



エトレチナート内服後2年以内に妊娠し、先天性奇形を有する児を出生した膿疱性乾癬合併の一例

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 静岡産科婦人科学会 公開日: 2015-01-05 キーワード (Ja): キーワード (En): Etretinate, Psoriasis, Pregnancy, Malformation, Congenital 作成者: 小野田, 亮, 永田, 直紀, 佐野, 敬則, 田村, 圭浩, 成島, 正昭, 石塚, 隆夫 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2687

エトレチナート内服後 2 年以内に妊娠し、先天性奇形を有する児を 出生した膿疱性乾癬合併の一例

A case of patient with pustular psoriasis got pregnant within two years after administration of etretinate delivered baby with congenital malformation

静岡済生会総合病院産婦人科

小野田亮、永田直紀、佐野敬則、田村圭浩、成島正昭、石塚隆夫

Department of Obstetrics and Gynecology, Shizuoka Saiseikai General
Hospital

Ryo ONODA, Naoki NAGATA, Takanori SANNO, Yoshihiro TAMURA,
Masaaki NARUSIMA, Takao ISHIZUKA

キーワード : Etretinate、Psoriasis、Pregnancy、Malformation、Congenital

〈概要〉

膿疱性乾癬をはじめとした多くの皮膚の重篤な角化異常症における治療薬として使用されているエトレチナート (チガソン®) は催奇形性の強さでも知られている。国内において奇形を有する新生児を出生した報告は未だないが、今回我々は、エトレチナート内服後 2 年以内に妊娠し、先天性奇形を有する新生児を出生した一例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症例は 28 歳、4 経妊 1 経産 (平成 12 年に 39 週で正常分娩。人工妊娠中絶 3 回)。エトレチナート内服後 2 年以内に妊娠し、強い希望により妊娠継続を希望され、食道閉鎖症 (Gross type C)、総肺静脈還流異常症、気管軟化症を有する新生児を出生した。エトレチナート内服後は女性は 2 年、男性は半年の避妊をすべきであり、患者への十分な指導が必要と思われる。

〈緒言〉

ビタミン A 誘導体であるエトレチナート (チガソン®) は、膿疱性乾癬をはじめ、多くの角化異常症における治療薬として使用されている。一方、その催奇形性の強さでも知られ、内服中止後も女性は 2 年、男性は半年の避妊期間を必要とする¹⁾。

動物実験や海外での報告はあるものの^{2)~7)}、国内において奇形を有する新生児を出生した報告は未だない。今回我々は、エトレチナート内服後 2 年以内に妊娠し、先天性奇形を有する新生児を出生した一例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

〈症例〉

患者 : 28 歳、女性、4 経妊 1 経産 (平成 12 年に 39 週で正常分娩。人工妊娠中絶 3 回)

主訴 : 膿疱性乾癬合併妊娠

既往歴 : 0 歳より膿疱性乾癬

家族歴 : なし

現病歴：0歳時より膿疱性乾癬に罹患、当院皮膚科で管理されていた。多種の内服薬で加療されていたが著効せず、挙児希望ないため、平成21年4月から同年9月下旬までエトレチナートを内服していた。内服後2年間の避妊を指導されていたが、妊娠した為、平成22年5月に人工妊娠中絶を施行された。以後も皮膚科にて外来経過観察とされていたが、同年8月以降未受診となった。平成23年3月、皮膚症状悪化を主訴に皮膚科受診し、同日より治療目的に皮膚科入院となった。入院時腹部膨満を指摘され、妊娠反応陽性であったため、当科紹介となった。



a)

b)



c)

d)

「図1」 当科初診時の臨床像

a)、b)：主に顔面・前腕に顔面に膿疱を伴う紅斑を認める
c)、d)：腹部の紅斑には落屑を伴っている

初診時所見：

身体所見；

身長148cm、体重38kg、BMI17.3。紅斑と膿疱を伴う丘疹が顔面を含む全身に見られ、一部落屑も伴っていた。(図1) るい瘦が著明であり、血液検査ではアルブミンの低下もみられ、慢性的な低栄養状態であったと考えられた。

症状；

酷い関節痛のため、寝返りや歩行も困難であった。

腹部超音波断層法所見；

児頭大横径52.6mm(妊娠21週2日相当)、
推定体重453g(妊娠21週2日相当)

血液検査所見；

WBC 11920/ul、Hb 9.0g/dl、TP 5.1g/dl、Alb 2.1g/dl、CRP 15.5mg/dl

腹部超音波断層法所見でのEFW、BPD等より妊娠21週2日と判断した。エトレチナートの催奇形性のリスクが残る期間内の妊娠である事や、母体原疾患のコントロールが不良、母体低栄養状態である事などから、妊娠継続により、児のみならず、母体の生命が脅かされる可能性がある事を説明したが、本人、夫が妊娠継続を強く希望されたため、妊娠継続の方針とし、以後当院にて妊娠管理を行った。

皮膚症状は副腎皮質ステロイドとビタミンD3の外用療法のみで改善し、妊娠22週4日に退院となったが、症状が再燃し妊娠24週1日より皮膚科に再入院となった。体位変換も困難な程に関節痛も強い為、シクロスポリンの内服を開始した。症状は徐々に改善し妊娠31週5日に退院となった。

胎児経過：胎児推定体重は正常範囲内で推移したが、羊水ポケットは妊娠29週で31.8cm、妊娠31週で27.5cm、妊娠32週で28.5cmと妊娠29週以降、羊水過多を認めた。胃泡もやや小さい為、食道閉鎖症の可能性も考えられた。(図2) 妊娠経過においてその他の胎児奇形を疑う所見は認めなかった。

での停留時間が長く、かつ催奇形性が非常に強いと言われており、そのリスクは動物実験ならびに海外の症例報告によって十分裏付けられている^{2)~7)}。特に脳顔面頭蓋・心臓・神経・胸腺の欠損や骨奇形（四肢欠損等）の報告が多く、これらはレチノイド（ビタミン A の構造、機能類似化合物の総称を指す）特有の奇形と言われている。高い奇形率のため、エトレチナートは妊娠可能な年齢の女性には第一選択薬として選択はされない。他の治療に抵抗を認める場合に、内服中および内服中止後も女性は 2 年、男性は半年の避妊を指導し、使用される¹⁾。

国内において、女性でエトレチナート服用中または服用中止後 2 年以内の妊娠における妊娠分娩例は 11 例報告されているが、奇形を有する新生児の分娩例は報告されていない¹⁾。確認不能例や追跡不能例も多い為、不慮の転帰例に関しては報告されていない可能性も推測される。海外においては、エトレチナート服用中または服用中止後 2 年以内に妊娠をした 248 例の報告がある¹⁶⁾。117 例の分娩症例のうち正常新生児は 90 例であり、奇形率は、エトレチナート服用中の妊娠症例では新生児の約 31%、中止後 2 年以内の妊娠症例では約 20.5% と高率に認められた。種々のレチノイド特有奇形が確認されたが、エトレチナート服用中の妊娠例では心奇形が見られなかったのに対し、服用中止後 2 年以内の妊娠例では、種々の心奇形が見られた。しかしその種類は多様であり、報告されている症例も少ない為に、特有と言える心奇形はない。

今回の症例において、多種の治療薬においても膿疱性乾癬の症状が難治性であった為、リスクを説明した上でエトレチナートが処方された。しかしながら、避妊が徹底されておらず妊娠が

成立した。初診時推定週数より逆算するとおそらく内服中止後 1 ヶ月以内に妊娠が成立したものと推測された。その後強い希望にて妊娠継続となり、緊急帝王切開にて分娩となったが、児は食道閉鎖症 (G r o s s t y p e C)、総肺静脈還流異常症を合併、その後気管軟化症も指摘された。

食道閉鎖症、気管軟化症は報告されているレチノイド特有の奇形には含まれておらず、今回の内服に関連した奇形と断定はできない。一方、総肺静脈還流異常症はレチノイド特有の奇形における心奇形に含まれる可能性があり、服用中止後に妊娠したとすれば、海外で報告された心奇形の発生が、エトレチナート服用中止後のみで見られたとする報告に一致する。よって今回の奇形がエトレチナート内服に関連した奇形である可能性が推測された。

結論

まだ国内の妊娠報告例は少ないとはいえ、動物実験や海外の報告から、その催奇形性の強さは明らかであり、妊娠可能な年齢の女性はエトレチナート服用中および服用後 2 年間は妊娠すべきでないと思われる。

国内における最初の症例となる、エトレチナートの内服に関連した可能性のある、奇形を有する新生児を出生した一例を報告した。

〈参考文献〉

- 1) 日本ロシユ株式会社. チガソン安全対策のお願いおよび安全性情報のお知らせ, 2010
- 2) Hummler H, Schüpbach ME. Studies in Reproductive Toxicology and Mutagenicity with Ro 10-9359. Retinoids. Springer-Verlag 1981 ; 49-55

- 3) 大森昭輝. エトレチナートによる催奇形実験. 日本口腔外科学会雑誌 1992 ; 38 : 1136-1149
- 4) 渡辺敏明. 哺乳動物胚の形態形成におけるレチノイドの役割. ビタミン 1994 ; 68 : 145-156
- 5) Happle R, Traupe H, Bounameaux Y, et al. Teratogenicity of etretinate in humans. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1984 ; 109 : 1476-1480
- 6) Kietzmann H, Schwarze I, Grote W, et al. Embryonal malformation following etretinate therapy of Darier's disease in the mother. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1986 ; 111 : 60-62
- 7) Lammer EJ. Embryopathy in infant conceived one year after termination of maternal etretinate. Lancet 1988 ; Nov 5 : 1080-1081
- 8) 膿疱性乾癬 (汎発型) 診療ガイドライン 2010
- 9) 安田秀美, 小林 仁, 大河原章. 膿疱性乾癬の診断基準. 臨床皮膚科 1992 ; 46 : 83-87
- 10) Abou-Samra T, Constantin JM, Amarger S, et al. Generalized pustular psoriasis complicated by acute respiratory distress syndrome. British Journal of Dermatology 2003 ; 130 : 353-356
- 11) Lewis TG, Tuchinda C, Lim HW, et al. Lifethreatening pustular and erythrodermic psoriasis responding to infliximab. The Journal of Drugs in Dermatology 2006 ; 5 ; 546-548
- 12) Wagner G, Luckasen JR, Goltz RW. Mucous membrane involvement in generalized pustular psoriasis. Archives of Dermatology 1976 : 112 ; 1010-1014
- 13) Roth PE, Grosshans E, Bergoend H. Psoriasis : Development and fatal complications. Ann Dermatol Venereol 1991 : 118 ; 97-105
- 14) 中谷友美, 高田実, 川原繁, 他. 汎発性膿疱性乾癬患者の妊娠と出産. 西日本皮膚科 2001 ; 63 : 248-251
- 15) 北原比呂人, 中川秀巳. 妊娠と関係のある皮膚病 疱疹状膿痂疹 妊娠を契機に発症した汎発性膿疱性乾癬. 皮膚病診療 1994 : 16 ; 501-504
- 16) Geiger JM, Baudin M, Saurat JH. Teratogenic risk with etretinate and acitretin treatment. Dermatology 1994 ; 189 : 109-116