

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ベーチェット病診療ガイドライン  
治療総論（妊娠・授乳中の薬物治療リスクなど）

岳野光洋	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野
伊藤秀一	横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学
金子佳代子	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター母性内科
桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野
田中良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座
土橋浩章	香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科
久松理一	杏林大学医学部第三内科学
廣畑俊成	信原病院 副院長/北里大学医学部
水木信久	横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学主任教授

研究要旨

ベーチェット病の発症年齢は30歳代にピークがあり、近年、女性優位の傾向にあり、妊娠、出産の問題は避けては通れないことから、主要治療薬の安全性に関するCQおよび推奨文を作成した。コルヒチンは添付文書上、家族生地中海熱以外は妊娠に禁忌であり、病状安定時は中止を検討するが、必要時にはIC取得のものの使用も選択肢の一つとなりうること、経口ステロイド薬としては胎盤通過性の低いプレドニゾロンの使用が推奨されること、免疫抑制薬ではシクロスポリン、アザチオプリンは有益性投与、メトトレキサート、シクロフォスファミドは禁忌であること、TNF阻害薬は有益性投与であるが、妊娠後期に投与しいたさいは新生児での生ワクチン摂取を保留とすることなどを記載した。

また、アザチオプリンなどチオプリン製剤使用時には事前に副作用と関連するNUDT15遺伝子多型検査を行い、リスクアレルホモの場合はその使用を回避することを推奨した。

A. 研究目的

ベーチェット病の発症年齢は30歳代にピークがあり、近年、女性優位の傾向にあり、妊娠、出産の問題は避けては通れない。本研究では、本ガイドラインの”all in one”のコンセプトに基づき、妊娠、授乳時の薬剤の安全性に関するステートメントを治療総論に追記することを目的とした。

また、アザチオプリンなどチオプリン製剤の副作用のうち、急性白血球減少、脱毛に関連す

るNUDT15遺伝子多型検査が保険収載され、関連学会より通知されたのに伴い、本ガイドラインでもこれに言及することを2つ目の目的とした。

B. 研究方法

1. 妊娠・授乳に関するステートメント

ベーチェット病に使用する主力薬剤、コルヒチン、副腎皮質ステロイド、各種免疫抑制薬、TNF阻害薬などの妊娠・授乳に関する安全性に

CQを設定し、国内外の関連する文献、ガイドライン、指針などを参照に推奨文を作成し、研究班の内科系、眼科系、皮膚科系班員の評価を受け、修正を行い、最終的同意を形成した。

その後、母性内科学会などからのパブリックコメントを検討し、一部修正のうえ、最終案とした。

## 2. アザチオプリンなどチオプリン製剤とNUDT15遺伝子多型検査

最も使用頻度が高く、その知見に精通した腸管型ガイドラインでCQとともに同意度を示したので、総論ではnarrativeに追記した。

## C. 研究結果

以下のステートメント最終案を示すが、参考文献については割愛した。

### 1. 妊娠・授乳に関するステートメント

CQ1 妊娠中のコルヒチン投与は適切か？	
推奨	病状が安定している場合は中止を検討し、少量のステロイド等で病状が安定しない場合、またはこれが使えない場合は、インフォームドコンセントを得た上で投与することを提案する。
	エビデンスレベル：3 同意度 4.35 推奨度 C1

コルヒチンは動物実験で催奇形性を示すことから妊娠への影響が懸念されるが、治療量をはるかに凌駕した投与の知見である。家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever: FMF) 患者妊娠を対象にしたメタ解析では、コルヒチン服用群はコルヒチン非服用群 (疾患コントロール群) と比較して、流産 (10.9% vs 16.7%, P=0.12)、大奇形率 (1.0% vs 1.0%, P=0.52)、出産児低体重 (2956.03±661.87 vs 3104.52±451.55, P=0.12) のいずれにおいても有意な差は認められなかった。むしろ、FMFの場合、コルヒチン中止に

より不妊や流産の原因となる腹膜炎やアミロイドーシスを来すことが懸念され、妊娠・授乳中も継続すべきとされている。European League Against Rheumatism (EULAR) ではコルヒチンの投与は胎児催奇形性のリスクを上昇させず、妊娠中も 1.0 mg/日までは継続投与は可能であるとされている。

国内の添付文書では FMF 以外は妊娠中原則禁忌である。ベーチェット病患者を対象とした研究ではコルヒチンの妊娠への悪影響は示されていないが、FMF と異なり、妊娠中のコルヒチン継続の妥当性に関する根拠に乏しい。日本産科婦人科学会産婦人科診療ガイドライン-産科編 2017 においてコルヒチンは「特定の状況下であってもインフォームドコンセントを得た上で投与される代表的医薬品」の一つに上げられ、その特定の状況下の一つに「他の医薬品では治療効果が不十分なベーチェット病」が上げられている。

実臨床では挙児希望時あるいは妊娠判明時よりコルヒチンを中止し、ステロイドの頓用、少量継続で対応することもあるが、それでも病状が安定しない場合、あるいはステロイドが使用できない場合には、コルヒチンを考慮してよいものと考えられる。

CQ2 挙児希望男性患者にコルヒチン投与は適切か？	
推奨	病状が安定していれば、中止も考慮するが、不安定な場合には男性不妊の原因としてコルヒチンが疑われない限り、継続使用することを提案する。
	エビデンスレベル：3 同意度 4.24 推奨度 C1

男性のベーチェット病患者においてコルヒチン内服により精子数の低下、運動能の減少がみられたとの報告があるが、その後の検討では、

常用量のコルヒチンによる造精能、精子機能への影響に関しては否定的な報告が多い。むしろ、家族性地中海熱（familial Mediterranean fever: FMF）における精巣アミロイドーシスと同様、ベーチェット病の男性不妊には稀ではあるが、精索静脈瘤や副睾丸炎など疾患そのものが関与する可能性が示唆されている。

日本の添付文書では、コルヒチン服用の父親の配偶者よりダウン症候群及びその他先天異常児が出生する可能性につき言及されているが、健常者、コルヒチン非服用ベーチェット病患者など適切なコントロールをおいた研究で実証されてはいない。

コルヒチンはその薬理作用から造精能、精子機能を障害する可能性は否定できないが、治療量の服用による精子機能障害は稀であり、挙児希望であっても通常は服用を回避する理由にならないと思われる。European League Against Rheumatism (EULAR) の FMF 治療推奨では、コルヒチンに起因する無精子症の場合、挙児希望時は他の治療に代替の上、3ヶ月間のコルヒチンの一時休薬につき言及されているが、根拠は示されていない。

<b>CQ3</b>	妊娠中にも副腎皮質ステロイド薬の投与が必要な場合はどうするか？
推奨	妊娠中もステロイドの継続治療を必要とする場合は、胎盤移行性が低いプレドニロンの使用を推奨する。
エビデンスレベル：3 同意度 4.24 推奨度 C1	

ステロイドの中でもプレドニゾロンは胎盤に豊富に存在する 11β-ヒドロキシゲナーゼで不活化されるため胎盤通過性が低く、妊娠中も比較的安全に使えたとされている<sup>12)</sup>。その催奇形性についても否定的な研究が多いが、口唇口

蓋裂の頻度上昇 (OR3.35[1.97-5.69]) の報告もある<sup>3)</sup>。高用量では糖尿病、高血圧、妊娠高血圧腎症、37 週未満の前期破水のリスクが高いこと報告されおり、投与量は必要最小限とし、15mg/日までで管理することが望ましい<sup>2)</sup>。

なお、ベーチェット病での使用機会は少ないと思われるが、フッ化ステロイドであるベタメタゾンは胎盤通過性があり、妊娠中の使用には適さない。

<b>CQ4</b>	妊娠中の患者に投与を考慮してもよい免疫抑制薬は何か。
推奨	ステロイド等の治療で病状のコントロールが不十分な場合はリスクとベネフィットを考慮の上、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリンの使用を提案する。
エビデンスレベル：3 同意度 4.53 推奨度 C1	

#### シクロスポリン

ベーチェット病の妊婦症例へのシクロスポリン投与の報告はない。一方、腎移植などの妊婦症例に対するシクロスポリン投与に関しては、2つのコホート研究と1つのケース・コントロール研究がある。それによると1126名の妊婦に対してシクロスポリンを投与した結果、14.4%に流産を、3.4%に出生後先天奇形を認めたと、対照群と比較して有意差はなかった。従って、妊婦中の患者に対しては、リスクとベネフィットを十分考慮した上で、必要最低限の量のシクロスポリンを投与することは許容されると考えられる。

#### アザチオプリン

妊娠初期にアザチオプリンを使用した例で、先天異常の頻度が一般妊娠におけるそれと比較して高くなるということは示されていない。一方で、アザチオプリンを妊娠中に使用した母体から出生した児に血球減少や免疫担当細胞の減少がみられたとの報告があり、これらは本剤の胎児毒性として考えられるため児の注意深い観察が必要である。

「SLE、RA、JIA や IBD 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針」ではシクロスポ

ン、タクロリムス、アザチオプリンは一般的には妊娠中に使用しないが、ステロイド単独で病状コントロール困難な場合、許容されるとしている。また、日本産科婦人科学会産婦人科診療ガイドライン-産科編 2017 では、他の医薬品では治療効果が不十分な自己免疫疾患に対してはインフォームドコンセントを得た上で投与される代表的医薬品として取り上げられている<sup>7)</sup>。なお、2018年7月、これらの薬剤について妊婦への投与禁忌は有益性投与へと変更された。

メトトレキサートは妊娠中禁忌であり、それ以外の免疫抑制薬服用患者の挙児希望にあたっては、疾患活動性を踏まえてリスクやベネフィットについて専門医や産科医とコンサルトの上、計画的な中止または有益性投与が許容される薬剤（チオプリン系免疫抑制薬、カルシニューリン系免疫抑制薬、TNF 阻害薬、副腎皮質ステロイドなど）への変更を検討することが望ましい。

<b>CQ5</b>	妊娠中の患者に投与を回避すべき免疫抑制薬は何か。
推奨	妊娠中の患者に対してシクロフォスファミド、メトトレキサートは禁忌であり、投与しないことを推奨する。
エビデンスレベル：3	
同意度 4.88 推奨度 B	

メトトレキサート

流産率増加（流産率：妊娠初期曝露群 42.5%、非自己免疫疾患対照群 17.3%）、催奇形性（大奇形率：妊娠初期曝露群 6.6%、非自己免疫疾患対照群 2.9%）があり、禁忌である。少なくとも一経月周期より以前に他剤への変更が必要である。添付文書上、男性も精子の形成期間を考慮し、最終服用より3ヶ月間の避妊を指導するよう記載されているが、男性側の使用による児への悪影響については否定的な報告もあり、日本リウマチ学会のMTX 使用ガイドラインでは2016改訂時に避妊指導に関する記載は削除されている。

シクロフォスファミド

妊娠初期にシクロホスファミドに曝露したことにより、児に顔面や四肢の異常などが生じた例が報告され、催奇形率 26.7%とする報告も

ある。しかしながら併用薬の影響も考えられ、単剤でどの程度のリスクがあるのかは不明である。生命に関わるような状態で他の治療法がない場合を除き、妊娠中の使用は避ける。

「SLE、RA、JIA や IBD 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針」ではメトトレキサートは妊娠中禁忌であり、シクロフォスファミドは妊娠初期には禁忌、中期以降も原則禁忌ではあるが、SLE の重症病態によっては使用が考慮されるとしている。

<b>CQ6</b>	妊娠中の TNF 阻害薬の投与は可能か？
推奨	妊娠患者に対する TNF 阻害薬の投与はリスクとベネフィットを考慮の上で使用することを提案する。
エビデンスレベル：3	
同意度 4.88 推奨度 C1	

TNF 阻害薬の妊婦への投与に関しては、催奇形成を含み、妊娠および出産に対するリスクは低いと考えられている。

インフリキシマブおよびアダリムマブは通常の IgG と同様、胎盤完成前の器官形成期に胎児に移行することはないが、妊娠後期には胎盤を介して胎児へ移行し、出生後も一定期間残存するため、免疫抑制状態となることが危惧される<sup>2)</sup>。そのため、欧州クローン病・大腸炎会議

（the European Crohn's and Colitis Organization : ECCO）は、母体の疾患活動性を考慮したうえで抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤は妊娠 24 週～26 週で<sup>3)</sup>、Tronto consensus では妊娠中も原則継続であり、限られた患者で 22 週～24 週での中止を考慮するとされている。また、関節リウマチに関しては欧州リウマチ学会（The European League Against Rheumatism : EULAR）より 20 週での中止を提案されている。

ベーチェット病では妊婦での使用経験の情報が限られているが、中止による再燃の可能性が危惧され、中止もしくは継続の判断は個々の

症例において慎重に行うべきである。

<b>CQ7</b> TNF 阻害薬の投与を受けた妊婦からの出生児について留意すべきことは何か？	
<b>推奨</b>	胎盤形成期以降に TNF 阻害薬投与を受けた母から生まれた乳児は免疫抑制状態にある可能性があり、生後 6 ヶ月から 1 年は BCG および生ワクチンの接種を控えることを推奨する。
エビデンスレベル：6 同意度 4.95 推奨度 A	

CQ6 で解説したように、インフリキシマブおよびアダリムマブは妊娠後期には胎盤を介して胎児へ移行し、出生後も一定期間残存するため、免疫抑制状態となることが危惧される。

また、インフリキシマブ投与を受けた妊婦から出生した乳児が、BCG 接種後に死亡した事例が報告されており、複数のガイドラインや推奨で、TNF 阻害薬投与を受けた母から生まれた乳児には、生後 6 ヶ月から 1 年は BCG および生ワクチンの接種は控えることが推奨され、本邦の「SLE、RA、JIA や IBD 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針」ではその期間が「6 ヶ月」とされている。

<b>CQ8</b> 服用に際して授乳を避けるべき免疫抑制薬は何か。	
<b>推奨</b>	メトトレキサート、シクロフォスファミド服用時の授乳は許容されず、投与しないことを推奨する。
エビデンスレベル：5 同意度 5.00 推奨度 A	

乳中の薬剤移行性と安全性に関する未だ十分な情報はないが、多くは児への悪影響は少ない。しかし、抗がん剤として使用される薬剤は一般的に授乳禁忌とされている。したがって、ベーチェット病治療に用いられる薬剤でメト

トレキサート、シクロフォスファミド服用時は授乳を回避すべきと考えられる<sup>1)2)</sup>。

「SLE、RA、JIA や IBD 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針」では、パルス療法以外の経口のプレドニゾン、コルヒチン、アザチオプリン、シクロスポリン、非ステロイド性消炎鎮痛薬、サラゾスルファピリジン、メサラジンなどに関しては授乳が許容できるとされている<sup>2)</sup>。ただし、アザチオプリンでは児の血球減少や肝機能障害、高用量のサラゾスルファピリジン、メサラジンでは下痢などの生じたという報告もあり、注意が必要である。

また、授乳婦への TNF 阻害薬投与時の乳汁への移行は微量であり、消化管からの吸収も悪いため、乳児に対する影響についてはほとんどなく、授乳は許容できると考えられる。

## 2. アザチオプリンなどチオプリン製剤と NUDT15 遺伝子多型検査に関して

<b>CQ1-1</b> チオプリン製剤の副作用リスクの推定に遺伝子検査は有用か？	
<b>CQ1-2</b> 遺伝子検査結果にもとづき治療方針を変更すべきか？	
<b>推奨</b> 1-1	アザチオプリン、6-メルカプトプリン内服開始後早期に発症する重篤な脱毛と骨髄抑制・白血球減少の予測に NUDT15 R139C の遺伝子多型検査は有用であり行うことを推奨する（腸管型 CQ17-1 参照）
エビデンスレベル 3	
<b>推奨</b> 1-2	NUDT15 R139C がリスクホモ (T/T) の場合には、アザチオプリン及び 6-メルカプトプリンを投与しないこと、ヘテロ (C/T) の場合は少量より開始することを推奨する（腸管型 CQ17-2 参照）。
エビデンスレベル 3	

アザチオプリンはベーチェット病の諸病変にもっともエビデンスが豊富な経口治療薬であ

り、EULAR 推奨においては、すべての病変の治療推奨に上げられ、本ガイドラインでも各病変で推奨されている（表 1）さらに、腸管型においてはその活性型である 6メルカプトプリンも使用される。

表 1. 本ガイドライン、EULAR 推奨におけるアザチオプリン関連の推奨

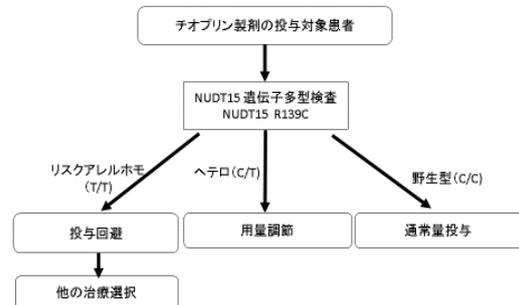
病変	AZA の推奨に関連する CQ	2018 update EULAR 推奨
皮膚粘膜	CQ22 (血栓性静脈炎)	難治性の場合
眼病変	なし	第一選択薬の一つ
関節病変	CQ6	難治性の場合
精巣上体炎	CQ4	項目なし
腸管型	CQ13、16、17	ステロイド剤などとの併用
血管型	CQ9、11、12、17	ステロイド剤などとの併用
神経型	なし	ステロイド剤などとの併用

日本人においてチオプリン製剤による急性骨髄抑制と脱毛が NUDT15 (nudix hydrolase 15) R139C の多型と強く相関し、特に約 1% にあたるリスクホモ (T/T、Cys/Cys) の場合は、少量投与でもこれらの副作用が必発であることが報告された（詳細は腸管型 CQ17 参照）。したがって、チオプリン製剤使用前に NUDT15 R139C 遺伝子検査の施行が推奨される。その結果に基づき、ベーチェット病における治療指針としてはリスクホモ (T/T、Cys/Cys) の場合はチオプリン製剤の投与回避し、別の治療選択を行うことを推奨する。また、ヘテロ (C/T、Arg/Cys あるいは His/Cys) の場合は少量より開始し、定期的にモニタリングすることを推奨する(図)。

ただし、NUDT15 遺伝子多型は肝障害、膵炎などの他のチオプリン製剤の副作用との相関は示されていないので(腸管型 CQ17)、使用する全例で定期的なモニターが必要である。

表 2. NUDT15 遺伝子型と関連副作用、投与量の推奨

NUDT15 遺伝子検査結果	日本人での頻度	通常量で開始した場合の副作用頻度		チオプリン製剤の開始方法
		急性高度白血球減少	全脱毛	
Arg/Arg	81.10%	稀 (<0.1%)	稀 (<0.1%)	通常量
Arg/His			稀 (<0.1%)	
Arg/Cys	17.80%	低 (<5%)	低 (<5%)	減量
Cys/His	<0.05%	高 (>50%)		
Cys/Cys	1.10%	必発	必発	回避



## D 考察

妊娠、授乳時の薬剤の安全性に関しては、倫理的観点から対照研究を行うことが困難であり、情報が得にくく、添付文書にはきわめて慎重な記載が多い。しかし、近年、疫学的な観察研究から得られた情報が蓄積し、その評価に変化が見られてきている。その代表的なものが、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリンなどであり、2018年7月に添付文書上も妊娠時禁忌から有益性投与に変更された。また、ベーチェット病の多くの使用薬について記載されている「全身性エリ

テマトーデス (SLE)、関節リウマチ (RA)、若年性特発性関節炎 (JIA) や炎症性腸疾患 (IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針。

「関節リウマチ (RA) や炎症性腸疾患 (IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針の作成」も昨年公開された。これらの情報源と整合性ある形で、ベーチェット病のガイドラインにも妊娠、授乳に関する安全性の推奨を組み込んだ。

また、チオプリン製剤開始時の NUDT15 遺伝子多型検査に関しては日本炎症性腸疾患学会や日本リウマチ学会からも通知されており、本ガイドラインその推奨を掲載することは必須と思われた。

## E. 結論

ガイドラインの総論にベーチェット病主要治療薬の妊娠、授乳の安全性に関連する推奨およびチオプリン製剤と NUDT15 遺伝子多型検査の推奨を掲載した。

## F. 研究発表

別項記載にて省略

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他