

リウマチ・膠原病と妊娠

国立成育医療研究センター・妊娠と薬情報センター長

村島 温子

(聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 リウマチ・膠原病と妊娠についてうかがいます。

少し一般論になりますが、妊娠中で薬を使うと危ない時期があるのですね。

村島 そうですね。赤ちゃんの骨格や内臓ができる妊娠初期、すなわち妊娠が成立してから10週間（妊娠12週）ぐらいまでは催奇形性に注意しなければいけないことになっています（図）。胎盤ができる妊娠中期以降、妊娠15週前後をイメージしているのですが、それ以降は胎盤を通して赤ちゃんに害を与える。言い換えると、胎児毒性という言葉があるのですが、それに注意しなければいけない時期といわれています。

齊藤 後期のほうはどうですか。

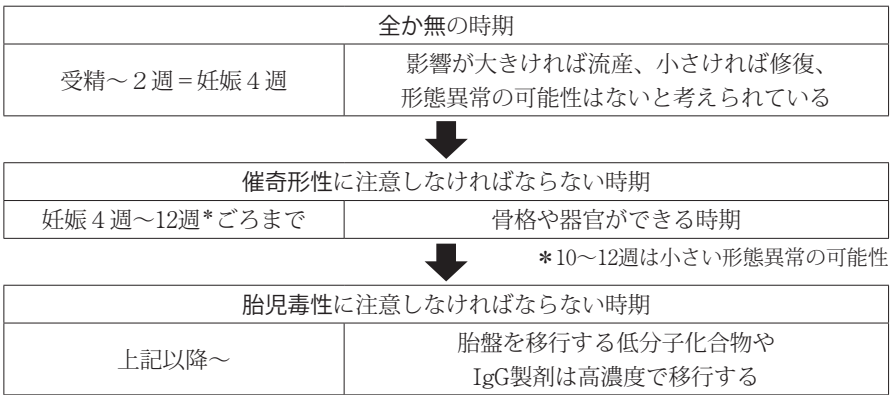
村島 後期はやはり幾つか難しい問題がありまして、赤ちゃんに移行した薬が、生まれてお母さんとの縁が切れたことにより、お母さんから守られなくなって赤ちゃんに害を及ぼすことがあるのです。例えば、生物製剤のIgG製剤ですと、赤ちゃんに150%いって

しまい、免疫抑制状態になります。それでもおなかにいる間はいろいろな菌やウイルスから守られているのですが、お母さんから生まれたあとは守られなくなり、感染しやすくなります。もう一つの例として精神科系の薬があります。お母さんのおなかの中にいるときはお母さんと一緒に薬をのんでいるような状態ですが、お母さんから生まれた後は薬が入ってこなくなるので、いってみれば離脱症状のようなものが出ることがあります。あとNSAIDsは妊娠後期に頻用しますと、赤ちゃんの動脈管を収縮して、赤ちゃんの遷延性肺高血圧症を招くともいわれています。このように後期にも注意が必要な薬は何種類かあります。

齊藤 なかなか妊娠と薬の問題は、研究としてヒトで前向き比較試験はできないので、具体的にはどうされているのでしょうか。

村島 まずこの分野は発売当初は動物実験の結果を参考に添付文書がつくられるのです。発売以降は、使用した

図 妊娠時期と胎児への影響



まま、たまたま妊娠してしまった症例の妊娠結果を積み重ねた、いわゆるケースシリーズが出てきます。その後、すごくパッションがあるとか、使命感に燃えているとか、研究費があるとか、そういう条件が整いますと前向きコホート研究が行われることになります。リウマチの領域ですと、MTXで多施設の前向きコホート研究がありますが、なかなかそういう研究のある薬は少なく、臨床現場では困っているところだと思います。

齊藤 研究資金の出どころが製薬会社ではないので、なかなか難しいのですね。

村島 そうですね。

齊藤 関節リウマチにはMTXが使われていると思いますが、これは妊娠している患者さん、あるいは妊娠を目指す患者さんではいかがでしょうか。

村島 MTXは、そもそもが人工中絶に使われる薬で、人工中絶に失敗した赤ちゃんに、ある特徴的な奇形が生まれ、催奇形性物質であることがわかった薬です。これを使ったまま妊娠とか、妊娠がわかっているのは絶対あってはいけないことだと思うのです。

ただ、先生がおっしゃいましたように、リウマチにとっていろいろな意味でたいへん重要な薬ですので、時間的余裕があればMTXを使ってリウマチを寛解に持って行って、妊娠を計画した時点でやめる、ないしは他の薬にチェンジする。薬をやめて1回生理を見送ってから妊娠を解禁する。そういう手順を踏む必要があります。

齊藤 計画して妊娠するようにお勧めするのですね。患者さんを診ているリウマチの専門医の先生はその辺も含めてコミュニケーションしていくとい

うことでしょうか。

村島 はい。それはぜひお願いしたいことです。私の病院にいらっしゃる患者さんの中には、40歳近くになって、どうしても赤ちゃんが欲しいと、不妊診療科に来る方が多々いらっしゃいます。もっと早い時期に妊娠を考えられなかったのかと思うのですが、お話を聞いてみますと、患者さんも、主治医の先生も、妊娠ということをはなかなか持ち出せない、そういう環境があるのかと思います。日常の診療ではなかなか難しいのではと思いますが、生殖年齢、すなわち20代、30代で発病している、ないしはリウマチを治療しているような女性患者さんには、折を見て妊娠について話題にさせていただきたいと思います。

齊藤 生物学的製剤が使われていますが、これと妊娠の関係はどうですか。

村島 日本にリウマチの治療薬として定着している生物学的製剤の中で、催奇形性に注意しなければいけない薬は今のところないのです。ですので、少なくとも妊娠がわかる時期ぐらいまでは使えるものだと思っています。ただ、先ほど話しましたように、妊娠中は胎盤を通して赤ちゃんにいった薬が何か悪さをする可能性もゼロではありませんので、胎盤移行性の高い薬はなるべくなら避けていただきたいと思います。胎盤移行性の高い薬というのは、生物学的製剤の中でもIgG製剤です。

齊藤 ステロイド、プレドニンについては何かあるのですか。

村島 催奇形性については全く心配ないと思込んでいらっしゃる先生も多いと思います。催奇形性はないと思うのですが、口唇口蓋裂に注目して統計解析すると、ステロイドの使用により数倍増えるという疫学研究がありますので、患者さんから「大丈夫ですね」と言われたときには、こういう報告があると説明するように努めています。ただ、必要以上に脅かしても、患者さんが不安になりますので、説明の仕方が非常に難しい。その説明ができないのであれば、言わないほうがいらいだと思うのです。

その説明というのは、口唇口蓋裂の自然発生率は500人に1人ぐらいのところ、妊娠初期にステロイドを使っていると500人に3人ぐらいになるのではないかという統計があります。言い換えると、ステロイドを使っている500人中の497人の女性には発生しないということになります。このように発生しない可能性も言ってあげないと不安になると思います。ただ、リウマチで2～3mg使っているような方までその説明が必要かどうかの判断は難しいところだと思います。

齊藤 いわゆる正常の妊娠でもそういったことが起こりうるのですね。

村島 そうなのです。薬を使わなくても、先天異常の自然発生率は3%ぐ

らいありますので、患者さんから「この薬使っても大丈夫ですか」と聞かれたときには、「大丈夫ですよ」という答え方はしていません。

齊藤 3%はあると。それと比べて微妙に多かったりするけれども、なかなかそれは確定的には言えないということですね。

村島 言えないのです。一番患者さんが安心するのは、「この薬を使っているあなたと、何も使っていないほかの女性と、そのリスクは同じです」、そう言うのと安心して必要な薬を使えるということはありません。

齊藤 うまくいかなかった場合に訴訟問題がありえますが、そういうことはそれほどないのでしょうか。

村島 我々のような仕事をしている仲間と時々そういう話になるのですが、

今まで訴訟になった、かかわったということはないですね。

齊藤 ベストな方法としては妊娠前にしっかり計画してやっていくということですね。

村島 そうですね。妊娠前に寛解を目指して治療して、寛解状態で妊娠すれば、妊娠という薬が得られるので妊娠中は薬を使わないで済むことが多いです。したがって、妊娠がわかるまでは安全な薬をしっかり使って治療することが必要だと思います。先ほども申し上げたようにMTXについても、妊娠を計画した時点で、やめてから妊娠すればいいわけですから、遠い将来のためにMTXの使用を躊躇する必要はないと思います。

齊藤 どうもありがとうございました。