

第16章 病態ごとの治療

16.1 | 妊娠・出産

cq 16-1-1

妊娠・出産は多発性硬化症および視神経脊髄炎の症状や経過に影響するか？

回答

妊娠・出産は、多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）の進行や日常生活の障害度に悪影響を及ぼさず、流産が多くなることはない。

妊娠・出産のMSの再発への影響について、妊娠後期に従って年間再発率は低下するが、出産後3か月は再発リスクが最も高くなる。

MS経産婦は未經産婦と比較し、疾患の進行が抑制される。

MSの母親から生まれた子どもの出生時体重、頭囲、先天性奇形の確率は健常者と変わらない。

視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）の妊娠・出産による再発の影響について、出産後3か月の再発リスクは高く、その年間平均再発率はMSよりも高い。

視神経脊髄炎スペクトラム（NMO spectrum disorders：NMOSD）の妊婦は流産、子癇前症のリスクが高くなる可能性がある。

背景・目的

MS、NMOは女性に多い疾患であり、発症年齢は妊娠可能な年齢と重なる。したがって挙児希望患者には妊娠・出産が両疾患に及ぼす影響について十分に説明し、理解を得て出産準備ができるようにする。

解説・エビデンス

妊娠・出産がMSの進行や日常生活の障害度に悪影響を及ぼさないことは、これまでの報告からよく知られており¹⁾、未經産婦患者と比較し、経産婦患者のほうがKurtzke総合障害度スケール（Expanded Disability Status Scale of Kurtzke：EDSS）6.0に至るまでの期間が有意に長くなり、疾患の進行が抑制される。また、妊娠高血圧症候群や流産が多くなるということもない²⁾。また、MSの母親から生まれた子どもの出生時体重、頭囲、先天性奇形の確率も健常者と変わらない³⁾。患者の挙児希望があった場合、主治医はMSが胎児へ悪影響がないこと、むしろ疾患が進行しないことを説明し、患者の不安をとりのぞくように努める。

MS の妊娠・出産と再発リスクを検討した大規模コホート研究 (The PRIMS Study)⁴⁾ では、年間平均再発率は妊娠前 (0.7 ± 0.9 : 平均値 $\pm$ SD) と比較して妊娠第 3 三半期に著明に低下 (0.2 ± 1.0) するが、出産後 3 か月は再発率が最も高くなり (1.2 ± 2.0)、その後再発率は徐々に低下、出産後 1 年には妊娠前の年間再発率に戻る。出産後の再発は、MRI で新規病巣や造影効果を伴った病巣が増加することからも確認されている^{5,6)} また、妊娠前に再発があり、疾患活動性が高い場合、産褥期の再発リスクも高くなる⁴⁾。したがって、妊娠を希望している場合、再発して間もない患者は、まず寛解期を 1 年維持できるように治療を開始し、妊娠に備える。すでに 1 年以上寛解期を維持できている場合には、妊娠準備に入るとよいと考えられる。

NMO の妊娠・出産の再発への影響について、海外と本邦の報告⁷⁻⁹⁾ では、MS のような妊娠後期の顕著な再発率の低下はなく、出産後 3~6 か月の再発率はむしろ MS よりも高かった。多くの症例は、挙児希望、妊娠が判明した時点で、治療薬が中止されていた影響があると考えられる^{9,10)}。NMO において、妊娠・出産に伴う再発の危険因子は妊娠前 1 年間の期間に再発をきたしていることであり、妊娠・出産に伴う再発を防ぐためには、妊娠前からの適正な免疫抑制薬の治療継続による病勢の安定化が重要である⁹⁾。新生児への影響について、これまでの症例報告では、ほとんどの NMO 妊婦は健常児を出産しており、児の発達も正常である⁷⁻⁹⁾。しかし NMOSD 発症後の妊娠では有意に流産や子癇前症が多いとの報告もある¹¹⁾。NMO の胎児への影響について、抗アクアポリン 4 (aquaporin-4 : AQP4) 抗体は胎盤を經由して、母親から胎児に移行するので、出生時、児は抗 AQP4 抗体陽性になるが、この移行抗体は通常 1 か月後には検出されなくなり、発育・発達への影響も認められていない^{9,10)}。

文献

- 1) Poser S, Poser W. Multiple sclerosis and gestation. *Neurology*. 1983 ; 33(11) : 1422-1427.
- 2) D'hooghe MB, Nageles G, Uitend Haag BM. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 ; 81(1) : 38-41.
- 3) Offner H, Polanczyk M. A potential role for estrogen in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci*. 2006 ; 1089 : 343-372.
- 4) Confavreux C, Hutchinson M, Hours M, et al. Rate of pregnancy related relapses in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998 ; 339(5) : 285-291.
- 5) Saraste MH, Kurki T, Airas LM. Postpartum activation of multiple sclerosis : MRI imaging and immunological characterization of a case. *Eur J Neuro*. 2006 ; 113(1) : 98-99.
- 6) Paavilainen T, Kurki T, Parkkola R, et al. Magnetic resonance imaging of the brain used to detect early post-partum activation of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007 ; 14(11) : 1216-1221.
- 7) Bourre B, Marignier R, Zéphir H, et al. Pregnancy and neuromyelitis optica. *Neurology*. 2012 ; 78(12) : 875-879.
- 8) Kim W, Kim SH, Nakashima I, et al. Influence of pregnancy on neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*. 2012 ; 78(16) : 1264-1267.
- 9) Shimizu Y, Fujihara K, Ohashi T, et al. Pregnancy-related relapse risk factors in women with anti-AQP4 antibody positivity and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2016 ; 22(11) : 1413-1420.
- 10) 糸山泰人, 藤原一男, 宮本勝一, 他. 日本神経治療学会 標準的神経治療 視神経脊髄炎(NMO). *神経治療*. 2013 ; 30(6) : 777-793.
- 11) Nour MM, Nakashima I, Coutinho E, et al. Pregnancy outcomes in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*. 2016 ; 86(1) : 79-87.

検索式・参考にした二次資料

検索式 : 検索期間

PubMed 検索 : 1990/01/01~2015/03/31

#1 Search (multiple sclerosis) OR (neuromyelitis optica) 66,208

#2 Search recurrence OR relaps* 457,421

#3 Search pregnancy OR gestation OR fertility OR postpartum OR puerperium OR breastfeeding OR lactation 927,107

#4 Search therapy OR therapeutic OR MRI OR examination OR diagnosis 13,171,661
 #5 Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 234
 #6 Search #5 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 : Humans : English : Japanese 173
 重要な文献をハンドサーチで追加した.

医中誌検索 : 1990/01/01 ~ 2015/03/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) or (視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL) 8,915
 #2 (妊娠/TH or 妊娠/AL) or (出産/TH or 出産/AL) or (授乳/TH or 授乳/AL) or (産褥/TH or 産褥/AL) or (母乳/TH or 母乳/AL) 205,813
 #3 (再発/TH or 再発/AL) 178,392
 #4 (治療/TH or 治療/AL) or 検査/AL or (MRI/TH or MRI/AL) or (診断/TH or 診断/AL) 5,344,573
 #5 #1 and #2 and #3 and #4 27
 #6 (#5) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 27
 重要な文献をハンドサーチで追加した.

妊娠・授乳期間中に再発した場合、検査や治療はどうするか？

推奨

妊娠・授乳期間中の再発時の治療として、ステロイドパルス療法（intravenous methylprednisolone：IVMP）、血漿浄化療法（plasmapheresis：PP）を行ってもよい **2B+**。MRI における胎児への安全性は確立していないため、器官形成期である妊娠第 1 三半期以内は行わないよう推奨する **1B-**。

ガドリニウム（Gd）造影剤は胎児へ移行するので使用しないよう推奨する **1B-**。

Gd 造影剤は母乳に移行するので 24 時間は授乳しないよう推奨する **1B-**。

背景・目的

妊娠・授乳期間中に再発した場合、治療は胎児への影響を考え、胎児へのリスクが少ないものが選択される。IVMP、PP の症例報告がある。いずれも投与の有益性が危険性を上回ると考えられる場合、有用性と必要性について十分説明し、患者の承諾を得て施行する。

解説・エビデンス

1. 妊娠・授乳期の再発した場合の治療について

a. 副腎皮質ステロイド(corticosteroid：CS)薬

プレドニゾロン（prednisolone：PSL）、メチルプレドニゾロン（methylprednisolone：MP）は、FDA 薬剤胎児危険度分類カテゴリー C（FDA では 2015 年 6 月 30 日をもってカテゴリー分類の記載を中止した）に分類されているが妊娠期間の投与は比較的安全である（**CQ16-1-3**、表 1）。多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）患者の妊娠中に再発した症例で妊娠第 3 三半期に IVMP を施行し改善した症例報告があるが¹⁾、妊娠期 MS、視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）の IVMP の妊娠への安全性に関する報告はない。PSL には大催奇形性のリスクは高くないが、妊娠初期の PSL の投与により口蓋裂のリスクが 3.4 倍となることが報告されているため²⁾、投与に際し、有益性と胎児へのリスクについて十分説明し、理解を得たうえで投与すべきである。

b. PP

血漿交換（plasma exchange：PE）、免疫吸着療法（immunoadsorption plasmapheresis：IAPP）は、急性増悪期、劇症型 MS への有効性が確立されている^{3,4)}。急性散在性脳脊髄炎（acute disseminated encephalomyelitis：ADEM）⁵⁾、MS 患者の妊娠中に PP を施行した症例報告や⁶⁾、産褥期に再発した NMO 患者に IAP を施行した症例報告がある⁷⁾。PP、IAP は妊娠時に施行できる治療法の選択肢の 1 つであるが、いずれも症例報告であり、エビデンスはない。

c. 免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIg) (注意 : 本邦では MS の保険適用なし)

欧米における MS 妊婦への妊娠時 IVIg 投与群と未投与群で比較した臨床研究では、有意に妊娠期と出産後の再発率が低下し、IVIg 投与中の授乳も可能で、胎児への影響はなかった^{8,9)}、という報告がある一方で、MS 妊婦の分娩直後の IVIg は再発抑制に無効であった¹⁰⁾、という報告もあり、エビデンスはない。本邦では、IVIg は MS の保険適用はなく、多発性硬化症追加情報において再発予防目的として使用することは推奨されていない¹¹⁾。

2. 妊娠中に再発した場合の MRI 検査について

妊婦の MRI 検査について、偶発的に 1.5 テスラまたは 3.0 テスラの MRI の曝露を受けた妊婦において、これまで胎児への有害事象は報告されていない¹²⁾ が、妊娠第 1 三半期は胎児の器官形成の重要な時期であるため、原則として妊娠第 1 三半期以内の MRI は避けるべきである¹³⁾。ただし妊娠第 1 三半期以内であっても、母体や胎児に緊急事態が生じ、MRI 施行の有益性が危険性を上回ると考えられる場合のみ、検査の必要性和、胎児への安全性が確立していないことを十分に説明し同意を得たうえで、MRI を行わなければならない^{13,14)}。

Gd 造影剤は妊婦と胎児に対する安全性は実証されていない。本邦の添付文書では妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦または妊娠している可能性のある女性には、診断上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること、ヒト母乳への移行が報告されているので、授乳中の女性には投与後 24 時間は授乳を控える¹⁵⁾ よう説明する。

文献

- 1) 長沢秀彦, 高嶋修太郎, 平出 聡, 他. 妊娠後期に再燃した多発性硬化症の一例. 臨神経. 1997 ; 37(10) : 933-936.
- 2) Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids : prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. Teratology. 2000 ; 62(8) : 385-392.
- 3) Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. Ann Neurol. 1999 ; 46(6) : 878-886.
- 4) Cortese I, Chaudhry V, So YT, et al. Evidence-based guideline update : Plasmapheresis in neurologic disorders : report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2011 ; 76(3) : 294-300.
- 5) Khatri BO, D'Cruz O, Priesler G, et al. Plasmapheresis in a pregnant patient with multiple sclerosis. Arch Neurol. 1990 ; 47(1) : 11-12.
- 6) Shah AK, Tselis A, Mason B. Acute disseminated encephalomyelitis in a pregnant woman successfully treated with plasma-pheresis. J Neurol Sci. 2000 ; 174(2) : 147-151.
- 7) 大橋高志, 太田宏平, 清水優子, 他. 視神経脊髄炎(NMO)における免疫吸着療法の検討. 東女医大誌. 2008 ; 78(臨増) : 94-98.
- 8) Achiron K, Kishner I, Dolev M, et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. J Neurol. 2004 ; 251(9) : 1133-1137.
- 9) Haas J. High dose IVIG in the postpartum period for prevention of exacerbations in MS. Mult Scler. 2002 ; 6(Suppl 2) : S18-S20.
- 10) Fragoso YD, Adoni T, Alves-Leon SV, et al. Postpartum Treatment With Immunoglobulin Does Not Prevent Relapses of Multiple Sclerosis in the Mother. Health Care Women Int. 2015 ; 36(10) : 1072-1080.
- 11) 日本神経治療学会 : 多発性硬化症追加情報 2012・2013 免疫グロブリン大量静注療法. <https://www.jsnt.gr.jp/guideline/img/ivig.pdf> [2017 年 1 月 25 日最終アクセス]
- 12) Strizek B, Jani JC, Mucyo E, et al. Safety of MRI imaging at 1.5T in fetuses : A retrospective case-control study of birth weights and the effects of acoustic noise. Radiology. 2015 ; 275(2) : 530-537.
- 13) Expert panel on MRI Safety. ACR guidance document on MR safe practices : 2013. J Magn Reson Imaging. 2013 ; 37(3) : 501-530.
- 14) Patenaude Y, Pugash D, Lim K, et al. The use of magnetic resonance imaging in the obstetric patient. J Obstet Gynaecol Can. 2014 ; 36(4) : 349-355.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 Search (multiple sclerosis) OR (neuromyelitis optica) 66,208
 - #2 Search recurrence OR relaps* 457,421
 - #3 Search pregnancy OR gestation OR fertility OR postpartum OR puerperium OR breastfeeding OR lactation 927,107
 - #4 Search therapy OR therapeutic OR MRI OR examination OR diagnosis 13,171,661
 - #5 Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 234
 - #6 Search #5 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 173
- 重要な文献をハンドサーチで追加した.

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) or (視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL) 8,915
 - #2 (妊娠/TH or 妊娠/AL) or (出産/TH or 出産/AL) or (授乳/TH or 授乳/AL) or (産褥/TH or 産褥/AL) or (母乳/TH or 母乳/AL) 205,813
 - #3 (再発/TH or 再発/AL) 178,392
 - #4 (治療/TH or 治療/AL) or 検査/AL or (MRI/TH or MRI/AL) or (診断/TH or 診断/AL) 5,344,573
 - #5 #1 and #2 and #3 and #4 27
 - #6 (#5) and (DT=1990：2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 27
- 重要な文献をハンドサーチで追加した.

妊娠・授乳期間中の再発予防はどうか？

推奨

妊娠・授乳期間中の再発予防のために、妊娠前の疾患活動性を安定させることを推奨する

1C+

妊娠前の疾患修飾薬（disease-modifying drug：DMD）や免疫抑制薬治療によって出産早期の再発リスクを低下させることを推奨する

2C+

疾患活動性の高い患者には、出産後早期にDMDによる治療再開を推奨する

1C+

背景・目的

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）および視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）患者では、出産後早期の再発リスクが高いため、この時期の再発予防は重要である。児希望患者の妊娠前のDMDや免疫抑制薬による治療は、薬剤の胎児・授乳への影響を考慮し、胎児毒性の低い薬剤を選択するのが望ましい。

解説・エビデンス

MSの妊娠・出産期の再発リスクは、妊娠第3三半期に最も低下する¹⁾。しかし未治療の場合、出産後早期の平均年間再発率は妊娠前よりも高くなる。妊娠中8週までのDMD曝露群（妊娠初期までDMD治療が続けられた患者）では、DMD未治療群に比して妊娠中および出産後早期の再発率が低下したという報告や²⁾、妊娠前2年間にDMD治療を受けていた患者は出産後の再発が低下したという893例のMS妊婦の調査の結果（調整オッズ比0.55, $p=0.006$ ）より³⁾、妊娠前のDMD治療は、出産後の再発増加を予防できる可能性が示唆されている。

胎児と母乳への影響は薬剤によって異なるため、妊娠前の患者の疾患活動性に応じた治療選択が必要である（表1⁴⁾、2⁵⁻¹³⁾）。また、DMD、免疫抑制薬の胎児毒性のリスクは各薬剤で異なるため表1⁴⁾にまとめた。

1. DMDの胎児・母乳への影響（表1⁴⁾、2⁵⁻¹³⁾）a. インターフェロン β （interferon- β ：IFN β ）

本邦では、妊婦または妊娠している可能性のある患者には禁忌で、IFN β を投与している患者には避妊の指導が必要である。海外のコホート研究では、妊娠中IFN β 曝露群は、非投与群妊婦と比較して早産、低体重、低身長、妊娠37週未満の早産児のリスクが有意に高かったが、先天性奇形や流産の発生率に有意差はなく¹⁴⁾、本邦の臨床研究においても有害事象はなかった¹⁵⁾。また、IFN β の妊娠1か月までの曝露で有害事象がなかった結果を踏まえ、疾患活動性が高いIFN β 治療中の患者には、注意深く妊娠をモニタリングし、妊娠判明後直ちに

IFN β を中止するという方法を提案している¹⁶⁾。なお、本剤投与中は授乳を避ける。

b. グラチラマー酢酸塩 (glatiramer acetate : GA)

DMD のなかで GA は胎児毒性カテゴリー B (FDA では 2015 年 6 月 30 日をもってカテゴリー分類の記載を廃止した) である。本邦の添付文書では「妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」と記載されている¹⁰⁾。妊娠中 GA に曝露されていた胎児は、出生時低体重、低身長、先天性奇形、未熟児、流産の発生率のいずれも一般と変わりがなかった¹⁴⁾。また、GA 曝露妊婦 7,469 例の臨床研究では、先天性奇形の発生率は健常妊婦と差がなく¹⁷⁾、第 1 三半期まで GA の曝露があった 151 例においても先天性奇形の影響はなかったと報告されており¹⁸⁾、GA 曝露による胎児への影響は低いと考えられる。しかし、いずれも欧米人の報告であり、本邦における妊婦・胎児への安全性は確立されていない。

表 1 | MS・NMO に用いる治療薬の米国 FDA 薬剤胎児危険度分類基準

FDA では 2015 年 6 月 30 日をもってカテゴリー(A, B, C, D, X)分類の記載を廃止した。

FDA pregnancy category	治療薬
B : ヒトでの危険性の証拠はない	グラチラマー酢酸塩
C : 危険性を否定できない	プレドニゾロン、シクロスポリン [†] 、タクロリムス [†] 、メチルプレドニゾロン、IFN β -1b、IFN β -1a、免疫グロブリン [†] 、フィンゴリモド、ナタリズマブ、リツキシマブ [†]
D : 危険性を示す確かな証拠がある	アザチオプリン [†] 、シクロホスファミド [†] 、ミトキサントロン [†] 、ミコフェノール酸モフェチル [†]
X : 妊婦には禁忌	メトトレキサート [†]

[†] 2017 年 4 月 本邦では MS、NMO に対して保険適用未承認

[Ghezzi A, Annovazzi P, Portaccio E, et al. Current recommendation for multiple sclerosis treatment in pregnancy and puerperium. Expert Rev Clin Immunol. 2013 ; 9 (7) : 683-691. より転載]

表 2 | MS 治療薬(国内承認薬)と授乳について

薬剤名	授乳カテゴリー分類 (米国 FDA) ⁵⁻⁷⁾	国内市販薬の添付文書
インターフェロン β (interferon- β : IFN β)	L3	IFN β -1a : 授乳中の婦人に投与することを避けるか、やむを得ず投与する際は授乳を中止すること。[ヒト母乳中への移行については不明である] ⁸⁾ IFN β -1b : 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)において本剤の ¹²⁵ I-標識体を投与したとき、放射能の乳汁中への移行が認められたとの報告がある] ⁹⁾
グラチラマー酢酸塩 (glatiramer acetate : GA)	L3	授乳中の婦人に投与することを避けること、やむを得ず投与する際には授乳を中止させること。[ヒト母乳中への移行については不明である。] ¹⁰⁾
フィンゴリモド (fingolimod)	L4	本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)において乳汁中に移行することが報告されている。] ^{11,12)}
ナタリズマブ (natalizumab)	L3	授乳中の女性には、授乳を中止させること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。本剤の乳汁からの消失時間に関するデータは得られていないが、血漿中での消失半減期を考慮し、本剤投与中および最終投与後 12 週間は授乳を中止するよう指導すること。] ¹³⁾

L3 : moderately safe

L4 : possibly hazardous

c. フィンゴリモド

妊娠中フィンゴリモド曝露 66 例の報告¹⁹⁾では、先天性異常を含む 5 例の重篤な生殖毒性（先天性脛骨彎曲 1 例、無頭蓋症 1 例、ファロー四徴症 1 例、子宮内胎児死亡 1 例、子宮内發育不全 1 例）が認められ、すべて妊娠第 1 三半期まで曝露されていた。したがって、妊娠可能年齢の患者には、投与開始前に妊娠していないことを確認し、胎児へのリスクを十分に説明したうえで本剤を投与しなくてはならない。フィンゴリモドは血中から消失するまで 2 か月かかるため、投与中止後 2 か月は避妊し、妊娠前 2 か月間の休薬を徹底するように指導する必要がある¹⁹⁾。妊婦または妊娠している可能性のある婦人には本剤は禁忌であり、本剤投与中に妊娠が判明した場合は、直ちに中止し、本剤投与中は授乳を避ける^{20,21)}。

d. ナタリズマブ

本邦において、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する²²⁾。妊娠中ナタリズマブ曝露の前向き調査では、流産のリスクは一般人口の流産率とほぼ同様の値であった。また、妊娠第 3 三半期まで偶発的に本剤の曝露を受けていた 13 例の新生児のうち 10 例で軽度から中度の血液学的異常（血小板減少 6 例、貧血 8 例など、重複例を含む）を認めたが、すべて 4 か月以内に軽快し、重篤な合併症はなかった²³⁾。しかし、ナタリズマブはヒト母乳中へ移行することが報告されているので、血漿中での半減期を考慮し、本剤投与中および最終投与後 12 週間は授乳を中止するよう指導する²²⁾。また、妊娠前にナタリズマブ治療を受けている妊婦は出産後の再発リスクが高いため、出産後早期のナタリズマブ再開が望ましい²⁴⁾。

2. 挙児希望の患者への DMD の選択²⁵⁾

第一選択薬は、胎児への影響が最も低い GA である。IFN β 治療中の挙児希望患者は、注意深く妊娠をモニタリングし、妊娠判明後直ちに IFN β を中止する¹⁶⁾。海外では妊娠中投与可能な DMD は GA と IFN β 、非常に疾患活動性の高い患者にはナタリズマブが挙げられているが、投与は母体の有益性が危険性を上回る場合に適応となる²⁵⁾。フィンゴリモド投与中の患者は、妊娠に備え 2 か月間の休薬が必要である。しかしフィンゴリモド休薬期間中の再発が危惧されるため²⁶⁾、IFN β またはナタリズマブへの変更が望ましいと考えられるが、海外においても指針は示されていない。

3. 免疫抑制薬の胎児・母乳への影響

NMO 妊婦の臨床研究では、患者の出産後早期の再発予防には、妊娠前の疾患活動性を安定させることが重要で、妊娠前に免疫抑制薬を中止せず、適量の免疫抑制薬投与を継続することが母体の疾患活動性の安定化と、妊娠期および出産後の再発予防になることが報告されている²⁷⁾。本邦のアザチオプリン（azathioprine : AZT）、シクロスポリン A（cyclosporine A : CyA）、タクロリムスの添付文書には、「妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと」²⁸⁻³⁰⁾と記載されている。

産婦人科診療ガイドライン産科編 2014 では、上記の免疫抑制薬は「投与の有益性が危険性を上回る」、「特定の状況下では妊娠中であっても投与が必須、もしくは投与が推奨されている医薬品」に分類されている³¹⁾。妊娠中に免疫抑制薬の継続投与が必要な場合には、本剤の胎児への影響を説明するだけでなく、母体への有益性・必要性について十分に説明し、患者の理解を得る必要がある。AZT の投与中は授乳を中止させる²⁸⁾、CyA とタクロリムス治療中は授乳

を避けるよう^{29,30)}，添付文書に記載されている。

文献

- 1) Confavreux C, Hutchinson M, Hours M, et al. Rate of pregnancy related relapses in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998 ; 339(5) : 285-291.
- 2) Fragoso YD, Boggild M, Macias-Islas MA, et al. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 ; 115(2) : 154-159.
- 3) Hughes SE, Spelman T, Gray OM, et al. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014 ; 20(6) : 739-746.
- 4) Ghezzi A, Annovazzi P, Portaccio E, et al. Current recommendation for multiple sclerosis treatment in pregnancy and puerperium. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013 ; 9(7) : 683-691.
- 5) Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, et al. Pregnancy, Delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005 ; 65(12) : 1961-1963.
- 6) 浦部晶夫，島田和幸，川合眞一編，今日の治療薬 2017 解説と便覧。南江堂。2017。
- 7) Cree BA. Update on reproductive safety of current and emerging disease-modifying therapies of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 ; 19(7) : 835-843.
- 8) バイオジェン・ジャパン(株)アボネックス® 筋注用シリンジ 30 µg 添付文書(第 10 版)2016 年 2 月。
- 9) バイエル薬品(株)ベタフェロン® 皮下注用 960 万国単位添付文書(第 18 版)2017 年 1 月。
- 10) 武田製薬(株)コパキソン® 皮下注 20 mg シリンジ添付文書(第 3 版)2016 年 12 月。
- 11) 田辺三菱製薬(株)イムセラカプセル® 0.5 mg 添付文書(第 10 版)2016 年 7 月。
- 12) ノバルティスファーマ(株)ジレニアカプセル® 0.5 mg 添付文書(第 9 版)2016 年 7 月。
- 13) バイオジェン・ジャパン(株)タイサブリ® 点滴静注 300 mg 添付文書(第 4 版)2016 年 9 月。
- 14) Lu E, Wang BW, Guimond C, et al. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy : a systematic review. *Neurology*. 2012 ; 79(11) : 1130-1135.
- 15) Shimizu Y, Makioka H, Harada N, et al. Outcomes of pregnancy during interferon beta-1a therapy in Japanese patients with multiple sclerosis : interim results of a postmarketing surveillance study. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2015 ; 6(4) : 402-408.
- 16) Amato MP, Potracchio E, Ghezzi A, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-β exposure in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 ; 75(20) : 1794-1802.
- 17) Neudorfer O, Sandberg-Wollheim M, Coyle PK, et al. The Branded Glatiramer Acetate Pregnancy Database. *ECTRIMS* 2015. p. 1507(abstract).
- 18) Herbstritt S, Langer-Gould A, Rockhoff M, et al. Glatiramer acetate during early pregnancy : A prospective cohort study. *Mult Scler*. 2016 ; 22(6) : 810-816.
- 19) Karlsson G, Francis G, Koren G, et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*. 2014 ; 82(8) : 674-680.
- 20) 藤原一男監。ノバルティスファーマ(株)ジレニア® 適正使用ガイド改訂第 3 版。2014 年 6 月。
- 21) 藤原一男監。田辺三菱製薬(株)イムセラ® 適正使用ガイド改訂第 5 版。2016 年 3 月。
- 22) 吉良潤一監。バイオジェン・ジャパン(株)タイサブリ® 点滴静注 300 mg 適正使用ガイド。2014 年 12 月。
- 23) Haghighi A, Langer-Gould A, Rellensmann G, et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol*. 2014 ; 71(7) : 891-895.
- 24) Vukusic S, Durand-Dubief F, Benoit A, et al. Natalizumab for the prevention of post-partum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015 ; 21(7) : 953-955.
- 25) Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016 ; 9(3) : 198-210.
- 26) Faissner S, Hoepner R, Lukas C, et al. Tumefactive multiple sclerosis lesions in two patients after cessation fingolimod treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015 ; 8(5) : 233-238.
- 27) Shimizu Y, Fujihara K, Ohashi T, et al. Pregnancy-related relapse risk factors in women with anti-AQP4 antibody positivity and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2016 ; 22(11) : 1413-1420.
- 28) アスペンジャパン(株)イムラン® 50 mg 添付文書(第 16 版)。2017 年 2 月。
- 29) ノバルティス(株)ネオオラル® 10 mg, 25 mg, 50 mg カプセル添付文書(第 20 版)2015 年 3 月。
- 30) アステラス(株)プログラフ® カプセル 0.5 mg, 1 mg 添付文書(第 37 版)2016 年 10 月。
- 31) 日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会編・監。産婦人科診療ガイドライン—産科編 2014。2014。

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 Search (multiple sclerosis) OR (neuromyelitis optica) 66,221

- #2 Search pregnancy OR gestation OR fertility OR postpartum OR puerperium OR breastfeeding OR lactation 927,224
 - #3 Search (disease modifying (therapy OR drug OR drugs)) OR (immune suppressants) OR prevent OR prevention OR preventive 1,920,517
 - #4 Search #1 AND #2 AND #3 250
 - #5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 : Humans : English 153
- 重要な文献をハンドサーチで追加した.

医中誌検索 : 1990/01/01 ~ 2015/03/31

- #1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) or (視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL) 8,915
 - #2 (妊娠/TH or 妊娠/AL) or (出産/TH or 出産/AL) or (授乳/TH or 授乳/AL) or (産褥/TH or 産褥/AL) or (母乳/TH or 母乳/AL) 205,813
 - #3 予防/AL or 疾患修飾薬/AL or (免疫抑制剤/TH or 免疫抑制薬/AL) 497,490
 - #4 #1 and #2 and #3 22
 - #5 (#4) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 22
- 重要な文献をハンドサーチで追加した.

性ホルモン製剤内服中は、多発性硬化症や視神経脊髄炎の経過に影響するか？

回答

経口避妊薬は多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）の発症と進行を抑制する。

経口避妊薬や性ホルモン内服薬の視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）への影響は不明である。

背景・目的

婦人科疾患の治療や、生物学的修飾薬治療に伴う避妊のため経口避妊薬（低用量ピル）の内服は一般的に行われている。MSの好発年齢は20～40歳台で女性が多く、これらの治療を受けるMS患者において疾患への影響が懸念される。

解説・エビデンス

経口避妊薬のMSの発症リスクについて、2つのコホート研究^{1,2)}では経口避妊薬はMSの発症に有益な影響をきたさないことを示した。D'hoogheら³⁾のclinically definite MS (CDMS) 973例を対象とした後ろ向き研究では、経口避妊薬「内服あり群」は「内服なし群」と比較して、有益な影響は認められなかったが、患者群対照に60歳以上の高齢者や二次性進行型MS (secondary progressive MS：SPMS) が30.3%含まれていたことが結果に影響したと考察している。一方、Alonsoらの症例対照研究⁴⁾では、MS患者106例と、対照群1,001例について、経口避妊薬内服あり群と、内服なし群について、MSの罹病率を比較した結果、「内服あり群」は「内服なし群」と比較し、MSの罹病率は相対危険度0.6 (95%CI：0.4～10.0) で40%低かった。また2010年、Holmqvistら⁵⁾のMS患者1,009例で経口避妊薬「内服あり群」と「内服なし群」でMS発症年齢を比較検討したところ「内服なし群」の平均発症年齢は19±5.4歳、「10年以上内服群」は32±4.5歳と有意に発症年齢が高く、発症年齢を遅らせる可能性を示した。再発寛解型MS (relapsing-remitting MS：RRMS) 132例において、経口避妊薬を「MS発症後に内服群」は、「内服なし群」「MS発症前に内服中止群」と比較した結果、Kurtzke総合障害度スケール (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke：EDSS)、MS Severity Score (MSSS) ともに有意に低く、MS進行抑制の効果が示唆された⁶⁾。174例のMS患者を対象に混合型経口避妊薬の「内服なし群」と「内服あり群」において、SPMSへの移行を比較検討した後ろ向き研究⁷⁾では、相対危険度2.516 (95%CI：1.233～5.135) で「内服なし群」では有意に高率にSPMSへ移行した。以上から経口避妊薬はMSの発症と進行を抑制する可能性が示唆された。

NMOでは、経口避妊薬の疾患への影響に関して、これまで報告はなく関連性は不明である。

文献

- 1) Thorogood M, Hannaford PC. The influence of oral contraceptives on the risk of multiple sclerosis. Br J Obstet Gynaecol. 1998 ; 105 (12) : 1296-1299.
- 2) Hernan MA, Hohol MJ, Olek MJ, et al. Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2002 ; 55 (6) : 848-854.
- 3) D'hooghe MB, Haentjens P, Nagls G, et al. Menarche, oral contraceptives, pregnancy and progression of disability in relapsing onset and progressive onset multiple sclerosis. J Neurol. 2012 ; 259 (5) : 885-861.
- 4) Alonso A, Jick SS, Olek MJ, et al. Recent use of oral contraceptive and the risk of multiple sclerosis. Arch Neurol. 2005 ; 62 (9) : 1362-1365.
- 5) Holmqvist P, Hammar M, Landtblom AM, et al. Age at onset of multiple sclerosis is correlated to use of combined oral contraceptives and childbirth before diagnosis. Fertil Steril. 2010 ; 94 (7) : 2835-2837.
- 6) Sena A, Couderc R, Vasconcelos JC, et al. Oral contraceptive use and clinical outcomes in patients with multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2012 ; 317 (1-2) : 47-51.
- 7) Gava G, Bartolomei I, Costantino A, et al. Long-term influence of combined oral contraceptive use on the clinical course of relapsing-remitting multiple sclerosis. Fertil Steril. 2014 ; 102 (1) : 116-122.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

(multiple sclerosis) OR (neuromyelitis optica) AND (oral contraceptive) OR infertility OR (assisted reproductive technology) Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 : Humans : English : Japanese 80

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) AND (視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL) OR (不妊症/TH or 不妊/AL) or (性ホルモン薬/AL) OR (経口避妊剤/TH or 経口避妊薬/AL) OR (生殖補助技術/TH or 生殖補助医療/AL) : (DT = 1990 : 2015 LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) 4

重要な文献をハンドサーチで追加した。

16.2 | 膠原病・膠原病関連疾患合併

cq 16-2

膠原病・膠原病関連疾患を合併した多発性硬化症はどう治療するか？

回答

膠原病・膠原病関連疾患を合併した多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）では、インターフェロン β （interferon- β ：IFN β ）治療により膠原病を増悪させる可能性があるため、免疫抑制薬による治療を考慮するが十分なエビデンスはない。

自己抗体のみ陽性の MS では、IFN β 治療を考慮してもよいが、IFN β 治療により抗体価の上昇や自己免疫疾患を誘発する可能性があることに留意する必要がある。

現在使用可能な 5 つの疾患修飾薬（disease-modifying drug：DMD）のうち、いずれを使用すべきかの判断材料となるエビデンスは構築されていない。

背景・目的

MS では自己免疫性甲状腺疾患¹⁾、関節リウマチ（RA）¹⁾、Sjögren 症候群（Sjögren syndrome：SjS）²⁾、全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus：SLE）³⁾などの合併が報告され、膠原病を合併する MS に対する IFN β 治療効果のランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）はない。また、自己抗体のみ陽性の MS の IFN β 治療効果の検討はほとんど行われていない。

解説・エビデンス

MS に合併する膠原病として、自己免疫性甲状腺疾患¹⁾、RA¹⁾、SjS²⁾、SLE³⁾などの自己免疫疾患が報告されている。2004 年の膠原病合併 MS の全国疫学調査⁴⁾では、MS 1,493 例の検討で膠原病の合併は 62 例（4.2%）であり、SjS 24 例（1.6%）、RA 13 例（0.9%）、SLE 4 例（0.3%）であった。

自己免疫疾患の病態において IFN α 、IFN β などの I 型 IFN の関与が明らかとなり⁵⁾、MS に対する IFN β 治療は SLE、SjS、RA などの膠原病を増悪させる可能性が指摘されている。

a. 自己免疫性甲状腺疾患合併 MS と IFN β 治療

MS の IFN β 治療の RCT では、甲状腺機能異常を増やさず、また抗体陽性症例においても甲状腺機能異常を増やさないことが確認されている⁶⁾。一方、IFN β 治療による甲状腺機能異常に関する解析では、IFN β 治療前に自己免疫性甲状腺炎あるいは抗甲状腺抗体を有している

ことが発症リスクであり、特に抗甲状腺ペルオキシダーゼ（thyroid peroxidase：TPO）抗体陽性例では高頻度に甲状腺機能異常の発現がみられた⁵⁾。自己免疫性甲状腺疾患合併 MS では、MS 重症度、予後を考慮して IFN β 治療の適応を慎重に検討する必要がある。

b. SjS 合併 MS と IFN β 治療

SjS の病態において I 型 IFN の活性化が注目され、免疫系を活性化することが指摘され⁵⁾、SjS 合併 MS では IFN β 治療により SjS を悪化させる可能性があり勧められない。

c. SLE 合併 MS と IFN β 治療

SLE の病態において I 型 IFN が関与し⁷⁾、IFN β 治療により B 細胞を活性化し、自己抗体の産生を促進することなどから、SLE 合併 MS では IFN β 治療は勧められない。一方、最近の SLE 合併 MS の検討では、MS の標準的治療により SLE の増悪はなかったとの報告もある⁸⁾。

d. RA 合併 MS と IFN β 治療

RA に対する IFN β 治療の RCT⁹⁾ では有効性は示されておらず、RA 合併 MS、特に遺伝的に RA の高リスク患者においては、IFN β 治療は RA を増悪させる可能性もあり勧められない。

e. 自己抗体のみ陽性の MS と IFN β 治療

MS に IFN β -1b を施行した RCT では、自己抗体、甲状腺機能異常の増加はなく、甲状腺自己抗体陽性、抗核抗体陽性の症例においても甲状腺機能異常、RA、血管炎など増加しなかったと報告している⁶⁾。一方、IFN β 治療前に自己免疫性甲状腺炎、抗甲状腺自己抗体を有していることが甲状腺機能異常の発症リスクであるとの報告もある⁵⁾。自己抗体陽性の MS では、IFN β 治療により自己抗体の抗体価上昇や自己免疫疾患の誘発などの可能性があり注意しなければならない。

f. 膠原病・膠原病関連疾患を合併した MS と免疫療法

自己免疫性甲状腺疾患合併 MS に対する免疫抑制薬の有用性を検討した報告はないが、免疫抑制薬の投与を考慮してもよい。SjS 合併 MS に対する免疫抑制薬の有用性を検討した報告はないが、免疫抑制薬治療を考慮してもよい。RA 合併 MS では、RA に対してメトトレキサート（methotrexate：MTX）、ステロイド薬などが用いられ、MS の増悪に対してはステロイドパルス療法（intravenous methylprednisolone：IVMP）で治療する。TNF α 阻害薬は MS を増悪させる可能性があり¹⁰⁾、使用しないよう勧められる。また、抗インターロイキン-6（interleukin-6：IL-6）抗体療法は MS の増悪もなく、RA の活動性を低下させたとの報告¹¹⁾がある。RA 合併 MS では免疫抑制薬の有用性を検討した報告はないが、免疫抑制薬の投与を考慮してもよい。

文献

- 1) Baker HW, Balla JI, Burger HG, et al. Multiple sclerosis and autoimmune diseases. Aust N Z J Med. 1972；2(3)：256-260.
- 2) Miró J, Peña-Sagredo JL, Berciano J, et al. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in patients with multiple sclerosis. Ann Neurol. 1990；27(5)：582-584.
- 3) Kinnunen E, Müller K, Keto P, et al. Cerebrospinal fluid and MRI findings in three patients with multiple sclerosis and

- systemic lupus erythematosus. *Acta Neurol Scand.* 1993 ; 87(5) : 356-360.
- 4) 吉良潤一, 菊池誠志, 糸山泰人, 他. 多発性硬化症(MS)2004 年全国臨床疫学調査結果第3 報: 合併症からみた日本人 MS の病像. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)免疫性神経疾患に関する調査研究(主任研究者 吉良潤一)2005 ; 平成 17 年度総括・分担研究報告書: p. 151-152.
 - 5) Monzani F, Caraccio N, Dardano A, et al. Thyroid autoimmunity and dysfunction associated with type I interferon therapy. *Clin Exp Med.* 2004 ; 3(4) : 199-210.
 - 6) Polman CH, Kappos L, Dahlke F, et al. Interferon beta-1b treatment does not induce autoantibodies. *Neurology.* 2005 ; 64(6) : 996-1000.
 - 7) Koutouzov S, Mathian A, Dalloul A. Type-I interferons and systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2006 ; 5(8) : 554-562.
 - 8) Fanouriakis A, Mastorodemos V, Pamfil C, et al. Coexistence of systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis : Prevalence, clinical characteristics, and natural history. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 ; 43(6) : 751-758.
 - 9) van Holten J, Pavelka K, Vencovsky J, et al. A multicentre, randomised, double blind, placebo controlled phase II study of subcutaneous interferon beta-1a in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005 ; 64(1) : 64-69.
 - 10) Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.* 2001 ; 44(12) : 2862-2869.
 - 11) Sato H, Kobayashi D, Abe A, et al. Tocilizumab treatment safety in rheumatoid arthritis in a patient with multiple sclerosis : a case report. *BMC Res Notes.* 2014 ; 12(7) : 641.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式 : 検索期間

PubMed 検索 : 1990/01/01~2015/03/31

- #1 Search "Multiple Sclerosis/therapy" [Mesh] 14,381
- #2 Search "Connective Tissue Diseases" [Mesh] 253,767
- #3 Search complications OR complicat* 2,687,346
- #4 Search #1 AND #2 AND #3 61
- #5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 50

医中誌検索 : 1990/01/01~2015/03/31

- #1 (多発性硬化症/TH) and (SH = 治療, 薬物療法, 外科的療法, 食事療法, 精神療法, 放射線療法) 2,495
 - #2 (結合組織疾患/TH or 膠原病/AL) 173,304
 - #3 合併/AL 1,159,016
 - #4 #1 and #2 and #3 38
 - #5 (#4) and (DT=1990:2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 38
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。