

2013年7月14日開催 第三回「産婦人科診療ガイドラインー産科編2014」 コンセンサスメETING用資料

資料全体に関する注意点

1. 本書の構成

この資料には10項目のClinical questions(CQ)が設定され、それに対するAnswerが示されている。各Answer末尾()内には推奨レベル(A、B、あるいはC)が記載されている。解説中にはAnswer内容にいたった経緯等が文献番号とともに記載され、最後にそれら解説の根拠となった文献が示されている。各文献末尾にはそれら文献のエビデンスレベル(I、II、あるいはIII)が示されている。

2. ガイドラインの目的

現時点でコンセンサスが得られ、適正と考えられる標準的産科診断・治療法を示すこと。本書の浸透により、以下の4点が期待される。

- 1) いずれの産科医療施設においても適正な医療水準が確保される。
- 2) 産科医療安全性の向上
- 3) 人的ならびに経済的負担の軽減
- 4) 医療従事者・患者の相互理解助長

3. 本書の対象

日常、産科医療に従事する医師、助産師、看護師を対象とした。1次施設、2次施設、3次施設別の推奨は行っていない。理由は1次施設であってもNICUにおける新生児ケア以外では技術的に高度な検査・治療が可能な施設が多数存在しているからである。「7. 自施設で対応困難な検査・治療等が推奨されている場合の解釈」で記載したように自施設では実施困難と考えられる検査・治療が推奨されている場合は「それらに対応できる施設に相談・紹介・搬送する」ことが推奨されていると解釈する。本書はしばしば患者から受ける質問に対し適切に答えられるよう工夫されている。また、ある合併症を想定する時、どのような事を考慮すべきかについてわかりやすく解説してあるので助産師や看護師にも利用しやすい書となっている。

4. 責任の帰属

本書の記述内容に関しては日本産科婦人科学会ならびに日本産婦人科医会が責任を負うものとする。しかし、本書の推奨を実際に実践するか否かの最終判断は利用者が行うべきものである。したがって、治療結果に対する責任は利用者に帰属する。

5. 作成の基本方針

2012年末までの内外の論文を検討し、現時点では患者に及ぼす利益を相当程度上回り、80%以上の地域で実施可能と判断された検査法・治療法を推奨することとした。

6. 推奨レベルの解釈

Answer末尾の(A、B、C)は推奨レベル(強度)を示している。これら推奨レベルは推奨されている検査法・治療法の臨床的有用性、エビデンス、浸透度、医療経済的観点等を総合的に勘案し、作成委員の8割以上の賛成を得て決定されたものであり必ずしもエビデンスレベルとは一致していない。推奨レベルは以下のように解釈する。

- A:(実施すること等を)強く勧める
- B:(実施すること等が)勧められる

1 C：(実施すること等が) 考慮される(考慮の対象となるの意)
2 Answer 末尾動詞が「——を行う。(C)」となっている場合、「——を行うことは考
3 慮の対象となる」と解釈する。「——を行う。(A)」となっている場合、「——を行う
4 ことが強く勧められている」と解釈する。(B) は A と C の中間的な強さで勧められてい
5 と解釈する。
6

7. 自施設で対応困難な検査・治療等が推奨されている場合の解釈

8 Answer の中には、自施設では実施困難と考えられる検査・治療等が勧められている場合
9 がある。その場合には「それらに対して対応可能な施設に相談・紹介・搬送する」という
10 意味合いが含まれている。具体的には以下のような解釈となる。

11 A：自院で対応不能であれば、可能な施設への相談・紹介又は搬送を「強く勧める」

12 B：自院で対応不能であれば、可能な施設への相談・紹介又は搬送を「勧める」

13 C：自院で対応不能であれば、可能な施設への相談・紹介又は搬送を「考慮する」

14 以下に解釈例を示す。

15 例1：「抗 Rh(D)抗体価上昇が明らかな場合、胎児貧血や胎児水腫徴候について評価
16 する。(A)」

17 解釈：胎児貧血評価には胎児中大脳動脈血流速度測定あるいは羊水穿刺が必要である。

18 これを行うことが困難な施設では対応可能な施設に相談・紹介又は搬送する
19 必要があり、それを強く勧められていると解釈する。

20 例2：「1 絨毛膜 1 羊膜性双胎を管理する場合、臍帯動脈血流速度波形を定期的に観察
21 する。(C)」

22 解釈：臍帯動脈血流速度波形を観察できない場合はそれが可能な施設に相談・紹介又は
23 搬送することが考慮の対象となるという意である。そういった対応が予後改善に
24 有望視されてはいるが、データが不十分な場合にも (C) という推奨が用いられて
25 いる場合がある。

26 8. 保険適用がない薬剤について

27 保険適用がない薬剤の使用が勧められている場合がある。その薬剤は効果的であり、利益
28 が不利益を上回り、かつ実践できるとの判断から、その使用が勧められている。これら薬
29 剤の使用にあたっては informed consent 後に行うことが望ましい。

30 学会・医会としては今後、これら薬剤の保険適用を求めていくことになる。

31 9. 妊娠時期の定義

32 妊娠初期、中期、後期と第 1、2、3 三半期は同義語とし、～13 週 6 日、14 週 0 日～27 週
33 6 日、28 週 0 日～を目安としている。妊娠前半期、後半期とある場合は ～19 週 6 日、
34 20 週 0 日～を目安としている。

35 10. 文献

36 文献検索にかける時間を軽減できるように配慮してある。文献末尾の数字はエビデンスレ
37 ベルを示しており、数字が少ない程しっかりとした研究に裏打ちされていることを示して
38 いる。数字の意味するところはおおむね以下のようになっている。

39 I：よく検討されたランダム化比較試験成績

40 II：症例対照研究成績あるいは繰り返して観察されている事象

41 III：I、II 以外、多くは観察記録や臨床的印象、又は権威者の意見

42 11. 改訂

43 今後、3 年ごとに見直し・改訂作業を行う予定である。また、本書では会員諸氏の期待に

1 十分応えるだけの Clinical questions を網羅できなかった懸念がある。改訂時には、CQ
2 の追加と本邦からの論文を十分引用したいと考えている。必要と思われる CQ 案やガイド
3 ラインに資すると考えられる論文を執筆された場合、あるいはそのような論文を目にされ
4 た場合は学会事務局までご一報いただければ幸いである。

5

6

1 産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014
2 第三回コンセンサスミーティング
3
4

5 日時：平成 25 年 7 月 14 日（日）午後 1 時 30 分～4 時 30 分

6 会場：横浜市・パシフィコ横浜会議センター501, 502
7

8 検討される CQ&A 案

- CQ104-1 医薬品の妊娠中投与による胎児への影響について質問されたら？
- CQ104-2 添付文書上いわゆる禁忌*の医薬品のうち、特定の状況下では妊娠中であっても投与が必須か、もしくは推奨される代表的医薬品は？
- CQ104-3 添付文書上いわゆる禁忌*の医薬品のうち、妊娠初期に妊娠と知らずに服用・投与された場合（偶発的使用）でも、臨床的に有意な胎児リスク上昇はないと判断してよい医薬品は？
- CQ104-4 添付文書上いわゆる有益性投与**の医薬品のうち、妊娠中の投与に際して胎児・新生児に対して特に注意が必要な医薬品は？
- CQ104-5 授乳中に服用している薬物の児への影響について尋ねられたら？
- CQ506 稀な予後不良合併症は？
- CQ603 B 群溶血性レンサ球菌 (GBS) 保菌診断と取り扱いは？
- CQ604 トキソプラズマ感染については？
- CQ609 サイトメガロウイルス (CMV) 感染については？
- CQ903-1 妊産婦の心停止（状態）への対応は？

9

1 CQ104-1 医薬品の妊娠中投与による胎児への影響について質問されたら？

2

3 Answer

4 1. 最終月経、超音波計測値、妊娠反応陽性時期などから医薬品が投与された妊娠時期を推定
5 する。(A)

6 2. 胎児への影響とともに、その医薬品の有益性・必要性などについても説明する。(B)

7 3. 個々の薬物については本 CQ 表 1、表 2、CQ104-2～CQ104-4、専門書などを参照して説
8 明する。(B)

9 4. Answer 2・3 の対応ができない場合は、患者に国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報
10 センター」などの存在を教える。(B)

11

12

13 解説

14 1. 医薬品の妊娠中投与による胎児への影響を考える場合、医薬品投与時期同定がきわめて重
15 要であり、慎重に推定する必要がある。そのうえで、その時期に応じた説明を行う。以下に
16 それぞれの時期における投与医薬品の胎児への影響一般論と時期別対応法を記載していく。

17 1) 受精前あるいは受精から 2 週間（妊娠 3 週末）まで

18 ごく少数の医薬品を除き胎児奇形出現率は増加しない、と説明する。

19 受精前および受精から 2 週間（妊娠 3 週末）までの医薬品投与は奇形を引き起こさない。

20 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
21 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⁾²⁾。thalidomide サリドマイドで
22 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
23 は奇形は起こらなかった³⁾。しかし、このデータが他の医薬品にもあてはまるかどうかの証
24 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、ごく一部の医薬
25 品は体内に長期間蓄積され、それ以前の投与であっても催奇形の可能性が完全には否定でき
26 ない。角化症治療薬の etretinate エトレチナート³⁾、C 型肝炎治療用抗ウイルス薬 ribavirin
27 リバビリン³⁾などである。

28 2) 妊娠 4 週以降 7 週末

29 奇形を起こし得る医薬品も少数ながら存在するので慎重に対処する。

30 妊娠 4 週以降 7 週末までは器官形成期で、胎児は医薬品に対して感受性が高く、催奇形性
31 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医薬品は比較的少ない。催奇
32 形性が確認されているものとしては warfarin ワルファリン（ワルファリン胎芽病）、
33 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³⁾⁴⁾
34 （表 1・2 参照）。

35 3) 妊娠 8 週以降 12 週末

36 大奇形は起こさないが小奇形を起こし得る医薬品がごくわずかある、と説明する。

37 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
38 ゴ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医薬品がごく少数ある³⁾⁴⁾。

1 4) 妊娠 13 週以降

2 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医薬品がわずかにある、と説
3 明する。

4 この時期の医薬品投与では奇形は起こり得ない。ただし、医薬品による機能障害・胎児毒
5 性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牙着色、非ステロイド
6 系抗炎症薬 (NSAIDs) による胎児動脈管収縮と新生児肺高血圧症、アンギオテンシン変換
7 酵素阻害薬 (ACE-I) およびアンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) などによる胎児循環
8 障害などが報告されている³⁾⁴⁾ (表 1・2 参照)。機能障害・胎児毒性は主に妊娠後半期の医
9 薬品投与で起こる。

10 2. 妊娠中、たとえ器官形成期であっても、投与しなければ母体のみならず胎児に悪影響を及
11 ぼすことも少なくない。そのため、胎児への悪影響だけを心配して医薬品を単純に中止・減
12 量した場合、母児を逆に危険にさらす可能性もある。したがって、医薬品の妊娠中投与によ
13 る胎児への影響について質問された場合には、胎児への悪影響だけを説明するのではなく、
14 そうした医薬品投与の有益性・必要性についても十分に説明し理解を得る必要がある。他科
15 の主治医から投与された医薬品については、その主治医からその有益性・必要性について十
16 分に説明を受けるようにアドバイスするのもよい。

17 3. 個々の医薬品については、適切な情報源をもとに患者に説明を行わなければならない。文
18 献 3 は専門書として各医薬品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
19 おり有用である。なお、海外では米国の OTIS (Organization of Teratology Information
20 Specialists)⁵⁾、や欧州の ENTIS (European Network of Teratology Information Services)
21 ⁶⁾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
22 できる。他の Web サイト⁷⁾⁸⁾からも妊娠と医薬品に関する最新情報が得られるので、これら
23 を参照してもよい。

24 4. 厚生労働省事業として妊娠と医薬品に関する内外のデータを網羅的に集積している国立
25 成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」には、患者である女性自身が相談を申し込
26 むことができるため、その存在を教えることを考慮する。なお、妊娠後のみならず妊娠前か
27 らの相談も受け付けている。相談の具体的手順についてはホームページ⁹⁾を参照してもら
28 うようにする。あるいは、電話番号<03-5494-7845 (平日 10:00~12:00、13:00~16:00)
29 >を教える。また、虎の門病院「妊娠と薬相談外来」(完全予約制)を教えてもよい。患者で
30 ある女性自身に電話で予約(電話番号<03-3588-1111(内線 3410)(平日 8:30~17:00)>
31 をとってもら。 「妊娠と薬情報センター」と同様に、妊娠後のみならず妊娠前からの相談も
32 受け付けている。

33

34 文献

35 1) 林 昌洋、他 (編) : 実践妊娠と薬 第 2 版. 東京, じほう, 2010 (III)

36 2) 伊藤真也、他 (編) : 薬物治療コンサルテーション : 妊娠と授乳. 東京, 南山堂, 2010 (III)

37 3) Briggs GG, et al.: Drugs in Pregnancy and Lactation 9th ed., Philadelphia, Lippincott
38 Williams and Wilkins, 2011 (III)

- 1 4) 林 昌洋：妊婦への投薬に際して注意すべき薬物群. 薬事 2011 ; 53 : 1085-9 (III)
- 2 5) OTIS. <http://www.otispregnancy.org/> [accessed 2013 2 6]
- 3 6) ENTIS. <http://www.entis-org.com/?section=home&lang=UK> [accessed 2013 2 6]
- 4 7) Motherisk program. <http://www.motherisk.org/prof/index.jsp> [accessed 2013 2 6]
- 5 8) Reprotox. <http://www.reprotox.org/Default.aspx> [accessed 2013 2 6]
- 6 9) 妊娠と薬情報センター. <http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html> [accessed 2013 2 6]

7
8
9

ガイドライン産科編2014年版CQ案

(表1) ヒトで催奇形性・胎児毒性を示すあきらかな証拠が報告されている代表的医薬品

<本表の注意点>

1) これらの医薬品のそれぞれの催奇形性・胎児毒性については、その発生頻度は必ずしも高いわけではない。

2) これらの医薬品のそれぞれと同じ薬効の、本表に掲載されていない医薬品を代替薬として推奨しているわけではない。

3) これらの医薬品を妊娠初期に妊娠と知らずに服用・投与された場合(偶発的使用)、臨床的に有意な胎児リスク上昇があるとは限らない。

4) 抗悪性腫瘍薬としてのみ用いる医薬品は本表の対象外とした。

一般名または医薬品群名	代表的商品名	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
アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I)	カプトプリル、レニベース、他	<妊娠中・後期> 胎児腎障害・無尿・羊水過少、肺低形成、Potter sequence
アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)	ニューロタン、バルサルタン、他	
エトレチナート	チガソン	催奇形性(皮下脂肪に蓄積して継続治療後は年単位で血中に残存)
カルバマゼピン	テグレトール、他	催奇形性
サリドマイド	サレド	催奇形性: サリドマイド胎芽病(上下肢形成不全、内臓奇形、他)
シクロホスファミド	エンドキサン	催奇形性
ダナゾール	ボンゾール、他	催奇形性: 女児外性器の男性化
チアマゾール	メルカゾール	催奇形性: MMI 奇形症候群
テトラサイクリン系抗菌薬	アクロマイシン、レダマイシン、ミノマイシン、他	<妊娠中・後期> 歯牙の着色、エナメル質形成不全
トリメタジオン	ミノアレ	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	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
非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) (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、胎児循環遺残、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	アレビアチン、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	フェノバル、他	催奇形性: 口唇・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
メトトレキサート	リウマトレックス、他	催奇形性: メソトレキサート胎芽病
ワルファリンカリウム	ワーファリン、他	催奇形性: ワルファリン胎芽病、点状軟骨異栄養症、中枢神経系異常

(文献⁴⁾を一部改変・加筆)

1 (表2) 証拠は得られていないもののヒトでの催奇形性・胎児毒性が強く疑われる医薬品

2

一般名または医薬品群名	代表的商品名	催奇形性を強く疑う理由
<u>アリスキレン</u>	<u>ラジレス</u>	<u>ACE-I、ARB と同じくレニン-アンジオテンシン系を阻害する降圧薬</u>
<u>リバビリル</u>	<u>コペガス、レベトール</u>	<u>生殖試験で強い催奇形性と胎仔毒性</u>
<u>レナリドミド</u>	<u>レブラミド</u>	<u>サリドマイドの誘導体、生殖試験で催奇形性</u>

3

4

(文献⁴⁾を一部改変・加筆)

5

ガイドライン(産科編)2014年版CQ

1 CQ104-2 添付文書上いわゆる禁忌*の医薬品のうち、特定の状況下では妊娠中であつても投与が必須か、もしくは推奨される代表的医薬品は？

3

4 ※ 「添付文書上いわゆる禁忌」とは、添付文書の記載として以下のいずれかをいう。

5 1) 『使用上の注意』の『妊婦、産婦、授乳婦等への投与』項目に以下の記載がある

6 ・投与を避けること。 ・使用しないこと。 ・投与しないこと。

7 ・投与しない。 ・絶対に投与しないこと。

8 2) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人は禁忌、あるいは原則禁忌との追記がある

9

10 Answer

11 1. 表 1 に示す医薬品は各々特定の状況下では妊娠中であっても投与が必須か、もしくは推奨

12 される。(B)

13 表 1

医薬品<一般名>	投与する状況
アザチオプリン シクロスポリン タクロリムス水和物 (免疫抑制薬)	臓器移植後 ステロイド単独では治療効果が不十分な膠原病
ワルファリンカリウム (クマリン系抗凝血薬)	人工弁置換術後 ヘパリンでは抗凝固効果が調節困難な症例
イトラコナゾール (抗真菌薬)	深在性真菌症、全身性真菌症
添付文書上いわゆる禁忌*の抗悪性腫瘍薬	悪性腫瘍

15

16

17 解説

18 医薬品の添付文書は、薬事法の規定に基づき、医師、歯科医師及び薬剤師に対して必要な

19 情報を提供する目的で、当該医薬品の製造業者又は輸入業者が作成する文書である。この

20 うち医療用医薬品の添付文書には、「使用上の注意」の項の中に「妊婦、産婦、授乳婦等への投

21 与」という独立した項目が設けられており、妊婦、産婦、授乳婦等への医薬品の投与にあ

22 っては、その記載に留意する必要がある。この「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項目の

23 記載内容が、添付文書における「妊娠と薬」に関する情報のすべてである。なお、この「使

24 用上の注意」の記載要領は各都道府県知事あて厚生省薬務局長通知 (平成 9 年 4 月 25 日付け

25 薬発第 607 号) に定められている。

26 このように添付文書は「妊娠と薬」に関する重要な情報源であるものの、その内容に対し

27 ては様々な問題が指摘されている¹⁾。そうした問題のひとつとして、「添付文書上妊婦に対し

28 て使用禁忌と読み取れる医薬品の多くは、胎児への有害作用がヒトで証明されている医薬品

29 (CQ104-1 参照) ではなく、動物実験で示唆されるもののヒトでは胎児有害作用が否定的な

1 医薬品、より安全性が高いと確認されている代替医薬品の選択枝がある医薬品、さらには製
2 造業者又は輸入業者が妊婦に投与してもらわないと判断しただけの医薬品などである
3 というものがある。その結果、わが国の添付文書では米国やオーストラリアのそれと比較し
4 て、妊婦に対して使用禁忌と読み取れる医薬品が極端に多い²⁾。そして、その妊婦自身の健
5 康維持のために必須である医薬品や、胎児への有害作用の可能性はあるものの特定の状況下
6 ではそれを上回る母体への利益が考えられる医薬品の中に、添付文書上妊婦禁忌と読み取れ
7 る医薬品が含まれてしまっている。こうした医薬品については妊婦に対しても投与すべきと
8 考えられ、特にそれらの中で必ずしも代替医薬品が存在しないものについて、表 1 を作成し
9 た。

10 表 1 の医薬品のうち、アザチオプリン³⁾とシクロスポリン⁴⁾については、ヒトでのデータは
11 まだ限られているものの、例えば臓器移植後妊娠においては、わが国の添付文書とは正反対
12 にこれらが維持量で投与されていることが欧米の妊娠許可基準とされており⁵⁾⁶⁾、投与の有益
13 性が危険性を上回ると考えられている。タクロリムス水和物については、比較的多くあるヒ
14 トでのデータにおいて胎児への有害作用は証明されておらず⁷⁾、前 2 剤と同様にその維持量
15 投与が妊娠許可の基準である⁵⁾⁶⁾。ステロイド（グルココルチコイド）単独では治療効果が不
16 十分な膠原病についても、これら 3 剤の使用が母児の転帰を良くする場合が多い。

17 人工弁置換術後妊娠等におけるワルファリンカリウムについては CQ004-1 を参照された
18 い。

19 抗真菌薬や抗悪性腫瘍薬については、それぞれ深在性真菌症・全身性真菌症や悪性腫瘍に
20 対しては母体を優先して投与が行われる。抗真菌薬のうち、イトラコナゾールについては添
21 付文書上いわゆる禁忌ながら、ヒトにおいて胎児への有害作用は証明されていない⁸⁾。その
22 他の深在性真菌症・全身性真菌症治療に用いられる抗真菌薬は、胎児への有害作用が疑われ
23 ている、もしくは否定できないものが多い。一方抗悪性腫瘍薬については、そのほとんどの
24 医薬品でヒトでのデータは限定的であり、またブスルファン⁹⁾のようにヒトで催奇形性の証
25 拠がある医薬品も含まれる。この表 1 に載せた意味は、「悪性腫瘍合併妊娠の場合に、その医
26 薬品が添付文書上禁忌と読み取れたとしても、それだけをもって妊娠したままの投与という
27 治療方針を排除するものではない」という意味であり、その妊娠中の投与については個々の
28 症例において慎重に判断することが求められる。

29

30 文献

31 1) 濱田洋実：日本における医薬品添付文書の記載要領と問題点．薬物治療コンサルテーショ
32 ン：妊娠と授乳，伊藤真也、他（編），東京，南山堂，2010：59-68. (III)

33 2) 濱田洋実：医薬品添付文書と FDA 分類、オーストラリア分類との比較．産と婦 2007；
34 74(3)：293-300. (II)

35 3) AZATHIOPRINE. In: Drugs in Pregnancy and Lactation 9th ed. Briggs GG, et al. (ed),
36 Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 120-2. (III)

37 4) CYCLOSPORINE. In: Drugs in Pregnancy and Lactation 9th ed. Briggs GG, et al. (ed),
38 Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 351-3. (III)

- 1 5) EBPG Expert Group on Renal Transplantation: European best practice guidelines for
2 renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient.
3 IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(Suppl
4 4): 50-5. PMID: 12091650 (Guideline)
- 5 6) McKay DB, et al.: Pregnancy in recipients of solid organs - Effects on mother and child.
6 N Engl J Med 2006; 354(12): 1281-93. PMID: 16554530 (III)
- 7 7) TACROLIMUS. In: Drugs in Pregnancy and Lactation 9th ed. Briggs GG, et al. (ed),
8 Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 1381-5. (III)
- 9 8) ITRACONAZOLE. In: Drugs in Pregnancy and Lactation 9th ed. Briggs GG, et al. (ed),
10 Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 781-3. (III)
- 11 9) BUSULFAN. In: Drugs in Pregnancy and Lactation 9th ed. Briggs GG, et al. (ed),
12 Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 175-6. (III)
- 13

1 CQ104-3 添付文書上いわゆる禁忌^{*}の医薬品のうち、妊娠初期に妊娠と知らずに服
2 用・投与された場合（偶発的使用）でも、臨床的に有意な胎児リスク上昇はないと判
3 断してよい医薬品は？

4

5 ※ 「添付文書上いわゆる禁忌」とは、添付文書の記載として以下のいずれかをいう。

6 1) 『使用上の注意』の『妊婦、産婦、授乳婦等への投与』項目に以下の記載がある

7 ・投与を避けること。 ・使用しないこと。 ・投与しないこと。

8 ・投与しない。 ・絶対に投与しないこと。

9 2) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人は禁忌、あるいは原則禁忌との追記がある

10

11 Answer

12 1. 表 1 に示す医薬品は、妊娠と知らずに服用・投与された場合、臨床的に有意な胎児リスク
13 上昇はないと判断する。(B)

14 2. 表 1 に示す医薬品のうち、服用・投与中止可能な医薬品については中止する。(B)

15 3. 表 1 に示す医薬品のうち、服用・投与が不可欠な医薬品については、より胎児に安全で治
16 療効果が同等の代替薬があればその医薬品に変更し、そうした代替薬がない場合には継続に
17 伴う胎児リスクを説明した上で投与を継続する。(B)

18 4. 表 1 に示す以外の添付文書上いわゆる禁忌^{*}の医薬品については、妊娠と知らずに服用・
19 投与された場合、その胎児リスクは個々に判断する。(B)

20

21

1 表 1

医薬品<一般名>	分類
アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス水和物	免疫抑制薬
オフロキサシン、シプロフロキサシン、スパルフロキサシン、トスフロキサシントシル酸塩、ノルフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン塩酸塩	ニューキノロン系抗菌薬
スルファメトキサゾール・トリメトプリム [ST 合剤]	抗菌薬
イトラコナゾール、ミコナゾール	抗真菌薬
ヒドロキシジン塩酸塩	抗ヒスタミン薬
ニフェジピン、アムロジピンベシル酸塩、ニカルジピン塩酸塩(経口錠)	降圧薬
インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、スリンダク、メロキシカム	非ステロイド系抗炎症薬
ハロペリドール、ブロムペリドール	ブチロフェノン系抗精神病薬
メトホルミン塩酸塩	経口血糖降下薬(ビグアナイド系)
グリベンクラミド	経口血糖降下薬(スルホニルウレア薬)
ドンペリドン	制吐薬
オキサトミド、トラニラスト、ペミロラストカリウム	抗アレルギー薬
センナ、センノシド	緩下薬
風疹ワクチン、水痘ワクチン、流行性耳下腺炎ワクチン、麻疹ワクチン	生ワクチン
その他 女性ホルモン(卵胞ホルモン・黄体ホルモン)薬、低用量ピル ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 ニコチン置換療法薬[禁煙補助薬] OTC(Over The Counter)薬[一般用医薬品]	

2

3 解説

4 CQ104-2 の解説にあるように、「妊娠と薬」に関する情報源としての医薬品添付文書には
5 様々な問題が指摘されている。そのひとつが、『妊娠と薬』に関する情報が、あくまで『使
6 用上の注意』としてのみ記載されているだけで、妊娠と知らずに投与された場合、いわば偶
7 発的な使用に対する情報が全くない」という点である。妊婦に対する「使用上の注意」とは、
8 妊娠診断されている女性に対して新たに医薬品を投与しようとするときに注意すべき内容で
9 あって、医薬品投与中の女性が新たに妊娠と診断された場合の対応のための情報にはなり得
10 ない。

11 しかしながら、現実にはこの添付文書の「使用上の注意」の情報をもとに偶発的使用の事
12 後対応が決定されることが多く、そのため添付文書上妊婦に対して使用禁忌と読み取れる医

1 薬品を使用中に妊娠が判明した場合、安易に人工妊娠中絶が行われることが少なくない。こ
2 うした、いわば根拠のない妊娠中絶から母児を守るためにこの CQ&A は作成された。

3 1. 表 1 の各医薬品は、そのエビデンスレベルには差異があるものの、いずれもヒトにおいて
4 は妊娠初期に投与されても胎児への催奇形性や胎児毒性は証明されていない¹⁾²⁾³⁾。したがっ
5 て、これらの医薬品については妊娠と知らずに服用・投与された場合、臨床的に有意な胎児
6 リスク上昇はないと判断してよい。もちろん、ヒトには出生時 3%程度の先天異常のベースラ
7 インリスクがあり、これとの比較としての判断であることをわかりやすく時間をかけて患者
8 に説明することが重要である。なお、生ワクチンについては CQ101 も参照のこと。

9 2~4. 表 1 の各医薬品を服用・投与中に妊娠が判明した場合、ただちにこれらの医薬品の継
10 続について判断しなければならない。服用・投与中止可能な医薬品については妊娠判明後た
11 だちに中止する。母体の健康の維持に服用・投与が不可欠な医薬品の場合には、より胎児に
12 安全で治療効果が同等の代替薬があればその医薬品に変更し、そうした代替薬がない場合に
13 は継続に伴う胎児リスクを説明した上で投与を継続する必要がある。重要なことは、ヒトに
14 において妊娠初期に服用・投与されても胎児への催奇形性や胎児毒性は証明されていないから
15 といって、評価を行わずに漫然と服用・投与を続けてはならないということである。継続に
16 伴う胎児リスクについては、CQ104-1 に示した専門書¹⁾²⁾³⁾などの情報を参考に判断するが、
17 そうした対応ができない場合は、患者に「妊娠と薬情報センター」や虎の門病院の「妊娠と
18 薬相談外来」などの存在を教えてもよい（CQ104-1 参照）。なお、表 1 に示す以外の添付文
19 書上禁忌と読み取れる医薬品については、妊娠と知らずに服用・投与された場合、胎児リス
20 クは個々に判断せざるを得ないが、この際にもこうした専門書などの情報を参考にするか、
21 患者に上記施設の存在を教えて対応する。添付文書の情報のみでけっして判断してはならな
22 い。もちろん、これらを通じて CQ104-1 に示されている通り、服用・投与された妊娠時期の
23 同定が重要であることは言うまでもない。

24 なお、添付文書上いわゆる有益性投与とされる医薬品の偶発的使用の事後対応については
25 CQ104-4 の解説を参照されたい。

26 文献

27 1) 林 昌洋、他（編）：実践妊娠と薬 第 2 版. 東京, じほう, 2010 (III)

28 2) 伊藤真也、他（編）：薬物治療コンサルテーション：妊娠と授乳. 東京, 南山堂, 2010 (III)

29 3) Briggs GG, et al.: Drugs in Pregnancy and Lactation 9th ed., Philadelphia, Lippincott
30 Williams and Wilkins, 2011 (III)

31
32

1 CQ104-4 添付文書上いわゆる有益性投与^{※※}の医薬品のうち、妊娠中の投与に際して胎
2 児・新生児に対して特に注意が必要な医薬品は？

3

4 ※※ 「添付文書上いわゆる有益性投与」とは、添付文書における『使用上の注意』の『妊婦、
5 産婦、授乳婦等への投与』項目に、CQ104-2 および CQ104-3 で示した「添付文書上いわゆる
6 禁忌」に相当する記載以外の記載がなされているものをいう。

7 <記載例>

8 ・投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上
9 回ると判断される場合にのみ投与する。

10 ・投与しないことが望ましい。

11 ・投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること。

12 ・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。

13 ・慎重に投与する。

14 ・大量または長期間投与しないこと。 など

15

16 Answer

17 1. 表 1 に示す医薬品は、妊娠中の投与に際して胎児・新生児に対して特に注意する。(B)

18

19 表 1

医薬品	注意が必要な点
チアマゾール（抗甲状腺薬）	催奇形性
パロキセチン（選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SSRI）	催奇形性 中止による母体疾患への影響
添付文書上いわゆる有益性投与 ^{※※} の抗てんかん薬	催奇形性 新生児薬物離脱症候群
添付文書上いわゆる有益性投与 ^{※※} の精神神経用薬	新生児薬物離脱症候群
添付文書上いわゆる有益性投与 ^{※※} の非ステロイド系抗炎症薬	妊娠後期の胎児毒性（動脈管早期閉鎖）
アミオダロン（抗不整脈薬）	胎児甲状腺機能低下・甲状腺腫
ジソピラミド（抗不整脈薬）	妊娠後期の子宮収縮（オキシトシン様）作用
添付文書上いわゆる有益性投与 ^{※※} の抗悪性腫瘍薬	催奇形性をはじめ情報が少ない

20

21

22 解説

23 CQ104-2 の解説にあるように、「妊娠と薬」に関する情報源としての医薬品添付文書には
24 様々な問題が指摘されている。そのひとつとして、「妊婦、産婦、授乳婦等への使用上の注意
25 でありながら、『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』といっ

1 た、医師が医薬品を患者に投与する際の大原則がただ述べられているにすぎない医薬品が多
2 い」という問題がある。こうしたいわゆる有益性投与の医薬品のほとんどは、限られたデー
3 タに基づくものの、ヒトにおいて催奇形性・胎児毒性を示すあきらかな証拠は認められてい
4 ない。しかしながら、一部には催奇形性・胎児毒性などに関して留意すべき医薬品があり、
5 いわゆる有益性投与ながら特に胎児・新生児に対して注意が必要であるため、それを表 1 と
6 して呈示した。これらの医薬品については、まさに治療上の有益性が危険性を上回ると判断
7 される場合にのみ投与する。

8 チアマゾールの催奇形性については CQ006 を参照されたい。

9 パロキセチンをはじめとした選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) については、2005
10 年よりその催奇形性をはじめとした胎児への有害作用が指摘されている。現時点まで様々な
11 研究が行われ、少なくともパロキセチンには一定の催奇形性やその他の胎児リスクが存在す
12 ると考えている専門家が現状では多いものの、その詳細については結論が出ていない¹⁾。そ
13 の理由のひとつとして米国産科婦人科学会および米国精神医学会は、母体の原疾患の状態を
14 はじめとした児の転帰に影響を与えるその他の因子について、すべての研究が考慮しきれて
15 いない点を指摘している²⁾。また、その胎児リスクは母体の原疾患を適切に治療しない場合
16 の母児のリスクと釣り合うと考えられている¹⁾。さらに、特にパロキセチンは投与中止 (特
17 に突然の中止) 又は減量により、重症な諸症状 (めまいや知覚障害、睡眠障害、不安など)
18 をもたらす医薬品として知られており、投与を中止する際は患者の状態を見ながら数週間又
19 は数ヵ月かけて徐々に減量することが求められている。米国産科婦人科学会および米国精神
20 医学会は、「パロキセチン投与を受けている女性が妊娠した場合、他の SSRI に変更すべきか？」
21 という問いに対して、「すべての患者に適応できる普遍的なベストの答えはない」と述べてい
22 る²⁾。少なくとも、こうしたパロキセチンをはじめとした SSRI の問題については十分な注意
23 が必要であり、最新の情報を得る努力をするとともに、患者ごとに精神科・心療内科の主治
24 医を交えて相談をすべきだろう。

25 抗てんかん薬の多くが催奇形性を持つことはよく知られている。添付文書上はトリメタジ
26 オンが妊婦禁忌とされているが、それ以外はいわゆる有益性投与である。一般論として、可
27 能であれば単剤にすること、トリメタジオンは使用せず、バルプロ酸もできるだけ避けるこ
28 とが推奨され、多剤併用の場合、一部の特定の組合せにより催奇形性が高まることに注意す
29 べきとされている³⁾。一方、ガバベンチンやラモトリギンなどのいわゆる新規抗てんかん薬
30 がわが国でも使用されるようになってきており、妊娠中の抗てんかん薬の投与にあたっては
31 個々の症例に応じた最新の情報を得るようにしたい。なお、抗てんかん薬の問題を含め、て
32 んかん合併妊娠の管理については様々なガイドライン³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾が参考となる。

33 精神神経用薬については、その多くが妊婦に対していわゆる有益性投与である。そうした
34 精神神経用薬 (抗てんかん薬を含む) では、その妊娠後期の使用による新生児薬物離脱症候
35 群にも注意が必要である。なお、本症候群については厚生労働省より対応マニュアル⁸⁾が示
36 されており、本症候群発症の可能性のある主な母体投与医薬品のリストも掲載されている。

37 非ステロイド系抗炎症薬については、妊娠後期の使用による胎児動脈管の早期収縮が特に
38 問題となる。添付文書上は、妊娠全期間を通じて禁忌としているもの、いわゆる有益性投与

1 で妊娠後期（あるいは妊娠末期）のみ禁忌としているもの、妊娠全期間を通じていわゆる有
2 益性投与のものがある。このうち注意が必要なものは、メフェナム酸などの妊娠全期間を通じ
3 ていわゆる有益性投与となっているものである。こうした医薬品は禁忌期間がないからとい
4 って胎児動脈管の早期収縮作用が否定されているわけではなく、十分注意しなければならない
5 内服薬だけでなく貼付薬でも胎児動脈管の早期収縮が報告されており、同様の注意が必要
6 である。なお、アニリン（非ピリン）系解熱鎮痛薬であるアセトアミノフェンについて、
7 近年妊娠後期使用による胎児動脈管早期収縮の注意喚起があったが⁹⁾、エビデンスはまだ非
8 常に弱く、現時点では否定的と考える専門家が多い。

9 抗不整脈薬であるアミオダロン 200 mg 中には 75 mg のヨウ素が含まれる。このヨウ素の
10 ために、胎児の甲状腺機能低下や甲状腺腫を引き起こす可能性があり十分な注意が必要であ
11 る¹⁰⁾。

12 ジソピラミドも抗不整脈薬であるが、これについては妊娠後期の使用により子宮収縮（オ
13 キシトシン様）作用が疑われている¹¹⁾。エビデンスとしてはそれほど強くないが、注意が必要
14 である。

15 抗悪性腫瘍薬については、CQ104-2 の解説にあるように、そのほとんどの医薬品でヒトで
16 のデータは限定的である。いわゆる有益性投与となっているものについても同様であり、そ
17 の妊娠中の投与については個々の症例において慎重に判断することが求められる。

18 なお、表 1 のうち催奇形性に注意が必要な医薬品については、妊娠初期に妊娠と知らずに
19 服用・投与された場合（偶発的使用）、その胎児リスクは個々に判断せざるを得ない。それら
20 を除いて、添付文書上いわゆる有益性投与の医薬品については、妊娠初期に妊娠と知らずに
21 服用・投与された場合（偶発的使用）、臨床的に有意な胎児リスク上昇はないと判断してよい。

22

23 文献

24 1) PAROXETINE. In: *Drugs in Pregnancy and Lactation* 9th ed. Briggs GG, et al. (ed),
25 Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 1113-24. (III)

26 2) Yonkers KA, et al.: The management of depression during pregnancy: a report from the
27 American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and
28 Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2009; 114(3): 703-13. PMID: 19701065 / *Gen Hosp*
29 *Psychiatry* 2009; 31(5): 403-13. PMID: 19703633 (III)

30 3) 日本神経学会「てんかん治療ガイドライン」作成委員会（編）：てんかん治療ガイドライ
31 ン 2010. 東京，医学書院，2010 (<http://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan.html>
32 [accessed 2013 2 6]) (Guideline)

33 4) Harden CL, et al.: Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy
34 (an evidence-based review) : I. Obstetrical complications and change in seizure frequency:
35 Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology
36 Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American
37 Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009; 50(5): 1229-36. PMID: 19496807 / *Neurology* 2009;
38 73(2): 126-32. PMID: 19398682 (Guideline)

- 1 5) Harden CL, et al.: Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy
2 (an evidence-based review) : II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the
3 Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the
4 American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009;
5 50(5): 1237-46. PMID: 19507301 / *Neurology* 2009; 73(2): 133-41. PMID: 19398681
6 (Guideline)
- 7 6) Harden CL, et al.: Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy
8 (an evidence-based review) : III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding:
9 Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology
10 Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American
11 Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009; 50(5): 1247-55. PMID: 19507305 / *Neurology* 2009;
12 73(2): 142-9. PMID: 19398680 (Guideline)
- 13 7) Aguglia U, et al.: Italian consensus conference on epilepsy and pregnancy, labor and
14 puerperium. *Epilepsia*. 2009; 50(Suppl 1): 7-23. PMID: 19125842 (Guideline)
- 15 8) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル「新生児薬物離脱症候群」 2010.
16 <http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm1003004.pdf> [accessed 2013 2 6] (III)
- 17 9) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 : アセトアミノフェン含有製剤 (医療用) の「使用
18 上の注意」の改訂について. http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_120426_1.pdf [accessed
19 2013 2 6] (III)
- 20 10) AMIODARONE. In: *Drugs in Pregnancy and Lactation* 9th ed. Briggs GG, et al. (ed),
21 Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 56-60. (III)
- 22 11) DISOPYRAMIDE. In: *Drugs in Pregnancy and Lactation* 9th ed. Briggs GG, et al. (ed),
23 Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 433-5. (III)

24

1 CQ104-5 授乳中に服用している薬物の児への影響について尋ねられたら？

2

3 Answer

4 1. 例外はあるが、「授乳婦が服用している薬物が児に大きな悪影響を及ぼすことを示したエビデ
5 ンスはない」と説明する。(B)

6 2. 児への悪影響が懸念される薬物を服用している授乳婦に対しては、児の哺乳状況（飲み具合、
7 眠り方、機嫌、体重増加など）を観察するように勧める。(C)

8 3. 個々の薬物については、国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」などの専門サイ
9 トや専門書を参照する。(C)

10

11 解説

12 母乳栄養には多くの利点がある。児の感染症罹病を低下させ、児の認知能力発達を促す^{1,3)}。授乳
13 期間は長期に亘ることが多く、この間に種々の薬物服用の必要性に迫られることがある。間違っ
14 た情報に基づき、授乳婦が必要薬物服用を拒否・中止したり、授乳を中止したりすることがない
15 ように、正確な情報を与えなければならない。ただし、母乳哺育するかどうかは、授乳婦自身が
16 主体的に決定すべきである。医療者は正しい情報を提供し、その決定へのお手伝いをする。

17 ほとんどすべての薬剤は、程度に差異はあるが、母乳中へ分泌され、児は母乳を通じて薬物を
18 摂取する^{1,4)}。薬物安全性評価では、経母乳的に摂取される総薬物量と「当該薬物の児への投与常
19 用量」とを比較検討する^{1,4)}。薬物の種類にもよるが、「児への常用投与量」に比して、はるかに
20 少量、たとえば、10%をはるかに下回る量しか、児へ摂取されないような薬物の場合には、児へ
21 の影響は少ないと見積もられる^{1,4)}。一方、常用投与量の10%を大きく越える場合には、相当の注
22 意が必要である。常用投与量との比較（理論）と、これまでの観察研究（経験）とのデータに基
23 づいて、薬物安全性が検討されてきている^{1,4)}。

24

25 1. 観察研究によれば、多くの薬物については、授乳婦が服用しても児への悪影響はほとんどな
26 い^{1,2,4)}。ただ、これら観察研究は少数の症例報告の集積であり、長期予後を含めた「絶対安全性」
27 がエビデンスとして示されているわけではない¹⁾。一方、以下の薬物は授乳婦へは投与すべきでは
28 ない、あるいは慎重に投与すべき、と結論されている^{1,4)}。以下に代表例をA, B, Cに分類して示す。

29 A 授乳婦への投与禁止

30 1) 抗がん剤。少量であってもcytotoxic であり、抗がん剤服用中は授乳は原則禁止すべきであ
31 る。ただ、抗がん剤を服用しながら授乳をした場合に、実際に児にどのような事象が観察された
32 かのデータは非常に少ない。抗癌剤服用中で授乳を強く希望する場合には個別に検討する。

33 2) 放射性ヨードなど、治療目的の放射性物質。診断用の放射線物質は核種によって対応が異なる
34 ので、専門書を参照するか、専門家に意見を仰ぐ。

35 B 慎重投与

36 1) 抗てんかん薬：phenobarbital, ethosuximide（ザロンチン、エピレオプチマル）、primidone
37 （プリミドン）では、児の摂取量が「常用投与量」の10%、あるいはそれ以上に達する。他剤へ
38 の変更を考慮する。

1 2) 抗うつ薬とリチウム：三環系抗うつ薬とSSRI の児の摂取量／常用投与量比は一般に10% 以下
2 であり、児への大きな悪影響は見込まれない。ただ、fluoxetine（プロザック）とdoxepin（ドキ
3 セピン）（共に日本で未市販、ネット購入可能）で、児への有害事象（腹痛発作と傾眠傾向）発
4 生の症例報告がある。リチウムは児での血中濃度が高くなりやすい。低体温、チアノーゼの症例
5 報告もあり、授乳禁止が無難。

6 3) 抗不安薬：児が傾眠傾向を示す可能性がある。具体的には、diazepam（セルシン）長期投与
7 において、児の傾眠傾向と体重増加不良が報告。alprazolam（コンスタン、ソラナックス）の突
8 然の中止で、児のwithdrawal syndrome が報告。抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬について、
9 「児への不都合の症例報告は非常に少ないが、長期投与の場合には、注意が必要である」と米国
10 小児科学会は記述した（Pediatrics 2001; 108: 776）。この論文は撤回されてしまったが、記載自
11 体は正しいとする専門家の意見があるので参考にできる。

12 C 乳汁分泌を低下させてしまう薬剤

13 cabergoline カベルゴリン（カバサル）， ergotamine エルゴタミン（カフェルゴットは2008年
14 3月で発売中止，クリアミンは販売継続）， bromocriptine ブロモクリプチン（パーロデルなど）、
15 経口避妊薬、など。これら薬剤は、母乳分泌を低下させてしまう。

16 日本医薬品集（添付文書）では、多くの薬物に対して「母乳への移行が報告されているので
17 授乳は控えることが望ましい」などと記載されている。前段で述べた通り、ほとんどすべての薬
18 物は程度の差こそあれ、乳汁中へ分泌されるので、この記載を厳守すると、授乳婦へ投与できる
19 薬は限られてしまう。国立成育医療研究センターのサイト⁵には「安全に使用できると思われる薬」
20 が99 薬剤、「授乳中の治療に適さないと判断される薬」が4 薬剤掲載されている。この4 薬剤と
21 は、ヨウ化ナトリウム（¹³¹I と¹²³I）, コカイン, アミオダロン（抗不整脈薬）である。-

22
23 2. B に属する薬剤を服用中の妊婦が、授乳を強く希望した場合は以下のように対応する。

24 1) 当該薬物に関するデータをお話する。

25 2) 起こり得る児の症状（傾眠傾向、飲みの低下、機嫌が悪い、体重増加不良など）有無を観察し、
26 それらが認められたら医師に相談するよう指導する。

27 3) 授乳させ、その直後に服薬させる（授乳後服薬）。服薬後に母乳中の薬物濃度は上昇するので、
28 高濃度薬物包含の母乳を飲ませない。ただし、この方法がどのくらい有効かに関するデータは少
29 ない。児が母乳を欲する時間が予想できないこともあり得るから、「授乳後服薬」を過度に強調する
30 と母親が過敏になってしまう可能性もあり、「授乳後服薬」を厳密に求めるのは行き過ぎだ、との意
31 見もある。

32 4) 母乳中、あるいは児血中薬物濃度を計測し、それらが危険域にないことを確認する。抗てんか
33 ン剤やリチウムの場合に採用されている方法である。3 と4 の採用については、薬剤部や臨床薬
34 理学部門の協力を要請するか、あるいは、国立成育医療研究センターなど専門機関へのコンサル
35 ト、などを考慮してもよい。

36

1 3. 発売されてから長年月を経た薬物は、新しい薬物に比して、ある程度その安全性が確認され
2 ているといえる。薬物選択余地に幅がある場合には、古くからの薬物で、高頻度に処方されてい
3 る薬物を選択する。

4 ただ、古くからの薬物であっても安心できない場合がある。「常用量のコデイン内服授乳婦
5 からの新生児が生後 13 日目に死亡した症例」が報告された⁶⁾。コデインは代謝されてモルヒネ
6 になる。ある遺伝子型（薬物代謝酵素 P450 2D6 コード遺伝子型の変異）の人においては、コデ
7 イン→モルヒネ変換が急速大量に起こってしまい（ultra-rapid metabolizer of codeine），通常
8 量のコデイン投与でも血中および乳汁中のモルヒネ濃度が異常高値を示し（期待値の数十倍），
9 母乳栄養児にモルヒネ中毒が起こる。本邦では、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデインは主
10 に鎮咳薬として、一部鎮痛薬や抗下痢薬として使用されている。総合感冒薬の中にも含有されて
11 いるものが多い。リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデインの添付文書は改訂され「投与中は授
12 乳を避けさせる」になった。なおカナダでは会陰切開疼痛除去、帝王切開術後疼痛除去目的にコ
13 デイン 30mg が投与されている。カナダの Practice Guideline⁷では、1) 児の飲みが悪い、ぐっ
14 たりしている、寝てばかり、体重増加不良、apnea 気味、の時、2) ふらふらしたり、眠気が強い
15 などの CNS 抑制症状を母自身が示す場合、にはドクターにコンサルトするように、と記載されて
16 いる。ただ、コデイン使用は禁止にはなっておらず、授乳する時には「そのリスクについて教育
17 すべきだ」と記載されている。

18 このように、本分野では、新しい情報が追加されているので、最新の情報にアクセスできる
19 ようにしておくことが望ましい。実際の処方にあたっては、専門書^{4,8)}やインターネットの専門サ
20 イト^{5,9,10)}を参照する。国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」のサイト⁵⁾は特に有
21 用である。

22 文献

- 23 1) Ito S: Drug therapy for breast-feeding women. N Engl J Med 2000; 343: 118—126 PMID:
24 10891521 (Review)
25 2) 日本産婦人科医会：乳房疾患の管理研修ノート No 81. 2009 ; 1—106
26 3) Kramer MS, et al. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large
27 randomized trial. Arch Gen Psychiatry. 2008;65:578-584. PMID:18458209 (I)
28 4) 伊藤真也、村島温子（編）妊娠と授乳 2010 南山堂
29 5) 国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」：
30 <http://www.ncchd.go.jp/kusuri/lactation/index.html> [2012.10.24]
31 6) Koren G, et al. : Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a
32 codeine-prescribed mother. Lancet 2006; 368: 704 PMID: 16920476 (III)
33 7) Madadi P, et al. Guidelines for maternal codeine use during breastfeeding. Can Fam Physician.
34 2009; 55:1077-8. PMID: 19910591(Guideline)
35 8) Briggs GG, et al. Drugs in Pregnancy and Lactation. 9th edition, Philadelphia, Lippincott Williams
36 & Wilkins, 2011 (Textbook)
37 9) Lactmed, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT> [2012. 10.24]
38 10) Motherisk program, <http://www.motherisk.org/women/breastfeeding.jsp> [2012.10.24]
39
40
41

1 CQ 506 稀な予後不良合併症は？

2

3 Answer :

4 1 劇症型 A 群溶血性連鎖球菌感染症、劇症 I 型糖尿病、大動脈解離、QT 延長症候群、肺血栓塞
5 栓症、羊水塞栓症、周産期心筋症などがあると認識する。(C)

6

7 2. 以下の特徴的な経過が早期診断の端緒となる可能性があるとして認識する。(C)

8 1) 劇症型 A 群溶血性連鎖球菌感染症：インフルエンザ様症状に引き続いておこる胎盤早期
9 剥離に似た腹痛と胎児機能不全

10 2) 劇症 I 型糖尿病：数日間持続した口渇、多飲および多尿に引き続く、インフルエンザ様
11 症状

12 3) 大動脈解離：妊娠後期～産褥期に突発する強い胸痛や背部痛

13 4) QT 延長症候群：原因不明の不整脈や失神発作

14 5) 肺血栓塞栓症：分娩後に突然起こる呼吸困難感や胸痛

15 6) 羊水塞栓症：破水後や分娩後の心肺虚脱（血圧低下や呼吸困難）と止血困難な子宮出血

16 7) 周産期心筋症：妊娠末期あるいは産褥 6 ヶ月以内の呼吸困難、起坐呼吸、咳、浮腫

17 ▶解説

18 この CQ&A は、妊産褥婦の重篤な合併症のうち、1) 急激発症であること、2) きわめて稀な疾患
19 であること、3) 本邦で妊産婦死亡の原因になっていることを満たす疾患とそれらに認められやす
20 い症状を列挙している。産婦人科医が一生に一度も経験しないか、経験したとしても数例程度の
21 疾患である。Answer に示した症状は早期診断の端緒となり得るが、これらの症状と疾患の連想
22 についての臨床的有用性（sensitivity や specificity）に関しては不明である。また仮に早期診断
23 に至っても、その臨床的有用性（予後改善に寄与するか否か）に関しては不明であり今後の研究
24 課題である。これらについては、産科医の一般的知識として記憶にとどめることを促す目的で作
25 成された CQ&A ではなく、将来の予後改善にむけての研究促進を目的としている。

26

27 1) 劇症型 A 群溶連菌感染症（年間 1～2 例程度の母体死亡がこの原因に拠る）：妊娠後期の経産婦、
28 春の発症例が多いが¹⁾、産褥期発症も報告されている。典型例では、インフルエンザ様の高熱
29 と倦怠感に続き、子宮に強い痛みを感じる。約半数に下痢や嘔吐などの消化器症状も伴う²⁾。
30 早期より敗血症性ショック（早期剥離のような四肢冷感を伴わない）を呈することが多く、
31 子宮は板状硬のように触れることもあり、常位胎盤早期剥離との鑑別を要する。過剰な子宮
32 収縮により、胎児死亡や NRFS を呈することも多い。また過半数が産科 DIC を合併している。
33 本疾患の症例レビューでは、本疾患を疑ったら抗ショック療法などの支持療法とともに、早
34 期より ABPC 1 日 12 g などの抗菌薬大量投与とガンマグロブリン投与を勧めている¹⁾。抗菌
35 薬投与前に血液培養を行うこと診断のためには有用であるが、血液培養検体の塗抹検査でグ
36 ラム陽性球菌が認められたら、早期診断に近づく可能性がある。

37

38 2) 劇症 I 型糖尿病（年間 2 例程度の母体死亡がこの原因に拠る）：日本人に多く、急激に発症する

1 ため、妊娠初期の血糖値に正常である場合も多い。典型例では妊娠末期あるいは産褥期に数
2 日間の多飲・多尿の症状を経て、インフルエンザ様の発熱と倦怠感を呈し、ケトン臭を放ち
3 意識障害を起こすなどのケトアシドーシスの症状を呈する³⁾。検査所見では極端な高血糖、高
4 カリウム血症、代謝性アシドーシスを示すが、血糖値とHbA1c値との乖離がみられる。また
5 高アミラーゼ血症を示すことも報告されている⁴⁾。死亡例は発症後 24 時間以内が多いため、
6 診断されたら直ちにインスリンと生理食塩水によるケトアシドーシスの治療を開始する。胎
7 児の予後は極めて不良で、多くが胎児死亡となっているが、NRFSで発見されて、緊急帝王
8 切開後に本疾患が診断された例も報告されている⁵⁾。

9
10 3) 大動脈解離 (年間 2 例程度の母体死亡がこの原因に拠る): 妊娠末期から産褥期にかけて、突
11 然の胸部痛、背部痛で発症するため、発症時間を正確に記憶していることが多い。典型例で
12 は解離の進展とともに、疼痛部位が移動する。約半数がMarfan症候群を合併しているが⁶⁾、
13 高血圧の合併やリスク因子のない妊婦でも発症し、40 歳未満発症女性の半数が妊娠関連であ
14 る⁷⁾。上行大動脈解離の存在の有無でStanford A型、B型に分類される。妊娠関連の大動脈解
15 離はA型が多く、A型大動脈解離では発症直後死亡率が 1 時間あたり 1%の割合で増加する。
16 血圧の左右差、大動脈逆流音の聴取などが理学所見の特徴である。胸部レントゲン写真で上
17 縦隔陰影の拡大や心血管エコーでの大動脈内の解離フラップを認める。確定診断には経食道
18 超音波あるいは造影CTが必要で、急性A型解離は緊急手術を行う⁸⁾。

19
20 4) QT延長症候群 (2 年間で 1 例程度の母体死亡がこの原因に拠る): 不整脈や心室頻拍による
21 失神発作を初発症状とすることが多い。遺伝性と二次性があり、一般に家族歴のある遺伝性
22 のほうが若年発症であるため、運動、精神的興奮、緊張、驚愕などで失神を来した例では
23 本疾患を疑うことが重要で、心電図、家族内の突然死や失神の有無などを参考に診断する⁹⁾。
24 妊娠中に発症が増加するかは不明であるが、心室頻拍などの心イベントがわずかに増加する
25 とされており、また産褥期・授乳期は有意に増加する¹⁰⁾。非発作時の 12 誘導心電図による
26 QT間隔の延長、torsade de pointes (TdP)(図 1)、交代性T波などが診断上重要になる。ただ
27 し、頻脈ではQT延長が見られない場合もあり必須の所見ではない。TdPは自然停止する場合
28 と持続して心室細動に移行する場合がある。TdPの停止と急性再発予防には硫酸マグネシウ
29 ムの静注 (2gを数分で静注) が有効である¹¹⁾。アジスロマイシン (ジスロマック[®]) の副作用
30 にQTの延長や心室頻拍が記載されており¹²⁾、投与後に心停止を起こした妊婦では本疾患と
31 の関連が検討されている。QT延長症候群妊婦の胎児 (児もQT延長症候群だった場合) は心
32 拍数基線が低い (120bpm以下) 場合がある¹³⁾。

33
34 5) 肺血栓塞栓症 (PTE) (年間 4 例程度の母体死亡がこの原因に拠る): 深部静脈血栓症は妊娠・
35 産褥期のいずれにも発症するが、PTEは産褥期の発症が多く¹⁴⁾、肺血栓塞栓症の予防策を講
36 じていても発生を完全に防止することはできない¹⁵⁾。典型的初発症状は、産褥後特に帝王切
37 開後の初回歩行時に呼吸困難感 (72-76%)・胸痛 (43-48%) 等である。また頻呼吸・頻脈が
38 高頻度に見られる。繰り返して発症し、急変する例も少なくない。妊産褥婦では正常でも

1 D-dimerは上昇するが、PTE発症例では 20mg/dL以上の高値を示すとの報告もある¹⁶⁾。PTE
2 を疑う所見がみたら、心電図、経皮的酸素飽和度、動脈血ガス等をベッドサイドで行う。画
3 像診断では肺動脈造影、肺シンチグラフィ、造影CTなどが用いられているが、本邦では 86%
4 の急性肺血栓塞栓症の診断にCTが使用されている¹⁷⁾。しかし循環虚脱あるいは心肺停止状
5 態では、経皮的心肺補助装置の装着が優先され、また急性肺血栓塞栓症が強く疑われる場合
6 や確定診断までに時間が掛かる場合には、疑診段階でも未分画ヘパリン（まず 80 単位/kg、
7 あるいは 5,000 単位を単回静脈投与）による初期治療を開始してよいとされている¹⁷⁾。

8
9 6) 羊水塞栓症(年間 18 例程度の母体死亡がこの原因に拠る)：羊水塞栓症の典型的な症状として
10 は、分娩後（あるいは破水後）の肺塞栓による呼吸困難感から始まる心肺虚脱であるが、こ
11 れ以外にも子宮局所での羊水塞栓やアナフィラキシー様反応による、DIC型後産期出血を呈
12 すると報告されている^{18,19)}。このタイプでは早期より凝固因子が枯渇して（フィブリノゲン
13 <150mg）出血した血液は凝血塊を形成しなくなるため、膿盆等に溜まった血液がサラサラ
14 になることが特徴である。SpO₂の低下はみられず、急激なバイタルサインの変化や止血困難
15 な子宮出血の持続がみられるため、子宮収縮薬の投与、子宮底マッサージ・冷罨法など子宮
16 収縮を促すだけでなく、双手圧迫、子宮腔内ガーゼ挿入、子宮腔内メトロイリントル挿入な
17 どの緊急一次止血処置が必要となる。治療には抗DIC療法も必要で、産科危機的出血対応ガ
18 イドラインに沿った管理とともに、迅速な凝固因子の補充（FFPやアンチトロンビン製剤な
19 ど）を考慮する。

20
21 7) 周産期心筋症(Peripartum cardiomyopathy, PPCM) (年間 1 例程度の母体死亡がこの原因に
22 拠る)：日本での発症頻度は 1/20,000 例、分娩・産褥診断例が 69%であり、特に分娩中～産
23 褥 1 週間以内の診断例が全体の 1/3 を占めると報告されている。子宮収縮抑制薬、双胎、妊
24 娠高血圧症候群が危険因子であり、帝王切開分娩後の発症が多い^[20]。初発症状は呼吸困難、
25 起坐呼吸、咳、浮腫などであり、胸部 X 線で心肥大、血管陰影増強が認められ、早期診断が
26 重要で心エコーで左室不全 (Ejection fraction<45%) が証明される。米国では 1/3,000～4,000
27 例に発症し、うち 10%程度が死亡している ^[21]。本邦でも心エコーによる機能評価を広く行
28 うと、診断例が増加する可能性がある。

29
30 文献

- 31 1) Yamada T, et al. Invasive group A streptococcal infection in pregnancy. J Infect 2010;
32 60:417-424. PMID: 20359498 (III)
- 33 2) Udagawa H, et al. Serious group A streptococcal infection around delivery. Obstet
34 Gynecol 1999; 94:153-157. PMID: 10389739 (III)
- 35 3) Hanafusa T et al. Fulminant type 1 diabetes: a novel clinical entity requiring special
36 attention by all medical practitioners. Nature Clin Prac Endocrinol Metab 2007; 3: 36-45.
37 PMID: 17179928 (III)
- 38 4) Inagaki T. et al. Fulminant diabetes mellitus associated with pregnancy: case report and

- 1 literature review. *Endocr J* 2002; 49: 319-322. PMID: 12201215 (III)
- 2 5) Yamada K, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus acutely emerged during pregnancy.
3 *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36: 424-427. PMID: 20492400 (III)
- 4 6) Immer FF, et al. Aortic dissection in pregnancy: analysis of risk factors and outcome. *Ann*
5 *Thorac Surg.* 2003; 76: 309-314. PMID: 12842575 (III)
- 6 7) Zeebregts CJ, et al. Acute aortic dissection complicating pregnancy. *Ann Thorac Surg*
7 1997; 64: 1345-1348. PMID: 9386702 (III)
- 8 8) Laura H, et al. Complicated postpartum type B aortic dissection and endovascular repair.
9 *Obstet Gynecol* 2012; 119: 480-483. PMID: 22270446 (III)
- 10 9) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 心臓突然死の予知と予防法のガイドライン
11 (2010年改訂版) (<http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010aizawa.h.pdf>)
- 12 10) Drake E, et al. Anesthetic implications of long QT syndrome in pregnancy. *Can J Anesth*
13 2007; 54: 561-572. PMID: 17602043 (III)
- 14 11) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. QT延長症候群(先天性・二次性)とBrugada
15 症候群の診療に関するガイドライン. *Circ J* 2007; 71, Suppl. IV 1205-1253. (ガイドライ
16 ン)
- 17 12) ファイザー株式会社 ジスロマック錠 250mg 添付文書
- 18 13) Ishikawa S, et al. Fetal presentation of long QT syndrome-Evaluation of prenatal risk
19 factors: A systematic review. *Fetal Diag Ther* 2012 DOI: 10.1159/000339150 PMID:
20 22776830 (Review)
- 21 14) James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;
22 29: 326-331. PMID: 19228606 (Review)
- 23 15) 黒岩政之 他. 2008年周術期肺血栓塞栓症発症調査結果から見た本邦における周術期肺血栓
24 塞栓症の特徴—(社)日本麻酔科学会安全委員会肺血栓塞栓症ワーキンググループ報告—. *麻酔*
25 2010; 59: 667-673. (III)
- 26 16) Morikawa M, et al. Changes in D-dimer levels after cesarean section in women with
27 singleton and twin pregnancies. *Thromb Res.* 2011; 128: e33-38. PMID: 21645918 (III)
- 28 17) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、
29 治療、予防に関するガイドライン(2009年改訂版)
30 (<http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010aizawa.h.pdf>) (ガイドライン)
- 31 18) Clark SL, et al. Amniotic fluid embolism: Analysis of the national registry. *Am J Obstet*
32 *Gynecol* 1995; 172: 1158-1169. PMID: 7726251 (III)
- 33 19) 金山尚裕. 羊水塞栓症-DIC型後産期出血との関連について. *産科と婦人科* 2009; 9: 1091-1096.
34 (III)
- 35 20) Kamiya CA, et al. Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between
36 patients complicated with and without hypertensive disorders. -Results from the
37 Japanese Nationwide survey of peripartum cardiomyopathy-. *Circ J.* 2011;75:1975-1981.
38 PMID: 21617320 (III)

1 21) Sliwa K, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and
2 therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure
3 Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum
4 cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2010; 12: 767-778. PMID : 20675664 (声明)

5

6 図1 torsade de pointes 型心室頻拍



7

8

1 CQ603 B群溶血性レンサ球菌（GBS）保菌診断と取り扱いは？

2

3 Answer

4 1. 妊娠 33～37 週に膣周辺の培養検査を行う。（B）

5 2. 以下の妊婦には経膣分娩中あるいは前期破水後、ペニシリン系薬剤静注による母子感染予防を
6 行う。（B）

7 1) 前児が GBS 感染症（今回のスクリーニング陰性であっても）

8 2) 膣周辺培養検査でGBS 検出（破水/陣痛のない予定帝王切開の場合には
9 予防投与は必要ない）

10 3) 今回妊娠中の尿培養でGBS検出

11 4) GBS 保菌状態不明かつ以下のいずれかの場合

12 ・妊娠37週未満分娩

13 ・破水後18時間以上経過

14 ・発熱あり（38.0度以上）

15 3. GBS 陽性妊婦や GBS 保菌不明妊婦が前期破水した場合（主に早産期）、GBS 除菌のために
16 抗菌薬を3 日間投与する。（C）

17

18 ▷解説（表1は2011年版に同じ、ただし、文献3を一部改変とする）

19 1. 厚労省によれば、妊娠中の B 群溶血性レンサ球菌（*Streptococcus agalactiae*, group B
20 *Streptococcus*, 以下 GBS）に関する検査は標準検査である（平成 21 年 2 月 27 日付け雇
21 児母発第 0227001号）。分娩時の産道内GBSの存在予測のためにはなるべく妊娠後期での検体
22 採取が望ましい（初期・中期での検査では分娩時GBS存在陽性的中率や陰性的中率が低くな
23 る）1）。妊娠33週未満にGBS陰性を確認しても、GBS陰性として扱うためには33週以降に再
24 度培養し陰性を確認する。検体採取は一本の綿棒で膣入口部の検体採取後（できれば膣鏡を用
25 いない）、同綿棒もしくはもう一本の綿棒を用いて肛門内あるいは肛門周辺部からも採取する
26 ことが望ましい。

27

28 2. GBS陽性妊婦分娩中の抗菌薬投与は早発型新生児GBS感染症予防に有効である^{1,2)}。前児
29 がGBS感染症の場合はGBS陽性として扱う³⁾。尿培養GBS陽性患者では、膣肛門の保菌量が多
30 いと推定されている1) ので、妊娠中の尿培養で一度でも陽性となった場合（週数を問わず）
31 にはGBS陽性として扱う。今回の妊娠でGBS陰性が確認されても前児がGBS感染症であった
32 場合には分娩中に抗菌薬を投与する。したがって、前児がGBS感染症の場合、培養検査を省
33 略できる。検査結果不明（培養検査結果の確認困難あるいは培養未実施）であって、早産（妊
34 娠37週未満分娩）、破水後18時間以上経過、あるいは母体発熱時（38.0度以上）にはGBS陽性
35 として扱う1)。これらの改訂は「抗菌薬多用と薬剤耐性菌出現頻度上昇の問題」に対応する
36 ものである。英国ではGBSのuniversal screeningは実施されていない。これらを勘案し、保菌不
37 明時の抗菌薬投与のための条件を設定した（2011年版では、これら条件がなかった）。しかし
38 今回の改訂目的は、これら条件を満たさない場合の抗菌薬投与を阻むものではない。

1 3 早産期前期破水患者（GBS状態不明）において、妊娠継続を図る場合があるが、このよう
2 な場合にGBS陰性となるまでの抗菌薬投与期間について検討した報告がある。連日GBS培養
3 検査を行い、またGBS陽性患者と同様な抗菌薬投与を行った場合、入院時にGBS陽性であっ
4 た33名中、抗菌薬1日間投与で29名（88%）が、2日間投与で32名（97%）が、3日間投与で全
5 33名（100%）がGBS陰性となった⁴⁾。したがって、早産期前期破水患者においてGBS不明の
6 場合にはGBS陽性として扱い、その除菌のためにはGBS陽性患者分娩時と同様な方法により3
7 日間抗菌薬を投与する。

8

9 [参考]

10 GBSは約10～30% の妊婦膣・便中から検出され⁵⁾～⁷⁾、母児垂直感染症（肺炎、敗血症、髄膜
11 炎等）の原因となる。予防法を行わない場合、英国では 1,000 出生あたり0.5名程度^{6, 7)}、
12 米国では1,000 出生あたり1.7名程度の早発型 GBS 感染症発症（生後 7 日未満発症）がある
13 とされている⁸⁾。一方、本邦のそれは ~0.2/1,000出生程度と推測する報告もある⁹⁾。本邦の全
14 国調査では、早発型GBS感染症の発症は、出生当日が圧倒的に多い¹⁰⁾。また、培養で証明
15 された早発型GBS 感染症児 87 例の予後については、死亡 13 例（14.9%）、後遺症残存例 5
16 例（5.7%）と報告されている^{9, 10)}。一旦発症した場合の重篤性を考慮して米国では universal
17 screening（全妊婦に対する検査）が勧められている⁸⁾。

18 抗菌薬

19 抗菌薬の種類・投与方法に関しては米国では表1のように推奨されている³⁾。本邦でこれに則っ
20 て予防投与を行った場合、抗菌薬投与量が保険適用範囲を超える場合がある。今後、関係者
21 に理解を求める必要がある。現時点では、適用範囲を超えた用量を用いる場合はインフォー
22 ムドコンセント後に行うことが望ましい。また、本邦妊婦は米国妊婦に比して平均体重が少
23 ないことより、適宜、投与間隔をあげる、あるいは投与量を減らすといった対応も考慮され
24 る。ただし、用量を減らした場合の効果については検証されていない。

25 諸外国の対応⁹⁾

26 全例検査後の米国では 早発型GBS 感染症が0.32/1,000 出生までに低下し、早産児で危険が高
27 いこと（0.73/1,000 vs 0.26/1,000）、しかし全 GBS 感染症児の 74%は正常産児であること、
28 また全 GBS 感染症児の61% は妊娠中の GBS 検査陰性であったことが報告されている⁷⁾。
29 一方で、英国では全例スクリーニングは勧められていない⁶⁾。本邦では発症頻度が欧米と比
30 較して低い可能性があるものの、早発型GBS感染症児の発症者を少しでも減少させる介入方
31 法として、本ガイドラインではuniversal screening（全妊婦に対する検査）を勧めている。
32 universal screening 導入による効果判定（早発型GBS感染症児の発症率や死亡率の低下等）の
33 ためには今後、全国調査が必要である。

34

35 文献

36 1) Verani JR, et al.: Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory
37 Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B

- 1 streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm Rep 2010;59
2 (RR-10):1-36. (Guideline)
- 3 2) Boyer KM et al. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective
4 intrapartum chemoprophylaxis. N Engl J Med 1986; 314: 1665-9 PMID: 3520319 (I)
- 5 3) ACOG Committee Opinion (No. 279): Prevention of early-onset group B streptococcal disease
6 in newborns. Obstet Gynecol 2002; 100: 1405—1412 PMID: 12468196 (Guideline)
- 7 4) Alvarez JR, et al: Duration of antimicrobial prophylaxis for group B streptococcus in patients with
8 preterm premature rupture of membranes who are not in labor. Am J Obstet Gynecol 2007; 197:
9 390.e1—4 PMID: 17904972 (III)
- 10 5) Usui R, et al. : Vaginal lactobacilli and preterm birth. J Perinat Med 2002; 30: 458—466 PMID:
11 12530101 (II)
- 12 6) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The prevention of early-onset neonatal Group B
13 streptococcal disease. Green-top guideline no. 36. 2nd edition, July 2012. (Guideline)
- 14 7) Colbourn T, et al.: An overview of the natural history of early onset group B streptococcal disease in
15 the UK. Early Hum Dev 2007; 83: 149-156 PMID: 17300884 (II)
- 16 8) Van Dyke MK, et al. : Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus. N
17 Engl J Med 2009; 360: 2626—2636 PMID: 19535801 (II)
- 18 9) 松原康策: 早発型・遅発型 B 群溶連菌感染症の特徴と垂直感染予防方法の考察. 日本小
19 児科学会雑誌 2010 ; 114 : 1681—1691. (Review)
- 20 10) 保科 清、他: 最近6年間のB群レンサ球菌 (GBS) 感染症についてのアンケート調査結果.
21 日本周産期新生児医学会雑誌 2006 ; 42 : 7-11. (II)
- 22

1 CQ604 トキソプラズマ感染については？

2

3 **Answer**

4 1. 児予後改善のための母体トキソプラズマ抗体スクリーニング検査の有用性は確立していな

5 い.(C)

6 2. 妊婦には感染防止のための情報を提供する(表1参照).(C)

7 3. 抗体陽性判明時には特異的IgGと特異的IgM抗体を測定する(感染時期推定を目的とし

8 て)。(B)

9 4. IgM抗体陽性が長期間持続すること(persistent IgM)があるので、IgM陽性妊婦に対し

10 ては慎重に対応する。(B)

11 5. 妊娠成立後の感染と考えられる場合には、アセチルスピラマイシンを投与する。(B)

12 6. 胎児感染が強く疑われる場合は妊娠16~27週の間、ピリメタミンとスルファジアジンの

13 投与を考慮する(解説末尾参照)。(C)

14

15 解説

16 トキソプラズマ(*Toxoplasma gondii*)は、ネコ科動物を終宿主とし、ヒトを含む哺乳動物や

17 鳥類などの恒温動物を中間宿主とする人畜共通寄生虫の一つである。日本におけるトキソプ

18 ラズマ抗体の陽性率は、近年、低下傾向にあり、妊婦での抗体陽性率は7.1%との報告がある

19 ¹⁾。妊娠中の初感染は先天性トキソプラズマ症の発症につながる。日本で典型的な症状を有す

20 る先天性トキソプラズマ症は年間5~10例報告され、近年増加傾向にある。妊婦の初感染率

21 (約0.13%)と出生数から、年間1000~10000人の妊婦が妊娠中に初感染し、思春期から成

22 人までの発症例を含め年間130~1300人の先天性トキソプラズマ症児の出生が推定される²⁾。

23

24 1. 先天性トキソプラズマ症の発症予防や児の予後改善のための母体のトキソプラズマ抗体

25 スクリーニング検査(全妊婦対象のuniversal screening)の有用性は確立していない。胎児

26 感染診断への手順や方法が標準化されていないことが、スクリーニング実施の妨げとなっ

27 ている。

28 スクリーニングには、受身赤血球凝集反応法(PHA)などが用いられているが、IgG、IgM

29 抗体をELISA法で測定する方法も用いられている。

30

31 2. 妊娠初期検査で抗体陰性の妊婦は、妊娠中初感染の危険がある。抗体検査を行い陰性の場

32 合には、初感染防止のために表1を参考にして説明する。トキソプラズマ抗体の保有率が

33 低いことを考えると、妊婦全体に広く感染防止の情報を提供することが考慮される。生肉

34 にはトキソプラズマが含まれていたり、付着している場合があるため、十分に加熱調理が

35 必要である一方、調理器具の洗浄にも気を配る必要がある。猫はトキソプラズマの終宿主

36 であり、野良猫、特に子猫が危険といわれている。しかし、国内の調査では猫のトキソプ

37 ラズマ感染率は10%程度との報告もあり、感染して2週間以内の猫が排菌するので、妊

38 娠中に新しい猫を飼い始めない、生肉をエサで与えない、飼い猫を外飼いしない、猫用ト

1 イレは毎日清掃する（手袋・メガネを装着して）、清掃は可能なら行わない(妊婦自身は)、
2 手洗いをこまめにする、など推奨される。

3
4 3. 抗体陽性者中には妊娠中初感染と妊娠前からの感染者が含まれる。したがって、抗体陽性
5 が判明した場合には特異的IgG, IgM抗体を検査し感染時期を推定する。トキソプラズマに
6 感染した場合、IgM抗体は多くは 2 週間以内に、遅れてIgG抗体が上昇する。IgG抗体が
7 陽性の場合、感染を意味するが、感染時期の推定は出来ない。IgG抗体価が 4 倍以上上
8 昇する場合には、初感染を疑うが、IgM抗体価の変化とあわせ総合的に判断する。IgG抗
9 体陽性でIgM抗体陰性の場合、少なくとも 4 カ月以上前の感染と考える。IgG, IgM検査
10 で、感染が妊娠前からと考えられた場合には、先天性トキソプラズマ症はまず発症しない。

11
12 4. IgM 抗体は、感染後 2 年以上陽性であること(persistent IgM)があり³⁾、感染時期の特定
13 は難しく、IgM 陽性妊婦への対応は慎重に行う。このような場合、IgG avidity (抗体結合
14 力) の測定で感染時期の推定が可能との報告がある¹⁾。IgG avidity は、抗体の抗原との
15 親和性が感染から時間が経つとともに高まることを利用したもので、avidity が高値の場
16 合、感染後 4 カ月以上経過していると推定できる⁴⁾。IgG avidity の測定 (自費検査) は、
17 (株)エスアールエルと札幌イムノ・ダイアグノスティック・ラボラトリー (TEL:
18 011-762-3610) で可能であるが、研究用検査という位置づけで行われている。

19 胎児感染の診断は PCR 法で羊水中にトキソプラズマ特異的な遺伝子を同定した場合に
20 なされる。胎児感染の羊水 PCR 検査の感度は 92.2%, 陰性的中率 98.1%, 陽性的中率 100%
21 であり、精度は高いが偽陰性も起こる検査である⁵⁾。羊水 PCR 検査 (自費検査) はラボ
22 コープ・ジャパン (連絡先: 03-6226-0900)、(株) ジェネティックラボ (連絡先:
23 011-644-7333)、千葉大学大学院医学研究院・感染生体防御学 (連絡先: 043-226-2073)
24 が検査の相談に応じている。

25 IgG avidity 測定により、IgM 抗体陽性妊婦の 74%が妊娠前の感染と推定できたとの報
26 告がある¹⁾。また、IgM 抗体陽性/ボーダーライン妊婦 146 例中で、IgG avidity は 51 例
27 が低値 (<30%)、15 例が境界域 (30-35%)、80 例が高値 (>35%) を示し、IgG avidity
28 低値であった 9 例で羊水 PCR にて特異的遺伝子を同定し、その中の 3 例が先天性トキシ
29 プラズマ症を発症したとの報告もある⁶⁾。

30
31 5. 母体の初感染により胎児感染の起こる確率は、妊娠時期に大きく影響を受ける (表 2)⁷⁾。
32 妊娠中初感染が強く疑われる場合、アセチルスピラマイシン(acetylspiramycin)を投与し、
33 胎児への感染を予防する (保険適用外)。1.2g 分 4/day, 21 日間投与、2 週間休薬を分
34 娩まで繰り返す方法がわが国では一般的である。一方、欧米ではスピラマイシン 3g/day (8
35 時間毎 1g投与)を分娩まで連続投与する方法が推奨されているが⁸⁾、日本では同薬剤は保
36 険収載されていない。

37
38 6. 羊水PCR検査で、胎児感染が確認できた場合には、ピリメタミン (pyrimethamine,

1 50mg/day) とスルファジアジン (sulphadiazine, 4g/day) の投与が勧められている⁹⁾。
2 プリメタミンには催奇形性があるため第1三半期には投与しない。さらに、サルファ剤で
3 あるスルファジアジンは、妊娠28週以降はビリルビンと競合してアルブミンと結合する
4 ため、新生児に核黄疸を起こすことがあります、妊娠16～27週での薬剤使用が推奨されてい
5 る。また、プリメタミンは葉酸の合成阻害作用を有するので、治療中は葉酸（フォリアミ
6 ン®5～10mgまたはロイコボリン®10～50mg）を経口投与する。本邦では、プリメタミ
7 ン・スルファジアジンは入手できないので、薬剤が必要な場合の対応については解説末尾
8 （注）を参照する。

9 10 備考1) 母体への薬物治療の効果について

11 スピラマイシン投与には、60%の垂直感染予防効果があるとされている⁸⁾。また、妊娠中
12 の薬剤投与は、胎児感染を予防できないが、児の臨床症状の重症化の予防効果があり、より
13 早期からの治療が重症化の予防に繋がるとの報告がある¹⁰⁾。母体の薬物療法に、児の重症
14 な神経学的後遺症の発生抑制効果があるかについての多施設研究(EMSCOT)では、妊娠中に
15 感染と診断された293例を前方視的に観察し、189例で治療が行われ、23例に重症の神経学
16 的後遺症を認めた。重症の神経学的後遺症の発症率は、妊娠10週に感染して治療した場合に
17 25.7%であり、治療によって34.3%の症例に重症化予防効果があったと推定された。同様に
18 20週/30週では18.5%/5.7%の症例に重症化予防効果があったと推定された¹¹⁾。
19 Meta-analysisでは、感染成立後8週以上過ぎて治療開始した症例に比較し、3週間以内に治
20 療開始した症例では胎児感染がオッズ比0.48(95%CI:0.28-0.80)と有意に低率であった一方、
21 治療群と非治療群で児の臨床症状発現率に差を認めなかった¹²⁾など、治療効果は限定的と
22 の意見もある。

23 24 備考2) 胎児感染での臨床所見・先天性トキソプラズマ症児の予後

25 妊婦が感染した場合、胎盤に好んで感染し、冬眠型の嚢子を形成して持続感染するが、胎
26 盤には感染防御機構があり、多くの症例で胎児感染は阻止されている。しかし、胎児感染し
27 なくとも胎盤感染による胎盤機能低下が起こり、胎児発育不全の原因となることなど報告さ
28 れている²⁾。

29 胎児感染が起こった場合、超音波検査で、異常所見が見られることは少ないが、脳内石灰
30 化、脳室拡大、肝腫大、腹水、胎盤肥厚などが見られることがある¹³⁾。米国では、胎児超
31 音波検査で水頭症、中枢神経系の奇形、対称性胎児発育不全、非免疫性胎児水腫が見られた
32 場合、トキソプラズマ感染を疑うよう推奨されている¹⁴⁾。新生児の先天性トキソプラズマ
33 症の症状は、水頭症、脳内石灰化、網脈絡膜炎の3主徴の他に、小頭症、失明、てんかん、
34 精神運動発達遅延、血小板減少に伴う点状出血、貧血などあるが、臨床的にこれらが揃うこ
35 とは稀である¹⁵⁾。母体感染した676妊娠の調査では、10例が重度奇形(水頭症)のため妊娠
36 中断を行い、5例が子宮内胎児死亡となった。661妊娠の666児中、112例に先天感染が確
37 認され、うち90例はプリメタミンとスルファジアジン治療、22例はスピラマイシン治療を
38 受けていた。先天感染して経過観察(平均107±65カ月)された107例では、79例(74%)

1 は無症候性，28 例(26%)は脈絡網膜炎を発症した¹⁷⁾。妊娠後期の超音波検査で 6 例に異常
2 所見を認めたが、ともに、スピラマイシンに引き続きピリメサミンとスルファジアジンでの
3 治療を受けていた。その内の 2 例は胎児発育不全，4 例は側脳室の拡大所見を認め、脳室拡
4 大の 1 例に生後の言語発育の遅れとてんかんの臨床症状が出現したと報告されている¹⁶⁾。

6 備考 3) 先天性感染の診断とその後の対応

7 先天性感染の診断は、臍帯血中の IgM 抗体が陽性で行う。さらに、児が 1 歳になった時
8 点で IgG 抗体が陽性であることで診断確定する。新生児に IgM 抗体が陽性の場合には 1 年間
9 ピリメサミンとスルファジアジンによる治療を行う。より早期から治療を行うことで重症の
10 神経学のおよび眼科的な合併症の発症率を下げる事が可能である¹⁶⁾。

11
12 注) ピリメサミンとスルファジアジンの処方が必要な場合は、国立国際医療研究センター病
13 院 国際感染症センター 国際感染症対策室 (TEL : 03-3202-7181) で相談が可能である。

15 文献

- 16 1) 小島俊行他：トキソプラズマの母子感染の診断・予防に関する研究。周産期シンポジ
17 ウム1999；18：9-19 (II)
- 18 2) 矢野明彦他。先天性トキソプラズマ症。矢野明彦編。日本におけるトキソプラズマ症。
19 九州大学出版会福岡 2007：25-67 (III)
- 20 3) Gras L, et al.: Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma*
21 *gondii* during pregnancy: implications for clinical practice and cross-sectional
22 incidence studies. *Epidemiol Infect* 2004; 132: 541-8. PMID: 15188723 (II)
- 23 4) Pelloux H, et al.: Determination of anti-*Toxoplasma gondii* immunoglobulin G
24 avidity: adaptation to the Vidas system (bioMerieux). *Diagn Microbiol Infect Dis*
25 1998; 32: 69-73. PMID: 9823527 (II)
- 26 5) Wallon M, et al.: Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *toxoplasma*
27 *gondii* in amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 727-33. PMID: 20308831 (III)
- 28 6) Yamada H, et al. Prospective study of congenital toxoplasmosis screening with use
29 of IgG avidity and multiplex PCR methods. *J Clin Microbiol.* 2011; 49: 2552-2556.
30 PMID: 21543572 (II).
- 31 7) Dunn D, et al.: Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for
32 clinical counselling. *Lancet* 1999; 353: 1829-33. PMID: 10359407 (II)
- 33 8) Remington JS, et al.: Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein J, eds. *Infectious*
34 *diseases of the fetus and newborn infant*, Vol. 6th ed. Philadelphia: WBS Saunders,
35 2006: 947-1091 (III)
- 36 8) Daffos F, et al.: Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital
37 toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 271-5. PMID: 3336419 (II)
- 38 9) Foulon W, et al.: Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter

1 study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. Am J
 2 Obstet Gynecol 1999; 180: 410–5. PMID: 9988811 (II)

3 10) Cortina-Borja M, et al. Prenatal Treatment for serious neurological sequelae of
 4 congenital toxoplasmosis: An observational prospective cohort study. PLoS Med
 5 2010, 7(10): e1000351. PMID: 20967235(II)

6 11) The SYROCOT study group: Effectiveness of prenatal treatment for congenital
 7 toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet 2007;369:
 8 115-22. PMID: 17223474 (I)

9 12) Gay-Andrieu F, et al.: Fetal toxoplasmosis and negative amniocentesis:necessity
 10 of an ultrasound follow-up. Prenat Diagn 2003; 23: 558–60. PMID: 12868082 (III)

11 13) ACOG Practice Bulletin: Number 20, September 2000 (replaces educational
 12 bulletin number 177, February 1993) . Perinatal viral and parasitic infections. Int
 13 J Gynecol Obstet 2002; 76 (1): 95–107.43. PMID: 11905409 (Committee Report)

14 14) Swisher CN, et al.: Congenital toxoplasmosis. The Toxoplasmosis Study Group.
 15 Semin Pediatr Neurol 1994; 1: 4–25. PMID: 9422215 (III)

16 15) Berrebi A, et al. Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis. Am
 17 J Obstet Gynecol 2010; 203: 552.e1-6.PMID: 20633868(II)

18
 19 表1. 妊娠初期トキソプラズマ抗体陰性妊婦での注意事項 (新規の表)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● <u>食肉を十分に加熱して食べる</u> ● <u>ガーデニングや土や砂に触れるときは手袋をする</u> ● <u>猫との接触に注意する</u> ● <u>猫の糞尿処理は可能なら避ける</u> |
|---|

20
 21 表2. 感染時期による胎児感染率、先天性トキソプラズマ症発症率の変化* (前回と同じ)

抗体陽性化の時期 (weeks)	経胎盤感染率 (%) **	臨床症状出現リスク (%)***
12	6	75
16	15	55
20	18	40
24	30	33
28	45	21
32	60	18
36	70	15
40	80	12

22 * [5]より改定
 23 ** 羊水穿刺を行い評価
 24 ***胎児感染し、生後3歳以内にトキソプラズマ症の臨床症状が出現するリスク
 25

1 CQ609 サイトメガロウイルス (CMV) 感染については？

2 Answer

3
4 1. 児予後改善のための母体CMV抗体スクリーニング検査の有用性は確立されていない。

5 (C)

6 2. CMV IgG陰性が確認された場合、妊娠中初感染ハイリスク群と認識する。 (B)

7 3. 妊娠中初感染ハイリスク群に対しては、感染予防法等について説明する。 (C)

8 4. 母体CMV抗体検査を行った場合の解釈については以下を参考にする。 (B)

9 CMV IgG陰性であったものが、妊娠中に IgG陽性になった場合、妊娠中の初感染と
10 判断する。

11 CMV IgG陽性（妊娠以前の感染）でも母子感染は起こりうるが、その頻度と胎児へ
12 の影響は初感染に比し少ない。

13 CMV IgM陽性の場合、最近の感染を疑うが IgM陽性が長期間持続する現象
14 (persistentIgM) が知られているので注意する。

15 5. 超音波検査で胎児発育制限、脳室拡大、小頭症、脳室周囲の高輝度エコー、腹水、肝
16 脾腫等を認めた場合、先天性CMV感染を疑う。 (C)

17 6. 胎児治療については現時点で確立されたものはないと説明する。 (B)

18 7. CMV感染胎児は分娩時に心拍パターン異常を示しやすいので注意する。 (C)

19 8. 生後 2週以内の新生児尿、臍帯血や出生直後の末梢血からCMVが検出された場合やこ
20 れら血液でCMV IgM陽性の場合、先天性CMV感染と診断する。 (A)

21 9. 先天感染児については、発達や聴覚の長期フォローアップを専門医に依頼する。 (A)

22 23 >解説

24 思春期以降に初感染した場合、発熱、肝機能異常、頸部リンパ節腫脹、肝臓・脾臓腫大など
25 の症状がでることがあるが、無症状で経過する場合も多い。胎児サイトメガロウイルス（以
26 下 CMV）感染症は、TORCH 症候群（Toxoplasma, 梅毒 (Others), Rubella, Cytomegalovirus,
27 Herpes simplex virus）のひとつである。先天性 CMV 感染症あるいは巨細胞封入体症とも呼
28 ばれる。症状は重篤なものから軽症まであり、低出生体重、小頭症、水頭症、脳室周囲石灰
29 化、黄疸、出血斑、肝臓・脾臓腫大、聴力障害、視力障害（脈絡膜炎）、知能障害など多彩で
30 ある。米国では CMV ワクチンの開発が進められているが、まだ実用化に至っていない¹⁾。経
31 胎盤感染以外のヒト感染経路には、産道感染・母乳感染、輸血・臓器移植、尿・唾液や性行
32 為による感染等がある。

33
34 1. 全妊婦を対象とした CMV 抗体スクリーニング検査の有用性に関しては、まだ一定のコンセ
35 ンサスが得られていない。しかし、一連の検査（母体 CMV 抗体スクリーニング検査、妊婦初
36 感染例同定、新生児精査）により同定された「先天感染児が抗ウイルス薬治療の対象」とな
37 ることが最近判明している。厚生労働科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究
38 事業「先天性サイトメガロウイルス感染症対策のための妊婦教育の効果の検討、妊婦・新生
39 児スクリーニング体制の構築及び感染新生児の発症リスク同定に関する研究」平成 23 年度

1 総括・分担報告書（2012年3月）によれば、症候性先天性感染児のうち、抗ウイルス薬治療
2 を行った9例では死亡・障害発生44%で、治療を行わなかった7例では死亡・障害発生86%
3 であった。

4
5 2. 抗体陰性妊婦では妊娠中初感染の危険が高い。本邦では従来90%以上といわれていた妊婦
6 の抗体保有率が、最近ではほぼ70%に減少しており²⁾、妊娠中初感染の危険が高まっている。
7 特に若い女性では抗体保有率が低いので先天性CMV感染児出産の危険が高いことが推測され
8 る。

9
10 3. CMV IgG陰性妊婦が感染予防の対象となる。母体CMV感染は乳幼児からの飛沫・水平感染で
11 起こりやすい。児は保育所や幼稚園のように子供同士で密接な接触をする場で感染を受ける
12 ことが多い。感染を受けた乳幼児はほとんどが不顕性感染で症状が認められないが、数年に
13 わたって尿や唾液中にウイルスを排泄する。「乳幼児の尿や唾液との接触を避けること」や「
14 尿や唾液に触れた時の手洗いの励行」が初感染予防に寄与する可能性がある。したがって、
15 年長児を持つ抗体陰性のハイリスク妊婦へはこれらに関する注意喚起が初感染予防に寄与す
16 る可能性がある。厚生労働科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「全
17 新生児を対象とした先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染スクリーニング体制の構築に向け
18 たパイロット調査と感染児臨床像の解析：エビデンスに基づく治療指針の基盤策定」（平成20
19 ～22年度）によれば、21,272人を対象とした新生児尿検査において、0.31%の先天性CMV感
20 染が確認され、およそ新生児300人にひとりの頻度であった。症候性の先天性感染は、新生児
21 1000人の1人の頻度であった。先天性感染児ではSGAの割合（18.2%）や、同胞（年長児）が
22 いる割合（63.6%）が非感染児よりも多かった。感染児と同胞のCMV遺伝子解析によって、同
23 胞から母親が感染し先天性感染児出生に至る症例が多いことが示された。³⁾

24
25 4. 妊娠中に seroconversion（CMV IgG陰性から陽性への転換）を認めた場合、妊娠中初感
26 染したものと判断する。CMV IgM陽性の場合、初感染、再感染ないし再活性化、persistent IgM
27 （長期間、IgM陽性が持続する現象）の3つがあり得る。avidityを測定することにより感染
28 時期を絞り込むことがある程度可能であるが、臨床的に広く利用可能な（標準化された）検
29 査とはいえない。先天性感染の出生前診断は羊水中にCMVを検出することにより行われる⁴⁾
30 ⁵⁾。ただし、PCR法による羊水からのCMV DNA検出は母体からの混入のためか偽陽性が多く
31 specificity63%、positive predictive value29%との報告⁴⁾や妊娠21週未満の検査では偽
32 陰性が多い（sensitivity 45%、specificity 100%⁵⁾とされるので、羊水PCR法による先天
33 性感染の出生前診断には注意を要する。

34 CMVは妊娠中初感染だけでなく妊娠成立以前の感染でも胎児感染を起こし得る（この点、風
35 疹やトキソプラズマと異なっている）。初感染に比べて、再感染ないし再活性化（妊娠成立時
36 点ですでにCMV IgGを保有している）では先天性感染児の障害は軽度である^{7) 8)}。初感染に
37 よる胎内感染の場合、新生児の32%に何らかの症候があるのに比し、再感染ないし再活性化
38 では新生児に症状が発見されることはまれ（1.4%）である⁷⁾。4.7歳時点で、初感染からの児
39 の25%は何らかの後遺症（難聴、脈絡膜炎、脳性麻痺、IQ低下等）を有するのに比し、再感
40 染ないし再活性化からの児では8%であったとする報告⁷⁾もある。米国（本邦よりCMV IgG保
41 有率が低く欧米では40～60%と報告されている）では妊娠初期CMV IgG陰性妊婦の3.0%が、
42 また妊娠初期CMV IgG陽性妊婦の1.0%が先天性CMV感染児を出産していると報告されてい
43 る⁸⁾。本邦妊婦（2005年からの5年間）2,865名の検討では、妊娠初期CMV-IgM検査において、

1 21名 (0.73%)が陽性だったが、うち羊水中CMV-DNAが陽性だったのは1名 (0.03%)であった⁹⁾。
2 一方、CMV IgM陽性の妊婦50人の検討では9人が先天性CMV感染であり、IgG avidity低値は先
3 天性感染と関連する因子であった¹⁰⁾。したがって、母体CMV IgM陽性やIgG avidity低値は先
4 天性CMV感染を疑う所見とされる。

5
6 5. 妊娠中に胎児の異常所見 (FGR, 脳室拡大, 小頭症, 脳室周囲の高輝度エコー, 腹水, 肝
7 脾腫等)を認めた場合に、鑑別診断のひとつとしてCMV胎児感染を考慮する⁴⁾。

8
9 6. 胎児治療の有効性が示唆されている^{5)11) 12)}。Nigro et al.⁵⁾は、免疫グロブリン母体静
10 脈内投与による胎児治療法 (症例によっては羊水腔内, 臍帯内投与併用)を発表した。羊水
11 中CMVが確認された母体への免疫グロブリン投与によって、症候性先天性感染の発生率は3%
12 (1/31)で、無治療群は50% (7/14)であった。本邦では症候性の先天性CMV感染に対する免疫
13 グロブリン胎児腹腔内・母体静脈内投与が行われ、生存率は83% (10/12), 発達遅滞42% (5/12),
14 正常発達25% (3/12), 片側難聴のみ17% (2/12)であった。正常発達ないし片側難聴のみは
15 42% (5/12)で、胎児治療として有効である可能性を示唆した¹³⁾。しかし、これらの研究は二
16 重盲検比較ではなく、まだ有効性が確立された治療法ではない。

17
18
19 7. CMV感染児は分娩中に異常心拍パターンを示しやすい¹⁴⁾。したがって、分娩中に異常心拍パ
20 ターンを示した新生児に中枢神経障害が疑われる場合、その原因鑑別診断として CMV胎内感染を加
21 える。低酸素性脳症との鑑別には生後早期の CMV検出が重要である。先天性 CMV感染児は脳性麻
22 痺等の後遺障害を有しやすいが、保存臍帯中から CMVを検出することが可能な場合がある。新生
23 児の状態に異変を認めた場合、その原因検索の一環として臍帯の一部保存や新生児尿中 CMV検査
24 も考慮される。

25
26
27 8. 生後 2週以内の新生児尿, 臍帯血や出生直後の末梢血からCMVが検出された場合やこれら
28 血液でCMV IgM陽性の場合, 先天性CMV感染と診断できる。ただし, 先天性 CMV感染児でもお
29 よそ半数で臍帯血 CMV IgM陰性を示す³⁾ので, 臍帯血 CMV IgM陰性によって先天性感染を否
30 定することはできない。

31
32 9. 先天性 CMV感染児は出生時には無症状でも後に発達障害や難聴が明らかとなる場合もある。
33 先天性感染児においては発達ならびに聴覚機能の長期フォローアップが必要であり、専門医
34 に依頼する。

35
36 文献

37
38 1) Pass RF, et al.: Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. N Engl J
39 Med 2009; 360: 1191—1199 PMID: 19297572 (I)

40 2) 東 寛, 他. 1996年から2009年における妊婦のサイトメガロウイルス抗体保有率の推移
41 について. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2010; 46 (4), 1273-1279.

- 1 3) Koyano S, et al. Screening for the Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group.
2 Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected
3 on filter paper: Feasibility and outcomes from a multi-centre study. *BMJ Open*,
4 doi:10.1136/bmjopen-2011-000118, 2011. PMID: 22021766. (II)
- 5 4) 丸山有子: サイトメガロウイルス胎内感染症の出生前管理. *日産婦誌*2007; 59: 1089—1100
6 (III)
- 7 5) Nigro G, et al.: Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus
8 infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 1350—1362 PMID: 16192480 (II)
- 9 6) Donner C, et al. Accuracy of amniotic fluid testing before 21 weeks' gestation in
10 prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn*.
11 1994;14(11):1055-59, PMID: 7877953 (II)
- 12 7) Kenneson A, et al. :Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital
13 cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007; 17(4): 253-76 PMID: 17579921 (I)
- 14 8) Fowler KB, et al: Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus
15 infection. *JAMA* 2003; 289: 1011 PMID: 12597753 (II)
- 16 9) Yoshida M, et al. Can measurement of maternal anti-cytomegalovirus
17 immunoglobulin-M antibody levels be used to screen for cytomegalovirus infection in
18 embryos and fetuses? *J Obstet Gynaecol Res*. 2013; 39(1): 166-169 PMID:22672496 (III)
- 19 10) Sonoyama A, et al. Low IgG avidity and ultrasound fetal abnormality were predictive
20 of congenital cytomegalovirus infection. *J Med Virol*, 2012;84:1928-1933. PMID:
21 23080498 (III)
- 22 11) Negishi H, et al.: Intraperitoneal administration of cytomegalovirus
23 hyperimmunoglobulin to the cytomegalo-infected fetus. *J Perinatol* 1998; 18: 466— 469
24 PMID: 9848763 (III)
- 25 12) Matsuda H, et al.: Intrauterine therapy for a cytomegalovirusinfected symptomatic
26 fetus. *BJOG* 2004; 111: 756—757 PMID: 15198769 (III)
- 27 13) Japanese Congenital Cytomegalovirus Infection Immunoglobulin Fetal Therapy
28 Study Group. A trial of immunoglobulin fetal therapy for symptomatic congenital
29 cytomegalovirus infection. *J Reprod Immunol*. 2012 Sep;95(1-2)73-9.
30 Doi:10.1016/j.jri.2012.05.002 PMID: 22884280. (III)
- 31 14) Kaneko M, et al.: Intrapartum fetal heart rate monitoring in cases of cytomegalovirus
32 infection. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1257—1262 PMID: 15507950 (II)

33

1 CQ903-1 妊産婦の心停止（状態）への対応は？

2

3 Answer

4 1. 心停止が切迫した妊産婦では、心停止を防ぐために以下の処置が有効な可能性があると
5 認識する。(B)

6 1) 子宮が大きい場合、側臥位にするか、子宮を手動的に左へ圧排する。

7 2) 酸素を投与する。

8 3) 静脈路を横隔膜より頭側で確保し、補液する。

9 4) 病態の原因を考え、必要な検査・治療を行う。

10 2. 心停止を起こした妊産婦では、以下の蘇生措置が有効な可能性があると認識する。(B)

11 1) 子宮が大きい場合、子宮を手動的に左へ圧排する。

12 2) 通常の胸骨圧迫部位よりやや頭側（胸骨中心付近）で胸骨圧迫を行う。

13 3) 速やかに気道確保して人工呼吸を開始する。

14 4) 心室細動や脈拍の触れない心室頻拍を認め、かつ必要な機器を利用できる場合には
15 除細動（電気ショック）を行う。

16 5) 静脈路を確保した上で、アドレナリンの投与を考慮する。

17 6) 上記の母体蘇生処置に反応しない場合には帝王切開術（死戦期帝王切開）を考慮す
18 る。

19

20 解説

21 最も大規模な疫学調査報告である The Confidential Enquiries into Maternal and Child
22 Health (CEMACH)によると英国の妊産婦死亡率は 13.95/100,000 人である(1)。妊婦の心肺
23 停止率は 1/20,000 と増加傾向にあるが、心肺停止した妊婦の死亡率は 6.9%であり、90%以
24 上は蘇生可能であったと報告されている。

25 妊婦には生理的特徴があり、心肺蘇生においても妊婦の特殊性を理解した対応が必要であ
26 る。実際に妊産婦に心肺蘇生が必要になった際、迅速に対応できるように、妊婦の心肺蘇生
27 法に習熟するとともに、各施設内で連携して対応できるように事前に準備しておくことが重
28 要である。

29 妊婦の蘇生の手順は、基本的には JRC（日本版）ガイドライン 2010 一次救命処置 (BLS)
30 (2)、成人の 2 次救命処置 (ALS) (3)に則って行われ、その中に、妊婦の心停止についての
31 対応も記載されている。また、日本産婦人科医学会から研修ニュースとして「妊産婦死亡の回
32 避のために」としてその手順について解説した冊子を発刊している(4)。

33

34 1. 心停止が切迫した妊産婦への対応

35 妊産婦が心肺停止の切迫した状態にあると判断した場合、まず、人員の確保が重要であり、
36 大声を出すなどして応援を求めると同時に、蘇生用の器材を持ってくるように要請する。同
37 時に、左側臥位（子宮左方圧排でもいい）とした上で、気道確保を行い、100%酸素の投与を
38 行う。静脈ラインは横隔膜より上方で確保し、補液を行う。収縮期血圧が 100mmHg 未満、

1 もしくは血圧が 80%以上低下している場合には、晶質液（ラクテック[®]などの細胞外液）・
2 人工膠質液（サリンヘス[®]など）を投与することで循環血液量を確保する。また、心電図モニタ
3 ーの装着、経動脈血酸素飽和度モニターの装着を行うと同時に、表 1を参考に原因を推定
4 し、その改善のために必要な検査・治療を行う。

5

6 2. 心停止（頸動脈の脈拍の非触知）の妊産婦への対応

7 意識がなく、呼吸がないかまたはあえぎ呼吸(gaspig)が認められる場合には、心停止と判
8 断する。妊産婦が心停止した場合、図 1のフローチャートに沿った対応を行う。

9 心停止の状況では、まず、人員の確保が重要であり、大声を出すなどして応援を求めると
10 同時に、蘇生用の器材を持ってくるように要請する。同時に、仰臥位として子宮左方圧排（ま
11 たは 27~30° の左側臥位）とした上で、胸骨圧迫(心臓マッサージ)を開始する。同時に、自
12 己膨張式バックなどを用いた人工呼吸、除細動の装着・実施を順次行う。また、蘇生に反応
13 しない場合の対応としての帝王切開術（死戦期帝王切開）を考慮した対応を行う。

14 さらに、胸骨圧迫(心臓マッサージ)と人工呼吸、除細動を行いながら、原因となる病態の検
15 索・治療、静脈路の確保、アドレナリンの投与、気管挿管を順次行う。各処置についての解
16 説を以下に示す。

17 1) 子宮左方圧排

18 大きな子宮は下大静脈を圧迫し、心臓への血液還流を障害する可能性がある。子宮が
19 臍高になる妊娠20週頃以降の妊婦では、子宮が循環障害の原因となることがあるため、
20 子宮を左方に圧排することにより、母体胎盤での循環改善効果が期待できる。妊産婦の
21 心停止が切迫した状況では側臥位に、また、心停止した場合や胸骨圧迫・人工呼吸など
22 の蘇生措置が必要な場合には仰臥位として子宮を手動的に左方圧排するか、体幹を左側
23 に27~30° 傾ける体位(左側臥位)をとることが重要である。

24 2) 胸骨圧迫(心臓マッサージ)

25 意識がなく、呼吸がないかまたはあえぎ呼吸(gaspig)が認められ心停止と判断した場
26 合、頸動脈で脈拍が触れない場合には直ちに胸骨圧迫が必要である。胸骨圧迫開始の判
27 断に心電図モニターは必要ない。胸骨圧迫の部位は、一般成人では胸骨の下半分である
28 が、子宮が大きくなるに従って縦隔が頭側に偏移するため、妊娠半ばを過ぎた女性では
29 胸骨の中心付近を圧迫する。両掌を胸骨中心部に重ね、肘を曲げずに胸骨を5cm以上力
30 強く押し下げる。1分間に100回以上の速さで行う。人工呼吸をしながら胸骨圧迫を行う
31 ときには、胸骨圧迫30回と人工呼吸2回を交互に行う。

32 3) 気道確保・人工呼吸・酸素投与

33 呼吸停止やあえぎ呼吸（しゃくりあげるような不規則な呼吸）がみられる場合、高濃
34 度酸素を投与しても自発呼吸では動脈血酸素飽和度が十分に上がらない場合には、気道
35 確保と人工呼吸が必要になる。

36 気道確保の代表的な方法として、用手による方法と気管挿管がある。手動的な方法は、
37 頭部を後屈させて顎先を挙上させる。器具がなくてもすぐに行える方法である。気管挿
38 管は、最も確実な気道確保の方法である。妊娠中は気道粘膜に変化が起り、気道が狭

1 くなっているため、気管挿管チューブの内径は6.5～7.0mmが適している。挿管操作に慣
2 れない場合や挿管を試みて上手くいかない場合は、用手の気道確保を行う。気道確保後
3 には自己膨張式バッグなどを用いて人工呼吸を開始する。吸気時に胸郭が挙上すること
4 を必ず確認する。自己膨張式バッグは酸素配管のないところでも人工呼吸が可能であり、
5 リザーバーを接続して酸素流量を10L/分とすると、100%近い濃度の酸素を投与するこ
6 とができる。心停止の場合は可能な限り高濃度酸素の投与が勧められる。人工呼吸は12
7 ～16回/分の頻度で行う。ただし、人工呼吸をしながら胸骨圧迫も同時に行うときには、
8 胸骨圧迫30回と人工呼吸2回を交互に行う。

9 4) 除細動（電気ショック）

10 心室細動（VF）や脈拍の触れない心室頻拍（無脈性VT）のときには、除細動（電気シ
11 ョック）を行う。除細動器には、自動除細動器（AED）とマニュアル除細動器の2種類が
12 ある。除細動が必要かどうかを判断するため、AEDの自動解析を待つか、心電図波形を
13 確認する。除細動を行うときには、胎児心拍数モニターをはずす。除細動の方法は妊婦
14 も一般成人も同様である。標準的な方法で行えば、通電が胎児に及ぼす影響はわずかと
15 考えられる。除細動で心拍再開すれば、頸動脈で脈拍が触知可能になる。

16 5) 輸液・輸血

17 胸骨圧迫・人工呼吸と同時並行で除細動装置の装着、静脈路の確保を行い、急速輸液
18 を行う。静脈路の確保は横隔膜より中枢側に行う。上肢に静脈確保できない場合には内
19 頸静脈を考慮する。さらに、病態に応じて昇圧薬の使用を考慮する。

20 心拍数増加と収縮期血圧低下がみられたときには、出血や敗血症、アナフィラキシー
21 ショックなど急速輸液を必要とする場合が多い。このような状況で、急速輸液に適した
22 製剤は細胞外液型のいわゆるリンゲル液（ラクテック®、ヴィーンF® など）と人工膠質
23 液（サリンヘス®など）である。人工膠質液のほうが循環血液量増加の効果が大きい。ブ
24 ドウ糖を含む輸液を急速に投与すると高血糖になりやすいので、ブドウ糖を含まないか、
25 含んでも1%以下のものを選択する。必要輸液量は病態やその程度によって大きく異な
26 る。出血時のリンゲル液ならば出血量の3～4倍、人工膠質液ならば1～2倍の輸液が目安
27 になる。敗血症やアナフィラキシーショックが原因の場合にも1,000mLを超える輸液が
28 必要なことが多く、まず500～1,000mLを輸液して状態の変化を観察する。

29 出血に対しては、産科危機的出血への対応ガイドライン(5)と危機的出血への対応ガイ
30 ドライン(6)を参考にする（分娩・産褥期の大量出血への対応についてはCQ311-1ならび
31 に311-2を参照）。出血量は過少評価されることが多いため、ショックインデックス(SI)
32 を参考に輸血の適応を決める。SIが1を超えたら輸血を考慮し、SIが1.5を超えたらただ
33 ちに輸血を開始する。出血傾向があり、SIが1.5以上の場合には新鮮凍結血漿を投与する。
34 産科出血は凝固障害をきたしやすく、出血量が少なくても凝固因子の補充が必要となり
35 やすい。

36 6) 昇圧薬

37 心停止状態の循環虚脱で胸骨圧迫や人工呼吸を行っても反応が見られない場合には
38 除細動とともに、エピネフリン製剤（ボスミン®：1mg/A）を原液のまま静注する。心停

1 止でない場合にはボスミン®1Aを10mL中に希釈して血圧の変化をみながらゆっくり静
2 注することも考慮される。

3 また、心停止に至らない低血圧の場合には、昇圧薬としては、塩酸エフェドリン注射
4 液（40mg/Aを10mL中に希釈し、1-2mLずつ使用する）・塩酸フェニレフリン注射液（ネ
5 オシネジンコーワ注®1mg：1mg/Aを10mL中に希釈し、0.5-1mLずつ使用する）を使用
6 する。持続的な昇圧が必要になった場合にはドパミン・ドブタミン・ノルアドレナリン
7 などの昇圧薬を用いる。

9 7) 死戦期帝王切開術 (Perimortem cesarean section)

10 妊婦が心停止に陥り、一次蘇生に反応しない場合には、母体の蘇生処置としての帝王
11 切開術（死戦期帝王切開術）を考慮する。その目的は、子宮を縮小させることで母体の
12 血行動態を改善させることにある。実際には、子宮の大きな妊婦が心停止に陥ったらた
13 だちに死戦期帝王切開術を考慮し、その準備にとりかかる。準備の間に心肺蘇生処置や
14 心停止の原因検索を進め、他の心肺蘇生処置を4分行っても心拍の回復がない場合には死
15 戦期帝王切開術の施行の判断をする。児予後を考慮した場合、母体心停止後5分程度のう
16 ちに娩出が行われることが望ましい。死戦期帝王切開術の施行を判断する際の考慮点と
17 して、a.母体救命の可能性があるとと思われる、b.母体救命目的の帝王切開では胎児の生
18 死は問わない、c.妊娠子宮が血行動態を悪化させていると思われる、d.子宮底が臍に達す
19 る程度（妊娠20週以降）である、ことがあげられている。

20 死戦期帝王切開術38例（母体心停止後、児娩出までの時間は、5分以内11例、6-10分が
21 4例、11-15分が2例、15分以上7例）のレビューによれば、蘇生可能性のあった母体20例
22 中13例が救命され、良好な経過で退院した(7)。児娩出後に血行動態の明らかな回復が12
23 例に認められ、母体心停止後15分以上の症例でも循環動態改善や心拍再開が確認された。
24 児生存は38例中34例であった。児予後が確認できた21例中では、6例に神経学的後遺障
25 害、1例に呼吸器障害を残したが、14例は後遺障害がなく発育している。母体心停止後15
26 分以上経過して出生した7例でも4例の児には後遺障害がなかった(7)。

27 しかし、死戦期帝王切開術の施行には、産婦人科・救急科・麻酔科・新生児科などの
28 連携が不可欠であり、実際にその施行が困難で、経験のない施設が大部分である。この
29 現状から判断すると常日頃から多診療科間で連携を図り、死戦期帝王切開術についての
30 周知を図ることがまず必要な段階と考える。

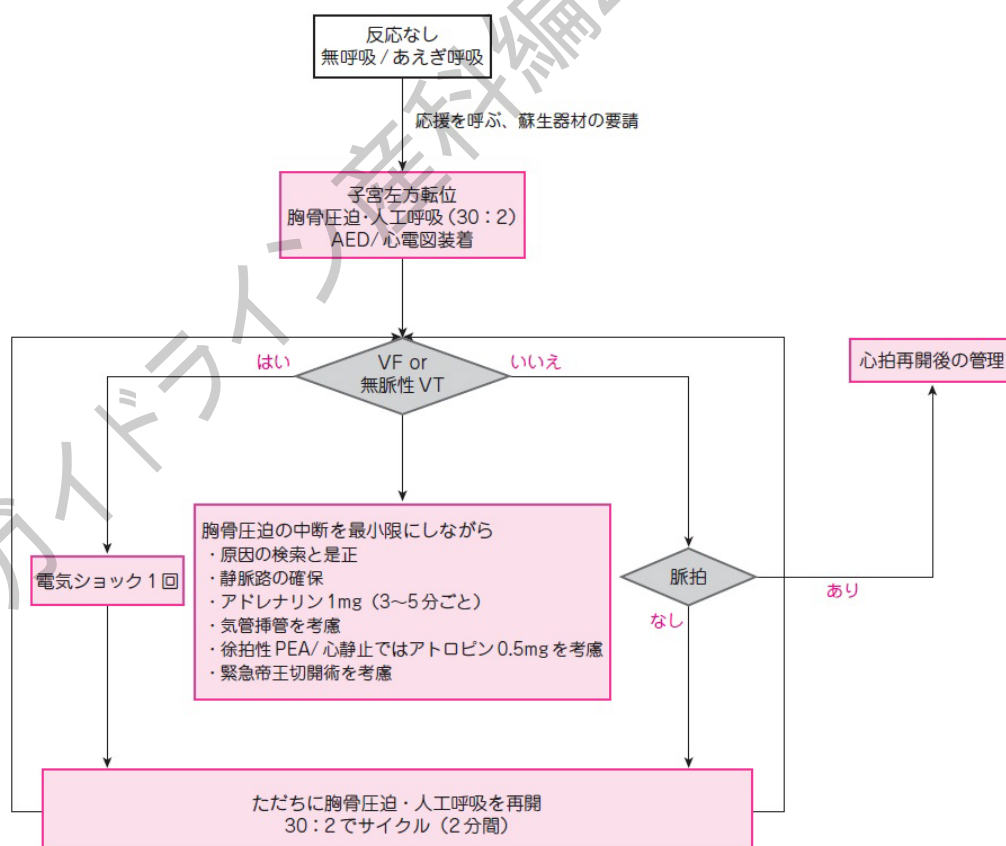
33 参考文献

- 34 1. Vanden Hoek TL, et al.: Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010
35 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and
36 Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S829-61.
37 PMID: 20956228 (Review)
- 38 2. JRC（日本版）ガイドライン2010 一次救命処置（BLS）：日本蘇生協議会/ 日本救急医療

- 1 財団 ガイドライン作成合同委員会 http://jrc.umin.ac.jp/pdf/BLS0615_c.pdf (ガイド
2 ライン)
- 3 3. JRC (日本版) ガイドライン2010 成人の2 次救命処置 (ALS) :日本蘇生協議会/ 日本
4 救急医療財団. ガイドライン作成合同委員会
5 http://jrc.umin.ac.jp/pdf/G2010_02_ALS.pdf (ガイドライン)
- 6 4. 妊産婦死亡回避のために : 異常の早期発見と初期対応: 研修ニュース (No. 16) 日本産婦人
7 科医会 2011 (III)
- 8 5. 産科危機的出血への対応ガイドライン: 日本産科婦人科学会他4学会作成 2010.
9 <http://www.jspnm.com/topics/data/topics100414.pdf> (ガイドライン)
- 10 6. 危機的出血への対応ガイドライン: 日本麻酔科学会他作成 2007
11 <http://www.anesth.or.jp/guide/pdf/kikitakiGL2.pdf> (ガイドライン)
- 12 7. Katz V et al.: Perimortem cesarean delivery: were our assumptions correct? Am J
13 Obstet Gynecol. 192, 1916-21, 2005. PMID: 15970850 (III) 【構造化抄録】

17 図 1. 妊産婦の心停止への対応のフローチャート

18 (参考文献4より引用)



19

20

1 表1. 妊産婦の心停止の主な原因・病態 (参考文献4より引用)

2

羊水塞栓症	肺血栓塞栓症	脳血管病変
循環血液量減少	敗血症	低カリウム血症
低酸素血症	心筋症	心筋梗塞
大動脈解離・破裂	高マグネシウム血症	麻酔関連の合併症

3

4

5

6

7

ガイドライン産科編2014年版CQ案