

性差医療(6)免疫性神経疾患:妊娠・出産のマネジメント

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2020-07-15 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 清水, 優子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00032437

性差医療

(6) 免疫性神経疾患：妊娠・出産のマネジメント

東京女子医科大学脳神経内科

シミズ ユウコ
清水 優子

(受理 2019年10月11日)

Gender Medicine

(6) Management of Female Patients with Neuro-Immunological Diseases in Pregnancy

Yuko Shimizu

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

In recent years, the number of patients with neuro-immunological diseases, such as multiple sclerosis (MS), neuromyelitis optica (NMO)/neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD), and myasthenia gravis (MG), has been increasing in Japan. These diseases are commonly seen in women of childbearing age. Therefore, pregnancy and delivery are major issues in patients with these diseases. Pre-conception care and management of medication during pregnancy, resumption after delivery, breastfeeding, and effects on the mother and fetus are all very important issues.

In pregnancy in MS, the current guidelines focus on the use of disease-modifying drugs (DMDs) throughout pregnancy. The appropriate DMD prevents relapses for three months postpartum.

The annual recurrence rate after delivery was much higher for NMO・NMOSD than for MS. In addition, pregnancy after NMOSD onset is a risk factor for miscarriage, and pregnancies with high disease activity may be at increased risk of miscarriage.

Exacerbations of MG occur in approximately 41% of pregnancies, with remission in 29% and no change in 30%. Exacerbations occur in the first trimester and the three months postpartum. What is common in these autoimmune neurological diseases is that continuing appropriate treatment and stabilizing disease activity can prevent postpartum recurrence.

Key Words: multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder, myasthenia gravis, pregnancy, pre-conception care

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 (neuro-

myelitis optica : NMO)・視神経脊髄炎スペクトラム (NMO spectrum disorder : NMOSD), 重症筋無力症 (myasthenia graves : MG) はいずれも女性に

✉ : 清水優子 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学脳神経内科

E-mail: yuko.shimizu@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.89.6_115

Copyright © 2019 Society of Tokyo Women's Medical University. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC BY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original source is properly credited.

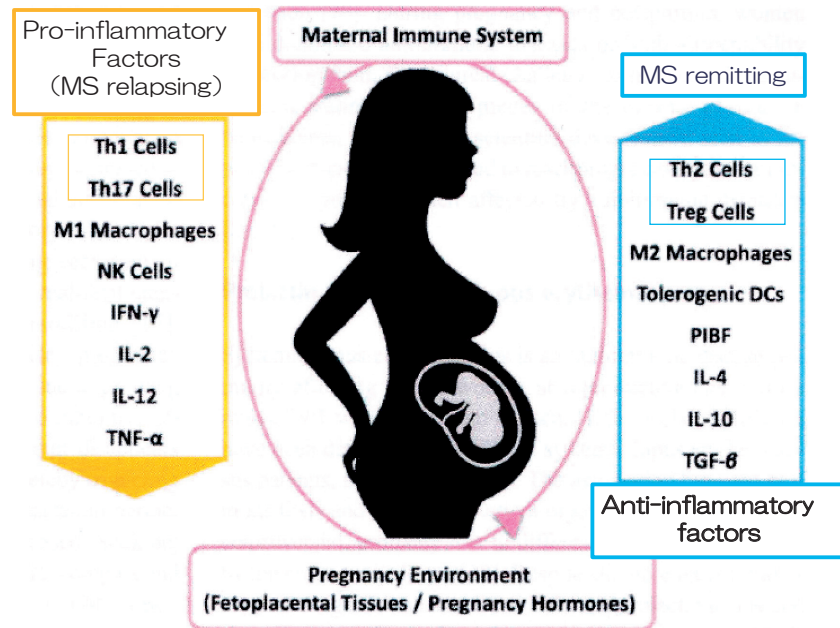


Figure 1 Maternal immunologic adaptations during pregnancy; multiple sclerosis. (Modified from reference 4)

多く、発症年齢は生殖可能年齢に一致する。したがって、臨床現場では、これら免疫性神経疾患患者の妊娠・出産について、日常的に遭遇するため、各疾患における妊娠・出産を理解し、対応することが求められる。

MS, NMO・NMOSDの妊娠・出産に備え、プレコンセプションケア（女性やカップルに将来の妊娠のための健康管理を提供すること）、治療薬（疾患修飾薬(disease-modifying drugs：DMD)、免疫抑制薬など）の継続・変更、出産後の再開、授乳、不妊治療へのマネジメント、母体・胎児への影響など自験例を踏まえ、解説する。

免疫性神経疾患と妊娠中の胎児への免疫寛容

MSは炎症を促進するinterferon (IFN) γ , tumor necrosis factor (TNF) $-\alpha$, interleukin (IL) -2 などのサイトカインを産生する1型ヘルパーT細胞(Th1)やTh17が亢進し、抗炎症性作用を持つIL-4, IL-10を産生する2型ヘルパーT細胞(Th2)や調整性T細胞(regulatory T cell：Treg)が低下することが再発に関連している。妊娠期の母体内では、特性のサイトカインやエストロゲンなどのホルモンの作用で、サイトカインバランスがTh1からTh2へシフトし、Th17は低下、Tregは亢進し、胎児への免疫寛容が成り立つ¹⁾。MSではこの妊娠中の免疫寛容により疾患活動性が抑制され寛解維持をもたらす^{1)~3)}(**Figure 1**)⁴⁾。しかし、疾患特異性のある自己抗

体が関与し、Th2シフトが疾患活動性に関与するNMOSD, MGではMSと異なり、妊娠中の病勢が不安定になることが予測される。

MSの妊娠・出産

1. 妊娠・出産と再発リスク

本邦のMS患者数（特定疾患医療受給者証交付件数）は2015年19,389人（NMOSD約4,000人含む）で、過去30年間に患者数は40倍、とくに女性患者の増加が顕著である⁵⁾⁶⁾。

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 (PRIMS) study⁷⁾では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、妊娠後期になるにしたがって、再発率は顕著に低下するが、出産後3か月は妊娠前と比較し、有意に再発率が高くなる(**Figure 2**)⁷⁾。これは育児ストレスによる疲労、環境の変化、女性ホルモンの急激な低下が誘因と考えられている。妊娠前から寛解を維持することが、産褥期の再発予防につながる。

妊娠・出産はMSの進行や日常生活障害度に悪影響を及ぼさず、しかも出産は疾患の進行を抑制する⁸⁾。

MSから生まれた児について、流産、早産、出生時体重、頭囲、先天異常の頻度は健康な母親と相違はない⁹⁾¹⁰⁾。



Figure 2 Rate of relapse per woman per year for each three-month period before, during, and after pregnancy in 227 pregnancies resulting in a live birth among women with multiple sclerosis. (Adopted from reference 7)

2. 授乳と産褥期の再発

授乳が産褥期の再発を抑制するのか否か、近年議論が盛んである。母乳を与えているMSの母親は人工乳を与えているMSの母親と比較し、産褥期の再発率が低く、再発するまでの期間も長かった結果から、母乳の産褥期の再発抑制効果が注目された¹¹⁾。しかし、寛解維持できている母親が、母乳を与えている傾向があること¹²⁾、そして母乳には再発抑制効果はない、という見解も発表されるなど¹³⁾、母乳の再発抑制効果については、結論は出ていない。いずれにせよ、母親が授乳を希望した場合、その希望を優先したほうが母子ともに良い影響を及ぼすが、母乳を優先するのか、出産後早期にDMDを再開するのか、患者の疾患活動性と患者の希望を踏まえて治療方針をたてなければならない。

3. 疾患修飾薬 (disease-modifying drug : DMD) : プレコンセプションケアと妊娠・出産

DMDとは、MSの再発予防、病状進行抑制効果、脳magnetic resonance imaging (MRI)病変を減少させる治療効果を持つ薬剤である。

2019年8月現在、本邦では5種6剤IFN-β2剤、グラチラマー酢酸塩 (glatiramer acetate : GA)、フィンゴリモド、フマル酸ジメチル (dimethyl fumarate : DMF)、ナタリズマブのDMDが保険適用になっている。

近年、DMDの普及は目覚ましく、海外では62%のMS患者がDMD投与中に偶発的に妊娠していることが報告されており¹⁴⁾、我々の日常臨床において、

DMD投与中予期せぬ妊娠患者を経験することは少なくない。

妊娠の可能性のある女性患者にはプレコンセプションケアとともに、妊娠前の疾患活動性を良好にコントロールすること、つまり再発予防と、妊娠・出産を見据えて、母胎へのリスク・ベネフィットを考慮した適切なDMDを選択し、十分なインフォームドコンセントを得ることが重要である。そしてDMD投与中、妊娠した場合には、DMDの母体への影響を説明したうえで、まず患者の不安を取り除き、速やかに産婦人科と連携をとり、母体の寛解維持につとめる⁶⁾。

妊娠前にGA、もしくはIFN-βの投与群は未治療群と比べて、出産後の再発抑制効果が明らかであったことから妊娠前のDMDの重要性が確認された (Figure 3)¹⁵⁾。

一般的に、DMDを長期安全性と治療効果により分けると、長期安全性が確立しているDMDをベースライン、治療効果は高いが、長期安全性がまだ担保されていないDMDを2ndラインと位置付けている。妊娠前に1年以上寛解期を維持、つまり疾患活動性が安定している場合には、ベースラインのIFN-βもしくはGAが選択される。しかし年に複数回の再発、MRIで活動性病巣が複数ある疾患活動性が高い患者や、ベースラインDMDが副作用などのため継続ができない場合は2ndラインが選択される。しかし、フィンゴリモドを内服している場合、妊娠前2か月間は投与中止しなくてはならないの

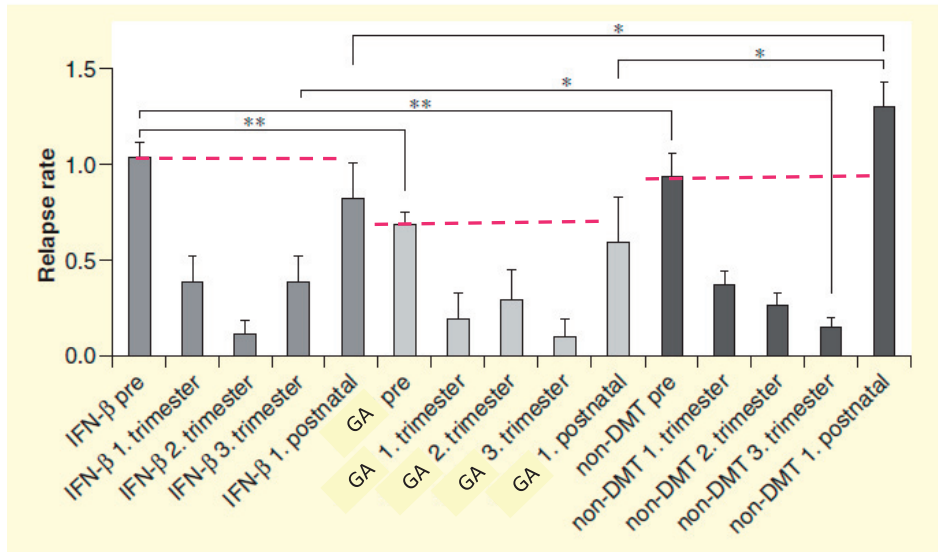


Figure 3 Annual relapse rates in patients with multiple sclerosis exposed to glatiramer acetate or IFN-β and in those who did not receive a disease-modifying treatment. DMD, disease-modifying drug; GA, glatiramer acetate; IFN-β, interferon-beta. (Modified from reference 15)

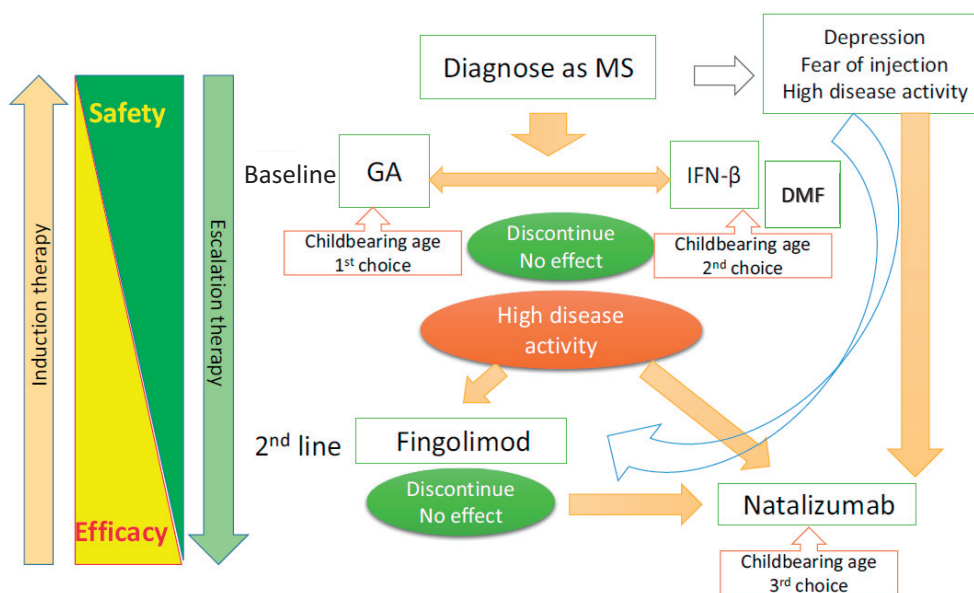


Figure 4 Use of disease-modifying drug for multiple sclerosis patients who hope to bear a child. DMF, dimethyl fumarate; GA, glatiramer acetate; IFN-β, interferon-beta; MS, multiple sclerosis. (Modified from reference 16)

で、DMDの変更が必要になる (Figure 4)¹⁶⁾。

次に本邦で保険適用のあるDMDの妊娠・出産・授乳について簡潔に解説し⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾、MS、NMOSD、MGの治療薬(本邦での保険適用外も含む)についてまとめた (Table 1, Table 2)^{10)19)~24)}。

1) インターフェロンβ (interferon-β : IFN-β)
 妊娠中IFN-β曝露群では、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いことが報告されたが²⁵⁾、その後本邦の臨床研究²⁶⁾や海外のコホート研究²⁷⁾では、母胎へのリスクは高くならなかった。これまでの結果を

Table 1 Multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder and myasthenia gravis therapies and pregnancy issues. (Including insurance unapproved in Japan)

FDA pregnancy category*	Drug
X: Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities and/or there is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits.	methotrexate
D: There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.	azathioprine cyclophosphamide hydrate mitoxantrone
C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.	prednisolone, methylprednisolone interferon- β -1b, interferon- β -1a, fingolimod natalizumab, rituximab, cyclosporin, tacrolimus hydrate, pyridostigmine bromide ambenonium chloride, immunoglobulin, eclizumab
B: Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.	glatiramer acetate

* The Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR) removes pregnancy letter categories - A, B, C, D and X. The PLLR also requires the label to be updated when information becomes outdated. The rules came into effect on 30 June 2015. (Reference 19)

Table 2 Use of approved MS disease-modifying drugs in Japan: pre-pregnancy, during pregnancy, and during breastfeeding.

DMD	FDA fetal risk category	Mothers' milk	Washout period	Placental transfer	Breastfeeding
Interferon- β	C	L3	Not required	Unlikely	EU/US: limited data; consider the mothers's clinical need and any potential adverse effects on the breastfed child JPN: do not use Minimal levels (0.006%) detected
Glatiramer acetate	B	L3	Not required	Unlikely	EU/US: limited data; use caution when nursing JPN: do not use
Dimethyl fumarate	C	L4	Not required	Unknown	EU/US: limited data; use caution when nursing JPN: do not use
Fingolimod	C	L4	2 months	Crosses	EU/US/JPN: do not use
Natalizumab	C	L3	Not required	Crosses by 2nd trimester	EU/JPN: do not use US: use only if benefit outweighs potential risk to infant

EU, European Union; US, United States; JPN, Japan. (Modified from references 10, 20-23)

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、妊娠判明後ただちに IFN- β を中止する²⁸⁾。なお、本剤投与中は授乳を避けることが原則であるが、欧米では母親の臨床的必要性と母乳による子への未知のリスクを考慮したうえで授乳が容認されている。

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

GA は、本邦の添付文書では「妊婦又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²⁹⁾。妊娠中、本剤の曝露があった母子での低出生体重児、低身長、早産³⁰⁾、先天異常、未熟児、流産の発生率は健常妊婦と差はなく³¹⁾、第 1 三半期までの曝露においても、リスクの上昇はなかつ

た³⁰⁾。GA 曝露による胎児への影響は低く、拳児希望患者への第一選択薬となる。授乳について本邦の添付文書では、「授乳中の婦人に投与することを避けること」と記載しているが²⁹⁾、海外では患者の疾患活動性を考慮し、容認されている。

3) フマル酸ジメチル (dimethyl fumarate : DMF)

本邦の DMF 添付文書では、「妊娠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のみ投与すること。妊娠中の投与の安全性は確立されていない。」と記載されている³²⁾。

現在、DMF の初期曝露で胎児の先天性形態異常の発生頻度や自然流産の増加が観察されていないこと、また本剤の半減期が短いことから³³⁾³⁴⁾、妊娠が判

明次第，投与を中止する¹⁰⁾。

DMF の分子量は 129Da と小さいので，母乳へ移行する可能性があるため，内服中は授乳を中止する¹⁸⁾。

4) フィンゴリモド

妊娠中のフィンゴリモド曝露で，先天異常を含む 5 例の重篤な生殖毒性が生じ，すべて妊娠第 1 三半期まで曝露していた症例であったことから³⁵⁾，妊婦または妊娠している可能性のある婦人への本剤の投与は禁忌である。したがって，妊娠可能な患者には，投与前に妊娠していないことを確認し，胎児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，また妊娠第 1 三半期の曝露により重篤な先天異常があったことから妊娠前 2 か月間の休薬を徹底する。万が一，本剤投与中に妊娠が判明した場合は，ただちに投与を中止する。本剤休薬はリバウンド (MS の活動性が著しく高まること) のリスクがあるため³⁶⁾，拳児希望の患者には，DMF または，ナタリズマブへの切り替えが必要である。

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³⁷⁾³⁸⁾。

5) ナタリズマブ

本剤は本邦の DMD でもっとも治療効果が高く，活動性の高い患者に投与される場合が多い。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³⁹⁾。海外の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結果だった⁴⁰⁾。ナタリズマブで注意することは，投与中止による再発・リバウンドであり⁴⁰⁾，妊娠中の投与継続が検討されている。最近では，妊娠中の母体の再発・リバウンドを予防するため妊娠後期の 30 週⁴¹⁾，もしくは 34 週⁴²⁾までの投与継続が報告されているが，本剤の妊娠期曝露による新生児の一過性血液異常が報告されているため⁴³⁾，十分にインフォームドコンセントを得たうえで妊娠中継続投与を検討すべきであり，新生児の血液異常を念頭におき，新生児科や小児科との連携が必要である。

ナタリズマブは，乳汁へ僅かに移行することが報告されているが，乳児に対するリスクが非常に低く，海外では母体の疾患活動性が高い場合，授乳中の本剤継続が容認されている²³⁾⁴⁴⁾。

4. 妊娠，授乳中に再発した場合の治療

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・パルス療法の妊婦への安全性は確立されていない。母体の疾患をコントロールするうえで本剤を投与する場合には必要最小限とする。特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。

2) 血液浄化療法

血漿交換，二重膜濾過法，免疫吸着療法 (immunoadsorption therapy : 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 (intravenous immunoglobulin : IVIG)

本邦では，本剤の MS への保険適用はないが，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⁴⁵⁾⁴⁶⁾。しかし，IVIG は無効であったという報告もある⁴⁷⁾。IVIG 投与中の授乳は可能であるが，妊娠中投与の安全性は確立されていない。

5. 生殖補助医療 (assisted reproductive technology : ART) と MS

欧米では，ART が MS の再発リスクに関連するという報告があり，その機序は，ゴナドトロピン放出ホルモン (gonadotropin releasing hormone : GnRH) による炎症性サイトカイン [vascular endothelial growth factor (VEGF), myelin-oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体, B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family (BAFF)] の誘導であると示唆している⁴⁸⁾⁴⁹⁾。しかし，寛解期を維持していれば ART は可能である。ART と再発リスクについて自然妊娠 MS 患者と比較検討した我々の臨床研究では，寛解維持 MS 患者では ART による再発はなかったが，ART 後早期に流産した症例では再発をきたした (Table 3)⁵⁰⁾。ART に関連した再発は，妊娠前の疾患活動性と流産が関連している可能性が示唆され，ART においても，治療前の寛解期を維持することが ART 後の再発抑制に有効であると考えられる⁵⁰⁾。一方，ポストン・コホート研究では，ART 後早期の再発増加をきたしておらず，ART 前に DMD を休薬しなかったことが，ART 前後の母体の疾患活動性安定化に寄与した可能性を示唆している⁵¹⁾。

Table 3 Clinical characteristics of RRMS treated with assisted reproductive technology.

Patients	Disease onset age	Age with ART	Relapsing during 1 year before ATR	GnRH agonist	Treatment before ART	Treatment at ART	Relapsing associated with pregnancy or IVF	Delivery
				Infertility treatment				
1	35	36	no	— IVF	GA	GA	no	caesarean section
2	18	34	no	— IVF	GA	GA	no	vaginal delivery
3	33	38	no	— IVF	IFN-β	ND	no	vaginal delivery
4	27	31	no	— IVF	IFN-β	ND	no	vaginal delivery
5	32	46	+	— IVF	GA	GA	2 month after miscarriage	—

ART, assisted reproductive technology; GA, glatiramer acetate; IFN-β, interferon-beta; IVF, in vitro fertilization; ND, not done; RRMS, relapsing-remitting multiple sclerosis. (Reference 49)

6. 分娩時のマネージメント

重度の障害がない限り、MSによる分娩様式、鎮痛、麻酔への影響はない。分娩中に痙縮が悪化した場合には、ベンゾジアゼピンや硬膜外麻酔による対処が可能である⁴²⁾。

NMO・NMOSDの妊娠・出産

1. 妊娠・出産：再発リスクとプレコンセプションケア

これまでNMO・NMOSD(以下、NMOSDとする)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、妊娠に伴い母体内ではTh1からTh2にシフトし液性免疫が活性化するため、NMOSDでは妊娠中に抗アクアポリン(aquaporin: AQP) 4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。マウスのNMOSD実験モデルから想定された仮説で、NMO-immunoglobulin G(IgG)は補体の活性化とともに胎盤の炎症、流産を引き起こすため高度の炎症が起きた場合には胎児死亡を引き起こすが、炎症が軽度な場合、胎児は健常に発育するという報告があり、妊娠前の疾患活動性の安定化が妊娠・出産に重要である(Figure 5)⁵²⁾。最近の報告^{53)~56)}では、NMOSDはMSと同様に妊娠前と比較して、妊娠後期に再発率は低下するが、顕著な再発率の低下はなく、出産後3か月の再発率はMSよりも高いことが明らかとなった(Figure 6)。これは多くの症例で、拳児希望や妊娠した時点で、当時は免疫抑制薬が妊婦には禁忌になっていたため投与中止になっていた影響があると考えられる⁵²⁾。NMOSDのプレコンセプション

ケアの要点は、①妊娠・出産に伴う再発を防ぐために妊娠前から適正な免疫抑制薬を継続し、病勢を安定化すること(Table 4)⁵⁵⁾、②NMOSDは児の発達・成長に影響しないこと⁵³⁾⁵⁴⁾⁵⁷⁾、③しかし、NMOSD発症後の妊娠では流産・妊娠高血圧症候群のリスクが高いこと⁵⁷⁾、である。抗AQP4抗体は胎盤を通過するため、出生時、児の抗AQP4抗体は一過性に陽性になるが発達・成長への影響は認められていない⁵⁵⁾。

2. 妊娠中の治療

NMOSD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、NMOSDでは副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬を内服している患者が多い。

免疫抑制薬について、2018年6月厚生労働省は、「タクロリムス」「アザチオプリン」「シクロスポリン」の3剤について妊婦の使用を認め、添付文書から「妊婦への使用を禁忌」を外し「妊婦または妊娠している可能性のある女性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」と記載されるようになった。NMOSDの妊娠に際し、上記の免疫抑制薬の投与を継続する場合、本剤への胎児の影響を説明するだけでなく、母体への有益性・必要性について患者および家族に十分なインフォームドコンセントを得ることが必須で、これらの「薬剤投与中は授乳を避けるように」と本邦での添付書類には記載されているが^{58)~60)}、米国国立衛生研究所(National Institutes of Health: NIH)のLactmedでは、「タクロリムス」「アザチオプリン」「シクロスポリン」は授乳中に安全に使用できると考えら

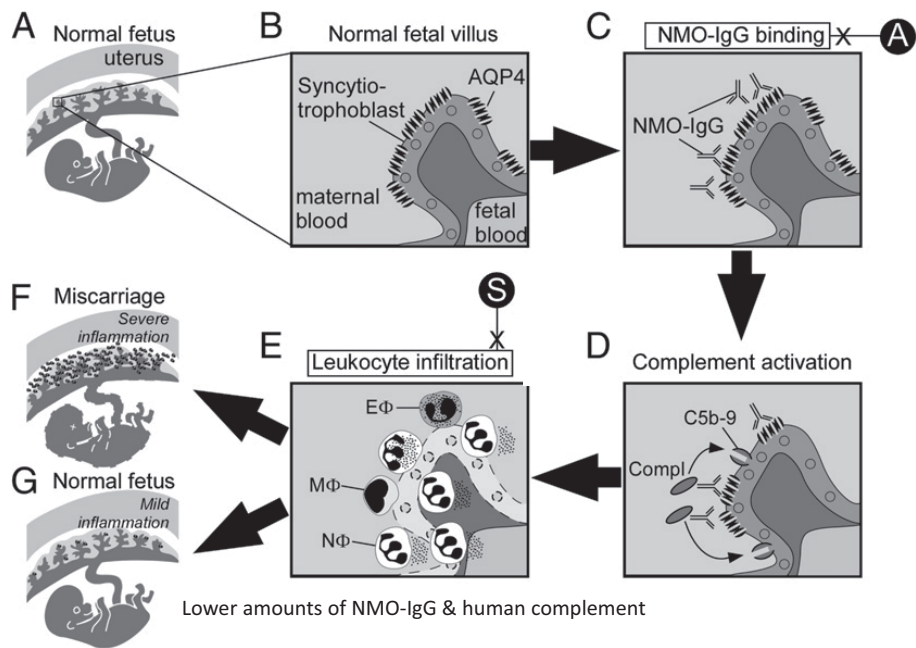


Figure 5 Proposed mechanism of NMO-IgG-induced placental inflammation.

(A) Normal fetus in uterus with a (B) magnified view of a normal fetal villus showing AQP4 within the syncytiotrophoblast plasma cell membrane. (C) NMO-IgG binds extracellular epitopes on AQP4 and (D) activates complement causing the deposition of membrane attack complexes (C5b-9) in the syncytiotrophoblast plasma membrane.

(E) Leukocytes infiltrate the placenta, primarily neutrophils (NΦ) with some eosinophils (EΦ) and macrophages (MΦ). (F) Severe placental inflammation causes fetal death, but (G) mild placental inflammation allows normal fetal growth. Aquaporumab (A) inhibits NMO-IgG binding, and sivelestat (S) inhibits neutrophil-mediated damage. (Modified from reference 52)

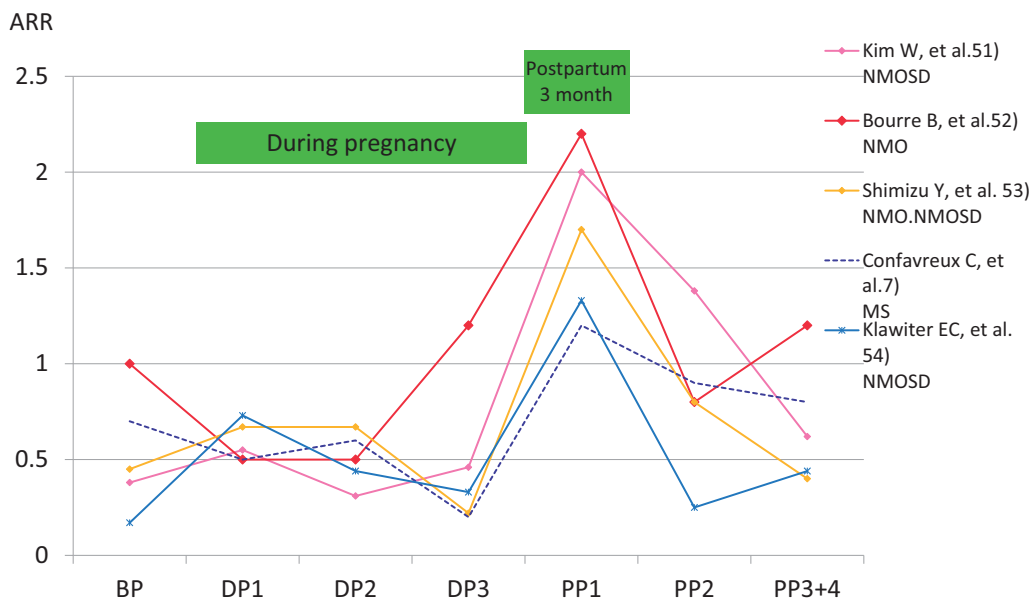


Figure 6 Annual recurrence rate associated with pregnancy and childbirth of optic neuromyelitis optica spectrum disorder comparison with MS.

ARR, annual recurrence rate; BP, before pregnancy; DP, during pregnancy; PP, postpartum; MS, multiple sclerosis; NMO, neuromyelitis optica; NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorder. (References 7, 51-54)

Table 4 Clinical profile of 11 female patients with NMOSD who became pregnant after onset NMOSD.

Case	Age at disease onset	Relapse during year before pregnancy	Age at pregnancy	Relapse during pregnancy and/or postpartum	Form of delivery	Immuno-suppressive therapy before pregnancy	Immunosuppressive therapy during pregnancy
1	13	+	22	PP1	Natural birth	+	PSL 10 mg/day
2	30	+	34	PP2	Natural birth	+	ND
3	30	+	37	PP2	Natural birth	+	ND
4	28	+	29	PP3	Vacuum extraction	+	ND
5	25	+	34	DP2	Natural birth	+	ND
6	28	+	35	DP1, DP2, PP1	Natural birth	+	ND
7	21	+	22	PP1	Elective abortion	+	PSL 10 mg/day
8	20	+	34	PP1	Lower baby weight	+	PSL 5 mg/day AZT 50 mg/day
9	25	+	34	PP1	Natural birth	+	ND
10	34	-	39	-	Premature birth	+	PSL 17.5 mg/day tacrolimus 3 mg/day
					Caesarean (pregnancy-induced hypertension)		
11	24	-	33	-		+	PSL 20 mg/day
		-	35	-	Term birth, Caesarean		AZT 100 mg/day PSL 5 mg/day

Patients 1-9 had pregnancy-related relapses. Patients 10 and 11 were free of relapse during their pregnancies.

AZT, azathioprine; DP1, first trimester of pregnancy; DP2, second trimester of pregnancy; DP3, third trimester of pregnancy; ND, not done; NMOSD, neuro-myelitis optica spectrum disorder; PP1, first 3-month periods postpartum; PP2, second 3-month periods postpartum; PP3, third 3-month periods postpartum; PSL, prednisolone. (Adopted from reference 55)

れる薬剤として挙げている²³⁾。

リツキシマブは、本邦ではNMOSDの保険適用ではないが、海外の妊娠中および分娩後の再発のリスクが高い患者に投与されている。母胎のリスク・ベネフィットを考慮し、妊娠中の投与が容認されており、現在のところ、重篤な有害事象の報告はない⁶¹⁾⁶²⁾。本邦の添付文書では、「リツキシマブは、妊婦又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、また、授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳中に投与する場合には授乳を中止させること」と記載している⁶³⁾。

NMOSD 妊娠中の再発時治療として、免疫吸着療法⁶⁴⁾、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。

MG の妊娠・出産

1. 妊娠・出産：プレコンセプションケア

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である。MG の母子における帝王切開や低出生体重児のリスクは健常母親と差はなく、妊娠・出産はMG の長期予後に悪影響を及ぼさない。ただし妊娠第1三半期と出産後3か月間はMG の増悪のリスクにな

り^{65)~68)}、MG 診断後1年から2年の間は病勢が悪化しやすいので、この時期の妊娠は避けたほうが良い。

挙児希望の患者が受診した場合にはプレコンセプションケアとして上記について説明を行い、妊娠・出産に備えて、適切な治療を継続し、MG の病勢を安定させることが重要である。

2. 妊娠中の治療

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。胸腺摘出術が、妊娠中に実施されることはほとんどない。また、副腎皮質ステロイドは妊娠中継続可能である^{65)~67)}。

免疫抑制薬について、前述したが、「タクロリムス」「アザチオプリン」「シクロスポリン」の3剤は、添付文書に「妊婦または妊娠している可能性のある女性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」と記載されるようになった。妊娠に際し、上記の免疫抑制薬の投与を継続する場合、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・必要性について患者および家族に十分なインフォームドコンセントを得ることが必須で、これらの薬剤投与中は授乳を避けるよう本邦での添付書類には記載されているが^{58)~60)}、NIH では、授乳中に安全に使用できる薬剤として挙げてい

る²³⁾。

ミコフェノール酸モフェチルとメトトレキサートは催奇形性があり、妊娠中の投与は禁忌である^{65)~67)}。なお、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサートは本邦において、MGの保険適用はない。

エクリズマブは妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、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が容認される。エクリズマブの多くの成分がヒトIgG2とIgG4に置換されており、IgG2は胎盤通過性がないことから、胎児への影響は最小限と予想されるが、今後の検討が待たれる。本剤投与中、授乳は中止する⁶⁹⁾。

3. 妊娠中にMGが増悪した際の治療

妊娠中、クラーゼやMGが増悪した場合には、血液浄化療法やIVIGが選択される^{65)~67)}。

4. 新生児一過性重症筋無力症 (transient neonatal MG : TNMG)

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、抗アセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor : AchR) 抗体IgGが胎盤を通過して胎児へ移行するために起こる。TNMGの症状は吸啜困難、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。ただし、母体の抗AchR抗体価とTNMGの頻度に関連性はない⁷⁰⁾。

5. 抗 muscle specific kinase (MuSK) 抗体陽性患者の妊娠・出産

抗MuSK抗体陽性患者の妊娠・出産では、球麻痺症状の管理が非常に重要である。母体と児の栄養管理や羊水過多に注意し、症状増悪には躊躇せず血液浄化療法を施行する⁷¹⁾⁷²⁾。

6. MG患者の妊娠高血圧症候群・子癇

MG患者の妊娠高血圧症候群および子癇への硫酸マグネシウムの使用は禁忌で、フェニトインも筋力低下を引き起こす可能性があるため避けるべきである。レベチラセタムの静脈内投与は可能である⁶⁷⁾。

7. 分娩時のマネージメント

硬膜外麻酔は経陰分娩、帝王切開を問わず安全に施行できるが、分娩第2期は横紋筋が働くため、母体の疲労により陣痛が微弱となり、分娩が遅延する場合には、器械分娩または帝王切開が行われる⁷³⁾。硬膜外麻酔は、リドカイン、ブピバカインなどが適応

になり、オピオイドおよび全身麻酔薬は避ける⁶⁷⁾。最近では、MGの分娩中の帝王切開は母体の疲労に起因するため、無痛分娩が、分娩時の母親の疲労回避に有用であるとの報告があり⁷⁴⁾、分娩に際し、産婦人科医、麻酔科医との連携は必須である。

おわりに

免疫性神経疾患のMS、NMO、MGの妊娠・出産について最新知見を踏まえた概要を述べた。いずれも出産後3か月間は、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、妊娠前から疾患活動性を安定させることが最も重要と考えられる。

開示すべき利益相反はない。

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 Scler* **16**: 1073-1078, 2010
- 4) Vieira Borba V, Shoenfeld Y: Prolactin, autoimmunity, and motherhood: when should women avoid breastfeeding? *Clin Rheumatol* **38**: 1263-1270, 2019
- 5) 難病情報センター；公益財団法人難病医学研究財団：特定疾患医療受給者証所持者数。http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356 (Accessed October 17, 2019)
- 6) 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017」(多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン作成委員会編)。(日本神経学会監)。(医学書院、東京) (2017)
- 7) Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM et al: Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N Engl J Med* **339**: 285-291, 1998
- 8) D'hooghe MB, Nagels G, Uitdehaag BM: Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **81**: 38-41, 2010
- 9) 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
- 10) Coyle PK, Oh J, Magyari M et al: Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: An evidence-based review. *Mult Scler Relat Disord* **32**: 54-63, 2019
- 11) Airas L, Jalkanen A, Alanen A et al: Breast-feeding, postpartum and pregnancy disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* **75**: 474-476,

- 2010
- 12) **Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B et al:** Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology* **77**: 145–150, 2011
 - 13) **Zuluaga MI, Otero-Romero S, Rovira A et al:** Menarche, pregnancies, and breastfeeding do not modify long-term prognosis in multiple sclerosis. *Neurology* **92**: e1507–e1516, 2019
 - 14) **Nguyen AL, Havrdova EK, Horakova D et al:** Incidence of pregnancy and disease-modifying therapy exposure trends in women with multiple sclerosis: A contemporary cohort study. *Mult Scler Relat Disord* **28**: 235–243, 2019
 - 15) **Boster AL, Ford CC, Neudorfer O et al:** Glatiramer acetate: long-term safety and efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* **15**: 575–586, 2015
 - 16) **Shimizu Y, Ikeguchi R, Kitagawa K:** When and how disease-modifying drugs for multiple sclerosis should be changed in daily practice. *Clin Exp Neuroimmunol* **8**: 71–80, 2017
 - 17) **Kaplan TB:** Management of demyelinating disorders in pregnancy. *Neurol Clin* **37**: 17–30, 2019
 - 18) 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017 追加情報—フマル酸ジメチル—」(多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン作成委員会編), (日本神経学会監), 医学書院, 東京 (PDF 版) (2018). <https://www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2> (参照 2019年10月18日)
 - 19) **U.S. Food & Drug Administration:** Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule. <https://www.fda.gov/drugs/labeling/pregnancy-and-lactation-labeling-drugs-final-rule> (Accessed October 18, 2019)
 - 20) **Coyle PK:** Multiple sclerosis and pregnancy prescriptions. *Expert Opin Drug Saf* **13**: 1565–1568, 2014
 - 21) **Fabian M:** Pregnancy in the setting of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn)* **22**: 837–850, 2016
 - 22) **Hale TW, Hilary ER:** Medications and Mothers' Milk 2017. Springer, New York (2016). <https://www.halesmeds.com/>
 - 23) **National Library of Medicine (US):** Drugs and Lactation Database (Lact Med). <https://www.toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm> (Accessed October 18, 2019)
 - 24) **国立成育医療研究センター:** 妊娠と薬情報センター. <http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>
 - 25) **Lu E, Wang BW, Guimond C et al:** Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. *Neurology* **79**: 1130–1135, 2012
 - 26) **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* **6**: 402–408, 2015
 - 27) **Coyle PK, Sinclair SM, Scheuerle AE et al:** Final results from the Betaseron (interferon β -1b) Pregnancy Registry: a prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events. *BMJ Open* **4**: e004536, 2014
 - 28) **Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A et al:** Pregnancy and fetal outcomes after interferon- β exposure in multiple sclerosis. *Neurology* **75**: 1794–1802, 2010
 - 29) コバキソン皮下注 20 シリンジ グラチラマー酢酸塩注射液 (改訂第 4 版). 武田薬品工業 (2018)
 - 30) **Herbstritt S, Langer-Gould A, Rockhoff M et al:** Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Mult Scler* **22**: 810–816, 2016
 - 31) **Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, Grinspan A et al:** Pregnancy Outcomes from the Branded Glatiramer Acetate Pregnancy Database. *Int J MS Care* **20**: 9–14, 2018
 - 32) テクフィデラ[®]カプセル 120mg, 240mg 添付文書 (第 1 版). バイオジェン・ジャパン (2016)
 - 33) **Gold R, Phillips JT, Havrdova E et al:** Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy: Preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing experience. *Neurol Ther* **4**: 93–104, 2015
 - 34) **Therapeutic Goods Administration (TGA), Australian Government Department of Health:** Tecfidera, Australian Public Assessment Report (AusPAR) for Dimethyl Fumarate. (2013). <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-dimethyl-fumarate-131022.pdf>
 - 35) **Karlsson G, Francis G, Koren G et al:** Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology* **82**: 674–680, 2014
 - 36) **Novi G, Ghezzi A, Pizzorno M et al:** Dramatic rebounds of MS during pregnancy following fingolimod withdrawal. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* **4**: e377, 2017
 - 37) ジレニア[®]適正使用ガイド (改訂第 6 版). (藤原一男監), ノバルティスファーマ (2016)
 - 38) イムセラ[®]適正ガイド (改訂第 5 版). (藤原一男監), 田辺三菱製薬 (2016)
 - 39) タイサブリ[®]点滴静注 300 適正使用ガイド. (吉良潤一監), バイオジェンアイデック (2014)
 - 40) **Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A et al:** Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: Fetal risks. *Neurology* **90**: e823–e831, 2018
 - 41) **Thöne J, Thiel S, Gold R et al:** Treatment of multiple sclerosis during pregnancy—safety considerations. *Expert Opin Drug Saf* **16**: 523–534, 2017
 - 42) **Dobson R, Dassan P, Roberts M et al:** UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol* **19**: 106–114, 2019
 - 43) **Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G et al:** Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurology* **71**: 891–895, 2014
 - 44) **Langer-Gould AM:** Pregnancy and family planning in multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn)* **25**: 773–792, 2019
 - 45) **Brandt-Wouters E, Gerlach OH, Hupperts RM:** The effect of postpartum intravenous immunoglobulins on the relapse rate among patients with multiple sclerosis. *Int J Gynaecol Obstet* **134**: 194–

- 196, 2016
- 46) **Winkelmann A, Rommer PS, Hecker M et al:** Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis: A prospective, rater-blinded analysis of relapse rates during pregnancy and the postnatal period. *CNS Neurosci Ther* **25**: 78–85, 2019
- 47) **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* **36**: 1072–1080, 2015
- 48) **Correale J, Farez MF, Ysrraelit MC:** Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol* **72**: 682–694, 2012
- 49) **Hellwig K, Correale J:** Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clin Immunol* **149**: 219–224, 2013
- 50) **Shimizu Y, Ikeguchi R, Kitagawa K:** Pregnancy outcome, changes in lymphocyte subsets in peripheral blood, and plasma osteopontin in Japanese patients with multiple sclerosis after assisted reproductive technology. *Neurology* **90**: 4. 369, 2018 (abstract)
- 51) **Bove R, Rankin K, Lin C et al:** Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: Case series and meta-analysis. *Mult Scler* 2019, doi: 10.1177/1352458519865118
- 52) **Saadoun S, Waters P, Leite MI et al:** Neuromyelitis optica IgG causes placental inflammation and fetal death. *J Immunol* **191**: 2999–3005, 2013
- 53) **Kim W, Kim SH, Nakashima I et al:** Influence of pregnancy on neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* **78**: 1264–1267, 2012
- 54) **Bourre B, Marignier R, Zéphir H et al:** Neuromyelitis optica and pregnancy. *Neurology* **78**: 875–879, 2012
- 55) **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* **22**: 1413–1420, 2016
- 56) **Klawiter EC, Bove R, Elson L et al:** High risk of postpartum relapses in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* **89**: 2238–2244, 2017
- 57) **Nour MM, Nakashima I, Coutinho E et al:** Pregnancy outcomes in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* **86**: 79–87, 2016
- 58) アザニン[®]50mg (第16版). 田辺三菱製薬 (2018)
- 59) ネオール[®]10mg, 25mg, 50mg カプセル (第22版). ノバルティス (2018)
- 60) プログラフ[®]カプセル 0.5mg, 1mg (第39版). アステラス (2018)
- 61) **Miranda-Acuña J, Rivas-Rodríguez E, Levy M et al:** Rituximab during pregnancy in neuromyelitis optica: A case report. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* **6**: e542, 2019
- 62) **Das G, Damotte V, Gelfand JM et al:** Rituximab before and during pregnancy: A systematic review, and a case series in MS and NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* **5**: e453, 2018
- 63) 抗CD20モノクローナル抗体リツキシサン注 20mg/mL (第18版). 全薬工業 (2016)
- 64) 大橋高志, 太田宏平, 清水優子ほか: 視神経脊髄炎(NMO)における免疫吸着療法の検討. *東京女子医科大学雑誌* **77** (臨時増刊): E94–E98, 2008
- 65) **Shimizu Y, Kitagawa K:** Management of myasthenia gravis in pregnancy. *Clin Exp Neuroimmunol* **7**: 199–204, 2016
- 66) **Hamel J, Ciafaloni E:** An Update: Myasthenia Gravis and Pregnancy. *Neurol Clin* **36**: 355–365, 2018
- 67) **Waters J:** Management of myasthenia gravis in pregnancy. *Neurol Clin* **37**: 113–120, 2019
- 68) **Bolding MI, Maniaol AH, Brunborg C et al:** Increased risk for clinical onset of myasthenia gravis during the postpartum period. *Neurology* **87**: 2139–2145, 2016
- 69) ソリリス[®]点滴静注 300mg (第11版). アレクシオンファーマ合同会社 (2019)
- 70) **Kalidindi M, Ganpot S, Tahmesebi A et al:** Myasthenia gravis and pregnancy. *J Obstet Gynecol* **27**: 30–32, 2007
- 71) 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児例. *臨床神経* **51**: 188–191, 2011
- 72) **Santos E, Braga A, Gabriel D et al:** MuSK myasthenia gravis and pregnancy. *Neuromuscul Disord* **28**: 150–153, 2018
- 73) 成人発症のMGの治療指針. 妊娠・出産における注意点はなにか. 「重症筋無力症ガイドライン 2014」(「重症筋無力症診療ガイドライン」作成委員会編), (日本神経学会監), pp44–46, 南江堂, 東京 (2014)
- 74) **Tsurane K, Tanabe S, Miyasaka N et al:** Management of labor and delivery in myasthenia gravis: A new protocol. *J Obstet Gynaecol Res* **45**: 974–980, 2019

性差医療

執筆者	所属	内容	掲載号
神尾孝子	乳腺・内分泌外科	(1) 乳腺外科領域	89 (1)
近藤光子	呼吸器内科	(2) 呼吸器領域	89 (2)
片井みゆき	総合診療科	(3) 代謝内分泌領域	89 (3)
佐藤加代子	循環器内科	(4) 循環器領域	89 (4)
石黒直子	皮膚科	(5) 皮膚科領域	89 (4)
清水優子	神経内科	(6) 神経内科領域 免疫疾患 (妊娠～産褥)	89 (6)