalizumab)
AB群: チオプリン製剤と生物学的製剤を併用

いずれの群でも相対リスクの有意な上昇はみられなかった。

DDW2013#865

TNF阻害薬の構造



種別分子 (一般名)	TNFα								JAK 抑制剤
	シムズ エンブレム	エンブレム エンブレム	エンブレム エンブレム	エンブレム エンブレム	エンブレム エンブレム	エンブレム エンブレム	エンブレム エンブレム	エンブレム エンブレム	
商品名 (一般名)	シムズ エンブレム	エンブレム エンブレム	エンブレム エンブレム	エンブレム エンブレム	エンブレム エンブレム	エンブレム エンブレム	エンブレム エンブレム	エンブレム エンブレム	エンブレム エンブレム
発売年	2002	2005	2008	2011	2013	2011	2006	2010	2013
製薬会社	シムズ	エンブレム	エンブレム	エンブレム	エンブレム	エンブレム	エンブレム	エンブレム	エンブレム
作用機序	静注	皮下注	皮下注	皮下注	皮下注	皮下注	皮下注	皮下注	経口
投与期間	8週間隔	週1~2回	2週間隔	4週間隔	2週間隔 4週間隔	12週間隔	4週間隔 2週間隔	4週間隔 週1回	1日2回
カテゴリー	B	B	B	B	B	C	C	C	C

CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2013;11:288-293

Placental Transfer of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease

JUMA MAHADEVAN,¹ DOUGLAS G. WALL,² MARLA DAVENIKY,³ ANTOINE COITOT,⁴ SCOTT O. LEE,¹ COREY A. SIEGEL,⁵ THOMAS WILLIAMS,⁶ SARAH GORDON,^{1,4,6} JOHN F. VALENTINE,¹ DAVID T. RUBIN,^{1,4} JOCELYN MILLER,¹ and MARIA T. ABREU^{1,4}

妊娠中に抗TNF抗体を使用した際の胎児・新生児中の抗TNF抗体濃度

性状	調剤名/母体濃度比	新生児に検出できなくなるまでの期間(月)
infliximab (レミケード*) キメラ型抗TNF抗体 (ヒトのFc部分含む)	中央値183% (87~400%)	中央値4月(2~7月)
adalimumab (ヒュミラ*) ヒト型抗TNF抗体 (ヒトのFc部分含む)	中央値153% (98~293%)	中央値7.5月(6~11月)
Certolizumab (シムジア*) ペグ化ヒト化抗TNF抗体Fab断片 (ヒトのFc部分含まない)	中央値3.9% (1.5~24%)	出生後1ヶ月で検出されず
etanercept (エンブレム*) ヒト型抗TNF R抗体	少ない 3.62% (Murashima A, et al. Ann Rheum Dis. 2009) 7.4% (Berthelsen BG, et al. Rheumatology. 2010)	微量検出

Journal of Crohn's and Colitis 2010; 4: 401-405

available at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

JCC

SHORT REPORT

Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's Disease

Kuldeep Cheent^a, Jonathan Nolan^a, Sohail Sharif^a, Lina Kihlo^b, Arabinda Pal^a, Jayantha Arnold^{a,*}

^a Department of Gastroenterology, Salford Hospital NHS Trust, M6 6PU, UK
^b Department of Cellular Pathology, The Royal London Hospital, London, UK

Received 7 March 2010; received in revised form 2 May 2010; accepted 3 May 2010

KEYWORDS: infliximab; Crohn's; BCG; Pregnancy; Vaccination

Abstract: We present the case of a 38 year old lady with refractory Crohn's Disease treated with infliximab. Unfortunately her pregnancy, her baby was born healthy and appeared to be doing well. However, while in hospital the baby developed a fever, which was treated with antibiotics and later died. The baby was found to have disseminated BCG infection. BCG vaccination is contraindicated in individuals who are receiving immunosuppressive drugs. We recommend physicians should ensure that their patients who are taking anti-TNF antibodies should not receive BCG vaccination. © 2010 European Crohn's and Colitis Organisation. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

生後6ヶ月までに接種する生ワクチン

定期A類疾患予防接種
BCG

任意接種
ロタウイルス

妊娠時に抗TNF抗体を使用した場合、
児の生ワクチン接種は控えるべき

76

RAに対する抗IL-6レセプターモノクローナル抗体

抗体産生の誘導↓、T細胞の活性化↓、急性期反応の誘導↓、VEGFの誘導↓、破骨細胞の活性化↓
制御性T細胞の機能を改善する作用もある。



抗TNFの製剤と異なる作用機序を有しているため
RAに対しても使用されてきている。

77

治験成分記号: **MRA** 一般名: **Atlizumab** Creating Value for Life

遺伝子組換えによる
ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体

商品名
アクテムラ



マウス可変部
マウス定常部
ヒト化部分

妊娠例への使用
使用例が少なくFDA分類では
C(危険性を否定することが
できない)。そのため使用には
慎重であるべき。

抗IL-6R抗体 (Atlizumab: アクテムラ®)の妊娠時の安全性

妊娠時へのAtlizumab使用 288例報告

Prospectiveに報告	180例
生産	109例 (60.6%)
流産	39例 (21.7%)
人工妊娠中絶	31例 (17.2%)
死産	1例 (0.6%)
早産	29/93 (31.2%)

(Hoeltzenbein M et al. Seminars in Arthritis and Rheumatism. in press)

CTLA-4刺激抗体
アバタセプト(オレンシア®)



関節リウマチ(RA)に対するアバタセプト使用ガイドライン
(2014年8月23日改定版) 日本リウマチ学会

アバタセプトは胎盤、乳汁への移行が確認されている。胎児あるいは乳児に対する安全性は確立されていないため、アバタセプト投与中は妊娠、授乳は回避することが望ましい。現時点では動物実験およびヒトへの使用経験において、胎児への毒性および催奇形性を明らかにした報告は存在しないが、意図せず胎児への曝露が確認された場合は、ただちに母体への投与を中止して慎重な経過観察を行なうことを推奨する。

海外でのアバタセプト臨床試験中の妊娠例

女性患者 20例 被験者のパートナーが妊娠1例

- 4例: 人工妊娠中絶
 - 6例: 自然流産
 - 7例: 健児を出産
 - 4例: 妊娠継続中または不明
- } 流産率35.3%(6/17)は少し高率かもしれない

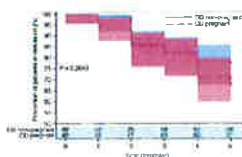
(出典: Global Core Contents POP-Pregnancy 2014年7月)

妊娠がIBD活動性に与える影響

The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women
Pedersen N et al. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:501-512

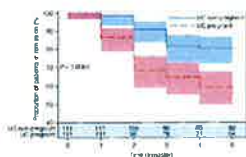
【対象・方法】IBD患者の妊婦と非妊婦で再燃率を評価

CDの再燃率



CDは妊娠中の再燃率は**不変**

UCの再燃率



UCは妊娠中の再燃率**上昇**

IBD合併妊娠に関するコンセンサス

- IBDは寛解期であれば、妊孕性、分娩合併症の頻度は健常人と同等
- 活動期IBDでは、不妊率の増加、早産、低出生体重のリスクが高まる
- MTX以外の一般的なIBD治療薬で、妊娠に明らかに問題となる薬剤はない
- そのためIBD合併妊娠では、多くは治療による有用性が投薬による有害性を上回り、原則的に妊娠中も治療を継続する
- IBDが十分落ち着いていれば、**IFX(インフリキシマブ)、ADA(アダリムマブ)の投与は24-26週以降中止することを検討する(⇒これまででは30週)**
- 抗TNFα抗体製剤の投与を受けた母から生まれた児は、生後6ヶ月はBCG・生ワクチンの接種を避ける

赤字: ECCOガイドライン2015改訂

Take Home Message

1. ヒト妊娠でもTregが存在する。妊娠時に制御性T細胞(胸腺外Treg)が増加することにより、胎児は拒絶されずに妊娠が継続する。
2. 制御性T細胞が増加することによりTNFα等のサイトカイン産生が減少し、RAの症状が緩和されるのかもしれない。
3. 流産の原因となるサイトカインで最も重要なものはTNFαである。TNFαを中和することにより着床不全や流産予防につながる可能性がある。抗TNFα製剤で精子機能が改善するかもしれない。
4. RA患者に抗TNFα抗体を投与することでVACTERL形態異常のリスクが高くなるかもしれないとの報告があるが、その後の解析で否定された。IBDでは妊娠中も抗TNFα抗体を使用することを勧めており、RA患者においても抗TNFα抗体は、必要な際は使用して良いかもしれない。若年RA婦人は妊娠を諦めるケースもあるが、不安を取り除いて妊娠を勧めて欲しい。
5. 妊婦に抗TNFα抗体を使用する際、胎盤通過性の少ない薬剤を選択することを考えても良いかもしれない。
出生した児に対する生後6ヶ月までの生ワクチンは控えるべき。

皆様方に提案

生物製剤の出現により、寛解期が長期持続しているため結婚、妊娠、出産を考える女性が増えています。

RA、IBDの女性患者の妊娠、出産を考えたガイドラインや治療指針を早急につくるべきではないでしょうか？

これには内科医、整形外科医、産婦人科医の協力が
必要です。

⇒日本医療研究開発機構(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)に採択(2016年)

当科通院中のメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患(MTX-LPD) 30 例の検討

松山赤十字病院 リウマチ膠原病センター

押領司 健介

当科で関節リウマチ治療中に発生した MTX-LPD 症例と、他院で発生した MTX-LPD 症例の合計 30 例が現在も当科通院加療をされている。自然退縮例は 19/30 例(63%)で、2014 年以降発生例では自然退縮 16/20 例(80%)で、2013 年以前発生例では 3/10 例(30%)であった。組織診断されている例は 23 例で、組織別にみると DLBCL が 11 例、ホジキン 3 例、IVL-MALT が 2 例、残りはその他であった。DLBCL は 11 例中 9 例(82%)が自然退縮し、化学療法を必要としなかった。化学療法を要した例は DLBCL では肝・精巣と比較的まれな部位に生じたものであり、その他の組織ではホジキンが 1 例は自然退縮したが 2 例は化学療法を要し、それ以外の組織型では化学療法を要した。組織の EBV の存在を確認した 12 例では、EBV 陽性の 6 例では 5 例が自然退縮し、EBV 陰性例では 6 例中 2 例が自然退縮した。以上より、従来言われているように自然退縮しやすい MTX-LPD の像として組織の EBV 陽性であること、組織が DLBCL であることと思われる。また、近年発生 of MTX-LPD 症例は早期発見のせいか自然退縮率が上昇している。

愛媛リウマチ研究会

世話人：

安達 永二郎（道後温泉病院）

今井 淳子（一番町リウマチクリニック）

奥田 恭章（道後温泉病院）

佐田 榮司（愛媛県立医療技術大学）

曾根 康夫（新居浜協立病院）

田窪 伸夫（田窪リウマチ・整形外科）

仲田 三平（鬼北町立北宇和病院）

中野 直子（愛媛大学医学部附属病院 小児科）

水木 伸一（松山赤十字病院リウマチ膠原病センター）

長谷川 均（愛媛大学医学部附属病院 第一内科）

渡部 昌平（JCHO 宇和島病院） 【五十音順】

事務局：

JCHO 宇和島病院

〒798-0053 愛媛県宇和島市賀古町2丁目1-37

TEL: 0895-22-5616 (代)