

## V 妊娠期間中に妊婦が使用した薬剤の先天異常発生に及ぼす影響の検討

(植地正文)

本調査で妊娠期間中に少くとも一種類以上の薬剤を服用していた妊婦は調査対象総数14,808人中10,741人(72.5%)にのぼっていることが判明している。サイドマイドによる先天奇形が注目されてきて以来、今日では薬害に対する世間の関心もたかまってきているが、本調査実施時点では、まだ妊婦とはいえかなりの薬剤を服用していたのである。このような時期の妊婦を対象に、薬剤と先天異常の関係を分析・検討することは今後の研究上、疫学的にも大変に重要なことと考える。

### 1. 先天異常発生率について

本調査における先天異常発生率は単胎児・生産児では13.8%、単胎児・死産児では17.9%となっており、死産児に高率であった。さらに単胎児・死産児について、妊娠期間中の薬剤服用の有無で分析してみると、薬剤用群では先天異常発生率が15.3%に、薬剤非服用群では22.2%になっており、薬剤を服用しなかった群に逆に先天異常が高率に認められるという結果をえた。したがって単胎児・死産児に関しては薬剤そのものではなく他の種々な要因によって先天異常が発生してくるものと相像される。

今回は単胎児・生産児について薬剤服用の有無と先天異常発生との関係を検討してみたので、その成績について報告する。

妊娠期間中に何らかの薬剤を少くとも一種類以上服用していた妊婦(10,596人)のうち、先天異常(確定群)の発生率は14.0%、そのうち奇形(メジャー)の発生率は1,403/10,596(13.2%)であった。一方、妊娠期間中に全く薬剤を服用していなかった妊婦(4,008人)のうち、先天異常(確定群)は13.2%に発生しており、そのうち奇形(メジャー)の発生率は492/4,008(12.3%)であった。薬剤の服用の有無による先天異常(確定群)および奇形(メジャー)発生率には統計的に有意差を認めえなかった。

### 2. 服用薬剤と先天異常(奇形—メジャー)の発生状況

妊娠期間中、薬剤を服用していた妊婦から発生した先天異常児は1,489人であり、そのうち奇形(メジャー)をもっていた児は1,403人にものぼっていた。薬剤を服用しなかった群からの先天異常(奇形—メジャー)発生率(12.28%)よりも高率であり、しかも薬剤(5ケタコード)をピックアップしてみると、表1に示すとおりになる。

奇形(メジャー)発生率はすべての薬剤について分析検討してみたが、いづれも統計的に有意であった薬剤をうることは出来なかった。しかしながら $3 \geq Z \geq 2$ の条件で、薬剤をひろってみると、利尿剤〔213ID(クロレキソロン)、213IH(フロセミド)〕、血圧降下剤〔214JI(血圧降下剤配合剤)〕、健胃消化剤〔233JD(消化酵素、デビドロコール酸)〕、無機質製

表1 各薬剤(5ケタコード)の奇形(メジャー)発生率

薬剤コード (5ケタ)	薬 効 名	薬 剤 使用総数	奇形(メジャー) 発 生 数	%	z
114AC	フェナセチン	169	27	15.98	1.28
114CA	アミノピリン	148	26	17.57	1.66
*114JD	サクテル酸ビタミン剤配合	17	6	35.29	1.98
*116JA	(サクテル酸ジフェンヒトラミン+ジプロフィリン)	7	5	71.43	3.46
117AI	ベルフェナジン	544	717	130.5	0.50
117CB	クロルジアゼキサイド	37	6	16.22	0.65
124DC	臭化プチルスコボラミン	41	8	19.51	1.16
124IH	塩酸ピペリドレート	128	23	17.97	1.66
124JI	鎮痛剤(その他の配合剤)	1,077	153	14.21	1.63
141AC	タンニン酸ジフェンヒドラミン	48	8	16.67	0.81
141BA	マレイン酸クロルフェ ラミン	217	29	13.36	0.46
141IK	マレイン酸ジメチデン	58	10	17.24	0.99
211ED	カフェイン	91	15	16.48	1.07
213EH	ヒドロクルメチアゼド	55	8	14.55	0.47
213ID	クロレキソロン	468	77	16.45	2.33
213IH	フロセミド	865	129	14.91	2.00
214DI	レセルピン	31	5	16.13	0.58
214D	ダイハイドロエルゴットアルカロイド	34	5	14.71	0.40
214JI	血圧降下剤配合剤	109	27	24.77	3.00
219IO	オロチン酸クロロキン	135	22	16.30	1.25
222BD	石蒜(リコリン, セキサニン)	32	8	25.00	1.66
222HA	臭化水素酸デキストロメトルファン	174	28	16.09	1.34
222IP	クロベラスチン	146	18	12.33	0.02
222JB	鎮咳祛痰剤(生薬・コデイン複合配合剤)	35	5	14.29	0.34
222JI	その他の鎮咳祛痰剤	76	16	21.05	1.86
223JB	総合感冒剤(鎮咳・抗ヒスタミン・解熱剤)	113	16	14.16	0.57
231BB	塩酸テトラサイクリン・トローチ	35	5	14.29	0.34
233JC	消化酵素複合剤	141	22	15.60	1.07
233JC	消化酵素・デヒドロコール酸剤	179	35	19.55	2.42
237JI	その他の整腸剤	44	9	20.45	1.34
238JA	下剤・腸剤(DSS, ダントロ剤)	194	28	14.43	0.83
238JI	その他の下剤・浣腸剤	192	33	17.19	1.77
238ZC	センノサイド	46	7	15.22	0.55
247CA	エストロオール	354	56	15.82	1.76
247CB	プロピオン酸エストロオール注射液	32	4	12.50	0.04

表1

薬剤コード (5ケタ)	薬 効 名	薬 剤 使用総数	奇形(メジャー) 発 生 数	%	z
247JI	(女性ホルモン配合剤: 酢酸クロルマジノン+メストラノール)	187	24	12.83	0.22
247JM	女性ホルモン配合剤(注射液): (カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン+ プロビオン酸エストラジオール)	696	88	12.64	0.26
247JO	(安息香酸エストラジオールプロゲステロン)	180	25	13.89	0.61
247JP	(カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン+プロゲステロン)	276	35	12.68	0.19
255DE	ナタマイシン(腔剤)	33	6	18.18	0.88
312BI	ベンフォチアミン	183	27	14.75	0.92
313AB	フラビンアデニン・ジヌクレオチド	37	6	16.22	0.65
313DB	リン酸ピリド サール	500	62	12.40	0.08
313FA	コバマミド	166	22	13.25	0.36
313FC	ヒドロキソコバラミン	105	13	12.38	0.03
314AA	アスコルビン酸	45	7	15.56	0.60
315AA	酢酸トロフェロール	165	21	12.73	0.17
316JA	複合ビタミン(VB <sub>1</sub> ・VB <sub>2</sub> 複合剤)	44	6	13.64	0.26
316JC	複合ビタミン(VB <sub>1</sub> ・VB <sub>6</sub> ・VB <sub>12</sub> 複合剤)	253	35	13.83	0.69
318AB	ミネラル等添加総合ビタミン剤(1)	1,043	138	13.23	0.81
318AE	" (2)	930	122	13.12	0.69
321IA	L-アスパラギン酸カルシウム	55	7	12.73	0.10
322CA	アミノ酢酸硫酸鉄	218	39	17.89	2.12
322CB	オロチン酸第一鉄	75	12	16.00	0.87
322CI	乳酸鉄	193	28	14.51	0.86
322CK	硫酸鉄	544	89	16.36	2.44
322CL	フマル酸第一鉄	186	26	13.98	0.66
322CS	含糖酸化鉄	47	9	19.15	1.19
323AA	ブドウ糖	58	9	15.52	0.68
326AA	総合造血剤(肝臓製剤)	227	31	13.66	0.59
326JJ	(フマル酸第一鉄・VB <sub>1</sub> ・VB <sub>2</sub> ・VB <sub>6</sub> ・ VB <sub>12</sub> ・ニコチン酸アミド)	49	8	16.33	0.76
326JL	鉄, 葉酸, VB <sub>12</sub> , VC	31	5	16.13	0.58
332AA	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム	212	28	13.21	0.39
332IB	トラネキサム酸	84	11	13.10	0.22
332JI	その他の止血剤	27	6	22.22	1.24
391CC	チオクト酸アミド	165	25	15.15	1.01
391JA	アスパラギン酸塩剤	148	20	13.51	0.43
391JB	(グリチルチリン, メチオニン, グリシン複合剤)	39	7	17.95	0.92

(Lontinued)

表1

薬剤コード (5ケタ)	薬 効 名	薬 剤 使用総数	奇形(メジャー) 発 生 数	%	z
399IA	グルタチオン	175	32	18.29	2.02
611BA	アミノベンジルペニシリン	92	14	15.22	0.78
621CB	スルフィソメゾール	372	47	12.63	0.19
*621DD	スルファモノメトキシ	27	6	22.22	1.24
*641EA	硫酸ヒドロキシクロロキン	23	6	26.09	1.51

\*印…… (総数30例以下のものの一部である)

剤〔322CA(アミノ酢酸硫酸鉄), 322CK(硫酸鉄)], 代謝性医薬品〔399IA(グルタチオン)]があがる。もしかすると疑がかけられるかもしれない薬剤である。また使用薬剤総数30例以下のところで、先天異常(奇形メジャー)発生率が7.143%と高率にでている薬剤がみられた。これは鎮量剤配合剤〔116JA(サルチル酸ジフェンヒドラミン+ジブフィリン)]であった。この薬剤は妊娠初期に用いられることもあり、奇形(メジャー)発生率については今後とも注目してゆく必要がある。今回の調査では奇形(メジャー)の発生に関係のありそうな薬剤はみられたが、いずれも統計的には有意でなかった。疑わしい薬剤として7種類(5ケタコード)があがったが、いずれも母体の異常(悪疽, 浮腫, 高血圧, 貧血, 出血, 中毒症など)のために用いられる薬剤ばかりであるので, 今後は妊娠中の母体の異常との関連で分析検討してゆく必要がある。これら奇形(メジャー)が薬剤そのものによって発生したと断定することはできなかった。

### 3. 先天異常と薬剤服用率

先天異常(確定群)のうち, 代表的な疾患の薬剤服用率をみたのが表2である。

3 $\geq$ Z $\geq$ 2の範囲に入っていた7種類の薬剤を妊娠期間中に服用していた率も表2に併記してみる。(この先天異常には単胎児・先産児以外の児も含まれる)

さらにこれら7種類の薬剤(5ケタコード)〔213ID, 213IH, 214JI, 233JD, 322CA, 322CK, 399IA]が妊娠期間のどの時期(前期, 中期, 後期)に服用されていたかを服用率の高い疾病について分析したのが表3である。

表2 先天異常(確定群)と葯剤服用率

疾病名	例数	葯剤服用数(%)	疑いある葯剤服用数(%)
無脳児症	9	3 (33.3%)	0 (0%)
水頭症	11	9 (81.8)	3 (27.3)
二分脊椎椎	4	4 (100.0)	1 (25.0)
(先天性心疾患)	82	58 (70.7)	
心室中隔欠損症	42	28 (66.7)	5 (11.9)
フアロー血微症	6	5 (83.3)	1 (16.7)
動脈管開存	11	7 (63.6)	0
内外反足	41	33 (82.9)	4 (9.8)
外反足	22	16 (72.7)	4 (18.2)
ロト胸	79	59 (74.7)	15 (19.0)
多指症	19	14 (73.7)	3 (15.8)
含指症	10	8 (80.0)	2 (20.0)
斜頸	446	332 (74.4)	92 (20.6)
先天性股関節脱臼	216	151 (69.9)	39 (18.1)
股関節垂脱臼	12	5 (41.7)	1 (8.3)
白蓋形成不全	23	19 (82.6)	1 (4.3)
そけいヘルニア	378	276 (73.0)	64 (16.9)
横隔膜ヘルニア	4	4 (100.0)	1 (25.0)
口蓋裂	11	6 (54.5)	2 (18.2)
兔唇	9	7 (77.8)	2 (22.2)
兔唇・口蓋裂	8	5 (62.5)	2 (25.0)
幽門狭症	9	7 (77.8)	1 (11.1)
消化管閉鎖	6	6 (100.0)	0
(食道閉鎖, 十二指腸閉鎖, 鎖肛)			
先天性胆道閉鎖	3	3 (100.0)	0
停留こう丸	666	48 (7.2)	7 (1.06)
潜伏こう丸	11	8 (72.7)	3 (27.3)
こう丸異所的形成	8	4 (50.0)	0
内外斜視	48	34 (70.8)	9 (18.8)
外斜視	8	7 (87.5)	3 (37.5)
斜視	70	50 (71.4)	13 (18.6)
耳介奇形	6	3 (50.0)	2 (33.3)
血管腫	61	45 (73.8)	12 (19.7)
海綿状血管腫	116	93 (80.2)	23 (19.8)
単純性血管腫	95	71 (74.7)	17 (17.9)
母斑	36	28 (77.8)	14 (38.9)
白色素性母斑	19	13 (68.4)	3 (15.8)
色素性母斑	129	103 (79.8)	26 (20.2)
ダウン症候群	19	16 (84.2)	3 (15.8)
精神発達遅滞	23	14 (60.9)	6 (4.4)
脳性小児麻痺	11	7 (63.6)	1 (9.1)
難聴	7	6 (85.7)	3 (42.9)
副耳*	19	17 (89.5)	4 (21.1)
先天性耳瘻*	53	34 (64.2)	11 (20.8)

\*……マイナー(奇形)

表3-① 水頭症(11例)

薬剤コード	薬効名	妊娠前期 (1~4ヶ月)	中 期 (5~7ヶ月)	後 期 (8~11ヶ月)
213ID	利尿剤(クロレキソロン)			1
213IH	利尿剤(フロセミド)		1	
214JI	血圧降下剤配合剤		1	
233JD	健胃消化剤(消化酵素 デビドロコール酸)			
322CA	アミノ酢酸硫酸鉄			
322CK	硫酸鉄			1
399IA	代謝性医薬品(グルタチオン)			

表-3② 二分脊椎(4例)

薬剤コード	薬効名	妊娠前期 (1~4ヶ月)	中 期 (5~7ヶ月)	後 期 (8~11ヶ月)
213ID	利尿剤(クロレキソロン)			
13IH	利尿剤(フロセミド)			
214JI	血圧降下剤配合剤			
233JD	健胃消化剤(消化酵素 デドロコール酸)			
322CA	アミノ酢酸硫酸鉄			1
322CK	硫酸鉄			
399IA	代謝性医薬品(グルタチオン)			

表3-③ 心室中隔欠損症(42例)

薬剤コード	薬効名	妊娠前期 (1~4ヶ月)	中 期 (5~7ヶ月)	後 期 (8~11ヶ月)
213ID	利尿剤(クロレキソロン)			1
213IH	利尿剤(フロセミド)			3
214JI	血圧降下剤配合剤			
233JD	健胃消化剤(消化酵素 デビドロコール酸)			
322CA	アミノ酢酸硫酸鉄			
322CK	硫酸鉄	1		
399IA	代謝性医薬品(グルタチオン)			

表 3 - ④ 多指症 ( 19 例 )

薬剤コード	薬 効 名	妊娠前期 (1~4カ月)	中 期 (5~7カ月)	後 期 (8~11カ月)
213ID	利尿剤 (クロレキソロン)			
213IH	利尿剤 (フロセミド)			
214JI	血圧降下剤配合剤			
233JD	健胃消化剤 (消化酵素 デビドロコール酸)			
322CA	アミノ酢酸硫酸鉄			
322CK	硫酸鉄			
399IA	代謝性医薬品 (グレタチオン)			

表 3 - ⑤ 合指症 ( 10 例 )

薬剤コード	薬 効 名	妊娠前期 (1~4カ月)	中 期 (5~7カ月)	後 期 (8~11カ月)
213ID	利尿剤 (クロレキソロン)			1
213IH	利尿剤 (フロセミド)			
214JI	血圧降下剤配合剤			
233JD	健胃消化剤 (消化酵素 デビドロコール酸)			
322CA	アミノ酢酸硫酸鉄		1	
322CK	硫酸鉄			
399IA	代謝性医薬品 (グレタチオン)			

表 3 - ⑥ そけいヘルニア ( 378 例 )

薬剤コード	薬 効 名	妊娠前期 (1~4カ月)	中 期 (5~7カ月)	後 期 (8~11カ月)
213ID	利尿剤 (クロレキソロン)			
213IH	利尿剤 (フロセミド)			3
214JI	血圧降下剤配合剤			
233JD	健胃消化剤 (消化酵素 デビドロコール酸)			
322CA	アミノ酢酸硫酸鉄			1
322CK	硫酸鉄	1	2	1
399IA	代謝性医薬品 (グレタチオン)			

表 3 - ⑦ 停留こう丸 ( 66 例 )

薬剤コード	薬 効 名	妊娠前期 (1~4カ月)	中 期 (5~7カ月)	後 期 (8~11カ月)
213ID	利尿剤 (クロレキソロン)			3
213IH	利尿剤 (フロセミド)			
214JI	血圧降下剤配合剤			
233JD	健異消化剤 (消化酵素 デビドロコール酸)			1
322CA	アミノ酢酸硫酸鉄			1
322CK	硫酸鉄	1	2	
399IA	代謝性医薬品 (グルタチオン)			

表 3 - ⑧ 潜伏こう丸 ( 11 例 )

薬剤コード	薬 効 名	妊娠前期 (1~4カ月)	前 期 (5~7カ月)	後 期 (8~11カ月)
213ID	利尿剤 (クロレキソロン)			1
213IH	利尿剤 (フロセミド)			1
214JI	血圧降下剤配合剤			
233JD	健異消化剤 (消化酵素 デビドロコール酸)			
322CA	アミノ酢酸硫酸鉄			
322CK	硫酸鉄			1
399IA	代謝性医薬品 (グルタチオン)			

表 3 - ⑨ 斜 視 ( 70 例 )

薬剤コード	薬 効 名	妊娠前期 (1~4カ月)	中 期 (5~7カ月)	後 期 (8~11カ月)
213ID	利尿剤 (クロレキソロン)			2
213IH	利尿剤 (フロセミド)			7
214JI	血圧降下剤配合剤			
233JD	健異消化剤 (消化酵素 デビドロコール酸)			
322CA	アミノ酢酸硫酸鉄			
322CK	硫酸鉄		1	4
399IA	代謝性医薬品 (グルタチオン)	1	1	



表 3 - ⑩ 内斜視 ( 4 8 例 )

薬剤コード	薬 効 名	妊娠前期 ( 1 ~ 4 カ月 )	中 期 ( 5 ~ 7 カ月 )	後 期 ( 8 ~ 1 1 カ月 )
2 1 3 I D	利尿剤 ( クロレキソロン )			2
2 1 3 I H	利尿剤 ( フロセミド )		1	3
2 1 4 J I	血圧降下剤配合剤			
2 3 3 J D	健胃消化剤 ( 消化酵素 デビドロコール酸 )			
3 2 2 C A	アミノ酢酸硫酸鉄	1	1	2
3 2 2 C K	硫酸鉄		1	2
3 9 9 I A	代謝性医薬品 ( グルタチオン )			

表 3 - ⑪ 外斜視 ( 8 例 )

薬剤コード	薬 効 名	妊娠前期 ( 1 ~ 4 カ月 )	中 期 ( 5 ~ 7 カ月 )	後 期 ( 8 ~ 1 1 カ月 )
2 1 3 I D	利尿剤 ( クロレキソロン )			
2 1 3 I H	利尿剤 ( フルセミド )			
2 1 4 J I	血圧降下剤配合剤			
2 3 3 J D	健胃消化剤 ( 消化酵素 デビドロコール酸 )			
3 2 2 C A	アミノ酢酸硫酸鉄			
3 2 2 C K	硫酸鉄	1	2	2
3 9 9 I A	代謝性医薬品 ( グルタチオン )			

表 3 - ⑫ 血管腫 ( 6 1 例 )

薬剤コード	薬 効 名	妊娠前期 ( 1 ~ 4 カ月 )	中 期 ( 5 ~ 7 カ月 )	後 期 ( 8 ~ 1 1 カ月 )
2 1 3 I D	利尿剤 ( クロレキソロン )			2
2 1 3 I H	利尿剤 ( フロセミド )			5
2 1 4 J I	血圧降下剤配合剤			1
2 3 3 J D	健胃消化剤 ( 消化酵素 デビドロコール酸 )		1	
3 2 2 C A	アミノ酢酸硫酸鉄			
3 2 2 C K	硫酸鉄		1	2
3 9 9 I A	代謝性医薬品 ( グルタチオン )	1		

表3-⑬ 海綿状血管腫(116例)

薬剤コード	薬効名	妊娠前期 (1~4カ月)	中 期 (5~7カ月)	後 期 (8~11カ月)
213ID	利尿剤(クロレキソロン)			10
213IH	利尿剤(フロセミド)	1		10
214JI	血圧降下剤配合剤			
233JD	健胃消化剤(消化酵素 デビドロコール酸)		1	
322CA	アミノ酢酸硫酸鉄			
322CK	硫酸鉄	1	2	4
399IA	代謝性医薬品(グルタチオン)			

表3-⑭ 単純性血管腫(95例)

薬剤コード	薬効名	妊娠前期 (1~4カ月)	中 期 (5~7カ月)	後 期 (8~11カ月)
213ID	利尿剤(クロレキソロン)			1
213IH	利尿剤(フロセミド)			4
214JI	血圧降下配合剤	1	1	1
233JD	健胃消化剤(消化酵素 デビドロコール酸)	1		
322CA	アミノ酢酸硫酸鉄	1	3	6
322CK	硫酸鉄		2	4
399IA	代謝性医薬品(グルタチオン)	1		

表3-⑮ 母 斑(36例)

薬剤コード	薬効名	妊娠前期 (1~4カ月)	中 期 (5~7カ月)	後 期 (8~11カ月)
213ID	利尿剤(クロレキソロン)		1	3
213IH	利尿剤(フロセミド)			2
214JI	血圧降下配合剤		1	1
233JD	健胃消化剤(消化酵素 デビドロコール酸)	1	2	1
322CA	アミノ酢酸硫酸鉄		1	1
322CK	硫酸鉄		4	4
399IA	代謝性医薬品(グルタチオン)		1	1

表3-⑩ 色素性母斑(129例)

薬剤コード	薬効名	妊娠前期 (1~4カ月)	中期 (5~7カ月)	後期 (8~11カ月)
213ID	利尿剤(クロレキソロン)			2
213IH	利尿剤(フロセミド)	1	4	17
214JI	血圧降下剤配合剤			
233JD	健胃消化剤(消化酵素 デビドロコール酸)			1
322CA	アミノ酢酸硫酸鉄			1
322CK	硫酸鉄		1	1
399IA	代謝性医薬品(グルタチオン)	4		1

表3-⑪ 内反足(41例)

薬剤コード	薬効名	妊娠前期 (1~4カ月)	中期 (5~7カ月)	後期 (8~11カ月)
213ID	利尿剤(クロレキソロン)		1	2
213IH	利尿剤(フロセミド)			1
214JI	血圧降下剤配合剤			
233JD	健胃消化剤(消化酵素 デビドロコール酸)			
322CA	アミノ酢酸硫酸鉄			
322CK	硫酸鉄			2
399IA	代謝性医薬品(グルタチオン)			

表3-⑫ 外反足(22例)

薬剤コード	薬効名	妊娠前期 (1~4カ月)	中期 (5~7カ月)	後期 (8~11カ月)
213ID	利尿剤(クロレキソロン)			2
213IH	利尿剤(フロセミド)			2
214JI	血圧降下剤配合剤			
233JD	健胃消化剤(消化酵素 デビドロコール酸)			
322CA	アミノ酢酸硫酸鉄			
322CK	硫酸鉄			
399IA	代謝性医薬品(グルタチオン)			

表 3 - ⑱ ロート胸 ( 79 例 )

薬剤コード	薬効名	妊娠前期 (1~4カ月)	中 期 (5~7カ月)	後 期 (8~11カ月)
213ID	利尿剤 (クロレキソロン)			
213IH	利尿剤 (フロセミド)			
214JI	血圧降下剤配合剤			
233JD	健胃消化剤 (消化酵素 デビドロコール酸)			
322CA	アミノ酢酸硫酸鉄			
322CK	硫酸鉄			
399IA	代謝性医薬品 (グルタチオン)			

表 3 - ㉔ 斜 頸 ( 446 例 )

薬剤コード	薬効名	妊娠前期 (1~4カ月)	中 期 (5~7カ月)	後 期 (8~11カ月)
213ID	利尿剤 (クロレキソロン)	1	3	27
213IH	利尿剤 (フロセミド)		3	35
214JI	血圧降下剤配合剤		1	8
233JD	健胃消化剤 (消化酵素 デビドロコール酸)	1	3	
322CA	アミノ酢酸硫酸鉄		2	2
322CK	硫酸鉄	4	11	17
399IA	代謝性医薬品 (グルタチオン)	4		

表 3 - ㉕ 先天性股関節脱臼 ( 216 例 )

薬剤コード	薬効名	妊娠前期 (1~4カ月)	中 期 (5~7カ月)	後 期 (8~11カ月)
213ID	利尿剤 (クロレキソロン)		4	11
213IH	利尿剤 (フロセミド)			12
214JI	血圧降下剤配合剤			
233JD	健胃消化剤 (消化酵素 デビドロコール酸)			
322CA	アミノ酢酸硫酸鉄	1	5	10
322CK	硫酸鉄		4	4
399IA	代謝性医薬品 (グルタチオン)	4		

表 3 - ㉔ 精神発達遅滞 ( 23 例 )

薬剤コード	薬効名	妊娠前期 (1~4カ月)	中 期 (5~7カ月)	後 期 (8~11カ月)
213ID	利尿剤(クロレキソロン)		1	
213IH	利尿剤(フロセミド)			2
214JI	血圧降下剤配合剤			
233JD	健胃消化剤(消化酵素 デビドロコール酸)			1
322CA	アミノ酢酸硫酸鉄			2
322CK	硫酸鉄			1
399IA	代謝性医薬品(グルチオン)			

表 3 - ㉕ 脳性小児麻痺 ( 11 例 )

薬剤コード	薬効名	妊娠前期 (1~4カ月)	中 期 (5~7カ月)	後 期 (8~11カ月)
213ID	利尿剤(クロレキソロン)			
213IH	利尿剤(フロセミド)			1
214JI	血圧降下剤配合剤			
233JD	健胃消化剤(消化酵素 デビドロコール酸)			
322CA	アミノ酢酸硫酸鉄			
322CK	硫酸鉄			
399IA	代謝性医薬品(グルタチオン)			

表 3 - ㉖ ダウン症候群 ( 19 例 )

薬剤コード	薬効名	妊娠前期 (1~4カ月)	中 期 (5~7カ月)	後 期 (8~11カ月)
213ID	利尿剤(クロレキソロン)			
213IH	利尿剤(フロセミド)			1
214JI	血圧降下剤配合剤			
233JD	健胃消化剤(消化酵素 デビドロコール酸)			
322CA	アミノ酢酸硫酸鉄		1	1
322CK	硫酸鉄			1
399IA	代謝性医薬品(グルタチオン)			

表 3 - ㊸ 副 耳 ( 19 例 )

薬剤コード	薬 効 名	妊娠前期 (1~4カ月)	中 期 (5~7カ月)	後 期 (8~11カ月)
213ID	利尿剤 (クロレキソロン)			1
213IH	利尿剤 (フロセミド)			2
214JI	血圧降下剤配合剤			
233JD	健胃消化剤 (消化酵素 デヒドロコール酸)			
322CA	アミノ酢酸硫酸鉄			
322CK	硫酸鉄			1
399IA	代謝性医薬品 (グルタチオン)			

表 3 - ㊹ 先天性耳瘻 ( 53 例 )

薬剤コード	薬 効 名	妊娠前期 (1~4カ月)	中 期 (5~7カ月)	後 期 (8~11カ月)
213ID	利尿剤 (クロレキソロン)			1
213IH	利尿剤 (フロセミド)			10
214JI	血圧降下剤配合剤			2
233JD	健胃消化剤 (消化酵素 デヒドロコール酸)			
322CA	アミノ酢酸硫酸鉄			
322CK	硫酸鉄			
399IA	代謝性医薬品 (グルタチオン)			

妊娠初期に薬剤を服用したときに発生的にみて、その因果関係が問題となるような疾病—無脳児、二分脊椎、先天性心疾患、多指症、合指症などでは薬剤は妊娠前期にほとんど用いられていないことがわかった。そのほかの疾病では、そけいヘルニア、色素性母斑、斜頸先天性股関節脱臼などが目立つ。そけいヘルニアの場合、利尿剤や鉄剤が後期に用いられていること、色素性母斑では利尿剤（フロセミド）が妊娠後期に77.3%も用いられていることが明らかとなった。さらに斜頸や先天性股関節脱臼でも後期に薬剤が用いられていた。このように後期に薬剤が用いられていることから、母体の貧血、中毒症、高血圧、浮腫、などの治療のために用いられたものが関係しているのか、病態によって生じて来たものかは今後の検討にまたなくてはならない。さらに分析する必要がある。また疾病の診断上の問題点はこの調査にはつきまわっているもので、今後の調査ではそのチェック方法を改善してゆく必要があると思われる。

#### 4. 疑いがおかれた薬剤別の疾病分布

統計的には先天異常（メジャー）（この場合は単胎・生産で分析）と薬剤との関係で有意差はみとめられなかったが、疑いがおかれた薬剤が7種類みられた。これら薬剤は妊娠期間中の母体の異常のために服用したものばかりで、薬剤だけに原因を求めることはできない。しかしながらこれら薬剤ごとの疾病分布をみると表4のようになった。各薬剤とも共通して多数みられるものは血管腫、そけいヘルニア、先天性股関節脱臼、斜頸、斜視、色素性母斑であった。診断上万人がみても異常ととりうる血管腫、色素性母斑ではその程度が問題で、奇形のメジャーにするかマイナーにするかむづかしいところである。そけいヘルニアは男女別で問題があり、欧米の調査ではメジャーに入れてないところもある。先天性股関節脱臼や斜視、斜頸はみる医師によって診断上異なることもあり、診断上に問題の残っている疾患である。このようなことを考慮して各疾病をみると、213IH（利尿剤、フロセミド）と色素性母斑とに問題がありそうで、さらに分析が必要と思われる。

## 5. 女性ホルモン剤と先天異常（メジャー）との関係

妊娠初期に流産の治療のために黄体ホルモンが用いられていたが、女性ホルモン剤（黄体または黄体・卵胞ホルモン剤）を服用していると心臓奇形がおこりやすいとして、Levyら、Noraら、Janerichらにより1973年～1974年に指摘され、にわかに注目されてきた。その後この問題に関して追試され、1974年～1975年にMilvihillら、Yasudaら、小林ら高尾ら、飯塚ら、西村らの報告がみられ、いづれも女性ホルモン剤と先天異常——心臓奇形との間に因果関係はないとの結論である。

しかしながら、厳密な疫学的調査が困難であるところから、両者の因果関係を肯定も否定もできないのが現状ではなからうか。この調査でも妊娠期間中に女性ホルモン剤は14,808人のうち2,493人が初期から後期にかけて使用されていることが判明している。勿論母体に何らかの異常があって用いられたわけであろうが、その時のことは想定の外をでない。

一般に自然流産児の20～25%に染色体異常が、40～70%に何らかの形態異常が見出されると指摘されていることから、流産防止のために黄体ホルモン剤を用いることにより妊娠が持続され、奇形児として出生してくることは容易に想像されよう。このような点も考慮して、若干分析を試みてみた。

女性ホルモン剤14種類（5ケタコード）（247CA（エストリオール）、247CB（プロピオン酸エストリオール）、247CC（エストリオール-3-ベンゾエート-16,17-ジアセテート）、247FC（酢酸メドロキシprogesteron）、247FD（ジドロゲステロン）、247FE（カブロン酸ヒドロキシprogesteron）、247FF（progesteron）、247FG（メチルエストレノロン）、247JI（酢酸クロルマジノン+メストラノール）、247JM（カブロン酸ヒドロキシprogesteron+プロピオン酸エストラジオール）、247JO（progesteron+安息香酸エストラジオール）、247JP（progesteron+カブロン酸ヒドロキシprogesteron）、247JQ（カブロン酸ヒドロキシprogesteron+安息香酸エストラジオール）、ごとの先天異常確定群——奇形（メジャー）の疾病分布をみたのが表5である。

いづれの薬剤も247JM（カブロン酸ヒドロキシprogesteron+プロピオン酸エストラジオール）をのぞき心臓奇形の発生は目立っていない。斜視、そけいヘルニア、先天性股関節脱臼血管腫、斜頸、母斑など、他の薬剤の分析のときにも問題になった疾病が女性ホルモン剤の分析のときにも数の上で目立っているが、両者の関係はあまり重視しないでもよいと思われる。

### おわりに

単胎児・生産児を対象に薬剤の服用と先天異常（奇形メジャー）発生率との関係を分析したが、統計的には有意な成績をうることはできなかった。やゝ疑わしいと思われる薬剤（5ケタコード）、7種類をピックアップし、先天異常（奇形メジャー）発生と薬剤との関係を分析検討したが、注目すべき成績はえられなかった。奇形発生には母体例の種々な要因が関与しているものと思われる。



表4 疑いがおかれた薬剤別の疾病分布

疾 病 名	213ID	213IH	214JI	233JD	322CA	322CK	399IA
血 管 腫	2	5	2	1		4	2
海綿状血管腫	11	10		4		6	3
単純状血管腫	2	4		3	7	4	4
いちご状血管腫		1		2		1	1
母 斑	3	2	1	5	1	1	
内 斜 視	2	3		1	3	2	
外 斜 視				1		3	
斜 視	1	6		2	1	4	1
そけいヘルニア	11	24	6	2	9	19	5
白 斑	1	1		1			
小 頭 症		1					
二分脊椎					1		
頭蓋閉鎖症					1		
水 頭 症	1					1	1
小 耳		1					
耳介変形	1				1		
色素性母斑	3	18	2	3	1	2	6
先天性必疾患		2			1		
ファロー四徴症	1						
心室中隔欠損	1	3				1	
肺動脈弁口狭窄						1	
心房中隔欠損						1	
心ぞう弁膜症							1
口 裂	1		1				
口 蓋 裂				1	1	1	
口 口蓋裂	1	1					
メッケル氏憩室		1					
小腸狭窄		1					
胃 破 裂	1						
横隔膜ルニア						1	
潜伏丸	1	1				1	
停留丸		3				4	
尿道下裂			1				
内 反 足	2	1				2	
外 反 足	3	1	1			1	
多 指 症	2	1	1		1		
合 指 症	1				1		
欠 指 症		1					
先天性股関節脱臼	8	13	2	4	11	5	4
股関節亜脱臼	1					1	
白蓋形成不全		1					1
先天性関節異常		1					
脊 椎 曲		1					1
ロ - ト 胸	1	7	2	2	2	4	1
斜 頸	29	35	9	10	3	22	4
内 臓 奇 形		1					
先天性表皮水疱症							1





## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



本調査で妊娠期間中に少なくとも一種類以上の薬剤を服用していた妊婦は調査対象総数 14,808 人中 10,741 人(72.5%)にのぼっていることが判明している。サイドマイドによる先天奇形が注目されてきて以来、今日では薬害に対する世間の関心もたかまってきているが、本調査実施時点では、まだ妊婦とはいえかなりの薬剤を服用していたのである。このような時期の妊婦を対象に、薬剤と先天異常の関係を分析・検討することは今後の研究上、疫学的にも大変に重要なことと考える。