

Fig. 1 Frequency of serum folate levels among women with or without folate supplementation

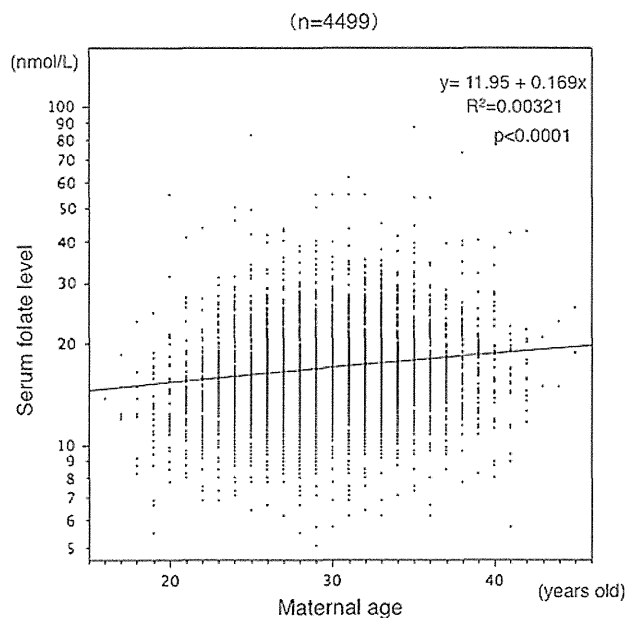


Fig. 2 Relationship between maternal age and serum folate levels

Comment

Unexpectedly, the present study indicated that the serum folate level during the first trimester was not associated with either preterm birth, including late abortion, or fetal growth.

With regard to the possible relationship between serum folate levels and preterm delivery, a series of previous

reports have suggested that a low serum folate level during pregnancy increases the risk of premature delivery [14, 17, 18]. The total homocysteine (tHcy) level measured in serum can be a marker of folate status, suggesting an inverse relationship between serum folate and total homocysteine levels [19]. Methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) is involved in the metabolism of folate and homocysteine: a polymorphism (677C → T) in the gene of *MTHFR* is associated with lower serum folate levels and higher tHcy levels [20, 21]. In the Hordaland homocysteine study using a cohort of 5,883 women, a higher plasma tHcy concentration, measured among women aged 40–42 years, was associated with significantly higher incidences of previous preeclampsia and previous premature delivery [17, 18]. In addition, in a prospective study of 2,026 women with a mean (SD) serum folate level of 21.1 ± 11.0 ng/mL (median 20.1 ng/mL; 5th–95th percentile, 6.4–41.1 ng/mL) during the second trimester, a significantly larger number of women with serum folate levels <16.3 ng/mL subsequently gave birth at preterm, compared with women whose serum folate levels were ≥ 16.3 ng/mL [14]. Although the Hordaland homocysteine study [17, 18] did not measure the plasma folate levels, all these reports have suggested the possibility that low plasma folate levels during the first trimester predict the risk of preterm birth.

The preterm premature rupture of membranes (PPROM) explains up to one-third of all preterm births [22]. However, the serum level of homocysteine or folic acid measured in patients with PPRM does not differ from that in matched control women [23, 24], raising questions regarding the association between the folate status and preterm birth. In the present study, the participants were not blinded to their folate levels determined during the first trimester: the folate levels were sent to the participants' physicians approximately 3 weeks after blood collection and no rules were defined as to whether the physicians should inform the participants of their folate levels or how to explain the folate level results. Some participants may have begun to take folate supplements after being informed about their serum folate level or after the blood collection independently of their folate status, although information regarding this issue was not available in the present study. If we assume that the women who had a low serum folate status during certain periods of their pregnancies would have a higher risk of preterm birth, such behavioral changes among the participants may have modified the present results, although the effect of folate fortification on the risk of preterm birth has not been demonstrated to date.

As to the possible relationship between the serum folate levels and fetal growth, many studies have suggested an association between these factors [18, 25–28]. The folate levels in cord blood were significantly lower in infants with

Table 2 Preterm birth, gestational week at delivery and fetal growth according to serum folate levels

Serum folate level (nmol/L) (n)	Late abortion/preterm delivery (%)	p value ^a	Gestational age at delivery (week)	p value ^b	Birthweight (g)	p value ^b	SGA (<10 percentile)	p value ^a	Girl/boy	p value ^a
≤13.1 (1,244)	71 (5.7)	0.6928	38.5 ± 3.0	0.2531	3,007 ± 474	0.2372	5.5	0.1135	1,052	0.3968
13.2–16.1 (1,303)	72 (5.5)		38.5 ± 3.1		3,008 ± 528		7.6		0.940	
16.2–20.0 (1,273)	60 (4.7)		38.7 ± 2.4		3,042 ± 447		6.8		1.003	
≥20.1 (1,255)	65 (5.2)		38.5 ± 2.8		3,021 ± 487		8.4		1.065	
Overall (5,075)	268 (5.3)		38.5 ± 2.9		3,020 ± 485		7.1		1.012	

SGA small for gestational age

^a χ^2 test^b ANOVA**Table 3** Serum folate levels according to gestational week at delivery

Gestational week at delivery (week) (n)	Serum folate level (nmol/L)
14–21 (48)	17.3 ± 12.0
22–27 (12)	20.4 ± 10.9
28–36 (208)	22.3 ± 55.8
≥37 (4,807)	18.2 ± 18.8 ^a
Overall (5,075)	18.4 ± 21.6

^a $p < 0.05$ vs. 28–36 weeks

FGR than in normal birthweight infants [25]. The percentage of FGR decreases as the serum folate concentration at 30 weeks of gestation increases, in addition to significantly larger birthweight infants born to mothers with a serum folate level above the median value, compared with their counterparts [26]. The risk of FGR increases with the number of T alleles in the (677C → T) polymorphism of the *MTHFR* gene [27, 28] in addition to an increased risk of FGR among women with higher serum tHcy levels in the Hordaland homocysteine study [29]. Conflicting results have also been obtained in other studies [29–32]. An elevated tHcy level did not increase the risk of FGR [29, 30]. A maternal 677TT genotype for *MTHFR* was not associated with the risk of FGR [31, 32], but a maternal 1298CC genotype for *MTHFR* reduced the risk of FGR (odds ratio 0.49; 95 % CI 0.25–0.93) [32]. A recent study suggested that a maternal *MTHFR* 1298AA genotype was associated with a low folate status, and only smokers with this genotype had a significantly reduced infant birthweight; meanwhile, carrying the T allele of the *MTHFR* (677C → T) genotype was significantly associated with a low serum folate level, but not with the offspring's birthweight [33], suggesting that smoking and the *MTHFR* (1298A → C) polymorphism have a greater impact on fetal growth than the *MTHFR* (677C → T) polymorphism. These findings may explain why conflicting results have been obtained regarding the relation between the maternal serum folate/tHcy status and fetal growth.

The prevalence of preterm births at <37 weeks of gestation was relatively low (4.3 %) in the present study, with a prevalence of 7.3 % reported in the Hordaland homocysteine study [18] and 14.2 % reported in a study performed in the USA [14]. During the study period, the number of preterm singleton infants born at or after 22 weeks of gestation was approximately 55,000–57,000 annually in Japan, accounting for approximately 5.0 % of all newborn infants (tabulated information released annually by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare). Thus, although Japan has a relatively low incidence rate of preterm births compared with other countries, the reason why the preterm birthrate is low in Japan remains unknown. Approximately 0.3 % of pregnant women do not receive adequate antenatal care in Hokkaido, and such women with no adequate antenatal care have an increased risk of preterm birth [34]. In the present study, the study subjects were pregnant women who received regular antenatal care from an early stage of pregnancy. This situation may have provided a favorable bias, resulting in a smaller number of women with preterm births in the present study compared with the general statistics for Japan (4.3 % vs. approximately 5.0 %).

In conclusion, the prospective cohort study involving 5,075 pregnant women with known first-trimester folate levels demonstrated that the pregnancy duration, birthweight, rate of late abortion/preterm birth and the rate of FGR did not differ significantly among four groups classified according to the first-trimester folate status. In addition, the mean serum folate levels did not differ among quartiles classified according to the gestational week at the time of delivery. These results suggested that low serum folate levels during the first trimester were not associated with the risk of late abortion, preterm birth or FGR. However, the present study did not preclude a possibility that active folate intake at and after the second trimester in women with lower folate levels modified the pregnancy duration and or fetal growth.

Conflict of interest We declare that we have no conflict of interest.

References

- Tamura T, Picciano M (2006) Folate and human reproduction. *Am J Clin Nutr* 83:993–1016
- Czeizel AE, Dudas I (1992) Prevention of first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 327:1832–1835
- MRC Vitamin Study Research Group (1991) Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 338:131–137
- McPartlin J, Halligan A, Scott JM, Darling M, Weir DG (1993) Accelerated folate breakdown in pregnancy. *Lancet* 341:148–149
- Iyengar L, Apte SV (1972) Nutrient stores in human foetal livers. *Br J Nutr* 27:313–317
- Scott J (1984) Catabolism of folates. In: Blakley RL, Bankovic SJ (eds) *Folates and pterins: chemistry and biochemistry of folates*, vol 1. John Wiley, New York, pp 307–327
- Rolschau J, Date J, Kristoffersen K (1979) Folic acid supplement and intrauterine growth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 58:343–346
- Ek J, Magnus M (1981) Plasma and red blood cell folate during normal pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 60:247–251
- Homocysteine lowering trialists' collaboration (1998) Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 316:894–898
- Holmes VA, Wallace JMW, Alexander HD, Gilmore WS, Bradbury I, Ward M, Scott JM, McFaul P, McNulty H (2005) Homocysteine is lower in the third trimester of pregnancy in women with enhanced folate status from continued folic acid supplementation. *Clin Chem* 51:629–634
- Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK (2000) Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 74:1196–1199
- Goddijn-Wessel TA, Wouters MG, Van de molen EF, Spuijbroek MD, Steegers-Theunissen RP, Blom HJ et al (1996) Hyperhomocysteinemia: a risk factor for placental abruption or infarction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 66:23–29
- Cotter AM, Molloy AM, Scott JM, Daly SF (2001) Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 185:781–785
- Siega-Riz AM, Savitz DA, Zeisel SH, Thorp JM, Herring A (2004) Second trimester folate status and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 191:1851–1857
- Kishi R, Sasaki S, Yoshioka E, Yuasa M, Sata F, Saijyo Y, Kurahashi N, Tamaki J, Endo T, Sengoku K, Nonomura K, Minakami H (2010) Cohort profile: the Hokkaido Study on Environment and Children's Health in Japan. *Int J Epidemiol* 40(3):611–618. doi:10.1093/ije/dyq071
- Itabashi K, Fujimura M, Kusuda S, Tamura M, Hayashi M, Takahashi T, Goishi K et al (2010) New criteria for normal birthweight according to gestational age at birth in Japanese infants. *Nihon Shonika Gakkai Zasshi* 114:1271–1293 (in Japanese)
- El-Khairi L, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM (2003) Plasma total cysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: Hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 77:467–472
- Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK, Monsen ALB, Ueland PM (2000) Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 71:962–968
- Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenberg IH (1999) The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 340:1449–1454
- Murakami S, Matsubara N, Saitoh M, Miyakawa S, Shoji M, Kubo T (2001) The relation between plasma homocysteine concentration and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in pregnant women. *J Obstet Gynecol Res* 27:349–352
- Lwin H, Yokoyama T, Date C, Yoshiike N, Kokubo Y, Tanaka H (2002) Are the associations between life-style related factors and plasma total homocysteine concentration different according to polymorphism of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T MTHFR)? A cross-sectional study in a Japanese rural population. *J Epidemiol* 12:126–135
- Mercer BM (1998) Management of preterm premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol* 41:870–882
- Ferguson SE, Smith GN, Salenieks ME, Windrim R, Walker MC (2002) Preterm premature rupture of membranes: nutritional and socioeconomic factors. *Obstet Gynecol* 100:1250–1256
- Kundtson EJ, Simith K, Mercer BM, Miodovnik M, Thurman GR, Goldenberg RL, Meis PJ, Moawad AH, Vandorsten JP, Sorokin Y, Roberts JM, Das A (2004) Serum homocysteine levels after preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 191:537–541
- Baker H, Thind IS, Frank O, DeAngelis B, Caterini H, Louria DB (1977) Vitamin levels in low-birth-weight newborn infants and their mothers. *Am J Obstet Gynecol* 129:521–524
- Tamura T, Goldenberg RL, Freeberg LE, Cliver SP, Cutter FR, Hoffman HJ (1992) Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationships to pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 56:365–370
- Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Fait G, Lessing JB (1999) Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 340:9–13
- Nurk E, Tell GS, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE (2004) Association between maternal methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and adverse outcomes of pregnancy: the Hordaland homocysteine study. *Am J Med* 117:26–31
- Steegers-Theunissen RP, Van Iersel CA, Peer PG, Nelen WL, Steegers EA (2004) Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation. *Obstet Gynecol* 104:336–343
- Hog BB, Tamura T, Johnston KE, DuBard MB, Goldenberg RL (2000) Second trimester plasma homocysteine levels and pregnancy-induced hypertension, preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 183:805–809
- Gebhardt GS, Sholtz CL, Hillermann R, Odendaal HJ (2001) Combined heterozygosity for methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutations C677T and A1298C is associated with abruptio placentae but not with intrauterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 97:174–177
- Infante-Rivard C, Rivard G-E, Yotow WV, Génin E, Guiguet M, Weinberg C, Gauthier R, Feoli-Fonseca JC (2002) Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* 347:19–25
- Yila T, Sasaki S, Miyashita C, Braimoh T, Kashino I, Kobayashi S, Okada E, Baba T, Yoshioka E, Minakami H, Endo T, Sengoku K, Kishi R (2012) Effects of maternal 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T or A1298C polymorphism and tobacco smoking on infant birthweight in a Japanese population. *J Epidemiol* (Epub ahead of print)
- Yamada T, Cho K, Endo T, Hanatani K, Minakami H (2009) Pregnancy outcome in women with no antenatal care in Hokkaido, Japan. *Nihon Shusanki-Shinseiji Igakukai Zasshi* 45:1448–1455 (in Japanese)

Recurrence of Osteogenesis Imperfecta Due to Maternal Mosaicism of a Novel *COL1A1* Mutation

Takahiro Yamada,^{1*} Masaki Takagi,² Gen Nishimura,³ Rina Akaishi,¹ Itsuko Furuta,¹ Mamoru Morikawa,¹ Takashi Yamada,¹ Kazutoshi Cho,¹ Hideaki Sawai,⁴ Shiro Ikegawa,⁵ Tomonobu Hasegawa,² and Hisanori Minakami¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

²Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

³Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan

⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan

⁵Laboratory for Bone and Joint Diseases, Center for Genomic Medicine, RIKEN, Tokyo, Japan

Manuscript Received: 4 May 2012; Manuscript Accepted: 5 July 2012

TO THE EDITOR:

The lethal form of osteogenesis imperfecta (type II OI, OMIM #166210) is a common skeletal dysplasia that occurs during the perinatal period. Most cases are sporadic and attributable to heterozygous mutations of type 1 collagen genes (*COL1A1* and *COL1A2*). Therefore, type II OI is not likely to occur in siblings with normal parents; however, the occurrence of type II OI has been reported in 7–8% of siblings [Byers et al., 1988]. This is attributed in part to the autosomal recessive (AR) inheritance of OI because several genes encoding the enzymes involved in collagen post-translational modifications cause type II OI as AR traits [Barnes et al., 2006; Morello et al., 2006; Cabral et al., 2007; van Dijk et al., 2009; Lapunzina et al., 2010]. The occurrence of type II OI in siblings is also attributed to parental mosaics of type 1 collagen gene mutations [Byers et al., 1988; Cohen-Solal et al., 1991]. Indeed, several reports have described fatal outcomes from mosaic mutations in OI [Cohn et al., 1990; Constantinou et al., 1990; Wallis et al., 1990; Mottes et al., 1993; Cohen-Solal et al., 1994].

Here, we report on a family with recurrence of type II OI due to a *COL1A1* mosaic mutation in the mother. A 25-year-old Japanese woman reported a therapeutic abortion of her first pregnancy at 20 weeks of gestation due to shortening and bending of the long bones in her fetus. Neither tissue specimens nor radiographic images were obtained from the terminated fetus. She was referred to us at 17 weeks of gestation of her second pregnancy because bowing and shortening of the femora were found again in her second fetus. The mother was short in height (147 cm, –2.2 SD), but had no history of bone fracture and no clinical features of OI, such as blue sclera, hearing impairment, and abnormal tooth development. Her marriage was not consanguineous. Ultrasonography revealed a fetal biparietal diameter of 40.1 mm (+0.70 SD); lengths of the curved femur and humerus of 16.2 mm (–3.1 SD) and 14.2 mm (–3.8 SD), respectively; a narrowed thorax with short ribs; defective calvarial ossification evidenced by easy skull

How to Cite this Article:

Yamada T, Takagi M, Nishimura G, Akaishi R, Furuta I, Morikawa M, Yamada T, Cho K, Sawai H, Ikegawa S, Hasegawa T, Minakami H. 2012. Recurrence of osteogenesis imperfecta due to maternal mosaicism of a novel *COL1A1* mutation.

Am J Med Genet Part A 158A:2969–2971.

compression with an ultrasound probe (Fig. 1A); and unusually well-defined cerebral gyri.

After genetic counseling with a tentative diagnosis of severe OI, the mother underwent a termination of the pregnancy at 19 weeks of gestation. Postmortem radiographs revealed beaded ribs, shortened broad and crumpled long bones, and nonossified calvaria, which warranted a diagnosis of type IIA OI (Fig. 1B). The parents did not permit an autopsy, but they gave consent for genetic examination of the umbilical cord blood and fetal skin sampled at the termination.

We extracted genomic DNA from the umbilical cord blood of the affected fetus and the peripheral blood of the unaffected parents by

Grant sponsor: Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan; Grant numbers: H23-Nanchi-Ippan-123, H22-Nanchi-Ippan-194, Jitsuyoka (Nanbyo)-Ippan-014 (23300102).

Takahiro Yamada and Masaki Takagi contributed equally to this work.

*Correspondence to:

Takahiro Yamada, M.D., Ph.D., Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, N15W7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan. E-mail: taka0197@med.hokudai.ac.jp

Article first published online in Wiley Online Library

(wileyonlinelibrary.com): 17 September 2012

DOI 10.1002/ajmg.a.35602

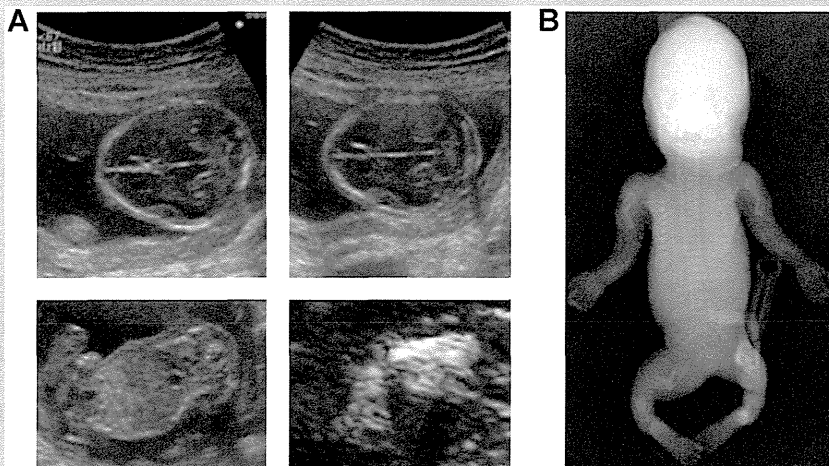


FIG. 1. A: Prenatal ultrasonography of the affected second fetus. Upper panels: Easily compressed unossified calvaria. The shape of the calvaria was easily changed before [left image] and after [right image] the compression. Lower left panel: Coronal view of the narrow thorax with short ribs. Lower right panel: Highly curved femur of the affected fetus. B: A postmortem radiograph of the fetus showing beaded ribs, shortened broad and crumpled long bones, and nonossified calvaria.

using a QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Tokyo, Japan). We analyzed all coding exons and flanking introns of *COL1A1*, *COL1A2*, *LEPRE1*, *CRTAP*, and *PPIB* by polymerase chain reaction (PCR) of the genomic DNA and direct sequencing. A heterozygous mutation c.1054_1056 + 2 del AAGGT was found in *COL1A1* (Fig. 2A). Because the deletion involved the consensus splice donor site, a reverse transcription-PCR (RT-PCR) was performed using the fetus's RNA to check for a splicing abnormality. RNA was extracted from the fetal skin using an RNeasy Mini Kit (Qiagen). The cDNAs were subjected to PCR amplification using primers (5'-AAA TGG AGC TCC TGG TCA GA-3' and 5'-AGG AGC ACC AGC AAT ACC AG-3') encompassing exons 13–19. Sequencing of the RT-PCR products showed an insertion of 255 bp in intron 16, resulting in an in-frame insertion of 84 amino acids (Fig. 2B). *COL1A1* sequencing of the PCR products of the parents' genomic DNA from their blood samples revealed the same mutation in the mother, but not in the father. The electropherographic signal intensity of the mutant allele was low in the mother, suggesting a mosaic mutation (data not shown). The mosaic rate of this mutation was examined by subcloning of PCR products from genomic DNAs of various tissues; the ratio (mutant:wild-type) was 13:37 in blood, 16:34 in hair roots, and 8:42 in nails.

The mother became pregnant 3 months after the termination of her second pregnancy. A molecular examination of the chorionic villus sample excluded the *COL1A1* mutation (data not shown). She gave birth to an unaffected baby at 39 weeks of gestation. The mother underwent skeletal survey and dual energy X-ray absorptiometry for the lumbar spine (L2–L4) postpartum. Her bone mineral density was slightly low (0.865 g/cm²; Z-score, -1.3), but still within the normal range. Radiographic examination revealed no abnormality suggestive of OI.

The unique *COL1A1* mutation reported here was predicted to cause mis-splicing and consequently to create an elongated procollagen protein. This elongated procollagen would presumably interfere the triple helix formation of collagen and hence is responsible for the lethal phenotypes of the affected siblings. This speculation is consistent with our current understanding of the pathogenesis of severe OI, which is believed to involve a dominant negative mechanism. As with the mother of fetus investigated in the current report, mosaic parents are sometimes asymptomatic or only mildly affected, if at all [Cohn et al., 1990; Constantinou et al., 1990; Wallis et al., 1990; Wijsman, 1991]. The mother showed only mildly short stature and mildly decreased bone density in the lumbar spine. The mosaic state of the mutation in the mother was 16–32% in the tissue examined. This observation was consistent with results of previous reports; a patient with 20% mosaic mutations in the blood and hair roots was asymptomatic [Cohn et al., 1990], while patients with 50% mutations in fibroblasts and 27% mutations in the blood were symptomatic [Wallis et al., 1990], and those with 25% mutations in fibroblasts and blood were also mildly symptomatic [Constantinou et al., 1990].

A molecular analysis to determine the mosaic state is important for familial recurrence. A genetic test, which confirms the mode of inheritance, followed by precise genetic counseling based on the recurrence rate estimation by mosaic rate, is particularly important in the management of severe perinatal OI.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, H23-Nanchi-Ippan-123 (to H.S., S.I.), H22-Nanchi-Ippan-194 (to T.H.) and Jitsuyoka (Nanbyo)-Ippan-014 (23300102) (to T.H.).

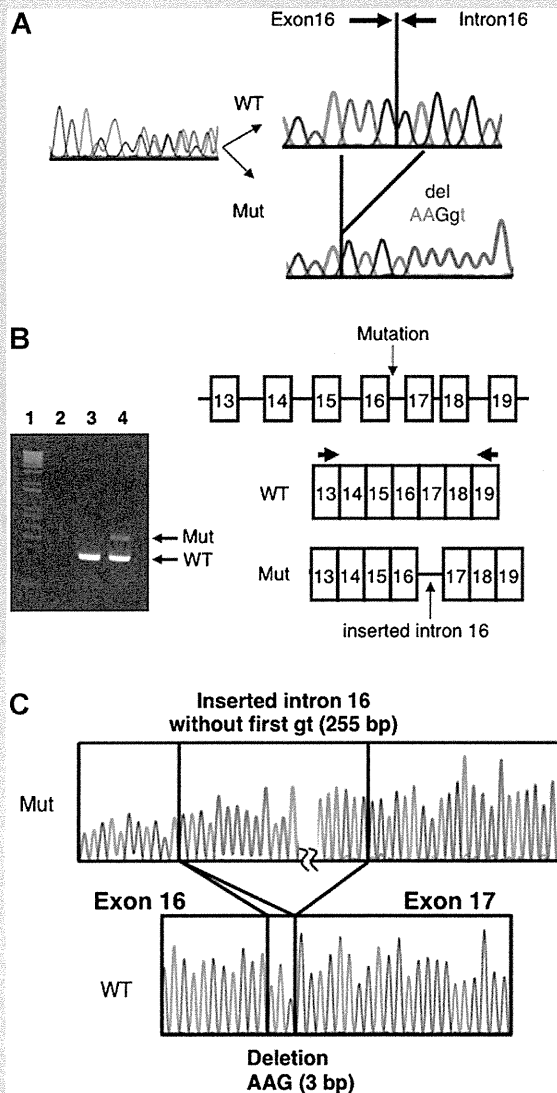


FIG. 2. *COL1A1* mutation in the affected second fetus. **A:** Left: Direct sequencing of genomic DNA. The electropherograms of the wild-type (WT) and mutant (Mut) alleles were overlapping. Right: Subcloning revealed an AAGgt deletion in the junction of exon 16 and intron 16. **B:** RT-PCR of the mRNA from the fetal skin. Left: PCR products of WT (346 bp) and Mut (598 bp) are shown. Lanes 1: Marker, 2: Negative control, 3: Control cDNA, 4: Patient cDNA. Right: RT-PCR was performed using a primer set at exons 13 and 19 (arrows). **C:** cDNA sequence of the mutation. In the WT allele, intron 16 (257 bp) had been spliced out. The Mut allele had 5 bp deletion; "AAG" are the last 3 bp of exon 16 and "GT" are the first 2 bp of intron 16. The deletion of the splice donor site of intron 16 resulted in contiguous transcription to exon 16. The contiguous intron 16 was 255 bp long.

REFERENCES

- Barnes AM, Chang W, Morello R, Cabral WA, Weis M, Eyre DR, Leikin S, Makareeva E, Kuznetsova N, Uveges TE, Ashok A, Flor AW, Mulvihill JJ, Wilson PL, Sundaram UT, Lee B, Marini JC. 2006. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 355:2757–2764.
- Byers PH, Tsipouras P, Bonadio JF, Starman BJ, Schwartz RC. 1988. Perinatal lethal osteogenesis imperfecta (OI type II): A biochemically heterogeneous disorder usually due to new mutations in the genes for type I collagen. *Am J Hum Genet* 42:237–428.
- Cabral WA, Chang W, Barnes AM, Weis M, Scott MA, Leikin S, Makareeva E, Kuznetsova NV, Rosenbaum KN, Tiffit CJ, Bulas DI, Kozma C, Smith PA, Eyre DR, Marini JC. 2007. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet* 39:359–365.
- Cohen-Solal L, Bonaventure J, Maroteaux P. 1991. Dominant mutations in familial lethal and severe osteogenesis imperfecta. *Hum Genet* 87: 297–301.
- Cohen-Solal L, Zylberberg L, Sangalli A, Gomez Lira M, Mottes M. 1994. Substitution of an aspartic acid for glycine 700 in the alpha 2(I) chain of type I collagen in a recurrent lethal type II osteogenesis imperfecta dramatically affects the mineralization of bone. *J Biol Chem* 269: 14751–14758.
- Cohn DH, Starman BJ, Blumberg B, Byers PH. 1990. Recurrence of lethal osteogenesis imperfecta due to parental mosaicism for a dominant mutation in a human type I collagen gene (*COL1A1*). *Am J Hum Genet* 46:591–601.
- Constantinou CD, Pack M, Young SB, Prockop DJ. 1990. Phenotypic heterogeneity in osteogenesis imperfecta: The mildly affected mother of a proband with a lethal variant has the same mutation substituting cysteine for alpha 1-glycine 904 in a type I procollagen gene (*COL1A1*). *Am J Hum Genet* 47:670–679.
- Lapunzina P, Aglan M, Temtamy S, Caparrós-Martín JA, Valencia M, Letón R, Martínez-Glez V, Elhossini R, Amr K, Vilaboa N, Ruiz-Perez VL. 2010. Identification of a frameshift mutation in Osterix in a patient with recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 87:110–114.
- Morello R, Bertin TK, Chen Y, Hicks J, Tonachini L, Monticone M, Castagnola P, Rauch F, Glorieux FH, Vranka J, Bächinger HP, Pace JM, Schwarze U, Byers PH, Weis M, Fernandes RJ, Eyre DR, Yao Z, Boyce BF, Lee B. 2006. CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. *Cell* 127:291–304.
- Mottes M, Gomez Lira MM, Valli M, Scarano G, Lonardo F, Forlino A, Cetta G, Pignatti PF. 1993. Paternal mosaicism for a *COL1A1* dominant mutation (alpha 1 Ser-415) causes recurrent osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat* 2:196–204.
- van Dijk FS, Nesbitt IM, Zwijkstra EH, Nikkels PG, Piersma SR, Fratantoni SA, Jimenez CR, Huizer M, Morsman AC, Cobben JM, van Roij MH, Elting MW, Verbeke JI, Wijnaendts LC, Shaw NJ, Höglér W, McKeown C, Siermans EA, Dalton A, Meijers-Heijboer H, Pals G. 2009. PPIB mutations cause severe osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 85:521–527.
- Wallis GA, Starman BJ, Zinn AB, Byers PH. 1990. Variable expression of osteogenesis imperfecta in a nuclear family is explained by somatic mosaicism for a lethal point mutation in the alpha 1(I) gene (*COL1A1*) of type I collagen in a parent. *Am J Hum Genet* 46:1034–1040.
- Wijsman EM. 1991. Recurrence risk of a new dominant mutation in children of unaffected parents. *Am J Hum Genet* 48:654–661.

原 著

塩酸リトドリンの点滴投与が妊娠中の血糖に及ぼす影響についての検討

(平成23年12月28日受付)

(平成24年4月23日受理)

国立成育医療研究センター周産期センター産科¹⁾, 同 母性医療診療部²⁾, 同 薬剤部³⁾

小川 浩平¹⁾ 池谷 美樹¹⁾ 八代 智子³⁾ 三井 真理¹⁾
 小澤 伸晃¹⁾ 渡邊 典芳¹⁾ 塚原 優己¹⁾ 久保 隆彦¹⁾
 村島 温子²⁾ 荒田 尚子²⁾ 左合 治彦¹⁾

Key words

ritodrine hydrochloride
 blood sugar-level
 Gestational Diabetes Mellitus
 Insulin Secrete

概要 本邦で切迫早産に頻用される塩酸リトドリンは薬理作用として高血糖を起こしうるが、糖負荷試験に与える影響に関する報告は少ない。今回我々は、当センター入院中に糖負荷試験を受けた妊婦167人を塩酸リトドリン投与群98人と非投与群69人に分けて耐糖能スクリーニング検査を実施し、塩酸リトドリンが耐糖能に及ぼす影響について検討した。塩酸リトドリン投与群でGDMと診断された割合は15/98 (15.3%)であり、非投与群では4/69 (5.8%)であった。GDMと診断されなかった群において、塩酸リトドリン投与群は非投与群よりインスリン感受性が有意に低かった。塩酸リトドリン投与中の妊婦はGDMと診断される割合が多く、その影響はインスリン感受性低下にあると考えられた。今後は塩酸リトドリン投与中にGDMと診断された症例の周産期予後についての検討が必要である。

目的

塩酸リトドリンは耐糖能異常を有する妊婦への投与は慎重投与、重篤な糖尿病患者への投与は禁忌とされており、耐糖能に影響し高血糖をきたすと報告されている¹⁾。一方、正常妊婦に対する塩酸リトドリンの糖代謝に関する報告は少なく、特に現在妊娠糖尿病(以下GDM)に対するスクリーニング検査としてガイドライン²⁾でも推奨されている糖負荷試験に対する反応性への影響やインスリン分泌への影響に関して言及した報告はないのが現状である。そこで、今回塩酸リトドリン点滴投与中の妊婦と塩酸リトドリンを投与していない妊婦に対する50gグルコースチャレンジテスト(GCT)、75g糖負荷試験(75gOGTT)の結果および血中インスリン濃度を比較することによって塩酸リトドリンが耐糖能にどのように影響しているかを検討した。

方法

2008年4月から2011年5月の期間に当センターに入

院し妊娠24-28週でGDMスクリーニング検査を受けた妊婦167人を対象とし、塩酸リトドリン点滴投与群(98人)と塩酸リトドリン非投与群(69人)に分けて、GDMスクリーニング検査であるGCTの陽性率、GDMと診断される割合、OGTT時の血中インスリン濃度に関して比較検討した。ただし、硫酸マグネシウム投与中の症例およびGCTを省略してOGTTを施行した症例、新基準でovert DMと診断される症例については除外した。GDMスクリーニング検査のプロトコールとしては、妊娠24-28週でGCTを行い、140mg/dl以上を陽性として陽性者には75gOGTTを施行、その際血糖値と同時に血中insulin値の測定も行った。判定は2010年に変更された新基準³⁾に基づいて行い、一点以上陽性でGDMとした。平井らの報告⁴⁾では血糖値の日内変動は塩酸リトドリン点滴投与から5日間は血糖が上昇するため、塩酸リトドリン投与群では開始後5日目以降にGCTを施行した。また、血中insulin値から算出されるinsulin分泌の指標であるIGI (Insulinogenic

表1 塩酸リトドリン投与群と非投与群の臨床的背景

	リトドリン点滴投与群 (n=98)	リトドリン非点滴投与群 (n=69)	p
年齢 (歳)	33.4 ± 4.3	33.6 ± 5.4	0.88 §
初産婦 (%)	54.08%	62.31%	0.31 #
単胎 (%)	79.59%	85.51%	0.29 #
糖尿病の家族歴あり (%)	12.24%	11.59%	0.85 #
妊娠前 BMI*	20.65 ± 2.79	20.40 ± 2.52	0.57 §
GCT** までの体重増加 (kg)	5.29 ± 0.75	5.27 ± 0.41	0.97 §
GCT 施行週数 (週)	25.0 ± 0.6	25.1 ± 0.5	0.85 §
OGTT*** 施行週数 (週)	25.6 ± 1.1	25.7 ± 0.9	0.87 §

* Body mass index

** グルコースチャレンジテスト

*** 75g 糖負荷試験

§ student t-test

χ^2 乗検定

表2 塩酸リトドリン投与群における GCT, OGTT 時の塩酸リトドリンの投与量, 累積投与日数

	GDM 群 (n=19)	非 GDM 群 (n=148)	p
GCT 時の塩酸リトドリン投与量 ($\mu\text{g}/\text{min}$)	73.3 ± 26.2	68.9 ± 28.8	0.70
GCT までの塩酸リトドリン投与日数 (日)	22.9 ± 15.4	26.4 ± 20.7	0.35
OGTT 時の塩酸リトドリン投与量 ($\mu\text{g}/\text{min}$)	73.0 ± 25.9	69.1 ± 29.0	0.65
OGTT までの塩酸リトドリン投与日数 (日)	25.6 ± 15.7	28.1 ± 20.9	0.39

Mean ± SD

Index : 75g ブドウ糖負荷試験時の 30 分時のインスリン濃度 - 負荷前のインスリン濃度 / 30 分時のブドウ糖濃度 - 負荷前のブドウ糖濃度, insulin 感受性の指標である Matsuda index⁵⁾ (75g ブドウ糖負荷試験時の血中ブドウ糖濃度 (mg/dl) と血中インスリン濃度 ($\mu\text{U}/\text{ml}$) の基礎値の積と反応の AUC (area under the curve) の平均値との積の幾何学平均を分母に 10,000 を分子にして除したものを塩酸リトドリン投与群と非投与群及び GDM, 非 GDM に分類し, 比較検討した。

なお統計学的検討は, Continuous variables である年齢, BMI, 塩酸リトドリン投与量, 投与日数に関しては student t 検定を用い, Categorical Variables である初産, 糖尿病の家族歴, GCT の陽性率, GDM と診断される割合に関しては χ^2 乗検定を用いて, $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

結果

塩酸リトドリン投与群と非投与群の臨床的背景を表 1 に示す。年齢, GCT・OGTT 施行週数, 妊娠前 BMI, GCT を行うまでの体重増加等は両群間の臨床的背景には大きな差を認めなかった。また, 塩酸リトドリン投与群は全例切迫早産であったが, 非投与群の入院理由は胎児形態異常の精査入院, 妊娠高血圧症候群, 抗リン脂質抗体症候群管理目的の入院などであった。また, 塩酸リトドリン投与群のうち GDM と診断された群と

GDM と診断されなかった群で GCT, OGTT 時の投与量と投与開始から検査までの日数を比較した結果を表 2 に示す。いずれも有意差を認めず, 塩酸リトドリン投与群での GDM 発症に投与期間や投与量は関連しないことが示唆された。

図 1 に示したように, GCT 陽性率は塩酸リトドリン投与群で 98 例中 27 例 (27.6%), 非投与群で 69 例中 20 例 (29.0%) と両群間に有意差を認めなかった ($p = 0.83$) が, GDM と診断された症例の割合は塩酸リトドリン投与群で 98 例中 15 例 (15.3%), 非投与群で 98 例中 4 例 (5.8%) と塩酸リトドリン投与群では GDM と診断される症例が有意に多かった ($p = 0.026$)。また, GCT 陽性者のうち最終的に GDM と診断された症例の割合 (GCT の陽性的中率) は塩酸リトドリン投与群において 55.6%, 非投与群では 20% と有意に塩酸リトドリン投与群で高くなっていた ($p = 0.011$)。

OGTT を施行した 47 例の血糖値を図 2, IGI, Matsuda index の結果を図 3 に示した。血糖値は GDM と診断された群, GDM と診断されなかった群でそれぞれ塩酸リトドリン投与群と非投与群の間に差はなかった。IGI は 4 群間で差を認めず, Matsuda index に関しては GDM と診断された群では $p = 0.52$ と差を認めなかったが GDM と診断されなかった群においてリトドリン投与群で有意に低下していた ($p = 0.043$)。

図1 塩酸リトドリン投与群と非投与群におけるGCT陽性率、GDMと診断される割合の比較

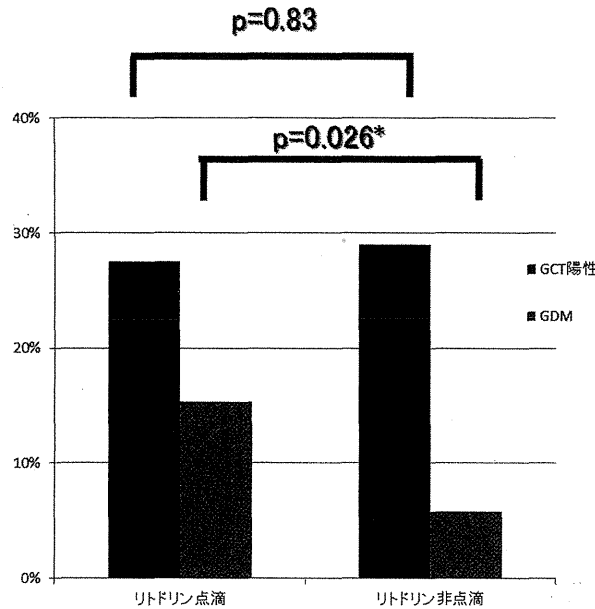
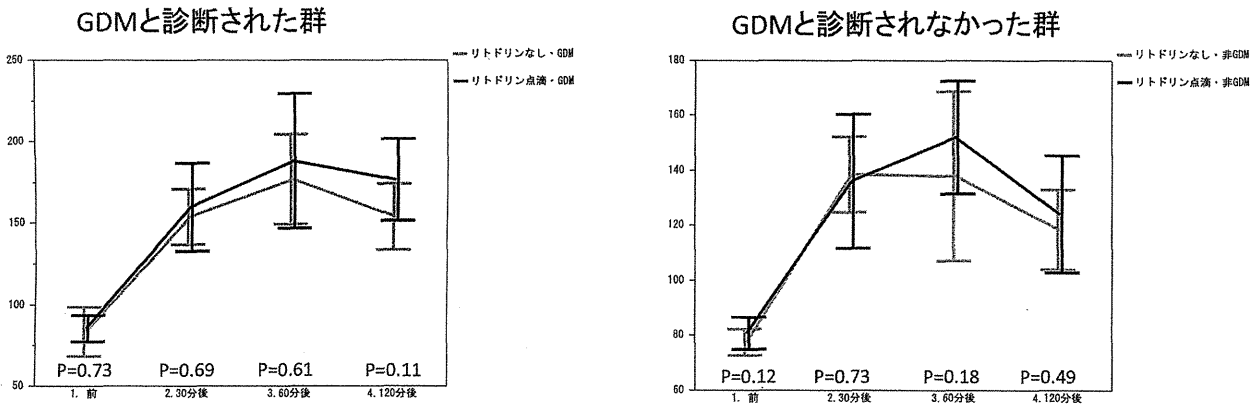


図2 塩酸リトドリン投与による血中グルコース値の比較



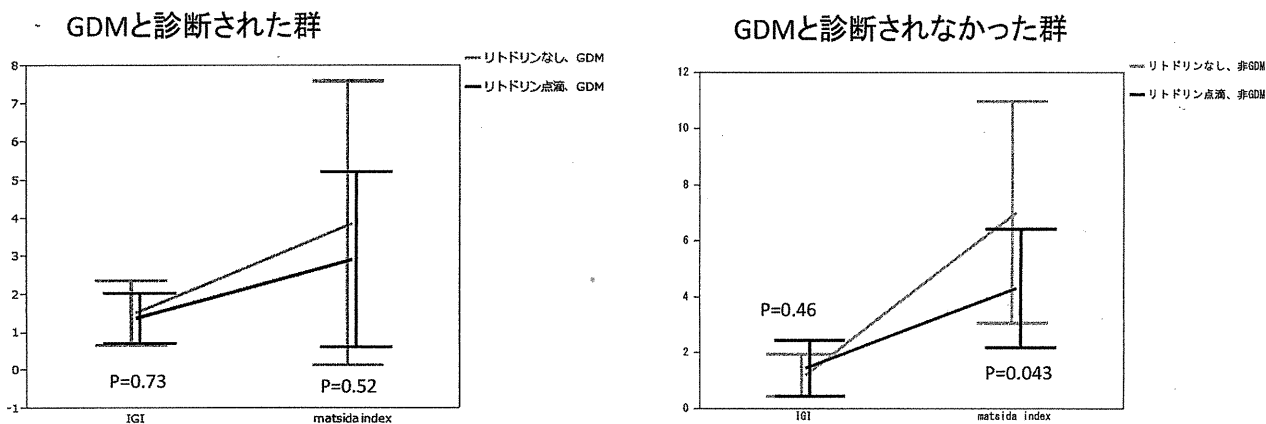
考察

入院中妊婦167人を塩酸リトドリン投与群98人と非投与群69人に分けて検討した結果、塩酸リトドリン点滴群においては非投与群と比べGCTの陽性率はほぼ同じであったがGDMと診断される症例の割合は有意に多くなっていた。また、GDMと診断されなかった群において塩酸リトドリン投与群ではインスリン感受性が有意に低下していた。塩酸リトドリン点滴はGDMと診断されるハイリスク因子の一つであり、その機序としては従来報告されている肝臓内での糖の放出促進を中心としたインスリン感受性の低下の影響などが考えられる。

塩酸リトドリンはβ2刺激作用により血糖を上昇させると報告されており、塩酸リトドリン開始後21日目までの随時血糖を測定したところ21日目まで血糖上昇

作用が持続したとする報告⁴⁾や24-96時間で随時血糖は正常化するという報告⁶⁾、血糖の日内変動を調べたところ5日目までは血糖上昇作用が見られ、それ以降は正常化したとする報告⁷⁾などがある。しかし、過去の報告は随時血糖の検討や日内変動の検討であり、現在GDMの診断基準で用いられている75gOGTTやそのスクリーニング検査である50gGCTに対して塩酸リトドリンの投与がどの程度影響するかについての報告はない。今回の検討では塩酸リトドリン点滴投与群と非投与群の二群間での比較で、GCTの陽性率は同等であったがGDMと診断される症例の割合は塩酸リトドリン点滴投与群のほうが有意に多かった。この結果の解釈としては、以下の二通りが考えられる。一つは塩酸リトドリンの投与によりGDMの発症が増加し、それに伴い巨大児や新生児低血糖などの周産期的有害事

図3 塩酸リトドリン投与による IGI, Matsuda index の比較



*注

IGI: Insulinogenic Index
75gブドウ糖負荷試験時の30分時のインスリン濃度-負荷前のインスリン濃度/30分時のブドウ糖濃度-負荷前のブドウ糖濃度

Matsuda index
75gブドウ糖負荷試験時の血中ブドウ糖濃度(mg/dl)と血中インスリン濃度(μ U/ml)の基礎値の積と反応のAUC(area under the curve)の平均値との積の幾何学平均を分母に10,000を分子にして除したものの

象が増加するというもの、もう一つは見かけ上GDMと診断される症例の割合は増加するが周産期予後としては正常耐糖能の群と同等で、塩酸リトドリン点滴によりGDMの偽陽性となる群が増加するという解釈である。2008年に発表されたHAPO study⁸⁾の研究結果に基づいてinternational Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)が作成した新GDM診断基準⁹⁾は母児の周産期予後の観点から決定されている。このことを鑑みると、塩酸リトドリン点滴中にGDMと診断された症例が従来のGDMと同様に周産期予後を悪化させているのかどうか、さらには長期的な母児の予後に関連しているのかどうかという点に関しては今後検討することが必要であると考えられる。

塩酸リトドリンの血糖上昇機序は肝臓内での β 2刺激作用により糖原分解と糖新生が起こり、肝臓からの糖の放出が促進されるためとされている^{10) 11)}。今回は75gOGTT採血時に同時に血中インスリン値も測定してIGI, Matsuda indexを計算し、塩酸リトドリン点滴投与中の耐糖能異常とインスリン分泌低下や、インスリン感受性低下の関連を検討した。GDMと診断された群、GDMと診断されなかった群についてそれぞれ塩酸リトドリン投与群、非投与群の各パラメーターを比較したところ、IGIでは4群間でほとんど差を認めなかったのに対してMatsuda indexはGDMと診断されなかった2群間において塩酸リトドリン投与群の方が

有意に低くなっていた。また、GDMと診断された群においては、特に塩酸リトドリン非投与群において症例数が少なく(N=4)統計的有意差を検出できなかった。Matsuda indexは全身のインスリン感受性の指標であり、塩酸リトドリンによる持続的な肝臓内での糖放出促進がインスリン感受性低下に影響している可能性が示唆された。

本邦で頻用されている塩酸リトドリンの点滴投与はインスリン感受性の低下によるGDMと診断される症例を有意に増加させる可能性がある。しかし、臨床的に周産期予後を悪化させるかどうかは明らかではなく、今後は塩酸リトドリン点滴投与中にGDMと診断された症例の周産期予後、さらには母児の長期的予後について検討する必要があると考えられた。

文 献

- 1) Besinger RE, Niebyl JR: Tocolytic agents for the treatment of preterm labor. Niebyl JR, ed. Drug Use in pregnancy. Philadelphia: Lea & Febiger, 1988; 132-143
- 2) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会: CQ005 妊娠中の耐糖能の検査は? 産科診療ガイドライン産科編 2011. 日本産科婦人科学会, p16-20, 2011
- 3) 妊娠糖尿病診断基準変更に関する委員会報告. 糖尿病と妊娠, 2010; 10 (1): 21
- 4) 藤本征一郎, 赤羽増夫, 田中俊誠, 花谷馨. 切迫早産における塩酸リトドリンと連続投与時の母体血中濃度維持と母児に対する影響について. 日産婦誌 1989; 41: 321-327
- 5) Matsuda M. Insulin sensitivity indices obtained from

- oral glucose tolerance testing : comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 1462-70
- 6) Hill WC, Katz M, Kitzmiller JL, Gill PJ. Continuous long-term interventions β -sympathomimetic tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1985 ; 152 : 271-275
- 7) 平井雅直, 安日一郎. 塩酸リトドリン点滴治療が妊婦の血糖値の日内変動に及ぼす検討. *日産婦誌* 1996 ; 48 : 488-494
- 8) HAPO Study Cooperative Research Group : Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1991-2002
- 9) IADPSG consensus panel : International association of diabetes and pregnancy study groups (IADPSG) recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes care* 2010 ; 33 : 676-682
- 10) Rall TW. Role of adenosine 3', 5'-monophosphate (cyclic AMP) in actions of catecholamines. *Pharmacol Rev* 1972 ; 24 : 399-406
- 11) Hoffman BB, Lefkowitz RJ: Catecholamines and sympathomimetic drugs. In : Goodman CS, Gilman A, eds. *The Pharmacological basis of therapeutics*. New York : Macmillan, 1990 ; 187-220

Effect of ritodrine hydrochloride on a blood-sugar level of pregnant women

Kohei Ogawa, Miki Ikeya, Tomoko Yatsushiro, Mari Mitsui, Nobuaki Ozawa, Noriyosi Watanabe, Yuuki Tsukahara, Takahiko Kubo, Atsuko Murashima, Naoko Arata, Haruhiko Sago

Division of Obstetrics Department of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, National Center for Child Health and Development

Introduction

In threatened premature delivery, ritodrine hydrochloride is commonly prescribed intravenously in Japan. Ritodrine hydrochloride has a medicinal action of hyperglycemia, but there is no knowledge how blood sugar level after 50 g glucose challenge test (50 gGCT) and 75 g oral glucose tolerance test (75 gOGTT) is affected.

Aim

The aim of this study was to investigate how the blood sugar level was affected by ritodrine hydrochloride.

Material and method

Serum sample were taken from 167 cases of hospitalized pregnant women. We compared blood sugar level, concentration of insulin at 50 gGCT and 75 gOGTT between ritodrine hydrochloride prescribed 98 women and not prescribed 69 women.

Result

No significant difference in two groups was found in age, parity, BMI at prepregnancy, gestational weeks of GCT, gestational weeks of OGTT, family history of diabetes. Outcome data were available for 167 women, and there was significant difference between the ritodrine prescribed group and not prescribed group, in the rate of GDM (15.3% vs 5.8% $p=0.026$), and no significant difference in the GCT positive rate (27.6% vs 29.0% $p=0.83$). There was trend that ritodrine hydrochloride prescribed group was higher insulin resistance.

Conclusions

We found that the rate of GDM is higher in ritodrine hydrochloride prescribed women, and that might be owing to increased insulin resistance. Our data suggest that further studies are necessary for a perinatal outcome of the women diagnosed GDM who prescribed ritodrine hydrochloride intravenously.

アレルギー疾患と妊娠

国立成育医療研究センター母性医療診療部（母性内科）

村島 温子

Key words: allergic disease — drug — pregnancy

はじめに

薬剤を投与すべきかどうかは、その効果とリスクのバランスをみて判断される。妊婦・授乳婦に対して「リスクを考慮しても薬剤を投与することにより得られる効果が病態の改善にとって必要である」と判断したときにのみ処方するという点では同様である。妊娠中が特別なのは母体のみならず児にもリスクが及ぶ可能性があるということである。流産や児の先天異常は原因がなくても発生するものであるが、妊娠中に薬剤を使用していた場合はその薬剤が原因と思われてしまいがちである。母親や周囲のものが後悔をずっと引きずるような不幸を避けるためにも妊娠中の薬剤使用は慎重にしたいところである。一方で、気管支喘息のように母体管理に必要な薬剤もあるので、安全に関する確かな情報をもとに適切な対応が望まれる。

ここでは、アレルギー疾患と妊娠について薬物治療を中心に述べる。

気管支喘息と妊娠

妊婦における気管支喘息の合併率は5-8%である。妊娠中に増悪する症例、改善する症例、変わらない症例はそれぞれ1/3と言われている。妊娠前のコントロールが不良だと悪化しやすいといわれており、しっかりコントロールしてから妊娠す

べきである。また、妊娠中に気管支喘息のコントロールが不良の場合は子宮内胎児発育不全や早流産のリスクとなるが吸入ステロイド剤使用はリスクにならないことがわかっている。すなわち、ガイドラインにある重症度に準じた治療によってコントロールがついていれば、母児の予後は良好であると考えてよいだろう。

アレルギー性鼻炎と妊娠

生殖年齢女性の有病率は約15-25%である。1/3の症例で妊娠中に増悪すると言われている。また妊娠をきっかけに発病することがある。妊娠中は血漿循環量の増大などにより鼻閉感が増強するため、非妊娠時よりも悪化する印象を持たれる。アレルギー性鼻炎が胎児に及ぼす影響は明らかでないが、母体の体調不良は胎児が育つ環境として良いわけがないと考えて、リスクのないと考えられる薬剤を上手に使うことでコントロールしたいものである。

妊娠中の薬剤使用における安全性の考え方

まず、我々から「妊娠中の薬物使用＝奇形」という先入観を取り払う必要がある。先天異常（奇形）の発生率は全分娩のうち約3%前後であり、そのほとんどが薬剤とは関連していない。すなわち、薬剤を使用しようとしなかつても3%前後に先天異常は発生している事実を医師も患者も知っ

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

ALLERGIC DISEASES AND PREGNANCY—DRUG USE IN PREGNANCY AND LACTATION—

Atsuko Murashima

Department of Women's Health, National Center for Child Health and Development

村島温子：国立成育医療研究センター母性医療診療部〔〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1〕

ておくべきである。ちなみに自然流産の自然発生率も15%前後ある。奇形全体のうち薬剤が原因とされる奇形はわずか1%以下である。この1%以下という中に、抗てんかん剤のようにリスクが明らかでも服用しながら妊娠を継続せざるを得ないケースも含まれているということを考えると、薬剤が原因の先天異常がいかに少ないかがわかる。

薬物や放射線の胎児への影響は妊娠週数と関連づけて考える。受精からおよそ14日間(～妊娠4週0日+ α)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。妊娠4週～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。

妊娠中の薬剤の安全性の評価

日本の添付文書は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る。

医師が薬を投与する際に参考にする添付文書は、治験により安全性、有効性を確認され、作成されるが、妊婦を対象とした治験は倫理上不可能であり、発売される段階で持ち得る安全情報は動物実験結果のみである。動物実験をそのままヒトに適用する(外挿)ことには限界がある。ある調査で、ヒトで先天異常を起こすと報告されている薬剤の動物実験における偽陰性は3%、ヒトで先天異常がないと考えられている薬剤の擬陽性は72%であったと報告されている²⁾。従って、添付文書で「有益性投与」であっても、発売直後の薬剤の妊娠中の使用は控えるのが無難である。一方で、動物実験を根拠にいつまでも妊婦禁忌の薬剤が存在する。このような薬剤を使用しながら妊娠した場合には信頼性のある情報を用いたカウンセリングが必要である。最も信頼性のある情報は疫学研究の結果である。臨床的に重要な薬剤では研究者や製薬会社などによって前向きコホート研究が行われる場合があるが、コストや時間など大き

な労力がかかる。従って、どの薬剤でもできるわけではない。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関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。

日本の添付文書が利用しにくいことから、FDAカテゴリが重宝がられてきた。しかし、FDAカテゴリ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作成されているにもかかわらず、 $A>B>C>D>X$ の順に安全であるという誤解がされやすいなどの問題点が指摘されていた。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。現在、徐々に記述式に移行中である。

妊娠中の薬剤使用について悩む場合には厚生労働省の事業として開設された「妊娠と薬情報センター」をご利用いただきたい。

アレルギー疾患を持つ生殖年齢女性に薬剤を投与する場合

非妊娠時には疾患の管理が優先されるが、可能であれば、いつ妊娠しても良いような薬剤選択を行う。「より安全」で、「添付文書で禁忌になっていない」薬剤を投与するのが無難である。「より安全」と判断する根拠は疫学研究でリスクが否定されている、古くから頻用されてきているということである。

妊娠初期の薬剤使用は児の奇形につながるとして、必要な薬剤であっても妊娠したとたん中止する例をしばしば見かけるが、妊娠を継続させ、母児ともにベストな状態で出産に持って行くためには薬剤で原疾患をしっかりコントロールする必要があることを説明し、理解してもらっておくことが肝要である。

疫学研究でリスクが否定されているが添付文書上「妊婦禁忌」である薬剤、あるいはリスクがあるとわかっている薬剤であっても、疾患のコントロールと妊娠の両立のために使用しなければならない場合もある。その場合には十分なインフォームドコンセントが必要である。

薬剤の中には卵巣機能に影響を与えるものもあり、生殖年齢の女性に薬剤を投与する際には妊孕

性に対しても注意を払う必要がある。しかし、アレルギー患者に使う薬剤でこのようなものはない。

授乳中の薬剤使用に関しては、母乳栄養のメリットを考慮し、安易な母乳中止を指導すべきでないとする。アレルギー疾患に使用される薬剤の使用と母乳栄養を両立できない薬剤はないと判断して良いだろう。基本的な考え方は妊娠と薬情報センターのホームページ³⁾を参照していただきたい。

アレルギー疾患に使用される薬剤の安全性について⁴⁾

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他に、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、メディエーター遊離抑制薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トロンボキサン A2 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、大規模の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(アタラックス P[®])は 995 例対象のメタアナリシスでリスクは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ならびに米国でも禁忌であることから 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だけであり、これらが第一選択薬となる。メディエーター遊離阻害薬、トロンボキサン A2 阻害薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、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、疫学研究はない。ヒドロキシジン(アタラックス P[®])の他に添付文書上禁忌となっているのはオキサトミド(セルテクト[®])、トラニスト(リザベン[®])、トラニスト(アレギサー[®])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。

免疫抑制薬であるカルニューリン阻害薬は臓器

移植患者の登録調査により、催奇形性を上げないだろうと考えられている。

副腎皮質ホルモン剤の催奇形性については、奇形全体としてみた場合にリスクを上昇させないが、口唇口蓋裂に注目した場合、その頻度を数倍に上昇するという疫学研究が複数ある³⁾。これは動物実験結果とも符合しているが無視できないが、通常 700 人に 1 人のところが 700 人に数人になるということをよく理解して対応すべきである。少量のステロイド剤ではさらにリスクは低いものと思われるがそれを証明した研究はない。ステロイド剤は薬剤によって胎盤移行性に大きな差がある。児への影響を最小限にするため妊娠中は胎盤移行性の低いプレドニゾロンが使われる。産後、授乳との両立は可能である。

おわりに

アレルギー疾患と妊娠について妊娠・授乳中の薬物治療を中心に述べた。花粉症で抗アレルギー薬を内服しているだけで妊娠を先延ばしにしている女性をみると、年齢という意味での好条件を見逃しているようで残念に思う。科学的根拠に基づいて基礎疾患と妊娠の両立ができるようお手伝いしていくのが我々の使命である。

このたび、貴重な機会を頂戴し、第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会会長ならびに会員の皆様に感謝を申しあげたい。

文 献

- 1) 日本アレルギー学会アレルギー疾患診断・治療ガイドライン 2010. 協和企画; 2010.
- 2) 谷村 孝. ヒトへの外挿, 発生毒性. 毒性試験講座 11 巻. 東京: 地人書館; 1992. p. 400-2.
- 3) 妊娠と薬情報センター <http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>
- 4) 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—. 第一版. 南山堂; 2010.



Q 妊娠中・授乳中の患者への薬の選び方と説明は どうしたらよいでしょうか？

A まずは、先天異常の自然発生率について理解してもらうことが重要です。次に催奇形性ばかりでなく、胎児毒性についても正しく理解してもらい、そのうえで、治療に必要な薬のなかから、より安全性の高いものを選んで使用すべきです。患者には児への薬剤の悪影響を心配するだけでなく、母体の健康維持が大切であることを説明します。とくにリスクの高い薬を使用する場合には、情報を正しく伝え過度な不安を与えないようにすることが重要です。

八鍬奈穂^{1, 2)} 石井真理子^{1, 2)} 村島温子^{1, 3)}

1) 妊娠と薬情報センター

2) 国立成育医療研究センター薬剤部

3) 国立成育医療研究センター母性医療診療部(母性内科) 部長

🍷 妊娠と薬

薬害の教訓から安易な薬剤の使用は避けるべきだが、母体の健康維持のためには、薬剤を使用しなくてはならない場合も多い。添付文書上で妊娠中の使用が規制されている薬剤の使用には慎重になる必要があるが、添付文書は薬剤を使用する前に確認することを目的としているため、リスクそのものを評価する情報としては不十分であることも事実である。下記の内容を参考にしながら、信頼性の高い情報をもとに、より安全性の高い薬を選択すべきである。

ベースラインリスク

先天異常：先天異常の発生頻度は、出生時に判明するもので2～3%と考えられている。この原因のなかで薬剤が占める割合は低く、奇形全体のうち2%以下と考えられている¹⁾。

流産：一般的に自然流産は妊娠の15%に起こるといわれている。さらに、流産率は35歳を過ぎる頃から増加し、35～39歳では20%、40歳以上では40%になるといわれている。

妊娠の時期と薬剤による影響

薬剤の使用時期により、胎児へ与える影響が大

きく異なる(図1)。

代表的な薬剤

児への影響が知られている代表的な薬剤を表1に示した。リスクの懸念が残る薬剤や、妊娠中も継続して薬剤が必要となる場合には、十分なカウンセリングが必要となるので、専門医療機関で相談することが望ましい。

抗てんかん薬：リスクはあるが、痙攣発作を抑えることは非常に重要であるため、妊娠中にも継続する必要がある。安易に薬剤を中止することのないよう、専門医療機関で相談を要する。

非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)：妊娠初期は安全に使用できる。妊娠後半は動脈管収縮や羊水過少を引き起こす可能性があるため使用を避ける。

アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬・アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)：妊娠初期の使用に関して危険性を示す報告がされたが、結論はでていない。妊娠中期以降は肺低形成、四肢拘縮、頭蓋変形などを引き起こすため使用を避ける。

精神神経薬：妊娠中にこれらの薬剤を使用する例は多い。ベンゾジアゼピン系薬剤、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、抗精神病薬な

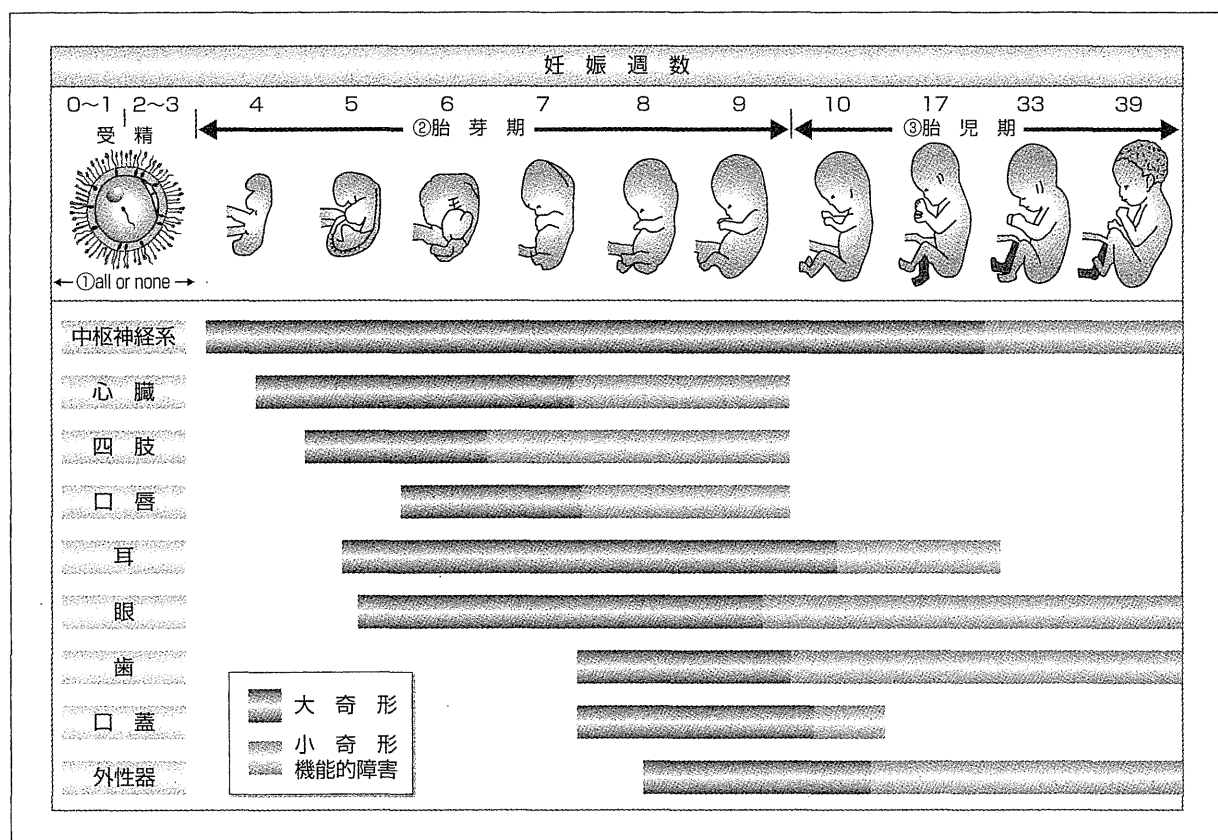


図1 胎児の発生における危険期
 ①all or none の時期(妊娠3週頃まで)：この時期に受精卵が影響を受けた場合は流産となるか、または完全に妊娠が継続し、先天異常を残すことはないと考えられている¹⁾。
 ②胎芽期(妊娠4～9週)：器官形成期に当たり、催奇性物質の影響を最も受けやすい。薬剤の使用には注意が必要である。
 ③胎児期(妊娠10週以降)：一部の器官を除き奇形に対する影響は少なくなるが、胎児毒性が問題となる。
 (妊娠と薬情報センター)

表1 催奇形性・胎児毒性の報告ある薬剤の例

一般名・薬剤分類名	報告されている影響
バルプロ酸	神経管閉鎖障害・胎児バルプロ酸症候群
カルバマゼピン	神経管閉鎖障害
フェニトイン	胎児ヒダントイン症候群(発達遅延と中枢神経障害)
アミノグリコシド系抗菌薬	非可逆的第八脳神経障害
テトラサイクリン系抗菌薬	妊娠中期・末期使用により歯牙着色・エナメル質形成不全
非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)	妊娠中期・末期使用により動脈管収縮、羊水過少
アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)	妊娠中期・末期使用により胎児腎障害、羊水過少による肺低形成、四肢拘縮、頭蓋変形、持続性の動脈管開存
リチウム	エプシュタイン奇形
高用量ビタミンA	胎児レチノイド症候群
アルコール	胎児性アルコールスペクトラム障害

ど種類が多く、児に対する影響はそれぞれ異なるため、専門医療機関で相談するべきである。また精神神経系に作用する薬剤は総じて、分娩に近い時期に使用すると新生児不適応症候群を引き起こすことがあるため、出産後の注意深い観察が必要

である。
 抗ヒスタミン薬：妊娠全期で比較的安全に使用できると考えられる。第1世代の薬剤やロラタジン、セチリジンといった薬剤については多くの使用経験がある。

喘息吸入薬：吸入ステロイド，吸入 β_2 刺激薬は安全性が高いと考えられている。喘息のコントロールが優先されるため，妊娠中の使用が推奨されている。

下 剤：センノシドなどは，通常量であれば問題ないと考えられる。

整腸薬：通常量の使用であれば問題ないと考えられる。

ビタミン類：通常量の使用であれば問題ないと考えられる。ただしビタミンAを高用量摂取した場合には胎児レチノイド症候群同様の奇形を引き起こすことが知られているため，摂取量に注意が必要である。奇形を発生する最小用量は明らかではない。

去痰薬：カルボシステインやアンブロキソールは，通常量であれば問題ないと考えられる。

授乳と薬

母親が使用した薬剤が母乳中へ移行するというだけで，薬剤の使用や授乳が禁止されてきた。しかし，母乳の利点が認識されるようになり，薬剤の使用と授乳の両立を望む例は多い。下記に解説する内容を参考にリスクを判断し，児の様子を観察しながら薬剤を使用すべきである。

母乳の利点²⁾

児の感染症罹患率低下：呼吸器感染，胃腸炎，神経系感染症の低下が報告されている。

認知能力への好影響：母乳を与えられた群と与えられなかった群とで知能指数を比較したところ，母乳を与えられたほうが，知能指数が高かったという報告がされている。

自己免疫疾患発症率低下：母乳栄養で育った児では，糖尿病や自己免疫疾患などの発症率が低いとの報告がある。

母乳への移行²⁾

授乳中の薬剤使用時は，薬剤が母乳中へ移行するかどうかではなく，母乳中への移行量が問題と

なる。その移行量の指標として，相対的乳児投与量(relative infant dose：RID)や児のクリアランスを考慮に入れたexposure indexなどが用いられる。

- RID(%)=母乳を介する乳児の薬剤服用量(mg/kg/day) / 乳児の治療量(mg/kg/day) × 100
- exposure index (%) = M/P比 * 10 / 乳児の薬剤クリアランス(mL/kg/min)
- * M/P比：乳汁薬物濃度 / 血漿薬物濃度比

これらの指標は，臨床的効果が得られる用量に対する母乳を介して児が摂取する薬剤量の割合を意味し，10%以下であれば临床上の影響は無視できると考えられる。これらの指標を目安とし，薬剤の薬理作用とあわせて評価する。授乳中の使用に必要な薬剤の例を表2に示した。ほかの薬剤のなかでも，使用経験が少ない場合など，十分な評価が行われていない例もあることに注意したい。また乳児の基礎疾患の有無などにより，患者ごとの臨床的判断が必要となる場合もある。

exposure indexが高い薬剤は，乳児の曝露レベルが治療域に近くなる可能性がある。表2に示したフェノバルビタールは体重で調整された治療量の100%を，エトスクシミドは50%以上，プリミドンは10%以上を母乳を介して乳児が摂取する可能性があり，フェノバルビタールについては乳児に鎮静が生じたとの報告がある。またブロモクリプチンやエルゴタミンはプロラクチン分泌を抑制し乳汁産生に影響を与えるため，授乳中の使用は推奨されない³⁾。

表2 授乳期の使用に注意が必要となる主な薬剤の例

exposure indexが高い薬剤	フェノバルビタール エトスクシミド プリミドン テオフィリン リチウム ヨード製剤
乳汁分泌を抑制する薬剤	ブロモクリプチン エルゴタミン 経口避妊薬

授乳中の薬剤投与の判断

通常の診療では、妊娠と薬情報センターホームページ(<http://www.ncchd.go.jp/kusuri>)に記載されている、「ママのためのお薬情報」を参考にしていただけたらと思う。その他の薬剤についてはアメリカのNational Library of Medicineによって運営されているLactMed (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT>)データベースが有用である。妊娠と薬情報センターでは、LactMedの情報をもとに授乳と薬の情報を提供している。

● 妊娠と薬情報センター

妊娠中・授乳中の薬剤使用における情報は、きわめて少ないのが現状である。妊娠と薬情報センターではその解決のために、一般妊婦や妊娠希望

女性からの妊娠中・授乳中の薬剤使用に関する相談に応じている。相談者の妊娠転帰を集積・調査・解析し、エビデンスを創出している。妊娠と薬情報センターについては、当センターのホームページ(<http://www.ncchd.go.jp/kusuri>)を参照されたい。

● 妊娠中・授乳中の薬物治療に関して参考となる書籍

- 伊藤真也, 村島温子: 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳, 南山堂, 東京, 2010.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Drugs in Pregnancy and Lactation, 9th ed, Lippincott Williams&Wilkins, 2011.



参考文献

- 1) Moore KL, Persaud TVN: Before We Are Bone: Essentials of Embryology and Birth Defects, 7th ed, Saunders, 303-314, 2008.
- 2) 伊藤真也, 村島温子: 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳, 南山堂, 東京, 94-111, 2010.
- 3) Ito S: Drug therapy for breast-feeding women. N Engl J Med, 343:118-126, 2000.

