



2023年5月1日放送

「妊産婦への抗微生物薬の使い方」

国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター 診療部長 山口 晃史

はじめに

妊産婦への抗微生物薬の使い方についてご紹介します。

妊娠に伴う母体環境の変化によって、母体は感染しやすく重症化しやすい状態にあります。また、母体が感染することによって、母体だけでなく胎児へ影響を及ぼす可能性もあります。

抗微生物薬の使用にあたっては、妊娠中の身体的変化と副反応、および薬物動態の変化や胎児への影響を考慮に入れなければなりません。

妊娠中の母体環境の変化

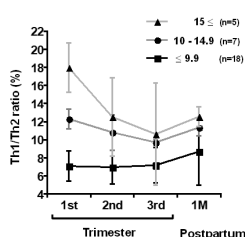
母体に対して胎児・胎盤は免疫学的に半異物でありまして、これを寛容するために、相対的な細胞性免疫の低下が起こることが妊娠継続に重要な因子の一つとして考えられてきています。したがって、理論的には細胞性免疫が免疫応答に重要なウイルスや細胞内寄生体に易感染性が増すと説明できます。

免疫学的な変化に加えて、身体的な変化には妊娠初期の悪阻による体力の低下、循環血漿量が増加すること

妊娠中の母体環境の変化（免疫）

① 妊娠中の免疫の変動と易感染性

母体に対し胎児・胎盤は免疫学的に半異物であり、これを寛容するために、相対的な細胞性免疫の低下が妊娠を継続するために重要な因子の一つと考えられてきている。



局所における寛容の促進 (DC, Treg)、拒絶の抑制 (NK, Mφ) に始まり、末梢血ではCD4陽性細胞の中でTh1抑制の免疫状態 (細胞性免疫の低下) となっている。
↓
理論的に細胞性免疫が免疫応答に重要なウイルスや細胞内寄生体に易感染性が増すと説明できる。

Yamaguchi K, Hisano M, Iejima S, Irie S, Arita H, Watanabe N, Kubo T, Kato T, Murashima A. J Med Virol. 2009; 81: 1923-1928.

妊娠中の母体環境の変化（感染症へ影響する身体的変化）

② 妊娠中の全身状態の変化

1. 妊娠初期では悪阻による体力の低下
2. 中期以降は循環血漿量が非妊娠時に比べ約1.5倍に増加する為、これに伴う心負荷の増大
3. 増大する子宮による横隔膜の挙上と胸郭の側方への拡大、一回換気量の増加 (肺活量は変化なし、機能的残気量の低下)
4. 必要酸素量の増加

これらのことから心肺機能は非妊娠時に比べ負荷が多いことが想定され、特に呼吸器感染症に関しては重症化しやすい身体状況にある。

による心負荷の増大、増大する子宮による呼吸機能の変化、胎児へ供給するための必要酸素量の増加があります。従って、心肺機能は非妊娠時に比べて負荷が多いことが想定され、呼吸器感染症に関しては重症化しやすい身体状況にあります。

妊娠中の抗微生物薬の投与にあたっての注意点

妊娠中の抗微生物薬の投与にあたっては、いくつかの注意点があります。

胎児への移行では、大部分の薬剤は胎盤を介して単純拡散で運ばれますが、母体環境の変化による薬物動態への影響を考慮に入れなければなりません。

黄体ホルモン増加による腸蠕動の低下に伴う吸収遅延、

循環血漿量の増加と浮腫や脂肪増加に伴う組織移行による血中濃度の変動、

母体低アルブミン血症による非結合型薬剤の増加に加えて胎児アルブミンの増加による経胎盤移行量の増加、

妊娠初期によくみられる肝機能障害では肝臓代謝の薬剤で血中濃度の上昇、

妊娠中期以降では腎機能、肝機能への負荷が増強しますのでクリアランス低下に伴う血中濃度の上昇に注意が必要です。

母体環境の変化と薬物動態への影響

母体に投与された薬剤は胎盤を通過して胎児へ到達

胎盤通過方法：拡散、能動輸送、食細胞運動、細胞間からの漏れ
大部分の薬剤は単純拡散

- ① 黄体ホルモンによる腸蠕動の低下 ⇒ 吸収遅延
- ② 循環血漿量の増加、浮腫、脂肪の増加 ⇒ 組織移行と血中濃度の変動
- ③ 低アルブミン血症による非結合型薬剤の増加 ⇒ 経胎盤移行量の増加
胎児のアルブミンは増加
- ④ 妊娠初期の肝機能障害 ⇒ 肝臓代謝の薬剤で血中濃度の上昇
- ⑤ 妊娠中期以降に腎機能、肝機能負荷の増強 ⇒ 血中濃度の上昇

母体感染による胎児への影響

母体感染による胎児へ影響を及ぼす病態は、母体が重症化することにより胎内環境が悪化する場合、胎盤を介して胎児へ感染する場合、持続感染症の母体から出産時もしくは出産後の授乳や濃厚接触で子へ感染する恐れのある場合が挙げられます。

従って、抗微生物薬による母体治療は、母体自体の感染症に加えて、胎児へ影響を及ぼす可能性のある感染症に対して行われます。

妊娠初期検診ではここに挙げた感染症の検査を行い、妊娠中の初感染であるか否かの判

母体感染と胎児（新生児）への影響

大きく分けて以下の5つの病態が考えられる。

- ① 感染母体が重症化することで胎内環境が悪化
- ② 感染母体から胎盤を介して感染
- ③ 出産時に母体から胎児（新生児）へ感染（持続感染症）
- ④ 授乳や濃厚接触による新生児への感染（持続感染症）
- ⑤ 育児中、母親の急性感染症が新生児へ伝搬

妊娠中に検査する感染症（一般感染症以外）

エイズウイルス (HIV)	成人型T細胞白血球ウイルス (HTLV-1)	肝炎ウイルス (HBV, HCV)	梅毒	トキソプラズマ
サイトメガロウイルス	麻疹ウイルス	風疹ウイルス	水痘ウイルス	ムンプスウイルス

その他、産科的に治療が必要となる頻度の高い感染症は性器ヘルペス、クラミジア、膈炎・子宮内膜炎を起こす細菌、GBSで、これらの感染症に加え、一般的な感染症に対する対応が必要となります

断や免疫獲得状況を評価して、それぞれの感染症に対する説明および対応をします。

また、産科的に治療が必要となる頻度の高い感染症には性器ヘルペス、クラミジア、膣炎・子宮内膜炎を起こす細菌、グループBストレプトコッカスなどが挙げられます。

母体治療のタイミングと胎児への影響

母体治療のタイミングと胎児への影響ですが、受精から妊娠4週の中頃より前までは薬剤の影響があれば着床不全もしくは流産へ至ってしまいますので、この時期の薬剤暴露で問題がなかった胎児に影響が残るようなことはありません。

奇形に影響するのは妊娠4週の中頃から妊娠15週までの器官形成期で、妊娠16週以降は胎児毒性と呼ばれる影響を及ぼす可能性があります。

従って、薬剤が胎児へ影響を及ぼす可能性があるのは、排卵から2週間を過ぎた頃から出産までです。

一方、すでに「妊娠期間中の使用は安全である」と評価されている薬剤の投与には問題ありません。

母体治療のタイミングと胎児への影響

薬剤が胎児へ影響を及ぼし得るのは、排卵から2週間を過ぎた頃から出産まで

- ① 受精から18日（妊娠4週中頃）以前まで
胎児へ問題が残るような影響は及ぼさない
all or noneの法則：影響があれば着床不全もしくは流産
- ② 妊娠4週中頃（受精から19日）から妊娠15週（受精から37日）まで
胎児の器官形成期で、奇形に影響する
- ③ 妊娠16週以降
胎児毒性と呼ばれる様々な影響を及ぼす
（ワーファリンやACEは例外的に形態異常がおこる）

基本的には有益性が既知のリスクを上まる場合に使用が可能
禁忌薬は使用できない

抗菌薬の使用

抗菌薬の使用にあたっては基本的に添付文書上の指示に従うことになります。

添付文書上、妊娠中の使用においては、キノロン系、ニューキノロン系、サルファ剤が禁忌である以外はすべて有益性投与、授乳期では多くの薬剤で授乳の中止を指示しています。

一方、「過去の臨床情報からの評価」では、ペニシリン系、セフェム系、アミノグリコシド系ではストレプトマイシンとリボスタマイシン以外の多くの薬剤、マクロライド系ではアジスロマイシン、エリスロマイシン、リンコマイシン系ではリンコシンが問題なく使用できるとしております。ニューキノロン系は添付文書上では禁忌ですが、「過去の臨床情報からの評価」では一部使用可能となっています。

その他は、添付文書上は有益性投与となっても胎児に影響を及ぼすことが明確になっている抗菌薬、もしくは疫学研究が不十分である抗菌薬です。

新薬などでは疫学研究が不十分で評価ができていないために、添付文書上は有益性投与となっている薬剤もありますので注意が必要です。

抗菌薬 (過去の臨床情報からの評価)

基本的には添付文書に従う

使用可能と評価
ペニシリン系
セフェム系
アミノグリコシド系 (アミカシン硫酸塩、アルベカシン硫酸塩、イセパマイシン硫酸塩、カナマイシン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、ジベカシン硫酸塩、トブラマイシン)
マクロライド系 (アジスロマイシン水和物、エリスロマイシンステアリン酸塩)
リンコマイシン系 (リンコマイシン塩酸塩水和物)
ニューキノロン系 (オフロキサシン、シプロフロキサシン塩酸塩、ノルフロキサシン)

使用しない方が望ましい	理由
ベネム系、カルバベネム系	疫学研究が不十分
モノバクタム系	
アミノグリコシド系 ストレプトマイシン硫酸塩 リボスタマイシン硫酸塩	聴覚障害 疫学研究が不十分
マクロライド系 (クラリスロマイシン、ジョサマイシン、ロキシスロマイシン、ロキタマイシン)	疫学研究が不十分
リンコシン系 (クリンダマイシン塩酸塩)	
ケトライド系	歯牙着色
テトラサイクリン系	グレイ症候群、血小板減少
クロラムフェニコール系	
ホスホマイシン系	
グリコペプチド系	
リポペプチド系	疫学研究が不十分
ストレプトグラミン系	
オキサゾリジノン系	

添付文書上では禁忌
キノロン系
ニューキノロン系
サルファ剤

<授乳期>

添付文書上では授乳の中止を促す抗菌薬が多い。

過去の臨床情報からは多くの抗菌薬で投与に大きな問題は無いが、クロラムフェニコールは小児領域で使用されることはなく、授乳期の母体への投与でも禁忌

抗ウイルス薬

抗ウイルス薬に関しては、添付文書上多くの薬剤が有益性投与となっていますが、「過去の臨床情報からの評価」では安全性が確認されているものは抗ヘルペス薬と抗 HIV 薬の一部のみです。

抗ウイルス薬において、妊娠中の使用はリスク・ベネフィットのバランスがとても重要となります。

授乳期は、抗菌薬と同様に多くの抗ウイルス薬で授乳の中止を指示しています。

新型コロナウイルス感染症 2019 の治療では、中和抗体薬は IgG が胎盤を通過することを明記した上で有益性投与としております。授乳婦に関しては乳汁中へ移行する可能性を踏まえ、「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」としております。抗ウイルス薬ではモヌルピラビルとエンシトレルビルは禁忌、

レムデシビルとニルマトレルビル／リトナビルは有益性投与としております。

抗ウイルス薬 (過去の臨床情報からの評価) 基本的には添付文書に従う

- 添付文書上、抗サイトメガロウイルス薬以外の抗ウイルス薬は有益性投与としている。
- しかし、過去の臨床情報からの評価では**安全性が確認されているものは抗ヘルペス薬と抗 HIV 薬の一部のみ**で、その他は**吸収の少ない吸入薬が比較的安全**であると評価されている。
- 妊娠中の使用にあたってはリスク・ベネフィットのバランスが最も重要となる。
- 授乳期は、ほとんどの抗ウイルス剤で授乳の中止を指示している。

新型コロナウイルス感染症2019に対する抗ウイルス薬

成分名	妊婦	授乳婦
抗ウイルス薬 レムデシビル	有益性投与	治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
モヌルピラビル	禁忌	
ニルマトレルビル／リトナビル	有益性投与	
エンシトレルビル フマル酸	禁忌	授乳しないことが望ましい。

まとめ

妊娠中の母体は胎児を受け入れるために免疫力が低下していますので、易感染性の状態にあるため、抗微生物薬の使用機会は少なくありません。

抗微生物薬による母体治療においては、妊娠による身体的変化、胎児への影響を考慮に入れて使用する必要があります。

胎児への影響に関しては「添付文書に記載された情報」と「過去の臨床情報に基づいた安全性情報」に齟齬がある場合がありますので、使用には注意が必要です。

新薬は通常安全性情報が蓄積されていませんので、添付文書上は有益性投与と記されていても、安全性が確認されてから使用することが望ましいと考えます。

授乳期は多くの抗微生物薬で中止を促していますが、治療が終われば授乳は開始できますので心配する必要はありません。

まとめ

- 妊娠中の母体は胎児を受け入れるために免疫力が低下しており、易感染性の状態にあると考えられる。
- 抗微生物薬による母体治療においては、妊娠による身体的変化、胎児への影響を考慮に入れて使用する必要がある。
- 胎児への影響に関しては「添付文書に記載された情報」と「過去の臨床情報に基づいた安全性情報」に齟齬がある場合があり、使用には注意が必要である。
- 新薬は通常安全性情報が蓄積されていないため、添付文書上は有益性投与とされていても、安全性が確認されてから使用することが望ましい。
- 授乳期は多くの抗微生物薬で中止を促している。