

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

(1) 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。

(2) 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。

(3) 調査結果

現在までに24施設から調査表記入症例を受取った(表1)。

全症例数は2331例(内、双胎30例、品胎5例、児総数2371例)である(表2)。

母体合併症の主なものは貧血202例(8.7%)、妊娠中毒症108例(4.6%)、前・早期破水67例(2.9%)、感染症49例(2.1%)、切迫早産39(1.7%)、代謝・栄養異常32例(1.4%)、子宮筋腫33例(1.4%)、切迫流産24例(1.0%)等であった(表3)。

分娩様式は正常分娩1968例(84.4%)、帝王切開分娩229例(9.8%)、吸引分娩107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・水頭症7例、皮膚異常5例、耳奇形4例、腹壁異常4例、停滯睾丸・尿道下裂4例、手指奇形3例全部で55例(2.35%)であった(表4)。

母体の年齢分布、経妊回数別分布、経産回数別

分布、分娩時妊娠週数別分布及び児体重別分布はそれぞれ図1, 2, 3, 4, 5に示す通りであった。

母体へ投与された薬剤別頻度は図6, 7, 8, 9, 10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80例(3.4%)、緩下剤65例(2.8%)、止血剤41例(1.8%)、妊娠中期は鉄剤213例(9.1%)、子宮収縮抑制剤19例(8.4%)、ビタミン剤125例(5.4%)、妊娠後期は鉄剤798例(34.2%)、子宮収縮抑制剤397例(17.0%)、ビタミン剤344例(14.8%)、分娩時は子宮収縮剤メテルギン1709例(73.3%)、アトニン・プロスタグランدين870(37.3%)、局麻剤705例(30.2%)、抗生剤372例(16.0%)、産褥初期は抗生剤2309例(99.1%)、子宮収縮剤2039例(87.5%)、消炎酵素剤及び非ステロイド系消炎鎮痛剤1853例(79.5%)であった。

2) 糖尿病妊婦における薬剤効果に関する研究

妊婦に用いる薬物について催奇形性のみでなく、その母児に与える生理的機序に及ぼす影響を知ることが重要である。そのうち、母体合併症としての糖尿病にかかわる薬剤使用の効果、問題点について検討した。

I. 糖尿病妊婦の児の奇形発生に対する母体グルコース調節域の検討

前年度研究において、わが国における糖尿病妊婦の児奇形発生状況の実態調査を行った。その中から得られた成績では、妊娠直前から妊娠11週までの母体血糖調節レベルが不良のものから発生し

ていた。奇形発生予防の立場からの血糖調節条件の解明はさらに追及を要する問題である。

今回はラットを用いた実験系による高血糖環境及びインスリン投与によるその調節の児の骨格系奇形発生に与える影響について検討してみた。体重220~300gのWistar系雌ラットを用い、尾静脈からストレプトゾシン(STZ)を注入して糖尿病を発症させた。このラットを妊娠させ、骨格系奇形の発生状況を検討した。骨奇形のうちanomalyとして小奇形の腰肋、胸骨分節の亀裂、仙骨の欠損を、malformationとして大奇形に属する下顎の部分欠損、仙骨と尾の欠損を指標とした。対象としたラットの妊娠中の血糖値は300~500mg/dlを示した。以上のラットを非治療の放置(MD)群、インスリン治療を妊娠2~3日、4~5日、6~7日、8~9日、10~11日に中断して高血糖を起こさせた群(MDI(2~3), (4~5), (6~7), (8~9), (10~11))及び正常妊娠ラット(N)群として、その奇形発生を比較した(表5)。

その結果、Wistar系ラットのanomalyは対照(N)群に比べMDI、MD群の何れでも有意に高率に発生した。malformationはMD群で発生したがN、MD群では認められなかった。ラットの種をかえてSD系ラットを用いた実験でも同様であった。この実験の際に発生する胎仔のresorptionの数を比較した(表6)。resorptionは対照(N)群では発生しないが、Wistar、SDラットともMD群で有意に高率に発生し、また、MDIでは早期(MDI(2~3), (4~5))に発生する頻度が高くなった。

以上のことから、糖尿病母体胎仔の骨格系奇形の母体高血糖下での発生をまず明確にしたが、妊娠時期別に高血糖条件を変えてみた場合の骨奇形発生の時期的特徴は明らかに出来なかった。しかしその際、胎仔のresorptionの発生状況を見ると、MD群とともにMDI(2~3), (4~5)で高頻度となることから、奇形を含む胎仔異常が妊娠の極く早期の高血糖条件下では生じやすい可能性を示しており、続けて追求中である。

II. 切迫早産治療としての子宮収縮抑制剤(tocolytic agent)の糖尿病妊婦に及ぼす影響

最近、子宮収縮抑制剤としての β -stimulantの使用が増加し、その使用頻度は妊娠末期に妊婦に投与される薬剤中でも高頻度のものになっている。本剤は母体糖代謝に対して一過性ではあるが血糖を上昇させる方向への影響を与えることが認められている。このことから、糖尿病妊婦での影響をみた。

まず、糖尿病をもたない妊婦(妊娠31 \pm 4週)で切迫早産時の子宮収縮抑制剤使用による治療前後の血糖値は、妊娠31週の空腹時血糖値(84 \pm 6mg/dl, n=36)に比べ治療開始日(0日)で明らかに高値となるが、その翌日(第1日)には有意差はなく、すでに正常へと復するようである(表7)。これに対し糖尿病合併妊婦で切迫早産時に同様の検討を行った結果をみると、投与1日では高値であるが、症例数の関係から有意性は証明出来ず、2日以降でも同様に治療前と有意差を認めなかった(表8)。しかし、上記の血糖を維持するために必要な治療上の投与インスリン増量は同様条件の糖尿病妊婦が同妊娠期間に5.1 \pm 5.2u/日であったのに対して、子宮収縮抑制剤使用群では14.7 \pm 4.7u/日と著しい増量を要した(表9)ことから、糖尿病妊婦管理に際しての子宮収縮抑制剤の使用は糖尿病治療上充分の配慮を有すると考えられ、今後さらに多角的検討を加えたい。

3) 妊娠中毒症の薬物療法と胎児への影響

妊娠中毒症(中毒症と略)は、今日も全妊婦の10数%に発症し、その対応と管理を如何に行なうかは産科臨床上の極めて重要な課題である。妊娠の中断(積極療法)と云う最終的な手段はあるが、その前に保存療法(特に薬物療法を主体)により、少しでも母体状況の改善をはかって胎児の成長と成熟を期待することが非常に大切である事は云う迄もない。

中毒症の原因は依然として不明であるが、近年病態の解明に伴って、薬物療法の検討、改善が進

み、色々の新治療法も試みられつつある。

(1) 薬物療法の検討に際しては、基本的な事項として母・児間に介在する胎盤の変化を無視する事ができない。教室では以前より中毒症重症例の胎盤の形態変化について検討を続けているが、今回より一段と詳細な追求を実施した。

胎盤をも含めて中毒症による母体臓器の変化は多彩であるが、今日迄の成績では血液性状と循環動態の変化により招来されたと考えられる所見が特に注目される。例えば腎や胎盤において観察される fibrin deposition (F. D と略) もこれを裏付けるものがあるほか、絨毛の表面における血塊の付着、走査電顕でみられる母・児接点の最前線である微絨毛の変性状態、更に透過電顕でも絨毛内に FD 状況がみられる事などである。

以上の様な変化は、母・児間の物質交流不全を示唆するものがあり、薬物療法に際しても十分に配慮する必要がある。

また、病型別により前記の変化には多少の差異があり、胎児に最も影響を及ぼす高血圧型では絨毛の細小化、蛋白尿型(低蛋白例)では絨毛の減少が特長的である。

絨毛間腔の減少傾向も重要な変化で、今回の分葉全体の絨毛間腔量(全絨毛間腔量を反映すると考えられる)をコンピューターグラフィックにより解析した成績は図11の様である。明らかに中毒症例では有意に間腔は減少し、特に分葉の中央または母体面にその傾向が強い結果を認めた。

これ迄の検討成績と総合すると、重症例の胎盤では、ラセン動脈の変化や血液変化により FD 形成が増強し、絨毛間腔の減少、微絨毛の機能的変化にもつながる事が十分に推察された。

(2) 中毒症の薬物療法の主役は、現時点では降圧剤(母体救命の為、やむなく使用せざるを得ない事が多い)である。しかし降圧剤の使用時には循環血液量の減少を伴う事が多く、従って単なる母体の降圧のみを企図するのではなく、以下の配慮が中毒症では一段と大切である。すなわち、①低蛋白血症、②血しょう浸透圧、③血管感受性、

④血液凝固能、⑤血液濃縮状態、などの諸点について留意し、循環血しょう量の増加につながる治療に心がける事が必要である。

(3) 胎盤・胎児循環の改善と云う面より、今回はまずアルブミン負荷による変化につき検討した。超音波血流計測法により正常例と比較した成績では、中毒症例では負荷により胎児血流量の増加状況に多少の差異を認めた。

本年迄の成績をふまえて、来年度には一応胎児予後改善に関する中毒症薬物療法にあり方について“まとめ”を行なう予定である。

4) 無痛分娩に用いられる薬剤の現状調査結果

(1) 研究目的

経膈分娩時に、鎮静・鎮痛・麻酔の目的で、各種薬物が用いられているが、国内および先進欧米諸国におけるその現状を調査することを目的とした。

(2) 研究方法

国内用および国外用の2種類の類似のアンケート用紙を作成し、送付は昭和61年9月に行い、昭和62年2月末日迄に回答されたもので集計を行った。

アンケート送付先は、国内では大学病院(79施設)、日産婦周産期管理登録機関病院(165施設)、無痛分娩研究会個人会員(159施設)、一般診療個人会員(100施設)とした。

外国では、アメリカ131施設、フランス42施設、イギリス37施設、西ドイツ30施設、東ドイツ11施設に送付した。

(3) 結果

国内では、大学病院の81%から一般診療所個人会員の32%で、全体的には61%の有効回答を得た。

外国からは、すべて大学病院からの回答で、最高が西ドイツ67、最低が東ドイツの27%で、全体では57%の有効回答率であった。

1) 無痛分娩の実施状況

国内で無痛分娩を実施している施設は、無痛分娩研究会個人会員が59%の施設で実施しており

最も多く、周産期管理登録機関病院が34%と最も低率である。大学病院は48%であり、全体では45%の実施率であった。実施している施設でも、過半数の分娩に実施している施設は、29%であった。

外国施設では、回答のあったすべての施設で無痛分娩が実施されており、25%の施設ですべての分娩に対して行われている。希望者に対して行うという施設でも、日本でよりかなり多数の産婦が無痛分娩を希望している。

ii) 分娩第1期の鎮痛・鎮痛麻酔剤

分娩第1期の無痛分娩としては、国内では腰部硬膜外麻酔が最も多くの施設で用いられ、その局麻剤としてはマーカイン、カルボカイン、キシロカインの順で用いられている(図12)。バランス麻酔剤としては、ジアゼパム、ペチロルファン、

ラボナ、笑気などが、多くの施設で用いられていた(表10)。

外国ではバランス麻酔が最もよく用いられていたが、その使用薬剤ではペチジンが圧倒的に多くの施設で用いられていた(表11)。

iii) 分娩第2期の麻酔剤

国内では、第1期同様、腰部硬膜外麻酔が最も多く用いられており、その使用薬剤は、マーカイン、キシロカイン、カルボカインの順であった(図12)。バランス麻酔で用いられるのは、笑気、ケタミン、バルビタールの順であった。

外国でも、分娩第2期には腰部硬膜外麻酔が最も多く用いられキシロカイン、マーカインが多用されていた。イギリスでは、48%の施設が笑気だけを最も頻繁に用いる薬物としてあげている。

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24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
筑波大学
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	2331例		
児総数	2371例		
分娩様式			
帝王切開	229例	(9.8%)	
鉗子分娩	27例	(1.2%)	
吸引分娩	107例	(4.6%)	
多胎			
双胎	30例	(1.3%)	
三胎	5例	(0.2%)	
骨盤位			
骨盤位	46例	(2.0%)	
死産	15例	(0.6%)	

表 3 母体合併症

他科合併症		
呼吸器系疾患	13例	
循環器系疾患	24例	
代謝・栄養異常	32例	
内分泌疾患	8例	
血液・血管系疾患	28例	
貧血	202例	
腎・尿路系疾患	18例	
神経系疾患	20例	
アレルギー性疾患	4例	
膠原病	14例	
感染症	49例	
先天性異常	9例	
悪性の腫瘍	6例	
その他	13例	
婦人科疾患合併		
子宮筋腫	33例	
子宮奇形	18例	
卵巣腫瘍	5例	
内臓腫瘍	16例	
コンジローマ	4例	
外陰ヘルペス	4例	
その他	2例	
産科的疾患合併	1例	
PROM	67例	
妊娠中毒症	108例	
子宮頸	1例	
胎盤早期剥離	5例	
前置胎盤	16例	
前回帯切	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

C	H	D	10例
不整脈			2例
皮膚異常			5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			3例
停留睾丸・尿道下裂			4例
その他			8例

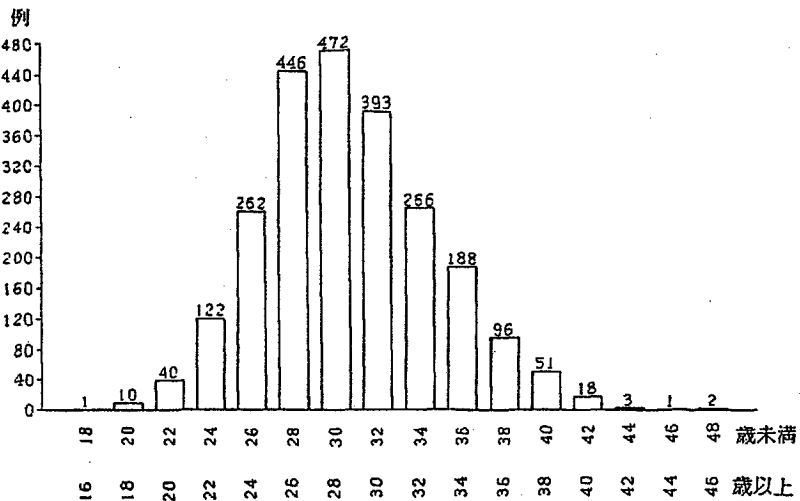


図 1. 妊婦年齢分布

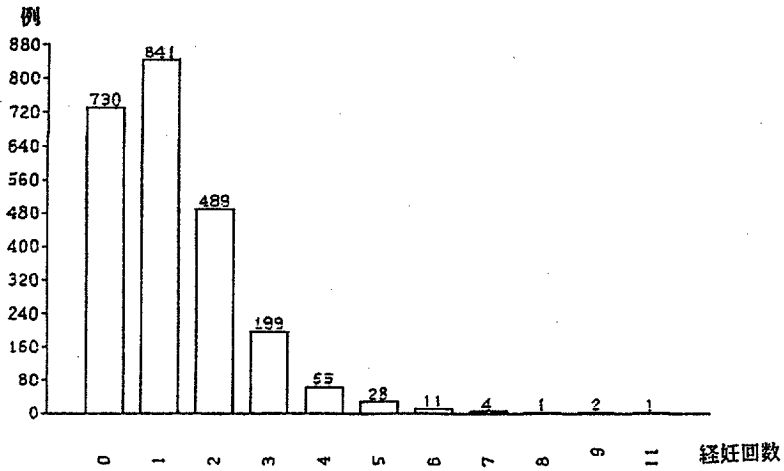


圖 2. 經妊回数別頻度分布

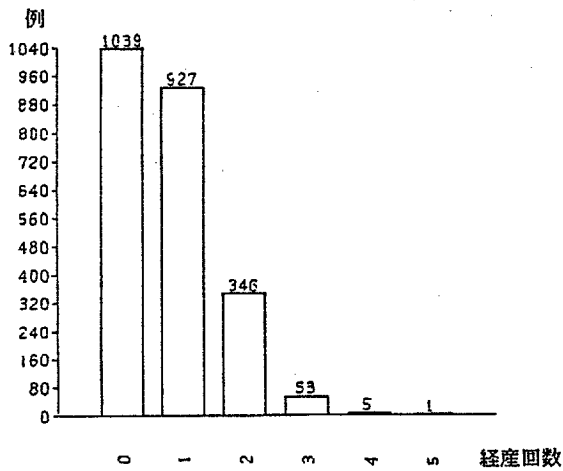


圖 3. 經産回数別頻度分布

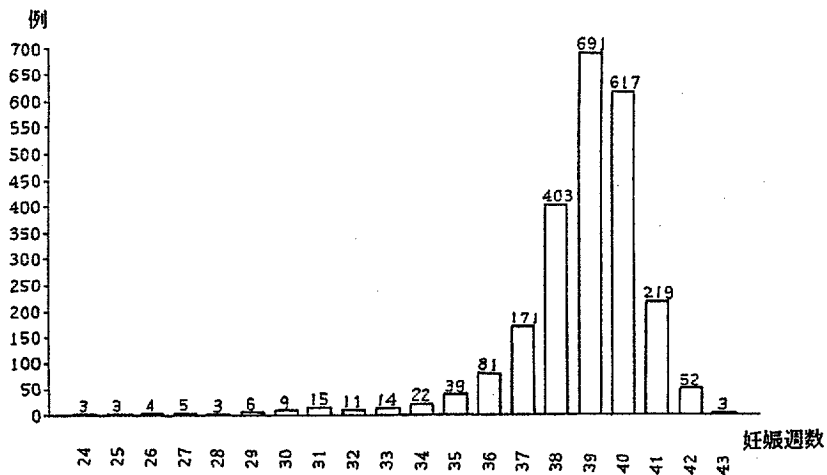


圖 4. 妊娠週数別頻度分布

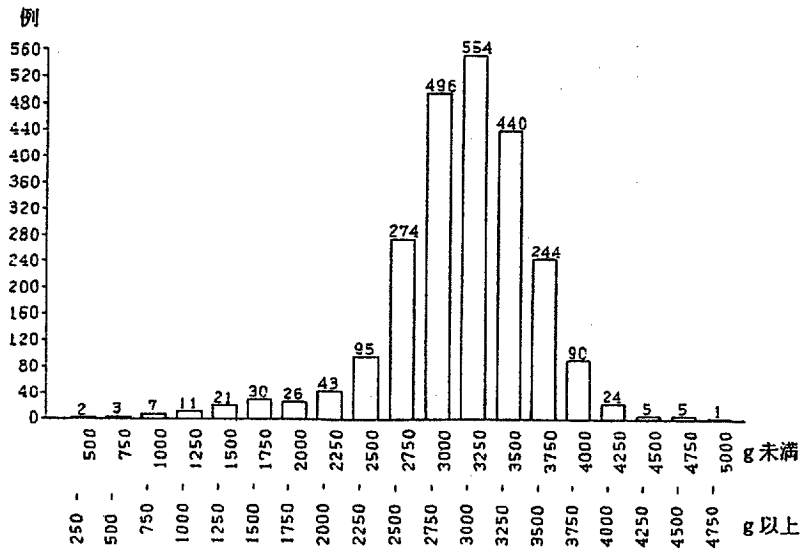


圖 5. 出生兒體重別頻度分布

図 6. 薬剤別投与症例数

妊娠前期～13週

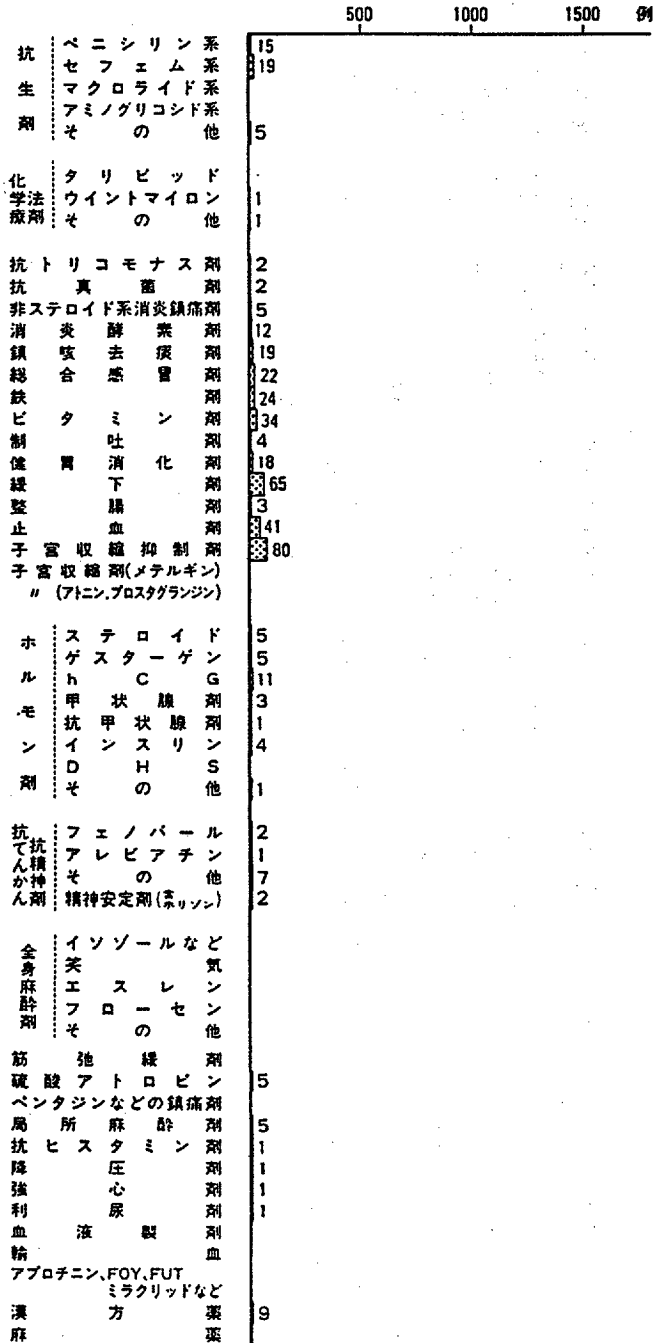


図 7. 薬剤別投与症例数

妊娠中期～27週

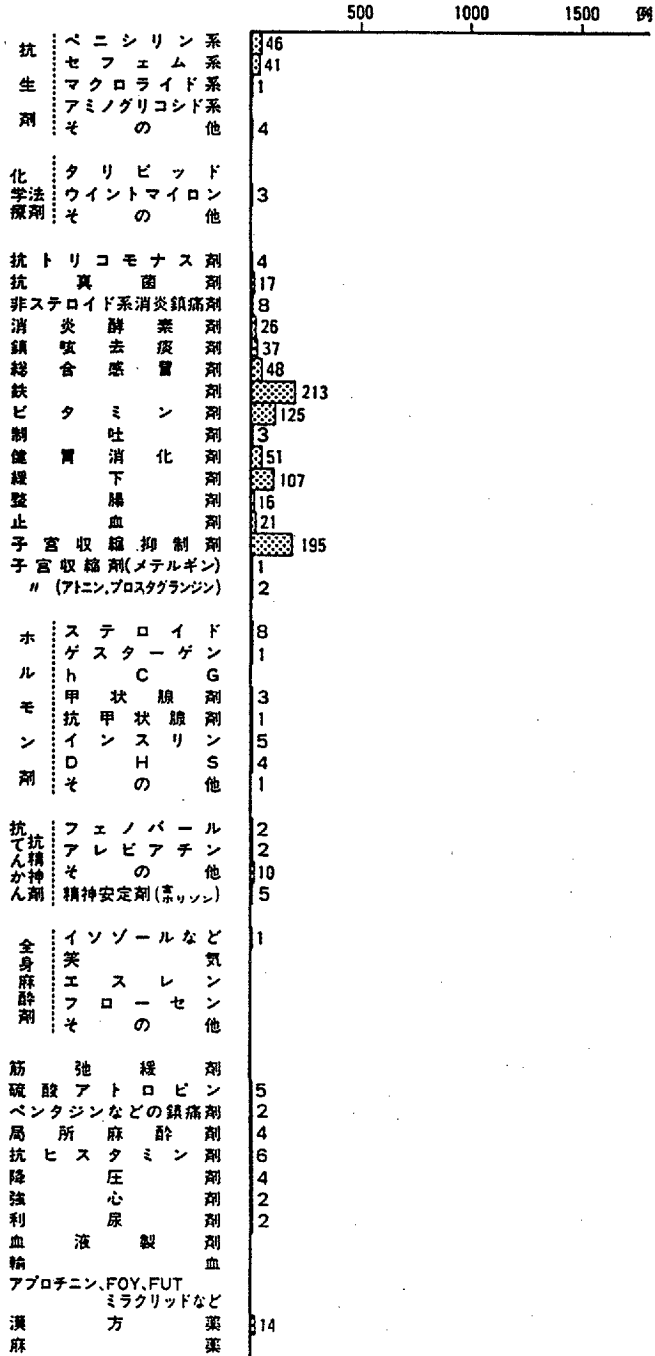


図 8. 薬剤別投与症例数

妊娠後期 28週～

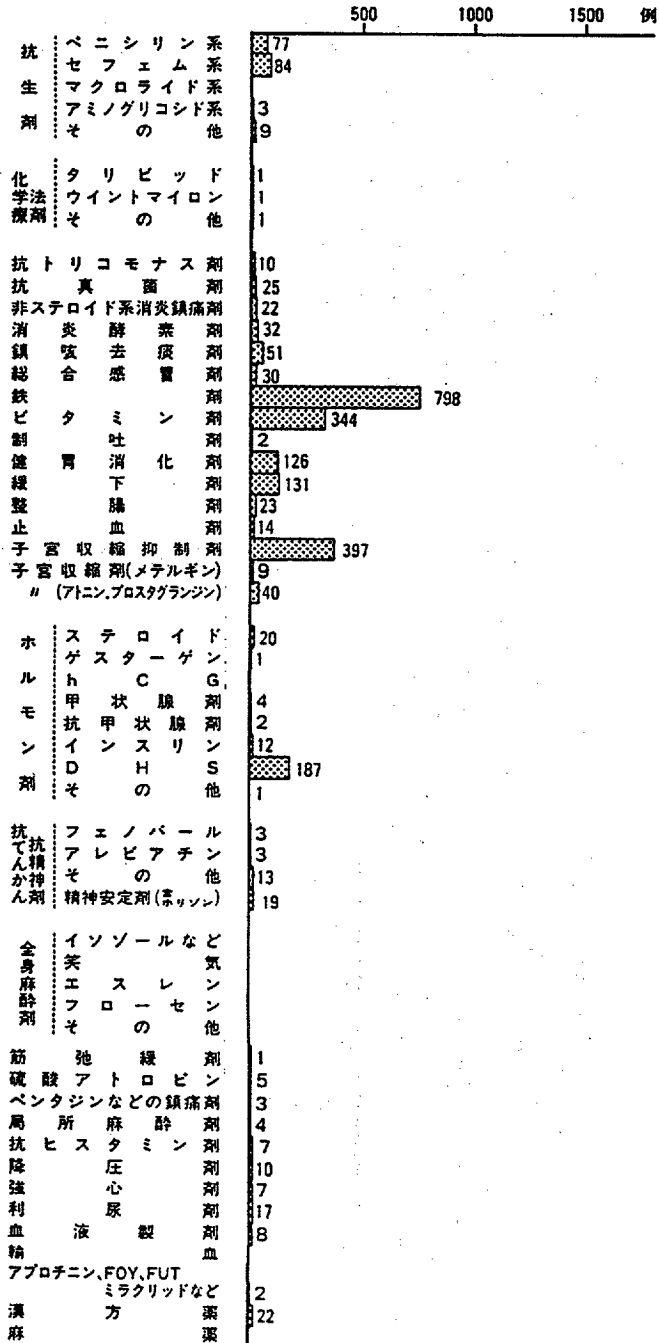


図 9. 薬剤別投与症例数

分娩時

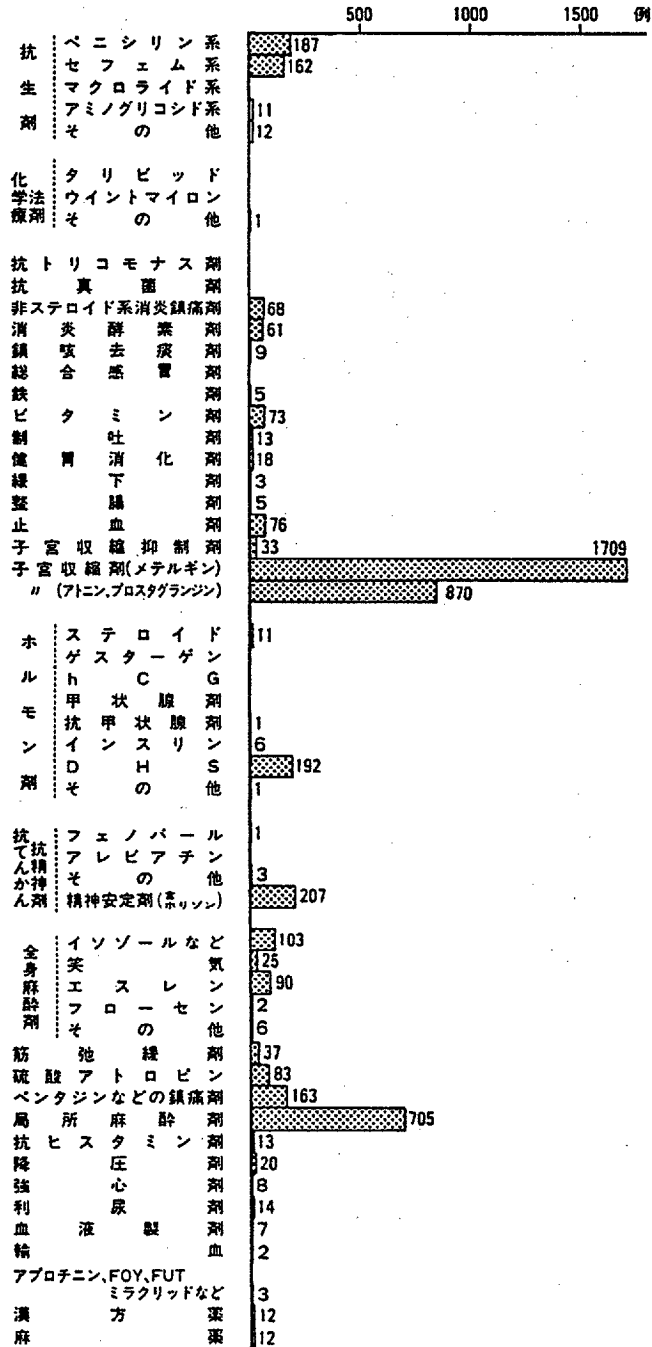


図 10. 薬剤別投与症例数

分娩後～産褥初期

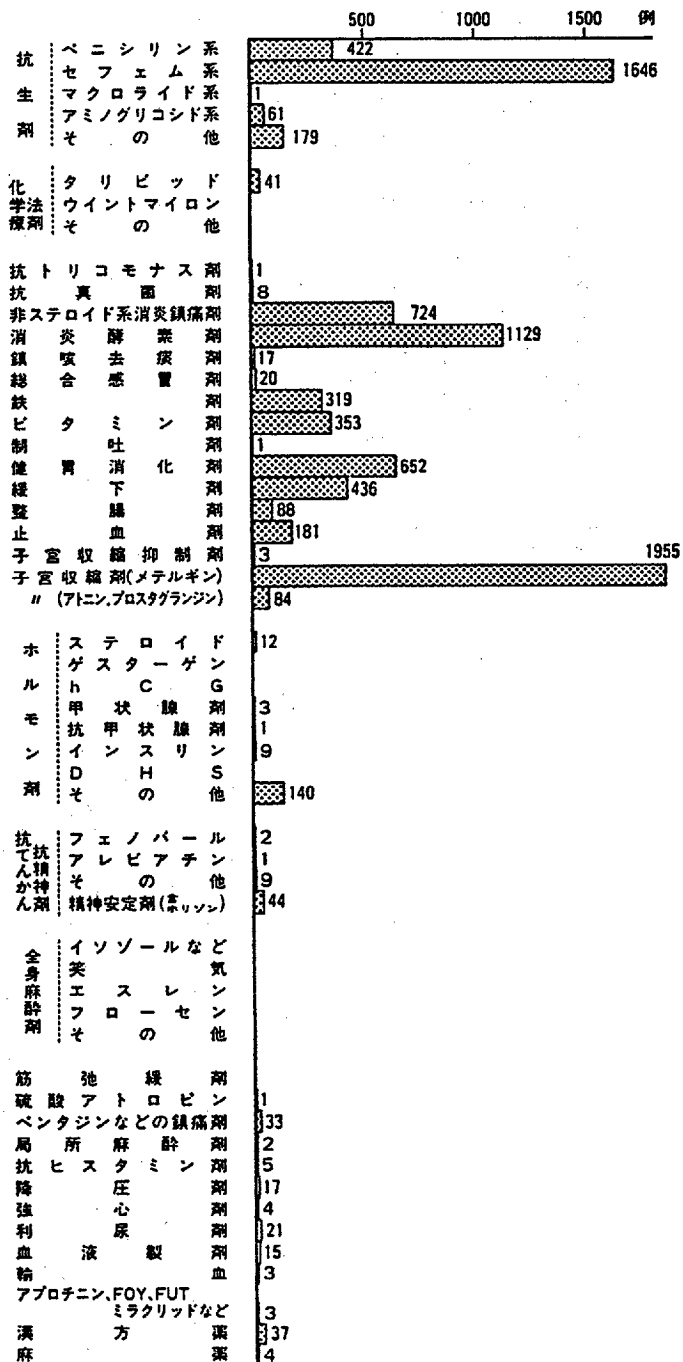


表5 妊娠20日目に骨の小奇形と大奇形をみとめた
N, MD, MDI ラット胎仔数

	Experimental group	Anomalies		Malformations		Others	
		No.	%	No.	%	No.	%
Wistar	N	3	3.1	0	0	0	0
	MDI (2- 3)	33***	45.2	0	0	3	4.1
	MDI (4- 5)	11***	25.0	0	0	0	0
	MDI (6- 7)	30***	36.5	0	0	0	0
	MDI (8- 9)	33***	48.5	0	0	0	0
	MDI (10-11)	48***	64.0	0	0	0	0
	MD	85**	69.7	3	2.5	0	0
SD	N	7	8.4	0	0	0	0
	MDI (2- 3)	6* ##	25.0	0	0	0	0
	MDI (4- 5)	11* ##	23.9	0	0	0	0
	MDI (6- 7)	12***	32.4	0	0	0	0
	MDI (8- 9)	3 ##	9.4	0	0	0	0
	MDI (10-11)	17***	81.0	0	0	0	0
	MD	12**	72.4	1	3.4	0	0

The figures in parentheses (left margin) denote the 2 gestational days when no insulin therapy was given to the MDI animals.

** P<0.01 (vs N) * P<0.05 (vs N) ## P<0.01 (vs MD)

表6 妊娠20日目の N, MD, MID ラット
における着床数と resorption 数

	Experimental group	No. of litters	No. of Implantation sites	Resorption	
				No.	%
Wistar	N	10	136	0	0.0
	MDI (2- 3)	6	79	6**	7.6
	MDI (4- 5)	5	50	6**	12.0
	MDI (6- 7)	6	84	2	2.4
	MDI (8- 9)	5	69	1	1.4
	MDI (10-11)	6	80	5**	6.3
	MD	10	129	7**	5.4
SD	N	7	87	4	4.6
	MDI (2- 3)	2	26	2	7.7
	MDI (4- 5)	4	46	0	0.0
	MDI (6- 7)	4	38	1	2.6
	MDI (8- 9)	3	36	4	11.1
	MDI (10-11)	2	24	3	12.5
	MD	3	34	5*	14.7

The figures in parentheses (left margin) denote the 2 gestational days when no insulin therapy was given to the MDI animals.

** P<0.01 (vs N) * P<0.07 (vs N)

表 7 切迫早産症例で tocolysis 治療を行った
糖尿病合併 (-) 群の空腹時血糖値の推移

	mean	SD	n
tocolysis 開始週数	31	4	27
治療前	—	—	—
治療 0日	96*	17	11
1日	94	24	5
2日	96	14	3
3日	85	6	4
4日	78	15	2
5日	89	6	3
6日	—	—	—
1週	89	17	7
2週	80	6	3
3週	79	5	2

* : 正常妊婦空腹時平均値に対する
有意差検定 ($p < 0.05$)

表 8 切迫早産症例で tocolysis 治療を行った
糖尿病合併 (+) 群の空腹時血糖値の推移

	mean	SD	n
tocolysis 開始週数	31	4	7
治療前	105	16	3
治療 0日	—	—	—
1日	124	17	4
2日	114	19	2
3日	99	13	2
4日	—	—	—
5日	—	—	—
6日	—	—	—
1週	115	20	6
2週	104	3	4
3週	103	22	4

表9 妊娠30~32週の糖尿病合併妊婦の tocolysis の有無による Insulin 増量の程度

	tocolysis (-)			tocolysis (+)		
	mean	SD	n	mean	SD	n
Insulin 増量	5.1	5.2	14	14.7	4.7	6

p < 0.01

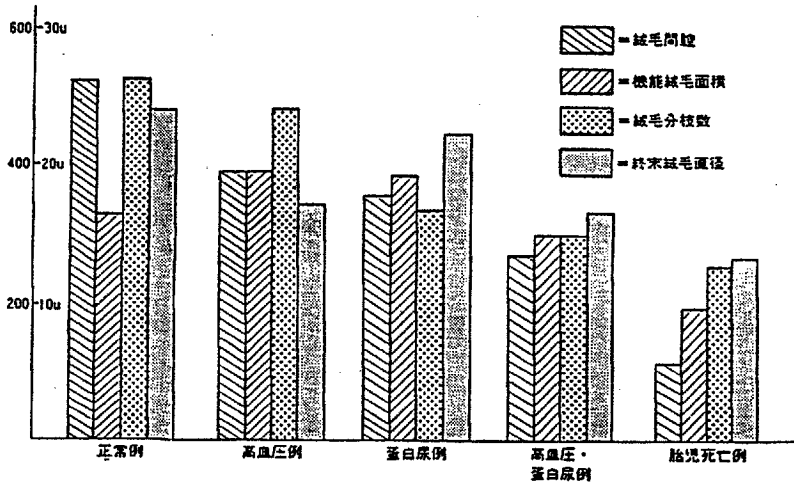


図11. 病型別の機能絨毛, 絨毛間腔の変化

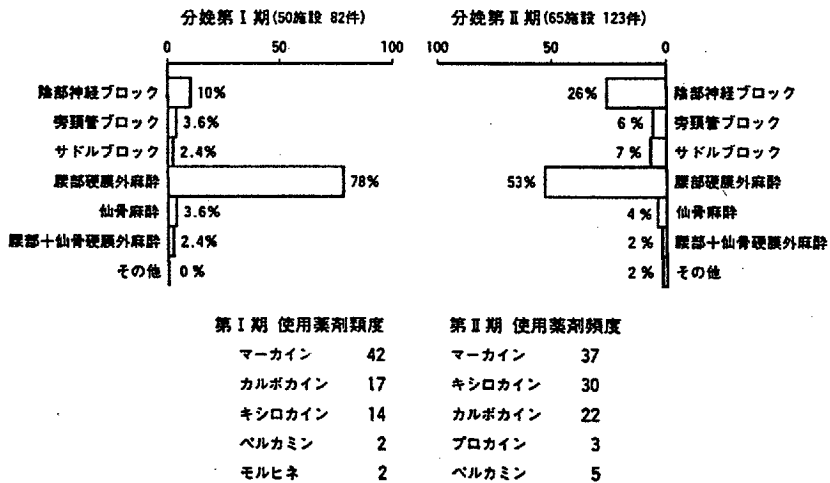


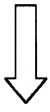
図12. 部位麻酔の方法

表10. 分娩第I期の全身麻酔の投与法と使用薬品名

	経口麻酔薬	注射麻酔薬	吸入麻酔薬
投与有	30 (65%)	39 (85%)	27 (59%)
投与無	16 (35%)	7 (15%)	19 (41%)
使用薬品名	ジアゼパム……………34 ラボナ……………22 ネルボン…………… 5 その他…………… 1	ベチロルファン…26 ホリゾン注……………12 ペンタジン…………… 5 オビスタン…………… 4 ケタラール…………… 2 その他…………… 4	笑 気……………20 エトレン…………… 3 ベントレン…………… 4

表11. 分娩第I期の静(筋)注麻酔薬

	ベチジン	アヘン アルカロイド	フェンタ ニール	鎮痛剤	プロメジン	鎮静剤	その他
日本 (6施設回答)	4 (40%)	0	0	1 (10%)	0	4 (40%)	1 (10%)
米国 (61施設回答)	49 (48%)	7 (7%)	4 (4%)	16 (16%)	14 (14%)	10 (10%)	2 (2%)
英国 (21施設回答)	21 (81%)	2 (8%)	0	0	0	2 (8%)	1 (3%)
西独 (16施設回答)	10 (48%)	1 (5%)	0	3 (14%)	0	1 (5%)	6 (28%)
仏 (6施設回答)	4 (57%)	0	1 (14.3%)	0	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)



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
- 2) 糖尿病妊婦における薬剤効果に関する研究
- 3) 妊娠中毒症の薬物療法と胎児への影響
- 4) 無痛分娩に用いられる薬剤の現状調査結果