B. 各種薬剤の児に及ぼす影響に関する研究

川島吉良
浜田悌二
福田　透
新井正夫

1) 妊娠・分娩・産褥期における母体への薬剤投与の実態調査

i) 調査目的

各種薬剤の児に及ぼす影響を明らかにするために，先ず妊娠・分娩・産褥期における母体への薬剤投与の実態を調査した。

ii) 調査法

調査表に，薬剤使用の有無に係わらず分娩を終了した最近の100連続症例を記入して貰うよう，本研究班員の所属施設に依頼した。

依頼施設は30施設，調査期間は昭和61年9月から11月末日までであった。

iii) 調査結果

現在までに23施設から調査表記入症例を受取った（表1）。

全症例数は2231例（内，双胎29例，品例5例，児総数2270例）である（表2）。

母体合併症の主なものは貧血202例（9.1％），妊娠中毒症100例（4.5％），前・早期破水67例（3.0％），感染症48例（2.2％），切迫早産39例（1.7％），代謝・栄養異常32例（1.4％），子宮筋腫31例（1.4％），切迫流産24例（1.1％）であった（表3）。

分娩様式は正常分娩1880例（84.3％），帝王切開分娩221例（9.9％），吸引分娩103例（4.6％），鉗子分娩27例（1.2％）であった。

児の奇形は心奇形10例，無脳児4例，耳奇形4例，腹壁異常4例，停留睾丸・尿道下裂4例，水頭症3例，手指奇形3例，全部で53例（2.33％）であった（表4）。

母体へ投与された薬剤別頻度は表5の如く，妊娠前期（～13週），妊娠中期（14～27週），妊娠後期（28～分娩），分娩時及び産褥初期（～1週間）別にそれぞれ特徴的である。各期毎に上位3位までを挙げると，妊娠前期は子宮収縮抑制剤78例（3.5％），緩下剤63例（2.8％），止血剤41例（1.8％），妊娠中期は鉄剤206例（9.1％），子宮収縮抑制剤187例（8.4％），ビタミン剤123例（5.5％），妊娠後期は鉄剤760例（34.1％），子宮収縮抑制剤378例（16.9％），ビタミン剤337例（15.1％），分娩時は子宮収縮剤メテルギン1702例（76.3％），アトニン・プロスタグランデイン842例（37.7％），局麻剤698例（31.3％），抗生剤372例（16.7％），産褥初期は抗生剤2205例（98.8％），子宮収縮剤1935例（86.7％），消炎酵素剤及び非ステロイド系消炎鎮痛剤1763例（79.0％）であった。

2) 糖尿病妊婦の奇形発生状況の実態調査

i) 昭和56年から昭和60年の5年間について，当班研究参加機関の糖尿病妊婦の奇形発生状況を調査した。調査の回答のあった機関は27機関であり，アンケート回収率は84％（27/32）であった。

27施設の妊娠24週以降の総分娩数は78,535例であり，うち糖尿病妊婦分娩数は512例（0.65％）であった。

ii) 糖尿病妊婦512例中，先天奇形を伴ったものは21例（4.10％）を占めた。これは一般的奇形発生率よりかなりの高率のように思われる。

iii) 先天奇形合併21例の奇形の種類をICD cordを参考として分類（表6）すると，頭部の奇形6例（28.6％），心・循環系5例（23.8％），性腺

系1例（4.8％），尿路系1例（4.8％），軀幹3例（14.3％），多発奇形5例（23.8％）であり，奇形の種類は多岐にわたっていた。

ⅳ）先天奇形発生例の妊娠直前から妊娠11週迄の母体糖代謝調節レベルをヘモグロビンA1(A1c)，空腹時，食後血糖値からみると，良好な調節が得られていたと思われるものは1例（0.5％）のみで，明らかに不良と思われたもの8例（38.1％），それ以外で妊娠早期無治療のもの7例（33.3％），調査上不明のもの5例（23.8％）であり，全体として，糖調節状態が不良と思われる症例に多発していることが推測された。

3）妊娠中毒症の薬物療法と胎児への影響

妊娠中毒症（中毒症）は，全妊婦の10％以上に発症し，今日も産科臨床に占める意義は非常に大きなものがある。特に重症例(全中毒症例の10％)においては，胎児の発育や成熟に重大な影響を及ぼす事が知られている。幸い中毒症が好発するのは妊娠後半期（特に妊娠28週以降の末期）であり，従って胎児に関しては外表大奇形などをみる事は少なく，むしろ胎盤機能不全や早産などによる影響すなわち子宮内発育不全（IUGR），子宮内胎児死亡（IUFD），未熟児やSFD児の出生が主たるものである。

今日，中毒症は妊娠現象に対する母体の適応不全の一つとして促えられており，対策の主眼は発症の予防と症状（高血圧，蛋白尿，浮腫など）の増悪或いは実症化の予防におかれている。

その対応法としては，妊娠を中断する積極的（（根治的）療法があるが，胎児の発育，成熟を少しでも期待して周産期死亡例の減少をはかる保存的療法（安静，食事，薬物）の占める役割は極めて重要なものがある。学会の中毒症問題委員会の活動と相平衡して，本研究班も於いても一般の多くの診療機関で実施し得る保存療法（特に薬物療法）のあり方についての考究が必要であると思考される。

ⅰ）薬物療法についての我々の調査成績では，今日も尚比較的容易に薬物が汎用されている傾向がある。治療状況の再検討で特に留意すべき事項は子宮－胎盤循環に悪影響を及ぼす可能性が指摘されている利尿剤が依然としてかなり使用されている事実である。

安静，食事療法との組合せ，入院管理への切り換え時期，妊娠継続の許容条件（就中，薬物療法開始以降の母・児条件）などに多くの問題点が残されており，早急に何らかの指針を作成することが急務である。

ⅱ）薬物療法の主柱である高血圧対策については，現在Hydralazineとadrenocepter blocking agentsが全世界的に汎用されている。我が国でも略々同様の傾向が認められるが，しかしその投与法については各機関毎にかなりの見解の相違がある。

更に重症例では，肝，腎，胎盤の機能低下のほか，血液性状や代謝面にも諸変化のみられることが明らかにされている。近年の欧米の報告でも，いわゆるHELLP症候群に関するものが増加しつつあり，我が国でも次第に報告例がみられる様になっている。

この様な面から最近10年間（1976～1985年）の教室の常位胎盤早期剥離（早剥）例につき詳細な検討を今回は実施した。その結果，特に中毒症と関連を有する症例では各種臓器の変化や代謝面で一段ときびしい留意が必要であることを認めた。

ⅲ）胎児への薬物の影響を観察することは必ずしも容易な事ではない。特に我が国では新生児の長期follow up体制が不備であることや，出生時或いは出生後の対応が各診療機関で必ずしも同一でないことなどが，本問題の解決の一大障害になっていると云えよう。

従って間接的ではあるが，胎児の生育に最も密接な関連性を有する胎盤の機能の観察が，現時点における一つの研究テーマである。

今年度は，重症例の胎盤変化について，今日迄の諸成績をふまえて更に例数の増加を行うと共に，新しい染色法を導入して免疫学的な変化面からの検索を試行した。

また，これと関連して，ヒト満期正常胎盤トロホブラスト培養細胞を使用して，降圧剤と硫酸マグネシウムなどの与える変化や影響についての基本的検討を行った。胎盤のカテコールアミンやセロトニン代謝酵素（MADなど）についても検討の予定である。

iv）中毒症の病態はかなり各方面より明らかにされつつある。胎児への影響と云う点でも病態の解明は重要であり，我々も次年度以降ではフィブリノネクチン，超音波診断装置による子宮－胎盤－胎児血流状態，プロスタグランディンの中毒症における意義などについての検討も予定している。

以上，各面よりアプローチを試み，胎児育成に少しでも寄与する様，研究計画を推進する予定である。

4）分娩時麻酔の現状調査

i）目的

分娩時に鎮静・鎮痛・麻酔のために各種薬物が用いられているが，本邦および先進欧米諸国での現状を調査することを目的とした。

ii）方法

国内では施設の大きさ，特徴によって4群にわけて，それぞれ別紙のようなアンケート調査用紙（表7，8）を送付して調査を行った。送付先は大学病院は全国79大学の産婦人科主任教授宛に送付した。日産婦周産期管理登録機関病院は，周産期管理登録委員会報告の昭和57年度集計（日産婦誌37：2246，1985）に記載の79大学病院を除く165施設である。無痛分娩研究会個人会員は，昭和60年度会員のうち勤務医でない159人である。一般診療所個人会員は，昭和59年の会員名簿から8頁に一人ずつ最初に記載されている個人開業医100人である。

先進欧米諸国では，1985年10月発行のInternational Federation of Gynecology and Obstetricsに記載されている施設のすべて，アメリカ131施設，フランス42施設，西ドイツ30施設，東ドイツ11施設に，国内向けと同様の内容の英文アンケートを送付した。

アンケートの送付は61年9月に行い，集計は62年2月末日迄に回答されたものとした。

iii）結果

国内の総回収率は63％で，国外のそれは57％であった。国外の施設はほとんどすべて大学付属病院であり，国内の大学病院の回収率は81％であった。無痛分娩を実施している施設は国内全体で45％で，大学病院のみについては47％であった。国外は，すべての施設で実施されていた。

無痛分娩の方法と使用薬剤は，国内では腰部硬膜外麻酔，陰部神経ブロック，ジアゼパム，ペチロルファン®，ラボナ®錠，笑気，ペンタゾシンの順であった。国外では各国別に差異が認められるが，部位麻酔，ペチジン，トランキライザー，笑気が主に用いられていた。

表1　妊娠中・分娩時・分娩後の使用薬剤
アンケート調査回答施設名
（計２３施設）

旭川医科大学
北海道大学
福島県立医科大学
山形大学
自治医科大学
東京大学分院
慶応大学
昭和大学
聖マリアンナ医科大学
北里大学
横浜市立大学
新潟大学
信州大学
名古屋市立大学
奈良県立医科大学
大阪市立母子センター
神戸大学
岡山大学
香川医科大学
久留米大学
大分医科大学
宮崎医科大学
浜松医科大学

表2　対象および分娩様式

全症例数	２２３１例	
児総数	２２７０例	
分娩様式		
帝王切開	２２１例	（９．９％）
鉗子分娩	２７例	（１．２％）
吸引分娩	１０３例	（４．６％）
多胎		
双胎	２９例	（１．３％）
品胎	５例	（０．２％）
骨盤位	３８例	（１．７％）
死産	１３例	（０．６％）

表3　母体合併症

他科合併症	
呼吸器系疾患	12例
循環器系疾患	24例
代謝・栄養異常	32例
内分泌疾患	7例
血液・血管系疾患	24例
貧血	202例
腎・尿路系疾患	17例
神経系疾患	17例
アレルギー性疾患	4例
膠原病	13例
感染症	48例
先天異常	9例
悪性腫瘍	6例
その他	12例
婦人科疾患合併	
子宮筋腫	31例
膣炎	18例
子宮奇形	5例
卵巣腫瘍	14例
内膜症	4例
コンジローマ	4例
外陰ヘルペス	2例
産科的疾患合併	
PROM	67例
妊娠中毒症	100例
子癇	1例
胎盤早期剥離	5例
前置胎盤	14例
前回帝切	22例
高年初産	13例
頸管無力症	10例
切迫早産	39例
切迫流産	24例
弛緩出血	13例
外陰裂傷	7例

表4　児の奇形

CHD	10例
不整脈	2例
皮膚異常	4例
四趾変形	3例
耳形成異常	4例
腹壁異常	4例
無脳児・水頭症	7例
唇裂・口蓋裂	2例
多指・合指症	3例
胎児水腫	2例
停留睾丸・尿道下裂	4例
その他	8例

表5．妊産褥婦への薬剤投与症例数　その1　　対象　2231例

薬品名		妊娠中 <13週	妊娠中 <27週	妊娠中 28週<	分娩後 分娩時	分娩後 1週間
抗生剤	ペニシリン系	14	46	74	187	363
	セフェム系	19	41	83	162	1632
	マクロライド系		1			1
	アミノグリコシド系			3	11	61
	その他	5	4	9	12	148
化学療法剤	タリビッド			1		41
	ウインドマイロン	1	3	1		
	その他	1		1	1	
抗トリコモナス剤		2	4	10		1
抗真菌剤		2	17	19		8
非ステロイド系消炎鎮痛剤		5	7	22	68	638
消炎酵素剤		11	24	31	60	1125
鎮咳去痰剤		18	36	48	8	16
総合感冒剤		21	48	28		20
鉄剤		21	206	760	5	315
ビタミン剤		33	123	337	73	353
制吐剤		4	3	2	12	1
健胃消化剤		16	48	123	18	652
緩下剤		63	106	126	3	432
整腸剤		3	15	23	5	88
止血剤		41	21	14	76	178
子宮収縮抑制剤		78	187	378	33	3
子宮収縮剤（メテルギン）			1	9	1702	1860
（アトニン，PG）			2	40	842	75
ホルモン剤	ステロイド	4	7	19	10	11
	ゲスターゲン	5	1	1		
	hCG	11				
	甲状腺剤	3	3	4		3
	抗甲状腺剤	1	1	2	1	1
	インスリン	4	5	12	6	9
	DHS		4	184	189	
	その他	1			1	137

表5　妊産褥婦への薬剤投与症例数　その2　　対象　2231例

薬品名		妊娠中 ＜13週	＜27週	28週＜	分娩後 分娩時	1週間
抗痙攣剤	フェノバール	2	2	3	1	2
	アレビアチン	1	2	3		1
	その他	7	10	13	3	9
精神安定剤（含ホリゾン）		1	4	18	201	42
全身麻酔剤	イソゾールなど		1	1	103	
	笑気				24	
	エスレン				87	
	フローセン				2	
	その他				4	
筋弛緩剤				1	35	
硫酸アトロピン		5	5	5	81	1
ペンタジンなどの鎮痛剤			2	3	162	33
局所麻酔剤		5	4	4	698	2
抗ヒスタミン剤		1	6	7	13	5
降圧剤		1	4	10	20	17
強心剤		1	2	7	5	4
利尿剤		1	2	17	14	21
血液製剤				8	7	15
輸血					2	3
アプロチニン，FOY，FUT，ミラクリッドなど				2	3	3
漢方薬		8	14	22	12	37
麻薬					12	4

母子愛育会図書室

表6. 先天奇形合併21例の奇形の種類と糖代謝調節状態

種　類	調節状態
頭部	
1) 無脳児	不良
2) 小脳症	不良
3) 口蓋裂	放置
4) 口蓋裂	不良
5) 兎唇口蓋裂合併	放置
6) 兎唇口蓋裂合併	不良
心・循環系	
7) エプスタイン奇形	不明
8) 心室中隔欠損症	不明
9) ファロー四徴症	不良
10) 総肺静脈還流異常	不明
11) 単一臍帯動脈	不良
性腺系	
12) 尿道異常裂	良
尿路系	
13) 嚢胞腎	放置

種　類	調節状態
軀幹	
14) 内反足	不明
15) 多指症	放置
16) 臍帯ヘルニア	放置
多発奇形	
17) 単心房，肺動脈胸窄症，白内障	不明
18) 先天性感音障害，副耳	放置
19) 口蓋裂，多指症，ダウン症？	放置
20) 兎唇口蓋裂合併，顔面奇形，分類されない脳・眼・呼吸器の奇形，全嗅脳症	不良
21) 兎唇，骨形成異常，分類されない耳・眼の奇形	不良

調節状態… 良：妊娠直前から妊娠7週迄の平均HbA1値9％以下，(HbA1c値6％以下)，または妊娠4～11週迄の平均空腹時血糖値100mg/dl，2時間値130mg/dl以下

不良：上記以外のもの

放置：妊娠直前から妊娠11週迄，何らの治療も行われなかったもの

不明：妊娠直前から妊娠11週迄の状態不明のもの

表 7.

無痛分娩アンケート調査 1

【質問 1】無痛分娩施行の有無について
- a 施行している
  （Ⅰ期のみ，Ⅱ期のみ，Ⅰ＋Ⅱ期？）
- b 昔行なっていたが現在は行なっていない
  （理由：　　）
- c 全たく施行していない　　）
  （理由：
  ― b，c に回答は質問20へ ―

【質問 2】無痛分娩の施行率は
- a 75％以上
- b 50～74％
- c 25～49％
- d 24％以下

【質問 3】無痛分娩の対象は
- a 全例行なう方針
- b 希望者
- c 医学的適応
- e その他（　　）

【質問 4】無痛分娩にたいする患者指導，教育を行なっているか
- a 徹底して行なっている
- b 不十分だが行なっている
- c 行なっていない

【質問 5】無痛分娩の方法は
- a 全身麻酔法のみ
- b 部位麻酔法のみ
- c 両者の方法を患者毎に使いわける
- d 併用して用いる
- e 上記以外の方法

回答がｄかｅの場合の方法は

例	分娩第Ⅰ期 全麻	分娩第Ⅱ期 部位麻
	（　　）	（　　）
	（　　）	（　　）

―質問 6～8 は分娩第Ⅰ期に全身麻酔を行なっている人のみ回答してください。

【質問 6】分娩第Ⅰ期に用いる経口薬は（複数で可）
- a ラボナ　b セルシン　c ホリゾン
- d ネルボン　e バランス
- f その他（　　）

【質問 7】分娩第Ⅰ期に用いる注射薬は（複数で可）
- a オピスタン　b ペチロルファン
- c ホリゾン　d ペンタジン
- e ケタラール
- f その他（　　）

【質問 8】分娩第Ⅰ期に用いる吸入麻酔薬は
（複数で可）
- a 笑気　b ハロセン　c エトレン
- d その他（　　）

―質問 9 分娩第Ⅱ期に全身麻酔を行なっている人のみ回答してください。

【質問 9】分娩第Ⅱ期の全身麻酔の方法と使用薬剤は（Ⅰ期からの継続薬は除きます）

例：静麻　ケタラール　30mg

（　　）

（　　）

―質問10，11は分娩第Ⅰor Ⅱ期に部位麻酔を行なっている人のみ回答してください。

【質問10】分娩第Ⅰ期の部位麻酔の方法と使用薬剤
- a 陰部神経ブロック（　　）
- b 旁頸管麻酔（　　）
- c 脊椎麻酔，サドルブロック（　　）
- d 腰部硬膜外（1回or 持続）（　　）
- e 仙骨ブロック（1回or 持続）（　　）
- f ｄ＋ｅ（1回or 持続）（　　）
- g その他（　　）

【質問11】分娩第Ⅱ期の部位麻酔の方法と使用薬剤
- a 陰部神経ブロック（　　）
- b 旁頸管麻酔（　　）
- c 脊椎麻酔，サドルブロック（　　）
- d 腰部硬膜外（1回or 持続）（　　）
- e 仙骨ブロック（1回or 持続）（　　）
- f ｄ＋ｅ（1回or 持続）（　　）
- g その他（　　）

表 8.

無痛分娩アンケート調査 2

【質問12】 妊婦に陣発後の禁食の指導は行なっていますか
- a はい
- b いいえ

【質問13】 無痛分娩例に血管確保の点滴を行なう頻度は
- a 75%以上
- b 50～74%
- c 25～49%
- d 24%以下
- e 0%

【質問14】 無痛分娩例に分娩誘発や促進を行なう頻度は
- a 75%以上
- b 50～74%
- c 25～49%
- d 24%以下
- e 0%

【質問15】 その際行なう方法は（複数回答可）
- a ラミナリア棒
- b ブジー法
- c メトロイリンテル
- d 人工破膜
- e オキシトシン （　　）
- f PGE_2
- g $PGF_{2\alpha}$
- h DHA-S
- i その他

【質問16】 無痛分娩例に分娩監視装置を用いる頻度は
- a 75%以上
- b 50～74%
- c 25～49%
- d 24%以下
- e 0%

【質問17】 無痛分娩の開始時期は
- a 産婦の痛みの訴えが強くなったら
- b 子宮口が（　）cmになったら
- c 陣痛が（　）分毎になったら
- d 児娩出直前のみ
- e その他（　　）

【質問18】 無痛分娩の麻酔効果で有効と思われた頻度は
- a 75%以上
- b 50～74%
- c 25～49%
- d 24%以下
- e 0%

【質問19】 ここ5年以内に無痛分娩が原因と思われた麻酔事故を経験しましたか
- a はい　　b いいえ

母体　　例
胎児　　例
新生児　　例

―質問20以後は箇条記入お願いします。―

【質問20】 無痛分娩により新生児仮死が増加するとお考えですか
- a はい
- b いいえ
- c どちらともいえない
- d わからない

【質問21】 無痛分娩により後出血量が増加するとお考えですか
- a はい
- b いいえ
- c どちらともいえない
- d わからない

【質問22】 無痛分娩により遷延分娩例が増加するとお考えですか
- a はい
- b いいえ
- c どちらともいえない
- d わからない

【質問23】 無痛分娩により分娩時合併症が増加するとお考えですか
- a はい
- b いいえ
- c どちらともいえない
- d わからない

【質問24】 このアンケートの集計結果はご入用ですか
- a はい
- b いいえ

【質問25】 分娩時麻酔についてコメントをいただれば幸甚です。

御協力ありがとうございました。

御住所
病医院名
御名前

産科担当医数　（　　）名
助産婦数　（　　）名

昭和60年の分娩数（　　）件
昭和60年の帝切率（　　）%

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

1)妊娠・分娩・産褥期における母体への薬剤投与の実態調査

各種薬剤の児に及ぼす影響を明らかにするために,先ず妊娠・分娩・産褥期における母体への薬剤投与の実態を調査した。

2)糖尿病妊婦の奇形発生状況の実態調査

i)昭和 56 年から昭和 60 年の 5 年間について,当班研究参加機関の糖尿病妊婦の奇形発生状況を調査した。調査の回答のあった機関は 27 機関であり,アンケート回収率は 84%(27/32)であった。27 施設の妊娠 24 週以降の総分娩数は 78,535 例であり,うち糖尿病妊婦分娩数は 512 例(0.65%)であった。

3)妊娠中毒症の薬物療法と胎児への影響

妊娠中毒症(中毒症)は,全妊婦の 10%以上に発症し,今日も産科臨床に占める意義は非常に大きなものがある。特に重症例(全中毒症例の 10%)においては,胎児の発育や成熟に重大な影響を及ぼす事が知られている。幸い中毒症が好発するのは妊娠後半期(特に妊娠 28 週以降の末期)であり,従って胎児に関しては外表大奇形などをみる事は少なく,むしろ胎盤機能不全や早産などによる影響すなわち子宮内発育不全(IUGR),子宮内胎児死亡(IUFD),未熟児や SFD 児の出生が主たるものである。

4)分娩時麻酔の現状調査

i)目的

分娩時に鎮静・鎮痛・麻酔のために各種薬物が用いられているが,本邦および先進欧米諸国での現状を調査することを目的とした。