

## 羊水過少とくすり

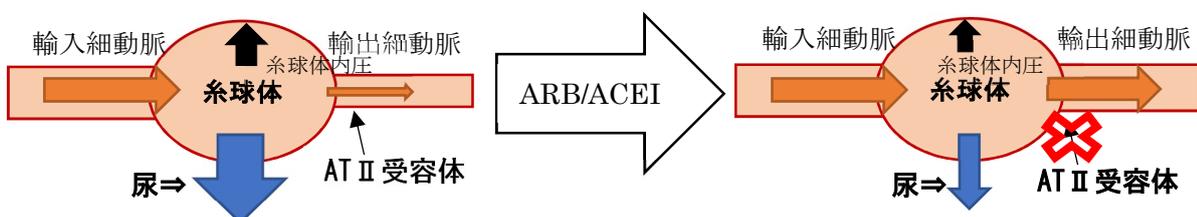
今回も症例検討会で出た話題から。**妊婦さん**への薬の投与で問題となるのは**催奇形性リスク**ですが、その他にも**胎児環境の悪化**があります。最も有名なものは**羊水過少**で頭蓋の変形等や死亡例も報告されています。薬としては**アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)**、**アンジオテンシン受容体遮断薬(ARB)**が有名ですが、**非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)**でも報告があります。今回はこの周辺の再確認と復習になります。

### 1) ACEIとARBの羊水過少

プロプレス錠®(カテカタン)の添付文書「**妊婦・産婦・授乳婦等への注意**」の項目を見ると『妊娠中期及び末期に本剤を含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び**羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の低形成**等があらわれた』との記載があり、妊婦への投与は**禁忌**となっています。

#### ①腎保護作用について

次図はACEIやARBの腎保護作用を説明する際によく利用される腎臓の糸球体周辺の図です。左は薬剤を利用しない場合で、**輸出細動脈側には血管収縮性のアンジオテンシンIIの受容体が相対的に多く存在しており輸入細動脈よりも血管がより収縮**しています。つまり**糸球体内部に圧**がかかり、尿がろ過されていく訳です。ところが**腎障害を持っている人**にとってみると糸球体内圧の上昇は**より腎障害を悪化**させるリスクにつながります。そのような患者さんにACEI/ARBを投与すると輸出細動脈側の血管拡張が起こり、**糸球体内圧が下がり**、腎臓に対する負荷も軽減されて**腎保護的に作用する**・・・というのが一般的な説明です。腎臓のろ過量(GFR)が低い人は逆に尿が出づらくなるため、少量から投与するという注意が必要なことも理解できます。



#### ②胎児の生活環境との関係について

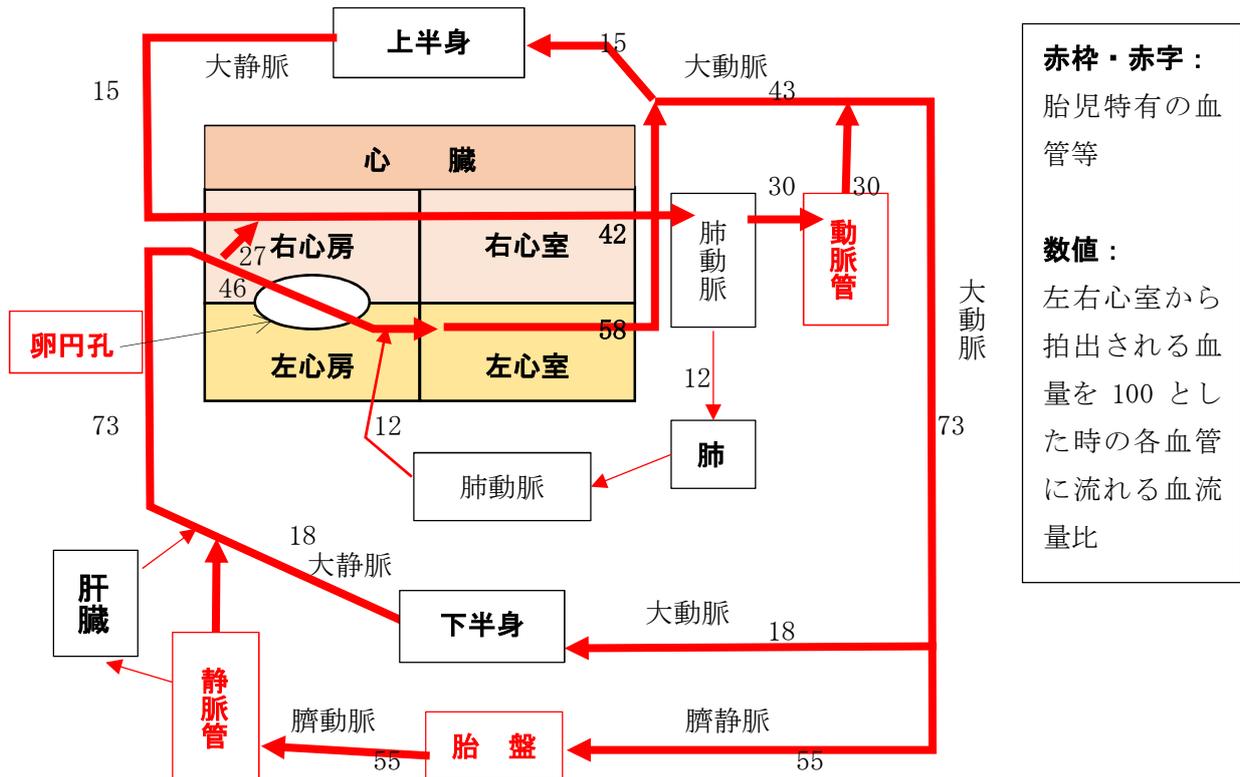
妊娠後、5ヶ月もすると胎児は尿の生成ができるようになっていきます。一方、胎児は子宮の中では羊水という液体の中で暮らしています。その羊水の出所は妊娠5ヶ月もすると**100%が胎児尿由来**となると言われています。もともと高血圧治療を受けていたり、妊娠高血圧症候群になった妊婦さんがたとえばACEIやARBで治療を開始するとどうなるのでしょうか？これらの薬が胎児に移行して、①腎保護作用の機序で胎児尿の生成を抑制し、その結果、羊水が不足する状態となり胎児の環境を劣悪なものにする・・・という流れになります。なお、高血圧治療ガイドラインで、妊婦さんにも推奨されている薬剤はメチルドパ、ヒドララジン、ラベタロール、長時間作用型ニフェジピンがあります。

## 2) NSAIDsの羊水過少

NSAIDsの胎児への悪影響は添付文書では『胎児に動脈管収縮・閉鎖、徐脈、羊水過少が起きたとの報告があり、胎児の死亡例も報告されている』との記載があります(ボルタレン錠®より)。ただNSAIDsの場合は、**妊娠期間中禁忌**(ジクロフェナク、インドメタシン等)と**妊娠末期や後期禁忌**(ロキソプロフェン、イブプロフェン等)の少なくとも2系統の取り扱いがあります。

### ①動脈管収縮とは

まずは動脈管収縮についてです。胎児は肺を利用せず酸素や栄養素を母親の胎盤を通じて補給します。そのため胎児は独特の循環器系(胎児循環)になっています。見づらいかもしれませんが概略を以下に示します(ガイドン生理学第13版2018年より改変)。



- ・肺へ血液が流れる必要はほとんど無いので胎盤から来た酸素化血・栄養血は右心室から肺動脈の途中にある動脈管を通じて全身に流れていきます。また卵円孔を通り直接左房・左室へも流れます。
- ・肺への血流は動脈管と比べると12:30と半分以下になっています。また肝臓も1部しか機能していないため血流はわずかになっています。胎盤へは酸素・栄養補給、老廃物排泄のために多くの血流が流れています(心臓から出る量の実に55%が臍静脈を通じて胎盤へ流れる)。
- ・動脈管の開存は血管拡張系のプロスタグランジンE<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)に依存していますので妊婦さんにNSAIDsが投与されますと胎児に移行して動脈管付近のPGE<sub>2</sub>の生成が減少し、動脈管が収縮・閉鎖します。すると上図から分かるように肺動脈に逆流し本来行かないはずの肺にうっ血を引き起こしたり、右心室にうっ血を起こし心不全の症状を引き起こすことが理解できます。

### ②羊水過少について

NSAIDsによって腎臓における血管拡張性成分プロスタグランジンE<sub>2</sub>やI<sub>2</sub>の合成が減少し、腎臓では血管収縮性のアンジオテンシンIIの作用が優位になります。腎臓全体として血液の流れが悪くなり、薬剤性的高血圧の誘因ともなりますが、腎臓への血流が減少して、胎児にとっては尿量減少につながり、1)の②と同様に羊水減少につながる可能性が高くなります。(終わり)