

# 症例提示

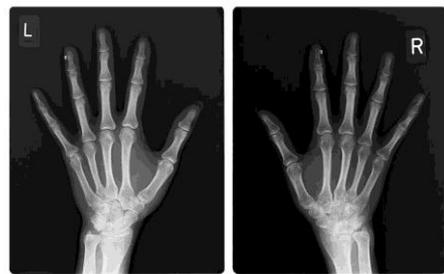
## Ⅱ. エタネルセプト継続治療で妊娠・出産した症例

本多 靖洋 久留米大学内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科（第一内科）  
（2013年 第14回博多リウマチセミナー）

関節リウマチ（RA）は妊娠可能な女性患者も少なくない。エタネルセプト（ETN）は新生児についてその特性や動物実験結果などからリスクは高くなく、FDA（Food and Drug Administration）カテゴリーはBであり、欧米で小規模ながら出産報告が蓄積されてきている。日本でも添付文書上は有益性投与とされている。日本でも ETN を投与した患者が妊娠した報告は散見される。しかしながら ETN を投与継続したまま妊娠・出産した報告は少ない。今回私たちは ETN 投与継続しながら妊娠・出産した4症例を経験したので報告する。

	妊娠時年齢	罹病期間(年)	Stage	Class	DAS28-E		併用薬		妊娠歴
					ETN 開始時	妊娠直前	ETN 開始前	妊娠直前	
症例1	31	10	IV	2	4.95	4.07	BUC TIO	BUC TIO	初産
症例2	33	8	III	2	4.16	2.82	PSL 10mg SASP 1000mg	PSL 7mg SASP 1000mg	不妊治療 5年 出産1児 流産1回
症例3	26	2	II	2	5.02	2.95	なし	なし	2回自然 流産
症例4	34	14	III	2	4.47	3.08	MTX 6mg SASP 1000mg	なし	初産

ETN投与開始時のレントゲン写真



	出産週数	出産体重(g)	授乳
症例1	28W5d	2976	母乳
症例2	36W5d	①2650②2140	4ヶ月まで
症例3	36W5d	2418	母乳と人工ミルクの半々
症例4	38W4d	2538	1.5ヶ月までは母乳その後は人工ミルク

- > 症例2は一卵生双生児
- > 共に先天性奇形はない

出産週数は37週0日から41週6日までを正産期という。その前に生まれれば早産期という。出生体重は、正常出生体重児は2500～4000g未満で、2500g未満は低出生体重児という。

### 症例提示

症例3 Stage III Class 2 26歳 ETN1回/w 36週5日  
体重2418g  
母乳とミルクの半々。

2007年11月23日 結婚  
2008年1月 RA発症(両側手関節痛、抗CCP抗体 30.2U/ml)  
近医でPSLのみで加療中。妊娠希望あり。紹介受診  
2009年1月14日 DAS28ESR 5.02 関節破壊進行認め受診  
ETN 2回/W開始。  
4月10日 妊娠確認 イスコチン中止  
5月22日 自然流産 イスコチン再開  
9月16日 DAS28ESR 2.67 5の倍数の日に接種に減量  
10月21日 イスコチン 9ヶ月投与終了  
2010年1月6日 ETN 1回/W減量  
2月3日 妊娠  
2010年9月22日 出産



ETN を用いての妊娠出産についての問題

- 1) RA 患者における生物学生製剤投与下での妊娠の現状はどのようなものか？
- 2) TNF- $\alpha$  の妊娠期における役割と、TNF- $\alpha$  製剤は児の体内に移行するか？
- 3) 皆さんは生物製剤投与中の患者さんにどのように向き合いますか？

## 【解説】

### RA 患者における生物学生製剤投与下での妊娠の現状

TNF 製剤の投与のない RA 患者と、RA でない正常妊娠の人と、インフリキシマブ (INF) もしくは ETN を投与した患者の 3 群間で比較した報告がある。RA 患者から生まれた子供は、早産の可能性、また低出産体重児が生まれる可能性が有意に高い。しかし自然流産率や先天性奇形が出現する可能性は、3 群間で差がない。

### TNF- $\alpha$ の妊娠期における役割は

ホルモン合成、胎盤形成および胚の成長を調節する機能をもつ。つまり TNF- $\alpha$  はある程度存在しないと妊娠は成立しない。<sup>1)</sup>

黄体期における TNF- $\alpha$  はゴナドトロピンに拮抗し、正常な黄体プロゲステロン合成を妨げ、妊娠早期での流産を招く。つまりこの時期に TNF- $\alpha$  が高いと妊娠は成立しないし、妊娠しても流産する。<sup>2)</sup>

TNF- $\alpha$  の血中濃度が高いと子癩前症や流産、不妊を引き起こす。子癩前症とは妊娠中毒症や妊娠高血圧ともいう。<sup>3)</sup>

**胎盤通過性は妊娠初期**には IgG の胎盤移行性が低く、胎児の血中濃度は低い。**妊娠中後期**には胎盤移行性が高く胎児の血中濃度は母体の血中濃度と同レベルとなる。IgG1 モノクローナル抗体である IFX や ADA は胎児へ移行しやすい。可溶性 TNF 受容体類似物質である ETN は比較的胎児移行が少ない。<sup>4)</sup>

**エタネルセプトと授乳**については、ETN を投与しながら、母乳で子供を育てたとする抄録や、症例報告は数編存在するが、発育に問題があったとの報告はない。<sup>5)</sup>

わが国の添付文書では母乳中に検出される薬剤は授乳禁止となっている。しかし母乳育児のメリットを考えると、容易に禁止することは慎まなくてはならない。

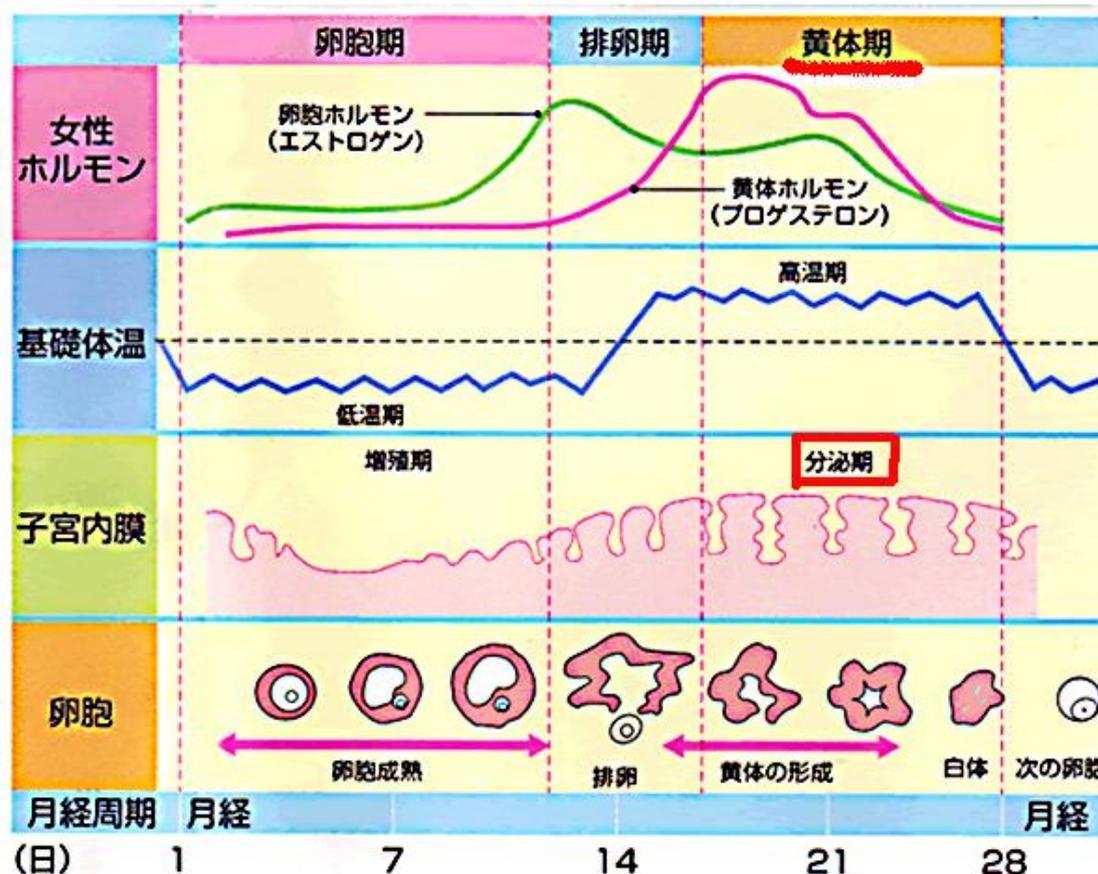
特に TNF 阻害薬のように胎児毒性が明らかでなく、乳汁中への分泌が少なく、薬剤の特性から考えて児の消化管からの吸収がほとんどないものについては授乳については前向きに考えたい。<sup>6)</sup>

胎児・新生児期の暴露が短期および長期にどう影響与えるか不明である現時点では、妊娠が判明したら TNF 阻害剤は中止することを原則とする。しかし今回の報告のように、ETN を投与継続することも 1 つの選択肢であることを示したい。

## 資料

### 黄体期

排卵のあとに続く時期で、受精が起こらなければ、約 14 日間続いて月経の直前に終わる。黄体期には卵子を放出した卵胞が黄体という組織に変化し、多量のプロゲステロン（黄体ホルモン）を分泌する。受精が起きた場合に備え、子宮の準備を整えるのが対応の役割である。



<http://blog.livedoor.jp/surflog09/archives/51347122.html> より抜粋

ゴナドトロピン（性腺刺激ホルモン）

黄体化ホルモン（LH:luteinizing hormone）と卵胞刺激ホルモン（FSH:follicle stimulating hormone）

LH:成熟した卵胞に対して排卵を促す作用と、排卵後の卵胞に対して黄体化を促す作用とを持つ。

黄体化が起こることによって、卵胞ホルモン（エストロゲン）に加えて、妊娠維持に必要なホルモンである。黄体ホルモン（プロゲステロン）が分泌されるようになる。

## RA治療薬の妊娠中の取り扱い

一般名	商品名	FDAカテゴリー	添付文書(日本)
金製剤	シオゾール	C	投与禁忌
D-ペニシラミン	メタルカプターゼ	D	投与禁忌
サラゾスルファピリジン	アザルフィジンEN	B	慎重投与
ブシラミン	リマチル	なし	有益性投与
ロベンザリット	カルフェニール	なし	投与禁忌
アクタリット	オークル・モーバー	なし	投与禁忌
メトレキサート	リウマトレックス	X	投与禁忌
ミゾリビン	ブレディニン	なし	投与禁忌
レフルノミド	アラバ	X	投与禁忌
タクロリムス	プロGRAF	C	投与禁忌
<b>エタネルセプト</b>	<b>エンブレル</b>	<b>B</b>	<b>有益性投与</b>
インフリキシマブ	レミケード	B	有益性投与だが、MTX併用のため投与禁忌

山崎太他, 改訂第3版 妊婦・授乳婦とくすり, ヴァン メディカル, 2005より抜粋

### 日本におけるETN投与中に妊娠した症例

第37回九州リウマチ学会 長崎

O-2-8 江崎幸雄ら

エタネルセプト投与中に妊娠したRA3症例

エタネルセプトへの切り替えで妊娠分娩が可能であった関節リウマチの一例  
湯川奈央子、田村佳奈恵、福井智子ほか  
北海道医学雑誌 85;4 279 2010

第39回九州リウマチ学会 福岡

O-4-4 織部元廣

妊娠希望関節リウマチ症例における治療実態

A Patient with Rheumatoid arthritis Who Had a Normal Delivery under Etanercept Treatment  
Umeda N, Ito S, Hayashi T, et al. Internal Medicine 49 187-189 2010

拳児希望の関節リウマチ患者の薬物治療-エタネルセプトを使用しながら妊娠した3症例の報告-  
村島温子

日本臨床66巻 11 2215-2220 2008 (1人継続)

エタネルセプトを使用中に妊娠し、無事出産した関節リウマチの一例  
岩田有史、杉山隆夫、杉本豊彦ら  
54回日本リウマチ学会抄録

生物学的製剤使用後の妊娠症例

斉藤究、金子敦史、深井敦大ら

54回日本リウマチ学会抄録

周産期において生物製剤を使用した1例

草田潤一、柴田康弘、山岸洋介ら

東三医学会誌 32: 59-60 2010

エタネルセプト投与中に妊娠し、拳児可能であった関節リウマチの2症例  
第53回日本リウマチ学会抄録 江崎幸雄、平田剛、大石正信らP265: 2009

## 文献

- 1)Hunt JS, Chen HL, Miller L. Tumor necrosis factor: pivotal components of pregnancy? Biol Reprod 1996; 54:554
- 2)Erlebacher A, Zhang D, Parlow AF, et al. Ovarian insufficiency and early pregnancy loss induced by activation of the innate immune system. J Clin Invest 2004; 114: 39
- 3) Berman L, Girardi G, Salmon JE. TNF- $\alpha$  is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. J Immunol 2005; 174: 485

## 妊娠について追加文献

- Toder V, Fein A, Carp H, Torchinsky A. TNF-alpha in pregnancy loss and embryo maldevelopment: a mediator of detrimental stimuli or a protector of the fetoplacental unit? J Assist Reprod Genet 2003;20:73-81.
- Torchinsky A, Shepshelovich J, Orenstein H, et al. TNF-alpha protects embryos exposed to developmental toxicants. Am J Reprod Immunol 2003;49:159-68.
- Toder V, Carp H, Fein A, Torchinsky A. The role of pro- and anti-apoptotic molecular interactions in embryonic maldevelopment. Am J Reprod Immunol 2002;48:235-44.
- 4)Østensen M. Are TNF inhibitors safe in pregnancy? Nature Reviews Rheumatology 2009; 5: 184
  - 5)Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs M. Østensen, M. Lockshin, A. Doria et al. Rheumatology 47, 28-31, 2008
  - 6)拳児希望の関節リウマチ患者の薬物治療-エタネルセプトを使用しながら妊娠した3症例の報告-  
村島温子 日本臨床 66 巻 11 2215-2220 2008