

氏名	平松 ゆり
(ふりがな)	(ひらまつ ゆり)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成31年1月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Changes in the blood level, efficacy, and safety of tacrolimus in pregnancy and the lactation period in patients with systemic lupus erythematosus (全身性エリテマトーデス患者の周産期、授乳期におけるタクロリムスの血中濃度推移とその有効性及び安全性についての検討)
論文審査委員	(主) 教授 大道 正英 教授 玉井 浩 教授 朝日 通雄

学位論文内容の要旨

《目的》

全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus; SLE) は、抗 DNA 抗体などの免疫複合体の組織沈着により起こる全身の炎症性病変を特徴とする自己免疫疾患である。SLE は 10 歳代から 40 歳代の若い女性に好発するため、治療経過中に妊娠をしばしば経験する。SLE は妊娠を契機に再燃や増悪をすることが多い。また、SLE は流早産等の産科的合併症のリスクになる。よって、妊娠中は SLE の疾患活動性を厳密に管理する必要がある。

SLE に対する治療は、一般的にステロイドに加え免疫抑制剤を併用する。SLE の疾患活動性を十分に制御することが重要である一方で、高用量ステロイドの使用は早産のリスクを増加させる。近年、SLE 合併妊娠症例に対してステロイドに加え免疫抑制剤を併用し、

ステロイドの使用量を減らす試みがなされている。タクロリムス (tacrolimus; TAC) は、臓器移植や炎症性腸疾患、関節リウマチに対する有効性が示されている。また TAC は、ループス腎炎の寛解導入療法と寛解維持療法を中心に、SLE の様々な臓器障害及び活動性ステージに対して有用である。しかし、SLE 合併妊娠において、ステロイドと TAC の併用療法が SLE の疾患活動性に及ぼす影響、母体や胎児に及ぼす影響は未だ明らかではない。更に、妊娠中の TAC 血中濃度が SLE の疾患活動性に与える影響についても報告がない。本研究では、妊娠期間中及び授乳期間中に TAC を使用した SLE 症例において、妊娠前から産後にかけて TAC の母体血中濃度の推移を観察し、SLE の疾患活動性との関連を検討した。また、臍帯動脈血と母乳中の TAC 濃度、乳児血液中の TAC 濃度を測定する事で、母体及び児における TAC の安全性を検討した。

《対象と方法》

2013 年 4 月から 2017 年 7 月までの期間に大阪医科大学附属病院を受診し、同施設において TAC 使用下で妊娠、出産及び産後管理を行った SLE 合併妊娠症例を対象とした。全例が、SLE として 1997 年アメリカリウマチ学会の分類基準を満たしていた。SLE の病勢は、妊娠中の SLE 疾患活動性指標(Lupus Activity Index in Pregnancy ; LAI-P)を用いて評価した。LAI-P 0.25 以上の上昇を疾患活動性上昇と定義した。

妊娠判明以前、妊娠期 (初期、中期、後期)、産後 1 ヶ月の時点において、内服 12 時間後の血中 TAC 濃度(トラフ値)及び出産時の TAC 濃度を測定した。また、分娩時に臍帯動脈血液中の TAC 濃度を測定した。

母乳育児を行っていた授乳婦においては、出産後 30 日から 90 日の間に TAC 投与直前、投与 2 時間、投与 12 時間後の乳汁を採取し、TAC の乳汁中濃度を測定した。更に乳汁採取と同時期に、乳児の TAC 血中濃度を母体が TAC を内服して 2 から 4 時間後に測定した。投与直前と投与 2 時間、12 時間後の乳汁中 TAC 濃度の平均値を用いて、乳汁中血中濃度比 (milk/plasma 比 ; M/P 比) と相対的乳児薬剤摂取量 (relative infant dose ; RID) を算出した。得られた値は中央値 (範囲) で表記した。

《結果》

対象症例は 19 患者 25 妊娠であった。妊娠時の年齢は 32 (30-34) 歳、LAI-P 値は 0.38 (0.38-0.44) であった。24 例は、妊娠前よりプレドニゾロン (prednisolone ; PSL) で加療されており、妊娠時の投与量は 10 (6-11) mg/日であった。19 例は妊娠前から TAC を内服しており、投与量は 3 (1-3) mg/日であった。21 例 (84%) で生児を獲得した。妊娠期間中に TAC 投与を行っていた 20 例の分娩週数は 37.0 (33.5-37) 週 で出生児体重は 2760 (2289-3007) g であった。7 例 (33.3%) が早産であった。表在奇形の合併は認めなかった。死産が 2 例、初期流産が 2 例に認められた。死産例は 2 例とも抗リン脂質抗体症候群合併妊娠であった。母体の妊娠中合併症として、妊娠糖尿病が 3 例に認められた。妊娠中の SLE 増悪は、8 例で認められた。

妊娠中期における TAC の血中トラフ値は、妊娠前と比較し有意に低下していた ($P < 0.01$)。SLE 疾患活動性上昇群 (8 例) と安定群 (17 例) において、妊娠期間中の TAC 用量および血中トラフ濃度を比較した。その結果、SLE 疾患活動性上昇群より安定群の方が、妊娠前 ($P = 0.025$)、初期 ($P = 0.008$)、中期 ($P = 0.018$)、および産後 ($P = 0.0162$) の TAC 用量が有意に高値であった。TAC の血中トラフ値は、妊娠中のいずれの時点において両群間で差はなかった。

母体から児への TAC の薬剤移行を検討する目的で、分娩時における臍帯血採取を 19 例で行った。分娩時の TAC 投与量は 3 (3-3.38) mg/日、母体の TAC 血中濃度は 2.84 (1.59-4.9) ng/ml、臍帯血中の TAC 濃度は 2.4 (1.21-3.47) ng/ml であった。TAC の臍帯血母体血中濃度比は 0.76 (0.52-0.87) であった。全例で 1.0 以下であり、TAC の母体血から臍帯血への移行は少なくなっていると考えられた。

母乳育児への影響と、安全性を検討するため、母乳育児を行っていた 13 例で母体血中濃度及び TAC 投与直前、投与 2 時間、投与 12 時間後の母乳中濃度を測定した。その 13 例の授乳中 TAC 投与量は 3.0 (3-3) mg/日、血中トラフ値は 3.75 (2.73-4.8) ng/ml であった。また、TAC 投与直前、投与 2 時間、投与 12 時間後の母乳中濃度は、それぞれ 0.30

(0.19-0.68) ng/ml、0.38 (0.23-0.76) ng/ml、0.37 (0.27-0.51) ng/ml であった。

M/P 比は 0.12 (0.08-0.24) であり、全例で TAC の乳汁中への移行は血中濃度の 50% 以下であった。TAC の RID 値は 0.18 (0.12-0.35) と全例で 1% 以下であり、授乳された乳児の TAC 血中濃度はいずれの症例においても検出限界値以下であった。RID 値が 10% 以下で授乳が安全に行えると定義されていることから、授乳における TAC の安全性が認められた。

《考察》

今回の研究では、母体の TAC トラフ値が妊娠前と比較して妊娠中期に有意に低下していたが、その影響による SLE の増悪は認められなかった。妊娠経過中に SLE が増悪した群は、増悪しなかった群を比較すると、妊娠前及び妊娠期間中の TAC 用量が有意に少なかった。この所見は、妊娠前から TAC を十分量使用して SLE の疾患活動性を抑えておく事が、妊娠中の SLE 増悪を防ぐために重要である事を示唆していた。TAC を平均 11-12 mg/日の高用量で用いる臓器移植領域の報告では、少数ではあるが母体と胎児に有害事象が認められている。本検討では、母体と胎児ともに TAC によると考えられる有害事象は認められなかった。その理由として TAC 投与量が中央値で 3 mg/日と少なかったことが考えられる。授乳に関しては、RID 値が 1% 以下と低値であり、乳児の TAC 血中濃度は全例で検出限界値以下であったことから、安全性が示された。今後更に症例を集積する事によって、SLE 合併妊娠症例における対する TAC の有効性及び安全性が明確になると思われる。また、本研究では産後の観察期間が短かったため、妊娠期間中及び授乳中における TAC の使用が児へ及ぼす長期的な影響は、さらに観察する必要がある。

《結論》

本研究は、SLE 合併妊娠症例における周産期時期の TAC の使用は、母体と胎児に有害事象を生じさせず、授乳も安全に行える可能性を初めて明らかにした。

論文審査結果の要旨

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus; SLE) は若年女性に好発するため、治療経過中に妊娠をしばしば経験する。SLE は妊娠を契機に再燃や増悪をすることが多い。また、SLE は流早産等の産科的合併症のリスクになる。よって、妊娠中は SLE の疾患活動性を厳格に管理する必要がある。SLE に対する治療は、一般的にステロイドに加え免疫抑制剤を併用する。SLE の疾患活動性を十分に制御することが重要である一方で、高用量ステロイドの使用は早産のリスクを増加させる。タクロリムス (tacrolimus; TAC) は SLE の様々な病状に有用である。しかし、SLE 合併妊娠において、ステロイドと TAC の併用療法が SLE の疾患活動性に及ぼす影響及び母体や胎児に及ぼす影響は未だ明らかではない。更に、妊娠中の TAC 血中濃度が SLE 疾患活動性に与える影響についても不明である。本研究では、妊娠期間中及び授乳期間中に TAC を使用した SLE 症例において、妊娠前から産後にかけて TAC の母体血中濃度の推移を観察し、SLE の疾患活動性との関連を検討した。また、臍帯動脈血、母乳、乳児血液中の TAC 濃度を測定し、母体及び児における TAC の安全性を検討した。TAC 使用下で妊娠、出産及び産後管理を行った SLE 合併妊娠例(19 患者、25 妊娠)を対象とした。母体の TAC トラフ濃度は、妊娠前と比較して妊娠中期に有意に低下したが、SLE の増悪は認められなかった。妊娠経過中に 8 例で SLE の増悪を認めたが、増悪しなかった例と比較して、妊娠前から妊娠中期にかけての TAC 投与用量が少なかった。妊娠前から妊娠中期に TAC を十分量使用して、SLE の疾患活動性を抑制することが重要であると考えられた。母体、胎児共に TAC によると考えられる有害事象は認められなかった。臍帯動脈血中の TAC 濃度は全ての症例で母体血中の TAC 濃度よりも低値であった。更に、TAC の相対的乳児薬剤摂取量は 1%以下であり、乳児の TAC 血中濃度は全例で検出限界値以下であった。授乳も安全に行える可能性が示された。本研究は、SLE 合併妊娠症例における周産期時期の TAC の使用は、母体と胎児に有害事象を生じさせず、授乳も安全に行える可能性を初めて示しており、今後の臨床に有用な情報を提供している。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位

を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Lupus 27(14): 2245-2252, 2018