

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）多発性硬化症合併妊娠におけるフマル酸ジメチルとナタリズマブの使用経験

研究分担者：清水優子 東京女子医科大学 脳神経内科、同 医療安全科
共同研究者：斉藤聡志、池口亮太郎、北川一夫 同 脳神経内科
主水川純 同 産科
金子佳代子 国立成育医療研究センター 母性内科⁴⁾

研究要旨

多発性硬化症 (MS) 合併妊娠において、インターフェロン β やグラチラマー酢酸塩は比較的安全に使用されているが、ジメチルフマル酸 (DMF) およびナタリズマブ (NTZ) の使用については明らかでない。本邦の添付文書上、妊娠中の使用は DMF・NTZ ともに有益性投与であり、授乳に関して DMF は有益性授乳、NTZ は最終使用後 12 週間授乳を中止しなければならないと記載されている。我々は、DMF および NTZ を妊娠中に使用した症例を経験したので報告する。対象は、当院に通院した MS 患者のうち、妊娠中および出産後 1 年以上経過を追えた DMF (2 例) および NTZ (2 例) 治療を行った患者。妊娠中・出産後の再発、DMD 暴露期間、母体、胎児、新生児への有害事象、授乳、DMD 再開時期について後方視的に検討した。いずれの症例も周産期に異常なく、児の発達も正常であった。MS 合併妊娠の周産期における DMF および NTZ はいずれも禁忌にはなっていないが、安全性に関しては今後も注意深いモニタリングが必要である。NTZ の授乳に関して、本邦、米国、欧州の添付文書やガイドラインでは若干記載が異なり統一化が望まれる。

A. 研究目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) 合併妊娠患者への妊娠中および授乳中の疾患修飾薬 (disease modifying drug: DMD) 使用について相対的に安全なものはグラチラマー塩酸塩とインターフェロン β だが再発抑制効果は、moderate-efficacy とされ、フマル酸ジメチル (dimethyl fumarate: DMF) やナタリズマブ (natalizumab: NTZ) のほうが抑制効果は高く、とくに NTZ はもっとも再発効果が期待できる。本邦においても DMD が 7 種 8 剤に増え、注射薬よりも経口薬が好まれる傾向がある。MS 合併妊娠について、本邦の DMD 添付文書では、DMF および NTZ は有益性投与になっており、授乳に関して DMF は有益性授乳、NTZ は最終使用後 12 週間授乳を中止しなければならないと記載されている。海外ではこれら DMD の妊娠・授乳に関する臨床研究が多数報告されているが、本邦では周産期における詳細な症例報告例は少ないため、ガイドライン指針を基本にしている。我々は、DMF および NTZ を周産期に使用した症例を経験し、その安全性および使用方法について、母

体の妊娠・出産に伴う再発の有無、DMD の妊娠暴露期間、分娩様式、新生児の先天性異常の有無、出産後 DMD 開始時、授乳に関して報告する。

B. 研究方法

2015年から2023年までに当院通院加療のMS合併妊娠のうち、出産後1年以上経過を追えたDMF2例、NTZ2例の妊娠・出産関連の再発の有無、DMD暴露期間、母体、胎児、新生児への有害事象の有無、授乳、DMD再開時期について後方視的に観察した。

（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

DMF を使用した 2 例は、妊娠が判明した 5 週、6 週目に本剤を中止。妊娠中の再発はなく、いずれも正常分娩であった。初乳を与えたのち、出産 1 週間後 DMF を再開し混合授乳を開始した。児の発達は正常。なお、1 例は、出産 9 ヶ月後の頭部 MRI

で新病巣を認めたが臨床的再発はなく、DMFを継続し、以降のMRIでは再発はない。児の成長・発達は正常である。NTZを使用した2例は、妊娠が判明した時点で投与間隔を6週間に延長し、1例は悪阻により胎児の成長が若干低下したため妊娠25週、1例は30週で投与を中止した。いずれも正常分娩であり、新生児に血液異常はみとめられなかった。出産後、1例目は初乳をあたえたのちNTZを再開した。2例とも患者希望により人工乳となった(Table 1)。産後1年以内の再発は認めず、児の成長・発達も正常である。

D. 考察

妊産婦への薬剤の安全性は、倫理的観点からランダム化比較試験は施行不可のため、レジストリや市販後調査、症例報告が主体である。MS合併妊娠の周産期におけるDMFおよびNTZはいずれも禁忌にはなっていないが、安全性に関しては今後も注意深いモニタリングが必要であり、今回の我々のMS合併妊娠症例においても母子ともに重篤が有害事象は認められなかった。また4例の妊娠前、妊娠中、出産後の末梢血リンパ球サブセットを検討したところ、妊娠中はTh2シフトになる。NTZにおいてCD4とCD8のTh1/Th2は妊娠前と比較し妊娠第2三半期以降低下し、出産後徐々に妊娠前の値に戻ることを確認し、妊娠中のTh2シフトが確認できた。NTZの授乳に関して、本邦、米国、欧州の添付文書やガイドラインでは若干記載が異なり統一化が望まれる。MS合併妊産婦のDMD投与に際し、患者の意思決定の共有と支援は必須であるが、本邦におけるより安全で最適なDMDを選択するためには、海外ではなく、本邦のMS合併妊娠のレジストリが求められる。

E. 結論

MS合併妊娠におけるフマル酸ジメチルとナタリズマブの自験例では、母子ともに有害事象なく、児の発育・発達も正常であった。MS妊婦へのDMFおよびNTZ、DMF授乳は有益性投与ではあるが、安全性に関しては今後も注意深いモニタリングが必要である。

NTZ治療中の患者における授乳については、海外のガイドラインと本邦の添付文書の投与中止に関する記載が異なり改善が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 清水優子。妊娠と脱髄疾患およびその類似疾患。BRAIN and NERVE 75(9):1005-1014, 2023

2) 清水優子。重症筋無力症 update 妊娠と出産 CLINICAL NEUROSCIENCE 41 (11):1500-1502、2023

3) 清水優子。産前産後の慢性疾患のケアーてんかん、免疫性神経疾患を中心に。日本医師会雑誌 152 (6) : 631-636、2023

4) 清水優子。特集1 神経免疫疾患一病態から最新治療まで 視神経脊髄炎関連疾患の治療。脳神経内科100 (1) : 2024

5) Kondo A, Ikeguchi R, Kitagawa K, Shimizu Y. Disease activity and progression Disability in Multiple Sclerosis Patients Aged Over 50 With or Without Disease-Modifying Drug Treatment: A Retrospective Cohort Study. Cureus 15(12):e49927、2023

2. 学会発表

1) 清水優子。多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害：妊娠出産のマネジメント、第61回日本神経眼科学会総会 2023年12月2日。東京

2) 清水優子。MS・NMOSD診療ガイドライン2023活用のポイント～NMOSDの側面から～、第167回日本神経学会東海北陸地方会 2023年11月18日。福井

3) 清水優子。MS ライフイベントに合わせた治療戦略、第41回日本神経治療学会学術大会 2023年11月4日。東京

4) 清水優子。多発性硬化症-生物学的製剤の妊産婦への使いかた-第35回日本神経免疫学会学術集会 2023年9月13日。東京

5) 清水優子。多発性硬化症 妊娠・出産のマネジメント、第63回日本先天異常学会総会 2023年7月30日つくば市

6) 清水優子。母性内科を学ぼう！プレコンセプション～出産後マネジメント、第63回日本神経学会学術総会 2023年6月3日。千葉

7) 清水優子。MS診療ガイドライン改訂のポイント～プレコンセプションケアと妊娠、日本神経学会第127回近畿地方会 2024年3月3日。大阪

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

Table 1. Summary of the characteristics of multiple sclerosis patients with pregnancy

	Case 1	Case 2*	Case 3	Case 4
Age of diagnosis (year)	17	25	25	27
Age at delivery (year)	30	31, 33	32	35
Relapse before first year of pregnancy	0	0, 0	0	0
Type of DMD	IFN β , DMF	IFN β , DMF	IFN β , NTZ	FTY, DMF, NTZ
Discontinuation after conception (week)	5	6, 6	25	30
Delivery (week)	39	40, 39	39	39
Breastfeeding	mixed	mixed, mixed	none	none
Resuming DMD after delivery (week)	1	1, 1	1	2
Newborn weight (g)	2942	3455, 3413	2582	3014
Congenital anomaly	none	none, none	none	none
Hemorrhagic abnormality	none	none, none	none	none
Radiographic relapse after delivery	0	1, 0	0	0
Clinical relapse after delivery	0	0, 0	0	0

Abbreviations: DMD, disease modifying drug; IFN β , interferon- β ; DMF, dimethyl fumarate; NTZ, natalizumab; FTY, fingolimod.

* The patient carried two babies in case 2.