

多発性硬化症の妊娠・出産—自験例を含めた最近の知見—

東京女子医科大学医学部神経内科学

シミズ ユウコ
清水 優子

(受理 平成25年10月24日)

Multiple Sclerosis and Pregnancy: Experience in Our Department and a Review of the Literature

Yuko SHIMIZU

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

Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating inflammatory disease of the central nervous system. Generally, development of MS is during the childbearing age. Therefore, pregnancy and delivery are major issues in patients with MS. The Pregnancy In Multiple Sclerosis (PRIMS) Study reported that the annual relapse rate decreases during pregnancy and increases during the first 3 months after delivery. Interferon- β (IFN β) therapy is usually discontinued prior to pregnancy. IFN β exposure is related to lower birth weight, shorter mean birth length, and preterm birth, but not to cesarean delivery, congenital anomalies, spontaneous abortion, or developmental abnormalities. Recently, for therapy for MS, IFN β , as well as other new agents, are used before pregnancy, but the effect of exposure of these medicines on the fetus is unknown. In this article, we describe the latest knowledge and our experience with 15 pregnant MS patients. We also discuss current recommendations regarding the safety of IFN β . Fingolimod, an oral agent approved for the treatment of relapsing forms of MS, is teratogenic in rats. There is limited information on the safety of fingolimod in pregnancy. Further studies are required to determine the potential risks associated with preconception and *in utero* disease-modifying-drug exposure in patients with MS.

Key Words: multiple sclerosis, relapsing, pregnancy, IFN β , fingolimod

はじめに

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) は、免疫性神経疾患の代表的な中枢神経疾患であり、発症年齢は20～40代で、妊娠・出産が可能な年齢に一致する。MSにおいて、炎症を促進するサイトカインを産生する1型ヘルパーT細胞 (Th1細胞) や interleukin (IL)-17産生性のT細胞 (Th17細胞) が亢進し、抗炎症作用のサイトカインを産生する2型ヘルパーT細胞 (Th2細胞) が低下していることが疾患増悪に関連していると考えられている^{1)~3)}。一般的に妊娠期の母体では、サイトカインやエストロゲンなどのホルモンにより、胎児に対して免疫寛容が働き、Th2へのシフトや調節性T細胞 (regulatory T cells : Treg) が増加することにより胎児を受容するシステムが確立する。したがってMSの妊娠期は再

発率が顕著に低下し、妊娠期には病勢は安定するが、出産後3ヵ月は再発率が最も高くなることが特徴である。MS患者では、妊娠前にinterferon- β (IFN β) の治療を受けている場合も多く、胎児への治療薬の曝露の影響が懸念される。本稿ではMSの妊娠・出産例について自験例を含めた最近の知見を概説する。

1. 免疫学的観点からみたMS患者の出産・妊娠における再発リスク

妊娠期の母体では、IL-4, IL-10などのサイトカインやTreg, エストロゲンなどの女性ホルモンが作用し、胎児を拒絶しないよう免疫寛容が働く。胎盤から分泌する特定のサイトカインやエストロゲンなどのホルモンも含め、母体内ではサイトカインバランスがTh1からTh2にシフトし、Th17は低下、

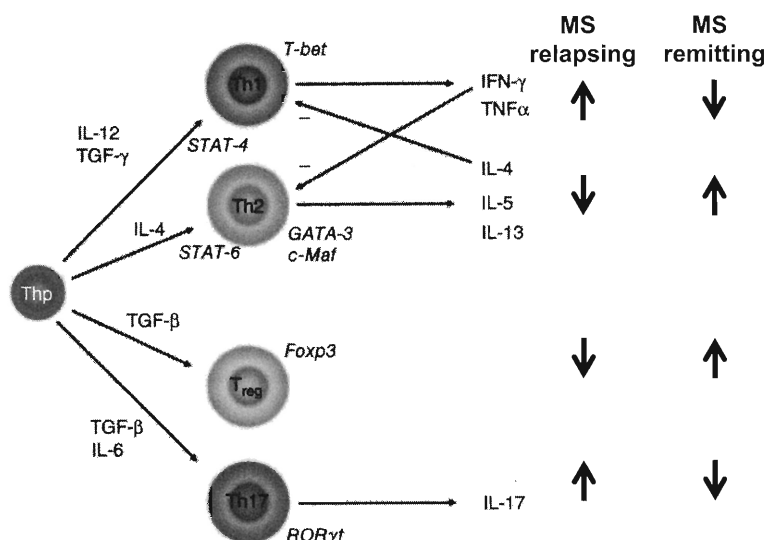


Fig. 1 MS and immune system of Th1, Th2, Th17 and Treg

MS: multiple sclerosis, Th1; type 1 helper T cells, Th2; type 2 helper T cells, Th17; type 17 helper T cells, Treg; regulatory T cells.

Modified and cited of reference 2 (Saito S et al. Am J Reprod Immunol 63: 601-610, 2010).

Tregは亢進（または不変）する⁴⁾。したがってMSでは、妊娠中は母体の疾患活動性が抑制されることにより安定する^{1)~3)}(Fig. 1)。

再発寛解型MS(relapsing-remitting MS: RRMS)の妊娠・出産にともなう再発リスクを検討した大規模コホート研究(The pregnancy in Multiple Sclerosis Study: The PRIMs study)⁵⁾⁶⁾によれば、非妊娠期をコントロールとして年間再発率を比較した場合、妊娠前の平均年間再発率は0.7、妊娠第1三半期0.5、妊娠第2三半期0.6、妊娠第3三半期には0.2と著明に低下するが、出産後3ヵ月は再発率が1.2と有意に増加することを報告した。その後再発率は徐々に低下し、出産後1年の年間再発率は妊娠前と同等となる。また、最近の知見では再発リスクは出産後3~6ヵ月と報告されている⁷⁾。妊娠前にMSの疾患活動性が高い患者は出産後3ヵ月の再発リスクが高くなることが知られている⁵⁾⁶⁾。したがって、このような患者は妊娠前に治療を開始し病状の安定化を図ることが産褥期の再発予防につながる。

Table 1に当科でのRRMS妊婦15例をまとめた。MSの平均発症年齢は 23.0 ± 6.34 歳、妊娠平均年齢は 30.9 ± 4.27 歳、妊娠前にIFNβ治療を施行していたのは15例中8例、妊娠・出産に伴う再発は3例で、そのうち2例が出産後3ヵ月、1例は出産後6ヵ月であった。

症例1: 21歳時右下肢の感覚低下を自覚したが自然軽快。22歳、左下肢麻痺、歩行困難をきたし

RRMSと診断。以後、年1回の頻度で再発していた。MRIでは、頭部、頸髄、胸髄に多発する脱髄巣を認めた(Fig. 2)。再発が頻回でありIFNβの適応であったが、挙児希望のため投与は見合わせていた。29歳、妊娠し、満期正常分娩で健児を出産した。育児や家事で非常に多忙であり、寝不足が続いていた。出産2ヵ月半後に左視神経炎発症し、ステロイドパルス療法で軽快。30歳でIFNβ1b開始。以後、再発なく安定している。出産後3ヵ月以内で再発した典型例である。

症例2: 19歳、視神経炎で発症。中脳被蓋部にも病変を認めた。24歳、左視神経炎で再発、25歳、左視神経炎とTh1以下の感覚障害で他院入院しステロイドパルス療法で軽快。27歳、左視神経炎再発し半年後に妊娠判明。29歳、第一子を出産したが出産後6ヵ月で胸髄に再発両下肢に軽度の麻痺出現、ステロイドパルス療法で軽快。以後再発なく安定している。

上記2例の産後の再発の原因は、①妊娠前に再発しており、病勢が安定していなかったこと、②再発を繰り返しており本来ならばIFNβ治療の適応であったが、挙児を希望していたため治療を開始できなかったこと、③育児疲労によるストレス、が挙げられる。免疫学的には出産後3ヵ月にはエストロゲンやサイトカインが妊娠前の状態にもどり、妊娠中のTh2シフトからTh1シフトへもどるのも出産後早期に再発する原因のひとつである。産褥期は、再

Table 1 Characteristics of patients with pregnant MS in our department

Patient	Type of MS	Age at onset disease (year old)	Terated with IFN β before pregnancy	Age at pregnancy (year old)	Duration of IFN β exposure to newborn infant (weeks)	Relapsing during the year before pregnancy	Relapsing associated with pregnancy	Delivery	Outcome of newborn infant	EDSS before pregnancy	EDSS after delivery
1	RR	21	-	29	-	+	PP1	natural delivery	normal	2	2
2	RR	19	-	27	-	+	PP2	natural delivery	normal	1	1
3	RR	25	-	31	-	-	-	natural delivery	normal	1	1
4	RR	32	-	35	-	-	-	natural delivery	normal	1	1
5	RR	20	-	25	-	-	-	natural delivery	normal	0	0
6	RR	32	-	39	-	-	-	natural delivery	normal	3	3
7	RR	23	-	25	-	-	-	natural delivery	normal	0	0
8	RR	9	+	31	-	-	PP1	natural delivery	normal	5.5	5.5
9	RR	22	+	34	12	-	-	natural delivery	normal	2.5	2.5
10	RR	15	+	27	4	-	-	natural delivery	normal	1	1
11	RR	23	+	31	11	-	-	cesarean section	normal	1	1
12	RR	22	+	30	4	-	-	natural delivery	lower birth weight	0	0
13	RR	24	+	29	-	-	-	natural delivery	lower birth weight	0	0
14	RR	25	+	33	-	-	-	natural delivery	normal	2	2
15	RR	33	+	38	-	-	-	natural delivery	normal	1	1
mean \pm SD		23.0 \pm 6.34		30.9 \pm 4.27	7.75 \pm 4.35					1.40 \pm 1.47	1.40 \pm 1.47

DP1; during pregnancy first trimester, DP2; during pregnancy second trimester, EDSS; Expanded Disability Status Scale of Kurtzke, IFN β ; interferon- β , MS; multiple sclerosis, PP1; the first 3 months postpartum, PP2; the second 3 months postpartum, RR; relapsing remitting.

発のリスクが高くなること、MSの症状の特徴である易疲労性と、育児、睡眠不足などによるストレスで症状が悪化し、一時的に育児ができなくなる可能性があるため、出産後の育児については、患者および家族と具体的に話し合いサポート・プランを立てておく必要がある。

2. IFN β の胎児への影響

妊婦または妊娠している可能性のある患者にはIFN β 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⁹⁾。しかし偶発的に妊娠中にIFN β を使用していた症例に遭遇することはまれではない。IFN β を妊娠初期3ヵ月間以上投与していた妊婦のコホート研究の結果では⁹⁾、IFN β 曝露群と健常対照群と比較し、平均新生児体重は有意に低体重で、流産・死産の発生率は有意に高値であった。以上から、IFN β を妊娠初期3ヵ月以上曝露してい

た場合、低出生体重児、流産・死産のリスクが高くなる可能性が示唆された。また、平均妊娠9週までIFN β に曝露していた患者群と、妊娠前に1ヵ月以上IFN β を中止した患者群および健常妊婦で比較した研究では¹⁰⁾、IFN β 曝露群の出生体重は、IFN β 中止群や健常妊婦より低体重であったが、児の発達は正常であった。妊娠に備えて少なくともIFN β を1ヵ月以上中止すれば児の発達に影響を及ぼさないであろうと考えられる。

当科で経験した症例のうち、偶発的に妊娠初期にIFN β を使用していた症例は4例経験しており(症例9~12)、妊婦へのIFN β の妊娠平均曝露期間7.75 \pm 4.35週)で、いずれも妊娠判明後、速やかにIFN β を中止した。4例のうち、3例は正常分娩、1例で帝王切開、3例は平均出生体重児、1例は低出生体重児であったが、全例で発達・発育は正常であっ

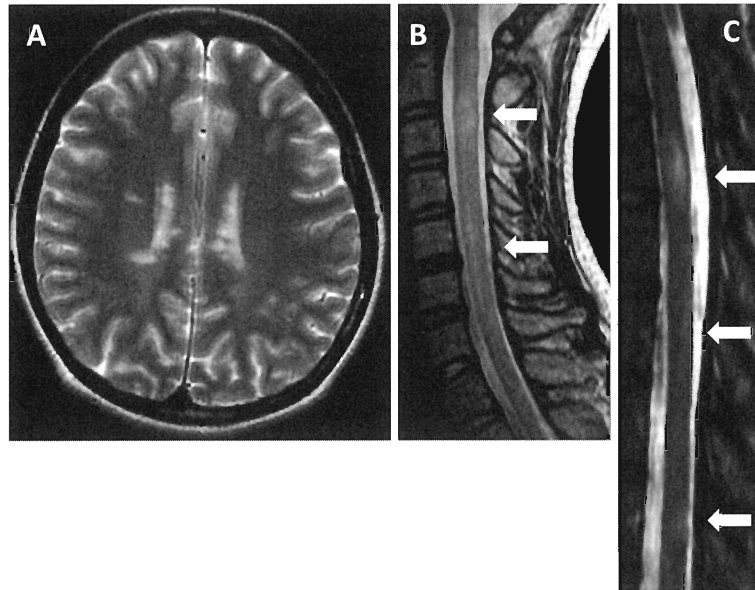


Fig. 2 MRI (brain and spinal cords) of patient 2 at relapsing phase

- A: T2-weighted axial image of the brain. The many plaques were showed in white matter and periventricular lesions.
 B: T2-weighted sagittal image of the cervical spinal cord.
 C: T2-weighted sagittal image of the thoracic spinal cord.
 The demyelinating lesions in the spinal cords were high intensity area (arrow).

た (Table 1). 下記に, 妊娠 12 週まで偶発的に IFN β を使用していた症例を提示する.

症例 3: 22 歳, 感冒後にめまいが発症したが自然軽快. 29 歳, 右下肢麻痺をきたし, 頭部 MRI で異常陰影を指摘された. 30 歳, 頸髄病巣で再発し, MS と診断されステロイドパルスで軽快, IFN β 1a 治療を開始した. 以後再発なく経過良好. 33 歳, IFN β 1a 治療中に妊娠に気づき, ただちに IFN β 1a を中止, この時点で妊娠 12 週であった. 34 歳, 満期正常分娩で健児を出産. 授乳のため IFN β 1a は投与せず. 35 歳, 出産 9 ヶ月後に両上肢のしびれと巧緻運動障害が出現, 頸髄の再発でありステロイドパルスで軽快. 授乳終了後に IFN β 1a 再開し, 現在再発なく安定している.

IFN β の胎児への影響について受胎 4 週以上前に IFN β 治療を中止もしくは IFN β 治療をしていない妊娠 (非曝露群) と, 受胎 4 週前を超えて IFN β が投与された妊娠 88 例 (曝露群: 平均の曝露期間 4.6 ± 5.8 週 (範囲: $-4 \sim 41$ 週)) において出産状況を比較した研究報告がある¹¹⁾. フォローアップ期間中 (平均 2.1 年), 重篤な致死性合併症, 催奇形性, 出産の異常は観察されなかった. しかし, IFN β 曝露群では低出生体重児と低身長リスクが有意に高かった. IFN β の受胎 4 週までの曝露は比較的安全であったことが

ら疾患活動性の高い MS 患者では, 注意深く妊娠をモニタリングし, 妊娠が判明次第, ただちに IFN β を中止することも選択肢の一つになるであろうと述べている¹¹⁾. このことは妊娠を計画する MS の女性患者において治療を受け入れるひとつの手助けとなるだろう.

また海外のコホート研究で, 妊娠中 IFN β に曝露していた場合, 非曝露群の妊婦と比較して早産, 低出生体重児, 低身長リスクは有意に高かったが, 先天性奇形の発生リスクに差はなかったという報告があり (Table 2)¹²⁾. 妊娠中偶発的に IFN β に曝露していた場合には, ただちに IFN β を中止し, 妊娠初期の IFN β の胎児への曝露は低出生体重児, 低身長, 早産リスクは高くなるが, 先天性奇形や発達障害のリスクは健常妊婦と相違ないことを患者に十分に説明し, 妊娠の経過については産婦人科, MS の経過については神経内科専門医の指示を仰ぐことが大事である.

3. MS と授乳による産褥期の再発予防について

授乳に関して MS の再発予防効果があることが報告され, 産後 2 ヶ月間授乳した患者では, 授乳しない患者と比較して, 有意に再発が減少しており, 授乳が産後の再発予防に関連している可能性が示唆された¹³⁾. 授乳による MS の再発抑制の機序は, 授乳に

Table 2 Prospective cohort studies between IFN β exposed unexpected mothers with MS

Outcome	Duration of exposure of IFN β (4-9 weeks) n = 761		
	Increased risk	Evidence Quality	OR (95% CI) or p value
Spontaneous abortion	no	Good	1.08 (0.40-2.89)
Cesarean delivery	no	Good	0.84 (0.49-1.44)
Low birth weight (>2,500 g)	no	Good	1.14 (0.41-3.15)
Lower birth weight, mean	yes	Good	p<0.0001
Preterm birth (>37 weeks)	yes	Good	2.11 (1.18-3.78)
Shorter birth length, mean	yes	Good	p<0.0001
Congenital anomaly	yes	Fair	0.9 (0.17-2.88)

CI; confidence interval, IFN β ; interferon- β , OR; odds ratio, MS; multiple sclerosis.

Modified and cited of reference 12 (Lu E et al. Neurology 79: 1130-1135, 2012).

より母体の IFN- γ 産生 CD4 細胞が正常レベルになり pro-inflammatory response が低下するためと推察している。授乳を 2 ヶ月以上行っている群は 2 ヶ月未満の群より産後の再発率は低かったが有意差はなく、妊娠前に安定している母親は、妊娠前に再発している母親に比べて母乳を与える傾向があり、妊娠前に年 2 回以上再発していた母親は出産後早期に IFN β を再開していたとの報告がある¹⁴⁾。基本的に IFN β は授乳中は禁忌である⁸⁾。その後、母乳を与えている母親は人工乳を与えている母親より MS の産褥期の再発率は低かったが、妊娠前・妊娠中の病勢の安定化が産褥期の再発率低下に関連していたという報告がなされた¹⁵⁾。いずれにせよ、母乳が MS の産褥期の再発率を低下させることは確かなようである。特に妊娠前・妊娠中に疾患活動性が高かった患者は、授乳を優先するか、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て決めなくてはならない。MS と授乳の問題は、MS の病状進行・予後の観点からも非常に重要であり、今後の大規模な研究結果が待たれるところである。

4. MS の母親からうまれた児と、経産婦の MS の進行について

MS の母親からうまれた子供の出生時体重、頭囲は正常で、先天性奇形の確率も健常人と変わりない¹⁶⁾。しかし、前述したように、産褥期早期に再発のリスクが高くなること、MS の症状の特徴である易疲労性と、育児、睡眠不足などによるストレスで症状が悪化し、一時的に育児が困難になることがあるので、出産後のサポート体制を整える必要がある。妊娠・出産が MS の進行や日常生活の障害度に悪い影響を及ぼすことはなく、総合障害度 (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke : EDSS) で杖歩行の 6.0 に至るまでの期間が、出産経験なしは 8 年、出

産経験ありは 20 年という結果になり、出産経験があるほうが長期予後に良い影響をあたえ、妊娠高血圧症候群や流産の増加もみられない¹⁶⁾。

当科で経験した MS 妊婦 15 症例のうち、14 例で満期正常分娩、1 例は帝王切開であった。新生児に先天性奇形はなく、13 例で正常健児、2 例で低出生体重児であったが、全例で発達・発育は正常であった。また全例において EDSS の平均値を妊娠前後で比較したが、 1.40 ± 1.47 と不変であった。これまでの報告と同様に、自験例においても妊娠・出産は MS の予後に悪影響は及ぼさなかった (Table 1)。

5. 経口治療薬 フィンゴリモドの妊婦への影響

フィンゴリモドが作用する S1P₁ 受容体は、胚発生中の血管形成に関与することが知られている¹⁷⁾。2011 年 2 月までの国内外の MS 患者を対象としたフィンゴリモド臨床試験の結果では、フィンゴリモド投与中の妊娠 50 例中 19 例が出産しその内訳は 17 例は正常新生児、1 例は出生児に先天性脛骨湾曲、1 例は無頭蓋症 (胎児の頭蓋骨の欠如) で出産 2 日後に死亡し、6 例は自然流産、14 例は人工流産 (1 例はファロー四徴症と先天性心臓疾患)、11 例は妊娠継続中である¹⁸⁾¹⁹⁾。これまでに報告された奇形は、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 例であり、妊婦への安全性は確立されていない。そのため妊婦または妊娠している可能性のある婦人へ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 ヶ月後までは避妊するように指導する必要がある。なお、最終投与後 2 ヶ月間の避妊が必要な理由は、フィンゴリモドは消失半減期が長く (6~9 日)、投与中止後の本剤の血中からの消失には最長で 2 ヶ月かかる場合があり、その間に本剤による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¹⁸⁾¹⁹⁾。またラットにおいて乳汁に移行することが確認されているため、本剤投与中は授乳を避ける¹⁸⁾¹⁹⁾。MS患者に対するフィンゴリモドの妊婦・胎児への安全性にはさらなる情報の集積が待たれる。

おわりに

MSの発症年齢は妊娠・出産可能な年齢と一致する。MSと妊娠における病勢の変化は、胎児に対する免疫寛容が働きMSの妊娠期は病勢が安定するため、妊娠後期になるに従い再発率は非常に低くなる。しかし、出産後3ヵ月は再発リスクが高くなることが特徴である。出産後の再発を予防するためには妊娠前に再発なく疾患活動性を安定させることが重要である。再発頻度の高い患者はIFN β 治療を開始し、病勢を安定させ、安定した場合には妊娠1ヵ月前にIFN β を中止すれば胎児への影響はないこと、疾患活動性が高い場合には妊娠のモニタリングを行い、妊娠が判明したらただちに中止することが必要である。経口治療薬のフィンゴリモドについては、重篤な先天性奇形が3例報告されているため妊婦・胎児への安全性については今後の症例の蓄積が待たれる。

本研究は厚生労働省の厚生労働科学研究費補助金の補助を受けて行った。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Wegmann TG, Lin H, Guilbert L et al: Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* **14**: 353-356, 1993
- 2) Saito S, Nakashima A, Shima T et al: Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* **63**: 601-610, 2010
- 3) Neuteboom RF, Verbraak E, Wierenga-Wolf AF et al: Pregnancy-induced fluctuations in functional T-cell subsets in multiple sclerosis patients. *Mult Sci* **16**: 1073-1078, 2010
- 4) Offner H, Polanczyk M: A potential role for estrogen in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* **1089**: 343-372, 2006
- 5) Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM et al: Rate of pregnancy related relapses in multiple sclerosis. *N Engl J Med* **339**: 285-291, 1998
- 6) Vukusic S, Hutchinson M, Hours M et al: Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* **127**: 1353-1360, 2004
- 7) Hutchens M: Multiple sclerosis and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* **56**: 342-349, 2013
- 8) 「アボネックス[®]筋注用シリンジ 添付文書 2013年6月改訂(第7版)」, バイオジェン・アイディック・ジャパン, 東京 (2013)
- 9) Boskovic R, Wide R, Wolpin J et al: The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy—A longitudinal cohort. *Neurology* **65**: 807-811, 2005
- 10) 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* **255**: 1250-1253, 2008
- 11) Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A et al: Pregnancy and fetal outcomes after interferon- β exposure in multiple sclerosis. *Neurology* **75**: 1794-1802, 2010
- 12) Lu E, Wang BW, Guimond C et al: Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. *Neurology* **79**: 1130-1135, 2012
- 13) Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R et al: Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol* **66**: 958-963, 2009
- 14) Airas L, Jalkanen A, Alanen A et al: Breastfeeding, postpartum and pregnancy disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* **75**: 474-476, 2010
- 15) Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B et al: Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology* **77**: 145-150, 2011
- 16) D'hooghe MB, Nagels G, Uitdehaag BM: Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **81**: 38-41, 2010
- 17) Allende ML, Proia RL: Sphingosine-1-phosphate receptors and the development of the vascular system. *Biochim Biophys Acta* **1582**: 222-227, 2002
- 18) 「ジレニア[®]適正使用ガイド改訂第3版」, (藤原一男監), ノバルティスファーマ, 東京 (2013)
- 19) 「イムセラ[®]適正使用ガイド改訂第3版」, (藤原一男監), 田辺三菱製薬, 東京 (2013)