

〈図3〉受精後5週の胎児

ており、受精後17日目以前あるいは38日以降の服用では認められていない。

したがって、催奇形の点で最も重要な絶対過敏期における胎児への薬物移行動態は一様ではなく、定量的な評価は困難と考えられる。いずれにしても、母体に投与した薬剤が胎児へ移行することを完全には否定できないため、生殖・発生毒性試験ならびに疫学調査等を総合して、催奇形の危険度を推察する必要がある。

2. 薬物の経胎盤的な胎児移行性

母体に投与された薬剤は、一部の例外を除いて胎盤を通過して胎児へ到達する。この移行性は、妊娠の各時期で変化することが予想されているが具体的な研究は難しい。

薬物の胎盤通過性の有無は、妊婦へ投与する薬剤を選択するうえで重要な判断材料となる。ここではその基本となる機序について整理する。

1) 胎盤通過機序²⁾

一般に、胎盤通過機序として、次のものが知られている。

〈表1〉サリドマイド服用と種々の器官発生の起こる胎齢³⁾

胎齢(日)の変異	発生事象
17~40	頭神経孔の閉鎖
?~37	前脳形成
17~37	眼胞の形成
25~54	耳介の形成
29~58	口唇の形成
40~100	口蓋の閉鎖
?~37	動脈幹の発生
25~52	心内膜クッションの癒合
21~54	大動脈と肺動脈幹の分離
29~54	心室中隔の完成
21~60	十二指腸内腔の再開通
20~43	尾神経孔の閉鎖
37~58	肛門膜の破裂
20~43	上肢芽-上肢堤
26~52	手の指放線
21~50	下肢芽-下肢堤
29~54	足の指放線

人工流産に由来する正常標本708例について、胎齢(最終月経からの日数-14日)として算出されたもの

(1) 拡散

一般に物質は、Fickの原理に従って高濃度に存在する領域から低濃度領域へ受動的に拡散する。母児間では、絨毛内腔の血中薬物濃度が上昇すれば、その薬物の胎児への移行が増大し、濃度が低下すれば移行量も減少する。裏を返せば、胎児血中濃度が低下すれば相対的に高濃度に存在する母体からの薬物移行率は増加する。

(2) 能動移送

この通過機序では、薬物の搬送系が存在し隔壁を越えて薬物やある分子を移送する。移送は分子の大きさよりも搬送系に依存することになる。アミノ酸や免疫グロブリンはこの方法で移送されると考えられている。

(3) 細胞引水

母体の血漿滴が合体体の微細絨毛に取り込まれる移送をいう。蛋白質、ウイルス、抗体といっ

た大きな分子の移送に関与していると考えられている。

(4) 膜孔貫通

胎盤の膜孔は、腸管や血液脳関門と同様に、直径1nm、分子量100以下の薬物、分子の移行性に重要と考えられている。

2) 薬物の胎盤通過性

一方、薬物の胎盤通過性を左右する薬物側の要因として以下のものが知られている。

(1) 薬物の分子量

分子量が300~600程度の薬物は比較的容易に胎盤を通過し、1,000以上になると通過しにくいと考えられている。

分子量の大小が胎児への影響を左右する薬物の実例として、抗凝固療法が必要な場合に用いるワルファリン、ヘパリンが挙げられる。分子量が小さく胎盤通過性の高いワルファリンではなく、分子量が大きく通過性の低いヘパリンが選択される。

(2) 薬物の脂溶性

脂溶性の薬物は、水溶性の薬物より胎盤を容易に通過すると考えられている。

脂溶性のビタミンAやフェノバルビタールなどは容易に胎児へ移行する。

(3) 薬物の蛋白結合

ジゴキシンやアンピシリンなどの蛋白結合率が低い薬物は胎児および羊水に比較的高い濃度で到達する。一方、蛋白結合率が高い薬物は、フリー部分のみが胎盤関門を通過するために、母体において高く、胎児では低い濃度となることが多い。

(4) 胎児血pHの違い

胎児血のpHは、母親よりもわずかに低いことが認められている。

このpHの相違がイオントラッピングと呼ばれる効果を及ぼすことが知られている。

pKa値が血液pHに近い弱塩基の薬物は、母体血中では主に非イオン型で存在するため、胎盤を通

過しやすくなる。胎盤を通過した薬剤は、より酸性の胎児血と接触しイオン化するため、胎児側では非イオン型薬物の濃度が低下して、濃度勾配を生じ、母体側から胎児側へ向かってさらに薬物が移動することにつながる。逆に、弱酸性の薬剤では、胎児から母体循環への移動が引き起こされる。

(5) 胎盤による薬物代謝

胎盤は、薬物の分解能を有する複数の活性酵素を有している。

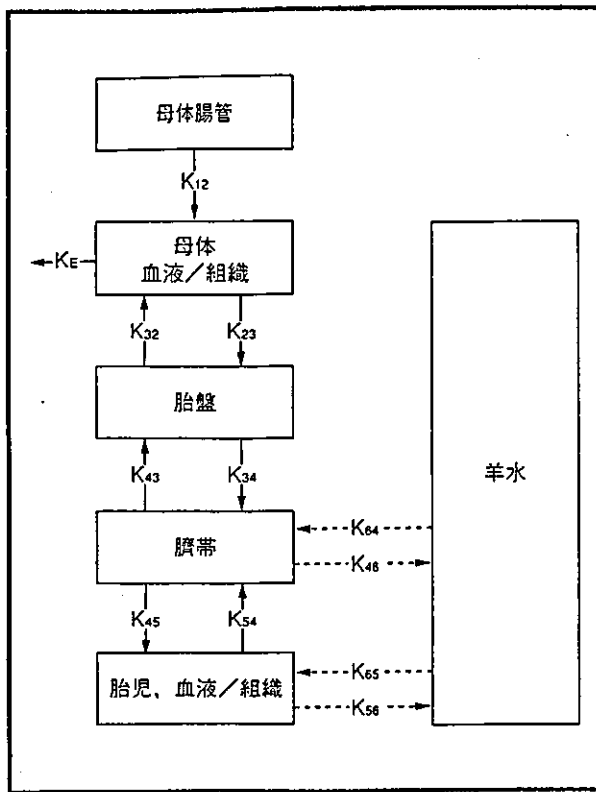
同じ副腎皮質ホルモン剤であっても、プレドニゾロンは胎盤で代謝されやすく大部分が失活される。したがって、喘息や潰瘍性大腸炎などで母体が治療目的の場合は、プレドニゾロンが処方される。一方、胎児の肺成熟など、胎児が治療目的の場合は、胎盤で代謝されにくいデキサメタゾンやベタメタゾンが用いられる。

3. 胎児の薬物動態

胎児、ならびに羊水は、母体を含むコンパートメントとして考えると理解しやすい(図4)。母体、胎盤、胎児よりなる3コンパートメント・モデルよりも図4に示した6コンパートメントの方が、妊娠時の薬物動態評価にはより正確と考えられている。ただし、母体の蛋白結合率、分布容積、腎機能のみならず、胎盤通過性、胎児の腎機能など妊娠期間中に変化する要因が多く、評価は複雑となる。

4. 胎児移行性と催奇形性

わが国では、抗甲状腺剤としてチアマゾールとプロピルチオウラシルが臨床使用されている。下記のように、胎児移行性はプロピルチオウラシルの方が低いことが報告されている。それでもいくつかの疫学調査をあわせて判断すると、いずれの薬剤も催奇形の点で胎児に大きな影響を与えるとは考えられない。これは薬剤の催奇形の危険度



〔図4〕母体/胎児コンパートメント

に依存する結果と考えられる。

1) チアマゾール¹⁾

本剤の医療用医薬品添付文書の使用上の注意、妊婦・授乳婦の項には、『妊娠中の投与に関する安全性は確立していないが、胎児に甲状腺腫、甲状腺機能抑制を起こすとの報告がある』との記載がある。

このことはチアマゾールがヒト胎児に移行し、胎児の甲状腺に対しても抑制を生じていることを表している。

一方、ヒト胎児に移行することが示されているチアマゾールの催奇形性については、下記の報告がある。下記、疫学調査をもとに判断すると催奇形の危険度は高くないものと位置づけられる。

a) 妊娠中にチアマゾールによる治療を受けた母親の児に先天性の頭皮欠損が生じたことが報告されている。この報告では3例が健常児を出産し、

1例が流産、2例の児が先天性の頭皮欠損であったと報告されている。

b) 先天異常に関して49,091例を調査した報告では、先天性皮膚異常25例確認され、そのうち13例が頭皮に限定した異常であった。この先天性頭皮異常を有する児の母親の中に、メチマゾールを含む抗甲状腺剤服用例はなかった。また、48,057例の調査では、24例がメチマゾールあるいは体内でメチマゾールに代謝されるカルピマゾールを妊娠中に服用していた。上記母親の児には、皮膚異常は認められなかった。

c) 甲状腺機能亢進と診断された母親の児643例を対象に、甲状腺機能亢進症と外表大奇形の関連が調査された。

妊娠中に甲状腺機能が亢進状態にあった母親167例の新生児のうち、117例は子宮内でメチマゾールに曝露されていた。残り50例の新生児の母親は、甲状腺切除術以外に治療を受けなかった。両群の奇形発生率は、メチマゾール群1.7% (2/117例)、薬物を使用しなかった群6.0% (3/50例)であった。

一方、甲状腺機能が正常域に保たれていた母親の児476例のうち、126例は子宮内でメチマゾールに曝露されていた。残り350例の新生児の母親は、甲状腺切除術以外に治療を受けなかった。両群の奇形発生率は、メチマゾール群0%、薬物を使用しなかった群0.3%であった。

この調査では、メチマゾールの使用の有無よりも、母体の甲状腺機能亢進状態が胎児の奇形と相関することが示されている。

2) プロピルチオウラシル²⁾

本剤の医療用医薬品添付文書の使用上の注意、妊婦・授乳婦の項には、『妊娠中の投与に関する安全性は確立していないが、胎児に甲状腺腫、甲状腺機能抑制を起こすとの報告がある』との記載

がある。

このことはプロピルチオウラシルがヒト胎児に移行し、胎児の甲状腺に対しても抑制を生じていることを表している。

一方、成書²⁾には「本剤は、チアマゾールより胎盤通過性が低く、胎児に対する影響が少ない。また、出生児の先天性頭皮欠損に関連した報告がないので、妊娠中投与するのに選択される薬剤と考えられている」との記載がある。

しかし、本剤で治療した母親の胎児に甲状腺腫が発生する頻度はおよそ12%との報告がある。

おわりに

薬物療法の対象が妊婦であっても、催奇形の危険度のない薬剤を選択し、母体を健康な状態に維持し胎児の発育環境を良好に保つことは重要である。

喘息治療中の妊婦、甲状腺機能亢進症を治療中の妊婦では、母体疾患の治療が良好でないと、

薬剤以上に胎児に対して有害なことも示されている。したがって、薬剤自体の危険度、薬物の体内動態に配慮して、医薬品を適正に使用する必要がある。

臨床において薬物の体内動態、胎児移行性の観点から処方される薬剤の実例としては、喘息妊婦の治療ガイドラインで副腎皮質ステロイドの吸入剤が第一選択と位置づけられることがよい例となっている。胎児への薬物移行が少ないことを考えると、局所療法は妊婦薬物療法の原則となっている。

一方、内服、あるいは全身投与した薬物のヒト胎児移行性に関しては、研究自体が胎児に悪影響を及ぼしうること、インフォームド・コンセントなどの観点から困難な状況にある。入手しうる胎児移行性情報と生殖試験、疫学調査などの情報を統合して、総合的に評価する必要がある。

参考文献

- 1) T. W. SAPLER : LANGMAN'S MEDICAL EMBRYOLOGY, sixth Edition, WILLIAMS & WILKINS, 1990.
- 2) 西村秀雄 : 医学のあゆみ, 103 : 955, 1977.
- 3) 松田静治・監訳 : 妊婦と臨床薬理, 医薬ジャーナル社, 1992.
- 4) 佐藤孝道・編 : 実践 妊娠と薬, 薬業時報社, 1994.
- 5) Momotori, N. : Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in offspring. Clin. Endocrinol., 20 : 695-700, 1984

妊娠とくすり

林 昌洋*

キーワード◎ 催奇形性 薬剤危険度評価 時期危険度評価 自然奇形発生率

はじめに

妊娠中の薬物療法では、胎児に悪影響を及ぼさない薬剤を選択する配慮が必要である。一方、胎児への影響を懸念するために必要な処方控ええられることによる母児の不利益も回避しなければならない。そのためには、適正な催奇形性情報の評価に基づき、治療上の必要性を満たし、催奇形の危険度が低い薬剤を使用する必要がある。

さらに、1960年代のサリドマイド事件が教訓となり、医療従事者はもとより一般の妊婦にも薬の催奇形性に関する認識が普及し、むしろ過剰な不安を抱く傾向がある。妊婦自身が薬の必要性和安全性を理解できるように指導し、積極的に治療に参加できる環境を整えることが必要になる。

当院では産婦人科と薬剤部が共同で「妊娠と薬相談外来」を開設して、妊婦の服薬に対する不安を解消し無用な命の中断を防ぐために、催奇形性情報の提供やカウンセリングを行っている。本年3月末で、延べ5,148例の相談に応じており、催奇形性を調査した薬剤は成分として

2,628品目を数えている。本稿では、この外来における薬の催奇形性評価と、妊婦指導の留意点について説明する。

I. 妊娠中の薬危険度情報

本邦では、妊娠中の薬危険度の公的評価として、医療用医薬品添付文書の使用上の注意、妊婦、産婦、授乳婦への投与の項の記載がある。記載は、厚生省薬務局長通知(薬発第607号)に基づき、以下のように記載するよう定められている。

- ①特に妊婦に注意する必要がある場合や、適正使用に関する情報がある場合に、必要な注意を記載し投与してはならない場合は禁忌の項にも記載する。
- ②動物実験、臨床使用経験、疫学的調査等で得られている情報に基づき、必要な事項を記載する。
- ③記載はデータに基づき「理由」、「注意対象期間」「措置」を組み合わせたものを基本とし、さらに追加する情報がある場合にはその情報を記載する。

措置に「投与しないこと」、「投与しないことが望ましい」と記載された薬剤は、妊婦には処方しないことが原則である。

一方、妊娠に気づかずに投与してしまい、催奇形の危険度や妊娠継続の可否を問われた場合には、この記載は必ずしも参考にはならない。これは、対応する理由が「催奇形性を疑う症例のある」ものから「妊娠中の投与に関する安全



*はやし・まさひろ：虎の門病院薬剤部部長、昭和55年東京薬科大学卒業、平成9年日本病院薬学会評議員、平成11年中央薬事審議会副作用判定調査会委員、平成9年現職。主研究領域／医薬品情報学、副作用、相互作用、催奇形性の評価。

表1 妊婦への投薬に際して参考となる書籍一覧

著者など	書名	出版社	出版年
1) 佐藤孝道, 加野弘道編	妊娠と薬	じほう	1992
2) 雨森良彦 監修	妊娠中の投薬とそのリスク	医薬品・治療研究会	1993
3) J.L.Schardein	<i>Chemically Induced Birth Defects, 2nd</i>	Marcel Dekker	1993
4) G.G.Briggs	<i>Drugs in Pregnancy and Lactation, 5th</i>	Williams & Wilkins	1998
5) 柳沼 恣	妊婦・授乳婦の薬ハンドブック	メディカル・サイエンス・インターナショナル	2000

表2 薬剤の催奇形危険度評価点

5点	<ul style="list-style-type: none"> 疫学調査で催奇形があると確定的に考えられている。 または、生殖試験の結果、ヒトにも催奇形があると確定的に考えられている。
4点	<ul style="list-style-type: none"> 疫学調査で催奇形を示唆する報告がある、または否定と肯定報告があり、どちらかといえば肯定的。 または、疫学調査は行われていない、および催奇形に関する信頼性の高い症例報告が複数ある。
3点	<ul style="list-style-type: none"> 疫学調査で催奇形を示唆する報告と否定的報告があり、どちらかといえば否定的。 または、疫学調査は行われていないが、催奇形の症例報告がある、または否定と肯定の報告があり優劣がつけがたい。
2点	<ul style="list-style-type: none"> 疫学調査は行われていない、およびヒトでの催奇形を肯定する症例報告はない。 しかし、生殖試験で催奇形の報告がある、または否定と肯定の報告があり優劣つけがたい。
1点	<ul style="list-style-type: none"> 疫学調査は行われていない、および催奇形を肯定する症例報告はない、および生殖試験は行われていないか、または催奇形は認められていない。
0点	<ul style="list-style-type: none"> 疫学調査で催奇形の傾向はない、および催奇形を肯定する症例報告はない、および生殖試験は行われていないか、催奇形は認められていない。 または、食品としても使用されているもの。

性が確立していない」ものまで含まれており、「投与しないこと」と記載された薬剤のすべてに催奇形性があるわけではないためである。

こうした場合には、表1の書籍を参考に詳細情報の調査と評価に基づいたカウンセリングを行う必要がある。当院の「妊娠と薬相談外来」では、薬剤の催奇形性を標準化して評価するために表2に示した薬剤の催奇形危険度評価点を定めて、疫学調査、症例報告、生殖試験の順で情報に重み付けした評価をしている。

このほか、米国では、FDA (Food and Drug Administration) によって胎児に対する薬剤の危険度を分類する基準が示されている。この「FDA Pregnancy Category (薬剤胎児危険度分類基

準)」は、カテゴリ A, B, C, D, X の5段階で「ほぼ安全」な A から「禁忌」に相当する X まで、順次危険度が増大する評価基準となっている。動物の生殖試験、ヒトの催奇形情報をもとに、薬剤の危険度をランク付けする条件が具体的に示されており、臨床の薬物治療においても参考になるものである。ただし、分類基準は FDA のものであっても、その割り付けが製薬企業に任されている場合には、わが国の添付文書と同様なバラツキがみられることがあり注意が必要となる。

II. 催奇形情報評価の留意点

薬剤の催奇形情報を取り扱う際に、留意すべ

き事項がいくつかある。

1. 疫学調査を評価する際の留意事項

疫学的調査には、コホート研究とケース・コントロール研究がある。一般に研究の信頼性に関しては、コホート研究のほうが優れていると位置づけられている。一方、検出の可能性については、まれな異常に関してはケース・コントロール研究のほうが現実的である。したがって、報告を危険度評価に使用する際には、催奇形との関連性だけでなく、研究のデザインとスケールにも留意して結果を評価する必要がある。

そのうえで、疫学データの取り扱いに際しては、バイアスと交絡の有無に特に留意する必要がある。

①バイアス：ケース・コントロール研究では、妊娠中の薬剤使用に関して母親の聞き取り調査を行う形式が多い。この場合、奇形を有する児を出産した母親では、医師、家族からの繰り返しの質問によって、記憶の再構築が行われている可能性がある。健常児を出産した母親と比較して記憶の正確性にバイアスが生じているおそれがある。

②交絡：薬剤を使用した母親と使用しなかった母親の2群を比較する際に、年齢、人種、嗜好品、居住地などの要因を均等化しても、さらに両群間に服薬以外の差異が存在し、評価結果に影響を与えることがある。

たとえば、鎮咳薬コデインの催奇形性を評価する場合に、対照群を鎮咳薬を服用しなかった群とする。この研究デザインでは、コデインという鎮咳薬の投薬を要するウイルス感染が服薬群に多かった可能性を否定できない。コデイン服薬という要因以外にウイルス感染という要因が2群間に存在し、2つの要因を同時に調査することになり、いずれの影響による結果なのか評価が困難になるという交絡が存在することになる。

報告を評価する際には、交絡が存在しないか検討する必要がある。

表3 服用時期の催奇形危険度評価点

最終月経開始日からの日数		評価点
0日～27日	無影響日	0点
28日～50日	絶対過敏期	5点
51日～84日	相対過敏期	3点
85日～112日	比較過敏期	2点
113日～出産日まで	潜在過敏期	1点

2. 服用量による補正

いくつかの薬剤は、その服用量により催奇形の危険度を補正する必要がある。その代表としてビタミンAがあげられる。5,000単位未満の使用は食事による栄養摂取と同様に催奇形の危険度の増大は考えられない。したがって「0点」となる。一方、大量（大量の閾値については、10,000単位、25,000単位、40,000単位とする報告がある）を継続して使用した場合、FDAのPregnancy CategoryはXと位置づけており、催奇形の危険度が増大する。

III. 妊娠中の時期危険度の評価

1. 服用時期の危険度評価点

妊娠期間中の薬剤の服用が、胎児に影響を及ぼすかどうかは、前述の薬剤の危険度とともに服用時期が重大な要因となる。

最も危険な時期は、胎児の中樞神経や、心臓、消化器、四肢などの臓器や器官が発生、分化する時期である妊娠4週目～7週目末までの期間である。当院では、この期間を、催奇形性に関して薬剤に最も敏感な「絶対過敏期」として服用時期の危険度を5点とし、以下「服用時期の催奇形危険度評価点」(表3)に従って、相対過敏期3点、比較過敏期2点、潜在過敏期1点、無影響期0点と5段階に分類している。

2. 服用時期の危険度の補正

子宮内膜症の治療薬ダナゾールは、アンドロゲン作用を有しており、妊娠中に連用した場合、女兒の外性器の男性化を引き起こすことが報告

表4 胎児危険度算出式

催奇形危険度点数＝ 薬剤自体の危険度点数×服用時期の危険度点数

されている。

ただし、ヒトアンドロゲン受容体の感受性は胎芽期8週間目以降とされており、通常の薬剤の絶対過敏期である4週初めから7週末の間では催奇形の危険は少なく、過敏期を妊娠8週以降に補正して危険度を算出している。骨への沈着が知られているテトラサイクリン系の抗生物質についても、妊娠後期が過敏期となることが知られており、過敏期の補正が必要である。

IV. 妊娠中の胎児危険度の総合評価

妊娠中に使用した薬剤が胎児に及ぼす影響は、薬剤そのものの危険度と服用時期の危険度によって左右される。

たとえば、最も危険な5点にランクされてい

る薬剤でも、無影響期である最終月経開始日の0日目～27日目の間に服用した場合、影響があったとすれば妊娠が成立しない。一方、妊娠が成立していれば胎児に影響はないと考えられる。逆に、最も危険な絶対過敏期であっても、服用した薬剤が食物やお茶などに含まれている程度の量のビタミンやカフェインなどであれば、その危険度は考慮する必要はないものとして判定できる。

当院では、表4に示す式によって薬剤の危険度点数と服用時期の危険度点数を乗じた点数を算出し、それを催奇形危険度点数として、0～6点は「影響なし」、7～11点は「注意」、12～19点は「警戒」、20～25点は「危険」の4段階に分けて評価している。

V. 危険度の高い薬剤

虎の門病院の「妊娠と薬相談外来」で危険度が高いと評価している薬剤を表5にまとめた。

表5 催奇形性の危険度の高い薬剤一覧

危険度	成分名	商品名
5点	エトレチナート ワルファリン フェニトイン バルプロ酸ナトリウム トリメタジオン メソトレキサート	チガソンCap ワーファリン錠 アレビアチン錠など デバケン錠など ミノ・アレビアチン リウマトレックスCap
5点～4点	ビタミンA [10,000単位以上]	チョコラA錠など
4点	アミノ配糖体系抗生物質 カルバマゼピン クロナゼパム コルヒチン ジアゼパム ダナゾール 炭酸リチウム テトラサイクリン系抗生物質 フェノバルビタール ブリミドン ミソプロストール 卵胞-黄体ホルモン配合剤 ACE阻害剤 HMG-CoA還元酵素阻害剤	硫酸ストレプトマイシン注など テグレート錠など リボトリール錠など コルヒチン錠 セルシン錠など ボンゾールCap リーマス錠 フェノバル錠など マイソリン錠 サイトテック錠 エナラプリルなど メバロチン錠、リボバス錠など

実際に服用例の危険度を評価する際には、薬剤自体の危険度と服用時期の危険度をもとに、服用量、服用期間、投与経路、併用薬の影響を補正して総合的に評価する必要がある。

【VI. 妊婦指導の特殊性と重要性】

日本母性保護産婦人科医会の統計によれば、薬剤を服用していない健常な妊婦であっても、およそ1%の出生児に何らかの外表奇形が生じたことが報告されている。その後に分かる内臓の奇形なども含めると、少なくとも出生児の2~3%に何らかの先天的な異常が生じていると考えられている。このことは、薬剤自体に催奇形性がなかったとしても、妊婦への投薬を行う限り、処方例の出生児に偶発的な異常が生じうることを示している。

したがって、妊婦が自然の奇形発生率を正しく理解したうえで服薬していないと、薬剤や医療機関への不信感を生じるおそれがある。一方、先天異常の自然発生を強調しすぎると、薬剤に危険性がない場合であっても、催奇形性に対す

る不安を解消することができなくなってしまう。

このため、妊婦に胎児への危険度を説明する際には、まず自然の奇形発生率について理解できるように指導し、この奇形発生率を薬剤が増加させるか否かという観点から、客観的かつ明快な指導を行う必要がある。

【おわりに】

妊婦への薬物療法では、母体治療上の必要性を満たし胎児への影響のない薬剤の選択が原則となる。妊婦を対象とした臨床試験が、倫理的な問題から現実的ではないので、処方にあたっては添付文書の注意を基本とし、必要に応じて薬剤自体の危険度と服用時期の危険度を加味した評価を行うことになる。

さらに、合併症を有する妊婦に対して薬物療法が必要な場合には、妊婦自らが投薬の必要性和胎児への安全性を理解し積極的に治療に参加できるような指導を行う必要がある。

妊娠・授乳期の薬物投与

林 昌洋

●妊娠・授乳期の薬物療法が一般的な薬物療法と最も異なる点は、母体に投与した薬物が胎児あるいは乳児に影響を及ぼしうることである。妊婦・授乳婦を対象とした臨床試験は倫理的な配慮から実施されていない。薬物投与にあたっては添付文書の記載を基本とし、薬物自体の危険度と服薬時期の危険度を加味した評価、あるいはヒト母乳移行性と新生児の摂取量を考慮した評価を行い、母体を治療するうえでの必要性を満たし胎児・乳児への影響の少ない薬剤を選択する必要がある。さらに、治療を成功させるためには妊婦・授乳婦自らが投薬の必要性と胎児・新生児への安全性を理解し、積極的に治療に参加できるよう指導を行う必要がある。

キーワード：胎盤通過、催奇形性、奇形発生率、母乳移行性、乳児への影響

■妊娠・授乳期の特殊性

妊娠中の薬物療法では、妊娠が疾患に及ぼす影響、妊娠期の薬物体内動態の変化などに配慮したうえで胎児に悪影響を及ぼさない薬物を選択する必要がある。一方で、胎児への影響を懸念するために必要な処方控えらることによる母児の不利益は避けなければならない。そのためには薬物の催奇形情報を適正に評価し、治療上の必要性を満たし催奇形の危険度が低い薬物を使用する必要がある。1960年代のサリドマイド事件が教訓となり、医療従事者はもとより一般の妊婦にも薬物の催奇形性に関する認識が普及し、むしろ過剰な不安を抱く傾向がある。妊婦自身が薬物の必要性と安全性を理解できるように指導し、積極的に治療に参加できる環境を整えることが必要になる。

Medication in pregnancy and lactation
Masahiro HAYASHI: 虎の門病院薬剤部

当院では産婦人科と薬剤部が共同で“妊娠と薬相談外来”を開設して、妊婦の服薬に対する不安を解消し、無用な命の中断を防ぐために催奇形性情報の提供やカウンセリングを行っている。2001年1月末で、のべ5,576例の相談に応じており、催奇形性を調査した薬剤は成分として3,132品目を数えている。この外来における薬物の催奇形性評価をもとに、妊娠・授乳期の薬物投与の基礎について説明する。

■妊娠中の薬物動態の特徴

1. 妊娠による母体の変化と薬物動態の変化¹⁾

① 腎機能の変化……妊娠中は徐々に腎血流量が増えて腎クリアランスが高まることが知られている。このため、アンピシリンやジゴキシンなどの腎排泄型の薬物は妊娠前と比べて排泄が速くなり、血中濃度が低下する可能性がある。

② 肝機能の変化……妊娠中は肝血流に大きな変化はなく、薬物の肝排泄については大きな変化がないことが報告されている。しかし、肝で代謝されるクリンダマイシンの排泄速度は妊娠中に増加しているとの報告もあり、個々の薬物について確認が必要である。

③ 分布容積の変化……妊娠中は血漿容積が50%増加し、心拍出量が30%増えることが知られている。また、妊娠中にみられる体水分量の増加は平均8lで、その6割は胎盤、胎児および羊水に、残りの4割は母体の組織に分布すると考えられている。このため多くの薬物の血清中濃度が低下することが報告されている。

④ 蛋白結合の変化……妊娠中は薬物の蛋白結合が低下することが報告されている。これは遊離型の薬物が増加することを意味している。遊離型の薬物は組織への移行が容易なため、結果として大きな分布容積となる。フェニトイン、ジアゼパム、バルプロ酸ナトリウムなどの抗痙攣薬の蛋白

結合は妊娠第3三半期に向かって減少することが報告されており、留意が必要である。

2. 薬物の胎盤通過²⁾

母体に投与された薬物は、一部の例外を除いて胎盤を通過して胎児へ到達する。胎盤の通過性は妊婦へ投与する薬物を選択するうえで重要な因子である。胎盤通過性を左右する要因として以下のものが知られている。

① 薬剤の分子量……分子量が300~600程度の薬物は比較的容易に胎盤を通過し、1,000以上になると通過し難い。抗凝固療法が必要な妊婦では胎盤通過性の高いワルファリンではなく、通過性の少ないヘパリンが選択される。

② 薬剤の脂溶性……脂溶性の薬剤は水溶性の薬剤より容易に胎盤を通過する。このため脂溶性のビタミンAやフェノバルビタールなどは容易に胎児へ移行する。

③ 薬剤の蛋白結合……ジゴキシンやアンピシリンなどの蛋白結合率が低い薬物は、胎児および羊水において比較的高い濃度に到達する。一方、蛋白結合率が高い薬物は遊離型薬物のみが胎盤関門を通過するために、母体において高く、胎児では低い濃度となる。

④ 胎児血pHの違い……胎児血のpHは母親よりもわずかに低い。このpHの相違がイオントラッピングとよばれる効果を及ぼすことが知られている。pKa値が血液pHに近い弱塩基の薬物は母体血中ではおもに非イオン型で存在するため、胎盤を通過しやすくなる。胎盤を通過した薬剤はより酸性の胎児血と接触しイオン化するため、胎児側では非イオン型薬物の濃度が低下して濃度勾配を生じ、母体側から胎児側へ向かってさらに薬物が移動することにつながる。逆に、弱酸性の薬物では胎児から母体循環への移動が起こる。

⑤ 胎盤による薬物代謝……副腎皮質ホルモン剤のうち、プレドニゾロンは胎盤で代謝されやすく大部分が失活する。したがって、母体の治療目的が喘息やSLEなどの場合はプレドニゾロンが処方される。一方、胎児の肺成熟を期待する場合など胎児が治療目的であれば、胎盤で代謝されにくいデキサメタゾンやベタメサゾンが用いられる。

■妊娠中の薬危険度情報

わが国では妊娠・授乳期の薬危険度の公的評価として、医療用医薬品添付文書の使用上の注意、妊婦、産婦、授乳婦への投与の項の記載がある。記載は厚生省薬務局長通知（薬発第607号）に基づき、以下のように記載するよう定められている。

① とくに妊婦、産婦、授乳婦に注意する必要がある場合や、適正使用に関する情報がある場合に、必要な注意を記載し投与してはならない場合は禁忌の項にも記載する。

② 動物実験、臨床使用経験、疫学的調査などで得られている情報に基づき、必要な事項を記載する。

③ 記載は、データに基づき“理由”“注意対象期間”“措置”を組み合わせたものを基本とし、さらに追加する情報がある場合にはその情報を記載する。

添付文書の措置に“投与しないこと”“投与しないことが望ましい”と記載された薬剤は妊婦には処方しないことが原則である。一方、妊娠に気づかず投与してしまい催奇形の危険度や妊娠継続の可否を問われた場合には、この記載はかならずしも参考にはならない。これは対応する理由が“催奇形性を疑う症例のある”ものから“妊娠中の投与に関する安全性が確立していない”ものまで含まれており、“投与しないこと”と記載された薬剤のすべてに催奇形性があるわけではないためである。こうした場合には、書籍³⁻⁷⁾を参考に詳細情報の調査と評価に基づいたカウンセリングを行う必要がある。当院の“妊娠と薬相談外来”では薬剤の危険度を標準化して評価するために表1に示した薬剤催奇形危険度評価点³⁾を定めて疫学調査、症例報告、生殖試験の順で情報に重み付けした危険度評価をしている。

このほか、アメリカではFDA (Food and Drug Administration) によって、胎児に対する薬剤の危険度を分類する基準が示されている。このFDA Pregnancy Category (薬剤胎児危険度分類基準) は、カテゴリ-A, B, C, D, Xの5段階で“ほぼ安全”なAから“禁忌”に相当するXまで、順次危険度が増大する評価基準となっている。動

表 1 薬物催奇形危険度評価点

5点	・疫学調査で催奇形があると確定的に考えられている ・生殖試験の結果、ヒトにも催奇形があると確定的に考えられている
4点	・疫学調査で催奇形を示唆する報告がある、または否定と肯定報告があり、どちらかといえば肯定的 ・疫学調査はおこなわれていない、および催奇形に関する信頼性の高い症例報告が複数ある
3点	・疫学調査で催奇形を示唆する報告と否定的報告があり、どちらかといえば否定的 ・疫学調査は行なわれていないが、催奇形の症例報告がある、または否定と肯定の報告があり優劣がつけがたい
2点	・疫学調査は行なわれていない、およびヒトでの催奇形を肯定する症例報告はない しかし、生殖試験で催奇形の報告がある、または否定と肯定の報告があり優劣がつけがたい
1点	・疫学調査は行なわれていない、および催奇形を肯定する症例報告はない および生殖試験は行なわれていないか、または催奇形は認められていない
0点	・疫学調査で催奇形の傾向はない、および催奇形を肯定する症例報告はない および生殖試験は行なわれていないか、催奇形は認められていない ・食品としても使用されているもの

物の生殖試験、ヒトの催奇形情報をもとに、薬剤の危険度をランクづけする条件が具体的に示されており、臨床の薬物治療においても参考になる。ただし、分類基準は、FDAのものであっても、その割付けが製薬企業にまかされている場合には、わが国の添付文書と同様なばらつきがみられることがあり注意が必要となる。

■催奇形情報評価の留意点

薬剤の催奇形情報を取り扱う際に留意すべき事項がいくつかある。

1. 疫学調査を評価する際の留意事項

催奇形に関する疫学的調査においても、研究の信頼性に関してはコホート研究のほうが優れていると位置づけられている。一方、きわめてまれな異常の検出力に関してはケースコントロール研究のほうが現実的である。したがって、疫学調査をもとに危険度評価を行う際には催奇形との関連性だけでなく、研究デザインとスケールにも留意する必要がある。そのうえで、疫学データの取扱いに際してはバイアスと交絡の有無にとくに留意する必要がある。

① バイアス……ケースコントロール研究では、妊娠中の薬剤使用に関して母親の聞き取り調査を行う形式のものが多い。この場合、奇形を有する児を出産した母親では服薬に対する罪悪感や医師、家族からの繰返しの質問によって、健常児を出産した母親より記憶の正確性にバイアスが生じているおそれがある。

② 交絡……薬剤を使用した母親と使用しなかった母親の2群を比較する際に、年齢、人種、

嗜好品、居住地などの要因を均等化しても、さらに両群間に服薬以外の差異が存在し、評価結果に影響を与えることがある。たとえば、鎮咳剤コデインの催奇形性を評価する場合に対照群を鎮咳剤を服用しなかった群とする研究デザインでは、コデインという鎮咳剤の投薬を要するウイルス感染が服薬群に多かった可能性を否定できない。コデイン服薬という要因以外にウイルス感染という要因が2群間に存在し、2つの要因を同時に評価することになり、いずれの影響によるのか評価が困難になるという交絡が存在することになる。

2. 服用量による補正

いくつかの薬物は、その服用量により催奇形の危険度を補正する必要がある。その代表としてビタミンAがあげられる。食事による栄養摂取と同様に、5,000単位未満の使用による催奇形の危険度の増大は考えられない。したがって“0点”となる。一方、大量（大量の閾値については10,000単位、25,000単位、40,000単位とする報告がある）を継続して使用した場合、FDAのPregnancy CategoryはXと位置づけられており、催奇形の危険度が増大する。

■妊娠中の服薬時期危険度の評価

1. 服薬時期の危険度評価点³⁾

妊娠期間中の薬剤の服用が胎児に影響を及ぼすかどうかは、前述の薬物の危険度とともに服薬時期が大きな要因となる。催奇形の観点からもっとも危険な時期は、胎児の中枢神経や心臓、消化器、四肢などの臓器や器官が発生、分化する時期にあたる妊娠4～7週目末までの期間である。当院で

表 2 服薬時期の催奇形危険度評価点

最終月経開始日からの日数		評価点
0～27	無影響期	0
28～50	絶対過敏期	5
51～84	相対過敏期	3
85～112	比較過敏期	2
113～出産日まで	潜在過敏期	1

は、この期間を催奇形性に関して薬剤にもっとも敏感な“絶対過敏期”として服用時期の危険度を5点とし、以下“服薬時期の催奇形危険度評価点”(表2)に従って相対過敏期3点、比較過敏期2点、潜在過敏期1点、無影響期0点と5段階に分類している。

2. 服用時期の危険度の補正

子宮内膜症の治療薬ダナゾールはアンドロゲン作用を有しており、妊娠中に連用した場合、女児の外性器の男性化を引き起こすことが報告されている。ただし、ヒトアンドロゲン受容体の感受性は胎芽期8週間目以降とされており、通常の薬剤の絶対過敏期である4週はじめから7週末の間では催奇形の危険は少なく、過敏期を妊娠8週以降に補正して危険度を算出している。骨への沈着が知られているテトラサイクリン系の抗生物質についても妊娠後期が過敏期となることが知られており、過敏期の補正が必要である。

■妊娠中の胎児危険度の総合評価

妊娠中に使用した薬物が胎児に及ぼす影響は、薬物そのものもつ危険度と服薬時期の危険度によって左右される。もっとも危険な5点に位置づけられる薬物でも無影響期である最終月経開始日の0～27日目の間に服薬した場合、影響があったとすれば妊娠が成立しない。一方、妊娠が成立していれば胎児に影響はなかったものと考えられる。逆に、もっとも危険な絶対過敏期であっても、服用した薬物が食物やお茶などに含まれている程度の量のビタミンやカフェインなどであれば、その危険度は考慮する必要はないものと評価できる。

当院では、以下に示す胎児危険度算出式によって薬物の危険度点数と服薬時期の危険度点数を乗じた点数を算出し、それを胎児危険度点数としている。

〔胎児危険度点数〕＝

〔薬物自体の危険度点数〕×〔服薬時期の危険度点数〕

0～6点は“影響なし”，7～11点は“注意”，12～19点は“警戒”，20～25点は“危険”の4段階に分け評価している。

■妊婦指導の特殊性と重要性

日本母性保護産婦人科医会の統計によれば、薬物を服用していない健常妊婦であっても、およそ1%の出生児に何らかの外表面奇形が生じていたことが報告されている。その後わかる内臓の奇形なども含めると、すくなくとも出生児の2～3%に何らかの先天的な異常が生じていると考えられている。このことは、薬物自体に催奇形性がなかったとしても、妊婦への投薬を行う限り処方例の出生児に偶発的な異常が生じうることを意味している。したがって、妊婦が自然の奇形発生率を正しく理解したうえで服薬していないと、薬物や医療機関に対して不信感を生じるおそれがある。一方、先天異常の自然発生を強調しすぎると、薬物に危険性がない場合であっても催奇形性に対する不安を解消することができなくなる。このため妊婦に胎児への危険度を説明する際には、まず自然の奇形発生率について理解できるよう指導し、この奇形発生率を薬物が増加させるかどうかという観点から客観的かつ明快な指導を行う必要がある。

■催奇形危険度の高い薬剤

当院の“妊娠と薬相談外来”で危険度が高いと評価している薬剤を表3にまとめた。実際に服用例の危険度を評価する際には、薬剤自体の危険度と服用時期の危険度をもとに、服用量、服用期間、投与経路、併用薬の影響を補正して総合的に評価する必要がある。

■授乳期の薬物投与

新生児にとって母乳は最良の栄養源であることはもとより、とくに初乳は新生児を感染から守る免疫グロブリンやラクトフェリンなどの免疫関連物質の供給源でもある。さらに、授乳には母親と新生児の絆を深めるという重要な役割があることも認識されている。しかし、授乳期の母親がつねに健康であるとは限らず、疾病治療のために何ら

表 3 催奇形性の危険度の高い薬剤一覧

5 点	エトレチナート	(チガソン Cap)
	ワルファリン	(ワーファリン錠)
	フェニトイン	(アレピアチン錠など)
	バルプロ酸ナトリウム	(デパケン錠など)
	トリメタジオン	(ミノ・アレピアチン)
	メソトレキサート	(リウマトレックス Cap)
5 点～4 点	ビタミン A [10,000 単位以上]	(チョコラ A 錠など)
4 点	アミノ配糖体系抗生物質	(硫酸ストレプトマイシン注など)
	カルバマゼピン	(テグレート錠など)
	クロナゼパム	(リボトリール錠など)
	コルヒチン	(コルヒチン錠)
	ジアゼパム	(セルシン錠など)
	ダナゾール	(ボンゾール Cap)
	炭酸リチウム	(リーマス錠)
	テトラサイクリン系抗生物質	
	フェノバルビタール	(フェノバル錠など)
	プリミドン	(マイソリン錠)
	ミソプロストール	(サイトテック錠)
	卵巣-黄体ホルモン配合剤	
	ACE 阻害剤	(エナラプリルなど)
	HMG-CoA 還元酵素阻害剤	(メバロチン錠, リポバス錠など)

表 4 ヒト初乳と成乳の組成の相違

100 ml 中	単位	初乳 (出産 5 日以内)	成乳 (出産 30 日以降)
乳糖	g	5.3	7.3
総タンパク	g	2.3	0.9
カゼイン	mg	140	187
ラクトフェリン	mg	330	167
IgA	mg	364	142
脂肪	g	2.9	4.2
コレステロール	mg	27	16
ビタミン			
ビタミン A	μg	89	47
βカロチン	μg	112	23
ビタミン D	μg		0.04
ビタミン E	μg	1,280	315
ビタミン K ₁	μg	0.23	0.21
ミネラル			
カルシウム	mg	23	28
ナトリウム	mg	48	15
カリウム	mg	74	58
クロル	mg	91	40
鉄	μg	45	40
亜鉛	μg	540	166
pH		7.7	6.8

かの薬物療法を受けていることもある。このような場合には、母乳を介して乳児移行する薬物や代謝物の影響を検討し、乳児に対する有害性が授乳の利益を上まわると判断される場合には授乳を避

けさせるよう指導する必要がある。

1. 母乳の組成

授乳開始初期の母乳は初乳とよばれ、その後の成乳と比較して免疫グロブリン、タンパク質を多

く含み、脂肪含量が少ない⁸⁾ことが知られている。(表4)。また、初乳のpHは7.7、成乳では6.8と報告されている。薬物の母乳への移行性は次項のpKaや脂溶性の相違などからある程度予測可能であるが、母乳の組成自体が個人差も含めて変動することを考慮に入れる必要がある。

2. 薬物自体の移行性

母乳への薬物の移行性を左右する薬物自体の性質として、薬物の分子量、脂溶性、pKa、蛋白結合率などがあげられる。分子量が小さく水溶性の薬物は、細孔を通過し母乳中に移行する。脂溶性の薬物は脂肪滴に溶け込み、母乳中に容易に移行する。一方、血漿蛋白との結合率の高い薬物は移行性が低い。母体血漿のpHは約7.4で成乳のpHは約6.8であるため、弱塩基性の薬物は母乳に移行しやすい。

3. 哺乳量と乳児の薬物摂取量

母乳の1日産生量は、体重4kgの新生児が1日体重当り150mlを哺乳するとして600~840mlと試算されている。乳児が母乳から摂取する薬剤の総量は、以下の乳児薬物摂取量計算式で計算される。

$$\text{乳児摂取量 (mg/kg/day)} =$$

$$C_{\text{ave}} \times M/P \times \text{哺乳量 (ml/kg/day)}$$

C_{ave} : 授乳中の平均血漿中薬物濃度

M/P : 母乳と母体血中薬物濃度比

4. 乳児への影響の評価

授乳中に使用した薬物の危険度に関する公的評価として、さきに述べた医療用医薬品添付文書の使用上の注意、妊婦、産婦、授乳婦への投与の項の記載がある。授乳期に投薬する場合には、“授乳を中止すること”“授乳を避けさせること”と記載された薬物を避けるか、そうした薬物の治療上の必要性が高い場合には授乳を中止するよう指導する必要がある。ただし、わが国の添付文書に“授乳を避ける”と記載された薬剤であってもア

メリカ小児科学会が公表した指針⁹⁾では授乳可能と評価している場合もあり、授乳を希望する場合には資料^{6,10-12)}を参考により詳細な調査が必要になる。

■おわりに

妊娠・授乳期の薬物療法では、母体を治療するうえでの必要性を満たし、胎児・乳児への影響の少ない薬剤の選択が原則となる。妊婦・授乳婦を対象とした臨床試験が倫理的な問題から現実的ではないため、処方にあたっては添付文書の注意を基本とし、必要に応じて薬物自体の危険度と服薬時期の危険度、新生児の摂取量などを加味した評価を行うことになる。さらに、合併症を有する妊婦に対して薬物療法が必要な場合には、妊婦自らが投薬の必要性と胎児への安全性を理解し、積極的に治療に参加できるような指導を行う必要がある。

文献

- 1) Koren, G.: Maternal-Fetal Toxicology 2nd. MARCEL DEKKER, I. N. C., New York, 1994, pp.4-11.
- 2) 林 昌洋: 病気と薬剤4版(日本薬剤師会). 薬事日報社. 1996, pp.849.
- 3) 佐藤孝道, 加野弘道(編): 妊娠と薬. じほう, 1992.
- 4) 雨森良彦(監): 妊娠中の投薬とそのリスク. 医薬品・治療研究会, 1993.
- 5) Schardein, J. L.: Chemically Induced Birth Defects, 2nd. Marcel Dekker, New York, 1993.
- 6) Briggs, G. G.: Drugs in Pregnancy and Lactation, 5th. Williams & Wilkins, Baltimore, 1998.
- 7) 柳沼 窓: 妊婦・授乳婦の薬ハンドブック. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2000.
- 8) Bennett, P. N. and WHO Working Group (eds.): Drugs and Human Lactation. ELSEVIER, Amsterdam, 1998, pp.1-26.
- 9) Am. Acad. of Pediatrics Committee on Drugs: The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*, 93 (1): 137, 1994.
- 10) Bennett, P. N. (ed.): Drugs and Human Lactation 2ed. ELSEVIER, Amsterdam, 1996.
- 11) 菅原和信: 薬剤の母乳への移行. 南山堂, 1997.
- 12) 東京都病院薬剤師会: 授乳婦と薬. じほう, 2000.

* * *

《内科医がとくに注意すべき相互作用・副作用 ——症状の捉え方と回避方法》

妊 娠

林 昌 洋*

はじめに●

1960年代のサリドマイド(thalidomide)事件以降、医療従事者はもとより一般の妊婦にも薬剤の催奇形性に関する認識が普及しており、むしろ過剰な不安を抱く傾向がある。妊娠中の薬物療法では催奇形情報の適正な評価に基づき、治療上の必要性を満たし、胎児への危険度が低い薬剤を選択する必要がある。

当院では産婦人科と薬剤部が共同で「妊娠と薬相談外来」を開設し、妊婦に対する催奇形情報の提供とカウンセリングを行っている。2001年3月末で、のべ5,697例の相談に応じ、3,132成分の催奇形性を調査した。

本稿では、この外来における薬剤の催奇形性評価をもとに、妊婦に関する相互作用と副作用を催奇形の観点から解説する。

妊娠中の薬剤の危険度評価●

妊娠中の薬剤の危険度の公的評価として、本邦では医療用医薬品添付文書の使用上の注意の中に妊婦、産婦、授乳婦への投与の項の記載がある。記載は厚生省薬務局長通知(薬発第607号)に基づき、以下のように記載するよう定められている。

・とくに妊婦に注意する必要がある場合や適正使用に関する情報がある場合に、必要な注意を記載し、投与してはならない場合は禁忌の項にも記載する。

・動物実験、臨床使用経験、疫学調査などで得られている情報に基づき、必要な事項を記載する。

* M. Hayashi(部長)：虎の門病院薬剤部(☎105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2)。

・記載はデータに基づき「理由」、「注意対象期間」「措置」を組み合わせたものを基本とし、さらに追加する情報がある場合にはその情報を記載する。

措置に「投与しないこと」、「投与しないことが望ましい」と記載された薬剤は、妊婦には処方しないことが原則である。

一方、妊娠に気づかずに投与してしまい、催奇形の危険度や妊娠継続の可否を問われた場合には、この記載は必ずしも参考にはならない。これは、対応する理由が「催奇形性を疑う症例のある」ものから「妊娠中の投与に関する安全性が確立していない」ものまで含まれており、「投与しないこと」と記載された薬剤のすべてに催奇形性があるわけではないためである。こうした場合には、成書を参考に詳細情報の調査と評価に基づいたカウンセリングが必要となる。

当院の「妊娠と薬相談外来」では、薬剤の危険度を標準化して評価するためにTable 1に示した薬剤の催奇形危険度評価点¹⁾を定めて、疫学調査、症例報告、生殖試験の順で情報に重み付けした危険度評価をしている。

このほか、米国ではFDA(Food and Drug Administration)によって、胎児に対する薬剤の危険度を分類する基準が示されている。この「FDA Pregnancy Category：薬剤胎児危険度分類基準」は、カテゴリーA、B、C、D、Xの5段階に分けられており、“ほぼ安全”なAから“禁忌”に相当するXまで、順次危険度が増大する評価基準となっている。動物の生殖試験、ヒトの催奇形情報をもとに、薬剤の危険度をランク付けする条

件が具体的に示されており、臨床の薬物治療においても参考になるものである。ただし、分類基準はFDAのものであっても、その割り付けが製薬企業にまかされている場合には、本邦の添付文書と同様のばらつきがみられることがあり、注意が必要である。

催奇形の危険度が高い薬剤●

日常診療で問題となる薬剤を中心に、その催奇形情報と危険度評価を Table 2 にまとめた。実際に服用例の催奇形危険度を評価する際には、薬剤自体の危険度と服用時期の危険度をもとに、服用量、服用期間、投与経路、基礎疾患の影響を加味して総合的に評価する必要がある。

服用時期の危険度評価●

妊婦が服用した薬剤が胎児に影響を及ぼすかどうかは、前述の薬剤の危険度とともに服用時期が重大な要因となる。

もっとも危険な時期は、胎児の中枢神経や心臓、消化器、四肢などの臓器や器官が発生、分化する時期である妊娠4週目～7週目末までの期間である。当院では、この期間を催奇形性に関して薬剤にもっとも敏感な「絶対過敏期」として服用時期の危険度を5点とし、以下「服用時期の危険度評価点」(Table 3)に従って、相対過敏期3点、比較過敏期2点、潜在過敏期1点、無影響期0点と5段階に分類している”。

服用時期の危険度の補正●

骨への沈着が知られているテトラサイクリン系の抗生物質については、妊娠後期が過敏期となることが知られており、過敏期の補正が必要である。

子宮内膜症の治療薬 danazol はアンドロゲン作用を有しており、妊娠中に連用した場合、女児の外性器の男性化を引き起こすことが報告されている。ただし、ヒトアンドロゲン受容体の感受性は胎芽期8週間目以降とされており、通常の薬剤の絶対過敏期である4週目から7週目末のあいだ

Table 1. 薬剤の催奇形危険度評価点

5点	疫学調査で催奇形性があると確定的に考えられている。 または生殖試験の結果、ヒトにも催奇形性があると確定的に考えられている。
4点	疫学調査で催奇形性を示唆する報告がある。または否定と肯定報告があり、どちらかといえば肯定的である。 または疫学調査は行われていない、および催奇形性に関する信頼性の高い症例報告が複数ある。
3点	疫学調査で催奇形性を示唆する報告と否定報告があり、どちらかといえば否定的である。 または疫学調査は行われていないが、催奇形性の症例報告がある。または否定と肯定報告があり優劣がつけがたい。
2点	疫学調査は行われていない。およびヒトでの催奇形性を肯定する症例報告はない。 しかし生殖試験で催奇形性の報告がある。または否定と肯定の報告があり優劣がつけがたい。
1点	疫学調査は行われていない。および催奇形性を肯定する症例報告はない。 および生殖試験は行われていないか、または催奇形性は認められていない。 または局所に使用するものおよび漢方薬。
0点	疫学調査で催奇形性の傾向はない。および催奇形性を肯定する症例報告はない。 および生殖試験は行われていないか、または催奇形性は認められていない。 または食品としても使用されているもの。

では催奇形の危険は少なく、過敏期を胎芽期8週間目以降に補正する必要がある。

胎児への催奇形危険度の総合評価●

妊婦が使用した薬剤が胎児に及ぼす影響は、薬剤そのものの危険度と服用時期の危険度によって左右される。

当院では、下記の式によって薬剤の危険度点数と服用時期の危険度点数を乗じた点数を算出し、それを胎児危険度点数として、0～6点は「影響なし」、7～11点は「注意」、12～19点は「警戒」、20～25点は「危険」の4段階に分け評価している。

$$\text{胎児危険度点数} = \text{薬剤自体の危険度点数} \times \text{服用時期の危険度点数}$$

自然の奇形発生率と妊婦指導の特殊性●

日本母性保護産婦人科医会の統計によれば、薬

Table 2. 催奇形の危険度の高い薬剤一覧

薬剤名	商品名	適応症	催奇形危険度
carbamazepine	テグレトール錠など	抗痙攣薬	4点
clonazepam	リボトリール錠など	抗痙攣薬	4点
colchicine	コルヒチン錠	痛風発作寛解薬	4点
danazol	ボンゾールカプセル	子宮内膜症治療薬	4点
diazepam など	セルシン錠など	ベンゾジアゼピン系抗不安薬	4点
enalapril maleate など	レニベース錠など	ACE阻害薬(妊娠後期)	4点
etretinate	チガソンカプセル	乾癬治療薬	5点
lithium carbonate	リーマス錠	躁病治療薬	4点
methotrexate	リウマトレックスカプセル	慢性関節リウマチ治療薬	5点
minocycline hydrochloride	ミノマイシン錠など	テトラサイクリン系抗生物質(妊娠後期)	4点
misoprostol	サイトテック錠	NSAIDs 潰瘍治療薬	4点
phenobarbital	フェノバル錠など	抗痙攣薬	4点
phenytoin	アレピアチン錠など	抗痙攣薬	5点
primidone	マイソリン錠	抗痙攣薬	4点
simvastatin	リポバス錠など	HMG-CoA還元酵素阻害薬	4点
sodium valproate	デバケン錠など	抗痙攣薬	5点
streptomycin sulfate	硫酸ストレプトマイシン注など	アミノ配糖体系抗生物質(注射薬)	4点
trimethadione	ミノ・アレピアチン	抗痙攣薬	5点
warfarin	ワーファリン錠など	抗凝固薬	5点
エルゴタミン配合剤	カフェルゴット錠など	片頭痛治療薬(連用)	4点
ビタミンA(大量投与)	チョコラA錠など		4~5点
ホルモン製剤	ソフィアCなど	卵胞-黄体ホルモン配合剤	4点

Table 3. 服用時期の危険度評価点

最終月経開始日からの日数	評価点
0~27日(無影響日)	0点
28~50日(絶対過敏期)	5点
51~84日(相対過敏期)	3点
85~112日(比較過敏期)	2点
113日~出産日まで(潜在過敏期)	1点

剤を服用していない健常な妊婦であっても、およそ1%の出生児に何らかの外表奇形が生じたことが報告されている。その後わかる内臓の奇形なども含めると、少なくとも2~3%の出生児に何らかの先天的な異常が生じていると考えられている。このことは、薬剤自体に催奇形性がなかったとしても、妊婦への投薬を行う限り、出生児に偶発的な異常が生じうることを示している。

したがって、妊婦に胎児への危険度を説明する際にはまず自然の奇形発生率について理解できる

よう指導し、この奇形発生率を薬剤が増加させるか否かという観点から、客観的かつ明快な指導を行う必要がある。

催奇形に関する薬物相互作用●

sodium valproate と carbamazepine を併用した妊婦では、sodium valproate 単独投与群と比較して奇形を有する児を出産した例が多いとの疫学調査がある。

この2剤の併用に関して、sodium valproate は肝ミクロゾームのエポキシド水解酵素を阻害して反応性に富んだエポキシド代謝物を生じ、carbamazepine との併用ではカルバマゼピンエポキシドの生体内変換を阻害して胎児有害性を増強するため、併用を避けるよう勧告した報告²⁾がある。

理論的には、催奇形の作用点が重複する薬剤の併用や、Table 2 に示した催奇形の危険度が高い薬剤の代謝・排泄を遅延させる薬剤は催奇形の危

険度増加に關与する可能性がある。しかし、現時点で催奇形の危険度を増大させる薬物相互作用に關しての臨床報告はいまだ少ない。

より安全な薬物療法のために●

妊婦への薬物療法では、母体治療上の必要性を満たし、胎児への影響のない薬剤の選択が原則となる。処方にあたっては添付文書の使用上の注意を基本とし、合わせて薬剤自体の危険度と服用時期の危険度を加味した評価を行い、添付文書情報を補完する必要がある。また、妊娠の可能性がある年齢の女性に対して薬物療法が必要な場合には、妊娠前であっても可能な限り胎児への影響の

少ない薬剤を選択する慎重さが望まれる。

最後に、本稿では胎児への催奇形の観点を中心に解説したが、妊娠末期の解熱・消炎鎮痛薬の多用による胎児動脈管収縮や胎児循環持続症のように、胎児の機能に影響する薬剤についても配慮が必要である。

文 献●

- 1) 加野弘道：妊娠と薬。妊娠と危険な薬剤，佐藤孝道編，じほう，東京，17～27頁，1992
- 2) Committee on Drugs: American Academy of Pediatrics—valproate teratogenicity—. Pediatrics 71: 980, 1983



新刊書案内

著 者	書 名	判型	頁	定価	発行所
佐々木達哉 著	心不全診療・管理のテクニック	B 6 変	180	2,940	医薬ジャーナル社
北村政樹 ほか編	がん治療におけるアポトーシスの応用	B 5	108	2,940	〃
泉 孝英 監	やさしい喘息の自己管理	A 4	52	997	〃
島田 馨 監	最新・感染症治療指針 2001年改訂版	B 6 変	252	4,200	〃
日本臨床皮膚科 医学会 監	カラーアトラス皮膚科症候群	B 5	174	8,400	南 江 堂
亀岡信悟 監	臨床基本手技実戦マニュアル	B 5	150	4,725	〃
内藤裕史 著	中毒百科 ——事例・病態・治療(改訂第2版)	B 5	614	9,975	〃
荒井保明 編	がん診療における Interventional Radiology ——臨床腫瘍医が知っておくべき活用法	四六倍	182	7,875	〃
中木高夫 ほか監	看護介入分類(NIC)原書第2版	B 5	844	9,240	〃

妊婦における薬物療法の注意点

林 昌 洋*

Summary

妊娠中の使用により、胎児へ催奇形性を示す薬がある。このため妊娠中の薬物療法では、妊娠が疾患に及ぼす影響に配慮した上で、胎児に悪影響を及ぼさない薬物を選択する必要がある。一方、胎児への影響を懸念し必要な処方が控えられることによる母児の不利益は避けなければならない。そのためには薬物の催奇形情報を適正に評価し、治療上の必要性を満たし催奇形の危険度が低い薬物を使用するとともに、妊婦自身が薬物の必要性和安全性を理解できるように指導する必要がある。ここでは催奇形に関する薬剤危険度評価の実際、時期危険度評価の実際、並びに妊婦カウンセリングの基礎と注意点を解説する。

I. 妊婦を対象とした薬物療法の特殊性

妊娠中の薬物療法では、妊娠が疾患に及ぼす影響、妊娠期の薬物体内動態の変化等に配慮した上で、胎児に悪影響を及ぼさない薬物を選択する必要がある。一方で、胎児への影響を懸念するために、必要な処方が控えられることによる母児の不利益は避けなければならない。そのためには、薬物の催奇形情報を適正に評価し、治療上の必要性を満たし催奇形の危険度が低い薬物を使用する必要がある。

さらに1960年代のサリドマイド事件が教訓となり、医療従事者はもとより一般の妊婦にも薬物の催奇形性に関する認識が普及し、むしろ過剰な不安を抱く傾向がある。妊婦自身が薬物の必要性和安全性を理解できるように指導し、積極的に治療に参加できる環境を整えることが必要になる。

当院では、妊婦の服薬に対する不安を解消する目的で、産婦人科と薬剤部が共同で「妊娠と薬相談外来」を開設し、催奇形情報の提供やカウンセリングを行っている。

開設当初5年間は約300例程度であった年間相

談者が、ここ10年間は約500例で推移しており2003年3月末の累計で6,769例を数えている。この間に催奇形性を調査した薬物、化合物は3,470品目にのぼっている。この外来における薬物の催奇形性評価をもとに、妊娠への薬物療法の注意点について概説する。

II. 妊娠中の薬危険度情報

本邦では、妊娠・授乳期の薬危険度の公的評価として、医療用医薬品添付文書の使用上の注意、妊婦、産婦、授乳婦への投与の項の記載がある。記載は、厚生省薬務局長通知（薬発第607号）に基づき、以下のように記載するよう定められている。

① 特に妊婦、産婦、授乳婦に注意する必要がある場合や、適正使用に関する情報がある場合に、必要な注意を記載し投与してはならない場合は禁忌の項にも記載する。

② 動物実験、臨床使用経験、疫学的調査等で得られている情報に基づき、必要な事項を記載する。

③ 記載はデータに基づき「理由」、「注意対象

* Akihiro HAYASHI; 虎の門病院 薬剤部