

## SLE・RA・IBD 合併妊娠 治療指針（案） 【医師用】

### 【医師用】

#### 妊娠前の管理について

**CQ1：全身性エリテマトーデス（SLE）、関節リウマチ（RA）、炎症性腸疾患（IBD）女性患者が妊娠の希望を伝えてきた際、どのように説明すべきか？**

妊娠は可能であるが、病状が寛解状態にあることが望ましい。活動期にある場合は、まず寛解状態に入ってから妊娠を勧めることが基本になる。妊娠前の病状によっては、妊娠中の増悪や妊娠合併症と関連が見られるため、内科主治医と産婦人科医がお互いに連携し、双方の立場から情報提供することが望ましい。妊娠後は両診療科で共同管理する。妊娠前に産婦人科を受診し、疾患と妊娠合併症との関連性や薬剤の胎児への安全性につき、内科医ならびに産婦人科医は情報を提供することが望ましい。すなわち、治療薬は妊娠中・授乳中に中止すべきものと、継続可能なものがあることを伝える。CQ9を参照し、妊娠中に禁忌となる薬剤の切り替えを考慮する。病状により、妊娠中に使用禁忌となる薬剤を、他の薬剤に切り替えできない場合は、内服を継続した場合のリスク・ベネフィットについてインフォームド・コンセントを得る。

**CQ2：全身性エリテマトーデス（SLE）、関節リウマチ（RA）、炎症性腸疾患（IBD）患者の妊娠許可基準はあるか？**

#### 1) 全身性エリテマトーデス（SLE）

妊娠中可能な薬剤で疾患がコントロールされており、寛解が最低6ヶ月間維持（あるいは十分な期間）されてから妊娠を許可する。ただし活動性腎炎は、妊娠高血圧腎症・早産・低出生体重児といった妊娠合併症との関連が報告されているため、全身疾患活動性と独立に評価する必要がある<sup>1)-3)</sup>。

早産・早発型妊娠高血圧腎症の発症は、妊娠初期の高血圧、蛋白尿、妊娠前のeGFR<90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>のループス腎炎症例でリスクが高かったとする報告がある<sup>5)</sup>。一方、ループス腎炎を有する症例であっても尿蛋白が0.5g/日以下ならば、非ループス腎炎のSLE患者と妊娠合併症に差が認められなかったという報告もある<sup>5)</sup>。

また、慢性腎臓病(Chronic renal disease; CKD)では、GFR区分G1(eGFR>90ml/min/1.73m<sup>2</sup>),G2(eGFR 60-89 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)でも、正常群と

比較して妊娠合併症のリスクは高い<sup>6)</sup>。GFR区分G3以上 ( G3a(eGFR 45-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), G3b(30-44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>),G4(eGFR15-29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>),G5(eGFR<15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) ) では妊娠による腎機能低下・透析導入の可能性が高まる<sup>7)</sup>。

以上より、ループス腎炎を有する症例では、妊娠を推奨できる基準として非活動性ループス・尿蛋白が0.5g/日以下・GFR区分G1(eGFR>90ml/min/1.73m<sup>2</sup>)-G2(eGFR 60-89 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)・妊娠中使用可能な薬剤で腎炎が安定していること、ミゾリピン、ミコフェノール酸またはシクロフォスファミドが使用されていないこと、アンジオテンシン 受容体拮抗薬(ARB)またはアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害剤)で降圧されていないことが望ましい。ただし、ARBおよびACE阻害剤の、腎保護作用による有益性が高いと考えられる症例では、十分な説明と同意のもと、妊娠成立まで使用することが許容されるが、その場合は、妊娠判明後はただちに中止する<sup>8)</sup>。GFR区分G3、G4、G5については妊娠することによるリスクを十分に説明した上で、患者の意思を尊重する。ただし、妊娠した場合は高度医療機関で厳重な管理を行う。

ループス腎炎を有する症例で妊娠を推奨できる基準	
1	非活動性ループス
2	尿蛋白が0.5g/日以下
3	GFR区分G1、G2
4	妊娠中使用可能な薬剤で腎炎が安定している
5	以下の薬剤を使用していない。
	ミコフェノールモフェチル(セルセプト)
	ミゾリピン(プレディニン)
	シクロフォスファミド(エンドキサン)
6	ARB、ACE阻害剤が使用されていないことが望ましい。腎保護作用による有益性が高いと考えられる場合は、妊娠後に他の薬剤に切り替える。
1)-6)をすべて満たす場合は妊娠を推奨できる。	
その他の場合はリスクを十分に説明したうえで、患者の意思を尊重し、高次医療機関で管理する。	
ただし、肺高血圧、心病変がある場合、原則として妊娠は勧められない。	

肺高血圧、心病変を有する場合は、原則として妊娠は勧められない<sup>9)</sup>。

抗リン脂質抗体症候群を合併する場合は、妊娠により血栓症のリスクが上昇し、流産、死産、妊娠高血圧腎症などの妊娠合併症のリスクが高まる。妊娠は可能であるが、特別な管理が必要である(後述)。

### <参考文献>

- 1)Huong DL, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. : Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. Ann Rheum Dis. 60 : 599-604. 2001..
- 2)Wagner SJ, Craici I, Reed D, et al. : Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. Lupus. 18 : 342-347. 2009.
- 3)Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, et al. : Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. Nephrol Dial Transplant. 24 : 519-525. 2009.
- 4)Bramham K, Hunt BJ, Bewley S, et al. : Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. J Rheumatol. 38 : 1906-1913. 2011.
- 5)Wagner SJ, Craici I, Reed D, et al. : Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. Lupus. 18 : 342-347. 2009.
- 6)Piccoli GB, Attini R, Vasario E, et al. : Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages. Clin J Am Soc Nephrol. 5 : 844-855. 2010.
- 7)Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, et al. : Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. Am J Kidney Dis. 49 : 753-762. 2007.
- 8)日本腎臓病学会.腎疾患患者の妊娠診療ガイドライン 2017
- 9)de Jesus GR, Mendoza-Pinto C, de Jesus NR, et al. : Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus. Autoimmune Dis. 2015 : 943490. 2015.

### 2) 関節リウマチ (RA)

妊娠中使用可能な薬剤の治療で、3-6 か月間病状が安定した状態にあること<sup>1)</sup>ならびに、腎、心、肺に重大合併症がないことが妊娠許可条件となる。

DAS28, SDAI, CDAI などの総合的活動性指標 ( composite measure )<sup>2)</sup>で寛解、少なくとも低疾患活動性を維持してから妊娠を許可することが望ましい。

尚、成人期へ移行した関節型若年性特発性関節炎 ( 関節型 JIA ) は RA とは異なる疾患である。しかし、その臨床像や治療は類似しているため、成人期移行関節型 JIA は、RA に準じて対応する。

<参考文献>

- 1)Up To Date, Rheumatoid arthritis and pregnancy, Topic 7514 Version 16.0
- 2)Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. : American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Ann Rheum Dis. 70 : 404-413. 2011.

3) 炎症性腸疾患 (IBD) (クローン病 (Crohn's Disease;CD) 、潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis;UC))

妊娠前に寛解状態であることが望ましい。クローン病の場合、活動期の妊娠は早産のリスクを上昇させることが報告されている<sup>1)2)</sup>。

クローン病の寛解の指標としては、活動性指標はIOIBD assessment scoreや Crohn's Disease Activity Index (CDAI) を参考にする。IOIBD assessment score が1点か0点かつ赤沈正常かつCRP正常であれば寛解である。CDAIは150未満であれば寛解である。寛解であれば妊娠可能であると伝える。

<参考文献>

- 1)Baiocco PJ, Korelitz BI : The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. J Clin Gastroenterol. 6 : 211-216. 1984.
- 2)Miller JP : Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. J R Soc Med. 79 : 221-225. 1986.

**CQ3 : 全身性エリテマトーデス (SLE) 、関節リウマチ (RA) 、炎症性腸疾患 (IBD) と不妊症、不育症との関連性はあるか？その場合の対策はあるか？**

一般的に高齢になると不妊症や流産率が上がる。不妊の頻度は 25-29 歳では 8.9%、30-34 歳では 14.6%、35-39 歳では 21.8%、40-44 歳では 28.9%と年齢と共に増加する<sup>1)</sup>。また体外受精等の生殖補助医療による妊娠率、生産率は 35 歳までは 40%前後、20%前後であるが、40 歳で 25%、8%、43 歳で 15%、2%まで低下する。生産率が減少するのは加齢による流産率の増加に起因している。流産率は、25 歳～29 歳では 9.7%、30～34 歳では 12.4%、35～39 歳 20.7%、40～44 歳では、43.7%である<sup>2)</sup>。そのため、病態が安定していれば、これらの情報を伝えた上で、自身の妊娠・出産についてプランを立てることが望ましい。以下に SLE、RA、IBD につき留意すべき点を述べる。

<参考文献>

- 1)Henry L : Some data on natural fertility. Eugen Q. 8 : 81-91. 1961.

2)Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. : Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. Bmj. 320 : 1708-1712. 2000.

### 1) 全身性エリテマトーデス (SLE)

不妊症に関しては、SLE 女性と一般人口で頻度に有意差はないとする報告が多い。しかし、治療が不妊症の原因となることがあり、シクロフォスファミドの副作用として、年齢と投与量に応じて卵巣機能不全や早発閉経が生じる<sup>1),2)</sup>。30歳以上での投薬や、6カ月を超えるパルス療法、累積投与量が7g以上である症例については、卵巣機能不全のリスクが高まるため、医療者側も一定の配慮が必要である<sup>1)</sup>。SLE 女性に対する不妊治療に関しては、過去の小規模な報告と理論的観点から、体外受精・胚移植等の生殖補助医療 (Assisted reproductive techniques (ART)) の際の卵巣刺激に用いるエストロゲンが疾患の再燃を誘発すること、抗リン脂質抗体を有する患者において排卵誘発剤に起因する卵巣過剰刺激症候群により血管内脱水を引き起こし、血栓症のリスクを上昇させる懸念がある。ART を施行する場合には、上述の妊娠許可基準と同様、最低6か月間の寛解を条件とする。

抗リン脂質抗体(ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体 (IgG型またはIgM型)、抗カルジオリピン 2GP1 抗体のいずれか1つ以上)が複数回陽性である場合、流産、死産、妊娠高血圧腎症のリスクが上昇する<sup>3)</sup>。

#### 抗リン脂質抗体症候群

抗リン脂質抗体陽性者は必ず12週間後に再検を行い、2回とも陽性の場合に限って抗リン脂質抗体陽性と判断する。過去に3回以上の流産を繰り返す症例や1回以上の妊娠10週以降の流産の既往がある症例では、低用量アスピリン療法とヘパリン療法の併用を行うと流産・死産のリスクを減少させる<sup>4)</sup>。過去にAPSの臨床所見(血栓症や流産の既往)のない抗リン脂質抗体陽性症例において、SLEを合併しない場合には、低用量アスピリン療法やヘパリン療法は必ずしも推奨されない。しかし基礎疾患としてSLEを合併している場合には、LA陽性あるいはLA+抗カルジオリピン抗体、抗カルジオリピン 2GP1 抗体複数高値陽性の場合には、低用量アスピリン療法とヘパリン療法は容認される<sup>5)</sup>。

#### <参考文献>

- 1)Hickman RA, Gordon C : Causes and management of infertility in systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 50 : 1551-1558. 2011.
- 2)Overbeek A, van den Berg MH, van Leeuwen FE, et al. : Chemotherapy-related late adverse effects on ovarian function in female survivors of childhood and young adult cancer: A systematic review. Cancer Treat Rev. 53 : 10-24. 2017.

3) de Jesus GR, Mendoza-Pinto C, de Jesus NR, et al. : Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus. *Autoimmune Dis.* 2015 : 943490. 2015.

4) The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine : Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 98 : 1103-1111. 2012.

5) 平成 27 年度日本医療研究開発機構成育疾患克服等総合研究事業「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究」研究班：抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン 1 版. 南山堂. 40-44, 2016

## 2) 関節リウマチ (RA)

RA の病態が寛解であれば妊孕性に影響はないが、疾患活動性に関連した妊孕性の低下と、妊娠成立までの期間の延長が報告されている<sup>1)</sup>。なお、治療薬の中でメトトレキサートは男性不妊、流産のリスクになる<sup>2),3)</sup>。

本邦の関節リウマチ患者を対象とした多施設共同データベース *NinJa* (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan) をもとに本研究会で解析したところ、登録された生殖可能年齢(15-45 歳)にある関節リウマチ罹患女性 1279 人から、2015 年度に出生した子の数は 21 人であった。これは、同年の人口動態統計から算出したデータベース登録女性の期待出生数 49.8 人の 42.2% (95%CI ; 24.1-60.2) にとどまることから、本邦における RA 女性からの出生は、一般人口からの出生より少ないと言える。このことから、寛解状態であれば妊娠して良いということを患者に伝える事が必要かもしれない。

また、成人期へ移行した関節型 JIA については、2000 年に、妊孕性に低下がないが、出生力が低下していると報告されている<sup>4)</sup>。治療の進歩した近年での検証はなされていない。

### < 参考文献 >

1) Ostensen M : Rheumatoid arthritis: The effect of RA and medication on female fertility. *Nat Rev Rheumatol.* 10 : 518-519. 2014.

2) Ostensen M, von Eisebeck M, Villiger PM : Therapy with immunosuppressive drugs and biological agents and use of contraception in patients with rheumatic disease. *J Rheumatol.* 34 : 1266-1269. 2007.

3) Levy RA, de Jesus GR, de Jesus NR, et al. : Critical review of the current recommendations for the treatment of systemic inflammatory rheumatic diseases during pregnancy and lactation. *Autoimmun Rev.* 15 : 955-963. 2016.

4) Ostensen M, Almqvist K, Koksvik HS : Sex, reproduction, and gynecological disease in young adults with a history of juvenile chronic arthritis. *J*

### 3) 炎症性腸疾患 (IBD) (クローン病 (Crohn's Disease;CD) 、潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis;UC))

クローン病 (Crohn's Disease;CD) 、潰瘍性大腸炎(Ulcerative Colitis;UC)という疾患そのものが不妊と関係するというエビデンスはない。しかし、腹部手術歴 (ileal pouch-anal anastomosis;IPAA 等) が不妊のリスクを高めるという報告がある<sup>1)-5)</sup>。また、CD 女性では腹痛や漏便への心配から性交頻度が下がるという報告がある<sup>6)-8)</sup>。CD 女性では妊娠を試みないケースも多いため (voluntarily childless) 妊娠可能であることを教育することも重要である<sup>9)-10)</sup>。治療薬が女性の妊孕性に影響することはない。男性パートナーが IBD に罹患している場合、スルファサラジンは可逆性の精子減少、運動性の低下を生じる<sup>1)</sup>。

#### <参考文献>

- 1) van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. : The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 9 : 107-124. 2015.
- 2) Cornish JA, Tan E, Teare J, et al. : The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 50 : 1128-1138. 2007.
- 3) Rajaratnam SG, Eglinton TW, Hider P, et al. : Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: meta-analysis and systematic review. *Int J Colorectal Dis*. 26 : 1365-1374. 2011.
- 4) Waljee A, Waljee J, Morris AM, et al. : Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut*. 55 : 1575-1580. 2006.
- 5) Oresland T, Palmblad S, Ellstrom M, et al. : Gynaecological and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis*. 9 : 77-81. 1994.
- 6) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(渡辺班) : クローン病診療ガイドライン. 65-66. 2011
- 7) Sanders JN, Gawron LM, Friedman S : Sexual satisfaction and inflammatory bowel diseases: an interdisciplinary clinical challenge. *Am J Obstet Gynecol*. 215 : 58-62. 2016.
- 8) Moody GA, Mayberry JF : Perceived sexual dysfunction amongst patients with inflammatory bowel disease. *Digestion*. 54 : 256-260. 1993.
- 9) Selinger CP, Ghorayeb J, Madill A : What Factors Might Drive Voluntary

Childlessness (VC) in Women with IBD? Does IBD-specific Pregnancy-related Knowledge Matter? J Crohns Colitis.10.1151-1158. 2016.

10) Mayberry JF, Weterman IT: European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: a case control study by European collaborative group. Gut. 27:821-825. 1986.

## 妊娠中の管理について

### CQ4: 全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ (RA)、炎症性腸疾患 (IBD) は妊娠中に寛解、増悪するか?

#### 1) 全身性エリテマトーデス (SLE)

SLE の妊娠予後への影響としては、抗リン脂質抗体症候群合併妊娠では流産・死産ならびに妊娠高血圧腎症、早産、胎児発育遅延の発生率が上昇する。また、抗 SS-A 抗体を有する症例では、新生児ループス、児の先天性房室ブロックに対する配慮が必要であり<sup>1)-4)</sup>、その詳細は CQ8 で述べる。

妊娠が SLE に与える影響としては、病状悪化のリスクが上昇する。

抗リン脂質抗体症候群を合併する SLE では妊娠後に血栓症のリスクが上昇する。そのためヘパリンと低用量アスピリン療法を妊娠中に行うことを基本とする<sup>6)-7)</sup>。帝王切開、BMI > 30kg/m<sup>2</sup>、35 歳以上、喫煙、妊娠高血圧腎症を有する場合、血栓症のリスクがさらに高まるので留意する<sup>3)-4)</sup>。

<参考文献>

1) 自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成及び新生児ループスの発症リスクの軽減に関する研究．厚労科研報告書 2013.3

2) Friedman DM, Kim MY, Copel JA, et al. : Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study. Am J Cardiol. 103: 1102-1106. 2009.

3) Trucco SM, Jaeggi E, Cuneo B, et al. : Use of intravenous gamma globulin and corticosteroids in the treatment of maternal autoantibody-mediated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 57:715-723. 2011.

4) Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, et al. : Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. Circulation. 126:76-82. 2012.



5)Tunks RD, Clowse ME, Miller SG, et al. : Maternal autoantibody levels in congenital heart block and potential prophylaxis with antiinflammatory agents. Am J Obstet Gynecol. 208 : 64.e61-67. 2013.

6)de Jesus GR, Mendoza-Pinto C, de Jesus NR, et al. : Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus. Autoimmune Dis. 2015 : 943490. 2015.

7)平成 27 年度日本医療研究開発機構成育疾患克服等総合研究事業「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究」研究班：抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン 1 版.南山堂.40-44,2016

## 2) 関節リウマチ (RA)

妊娠すると改善することが多いが、分娩後にはもとの症状に戻るもしくは再燃するので、薬剤を中止した場合も再開が必要となることが多い<sup>1)-3)</sup>。

<参考文献>

1)Persellin RH : The effect of pregnancy on rheumatoid arthritis. Bull Rheum Dis. 27 : 922-927. 1976.

2)Silman A, Kay A, Brennan P : Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 35 : 152-155. 1992.

3)Ostensen M : The influence of pregnancy on blood parameters in patients with rheumatic disease. Scand J Rheumatol. 13 : 203-208. 1984

## 3) 炎症性腸疾患 (IBD) (クローン病 ( Crohn's Disease;CD )、潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis;UC))

非活動性のIBDは妊娠予後に影響しないが<sup>1),2)</sup>、疾患活動性に関わらずIBD母体から出生した児は出生体重が低い傾向にあるとする報告もある<sup>3)</sup>。活動期のクローン病では早産のリスクが上昇する<sup>4)</sup>。

妊娠が疾患に与える影響としては、寛解期であれば疾患の再燃に影響はないが、活動期の妊娠は、病状の持続あるいは悪化と関連する。UCでは産褥期の再燃リスクがあるので注意を要する<sup>5)</sup>。

<参考文献>

1)van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. : The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 9 : 107-124. 2015.

2)Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, et al. : Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control

- ECCO-EpiCom study, 2003-2006. Aliment Pharmacol Ther. 34 : 724-734. 2011.
- 3) Moser MA, Okun NB, Mayes DC, et al. : Crohn's disease, pregnancy, and birth weight. Am J Gastroenterol. 95 : 1021-1026. 2000.
- 4) Baiocco PJ, Korelitz BI : The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. J Clin Gastroenterol. 6 : 211-216. 1984.
- 5) Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2013;38(5):501-512.

### CQ5 : 妊娠を管理する上で、病態を管理するために行った方が良い検査、聴取すべき患者情報は何か？

#### 1) 全身性エリテマトーデス (SLE)

妊娠時のリスク評価のため、既往妊娠分娩歴(流産を含む)、前児の先天性房室ブロック、新生児ループス (NEL) の有無、既往妊娠合併症の有無、血栓症既往の有無、ループス腎炎の有無、内服薬について聴取する。

疾患活動性の評価のため、補体 C3, C4 値、抗 dsDNA 抗体、血清クレアチニン、尿沈渣 (血尿、病的円柱)、尿タンパク/尿クレアチニン比、血圧測定、検尿、血算、抗カルジオリピン抗体、lupus anti-coagulant (LA)、抗 SS-A 抗体の検査が必要である<sup>1)-2)</sup>。

血小板減少が見られた場合は、妊娠中であれば妊娠性血小板減少症、妊娠高血圧腎症をまず鑑別する必要がある。血小板減少は、薬剤性やサイトメガロウイルス感染、血球貪食症候群、血栓性血小板減少性紫斑病でも生じることがある<sup>2)</sup>。抗リン脂質抗体症候群でヘパリンを使用している場合、ヘパリン起因性血小板減少症の可能性がある。これらの検査値の異常を認めた際は、直ちに主治医と産婦人科医に連絡し、胎児機能不全や血栓症等の異常が生じていないかを確認する。超音波検査で児の発育や児の健康状態(well-being)を確認することが望ましい。ヘパリン使用時は血栓症のスクリーニングも同時に施行する。

抗 SS-A 抗体陽性では、約 10%に新生児ループス (NEL)、約 2%に先天性房室ブロック (CHB) の発症がある<sup>3)-6)</sup>。さらに、抗 SS-A 抗体陽性でかつ前児が CHB を発症した場合には、次児の CHB 発症率は約 16-17%であるが、抗 SS-A 抗体が陽性でも CHB 児を出産した既往が無い場合の CHB 発症率は 0.2-2%であると報告されている<sup>3)-4), 6)</sup>。さらに抗 SS-A 抗体陽性の中でも、抗体値が高いほど発症率が

高いことが示されている<sup>7)</sup>。抗 SS-A 抗体を保有者への予防的なステロイド投与、IVIg 投与は推奨されていない。しかし、近年ヒドロキシクロロキン(HCQ)の投与が、前児が CHB であった症例について CHB の予防に有用であるとする報告がある(CHB 発症率、HCQ 投与群で 7.5%、非投与群で 21.2%、odds 比 0.23(0.06-0.92),  $P=0.037$ )<sup>8)</sup>。

抗 SS-A 抗体陽性の母において、CHB の早期発見を目的とし、超音波検査を、CHB の発症の最も多い妊娠 16 週～26 週には毎週、その後 34 週までは 2 週間毎とするプロトコルが報告されている(PRIDE study)<sup>9)</sup>。一度の房室ブロックを発見し、ステロイド投与によって二度への進行を抑制しうる可能性が示されているが、プロトコルの負担は大きい。このため、本研究班では妊娠 16～34 週までの 2 週間毎の超音波検査を推奨する。ただし、この管理法が有用であるとするエビデンスはない。房室ブロックは、超音波の M モードまたはドプラ法を用い、PR 間隔を測定するか、心房と心室の収縮のタイミングを観察して両者の収縮が解離し心室拍数のみが徐脈であることを確認すれば診断できる。また、心不全による胎児水腫の有無も評価する必要がある。

一度ブロックは不可逆性であり、ステロイド治療を行っても効果は認めない。

二度房室ブロックは、ステロイド治療(デキサメサゾン 4mg/日、ベタメサゾン 3mg/日)にて二度への進行を予防する可能性がある。しかし、ステロイド治療により母体の感染、高血圧、耐糖能異常が増加し、児の羊水過少、発育不全、神経学的後遺症が増加する可能性は説明すべきである。一度ブロックに関しては、自然軽快もあるため、ステロイド治療による副作用の方が大きいと判断されており、ステロイドの使用については慎重であるべきである。

#### <参考文献>

- 1)Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. : American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 64 : 797-808. 2012.
- 2)de Jesus GR, Mendoza-Pinto C, de Jesus NR, Dos Santos FC, Klumb EM, Carrasco MG, Levy RA: Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus. *Autoimmune diseases* 2015, 2015:943490.
- 3)Llanos C, Izmirly PM, Katholi M, et al. : Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. *Arthritis Rheum*. 60 : 3091-3097. 2009.
- 4)自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成及び新生児ループスの発症リスクの軽減に関する研究．厚労科研報告書 2013.3
- 5)Brucato A, Frassi M, Franceschini F, et al. : Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected

by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women.  
Arthritis Rheum. 44 : 1832-1835. 2001.

6) Brito-Zeron P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, et al. : The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. Nat Rev Rheumatol. 11 : 301-312. 2015.

7) Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, et al. : The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants. J Am Coll Cardiol. 55 : 2778-2784. 2010.

8) Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, et al. : Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. Circulation. 126 : 76-82. 2012.

9) Friedman DM, Kim MY, Copel JA, et al. : Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study. Am J Cardiol. 103 : 1102-1106. 2009.

## 2) 関節リウマチ (RA)

疾患活動性の評価に DAS28、SDAI、CDAI などの総合的活動性指( composite measure ) が用いられるが、妊娠では生理的に貧血となり赤沈が亢進することに留意する必要がある。疾患活動性の指標としては DAS28-CRP、SDAI、CDAI が参考になる。

また、抗 SS-A 抗体の有無も検索する。

## 3) 炎症性腸疾患 (IBD) (クローン病 ( Crohn's Disease;CD )、潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis;UC))

Alb、赤沈、白血球、CRP は疾患活動性の評価に用いるが、妊娠では生理的に低 Alb 血症、赤沈亢進 ( 貧血となるため )、白血球増加が見られる。したがって、これらの検査所見よりも臨床症状を評価の主体とする必要がある。

上部消化管内視鏡検査、下部消化管内視鏡検査、S 状結腸内視鏡検査は妊娠中も比較的安全と見做されているが、強い適応がある場合のみ施行されるべきである<sup>1)</sup>。

< 参考文献 >

1) van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. : The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 9 : 107-124. 2015.

#### **CQ6 : 妊娠中の合併症が増える可能性があるため高次医療機関での産科管理が推奨されるか？**

全身性エリテマトーデス(SLE)合併妊娠、ステロイドや生物製剤を使用している関節リウマチ(RA)合併妊娠、活動期の炎症性腸疾患( IBD)合併妊娠は、妊娠合併症を生じやすいハイリスク妊娠になる。また、新生児に対するケアが必要となる場合もあるため( CQ8 を参照 )、妊娠初期からの高次医療機関での管理を推奨する。

#### **分娩管理と新生児のリスクについて**

#### **CQ7 : 全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ(RA)、炎症性腸疾患( IBD)患者の分娩時の留意点は何か？**

##### 1) 全身性エリテマトーデス( SLE )、関節リウマチ( RA )

SLE、RA ともに帝王切開の適応は通常の妊娠と変わらない。

##### 3) 炎症性腸疾患( IBD ) (クローン病( Crohn's Disease;CD )、潰瘍性大腸炎( Ulcerative Colitis;UC))

IBD 合併妊娠では活動性の肛門周囲病変や直腸病変がある場合は帝王切開を考慮する。回腸嚢または回腸直腸吻合術術後の場合は帝王切開の相対的適応となる。<sup>1)</sup>

< 参考文献 >

1) van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. : The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 9 : 107-124. 2015.

#### **CQ8 : 生後の新生児のケアについて留意すべきことは何か？**

##### 1) 全身性エリテマトーデス( SLE )

SLE 合併妊娠では母親の自己抗体の中で IgG (抗 SS-A 抗体) が胎盤を介して、児に移行し、児に母体と同様の SLE 様症状を呈することがある( 新生児ループス)。発症時期は、出生直後から生後 3 か月頃であり、母体由来の IgG が消失する生後半年程度で軽快する。症状として完全房室ブロックや、皮膚症状、汎血球減少がある<sup>1)</sup>。完全房

室ブロックは不可逆的な障害であるが、心症状以外の症状は一過性で、可逆的な障害であり生後1年までに自然に治癒する<sup>2)</sup>。

<参考文献>

- 1) Boh EE : Neonatal lupus erythematosus. Clin Dermatol. 22 : 125-128. 2004.
- 2) 自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成及び新生児ループスの発症リスクの軽減に関する研究．厚労科研報告書 2013.3

## 2) 関節リウマチ(RA)、炎症性腸疾患( IBD )(クローン病( Crohn's Disease;CD)、潰瘍性大腸炎(Ulcerative Colitis;UC))

母体 IgG 分画の自己抗体は存在しないため児は母体と同様の症状は呈さないが、母体に投与する薬剤の影響は考慮する必要がある。ただし、RA において抗 SS-A 抗体を有する場合は、SLE 合併妊娠の項目に記載の如く対応が必要である。母体が妊娠中に生物学的製剤を使用している場合、その影響が生後数か月残存している可能性があり、ワクチンの接種において注意が必要である。(CQ9'を参照)

### 妊娠中の薬剤、授乳中の薬剤

#### CQ9: 妊娠中の薬剤で禁忌であるものと、安全性が示されているものは何か？

メトトレキサート(MTX)は流産率の増加、催奇形性があり、禁忌であるため他の薬剤への変更が必要である。NSAID は、妊娠後期は禁忌である。

一方、ステロイド、サラゾピリン、6MP(メルカプトプリン)、抗 TNF 抗体製剤は、催奇形性はないと考えられている。ただし、インフリキシマブはRA に関しては保険上、MTX との併用が必須となるため、妊娠後に他の TNF 阻害剤に変更することが推奨される。

ステロイドに関してはプレドニゾロンは胎盤通過性が低いため、推奨される。一日あたりプレドニゾロン 10～15mg までで管理されていることが望ましい。高用量のステロイド投与の場合は、糖尿病や高血圧、妊娠高血圧腎症、37 週未満の前期破水のリスクを上昇させるという報告がある<sup>1)</sup>。また、早産のリスクを上昇させるという報告もある<sup>2)-4)</sup>。

SLE で降圧薬を使用している症例では、AT 受容体拮抗薬、ACE 阻害薬は胎児・新生児死亡と関連があり、妊娠中の使用は禁忌である。妊娠後は安全性の高いヒドララジン、 $\alpha$ -メチルドパ、ラベタロールに変更する。

2016年に発表されたEULARのガイドライン(Points to consider for use of antirheumatic drugs in pregnancy)ではクロロキン製剤、スルファサラジン、アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス、コルヒチンなどの治療薬は、寛解維持のため妊娠中も中止をせず、継続すべき薬剤に分類されている<sup>5)</sup>。(本邦における薬剤添付文書で

は禁忌となっているものもあるので添付文書改定まではインフォームドコンセント(IC)を必要とする。)

< 参考文献 >

- 1) Ostensen M, von Esbeck M, Villiger PM : Therapy with immunosuppressive drugs and biological agents and use of contraception in patients with rheumatic disease. J Rheumatol. 34 : 1266-1269. 2007.
- 2) Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, et al. : Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. Am J Obstet Gynecol. 166 : 1318-1323. 1992.
- 3) Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, et al. : Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. Am J Obstet Gynecol. 169 : 1411-1417. 1993.
- 4) Shiozaki A, Yoneda S, Nakabayashi M, et al. : Multiple pregnancy, short cervix, part-time worker, steroid use, low educational level and male fetus are risk factors for preterm birth in Japan: a multicenter, prospective study. J Obstet Gynaecol Res. 40 : 53-61. 2014.
- 5) Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. : The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis. 75 : 795-810. 2016.

以下に妊娠中の薬剤のリスクを示す。

薬剤	適応	
プレドニゾロン	RA、 SLE、 IBD	ステロイド剤の催奇形性はない。プレドニゾロンは胎盤通過性が低いので推奨される。10～15mg/日までで管理するのが望ましい。
NSAIDs	RA、 SLE	胎児の動脈管収縮が起こるため妊娠後期は禁忌である。COX2 選択的阻害薬はエビデンスが少ないため妊娠初期・中期も避けるべきである。
メトトレキサート	RA	流産率の増加、催奇形性あり。服用時に万一妊娠した場合は患者と相談し、安易な人工妊娠中絶の選択は避け、個別の対応を要する。
シクロスポリン	SLE、 IBD	一般的には使用しないがステロイド単独ではコントロールが困難場合は妊娠中でも投与は許容される。
タクロリムス	RA、	一般的には使用しないが、ステロイド単独ではコントロー

		SLE、 IBD	ルが困難場合は妊娠中でも投与は許容される。
レフルノミド		RA	動物実験において催奇形性があるとされ、禁忌である。限られた報告例においては、大きなリスクは示されていないものの、安全性は確立していない。妊娠前や予期せぬ妊娠の場合には曝露を少なくするためにキレート剤を用いることが推奨される。
アザチオプリン		RA、 SLE、 IBD	ステロイド単独ではコントロールが困難場合は妊娠中でも投与は許容される。2mg/kg以下であれば安全とされる。
スルファサラジン		RA、 IBD	2g/日以下の服用で安全。葉酸吸収阻害のため葉酸の服用2-5mg/日の補給が推奨される。
メルカプトプリン		IBD	アザチオプリンの活性代謝物であり、アザチオプリンに準じる。
メサラジン		IBD	催奇形性の報告はない。胎児腎毒性を生じた報告が1例あるが、メサラジンに起因するものかはっきりしない症例である。有益性が潜在的なリスクを上回ると考えられ、投与継続可能。
トファシチニブ		RA、 IBD	報告数が少なく、妊娠前に中止すべきである
ミコフェノールモフェチル		SLE	流産率の増加、催奇形性があるとされ、禁忌である。
ミゾリピン		RA SLE	催奇形性があるとされ、禁忌である。
ヒドロキシクロロキン		SLE	催奇形性ならびに胎児毒性は否定的であり使用可能である。むしろ妊娠中に使用することで再燃のリスクを下げるなど、良い結果をもたらすとの報告がある。
コルヒチン		IBD	催奇形性ならびに胎児毒性は否定的である。
シクロフォスファミド		SLE	催奇形性があるとされ、妊娠初期は禁忌である。胎児毒性があるため、妊娠中期以降も原則禁忌ではあるが、重症病態によっては使用が考慮される。
TNF 阻害剤	インフリキシマブ	RA,IBD	インフリキシマブはRAにおいてはMTX併用が必須となるため、他剤への変更が推奨される。催奇形性はないとする報告は多数ある。妊娠末期まで使用した場合、胎盤移行による影響が考えられるため、出生した児に生ワクチンを接種する際には注意を要する。
	エタネルセプト	RA	
	アダリムマブ	RA、IBD	
	ゴリムマブ	RA、IBD	
	セルトリズマブ ペゴル	RA	



IL-6	トシズマブ	RA	限られた報告例においては、大きなリスクは示されていないものの、安全性は確立していない。
抗 IL-12/23p40 モノクローナル抗体	ウステキヌマブ	CD	限られた報告例においては、大きなリスクは示されていないものの、安全性は確立していない。
CTLA4-Ig	アバタセプト	RA	限られた報告例においては、大きなリスクは示されていないものの、安全性は確立していない。
ワルファリン		SLE	基本的に禁忌だが、ヘパリンでは抗凝固効果が調節困難な症例では投与が許容される。
降圧薬	-メチルドパ	SLE	40年以上使用されているが、母児に重篤な副作用の報告がされていない。妊娠中の第一選択薬として用いられる。
	ヒドララジン	SLE	妊娠中の第一選択薬として用いられる。
	ラベタロール	SLE	欧米諸国ではよく用いられ、少なくとも安全性の面では大きな問題はないとされる。妊娠中の第一選択薬として用いられる。
	ニフェジピン	SLE	妊娠 20 週以降の使用は可能。長時間作用型製剤を基本とする。 ニフェジピン以外の Ca 拮抗薬は妊婦では禁忌とされているので、使用する際はインフォームド・コンセントを得る。
	遮断薬	SLE	妊娠中の使用は可能であるが第一選択ではない。
ARB、ACE 阻害 剤	SLE	羊水過少症、胎児・新生児の死亡と関連するため禁忌である。妊娠前に薬剤の変更が可能であれば切り替える。腎保護作用から継続する際は妊娠判明後に他の降圧剤に変更する。	

### CQ9：生物学的製剤使用時の注意点は？

抗 TNF 抗体製剤を妊娠末期まで投与されていた母体より出生した児に生後 3 か月目での BCG ワクチン接種を行ったところ、全身性の感染を呈して死亡したとの 1 例報告がある<sup>1)</sup>。そのため妊娠 20～30 週以降の抗 TNF 製剤の投与を制限すべきとの意見もある<sup>2)</sup>が、実際には投与の継続が必要となることも多く、中断できないこともある。その場合には母親の治療を優先させ、児の BCG 接種を生後 6 か月以降に遅らせ、児に対する副作用に対応する。European League Against Rheumatism (EULAR)はインフリキシマブ、アダリムマブ投与は児に対する感染防御力の低下のため、妊娠 20 週以

降中止したほうが良いとしているが、expert の意見として、必要なら全期を通じて使用できると記載している<sup>3)</sup>。EULAR は胎盤通過性の少ないエタネルセプトに関しては妊娠 30～32 週までの投与を許容しているが、同じく胎盤通過性の少ないセルトリズマブペゴルの全妊娠期間を通じての投与についての安全性についてはさらなる症例数の増加が必要としている<sup>3)</sup>。新生児の易感染性に対しては BCG 接種以外には新生児の感染リスクが特に高いとする報告もなく、その可能性は低いと考えられる。本研究班員の多数の意見として、RA 患者に関しては妊娠前よりなるべく胎盤通過性の少ないエタネルセプトやセルトリズマブペゴルでコントロールすることが望ましい。妊娠 20 週で抗 TNF 製剤を中止して、症状が再燃して早産を引き起こすことはデメリットが大きいいため、薬剤の継続が必要な場合、抗 TNF 製剤を許容するとした。しかし、胎盤移行した抗 TNF 抗体が新生児にどのような影響(易感染性など)を及ぼすかにはまだ十分な情報がない。サイトメガロウイルスなど胎児感染をおこす感染症への薬剤の影響も不明である。Fc 部分を有し、胎盤通過性のある抗体製剤の妊娠期間中の長期投与の胎児・新生児への影響については、今後、大規模な症例の蓄積による情報収集が望まれる。一方、妊娠後に胎盤通過性の少ない薬剤に変更することは RA では可能だが強く推奨するレベルではない。比較的新しい薬剤であるセルトリズマブペゴル、ゴリムマブについては妊娠期間を通じての使用経験の報告は十分ではない。

IBD で保険収載されている抗 TNF 製剤はインフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブのみであるので、IBD の病状を評価しながら抗 TNF 製剤の投与の継続は判断するとした。妊娠 22 週を超えて抗 TNF 製剤を使用している場合は BCG やロタウイルスワクチンなどの生ワクチンは生後 6 か月以内(投与された抗体の消失までの期間)の接種を控えるべきである。

#### < 参考文献 >

- 1)Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al. : Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. J Crohns Colitis. 4 : 603-605. 2010.
- 2)Calligaro A, Hoxha A, Ruffatti A, et al. : Are biological drugs safe in pregnancy? Reumatismo. 66 : 304-317. 2015.
- 3)Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. : The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis. 75 : 795-810. 2016.

#### CQ10 : 薬剤使用中の授乳は可能か？

授乳中の薬剤の移行性と安全性に関しては未だ十分な情報はないが、多くは児への悪影響はほとんどない。

抗 TNF 抗体製剤は母乳中への移行はほとんどなく、消化管で抗体が消化され、

新生児血中に薬剤が移行する量は極めて微量であるため、本研究では授乳可能とした。

サラゾスルファピリジンは高用量(2g/日以上)で乳児に下痢を起こすことがあり、注意が必要である。

\* 授乳リスク：Medications and Mothers' Milk, 2017 版 (ThomasW.Hale)  
Dr.Hale's Lactation Risk Category

L1：安全

L2：比較的安全

L3：中等度安全

L4：有害の可能性

L5：禁忌

：記載なし

\* RID(Relative Infant Dose, 相対的乳児薬剤摂取量)：母体投与量の何%が乳児に移行したかを示す。10%以下であれば授乳は可能と考えられる。

薬剤	適応	MMM 2017 版 授乳リスク	RID(%) (Relative Infant Dose)	
プレドニゾン	RA、 SLE、 IBD	L2	1.8-5.3	授乳可能である。
NSAIDs	RA、 SLE			授乳可能である。
メトレキサート	RA	L4	0.13-0.95	授乳は不可
シクロスポリン	RA、 SLE、 IBD	L3	0.05-3	妊娠中の胎児への移行に比べたら母乳を介して移行する薬物量は非常に少ないと考えられ、授乳は可能。
タクロリムス	RA、 SLE、 IBD	L3	0.1-0.53	移行する薬物量は非常に少ないと考えられ、授乳は可能。
レフルノミド	RA	L5	-	授乳は不可
アザチオプリン	RA、 SLE、 IBD	L3	0.07-0.3	200mg/day までの内服なら乳汁中不検出ないしはごく低値。有害事象の報告はなし。できれば内服から 4-6 時間あけたら曝

					露を減らせる。
	サラゾスルファピリジン	IBD	L3	0.26-2.73	まれに児に血性下痢を生ずることがあるが、投与していることが授乳を中止する理由にはならない。ただし、児に注意は必要。
	メルカプトプリン	IBD			IBD に使用する程度の投与量であれば、授乳は許容できるとする報告がある。
	メサラジン	IBD	L3	0.12-8.76	メサラジンの代謝産物が乳汁中に移行する。児に下痢を生じたという報告があるが、頻度は高くないため、児の状態に注意しながらの授乳は可能。
TNF 阻害剤	インフリキシマブ	RA,IBD	L3	0.32-3.01	授乳に関しては現時点ではまだデータが少ないために L3 とされているものが多いが、インフリキシマブ、エタネルセプトは分子量が非常に大きく、乳汁中へ移行しにくい。消化管からの吸収も悪く、新生児に抗体が移行する量は極めて微量であり授乳は許容される。
	エタネルセプト	RA	L2	0.07-0.2	
	アダリムマブ	RA,IBD	L3	0.12	
	ゴリムマブ	RA,IBD	-	-	
	セルトリズマブペゴル	RA	L3	-	
IL-6	トシリズマブ	RA	L3	-	授乳に関してはデータがない。
抗 IL-12/23 p40 モノ クローナ ル抗体	ウステキヌマブ	CD			授乳に関してはデータがない。
CTLA4- Ig	アパタセプト	RA	L3	-	授乳に関してはデータがない。
	ワルファリン	SLE	L2	-	授乳は許容できる。

降圧薬	ACE-I エナラプリル カプトプリル	SLE	L2 L2	0.07-0.2 0.02	乳汁中への移行は少なく、授乳は許容できる。
	ARB カンデサルタン ロサルタン	SLE	L3 L3	- -	疫学情報はないが、蛋白結合率が高く乳汁中へ移行しにくいと予想され、授乳は許容できる。
	遮断薬 プロプラノロール	SLE	L2	0.3-0.5	プロプラノロール塩酸塩は授乳について安全性が示されている。
	遮断薬 ラベタロール		L2	0.2-0.6	