

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・ 外の別
進行胃癌に対して化学療法を施行された母体から出生した超低出生体重児の1例	西村一記, 宮園弥生, 齋藤誠, 小島真奈, 福島濱田洋実, 須磨崎亮	日本周産期・新生児医学会雑誌	2015年1月	国内
妊娠女性およびその可能性がある女性への薬剤投与	濱田洋実	内科	2014年12月	国内
リスクの伝え方とコミュニケーション：医師はどのようにリスクを伝えているか	濱田洋実	調剤と情報（臨時増刊「妊娠と薬物治療ガイドブック」）	2014年9月	国内
妊娠と妊婦にまつわるトピックス：産婦人科診療ガイドライン-産科編2014	濱田洋実	調剤と情報（臨時増刊「妊娠と薬物治療ガイドブック」）	2014年9月	国内
添付文書情報の捉え方	濱田洋実	向精神薬と妊娠・授乳	2014年9月	国内
妊娠中の医薬品使用（特集「診療ガイドライン産科編2014-改訂と追加のポイントを読み解く」）	濱田洋実, 小島真奈	臨床婦人科産科	2014年8月	国内
Pregnancy outcomes of women exposed to laninamivir during pregnancy.	Minakami H, Kubo T, Nakai A, Saito S, Unno N	Pharmacoepidemiology and Drug Safety	2014年7月	国外
Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2014 edition.	Minakami H, Maeda T, Fujii T, Hamada H, Iitsuka Y, Itakura A, Itoh H, Iwashita M, Kanagawa T, Kanai M, Kasuga Y, Kawabata M, Kobayashi K, Kotani T, Kudo Y, Makino Y, Matsubara S, Matsuda H, Miura K, Murakoshi T, Murotsuki J, Ohkuchi A, Ohno Y, Ohshiba Y, Satoh S, Sekizawa A, Sugiura M, Suzuki S, Takahashi T, Tsukahara Y, Unno N, Yoshikawa H	Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	2014年6月	国外
妊産婦等における適正使用情報の収集・活用の現状と問題点 -SEA分類と「使用上の注意」への記載について-	濱田洋実	医薬品医療機器 レギュラトリーサイエンス	2014年4月	国内

Vaccination during the 2013–2014 influenza season in pregnant Japanese women

T. Yamada · K. Abe · Y. Baba · E. Inubashiri · K. Kawabata · T. Kubo ·
Y. Maegawa · N. Fuchi · M. Nomizo · M. Shimada · A. Shiozaki · H. Hamada ·
S. Matsubara · N. Akutagawa · S. Kataoka · M. Maeda · H. Masuzaki · N. Sagawa ·
A. Nakai · S. Saito · H. Minakami

Received: 30 August 2014 / Accepted: 29 September 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Abstract This questionnaire survey was conducted at 11 hospitals in Japan to determine vaccination coverage against seasonal influenza and the prevalence rate of influenza among pregnant Japanese women. Of 2,808 postpartum women who gave birth at the 11 hospitals during the study period from March 1, 2014, to July 31, 2014, 1,713 (61 %) participated in this study and 876 (51 %) reported having received vaccination against influenza in or after October 2013. Women aged <25 years had a significantly lower vaccination rate than those aged ≥25 years (31 % vs. 53 %, respectively; $p=0.0000$). Eighty-seven (5.1 %) and 1,626 (94.9 %) women did and did not contract influenza, respectively. Although prior birth did not affect overall vaccination coverage (50 % for

primiparous vs. 53 % for multiparous), multiparous women had a significantly higher rate of contracting influenza than primiparous women, irrespective of vaccination status (5.6 % vs. 2.2 % [$p=0.0216$] and 9.7 % vs. 3.5 % [$p=0.0003$] for women with and without vaccination, respectively). The 2013–2014 vaccination program significantly reduced the influenza infection rate by 35 % (3.9 % vs. 6.3 % for women with and without vaccination, respectively; $p=0.0272$). Seventy-two (83 %) of the 87 women took antiviral agents for the treatment of influenza and two (2.3 %) required hospitalization. These results suggested that pregnant Japanese women had a high level of concern regarding seasonal influenza. However, campaigns targeting young pregnant Japanese

T. Yamada (✉) · H. Minakami
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

K. Abe · H. Hamada
Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine,
University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

Y. Baba · S. Matsubara
Department of Obstetrics and Gynecology, Jichi Medical University,
Tochigi, Japan

E. Inubashiri · N. Akutagawa
Department of Obstetrics and Gynecology, Sapporo Toho Hospital,
Sapporo, Japan

K. Kawabata · S. Kataoka
Department of Obstetrics and Gynecology, Hakodate Central
General Hospital, Hakodate, Japan

T. Kubo
Division of Obstetrics, National Center for Child Health and
Development, Tokyo, Japan

Y. Maegawa · M. Maeda
Department of Obstetrics and Gynecology, Mie Chuo Medical
Center, Tsu, Japan

N. Fuchi · H. Masuzaki
Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University
Graduate School of Medicine, Nagasaki, Japan

M. Nomizo · N. Sagawa
General Women's Medical and Health Science Center,
Rakuwakai Otowa Hospital, Kyoto, Japan

M. Shimada · A. Nakai
Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School
Tama-Nagayama Hospital, Tokyo, Japan

A. Shiozaki · S. Saito
Department of Obstetrics and Gynecology, University of Toyama,
Toyama, Japan

women, as well as multiparous women, for vaccination are needed in order to further reduce the incidence of influenza among pregnant Japanese women.

Introduction

Pregnant women are at an increased risk of severe influenza-related complications [1–9]. Evidence from several countries demonstrated increased hospitalization rates and disproportionately higher rates of mortality in pregnant women during the previous seasonal influenza and pandemic (H1N1) 2009 [1–9]. However, there were no mortalities among pregnant women during the pandemic (H1N1) 2009 in Japan [10, 11]. At that time of pandemic (H1N1) 2009, pregnant Japanese women had a high level of concern regarding pandemic influenza because the Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) aggressively intensified outreach to pregnant women, policy-makers, and medical workers, including medical doctors, midwives, and nurses, to minimize the number of cases of infection among pregnant women [10, 12]. Indeed, more than 60 % of candidates were vaccinated within 1.5 months after the availability of vaccine against the pandemic (H1N1) 2009 virus and half of all women infected with influenza had taken prophylactic antiviral drugs after coming into close contact with an infected person in Hokkaido, the northernmost and second largest island of Japan [13].

However, to our knowledge, there have been no studies investigating how many pregnant Japanese women are vaccinated against seasonal influenza and how many pregnant Japanese women contracted seasonal influenza before or after the pandemic (H1N1) 2009. It may be important to determine the baseline level of concern regarding influenza among pregnant Japanese women in order to prepare for future avian influenza epidemics. Therefore, we conducted this multicenter study to determine vaccination coverage against seasonal influenza and the prevalence rate of influenza infection among pregnant Japanese women during the 2013–2014 influenza season.

Materials and methods

This multicenter observational study was conducted with the approval of the Institutional Review Boards of Hokkaido University Hospital and the following 11 hospitals widely dispersed throughout Japan that participated in this study: Nagasaki University Hospital, Rakuwakai Otowa Hospital, Toyama University Hospital, Mie Chuo Medical Center, Nippon Medical School Tama-Nagayama Hospital, National Center for Child Health and Development, University of Tsukuba Hospital, Jichi Medical University Hospital,

Table 1 Questionnaire form given to women within 5 days after delivery during the study period (March 1, 2014, to July 31, 2014)

Q1: When did you give birth?
 March, April, May, June, July in 2014

Q2: How old are you?
 ≤19, 20–24, 25–29, 30–34, 35–39, 40–44, ≥ 45

Q3: Was this your first experience of birth?
 Yes, No

Q4: Were you vaccinated against influenza on or after October 2013?
 Yes, No

Q5: Did you contract influenza during the current pregnancy?
 Yes, No

The following questions are for women with “Yes” in response to Q5

Q6: Were you hospitalized for treatment of influenza?
 Yes, No

Q7: What was the type of influenza?
 A, B, Unknown

Q8: Did you receive antiviral agent for the treatment of influenza?
 Yes, No

The following question is for women with “Yes” in response to Q8

Q9: What was the type of antiviral agent given?
 Oral tablet, Inhalation drug

Hakodate Central General Hospital, Sapporo Toho Hospital, and Hokkaido University Hospital.

In Japan, women usually remain at obstetric facilities for 4 to 8 days after giving birth. We conducted an anonymous questionnaire study (Table 1) among all postpartum women who gave birth at and after gestational week 22 and within 5 days after delivery before leaving the obstetric facility during the study period from March 1, 2014, to July 31, 2014. Therefore, the majority of these postpartum women conceived in or before October 2013.

All data are presented as means±standard deviation (SD). For the statistical analysis of categorical data, χ^2 or Fisher’s exact test was applied. The statistical software package StatView 5.0 for Macintosh (SAS Institute, Inc. Cary, NC) was used for the data analysis. In all analyses, $p < 0.05$ was taken to indicate statistical significance.

Results

During the 5-month study period, 2,808 women gave birth on and after gestational week 22 at the 11 participating hospitals. Preterm birth (at <37 weeks of gestation) occurred in 373 (13 %) women. A total of 1,713 (61 %) of the 2,808 women participated in this study (Table 2). Although the response rate and vaccination coverage differed considerably between hospitals, the mean (SD) response rate was 62 % (22 %), and the mean vaccination rate was 53 % (13 %) for the 11

Table 2 Number of participants, response rates, and vaccination rates according to institution

Institution	No. of women		
	Candidates*	Participants	Vaccinated
NUH	132	112 (85 %)	55 [49 %]
ROH	136	97 (71 %)	31 [32 %]
TUH	131	60 (46 %)	36 [60 %]
MCMC	190	124 (65 %)	82 [66 %]
NMSTH	252	77 (31 %)	33 [43 %]
NCCHD**	318	139 (44 %)	97 [70 %]
UTH	392	382 (97 %)	166 [43 %]
JMUH	338	298 (88 %)	127 [43 %]
HCGH	259	140 (54 %)	81 [58 %]
STH	480	166 (35 %)	80 [48 %]
HUH	180	118 (66 %)	88 [75 %]
Overall	2,808	1,713 (61 %)	876 [51 %]
Overall (mean ± SD)	255±116	156±98 (62 %±22 %)	80±41 [53 %±13 %]

NUH Nagasaki University Hospital; ROH Rakuwakai Otowa Hospital; TUH Toyama University Hospital; MCMC Mie Chuo Medical Center; NMSTH Nippon Medical School Tama-Nagayama Hospital; NCCHD National Center for Child Health and Development; UTH University of Tsukuba Hospital; JMUH Jichi Medical University Hospital; HCGH Hakodate Central General Hospital; STH Sapporo Toho Hospital; HUH Hokkaido University Hospital

*Number of women who gave birth during the study period

**Study subjects were women who gave birth in March and April only

The percentage response rate (participants/candidates) to this questionnaire survey and vaccination rate (vaccinated/participants) are indicated in parentheses and square brackets, respectively

hospitals. The age-specific response rate was as follows: 54 % (124/229), 59 % (332/559), 62 % (571/927), 63 % (501/793), and 62 % (185/300) for women aged 24 years or less, 25–29, 30–34, 35–39, and 40 years or more, respectively. Of the 1,713 respondents, 876 (51 %) and 837 (49 %) women did and did not receive a vaccine against influenza in or after October 2013, respectively.

Table 3 Vaccination rates according to maternal age and experience of prior birth

Age (years)	Overall	Primiparous	Multiparous	p-Value*
≤24	39/124 (31 %)**	29/92 (32 %)**	10/32 (31 %)**	0.9772
25–29	171/332 (52 %)	112/198 (57 %)	59/134 (44 %)	0.0249
30–34	305/571 (53 %)	156/299 (52 %)	149/272 (55 %)	0.5330
35–39	260/501 (52 %)	106/222 (48 %)	154/279 (55 %)	0.0974
≥40	101/185 (55 %)	44/92 (48 %)	57/93 (61 %)	0.0659
Overall	876/1,713 (51 %)	447/903 (50 %)	429/810 (53 %)	0.1525

*Comparison between primiparous and multiparous women

**p<0.05 vs. any other age category

***p<0.05 vs. any other age category except women aged 25–29 years

Table 4 Comparison of women who did and did not contract influenza

	Infection with influenza		p-Value
	Yes	No	
No. of women	87	1,626	
Vaccinated	34 (39 %)	842 (52 %)	0.0210
Primiparous	26 (30 %)	877 (54 %)	0.0000
Maternal age (years)			
≤29	21 (24 %)	435 (27 %)	0.7088
30–35	34 (39 %)	537 (33 %)	0.2450
≥35	32 (37 %)	654 (40 %)	0.5235

Maternal age affected vaccination coverage: women aged 24 years or less received vaccination significantly less often than those in the other age categories (Table 3). However, experience of prior birth did not affect the overall vaccination coverage (50 % for primiparous vs. 53 % for multiparous women), although a significantly larger number of primiparous women aged 25–29 years received the vaccination compared to multiparous women in the same age group (57 % vs. 44 %, respectively). In contrast, among women 35 years old or more, multiparous women tended to have a greater vaccination rate than primiparous women.

Eighty-seven (5.1 %) and 1,626 (94.9 %) women did and did not contract influenza, respectively (Table 4). The prevalence of influenza did not differ markedly between hospitals, ranging from 3.4 % (10/298) in Jichi Medical University Hospital to 8.9 % (10/112) in Nagasaki University Hospital (mean±SD, 5.5 %±1.8 %). In the 1,626 women without influenza compared to the 87 women with influenza, the fraction sizes of women with vaccination and that of primiparous women were significantly greater (Table 4). As this suggested that the experience of childbirth was a risk factor for contracting influenza, we analyzed the differences in the prevalence rates of influenza between primiparous and multiparous women according to maternal age (Fig. 1). The infection rate was consistently higher for multiparous than

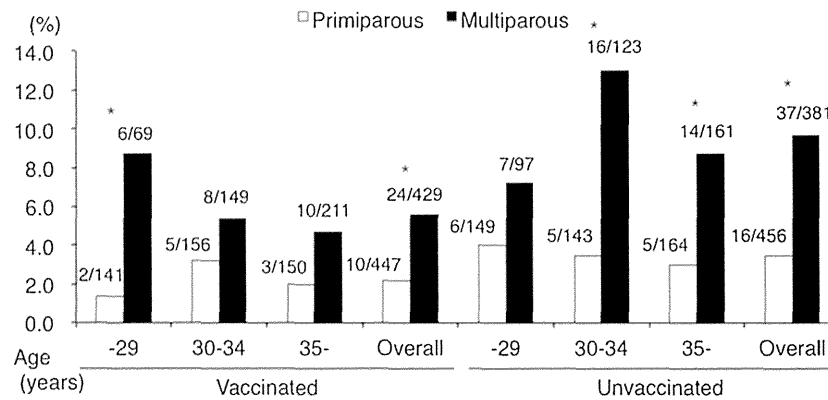


Fig. 1 Prevalence rate of influenza infection according to maternal age among primiparous and multiparous women. * $p < 0.05$ vs. primiparous women. The figures at the top of the bars indicate actual numbers of women with influenza/designated population. The prevalence rate of influenza was consistently higher for multiparous (black bars) than primiparous (white bars) women in all age categories, irrespective of vaccination status. Overall, the infection rate was significantly higher in multiparous than in primiparous women for both vaccinated (5.6 % [24/429] vs. 2.2 % [10/427], $p = 0.0216$) and unvaccinated women (9.7 % [37/381] vs. 3.5 %

[16/456], $p = 0.0003$). Among primiparous women, the infection rate did not differ between those with and without vaccination in any age category. Among multiparous women, the infection rate was significantly lower in those with vaccination and aged 30–34 years than in their counterparts (5.4 % [8/149] vs. 13.0 % [16/123], respectively; $p = 0.0321$). Overall, the infection rate did not differ significantly between primiparous women with and without vaccination (2.2 % [10/447] vs. 3.5 % [16/456], respectively), whereas it was significantly lower in multiparous women with than without vaccination (5.6 % [24/429] vs. 9.7 % [37/381], respectively; $p = 0.0324$)

primiparous women, irrespective of vaccination status. Maternal age was not associated with the infection rate (Fig. 1, Table 4).

The effects of vaccination on the prevention of influenza were analyzed (Table 5). Two women (one was vaccinated and the other was unvaccinated) contracted both influenza A and B viruses. The number of women infected with influenza A virus did not differ significantly between the 876 and 837 women with and without vaccination (2.7 % vs. 3.2 %, respectively), while that of women with influenza B virus infection was significantly lower among women with than without vaccination (0.8 % vs. 1.9 %, respectively; $p = 0.0455$). Overall, the 2013–2014 vaccination program against influenza reduced the risk of influenza infection by 35 % ([54 – 35]/54) among pregnant Japanese women.

Among the 87 women with influenza, 72 (83 %) reported having taken antiviral agents for the treatment of influenza. Antiviral agents administered for these 72 women were oral tablets in 34 (47 %) women and inhalation drugs for the remaining 38 (53 %) women. Two (2.3 %) women required

hospitalization for treatment of the influenza; both were multiparous, one with vaccination contracted both influenza A and B viruses, and the other without vaccination contracted influenza A virus.

Discussion

To our knowledge, this is the first study focusing on the behavior of pregnant Japanese women with regard to seasonal influenza.

It may be important to determine the attitudes of pregnant women toward vaccination and antiviral drugs. A survey conducted in the 2006–2007 influenza season in the USA indicated that almost one-third of healthcare workers did not believe that vaccines are a safe and effective way to decrease infections, although the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) began recommending routine influenza vaccination for healthy pregnant women during the influenza season in 2004 [14]. A meeting designed to integrate scientific evidence and expert opinion [13] in 2008 in the USA concluded that pregnant women should be considered a high-priority group for the receipt of vaccine and that increased seasonal influenza vaccine coverage may improve vaccine uptake in a pandemic [13]. Indeed, during the pandemic (H1N1) 2009, 7.8 % of 102 obstetric patients who required hospitalization for pandemic (H1N1) 2009 died in California [15]. In Australia and New Zealand, pregnant women accounted for 9.1 % of 722 patients who required treatment at an intensive care unit (ICU) [7] and 11 % of 64 pregnant women who required ICU treatment died [8]. Pregnant women accounted for 5 %, 7.5 %, and 8.3 % of hospitalized cases

Table 5 Vaccination and infection with influenza A and B viruses

	Vaccinated	Unvaccinated	<i>p</i> -Value
No. of women	876	837	
Type of influenza virus			
A	24* (2.7 %)	27* (3.2 %)	0.5542
B	7 (0.8 %)	16 (1.9 %)	0.0455
Unknown	4 (0.5 %)	11 (1.3 %)	0.0569
Overall	34 (3.9 %)	53 (6.3 %)	0.0272

*One was also infected with influenza B virus

in Canada, the UK, and Brazil, respectively [16], although pregnant women account for approximately 1.0 % of the total population.

Approximately half of pregnant Japanese women were vaccinated against seasonal influenza. As this figure was similar to those during and after the pandemic (H1N1) 2009 in the USA [17, 18], it may have been brought about by the pandemic (H1N1) 2009. Before the pandemic (H1N1) 2009, the estimated influenza vaccination coverage among pregnant women in the USA was consistently low (approximately 15 %) [18–20], although there is no significant increase in adverse reactions in mothers or neonates related to the vaccine and side effects are similar to those in the general population [19, 20]. Women offered influenza vaccination by a healthcare provider are more likely to be vaccinated and are more likely to have positive attitudes about vaccine effectiveness and safety [18]. The Healthy People 2020 initiative of the U.S. Department of Health and Human Services has set a goal of 80 % vaccine coverage among pregnant women in the USA [21]. As maternal influenza immunization is a highly cost-effective intervention to reduce disease rates and severity corresponding to both seasonal influenza epidemics and occasional pandemics [22], continued efforts are needed in order to encourage pregnant women to receive influenza vaccination.

Eighty-three percent of infected Japanese women reported having taken antiviral drugs. An early treatment of pregnant women with antiviral medications is associated with fewer ICU admissions and fewer maternal deaths [23]. No harmful effects of neuraminidase inhibitors, including oseltamivir, zanamivir, and laninamivir, on fetuses exposed in utero have been reported [24, 25], and they are believed to have contributed to the lack of maternal mortality during the pandemic (H1N1) 2009 in Japan [10–12].

Multiparous women had an approximately two-fold higher risk of influenza infection compared to primiparous women in this study. To our knowledge, this phenomenon has not been reported to date. The reason for this phenomenon is not yet clear. However, these observations may be explained by the greater number of cohabitants for multiparous than primiparous women, which may be associated with a higher risk of infection.

In conclusion, although it was difficult to verify that respondents answered questions correctly due to the nature of this questionnaire study, our results suggested that influenza vaccine coverage was approximately 50 % among pregnant women in Japan and approximately 1 in 20 pregnant women contracted influenza in the 2013–2014 influenza season. These observations indicated that the higher vaccination level achieved during the pandemic (H1N1) 2009 was sustained. However, the vaccination coverage was insufficient in younger pregnant women, and multiparous women had an approximately two-fold higher risk of infection compared to primiparous women. Continued efforts are needed in order to

encourage pregnant women, especially those less than 25 years old and multiparous women, to receive the vaccination to further reduce the number of pregnant women with influenza in Japan.

Conflict of interest All authors declare that they have no financial relationships with biotechnology manufacturers, pharmaceutical companies, or other commercial entities with an interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

References

1. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR (1998) Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 148:1094–1102
2. Cox S, Posner SF, McPheeters M, Jamieson DJ, Kourtis AP, Meikle S (2006) Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet Gynecol* 107:1315–1322
3. Dodds L, McNeil SA, Fell DB, Allen VM, Coombs A, Scott J, MacDonald N (2007) Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 176:463–468
4. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, Stelfox T, Bagshaw S, Choong K, Lamontagne F, Turgeon AF, Lapinsky S, Ahern SP, Smith O, Siddiqui F, Jovet P, Khwaja K, McIntyre L, Menon K, Hutchison J, Hornstein D, Joffe A, Lauzier F, Singh J, Karachi T, Wiebe K, Olafson K, Ramsey C, Sharma S, Dodek P, Meade M, Hall R, Fowler RA; Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative (2009) Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 302:1872–1879
5. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, Louie J, Doyle TJ, Crockett M, Lynfield R, Moore Z, Wiedeman C, Anand M, Tabony L, Nielsen CF, Waller K, Page S, Thompson JM, Avery C, Springs CB, Jones T, Williams JL, Newsome K, Finelli L, Jamieson DJ; Pandemic H1N1 Influenza in Pregnancy Working Group (2010) Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 303:1517–1525
6. Creanga AA, Johnson TF, Graitcer SB, Hartman LK, Al-Samarrai T, Schwarz AG, Chu SY, Sackoff JE, Jamieson DJ, Fine AD, Shapiro-Mendoza CK, Jones LE, Uyeki TM, Balter S, Bish CL, Finelli L, Honein MA (2010) Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women. *Obstet Gynecol* 115:717–726
7. ANZIC Influenza Investigators, Webb SA, Pettilä V, Seppelt I, Bellomo R, Bailey M, Cooper DJ, Cretikos M, Davies AR, Finfer S, Harrigan PW, Hart GK, Howe B, Iredell JR, McArthur C, Mitchell I, Morrison S, Nichol AD, Paterson DL, Peake S, Richards B, Stephens D, Turner A, Yung M (2009) Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 361:1925–1934
8. ANZIC Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System (2010) Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *BMJ* 340:c1279–c1284
9. Koegelenberg CF, Iruen EM, Cooper R, Diacon AH, Taljaard JJ, Mowlana A, von Groote-Bidlingmaier F, Bolliger CT (2010) High mortality from respiratory failure secondary to swine-origin influenza A (H1N1) in South Africa. *QJM* 103:319–325
10. Yamada T, Yamada T, Morikawa M, Cho K, Endo T, Sato SS, Saito T, Sengoku K, Minakami H (2012) Pandemic (H1N1) 2009 in

- pregnant Japanese women in Hokkaido. *J Obstet Gynaecol Res* 38: 130–136
11. Nakai A, Minakami H, Unno N, Saito S, Morikawa M, Yoshimura Y, Terao T (2011) Characteristics of pregnant Japanese women who required hospitalization for treatment of pandemic (H1N1) 2009—low mortality rate may be due to early antiviral use. *J Infect* 62:232–233
 12. Nakai A, Saito S, Unno N, Kubo T, Minakami H (2012) Review of the pandemic (H1N1) 2009 among pregnant Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res* 38:757–762
 13. Rasmussen SA, Jamieson DJ, MacFarlane K, Cragan JD, Williams J, Henderson Z; Pandemic Influenza and Pregnancy Working Group (2009) Pandemic influenza and pregnant women: summary of a meeting of experts. *Am J Public Health* 99:S248–S254
 14. Broughton DE, Beigi RH, Switzer GE, Raker CA, Anderson BL (2009) Obstetric health care workers' attitudes and beliefs regarding influenza vaccination in pregnancy. *Obstet Gynecol* 114:981–987
 15. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA; California Pandemic (H1N1) Working Group (2010) Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 362: 27–35
 16. World Health Organization (WHO) (2009) Transmission dynamics and impact of pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus. *Wkly Epidemiol Rec* 84:477–484
 17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2010) Seasonal influenza and 2009 H1N1 influenza vaccination coverage among pregnant women—10 states, 2009–10 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:1541–1545
 18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2011) Influenza vaccination coverage among pregnant women—United States, 2010–11 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60: 1078–1082
 19. Mak TK, Mangtani P, Leese J, Watson JM, Pfeifer D (2008) Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis* 8:44–52
 20. Englund JA (2003) Maternal immunization with inactivated influenza vaccine: rationale and experience. *Vaccine* 21:3460–3464
 21. U.S. Department of Health and Human Services. Healthy People 2020: Increase the percentage of pregnant women who are vaccinated against seasonal influenza. Available online at: <http://www.healthypeople.gov/2020/Data/SearchResult.aspx?topicid=23&topic=Immunization and Infectious Diseases&objective=IID-12.10&anchor=578826>. Accessed 11 August 2014
 22. Beigi RH, Wiringa AE, Bailey RR, Assi T-M, Lee BY (2009) Economic value of seasonal and pandemic influenza vaccination during pregnancy. *Clin Infect Dis* 49:1784–1792
 23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2011) Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 pandemic influenza A (H1N1)—United States, April 2009–August 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:1193–1196
 24. Saito S, Minakami H, Nakai A, Unno N, Kubo T, Yoshimura Y (2013) Outcomes of infants exposed to oseltamivir or zanamivir in utero during pandemic (H1N1) 2009. *Am J Obstet Gynecol* 209: 130.e1–130.e9. doi:10.1016/j.ajog.2013.04.007
 25. Minakami H, Kubo T, Nakai A, Saito S, Unno N (2014) Pregnancy outcomes of women exposed to laninamivir during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. doi:10.1002/pds.3684. [Epub ahead of print]

症例報告

進行胃癌に対して化学療法を施行された母体から出生した超低出生体重児の1例

(平成 26 年 3 月 19 日受付)

(平成 26 年 9 月 26 日受理)

筑波大学小児科¹⁾、同産婦人科²⁾

西村 一記¹⁾ 宮園 弥生¹⁾ 齋藤 誠¹⁾ 小畠 真奈²⁾
 福島 敬¹⁾ 濱田 洋実²⁾ 須磨崎 亮¹⁾

Key words

gastric cancer

pregnancy

chemotherapy

extremely low birth weight infant

概要 進行胃癌に対して化学療法を施行された母体から出生した超低出生体重児の1例を経験した。母親は29歳で、妊娠23週にstage IVの進行胃癌と診断され、妊娠24週0日にcisplatinとS-1による化学療法を開始された。開始時に切迫徴候はなかったが、妊娠24週4日未明に陣痛発来し、急速な経過で分娩に至った。児の出生体重は612g、Apgar scoreは1点(1分)、2点(5分)であった。血球減少、腎機能障害、動脈管開存症、脳室内出血、出血後水頭症、細菌感染症などを合併し、日齢47に死亡した。母体への化学療法が、児の経過に影響を及ぼした可能性が考えられた。胃癌合併妊娠における明確な指針はなく、難しい判断を迫られることがあるが、その対応を検討する上で貴重な症例と考えられた。

緒言

妊娠に合併する胃癌は、山形らの報告¹⁾によるとわが国では全妊娠の0.026%と非常にまれで発見が遅れやすく、診断時には進行例であることが多いため、母体予後は極めて不良^{2) 3)}である。母体治療としては手術療法と化学療法があり、妊娠22週までは中絶後に、妊娠28週以降では児を娩出後に母体治療が行われることが多い。しかし、妊娠22週から28週においては児が非常に未熟であり、児を娩出して母体治療を行うか、妊娠を継続して母体治療を行うか、非常に難しい判断を迫られ、その判断には胃癌の進行度も考慮しなくてはならない。妊娠中に化学療法が行われた場合、胎児および妊娠そのものへの影響については不明な点が多い。今回、母体進行胃癌に対して妊娠24週0日より化学療法が開始され、妊娠24週4日に急速な経過で分娩に至り、日齢47に死亡した超低出生体重児の1例を経験したので報告する。

症例

症例：在胎24週4日、出生体重612g、男児
 妊娠分娩歴：母親は29歳、0経妊0経産で、特記すべ

き既往歴はない。自然妊娠し、近医産科で妊娠管理されていた。妊娠21週ごろから嘔気、嘔吐と下腿浮腫が出現し、妊娠22週3日に近医外科を受診した。腹部超音波検査で胃壁の肥厚および肝臓腫瘍と腹水を認め、妊娠22週5日に当院に入院した。上部消化管内視鏡検査でBorrmann 3型の胃癌と診断し、CT検査で肺転移、肝転移および腹膜播種を認め、病期はstage IVであった。生検における病理分類はpoorly differentiated adenocarcinoma, signet ring cell carcinomaであった。

産婦人科と内科で治療方針が検討され、妊娠23週5日に内科医師が母親、家族に対して、進行胃癌であり母体予後は不良であること、現在の妊娠週数で分娩とした場合、児に障害が残る可能性が高いことを説明し、胎児へ影響を及ぼす可能性があるが母体延命のために化学療法を行い、時期を見て分娩を検討する方針となった。妊娠24週0日からcisplatin 30mg (20mg/m²) 1回投与と、S-1 (5-FU系経口抗癌剤) 100mg/body/日連日投与が開始された。この時点で切迫徴候は認めていなかった。妊娠24週4日の未明から母親は腹痛を自覚していた。同日、5時頃出血があり、産婦人科医

表 1 入院時血液検査所見

血液ガス (臍静脈血)		生化学	
pH	6.855	AST	86 U/L
pCO ₂	98.5 mmHg	ALT	17 U/L
pO ₂	49.7 mmHg	LDH	1,358 U/L
HCO ₃ ⁻	16.4 mEq/L	ALP	517 U/L
BE	-19.4 mM/L	T-Bil	1.62 mg/dL
乳酸	13.2 mM/L	D-Bil	0.6 mg/dL
		Na	131 mEq/L
		K	4.2 mEq/L
		Cl	92 mEq/L
		Ca	8.1 mg/dL
		P	6.8 mg/dL
		Mg	2.0 mg/dL
		UA	15.1 mg/dL
		BUN	41.0 mg/dL
		Cre	0.96 mg/dL
		CK	1,948 U/L
		CRP	0.18 mg/dL
		IgG	184 mg/dL
		IgA	0 mg/dL
		IgM	1 mg/dL
血算		血中濃度	
WBC	5,700 / μ L	白金：臍帯血	0.05 μ g/mL
seg	18.8 %	日齡9	0.01 μ g/mL
band	7.1 %	5-FU：日齡0	51 ng/mL
lym	68.7 %	日齡1	10 ng/mL
mono	1.8 %	日齡9	検出感度以下
eos	1.8 %		
RBC	313 万 / μ L		
Hb	11.9 g/dL		
Ht	38.1 %		
ret	39 %		
Plt	27.0 万 / μ L		
凝固			
APTT	> 250 sec		
PT-INR	測定不能		
Fbg	106 mg/dL		
AT-III	27 %		
FDP	1.1 μ g/mL		
Dダイマー	0.2 μ g/mL		

師が診察したところすでに発露しており、5時19分に経膣分娩で児を娩出した。胎盤病理では、肉眼的所見として多発する梗塞巣を認め、組織学的所見として絨毛の梗塞像と、脱落膜の好中球浸潤および壊死を認めた。悪性所見は認めなかった。

出生後経過：児は在胎24週4日、612gで出生した。出生時啼泣はなく筋緊張は低下しており、徐脈であった。マスク換気を施行され、生後3分で心拍数は100回/分以上となった。Apgar scoreは1点(1分)、2点(5分)であった。生後26分に気管挿管され、生後46分にNICUに入院した。深夜帯の急産で、蘇生人員の確保に時間を要した。臍帯動脈血pHは7.085であった。

入院時身体所見：出生体重612g、身長29.0cm、頭囲22.6cm、体動なし、呼吸音は減弱、心音に異常なし、腹部平坦、筋緊張低下、皮膚色は淡紅

血液検査所見：表1

超音波検査：両側3度の脳室内出血(図1)

入院後経過(図2)：呼吸窮迫症候群に対して人工サー

ファクタントを気管内投与し、人工呼吸管理を開始した。入院時の検査でHb 11.9g/dlと貧血および両側3度の脳室内出血を認め、日齡1には白血球2,500/ μ l、血小板9.4万/ μ lと減少した。血清クレアチニン値は入院時0.96mg/dlでその後上昇し、概ね1-2mg/dlで推移し、経過中の最低値は日齡21の0.74mg/dlであった。動脈管開存症に対して日齡2にインドメタシン0.2mg/kgを投与し、日齡3に一旦閉鎖を確認した。日齡7に白血球は4,400/ μ lと増加したが、貧血および血小板減少は持続し、輸血依存性であった。経腸栄養は母体化学療法のため母乳が使用できず、人工乳で日齡5から開始したが胃残が多いためなかなか増量できず、日齡21にようやく100ml/kg/日となった。徐々に両側側脳室の拡大を認め出血後水頭症と診断し、腰椎穿刺を施行したが有効なドレナージはできなかった。体格が小さくリザーバーの留置は困難と判断し、日齡23に脳室穿刺を施行し、その後も2回行った。日齡24に動脈管の再開通を認め、インドメタシンを3回投与

図1 入院時頭部超音波検査

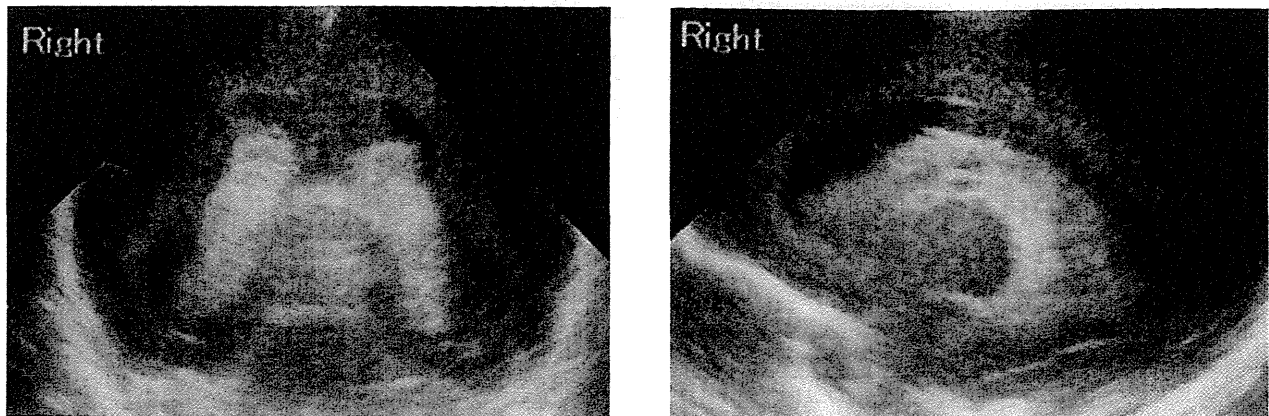
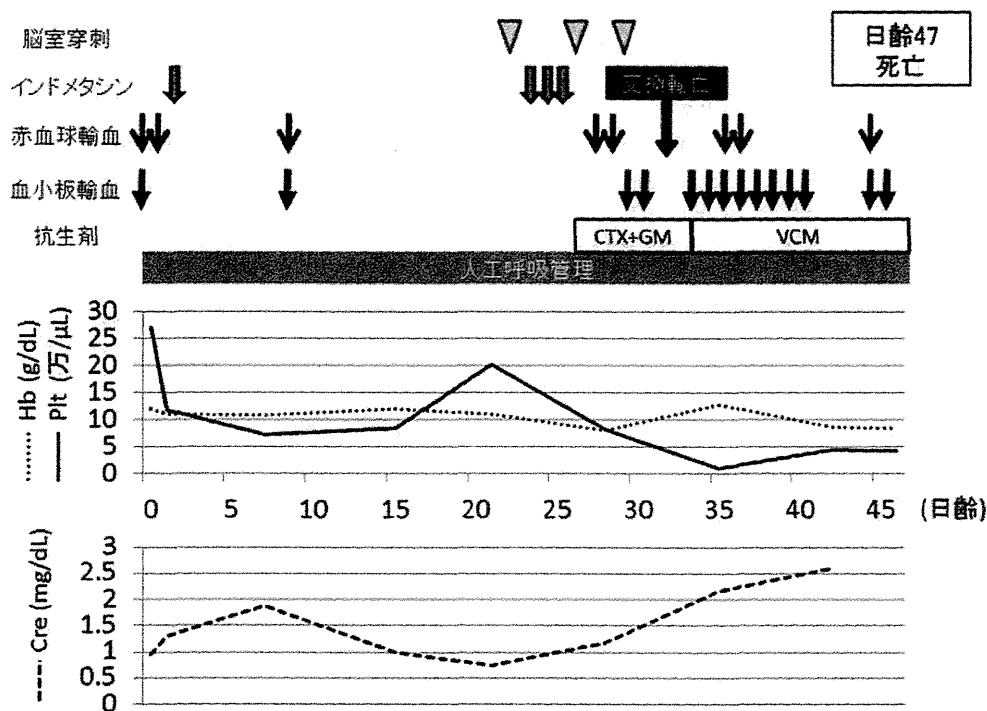


図2 入院後経過



したが、閉鎖は得られなかった。動脈管の左右短絡量は多く、また人工乳を使用していたことから腸管虚血のリスクを考慮し、日齢24以降は経腸栄養は中止した。腎機能障害があり、また全身状態が不良であったため、インドメタシンの追加投与、動脈管結紮術は行えなかった。日齢31から口唇周囲と擦過部の皮膚発赤、表皮剥離を認め、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群と診断し、日齢33からバンコマイシン投与を行ったが、症状からの回復は得られなかった。日齢33以降、血清クレアチニン値は2mg/dl台で経過し、尿量も減少傾向となり、徐々に全身の浮腫が悪化した。また、このころより直接ビリルビン優位のビリルビン上昇を認め、総ビリルビン値は最高で23.1mg/dlまで上昇した。日齢45より

血圧低下、乏尿を認め、徐々に呼吸状態が悪化し、日齢47に死亡した。剖検の承諾は得られなかった。なお、母親はその後にも化学療法を継続したが、胃癌の進行により分娩から4カ月後に死亡した。

考察

妊娠に合併する胃癌は非常にまれであり、症状が嘔気、嘔吐など非特異的で、妊娠悪阻と類似しており、発見が遅れやすい。我が国での過去40年の症例をまとめた報告⁴⁾によれば、137例中、118例が進行例であり、1年、2年生存率はそれぞれ18.0%、15.1%と母体予後は極めて不良である。後半の20年についてみれば、診断、治療の進歩により1年、2年生存率はそれぞれ37.0%、31.8%と改善はしているが、予後不良である

ことに変わりはない。治療の第一選択は手術療法であるが、進行例では切除困難なことも多く、化学療法が検討される。抗癌剤による胎児への影響は投与時期により異なり、器官形成期である妊娠第1三半期の投与では死産、先天奇形が、妊娠第2・3三半期では死産、胎児発育不全、早産、骨髄抑制などが報告されている⁵⁾。妊娠中に抗癌剤が投与された場合、投与から2～3週間程度が経過し、児への影響が減少したタイミングで分娩とすることが多い。本症例で使用されたcisplatin, 5-FUに関しては、妊娠第2・3三半期の投与は比較的安全とする報告もある⁶⁾が、未だ不明な点は多い。

妊婦に投与された白金製剤において、その大部分はアルブミンと結合するが、結合していないものは胎盤を通過し胎児へ移行する。Simoneら⁷⁾は、子宮頸癌に対して妊娠中期にcisplatin 20mg/m²単剤を複数回投与された妊婦7症例において、32-35週での出生時に臍帯血、羊水の白金濃度を測定し、母体血の濃度と比較した。母体血に比べ臍帯血では31-65%、羊水では13-42%で、経胎盤的に胎児へ移行していたが、新生児に血球減少や腎機能障害などの副作用はなく、短期予後は良好であったと報告している。一方、Olivierら⁸⁾は、cisplatinを投与された妊婦36症例(うち単剤6例)について検討し、羊水過少、羊水過多、胎児発育不全、新生児の血球減少およびクレアチニン上昇などが認められたと述べている。

一方、5-FUは、妊娠第1三半期の投与は死産、催奇形性のリスクが高く、避けるべきとされ、妊娠第2・3三半期の投与では催奇形性のリスクは低いが、胎児発育不全、早産のリスクが指摘されている⁶⁾。出生後の児における有害事象の報告は少ない。本症例で使用されたS-1は、5-FUのプロドラッグであるテガフル(FT)と5-FUの異化代謝酵素を選択的に阻害するギメラシル、消化管障害の軽減を目的としたオテラシルカリウムの合剤で、FTが肝臓で代謝され、5-FUとなる。内服後、5-FU濃度は3-4時間で120-130ng/mL前後まで上昇し、10時間で20-30ng/mL前後まで低下する。

本症例では、少量だが臍帯血中に白金が検出され、児への移行が確認された。児の血清クレアチニン値が概ね1-2mg/dlで推移し、経過中の最低値でも0.74mg/dlと高値であったことから、cisplatinが腎機能障害に影響した可能性がある。また、児の血中から51ng/mLと治療濃度の5-FUが検出されており、児は化学療法の開始から出生まで治療濃度の5-FUにさらされていた可能性が高い。本症例で、白血球減少は一過性であったが、貧血と血小板減少はなかなか改善せず、頻回の輸血を要した。これらは重症新生児仮死、未熟性による骨髄機能低下、頭蓋内出血のみでは説明困難であり、cisplatinおよび5-FUが骨髄機能に影響した可能性がある。また、児は在胎24週の早産で薬物の代謝、

排泄能力が未熟なことに加え、母体への抗癌剤投与中に出生しており、上記の抗癌剤による副作用がより強く出現した可能性がある。これらに加え、本症例が予想外の早産となった要因として、化学療法が影響した可能性は否定できず、今後、母体治療にあたり留意する必要があると思われた。母乳への抗癌剤の移行を考慮し人工乳しか使用できなかったことも、管理を更に難しいものとした。

娩出時期については、胃癌の発見が妊娠22週未満であれば母体を優先して母体治療を行い、妊娠28週以降であれば児を娩出後に母体治療を行うのが、現時点での概ね一致した見解と思われる。問題となるのは、妊娠22週から28週の間発見された場合で、週数に加えて、母体胃癌の根治が見込めるかどうか重要な判断材料となる。品川ら⁹⁾は、早期に妊娠を中断して母体治療を行うべきであるが、患者が挙児を希望し、あと2-3週間で胎外生活が可能であるならば、待つことも致し方ない、と述べている。三浦ら¹⁰⁾は、妊娠26週に診断された進行胃癌合併妊娠例に対して、母親、家族の「児の安全」を願う意思を尊重し、妊娠28週で帝王切開後に母体治療を行った症例を報告している。本症例では、妊娠22週で母体胃癌が発見され、またstage IVの進行胃癌で、根治は困難な状況であったが、妊娠28週まで4週間以上あり、母体の延命を優先し治療を開始するか、胎児の安全を優先するかは非常に難しい状況であった。

新生児医療の進歩により早産児、低出生体重児の予後は改善傾向にある。わが国で2003年から2008年の間に出生した極低出生体重児の死亡率は、在胎22-24週では30-40%であるが、在胎25-27週では約10%、在胎28週以降では10%未満と報告されている¹¹⁾。運動、知的発達の遅れや発達障害など、長期予後は必ずしも良好とは言えないが、母体予後が絶対的に不良と考えられる場合、十分な説明の上で挙児を強く希望するならば、胎児をより優先する治療内容の選択肢も検討の余地があると考えられる。

結語

進行胃癌に対して化学療法を施行された母体より出生した超低出生体重児の1例を報告した。胃癌合併妊娠においては、妊娠週数、母体の病期、化学療法の胎児へのリスクを考慮し、十分な情報提供を行い、方針を検討することが望ましい。また、母体治療にあたっては、急激な分娩の進行に留意し、児の診療体制を整えておく必要がある。

利益相反について

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) 山形敏一, 宇野義郎: 妊娠と悪性腫瘍の合併 内科の立場から. 癌の臨床 1970; 16: 574-584
- 2) 上尾裕昭, 奥平恭之, 平林雅彦, 他: 妊娠に合併した胃癌—早期癌の1例と本邦100例の検討—. 日臨外会誌 1989; 50: 312-318
- 3) Kodama I, Takeda J, Koufuji K, et al.: Gastric cancer during pregnancy. Kurume Med J 1997; 44: 179-183
- 4) Sakamoto K, Kanda T, Ohashi M, et al.: Management of patients with pregnancy-associated gastric cancer in Japan: a mini review. Int J Clin Oncol 2009; 14: 392-396
- 5) Cardonick E, Iacobucci A: Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol 2004; 5: 283-291
- 6) Hoellen F, Reibke R, Hornemann K, et al.: Cancer in pregnancy. Part 1 Arch Gynecol Obstet 2012; 285: 195-205
- 7) Marnitz S, Kohler C, Oppelt P, et al.: Cisplatin application in pregnancy. Oncology 2010; 79: 72-77
- 8) Mir O, Berveiller P, Ropert S, et al.: Use of platinum derivatives during pregnancy. Cancer 2008; 113: 3069-3074
- 9) 品川信良, 小宅教之, 村田善保, 他: 胃癌と妊娠の合併は, 本当にそんなに稀なものか. 産婦実際 1968; 17: 1104-1111
- 10) 三浦智史, 山田聡志, 丸山弦, 他: 帝王切開による胎児早期娩出後に全身化学療法を行った手術不能進行胃癌合併妊娠の1例. 日消誌 2009; 106: 1500-1507
- 11) Kusuda S, Fujimura M, Uchiyama A et al.: Trends in morbidity and mortality among very-low-birth-weight infants from 2003 to 2008 in Japan. Pediatr Res 2012; 72: 531-538

A case of an extremely low birth weight infant delivered by a mother having chemotherapy for advanced gastric cancer

Kazunori Nishimura¹⁾, Yayoi Miyazono¹⁾, Makoto Saito¹⁾, Mana Obata²⁾,
Takashi Fukushima¹⁾, Hiromi Hamada²⁾, and Ryo Sumazaki¹⁾

Department of Pediatrics¹⁾, Department of Obstetrics and Gynecology²⁾, University of Tsukuba

We report a case of an extremely low birth weight infant delivered by a mother having chemotherapy for advanced gastric cancer. The mother was diagnosed with advanced gastric cancer at 23 weeks' gestation, and started chemotherapy at 24 0/7 week's gestation. There was no sign of delivery at the start of chemotherapy, but she suddenly went into labor at 24 4/7 weeks' gestation, and gave birth vaginally. The male neonate was born with a birth weight of 612g, with Apgar scores of 1 at 1 min and 2 at 5 min. He had associated hematocytopenia, renal dysfunction, patent ductus arteriosus, intraventricular hemorrhage, posthemorrhagic hydrocephalus, and bacterial infection; he died at 47 days old. The mother's chemotherapy may have affected his progress. Because there are no clear guidelines for gastric cancer in pregnancy, this case is pertinent for considering the proper response.

TOPICS

妊娠女性およびその可能性がある女性への薬剤投与

濱田洋実

筑波大学医学医療系産科婦人科学

キーワード：妊娠と薬剤，催奇形性，医薬品添付文書，産婦人科診療ガイドライン産科編 2014

妊娠女性やその可能性がある女性への薬剤投与については，とくにその胎児への催奇形性をはじめとした影響を十分に考慮する必要がある。しかしながら，日頃，内科医の方々からは「医薬品添付文書(以下，添付文書)を読んでも判断できない」，「何を参考にしたらよいかわからない」という声をよく聞く。ただし，実はこれは多くの産婦人科医が感じている悩みでもある。

この悩みを解決する答えのひとつとして，2014年4月発刊の「産婦人科診療ガイドライン産科編 2014」(図1)¹⁾に，こうした妊娠と薬剤投与に関する項目がいくつか新たに収載され，産婦人科医の間ではまさにトピックスとなっている。本稿では，その内容について概説したい。

「産婦人科診療ガイドライン産科編」とは

日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会が共同で作成している診療ガイドラインである。産科領域で，正しい手順を踏んで作成された唯一の診療ガイドラインとして高く評価され，現在わが国の産科診療のまさに中心となる成書となっている。2008年版を皮切りに3年ごとに改訂が加えられ，現在2014年版がその最新版である。本ガイドラインでは，産科診療における疑問がClinical Question(CQ)として示され，それに対して医師がとるべき行動(診療内容)がAnswerとして明示されている。結果として，産科診療における現時点でのベストの医療，すなわち標準医療が記載されている。さらに，なぜそうしたAnswerとなるかという観点で，解説が加えられている。

妊娠と薬剤投与に関する4つのCQ

妊娠と薬剤投与に関しては，以下の4つのCQが収載されている。



図1 産婦人科診療ガイドライン産科編 2014

CQ：医薬品の妊娠中投与による胎児への影響について質問されたら？

このCQには，Answerとして，妊娠と薬剤投与に関して医師が知っておくべき基本的事項が述べられている。産婦人科医のみならず，すべての医師が知っておきたい事項である。

薬剤の胎児への影響は，たとえ同じ薬剤であっても，その投与された妊娠時期によって大きく異なる。そのため，患者に説明する際には，まずその薬剤の投与された妊娠時期をできる限り正確に判断することが重要である。この点が，本CQのAnswerではまず強調されている。また，ヒトにおいては，一定の頻度(3~5%)で出生時に形態異常が認められる。したがって，薬剤の胎児への影響，とくにその催奇形性については，こうしたいわばベースラインのリスクを上昇させるのか否かという観点で判断しなくてはならない。加えて，医師が薬剤の胎児への影響を患者に説明する場合，どうしてもリスクを中心とした説明になりがちであり，それが患者の自己判断による薬剤の中止・減量などにつながるものが少なくない。こうした事態を避けるためには，もともとなぜその薬剤投与を行うのか，その薬剤の有益性や必要性を十分説明することが重要である。これらの点も，本CQのAnswerには記載されている。さらに，妊娠と薬剤投与に関してわれわれが参照すべき有用な情報源が記載されている。

なお，このCQには「ヒトで催奇形性・胎児毒性を示すあきらかな証拠が報告されている代表

的医薬品」および「証拠は得られていないもののヒトでの催奇形性・胎児毒性が強く疑われる医薬品」のリストが、具体的薬剤名で収載されている。少なくともこれらの薬剤については、いつでも参照できるようにしておくべきと考えられる。

CQ：添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、特定の状況下では妊娠中であっても投与が必須か、もしくは推奨される代表的医薬品は？

わが国の添付文書上、妊娠中の投与が禁忌と読める薬剤については、実はその禁忌のエビデンスは曖昧なものが多い。また、そうした薬剤のなかには、諸外国では特定の状況下では妊娠中使用が逆に推奨されているものさえある。こうした状況をふまえて、本CQのAnswerには、エビデンスをもとに、特定の状況下では妊娠中であっても使用すべき薬剤(azathioprine, ciclosporin, tacrolimus hydrate など)が、その投与する状況とともに一覧表として具体的に明示されている。

CQ：添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、妊娠初期に妊娠と知らずに服用・投与された場合(偶発的使用)でも、臨床的に有意な胎児リスク上昇はないと判断してよい医薬品は？

内科臨床の現場では、薬剤投与が行われている女性に、その後妊娠が初めて判明することが少なくないと考えられる。その際、その薬剤が添付文書上いわゆる禁忌であった場合には、とくに対応に苦慮することが多い。しかしながら、前述のように禁忌とするエビデンスは曖昧な薬剤も多く、実際は多くの薬剤で胎児のリスクは上昇しないと考えられているため、そうした薬剤を具体的に一覧表で明示したのがこのCQのAnswerである。さらに、その後の対応原則も示されており、臨床的に有用性が高い。

CQ：添付文書上いわゆる有益性投与の医薬品のうち、妊娠中の投与に際して胎児・新生児に対してとくに注意が必要な医薬品は？

添付文書に「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」などと記載されている、いわゆる有益性投与の薬剤は非常

に多い。そうした薬剤のほとんどは、胎児への悪影響は認められていない。そのため、添付文書の記載がこうした内容である場合、それだけで胎児のリスク上昇はないと安易に判断しがちである。しかしながら、こうした薬剤のなかにも、抗てんかん薬をはじめ、ごく一部には催奇形性・胎児毒性などに関して十分留意すべきものがあり、忘れてはならない。Answerにそうした薬剤を一覧表として記載したのがこのCQである。

これらのCQの意義

「エビデンスに基づけば、妊娠と薬剤投与に関しては、その添付文書の記載に単純には従うべきでない薬剤が存在する」ことを、診療ガイドラインとして記載したことが、これらのCQとそのAnswerの最大の意義である。薬剤に関する情報源のひとつとして添付文書は非常に重要である。しかしながら、妊娠と薬剤投与という観点からは問題点が多く指摘されている文書であることも事実である。妊娠女性やその児を守るためには、添付文書の記載に単純には従わないのが正義となる場合があることを、学会という専門家集団が記載したことの意義はきわめて大きい。

おわりに

妊娠女性やその可能性がある女性への薬剤投与については、本稿で紹介した「産婦人科診療ガイドライン産科編2014」以外にも、情報源としていくつか有用な成書が存在する。最後にそれらを列挙しておきたい。

- ・ Drugs in Pregnancy and Lactation, 10th ed, Briggs GG, Freeman RK, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2014
- ・ 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳, 伊藤真也, 村島温子(編), 南山堂, 東京, 2010
- ・ 実践 妊娠と薬, 第2版, 林昌洋ほか(編), じほう, 東京, 2010

文献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会(編):産婦人科診療ガイドライン産科編2014, 日本産科婦人科学会, 東京, p62-74, 2014

IV リスクの伝え方とコミュニケーション

1. 医師はどのように リスクを伝えているか

筑波大学医学医療系総合周産期医学 濱田 洋実

妊娠と薬物治療の臨床現場においては、医師は投与する薬物のリスクを患者に伝えることになるが、その説明は決して容易ではない。特に、胎児に対するリスクの伝え方が最も難しい。

本稿では、こうした妊娠と薬物治療に関して、医師がどのように胎児に対する薬物のリスクを伝えているか、特にその留意している事項について述べたい。

胎児に対する薬物の リスクの伝え方

1. まずその薬物治療の有益性、 必要性を説明する¹⁾

妊娠中の薬物治療については、一般の人々にはネガティブなイメージが強い。「妊娠中は薬は絶対に使えない」、「妊娠中に薬を使うと赤ちゃんに奇形が起こる」といった内容を、単純に信じている患者や家族が多い。「赤ちゃんに何かあったら大変だから、私さえ我慢すればいい」といった発言もよく聞かれる。もちろん、妊娠中の安易な薬物投与は厳に慎むべきであるが、その薬物による母体への有益性と危険性、胎児への有益性と危険性をすべて天秤にかけて、そのうえで薬物治療が望ましいと判断した際には、医師はこうした患者や家族の誤解を解かなければならない。

そのためには、胎児に対する薬物のリスクの話をする前に、初めにその薬物治療の有益性、必要性を説明することが大切である。有益性や必要性の正しい理解なしに、妊娠中の薬物治療に同意する患者や家族はいない。そして、その際胎児への有益性を十分に説明することが極めて重要と考えている。

妊娠中の薬物治療のほとんどは、母体疾患を対象としたものであり、胎児に対しては、リスクはあっても有益性はない、と考えがちである。しかしながら、そうした治療であっても、実際は、ほとんどの場合で胎児にとっ

ても有益だと考えられる。例えば、母体の未治療の甲状腺機能亢進症では、流産、死産、低出生体重児、妊娠高血圧症候群などのリスクが上昇することがよく知られており、抗甲状腺薬投与によって甲状腺機能を正常に保つことは胎児にとっても有益である。また、糖尿病合併妊娠において、インスリンで血糖をコントロールすることは、巨大児や児の呼吸窮迫症候群の発症予防に寄与する。さらに、明らかな胎児への有益性が認められていない薬物治療についても、一般的に母体疾患のコントロールが良くなることは、子宮内環境の好転を通じて胎児にとっても有益であることが多い。少なくとも、母体疾患のコントロールが良くなることが胎児にとって危険、ということではなく、こうした内容をわかりやすく、「赤ちゃんのためにも薬を使うことが大切で、必要ですよ」、「赤ちゃんは、お母さんに薬を飲んでもらって、自分が住んでいる子宮の中の環境を良くしてほしいと、きっと思っていますよ」などと説明することが多い。

2. 次にヒトの自然流産率や形態異常の発生率などの ベースラインとなるリスクを説明する¹⁾

妊娠中の薬物治療の胎児に対するリスクは、当然薬物治療を行わなかった場合のリスクとの比較でお話することになる。そのため、薬物治療を行わなかった場合のリスク、すなわちヒトが妊娠した場合の一般的な胎児の危険性、特に自然流産率と形態異常の発生率についてまず理解を得ることが大切である。

一般の人々の多くは、ヒトが妊娠した場合、流産に終わることは少なく、また生まれてきた児に形態異常がある可能性は極めて低いと考えている。しかしながら、実際は一般の人々の想像よりもこれらの率は高いのが現実である。ヒトの自然流産率は約15%であり、またヒトの出生時に確認できる形態異常の頻度は3~5%とされている。すなわち、100人妊娠すると、そのうち15人は自然流産に終わり、赤ちゃんが100人生まれれば、そのうち3~5人はその時点で何らかの形態異常が見つかるのである。これらの数字を正しく理解していただくように努め、薬物のリスクは、これらの数字を上げるのかどうかという観点でお話するようにしている。

さらに、妊娠合併症や出産そのものによる胎児に対するリスクについても、改めて説明した方がよい場合もある。妊娠合併症や出産は胎児に対して一定のリスクを伴うものであるが、胎児に対する薬物のリスクばかりを心配して、これを忘れていた患者や家族は少なくない。そうした患者や家族は、妊娠合併症や出産そのものによる胎児に対するリスクを再認識することで、薬物のリスクのみを過大に考えなくなるようになるため、総合的な正しい理解につながることを期待できる。

3. 薬物治療の胎児に対するリスクを説明する

いよいよ本題に入るのであるが、その際には以下のような点に十分注意すべきと考え、実行している。

(1) ヒトの自然流産率や形態異常の発生率との比較でのリスク説明を行う

上述した通りである。その薬物の胎児に対するリスクとしては、ヒトの自然流産率や形態異常の発生率を上げるかどうかという観点で説明を行い、リスクが否定的な場合でも、「流産せずに100%問題のない児が生まれてくる」ということにはならないことをわかりやすく説明する。

(2) 可能性についてはできるだけ数字を用いて説明する

日本語は、非常にあいまいな表現が多い言語でもあり、同じ言葉でも個人によって受け取り方が大きく異なることが知られている。例えば、同じ「その可能性が高い」あるいは「低い」という言葉でも、それらを数字に直した場

合に、すべての日本人が同じくらいの数字をイメージするとは限らない。こうした表現では、医師が伝えたいリスク(数字)と患者や家族が捉えるリスク(数字)は大きく異なってしまう場合も少なくないのである。したがって、できるだけ数字を用いて説明を行うことが大切である。

(3) 同じ数字を説明する際にさまざまな表現を用いる

しかしながら、単純に数字を言えば正確に伝わるものではないことにも注意しなくてはならない。数字に対するイメージは個人によって大きく異なることがあるのである。例えば、ある薬物を妊娠初期に服用した場合に、その5%にある形態異常が発生することが知られているとしよう。その場合、単純に「形態異常の危険性は5%です」と説明しても、その説明を受けた全員が同じように捉えるとは限らないのである。ある患者はリスクは少ないと感じ、ある患者はリスクは高いと感じる可能性がある。特に危険性を表す数字については、過小に評価する人(悪い情報には目をつぶる人)と逆に過大に評価する人(すぐに悪い結果を考える人)の差が大きくなることが知られている。

そのため、同じ数字を説明する際にさまざまな表現を用いることが重要と考えている。上述した例で言えば、パーセントではなく「20人の赤ちゃんのうち1人は形態異常を持って生まれてきます」という表現も同時にすべきであり、さらに「95%の赤ちゃんにはこの薬による形態異常は起こりません」、「20人の赤ちゃんのうち19人はこの薬による形態異常なく生まれてきます」といった、いわば逆の表現も同時に行うことが必須である。

そして、会話の中で患者や家族が数字をどう感じているかを読み取り、そこに実際の数字との大きなズレを感じた際には、正しい理解に近づくような努力をしなければならない。なお、数字として「5%」のような、その薬物治療を行った全体に対する割合ではなく、「~倍」のような、その薬物治療を行わない場合に比較して何倍になるかというリスク比を用いることも可能である。必要に応じて、こうした表現も使いながら理解を求めていかなければならない。

(4) リスクの内容は治療可能性も含めて説明する

胎児に対する薬物のリスクとしては、形態異常や機能

障害(胎児毒性)が考えられるが、これらの内容のわかりやすくていねいな説明を心がける。こうした疾患は、患者や家族には全く知識がない疾患であることが多い。未知の疾患ほど過大に考えがちな心理を十分に理解して、できれば資料などを用いて説明を行いたい。さらに、特に重要なのは、その形態異常や機能障害(胎児毒性)の治療可能性も含めて説明することだと考えている。たとえリスクの数字が同じでも、患者や家族にとって、適切な治療で完治するような疾患のリスクと、治療が困難あるいは現時点で不可能な疾患のリスクは決して同等ではない。治療可能性についての情報を正確に伝え、患者や家族にある程度の疾患予後がイメージできるような説明を心がけている。

(5)「エビデンスレベルは高くないものの胎児へのリスク

は証明されていない薬物」の説明は、より慎重に行う

現在わが国で妊娠中に使用される薬物の多くは、「エビデンスレベルは高くないものの胎児へのリスクは証明されていない薬物」である。ある薬物の胎児へのリスクについて、エビデンスレベルの高いランダム化比較試験などの介入研究をヒトで行うことは事実上不可能であり、主として観察研究などの結果から検討されている。そうした検討結果から胎児へのリスクが証明されていない薬物について説明する際には、どうしても「100%保証はできませんが」、「絶対安全というわけではありませんが」という言葉を安易に使用してしまいがちである。確かに、「100%保証」でも「絶対安全」でもないのは間違いない。しかしながら、これらの言葉は、聞かされた患者や家族は逆に、「実は危険な薬に違いない」と受け取りがちなことに十分注意すべきである。

こうした薬物の説明においては、実際の観察研究などのデータを具体的にわかりやすく説明するとよいと考え、実践している。多くのデータがあるわけではないことを前置きしたうえで、例えば「妊娠初期にこの薬を飲んでいた150人を調べたら、赤ちゃんの奇形の発生率は高くなかった、という報告があります」、「妊娠中によく使われる薬ですが、この薬が原因と考えられる赤ちゃんの奇形は、今まで1人も発表されていません」などと説明する。一般に、このような具体的なデータや事例を提示して説

明することは、患者や家族の理解度を上げることが知られており、胎児に対する薬物のリスクを伝える際にもぜひ活用したい。

患者や家族が自由な発言ができるようにする

胎児に対する薬物のリスクに限らず、患者や家族に何らかの説明をする場合、医師として重要なのは「自分が何を説明したか」ではなく、「相手が何を説明されたと受け取ったか」、「どのように理解したか」であろう。長い時間をかけて疾患とその治療法、予後などすべての医学的内容を完璧に説明したと若い医師が考えたにもかかわらず、説明を受けた患者が開口一番「私の病気は一体どんな病気なんでしょうか?」と質問した、という笑えない話がある。こうしたことにならないためには、たとえ説明の途中であっても、患者や家族が自由な発言ができるようにすることが極めて重要である。質問はもちろん、単純な感想でも構わないので、できるだけ多くの自由な発言ができるような環境作りに努める。自由に発言してもらうことで、そうした発言の内容から、その患者や家族に正しくリスクが伝わったかの確認を行っていくことも可能になる。

説明の際には 温かい共感的態度で^{2,3)}

一般臨床において、医師の温かい共感的態度が患者や家族の満足度や安心感を高めることはよく知られている。さらに、医師の言葉として温かく共感的であること(患者や家族を気遣う言葉がある、共感的な言葉がある、など)と比較して、それ以外の態度が温かく、共感的であること(視線を常に患者や家族に向ける、微笑みながら優しい声質で話す、ていねいな動作など)が、より満足度や安心感を高めるとされている。これは、胎児に対する薬物のリスクを説明する場合も同じと考えている。さらに、こうした医師の態度は、説明内容に関する患者や家族の理解度にも影響を与えることが示唆されている。し

1. 医師はどのようにリスクを伝えているか

たがって、説明の際には患者や家族の訴えに真摯に耳を傾け、温かい態度で、共感的に愛情を持って話をすることが重要であり、これが医師として最も心がけている点である。

おわりに

胎児に対する薬物のリスクを患者や家族が正しく理解することは、妊娠中の適切な薬物治療につながり、最終的には胎児にも大きな恩恵をもたらすものと考えられる。本稿が、薬局における服薬指導の参考になれば幸いである。

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会 編・監：産婦人科診療ガイドライン—産科編2014, p62-65, 2014
- 2) Bensing J : Doctor-patient communication and the quality of care. Soc Sci Med, 32 (11) : 1301-1310, 1991
- 3) 野呂幾久子 他：インフォームド・コンセント口頭説明場面における医師の説明表現および態度が患者に与える影響：一般市民を対象としたビデオ視聴による調査. 認知心理学研究, 10 (1) : 81-93, 2012

6. 産婦人科診療ガイドライン —産科編 2014

筑波大学医学医療系総合周産期医学 濱田 洋実

日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会が共同で作成している「産婦人科診療ガイドライン—産科編 2014」は、わが国の産科領域において、正しい手順を踏んで作成された唯一の診療ガイドラインとして高い評価を受けている。2008年版を皮切りに3年ごとに改訂が加えられ、現在2014年版がその最新版である¹⁾。本ガイドラインは、Clinical Question & Answer (CQ&A) という形式を取っている。産科診療における疑問が計104のClinical Questionとして示され、それに対して医師が取るべき行動(診療内容)がAnswerとして明示されている。結果として、産科診療における現時点でのベストの医療、すなわち標準医療が記載されており、わが国の産科診療のまさに中心となる成書である。

妊娠と薬物治療に関して、本ガイドライン2008年版および2011年版においては、「妊娠中投与された薬物の胎児への影響について質問されたら?」というCQ&Aが設けられていた。今回の2014年版においては、このCQ&Aに改訂が加えられるとともに、関連するCQ&Aがさらに3つ増え、一挙に4つとなった。

本稿では、これら妊娠と薬物治療に関する4つのCQ&Aについて、そのポイントやどのように活用すべきかについて述べてみたい。

妊娠と薬物治療に関する 4つのCQ&A

1. CQ104-1

医薬品の妊娠中投与による胎児への影響について質問されたら?(表1)¹⁾

このCQ&Aは、2008年版および2011年版にもあったものの改訂版である。妊娠と薬物治療に関して医師が知っておくべき基本的事項を整理するCQ&Aになっている。

妊娠女性に対する薬物治療において最も問題となるのは、その医薬品の胎芽・胎児への影響だろう。そうした影響を判断して患者に説明する際に、その医薬品の投与された妊娠時期をできるだけ正確に推定することが重要であること、患者への説明に関する留意点、またその際に参照すべき情報源などについて、Answerとして記載されている。

2. CQ104-2

添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、特定の状況下では妊娠中であっても投与が必須か、もしくは推奨される代表的医薬品は?(表2)¹⁾

これは、今回の2014年版で新たに追加されたCQ&A

表1 ■ CQ104-1

Clinical Question :

医薬品の妊娠中投与による胎児への影響について質問されたら?

Answer :

1. 最終月経、超音波計測値、妊娠反応陽性時期などから医薬品が投与された妊娠時期を推定する。
2. 胎児への影響は、ヒトの出生時に確認できる形態異常の頻度(3~5%)との比較で説明する。
3. 胎児への影響とともに、その医薬品の有益性・必要性などについても説明する。
4. 個々の医薬品については本CQ表1(略)、表2(略)、CQ104-2~CQ104-4(後掲)、専門書などを参照して説明する。
5. Answer3・4の対応ができない場合は、患者に国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」などの存在を教える。

(日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会 編・監:産婦人科診療ガイドライン—産科編2014, 日本産科婦人科学会, p62, 2014より引用)

表2 ■ CQ104-2

<p>Clinical Question :</p> <p>添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、特定の状況下では妊娠中であっても投与が必須か、もしくは推奨される代表的医薬品は？</p>
<p>Answer :</p> <p>1. 表1(略)に示す医薬品は各々特定の状況下では妊娠中であっても投与が必須か、もしくは推奨される。</p>
<p>(日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会 編・監：産婦人科診療ガイドライン一産科編2014, 日本産科婦人科学会, p66, 2014より引用)</p>

表3 ■ CQ104-3

<p>Clinical Question :</p> <p>添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、妊娠初期に妊娠と知らずに服用・投与された場合(偶発的使用)でも、臨床的に有意な胎児リスク上昇はないと判断してよい医薬品は？</p>
<p>Answer :</p> <p>1. 表1(略)に示す医薬品は、妊娠と知らずに服用・投与された場合、臨床的に有意な胎児リスク上昇はないと判断する。</p> <p>2. 表1(略)に示す医薬品のうち、服用・投与中止可能な医薬品については中止する。</p> <p>3. 表1(略)に示す医薬品のうち、服用・投与が不可欠な医薬品については、より胎児に安全で治療効果が同等の代替薬があればその医薬品に変更し、そうした代替薬がない場合には継続に伴う胎児リスクを説明した上で投与を継続する。</p> <p>4. 表1(略)に示す以外の添付文書上いわゆる禁忌の医薬品については、妊娠と知らずに服用・投与された場合、その胎児リスクは個々に判断する。</p>
<p>(日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会 編・監：産婦人科診療ガイドライン一産科編2014, 日本産科婦人科学会, p68, 2014より引用)</p>

の1つめである。

わが国の添付文書上、妊娠中の投与が禁忌と読める医薬品は決して少なくない。しかしながら、その「禁忌」とする科学的根拠はあいまいなものが実は多い。さらに、それらの医薬品の中には、諸外国では特定の状況下では妊娠中使用が逆に推奨されているものさえあるのが事実である。したがって、科学的根拠をもとに、そうした特定の状況下では妊娠中であっても使用すべき医薬品を明示するこのCQ&Aが新たに追加された。

3. CQ104-3

添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、妊娠初期に妊娠と知らずに服用・投与された場合(偶発的使用)でも、臨床的に有意な胎児リスク上昇はないと判断してよ

表4 ■ CQ104-4

<p>Clinical Question :</p> <p>添付文書上いわゆる有益性投与の医薬品のうち、妊娠中の投与に際して胎児・新生児に対して特に注意が必要な医薬品は？</p>
<p>Answer :</p> <p>1. 表1(略)に示す医薬品は、妊娠中の投与に際して胎児・新生児に対して特に注意する。</p>
<p>(日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会 編・監：産婦人科診療ガイドライン一産科編2014, 日本産科婦人科学会, p71, 2014より引用)</p>

い医薬品は？(表3)¹⁾

これは、今回の2014年版で新たに追加されたCQ&Aの2つめである。

日常臨床では、妊娠初期に妊娠と知らずに薬物治療が行われ、その後にその医薬品の胎芽・胎児への影響が初めて懸念されることが少なくない。それが添付文書上いわゆる禁忌の医薬品であった場合には、特に対応に苦慮することが多い。しかしながら、前述のように「禁忌」とする科学的根拠はあいまいな医薬品も多く、実際は多くの医薬品で胎児のリスクは上昇しないと考えられている。本CQ&Aは、そうした臨床的に有意な胎児リスク上昇がないと考えられる医薬品を具体的に明示したものである。さらに、その後の対応の原則も示している。具体的などのような医薬品が挙げられているかは、本ガイドライン中の一覧表を参照されたい。

4. CQ104-4

添付文書上いわゆる有益性投与の医薬品のうち、妊娠中の投与に際して胎児・新生児に対して特に注意が必要な医薬品は？(表4)¹⁾

これは、今回の2014年版で新たに追加されたCQ&Aの3つめである。

添付文書の「使用上の注意」が、「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」となっている。いわゆる有益性投与の医薬品は非常に多い。そうした医薬品のほとんどは、ヒト胎児への悪影響は認められていない。しかしながら、一部には催奇形性・胎児毒性などに関して十分留意すべき医薬品があり、この新しいCQ&Aにはそうした医薬品が明示されている。代表