

妊 娠 と 薬 剤

東京大学医学部附属病院分院産科婦人科学教室

教授 森 山 豊

1. はしがき

サリドマイド剤によるあざらし奇形の発生問題以来、先天異常のことが内外において強い注目をひくにいたつた。

このサリドマイド事件は私らに種々の問題を提示したが、そのうち最も大きいものは今まで妊婦に対する薬剤の使用基準がなかつたこと、すなわち胎児に対する薬剤の影響をあまり考慮しなかつたことが、今回の悲劇をひきおこした一因になつたということである。

このサリドマイド剤は現在世界各国で発売が中止されているので、本剤による障害は今後発生しないはずである。しかしサリドマイド剤が姿を消したからと云つて、今後薬剤の安定性が確立されたことにはならない。学問の進歩に伴つて、今後続々と強力な新薬が開発され、安価に入手できるようになるので、第2、第3のサリドマイド事件が惹起される危険はいつも存在する、まして諸外国と異なり、薬剤の入手が容易なわが国では、特に十分な注意が必要である。

ここには妊娠中に使用する薬剤についてのべてみたいと思う。

2. 妊婦が薬剤を使用する場合

妊娠中に妊婦はどのくらい薬剤を使用するかは、病産院の指導方法や妊娠中の合併症、異常の有無などによつてちがう、私らが東京都内の3病院の妊婦(927名)について、妊娠中の薬剤使用の頻度を調べたところ、A病院では81%、B病院86%、C病院44%、平均66%と、病院によつてかなりの差異があつたが、ともかく過半数は何らかの薬剤を使用している。

このように、薬剤を使つた理由をしらべると、医師より指示されたもの40%、妊婦自身で求めた

もの33%、他よりすすめられた者12%、薬局からすすめられた者8%となつており、全体のおよそ1/3は、妊婦自身がえらぶ、つまりマスコミの影響をうけていることを示している。

3. 妊娠中に薬剤を使う理由

妊婦が薬剤を使うのは、次のように各種の理由があげられている。

(1) 栄養、保健の目的：近頃の妊婦はマスコミの影響とか、保健知識の向上などによつて、普通の食餌だけでは不安なため、各種の栄養、保健剤(ビタミン剤、強肝剤、カルシウム剤など)を服用する者が多く、しかも2種以上連用していることも珍らしくない、また出血予防のためにビタミンK剤を使う場合もある。

(2) 妊娠時の違和緩解のため：妊娠中の腰痛、頭重、不眠、便秘、食欲不振などの違和緩解のため、鎮痛剤、鎮静剤、睡眠剤、消化剤、下剤などが使われる。

(3) 妊娠悪阻の治療：大部分の妊婦が経験する悪阻症状に対しては、何らかの薬剤を使う妊婦が多い。この悪阻治療のためには、古くから強肝薬、栄養剤、鎮静剤、鎮吐剤、胃腸薬、抗ヒスタミン剤、ビタミンB₆、クロールプロマジンなどが経口あるいは注射で使われる。

(4) 流・早産の治療と予防：流早産の予防や治療には、主として黄体ホルモン剤が使用される、このうち合成黄体ホルモン剤の大量使用によつて奇形発生の危険あることは周知の通りである。

(5) 妊娠時合併症の治療：妊娠中の合併症(感冒、結核、下痢、リウマチ、喘息、心臓病、貧血、梅毒など)の治療に各種の薬剤が使われる、これらの中には直接間接に胎児に作用する薬剤がある。

(6) 異常妊娠の治療：妊娠中の各種の異常（悪阻，晚期妊娠中毒症，早期破水，微弱陣痛，予定日超過など）に対しても，各種の薬剤が使われるが，後述のように，これら薬剤にも種々問題がある。

(7) 無痛分娩のため：分娩時の和痛のため，各種の鎮静剤，鎮痛剤，麻酔剤などが使われるがこれらはすべて胎児に移行する。

以上のように妊婦は各種の薬剤を使うが，これらをどの程度使うかを，私らが788名の妊婦について調べたところ，次のようになっている。最も多いのは栄養，保健の目的で51%，次いでつわり治療11%，感冒9%，便秘7%，下痢止め3%，流産防止3%，頭痛1.5%などとなっている。

4. 児に及ぼす薬剤の副作用

妊婦が使う薬剤は，胎児，新生児に移行して成人とは異なつた種々なる作用を及ぼす。

その一つは受精卵から胎児にまで発育する過程において，外部からX線，化学物質，感染などの影響が加わると奇形発生の因となる。

また胎児は乳児と異なつた代謝をし，ことに肝機能が不完全なため，化学物質の作用を強く受け，また代謝異常をおこすこともある。また，胎児は未熟なため，母体に障害作用をおこさぬものでも，胎児には大きく作用することになる。

このような理由で母体に投与された薬剤が胎児，新生児に及ぼす影響を考えると，次の5項目に分けることができる。

(1) 胎児の呼吸機能を障害して流産の原因となるもの：麻酔剤，鎮痛剤などである。

(2) 催奇形作用：妊娠初期に投与されたものには，奇形発生の因となるものがある。

(3) その他の先天異常の原因：奇形以外の機能異常，代謝異常などもひきおこすものもある。

(4) 新生児障害：妊娠末期に投与された薬剤が，胎児に影響し，さらに新生児を障害するものがある例えば胎児赤血球を破壊して新生児に重症黄疸，脳性麻痺をおこす薬剤もあげられている。

(5) 間接的影響：胎児に対する直接作用のほかに，子宮筋を収縮させて流産の原因となるもの例えば下痢，塩酸キニーネなどのようなものも

ある。

5. 各種薬剤の児に対する作用

産婦人科において使用する各種薬剤の胎児，新生児に及ぼす影響については不明な点が多いが，臨床的，実験的研究の結果をまとめると，およそ次のようなことである。

(1) 麻酔剤，鎮静剤，鎮痛剤など

ガス麻酔剤（エーテル，サイクロプロペン笑気，トリクロルエチレン等），モルヒネ等は胎児の呼吸機能を抑制して死亡させることもある。

またバルビチール剤は母体血中濃度の2倍となるので使用量に注意を要し，妊娠初期には胎児脳細胞の呼吸代謝を阻害して先天異常の一因となることも考えられるので連用しないほうがよい。

(2) 精神安定剤

トランキライザーが胎児にどのような影響を及ぼすか詳細は不明であるが，Kesnerらが妊娠鼠に投与したところ，中枢神経の発育を乱し，しかもこの変化は生後も恢復しなかつたという。

(3) 感冒薬

塩酸キニーネは子宮筋に作用して陣痛誘発することは，古くから知られている，その他原形質毒として直接胎児に作用して死亡させたり，胎児の血小板を減少させ，あるいは催奇形作用もあるといわれる。

サルチール酸は胎児の黄疸を強くして核黄疸脳性麻痺の可能性もあるという。

最近の総合感冒薬のなかには，抗ヒスタミン剤が入っているものが多い，これには催奇形作用があるとして，スエーデン，ノルウェー，デンマークの諸国では妊婦使用に注意すべきことを警告している。

フェナセチンには胎児の溶血作用があるという。

(4) 結核の化学療法剤

結核治療剤としてはストマイ（SM），PAS，INHなどがある。

このうちSMの副作用としての聴力障害が胎児においても発生するかどうか詳細は不明で，わが

国でも藤森教授らによつて研究されている。それによると 100mg/kg以上くらいを妊娠動物に投与すると胎児の聴力に障害があるという。またヒトにペニシリンとの併用で中枢神経系障害をおこしたとの報告もある。

さらにSMは血小板減少をきたして出血傾向にするとはいわれる。

PASはサルチール酸と同じく早産児、新生児に投与すると、溶血をおこして核黄疸とすることがあるという。

なお結核治療剤のエチオチミドを動物に投与すると奇形発生の危険があることを同剤を開発した英国の製薬会社が警告を発している(昭和38年12月)。

(5) ホルモン剤や抗ホルモン剤

催奇形作用あるものとして問題になるのはgestagen 剤と副腎皮質ホルモン剤である。

合成黄体ホルモン剤には男性化作用があり、このため妊婦が長期連用すれば、女性胎児に男性作用を及ぼし、仮性半陰陽とすることがあることについては、すでに内外に多くの報告があり、わが国でも石塚、植田、落合教授その他によつて報告されている。

本剤の催奇形作用が、サリドマイド剤などと異なるところは、大量、長期連用時にのみ問題となるもので(合計 500mg以上)、流産治療時のような短期少量では危険はないという点である。

副腎皮質ホルモン剤は動物において、口蓋裂発原因となることが知られ、ヒトでもその危険があることを警告している学者もいる。また本剤は胎児死亡や未熟児を多くするという報告もある。これは胎児の副腎機能を抑制して水分、電解質代謝障害をおこすためと考えられている。

(6) 悪性腫瘍治療剤

胎児細胞は発育旺盛な点で悪性腫瘍細胞に似ているので、それら細胞の発育を阻止するような薬剤は胎児細胞にも作用して奇形発生させる可能性があるといわれる。白血病、絨毛上皮腫瘍治療剤である抗葉酸剤の aminopterin に催奇形作用

があることは動物実験でも明らかにされている。またウレタンにも催奇形作用があるので、同剤を含む水溶性黄体ホルモン剤のプロルトンの発売会社シエリング社は昨年同剤を廃棄処分にした。

ただ妊婦に癌治療剤を使うことは少ないので、実際上はあまり問題とならない。

(7) 妊娠悪阻治療剤

妊娠悪阻治療のためには、栄養剤、強肝剤、鎮静剤、鎮吐剤などのほか、ビタミンB₆、抗ヒスタミン剤などが使われる。

サリドマイド剤も西独においては、主として悪阻治療のために使われたものである。

このほか前述の抗ヒスタミン剤には催奇形作用があるといわれるもので、本剤使用には注意を要する。

またクロールプロマジンも脳幹に作用する点において注意を要する。

(8) 晩期妊娠中毒症の治療剤

降圧剤の reserpine は児の鼻粘膜を浮腫性にして鼻閉塞をおこし、骨髄機能を障害して血小板減少をきたし、出血傾向にすることがあるという。また降圧利尿剤のクロロサイアザイドにも同様作用があるという。

降圧剤はすべて血管拡張作用があるので、過量の場合には胎児の血管を弛緩して血流を悪くするため、胎児死亡の危険がある。

(9) 抗生物質

テトラサイクリン(アクロマイシン)は溶血をおこして黄疸を強くすることがあり、また胎児の骨の発育を障害することがあるという。

クロラムフェニコール(クロロマイセチン)は循環系の虚脱状態をおこして grey-syndrom(チアノーゼ、呼吸不正、腹部膨満など)をおこすことがあり、また血小板減少をきたすことがあるといわれている。またペニシリンは新生児核黄疸をおこすことがあるという。

(10) サルファ剤

持続性サルファ剤は胎児血中の蛋白結合ビリルビンを遊離させて過ビリルビン血をきたし、これ

が核黄疸の一因となるといわれるので、妊娠末期に持続性サルファ剤の連用は慎しむべきであろう。

(11) 合成ビタミンK剤

合成ビタミンK剤 (k₃, k₄) は胎児の溶血をおこして貧血、過ビリルビン血から重症黄疸、脳性麻痺をおこす可能性があるといわれるので、妊娠中に本剤を長期連用せぬほうが安全である。

(12) 下痢

下痢は子宮を充血させて、子宮収縮をおこし、流早産の原因となることは古くから知られている。

(13) 嗜好品

酒が胎児奇形の原因となるとの報告はないが、異常児の両親に大酒者が多いとの報告は古くからある。

また喫煙婦人からの新生児体重は、非喫煙者群より少ないことは外国においても報告があり、また私らも統計報告した。これは喫煙が胎盤機能に作用し、子宮胎盤血流を減少させるためと考えられる。

これらの点からも、妊娠中とくに妊娠中期以後の喫煙は止めるか、減量すべきであろう。

(14) 避妊薬

経口避妊薬である合成 gestagens を連用した場合、妊娠と知らずに継続していると、外性器奇形発生の可能性も考えておかねばならない。村上教授らの動物実験では、性器以外の奇形も発生している。

(15) 妊婦に対する予防接種

妊婦の種痘によつて胎児が重い痘瘡にかかつて流産したとの報告があり、ポリオ経口生ワクチンの使用によつて胎児感染の危険もあるので、妊娠4カ月までは使用せぬほうがよいといわれる。

6. 妊婦に対する薬剤使用時の注意

上述のように妊婦に使う薬剤は、胎児、新生児に種々な作用を及ぼす可能性があるため、妊婦に薬剤を使う場合には、次のような点に注意してほしい。

1) 薬剤を使う必要があるかどうか (適応の有無)

妊婦は病気ではないから異常の場合以外は必ずしも薬剤は必要でない。近頃は栄養、保健剤を使う妊婦が多いが、これも正しい栄養指導を行えば必ずしも必要でない。

2) どのような薬剤を使うか (薬剤の選択)

もし薬剤が必要ならば、どのような種類の薬剤が適当かをきめる。

3) 薬剤の使用量と使用期間

使う薬剤がきまつたならば、その使用量、使用期間を考え、あまり長期連用せぬようにする。

4) 薬剤使用の妊娠時期

同じ薬剤でも妊娠時期によつて児に及ぼす影響がちがうので、いつもこの点を考慮しておかねばならない。この妊娠時期と薬剤との関係から次の諸点を注意していただきたい。

(1) 妊娠全期間を通じて使用上注意を要するものとしては、胎児の呼吸中枢に作用して死亡させる危険のあるものや、脳細胞機能を障害するおそれのあるもので、麻酔剤、鎮痛剤、精神安定剤などである。

(2) 妊娠初期に注意を要する薬剤 薬剤による催奇形作用はほとんど妊娠初期 (3カ月末頃まで) に限定されているので、この期間中には催奇形作用ある薬剤は使わぬようにする。

(3) 妊娠末期に注意を要する薬剤 新生児を障害するものとしては、ビタミンK剤、サルファ剤、抗生物質などがあるので、これらを長期連用しないようにする。

(4) 妊娠後半期に注意を要する薬剤 子宮筋に直接、間接作用して流早産をおこす可能性があるもの、例えば下痢、塩酸キニーネなどを妊娠後半期に濫用しないようにする。

7. 妊婦に対する指導事項

近時妊婦は先天異常に非常に敏感になつているので、薬剤については、次のように指導する。

(1) 妊娠前から摂生させること

サリドマイド剤による奇形発生をみても、妊娠

昭和39年10月1日

森 山

1007—71

3～8週というように、妊婦がまだ妊娠を自覚せぬような初期の薬剤服用が危険なことを示している。このような危険をさけるためにも、妊娠を計画する場合は妊娠と判明してから摂生をはじめめるのではなく、その以前から十分な摂生をするように指導する。

(2) 薬剤の素人使用をさせないようにわが国では大部分の薬剤を、薬店において自由

に求められるところに問題がある。

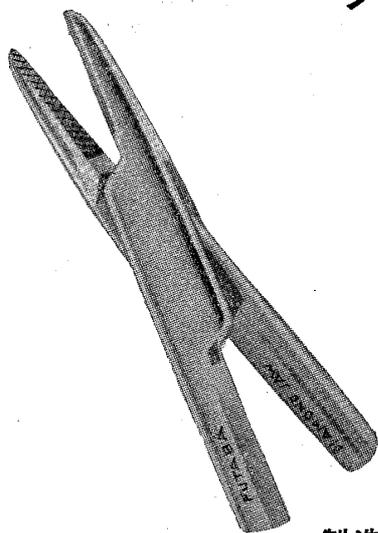
妊婦には第6章にのべたように薬剤の素人使用をいましめ、必ず医師に相談して、その指示によつて使用させるように指導する。

栄養保健剤の使用よりも、栄養生活指導のほうに重点をおいてゆくようにする。

(No. 1778 昭39・9・7 受付)

新 製 品

ダイヤモンド持針器 (実用新案申請中)



- 縫合針の固定が非常によい
- 持針器に無理な力を必要としない
- 耐久力があり経済的である
- 再生が簡単にできる

製造 大阪ダイヤモンド工業株式会社

大阪市西区江戸堀2-62
(443) 0551 (代表)

二葉商事株式会社

東京都文京区湯島切通坂町1
(813) 0187 (811) 4460