

＜教育講演 (2)—8＞

免疫性神経疾患の妊娠と出産 update

清水 優子

(臨床神経 2012;52:878-881)

Key words : 免疫性神経疾患, 妊娠と出産, 多発性硬化症, 視神経脊髄炎, 重症筋無力症

はじめに

免疫性神経疾患の代表的な疾患である多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS), 視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO), 重症筋無力症 (myasthenia gravis : MG) の男女比はいずれも女性に多く, 発症年齢は妊娠出産が可能な年代に一致する. したがってわれわれ神経内科医にとって免疫性神経疾患患者の妊娠・出産は, 日常的に遭遇する問題である. われわれ医療従事者は患者それぞれの疾患に対応した妊娠・出産について正しい知識をもち, 患者が無事に産出をむかえられるように指導・サポートすることが大切である.

妊娠期の母体では, ささまざまなサイトカインやエストロゲンなどのホルモンが作用し, 母親にとって父親の遺伝子を受けつぐ「半分他人」である胎児を拒絶しないように免疫寛容が働く. 妊娠中, 母体内ではサイトカインバランスが Th1 から Th2 にシフトする. MS では, Th2 シフトが妊娠期の病勢安定化に作用し, 妊娠後期に顕著に再発率は低下する. しかし出産後 3 カ月間に再発率が有意に上昇する. これは育児ストレス, ホルモン, 環境の変化が関与していると考えられている. 妊娠・出産を希望する MS 患者には, 妊娠に際してまず病状を安定させることが第一である. また, 妊娠前に治療を行っている患者では胎児への薬剤の影響が懸念される. MS 治療薬の妊娠・出産の影響について正しく理解することは必須であり, 妊娠・出産を希望する患者に対して, 治療薬の母体・胎児への影響を考えたうえで治療計画をたてる必要がある.

一方, NMO の妊娠・出産について, NMO 妊婦の多施設観察研究では, MS と同様に妊娠中に再発率は低下するが, MS のような妊娠後期の顕著な低下はなく, 出産 3 カ月間の再発率は, むしろ NMO のほうが MS よりも高い傾向があった.

MG の妊娠中の疾患活動性については様々であり, 妊娠中に悪化, 軽快, 変化なし, がそれぞれおよそ 1/3 と報告されている. 母体においては他の自己免疫疾患と同様に妊娠初期と出産直後に悪化するリスクがあり, この時期は慎重な管理が必要である.

1. MS の妊娠・出産

1) 妊娠・出産と再発率

再発寛解型 MS 患者の妊娠出産例を追跡調査した The pregnancy in Multiple Sclerosis Study (The PRIMIS study) では¹⁾, 非妊娠期をコントロールとして年間再発率を比較したばあい, 妊娠前 1 年間は 0.7, 妊娠第 1 三半期 0.5, 第 2 三半期 0.6, 第 3 三半期 0.2 と著明に低下するが, 出産 3 カ月後は 1.2 と有意に増加する. そして出産後 2 年の年間再発率は妊娠前と同等となる. また, 妊娠前に MS の活動性が高い患者は出産後 3 カ月の再発リスクが高くなることが指摘されている. したがって, このような患者は妊娠前の治療による病状の安定化が産褥期の再発予防となる.

妊娠・出産は MS の進行や日常生活の障害度に悪影響をおよぼさず, 出産経験があるほうが長期予後に良い影響をあたえる²⁾.

2) 授乳と産褥期の再発抑制

2 カ月間母乳のみ, 母乳と人工乳, 人工乳のみの 3 群の母親で再発までの平均期間を検討した報告では, 母乳のみの群は再発するまでの期間が有意に延長していた³⁾. また, 妊娠前に疾患活動性が高かった患者は出産後早期に IFN β を開始しており, 妊娠前に疾患活動性が安定している母親は, 母乳を与える傾向があった⁴⁾. 母親が母乳を希望したばあい, その希望を優先したほうが母子ともに良い影響をおよぼすと考えられる. しかし, 妊娠前・妊娠中に疾患活動性が高かった患者について, 母乳を優先するか, 出産後早期に IFN β を再開するか, 母親の希望と産褥期の再発リスクを踏まえ十分に話合うことが必要であろう.

3) 妊娠, 授乳中に再発したばあいの治療 (Table 1)

①副腎皮質ステロイド:

短期間でのステロイド投与は妊娠期には安全であるが, ステロイド・パルス療法の妊娠への安全性に関する報告はない. 母体の疾患をコントロールするうえで本剤を使用することは支持されるが, 投与するばあいには必要最小限とする. ステロイド投与では, とくに口蓋裂のリスク上昇について十分な説明が必要である.

Table 1 MS, NMO, MG の治療薬 米国 FDA 薬剤胎児危険度分類基準.

| | |
|---|--|
| カテゴリー X：妊婦には禁忌。 ヒト胎児に対する危険性が証明されている。いかなる利益よりも危険性のほうが上回る。ここに分類される薬剤は、妊婦または妊娠する可能性のある婦人には禁忌である。 | メトトレキサート（メソトレキセート [®] ） |
| カテゴリー D：危険性を示す確かな証拠がある。 ヒト胎児に明らかに危険であるという証拠があるが、妊婦への使用による利益が容認されることもありえる。 | アザチオプリン（イムラン [®] ） シクロホスファミド（エンドキサン [®] ） ミトキサントロン（ノバントロン [®] ） |
| カテゴリー C：危険性を否定できない。 動物試験で胎仔に催奇形性、毒性、そのほかの有害性が証明されているが、ヒトでの対照試験の実施がない。注意が必要であるが投薬の利益がリスクを上回る可能性がある。 | プレドニゾロン（プレドニン [®] ）、 メチルプレドニゾロン（ソルメドロール [®] ） IFNβ-1b（ベタフェロン [®] ）、 IFNβ-1a（アボネックス [®] ） フォンゴリモド（ジレニア [®] 、イムセラ [®] ） ナタリズマブ*、ONO-4641*、リツキシマブ* 免疫グロブリン** シクロスポリン（ネオオラル [®] ） タクロリムス（プログラフ [®] ） ビリドスチグミン（メスチノン [®] ） アンベノニウム（マイテラーゼ [®] ） |
| カテゴリー B：ヒトでの危険性の証拠はない。 動物試験では胎仔への危険性は否定されているが、ヒト妊婦での対照試験は実施されていない。あるいは、動物生殖試験で有害な作用（または出生数の低下）が証明されているが、ヒトでの妊娠3か月の対照試験では実証されていない。またはその後の妊娠期間でも危険であるという証拠はないもの。 | グラチラマー酢酸塩* |

*2012年6月現在 本邦では未認可 **2012年6月現在 MS, NMO では未認可

②血液浄化療法（Plasmapheresis：PP）

血漿交換（plasma exchange；PE）、免疫吸着療法（immunoadsorption plasmapheresis：IAP）は、妊娠時に施行できる治療法のひとつであると考えられるが、いずれも症例報告のレベルである。

③免疫グロブリン大量静注療法（本邦ではMSへの保険適応はない）

海外では、IVIgによる妊娠時・出産後の再発率低下が示され、有効性が報告されている。IVIg投与中の授乳は可能であるが、妊娠中の投与について、安全性は確立されていない。

4) 治療薬と妊娠・出産への影響（Table 1）

① IFNβ

妊婦または妊娠している可能性のある患者にはIFNβは禁忌で、IFNβを投与している患者には避妊の指導が必要である。動物実験でIFNβの母乳への移行がみとめられたことから、授乳中はIFNβを中止する。またIFNβ再開時には、授乳を中止し人工乳にきりかえる。

IFNβを妊娠初期3カ月間以上投与していた妊婦のコホート研究では⁵⁾、IFNβを妊娠初期3カ月以上投与したばあい、低体重児、流産、死産との関連性がみとめられた。新生児の発達について、妊娠時IFNβ使用群の新生児出生時体重は、1カ月以上中止群や健常妊婦群と比較するとやや低体重であったが、IFNβ使用群の母親からうまれた子供の発達は正常だった⁶⁾。以上の結果から、妊娠に備えて少なくともIFNβを1カ月以上中止すれば胎児に明らかな影響をおよぼさないであろうと考えられる。

妊娠中、偶発的にIFNβを継続していたばあいには、ただち

に投与を中止し、神経内科と産婦人科を受診し妊娠の経過について専門医の指示を仰ぐことが大事である。

②フォンゴリモド⁷⁾

動物実験では、胚・胎児死亡の増加、内臓異常（総動脈管遺残および心室中隔欠損など）、骨格変異をふくむ発生毒性がみとめられている。

2011年2月までの国内外のMS患者を対象とした臨床試験で、フィンゴリモド投与中の妊娠から報告された、奇形は先天性脛骨湾曲1例、無頭蓋症1例、ファロー四徴症1例の計3例で、妊婦への安全性は確立されていない。したがって、妊婦または妊娠している可能性のある婦人へのフィンゴリモドの投与は禁忌である。妊娠可能な女性に対しては胎児へのリスクを説明し、投与開始前に妊娠していないこと、本剤投与中および投与中止2カ月後までは避妊するように指導する必要がある。最終投与後2カ月避妊が必要な根拠は、投与中止後の本剤の血中からの消失は最長で2カ月かかるばあいがあり、その間に胎児への潜在的リスクが持続する可能性があるからである。動物実験において乳汁に移行することが確認されているため、本剤投与中、授乳は禁忌である。

③免疫抑制薬

MSの治療にもちいられている免疫抑制薬は本邦で保険適応はない。免疫抑制薬は、早産、新生児の低体重、免疫抑制、発達遅延、発がん、催奇形性のリスクが報告されており、妊婦または妊娠している可能性のある女性への投与は基本的には禁忌である。免疫抑制薬投与中は授乳を中止する。

2. NMO の妊娠・出産

これまでの NMO の妊娠・出産の症例報告では、そのほとんどが妊娠中に再発しており、妊娠中に再発リスクが高くなることが予想された。その免疫学的根拠として、妊娠にともない母体内では Th1 から Th2 にシフトし液性免疫が活性化するため、NMO では妊娠中に抗 AQP4 抗体産生が亢進し、再発しやすくなる可能性が示唆された。最近の報告⁸⁾⁹⁾では NMO も MS と同様に、妊娠前と比較して妊娠中に再発率は低下するが、MS のような妊娠後期の顕著な再発率の低下はなく、NMO の出産後 3 カ月間の平均年間再発率は MS よりも高いことが指摘された。NMO の妊娠・出産にともなう疾患活動性について、今後、症例の集積が必要であろう。

NMO 妊娠中の再発時の治療として、IAT¹⁰⁾、ステロイド・パルス療法、副腎皮質ステロイド内服が報告されている。

NMO も MS と同様に出産・妊娠に備え、再発しないように病状を安定させることが大切であるが、NMO ではステロイド、免疫抑制薬を内服している患者が多いため、妊娠に際し胎児への薬剤の影響について、MS 以上に留意する必要がある。

3. MG の妊娠・出産

MG の妊娠中の疾患活動性について、妊娠中に悪化、軽快、変化なし、はそれぞれおよそ 1/3 と報告されている。MG の母親から生まれた児は新生児体重、帝王切開のリスクは健常母親と変わりなく、妊娠・出産は MG の長期予後に悪影響をおよぼさない。妊娠第 1 三半期と出産後 3 カ月間に MG の増悪は約 30% にみとめられるが、胸腺摘出後の母体ではリスクが少ない。MG の母体において、妊娠初期と出産直後に悪化するリスクがあり、この時期は慎重な管理が必要である¹¹⁾。

MG の妊娠中の治療は抗コリンエステラーゼ薬が第一選択薬である。副腎皮質ステロイドは MS の項で記載したようにできるだけ低用量で継続可能である。免疫抑制薬は、基本的に妊婦には禁忌であるが、タクロリムス、シクロスポリンは母体の病状安定がリスクよりも優先されるばあいに投与は許容される (Table 1)。クラーゼのリスクがあれば、PP が選択される¹²⁾。また、IVIg は保険適応があるので、妊娠中の治療法のひとつになるであろう。

MG の母親から生まれた新生児で注意しなくてはならないのは、新生児一過性重症筋無力症 (transient neonatal MG : TNMG) である。MG の母親から出生した新生児の 10~20% に発症するが、抗 AchR 抗体 IgG が胎盤を通過して胎児へ移行するためである。TNMG の症状は吸綴困難、筋緊張低下、呼吸不全、啼泣微弱、眼瞼下垂などで、出生 12~48 時間後に出現し、3 週間ほど持続する¹³⁾。

抗 MuSK 抗体陽性 MG の妊娠・出産では特徴的な球麻痺症状の管理が重要であり、母児の栄養管理、羊水過多に注意し、症状増悪時には躊躇せずに、PP (PEX, IAT) などの治

療が必要である¹³⁾。

おわりに

免疫性神経疾患の MS, NMO, MG の妊娠・出産について概要を述べた。いずれも出産後 3 カ月間は、疾患の再発もしくは悪化に注意しなくてはならないが、無事に妊娠・出産するためには、妊娠前の疾患活動性を安定させることがなによりも重要と考えられる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (The PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004;127:1353-1360.
- 2) D'hooghe MB, Nagels G, Uitdehaag BM. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:38-41.
- 3) Airas L, Jalkanen A, Alanen A, et al. Breast-feeding, postpartum and pregnancy disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75:474-476.
- 4) Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, et al. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology* 2011;77:145-150.
- 5) Boskovic R, Wide R, Wolpin J, et al. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy-A longitudinal cohort. *Neurology* 2005;65:807-811.
- 6) Patti F, Cavallaro T, Le Ferno S, et al. Is in utero early-exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255:1250-1253.
- 7) ノバルティスファーマ (株) ジレニア[®]適正使用ガイド改定第 2 版 藤原一男, 監修. 2012 年 3 月作成.
- 8) Bourre B, Marignier R, Zephir H, et al. Neuromyelitis optica and pregnancy. *Neurology* 2012;78:875-879.
- 9) Kim W, Kim S-H, Nakashima I, et al. Influence of pregnancy on neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* 2012;78:1264-1267.
- 10) 大橋高志, 太田宏平, 清水優子ら. 視神経脊髄炎 (NMO) における免疫吸着療法の検討. *東京女子医科大学会誌* 2008; 77 (臨時増刊):E94-98.
- 11) Kalidindi M, Ganpot S, Tahmesebi A, et al. Myasthenia gravis and pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007;27:30-32.
- 12) 小西哲郎. 妊娠・分娩と重症筋無力症. *神経内科* 2004;61: 56-61.
- 13) 神崎昭浩, 本村政勝. 抗 MuSK 抗体陽性の重症筋無力症の妊婦例と新生児一過性重症筋無力症例. *臨床神経* 2011;51: 188-191.

Abstract**Neuroimmunological diseases and pregnancy**

Yuko Shimizu, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

To neurologists, pregnancy and delivery are major issues in patients with neuroimmunological diseases such as multiple sclerosis (MS), neuromyelitis optica (NMO), and myasthenia gravis (MG).

The Pregnancy in Multiple Sclerosis Study reported that the annual relapse rate (ARR) decreases during pregnancy and increases during the first trimester after delivery. Discontinuation of interferon- β (IFN β) is usually recommended prior to pregnancy. IFN β exposure is related to lower birth weight, but no fetal complications or development abnormalities have been reported.

Regarding pregnancy in NMO, our current study showed that the ARR during pregnancy was same as before pregnancy. A higher ARR was noted after delivery than in patients with MS. The numerous cases of NMO with onset after pregnancy suggest that delivery affects the exacerbation or of NMO.

In women with MG, exacerbations occurred during approximately 30% of pregnancies, remission occurred in 30%, and 30% experienced no change. Exacerbations occurred in the first trimester and the three months post-partum. We must consider the risk of transient neonatal MG, because the frequency is 10-20% in infants born of MG mothers. It is especially important to carefully consider anti-MuSK antibody-positive patients because bulbar palsy is a major symptom.

(Clin Neurol 2012;52:878-881)

Key words: neuroimmunological disease, pregnancy and delivery, multiple sclerosis, neuromyelitis optica, myasthenia gravis
