

## 70 精神疾患合併妊娠

小畠 真奈 濱田 洋実

Mana Obata-Yasuoka, Hiromi Hamada  
筑波大学大学院人間総合科学研究科  
〔〒 305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1〕

Key Words: うつ病, 躁うつ病, 統合失調症, 摂食障害, 妊娠と薬

### はじめに

妊娠と分娩にはしばしば精神的ストレスが伴う。胎児疾患や切迫早産・早産、内科的な合併症が認められる場合などでは、精神的なストレスはより大きくなる。このようなストレスは、既存の精神疾患の再燃や増悪、新たな精神疾患の初発につながることもある。また、妊娠分娩年齢は統合失調症やうつ病の好発年齢と重なるため、産科日常診療においてこれらの精神疾患を合併する妊婦に遭遇する機会は多い。

妊娠初診における精神疾患のスクリーニングは必須である。精神疾患の有無、症状、入院・通院歴、精神疾患薬の内服歴について問診し、薬物乱用や喫煙、被虐待などのリスク因子の評価も行う。治療は、精神療法、薬物療法、電気痙攣療法などによって行う。すべての精神疾患治療薬は胎盤を通過し、母乳

にも分泌されるため、母児双方のリスクとベネフィット、代替療法の可能性について、精神科医と産科医が検討した上で患者に説明し、決定する。最新の薬剤の胎児・新生児への影響については厚生労働省事業の「妊娠と薬情報センター」(<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>)の利用を考慮する。精神疾患を合併する妊婦では早産や低出生体重児が増加するなど周産期予後が悪いという報告も多く、慎重な管理が必要である。

本稿では、主な精神疾患について、妊娠との関連および妊娠中の治療の注意点を述べる。また、精神疾患と周産期予後について表にまとめた<sup>1)</sup>。

### うつ病

我が国における女性の生涯有病率は8.44%と男性の2倍以上であり<sup>2)</sup>、初発年齢の中央値は30歳であることから、妊娠と合併する率は高い。家族歴、妊娠分娩への社会的なサポートが少ないこと、夫婦間の軋轢およびストレスは妊娠中のうつ病や産後うつ病のリスクとなる。さらに妊娠中のうつ病は産後うつ病の最も大きなリスク因子となる<sup>3)</sup>。産後うつ病のスクリーニングにはエジンバラ産後うつ病質問票が広く用いられている。

### 治療と管理

重症のうつ病の場合、自殺による死亡率は10%に上るため、精神療法とともに抗うつ薬の投与が必

表 精神疾患と周産期予後(ACOG Practice Bulletin No. 92, 2008より引用改変)<sup>1)</sup>

疾患	催奇形性	産科的予後	新生児予後	治療
うつ病	不明	低出生体重児の増加, 胎児発育制限, 分娩後合併症	新生児のコルチゾールとカテコラミン値の上昇 NICU入院率上昇 うつ病参照	抗うつ薬 精神療法 電気痙攣療法
躁うつ病 (双極性障害)	不明	うつ病参照	うつ病参照	リチウム 抗てんかん薬 抗精神病薬 電気痙攣療法
統合失調症	先天奇形(特に心血管系)	早産, 低出生体重児, small for gestational age, 胎盤異常, 分娩前出血の増加	新生児死亡の増加	抗精神病薬
不安障害	不明	鉗子分娩, 遷延分娩, 墜落産, 胎児機能不全, 早産, 自然流産の増加	発達スコアの遅れ, 適応不良 2歳時の精神発達遅延	ベンゾジアゼピン 抗うつ薬 精神療法

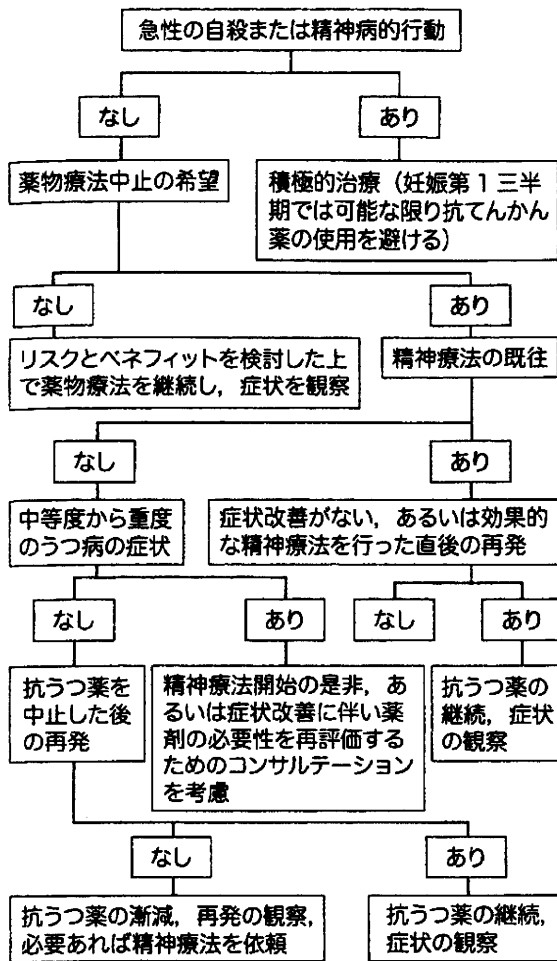


図1 抗うつ薬を内服しているうつ病妊婦 (Yonkers ら, 2009 より引用改変)<sup>5,6)</sup>

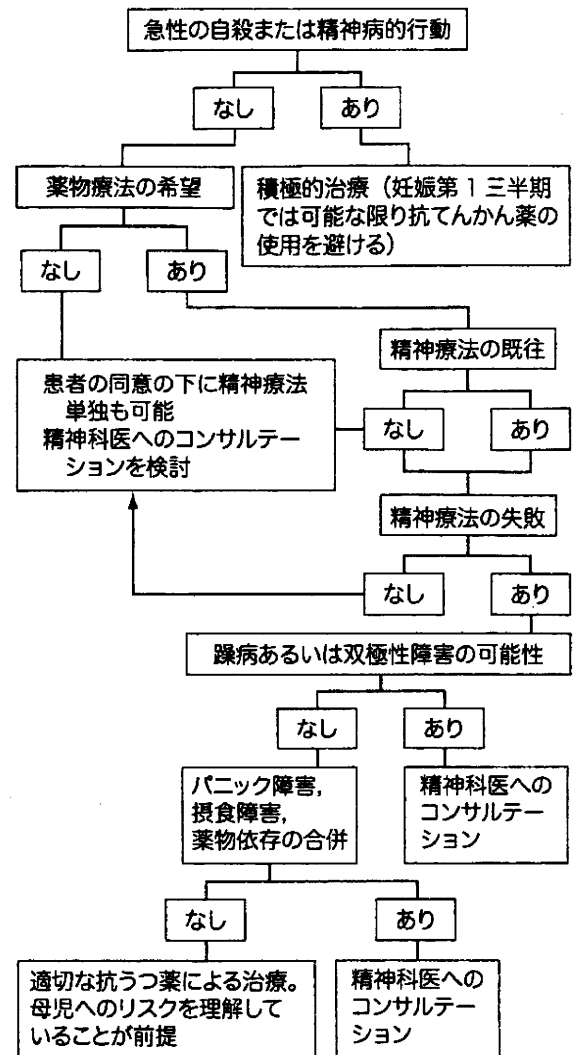


図2 抗うつ薬を内服していないうつ病妊婦 (Yonkers ら, 2009 より引用改変)<sup>5,6)</sup>

要となる。抗うつ薬は選択的セロトニン取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitors : SSRI) を第一選択とすることが多い。薬剤以外の治療法として電気痙攣療法があるが、妊娠中にも安全に行えるとされている<sup>4)</sup>。米国産婦人科学会と米国精神科学会が合同で作成したガイドライン<sup>5,6)</sup>に示された治療方針に関するフローチャートを転載する(図1, 2)。

SSRI の胎児への影響については未だ明らかになっていないが、妊娠によって服薬を中止した女性ではうつ病の再燃のリスクが高いため、総合的な判断が必要となる。妊娠初期のパロキセチン内服は胎児の先天性心疾患のリスクがわずかに増えることから、胎児の心エコー検査を考慮する<sup>1)</sup>。妊娠後期の

SSRI の使用については、一過性の新生児合併症のほかに、新生児遷延性肺高血圧症との関連を指摘する研究者もいる<sup>1)</sup>。三環系抗うつ薬は最近使用されなくなってきているが、周産期異常との有意な関連は報告されていない。

躁うつ病(双極性障害)

我が国での生涯有病率は2~4%であり、男女差はない。女性は10~20歳代前半に発症することが多く、男性に比較してうつのエピソードが長く、サイクルが早く、躁とうつの混在したエピソードを示しやすいとされる。治療を継続しても分娩後の再燃

が多く、産褥精神病のリスクが高いが、妊娠によって治療を中止した場合、これらのリスクはさらに高くなる。自殺する患者は20%に及ぶという報告もある<sup>4)</sup>。

#### 治療と管理

気分安定薬 (mood stabilizer) としてリチウム (リーマス<sup>®</sup>, 添付文書上は投与禁忌) や抗痙攣薬 (バルプロ酸, carbamazepine) など、数種類の薬剤から治療薬を選択する。

妊娠初期のリチウムの投与は、児の先天性心疾患をわずかに増加させる。米国産婦人科学会により以下の治療指針 (①～③) が提案されている<sup>1)</sup>。①エピソードが軽症で頻度が少ない女性は、妊娠前に徐々に減量しておく。②エピソードは重症だが頻度がそれほど高くない女性では、妊娠前に徐々に減量し器官形成期を過ぎたら投与を再開する。③エピソードが特に重症で頻度も高い場合、胎児へのリスクを説明した上で妊娠期間を通じて継続する。リチウムの治療域と中毒域は近接しており、妊娠中および分娩後は血中濃度が変動しやすいため、定期的に測定し投与量を調節する。また分娩時は十分な輸液を行い、新生児では体内水分量のモニタリングを行う。授乳は勧められない。

バルプロ酸 (デパケン<sup>®</sup>, セレニカ<sup>®</sup>, 添付文書上は原則禁忌) と carbamazepine (テグレート<sup>®</sup>) は催奇形性があるため妊娠第1三半期の使用は可能な限り避けるべきである。特にバルプロ酸の服用により、1～3.8%で児の神経管欠損が発生し、用量反応関係が認められる。これらの薬剤に起因する児の神経管欠損を予防する効果は確立されていないが、妊娠前から第1三半期の間の葉酸摂取が勧められている。

#### 統合失調症

生涯罹患率は約1.0%であり男女差はないが、女性の発症のピークは25～34歳で、男性の15～24歳よりも遅く、予後も比較的よいことから、エストロゲンが防御的に働いている可能性が指摘されてい

る。統合失調症では、従来は妊娠予後が悪くなることはないといわれてきた。しかしながら、児の先天異常 (特に心血管系)、新生児死亡、低出生体重や早産、常位胎盤早期剥離が増加するという報告や、分娩誘発、手術的経膈分娩、帝王切開のリスクが増加するという報告もある<sup>3)</sup>。自殺や出生児殺しなどのリスクもあるため、慎重な対応が必要である。

#### 治療と管理

治療薬を中止した場合の再発率は高いため、妊娠中も治療を継続することが望ましい。近年、第一選択薬となっている非定型抗精神病薬は、定型抗精神病薬と比較してより高い抗精神病作用をもち、錐体外路障害、高プロラクチン血症、心血管系の副作用なども少ない。非定型抗精神病薬の催奇形性や新生児予後に関する報告は少ないため評価は不可能であり、妊娠中あるいは授乳期のルーチンの非定型抗精神病薬の使用は推奨されないが、内服中に妊娠した女性については定型抗精神病薬に変更するよりも、そのまま使用を継続する<sup>1)</sup>。定型抗精神病薬は催奇形性や胎児毒性は少ないとされているが、錐体外路系の副作用を軽減する薬剤を減量するために、必要最低限の量とする。以下に代表的な薬剤を記載する。

##### 1) 定型抗精神病薬

haloperidol (セレネース<sup>®</sup>, 添付文書上、妊婦への投与は禁忌), fluphenazine (フルメジン<sup>®</sup>), perphenazine (ピーゼットシー<sup>®</sup>, トリラホン<sup>®</sup>), chlorpromazine (コントミン<sup>®</sup>)

##### 2) 非定型抗精神病薬

clozapine (クロザリル<sup>®</sup>), olanzapine (ジブレキサ<sup>®</sup>), quetiapine (セロクエル<sup>®</sup>), risperidone (リスパダール<sup>®</sup>), aripiprazole (エビリファイ<sup>®</sup>)

##### 3) 錐体外路系の副作用のための薬剤

diphenhydramine (トラベルミン<sup>®</sup>), biperiden (アキネトン<sup>®</sup>), amantadine (シンメトレル<sup>®</sup>), trihexyphenidyl hydrochloride (アーテン<sup>®</sup>)

不安障害(パニック障害, 全般性不安障害, 強迫性障害, 外傷後ストレス障害 (posttraumatic stress disorder : PTSD), 社会不安障害, 特定の恐怖症)

我が国の女性における生涯有病率は 10.4%である<sup>2)</sup>。妊娠分娩はパニック障害や強迫性障害の発症や増悪をきたすことがある。妊娠後期の死産を経験した女性に PTSD を認めることが多いとされる<sup>4)</sup>。妊娠中の不安とストレスは自然流産, 早産, 遷延分娩, 墜落産, fetal distress, 鉗子分娩などと関連するといわれているが, 因果関係については確立していない。

#### 治療と管理

薬物療法と認知行動療法が主体となる<sup>4)</sup>。ベンゾジアゼピンは不安, 不眠の治療あるいは, ほかの抗精神病薬の副作用を軽減する目的で用いられる。母体のベンゾジアゼピンの服用で胎児の口唇口蓋裂が増加するという報告があるが, 絶対値の増加はわずかであり, 催奇形性が高いとはいえない。分娩直前のベンゾジアゼピンの投与は, フロッピーインファント症候群(低体温, 無気力, 弱い呼吸力, 哺乳困難)と関係する。また alprazolam(アルプラゾラム<sup>®</sup>), chlordiazepoxide(コントロール<sup>®</sup>)または diazepam(セルシン<sup>®</sup>)を妊娠中に服用した場合, 新生児離脱症候群(落ち着きのなさ, 筋緊張亢進, 反射亢進, 過敏性, 無呼吸, 下痢, 嘔吐など)が認められるため, 出生後嚴重に観察する。

#### 摂食障害(神経性食思不振症と過食症)

重症の摂食障害は若年女性にみられることが多く, 生涯有病率は 2~3%である<sup>3)</sup>。自然流産のリスクが高く, 神経性食思不振症では低出生体重児, 過

食症では妊娠高血圧症候群などのリスクが高くなる<sup>3)</sup>。神経性食思不振症の既往があるというだけでは特に問題はないとされる。

#### 治療と管理

非薬物療法としてカロリー摂取量のモニタリングを行うことや, 摂食障害専門の栄養士へのコンサルテーションによってカロリー摂取を増加させることが可能である。認知行動療法と精神療法および SSRI の併用療法を行うが, 医療者と家族の協力関係が築ければ治療効果が高くなる。

#### 文献

- 1) ACOG Practice Bulletin, Number 92, April 2008 (Replaces Practice Bulletin Number 87, November 2007) : Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 111 : 1001-1020, 2008
- 2) 川上憲人 : 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)こころの健康についての疫学調査に関する研究 分担研究報告書, 特定の精神障害の頻度, 危険因子, 受診行動, 社会生活への影響。
- 3) Cunningham FG, et al : *Williams obstetrics*, 23rd ed, McGraw-Hill Medical, New York, pp1175-1184, c2010
- 4) Burrow GN, Duffy TP, Copel JA : *Medical complications during pregnancy*, 6th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia, pp505-513, c2004
- 5) Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, et al : The management of depression during pregnancy : a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 114 : 703-713, 2009
- 6) Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, et al : The management of depression during pregnancy : a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry* 31 : 403-413, 2009

\* \* \*



## 妊娠中のインフルエンザワクチン接種の安全性

国立成育医療研究センター母性医療診療部,<sup>1)</sup> 同 妊娠と薬情報センター,<sup>2)</sup> 同 周産期診療部,<sup>3)</sup> 同

山口 晃史<sup>1,2)</sup> 久野 道<sup>1)</sup> 堀谷まどか<sup>3)</sup> 渡邊 典芳<sup>3)</sup>

久保 隆彦<sup>3)</sup> 加藤 達夫<sup>4)</sup> 村島 温子<sup>1,2)</sup>

(平成 22 年 4 月 7 日受付)

(平成 22 年 5 月 11 日受理)

Key words: pregnancy, influenza, vaccine

### 要 旨

米国疾病予防管理センター (Center for Disease Control ; CDC) やアメリカ産婦人科学会 (American College of Obstetricians and Gynecologists ; ACOG) は過去の世界的大流行における調査から、妊婦はインフルエンザ感染症に対しハイリスクグループとし、1999 年より妊娠初期を除く妊婦に対してのインフルエンザワクチン接種の推奨を開始、2004 年には妊娠初期を含む全期間での妊婦に対する接種へ対象を拡大している。本邦でも妊娠中のインフルエンザワクチン接種は少しずつ推奨されてきており、その安全性を評価した。2007 年～2009 年に季節性インフルエンザワクチン接種を行った 182 症例に対し、妊娠初期、中期、後期の接種時期別に調査を行い、各時期での安全性を妊婦への副反応、胎児への影響を評価した結果、ワクチン接種時の妊娠週数にかかわらず、接種に関連する有意な母体の副反応、児の流・早産、奇形は認められず、ワクチン接種の安全性が確認された。

(感染症誌 84 : 449～453, 2010)

### 序 文

現在までのインフルエンザ感染症の歴史的な世界的大流行 (pandemic) としては 1918～1919 年 (スペイン風邪 ; H1N1), 1957～1958 年 (アジア風邪 ; H2N2), 1968～1969 年 (香港風邪 ; H3N2) があるが、前 2 回の pandemic 時の統計では通常の集団より妊婦の超過死亡が報告されている<sup>1)~4)</sup>。近年でも、妊娠中のインフルエンザ罹患は重症化し肺炎を併発しやすく、入院するリスクは非妊娠時と比較して 14～20 週で 1.4 倍、妊娠 37～42 週で 4.7 倍であるとの報告がなされており妊婦はインフルエンザ感染症に対しハイリスクグループであることが示唆されている<sup>5)~8)</sup>。

CDC を中心に米国では 1999 年に胎児の器官形成期にあたる妊娠初期をできるだけ避け、14 週以降の妊婦全例へのインフルエンザワクチン接種を推奨しており、加えて、呼吸器疾患、心疾患や糖尿病などの基礎疾患があり、インフルエンザ感染により合併症を伴う危険性が高い場合には、妊娠時期にかかわらず接種を受けるべきであるとしている。さらに 2004 年の CDC

の勧告にはインフルエンザワクチン接種推奨群には妊娠初期を含むすべての妊娠週数の妊婦が対象と変更されている<sup>9)~11)</sup>。接種のリスクに関しては、接種した妊婦の 2,000 例以上の情報があるが、妊婦への副反応や胎児への影響は認められておらず、その安全性は高く評価されている<sup>12)~13)</sup>。従って、国際的には、妊娠中のインフルエンザワクチン接種は安全で、接種による有益性が危険性を上回るとの認識のもとに積極的に推奨している国が多い。

一方、本邦では我々の妊婦へ対するインフルエンザワクチンの有効性についての報告に次ぎ 2009～2010 年のインフルエンザ (A/H1N1) の流行より妊婦へのワクチン接種が行われるようになってきたが、国内での調査成績が少ないことより、まだ妊婦へ対するインフルエンザワクチン接種の積極的な推奨は行われていない<sup>14)</sup>。この研究では本邦での妊娠中のインフルエンザワクチン接種の安全性を評価し、報告する。

### 対象と方法

#### 1. 対象

2007 年 10 月から 2009 年 1 月までに国立成育医療センターで妊娠管理中に不活化インフルエンザ HA ワクチンを接種した妊娠初期を含む 182 例 (双胎 8 例)

別刷請求先 : (〒157-8535) 世田谷区大蔵 2-10-1

国立成育医療研究センター母性医療診療部膠原病・一般内科医長 山口 晃史

平成 22 年 7 月 20 日

Table 1 Study population summary.

trimester \ Vaccination timing	First (n = 13)	Second (n = 97)	Third (n = 72)	All (n = 182)
Maternal age (years) (average $\pm$ SD)	34.2 $\pm$ 4.1	34.6 $\pm$ 3.8	34.2 $\pm$ 3.9	34.4 $\pm$ 3.9
Parity (1/ $\geq$ 2)	6/7	63/37	41/31	110/182
Number of fetuses (1/2/3)	13/0/0	93/4/0	68/4/0	174/8/0
Weeks of gestation at vaccination (average $\pm$ SD)	12.9 $\pm$ 1.4	22.5 $\pm$ 3.9	32.4 $\pm$ 2.6	25.7 $\pm$ 6.8

Table 2 Vaccination timing and maternal outcomes.

trimester \ Vaccination timing	First (n = 13)	Second (n = 97)	Third (n = 72)	All (n = 182)
Fever (number of cases)	0	3	0	3
Abortion (%)	0	-	-	0
Preterm (%)	7.6	7.2	6.9	7.1
Weeks of gestation at delivery (average $\pm$ SD)	38.8 $\pm$ 1.5	38.9 $\pm$ 1.0	39.0 $\pm$ 1.0	39.0 $\pm$ 1.1

Table 3 Vaccination timing and neonatal outcomes.

trimester \ Vaccination timing	First (n = 13)	Second (n = 101)	Third (n = 76)	All (n = 190)
Malformation (case)	0	4 (3.9%)	2 (2.6%)	6 (3.2%)
Apgar score at 5 min (average $\pm$ SD)	9.2 $\pm$ 0.4	9.2 $\pm$ 0.5	9.1 $\pm$ 0.6	9.1 $\pm$ 0.5
Birth weight (g)	3,026.7 $\pm$ 345.6	3,097.0 $\pm$ 332.2	3,094.3 $\pm$ 320.0	3,090.9 $\pm$ 326.8
Actual weight/median weight* (average $\pm$ SD)	100.3 $\pm$ 11.9	100.8 $\pm$ 11.4	100.1 $\pm$ 10.5	100.5 $\pm$ 11.0

\*Median birth weight at gestational age in Japan

の妊婦。その中でみられた合併症は、橋本病もしくは甲状腺機能低下症 9 例、バセドウ病もしくは甲状腺機能亢進症 8 例、気管支喘息 8 例、子宮筋腫 3 例、卵巣のう腫 2 例、抗 SS-A 抗体陽性 2 例、特発性血小板減少性紫斑病 2 例、抗リン脂質抗体症候群 2 例、炎症性腸疾患 1 例、子宮頸部上皮内がん 1 例、脳下垂体腺腫 1 例、うつ病 1 例、てんかん 1 例、メニエール病 1 例、ベーチェット病 1 例、総胆管拡張症 1 例であった。

## 2. 方法

インフォームドコンセントの上、同意を得た患者に対し 3 種の株 (2007 年度は A/Solomon/3/2006 (H1N1), A/Hiroshima/52/2005 (H3N2) および B/Malaysia/2506/2004, 2008 年度は A/Brisbane/59/2007, A/Uruguay/716/2007, および B/Florida/4/2006) を含んだ不活化インフルエンザ HA ワクチンであるフルービック HA (阪大微研) を用い、0.5mL の皮下注射を 1 回施行した。接種後、母体のワクチン接種による副反応 (発熱) の有無、流・早産の有無と分娩時の妊娠週数、新生児の奇形の有無、アプガースコア、出生時体重の調査を行い、妊娠中の不活性化インフル

エンザ HA ワクチン接種 (アジュバントなし) の安全性に関し妊娠期別に評価した。

## 3. 倫理面への配慮

成育医療センター倫理委員会で 2007 年に承認された (受付番号 259)。

## 成績

2007 年 10 月から 2009 年 1 月の期間に妊娠全期間の妊婦を対象にインフォームドコンセントを行い、同意を得た患者に対しインフルエンザワクチンの接種を行った (Table 1)。初期での研究参加者は中期以降に比べ少なかったが、その理由として、当院初診時に既に初期を過ぎている場合が多いこと、初期のワクチン接種希望者はまだ少ないことが影響した。

母体において接種時の副反応では、発熱が 3 例 (1.6%) みられたが、37 度以下の発熱であり、その他、接種部位の著しい腫脹、疼痛、頭痛、めまい、全身倦怠感、消化器症状など外来受診が必要となる程度の重篤な症状はみられず、非妊婦と同様もしくはそれ以下の発生率であった (局所反応が 10% 程度、全身反応が 1% 以下)<sup>15)</sup>。また、各妊娠期における比較評価は

Table 4 Preterm delivery.

Vaccination timing		Weeks of gestation at delivery	Delivery	Complications**	Birth weight (g)	Actual weight/median weight*
Trimester	Weeks of gestation					
First	14	36	Caesarian	After myomectomy	2,672	108.4
	17	36	Vaginal	None	2,410	94.5
Second	18	36	Caesarian	Twin pregnancy (dichorionic-diamniotic)	2,440, 2,586	99.0, 104.9
	19	35	Vaginal	None	2,375	104.3
	22	36	Vaginal	Anti-SSA antibody positive	2,750	107.9
	24	36	Caesarian	Antiphospholipid antibody syndrome	2,136	83.8
	25	34	Caesarian	Twin pregnancy (dichorionic-diamniotic)	2,360, 1,962	100.9, 76.9
	27	36	Vaginal	None	2,620	110.3
	29	36	Caesarian	Twin pregnancy (dichorionic-diamniotic) Congenital biliary dilatation (post operative)	2,168, 1,906	91.3, 77.3
Third	31	36	Caesarian	Twin pregnancy (dichorionic-diamniotic)	2,062, 2,706	86.8, 109.8
	32	36	Vaginal	None	2,665	104.6
	32	36	Caesarian	Twin pregnancy (dichorionic-diamniotic)	3,240, 2,862	131.4, 116.1
	34	36	Caesarian	Twin pregnancy (dichorionic-diamniotic)	2,336, 2,176	94.7, 88.4

\*Median birth weight at gestational age in Japan.

\*\*No malformations were seen.

Table 5 Description of malformations.

Vaccination timing		Maternal age	Weeks of gestation at delivery	Complications	Malformations
Trimester	Weeks of gestation				
First	-	-	-	-	-
	20	40	38	None	Syndactyly (hypoplastic left digits)
Second	27	32	39	None	Polydactyly (rudimentary right sixth digit)
	28	40	40	Hashimoto disease	Bilateral accessory ear
	29	37	37	Basedow disease	Syndactyly (left hypoplastic digits)
Third	35	39	39	None	Clinodactyly (left fourth toe)
	35	34	39	None	Myogenic torticollis (right)

対象症例数が少ないため有意な差はみられなかった (Table 2).

流産症例は無く、この調査内では初期の接種でも流産への関与はなかったと判断できる。また、早産は各妊娠期間の接種群に約7% ずつみられ、発症率に接種時期の偏りは無く、ワクチン接種者の全妊娠期間での早産率は一般的な統計と合致し、ワクチン接種との関連性は無いと思われた<sup>16)</sup>。

早産を除く症例での分娩週数、アプガースコア、出生体重においても標準範囲内であり、各妊娠期間でのワクチン接種間での差もみられなかった (Table 3)。早産に関して、その内容の詳細を Table 4 に記す。早

期の出産へ至った理由の多くは双胎妊娠で母体適応が主であり、他の症例も自然分娩もしくは予定帝王切開術による分娩で、ワクチン接種との関連性はなかった。

胎児発育不全 (標準体重の90% 未満) は早産例の中の4例でみられたが、双胎妊娠が3例、抗リン脂質抗体症候群合併妊娠が1例で、健常単胎妊娠では1例もみられなかった。この抗リン脂質抗体症候群症例では、不育症 (習慣性流産) の治療に低用量アスピリン、プレドニゾロン、ヘパリンを併用していた。プロドニゾロンによる軽度の胎児発育抑制はみられるが、主に血流の低下によると思われる胎盤機能不全から子宮内胎児発育停止がみられたため出産へ至っており、早産

ならびに胎児発育不全がみられた。従って、双胎妊娠や抗リン脂質抗体症候群がその原因として最も考えられ、ワクチン接種との関連性はないと評価できる。

奇形に関しては第2三半期に4例、第3三半期に2例の計6例で見られ、その内訳は合指症2例、多指症1例、斜指症1例、副耳1例、筋性斜頸1例であった (Table 5)。妊娠期別に有意に高い発生率の時期としての偏りはみられず、それぞれの妊娠期の症例数に依存している。全妊娠期における発生率では3.2%と自然発生的な確率の範囲内であり、妊娠初期の接種例にはみられず、過去の文献からもインフルエンザワクチンによる特異的な奇形は報告されていないことから、ワクチン接種による因果関係はないと考えられた<sup>22) (31) (7)</sup>。

### 考 察

今回の我々の調査では、アジュバントを含まない不活化インフルエンザHAワクチンの妊娠中の接種による副反応の増強、早・流産率の増加、催奇形率の上昇、アプガースコアの低下、出生体重の減少などの母体や児への影響は認められず、すでに諸外国で行われた安全性の評価の結果と合致した。また、これらの重篤な母体、胎児への影響がみられないことはアジュバントを含まない不活性化ワクチンにおける有利な点と思われる。生インフルエンザワクチンの鼻粘膜接種は不活化ワクチンよりも明らかに有効であると考えられているが、他の生ワクチンと同様に妊婦への接種は禁忌であり、妊婦のインフルエンザ感染症に対する唯一安全な予防対策は不活化ワクチンの接種であると考えられる。この研究で用いられた不活化インフルエンザHAワクチンは孵化鶏卵由来のアジュバントを含まないスプリットワクチンであるが、今後、この孵化鶏卵由来のスプリットワクチンだけではなくMDCK細胞 (イヌの腎臓由来の細胞) もしくはVero細胞 (アフリカミドリザルの腎臓由来の細胞) 由来のHAワクチンや孵化鶏卵由来の全粒子ワクチンなど、蛋白産生のための由来細胞の違いや産生されたウイルス構築・抗原の違いに加え、独自のアジュバントを添加しているワクチンが登場し、妊婦へ対する使用にあたってはその安全性の十分な評価も必要となってくるであろう。

本邦では妊婦へのワクチン接種に関しては調査成績がまだ十分に集積されておらず、安全性に関するデータも不足している。この調査研究とそれに続く今後の調査結果の集積により諸外国同様、積極的な接種の方針へ導き、より多くの施設で妊娠中のインフルエンザワクチン接種が行われるようになるよう貢献したい。

謝辞：この研究は予防接種リサーチセンター調査研究費補助金研究事業、成育医療委託研究事業の一部として遂行されました。ご協力いただいた国立成育医療研究センター

の産科診療部、看護部の方々に心より感謝申し上げます。

### 文 献

- 1) Harris JW: Influenza occurring pregnant women: a statistical study of thirteen hundred and fifty cases. JAMA 1919; 72: 978-80.
- 2) Greenberg M, Jacobziner H, Pakter J, Weisl BA: Maternal mortality in the epidemic of Asian influenza, New York City, 1957. Am J Obstet Gynecol 1958; 76: 897-902.
- 3) Freeman DW, Barno A: Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1959; 78: 1172-5.
- 4) Widelock D, Csizmas L, Klein S: Influenza, pregnancy, and fetal outcome. Public Health Rep 1963; 78: 1-11.
- 5) Mullooly JP, Barker WH, Nolan TF: Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics. Public Health Rep 1986; 101: 205-11.
- 6) Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR: Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. Am J Epidemiol 1998; 148: 1094-102.
- 7) Irving WL, James DK, Stephenson T, Laing P, Jameson C, Oxford JS, et al.: Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. BJOG 2000; 107: 1282-9.
- 8) Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, Mitchel EF, Snowden MS, Wood LB, et al.: Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 1705-12.
- 9) Harper SA, Fukud K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB: Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2004. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 53: 1-40.
- 10) ACOG Committee on Obstetric Practice: ACOG committee opinion number 305. November 2004. Influenza vaccination and treatment during pregnancy. Obstet Gynecol 2004; 104: 1125-6.
- 11) Advisory Committee on Immunization Practices, Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA: Prevention and Control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 55. 2006: p. 1-42.
- 12) Black SB, Shinefield HR, France EK, Fireman BH, Platt ST, Shay D: Vaccine Safety Datalink Workgroup. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in

- pregnant women and their infants. *Am J Perinatol* 2004 ; 21 : 333—9.
- 13) Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, Mouzoon ME, Hoyle JC, Smith FA, *et al.* : Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 192 : 1098—106.
- 14) Yamaguchi K, Hisano M, Isojima S, Irie S, Arata N, *et al.* : Relationship of Th1/Th2 cell balance with the immune response to influenza vaccine during pregnancy. *J Med Virol* 2009 ; 81 : 1923—8.
- 15) 岡部信彦. 総説, インフルエンザ, 疾患別情報, 国立感染症研究所感染症情報センター, <http://idsc.nih.gov/disease/influenza/intro.html>.
- 16) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY : *Williams Obstetrics* (23<sup>rd</sup> edition). McGraw Hill, inc., 2009.
- 17) Schardein JL : *Chemically Induced Birth Defects* (Third Edition, Revised and Expanded). MerceL Dekker, Inc., 2000.

### Influenza Vaccination Safety during Pregnancy

Koushi YAMAGUCHI, Michi HISANO, Madoka HORIYA, Noriyoshi WATANABE,  
Takahiko KUBO, Tatsuo KATO & Atsuko MURASHIMA  
National Center for Child Health and Development

Increased morbidity and mortality in pregnant women were reported following three major historical influenza pandemics. To prevent influenza infection during pregnancy, the Centers for Disease Control (CDC) and the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recommend that all pregnant women and those intending to get pregnant during the influenza season be vaccinated. In 2004, they advised expanding vaccination guidelines from the second and third trimester to all three trimesters. We evaluated the safety of influenza vaccination during pregnancy in 182 subjects from 2007-2009. No adverse events were seen in pregnancy or fetal medical condition regardless of the pregnancy stage at which vaccine was administered.

# エビデンスに基づく妊娠中の薬の使い方

村島温子

キーワード ● 妊娠、薬剤、催奇形性、胎児毒性

## ■ はじめに

妊娠女性の高年齢化に伴い、妊娠中も薬剤を使用しなければならない合併症妊娠（慢性疾患をもつ女性の妊娠）や妊娠合併症が増えている。一般女性の多くは「妊娠中に薬を使用することは非常に怖いこと」と思い込み、妊娠を先延ばしにしているうちに妊娠のチャンスを逃しがちであるということを目ごらの診療やカウンセリングなどを通じて感じている。また、疾患によっては薬でしっかりコントロールされているほうが妊娠転帰は良いという事実もある。したがって、女性患者を診ている医師は「妊娠中に薬を使用することは避けるべきこと」と一律に指導するのではなく、正しい情報を収集したうえで薬物治療と妊娠の両立の道を探ることも必要である（情報収集については「おわりに」参照）。

薬物や放射線の胎児への影響は妊娠週数と関連付けて考える。受精からおよそ14日間（～妊娠4週0日+ $\alpha$ ）は、受精卵が薬剤などによる影響を受けた場合には流産してしまい、奇形として残ることがないと考えられる。「All or None（全か無か）」の時期と呼ばれている<sup>1)</sup>。妊娠4～12週は器官が形成される時期で、特に注意を要する。それ以降も胎児毒性という観点から慎重な対応が必要である。

## ① 妊娠中の薬剤の安全性の評価に関する考え方<sup>2)</sup>

妊娠中の薬剤使用に関する安全性については、倫理上、その臨床試験を行えないため、発売される段階では動物実験結果しかないことになるが、動物実験の結果をヒトに応用することは難しい。あくまでもヒトでの使用経験に基づく評価を基に判断すべきである。ケースシリーズやケースレポートはエビデンスとは言いがたい。この分野でエビデンスの高いものといえば、ある薬剤を妊娠時に使用したケースを前向きに追跡し、対照との間に有意差がないことを証明した「前向きコホート」である。しかし、十分な症例数を対象とした前向きコホート研究があるのは一部の薬剤である。このような状況においては「相当数の該当症例があると予想されるにもかかわらず有害事象が認められていない」という経験からの判断も時に有用である。

日本の添付文書では妊婦禁忌となっている薬剤が多い。禁忌とした根拠が合理的でない薬剤も含まれているという問題はあるものの、妊娠している女性への薬剤投与は添付文書に則って行うべきであろう。

FDA カテゴリーは疫学研究結果だけでなく、動物実験結果や有益性という要素も加味されて

Drug Use in Pregnancy

Atsuko Murashima ; Department of Women's Health, National Center for Child Health and Development / Japan Drug Information Institute in Pregnancy

国立成育医療研究センター母性医療診療部長、妊娠と薬情報センター長

表1 疫学研究を基にした催奇形性の確率による分類

	薬剤の種類ないしは一般名
高リスク (> 25%)	サリドマイド 男性ホルモン 蛋白同化ステロイド
中等度のリスク (10~25%)	ワルファリンカリウム ビタミンA誘導体 D-ペニシラミン
低リスク (< 10%)	抗てんかん薬 バルプロ酸ナトリウム カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビタールナトリウム プリミドン 抗悪性腫瘍薬 メトトレキサート ミソプロストール チアマゾール 炭酸リチウム

(Bánhidly F, et al : Int J Med Sci 2005; 2:100-106 より作成)

表2 胎児毒性のリスクのある主な薬剤

薬剤の種類	症候
アルコール	胎児性アルコール症候群
NSAIDs	動脈管早期閉鎖による肺高血圧症, 羊水減少, 分娩遅延
ACE 阻害薬	胎児の低血圧と腎血流低下による頭蓋冠低形成や腎機能異常
ARB	胎児の低血圧と腎血流低下による頭蓋冠低形成や腎機能異常
抗甲状腺薬	甲状腺機能低下, 甲状腺腫
ヨード (大量)	甲状腺機能低下, 甲状腺腫
精神系薬剤	出生児の呼吸障害, 出生後しばらくしての離脱症状

NSAIDs: 非ステロイド性抗炎症薬

ARB: アンジオテンシンII 受容体拮抗薬

作成されているが、A>B>C>D>Xの順に安全であるという解釈は正しくない。2008年、このような観点からこの分類を廃止し、記述式に変更することに決定した。

### III 妊娠・授乳中使用時に注意すべき薬剤 (催奇形性と胎児毒性)

催奇形性の明らかな薬剤を表1に示す<sup>3)</sup>。催奇形性があったとしてもその頻度が高い薬剤は

少ない。したがって、催奇形性がある薬剤を使用したまま妊娠したとしても、奇形の発生しない頻度についてまで言及すべきである。このような症例に関するカウンセリングについては、後述する妊娠と薬情報センターをぜひご活用いただきたい。胎児毒性のリスクのある主な薬剤を表2に示す。特に頻用されるNSAIDsの妊娠後期の使用には注意が必要である。

### III 日常診療で使用する機会の多い薬剤の安全性

1. 消化器系薬剤：粘膜保護薬のなかで疫学研究があるのはスクラルファートだけであるが、他の薬剤も問題ないと思われる。H<sub>2</sub>ブロッカーは大規模な疫学研究があるので安心して使用できる。プロトンポンプ阻害薬も大規模な疫学研究があり、必要な妊婦には使用可能な薬剤である。ミソプロストール(サイトテック<sup>®</sup>)は流産や奇形の原因となるので妊婦のみならず妊娠可能女性には投与しない。制吐薬のうち、ドンペリドン(ナウゼリン<sup>®</sup>)は使用実績から勘案して催奇形性はないものと考えられるが、動物実験を根拠に妊婦禁忌となっているため、妊娠可能女性には処方しないほうが無難である。

2. 抗アレルギー薬(表3)：鼻炎などの急性アレルギー症状に対して使用する第一世代抗ヒスタミン薬のほかに、気管支喘息、アトピー性皮膚炎などにも使用する第二世代抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、メディエーター遊離抑制薬、トロンボキサンA<sub>2</sub>合成阻害薬、Th2サイトカイン阻害薬がある。

第一世代抗ヒスタミン薬は使用歴史、疫学研究結果などから、奇形のリスクは否定的と考える。しかし、ヒドロキシジン(アトラックス-P<sup>®</sup>)は995例対象のメタアナリシスでリスクが棄却されているにもかかわらず、口蓋裂、離脱症状の症例報告があり、米国でも禁忌であることから、わが国でも2006年6月に禁忌となった。第二世代抗ヒスタミン薬のうち、大規模な疫学

研究結果があるのはセチリジンとロラタジンなどであり、これらが第一選択薬となる。ロイコトリエン受容体拮抗薬、メディエーター遊離抑制薬、トロンボキサンA<sub>2</sub>合成阻害薬、Th2サイトカイン阻害薬のほとんどが日本で開発されたもので、疫学研究は皆無に近い。ヒドロキシジンのほかに添付文書上禁忌となっているのはオキサトミド、トラニラストなどであるが合理的な理由で禁忌になっているわけではない。

3. 降圧薬：妊娠中に降圧薬を必要とするのは、高血圧の女性が妊娠前ないしは妊娠初期から内服する場合と、妊娠高血圧症候群(PIH)を発症した場合である。妊娠中の降圧薬の使用に際しては催奇形性、胎児毒性、妊娠経過への影響という3点から考察する必要がある。

現在、わが国で妊婦に対して有益性投与となっているのはメチルドパとヒドララジン、ニカルジピン（注射薬のみ）であり、他のCa拮抗薬は動物実験での催奇形性、ラベタロールは胎児への移行性を理由に妊婦禁忌となっている。妊娠中に降圧薬を使用した場合の安全性に関する研究のほとんどがPIHに対するものである。そのため、妊娠中期以

表3 抗アレルギー薬（第一世代抗ヒスタミン薬を除く）の添付文書における妊婦への投与の記載と疫学研究

一般名	主な商品名	添付文書	疫学研究
<b>第二世代抗ヒスタミン薬</b>			
フェキソフェナジン塩酸塩	アレグラ	有益性投与	あり (118,134例)
エビナスチン塩酸塩	アレジオン	有益性投与	なし
メキタジン	ゼスラン ニボラジン	有益性投与	なし
オロバタジン塩酸塩	アレロック	有益性投与	なし
ロラタジン	クラリチン	有益性投与	あり (1,769例)
セチリジン塩酸塩	ジルテック	有益性投与	あり (917例)
アゼラスチン塩酸塩	アゼブチン	有益性投与	なし
ベボタスチンベシル酸塩	タリオン	有益性投与	なし
ケチフェンマル酸塩	ザジテン	有益性投与	なし
オキサトミド	セルテクト	禁忌(ラットにおいて催奇形性を認めたが、ウサギでは認めなかった)	なし
エバスチン	エバステル	有益性投与	なし
エメダスチンマル酸塩	レミカット ダレン	有益性投与	なし
<b>ロイコトリエン受容体拮抗薬</b>			
ブランルカスト水和物	オノン	有益性投与	なし
モンテルカストナトリウム	シングレア	有益性投与	製薬会社による調査あり (134例)
ザフィルルカスト	キプレス アコレート	有益性投与	なし
<b>メディエーター遊離抑制薬</b>			
クロモグリク酸ナトリウム	インタール	有益性投与	あり (151,296例)
トラニラスト	リザベン	禁忌(マウスに大量投与した実験で骨格異常例の増加を認めたが、ラット、ウサギでは異常は認めなかった)	なし
ベミロラスタカリウム	アレギサル	禁忌(ラットに大量投与した実験で胎児発育遅延が報告された)	なし
イブジラスト	ケタス	有益性投与	なし
アンレキサノクス	ソルファ	有益性投与	なし
タザノラスト	タザレスト	有益性投与	なし
レピリナスト	ロメット	有益性投与	なし
<b>トロンボキサンA<sub>2</sub>合成阻害薬</b>			
オザグレル塩酸塩水和物	ベガ ドメナン	有益性投与	なし
ラマトロバン	バイナス	有益性投与	なし
セラトロダスト	プロニカ	有益性投与	なし
<b>Th2 サイトカイン阻害薬</b>			
スプラタストシル酸塩	アイビーディ	有益性投与	なし



表4 抗うつ薬・抗不安薬の添付文書における妊婦への投与の記載と疫学研究

	一般名	主な商品名	添付文書	疫学研究による評価
SSRI	パロキセチン塩酸塩水和物	パキシル	有益性投与	奇形全体のリスクは上昇しない(心奇形のリスクは1.6倍になる可能性はある) 小規模の疫学研究ではリスクは示されていない 大規模な疫学研究でリスクは示されていない
	フルボキサミンマレイン酸塩	デプロメール, ルボックス	有益性投与	
	塩酸セルトラリン	ジェイゾロフト	有益性投与	
SNRI	ミルナシプラン塩酸塩	トレドミン	有益性投与	疫学研究なし 疫学研究なし
	デュロキセチン塩酸塩	サインバルタ	有益性投与	
三環系抗うつ薬	クロミプラミン塩酸塩, アミトリプチリン塩酸塩, アモキサピン, イミプラミン塩酸塩, トリミプラミンマレイン酸塩, ロフェプラミン塩酸塩, ドスレピン塩酸塩	アナフラニール, トリプタノール, アモキササン, トフラニール, スルモンチール, アンプリット, プロチアデン	有益性投与	小規模の疫学研究でリスクは示されていない
四環系抗うつ薬	ミアンセリン塩酸塩, マプロチリン塩酸塩, セチプチリンマレイン酸塩	テトラミド, ルジオミール, テシプール	有益性投与	小規模の疫学研究ではリスクは示されていない
ベンゾジアゼピン系抗不安薬	エチゾラム, アルプラゾラム, プロマゼパム, 他多数	デバス, ソラナックス, レキソタン, 他多数	有益性投与	大規模な疫学研究でリスクは示されていない

降の使用に関するものが中心であり、催奇形性に関する疫学研究はメチルドパとCa拮抗薬における小規模のものが1つずつあるのみである。したがって、催奇形性に関するエビデンスがあるかどうかという意味においては、これら薬剤はすべて同等の立場である。

妊娠中期以降の降圧薬投与については胎盤血流を落とす可能性、Ca拮抗薬はこれらに加え分娩遅延の可能性があり、注意を要する。この時期の使用については、PIH症例を中心に胎児毒性ならびに妊娠経過への影響をみた研究が数多くあるが、そのなかでメチルドパとヒドララジン、Ca拮抗薬、ラベタロールでは優劣つけがたい。

妊婦への投与の歴史が長く、長期予後を含めた児への悪影響がないと考えられている点で、メチルドパにアドバンテージがあるであろう。妊婦禁忌であるCa拮抗薬(ニカルジピン注射薬を除く)、ラベタロールを投与する際には十分なインフォームドコンセントが不可欠である。なお、Ca拮抗薬を投与する場合、ニフェジピン

(短時間作用性)は避け、長時間作用性のものにすべきである。

アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬は添付文書上、妊婦禁忌である。本薬の妊娠第1三半期の使用の安全性についてはいまだ結論は出ていないが、ほとんどの研究と症例報告で、先天奇形と第1三半期使用との強い相関はみられない。しかし、妊娠第2~3三半期の投与では胎児の低血圧と腎血流の低下による無尿から羊水過少となり、その結果、胎児の手足の形成異常、頭蓋・顔面の異常、肺低形成などを起こすこともある。アンジオテンシンII受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker; ARB)はACE阻害薬と同様の症例報告があり、同様の扱いをすべきと考える。

4. 抗うつ薬・抗不安薬(表4): 抗うつ薬として三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬に続き、10年くらい前からは選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、しばらくしてセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)が登場

した。三環系抗うつ薬は疫学研究から催奇形性ならびに胎内曝露児の神経発達の面でのリスクはないであろうと考えられている。四環系抗うつ薬については小規模の疫学研究しかないが、奇形のリスクはないか、あったとしても低いと考えられている。SSRIは最近、非常に多くの女性で使われている抗うつ薬である。

パロキセチンは奇形のリスクを上げないという疫学研究が複数あったが、2007年に奇形全体としてのリスクを上げないが、心奇形のリスクが1.6倍程度になるという研究結果が2つ出された。その後、これを否定する研究結果も発表され、結論は出ていない。

フルボキサミンは小規模の疫学研究があるのみであるが、それらでは奇形のリスクは示されていない。セルトラリンは心房ならびに心室中隔欠損の頻度が高くなるという報告が1つあるものの、大規模な疫学研究で奇形のリスクは否定されている。疫学研究の規模が大きくなるほど、わずかな差でも有意差が示されることになるので、今のところ奇形のリスクが示されていないフルボキサミンのほうが、心奇形のリスクを少し上げる可能性のあるパロキセチンよりも安全と解釈するのは早計である。

妊娠を考える女性であっても、優先される選択基準は、疾患のコントロールにとってベストかどうかであろう。SSRIは、突然中止すると病状の悪化や離脱症状を起こすことがあるので、治療続行あるいは中止による利益とリスクについてよく検討する必要がある。SSRIを妊娠期間の後半に使用すると新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)の発症率が増加するとの報告があるが、後ろ向きの症例対照研究で曝露症例数も少ないので、現時点では結論が出ていない。SSRIを分娩時期に服用した場合、新生児において離脱症状や新生児適応障害の報告がいくつかあるので、注意が必要である。

抗不安薬として用いられるベンゾジアゼピン系薬剤は添付文書には有益性投与となっている

ものの、奇形のリスクが上がるという疫学研究があるとコメントされている。これはかつての症例対照研究の結果を引用したものであり、その後発表された大規模な前向きコホート研究で、リスクを上げないという結果が得られている。ベンゾジアゼピン系薬剤を出産に近い時期に内服していた場合に、新生児に傾眠傾向や離脱症状(神経過敏、振戦、過緊張等)が認められたとの報告があるので、出生後、新生児の注意深い観察を行うことが必要である。

## ■ おわりに

この分野における2つの大きな取り組みが厚生労働省を中心に進行中である。1つは添付文書の「妊婦及び授乳婦に係る臨床及び非臨床のデータに基づき、医薬品の催奇形性リスクの評価見直しに関する研究」(主任研究者:吉川裕之)に関する厚生労働科学研究事業であり、もう1つは国立成育医療研究センター内に開設されている妊娠と薬情報センター事業<sup>4)</sup>であり、妊婦の薬剤使用に関する情報提供ならびに本邦独自のエビデンス創出を目的としている。妊娠と薬情報センターでは国内外の最新の情報を提供している。申し込み方法はホームページ(<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>)を参照していただきたい。また、最近刊行した著書<sup>5)</sup>にもかなり詳しい情報を収載しているのでご活用いただきたい。

..... 文 献 .....

- 1) Bánhidý F, Lowry RB, Czeizel AE: Risk and benefit of drug use during pregnancy. *Int J Med Sci* 2005; 2: 100-106.
- 2) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008.
- 3) Teratology and medications that affect the fetus. eds Cunningham FG *et al*, In *Williams Obstetrics*, 23rd ed, McGraw-Hill, New York 2009; 312-333.
- 4) 村島温子, 渡辺央美: 妊娠と薬情報センター—ナショナルセンターとして. 産と婦 2007; 74: 283-291.
- 5) 伊藤真也, 村島温子編: 薬物治療コンサルテーション妊娠と授乳. 南山堂, 東京, 2010.

## No maternal mortality from pandemic (H1N1) 2009 occurred in Japan

Takahiro Yamada, Assistant Professor, Hokkaido Univ., Sapporo, Japan Takashi Yamada, Tsuyosi Saito, Kazuo Sengoku, and Hisanori Minakami  
060-8638

Although it has been widely believed that pregnant women have a greatly increased risk of developing severe pneumonitis and of death associated with pandemic (H1N1) 2009 (1, 2) pregnant women accounted for only 0.42% of all 17,646 patients who required hospitalisation and there was no maternal mortality during pandemic (H1N1) 2009 in Japan, according to the information released by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (JMHLW), whilst the JMHLW estimated that approximately 12% of the Japanese population visited clinics or hospitals seeking treatment for flu by mid- December 2009. Thus, it is apparent that pregnant Japanese women were less likely to develop severe complications compared with non-pregnant Japanese women and pregnant women in other countries.

The Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) aggressively intensified outreach to pregnant women, policy-makers and medical workers, to minimise the number of cases of pandemic (H1N1) 2009 infection among pregnant women. For example, JSOG recommended prompt use of antiviral drugs for treatment of pregnant women on May 8 via their website, active use of antiviral drugs for prophylaxis after close contact with an infected person on August 4, and vaccination against pandemic (H1N1) 2009 on September 7.

Our study performed during pandemic (H1N1) 2009 (in preparation for publication) suggested that more than 50% of pregnant patients with pandemic (H1N1) 2009 took antiviral drugs for prophylaxis after coming into close contact with an infected person, and more than 60% of pregnant women had been vaccinated within 1.5 months after the availability of a vaccine for pandemic (H1N1) 2009 in Japan.

The vaccination rate and use of antiviral drugs for seasonal flu was considered to be less than 10% among pregnant Japanese women. These changes in behaviour may have contributed to the lack of maternal mortality associated with this pandemic in Japan.

### References

- (1) ANZIC Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *BMJ* 2010;340:c1279.
- (2) Lapinsky SE. Critical illness as a result of influenza A/H1N1 infection in pregnancy. *BMJ* 2010;340:721-722

Competing interests: None declared

---

Published 6 August 2010

# SEA-U分類

(最終版)

厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

妊婦及び授乳婦に係る臨床及び非臨床のデータに基づき、  
医薬品の催奇形性リスクの評価見直しに関する研究

研究代表者 吉川 裕之 筑波大学大学院人間総合科学研究科・教授

## a) S 分類 (ヒトにおける研究 [Study])

S0 : 大規模比較対照研究#1 で催奇形性および胎児毒性のいずれも示されていない。

S1 : 他の研究#2 で催奇形性および胎児毒性のいずれも示されていない。

S2 : 大規模比較対照研究#1 または他の研究#2 で、軽度・低頻度#3 な催奇形性もしくは胎児毒性が示されている。

S3 : 大規模比較対照研究#1 または他の研究#2 で、重度・低頻度または軽度・高頻度#3 の催奇形性もしくは胎児毒性が示されている。

S4 : 大規模比較対照研究#1 または他の研究#2 で、重度・高頻度#3 の催奇形性もしくは胎児毒性が示されている。

SX : #1、#2 を満たす研究がない。

#1 :

- 1) 対照群 (プラセボ群、標準薬服用群など matched control) を含めて 300 例以上 (当該薬剤服用群 150 例以上) のランダム化比較試験または対照のある前向きコホート研究、あるいはこれらをまとめたメタアナリシス。
- 2) 類薬 1, 2 (別に定義) を含んだ研究でも、当該薬剤として#1 の 1) を満たせば、当該薬剤のみでの解析の有無に関わらず、大規模比較対照研究に含まれる。

#2 :

- 1) 当該薬剤服用者 50 例以上の研究で、症例対照研究、対照群 (matched control) のないコホート研究、調査研究など後ろ向きの研究も含む。
- 2) 類薬 1, 2 を含んだ研究でも、当該薬剤として#2 の 1) を満たせば、当該薬剤のみでの解析の有無に関わらず、その他の研究に含まれる。

\*1 : これらの「300」「150」「50」の数字は厳密に遵守する。

\*2 : #1 および#2 の研究において、薬剤の胎児に対する安全性の評価が主要評価項目 (primary endpoint) である必要はない。

\*3 : #1 や#2 の研究で結論が異なるものがある場合、1) エビデンスレベルの高い方、2) 対象の多い方、3) 新しい方の順に優先して評価し、研究結果を採用する。採用されなかった#1 や#2 の研究はE分類でも用いない。

#3 :

軽度/重度、低頻度/高頻度は以下のように定義する。

1) 軽度/重度

< 催奇形性に関して >

軽度 : いわゆる「小奇形 (7 頁参照)」か同等以下の先天形態異常

重度 : 「小奇形」よりも重篤な先天形態異常

< 胎児毒性に関して >

軽度 : 致死的でなく、かつ治療により治癒が期待できるもの

重度 : 致死的または治癒が期待できないもの

2) 低頻度/高頻度

低頻度 : 有意なリスク上昇がなく、かつ、5%未満の発生

高頻度 : 有意なリスク上昇があるか、または、5%以上の発生

低頻度、高頻度の両方のデータがある場合、1) エビデンスレベルの高い方、2) 対象の多い方、3) 新しい方の順に優先して採用する。

注 1)

授乳期においては、催奇形性は評価せず、機能異常として、胎児毒性の代わりに「新生児毒性」「乳児毒性」を評価する。

注 2)

1) 類薬 1 : 同一の薬剤で、投与量、投与期間、投与ルートの違いなどにより、胎児の被曝量 (量 [血中濃度] x 期間) が、標準的投与に比べ、10 倍以上多いか少ないと考えられる場合。胎児被曝量がそれ以外か、不明な場合は類薬ではなく、単なる同一薬剤として扱う。

2) 類薬 2 : 薬理学的に類似の作用を持ち、かつ化学構造上類似し、体内動態も類似する薬剤。

2) 類薬 3 : 類薬 1, 2 以外で、薬理学的作用、化学構造のいずれか一方が類似する薬剤。体内動態の類似性は問わない。

## b) E分類（妊娠女性#1での臨床経験#2 [Experience]）

E0：20年以上の臨床経験で催奇形性および胎児毒性がどちらも認められていない#3（リスクがあるという症例報告や経験などが知られていない）。妊娠女性に対して日常的によく用いられる#6薬剤では10年以上。

E1：10年以上の臨床経験で催奇形性および胎児毒性がどちらも認められていない。妊娠女性に対して日常的によく用いられる薬剤では5年以上。または、類薬1,2 #4において20年以上の臨床経験で催奇形性および胎児毒性のいずれも認められていない。

E2：臨床経験で催奇形性もしくは胎児毒性があるが、軽度かつ低頻度#5である。

E3：臨床経験で重度・低頻度または軽度・高頻度#5な催奇形性もしくは胎児毒性が認められている。

E4：臨床経験で重度かつ高頻度#5な催奇形性もしくは胎児毒性が認められている。

EX：臨床経験が10年未満の場合で、催奇形性および胎児毒性のいずれも認められていない。妊娠女性に対して日常的によく用いられる#6薬剤では5年未満。

#1：

「妊娠女性」には薬剤投与時に妊娠の診断がされていないが、後に、薬剤投与時に妊娠していたことが判明した女性を含む。

#2：

「臨床経験」には、現場での臨床経験と症例報告、症例シリーズなど Study (S分類) の#1もしくは#2に該当しない研究を含む（ただし、当該薬剤を含む研究であり、類薬のみの研究は含まない）。「〇年以上」の基準は、原則として国際誕生年からとする。

#3：

催奇形性や胎児毒性が「認められていない」あるいは「ある」は、いずれも一般の背景発現率との比較である。

#4：

類薬1,2については、別に定義する（S分類参照）。

#5：

軽度/重度はS分類と同じ。

低頻度/高頻度は、

低頻度：5%未満の発生

高頻度：5%以上の発生

低頻度、高頻度の両方の報告・経験がある場合、1)対象の多い方、2)新しい方の順に優先して採用する。

#6：

妊娠女性に対して日常的によく用いられる：何らかの方法（症例報告、調査など）で、計200名以上の投薬と臨床経験が確認されることをさす。

※1：

E分類では、S2-4の場合、S分類より小さい数値には分類しない（同じはありうる。Xにもしない）。ただし、SXの場合、E分類はすべてあり得る。



c) A分類 (動物実験データ[Animal experiment])

A0 : 動物実験において、明らかな催奇形性、胚/胎仔/新生仔致死作用、その他の有害作用(変異/骨化遅延、胎仔/新生仔の体重低下、生後の発生指標変化等)が、いずれも認められない。

A1 : 動物実験において、明らかな催奇形性および胚/胎仔/新生仔致死作用は認められないものの、その他の有害作用(変異/骨化遅延、胎仔/新生仔の体重低下、生後の発生指標変化等)が認められる。類薬で、A0 または A1 の条件を満たす。

A2 : 動物実験において、明らかな催奇形性もしくは胚/胎仔/新生仔致死作用が認められている。類薬での動物実験もこれに含める。

AX : 類薬を含め、適切な動物実験データがない。

※1 :

母動物毒性量以上、人常用量 100 倍以上で認められた毒性で、ヒト胎児への影響を直接的に示唆するものではない場合、胎児への影響を過大評価しない。

※2 :

動物種により結果が異なる場合は、ヒト胎児への影響を直接的に示唆すると判断される場合は A2 とし、ヒト胎児への影響を直接的に示唆するものではない場合 A1 とする。

d) S E A分類に基づく Risk Grading

	E0	E1	E2	E3	E4	EX
S0	Grade 1	Grade 1	Grade 1	Grade 1	Grade 1	Grade 1
S1	Grade 2	Grade 2	Grade 3	Grade 3	Grade 4	—
S2	—	—	Grade 3	Grade 3	Grade 4	—
S3	—	—	—	Grade 4	Grade 5	—
S4	—	—	—	—	Grade 5	—
SX	Grade 2	Grade 3	Grade 3 Grade 4 (A2)	Grade 4	Grade 5	Grade 3 (A0/1) Grade 4 (A2)

<( )がない場合、Aはいずれでもよい>

※1:

定義上、S2 E0/1/X A any、S3 E0/1/2/X A any、S4 E0/1/2/3/X A any は存在しない。

※2:

SX EX AX は「Grade 分類不能」とする。