

第39回日本外科系連合学会学術集会

移植後妊娠・出産ガイドライン 今年の移植学会総会でdraftを明示

臓器移植後の妊娠・出産には、胎児への免疫抑制薬の影響や移植臓器の拒絶反応のリスクなどを考慮した複雑な対応が求められる。このため、日本移植学会は「移植後妊娠・出産ガイドライン作成プロジェクト」を立ち上げ、指針づくりを進めている。同プロジェクトのリーダーを務める藤田保健衛生大学臓器移植科教授の剣持氏は、ガイドライン作成の進捗状況を第39回日本外科系連合学会学術集会(6月19~20日、会長=東京慈恵会医科大学消化器外科教授・矢永勝彦氏)のパネルディスカッション「臓器移植患者の妊娠

と出産」で報告した。

薬剤の使い方などを具体的に提示

わが国では現在までに、腎移植で500人以上、肝移植で30人以上、膵臓移植では2人の妊娠・出産例があるが、今後は他の臓器移植患者を含めた希望者の増加が予測されている。

免疫抑制下にある移植後の妊娠・出産は高リスクだが、包括的ガイドラインがない中では、各施設の移植医と産婦人科医が連携して対応する以外に、よりどころとなるガイドラインの作成が待望されていた。

こうした状況下で、日本移植学会のガイドライン作成プロジェクトは各臓器移植の専門家に加え、産婦人科、薬剤の専門家でメンバーを構成し、ガイドラインの作成を進めている。

剣持氏によると、全ての臓器移植後に共通する妊娠・出産リスクと、各臓器移植に特有のものは項目として分け、共通するリスクの中で免疫抑制薬や降圧薬など薬剤の使い方、ワクチン接種についての指針を提示する他、出産後の取り扱いについても触れる予定となっている。

また、生体移植が多いわが国の状況に鑑み、腎臓と肝臓については生体ドナーの妊娠・出産の項目を設定することが決定している。見落とされがちな男性の移植患者についても最新の知見から項目が加えられる。

現在までに①作成目的の明確化②作成主体の決定③作成計画の立案

④事務局・作成グループの編成⑤スコープ作成・クリニカルクエスト(CQ)の作成-を終え、系統的文献検索と評価・統合、アブストラクトテーブルの作成の段階にあり、今年(2014年)9月の日本移植学会総会のシンポジウムの席でdraftを発表し、パブリックコメントを求めた後に完成の運びとなっている。

移植待機者は女性が男性の2倍

剣持氏は専門とする膵臓移植の登録待機状況を例にとり、「女性が男性の2倍くらいの状況にあり、20~40歳代という妊娠が可能な人が多数登録されている。実際、妊娠を希望している人は、免疫抑制薬や移植臓器、奇形率や子供の成長などに不安を抱いており、こうした疑問に答えるガイドラインを提示したいと考えている」と決意を述べた。

基本的に免疫抑制薬の投与は必要

臓器移植後の妊娠・出産を考える上で薬剤の影響は不可避の問題だ。同パネルディスカッションでは、妊娠中の胎児および授乳への影響、また感染や移植臓器の拒絶反応が懸念される免疫抑制薬を中心に、国内外のデータに基づいた現状の見解が明らかにされた。

添付文書だけでなく最新の エビデンスに基づいた処方が大切

臓器移植後は移植臓器の拒絶反応を抑えるために免疫抑制薬の服用を続ける必要があるが、添付文書上では妊婦または妊娠の可能性のある女性への投与は禁忌となっている。

国立成育医療研究センター妊娠と薬情報センターの肥沼幸氏は「添付文書に記載のある有益性投与というのは処方の大原則にすぎず、妊婦への投与禁、投与禁希望の中には科学的根拠が動物実験のみに基づくなどあいまいなものが多い」と指摘

した。

処方には添付文書に準拠して行われるべきではあるが、添付文書のみを遵守したことで適切な治療が行われなかった場合には、むしろ法的責任を問われる場合もある。添付文書の不備を補う目的で作成された産婦人科診療ガイドラインでは、臓器移植後の妊婦を特定の状況下として、添付文書上は禁忌のアザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムスを投与が必要もしくは推奨される薬剤と記載している。論拠となるデータを示した米国National Transplantation Pregnancy Registry(NTPR)は移植後妊婦を登録したデータベースで、わが国でも同様の機関の設立が計画されている。

同氏は「基本的には妊娠中であっても原疾患にとって何がベストかを考えて治療を行うべきであり、薬剤の最新の情報を確認して、投薬の変更や調整を行ってほしい」と述べた。

エビデンスからメリット、 デメリット判断し、適切な投与を

東京慈恵会医科大学産婦人科学講座の青木宏明氏は、妊娠中・授乳中の免疫抑制薬の安全性を報告した。

妊娠中の薬剤の安全性については、妊娠12週までの投与と関連する催奇形性とそれ以降の投与と関連する胎児毒性が焦点となる。例えばRA系の降圧薬は胎児毒性としての腎障害に問題があるとされ、妊娠初期の服薬による催奇形性は報告されていない。カルシニューリン阻害薬や代謝拮抗薬は、添付文書ではいずれも妊婦への投与は「禁忌」となっているが、妊娠中の患者には薬剤投与の影響を見るランダム化比較試験が行えないことを念頭に置く必要がある。

そうした状況の下、現在までの国内外の報告では、代謝拮抗薬のミコフェノール酸モフェチルに妊娠初期の使用による催奇形性が指摘されているが、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリンの催奇形性は指摘されておらず、胎児毒性も許容で

きるものであり、妊娠中の使用は許容できるとの考えを示した。

授乳についても母乳への移行を理由に、いずれの免疫抑制薬も添付文書では投与中は授乳を中止させる旨の記載がなされているが、「母乳に移行するのは当たり前であり、問題は移行する量と乳児に影響するかどうかのほう」と同氏は疑問を呈した。

Relative Infant Dose(RID)は10%以下ならば比較的安全とされる母乳移行量の指標だが、免疫抑制薬のRIDは1%前後となっている。もちろん、この数値だけで判断すべきことではないが、少なくとも絶対禁止の論拠にはならないとした。

同氏は「添付文書上の記載は必ずしもエビデンスをもって作成されているわけではなく、移植後の妊娠・出産に際して基本的に免疫抑制薬は必須と考える。最新のエビデンスを基にメリット、デメリットを検討し、適切な投与を行うことが肝要だ。授乳については母子にさまざまなメリットがあるため安易な禁止は避けるべき」との見解を示した。

追加 発言

子宮移植臨床応用に向けた 取り組みを紹介

慶應義塾大学産婦人科学教室の木須伊織氏は、同パネルディスカッションの追加発言として、最近のトピックスとなっている子宮移植の現状を紹介した。社会・倫理面などでクリアすべき問題は多いが、臨床応用に向けて着実に研究が進捗している状況にある。

わが国では6万~7万人が該当

近年の生殖補助医療技術の発展により、不妊夫婦が子供を得る機会が増えており、世界では約500万人以上の子供が生殖補助医療技術により誕生し、わが国においても毎

年全出生児の3%が体外受精で妊娠・出生している現状になっている。

こうした中でも子宮因子による不妊症(子宮性不妊症)は未解決の課題となっている。

子宮性不妊症は先天性と後天性に大別でき、先天性としてはロキタンスキー症候群(生まれつき子宮や膣が欠損)、後天性としては子宮腫瘍(子宮がん、良性腫瘍)や産後出血で救命のために子宮摘出を余儀なくされたケースがある。代理懐胎が社会的、倫理的理由から許容されていないわが国では20~30歳代の生殖年齢女性の6万~7万人が

子宮性不妊症に該当するとされている。

子宮性不妊女性が妊娠する方法として、最近世界的に研究が進められているのが子宮移植であり、現段階までにヒトへの臨床応用も11例行われている。中でも2013年にスウェーデンで行われた生体ドナーからの移植は現在7例に受精胚が移植中であり、来年には妊娠報告があると期待が寄せられている。ドナーは母親がなるケースが多く、レシピエントの大部分はロキタンスキー症候群となっている。

研究会で議論重ねる

木須氏は2009年に子宮移植プロジェクトチームを立ち上げ、カニクイザルを用いた子宮自家移植後

の出産に成功(霊長類では世界初)。現在は、臨床応用の可能性に向けて多施設共同研究体制で同種移植実験や虚血再灌流障害の検証実験を行っているという。

また、倫理的・社会的課題を検討するために研究会を発足し、ドナー・レシピエントの選択やリスク、QOL向上のための移植が成立するか、免疫抑制薬による催奇形性の問題、児の福祉、社会のニーズ、法規制の必要性などについて議論を積み重ねている。

同氏は「決して標準治療にはならないが、若年子宮性不妊女性にとって子宮移植が子供を得るための1つの選択肢となりうるのか、臨床応用に向けた取り組みを慎重に続けていきたい」と述べた。