

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<sup>®</sup>)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もありますので、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

という問題があります。一般的な妊娠であっても、妊娠中には尿路感染症などのリスクが高くなります。臓器移植後妊娠では、定期的な尿検査、尿培養などの感染スクリーニングを行うことが必要です。また、胎児に影響を与える可能性があるウイルス感染にも注意が必要です。風疹などワクチン接種で予防できる感染症もあるため、必要な予防接種はできるだけ移植前、妊娠前に行うことが勧められます。

これまでの研究報告から、臓器移植後妊娠全般に37週未満の早産や低出生体重児を出生する頻度が高かったと報告されています。赤ちゃんのリスクも考えた場合、母体・出生児ともに十分な管理ができるような医療機関での出産が勧められます。

これまでの報告では半数近くが帝王切開で出産されています。しかし、海外の臓器移植後妊娠ガイドラインなどでは出産後の感染や合併症を避けるために、経膈分娩が望ましいと考えられています。実際に、経膈分娩は十分に可能です。

## 5 出産後の問題(授乳など)

薬剤での治療中には、母乳を介して摂取する薬の赤ちゃんへの影響が気になるところだと思います。

一般に母乳育児を行うことは、母児ともに多くの利点があると考えられています。赤ちゃんのメリットとして消化管感染症を予防することや、認知能力発達を促すことなどが挙げられ、お母さんのメリットとしては、子宮復古の促進や、糖尿病発症を軽減するとの報告があります。

これまで、わが国の添付文書では免疫抑制薬に限らず、薬剤が母乳に分泌することを理由に、一律に「授乳中止もしくは授乳中の薬剤使用を避けるよう」と記載されていました。母乳哺育のメリットが広く知られるようになり、現在、各薬剤で授乳中に関する添付文書記載の見直しが行われています。

プレドニゾロン、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリンに関して、これまでの報告ではいずれの薬剤も母乳に分泌される量は少なく、母乳を介して赤ちゃんが摂取する量は非常に少ないことがわかっています。また、授乳中の赤ちゃんに重篤な有害事象はみられていません。海外の臓器移植後の妊娠に関するガイドラインなどでは、プレドニゾロン、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリンの維持量での授乳中の使用は問題ないとしています。しかし、赤ちゃんに薬剤の影響を疑われるような症状がみられる場合には、赤ちゃんの血中薬物濃度の測定を行うことが勧められます。

これまでの研究報告からは、多くの薬剤が授乳中に安全に使用できると考えられます。ただし、どうしても心配な場合には、専門の授乳相談外来などで相談をうけることもできます。妊娠と薬情報センターでは授乳相談も行っています。授乳中の薬の使用については、治療の必要性を最優先にして考える必要がありますので、まずは主治医とよく相談してください。

妊娠・出産が、将来的に移植臓器機能にどのような影響を与えるかについても心配になるかもしれませんが、2020年のTPRIの報告では、肝移植後妊娠650例で妊娠中に拒絶反応がみられたのは4.8%であり、妊娠・出産後の2年間でGraft lossがみられたのは3%であったと報告されています。これまでの報告からは、妊娠・出産が移植肝機能予後に大きな影響をあたえる可能性は低いと考えられています。

出産後には忙しい育児の中で、内服を忘れてたり、定期通院が途絶えたりしがちです。出産後に拒絶反応がみられたという報告もあります。妊娠中に免疫抑制薬の変更や調整を行っていた場合には、出産後早期に薬の再調整が必要です。出産後にも定期的に受診し、薬剤の血中濃度測定や移植臓器機能の評価を行うことが大切です。

それでは肝移植後、妊娠、出産に至った方を二名ご紹介いたします

最初に登場していただくTさんは乳児期に病気がわかり手術を受け、その後、内服治療を受

