

# Fetal and maternal outcome in the pregnancies of patients with systemic sclerosis and very early diagnosis of systemic sclerosis in France: a prospective study

*Anne Murarasu, Lauren Beaudeau, Veronique Le Guern, Gaelle Guettrot-Imbert, Claire Cazalets, Cécile Durant, Cécile Yelnik, Céline Lartigau Roussin, Marie-Charlotte Besse, Emilie Berthoux, Emmanuel Chatelus, Eric Hachulla, Estibaliz Lazaro, Francois Maurier, Gaëlle Leroux, Gregory Pugnet, Isabelle Durieu, Loic Raffray, Maelle Le Besnerais, Mélanie Roriz, Odile Souchaud Debouverie, Patrick Jego, Pauline Orquevaux, Claire De Moreuil, Helene Maillard, Nathalie Morel, Anna Molto, Camille Le Ray, Emmanuelle Pannier, Loïc Sentilhes, Luc Mouthon, Nathalie Costedoat-Chalumeau, Benjamin Chaigne, on behalf of the GR2 study group\**

Lancet Rheumatol 2026;8: e33-41

辻 英輝 2026年5月26日

# 背景

- 全身性硬化症はまれな疾患であり、主に妊娠可能年齢を過ぎた女性が多いため、妊娠転帰に関する研究は少ない
  - 全身性硬化症は、線維化と血管異常を特徴とするまれな自己免疫疾患である（フランスにおける成人100万人あたりの有病率は158.3人）<sup>1</sup>。
  - 主に女性に発症し、レイノー現象以外の最初の症状の発症平均年齢は46歳<sup>2</sup>。
- 2020年に発表されたsystematic review/メタアナリシスは1件あり、16件の後ろ向き研究（307件の妊娠）が含まれた<sup>1</sup>。全身性硬化症の女性は、健状群と比較して、流産、胎児発育不全（FGR）、早産、母体高血圧、低出生体重児の発生率が高いことがわかった。しかし、後ろ向き研究であること、妊娠転帰不良に関連する因子が不明であった。

1. Rheumatology (Oxford) 2004; 43: 1129–37.

2. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1355–60.

3. J Rheumatol 2020; 47: 881–87.

# 欧州リウマチ学会強皮症臨床試験・研究グループ（EUSTAR）が提案した、超早期全身性硬化症の診断に関する基準（very early diagnosis of systemic sclerosis, VEDOSS）

\*診断は、少なくとも3つの主要基準を満たすか、2つの主要基準と1つの追加基準を満たす場合に確定する。

## 主要基準

- レイノー現象
- 抗体（抗核抗体、抗セントロメア抗体、抗トポイソメラーゼI抗体）
- 爪郭毛細血管拡張

## 追加基準

- 石灰沈着症
- 指のむくみ
- 指の潰瘍
- 食道括約筋の機能不全
- 毛細血管拡張症
- 胸部高解像度CTスキャンにおけるすりガラス状陰影

- VEDOSSの女性は、全身性硬化症の女性よりも一般的に若く、中央年齢は40歳であるため、妊娠する可能性が高い可能性がある。
- VEDOSSの女性を含めることで、臓器障害や血管障害のない早期段階の疾患を持つ女性の妊娠転帰を評価できる。

EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) [Matucci-Cerinic M, et al. Ann Rheum Dis 2009;68:1377]

# 目的・outcome

## Primary outcome

- GR2研究（希少疾患における妊娠に関する研究グループの前向き観察研究）に登録された全身性硬化症とVEDOSSを有する女性の妊娠において、妊娠転帰と妊娠中の疾患悪化を前向きに評価すること（母体および胎児の転帰、母体疾患の経過\*）。

## Secondary outcome

- 2016年のフランス周産期調査（enquete nationale périnatale [ENP] 2016）に含まれる一般集団からマッチングされた対照群と比較して、妊娠の有害転帰を比較し、妊娠転帰または疾患悪化の因子を特定すること。

\* 生児出産率、早産率、胎盤機能不全率、SGA率

# 研究デザインと参加者

## ●対象

- GR2研究（希少疾患における妊娠に関する研究グループの前向き観察研究）は、全身性硬化症やVEDOSSなどの希少自己免疫疾患を持つ女性の妊娠に関するフランスの多施設共同前向き観察研究。2014年以降、フランス国内の76の病院で実施。
- ACR-EULARの全身性硬化症の基準を満たした者、または VEDOSS 。
- 2020年12月27日以前に妊娠した症例。
- 多胎妊娠を含む。

●除外基準：妊娠転帰に関するデータが欠落している症例。

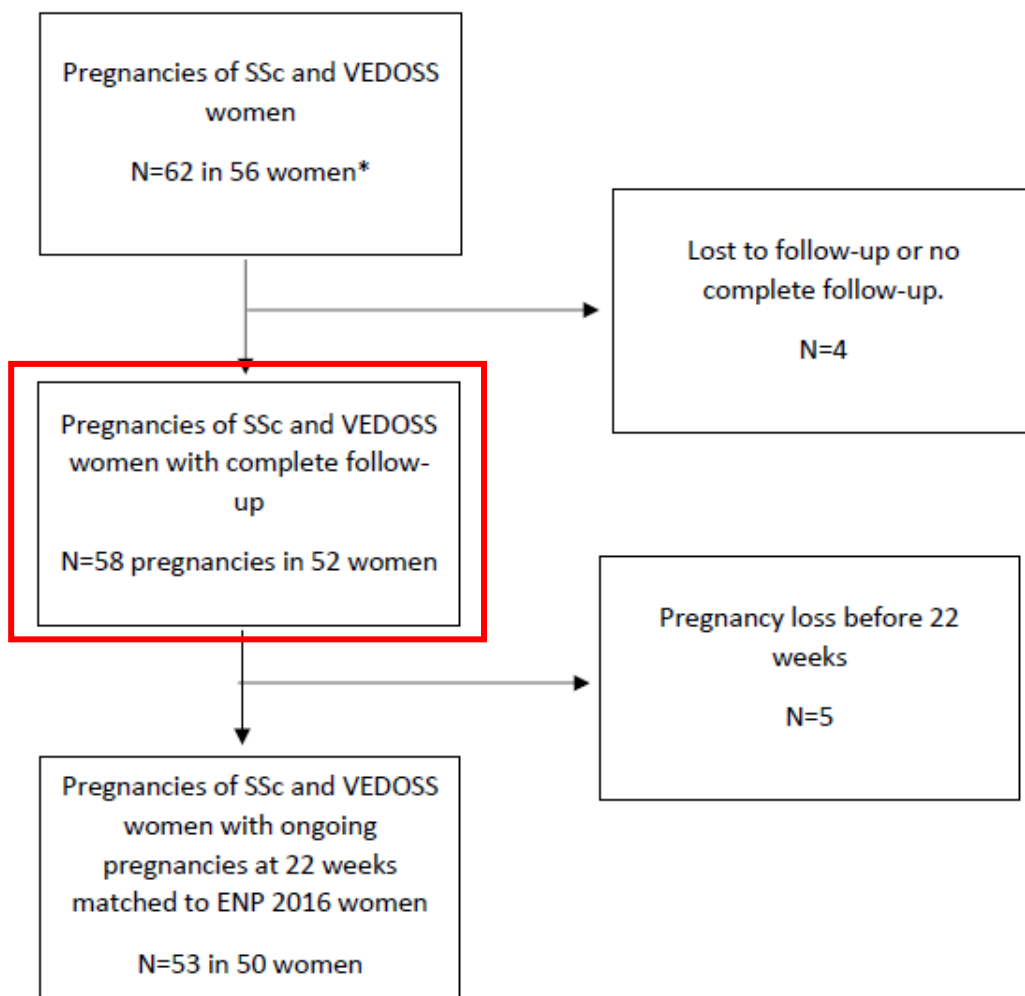
●観察期間：研究参加時から産後1年まで。

●比較対象：ENP：フランスで5年ごとに全国的に実施される周産期調査。妊娠22週以降に出産し、出生体重が500gを超える児のデータが、フランス全土の産科病院で1週間かけて収集される。

## 用語・定義

- FGR:胎児発育不全 (以前のIUGR:子宮内胎児発育不全と同義)
- SGA:在胎週数に比べて小さい乳児:成長曲線を使用した出生体重が10パーセントイル未満
- 妊娠合併症:胎盤機能不全、妊娠22週以降の胎児子宮内死亡、妊娠34週以前の早産、SGA、生後1か月以内の新生児死亡の有無、FGR、妊娠高血圧症候群、子癇、HELLP(溶血、肝酵素上昇、血小板減少)症候群、胎盤早期剥離。
- 重度の産後出血:推定出血量が1000mLを超える場合、または以下のいずれかの処置が必要な場合と定義:赤血球輸血、子宮動脈塞栓術、子宮バルーンタンポナーデ、血管結紮術、または子宮摘出術。
- 全身性硬化症またはVEDOSSの悪化:皮膚血管病変(レイノー現象の悪化、指の潰瘍または虚血性陥凹性癬痕、毛細血管拡張症など)、全身血管病変(肺動脈性高血圧または強皮症腎クリーゼなど)、間質性肺疾患の悪化、石灰沈着症、関節症状、または消化管病変(腹部膨満感または慢性腸管偽閉塞など)の発生または悪化。

# フローチャート



Supplemental Figure 1. Flow chart of the study

ENP: French national perinatal Survey; GR2: Prospective observational study of the research group on pregnancy in rare diseases; SSc: systemic sclerosis; VEDOSS: very early diagnosis of systemic sclerosis.

52人の女性のうち、5人が複数回の妊娠を経験  
2回の妊娠：4人  
3回の妊娠：1人  
多胎妊娠：なし

\*56 women as 4 women had 2 pregnancies and 1 had 3 pregnancies, all included in the GR2 study.

# 患者の特徴

	All women (n=52)	Limited cutaneous systemic sclerosis (n=30)	Diffuse cutaneous systemic sclerosis (n=16)	VEDOSS (n=6)
<b>Comorbidities or medical history</b>				
Hypertension	3 (5.8%)	1 (3.3%)	2 (12.5%)	0
Smoker	3 (5.8%)	1 (3.3%)	1 (6.2%)	1 (16.7%)
Multiparity	34 (65.4%)	23 (76.7%)	8 (50.0%)	3 (50.0%)
<b>Systemic sclerosis characteristics</b>				
mRSS at diagnosis of systemic sclerosis	2 (0-7)	0.5 (0-5)	10 (4-14)	0 (0-0)
Puffy fingers	27 (51.9%)	15 (50.0%)	11 (68.7%)	1 (16.7%)
Sclerodactyly	27 (51.9%)	16 (53.3%)	11 (68.7%)	0
Fingertip lesions or digital ulcers	22 (42.3%)	12 (40.0%)	10 (62.5%)	0
Telangiectasia	23 (44.2%)	14 (46.7%)	8 (50.0%)	1 (16.7%)
Abnormal nailfold capillaries	38 (73.1%)	24 (80.0%)	10 (62.5%)	4 (66.7%)
Pulmonary arterial hypertension	0	0	0	0
Interstitial lung disease	9 (17.3%)	3 (10.0%)	6 (37.5%)	0
Myositis associated with systemic sclerosis	1 (1.9%)	0	1 (6.2%)	0
Raynaud's phenomenon	47 (90.4%)	29 (96.7%)	13 (81.2%)	5 (83.3%)
Antinuclear antibodies	49 (94.2%)	28 (93.3%)	15 (93.7%)	6 (100.0%)
Anticentromere antibodies	17 (32.7%)	12 (40.0%)	0	5 (83.3%)
Antitopoisomerase I antibodies	19 (36.5%)	9 (30.0%)	10 (62.5%)	0
Antibodies of other specificities	10 (19.2%)	6 (20.0%)	4 (25.0%)	0
<b>Associated systemic autoimmune disease</b>				
SLE	4 (7.7%)	4 (13.3%)	0	0
Sjögren's disease	1 (1.9%)	1 (3.3%)	0	0

Data are n (%) or median (IQR). mRSS=modified Rodnan skin score. VEDOSS=Very Early Diagnosis Of Systemic Sclerosis. SLE=systemic lupus erythematosus.

**Table 1: Clinical characteristics of 52 pregnant women with systemic sclerosis or VEDOSS included in the GR2 study**

- Diffuseの方が症状が重め

## ● 偏り

- 肺高血圧症なし
- 強皮症腎クリーゼの既往歴なし
- 抗リン脂質抗体症候群なし  
(妊娠経過中に34名中6名 (17.6%) に抗体陽性)
- 抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性なし

## 患者の特徴（52人→58件の妊娠時）

	All pregnancies (n=58)	Limited cutaneous systemic sclerosis (n=34)	Diffuse cutaneous systemic sclerosis (n=16)	VEDOSS (n=8)
Disease duration, years	3 (1-8)	3 (1-7)	4 (0-9)	2.5 (2-9)
Maternal age, years	34 (31-36)	34 (31-37)	34 (31-35)	31 (30.5-31.5)
Active disease within 12 months*	19/57 (33.3%)	9/33 (27.3%)	7 (43.7%)	3 (37.5%)
mRSS at inclusion	2 (0-7)	1 (0-4)	10 (5-14)	0
Skin fibrosis worsening	3/57 (5.3%)	1/33 (3.0%)	2 (12.5%)	0
GERD worsening	4/57 (7.0%)	1/33 (3.0%)	2 (12.5%)	1 (12.5%)
Fingertip lesions or digital ulcers	7/57 (12.3%)	2/33 (6.1%)	5 (31.2%)	0
Raynaud's phenomenon	5/57 (8.8%)	0	3 (18.7%)	2 (25.0%)
Arthralgia or arthritis	4/57 (7.0%)	4/33 (12.0%)	0	0
Interstitial lung disease worsening	2/57 (3.5%)	1/33 (3.0%)	1 (6.2%)	0
Term at inclusion, week	11 (8-13)	11 (9-13)	11 (8-14)	10 (7-13)
Treatment at inclusion				
Low-dose aspirin* †	19/57 (33.3%)	13/33 (39.4%)	3 (18.7%)	3 (37.5%)
Low molecular weight heparin	10/57 (17.5%)	7/33 (21.2%)	2 (12.5%)	1 (12.5%)
Hydroxychloroquine	14 (24.1%)	10 (29.4%)	4 (25.0%)	0
Corticosteroids	12 (20.7%)	8 (23.5%)	4 (25.0%)	0
Corticosteroid dose, mg per day	6 (5-9)	7 (5-10)	6 (5-8)	..
Immunosuppressive drug	5 (8.6%)	2 (5.9%)	3 (18.7%)	0

Data are n (%), median (IQR), or n/N (%) in cases of missing data. GERD=gastroesophageal reflux disease. mRSS=modified Rodnan skin score. VEDOSS=Very Early Diagnosis Of Systemic Sclerosis. \*Data not available for all patients. †Aspirin: four (23.5%) of 17 pregnancies at 75 mg, 11 (64.7%) of 17 pregnancies at 100 mg, and two (11.8%) of 17 pregnancies at 160 mg; data were missing for two pregnancies.

Table 2: Characteristics of women with systemic sclerosis and VEDOSS at the time of the 58 pregnancies

### ●薬剤に関して

#### • アスピリン

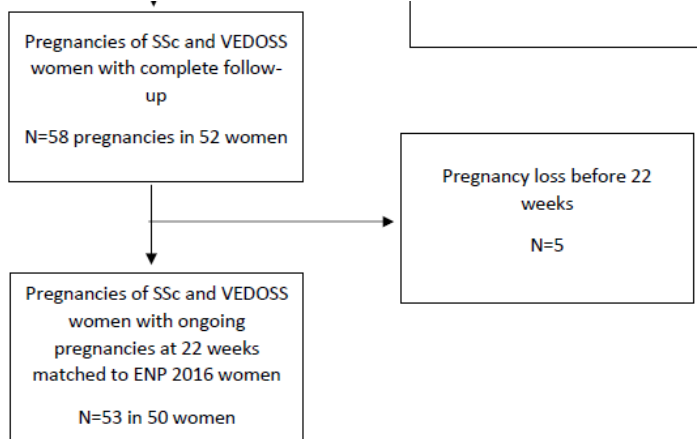
57件の妊娠のうち19件（33.3%、データ欠損1件）で低用量アスピリンが処方された。

→理由：胎盤機能不全（n=7）、抗リン脂質抗体（n=3）、血栓塞栓症リスク（n=2）、習慣性流産（n=2）、明確な理由なし（n=5）。

#### • 免疫抑制薬

妊娠前に、15人（25.9%）の女性が免疫抑制剤を服用していた。メトトレキサート（15人中11人 [73.3%]）が主で、関節痛、皮膚症状、間質性肺疾患に対してであった。→妊娠時には5件（8.6%）で免疫抑制剤（特にアザチオプリン）が処方された。

# 妊娠outcome



- 58件の妊娠のうち、53件 (91.4%) が生児出産に至り、胎児死亡または新生児死亡なし。
- 1件：妊娠15週での胎児奇形による妊娠中絶（投与薬剤とは無関係）
- 1件：妊娠14週での胎児死亡。
- 3件：妊娠7週、11週、12週での流産。

	All pregnancies (n=53)	Limited cutaneous systemic sclerosis (n=32)	Diffuse cutaneous systemic sclerosis (n=15)	VEDOSS (n=6)
Livebirth	53 (100.0%)	32 (100.0%)	15 (100.0%)	6 (100.0%)
<b>Composite adverse pregnancy outcome</b>	<b>14 (26.4%)</b>	<b>9 (28.1%)</b>	<b>3 (20.0%)</b>	<b>2 (33.3%)</b>
Placental insufficiency complications	12 (22.6%)	8 (25.0%)	2 (13.3%)	2 (33.3%)
Preterm birth $\leq$ 34 weeks of gestation	2 (3.8%)	1 (3.1%)	1 (6.7%)	0
SGA <10th percentile*	6/52 (11.5%)	3/31 (9.7%)	2 (13.3%)	1 (16.7%)
Fetal or neonatal death after 22 weeks of gestation	0	..	..	..
<b>Placental insufficiency complications</b>				
Pre-eclampsia	7 (13.2%)	5 (15.6%)	1 (6.7%)	1 (16.7%)
HELLP syndrome	2 (3.8%)	1 (3.1%)	0	1 (16.7%)
FGR	5 (9.4%)	3 (9.4%)	1 (6.7%)	1 (16.7%)
Time of pre-eclampsia onset, weeks of gestation	37 (32-39)	..	..	..
<b>Time of delivery, weeks of gestation</b>				
Term delivery, weeks of gestation	39 (37-40)	39 (38-39)	37 (37-40)	39 (38-40)
Preterm <37 weeks	7 (13.2%)	4 (12.5%)	3 (20.0%)	0
Preterm <35 weeks	2 (3.8%)	1 (3.1%)	1 (6.7%)	0
Preterm <32 weeks	0	..	..	..
SGA	6/52 (11.5%)	3/31 (9.7%)	2/15 (13.3%)	1/6 (16.7%)
Severe SGA	4/52 (7.7%)	2/31 (6.5%)	2/15 (13.3%)	0/6
<b>Characteristics of delivery</b>				
Vaginal delivery†	35/49 (71.4%)	22/29 (75.9%)	10/14 (71.4%)	3/6 (50.0%)
Caesarean section before labour†	9/49 (18.4%)	6/29 (20.7%)	2/14 (14.3%)	1/6 (16.7%)
Caesarean section during delivery†	5/49 (10.2%)	1/29 (3.4%)	2/14 (14.3%)	2/6 (33.3%)
Labour induction†	15/46 (32.6%)	6/27 (22.2%)	6/14 (42.9%)	3/5 (60.0%)
<b>Peripartum complications</b>				
Thrombotic event	3 (5.7%)	2 (6.2%)	1 (6.7%)	0
Severe haemorrhagic event	6 (11.3%)	1 (3.1%)	3 (20.0%)	2 (33.3%)

Data are n (%) or n/N (%) in cases of missing data. HELLP=haemolysis, elevated Liver enzymes, low platelets. FGR=fetal growth restriction. SGA=small for gestational age. VEDOSS=Very Early Diagnosis Of Systemic Sclerosis. \*Data on birthweight were missing for one patient. †Data not available for all patients (one Caesarean section with no information before or after labour, and three missing data about whether Caesarean section was carried out or not).

**Table 3: Pregnancy outcomes of 53 ongoing pregnancies at 22 weeks of gestation in 50 women with systemic sclerosis or VEDOSS included in the GR2 study**

## ●妊娠合併症：14件 (26.4%)

そのうちVEDOSS：2件

- 胎盤機能不全：12件 (22.6%)
- SGA：6件 (11.3%)
- 1人の女性は胎児発育不全と強皮症性腎クリーゼを発症し、妊娠33週で分娩誘発となった。

## ●胎盤の病理学的分析 (6件)

- 胎児発育不全 (FGR)：3件
- 妊娠高血圧症候群：1件
- 早産：2件
- 5件の胎盤で虚血性病変を伴う胎盤低形成
- 1件の胎盤は絨毛膜羊膜炎。

## ●重度の産後出血

- 6件 (11.3%) 塞栓術 (n=1)、子宮摘出術 (n=3)、輸血 (n=3)。
- 6人のうち4人は妊娠中に低用量アスピリンを服用。3人は低分子量ヘパリン。

# APOに影響する因子

Supplemental Table 2. Factors associated with composite adverse pregnancy outcomes in ongoing pregnancies >22 weeks in 53 pregnancies of women with systemic sclerosis and very early diagnosis of systemic sclerosis – univariate analysis

	cAPO (n=14)	No cAPO (n=39)	Crude Odds Ratio [95%IC]	<i>p</i> **
VEDOSS	2 (14.3%)	4 (10.3%)	0.7 [0.1-4.2]	0.65
dcSSc	3 (21.4%)	12 (30.8%)	1.6 [0.4-6.9]	0.73
lcSSc	9 (64.3%)	23 (59.0%)	0.8 [0.2-2.8]	0.73
Anti-topoisomerase I Ab	4 (28.6%)	15 (38.5%)	1.6 [0.4-5.9]	0.75
Anti-centromere Ab	4 (28.6%)	14 (35.9%)	1.4 [0.4-5.3]	0.75
Disease duration < 3 years	7 (50.0%)	20 (51.3%)	1.0 [0.3-3.6]	0.93
Age > 35 years old	5 (35.7%)	18 (46.1%)	1.5 [0.4-5.4]	0.50
Prior cutaneous vascular manifestation***	6 (42.9%)	14 (35.9%)	0.7 [0.2-2.6]	0.65
Low dose acetylsalicylic acid*	7/13 (53.8%)	12/39 (30.8%)	2.6 [0.7-9.5]	0.13
SSc worsening	7 (50.0%)	15 (38.5%)	0.6 [0.2-2.1]	0.45

Data are n (%)

\*Data not available for all patients

cAPO: fetal death or preterm birth ≤34 weeks, small gestational age <10th percentile or any complication of placental insufficiency (eclampsia, preeclampsia, HELLP syndrome, placenta abruption or FG)

\*\* Chi2 test or fisher exact test if needed.

\*\*\*Prior cutaneous vascular manifestation: fingertips lesion (digital ulcers, pitting scars), before pregnancy

Ab: antibody; cAPO: composite adverse pregnancy outcome; dcSSc: diffuse cutaneous SSc; lcSSc: limited cutaneous SSc; SSc: systemic sclerosis; VEDOSS: very early diagnosis of systemic sclerosis.

# ENPマッチングコントロールとの比較

	Systemic sclerosis women (n=53)	Matched 2016 ENP women in general population (n=530)	Crude odds ratio (95% CI)	p value
Preterm birth (<37 weeks)	7 (13.2%)	31 (5.8%)	2.4 (1.01-5.7)	0.047
Pre-eclampsia	7 (13.2%)	16 (3.0%)	5.1 (1.9-13.5)	<0.0001
FGR	5 (9.4%)	20 (3.8%)	2.7 (1.0-7.5)	0.068
Birth weight <2500 g*	11/52 (21.1%)	23 (4.3%)	6.1(2.7-13.7)	<0.0001
Induction of labour*	15/46 (32.6%)	109 (20.6%)	1.9 (1.0-3.6)	0.057
Caesarean section*	15/50 (30.0%)	109 (20.6%)	1.7 (0.9-3.2)	0.115
Severe postpartum haemorrhage†	6 (11.3%)	7 (1.3%)	9.3(3.0-28.8)	<0.0001

Data are n (%) or n/N (%) in cases of missing data. p values were calculated via  $\chi^2$  test or Fisher's exact test when needed. FGR=fetal growth restriction. VEDOSS=Very Early Diagnosis Of Systemic Sclerosis. ENP=enquete nationale périnatale. \*Data not available for all participants. †Severe postpartum haemorrhage: >1000 mL of estimated blood loss, the need for red blood cells transfusion, uterine artery embolisation, uterine balloon tamponade, vascular ligation, or hysterectomy.

**Table 4: Adverse pregnancy outcomes in women with systemic sclerosis and VEDOSS (GR2 study) and in the French general population (ENP 2016 study) with ongoing pregnancies >22 weeks of gestation**

母親の年齢（5歳刻みの年齢区分）、妊娠状態（初産婦または経産婦）でマッチング。

# 周産期、産後の疾患の増悪のほとんどは産後1年間に発生

Supplemental Table 4: Systemic sclerosis (SSc) or very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) disease worsening during pregnancy, classified by trimester and types of manifestations.

	1 <sup>st</sup> Trimester	2 <sup>nd</sup> Trimester	3 <sup>rd</sup> Trimester	Postpartum
Vascular cutaneous manifestations	2	3	2	18
Vascular systemic manifestations	-	-	1	-
Joint manifestations	-	1	2	5
Calcinosis	-	1	-	1
Pulmonary manifestations	-	-	-	2
Cutaneous manifestations	-	-	-	3
Total number of pregnancies	2	4	5	19

- 産後12か月以内に19回（32.8%）の事象が発生した。

Trimester

妊娠第1期（初期）0～12週

第2期（中期）13～27週

第3期（後期）妊娠28週～

Vascular cutaneous manifestations: digital ulcers, digital ischemia, acroosteolysis, Raynaud's phenomenon worsening, telangiectasia

Vascular systemic manifestations: scleroderma renal crisis, pulmonary arterial hypertension

Pulmonary manifestations: progressive interstitial lung disease

Cutaneous manifestations: skin thickening worsening, skin depigmentation

Joint manifestation: arthralgia, arthritis.

# 産後 1 年間の疾患の増悪

Supplemental Table 3. Manifestations of systemic sclerosis and very early diagnosis of systemic sclerosis during 58 pregnancies and one year postpartum.

	All pregnancies (n=58)	lcSSc (n=34)	dcSSc (n=16)	VEDOSS (n=8)
<b>Disease worsening</b>	23 (39.7%)	11 (32.3%)	11 (68.7%)	1 (12.5%)
ILD worsening	2 (3.4%)	0 (0.0%)	2 (12.5%)	0 (0.0%)
Skin fibrosis or depigmentation	3 (5.2%)	1 (2.9%)	2 (12.5%)	0 (0.0%)
<b>Vascular cutaneous manifestation*</b>	<b>16 (27.6%)</b>	<b>8 (23.5%)</b>	<b>7 (43.7%)</b>	<b>1 (12.5%)</b>
Arthralgia / Arthritis	6 (10.3%)	3 (8.8%)	3 (18.7%)	0 (0.0%)
Calcinosis	2 (3.4%)	2 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vascular systemic complications: PAH or SRC	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (6.2%)	0 (0.0%)

Data are n (%), median [IQR], or n/N (%)

dcSSc: diffuse cutaneous SSc; ILD: interstitial lung disease; lcSSc: limited cutaneous SSc; PAH: pulmonary arterial hypertension; SRC: scleroderma renal crisis; SSc: systemic sclerosis; VEDOSS: very early diagnosis of systemic sclerosis.

\* Vascular cutaneous manifestation includes digital ulcers, pitting scars, digital ischemia, telangiectasia or worsening of Raynaud's phenomenon.

- 23件 (39.7%) で妊娠中または産後 12ヶ月以内に疾患の悪化がみられた。
- 最も一般的な合併症：血管性皮膚病変（陥凹性癬痕または指潰瘍、指虚血、毛細血管拡張症、またはレイノー現象の悪化）の発生または悪化：16件 (27.6%) で発生した。
- VEDOSSの8人のうち7人の妊娠では症状が安定、1人でレイノー現象が悪化した。

# 周産期・産後12か月の疾患増悪に影響する因子：疾患悪化の予測因子

	Disease worsening (n=23)	No disease worsening (n=35)	Crude odds ratio (95% CI)	p value
VEDOSS	1 (4.3%)	7 (20.0%)	0.2 (0.02-1.6)	0.13
Diffuse cutaneous systemic sclerosis	10 (43.5%)	6 (17.1%)	3.7 (1.1-12.4)	0.028
Limited cutaneous systemic sclerosis	12 (52.2%)	22 (62.9%)	0.6 (0.2-1.9)	0.42
Antitopoisomerase I antibody	10 (43.5%)	9 (25.7%)	2.2 (0.7-6.8)	0.16
Anticentromere antibody	4 (17.4%)	17 (48.6%)	0.2 (0.1-0.8)	0.016
Disease duration <3 years	14 (60.9%)	14 (40.0%)	2.3 (0.8-6.8)	0.12
Previous cutaneous vascular manifestation*	13 (56.5%)	9 (25.7%)	3.7 (1.2-11.5)	0.018

Data are n (%). p values were calculated via  $\chi^2$  test or Fisher's exact test when needed. VEDOSS=very early diagnosis of systemic sclerosis. \*Previous cutaneous vascular manifestation: fingertip lesions (ie, digital ulcers and pitting scars) before pregnancy.

**Table 5: Factors associated with worsening of systemic sclerosis or VEDOSS during pregnancy and 12 months postpartum in 58 pregnancies**

- びまん性皮膚全身性硬化症 および過去の皮膚血管病変が疾患悪化と関連。
- 抗セントロメア抗体の存在は疾患悪化と負の相関。

# 考察（胎盤機能不全）

- 全身性硬化症における産科合併症は、全身性硬化症に伴う血管障害による胎盤血管形成障害に関連していると推測されることが多い<sup>1</sup>。
- 胎盤機能不全または抗リン脂質抗体の既往を理由として、19人の女性に低用量アスピリンが処方されたが、これらの女性では妊娠合併症の発生率が低下しなかった。
- 全身性硬化症の妊婦にはアスピリンは推奨されないものの、妊娠高血圧症候群の予防のために妊娠で一般的に使用されている。アスピリンの役割と安全性を評価するには、さらなる研究が必要である。

# 考察（SScの悪化）

- 3分の1の症例でSSc症状の悪化が見られた。
- 最も多かったのは指先の病変で、妊娠後期と産褥期にみられた。
- 重篤な合併症はまれで、強皮症腎クリーゼが1例、出産後に間質性肺疾患が悪化した症例が2例だった。
- これらの結果は、血管障害の症状は妊娠中に改善するが産褥期に悪化するというSteenの研究結果と合う<sup>1,2</sup>。びまん性皮膚全身性硬化症が疾患の悪化と関連していることを示唆。

1. Obstet Gynecol 1999; 94: 15–20

2. Arthritis Rheum 2012; 64: 1970–77.

# Limitation

---

- サンプルサイズが小さい。
- 研究期間中に同じ女性からの複数の妊娠が含まれているため、バイアスが生じる可能性がある。
- 本コホートには、過去に肺動脈性高血圧症、強皮症腎クリーゼ、または重度の臓器障害を患った女性は含まれていない。これらの高リスク状態にある女性では、一般的に妊娠は推奨されないため。
- 抗リン脂質抗体に関するデータが全ての症例で調べられなかった。
- 対象となった妊娠期間の中央値は11週であり、流産や早期胎児死亡などの妊娠初期の合併症が評価できなかった。