

Table 1 Detection of ANA in children born to lupus patients and controls

	No	Positive	%
Children of patients with SLE			
Male	82	11	13*
Female	113	41	36*
Total	195	52	27**
Controls			
Male	43	4	9 (NS)
Female	14	0	0 (NS)
Total	57	4	7**

* $p < 0.001$; ** $p < 0.005$.

high titres of $>1/160$. In contrast, the four sera from controls that were ANA positive had low titres of $<1/160$ (data not shown).

Forty four children attended two, three, or four times (20, 11, and 13 patients, respectively) for tests. Figure 2 shows the changes in ANA levels, excluding the children who were ANA positive or ANA negative in all investigations. One child younger than 6 months had ANA at the first investigation but became negative by the age of 4 years. This change distinguishes ANA transferred from the mother. Nine of 10 children who had become positive for ANA at the second investigation were aged 4–8 years. One girl became positive for ANA at age 14 years. Two boys and one girl became negative at the third investigation when they were 6, 10, and 8 years old. Excluding one infant under 6 months of age, eight children were ANA positive at the first investigation. One of them had become negative by the time of the third investigation at the age of 11 years. Seven children were continuously ANA positive. The other 25 children were ANA negative in all investigations.

Anti-ENA antibodies

Anti-ENA (Sm, U1RNP, Ro, La, Scl-70) antibodies were detected in 73 sera from children who attended the first and/or second investigation. One of these serum samples was also positive for anti-U1RNP antibodies. This patient had few clinical symptoms, a characteristic typical of connective tissue diseases such as Raynaud's phenomenon.

Anti-DNA antibodies

Anti-DNA antibodies were measured by three methods in the sera of children who attended the first and/or second investigation (table 2). The Farr assay was negative, except in one child who was diagnosed with SLE. The results for the detection of anti-dsDNA antibodies by ELISA were the same as those of the Farr assay. Anti-ssDNA antibodies were positive in four of 77 sera (5%). Of the 54 control sera, one had a low titre of anti-DNA antibodies by the Farr assay. Anti-dsDNA and anti-ssDNA measured by ELISA were negative in all control sera. However, the differences found between children born to patients with SLE and controls were not statistically significant.

Anticardiolipin antibodies

IgM aCL, IgG aCL, and β_2 GPI dependent aCL were measured in the sera of 73 children of patients with SLE and 54 controls (table 2). IgM aCL were positive in four sera from children of patients with SLE and in one control serum. IgG aCL were positive in one serum from each group (1.4%, 1.9%, respectively). All sera in each group were negative for anti-CL/ β_2 GPI antibodies. There was no significant difference in the percentage of children of patients with SLE and controls who were aCL positive.

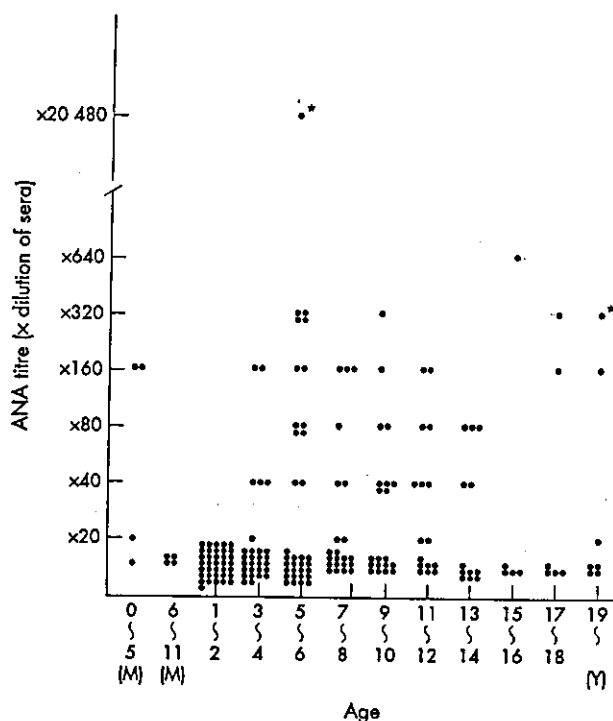


Figure 1 Presence of ANA in children born to lupus patients ($n = 195$). Except for two children younger than 6 months of age, all of the children with ANA were older than 3 years. Many cases were positive at a higher dilution. *Patient with SLE.

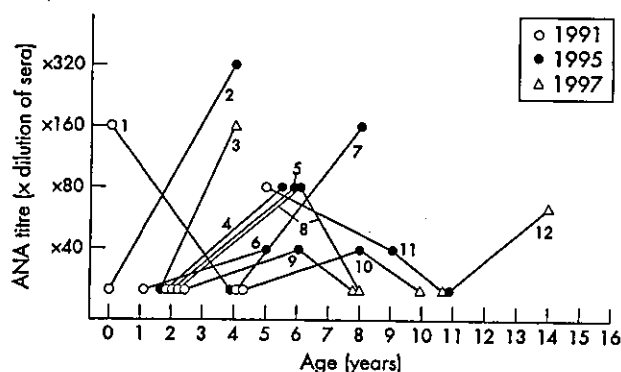


Figure 2 The change of ANA levels in the children who attended more than twice (excluding children who were ANA positive or ANA negative at all investigations). One infant younger than 6 months of age was ANA positive at the first investigation, but had become negative at the second (1). Nine children (one male, eight female) had become positive for ANA at the time of the second investigation when they were 4–8 years of age (2–10). Three of them (one boy (9), two girls (8, 10)) had become negative again by the time of the third investigation. One girl became positive at 14 years old (12). One boy was positive at 5 years of age and had become negative by 11 years of age (11).

DISCUSSION

Studies using genetic epidemiology and molecular biology techniques have suggested that genetic factors may have an important role in the pathogenesis of SLE.

Many studies have shown that relatives of patients with SLE often have the same disorder or another autoimmune disease.^{4,5} When the serological abnormalities are investigated, the frequency of this link is more striking.⁶ An increase in ANA positivity was found in the sera of relatives of patients with SLE, including not only offspring but also siblings. That study which focused on the female first degree

Table 2 Presence of autoantibodies including anti-DNA antibodies and antiphospholipid antibodies in children born to lupus patients and controls

	Children with SLE positive/total (%)	Controls positive/ total (%)
Anti-dsDNA		
By Farr assay	1*/179 (0.6)	1/54 (1.9)
By ELISA	1*/78 (1.3)	0/54
Anti-ssDNA	4*/78 (5.1)	0/54
Anti-CL(IgM)	4/73 (5.5)	1/54 (1.9)
Anti-CL(IgG)	1/73 (1.4)	1/54 (1.9)
Anti-β ₂ GPI	0/73	0/54

ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; CL, cardiolipin; GP, glycoprotein.

*Including one patient with SLE.

relatives detected ANA in 20%.⁷ To date, there have been no longitudinal studies which focused only on the children born to patients with SLE, although there have been a small number of reports of studies involving newborn babies. There also seem to be no prospective studies investigating the offspring of probands with SLE. We investigated the long term prognosis of a large number of children born to maternal lupus patients.

In this study, two of 56 children were diagnosed as SLE at the first visit, representing a prevalence of around 4%. This is similar to the prevalence of mother-child cases reported elsewhere⁸ and clearly higher than the overall prevalence of SLE in Japan, which is reported to be 0.21%.⁹ Interviews with, and physical examination of, the 56 children at the first survey indicated a high prevalence of atopic disorders compared with the controls,⁹ although this could not be investigated further as no paediatric allergist was available.

The presence of autoantibodies in the sera of newborn babies of mothers with SLE has been reported previously.^{10, 11} However, it is likely that these autoantibodies were transferred from the mother through the placenta. The serological characteristics of older children of mothers with SLE have not been reported so far. When ANA were investigated, the percentage of children who were ANA positive was significantly higher than that of the controls. Investigation according to age showed that all ANA positive children were aged over 3 years, when neonates under 6 months of age were excluded, because the IgG class of antibodies might be detected in the serum of infants owing to transplacental passage of maternal immunoglobulin. The rate of ANA positivity was also 2.5 times higher in female than in male children. This ratio is similar to those demonstrated in familial cases of SLE and SLE in childhood.¹² This discrepancy between the sexes might be considered as due to hormonal, environmental, behavioural, or genetic effects. Hormonal effects must exclude oestrogen because serum oestrogen levels are the same for boys and girls. During childhood, there is no reason to suggest that differences in environment or behaviour lead to differences in ANA positivity between the sexes. Therefore, studies of the X and Y chromosomes such as imprinting and X inactivation¹³ may provide information, but such studies have rarely been performed.

Some control sera in our study were also positive for ANA. It has been reported that healthy people seldom have ANA in their sera. The most recent multicentre study,¹⁴ however, showed that about 20% of healthy adults had ANA in their sera when a cut off dilution of 1/40 was used. In the few reports published, the frequency of ANA in healthy children using HEp-2 cells as a substrate was between 0.4%¹⁵ and 9%¹⁶ at a dilution of 1/40. Our study included age matched control sera from children admitted for minor surgery. Four out of 57 (7%) serum samples were positive for ANA. It is unclear

whether detection of ANA in the sera of controls has the same biological significance as its detection in children born to maternal lupus patients. There was a marked difference between the ANA positivity. Thus the maximum titre of ANA in the controls was 1/160, whereas that in children born to maternal lupus patients was 1/640, except for two children with SLE. This study has shown that the children born to lupus patients had not only a higher frequency of ANA but also a higher titre of ANA than controls.

The changes in ANA titres according to age were studied. Interestingly, many patients became positive for ANA between 4 and 8 years of age, but some of them reverted to negative at over 8 years. We did not detect any clinical manifestations related to SLE in cases of seroconversion. The causes of this seroconversion are not clear. To answer this question, further studies, including examination of the age related immunological function and apoptosis of autoreactive lymphocytes or ANA producing lymphocytes, are needed. Recent studies have reported relationships between micro-chimerism and the autoimmune phenomenon.¹⁷ Maternal cells can persist in the peripheral blood of children for a long time and those may be involved in the pathogenesis of juvenile onset rheumatological diseases.¹⁸ This theory also provides a plausible explanation for both the seroconversion and reversion phenomena.

Anti-DNA antibodies were measured by three methods. Anti-dsDNA antibodies measured by the Farr assay and ELISA were negative in all children except for one with SLE. Only 5% of patients were positive for anti-ssDNA antibodies. These results were not noteworthy because the detection of anti-ssDNA antibodies in the sera is less specific than that of anti-dsDNA antibodies.

Anti-U1RNP was detected in one serum sample only. This antibody is specific to certain diseases or symptoms. As this subject was asymptomatic, a longer follow up is required to determine the meaning of this result. The mother of this child tested positive for anti-proliferating cell nuclear antigen antibodies. This result supports a previous study which showed that autoantibodies in family members are not necessarily directed against the same nuclear antigens.¹⁹

IgG aCL and IgM aCL were positive in 1.4% and 5.5% of children born to lupus patients, respectively. They were also detected in the sera of controls. There were no differences in the prevalence of these antibodies between the children born to lupus patients and controls. The cases testing positive for IgG aCL and IgM aCL in both groups were not associated with acute or recent infection. No anti-CL₂GPI antibodies were detected in either children born to patients with SLE or controls. The presence of IgG aCL in some children was unlikely to be due to transfer from the mother because the patients were over 6 months of age. These patients had no clinical symptoms associated with antiphospholipid syndromes.

This study has shown that many children born to patients with SLE, especially children over 3 years of age had ANA in their sera. Furthermore, follow up of these patients for eight years showed that the presence of ANA varies from age to age. These results may be useful when informing parents about the long term impact of maternal lupus on their children. Further studies are necessary to know the reason why ANA are frequently found in children born to lupus patients. The answer to this may provide a clue to clarify the pathogenesis of SLE.

Authors' affiliations

A Murashima, Department of Maternal Medicine, National Centre for Child Health and Development, Tokyo, Japan

A Murashima, T Fukazawa, M Hirashima, Y Takasaki, H Hashimoto, Department of Internal Medicine and Rheumatology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

M Oonishi, S Nijima, Y Yamashiro, Department of Paediatrics, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan
A Yamataka, T Miyano, Department of Paediatric Surgery, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

REFERENCES

- Harris EN, Ghavari AE, Hughes GRV. The anti-cardiolipin assay. In: Harris EN, Exner T, Hughes GRV, Asherson RA, eds. *Phospholipid-binding antibodies*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1991:175-87.
- Takasaki Y, Fishwild D, Tan EM. Characterization of proliferating cell nuclear antigen recognized by autoantibodies in lupus sera. *J Exp Med* 1984;159:981-92.
- Sasai K, Furukawa S, Hashimoto H, Yabuta K. Increased levels of serum IgE in children of mothers with systemic lupus erythematosus. *Allergy* 1995;50:370-3.
- Brunjes S, Zike K, Julian R. Familial systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1961;30:529-36.
- Lawrence JS, Martins CL, Drake GL. A family survey of lupus erythematosus 1. Heritability. *J Rheumatol* 1987;14:913-21.
- Arnett FC. The genetics of human lupus. In: Wallace DJ, Hahn BW, eds. *Dubois' lupus erythematosus*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997:101-3.
- Leonhardt T. Family studies in SLE. *Clin Exp Immunol* 1967;2:743-59.
- Buckman KJ, Moore SK, Ebbin AJ, Cox MB, Dubois EL. Familial systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1978;138:1674-16.
- Nakae K, Furasa WF, Kasukawa R, et al. A nationwide epidemiological survey on diffuse collagen diseases; estimation of prevalence rate in Japan. In: Kasukawa R, Missouri GL, eds. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier, 1987:9-20.
- EL-Roeiy A, Gleicher N, Isenberg D, Kennedy RC, Shoenfeld Y. A common anti-DNA idiotype and other autoantibodies in sera of offspring of mothers with SLE. *Clin Exp Immunol* 1987;68:528-34.
- Zurgil N, Bakimer R, Tincani A, Faden D, Cohen J, Lorber M, et al. Detection of anti-phospholipid and anti-DNA antibodies and their idiotypes in newborns of mothers with anti-phospholipid syndrome and SLE. *Lupus* 1993;2:233-7.
- Takei S, Maeno N, Shigemori M, Imanaka H, Hokenohara M, Miyata K, et al. Clinical features of Japanese children and adolescents with systemic lupus erythematosus: results of 1980-1994 survey. *Acta Paediatr Jpn* 1997;39:250-6.
- Tan EM, Felkamp TEW, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Takasaki Y, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum* 1997;40:1601-111.
- Stewart JJ. The female X-inactivation mosaic in systemic lupus erythematosus. *Immunol Today* 1998;19:352-7.
- Arroyave CM, Giambone MJ, Rich KC, Walaszek M. The frequency of antinuclear antibody in children by use of mouse kidney (MK) and human epithelial cells (HEp-2) as substrates. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:741-74.
- Osborn TG, Patel NJ, Moore TL, Zuckner J. Use of the HEp-2 cell substrate in the detection of antinuclear antibodies in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:1286-19.
- Nelson JL. Microchimerism and human autoimmune diseases. *Lupus* 2002;11:651-4.
- Artlett CM, Miller FW, Rider LG. Persistent maternally derived peripheral microchimerism is associated with the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1279-84.

BMJ
Publishing
Group

BMA House, Tavistock Square, London WC1H 9JR. Tel. 020 7383 6305. Fax 020 7383 6699

© 2004. All rights of reproduction of this reprint are reserved in all countries of the world.

Printed in Great Britain by Meridian Print Centre Ltd. Derby.

SJ/ARD/102/04

Ⅱ. 妊娠中の合併症

5. ITP (特発性血小板減少性紫斑病)

筑波大学大学院人間総合科学研究科機能制御医学専攻 (臨床医学系産婦人科)

おばたまな はまだひろみ
小畠真奈, 濱田洋実

I 病態と診断

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura; 以下, ITP) は, 小児および成人の後天的血小板減少症である。抗血小板抗体 (血小板膜糖蛋白抗原に対する IgG 抗体) の結合した血小板が, 脾臓などの網内系で破壊されるという免疫学的な機序から起こるため, 免疫性血小板減少性紫斑病 (immune thrombocytopenic purpura) ともいわれる。抗体産生の機序は不明であるが, 自己免疫疾患のひとつと考えられている。

急性型と慢性型があり, 急性型 ITP は小児に多く 3~6 カ月以内に自然治癒する。慢性型 ITP は成人, 特に 20~30 歳代の女性に多く発

症するため, 妊娠と合併する頻度が高い。通常自然治癒することはない。

ITP の女性の多くは妊娠前に点状出血や鼻出血, 歯肉出血などのエピソードがあるが, 無症状のこともあり, 妊娠前に診断されないままに妊娠初期のスクリーニングで血小板減少症が発見されることもある。一般的に妊娠は ITP の経過には影響を及ぼさず, 妊娠によって寛解中の ITP が再燃したり, 活動性 ITP がより悪化するということはないとされる。一方, ITP は分娩時の異常出血や, 新生児の一過性血小板減少というかたちで妊娠経過に影響する。ただし, 十分な管理を行えば妊娠継続は可能であり, 妊娠中絶の適応となることはほとんどない。

妊娠中に血小板減少症をきたす鑑別診断とし

表 1 妊娠中の血小板減少症の鑑別診断

妊娠性血小板減少症
妊娠高血圧症候群 (妊娠中毒症)
HELLP 症候群
偽性血小板減少症 (EDTA 添加による血小板凝集など)
HIV 感染
特発性血小板減少性紫斑病
全身性エリテマトーデス
抗リン脂質抗体症候群
脾機能亢進症
DIC
血栓性血小板減少性紫斑病
溶血性尿毒症症候群
先天性血小板減少症
薬剤性 (ヘパリン, キニーネ, 抗 HIV 薬, サルファ薬など)

て表1の疾患が挙げられる。このうち約2/3は妊娠性血小板減少症であり、分娩後2~12週間で正常値に戻る。抗血小板抗体の有無は鑑別には役に立たない。

診断にあたっては、厚生省の診断基準(表2)があるが、妊娠中は血液内科専門医にコンサルテーションのうえ、協力して診療を行う。また、新生児管理は十分に経験のある専門医が行うべきである。

Ⅱ 治療方針

1. 血小板数の測定

4週間ごとに行う。血小板減少を惹起するNSAIDの使用や外傷を避け、脾摘後であれば

肺炎球菌やインフルエンザ桿菌、髄膜炎菌に対する感染対策を行う。

2. 妊娠中の薬物治療

血小板数 $50,000/\mu l$ 以下の場合に行われる。無症状であれば、 $30,000/\mu l$ 以下を治療開始の目安としてもよい。第一選択薬は副腎ステロイド(プレドニゾロン)の内服である。この作用機序は網内系の貪食作用を抑制することにある。

ステロイドの効果がなかった場合や、副作用が強い場合、third trimester に血小板数 $10,000/\mu l$ 以下あるいは $30,000/\mu l$ 以下で出血を伴う症例、手術や分娩直前には、免疫グロブリンの静注が行われる。これは、抗血小板抗体と免疫複

表2 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の診断基準(厚生省特定疾患調査研究班, 1990)

① 出血症状がある

出血症状は紫斑(点状出血および斑状出血)が主で、歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多なども見られる。関節出血は通常認めない。出血症状は自覚していないが血小板減少を指摘され、受診することもある。

② 下記の検査所見を認める

1) 末梢血液

(1) 血小板減少: 10 万/ μl 以下、自動血球計数のときは偽血小板減少に留意する。

(2) 赤血球および白血球は数、形態ともに正常: ときに失血性または鉄欠乏性貧血を伴い、また軽度の白血球増減をきたすことがある。

2) 骨髄

(1) 骨髄巨核球数は正常ないし増加: 巨核球は血小板付着像を欠くものが多い。

(2) 赤芽球および顆粒球の両系統は数、形態ともに正常: 顆粒球/赤芽球比(M/E比)は正常で、全体として正形成を呈する。

3) 血小板結合免疫グロブリンG(PAIGG)増量: ときに増量を認めないことがあり、他方、本症以外の血小板減少においても増量を示しうる。

③ 血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できる*)。

④ ①および②の特徴を備え、さらに③の条件を満たせば特発性血小板減少性紫斑病の診断を下す。除外診断にあたっては、血小板寿命の短縮が参考となることがある。

⑤ 病型鑑別の基準

1) 急性型: 推定発病または診断から6カ月以内に治癒した場合

2) 慢性型: 推定発病または診断から経過が6カ月以上遷延する場合

※小児においては、ウイルス感染症が先行し発症が急激であれば急性型のことが多い。

(注*)血小板減少をきたす疾患としては、薬剤または放射線障害、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、発作性夜間血色素尿症、全身性エリテマトーデス、白血病、悪性リンパ腫、骨髄癌転移、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、脾機能亢進症、巨赤芽球性貧血、敗血症、結核症、サルコイドーシス、血管腫などがある。感染症については、とくに小児のウイルス感染症やウイルス生ワクチン接種後に生じた血小板減少は本性に含める。先天性血小板減少症としては、Bernard-Soulier 症候群、Wiskott-Aldrich 症候群、May-Hegglin 症候群、Kasabach-Merritt 症候群などがある。

合体の血小板表面への吸着を拮抗的に阻止し、さらに抗血小板抗体のFc部分とマクロファージのFcレセプターが結合するのを阻止するという作用機序により効果が得られる。

これらの治療が無効な場合、あるいは血小板数が $10,000/\mu\text{l}$ 以下の状態で急に陣痛が開始した場合などには、血小板輸血を考慮する。

3. 脾摘

妊娠初期では流産の危険を伴い、妊娠後期では技術的に困難となることから、妊娠中に行われることはまれである。しかしながら、second trimesterにステロイドや免疫グロブリンの効果がない血小板数 $10,000/\mu\text{l}$ 以下の症例では適切な治療となることがある。この場合、術前に血小板輸血を行うことになる。

Ⅲ 処方例

1. 副腎ステロイド内服

処方例

プレドニゾロン：プレドニン® 1~2 mg/kg/日から開始。投与開始後3~7日間で反応が見られ、2~3週間持続する。血小板数が目標値に達したら、 $50,000/\mu\text{l}$ 以上を維持できる最低量まで10~20%/週の割合で漸減する。

約70%の患者で反応が見られるが、再発が少なくなく、完全寛解に至るのは25%程度である。多くの場合、分娩まで投与を継続する必要がある。

2. 免疫グロブリン静注

処方例

免疫グロブリン製剤 400 mg/kg/日 5日間連日
点滴静注

2/3の患者で効果が見られる。投与開始後6~72時間で効果が現れ、5~7日間程度で血小板数が最高値となるため、手術や分娩の5日前から投与を開始する。70%が治療後30日で治療前の状態に戻る。

ITPに対する保険適用があるのは、1)乾燥スルホ化人免疫グロブリン：献血ベニロン-I® (化血研-帝人)、ベニロン® (化血研-帝人)、2)ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン：ヴェノグロブリン-IH・献血ヴェノグロブリン-IH® (ベネシス-三菱ウェルファーマ)、献血グロベニン-I® (日本製薬-武田)、3)pH4処理人免疫グロブリン：ポリグロビンN® (バイエル)、サングロポール® (ユーシーピー)である。pH4処理人免疫グロブリンは、人免疫グロブリンGのFabおよびFc部分を完全に保持しているため、効果が高いとされる。

3. 血小板輸血

通常血小板は1単位の輸血で $10,000/\mu\text{l}$ 増加するが、ITP患者では供血者の血小板寿命も短縮するため、6~10単位の濃厚血小板を輸血する。また、GVHDの予防のために放射線照射後のものを使用する。

Ⅳ 投薬時の注意

1. プレドニゾロン

長期にわたり内服させる際は、高血圧、二次性糖尿病、消化管潰瘍・出血・穿孔などの副作用に留意する。

2. 免疫グロブリン

高価で有効性が限られているので、投与前に内科医にコンサルテーションを行う。また、血液製剤であるため、感染や免疫反応を避けられないことから、すべての製剤が妊婦・授乳婦については有益性投与と規定されている。ヒトパルボウイルスB19の感染の可能性が否定できず、また、感染した場合は流産、胎児水腫、胎児死亡などの胎児への障害が起こる可能性があることが記載されている。

Ⅴ 患者説明のポイント

母体の抗血小板抗体(IgG)は胎盤を通過するため、12~15%の新生児が血小板数 $50,000/$

μl 以下になるという報告があり、これは紫斑や新生児メレナなどの原因となる。また、5%の新生児が血小板数 $20,000/\mu\text{l}$ 以下となる可能性があり、理論的に頭蓋内出血をきたす頻度が高くなるが、分娩方法とは無関係とされる。一方、新生児の血小板減少症を予知する検査や症候はない。母体の脾摘の有無、血小板数、血小板関連抗体の有無など、どれも胎児の血小板数とは相関しない。

母体への治療と新生児の予後は必ずしも相関せず、胎児適応で母体の治療をすすめるのには

十分なデータはない。胎児副腎へのステロイド薬の影響は、プレドニゾロンを用いる場合、胎盤で不活化されるためにほとんどない。

●著者連絡先

〒305-8575 つくば市天王台 1-1-1
筑波大学大学院人間総合科学
研究科機能制御医学専攻
(臨床医学系産婦人科)
小 島 真 奈



エビデンスに基づいた 患者中心の医療面接

ロバート C スミス 著

札幌医科大学医学部地域医療総合医学講座教授 山本和利 監訳

● B5判 352頁・定価5,040円(本体4,800円)税5% ISBN4-7878-1298-X

●医療面接は傾聴だけではない完結しない、根拠に基づいた患者中心の面接の構築を、患者さんとの実際のやりとりに沿ってやさしく解説。医療・看護・保健にかかわるすべての人に。



診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2 山王グランドビル4F

電話 03(3580)2770 FAX 03(3580)2776

http://www.shindan.co.jp/ E-mail: eigyobu@shindan.co.jp

新 2004.3.29

妊婦・授乳婦に対する医薬品の臨床使用に関する情報提供の現状
—薬剤師を対象としたパイロット調査から—

佐藤 信範¹⁾ 長田 和士¹⁾ 仁ノ内絵里¹⁾ 濱田 洋実⁶⁾ 林 昌洋²⁾ 加藤 賢朗³⁾
三橋 直樹⁴⁾ 村島 温子⁵⁾ 上田 志朗¹⁾ 吉川 裕之⁶⁾

- 1) 千葉大学大学院薬学研究院
- 2) 虎の門病院 薬剤部
- 3) 虎の門病院 産婦人科
- 4) 順天堂大学伊豆長岡病院 産婦人科
- 5) 国立成育医療センター 母性内科
- 6) 筑波大学臨床医学系

要旨

妊婦・授乳婦への適正使用のための有用な情報を医薬品の添付文書やインタビューフォームから入手することは難しいのが現状であるが、薬剤師は妊婦・授乳婦の患者に対する服薬指導や医師への情報提供を実施している。そこで、妊婦・授乳婦への薬剤使用に関する情報提供の実施状況及び薬剤情報の入手状況等についての現状を把握するため、薬剤師を対象にパイロット調査を実施した。その結果、多くの薬剤師は胎児に与える薬剤の影響が妊娠時期により異なることを認識しているものの、6割の回答者が現在入手可能な情報では十分な情報提供を行えないと答えており、特に不足している情報として薬剤の影響力の程度が8割、薬剤の影響と妊娠時期の関係が7割で挙げられた。また9割以上が妊婦・授乳婦への薬剤使用に関する分類基準が必要と答えており、妊娠時期や影響力の程度まで考慮した薬剤分類基準の必要性が示唆された。

Key words — 妊婦・授乳婦／パイロット調査／情報提供／分類基準／添付文書

目的

妊婦・授乳婦に対する薬物療法は、治療対象である母体に対する有効性及び安全性への配慮に加えて、母体に使用した薬剤が、胎盤あるいは母乳を介してそれぞれ胎児、乳児に与える影響を考慮する必要がある。このような母体への薬物療法を原因とする胎児あるいは乳児に対する影響については、過去にサリドマイドによる重篤な催奇形性の副作用により、社会的に注目されるようになってきた経緯があり、現在、医薬品開発の際の動物を用いた生殖・発生毒性試験による胎仔・乳仔へのリスク評価結果、医薬品市販後の疫学情報、妊婦への投与による症例情報及び研究報告情報等に基づいて、医薬品の添付文書が作成され、医療関係者等に情報提供が行われている。

しかし、添付文書における妊婦・授乳婦への薬剤使用に関する情報は、動物に臨床用量をはるかに上回る大量投与を実施した結果が多く、疫学調査等の臨床現場で有用な情報が記載されていることは少ないと考えられ、そのような現状の中で、薬剤師は臨床現場で妊婦・授乳婦の患者に対する服薬指導や医師に対する情報提供を行っている。

そこで妊婦・授乳婦に対する薬物療法に関して、薬剤師がどのような媒体により情報を入手しているのか、また患者に対しどのように情報提供を行っているのかなど、薬剤師による情報提供の現状を把握することを目的として、実際に妊婦・授乳婦に服薬指導等の情報提供業務を行っている薬剤師を対象としたパイロット調査を実施した。

方法

調査は、全国 80 施設の病院・診療所をランダムに抽出し、薬局は千葉県薬剤師会の協力を得実施した。また、調査用紙は、郵送にて配布し、郵送または Fax による返送にて回収した。

調査内容は、回答者の年齢、性別、薬剤師経験年数等、回答者背景に関する質問、妊婦・授乳婦に対する薬物療法への認識に関する質問、妊婦・授乳婦に対する薬物療法に関する情報提供業務の現状等の質問によって構成し、無記名・選択式（一部記入式）とした。

結果

1. 回答者背景

調査回答は 40 施設、計 87 名の薬剤師より得られた。回答者の背景を図 1 に示す。回答者が勤務する施設は、産婦人科を有する病院・診療所が最も多く 82.8%を占めており、薬

局勤務薬剤師の割合は 10.3%であった。また、501 床以上の病院に勤務する薬剤師の割合は 70.1%であった。

図 1

2. 妊婦・授乳婦に対する薬物療法に関する認識

薬剤師が妊婦・授乳婦に対する薬物療法に対してどのような認識を持っているかを確認するため、「妊婦・授乳婦への薬剤投与によって胎児や乳児に影響を及ぼすこと」及び「妊娠時期によって投与薬剤の胎児に及ぼす影響が異なること」を知っているかという質問に対しては、それぞれ 100%、98.9%とほぼすべての回答者が「知っている」と回答していた。

さらに、実際にどのような薬剤を妊婦に使用した場合、胎児に影響を与えるか、印象の強い薬剤を質問したところ、87.4%の回答者でいくつかの薬効群及び薬剤名の回答が得られ、最も多く挙げられた薬効群は抗てんかん薬（18 名）であり、次いで非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）（10 名）であった。また、具体的に挙げられた医薬品としてサリドマイド（14 名）、エトレチナート（9 名）、ビタミン A（6 名）、ミソプロストール（4 名）の順であった。

一方、授乳婦に使用する薬剤で乳児に影響を与える印象の強い薬剤を同様に質問したところ、66.7%の回答者でアスピリンやイトラコナゾールなどの薬剤名が挙げられた。薬効群別では NSAIDs が 11 名と最も多く、次いで抗てんかん薬（7 名）、抗うつ薬（7 名）であった。

妊婦・授乳婦に対し薬剤を投与することに対してどのような意見を持っているかを質問したところ、「絶対に避けるべきである」、「なるべく避けたほうがよい」及び「使用することも必要である」の回答がそれぞれ 1.1%、44.8%及び 51.7%で認められ、「通常の患者と同様に使用してもよい」との回答はなかったものの、妊婦・授乳婦に対する薬剤を使用することに関して肯定的な意見を持つ薬剤師と、否定的な意見を持つ薬剤師がほぼ同率であった。この「なるべく避けたほうがよい」及び「使用することも必要である」と回答した 84 名に対して、どのような疾患の妊婦・授乳婦に対して薬剤を使用する必要があると思うかを質問したところ、76.2%からいくつかの疾患名が得られ、てんかん、喘息など慢性疾患が多く挙げられる一方で、妊娠中毒症や切迫早流産といった妊婦に特異的な状況や、一

般感冒やインフルエンザを含む感染症等の急性疾患なども挙げられていた。

3. 妊婦・授乳婦の患者への薬物療法に関する情報提供の現状

妊婦・授乳婦の患者に対して薬物療法を行う際の、患者に対する情報提供の実施状況について質問したところ、「伝えている」と回答した割合は 13.8%、「妊娠時期や処方された薬によっては伝えている」と回答した割合は 36.8%であり、回答者の約半数（50.6%）が胎児や乳児に対する薬剤の影響について情報提供を実施していた（図 2 A）。さらに「伝えている」および「妊娠時期や処方された薬によっては伝えている」とした 44 名に対し、患者に提供している情報の内容について質問したところ、「授乳による乳児への影響」が 86.4%と最も多く、次いで「胎児に対する薬剤の影響」が 79.5%で認められた（図 3）。

一方、妊婦・授乳婦の患者から薬剤に関する質問を受けることがあるか否かを質問した結果、「とてもよく質問される」が 2.3%、「しばしば質問される」が 36.8%であり、妊婦・授乳婦の患者から薬剤に関する情報を求められる薬剤師は少ない傾向にあることが認められた（図 2 C）。このうち「とてもよく質問される」、「しばしば質問される」と回答した 34 名に対し、妊婦・授乳婦の患者からどのような内容の情報を求められるか質問したところ、「授乳による乳児への影響」が 88.2%、「胎児に対する薬剤の影響」が 73.5%と、薬剤師からの情報提供内容とほぼ同様の傾向が認められた（図 3）。

4. 処方医に対する情報提供の現状

妊婦・授乳婦に対して薬剤を処方した医師に対して薬剤情報提供の実施状況について質問したところ、「提供している」が 6.9%、「妊娠時期や薬剤によっては提供している」が 23.0%と、患者に対する情報提供とは異なり、自発的に情報提供を実施している回答者は全体の 29.9%に過ぎなかったが、「医師の要求があった場合に提供している」との回答が 55.2%であり、医師に対しては医師からの求めがあったときに、妊婦・授乳婦に対する薬剤情報を提供する傾向が認められた（図 2 B）。一方で、医師に対して薬剤情報を「提供している」及び「妊娠時期や薬剤によっては提供している」と回答した 26 名に対し、どのような内容の情報を提供しているか質問したところ、「胎児に対する薬剤の影響」との回答が 88.5%、「授乳による乳児への影響」が 80.8%、「服薬に関する妊娠時期と薬剤の影響の関係」が 53.8%で認められ、「胎児・新生児・乳児に対する影響力の程度」に関する情報提供については、患者に対する情報提供よりも高率で実施される傾向にあった（患者：22.7%、医師：34.6%）（図 3）。

図 2 A

図 2 B

図 2 C

図 3

5. 妊婦・授乳婦への薬物療法に関する薬剤情報の入手状況

薬剤の妊婦・授乳婦に対する影響に関する情報を、どのような情報媒体から入手しているか質問したところ、「添付文書」との回答が最も多く、72 名の回答者が最も参考にする情報源として挙げていた。次いで「論文・専門雑誌・専門書籍」が 64 名、「インタビューフォーム」が 60 名であった。また、その他として米国の Physician's Desk Reference (PDR) や FDA Pregnancy Category 等の海外における情報を利用している回答者も若干認められた (図 4)。

図 4

しかし、妊婦・授乳婦への薬物療法に関する情報提供が現在入手できる情報源によって十分に実施できるか質問したところ、「十分行えている」との回答が 3.4%、「まあまあ行えている」が 33.3%であり、現在の情報源から十分な情報を得ていると回答した薬剤師は 36.7%程度であった (図 5 A)。「あまり行えていない」及び「不十分である」と回答した 55 名に対し、妊婦・授乳婦への薬物療法の安全性について、現在不足していると思われる情報は何か質問したところ、81.8%が「胎児・新生児・乳児に対する影響力の程度」と回答し、次いで「服薬する妊娠時期と薬剤の影響の関係」が 67.3%であった。また患者や医師に対して主に提供されていた内容であった「授乳による胎児への影響」および「胎児に対する薬剤の影響」についてもそれぞれ同率で 56.4%の回答者が不足していると回答していた (図 5 B)。

図 5 A

図 5 B

6. 妊婦・授乳婦への薬剤使用に関する評価基準について

薬剤の妊婦に対する危険性の評価基準は世界各国で作成されているが、妊婦に対する薬剤評価基準が世界各国に存在することを 63.2%の回答者が知っており、米国 FDA から提供されている FDA 薬剤胎児危険度分類基準 (FDA Pregnancy Category) については、「知っており、情報提供の際に考慮している」と回答した薬剤師が 37.9%、「知っているが、情報提供の際に考慮していない」が 14.9%であり、実際に医療現場で FDA Pregnancy Category を利用して情報提供を行っている薬剤師は 4 割程度であった。一方、国内でこのような評価分類基準を作成する必要があるか質問したところ、「非常に必要であると思う」が 60.9%、「必要であると思う」が 34.5%で認められ、国内での分類基準が作成された場合に情報提供に利用するか質問したところ、79.3%が「ぜひ利用したい」、18.4%が「どちらかといえば利用したい」と回答しており、ほとんどの薬剤師が国内で使用可能な分類基準の存在を望んでいることが示唆された。

図 6 A

図 6 B

考察

本調査では、妊婦・授乳婦への薬物療法に関して、薬剤師による情報提供の現状を明らかにすることを目的に薬剤師を対象としたパイロット調査を実施した。本調査は北海道から沖縄まで全国の医療機関に勤務する薬剤師から回収することができたため、パイロット調査として母集団は少ないものの、医療現場での薬剤師の意見がある程度反映されたものと考えられる。

本調査において、妊婦・授乳婦に対して薬剤を使用すると、胎児・乳児に影響を及ぼす可能性があること、また、妊娠時期によって使用薬剤が胎児に及ぼす影響が異なることを薬剤師は十分認識しているものの、妊婦・授乳婦の患者に対して薬剤使用による胎児・乳

児への影響に関する情報提供を行っている薬剤師は5割程度であり、医師に対して同様の情報提供を行っている薬剤師は3割に満たず、多くの薬剤師が患者や医師に対し、妊婦・授乳婦への薬剤使用に関する情報提供を十分に行うことができていない現状が認められた。

薬剤師がどのような情報源から妊婦・授乳婦への薬物療法に関する情報を得ているか調査したところ、主に参考にされていた情報源は「添付文書」、「論文・専門雑誌・専門書籍」及び「インタビューフォーム」であるが、6割の回答者がこれら現在利用している情報源から得られる情報では十分な情報提供を実施できていないと答えており、中でも十分に得られていない情報として「胎児・新生児・乳児に対する薬剤の影響力の程度」、「服薬する妊娠時期と薬剤の影響の関係」が高率で挙げられていた。また患者や医師に対して主に提供されていた内容であった「授乳による乳児への影響」および「胎児に対する薬剤の影響」もそれぞれ5割以上の回答者が不足していると答えていたことから、情報を十分に得られないことが患者や医師に対して情報提供を実施できていない原因のひとつであると考えられた。

本邦の添付文書における妊婦・授乳婦への薬剤使用に関する情報は、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項などに記載されているが、実際に添付文書に記載されている内容は動物への臨床用量をはるかに超える大量投与の結果や「妊娠中の投与による安全性は確立していないため、投与しないことが望ましい」等の記載のみである場合が多く、提供されている情報が十分でないことが考えられる。薬剤師が添付文書に記載されている以上の内容を知りたい場合には、日常業務を行いながら膨大な数の論文や専門書籍などから情報を抽出していると考えられ、胎児や乳児に与える影響の強さ、頻度はどの程度であるのか、また、服薬する妊娠時期により胎児に与える薬剤の影響が異なるのか等の情報を容易に入手することは困難な現状にあると考えられる。

本邦以外の各国には妊婦・授乳婦に対する薬剤の安全性評価分類基準がいくつか認められており、米国ではFDAにより「FDA 薬剤胎児危険度分類基準 (FDA Pregnancy Category)」が提供されている。今回のアンケートではこのFDAによる評価基準を妊婦・授乳婦の薬物治療に関する情報提供に使用している割合は4割程度であったが、国内における妊婦・授乳婦に対する薬剤の安全性・有効性を考慮した分類基準が必要であると思うか質問したところ、ほぼ全員がその必要性を感じており、使用したいと考えていた。「FDA 薬剤胎児危険度分類基準」において妊娠時期別の影響に関しては、一部の医薬品で妊娠時期別に分類を行っているものが認められているものの、すべての医薬品において妊娠時期

別に分類が行われているわけではなく、類薬による症例情報や研究報告情報によってカテゴリ分類されているものも認められること、さらには、米国で作成された分類基準であるため、日本でのみ発売されている薬剤の情報は無く、日本と米国間で禁忌・慎重投与といった注意喚起に差異があるなど、本邦の臨床現場において利用しづらい面もあることから、国内における分類基準を作成することが必要であると考えられる。

しかしながら、今回の調査では病院や診療所に勤務する薬剤師の意見が大多数を占め、院外処方を扱う、開局薬剤師の意見が必ずしも十分に反映されておらず、情報提供する場合に薬剤師の勤務形態などの様々な条件も異なるため今後、規模等を拡大した調査の必要性があるものと考えられる。

【結語】

妊婦・授乳婦への薬剤使用に関して薬剤師が行う情報提供業務の現状を把握するため、薬剤師を対象としたアンケート調査を実施したが、多くの薬剤師が患者や医師に対し、妊婦・授乳婦への薬剤使用に関する情報提供を十分に行うことができていない現状が認められた。また、現在利用可能な情報源からでは妊婦・授乳婦への使用に関する情報を十分に得られておらず、特に妊娠時期と薬剤の影響や薬剤の影響力の程度に関する情報が不足していた。一方で、多くの薬剤師が国内における妊婦・授乳婦に対する薬剤評価基準の作成を必要であり、実際の情報提供に使用したいと思っていることから、臨床での有効利用を十分考慮した妊婦・授乳婦に使用する薬剤の有効性・安全性に関する分類基準が必要であると考えられる。

尚、本研究は、平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金事業「患者にとって重篤な副作用をもたらす催奇形性等のリスク評価の手法及びその情報提供のあり方に関する研究」の一環として実施した。

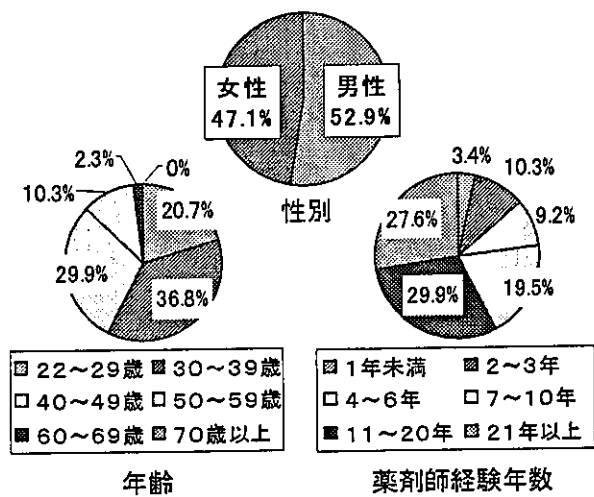
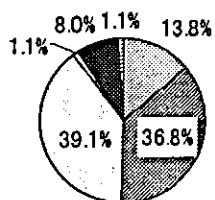
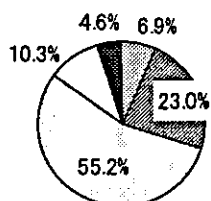


図1 回答者背景 (n=87)



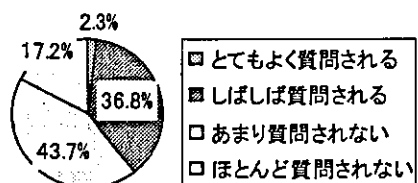
- ☒ 伝えている
- ☒ 妊娠時期や処方された薬によっては伝えている
- ☐ 患者の要求があった場合は伝えている
- ☐ まったく伝えていない
- ☐ その他
- ☐ 無回答

図2A 患者に対する情報提供実施状況



- ☒ 提供している
- ☒ 妊娠時期や処方された薬によっては提供している
- ☐ 医師の要求があった場合に提供している
- ☐ 提供していない
- ☐ 無回答

図2B 医師に対する情報提供実施状況



- ☒ とてもよく質問される
- ☒ しばしば質問される
- ☐ あまり質問されない
- ☐ ほとんど質問されない

図2C 患者から質問を求められる頻度

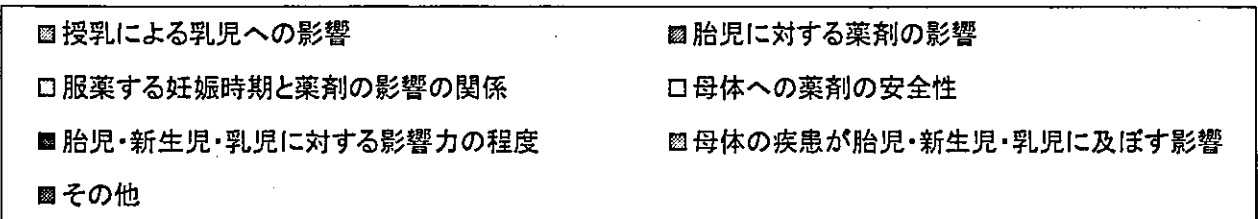
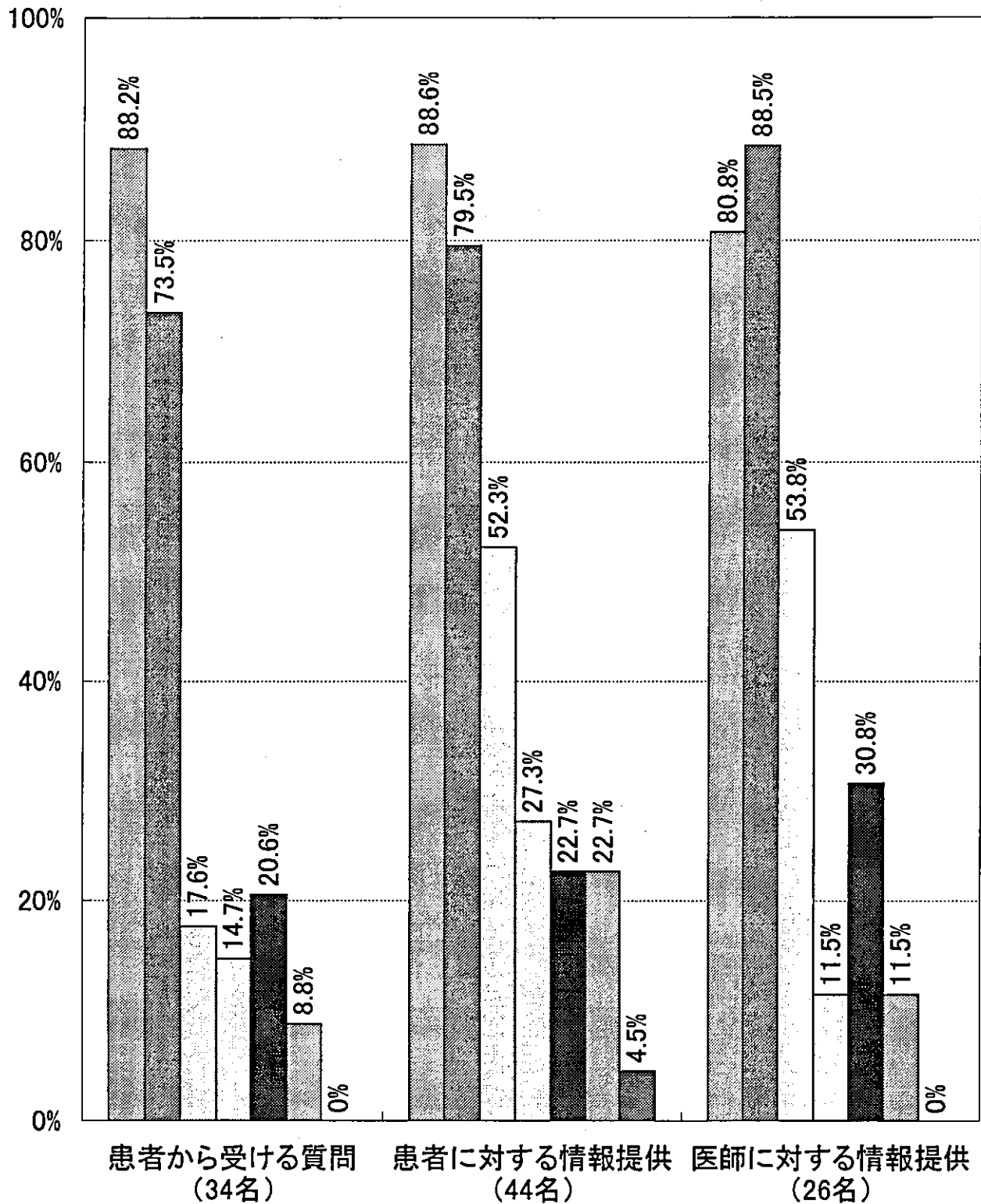


図3 情報提供・質問の内容

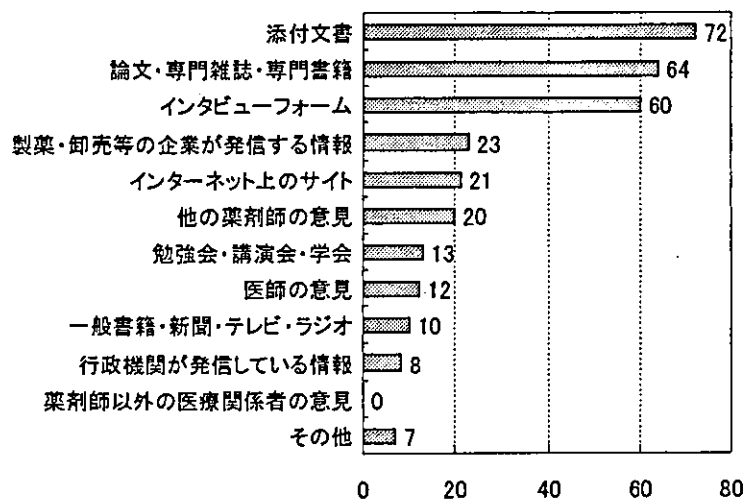


図4 妊婦・授乳婦への薬物治療に関する薬剤情報を
入手している情報媒体(複数回答)

(人)

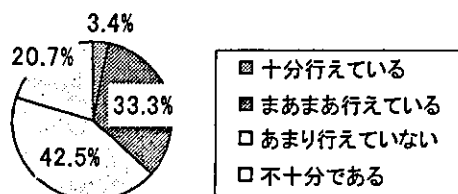


図5A 現在入手できる妊婦・授乳婦に関する
薬剤情報の充足度に対する認識

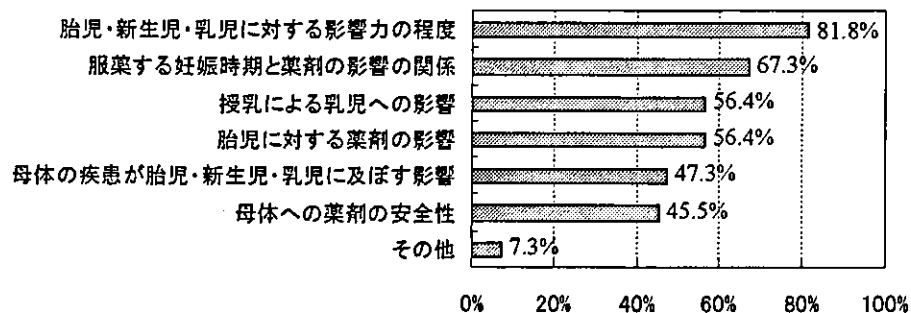


図5B 妊婦・授乳婦への薬物療法の安全性に関して
現在不足している情報(複数回答)(n=55)