

プライマリ
薬剤の妊婦
妊娠への影
響が用いる
医師



琉球大学医学部
周産母子センター
附属病院

佐久本
薫

はじめに

プライマリ・ケアを行っている医師は妊婦を診察する機会が多数あると思われる。妊婦へ薬剤を処方する場合、胎児や妊娠・出産への影響を考慮して薬剤の選択に苦慮することも多い。薬剤服用後に妊娠が判明し、その影響を尋ねられることも多いと思われる。甲状腺疾患や膠原病などの女性に多い疾患や慢性高血圧症や慢性腎炎などの患者が妊娠し、投与中の薬剤を継続するか中止すべきか迷うこともある。各種疾患で治療ガイドラインが作成され、妊娠許可基準や妊娠例に対する治療、管理が示されるようになってきた。プライマリ・ケアを行う医師は妊娠可能年齢の女性患者の妊娠を絶えず意識して診療にあたる必要がある。本稿では、妊婦へ薬剤を投与するときの注意点、留意点について述べる。

薬剤の催奇形性・胎児毒性

ヒトの先天異常の推定される原因では、原因不明が65%、遺伝的な問題が20～25%あり、母体のコンディションあるいは感染症が原因と考えられるものがそれぞれ3～4%存在する¹⁾。

薬物、化学薬品、放射線などの比率は1%程度であるが、妊婦の薬物使用が人為的な行為によるもので回避することが可能であり、適切な危険度評価が欠かせない事を示している¹⁾。

薬剤が胎児へ及ぼす影響は、薬剤を服用した時期によって危険度が変わってくる。産婦人科診療ガイドライン産科編では催奇形に関する服薬時期の危険度を四期に分類している^{2)・3)}。1) 受精前および受精から2週間(妊娠3週末)まで：薬物服用は奇形を引き起こさない。胎芽に与えられたダメージは流産を引き起こす可能性はあるが、流産しなければダメージは修復されて奇形は起こらない。2) 妊娠4週以降7週末まで：器官形成期で、胎児は薬物に対して感受性が高く、催奇形性が理論的には問題になる時期だが、催奇形性が証明されている薬物は比較的少ない。3) 妊娠8週以降12週まで：胎児の重要な器官の形成は終わっているが、口蓋や性器などの形成は続いており、大奇形は起こさないが小奇形を起こし得る薬物が少数ある。4) 妊娠12週以降：この時期の薬物服用では奇形は起こり得ない。ただし、薬物服用により胎児機能障害や胎児毒性を考慮しなければならない。胎児の機能的発育に及ぼす影響や発育の抑制、子宮内胎児死亡、分娩直前では新生児の適応障害、薬物の離脱症状などが起こる。妊婦が薬剤を服用して心配している場合、服薬時期が上述のどの時期に当たるか胎児への影響を評価し、適切なアドバイスを行う必要がある^{2)・3)}。

医薬品添付文書とFDA カテゴリー分類

医師が薬剤を処方する際にまず参考にするのは医薬品添付文書である。しかし、わが国の医薬品添付文書には様々な問題点が指摘されている。特に「妊婦への使用」の項目には「妊娠あるいは妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する」と記載されていることがほとんどで、妊婦へ投与して胎児への悪影響が有るのかどうか明らかではない。妊婦への投与が「禁忌」とされている薬剤もあるが、実際にヒ

トにおいて催奇形性が証明されている薬剤は少ないことが知られている。しかし、医薬品添付文書は唯一薬事法に法的根拠を持つ、わが国で最も重要な医薬品に関する情報資料である。臨床医は常にこの医薬品添付文書に縛られることになる。保険適応や記載事項に反し

表2 ヒトで催奇形性・胎児毒性が報告されている薬剤

一般名又は薬物群名	代表的な商品名	報告された催奇形性・胎児毒性
アミノグリコシド系抗結核薬	カナマイシン注、ストレプトマイシン注	第8脳神経障害、先天性聴力障害
アンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I) / アンギオテンシン受容体拮抗薬(ARB)	カプトプリル、レニネース、他/ニューロタン、バルサルタン	(中・後期) 胎児腎障害・無尿・羊水過少、肺低形成、四肢拘縮、頭蓋変形
エトレチナート	チガゾン	催奇形性、皮下脂肪に蓄積
カルバマゼピン	テグレート	催奇形性
サリドマイド	個人輸入・治験(多発性骨髄腫)	催奇形性: サリドマイド胎芽病(上肢、下肢形成不全、内臓奇形、他)
シクロホスミド	エンドキサンP錠	催奇形性: 中枢神経系、他
ダナゾール	ボンゾール	女性生殖器の男性化
テトラサイクリン系抗生物質	アクロマイシン、レダマイシン、ミノマイシン、他	(中・後期) 歯牙の着色、エナメル質形成不全
バルプロ酸ナトリウム	デバケン、セレニカR、他	催奇形性: 二分脊椎、胎児バルプロ酸症候群
非ステロイド性消炎鎮痛薬 (インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、他)	インダシ、ボルタレン、他	(妊娠後期) 動脈管収縮、胎児循環持続、羊水過少、新生児壊死性腸炎
ビタミンA(大量)	チョコラA、他	催奇形性
フェニトイン	アレピアチン、ヒダントール、他	催奇形性: 胎児ヒダントイン症候群
サリドマイド	個人輸入・治験(多発性骨髄腫)	催奇形性: サリドマイド胎芽病(上肢、下肢形成不全、内臓奇形、他)
フェノバルビタール	フェノバル、他	催奇形性: 口唇裂、口蓋裂
ミソプロストール	サイトテック	催奇形性、メビウス症候群、子宮収縮、流早産
メトトレキサート	リウマチレックス、他	催奇形性: メソトレキサート胎芽病
ワルファリン	ワーファリン、他	催奇形性: ワルファリン胎芽病、点状軟骨異常栄養症、中枢神経系の異常

て使用し、有害事象が発現し訴訟になれば責任を問われる事になる。臨床医は新しい医薬品添付文書の内容を熟知している必要がある⁴⁾。

胎児への影響を検討する際、わが国の医薬品添付文書は客観的なデータに乏しいことが多く、日常診療においては、米国食品医薬品局: FDA (The Food and Drugs Administration) のカテゴリー分類を参考にすることが多い。FDA カテゴリー分類を表1に示した^{3) 4)}。ほとんどの薬剤がBとCの分類に入るが、Dはある状態ではリスクを超える有用性がある場合は使用するもの、Xは妊娠中絶対使用禁忌なものである。実際の診療ではFDA カテゴリー分類やアメリカ小児科学会の勧告、ヒトでの投与事例の報告を参考に処方することが多い⁵⁾。

表1 米国食品医薬品局 (FDA) のカテゴリー分類

カテゴリー	説明
A	コントロール試験ではリスクが示されていないもの 良くコントロールされたヒトについての研究では胎児に対するリスクが証明できなかったもの
B	ヒトにリスクが証明されていないもの 動物実験では胎児にリスクが示されていないが、ヒトでのデータがないもの、もしくは動物ではリスクが示されているが、ヒトではリスクが示されていないもの
C	リスクが否定できないもの 動物実験では胎児にリスクが示されているが、ヒトにおいては対照試験がないもの、または、ヒトおよび動物での研究がないもの
D	ヒト胎児にリスクがあることが証明されているもの ヒト胎児にリスクがあることが証明されているが、ある状態ではリスクを超えて有用性があるもの
X	妊娠中投薬が禁忌なもの 動物およびヒトでの研究または、ヒトでの経験でヒト胎児にリスクが認められているもの

U.S.Food and Drug Administration: FDA

催奇形性・胎児毒性が報告されている薬剤

ヒトで催奇形性・胎児毒性を示す証拠が報告されている薬剤を表2に示した^{2) 3)}。アミノグリコシド系抗生剤は第8脳神経障害、先天性聴力障害が報告されている。アンギオテンシン変換酵素阻害剤 (ACE-I) およびアンギオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) は妊娠中期・後期に投与すると胎児腎障害・羊水過少、肺低形成、頭蓋変形などを来すので禁忌である。抗てんかん薬には中枢神経系、心臓奇形、発育遅延などが報告されている。妊娠中は催奇形性の低い薬剤や単剤への変更、減量を考慮する⁶⁾。抗てんかん薬を服用しても健常児を得る確率が高いことを十分説明する。抗凝固剤のワーファリンは胎盤を通過し、胎芽病、点状軟骨異常栄養症、中枢神経異常などがあるため、妊婦には禁忌である。人工弁などで抗凝固療法を行う場合はヘパリンを使用する。非ステロイド性消炎鎮痛剤 (インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム) は動脈管収縮が起り、妊娠後期の使用で胎児循環持続症、羊水過少、新生児壊死性腸炎を起こす。欧米では妊娠34週以降禁忌とされているが、本邦の薬剤添付文書では全妊娠期間中禁忌としている。これにより子宮内胎児死亡の報告が減ったとされる。うつ病に対し処方する機会の多いセロトニン再取り込み阻害薬 SSRI は心奇形や新生児肺高血圧症が報告されカテゴリー

ーDに変更された。最近の報告では新生児肺高血圧症の頻度が1,000人当たり3例であるが対照と比較して2.1倍に増加した⁷⁾。新生児肺高血圧症の約15%は死亡する。SSRIは慎重に投与する必要がある。

インフルエンザワクチン・抗インフルエンザウイルス薬

産婦人科ガイドライン産科編によるとインフルエンザワクチンの母体および胎児への危険性は全妊娠期間を通じて極めて低い、ワクチン接種を希望する妊婦には摂取することを推奨している⁸⁾。感染妊婦・授乳婦への抗インフルエンザウイルス薬（リレンザ、タミフル）投与は利益が不利益を上回ると認識する⁸⁾。通常、妊婦には防腐剤のエチル水銀が含まれていない妊婦用ワクチン製剤を用いるが、含んでいる製剤もエチル水銀含有量は極少量であり、妊婦にエチル水銀含有製剤を投与しても差し支えないとしている⁸⁾。

各種ガイドライン、参考書、インターネットの利用

様々な疾患の診療ガイドラインが発行されている。妊娠許可基準が示されたものや妊娠中の管理、妊婦への薬剤投与についても言及されているものもある。臨床医はこれらガイドラインの推奨度を念頭において妊婦への薬剤投与を考える必要がある。FDA カテゴリーや各薬物に関する研究報告が記載されている文献、参考書を参考にする。また、インターネットからも催奇形性情報が提供されている。わが国では国立成育医療センター内に「妊娠と薬情報センター」ができ、独自のデータが集積されつつある⁹⁾。

まとめ

合併症のある女性は妊娠前から妊娠可能であるかどうか、許可基準に照らして検討しておく必要がある。妊娠中の薬剤投与が母体や胎児および妊娠経過にどのように影響するかを説明しておく。薬剤を服用した妊婦に対しては、服用

した薬剤の種類や服薬時期を詳細に聴取する。薬剤添付文書によって一律に判断するのではなく、エビデンスに基づいた胎児への影響を説明する。安易に人工妊娠中絶を勧めない。妊婦、授乳婦への薬剤投与は、薬剤添付文書、参考書、文献などを参考にして慎重に投与することが重要である。

文献

- 1) JL. Sckardein: Chemically Induced Birth Defects 3rd.MARCEL DEKKER, INC,p.2, 2000.
- 2) 産婦人科診療ガイドライン産科編2011：妊娠中投与された薬物の胎児への影響について質問されたら？, 日本産科婦人科学会,48-50,2011.
- 3) 林 昌洋：薬の催奇形性・毒性を考えるうえでの基礎知識. 産と婦,74,258-269,2007.
- 4) 三橋直樹：わが国における妊娠とくすりの問題点. 産と婦,74,253-257,2007.
- 5) 柳沼 恣：妊産婦と薬,周産期医学,33,増刊号,55-67,2003.
- 6) 兼子 直,管 るみ子,田中正樹,他：てんかんをもつ妊娠可能年齢の女性に対する治療ガイドライン,てんかん研究. 25: 27-31,2007.
- 7) Kieler H. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. BMJ 2011; 344: d8012.
- 8) 産婦人科診療ガイドライン産科編2011：妊婦・授乳婦へのインフルエンザワクチン,抗インフルエンザ薬投与は？,日本産科婦人科学会,41-43,2011.
- 9) <http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html> [accessed 20091203]

参考書

- 1) Drugs in Japan 2012,じほう,2012.
- 2) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 9th ed.,Lippincott Williams & Wilkins,2010
- 3) 林 昌弘,佐藤孝道,編：実践・妊娠と薬,第2版,じほう,2010.
- 4) 周産期の治療薬マニュアル、周産期医学 Vol33、増刊号、2003

診療ガイドライン

- 1) 産婦人科診療ガイドライン産科編2011,日本産科婦人科学会,2011.
- 2) 高血圧治療ガイドライン2009ダイジェスト,日本高血圧学会,2009.
- 3) 妊娠高血圧症候群（PIH）管理ガイドライン2009,日本妊娠高血圧学会、2009.
- 4) バセドウ病薬物治療のガイドライン2006,日本甲状腺学会,2006.
- 5) 喘息予防・管理ガイドライン2009,日本アレルギー学会,2009.