

多いのが、腎移植後の2357妊娠、次に肝移植後の724妊娠です。このレジストリーでは、妊娠中の経過や分娩、出生児の様子などが詳細に検討されています。赤ちゃんが予定より早く生まれたり、体重が小さかったりする割合が高かったと報告されていますが、腎移植後、肝移植後の妊娠例ともに約75%は無事に産にいたっています。また、臓器移植後の男性のパートナーの妊娠についても、全体で1413妊娠の転帰が登録されています。2011年に日本の移植学会が行ったアンケート調査では、肝移植後の38妊娠が報告され、31児が生まれていました。当センターでも2021年10月時点で、肝移植後の6人の患者さんが妊娠され、8人の赤ちゃんが生まれています。

② 二次性徴と妊孕性(=妊娠する能力)

肝移植が必要な患者さんは、原疾患で小さい頃から長期にわたり治療を受けていることが多く、栄養障害や成長障害がみられたり、二次性徴の遅れが認められたりします。日本肝移植研究会で行われた、16歳以下の小児末期肝疾患症例の成長、骨密度、栄養状態を評価した調査では、移植前に骨密度や栄養状態の低下が見られる症例で、移植後には成長の著しい改善が認められました。

肝不全にいたると、栄養障害などによる月経異常や無月経が多くみられます。しかし、月経周期が乱れていた患者さんの約80%で、肝移植後に月経周期が回復したとの報告があります。腎不全の患者さんではより大規模な研究があり、末期腎不全で貧血やホルモン分泌の障害などによる無月経が高頻度に見られても、腎移植後には性ホルモンの分泌異常が改善し、周期的な月経が再開したと報告されています。ただし、臓器移植後に肝機能や腎機能が改善しても、一部では月経異常が持続する患者さんもいますので、妊娠を希望する患者さんでは、必要に応じて早めにホルモン検査などの妊孕性の評価を行うことが勧められます。

さらに、原疾患の治療で使用されていた薬剤による妊孕性への影響がみられる場合もありますので、治療歴の確認も必要です。

妊娠への準備としては、妊娠前に合併症の評価や妊娠中の使用には注意が必要な薬剤の調整を行う必要があります。妊娠を希望する場合には、移植後のできるだけ早い時期から主治医に相談されることをお勧めします。

③ 免疫抑制薬の妊娠や赤ちゃんへの影響

臓器移植後には基本的には生涯にわたって免疫抑制薬を継続して内服しなければなりません。特に、小児期に移植を受けた患者さんは、長期にわたり免疫抑制薬を内服することになるため、妊娠や赤ちゃんへの薬の影響が心配になるかもしれません。

一般に両親ともに健康で明らかな要因がみあたらない場合であっても、3~5%の赤ちゃんには、出生時に何らかの先天異常がみられるとされています。また、自然流産についても約15%の妊娠でおこるとされています。妊娠や赤ちゃんへの薬の影響を考える場合、一般の先天異常発生リスク、自然流産の発生リスクと比べて増加するのかどうかを考えなくてははいけません。

これまで日本の薬の添付文書(説明書)では、臓器移植後に継続使用が必要な免疫抑制薬であるカルシニューリン阻害薬であるシクロスポリン(ネオーラル®)、タクロリムス(プログラフ®、グラセプター®)やアザチオプリン(イムラン®、アザニン®)について、「妊婦または妊娠している可能性ある婦人には投与しないこと」と記載されていました。その理由は動物実験で生まれてきた動物の赤ちゃんに先天異常がみられたからです。

しかし、TPRIのような大規模レジストリーの報告から、多くの臓器移植後の患者さんが妊娠出産を経験していることがわかってきました。詳しくみると、シクロスポリン、タクロリムスを使用していたお母さんの赤ちゃんにみられた先天異常の発生率は、一般の発生率と大きな差はみられませんでした。流産の頻度も、一般の発生率と同程度でした。

アザチオプリンに関しては、これまでに炎症性腸疾患をもった妊婦さんでの大規模な研究報告があり、シクロスポリン、タクロリムスと同様に一般の先天異常発生率や流産率との差は見られませんでした。

さらに、欧米の臓器移植後妊娠の指針では、適切な免疫抑制薬での治療を妊娠中も継続することが必要とされています。また、日本産婦人科学会が作成した「産婦人科診療ガイドライン－産科編2014」の中でも添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、特定の状況下では妊娠中であっても投与が必須か、もしくは推奨される代表的薬剤として、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリンが記載されていました。

これらのことを踏まえて、厚生労働省が設置した【妊娠と薬情報センター情報ワーキンググループ委員会】での検討結果に基づいて、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリンの添付文書の見直しが行われ、2018年に妊婦禁忌の記載は削除されました。

ただし、妊娠中の使用に注意が必要な免疫抑制薬もあります。先述のTPRIなどの情報から、ミコフェノール酸モフェチル(セルセプト®)は流産率や先天異常が、一般の発生率と比べて非常に高くなることがわかっています。妊婦禁忌であり、添付文書には投薬中止後6週間あけて妊娠を計画するようという記載がされており、投薬中は適切に避妊を行うことがすすめられます。

どのような場合も、自己判断での免疫抑制薬の減薬や服用中止はせずに、必ず主治医と相談しながら調整してください。

また、妊娠中には感染症などの合併症で、様々な薬での治療を必要とする可能性があるため、その薬剤の影響についても心配になるかもしれません。国立成育医療研究センター内にある妊娠と薬情報センターでは妊娠と医薬品に関する国内外のデータを集積して、妊娠中の薬剤使用に関しての相談外来や授乳相談を行っています。



添付文書
お薬の製品情報や警告や重要な注意事項などが記された文書

妊娠と薬情報センター



住所：〒157-8535
東京都世田谷区大蔵2-10-1 国立成育医療研究センター内
妊娠と薬情報センター
受付時間：月曜～金曜日(祝日は除く)
10:00～12:00、13:00～16:00
TEL：03-5494-7845
URL：<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>
利用方法など詳しい情報は、「妊娠と薬情報センター」ホームページをご覧ください。

④ 妊娠中もしくは出産時に起こる可能性のある問題

シクロスポリン、タクロリムスの副作用として、妊娠前や妊娠中に腎機能障害や高血圧を認めることがあります。特に、妊娠中の高血圧合併の頻度は非常に高く、肝移植後妊娠(450例)、腎移植後妊娠(4,002例)をまとめた報告でも高血圧を合併する頻度は、肝移植後は27.2%、腎移植後は54.2%でした。高血圧にたんぱく尿を合併するような病態を妊娠高血圧腎症といい、母体の状態やお腹の赤ちゃんの発育遅延で妊娠を継続することが難しくなる場合がありますので、定期的な血圧の評価や適切な治療が必要です。

妊娠中に使用する降圧薬の種類によっては注意が必要なものがあります。アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)はこれまでの研究では妊娠中・後期に使用すると、お腹の赤ちゃんの腎機能障害や羊水過小が起こる可能性があることがわかっており、妊娠中の使用は避けるべきであると考えられています。

次に、免疫抑制薬を使用していると、様々な感染症に罹患しやすく、重症化しやすくなると