

- 妊婦への投薬は、使用経験が豊富で催奇形との関連を認めない薬剤を選択。
- 妊娠中の投薬であっても、必然性がある薬剤は必要量を必要な期間投与する。
- FDA Pregnancy Category A, B は、胎児への障害の可能性はうすい。

表 2 FDA Pregnancy Category

カテゴリー A	ヒト妊婦に関する妊娠第 1(第 2, 第 3, 全)三半期の対照比較研究で、胎児への危険性は証明されず、胎児への障害の可能性はうすいもの
カテゴリー B	動物を用いた研究では胎児への危険性は否定されている。しかしながら、ヒト妊婦に関する対照比較研究は実施されていないもの あるいは、動物を用いた研究で有害作用が証明されているが、ヒト妊婦の対照比較研究では実証されなかったもの 動物の知見にもかかわらず、妊娠期間中に使用した場合の胎児への障害の可能性はうすいであろうもの
カテゴリー C	動物を用いた研究では、薬物に催奇形性、または胎児(芽)致死作用が証明されており、ヒト妊婦での対照比較研究は実施されていないもの あるいは、ヒト妊婦、動物ともに研究が入手できないもの
カテゴリー D	ヒト胎児に対する危険の明確な根拠が存在するが、特定の状況では危険であっても使用が容認できるもの(例えば、生命が危険にさらされている状況、または重篤な疾病で安全な薬剤が使用できない、あるいは効果がない状況)
カテゴリー X	動物またはヒトでの研究で、胎児異常が証明されている場合、あるいはヒトでの使用経験上胎児への危険性の証拠がある場合、またはその両方の場合で、起こりうるどんな利益よりも明らかに危険が大きいもの ここに分類される薬剤は、妊婦または妊娠する可能性のある婦人には禁忌である

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。

この措置に「投与しないこと」と記載された薬剤は、妊婦、妊娠を希望する女性、妊娠可能な女性に投薬しないことが原則となる。

ただし、妊娠と気づかずに投薬された妊婦の胎児に対する危険度を評価する場合や、母体感染症の治療上の必要性が高く安全な薬剤では有効性が得られない場合では、この項の記載だけでは十分とはいえない。これは、添付文書の措置に「投与しないこと」と記載された薬剤であっても妊娠をあきらめるほどの危険性が存在しない薬剤が存在するためである。こうした場合には、投薬された薬剤の危険度と投薬された時期の危険度を調査した上で、個別に総合的な評価を行う必要がある。

また、最近では医薬品の開発がグローバル化していることもあり海外の公的な妊婦薬物療法のリスクカテゴリーを参照することが容易になった。米国 FDA の Pregnancy Category(表 2)やオーストラリア薬物評価委員会の分類基準は国内でも比較的入手しやすい情報となっている。FDA の Pregnancy Category では、『A』および『B』において、「胎児への障害の可能性はうすい」との位置づけをしており、妊娠中はこれらに位置づけられる薬剤が選択の一つの目安となる。

なお、後述の抗菌剤各論では、FDA の Pregnancy Category を併記したのでご参考にさせていただきたい。

妊娠の時期と薬物の胎児への影響²⁾ ●

1. 受精前から妊娠 27 日目まで(無影響期)

受精前に薬剤の影響を強く受けた卵子は、受精能力を失うか、受精しても着床しなかったり、妊

- 受精後 2 週間の薬剤の影響は、「all or none の法則」に従う。
- 妊婦への投薬による催奇形の絶対過敏期は、妊娠 28～50 日目の時期。
- 生殖器の分化、口蓋の閉鎖は、妊娠 51～112 日目の時期が過敏期となる。

娠早期に流産として消失すると考えられている。出生にいたる異常があるとすれば、染色体異常か遺伝子レベルの問題で、いわゆる催奇形は生じない。

受精後 2 週間(妊娠 3 週末まで)以内の薬剤による影響形態は、「all or none の法則」と呼ばれている。受精後何日目から催奇形臨界期に入るとは、サリドマイドによる催奇形事例の調査により明らかにされている。月経周期が 28 日型の妊婦で月経初日から 33 日目ぐらいまではサリドマイドを使用しているとしてもその児に奇形は生じていない。したがって、この時期の薬物療法については、胎児への影響を基本的には考慮する必要がない。

2. 妊娠 28～50 日目まで(絶対過敏期)

この時期は胎児の中樞神経、心臓、消化器、四肢などの重要臓器が発生・分化する時期にあたり、催奇形という意味では胎児が最も薬物の影響を受けやすい時期になる。

妊婦がサリドマイドを服用した時期と、それによって生じた奇形の間には明確な相関があり、最終月経から 32 日目以前、あるいは 52 日目以降の服用では奇形が発生していない。

ただし、胎芽・胎児の発育には相当の個体差があり、最終月経から胎齢を推定する方法そのものにもある程度のばらつきがあるので、器官形成期の臨床的な境界はあいまいにならざるを得ないことに留意する必要である。

この時期の薬剤の投与は、治療上不可欠なものに限るとともに、催奇形の危険度の低い薬剤を選択するなど特に慎重な配慮が必要である。

3. 妊娠 51～112 日目まで(相対過敏期, 比較過敏期)

胎児の重要な器官の形成は終わっているが、生殖器の分化や口蓋の閉鎖などはこの時期にかかっ

ている。主要な奇形に関する胎児の感受性は次第に低下するが、催奇形性のある薬剤の投与はなお慎重であったほうがよい。

4. 妊娠 113 日～分娩まで(潜在過敏期)

薬剤投与によって、内因性に奇形のような形態的異常は形成されない時期である。むしろ胎児の機能的発育に及ぼす影響や発育の抑制、子宮内胎児死亡のほか、分娩直前では新生児の適応障害や薬剤の離脱症状などが起こり得る時期である。

この時期の薬剤の催奇形性として、問題になるのは、羊水過少症を引き起こす ACE 阻害剤やテトラサイクリン系抗生物質など特殊な薬剤に限定される。一方、胎児の機能への影響として、非ステロイド性解熱鎮痛薬による胎児動脈管の収縮の問題がある。妊娠後期に非ステロイド系抗炎症剤が投与されると胎児に移行し、プロスタグランディンの産生が阻害されるため動脈管が収縮し、胎児に肺高血圧と右心不全が生じるおそれがある。

5. 妊娠を希望する女性のパートナーとなる男性への投薬

薬剤の影響を受けた精子は受精能力を失うか、受精してもその卵は着床しなかったり、妊娠早期に流産すると考えられている。出生にいたる可能性があるとすれば、染色体異常か遺伝子レベルの異常で、いわゆる催奇形のような形態的な異常は発生しない。

また、精子形成期間はおおよそ 74 日(±4～5 日)とされるので、薬剤の影響があるとすれば、受精前約 3 ヶ月以内に投与された薬剤である。

6. 服薬時期による催奇形危険度の評価

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、薬物の危険度と服薬時期の危険度という二つの大きな要因で判断される。

催奇形の観点から最も危険な時期は、前述のように胎児の中樞神経や、心臓、消化器、四肢など

- 添付文書に「妊婦禁忌」と記載された薬剤は妊婦に処方しないことが原則。
- 妊娠と気づかずに投薬した場合、添付文書に加えて詳細情報を評価する。
- 薬物自体の催奇形の危険度評価では、疫学調査が重要。

表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 ~ 出産日まで	潜在過敏期	1点

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「服薬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。

なお、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は、妊娠中・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。

妊婦へ投与した薬物自体の胎児危険度 ●

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。

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

表4 薬剤危険度評価点

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 または、局所に使用するものおよび漢方薬
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

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、ヒト胎児毒性、催奇形性に関する、前向きコホート研究、ケース・コントロール研究、症例シリーズ研究、市販後調査、生殖試験結果、体内動態・胎盤通過性などの詳細情報を総合評価して胎児危険度を決めていく必要がある。

- 催奇形の危険度は、薬剤危険度と時期危険度の積算で総合評価。
- 健康な妊婦の出生児であっても、2～3%に先天奇形が認められる。
- 妊婦への投薬の胎児危険度説明は、通常妊婦の奇形発生率を指標とする。

また、妊婦への薬物療法に関する代表的な参考書籍として、妊娠と薬(佐藤孝道, 加野弘道編: じほう), Drugs in Pregnancy and Lactation (Briggs, G. G.: Williams & Wilkins), 妊婦・授乳婦の薬ハンドブック(柳沼 恣: メディカル・サイエンス・インターナショナル)などがあり、主な薬剤の危険度情報が掲載されており、個々の薬剤について調査した詳細情報とあわせて総合評価する際に有用である。

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4に示した薬剤催奇形危険度評価点²⁾を定めて、疫学調査、症例報告、生殖試験の順で情報に重みづけした危険度評価を行っている。

妊娠中の胎児危険度の総合評価²⁾ ●

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決定される。最も危険な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のであれば、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、最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、疫学調査で催奇形との関連が認められていないアモキシシリンなどであれば、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、次に示す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、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。

胎児危険度情報の分類・評価の指標として参考にしていただければ幸いである。

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

妊婦への服薬指導の特殊性と重要性 ●

日本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。その後にわかる内臓の奇形なども含めると少なくとも2～3%の出生児になん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上で薬物療法を行っていないと、薬物や医療機関への不信感を生じるおそれがある。このため、妊婦に薬物療法が必要となり投薬による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否かという観点から、客観的かつ明快な服薬指導を行う必要がある。

妊娠中の各種抗菌薬の使用と安全性情報 ●

1. 妊婦へ安全に投与しうると考えられている抗生物質

抗菌薬の一般的な選択手順に加えて、妊婦を対象とした感染症治療に際しては、ヒトでの使用実績が豊富で、胎児への影響が少ないことが、疫学調査や症例シリーズ研究などで明らかになっている薬剤を選択することがすすめられる。

このため、呼吸器感染症、尿路感染症をはじめとした、多くの妊婦感染症において、βラクタム

- アモキシシリンは、催奇形との関連を認めずとの疫学調査がある。
- セファレキシンは、催奇形との関連を認めずとの疫学調査がある。
- エリスロマイシンは、催奇形との関連を認めずとの疫学調査がある。

系の抗生物質である、セフェム系、並びにペニシリン系の薬剤が第一選択と考えられている。

a. ペニシリン系(アモキシシリン：FDA Pregnancy Category B)

ペニシリン系の薬剤はヒトでの使用経験が豊富で、妊娠中の使用に関しても複数の疫学調査において催奇形との関連が認められなかったことが報告されている。このため妊婦に用いる抗菌薬として胎児への安全性が高いと考えられている。

- ・ペニシリン系の薬剤は、妊娠第1三半期に使用した3,546例と妊娠中のいずれかの時期に服用した7,147例の母子の調査において、催奇形との関連が認められなかったことが報告されている³⁾ことをはじめとして、個々の薬剤についても妊婦使用実績が報告されているものが多い。
- ・妊娠第1三半期にアモキシシリンまたはアンピシリンを服用した284例の母親の児、並びに妊娠中のいずれかの時期にこれらの薬物を服用した1,060例の母親の児について、先天異常の頻度は増加しなかった⁴⁾。

b. セフェム系(セファレキシン：FDA Pregnancy Category B)

セフェム系の抗生物質に関しても、妊婦治療実績が豊富で、胎児への影響は認められなかったとの調査が複数報告されており、妊娠中に第一選択としうる薬剤と考えられている。

- ・奇形を有する22,865例の児を対象としたケース・コントロールスタディでは、妊娠第1三半期あるいは妊娠中のいずれかの時期のセファレキシン使用との関連は認められなかった⁵⁾。
- ・器官形成期に相当する妊娠2ヵ月目にセファレキシンの投与を受けた母親の児に障害は認められなかったことが報告されている⁶⁾。

c. マクロライド系(エリスロマイシン：FDA Pregnancy Category B)

ペニシリン系、セフェム系の抗生物質と並んで、妊婦に選択しうる抗生物質として、マクロライド系の抗生物質、エリスロマイシンがあげられる。特に、妊婦の子宮頸管炎などで問題となるクラミジア感染症に対して有効な薬剤として処方されている。

- ・妊娠第1三半期にエリスロマイシンを使用した79例と妊娠中のいずれかの時期に使用した230例の母子の調査において、催奇形との関連は認められなかったことが報告されている³⁾。
- ・妊娠第2三半期または第3三半期における膣感染症に対する抗生物質療法の対照試験では、エリスロマイシンによる治療を受けた398例の女性の児に関して、先天奇形の頻度が予測値を超えることはなかった⁷⁾。
- ・クラリスロマイシンは、動物実験で大量投与により催奇形性が報告されている。一方、催奇形情報サービス施設の共同研究により行われたプロスペクティブ調査では、妊娠第1三半期にクラリスロマイシンによる治療を受けた女性の122例の児では先天奇形の頻度は催奇形と関連しない抗生物質の投与を受けた対照群と有意な差はなかった⁸⁾。

2. 妊娠中の使用を控えるべき抗生物質・抗菌薬

a. ニューキノロン(NQ)系の抗菌薬(シプロフロキサシン：FDA Pregnancy Category C)

1990年代から繁用されている、ニューキノロン系の抗菌薬は、すぐれた抗菌活性と抗菌スペクトルを有しているが、幼弱犬を用いた動物実験で関節毒性が知られていること、生殖試験で大量投与した際に胎児毒性が知られていること、ヒトでの使用経験が少ないなどの理由により、妊婦への

- NQ系は妊婦禁忌の一方で催奇形との関連認めずとの疫学調査がある。
- テトラサイクリン系は妊娠の中・後期の使用で歯牙沈着への注意要。
- AG系抗結核薬の妊婦投与は、胎児の聴覚毒性を生じうる。

投与は避けるべき薬剤と考えられており、わが国の添付文書では禁忌に位置づけられている。

一方、CDC(米国疾病管理予防センター)は、ペニシリン耐性の炭疽菌に曝露された妊婦の初期予防療法の抗菌薬として、シプロフロキサシンが選択されると勧告している。

- ・ヨーロッパ催奇形情報サービス施設の共同研究により行われた前向き研究では、妊娠第1三半期にシプロフロキサシンの治療を受けた母親44例に関して先天異常の確率(4.5%)は通常と異なることはなかったと報告されている⁹⁾。
- ・北米催奇形情報サービスグループにより特定された前向きの症例シリーズ研究では、妊娠中にキノロン系抗菌薬により治療を受けた女性200例の児に明らかな有害作用はなかった。このうち105例はシプロフロキサシンによる治療を受けており、そのうち68%は妊娠第1三半期の治療だった¹⁰⁾。

b. テトラサイクリン系(FDA Pregnancy Category D)

テトラサイクリン系の抗生物質は、胎児の骨への沈着が指摘されており、歯牙の着色やエナメル質の形成不全などの胎児毒性が知られており、特に妊娠中・後期には注意が必要な薬剤である。

テトラサイクリンは、妊娠第2三半期または第3三半期の使用により歯牙の着色を起こすが、ミノサイクリンが同様の問題を引き起こすか否かはヒトでの情報がなく明らかでない。

- ・妊娠期共同研究によると、妊娠第1三半期にテトラサイクリンによる治療を受けた341例の女性の児では、主要な奇形や、小奇形などの一般的な先天奇形の頻度は予想値を上回らなかった³⁾。

c. アミノグリコシド AG系抗生物質(FDA Pregnancy Category D)

ストレプトマイシン、カナマイシンなどの抗結核薬では、母親への注射剤使用により聴覚障害が生じたことが報告されている。このためゲンタマイシン、トブラマイシンなどのアミノグリコシド系の薬剤についても、第8脳神経障害による聴覚毒性を生じうるとの注意喚起がなされている。治療上、ゲンタマイシン、トブラマイシンなどのアミノグリコシド系の薬剤が必要不可欠な妊婦では血中濃度管理が重要となる。

- ・妊娠第1三半期または第2三半期にゲンタマイシンの投与を受けた女性の57例の児に関する対照試験では新生児に治療関連の有害作用は認められなかった¹¹⁾。

d. クロラムフェニコール(FDA Pregnancy Category C)

新生児のクロラムフェニコール使用によりGray syndrome(腹部膨張にはじまる嘔吐、下痢、皮膚蒼白、虚脱、呼吸停止など)が生じることが知られている。また、クロラムフェニコールは妊娠後期に胎盤を通過し胎児に到達することが知られている。このため妊娠末期の母体へのクロラムフェニコール投与により新生児にGray syndromeが生じるおそれがあると指摘されている。妊娠末期の投与は控えるべきである。

- ・妊娠第1三半期にクロラムフェニコールによる治療を受けた98例の女性の児ならびに妊娠中のいずれかの時期に治療を受けた348例の女性の児に先天奇形の頻度の増加は認められなかった³⁾。

3. 結核治療薬

米国胸部疾患学会と米国CDCは、結核の診断、治療、予防に関する共同の指針¹²⁾を公表している。

- ゲンタマイシンなどの治療が不可欠な妊婦では、血中濃度管理が重要。
- 妊娠末期のクロラムフェニコール使用は Gray syndrome のおそれあり。
- 妊娠中の結核治療は、治療的流産の適応とならない。

ガイドラインでは、無治療の結核は、妊婦とその胎児に対して結核治療薬が及ぼすよりはるかに大きな危険をもたらすこと、妊娠中の結核治療は治療的流産の適応とはならないことを示している。初期治療はイソニアジドとリファンピシンを用い、エタンブトールはイソニアジドへの耐性が疑われる症例で追加されるべきとされている。一方、ピラジナミドは、催奇形性に関する十分なデータが得られていないので、妊婦への投与は控えるべきと考えられている。なお、イソニアジドを服用する妊婦には、胎児の神経系への影響を軽減する目的でピリドキシンの投与が勧告されている。

ストレプトマイシンは、抗結核薬の中で唯一胎児への有害作用を有していることが文献報告されている薬剤である。聴覚器の発達を障害して先天性の聾を引き起こす可能性がある。サイクロセリンあるいはエチオナミドに関しては、胎児リスクに関する情報が得られないので、妊娠中の使用は避けるべきと述べられている。



文 献

- 1) Gideon Koren : Maternal-Fetal Toxicology 3rd (Gideon Koren), MARCEL DEKKER, INC., p.9-12, 2001
- 2) 佐藤孝道 : 妊娠と薬 (佐藤孝道), じほう, p.3-13, 1994
- 3) Heinonen, O. P., Slone, D., Shapiro, S. : Birth defects and drugs in pregnancy, Littleton, Massachusetts, Publishing Sciences Group Inc., p.296-313, 435, 1977
- 4) Colley, D. P., Kay, J., Gibson, G. T. : Amoxicillin and ampicillin : a study of their use in pregnancy. Aust J Pharm **64** : 107-111, 1983
- 5) Czeizel, A. E., Rockenbauer, M., Sorensen, H. T. et al. : Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities : a population-based, case-control study. Am J Obstet Gynecol **184** : 1289-1296, 2001
- 6) Goodspeed, A. H. : Cephalexin in special cases. J Antimicrob Chemother **1**(3 suppl) : 105, 1975
- 7) McCormack, W. M., Rosner, B., Lee, Y.-H. et al. : Effect of birth weight of erythromycin treatment of pregnant women. Obstet Gynecol **69** : 202-207, 1987
- 8) Einarson, A., Schick, B., Addis, A. et al. : A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. Teratology **57**(4/5) : 188, 1998
- 9) Schaefer, C., Amoura-Elefant, E., Vial, T. et al. : Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **69** : 83-89, 1996
- 10) Loebstein, R., Addis, A., Ho, E. et al. : Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones : a multicenter prospective controlled study. Antimicrob Agents Chemother **42**(6) : 1336-1339, 1998
- 11) Wing, D. A., Hendershott, C. M., Debuque, L. et al. : A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. Obstet Gynecol **92**(2) : 249-253, 1998
- 12) American Thoracic Society : Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am Rev Respir Dis **134** : 355-363, 1986

外来カウンセリングの実際

虎の門病院「妊娠と薬相談外来」

林 昌洋

HAYASHI Masahiro

虎の門病院薬剤部長

はじめに

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国民全体に薬物の催奇形性に対する認識が浸透し、妊婦はむしろ過剰な不安を抱く傾向がある。

虎の門病院（以下、当院）では、妊婦の服薬に対する不安を解消する目的で1988年に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。

この外来で薬剤師は、薬物の催奇形情報を収集・評価するとともに妊婦への催奇形情報の提供、危険度有無の解説、服薬指導を行い、産婦人科医とともにカウンセリングを行っている。また、この外来では、相談後の妊婦から出産結果の連絡を受け、妊婦服薬による胎児への影響に関して医療現場からの情報構築を行い、次世代妊婦への情報提供に活用している。

「妊娠と薬相談外来」の開設

当院では、1988年4月に産婦人科と薬剤部の共同で「妊娠と薬相談外来」を開設し、2005年9月末までに8,307人の妊婦の相談に応じており国内

最大規模の相談実績となっている。

胎児が薬物の影響を最も受けやすく催奇形性の観点から絶対過敏期とよばれる時期は、妊娠4週はじめから7週までの器官形成期である。この時期の胎児は極めて小さく、妊娠4～5週の段階では解像度の良い超音波検査機器を用いても胎児を確認することは難しい。超音波検査で胎嚢内の胎児像が確認されるのは妊娠6週からとされている。器官形成期の胎児の大きさ（胎児頭殿長、crown rump length ; CRL）は、5～10mm程度とされており、服薬した妊婦の胎児に形態異常が生じているか否かすべてを画像で診断することは困難である。

したがって、妊娠初期の絶対過敏期に服薬した妊婦の不安に応じてカウンセリングを行うためには、薬物自体に催奇形性があるのか網羅的な医薬品情報調査を行い、これに基づいて危険度を評価するという科学的手法が必要になる。

外来開設前の1987年当時は、外来中の産婦人科医から薬物の催奇形に関する問い合わせが薬剤部医薬情報科に毎週のように寄せられていた。医薬情報科の薬剤師は、動物の生殖試験、妊婦使用薬剤と胎児異常に関する疫学調査、製薬企業の市販後調査の妊婦症例等を丹念に調査し情報提供していた。当時産婦人科の責任者であった佐藤孝道部長（現 聖路加国際病院女性総合診療部部長）から調査内容に対して高い評価をいただき、1988年

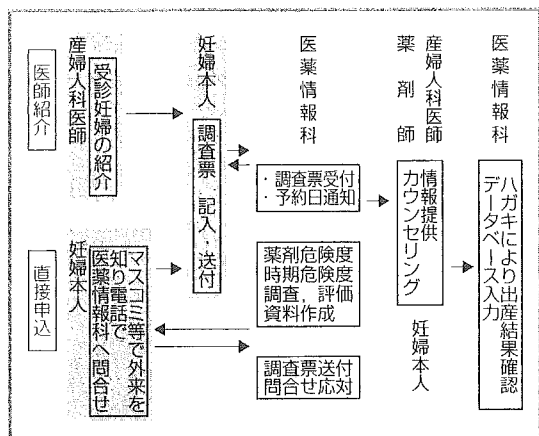


図1 「妊娠と薬相談外来」のシステム

1月に産婦人科と薬剤部の共同で運営する外来の開設に関する提案をいただいた。ただちに、薬物危険度の調査手順、危険度評価基準、記録様式を整えて、妊婦申し込み受付、予約管理、危険度情報に関する産婦人科医と薬剤師の協議方法等を整備して、3月には4月からの予約を受け付けた。

「妊娠と薬相談外来」の受診システム

当院の「妊娠と薬相談外来」を受診する妊婦は、99%が他施設で投薬を受け、出産を予定している妊婦である。妊娠中の服薬に関する胎児危険度に関する正しい情報を得る目的で来院される。

本相談外来を受診する妊婦の受診パターンは2通りある(図1)。一つは東京近郊の産婦人科クリニックや病院の産婦人科の医師からの紹介で受診するパターンである。もう一つはマスコミや妊婦向け雑誌、インターネット等で当院の「妊娠と薬相談外来」の存在を知り、妊婦本人が直接受診申し込みをするパターンである。

いずれにしても、薬剤部医薬情報科が窓口となり、受診手順・予約管理から、薬剤の催奇形性情報の調査・評価、産婦人科との事前打ち合わせを



図2 カウセリングの様子

行っている。

調査の出発点となる服薬状況の確認は、申込用紙にあたる「調査票」へ妊婦自身に記入してもらう方式としている。医薬情報科では、記載内容を確認し調査に必要な日数を見積もって予約日を伝えている。この後の、薬物の催奇形性情報の網羅的調査は、本相談外来の薬剤師が担う重要な役割の1点目といえる。

外来当日は産婦人科の診察室で産婦人科医と薬剤師が同席して(図2)カウンセリングを行っている。薬剤師は、使用した薬剤が胎児に及ぼす影響に関する情報と、その情報のもつ臨床的意味の評価に関する考え方を説明している。産婦人科医は、一人ひとりの妊娠の経過にあわせて、服薬した時期の危険度、自然の奇形発生率に関する説明を行っている。

この外来の目的は、妊娠中に服薬した薬物の胎児毒性(催奇形性)を心配し、無用な命の中断が発生することを防止することである。その意味で、胎児に有害作用や催奇形性がないと考えられる根拠をいかに平易で明快に情報提供し解説するかというリスクコミュニケーションは、本相談外来の薬剤師が担う重要な役割の2点目である。

また、本相談外来の特徴として、自由意思で協力が得られる妊婦から出産結果に関する情報を郵送形式で受け、妊婦服薬による胎児への影響に関する独自のデータベースを構築している。妊婦を

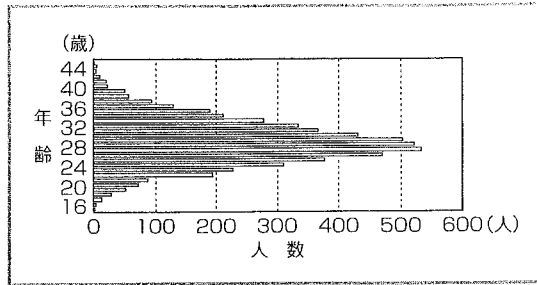


図3 受診妊婦の年齢分布

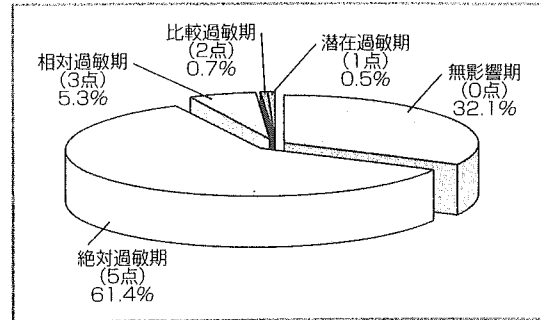


図5 薬剤の服用時期 (妊娠中の相談例)

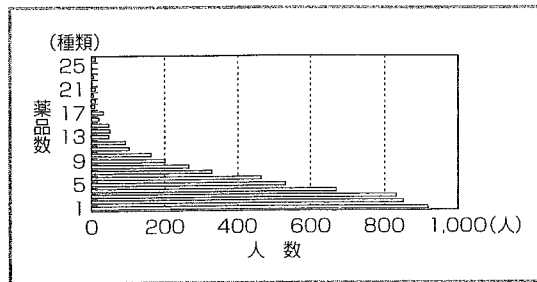


図4 妊婦が服用していた薬品数

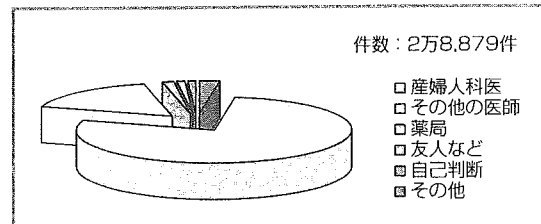


図6 妊婦服用薬剤の処方者

対象とした臨床試験は倫理的問題から行われないため、妊娠中の服薬と胎児への影響に関する医薬品情報は極めて少ない現状がある。相談外来の実践という胎児の命を救う取り組みが、次世代の服薬妊婦の胎児の命を救う情報構築にもなるという、本相談外来ならではの利点を生み出している。

この出産結果情報を、次回以降の相談妊婦に還元できるように、情報受理、整理、データ入力を薬剤師が行っており、本相談外来で担う重要な役割の3点目となっている。

「妊娠と薬相談外来」の現状

1988年4月～2001年3月の相談者の概要を紹介する。相談者の年齢は16～48歳で幅広く分布(図3)しているが、28～30歳が最も多い。妊婦が服用していた薬品数は、5種類以内が最も多い(図4)が最多は40種類であった。薬物療法は単

剤が基本だが、併用療法が少なくない現実を反映しているものと考えられた。また、薬局で購入する市販薬は1種であっても5～10種の成分を含有しており、これも服用薬品数増加の一因と考えられた。相談者が薬品を服用していた時期は、絶対過敏期が61.4%と多いが無影響期の服用薬も32.1%(図5)ある。胎児が薬物の影響を最も受けやすく催奇形性の観点から絶対過敏期とよばれる器官形成期は、妊娠4週はじめからの時期で次の月経が始まる時期に相当する。月経の周期は必ずしも一定でないことがあり妊娠に気付きにくいという問題があり、危険度の高い時期の服薬が多い原因と考えられた。妊婦が服用していた薬剤の処方者は、内科、耳鼻咽喉科等の産婦人科以外の医師が最も多く、薬局で購入した薬剤を服用していた妊婦がこれに次いで多かった(図6)。産婦人科医は妊娠可能な年齢の女性に処方する際は妊娠の有無を確認することが常識になっているが、薬局で医薬品を販売する際にも同様の注意が必要

表 1 相談頻度の高い薬剤

順位	薬効名称	使用件数	順位	薬効名称	使用件数
1位	解熱消炎鎮痛剤	3,392	11位	酵素製剤	842
2位	総合感冒剤	2,106	12位	気管支拡張剤	802
3位	消化性潰瘍用剤	1,906	13位	その他の消化器用剤	796
4位	抗生物質 (CS, PC系)	1,894	14位	ビタミン剤	770
5位	催眠鎮静剤, 抗不安剤	1,067	15位	健胃消化剤	767
6位	精神神経用剤	953	16位	ニューキノロン系抗菌薬	705
7位	その他のアレルギー用薬	938	17位	止しゃ剤, 整腸剤	675
8位	漢方製剤	913	18位	鎮咳去痰剤	630
9位	鎮咳剤	873	19位	去痰剤	580
9位	抗ヒスタミン剤	873	20位	副腎ホルモン剤	513

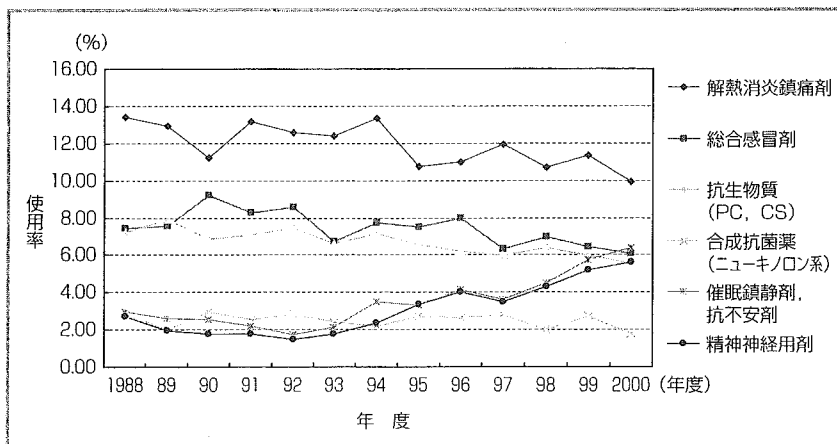


図 7 薬効群別の相談頻度の推移

なことを示唆している。

相談の多い医薬品を薬効で分類し、表1にまとめた。妊婦が服用した医薬品として、頭痛、発熱等で用いる解熱消炎鎮痛薬や感冒用薬、花粉症等で処方される抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬等が上位品目としてなっている。また、ストレス社会を反映してか精神神経用薬、SSRIやベンゾジアゼピン系の抗不安薬が上位品目となっている。一方、制吐剤、H₂受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬等の消化器系薬が多いことは、妊娠に気付かず処方される例を含めて注意が必要と考えられる。また、年度推移として主な薬効群の相談頻度

推移をみると、解熱消炎鎮痛薬が減少傾向を示し、精神神経用薬、SSRIやベンゾジアゼピン系の抗不安薬が増加しており(図7)、注意が必要と考えられる。

「妊娠と薬相談外来」における危険度評価¹⁾

1. 薬物自体の危険度評価

わが国では、妊娠期の薬物投与に関する危険度の公的評価として、厚生省薬務局長通知(薬発第607号)に基づく医療用医薬品添付文書の使用上

表2 薬物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がつけがたい。
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。 または、局所に使用するものおよび漢方薬。
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。

の注意、妊婦、産婦、授乳婦への投与の項の記載がある。

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、必要な注意を記載することとなっている。また、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よう定められている。

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。したがって、合併症を有する女性が妊娠を希望する際のカウンセリングでは、妊婦禁忌であること、ならびにその理由を説明しあらかじめ主治医と協議するよう指導する。

一方、妊娠に気付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。

この他、米国ではFDA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。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の立場を反映して行われている以上、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。

そこで、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2に示した「薬物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危険度評価をしている。

2. 服薬時期の危険度評価

妊娠期間中の薬剤の服用が胎児に影響を及ぼす

表3 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日～27日	無影響期	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

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。

催奇形の観点から最も危険な時期は、胎児の中枢神経や、心臓、消化器、四肢等の臓器や器官が発生、分化する時期にあたる妊娠4週目～7週目までの期間と評価している。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「服薬時期の催奇形危険度評価点」(表3)にしたがって、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。

3. 催奇形危険度の総合評価

妊娠中に使用した薬物が胎児に及ぼす影響は、薬物自体の危険度と服薬時期の危険度によって左右される。最も危険な5点に位置付けられる薬物でも、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のであれば、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、最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等に含まれている程度の量のビタミンや乳酸菌等であれば、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、下記の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、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。

表4 総合判定別出産結果

(全相談人数5,694人中結果連絡者4,507人)

総合判定*	影響なし (無影響)	まずなし (注意)	可能性あり (警戒)	危険	その他	計
相談人数	4,475	1,024	166	12	17	5,694
結果連絡	3,687	737	74	5	4	4,507
奇形なし	3,442	679	62	4	3	4,190
奇形あり	83	13	1	0	1	98
死産・流産・その他	162	45	11	1	0	219

*：総合得点判定と患者への説明

総合得点	判定	患者への説明
0～6	無影響	薬剤による胎児への催奇形性は、まったく考えられない。胎児に奇形が起こる確率は薬剤を服用しなかった人とまったく同じである。
7～11	注意	薬剤による胎児への催奇形性は、皆無とはいえない。しかし、胎児に奇形がある確率は薬剤を服用しなかった人と同じかそれとほとんど差はない。薬剤が市販後間もない新薬であったり、ヒトでは否定的であるが一部の動物実験で催奇形作用が報告されているために安全とはいきれないだけで、まず安全と考えられる。
12～19	警戒	胎児への催奇形性の可能性はあるが危険性は低い。薬剤を服用していない場合に胎児に奇形がある確率を1%とすると、この危険性が2～3%程度になるかもしれない。専門家は人工妊娠中絶を考慮する対象になるとは考えない。
20～25	危険	薬剤の服用によって胎児に奇形がある可能性は服用しなかった場合と比較して明らかに増加する。これを理由に人工妊娠中絶が行われたとしても、一部の専門家はその判断が根拠のないものとは考えない。

【胎児危険度算出式】

$$\text{胎児危険度点数} = \text{薬物自体の危険度点数} \times \text{服薬時期の危険度点数}$$

この総合点は、複数の職種間、複数のスタッフ間で胎児危険度を標準化して共有する際に有用だが、薬物危険度を規定する疫学調査、ヒト症例報告の情報量、催奇形確率の増加度、疫学調査の種別による信頼度を厳密に反映したものではない。実際に妊婦カウンセリングや催奇形情報の提供を行う際には、根拠情報一つひとつを薬剤師、医師が確認して対処する必要がある点に十分ご留意いただきたい。

妊婦服薬カウンセリングの留意点

「妊娠と薬相談外来」では、薬物の催奇形情報に関する情報提供を行ったうえで、危険度の評価を共有できるようにカウンセリングを行っている。

日本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等も含めると、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かぎり、処方例の出生児に偶発的な異常が生じることを意味している。実際に本相談外来の出産結果の集計でも、全体で23%に奇形が認められており、無影響と判定した妊婦であっても2.4%に奇形が生じている(表4)。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否かという観点から、客観的な指導を行うよう心がけている。

相談事例の解析

わが国では、妊婦の薬物曝露情報やその出産結果は、製薬企業の市販後調査等の形で調査されているが、海外のように曝露例を登録する大規模なシステムはない。

冒頭で紹介したように、本相談外来では出産結果を郵送で確認する方式をとっており、8,000例を超える妊婦服薬例とその出産結果に関する情報が蓄積している。相談外来を受診する妊婦へ情報として提供し還元することはもとより、医学・薬学情報としても適正使用に必要な情報を社会にフィードバックする必要があると考えている。昨年度、厚生労働科学研究の一部として解析した結果から相談事例の多い2薬剤について概要を紹介する。

国内で繁用されており、妊娠と気付かずに服薬する妊婦が少なくない解熱消炎鎮痛薬のロキソプロフェンナトリウムは、欧米では発売されている国が少なく妊婦使用に関する薬剤疫学データは極めて少ない。ベンゾジアゼピン系の抗不安薬エチゾラムも国内で繁用されており、妊娠と気付かずに服用する妊婦が少なくないが、国際的な調査を行っても妊婦服薬例の児に関する情報は極めて少ない。

1. ロキソプロフェンナトリウム

絶対過敏期にロキソプロフェンナトリウムを服

用し、出産結果の確認できた相談事例は226人であった。

(1) 服用妊婦の年齢分布

相談者の年齢は、19～44歳の範囲で、24～34歳を中心として分布していた。

(2) 服用目的

服用目的は、感冒が86人と最も多く、歯痛が13人、抜歯痛13人、外傷痛12人、腰痛12人、頭痛11人、インフルエンザ10人がこれに次いでいた。

(3) 絶対過敏期の服用日数

絶対過敏期の服用日数は、1～6日間が多く、1日が43人、2日間が29人、3日間が39人、4日間が20人、5日間が19人、6日間が15人であった。

一方、1週間以上の服用例が61人いた。

(4) 併用薬剤数

単剤で服用していたのは1人のみで、併用薬を1剤使用が9人、2剤が21人、3剤が30人、4剤が17人、5剤が28人、6剤が20人、7剤が21人、8剤が18人、9剤が16人であった。10剤以上を併用していた者が45人いた。

(5) 奇形の発現数

226人中奇形の認められた新生児は6人でわが国における一般的な自然奇形発生率と大きな違いは認められなかった。また、6人に認められた奇形に一定の傾向は認められなかった。

2. エチゾラム

絶対過敏期にエチゾラムを服用し、出産結果の確認できた相談事例は130人であった。

(1) 服用妊婦の年齢分布

相談者の年齢は、21～43歳の範囲で、24～36歳を中心として分布していた。

(2) 服用目的

服用目的は、不安神経症が35人と最も多く、うつ病23人、不眠18人、パニック障害11人、頭痛5人がこれに次いでいた。

(3) 絶対過敏期の服用日数

妊娠前より服用しており妊娠確認後も継続服薬例が39人と多かった。

一方、妊娠が判明して休薬する者もあり、絶対過敏期の服用日数は、1日が12人、2日間が4人、3日間が4人、4日間が6人、5日間が5人、6日間が3人、7日間が6人、8日間が7人、9日間が5人であった。10～22日間の服用例は39人いた。

(4) 併用薬剤数

単剤で服用していたのは11人のみで、併用薬を1剤使用が15人、2剤が18人、3剤が20人、4剤が13人、5剤が16人、6剤が9人、7剤が5人、8剤が6人、9剤が5人であった。

(5) 奇形の発現数

130人中奇形の認められた新生児は2人で、わが国における一般的な自然奇形発生率と大きな違いは認められなかった。また、2人に認められた奇形に共通性は認められなかった。

おわりに

妊娠中の薬物療法では、母体を治療するうえでの必要性を満たし胎児への影響の少ない薬剤の選択が原則となる。医療者側が十分に配慮した薬物療法を行っていても、薬物の催奇形性に対する認識は一般の妊婦にも浸透しており、むしろ過剰な不安を抱く傾向がある。このため、妊娠中の薬物療法では、妊婦自身が薬物の必要性和安全性を理解できるよう情報提供するとともに、リスク評価を平易に解説し不必要な不安を取り除く必要がある。治療を成功に導くには妊婦自身の理解が必要であり、積極的に治療に参加できるよう指導する必要がある。

妊婦を対象とした臨床試験は倫理的な問題から現実的ではないため、妊婦と胎児に関する投薬の

安全性情報は、医薬品情報のなかでも最も得にくい情報となっている。これはEBMの時代になっても、にわかには変わるとは考えにくい。したがって、徹底的に情報を調査し、得られた情報を科学的に吟味したうえで総合的に評価する手法が重要になる。

今後、わが国における妊婦、胎児安全性情報の収集、評価、提供システムの整備が期待されており、昨年10月、成育医療センターに「妊娠と薬情報センター」が開設された。欧米では催奇形性情

報の提供と出産結果の解析を多施設共同で行う、OTIS (Organisation of Teratology Information Specialists) やENTIS (European Network of Teratology Information Services) 等の組織がある。わが国においても拠点病院の連携による妊婦服薬相談体制と出産結果収集システムの構築が必要であり、こうした時代の要請に当院の「妊娠と薬相談外来」としても取り組んでいく必要があると考えている。

引用文献

- 1) 佐藤孝道, 他・編著: 妊娠と薬, じほう, 1992

妊娠初期のチアマゾール (MMI) 曝露との関連が疑われる 先天性奇形 3 例の報告

国立成育医療センター 総合診療部成人期診療科¹⁾ 第2専門診療部耳鼻咽喉科²⁾ 第2専門診療部外科³⁾
手術集中治療部集中治療科⁴⁾ 周産期診療部母性内科⁵⁾

荒田 尚子¹⁾ 守本 倫子²⁾ 川城 信子²⁾ 黒田 達夫³⁾ 中川 聡⁴⁾ 村島 温子⁵⁾

はじめに

バセドウ病は妊娠可能女性に頻度の多い疾患であり、日本においてはその大半が抗甲状腺薬で治療されている。特にその効果と副作用の優位性によりプロピルチオウラシル (PTU) よりもチアマゾール (MMI) を第一選択薬として使用されることが多い。1999年に Clementi らが MMI 曝露に特異的な奇形の表現型があることを指摘し、“Methimazole (MMI) Embryopathy” (後鼻孔閉鎖、食道閉鎖、気管食道瘻、頭皮欠損、顔貌異常、精神運動発達遅延) を提唱した¹⁾。2001年4月の本センター開院後4年間で、妊娠初期の MMI 曝露との関連が疑われる先天性奇形3例を経験したので報告とともに文献的考察を行った。

1. 症 例

症例1: 39歳、初産婦。20歳時、バセドウ病を発症し2年間 MMI の治療を受けた。38歳時に再発し、他院で MMI 15mg/日を開始され甲状腺機能は正常化した。その後妊娠が明らかとなり、妊娠12週で中止された。39週で羊水過少、胎児腹壁破裂の疑いで本センターに搬送され、2004年5月、39週3日に帝王切開で女児を出産した (2643g, Apgar Score 6/8 (1分/5分))。臍腸瘻による腸管虚血が原因と考えられる回腸閉鎖症と破裂臍帯ヘルニアをみとめ (図1)、閉鎖回腸切除及び端々吻合術、腹壁一期的閉鎖術を施行された。その後、反復性の肺炎をみとめたため食道造影検査を施行したところ、気管食道瘻 (H型)、下部食道狭窄が明らかとなり (図2)、6月30日気管食道瘻孔閉鎖術を施行された。体重の増加を待って食道狭窄に対する手術の予定である。

症例2: 30歳、初産婦。妊娠の約半年前より甲状腺機能亢進症状あり、他院で妊娠5週より MMI 15mg/日で治療を開始され、漸減後36週で中止された。妊娠8週から14週までヨウ化カリウムを併用され、8週から32週までマレイン酸クロルフェニラミンの投与をうけた。2002年、9月、37週3日、自然分娩で2008gの男児を得た (Apgar score 7/8)。出生後より鼻腔に吸引チューブが挿入できず、閉口にて全身チアノーゼを生じたことより後鼻孔閉鎖症が疑われ (図3)、気管内挿管された

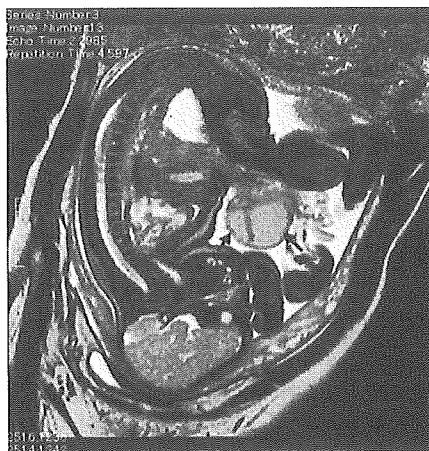


図1. 症例1の胎児 MRI 画像では、臍帯に隣接した腹壁から前方に突出するループ状の管腔構造物とその拡張をみとめた (矢印)。術後診断は臍腸瘻による腸管虚血が原因と考えられる回腸閉鎖症と破裂臍帯ヘルニアであった。

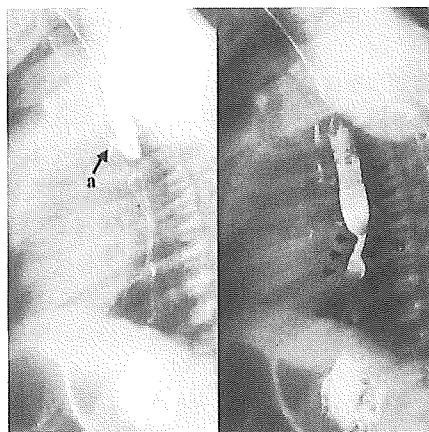


図2. 症例1の食道造影画像で、側面撮影にて気管分岐部の13mm上方に食道から気管に連続するH型の気管食道瘻孔が描出され(a)、食道下部には全周性の狭窄をみとめた(b)。

まま体重が3kgまで増加したところで本センターに転院し、12月5日後鼻孔開手術が施行された。手術時、後鼻孔の両側性骨性閉鎖をみとめた。他に、右埋没耳、軽度の精神発達遅滞をみとめた。

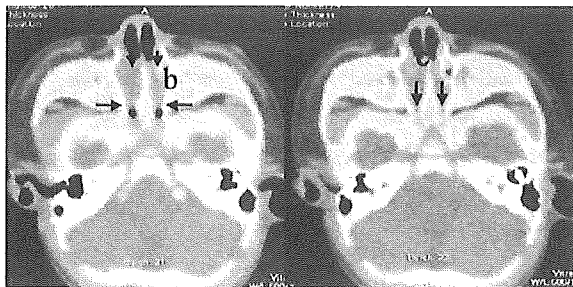


図3. 症例2の後鼻腔単純CTにおいて、鼻腔内には液体貯留を疑う低吸収域を認め(a)、両側後鼻孔の骨性狭窄(b)および骨性閉鎖(c)が疑われた。

症例3: 23歳、初産婦。妊娠の約3ヶ月前に他院でパセドウ病と診断され、MMI 30mg/日を開始された。妊娠4週判明時 MMI 45 mg/日内服、6週より30mg/日に減量された。妊娠10週よりPTU300 mg/日に変更となり、以後漸減され100mg/日で出産となった。妊娠5週の時点で甲状腺機能は正常化していた。妊娠前から妊娠4週までプロプラノロールを併用していた。2002年10月、37週1日に自然分娩で2208gの女児を得た(Apgar score 6/6)。出生後より鼻腔に吸引チューブが挿入できず、全身チアノーゼを生じたことより後鼻孔閉鎖症が疑われ、気管内挿管されたまま体重が3 kgまで増加したところで、当センターへ転院し、翌年1月9日に後鼻孔削開手術が施行された。後鼻孔は両側骨性に閉鎖していた。その他、臍腸瘻の合併もあり、前医にて瘻管閉鎖術を施行された。左耳介低位、高口蓋をみとめたが、2歳時で精神発達は正常であった。

2. 考 察

妊娠初期に胎内でチアマゾールに暴露された3奇形を報告した。症例1は気管食道瘻と食道狭窄、臍腸瘻、臍帯ヘルニアの合併、症例2は後鼻孔閉鎖と右耳介変形、軽度の精神発達遅滞合併、症例3は後鼻孔閉鎖、臍腸瘻、高口蓋と左耳介低位を合併していた。症例2と症例3は妊娠初期にヨウ化カリウムおよびマレイン酸クロルフェニラミン、プロプラノロールの内服もしていたが、同薬剤には催奇形性の報告はなく、3症例の奇形とチアマゾールとの関連性が疑われた。

気管食道瘻と食道閉鎖症は発生学的に合併することが多く、症例1は気管食道瘻と食道狭窄の合併であったが同じ範疇の奇形と考えられる。気管食道瘻および/または食道閉鎖症の頻度は、出生1,300人から4,500人に1例であり、胎生4週から5週に起こる気管と食道の分離過程の異常と考えられる。その予後は、未熟児、胃液や唾液の逆流による肺合併症、その他の合併奇形によって決定されるといわれている。近年の新生児医療の著しい進歩によって未熟児や肺合併症の影響する程度は以前より低くなったものの、いまだに治療に苦慮する疾患であ

る。また、胎生35日から38日に口咽頭膜が破れて鼻腔と口腔咽頭が連絡するが、後鼻孔閉鎖はその過程での異常により生じると考えられる。後鼻孔閉鎖症の約半数はCHARGE association (網脈絡膜欠損、心奇形、後鼻孔閉鎖、精神発達遅滞、性器奇形、耳奇形、難聴)とよばれる先天性の奇形を伴うといわれているが、症例2および3は網脈絡膜欠損、心奇形、性器奇形、難聴はみとめられていない²⁾。生後3-4ヶ月頃までは口呼吸を習得できていないために、両側性の後鼻孔閉鎖の場合には出生直後より呼吸困難、チアノーゼ、哺乳困難をみとめ、吸引カテーテルが鼻腔から入らないことで気づかれる。その頻度は、欧米では5,000人から8,000人に1人の発生率といわれているが、日本では2-3万人にひとり非常にまれと報告されている²⁾。症例1および2にみとめられた臍腸瘻は、胎生5週から8週頃にかけての卵黄嚢と腸管をつないでいる臍腸管(卵黄嚢管)の消失過程の異常で生じると考えられる。臍からの腸内容の漏出や臍周囲炎で発見されることが多く、瘻孔からの腸管の重積反転により腸閉塞を合併したり、症例1のように腸管虚血を引き起こすこともある。

MMIの催奇形性については、1970年代より本邦も含め20例以上の頭皮欠損の報告がなされているが、妊娠初期のMMI内服が児の頭皮欠損の頻度を増加させたという報告はない^{3,4)}。その他の奇形として、臍腸管や尿管の残存といったumbilical duct defects、鎖肛、尿道下裂、臍帯ヘルニア、乳頭欠損もしくは低形成、耳介の奇形、後鼻孔閉鎖、気管食道瘻と食道閉鎖、心奇形、腎無形成、腹壁破裂、顔貌異常などの報告がある^{3,4)}。1985年にMilhamらは、頭皮欠損とumbilical duct defectsがMMIの特異的な奇形症候群の一部である可能性を示唆し⁵⁾、1999年にはClementiらがさらに複雑なMMI曝露に特異的な奇形の表現型があることを指摘した¹⁾。彼らは後鼻孔閉鎖、食道閉鎖および気管食道瘻、頭皮欠損、顔貌異常、精神運動発達遅延の組み合わせの合併を"MMI Embryopathy"として提唱した。これまでに、20例以上のumbilical duct defectsを含めたMMI Embryopathyと考えられる症例が報告されているが(表1)、PTUではMMI embryopathyと同様の奇形はCheronらの後鼻孔閉鎖の1例のみしか報告されていない⁶⁾。さらに、最近の前向きコホート研究でMMI Embryopathyの存在を裏付ける報告がなされている。そのひとつは、ClementiらのEuropean Network of Teratology Information Services (ENTIS)の報告である⁷⁾。彼らはヨーロッパの10ヶ所のTISを訪れたMMIを妊娠初期に内服してカウンセリングを受けた241例と、奇形とは無関係といわれている薬を内服した1089例(対照群)を出産後に手紙もしくは電話にてインタビューし調査した。その結果、大奇形の発生率はMMI群では8/204例(3.9%)、対照群では23/1089例(2.1%)で発生率に有意差はなかったが、MMI群

表 1. MMI embryopathy が疑われる症例 (頭皮欠損単独報告例はのぞく)

報告者	報告年	MMI 投与量(投与時期)	後鼻孔閉鎖	食道閉鎖± 気管食道瘻	精神 発達遅滞	頭皮 欠損	顔貌 異常	umbilical defects	その他	報告雑誌
Milham	1972 ?					○		○ ¹		Teratology 5: 125
Milham	1985 ?					○		○ ²		Teratology 32:321
Greenberg	1987 ?		○		○		○		乳頭欠損、聴覚異常	Am J Med Genet 28: 931-4
Ramirez	1992 ?		○	○	?		○	○ ³	筋緊張低下、甲状腺腫、合指症、心室中隔欠損症	Am J Med Genet 44: 200
		30mg	○	○	?				甲状腺腫	
Johnsson	1997	30mg (-18gw)	○	○	?			○ ⁴	多発心室中隔欠損症	Lancet 350: 1520
Hall	1997	(-2mo)	○		-				脈絡膜虹彩欠損、腎盂拡張	Am J Hum Genet 61(Suppl):A100
Wilson	1998	10-30mg(CM2)(-34gw)	○		○		○		乳頭低形成、筋緊張低下、膝過進展、嚙指	Am J Med Genet 75: 220
Clementi	1999	(-6gw)	○	○	○		○			Am J Med Genet 83:43
Di Gianantonio	2001	30mg(4-7gw)	○							Teratology 40: 673
		50mg(-16gw)		○						
Karlsson	2002	20mg		○	?				胎児水腫、心奇形、臍帯ヘルニア	J Clin Endocrinol Metab 87: 947
		30mg		○					臍帯ヘルニア	
Barwell	2002	60mg(CM2)	○							Am J Med Genet 111: 55
新垣	2002 ?							○ ⁴	臍帯ヘルニア	日本新生児学会雑誌38:372
								○ ⁴	臍帯ヘルニア	
持田	2003 ?							○ ³		
Ferraris	2003	10mg(-8gw)	○		?	○	○		仙骨毛巣囊胞、四肢過緊張、臍帯ヘルニア	日本小児科学会雑誌107:605
		40mg			○	○			臍帯ヘルニア	Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol 67: 989
Barbero	2004	15mg	○		-		○		高口蓋	Am J Med Genet A 129: 83
		15mg	○		-		○			
		20mg(-7mo)	○		-		○			
本症例	2005	15mg (-12gw)		○ ⁵	?			○ ⁴	臍帯ヘルニア	
		15mg (5-36gw)	○		○				耳介奇形	
		45-30mg (-13gw)	○		-			○ ⁴	左耳介低位、高口蓋	

¹尿管通経、²横膈管通経、³メッケル憩室、⁴臍腸癒、⁵食道狭窄および気管食道瘻

の奇形例中 2 例に MMI embryopathy と考えられる奇形 (それぞれ後鼻孔閉鎖と食道閉鎖単独) をみとめた。また、スウェーデンでは、1995 年 - 2000 年の間に登録された妊娠初期に MMI を内服した 42 名の女性と PTU を内服された 50 名の女性において、MMI 内服妊婦の児のうち 2 例に食道閉鎖と後鼻孔閉鎖、食道閉鎖と臍帯ヘルニアの合併をみとめたが、PTU 内服群には同様の奇形はみとめられなかった⁸⁾。本邦においては、百溪らの MMI を妊娠初期に内服した 243 名の報告があり⁹⁾、そのうち 2 名にそれぞれ臍帯ヘルニアと耳介の奇形をみとめたが、この研究では外表大奇形のみを調査対象としており、後鼻孔閉鎖、食道閉鎖などの存在は明らかではない。

このようにヨーロッパでの 2 つの前向きコホート研究において、妊娠初期に MMI を内服した妊婦に高頻度に食道閉鎖や後鼻孔閉鎖をみとめていることを考えると、日本でも MMI 内服に関連した食道閉鎖例や後鼻孔閉鎖症例、臍腸管癒症例が潜在している可能性があり、今後日本でも大規模な前向き研究が早急に必要と考えられる。PTU は MMI に比較して、肝障害の副作用が重症であり、長期服用して起こる MPO-ANCA 関連血管炎の頻度も圧倒的に多いといわれている。また、MMI embryopathy は、その頻度、同胞例での報告¹⁰⁾ や双生児例の一方のみの報告があることから環境因子、遺伝因子などの多因子が関与していると考えられる。すなわち、サリドマイドのような単一の催奇形物質とは全く異なる。しかし、いったん起これば後鼻孔閉鎖、食道閉鎖および気管食道瘻といった奇形は児には致死的な奇形であることを考えると、現時点では挙児希望のある症例では PTU を第一選択薬にするべきだと考えられる。Cooper らは、妊娠中は PTU を第一選択薬にすること、MMI

を服用しているひとは妊娠したら PTU に切りかえることを推奨しているが^{11,12)}、後鼻孔閉鎖、食道閉鎖および気管食道瘻は胎生 4 から 5 週すなわち妊娠 6 から 7 週の時期の発生上の異常でおこることを考えると妊娠が判明してからの変更は現実的とはいえない。

結 語

妊娠初期のチアマゾール曝露との関連が疑われる先天性奇形 3 例を報告した。現時点では、挙児希望のある女性では PTU を第一選択薬として使用することが強くすすめられ、我が国においても妊娠初期に抗甲状腺薬を内服した妊婦の大規模な前向き調査が早急に必要と考えられる。

参考文献

- 1) Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R. Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. Am J Med Genet. 1999;83:43-6
- 2) 守本倫子, 土橋信明, 川城信子, 村島温子, 妊娠初期のチアマゾール曝露との関連が疑われる後鼻孔閉鎖症例, 産婦人科の実際, 2003;52:2411-2414
- 3) Briggs G, Freema R, Yaffe S. Drugs in pregnancy and lactation. Baltimore:Williams and Wilkins, 2001:884-91
- 4) Diav-Citrin O, Ornoy A. Teratogen update: antithyroid drugs-methimazole, carbimazole, and propylthiouracil. Teratology 2002;65:38-44
- 5) Milham SJ. Scalp defects in infants of mothers treated for hyperthyroidism with methimazole

- or carbimazole during pregnancy (letter). *Teratology* 1985;32:321
- 6) Cheron RG, Kaplan MM, Larsen PR, Selenkow HA, Crigler JF, Jr. Neonatal thyroid function after propylthiouracil therapy for maternal Graves' disease. *N Engl J Med.* 1981;304:525-8
 - 7) Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, Cournot MP, Benedicenti F, Reuvers M, Occupati B, Robert E, Bellemin B, Addis A, Arnon A, Clementi M. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology* 2001;64:262-6
 - 8) Karlsson FA, Axelsson O, Melhus H. Severe embryopathy and exposure to methimazole in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:947-9
 - 9) Momotani N, Ito K, Hamada N, Ban Y, Nishikawa Y, Mimura T. Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1984;20:695-700
 - 10) Mujtaba Q, Burrow GN. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy with propylthiouracil and methimazole. *Obstet Gynecol.* 1975;46:282-6
 - 11) Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2354-9
 - 12) Cooper DS. Authors' response: Severe Embryopathy and Exposure to methimazole in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:948-9