5. 妊娠と薬物

虎の門病院
産婦人科部長
佐藤 孝道

座長：北海道大学教授 藤本征一郎
広島大学教授 大濱 紘三

妊娠中に服用した薬剤について、関心が高まっている。どちらかといえば薬剤に対して過剰な反応が多いが、産婦人科医としても妊娠中の薬剤の影響について必要な知識を持ち、適切な患者指導を行う必要がある。ここでは著者らが薬剤部と共同して始めた「妊娠と薬」の相談外来2,000例の経験をもとに、この問題を考えるポイントを述べる。限られた誌面の関係から要点のみを記載することをお許しいただきたい。

I. 薬剤によって胎児に影響を及ぼす時期や内容は異なっている

それぞれの薬剤は、胎児に対する異なる作用時期と作用の内容を持っている。例えば、NSAIDs（非ステロイド系抗炎症剤, nonsteroidal anti-inflammatory drugs の略, 大部分の解熱・消炎・鎮痛剤がこのなかに含まれる）であるアスピリンは、妊娠初期に服用した場合ヒトでの催奇形性は否定的であるが、後半期に大量に使用すれば動脈管の収縮作用が問題になる。また、投与量によっても異なることがあり、アスピリンの場合は妊娠後半期であっても少量投与（1日40～80mg程度）であれば、胎児に対する影響もなく、母体の血小板凝集抑制作用が期待できる。

相談に当たっては、服用した時期を正確に把握する必要がある。

II. 男性側に投与された薬剤は、催奇形性という意味で胎児に影響はしない

理論的には、薬剤の影響を受けた精子は受精能力を失うか、受精してもその卵は着床しなかったり、妊娠早期に流産として消失する。出生に至る可能性があるとするれば、染色体異常か遺伝子レベルの異常で、いわゆる催奇形のごとき形態的な異常は発生しない。実際に男性側の投与で胎児に異常が生じる可能性があることが報告されたことがある薬剤もあるが、最近はこれらについても否定的な意見が多くなっている。

III. 受精の成立から18日目以前に投与された薬剤が、催奇形性という意味で胎児に影響することはない

受精後18日目以前に影響を受けた受精卵は、着床しなかったり、流産して消失するか、あるいは完全に修復されて健児となって分娩する（all or noneの法則と呼ばれる）。およそ、妊娠1カ月と2カ月の間に境目があると考えてよい。

したがって、この時期の薬剤の投与に当たっては、胎児への影響を考慮する必要はあまりない。ただ、薬剤に残留性のある場合は、注意が必要である。このような薬剤としては、風疹生ワクチン、金チオリンゴ酸ナトリウム（慢性関節リウマチに対する刺激療法剤）などが挙げられる。

IV. およそ妊娠2カ月に相当する時期、胎児は催奇形性という意味で薬剤に最も敏感である

受精後19日から37日（およそ妊娠2カ月に相当する時期）は、胎児の中枢神経、心臓、消化器、四肢などの重要臓器が発生・分化し、催奇形という意味では胎児が最も敏感な絶対感受期 sensitive period になる。この時期は種々の催奇形因子に対して感受性を持つ時期で臨界期 critical period とも呼ばれる。

残念なことではあるが、催奇形性の臨界期はサリドマイド禍によって明らかになった。

サリドマイドの服用時期とそれによって生じた奇形の間には明確な因果関係が認められた。

この時期の薬剤の投与には十分慎重であったほうがよい。また、服用してしまった場合についても、十分に文献を調べてから答える必要がある。

V. 妊娠3カ月から4カ月の期間は、催奇形性という意味で薬剤の影響はかなり小さくなる

胎児の重要な器官の形成は終わっているが、性器の分化や口蓋の閉鎖などはなお続いている。催奇形性という意味で薬剤に対する胎児の感受性は次第に低下するが、催奇形性のある薬剤の投与はなお慎重であったほうがよい。胎児の外陰部はアンドロゲンによって男性化する。妊娠8週を過ぎると睾丸からのアンドロゲンの分泌が認められ、これによって肛門生殖器間の距離の延長や陰唇隆起の癒合が始まる。妊娠11週にはおよそ外観で男女の区別が可能になり妊娠12~14週頃には男性化が完成する。しかし、睾丸が陰嚢内に下降するのはさらに遅く、妊娠7~8カ月になってからである。すなわち、外性器からみると薬剤に対する臨界期は相当に長いことになる。

VI. 妊娠5カ月以降、催奇形性という意味で胎児に薬剤が影響を及ぼすことはなく、胎児毒性が問題になる

薬剤の投与によって、奇形のような形態的異常は形成されない。問題になるのは、胎児の機能的発育に及ぼす影響や胎児環境の悪化（例えば羊水減少）、発育の抑制、子宮内胎児死亡のほか、分娩直前にあつては新生児の適応障害、薬剤の離脱障害との関係である。

この時期、母体に投与された薬剤は主として胎盤を通過して胎児へ到達する。胎盤は胎児に必要な物質は選択的に輸送するが、薬物についてはなんら合目的な対応はしない。

VII. ほとんどの薬剤は、単純拡散によって胎盤をよく通過する

物質が胎盤を通過する機構としては拡散、能動輸送、飲細胞運動、細胞の裂け目からの漏れが考えられるが、大部分の薬剤は単純拡散によって通過する。

また一般に、例外的薬剤を除いて胎盤をよく通過すると考えておいたほうがよい。胎盤の通過性は薬剤を選択するうえで重要な因子である。例えば、抗凝固剤を必要とする妊婦では胎盤通過性の高いワーファリンではなく、通過性の少ないヘパリンが選択される。糖尿病で経口糖尿病薬ではなくインスリンが使われるのも同じような理由による。またやや意味は異なるが、プレドニゾロンは胎盤で代謝されやすい。したがって、SLEなどで母体が治療対象の場合はプレドニゾロンを、また胎児の肺成熟など胎児が治療目的の場合は胎盤で代謝されにくいデキサメサゾンやベータメサゾンがもちいられる。

VIII. これから薬剤を投与しようとする場合と、投与してしまった場合の判断基準は異なっている

この判断が異なる1例を挙げる。風疹の生ワクチン投与後は、一時的にウイルス血症になり、中絶胎児からウイルスが検出されたとする報告もあるから添付文書の通り妊婦には投与すべきではないし、接種後2カ月は避妊するべきである。しかし、誤って投与された場合このワクチンで先天性風疹症候群の児が生まれたとする明確な報告はないので、拳児を希望していれば妊娠の継続を勧めるべきである。

IX. 添付文書は、正しく理解する必要がある

薬剤の添付文書で妊産婦や授乳婦に対する投与の注意は、データに基づき、理由、注意対象期間、措置を組み合わせで記載することになっている。添付文書で「投与しないこと」「投与しないことが望ましい」となっている薬剤は、妊娠中は投与しないようにすべきである。しかし、「投与しないこと」となっている薬剤の中にも、「催奇形を疑う症例報告がある」ものから、単に「妊娠中の投与に関する安全性は確立していない」ものまでが含

まれている。すなわち、投与しないこととなっている薬剤のすべてに催奇形性があるわけではない。とくに新しい薬剤（例えばニュー・キノロン系）や、ほかに代わるべきより安全な薬剤がある場合、メーカーが妊婦への投与を希望していない場合にも、「投与しないこと」となっている。これから妊婦に処方する場合は、この「投与しないこと」という注意は守られなくてはならない。しかし、すでに妊婦に投与してしまって妊娠継続の可否を問われた場合は、参考にしてはならない。一方、薬剤の大部分には、「治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること」と記載されている。この場合は、抗てんかん薬など薬剤の有益性が著しく高い場合を例外として、一般的には催奇形の可能性が極めて少ないと考えてよい。

X. 動物実験の結果は、ヒトでの催奇形性に関してこれを裏付けるか、警告する意味しかない

添付文書にはしばしば、動物実験のデータもヒトのデータも同列に記載されている。しかし、重要なのはヒトのデータである。動物実験はヒトでの催奇形性を警告するか、あるいは裏付ける意味しかない。

動物実験に対する評価の誤りは、過大評価か過小評価のいずれかと考えられる。過大評価は、例えばある薬剤を妊娠中に服用したが心配といって来院した患者に添付文書を見せて「動物実験で奇形が報告されているから危ない」と暗に中絶を勧めるような場合で、臨床医にしばしばみられる。一方過小評価は、動物とヒトは別と全く動物実験を評価しない場合である。

サリドマイドはマウスやラットでは奇形をおこさず、ウサギ、ネコ、サルではヒトと類似の奇形をおこすことが知られている。サリドマイドの発売前に行われた動物実験では奇形が示されなかったために、動物実験に対する不信感が一挙に広がったが、ヒトで催奇形があるほとんどの薬剤が動物でも催奇形があるのも事実である。

XI. 妊娠中の薬剤投与に当たっては、投与する必要性を患者に十分に説明する必要がある

薬剤は必要性があって投与するのであり、安全だから投与するのではない。この当然のことが患者には理解されていないことが多い。過去に薬禍と呼ばれる事件が何回もあり、薬に対する不信感が強いことがその背景にあるのかも知れないが、少なくない患者が安全だといわれれば時には必要がない薬でも自分でOTC薬（いわゆる売薬）として求めて服用する。一方、医者からの処方「つよい薬」と思われており、きちんと説明しなければ自分の判断で服用しない。特別な支障がない限り、薬剤名、服用上の注意、服用する必要性、一般的におこりうる副作用は患者にきちんと話しをする時代が来ている。とくに、妊娠中は服用する必要性を十分に説明しておかないと、患者は黙って服用していないことが少なくない。たとえ、造血剤であってもである。

XII. 妊娠中に服用してしまった薬剤の胎児への影響についての相談に際しては、その薬剤を服用しなかった場合との比較をしているのだということを理解させる必要がある

患者はしばしば胎児が絶対に大丈夫かどうか（妊娠中の胎児に先天異常がないかどうか）を聞いてくるが、答えられるのは薬剤の服用によって、薬を服用しなかった場合の危険性に比べて胎児が異常になる頻度が高くなるかどうかであることを理解させる必要がある。このためには、一般集団中の先天異常の頻度を話しておく必要がある。著者は、日母のデータなどから、出生時に産婦人科医が気付く異常が約1%、その後明らかになってくる例えば精神発達遅滞などの異常が約2~3%、全体で3~4%、つまり25~30人程度に1人は先天的な異常を持って生まれてくると話しをしている。

《参考文献》

この問題で参考になるものを挙げた。

- 1)佐藤孝道, 加野弘道編. 妊娠と薬. 東京: 薬業時報社, 1992
- 2)正しい治療と薬の情報 (月刊誌). 医薬品・治療研究会出版
- 3)Berkowitz R L, et al. Handbook for prescribing medications during pregnancy. Boston: Little, Brown and Company, 1986
- 4)Koren G, ed. Maternal-fetal Toxicology. New York: Marcel Dekker Inc, 1994
- 5)Scialli A R. A Clinical guide to reproductive and developmental toxicology. London: CRC Press, 1992
- 6)Shepard T H. Catalog of teratogenic agents. Baltimore: The Johns Hopkins Univ Press, 1989