

CQ5 妊娠中投与された薬物の胎児への影響について質問されたら？*Answer*

1. 服用時期が重要である。最終月経だけでなく、超音波計測値や妊娠反応陽性時期などから服用した妊娠時期を慎重に同定する。(A)
2. 個々の薬物については表 1、あるいは専門書やインターネットの専門サイトを参照するか、「妊娠と薬情報センター」などに相談する。患者に直接相談させるのも良い。(B)

▷ 解説

催奇形性と機能障害（胎児毒）とを考慮する必要がある。コンサルテーションに際して、薬物服用時期同定が重要である。薬物服用時期を、1) 受精前および受精から2週間（妊娠3週末）まで、2) 妊娠4週以降8週まで、3) 8週以降12週まで、4) 12週以降、の4つに分け、以下それぞれの時期における薬物服用の胎児への影響一般論と服用時期別対応法を記載していく。

1) 薬物服用が受精前あるいは受精から2週間（妊娠3週末）までならば、ごく少数の薬物を除き、胎児奇形出現率は増加しないと説明する。

受精前および受精から2週間（妊娠3週末）までの薬物服用は奇形を引き起こさない。妊娠3週末までに胎芽に与えられたダメージは胎芽死亡（流産）を引き起こす可能性はあるが、死亡しなければダメージは修復され奇形は起こらない¹⁾。サリドマイドでは、受精後20日目（妊娠4週6日）以降の服用ではじめて奇形が起こり、それ以前の服用では奇形は起こらなかった²⁾。しかし、このデータが他の薬物にもあてはまるかどうかの証拠はないので、安全を見込んで「3週末までは安全」と記載した。ただし、ごく一部の薬物は体内に長期間蓄積され、それ以前の服用であっても奇形を引き起こし得る。角化症治療薬の etretinate エトレチナート（ビタミンA誘導体；チガソン[®]）²⁾、C型肝炎治療用抗ウイルス薬 ribavirin リバビリン（レベトール[®]）²⁾などである。

2) 妊娠4週以降7週末までの服用では、奇形を起こし得る薬物も少数ながら存在するので慎重に対処する。

4週以降7週末までは器官形成期で、胎児は薬物に対して感受性が高く、催奇形性が理論的には問題になり得る時期だが、催奇形性が証明された薬物は比較的少ない。催奇形性が確認されているものとしては aminoglycoside アミノグリコシド（難聴）、warfarin ワルファリン（鼻奇形、骨形成不全）、methotrexate メソトレキセート（種々の奇形）、抗てんかん薬（種々の奇形）などがある²⁾（表1参照³⁾）。

3) 8週以降12週までの服用では、大奇形は起こさないが小奇形を起こし得る薬物がごくわずかある、と説明する。

妊娠8週以降は大器官の形成は終わるが、口蓋や性器などの形成はまだ続いており、ダナゾールで女児外性器の男性化が起こるなど、形態異常を起こし得る薬物がごく少数ある²⁾。

4) 12週以降の薬物服用では奇形は起こさないが胎児機能障害を引き起こす可能性のある薬物がわずかにある、と説明する。

この時期の薬物服用では奇形は起こり得ない。ただし、薬物服用による胎児機能障害・胎児毒を考慮しなければならない。tetracycline テトラサイクリンによる歯の黄色着色、NSAIDsによる胎児動脈管収縮・閉鎖と新生児肺高血圧症、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬およびアンギオテンシンII

(表1) ヒトで催奇形性・胎児毒性を示す証拠が報告されている薬物^(注1)

一般名または薬物群名	代表的な商品名	報告された催奇形性・胎児毒性
アミノグリコシド系抗結核薬	カナマイシン [®] 注, ストレプトマイシン [®] 注	非可逆的のⅧ脳神経障害, 先天性聴力障害
アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I)/アンギオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)	カプトプリル [®] , レニベース [®] , 他 / ニューロタン [®] , パルサルタン [®] , 他	《中・後期》胎児腎障害・無尿・羊水過少, 肺低形成, 四肢拘縮, 頭蓋変形
エトレチナート	チガソン [®]	催奇形性, 皮下脂肪に蓄積されるため継続治療後は年単位で血中に残存
カルバマゼピン (注2)	テグレトール [®] , 他	催奇形性
サリドマイド	個人輸入・治験 (多発性骨髄腫)	催奇形性: サリドマイド胎芽病 (上肢・下肢形成不全, 内臓奇形, 他)
シクロホスファミド (注3)	エンドキサン [®] P錠	催奇形性: 中枢神経系, 他
ダナゾール	ボンゾール [®] , 他	催奇形性: 女児外性器の男性化
テトラサイクリン系抗生物質	アクロマイシン [®] , レダマイシン [®] , ミノマイシン [®] , 他	《中・後期》歯牙の着色, エナメル質の形成不全
トリメタジオン	ミノ・アレピアチン [®]	催奇形性: 胎児トリメタジオン症候群
バルプロ酸ナトリウム (注2)	デパケン [®] , セレニカ [®] R, 他	催奇形性: 二分脊椎, 胎児バルプロ酸症候群
非ステロイド性消炎鎮痛薬 (インドメタシン, ジクロフェナクナトリウム, 他)	インダシン [®] , ボルタレン [®] , 他	《妊娠後期》動脈管収縮, 胎児循環持続症, 羊水過少, 新生児壊死性腸炎
ビタミンA (大量)	チョコラ [®] A, 他	催奇形性
フェニトイン (注2)	アレピアチン [®] , ヒダントール [®] , 他	催奇形性: 胎児ヒダントイン症候群
フェノバルビタール (注2)	フェノバル [®] , 他	催奇形性: 口唇裂・口蓋裂, 他
ミソプロストール	サイトテック [®]	催奇形性, メビウス症候群 子宮収縮・流早産
メソトレキセート	リウマトレックス [®] , 他	催奇形性: メソトレキセート胎芽病
ワルファリン	ワーファリン [®] , 他	催奇形性: ワルファリン胎芽病, 点状軟骨異常栄養症, 中枢神経系の先天異常

(注1) 抗がん剤としてのみ用いる薬物は本表の対象外とした。

(注2) てんかん治療中の妊婦では治療上の必要性が高い場合は投与可。妊婦へ催奇形性に関する情報を提供したうえで、健常児を得る確率が高い(抗てんかん薬全般として90%程度)ことを説明し励ますことが必要と米国小児科学会薬物委員会より勧告されている。

(注3) 保険適応外で、膠原病(難治性の全身性エリテマトーデス, 強皮症に合併する肺線維症, 血管炎症候群, 他)に処方されることがあり注意が必要である。

受容体拮抗薬などによる胎児循環障害などが報告されている²⁾(表1参照³⁾。機能障害・胎児毒は主に妊娠後半期での薬物服用で起こる。

かつて催奇形性が疑われた薬物のうち、その後の研究で催奇形性が否定されたものが相当数あり、逆に、催奇形性なしとされていた薬物で、催奇形性が取り沙汰された事例がある。1例として、1st trimester にパロキセチンを服用した妊婦から先天性心疾患児が生まれたとの報告があり、最近パロキセチン

の妊娠リスクカテゴリーがCからDへと変更された⁴⁾。そして、ACOG Committee Opinionでは、原疾患治療の必要性なども含めた総合的見地に立ち、患者ごとにindividualize (個別化)して、SSRI投与・非投与を決定すべきだ、とした⁴⁾。また、パロキセチンについては「もしも可能ならば」投与を控えるべきだ」と結論した⁴⁾。しかし、パロキセチンの妊婦への投与はリスクよりベネフィットが高い可能性があり、また休薬するにしてもその減量方法には工夫が必要で、投与・コンサルテーションには総合的判断が重要だとの専門家の意見がある⁵⁾。このように、催奇形性だけでなく妊婦ごとに当該薬物投与のメリット・デメリットを考慮する必要がある。

文献²⁾は各薬物に関する研究報告がほぼ網羅され、3~4年ごとに改訂されており有用である。海外では米国のOTIS (Organization of Teratology Information Specialists)⁶⁾、や欧州のENTIS (European Network of Teratology Information Services)⁷⁾のように催奇形性情報提供のネットワークがあり、その情報はインターネットで得ることができる。他のURL⁸⁾⁹⁾からも妊娠と薬物に関する最新情報が得られる。厚生労働省の事業として国立成育医療センター内に「妊娠と薬情報センター」¹⁰⁾ができ、今後本邦でも独自のデータが集積されるものと期待される。また、相談頻度の高い薬物については「妊娠と薬情報センター」へ妊婦自身が直接電話相談できるようになった。詳細は国立成育医療センターのホームページ¹⁰⁾からアクセスできる。

文 献

- 1) Clayton-Smith J, Donnai D: Human malformations. In: Rimoin DL, Cannor JM, Pyeritz RE, eds., Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1996; 383 (Textbook)
 - 2) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Drugs in Pregnancy and Lactation 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 1-1858 (Textbook)
 - 3) 林 昌洋: 妊婦と薬物. 日産婦誌 2006; 58: N77-N85 (II, III)
 - 4) ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 354: Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy. Obstet Gynecol 2006; 108: 1601-1603 (Committee Opinion)
 - 5) Einarson A, Koren G. Counseling pregnant women who are treated with paroxetine. November 2005. (in Motherisk) http://www.motherisk.org/women/updatesDetail.jsp?content_id=735 (III)
 - 6) OTIS. <http://www.otispregnancy.org/>
 - 7) ENTIS. <http://www.entis-org.com/?section=home&lang=UK>
 - 8) Motherisk program. <http://www.motherisk.org/>
 - 9) Reprotox. <http://www.reprotox.org/>
 - 10) <http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>
-