

## CQ 11-1

## 妊娠・出産は多発性硬化症に影響するか

## 回答

影響する。妊娠中、多発性硬化症(multiple sclerosis ; MS)の発症と再発率は低下する。特に妊娠第3三半期は、有意に年間再発率は低下するが、出産後3か月間は有意に再発率が増加する。しかし、妊娠はMSの進行や、日常生活の障害度に悪影響を及ぼさない。

## 解説・エビデンス

女性のMS発症率は男性の約2倍、主に2/3は20~40代に発症し、妊娠出産可能な年代と重なり、その約10%は出産を契機に発症する(エビデンスレベルⅣ)<sup>1)</sup>。MSにおける妊娠の影響について、一般的に妊娠中はMSの発症と再発率は低下することが報告されている。Poserらは、出産後6か月以内は妊娠中と比較して年間再発率が2~3倍に増加すると報告した(エビデンスレベルⅣ)<sup>2)</sup>。15~50歳の100人の妊娠中と非妊娠中のMSの発症を比較したコホート研究では、妊娠中の発症はなかったが、出産後8か月間に9人発症したことから、MSの発症が、出産後と比較して、妊娠中は明らかに少ないということが示された(エビデンスレベルⅣ)<sup>3)</sup>。

妊娠中と出産後のMSの再発率について、そのほとんどの研究は、妊娠中は再発率が低下し、産褥期に再発率が増加すると報告している(エビデンスレベルⅣ)<sup>1,4)</sup>。妊娠出産した再発寛解型多発性硬化症(relapsing-remitting multiple sclerosis ; RRMS)患者254例と227例の大規模なコホート研究(The PRIMS study)(エビデンスレベルⅣ)<sup>5,6)</sup>では、同じ患者の非妊娠期をコントロールとして再発率を比較した場合、妊娠前1年間の平均再発率は0.7、妊娠第1,2三半期はそれぞれ0.5, 0.6、さらに妊娠第3三半期では0.2と著明に再発率が低下したが、出産後3か月間の年間再発率は1.2と有意に増加し、出産後4~6か月、7~9か月は0.9, 0.8と低下した。また、分娩後2年間の再発率は妊娠前と比較し同等であった。妊娠前年にMSの病態が安定せず、病勢の活動性が高い患者は、出産後3か月間に再発のリスクが高くなることが指摘されている。このような患者には産褥期に再発のリスクが高くなることを十分説明しておき、妊娠前の治療を行い病状を安定させることが、産褥期の再発予防につながる。

## 文献

- 1) Birk K, Ford C, Smeltzer S, et al. The clinical course of multiple sclerosis during pregnancy and the puerperium. Arch Neurol. 1990 ; 4(7) : 738-742.(エビデンスレベルⅣ)
- 2) Poser S, Poser W. Multiple sclerosis and gestation. Neurology. 1983 ; 33(11) : 1422-1427.(エビデンスレベルⅣ)
- 3) Runmarker B, Anderson O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. Brain. 1995 ; 118(Pt 1) : 235-261.(エビデンスレベルⅣ)
- 4) Frith JA, Mcleod JG. Pregnancy and multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988 ; 51(4) : 495-498.(エビデンスレベルⅣ)
- 5) Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapses in multiple sclerosis. N Engl J Med. 1998 ; 339(5) : 285-291.(エビデンスレベルⅣ)
- 6) Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (The PRIMs study) : clinical predictors of post-partum relapse. Brain. 2004 ; 127(Pt 6) : 1353-1360.(エビデンスレベルⅣ)

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

("Multiple Sclerosis" [MeSH] AND (Pregnancy or Gestation or Pregnancy Complications or Fertility) NOT Animals) AND 1983/01 : 2008/09[mhda]Limits : Humans, English, Japanese = 270 件

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

多発性硬化症 AND (妊娠 or 出産 or 妊娠合併症 or 授乳 or 産褥 or 母乳) AND (IDAT = 1983/1/1 : 2008/09/30) AND (LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) AND (PT = 会議録除く) = 34 件

## CQ 11-2

## 多発性硬化症に罹患していても妊娠・出産できるか

## 回答

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) に罹患していても妊娠・出産はできる。MS の罹患による妊娠中毒や流産の増加はみられない。

## 解説・エビデンス

妊娠と MS の長期的な予後について、妊娠は MS の進行や、日常生活の障害度に悪影響を及ぼさない(エビデンスレベルⅣ)<sup>1-3)</sup>。妊娠中の母体への影響については、MS による妊娠中毒や流産の増加はみられない<sup>4,5)</sup>。

## 文献

- 1) Ruollet E, Verdier-Taillefer MH, Amarenco P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis : a longitudinal study of 125 remittent patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993 ; 56(10) : 1062-1065.(エビデンスレベルⅣ)
- 2) Weinshenker BG, Rice GPA, Noseworthy JH, et al. The natural history of multiple sclerosis : a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. Brain. 1991 ; 114(Pt 2) : 1045-1056.(エビデンスレベルⅣ)
- 3) Weinshenker BG, Hader W, Carriere W, et al. The influence of pregnancy on disability from multiple sclerosis : a population based study in Middlesex county, Ontario. Neurology. 1989 ; 39(11) : 1438-1440.(エビデンスレベルⅣ)
- 4) Poser S, Poser W. Multiple sclerosis and gestation. Neurology. 1983 ; 33(11) : 1422-1427.(エビデンスレベルⅣ)
- 5) Damek DM, Shuster EA. Pregnancy and multiple sclerosis. Mayo Clinic Proc. 1997 ; 72(10) : 977-989. (エビデンスレベルⅣ)

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

(“Multiple Sclerosis” [MeSH] AND (Pregnancy or Gestation or Pregnancy Complications or Fertility) NOT Animals) AND 1983/01 : 2008/09[mhda]Limits : Humans, English, Japanese = 270 件

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

多発性硬化症 AND (妊娠 or 出産 or 妊娠合併症 or 授乳 or 産褥 or 母乳) AND (IDAT = 1983/1/1 : 2008/09/30) AND (LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) AND (PT = 会議録除く) = 34 件

## CQ 11-3

妊娠・出産にインターフェロン $\beta$ は影響するか。妊娠中はインターフェロン $\beta$ を使用できるか。妊娠目的でインターフェロン $\beta$ の中断を希望する場合の注意点は何か

## 回答

インターフェロン $\beta$ (interferon- $\beta$ ; IFN $\beta$ )は妊娠・出産に影響する。妊娠時に IFN $\beta$ を使用している場合、健常妊婦と比較して統計的有意差はないが、流産や、新生児の低体重のリスクが高くなることが報告されている。したがって妊娠している可能性のある患者、妊婦に IFN $\beta$ は禁忌であり、妊娠中は IFN $\beta$ を使用してはならない。IFN $\beta$ を中断する場合の注意点について、明確に回答するに足る根拠となる論文はない。経験的に、妊娠準備のため IFN $\beta$ を中止する場合には、漸減し中止することが望ましい。また妊娠準備のために IFN $\beta$ を中断することによって再発するリスクが高くなる可能性があることから、日常生活のうえでストレスを避け、再発予防に十分気をつけるように患者に説明することが必要である。

## 解説・エビデンス

IFN $\beta$ -1b(ベタフェロン<sup>®</sup>)、IFN $\beta$ -1a(アボネックス<sup>®</sup>)は United States Food and Drug Administration categories for safety during pregnancy〔米国食品医薬品局(FDA)薬剤胎児危険度分類基準〕でカテゴリー C に分類されている(表 1)。サル動物試験では、ヒトに推奨されている投与量の 40 倍の IFN $\beta$ で胎児死亡や流産が認められた<sup>1)</sup>という結果に基づき、妊婦や妊娠している可能性のある場合には投与してはならない。IFN $\beta$ -1b の第Ⅲ相臨床試験で、7 例の MS 患者が妊娠し、5 例は正常分娩だったが 2 例は流産したという結果から、妊娠が判明した場合 IFN $\beta$ を中止しなくてはならない(エビデンスレベルⅣ)<sup>2)</sup>。IFN $\beta$ -1a を投与した 3,361 例の女性 MS 患者のうち計 69 例の妊娠を分析した報告では、受胎 2 週間前以内に本剤を中止した MS 妊婦 41 例のうち 20 例は満期正常出産、1 例は未熟児、9 例は人工流産、8 例は自然流産、1 例は胎児死亡、1 例は水頭症、1 例は経過不明であった(エビデンスレベルⅣ)<sup>3)</sup>。受胎 2 週間以上前から IFN $\beta$ -1a を中止した 22 例の MS 妊婦のうち 20 例は満期正常分娩、1 例は未熟児、1 例は分娩時に新生児の Erb 麻痺をきたしたが、ほとんどの新生児は健康児であった。一方、IFN $\beta$ に曝露していた患者群では自然流産率は 8/31 例(26%)であり、一般的な自然流産の確率 15~20% と比較して統計的有意差はなかったが、発生率は高かった。Boskovic らのコホート研究では、IFN $\beta$ (IFN $\beta$ -1a および IFN $\beta$ -1b)を妊娠初期 3 か月間以上投与されていた 16 例の患者(計 23 妊娠)の平均新生児体重は 3,189 g で、健常対照妊婦の新生児体重平均 3,783 g と比較し有意に低体重であり、X 染色体異常が 1 例、Down 症が 1 例認められ、また流産、死産の発生率が健常対照群では 5% に対して、IFN $\beta$ 使用群では 39.1% と有意に高率であった(エビデンスレベル

表1 多発性硬化症に用いる治療薬の米国食品医薬品局 (FDA) 薬剤胎児危険度分類基準

<p>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。</p>	<p>メトトレキサート(メソトレキセート<sup>®</sup>)</p>
<p>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。</p>	<p>アザチオプリン(イムラン<sup>®</sup>) シクロホスファミド(エンドキサン<sup>®</sup>) ミトキサントロン(ノバントロン<sup>®</sup>)</p>
<p>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。</p>	<p>プレドニゾロン(プレドニン<sup>®</sup>)、 メチルプレドニゾロン(ソル・メドロール<sup>®</sup>) IFN<math>\beta</math>-1b(ベタフェロン<sup>®</sup>) IFN<math>\beta</math>-1a(アボネックス<sup>®</sup>) intravenous immunoglobulin(免疫グロブリン) [natalizumab(タイサブリ<sup>®*</sup>)]</p>
<p>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。</p>	<p>[glatiramer acetate(コパキソン<sup>®*</sup>)]</p>

\*2009年7月現在 わが国では未承認

(文献 Ferrero S, et al. Fetal risks related to the treatment of multiple sclerosis during pregnancy and breastfeeding. Expert Rev. Neurotherapeutics 2006; 6: 1823-1831 より引用改変)

IV)<sup>4)</sup>。以上から、IFN $\beta$ を妊娠初期3か月以上投与した場合、低体重児、流産、死産との関連性が認められた。Herasらは、妊娠前にIFN $\beta$ を1か月以上中止した34例と中止1か月未満の54例の妊娠MS患者の新生児を比較検討した結果、自然流産は中止1か月未満群では全出産26例中6例(23.0%)で、1か月以上中止群では1全出産53例中11例(21.0%)とほぼ同等であり(p=0.76)、両群ともに先天性奇形はなかった(エビデンスレベルIV)<sup>5)</sup>。Pattiらは平均妊娠9週までIFN $\beta$ を使用していた妊娠MS13例と妊娠前に1か月以上IFN $\beta$ を中止した妊娠MS7例を比較し、IFN $\beta$ 使用群の新生児は出生時体重が3,079gで、1か月以上中止群の3,192g、健常妊婦の3,258gに対して低体重であった。さらに子供の発達についても検討し、IFN $\beta$ 使用群の母親から生まれた子供の処女歩行および一語発語などの発達は正常であった(エビデンスレベルIV)<sup>6)</sup>。以上、Sandberg-Wollheimら(エビデンスレベルIV)<sup>3)</sup>、Heras V De lasら(エビデンスレベルIV)<sup>5)</sup>、Pattiら(エビデンスレベルIV)<sup>6)</sup>の結果から、妊娠に備えて少なくともIFN $\beta$ を1か月以上中止すれば胎児に明らかな影響を及ぼさないであろうと考えられる。

わが国では偶発的に妊娠5週目まで本剤を投与していた症例報告があり(エビデンスレベルV)<sup>7,8)</sup>、2例とも健常児を出産し、末永らの症例では分娩後2週間後にIFN $\beta$ -1bを再開している(エビデンスレベルV)<sup>7)</sup>。免疫抑制薬、IFN $\beta$ ともに、これらの治療薬を投与している患者には、避妊の指導が必要である。なお、IFN $\beta$ の投与を検討している場合、妊娠・出産後に治療を開始するのか、それとも、まず治療を始めて、病状が安定した後、いったん休薬して妊娠・出産するのか、患者および家族とよく話し合う必要がある。妊娠中に

もかかわらず偶発的に IFN $\beta$  を継続していた場合には、直ちに中止し、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。

## 文献

- 1) Walter EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis : side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology*. 1999 ; 53(8) : 1622-1627.
- 2) Panitch H, Miller A, Paty D, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS : results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004 ; 63(10) : 1788-1795.(エビデンスレベルⅣ)
- 3) Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, et al. Pregnancy outcomes during treatment with interferon  $\beta$ -1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005 ; 65(6) : 802-806.(エビデンスレベルⅣ)
- 4) Boskovic R, Wide R, Wolpin J, et al. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy : a longitudinal cohort. *Neurology*. 2005 ; 65(6) : 807-811.(エビデンスレベルⅣ)
- 5) De las Heras V, De Andrés C, Téllez N, et al. Pregnancy in multiple sclerosis patients treated with immunomodulators prior to or during part of the pregnancy : a descriptive study in the Spanish population. *Mult Scler*. 2007 ; 13(8) : 981-984.(エビデンスレベルⅣ)
- 6) Patti F, Cavallaro T, Lo Fermo S, et al. Is in utero early-exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis? *J Neurol*. 2008 ; 255(8) : 1250-1253.(エビデンスレベルⅣ)
- 7) 末永章人, 大江宣春. インターフェロン療法中に妊娠し, 症状の増悪なく無事出産した多発性硬化症の1例. *臨神経*. 2004 ; 44(12) : 124. (エビデンスレベルⅤ)
- 8) 能村友紀子, 川井元晴, 根 来清, 他. 妊娠初期までインターフェロン継続し妊娠後期に再発した多発性硬化症の1例. *臨神経*. 2004 ; 44(8) : 578. (エビデンスレベルⅤ)

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

(Pregnancy or Gestation or Pregnancy Complications or Fertility or Postpartum or Puerperium or Breast Feeding or Breastfeeding or Lactation) AND (“Interferon-beta” [MeSH] or “Interferon-beta” [tiab]) AND 1983/01 : 2008/09[mhda]Limits : Humans, English, Japanese = 49 件

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

(妊娠 or 出産 or 妊娠合併症 or 授乳 or 産褥 or 母乳) AND (Interferons or Interferon Beta or インターフェロン  $\beta$  or IFN-beta or betaferon or インターフェロンベータ or IFN $\beta$  or “Interferon Beta-1b”/TH or “Interferon Beta 1a”/TH) AND (IDAT=1983/1/1 : 2008/09/30) AND (LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) AND (PT = 会議録除く) = 8 件

## CQ 11-4

## インターフェロンβ使用中に妊娠した場合、どうすべきか

## 回答

妊娠が判明した場合インターフェロンβ(interferon-β; IFNβ)は直ちに中止する。IFNβは妊婦にまたは妊娠している可能性のある女性には、動物実験(サル)において高用量の投与で胎児死亡、流産が認められているため禁忌である。

## 解説・エビデンス

IFNβ-1b と IFNβ-1a は United States Food and Drug Administration categories for safety during pregnancy [米国食品医薬品局 (FDA) 薬剤胎児危険度分類基準] で カテゴリー C に分類されている (CQ 11-3 の表 1 : 130 頁)。動物実験(サル)において本剤の高用量の投与で胎児死亡と流産が認められているため、妊婦または妊娠している可能性のある女性に禁忌である<sup>1-3)</sup>。また、IFNβ-1b の第Ⅲ相臨床試験では、7 例の MS 患者が妊娠し、5 例は正常分娩だったが 2 例は流産したという結果もあり、妊娠が判明した場合 IFNβ を中止しなくてはならない(エビデンスレベルⅣ)<sup>4)</sup>。Boskovic らのコホート研究では、IFNβ (IFNβ-1a および IFNβ-1b) を妊娠初期 3 か月間以上投与されていた 16 例の患者(計 23 妊娠)の新生児平均出生時体重は 3,189 g で、健常対照妊婦の 3,783 g と比較して有意に低体重であり、X 染色体異常が 1 例、Down 症が 1 例認められた(エビデンスレベルⅣ)<sup>5)</sup>。また流産・死産の発生率が健常対照群では 5% に対して、IFNβ 使用群では 39.1% と有意に高率であった。以上から、IFNβ が妊娠初期 3 か月以上投与されている場合、低体重児、流産、死産との関連性が認められた。

## 文献

- 1) Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis : side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology*. 1999 ; 53(8) : 1622-1627.
- 2) バイエル薬品(株)ベタフェロンβ皮下注 添付文書 2008年8月
- 3) バイオジェン・アイディック・ジャパン(株) アボネックス®筋注用シリンジ 添付文書 2009年2月
- 4) Panitch H, Miller A, Paty D, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS : results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004 ; 63(10) : 1788-1795.(エビデンスレベルⅣ)
- 5) Boskovic R, Wide R, Wolpin J, et al. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy-A longitudinal cohort. *Neurology*. 2005 ; 65(6) : 807-811.(エビデンスレベルⅣ)

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

(Pregnancy or Gestation or Pregnancy Complications or Fertility or Postpartum or Puerperium or Breast Feeding or Breastfeeding or Lactation) AND (“Interferon-beta” [MeSH] or “Interferon-beta” [tiab]) AND 1983/01 : 2008/09[mhda]Limits : Humans, English, Japanese = 49 件

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

(妊娠 or 出産 or 妊娠合併症 or 授乳 or 産褥 or 母乳)AND(Interferons or Interferon Beta or インターフェロン $\beta$  or IFN-beta or betaferon or インターフェロンベータ or IFN $\beta$  or “Interferon Beta-1b”/TH or “Interferon Beta 1a”/TH)AND(IDAT=1983/1/1:2008/09/30)AND(LA=日本語, 英語 CK=ヒト)AND (PT=会議録除く)=8 件

重要な文献をハンドサーチで追加した.



## CQ 11-5

出産後、いつからインターフェロン $\beta$ を再開するとよいか

## 回答

出産後すみやかにインターフェロン $\beta$ (interferon- $\beta$ ; IFN $\beta$ )を再開する。初乳を与えた後に IFN $\beta$ を再開するのが望ましい。IFN $\beta$ を投与する場合には授乳を中止し、人工乳に切り替える。

## 解説・エビデンス

IFN $\beta$ を高用量投与した動物実験では母乳への移行が認められている<sup>1,2)</sup>。ヒトでは、IFN $\beta$ などの蛋白質は乳児の胃酸で分解されると考えられているが、動物実験で母乳への移行が認められるため、IFN $\beta$ は授乳中、中止する。また IFN $\beta$ 再開時には、授乳を中止し人工乳に切り替える<sup>3)</sup>。通常、出産後3~6か月後に再発リスクが高くなるため、再発のリスクが高い患者や IFN $\beta$ を妊娠前に使用していた場合には、分娩後速やかに IFN $\beta$ を再開することが望ましい。

## 文献

- 1) バイエル薬品(株)ベタフェロン $\beta$ 皮下注 添付文書 2008年8月
- 2) バイオジェン・アイディック・ジャパン(株) アボネックス<sup>®</sup>筋注用シリンジ 添付文書 2009年2月
- 3) Ferrero S, Esposito F, Pretta S, et al. Fetal risks related to the treatment of multiple sclerosis during pregnancy and breastfeeding. *Expert Rev Neurother.* 2006 ; 6(12) : 1823-1831.

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01~2008/9/30

(Pregnancy or Gestation or Pregnancy Complications or Fertility or Postpartum or Puerperium or Breast Feeding or Breastfeeding or Lactation) AND (“Interferon-beta” [MeSH] or “Interferon-beta” [tiab]) AND 1983/01 : 2008/09[mhda]Limits : Humans, English, Japanese = 49 件

医中誌検索：1983/01/01~2008/9/30

(妊娠 or 出産 or 妊娠合併症 or 授乳 or 産褥 or 母乳) AND (Interferons or Interferon Beta or インターフェロン $\beta$  or IFN-beta or betaferon or インターフェロンベータ or IFN $\beta$  or “Interferon Beta-1b”/TH or “Interferon Beta 1a”/TH) AND (IDAT = 1983/1/1 : 2008/09/30) AND (LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) AND (PT = 会議録除く) = 8 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。

## CQ 11-6

## 妊娠・授乳中に再発した場合、治療はどうしたらよいか

## 回答

重症の再発例では妊娠第1三半期以降ならばプレドニゾロン(prednisolone; PSL)による副腎皮質ステロイド(corticosteroid; CS)の治療が可能である。そのほか血漿浄化療法(plasmapheresis; PP)〔血漿交換療法(plasma exchange; PE), 免疫吸着療法(immunoadsorption plasmapheresis; IAPP)〕が可能である。免疫グロブリン大量静注療法(intravenous immunoglobulin; IVIg) (注意: わが国では2009年11月現在保険適用が認められていない)は妊娠・授乳中に投与可能であるが、急性期治療効果は明らかではない。いずれも妊婦のエビデンスと安全性は確立されていないため、リスクと利益を考え、十分にインフォームド・コンセントを得てから施行すべきである。

## 解説・エビデンス

## 1. CS

米国食品医薬品局(FDA)薬剤胎児危険度分類基準(CQ 11-3の表1: 130頁)<sup>1,2)</sup>によれば、PSL, メチルプレドニゾロン(methylprednisolone; MP)はカテゴリーCに分類されており、短期間でのCSの治療は一般的に妊娠期には安全とされているが、妊娠期MSでの静脈内ステロイドパルス療法の安全性に関する研究報告はない。CSには胎盤通過性があることはよく知られており、母体にPSLを投与した場合の胎児の血中濃度は母体の血中濃度の10%と低いが、デキサメタゾンでは不活化されないため母体と胎児の血中濃度はほぼ同じであった<sup>3)</sup>。MS以外の疾患でCSを投与された妊婦で、胎児の副腎機能低下、低血糖、口蓋裂、早産、死産の報告があるが、PSLの1日投与量が15mg以下であればこれらの問題は発生しないといわれている。しかし、これはごく限られたデータである<sup>4)</sup>。妊娠第1三半期には1~2mg/kg/日の高用量のPSLは投与すべきではない<sup>5)</sup>。CSの長期投与は妊娠時糖尿病、高血圧、浮腫、Na貯蔵や骨粗鬆症の頻度が高くなる。非妊娠時に行われるPSLの治療用量で治療した妊娠患者において、先天性大奇形の発生はなかったが、口蓋裂の頻度が3~4倍高くなったとの報告があり、これは動物実験の結果と一致した(エビデンスレベルIV)<sup>6)</sup>。PSLは胎児の発育に関して及ぼす影響はわずかであるが、口蓋裂・顔面裂との関連性を示唆した疫学調査報告もある。したがって、非妊娠期で行われているCSの長期的投与は、妊娠中は回避しなければならない。以上から、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、重度の再発時にはCSの投与量は最小限とし、もし妊娠・分娩に際しCS投与中であれば、妊婦にこれらの危険性に関して十分な説明を行い、注意しなければならない<sup>7)</sup>。

授乳に関して、PSLの授乳への移行率は低く、PSL換算で30mg/日までは比較的安全であり母乳を止める必要はないといわれている<sup>8)</sup>。

## 2. PP

PP[PE, 二重膜ろ過療法(double filtration plasmapheresis; DFPP), IAPP]が行われる施設もある。

これまで産褥期に発症した重症筋無力症(エビデンスレベルV)<sup>9)</sup>や、視神経脊髄炎(neuromyelitis optica; NMO)患者で、IAPPを施行し、合併症もなく健児を出産するなど、その有用性が報告されていることから(エビデンスレベルV)<sup>10)</sup>、IAPPは妊娠時に比較的 safely 施行できる治療法の1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(注意:わが国では2009年11月現在保険適用は認められていない)

IVIgはFDA薬剤胎児危険度分類基準ではカテゴリーCに分類されている(CQ11-3の表1:130頁)<sup>11)</sup>。IVIgは母体への副作用も低く、これまで胎児の免疫機能や発達への重篤な副作用の報告はみられない。Achironらは108人の再発寛解型の妊娠MS患者でIVIgを施行し、IVIgを投与しない群(未投与群)、出産後1週間以内に0.4g/kg/日を5日間投与し、6週、12週に0.4g/kg/日を1日投与する群(出産後投与群)、妊娠6~8週に0.4g/kg/日を5日間投与し以後出産後12週まで6週ごとに0.4g/kg/日を1日投与する群(妊娠時投与群)で再発率を比較検討した(エビデンスレベルⅢ)<sup>12)</sup>。その結果、妊娠時投与群と未投与群では、有意に妊娠時(第1三半期:0.43 vs. 0.72, 第2三半期:0.15 vs. 0.61, 第3三半期:0.0 vs. 0.41)と出産後(0.28 vs. 1.33)の再発率が低下し(p<0.05)、出産後に投与した群と未治療群では、出産後投与群において有意に出産後の再発率が低下した(0.58 vs. 1.33, p=0.012)。また、妊婦および胎児に重篤な副作用は認められなかった。Haasらは分娩時期にIVIgを計60g(3日間)投与し、出産後10g×1日/月を6か月間投与継続したところ、PRIMS studyと比較し、分娩後の再発率が66%低下したと報告している(エビデンスレベルⅣ)<sup>13)</sup>。しかも、IVIg治療中は授乳も可能で、胎児への免疫機能への悪影響も認められなかった(エビデンスレベルⅣ)<sup>14)</sup>ことから、欧米において、本剤は再発予防目的のために妊娠MS患者に比較的 safely に投与できるものと考えられている。しかし、血液製剤である以上、ヒトパルボウイルスB19感染の可能性を否定できないため、感染した場合には流産、胎児水腫、胎児死亡などの障害をきたす可能性がある<sup>15)</sup>。免疫グロブリンの添付文書<sup>15)</sup>には「治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ投与すること」と記載されており、妊娠中の使用については安全性が確立していないため、リスクについて十分に患者に説明しなくてはならない。

IVIgは、これまでの報告では、新生児の発育発達や免疫機能に対して悪影響はないので、授乳を中止する必要はない、したがって授乳中もIVIgの治療は可能である<sup>16,17)</sup>。

## 文献

- 1) Damek DM, Shuster EA. Pregnancy and multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc.* 1997; 72(10): 977-989.
- 2) Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medication on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med.* 2000; 160(5): 610-619.
- 3) Buyon AL, Swersky SH, Fox HE, et al. Intrauterine therapy for presumptive fetal myocarditis with acquired heart block due to systemic lupus erythematosus. Experience in a mother with a predominance of SS-B(La) antibodies *Arthritis Rheum.* 1987; 30(1): 44-49.

- 4) 小川法良, 菅井 進. 膠原病の治療薬剤 副腎皮質ステロイド剤. 臨と研. 1999 ; 76(9) : 16-20.
- 5) Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses : report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. Eur J Neurol. 2005 ; 12(12) : 939-946.
- 6) Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszek A, et al. Birth effects after maternal exposure to corticosteroids ; prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. Teratology. 2000 ; 62(6) : 385-392.(エビデンスレベルⅣ)
- 7) 田中憲一, 佐藤 博編. スキルアップのための妊婦への服薬指導. 南山堂. 2003.
- 8) Kitridou RC, Goodwin TM. The Fetus in Systemic Lupus Erythematosus. In : Wallace DJ, Hahn BH (eds). Dubois' Lupus Erythematosus, 7th ed. Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins ; 2006. p. 1039-1057.
- 9) 杉江和馬, 村田顕也, 市川昌平, 他. 妊娠を契機に発症した重症筋無力症の1症例. 神経内科. 2001 ; 54(4) : 363-366. (エビデンスレベルⅤ)
- 10) 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. 東京女医大誌. 2008 ; 78(Suppl 1) : 94-98. (エビデンスレベルⅤ)
- 11) Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drug and reproduction. Arthritis Res Ther. 2006 ; 8(3) : 209.
- 12) Achiron A, 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.(エビデンスレベルⅢ)
- 13) Haas J. High dose IVIG in the post partum period for prevention of exacerbations in MS. Mult Scler. 2000 ; 6(Suppl 2) : S18-20.(エビデンスレベルⅣ)
- 14) Orvieto R, Achiron R, Rotstein Z, et al. Pregnancy and multiple sclerosis : a 2-year experience. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1999 ; 82(2) : 191-194.(エビデンスレベルⅣ)
- 15) 帝人ファーマ(株) 静注用人免疫グロブリン 献血ベニロン<sup>®</sup>-I 添付文書 2007年11月
- 16) Ferrero S, Esposito F, Pretta S, et al. Fetal risks related to the treatment of multiple sclerosis during pregnancy and breastfeeding. Expert Rev Neurother. 2006 ; 6(12) : 1823-1831.
- 17) Houtchens MK. Pregnancy and multiple sclerosis. Seminars in Neurol. 2007 ; 27(5) : 434-441.

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

“Multiple Sclerosis” [MeSH] AND (recurrence or relaps\*) AND (Pregnancy or Gestation or Pregnancy Complications or Fertility or Postpartum or Puerperium or Breast Feeding or Breastfeeding or Lactation) AND (therapy or therapeutic) AND 1983/01 : 2008/09[mhda]Limits : Humans, English, Japanese = 47 件

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

多発性硬化症 AND (妊娠 or 出産 or 妊娠合併症 or 授乳 or 産褥 or 母乳) AND (IDAT = 1983/1/1 : 2008/09/30) AND (LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) AND (PT = 会議録除く) = 34 件

## CQ 11-7

## 免疫抑制薬は妊娠・出産にどのような影響があるか

## 回答

免疫抑制薬は妊婦，または妊娠している可能性のある女性には原則禁忌である。

## 解説・エビデンス

## 1. アザチオプリン

アザチオプリン (azathioprine ; AZT) を妊婦に投与した場合，リンパ球に染色体異常を有する児が出生したとの報告がある。また本剤を副腎皮質ステロイド (corticosteroid ; CS) と併用した場合において，早産および低出生体重児の出産が報告されている。動物実験では催奇形性作用が報告されている<sup>1)</sup>。AZT は米国食品医薬品局 (FDA) 薬剤胎児危険度分類基準でカテゴリー D に分類されている。AZT は多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS) 以外の全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus ; SLE)，Crohn 病などの慢性自己免疫疾患や，臓器移植後の妊娠患者で投与されているが，染色体異常，リンパ球減少，重篤な免疫不全 (エビデンスレベル V)<sup>2)</sup>，汎血球減少 (エビデンスレベル V)<sup>3)</sup> や，腎移植後の母体への投与で，先天奇形を合併するリスクが 6.4~9% と増加していたという報告 (エビデンスレベル IV)<sup>4,5)</sup> や，AZT 非投与群と比較して AZT 投与群では胎児発達遅延がやや多かったという報告がある (エビデンスレベル IV)<sup>6)</sup>。しかし，近年ヒトでは妊娠中に使用可能であるとする報告もある<sup>7)</sup>。その理由は，胎児肝臓では AZT を 6-メルカプトプリン (6-MP) に変換する酵素が欠乏しているため，AZT が胎盤を通過しても薬理作用を発現するための活性化 6-MP に変換されないため，胎児はこの薬剤毒性から免れているからである<sup>8)</sup>。AZT と先天性奇形についての関連性はないと報告しているものもある<sup>9-11)</sup>。しかしながら，もし AZT 使用中に妊娠した場合，患者に対し，胎児への危険性 (染色体異常，リンパ球減少，重篤な免疫不全，汎血球減少，先天奇形，胎児発達遅延) のリスクが高くなることについて十分説明すべきである。

## 2. メトトレキサート

メトトレキサート (methotrexate ; MTX) は FDA 薬剤胎児危険度分類基準ではカテゴリー X に分類される (CQ 11-3 の表 1 : 130 頁)。MTX による胎児の中枢神経系欠損が多数報告されており，妊婦には絶対禁忌である (エビデンスレベル V)<sup>12)</sup>。

## 3. ミトキサントロン

ミトキサントロン (mitoxantrone ; MITX) は，FDA 薬剤胎児危険度分類基準ではカテゴリー D に分類される (CQ 11-3 の表 1 : 130 頁)。わが国では抗癌薬として用いられているが，欧米では IFN $\beta$ ，酢酸グラチラマーとともに，再発寛解型，二次性進行性 MS の治療薬として認可されている<sup>13)</sup>。De Santis らは，妊娠第 29 週まで偶然，MITX が投与されていた MS 妊婦について報告しており，39 週で帝王切開となり，先天性奇形はなかったが

1,950 gの未熟児であった(エビデンスレベルV)<sup>14)</sup>。この症例では先天性奇形は発生しなかったが、MITXは先天性奇形や発育不全を発現する可能性が高いので投与前には必ず妊娠検査を行うことが推奨されており<sup>15)</sup>、妊娠の可能性のある場合には投与を中止しなければならない。

#### 4. シクロスポリン

シクロスポリン(cyclosporin; CYA)は妊婦、妊娠している可能性のある女性、または授乳婦には投与禁忌である。動物実験(ラット)で催奇形性作用、また、難産および周産期死亡が報告されている<sup>16)</sup>。CYAはFDA薬剤胎児危険度分類ではカテゴリーCに分類されている(CQ 11-3の表1:130頁)。CYAは高濃度で胎盤を通過するが、これまで胎児への著しい不利な影響との関連性についての報告はない。移植患者では、先天性奇形が報告されているが(エビデンスレベルI)<sup>17)</sup>、MSにおいて妊娠後期三半期ならば使用してもさしつかえないかもしれない、という報告もある<sup>18)</sup>。しかし、ほかの免疫抑制薬と同様に、CYAを妊娠中に投与する場合、もしくは使用中に妊娠したならば、患者に対し、胎児への危険性について十分説明すべきである。

## 文献

- 1) グラクソ・スミスクライン(株)アザチオプリン錠 イムラン<sup>®</sup>錠 添付文書 2007年12月
- 2) Coté CJ, Meuwissen HJ, Pickering RJ. Effects on the neonate of prednisone and azathioprine administered to the mother during pregnancy. *J Pediatr.* 1974; 85(3): 324-328.(エビデンスレベルV)
- 3) Davidson JM, Dallagrammatikas H, Parkin JM. Maternal azathioprine therapy and depressed haemopoiesis in the babies of renal allograft patients. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985; 92(3): 233-239.(エビデンスレベルV)
- 4) Penn I, Makowski EL, Harris P. Parenthood following renal transplantation. *Kidney Int.* 1980; 18(2): 221-233.(エビデンスレベルIV)
- 5) Successful pregnancies in women treated by dialysis and kidney transplantation. Report from the Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980; 87(10): 839-845.(エビデンスレベルIV)
- 6) Bongiovanni AM, McPadden AJ. Steroids during pregnancy and possible fetal consequences. *Fertil Steril.* 1960; 11: 181-186.(エビデンスレベルIV)
- 7) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*, 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
- 8) Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medication on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med.* 2000; 160(5): 610-619.
- 9) Penn I, Makowski E, Droegemueller W, et al. Parenthood in renal homograft recipients. *JAMA.* 1971; 216(11): 1755-1761.
- 10) Abu-Shakra M, Shoenfeld Y. Azathioprine therapy for patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2001; 10(3): 152-153.
- 11) Ferrero S, Ragni N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2004; 270(2): 79-85.
- 12) Nguyen C, Duhl AJ, Excallon CS, et al. Multiple anomalies in a fetus exposed to a low dose methotrexate in the first trimester. *Obstet Gynecol.* 2002; 99(4): 599-602.(エビデンスレベルV)
- 13) ワイス(株)ミトキサントロン塩酸塩注射液 ノバントロン<sup>®</sup>注 添付文書 2006年12月
- 14) De Santis M, Straface G, Cavaliere AF, et al. The first case of mitoxantrone exposure in early pregnancy. *Neuro Toxicology* 2007; 28(3): 696-697.(エビデンスレベルV)



- 15) Anon. Novantrone product information ; 2006. Available at : <http://www.seronusa.com/img/products/novantrone>
- 16) ノバルティスファーマ(株)ネオオーラル®シクロスポリン製剤 添付文書 2008年12月
- 17) Bar OzB, Hackman R, Einarson T, et al. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy : a meta analysis. Transplantation. 2001 ; 71(8) : 1051-1055.(エビデンスレベル I)
- 18) Houtchens MK. Pregnancy and multiple sclerosis. Seminars in Neurol. 2007 ; 27(5) : 434-441.

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

(“Pregnancy/drug effects” [MeSH]or (“Pregnancy Complications/drug therapy” [MeSH]or “Pregnancy Complications/therapy” [MeSH])or “Fertility/drug effects” [MeSH]or “Postpartum Period/drug effects” [MeSH] or (“Breast Feeding/adverse effects” [Mesh] OR “Breast Feeding/drug effects” [Mesh]) or “Lactation/drug effects” [MeSH])AND(“Immunosuppressive Agents/adverse effects” [MeSH]or “Immunosuppressive Agents/therapeutic use” [MeSH]) AND 1983/01 : 2008/09 [mhda] Limits : Humans, English, Japanese = 228 件

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

(妊娠/TH or 出産/TH or 妊娠合併症/TH or 授乳/TH or 産褥/TH or 母乳/TH)and(免疫抑制剤/TH AND SH = 毒性・副作用, 治療的利用)and(IDAT = 1983/1/1 : 2008/09/30)and(LA = 日本語, 英語 and CK = ヒト)and(PT = 会議録除く) = 360 件

## CQ 11-8

## 妊娠・授乳時はどのような免疫抑制薬を使用すればよいか

## 回答

妊娠・授乳時に免疫抑制薬は原則禁忌である。授乳婦に投与する場合には授乳を中止すること。

## 解説・エビデンス

## 1. アザチオプリン

新生児に免疫抑制，発達遅延，発癌性のリスクがあるため授乳時には禁忌である<sup>1)</sup>。

## 2. メトトレキサート

母乳中への移行が報告されているので，授乳中の婦人には投与しないこと<sup>2)</sup>。

## 3. ミトキサントロン

動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること<sup>3)</sup>。

## 4. シクロスポリン

母乳へ移行するとの報告があるため，本剤投与中は授乳を中止する<sup>4)</sup>。

## 文献

- 1) グラクソ・スミスクライン(株)アザチオプリン錠 イムラン®錠 添付文書 2007年12月
- 2) ワイス(株)メトトレキサート錠 メソトレキセート®錠 添付文書 2006年12月
- 3) ワイス(株)ミトキサントロン塩酸塩注射液 ノバントロン®注 添付文書 2006年12月
- 4) ノバルティスファーマ(株)ネオーラル®シクロスポリン製剤 添付文書 2008年12月

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

(“Pregnancy/drug effects” [MeSH] or (“Pregnancy Complications/drug therapy” [MeSH] or “Pregnancy Complications/therapy” [MeSH]) or “Fertility/drug effects” [MeSH] or “Postpartum Period/drug effects” [MeSH] or (“Breast Feeding/adverse effects” [Mesh] OR “Breast Feeding/drug effects” [Mesh]) or “Lactation/drug effects” [MeSH]) AND (“Immunosuppressive Agents/adverse effects” [MeSH] or “Immunosuppressive Agents/therapeutic use” [MeSH]) AND 1983/01 : 2008/09 [mhda] Limits : Humans, English, Japanese = 228 件

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

(妊娠/TH or 出産/TH or 妊娠合併症/TH or 授乳/TH or 産褥/TH or 母乳/TH) and (免疫抑制剤/TH AND SH = 毒性・副作用, 治療の利用) and (IDAT = 1983/1/1 : 2008/09/30) and (LA = 日本語, 英語 and CK = ヒト) and (PT = 会議録除く) = 360 件