

つ継続的医療の推進を目的に2002年にオープンしたナショナルセンターである。筆者の所属する周産期診療部は従来の産婦人科のほかに、胎児診療科、不妊・不育診療科、母性内科、新生児科で構成されており、電子カルテというツールも加わって情報の共有のもとにチーム医療が円滑に行われている。

このような特性から、キャリアオーバー（小児期発症の疾患を成人まで持ち越す状態）患者を含む慢性疾患を持つ女性の妊娠、すなわち、合併症妊娠や、妊娠中に偶発的に出現する妊娠高血圧症候群などの妊娠合併症を診療する機会が多く、妊娠中の薬剤使用の安全性は大変重要なテーマである。オープン当初は臨床の現場で医師個人が情報収集しながら診療を行っていたが、それには限界があること、また、産科、内科など診療に関わる医師間の考え方に食い違い

がみられることもあり、情報の共有および認識を統一することが必要と思われた。このような状況のなか、各科の医師だけではなく薬剤部など、関連するスタッフが、カンファランスなどを通して情報を吟味し、共有するという活動が生まれた。

この活動はやがて、2003年12月の「妊娠・授乳と薬相談外来」開設に発展し、院内患者のみならず院外の女性にも情報を提供することとなった。その開設にあたっては、虎の門病院の「妊娠と薬相談」スタッフにご指導いただいた。

この外来は、妊娠と薬情報センター（以下、当センター）が開設される直前の2005年9月まで続いたことになるが、この外来を通じて、妊娠中の薬剤使用に関する適切な情報提供の必要性とその基となるエビデンスの不足を再認識した。とくに日本で開発された薬剤、抗アレ

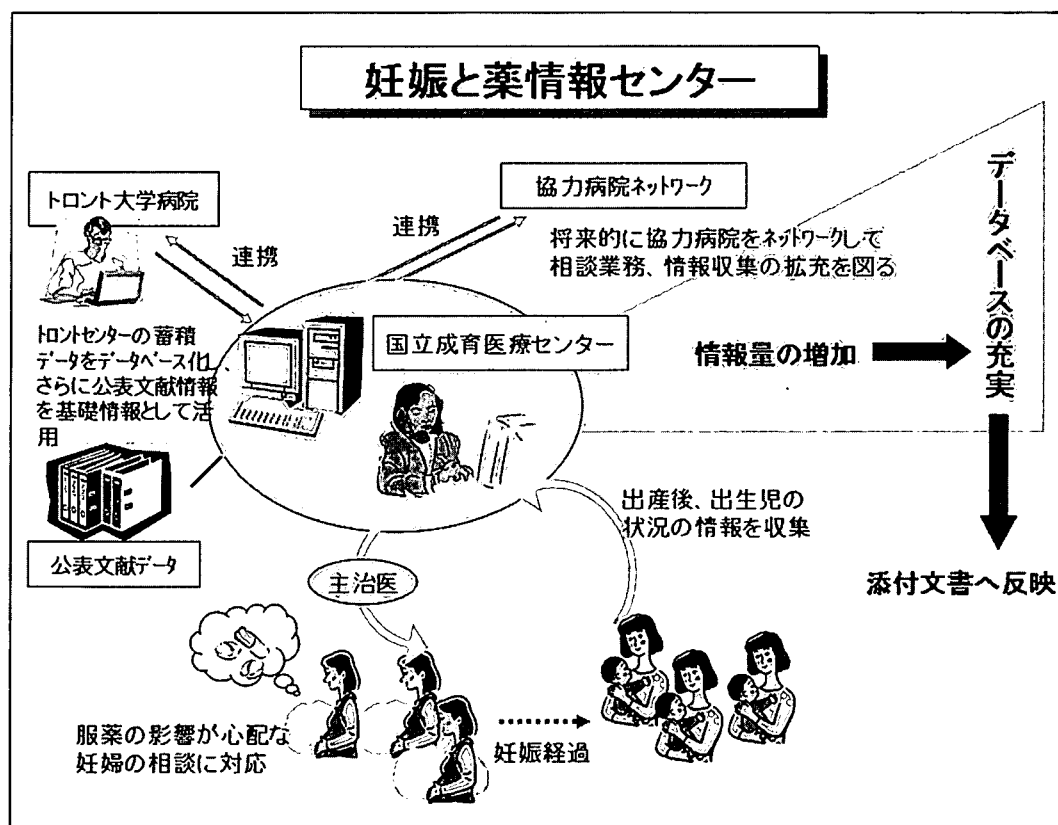


図1

ギー薬など日本で多用される薬剤については日本独自にデータを集積し、エビデンスを作っていない限り、いつまでたってもわれわれの必要としているものは手に入らないということを実感した。

筆者らの動きとは関係なく、行政側も妊娠中の薬剤使用に関する情報の提供、疫学データの構築の必要性を認識しており、厚生労働省の事業として「妊娠と薬情報センター」設立が決定したのであった(図1)。結果的に当院がこの事業を委託されることになったのだが、その理由としては前述したように、この施設の特長性が大きかったように思われる。

開設準備について

1. 厚生労働省主催の検討会での議論

この領域の権威でいらっしゃる先生方、法律の専門家などにより構成された検討会が厚生労働省内に設置され、当センター事業のあり方について3回にわたり活発な議論が交わされた。

第一回検討会はバックグラウンドの把握のために、この事業の簡単な紹介の後、虎の門病院、聖路加病院で行われてきている「妊娠と薬」外来の報告と当院で行っていた外来の説明、日本産婦人科医会で行っている先天異常モニタリングと横浜市立大学医学部国際先天異常モニタリングセンターで行われている先天異常モニタリングについての説明が行われた。第二回検討会では相談者に提供する情報の作成方法および情報提供の方法についての検討が行われた。第三回検討会では第二回検討会における情報提供の方法についての意見を踏まえ再考した結果を提示し、最終的な合意を得た。さらに相談例のフォローアップに関し、同意のとり方を中心に検討が行われ、運用方針が決定された。

2. トロント小児病院の協力

開設にあたっては、この領域の世界的リーダーであるカナダトロント小児病院のマザースクプログラム(MRP)の強力なバックアップをいただいた。当センターの実務担当者をMRPに派遣し、研修をお願いしているとともに、指導者にも何度も来院していただき、基本的な考え方から具体的な運用までアドバイスをお願いしてきた。現在、正式な契約を結び、提携のひとつとしてMRPのもつ情報であるマザースクステートメント(後述)の提供を受けている。MRPについて簡単に説明する。

1) MRPの歴史

MRPは、トロント小児病院臨床薬理部のスタッフであるGideon Korenが若干の研究費を基に1985年に創始した。当初はスタッフとして医師1名、電話相談員1名、研修医1、2名でスタートして、患者から無料の電話相談を受けつつそのうち何人かを外来で面談した。また、妊娠転帰のフォローアップによるコホート研究を並行して行ってきた。現在、トロント大学(トロント小児病院)小児科臨床薬理には3つの主要な臨床プログラムがあり、MRPはそのうちのひとつとして、トロント大学医学部卒業教育の内科と小児科が研修ローテーションに、必須あるいは選択プログラムとして組み入れている。

2) MRPのスタッフ

現在、午前9時～午後5時までの無料電話相談に対応するカウンセラーが9名、事務職員1名および専門分担したマネージャーが2名で運営されている。カウンセラーは主にトロント大学の薬理・毒物学の学部教育を終えた人のなかから採用し、定期的な研修を行い、質の維持に努めている。一般相談のほかに製薬会社および酒造組合が提供しているつわり、薬剤濫用専門のラインがある。臨床薬理部の医師スタッフのうち3名が5～7名の臨床フェローとともに医

表1 マザーリスクでおこなわれた研究の例 (〔 〕は発表された主な雑誌、総説としてまとめられたものも含む)

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) の催奇形性評価 [NEJM, JAMA]
クロロキン胎内曝露児の眼科所見 [Lancet]
ミソプロストールとメビウス症候群 [NEJM]
胎児性水痘症の頻度確定 [NEJM]
リチウムとエプスタイン奇形 [Lancet]
妊娠中の抗てんかん薬使用と児のIQ [JAMA]
妊婦・授乳婦の薬剤使用の安全性 [NEJM]
妊娠中の抗うつ薬使用と児のIQ [NEJM]

文献 (2) より引用

療上の諸問題や専門外来に対応しており、プログラムの創始者である Koren 教授が引き続きプログラム内を総括している。プログラム自体は臨床薬理科の責任者である伊藤真也教授が管轄している。

3) MRP の相談業務

電話相談は、まず患者の姓名・年齢・電話番号、妊娠歴・家族歴・現病歴そして服用薬と用量・服用期間などを細かく質問のうえ記録する。応対するカウンセラーは問題点を整理したのち、薬剤安全性情報を説明する。この基となるのはマザーリスクステートメントという、これまでに蓄積した文献データの要約を薬剤ごとに収録したデータベースである。カウンセラーはそれを参照しつつ、また、必要であれば既存の文献・書籍の情報も含めて、相手方に臨床判断のもととなる情報を伝える。その際、妊娠自体に伴う、薬剤に無関係の奇形発生率を必ず伝え、また、葉酸補給の重要性もあわせて確認している。開設当時には、年間1千件であった相談件数も、90年代の後半には3万件に達し、現在は3万5千件ほどで推移している。このうち約400～500件/年が、専門外来での面談となる。

外来へ送られる例は、生まれた児の診察が必要な場合、催奇形薬の服用や患者の希望、また背景に複雑な医学的・社会的事情を持つ患者、薬物・アルコール濫用が疑われる患者などである。ちなみにカナダでは国民皆保険であって医

療費の個人負担はなく、オンタリオ州の場合はこの外来受診は州の保険がカバーする。したがって電話相談も外来も無料である。

MRPは当センターと違い、薬剤以外の化学物質など幅広く対応しているため、相談内容は多岐に渡るが、相談の多い薬剤は向精神薬で、とくに最近は胎児毒性と母乳と薬に関する相談が増加しているようである。

4) MRP の研究

MRPでの前向きコホート研究などを通して安全性・毒性が明らかになった薬剤・感染症の例を表1に示した。このほかにも多くの研究結果が発表されている。前向きコホート研究の同意は電話相談があった時点で、「後日、研究目的で電話連絡・質問する」ことの同意を患者から得ているが、実際に各々の研究プロジェクトが開始されて患者に連絡する際には、あらためて研究参加の同意を得るようにしているとのことである。

MRPで研修して自国へ戻った外国人留学生のつながりの下に、マザーリスクプログラム・リサーチネットワークが動き出している。当院はトロント小児病院と正式な業務提携の合意に達し、当センターはこのリサーチネットワークの重要なメンバーとなった。

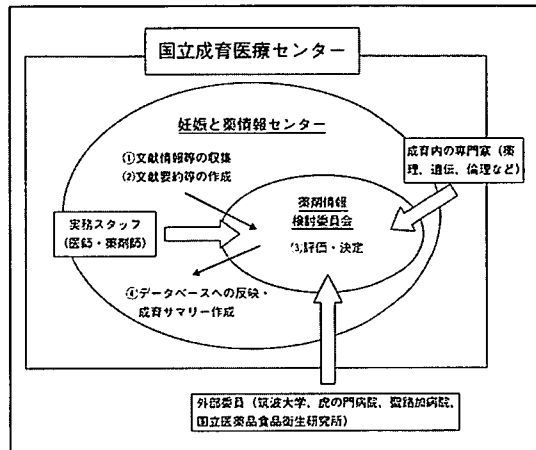


図2

妊娠と薬情報センターにおける相談業務の実際

1. 妊娠と薬情報センターの組織(図2)

産科、内科、新生児科、精神科の医師および薬剤師を実務スタッフとし、薬理、遺伝、生命倫理など当院内の専門家がアドバイザーとして加わっている。さらに、提供する情報の正確性を担保するために、外部委員も含めた薬情報ワーキンググループが設置され、現在までに6回開催された。このなかで、新情報が出されたSSRI(パロキセチン)と心奇形、新生児肺高血圧症との関係の解釈をどのように行うかを含め活発な議論がなされてきている。タミフルなど情報がほとんどないような薬剤に関する成育サマリーの文言をどのようにするかについても動物実験結果の解釈の方法を含め、専門家のアドバイスを受けながら議論している。

2. 提供する情報の作成(図3)

妊娠中に薬剤を服用することの安全性について臨床試験を行うことは困難であり、使用経験をもとに解析したデータを参考にすることになる。これらの多くは疫学的な検討が加えられた後に論文として発表されたものである。これら

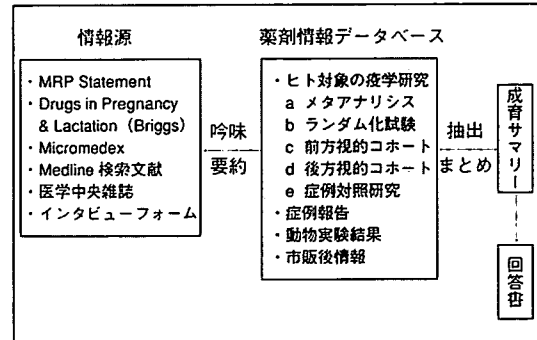


図3 提供する情報の作成方法

の論文の集め方として Medline などの一次情報データベースを片っ端から検索するという方法もあるが、われわれは Briggs, Micromedex などの二次情報データベースを基本にして情報整理を行っている。ところが、これら二次情報データベースは、リアルタイムで更新できていないという欠点を持っている。疫学データは日々新しいものが発表されており、それらについていくことは正確な情報を収集するうえでは不可欠であり、常に Medline や製薬会社発表の情報を監視していなければならない。この作業は個人ないしは兼務では困難であるが、幸い当センターでは専属の医師、薬剤師が配置されているため、リアルタイムな情報収集が容易になっている。また、カナダトロント大学のマザーリスクプログラム(前述)との相互の情報交換、日本医薬情報センターからの情報などによっても補完され、漏れの少ない情報収集が可能となっている。

日本で開発された薬剤の多くは妊娠中の使用に関する疫学データをほとんど持っていない。このような場合の情報源はインタビューフォーム、製薬会社が把握している症例のデータだけとなるが、この場合は動物実験結果の解釈、症例報告の解釈が重要となる。しかし、これらの解釈は非常に難しいため、これらに関しては前述したように薬情報ワーキンググループで検討することにより客観性のある解釈を行うよう

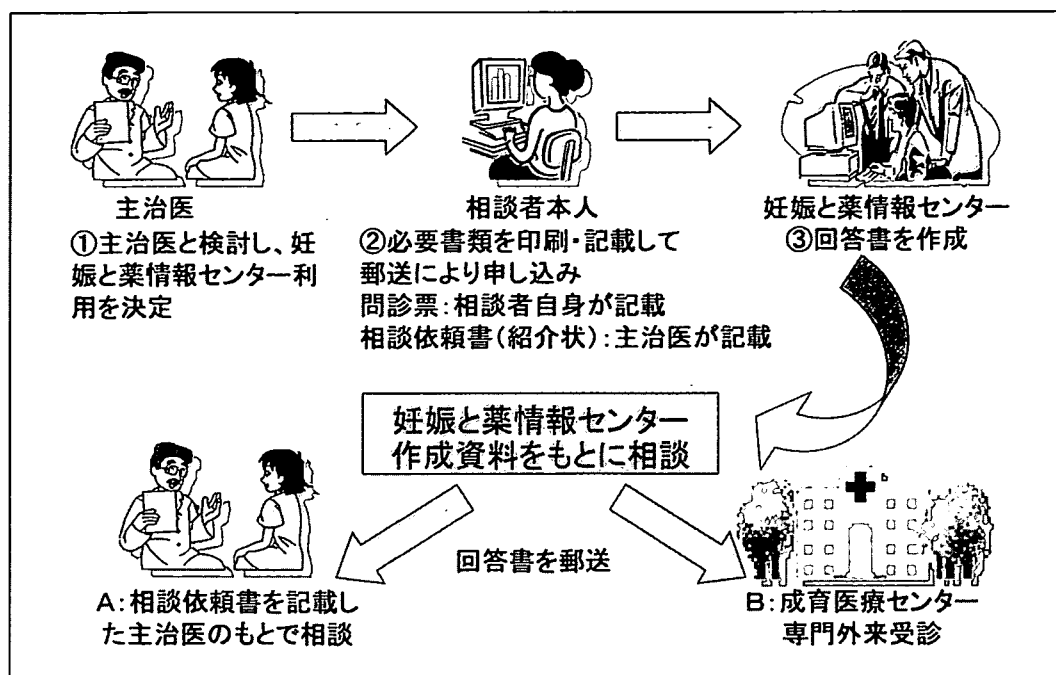


図4 妊娠と薬情報センター利用手順

にしている。

3. 相談の実際 (図4)

相談手順を図4に示す。相談することになったら、まず問診票ならびに相談依頼書を当センターのホームページからダウンロードする(できない場合には当方から郵送も可)。主治医が相談を同意していることを前提として相談に応じるというスタンスをとっているため、相談依頼書(従来の紹介状でも可)を同封することを受け付けの条件としている。

相談方法は医師が直接、相談者に説明するという方法をとるべきとの意見から、現時点では次のいずれかの方法を主治医に選択してもらっている。ひとつは当センターから委託を受けた当院の「妊娠と薬外来」を受診して直接相談する方法、もうひとつは当センターから送付された回答書をもとに主治医から説明を受ける方法である。しかし、抗てんかん薬のような催奇形性が明らかな薬剤の場合、妊婦さんの不安が強い場合などは、主治医や相談者の希望に関係な

く当院の「妊娠と薬外来」で直接説明することを原則にしている。

われわれが「妊娠と薬外来」で情報提供する際は、必ず先天異常のベースラインについて説明すること、また客観的な立場での情報提供を行い、治療方針まで踏み込まないことを心がけている。妊娠とわからず使用してしまった例と、これから妊娠しようと考えている例での説明は多少ニュアンスを変えて行っている。

当院の「妊娠と薬外来」は妊娠と薬情報センターから依頼を受け、当院スタッフが外来業務を行うということから、自費診療としているが、主治医への回答書送付は無料(郵送料は当センター負担)で行っている。

4. 問診票と妊娠結果のデータベースについて

この事業の大きな目的である妊娠結果を含めた相談症例のデータベース構築の元となる問診票と妊娠結果調査ハガキについては倫理面に考慮しながらも、国際的な疫学研究に加わるために必要な項目を網羅している。それぞれのデー

タを疫学研究に使用するための同意は問診票の段階で取得している。ただし、同意されない場合にも、それだけでは個人を特定し得ない情報の一部(年齢、在住都道府県名、服薬状況)について、事業統計として集計することを明記した。また、同意の撤回は随時できるようなシステムにしている。

妊娠と薬情報センターの現状と問題点

1. 相談の実績

オープンしてから約1年がたった。当初は新聞・テレビなどで紹介されたこともあり、広い範囲からの問い合わせがあったが、その後は広報範囲を世田谷区→東京都→神奈川→関東と徐々に広げてきたため、現場の大きな混乱もなく、少しずつ対応人数を増やすことができていく(図5)。9割の相談者が医師からの依頼状を

同封しているが、その医師の診療科の過半数は産婦人科である(図6左)。また、相談対象の薬剤を処方した診療科は精神神経科、内科の順に多い(図6右)。相談例を主な相談薬剤別に解析すると、333例中うつ、てんかんなど、精神・神経疾患に処方された薬剤が44%と半分近くを占め、感冒・インフルエンザ関係薬剤が23%、アレルギー薬が8%と続いている。

2. 提供する薬剤情報の整備

オープン前から、当センター専属の医師、薬剤師により、薬剤情報データベースならびに成育サマリーの作成が行われ、現在約450薬剤まで整備されてきている。この作成段階で情報の解釈が難しい場合には、薬剤情報ワーキンググループ(前述)にて議論を行い、より適切なサマリー作成につとめている。

3. 現在の相談方法の問題点

まず、説明を受けるまでに多少の時間と手間がかかることである。相談の手順をパンフレット、ホームページに載せているものの、すぐに

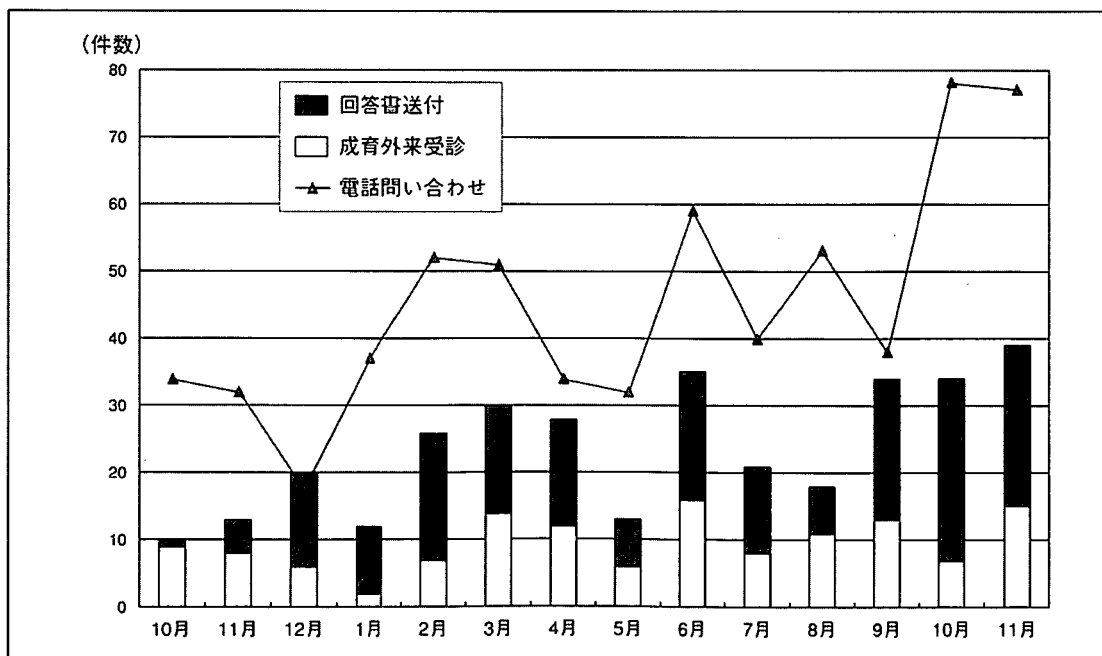


図5 妊娠と薬情報センターの業務量の推移

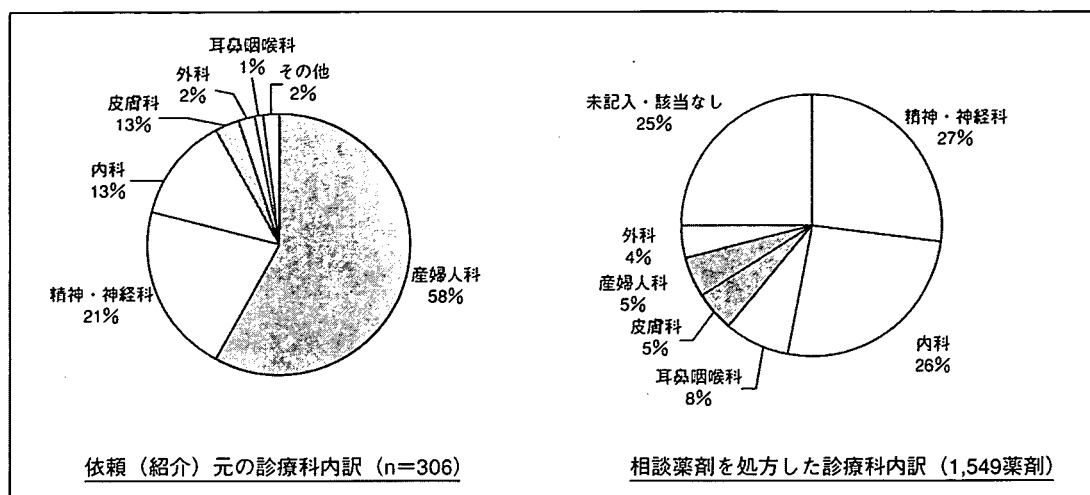


図6 どの科からの紹介が多いか、どの科から処方されている薬剤が多いか

回答が得られることを期待して電話をかけてくることが多い。問診票の作成・送付の手間だけでなく、主治医の依頼書を取りに行かなくてはならないという手間が足かせとなつてか、電話で問い合わせながらも実際の相談の申し込みにいたらないケースが少なくないという状況が生じている。歴史が古く、安全性が確立されている薬剤であっても、妊娠中に服用したことで大変不安になって相談してくるケースがある現状をみると、薬剤の種類によっては、より簡便な方法で相談に答えることも検討していくべきではないかと考える。

もうひとつの問題点は、主治医に回答書を送りして説明していただく場合に、当センターの意向がうまく伝わっているかの検証が難しいという点である。これについては後述するように、全国に拠点病院を設置することで対応することを考えている。

4. 追跡調査の現状と問題点

当センターに相談した症例のうち、相談した時点で妊娠していたものはすべて追跡調査の対象としている。すなわち、自動的に前方視的コホートができる体制を整えているわけであるが、この体制が実を結ぶか否かは、相談症例のどの

くらいの割合が追跡調査に協力し、返答してくれるかにかかっている。

オープンしてからの相談例で妊娠結果調査が終了したのは35例である。1回目のハガキを返送してきた23例を除く12例に2回目の妊娠結果調査ハガキを再送付したが、返送があったのはそのうち3例であった。回答率は約7割であり、今後は電話での問い合わせを含めた運用面の見直しが必要だろう。また、返送してきたなかにも調査協力意志撤回を示す白紙回答も含まれており、倫理と公益性の関係調整の難しさを再認識している。

今後の展望

1. 全国規模のネットワーク構築

当センターでは、検討会の結果を受けて対面相談、主治医紹介を原則としているため、現状では東京近県在住を除き受診が難しくなっている。国のプロジェクトである以上、全国どこにいても相談が受けられる体制を作らなければならない。全国各地の病院とネットワークを構築し、データを共有しながら「妊娠と薬外来」と

しての相談業務を分担することも考えており、現在その準備を始めている。

2. 疫学研究体制の整備

当センターで追跡調査の対象として重視しているのは日本で開発された薬剤である。これらの多くは疫学研究のデータを持っていない。ロキソプロフェン（ロキソニン[®]）、エチゾラム（デパス[®]）はその最たるものであろう。前者は非ステロイド性抗炎症薬の中のプロピオン系として、後者はベンゾジアゼピン系として解釈すればよいだろうという考えもあるが、その普及量から考えても、これらは当センターが中心となって疫学データを出していくべきであろう。

慢性疾患で服用している薬剤を妊娠中にどうするかは主治医との間で完結している場合が多く、当センターに相談してくることは多くないことが予想される。すなわち、待っているだけでは、このような薬剤の症例データベースは構築できないことになる。これらに対しては学会や研究会などとタイアップして、当センターをレジストリシステムと利用してもらうことでデータ収集を行っていくことができればと考え、働きかけを始めたところである。

おわりに

妊娠と薬情報センターの事業を成功するためには、われわれの努力もさることながら、ご紹介くださる医師の方々、相談者の方々のご協力が欠かせない。本事業の目的をご理解いただき、ご指導、ご協力をよろしくお願い申し上げます。

為妊娠と薬情報センターの開設を希望

TEL:03-5494-7845

平日(10:00～12:00, 13:00～16:00)

ホームページ:

<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>

- 1) 村島温子：妊娠と薬情報センター。月刊薬事 48 (2)：79-83, 2006.
- 2) 伊藤真也：Motherisk program；トロント小児病院・トロント大学の胎児安全情報提供・研究システム。日本臨床薬理学会誌（印刷中）

著者連絡先

(〒157-8535)
東京都世田谷区大蔵2-10-1
国立成育医療センター
周産期診療部母性内科
村島温子
