

事例で学ぶ

# くすりの落とし穴

与薬の実践者である看護師は「患者さんを守る最後の砦」です。臨床現場で安全かつ有効な薬物治療を行うために必要な与薬の知識を、一緒に考えていきましょう。

## 第6回 薬剤の胎児に与えるリスク

監修 柳田 俊彦  
今回の執筆者 萩原 櫻子, 池田 龍二 宮崎大学医学部附属病院薬剤部

妊娠・授乳期の薬物療法では、胎児・乳児への影響を考慮する必要があります。母親自身も胎児・乳児への影響を考えると不安や心配が絶えないものです。今回は2つの事例を通して、妊娠と薬について一緒に考えてみましょう。

- 事例1** 20代女性のAさん。てんかんの既往があり、発作予防に抗てんかん薬を内服している。妊娠を考えた場合、内服は中止したほうがよいか、との相談があった。
- 事例2** 妊娠5週のBさん。2~3週間前に妊娠に気が付かず市販の頭痛薬と胃薬を内服した。胎児への影響がないかを心配している。

### 押さえておきたい基礎知識

病気もなく薬剤の使用もない健康妊婦においても、先天異常(奇形)の自然発生率は約3%、流産の自然発生率は約15%存在すると言われています<sup>1)</sup>。これらの値はベースラインリスクと呼ばれ、薬剤による胎児への影響を考える際には、薬剤の使用がこのリスクを上回るか否かで評価・検討を行う必要があります。

では、薬剤の使用は先天異常(奇形)や流産にどのくらいの影響を与えるのでしょうか。先天異常(奇形)を引き起こす原因は、内因因子(染色体異常、遺伝子異常等)と外因因子(母体疾患、薬剤、化学物質、放射線等)の大きく2つに分けられます。内因因子によるものが10~25%、外因因子によるものが5~10%、残りの65~75%の先天異常は原因がわかっていません<sup>2)</sup>。その中で薬剤による先天異常は、発生率全体の1%程度と言われています。ただし全ての薬剤に催奇形性があるわけではありません。ほとんどの薬剤には

ベースラインリスクを何倍にも高めるようなリスクはなく、注意すべき薬剤はごく一部です。

また、薬剤の胎児に与えるリスクは薬剤自体の毒性のほかに、妊娠中のどの時期に使用したかによっても変わります。妊娠週数と胎芽・胎児の器官発生時期を図<sup>3)</sup>に示します。妊娠中の薬剤使用による胎児への影響は、催奇形性と胎児毒性に分けて考える必要があります。妊娠3週までは、「All or None」(全か無か)の時期と呼ばれ、この時期に胎児に影響を及ぼす可能性のある薬剤を使用し、有害な影響があった場合には、受精卵が着床しない、もしくは流産となります。逆に流産にならなかった場合には、薬剤の影響が残ることはないと考えられています。妊娠4~15週までは妊娠初期と呼ばれ、重要な臓器が形成される時期です。そのため、催奇形性に対して最も過敏な時期になります。妊娠16週~分娩までは、薬剤による催奇形性の心配は少なくなります。胎児毒性が問題となる時期です。ぜひ覚えておいてください。

### こんなところに落とし穴

母親の薬剤の使用が胎児にどの程度影響を及ぼすかという判断は容易ではありません。添付文書に記載される妊婦への投薬の可否は、動物実験の結果をもとに判断されますが、動物実験での結果がヒトにそのまま当てはまるわけではないからです。そのため、偶発的な妊娠時の内服症例や継続内服の必要があった症例のデータを集め、疫学的に解析を行うことで催奇形性等のリスク判断がなされています。

その一方で、ヒトにおいて明らかな催奇形性や胎児毒性が認められている薬剤もあります。表に示すような薬剤

●表 妊娠中の投与が禁忌、もしくは慎重投与が必要な薬剤例(添付文書をもとに筆者作成)

	薬剤名	代表的な商品名	胎児への影響
催奇形性	エトレチナート	チガソ®	頭蓋顔面欠損、脊椎欠損、四肢欠損、骨格異常等の奇形発生等
	高用量のビタミンA	チョコラ®A	頭蓋神経堤を中心とする奇形発生等
	ワルファリン	ワーファリン®	軟骨形成不全、中枢神経系の異常等
	ダナゾール	ボンゾール®	女児の外陰部の男性化等
	フェニトイン	アレビアチン®	ヒダントイン症候群等
胎児毒性	バルプロ酸ナトリウム	デパケン®	二分脊椎、心奇形、外表奇形等
	アミノグリコシド系抗菌薬	ゲンタシン®	第VIII脳神経障害等
	テトラサイクリン系抗菌薬	ミノマイシン®	歯牙の着色、エナメル質形成不全等
	ACE阻害薬(エナラプリル等)	レニベース®	羊水過少症、腎不全、胎児・新生児死亡等
	ARB(オルメサルタン等)	オルメテック®	羊水過少症、腎不全、胎児・新生児死亡等

は、基本的に妊娠中の使用は禁忌です。例えばワルファリンは、軟骨の発育不全による奇形と中枢神経系への影響が知られています。軟骨の発育不全は、妊娠初期での薬剤使用との関連が、妊娠中期以降との関連が考えられています。このため妊娠中に血液凝固のコントロールを行う場合には、ワルファリンの継続使用ではなく、ヘパリン類が選択されます(註1)。

また、高血圧治療薬として用いられるアンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)やアンギオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)は、妊娠中の使用により胎児の腎機能障害を引き起こし、羊水過少症、腎不全、胎児・新生児死亡等を引き起こす可能性があること、妊娠中には禁忌です。そのため妊娠中の高血圧治療における第一選択薬は、妊娠20週未満ではメチルドパ、ラベタロール、ヒドララジンの3剤、妊娠20週以降ではこの3剤にニフェジピン(註2)を加えた4剤が挙げられます。

表に挙げたような薬剤は、基本的に妊婦へ使用は禁忌ですが、妊娠において母体の健康を保つことは重要であり、十分なインフォームドコンセントの上、使用される場合もあります。薬剤の催奇形性・流産・死産、その他の悪影響ばかりに注目するのではなく、薬剤の効果を十分に評価することが重要です。

薬中止によって、母体の状態が悪化することも考えられます。この場合、発作の発生リスクと薬剤による妊娠・出産への影響のバランスをとることが大事であることを説明した上で、自己判断で服薬を中止しないこと、また、てんかんで診てもらっている主治医に希望を伝えておくのがよいでしょう。

Bさんのように偶発的に薬剤を使用したことで、胎児への影響を懸念する場合もあります。Bさんの場合は、内服時期が「All or None」の時期だと考えられるため、妊娠が継続していることが1つの安心材料だと伝えましょう。ただし、内服した薬剤によっては効果が長期間持続するものもあります。一部の薬剤では「All or None」の法則に当てはまらない可能性があることを念頭においてください。

薬の服用は胎児への影響を考え、不安や心配が絶えないものです。薬剤の使用による不安を少しでも解消できるよう、患者と一緒に考えられる医療者をめざしましょう。

註1:ヘパリン類は添付文書上、妊娠中の投与に関する安全性は確認されていませんが、分子量が大きく、胎盤移行性は低いと考えられています。また、これまでに妊娠中のヘパリン使用と先天異常発生率の上昇を関連付ける報告はありません。

註2:カルシウム拮抗薬(ニフェジピン等)の妊娠初期の使用に関しては、疫学研究の結果から、安全に使用できる可能性があると言われていますが、添付文書上は禁忌となっています。

### 今回のまとめ

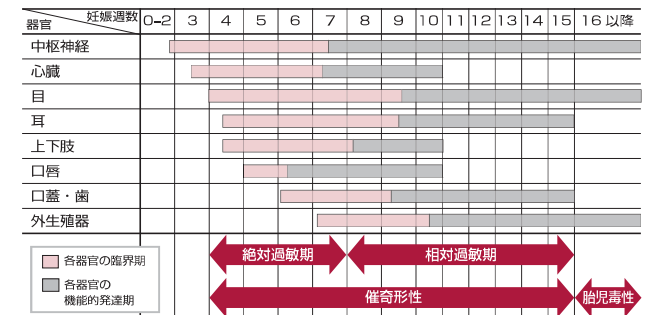
妊娠・出産に当たり影響のある薬剤について勉強している妊婦は数多くいますが、ただ漠然と「妊娠中は薬を飲んではいけない」と考えている方も少なくありません。例えば「頭」に挙げたAさんのように持病を抱えている場合、見への影響を懸念し自己判断による服

- 参考文献
- 1) 村島温子(編), 他. 飲んで大丈夫? やめて大丈夫? 妊娠・授乳と薬の知識(第2版). 医学書院; 2017.
- 2) 林昌洋(監), 他. 今これだけは知っておきたい! 妊娠・授乳とくすりQ&A(第2版). じほう; 2013.
- 3) 山内愛. FAQ 助産師・看護師による妊娠への服薬指導. 週刊医学界新聞. 2905. 2010.

最新ガイドライン・薬剤情報の内容を盛り込み、リニューアル!

## 飲んで大丈夫? やめて大丈夫? 妊娠・授乳と薬の知識 第2版

妊娠・授乳中は薬やサプリメントの使用に不安を抱えることの多い時期。本書は、妊婦からの質問にどのように対応するか、Q&A形式でわかりやすく解説する。改訂第2版では、妊娠・授乳中に相談の多い嗜好品(カフェインなど)の解説をはじめ、近年増加傾向にある「炎症性腸疾患」についての記述を新たに追加した。最新ガイドラインや添付文書の内容も盛り込んだ好評書待望のリニューアル。



●図 胎生時期の器官形成と薬物の影響(文献3より)

ACP、知っているようで知らないことばかりだ!

## Advance Care Planningのエビデンス 何がどこまでわかっているのか?

「人生の最終段階の医療・ケアについて、本人と家族、医療者が繰り返し話し合うプロセス」=ACP。でも不確実な将来を話し合うことは、誰にとっても難しい。どうやって話し合いのきっかけを作るか、どうすれば患者と家族の希望に沿った医療・ケアを提供できるか、国内外で積み重ねられてきたエビデンスが、ACPを深めるためのヒントを与えてくれる。患者と家族の幸せにつながるACP実践のために、知っておきたいことがある!

