

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）再発寛解型多発性硬化症合併妊娠患者 42 例の再発に関する検討

研究分担者 清水 優子 東京女子医科大学脳神経内科 特命担当教授
共同研究者 小嶋暖加¹、池口亮太郎¹、岡本智子²、根東明広¹、宗勇人¹、
山村 隆²、北川一夫¹
東京女子医科大学脳神経内科¹、国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科²

研究要旨 多発性硬化症（MS）の発症年齢は20～40代で、妊娠可能な年齢に一致する。妊娠期の母体では、胎児に対して免疫寛容が働きTh2へのシフトや調節性T細胞が亢進するため、MSの妊娠期には病勢は安定する。しかし出産後3～6ヵ月は再発率が最も高くなることが特徴である。近年疾患修飾薬の普及により、MS合併妊娠の治療方針が複数報告され、妊娠率増加や妊娠出産に伴う再発率低下が明らかとなり予後が改善している。DMD普及後のMS合併妊娠の再発と母子の転機を明らかにするため、自験例42例のDMD妊娠期曝露、妊娠出産に伴う再発への影響、授乳と再発、EDSSの変化を検討した。その結果、MS合併妊娠において母体、新生児とも転機は良好で、EDSS有意な変化なし。妊娠出産に伴うARRは産後早期の再発は抑制され、むしろ出産後中期～後期に妊娠前より高値であった。妊娠前DMD中止/無治療が出産後の再発リスクになる可能性が示唆された。授乳と出産後再発予防への関与は明らかではなかった。今後、High-effective DMDとの比較、母乳による再発予防効果。妊娠前のDMD投与の治療指針など、レジストリーによる症例蓄積解析が求められる

A. 研究目的

多発性硬化症（multiple sclerosis: MS）の発症年齢は20～40代で、妊娠・出産が可能な年齢に一致する。妊娠期の母体では、サイトカイン、エストロゲンなどのホルモンにより、胎児に対して免疫寛容が働き、Th2へのシフトや調節性T細胞（regulatory T cells: Treg）が亢進し、胎児を受容するシステムが確立する¹⁾。MSの妊娠期は再発率が顕著に低下し病勢は安定するが、出産後3～6ヵ月は再発率が最も高くなる。近年、MSの疾患修飾薬（disease modifying drug: DMD）の普及により、MS合併妊娠の治療指針²⁾が報告され、妊娠率の増加や妊娠出産に伴う再発率は低下し、予後が改善している。今回我々はMS合併妊娠自験例において再発率、DMDやステロイド薬の曝露と再発への影響、EDSSの変化を検討したので報告する。

B. 研究方法

対象は、2004年1月から2021年11月まで当科における再発寛解型MS合併妊産婦42例（平均発症年齢24.9±6.7歳、妊娠平均年齢32.9±4.5歳）の計46妊娠。妊娠前1年間（BP）、妊娠第1三半期（DP1）、妊娠第2三半期（DP2）、妊娠第3三半期

（DP3）、出産後1～90日（PP1）、91～180日（PP2）、181～270日（PP3）、271～360日（PP4）の各期間の再発の有無、妊娠に伴うDMD中止の有無、DMDの妊娠曝露期間、妊娠前後のEDSSの変異、新生児の有害事象について検討した。

（倫理面への配慮）

研究の実施に際し、東京女子医科大学倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

MS合併妊娠42名の46例妊娠の治療は、Interferon（IFN）β14例（全例妊娠判明時中止、平均曝露期間4.9週）、グラチラマー酢酸塩6例（5例は妊娠判明時中止、平均曝露期間8.3週、1例妊娠中継続）、フマル酸ジメチル3例（全例妊娠判明時中止、平均曝露5.3週）、ナタリズマブ1例（妊娠25週まで継続）、プレドニゾン3例（妊娠中継続）、治療なし19例（IFNβ妊娠前中止を含む）。全46例の妊娠前、妊娠期間中、出産後の年間平均再発率（ARR）はBP:0.21, DP1:0.07, DP2:0, DP3:0, PP1:0.27, PP2:0.72, PP3:0.66, PP4:0.10でありBPと比較しPP2, PP3のARRは有意に高値であった（ $p<0.05$: Wilcoxon Signed Rank Test）。DMD（ステロイド薬含む）

曝露群と曝露なし（DMD 妊娠前中止を含む）群での妊娠出産にともなう各期間の ARR は、DMD（ステロイド薬含む）曝露群：曝露なし群でそれぞれ BP 0.38 ; 0, DP1 0;0.2, DP2 0;0, DP3 0;0, PP1 0.15 ; 0.25, PP2 0.44;1.25, PP3 0.67;0.75, PP4 0;0.25 であった。また DMD（ステロイド薬含む）曝露群は曝露なし群と比較し、出産後の ARR は低値であった。妊娠前後の EDSS は妊娠前平均 EDSS1.3, 出産後平均 EDSS1.4 で統計的有意差はなかった（Mann-Whitney U test）。新生児の有害事象はなかった。

D. 考察

近年、MS 合併妊娠に伴う再発は DMD の普及によって the PRIMS Study³⁾と比較し、顕著に低下したことが明らかとなった^{4,5)}。今回我々の検討においても、MS 合併妊産婦の妊娠前、妊娠中、出産後の ARR は、the PRIMS study³⁾と比較し低値であったが、BP と比較し PP2, PP3 で有意に高値を示し PP1 で ARR が最も高いという従来の結果と異なっていた。DMD により、妊娠出産に伴う ARR は産後早期の再発は抑制され、むしろ出産後中期～後期に妊娠前より高値を示していた。

DMD 妊娠曝露群は、妊娠前に DMD なし、もしくは中止した群と比較し、出産後の ARR は低値であり海外の報告と同様、DMD を妊娠判明まで継続することは、出産後の再発リスク予防になることが確認できた。また DMD 妊娠前中止例は、妊娠前に IFN β の中止が奨励されていた時期と重なることが分かった。妊娠前と出産後の母体の EDSS は統計的有意差なく、悪化は認められなかった。

E. 結論

本邦においても DMD の種類が増え MS 合併妊娠の治療マネジメントは日々刷新されている。プレコンセプションケア（女性やカップルに将来の妊娠のための健康管理を提供すること）の周知と、患者個々に最適な DMD の選択により、MS 合併妊娠の良好な転機が可能になる。

参考文献

1. Vieira Borba V, et al. Clin Rheumatol. 2019 ; 38:1263-1270.

2. Dobson R, et al. Pract Neurol. 2019; 19: 106-114.

3. Confavreux C, et al. N Engl J Med. 1998; 339: 285-291.

4. Portaccio E, et al. Neurology. 2018; 90: e832-e839.

5. Anderson A, et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;8: e959

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ikeguchi R, Shimizu Y, et al. Melanoma cell adhesion molecule expressing helper T cells in CNS inflammatory demyelinating diseases. Neurology Neuroimmunology and Neuroinflammation. Aug 24; 8: e1069. 2021

2) Ikeguchi R, Shimizu Y, et al. Paraneoplastic AQP4-IgG-seropositive NMOSD associated with teratoma: A case report and literature review. Neurology Neuroimmunology and Neuroinflammation. 8: e1045. 2021

3) Niino M, Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, et al. Correlation of the symbol digit modalities test with the quality of life and depression in Japanese patients with multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2022 ; Jan; 57:103427. 2022

4) Tahara M, Oeda T, Okada K, Ochi K, Maruyama H, Fukaura H, Nomura K, Shimizu Y, et al. Compassionate open-label use of rituximab following a randomised clinical trial against neuromyelitis optica (RIN-2 study): B cell monitoring-based administration. Mult Scler Relat Disord. Mar 7; 60: 103730. 2022

5) 清水優子. 脱髄性疾患の妊娠・授乳中の治療指針. 日本臨床. 79, 1623-1630. 2021

6) 清水優子. 多発性硬化症診療の最新エビデンスと課題—多発性硬化症の妊娠、出産に関わる諸問題と対処法—. 79, 473-479. 2022

2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし