

（様式4）

学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

大石 裕子 印

Pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus with or without a history of lupus nephritis

（ループス腎炎の既往の有無によるSLE合併妊娠患者の妊娠・出産転帰）

（学位論文の要旨）

【背景】

全身性エリテマトーデス（SLE）は生殖可能年齢の女性に好発する自己免疫性疾患である。臨床
上、妊娠によりSLEの疾患活動性が増悪し、妊娠・出産転帰や児の予後を悪化させることがある。
これまでの研究では、SLE患者は一般人口よりも妊娠経過が悪く、妊娠高血圧腎症や胎児喪失、
早産、胎児発育不全の割合が高いことが報告されている。中でもループス腎炎の合併は、生命の
みならず妊娠においても予後不良予測因子であることが知られており、妊娠判明時の腎炎の高疾
患活動性は、妊娠合併症の発生に関与することが報告されている。

近年免疫抑制療法法の進歩により、ループス腎炎患者の死亡率および腎予後は改善しつつある。ル
ープス腎炎の合併があっても、妊娠前に寛解あるいは低疾患活動性の状態にコントロールできる
ようになってきている。しかしながら、これらが良好にコントロールをされたSLE患者において
も、ループス腎炎の既往がない患者と比較して、既往がある患者では妊娠・出産転帰が不良とな
るリスクが高いとする研究報告と、差がないとする研究報告の両者が混在している。また日本人
におけるSLE患者の妊娠・出産転帰に関する報告はあまりなされていない。

そこで本研究では、我々の施設で経験したSLE妊娠患者を解析することにより、ループス腎炎の
既往が妊娠・出産転帰に影響を与えるかどうか検討することとした。

【目的】

SLE患者の妊娠・出産転帰について、ループス腎炎の既往の有無により比較検討する。また、そ
れに関わるリスク因子を検討する。

【方法】

1996～2018年に当院で出産したSLE患者70人111件の妊娠のうち、妊娠判明時にSLEを発症して
いた57人（98件の妊娠）を後方視的に解析した。

【結果】

妊娠判明時にSLEを合併していた98件中、ループス腎炎の既往がある群（Renal SLE群）44件、
ループス腎炎の既往がない群（Non-renal SLE群）54件について以下検討した。

妊娠年齢中央値は、Renal SLE群 30.0歳（IQR 26.0-33.0）、Non-renal SLE群 30.0歳（IQR 26.3-32.0）であり（ $P=0.678$ ）、妊娠判明時血清Cr中央値はRenal SLE群 0.50 mg/dL（IQR 0.40-0.57）、Non-renal SLE群は0.50 mg/dL（IQR 0.44-0.57）であった（ $P=0.596$ ）。血圧はRenal SLE群とNon-renal SLE群で有意差はなく、CH50や抗DNA抗体価も2群間に有意差はなかった。

グルココルチコイド使用量中央値は、Renal SLE群 10.0 mg/日（IQR 7.4-13.0）、Non-renal SLE群 7.5 mg/日（IQR 5.0-10.0）であり（ $P=0.006$ ）であった。妊娠前のグルココルチコイド以外の免疫抑制薬として、シクロフォスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリンが使用されていた。

妊娠の転帰に関して、SLE患者全体で、自然流産、人工流産、死産を含めた胎児喪失は25.5%でみられた。Renal SLE群は自然流産 6件（13.6%）、中絶 6件（13.6%）、死産1件（2.3%）、出産31件（70.5%）、Non-renal SLE群は自然流産 7件（13.0%）、中絶 5件（9.3%）、死産 0件（0%）、出産 42件（77.8%）であり、有意差は認めなかった。出産例のうち早産はRenal SLE群が11件（35.5%）、Non-renal SLE群が9件（21.4%）であった（ $P=0.176$ ）。低出生体重児はRenal SLE群が16件（51.6%）、Non-renal SLE群が13件（31.0%）であり（ $P=0.098$ ）、出生体重中央値はRenal SLE群が 2484 g（IQR 2059-2634）、Non-renal SLE群が2746 g（IQR 2374-3010）であった（ $P=0.007$ ）。

母体合併症として妊娠高血圧腎症は12件（Renal SLE群が7件、Non-renal SLE群が5件）であり（ $P=0.662$ ）、SLEの再燃は6件（Renal SLE群が5件、Non-renal SLE群が1件）であった（ $P=0.087$ ）。出産6ヶ月後に腎機能が悪化した患者は認めなかった。新生児合併症として新生児ループスは認めなかった。

早産、低出生体重児のリスク因子を調べたところ、早産のリスク因子としてグルココルチコイド使用量とCH50が、低出生体重児のリスク因子としてグルココルチコイド使用量が挙げられた。多変量解析を行ったところ、グルココルチコイド使用量が早産（OR 1.32, 95% CI, 1.12-1.56, $P<0.001$ ）、低出生体重（OR 1.30, 95% CI, 1.11-1.52, $P<0.001$ ）であがった。ROC曲線のカットオフ値はグルココルチコイド10mgであった。

【考察】

ループス腎炎の既往の有無で妊娠・出産の転帰に有意差は認めなかった。一方で、ループス腎炎の既往の有無に関わらず、SLE患者では早産や低出生体重児の頻度が高かった。そのリスク因子として、グルココルチコイド使用量があげられたものの、ループス腎炎の既往はリスク因子とはならず、ループス腎炎の既往が妊娠転帰に影響するとは言えなかった。SLE患者は妊娠・出産に向けてグルココルチコイドの減量が望ましいと考えられるが、グルココルチコイドと早産・低出生体重児の関係性についてはさらなる調査が必要である。