

マルホ皮膚科セミナー

2022年5月2日放送

「第36回日本乾癬学会 ③ シンポジウム2-3

妊娠初期、周産期における乾癬患者の治療」

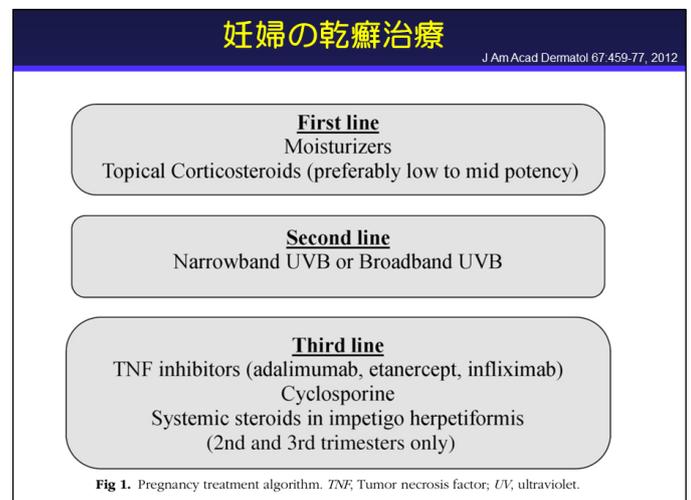
帝京大学 皮膚科
教授 多田 弥生

妊娠に伴う乾癬の病勢変化

本日は妊娠初期、周産期における女性乾癬患者の治療についてお話しします。日本人女性における乾癬の発症年齢をみますと、その4分の3が妊娠可能な40歳以前です。つまり女性乾癬患者は妊娠出産を経験する可能性が少なくないことがわかります。妊娠に伴い乾癬の病勢は40~60%の症例で改善と言われてはいますが、もちろん例外はあり、妊娠に伴い悪化する症例も10~20%程度あるので注意が必要です。乾癬は妊娠中に改善しても出産後は半数以上の症例で逆に悪化します。しかし妊娠前の状態と比較して大幅に悪化するわけではないとされています。こうした妊娠に伴う病勢の変化にはエストロゲンなどの女性ホルモンが関与すると推測されています。その機序の詳細については未だ不明ですが、おそらくエストロゲンの免疫学的な作用によって、乾癬の病勢を抑えるのではないかと考えられます。一方、尋常性乾癬と異なり、膿疱性乾癬は妊娠に伴って増悪したり、発症したりします。妊娠中は治療選択肢も制限されるので増悪する場合には初期にその変化を見つけて対応することが必要です。

妊婦の乾癬治療の選択肢

さて、妊婦の乾癬治療ですけれども、海外の乾癬のエキスパートによる妊婦の治療選択肢を図にお示します。治療選択肢のファーストラインには外用剤や保湿剤があり、セカンドラインに



は光線療法、サードラインには、すでに炎症性腸疾患などの治療において妊婦に使用経験が豊富なTNF阻害剤やシクロスポリンがあげられています。ステロイドの全身投与は疱疹状膿痂疹に対して、妊娠第2期、第3期にのみ使用すると記載されています。別のエキスパートオピニオンでは、軽症や中等症に対して、国内では乾癬に保険適応のないタクロリムス軟膏が顔面、生殖器、間擦部への治療選択肢としてあげられています。

ステロイド外用剤

ここからは、個別の治療の妊婦への安全性に関するエビデンスをみていきたいと思えます。まず、外用剤です。ステロイド外用剤の安全性については、確定的なことが言えないとされています。なぜなら、既報告でのデータ収集の方法、異常の定義、対象集団などに統一性がなく、メタ解析が行えずエビデンスレベルが低いからです。ただ、ストロングストあるいはベリーストロングクラスの外用ステロイド剤を長期に過量に外用した場合には、胎児発育への影響から低出生体重児のリスクが増す可能性が指摘されています。このことから、妊娠中は、ストロングストクラスについてはできるだけ使用を避け、ベリーストロングクラスについては、妊娠後期において、300g以上使用するような症例では注意すべきという記載が見受けられます。

活性型ビタミンD3外用剤

活性型ビタミンD3外用剤については一般的に添付文書でリスクベネフィットを勘案して使用、あるいはできるだけ使用しないことが望ましいというような記載が見受けられます。活性型ビタミンD3が妊婦に与えるリスクについては、過量投与によりその血中濃度が上昇するとカルシウムホメオスターシスが崩れ胎児発達が阻害される可能性が動物実験で指摘されています。ですので、ステロイド外用剤同様、高濃度の活性型ビタミンD3外用剤の過量投与は避けたほうがいいかもしれません。

全身療法

では、全身療法はどうでしょうか。全身療法において最も重要なのは、妊婦に禁忌である治療選択肢を知っておくことです。ちなみに、全身療法の多くは何かを投与する治療ですが、顆粒球単球吸着除去療法は引く治療であるという点で特殊です。膿疱性乾癬、関節

ステロイド外用剤と妊娠（乾癬に限らず）

JID 131:884-891, 2011

本邦のステロイド外用剤の添付文書記載

- ・安全性が確立していないことを記載の上、妊婦または妊娠している可能性のある婦人に対しては大量または長期にわたる広範囲の使用を避ける
- ・Strongestクラス：使用しないことが望ましいetc.

システマティックレビュー：J Am Acad Dermatol 62:694-705, 2010

コクランレビュー：Cochrane Database Syst Rev 3:CD007346, 2009

既報告での、データ収集の方法、異常の定義、対象集団などに統一性がなく、メタ解析は行なえず、エビデンスレベルも低いため、確定的なことは言えない

ORIGINAL ARTICLE

Safety of Topical Corticosteroids in Pregnancy: A Population-Based Cohort Study

Cheng CH, Ch'ng J, Sappanirakul T, and Fennell T. 10/1/2010

Topical corticosteroids may be indicated in pregnant women with skin conditions, but their safety in pregnancy is unclear. We used the UK General Practice Research Database to conduct a population-based cohort study to investigate whether maternal exposure to topical corticosteroids results in adverse pregnancy outcomes. We identified 3,500 pregnant women prescribed topical corticosteroids during the period from 90 days before last menstrual period (LMP) to delivery or fetal death and 35,000 comparable women. We looked for associations of fetal death, stillbirth, congenital anomalies, and low birth weight (LBW) with maternal exposure to topical corticosteroids. Maternal exposure to topical corticosteroids was associated with fetal death (OR 1.14, 95% CI 1.01-1.28), stillbirth (OR 1.14, 95% CI 1.01-1.28), and LBW (OR 1.14, 95% CI 1.01-1.28). Maternal exposure to potent topical corticosteroids shortly before and during pregnancy was significantly associated with fetal growth restriction (OR 1.14, 95% CI 1.01-1.28). Our findings suggest that topical corticosteroids should be used with caution in pregnancy, especially potent topical corticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 62:694-705, 2010

Strongest/very strongクラスの外用ステロイドを長期に過量に外用した場合には胎児発育への影響から低出生体重児のリスクが増す可能性

妊娠後期においてvery strongクラスの外用ステロイドを総量300g以上使用するような症例では注意すべき

J Am Acad Dermatol 70:401 e1-14, 2014

症性乾癬に対して、保険適応があります。何かを加えるわけではないので、妊婦に使いやすいようなイメージがあり、特に疱疹状膿痂疹の妊婦には重要な治療選択肢のひとつですが、添付文書通り、リスクベネフィットを勘案した使用が勧められると思います。

薬剤の胎児への影響

では、投与する薬剤はどうでしょうか。投与薬剤の胎児への影響は、妊娠週数によって異なります。妊娠3週までの時期は all or none 期です。これは、この時期の投与薬剤が影響しても、受精卵は着床しない、または流産するといった結果になるので、この時期での暴露によって奇形を起こすという可能性は無いという時期になります。もっとも注意すべきは催奇形性に関与する妊娠4～15週の器官形成期になります。この時期は、例えばあとでお話します、催奇形性のあるメトトレキサートの暴露は危険であることがわかっています。胎児毒性に関与する時期としてはこのあとの妊娠16週から分娩までになります。

メトトレキサート

ここからは、それぞれの全身療法の影響をみていきたいと思います。まずメトトレキサートですが、催奇形性があるので、妊婦または妊娠している可能性のある女性には投与禁忌です。投与にあたり、あらかじめ児へのリスクを説明し、内服中は避妊させる必要があります。また、投与中および投与終了後少なくとも1月経周期は妊娠を避けるよう注意を与える必要があります。つまり、メトトレキサート投与中の患者は投与を中断して、一回月経をみてからなら妊娠していい、となります。ちなみに、授乳中もメトトレキサートの投与は禁忌です。

レチノイド

続いてレチノイドですが、国内ではエトレチナートが使われています。エトレチナートの問題点は催奇形性と体内蓄積性にあります。エトレチナートは半減期が80日から100日と長く、さらにその脂溶性、体内脂肪組織への蓄積性から投与終了後も血清中に2-3年間は検出されます。ですので投与中止後も女性は2年間、男性は6ヶ月間の避妊が必要で

す。皮膚にもずっと残存するのであれば、効果の持続性が期待できませんが、残念ながら皮下組織では投与終了18ヶ月後でも検出できるものの、表皮からは一週間で消失してしまうので、臨床的な効果持続にはつながりません。海外においては半減期が50時間と、より短いアシトレチンが使用されていますが、国内ではまだエトレチナートが使われているところが問題です。アプレミラストも国内においては妊婦または妊娠している可能性のある女性については禁忌です。これは動物での胚、胎児毒性試験で胎児毒性が示されたためです。投与期間中は適切な避妊を行うように指導する必要があります。また、動物実験で乳汁移行が認められているため、授乳中の女性には投与しないことが望ましいです。

光線療法

光線療法ですが、内服PUVAは禁忌ですが、UVB照射は禁忌ではありません。ただし、照射回数が多い場合には葉酸の光線による分解、濃度低下の可能性が指摘されており、特に妊娠初期での葉酸欠乏は神経管欠損の可能性を高める恐れがあるため、葉酸補充を検討した方がよいという報告もあります。

シクロスポリン

続いて、シクロスポリンです。

最近まで国内では妊婦に投与禁忌でした。しかし、海外からの報告で、動物や実際に投与された炎症性腸疾患などの妊婦の患者に対する投与においても、催奇形性は認められず、むしろ投与によるベネフィットが認められていました。こうしたことを踏まえて、2017年に厚生省はシクロスポリンをタクロリムスやアザチオプリンとともに、妊婦への投与禁忌から外しました。

生物学的製剤

生物学的製剤のうちTNF阻害剤は関節リウマチの患者あるいは炎症性腸疾患の妊婦に対しての使用例数が多いため妊婦の第一選択となっています。ただし、胎児移行性の問題が

レチノイドと妊娠

エトレチナートの問題点：催奇形性&体内蓄積性

N Eng J Med, 326: 167-178, 1992
Br J Dermatol, 135 (suppl 49): 6-17, 1996.

- エトレチナートは半減期が**80-100日**
- その脂溶性、体内脂肪組織への蓄積性から、血清中に投与終了後2-3年間は検出される

投与中止後、女性は2年間、男性は6ヶ月間の避妊が必要

皮膚

皮下組織では投与終了18ヶ月後でも検出できるが、**表皮からは1週間で消失**してしまうので、臨床的な効果持続にはつながらない

Br J Dermatol, 109:439-447, 1983

一方、**アシトレチンは半減期が50時間**

*アシトレチンは本邦では承認外

安全性の観点から海外では**アシトレチンへ切り替わっている**

光線療法と妊娠

日皮会誌：126(7)，1239-1262，2016

表4 乾癬の紫外線療法の絶対禁忌・相対禁忌

1. 絶対禁忌

- 皮膚悪性腫瘍の合併あるいは既往歴のある者
- 高発癌リスクのある者 (dysplastic nevus syndrome, 色素性乾皮症, 過去に氡素の内服や接触歴, 放射線 (電子線・X線) 照射歴のある者など)
- 顕著な光線過敏を有する者 (色素性乾皮症などの遺伝性光線過敏症, 白皮症, ポルフィリン症, 光線過敏性膠原病など)

内服PUVAの場合

- 4) 妊娠中あるいは授乳中の女性**
- シクロスポリンやメソトレキサート治療中またはその既往がある場合

2. 相対禁忌 (避けたほうが良い症例, 実施の際には厳重な経過観察が必要)

- 光線過敏がある場合, 光過敏性を有する薬剤, 免疫抑制薬を服用中の者
- 白内障, 光線増悪性自己免疫性水疱症 (天疱瘡, 類天疱瘡など), 重篤な肝・腎障害を合併する者 (ただし内服PUVA)
- ソラレン過敏症, 日光照射・PUVA治療で乾癬の症状が悪化した既往を持つ者
- 10歳未満の者 (ターゲット型光線療法は除く)

・UVB照射であっても、照射回数が多い場合に、葉酸の光線による分解、濃度低下の可能性

Lasers Med Sci 26:481-485, 2011

・特に妊娠初期での葉酸欠乏は神経管欠損の可能性を高める
→葉酸補充を検討した方がよい。

Expert Rev Clin Immunol, 15: 1-12, 2015.

ありました。過去に海外の28歳のクローン病の女性患者さんが妊娠判明後もインフリキシマブを10mg/kgでは8週間隔で継続投与していたのですが、その患者から生まれた新生児に生後3ヶ月の時点でBCGワクチンを接種したところ、4.5ヶ月後に播種性結核症を発症し死亡したという報告がなされました。このことから、子宮内でTNF阻害剤に暴露した乳児においては、生後6ヶ月間は生ワクチンの接種を避けるべきとされ、加えて、出産後の児の血中に生物学製剤が検出されなくなるまで生ワクチンを投与しない方がより好ましいとされています。こうした中、TNF阻害剤のセルトリズマブ ペゴルは実際に妊婦あるいは授乳婦に対して投与された臨床試験により、胎盤通過性、乳汁移行性が低いことが示されています。セルトリズマブ ペゴルを出産前35日以内に投与された妊娠30週以上の妊婦とその児の臍帯血における薬剤濃度を調べたところ、そのほとんどにおいて、薬剤が検出されなかったため、胎盤通過性が低いということが証明されています。これはセルトリズマブ ペゴルがFc領域を持たないため、胎盤通過性が低いと理解されています。乳汁移行性についても、同様の試験が行われており乳汁移行性はほとんどないということもわかっています。これらの試験結果から、現在では、妊婦に投与する生物学的製剤ではセルトリズマブ ペゴルが第一選択となっています。

おわりに

以上、本日は妊娠初期、周産期における乾癬患者の治療選択肢とそれぞれの安全性についてお話ししました。特にメトトレキサート、エトレチナート、アプレミラストは国内において妊婦に禁忌であるといったところに十分注意していただきたいと思います。妊娠可能年齢の女性乾癬患者の治療にあたる際には、妊娠希望があるかどうかを確認した上で治療戦略を考えることが重要ですが、希望は変わることもあるのと、計画していない妊娠もありうるので、いつ妊娠しても問題ないような治療選択を意識するほうが安全かと思えます。