

表2-10 医療用医薬品添付文書における「使用上の注意」の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」項目の記載要領

1. 用法及び用量、効能又は効果、剤形等から妊婦、産婦、授乳婦等の患者に用いられる可能性があって、他の患者と比べて、特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は、必要な注意を記載すること。また、投与してはならない場合は禁忌の項にも記載すること。
2. 動物実験、臨床使用経験、疫学的調査等で得られている情報に基づき、必要な事項を記載すること。
3. 記載にあたっては別表二(表2-11)のB、C、Dを適宜組み合わせたものを基本とし、更に追加する情報がある場合にはその情報を記載すること。

(医療用医薬品の使用上の注意記載要領について[平成9年4月25日 薬発607号])

一方、医療用医薬品についても、一般用と同じように「使用上の注意」のなかに「妊娠・授乳と薬」に関する記載を行うことになっているが、一般用とは異なり「使用上の注意」のなかに「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」という独立した項目が設けられている。その記載要領(平成9年4月25日薬発第607号別添)によれば「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項目は、表2-10および表2-11のように記載することと定められている。なお、定められている記載の原則を表2-10に、その表2-10内の「別表二」の内容を表2-11に示した。加えて、「使用上の注意」の記載に際する動物実験などのデータの取り扱い方についても表2-12のように明文化されており、これらの記載要領に従って、製薬企業は「妊娠・授乳と薬」に関する情報をわれわれに提供している。



医薬品添付文書の問題点

医薬品添付文書は、前述したように妊婦・授乳婦に対する医薬品の情報源として最も重要な資料である。しかしながら、それにもかかわらずさまざまな問題点が指摘されている。

1 一般用医薬品添付文書の問題点

まず、一般用医薬品添付文書については、すでに述べたように「妊娠・授乳と薬」に関する情報は「妊婦又は妊娠していると思われる人や授乳中の人は服用前に医師又は薬剤師に相談して下さい」といった内容にすぎないため、この文書を読んでも何の情報も得られないという問題がある。しかしながら、これに従って服用前に相談をしてもらえば、少なくとも医師や薬剤師は対応することが可能になるため、専門的知識のない一般の方々が悪った対応をするよりは問題は少ない、ということもできる。

2 医療用医薬品添付文書の問題点

これに対して、医療用医薬品添付文書については問題点が少なくない。医療用医薬品添付文書に関しては、「添付文書を読んでも、その医薬品を妊婦や授乳婦に投与してよい

表2-11 医療用医薬品添付文書における「使用上の注意」の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」項目の記載要領「別表二」

A (データ)	B (理由)
<ul style="list-style-type: none"> ① 本剤によると思われるヒトの奇形の症例報告がある場合 ② 奇形児を調査したところ、母親が妊娠中に本剤を投与された症例が対照群と比較して有意に多いとの報告がある場合 ③ 妊娠中に本剤を投与された母親を調査したところ、奇形児出産例が対照群と比較して有意に多いとの報告がある場合 ④ 妊娠中に本剤を投与された母親から生まれた新生児に奇形以外の異常が認められたとする報告がある場合 ⑤ 母体に障害はないが胎児に影響を及ぼすとの報告がある場合 ⑥ 妊婦への投与は非妊婦への投与と異なった危険性がある場合 ⑦ 妊娠中に使用した経験がないか又は不十分である場合 ⑧ 薬物がヒトの乳汁に移行し、乳児に対し有害作用を起こすとのデータがある場合 ⑨ 動物実験で乳汁中に移行するとのデータがある場合 ⑩ 動物実験で催奇形性作用が認められている場合 ⑪ 動物実験で催奇形性以外の胎児(新生児)に対する有害作用が認められている場合 	<ul style="list-style-type: none"> ① 催奇形性を疑う症例報告があるので、 ② 奇形児を出産した母親の中に本剤を妊娠中に投与された例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告があるので、 ③ 本剤を妊娠中に投与された患者の中に奇形児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告があるので、 ④ 新生児に○○を起こすことがあるので、 ⑤ 胎児に○○を起こすことがあるので、 ⑥ ○○を起こすことがあるので、 ⑦ 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、 ⑧ ヒト母乳中へ移行する(移行し○○を起こす)ことがあるので、 ⑨ 動物実験で乳汁中に移行することが報告されているので、 ⑩ 動物実験で催奇形性作用が報告されているので、 ⑪ 動物実験で胎児毒性(胎児吸収…)が報告されているので、
<p data-bbox="243 1332 423 1355">C (注意対象期間)</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には ② 妊婦(～ヵ月以内)又は妊娠している可能性のある婦人には ③ 妊娠後半期には ④ 妊娠末期には ⑤ 授乳中の婦人には 	<p data-bbox="843 1332 931 1355">D (措置)</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 投与しないこと ② 投与しないことが望ましい ③ 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること ④ 減量又は休業すること ⑤ 大量投与を避けること ⑥ 長期投与を避けること ⑦ 本剤投与中は授乳を避けること ⑧ 授乳を中止させること

(医療用医薬品の使用上の注意記載要領について[平成9年4月25日 薬発607号])

表2-12 医療用医薬品添付文書における「使用上の注意」記載の際のデータの取り扱い方

動物実験データ	動物実験のデータは国内、国外の如何を問わず同等に扱うものとする。障害の詳しい内容、投与量、投与期間・投与経路・投与回数等の投与方法及び動物種等が極めて重要な情報である場合には、これらを()書きすること。
類似化合物のデータ	類似化合物の動物実験又は臨床成績を検討した結果、当該医薬品についても類似の重篤な副作用の危険性が考えられる場合には、「類似化合物()の投与により…」と記載すること。類似化合物の代わりに薬効群又はその他のグループを表す名称を具体的に記載しても差し支えないこと。なお、()には代表的な医薬品名を記載すること。
疫学的調査データ	疫学的調査データがある場合には、「…との疫学的調査報告がある」と記載し具体的な調査手法も記載すること。
外国の報告	外国文献のみに報告されている副作用は、人種差や我が国とは違った使用方法等の要因がある場合を除き、原則として国内のデータと同一の表現により記載すること。

(医療用医薬品の使用上の注意記載要領について[平成9年4月25日 薬発607号])

のかいけいなのか、という最も知りたい点について判断できないことが多い」という医師からの批判がよく聞かれる。これは日常臨床における情報源としては問題点が多いことを示していると言えよう。

問題点の多くは、「妊娠・授乳と薬」に関する情報があくまで「使用上の注意」としてのみ記載されている点に関連している。

㊦「有益性投与」の記載

第一に、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」のような文言が記載されている、いわゆる「有益性投与」となっている医薬品が多い。われわれの調査²⁾によれば、「有益性投与」とされる医薬品が全体の約半数を占めている。この「有益性投与」の文言は、その記載要領(表2-11)に明記された文言ではあるが、妊婦や授乳婦に限らず、医師が医薬品を処方する際の大原則をただ述べているに過ぎない。危険性が有益性を上回る医薬品を投与する医師はおらず、この文言をもって「使用上の注意」とする文書は問題があると言わざるを得ない。少なくとも、こうした「有益性投与」の文言の使用は再考することが必要だろう。

㊦「投与禁希望」および「投与禁」の記載

また、諸外国と比較して“投与しないことが望ましい(いわゆる「投与禁希望」)”や“投与しないこと(いわゆる「投与禁」)”が多いことも、日本の医療用医薬品添付文書の特徴である。われわれの調査によれば、約15%が「投与禁希望」、約25%が「投与禁」であった。これらが多いこと、それ自体は必ずしも問題ではないが、これらの記載に単純に従うと、妊娠・分娩が不可能な女性がでてしまう問題点がある。たとえば、臓器移植後の女性においては免疫抑制薬が必須であるが、そのほとんどが医薬品添付文書上は「投与禁

希望」や「投与禁」となっている。したがって、その記載に単純に従えば、わが国では臓器移植後妊娠は不可能ということになってしまう。児への一定の危険性はあっても、それを上回る投与の必要性があるならば、当然投与されるべきであり、維持量の免疫抑制薬でコントロールできていることが欧米では妊娠の条件になっているのに対して、日本におけるこうした状況は現実と乖離している点で大きな問題と考えられる³⁾。

また、「投与禁希望」や「投与禁」のなかに本当に投与してはいけないと考えられているものと、そうでないものが混在していることも問題となる。たとえば、降圧薬として使用されるアンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特に妊娠第2-3半期以降はその胎児腎臓への障害性から、禁忌薬として世界的にも広く知られている。一方、欧米ではカルシウム拮抗薬のニフェジピンが、慢性の高血圧や重症高血圧の緊急降圧に妊娠中であっても汎用されている。この両者が、わが国の医療用医薬品添付文書ではともに「投与禁」なのである。その結果、わが国の患者が、欧米では汎用され、多くの臨床例でその有益性が認められている医薬品の恩恵を受けられない事態を招いてしまっている。また逆に、あまりに「投与禁希望」や「投与禁」が多いために、かえって真の「投与禁」であっても投与されてしまう現実も引き起こしており、アンジオテンシン変換酵素阻害薬による胎児異常例の報告がわが国では少なくない。

これらの問題を解決するためには、「投与禁希望」や「投与禁」などの「措置」（表2-11）の文言が前面に出ることを避け、動物実験データやヒトに関する臨床データなどを、エビデンスとして客観的に記載していく方向性が必要と考えられる。危険性を示すデータだけではなく、安全性を示す臨床データがある場合は、その記載も忘れてはならない。

④ データの取り扱いおよび記載

ただし、ここで重要なのは、そうしたデータのエビデンスレベルや正しい評価が伝わるような記載をすることである。現在、「動物実験、臨床使用経験、疫学的調査等で得られている情報に基づき、必要な事項を記載すること」という記載要領（表2-10）に従って、こうしたデータが記載されている医薬品が増加しているものの、必ずしもどのくらいのエビデンスであるのか、どう評価すべきデータであるのかが医師や薬剤師に伝わる記載とはなっておらず、かえって混乱させているという問題が起きている。

その一例として、選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるパロキセチンの医薬品添付文書における、「使用上の注意」のなかの「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項目の記載を表2-13に示した。その記載を単純に読めば、パロキセチンは児の心血管系異常や新生児遷延性肺高血圧症をはじめとした多彩な有害事象を増加させる医薬品、ということになる。しかしながら、そうした研究報告があるのは事実だが、本当に児の心血管系異常を増加させるのか、増加させるとしたらどのくらい増加させるのか、また新生児遷延性肺高血圧症に本当に関連するのかなどについては、現在でも結論がでていないとは言えず、これらのあ

たかも結論がでていようように読めてしまう記載は、いわば見への有害性を示すデータのみ
の垂れ流しであり、不適切と言わざるを得ない。心血管系異常の増加が認められなかった
研究結果もあることや、新生児遷延性肺高血圧症の増加が認められたのは後向きの症例対
照研究で、しかも曝露症例数が少ないことなど、読んだ者がどのくらいのエビデンスであ
るのか、どう評価すべきデータであるのか判断できるような記載であるべきであろう。

動物実験データの取り扱いについても問題は多い。特に催奇形性について、医薬品添
付文書では動物実験データが重要視されており、催奇形性が認められたデータを中心に
記載がなされている。もちろん、新たに開発された医薬品の催奇形性についてヒトで研
究を行うのは事実上不可能であり、動物実験の役割は大きい。ヒトで催奇形性が証明さ
れているにもかかわらず、動物ではまったく認められない医薬品はほとんどないのも事
実である。しかしながら、動物実験の結果がただちにヒトに外挿されるとは限らず、動
物実験で催奇形性が認められてもヒトでは認められない医薬品のほうが実際は多い。し
たがって、動物実験データの扱いは慎重であるべきであり、少なくとも催奇形性が
認められたデータに偏った記載は改められるべきであろう。

● 授乳に関する記載

一方、授乳婦への投与に関して、その医薬品が母乳中に移行することをもって、「投与
禁」あるいは「授乳禁」としている医薬品添付文書が多く、これも問題点の1つである。前
述したパロキセチンもその1つであり、表2-13のように記載されている。その移行量が
どのくらいかは記載されていても、母乳に移行した医薬品の成分がどのくらい児に取り
込まれるのか、そうした結果として児にどのような作用を及ぼすのかは示されておらず、

表2-13 パロキセチンの医薬品添付文書における「使用上の注意」の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」
項目の記載⁴⁾

妊婦等	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤の投与を開始すること。また、本剤投与中に妊娠が判明した場合には、投与継続が治療上 妥当と判断される場合以外は、投与を中止するか、代替治療を実施すること。[海外の疫学調査におい て、妊娠第1三半期に本剤を投与された婦人が出産した新生児では先天異常、特に心血管系異常(心 室又は心房中隔欠損等)のリスクが増加した。このうち1つの調査では一般集団における新生児の心 血管系異常の発生率は約1%であるのに対し、パロキセチン曝露時の発生率は約2%と報告されてい る。また、妊娠末期に本剤を投与された婦人が出産した新生児において、呼吸抑制、無呼吸、チアノーゼ、 多呼吸、てんかん様発作、振戦、筋緊張低下又は亢進、反射亢進、びくつき、易刺激性、持続的な泣き、 嗜眠、傾眠、発熱、低体温、哺乳障害、嘔吐、低血糖等の症状があらわれたとの報告があり、これらの 多くは出産直後又は出産後24時間までに発現していた。なお、これらの症状は、新生児仮死あるいは 薬物離脱症状として報告された場合もある。海外の疫学調査において、妊娠20週以降に本剤を含む 選択的セロトニン再取り込み阻害剤を投与された婦人が出産した新生児において新生児遷延性肺高 血圧症のリスクが増加したとの報告がある。]
授乳婦	授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。 [母乳中に移行することが報告されている。(「薬物動態」の項参照)]

「母乳中に移行する、だから禁止」という論法は乱暴であるという意見が聞かれる。ちなみにパロキセチンの場合、「授乳婦の患者に本剤10～40mgを1日1回8日間以上反復経口投与した時、投与量の約1%が乳汁中へ移行した」というデータをもって、授乳婦への投与禁止、あるいは投与する場合の授乳の禁止を求めている。また、授乳中の女性に新たにその医薬品を投与する場合ではなく、妊娠中から継続して投与されている場合、妊娠中に胎盤を通じて児への移行があったにもかかわらず、出生したとたんに母乳を介して児に移行するからという理由でその医薬品を禁止、あるいは授乳を禁止するためには、それなりの根拠が必要であり、またそれは明示されなければならないと考えられる。

♪「使用上の注意」としての記載

さらに、あくまで「使用上の注意」としてのみ「妊娠・授乳と薬」に関する情報が記載されているということは、すなわちこれから使用しようとする際の注意であるので、妊娠と気づかず服用したなどのいわば偶発的な服用などに対する事後の対応を示すものではない。したがって、そうした患者からの事後の相談に対しては、医薬品添付文書のみで対応することは事実上不可能である。



妊娠を理由に投与中止となる際の問題点

最後に、投与されていた医薬品を妊娠したことを理由に中止する際の問題について述べてみたい。医薬品投与を継続的に受けている患者が妊娠した場合、その医薬品が医薬品添付文書において「投与禁希望」や「投与禁」となっていると、安易にただちに投与中止とされることが多い。突然の投与中止の母体に対する危険性が低い医薬品では問題は少ないものの、その危険性が高い場合が問題となる。たとえば前述したパロキセチンはそうした医薬品の1つである。その医薬品添付文書を見ると、使用上の重要な基本的注意として「突然の投与中止を避けること、投与を中止する際は、患者の状態を見ながら数週間又は数ヶ月かけて徐々に減量すること」と記載されている。しかしながら、この内容は「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項目(表2-13)にはまったく記載されておらず、パロキセチンを熟知した医師でなければ対応が困難と言わざるを得ない。「妊娠・授乳と薬」を考える場合には、こうした「中止する危険性」も考慮する必要があるだろう。さらに、できればその患者の対象疾患にその医薬品がどのくらい必須なのか、代替医薬品はあるのか、についても医薬品添付文書に記載があるのが理想である。母児により安全な代替医薬品があることが情報としてすぐ伝わるような医薬品添付文書であれば、日常臨床に非常に役立つものとなる。もちろん、ここまでの内容を医薬品添付文書に求めるのは困難であるかもしれないが、少なくともそうした方向性が必要であり、何らかの形で実現させる

ような検討をしていく必要があると考えられる。

医薬品添付文書について、「妊娠・授乳と薬」の観点から、その記載要領と指摘されている問題点について、その問題点解決の方向性を含めて概説した。

現状の医薬品添付文書、特に医療用医薬品添付文書には問題点が少なくない、これらの問題点を解決し、より有用性の高い文書にする努力が今後も求められるだろう。

⇒文献

- 1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/index.html>).
- 2) 濱田洋実：医薬品添付文書とFDA分類、オーストラリア分類との比較。産科と婦人科, 74 : 293-300, 2007.
- 3) 竹島絹子ほか：当科における臓器移植後妊娠症例に関する検討。日本周産期・新生児医学会雑誌, 43 : 1083-1087, 2007.
- 4) バキシル®錠添付文書 第17版, 2009年10月改訂.

(濱田洋実)

68 てんかん合併妊娠

安部 加奈子* 濱田 洋実**

Kanako Abe, Hiromi Hamada

*筑波大学附属病院産婦人科・総合周産期母子医療センター

**筑波大学大学院人間総合科学研究科

〒305-8576 茨城県つくば市天久保 2-1-1

Key Words: てんかん, 抗てんかん薬, 計画妊娠, 先天奇形

はじめに

てんかん合併妊娠の管理では、抗てんかん薬が胎児に与えるリスクと、てんかん発作がコントロールされないことによる母児のリスクとのバランスをとることが重要となる¹⁾。てんかんの女性は、てんかんと診断されてからの治療歴が長いために、抗てんかん薬の胎児への影響について、ある程度知識をもっていることが多く、適切な妊娠前のカウンセリングや管理が行われないと、妊娠発覚と同時に、催奇形性を恐れて自己判断で服薬を中止することも少なくない。そのため、妊娠前から神経内科医と産婦人科医が連携をとって、患者とともに計画妊娠を行うことが重要となる。

てんかんと妊娠

てんかん合併妊娠の頻度は、人口ベースの研究で0.7%以下、登録制の研究で0.2~0.4%といわれている¹⁾。妊娠そのものは、発作コントロールに影響しないことが多い¹⁾。妊娠中のてんかん発作の頻度は妊娠前と比較して、54~80%で変化せず、14~32%で増加し、3~24%で減少する²⁾。また、全妊娠期間を通じて発作なく経過する頻度は50~60%で^{1,3)}、妊娠前の9カ月~1年の間に発作がなかった女性では、妊娠期間中に発作なく経過する頻度が84~92%と高い²⁾。陣痛は、発作誘発のリスクであり、2~5%の女性で分娩進行中に発作が起きる¹⁾。

妊娠がてんかんコントロールに影響を及ぼす因子として、抗てんかん薬の服薬コンプライアンス低下

や薬物動態の変化、妊娠中の睡眠障害、分娩中の肉体的精神的ストレスがあげられる¹⁾。妊娠中の循環血液量の増加や体重増加、抗てんかん薬の肝臓代謝亢進と腎排泄亢進により、抗てんかん薬の血中濃度が低下し、発作が誘発されることがある^{1,4)}。そのため、妊娠前に患者自身の至適血中濃度を測定しておくことは有用であり、妊娠中は、発作の程度と血中濃度を考慮しながら薬剤投与量の増量を考える必要がある¹⁾。

てんかんが妊娠に与える影響もいくつかある。強直間代発作以外の発作はあまり影響はないが、強直間代発作の場合には、妊婦が倒れて怪我をしたり、妊娠子宮の圧が上昇したりする可能性がある¹⁾。また強直間代発作では、乳酸アシドーシスを起こすことがあり、それが胎児に移行する¹⁾。死産率が通常より高いとする報告もあるが³⁾、最近の報告では、適切に治療されているてんかん女性の死産率は通常の死産率と変わらないといわれている¹⁾。産科合併症のリスクは増加しないが¹⁾、妊娠高血圧症候群や分娩誘発、帝王切開率、NICU入院が増加するという報告もある³⁾。てんかん合併というだけで、分娩誘発や予定帝王切開の適応とはならず、多くの妊婦は経陰分娩が可能である¹⁾。しかし、頻繁に強直間代発作が起きたり、陣痛や分娩に大きく障害となる発作があったりする場合には、帝王切開が必要になる¹⁾。全般性の強直間代発作が分娩中に起こった場合にも帝王切開が必要となるかもしれない¹⁾。

抗てんかん薬の胎児へのリスク

抗てんかん薬は、胎児の先天奇形のリスクを増加させる¹⁻⁵⁾。単剤投与の場合よりも多剤併用の場合で、先天奇形の発生率は増加する¹⁻³⁾。2008年のメタアナリシスによると、単剤投与の奇形発生率は、バルプロ酸10.7% (95%信頼区間8.2~13.2%)、フェノバルビタール4.9% (3.2~6.6%)、フェニトイン7.4% (3.6~11.1%)、カルバマゼピン4.6% (3.5~5.8%)、ラモトリジン2.9% (2.0~3.8%)であり³⁾、特にバルプロ酸は用量依存性に奇形発生率

が増加するといわれている^{1~3)}。先天奇形の種類は、抗てんかん薬の種類によってさまざまである¹⁾。バルプロ酸は、神経管欠損や顔面裂、尿道下裂、フェニトインやカルバマゼピンは、口蓋裂との関連が指摘されている²⁾。また、フェノバルビタールは、心奇形と関連がある²⁾。ただし、新しい抗てんかん薬による先天奇形のデータは少ない¹⁾。

抗てんかん薬で治療を受けていた女性から生まれた子どもの認知発達における影響は、未だ結論がでていない¹⁾。しかし、月齢 15 カ月での運動発達指数および精神発達指数が、胎児期に抗てんかん薬に曝露されていた子どもで有意に低いという報告がある³⁾。特に、バルプロ酸単剤使用の場合や多剤併用の場合に、認知発達障害がみられた³⁾。フェニトインとフェノバルビタールでも認知発達障害と関連が指摘されているが、カルバマゼピンでは関連がないといわれている²⁾。抗てんかん薬の催奇形性のリスクは、妊娠三半期前期に限られたものであるが、認知発達への影響は妊娠期間全体を通した影響である可能性があり、注意が必要である³⁾。

酵素誘導型の抗てんかん薬は、胎児の肝酵素活性を誘導するためビタミン K の代謝亢進とビタミン K 依存性凝固因子の減少を引き起こし、新生児出血(大部分が生後 24 時間以内)のリスクを増加させるといわれてきたが⁴⁾、このことに関するエビデンスは結論がでていない³⁾。いくつかのケースコントロール研究で、酵素誘導型の抗てんかん薬を内服している女性から生まれた新生児も出血のリスクは増加しないとされた³⁾。ただし、この研究では新生児全例にビタミン K の投与が行われており、臨床的に有意な新生児出血の増加を指摘できるほどの大規模な研究ではなかったという指摘もある³⁾。

てんかん女性の妊娠前の管理

てんかん合併妊娠の女性において、半数は計画的な妊娠ではない¹⁾。我々の施設で過去 12 年間に分娩したてんかん合併妊娠の女性(110 名)でも、妊娠の経緯が不明な 13 名を除いた 97 名のうち計画妊

表 てんかん女性のための妊娠前カウンセリング (Tomson ら, 2007 より引用一部改変)¹⁾

1. 遺伝カウンセリング
 - ・ほとんどのてんかんは、遺伝するリスクは低い
 - ・酵素誘導型の抗てんかん薬は、避妊薬(ピル)の効果を減少させる
 - ・エチニルエストラジオールを含む避妊薬は、ラモトリジンやバルプロ酸の血中濃度を低下させる可能性がある
2. 妊娠中のてんかん発作
 - ・発作の頻度は基本的には妊娠前と変わらないが、発作コントロールに必要な薬の量が増えることもある
3. 妊娠と分娩の経過
 - ・一般的に妊娠分娩経過に特別なことはなく、非常に管理の難しい症例でのみ帝王切開が必要となる
4. てんかん発作に関連した胎児と母体のリスク
 - ・強直性間代性発作は母児ともに悪影響があるために、避けるべきである
5. 抗てんかん薬に関連した胎児のリスク
 - ・薬剤が奇形の発生を少し増加させる
 - ・発作のコントロールにほかの薬剤では難しい場合を除いて、バルプロ酸は避けるべきである
6. 出生前診断の可能性と限界
 - ・専門家が行う超音波検査によって、多くの神経管欠損は診断でき、ほかの大奇形も 2/3 は診断できる
 - ・出生前診断は、どこの施設でもできるわけではない
7. 妊娠中のてんかん治療の原則
 - ・薬は単剤で使うべきで、投与量は効果のある最低量とすべきである
 - ・服薬遵守は非常に大切である
 - ・薬剤の血中濃度測定は、(妊娠期間中)少なくとも 3 回は行うべきである
8. 葉酸による予防
 - ・抗てんかん薬を内服している女性には、妊娠前から妊娠初期の間の葉酸投与を勧める(1 日量最大 5 mg/日まで)

娠は 48.5%であった。そのため、抗てんかん薬で治療を受けている女性には、妊娠を考える前に、表に示したような情報を提供しておくのがよい¹⁾。

てんかん合併の女性が妊娠を計画したら、てんかんの診断や抗てんかん薬による治療の適応を再評価する必要がある¹⁾。てんかんが寛解していて再発のリスクが低ければ、妊娠前に休薬を考慮し、休薬後のてんかんの寛解を確認する¹⁾。もし、バルプロ酸を使用しているなら、他剤で発作コントロール可能

であれば、バルプロ酸の使用を避ける^{1,3)}。単剤で効果のある最低量の使用を目標とし、薬剤の至適血中濃度は個々に異なるので、妊娠前に患者自身の至適血中濃度を測定しておくのが望ましい¹⁾。

計画妊娠でない場合には、妊娠診断までに最も薬剤感受性のある時期を過ぎてしまっていることも多く、そうした例で胎児奇形のリスクを考えて薬を変更することにほとんど意味はない¹⁾。意図せずして抗てんかん薬に胎児を曝露してしまった場合にも、中絶の適応はないことを話しておくことは大切である¹⁾。

抗てんかん薬による胎児奇形を予防するための葉酸投与の効果に対するエビデンスは乏しいが^{1,2)}、抗てんかん薬は葉酸代謝と干渉することが知られており、葉酸投与によって先天奇形が減少するという報告もある^{2,3)}。一方、葉酸投与を有害とするエビデンスもなく、効果がないとするエビデンスもないので、抗てんかん薬を内服している女性に、妊娠前から妊娠初期の葉酸投与は勧められる²⁾。抗てんかん薬を内服していない女性でも、最低0.4 mg/日の葉酸補充が勧められていることから、てんかん合併の女性に0.4 mg/日の葉酸を補充することは望ましい。しかし、葉酸投与量に関するエビデンスは少なく、さらに高用量で効果が高いのかどうかは未だわかっていない²⁾。

てんかん女性の分娩時の管理

分娩進行中は、さまざまな理由により、発作再発のリスクが高い³⁾。睡眠不足や消耗、不安、過換気によって発作が誘発されることもあり、服薬コンプライアンスが低下することも原因としてあげられる³⁾。分娩進行中に発作が起こる頻度は3.5%と高くはないが、妊娠中に発作のある女性ほど分娩進行中にも発作が起こりやすい^{1,3)}。発作を止めるには、ベンゾジアゼピン(ジアゼパムなど)の静脈投与が勧められる³⁾。ベンゾジアゼピンを使用した場合には、その後1時間程度は胎児心拍図モニターの基線細変動が消失することがある³⁾。全般性強直間代発

作が起こると、胎児が低酸素になるために、慎重な胎児のモニタリングが必要である³⁾。

てんかん女性の産褥管理

産後8週までに抗てんかん薬の血中濃度は上昇するので、血中濃度のモニタリングが必要となる³⁾。妊娠中に増量した場合には、産後に抗てんかん薬の必要量が減少して中毒になることがあるので注意する³⁾。

ほとんどの抗てんかん薬で授乳は可能である^{1,3)}。抗てんかん薬を内服しているという理由だけで授乳をやめるように指導をするべきではない¹⁾。バルプロ酸、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピンの乳汁移行は少ない^{2,3,6)}。乳児に対する影響を判断する目安として相対的乳児薬物摂取量(RID: relative infant dose)があり、乳児薬物摂取量(mg/kg/日)/母親の薬物摂取量(mg/kg/日)で計算できる⁶⁾。一般的にRIDが10%以下であれば問題なく授乳を続けることができる⁶⁾。バルプロ酸のRIDは1.4~1.7%で、母乳移行は少なく安全であるが、乳児の肝酵素や血小板などのモニタリングは勧められている⁶⁾。フェニトインのRIDは0.6~7.7%、カルバマゼピンのRIDは3.8~5.9%で、授乳は比較的安全である。バルプロ酸、フェニトイン、カルバマゼピンは、lactation risk category L2(safer)である⁶⁾。一方、フェノバルビタールは、乳汁移行は少ないが、半減期が53~140時間と長いので、乳児に蓄積して血中濃度が高くなる可能性がある⁶⁾。特に未熟児では、半減期が100~500時間と非常に長いので、児の血中濃度を厳密にモニターする必要がある⁶⁾。また、生後3~4週間までの新生児は、フェノバルビタールの腸管からの吸収が非常に悪いものの、蛋白結合率が成人より低いので、組織濃度が高くなりやすい⁶⁾。フェノバルビタールのRIDは23.9%で、lactation risk category L3(moderately safe)である⁶⁾。そのため、フェノバルビタールの場合には、母体の投与量によっても授乳をするかどうかの判断も変わってくると考

えられる。ゾニサミドは、母乳移行が非常に高い薬剤であり、milk/plasma ratio が 0.93 と非常に高い⁶⁾。ゾニサミドの RID は 33.2% で、lactation risk category L5 (contraindicated) で、授乳は勧められない⁶⁾。新しい抗てんかん薬については、授乳に関するデータが不足しており、はっきりしたことはいえない。

文献

1) Tomson T, Hiilesmaa V: Epilepsy in pregnancy.

BMJ 335: 769-773, 2007

- 2) Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al: Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review). Neurology 73: 126-149, 2009
- 3) Walker SP, Permezel M, Berkovic SF: The management of epilepsy in pregnancy. BJOG 116: 758-767, 2009
- 4) 齊藤 克: てんかん合併妊婦の管理. 産婦の実際 54: 1249-1255, 2005
- 5) 和田一丸, 兼子 直: てんかんと妊娠. 臨床精神医学 34: 1529-1534, 2005
- 6) Hale TW: Medications and mothers' milk, Hale publishing, USA, 2010

* * *

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¹⁾。

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²⁾, 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³⁾。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)¹⁾

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, 遅延分娩, 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	ベンゾジアセピン 抗うつ薬 精神療法

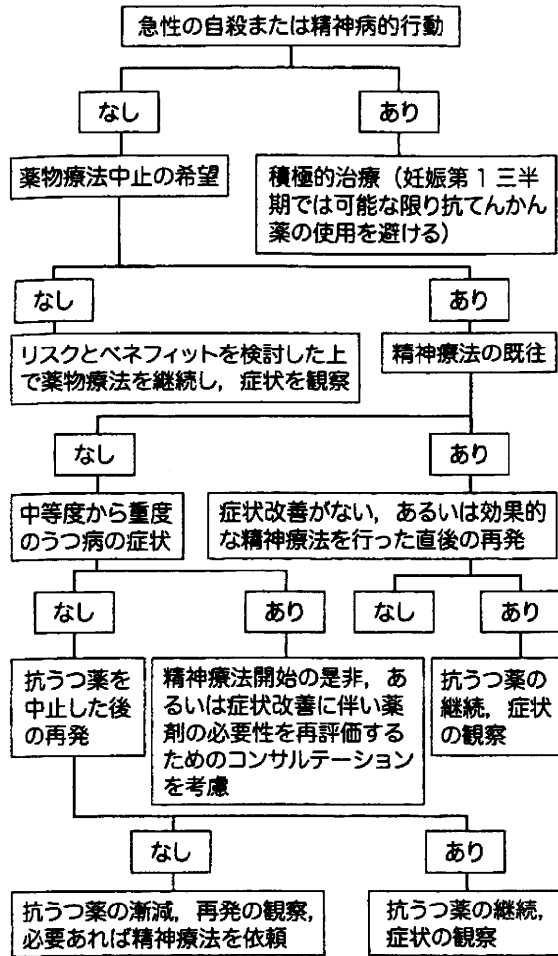


図1 抗うつ薬を内服しているうつ病妊婦 (Yonkers ら, 2009 より引用改変)^{5,6)}

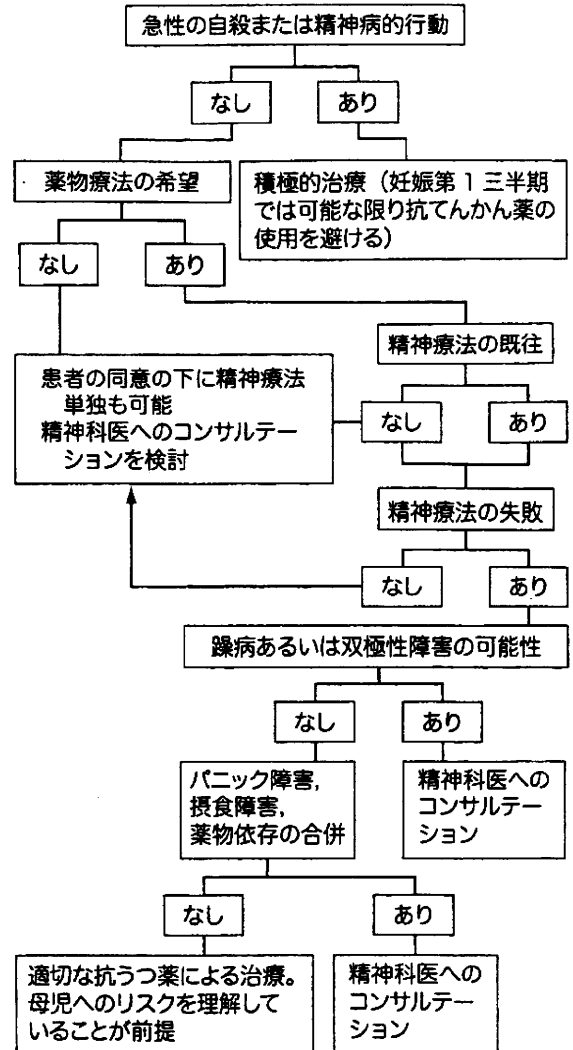


図2 抗うつ薬を内服していないうつ病妊婦 (Yonkers ら, 2009 より引用改変)^{5,6)}

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⁴⁾。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^{5,6)}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¹⁾。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¹⁾。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⁴⁾。

治療と管理

気分安定薬 (mood stabilizer) としてリチウム (リーマス[®], 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¹⁾。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[®], セレニカ[®], 添付文書上は原則禁忌) と carbamazepine (テグレート[®]) 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、予後も比較的良好ことから、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³⁾。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¹⁾。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[®], 添付文書上、妊婦への投与は禁忌), fluphenazine (フルメジン[®]), perphenazine (ピーゼットシー[®], トリラホン[®]), chlorpromazine (コントミン[®])

2) 非定型抗精神病薬

clozapine (クロザリル[®]), olanzapine (ジプレキサ[®]), quetiapine (セロクエル[®]), risperidone (リスパダール[®]), aripiprazole (エビリファイ[®])

3) 錐体外路系の副作用のための薬剤

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

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²⁾。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⁴⁾。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, 鉗子分娩などに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⁴⁾。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[®]), chlordiazepoxide (コントロール[®]) または diazepam (セルシン[®]) 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³⁾。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³⁾。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

¹⁾ 国立成育医療研究センター母性医療診療部, ²⁾ 同 妊娠と薬情報センター, ³⁾ 同 周産期診療部, ⁴⁾ 同

山口 晃史¹⁾²⁾ 久野 道¹⁾ 堀谷まどか³⁾ 渡邊 典芳³⁾

久保 隆彦³⁾ 加藤 達夫⁴⁾ 村島 温子¹⁾²⁾

(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^{1)～4)}。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^{5)～8)}。

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^{9)～11)}。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¹²⁾¹³⁾。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に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、まだ妊婦に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¹⁴⁾。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、パーチェット病 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)¹⁹⁾。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
	18	36	Caesarian	Twin pregnancy (dichorionic-diamniotic)	2,440, 2,586	99.0, 104.9
Second	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¹⁰⁾。

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

平成22年7月20日

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¹²⁾¹³⁾¹⁷⁾。

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、蛋白質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

の周産期診療部、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, Weis 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, Fukuda 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* (23rd 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.

平成22年7月20日