

(倫理面の配慮)

薬剤詳細調査を含むエコチル調査の実施に関しては、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会および協力医療機関において承認を受けており、研究対象者に対しては十分な説明を行ったうえで同意を得ている。

C. 研究結果

平成 26 年 2 月 12 日現在で、9,027 名の妊婦が宮城ユニットセンターを通してエコチル調査に参加し、本研究課題で実施している薬剤詳細調査に関しては、6,069 名に対して調査の説明を実施し、3,657 名が同意している。

データ入力を終えている対象者において、薬剤使用状況を集計した結果、妊娠初期(2,464 名)に最も多く使用されている薬剤は市販されている解熱・鎮痛・感冒薬(1,478

剤)であり、次いで、病院で処方された解熱・鎮痛・感冒薬(1,130 剤)、葉酸(1,112 剤)、すべての抗菌薬(587 剤)、微量金属(560 剤)、抗アレルギー薬(内服、吸入、点鼻のほか、ホクナリンのようなテープ、抗ヒスタミン薬を含む)(538 剤)、の順に多く使用されていた(表 2)。また、妊娠中期から後期(2,380 名)にかけて最も多く使用されていた薬剤は葉酸(589 剤)であり、次いで、子宮弛緩薬(ウテメリンなど)(571 剤)、鉄剤(フェロミア、フェログラデュメットなど)(480 剤)、微量金属(347 剤)、病院で処方された解熱・鎮痛・感冒薬(331 剤)、鎮咳薬・去痰薬(227 剤)、漢方薬(208 剤)、すべての抗菌薬(195 剤)、抗アレルギー薬(内服、吸入、点鼻のほか、ホクナリンのようなテープ、抗ヒスタミン薬を含む)(153 剤)、その他の消化器治療薬(105 剤)、の順に多く使用されていた(表 3)。

表 2. 妊娠初期における薬剤使用状況

薬品番号	薬剤	薬剤(剤)
0	すべての抗菌薬	587
1	すべての抗ウイルス薬	97
2	すべての抗真菌薬	22
3	あらゆる抗がん剤	1
4	ステロイド:内服、吸入、注射によって投与されたもの(プレドニンなど。また、ベクロメタゾンなど、喘息予防薬としてのステロイドを含む)	105
5	ステロイド:外用、注腸(潰瘍性大腸炎など)	189
6	病院で処方された解熱・鎮痛・感冒薬	1130
7	市販されている解熱・鎮痛・感冒薬	1478
8	鎮痛剤の含まれている湿布薬	149
9	免疫抑制薬、免疫調整薬	3

11	詳細不明の抗リウマチ薬	1
12	抗アレルギー薬(内服、吸入、点鼻のほか、ホクナリンのようなテープ、抗ヒスタミン薬を含む)	538
13	β 刺激薬(内服、吸入)	43
14	判別不能の吸入薬(ステロイドの含有の有無を確認すること。ステロイドが明らかであれば04へ)	3
15	鎮咳薬、去痰薬	455
16	テオフィリン薬(テオドールなど)	30
21	インスリン製剤(ノボラピッド、ヒューマカートなど)	5
23	抗高脂血症薬	2
25	甲状腺ホルモン製剤(チラーヂン)	17
26	抗甲状腺ホルモン薬(メルカゾール)	10
27	その他のホルモン剤(ピルを含む)	152
28	鉄剤(フェロミア、フェログラデュメットなど)	127
29	その他の血液関連薬	246
31	降圧薬(利尿剤も含む)	24
33	抗不整脈薬、狭心症治療薬	6
35	その他の循環器薬	14
36	抗潰瘍薬(PPI、H2 ブロッカー)	73
37	一般的な「胃腸薬」	365
38	その他の消化器治療薬	348
41	SSRI(ルボックス、デプロメール、パキシル、ジェイゾロフト)	21
42	SSRI 以外の抗うつ薬(三環系、四環系、SNRI など)	33
43	抗不安薬(ランドセン、リボトリールを含む)	79
44	睡眠薬	34
45	抗精神病薬	11
46	バルプロ酸(デパケン、デパケン R、セレニカ R、バレリン)	10
47	上記以外の抗けいれん薬(テグレートール、テレスミン、アレビアチン、フェノバル、オスポロット、ヒダントール D/E/F、ベゲタミン A/B、トピナ、ガバペンを含む)	4
48	リーマス、炭酸リチウム	1
51	子宮弛緩薬(ウテミンなど)	144
52	子宮収縮薬	18
53	排卵誘発剤(クロミッド製材、HMG、HCG 製剤を含む)	47
54	その他の産科で用いられる特殊な薬剤	104
61	麻酔薬「ブロック注射」	30
62	漢方薬	366
63	外用薬(湿布、軟膏などのうち、内容を特定できない場合のみ)	175
64	注射、点滴(内容を特定できない場合のみ。「ステロイドの点滴」など、内容が明らかであれば、その薬剤のみコードし、64 はコードしない)	164
66	偏頭痛治療薬(イミグラン、エルゴタミン製剤など)	26
67	筋弛緩薬(ミオナールなど)	31
68	制吐剤(プリンペラン、ナウゼリンなど)	111
69	抗パーキンソン薬	7
70	痔などの外用薬	15
71	ビタミン A	26

72	ビタミン B 類	377
73	ビタミン C	192
74	ビタミン D	32
75	ビタミン E	28
76	葉酸	1112
77	微量金属	560
78	総合ビタミンサプリメント	144
79	総合サプリメント	89
80	マリファナ	1
90	ワクチン	5
98	該当なし	934
99	わからない	174

エコチル全体調査における薬剤分類

表 3. 妊娠中期から後期にかけての薬剤使用状況

薬品番号	薬剤	薬剤(剤)
0	すべての抗菌薬	195
1	すべての抗ウイルス薬	33
2	すべての抗真菌薬	19
4	ステロイド:内服、吸入、注射によって投与されたもの(プレドニンなど。また、ベクロメタゾンなど、喘息予防薬としてのステロイドを含む)	43
5	ステロイド:外用、注腸(潰瘍性大腸炎など)	93
6	病院で処方された解熱・鎮痛・感冒薬	331
7	市販されている解熱・鎮痛・感冒薬	53
8	鎮痛剤の含まれている湿布薬	63
9	免疫抑制薬、免疫調整薬	1
12	抗アレルギー薬(内服、吸入、点鼻のほか、ホクナリンのようなテープ、抗ヒスタミン薬を含む)	153
13	β 刺激薬(内服、吸入)	17
15	鎮咳薬、去痰薬	227
16	テオフィリン薬(テオドールなど)	6
21	インスリン製剤(ノボラピッド、ヒューマカートなど)	11
23	抗高脂血症薬	2
25	甲状腺ホルモン製剤(チラーヂン)	9
26	抗甲状腺ホルモン薬(メルカゾール)	4
27	その他のホルモン剤(ピルを含む)	1
28	鉄剤(フェロミア、フェログラデュメットなど)	480
29	その他の血液関連薬	93
31	降圧薬(利尿剤も含む)	15
36	抗潰瘍薬(PPI、H2 ブロッカー)	11
37	一般的な「胃腸薬」	64
38	その他の消化器治療薬	105
41	SSRI(ルボックス、デプロメール、パキシル、ジェイゾロフト)	2
42	SSRI 以外の抗うつ薬(三環系、四環系、SNRI など)	6

43	抗不安薬(ランドセン、リボトリールを含む)	20
45	抗精神病薬	4
46	バルプロ酸(デパケン、デパケン R、セレニカ R、バレリン)	1
47	上記以外の抗けいれん薬(テグレートール、テレスミン、アレビアチン、フェノバル、オスポロット、ヒダントール D/E/F、ベゲタミン A/B、トピナ、ガバペンを含む)	2
51	子宮弛緩薬(ウテミンなど)	571
52	子宮収縮薬	3
54	その他の産科で用いられる特殊な薬剤	22
61	麻酔薬「ブロック注射」	14
62	漢方薬	208
63	外用薬(湿布、軟膏などのうち、内容を特定できない場合のみ)	52
64	注射、点滴(内容を特定できない場合のみ。「ステロイドの点滴」など、内容が明らかであれば、その薬剤のみコードし、64 はコードしない)	40
66	偏頭痛治療薬(イミグラン、エルゴタミン製剤など)	4
68	制吐剤(プリンペラン、ナウゼリンなど)	38
69	抗パーキンソン薬	1
70	痔などの外用薬	14
71	ビタミン A	8
72	ビタミン B 類	92
73	ビタミン C	35
74	ビタミン D	12
75	ビタミン E	5
76	葉酸	589
77	微量元素	347
78	総合ビタミンサプリメント	40
79	総合サプリメント	27
90	ワクチン	3
98	該当なし	454
99	わからない	99

エコチル全体調査における薬剤分類

D. 考察

本調査の結果、エコチル調査における妊娠中の薬剤使用状況に関する詳細調査は順調に拡大・継続されていることが確認できた。

先行研究によると、自記式質問票調査と診療データからの情報収集を組み合わせ、個人の医薬品使用状況を評価することが最

も有用である可能性が示唆されており²⁻⁴⁾、エコチル調査における薬剤に関する追加調査においては、エコチル調査への協力医療機関の診療録データの収集も実施している。

E. 結論

エコチル調査における妊娠中の薬剤使用

状況に関する詳細調査を順調に拡大・継続した。現在、収集された薬剤使用に関する情報の電子化、および出生児の奇形の有無に関する情報の収集を進めている。平成 26 年 2 月 12 日現在で宮城ユニットセンターが請け負っている 9,000 名の妊婦の登録が現に完了しており、本研究課題で実施している薬剤詳細調査には約 4,000 名の参加が見込まれている。本研究によって、本邦では類を見ない規模の妊婦における薬剤疫学研究のためのコホートが構築された。

参考文献

1. 環境省『子どもの健康と環境に関する全国調査』ホームページ
(<http://www.env.go.jp/chemi/ceh/>)
2. Rebordosa C, Kogevinas M, Bech BH, Sørensen HT, Olsen J. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of adverse pregnancy outcomes. *Int J Epidemiol.* 2009; 38: 706-14.
3. Zhu X, Qi X, Hao J, Huang Z, Zhang Z, Xing X, Cheng D, Xiao L, Xu Y, Zhu P, Tao F. Pattern of drug use during the first trimester among Chinese women: data from a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66: 511-8.
4. El Marroun H, Jaddoe VW, Hudziak JJ, Roza SJ, Steegers EA, Hofman A,

Verhulst FC, White TJ, Stricker BH, Tiemeier H. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors, fetal growth, and risk of adverse birth outcomes. *Arch Gen Psychiatry.* 2012; 69: 706-14.

F. 研究発表

1. 論文発表
1. なし
2. 学会発表
1. なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

平成 25 年度

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

「妊婦における医療用医薬品の安全性に関するエビデンスの構築のための

薬剤疫学研究の基盤整備および実践」

分担研究報告書

1. ポピュレーションベースの妊婦コホート研究(エコチル調査)

B.エコチル調査における児の身体異常の評価:アウトカムの評価

研究分担者 八重樫 伸生 東北大学院医学系研究科婦人科学分野・教授

研究要旨

【背景・目的】環境省「子どもとの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」へ、妊娠中の医薬品使用と児の先天奇形との関連を検討するための追加調査を、平成 23 年 6 月から実施している。平成 23 年 11 月から本調査を順次各地域において開始し、平成 24 年 12 月には全地域において開始した。また、本邦の児における先天奇形を含む身体異常に関する体系的な統計情報は限られている。そこで、本追加調査データを用いて、児の身体異常に関する評価を行った。【方法】平成 26 年 2 月 12 日時点において、分娩時及び産後 1 か月時点の診療録調査を終え、データ入力までを終えている対象者について、児の身体異常を評価した。【結果】平成 26 年 2 月 12 日現在で、9,027 名の妊婦が宮城ユニットセンターを通してエコチル調査に参加し、本研究課題で実施している薬剤詳細調査に関しては、6,069 名に対して調査の説明を実施し、3,657 名が同意している。分娩時及び産後 1 か月時点の児の身体異常に関する情報収集はそれぞれ 2,545 名、2,485 名まで終えている。分娩時の児の身体異常を集計した結果、身体異常有りは 147 名であり、最も多く認められた身体異常は「未確定の異常」(48 名)、次いで、「その他の異常」(22 名)であった。また、産後 1 か月時点の児の身体異常を集計した結果、身体異常有りは 151 名であり、最も多く認められた身体異常は、「未確定の異常」(36 名)、次いで、「皮膚」(27 名)であった。【結論・展望】エコチル調査における妊娠中の服薬と児の奇形との関連を検討するための追加調査を順調に拡大・継続した。平成 26 年 2 月 12 日現在で宮城ユニットセンターが請け負っている 9,000 名の妊婦の登録が既に完了しており、本研究課題で実施している追加調査には約 4,000 名の参加が見込まれている。今後、本邦では類を見ない規模の妊娠中の医薬品使用と児の先天奇形との関連を検討するための基盤が構築されることが期待される。

A. 研究目的

妊娠中の医薬品使用と児の先天奇形との関連を検討するうえで、児の先天奇形に関する情報の評価の可能性および精度の評価は不可欠である。本邦における児の先天奇形に関する統計的情報は、横浜市立大学が全国 331 分娩施設から情報を収集し、国際先天異常調査研究機構に提供している情報に限られている^{1,2)}。

我々は、環境要因が子どもたちの成長・発達にどのような影響を与えるのかを明らかにすることを目的とした大規模妊婦コホートである、環境省の『子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)』³⁾において、妊娠中の医薬品使用と児の先天奇形との関連を明らかにするための追加調査を計画し、平成 23 年 11 月から開始している。

本研究の目的は、平成 26 年 2 月 12 日時点でデータ入力を終えている本追加調査対象者における児の先天奇形を含む新生児の身体異常の状況の評価することである。

B. 研究方法

対象者

本研究対象者は、エコチル宮城ユニットセンター独自の薬剤に関する追加調査に参加した妊婦およびその児である。

新生児の身体異常に関する情報収集

対象妊婦の分娩後および産後 1 ヶ月健診後に、医療機関の分娩時記録および診療録等に基づいて、分娩時の診察記録票(Dr-0m)および産後 1 ヶ月健診時の診察記録票(Dr-1m)の記載を行う。記録票への記載は、医療機関スタッフまたは医療機関の指示を受けたリサーチコーディネーターが行う。

集計

新生児の身体異常に関する集計は、分娩時の診察記録票(Dr-0m)および産後 1 ヶ月健診時の診察記録票(Dr-1m)中の新生児の身体異常記載欄(図 1)に記載された情報に基づいて行った。

(倫理面の配慮)

宮城ユニットセンター独自の本追加調査を含むエコチル調査の実施に関しては、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会および協力医療機関において承認を受けており、研究対象者に対しては十分な説明を行ったうえで同意を得ている。

新生児の身体異常： なし あり
↓ (*確定診断名にレ点を記入し、未確定の場合は最終行の「未確定の異常欄」に概要を記入する)

頭部・脳： 診察無し 無脳症 脳瘤 小頭症 水頭症 頭蓋瘍 全前脳胞症
 脳梁欠損 その他の頭部・脳異常 ()

眼： 眼瞼欠損 小眼球症(無眼球症) 白内障
 その他の眼異常 ()

耳： 聴覚異常 小耳症 外耳道閉鎖 埋没耳 耳介低位
 その他の耳異常 ()

口顔面： 口唇裂 口蓋裂 口唇口蓋裂 顔面裂 先天性歯
 その他の口顔面異常 ()

上肢： 多指症 合指症 裂手症 その他の上肢異常 ()

胸部： 先天性横隔膜ヘルニア 肺分画症 CCAM(先天性嚢胞性腺腫様奇形) 肺低形成
 先天性心疾患 不整脈 その他の胸部異常 ()

腹部： 臍帯ヘルニア 腹壁破裂 食道閉鎖 十二指腸閉鎖 小腸閉鎖
 臍疝(腸閉鎖) 臍径ヘルニア その他の腹部異常 ()

泌尿生殖器： 水腎症 嚢胞性腎奇形 腎無形成 尿道下裂 停留精巣・非触知精巣
 膀胱外反症・総排泄腔外反症 陰核肥大 陰開口異常 性別不分明
 その他の泌尿生殖器異常 ()

下肢： 多趾症 合趾症 裂足症 その他の形態異常
 その他の下肢異常 ()

皮膚： 6個以上または巨大な色素異常斑(茶) 6個以上または巨大な色素異常斑(黒)
 6個以上または巨大な色素異常斑(赤) 6個以上または巨大な色素異常斑(白)
 血管腫 継続する水疱・小水疱・びらん形成(先天性表皮水疱症、色素失調症)
 その他の皮膚異常 ()

背部： 脊髄髄膜瘤(二分脊椎) その他の背部異常 ()

染色体異常： Down症候群 trisomy18 trisomy13 Turner症候群
 その他の染色体異常 ()

→染色体検査による診断の確定： あり なし

骨格・筋： 致死性骨異形成症 軟骨無発生症 軟骨無形成症 骨形成不全症候群
 先天性多発性関節拘縮症 フロッピーインファント
 その他の骨格・筋異常 ()

結合： 結合胎児

卵膜： 羊膜炎症候群

その他の異常： あり(確定診断名：)

未確定の異常： あり(確定診断を待つ異常の概要：)

図 1. 診察記録票における新生児の身体異常記載欄

C. 研究結果

平成 26 年 2 月 12 日現在で、9,027 名の妊婦が宮城ユニットセンターを通してエコチル調査に参加し、本研究課題で実施している薬剤詳細調査に関しては、6,069 名に対して調査の説明を実施し、3,657 名が同意している。

分娩時の診察記録票 (Dr-0m) および産後 1 ヶ月健診時の診察記録票 (Dr-1m) それぞれのデータ入力を終えている対象者において、新生児の身体異常に関する情報を集計した結果、分娩時 (2,545 名) に身体異常が認められた新生児は 147 名 (0.06%) であり、最も多く認められた身体異常は、「未確定の異常」(48 名) であり、次いで、「その他の異常」(22 名)、「皮膚」(16 名)、「口顔面」(15 名)、「泌尿生殖器」・「耳」(それぞれ 14 名)、の順に多かった(表 1)。また、産後 1 ヶ月健診時 (2,485 名) に身体異常が認められた新生児は 151 名 (0.06%) であり、最も多く認められた身体異常は、「未確定の異常」(36 名) であり、次いで、「皮膚」(27 名)、「腹部」(22 名)、「泌尿生殖器」(21 名)、「胸部」(19 名)、の順に多かった(表 2)。

D. 考察

本追加調査から得られた新生児の身体異常は、分娩時および産後 1 ヶ月時点共に「未確定の異常」が最も多かった。この結果は、

産後 1 ヶ月までに確定することができない身体異常が多いことを反映していると考えられる。今後、対象児の更なる追跡と、報告された身体異常に関する詳細な調査を行い、報告された身体異常に関して、該当する ICD-10 分類の傷病名等に基づいて分類する必要がある。同時に、本追加調査において得られた児の身体異常に関する報告の精度は不明である。したがって、本研究から得られた児の先天奇形に関する頻度情報の精度は不明である。今後、横浜市立大学が全国 331 分娩施設から情報を収集し、国際先天異常調査研究機構に提供している情報との比較等を通して、本調査から得られた児の身体異常に関する情報の精度を評価する必要がある。

E. 結論

エコチル調査における妊娠中の医薬品使用と児の先天奇形との関連を検討するための追加調査を順調に拡大・継続した。平成 26 年 2 月 12 日現在で宮城ユニットセンターが請け負っている 9,000 名の妊婦の登録が既に完了しており、本研究課題で実施している追加調査には約 4,000 名の参加が見込まれている。今後、本邦では類を見ない規模の妊娠中の医薬品使用と児の先天奇形との関連を検討するための基盤が構築されることが期待される。

表 1. 分娩時の児の身体異常

	身体異常 ありの数	傷病名
頭部・脳	9	帽状腱膜下血腫, 超音波にて左脳室に出血あり 3, 瘤あり, 小脳中部低形成疑い, NIHF or hygroma 疑い, 右頭頂部小傷あり, 産瘤軽度
眼	4	急性結膜炎, 左眼瞼に紫色あり
耳	14	左耳福耳 2 個, 右耳ろう孔, 左副耳 3, 両副耳, 副耳, 耳瘻孔, 右副耳あり
口顔面	15	下顎に魔歯 1 本, 下歯茎真珠腫, 顔面小傷あり, 上口唇に紅斑, 歯のう腫
上肢	9	
胸部	12	心室中隔欠損症 4, 左乳頭ポリープ
腹部	5	内臓錯位, 多脾症
泌尿生殖器	14	外陰部奇形, 処女膜ポリープ, 陰のう水腫 3, 右側やや停留睪丸
下肢	8	両側内反足, 左足の内反足(経過観察)
皮膚	16	皮脂欠乏症 2, 頭部脂腺母斑中 6mm 1ヶ, 心か部に黒色母斑, 異所性蒙古斑, 体幹を中心に紅色発疹, 新生児黄疸, 右大腿部に黒色の母斑(4mm大), 首ただれでフェナゾールクリーム処方し治癒, 皮脂欠乏症, 軽度皮膚洞, 右腕に紫斑
背部	1	仙骨部凹みあり(毛巣穴)
染色体異常	1	
染色体検査による診断の確定	0	
骨格・筋	2	軟骨形成不全(部位不明)
結合胎児	0	
羊膜索症候群	1	
その他の異常	22	左下肢単純性血管腫, 血小板減少症, 偽性メレナ 2, 新生児黄疸 2, TGAI型適応障害, 胎児除脈, 胎児ジストレス, 頭頂部の産瘤, 左側腹部扁平母斑, 新生児低血糖, 34 週早産児, 低出生体重児, 早産に関連する新生児黄疸, 単一臍帯動脈, Down症候群疑い, 動脈管開存症, 卵円孔開存症, 新生児低血糖, 先天性副腎過形成症, 後頭部表皮剥離
未確定の異常	48	OAE(耳音響放射検査)右側要再検, 母 HBs 抗原(±), 腎エコーで左腎盂径 2mm 開大あり, 1 ヶ月健診時再検予定, 尾骨部分, 二脊椎の可能性あり→経過観察, 四肢短縮, OAE(耳音響放射検査)左側要再検, 子宮内感染 動脈管開存症, 先天性感音難聴疑い, ABC 要検査(左), OAE:両側要再検, OAE:左要再検, OAE, A-ABR 要再検(右側), 斜頸の疑い, チアノーゼ, 頻脈, 呼吸不全, ダウン症顔ぼう, グルタル酸血症 I 型疑い, 右頭頂部 頭血腫疑い, 右頭頂部 頭血腫疑い, 白色便, 下顎歯膿腫, 陰のう水腫, 白色便, 水腎症 2, 額に母斑, 尾骨 Y 字, 右後頭部に小指頭大の膨隆(結節)あり, 両側副耳, 右顔面神経麻痺(疑い), 口角下垂+, 尾骨部のしわが Y 字だが皮膚陥凹はない, 動脈管閉鎖の疑い, 要精査, 血友病疑い, ダウン症候群疑い, 頭部皮膚に直径 4mm くらいの欠損, 臀部に薄く小さいあざ, 尾骨部深く Y 字, 心雑音, 両側停留精巣の疑い, 卵円孔開大あり 一週間健診で再検, 溶連菌敗血症の疑い, 非免疫性胎児水腫による IUFD2, OAE(耳音響放射検査(右)), 1 ヶ月健診時要再検, 左卵巣のう腫疑, 先天性筋緊張の疑い, 左内反足疑い, 尾骨深め, 右頭部血腫

表 2. 産後 1 か月時点の児の身体異常

	身体異常 ありの数	傷病名
頭部・脳	3	脳室出血, 拡大, 低酸素性虚血性脳症の疑い
眼	4	左目瞼にサーモンパッチ
耳	12	両側感音難聴疑い, 左耳瘻孔あり, 【OAE】右(要検査)左(異常なし) 【A-ABR】左右異常なし, 両側副耳, 感音難聴, 右副耳・右外耳道奇形(形 成で経過観察中)
口・顔面	12	筋性斜頸, 舌小帯短め, 顔面湿疹増強中
上肢	6	左欠指症
胸部	19	心雑音2, 慢性肝疾患, PDA, 周産期に発生した気縦隔, 心不全, 心室中 核欠損症, 大動脈縮窄症
腹部	22	壊死性腸炎, 臍肉芽2, 臍肉芽あり2, 臍ヘルニア, 臍肉芽あり
泌尿生殖器	21	両側停留精巣, 右陰囊水腫 2, 左陰囊水腫 2, 副腎腫大(左右), 左停留 睾丸, 右精巣高位に位置
下肢	6	両側内反足, 右足外反位
皮膚	27	左側頸部に 5×8mm の紅斑あり, 心か部に黒色母斑, 左眼瞼ストロベリー マーク, 色素斑あり(右側腹部, 右足ふくらはぎ), ファン・レグリングハウゼ ン病疑い, 全身に湿疹かり, ざらっとしている, 新生児エリテマトーデスの疑 いあり
背部	0	
染色体異常	3	
染色体検査によ る診断の確定	0	
骨格・筋	1	
結合胎児	0	
羊膜索症候群	0	
その他の異常	10	母 B 型肝炎キャリアのため児に HBIG, 今後ワクチン接種予定, 心雑音あり (小児科紹介), モロー反射弱い, 両未熟児網膜症, 新生児同種血小板減 少症, 右頬部皮膚孔, 食物アレルギーの疑い(牛乳, 卵), 収縮期心雑音 あり
未確定の異常	36	軟骨形成不全の疑い, ABR 要再検(左), 右股関節脱臼疑いあり 2, 便の 色が淡黄色→胆道閉鎖症の疑い大学病院紹介, 右額脂腺母斑, 股関節 シワ左右差, 右後頭部にあずき大のしこり有り(小隆起), 右ふくらはぎ黒 子, 大腿溝非対称, 尾骨 Y 字, 顔面神経麻痺, 臍ヘルニア, よく唸る, 右筋 性斜頸疑い, 大腿非対称, 尾骨深め, 右眼瞼アザ, 二分髄椎の疑い, クレ チン症の疑い, 魚鱗癬, 異所性蒙古斑の疑い, 右筋性斜頸, 右頸部腫瘍 あり, 右頸部硬性癌, 股関節しわ非対称 2, 尾骨深め, 後頭部凸, 尾骨くぼ み, 左側頭部赤あざ, 軽度眼脂あり, 左膝内側に 5mm 大茶色素斑あり, 右臀部に血管腫(経過観察), 心雑音, 混合性難聴, 滲出性中耳炎, 未熟 児網膜症, 大腿溝非対称, 右膝内側 1.5×0.8 大黒アザ, 鼻骨部凹, 2/1 K2 シロップ投与後頻回嘔吐, 右臀部に血管腫(経過観察), 左卵巣のう腫 疑, 尾骨深め

参考文献

1. 横浜市立大学先天異常モニタリングセンターホームページ, <http://www.icbdsrj.jp/index.html>.
2. 国際先天異常調査研究機構 (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research)ホームページ, <http://www.icbdsr.org/page.asp?p=9895&l=1>
3. 環境省『子どもの健康と環境に関する全国調査』ホームページ (<http://www.env.go.jp/chemi/ceh/>)

F. 研究発表

1. 論文発表
1. なし

2. 学会発表
1. なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

平成 25 年度

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

「妊婦における医療用医薬品の安全性に関するエビデンスの構築のための

薬剤疫学研究の基盤整備および実践」

分担研究報告書

2. レセプトを用いたデータベース研究(レセプト研究)

A. 妊娠中の抗てんかん薬処方状況の評価:曝露の評価

研究代表者 栗山 進一 東北大学災害科学国際研究所災害公衆衛生学分野・教授

研究分担者 小原 拓 東北大学東北メディカル・メガバンク機構予防医学・疫学部門・講師

研究要旨

【目的】てんかん患者は妊娠中においても、抗てんかん薬の服用を継続しなければならない場合が多い。しかし、本邦における妊婦の抗てんかん薬剤使用の実態は明らかでない。本研究の目的は、本邦で利用可能なレセプトデータを用いて、妊婦における抗てんかん薬の処方状況の評価を試みることである。【方法】株式会社日本医療データセンターの有する2005年1月1日から2011年6月30日までのレセプトデータ約90万名分から、健康保険組合が有する保険資格取得の情報を元に、誕生年月と同月に保険に加入した15歳以下の児33,864名を同定し、同一保険内に在籍し、かつ児の誕生月以前11か月間の在籍が明らかかな母親19,262名を特定した。レセプト傷病名欄に記載された妊娠週数とその傷病名の診療開始日から対象妊婦の妊娠初日を、分娩に関連する傷病名および診療行為から分娩日をそれぞれ推定し、妊娠期間全体が保険加入期間に含まれる妊娠8,109件(妊婦7,673名)を同定した。その上で、妊娠中、妊娠初期、妊娠中期、妊娠後期における抗てんかん薬処方について集計した。【結果】妊娠中に比較的多く処方されていた抗てんかん薬は、クロナゼパム(細粒:2名、錠:10名)およびバルプロ酸ナトリウム(徐放錠(1):11名、徐放錠(2):1名、錠:3名)であった。胎児への影響が特に懸念される妊娠初期の処方割合が比較的高値であった。【結論】本邦のレセプトデータを用いて妊婦への抗てんかん薬の処方状況の把握を試みたことで、妊婦への処方状況の実態が明らかとなった。抗てんかん薬の中には、妊婦に対する安全性が確立していないものも多く存在するため、今後の情報の蓄積が必要である。

A. 研究目的

本邦の妊婦における医療用医薬品使用の安全性評価を行う上で、妊娠中の医薬品処方状況を明らかにすることは不可欠である。てんかん患者の女性が妊娠中にてんかん発作による全身けいれんを起こすと、胎児の低酸素、心拍低下、胎盤早期剥離などをきたす¹⁾。妊娠中の全身けいれんを極力抑制することを目標に、抗てんかん薬を処方される場合がある。抗てんかん薬服用による奇形発症率は先天奇形発症率の約2-3倍であり、多剤併用により危険性はさらに増大する^{2,3)}との報告があるため、用量を必要最小限に抑えることが重要である。海外の先行研究においては、抗てんかん薬が約0.5~2.0%の妊婦に処方されているとの報告がある⁴⁻⁶⁾。しかし、本邦において、妊婦に対する抗てんかん薬の使用の実態は明らかでない。

本研究の目的は、本邦で利用可能なレセプトデータ⁷⁾を用いて、妊婦に対する抗てんかん薬の処方状況を把握することである。

B. 研究方法

対象者

株式会社日本医療データセンターの有する2005年1月1日から2011年6月30日までのレセプトデータ約90万名分から、健康保険組合が有する保険資格取得の情報を元に、誕生年月と同月に保険に加入した15

歳以下の児33,864名を同定し、同一保険内に在籍し、かつ児の誕生日以前11か月間の在籍が明らかな母親19,262名を特定した。レセプト傷病名欄に記載された妊娠週数とその傷病名の診療開始日から対象妊婦の妊娠初日を、分娩に関連する傷病名[流産に終わった妊娠、子宮内胎児死亡のための母体ケア、原因不明の胎児死亡、分娩の合併症、分娩の合併症、単胎自然分娩、鉗子分娩及び吸引分娩による単胎分娩、帝王切開による単胎分娩、その他の介助単胎分娩、多胎分娩]および診療行為[分娩時頸部切開術、骨盤位娩出術、吸引娩出術、低・中位鉗子娩出術、会陰(陰門)切開及び縫合術(分娩時)、会陰(陰壁)裂創縫合術(分娩時)、頸管裂創縫合術(分娩時)、帝王切開術、胎児縮小術、臍帯還納術、脱垂肢整復術、子宮双手圧迫術、胎盤用手剥離術、子宮破裂手術、妊娠子宮摘出術、子宮内反症整復手術、流産手術、子宮内容除去術(不全流産)、胎状奇胎除去術、子宮外妊娠手術、新生児仮死蘇生術:診療行為テーブルは、診療年月日をもたず、分娩日に相当する手術日が不明であるため、患者IDと医科レセプトIDで紐づく傷病テーブルのレコードのうち、傷病が分娩関連と考えられるものの日付を用いた。]から分娩日をそれぞれ推定すると同時に流産・死産・生産を区別した。さらに、母親の傷病名および児の生年に関する情報から多胎妊娠・妊娠回数を考慮し、同一母親における複数回の妊娠を区別した。

そのうえで、妊娠期間全体が保険加入期間に含まれる妊娠 8,109 件(妊婦 7,673 名)を同定した。

集計

同一妊娠の妊娠初日と分娩日の差を妊娠期間とし、各妊娠を妊娠初期、妊娠中期、妊娠後期の 3 つに区分し、それぞれの次のように定義した。【妊娠初期】妊娠初日から妊娠 15 週まで(15 週間)もしくは妊娠 15 週以内の分娩日まで。【妊娠中期】妊娠 16 週から妊娠 27 週まで(12 週間) もしくは妊娠 27 週以内の分娩日まで。【妊娠後期】妊娠 28 週から分娩日まで。

その上で、妊娠中、妊娠初期、妊娠中期、妊娠後期における抗てんかん薬処方について集計した。

(倫理面の配慮)

株式会社日本医療情報センターから提供を受けたレセプトデータは匿名化されており、個人を識別可能な情報は含まれていないが、データの提供および提供されたデータを用いた解析に関しては、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会より承認を受けている。

C. 研究結果

対象者

対象となる妊娠の要約を表 1 に示す。

表 1. 対象となる妊娠の要約(n=8109)

妊娠時年齢(歳)			
	平均	31.1±4.4	
	最小値-最大値	17-49	
妊娠時年齢カテゴリ(n,%)			
	- 19歳	14	0.2
	20 - 24歳	527	6.5
	25 - 29歳	2,495	30.8
	31 - 34歳	3,189	39.3
	35 - 39歳	1,650	20.4
	40歳 -	234	2.9
妊娠時年(n,%)			
	2005年	518	6.4
	2006年	660	8.1
	2007年	674	8.3
	2008年	1,598	19.7
	2009年	2,228	27.5
	2010年	2,431	30
経産(n,%)		4,897	60.4
胎児数(n,%)			
	1	7,915	97.6
	2	189	2.3
	3	1	0
	胎児数不明の多	4	0.1
妊娠期間(日)			
	平均	262.8±39.5	
	最小値-最大値	28-336	
生産(n,%)		7,843	96.7

抗てんかん薬処方

妊娠中に比較的多く処方されていた抗てんかん薬は、クロナゼパム(細粒:2 名、錠:10 名)およびバルプロ酸ナトリウム(徐放錠(1):11 名、徐放錠(2):1 名、錠:3 名)であった(表 2)。胎児への影響が特に懸念される妊娠初期の処方割合が比較的高値であった。

表2. 抗てんかん薬処方(一般名別)

	妊娠中 n=8109	初期 n=8109	中期 n=7881	後期 n=7834
第1世代				
カルバマゼピン細粒(n,%)	1 0.01	1 0.01	1 0.01	1 0.01
カルバマゼピン錠(n,%)	6 0.07	6 0.07	2 0.03	4 0.05
クロナゼパム細粒(n,%)	2 0.02	1 0.01	1 0.01	1 0.01
クロナゼパム錠(n,%)	10 0.12	9 0.11	4 0.05	5 0.06
クロバザム錠(n,%)	3 0.04	2 0.02	3 0.04	3 0.04
ゾニサミド散(n,%)	2 0.02	2 0.02	2 0.03	1 0.01
ゾニサミド錠(n,%)	3 0.04	3 0.04	3 0.04	3 0.04
バルプロ酸ナトリウム徐放錠(1)(n,%)	11 0.14	10 0.12	6 0.08	6 0.08
バルプロ酸ナトリウム徐放錠(2)(n,%)	1 0.01	1 0.01	1 0.01	1 0.01
バルプロ酸ナトリウム錠(n,%)	3 0.04	3 0.04	2 0.03	1 0.01
フェノバルビタールナトリウム坐剤(n,%)	0 0	0 0	1 0.01	1 0.01
フェノバルビタール散10%(n,%)	3 0.04	1 0.01	2 0.03	2 0.03
フェノバルビタール錠(n,%)	1 0.01	0 0	0 0	1 0.01
フェノバルビタール注射液(n,%)	1 0.01	0 0	0 0	1 0.01
フェニトインナトリウム注射液(n,%)	1 0.01	0 0.00	1 0.01	0 0.00
フェニトイン錠(n,%)	2 0.02	1 0.01	1 0.01	2 0.03
第2世代				
トピラマート錠(n,%)	1 0.01	1 0.01	0 0.00	0 0.00
ラモトリギン錠(n,%)	1 0.01	1 0.01	0 0.00	0 0.00

D. 考察

本研究においては、レセプトデータを用いて、妊娠中の抗てんかん薬の処方状況を明らかにした。妊娠中に、比較的処方件数が多かった抗てんかん薬はクロナゼパムおよびバルプロ酸ナトリウムであった。また、抗てんかん薬処方件数は妊娠期間に伴い減少する傾向が認められた。2009年イギリスにおけるデータベース研究では、174055名中934名(0.54%)の妊婦が抗てんかん薬を処方され、ラモトリギン(0.25%)、カルバマゼピン(0.15%)の順が多かった⁴⁾。また、2001-2007年アメリカにおけるデータベース研究では、585,615名中11,611名(1.98%)の妊婦が抗てんかん薬を処方され、バルプ

ロ酸ナトリウム(0.18%)、ガバペンチン(0.17%)の順が多かった⁵⁾。本研究においては、海外の先行研究と比べ、妊娠中の抗てんかん薬の処方が少なかった。抗てんかん薬はてんかん以外に適応があるものが多く、本邦における適応と海外の適応が異なる場合がある。

バルプロ酸ナトリウムの催奇形性リスク分類は、本邦の添付文書では「原則禁忌」、米国のFDA基準およびオーストラリア基準では「D」となっており、催奇形性リスクが高い薬剤である。胎児への影響に関して、妊娠時の服用により奇形の頻度は用量依存的に上昇し⁸⁾、ほかの抗てんかん薬と比べ奇形発症率が高い⁹⁾など、多数の先行疫学研究で報告されている。一般的な抗てんかん薬は

てんかん発作の種類によって使い分けられるが、バルプロ酸ナトリウムはほとんどのてんかんに有効であり、比較的使用しやすいと考えられる。海外での処方件数が多かったラモトリギンやガバペンチンは、本邦ではいずれも2006年以降に承認された第2世代薬であり、最近の研究によって、催奇形性リスクが高くないことが明らかにされている¹⁰⁾。しかしながら、本邦においては、原則第1世代薬との併用で用いられるため、本研究においてはラモトリギンの処方が1件と少なかつたと考えられる。

レセプトデータはあくまで処方の履歴であり、実際の服用状況は不明である。また、レセプト請求日を処方日として扱うため、実際の処方のタイミングとずれている可能性がある。そのほかにも、レセプトデータの性質やデータの抽出条件によるいくつかの課題が指摘されている。このような限界はあるものの、本研究では、レセプトデータを用いて、妊娠中における抗てんかん薬の曝露について把握することが可能であることが示された。妊婦に対して処方されている薬剤の中には、安全性に関する情報が不十分なものも多く存在するため、妊婦における薬剤使用の安全性に関する情報の蓄積が必要である。

E. 結論

本邦のレセプトデータを用いて妊婦への抗てんかん薬の処方状況の把握を試みたこ

とで、妊婦への処方状況の実態が明らかとなった。抗てんかん薬の中には、妊婦に対する安全性が確立していないものも多く存在するため、今後の情報の蓄積が必要である。

謝辞

本研究の実施に当たり、貴重な助言等を下さいました、『保健医療情報分析活用研究会』の皆様へ感謝申し上げます。

参考文献

1. 伊藤真也、村島温子. 「妊娠と授乳」(南山堂), 2011.
2. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy and quality of life in women with epilepsy : a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008, 81: 1-13.
3. Yerby MS, et al. General principles: Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Epilepsy: A comprehensive textbook*, 2nd ed., In: Engel J, Pedley TA eds., p.1213-1224, Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer, 2008.
4. Man SL, Petersen, Thompson I, M, Nazareth I. Antiepileptic drugs during pregnancy in primary care: a UK

- population based study. *Plos One*. 2012, 7: e52339.
5. Bobo WV, Davis RL, Toh S, Li DK, Andrade SE, Cheetham TC, Pawloski P, Dublin S, Pinheiro S, Hammad T, Scott PE, Epstein RA Jr, Arboqast PG, Morrow JA, Dudley JA, Lawrence JM, Avalos LA, Cooper WO. Trends in the use of antiepileptic drugs among pregnant women in the US, 2001–2007: a medication exposure in pregnancy risk evaluation program study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012, 26: 578–88.
 6. Engeland A, Bramness JG, Daltveit AK, Rønning M, Skurtveit S, Furu K. Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106,000 pregnancies in Norway 2004–2006. *Br J Clin Pharmacol*. 2008, 65: 653–60.
 7. Kimura S, Sato T, Ikeda S, Noda M, Nakayama T. Development of a database of health insurance claims: standardization of disease classifications and anonymous record linkage. *J Epidemiol*. 2010, 20: 413–9.
 8. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, Isojärvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology*, 2005, 64: 1874–8.
 9. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB; Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology*, 2005, 64: 961–5.
 10. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA*. 2011, 305: 1996–2002.
- F. 研究発表**
1. 論文発表
なし
 2. 学会発表
なし
- G. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

平成 25 年度

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

「妊婦における医療用医薬品の安全性に関するエビデンスの構築のための

薬剤疫学研究の基盤整備および実践」

分担研究報告書

2. レセプトを用いたデータベース研究(レセプト研究)

B. 児の先天奇形に関する傷病名の評価:アウトカムの評価

研究分担者 大久保 孝義 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・教授

研究分担者 目時 弘仁 東北大学東北メディカル・メガバンク機構地域医療支援部門・講師

研究要旨

【背景】本邦の児における先天奇形に関する体系的な統計情報は限られており、レセプトデータにおける児の先天奇形に関する情報の利用可能性に関する検討も昨年度の我々の検討以外には十分行われていない。【目的】本研究の目的は、これまでに抽出された課題に対する改善策を講じた上で、本邦のレセプトデータから得られる児の先天奇形の傷病名に関する情報を集計・評価することである。【方法】株式会社日本医療データセンターの有する 2005 年 1 月 1 日から 2011 年 6 月 30 日までのレセプトデータ約 90 万名分から、健康保険組合が有する保険資格取得の情報を元に、誕生年月と同月に保険に加入した 15 歳以下の児 33,864 名を同定した。そのうち、対応する母親の妊娠期間の評価が可能な生産児 8,020 名において、出生後 7 日以内および出生後 1 年以内に付与された先天奇形および変形(ICD-10 分類:Q0-Q8)の頻度を算出した。【結果】対象児 8,020 名のうち、出生後 7 日以内および出生後 1 年以内の先天奇形および変形の傷病名が付与された児はそれぞれ 248 名(3.1%)、822 名(10.3%)であった。最も多く認められた先天奇形および変形に関する傷病名(小分類)は、出生後 7 日以内では、動脈管開存(症)(Q250)(102 例)が最も多く認められ、次いで、心室中隔欠損(症)(Q210)(43 例)、心臓の先天奇形、詳細不明(Q249)(26 例)、心房中隔欠損(症)(Q211)(17 例)、の順に多く認められた。【結論】本研究で得られた先天奇形および変形に関する傷病名の妥当性に関しては、今後、国際先天異常調査研究機構に報告されている本邦のデータとの比較やレセプト病名に関するバリデーション研究などを通して、その利用可能性の検討を行う必要がある。

A. 研究目的

妊娠中の医薬品使用と児の先天奇形との関連を検討するうえで、児の先天奇形に関する情報の評価の可能性および精度の評価は不可欠である。本邦における児の先天奇形に関する統計的情報は、横浜市立大学が全国 331 分娩施設から情報を収集し、国際先天異常調査研究機構に提供している情報に限られている^{1,2)}。

頻度の少ない先天奇形の評価には、レセプトデータ等のビッグデータを用いた検討が適しているが、レセプトデータにおける児の先天奇形に関する情報の利用可能性に関する検討も昨年度の我々の検討以外には十分行われていない。昨年度の我々の検討においては、レセプトデータ上特定された児全員を対象に、出生後 1 年以内に付与された国際先天異常調査研究機構において集計されている先天奇形に関する傷病名のみの集計を行った。

本研究の目的は、本邦のレセプトデータから得られる児の先天奇形の傷病名に関する情報を、国際先天異常調査研究機構の情報とより比較しやすい形で、集計・評価することである。

B. 研究方法

【データ】

本研究で使用するデータは、株式会社日

本医療データセンターの保有する健康保険組合レセプトデータ等である³⁾。

【対象者】

株式会社日本医療データセンターの有する 2005 年 1 月 1 日から 2011 年 6 月 30 日までのレセプトデータ約 90 万名分から、健康保険組合が有する保険資格取得の情報を元に、誕生年月と同月に保険に加入した 15 歳以下の児 33,864 名を同定した。そのうち、対応する母親の妊娠期間の評価が可能な生産児 8,020 名を対象とした。

【集計】

出生後 7 日以内および出生後 1 年以内に付与された先天奇形および変形に関する傷病名 (ICD-10 分類: Q0-Q8) の頻度を算出した。対象とする傷病名のうち、疑い病名は除き、ICD-10 分類に従って、大分類、中分類、小分類ごとに集計を行った。

(倫理面の配慮)

株式会社日本医療データセンターから提供を受けたレセプトデータは匿名化されており、個人を識別可能な情報は含まれていないが、データの提供および提供されたデータを用いた解析に関しては、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会より承認を受けている。