

- の1例 第45回日本周産期・新生児医学会 2009年7月12～14日、名古屋.
57. 尾崎江都子、生水真紀夫、他：妊娠15週より超音波像をおえた胎児膀胱外反の1例 第45回日本周産期・新生児医学会 2009年7月12日～14日、名古屋.
 58. 石川博士、生水真紀夫、他：当科における内視鏡手術の現状と問題点 第21回千葉大学医学部産婦人科関連病院臨床研究会 2009年7月17日、千葉.
 59. 生水真紀夫、他：GnRH receptor mutant (W206X)の機能解析と分子遺伝学的治療の可能性 第5回千葉内分泌・代謝談話会 2009年8月25日、千葉.
 60. 石川博士、生水真紀夫、他：当科における中隔子宮に対する子宮鏡下中隔切除術の検討 第5回千葉内分泌・代謝談話会 2009年8月25日、千葉.
 61. 木原真紀、生水真紀夫、他：p57^{KIP2}免疫組織診断の意義 第27回絨毛性疾患研究会 2009年10月16日～17日、東京.
 62. 松井英雄、生水真紀夫、他：Persistent low level hCG 症例の取扱い 第27回絨毛性疾患研究会 2009年10月16日～17日、東京.
 63. Baasanjav Batzorig、生水真紀夫、他：雄核発生2精子受精奇胎は1精子受精奇胎に比べて続発症リスクが高いか 第27回絨毛性疾患研究会 2009年10月16日～17日、東京.
 64. 碓井宏和、生水真紀夫、他：非絨毛癌群絨毛性腫瘍に対するメソトレキセート療法の検討 - 薬剤選択・変更基準の設定 - 第27回絨毛性疾患研究会 2009年10月16日～17日、東京.
 65. 須藤千尋、生水真紀夫、他：出産前後の女性の血清ビスフェノール A 測定と精神神経機能評価 フォーラム 2009：衛生薬学・環境トキシコロジー 2009年11月5日～6日、沖縄.
 66. 今泉あすか、生水真紀夫、他：分娩中痙攣発作をおこした本態性血小板血症の1例 第118回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 2009年11月8日、東京.
 67. 松岡歩、生水真紀夫、他：急速に敗血症性ショックに至った卵巣膿瘍の1例 第118回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 2009年11月8日、東京.
 68. 石川博士、生水真紀夫、他：当科で経験したWunderlich症候群3例の検討 第54回日本生殖医学会・学術講演会 2009年11月22日～23日、金沢.
 69. 丸山沙織、生水真紀夫、他：ヒト3前核胚におけるFISHを用いた倍数性の評価 - ICSIによる3PN杯発生機序について - 第54回日本生殖医学会・学術講演会 2009年11月22日～23日、金沢.
 70. 石川博士、生水真紀夫、他：子宮筋腫はプロゲステロン依存性腫瘍である：新しい動物実験モデルを使った検証から 第14回日本生殖内分泌学会学術集会 2009年11月28日、東京.
 71. 宮西香里、生水真紀夫、他：癒着胎盤が疑われた4例 - 画像及び病理組織からの検討 - 第1202回千葉医学会例会生殖機能病態学(産科婦人科)分科会 2009年12月5日、千葉.
 72. 東梅久子、北川浩明、他：不妊症におけるクロミフェン反応性から見たインスリン抵抗性に関する検討 第27回日本受精着床学会学術講演会 2009年8月7日、京都.
 73. 東梅久子、北川浩明、他：子宮外妊娠疑い症例における腹腔鏡下手術の位置づけ 第49回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 2009.9月2日、高知.
 74. 東梅久子、北川浩明、他：体外受精児の出生体重の推移に関する検討 第54回日本生殖医学会学術講演会 2009年11月23日、金沢.

75. 矢野美穂子、北川浩明、他：不妊外来における「やせ」と多嚢胞性卵巣症候群に関する検討 第 54 回日本生殖医学会学術講演会 2009.11月23日、金沢.
76. 竹林明枝、北川浩明、他：不妊治療中に発見され妊孕性温存が困難であった子宮頸部腺癌の 2 例 第 54 回日本生殖医学会学術講演会 2009.11月23日、金沢.
77. 八代智子、村島温子、他：母体の出生児体重異常は妊娠中の耐糖能異常のリスクとなるか？ 第 25 回日本糖尿病・妊娠学会学術集会 11月19日～20日、2009. 四日市.
78. 入江聖子、村島温子、他：油性ヨウ素含有造影剤による子宮卵管造影検査後のヨウ素代謝と甲状腺機能へ与える影響について 第 52 回日本甲状腺学会 11月3日～5日、2009. 名古屋.
79. 村島温子、他：妊娠と薬情報センター相談事例の内科的検討. 第 106 回日本内科学会 4月10日～12日、2009、東京.
80. 山口晃史、村島温子、他：妊娠中の婦人へのインフルエンザワクチン接種の有用性の評価 第 106 回日本内科学会 4月10日～12日、2009、東京.
81. 中島 研、村島温子、他：妊娠と薬情報センターにおける電話相談の取り組み. 日本薬学会年会第 129 年会 2009年3月26日～28日、京都.
82. 石井真理子、村島温子、他：妊娠と薬情報センターにおける相談者の妊娠中の葉酸摂取状況調査. 日本薬学会年会第 129 年会 3月26日～28日、2009、京都.
83. 林 昌洋：妊婦の消化器系疾患治療薬の使用と胎児への影響 第 50 回日本先天異常学会学術集会 2010、7月8日～10日、兵庫.
84. 平野泰子、佐藤信範、他：「急性期に用いられる医薬品の授乳婦に対する情報」第 17 回クリニカルファーマシーシンポジウム、7月11日～12日. 2009、京都.
85. 酒井のぞみ、佐藤信範、他：「ジェネリック医薬品と先発医薬品の添付文書改訂時における情報提供に関する調査・比較」第 42 回日本薬剤師学術大会、10月11日～12日. 2009、滋賀.
86. 簾貴士、佐藤信範、他：「妊娠中の催眠鎮静剤に関する検討」第 19 回日本医療薬学会年会、10月24日～25日. 2009、長崎.
87. 工藤さやか、佐藤信範、他：「妊娠中の抗菌薬使用に関するケースコントロール研究」第 19 回日本医療薬学会年会、10月24日～25日. 2009、長崎.
88. 酒井のぞみ、佐藤信範、他：「薬剤が胎児に与える影響に関する相談事例からの薬剤使用実態の調査・検討」第 130 回日本薬学会年会、3月28日～30日. 2010、岡山.
1. Ishikawa H, Shozu M, et al. Progesterone is a key player for the growth maintenance of uterine leiomyoma. 14th International Congress of Endocrinology Mar 2010, Kyoto.
2. Shozu M. Hereditary diseases of CYP19A1 in human. 14th International Congress on Endocrinology. May 26, 2010, Kyoto.
3. Shozu M. The Organizational relationship of CYP19A1. 14th International Congress on Endocrinology. May 26, 2010, Kyoto.
4. Maruyama S, Shozu M, et al. The chromosomal constitution of embryos developing from tri-pronuclear zygotes during assisted reproductive technology. The Third World Congress on Mild Approaches in Assisted Reproduction. Jul 2010, Yokohama,
5. Ishikawa H, Shozu M, et al. Novel

- in vivo disease model for human uterine leiomyoma: a powerful tool for discovering new therapies. IFFS 2010 20th World congress on Fertility and Sterility, Munich, Germany, 13-16, Sep 2010.
6. Ishikawa H, Shozu M, et al. Evaluation of NOD/SCID and nude mice as the host for human uterine leiomyoma xenografts. Advances in Uterine Leiomyoma Research: 3rd NIH International Congress, 22-23, Nov 2010, USA.
 7. 鶴岡信栄、生水真紀夫、他: 大学病院における緊急帝王切開”30分ルール”への挑戦、日本周産期・新生児医学会学術集会 第28回周産期学シンポジウム 2010年1月15日~16日、京都.
 8. 石川博士、生水真紀夫、他: 医学部学生を対象としたドライラボによる体腔内縫合実習の導入 第15回千葉内視鏡外科研究会、2010年1月30日、船橋.
 9. Shozu M: Genetic Mutations of CYP19A1 in humans. The 14th International Congress of Endocrinology, Endocrinology Medical Congress, 26 - 30 March 2010, Kyoto.
 10. Shozu M. Organization-function relationship of CYP19A1 promoters. The 14th International Congress of Endocrinology, Endocrinology Medical Congress, 26 - 30 March 2010, Kyoto.
 11. Ishikawa H, Shozu M, et al. Progesterone is a key player for the growth maintenance of uterine leiomyoma. The 14th International Congress of Endocrinology, Endocrinology Medical Congress, 26 - 30 March 2010, Kyoto.
 12. 木原真紀、生水真紀夫、他: Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor (GnRHR) 遺伝子検査を行ったゴナドトロピン単独欠損症の4例 第6回千葉内分泌・代謝談話会、2010年2月16日、院内.
 13. 碓井宏和、生水真紀夫、他: Low-risk gestational trophoblastic neoplasia に対するメトトレキサート療法の後方視的解析 メトトレキサート抵抗性に関する検討 第62回日本産科婦人科学会学術講演会 2010年4月23日~25日、東京.
 14. 平敷好一郎、生水真紀夫、他: チョコレート嚢胞合併有無による卵巣明細胞腺癌症例の検討 第62回日本産科婦人科学会学術講演会 2010年4月23日~25日、東京.
 15. 海野洋一、生水真紀夫、他: 臨床進行期1期における卵巣明細胞腺癌の予後因子の検討 第62回日本産科婦人科学会学術講演会、2010年4月23日~25日、東京.
 16. 高野浩邦、生水真紀夫、他: 子宮頸がん検診へのベセスダシステム導入による検体不適率の実際とその推移 第62回日本産科婦人科学会学術講演会、2010年4月23日~25日、東京.
 17. 長田久夫、生水真紀夫、他: 産婦人科卒前教育におけるシミュレーション学習導入の試み 第62回日本産科婦人科学会学術講演会、2010年4月23日~25日、東京.
 18. 楯真一、生水真紀夫、他: Interval debulking surgery における後腹膜リンパ節転移を推定できるか? 第62回日本産科婦人科学会学術講演会、2010年4月23日~25日、東京.
 19. 宮西香里、生水真紀夫、他: 70歳以上の高齢者に対する Daily cisplatin 併用 Concurrent chemoradiotherapy (CCRT) の安全性の検討 第62回日本産科婦人科学会学術講演会、2010年4月23日~25日、東京.
 20. 野村一人、生水真紀夫、他: 胎児症候性サイトメガロウイルス感染症の

- 一例 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会、2010 年 4 月 23 日～25 日、東京。
21. 三橋暁、生水真紀夫、他：メトホルミンの子宮内膜癌培養細胞株に対する抗腫瘍効果とその機序の検討 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会、2010 年 4 月 23 日～25 日、東京。
 22. 木原真紀、生水真紀夫、他：p57KIP2 免疫染色の有用性 肉眼・組織診断では雄核発生全奇胎の見逃しがある 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会、2010 年 4 月 23 日～25 日、東京。
 23. 石川博士、生水真紀夫、他：子宮筋腫増殖の鍵はエストロゲンではなくプロゲステロンである マウス腎被膜下移植法を用いた、新しい動物実験モデルによる検討から 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会、2010 年 4 月 23 日～25 日、東京。
 24. 清川貴子、生水真紀夫、他：ASC および AGC の組織診における位置づけ 第 51 回日本臨床細胞学会春期大会 2010 年 5 月 29 日～31 日、横浜。
 25. 小野寺清隆、生水真紀夫、他：卵巣粘性性腫瘍の捺印細胞診における意義の検討 第 51 回日本臨床細胞学会春期大会 2010 年 5 月 29 日～31 日、横浜。
 26. 楯真一、生水真紀夫、他：Interval debulking surgery における後腹膜リンパ節転移を推定できるか？ 第 51 回日本臨床細胞学会春期大会 2010 年 5 月 29 日～31 日、横浜。
 27. 植原貴史、生水真紀夫、他：子宮頸部細胞診に砂粒小体を認めた子宮頸部腺癌の 1 例 第 51 回日本臨床細胞学会春期大会 2010 年 5 月 29 日～31 日、横浜。
 28. 宮西香里、生水真紀夫、他：羊水過多 82 症例の検討 第 119 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会・学術集会 2010 年 6 月 13 日、東京。
 29. 松岡歩、生水真紀夫、他：下大静脈進展を示した endometrial stromal sarcoma low grade の一例 第 119 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会・学術集会 2010 年 6 月 13 日、東京。
 30. 小野亜希子、生水真紀夫、他：前壁付着前置胎盤に対して底部横切開による帝王切開術を施行した 3 症例の検討 第 119 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会・学術集会 2010 年 6 月 13 日、東京。
 31. 鈴木義也、生水真紀夫、他：陣痛発来前に発症した子宮破裂の 2 例 第 35 回日本分婭監視研究会 2010 年 6 月 12 日、東京。
 32. 碓井宏和、生水真紀夫、他：Low-risk gestational trophoblastic neoplasia に対する 5-day methotrexate 療法の検討 第 48 回日本婦人科腫瘍学会 2010 年 7 月 8 日～10 日、つくば。
 33. 松岡歩、生水真紀夫、他：子宮腺筋症が発生母地と推測された子宮体癌 3 症例 第 48 回日本婦人科腫瘍学会 2010 年 7 月 8 日～10 日、つくば。
 34. 山本憲子、生水真紀夫、他：高齢者に対する Daily CDDP 併用 Concurrent chemoradiotherapy (CCRT) の安全性・有効性の検討 第 48 回日本婦人科腫瘍学会 2010 年 7 月 8 日～10 日、つくば。
 35. 井尻美輪、生水真紀夫、他：子宮頸癌の心臓転移により完全房室ブロックをきたしたと考えられた 1 例 第 48 回日本婦人科腫瘍学会 2010 年 7 月 8 日～10 日、つくば。
 36. 楯真一、生水真紀夫、他：進行卵巣がんに対する腹水細胞診を指標とした寛解導入化学療法の有効性 第 48 回日本婦人科腫瘍学会 2010 年 7 月 8 日～10 日、つくば。
 37. 海野洋一、生水真紀夫、他：卵巣明細胞腺癌 1 期における腫瘍マーカー CA19-9 の予後予測因子としての意義

- 第48回日本婦人科腫瘍学会 2010年7月8日～10日、つくば。
38. 平敷好一郎、生水真紀夫、他：チョコレート嚢胞合併卵巣明細胞腺癌症例の臨床病理学的検討 第48回日本婦人科腫瘍学会 2010年7月8日～10日、つくば。
 39. 三橋暁、生水真紀夫、他：子宮内膜癌に対するメトホルミンの抗腫瘍効果とその機序の検討 第48回日本婦人科腫瘍学会 2010年7月8日～10日、つくば。
 40. 加藤一喜、生水真紀夫、他：進行子宮体癌の集学的治療 進行子宮体癌に対する手術療法の有効性と安全性の検討 第48回日本婦人科腫瘍学会 2010年7月8日～10日、つくば。
 41. 尾本暁子、生水真紀夫、他：当院における胎内診断された先天性心疾患症例の管理方針について 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会 2010年7月11日～13日、神戸。
 42. 田中宏一、生水真紀夫、他：出生前超音波検査にて胎児腹部腫瘤を指摘された先天性白血病の1例 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会 2010年7月11日～13日、神戸。
 43. 長田久夫、生水真紀夫、他：産科卒前・卒後教育における体験型学習の実施経験 産科医師確保のための取り組みとして 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会 2010年7月11日～13日、神戸。
 44. 木原真紀、生水真紀夫、他：抗凝固療法中に卵巣内出血を起こした深部静脈血栓症合併妊娠の一例 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会 2010年7月11日～13日、神戸。
 45. 鶴岡信栄、生水真紀夫、他：Diamond-blackfan anemia 合併妊娠 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会 2010年7月11日～13日、神戸。
 46. 香川則子、生水真紀夫、他：ガラス化保存ヒト卵巣組織移植により卵巣機能が回復した1症例 第28回日本受精着床学会総会学術講演会 2010年7月28日～29日、横浜。
 47. 石川博士、生水真紀夫、他：体外受精で生じるヒト3前核胚はConventional IVFとICSIでその発生機序が異なる -FISH法を用いた倍数性の評価から- 第28回日本受精着床学会総会学術講演会 2010年7月28日～29日、横浜。
 48. 三橋暁、生水真紀夫、他：W-13子宮体癌に対するメトホルミンの効果：作用機序の検討と臨床応用 第11回ホルモンと癌研究会 2010年7月30日～31日、名古屋。
 49. Maruyama S, Shozu M, et al. The chromosomal constitution of embryos developing from tri-pronuclear zygotes during assisted reproductive technology The 3rd World Congress on Mild Approaches in Assisted Reproduction 2010. 7.30 ~ 31 Yokohama.
 50. 尾本暁子、生水真紀夫、他：臨床的癒着胎盤に対する子宮動脈塞栓術の効果と合併症 第33回日本母体胎児医学会 2010年8月28日～29日、東京。
 51. 石川博士、生水真紀夫、他：思春期早発症をきたした巨大卵巣腫瘍の1例 第7回千葉内分泌・代謝談話会 2010年8月31日、院内。
 52. Mitsunashi A, Shozu M, et al. Metformin directly inhibits cell proliferation in endometrial 14th International Congress on Hormonal Steroids and Hormones & Cance 2010. 9.21～24 Edinburgh.
 53. 加藤一喜、生水真紀夫、他：再発卵巣癌に対する腫瘍減量手術の有効性と安全性の検討 第48回日本癌治療学会学術集会 2010年10月28日～30日、京都。

54. 石川博士、生水真紀夫、他:PCOS 様症状をきたした卵巣性索間質腫瘍の一例 第55回日本生殖医学会総会・学術講演会 2010年11月11日~12日、徳島.
55. 野村一人、生水真紀夫、他:子宮筋腫における転写因子 Early Growth Response 1 (Egr 1)の病態生理学的役割に関する基礎的検討 第55回日本生殖医学会総会・学術講演会 2010年11月11日~12日、徳島.
56. 深見真紀、生水真紀夫、他:アロマターゼ過剰症 5家系における染色体微細構造異常の同定:新たな遺伝疾患発症機序とホルモン調節機構の解明 第15回日本生殖内分泌学会学術集会 2010年11月20日~21日、大阪.
57. Ishikawa H, Shozu M, et al. Evaluation of NOD/SCID and nude mice as the host for human uterine leiomyoma xenografts 3rd Advances in uterine leiomyoma research NIH international congress. 2010. 11. 22 ~ 23 Maryland.
58. 生水真紀夫、他:ADAMTS-1 遺伝子欠損マウスにおける子宮平滑筋収縮能の低下 第33回日本分子生物学会年会 第83回日本生化学会大会合同大会 2010年12月7日~10日、神戸.
59. 石川博士、生水真紀夫、他:思春期早発症をきたした卵巣原発性索間質腫瘍の1例 第20回臨床内分泌代謝 Update 2011年1月28日~1月29日、札幌.
59. 三橋暁、生水真紀夫、他:子宮体癌:子宮体癌に対する内分泌療法 第11回関東ホルモンと癌研究会 2011年1月29日、東京.
90. Ono A, Ema M, et al. Gender-related differences of the hepatic enzyme activities in relation to the toxicity of benzotriazole ultraviolet absorber in rats. The 12th International Congress of Toxicology, July 20-22, 2010, Barcelona, Spain
91. Naya M, Ema M, et al. Pulmonary responses to multi-wall carbon nanotubes after single intratracheal instillation in rats. The 12th International Congress of Toxicology, July 20-22, 2010, Barcelona, Spain
92. Ema M, et al.: Developmental toxicity of hydrofluorocarbons used as refrigerants. The 12th International Congress of Toxicology, July 20-22, 2010, Barcelona, Spain
93. 古賀千悠、北川浩明、他:心肺停止後に救命し得た臨床的羊水塞栓症の1例. 第353回日本産科婦人科学会東京地方部会例会 2010. 2. 20, 東京.
94. 東梅久子、北川浩明、他:不妊症におけるクロミフェン反応性とインスリン抵抗性に関する検討. 第62回日本産科婦人科学会 2010. 4. 24, 東京.
95. 須藤なほみ、北川浩明、他:妊婦の体重増加量と児の出生時体重の関連に関する検討. 第62回日本産科婦人科学会 2010. 4. 24, 東京.
96. 東梅久子、北川浩明、他:Asherman症候群の子宮鏡所見と取り扱いに関する検討. 第50回日本産科婦人科内視鏡学会 2010. 7. 30, 東京.
97. 東梅久子、北川浩明、他:体外受精児の虐待に関する検討. 第55回日本生殖医学会 2010. 11. 11, 徳島
98. 藤澤佳子、北川浩明、他:体外受精・胚移植における流産の絨毛染色体検査と母体BMIに関する検討. 第55回日本生殖医学会 2010. 11. 11, 徳島.
99. 山口 隆、北川浩明、他:当院における凍結精子保存の現状. 第55回日本生殖医学会 2010. 11. 11, 徳島.
100. 古賀千悠、北川浩明、他:大量性器出血に対して子宮動脈塞栓術が有効

- であった頸管腺型腺筋症の1例。第120回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 2010.11.28, つくば.
101. 濱田洋実：「妊娠と薬」の必修知識。第120回日本産科婦人科学会関東連合地方部会学術集会教育セミナー、2010年11月28日、つくば.
102. 與那原希、佐藤信範、他：医療用医薬品添付文書における記載内容の調査及び検討- 催奇形性に関する表現について- 第43回日本薬剤師会学術大会、2010、10月10日～11日、長野.
103. 矢部久美、佐藤信範、他：妊娠女性への一般用医薬品の使用実態 第43回日本薬剤師会学術大会、2010、10月10日～11日、長野.
104. 篠原祐子、佐藤信範、他：妊娠中に使用される降圧薬に対する情報学的検討 第43回日本薬剤師会学術大会 2010、10月10日～11日、長野.
105. 堀谷まどか、村島温子、他：妊婦に対するH1N1インフルエンザワクチン接種後の抗体獲得と副反応の評価。第46回日本周産期・新生児医学会総会、2010年7月13日、神戸.
106. 青木宏明、村島温子、他：授乳中にアムロジピンを服用した母体血、母乳、新生児血のアムロジピン濃度の測定 第46回日本周産期・新生児医学会総会、2010年7月12日、神戸.
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし
3. その他
1. 濱田洋実：日常臨床における妊娠と薬に関する情報提供の現状と胎児危険度分類の新たな試み。妊娠と薬情報センター開設3周年記念国際シンポジウム「日本における妊娠と薬に関する情報提供のあり方」、2008年11月29日、東京
 2. 濱田洋実、林昌洋：妊婦・授乳婦の薬物療法を支援する専門薬剤師への期待。P & P Spring, pp.1-4, 2009.

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
村島温子	拳児希望の関節リウマチ患者の薬物治療—エタネルセプトを使用しながら妊娠した3症例の報告—	日本臨床	66(11)	2215-2220	2008
村島温子	飲んで大丈夫? やめて大丈夫? これだけは知っておきたい薬の知識・第1回 総論「妊娠・授乳と薬」	助産雑誌	62(4)	354-359	2008
村島温子	【妊婦が外来に来たら】胎児に安全な薬物療法と放射線の安全性	Journal of Integrated Medicine	18(3)	204-208	2008
村島温子	TNF 阻害薬と妊娠	リウマチ科	39(1)	61-66	2008
三橋直樹	妊婦への抗菌薬の使用	産婦人科治療	97(4)	420-423	2008
江馬 眞	神経発生毒性試験、毒性質問箱 第11号(安全性評価研究会編集委員会 編)	サイエンティスト社		36-43	2008
Uma M, et al.	Repeated dose and reproductive toxicity of the ultraviolet absorber 2-(3',5'-di-tert-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole in rats.	Drug Chem Toxicol,	31	399-412	2008
Uma M, et al.	Two-generation reproductive toxicity study of the flame retardant hexabromocyclododecane in rats.	Reprod Toxicol,	25	335-351	2008
Matsumoto M, Uma M, et al.	Review of developmental toxicity of nitrophenolic herbicide dinoseb, 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol.	Reprod Toxicol,	25	327-334	2008
Matsumoto M, Uma M, et al.	Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test of the nitrophenolic herbicide dinoseb, 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol, in rats.	Environ Toxicol,	23	169-183	2008
Hirata-Koizumi M, Uma M, et al.	Reproductive and developmental toxicity screening test of tetrahydrofurfuryl alcohol in rats.	Reprod Toxicol,	25	231-238	2008
林 昌洋	「妊娠中の睡眠薬服用」臨床で役立つ(睡眠薬 Q & A)	薬局	59(1)	93-96	2008
林 昌洋	知って安心 妊娠中の薬」NHK テレビテキスト	今日の健康	10	78-81	2008
三橋直樹	妊娠とくすり	今日の治療指針		937-939	2009
Obata-Yasuoka M, Yoshikawa H, et al.	Midtrimester termination of pregnancy by using gemeprost in combination with laminaria in women who have previously undergone cesarean section.	J Obstet Gynecol Res	35(5)	901-905	2009
Hirata-Koizumi M, Uma M, et al.	Gender-related difference in the toxicity of 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole in rats: Relationship to the plasma concentration, in vitro hepatic metabolism, and effects on hepatic metabolizing enzyme activity.	Drug Chem Toxicol	32(3)	204-214	2009
Uma M. et al.	Developmental toxicity of dibutyltin dichloride in cynomolgus monkeys given on three consecutive days during organogenesis.	Drug Chem Toxicol	32(2)	150-157	2009
Uma M, et al.	Fetal malformations and early embryonic gene expression response in cynomolgus monkeys maternally exposed to thalidomide.	Reprod Toxicol	29(1)	49-56	2010

生水真紀夫	産科医療の現場からみる今日の妊娠・出産 晩婚化・晩産化の進展が招く様々な問題	JOURNAL OF FINANCIAL PLANNING	11 (116)	7-11	2009
Yamaguchi K, Murashima A, et al.	Relationship of Th1/Th2 cell balance with the immune response to influenza vaccine during pregnancy.	J Med Virol	81(11)	1923-1928	2009
Murashima A, et al.	Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum.	Ann Rheum Dis	68(11)	1793-1794	2009
Tanaka T, Murashima A, et al.	Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women.	CMAJ	181 (1-2)	55-58	2009
Hayashi T, Murashima A, et al.	Outcome of prenatally diagnosed isolated congenital complete atrioventricular block treated with transplacental betamethasone or ritodrine therapy.	Pediatr Cardiol	30(1)	35-40	2009
幸田幸直、濱田 洋実、他	「妊娠と薬外来」における薬剤相談の取り組み	Pharmacy Today	22(2)	9-13	2009
Shimada S, Minakami H, et al.	A high dose of intravenous immunoglobulin increases CD84 expression on natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortion.	Am J Reprod Immunol	62(5)	301-307	2009
Morikawa M, Minakami H, et al.	Outcome of pregnancy in patients with isolated proteinuria.	Curr Opin Obstet Gynecol	21(6)	491-495	2009
Ema M, et al.	Reproductive and developmental toxicity of degradation products of refrigerants in experimental animals.	Reprod Toxicol	29(1)	1-9	2010
Ema M, et al.	Prenatal developmental toxicity of gavage or feeding doses of 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol in rats.	Reprod. Toxicol	29(3)	292-297	2010
Ema M, et al.	Reproductive and developmental toxicity studies of manufactured nanomaterials.	Reprod. Toxicol	30(4)	343-352	2010
Ogishima H, Hamada H., Yoshikawa H, Murashima A, et al.	High-dose unfractionated heparin therapy in a pregnant patient with antiphospholipid syndrome: a case report.	Internation al Journal of Rheumatic Diseases	13(3)	e32-e35	2010
濱田洋実	日本における医薬品添付文書の記載要領と問 題点. 薬物治療コンサルテーション	妊娠と授乳		59-68	2010
安部加奈子、濱 田洋実	てんかん合併妊娠	周産期医学	40 (増刊)	243-246	2011
小島真奈、濱田 洋実	精神疾患合併妊娠	周産期医学	40 (増刊)	250-253	2011
山口晃史、村島 温子、他	妊娠中のインフルエンザワクチン接種の安全 性	日本感染症 学会誌	84	84 : 449-453	2010
村島温子	エビデンスに基づく妊娠中の薬の使い方	日本医師会 雑誌	139	2117- 2121	2011
Yamada T, Minakami H, et al.	No maternal mortality from pandemic (H1N1) 2009 occurred in Japan.	BMJ			2010

資料: SEA-U分類(最終版)

拳児希望の関節リウマチ患者の薬物治療 —エタネルセプトを使用しながら妊娠した3症 例の報告—

Treatment of patients with rheumatoid arthritis who desire to become pregnant — successful pregnancy in three cases treated with etanercept —

村島温子

国立成育医療センター 母性内科

Abstract

We report 3 cases with rheumatoid arthritis (RA) who successfully gave birth just after etanercept was introduced for the treatment of RA. All of them had worried about infertility for a long time. It is difficult to confirm the safety of any medication during pregnancy. We sometimes hear that patients stop their medicines owing to the fear of side effects, such as birth defects; this fear is especially prevalent for disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs). But it often takes a long time before women can become pregnant after discontinuation of DMARDs, and the activity of RA could become worse during this period. During this period, patients tend to take non-steroidal anti-inflammatory drugs, which is not recommended during infertility. Etanercept has never been shown to be teratogenic in either animals or humans. We propose that etanercept may be a suitable drug for patients with RA who desire to become pregnant.

Key words: rheumatoid arthritis, etanercept, TNF, pregnancy, infertility

はじめに

関節リウマチ (RA) は中年女性に好発するといえ全国的患者数は60万人と多く、生殖年齢にある女性患者も少なくない。これらの患者を診療する際に一番悩むところは、生物製剤を含む抗リウマチ薬 (DMARDs) をはじめとする薬剤の使い方である。

妊娠の可能性のある女性に薬剤を投与する場合には疫学研究結果で安全性が示されているもの、ないしは経験年数が長く、リスクを示す報告がないものを優先すべきであるが、DMARDs

の中でこれに当てはまるのがサラゾスルファピリジン、ブシラミンである。これらが無効な症例に試みてもよいと思われるのがTNF α 阻害薬である。現在我が国で使用できるインフリキシマブ、エタネルセプトは妊娠中の安全性について評価した疫学研究はないが、その特性や動物実験結果などからリスクは高くないはずという推測のもと欧米で積極的に使用され、小規模ながらデータが出つつある。しかし、我が国では発売から日が浅く、これらを使用しながら妊娠した症例の報告はない。

本稿ではエタネルセプトを使用したまま妊娠

Atsuko Murashima: Division of Maternal Medicine, National Center for Child Health and Development

0047-1852/08/¥40/頁/JCLS

に至った3症例を報告するとともに、挙児希望患者の薬物療法について考察する。

1. 症例提示

〔症例1〕 33歳 stage III, class 2

1998年、両側のPIP、MCP関節炎で発症したRAである。当初プレドニゾロン(PSL)、オーラノフィンを投与されたが効果なく、ブシラミンは皮疹のため中止となった。その後サラズスルファピリジンに変更されたが効果なく、2003年4月、妊娠希望のため当院受診、注射金剤を開始したが、むしろ悪化傾向を認めた。2005年10月、PSL 5mg、ロキソプロフェン3錠内服にてCRP 1.8mg/dLであったため、エタネルセプトを開始した。2年間不妊外来に通院していたが、本剤が著効した直後の2006年3月妊娠が判明(妊娠17日)し、エタネルセプトを中止した。妊娠中はCRP 0.5-1.0mg/dLと軽度ながらRAの活動性を認めたが、PSL 5mgで切り抜け2006年12月(妊娠41週)経膈分娩にて出産(男児2,515g、児に異常なし)した。2007年2月、再燃のためエタネルセプトを再開し著効を認めた。母乳栄養は継続したが、児に異常は認めない。

〔症例2〕 40歳 stage IV, class 2

2005年、足底痛出現、RAと診断され、サラズスルファピリジン、PSL 10mgが開始されたが悪化したため2006年2月エタネルセプトが開始され、RAのコントロールは良好となった。6月、不育症の治療も兼ねて当院を受診した。11月、妊娠が判明したが、本人の強い希望でPSL 9mgとエタネルセプトを継続した。本人と家族の希望で帝王切開の予定であったが、2007年7月(妊娠36週)、陣痛発来のため帝王切開にて出産(女児1,906g、児に異常なし)した。産後もエタネルセプトを継続し、母乳栄養を行っているが児に異常は認めない。

〔症例3〕 34歳, stage IV class 2

1991年、発熱、関節痛で発症。PSL 15mg、シオゾール[®]が開始され、途中よりメトトレキサートを追加するも改善なく、1996年、手の伸筋腱断裂で2回手術を受けた。その後DMARDs

は中止されたが、ほぼ寛解状態となった。2005年、再びRAの活動性が上昇、不妊治療の目的もあり8月当院を受診した。この時点では膝・肩関節炎徴候を認めCRP 4.4mg/dLとRAの活動性は高く、1日にPSL 8mg、ロキソプロフェン9錠、ジクロフェナク坐薬(50mg)1個を使用していた。エタネルセプトを開始し、著明な改善を認めPSL、NSAIDsの減量に成功した。2007年受精卵移植のためエタネルセプトを中止し、着床に成功したが、こわばり出現のため、2週間後(妊娠4週)にエタネルセプトを25mg/週で再開した。妊娠14週からは25mg/月まで間を置くことができるようになった。妊娠中PSL 2-5mgを継続した。産科的適応で帝王切開の予定であったが、9月(妊娠36週)陣痛発来のため帝王切開にて出産(男児2,614g、出生直後自発呼吸がなかったがすぐに回復し、その後の成長発達に問題なし)した。産後しばらくはエタネルセプトを使用した。母乳栄養は継続した。児に異常は認めない。

2. 考 察

a. 妊娠中の薬剤使用について

妊娠中の薬剤使用における安全性について厳密な臨床研究を行うことは倫理上不可能であり、その評価は大変難しい。このような状況にあっては妊娠中の薬剤投与は慎重になるべきであるが、薬剤服用を恐れて母体の全身状態が悪化するようであれば、かえって胎児への悪影響が懸念される。そのため薬剤の危険性と有益性を検討したうえで、本当に必要な薬剤を必要最小限使用することが大切となる。

流産や先天異常などの結果が出たとき、医師も患者もまず薬剤を疑うことになるが、それはお互い不幸である。RAに限らず慢性疾患をもっている女性が薬剤を使用しながら妊娠にトライする場合には自然流産の発生率は15%前後であること、先天奇形の発生率は3%前後であり、奇形全体からみると薬剤や化学物質が原因とされる奇形はわずか2%以下¹⁾であることをしっかり説明しておく必要がある。

妊娠中に薬物治療した際の胎児への影響には、

大きく分けて催奇形性(妊娠4-15週頃の投与)と胎児毒性(妊娠16週以降の投与)がある²⁾。妊娠2週(受精の時期)から妊娠3週まで(実際は4週数日といわれている)は‘all or none(全か無か)’の時期と呼ばれる。この時期に胎児に影響を及ぼす可能性のある薬剤を使用したことにより有害な影響があった場合には、受精卵は着床しないかまたは流産となる。逆に流産にならなかった場合には奇形の形で影響が残ることはないと考えられている。妊娠にトライする前に薬剤を中止できればそれに越したことはないが、ワーファリンのように前もって中止できない薬剤の場合にはこの理論がとても有用になってくる。妊娠4-7週までは重要臓器が発生する絶対過敏期であり、催奇形性に対して最も過敏な時期となる。妊娠8-15週頃は薬剤に対する過敏性は低下する時期であるが、外性器の分化や口蓋の閉鎖が起こる時期であり、薬剤投与にはまだ注意を要する。妊娠16週-分娩までは薬剤による催奇形性の心配はなくなるが胎児毒性が問題となる時期である。

b. 妊娠中のDMARDs使用のリスク

RAの活動性が高いと多少妊孕性が低下するという報告や早産・低出生体重児の率が高まるとい報告があり、RAの活動性を抑えてから妊娠にトライすべきである。そのためにはDMARDsの使用は不可欠であるが、副腎皮質ホルモン剤に比べ妊娠中の使用は危険という先入観があるように思われる。実際、妊娠を希望するがためにDMARDsを使用しないでステロイド剤と非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)だけで治療されていた症例、DMARDsでコントロールができていたにもかかわらず、妊娠を考えて中止し、なかなか妊娠しないうちに再燃してしまった例によく遭遇する。

薬剤の安全性を評価する方法として疫学研究、なかでもランダム化対照研究が最もエビデンスが高いのは周知のとおりである。しかし、妊婦を対象にこのような研究は不可能であり、妊娠中の薬剤使用に関する安全性についてはコホート研究や症例対照研究があればよい方であって、疫学研究が存在しない薬剤も多い。当然のこと

として発売時の妊婦への投与に関する記述は動物実験結果を根拠にするしかない。

具体的な評価方法として我が国の臨床の現場で参考にされることが多いのは、我が国の添付文書と米国食品医薬品局(FDA)のリスク分類である。我が国の添付文書はFDA分類に比べ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つたものの、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。しかし、妊娠とわからずに服用してしまった場合や、慢性疾患を伴う妊娠で禁忌薬を投与せざるを得ない場合には、科学的根拠にあたって判断する必要がある。FDA分類は動物実験とヒトを対象とした疫学研究をもとに決められている。カテゴリBというのは動物実験ないしは疫学研究でリスクが否定されているものであり、エビデンスで劣る動物実験と疫学研究が同等に扱われている点に問題がある。また、カテゴリDとXはともに疫学研究でリスクが示されていないながら、有用性で分けられている。これらの問題点からFDAでは妊娠中のリスクについて分類を廃止し、記述式で説明することに決定した。2008年8月現在、ホームページ上でその具体案に対するパブリックコメントを募っている状況である。

表1にDMARDsの我が国の添付文書とFDA分類をまとめてみた。金製剤であるシオゾールは古くからある薬である。FDA分類ではCであり、本薬剤が効いている症例では妊娠中も継続してよいという考え方もできるが我が国では妊娠中禁忌である。D-ペニシラミンはWilson病症例での使用経験から児に皮膚の異常が出る可能性(10%程度)があることが報告されており³⁾、妊娠中は避けるべき薬剤である。サラゾスルファピリジンは炎症性腸疾患を対象とした疫学研究でリスクは否定されており⁴⁾、妊娠を考えるRA患者の第一選択薬である。プシラミンは我が国で開発された薬剤で頻用されているが英語圏に普及していないため妊娠中の使用経験についての情報が全くないが、発売から20年経っているなかで有害情報が出ていない点から挙児希望女性への使用は容認されると考える。メト

表 1 DMARDs の妊娠中の取り扱い(日米比較)

一般名	主な商品名	FDA*	日本の添付文書
金製剤	シオゾール	C	禁忌：動物実験で催奇形作用
D-ペニシラミン	メタルカプターゼ	D	禁忌：催奇形性を疑う症例報告
サラゾスルファピリジン	アザルフィジン EN	B	投与しないことが望ましい
ブシラミン	リマチル	なし	有益性が上回るとき
ロベンザリット	カルフェニール	なし	禁忌：安全性が確立していない
アクタリット	オークル・モーバー	なし	禁忌：安全性が確立していない
メトトレキサート	リウマトレックス	X	禁忌：動物実験で胎児死亡および先天異常
ミゾリビン	ブレディニン	なし	禁忌：催奇形性を疑う症例報告 動物実験で催奇形性
レフルノミド	アラバ	X	禁忌：動物実験で催奇形性
タクロリムス	プロGRAF	C	禁忌：動物実験で催奇形性 胎児毒性
エタネルセプト	エンブレル	B	有益性投与
インフリキシマブ	レミケード	B	メトトレキサート併用のため使用不可

*この分類は今後記述式へ転換されていくことが決定した。

トレキサートは有効性が高く頻用される薬剤であるが、流産のリスク、奇形のリスクがあり⁵⁾、妊娠中は禁忌である。本薬剤は組織内に長時間とどまるため、中止してから最低1回の月経をみてから妊娠を解禁する。ミゾリビンは我が国で開発された免疫抑制剤である。腎移植後に投与された妊娠症例で奇形の報告が幾つかあり、妊娠中の使用は禁忌となっている。

TNF α 阻害薬であるエタネルセプトは1998年に米国で発売となったが、我が国での発売は2005年で比較的新しい薬剤である。ラットおよびラビットにヒトに投与する量の61-100倍量を投与しても胎仔に異常は認められなかったという動物実験結果から、FDAの分類ではカテゴリBとなっている。インフリキシマブは1998年に米国で発売となり、我が国では2002年にCrohn病、2003年にRAに保険適応となった。本剤はヒト抗体で動物実験が不可能であったため、FDA分類では当初Cカテゴリであったが、その後抗マウスTNF α 抗体を用いての動物実験結果で胎児への移行は確認されたものの催奇形性、胎児毒性は認めないことが確認された

ため、カテゴリBに変更された。本剤はCrohn病でも使用されるため、エタネルセプトに比較してヒトでのデータが多い⁶⁻⁸⁾。Organization of Teratology Information Serviceではインフリキシマブとエタネルセプトを妊娠中に使用したRA合併妊娠110例を解析し、インフリキシマブとエタネルセプト投与群と非投与群との間に先天奇形の発生率の差はなかったと報告している。

以上の情報から検討すると、妊娠希望の女性に使用してもよい薬剤はサラゾスルファピリジンとブシラミンといえるだろう。しかし、これら薬剤が無効ないしは使用できない場合、次に何をすればよいだろうか。これら以外に動物実験でリスクが否定されていて我が国の添付文書で禁忌になっていないものといえばTNF α 阻害薬である。我が国ではインフリキシマブをRAで使用する場合はメトトレキサートの併用が義務づけられているため、妊娠希望症例に使用できるのはエタネルセプトだけということになる。

提示した3症例はすべて、少なくとも妊娠判明までエタネルセプトを使用していた。薬剤を

表2 エタネルセプトを使用しながら妊娠に至った3症例のプロフィール

	妊娠時 年齢	罹病 期間 (年)	治療歴	DAS28 (3/CRP)		併用薬		妊娠歴
				エタネルセプト 開始前	妊娠 直前	エタネルセプト 開始前	妊娠 直前	
症例 1	33	7	Au, SASP	5.59	1.4	PSL 5mg, ジクロフェナク3錠	PSL 5mg, ロキソプロフェン1錠	不妊歴 2年
症例 2	39	1	SASP	—	2.51	PSL 10mg	PSL 9mg	流産 2回
症例 3	34	14	GST, MTX	4.87	1.59	PSL 8mg, ロキソプロフェン9錠	PSL 6mg, ロキソプロフェン2錠	不妊治療歴 3年

Au: オーラノフィン, SASP: サラゾスルファピリジン, GST: 注射金剤, PSL: プレドニゾン.

中止してから妊娠に臨むのが理想ではあるが、妊娠の確約ができない状況においては、リスクの明らかでない薬剤であれば‘all or none(全か無か)’を根拠として妊娠判明までの使用は容認されると考える。

c. 3症例についての考察(表2)

1) エタネルセプト開始後すぐの妊娠

提示した3症例は、サラゾスルファピリジンやブシラミンが無効ないしは使用できなくてRAの活動性が高かったためエタネルセプトを開始することとなった。3症例ともエタネルセプトが著効した後すぐに妊娠した。その理由としてRAの活動性が抑えられたことによる直接効果、非ステロイド性抗炎症剤(NSAIDs)や副腎皮質ホルモン剤の減量ができたと、TNF α 阻害薬そのものの効果の3つがあげられる。NSAIDsと不妊の関係を疑うものとして、長期連用していた4人の女性がそれを中止したとたんに妊娠したという報告がある。また、COX-2が排卵のみならず、着床や胎盤血管形成に重要であることを示す基礎研究結果がある⁹⁾。また、海外でもここで示した3症例のように不妊・不育症のRA患者がTNF α 阻害薬を開始後すぐに妊娠したという報告¹⁰⁾があり、そのなかでTNF α 阻害薬の直接作用ではないかという考察がされている。その真偽のほどは明らかになってはいないが、不妊・不育に悩むRA患者には期待がもてる治療法と考えられる。

2) 妊娠経過、胎児への影響

3症例とも児に先天異常は認めなかった。

症例2は妊娠経過中もエタネルセプトを継続することを強く希望したが、それを容認した根拠は米国リウマチ学会の会員2,880人を対象に行ったオンライン調査¹¹⁾である。454例がTNF阻害剤を使用しながら妊娠し、そのうち142例が妊娠中も継続使用していた。妊娠結果は378例が正常分娩、9例が未熟児、5例が人工中絶、25例が自然流産で、児に問題があったのは3例だったというものである。抗体であるため胎児への移行がよい¹²⁾インフリキシマブを使用していた症例が多く含まれているだろう集団でこのような結果であれば、分子量15万の糖タンパクで胎盤通過性が低く、胎児の血中濃度は母体血清の1/50という動物実験結果ももつエタネルセプトでは更に影響は少ないだろうと推測したからである。症例2は36週で出産となり、定義としては早産で、児も1,906gとわずかながら低出生体重児であった。この症例ではPSL 9mgを継続していたことやRAそのものが早産・低出生体重児の原因となる可能性を示唆した研究もあることから、エタネルセプトの継続使用が早産・低出生体重児の原因になったということではできない。

症例3は受精卵を移植する際にエタネルセプトを2週間中止したが、その後関節痛の出現のため不定期ながら継続した。児は出生直後自発呼吸がなく胎児仮死の定義に当てはまったが、これはしばしばみられる現象であり、エタネルセプトの投与が原因になったとは考えにくい。その後すぐに回復し、その後の成長発達は順調

である。

しかしながら、胎児・新生児期の曝露が短期および長期にどう影響するか不明である現時点では、この2症例はあくまでも例外と考え、妊娠が判明したらTNF α 阻害薬は中止することを原則とすべきである。

3) エタネルセプトと授乳

3症例ともにエタネルセプト使用中も母乳栄養を続けたが児への有害事象は認めなかった。我が国の添付文書では母乳中に検出される薬剤のほとんどが授乳禁止となっている。しかし、母乳育児のメリットを考えたら、安易に禁止にすることは慎まなければならない。特にTNF阻害薬のように胎児毒性が明らかでなく、乳汁中への分泌が少なく、薬剤の特性から考えて児

の消化管からの吸収がほとんどないものについては授乳について前向きに考えたい。

おわりに

エタネルセプトが著効し、挙児に成功した3症例を呈示し、挙児希望のRA患者の治療方針について解説した。挙児希望RA患者にはサラゾスルファピリジン、ブシラミン、エタネルセプトが優先される。特に妊孕率の下がる30代後半の患者ではエタネルセプトの即効性は大きな意味をもつ。しかし、サラゾスルファピリジンを除いて大きな規模の疫学研究がない。RA患者に安心して妊娠にトライしてもらうためにはブシラミン、エタネルセプトについても疫学研究が必要である。

■ 文 献

- 1) Queisser-Luft A, et al: Serial examination of 20248 newborn fetuses and infants: correlations between drug exposure and major malformations. *Am J Med Genet* **63**: 268-278, 1996.
- 2) 渡邊央美: 日常診療に役立つ最新の薬物治療と副作用対策: 妊娠中の薬物治療. *小児科* **47**: 848-853, 2006.
- 3) Bánhidly F: Risk and benefit of drug use during pregnancy. *Int J Med Sci* **2**: 100-106, 2005.
- 4) Rahimi R, et al: Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: A meta-analysis. *Reprod Toxicol* **25**(2): 271-275, 2008.
- 5) Donnenfeld AE, et al: Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology* **49**: 79-81, 1994.
- 6) Mahadevan U, et al: Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* **21**: 733-738, 2005.
- 7) Lichtenstein G, et al: Safety of infliximab in Crohn's disease: data from the 5000 patient TREAT registry. *Gastroenterology* **126**: A54, 2004.
- 8) Tursi A: Effect of intentional infliximab use throughout pregnancy in inducing and maintaining remission in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* **38**: 439-440, 2006.
- 9) Mendonça LL, et al: Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology* **39**: 880-882, 2000.
- 10) Wallace DJ: The use of etanercept and other tumor necrosis factor-alpha blockers in infertility: it's time to get serious. *J Rheumatol* **30**: 1897-1899, 2003.
- 11) Cush JJ: Biological drug use: US perspectives on indications and monitoring. *Ann Rheum Dis* **64** (Suppl 4): iv18-23, 2005.
- 12) Vasiliauskas EA, et al: Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* **4**: 1255-1258, 2006.

総論 妊娠・授乳と薬

国立成育医療センター母性内科 村島 温子

連載のはじめに

私は母性内科という特殊な内科で産科医と一緒に妊婦さんを診ております。そのため、助産師さんと一緒に仕事をする機会が多いのですが、そこで感じていることは助産師さんが勉強熱心で優秀ということです。ただし、助産の仕事だけをやっていると、いわゆる「患者さん」にかかわることが少ない、すなわち薬剤とのかかわりも少ないのではないのでしょうか。

このたび、助産師さんたちの日常業務に役立つものを作り上げようと、国立成育医療センターの医師、助産師、薬剤師のパワーを結集して連載企画に取り組むことになりました。妊婦さんに一番身近な皆さんが薬に関してさらに興味を持ち、確実な知識を得ていくことはこの分野の発展に大きな意味を持つことと思います。それでは、今回の本題に入りましょう。

基本的事項をおさえよう！



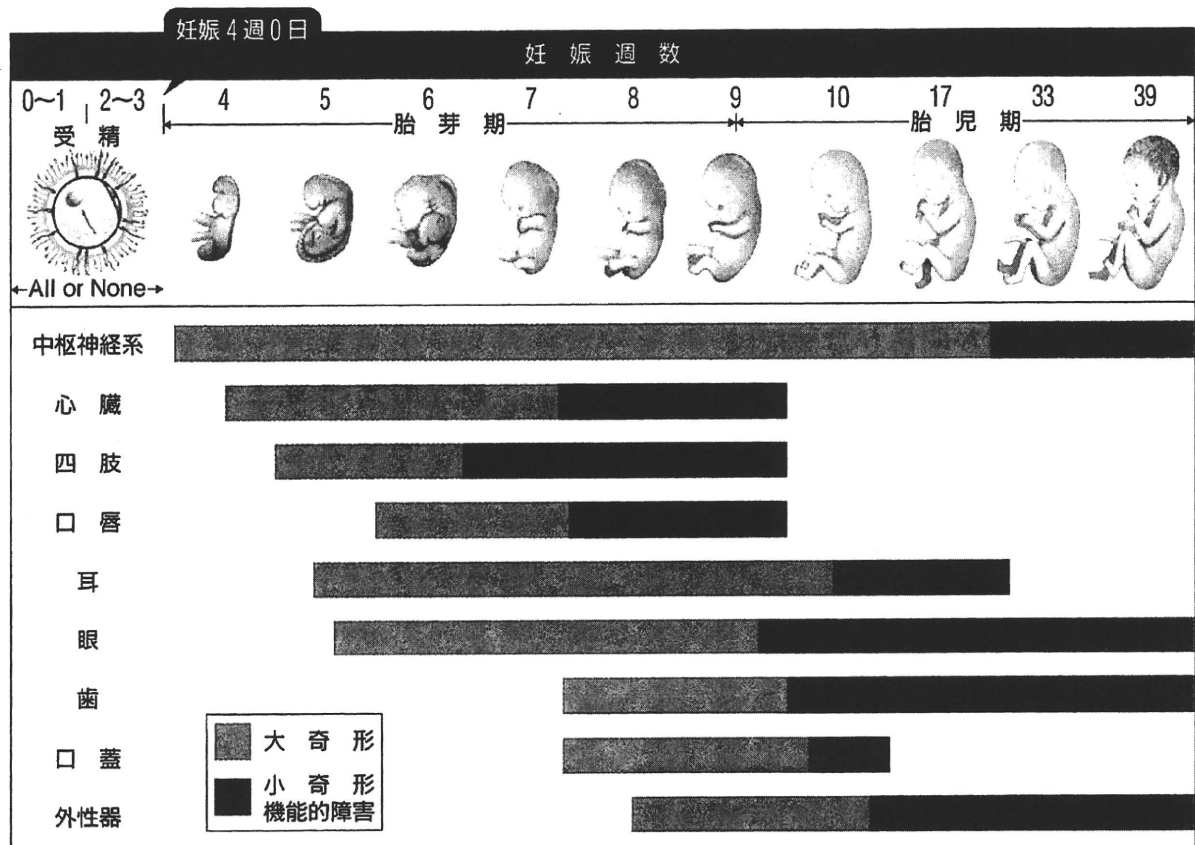
お薬は安全なものですか？

薬の添付文書の妊婦への投与に関する項目で、「有益性が危険性を上回るときのみ投与可能」という内容の説明を見ることが多いと思います。「毒にも薬にもならない」という慣用句がありますが、薬とは「毒にも薬にもなるもの」と考えてください。ですから、われわれが薬を処方するときは常に副作用に注意しているわけで、有益性と危険性をはかりにかけて処方を決定しています。妊婦にかぎらず、薬は有益性が危険性を上回るときだけ使うものなのです。



薬を使用しなければ、すべての妊娠はうまくいくのですか？

1960年前後に発生したサリドマイドによるアザラシ肢症をご存知ですか？「薬の使用＝奇形発生」という図式は、これがきっかけで固定したように思います。しかし、流産の自然発生率は15



%前後、奇形の自然発生率は3%前後といわれています。また、奇形のほうから見た場合ですが、薬が原因の奇形は1~2%といわれています。このほとんどが抗てんかん薬など、催奇形性が明らかであるが、使用したまま妊娠継続するしかない場合です。すなわち、催奇形性のはっきりした薬以外が原因となる確率は非常に低いものと考えられるのです。

? 妊娠の時期によって薬の影響は異なりますか?

妊娠週数と薬が胎児へ及ぼす影響との関係を図に示します。

妊娠中に薬物治療を行なった際の胎児への影響

には、大きく分けて催奇形性(妊娠4~15週ごろの投与)と胎児毒性(妊娠16週以降の投与)があります。

■妊娠3週まで(All or None)

受精から14日間(書籍によっては18日間との説明もある)は「All or None(全か無か)」の時期と呼ばれています。この時期に胎児に影響を及ぼす可能性のある薬を使用したことにより有害な影響があった場合には、受精卵は着床しないか、もしくは流産の結果となり、逆に、流産にならなかった場合には奇形として影響が残ることはないと考えられています。

■妊娠4週~15週(器官形成期)

妊娠4~7週までは重要臓器が発生する絶対過敏期であり、催奇形性に対してもっとも過敏な時

期となります。妊娠8～15週ごろは薬に対する過敏性は低下する時期ですが、外性器の分化や口蓋の閉鎖が起こる時期であり、薬の投与にはまだ注意を要します。

■妊娠16週～分娩まで

薬による催奇形性の心配はなくなるが胎児毒性が問題となる時期です。

？ 催奇形性が明らかな薬には どんなものがあるでしょうか？

催奇形性が明らかな薬について、発生の確率により分類したものが表1です。

高リスク群のうち、男性ホルモン、蛋白同化ホルモンは女児の外性器の男性化がみられます。サリドマイドは現在日本では限定した患者しか使用

表1 催奇形性の確率による分類(疫学研究をもとにした)

	薬剤の種類・一般名 (および代表的な商品名)
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%)	ワーファリン(ワーファリン®) ビタミンA誘導体(チョコラA®) D-ペニシラミン(メタルカプターゼ®)
低リスク (<10%)	抗てんかん薬 バルプロ酸(デバケン®) カルバマゼピン(テグレート®) フェニトイン(アレビアチン®) フェノバルビタール(フェノバル®) プリミドン(プリミドン®) メソトレキセート(メソトレキセート®) ミノプロストール(サイトテック®) チアマゾール(メルカゾール®) リチウム(リーマス®) 抗がん剤

文献1)より改変

できないので問題となることはないと思います。

中等度リスク群に分類されるワーファリンは、心臓に人工弁をつけた患者や血栓症の既往のある患者で使用しています。本来ならば服薬を中止してから妊娠したいところですが、ワーファリンを中止してすぐに妊娠する保障はありません。そこで使用したまま、妊娠にトライし、妊娠したら中止するという方法をとっています。

？ 胎児毒性(+新生児毒性)の 明らかな薬にはどんなもの があるでしょうか？

胎児毒性のリスクのある主な薬について表2にまとめました。

妊娠末期の非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)

表2 胎児毒性のリスクのある主な薬剤

薬剤の種類 (代表的な商品名)	症候
アルコール	胎児アルコール症候群
NSAIDs* (ボルタレン®)	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(降圧剤) (カプトリル®)	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
AII拮抗薬(降圧剤)** (プロプレス®)	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
抗甲状腺剤 (メルカゾール®)	甲状腺機能低下、甲状腺腫
ヨード(大量) (イソジンヨード®)	甲状腺機能低下、甲状腺腫
精神系薬剤 (ベンゾジアゼピン系抗不安薬など)	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

**AII受容体拮抗薬：アンギオテンシンII受容体拮抗薬

の使用は、胎児の動脈管の早期閉鎖から児の肺高血圧を引き起こす可能性があります。この時期はアセトアミノフェン(カロナール®)が第1選択になっています(第2回で取り上げます)。

表2にあげたもののうち、ヨード剤(イソジンガール®)には意外な落とし穴があります。「妊婦さんはお薬が飲めないから外用薬で」ということでヨード剤のうがいや噴霧剤を使いがちです。しかし、のどに噴霧するヨード剤の市販薬は胎児の甲状腺機能を抑制する可能性があります(第9回で取り上げます)。

また、アルコールは原則禁忌です。表2にはありませんが、タバコも子宮内発達遅延の原因となりますので胎児毒性があるといえます。

精神神経系薬剤については胎児毒性だけでなく、新生児毒性にも注意すべきです(第11, 12回で取り上げます)。

安全性の評価・臨床への応用



妊娠中の薬の安全性について科学的にはどう評価したらよいのでしょうか?

ヒトを対象とした疫学研究

Aという薬を妊娠中に使用することが安全なのかどうか調べるには、妊娠中にAという薬を使用した集団と、使用しない集団とを比較しなければなりません。本来ならば両集団をランダムに振り分けて結果を比較する「ランダム化比較試験」を行いたいところですが、そのような臨床試験をすることは倫理的に許されません。そのため、Aを使用した集団と使用しない集団を追跡して(前向きコホート研究)、児の異常に差がなか

った場合に「リスクは肯定されなかった、すなわち大きなリスクはないらしい」ということになるのです。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って、大部分のものはこのような研究さえありません。

症例報告は異常があったときのほうが報告されやすいはずですから、慎重な吟味をしたうえで、参考にとどめるべきです。

動物実験

薬が世の中に出るときには、妊婦を対象とした疫学研究はないはずですが。この時点で参考にされるのが動物実験結果です。しかし、動物実験はあくまでも動物実験であって、実験動物とヒトの間には種差がありますし、実験では大量の薬を投与しがちであり、その結果をヒトにそのまま応用することはできません。

経験則

科学的手法が通用しない分野では「経験例からの判断」という非科学的手法もそれなりに有用です。

■具体例：ドンペリドン(ナウゼリン®)

つわりとわからずに、制吐剤であるドンペリドン(ナウゼリン®)を投与されることがあります。これは動物実験で奇形が認められて妊婦に禁忌となった薬のため、妊娠が判明してからあわてて相談に来る女性があとを絶ちません。しかし、英語圏で発売されていないこともあって、妊婦を対象とした疫学研究がありません。

では、どのように考えたらよいのでしょうか。このようなとき、当センターでは動物実験の限界、経験も1つの根拠という考えから「動物実験が根拠で禁忌となっているお薬ですが、発売から長い年月がたっているにもかかわらず奇形をはじめ胎児へのリスクを示唆する報告はありません。です

から、今回の妊娠結果に大きな影響を与えるものとは思いません」というように説明します。

日常診療で参考にされている基準はなんですか？

日本の臨床の現場では1つひとつ根拠にあたることはできませんので、日本の添付文書と米国食品薬品局(FDA)のリスク分類が参考にされることが多く、ほかにオーストラリア分類も使われています(<http://www.tga.gov.au/docs/html/medpreg.htm>)。日本の添付文書はFDA分類やオーストラリア分類にくらべ禁忌となっている薬が多くなっています。FDA分類は日本の添付文書にくらべ分類がシンプルなランク付けのため、 $A > B > C > D > X$ の順に安全であるという解釈をしがちですが、実際はもっと複雑です¹⁾。

医師はどのように妊婦に処方しどのように説明しているのでしょうか？

妊婦がこれから薬を使用する場合

妊婦だとわかっている場合には日本の添付文書にもとづいて薬を処方します。しかし、禁忌薬を投与せざるをえない場合には、科学的根拠を集め、十分なインフォームドコンセントを行ってから処方しています。また、いずれの場合も流産や奇形の自然発生率を説明してから処方しています。そうしないと、たまたま奇形児を出産した場合の受け入れが難しくなり、本人をはじめ、周囲の者を巻き込んだパニックを起こす可能性があるからです。

催奇形性の明らかな薬についてはその奇形の内容、頻度を説明します。また、できるだけリスク

を低める方法を提案します(第11回で取り上げます)。

妊娠と知らずに薬を使用してしまった場合

先天奇形が生じる可能性が高いという誤解から、妊娠と知らずに薬を服用してしまった場合大変不安になり、なかには不必要な中絶手術が行なわれることもあります。

妊婦に禁忌となっている薬を使用してしまったあとで妊娠が判明した場合には、禁忌となっている根拠について説明します。動物実験で催奇形性が認められたことが根拠になっている薬(ドンペリドン、Ca拮抗剤など)については動物実験の限界について、そしてヒトでの有害事象の報告がないことを説明します。

催奇形性の明らかな薬を使用してしまった場合、とくに絶対過敏期に使用した場合の対応は大変悩むところです。表1にも示したように奇形発生率だけでなく、奇形でない可能性についても説明し、最終的には本人たちに判断してもらうしかありません。不安が払拭されない場合やヒトでの催奇形性の明らかな薬であった場合には、専門の相談機関(後述)に任せたいほうが無難でしょう。

授乳中の薬剤使用に関する基本的な考え方

日本のほとんどの薬の添付文書には、母乳へ移行するため授乳を中止するように記載されています。しかし、母親が服用した薬が母乳栄養の赤ちゃんに作用するためには、①母乳に移行する、②赤ちゃんの消化管から吸収される、という2段階を経なければなりません。すなわち添付文書にある「乳汁中へ移行するため」ではなく、「赤ちゃんの血中に相当量の薬剤が検出されたため」とならない授乳をやめる根拠にはならないので