

## 妊娠・授乳中の薬の服用指導

堀尾 仁

堀尾安城病院

### はじめに

妊娠及び授乳中の薬剤投与は、母体とともに胎児・乳児への影響を常に考慮しなければならない。サリドマイド薬害事件以来妊娠中の薬剤投与に対しては過剰と思われる反応を示す人も見られる。特に胎児の催奇形の問題に関心が集中している。しかし病による母体の体調悪化は胎児にとっても決して好ましいものではないので、妊娠中といえども早く十分に、そして安全に治療する必要がある。そのためには、より一層丁寧なインフォームド・コンセントが求められる。

### 1. 奇形発生の時期

奇形発生の可能性は、各器官発生の時期にどん

な障害を受けたかにより決まる。従って奇形が誘発される時期(臨界期)は器官発生期、器官形成期に一致する(図1)。

この器官形成期を過ぎてしまえば(妊娠16週以後)催奇形の問題はほとんどなくなる。又受精後約2週間(予定月経前)の受精卵は薬剤の影響は受けにくく、受けたとしても完全に修復されるし、又もし致死的作用を受ければ妊娠は成立しない。催奇形の問題は妊娠2ヶ月及び3ヶ月にほぼ集中する。

### 2. 薬品の妊産婦、授乳婦への投与の表現方法

現在全ての医薬品には使用上の注意が記載されており、表1がその表現方法である。使用する際

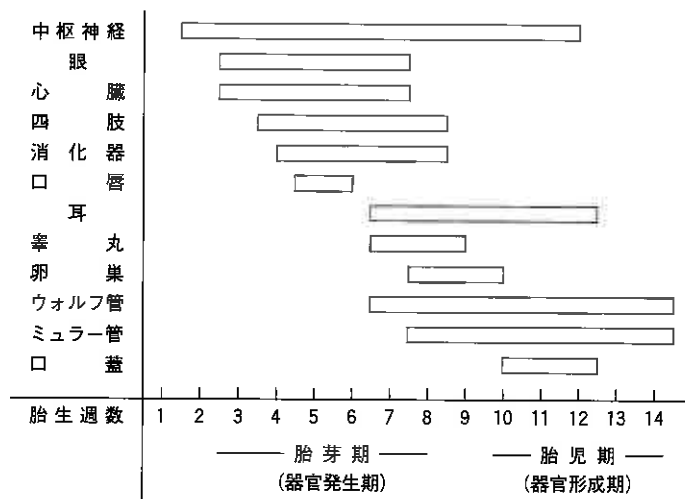


図1 ヒト器官の臨界期 Critical Period

表1 妊産婦・授乳婦への投与に関する表現方法

A(データ)	B(理由)	C(注意対象期間)	D(措置)
1)本剤によると思われるヒトの奇形の症例報告がある場合	1)催奇形性を疑う症例報告があるので	1)妊娠または妊娠している可能性のある婦人には	1)投与しないこと
2)奇形児を調査したところ、母親が妊娠中に本剤を投与された症例が対照群と比較して有意に多いとの報告がある場合	2)奇形児を出産した母親の中に、本剤を妊娠中に投与された例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告があるので	2)妊婦(〇〇ヶ月以内)または妊娠している可能性のある婦人には	2)投与しないことが望ましい
3)妊娠中に本剤を投与された母親を調査したところ、奇形児出産例が対照群と比較して有意に多いとの報告がある場合	3)本剤を妊娠中に投与された患者の中に、奇形児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告があるので	3)妊娠後半期には	3)治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること
4)妊娠中に本剤を投与された母親から生まれた新生児に奇形以外の異常が認められたとする報告がある場合	4)新生児に〇〇を起こすことがあるので	4)妊娠末期には	4)減量、または休業すること
5)母体には障害はないが、胎児に影響を及ぼすとの報告がある場合	5)胎児に〇〇を起こすことがあるので	5)授乳中の婦人には	5)大量投与を避けること
6)妊婦への投与に非妊婦への投与と異なった危険性がある場合	6)〇〇を起こすことがあるので		6)長期投与を避けること
7)妊娠中に使用した経験がないか、または不十分である場合	7)妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので		
8)薬物がヒトの乳汁に移行し、乳児に対し有害作用を起こすとのデータがある場合	8)ヒト母乳中へ移行する(移行し、〇〇を起こす)ことがあるので		
9)動物実験で催奇形作用が認められている場合	9)動物実験で催奇形作用が報告されているので		
10)動物実験で催奇形性以外の胎仔(新生仔)に対する有害作用が認められている場合	10)動物実験で胎仔毒性(胎仔吸収)が報告されているので		

は対象期間と措置によって判断するが、何か明確さを欠くきらいがある。例えば「投与しないこと」、「投与しないことが望ましい」とあるものも、単に安全性が確立されていないとの理由も含まれて

おり、全て危険というわけではない。故にもし投与してしまった場合でも、直ちに奇形発生の可能性ありとの断定は不要である。大部分の薬剤は「治療上の有益性が上回る時」と記載されているが、

表2 催奇性判定基準 (木田盈四郎, 1982)

		危険な時期評価点	+	危険な薬評価点	=	総合得点
8 ~ 10	第1群 (危険)	できるだけ投与しないこと				胎児の危険があることを両親に説明する
		治療上の有益性が危険性を上まわると判断された場合にのみ投与すること				胎児の危険は考えられるが、それは絶対的なものではないことを説明し、両親の判断を待つ
4 ~ 7	第2群 (警戒)	長期投与及び大量投与を避けること				わずかの危険はあるが、それを不安に思う必要はないと説明する
0 ~ 3	第3群 (保留)	考える必要はない				心配ないと説明する

表3 妊娠中の投薬が危険な時期評価点

	最終月経初日からの日数	評価点
絶対過敏期	35~50	5
相対過敏期(3ヶ月まで)	51~84	3
比較過敏期(4ヶ月まで)	85~112	2
潜在過敏期(以上除いたすべて)	1~34、113~280	1

これらはほとんど催奇性は否定されている。

### 3. 催奇形判定基準

妊娠中に投与された薬剤の奇形発生の危険度の判定については、帝京大 木田氏のスコアリング法(表2.3.4)がある(1982年)。

薬剤投与の時期及び薬剤自身の危険度をスコア化してその総合点で判断する。唯「胎児が安全だという保証がないから中絶をした方がよい」というような指導は好ましくない。現在障害児発生の可能性の理由で妊娠中絶は認められていないし、投与医の責任問題にも発展しかねないからである。あくまで両親の判断にゆだねるような説明が欲しい。奇形を含む先天異常は出生後直ちに判るものが1%位、その後の経過で判明してくるものを含めると3%位の発生率である。どんな妊娠で

表4 妊娠中の投薬が危険な薬評価点

		評価点
催奇性あり	ヒトの催奇性がほぼ確実と考えられるもの	5
催奇性の疑いあり	ヒトの症例報告があり、それが対照群と比較して有意に高いとする、疫学的調査に裏づけられているもの(ヒトの催奇性がほぼ確立しているもの)	3
安全性不確立	動物で催奇性が報告されているもの(ヒトの催奇性、安全性とも確立していないもの)	1
ほぼ安全	動物やヒトで、催奇性がないと報告されているもの	0

も3%の危険が存在しており、それとの対比でどうなのかとの説明が必要ではなからうか。

因に当院での最近5年間の先天異常発生(入院中に診断出来たもの)の状況を図2、異常の内容を表5(3年間)に示した。

### 4. 抗生剤、鎮痛解熱剤投与の問題点

妊娠中の合併症として多いのはやはり感染症で

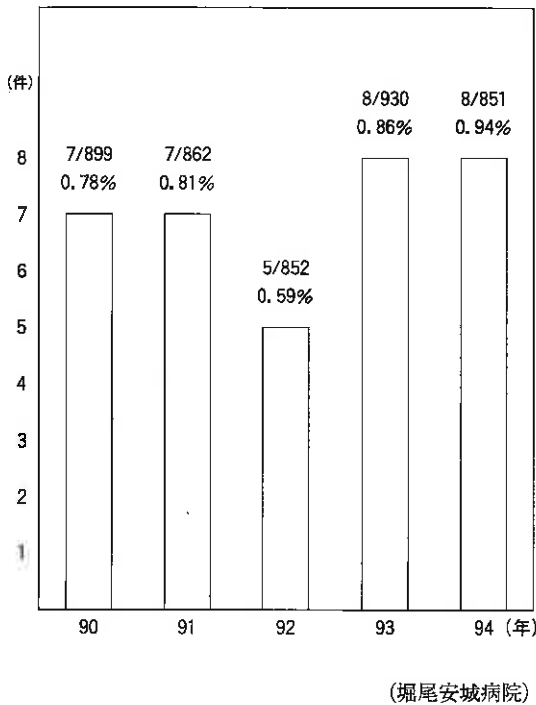


図2 最近5年間の奇形発生

表5

		妊娠初期の投薬など
92年	ダウン症 手指欠損症 殿部腫瘍 横隔膜ペニア 腹部腫瘍	なし 飲酒習慣 なし なし なし
93年	心室中隔欠損 鎖肛、尿道下 口唇、口蓋裂 鎖肛、直腸会陰瘻 右外耳道閉鎖 先天性表皮水痘症 ファロー四徴 大血管転移	なし 不明 なし なし 咽頭炎でセフェム系投与 なし 不明 なし
94年	左右ⅠⅡ指合指症 全四肢短縮症 口唇裂 ダウン症 内反足 腋窩リンパ管腫 環状咽頭部奇形 (両足)多指症	なし 遺伝 (20%ブドウ糖、ビタミンB1)投与 なし なし なし なし なし なし

あろう。抗生剤として比較的安全と思われる薬剤はセフェム系、ペニシリン系、マクロライド系、リンコマイシン等で第一選択として使用できる。それに反してテトラサイクリン系は児の歯や骨に異常を起こすし、クロラムフェニコールも Gray Syndromの原因となるから使用は避けるべきだろう。

アミノ配糖体は第8脳神経障害を起こす可能性があるため長期の使用は不可である。ニューキノロン系の抗菌剤は人に催奇作用は認められていないが、尚不明の点も多いので第一選択はしない方がよい。

鎮痛、解熱剤の使用頻度も比較的高いものと思われる。ほとんどの鎮痛、解熱剤の催奇性は否定されているが、妊娠末期に投与すると新生児に黄疸増強や出血を起こすことがあるので注意を要する。非ステロイド系抗炎症剤はプロスタグランディン合成阻害作用があるため、妊娠末期に投与すると胎児の動脈管閉鎖や分娩遷延を起こすことがあ

るので、特に予定日前の数日は投与を避けるべきだろう。

5. 妊娠中、後期の投薬

妊娠5ヶ月以後は催奇形の問題はなくなるが、胎児の発育や生理機能に障害を起こすものがあるため注意が必要である。先述の消炎鎮痛剤、鎮静剤、向精神薬、サイアザイド、ループ利尿薬、抗凝固剤などにこの危険があるものがある。

6. オーストラリアの評価基準

我が国の薬剤使用の評価基準は漠としたところがあり、実用上判断に困る場合も多々あるが、オーストラリア医薬品評価委員会が「妊娠中の投薬とそのリスク\*」に個々の薬剤について明確な判断基準を示しており、日常診療上非常に有益である。

(\*邦訳版：医薬品・治療研究会発行。)

(Tel.0423-25-6983)

表 6 授乳を中止する薬物

抗がん剤、放射線物質、ペニシリンG、エリスロマイシン、カナマイシン、ストレプトマイシン、クロランフェニコール、イソニアシド、リファンピシン、スルファメトキサゾール、アスピリン、シメチジン(タガメット)、ベレルガール、抗精神病薬、クレマスチン(タベジール)、スルファサラジン、メトロニダゾール、金塩(シオゾール)、メチマゾール(メルカゾール)、チオウラシルなど

## 7. 授乳中の薬剤投与上の注意

授乳中も母乳を通して薬剤が乳児に移行するため、

その影響を考慮しなければならない。

ほとんどの薬剤が母乳中に移行するが、その量は投与量の1%以下で、大部分の薬剤は乳児への影響は無視していい程と思われる。それ故安易に母乳を中断させ、母乳栄養のメリットを損わないのが望ましい。乳児へ悪影響を及ぼすため、投薬中は母乳を一時中断した方がよいと思われる薬剤を表6に示した。又母乳栄養を続ける際には、薬の服用は授乳直後に行うことや、乳児の観察を注意深く行うこと、そして不機嫌になったり嗜眠傾向や哺乳力が弱くなったり、発疹がみられるような場合は母乳を中断するような指示が必要である。