

## 関節リウマチ合併妊娠の3例

整形外科 宮崎 亮、青木 康彰、谷本 寿彦、小玉 城  
村田 洋一、玉城 雅史、松岡 孝志、阪上 彰彦  
田中 正道

Key words : RA, pregnancy, etanercept

### 【論文要旨】

関節リウマチは、女性に多く、妊娠可能な年齢に初発することが多い。現在、関節リウマチ治療のkey drugはMethotrexateだが、催奇形性があり挙児希望の患者には使用できない。過去、挙児希望のある患者に対してはsulfasalazine, NSAIDs, glucocorticoidなど限られた薬剤しか使用できずコントロールに難渋することも多かった。現在ではEtanerceptなど妊娠中も使用できる薬剤が存在する。Etanerceptを使用しなかった症例1例、使用した症例2例について報告し検討する。

関節リウマチ合併妊娠の3例を経験したので考察を加えて報告する。

### 【症例1】

24歳時にRAを発症。Infliximabで寛解したが再発しMethotrexateを開始。コントロール良好な状態で32歳時に当科紹介された。34歳時に挙児希望ありMethotrexateを中止。Prednisolone10mgとsulfasalazineでの加療を開始。Methotrexate中止後一時的にRAコントロールに難渋したが35歳時に妊娠し、現在PSL10mgで加療中である。

### 【症例2】

18歳時にRAとSLEを発症。MethotrexateとPrednisoloneとTocilizumabで寛かい維持されていた。27歳時に挙児希望あり、MethotrexateとTocilizumabを中止しPrednisolone10mgで加療

開始。28歳時に当科紹介となり、RA活動性が中程度となったためEtanercept開始。Etanercept開始後はRAコントロールは良好。29歳時に妊娠し30歳時に普通分娩で出産。アプガー score 8点で母子ともに問題なく、現在もRAコントロールは良好である。

### 【症例3】

33歳でRA発症。Methotrexateで治療開始し寛解にいたったが、挙児希望ありMethotrexate中止。Etanercept投与開始し、34歳時に人工授精で妊娠。35歳時に普通分娩で出産。アプガー score 8点で母子ともに問題なく、おおむねRAコントロールは良好に経過した。

### 【考察】

関節リウマチは男女比1:3であり、18-34歳では10万人中8.7人、35-44歳では10万人中36.2人となっており、妊娠適齢期の女性に多い疾患<sup>1)</sup>である。

関節リウマチの治療上で最も大事な薬剤はMethotrexateである。肝機能障害や腎機能障害などで使用できない場合を除き、早期にMethotrexate投与を開始する。しかし、Methotrexateには催奇形性があり挙児希望のある場合は使用できない<sup>2)</sup>。これまで、RA合併妊娠の際はsulfasalazineやNSAIDsやglucocorticoidなどの限られた薬剤しか使用できず、関節リウマチのコントロールに難渋することも多くあったが、近年、Etanerceptなどの生物学的製剤を使用しての妊娠の報告がでてきている。

薬剤の胎盤通過性から妊娠中の生物学的製剤

について考える。前提として、低分子量の薬剤の方が高分子量のものより胎盤通過しやすい。また、脂溶性の薬剤の方が水溶性の薬剤より通過しやすい。妊娠初期にはIgG抗体は胎盤通過せず、Fc部分のない抗体は胎盤通過しない。生物学的製剤は高分子量であり、胎盤を通過しにくいと考えられる。Etanerceptは水溶性であり胎盤を通過しにくいと考えられる。EtanerceptはIgG抗体であり、妊娠初期は胎盤通過せず、Certolizumab pegolはFc部分がないため胎盤通過しないと考えられる。

このように、EtanerceptやCertolizumab pegolに代表される生物学的製剤は胎盤通過しにくいと考えられるが、実際に使用した報告が少なかったために、臨床では安全性が確立されていないとされ、使用しにくい状況が続いていた。しかし、イスラエルからの報告<sup>3)</sup>やイギリスからの報告<sup>4)</sup>にあるように、実際に使用しても奇形のリスクが増えないとする報告が増えてきている。

これらの報告を受けて、2016年にSkorpenらによって発表されたEULAR recommendationでは、TNF阻害薬の中でetanerceptとcertolizumab pegolはその構造から、妊娠期間を通して胎盤通過の可能性が低いとされている。<sup>5)</sup>

今回報告した3例のうち2例で妊娠した状態でEtanerceptを用いてRAコントロールを行った。良好にRAコントロールでき、問題なく妊娠、出産に至っており、Etanerceptに代表される生物学的製剤はRA合併妊娠において有用と考えられる。

#### 【まとめ】

RA合併妊娠の3例を経験した。etanerceptとcertolizumab pegolは妊娠中でも比較的安全に使用できる生物学的製剤と考えられる。

#### 【文献】

1) Wallenius M, Salvesen KÅ, Daltveit AK, Rheumatoid arthritis and outcomes in first and

subsequent births based on data from a national birth registry. Acta Obstet Gynecol scand. 2014;93:302-7

- 2) Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. Arthritis Rheumatol. 2014;66:1101-10
- 3) Diav-Citrin O, Otcheretianski-Volodarsky A, Shechtman S, Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors: a prospective, comparative, observational study. Reprod Toxicol. 2014;43:78-84
- 4) Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Pregnancy outcome after TNF- $\alpha$  inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study. Br J Clin Pharmacol. 2015;80:727-39
- 5) Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis. 2016;75:795-810