

令和5年度こども家庭科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

基礎疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究

(23DA0201)

令和5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 荒田 尚子

令和6年 5月

目 次

I. 総括研究報告書

基礎疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究 荒田 尚子 -----	1
--	---

II. 分担研究報告

1. 各疾患専門医を対象としたプレコンセプションケアの実態およびニーズの調査 荒田 尚子・杉山 隆・秋山 美紀-----	10
2. 基礎疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究 大田 えりか-----	22
3. 糖尿病を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究 長村 杏奈-----	34
4. 高血圧を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究 三戸 麻子-----	49
5. 甲状腺疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための 研究 小林 佐紀子-----	66
6. 関節リウマチを持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための 研究 磯島 咲子-----	80

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

-----	91
-------	----

総括研究報告書

基礎疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究
(23DA0201)

研究代表者 荒田尚子 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター母性内科
診療部長

研究分担者 杉山 隆 愛媛大学・大学院医学系研究科 産科婦人科学・教授

研究分担者 大田えりか 聖路加国際大学・大学院看護学研究科・教授

研究分担者 秋山美紀 慶應義塾大学・環境情報学部・教授

研究分担者 小林佐紀子 独立行政法人国立病院機構 東京医療センター・腎臓・内分泌・
代謝内科・医長

研究分担者 三戸麻子 国立研究開発法人国立成育医療研究センター病院・周産期・母性診
療センター母性内科・医長

研究分担者 長村杏奈 昭和大学・医学部内科学講座糖尿病代謝内科学部門・兼任講
師

研究分担者 磯島咲子 昭和大学・医学部内科学講座リウマチ・膠原病内科学部門・助教

研究要旨：

1. 各疾患専門医を対象としたプレコンセプションケアの実態およびニーズの調査

基礎疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアを充実させるため、まずは、医療者から患者への情報提供の現状を把握し、医療者からのプレコンセプションケアの情報提供をするためのニーズを明らかにするためアンケート調査を行った。性成熟期に罹患頻度が高い、糖尿病、高血圧、甲状腺疾患、リウマチ・膠原病領域のそれぞれの専門家にWebでのアンケート調査を依頼し計1994名の回答を得た。その結果、プレコンセプションケアの情報提供において、医療者からのニーズはあるものの、時間や体制の問題が大きな課題となっており、十分な情報提供が行われていないことが明らかとなった。これらを解決するためにはシステムの整備や医療チームの連携が不可欠と考えた。また、プレコンセプションケアについて医療者の知識拡充も重要である。

2. 基礎疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究

9名の基礎疾患をもつ女性で、妊娠中または産後の女性に対して、インタビューガイドを用いてオンラインでフォーカスグループインタビュー、または個人インタビューを行った。20代から40代の女性で、産休・育休中を含め、ほとんどの対象者が働きながら妊娠、育児をしている状況であった。インタビュー結果として、どの疾患も妊娠のタイミングや妊娠を見据えた治療方針について、妊娠前に説明を受けていた。疾患を抱えながら妊娠することの児への影響や治療薬の児及び母乳への影響について不安だという意見が挙げられた。医療機関から提供してほしい情報については、児の予後についての意見が多く聞かれたが、不安を煽る情報よりも安心できる情報を提供してほしいという意見もあった。提供方法については、紙媒体を好む対象者がいる一方で、音声や動画を好む対象者もいた。医療機関から提供してほしい情報では、児の予後に関する意見が多く聞かれた。提供方法としては、1つの媒体での提供よりも患者が選択できるよう複数の媒体での提供が必要とされている。

3. 基礎疾患をもった女性のプレコンセプションケアに関する文献レビューとチェックリストの作成

糖尿病、高血圧症、甲状腺疾患、リウマチ・膠原病領域のそれぞれの専門家の分担研究者によって、文献レビューが行われ、糖尿病、高血圧症、バセドウ病、慢性関節リウマチの4疾患のプレコンセプションケアの情報提供資材作成のための基礎資料を作成し、疾患に特異的なチェックリストを作成した。これらとともに令和6年度にプレコンセプションケアコンテンツを作成していく予定である。

研究協力者

安田麻里絵：国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター母性内科 臨床研究員

和栗 雅子 大阪母子医療センター母性内科 主任部長

柳澤 慶香 聖マリアンナ医科大学医学部 医学科 代謝・内分泌内科 特任准教授

三浦 瑠子 昭和大学病院リウマチ膠原病内科 助教

鈴木 瞳：国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター 母性内科 研究員

西村悦子 駒沢女子大学 助教

矢込香織 聖路加国際大学 修士課程

A. 研究目的

プレコンセプションケアは適切な時期に適切な知識・情報を女性のみならず男性にも提供し、将来の妊娠のためのヘルスケアを行うことである。女性の晩婚化や生殖医療技術の向上などに伴う出産年齢の高齢化によって、生活習慣病や慢性疾患をもった女性の妊娠が増加し、また小児期・思春期・若年期に病気になった女性が医療水準向上によって妊娠可能になり、ハイリスクと考えられる妊娠が増加している、これら医療ケアの必要は生殖年齢女性に対し、遅滞なく包括的プレコンセプションケアを提供する体制を整える必要がある。

令和元年の国民生活基礎調査による、20 から 44 歳の性成熟期女性がどのような内科疾患で1日に外来を受診した対1,000人当たりの人数を年齢5歳毎に人数を積み上げた図を示した。このなかで、性成熟期に頻度が多く、とくにプレコンセプションケアが重要と考えられるのが、糖尿病、高血圧、甲状腺疾患、リウマチ・膠原病である。

糖尿病は適切な葉酸サプリメント摂取と

ともに、2000年以前よりプレコンセプションケアが妊娠転帰を改善することが明らかである疾患であり、費用対効果も明らかであるにもかかわらず、わが国では十分なケアが行われていない。また、リウマチ・膠原病についても最近のシステムティックレビューによると、2つの報告があり、いずれもプレコンセプションケアをうけることで妊娠の転帰が改善するのみならず、葉酸摂取や禁煙などの一般的な行動変容も生じていた。さらに、慢性疾患に対するプレコンセプションケアによって、薬剤コンプライアンスが改善し、疾患コントロールがより良好となることも妊娠の転帰改善に影響している可能性がある。甲状腺疾患と高血圧はプレコンセプションケア自体の妊娠転帰への効果に関する報告は未だ十分とはいえないが、いずれの疾患も妊娠前に疾患が十分にコントロールされているほうが、妊娠の転帰がよいことは明らかである。

まずは、これら4つの疾患群に対して、わが国における患者の妊娠・出産・子育てに関する情報ニーズや主治医等から受けている情報提供の現状把握を行う。それらをもとに、医療・保健従事者等の現場での活用を想定した基礎疾患を持つ方を対象とした妊娠・出産・子育てに関するプレコンセプションケアの情報提供資材を作成することを目的とする。

B. 研究方法

1. 各疾患専門医を対象としたプレコンセプションケアの実態およびニーズの調査

甲状腺、高血圧、糖尿病、関節リウマチの4領域の専門学会の医師を対象にWebアンケート調査を行った。四領域の六学会（日本甲状腺学会（甲状腺専門医）、日本リウマチ学会（リウマチ専門医）、日本糖尿病学会（糖尿病専門医）、日本糖尿病・妊娠学会（学会所属医師全員）、日本高血圧学会（高血圧専門医）、日本妊娠高血圧学会（学会所属医師））の各学会専門医を対象に、無記名のWebアン

ケートを依頼した。

00 円、5000 円等)

2. 基礎疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究

糖尿病、高血圧症、甲状腺疾患、リウマチ・膠原病のいずれかの診断を受けて治療中の者で、妊娠中または産後2～3年の女性とした。フォーカスグループインタビュー実施日より前にオンラインでアンケートを行い、対象者の基本属性に関する情報(年齢、疾患、居住地、就労状況、妊娠・出産歴、治療法等)を収集した。参加意思を示した研究対象者に対し、下記のインタビューガイドを用いて、オンラインでフォーカスグループインタビュー、または個人インタビューを実施した。インタビューの内容は、録音した内容から逐語録を作成した。逐語録に対して、コード化し、サブカテゴリーを命名した。類似するサブカテゴリーに対してカテゴリー化した。カテゴリー化が困難な意見については、項目ごとに意見を分類した。

<インタビューガイド>

- ① 今までに医療機関から受けた妊娠・出産・子育てに関する情報の中で、疾患をもった女性に対する情報について教えてください。(妊娠、出産、子育てに分けて質問する)
- ② 情報を受けたタイミングは適切だと感じましたか。(妊娠、出産、子育てに分けて質問する)
- ③ 疾患を抱えながら、妊娠してもよいかどうか、妊娠できるかどうか、不安だったことはありましたか?
- ④ 疾患をもって妊娠したことで不安だったことは何ですか?(妊娠期、出産、産後に分けて質問する)
- ⑤ 疾患をもって妊娠したことで困ったことは何ですか?(妊娠期、出産、産後に分けて質問する)
- ⑥ 医療機関以外で得た妊娠・出産・子育てに関する情報について教えてください。(媒体と情報の内容について、妊娠、出産、子育てに分けて質問する)
- ⑦ 病気を抱えながら妊娠・出産・子育てする中で、特に役に立った情報などのようなものですか。(妊娠、出産、子育てに分けて質問する)
- ⑧ 医療機関から提供してほしい情報はどのような情報ですか。(妊娠、出産、子育てに分けて質問する)
- ⑨ どのような方法で提供してほしいですか?
- ⑩ 妊娠・出産に関する30分のカウンセリングを受けられるとしたら、自己負担でどれくらいの金額までなら払っても良いと考えますか?(例:1000円、30

3. 基礎疾患をもった女性のプレコンセプションケアに関する文献レビュー

1) 糖尿病 (研究分担者 長村杏奈)

Research Questionを「1型糖尿病、2型糖尿病を持つ妊娠前の女性に対して必要な、情報提供、教育、指導は何か?」とし、PIECOS(COは省略)は下記とした。

P: type1 diabetes mellitus, type2 diabetes mellitus ; reproductive age (15~49 years old) women; who wish to conceive; preconception care; preconception*; pre-conception*; preconceptional*; pregestation*; pre-gestation*; periconception*; peri-conception*; interconception*; interconceptional*; prepregnancy*; pre-pregnancy*; reproductive*; before pregnancy; prior pregnancy; 妊娠前; 妊娠可能年齢; 生殖可能年齢; プレコンセプションケア; プレコンセプション; リプロダクティブ; 妊娠を計画している; 妊娠を考えている; 妊娠を望んでいる

I: family planning service; family planning center; family planning education; manag*; plan*; counsel*; service*; pregnancy planning; reproductive planning; lifestyle*; counselling; 情報提供; 教育; 相談; 生活指導; 妊娠(の)計画; ケア; 妊娠に向けて; 妊娠(の)予定; 計画妊娠

E: effect on pregnancy; effect of preconception*; negative effect on pregnancy; side effect on pregnancy; influence; potential to influence pregnancy outcomes; 妊娠への影響; 妊娠転帰; 妊娠アウトカム; 薬の妊娠への影響; 妊娠による影響; 妊孕性の変化

スタディデザイン: 優先順位はシステマティックレビュー→介入研究→観察研究→総説→症例検討とし、2000年1月1日から2023年7月31日の期間のPubmedと医中誌で検索した。

2) 高血圧症 (研究分担者 三戸麻子)

Research Questionを「高血圧を持つ妊娠前の女性に対して必要な、情報提供、教育、指導は何か?」とし、PIECOS(COは省略)は下記とした。

P: (chronic hypertension, hypertension, high blood pressure) ; reproductive age (15~49 years old) women; who wish to conceive; preconception care; preconception*; pre-conception*; preconceptional*; pregestation*; pre-gestation*; periconception*; peri-conception*; interconception*; interconceptional*;

prepregnancy*; pre-pregnancy*; reproductive*; before pregnancy; prior pregnancy; 妊娠前; 妊娠可能年齢; 生殖可能年齢; プレコンセプションケア; プレコンセプション; リプロダクティブ; 妊娠を計画している; 妊娠を考えている; 妊娠を望んでいる

Or

E: effect on pregnancy; effect of preconception*; negative effect on pregnancy; side effect on pregnancy; influence; potential to influence pregnancy outcomes; 妊娠への影響; 妊娠転帰; 妊娠アウトカム; 薬の妊娠への影響; 妊娠による影響; 妊孕性の変化

S: Following priority order:

Systematic review → RCTs → Observational study → Review article → Case study

スタディデザイン: 優先順位を下記とした。システマティックレビュー→介入研究→観察研究→総説→症例検討。2000年1月1日から2023年7月31日の期間のPubmedと医中誌で検索した。

3) 甲状腺疾患:バセドウ病(研究分担者 小林佐紀子)

Research Questionを「バセドウ病を持つ妊娠前の女性に対して必要な、情報提供、教育、指導は何か?」とし、PIECOS(COは省略)は下記とした。

P: Graves' disease, hyperthyroidism, Basedow's disease); reproductive age (15~49 years old) women; who wish to conceive; preconception care; preconception*; pre-conception*; preconceptional*; pre-gestation*; pre-gestation*; periconception*; peri-conception*; interconception*; interconceptional*; prepregnancy*; pre-pregnancy*; reproductive*; before pregnancy; prior pregnancy; バセドウ病、甲状腺中毒症、甲状腺機能亢進症、妊娠前; 妊娠可能年齢; 生殖可能年齢; プレコンセプションケア; プレコンセプション; リプロダクティブ; 妊娠を計画している; 妊娠を考えている; 妊娠を望んでいる

I: family planning service; family planning center; family planning education; manag*; plan*; counsel*; service*; pregnancy planning; reproductive planning; lifestyle*; counselling; 情報提供; 教育; 相談; 生活指導; 妊娠(の)計画; ケア; 妊娠に向けて; 妊娠(の)予定; 計画妊娠

pregnancy planning; reproductive planning; lifestyle*; counselling; 情報提供; 教育; 相談; 生活指導; 妊娠(の)計画; ケア; 妊娠に向けて; 妊娠(の)予定; 計画妊娠

E: effect on pregnancy; effect of preconception*; negative effect on pregnancy; side effect on pregnancy; influence; potential to influence pregnancy outcomes; 妊娠への影響; 妊娠転帰; 妊娠アウトカム; 薬の妊娠への影響; 妊娠による影響; 妊孕性の変化

スタディデザイン: 優先順位を下記とした。システマティックレビュー→介入研究→観察研究→総説→症例検討。2000年1月1日から2023年7月31日の期間のPubmedと医中誌で検索した。

4) 慢性関節リウマチ(研究分担者 磯島咲子)

Research Questionを「関節リウマチ/全身性エリテマトーデス」を持つ妊娠前の女性に対して必要な、情報提供、教育、指導は何か?とし、PI(orE)COS(COは省略)は下記とした。

PICOS

P: rheumatoid arthritis; reproductive age (15~49 years old) women; who wish to conceive; preconception care; preconception*; pre-conception*; preconceptional*; pre-gestation*; pre-gestation*; periconception*; peri-conception*; interconception*; interconceptional*; prepregnancy*; pre-pregnancy*; reproductive*; before pregnancy; prior pregnancy; 妊娠前; 妊娠可能年齢; 生殖可能年齢; プレコンセプションケア; プレコンセプション; リプロダクティブ; 妊娠を計画している; 妊娠を考えている; 妊娠を望んでいる

Or

E: effect on pregnancy; effect of preconception*; negative effect on pregnancy; side effect on pregnancy; influence; potential to influence pregnancy outcomes; 妊娠への影響; 妊娠転帰; 妊娠アウトカム; 薬の妊娠への影響; 妊娠による影響; 妊孕性の変化

スタディデザイン: 優先順位を下記とした。システマティックレビュー→介入研究→観

察研究→総説→症例検討。2000年1月1日から2023年7月31日の期間のPubmedと医中誌で検索した。

(倫理的配慮)

各疾患専門医を対象としたプレコンセプションケアの実態およびニーズの調査に関しては、国立成育医療研究センター倫理審査委員会で承認を得て行った(承認番号:2023-228)。基礎疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究に関しては、聖路加国際大学倫理審査委員会で承認を得て行った(承認番号:23-A033)

C. 研究結果

1. 各疾患専門医を対象としたプレコンセプションケアの実態およびニーズの調査

基礎疾患を持つ女性のプレコンセプションケアに関わる、高血圧症、糖尿病、甲状腺、リウマチ・膠原病、これら4つの領域で、現状のプレコンセプションケアの情報提供がどのように行われているかの現状把握、問題点の抽出を目的として主に各領域の専門医を対象にWebアンケートを行った。内科4領域の6つの対象学会を選定し、日本高血圧学会高血圧専門医、日本妊娠高血圧学会所属医師、日本糖尿病妊娠学会学会員、日本糖尿病学会糖尿病専門医、日本甲状腺学会甲状腺専門医を対象に、Webアンケートを施行した。回答数は高血圧領域399名(24.2%)、糖尿病領域1183名(15.6%)、甲状腺領域227名(25.7%)、リウマチ膠原病領域185名(3.6%)、総計1994名であった。対象学会に複数所属している場合、重複の回答を可能とした。リウマチ内科の回答率が低い、これは回答登録期間が他の学会よりも短かったことと関連している。アンケート登録期間については、各学会による検討に応じてばらつきがあるが、その他アンケート実施条件は同一である。

1) 回答者の属性

回答者の8割以上が内科系医師であり、次いで産婦人科、整形外科、その他外科、小児科の医師が続いた。9割以上が臨床経験10年以上の医師であり、5年未満の医師の回答はなかった。所属病院の規模については、500床以上の病院が32.4~43.1%、入院病床のない診療所勤務が15.8~32.4%と多くを占めた。

2) 情報提供の現状

18歳未満の女性に対する情報提供については、内科における妊娠・出産への影響について78~88%の医師が説明すると回答した。

説明のタイミングについては、「月経開始時」が約2割、「小児科から内科への紹介時期」が約4割を占め、その他「初診時」「高校生時」「治療開始時」などが挙げられた。自由記載からも、情報提供のタイミングについてはばらつきが大きく、各医師の知識や経験に任されている状況であった。一定のコンセンサスが必要と感じた。18歳以上の女性に対しては、「生殖機能に影響のある事象の発生時」や「治療開始時」に妊娠・出産の希望を確認する医師が多く、半数以上の医師が「妊娠希望があった時のみ」情報提供を行うと回答した。内科合併症が妊娠出産に与える影響については、甲状腺96%、糖尿病93%、リウマチ膠原病92%、高血圧76%が説明を行っており、そのタイミングは「初診時」50~71%、「投薬開始時」61~87%、「患者からの質問時」64~76%、「患者の妊娠を知った時」46~52%(複数回答可)であった。

3) 教育資料提供の現状

性と生殖に関する健康教育資料の提供は多くの医師で行われていなかったものの、その必要性を86-92%の医師が感じていた。プレコンセプションケアの情報提供における最大の制約は「時間」であり、73~90%の医師がこれを挙げていた。自由記載からもコストやマンパワーの不足が指摘されており、現行の外来診療体制ではプレコンセプションケアの情報提供は困難であることが示唆された。時間の次にプレコンセプションケアの情報提供における制約にあげられたのは「医療者の知識」だった。医療者のためのプレコンセプションケアを学ぶ機会も79~91%が必要であると感じており、E-learningや講演会・ワークショップなどの機会を求めている。各疾患領域について、患者が妊娠時に必要となる専門知識についての問題では、0~9.2%の医師が「知らなかった」と回答しており、医療者の知識拡充も必要と感じられた。

4) 医学知識の提供状況

多くの医師が一般的な妊娠に関する医学知識を持っているものの、「知っているが患者に説明していない」という回答が多く見られた。特に、葉酸摂取の必要性や年齢の妊娠への影響については、「知っていて患者に説明している」という回答が半数を切っていた。一方で、疾患特異的な知識については「知っていて患者に説明している」という回答が高かった。疾患特異的な重要事項は説明されているが、疾患によらない一般的な医学事項の情報提供は多くの場合行われていないことが明らかとなった。一般的な妊娠に関する医学知識や性と生殖に関する

健康情報資料の提供もほとんど行われていない。

5) その他

多様な性認識や倫理的な懸念から男性医師の中には、これらの話題を取り上げることがハラスメントと捉えられるのではないかと心配する意見があった。患者の健康意識が低いこと、性や生殖について話すことがタブー視されている本邦の文化的背景も情報提供が進まない制約となっていることも明らかとなった。この問題は日本に特徴的な問題であり、解決のためには、日本独自の対策が求められる。

2. 基礎疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究

対象者は全員が妊娠中、または産後の基礎疾患を持った女性で、糖尿病の方が4名、高血圧の方が3名、リウマチ・膠原病の方が1名、甲状腺疾患の方が1名の合計9名であった。調査日程の都合上、2名ずつのグループとし、4グループに分けた。調査日の調整がつかず、1名が個人インタビューとなった。各グループの参加者は、1グループが糖尿病の方2名、2グループは甲状腺疾患と高血圧の方1名ずつ、3グループは糖尿病の方2名、4グループは高血圧の方2名で構成された。

1) フォーカスグループインタビューの結果

インタビューガイドの質問内容をもとに、フォーカスグループインタビューで得られた結果を①妊娠に関する医療機関からの情報、②出産に関する医療機関からの情報、③産後に関する医療機関からの情報、④医療機関から情報を受けたタイミング、⑤妊娠前の不安、⑥妊娠中の不安、⑦妊娠中の不安が軽減した要因、⑧産後の不安、⑨疾患を持って妊娠したことで困ったこと、⑩医療機関以外から得た疾患に関連する情報の媒体、⑪役に立った医療機関からの情報(妊娠中)、⑫役に立った医療機関からの情報(産後)、⑬医療機関から提供してほしい情報、⑭医療機関から提供してほしい情報の提供方法、⑮30分のカウンセリングの値段、⑯経済的負担の16の項目に分類した。④医療機関から情報を受けたタイミング、⑩医療機関以外から得た疾患に関連する情報の入手方法、⑬医療機関から提供してほしい情報、⑭医療機関から提供してほしい情報の提供方法、⑮30分のカウンセリングの値段、⑯経済的負担については、カテゴリー化せずに意見を分類した。

① 妊娠に関する医療機関からの情報: 妊娠に関する医療機関の情報として、〈治療

方針〉、〈疾患の状態と妊娠のタイミング〉、〈疾患による胎児への影響〉、〈疾患と妊娠〉、〈医療機関の選択〉、〈疾患と栄養〉、〈同じ疾患の患者情報と症例数〉、〈胎児の検査〉の8つのカテゴリーが抽出された。

- ② 出産に関する医療機関からの情報: 〈出産方法〉に関しては、当時の状況を振り返り【計画分娩に関する説明不足】を感じていたと指摘する声もあるが、【疾患の胎児への影響を考慮した出産方法】について事前に説明があったという意見もあった。
- ③ 産後に関する医療機関からの情報: 産後に関しては、〈疾患の母乳への影響〉、〈薬の母乳への影響〉、〈疾患の児への影響〉、〈食事〉について情報が提供された。
- ④ 医療機関から情報を受けたタイミング: 研究対象者が疾患を持って妊娠をする(した)中で、医療機関から受けた情報について、タイミングの適切さを問う質問では、多くの対象者が適切だと感じていた一方で、出産方法に関する情報提供のタイミングが適切であって欲しかったという意見が聞かれた。
- ⑤ 妊娠前の不安: 妊娠前は、疾患を抱えていることによる〈妊娠の可能性〉、〈子どもへの影響〉について不安を感じていた。
- ⑥ 妊娠中の不安: 妊娠中は、〈疾患についての重大性を認識した時の不安〉や疾患の〈子どもへの影響〉、〈疾患の状態が不安定〉なこと、〈疾患を抱えながらの妊娠〉による不安が挙げられた。また、【相談する人がいないことによる漠然とした不安】を感じたという意見もあった。
- ⑦ 妊娠中の不安が軽減した要因: 妊娠中の不安については、【あらゆるリスクに対する検査の実施】、【不安を伝えた時に内科専門医による明確で十分な情報】などにより不安が軽減したという意見があった。また、〈疾患の状態が安定〉したことも不安の軽減につながっていた。
- ⑧ 産後の不安: 産後については、〈母乳や授乳方法への影響〉、〈自分の体調〉、〈子どもへの影響〉についての不安が挙げられた。
- ⑨ 疾患を持って妊娠したことで困ったこと: 疾患を抱えながら妊娠したことで、〈疾患の状態と妊娠のタイミング〉、〈仕事をしながらの妊娠〉、〈リスクがある中での出産〉、〈疾患についての情報へのアクセス〉、〈服薬や血糖値の管理〉、〈産後の症状〉に大変さや難しさを感じていた。

- ⑩ 医療機関以外から得た疾患に関連する情報の入手方法：インターネット検索を行ったと回答する人が多く、病院のWEBサイト、同じ疾患を持った人のブログなどで情報を得ていた。
- ⑪ 役に立った医療機関からの情報（妊娠中）：食事管理や先の見通しができる（役に立つ冊子）や（同じ疾患を持つ妊婦の妊娠・出産関連情報）、（実践につなげやすい栄養情報）などの意見が語られた。
- ⑫ 役に立った医療機関からの情報（産後）：〈授乳に関する情報〉として、【クッションを置くことで手を使わないでできる授乳方法】や【混合栄養や授乳に関するアドバイス】が役立ったとしている。また、【小児科医による児の成長を見通した説明】も産後に得た情報として役立ったとしている。
- ⑬ 医療機関から提供してほしい情報：糖尿病の方からは、妊娠中の高血糖に関する説明を受けたが、低血糖になったことが多く、低血糖が胎児に与える影響について知りたかったという意見や安心できる具体的な内容、論文のような詳細な情報や症例数などについて知りたいという意見が聞かれた。
- ⑭ 医療機関から提供してほしい情報の提供方法：同じ疾患の患者とのグループ健診や診察時の説明に加えて紙媒体の配布、動画などの意見が挙げられた。
- ⑮ 30分のカウンセリングの値段：研究対象者が受けたいカウンセリング内容であれば、値段は1000円から5000円という意見が出た。提供方法については、診察の中でカウンセリングを実施してほしいという意見や同じ疾患を持つ人を集めたグループカウンセリングなら利用してみたいという意見が挙げられた。
- ⑯ 経済的負担：経済的負担については、実際に支払う診察代や薬代に負担を感じているという意見が多く聞かれた。また、通院するために仕事を休むことで収入が減るといった意見もあった。

3. 基礎疾患をもった女性のプレコンセプションケアに関する文献レビューとチェックリストの作成

1) 糖尿病

文献検索の結果、1822件（PubMed1219件、医中誌602件）が該当論文として抽出された。

2) 高血圧症

文献検索の結果、658件（PubMed558件、医中誌100件）が該当論文として抽出された。

3) 甲状腺疾患：バセドウ病

文献検索の結果、491件（PubMed249件、医中誌232件）が該当論文として抽出された。抽出文献から今回の目的に有用な文献を32件（PubMed26件、医中誌8件）抽出し、それらと必要と思われた追加文献を加えてレビューした。

4) 慢性関節リウマチ

文献検索の結果、489件（PubMed312件、医中誌177件）が該当論文として抽出された。

上記の方法で抽出した論文を用いて、①性成熟期女性での疾患の頻度、②一般疾患予後、③疾患と妊孕性（妊娠しやすさ）：疾患が妊孕性に影響していないか？④疾患の妊娠・分娩や子どもへの影響 v : 病気を持っていることで妊娠や分娩、子どもに影響するか？どのような影響があるか？⑤妊娠の疾患への影響：妊娠することで、疾患自体は悪化するか？産後短期的、長期的に疾患に影響するか？⑥現在の治療薬や以前に受けた治療の妊娠や子どもへの影響：治療薬は妊孕性、流産や催奇形性、胎児毒性、長期的に子どもへ影響するか？⑦妊娠前の疾患コントロールの必要性、薬物の変更や変更のタイミングについて（避妊が必要な場合の適切な避妊の方法について⑧授乳と薬物療法について ⑨各疾患のプレコン介入の効果、に沿ってそれぞれの疾患の専門である研究分担者がレビューし、疾患に特異的なチェックリストをまとめた。レビュー内容と疾患に特異的なチェックリストはそれぞれの分担報告書に示した。

D. 考察

4つの疾患領域に対して、わが国においての患者の妊娠・出産・子育てに関する情報ニーズや主治医等から受けている情報提供の現状把握を行った。それらをもとに、医療・保健従事者等の現場での活用を想定した基礎疾患を持つ方を対象とした妊娠・出産・子育てに関するプレコンセプションケアの情報提供資材を令和6年度に作成する予定である。その際に、疾患をもった生殖年齢女性に対し、遅滞なく包括的プレコンセプションケアを提供するための本研究より明らかになった課題を下記の通り整理した。これらの課題の解決方法を念頭に令和6年度は資材を作成していく必要がある。

課題：情報提供資材の整備、医療者（指導者）の育成、および医療システムの構築

1) 医療者が患者へプレコンセプションケアを実施する際に利用可能な情報提供資材

作成

- ・一般的な妊娠に関する知識や疾患特異的な妊娠に関する知識、PCCを行う場合の注意点などをまとめた資料作成
- ・臨床現場で医療者が患者にプレコンセプションケアを実践する場合の手順に沿ったチェックリストが必要である。
- ・リーフレット、ウェブサイト、動画などのサイトを充実させ、情報提供の手段を増やす必要がある。

2) 疾患をもったものに対するプレコンセプションケアを提供できる医療者の育成

- ・正確な知識を医療者が学ぶためのツール作成(冊子やE-learning)や、講演会・ワークショップなどを行う。将来的には、資格制度などケア提供者の質の確保についても検討が必要である。
- ・医療者に関しては、プレコンセプションケアの知識の充実と時間的な制約の中でも、系統的に患者にプレコンセプションケアを行うことができる、マニュアル(手引き)を作成することにより、より実臨床でのプレコンセプションケアの普及を目指す。

3) プレコンセプションケア提供のための医療システムの構築

- ・新たな医療システムの構築として疾患をもったものに対するプレコンセプションケアに関する保険診療における新しい制度の導入を将来的に見据える必要がある。
- ・多医療者との連携: 医師(専門医、産科医などとの連携)、看護師や助産師、薬剤師(薬局薬剤師も含める)、管理栄養士との連携がすすむような医療システムの構築が必要である。
- ・医療現場でも、一般的な性と生殖に関する基本的な情報提供も行われるべきであるが、教育機関や行政機関との連携によって、一般的なプレコンセプションケアの情報提供やカウンセリングを充実させるための協力体制の確立が必要である。
- ・将来のリスクに関する情報を提供するだけでなく、妊娠中、産後も見据えた女性が効果的に健康管理できるカウンセリングが必要である。
- ・疾患領域ごとに、専門医の一般的かつ疾患に特化したプレコンセプションケアに関する知識や意識の差はあることから、疾患領域の現状を鑑みたプレコンセプションケアの導入を考えていく必要がある。各疾患診療ガイドラインへのプレコンセプションケアや妊娠・産後ケアに関する記載の必須化などを検討する。

E. 結論

わが国においての基礎疾患を持つ方の妊娠・出産・子育てに関する情報ニーズや主治医等から受けている情報提供の現状把握を患者側および医療者側から行った。糖尿病、高血圧症、甲状腺疾患、リウマチ・膠原病領域のそれぞれの専門家の分担研究者によって、文献レビューが行われ、糖尿病、高血圧症、バセドウ病、慢性関節リウマチの4疾患のプレコンセプションケアの情報提供資料作成のための基礎資料を作成し、疾患に特異的なチェックリストを作成した。これらとともに令和6年度に4つの疾患に対して、医療・保健従事者等の現場での活用を想定した基礎疾患を持つ方を対象とした妊娠・出産・子育てに関するプレコンセプションケアの情報提供資料を作成する。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sankoda A, Suzuki H, Imaizumi M, Yoshihara A, Kobayashi S, Katai M, Hamada K, Hidaka Y, Yoshihara A, Nakamura H, Kubota S, Kakita-Kobayashi M, Iwase A, Sugiyama T, Ota E, Arata N. Effects of Levothyroxine Treatment on Fertility and Pregnancy Outcomes in Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Thyroid* 34(4):519-530, 2024

2. 学会発表

・小林佐紀子 プレコンセプションケアの視点から考える甲状腺疾患 第50回乳甲状腺超音波医学会学術集会、東京、2023年5月13日

・小林佐紀子 妊娠前の潜在性甲状腺機能低下症に対するレボチロキシン治療は妊孕性や流産などを改善させるか? 第96回日本内分泌学会学術総会、名古屋、2023年6月1日~3日

・小林佐紀子 バセドウ病治療におけるBlock and Replace療法の是非 Block and Replace療法の是非 Consの立場より 第66回日本甲状腺学会学術集会、金沢、2023年12月7-9日

3. 書籍

荒田尚子, 三戸麻子, 岡崎友香, 西岡笑子他. プレコンセプションケア. メジカルビュー. 2024.

4. その他

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得：該当なし

2. 実用新案登録：該当なし

3. その他：該当なし

こども家庭科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
分担研究報告書

各疾患専門医を対象としたプレコンセプションケアの実態およびニーズの調査

研究代表者 荒田尚子 国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター母性内科 診療部長
研究分担者 杉山 隆 愛媛大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座 教授
研究分担者 秋山美紀 慶應義塾大学環境情報学部 教授

研究要旨

基礎疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアを充実させるため、まずは、医療者から患者への情報提供の現状を把握し、医療者からのプレコンセプションケアの情報提供をするためのニーズを明らかにするためアンケート調査を行った。性成熟期に罹患頻度が高い、糖尿病、高血圧、甲状腺疾患、リウマチ・膠原病領域のそれぞれの専門家にWebでのアンケート調査を依頼し計1994名の回答を得た。その結果、プレコンセプションケアの情報提供において、医療者からのニーズはあるものの、時間や体制の問題が大きな課題となっており、十分な情報提供が行われていないことが明らかとなった。これらを解決するためにはシステムの整備や医療チームの連携が不可欠と考えた。また、プレコンセプションケアについての医療者の知識拡充の必要もある。

研究協力者

安田麻里絵：国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター母性内科 臨床研究員
鈴木 瞳：国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター 母性内科 研究員

A. 研究目的

プレコンセプションケアは適切な時期に適切な知識・情報を提供し、将来の妊娠のためのヘルスケアを行うことである。女性の晩婚化や生殖医療技術の向上などに伴う出産年齢の高齢化によって、生活習慣病や慢性疾患をもった女性の妊娠が増加している。特に、性成熟期に罹患頻度が高い、糖尿病、高血圧、甲状腺疾患、リウマチ・膠原病でのプレコンセプションケアが重要と考えられる。本研究では内科的基礎疾患を持つ女性のプレコンセプションケアに関しての実態調査として、内科四領域の学会所属医師を対象に、プレコンセプションケアの実態を把握することを目的とする。

B. 研究方法

甲状腺、高血圧、糖尿病、リウマチの4領域の専門学会の医師を対象にWebアンケート調査を行った。四領域の六学会（日本甲状腺学会（甲状腺専門医）、日本リウマチ学会（リウマチ専門医）、日本糖尿病学会（糖尿病専門医）、日本糖尿病・妊娠学会（学会所属医師全員）、日本高血圧学会（高血圧専門医）、日本妊娠高血圧学会（学会所属医師））の各学会専門医を対象に、無記名のWebアンケートを依頼した。国立成育医療研究センター倫理審査委員会で承認を得て行った（承認番号：2023-228）。

C. 研究結果

基礎疾患を持つ女性のプレコンセプションケアに関わる、高血圧、糖尿病、甲状腺、リウマチ膠原病、これら4つの領域で、現状のプレコンセプションケアの情報提供がどのように行われているかの現状把握、問題点の抽出を目的として主に各領域の専門医を対象にWebアンケートを行った。内科4領域の6つの対象学会を選定し、日本高血圧学会高血圧専門医、日本妊娠高血圧学会学会所属医師、日本糖尿病妊娠学会学会員、日本糖尿病学会糖尿病専門医、日本甲状腺学会甲状腺専門医を対象に、Webアンケートを施行した。回答数は高血圧領域399名（24.2%）、糖尿病領域1183名（15.6%）、甲状腺領域227名（25.7%）、リウマチ膠原病領域185名（3.6%）、総計1994名であった。対象学会に複数所属している場合、重複の回答を可能とした。リウマチ内科の回答率が低いが、これは回答登録期間が他の学会よりも短かったことと関連している。アンケート登録期間については、各学会による検討に応じてばらつきがあるが、その他アンケート実施条件は同一である。アンケート結果については添付書類にまとめた。

D. 考察

1) 回答者の属性

回答者の8割以上が内科系医師であり、次いで産婦人科、整形外科、その他外科、小児科の医師が続いた。9割以上が臨床経験10年以上の医師であり、5年未満の医師の回答はなかった。所属病院の規模については、500床以上の病院が32.4～43.1%、入院病床のない診療所勤務が15.8～32.4%と多くを占めた。

2) 情報提供の現状

18歳未満の女性に対する情報提供については、内科における妊娠・出産への影響について78～88%の医師が説明すると回答した。説明のタイミングについては、「月経開始時」が約2割、「小児科から内科への紹介時期」が約4割を占め、その他「初診時」「高校生時」「治療開始時」などが挙げられた。自由記載からも、情報提供のタイミングについてはばらつきが大きく、各医師の知識や経験に任されている状況であった。一定のコンセンサスが必要と感じた。

18歳以上の女性に対しては、「生殖機能に影響のある事象の発生時」や「治療開始時」に妊娠・出産の希望を確認する医師が多く、半数以上の医師が「妊娠希望があった時のみ」情報提供を行うと回答した。内科合併症が妊娠出産に与える影響については、甲状腺96%、糖尿病93%、リウマチ膠原病92%、高血圧76%が説明を行っており、そのタイミングは「初診時」50～71%、「投薬開始時」61～87%、「患者からの質問時」64～76%、「患者の妊娠を知った時」46～52%（複数回答可）であった。

3) 教育資料提供の現状

性と生殖に関する健康教育資料の提供は多くの医師で行われていなかったものの、その必要性を86～92%の医師が感じていた。プレコンセプションケアの情報提供における最大の制約は「時間」であり、73～90%の医師がこれを挙げていた。自由記載からもコストやマンパワーの不足が指摘されており、現行の外来診療体制ではプレコンセプションケアの情報提供は困難であることが示唆された。医療機関での情報提供には限界があり、行政、教育など他部署との連携が必要とされている。時間の次にプレコンセプションケアの情報提供における制約にあげられたのは「医療者の知識」だった。医療者のためのプレコンセプションケアを学ぶ機会も79～91%が必要であると感じており、E-learningや講演会・ワークショップなどの機会を求めている。各疾患領域について、患者が妊娠時に必要となる専門知識についての問題では、0～9.2%の医師が「知らなかった」と回答しており、医療者の知識拡充も必要と感じられた。

4) 医学知識の提供状況

多くの医師が一般的な妊娠に関する医学知識を持っているものの、「知っているが患者に説明していない」という回答が多く見られた。特に、葉酸摂取の必要性や年齢の妊娠への影響については、「知っていて患者に説明している」という回答が半数を切っていた。一方で、疾患特異的な知識については「知っていて患者に説明している」という回答が高かった。疾患特異的な重要事項は説明されているが、疾患によらない一般的な医学事項の情報提供は多くの場合行われていないことが明らかとなった。一般的な妊娠に関する医学知識や性と生殖に関する健康情報資料の提供もほとんど行われていない。性と生殖に関する健康情報・一般的な妊娠に関する情報提供は学校教育や行政で

行われることを求める意見があり。

5) 患者側の問題

多様な性認識や倫理的な懸念から男性医師の中には、これらの話題を取り上げることがハラスメントと捉えられるのではないかと心配する意見があった。患者の健康意識が低いこと、性や生殖について話すことがタブー視されている本邦の文化的背景も情報提供が進まない制約となっていることも明らかとなった。この問題は日本に特徴的な問題であり、解決のためには、日本独自の対策が求められる。

6) Next Action

プレコンセプションケアの情報提供について、現在医師が単独で行っていることがほとんどである。疾患特異的な専門事項についての説明はなされているが、一般的な健康教育や妊娠に関する事項については十分でないことが明らかとなった。プレコンセプションケアの情報提供について、他国では医療者の知識が最大の制約となっているが、日本では時間が最大の制約であった。それは、患者のベースとなる健康意識の低さや、非常に混雑している日本の外来診療の問題が関連していると思われる。今後、プレコンセプションケアの情報提供を充実させるためには以下の施策が有効であると考えられる。

(1) **新たな医療システムの構築**：管理料や診療報酬などの保険診療における新しい制度の導入。

(2) **他医療者との連携**：看護師や助産師による指導料など、他の医療者との協力体制の構築。

(3) **教育機関や行政機関との連携**：専門的でない医学知識についての指導を充実させるための協力体制の確立。

プレコンセプションケアの情報提供は、医師主導から他の医療者や行政・教育機関への移行が早急に望まれる。また、指導者の育成、教育資料の整備、教育システムの構築が必要である。さらに、患者の健康意識の低さや文化的、倫理的な問題に対しては、性と生殖についての教育を再評価し、患者の意識を高めるための取り組みが求められる。医療業界は正しい医学知識の提供、教育資料の提供に貢献していくことができる。

プレコンセプションケアの情報提供を充実させるためには、医師個人ではなく、医療システムや教育・行政との連携が必須である。多方面における有機的なつながりが、プレコンセプションケアの拡充に必要であると考えられる。

また、患者の健康意識の低さ、文化的、倫理的な問題については、性と生殖についての教育を再評価し、患者の意識を高めることについても努力を続けていく必要がある。医療業界は正しい医学知識の提供、教育資料の提供に貢献していくことができる。

プレコンセプションケアの情報提供の充実のためには医師個人ではなく、医療システムや教育・行政・医療の連携が有効である。多方面における有機的なつながりがプレコンセプションケアを拡充していくために必要と考えられた。

E. 結論

プレコンセプションケアの情報提供において、医療者からのニーズはあるものの、時間や体制の問題が大きな課題となっており、十分な情報提供が行われていないことが明らかとなった。これらを解決するためにはシステムの整備や医療チームの連携が不可欠と考えた。また、一般的な妊娠に関する知識の提供については、学校教育、行政機関と医療機関の連携により改善する可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1 結果 (単位：%)

【背景】

Q1 専門領域

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
内科系	82.0	91.9	81.3	77.3
産婦人科	17.8	4.1	0.0	0.0
整形外科	0.0	0.0	0.0	16.8
その他外科系	0.0	0.0	15.1	0.0
小児科	0.0	3.9	3.1	5.4
放射線科	0.0	0.0	0.0	0.0
その他	0.3	0.1	0.4	0.5

Q2 年齢

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
20歳代	0	0	0	0
30歳代	6	14	6	17
40歳代	22	33	27	34
50歳代	36	30	36	25
60歳代	29	17	23	18
70歳以上	7	6	9	5

Q3 性別

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
男	81	60	67	73
女	18	39	32	26
回答しない	1	2	1	1

Q4 臨床経験年数

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
5年未満	0	0	0	0
5-10年	1	6	0	6
11-15年	8	17	8	19
16年以上	91	77	91	74

Q5 所属医療機関区分

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
診療所(病床数 0-19床)	18	33	32	24
病院	47	42	40	41
大学病院	35	25	28	35

Q6 所属医療機関

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
入院病床なし	16	31	32	20
1-19床	2	2	0	3
20-99床	5	4	10	4
100-199床	9	8	7	7
200-299床	6	8	4	8
300-399床	11	7	2	6
400-499床	9	8	5	9
500床以上	43	32	39	43

Q7 所属医療機関で分娩を取り扱っているか

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
はい	56	44	44	55
いいえ	44	56	56	44
不明	0	0	0	1

Q8 所属医療機関にNICUがあるか

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
はい	47	36	39	51
いいえ	53	63	61	49
不明	1	1	0	1

表2 結果（単位：％）

【現状把握：18歳未満女性へのプレコンセプションケア】

Q1 18歳未満の内科合併症を持った女性を診療していますか。

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
はい	9	26	67	45
いいえ	91	74	33	55

（Q1で「はい」と答えた人に質問）

Q1-1 月経が来たら生殖機能についての話をしますか。

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
はい	43	58	56	59
いいえ	38	31	34	36
不明	19	11	11	5

（Q1で「はい」と答えた人に質問）

Q1-2 妊娠や出産についての病気の影響、内科合併症との相互の関連について説明しますか。

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
はい	78	87	82	88
いいえ	16	10	13	8
不明	5	3	5	4

（Q1-2で「はい」と答えた人に質問）

Q1-2-1 妊娠や出産についての病気の影響、内科合併症との相互の関連についていつ説明しますか。

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
月経が始まった時	28	23	19	18
小児科から内科へ紹介する時期	45	42	37	44
その他	28	35	44	38

その他（自由記載）：初診時、高校入学前後、診断時

（Q1-2で「はい」と答えた人に質問）

Q1-2-2 基礎内科の妊娠・出産にあたる影響について誰が説明しますか。

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
医師	97	82	96	85
看護師などのメディカルスタッフ	0	3	0	3
複数の医療者によるチーム	3	15	4	12
その他	0	0	0	0

表3 結果 (単位：%)

【現状把握：18歳以上女性へのプレコンセプションケア】

Q2 18歳以上の内科合併症を持った妊娠可能年齢の女性を診療していますか。

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
はい	9	26	67	45
いいえ	91	74	33	55

(Q2で「はい」と答えた人に質問)

Q2-1妊娠・出産の希望があるか、患者に確認していますか。

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
診療ごと	14	15	30	18
年に1回	18	29	23	24
生殖機能に影響のある事象の発生や治療の開始時	48	40	41	47
特に確認しない	15	12	5	7
その他	14	14	19	19

その他 (自由記載)：初診時、初診時に挙児希望がある時は伝えるよう説明、年数回、治療のコントロールが悪化した時、年2-3回

(Q2で「はい」と答えた人に質問)

Q2-2妊娠希望がなくても妊娠出産についての情報提供をしていますか。

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
はい (妊娠希望によらない)	43	63	73	74
いいえ (妊娠希望の時のみ)	54	35	24	26
その他	3	2	3	1

その他 (自由記載)：個々の状況に応じて

(Q3で「はい」と答えた人に質問)

Q3-1基礎疾患の妊娠・出産に与える影響について、いつ説明しますか。(複数選択可)

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
思春期になった時	8	17	20	8
初診時	50	60	71	63
投薬を開始する時	78	61	69	87
患者から質問を受けた時	71	68	64	76
患者が妊娠したと知った時	52	47	47	46
一定年齢に達した時	19	31	33	28
その他	4	5	3	6

その他 (自由記載)：結婚時、診断時、治療内容変更時、パートナーができた時

(Q3で「はい」と答えた人に質問)

Q3-1基礎疾患の妊娠・出産に与える影響について、誰が説明しますか。

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
医師	99	97	99	98
看護師を含むメディカルスタッフ	8	25	7	15
複数の医療者によるチーム	3	8	2	9
その他	1	0	0	1

Q3 基礎疾患の妊娠・出産に与える影響について、患者に説明していますか。

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
はい	76	93	96	92
いいえ	24	7	4	8

表4 結果 (単位：%)

【現状把握】

Q3 思春期および/または若年成人女性の性と生殖に関する健康問題の患者への情報提供は必要と思いますか。

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
はい	86	92	87	92
いいえ	3	2	4	3
わからない	11	5	10	5

Q4 思春期および/または若年成人患者に、性と生殖に関する健康に関する教育資料を提供していますか。

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
はい	5	9	8	11
いいえ	87	84	88	85
わからない	8	7	4	4

Q5 治療上妊娠が望ましくない時期に適切な避妊方法について説明していますか。

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
はい	27	30	32	41
いいえ	59	62	61	55
わからない	13	8	7	4

Q6 プレコンセプションケアについての情報提供を行うことの制約で最も大きな課題を選択してください。(複数選択可)

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
時間	73	83	82	90
医療者の知識	75	69	68	65
情報提供の意義を感じない	4	3	5	0
その他	7	5	6	8

その他(自由記載)：コスト・診療報酬、ジェンダーフリーの傾向、思春期で話しづらい、他職種連携の難しさ、男性医師の場合ハラスメントの心配、患者の意識、マンパワー、適切な情報資料がない

Q7 思春期および/または若年成人女性の性と生殖に関する健康問題について、妊娠前の情報提供はどこで行うべきと考えますか。(複数回答可)

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
内科	41	60	58	59
産婦人科	63	59	54	65
学校教育	79	81	76	68
その他	5	9	9	11

その他(自由記載)：家庭、小児科、行政機関

Q8 プレコンセプションケアに関して医療者が学ぶ機会が必要ですか。

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
はい	79	84	78	91
いいえ	5	3	6	2
わからない	17	13	16	7

(Q8で「はい」と答えた人に質問)

Q8-1 プレコンセプションケアに関して医療者が学ぶ機会として、有効と思うものは何ですか。(複数選択可)

	高血圧	糖尿病	甲状腺	リウマチ
冊子(テキストブック)	60	66	68	64
E-learning	71	74	71	67
講演会・ワークショップ	72	69	74	81
プロバイダー制度(一定の講習と認定制度)	21	18	17	37
その他	1	1	1	1

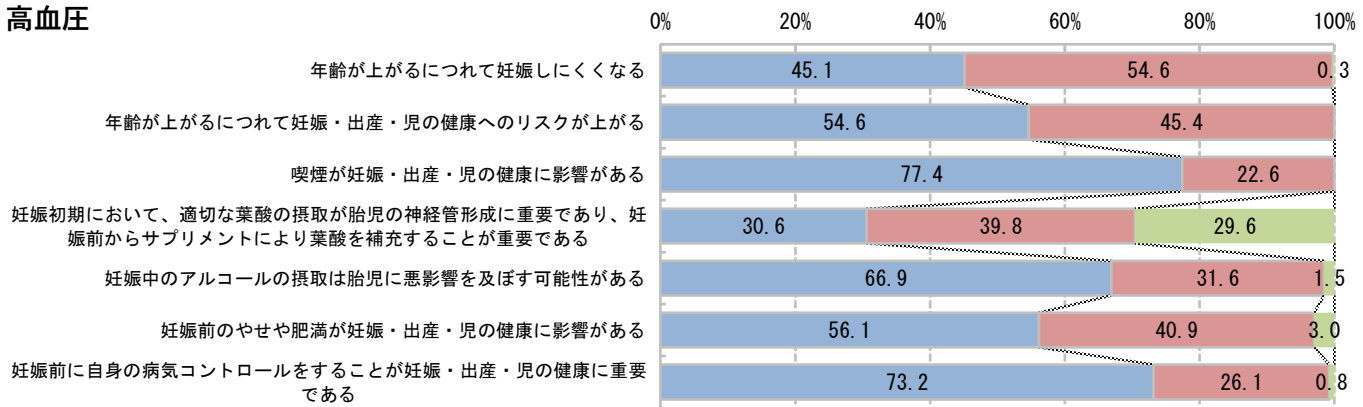
その他(自由記載)：Web、SNS、Youtubeなどで医療者も患者も学べるようにする、学会講演

表5 結果 (単位：%)

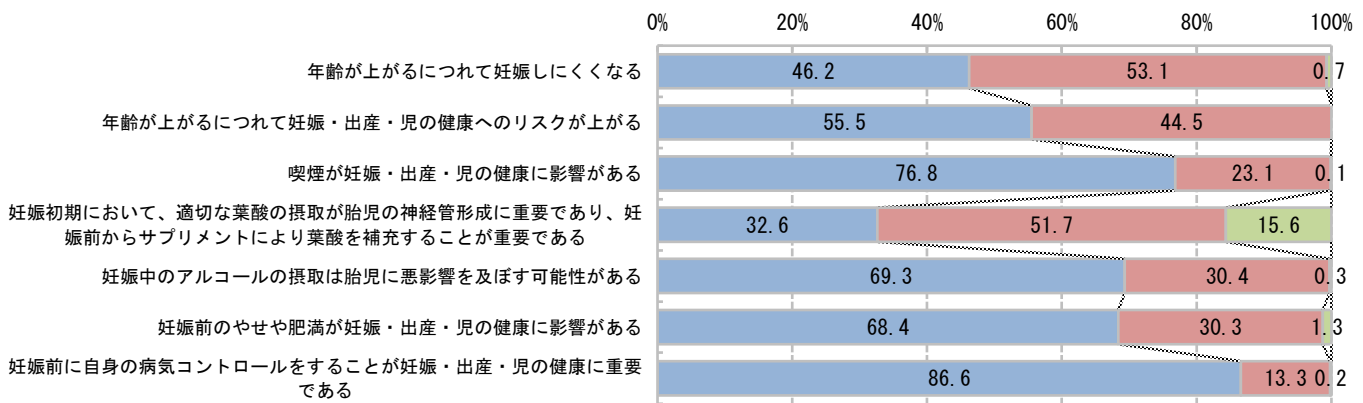
【妊娠・出産に関する一般的な事項】

■ 知っていて患者に説明している ■ 知っているが患者に説明していない ■ 知らなかった

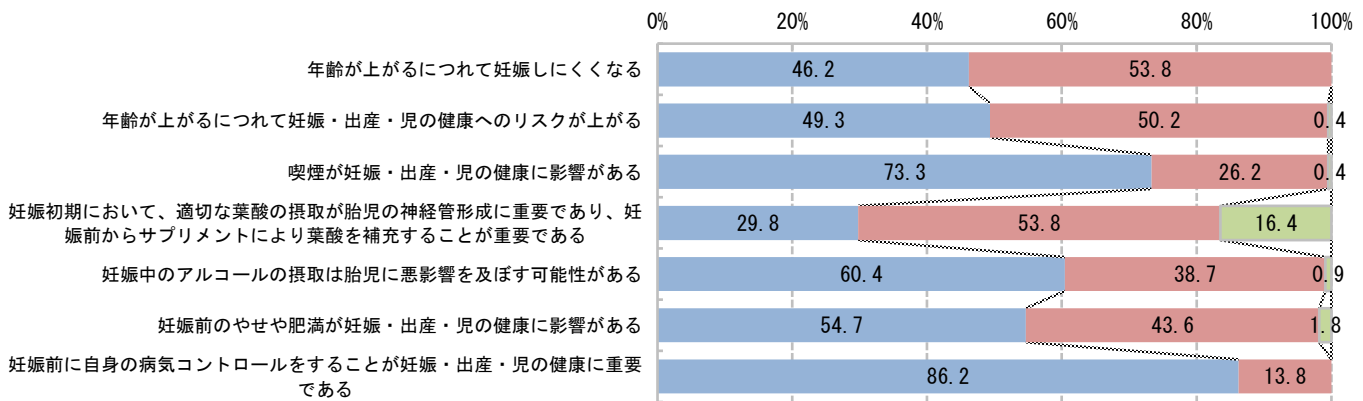
高血圧



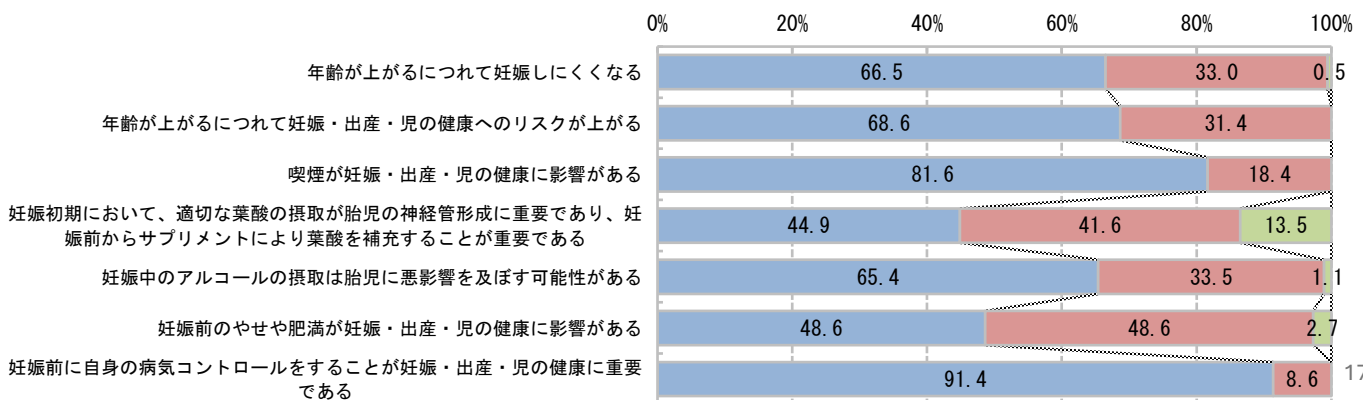
糖尿病



甲状腺

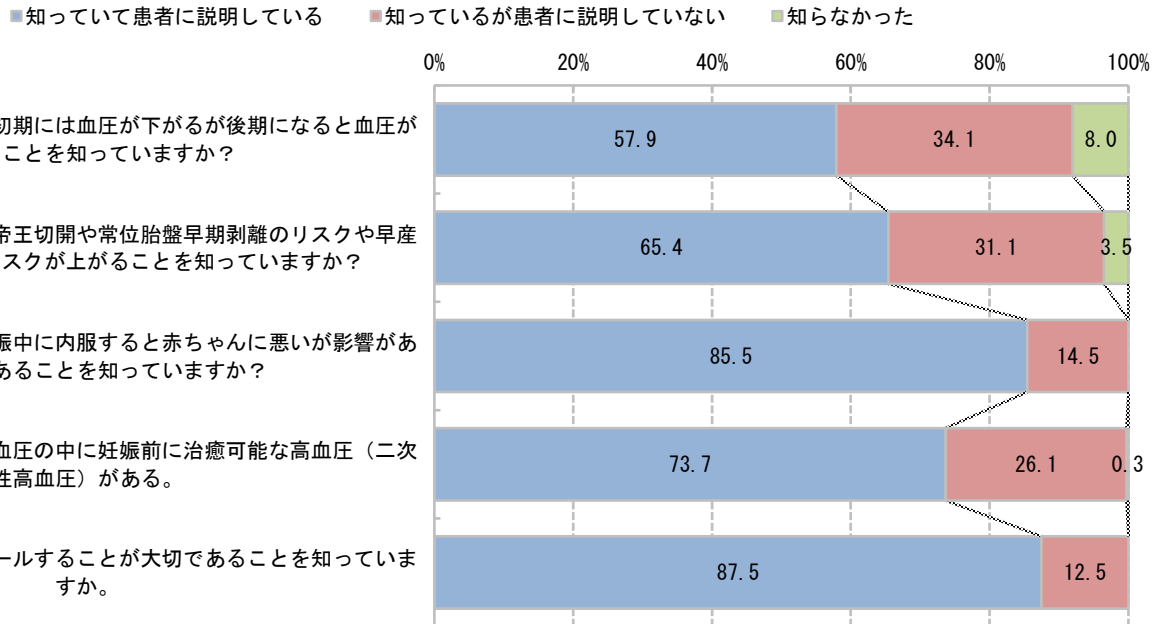


リウマチ



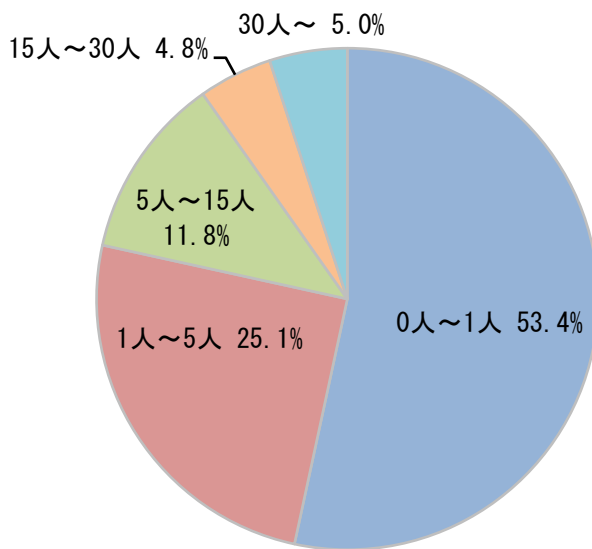
【高血圧の妊娠・出産に関する事項】

高血圧についての各項目について、患者に説明しているか、知識として知っていたかどうかお答えください。



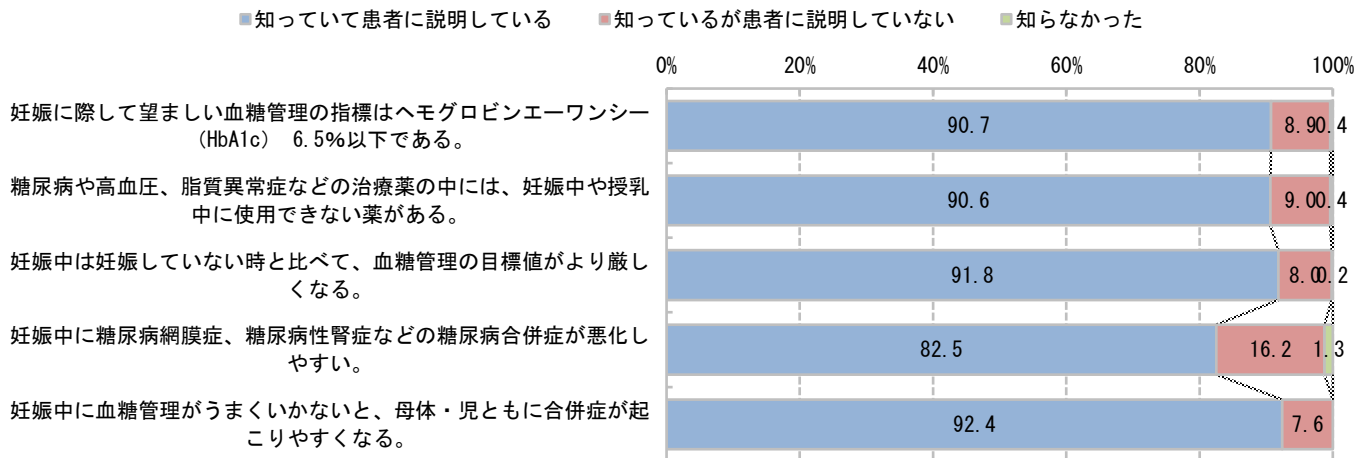
直近の1年間で以下の患者を妊娠中に何人管理していましたか。

高血圧症（二次性を含む）
(n=399)



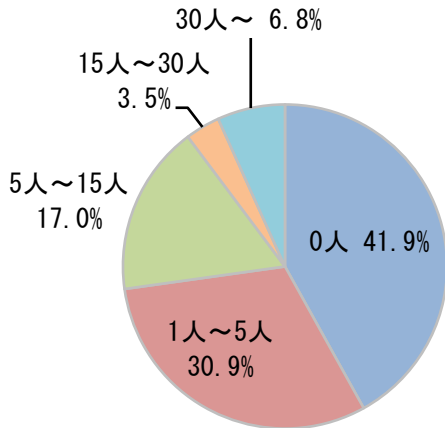
【糖尿病の妊娠・出産に関する事項】

糖尿病についての各項目について、患者に説明しているか、知識として知っていたかどうか
お答えください。

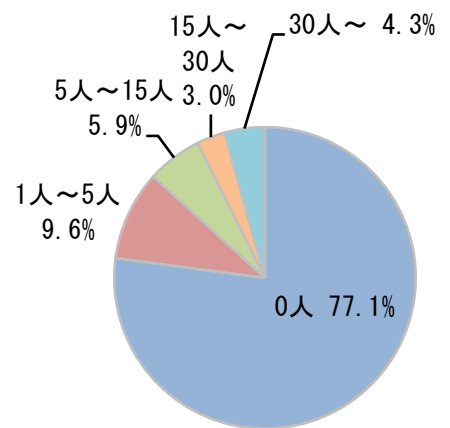


直近の1年間で以下の患者を妊娠中に何人管理していましたか。

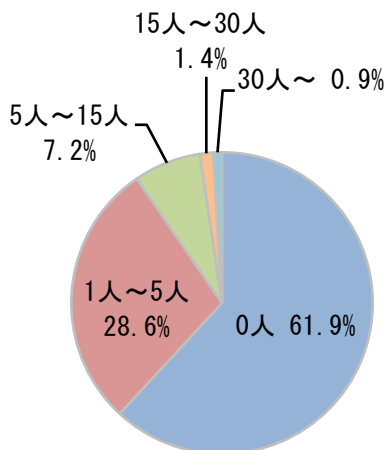
2型糖尿病
(n=1183)



その他の糖代謝異常 (妊娠糖尿病を除く)
(n=1183)

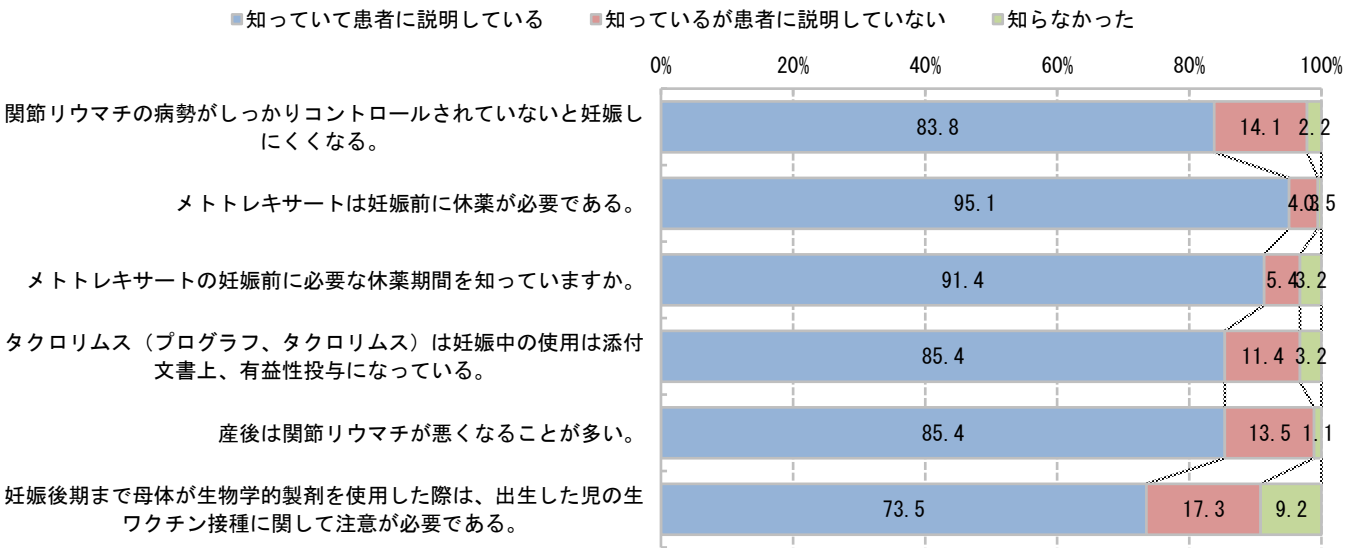


1型糖尿病
(n=1183)



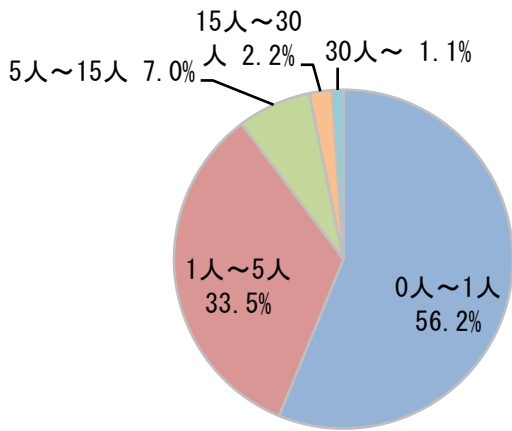
【リウマチ領域の妊娠・出産に関する事項】

[Q30] 関節リウマチについてお伺いします。各項目について、患者に説明しているか、知識として知っていたかどうかお答えください。

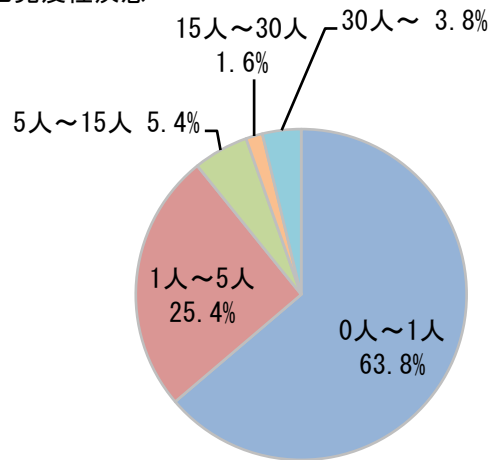


直近の1年間で以下の患者を妊娠中に何人管理していましたか。

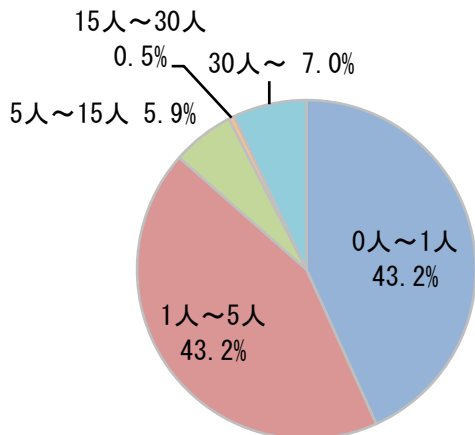
SLE (n=185)



その他自己免疫性疾患 (n=185)

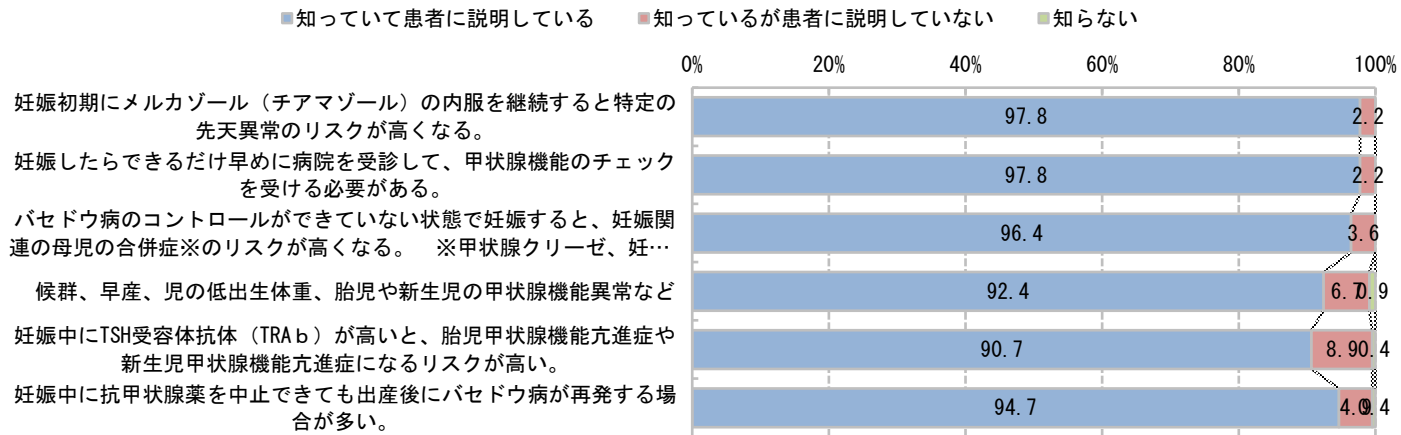


関節リウマチ (n=185)

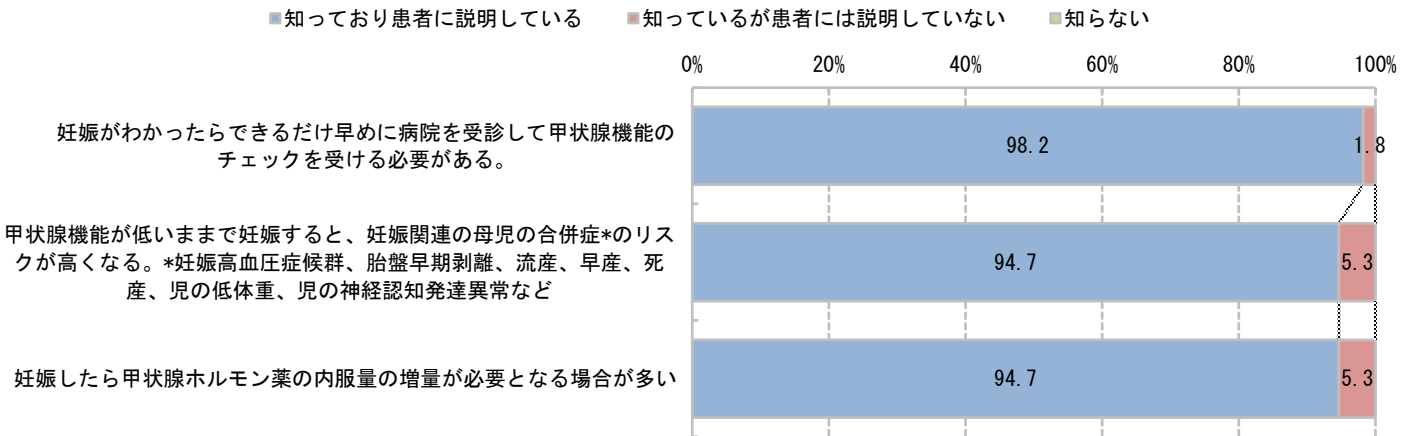


【甲状腺疾患の妊娠・出産に関する事項】

バセドウ病についてお伺いします。各項目について、患者に説明しているか、知識として知っていたかどうかお答えください。

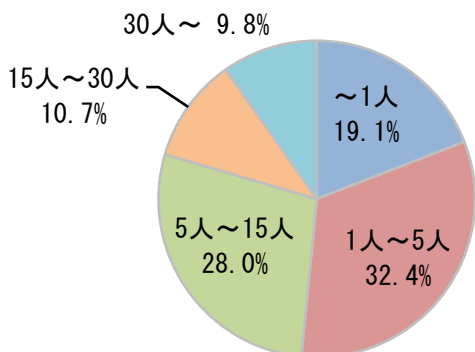


甲状腺機能低下症についてお伺いします。各項目について、患者に説明しているか、知識として知っていたかどうかお答えください。

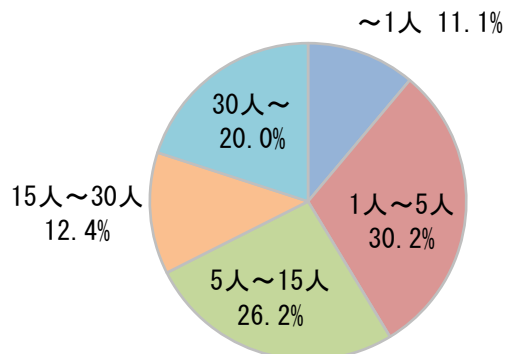


直近の1年間で以下の患者を妊娠中に何人管理していましたか。

バセドウ病
(n=225)



甲状腺機能低下症（潜在性を除く）
(n=225)



基礎疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究

研究分担者 大田 えりか 聖路加国際大学 教授

研究要旨

本研究は、糖尿病、高血圧、甲状腺疾患、リウマチ・膠原病の4疾患の女性を対象に行った質的調査である。

〔目的〕 糖尿病、高血圧、甲状腺疾患、リウマチ・膠原病の4疾患の女性が医療機関等から受けている妊娠・出産・子育てに関する情報を把握し、患者の情報ニーズを明らかにすることである。

〔方法・結果〕 9名の基礎疾患をもつ女性で、妊娠中または産後の女性に対して、インタビューガイドを用いてオンラインでフォーカスグループインタビュー、または個人インタビューを行った。20代から40代の女性で、産休・育休中を含め、ほとんどの対象者が働きながら妊娠、育児をしている状況であった。インタビュー結果として、どの疾患も妊娠のタイミングや妊娠を見据えた治療方針について、妊娠前に説明を受けていた。疾患を抱えながら妊娠することの児への影響や治療薬の児及び母乳への影響について不安だという意見が挙げられた。医療機関から提供してほしい情報については、児の予後についての意見が多く聞かれたが、不安を煽る情報よりも安心してできる情報を提供してほしいという意見もあった。提供方法については、紙媒体を好む対象者がいる一方で、音声や動画を好む対象者もいた。

〔結論〕 医療機関から提供してほしい情報では、児の予後に関する意見が多く聞かれた。提供方法としては、1つの媒体での提供よりも患者が選択できるような複数の媒体での提供が必要とされている。

研究協力者

西村悦子 駒沢女子大学 助教

矢込香織 聖路加国際大学 修士課程

A. 研究目的

糖尿病、高血圧、甲状腺疾患、リウマチ・膠原病の4疾患の女性が医療機関等から受けている妊娠・出産・子育てに関する情報を把握し、患者の情報ニーズを明らかにすること

B. 研究方法

1. 研究対象者

糖尿病、高血圧、甲状腺疾患、リウマチ・膠原病のいずれかの診断を受けて治療中の者で、妊娠中または産後2~3年の女性とした。

2. 対象者のリクルート方法

本研究の研究協力機関を通して研究対象者をリクルートした。

3. データ収集方法と項目

(1) アンケート

フォーカスグループインタビュー実施日より前にオンラインでアンケートを行い、対象者の基本属性に関する情報（年齢、疾患、居住地、就労状況、妊娠・出産歴、治療法等）を収集した。

(2) フォーカスグループインタビュー及び個人インタビュー

参加意思を示した研究対象者に対し、下記のインタビューガイドを用いて、オンラインでフォーカスグループインタビュー、または個人インタビューを実施した。インタビューは2024年2月に実施した。

<インタビューガイド>

- ① 今までに医療機関から受けた妊娠・出産・子育てに関する情報の中で、疾患をもった女性に対する情報について教えてください。（妊娠、出産、子育てに分けて質問する）
- ② 情報を受けたタイミングは適切だと感じましたか。（妊娠、出産、子育てに分けて質問する）
- ③ 疾患を抱えながら、妊娠してもよいかどうか、妊娠できるかどうか、不安だったことはありませんか？
- ④ 疾患をもって妊娠したことで不安だったことは何ですか？（妊娠期、出産、産後に分けて質問する）
- ⑤ 疾患をもって妊娠したことで困ったことは何ですか？（妊娠期、出産、産後に分けて質問する）
- ⑥ 医療機関以外で得た妊娠・出産・子育てに関する情報について教えてください。（媒体と情報の内容について、妊娠、出産、子育てに分けて質問する）
- ⑦ 病気を抱えながら妊娠・出産・子育てする中で、特に役に立った情報などのようなものですか。（妊娠、出産、子育てに分けて質問する）
- ⑧ 医療機関から提供してほしい情報はどのような情報ですか。（妊娠、出産、子育てに分けて質問する）
- ⑨ どのような方法で提供してほしいですか？
- ⑩ 妊娠・出産に関する30分のカウンセリングを受けられるとしたら、自己負担でどれくらいの金額までなら払っても良いと考えますか？（例：1000円、3000円、5000円等）

4. 分析方法

インタビューの内容は、録音した内容から逐語録を作成した。逐語録に対して、コード化し、サブカテゴリーを命名した。類似するサブカテゴリーに対してカテゴリー化した。カテゴリー化が困難な意見に

については、項目ごとに意見を分類した。

5. 倫理的配慮

聖路加国際大学研究倫理審査委員会の承認を得て行った（承認番号：23-A033）。研究対象者に対し、同意の撤回の自由や研究内容について十分に説明し、本研究への参加について研究対象者本人の自由意思による同意を得た。

C. 研究結果

1. 対象者の属性

対象者は全員が妊娠中、または産後の基礎疾患を持った女性で、糖尿病の方が4名、高血圧の方が3名、リウマチ・膠原病の方が1名、甲状腺疾患の方が1名の合計9名であった（表1）。調査日程の都合上、2名ずつのグループとし、4グループに分けた。調査日の調整がつかず、1名が個人インタビューとなった。各グループの参加者は、1グループが糖尿病の方2名、2グループは甲状腺疾患と高血圧の方1名ずつ、3グループは糖尿病の方2名、4グループは高血圧の方2名で構成された。

表1. 対象者の基本属性

ID	疾患	年齢	就労状況	出産回数
A	糖尿病	30代	常勤	2
B	糖尿病	40代	常勤	2
C	甲状腺疾患	30代	常勤	1
D	高血圧症	40代	常勤	1
E	リウマチ・ 膠原病	20代	産休・育休中	1
F	糖尿病	40代	非常勤・パートタイム・アルバイト	3
G	糖尿病	40代	常勤	0
H	高血圧症	30代	専業主婦	1
I	高血圧症	30代	非常勤・パートタイム・アルバイト	0

2. フォーカスグループインタビューの結果

インタビューガイドの質問内容をもとに、フォーカスグループインタビューで得られた結果を①妊娠に関する医療機関からの情報、②出産に関する医療機関からの情報、③産後に関する医療機関からの情報、④医療機関から情報を受けたタイミング、⑤妊娠前の不安、⑥妊娠中の不安、⑦妊娠中の不安が軽減した要因、⑧産後の不安、⑨疾患を持って妊娠したことで困ったこと、⑩医療機関以外から得た疾患に関連する情報の媒体、⑪役に立った医療機関からの情報（妊娠中）、⑫役に立った医療機関からの情報（産後）、⑬医療機関から提供してほしい情報、⑭医療機関から提供してほしい情報の提供方法、⑮30分のカウンセリングの値段、⑯経済的負担の16の項目に分類した。

④医療機関から情報を受けたタイミング、⑩医療機関以外から得た疾患に関連する情報の入手方法、⑬医療機関から提供してほしい情報、⑭医療機関から提供してほしい情報の提供方法、⑮30分のカウンセリングの値段、⑯経済的負担については、カテゴリ化せずに意見を分類し表を作成した。

以下、カテゴリを〈 〉、サブカテゴリを【 】で表す。

- ① 妊娠に関する医療機関からの情報（別添資料：表1）
妊娠に関する医療機関の情報として、〈治療方針〉、〈疾患の状態と妊娠のタイミング〉、〈疾患による胎児への影響〉、〈疾患と妊娠〉、〈医療機関の選択〉、〈疾患と栄養〉、〈同じ疾患の患者情報と症例数〉、〈胎児の検査〉の8つのカテゴリが抽出された。
- ② 出産に関する医療機関からの情報（別添資料：表2）
〈出産方法〉に関しては、当時の状況を振り返り【計画分娩に関する説明不足】を感じていたと指摘する声もあるが、【疾患の胎児への影響を考慮した出産方法】について事前に説明があったという意見もあった。
- ③ 産後に関する医療機関からの情報（別添資料：表3）
産後に関しては、〈疾患の母乳への影響〉、〈薬の母乳への影響〉、〈疾患の児への影響〉、〈食事〉について情報が提供された。
- ④ 医療機関から情報を受けたタイミング（別添資料：表4）
研究対象者が疾患を持って妊娠をする（した）中で、医療機関から受けた情報について、タイミングの適切さを問う質問では、多くの対象者が適切だと感じていた一方で、出産方法に関する情報提供のタイミングが適切であって欲しかったという意見が聞かれた。
- ⑤ 妊娠前の不安（別添資料：表5）
妊娠前は、疾患を抱えていることによる〈妊娠の可能性〉、〈子どもへの影響〉について不安を感じていた。
- ⑥ 妊娠中の不安（別添資料：表6）
妊娠中は、〈疾患についての重大性を認識した時の不安〉や疾患の〈子どもへの影響〉、〈疾患の状態が不安定〉なこと、〈疾患を抱えながらの妊娠〉による不安が挙げられた。また、【相談する人がいないことによる漠然とした不安】を感じたという意見もあった。
- ⑦ 妊娠中の不安が軽減した要因（別添資料：表7）
妊娠中の不安については、【あらゆるリスクに対する検査の実施】、【不安を伝えた時に母性内科の専門医による明確で十分な情報】などにより不安が軽減したという意見があった。また、〈疾患の状態が安定〉したことも不安の軽減につながっていた。
- ⑧ 産後の不安（別添資料：表8）
産後については、〈母乳や授乳方法への影響〉、〈自分の体調〉、〈子どもへの影響〉についての不安が挙げられた。

- ⑨ 疾患を持って妊娠したことで困ったこと（別添資料：表9）
疾患を抱えながら妊娠したことで、〈疾患の状態と妊娠のタイミング〉、〈仕事をしながらの妊娠〉、〈リスクがある中での出産〉、〈疾患についての情報へのアクセス〉、〈服薬や血糖値の管理〉、〈産後の症状〉に大変さや難しさを感じていた。
- ⑩ 医療機関以外から得た疾患に関連する情報の入手方法（別添資料：表10）
インターネット検索を行ったと回答する人が多く、病院のWEBサイト、同じ疾患を持った人のブログなどで情報を得ていた。
- ⑪ 役に立った医療機関からの情報（妊娠中）（別添資料：表11）
食事管理や先の見通しができる〈役に立つ冊子〉や〈同じ疾患を持つ妊婦の妊娠・出産関連情報〉、〈実践につなげやすい栄養情報〉などの意見が語られた。
- ⑫ 役に立った医療機関からの情報（産後）（別添資料：表12）
〈授乳に関する情報〉として、【クッションを置くことで手を使わないでできる授乳方法】や【混合栄養や授乳に関するアドバイス】が役立つとしている。また、【小児科医による児の成長を見通した説明】も産後に得た情報として役立つとしている。
- ⑬ 医療機関から提供してほしい情報（別添資料：表13）
糖尿病の方からは、妊娠中の高血糖に関する説明を受けたが、低血糖になったことが多く、低血糖が胎児に与える影響について知りたかったという意見や安心できる具体的な内容、論文のような詳細な情報や症例数などについて知りたいという意見が聞かれた。
- ⑭ 医療機関から提供してほしい情報の提供方法（別添資料：表14）
同じ疾患の患者とのグループ健診や診察時の説明に加えて紙媒体の配布、動画などの意見が挙げられた。
- ⑮ 30分のカウンセリングの値段（別添資料：表15）
研究対象者が受けたいカウンセリング内容であれば、値段は1000円から5000円という意見が出た。提供方法については、診察の中でカウンセリングを実施してほしいという意見や同じ疾患を持つ人を集めたグループカウンセリングなら利用してみたいという意見が挙げられた。
- ⑯ 経済的負担（別添資料：表16）
経済的負担については、実際に支払う診察代や薬代に負担を感じているという意見が多く聞かれた。また、通院するために仕事を休むこと

で収入の減るという意見もあった。

D. 考察

糖尿病、高血圧、甲状腺疾患、リウマチ・膠原病の4疾患を持つ女性を対象にしたフォーカスグループインタビューでは、実際に対象者が妊娠前から産後に医療機関から受けた情報や説明のタイミングの適切さ、妊娠前、妊娠後から産後に抱えていた不安などについて確認することができた。本人の経験を踏まえ、役に立った情報やどのような情報を必要としているかについても明らかになった。

どの疾患も妊娠のタイミングや妊娠を見据えた治療方針について、妊娠前に説明を受けていた。先行文献でも、疾患の状態や使用している治療薬が胎児の予後に影響するため非計画妊娠を避けるための定期的な情報提供やプロコンセプションケアが重要であるとされている^{1),2)}。

また、妊娠中や授乳中の薬の使用は、患者にとって不安を抱くことが多く、十分な説明が必要とされている²⁾。実際にインタビュー調査でも、疾患を抱えながら妊娠することの児への影響や治療薬の児及び母乳への影響について不安だという意見が挙げられた。それに対し、不安を軽減させた要因として、専門性の高い医療機関での検査や医師による十分な説明という意見が挙げられており、検査による異常の有無の確認や十分な説明の重要性が確認された。また、説明の内容だけでなく、説明をするタイミングの適切さも患者を安心させる要素であることが分かる結果となった。

どのような情報を医療機関から提供してほしいかという質問では、児の予後についての意見が多く聞かれたが、不安を煽る情報よりも安心できる情報を提供してほしいという意見もあった。提供方法については、紙媒体を好む対象者もいれば、音声や動画を好む対象者もあり、1つの媒体での提供よりも患者が選択できるよう複数の媒体での提供が望まれている。

E. 結論

糖尿病、高血圧、甲状腺疾患、リウマチ・膠原病の4疾患を持つ女性を対象にしたフォーカスグループインタビューでは、実際に対象者が医療機関から受けた情報や抱えていた不安などについて確認することができた。医療機関から提供してほしい情報では、児の予後に関する意見が多く聞かれた。提供方法としては、1つの媒体での提供よりも患者が選択できるよう複数の媒体での提供が必要とされている。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし

引用文献

- 1) 川村智行. (2021). 小児期発症糖尿病患者の妊娠と出産. 日本周産期・新生児医学会雑誌, 56(4), 620-622.
- 2) 磯島咲子. (2023). 妊娠・授乳期の関節リウマチの診療—女性のライフイベントと治療の両立—. 昭和学会雑誌, 83(3), 198-203.

別添資料

表 1. 妊娠に関する医療機関からの情報

カテゴリー	サブカテゴリー	発言者	疾患
治療方針	妊娠を見据えた治療方針への変更について	E	●
	妊娠前に妊娠を見据えた治療方針の変更	A	●
	妊娠による治療方針の変更	F	●
	産後に切り替わる治療方針	F	●
	産後の状況を見据えた治療方針の変更	A	●
疾患の状態と妊娠のタイミング	血糖値のコントロールと不妊治療開始の時期について	B	●
	疾患の状態を良くしてから臨む不妊治療	I	●
	妊娠できる可能性と理想のタイミング	F	●
	妊娠希望の確認と疾患を持ちながらの妊娠の説明	A	●
	ホルモン値と流産の関係、ホルモン値の変化	C	●
疾患による胎児への影響	高血圧が妊娠に与える影響	I	●
	胎児の状況	F	●
	血糖コントロールの胎児への影響	G	●
	血糖コントロールの重要性と胎児への影響	B	●
	血糖コントロールと胎児への影響	F	●
疾患と妊娠	血糖値コントロールの重要性と胎児への影響	A	●
	血圧管理の冊子をもらった	D	●
	高血圧と妊娠についての冊子	H	●
	糖尿病と妊娠について	B	●
	妊娠糖尿病のリーフレット	G	●
	妊娠糖尿病の症状と注意事項のリーフレット	F	●
医療機関の選択	糖尿病の妊娠への影響とリスク	B	●
	甲状腺のホルモンが上がった時の自覚症状や症状が出た時は自分で受診する、甲状腺機能管理目標値や、食事によるホルモン値の影響	C	●
	専門性の高い医療機関での妊娠期のフォローと出産	E	●
	食事のヨード量とホルモン値の変化	C	●
	食材と栄養素、糖質の種類	F	●
疾患と栄養	カーボカウントの方法	F	●
	食品に含まれるヨード量	C	●
	実際の食事と血糖値	F	●
同じ疾患の患者情報と症例数	同じ疾患で出産した妊婦の情報	B	●
	同じ治療法の妊婦の成功体験の紹介、症例数	H	●
胎児の検査	妊娠 16 週の不整脈と精密胎児超音波検査	E	●

疾患：●糖尿病、●甲状腺疾患、●高血圧、●リウマチ

表 2. 出産に関する医療機関からの情報

カテゴリー	サブカテゴリー	発言者	疾患
出産方法	計画分娩に関する説明不足	B	●
	疾患の胎児への影響を考慮した出産方法	A	●

疾患：●糖尿病

表 3. 産後に関する医療機関からの情報

カテゴリー	サブカテゴリー	発言者	疾患
疾患の母乳への影響	産後のホルモン値の母乳への影響	C	●
薬の母乳への影響	薬と母乳育児について	E	●
	薬による母乳への影響	C	●
疾患の児への影響	子どものワクチン接種と日光過敏について	E	●
食事	食事の制限は不要	A	●

疾患：●糖尿病、●甲状腺疾患、●リウマチ

表 4. 医療機関から情報を受けたタイミング

時期	適切さについて	発言者	疾患
妊娠前の説明	結婚を考えるタイミングで妊娠についての説明をされた（適切）	E	●
	妊娠を考え始める数年前に妊娠についての説明をされた（適切）	A	●
	妊娠前に妊娠についての説明をされた（適切）	D	●
妊娠中の説明	説明を受けたタイミングは流れる的にベスト	I	●
	血圧が少し高いタイミングで説明を受けたので有難かった	H	●
	妊娠中に医療機関から情報を受けたタイミングは適切	F	●
	妊娠中に医療機関から情報を受けたタイミングは適切	G	●
	不安で相談していたタイミングで冊子をもらったので有難いタイミング	C	●
	定期的な診察時の説明のタイミングは良かった	D	●
	情報がなくて不安になることはなかったため説明を受けたタイミングは適切	A	●
	妊娠の経過によるホルモン値の変化について妊娠初期に教えてもらい心の準備ができた	C	●
	帝王切開の可能性は妊娠期間の初めの頃に聞き、33週目に帝王切開に決まった	G	●
出産方法に関する情報提供が適切だったら良かった	B	●	
薬と母乳の説明は妊娠後期、産後直ぐ、一か月健診時にもありタイミングは適切	E	●	

疾患：●糖尿病、●甲状腺疾患、●高血圧、●リウマチ

表 5. 妊娠前の不安

カテゴリー	サブカテゴリー	発言者	疾患
妊娠の可能性	妊娠できるかどうかの不安	C	●
	自分の年齢や疾患によって妊娠し辛いのではという不安	G	●
子どもへの影響	疾患を抱えながら妊娠することの子どもへの影響が心配	G	●

疾患：●糖尿病、●甲状腺疾患

表 6. 妊娠中の不安

カテゴリー	サブカテゴリー	発言者	疾患	
子どもへの影響	疾患による児へのリスクを不安	B	●	
	疾患による児へのリスクを不安	G	●	
	疾患による児へのリスクを不安	E	●	
	疾患による児へのリスクを不安	F	●	
	高血圧の児への影響にも不安	D	●	
	薬を飲むことで児へのリスクを心配	D	●	
	疾患による児へのリスクを不安	A	●	
	出生後児の成長に伴い同じ病気になるのではという不安	F	●	
	疾患についての重大性を認識した時の不安	高血圧と診断された時に感じた大きな不安	I	●
		血圧が高いことが大変な事だと認識した時の不安	H	●
疾患の状態が不安定	血圧の値が安定せず不安	D	●	
疾患を抱えながらの妊娠	疾患を持ちながら妊娠することの精神的辛さ	G	●	
	血圧が上がるかもしれない不安。初産なのでどうなるかわからない不安	I	●	
	検査値が不安定な時期があり、それがどれくらい妊娠に影響するか不安	C	●	
	高血圧で出産することで自分の身体への影響に不安。	D	●	
相談相手の存在	相談する人がいないことによる漠然とした不安	H	●	

疾患：●糖尿病、●甲状腺疾患、●高血圧、●リウマチ

表 7. 妊娠中の不安が軽減した要因

カテゴリー	サブカテゴリー	発言者	疾患
専門性の高い医療機関での検査や医師による説明	あらゆるリスクに対する検査の実施	I	●
	不安を伝えた時に母性内科の専門医による明確で十分な情報	I	●
	母性内科での通院	H	●
疾患の状態が安定	妊娠中、産後でも飲める薬で血圧が安定	H	●

疾患：●高血圧

表 8. 産後の不安

カテゴリー	サブカテゴリー	発言者	疾患
母乳や授乳方法への影響	薬の母乳への影響に不安	D	●
	検査結果次第で母乳育児かミルクが決まるためうまく授乳方法に対応できるか不安	C	●
自分の体調	母乳育児による低血糖の起こりやすさへの不安	F	●
	帝王切開後の自分の体調に不安	D	●
子どもへの影響	疾患による子どもへの影響に対して不安	F	●

疾患：●糖尿病、●甲状腺疾患、●高血圧

表 9. 疾患を持って妊娠したことで困ったこと

カテゴリー	サブカテゴリー	発言者	疾患
疾患の状態と妊娠のタイミング	疾患の状態が良い時と妊娠のタイミングを合わせるのが難しさ	F	●
	妊娠前に血圧を下げることに時間がかかって大変だったこと	I	●
仕事をしながらの妊娠	近くの病院に行けないため平日に仕事を休むこと	E	●
	仕事をしながら妊娠する辛さ	A	●
	仕事しながらの妊娠継続する大変さ	G	●
リスクがある中での出産	リスクを負って出産する大変さ	F	●
疾患についての情報へのアクセス	疾患についての情報がないことで自分で調べる大変さ	H	●
服薬や血糖値の管理	毎日薬を飲む大変さ	I	●
	常に血糖値を確認しないといけない状況	B	●
産後の症状	産後のシェーグレンの様な症状	E	●
受診回数や待ち時間	産科も内分泌科も受診するため受診回数の多さ	C	●
	複数の科を受診と長い待ち時間	D	●
	採血を診察の2時間前にしないといけなかったこと	C	●
育児中のインスリンポンプ	子ども抱っこ時のインスリンポンプの紐が児の足に絡まること	A	●
	インスリンポンプに子どもの足が引っかかって外れてしまったり、子どもがインスリンポンプをいじってロック解除されたりするため、子どもに触らないように教える大変さ	B	●
	子ども抱っこ時のインスリンポンプへの接触や取られるトラブル	F	●
	夜中のインスリンポンプのアラームにより子どもが泣くこと	A	●
インスリンポンプの設定や交換	妊娠中のインスリンポンプの設定を小まめに変えなければいけない状況	B	●
	育児と仕事で忙しい時の、旦那の出張によるワンオペで自分のインスリンポンプの交換を忘れること	A	●
	外食時の血糖コントロールの難しさ	F	●
工作中的食事管理	仕事が忙しい時の食事管理の難しさ	D	●
	疾患を抱えながらの妊娠について上司や周りの人は理解しているものの仕事の流れで生じる分食の難しさ	G	●
	工作中的分食や低血糖などで仕事で迷惑をかけてしまっていると感じる精神的辛さ	G	●
妊娠中の食事と運動	妊娠中の食事と運動の難しさ	F	●
妊娠中の食事管理	妊娠中の食事管理の難しさ	F	●
	妊娠中の食事の管理の難しさ	G	●
子育て中の食事管理	子育て中の食事管理の難しさ	B	●

	育児中の炭水化物に偏った食事	F	●
	産後の子ども優先の生活による低血糖のなりやすさ	F	●
育児中の血圧測定	血圧測定が習慣化されていなかったので忘れたり、測定時間が一定にならなかり、育児中に安静にして血圧測定する大変さ	H	●

疾患：●糖尿病、●甲状腺疾患、●高血圧、●リウマチ

表 10. 医療機関以外から得た疾患に関連する情報の入手方法

入手方法	発言者	疾患
1型糖尿病患者の会	B	●
医療機関以外の情報は探さなかった	C	●
インターネット検索、情報雑誌	I	●
インターネット検索で調べた	F	●
インターネット検索で調べた	G	●
インターネット検索で調べた	F	●
インターネットで検索すると不安が大きくなるのであまり調べないようにした	D	●
インターネットのキーワード検索	D	●
インターネットのキーワード検索の上位の記事	H	●
同じ疾患で妊娠、出産した人のブログ	B	●
同じような疾患を持った人が発信している情報	D	●
同じ疾患で妊娠、出産した人のインスタグラム	A	●
YouTube	G	●
疾患に関する情報サイト	E	●
親戚	I	●
他の病院のウェブサイト	G	●
友人（ママ友）	H	●
論文	E	●

疾患：●糖尿病、●甲状腺疾患、●高血圧、●リウマチ

表 1 1. 役に立った医療機関からの情報（妊娠中）

カテゴリー	サブカテゴリー	発言者	疾患
役に立つ冊子	心の安定につながる医師の説明と役立つ冊子の配付	C	●
	役立つ冊子「橋本病と妊娠」の食品のヨード量	C	●
	先の見通しができる冊子「橋本病と妊娠」	C	●
	疾患に重要な食事と血圧管理についての冊子の配付	D	●
適切なタイミングで行われる説明	早い時期からの出産方法の説明に安心	A	●
	良いタイミングでの薬の母乳への影響についての説明	C	●
	産後を見据えたペン型インスリンからインスリンポンプへの変更の提案	A	●
	子どもにも影響する抗 SS-A 抗体の検査	E	●
同じ疾患を持つ妊婦の妊娠・出産関連情報	同じ疾患を持つ患者の事例や症例数の紹介	H	●
	同じ疾患をもつ妊婦の出産件数や合併症の有無などの紹介	A	●
実践につなげやすい栄養情報	役立つ栄養相談での食事管理情報	D	●
	入院中に体験できた減塩食	D	●
	役立つ栄養士による食材と糖質の話	F	●
	栄養士による実際の食事内容に即した助言	F	●
	実用的なカーボカウントの説明	G	●

疾患：●糖尿病、●甲状腺疾患、●高血圧、●リウマチ

表 1 2. 役に立った医療機関からの情報 (産後)

カテゴリー	サブカテゴリー	発言者	疾患
授乳に関する情報	クッションを置くことで手を使わないでできる授乳方法	E	●
	混合栄養や授乳に関するアドバイス	C	●
小児科医の対応と説明	小児科医による児の成長の見通した説明	B	●
	小児科医の血糖値と母親の気持ちへの理解	B	●

疾患：●糖尿病、●甲状腺疾患、●リウマチ

表 1 3. 医療機関から提供してほしい情報

内容	発言者	疾患
低血糖が胎児に与える影響	A	●
1型糖尿病の人の出産方法、出産後の状況、児の予後	G	●
論文のように疾患に関する詳細な情報、症例数	E	●
不安を煽る情報よりも安心できる具体的な情報	H	●
産後ケアルーム	C	●
糖尿病ではない妊婦に対して妊娠糖尿病についての情報	F	●
NICU を備えた医療機関で出産する必要性	E	●
障害年金	B	●

疾患：●糖尿病、●甲状腺疾患、●高血圧、●リウマチ

表 1 4. 医療機関から提供してほしい情報の提供方法

提供方法	発言者	疾患
同じ疾患の患者とのグループ健診	G	●
診察時に口頭で説明	E	●
診察時の説明に加えて、紙媒体の配布	B	●
診察時の口頭での説明とパンフレット	A	●
パンフレット	C	●
1枚のチラシよりももっと詳しく書かれている資料	E	●
同じ疾患の人の体験談が記載されている資料	G	●
同じ疾患の人の体験談が記載されている資料やパンフレット	F	●
文字だけの紙媒体よりも音声で聞ける動画	H	●
文字だけでなく写真付きの冊子	G	●
診察時の口頭での説明に加えて、待ち時間を利用し院内のモニターに流す	I	●
紙媒体だけでなく、口頭で患者が安心できる声掛け	H	●

疾患：●糖尿病、●甲状腺疾患、●高血圧、●リウマチ

表 15. 30 分のカウンセリングの値段

条件	値段	発言者	疾患
自分が必要であれば	1000 円	E	●
30 分の場合	3000～5000 円	H	●
気軽に相談できるカウンセリングなら	1000～2000 円	H	●
今受けるのであれば	3000 円	I	●
診察に含めてほしい	NA	D	●
自治体のカウンセリングなら	無料	D	●
医療機関の場合は	あまり高くない程度	D	●
診察も含めたカウンセリング	1000～2000 円	C	●
自分が必要であれば	1000～5000 円	B	●
主治医からいいタイミングで説明してほしい	NA	B	●
カウンセリング不要	NA	A	●
グループカウンセリングなら利用してみたい	NA	A	●
受診時に合わせてカウンセリングを設定してほしい	安い方がよい	G	●
自分が必要であれば	3000 円	G	●
NA	3000 円	F	●

疾患：●糖尿病、●甲状腺疾患、●高血圧、●リウマチ

表 16. 経済的負担

項目	発言者	疾患
インスリンポンプの医療費が高い	A	●
インスリンポンプの医療費が高い	B	●
インスリンポンプの医療費が高い	G	●
インスリンポンプの医療費が高い	F	●
薬代が高い	E	●
疾患がない人と比べると負担が大きい	D	●
診察費用が高い	C	●
母性外来は保健適応なので金銭的負担は感じない	H	●
母性外来は保健適応なので金銭的負担は感じない	I	●
有給休暇が少ないと会社を休まないといけない	A	●

疾患：●糖尿病、●甲状腺疾患、●高血圧、●リウマチ

糖尿病を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究

研究分担者 長村 杏奈 昭和大学医学部内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科学部門 兼任講師

女性の晩婚化や生殖医療技術の向上などに伴う出産年齢の高齢化によって、生活習慣病や慢性疾患を持った女性が妊娠可能となったことから、ハイリスクと考えられる妊娠が増加している。糖尿病は性成熟期における頻度が多く、プレコンセプションケアが妊娠転帰を改善することが報告されているが、わが国では十分なケアが行われていない。本研究では実臨床での活用を想定した糖尿病を持つ方のための妊娠・出産・子育てに関するPCCの情報提供資料、医療者のための知識の充実や情報提供の際のマニュアル、チェックリストを含めたリーフレットを作成することを目的とし、文献レビューに加え、患者の妊娠・出産・子育てに関する情報ニーズや主治医等から受けている情報提供の現状、医療側の知識の普及の程度、情報提供の現状を調査した。調査の結果、わが国において、医療側のPCCに関する知識の普及の程度、患者への情報提供は不十分であり、患者にとって医療者から受けた情報提供はニーズに即していないことがわかった。この結果をふまえて、今後の課題としては、①医療・保健従事者に関しては、PCCの知識の充実と時間的な制約の中でも、系統的に患者にプレコンセプションケアを行うことができる、マニュアル（リーフレット）の作成および臨床現場でプレコンセプションケアを実践する場面にそった医療者用チェックリストの作成、②糖尿病を持つ女性のための、医療・保健従事者からの情報提供内容を補完し、患者のニーズを満たすことを目的としたリーフレットの作成を今後の課題とし、プレコンセプションケアの普及を目指す。

研究協力者

和栗 雅子 大阪母子医療センター母性内科 主任部長

柳澤 慶香 聖マリアンナ医科大学医学部医学科
代謝・内分泌内科 特任准教授

A. 研究目的

プレコンセプションケア（Preconception care：PCC）は適切な時期に適切な知識・情報を女性のみならず男性にも提供し、将来の妊娠のためのヘルスケアを行うことである。

女性の晩婚化や生殖医療技術の向上などに伴う出産年齢の高齢化によって、生活習慣病や慢性疾患をもった女性の妊娠が増加し、また小児期・思春期・若年期に病気になった女性が医療水準向上によって妊娠可能になり、ハイリスクと考えられる妊娠が増加している。これら医療ケアの必要は生殖年齢女性に対し、遅滞なく包括的PCCを提供する体制を整える必要がある。

糖尿病は性成熟期における頻度が多く、2000年以前よりPCCが妊娠転帰を改善することが報告され、費用対効果も明らかであるにもかかわらず、わが国では十分なケアが行われていない。

本研究では、わが国においての患者の妊娠・出産・子育てに関する情報ニーズや主治医等から受けている情報提供の現状、医療側のPCCに関する知識の普及の程度、情報提供の現状を把握し、それらをもとに、医療・保健従事者等の現場での活用を想定した糖尿病を持つ方を対象とした妊娠・出産・子育てに関するPCCの情報提供資料、医療者のリスクリングのための資料を作成することを目的とする。

B. 研究方法

1) 糖尿病をもった女性のPCCに関する文献レビュー

Research Questionを「1型糖尿病、2型糖尿病を持

つ妊娠前の女性に対して必要な情報提供、教育、指導は何か？」とし、PIECOS(COは省略)は下記とした。

P: type1 diabetes mellitus, type2 diabetes mellitus; reproductive age (15~49 years old) women; who wish to conceive; preconception care; preconception*; pre-conception*; preconceptional*; pregestation*; pre-gestation*; periconception*; peri-conception*; interconception*; interconceptional*; prepregnancy*; pre-pregnancy*; reproductive*; before pregnancy; prior pregnancy; 妊娠前; 妊娠可能年齢; 生殖可能年齢; プレコンセプションケア; プレコンセプション; リプロダクティブ; 妊娠を計画している; 妊娠を考えている; 妊娠を望んでいる

I: family planning service; family planning center; family planning education; manag*; plan*; counsel*; service*; pregnancy planning; reproductive planning; lifestyle*; counselling; 情報提供; 教育; 相談; 生活指導; 妊娠 (の) 計画; ケア; 妊娠に向けて; 妊娠 (の) 予定; 計画妊娠

E: effect on pregnancy; effect of preconception*; negative effect on pregnancy; side effect on pregnancy; influence; potential to influence pregnancy outcomes; 妊娠への影響; 妊娠転帰; 妊娠アウトカム; 薬の妊娠への影響; 妊娠による影響; 妊孕性の変化

スタディデザイン: 優先順位はシステマティックレビュー→介入研究→観察研究→総説→症例検討とし、2000年1月1日から2023年7月31日の期間のPubmedと医中誌で検索した。

2) 糖尿病専門医、日本糖尿病妊娠学会会員を対象としたPCCの実態およびニーズの調査

分担報告書(荒田尚子 タイトル: 各疾患専門医を対象としたプレコンケアの実態およびニーズの調査)に記載した。

3) 糖尿病をもった女性に対するFocus group in interviewingによる患者ニーズ調査

分担報告書(大田えりか タイトル:各疾患の患者を対象としたPCCの実態およびニーズの調査)に記載した。

(倫理面への配慮)

2)の調査に関しては、国立成育医療研究センター倫理審査委員会で承認を得て行った(承認番号:2023-228)。3)の調査に関しては、聖路加国際大学倫理審査委員会で承認を得て行った(承認番号:23-A033)。

C. 研究結果

1) 糖尿病をもった女性のプレコンセプションケアに関する文献レビュー

文献検索の結果、1822件(Pubmed1219件、医中誌602件)が該当論文として抽出された。それらを参考文献として、①性成熟期女性での疾患の頻度、②一般疾患予後、③疾患と妊孕性(妊娠しやすさ)疾患が妊孕性に影響していないか?④疾患の妊娠・分娩や子どもへの影響:病気を持っていることで妊娠や分娩、子どもに影響するか?どのような影響があるか?⑤妊娠の疾患への影響:妊娠することで、疾患自体は悪化するか?産後短期的、長期的に疾患に影響するか?⑥現在の治療薬や以前に受けた治療の妊娠や子どもへの影響:治療薬は妊孕性、流産や催奇形性、胎児毒性、長期的に子どもへ影響するか?⑦妊娠前の疾患コントロールの必要性、薬物の変更や変更のタイミングについて(避妊が必要な場合の適切な避妊の方法について、授乳と薬物療法について、各疾患の妊娠前介入の効果について)、に沿ってレビューした(結果は添付資料を参照)。

2) 糖尿病専門医、日本糖尿病妊娠学会会員を対象としたプレコンセプションケアの実態およびニーズの調査

分担報告書(荒田尚子 タイトル:各疾患専門医を対象としたPCCの実態およびニーズの調査)に記載した。

3) 糖尿病をもった女性に対するFocus group in interviewingによる患者ニーズ調査

分担報告書(大田えりか タイトル:各疾患の患者を対象としたPCCの実態およびニーズの調査)に記載した。

D. 考察

C.研究結果1)~3)をもとに、現状と問題点・ニーズの把握、next actionをまとめ、チェックリストを検討した。

1.医療・保健従事者等のPCCに対する知識普及の現状と患者への情報提供の現状と問題点

はじめに、患者に対する情報提供時期や実際にPCCが行われているかどうかに関しては、18歳未満では80%以上の割合で、月経開始時期や小児科から内科への移行タイミングなど、児童にとって節目となる時期に合わせた情報提供がなされていることから、実臨床でも適切にPCCが実施されていると考えられた。しかし18歳以上の妊娠可能年齢女性に関しては、妊娠希望の有無の確認が定期的にされておらず、妊娠希望がない場合は情報提供がなされていないことも多いため、情報提供時期が妊娠判明後となる割合も多かったことから、実臨床においてPCCが十分に実施されていない可能性が考えられた。

また、PCCの内容に関しては、疾患特異的な内容に関しては多くの医師が知識を有し、患者への情報提供が十分になされているが、一般的な妊娠に関

する事項に関しては、知識は有するものの、情報提供は不十分であった。加えて、妊娠に適さない時期の避妊方法に関する情報提供は特に不十分であったが、医療・保健従事者の知識の不足が原因なのか、一般的な妊娠に関する事項同様、知識はあるものの情報提供がなされていないのか、本研究では検討できなかった。

PCCの情報提供を担っているのは多くの場合医師であるため、PCCの必要性は認知されているが、時間がない、知識がないなどの理由から、PCCが適切に行えない現状が考えられた。そのため、一般的な妊娠に関する知識や疾患特異的な妊娠に関する知識、PCCを行う場合の注意点などをまとめた資料作成が必要と考えられた。さらに、思春期、若年成人女性の性と生殖に関する健康問題の情報提供の場として、学校教育への期待も大きかった。医療現場だけがPCCの役割を担うことは、負担も大きい。本研究の趣旨とは外れるが、今後教育現場での妊娠出産に関連した健康問題への情報提供も充実が期待された。

なお、今回の回答者において、直近1年間で妊娠糖尿病を除いた糖代謝異常の妊娠管理を行った割合は半数以下であり、日頃妊婦に関わらない医療・保健従事者が多いこともPCCの普及の妨げとなっている可能性が考えられた。

2.患者へのPCCの現状と問題点

はじめに、医療者からのPCCの情報提供に関しては、時期、内容ともに適切と評価されたが、妊娠中の実際の生活(仕事をしながら妊娠生活を送ることなど)により想定される問題点、分娩様式や計画分娩に関する説明、産後育児をしながら自身の疾患の状態を良好に保つにはどうしたらいいかなど具体的な内容に欠けていた。医療機関でもらった資料には自身の疾患とは異なる妊娠糖尿病のものなどもあり、糖尿病合併妊娠のための適切な資料が少ないことが予想された。

また、妊娠中、患者が不安に思ったことの中で、疾患の児に対するリスク、出生児が将来糖尿病を発症するのかなど、児に対する内容が多いことから、母体に関するだけでなく、児に関することも情報提供がなされる必要があると考えられた。

医療機関以外での情報入手先はインターネットが主であり、リーフレット作成に加え、webページ作成も検討の余地があると考えられた。

最後に、カウンセリングとしてPCCの情報提供を受けることについては、多くの場合、患者の希望時に、診察と併せた説明を希望されており、別途時間を設けることや費用の発生に関して医療者側の提案ではなく、患者本人からの申し出によってPCCが実施された場合になされることを希望されていた。

なお、糖尿病に関しては患者のエントリーを昭和大学病院、国立成育医療研究センターで行った。2施設とも糖尿病を持つ女性の妊娠出産に関して経験豊富な糖尿病専門医が在籍しており、インタビュー結果に偏りがあることを考慮する必要がある。

3.next action

医療・保健従事者に関しては、PCCの知識の充実と時間的な制約の中でも、系統的に患者にPCCを行うことができる、マニュアル（リーフレット）を作成することにより、より実臨床でのPCCの普及を目指す。また、臨床現場でPCCを実践する場合の手順に沿ったチェックリストを作成する。（文末の補記「医療者用チェックリスト案」を参照）

患者に対しては、医療・保健従事者からの情報提供内容を補完すること、患者のニーズ（妊娠中や産後の実際の生活を想定した食事や薬物治療の実際、胎児への影響や遺伝的な問題、実際の症例紹介など）を満たすことを目的としたリーフレットまたは及びwebページを作成し、PCCへの認知度をあげる。

補記) 医療者用チェックリスト案

妊娠出産に関する一般的な事項

- a. 年齢上昇による妊娠可能性の低下、妊娠・出産・児へのリスクの上昇
- b. 飲酒、喫煙の妊娠への影響（妊娠前の禁煙と妊娠中の禁酒）
- c. 妊娠前からの葉酸サプリメント摂取の必要性
- d. 妊娠前のやせ・肥満が妊娠・出産・児に与える影響
- e. 治療上妊娠に適していない時期や、妊娠を望まない場合の適切な避妊方法

疾患特異的な妊娠出産に関する事項

- a. 妊娠に適した糖尿病管理目標
- b. 妊娠前の治療変更の必要性

c. 妊娠期の血糖の変化

d. 母体糖尿病の児への影響

e. 出産時の対応（分娩様式なども含めて）

f. 授乳や育児中に想定される血糖管理の注意点

E. 結論

わが国において、医療側のPCCに関する知識の普及の程度、患者への情報提供は不十分であり、患者にとっても医療者からの情報提供はニーズに即していなかった。

そのため、糖尿病を持つ方を対象とした妊娠・出産・子育てに関するPCCの情報提供資材や医療者用の情報提供資材を作成することが必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

未定

2. 学会発表（予定）

第40回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会（2024年11月23日・24日）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

■ 性成熟期女性での糖尿病の頻度

わが国の糖尿病の90%以上は2型糖尿病である。2型糖尿病は40歳以上の発症が多く、それに対し1型糖尿病は小児から思春期の発症が多い。2019年厚生労働省の国民健康・栄養調査では、20歳以上で「糖尿病が強く疑われる者」の割合は男性19.7%、女性10.8%で、年齢が進むにつれその割合は高くなり、性成熟期女性では20歳代0.0%、30歳代2.6%、40歳代2.8%である（図1）¹⁾。

性成熟期女性の糖尿病は、小児期から思春期にかけて発症している場合も多い。わが国における小児期発症1型糖尿病の年間発生率は1.5~2.5/10万人と推定され、欧米白人の約1/20~1/30である²⁾。一方、小児・思春期発症の2型糖尿病患者は欧米白人に比べ多く、学校検尿での発見率は2.5~3.5/10万人である³⁾。

2021年の日本産科婦人科学会周産期委員会の報告によると登録施設416、登録レコード数212776例で、母体基礎疾患として糖尿病を合併する症例は1746例であった⁴⁾。

■ 糖尿病の予後

糖尿病は発症すると、基本的には一生管理が必要な疾患である。その罹病期間の長期化に伴い、慢性血管合併症が発症・進行するが、この慢性合併症が糖尿病患者の予後に大きな影響を与える。糖尿病治療の目標は、血糖、血圧、脂質代謝異常の良好なコントロール状態と適正体重の維持、および禁煙の遵守を行うことにより、糖尿病細小血管合併症（網膜症、腎症、神経障害）および動脈硬化性疾患（虚血性心疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患）の発症、進展を阻止し、糖尿病のない人と変わらない寿命と日常生活の質（quality of life: QOL）の実現を目指すことである。

□ 糖尿病と妊孕性

女性の不妊の原因には、排卵因子、卵管因子、子宮因子、頸管因子、免疫因子がある。このうち、糖尿病と関連するのは主に排卵因子であり、排卵に関する視床下部—下垂体—卵巢系ホルモン異常、多嚢胞性卵巢症候群、精神的ストレスや極端なダイエットによる月経不順、甲状腺や副腎などの内分泌異常などが挙げられる。

1型糖尿病を有する女性では非糖尿病女性に比べて月経障害、特に続発性無月経、稀発月経の頻度が高いことなどが知られており⁵⁾、HbA1cが上昇するにつれて月経障害が増加する⁶⁾。さらに1型糖尿病では初潮年齢が遅く、閉経が早いため、生殖期間が6年短縮される⁷⁾。スウェーデンにおける16歳以下発症の1型糖尿病では妊孕性が20%低下し、網膜症、腎症、神経障害、心血管疾患を合併するとさらに低下した⁸⁾。また、1型糖尿病をもつ若い女性では摂食障害を合併することが多い⁹⁾。極端なカロリー制限や過食、無茶食いによる血糖不安定、極端な体重減少は月経異常、無月経を引き起こす原因となる。さらに、1型糖尿

病では自己免疫性甲状腺疾患を高頻度に合併するが、甲状腺機能亢進・低下ともに月経異常を引き起こし、妊孕性が低下する¹⁰⁾。

多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome : PCOS)は、両側の卵巣が腫大・肥厚・多嚢胞化し、月経異常や排卵障害、不妊に多毛・男性化・肥満などを伴う症候群である。PCOS 症例ではインスリン抵抗性がみられることが知られており、わが国の調査でもインスリン抵抗性を示す Homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-R) 2.5以上の割合がPCOSで32.8%、PCOS疑いで35.8%であり¹¹⁾、2型糖尿病や耐糖能異常の合併に注意が必要である。

□ 糖尿病の妊娠・分娩や子どもへの影響

糖尿病合併妊娠では母児合併症が起こりやすい(表1)¹²⁾。最近の1型糖尿病および2型糖尿病合併妊娠を対象とした観察研究のレビューでも、血糖高値が先天異常、流産、周産期死亡と関連していたことが示されている¹³⁾。

器官形成期である妊娠初期の血糖が高値であると、児の形態異常の発生が高率となり、流産のリスクが高まる。また、妊娠中期や後期の母体血糖が高値であると、児の膵β細胞の過形成、高インスリン血症が起こり、巨大児、新生児低血糖が発生する。一方、臓器未熟性のため、高ビリルビン血症、低カルシウム血症、呼吸窮迫症候群、多血症などの合併症が起こる。

糖尿病性腎症を有する糖尿病合併妊婦においては、産科合併症や新生児合併症の頻度が高いことが知られている。2021年、Relphらは糖尿病性細小血管症と妊娠転帰の関連についてのレビューを行い、腎症を合併した妊婦では合併していない妊婦に比べて、妊娠高血圧腎症(preeclampsia)、妊娠高血圧、早産、帝王切開のリスクが増加していたことを報告している¹⁴⁾。また、糖尿病性腎症を合併した妊婦から出生した児では、周産期死亡、先天異常、small for gestational age (SGA) 児、neonatal intensive care unit (NICU) 入院のリスクが増加していた。

さらに、母体高血糖という子宮内環境は児の将来の肥満や糖代謝異常にも影響する。Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS)では、妊娠中の母体高血糖は児の過体重、肥満、体脂肪、ウエスト周囲長¹⁵⁾、そして児の血糖高値、インスリン抵抗性と関連を認めた¹⁶⁾。

□ 妊娠の糖尿病への影響

胎児は胎盤を介して母体からエネルギー源としてのブドウ糖を獲得し成長する。妊娠前半期は胎児のブドウ糖需要は少ないが、妊娠後半期では、胎児へのブドウ糖供給が増加し、母体はインスリン抵抗性状態となり、脂質代謝は亢進し、ケトosisやケトアシドーシスに陥りやすくなる。妊娠後半期のインスリン抵抗性には、胎盤から産生される抗インスリン作用をもつホルモン(ヒト胎盤性ラクタゲンやプロゲステロンなど)やサイトカイン(腫瘍壊

死因子 (tumor necrosis factor : TNF) - α など) が関与している。健常妊婦では生理的なインスリン抵抗性に対し、母体膵 β 細胞の肥大と過形成が起きインスリン分泌が増加し、血糖値を調節する。糖尿病合併妊娠においても投与すべき必要インスリン量が増加する¹⁷⁻²¹⁾。

妊娠がその後の糖尿病や糖代謝に影響を及ぼすか否かについては一定の見解が得られていない。分娩回数の増加に伴い空腹時血糖値が上昇し、分娩回数は糖尿病発症と関連していた²²⁾という報告もあれば、分娩回数はインスリン感受性や β 細胞機能に関連しなかった²³⁾という報告もある。また、糖尿病合併妊娠では分娩回数が増加すると必要インスリンが増えるという報告がある²⁴⁻²⁵⁾。

妊娠中の血行動態や内分泌環境の変化は、糖尿病網膜症・糖尿病性腎症の悪化を引き起こす。その他、妊娠中の網膜症の悪化の臨床的要因としては、1型糖尿病、妊娠前からのインスリン使用、長期罹病期間、高年齢、妊娠前や妊娠初期の血糖コントロール不良、そして、妊娠中の血糖是正が挙げられる²⁶⁻³⁵⁾。なお、Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) の結果から、妊娠が網膜症に与える影響は一時的なもので産後1年まで続くことが知られている³⁶⁾。

妊娠の糖尿病性腎症に対する影響は腎症の病期によって異なる。2011年、Poweらは腎症の病期による妊娠中・分娩後の腎機能についてレビューを行っている³⁷⁾。腎症第1期、第2期では妊娠中に尿中アルブミン排泄は増加するが、産後には妊娠前と同程度に回復する。しかし、腎症第3期以降では、尿タンパクがネフローゼ症候群のレベルまで増加する症例、出産後も悪化が継続する症例が存在する。また、進行した腎症以外では、妊娠中の血圧上昇、高血圧合併が妊娠中の糖尿病性腎症の悪化要因として挙げられる³⁸⁻³⁹⁾。

□ 治療薬の妊娠や子供への影響

経口血糖降下薬やGLP-1 (glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬の妊娠中の安全性は確立していない。このため、妊娠を希望する女性でこれらの薬剤を使用している場合は、妊娠前にインスリン療法に切り替える。

メトホルミンはPCOS症例の不妊治療にも使用されるが、最近の報告では妊娠初期のメトホルミン曝露は児の先天異常のリスクを増加させなかった⁴⁰⁾。また、妊娠糖尿病におけるメトホルミン群とインスリン群との間で周産期合併症に差はみられなかった⁴¹⁾、インスリン治療を行っている2型糖尿病妊婦に対するメトホルミン投与はプラセボ投与に比べ、血糖コントロールを改善し、帝王切開、過体重児を減らした⁴²⁾などのよい報告がある。しかし、妊娠糖尿病に対するメトホルミン投与はインスリン治療に比べ巨大児や在胎不当過体重児の頻度は低かったにもかかわらず、小児期のBMIは高値であった、という報告もある⁴³⁾。児の長期的な安全性については未だ議論のあるところであり、現在のところわが国では妊娠中の使用は禁忌となっている。

インスリンアナログ製剤に関しては、超速効型のインスリンリスプロ (ヒューマログ®)⁴⁴⁾、インスリンアスパルト (ノボラピッド®)⁴⁵⁻⁴⁶⁾、持効型溶解インスリンデテムル (レベ

ミル®)⁴⁷⁻⁴⁸⁾がランダム化比較試験で妊娠中の安全性や有効性が確認されている。インスリングルゲンは他のインスリンに比べて Insulin-like growth factor (IGF) -1 への親和性や細胞分裂促進が強いという特徴があるが⁴⁹⁾、メタ解析ではその使用により児合併症の増加は認められなかった⁵⁰⁾。また最近、1型糖尿病合併妊娠を対象として行われたインスリンデグルデクとインスリンデテミルのランダム化比較試験では、分娩前の血糖コントロール、母体の安全性や新生児合併症についてインスリンデグルデクの非劣性が確認された⁵¹⁾。従来の超速効型インスリン製剤と比較してより作用発現時間の短いインスリンアスパルト（フィアスプ®）、インスリンリスプロ（ルムジェブ®）、インスリングルリジン、バイオシミラーの安全性については十分な情報がない。

特に2型糖尿病においては、高血圧や脂質異常症を合併しやすい。糖尿病性腎症や高血圧に使用されるアンジオテンシン変換酵素（Angiotensin converting enzyme：ACE）阻害薬とアンジオテンシンII受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker：ARB）については、妊娠初期の使用が心血管系奇形、中枢神経系奇形のリスクを上昇させたとの報告があり⁵²⁾、最近のメタ解析でも妊娠初期のACE阻害薬またはARB曝露は大奇形、心血管系奇形、死産のリスクを上昇させたという結果であった⁵³⁾。また、胎児毒性については、胎児の腎不全、呼吸不全、頭蓋骨低形成、四肢関節拘縮が報告されており⁵⁴⁻⁵⁵⁾、妊娠中の使用は禁忌である。脂質異常症に使用されるスタチン系薬剤やフィブラート系薬剤は、催奇形性との関連が報告されており⁵⁶⁻⁵⁷⁾、添付文書上も妊婦への投与は禁忌である。

□ 妊娠前の血糖コントロールの必要性、薬物の変更について

妊娠初期の血糖コントロール不良による先天異常や流産を防ぐには、妊娠が判明してからの血糖改善では間に合わず、妊娠前からの血糖コントロールが必須である。HbA1cの上昇に伴い先天異常の発生も増加しており予防のための閾値は存在せず⁵⁸⁾、妊娠前のHbA1cは6.5%未満が目標とされており⁵⁹⁻⁶⁰⁾、低血糖を回避しつつ、可能な限り正常な血糖コントロールに近づける。最近のわが国における検討で先天異常に対する妊娠初期のHbA1cの閾値が6.5%であることが示された⁶¹⁾。

前項で述べたように、インスリン以外の薬剤を使用している挙児希望のある女性は妊娠前にインスリン療法への切り替えが必要である。インスリンアナログ製剤に関しては、妊娠中の安全性と有効性の情報を患者と共有し相談のうえ選択する。インスリン投与方法に関しては、頻回法（multiple daily injection: MDI）やSAP（sensor augmented pump）を含む持続皮下投与（continuous subcutaneous insulin infusion: CSII）を行うことが多いが、それぞれの利点、欠点を十分に説明し各々の患者に適した方法で血糖管理を行う。特にCSIIやSAPはその操作や機能、そして持続グルコースモニタリング（continuous glucose monitoring：CGM）から得られる膨大なデータを理解し活用できるように妊娠前から指導を行う。

産婦人科診療ガイドライン2023において、メトホルミンは添付文書上妊婦への投与禁忌

の医薬品のうち、妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品として記載されており、妊娠判明後に中止する⁶²⁾。また、ACE 阻害薬または ARB を妊娠前に使用する場合は患者への十分な説明と同意のもとに使用し⁶³⁾、妊娠が成立したらすぐに中止するように指導する。脂質異常症に関しては、治療薬の催奇形性との関連や妊娠中に治療を中止しても長期の脂質異常症の治療には影響しないことから、妊娠を希望する女性への治療開始に際して十分なインフォームドコンセントが必要である。

□ 避妊が必要な場合の適切な避妊法について

糖尿病を有する女性の避妊法は健常女性と同様で、周期法、バリア法（コンドーム）、経口避妊薬、子宮内避妊用具、不妊手術（卵管結紮法）などがある。

ただし、経口避妊薬には血栓症、心血管疾患などの副作用があり、糖尿病網膜症、糖尿病性腎症などの血管障害を合併する場合は禁忌である。糖尿病を有する女性への経口避妊薬の投与は LDL コレステロール低下や HDL コレステロール増加など脂質を改善したが⁶⁴⁻⁶⁵⁾、凝固系因子の増加が認められた⁶⁶⁾。また、HbA1c 値やインスリン必要量には影響を与えなかったとの報告があり⁶⁴⁾、血糖コントロールに大きな影響はないと考えられる。

□ 授乳と薬物療法について

わが国では授乳中の血糖管理に薬剤が必要な場合、原則インスリン療法を継続し、ほかの糖尿病治療薬は使用しないことが多い。

母体に投与されたインスリンは母乳中に排泄されるが、経口摂取されたインスリンは児の 1 型糖尿病発症を予防する可能性を示唆する報告もある⁶⁷⁾。インスリン以外の糖尿病治療薬に関しては、メトホルミンの乳汁への分泌はわずかであり⁶⁸⁻⁷⁰⁾、児の血糖値⁶⁹⁾や健康⁷⁰⁾に問題は認められなかった。グリベンクラミドは乳汁中に検出できず、児に低血糖を認めなかった⁷¹⁾。また、GLP-1 受容体作動薬、Sodium-glucose cotransporter (SGLT) 2 阻害薬は動物実験で乳汁中への排泄を認めている⁷²⁾。

□ 糖尿病のプレコンセプション介入の効果について

糖尿病を有する女性のプレコンセプションケアの効果をもたメタ解析がある⁷³⁾。プレコンセプションケアは先天異常を 71%、妊娠初期の HbA1c 値を 1.27%、早産を 15%、周産期死亡率を 54%、SGA 児を 48%、NICU 入院を 25%減少させた。費用効果に関しては、プレコンセプションケアを受けた場合と通常ケアであった場合では合併症治療費用に差を認め⁷⁴⁾、周産期の集中管理や母児合併症治療にかかる短長期的コストを考えるとプレコンセプションケアの費用対効果はあると考えられる。

1. 厚生労働省：令和元年国民健康・栄養調査結果の概要。
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf>（2024年2月3日アクセス）
2. DIAMOND Project Group: Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 23: 857-866, 2006
3. Urakami T, Morimoto S, Nitadori Y, et al: Urine glucose screening program at schools in Japan to detect children with diabetes and its outcome-incidence and clinical characteristics of childhood type 2 diabetes in Japan. *Pediatr Res* 61: 141-145, 2007
4. 周産期委員会：報告。
<https://fa.kyorin.co.jp/jsog/readPDF.php?file=75/6/075060637.pdf>（2024年2月3日アクセス）
5. Livshits A, Seidman DS: Fertility issues in women with diabetes. *Women Health (Lond)* 5: 701-707, 2009
6. Schroeder B, Hertweck SP, Sanfilippo JS, et al: Correlation between glycemic control and menstruation in diabetic adolescents. *J Reprod Med* 45: 1-5, 2000
7. Dorman JS, Steenkiste AR, Foley TP, et al. Menopause in type 1 diabetic women – is it premature? *Diabetes* 50; 1857-1862, 2001
8. Jonasson JM, Brisman K, Sparen P, et al: Fertility in women with Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 30: 2271-2276, 2007
9. Young V, Eiser C, Johnson B, et al: Eating problems in adolescents with type 1 diabetes: a systematic review with meta-analysis. *Diabet Med* 30:189-198,2013
10. 荒田尚子：プレコンセプションケアの実際：基礎疾患のある患者への家族計画・妊娠前指導 甲状腺疾患. *臨産婦* 75：1195 - 1199, 2021
11. 水野英樹、苛原実、久具宏司、他：本邦における多嚢胞性卵巣症候群の新しい診断基準の設定に関する小委員会(平成17年度-平成18年度)検討結果報告. *日産婦会誌* 59：868 - 886, 2007
12. 板倉敦夫：糖尿病があったら起こりやすい妊娠時の合併症は？一般社団法人日本糖尿病・妊娠学会編. *妊婦の糖代謝異常 診療・管理マニュアル第3版*. メジカルビュー社, 東京, p 36 - 38, 2022
13. Inkster ME, Fahey TP, Donnan PT, et al: Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: systematic review of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth* 6:30. doi: 10.1186/1471-2393-6-30, 2006
14. Relph S, Patel T, Delaney L, et al: Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes-related microvascular disease and risks of disease progression in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 18: e1003856, 2021

15. Lowe WL Jr, Lowe LP, Kuang A, et al: Maternal glucose levels during pregnancy and childhood adiposity in the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study. *Diabetologia* 62: 598-610, 2019
16. Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, et al: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal glycemia and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care* 42: 381–392, 2019
17. Kambara M, Yanagisawa K, Tanaka S, et al: Changes in insulin requirements during pregnancy in Japanese women with type 1 diabetes. *Diabetol Int* 10:102-108, 2018
18. Omori Y, Minei S, Tetsuo T, et al: Current status of pregnancy in diabetic women. A comparison of pregnancy in IDDM and NIDDM mothers. *Diabetes Res Clin Pract* 24 Suppl: S273-S278, 1994
19. Callesen NF, Ringholm L, Stage E, et al. Insulin requirements in type 1 diabetic pregnancy. Do twin pregnant women require twice as much insulin as singleton pregnant women? *Diabetes Care* 35: 1246-1248, 2012
20. Garcia-Patterson A, Gich I, Amini SB, et al. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia* 53: 446-451, 2010
21. Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L, et al. Pregestational diabetes: insulin requirements throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 159: 616-621, 1988
22. Tian Y, Shen L, Wu J, et al. Parity and the risk of diabetes mellitus among Chinese women: a cross-sectional evidence from the Tongji-Dongfeng cohort study. *PLoS ONE* 9: 104810-104814, 2014
23. Seghieri G, De Bellis A, Anichini R, et al. Does parity increase insulin resistance during pregnancy? *Diabet Med* 22: 1574-1580, 2005
24. Skajaa G, Fuglsang J, Kampmann U, et al. Parity increases insulin requirements in pregnant women with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 103: 2302-8, 2018
25. Tanaka S, Yanagisawa K, Suzuki T, et al: Comparison of maternal and infant outcomes between the first and second pregnancies in women with pregestational diabetes. *TWMUJ* 7: 93-100, 2023
26. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al: Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 18: 631-637, 1995
27. Lauszus F, Klebe JG, Bek T: Diabetic retinopathy in pregnancy during tight metabolic control. *Acta Obstet Gynecol Scand* 79: 367-370, 2000
28. Temple RC, Aldridge VA, Sampson MJ, et al: Impact of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Diabet Med* 18: 573-577, 2001

29. Rahman W, Rahman FZ, Yassin S, et al: Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetes mellitus. *Clin Experiment Ophthalmol* 35: 231-236, 2007
30. Rasmussen KL, Laugesen CS, Ringholm L, et al: Progression of diabetic retinopathy during pregnancy in women with type 2 diabetes. *Diabetologia* 53: 1076-1083, 2010
31. Vestgaard M, Ringholm L, Laugesen CS, et al: Pregnancy-induced sight-threatening diabetic retinopathy in women with type 1 diabetes. *Diabet Med* 27: 431-435, 2010
32. Egan AM, McVicker L, Heerey A, et al: Diabetic retinopathy in pregnancy: a population-based study of women with pregestational diabetes. *J Diabetes Res*, 2015: 310239. 2015
33. Makwana T, Takkar B, Venkatesh P, et al: Prevalence, progression, and outcome of diabetic retinopathy during pregnancy in Indian scenario. *Indian J Ophthalmol* 66: 541-546, 2018
34. Widyaputri F, Rogers SL, Khong EWC, et al: Prevalence of diabetic retinopathy in women with pregestational diabetes during pregnancy and the postpartum. *Clin Exp Ophthalmol* doi: 10.1111/ceo.14111.2022
35. Bourry J, Courteville H, Ramdane N, et al : Progression of diabetic retinopathy and predictors of its development and progression during pregnancy in patients with type 1 diabetes: a report of 499 pregnancies. *Diabetes Care* 41: 181-187, 2021
36. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 23: 1084-1091, 2000
37. Powe CE, Thadhani R: Diabetes and the kidney in pregnancy. *Semin Nephrol* 31: 59-69, 2011
38. Biesenbach G, Grafinger P, Stöger H, et al: How pregnancy influences renal function in nephropathic type 1 diabetic women depends on their pre-conceptual creatinine clearance. *J Nephrol* 12:41-46, 1999
39. Biesenbach G, Stöger H, Zazgornik J: Influence of pregnancy on progression of diabetic nephropathy and subsequent requirement of renal replacement therapy in female type I diabetic patients with impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 7:105-109, 1992
40. Abolhassani N, Winterfeld U, Kaplan YC, et al: Major malformations risk following early pregnancy exposure to metformin: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2023 Jan;11: e002919, 2023
41. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al: Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 358: 2003-2015, 2008
42. Feig DS, Donovan LE, Zinman B, et al: Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8: 834-844, 2020

43. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 16: e1002848, 2019
44. Persson B, M-L Swahn ML, Hjertberg R, et al: Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 58: 115-21, 2002
45. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, et al: Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care* 30: 771-776, 2007
46. Hod M, Damm P, Kaaja R, et al: Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol* 198: 186.e1-7, 2008
47. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, et al: Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 35: 2012-2017, 2012
48. Hod M, Mathiesen ER, Jovanović L, et al : A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 27: 7-13, 2014
49. Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A, et al: Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 49: 999-1005, 2000
50. Pollex E, Moretti ME, Koren G, et al: Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 45: 9-16, 2011
51. Mathiesen ER, Alibegovic AC, Corcoy R, et al: Insulin degludec versus insulin detemir, both in combination with insulin aspart, in the treatment of pregnant women with type 1 diabetes (EXPECT): an open-label, multinational, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 11: 86-95, 2023
52. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al: Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 354: 2443-2451, 2006
53. Fu J, Tomlinson G, Feig DS. Increased risk of major congenital malformations in early pregnancy use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin-receptor-blockers: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 37: e3453, 2021
54. Duminy PC, Burger PD. Fetal abnormality associated with the use of captopril during pregnancy. *S Afr Med J* 60: 805, 1981
55. Saji H, Yamanaka M, Hagiwara A. Losartan and fetal toxic effects. *Lancet* 357: 363, 2001
56. Edison RJ, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of

- first-trimester statin exposure. *N Engl J Med.* 350 : 1579-82, 2004.
57. Ujhazy E, Onderova E, Horakova M, Bencova E, Durisova M, Nosal R, et al. Teratological study of the hypolipidaemic drugs etofylline clofibrate (VULM) and fenofibrate in Swiss mice. *Pharmacology & toxicology* 64: 286–90, 1989
 58. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care* 30: 1920-1925, 2007
 59. American Diabetes Association Professional Practice Committee: Management of diabetes in pregnancy: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care* 47(Suppl 1): S282-S294, 2024
 60. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-from-preconception-to-the-postnatal-period-pdf-51038446021> (2024年2月3日アクセス)
 61. Nakanishi K, Kanagawa T, Fujikawa K, et al: Congenital malformation and hemoglobin A1c in the first trimester among Japanese women with pregestational diabetes. *J Obstet Gynaecol Res* 47:4164-4170, 2021
 62. 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会：添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品は？産婦人科診療ガイドライン産科編 2023,杏林舎, 東京, p72-4, 2023
 63. 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会：医薬品使用による胎児への影響について尋ねられたら？産婦人科診療ガイドライン 産科編 2023, 杏林舎, 東京, p 65–68, 2023
 64. Grigoryan OR, Grodnitskaya EE, Andreeva EN, et al: Contraception in perimenopausal women with diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 22: 198-206, 2006
 65. Diab KM, Zaki MM. Contraception in diabetic women: comparative metabolic study of Norplant, depot medroxyprogesterone acetate, low dose oral contraceptive pill and CuT380A. *J Obstet Gynaecol Res* 26: 17-26, 2000
 66. Petersen KR, Skouby SO, Sidelmann J, et al: Assessment of endothelial function during oral contraception in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism.* 43: 1379-1383, 1994
 67. Shehadeh N, Shamir R, Berant M, et al: Insulin in human milk and the prevention of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2: 175-7, 2001
 68. Gardiner SJ, Kirkpatrick CM, Begg EJ, et al: Transfer of metformin into human milk. *Clin Pharmacol Ther* 73:71–77, 2003
 69. Briggs GG, Ambrose PJ, Nageotte MP, et al. Excretion of metformin into breast milk and

- the effect on nursing infants. *Obstet Gynecol* 105:1437–41, 2005
70. Hale TW, Kristensen JH, Hackett LP, et al. Transfer of metformin into human milk. *Diabetologia* 45:1509–14, 2002
 71. Feig DS, Briggs GG, Kraemer JM, et al. Transfer of glyburide and glipizide into breast milk. *Diabetes Care* 28:1851–5, 2005
 72. Muller DRP, Stenvers DJ, Malekzadeh A, et al: Effects of GLP-1 agonists and SGLT2 inhibitors during pregnancy and lactation on offspring outcomes: a systematic review of the evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)* 14:1215356, 2023
 73. Wahabi HA, Fayed A, Esmail S, et al: Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of pre-pregnancy care for women with diabetes for improving maternal and perinatal outcomes. *PLoS One* 15: e0237571, 2020
 74. Egan AM, Danyliv A, Carmody L, et al: A Prepregnancy care program for women with diabetes: effective and cost saving. *Clin Endocrinol Metab* 101: 1807-1815, 2016

表1 糖尿病合併妊娠の母児合併症（文献12より引用）

1. 母体合併症

① 糖尿病合併症

血糖コントロールの悪化
 糖尿病網膜症の発症・増悪
 糖尿病性腎症の発症・増悪
 糖尿病性ケトアシドーシス
 低血糖（インスリン使用時）

② 産科合併症

流産
 早産
 妊娠高血圧症候群
 羊水過多症
 巨大児に基づく難産

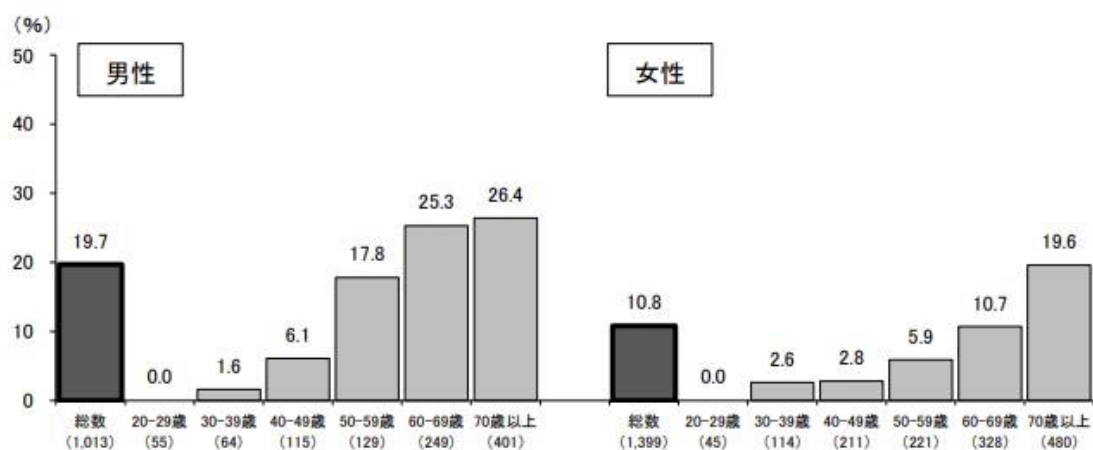
2. 児合併症

① 胎児・新生児合併症

形態異常
 胎児機能不全、胎児死亡
 巨大児
 肩甲難産に伴う分娩損傷（分娩麻痺、骨折等）
 新生児低血糖

新生児高ビリルビン血症
 新生児低カルシウム血症
 新生児多血症
 新生児呼吸窮迫症候群
 肥大型心筋症
 胎児発育不全
 ② 成長期合併症
 肥満、糖尿病

図1 糖尿病が強く疑われる者（20歳以上、性・年齢階級別）（文献1より引用）



高血圧を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究

研究分担者 三戸 麻子 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター母性内科 医長

研究要旨

高血圧を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供を充実させるために、当該年度では、文献レビューにより現時点で明らかとなっている科学的なエビデンスを調査した。また、専門家に対するアンケート調査、高血圧を持ちながら妊娠・出産された方へのフォーカスグループインタビューを行い、臨床現場における現状とニーズを知ることで課題を確認した。その結果、現在求められているものとして、①内科/産科といった診療科にかかわらず、医療機関で配布できる女性の性と生殖に関する基本的な情報やプレコンセプションケアに関する情報提供資料、②診療科にかかわらず、医療者における高血圧と妊娠・出産についての知識の均てん化、③ 医療者が思春期/若年成人の高血圧女性を診察する際に使用できるチェックリストの作成、④高血圧と妊娠・出産に関する科学的エビデンスがアップデートできる場の提供、⑤高血圧や妊娠高血圧症候群の効果的な産後健康管理方法の創出が考えられた。

研究協力者

安田麻里絵：国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター母性内科 臨床研究員

A. 研究目的

プレコンセプションケアは適切な時期に適切な知識・情報を提供し、将来の妊娠のためのヘルスケアを行うことである。女性の晩婚化や生殖医療技術の向上などに伴う出産年齢の高齢化によって、生活習慣病や慢性疾患をもった女性の妊娠が増加している。高血圧は、性成熟期女性が罹患している内科疾患の上位にあり、これらの女性に対し遅滞なく包括的プレコンセプションケアを提供する体制を整える必要がある。本研究では高血圧をもった女性のプレコンセプションケアに関する文献レビュー・高血圧専門医を対象としたプレコンセプションケアの実態およびニーズ調査、高血圧をもった女性に対するフォーカスグループインタビューを行うことで、現時点で既知/未知の医学的事実を明らかにし、対象者に必要な情報を過不足なく届け、適切な管理を行うための方法を検討することである。

B. 研究方法

1) 高血圧をもった女性のプレコンセプションケアに関する文献レビュー

Research Questionを「高血圧を持つ妊娠前の女性に対して必要な、情報提供、教育、指導は何か？」とし、PIECOS(COは省略)は下記とした。

P: (chronic hypertension, hypertension, high blood pressure); reproductive age (15~49 years old) women; who wish to conceive; preconception care; preconception*; pre-conception*; preconceptional*; pregestation*; pre-gestation*; periconception*; peri-conception*; interconception*; interconceptional*; prepregnancy*; pre-pregnancy*; r

eproductive*; before pregnancy; prior pregnancy; 妊娠前; 妊娠可能年齢; 生殖可能年齢; プレコンセプションケア; プレコンセプション; リプロダクティブ; 妊娠を計画している; 妊娠を考えている; 妊娠を望んでいる

I: family planning service; family planning center; family planning education; manag*; plan*; counsel*; service*; pregnancy planning; reproductive planning; lifestyle*; counselling; 情報提供; 教育; 相談; 生活指導; 妊娠 (の) 計画; ケア; 妊娠に向けて; 妊娠 (の) 予定; 計画妊娠

Or

E: effect on pregnancy; effect of preconception*; negative effect on pregnancy; side effect on pregnancy; influence; potential to influence pregnancy outcomes; 妊娠への影響; 妊娠転帰; 妊娠アウトカム; 薬の妊娠への影響; 妊娠による影響; 妊孕性の変化

S: Following priority order:

Systematic review → RCTs → Observational study → Review article → Case study

スタディデザイン: 優先順位を下記とした。システマティックレビュー→介入研究→観察研究→総説→症例検討。2000年1月1日から2023年7月31日の期間のPubmedと医中誌で検索した。

2) 高血圧専門医を対象としたプレコンセプションケアの実態およびニーズの調査

分担報告書(荒田尚子 タイトル: 各疾患専門医を対象としたプレコンセプションケアの実態およびニーズの調査)に記載した。

3) 高血圧をもった女性に対するFocus group interviewingによる患者ニーズ調査

分担報告書(大田えりか タイトル:各疾患専門医を対象としたプレコンケアの実態およびニーズの調査)に記載した。

(倫理面への配慮)

2)の調査に関しては、国立成育医療研究センター倫理審査委員会承認を得て行った(承認番号:2023-228)。3)の調査に関しては、聖路加国際大学倫理審査委員会承認を得て行った(承認番号:23-A033)。

C. 研究結果

1) 高血圧をもった女性のプレコンセプションケアに関する文献レビュー

文献検索の結果、658件(Pubmed558件、医中誌100件)が該当論文として抽出された。それらとハンドサーチによる文献検索によって、① 性成熟期女性での疾患の頻度、② 一般疾患予後、③ 疾患と妊孕性(妊娠しやすさ):疾患が妊孕性に影響していないか?④ 疾患の妊娠・分娩や子どもへの影響:病気を持つことで妊娠や分娩、子どもに影響するか?どのような影響があるか?⑤ 妊娠の疾患への影響:妊娠することで、疾患自体は悪化するか?産後短期的、長期的に疾患に影響するか?⑥ 現在の治療薬や以前に受けた治療の妊娠や子どもへの影響:治療薬は妊孕性、流産や催奇形性、胎児毒性、長期的に子どもへ影響するか?⑦ 妊娠前の疾患コントロールの必要性、薬物の変更や変更のタイミングについて(避妊が必要な場合の適切な避妊の方法について;授乳と薬物療法について;各疾患のプレコン介入の効果について)、に沿ってレビューした(結果は添付資料を参照)。

高血圧合併妊娠は母児転帰が悪い、ハイリスク妊娠である。妊娠中の厳格な血圧コントロールにより母児転帰が改善されるエビデンスがあるが、プレコンセプションケア介入の効果、高血圧と妊孕性、妊娠自体が高血圧に与える影響、授乳が将来の高血圧に与える影響についてのエビデンスは限定的であり一定の見解が得られていなかった。しかし、妊娠前より血圧をコントロールすることで母児転帰が改善する可能性は示唆された。

2) 高血圧専門医を対象としたプレコンケアの実態およびニーズの調査

分担報告書(荒田尚子 タイトル:各疾患専門医を対象としたプレコンケアの実態およびニーズの調査)に記載した。

性と生殖に関する健康に関する教育資料提供は多くの医師で行われていなかったものの、その必要性は多くの(86.5%)の医師が感じており、教育資料開発の必要性を感じた。女性の性と生殖に関する健康問題について妊娠前の情報提供は、医療現場よりも学校教育で行われるべきだと答える医師が多く、教育現場でいかに正しい医学的知識が展開できるか今後の課題と考えられる。適切な避妊法についても半分以上(59.4%)が説明を行っておらず、今後の課題と考えられる。

3) 高血圧をもった女性に対するFocus group interviewingによる患者ニーズ調査

分担報告書(大田えりか タイトル:各疾患専門医を対象としたプレコンケアの実態およびニーズの調査)に記載した。

D. 考察

本研究の結果より、高血圧をもつ持つ方に対する診療に際し、文献レビューによるエビデンスと専門家による診療の現状、フォーカスグループインタビューによる現状を以下に述べる。それをもとにnext actionとして求められることをまとめた。

【現状とニーズ】

高血圧は、高年齢妊娠や肥満の増加、低出生体重児出生の増加等から、性成熟期女性の高血圧は今後増加していくと考えられる。高血圧は動脈硬化症や脳心血管病のリスクである。また糖尿病や慢性腎臓病、肥満といった動脈硬化症や脳心血管病に対する他のリスクファクターの合併も多い。高血圧だけではなく、これらの合併は将来の妊娠・出産においてもリスクとなるため高血圧を持つ妊娠年齢世代の女性の診療において、将来の妊娠・出産のリスク要因となる他の合併症や動脈硬化に起因する疾患の評価は重要である。

高血圧合併妊娠はハイリスク妊娠であるが、文献レビューでは妊娠前の血圧コントロールにより母児転帰の改善が示唆される。現時点では高血圧と妊孕性の関係は明らかではなかったが、妊娠の予測できない性質上、女性の高血圧診療においては、ライフプランを考慮した高血圧診療が求められる。しかし、妊娠前女性と将来の妊娠・出産の希望について専門家が話題とするのは、「特に確認していない」という回答が14.6%にのぼり、「生殖機能に影響のある事象の発生や治療の開始時に一度のみ」という回答が47.5%であった。一方で、フォーカスグループインタビューでは、「妊娠前に妊娠についての説明をされたことを適切だと思う」という意見があった。このことから、将来の妊娠・出産の希望について、専門家側からの話題提供が適切に出来ていない可能性が高く、専門家がハードルを感じることなく将来の妊娠・出産に対して話題提供できるチェックリスト等のコンテンツが必要である。

疾患の妊娠・分娩や子供への影響について、当事者が感じた不安点は、「自分が高血圧であると知ったとき」「母児ともにハイリスク妊娠であるとわかったとき」「疾患について自分で調べてもあまり情報が得られなかったこと」「疾患がうまくコントロールできないのではないか」「同じような病気をもった人の妊娠が身近にいなくて想像できない」「治療をすることでちゃんと妊娠を継続できるのか」等があげられた。それに対して医療者からの「高血圧が妊娠・母児に与える影響」「血圧管理の方法や疾患の内容が入った冊子をもったこと」「同じような症例の経験数や薬を飲んでいる人の数についての情報」「考えられるあらゆるリスクについての検査をしてもらったこと」「疾患に対する明確で的確な説明」「実際に薬を内服したことにより血圧が下がったこと(治療効果)」などにより不安が低減されていた。しかし、専門家によるアンケートでは、Q30.高血圧について「妊娠したら妊娠の影響で初期には血

圧が下がるが後期になると血圧が上がることを知っていますか」、「妊娠前に高血圧があると帝王切開や常位胎盤早期剥離のリスクや早産や低出生体重児のリスクが上がることを知っていますか」に対し、知らなかったがそれぞれ8.0%、3.5%あること、また高血圧の妊娠や母児への影響について知っているが患者に説明していない医師が12.5・34.1%あることから、高血圧専門家内での知識の均てん化と、患者に伝えるべき情報の見える化が必要であると考えられる。

妊娠自体の高血圧への影響については、文献レビューでは、一定の見解が得られていなかった。しかし妊娠高血圧症候群（高血圧女性の場合には加重型妊娠高血圧腎症）や早産、低出生体重児出産等のadverse pregnancy outcomesを合併した妊娠の場合は将来の高血圧や2型糖尿病、脂質異常症、脳心血管病のリスクが高いことが知られている。フォーカスグループインタビューでは、産後忙しい育児中で定期的に血圧測定する困難さや薬を内服することを忘れてしまうという意見があり、将来のリスクに関する情報を提供するだけでなく、産後の忙しい女性が効果的に健康管理できる方法が課題である。

現在の治療薬や以前に受けた治療の妊娠や子どもへの影響について、フォーカスグループインタビューでは「妊娠中に薬を飲むこと」「薬の児への影響」「薬の母乳への影響」に不安を感じており、それらに対し担当医から適切な説明を受けたことで不安が低減されていた。専門家へのアンケートでは、表6（学会アンケート添付書類）で高血圧について「血圧のお薬の中には、妊娠中に内服すると赤ちゃんに悪い影響があるものがあることを知っていますか？」について「知らなかった」は0%であり、知識は十分であったが「知っているが患者に説明していない」も14.5%あり、医療者が患者に説明すべき項目として確認できるチェックリストが必要である。

高血圧をもつ女性に対するプレコンセプションケアの効果は限定的ではあるものの、疾患コントロールに関してはその有効性が示唆されている。フォーカスグループインタビューの結果からは、高血圧をコントロールしてからの妊娠（または不妊治療）が母児転帰を改善させる可能性について説明されることで、当事者の安心と治療への意欲が得られると考えられた。専門家へのアンケートでは、表5（学会アンケート添付書類）妊娠・出産に関する一般的な事項について、「妊娠前に自身の病気のコントロールすることが妊娠・出産・児の健康に重要である」について高血圧領域では「知っているが患者に説明していない」が26.1%であった。科学的なエビデンスのアップデートが随時確認できる環境と、医療者が患者に説明すべき項目として確認できるチェックリストが必要である。

計画妊娠の重要性は高血圧をもつ妊娠前女性において非常に重要な点であるが、適切な避妊法について半分以上の医師が説明していない、という現状から、患者に十分な情報が提供されていない現状が示唆される。こちらも医療者が患者に説明す

べき項目として確認できるチェックリストが必要である。

さらに、疾患コントロールだけではなく、現状では「思春期および/または若年成人女性の性と生殖に関する健康問題への患者への情報提供は必要だ」と86.5%の専門家が回答しているにもかかわらず、「性と生殖に関する健康に関する教育資料」の提供は87.0%の専門家は行っていないと回答していた。「女性の性と妊娠に関する基本的な情報提供」は教育現場で行われることが好ましいと多くの医師が答えている一方で63.4%は産婦人科、40.6%は内科と医療現場での提供も必要だと考えていることを考えると医療現場では疾患と妊娠・出産に関する項目だけではなく、性と生殖に関する基本的な情報提供も行われるべきであると考えた。

【next action】

本研究の結果を踏まえ、高血圧を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供を充実させるために、以下のnext actionが必要であると考えられた。

- ① 内科/産科といった医療機関でも配布できる女性の性と生殖に関する基本的な情報やプレコンセプションケアに関する情報提供資料の作成
- ② 医療者が知るべき、思春期/若年成人の高血圧女性の将来の妊娠・出産に関する知識をまとめた資料の作成
- ③ 医療者が思春期/若年成人の高血圧女性を診察する際に使用するチェックリストの作成

高血圧領域のチェック項目として以下を挙げる
(妊娠前)

- 近い将来の妊娠・出産の意図を確認したか
- 高血圧に関連する合併症について精査したか（2型糖尿病・慢性腎臓病・肥満・脂質異常症・動脈硬化症・脳心血管病など）
- 二次性高血圧をR/Oしたか
- 妊娠後も続けられる食事・運動療法について説明したか
- 妊娠前に高血圧をコントロールすることで母児転帰が改善する可能性について説明したか
- 高血圧のコントロールがつかない時期の避妊方法について確認したか
- 妊娠前に高血圧をコントロールできているか
- 高血圧が母児に与える影響について説明したか
- 二次性高血圧が母児に与える影響について説明したか
- 現在使用している降圧薬は、妊娠後中止または変更の必要があるかどうか説明したか
- 妊娠中は使用できない降圧薬があることについて説明したか
- 妊娠後は生理的血压降下があり、中期以降分娩にむけて血圧が上昇すること・その際の降圧薬の使用方法について説明したか

(妊娠中)

- 妊娠中の血圧変化に対し、降圧薬をどのように調整していく予定かを説明したか
- 妊娠中の血圧コントロールをすることで母児転

- 婦がよくなる可能性について説明したか
- 妊娠中の食事・運動について説明したか
 - 産後の血圧変化について説明したか
 - 産後に飲める降圧薬について説明したか
(産後)
 - 高血圧や妊娠高血圧症候群が将来の健康に与えるリスクについて説明したか
 - 授乳の重要性について説明したか
 - 次の妊娠にむけてのインターコンセプションケア/プレコンセプションケアについて説明したか
(血圧管理/食事・運動療法/体重管理/健康診断など)
- ④ 高血圧と妊娠・出産に関する科学的エビデンスがアップデートできる場の提供
- ⑤ 高血圧や妊娠高血圧症候群の効果的な産後健康管理方法の創出

E. 結論

高血圧を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供を充実させるために、文献レビュー、専門家に対するアンケート調査、高血圧を持ちながら妊娠・出産された方へのフォーカスグループインタビューを行った。その結果、現在医療現場に求められているものとして、①内科/産科といった診療科にかかわらず、医療機関で配布できる女

性の性と生殖に関する基本的な情報やプレコンセプションケアに関する情報提供資材の作成、②医療者が知るべき、高血圧と妊娠・出産に関する知識をまとめた資材の作成、③医療者が思春期/若年成人の高血圧女性を診察する際に使用するチェックリストの作成、④高血圧と妊娠・出産に関する科学的エビデンスがアップデートできる場の提供

⑤ 高血圧や妊娠高血圧症候群の効果的な産後健康管理方法の創出が考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

■性成熟期女性での高血圧の頻度

我が国の高血圧患者は 4300 万人と推定されている。¹一般的に男性は経年的に高血圧有病者が増加していくのに対し、女性では閉経後に高血圧有病者が増加していく。したがって性成熟期は男性と比較して女性は高血圧有病者が少ない。2019 年におこなわれた厚生労働省による国民健康・栄養調査では、高血圧有病者（収縮期血圧 140mmHg 以上、または拡張期血圧 90mmHg 以上、もしくは血圧を下げる薬を服用している者）は 40~74 歳で男性 58.1%、女性 38.1%、75 歳以上では男性 71.5%、女性 74.5%であった。²同調査によると、性成熟期女性での高血圧有病者は 20-29 歳で 0%、30-39 歳で 3.4%、40-49 歳で 11.8%であった。²

本邦では低出生体重児出生が増加し、出生児の約 9%が低出生体重で出生している。^{3,4}低出生体重で出生した女性は本邦でも 40-74 歳の解析で高血圧や脳心血管病のリスクが高い。⁵若年世代の高血圧と関連は一定の見解がない^{6,7}が、注意深く経過観察していく必要がある。遺伝的背景と生活習慣が原因とされる高血圧を本態性高血圧とするのに対し、明らかな基礎疾患により原因を特定できる高血圧は二次性高血圧と定義される。¹一般成人の高血圧のうち 10%以上は二次性高血圧であり^{78,79}、妊娠女性の高血圧患者においても、その 10%程度が二次性高血圧と報告される。⁷⁷一般成人において、二次性高血圧の原因疾患は、腎実質性高血圧、腎血管性高血圧、原発性アルドステロン症、睡眠時無呼吸症候群、薬剤性・アルコール性が多いが^{78,79}、若年（19-49 歳）では甲状腺機能異常、腎実質性高血圧、腎血管性高血圧が特に多い。⁷⁹

■一般疾患予後

高血圧は、脳心血管病（脳卒中および心疾患）の最大の危険因子である。血圧レベルと脳心血管病リスクの間には段階的、連続的な正の相関がある。¹日本のコホート研究のメタ解析で 40-80 歳代の成人において血圧レベルと心血管病死亡ハザード比の間にほぼ対数直線的な関連を認め、その傾きは年齢が若いほど急であった。⁸血圧が 120/80mmHg を超えて高いと、脳心血管病、慢性腎臓病などの罹患リスク、死亡リスクは高くなる。^{8,9}さらに、血圧レベルと全脳卒中、脳梗塞、脳出血、冠動脈疾患などの病型別死亡リスク、および脳卒中、冠動脈疾患、慢性腎臓病（CKD）、末期腎不全の罹患リスクとの間に段階的、連続的な関連があることが報告されている。^{10,11}

二次性高血圧患者は、心血管リスクが高く、標的臓器への影響も大きい。これは、二次性高血圧で本態性高血圧よりも、より高く持続的な血圧値であることに加え、ある種の高血圧は、神経ホルモンおよび/または分子経路の活性化によって、心血管リスクと臓器障害を高める可能性があるためである。⁸⁰例えば、アンジオテンシン II とアルドステロンは、高

血圧だけでなく、標的臓器障害や心血管リスク（相対リスク）においても重要な役割を果たしている。カテコールアミンは血小板を活性化し、脳卒中や急性冠動脈イベントのリスクを高める。

■高血圧と妊孕性

妊娠前の高血圧と妊孕性については、いまだ一定の見解がない。米国で行われた、流産歴を有し妊娠を試みる女性に対してアスピリンの効果を検討した研究のサブ解析では、妊娠前血圧と妊孕性の関連は認められなかった。¹² 一方で中国で行われた第1子妊娠を試みるカップルを対象とした観察研究では、正常血圧（120/80 mmHg 未満）と比較してprehypertension(収縮期血圧 120-139 mmHg または拡張期血圧 80 -89 mm Hg)とhypertension(拡張期血圧 140 mm Hg 以上または拡張期血圧 90 mm Hg 以上)では妊娠に至るまでの時間が明らかに長かった。¹³

■疾患の妊娠・分娩や子どもへの影響：病気を持っていることで妊娠や分娩，子どもに影響するか？どのような影響があるか？

高血圧は母体・妊娠転帰に影響がある。米国のメタアナリシスによると、慢性高血圧の女性と一般成人女性と比較したところ、慢性高血圧の女性で妊娠有害転帰の発生率の相対リスクは7.7（95%信頼区間 5.7~10.1）であり、帝王切開が1.3（1.1~1.5）、早産（妊娠37週未満）が2.7（1.9~3.6）、出生体重<2500gが2.7（1.9~3.8）、新生児室入院が3.2（2.2~4.4）、周産期死亡が4.2（2.7~6.5）であった。¹⁴ 慢性高血圧のある妊婦は、慢性高血圧のない妊婦と比べて妊産婦死亡、周産期心筋症、脳血管障害、肺水腫、腎不全のリスクが5倍以上であるという報告もある。¹⁵ 高血圧に加え妊娠前の肥満がある時、妊娠合併症のオッズ比はさらに増加する。¹⁶ また、妊娠中に血圧のコントロールがつかず血圧が高くなると、その血圧変動値は、有害な母体や妊娠転帰に関連する。¹⁷ 高血圧の病態それ自体か治療に使用する降圧薬のどちらが母体・妊娠転機や児に影響を与えているかはまだ明らかとなっていないが、未治療の慢性高血圧の母体環境それ自体が、薬物暴露によらず、食道閉鎖症、先天性心疾患といった形態異常に寄与している可能性が最近のシステマティックレビューなどから示されてきている。¹⁸

高血圧は母体胎児の有害な転機のリスクだが、二次性高血圧が妊娠転機に与える影響は本態性高血圧に比べてより深刻である。本態性高血圧と比べて二次性高血圧でのオッズ比は死産 2.23 (2.02-2.48) vs 3.23(2.57-4.06)、PE 10.18(9.77-10.60) vs 11.92(10.98-12.95)、母体死亡 5.49 (2.60-11.58) 13.21 (4.92-35.43) と二次性高血圧でより高い。⁸¹ 二次性高血圧や合併症を伴う高血圧の75%が加重型妊娠高血圧腎症になるだけでなく、より早期に、より重症化する傾向も報告される。³⁰

■妊娠の高血圧への影響

妊娠を繰り返すことで、インスリン抵抗性、脂質代謝障害、体重増加、炎症、酸化ストレスなど、妊娠に伴う代謝の変化に何度もさらされることになり、その結果、血管に永続的な変化が生じることが予想されている¹⁹ものの、詳細は明らかになっていない。妊娠回数と将来の脳心血管病との関連については、単回または5回以上の妊娠でリスクが増加する、²⁰授乳歴にかかわらず5人以上の生児を得ていることが虚血性心疾患と心筋梗塞による入院と関連していた、²¹社会経済的要因や妊娠に関連した合併症を考慮した後でも、妊娠回数と将来の心血管病発症がJカーブ型で関連（2回の妊娠がもっともリスクが少ない）していた、^{22,23}等の報告がある。脳心血管病の重要なリスクファクターである高血圧と妊娠回数に関しては、一定の見解が得られていない。閉経前・閉経後ともに妊娠回数が血圧上昇に対して保護的に働いていた（妊娠合併症の情報なし）、²⁴生殖可能年齢女性において、出産経験のない女性と比較して出産経験のある女性（二児出産より一児出産）で血圧が低かった（妊娠合併症に関しては自己申告のため当てにならない）、²⁵閉経前でも閉経後でも妊娠回数が多いと血圧が低かった（対象から妊娠高血圧腎症は除外、妊娠高血圧と高血圧合併妊娠は含む）、²⁶妊娠回数が多いほど高血圧と関連していた（妊娠合併症について記載なし）²⁷などの報告がある。本邦の研究では閉経前の女性では、出産は高血圧と概して逆相関を示し、閉経後の女性では出産は高血圧と正の相関を示したが、BMIで調整後はその関連は認められなくなった。²⁸本研究でも、将来の高血圧発症と関連するとされている妊娠高血圧症候群の有無を含めた妊娠転帰の情報は不明である。これらのことより、妊娠と将来の高血圧との関連において生物学的・社会的メカニズムを完全に理解するためには、さらなる研究が必要であると考えられる。

■現在の治療薬や以前に受けた治療の妊娠や子どもへの影響：治療薬は妊孕性、流産や催奇形性、胎児毒性、長期的に子どもへ影響するか？

国内の診療ガイドライン²⁹では、妊娠中の降圧薬のファーストラインはメチルドパ、ラベタロール、ニフェジピンとなっており、国際的なガイドラインでも主要な降圧薬は同様の内容となっている。³⁰⁻³³メチルドパは中枢神経抑制薬で、血管運動中枢の $\alpha 2$ 受容体を刺激して、交感神経の活動性を低下させ、血管拡張作用を示す。子宮胎盤循環や胎児の血行動態に影響が少ない。³⁴これまでに妊孕性や流産、催奇形性、³⁵胎児毒性との関連は報告されていない。出生後7.5年の追跡調査でも児への悪影響が認められなかった。³⁶ラベタロールは $\alpha \beta$ 遮断薬であり、交感神経 $\beta 1$ 受容体を遮断し、心拍数減少と心収縮力抑制による心拍出量の低下、レニン産生抑制により降圧作用を示す。交感神経末端の平滑筋側に存在する $\alpha 1$ 受容体を選択的に遮断し血管拡張により降圧作用を示す。ラベタロールを含む β 遮断薬の使用が女性の不妊症と関連する明らかなエビデンスは現時点ではない。また、流産率の増加に関する報告は現時点ではない。また、妊娠初期の使用による催奇形性の上昇は、現時点ではないと考えられる。³⁷⁻³⁹これまでに明らかな胎児毒性は認められていない

が、 β 遮断薬は胎児発育遅延⁴⁰や在胎不適當過少児⁴¹との関連が指摘されており、とくにアテノロール⁴²は代替薬がない場合を除いては妊娠中の使用は推奨されない。Ca拮抗薬であるニフェジピンは、血管平滑筋を拡張させて血圧降下作用を示す。ニフェジピンが女性の不妊症と関係するという明らかなエビデンスはなかった。Ca拮抗薬の妊娠初期の使用による催奇形性は、現時点ではベースラインリスクを明らかに上回るものではないと報告されている。⁴³⁻⁴⁷また、胎児毒性についても報告されていない。

レニン・アンジオテンシン系抑制薬は妊娠期間中の使用は禁忌である。とくに妊娠中期以降の使用で胎児毒性⁴⁸があり、胎児腎不全による尿量減少や羊水過少症による物理的な圧迫をきたし、胎児に肺低形成、四肢拘縮、頭蓋・顔面の変形などをきたす可能性がある。これまでの報告からは、レニン・アンジオテンシン系抑制薬を妊娠初期に使用したことによる催奇形性については、ベースラインリスクを大きく上回るものではないと考えられている。しかし、最近あらためて催奇形性の上昇を報告⁴⁹するものもあり、妊娠全期間で使用禁忌であることにあらためて留意する必要がある。

■妊娠前の疾患コントロールの必要性、薬物の変更や変更のタイミングについて

妊娠前や妊娠極初期の血圧が高いことは、妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症のリスクの増加と関連しており、⁵⁰妊娠前からの降圧治療を継続した群と治療を中断した群を比べると、治療継続群で母体の加重型妊娠高血圧腎症、重症高血圧、腎不全、心電図異常を有意に減少させ、胎児発育不全や周産期死亡に関しても悪化させることがなかった。⁵¹妊娠期間中は140/90mmHg未満にコントロールすることで、児の発育を阻害することなく母児転帰を改善させることが示された⁵²が、同研究のサブ解析では妊娠前から治療をうけていることが母児転帰の改善と関連している可能性が報告されている。妊娠初期の血圧値と降圧加療の有無に関する前向き観察研究では、妊娠前に高血圧と診断されていたが、妊娠初期に降圧薬を必要としなかった(140/90 mmHg未満)群で降圧薬を必要とした群よりも母児転帰がよく、妊娠初期に降圧薬を必要とした群のうちでは140/90 mmHg未満である群で母児転帰がよかった。⁵³また、妊娠前の高血圧罹病期間が4年以上だと加重型妊娠高血圧腎症の発症リスクが高かったという報告⁵⁴があること、いつ妊娠するかは予測が困難なことを考慮すると、挙児を希望する高血圧女性に対し、妊娠前は降圧療法を行い140/90 mmHg未満の血圧を維持しておき、妊娠後は生理的血圧降下の有無を注意深く観察しながら降圧薬の調整を行っていくのがよいと考えられる。高血圧の女性でも生理的血圧降下は認められる。¹⁸妊娠後は早ければ妊娠7週には、プロゲステロンと胎盤循環の影響もあって全身血管抵抗が10%低下し、妊娠中期にはベースラインから30%程度低下する。¹⁸妊娠前に使用する降圧薬については、妊娠中に使用できる降圧薬から選択するのも一考であるが、原疾患コントロールのためにレニン・アンジオテンシン系抑制薬が必要である場合もある。これらの薬剤は妊娠中の使用は禁忌であり、臨床的に可能であれば妊娠前に他の降圧薬に切り替えることが国内外のガイドラインで言及されている。^{29, 32, 55}また、妊娠

中の低血圧は胎盤低還流や胎児発育遅延をきたしうるため、頻回の血圧モニターが推奨される。⁵⁶

■ 避妊が必要な場合の適切な避妊法について

避妊方法には、膣外射精法、リズム法、低用量経口避妊薬(OC)、男性用コンドーム、女性用コンドーム、避妊注射、避妊パッチ、緊急避妊ピル、卵管結紮、子宮内避妊具(IUD/IUS)、避妊インプラントがあり、そのうち女性が使用するものとして OC、女性用コンドーム、避妊注射、避妊パッチ、卵管結紮、子宮内避妊具(IUD/IUS)、避妊インプラントがある。現在日本で認可されているものは OC、卵管結紮、子宮内避妊具(IUD/IUS)、緊急避妊ピルである。

避妊法の使用から生じる、高血圧や脳心血管病の懸念は、主にエストロゲンの含有量に関連する。^{57,58} OC は高血圧や心血管を有する女性に処方する際には注意を要し、コントロールされていない高血圧(血圧 160/100mmHg 以上)の女性は、OC は使用すべきでない。

⁵⁹ 日本産科婦人科学会産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2023⁶⁰ には、軽症の高血圧(収縮期血圧 140-159 mmHg かつ/または拡張期血圧 90-99 mmHg、コントロールされた高血圧症も含む)女性に対しては慎重投与、重症の高血圧(収縮期 160 mmHg 以上または拡張期 100 mmHg 以上または血管病変を伴う高血圧)女性に対しては禁忌と記されている。子宮内避妊器具(IUD)のうち、銅付加 IUD は高血圧女性にも安全に使用できる。⁵⁹ レボノルゲストレル放出子宮内システム(LING-IUS)については、高血圧女性に対しても利点がリスクを上回る⁵⁹ と考えられており、国内のガイドライン⁶⁰ でも高血圧女性に対して使用は制限されていない。

■ 授乳と薬物療法について

2019 年に報告されたシステマティックレビュー⁶¹ では、5 つのメタアナリシスを含む計 255,271 名の解析で、1 年以上の授乳期間は、それ未満の授乳期間と比較して 13%の高血圧発症リスクの低減と関連していた。また米国国立衛生研究所の Women's Health Initiative による研究では、閉経後の女性において、授乳期間が長いほど高血圧のリスク低減と関連していた。⁶² 一方、高血圧合併妊娠・妊娠高血圧症候群女性では、それが無かった女性と比較して授乳育児の頻度が低いことが報告されており、⁶³⁻⁶⁵ 帝王切開や早産児、母児分離率が高いこと、治療に使用された薬剤の影響、また出産に伴う内分泌・代謝的な変化が授乳に干渉する可能性などが示唆されている。⁶⁶⁻⁷¹ 英国で行われた地域住民を対象とした前向きコホート研究では、妊娠高血圧症候群を経験した女性において授乳期間が 6 か月以上 9 か月未満の場合出産から 18 年後の拡張期血圧の低下と関連していた。⁷² 米国において行われた高血圧合併妊娠の妊娠中の血圧コントロールに関する RCT⁵² のサブ解析では、高血圧合併妊娠において、妊娠中の血圧コントロールが 140/90 mmHg 未満にしっかりコントロールされた場合でも、コントロール群(妊娠中の降圧薬開始は 160/100 mmHg)と比

較して、授乳頻度の増加との関連は認められなかった。⁷³ また、平均産後 6 週(4-12 週)での血圧値は 2 週間以上授乳した群とそれ未満の群で両群において差を認めなかった。⁷³ このように、高血圧女性に対する授乳の長期的な心血管予後への効果に関する研究は限定的であり、今後の研究が必要である。

授乳中の降圧薬使用に関しては、基本的に妊娠中に使用可能な降圧薬は授乳期にも使用できる²⁹と考える。特筆すべきこととして、 β 遮断薬であるアテノロールは、母乳に比較的多く分泌されることや主に腎臓で排泄されることから、新生児や早産児、母親の使用量が多い場合は注意が必要である。⁷⁴ ACE 阻害薬であるエナラプリルやカプトプリルは、妊娠中は胎児毒性があるために使用禁忌であるが、母乳中への移行量はごくわずかであり、授乳中にも安全に使用できる。欧米諸国のガイドラインでも使用が推奨されている。³⁰⁻³³ アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) と授乳に関するデータは、カンデサルタンで 1 例報告があり、その報告によると授乳中の使用は可能と考えられる。⁷⁵ しかし、他の ARB では報告がない。メチルドパは妊娠中に使用される代表的な降圧薬であるが、その薬理作用からうつとの関連が推測⁷⁶されるため、注意が必要である。

■ 高血圧のプレコンセプション介入の効果について

高血圧をもつ女性において、妊娠前のプレコンセプションケア介入（血圧管理）の効果についてはエビデンスがほとんどない。先に挙げたように、妊娠期間中は 140/90mm Hg 未満にコントロールすることで、児の発育を阻害することなく母児転帰を改善させることが示された⁵²が、同研究のサブ解析では妊娠前から治療をうけていることが母児転帰の改善と関連している可能性が報告されている。

1. 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン 2019
2. 厚生労働省：令和元年国民健康・栄養調査結果の概要。
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf>（2024 年 4 月 20 日アクセス）
3. Morisaki N, Urayama KY, Yoshii K, Subramanian SV, Yokoya S. Ecological analysis of secular trends in low birth weight births and adult height in Japan. *J Epidemiol Community Health*. 2017 10;71(10):1014-1018.
4. Takimoto H, Yokoyama T, Yoshiike N, Fukuoka H. Increase in low-birth-weight infants in Japan and associated risk factors, 1980-2000. *J Obstet Gynaecol Res*. 2005 Aug;31(4):314-22.
5. Yoshii K, Morisaki N, Piedvache A, Nakada S, Arima K, Aoyagi K, Nakashima H, Yasuda N, Muraki I, Yamagishi K, Saito I, Kato T, Tanno K, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S, Sawada N. Association between birth weight and prevalence of cardiovascular disease and other lifestyle-related diseases among Japanese population: JPHC-NEXT

Study. *J Epidemiol.* 2023 Nov 18

6. Mori M, Mori H, Yamori Y, Tsuda K. Low birth weight as cardiometabolic risk in Japanese high school girls. *J Am Coll Nutr.* 2012 Feb;31(1):39-44.
7. Kawabe H, Shibata H, Hirose H, Tsujioka M, Saito I, Saruta T. Sexual differences in relationships between birth weight or current body weight and blood pressure or cholesterol in young Japanese students. *Hypertens Res.* 1999 Sep;22(3):169-72.
8. Fujiyoshi, A.; Ohkubo, T.; Miura, K.; Murakami, Y.; Nagasawa, S. Y.; Okamura, T.; Ueshima, H. Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women. *Hypertens Res* 2012, 35 (9), 947-953. DOI: 10.1038/hr.2012.87
9. Arima, H.; Kiyohara, Y. [Impact of mild hypertension on the risks of cardiovascular disease: the Hisayama Study]. *Nihon Rinsho* 2008, 66 (8), 1453-1457.
10. Ikeda, A.; Iso, H.; Yamagishi, K.; Inoue, M.; Tsugane, S. Blood pressure and the risk of stroke, cardiovascular disease, and all-cause mortality among Japanese: the JPHC Study. *Am J Hypertens* 2009, 22 (3), 273-280. DOI: 10.1038/ajh.2008.356
11. Tozawa, M.; Iseki, K.; Iseki, C.; Kinjo, K.; Ikemiya, Y.; Takishita, S. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension* 2003, 41 (6), 1341-1345. DOI: 10.1161/01.Hyp.0000069699.92349.8c
12. Nobles CJ, Mendola P, Mumford SL, Naimi AI, Yeung EH, Kim K, Park H, Wilcox B, Silver RM, Perkins NJ, Sjaarda L, Schisterman EF. Preconception Blood Pressure Levels and Reproductive Outcomes in a Prospective Cohort of Women Attempting Pregnancy. *Hypertension.* 2018 05;71(5):904-910.
13. Hong X, Zhao J, Huang K, Dai Q, Zhang H, Xuan Y, Wu J, Fang S, Wang Q, Shen H, Xu Z, Zhang Y, Yan D, Qi D, Yang X, Zhang Y, Ma X, Wang B. Preconception blood pressure and time to pregnancy among couples attempting to conceive their first pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 11;221(5):470.e1-470.e10.
14. Bramham, K.; Parnell, B.; Nelson-Piercy, C.; Seed, P. T.; Poston, L.; Chappell, L. C. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2014, 348, g2301. DOI: 10.1136/bmj.g2301
15. Gilbert, W. M.; Young, A. L.; Danielsen, B. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: A population-based study. *Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist* 2007, 52 (11), 1046-1051, Article. Scopus.
16. Ornaghi, S.; Algeri, P.; Todyrenchuk, L.; Vertemati, E.; Vergani, P. Impact of excessive pre-pregnancy body mass index and abnormal gestational weight gain on pregnancy outcomes in women with chronic hypertension. *Pregnancy Hypertens* 2018, 12, 90-95. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.04.005

17. Magee, L. A.; Singer, J.; Lee, T.; McManus, R. J.; Lay-Flurrie, S.; Rey, E.; Chappell, L. C.; Myers, J.; Logan, A. G.; von Dadelszen, P. Are blood pressure level and variability related to pregnancy outcome? Analysis of control of hypertension in pregnancy study data. *Pregnancy Hypertens* 2020, 19, 87-93. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.12.002
18. Battarbee, A. N.; Sinkey, R. G.; Harper, L. M.; Oparil, S.; Tita, A. T. N. Chronic hypertension in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2020, 222 (6), 532-541. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1243>.
19. O'Kelly AC, Michos ED, Shufelt CL, Vermunt JV, Minissian MB, Quesada O, Smith GN, Rich-Edwards JW, Garovic VD, El Khoudary SR, Honigberg MC. Pregnancy and Reproductive Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *Circ Res.* 2022 Feb 18;130(4):652-672.
20. Li W, Ruan W, Lu Z, Wang D. Parity and risk of maternal cardiovascular disease: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26:592–602.
21. Oliver-Williams C, Vladutiu CJ, Loehr LR, Rosamond WD, Stuebe AM. The association between parity and subsequent cardiovascular disease in women: the atherosclerosis risk in communities study. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28:721–727. doi: 10.1089/jwh.2018.7161
22. Parikh NI, Cnattingius S, Dickman PW, Mittleman MA, Ludvigsson JF, Ingelsson E. Parity and risk of later-life maternal cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2010;159:215–221.e6. doi: 10.1016/j.ahj.2009.11.017
23. Lawlor DA, Emberson JR, Ebrahim S, Whincup PH, Wannamethee SG, Walker M, Smith GD; British Women's Heart and Health Study; British Regional Heart Study. Is the association between parity and coronary heart disease due to biological effects of pregnancy or adverse lifestyle risk factors associated with child-rearing? Findings from the British Women's Heart and Health Study and the British Regional Heart Study. *Circulation.* 2003;107:1260–1264. doi: 10.1161/01.cir.0000053441.43495.1a
24. Jang M, Lee Y, Choi J, Kim B, Kang J, Kim Y, et al. Association between Parity and Blood Pressure in Korean Women: Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2010-2012. *Korean J Fam Med.* 2015;36:341–8.
25. Gunderson EP, Chiang V, Lewis CE, Catov J, Quesenberry CP Jr, Sidney S, et al. Long-term blood pressure changes measured from before to after pregnancy relative to nonparous women. *Obstet Gynecol.* 2008;112:1294–302.
26. Ness RB, Kramer RA, Flegal KM. Gravidity, blood pressure, and hypertension among white women in the Second National Health and Nutrition Examination Survey. *Epidemiology.* 1993;4:303–9.
27. Erem C, Hacıhasanoglu A, Kocak M, Deger O, Topbas M. Prevalence of prehypertension

- and hypertension and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon Hypertension Study. *J Public Health*. 2009;31:47–58.
28. The association of reproductive history with hypertension and obesity according to menopausal status: the J-MICC Study. Ohashi M, Miura K, Takashima N, Kadota A, Saito Y, Tsuji S, Murakami T, Kadomatsu Y, Nagayoshi M, Hara M, Tanaka K, Tamura T, Hishida A, Takezaki T, Shimoshikiryo I, Ozaki E, Watanabe I, Suzuki S, Watanabe M, Kuriki K, Arisawa K, Katsuura-Kamano S, Yamasaki S, Ikezaki H, Oze I, Koyanagi YN, Mikami H, Nakamura Y, Takeuchi K, Kita Y, Wakai K, Japan Multi-institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study Group. *Hypertens Res*. 2022 Apr;45(4):708-714.
 29. 妊娠高血圧学会 妊娠高血圧症候群の診療指針 2021-Best Practice Guide
 30. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic hypertension in pregnancy, ACOG Committee on Practice Bulletin. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e26-e50.
 31. The National Institute for Health and Care Excellence: Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline 2019; 9-54.
 32. Magee, L. A. et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension* 27, 148–169 (2022).
 33. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, Nakhla M, Ahmed SB, Dumanski SM, Butalia S, Leung AA, Harris KC, Cloutier L, Zarnke KB, Ruzicka M, Hiremath S, Feldman RD, Tobe SW, Campbell TS, Bacon SL, Nerenberg KA, Dresser GK, Fournier A, Burgess E, Lindsay P, Rabkin SW, Prebtani APH, Grover S, Honos G, Alfonsi JE, Arcand J, Audibert F, Benoit G, Bittman J, Bolli P, Côté AM, Dionne J, Don-Wauchope A, Edwards C, Firoz T, Gabor JY, Gilbert RE, Grégoire JC, Gryn SE, Gupta M, Hannah-Shmouni F, Hegele RA, Herman RJ, Hill MD, Howlett JG, Hundemer GL, Jones C, Kaczorowski J, Khan NA, Kuyper LM, Lamarre-Cliche M, Lavoie KL, Leiter LA, Lewanczuk R, Logan AG, Magee LA, Mangat BK, McFarlane PA, McLean D, Michaud A, Milot A, Moe GW, Penner SB, Pipe A, Poppe AY, Rey E, Roerecke M, Schiffrin EL, Selby P, Sharma M, Shoamanesh A, Sivapalan P, Townsend RR, Tran K, Trudeau L, Tsuyuki RT, Vallée M, Woo V, Bell AD, Daskalopoulou SS. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol*. 2020 05;36(5):596-624.
 34. Montan S, Anandakumar C, Arulkumaran S, Ingemarsson I, Ratnam SS. Effects of methyldopa on uteroplacental and fetal hemodynamics in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Jan;168(1 Pt 1):152-6.
 35. Hoeltzenbein M, Beck E, Fietz AK, Wernicke J, Zinke S, Kayser A, Padberg S, Weber-Schoendorfer C, Meister R, Schaefer C. Pregnancy Outcome After First Trimester Use of

- Methyldopa: A Prospective Cohort Study. *Hypertension*. 2017 07;70(1):201-208.
36. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982; 1: 647–649.
 37. Fisher SC, Van Zutphen AR, Werler MM, Lin AE, Romitti PA, Druschel CM, Browne ML, National Birth Defects Prevention Study. Maternal Antihypertensive Medication Use and Congenital Heart Defects: Updated Results From the National Birth Defects Prevention Study. *Hypertension*. 2017 05;69(5):798-805.
 38. Duan L, Ng A, Chen W, Spencer HT, Nguyen J, Shen AY, Lee MS. β -Blocker Exposure in Pregnancy and Risk of Fetal Cardiac Anomalies. *JAMA Intern Med*. 2017 06 01;177(6):885-887.
 39. Bateman BT, Heide-Jørgensen U, Einarsdóttir K, Engeland A, Furu K, Gissler M, Hernandez-Diaz S, Kieler H, Lahesmaa-Korpinen AM, Mogun H, Nørgaard M, Reutfors J, Selmer R, Huybrechts KF, Zoega H. β -Blocker Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations: An International Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018 11 20;169(10):665-673
 40. Tanaka K, Tanaka H, Kamiya C, Katsuragi S, Sawada M, Tsuritani M, Yoshida M, Iwanaga N, Yoshimatsu J, Ikeda T. Beta-Blockers and Fetal Growth Restriction in Pregnant Women With Cardiovascular Disease. *Circ J*. 2016 Sep 23;80(10):2221-6.
 41. Duan L, Ng A, Chen W, Spencer HT, Lee MS. Beta-blocker subtypes and risk of low birth weight in newborns. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018 11;20(11):1603-1609.
 42. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens*. 1999 Jun;12(6):541-7.
 43. Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, Sage SR, Conover B, Cook L, McElhatton PR, Schmidt MA, Koren G. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Mar;174(3):823-8.
 44. Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R, Eléfant E, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Arnon J, Vial T, Rodriguez-Pinilla E, Clementi M, Robert-Gnansia E, De Santis M, Malm H, Dolivo A, Schaefer C. The safety of calcium channel blockers during pregnancy: a prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol*. 2008 Sep;26(1):24-30.
 45. Lennestål R, Otterblad Olausson P, Källén B. Maternal use of antihypertensive drugs in early pregnancy and delivery outcome, notably the presence of congenital heart defects in the infants. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Jun;65(6):615-25.
 46. Davis RL, Eastman D, McPhillips H, Raebel MA, Andrade SE, Smith D, Yood MU, Dublin S, Platt R. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed

- to calcium channel and beta-blockers during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Feb;20(2):138-45.
47. Vasilakis-Scaramozza C, Aschengrau A, Cabral HJ, Jick SS. Antihypertensive drugs and the risk of congenital anomalies. *Pharmacotherapy.* 2013 May;33(5):476-82.
 48. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS et al. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension.* 2012;60(2):444-50.
 49. Fu J, Tomlinson G, Feig DS. Increased risk of major congenital malformations in early pregnancy use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin-receptor-blockers: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2021 11;37(8):e3453.
 50. Nobles, C. J.; Mendola, P.; Mumford, S. L.; Silver, R. M.; Kim, K.; Andriessen, V. C.; Connell, M.; Sjaarda, L.; Perkins, N. J.; Schisterman, E. F. Preconception Blood Pressure and Its Change Into Early Pregnancy: Early Risk Factors for Preeclampsia and Gestational Hypertension. *Hypertension* 2020, 76 (3), 922-929. DOI: 10.1161/hypertensionaha.120.14875
 51. Rezk, M.; Ellakwa, H.; Gamal, A.; Emara, M. Maternal and fetal morbidity following discontinuation of antihypertensive drugs in mild to moderate chronic hypertension: A 4-year observational study. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* 2016, 6 (4), 291-294. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.05.002>.
 52. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, Hughes BL, Bell J, Aagaard K, Edwards RK, Gibson K, Haas DM, Plante L, Metz T, Casey B, Esplin S, Longo S, Hoffman M, Saade GR, Hoppe KK, Foroutan J, Tuuli M, Owens MY, Simhan HN, Frey H, Rosen T, Palatnik A, Baker S, August P, Reddy UM, Kinzler W, Su E, Krishna I, Nguyen N, Norton ME, Skupski D, El-Sayed YY, Ogunyemi D, Galis ZS, Harper L, Ambalavanan N, Geller NL, Oparil S, Cutter GR, Andrews WW; Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med.* 2022 May 12;386(19):1781-1792
 53. Nzelu D, Dumitrascu-Biris D, Nicolaides KH, Kametas NA. Chronic hypertension: first-trimester blood pressure control and likelihood of severe hypertension, preeclampsia, and small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):337.e1-337.e7.
 54. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002;100(2):369-77.
 55. Garovic, V. D. et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 79, (2022).
 56. Lecarpentier, E.; Tsatsaris, V. [Chronic hypertension and pregnancy]. *Rev Prat* 2012, 62

- (7), 921-922, 924-925.
57. Tepper NK, Krashin JW, Curtis KM, Cox S, Whiteman MK. Update to CDC's U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016: revised recommendations for the use of hormonal contraception among women at high risk for HIV infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66:990–994.
 58. Lindley KJ, Bairey Merz CN, Davis MB, Madden T, Park K, Bello NA; American College of Cardiology Cardiovascular Disease in Women Committee and the Cardio-Obstetrics Work Group. Contraception and reproductive planning for women with cardiovascular disease: JACC focus seminar 5/5. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:1823–1834.
 59. O'Kelly AC, Michos ED, Shufelt CL, Vermunt JV, Minissian MB, Quesada O, Smith GN, Rich-Edwards JW, Garovic VD, El Khoudary SR, Honigberg MC. Pregnancy and Reproductive Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *Circ Res.* 2022 02 18;130(4):652-672.
 60. 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2023
 61. Rameez RM, Sadana D, Kaur S, Ahmed T, Patel J, Khan MS, Misbah S, Simonson MT, Riaz H, Ahmed HM. Association of Maternal Lactation With Diabetes and Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019 10 02;2(10):e1913401.
 62. Schwarz EB, Ray RM, Stuebe AM, Allison MA, Ness RB, Freiberg MS, Cauley JA. Duration of lactation and risk factors for maternal cardiovascular disease. *Obstet Gynecol.* 2009 May;113(5):974-982.
 63. Strapasson MR, Ferreira CF, Ramos JGL. Feeding practices in the first 6 months after delivery: effects of gestational hypertension. *Pregnancy Hypertens* 2018;13:254–9.
 64. Horsley K, Chaput K, Da Costa D, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and breastfeeding practices: a secondary analysis of data from the All Our Families Cohort. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022;101:871–9.
 65. Burgess A, Eichelman E, Rhodes B. Lactation patterns in women with hypertensive disorders of pregnancy: an analysis of Illinois 2012 – 2015 pregnancy risk assessment monitoring system (PRAMS) data. *Matern Child Health J* 2021;25:666–75.
 66. Cordero L, Valentine CJ, Samuels P, Giannone PJ, Nankervis CA. Breastfeeding in women with severe preeclampsia. *Breastfeed Med* 2012;7:457–63.
 67. Rasmussen KM, Kjolhede CL. Prepregnant overweight and obesity diminish the prolactin response to suckling in the first week postpartum. *Pediatrics* 2004;113:e465–71.
 68. Leeners B, Rath W, Kuse S, NeumaierWagner P. Breast-feeding in women with hypertensive disorders in pregnancy. *J Perinat Med* 2005;33:553–60.
 69. Moore ER, Anderson GC, Bergman N, Dowswell T. Early skin-to-skin contact for mothers

- and their healthy newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5: CD003519.
70. Demirci J, Schmella M, Glasser M, Bodnar L, Himes KP. Delayed lactogenesis II and potential utility of antenatal milk expression in women developing late-onset preeclampsia: a case series. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18:68.
 71. Dayan N, Smith G, Nedelchev A, et al. Study protocol for the sheMATTERS study (iMproving cArdiovascular healTh in new moThERS): a randomized behavioral trial assessing the effect of a self-efficacy enhancing breastfeeding intervention on postpartum blood pressure and breastfeeding continuation in women with hypertensive disorders of pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2023;23:68.
 72. Magnus MC, Wallace MK, Demirci JR, Catov JM, Schmella MJ, Fraser A. Breastfeeding and Later-Life Cardiometabolic Health in Women With and Without Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Heart Assoc.* 2023 03 07;12(5):e026696.
 73. Goulding AN, Antoniewicz L, Leach JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, Hughes BL, Bell J, Edwards RK, Gibson K, Haas DM, Plante L, Metz TD, Casey B, Esplin S, Longo S, Hoffman M, Saade GR, Hoppe KK, Foroutan J, Tuuli M, Owens MY, Simhan HN, Frey H, Rosen T, Palatnik A, Baker S, Reddy UM, Kinzler W, Su E, Krishna I, Nguyen N, Norton ME, Skupski D, El-Sayed YY, Ogunyemi D, Harper LM, Ambalavanan N, Oparil S, Szychowski JM, Tita AT, Chronic Hypertension and Pregnancy Trial Consortium. Breastfeeding initiation and duration among people with mild chronic hypertension: a secondary analysis of the Chronic Hypertension and Pregnancy trial. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023 09;5(9):101086.
 74. Eidelman AI, Schimmel MS. Drugs and breast milk. *Pediatrics.* 1995; 95:956-7. Letter. PMID: 7761234
 75. Coberger ED, Jensen BP, Dalrymple JM. Transfer of candesartan into human breast milk. *Obstet Gynecol.* 2019;134:481–4.
 76. Wiciński M, Malinowski B, Puk O, et al: Methyldopa as an inductor of postpartum depression and maternal blues: A review. *Biomed Pharmacoth* 2020;127:110196
 77. Bateman BT et al. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(2):134. e1-134. e8.
 78. Unger T et al. *Hypertension* 2020;75(6):1334-57.
 79. Viera, A. J. Diagnosis of Secondary Hypertension: An Age-Based Approach. *Am Fam Physician.* **82**, 1471–1478 (2010).
 80. Cingolani, O. H. Cardiovascular Risks and Organ Damage in Secondary Hypertension. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* **48**, 657–666 (2019).
 81. Bateman BT et al. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012;206(2): 134.e1-134.e8.

甲状腺疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究

研究分担者 小林佐紀子 東京医療センター 医長

研究要旨

甲状腺疾患、特にバセドウ病の女性を対象とした研究である。

〔目的〕 バセドウ病の女性が必要とする妊娠・出産・子育てに関する情報の把握を行い、医療従事者および患者の必要な提供資料の作成を行う

〔方法・結果〕 1) 文献レビューの作成 2) 甲状腺専門医を対象としたプレコンケアの実態およびニーズの調査 3) 甲状腺疾患をもった女性に対するFocus group interviewingによる患者ニーズ調査を行った。

1) 文献検索の結果、491件が該当論文として抽出され、そのうち今回の目的に有用な文献32件を参考文献としてバセドウ病とプレコンセプションケアに関する文献レビューを作成した。

2) 甲状腺専門医を対象としたアンケートでは、バセドウ病の妊娠や出産についての病気の影響についての患者への説明はほとんど医師が行っており、初診時や投薬開始時、患者からの質問時に説明をしていた。多くの医師が思春期や若年女性の性と生殖に関する健康問題への患者への情報提供が必要と考える一方で、プレコンセプションケアについて自身が学ぶ必要性を感じている医師が多かった。医師がプレコンセプションケアに関して学ぶ機会としては冊子やE-learning、講演会・ワークショップを有効と考える医師が多かった。

3) 甲状腺疾患をもった女性に対するFocus group interviewingによる患者ニーズ調査では、多くの患者が妊娠のタイミングや妊娠を見据えた治療方針について、妊娠前に説明を受けていたが、疾患を抱えながら妊娠することの児への影響や治療薬の児及び母乳への影響について不安だという意見が挙げられた。医療機関から提供してほしい情報については、児の予後についての意見が多く聞かれた。提供方法については、紙媒体を好む対象者がいる一方で、音声や動画を好む対象者もいた。

〔結論〕 バセドウ病患者のプレコンセプションケアは重要であり、患者、医療従事者それぞれが利用できる情報資料の作成および普及が必要である。

A. 研究目的

バセドウ病のプレコンセプションケアの妊娠転帰への影響は未だ十分とはいえないが、妊娠前に疾患が十分にコントロールされている方が妊娠転帰がよいことは明らかである。本研究では、わが国においての患者の妊娠・出産・子育てに関する情報ニーズや主治医等から受けている情報提供の現状把握を行う。それらをもとに、医療・保健従事者等の現場での活用を想定した基礎疾患を持つ方を対象とした妊娠・出産・子育てに関するプレコンセプションケアの情報提供資料を作成することを目的とする。

B. 研究方法

1) バセドウ病をもった女性のプレコンセプションケアに関する文献レビュー

Research Questionを「バセドウ病を持つ妊娠前の女性に対して必要な、情報提供、教育、指導は何か？」とし、PIECOS(COは省略)は下記とした。

P: Graves' disease, hyperthyroidism, Basedow's disease; reproductive age (15~49 years old) women; who wish to conceive; preconception care; preconception*; pre-conception*; preconceptional*; pregestation*; pre-gestation*; periconception*; peri-conception*; interconception*; interconceptional*; prepregnancy*; pre-pregnancy*; reproductive*; before pregnancy; prior pregnancy; バセドウ病、甲状腺中毒症、甲状腺機能亢進症、妊娠前; 妊娠可能年齢; 生殖可能年齢; プレコンセプションケア; プレコンセプション; リプロダクティブ; 妊娠を計画している; 妊娠を考えている; 妊娠を望んでいる

I: family planning service; family planning center; family planning education; manag*; plan*; counsel*; service*; pregnancy planning; reproductive planning; lifestyle*; counselling; 情報提供; 教育; 相談; 生活指導; 妊娠(の)計画; ケア; 妊娠に向けて; 妊娠(の)予定; 計画妊娠
E: effect on pregnancy; effect of preconception*; negative effect on pregnancy; side effect on pregnancy; influence; potential to influence pregnancy outcomes; 妊娠への影響; 妊娠転帰; 妊娠アウトカム; 薬の妊娠への影響; 妊娠による影響; 妊孕性の変化
スタディデザイン: 優先順位を下記とした。システマティックレビュー→介入研究→観察研究→総説→症例検討。2000年1月1日から2023年7月31日の期間のPubmedと医中誌で検索した。

2) 甲状腺専門医を対象としたプレコンケアの実態およびニーズの調査

分担報告書(荒田尚子 タイトル: 各疾患専門医を対象としたプレコンケアの実態およびニーズの調査)に記載した。

3) 甲状腺疾患をもった女性に対するFocus group interviewingによる患者ニーズ調査

分担報告書(大田えりか タイトル: 各疾患専門医を対象としたプレコンケアの実態およびニーズの調査)に記載した。

(倫理面への配慮)

2)の調査に関しては、国立成育医療研究センター倫理審査委員会にて承認を得て行った(承認番号:

2023-228)。3)の調査に関しては、聖路加国際大学倫理審査委員会で承認を得て行った(承認番号:23-A033)。

C. 研究結果

1) 甲状腺疾患をもった女性のプレコンセプションケアに関する文献レビュー

文献検索の結果、491件(Pubmed249件、医中誌232件)が該当論文として抽出された。抽出文献から今回の目的に有用な文献を32件(Pubmed26件、医中誌8件)抽出し、それらと必要と思われた追加文献を参考文献として、①性成熟期女性でのバセドウ病の頻度、②バセドウ病の予後、③バセドウ病と妊孕性(妊娠しやすさ)④バセドウ病の妊娠・分娩や子どもへの影響疾患の妊娠・分娩や子どもへの影響、⑤妊娠のバセドウ病への影響、⑥治療薬の妊娠や子どもへの影響、⑦妊娠前・妊娠中のバセドウ病のコントロールの必要性、薬物の変更や変更のタイミングについて、⑧避妊が必要な場合の適切な避妊の方法について、⑨授乳と薬物療法について、⑩バセドウ病のプレコン介入の効果についてに沿ってレビューした(結果は添付資料を参照)。

2) 甲状腺専門医を対象としたプレコンセプションケアの実態およびニーズの調査

分担報告書(荒田尚子 タイトル:各疾患専門医を対象としたプレコンセプションケアの実態およびニーズの調査)に記載した。

3) 甲状腺疾患をもった女性に対するFocus group interviewingによる患者ニーズ調査

分担報告書(大田えりか タイトル:各疾患専門医を対象としたプレコンセプションケアの実態およびニーズの調査)に記載した。

D. 考察

1) 文献レビューの結果、プレコンセプションケアに関する前向きランダム化比較試験はないものの、妊娠前、妊娠中に甲状腺機能を安定化させることが母子の妊娠転帰改善のために有効であることは明らかである。各国のガイドラインや総説で、妊娠可能年齢の女性は妊娠計画の必要性(甲状腺機能が安定して正常化してから妊娠すること、甲状腺機能正常化するまで避妊すること)、抗甲状腺薬の催奇形性、TSH受容体抗体の児への影響について説明する必要性が述べられている。

2) 甲状腺専門医を対象としたプレコンセプションケアの実態およびニーズの調査の結果、ほとんどの場合医師自身がバセドウ病の妊娠や出産についての病気の影響についての患者への説明を行っており、プレコンセプションケアの重要性を認めるものの、医師自身がプレコンセプションケアについて学ぶ必要性を感じていた。医師向けの資料として冊子やE-learning、講演会・ワークショップを有効と考える医師が多かったことから医師向けのチェックリスト作成は有効と考えられる。

3) 甲状腺疾患をもった女性に対するFocus group interviewingによる患者ニーズ調査の結果、

患者は紙媒体、音声、動画など様々な方法による情報提供を求めていることが明らかとなった。

医療者用の、患者に説明し、患者の十分な理解を得ることが必要な項目のチェックリスト案として、以下が挙げられる。

- ・バセドウ病のコントロールが悪い状態で妊娠した場合、母児の合併症のリスクが高いこと。
- ・妊娠計画が必要であること。甲状腺機能が高い場合、甲状腺機能が正常化するまでの期間避妊の必要があること。避妊の具体的な方法について。
- ・妊娠初期のMMI内服によってMMI関連奇形症候群のリスクが高くなること。
- ・妊娠したらできるだけ早めに受診して甲状腺機能のチェックを受ける必要があること。
- ・妊娠中に定期的に通院する必要があること。
- ・TSH受容体抗体(TRA b)が高値の場合、胎児甲状腺機能亢進症や新生児バセドウ病が起る場合があること。特にTRA bが高値の場合は一般の産婦人科ではなく、新生児センターを併設した病院での出産が必要となる可能性があること。
- ・妊娠中に抗甲状腺薬を内服する場合、胎児の甲状腺機能低下症が生じる可能性があること。
- ・妊娠前に抗甲状腺薬を中止出来た場合や放射性ヨウ素内用療法、甲状腺摘出術を受けた場合でも妊娠中にTRA bを測定する必要があること、高値の場合は胎児甲状腺機能亢進症のリスクがあること。
- ・妊娠中に抗甲状腺薬を中止できても出産後にバセドウ病が再発する機会が多いこと。

本研究の最終制作物としてリーフレットなどの情報資料と、診察時に医療者が使用するチェックリストを予定している。

E. 結論

バセドウ病患者のプレコンセプションケアは重要であり、患者、医療従事者共に利用できる情報資料の作成および普及が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sankoda A, Suzuki H, Imaizumi M, Yoshihara A, Kobayashi S, Katai M, Hamada K, Hidaka Y, Yoshihara A, Nakamura H, Kubota S, Kakita-Kobayashi M, Iwase A, Sugiyama T, Ota E, Arata N. Effects of Levothyroxine Treatment on Fertility and Pregnancy Outcomes in Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Thyroid* 34(4):519-530, 2024

2. 学会発表

・小林佐紀子 プレコンセプションケアの視点から考える甲状腺疾患 第50回乳癌甲状腺超音波医学会学術集会、東京、2023年5月13日

・小林佐紀子 妊娠前の潜在性甲状腺機能低下症に対するレボチロキシン治療は妊孕性や流産などを改善させるか? 第96回日本内分泌学会学術総会、名古屋、2023年6月1日~3日

・小林佐紀子 バセドウ病治療におけるBlock and Replace療法の是非 Block and Replace療法の是非 Consの立場より 第66回日本甲状腺学会学術集会、金沢、2023年12月7-9日

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし。

2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし

文献レビュー（領域名：バセドウ病）

■ 性成熟期女性でのバセドウ病の頻度

バセドウ病は 30-60 歳の女性に多く発症し、生涯で女性の 3% に生じる(1)。妊娠前の女性の 0.4-1.0%、妊娠中の女性の 0.2% に生じるとされている(2, 3)。

日本の報告では、挙児希望で受診した 3856 名、そのうち甲状腺機能スクリーニング検査を施行した 2058 名(53.4%)のうち、潜在性甲状腺機能亢進症が 1.1%、顕性甲状腺機能亢進症が 1.0% に認められた(4)。札幌市で実施している妊婦を対象とした甲状腺機能スクリーニングで、1986 年 6 月からの 8 年間で受検した 71176 名のうち、甲状腺機能異常を認めた妊婦のみを再検査した結果、バセドウ病による甲状腺機能亢進症は 82 例(0.12%)に認められた(5)。同施設からの報告で、2008 年から 2017 年の 10 年間で妊婦を対象とした甲状腺機能スクリーニングを受検した 93790 名のうち、バセドウ病による甲状腺機能亢進症が 1,400 人に 1 人の割合(0.07%)で認められており、海外の報告と大きな差はなさそうである(6)。

■ バセドウ病の予後

バセドウ病の治療の第一選択は抗甲状腺薬治療である。海外の 1999 年までのランダム化比較試験では抗甲状腺薬で寛解する場合は 1.5 年以内が多く、それ以上内服継続しても寛解率が改善しないとされていたが、近年の報告では 2 年以上の抗甲状腺薬投与でも寛解率が上昇するとされている。抗甲状腺薬中止後の再発は 1 年以内に起ることが多いが、それ以降に再発する症例もある(7)。抗甲状腺薬中止後に再発した場合は根治治療(放射性ヨウ素内用療法や甲状腺摘出術)が検討される。寛解しない患者については低用量の抗甲状腺薬の長期投与も検討される(8)。

□ バセドウ病と妊孕性(妊娠しやすさ)

不妊女性の 2.1% に潜在性および顕性甲状腺中毒症が存在し、甲状腺中毒症の女性の 5.8% に原発性または続発性の不妊が存在すると報告されている。甲状腺機能亢進症の女性で最もよくみられるのは月経不順であり、無月経、乏月経、月経過少症が認められる。甲状腺機能亢進症ではコントロールと比較して 2.5 倍月経不順が多く認められるが、排卵性は維持されており、不妊の直接の原因ではないと考えられている。甲状腺機能亢進症の女性の超音波検査では、多嚢胞性、多嚢胞性または多濾胞性の卵巣が認められる。甲状腺機能亢進症では血清 SHBG、アンドロゲン、エストラジオールが増加すること、GnRH に対する LH の反応性が増加することが知られている。甲状腺機能亢進症が着床を阻害する可能性や、子宮の酸化ストレス作用を増強させることで不妊に関与している可能性が示唆されている。甲状腺機能亢進症の男性は、性欲減退、勃起不全、早漏、女性化乳房やクモ状血管腫などのエストロゲン増加の症状や徴候を示すことが多い。甲状腺機能亢進症は、酸化ストレス機構を通じて精巣に直接作用することにより、生殖能力に影響を及ぼす可能性が示唆されている。甲状

腺ホルモンは性腺系に多くの影響を及ぼすが、甲状腺機能が正常化することにより妊孕性は回復すると考えられている(9, 10, 11)

□ バセドウ病の妊娠・分娩や子どもへの影響

母体の甲状腺機能亢進状態は、母体の甲状腺クリーゼ、心不全、不整脈、妊娠高血圧症候群、死産、早産、低出生体重児、児の認知能発達異常のリスクの上昇との関連が報告されている(7, 12, 13, 14, 15, 16)。児の ADHD と関連するとの報告もある(13)。

抗 TSH レセプター抗体(TRAb)は胎盤を通過するため、胎児の甲状腺機能は、特に 18-20 週以降、母体の TRAb に影響を受ける。母体の TRAb が高値であることは、刺激性に働いた場合は 160/分以上の頻脈を伴う胎児甲状腺機能亢進症、出生時の呼吸器系障害のリスクを伴う胎児甲状腺腫、乏羊水症、子宮内発育遅延、骨化点の発達を引き起こす。阻害性に働いた場合は胎児の甲状腺機能低下症を引き起こすことがある(13, 17)。TRAb 値が正常値の上限の 2.5 倍または 3 倍を超える場合、妊娠 18~22 週に再検を行い、高値が持続する場合は、甲状腺腫または胎児の甲状腺機能亢進症または甲状腺機能低下症の徴候をチェックするために胎児の超音波検査を実施すべきである(13)。抗甲状腺治療を必要とするバセドウ病妊婦、バセドウ病に対する甲状腺切除や放射性ヨウ素内用療法の既往があり、甲状腺ホルモン薬の補充で甲状腺機能が正常となっている女性、バセドウ病既往があり、産科検診で胎児甲状腺腫または胎児発育異常が発見された場合には TRAb を測定すべきである(13, 18)

妊娠中に母体の甲状腺機能亢進症がコントロールされなかった場合、母体から移行した TRAb が消失した後に中枢性の甲状腺機能低下症が明らかとなる場合があることが報告されている(19)。機序の一つとしては、母体がバセドウ病で甲状腺機能亢進かつ TSH 阻害型抗体を持つ場合に、TSH 阻害型抗体が胎児の TSH 受容体に結合し、TSH 産生が減少すること、母体の T4 が胎盤を通過して作用することで胎児の甲状腺の成熟が阻害されることが挙げられている(20)。

□ 妊娠のバセドウ病への影響

妊娠第一三半期には病勢が悪化する場合があるが、妊娠第 3 三半期までに免疫寛容となり TRAb が低下する場合が多い(2, 3)。抗甲状腺薬治療を受けている女性は妊娠後バセドウ病が TRAb 値の低下とともに改善または寛解する可能性があるため、ATD の減量または中止を常に考慮すべきである(19)。

抗甲状腺薬を中止した女性のうち、中止後に妊娠した女性は妊娠しなかった女性に比較して再発率が高いとの報告がある(21)。産後に母体のバセドウ病は悪化する傾向がある(16)。

□ 治療薬の妊娠や子どもへの影響

バセドウ病と妊孕性の項で記載したように、甲状腺ホルモンは性腺系に多くの影響を及

ぼすが、治療により甲状腺機能が正常化することにより妊孕性は回復すると考えられている(9, 10, 11)。

妊娠中の抗甲状腺薬内服による先天異常のリスクが問題となっている。2017年の米国甲状腺学会のガイドラインではメチマゾール(MMI)は3-4%、プロピルチオウラシル(PTU)は重篤でないにしても2-3%の奇形が生じるリスクがあるとされている(2)。2022年のAgrawalらのメタアナリシスでは、先天異常のリスクは、非疾患対照と比較して、カルビマゾール(CMZ)/MMI(調整リスク比(RR)、1.28; 95%CI、1.06-1.54)およびPTU(RR、1.16; 95%CI、1.08-1.25)で高く、CMZ/MMIの総リスクはPTUと比較して高く(RR、1.20; 95%CI、1.01-1.43)、CMZ/MMIとPTUの両方に暴露された場合、すなわち妊娠中にATDを変更した場合にもリスクの増加がみられた(RR、1.51; 95%CI、1.14-1.99)(22)。妊娠初期にMMIを内服した患者にMMI-related embryopathy(頭皮欠損、臍帯ヘルニア、臍腸管為山、気管食道瘻、食道閉鎖症、後鼻孔閉鎖症などを生じる)といわれる特有の先天異常の発生が報告されている。日本では特に臍腸管関連奇形と臍帯ヘルニアの関連性が強く報告されている。特に妊娠5週0日から妊娠9週6日のMMI暴露は頭皮欠損以外のMMI-related embryopathyとの関連が示されており、MMIを最も避けるべきである(7, 16)。なお、ヨウ素充足地域である日本から、妊娠第一三半期にMMIを無機ヨウ素に変更することでMMIによる先天奇形の発生率を減少させることができたとの報告がされている(23)。妊娠初期のPTUへの曝露は、デンマークからの尿路奇形、顔面奇形、頸部奇形と関連しているとの報告がある一方で、コントロール群と有意差がないとの報告もあり(24)、リスクの程度を確立するには、より多くのエビデンスが必要である(13, 20)。

PTU内服により、妊娠女性の1年あたり1000人に一人に致死的になり得る肝機能障害が生じる(12)。妊娠10週でPTUを開始され、妊娠17週で劇症肝炎を生じ、18週で肝移植を受けた症例の報告がある(25)。また、妊娠を契機にバセドウ病が発見された妊娠中からPTU投与を開始され、出産の一年半後にANCA関連血管炎を起こしたとの報告もあり、PTU使用には注意が必要である(26)。

母体に投与した抗甲状腺薬は、胎盤を通過するうえに胎児には母体よりも強く作用するため、母体が甲状腺機能正常の場合、児は甲状腺機能低下となりやすい。胎児の甲状腺機能低下症を防ぐため、母体のFT4値は基準範囲上限が少し超えた程度のコントロールとし、TSHが基準範囲内の場合は抗甲状腺薬を減量すべきである(2)。20-30%の妊婦が妊娠終了までに抗甲状腺薬を中止できるとされている(2, 3)。

新生児バセドウ病はバセドウ病の母体から生まれた新生児の1-5%に発症する。抗甲状腺薬は数日で新生児の血中から消失するが、TRA bは数ヶ月単位で残存するため、抗甲状腺薬を内服していた母体から生まれた新生児は、出生後数日経ってから新生児バセドウ病を生じる場合がある(20)。

放射性ヨウ素内用療法は胎児の甲状腺を破壊し、新生児の永続的な甲状腺機能低下症を起こすため妊娠中に行うべきではない(18)。妊娠初期に放射性ヨウ素を誤って投与した場

合、流産のリスクが高まる。妊娠 10 週以降、15mCi (555MBq) 以上の被ばくの場合、新生児の甲状腺機能低下や先天異常、出生時の IQ 低下が報告されている(20)。胎児への影響を考え、バセドウ病患者の女性は放射性ヨウ素内用療法後 6 ヶ月は妊娠をすべきではない(7, 12, 27)。男性が放射性ヨウ素内用療法を受けた場合は、制止の被爆の点では 4 ヶ月以降、甲状腺機能の安定化の点も踏まえると 6 ヶ月以降の挙児計画が推奨される(7)。なお、もう一つの根治治療である甲状腺摘出術後、通常 1 年以内に TRAb は低下し、70-80%が正常化するとされている(20, 28)。

□妊娠前・妊娠中のバセドウ病のコントロールの必要性、薬物の変更や変更のタイミングについて

抗甲状腺薬が広く使用されるようになる 1940 年代後半から 1950 年代前半より以前は、バセドウ病妊婦の胎児死亡率は 45%とされていた。同時期でも無機ヨウ素投与後に甲状腺全摘術を行った患者の胎児死亡率は 4%とされており(29)、明らかにバセドウ病のコントロールをすることが妊娠転帰を改善すると考えられる。多くのガイドラインや総説で、妊娠前および妊娠中に甲状腺機能が十分にコントロールされていることの必要性が述べられている。全ての妊娠可能年齢のバセドウ病患者は、妊娠の意思、計画、避妊について話し合うべきである。バセドウ病のコントロールが不良であることが胎児に与える影響や抗甲状腺薬の胎児への影響について説明を受け、甲状腺機能正常が安定して得られるまで、有効な避妊を行い妊娠を延期するべきである(2, 7, 8, 12, 19, 28)。妊娠中に抗甲状腺薬の内服を避ける希望がある女性に対しては、妊娠前に根治治療(放射性ヨウ素内用療法または甲状腺摘出術)が検討される(28)。

バセドウ病の薬物療法は、器官形成期以外は、PTU の重症肝障害などの重篤な副作用や効果発現、アドヒアランス、効果発現期間の面で MMI が第 1 選択薬である。妊娠前は、これらの MMI の利益と MMI の催奇形性という害のバランスで個々の患者の背景を考慮して薬物療法を選択する(7, 16)。ただし、内科的治療を希望する女性にとっては、妊娠初期の MMI への曝露を避けるため、妊娠を積極的に希望する場合は妊娠前から PTU 内服が望ましいという意見や(28)、MMI, CMZ を内服しているバセドウ病が直近の妊娠を計画している場合は妊娠前に PTU に変更すべきであるとの意見もある(19)。

多くのガイドラインや総説で、抗甲状腺薬の内服や変更のタイミングについての推奨が述べられている。表 1 に各国ガイドラインにおける妊娠中の抗甲状腺薬内服についての推奨をまとめる。MMI, PTU 内服中に妊娠した女性は妊娠確定次第受診すべきである(2, 8)。2012 年の米国内分泌学会のガイドラインでは妊娠第一三半期は MMI の催奇形性のため MMI を避け PTU を内服すべきとしている(30)。その後 MMI のみならず PTU の妊娠初期の催奇形性の可能性が報告され、また、妊娠初期に MMI を PTU に変更することはむしろ合併症を増やす可能性があるとの報告がされた(31)。2017 年の米国甲状腺学会のガイドラインでは、妊娠時に MMI、PTU 共に少量 (MMI ≤ 5-10mg/日、PTU ≤ 100-200mg/日) 投与

の場合は、病歴や治療期間、甲状腺腫の大きさ、最近の甲状腺機能、TRAb や他の臨床的な因子を参考にした上で抗甲状腺薬の中止を検討し、中止後は 1-2 週毎に TSH,FT4 を採血し、安定と考えられる場合は第 2、第 3 三半期には採血の間隔を 2-4 週毎に延ばしてよいとされている。抗甲状腺薬を中等量以上 (MMI>5-10mg/日、PTU>100-200mg/日) の場合は抗甲状腺薬の続行を検討する。妊娠 16 週までは PTU が推奨され、MMI を投与中の妊婦はできるだけ早めに PTU に変更すべきとされている。妊娠 16 週以後に PTU を続行するか、MMI に変更するかを推奨するだけのエビデンスはないとされている(2)。2018 年の欧州甲状腺学会のガイドラインでは、MMI、PTU 共に少量 (MMI<5-10mg/日、PTU<50-100mg/日) 投与の場合は妊娠 6-10 週に中止を検討する。妊娠 16 週以降に抗甲状腺薬が必要な場合、PTU から MMI へ変更を検討すべきとされている(8)。2019 年の日本甲状腺学会のガイドラインでは、日本では PTU による明らかな催奇形性の報告がないこともあり、妊娠初期 (妊娠 5 週 0 日から 9 週 6 日まで) は MMI 内服を避けるべきとされ、MMI 内服中に妊娠が判明した場合、妊娠 9 週 6 日までであれば MMI を速やかに中止し、患者の状態に応じて休薬 (MMI5mg/日以下の場合) または PTU や無機ヨウ素薬に変更する。器官形成時期の 15 週 6 日を過ぎても PTU や無機ヨウ素薬で甲状腺機能がコントロールできない場合、副作用などで MMI を使用できない場合を除いて MMI への変更を推奨する、とされている(7)。2020 年発表の米国産婦人科学会のガイドラインにおいては、妊娠中に甲状腺機能亢進症の女性は抗甲状腺薬で治療されるべきだが、PTU と MMI どちらを使用するかについては妊娠のどの時期か、治療反応性、T3 有意かどうかで判断すべきであるとされている(32)。

□避妊が必要な場合の適切な避妊の方法について

避妊の方法は経口避妊薬 (低用量ピル)、不妊手術、子宮内リング、コンドーム、オギノ式、殺精子剤等があり、経口避妊薬は子宮内リングの 10 倍あるいはコンドームの数十倍避妊効果が高いと報告されている。経口避妊薬内服により、T3 および T4 は上昇する。これはエストロゲンにより血中のサイロキシン結合グロブリン濃度が増える結果と解釈されている。一方で遊離 T4 には変化はないとされている(33)。以上より経口避妊薬内服はバセドウ病患者において概ね問題ないと考えられる。バセドウ病の治療薬である MMI,PTU 共に他の薬剤との相互作用の少ない薬として知られており、添付文書からも経口避妊薬との併用は問題ないと考えられる(34,35)。

□授乳と薬物療法について

Ashkar らは抗甲状腺薬は MMI、PTU 共に内服した量に比べて少量が乳汁中に分泌される (MMI0.1-0.2%, PTU0.007-0.077%) ため、新生児の母乳による ATD 暴露を最低限とするため、ATD は授乳後すぐに内服すべきと述べている(19)。母乳を介する乳児の薬剤暴露の指標の一つである相対的乳児投与量(relative infant dose: RID)は、MMI が 2.5-13.7%、PTU では~1.3%である。母体に MMI10mg/日を投与した場合、母乳を介して児に暴露さ

れる MMI 量は母体体重に換算して 0.25-1.37mg/日に相当し PTU300mg/日を投与した場合は～3.9mg/日相当となり、これらの量までであれば児の甲状腺機能への影響は少ないと考えられる (7)。

各国ガイドラインで授乳時の抗甲状腺薬内服に関する様々な勧告がされている。米国甲状腺学会の 2017 年のガイドラインでは MMI20mg/日、PTU450mg/日までは内服しながら授乳してよい。乳児の評価については通常の小児科診察の際に成長発達を検査するのでよく、定期的に血液検査で甲状腺機能を評価する必要はない(2)。欧州甲状腺学会の 2018 年のガイドラインでは、MMI<20mg/日、PTU250mg/日は母子ともに安全な内服量と考える。抗甲状腺薬は授乳後に、分服で内服すべきである。PTU による肝毒性が懸念されるため、授乳中は MMI が推奨される、とされている(8)。日本甲状腺学会の 2019 年のガイドラインでは MMI10mg/日、PTU300mg/日までは児の甲状腺機能をチェックすることなく投与が可能である。それより多量を投与する場合は児の甲状腺機能を調べるか、母乳中の濃度が高い服薬後の数時間(4-6 時間程度)を人工栄養とすることが勧められる。これらの対策を講じることで、MMI20mg/日、PTU450mg/日までは授乳中も継続的な内服は必要と考える(7)。表 2 に各国ガイドラインの授乳中の抗甲状腺薬内服に関する推奨をまとめる。

ヨウ素は甲状腺ホルモンの合成に必須な栄養素であり、授乳中の女性は 250 μ g/日のヨウ素を摂取すべきである(2, 30, 36)。一方で、授乳中 500-1100 μ g/日を超える量のヨウ素摂取は児の甲状腺機能低下症を予防するため避けるべきである(2, 30)。欧米ガイドラインでは授乳中のバセドウ病治療薬としての無機ヨウ素投与が想定されていないため記載がないが、日本のガイドラインでは、授乳中のバセドウ病治療量の無機ヨウ素投与(10-100mg/日程度)は、時に甲状腺機能低下症を生じる可能性があり、可能な限り避けることが推奨されている。母体に抗甲状腺薬を使用できず母親が母乳哺育を希望している場合なので、やむを得ず無機ヨウ素を使用し、患者が授乳を強く希望する場合には、最小必要量の無機ヨウ素薬で母体の治療を行い、児の甲状腺機能のチェックを定期的に行い、児に甲状腺機能低下症を認めた場合には直ちに断乳するなどの対策をとる必要がある(7)。

放射性ヨウ素は母乳中に濃縮して分泌されるため、授乳中の ¹³¹I 内用療法は禁忌である(7)。

□バセドウ病のプレコン介入の効果について

バセドウ病が妊娠初期に正しく診断され、すみやかに治療が開始された患者の母子ともに予後は良好である。逆に、妊娠後期に甲状腺中毒症のままであった患者では、母体と胎児の合併症が劇的に増加することから、バセドウ病の治療介入が妊娠関連合併症の予防に友好であることは明らかである(29)。一例として、2014 年の Aggarwal らの検討で、妊娠前または妊娠中に甲状腺機能亢進症と診断された女性のうち、妊娠中に甲状腺機能亢進症のコントロールが悪かった群では良かった群に比べて妊娠転帰が悪かったと報告されている(15)。2013 年の Cochrane レビューで、妊娠前、妊娠中に抗甲状腺薬治療を行った群と治療

を行わなかった群や、異なったタイプの抗甲状腺薬治療を行った群を比較したランダム化比較試験は存在しないと報告されている。そのうえで、適格な臨床試験がなかったため、抗甲状腺薬の妊娠への影響についてはコメントできないが、妊娠前に甲状腺機能亢進症を早期に発見すれば、出産を計画する前に放射性ヨード治療や手術を選択することができる、とコメントされている(14)。

表1 各国ガイドラインにおける妊娠中の抗甲状腺薬内服の推奨

表2 各国ガイドラインにおける授乳中の抗甲状腺薬内服の推奨

文献

1. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al: 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 7(4):167-186, 2018
2. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al: 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 27(3):315-389
3. Pearce EN: MANAGEMENT OF THYROTOXICOSIS: PRECONCEPTION, PREGNANCY, AND THE POSTPARTUM PERIOD. *Endocr Pract* 25(1):62-68, 2019
4. 吉岡 奈々子, 寺田 さなえ, 羽原 俊宏ら: 拳児希望女性と甲状腺スクリーニング検査. 日本受精着床学会雑誌 27 巻 1 号 224-228, 2010
5. 吉永 美和, 藤倉 かおり, 花井 潤師ら: 札幌市における妊婦甲状腺機能スクリーニングについて. 札幌市衛生研究所年報 35 号 50-52, 2008
6. 藤倉 かおり, 山岸 卓弥, 阿部 正太郎ら: 妊婦甲状腺機能検査結果(2008~2017 年度) 札幌市衛生研究所年報 46 号 76-81, 2019
7. 日本甲状腺学会: バセドウ病治療ガイドライン 2019, 南江堂, 東京, 2019
8. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al: 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 7(4):167-186, 2018
9. Mintziori G, Kita M, Duntas L, et al: Consequences of hyperthyroidism in male and female fertility: pathophysiology and current management. *J Endocrinol Invest* 39(8):849-53, 2016
10. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D: Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 31(5):702-55, 2010
11. 和泉 俊一郎, 高橋 千果, 篠田 真理: 【着床不全・流産をいかに防ぐか-PGS 時代の不妊・不育症診療ストラテジー】母体・子宮側因子による流産・不育症 甲状腺機能異常 臨床婦人科産科 71 巻 9 号 865-870, 2017
12. Okosieme OE, Khan I, Taylor PN: Preconception management of thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol* 89(3):269-279, 2018

13. Caron P: Management of thyrotoxicosis and pregnancy: Review of the current literature and an update of the care pathway. *Ann Endocrinol* 83(4):226-231, 2022
14. Earl R, Crowther CA, Middleton P: Interventions for hyperthyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 19;(11):CD008633, 2013
15. Aggarawal N, Suri V, Singla R, et al: Pregnancy outcome in hyperthyroidism: a case control study. *Gynecol Obstet Invest* 77(2):94-9, 2014
16. 荒田尚子：プレコンセプションケアの実際：基礎疾患のある患者への家族計画・妊娠前指導 甲状腺疾患. *臨産婦* 75 : 1195 - 1199, 2021
17. Dumitrascu MC, Nenciu AE, Florica S, et al: Hyperthyroidism management during pregnancy and lactation (Review). *Exp Ther Med* 22(3):960, 2021
18. Earl R, Crowther CA, Middleton P: Interventions for hyperthyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 19;(11):CD008633, 2013
19. Ashkar C, Sztal-Mazer S, Topliss DJ, et al: How to manage Graves' disease in women of childbearing potential. *Clin Endocrinol* 98(5):643-648, 2023
20. Peeters D, van Gijlswijk S, Leunissen RW, et al: Central congenital hypothyroidism caused by maternal thyrotoxicosis. *BMJ Case Rep.* 22; bcr2017222620, 2018
21. Lazarus JH: Pre-conception counselling in graves' disease. *Eur Thyroid J* 1(1):24-9, 2012
22. Agrawal M, Lewis S, Premawardhana L, et al: Antithyroid drug therapy in pregnancy and risk of congenital anomalies: Systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol* 96(6):857-868, 2022
23. Yoshihara A, Noh JY, Watanabe N, et al: Substituting Potassium Iodide for Methimazole as the Treatment for Graves' Disease During the First Trimester May Reduce the Incidence of Congenital Anomalies: A Retrospective Study at a Single Medical Institution in Japan. *Thyroid* 25(10):1155-61, 2015
24. Yoshihara A, Noh JY, Watanabe N, et al: Exposure to Propylthiouracil in the First Trimester of Pregnancy and Birth Defects: A Study at a Single Institution. *J Endocr Soc* 19;5(3):bvaa204, 2021
25. Sequeira E, Wanyonyi S, Dodia R: Severe propylthiouracil-induced hepatotoxicity in pregnancy managed successfully by liver transplantation: A case report. *J Med Case Rep* 19;5:461, 2011
26. 難波 倫子, 松田 潤, 角谷 裕之ら：妊娠を契機に発見された甲状腺機能亢進症の治療中に ANCA 関連血管炎を発症した 1 例. *大阪労災病院医学雑誌* 32 卷 1-2 号 28-32, 2009
27. Kalra B, Gupta Y, Kalra S: Preconception management of thyroid disorders. *J Pak Med Assoc* 67(4):645-647, 2017
28. Lee SY, Pearce EN: Testing, Monitoring, and Treatment of Thyroid Dysfunction in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 8;106(3):883-892, 2021

29. Mestman JH: Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18(2):267-88, 2004
30. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97(8):2543-65, 2012
31. Minassian C, Allen LA, Okosieme O, et al: Preconception management of hyperthyroidism and thyroid status in subsequent pregnancy: a population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 18;108(11):2886-2897, 2023
32. Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. *Obstet Gynecol.* 135(6):e261-e274, 2020
33. 原田 省：【ステロイドホルモンを巡る新たな展開-臨床検査の立場から-】経口避妊薬とステロイドホルモン *臨床化学* 29:53-60, 2000
34. 医療用医薬品：メルカゾール 添付文書情報 https://www.kegg.jp/medicines-bin/japic_med?japic_code=00069326 (2024年3月30日にアクセス)
35. 医療用医薬品：チウラジール 添付文書情報 https://www.kegg.jp/medicines-bin/japic_med?japic_code=00056504 (2024年3月30日にアクセス)
36. Petca A, Dimcea DA, Dumitraşcu MC, et al: Management of Hyperthyroidism during Pregnancy: A Systematic Literature Review. *J Clin Med* 24;12(5):181, 2023

表1 各国ガイドラインにおける妊娠中の抗甲状腺薬内服の推奨

米国内分泌学会	米国甲状腺学会	欧州甲状腺学会	日本甲状腺学会
2012	2017	2018	2019
<p>妊娠第一三半期はMMIを避けるべきである</p> <p>妊娠第一三半期はPTU投与が推奨される</p> <p>妊娠第一三半期以後PTUを使用している場合はMMIへの変更を検討すべきである</p>	<p>妊娠判明時にMMI\leq5-10mg/日、PTU\leq100-200mg/日) 投与中 →中止を検討する</p> <p>妊娠判明時にMMI$>$5-10mg/日、PTU$>$100-200mg/日) 投与中 →続行を検討する</p>	<p>MMI$<$5-10mg/日、PTU$<$50-100mg/日投与の場合は妊娠6-10週までに中止を検討する</p> <p>妊娠16週以降に抗甲状腺薬投与が必要な場合、PTUからMMIへ変更を検討すべきである</p>	<p>妊娠5週0日～9週6日はMMIを避けるべきである。妊娠10週0日から15週6日はMMIを避けることが望ましい</p> <p>妊娠初期のバセドウ病治療の第一選択薬としてPTUが推奨される</p> <p>MMIを内服中に妊娠した場合MMIを速やかに中止し、患者の状態に応じて休薬またはPTUや低用量の無機ヨウ素薬に変更する。</p>

表2 各国ガイドラインにおける授乳中の抗甲状腺薬内服の推奨

米国甲状腺学会	欧州甲状腺学会	日本甲状腺学会
2017	2018	2019
<p>MMI20mg/日以下 PTU450mg/日以下</p> <p>通常の小児科健診で成長や発達を評価する</p> <p>定期的な児の採血は推奨されない</p>	<p>MMI<20mg/日 PTU<250mg/日</p> <p>抗甲状腺薬は授乳後に分服で内服すべきである</p>	<p>MMI10mg/日以下 PTU300mg/日以下</p> <p>上記量を超える場合 ①児の甲状腺機能を調べる または ②母乳中の濃度が高い服薬後の数時間（4-6時間程度）を人工栄養とする</p>

関節リウマチを持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究

研究分担者 磯島 咲子 昭和大学病院リウマチ膠原病内科 助教

研究要旨

【目的】 関節リウマチと妊娠に関する国内外の診療ガイドラインおよび文献を収集し、プレコンセプションに必要な情報提供内容を選別する目的で本研究を実施した。

【方法】 2000年1月1日から2023年7月31日の期間のPubmedと医中誌を用いてシステマティックレビューを実施した。

【結果】 489件（Pubmed312件、医中誌177件）が該当論文として抽出され、①性成熟期女性での疾患の頻度②一般疾患予後③疾患と妊孕性（妊娠しやすさ）④疾患の妊娠・分娩や子どもへの影響⑤妊娠の疾患への影響⑥現在の治療薬や以前に受けた治療の妊娠や子どもへの影響⑦妊娠前の疾患コントロールの必要性、薬物の変更や変更のタイミングについて⑧授乳と薬物療法について⑨各疾患のプレコン介入の効果、に沿ってレビューした。

【考察】 他研究の患者のニーズ調査、医師のプレコンセプションケアの実態およびニーズの調査から得た双方のニーズと問題点を抽出し、本研究で得られた情報提供内容を効果的に伝えていくことが重要である。

【結果】 RAと妊娠に関する情報は蓄積されつつあり、プレコンセプションケアに必要な文献収集をした。

研究協力者

三浦 瑤子 昭和大学病院リウマチ膠原病内科
助教

A. 研究目的

プレコンセプションケアは適切な時期に適切な知識・情報を女性のみならず男性にも提供し、将来の妊娠のためのヘルスケアを行うことである。女性の晩婚化や生殖医療技術の向上などに伴う出産年齢の高齢化や、医療水準向上によって慢性疾患をもった女性が妊娠可能となるなど、ハイリスクと考えられる妊娠が増加している。よって生殖可能年齢の女性およびパートナーに対し、遅滞なく包括的プレコンセプションケアを提供する体制を整える必要がある。

リウマチ・膠原病については最近のシステマティックレビューによると、プレコンセプションケアを受けることで妊娠の転帰が改善するだけでなく、葉酸摂取や禁煙などの一般的な行動変容も生じていた。さらに、慢性疾患に対するプレコンセプションケアによって、薬剤コンプライアンスが改善し、疾患コントロールがより良好となることも妊娠の転帰改善に影響している可能性が示唆されている。プレコンセプションケアを実施するためには患者のニーズを把握して適切な情報を提供することである。

よって本研究では1) 患者から妊娠・出産・子育てに関する情報ニーズや主治医等から受けている情報提供の現状把握を行う。2) それらをもとに、医療・保健従事者等の現場での活用を想定した基礎疾患を持つ方を対象とした妊娠・出産・子育てに関するプレコンセプションケアの情報提供資料を作成することを目的とする。

B. 研究方法

1) 関節リウマチをもった女性のプレコンセプションケアに関する文献レビュー

Research Questionを「関節リウマチ/全身性エリテマトーデス」を持つ妊娠前の女性に対して必要な情報提供、教育、指導は何か？とし、PI(orE)COS (COは省略)は下記とした。

PICOS

P: rheumatoid arthritis; reproductive age (15~49 years old) women; who wish to conceive; pre-reconception care; preconception*; pre-conception*; preconceptional*; pregestation*; pre-gestation*; periconception*; peri-conception*; interconception*; interconceptional*; prepregnancy*; pre-pregnancy*; reproductive*; before pregnancy; prior pregnancy; 妊娠前; 妊娠可能年齢; 生殖可能年齢; プレコンセプションケア; プレコンセプション; リプロダクティブ; 妊娠を計画している; 妊娠を考えている; 妊娠を望んでいる

I: family planning service; family planning center; family planning education; manag*; plan*; counsel*; service*; pregnancy planning; reproductive planning; lifestyle*; counselling; 情報提供; 教育; 相談; 生活指導; 妊娠 (の) 計画; ケア; 妊娠に向けて; 妊娠 (の) 予定; 計画妊娠
Or

E: effect on pregnancy; effect of preconception*; negative effect on pregnancy; side effect on pregnancy; influence; potential to influence pregnancy outcomes; 妊娠への影響; 妊娠転帰; 妊娠アウトカム; 薬の妊娠への影響; 妊娠による影響; 妊孕性の変化

スタディデザイン: 優先順位を下記とした。

システマティックレビュー→介入研究→観察研究→総説→症例検討。2000年1月1日から2023年7月31日の期間のPubmedと医中誌で検索した。

2) リウマチ専門医を対象としたプレコンケアの実態およびニーズの調査

分担報告書(荒田尚子 タイトル:各疾患専門医を対象としたプレコンケアの実態およびニーズの調査)に記載した。

3) 関節リウマチをもった女性に対するFocus group interviewingによる患者ニーズ調査

分担報告書(大田えりか タイトル:各疾患専門医を対象としたプレコンケアの実態およびニーズの調査)に記載した。

(倫理面への配慮)

2)の調査に関しては、国立成育医療研究センター倫理審査委員会にて承認を得て行った(承認番号:2023-228)。3)の調査に関しては、聖路加国際大学倫理審査委員会にて承認しようにんを得て行った(承認番号:23-A033)。

C. 研究結果

1) 関節リウマチをもった女性のプレコンセプションケアに関する文献レビュー

文献検索の結果、489件(Pubmed312件、医中誌177件)が該当論文として抽出された。それらを参考文献として、①性成熟期女性での疾患の頻度、②一般疾患予後、③疾患と妊孕性(妊娠しやすさ):疾患が妊孕性に影響していないか?④疾患の妊娠・分娩や子どもへの影響:病気を持っていることで妊娠や分娩、子どもに影響するか?どのような影響があるか?⑤妊娠の疾患への影響:妊娠することで、疾患自体は悪化するか?産後短期的、長期的に疾患に影響するか?⑥現在の治療薬や以前に受けた治療の妊娠や子どもへの影響:治療薬は妊孕性、流産や催奇形性、胎児毒性、長期的に子どもへ影響するか?⑦妊娠前の疾患コントロールの必要性、薬物の変更や変更のタイミングについて(避妊が必要な場合の適切な避妊の方法について)⑧授乳と薬物療法について

⑨各疾患のプレコン介入の効果、に沿ってレビューした(結果は添付資料を参照)。

2) リウマチ専門医を対象としたプレコンケアの実態およびニーズの調査

分担報告書(荒田尚子 タイトル:各疾患専門医を対象としたプレコンケアの実態およびニーズの調査)に記載した。

3) 関節リウマチをもった女性に対するFocus group interviewingによる患者ニーズ調査

分担報告書(大田えりか タイトル:各疾患専門医を対象としたプレコンケアの実態およびニーズの調査)に記載した。

D. 考察

レビューに示す通り、関節リウマチ(RA)ではしっかりとプレコンセプションケア実施することでよりよい妊娠転帰が得られていることが報告されており、欧州リウマチ学会(EULAR)からもSLEやAPSに対してプレコンセプションケアの実施が推奨されている。プレコンセプションケアを実施することは妊娠予後の改善につながるだけでなく、母乳哺育率への効果も報告されている。

より効果的なプレコンセプションケアを実施するにあたり大きく分けて2つの要点を考える。

①患者のニーズを把握し、その情報の提供

RA患者を対象とした既存のアンケート調査ではプレコンセプションケアが患者の満足するレベルで行われていないことが報告されている。

よって研究結果2)のFocus group interviewingで明らかとなった患者からのニーズに関して適切に対応したプレコンセプションケアを実施が求められている。

②医療者側の正確な知識と情報ツール

プレコンセプションケアを行う上での問題点として時間的制約や知識不足と回答した医師はそれぞれ90.3%、65.4%であった。また、91.4%の医師がプレコンセプションケアに関して学ぶ機会が必要であると回答していた。これら研究結果3)より、正確な知識を医療者が学ぶためのツールと医療者が患者へプレコンセプションケアを実施する際に利用可能な情報提供資材が重要となってくる。

今後は本研究のレビュー結果も考慮しながら、リウマチ診療におけるプレコンセプションケアのチェックリストを検討していく。

関節リウマチ領域のチェック項目として以下を挙げる(妊娠前)

ライフステージに応じた関節リウマチ患者支援ガイドより一部改変

妊娠について主治医、家族と相談する。

RAの疾患活動性が抑えられているか確認。

妊娠に向けた薬剤調整を行う。MTXは中止後一月経周期を見送る必要がある。

RAの治療内容、薬剤を把握しておく。腎機能障害の有無も確認。

抗SS-A抗体、抗リン脂質抗体の確認

主治医から妊娠許可が出ていない場合は確実な避妊を行う。避妊方法を確認する。

かかりつけの産婦人科医を見つける。

子宮がん検診、乳がん検診を定期的に受診する。

妊娠歴の確認を行い、ハイリスク妊娠の経過があれば妊娠前の産婦人科受診を実施

風疹・麻疹の既往歴や予防接種歴を確認する。

感染症に注意する(風疹・B型、C型肝炎・性

感染症等)

生活習慣の改善

- 適正体重 (BMI:19-24 程度)を保つ。
- バランスのとれた食生活、運動習慣を心がける。
- アルコール、タバコを控える。
- 食事やサプリメントから葉酸を積極的に摂取する。
- 歯のケア(歯周病等)を行う。
- ストレスをためない。

E. 結論

RA患者におけるプレコンセプションケアに関する文献レビューを行った。近年RAと妊娠に関する情報を蓄積されつつあるため、患者のニーズに合わせ

て情報提供を行うことが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし

2. 学会発表
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

■ 性成熟期女性での疾患の頻度

IORRA コホート¹⁾によると我が国の有病率は16歳～75歳で0.6～1.0%であり、女性が男性の3倍である。60歳以上の有病率が優位に高い疾患ではあるものの、妊娠可能年齢での発症も多く、年齢別の内訳は16歳から20歳で0.3%、20歳から30歳で1.5%、30歳から40歳で5.2%、40歳から50歳で9.7%と関節リウマチ(RA)の女性のおよそ2割を妊娠可能年齢が占めている。また、米国の調査では人口推計によると、米国では1年間に2000人以上のRAの女性が妊娠していることがわかっている^{2) 3)}。

■ 一般疾患予後

2000年ごろの報告では罹病から10年で3～5割の人が要介助となり、3カ所以上の人工関節手術と頸椎装具を必要とする重症例が14%を占めていた。しかし近年は治療薬の進歩により、寛解を目指せる時代になっており、治療のゴールは患者のQOLを落とさず寛解維持を保つことになっている。特に生物学的製剤導入以降は入院が必要になる重篤例は減り、関節破壊の進行も緩やかになって健康状態が改善している⁴⁾。

■ 疾患と妊孕性（妊娠しやすさ）：疾患が妊孕性に影響していないか？

いくつかの研究では、RAの女性は健康な対照者よりも産む子供の数が少なく、RAでない女性に比べて不妊治療の受診率が高く、妊娠までの期間が長い(>12か月)ことが示唆されている。米国のNational Data Bank for Rheumatic Diseases (NDB)に登録され、生殖に関する健康調査に回答したRA女性(n=578)の25%が不妊を自己申告している⁵⁾。前向きコホート研究であるPARA (Pregnancy-induced Amelioration of Rheumatoid Arthritis)では、妊娠を希望するRA女性の42%が妊娠までの期間(TTP)が12ヶ月以上であることが示されている。同コホートにおいて不妊症であった患者の48%は原因不明と回答し、約28%は排卵機能障害であったと回答している。TTPの延長は、疾患活動性を調整した後でも、NSAIDsの使用またはプレドニゾン1日7.5mg以上の使用と関連していた。また疾患活動性が高いまま妊娠を試みても妊娠しにくいことも報告されている^{6) 7)}。

卵巣予備能のマーカーである抗ミュラー管ホルモン (AMH) の血清レベルに関しては健康対照者と比較してRA患者のAMHレベルは低く、特に抗CCP抗体陽性患者では陰性患者よりもAMHレベルが低いと報告しているものがある⁸⁾。一方でAMHのレベルは一般の方と同程度であり妊孕性の低下が卵巣予備能の低下が原因ではないことを示唆する報告がある^{9) 10)}。

RAにおける不妊症の原因は多因子性が示唆されているが、生理学的要因としてRAで誘発されるサイトカインやTreg細胞の数が不十分であることや、機能欠損が不妊症に関連していることが報告されている⁸⁾。

またこれらの免疫学的背景以外にも子供の世話ができるかどうか、自分の薬が赤ちゃんに害を及ぼすのではないか、子供が健康に悪影響を及ぼすのではないかという懸念から家族計画よりも少ない数の子供を産んだRA女性は42%という報告がある⁸⁾。

■ 疾患の妊娠・分娩や子どもへの影響：病気を持っていることで妊娠や分娩、子どもに影響するか？どのような影響があるか？

RA が妊娠予後に及ぼす影響は報告により割合は異なるが、日本の母体胎児集中治療室で行われた調査では、RA患者は一般集団と比して早産（27.5%対5.6%、 $p < 0.001$ ）や、低出生体重児（51.6%対9.5%、 $p < 0.001$ ）が多いとされていた¹¹⁾。また、カナダの大規模な研究によると、RAを有する妊婦は、脊椎関節症または炎症性関節炎を有しない妊婦と比較して、早産（13.5%）、帝王切開（33.9%）、妊娠高血圧症候群（10.5%）、妊娠低年齢児（SGA）（15.6%）である可能性が有意に高いことが明らかになった¹²⁾。

特に妊娠予後に影響を及ぼす可能性が示唆されているのが、1) 疾患活動性と2) ステロイドである。

1) 疾患活動性

オランダの前向き研究のデータによると、RAの疾患活動性レベル（DAS28-CRPによる）が高いほど、出生体重が低く、帝王切開が増加することが示された。特に、妊娠第3期における疾患活動性の高値は、プレドニゾンの使用、分娩数、喫煙、子供の性別、妊娠期間、母親の年齢、教育レベル、生殖補助医療とは無関係に、出生時体重に負の影響を及ぼした¹³⁾。2005年から2015年の間にRAを有する440人の妊婦が登録された別の大規模研究では、妊娠初期のRAの疾患活動度が早産とSGAの予測因子であることが明らかにされており、妊娠初期の疾患活動性の厳格なコントロールが出生成績を改善する可能性が示唆されている⁸⁾。

2) ステロイド

薬剤による早産のリスクに関しては、DMARDsの使用は早産のリスクを増加させなかったが、PARA試験およびOTIS（Organization of Teratology Information Specialists）妊娠中の自己免疫疾患プロジェクトでは、いずれの時期におけるステロイドの使用も早産のリスクを2~5倍増加させた²⁾。

■ 妊娠の疾患への影響：妊娠することで、疾患自体は悪化するか？産後短期的、長期的に疾患に影響するか？

一般に、RA患者の大部分は妊娠中に自然寛解を経験し、3~4ヵ月以内に分娩後再燃する傾向があると考えられている。このことは、妊娠・出産を経験したRA患者の46.7%が産褥期に疾患活動性の上昇を示したというメタアナリシスからも支持されている。抗シトルリン化抗体およびリウマトイド因子が陰性のRAの女性は、妊娠中に改善する可能性が高いことが示されており、どちらか一方または両方の自己抗体が陽性の女性と比較して、自己抗体のない女性（抗CCPおよびRFが陰性）の改善割合は有意に高かった。分娩後の再燃の発生

は、これらの群間で同程度であった。

RA 患者は、関節症状と関連した育児の困難も経験しており、子どもと一緒に立ち上がることなどの困難は、疾患の活動性と相関している。したがって、育児に関する理学療法や作業療法も考慮すべきである。育児による睡眠不足は、疾患活動性と疼痛を増加させる可能性があることにも注意すべきである⁸⁾。

一般的には改善傾向にあるとされる妊娠中の RA であるが、妊娠中の疾患再燃が患者の 29% に認められ、ほとんどの再燃は妊娠第 1 期に起こったと報告されているものもある¹⁴⁾。その中で妊娠第 1 期における腫瘍壊死因子阻害薬 (TNFi) の中止が再燃の危険因子として同定されており、妊娠判明時に TNFi を中止するかは慎重に判断すべきである。妊娠中や産後の疾患活動性の変化は、性ホルモンのレベル、コルチゾールレベルの変化にも影響されていると報告されている¹⁵⁾。

エストロゲンの分泌量は妊娠に伴い増加し、妊娠第 3 期にピークに達する。高レベルのエストロゲンは主に Th1 サイトカインを抑制するため、RA のような Th1 を介する疾患は改善する傾向がある。また、血漿中の総コルチゾール濃度は、妊娠が進むにつれて徐々に上昇し、血漿中の遊離型/活性型コルチゾールの濃度は妊娠していない女性のほぼ 2 倍になる。このグルココルチコイドのレベル上昇は、妊娠中の RA の臨床的改善と密接に関連している¹⁵⁾。もう一つの可能性は、免疫学的自己寛容を維持し、また発育中の胎児の母体寛容を促進することが判明している制御性 T 細胞 (Treg) の役割が示唆されている。ある小規模の研究では、RA を有する妊婦の Treg レベルは妊娠中に増加し、妊娠第 3 期および分娩後の疾患活動性と逆相関していた²⁾。

■現在の治療薬や以前に受けた治療の妊娠や子どもへの影響：治療薬は妊孕性、流産や催奇形性、胎児毒性、長期的に子どもへ影響するか？

MTX は RA のアンカードラッグとして重要な役割をしているが、流産と先天異常のリスクをともに上昇させることがわかっており、妊娠前 1 月経周期以上の休薬が必要である¹⁵⁾。その他、ミゾリビンやレフルノミドも催奇形性が報告されている。

生物学的製剤においてはいずれも催奇形性のリスクを上昇させるとの報告はない。そのため生物学的製剤は必要例においては妊娠中も使用可能であるが、胎盤移行性に注意が必要である。セルトリズマブペゴルやエタネルセプトは児への移行性が低いが、他の製剤は Fc 受容体を介して妊娠中期以降から児に高率に移行しする。特にアダリムマブを後期まで使用した症例では出産時の臍帯血の濃度は母体もよりも高くなっていることが報告されている¹⁶⁾。そのため胎盤胎盤移行性のある生物学的製剤を妊娠後期 (28 週) 移行も使用した場合は生後 6 か月以内の乳児への生ワクチンは接種を避けることが推奨されている¹⁷⁾。

近年使用される JAK 阻害剤はまだ、ヒトにおけるデータが少なくエビデンスが確立していないが、動物における生殖発生毒性試験では催奇形性に関する安全域が低い可能性が

示されており、妊娠を希望した時から中止すべきである。具体的な妊娠前の休薬期間に関する結論はまだでていないが、トファシチニブは本邦の添付文書では妊娠前1月経周期以上、EULARでは妊娠前2ヶ月以上の休薬が必要とされている。

また先に述べた通り、非ステロイド性抗炎症薬の使用、プレドニン 7.5mg/日以上の使用が妊孕性低下と関連するリスクとして報告されている⁶⁾。

■妊娠前の疾患コントロールの必要性、薬物の変更や変更のタイミングについて

妊娠前の疾患活動性が高いことは妊孕性の低下や妊娠中のRAの再燃につながるため、挙児希望患者では寛解または低疾患活動性を確認したうえでの計画妊娠が理想的である。挙児を希望する患者がMTXを使用していた場合は、疾患活動性を確認しながら減量、休薬、必要な場合は妊娠中にも使用可能な薬剤を追加・継続していく。完全にMTXが休薬してから1月経周期がたてば妊活が可能である。

妊娠中にも使用可能な薬としてはサラゾスルファピリジンやタクロリムス、生物学的製剤が挙げられ、これらの薬で十分に疾患活動性を安定させて、妊娠に備えていく。

また疾患活動性の安定に加え、腎機能障害の有無や、抗SS-A抗体、抗リン脂質抗体などの自己抗体のチェックを行うことも妊娠前には重要であり、リウマチ患者が妊娠を希望した際の確認リストを表1に示した¹⁸⁾。

■避妊が必要な場合の適切な避妊の方法について

関節リウマチでは避妊が必要な場合は大きくわけて2つのタイミングがある。

1つ目は疾患活動性が高い状態の時と2つ目は治療薬にメトトレキサート(MTX)もしくはJAK阻害薬を使用している場合である。

この場合においては経口避妊薬や子宮内避妊器具は、可逆的な避妊方法の中で比較的効果が高く、安全性にも優れている。コンドームは性感染症の予防効果はあるものの、避妊効果は高くなく、1年での失敗率が12%と程度との報告がある¹⁹⁾。抗リン脂質抗体症候群を合併している際にはエストロゲン製剤による血栓症のリスクを考慮した上で経口避妊薬を検討する。

■授乳と薬物療法について

産後も基本的には妊娠時の治療を継続することが基本であるが、免疫学的変化が妊娠前に戻ることや育児による関節負荷がかかることから再燃し、治療強化が必要になることが多い。治療強化が必要になった場合は、まずは患者の母乳継続の希望を確認することが重要である。母乳育児の継続を希望した際には、生物学的製剤が選択肢の1つになってくる。いずれの生物学的製剤も児の消化管で失活し、児へ影響を及ぼすことは限りなく低いと考えられる。一方、母乳育児の継続を希望されない場合や母乳育児を希望していてもRAのコントロールにMTXが必要な場合は断乳が必要となる。授乳中の薬物治療に

関しては当院では小児科、薬剤師からの相談窓口も用意されており、患者により適切な情報を提供するようにしている。JAK 害剤剤についてはデータ不十分のため結論が出ていないが、低分子であり母乳への移行が推測されるため、現時点では避けるほうが良いと考えられる。

また育児を行う際に薬物療法と並行して関節保護を意識した育児指導も有効である。沐浴や授乳の際に極力関節に負荷がかからないように道具や腕で児の頭を支える工夫などを指導していくことも大切である。

妊娠前、妊娠中、産後における抗リウマチ薬の一覧を以下の表 2 に示した。⁸⁾

■各疾患のプレコン介入の効果について

慢性疾患を抱えながら妊娠にトライする患者の多くは、自身の病気や薬が妊娠に与える影響に関して不安を抱えており、家族計画そのものに影響を及ぼすこともある²⁰⁾。関節リウマチ (RA) ではしっかりとプレコンセプションケア実施することでよりよい妊娠転帰が得られていることが報告されている²¹⁾。また欧州リウマチ学会 (EULAR) からも SLE や APS に対してプレコンセプションケアの実施が推奨されている²²⁾。プレコンセプションケアを実施することは妊娠予後の改善につながるだけでなく、母乳哺育率への効果も報告されている²³⁾。一方で関節リウマチ患者を対象としたアンケートではまだまだプレコンセプションケアが患者が満足するレベルで行われていないことが報告されており²⁴⁾、よってプレコンセプションケアを実施し、患者に正確な情報を伝えていくことが非常に大切である。

1) Hisashi Yamanaka. *et al* . *Mod Rheumatol*, 2014; 24(1): 33–40

2) Nicole Hunt. *et al* . *Curr Rheumatol Rep*. 2019 Mar 6;21(5):16.

3) Golding A, Haque UJ, Giles JT. *Rheumatoid arthritis and reproduction*.

4) 塩沢 俊一. 膠原病学. 改訂 6 版, 丸善出版, 平成 27 年, p240

5) Clowse ME, Chakravarty E, Costenbader KH, Chambers C, Michaud K. *Arthritis Care Res*. 2012;64(5):668–74.

6) Brouwer J, Hazes JM, Laven JS, Dolhain RJ. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1836–41.

7) Romanowska-Próchnicka, K. Felis-Giemza, A. Olesińska, M. Wojdasiewicz, P. Paradowska-Gorycka, A. Szukiewicz, D. *Int. J. Mol. Sci*. 2021, 22, 2922.

8) Littlejohn EA. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 Apr;64:52-58.

9) Brouwer J, Laven JS, Hazes JM *et al*. *Arthritis Care Res* .2013;65:1534-1538

10) Lopez-Corbeto M, Martínez-Mateu S, Pluma A. *et al*. *Clin Exp Rheumatol* 2021;39:337-343.

11) Tanaka Y, Atsuko M, Tatsuya A. *et al*. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2023;19(6), 655-669,

12) Keeling S, Bowker S, Savu A, Kaul P. *J Rheumatol*. 2020 Feb;47(2):197-203.

- 13) De Man YA, Hazes JMW, Van Der Heide H, et al. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3196–206.
- 14) van den Brandt S, van den Brandt S, Baeten D. et al. *Arthritis Res Ther.* 2017 Mar 20;19(1):64.
- 15) Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:1101-1110
- 16) Uma Mahadevan ,Douglas C Wolf, Marla Dubinsky,et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:286–292
- 17) 小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン
- 18) 松井利浩. ライフステージに応じた関節リウマチ患者支援ガイド. 1 版. 東京: 羊土社; 2021.
- 19) Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE. et al. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 Apr;72(4):461-488
- 20) Clowse ME, Chakravarty E, Costenbader KH. et al. *Arthritis care Res.* 2012 May;64(5):668-74
- 21) Smeele HT, Smeele HT, Wintjes HM. et al. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jul;80(7):859-864
- 22) Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N. et al. *Ann Rheum Dis.* 2017 Mar;76(3):476-485
- 23) Kemper E, Ghalandari N, Wintjes H, et al. *RMD Open.* 2022 ;8(2):e002194.
- 24) Tanaka Y, Barrett C, Hirano Y. et al. *Rheumatol Int.* 2023 Apr;43(4):721-733

表 1 : リウマチ患者のプレコンセプションケア 項目 (文献 17 より一部改変)

プレコンセプションケアチェックリスト

- 妊娠について主治医、家族と相談する。
RA の状態が妊娠可能な状態であるか確認。妊娠に向けた薬剤調整を行う。
- RA の治療内容、薬剤を把握しておく。腎機能障害の有無も確認。
- 抗 SS-A 抗体、抗リン脂質抗体の確認
- 主治医から妊娠許可が出ていない場合は確実な避妊を行う。避妊方法を確認する。
- かかりつけの産婦人科医を見つける。
- 子宮がん検診、乳がん検診を定期的に受診する。
- 妊娠歴の確認を行い、ハイリスク妊娠の経過があれば妊娠前の産婦人科受診を実施
- 風疹・麻疹の既往歴や予防接種歴を確認する。
- 感染症に注意する(風疹・B 型、C 型肝炎・性感染症等)

生活習慣の改善

- 適正体重 (BMI: 19-24 程度)を保つ。
- バランスのとれた食生活、運動習慣を心がける。
- アルコール、タバコを控える。
- 食事やサプリメントから葉酸を積極的に摂取する。
- 歯のケア(歯周病等)を行う。
- ストレスをためない。

表2 妊娠希望者・妊産婦・授乳婦の薬剤使用¹⁷⁾

一般名	添付文書 (妊婦)	ヒトの疫学研究データ	妊娠希望	妊産婦	授乳婦
csDMARDs					
メトトレキサート	禁忌：動物実験で胎仔死亡、催奇形性	催奇形性、流産のリスクあり	× 休薬後1月 経周期避妊	×	×
サラズスルファピリジン	有益性投与	リスクなし	○	○	○
ブシラミン	有益性投与	データはないが有害事象報告なし	○	△**	△**
イグラチモド	禁忌：動物実験で催奇形性	データなし	×	×	×
タクロリムス	有益性投与	リスクなし	○	○	○
ミゾリビン	禁忌：動物実験で催奇形性	小規模の販後調査のみ	×	×	×
レフルノミド	禁忌：動物実験で催奇形性。妊娠希望時コレステラミンで薬物除去	小規模研究のみ	×	×	×
bDMARDs					
インフリキシマブ	有益性投与	リスクなし	○	○	○
エタネルセプト	有益性投与	リスクなし	○	○ 低胎盤移行性	○
アダリムマブ	有益性投与	リスクなし	○	○	○
ゴリルマブ	有益性投与	リスクなし	○	○	○
セルトリズマブ	有益性投与	リスクなし	○	○ 低胎盤移行性	○
トシリズマブ	有益性投与	中規模研究でリスクなし	○	△*	○
サリルマブ	有益性投与	データなし	○	△**	○
アバタセプト	有益性投与	中規模研究でリスクなし	○	△*	○
パイオシミラー (インフリキシマブ・エタネルセプト・アダリムマブ)	有益性投与	データなし	○	△**	○

tsDMARDs					
トファシチニブ	禁忌：動物実験で 催奇形性、胎児毒性	小規模研究のみ	×	×	×
バリシチニブ	禁忌：動物実験で 催奇形性、胎児毒性	データなし	×	×	×
ペフィシチニブ	禁忌：動物実験で 催奇形性、胎児毒性	データなし	×	×	×
ウパダシチニブ	禁忌：動物実験で 催奇形性、胎児毒性	データなし	×	×	×
フィルゴチニブ	禁忌：動物実験で 催奇形性、胎児毒性	データなし	×	×	×
他					
NSAIDs (COX2 非選択的)	妊娠後期は禁忌	妊娠末期の使用で動脈管 収縮、羊水過少症	○	初中期○	○
				後期×	
ステロイド剤	有益性投与	奇形全体のリスク上昇 なし	○	○	○

○ ヒトでの疫学研究でリスクを認めず使用が可能である

△* ヒトでのデータは限られるがリスクベネフィットを勘案し状況により容認できる

△**ヒトでのデータはないが、類薬や経験から使用が容認できる

× ヒトでの疫学研究でリスクがある、または動物実験でリスクがありヒトでのデータがないため使用しない

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
荒田尚子	妊娠糖尿病	北澤 公	ちょっと困った背景を持つ糖尿病の診かた 基本をクリアしたすべての糖尿病診療医へ捧げる	金芳堂	京都	2023	258-266
荒田尚子	妊娠に伴う甲状腺機能の変動は？	田辺晶代	内分泌代謝疾患臨床クイズ100改訂第2版	診断と治療社	東京	2023	44-45
荒田尚子	プレコンセプションケア 母性内科医の視点から	佐田文宏 福岡秀興	DOHaD 先制医療への展開	金原出版	東京	2023	131-137
荒田尚子	妊娠で発見される甲状腺疾患	伊藤公一、 渡邊奈津子	実地医家のための見つける・見逃さない甲状腺疾患の診断	日本医事新報社	東京	2023	208-216
荒田尚子	妊娠と甲状腺	横手幸一郎、龍野一郎、橋本尚武、岩岡秀明	ここが知りたい！内分泌診療ハンドブック	中外医学社	東京	2023	247-252

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kamihira Y, Oga wa K, Morisaki N, <u>Arata N</u> , Wada S.	Association between gestational weight gain and chronic disease risks in later life	Scientific Reports	14 (1)	659	2024
Sankoda A, <u>Arata N</u> , Sato S, Umehara N, Morisaki N, Ito Y, Sago H, Yano Y, Horioka R.	Association of isolated Hypothyroxinemia and Subclinical Hypothyroidism With Birthweight: A Cohort Study in Japan	J Endocrine Society	7(5)	bvad045	2023
Nagaoka K, Kaneko K, Miyagawa E, Abe S, Kohno C, Tsurane K, <u>Mito A</u> , Ozawa N, Sago H, Arata N, Murashima A	Clinical features of women with thrombotic microangiopathy in pregnancy: A case series from a single Japanese tertiary perinatal care center	J Obstet Gynaecol Res	49(12)	2804-2810	2023
<u>Mito A</u>	Postpartum hypertension-The need for definition and classification	Hypertens Res	46(12)	2646-2647	2023
<u>荒田尚子</u>	プレコンセプションケアとは	日本臨床栄養学会雑誌	46 (1)	8-15	2024
川崎麻紀、 <u>荒田尚子</u>	妊娠糖尿病の産後のケア	糖尿病	67 (3)	143-146	2024
<u>荒田尚子</u>	思春期からのプレコンセプションケア教育	小児科診療UP-to-DATE	62	13-18	2023
<u>荒田尚子</u>	出生前プレコンセプションケアとは	小児内科	55 (11)	1723-1726	2023
<u>荒田尚子</u>	多様なライフスタイルに対応する新しい健康支援の概念「プレコンセプションケア」	エキスパートナース	39 (9)	132-136	2023
<u>荒田尚子</u>	日本で必要なプレコンセプションケアとは	精神科治療学	38 (5)	509-514	2023
<u>荒田尚子</u>	いろいろな世代の糖尿病	総合診療	33 (3)	316-318	2023

<u>荒田尚子</u> 、 <u>川崎麻紀</u>	糖尿病女性，妊娠糖尿病既往女性に対するプレコンセプションケア	月刊糖尿病	15 (2)	60-65	2023
<u>川崎麻紀</u> 、 <u>荒田尚子</u>	妊娠糖尿病のフォローアップ	月刊糖尿病	15 (2)	22-28	2023
<u>内倉友香</u> 、 <u>杉山隆</u>	各診療ガイドラインにみる挙児希望女性の合併症・依存疾患の取り扱い： 代謝内分泌疾患（バセドウ病、糖尿病）	産婦人科の実際	72	381-386	2023
<u>三戸麻子</u>	妊娠高血圧腎症症例の出産後ケア Postpartum Care for women who were suffered from preeclampsia	日本腎臓学会誌	66 (4)	420-424	2023
<u>三戸麻子</u>	プレコンセプションヘルスケア - HDP 予防の観点から	医学のあゆみ	287 (6)	416-419	2023

こども家庭庁長官 殿

機関名 国立研究開発法人
国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆

次の職員の令和5年度こども家庭科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
2. 研究課題名 基礎疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 周産期・母性診療センター母性内科・診療部長
(氏名・フリガナ) 荒田 尚子・アラタ ナオコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. こども家庭分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

こども家庭庁長官 殿

機関名 国立研究開発法人
国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆

次の職員の令和5年度こども家庭科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
2. 研究課題名 基礎疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 周産期・母性診療センター母性内科・医長
(氏名・フリガナ) 三戸 麻子・ミト アサコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. こども家庭分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

こども家庭庁長官 殿

機関名 国立大学法人愛媛大学

所属研究機関長 職 名 医学系研究科長

氏 名 羽藤 直人

次の職員の令和5年度こども家庭科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
2. 研究課題名 基礎疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 産科婦人科学講座・教授
- (氏名・フリガナ) 杉山 隆 ・ スギヤマ タカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. こども家庭分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

こども家庭庁長官 殿

機関名 聖路加国際大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 堀内 成子

次の職員の令和5年度こども家庭科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
2. 研究課題名 基礎疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 聖路加国際大学大学院 看護学研究科 教授
(氏名・フリガナ) 大田 えりか (オオタ エリカ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	聖路加国際大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. こども家庭分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

こども家庭庁長官 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 伊藤 公平

次の職員の令和5年度こども家庭科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
2. 研究課題名 基礎疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 環境情報学部・教授
(氏名・フリガナ) 秋山 美紀・アキヤマ ミキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. こども家庭分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

こども家庭庁長官 殿

機関名 学校法人昭和大学

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 小口 勝司

次の職員の令和5年度こども家庭科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
2. 研究課題名 基礎疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部内科学講座リウマチ・膠原病内科学部門・助教
(氏名・フリガナ) 磯島 咲子・イソジマ サキコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. こども家庭分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

こども家庭庁長官 殿

機関名 学校法人昭和大学

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 小口 勝司

次の職員の令和5年度こども家庭科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
2. 研究課題名 基礎疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部内科学講座糖尿病代謝内分泌内科学部門・兼任講師
(氏名・フリガナ) 長村 杏奈・オサムラ アンナ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立研究開発法人国立成育医療研究センター病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. こども家庭分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

こども家庭庁長官 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構東京医療センター
 所属研究機関長 職 名 院長
 氏 名 小林 佳郎

次の職員の令和5年度こども家庭科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
2. 研究課題名 基礎疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 腎臓・内分泌・代謝内科 医長
 (氏名・フリガナ) 小林佐紀子・コバヤシサキコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. こども家庭分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。