

妊娠希望者に対する生物学的製剤を含めたリウマチ治療

和田 研 和田整形外科医院

(2010年、第11回博多リウマチセミナー)

【一般的な妊娠と流産、奇形の確率】

妊娠・出産においてまず大事なことは、Queisser-Luft 等¹⁾によると自然流産の可能性が15%前後であること、先天奇形の発生率が3%前後であり、奇形全体から見ると薬剤や化学物質が原因とされる奇形はわずか2%以下であることを説明しておくことである。²⁾

【関節リウマチ (RA) と妊娠合併症】

RA においては赤真ら³⁾の調査では、流産頻度が RA 発病前の 6.6% に比して発病後は 14.3% と高く、流産、早産、子宮内胎児死亡、死産などの産科合併症はオッズ比 1.93 で有意に高かった。また早産・低出生体重児が RA 患者に多いという報告もある。⁴⁾

【妊娠が RA 活動性に及ぼす影響】

一般に妊娠すれば RA 症状は軽減し、出産後増悪するといわれている。Barret らの 1999 年の報告⁵⁾では、妊娠後期に 6 割は改善 (緩解が 16%) しているが、2 割は増悪している。また産後 1 ヶ月で 5 割、産後 6 ヶ月で 7 割の症例で RA 症状が増悪していた。また、妊娠時に活動性が高い例において増悪する場合が多い。妊娠中に RA 症状の改善が起こるのは、関節症状を悪化させる Th1 細胞 (関節破壊を起こさせるヘルパー T 細胞) が減少するためと考えられている。

【薬剤の影響と妊娠週数】⁴⁾

- 1) 受精前: NSAIDs がプロスタグランディンを抑えることにより妊孕率を低下させるという報告がある。
- 2) 妊娠 3 週まで (all or none 期): この時期に薬剤の使用で有害な影響があった場合は、受精卵は着床しないかまたは流産となる。逆に流産にならなかった場合には奇形の形で影響が残ることはない。
- 3) 妊娠 4~15 週 (器官形成期): 催奇形性に対してもっとも危険な時期。MTX では 5~8 週の暴露がもっとも危険といわれている。⁶⁾
- 4) 妊娠 16 週~分娩まで: 胎児毒性が問題となる時期。
- 5) 分娩後: 授乳による乳児への影響。

【RA に使用する薬剤と妊娠・出産・授乳】

1) ステロイドホルモン

ステロイドは、妊娠に対して安全な薬とされている。しかし動物実験で大量投与した場合には、口蓋裂の奇形が生じている。また 15mg を超えるプレドニゾロンの長期間連日投与で胎内感染症および早産のリスクが増加する。⁷⁾ 妊娠期間を通して 5~15mg の連日投与では問題なく⁸⁾、少量投与は可能である。特にプレドニゾロンは胎盤の酵素で代謝されるため胎盤移行性が少なく、FDA 危険度分類では B (デキサメサゾン、ベタメタゾンは C)³⁾ とされている。乳汁分泌もわずかであるため、授乳中も使用可能。

2) 非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) (表 1)⁹⁾

妊孕性の低下 (排卵や着床を妨げる方向に働くという動物実験) の報告がみられる。ナプロキセン (口蓋裂、心奇形の報告あり) 以外では、催奇形性については否定的。妊娠後期の使用は、妊婦に対しては子宮の収

縮を抑制して妊娠期間や分娩時間を延長させる、また胎児の動脈幹を閉鎖し胎児死亡や肺高血圧をおこす可能性があるため禁忌である。分娩時にはアスピリンは出血を増強したり、新生児の脳内出血の危険性を高めるので休薬したほうがよい。アセトアミノフェンはCOX阻害や抗炎症作用のない鎮痛解熱剤であり安全性が確立しており、妊娠中でも比較的 safely に使用可能である。¹⁰⁾

授乳に関しては、NSAIDs は添付文書では乳汁への分泌があるので授乳は避けるとなっているが、蛋白と結合しており母乳に移行しにくく、分泌量は少ないので授乳中の使用は可能¹¹⁾と思われる。

表1 NSAIDsの妊娠中の使用(リウマチクリニック村島温子より引用)

一般名	FDA	添付文書
アセトアミノフェン	B	有益性投与
塩酸チアラミド	なし	有益性投与
アスピリン	C⇒D(妊娠末期)	有益性投与 出産予定12週間以内は禁忌
メフェナム酸	C⇒D(妊娠末期)	禁忌(末期)
インドメタシン	B⇒D(妊娠末期)	禁忌(全期)
ジクロフェナック	B⇒D(妊娠末期)	禁忌(全期)
ロキソプロフェン	なし	禁忌(末期)
イブプロフェン	B⇒D(妊娠末期)	有益性投与
ナプロキセン	B⇒D(妊娠末期)	有益性投与

FDA薬剤胎児危険度分類基準

A	ヒト対照試験で危険性なし
B	ヒトでの危険性の証拠なし
C	危険性を除外できない
D	危険性の証拠がある
X	妊娠中は禁忌

3) 抗リウマチ剤 (DMARDs) (表2)⁹⁾

★金製剤：動物実験で奇形が認められた。ヒトでは催奇形性のリスクは否定的。

★D-ペニシラミン：15%程度の割合で胎児の皮膚に異常が出現する。¹²⁾

★サラゾスルファピリジン：炎症性腸疾患を対象とした疫学研究でリスクが否定されている。¹³⁾ この薬は葉酸アンタゴニストに属するため、葉酸補給をしたほうがよい。¹⁴⁾

★ブシラミン：動物実験では催奇形性を示す結果はでていない。¹⁵⁾ ヒトでは報告がない。

★ロベンザリット：疫学研究や症例報告はない。

★アクタリット：疫学研究や症例報告はない。動物実験では明らかな催奇形性はないが、胎児への移行が認められている。

★MTX は、流産の危険性が高く、aminopterin/MTX syndrome (頭蓋・顔面・四肢形成異常・無脳児・水頭症など) を起こす。¹⁶⁾ (図1)¹⁷⁾ RA に対して週1回の低用量MTXを妊娠初期に投与されたときの先天異常リスクは5-10%である。¹⁴⁾ Lloydら¹⁸⁾によると胎児の奇形のリスクは約25%とされている。男女とも3ヶ月前に投与を中止すべき薬である。

★レフルノミドは、動物実験で催奇形性があり、ヒトで流産の報告がある。^{14,16)} 2006年までのOTIS¹⁹⁾ (Organization of Teratology Information Specialists)のcohort Studyでは、63例の検討で対照群と比較してリスクの上昇は示されていない。

★ミゾリピン：腎移植後に投与された妊娠症例で奇形の報告がいくつかあり、妊娠中の使用は禁忌。

★タクロリムス：動物実験で催奇形性、胎児毒性が認められている。

授乳時期の使用に関しては、免疫抑制剤は原則として授乳不可であり、サラゾスルファピリジンは可能。

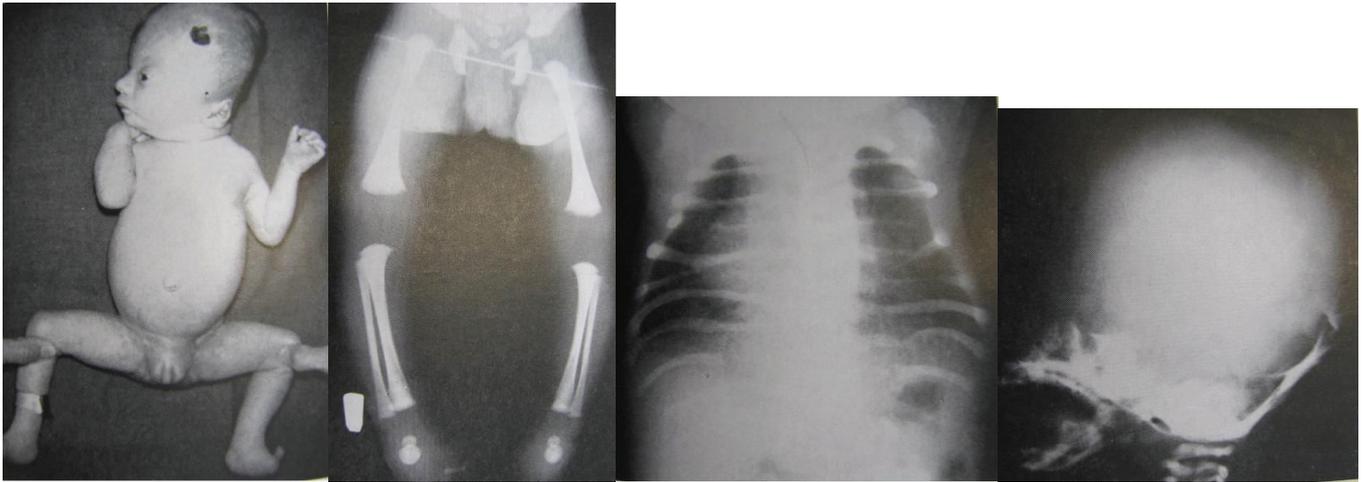


図 1. MTX による奇形：生後 1 週間 鋭頭、小顎症、鞍鼻、耳介低位、眼球突出、足趾欠損、大腿骨顆部骨端核未出現、肋骨多発奇形、右心臓、前頭骨欠損などがみられる。(Milunsky¹⁷⁾、1968 より)

表2 DMARDsの妊娠中の取り扱い(リウマチクリニック村島温子の表にOstensenの推奨事項を付加)

一般名	FDA	添付文書	推奨事項
金製剤	C	禁忌：動物実験で催奇形作用	
D-ペニシラミン	D	禁忌：催奇形性を疑う症例報告	
サラゾスルファピリジン	B⇒D(分娩近く)	投与しないことが望ましい	
ブシラミン	なし	有益性が上回るとき	
ロベンザリット	なし	禁忌：安全性が確立していない	
アクタリット	なし	禁忌：安全性が確立していない	
メトレキサート	X	禁忌：動物実験で胎児死亡 および先天異常	妊娠3ヶ月前に中止
ミゾリピン	なし	禁忌：催奇形性を疑う症例報告 動物実験で催奇形性	
レフルノミド	X	禁忌：動物実験で催奇形性	妊娠計画したときに中止し、 妊娠前にはウォッシュアウトを行う
タクロリムス	C	禁忌：動物実験で催奇形性 胎児毒性	

4) 生物学的製剤 (表 3)⁹⁾

語尾にマブのつく抗体製剤は、胎盤通過性が高く、胎児に移行する。現在日本で使用可能な生物学的製剤では、動物実験やヒトでの疫学研究では催奇形性は高くないと考えられている。

★インフリキシマブ：抗マウス TNF α 抗体を用いての動物実験結果で催奇形性、胎児毒性は認めなかった。ヒトではクローン病に使用したデータがほとんどで、Katsら²⁰⁾の96例、Lichtensteinら²¹⁾の66例、Mahadevanら²²⁾の10例などの報告があるが、いずれも流産や奇形は一般的な妊娠と差がないとしている。日本では、RAに対してはMTXの使用が義務付けられているため、使用不能である。

★エタネルセプト：ラット及びラビットの動物実験では、ヒトの60-100倍の投与量で胎児に異常を認めなかった。²³⁾ 2008年までのOTIS¹⁹⁾のcohort studyでは、175例の妊娠の検討がされているが、対照群と比較してリスクの上昇は示されていない。抗体製剤と異なり、胎盤透過性が低く²⁴⁾ 妊娠中に使用しても安全かもしれない。

★アダリムマブ：エーザイのインタビューフォームによるとカニクイザルでの動物実験では胎児発生および出生児への明らかなリスクはない。ヒトでは2009年までのOTIS¹⁹⁾のcohort studyで、94例の妊娠が検討されているが、対照群と比較してリスクの上昇は示されていない。

★トシリズマブ：動物実験で胎盤通過性あり。ヒトでの報告はない。

★アバタセプト：動物実験で胎盤通過。ラットとウサギの実験ではヒトの最高 29 倍の用量投与でも奇形を生じなかったが、ヒトの 11 倍の用量を投与したラットの胎児に免疫機能障害がおこった。²⁵⁾

★リツキシマブ：胎盤を通過し、胎児の血清濃度が母親とほぼ同じになる。動物実験で胎児の B 細胞枯渇がおこったが、誕生後に回復。ヒトの症例報告が 8 件あり、妊娠初期に投与を受けた新生児 2 例のうち 1 例でリンパ球減少、妊娠中期～後期に投与を受けた 6 例中 3 例の新生児で B 細胞の減少が起こっていた。生後 6 ヶ月以内に B 細胞数は自然回復した。¹⁴⁾

★アナキンラ：動物実験では胎児の奇形はなかった。ヒトでの報告はない。²⁶⁾

授乳に関しては、インフリキシマブ、エタネルセプトなど乳汁中への分泌が確認されているものもあり、危険性は否定できないが、消化管からの吸収が悪いことを考えると、使用しても問題なさそうである。

表3 生物学的製剤の妊娠中の取り扱い(リウマチクリニック村島温子の表にOstensenの推奨事項を付加)

一般名	FDA	添付文書	推奨事項
インフリキシマブ	B	MTX併用のため使用不可	月経停止や妊娠検査陽性後に中止
エタネルセプト	B	有益性投与	月経停止や妊娠検査陽性後に中止
アダリムマブ	B	有益性投与	月経停止や妊娠検査陽性後に中止
トシリズマブ	なし	有益性投与	
アバタセプト	C	なし	妊娠10週間前に中止
リツキシマブ	C	なし	妊娠12ヶ月前に中止
アナキンラ	B	なし	

【男性 RA と妊娠】

男性の場合は、精子機能の問題で、異常のある精子は受精できないと考えられるため、奇形よりも不妊症が問題となる。ステロイドホルモンや MTX (メソトレキサート) による精巣の障害が報告されている。^{27,28)} スルファサラジン、MTX、シクロホスファミドでは、精液減少症の報告がある。Sussman ら²⁹⁾ の報告では、乾癬に対して MTX の間欠投与していた症例で精子減少症が起こり、MTX 中止後 3 ヶ月で回復、再投与後 1 ヶ月で精子減少の再発が起こった、Schoning³⁰⁾ は、MTX による治療中に異常な精子と不動の精子が増加し、投薬中止後 2 ヶ月で正常化したと報告している。対して Grunnet ら³¹⁾ は、ステロイドで治療したグループは精子減少がおこったが、MTX のグループではおこらなかったとしており、MTX 治療で精子に異常がおこらないとする報告が他にもいくつかある。癌の治療では大量の抗癌剤を使用し、精巣に対する毒性が問題となるが、Costabile ら²⁸⁾ の報告では、癌の治療で使用する抗癌剤のなかでは MTX の精巣に対する毒性は、軽度となっており、6~12 ヶ月で回復も良好であるとされている。Mahadevan ら³²⁾ は、インフリキシマブを使用していた 10 例の男性の精子で動作と形が変化していたが、妊娠に影響はなかったとしている。

精子形成に必要なのは 74 日といわれており、3 ヶ月の薬剤中止をおこなえば、精子への影響は問題とならないと思われる。

【まとめ】

1. 妊娠前は男女ともに約 3 ヶ月前までに DMARDs を中止すれば安全。
2. 妊娠前後に投薬を続行するならば、サラゾスルファピリジンかブシラミン、エタネルセプトが比較的安全と考えられる。
3. 妊娠中の症状増悪に対しては、少量のプレドニゾロンかアセトアミノフェンで対応する。
4. 授乳中の治療薬投与は、免疫抑制剤以外はあまり問題ないと考えられる。

文献

1) Queisser-Luft A, et al.

Serial examination of 20248 newborn fetuses and infants; correlations between drug exposure and major malformations. *Am J Med Genet* 1996;63:268-278.

2) 村島温子

挙児希望の関節リウマチ患者の薬物治療-エタネルセプトを使用しながら妊娠した3症例の報告-。日本臨床 2008;66:2215-2220.

3) 赤真秀人、齋藤輝信

慢性関節リウマチと妊娠、出産。リウマチ科 2001;26:1-6.

4) 村島温子

TNF 阻害薬と妊娠。リウマチ科 2008;39:61-66.

5) Barrett J H, et al

Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? *Arthritis Rheum* 1999;42:1219-1227.

6) Feldkamp M, Carey JC

Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in early weeks of pregnancy. *Teratology* 1993;47:533-539.

7) Cowchock FS, et al.

Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies; a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1318-1323.

8) Ostensen M, et al.

A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann.Rheum Dis* 2004;63:1212-1217.

9) 村島温子

RAにおける妊娠と薬物療法。リウマチクリニック 2008;7:12-13.

10) 川合眞一

妊娠、出産における薬物療法の注意点。リウマチ科 2001;26:35-38.

11) 金井美紀

膠原病合併妊娠時の管理。リウマチ科 2008 ; 39 : 174-177.

12) Banhidy F

Risk and benefit of drug use during pregnancy. *Int J Med Sci* 2005;2:100-106.

13) Mogadam M. et al.

Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981;80:72-76.

14) Ostensen M. Forger F.

Management of RA medications in pregnant patient. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2009;5:382-390.

15) 山本義為、堀江成光、中山妙子、磯正

SA96の生殖試験(第1報)マウスにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験。医薬品研究 1985;16:611-625.

16) 鈴木康夫、若林孝幸、ジャクソン加奈子

抗リウマチ薬の副作用の早期発見と治療—悪性腫瘍と催奇形性—。リウマチ科 2004;32:171-177.

17) Milunsky A, Graef J.W, Gaynor M.F.

- Methotrexate-induced congenital malformations. J.Pediatr. 1968;72:790-795.
- 18) Lloyd ME, et al.
The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. Q J Med 1999;92:551-563.
- 19)OTIS: <http://www.otispregnancy.org/hm/>
- 20)Katz JA et al.
Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Am J Gastroenterol 2004;99:2385-2392.
- 21)Lichtenstein G et al.
Safety o infliximab in Crohn's disease: data from the 5000-patient TREAT registry. Gastroenterol 2004;126:A54.
- 22)Mahadevan U et al.
Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:733-738.
- 23)Briggs GG et al.
Drugs in pregnancy and lactation,edn 7. Baltimore:Williams and Wilkins 2005
- 24) 磯島咲子、村島温子
妊婦あるいは妊娠を希望する女性。 薬局 2009 ; 60 : 463-467.
- 25) Orencia (abatacept; lyophilized powder for intravenous infusion) package insert (Bristol-Myers Squibb, 2008)
Ostensen M, Eigenmann GO.
- 26) Golding A, Haque UJ, Giles JT.
Rheumatoid arthritis and reproduction. Rheum Dis Clin North Am 2007;33:319-343.
- 27) Morris LF, Harrod MJ, Silverman AK.
Methotrexate and reproduction in men;Case report and recommendations. J.Am.Acad.Dermatol. 1993;29:913-916.
- 28)Costabile RA.
The effects of cancer and cancer therapy on male reproductive function. J.Urol. 1993;149:1327-1330.
- 29) Sussman A, Leonard JM
Psoriasis, methotrexate and oligospermia. Arch Dermatol 1980;116:215-217.
- 30) Schoning FW
Teratospermie nach Verabreichung von Methotrexat. Z Haut-Geschlkrankh 1967;42:271-275.
- 31) Grunnet E, Nyfors A, Hansen KB
Studies on human semen in topical corticosteroid-treated and in Methotrexate treated psoriatics. Dermatologica 1977;154:78-87.
- 32) Mahadevan U et al.
Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2005;11:395-399.