

〔産科領域における薬物療法〕

妊産褥婦に対する薬物投与の問題点

大分医科大学
産科婦人科教授
宮川 勇生

はじめに

妊産褥婦に薬物療法を行う場合は、投与される薬物の特性はもとより、治療を受ける妊産褥婦の生理的特徴を知って薬物の選択、投与量、期間、方法などが考慮されなければならない。妊産褥婦への薬物療法は成人女性の場合と異なり妊娠初期における胎児の催奇性の問題、薬物の胎盤通過性と胎児・胎盤での代謝による胎児への影響、さらに母乳移行による新生児への影響などを念頭におく。

妊産褥婦の生理的特徴

投与された薬物は、まず母体の肝臓や腎臓で代謝・排泄されるが、妊娠中の肝臓や腎臓機能には変化がみられる。また、産褥経過とともに妊娠前の機能に復する。

〔Ⅰ. 肝機能〕

妊娠中の肝臓は血流量の増加による充血、軽度増大がみられる。肝機能検査では血清アルブミン低下、グロブリン上昇、A/G比低下、コリンエステラーゼ低下、 γ -GTP低下がみられるが、一般に非妊時に比較して大きな変化はみられない。また、GOT、GPT、LDH、膠質反応なども変わらないが、アルカリホスファターゼは著増する。これは胎盤由来の耐熱性アルカリホスファターゼの増加による。また、胆嚢は弛緩、拡張し、胆道、oddi筋の感受性亢進で、胆汁うっ滞、コレステロール代謝の変化で胆石症を起こしやすい。さらに、重症の妊娠悪阻、妊娠中毒症、HELLP症候群、急性黄色肝萎縮、妊娠性黄疸では薬物代謝は著しく障害される。また、抗生物質などの薬物投与が肝臓に障害を来すこともある。

〔Ⅱ. 腎機能〕

妊娠中の腎機能については、①glomerular filtration rate (GFR)は妊娠初期から40～50%上昇し、妊娠末期にはやや低下して20%の上昇となる。②GFRの上昇にともない血中尿素窒素、クレアチニン、尿酸は低下する。また、糖尿、アミノ酸尿、蛋白尿を検出しやすくなる。③腎血漿流量も妊娠初期から増加するが妊娠末期には初期より減少する。

このようなことから、妊婦では非妊婦に比べて投与された薬物の排泄はより速やかで、さらに、妊娠後半期では循環血漿量の増加で薬物の血中濃度は低くなる。妊娠中の腎機能は、軽度の腎機能低下の場合、正常成人の腎機能と同程度の働きを示す。しかし、重症例ではこのような変化はみられず混合型妊娠中毒症を発症し、腎疾患の増悪とともに胎児胎盤機能の低下を招く。したがって、このような腎機能低下のある妊婦では、腎不全患者の薬物療法時にみられるように、母体の薬物代謝は遅延し、血中濃度は高くなり、かつ蓄積していく。

妊産褥婦に対する薬物投与

〔Ⅰ. 妊娠中の薬物投与〕

妊婦への薬物療法に際しては、母体の生理的变化 (maternal compartment)、妊娠初

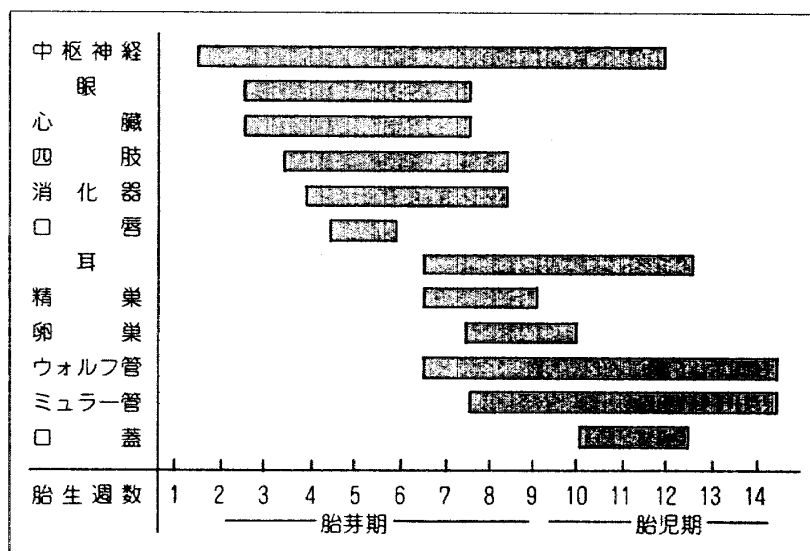
期では胎児の催奇性の問題，そして妊娠後半期では胎児での代謝（fetal compartment）や薬物の羊水中の動態（amniotic compartment）などに関与する胎盤通過性が考慮される。

1. 受精・着床期

受精後15～16日頃には胚盤の外胚板は外胚葉と中胚葉に，内胚板は内胚葉に分化し，三層性胚盤となり，これらからすべての組織，器官が発生する。受精後16日以前の受精卵は強い障害を受けると着床，分化できず流産に終わる。着床，発育できた場合は諸臓器を形成して障害なく妊娠を継続する。したがって，一般的には薬物療法による催奇性を心配することはない。

2. 胎芽期

受精後17日から57日未満の期間で，また，器官形成期（period of organogenesis）とも呼ばれ，各組織や器官が発生する。なかでも，この時期には胚芽内に心臓原基と血管が発生し，また，絨毛内に進出した中胚葉組織に生じた血管，血球，血漿と連結した原始心臓脈管系が形成され，受精後21日頃までに機能を開始する。この胎児の諸器官の形成期は胎児環境の変化により奇形を生じやすく，臨界期（critical period）とも呼ばれる（図1）。



（図1）ヒトの器官発生と臨界期

妊娠初期の絨毛組織液および胎嚢液は母体血液の血漿成分であることから母体薬物濃度に近いものと見做される。器官の形成を阻害する因子の影響を最も受けやすい時期であるので，阻害因子のひとつと考えられる薬物療法を行う場合は細心の注意を要する。

薬物投与と胎児の催奇性については，これまで黄体ホルモン剤による胎児男化徴候，サリドマイド剤による胎児奇形の発生，さらに切迫流産の治療に用いられた diethyl stilbesterol に曝露された胎児が十数年を経過した思春期になって陰に vaginal adenosis を生じるなどの薬害が知られている。したがって，妊婦はとくに薬物服用に際しては胎児のことを考え神経質になっているので，その薬物投与の適応には十分の検討がいるし，また，薬物名，目的とする作用，服用の必要性，さらに，副作用などの説明が必要である。現在，薬物の胎児への影響に関する成績は動物実験でなされたものである。しかし，動物実験で得られた成績は必ずしもヒトにあてはまらないことはよく知られている。ヒト胎児での成績は実際には得ることができないため，薬剤の添付文書には「妊婦および授乳婦への投与は治療上の有益性が危険性を上回ると診断される場合のみ投与すること」

と記載されていることが多い。これはとくに催奇性を考慮したものであり、催奇性に関しては、妊婦・授乳婦への薬物投与法とリスクが記載された「妊婦・授乳婦に禁忌、慎重投与の薬剤一覧表」や薬物の催奇性のリスクが点数化されている「虎の門病院の薬剤危険度評価基準」などが参考になるが、絶対的なものではない。胎児（新生児）奇形の頻度は出生時にみられるものでも約1%あり、また、新生児期に発見される精神神経の発達異常などを含めると3～4%となり、少なくない。これらの奇形のなかで、たとえ薬物服用の既往があつたとしても、その投与された薬物と因果関係があるものは極めて少ないと考えられるが、薬物の影響でないと否定する資料がないため、妊婦は薬物の副作用と考える傾向にある。WHO では妊娠初期での薬物投与は、ホルモン剤に限らず、いかなる薬剤の投与も避けるように警告している。しかし、糖尿病や甲状腺機能亢進症などの代謝性疾患、母体の高熱などで胎芽に悪影響を与える場合には積極的に薬物療法を行う。

3. 胎児期

受精後57日から分娩までの期間で、胎児の諸器官は著しく発育、成長する。この時期では、胎児の中枢神経、心臓、消化器、四肢などが発生・分化する時期を過ぎているので多くの薬物でその悪影響は少なくなるが、それでも妊娠16週頃までは薬物療法に慎重であらねばならない。胎児期では薬物の胎盤通過性、胎盤および胎児での代謝が問題となる。薬物の胎盤通過性はその薬物の種類によって全く異なる。胎盤における母児間のガス・物質交換は、①単純拡散（simple diffusion）、②促進拡散（facilitated diffusion）、③能動移送（active transport）、④飲食作用（pinocytosis）によるが、一般的に母体に投与された薬物は単純拡散によって胎盤を通過する。脂溶性の高いもの、分子量が小さく600以下のもの、荷電していないものは通過しやすく、また、水溶性のもの、分子量1,000以上のもの、荷電しているものは通過しにくい。母体に注射で、また経皮的に投与された薬物は、一部は直接胎盤へ、また、母体に経口投与された薬物は消化管で吸収され門脈を通り母体肝臓で代謝されて胎盤に達するが、投与された薬物そしてその代謝物が胎盤を通過するかどうか、また、胎盤の酵素によって代謝されるかどうかなどについても、各薬物で異なりヒトにおけるその詳細は不明である。さらに、胎盤そして臍帯静脈を通り胎児に移行した薬物には肝臓を通る（first pass）ものと、アランチウス静脈管（bypass）から心臓を通り直接体循環に移行するものが存在し、その比率はほぼ1：1とされている。また、胎児肝臓でも代謝を受けるが成人に比べると胎児肝臓は未熟であるため、その酵素活性は低い。さらに、これらの代謝を受けた薬物は再び胎盤を介して母体での処理が中心であるが、一部は胎児腎臓より羊水中に排泄される。さらに、羊水中の薬物は胎児が嚥下することにより胎児・胎盤を介して再び母体で代謝を受ける。

妊産婦における薬物療法はその薬物の胎盤通過性を知り、経母体的な胎児治療を目的としたり、また、逆に胎児に通過性のない薬物を選択して、胎児に薬物の副作用のないように母体のみに治療を行うこともある。たとえば、羊膜炎さらに胎児感染症が疑われた場合は感受性のある薬剤のなかでも胎盤通過性の高い抗生物質を、また、胎児の心疾患の治療として経母体的にジギタリス剤が投与される。逆に、母体に抗凝固剤の投与が必要な場合にはワーファリンより胎盤通過性のないヘパリンが、同様に経口血糖降下剤よりインスリンが用いられる。また、抗甲状腺剤としては母乳中への移行を考慮しMMI（チアマゾール）よりPTU（プロピルチオウラシル）がよい。さらに、副腎皮質ホルモン剤で母体の治療を目的とする場合は胎盤で80%代謝され、胎児への影響が少ないコーチゾンに転換されるプレドニゾロンが、また、胎児肺成熟を目的とした場合は胎盤で代謝されないアキシメタゾンが用いられる。

薬物によっては、むしろ妊娠後半期に注意を要する薬物もある。プロスタグランディンインヒビターであるアスピリンやインドメタシンは胎児ボタロー動脈管の閉鎖を生じ、ことにインドメタシンは胎盤をよく通過し、胎児血中濃度は120分以内に母体の50%になる。妊娠後半期ではクロラムフェニコールによる gray syndrome やテトラサイクリン剤による胎児の歯への影響など薬剤毒性が問題となる。

一般に、妊産婦への抗生物質としてはペニシリン系、セフェム系、マクロライド系がよく選択される。妊産婦の抗生物質の血中濃度は前述のごとく半減期は短くなるため非妊婦と比較して低い。また、各薬物の催奇性の詳細については「Williams Obstetrics」が参考になる。

〔Ⅱ. 産褥期での薬物投与〕

産褥期では、母体に投与された薬物は母体血中濃度に比例して乳汁中へ分泌され、母乳を介して新生児に移行する。しかし、その移行率は薬物の母乳への分泌率、新生児の胃腸からの吸収率に左右される。母乳に移行する濃度は母体濃度の1%以下であるが、新生児は1日に600～1,000mlの母乳を哺乳するので考慮を要する。一般的に分子量200以下、脂溶性の薬剤は容易に乳汁中に移行し、初乳への移行率は高い。ペニシリン G、カナマイシン、ストレプトマイシン、クロラムフェニコールなどの抗生物質、抗てんかん剤などの中枢性作用薬や副腎皮質ホルモン剤は乳汁中に移行するので無理に母乳は勧められないし、また、抗がん剤の投与を受けている母乳は禁忌である。各薬物については「母乳に移行する薬剤と化学物質」が参考になる。

《参考文献》

- 1)宮川勇生. 妊産婦における薬物投与計画. 日本臨床薬理学会編, 臨床薬理学 東京: 医学書院, 1996; 258—262
- 2)清水直容, 松田一郎 (監修). 妊婦への投薬. 東京: ミクス, 1989; 245—299
- 3)日比逸郎, 田端宏次. 母乳に移行する薬剤と化学物質—米国内小児科学会委員会報告—. MODERN MEDICINE, 朝日新聞社 1992: 5月号付録