

Table 2  
Reproductive findings in rats given 1-butanol on days 0–20 of pregnancy

Dose (%)	0 (Control)	0.2	1.0	5.0
No. of litters	20	20	20	20
No. of litters totally resorbed	0	0	0	0
No. of corpora lutea per litter <sup>a</sup>	16.4 ± 3.6	16.7 ± 3.0 <sup>d</sup>	16.1 ± 2.1	16.3 ± 2.6
No. of implantations per litter <sup>a</sup>	14.3 ± 2.8	15.1 ± 1.7	15.2 ± 1.2	14.7 ± 2.5
% Preimplantation loss per litter <sup>b</sup>	9.0	9.0 <sup>d</sup>	4.4	9.2
% Postimplantation loss per litter <sup>c</sup>	6.0	5.4	3.7	8.0
No. of live fetuses per litter <sup>a</sup>	13.4 ± 2.6	14.3 ± 1.4	14.7 ± 1.5	13.5 ± 2.5
Sex ratio of live fetuses (male/female)	128/139	145/140	149/144	131/139
<i>Body weight of live fetuses (g)<sup>a</sup></i>				
Male	4.18 ± 0.27	4.00 ± 0.24	4.04 ± 0.25	3.83 ± 0.18**
Female	3.97 ± 0.25	3.86 ± 0.20	3.83 ± 0.16	3.59 ± 0.17**
<i>Fetal crown-rump length (mm)<sup>a</sup></i>				
Male	40.5 ± 1.2	40.3 ± 1.4	40.2 ± 1.2	39.7 ± 1.3
Female	39.4 ± 1.2	39.4 ± 1.2	39.3 ± 1.1	38.5 ± 1.4
<i>Placental weight (g)</i>				
Male	0.50 ± 0.05	0.49 ± 0.05	0.48 ± 0.06	0.50 ± 0.06
Female	0.49 ± 0.05	0.48 ± 0.05	0.47 ± 0.05	0.49 ± 0.06

\*\* Significantly different from the control,  $P < 0.01$ .

<sup>a</sup> Values are given as the mean ± SD.

<sup>b</sup> (No. of preimplantation embryonic loss/no. of corpora lutea) × 100.

<sup>c</sup> (No. of resorptions and dead fetuses/no. implantations) × 100.

<sup>d</sup> Value was obtained from 19 pregnant rats.

revealed one fetus with supernumerary thoracic vertebral bodies and malpositioned thoracic vertebrae at 1.0%. Although the total number of fetuses with skeletal variations was significantly increased at 5.0%, the number of fetuses with individual skeletal variations was not significantly increased, except for fetuses with short supernumerary ribs at 5.0%. A significantly lower number of forepaw proximal phalanges was observed at 5.0%. Membranous ventricular septum defect occurred in one fetus of the control and 0.2% groups and 3 fetuses in 3 dams of the 5.0% group. One fetus with a double aorta in the control group and one fetus with a left umbilical artery in the control and 2.0% groups were observed. Thymic remnants in the neck were found in 4–11 fetuses of the control and groups treated with 1-butanol. However, there was no significant difference in the incidence of fetuses with internal abnormalities between the control and groups treated with 1-butanol.

#### 4. Discussion

The present study was conducted to determine the developmental toxicity of 1-butanol and designed to replicate the observations of the study by Sitarek et al. (1994). The data showed that prenatal administration of 1-butanol did not produce morphological anomalies in fetuses of rats. Thus, we have been unable to confirm the results of Sitarek's study in which prenatal exposure to 1-butanol produced fetal anomalies.

The doses of 1-butanol used in the present study expected to induce maternal and/or developmental toxic-

ity, such as a decrease in maternal body weight gain and fetal weight, were given to pregnant rats during the whole period of pregnancy to characterize the effects of 1-butanol on embryonic/fetal development. Maternal toxicity, a significant decrease in body weight gain, was found at 5.0%. Maternal food and water consumptions were also reduced in this dose group. Although the only significant decrease in maternal body weight gain was observed on days 0–2 of pregnancy at 1.0%, this decrease was occasional and discontinuous and seems unlikely to be of toxicological significance. In this dose group, decreases in the maternal food consumption during the whole period of pregnancy and water consumption during the early period of pregnancy, which were unaccompanied by the continuous changes in body weight gain, were observed. No significant changes in maternal parameters were noted in the 0.2% group. These findings in maternal rats indicate that 1-butanol exerts maternal toxicity at 5.0% (equivalent to 5654 mg/kg/day) when administered during the entire period of pregnancy in rats.

No significant increase in the incidence of postimplantation loss was found at any dose of 1-butanol, and significantly decreased weights of male and female fetuses were found at 5.0%. No significant adverse effects on reproductive parameters were detected at 0.2% and 1.0%. These findings indicate that 1-butanol is not toxic to embryonic/fetal survival up to 5.0% or fetal growth up to 1.0% when administered during the whole period of pregnancy.

As for morphological examinations in the fetuses of exposed mothers, a few fetuses with external, skeletal

Table 3  
Morphological examinations in fetuses of rats given 1-butanol on days 0–20 of pregnancy

Dose (%)	0 (Control)	0.2	1.0	5.0
<i>External examination</i>				
Total no. of fetuses (litters) examined	267 (20)	285 (20)	293 (20)	270 (20)
Total no. of fetuses (litters) with abnormalities	1 (1)	1 (1)	0	0
Spina bifida	1 (1)	0	0	0
Thread-like tail and anal atresia	0	1 (1)	0	0
<i>Skeletal examination</i>				
Total no. of fetuses (litters) examined	139 (20)	147 (20)	152 (20)	140 (20)
Total no. of fetuses (litters) with abnormalities	0	0	1 (1)	0
Supernumerary of thoracic vertebral bodies and malpositioned thoracic vertebrae	0	0	1 (1)	0
Total no. of fetuses (litters) with variations	28 (11)	23 (12)	52 (17)	69 (20)**
Bipartite ossification of thoracic centra	1 (1)	1 (1)	1 (1)	7 (5)
Dumbbell ossification of thoracic centra	0	1 (1)	2 (2)	3 (3)
Bipartite ossification of lumbar centra	0	0	0	2 (2)
Supernumerary lumbar vertebrae	4 (1)	1 (1)	5 (3)	5 (2)
Lumbarization	0	0	1 (1)	1 (1)
Bipartite ossification of sternebrae	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Misaligned sternebrae	0	0	0	1 (1)
Cervical ribs	2 (2)	3 (3)	3 (3)	7 (5)
Full supernumerary ribs	5 (2)	1 (1)	10 (5)	9 (5)
Short supernumerary ribs	20 (10)	18 (9)	43 (16)	55 (19)**
Wavy ribs	0	0	0	1 (1)
Degree of ossification <sup>a</sup>				
No. of sacral and caudal vertebrae	8.4 ± 0.5	8.4 ± 0.4	8.3 ± 0.5	8.1 ± 0.3
No. of sternebrae	5.9 ± 0.2	5.8 ± 0.2	5.8 ± 0.2	5.8 ± 0.2
No. of forepaw proximal phalanges	1.6 ± 1.3	1.6 ± 0.9	1.2 ± 1.1	0.3 ± 0.4**
<i>Internal examination</i>				
Total no. of fetuses (litters) examined	128 (20)	138 (20)	141 (20)	130 (20)
Total no. of fetuses (litters) with abnormalities	7 (6)	9 (6)	11 (8)	14 (9)
Membranous ventricular septum defect	1 (1)	1 (1)	0	3 (3)
Double aorta	1 (1)	0	0	0
Left umbilical artery	1 (1)	0	1 (1)	0
Thymic remnant in neck	4 (4)	8 (5)	10 (8)	11 (8)

\*\* Significantly different from the control,  $P < 0.01$ .

<sup>a</sup> Values are given as the mean ± SD.

and/or internal abnormalities were found in all groups. The abnormalities observed in the present study are not thought to be due to the administration of 1-butanol, because they have occurred at a very low incidence and are of types that occur sporadically among control rat fetuses (Kameyama et al., 1980; Morita et al., 1987; Nakatsuka et al., 1997; Barnett et al., 2000). Several types of skeletal variations were also found in the control and groups treated with 1-butanol. These skeletal variations are frequently observed in fetuses of rats at term (Kimmel and Wilson, 1973; Kameyama et al., 1980; Morita et al., 1987; Nakatsuka et al., 1997; Barnett et al., 2000). In the 5.0% group, a significant increase in the incidence of fetuses with skeletal variations and fetuses with short supernumerary ribs, but not full supernumerary ribs, and a significant decrease in the degree of ossification were accompanied by a significant decrease in the fetal weight. These findings show a correlation between these morphological alterations and growth retardation in fetuses. Although a skeletal variation, i.e., full supernumerary ribs, is a

warning sign of possible teratogenicity, short supernumerary ribs, sternebral variations, and bilobed centra of the vertebral column are normal variations (Kimmel and Wilson, 1973). Chahoud et al. (1999) noted that variations are unlikely to adversely affect survival or health and this might result from a delay in growth or morphogenesis that has otherwise followed a normal pattern of development. Consideration of these findings together suggests that the morphological changes in fetuses observed in the present study do not indicate a teratogenic response and that 1-butanol possesses no teratogenic potential in rats.

In Sitarek's study (1994), significant increases in the incidences of wavy ribs at 300 mg/kg/day, dilation of the subarachnoid space and dilation of the lateral ventricle and/or third ventricle of the brain at 300 mg/kg/day and higher, dilation of the renal pelvis and external hydrocephaly at 1000 mg/kg/day, internal hydrocephaly at 1000 mg/kg/day and higher, and supernumerary ribs and delayed ossification at 5000 mg/kg/day were found. A significant decrease in fetal crown-rump length was

also observed at 5000 mg/kg/day. Based on these findings, Sitarek et al. (1994) concluded that 1-butanol had adverse effects on the morphological development of fetuses in rats. However, we did not confirm their findings. We have demonstrated here that prenatal 1-butanol has no adverse effect on the morphological development of rat offspring. There are some differences between Sitarek's study and the present study in experimental conditions, such as duration of administration and rat strain used in the experiments. Sitarek et al. (1994) administered 1-butanol to female rats for 8 weeks before mating and throughout the mating and pregnancy period and found fetal anomalies, such as hydrocephaly and dilation of the cerebral ventricles and the renal pelvis. On the other hand, we gave 1-butanol to female rats during the whole period of pregnancy and did not detect fetuses with these anomalies. Administration during the pre-mating and mating period is thought to be excluded from the susceptible period for induction of morphological anomalies such as hydrocephaly/dilation of the cerebral ventricles and dilation of the renal pelvis, because rat fetuses are susceptible to induction of these anomalies during mid and late pregnancy (Wood and Hoar, 1972; Kameyama, 1985). The strain difference of rats used in the experiments may explain the discrepancy in the findings regarding fetal anomalies between the studies. In Sitarek's study (1994), Imp: DAK rats obtained from their own breeding colony were used. No detailed information on this strain of rats was available (Sitarek et al., 1994). In their study, dilation of the lateral ventricle and/or third ventricle of the brain was observed in 2% of fetuses (one of the 12 litters) in the control group. In their another study using Imp: DAK rats, extension of the lateral ventricle and/or third ventricle of the brain was observed in 11.7% of fetuses (8 of the 17 litters) in the control group (Sitarek et al., 1996). However, these anomalies were not found in the control group of their studies using Wistar rats (Baranski et al., 1982), Imp: Lodz rats (Sitarek, 1999, 2001) and Imp: WIST rats (Sitarek and Sapota, 2003). The incidences of dilation of the cerebral ventricles in Imp: DAK rats are thought to be higher than those in the background control data of other strains of rats. The fetal incidence of hydrocephaly/dilation of cerebral ventricles in the control rats of reproductive studies conducted between 1986 and 1993 in 63 research institutes is reported to be 0–0.09% and 0–0.26%, respectively (Nakatsuka et al., 1997). In Crj: CD (SD) IGS rats which were used in the present study, the incidence of dilation of the lateral ventricles of the brain in 19 studies conducted during 1998–2000 is reported to be 0–0.06% in fetuses and 0–0.44% in litters (Barnett et al., 2000). Thus, hydrocephaly/dilation of the cerebral ventricle is not commonly observed in fetuses of common strains of rats.

The difference in terminology used for classification of structural anomalies in fetuses may also explain the

discrepancy in the findings regarding fetal anomalies between the studies. Sitarek et al. (1996) stated that minor abnormalities, such as enlarged lateral ventricle and/or third ventricle, are quite frequent in rat fetuses and without having the dose-dependent relationship should not be taken alone as evidence of tested chemical fetotoxicity. However, the Fourth Berlin Workshop on Terminology in Developmental Toxicity noted that changes affecting brain ventricles are more likely to be classified as malformations and classification should be based on the historical control incidences, the nature of the organ affected and the severity (Solecki et al., 2003). In Sitarek's study (1994), dilation of the subarachnoid space was observed in fetuses of rats given 1-butanol at 300 mg/kg/day and higher. This anomaly was also found in fetuses in Imp: DAK rats given *N*-cyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (Sitarek et al., 1996) and Imp: Lodz rats given *N*-methylmorpholine (Sitarek, 1999). No information on the definition of this anomaly was available in their reports. We are unaware of this anomaly in other literature (Kameyama et al., 1980; Morita et al., 1987; Nakatsuka et al., 1997; Horimoto et al., 1998; Barnett et al., 2000; Solecki et al., 2003).

In conclusion, the administration of 1-butanol to pregnant rats throughout pregnancy had adverse effects on maternal rats and embryonic/fetal growth but had no adverse effects on fetal morphological development even at a maternally toxic dose. The data indicate that 1-butanol induces developmental toxicity only at maternally toxic doses in rats. Based on the significant decreases in maternal body weight gain and fetal weight at 5.0%, it is concluded that the NOAELs of 1-butanol for both dams and fetuses are 1454 mg/kg/day (1.0% in drinking water) in rats.

#### Acknowledgment

This study was performed in 2003 through 2004 at the Ina Research, Inc. (Ina, Japan) and supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

#### References

- Baranski, B., Stetkiewicz, I., Trzcinka-Ochocka, M., Sitarek, K., Szymczak, W., 1982. Teratogenicity, fetal toxicity and tissue concentration of cadmium administered to female rats during organogenesis. *Journal of Applied Toxicology* 2, 255–259.
- Barnett Jr., J.F., Lewis, D., Tappen, A., Hoberman, A.M., Christian, M.S., 2000. Reproductive indices, fetal gross, visceral and skeletal alterations, sexual maturation, passive avoidance and water maze data, a comparison of results in CD(SD)IGS rats and CD(SD) rats. In: Matsuzawa, T., Inoue, H. (Eds.), *Biological Reference Data on CD (SD)IGS Rats-2000*. CD(SD)IGS Study Group, c/o Charles River Japan Inc., Yokohama, Japan.
- Chahoud, I., Buschmann, J., Clark, R., Druga, A., Falke, H., Faqi, A., Hansen, E., Heinrich-Hirsch, B., Helleig, J., Lingk, W., Parkinson,

- M., Paumgarten, F.J.R., Pefil, R., Platzek, T., Scialli, A.R., Seed, J., Stahlmann, R., Ulbrich, B., Wu, X., Yasuda, M., Younes, M., Solecki, R., 1999. Classification terms in developmental toxicology: need for harmonization. Report of the second workshop on the terminology in developmental toxicology Berlin, 27–28 August 1998. *Reproductive Toxicology* 13, 77–82.
- Dawson, A.B., 1926. A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with arizarin red-S. *Stain Technology* 1, 123–124.
- Dunnnett, C.W., 1955. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with control. *Journal of American Statistical Association* 50, 1096–1121.
- Horimoto, M., Ariyuki, F., Daidohji, S., Fujii, T., Fukunishi, K., Hanada, S., Ikegami, S., Ishii, H., Inoue, T., Iwase, T., Matsuura, M., Matsuzawa, T., Nishi, N., Ohkubo, Y., Sanbuissho, A., Sekiya, K., Tani, M., Taniguchi, H., Yokomoto, Y., Yoshida, J., Takahashi, M., Yasuda, M., 1998. Terminology of developmental abnormalities in common laboratory mammals (Japanese version 1). *Congenital Anomalies* 38, 153–237 (Japanese).
- IPCS/WHO (International Programme on Chemical Safety/World Health Organization), 1987. *Environmental Health Criteria* 65. Butanols: Four Isomers: 1-Butanol, 2-Butanol, *tert*-Butanol, Iso-butanol. WHO, Geneva.
- Kameyama, Y., 1985. Comparative developmental pathology of the central nervous system. In: Marois, M. (Ed.), *Prevention of Physical and Mental Congenital Defects. Part A: The Scope of the Problem*. Alan R. Liss, New York.
- Kameyama, Y., Tanimura, T., Yasuda, M. (Eds.), 1980. Spontaneous malformations in laboratory animals-photographic atlas and reference data. *Congenital Anomalies* 20, 25–106 (Japanese).
- Kimmel, C.A., Wilson, G.J., 1973. Skeletal deviations in rats: Malformations or variations? *Teratology* 8, 309–316.
- MHW, Japan (Ministry of Health and Welfare, Japan), 1997a. *Guidelines for Toxicity Studies of Drugs*.
- MHW, Japan (Ministry of Health and Welfare, Japan), 1997b. *The GLP Standards for Non-clinical Safety Studies on Drugs*, MHW Ordinance no. 21.
- Morita, H., Ariyuki, F., Inomata, N., Nishimura, K., Hasegawa, Y., Miyamoto, M., Watanabe, T., 1987. Spontaneous malformations in laboratory animals: frequency of external, internal and skeletal malformations in rats, rabbits and mice. *Congenital Anomalies* 27, 147–206.
- Nakatsuka, T., Horimoto, M., Ito, M., Matsubara, Y., Akaike, M., Ariyuki, F., 1997. Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) survey on background control data of developmental and reproductive toxicity studies in rats, rabbits and mice. *Congenital Anomalies* 37, 47–138.
- Nelson, B.K., Brightwell, W.S., Khan, A., Burg, J.R., Goad, P.T., 1989a. Lack of selective developmental toxicity of three butanol isomers administered by inhalation to rats. *Fundamental and Applied Toxicology* 12, 469–479.
- Nelson, B.K., Brightwell, W.S., Robertson, S.K., Khan, A., Krieg Jr., E.F., Massari, V.J., Burg, 1989b. Behavioral teratology investigation of 1-butanol in rats. *Neurotoxicology and Teratology* 11, 313–315.
- Nishimura, K., 1974. A microdissection method for detecting thoracic visceral malformations in mouse and rat fetuses. *Congenital Anomalies* 14, 23–40 (Japanese).
- Sitarek, K., 1999. Maternal and fetal toxicity of *N*-methylmorpholine by oral administration in rats. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 19, 369–376.
- Sitarek, K., 2001. Embryolethal and teratogenic effects of carbendazim in rats. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 21, 335–340.
- Sitarek, K., Berlinska, B., Baranski, B., 1994. Assessment of the effect of *n*-butanol given to female rats in drinking water on fertility and prenatal development of their offspring. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 7, 365–370.
- Sitarek, K., Berlinska, B., Baranski, B., 1996. Effect of oral Sulfenamides administration on prenatal development in rats. *Teratogenesis Carcinogenesis and Mutagenesis* 16, 1–6.
- Sitarek, K., Sapota, A., 2003. Maternal-fetal distribution and prenatal toxicity of 2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline in the rat. *Birth Defects Research, Part B* 68, 375–382.
- Snedecor, G.W., Cochran, W.G., 1980. *Statistical Methods*, seventh ed. Iowa State University Press.
- Solecki, R., Bergmann, B., Bürgin, H., Buschmann, J., Clark, R., Druga, A., Van Duijnhoven, E.A.J., Duverger, M., Edwards, J., Freudenberg, H., Guittin, P., Hakaite, P., Heinrich-Hirsch, B., Hellwig, J., Hofmann, T., Hübel, U., Khalil, S., Klaus, A., Kudicke, S., Lingk W., Meredith, T., Moxon, M., Müller, S., Paul, M., Paumgarten, F., Röhrdanz, E., Pfeil, R., Rauch-Ernst, M., Seed, J., Spezia, F., Vickers, C., Woelffel, B., Chahoud, I., 2003. Harmonization of rat fetal external and visceral terminology and classification: Report of the Fourth Workshop on the Terminology in Developmental Toxicology, Berlin, 18–20 April 2002. *Reproductive Toxicology*, 17, 625–637.
- Wilson, J.G., 1973. Methods for administering agents and detecting malformations in experimental animals. In: Wilson, J.G., Warkany, J. (Eds.), *Teratology: Principles and Techniques*. The University of Chicago Press, Chicago, pp. 262–277.
- Wood, D.C., Hoar, R.M., 1972. Apparently hydronephrosis as a normal aspect of renal development in late gestation of rats: the effect of methyl salicylate. *Teratology* 6, 191–196.

## 妊娠と薬相談外来

林 昌洋

Masahiro HAYASHI

虎の門病院薬剤部長

1980年東京薬科大学薬学部卒、薬学博士。東京都病院薬剤師会副会長、日本病院薬剤師会常務理事・医薬情報委員長、日本薬剤師会薬価収載品目検討委員会委員長、厚生労働省保険医療専門審査員、日本医療薬学会評議員、日本医薬品情報学会幹事。

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。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、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。

### 1 「妊娠と薬相談外来」の開設

当院「妊娠と薬相談外来」では、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呼ばれる時期に、胎児に服薬による形態異常が生じているか否かを画像診断することは困難で、薬物自体に催奇形性があるのか網羅的な医薬品情報を調査し危険度を評価することが唯一の科学的な方法になる。

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、動物の生殖試験から疫学調査まで丹念に調査し情報提供し、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長)から、調査内容に対して高い評価を得た。1988年1月に産婦人科と薬剤部の共同で運営する外来開設に関する提案を受けて、現行の産婦人科医と薬剤

師が同席する妊娠と薬相談外来がスタートした。

### 2 「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」を受診する妊婦は他施設で投薬を受けた方であり、他施設で出産を予定されている妊婦である。妊娠中の服薬による胎児の危険度に関する正しい情報を得る目的で来院される。妊婦の受診は2通りある。ひとつは産婦人科医師からの紹介で受診するもの、もうひとつはマスコミやインターネット等で存在を知り妊婦本人が直接受診申し込みする場合である。いずれにしても、薬剤部が窓口となり受診手順・予約管理から、催奇形性情報の調査・評価、産婦人科医との事前打ち合わせを行っている。薬剤部で行う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第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持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、妊婦の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。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。

### 3. 「妊娠と薬相談外来」の現状

1988年4月～2001年3月までの相談者の概要を紹介する。相談者の年齢は16～48歳まで幅広く分布し、28～30歳が最も多かった。服用した薬品数は、5種類以内が多いが最多は40種類であった。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%認められた。妊婦が服用していた薬剤の処方者は、内科、耳鼻咽喉科など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。薬局で医薬品を販売する際にも妊娠の有無を確認する等の注意が必要なことを示唆している。

相談の多い医薬品を薬効で分類すると、頭痛、発熱等で用いる解熱消炎鎮痛薬や感冒用薬、花粉症等に処方される抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬などが上位品目を占めていた。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た(表1)。

### 4. 妊娠と薬相談外来における危険度評価

#### 1. 薬物自体の危険度評価

我が国では、妊娠期の薬物投与に関する危険度の公的評価として旧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の注意、

表1 相談頻度の高い薬剤

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

表2 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 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	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、及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 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	疫学調査は行われていない、及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	疫学調査は行われていない、及び催奇形を肯定する症例報告はない。及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及び漢方薬
0点	疫学調査で催奇形の傾向はない、及び催奇形を肯定する症例報告はない。及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

妊婦、産婦、授乳婦への投与の項の記載がある。一方、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。いずれの分類もリスクとベネフィットに基づく分類で、情報の危険度のみを標準化して位置づけるには構造が異なっていた。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「薬剤催奇形危険度評価点」(表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

妊娠期間中の服薬の影響は、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、胎児の中樞神経、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)に従って、相対過敏期3点から無影響期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

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 ~ 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

表4 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、全く考えられない。胎児に奇形が起こる確率は薬剤を服用しなかった人と全く同じである。
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切り切れないだけで、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。

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。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)。

胎児危険度算出式

$$\text{胎児危険度点数(総合得点)} = \text{薬物危険度評価点} \times \text{服薬時期の危険度評価点}$$

## 5. 妊婦服薬カウンセリングの留意点

妊婦と薬相談外来では、薬物の催奇形情報に関する情報提供を行った上で、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。多くの統計

では、健常妊婦の出生児の2~3%になんらかの先天的な異常が生じている。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。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、客観的な指導を行っている。

## 6. 相談事例の解析

当院の妊娠と薬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を蓄積している。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。

国内で繁用されている解熱消炎鎮痛剤のロキソプロフェンは、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、妊娠と気づ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胎児への影響に関する情報は極めて少ない。当外来で、絶対過敏期にロキソプロフェンナトリウムを服用し、出産結果を確認できた相談事例226名中奇形の認められた新生児は6名であった。また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130名中奇形の認められた新生児は2名であった。いずれの薬物も、我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。

## 7. おわりに

本年10月に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やENTISなどの組織がある。我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。

## 妊婦に対する抗菌薬投与の注意点

林 昌洋

虎の門病院薬剤部／はやし・まさひろ

## 妊婦に対する抗菌薬投与の特殊性 ●

## 1. 妊娠中の薬物療法の特殊性

妊娠中の抗菌薬による治療では、母体治療上の必要性ととも感染症が妊娠経過と胎児に及ぼす影響、妊娠期の薬物体内動態の変化(表1)などを考慮した上で、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するために、細菌性肺炎、クラミジア感染症、肺結核などの治療に必要な薬物の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、薬物の胎児毒性に関する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。本稿では、公的な妊婦リスクカテゴリーに加えて、虎の門病院の「妊娠と薬相談外来」におけるリスク評価についても紹介する。

また、サリドマイドによる催奇形の問題が教訓となり、一般の妊婦は妊娠中の薬物療法に過剰な不安を抱く傾向がある。妊婦自身が薬物療法の必要性和安全性を理解できるように服薬指導し、積極的に治療に参加できる環境を整える必要がある。

## 2. 妊娠中の薬物療法の原則

妊婦を対象とした臨床試験は倫理的問題から行われなため、新薬に関する母児への安全性情報は限られている。一方、使用歴が長く国際的に使用されている薬剤の中には、市販後調査、後向きケース・コントロール研究、前向きコホート研究などにより、母親の薬剤使用と催奇形の関連は認められなかったと判断し得る根拠情報が存在する薬剤がある。日常診療で使用される抗生物質のうち、こうした薬剤の代表例としてペニシリン系抗生物質のアモキシシリン、セフェム系抗生物質のセファレキシン、マクロライド系抗生物質のエリスロマイシンなどの抗生物質があげられる。

表1 妊娠期の薬物体内動態の変化<sup>1)</sup>

	半減期 ( $t_{1/2\beta}$ )	分布容積 ( $l$ )	クリアランス ( $ml/分$ )
アンピシリン [妊娠時] [非妊娠]	52.4±3.9 69.6±6.1	32.8±2.5 34.5±2.7	450±31 370±30
ピペラシリン [妊娠時] [非妊娠]	46.5±10 53.7±4.6	67.6±11.8 41.9±6.2	1,538±362 540±75
セフトキシム [妊娠時] [非妊娠]	44±5 58±8	17.8±1.9 16.3±2.1	282±34 198±27
イミベネム [妊娠時] [非妊娠]	36±8 41±16	47.1±14.8 18.9±5.8	973±47 338±85

抗生物質、抗菌薬、抗結核薬など、妊娠中であっても投薬の必然性(必要性和安全性)がある薬剤は、必要量を必要な期間投薬することが原則となる。妊婦であっても治療上の必要性があつて投薬する原点に立ち返れば、投与量、投与期間を制限することにより有効性が得られなければ、投薬自体が意味を失うからである。

## 3. 妊娠中の薬物療法の公的リスクカテゴリー

わが国では、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」の項に必要な注意が記載されており国内唯一の公的リスクカテゴリーとなっている。記載は、旧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、疫学的調査などで得られている情報に基づき、必要な事項を記載す

- ④ 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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 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与しないことが原則となる。

ただし、妊娠と気づかずに投与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、投与された薬剤の危険度と投与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していただきたい。

#### 妊娠の時期と薬物の胎児への影響<sup>2)</sup> ●

##### 1. 受精前から妊娠27日目まで(無影響期)

受精前に薬物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

- ④ 受精後 2 週間の薬剤の影響は、「all or none の法則」に従う。
- ⑤ 妊婦への投薬による催奇形の絶体過敏期は、妊娠 28～50 日目の時期。
- ⑥ 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、プロスタグランデイ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るれば、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

- ④ 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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 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"> <li>・疫学調査で催奇形があると確定的に考えられている</li> <li>・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</li> </ul>
4点	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul>
3点	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul>
2点	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>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</li> </ul>
1点	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>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</li> <li>または、局所に使用するものおよび漢方薬</li> </ul>
0点	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>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</li> <li>または、食品としても使用されているもの</li> </ul>

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<sup>2)</sup>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<sup>2)</sup> ●

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させ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 ●

日本産婦人科医学会の統計によれば、薬物を服用していない健康妊婦であっても、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

- ④ 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。
- ④ 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。
- ④ 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<sup>3)</sup>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<sup>4)</sup>。

**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<sup>5)</sup>。
- ・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<sup>6)</sup>。

**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<sup>3)</sup>。
- ・妊娠第2三半期または第3三半期における腔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<sup>7)</sup>。
- ・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<sup>8)</sup>。

**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<sup>9)</sup>。
- ・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<sup>10)</sup>。

#### 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<sup>3)</sup>。

#### 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<sup>11)</sup>。

#### 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<sup>3)</sup>。

### 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<sup>12)</sup>を公表している。

- ④ 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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 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、エタンプ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. : Amoxycillin 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

## 大動脈炎症候群合併妊娠の三例

筑波大学大学院人間総合科学研究科機能制御医学専攻

小島 真奈 濱田 洋実 中村 優子 兒玉 理  
中尾 砂理 竹島 絹子 吉川 裕之

司会 講師 A

参加者 教授, 講師 B, チーフレジデント(チーフ C, チーフ D), シニアレジデント(シニア E, シニア F)

症例呈示 シニア E, チーフ C

### 症例呈示

#### 症例 A:

25歳 0回経妊0回経産

家族歴: 祖母と叔母が糖尿病

**既往歴:** 24歳診断の大動脈炎症候群。平成16年3月頃より左前胸部痛, 体重減少(-10kg), 易疲労感, 貧血を指摘されていた。平成17年3月より39℃台の発熱が続いたため, 近医入院・精査されたが, 診断に至らず, 自然に解熱し退院した後炎症反応と貧血が持続, 両側足関節痛が出現した。6月下旬にM総合病院内科に紹介初診。胸部CTにて胸部大動脈の拡張を認め, 心エコーにてI度の肺動脈閉鎖不全とII度の大動脈弁閉鎖不全(aortic regurgitation: AR), 大動脈の拡張(44mm)を指摘され, 大動脈炎症候群が疑われた。7月27日に筑波大学附属病院内科に入院。MR angiographyを施行したところ, 大動脈, 肺動脈に全周性の壁肥厚を認めた。大動脈は弓部近位側で拡張し, その遠位部には狭窄を認めた。両側鎖骨下動脈・内頸動脈に狭小化を認め, 末梢肺動脈は両側で多区域性に閉塞していた。主要症状, 身体所見, 検査所見, 画像診断から大動脈炎症候群と診断され, プレドニゾロン(prednisolone: PSL)40mg/日の内服による治療開始。PSL35mg/日を維持量として9月7日に退院した。その後はM総合病院内科にてPSL18mg/日による内服治療を続けていた。

**妊娠分娩経過:** 平成18年1月22日からの最終月経にて妊娠。3月2日(妊娠5週4日)M総合病院産婦人科を受診。大動脈炎症候群合併妊娠のため妊娠分娩管理目的にて3月9日(妊娠6週4日)当科紹介初診となった。身長162.6cm, 体重68kg(PSL内服開始後9か月で19kg増加), 体温36.7℃, 上肢の血圧は左130/70mmHg, 右134/78mmHgと左右差はなかった。その後外来にて妊婦健診を行っていた。4月6日(妊娠10週3日)心エコー施行, 駆出率(ejection fraction: EF)は63%, 上行大動脈径は44mmと拡張を認めた。4月11日(妊娠11週1日)CRP4.52と炎症反応上昇を認め, 大動脈炎症候群の再燃が疑われたため5月4日(妊娠14週5日)よりPSLを30mg/日に増量した。5月19日(妊娠16週6日), 6月19日(妊娠21週2日)の心エコーではEF63~69%, 上行大動脈径44mmと不変であった。その後PSLを8月15日(妊娠29週2日)22.5mgまで漸減して外来にて経過観察していた。9月14日(妊娠33週4日)分娩様式決定のため, 心エコーを施行。やはり上行大動脈(44mm)~大動脈弓部(40mm)にかけての拡張を認めるため, 努責による大動脈解離のリスクを考慮し妊娠37週に帝王切開の方針となった。

9月21日(妊娠34週4日)12時に破水感にて来院。内診にて羊水漏出を認め, 前期破水の診断で緊急入院となった。Non-stress testではvariabilityは保たれaccelerationが認められるものの, 羊水減少に伴うと考えられるvariable decelerationが認められた。超音波検査にて胎児推定体重は2,450g, 羊水量はamniotic fluid index5cmと減少しており, Biophysical profile scoreは6点であった。同日14時半, 大動脈炎症候群による大

表1 NYHAの心機能分類

Class I	通常の身体活動で自覚症状なし、日常生活が制限なし
Class II	通常の労作で症状あり、日常生活が軽度に制限される
Class III	通常の労作以下で症状あり、日常生活が高度に制限される
Class IV	安静時にも症状あり、日常生活は全く不可能

NYHA: New York Heart Association

動脈の拡張及び前期破水を適応に緊急帝王切開となった。麻酔は、脊椎麻酔下に皮膚切開を開始したところ、疼痛の訴えがあったため、急遽全身麻酔となった。術中の血圧は120~150/60~70 mmHgで安定していた。児は2,595 gの女児でAPGAR score 7 (1:1分後)~9 (5:5分後)、臍帯動脈血(UA) pH 7.314であった。予防的抗菌薬としてセファゾリン1 gの静注投与を手術室入室時と術直後および12時間後に計3回施行した。また、ステロイドカバーとして内服に加えて水溶性PSL 25 mgを術前1時間前に静注、術後も水溶性PSL 125 mgを静注した。術後1日よりPSL 225 mgを再開し、水溶性PSL 50 mg静注、術後2日にも水溶性PSL 25 mg静注した。また、body mass index: BMI 30.1 (身長162.6 cm、体重79 kg)と肥満を認めており肺塞栓症予防のためダルテパリンナトリウム持続静注(100単位/kg/日)を行った。産褥経過は問題なく術後8日目に退院となった。また、児も早産のためGCU入院となるも経過は順調で日齢8で母とともに退院した。

#### 症例B:

30歳 0回経妊0回経産婦 身長151 cm、陣発入院時体重48.1 kg (非妊時40 kg)

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 16歳診断の大動脈炎症候群。この時点で左鎖骨下動脈90%狭窄、左椎骨動脈閉塞、左総頸動脈瘤、下行大動脈の狭窄と拡張が認められ、PSL 30 mg/日による治療が行われた。20歳時にARと診断されている。平成10年4月下旬よりPSL中止、高血圧に対し、 $\alpha$ メチルドーパ250 mg/日の内服投与を行っていた。

妊娠分娩経過: 平成10年6月27日からの最終月経にて妊娠。8月18日(妊娠6週4日)に当科

初診し、妊娠管理されていた。心機能はNYHA分類II度(表1)であり分娩様式は経膈分娩を予定していた。妊娠初期の心エコーではAR III度の診断であった。平成11年1月31日(妊娠30週2日)の妊婦健診にて血圧135/85 mmHgと軽度上昇を認めていた。3月8日(妊娠36週2日)の妊婦健診にて血圧160/70 mmHg、尿蛋白3+のため、妊娠高血圧腎症管理目的にて入院となった。

入院後の血圧は右腕167/90 mmHg、左腕(患側)135/84 mmHgと高く $\alpha$ メチルドーパ増量、尿蛋白は1 g/日であった。入院時の心エコーにて心嚢水の増加及びEF 50%と心機能低下が認められたため、心不全の悪化を適応に帝王切開にてterminationの方針となった。3月15日(妊娠37週2日)末梢動脈カテーテル、Swan-Ganzカテーテル挿入後に硬膜外麻酔施行、帝王切開分娩となった。術中血圧は右腕120~150/50~70 mmHg(非観血的)、左腕90~100/50~60 mmHg(観血的)、右房圧3~7 mmHg、肺動脈圧15~24/9~11 mmHgで循環動態は安定していた。児は2,010 gの女児、APGAR score 8 (1)~9 (5)、UA pH 7.269であった。術後Sat O<sub>2</sub> 93%(酸素5 l投与下、仰臥位)、PaO<sub>2</sub> 68 mmHg、PaCO<sub>2</sub> 34 mmHgと低酸素血症を認めたため、術後無気肺あるいは肺梗塞を疑い、肺血流シンチグラム施行、右肺尖部および右舌区・左下肺にlow perfusionを認めた。肺梗塞が否定できないためヘパリン10単位/kg/時の持続静注を2日間施行した。心不全は術後徐々に改善し、心エコー上、心嚢水も減少した。術後14日の肺血流シンチグラムでは左下肺の血流改善を認め、この部位は術後無気肺と考えられたが、右肺尖部は変化がなかったためこの部位の肺梗塞が疑われた。抗凝固療法としてアスピリン162 mg/

日、ワーファリン1 mg/日を開始、また術後認められた心室性期外収縮に対して塩酸メキシレチン200 mg/日を開始し退院した。

#### 症例 C :

家族歴：特記事項なし

既往歴：17歳時に左総頸動脈炎にて発症した大動脈炎症候群。この時はPSL 30 mg/日の内服で軽快し、以後服薬なく経過している。

第一子妊娠分娩経過 (23歳) 症例 C-1：身長168 cm、体重62.7 kg(陣発入院時、非妊時50 kg) 妊娠前の超音波検査では総頸動脈の軽度狭窄を認めるが、大動脈には異常を認めなかった。平成3年5月4日からの最終月経にて妊娠。内服薬などはなく妊娠管理。経過中、平成4年1月27日(妊娠37週3日)、血圧137/84 mmHg、尿蛋白+と妊娠高血圧症の発症が疑われたため管理入院となったが、安静のみで症状軽快し2月6日(妊娠38週6日)一旦退院。2月17日(妊娠40週3日)陣痛発来にて入院。血圧144/90 mmHg(右腕)、130/70 mmHg(左腕)とやや高めであったが、分娩進行中の血圧上昇は認められず、子宮口全開大確認の13分後に第二期短縮の目的で出口部にて2816 gの女児を鉗子分娩とした。APGAR score 9(1)-10(5)、UA pH 7.238であった。

第二子妊娠分娩経過 (35歳) 症例 C-2：身長168 cm、体重55.6 kg(陣発入院時、非妊時48 kg) 平成15年6月3日からの最終月経にて妊娠。7月24日(妊娠7週2日)当科を受診。以後外来にて妊娠管理されていたが、特に問題なかった。平成16年3月7日(妊娠38週6日)前期破水にて入院。血圧127/85 mmHg(右腕)、127/81 mmHg(左腕)。分娩進行はスムーズであり、子宮口全開大確認の3分後に第二期短縮の目的で吸引分娩とした。児は2,770 gの男児でAPGAR score 10(1)-10(5)、UA pH 7.269であった。分娩時の血圧は173/79 mmHg(右腕)であった。子宮収縮が不良であり分娩第4期までの出血量は700 ml、弛緩出血の診断にてオキシトシン静注を行った。全出血量は1,500 mlに達し、3月9日(産褥2日)のヘモグロビン5.9 g/dlと重度の貧血を認め、歩行困難な状態であったため、濃厚赤血球2単位の輸血を

行った。その後は自覚症状も改善し、産褥5日目に退院した。児は生後8か月でSudden infant death syndrome：SIDSにて死亡した。

### 症例検討会

講師 A お早うございます。定刻の8時になりましたので症例検討会を始めます。今回は、大動脈炎症候群合併妊娠についてです。先月、シニアレジデントのE先生が症例Aを担当した際に、過去に当院で分娩となった大動脈炎症候群の症例B、症例Cをまとめてくれました。ではE先生お願いします。

シニア E 提示させていただく3症例は、それぞれ異なる妊娠経過をたどっていますので大変勉強になりました(上述の症例呈示)。症例Aは大動脈炎症候群の診断後1年以内に大動脈の拡張がある状態で、病状が安定しないままに妊娠し、妊娠経過中に原疾患の増悪によりPSLの増量を行うなどしましたが、妊娠高血圧症候群などの発症はありませんでした。妊娠33週6日preterm PROMとなり、大動脈の拡張を認めることから帝王切開にて分娩となりました。症例Bは14年前に診断され病状は安定しているものの高血圧とAR III度がある状態で妊娠しました。妊娠30週より高血圧、蛋白尿が出現、妊娠高血圧腎症と診断されました。これ以上の妊娠継続は心不全を悪化させると考えられたため、妊娠36週にterminationの方針となり、心機能が不良であることから帝王切開分娩としました。症例Cは診断から5年後と17年後に分娩をしています。心機能に特に問題はなく第二期短縮を行うことで経膈分娩が可能でした。ただし第二子の分娩の際は弛緩出血を来し、大量出血から輸血を必要としました。各症例の診断と経過を表にまとめました(表2, 3)。

講師 A ありがとうございます。同じ大動脈炎症候群でも症例によって、かなり経過が異なるのですね。それでは症例の検討に入る前に、簡単に大動脈炎症候群についての解説をチーフレジデントのC先生、お願いします。

チーフ C はい。大動脈炎症候群は、高安動脈

表2 症例のまとめ (母体の症状)

症例	年齢 診断時/分娩時	症状	石川分類	妊娠直前 の活動性	妊娠初期 の血圧	妊娠中の治療
A	24/25	AR, 大動脈拡張	III	あり	130/70	PSL18 → 30 → 22.5 mg
B	16/30	高血圧, AR	III	なし	110/60	αメチルドーパ 250 mg
C-1	17/23	なし	I	なし	116/70	なし
C-2	17/35	なし	I	なし	120/80	なし

AR: 大動脈弁閉鎖不全, PSL: プレドニゾロン

表3 症例のまとめ (妊娠経過と新生児予後)

症例	妊娠中のイベント	分娩時の 妊娠週数	分娩様式	児体重 (g)	児の転帰
A	原疾患再燃に伴う PSL 増量	33 週 6 日	帝王切開 全身麻酔	2,595	GCU 入院
B	心不全の増悪 加重型妊娠高血圧腎症 (重症)	37 週 2 日	帝王切開 硬膜外麻酔	2,010	健
C-1	妊娠高血圧症 (軽症)	40 週 3 日	鉗子分娩	2,816	健
C-2	妊娠高血圧, 弛緩出血	38 週 6 日	吸引分娩	2,770	生後 8 か月で SIDS

SIDS: Sudden infant death syndrome

炎あるいは高安病とも言われ、大動脈・主幹動脈・肺動脈の非特異的炎症性病変から二次性の狭窄、閉塞、拡張を来す疾患です。発症時期の約75%が十代後半であることと、男女比1:8と女性に多く見られることから、妊娠と合併することはそれほど稀ではありません。また、アジアや中米に多く本邦での発症率は0.04%とも言われています<sup>1)</sup>。本邦では特定疾患治療研究事業の対象となっていて研究班の報告による診断基準(表4)があります<sup>2)</sup>。重症度分類、病型分類は様々な報告がありますが、今回は妊娠と関係あるものに絞り、合併症の数と重症度に基づいた病期分類(表5)と分娩管理方針(表6)を示します<sup>3)</sup>。

・分娩様式について

講師 A それでは症例について質問をお願いします。

チーフ D 症例 A の緊急帝王切開には私も立ち会ったのですが、麻酔方法を含め、周術期管理の検討が不十分だったように感じます。妊娠33週6日のpreterm PROMという不測の事態であったとはいえ、妊娠初期から検討しておくべき

だったのではないのでしょうか。

講師 A 外来主治医の B 先生、いかがでしょうか。

講師 B はい、確かにその通りです。この症例の場合、妊娠初期より大動脈の拡張が見られていますので、2005年に報告された「心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン」(以下「ガイドライン」と略)にのっとって考えますと、妊娠継続そのものがハイリスクであり、また分娩様式は全麻下での帝王切開分娩が望ましいということになります。この症例の場合、遅くとも妊娠中期には麻酔科・循環器内科と麻酔方法について検討しておくべきだったと思います。

講師 A 「ガイドライン」の内容はどのようなものなのでしょうか。

講師 B 「ガイドライン」では大動脈炎症候群の妊娠と分娩におけるポイントがまとめられていますが(表7)、大動脈の拡張がある場合には、マルファン症候群の管理に準じてなっています。「ガイドライン」ではマルファン症候群で大動脈径>44 mm の場合は妊娠中の大動脈解離のリスクが

表4 厚生省特定疾患難治性血管炎研究班 1992年度報告書, 大動脈炎症候群診断基準

I. 特徴:	若年～中年女子に好発し, 大動脈とその主要分枝および肺動脈幹に狭窄・閉塞または拡張病変を来す原因不明の非特異的炎症疾患, ときに大動脈弁病変を伴うことがある.
II. 症状	<ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 頭部虚血症状: めまい, 頭痛, 失神発作, 片麻痺など</li> <li>(2) 上肢虚血症状: 指のしびれ感, 冷感, 上肢易疲労感, 脈拍欠如</li> <li>(3) 心症状: 息切れ, 動悸, 胸部圧迫感, 狭心症状</li> <li>(4) 高血圧</li> <li>(5) 眼症状: 一過性または持続性の視力障害</li> <li>(6) 疼痛: 血管痛 (頸部), 背部痛, 腰痛</li> <li>(7) 全身症状: 微熱, 全身倦怠感, 易疲労感</li> </ul>
III. 診断上重要な身体所見	<ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 上肢の脈拍ないし血圧異常 (橈骨動脈の拍動減弱, 消失ないし著明な左右差)</li> <li>(2) 下肢の脈拍ないし血圧異常 (大腿動脈の拍動亢進あるいは減弱, 血圧低下)</li> <li>(3) 頸部, 背部, 腹部での血管雑音</li> <li>(4) 心雑音 (大動脈弁逆流)</li> <li>(5) 眼科的な変化 (低血圧性眼底, 高血圧性眼底, 視力低下)</li> </ul>
IV. 診断上参考になる検査所見	<ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 炎症反応: 血沈促進, CRP 促進, 白血球増多, <math>\gamma</math>グロブリン増加</li> <li>(2) 貧血</li> <li>(3) 免疫異常: 免疫グロブリン増加 (IgG, IgA), 補体増加 (C3, C4), 抗大動脈抗体</li> <li>(4) 凝固線溶系: 凝固能亢進 (線溶異常), 血小板活性化亢進 (<math>\beta</math>-TG, PF4 増加)</li> <li>(5) HLA: A9-BW52, -Dw12</li> </ul>
V. 画像診断による特徴	<ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 大動脈石灰化像: 胸部単純写真, CT</li> <li>(2) 狭窄, 閉塞病変 (頸動脈および椎骨動脈, 鎖骨下動脈 mid-portion に注目, 下行大動脈, 腹部大動脈分岐, 冠動脈): 血管造影, MRI, CT</li> <li>(3) 拡張病変 (上行大動脈, 腕頭動脈, 大動脈弁閉鎖不全): 超音波, CT, 血管造影</li> <li>(4) 肺動脈病変: RI, 血管造影, CT</li> <li>(5) 多発病変: 血管造影</li> </ul>
VI. 診断上のポイント	<ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 若年～中年の女子に好発する</li> <li>(2) 確定診断は血管造影 (大動脈, 主幹動脈, 脳動脈, 肺動脈) による</li> </ul>
VII. 鑑別上注意を要する疾患	動脈硬化症, 巨細胞性動脈炎, SLE, 炎症性腹部大動脈瘤, ベーチェット病, 先天性血管異常, パージャール病

表5 大動脈炎症候群の病期分類

Type	合併症 (網膜病変, 二次性高血圧, 大動脈弁閉鎖不全, 大動脈瘤)
I	なし
II	単一の合併症 IIa 軽度～中等度 IIb 重度
III	複数の合併症

Ishikawa, 1978年より改変<sup>3)</sup>

非常に高く, 妊娠中期から後期にかけては週1回の心エコーでモニターし, 急速な径の拡大を認めただ場合には母体の安全のために妊娠を中断する必要があるとされています. この場合, 分娩は全身麻酔下に帝王切開で行うとされています. また, Williams Obstetricsにも「マルファン症候群そのものは帝王切開の適応とはならないが, 大動脈病変がある場合は帝王切開が望ましいと報告されている. 大動脈病変がなければ産科的適応で行う」と書かれています<sup>6)</sup>.

チーフD 今回心エコーは「ガイドライン」と