

小児科診療 UP-to-DATE

2020年4月28日放送

臓器移植後患者の妊娠・出産時の免疫抑制薬による治療の現状

藤田医科大学 移植・再生医学
教授 剣持 敬

私は腎臓移植、膵臓移植を専門にしていますが、すでに多くの移植後妊娠・出産の患者さんを経験してきました。また現在、日本移植学会で、臓器移植後妊娠・出産ガイドラインを策定する委員会の委員長をしています。本日は、臓器移植を受けた患者さんの妊娠・出産の現状につきまして、特に免疫抑制薬のを中心にお話ししていきます。

臓器移植の目的としては、救命すなわち患者さんの命を救うということが第一ですが、同時に健康な人と変わらない日常生活ができることも大事なことです。日常生活では仕事や学業ができることに加えて、女性にとって、結婚、妊娠・出産は人生において大切な出来事です。

妊娠・出産は健康な方にとってもリスクを伴いますが、臓器移植後の患者さんでは、母体と胎児のみではなく、移植された臓器を守らなければいけないため、妊娠中の管理は健康な人に比べて大変複雑となります。特に移植された臓器の機能が低下すると、母体や胎児にも影響し、流産や死産、母体の生命にもかわることがあります。このため臓器移植後の妊娠はハイリスク妊娠とされています。

臓器移植後の患者さんの妊娠・出産のリスクには、まず、移植を受けるに至ったもとの病気が挙げられます。腎臓移植では腎不全や糖尿病、

臓器移植の目的

1. 生命予後の改善: 命を救う, 天寿を全うできる。
2. Quality of life (QOL)の改善: 健康な人と同じ生活ができる。
 - 1) 仕事, 学業
 - 2) 結婚, **妊娠・出産**
 - 3) スポーツ等

Department of Transplantation and Regenerative Medicine, Fujita Health University, School of Medicine

動脈硬化症などがあります。最も大きなリスクとしては、移植後に飲んでる免疫抑制薬の胎児への影響が挙げられます。さらに移植患者さんは免疫抑制薬以外にも、降圧薬、胃腸薬、高脂血症治療薬、利尿薬など多くの薬を服用していることが多いため、それらの薬の影響も考えなければなりません。免疫抑制薬を服用している患者さんはウイルス感染や細菌感染など感染症のリスクを伴っていますが、妊娠中はさらに感染症が起こりやすい状態となるため、十分な注意が必要となります。妊娠中は妊娠高血圧症といって高血圧を伴うことが多いのですが、血圧をコントロールすることが、移植臓器の機能を保つうえで大変重要なことです。また妊娠により、移植された臓器に拒絶反応が起こることがありますが、特に心臓移植、肺移植では拒絶反応が起こりやすく、治療に反応しない場合は、母体の死に直結するため、現在世界でも、日本でも、妊娠は原則として許可されていないのが現状です。一

方、腎臓移植、肝臓移植、膵臓移植では、妊娠の影響による拒絶反応は明らかではないため、妊娠・出産は十分可能です。腎臓移植患者さんでは、血液透析を受けている透析患者さんより流産率が低いと、お子さんが欲しいという理由で腎臓移植を受ける方もいらっしゃいます。

妊娠中の薬の胎児への影響には二つあります。一つは免疫抑制薬のような催奇形性、すなわち胎児に何らかの奇形を起こす、または重い奇形のため流産、死産してしまうという作用です。催奇形性は主に妊娠 14 週ごろまでの妊娠初期の薬の投与によるものと言われています。ただ健康な方でも奇形は 3%、流産は 15%に起こりますので、個々の事例で、免疫抑制薬の作用によるものかどうかを判定することは難しい場合が多いです。もう一つの作用として、一部の降圧薬のように、奇形は起こしませんが、胎児の発育や機能を悪くする作用、これを胎児毒性といいますが、このような作用をもつ薬も知られています。

やはり移植を受けた患者さんが妊娠・出産を考えると、免疫抑制薬を飲んでいても妊娠できるのでしょうか、健康な赤ちゃんが生まれるのでしょうかということが最も心配だ

臓器移植後患者の妊娠・出産

臓器移植後の妊娠・出産では、

を守らなければならない!

Department of Transplantation and Regenerative Medicine, Fujita Health University, School of Medicine

臓器移植後患者の妊娠・出産のリスク

1. 原疾患: 心不全, 呼吸不全, 腎不全, 糖尿病など
2. 免疫抑制薬
3. その他の薬
4. 感染症
5. 移植臓器の拒絶反応

✓臓器移植の種類によって妊娠・出産はできない
 →心移植, 肺移植では, 妊娠により拒絶反応のリスク大
 →拒絶により, 母体の生命維持が困難

✓腎移植, 肝移植, 膵移植では, 妊娠・出産が可能

Department of Transplantation and Regenerative Medicine, Fujita Health University, School of Medicine

妊娠中の薬剤の影響

- 催奇形性→免疫抑制薬
胎児に奇形を起こす
妊娠初期(14週頃まで)の投与
- 胎児毒性→降圧薬等
胎児の発育や機能を悪くする
妊娠中後期の投与
(血液学的異常や腎障害などが出生児に見られる)

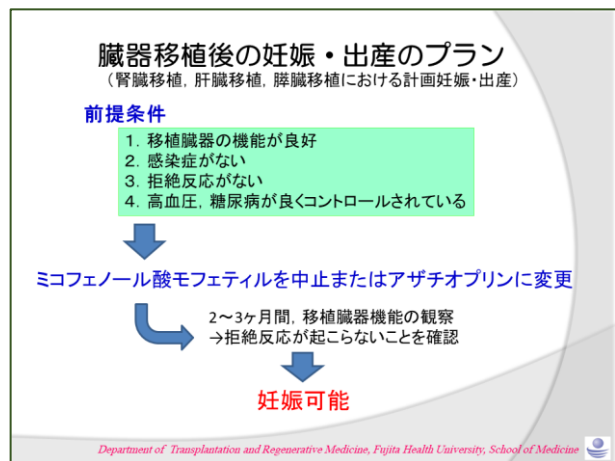
Department of Transplantation and Regenerative Medicine, Fujita Health University, School of Medicine

と思います。免疫抑制薬にはいくつかの作用の違う種類があり、臓器移植後は2〜3種類の薬を服用されていると思います。現在最も多く用いられている薬はシクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェティル、ステロイド剤です。これらの免疫抑制薬によって臓器移植の成績は格段に向上しました。現在は、移植を受けた患者さんの予後すなわち寿命も健康な人と変わらない場合も多くなってきました。シクロスポリン、タクロリムス、ステロイドについては、海外や日本の臨床例の経験や多くの研究から、催奇形性は低いことが報告されています。ただ現在拒絶反応を抑えるうえで大変有効であるミコフェノール酸モフェティルには極めて強い催奇形性があります。このことは、動物実験やヒトの臨床例で証明されています。

したがって、腎臓移植や肝臓移植後に妊娠を希望する患者さんは、移植された臓器の機能が良く、血液検査や組織検査で感染症や移植された臓器に拒絶反応がないこと、血圧や糖尿病が良くコントロールされていることを確認した後、ミコフェノール酸モフェティルを中止ないしは、同じ種類の免疫抑制作用があり、催奇形性の低いアザチオプリンに薬を変更します。ただ変更後にミコフェノール酸モフェティルの影響がなくなり、拒絶反応が起こらないということを確認するため、通常2〜3か月後に妊娠を許可しています。すなわち、移植患者さんでは、計画妊娠が必要となります。また先ほどお話しした胎児毒性をもつ降圧薬なども変更する必要があります。すでに日本では、腎臓移植患者さんで600人以上、肝臓移植患者さんで50人以上が妊娠・出産しています。日本の統計では奇形率や流産率は健康な人と変わりませんが、低出生体重児すなわち小さい赤ちゃんが生まれる率が高く、また帝王切開になる率が高いことが分かっています。ただ、この理由としては、ハイリスク妊娠のため、胎児の安全性を考え、自然分娩を待たず早めに帝王切開を行う場合が多いことが考えられます。最近では胎児や移植された臓器への影響なく、普通分娩することが十分可能であることが分かってきていますので、今後、帝王切開や低出生体重児の率は減ってゆくと考えられます。

長く免疫抑制薬は添付文書上、妊婦への投与が禁忌すなわち妊婦には投与してはいけないと書かれていました。このことにより移植専門医以外のお医者さんは、移植を受けた患者さんには、一律妊娠を禁止していました。もちろん妊娠のため免疫抑制薬を中止すれば、移植した臓器は拒絶され、母体の命の危険が伴いますので、この添付文書の通りであれば、原則として移植患者さんの妊娠・出産は禁止するしかありませんでした。しかし、前に述べたように腎臓移植、肝臓移

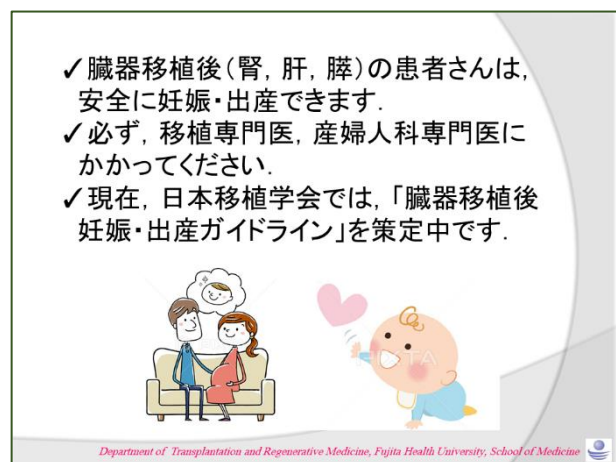
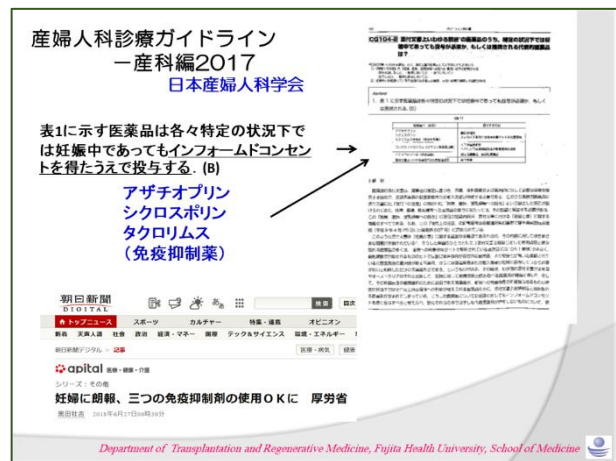
臓器移植後の妊娠・出産のプラン



植の臨床の現場では、すでに多くの妊娠・出産例があり、その成績も健康な人と変わらないことが分かっていました。このような実情もあり、日本産婦人科学会では、ガイドラインの中で、「特定の状況下では妊娠中であってもインフォームドコンセントすなわち十分な説明と同意を得たうえで投与することを推奨する」という薬として、免疫抑制薬であるアザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムスを挙げています。国立成育医療研究センターの妊娠と薬情報センターや日本移植学会の働きかけで、厚生労働省では 2018 年 6 月にアザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムスの 3 つの免疫抑制薬の添付文書から禁忌を外す改訂をしました。これにより、公的にもこの 3 つの免疫抑制薬の使用が可能となりました。また、出産後の授乳についても、免疫抑制薬を飲んでいて、授乳して赤ちゃんに影響がないのかを心配される声も多く聞かれます。飲んだ薬は乳汁中に一部分泌されますが、赤ちゃんへの影響を及ぼす濃度ではないことより、海外では移植患者さんも母乳を与えることが多いのですが、日本ではまだ人工乳が勧められています。これも今後の研究で変わってゆく可能性が高いと思われます。

臓器移植後の患者さん、特に腎臓移植、肝臓移植、膵臓移植の患者さんは、現在健康な方と同じく、安全に妊娠・出産ができます。ただし、妊娠前には移植された臓器の機能の評価、血圧や糖尿病のコントロール、免疫抑制薬その他の薬の変更などが必要ですので、移植専門医及び産科専門医に相談してください。そのうえで、計画的に妊娠および出産をするようにしてください。

移植を受けて免疫抑制薬を飲んでいるから、妊娠・出産は諦めなければならない、というのは 1 時代前の免疫抑制薬の話であり、現在は腎臓、肝臓、膵臓の移植後は安全に妊娠・出産が可能であることを知ってください。善意で提供された臓器の移植によって、命をいただいた患者さんが新たな命をつないでゆくことは素晴らしいことです。私は今後も移植患者さんの安全な妊娠・出産のため、全力で取り組んでいきたいと思っています。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>