



プレコンセプションケア 医療者用マニュアル

第1版

目次

1：はじめに	P.3
2：プレコンセプションケアとは	P.4
3：プレコンセプションケア医療者用マニュアルの使い方	P.6
4：プレコンセプションケアー基礎・共通ー	P.12
・リプロダクティブヘルス	
・感染症・ワクチン	
・ライフスタイル：タバコ、アルコール、栄養・食生活	
・体重・運動	
・メンタルヘルス	
・婦人科のかかりつけ医	
・子宮頸がん・乳がん	
5：プレコンセプションケアー疾患別ー	P.26
・糖尿病	
・高血圧	
・バセドウ病	
・関節リウマチ	
6：参考資料	P.62
1) 問診票	
2) 疾患別問診票	
3) プレコンケアプラン	
4) 疾患別プレコンケアプラン	

1：はじめに

マニュアルの位置づけ

- 活用想定 医療機関等におけるプレコンセプションケアに関する相談対応等を進める手引書。
- 活用対象者 医療機関におけるプレコンセプションケアに関する相談対応等において、産科・婦人科・小児科・内科等の外来の医師、助産師、看護師、保健師又は管理栄養士等が使用することを想定。
- 対象者（対象患者） 性別を問わず「思春期前後～性成熟期」の年代で、基礎疾患をもっているまたはその既往がある、月経など性や生殖に関する悩みを抱えている、以前の妊娠で問題があったまたは不安がある、現在の健康に不安がある人。

本マニュアルの方向性

- プレコンセプションケアに精通していない医療者でも、①問診票、②プレコンセプションケアツール、③リーフレット等を用いて、決まった方式でチェックし、スクリーニング検査と、対象者に対して長期的な視点を持ってコーチングを進めることができるような内容とした。
- なお、妊娠や出産などに関して感情的な問題や、それに伴う過去のトラウマを扱う必要がある場合は、心理的なサポートを重視するカウンセリングが必要となることから、専門外来へ紹介する。
- 令和5年度に行った基礎疾患を持つ女性を対象としたフォーカスグループインタビューの結果や、関連学会へのアンケート結果などを踏まえ、対象疾患を、糖尿病・高血圧・バセドウ病・関節リウマチの4つに絞ってマニュアルを作成した。また、「基礎疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究」（令和5～6年度こども家庭科学研究費 研究代表者：荒田 尚子）にて同4疾患のリーフレットを作成し、それらを用いた相談外来の実施を想定した。今後、基礎疾患に対する記載を順次増やしていく予定である。基礎疾患のないものに対しては、「生涯を通じた健康の実現に向けた「人生最初の1000日」のための、妊娠前から出産後の女性に対する栄養・健康に関する知識の普及と行動変容のための研究」（令和2～4年度厚生労働科学研究費 研究代表者：荒田尚子）で作成した「プレコンノート」を相談外来で用いることを想定した。
- 「4. プレコンセプションケアー基礎・共通ー」及び「5. プレコンセプションケアー疾患別ー」では、プレコンセプションケアに関する相談対応等を実施するにあたって、事前に理解しておくべき基本事項を概説している。まず、基礎疾患の有無にかかわらずすべての女性に共通する一般的なチェックポイントについて説明し、そのうえで、基礎疾患やリスクを有する女性に対しては、より具体的なチェック項目や必要となるスクリーニング検査を提示し、実際の診療に活用できるような構成とした。
- 最後に、参考資料として、実際に外来の前に対象者が記載する問診票と疾患別問診票を添付した。

【参考リンク】・「生涯を通じた健康の実現に向けた「人生最初の1000日」のための、妊娠前から出産後の女性に対する栄養・健康に関する知識の普及と行動変容のための研究」（20DA1006）（令和2～4年度厚生労働科学研究費 研究代表者 荒田尚子）<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/161752>
・「基礎疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究」（23DA0201）（令和5～6年度こども家庭科学研究費 研究代表者 荒田尚子）<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/172068>
・「プレコンノート」<https://www.ncchd.go.jp/hospital/about/section/preconception/preconnote/>

2：プレコンセプションケアとは

NOTE

プレコンセプションケアは、生涯にわたり、身体的・精神的・社会的（バイオ・サイコ・ソーシャル）※に健康な状態であるための取組として、「性別を問わず、適切な時期に、性や健康に関する正しい知識を持ち、妊娠・出産を含めたライフデザイン（将来設計）や将来の健康を考えて健康管理を行う」概念である。

※課題に対して、生物的（身体的）・心理的・社会的観点から多面的に評価や介入を行うこと。

- すべての女性の一次医療として行う。
- 医療者には、対象者が自らの将来を見据えてライフデザインを描けるよう、医学的知見に基づき寄り添い支援する“伴走者”としての役割が期待される。

プレコンセプションケアは、妊娠前に健康状態を最適化し、修正可能なリスク因子に対処することで、母体、胎児、新生児の健康リスクを低減することを目的としている。米国産科婦人科学会（ACOG）は、プレコンセプションケアの目標を、女性と協力して健康を最適化し、修正可能なリスク因子に対処し、健康な妊娠について教育を提供することで、女性、胎児、新生児の健康への悪影響のリスクを減らすこととしている。そして、プレコンセプションケアはすべての女性の一次医療に組み込まれるべきであるとされる。¹ 実際、妊娠成立後からの介入で間に合わないケースは多く、妊娠が確定した“その後”ではなく、“その前”にこそ最も有効であるという視点に基づくアプローチである。その背景には、世界的に見ても妊娠の約50%が予期しない妊娠であるという現状がある。² このような予期しない妊娠では、妊娠成立時点で既に薬剤の影響や感染症、生活習慣が胎児に影響を及ぼしていることがあり、計画妊娠を推進するとともに、平時からの健康管理の必要性が強調される。

また、プレコンセプションケアは単なる妊娠準備にとどまらず、女性が自らの健康や将来のライフプランを主体的に見直すことそれ自体が目的になりつつある。Johnsonらは、リプロダクティブ・ライフプランを通じたプレコンセプションケアが、予期しない妊娠のリスク低減、慢性疾患の早期発見・管理、女性のエンパワメントやヘルスリテラシーの向上に寄与することを報告している。² このようなプレコンセプションケアの重要性を受け、アメリカのCDC（アメリカ疾病予防管理センター）やACOG（米国産科婦人科学会）は、「妊娠を計画していない女性も含め、すべての生殖

年齢の女性にプレコンセプションケアを提供すべき」と提言した。2019年日本でも日本のプレコンセプションケアを「前思春期から生殖可能年齢にあるすべての人々の身体的、心理的及び社会的な健康の保持及び増進」と定義し、現在から将来にわたる自らの健康のみならず次世代の健康の保持及び増進を図り、社会全体の健康を向上することを目的とすることが提案されている。

さらに、わが国において、2024年に、プレコンセプションケアに係る課題と対応について整理を行い、今後5年間の取組の基盤となる計画の策定等を行うことを目的として、「プレコンセプションケアの提供のあり方に関する検討会～性と健康に関する正しい知識の普及に向けて～」が設置された。また、上記において、プレコンセプションケアは元来、周産期死亡率の低下や新生児予後の改善を目的とした、健康な妊娠・出産を目指す「妊娠前のケア」という概念であったが、前述のとおり、現在はそれにとどまらず、プレコンセプションケアは、生涯にわたり、身体的・精神的・社会的（バイオ・サイコ・ソーシャル）※に健康な状態であるための取組として、「性別を問わず、適切な時期に、性や健康に関する正しい知識を持ち、妊娠・出産を含めたライフデザイン（将来設計）や将来の健康を考えて健康管理を行う」概念と定義された。

※課題に対して、生物的（身体的）・心理的・社会的観点から多面的に評価や介入を行うこと。

プレコンセプションケア外来の例

- 目 的 ： ① 妊娠前からの健康が『妊娠・出産・赤ちゃんの健康』に影響することを知る。
② いますぐに妊娠を考えていなくても、このケアは自身のより健康な人生につながることを知る。
- プレコンセプションケア相談外来（自費外来を想定）
- 内 容 ： 問診票を活用。初回30-60分程度で、患者個人の課題の洗い出し、介入・妊娠の計画について相談する。
- 説 明 者：医師、保健師、助産師、看護師又は管理栄養士等、医師を中心としたチームで行うことが望ましい。
- 対 象 者：性別を問わず思春期相当～性成熟期にある方で性や妊娠に関連した問題を抱えている人。
 - ① 基礎疾患をもっているまたはその既往がある
 - ② 月経など性や生殖に関する悩みを抱えている
 - ③ 以前の妊娠で問題があったまたは不安がある
 - ④ 現在の健康に漠然とした不安がある人

プレコンセプションケア先進国での例

① アメリカ “Preconception Counseling as Routine Primary Care”

かかりつけの医師（家庭医・内科・婦人科）で日常的に提供

形 式：定期健診、慢性疾患管理、避妊相談などの場で、妊娠の可能性を常に念頭に置いた健康支援を実施。

内 容：以下のようなチェックリストを活用（ACOG、CDCなど）／
妊娠希望・避妊の有無／慢性疾患のコントロール／催奇形性薬の見直し／ワクチン（風しん、B型肝炎、ヒトパピローマウイルス（HPV）など）／BMI、喫煙、アルコール、葉酸摂取、精神的健康など

特 徴：「プレコンセプション外来」という独立した枠ではなく、普段の診療の中に“問診と介入”が組み込まれている。

② オランダ “Preconception Care Clinics（PCC外来）”

妊娠希望者が自主的に予約する外来（主に家庭医・助産師が対応）

形 式：地域総合診療医（GP）クリニック、助産師センターなどにおいて予約制で1回30～60分の個別相談。

内 容：疾患管理、感染症、薬剤、栄養、ライフスタイルを包括的に評価。

支援ツール：患者用オンライン問診（ZwangerWijzer.nl）で事前入力し、当日の対話に活用。

特 徴：妊娠希望者が「自分の健康を見直したい」ときに能動的に利用できる専門外来として独立運用。

③ イギリス “Making Every Contact Count（MECC）”に基づくPCC外来

GPや薬剤師、保健師など、あらゆる職種が日常的な診療の中で妊娠に関する会話を行うことを推奨機会ととらえて介入

形 式：保健センター、禁煙外来、糖尿病外来、健診などで「妊娠の可能性」や「ライフプラン」に触れる。

内 容：「Are you thinking about pregnancy in the next year?」といったスクリーニング項目を問診に追加。必要に応じて健康管理項目を評価し、婦人科医や栄養士に紹介。

特 徴：特定の専門家によるプレコンセプションケアの提供だけでなく、すべての医療従事者が妊娠に関する会話を行い、プレコンセプションケアの入り口を作ることが重視されている。

プレコンセプションケアツール

問診票と聞き取り内容からリスク項目を拾い上げ、検査・介入へ進め、目標とアクションプランを対象者（患者）が主体で作成するための医療者用のツールである。

1) 全員に行う項目

項目	チェック項目	介入
ワクチン接種	☐ 風しん・麻しん・水痘・B型肝炎ワクチンの接種	☐ 必要に応じて追加接種
栄養	☐ 葉酸サプリメントの摂取	☐ 妊娠を予定/検討/考慮している場合、サプリメントでの摂取を推奨
	☐ 鉄	☐ 食事からの適切な摂取
	☐ カルシウム	☐ 食事からの適切な摂取
	☐ ビタミンD	☐ 食事からの適切な摂取、日光浴
体重	☐ BMI 18.5～24.9を目標	☐ 食事・運動指導
運動習慣	☐ 週150分以上の中等度強度の運動	☐ 継続的な運動を推奨
禁煙	☐ 妊娠希望者は完全禁煙	☐ 必要に応じて支援

2) 個別の介入の必要な項目/個別の対応項目・必要度に応じた対応

項目	問診票からわかること	検査から分かること	介入
妊娠・出産歴	☐ 出産歴（流産・死産・早産） ☐ リスク（妊娠合併症などの既往）	—	☐ 妊娠高血圧症候群歴あり → 血圧・蛋白尿モニタリング ☐ 早産・流産の既往 → 周産期専門医と連携
体重(BMI)	☐ BMI BMI=体重(kg)÷身長(m) ²	—	☐ BMI ≥ 25 または BMI < 18.5 → 栄養指導・周産期リスク指導
血圧	—	☐ 血圧測定	☐ 血圧>130/80 mmHg → 減塩、生活習慣指導、内科紹介
アルコール	☐ 飲酒頻度	—	☐ 飲酒ありの時には一日20g以上の場合には減らす ☐ 妊娠の可能性がある場合には禁酒
ワクチン	☐ 接種歴（定期接種の対象となるワクチンを接種していない）	抗体価 ☐ 風しん ☐ 麻しん ☐ 水痘 ☐ 流行性耳下腺炎	☐ 接種歴を確認し2回以上 → 抗体価によらず接種不要 ☐ 抗体価不十分・接種2回未満 → 早急に接種（接種後2ヶ月は避妊）
感染症・性感染症	☐ 既往歴（性感染症歴） ☐ リスク（複数のパートナー・性風俗産業従事者）	☐ B型肝炎 ☐ C型肝炎 ☐ 性感染症（梅毒、クラミジア、淋菌、ヘルペス、尖形コンジローマ、HIVなど）	☐ 抗体陽性 → 追加検査 ☐ 現在感染 → 消化器内科受診 ☐ 検査陽性または症状がある場合 → 専門医紹介
家族歴	☐ 生活習慣病 ☐ 遺伝疾患	—	☐ 糖尿病・高血圧家族歴あり → 生活習慣指導、今後の定期チェック ☐ 遺伝疾患あり → 遺伝カウンセリングを紹介
栄養・食生活	☐ 偏食 ☐ 栄養状態	—	☐ 偏食あり → 栄養指導 ☐ 極端な食事制限 → 専門外来紹介
メンタルヘルス	☐ ストレス ☐ 睡眠障害 ☐ 気分の不安定	—	☐ 軽度のストレス・不眠 → 生活習慣調整 ☐ うつ病・不安障害など → 精神科紹介
婦人科疾患	☐ 既往歴（婦人科疾患） ☐ 月経異常や月経随伴症状（月経困難症、月経前症候群など） ☐ 婦人科がん検診受診歴がない	—	☐ なし → 婦人科のかかりつけ医を持つことを推奨 ☐ 月経異常・月経随伴症状 → 婦人科紹介 ☐ 検診受診歴なし → 婦人科検診の受診推奨 ☐ HPVワクチン接種を推奨
社会的困難	☐ 生活環境		☐ 経済的困難 → 相談支援・福祉に繋げる ☐ DV被害 → 専門機関紹介
血糖値・貧血検査・腎機能・血圧・甲状腺機能		☐ 血糖値(HbA1c) ☐ 貧血(Hb) ☐ 腎機能(Cr、尿定性検査) ☐ その他:甲状腺(FT4,TSH)	☐ 異常 → 内科医（専門医）へ紹介
基礎疾患	☐ 既往歴（基礎疾患）		☐ 次項基礎疾患チェックリスト参照

3) これからの1年以内の妊娠希望の確認

なし・不明	☐ 避妊方法を確認 ☐ 加齢により妊娠がしづらくなることを情報提供 ☐ リスクがある場合に長期的な介入の予定を検討
あり	☐ 現時点で妊娠に適した状態かどうか判断 ☐ 妊娠前に進めるべき介入の目標を共有 ☐ 妊娠のリスクの高い時期と判断した場合、その期間・場合によっては避妊方法の提案を行う

1) リスクチェック

*問診票から拾い上げ、検査・介入を進める事項に✓

- ☐ 妊娠・出産歴
- ☐ 体重（検査:BMI）
- ☐ タバコ
- ☐ アルコール
- ☐ ワクチン
- ☐ 感染症・性感染症
- ☐ 家族歴
- ☐ 栄養、食生活
- ☐ 運動習慣
- ☐ メンタルヘルス
- ☐ 妊娠禁忌薬使用の有無（次項表を参照）
- ☐ 婦人科疾患
- ☐ 社会的困難

2) 検査※

- ☐ 血圧測定
- ☐ 末梢血検査
- ☐ 血糖値（HbA1c）
- ☐ 腎機能（血清クレアチニン、尿定性検査）
- ☐ 甲状腺検査（FT4、TSH）
- ☐ 風しん抗体価検査・麻しん抗体価検査・水痘抗体価検査・ムンプス抗体価検査
- ☐ B型肝炎ウイルス（HBV）・C型肝炎ウイルス（HCV）・性感染症（梅毒、性器クラミジア感染症、淋菌感染症、性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジローマ、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）など）

※原則として自費健診となる。過去の健診の結果を参照したり、疑わしい所見があれば、保険診療で行うことを検討する。風しん抗体価測定は自治体によって助成がある。

3) 介入

- ☐ 婦人科のかかりつけ医をつくる（婦人科への紹介）
- ☐ 禁煙補助薬の使用や禁煙外来受診を推奨
- ☐ アルコール依存カウンセリング
- ☐ 感染症治療（HBV・HCV・性感染症（梅毒、性器クラミジア感染症、淋菌感染症、性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジローマ、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）など）
- ☐ ワクチン接種（風しん※、麻しん、水痘、流行性耳下腺炎）（風しんワクチン接種は自治体によって助成がある）
- ☐ 栄養指導
- ☐ 適正体重へ（食事・運動療法）
- ☐ 社会的困難を抱えている方は関係機関につなぐ
- ☐ 基礎疾患に対する方針
- ☐ 基礎疾患のある場合P10参照 ☐ 専門医コンサルト

4) 妊娠希望確認

- なし・不明

☐ 避妊方法を確認

☐ 加齢により妊娠がしづらくなることを情報提供

☐ リスクがある場合は介入の長期的な予定を検討
- あり

☐ 現時点で妊娠に適した状態かどうか判断

☐ 妊娠前に進めるべき介入の目標を共有

☐ 妊娠の母児へのリスクが高い時期と判断した場合は避妊方法の提案を行う

純アルコール
約20g/日の目安



ビール
500ml



日本酒
1合弱



ウイスキー
60ml



ワイン
200ml



焼酎（25%）
100ml



酎ハイ（7%）
350ml



酎ハイ（9%）
280ml

基礎疾患のある場合

いずれの疾患においても妊娠前の疾患コントロールを良くしてからの妊娠をすすめる。

- ☐ 糖尿病

先天性形態異常のリスク増加は妊娠前の血糖コントロールが良好であれば軽減できる。コントロールが不十分な場合には避妊を勧める。妊娠中のアンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬/アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)は禁忌。エストロゲンを含む避妊法は20年以上の糖尿病歴がある、または臓器障害(target end organ disease)がある場合には避ける。〔「5.プレコンセプションケア-疾患別-」参照〕
- ☐ 高血圧

長年の高血圧患者では、合併症の評価をする。生殖年齢女性にはACE阻害薬/ARBの代替薬が推奨される。重度高血圧女性にはエストロゲンを含む避妊法を避ける。〔「5.プレコンセプションケア-疾患別-」参照〕
- ☐ 甲状腺疾患

妊娠前に甲状腺機能を正常な状態にする。甲状腺ホルモン補充療法中であったり、甲状腺摘出後や放射線ヨウ素内用療法後など甲状腺予備能が不十分と考えられる場合は、妊娠前にTSH値を正常基準値下限から2.5μU/dLの範囲を目標に甲状腺ホルモン補充療法を行う。抗甲状腺薬であるチアマゾールには催奇形性があることから妊娠初期は避ける必要がある。バセドウ病をもった女性には十分なプレコンセプションカウンセリングが必要である〔「5.プレコンセプションケア-疾患別-」参照〕。妊娠したら、すぐに内科のかかりつけ医に受診するように伝える。放射線ヨウ素内用療法施行後、最低6か月は妊娠を避ける必要がある。
- ☐ 関節リウマチ

良好なコントロールが得られるまで妊娠を遅らせる。妊娠中あるいは出産後の疾患の自然経過について情報提供をする。メトトレキサートを妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも1月経周期は妊娠を避けるよう注意を与えること。JAK阻害薬は禁忌。〔「5.プレコンセプションケア-疾患別-」参照〕
- ☐ 腎疾患

妊娠前に、正常な血圧を含む最適なコントロールを行うように推奨する。生殖年齢女性にはACE阻害薬/ARBの代替薬が推奨される。免疫抑制剤を使用している場合には病勢の評価と妊娠について専門医と相談する。
- ☐ 喘息

良好なコントロール(①日中または夜間の慢性症状がほとんどない ②増悪がほとんどない ③活動制限がない ④肺機能がほぼ正常に維持されている ⑤短時間作用型吸入β2刺激薬の使用がわずか ⑥薬物による有害作用がわずか、あるいは全くない)を得られてからの妊娠が望ましい。吸入ステロイドは安全性が高い治療であり、継続を推奨。
- ☐ 血栓塞栓症

妊娠中及び産後は静脈血栓塞栓症のリスクが高くなり、多くは抗凝固療法が必要になることを説明する。エストロゲンを含む避妊薬は避ける。
- ☐ HIV

HIV スクリーニング検査では一定の割合で偽陽性が生じる。スクリーニング検査で陽性の場合、判定保留とし再検査を行う。抗HIV療法と母子感染予防対策により母子感染率は0.4%まで抑制される。母子感染予防は母体の早期治療から始まる。
- ☐ がん

治療が妊孕性に及ぼす影響、妊孕性を温存するための選択肢を知っているか確認。
- ☐ 炎症性腸疾患

活動期の妊娠は、流産、早産、低出生体重児、妊娠のリスクを増加させる。
- ☐ てんかん

妊娠中の抗てんかん薬の使用にあたっては、胎児への影響を考慮し慎重な薬剤選択が求められる。特にバルプロ酸は、催奇形性や神経発達への影響が報告されており、妊娠中は可能な限り回避が望ましい薬剤とされている。ただし、コントロール困難なてんかんに対しては、やむを得ず使用されることもあり、必要性とリスクを十分に評価したうえでの対応が必要であり、原則として専門医との連携が推奨される。また、多くの抗てんかん薬は低用量ピルによる避妊法を阻害する可能性がある。
- ☐ その他精神疾患

禁忌薬の確認。妊娠前にサポート体制をしっかりと整える。

表1) ヒトで催奇形性 → 胎児毒性を示す明らかな証拠が報告されている代表的医薬品

【本表の注意点】 1) これらの医薬品のそれぞれの催奇形性・胎児毒性については、その発生頻度は必ずしも高いわけではない。 2) これらの医薬品のそれぞれと同じ薬効の、本表に掲載されていない医薬品を代替案として推奨しているわけではない。 3) これらの医薬品を妊娠初期に妊娠と知らずに使用した場合(偶発的使用)、臨床的に有意な胎児への影響があるとは限らない。 4) 抗悪性腫瘍薬としてのみ用いる医薬品は本表の対象外とした。
--

表1-1) 妊娠初期

一般名または医薬品群名	代表的商品名	報告された催奇形性等
カルバマゼピン	テグレート※ 他	催奇形性
フェニトイン	アレビアチン※、ヒダントール※ 他	胎児ヒダントイン症候群
トリメタジオン	ミノアレ※	胎児トリメタジオン症候群
フェノバルビタール	フェノバル※ 他	口唇、口蓋裂 他
バルプロ酸ナトリウム	デバケン※、セレニカ※R 他	二分脊椎、胎児バルプロ酸諸侯群
ミソプロストール	サイトテック※	メビウス症候群、四肢切断、子宮収縮、流産
チアマゾール(メチアマゾール)	メルカゾール※	チアマゾール 奇形症候群
ダナゾール	ボンゾール※ 他	女児外性器の男性化
ビタミンA(大量)	チョコラ※A 他	催奇形性
エトレチナート	チガソン※	レチノイド胎児症(皮下脂肪に蓄積して継続治療後は年単位で血中に残存)
ワルファリンカリウム(クマリン系抗凝血薬)	ワーファリン 他	ワルファリン胎芽病、点状軟骨異栄養症、中枢神経異常
メトトレキサート	リウマトレックス※ 他	メトトレキサート胎芽病
ミコフェノール酸モフェチル	セルセプト※	外耳・顔面形態以上、口唇・口蓋裂、 遠位四肢、心臓・食道・腎臓の形態異常、流産 他
シクロホスファミド	エンドキサン※	催奇形性
サイリドマイド	サレド※	サイリドマイド胎芽病(上下肢形成不全、内臓奇形 他)

表1-2) 妊娠中期・末期

一般名または医薬品群名	代表的商品名	報告された胎児毒性
アンジオテシンⅡ受容体拮抗薬(ACE-I)	カプトプリル※、レニベース※ 他	胎児腎障害・無尿・羊水過少、肺低形成、Potter sequence
アンジオテシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)	ニューロタン※、バルサルタン※ 他	
ミソプロストール	サイトテック※	子宮収縮、流早産
テトラサイクリン系抗菌薬	アクロマイシン※、レダマイシン※、ミノマイシン※ 他	歯牙の着色、エナメル質形成不全
アミノグリコシド系抗結核薬	カナマイシン注、ストレプトマイシン注	非可逆的第ⅧⅢ脳神経障害、先天性聴力障害

表1-3) 妊娠末期

一般名または医薬品群名	代表的商品名	報告された胎児毒性
非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs) (インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム 他)	インダシン※、ボルタレン※ 他	動脈管収縮、新生児遅延性肺高血圧、羊水過少、新生児壊死性腸炎

文献3より転載

表2) 証拠は得られていないものの、その作用機序等からヒトでの催奇形性・胎児毒性が強く疑われる医薬品

一般名または医薬品群名	代表的商品名	催奇形性・胎児毒性を強く疑う理由
直接的レニン阻害薬(DRI)	ラジレス※	ACE-I、ARBと同じくレニンーアンジオテンシン系を阻害する降圧薬
サイリドマイド誘導体(レナリドミド、ボマリドミド 等)	レブラミド※、ボマリスト※	生殖発生毒性試験で催奇形性
リバビリン	レベトール※	生殖発生毒性試験で強い催奇形性と胎仔毒性
ファビピラビル	アビガン※	生殖発生毒性試験で初期胚致死作用と強い催奇形性

文献3より転載

※妊娠中に医薬品の使用について、「妊娠と薬情報センター」及びその拠点病院で相談が可能である。(詳細については「国立成育医療研究センター妊娠と薬情報センター」のHP参照)

体重・運動

NOTE

- 若い女性の生活習慣の乱れによる、やせ(低体重)や肥満が問題となっている。
- 肥満はBMI 25以上の状態を指し、「肥満症」はBMI 25以上かつ肥満に起因ないし、関連する健康障害を合併し、医学的に減量を必要とする状態と定義される。
- 肥満は糖尿病や脂質異常症、高血圧、脂肪性肝疾患、運動器疾患などのリスクが上昇し、将来の動脈硬化・循環器病(脳血管疾患・心血管疾患)等のリスクがあがる。さらに、妊孕性の低下や有害な妊娠転帰に関連し、妊娠前の食事、運動療法を組み合わせた生活習慣の改善によってそれら予後の改善を期待できる。
- やせ(低体重)はBMI 18.5未満と定義される。
- やせは骨量低下や耐糖能異常の他、無月経等の排卵障害、早産や低出生体重児の出産等の妊娠転帰に関連する。
- 妊娠前や妊娠中の母体の栄養状態が長期的な児の健康と関連する可能性がある。
- 妊娠前からの定期的な運動は、妊娠転帰の改善に関連している可能性がある。

肥満

肥満は、女性、男性いずれにおいても自然妊娠率を低下させ、排卵誘発や生殖補助医療による妊娠率や生児獲得率の低下と関連することが知られている。⁴⁴ 肥満は、インスリン抵抗性や高アンドロゲン血症などの内分泌代謝異常を背景とした排卵障害や月経異常と関連するが、減量により月経異常が改善し、運動によりインスリン抵抗性の改善、高アンドロゲン血症の改善、排卵再開が認められる。⁴⁵ 食事、運動、意欲向上のためのカウンセリングを組み合わせた生活習慣の改善は、体重減少、自然妊娠率、生児獲得率の上昇、排卵の回復、流産率の減少に効果的である。食事や運動などの単独の改善ではこれらの予後の改善には至らず、食事、運動療法を組み合わせた生活習慣全体の改善が重要である。⁴⁴ 肥満は妊娠出産に関連することだけではなく、生活習慣病のリスク・動脈硬化・循環器病(脳血管疾患・心血管疾患)・運動器疾患などのリスクといった長期的な予後とも関連するため、プレコンセプションケアとしての若年からの介入に大きな意義がある。

やせ

20～30歳代の女性のやせの割合は、約20%である。⁴⁶ 体重減少は、脂肪細胞におけるレプチンの分泌低下及び副腎からのコルチゾール分泌の上昇により視床下部におけるゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)分泌を低下させる。GnRH低下により卵胞刺激ホルモン(FSH)及び黄体ホルモン(LH)分泌も低下し、排卵障害や無月経の病態に関与する。一般的には、標準体重の80%未満まで体重が減少すると無月経になりやすいが、標準体重の85%以上に回復すると6カ月以内に月経が再来することが多いとされる。やせ妊婦の場合、標準体重と比べて、低出生体重児、自然早産、早期の前期破水が多かったと報告されている^{47,48} さらに、低出生体重児であったことが児の将来の、高血圧、糖代謝異常、循環器病(脳血管疾患・心疾患血管)などの非感染性疾患を発症リスクになると言うDOHaD(Developmental Origins of Health and Disease)概念が世界的に普及してきている。⁴⁹ 長期的な児の健康も見据えた、妊婦、妊娠前の栄養などへの介入は、まだ決まった見解がないが、今後研究が進むにつれ、ますます重要となってくる可能性がある。やせも妊娠に関することだけではなく骨量低下、筋力低下、

将来のロコモティブシンドロームのリスク増加といった長期的な予後に関連する可能性がある。

運動

運動は、高血圧、脂質異常症、糖尿病、骨粗鬆症、サルコペニア・フレイル、メンタルヘルス、認知症の予防・改善に効果がある。⁵⁰ 我が国における非妊娠時の身体活動に関する推奨としては、「健康づくりのための身体活動・運動ガイド2023」において、1日あたり60分以上の身体活動が推奨されている。具体的には、1日8,000歩以上を目安とし、加えて週あたり60分以上の運動および週2～3回の筋カトレニングが推奨されている。

プレコンセプションケアの観点からは、妊娠前や妊娠初期により高い強度の運動を行うことで妊娠糖尿病のリスクは下がり⁵¹、妊娠前に週300～360分運動した人で妊娠高血圧腎症のリスクが低かったことが報告されている。^{52,53} 妊娠中に定期的に身体活動を行っている人において、早産、妊娠高血圧腎症、妊娠糖尿病のリスクが減少し、精神状態を改善することが判明している。⁵³ 禁忌のない妊婦には、米国ガイドライン⁵⁴ では1日あたり30分ないしそれ以上の中等度の運動をほぼ毎日行うこと、英国ガイドライン⁵⁵ では1週間あたり150分の中等度の運動を推奨している。本邦でも日本臨床スポーツ医学会の「妊婦スポーツの安全管理基準」で、妊婦の運動についての条件が提案されている。⁵⁶

妊婦スポーツの安全管理基準 (文献56より一部抜粋)

母児の条件	① 現在の妊娠が正常で、かつ既往の妊娠に早産や反復する流産がないこと。 ② 単胎妊娠で胎児の発育に異常が認められないこと。 ③ 妊娠成立後にスポーツを開始する場合は、原則として妊娠12週以降で、妊娠経過に異常がないこと。 ④ スポーツの終了時期は、十分なメディカルチェックのもとで特別な異常が認められない場合には、特に制限しない。
スポーツ種目	① 有酸素運動、かつ全身運動で楽しく長続きするものであることが望ましい。 ② 妊娠前から行っているスポーツについては、基本的には中止する必要はないが、運動強度は制限する必要がある。 ③ 競技性の高いもの、腹部に圧迫が加わるもの、瞬発性のもの、転倒の危険があるもの、相手と接触したりするものは避ける。 ④ 妊娠16週以降では、仰臥位になるような運動は避ける。
運動強度	① 心拍数で150 bpm以下、自覚的運動強度としては「ややきつい」以下が望ましい。 ② 連続運動を行う場合には、自覚的運動強度としては「やや楽である」以下とする。
実施時間	① 午前10時から午後2時の間が望ましい。 ② 週2～3回で1回の運動時間は 60 分以内とする。

メンタルヘルス

NOTE

- 妊娠時のメンタルヘルスの問題が、妊娠転帰や母子の産後の状態に影響を及ぼす。
- 既往を含むメンタルヘルスの問題を抱えるすべての妊娠可能な女性に妊娠計画に関する話し合いを行うことが推奨される。

2020年以降、本邦の妊産婦死亡原因の第一位は自殺となった。⁵⁷ 2022年の妊産婦自殺例の報告数は過去最多で特に産後の自殺例の報告が増えており⁵⁷、妊娠中から産後までメンタスヘルスは非常に深刻な課題である。妊娠時のメンタルヘルスの問題が、妊娠転帰や母子の産後の状態に影響を及ぼすことも示されてきている。英国国立医療技術評価機構(NICE)ガイドラインは、既往を含むメンタルヘルスの問題を抱えるすべての妊娠可能な女性に妊娠計画に関する話し合いを行うことを推奨している。避妊の方法と妊娠の計画、妊娠・出産のメンタルヘルスへの影響、再発のリスク、メンタルヘルスの問題とその治療が女性や児へ及ぼす影響、メンタルヘルスの

問題とその治療が子育てへ及ぼす影響について情報提供を行うことが推奨されている。⁵⁸ また、精神疾患を合併しているもしくは精神疾患の既往のある女性に対するプレコンセプションケアは母児の予後改善につながることを示唆されている。⁵⁹ メンタルヘルスの問題は妊娠前から産後すべての時期で考慮する必要がある。わが国においても、「精神疾患を合併した、或いは合併の可能性のある妊産婦の診療ガイド 総論編」、「精神疾患を合併した、或いは合併の可能性のある妊産婦の診療ガイド 各論編」⁶⁰及び一般の方むけの「こころの不調や病気と妊娠・出産のガイド」が日本精神神経学会と日本産科婦人科学会の合同で出版されている。

婦人科のかかりつけ医

NOTE

- 女性はライフステージに応じて、月経・避妊・妊娠・更年期などの健康課題に直面し、継続的な婦人科的支援が重要である。
- 本邦では婦人科のかかりつけ医をもつ女性が少なく、症状の慢性化や医療アクセスの遅れが生じやすい。
- 婦人科以外を専門とした医療者は、月経異常や基礎疾患を有する妊娠希望者などに対し、婦人科連携を意識した支援を行うことが求められる。

女性のライフステージにおいては、月経・避妊・妊娠・更年期・婦人科がんなど、年齢とともに変化する健康課題が存在し、それらに継続的に対応するためには婦人科のかかりつけ医の存在が不可欠である。本邦では婦人科受診が「妊娠時のみ」「がん検診時のみ」となりやすく、月経異常や月経随伴症状(月経困難症、月経前症候群など)、性感染症、避妊、HPVワクチン、骨盤痛などを医療機関で相談する文化が十分に根付いていない。その結果、医療アクセスの遅れが生じ、症状の長期化や重症化がおこりやすい。米国産科婦人科学会(ACOG)は思春期女性に対し13～15歳で一度婦人科診療を受けることを推奨しており⁶¹、月経トラブルや避妊指導、性感染症スクリーニングなどを行うことで、ライフステージに応じた健康管理の入り口となることが示されている。また、家庭医療を基盤とした医療体制を持つ諸外国(米国、英国、カナダ、オーストラリアなど)では、若年期から婦人科的問題にアクセス可能な体制が標準化されており、その結果、HPVワクチン接種率の向上、早期の月経困難症への対応、予期しない妊娠の予防、性感染症の検出率改善などが報告されている。⁶²

婦人科以外を専門とした医療者は以下のようなケースにおいて、婦人科のかかりつけ医を持つよう指導・連携を検討する。

【婦人科のかかりつけ医を持つことが望ましい臨床状況】

- ☐ 月経異常・月経随伴症状(月経困難症、月経前症候群など)・更年期症状の訴えがある場合
- ☐ 不妊の場合
- ☐ 慢性疾患(例:高血圧、糖尿病、てんかんなど)を有する妊娠希望の女性
- ☐ 避妊が必要な場合
- ☐ 性感染症などの相談が出た場合
- ☐ 婦人科がん検診の未受診や、自己判断での放置が疑われる場合
- ☐ 月経周期に関連して精神症状や生活への支障がみられる場合

子宮頸がん・乳がん

NOTE

子宮頸がん	● 子宮頸がんの大部分はHPVウイルスが原因となる。 ● 小学校6年生から高校1年生相当の女兒とその保護者に対し、HPVワクチン定期接種についての説明をし、HPVワクチンを接種することを推奨する。20歳以上での定期的な子宮頸がん検診を指導する。
乳がん	● 乳がんの約5～10%が遺伝性であり、家族歴が重要である。 ● 40歳以上では定期的な乳がん検診を指導する。 ● プレストアウェアネスを指導し、異常を発見時にはすぐに受診するよう指導する。 ● 乳がん予防の観点から、アルコール摂取を控え、閉経後の肥満を避けるために体重を管理し、身体活動量を増やすことと、母乳育児を推奨する。

子宮頸がん

子宮頸がんのほとんどは性交渉で感染するヒトパピローマウイルス(HPV)が原因で、感染が持続した場合に前がん病変であるCIN(子宮頸部上皮内腫瘍)を経てがんが発生する。子宮頸がんの予防における検診の位置づけは、子宮頸がんに進展する前の前がん病変の段階で発見・診断して、その治療を行うことで子宮頸がんへの進展を防ぐ2次予防である。我が国の住民検診では、20歳以上の女性を対象に2年に1回、子宮頸部の細胞診を行うことが推奨されており、定期的な検診を指導する※。

※30歳以上60歳以下の女性に対しては5年に1回の「HPV検査単独法」も選択可能となる自治体がある。

HPVワクチンは、子宮頸がんやその前がん病変の原因となるHPVの感染を予防する。2価ワクチンはHPV-16型・18型、4価ワクチンはそれに加えてHPV-6型・11型、9価ワクチンはそれに加えてHPV-31型・33型・45型・52型・58型の感染も予防できる。一般に子宮頸がんの約7割がHPV-16型・18型、約9割がHPV-16型・18型・31型・33型・45型・52型・58型の感染で発生するため、2価ワクチンあるいは4価ワクチンの接種によって子宮頸がんの約7割、9価ワクチンの接種で約9割が予防できるとされている。⁶³ 海外ではHPVワクチン接種者で子宮頸がんの罹患率が

著明に減少しており、特に若年に接種するほど発生予防効果は高いことが報告されている。⁶⁴ また、HPVワクチン(4価、9価)の接種で、HPV母子感染による幼児の口頭乳頭腫も防ぐことができると報告されている。小学6年生から高校1年生の女子は定期接種により公費で接種することが可能である。

乳がん

他のがんが高齢で発症するのにに対して、乳がんは発生にエストロゲンが関与しているため、発症が比較的若く、初潮が早い、閉経が遅い、出産歴がない、授乳歴がないなどのエストロゲンの分泌される期間が長い人になりやすく、妊娠可能年齢の女性では子宮頸がんに次いで多い。⁶⁵ 乳がんの約5～10%が遺伝性である。家族に乳がんや卵巣がんを発症した方がいなくても、患者自身が若年乳がんや、両側性や多発性の乳がん、男性乳がん、卵巣がんと乳がんの両方に罹患したことがある場合などには、遺伝性乳がんの可能性がある。遺伝性乳がん卵巣がん症候群の原因遺伝子(BRCA1またはBRCA2遺伝子)の病的な変異を持っている場合は、乳がんや卵巣がんを未発症でも検診サーベイランスが必要である。リスク低減手術を行う選択肢もある。¹² 早期の医療介入実施のため、遺伝性乳がん卵巣がん症候群の疑いがある場合には

早期の専門医療機関への受診を推奨する。¹² 日本人女性の乳がんの好発年齢が45～69歳であり⁶⁶、本邦では40歳以上の女性に対して2年に1回のマンモグラフィによる乳がん検診(検診マンモグラフィ)が推奨されているため、定期的な検診を指導する。40歳から定期的にマンモグラフィによる乳がん検診(検診マンモグラフィ)を受けることを指導する。女性が自身の乳房の状態に日頃から関心を持ち、乳房を意識して生活することを「プレストアウェアネス」という。¹² プレストアウェアネスは、あくまで「生活習慣」として位置付けられ、自分の乳房の状態をまず知り変化に気を付けることを日常生活の中で継続するよう指導する。妊娠・授乳中でも乳房の状態を意識し続けることが、乳がん早期発見の一助となりうる。乳がん予防の観点から、アルコール摂取を控え、閉経後の肥満を避けるために体重を管理し、身体活動量を

増やすことが重要である。¹² また、授乳は乳がんリスクを下げることが報告されており⁶⁷、母乳育児が推奨される。なお、若年で乳がんを発症した場合、乳がん治療前に卵子や受精卵などの妊孕性温存を行っておくことで、将来の挙児が可能である。

「プレストアウェアネス」の4つのポイント

- ① 日頃から自分の乳房の状態を知る
- ② 乳房の変化に気をつける
【触診のポイント】乳房のしこり・乳頭からの分泌・乳頭や乳輪のびらん(ただれ)・皮膚のくぼみや引きつれ
- ③ 乳房の変化を自覚したらすぐ医師に相談する
- ④ 40歳になったら2年に一度乳がん検診を受診する

参考文献

(1) Jack BW, The Lancet, 2008; 371(9610):1876-1886. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60794-7). (2) Johnson K, Matern Child Health J. 2006;10(5 Suppl):S1-S11. DOI:10.1007/s10995-006-0090-z. (3)日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会(編):産婦人科診療ガイドライン産科編 2023. (4) K Ogawa, BMC Pregnancy and Childbirth. 2017; 17: 349 DOI 10.1186/s12884-017-1540-08. (5)「働く女性の健康増進に関する調査 2018」日本医療政策機構 <https://hgpi.org/wp-content/uploads/1b0a5e05061baa3441756a25b2a4786c.pdf>. (6)こども家庭審議会児童虐待防止対策部会 児童虐待等要保護事例の検証に関する専門委員会 こども虐待による死亡事例等の検証結果等について 第20次報告. (7)令和2年度厚生労働科学特別研究事業(課題番号 20CA2062)「新型コロナウイルス感 染症流行下の自粛の影響—予期せぬ妊娠等に関する実態調査と女性の健康に対する適切な支援提供体制構築のための研究」研究代表者 安達知子<https://www.mhlw.go.jp/content/11920000/000779764.pdf>. (8)若年女性の望まぬ妊娠における母子の支援と児童虐待の防止 見解 令和5年(2023年)9月22日 日本学術会議臨床医学委員会 出生・発達分科会<https://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo-o/pdf/kohyo-25-k230922-3.pdf>. (9)Chen M, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2020; 255: 124-128. (10)Liu H, Journal of Reproductive Immunology.2020; 139: 103122. (11)Morgan-Capner P, CDR (Lond Engl Rev). 1991; 1: R57. (12)日本産科婦人科学会,日本産婦人科医会(編):産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2023. (13)Rasmussen SA. Obstet Gynecol. 2015; 126: 163-70. (14)Singal A. Arch Dermatol Res. 2024 ;15:316(4):107. (15)日本産婦人科感染症学会「妊娠に向けて知っておきたいワクチンのこと」<https://vaccine-navi.info/after/>.(2025年4月30日アクセス) (16)Meijer, W. J. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015;94:797-819. (17)Underlying Conditions and the Higher Risk for Severe COVID-19[https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/underlying-conditions.html#:~:text=Certain%20underlying%20medical%20conditions%20were,the%20strongest%20association%20with%20death,\(2025年3月20日アクセス\)](https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/underlying-conditions.html#:~:text=Certain%20underlying%20medical%20conditions%20were,the%20strongest%20association%20with%20death,(2025年3月20日アクセス)). (18)Watanabe, A. JAMA Pediatr. 2022; 176: 1098. (19)Burk RD, J Infect Dis. 1994; 170: 1418-23. DOI: 10.1093/infdis/170.6.1418. (20)Zou, H, Journal of Viral Hepatitis, 2012; 19: e18-e25. (21)B型肝炎治療ガイドライン第4版 2022年6月. (22)C型肝炎治療ガイドライン 第8版 2020. (23)Shiraki K. Pediatr Int. 2008; 50: 138-40. (24)C型肝炎母子感染小児の診療ガイドライン. (25)HIV感染妊娠に関する診療ガイドライン 第3版. (26)厚生労働省 性感染症 (2025/5/18アクセス, https://www.mhlw.go.jp/stf/sei-sakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/seikansenshou/index.html). (27)厚生労働省 喫煙と健康(2025/5/18アクセス, <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000135586.html>) (28)和栗雅子.プレコンセプションケア.メジカルビュー社, 2024;189-197. (29)Eggert, J. Fertility and Sterility. 2004; 81: 379-383. (30)Popova, S. Nutrients.2021; 13: 3452. (31)Kondo, A. Congenital Anomalies. 2019; 59: 118-124. (32)Viswanathan, M. Obstet Gynecol Surv. 2017; 72, 259-261. (33)Gaskins, A. J. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2018; 218: 379-389. (34)Nan Li, Pediatr. 2017; 187:105-110. (35)Jin X, J Affect Disord. 2022; 302: 258-272. (36)「日本人の食事摂取基準(2025年版)策定検討会報告書」https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_44138.html. (37)James AH. Obstet Gynecol. 2021;138:663-674. (38)Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. MMWR Recomm Rep. 1998;47(RR-3):1-29. (39)Keats EC, Campbell Syst Rev. 2021 ;17: e1127. (40)Finkelstein, J. L. Cochrane Database Syst Rev. 2024 Aug 15;8(8):CD004736. doi: 10.1002/14651858.CD004736.pub6. (41)Chu, J. Reprod Health.2019; 16, 106. (42)EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies(NDA). Dietary reference values for vitamin D. EFS2 14, (2016). (43)Safari, H. Sci Rep. 2022; 12: 10470. (44)Hoek, A. Fertility and Sterility. 2022; 118, 456-462. (45)Rowland, A. S. Epidemiology. 2002; 13: 668-674. (46)厚生労働省:令和5年国民健康・栄養調査結果の概要. [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_45540.html\(2025年5月19日アクセス\)](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_45540.html(2025年5月19日アクセス)) (47)Enomoto, K. PLoS ONE. 2016; 11, e0157081. (48)Dean, S. V. Reprod Health. 2014; 11: S3. (49)Gluckman, P. D. Science. 2004; 305:1733-1736. (50)Reiner, M. BMC Public Health. 2013; 13: 813. (51)Tobias, D. K. Diabetes Care. 2011; 34: 223-229. (52)Aune, D. Epidemiology. 2014; 25: 331-343. (53)Sacccone, Gabriele. American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM. 2023; 5: 100954 (54)ACOG Committee Opinion No. 804. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2020;135:e178-88. (55)UK Chief Medical Officers' Physical Activity Guidelines. (2025年5月14日アクセス) (56)日本臨床スポーツ医学会「妊婦スポーツの安全管理基準」. (57)厚労省 令和5年版自殺対策白書. (58)Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance.(2025年5月14日アクセス) (59)Lassi ZS, Reprod Health. 2014;11 Suppl 3(Suppl 3):S5. (60)日本精神神経学会・日本産婦人科学会 精神神経学雑誌 2022; 124 別冊Web版 (61)ACOG Committee Opinion No. 598. Obstet Gynecol. 2014;123(5):1143-1147. (62)Wellings, Kaye. The Lancet, 2006; 368: 1706 - 1728 (63)「9価ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンファクトシート」(国立感染症研究所). (64)Falcaro M, Lancet. 2021;398(10316):2084-2092. (65)Iwasaki M, Eur J Cancer Prev. 2007; 16: 116-23. (66)国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(厚生労働省人口動態統計).人口動態統計(厚生労働省大臣官房統計情報部).全国がん死亡データ(1958年～2019). (67)Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet. 2002; 360: 187-95.

糖 尿 病



プレコンノート〈糖尿病〉
患者用リーフレット

糖尿病を持った患者に対して医療者の対応が必要なポイント

プレコンセプションケアツール　―疾患編（糖尿病）

1）現状とリスクのチェック

- ☐ 血糖管理状態が妊娠に適した状態か: HbA1c6.5%未満(重症低血糖のある場合はHbA1c7.0%未満でもよい)
- ☐ 糖尿病合併症の状態が妊娠に適した状態か
(糖尿病網膜症なし、あるいは単純網膜症、治療により安定化・鎮静化した増殖前網膜症や増殖網膜症、正常アルブミン尿期(腎症第1期)あるいは微量アルブミン尿期(腎症第2期)かつeGFR60mL/分/1.73m²以上)
- ☐ 他の併存疾患がないか: 高血圧症、脂質異常症、甲状腺疾患、循環器病(脳血管疾患・新血管疾患)、その他
- ☐ メトホルミン以外の経口血糖降下薬やGLP-1 (glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬、GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) /GLP-1 受容体作動薬を使用していないか(メトホルミンは妊娠成立後の中止でもよい)
- ☐ スタチン系薬剤やアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI)など妊娠中に使用禁止の薬剤を使用していないか
- ☐ 適正な体重を維持しているか(目標はBMI18.5～24.9)
- ☐ インスリン治療中の場合、血糖自己測定もしくは持続グルコースモニタリングを行っているか
(特に1型糖尿病の場合: 持続グルコースモニタリングを行っているか)
- ☐ 月経周期や女性ホルモンが血糖値や体重の変動に影響することを知っているか
- ☐ 稀発月経(生理周期が39日以上90日未満)や無月経(3か月以上月経がきていない)はないか
- ☐ 妊娠の希望や妊娠の可能性(性交渉)はあるか
- ☐ 妊娠前から葉酸サプリメントを摂取することが推奨されていることを知っているか

2）検査

- | | |
|--|--|
| ☐ HbA1cの測定 | ☐ 併存疾患に対するスクリーニング検査 |
| ☐ 糖尿病網膜症の確認(☐ 眼科受診) | ☐ BMI＝体重(kg) / 身長(m) ² |
| ☐ 糖尿病性腎症の病期確認のための検査 | ☐ 血圧測定 |
| ☐ 尿タンパク定性検査/尿中アルブミン排泄指数 | ☐ LDL-C/HDL-C/中性脂肪 |
| ☐ eGFR(血清クレアチニン値) | ☐ フリーT4/TSH/抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体(TPO抗体)
(特に1型糖尿病の場合) |
| | ☐ 心電図(循環器病のリスクが高ければ頸動脈エコー、虚血性心疾患等の評価も行う) |

3）介入

- ☐ HbA1c6.5%未満、もしくは糖尿病の病態に応じたHbA1cの目標に向けて血糖管理を行う
 - ☐ 食事療法や運動療法の見直し(1型糖尿病の場合: カーボカウントを習得しているか確認)
 - ☐ 経口血糖降下薬やGLP-1/GIP受容体阻害薬、インスリン療法など非妊娠時の血糖管理のための治療を強化する。
- ☐ 眼科受診の勧奨、糖尿病連携手帳などを活用し、眼科専門医と連携した糖尿病網膜症の治療
- ☐ 糖尿病性腎症の病期分類に応じた妊娠に伴うリスク説明、及び顕性アルブミン尿期(腎症第3期)以上もしくはeGFR60mL/分/1.73m²未満の場合は腎臓専門医への紹介を行う
- ☐ 併存疾患(肥満、高血圧、脂質異常症、甲状腺機能異常、多嚢胞性卵巣症候群、循環器病など)の合併の疑いがある場合はそれらの精査・治療を行う
- ☐ 妊娠の希望があり妊娠に適した状態の場合
 - ☐ 経口血糖降下薬やGLP-1 受容体阻害薬/GIP受容体阻害薬は妊娠が可能な状態になったらインスリンに切り替えて血糖管理を行う(メトホルミンは妊娠成立後中止でもよい)
 - ☐ 通常の食事に加えて、葉酸サプリメント400μg/日の摂取を勧める
 - ☐ スタチン系薬剤やACE阻害薬、ARB、ARNIなど妊娠中に使用禁止の薬剤を中止または変更する
- ☐ 妊娠に適していない状態または妊娠を希望していない場合
 - ☐ 適切な避妊方法を指導する
 - ・経口避妊薬(腎症、網膜症などの細小血管合併症、神経障害や他の血管病変がある場合は禁忌)
 - ・子宮内避妊具(従来型IUD、レボノルゲストレル放出子宮内システム)

糖尿病を持った患者に対する説明のポイント

【妊娠前】

- ☐ 糖尿病をもった女性の母児の周産期リスクと長期の母と児のリスクについて
- ☐ プレコンセプションケアを行うことで先天性形態異常、周産期死亡や胎児発育不全のリスクを半分もしくは半分以上まで下げられることについて
- ☐ 安全に妊娠にできると考えられるHbA1cの目標値と糖尿病網膜症、糖尿病性腎症の状態について
- ☐ 妊娠に適した体重管理の必要性について
- ☐ 他の併存疾患のチェックと治療の必要性について（高血圧症、脂質異常症、甲状腺疾患、多嚢胞性卵巣症候群、循環器病など）
- ☐ 食事療法や運動療法の必要性について（バランスのとれた食事、1型糖尿病の場合はカーボカウントが適切にできているかなど）
- ☐ 妊娠中に使用できない薬剤があること、妊娠前に治療変更が必要な場合があることについて
- ☐ 妊娠を計画している女性、妊娠の可能性のある女性は、通常の食事に加え、葉酸サプリメント400μg/日の摂取により、児の先天性形態異常のリスクを下げる可能性について
- ☐ 妊娠に適さない時期や妊娠を希望しない時期の適切な避妊方法について

【妊娠中】

- ☐ 正常耐糖能妊婦に近い血糖管理が母児の周産期合併症を減らす可能性について（HbA1c 6.0～6.5%未満が目標： HbA1c 6.0未満が理想的、重症低血糖の有無などで個々に検討）
- ☐ 妊娠中の食事療法について（妊娠各期の妊娠前肥満の有無によるエネルギー付加など）
- ☐ 妊娠中の血糖自己測定や持続グルコースモニタリングが母児の周産期合併症を減らす可能性について（特に1型糖尿病の場合は持続グルコースモニタリングが有効である）
- ☐ 妊娠中の血糖値やインスリン感受性の変化とそれに伴うインスリン必要量の変化について
- ☐ 出産時の対応（インスリン投与方法の変更など）について

【出産後】

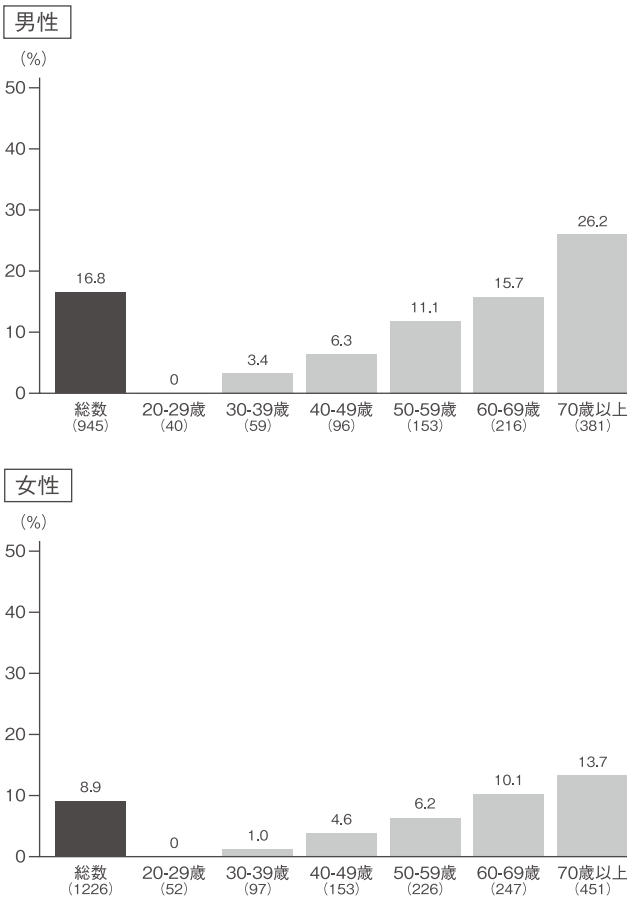
- ☐ 出産後のインスリン必要量の急激な減少について、低血糖への注意を含む
- ☐ 授乳期の糖尿病治療に使用できる薬剤について（原則としてインスリン治療を継続）
- ☐ 母乳栄養の推奨について（児に必要な栄養素や免疫物質を与えるだけでなく、児の肥満や2型糖尿病の発症を予防し、母体の病気の発症も予防する可能性がある）
- ☐ 授乳期の食事療法について（妊娠前の肥満の有無や授乳の有無によるエネルギー付加など）
- ☐ 産後の体重回復について（肥満のある方は適正な体重に）
- ☐ 出産後の治療継続の必要性について（眼科受診も含めて）
- ☐ 卒乳後の血糖・体重の変化について（食事やインスリン量の調整が必要）
- ☐ 適切な避妊の必要性について
- ☐ 1型糖尿病の場合：産後甲状腺機能異常の可能性について
- ☐ 次の妊娠にむけてのインターコンセプションケアについて

性成熟期女性での糖尿病の頻度

わが国の糖尿病の90%以上は2型糖尿病である。2型糖尿病は40歳以上の発症が多く、それに対し1型糖尿病は小児から思春期の発症が多い。令和5年厚生労働省の国民健康・栄養調査では、20歳以上で「糖尿病が強く疑われる者」の割合は男性16.8%、女性8.9%で、年齢が進むにつれその割合は高くなり、性成熟期女性では20歳代0.1%未満、30歳代1.0%、40歳4.6%であった(図1)¹。性成熟期女性の糖尿病は、小児期から思春期にかけて発症している場合も多い。わが国における小児期発症1型糖尿病の年間発生率は1.5～2.5/10万人と推定され、欧米白人の約1/20～1/30である²。一方、小児・思春期発症の2型糖尿病患者は欧米白人に比べて多く、学校検尿での発見率は2.5～3.5/10万人である³。2021年の日本産科婦人科学会周産期委員会の報告によると、同学会周産期登録データベースの登録施設416施設、登録レコード数212,776例で、母体基礎疾患として糖尿病を合併する症例は1,746例であった⁴。

図1) 糖尿病が強く疑われる者の割合
(20歳以上、性・年齢階級別)

※文献1より引用



糖尿病の予後

糖尿病は発症すると、基本的には生涯管理が必要な疾患である。その罹病期間の長期化に伴い、慢性血管合併症が発症・進行するが、この慢性合併症が糖尿病患者の予後に大きな影響を与える。糖尿病治療の目標は、血糖、血圧、脂質代謝異常の良好な管理状態と適正体重の維持、及び禁煙の遵守を行うことにより、糖尿病細小血管合併症（網膜症、腎症、神経障害）及び循環器病（虚血性心疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患など）の発症、進展を阻止し、糖尿病のない人と変わらない寿命と日常生活の質（quality of life: QOL）の実現を目指すことである。

糖尿病と妊孕性（にんようせい）

女性の不妊の原因には、排卵因子、卵管因子、子宮因子、頸管因子、免疫因子等がある。このうち、糖尿病と関連するのは主に排卵因子であり、排卵に関する視床下部－下垂体－卵巢系ホルモン異常、多嚢胞性卵巣症候群、精神的ストレスや極端なダイエットによる月経不順、甲状腺や副腎などの内分泌異常などが挙げられる。1型糖尿病を有する女性では非糖尿病女性に比べて月経周期異常、特に続発性無月経、稀発月経の頻度が高いことなどが知られており⁵、HbA1cが上昇するにつれて月経周期異常が増加する⁶。さらに1型糖尿病では初潮年齢が遅く、閉経が早いこと、生殖期間が6年短縮される⁷。スウェーデンにおける16歳以下発症の1型糖尿病では妊孕性が20%低下し、網膜症、腎症、神経障害、心血管疾患を合併するとさらに低下した⁸。一方で、1984年以降発症の1型糖尿病を持った女性の妊孕性の低下は明らかではなく、管理方法の進歩による代謝状態の改善に伴った結果ではないかと考えられている⁸。糖尿病性細小血管合併症または心血管合併症の有無は、初回入院年にかかわらず、特に低い出生率と関連していた⁸。また、1型糖尿病をもつ若い女性では摂食障害を合併することが多い⁹。極端なカロリー制限や過食、無茶食いによる血糖不安定、極端な体重減少は月経異常、無月経を引き起こす原因となる。さらに、1型糖尿病では自己免疫性甲状腺疾患を高頻度に合併するが、甲状腺機能亢進・低下ともに月経異常を引き起こし、妊孕性が低下する可能性がある¹⁰。多嚢胞性卵巣症候群は、両側の卵巣が腫大・肥厚・多嚢胞化し、月経異常や排卵障害、不妊に、多毛・男性化・肥満などを伴う症候群である。多嚢胞性卵巣症候群症例ではインスリン抵抗性がみられることが知られており、わが国の調査でもインスリン抵抗性を示すHomeostatic model assessment for insulin resistance(HOMA-R) 2.5以上の割合が多嚢胞性卵巣症候群で32.8%、多嚢

胞性卵巣症候群疑いで35.8%であり¹¹、2型糖尿病や耐糖能異常の合併に注意が必要である。

糖尿病の妊娠・出産や子どもへ与える影響

糖尿病合併妊娠では母児合併症が起こりやすい(表1)¹²。1型糖尿病及び2型糖尿病合併妊娠を対象とした観察研究のレビューでも、妊娠早期のHbA1c高値が先天性形態異常、流産、周産期死亡に関連していたことが示されている¹³。また、本邦における妊娠初期HbA1c値別にみた児の先天性形態異常の頻度に関する研究では、HbA1c値6.1%以下の場合3.3%であるが、HbA1c値の上昇とともにその頻度も増加し、HbA1c値が8.4%以上の場合24.1%にまで増加した¹⁴(図2)。同じグループの再解析の結果、全先天性形態異常の危険度に関する妊娠初期のHbA1c値のカットオフ値は6.5%であった¹⁵。さらに、1型糖尿病合併妊娠の観察研究結果からは、第2,第3三半期のHbA1c6%以上がLGA児(Large for gestational age児、在胎期間に対して体重が90パーセンタイル以上の新生児)リスクを上げ、6.5%以上が早産や高血圧性腎症のリスクを上げることが示されている¹⁶。器官形成期である妊娠初期の血糖が高値であると、児の形態異常の発生が高率となり、流産のリスクが高まる。また、妊娠中期や後期の母体血糖が高値であると、児の膵β細胞の過形成、高インスリン血症が起こり、巨大児、新生児低血糖が発生する。一方、臓器未熟性のため、高ビリルビン血症、低カルシウム血症、呼吸窮迫症候群、多血症などの合併症が起こる。糖尿病性腎症を有する糖尿病合併妊婦においては、産科合併症や新生児合併症の頻度が高いことが知られている。2021年、Relphらは糖尿病性細小血管症と妊娠転帰の関連についてのレビューを行い、腎症を合併した妊婦では合併していない妊婦に比べて、妊娠高血圧

腎症(preeclampsia)、妊娠高血圧、早産、帝王切開のリスクが増加していたことを報告している¹⁷。また、糖尿病性腎症を合併した妊婦から出生した児では、周産期死亡、先天性形態異常、SGA児(Small for gestational age児、在胎期間に対して体重と身長が10パーセンタイル未満の新生児)、新生児集中治療室(NICU)入院のリスクが増加していた¹⁷。微量アルブミン尿なしと比較して、微量アルブミン尿があると、34週未満の早産率が3.6%から12.9%へ増加し、顕性腎症の場合、SGA児率、早産(34週未満、37週未満)率がさらに、それぞれ38.5%、30.8%、73.1%にまで増加した¹⁸。糖尿病性腎症第1～2期でも腎機能障害(eGFR 60mL/分/1.73m²未満)を認める場合も周産期合併症リスクは高くなる。母体高血糖という子宮内環境は児の将来の肥満や糖代謝異常にも影響する。Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study(HAPO FUS)では、妊娠中の母体高血糖は児の過体重、肥満、体脂肪、ウエスト周囲長¹⁹、そして児の血糖高値、インスリン抵抗性と関連を認めた²⁰。また、糖尿病母体の児は、遺伝的な要因とは独立して、おそらく子宮内環境が胎児プログラミングに及ぼす影響により児の肥満と2型糖尿病のリスク増加が示唆される研究が報告されている²¹⁻²³。特に、糖代謝異常母体の児は、LGA児または巨大児で生まれることが将来の肥満と関連し^{24,25}、一般的に乳幼児期の急激な体重増加が将来の肥満と2型糖尿病発症と深く関係している²⁶。従って、母体の妊娠前の肥満予防、妊娠中の体重増加と血糖の管理の他、母乳哺育、乳幼児期の適切な成長などが、糖尿病母体から生まれた児の肥満や2型糖尿病発症リスクを軽減する可能性がある。

妊娠の糖尿病へ与える影響

胎児は胎盤を介して母体からエネルギー源としてのブドウ糖を獲得し成長する。妊娠前半期は胎児のブドウ糖

需要は少ないが、妊娠後半期では、胎児へのブドウ糖供給が増加し、母体はインスリン抵抗性状態となり、脂質代謝は亢進し、ケトーススやケトアシドーシスに陥りやすくなる。妊娠後半期のインスリン抵抗性には、胎盤から産生される抗インスリン作用をもつホルモン(ヒト胎盤性ラクトゲンやプロゲステロンなど)やサイトカイン(腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor(TNF)-αなど))が関与している。健常妊婦では生理的なインスリン抵抗性に対し、母体膵β細胞の肥大と過形成が起きインスリン分泌が増加し、血糖値を調節する。糖尿病合併妊娠においても投与すべき必要インスリン量が増加する²⁷⁻³¹。妊娠がその後の糖尿病や糖代謝に影響を及ぼすか否かについては一定の見解が得られていない。一般的に、分娩回数の増加に伴い空腹時血糖値が上昇し、分娩回数は糖尿病発症と関連していた³²という報告もあれば、分娩回数はインスリン感受性やβ細胞機能に関連しなかった³³という報告もある。また、糖尿病合併妊娠では分娩回数が増加すると必要インスリンが増えるという報告がある^{34,35}。妊娠中の血行動態や内分泌環境の変化は、糖尿病網膜症や糖尿病性腎症の悪化を引き起こす。その他、妊娠中の網膜症の悪化の臨床的要因としては、1型糖尿病、妊娠前からのインスリン使用、長期罹病期間、高年齢、妊娠前や妊娠初期の血糖管理不良、そして、妊娠中の急激な血糖是正が挙げられる³⁶⁻⁴⁵。なお、Diabetes Control and Complications Trial(DCCT)の結果から、妊娠が網膜症に与える影響は産後1年まで続くが一時的であることが知られている⁴⁶。糖尿病性腎症を合併した妊婦では流産、先天性形態異常、胎児発育不全、早産、子癇などの母児周産期合併症に加え、母体の腎機能悪化の危険がある⁴⁷。妊娠前に正常アルブミン尿期(腎症第1期)、微量アルブ

ミン尿期(腎症第2期)であった場合は妊娠中に尿中アルブミン排泄は増加するが、産後には妊娠前と同程度に回復する⁴⁷。微量アルブミン尿期(腎症第2期)の場合、妊娠高血圧症候群や妊娠高血圧腎症、早産や胎児発育不全などが増加するが⁴⁷、厳格な降圧管理などでリスクは軽減する⁴⁸。しかし腎症第1～2期でもeGFR60mL/分/1.73m²未満の場合及び顕性アルブミン尿期(腎症第3期)以降では、妊娠に伴う腎機能悪化の可能性が高い。妊娠前のコントロール不良な高血圧、尿蛋白強陽性(3g/日以上)、腎機能低下(eGFR 60mL/min/1.73m²未満))がある場合は、妊娠による永続的な腎機能低下が起こるリスクがある⁴⁷という報告や顕性蛋白尿を認めるeGFR 45mL/分/1.73m²未満の腎機能低下例では、妊娠高血圧症候群の合併も多く、産後さらに腎機能が低下し腎不全や透析導入時期が早まる可能性が報告されている⁴⁷。

妊娠前の血糖値や糖尿病合併症の管理の必要性

前項の通り、血糖管理や合併症の管理が不十分な状態で妊娠することにより、母児ともに影響を受けるため、妊娠前からの管理が必要である。妊娠初期の血糖管理不良による先天性形態異常や流産を防ぐには、妊娠が判明してからの血糖改善では間に合わず、妊娠前からの血糖管理が必須である。HbA1cの上昇に伴い先天性形態異常の発生も増加しており⁴⁹、最近のわが国における検討で先天性形態異常に対する妊娠初期のHbA1cの閾値が6.5%であることが示された¹⁵。妊娠前のHbA1cは6.5%未満が目標とされており^{50,51}、低血糖を回避しつつ、可能な限り正常な血糖

図2) 妊娠初期のHbA1c別の児の先天性形態異常の頻度(1995年～2008年)

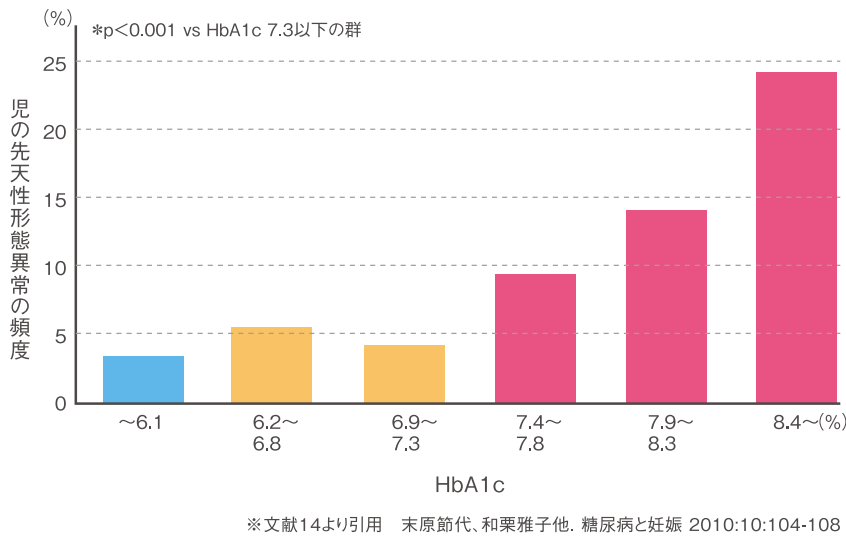


表1) 糖尿病合併妊娠の母児合併症 ※文献12より引用

母体合併症	糖尿病合併症	産科合併症
	血糖管理の悪化／糖尿病網膜症の発症・増悪／糖尿病性腎症の発症・増悪／糖尿病性ケトアシドーシス／低血糖(インスリン使用時)	流産／早産／妊娠高血圧症候群／羊水過多症／巨大児に基づく難産
児合併症	胎児・新生児合併症	成長期合併症
	形態異常／胎児機能不全／胎児死亡／巨大児／肩甲難産に伴う分娩損傷(分娩麻痺、骨折等)／新生児低血糖／新生児高ビリルビン血症／新生児低カルシウム血症／新生児多血症／新生児呼吸窮迫症候群／肥大型心筋症／胎児発育不全	肥満、糖尿病

管理に近づける。また、糖尿病網膜症、糖尿病性腎症については妊娠に伴い悪化する可能性があることや母児の周産期合併症に影響を及ぼすことから、妊娠前に十分な管理が必要である。

下記に、「妊娠に適した糖尿病の状態」を示す⁵⁰。

血糖管理	HbA1c6.5%未満*
糖尿病網膜症	合併なし あるいは単純網膜症 治療により安定化・沈静化した増殖前網膜症や増殖網膜症
糖尿病性腎症	微量アルブミン尿期（第2期）まで かつ eGFR60mL/分/1.73m ² 以上

※1型糖尿病などのインスリン分泌が枯渇した症例では、厳格な血糖管理により低血糖が頻発することも少なくないため、個々の病態に応じた目標を設定する

治療薬の妊娠や子どもへの影響と妊娠前の薬物の変更について

1）糖尿病治療薬について

メトホルミン以外の経口血糖降下薬やGLP-1受容体作動薬、GIP/GLP-1受容体作動薬の妊娠中の安全性は確立していない。

メトホルミンの妊娠初期の使用と児の先天性形態異常の関連性をみた研究のメタ解析にてその関連性は否定的であり⁵²、妊娠第1三半期のインスリンに変更するまではメトホルミンの継続は可能である。ただし、メトホルミンは胎盤移行性があり、同薬剤を使用した妊娠糖尿病母体からの出生児で、小児期にかけて肥満が助長される可能性が報告され⁵³、児への長期的な安全性については未だ議論があるために、妊娠第2、3三半期の使用は避けることが勧められる。

なお、GLP-1受容体作動薬のうち経口薬及び週1回の注射薬のセマグルチドは半減期が長く、2ヶ月以内に妊娠を予定する女性には本剤を投与しないこと、持続性GIP/GLP-1受容体作動薬については妊娠する可能性のある女性は、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間において避妊する必要があることが添付文書に記載されている。インスリンアナログ製剤に関しては、超速効型のインスリンリスプロ⁵⁴、インスリンアスパルト^{55、56}、より作用発現時間の短いインスリンアスパルト（フィアスプ®）⁵⁷、持効型溶解インスリンのインスリンデテミル^{58、59}、インスリンデグルデク⁶⁰がランダム化比較試験で妊娠中の安全性や有効性、非劣性が確認されている。インスリングルルギンは他のインスリンに比べてInsulin-like growth factor (IGF)-1への親和性や細胞分裂促進が強いという特

徴があるが⁶¹、メタ解析ではその使用により児合併症の増加は認められなかった⁶²。従来の超速効型インスリン製剤と比較してより作用発現時間の短いインスリンリスプロ（ルムジェブ®）、インスリングルリジン、バイオシミラーの安全性については十分な情報がないが、妊娠中の安全性と有効性の情報を患者と共有し相談のうえ選択する。

以上をふまえ、経口血糖降下薬やGLP-1受容体作動薬、GIP/GLP-1受容体作動薬を使用して血糖や体重、そのほかの管理状態が良好となった女性が挙児を希望した場合、原則として妊娠前にインスリン療法へ切り替える。ただし、肥満やインスリン抵抗性の強い場合は、インスリン治療への変更で肥満が助長されないよう、メトホルミンを妊娠が判明するまで継続し、メトホルミン中止の際に血糖管理が増悪しないよう、必要に応じてインスリン療法へ切り替える。なお、メトホルミンを妊娠初期まで使用する際には、添付文書には妊娠中の使用は禁忌とされていることから、十分な説明と同意が必要である。産婦人科診療ガイドライン2023においても⁶³、日本糖尿病学会の糖尿病診療ガイドライン2024においても⁵⁰、メトホルミンの妊娠初期の使用は容認されている。

インスリン投与方法に関しては、頻回法 (multiple daily injection: MDI) やインスリンポンプと持続グルコースモニタリング (Continuous Glucose Monitoring: CGM) を組み合わせたSAP (sensor augmented pump)、インスリン投与の自動調整機能に自動補正機能を追加したAHCL (advanced hybrid closed loop) を含む持続皮下投与 (continuous subcutaneous insulin infusion: CSII) を行うことが多いが、それぞれの利点、欠点を十分に説明し各々の患者に適した方法で血糖管理を行う。特にSAPやAHCL療法はその操作や機能、そしてCGMから得られる膨大なデータを理解し活用できるように妊娠前からの指導が望ましい。

下記に各種糖尿病治療薬の対応についてまとめた。

スルホニルウレア薬	妊娠前にインスリン治療に変更
αグルコシダーゼ阻害薬	
チアゾリジン薬	
DPP-4阻害薬	
SGLT2阻害薬	
イメグリミン	
ビグアナイド薬（メトホルミン）	妊娠判明後（妊娠第1三半期）に中止する
GLP-1受容体作動薬、GIP/ GLP-1受容体作動薬	妊娠前にインスリン治療に変更製剤によっては避妊期間を考慮する
インスリン製剤	インスリンリスプロ（ルムジェブ®）、インスリングルリジン、バイオシミラーの安全性に関しては十分な情報がないが、妊娠中の安全性と有効性の情報を患者と共有

インスリン製剤	し相談のうえ選択する
	インスリンイコデクは妊婦に投与した臨床成績が得られておらず、妊娠中のインスリン需要変動に応じた細やかな調整ができないため、妊娠中の使用は控える
	混合型インスリンは血糖管理困難となるため妊娠中の使用は控える 各患者に適した投与方法へ妊娠前に変更（頻回法（MDI）やSAP）、AHCLを含む持続皮下投与（CSII）など）

2）併存疾患に対する治療薬について

特に2型糖尿病においては、高血圧や脂質異常症を併ししやすい。糖尿病性腎症や高血圧に使用されるアンジオテンシン変換酵素 (Angiotensin converting enzyme: ACE) 阻害薬とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (angiotensinⅡ receptor blocker: ARB) について、最近のメタ解析では妊娠初期のACE阻害薬またはARB曝露は同薬剤に曝露されていない対照と比較して、主要な先天性形態異常 (OR 1.82; 95%信頼区間[CI]: 1.42-2.34)、心血管異常 (OR 2.50; 95%CI: 1.62-3.87)、死産 (OR 1.75; 95%CI: 1.21-2.53) のリスクが高い報告がなされた⁶⁴。ほかの高血圧治療薬に曝露された妊娠では、曝露されていない対照群と比較して先天性形態異常に差は認められなかった⁶⁴。これらの薬剤が先天性形態異常と関連しなかったという報告も多くあり、現時点ではこれらの薬剤の妊娠初期の使用と先天性形態異常とを関連づけることは困難である⁶⁵。しかし、これらの薬剤の胎児の腎毒性は明らかであり、胎児の腎不全、呼吸不全、頭蓋骨低形成、四肢関節拘縮が報告されていることから^{66、67}、妊娠第2、3三半期の使用は避けるべきである。妊娠中に使用可能な降圧薬の第1選択薬は、メチルドパ、ラベタロール、長時間作用型のニフェジピンである。アムロジピンは妊娠中、長時間作用型のニフェジピンは妊娠20週未満の女性に対し、添付文書上使用禁忌となっていたが、添付文書が改訂され、両製剤ともに禁忌が解除された。脂質異常症に使用されるスタチン系薬剤に関して、2004年の米国食品医薬品局 (FDA) の報告でスタチン系薬剤、特に脂溶性のスタチンと催奇形性との関連性が報告されたが⁶⁸、その後の大規模な研究でスタチンと催奇形性との関連性を否定する研究結果が示された⁶⁹。フィブラート系薬剤は現在のところ妊娠中使用例での有害事象の報告はない。しかし、わが国においては、いずれも添付文書上は妊婦への投与は禁忌である。

以上をふまえ、糖尿病性腎症を合併している女性に、ACE阻害薬またはARBを妊娠前に使用する場合は、その腎保護作用が催奇形性リスクを上回ることが期待される場合で、患者への十分な説明と同意のもとに使用し⁵⁰、妊娠が成立したらすぐに中止するように指導する。降圧薬として使用する場合は、妊娠前に妊娠中に使用可能な薬剤に変更が勧められる。脂質異常症に関しては、妊娠中に一時治療を中断しても長期的な影響が少ないことから、基本的にはスタチン系薬剤やフィブラート系薬剤は妊娠前からの中止が推奨されている⁵⁰。一方で、循環器病合併リスクの高い高LDL-C血症を伴う糖尿病女性での妊娠成立までのスタチンの内服は十分な説明と同意のもとに許容される⁵⁰。

避妊が必要な場合の適切な避妊法について

糖尿病を有する女性の避妊法は健常女性と同様で、経口避妊薬 (Oral Contraceptives: OC)、子宮内避妊器具 (Intrauterine device: IUD/Intrauterine system: IUS) が推奨される避妊法である。ただし、従来のエストロゲン含有OCには血栓症、心血管疾患などの副作用があり、糖尿病網膜症、糖尿病性腎症などの血管障害を合併する場合は禁忌である。このような背景がある場合には、プロゲステン単剤経口避妊薬 (Progestin-Only Pill): POP) または子宮内避妊器具が考慮される。POPについては、日本でも2025年5月にドロスピレノン単独の製剤が承認された。血栓症のリスクが少なくなる一方で、アルドステロン拮抗作用により腎障害がある場合の使用には注意が必要であるが、合併症を持つ患者の選択肢として期待される。また、避妊に失敗した場合、72時間以内に内服する緊急避妊用ピル (レボノルゲステロル) はOCが禁忌の場合でもプロゲステン製剤であり、使用可能である。

糖尿病を有する女性への経口避妊薬の投与はLDLコレステロール低下やHDLコレステロール増加など脂質を改善したが^{70、71}、凝固系因子の増加が認められた⁷²。また、HbA1c値やインスリン必要量には影響を与えなかったとの報告があり⁷⁰、血糖管理に大きな影響はないと考えられる。

授乳と薬物療法について

糖尿病の病型にかかわらず、授乳中の薬物療法はインスリン療法が原則である。インスリンは母乳中に移行するが、少量であり、児の腸管で消化されるために吸収されず、授乳中の使用には問題ない。経口摂取されたインスリンは児の1型糖尿病発症を予防する可能性を示唆する報告もある⁷³。

インスリン以外の糖尿病治療薬に関して、メホルミンの乳汁への分泌はわずかであり⁷⁴⁻⁷⁶、児の血糖値⁷⁵や健康⁷⁶に問題は認められなかった。しかしながら、メホルミンは添付文書上「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」と記載されているため、使用するにあたっては患者に十分なインフォームドコンセントが必要である。グリベンクラミドも乳汁中に検出できず、児に低血糖を認めなかった⁷⁷。

また、αグルコシダーゼ阻害薬であるボグリボースやアカルボースは腸管から吸収されないため母乳にはほぼ移行しないと考えられている⁷⁶。スルホニルウレア薬、αグルコシダーゼ阻害薬について添付文書上メホルミンと同様の記載となっているため、これらに関しても投与に際し十分なインフォームドコンセントが必要である。また、GLP-1受容体作動薬、Sodium-glucose cotransporter（SGLT）2阻害薬は動物実験で乳汁中への排泄を認めており⁷⁸、

ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはないため、使用はすすめられない。授乳中の血糖管理目標は非妊娠時に準ずるが、授乳が原因で血糖値が不安定となり、低血糖を起こすことがあるので注意が必要である。妊娠前の肥満の有無を考慮して授乳期に必要なエネルギー量を付加し、補食やインスリン量の調整が必要である。

糖尿病のプレコンセプションケア介入の効果について

糖尿病を有する女性のプレコンセプションケアの効果をみたメタ解析がある⁷⁹。プレコンセプションケアは妊娠初期のHbA1c値を1.27%改善させ、先天性形態異常を71%、早産を15%、周産期死亡率を54%、SGA（Small for gestational age）児を48%、NICU入院を25%減少させた。プレコンセプションケアを受けた場合と通常ケアであった場合では合併症治療費用に差を認め⁸⁰、周産期の集中管理や母児合併症治療にかかる短長期的コストを考えるとプレコンセプションケアの費用対効果は明らかである。

参考文献

(1) 厚生労働省:令和5年国民健康・栄養調査結果の概要. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001338334.pdf> (2025年4月20日アクセス)

(2) DIAMOND Project Group, Diabet Med. 2006; 23: 857-866. (3) Urakami T, Pediatr Res. 2007; 61: 141-145. (4) 日本産科婦人科学会周産期委員会. 報告,17 (2024年2月3日アクセス) (5) Livshits A, Women Health (Lond). 2009; 5: 701-707. (6) Schroeder B, J Reprod Med. 2000; 45: 1-5. (7) Dorman JS, Diabetes. 2001; 50: 1857-1862. (8) Jonasson JM, Diabetes Care. 2007; 30: 2271-2276. (9) Young V, Diabet Med. 2013; 30: 189-198. (10) 荒田尚子, 臨産婦. 2021; 75: 1195-1199, (11) 水野英樹, 日産婦会誌. 2007; 59:868-886 (12) 日本糖尿病・妊娠学会編, 妊婦の糖代謝異常 診療・管理マニュアル第3版,メジカルビュー社,2022: 東京,36-38. (13) Inkster ME, BMC Pregnancy Childbirth. 2006; 6:30. doi: 10.1186/1471-2393-6-30 (14) 末原節代, 糖尿病と妊娠. 2010; 10: 104-108 (15) Nakanishi K, J Obstet Gynaecol Res. 2021; 47: 4164-4170 (16) Maresh MJA, Diabetes Care. 2015; 38: 34-42. (17) Relph S, PLoS Med. 2021; 18: e1003856 (18) Piccoli GB, Rev Diabet Stud. 2013; 10: 6-26, (19) Lowe WL Jr, Diabetologia. 2019; 62: 598-610 (20) Scholtens DM, Diabetes Care. 2019; 42: 381-392 (21) Clausen TD, Diabetes Care. 2008; 31: 340-6. (22) Dabelea D, J Pediatr Endocrinol Metab. 2001; 14: 1085-91. (23) Kawasaki M, PLoS One. 2018; 13: e0190676. (24) Hammoud NM, Pediatr Res. 2017; 81: 342-348. (25) Hammoud NM, Diabetologia. 2018; 61:1037-1045. (26) Eriksson JG, Diabetes Care. 2003; 26: 3006-10. (27) Kambara M, Diabetol Int. 2018; 10: 102-108. (28) Omori Y, Diabetes Res Clin Pract. 1994; 24 Suppl: S273-S278. (29) Callesen NF, Diabetes Care. 2012; 35: 1246-1248. (30) Garcia-Patterson A, Diabetologia. 2010; 53: 446-451. (31) Langer O, Am J Obstet Gynecol. 1988; 159: 616-621. (32) Tian Y, PLoS ONE. 2014; 9: 104810-104814. (33) Seghieri G, Diabet Med. 2005; 22: 1574-1580. (34) Skajaa G, J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103: 2302-8. (35) Tanaka S, TWUJ. 2023; 7: 93-100. (36) Chew EY, Diabetes Care. 1995; 18: 631-637. (37) Lauszus F, Acta Obstet Gynecol Scand. 2000; 79: 367-370. (38) Temple RC, Diabet Med. 2001; 18: 573-577. (39) Rahman W, Clin Experiment Ophthalmol. 2007; 35: 231-236. (40) Rasmussen KL, Diabetologia. 2010; 53: 1076-1083. (41) Vestgaard M, Diabet Med. 2010; 27: 431-435. (42) Egan AM, J Diabetes Res. 2015; 310239. (43) Makwana T, Indian J Ophthalmol. 2018; 66: 541-546. (44) Widyaputri F, Clin Exp Ophthalmol. 2022; doi: 10.1111/ceo.14111. (45) Bourry J, Diabetes Care. 2021; 41: 181-187. (46) Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Diabetes Care. 2000; 23: 1084-1091. (47) Spotti D, J Nephrol. 2019; 32: 379-388. (48) Nielsen LR, Diabetes Car. 2009; e 32: 38-44. (49) Abolhassani N, BMJ Open Diabetes Res Care. 2023; 11: e002919, 2023 (50) 日本糖尿病学会編, 糖尿病診療ガイドライン. メジカルビュー社, 東京, 5-293, 2024. (51) ADA, Diabetes Care 2025; 48(Supplement_1): S306-S320. (52) Cassina M, Hum Reprod Update 2014; 20: 656-69. (53) Tarry-Adkins JL, PLoS Med 2019; 16: e1002848. (54) Persson B, Diabetes Res Clin Pract 2002; 58: 115-21. (55) Mathiesen ER, Diabetes Care 2007; 30: 771-776. (56) Hod M, Am J Obstet Gynecol 2008; 198: 186.e1-7. (57) Nørgaard SK, Lancet Diabetes Endocrinol 2023; 11: 811-821. (58) Mathiesen ER, Diabetes Care 2012; 35: 2012-2017. (59) Hod M, J Matern Fetal Neonatal Med 2014; 27: 7-13. (60) Mathiesen ER, Lancet Diabetes Endocrinol 2023; 11: 86-95. (61) Kurtzhals P, Diabetes 2000; 49: 999-1005. (62) Pollex E, Ann Pharmacother 2011; 45: 9-16. (63) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会, 産婦人科診療ガイドライン産科編2023,杏林舎, 東京, 72-4, 2023 (64) Fu J, Diabetes Metab Res Rev 2021; 37: e3453. (65) 伊藤真也, 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳, 第4版, 南山堂, 220-240, 2024 (66) Duminy PC, S Afr Med J 1981; 60: 805. (67) Saji H, Lancet 2001; 357: 363. (68) Edison RJ, N Engl J Med. 2004; 350: 1579-82. (69) Chang JC, JAMA Netw Open 2021; 4: e2141321. (70) Grigoryan OR, Gynecol Endocrinol 2006; 22: 198-206. (71) Diab KM, J Obstet Gynaecol Res 2000; 26: 17-26. (72) Petersen KR, Metabolism. 1994; 43: 1379-1383. (73) Shehadeh N, Pediatr Diabetes 2001; 2: 175-7. (74) Gardiner SJ, Clin Pharmacol Ther 2003; 3: 71-77. (75) Briggs GG, Obstet Gynecol 2005; 105: 1437-41. (76) Hale TW, Diabetologia 2002; 45: 1509-14. (77) Feig DS, Diabetes Care 2005; 28: 1851-5. (78) Muller DRP, Front Endocrinol (Lausanne) 2023 14: 1215356. (79) Wahabi HA, F. PLoS One 2020 15: e0237571. (80) Egan AM, Clin Endocrinol Metab 2016 101: 1807-1815.

高 血 圧



プレコンノート〈高血圧〉
患者用リーフレット

糖尿病を持った患者に対して医療者の対応が必要なポイント

プレコンセプションケアツール ー疾患編(高血圧)

1) 現状とリスクのチェック

- ☐ 高血圧の診断は正しくされているか(分類、タイプなど)
- ☐ 家庭血圧測定や記録を行っているか
- ☐ 本態性高血圧・二次性高血圧の鑑別は行われているか
- ☐ 他の併存疾患がないか: 2型糖尿病、慢性腎臓病、肥満、脂質異常症、循環器病(脳血管疾患・心血管疾患)、その他
- ☐ 食事・運動療法が適切に行われているか
- ☐ 血圧は、収縮期血圧130 mmHg未満かつ拡張期血圧80 mmHg未満を目標にコントロールされているか
- ☐ 妊娠前の目標血圧値として140/90 mmHg未満にコントロールされているか
- ☐ 妊娠中の使用禁忌降圧薬(ACE阻害薬・ARB・ARNI)を使用していないか
- ☐ 血圧に影響を及ぼす薬剤を内服していないか(低用量ピルなど)
- ☐ 妊娠の希望や妊娠の可能性(性交渉)はあるか

2) 検査

- ☐ 高血圧に関連した併存疾患についてのスクリーニング検査
 - ☐ HbA1c、血糖値
 - ☐ 検尿(尿沈渣も含めて)
 - ☐ eGFR(血清クレアチニン値)
 - ☐ BMI=体重(kg)/身長(m)²
 - ☐ LDL-C/HDL-C/中性脂肪
 - ☐ 心電図(循環器病のリスクが高ければ頸動脈エコー、虚血性心疾患の評価も行う)
- ☐ 二次性高血圧の鑑別を行う

3) 介入

- ☐ 血圧を正しく評価する
- ☐ 家庭血圧のチェックを行う
- ☐ 二次性高血圧の疑いがあれば専門医へ紹介する
- ☐ 併存疾患の合併の疑いのある場合はそれらの精査・治療を行う
- ☐ 食事・運動・薬物療法等により、収縮期血圧130 mmHg未満かつ拡張期血圧80 mmHg未満を目標に血圧をコントロールする
- ☐ 高血圧合併妊娠の母児リスクを説明し、妊娠前に血圧を良好に管理することで、母児予後の改善が期待されることを説明する
- ☐ 妊娠前の目標血圧値として140/90 mmHg未満にコントロールする
- ☐ 妊娠希望があれば、ACE阻害薬・ARB・ARNI・アテノロール以外の降圧薬で血圧コントロールを試みる
- ☐ 妊娠成立後はACE阻害薬・ARB・ARNI・アテノロールは中止する必要があることをあらかじめ伝えておく

ティクレビューなどから示されてきている。²²
高血圧は母体胎児の有害な転帰のリスクだが、二次性高血圧が妊娠転帰に与える影響は本態性高血圧に比べてより深刻である。従って、妊娠前に二次性高血圧の鑑別診断を行い(表1、2)、確定診断がついた場合は基礎疾患に対して確実な治療を行っておくことが大切である。本態性高血圧と比べて二次性高血圧でのオッズ比は死産2.23(2.02-2.48)vs 3.23(2.57-4.06)、肺塞栓症10.18(9.77-10.60) vs 11.92(10.98-12.95)、母体死亡5.49(2.60-11.58) vs 13.21(4.92-35.43)と二次性高血圧でより高い。²³ 二次性高血圧や合併症を伴う高血圧の75%が加重型妊娠高血圧腎症になるだけでなく、より早期に、より重症化する傾向も報告されている。²⁴

妊娠の高血圧への影響

妊娠を繰り返すことで、インスリン抵抗性、脂質代謝障害、体重増加、炎症、酸化ストレスなど、妊娠に伴う代謝の変化に何度もさらされることになり、その結果、血管に持続的な変化が生じることが予想されているものの²⁵、詳細は明らかになっていない。妊娠回数と将来の循環器病(脳血管疾患・心血管疾患)との関連については、単回または5回以上の妊娠でリスクが増加する、²⁶ 授乳歴にかかわらず5人以上の児を得ていることが虚血性心疾患と心筋梗塞による入院と関連していた、²⁷ 社会経済的要因や妊娠に関連した合併症を考慮した後でも、妊娠回数と将来の循環器病発症がJカーブ型で関連(2回の妊娠がもっともリスクが少ない)していた、^{28,29} 等の報告がある。また、循環器病の重要なリスクファクターである高血圧と妊娠回数に関しては、一定の見解が得られていない。閉経前・閉経後ともに妊娠回数が血圧上昇に対して保護的に働いていた(妊娠合併症の情報なし)、³⁰ 生殖可能年齢女性において、出産経験のない女性と比較して出産経験のある女性(二児出産より一児出産)で血圧が低かった(妊娠合併症に関しては自己申告のため当てにならない)³¹、閉経前でも閉経後でも妊娠回数が多いと血圧が低かった(対象から妊娠高血圧腎症は除外、妊娠高血圧と高血圧合併妊娠は含む)、³² 妊娠回数が多いほど高血圧と関連していた(妊娠合併症について記載なし)³³ などの報告がある。本邦の研究では閉経前の女性では、出産は高血圧と概して逆相関を示し、閉経後の女性では出産は高血圧と正の相関を示したが、BMIで調整後はその関連は認められなくなった。³⁴ 同研究でも、将来の高血圧発症と関連するとされている妊娠高血圧症候群の有無を含めた妊娠転帰の情報は不明である³⁴。これらのことより、妊娠と将来の高血圧との関連において生物学的・社会的メカニズムを完全に理解するためには、さらなる研究が必要であると考えられる。

表1) 二次性高血圧の鑑別

※高血圧ガイドライン2019より(一部改変)。

1) 腎実質性(慢性糸球体腎炎、多発性嚢胞腎など)
2) 腎血管性(腎動脈狭窄症)
3) 内分泌性 ・原発性アルドステロン症 ・褐色細胞腫 ・Cushing症候群 ・甲状腺疾患 など
4) 血管性 ・血管炎(高安動脈炎など) ・大動脈縮窄症など
5) 脳・中枢神経系疾患
6) 遺伝性
7) 薬剤誘発性
8) 睡眠時無呼吸症候群

表2) 二次性高血圧の鑑別のための臨床検査の進め方 ※高血圧ガイドライン2019より

1) 一般検体検査 初診時、経過観察中に年に数回は実施	
初診時	一般的な検査：血液、尿、など
経過観察中	リスクに応じ検査項目を選ぶ 生化学検査: クレアチニン(Cr)、尿酸、電解質、脂質代謝、糖代謝、肝機能などを測定する 尿検査: 尿蛋白、尿沈渣

※血清CrからeGFRを算出するが、サルコペニアなど筋肉量の減少がある場合には、シスタチンCによるeGFRも利用する。

2) 二次性高血圧を疑う症例でのスクリーニング検査	
病歴、身体所見、一般検査値、臓器障害の特徴などより下記の検査項目から選択して実施	
採血	レニン活性/活性型レニン濃度、アルドステロン、コルチゾール、ACTH、メタネフリン2分画、カテコールアミン3分画、IGF-1、TSH
採尿	メタネフリン2分画、カテコールアミン3分画、アルドステロン
腹部エコー	
夜間経皮酸素分圧モニタリング	

3) 専門医が行う特殊検査	
疑われる疾患を標的にして下記の項目から選択して実施 腎動脈超音波、レノグラム、各種ホルモン負荷試験、副腎CT(造影を含む)、副腎静脈サンプリング、睡眠ポリグラフィー	

治療薬の妊娠や子どもへの影響

国内外の診療ガイドラインでは、妊娠中の降圧薬として、メチルドパ、ラベタロール、ニフェジピンが推奨されている。^{24,35-38} メチルドパは中枢神経抑制薬で、血管運動中枢の $\alpha 2$ 受容体を刺激して、交感神経の活動性を低下させ、血管拡張作用を示し、子宮胎盤循環や胎児の血行動態に影響が少ない。³⁹ また、これまでに妊孕性や流産、催奇形性、⁴⁰ 胎児毒性との関連は報告されておらず、出生後7.5年の追跡調査でも児への悪影響が認められなかった。⁴¹ ラベタロールは $\alpha \beta$ 遮断薬であり、交感神経 $\beta 1$ 受容体を遮断し、心拍数減少と心収縮力抑制による心拍出量の低下、レニン産生抑制により降圧作用を示す。これに加え、交感神経末端の平滑筋側に存在する $\alpha 1$ 受容体も選択的に遮断し血管拡張により降圧作用を示す。ラベタロールを含む β 遮断薬の使用が女性の不妊症と関連する明らかなエビデンスは現時点ではない。また、流産率の増加に関する報告は現時点ではない。妊娠初期の使用による催奇形性の上昇も、現時点ではないと考えられる。⁴²⁻⁴⁴ これまでに明らかな胎児毒性は認められていないが、 β 遮断薬は胎児発育遅延⁴⁵やSGA児(Small for gestational age児、在胎期間に対して体重と身長が10パーセンタイル未満の新生児)⁴⁶との関連が指摘されており、とくにアテノロール⁴⁷は代替薬がない場合を除いては妊娠中の使用は推奨されない。Ca拮抗薬であるニフェジピンは、血管平滑筋を拡張させて血圧降下作用を示す。Ca拮抗薬の妊娠初期の使用による催奇形性は、現時点ではベースラインリスクを明らかに上回るものではないと報告されている。⁴⁸⁻⁵² 胎児毒性についても報告されていない。レニン・アンジオテンシン系抑制薬は妊娠期間中の使用は禁忌である。とくに妊娠中期以降の使用で胎児毒性⁵³があり、胎児腎不全による尿量減少や羊水過少症による物理的な圧迫をきたし、胎児に肺低形成、四肢拘縮、頭蓋・顔面の変形などをきたす可能性がある。これまでの報告では、レニン・アンジオテンシン系抑制薬を妊娠初期に使用したことによる催奇形性については、ベースラインリスクを大きく上回るものではないと考えられている。しかし、最近あらためて催奇形性の上昇を報告⁵⁴するものもあり、妊娠全期間で使用禁忌であることにあらためて留意する必要がある。

妊娠前の疾患コントロールの必要性、薬物の変更やそのタイミングについて

妊娠前や妊娠極初期の血圧が高いことは、妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症のリスクの増加と関連しており、⁵⁵ 妊娠前からの降圧治療を継続した群と治療を中断した群を比べると、治療継続群で母体の加重型妊娠高血圧腎症、重症高血圧、腎不全、心電図異常の発生が有意に少なく、胎児

発育不全や周産期死亡の悪化がなかった。⁵⁶ 妊娠期間中は血圧を140/90 mmHg未満にコントロールすることで、児の発育を阻害することなく母児転帰を改善することが示された⁵⁷が、同研究のサブ解析では妊娠前から降圧治療をうけていることが母児転帰の改善と関連している可能性が報告されている。妊娠初期の血圧値と降圧治療の有無に着目した前向き観察研究では、妊娠前に高血圧と診断されていた女性のうち妊娠初期に降圧薬を必要としなかった(140/90 mmHg未満)群で降圧薬を必要とした群と比較して、良好な母児転帰が認められた。また、妊娠初期に降圧薬を必要とした群の中でも、治療により140/90 mmHg未満にコントロールされていた群で母児転帰がよかった。⁵⁸ さらに、妊娠前の高血圧罹病期間が4年以上だと加重型妊娠高血圧腎症の発症リスクが高かったという報告⁵⁹がある。これらの知見や、妊娠のタイミングが予測困難であることを踏まえると、挙児を希望する高血圧女性に対し、妊娠前は降圧療法を行い少なくとも140/90 mmHg未満の血圧を維持しておき、妊娠後は生理的血圧降下の有無を注意深く観察しながら降圧薬の調整を行っていくのがよいと考えられる。ただし、将来の循環器病予防のためには130/80 mmHg未満が降圧目標である。高血圧の女性でも生理的血圧降下は認められる。²² 妊娠後は早ければ妊娠7週には、プロゲステロンと胎盤循環の影響もあって全身血管抵抗が10%低下し、妊娠中期にはベースラインから30%程度低下する。¹⁸ 妊娠前に使用する降圧薬については、妊娠中に使用できる降圧薬から選択するのも一考であるが、原疾患コントロールのためにレニン・アンジオテンシン系抑制薬が必要である場合もある。これらの薬剤は妊娠中の使用は禁忌であり、臨床的に可能であれば妊娠前に他の降圧薬に切り替えることが国内外のガイドラインで言及されている。^{35,37,60} また、妊娠中の低血圧は胎盤低還流や胎児発育遅延をきたしうるため、頻回の血圧モニターが推奨される。⁶¹

適切な避妊法について

高血圧を有する女性の避妊法は健常女性と同様で、経口避妊薬(Oral Contraceptives: OC)、子宮内避妊器具(Intrauterine device: IUD/Intrauterine system: IUS)が推奨される避妊法である。OCは、エストロゲン(卵胞ホルモン)とプロゲステロン(黄体ホルモン)を少量含有する製剤である。エストロゲンの作用により、血栓症、循環器病(脳血管疾患・心血管疾患)のリスク上昇が報告されており、これらの疾患を有する女性への使用には注意が必要である^{62,63}。特に、コントロールされていない高血圧(収縮期血圧160 mmHg以上または拡張期血圧100 mmHg以上)の女性には、エストロゲン含有のOCは禁忌とされている。一方で、軽度の高血圧(収縮期140-159

バセドウ病



プレコンノート〈バセドウ病〉
患者用リーフレット

バセドウ病を持った患者に対して医療者の対応が必要なポイント

プレコンセプションケアツール ―疾患編（バセドウ病）

1) 現状とリスクのチェック

現状のチェック

- ☐ バセドウ病のコントロールは妊娠に対して良好な状態か
 - ☐ 甲状腺機能が良好に管理できている（T3優位のバセドウ病は妊娠中甲状腺機能が不安定になりやすい）
 - ☐ 抗甲状腺薬は低用量で管理できている状態が望ましい
（できればチアマゾール 10mg、プロピルチオウラシル 100mg以下。
無機ヨウ素併用でないと甲状腺機能が悪化する場合には、注意を要する）
- ☐ TSHレセプター抗体（TRAb）が高くない（TRAb<10IU/L、それ以上であれば専門家へ紹介）
- ☐ チアマゾールを使用しているか（器官形成期（妊娠4～15週）、特に妊娠5～9週は確実に回避する必要性あり）
- ☐ 月経は順調か、もしくは妊娠の可能性を判断してチアマゾールの中止や他剤への変更が可能か
- ☐ 妊娠の希望や妊娠の可能性（性交渉）はあるか

リスクチェック

- ☐ 抗甲状腺薬、無機ヨウ素に対して副作用の既往があるか
 - ☐ チアマゾール
 - ☐ プロピルチオウラシル
 - ☐ 無機ヨウ素
- ☐ 甲状腺摘出術か放射性ヨウ素内用療法の既往があるか
- ☐ 新生児バセドウ病や胎児バセドウ病の児の出産歴があるか
- ☐ 油性造影剤による子宮卵管造影検査の施行歴があるか、いつやっているか
- ☐ 喫煙しているか（喫煙はバセドウ病の悪化因子である）
- ☐ 妊娠中に使用禁止のその他の薬剤の使用があるか
- ☐ 他の併存疾患があるか（肥満症、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、膠原病、その他）

2) 検査

- ☐ フリーT3（FT3）、フリーT4（FT4）、TSH
- ☐ TRAb（甲状腺刺激抗体も測定するのが望ましい）
- ☐ 甲状腺超音波検査（甲状腺腫大や結節を触知する場合）
- ☐ 抗甲状腺薬内服の際は、副作用のチェック：白血球数（白血球分類）、尿定性・尿沈渣（特にプロピルチオウラシル投与中）、肝機能（GOT/GPT/γGTP）、血清ビリルリン値

3) 介入

- ☐ 近い将来の妊娠・出産の意図を確認
- ☐ 抗甲状腺薬治療、甲状腺全摘出術、放射性ヨウ素内用療法の利点と欠点を説明し、適切な治療法を患者とともに選択する
- ☐ 抗甲状腺薬治療を選択した場合、各薬剤の利点と欠点を説明し、適切な薬剤選択を患者とともに行う
- ☐ 抗甲状腺薬に副作用がある、低用量の抗甲状腺薬で甲状腺機能をコントロールできない、甲状腺腫が大きくT3優位のバセドウ病であるなど難治性の場合は甲状腺全摘出術か放射性ヨウ素内用療法を提案する

バセドウ病を持った患者に対する説明のポイント

【妊娠前】

- ☐ バセドウ病のコントロールが悪い状態で妊娠した場合、母児に与える影響について
- ☐ 妊娠前にバセドウ病をコントロールすることで母児転帰が改善する可能性について
- ☐ チアマゾールとプロピルチオウラシルと無機ヨウ素の利点と欠点について
- ☐ チアマゾールの催奇形性と器官形成期（妊娠4～15週）、特に妊娠5～9週を避けることでそのリスクを減らすことが可能であること
- ☐ 現在使用している薬剤は、妊娠後中止または変更の必要があるかについて
- ☐ 妊娠したらできるだけ早めに受診して甲状腺機能のチェックを受ける必要があること
- ☐ 妊娠中に定期的に通院する必要があること
- ☐ TRAbが高値の場合、胎児甲状腺機能亢進症や新生児バセドウ病を発症する場合がある
TRAbが妊娠後期も5.0 IU/L以上の場合是一般の産婦人科ではなく、新生児センターを併設した病院での出産が必要となる可能性があること
- ☐ 妊娠前に抗甲状腺薬を中止できた場合や放射性ヨウ素内用療法、甲状腺摘出術を受けた場合でも妊娠中にTRAbを測定する必要があり、高値の場合は胎児甲状腺機能亢進症のリスクがあること
- ☐ 妊娠10週をピークに血液中のヒト絨毛ゴナドトロピン（hCG）が上昇し、hCGに弱い甲状腺刺激作用があるために一時的に甲状腺機能が亢進しやすいこと
- ☐ 妊娠10週以降に半分以上の割合で、バセドウ病の病勢が改善し、薬剤を減量でき、そのうち約2割の人は中止できる可能性があること（一部妊娠中に悪化する人もいる）
- ☐ 妊娠に適さない時期や妊娠を希望しない時期の適切な避妊方法について

【妊娠中】

- ☐ 妊娠中の甲状腺機能に対し、薬剤をどのように調整していくかについて
- ☐ 放射性ヨウ素内用療法や甲状腺摘出術の既往のない場合は、妊娠後半は抗甲状腺薬とレボチロキシンの併用療法は行わないこと
- ☐ 妊娠中に抗甲状腺薬を内服する場合、妊娠後半は、特に胎児甲状腺腫の出現や胎児の甲状腺機能低下症に留意すること
- ☐ 妊娠中に甲状腺機能をコントロールすることで母児転帰がよくなる可能性があること
- ☐ 妊娠中に抗甲状腺薬を中止できても出産後にバセドウ病が再発する場合が多いこと

【出産後】

- ☐ 産後の甲状腺機能の増悪（産後甲状腺炎と産後バセドウ病の増悪）について
- ☐ 授乳中の薬剤選択と内服の方法について
- ☐ 産後の生活の注意について（産後の悪化の際には、頻繁な通院が必要になることがある。
薬剤の用量によっては混合栄養が推奨される。甲状腺機能の悪化に備えて育児環境を整えておくなど）
- ☐ 次の妊娠にむけてのインターコンセプションケアについて

性成熟期女性でのバセドウ病の頻度

バセドウ病は30-60歳の女性に多く発症し、生涯で女性の3％に生じる¹。妊娠前の女性の0.4-1.0％、妊娠中の女性の0.2％に生じるとされている^{2,3}。本邦の報告では、拳児希望で受診し甲状腺機能スクリーニング検査を施行した2,058名において、潜在性甲状腺機能亢進症が1.1％、顕性甲状腺機能亢進症が1.0％に認められた⁴。札幌市で実施している妊婦を対象とした甲状腺機能スクリーニングを、1986年6月から8年間で受検した71,176名のうち、甲状腺機能異常を認めた妊婦のみを再検査した結果、バセドウ病による甲状腺機能亢進症は82例（0.12％）に認められた⁵。同施設からの報告で、2008年から2017年の10年間に、甲状腺機能スクリーニングを受検した妊婦93,790名のうち、バセドウ病による甲状腺機能亢進症が1,400人に1人の割合（0.07％）で認められており、海外の報告と大きな差はない⁶。

バセドウ病の予後

バセドウ病の治療の第一選択は抗甲状腺薬治療である。海外の1999年までのランダム化比較試験では抗甲状腺薬で寛解する場合は1.5年以内が多く、それ以上内服継続しても寛解率が改善しないとされていたが、近年の報告では2年以上の抗甲状腺薬投与でも寛解率が上昇するとされている⁷。抗甲状腺薬中止後の再発は1年以内に起こることが多いが、それ以降に再発する症例もある⁸。抗甲状腺薬中止後に再発した場合は根治治療（放射性ヨウ素内用療法や甲状腺摘出術）が検討される。寛解しない患者については低用量の抗甲状腺薬の長期投与も検討される¹。

バセドウ病と妊孕性（にんようせい）

不妊女性の2.1％に潜在性及び顕性甲状腺中毒症が存在し、甲状腺中毒症の女性の5.8％に原発性または続発性の不妊が存在すると報告されている。甲状腺機能亢進症の女性で最もよくみられるのは月経不順であり、無月経や稀発月経が認められる。甲状腺機能亢進症では正常対照者と比較して2.5倍月経不順が多く認められるが、排卵は維持されている。甲状腺機能亢進症が着床を阻害する可能性や、子宮の酸化ストレス作用を増強させる可能性が示唆されているが、不妊の直接の原因ではないと考えられている。甲状腺機能亢進症の女性の超音波検査では、多嚢胞性の卵巣が認められることがある。甲状腺機能亢進症では血清性ホルモン結合グロブリン（SHBG）、アンドロゲン、エストラジオールが増加すること、

性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）に対する黄体ホルモン（LH）の反応性が増加することが知られている。甲状腺機能亢進症の男性は、性欲減退、勃起不全、早漏、女性化乳房やクモ状血管腫などのエストロゲン増加の症状や徴候を示すことが多い。甲状腺機能亢進症は、酸化ストレス機構を通じて精巣に直接作用することにより、生殖能力に影響を及ぼす可能性が示唆されている。甲状腺ホルモンは性腺系に多くの影響を及ぼすが、甲状腺機能が正常化することにより妊孕性は回復する⁹⁻¹¹。不妊の検査のために、油性造影剤による子宮卵管造影検査を行われた場合、検査後約半年はヨウ素過剰状態となり¹²、無機ヨウ素薬による治療を行っている状態と同様の変化が起こりうることを考慮する。

バセドウ病の妊娠・分娩や子どもへの影響

母体の甲状腺機能亢進状態は、母体の甲状腺クリーゼ、心不全、不整脈、妊娠高血圧症候群、及び死産、早産、低出生体重児、児の認知発達異常のリスクの上昇との関連が報告されている^{8,13-16}。TRAbは胎盤を通過するため、胎児の甲状腺機能は、胎児甲状腺が機能しだす妊娠18-20週以降、母体のTRAbに影響を受ける。母体のTRAbが高値でかつ、TRAbが刺激性に働いた場合は160/分以上の頻脈を伴う胎児甲状腺機能亢進症、胎児甲状腺腫、子宮内発育遅延、胎児水腫、骨化の亢進を引き起こす。甲状腺切除術や放射性ヨウ素内用療法のないバセドウ病の場合は、抗甲状腺薬による母体の治療が胎児の治療にもなる。妊娠初期にTRAb値が陽性もしくは抗甲状腺薬治療が必要な場合、妊娠18-22週に再検を行い、高値が持続する場合は、胎児の甲状腺腫や甲状腺機能亢進症または甲状腺機能低下症の徴候を確認するために胎児の超音波検査の実施がすすめられる¹⁵。妊娠後期になってもTRAb値が5 IU/L以上ある場合には、新生児バセドウ病発症のリスクがあることから、新生児の管理できる周産期施設での分娩管理を勧める⁸。妊娠中に母体の甲状腺機能亢進症がコントロールされなかった場合、母体内の過剰な甲状腺ホルモンが胎児の下垂体に抑制をかけ、その結果、胎児下垂体のTSH産生と胎児甲状腺の甲状腺ホルモン産生が抑制され、出生後に新生児一過性中枢性甲状腺機能低下症を発症することがある¹⁷。バセドウ病に対する甲状腺切除術や放射性ヨウ素内用療法の既往がある場合は、母体の甲状腺機能に関わらず妊娠18～22週にTRAbの再検を行い、TRAbが10 IU/L以上の場合には、胎児バセドウ病発症の可能性があることから経腹超音波検査による胎児の甲状腺機能のモニ

タリングを熟練した産科医のもとで行う必要がある⁸。胎児バセドウ病の所見があれば、母体経由で抗甲状腺薬(チアマゾール)を投与し、母体の甲状腺機能を正常に保つために必要に応じてレボチロキシン治療を併用する。

妊娠のバセドウ病への影響

妊娠第1三半期にはhCGの影響で甲状腺機能亢進症が悪化する場合があるが、妊娠第3三半期までに免疫寛容となりTRAbが低下する場合が多い^{2,3}。抗甲状腺薬治療を受けている女性は妊娠後にバセドウ病がTRAb値の低下とともに改善または寛解する可能性があるため、抗甲状腺薬の減量または中止を考慮する¹⁸。一部、妊娠を契機に悪化する例があるので、妊娠中、FT3、FT4、TSH値とTRAb値を非妊娠時より頻繁にチェックする必要がある。

バセドウ病治療の妊娠や子どもへの影響

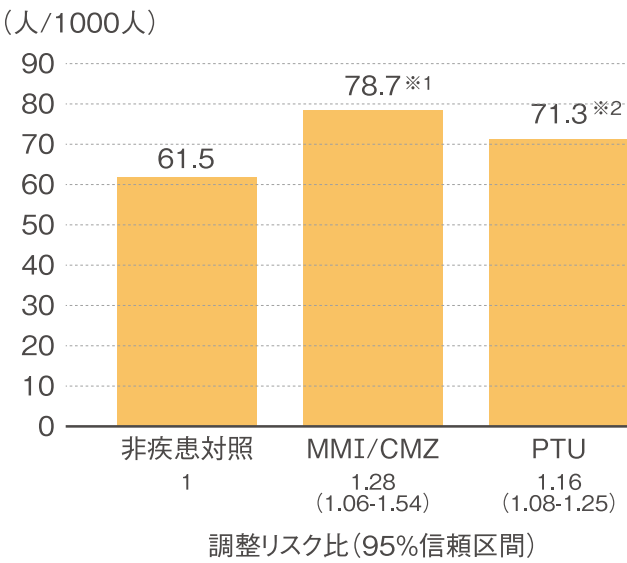
バセドウ病の治療には、薬物療法、放射性ヨウ素内用療法、外科手術(甲状腺全摘出術)がある。抗甲状腺薬で

始めることが多いが、甲状腺腫が大きい、甲状腺機能を低用量の抗甲状腺薬で良好な管理をすることができない、抗甲状腺薬や無機ヨウ素に対して副作用の既往がある、あるいは患者が希望する場合は、放射性ヨウ素内用療法や外科手術(甲状腺全摘出術)を勧める。これらの治療の利点と欠点を表1に示した。

抗甲状腺薬としてチアマゾール(MMI)とプロピルチオウラシル(PTU)が使われている。この2剤の作用と副作用とその他の特徴について表2に示した¹⁹⁻²¹。2021年の非妊娠時にMMIを受けた973人とPTUを受けた933人の甲状腺機能亢進症の患者を対象とした¹⁶のランダム化比較試験のメタ解析の結果、甲状腺機能亢進症に対するMMIの有効性は、T3、T4、FT3、FT4、TSHレベルの点でPTUより勝っている可能性が、安全性としてはMMIのほうが、肝機能障害のリスクの減少に関して、PTUよりも優れている可能性が報告された²²。また、重篤な副作用である無顆粒球症、重篤な肝障害、ANCA関連血管炎合併リスクの点でもMMIのほうがPTUより優れていることが報告されている²²⁻²⁵。一方で、妊娠初期(器官形成期)の抗甲状腺薬、特にチアマゾール内服による先天性異常のリスクが問題と

なっている。2022年のAgrawalらの¹⁶コホート研究のメタアナリシスでは、先天性異常のリスクは、非疾患対照と比較して、カルビマゾール(CMZ)/MMI(調整リスク比(RR)、1.28;95%CI、1.06-1.54)及びPTU(RR、1.16;95%CI、1.08-1.25)で高く、CMZ/MMIの総リスクはPTUと比較して高いことが報告された(RR、1.20;95%CI、1.01-1.43)(22)(図1)²⁶。妊娠初期にMMIを内服した患者にMMI-related embryopathyといわれる頭皮欠損、臍帯ヘルニア、臍腸管遺残、気管食道瘻、食道閉鎖症、後鼻孔閉鎖症などを生じる特有の先天性異常の発生が報告されている。本邦では特にMMIと臍腸管関連奇形と臍帯ヘルニアの関連性が強く報告されている。器官形成期である妊娠4～15週のMMI内服を避ければ安全であるが、特に妊娠5週0日から妊娠9週6日のMMI暴露が頭皮欠損以外のMMI-related embryopathyと関連していることが示されており、MMIを最も避けるべき時期といえる^{8,16}。妊娠初期のPTUへの曝露は、メタ解析では非疾患対照群に比較して先天性異常のリスクが高いことが示されているが、本邦の報告では明らかではない²⁷。なお、妊娠第1三半期にMMIを無機ヨウ素に変更することでMMIによる先天性異常の発生率を減少させることが本邦から示されている²⁸。

図1 16コホート研究のメタ解析結果：妊娠初期の抗甲状腺薬曝露と児の先天性異常発症の頻度とリスク²⁶



※1 p<0.001 vs 非疾患対象 p<0.01 vs PTU
※3 p<0.0001 vs 非疾患対象

表1 バセドウ病の3つの治療の利点と欠点、妊娠に関して留意すること

	利点	欠点	妊娠に関して留意すること
薬物療法	●最も簡便で外来で治療が始められる。 ●永続的な甲状腺機能低下症になることは減多にない。	●副作用が生じる可能性がある。 ●治療効果に個人差が大きく、一旦寛解(内服なしで甲状腺機能が正常にたもたれること)しても再発率が高い。 ●薬物療法によって甲状腺機能のコントロールが不良で改善の目途が立たない場合は、他の治療法を検討する。	●甲状腺腫が大きい、甲状腺機能を低用量の抗甲状腺薬で良好な管理をすることができない、抗甲状腺薬や無機ヨウ素に対して副作用の既往がある、あるいは患者が希望する場合は他の治療方法を検討する。 ●抗甲状腺薬の作用と副作用(特に催奇形性)については表2を参照。
放射性ヨウ素内用療法	●安全で効果が確実であり、甲状腺の腫れも小さくなる。	●再発がないように甲状腺機能低下をめざすと甲状腺ホルモン薬の服用が必要になる場合がある。 ●実施できる医療機関が限られている。 ●バセドウ病による眼の症状が悪化することがある。 ●小児や妊婦・授乳婦では行えない。	●妊娠の可能性がないことを確認してから治療を行う。 ●放射性ヨウ素内用療法後6か月は避妊を行う。 ●治療後TRAbはさらに増加し、約1年後に治療前レベルまで戻り、以後漸減することが多い ¹⁹ 。 ●TRAbが下がらない(例えばTRAb 10IU/L以上)ままで妊娠すると、胎児・新生児バセドウ病のリスクがあがり、妊娠後半に胎児モニタリングが必要となる。 ●治療後妊娠希望時には、TSHを正常下限値から2.5mIU/mLの間になるように、必要の際は十分なレボチロキシン補充を行う。
甲状腺摘除術	●最も早く確実に治療効果が得られる。	●再発がないように全摘除を行うと甲状腺ホルモン薬の服用が必要になる。 ●実施できる医療機関が限られている。 ●入院が必ず必要である。 ●手術痕が残ること、手術合併症(反回神経麻痺、副甲状腺機能低下症など)が生じるリスクがある。	●術前にTRAbが高い症例(TRAb 10IU/L相当以上)では甲状腺全摘術後1年で84.4%、5年で94.7%でTRAbが低下する一方で、亜全摘術の場合には術後1年で60.4%、5年で56.7%でTRAbが低下する ²⁰ 。TRAbが高い人には全摘除が勧められる。 ●治療後妊娠希望時には、TSHを正常下限値から2.5mIU/mLの間になるように、必要の際は十分なレボチロキシン補充を行う。

*TRAb: TSHレセプター抗体 日本内分泌学会ホームページより改編19-21

表2 チアマゾールとプロピルチオウラシルの作用と副作用とその他の特徴について

	チアマゾール	プロピルチオウラシル
	MMI	PTU
効力	5mg	≒100mg
効果 ²²	やや強め	やや弱め
半減期	6時間(1日1回服用)	75～150分(分割服用)
軽度の副作用(MMI15mg vs. PTU300mg)		
●全副作用 ⁴¹	13.9%	51.9%
●薬剤変更の必要な副作用 ⁴¹	7.3%	37.5%
●肝機能障害 ⁴¹	6.6%	26.9%
●皮疹・蕁麻疹 ⁴¹	6.6%	22.1%
無顆粒球症 ²⁴	10mg/日:0.13% 15mg/日:0.20% 20mg/日:0.32% 30mg/日:0.47%	125mg/日以下:0% 150mg/日:0.33% 200mg/日:0.31% 300mg/日:0.81%
重症肝障害※ ²³	0.08%	0.68%
催奇形性(先天性異常の頻度) ²⁶ (非疾患対照群 6.15%)	7.87%(妊娠4～15週は服薬を避ける、特に妊娠5～9週を避ける必要がある)	7.13%(我が国からの増加の報告はない)
胎盤通過性	あり	あり
乳汁分泌性		
●乳汁濃度/血清濃度比(M/P比) ³⁸	約1	約0.1
●相対的乳児投与量(RID)(10%未満が安全とされている) ³⁸	2.5～13.7%	～1.3%

※ALTが上限基準値の20倍以上、または血清総ビリルビン地が上限基準値の10倍以上と定義

胎児の甲状腺-下垂体-視床下部系が機能しだす妊娠18～20週位からは、母体に投与した抗甲状腺薬は、胎盤を通過し、特に妊娠後半は胎児の甲状腺機能を母体よりも強く抑制する傾向のあることに留意する必要がある。妊娠中に抗甲状腺薬による治療が必要であったバセドウ病70人の臍帯血と母体血の甲状腺機能を比較した結果、分娩まで抗甲状腺薬を内服していた43例の母親のFT4値と臍帯血のFT4値は正の相関があり、臍帯血（胎児）FT4値は母体FT4値より抑制されていた。母親のFT4値が軽度甲状腺中毒症であった場合に、臍帯血のFT4値がほぼ正常状態であったという本報告に基づき、2017年の米国甲状腺学会ガイドラインでは、胎児の甲状腺機能低下症を防ぐために、母体のFT4値は妊娠中の基準範囲上限が少し超えた程度のコントロールとすることが推奨された²。一方で、バセドウ病合併妊娠女性40例を後ろ向きに調査した分娩時の抗甲状腺薬量と母と児（臍帯血）のFT4値との関係を調べた報告で、抗甲状腺薬量が多ければ多いほど、母体FT4値が高ければ高いほど母に比べて胎児FT4値の抑制が大きいことが報告された²⁹。妊娠後半で高用量のATDを必要とする妊婦では、胎児の甲状腺機能低下と胎児甲状腺腫に注意を払う。もちろん、妊娠後半は、FT3、FT4の改善に伴うTSHの反応は遅延するため、FT3、FT4値が目標範囲にはいったらTSHの上昇を待たずに抗甲状腺薬を減量する。甲状腺摘出術歴や放射性ヨウ素内用療法歴のない場合は、妊娠後半のレボチロキシンと抗甲状腺薬の併用療法は胎児甲状腺機能低下とそれに伴う胎児甲状腺腫のリスクを避けるために行わない。

放射性ヨウ素内用療法は胎児の甲状腺を破壊し、新生児の永続的な甲状腺機能低下症を起こすため妊娠中に行うべきではない^{2,8}。妊娠初期に放射性ヨウ素を誤って投与した場合、流産のリスクが高まる。妊娠10週以降、15mCi(555MBq)以上の被ばくがあった場合、新生児の甲状腺機能低下や先天性異常、出生児のIQ低下が報告されている³⁰。胎児への影響を考え、バセドウ病患者の女性は、放射性ヨウ素内用療法後6ヶ月は妊娠を避け⁸、治療時には必ず妊娠していないことを確認する。男性が放射性ヨウ素内用療法を受けた場合は、精子の被爆の点では4ヶ月以降、甲状腺機能の安定化の点も踏まえると6ヶ月以降の挙児計画が推奨される。なお、もう一つの根治療法である甲状腺摘出術は、妊娠中に抗甲状腺薬での甲状腺機能のコントロールが困難な場合に妊娠中に行うことがあるが、妊娠第2三半期が最も安全に行われる時期といわれている^{2,8}。

T3優位のバセドウ病は一般的に甲状腺腫が大きく、TRAbも高く薬物治療抵抗性で、FT4が正常化してもFT3は高値、再発を繰り返す³¹。妊娠中は、抗甲状腺薬の調整

が難しく、胎児甲状腺腫や胎児甲状腺機能異常の原因となりやすいことから³²⁻³⁴、妊娠前に甲状腺全摘出術が放射性ヨウ素内用療法が勧められる。

妊娠前から妊娠初期のバセドウ病の治療の選択について

抗甲状腺薬が広く使用されるようになる1940年代後半から1950年代前半より以前は、バセドウ病妊婦の胎児死亡率は45%とされていた。同時期でも無機ヨウ素投与後に甲状腺亜全摘術を行った患者の胎児死亡率は4%とされており³⁵、明らかにバセドウ病のコントロールを行うことで妊娠転帰は改善する。医療者は、全ての妊娠可能年齢のバセドウ病を持った患者と、妊娠の意思、計画、避妊について話し合うべきである。バセドウ病のコントロールが不良であることの胎児に与える影響や抗甲状腺薬の胎児への影響について説明し、甲状腺機能正常の安定が得られるまで、有効な避妊を行い、妊娠を延期するべきである^{2,8}。

バセドウ病の薬物療法は、器官形成期である妊娠4週から妊娠15週の時期を除くと MMIが第1選択薬である。妊娠前は、これらのMMIとPTUの利益と催奇形性という害のバランスと個々の患者の背景を考慮して薬物療法を選択する^{8,16}。MMIの確実な催奇形性を避ける目的では、妊娠前からPTUに変更するのが安全ではある。一方で、MMIがPTUよりも副作用が明らかに少ない点と甲状腺機能抑制効果が優れている可能性を考えると、妊娠時もしくは妊娠直前に確実にMMIを中止できる状況下にある場合（特に、不妊治療中の女性など）、妊娠直前までMMIにて甲状腺機能管理をする方法も選択できる。患者の意向を踏まえながら患者と医療者との間でよく相談し選択するのがよい。

多くのガイドラインや総説で、抗甲状腺薬の内服や変更のタイミングについての推奨が述べられている。表3に各国ガイドラインにおける妊娠初期の抗甲状腺薬内服についての推奨をまとめる。MMI、PTU内服中に妊娠した女性は妊娠が確定次第、甲状腺専門医を受診すべきである^{2,8}。

2019年の日本甲状腺学会のガイドラインでは、本邦ではPTUによる明らかな催奇形性の報告がないこともあり、妊娠4週から15週の器官形成期（特に、妊娠5週0日から9週6日まで）はMMI内服を避けるべきとされ、MMI内服中に妊娠が判明した場合、妊娠9週6日までであればMMIを速やかに中止し、患者の状態に応じて休薬（MMI5mg/日以下の場合）またはPTUや無機ヨウ素薬に変更することが推奨されている。器官形成時期の15週6日を過ぎてもPTUや無機ヨウ素薬を用いて甲状腺機能がコントロールできない場合や副作用などでMMIを使用できない場合を

除いて、MMIへの変更が推奨されている⁸。2017年の米国甲状腺学会のガイドラインでは、妊娠時にMMIまたはPTUが低用量（MMI≤5-10mg/日、PTU≤100-200mg/日）投与されている場合は、病歴や治療期間、甲状腺腫の大きさ、最近の甲状腺機能、TRAbや他の臨床的な因子を参考にした上で抗甲状腺薬の中止を検討することを勧めている²。実際に、63人の低用量の抗甲状腺薬でFT3、FT4が正常にコントロールされたバセドウ妊婦が、米国甲状腺勧告に従って妊娠7週までに甲状腺薬治療を中止したところ、3分の2の患者は安定した甲状腺機能状態を維持でき、甲状腺機能亢進症の累積リバウンド率は31.7%であった³⁶。患者の半数は、抗甲状腺薬中止後4週間以上後、すなわち妊娠10週以降にリバウンドをみとめ、催奇形性の最も敏感な時期を回避することができた³⁶。休薬後のリバウンドに関連する危険因子は、TSH低下・抑制とTRAb陽性であった³⁶。妊娠前の治療経過でなるべく低用量の抗甲状腺薬で甲状腺機能を正常に安定させることが大切である。TRAbは低い状態になっていることがより安全に妊娠管理を行ううえでのぞましい。

避妊が必要な場合の適切な避妊方法について

避妊の方法は、甲状腺疾患を持たない女性と同様であり、経口避妊薬（Oral Contraceptives: OC）、子宮内避妊器具（Intrauterine device: IUD/Intrauterine system: IUS）が推奨される避妊法である。ただし、OCには血栓症、循環器病（脳血管疾患・心血管疾患）などの副作用があり、血栓や心血管リスクの高い対象者には禁忌であり、バセドウ病以外の合併症に留意する必要がある。経口避妊薬内服により、T3及びT4は上昇するが、これはエストロゲンにより血中のサイロキシン結合グロブリン濃度が増える

結果と解釈されている。一方で、遊離T4には変化はないとされている³⁷。万が一、避妊に失敗した場合、72時間以内に内服する緊急避妊ピルが使用可能である。

授乳と薬物療法について

Ashkarらは、MMI及びPTUの乳汁中に分泌される量は、内服量と比較して少量である（MMI 0.1～0.2%、PTU 0.007～0.077%）ため、新生児の母乳による抗甲状腺薬の暴露を最低限とするため、授乳後すぐに内服すべきと述べている¹⁸。母乳を介する乳児の薬剤暴露の指標の一つである相対的乳児投与量（relative infant dose: RID）は、MMIが2.5～13.7%、PTUで最大で1.3%である³⁸（表4）。母体にMMI10mg/日を投与した場合、母乳を介して児に暴露されるMMI量は母体体重に換算して0.25～1.37mg/日に相当し、PTU300mg/日を投与した場合最大で3.9mg/日相当となり、これらの量までであれば児の甲状腺機能への影響は少ないと考えられる⁸。日本甲状腺学会の2019年のガイドラインではMMI10mg/日、PTU300mg/日までは児の甲状腺機能をチェックすることなく投与可能としている。これらの量を超えて投与する場合は児の甲状腺機能を調べるか、母乳中の濃度が高い服薬後数時間（4-6時間程度）を人工栄養とすることを勧めている。MMI20mg/日、PTU450mg/日までは、これらの対策を講じながら、授乳中も継続的な内服が可能である⁸。（表3）ヨウ素は甲状腺ホルモンの合成に必須な栄養素であり、授乳中の女性は250μg/日のヨウ素を摂取すべきである²。一方で、授乳中500-1100μg/日を超える量のヨウ素摂取は児の甲状腺機能低下症を予防するため避けるべきである²。本邦のガイドラインでは、授乳中のバセドウ病治療量の無機ヨウ素投与（10-100mg/日程度）は、時に甲状腺機能低下症を生じる可能性があり、可能な限り避ける

表3 各国ガイドラインにおける妊娠初期の抗甲状腺薬内服の推奨

米国甲状腺学会 2017 ²	●妊娠判明時にMMI≤5～10mg/日、PTU≤100～200mg/日投与中の場合はこれらの薬剤の中止を検討する。 ●妊娠判明時にMMI>5～10mg/日、PTU>100～200mg/日投与中の場合は、妊娠16週未満であればMMIはPTUへ変更する（MMI5mg/日をPTU200mg/日換算で）。PTUは継続する。
欧州甲状腺学会 2018 ¹	●MMI<5～10mg/日、PTU<50～100mg/日投与の場合は、妊娠6～10週以前に中止を検討する。 ●妊娠16週以降に抗甲状腺薬投与が必要な場合、PTUからMMIへ変更を検討する。
日本甲状腺学会 2019 ⁸	●妊娠5週0日～妊娠9週6日はMMIを避けるべきである。妊娠10週0日から15週6日はMMIを避けることが望ましい。 ●妊娠初期のバセドウ病治療の第1選択薬としてPTUが推奨される。 ●MMIを内服中に妊娠した場合MMIを速やかに中止し、患者の状態に応じて休薬またはPTUや低用量の無機ヨウ素薬に変更する。

ことが推奨されている⁸。抗甲状腺薬を使用できない状況で母親が授乳を強く希望する場合には、最小必要量の無機ヨウ素薬で母体の治療を行うとともに、児の甲状腺機能のチェックを定期的に行い、児に甲状腺機能低下症を認めた場合には直ちに断乳するなどの対策をとる必要がある⁸。放射性ヨウ素は母乳中に濃縮して分泌されるため、授乳中の放射性ヨウ素内用療法は禁忌である⁸。

産後のバセドウ病の増悪について

バセドウ病に関わらず、産後甲状腺炎の76%が分娩から産後4ヵ月の間に甲状腺中毒症を発症し、産後のバセドウ病発症者の83.3%が産後6ヵ月以降に甲状腺中毒症を発症している³⁹。バセドウ病を持った女性における産後のバセドウ病増悪は、産後甲状腺炎の修飾が重なるために、TSHレセプター抗体値と甲状腺機能の推移で診断することになる。12～14か月で産後のバセドウ病増悪も落ち着くことが多い。産後12～14か月はバセドウ病増悪の可能性があることを説明し、育児支援プランや職場復帰の時期、次子拳児の時期などについて情報提供が必要である。

バセドウ病のプレコンセプションケア介入の効果について

妊娠前、妊娠中に抗甲状腺薬治療を行った群と治療を行わなかった群や、異なったタイプの抗甲状腺薬治療を行った群を比較した適格なランダム化比較試験がないために抗甲状腺薬の妊娠への影響についての言及は難しい。しかし、バセドウ病が妊娠前に正しく診断され、

妊娠中も良好なコントロールが行われた場合は、明らかに母子ともに予後は良好であり、妊娠中に甲状腺中毒症のままであった場合は、母体と胎児の合併症が劇的に増加する^{13,40}。また、2014年のAggarwalらの検討では、妊娠前に甲状腺機能亢進症と診断された女性のほうが妊娠中に診断された女性より妊娠転帰は良好であり、妊娠中に甲状腺機能亢進症のコントロールが不良であった群では良好であった群に比べてより妊娠転帰が明らかに悪かった⁵。従って、バセドウ病に対する妊娠前からの治療介入が母児合併症の予防に有効であることは明らかであろう。

参考文献

(1) Kahaly GJ, Eur Thyroid J. 2018; 7: 167-186. (2) Alexander EK, Thyroid. 2017; 27: 315-389. (3) Pearce EN, Endocr Pract. 2019; 25: 62-68. (4) 吉岡奈々子, 日本受精着床学会雑誌. 2010; 27: 224-228. (5) 吉永美和, 札幌市衛生研究所年報. 2008; 50-52. (6) 藤倉かおり, 札幌市衛生研究所年報. 2019; 76-81. (7) Azizi F, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2023; 37: 101631. (8) 日本甲状腺学会編, バセドウ病治療ガイドライン2019. 2019, 東京: 南江堂. (9) Mintziori G, J Endocrinol Invest. 2016; 39: 849-53. (10) Krassas GE, Endocr Rev. 2010; 31: 702-55. (11) 和泉俊一郎, 臨床婦人科産科. 2017; 71: 865-870. (12) Kaneshige T, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015; 100: E469-E472. (13) Aggarawal N, Gynecol Obstet Invest. 2014; 77: 94-9. (14) Okosieme OE, Clinical Endocrinology. 2018; 89: 269-279. (15) Caron P, Annales d'Endocrinologie. 2022; 83: 226-231. (16) 荒田尚子, 臨床婦人科産科. 2021; 75: 1195-1199. (17) Lee YS, J Paediatr Child Health. 2002; 38: 206-8. (18) Ashkar C, Clin Endocrinol (Oxf). 2023; 98: 643-648. (19) Laurberg P, Eur J Endocrinol. 2008; 158: 69-75. (20) Takamura Y, Endocr J. 2003; 50: 595-601. (21) 日本内分泌学会ウェブサイト. 2025年5月10日確認 : https://www.j-endo.jp/modules/patient/index.php?content_id=40. (22) Tan S, Medicine (Baltimore). 2021; 100: e26707. (23) Suzuki N, Thyroid. 2019; 29: 1390-1398. (24) Yoshimura Noh J, Endocr J. 2024; 71: 695-703. (25) Noh JY, J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94: 2806-11. (26) Agrawal M, Clin Endocrinol (Oxf). 2022; 96: 857-868. (27) Yoshihara A, J Endocr Soc. 2021; 5: bvaa204. (28) Yoshihara A, Thyroid. 2015; 25: 1155-61. (29) Iwaki H, Eur Thyroid J. 2021; 10: 372-381. (30) Hyer S, Endocr Pract. 2011; 1-10. (31) Ito M, Eur J Endocrinol. 2011; 164: 95-100. (32) Washio K, Kobe J Med Sci. 2021; 66: E153-e158. (33) Fujishima A, BMC Pregnancy Childbirth. 2020; 20: 344. (34) Hamajima E, Clin Pediatr Endocrinol. 2018; 27: 171-178. (35) Mestman JH, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004; 18: 267-88. (36) Hou X, Thyroid. 2022; 32: 983-989. (37) 原田省, 臨床化学. 2000; 29: 53-60. (38) Amino N, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020; 34: 101438. (39) Ide A, Thyroid Res. 2017; 10: 4. (40) Millar LK, Obstet Gynecol. 1994; 84: 946-9. (41) Nakamura H, J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 2157-62.

関節リウマチ



プレコンノート〈関節リウマチ〉
患者用リーフレット

慢性関節リウマチを持った患者に対して医療者の対応が必要なポイント

プレコンセプションケアツール ー疾患編(関節リウマチ)

1) 現状とリスクのチェック

- ☐ 疾患活動性が高い
- ☐ ステロイドを内服中である
- ☐ 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) を内服中である
- ☐ メトトレキサート、ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬、レフルノミドなどの妊娠禁忌薬を内服中である
- ☐ 抗環状シトルリン化ペプチド (CCP) 抗体陽性である
- ☐ 抗SS-A抗体や抗甲状腺抗体、抗リン脂質抗体を保有している
- ☐ 妊娠の希望や妊娠の可能性(性交渉)はあるか

2) 検査

- ☐ 抗SS-A抗体、抗甲状腺抗体、抗リン脂質抗体の有無を確認する
- ☐ 妊娠前に関節・胸部レントゲンや骨密度検査などを済ませておく

3) 介入

- ☐ 妊娠前に関節リウマチの疾患活動性を抑える
- ☐ 1年以内の妊娠を希望している場合は妊娠中使用可能な薬剤への切り替えを行い、表1の薬を使用していないか確認をする
- ☐ メトトレキサートなど催奇形成のある薬剤の内服中に妊娠した際は安易に中絶を勧めず、まずは産婦人科医への紹介を行う

関節リウマチを持った患者へ対する説明のポイント

【妊娠前】

- ☐ 関節リウマチの治療を行いながらも妊娠出産は可能であることについて
- ☐ 疾患活動性が高いと妊娠しにくい可能性があること、妊娠前に関節リウマチの疾患活動性を抑えることで早産やSmall-gestational-age (SGA) 児（在胎週数に対して下位10パーセンタイルに入る身長や体重の新生児）の確率が下がること、妊娠中や産後に疾患活動性が悪化することを抑えられることについて
- ☐ 妊娠中に使用できない薬、使用できる薬があること、及びそれらの調整が必要なことについて
- ☐ 計画妊娠が望ましいことについて
- ☐ 妊娠に適さない時期（妊娠中使用できない薬を使用中を含む）や妊娠を希望しない時期の適切な避妊方法について
- ☐ 妊娠後期以降に再燃することがあるため、産後のサポート体制を整えておく必要性について

【妊娠中】

- ☐ 妊娠中に関節リウマチが悪化した時の対応について、妊娠中使用可能な新規薬剤の追加などを行うか、または対症療法であることを説明の上で少量プレドニンやアセトアミノフェンの頓用を行うかについて
- ☐ 生物学的製剤を妊娠28週以降も使用していた場合に関しては産後の児への生ワクチン（BCG、ロタ）の投与を半年は避けることについて（ただし、胎盤移行性の低いセルトリズマブを使用している場合はロタワクチンに関しては投与を検討しても良い）
- ☐ 産後の治療薬について
- ☐ 産後のサポート体制が整っているかについて

【出産後】

- ☐ メトトレキサートの再開は断乳・卒乳後になることについて
- ☐ 母乳栄養の重要性和産後の関節炎の悪化のリスクについて
- ☐ 基本的に妊娠中継続可能であった薬剤は授乳中も継続可能であることについて
- ☐ 次の妊娠にむけてのインターコンセプションケアについて（次子妊娠希望についても相談する）

性成熟期女性での関節リウマチの頻度

東京女子医科大学のIORRA（Institute of Rheumatology Rheumatoid Arthritis）コホート1によると我が国の関節リウマチ（Rheumatoid Arthritis: RA）の有病率は16歳～75歳で0.6～1.0％であり、女性が男性の3倍である。60歳以上の有病率が優位に高い疾患ではあるものの、妊娠可能年齢での発症も多く、年齢別の内訳は16歳から20歳で0.3％、20歳から30歳で1.5％、30歳から40歳で5.2％、40歳から50歳で9.7％とRAの女性のおよそ2割を妊娠可能年齢が占めている。また、米国では人口推計の調査から1年間に2000人以上のRAの女性が妊娠していることがわかっている^{2,3}。

関節リウマチの予後

2000年ごろの報告では罹病から10年で3～5割の人が要介助となり、3カ所以上の人工関節手術と頸椎装具を必要とする重症例がRA全体の14％を占めていた。しかし近年は治療薬の進歩により、寛解を目指せる時代になっており、治療のゴールは患者のQOLを落とさず寛解維持を保つことになっている。特に生物学的製剤導入以降は入院が必要になる重篤例は減り、関節破壊の進行も緩やかになって健康状態が改善している⁴。

関節リウマチと妊孕性（にんようせい）

いくつかの研究では、RAの女性は健康な対照者よりも産む子供の数が少なく、RAでない女性に比べて不妊治療の受診率が高く、妊娠までの期間が長い(>12か月)ことが示唆されている。米国のNational Data Bank for Rheumatic Diseases (NDB)に登録され、生殖に関する健康調査に回答したRA女性（n＝578）の25％が不妊を自己申告している⁵。前向きコホート研究であるPARA（Pregnancy-induced Amelioration of Rheumatoid Arthritis）では、妊娠を希望するRA女性の42％が妊娠までの期間（Time to Pregnancy: TTP）が12ヶ月以上であることが示されている。同コホートにおいて不妊症であった患者の48％は原因不明と回答し、約28％は排卵機能障害であったと回答している。TTPの延長は、疾患活動性を調整した後でも、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の使用またはプレドニゾン1日7.5mg以上の使用と関連していた。また疾患活動性が高いまま妊娠を試みても妊娠しにくいことも報告されている^{6,7}。卵巣予備能のマーカーである抗ミュラー管ホルモン（AMH）の血清レベルに関しては一貫性がない。健常対照者と比較してRA患者のAMHレベルは低く、特に

抗CCP抗体陽性患者では陰性患者よりも低いと報告しているものがある⁸。一方で、AMHのレベルは健常対象者と同程度であり、妊孕性の低下は卵巣予備能の低下が原因ではないことを示唆する報告もある^{9,10}。RAにおける不妊症の原因は多因子性が示唆されているが、生理学的要因としてRAで誘発されるサイトカインによる着床への影響や、T細胞の機能異常によって制御性T細胞（Treg）細胞の数が不十分または機能不全であることが不妊症に関連していると報告されている⁸。これらの免疫学的背景以外にも、児の世話ができるかどうか、自分の薬が児に害を及ぼすのではないかと、児が健康に悪影響を及ぼすのではないかとという懸念から、42％のRA女性が家族計画よりも少ない数の児を産んだという報告がある⁸。

関節リウマチの妊娠・分娩や子どもへの影響

RAが妊娠予後に及ぼす影響は報告により割合は異なるが、本邦の母体胎児集中治療室で行われた調査では、RA患者は一般集団と比して早産（27.5％対5.6％、p<0.001）や、低出生体重児（51.6％対9.5％、p < 0.001）が多いとされていた¹¹。また、カナダの大規模な研究によると、RAを有する妊婦は、脊椎関節症または炎症性関節炎を有しない妊婦と比較して、早産（13.5％）、帝王切開（33.9％）、妊娠高血圧症候群（10.5％）、SGA児（15.6％）である可能性が有意に高いことが明らかになった¹²。特に妊娠予後に影響を及ぼす可能性が示唆されているのが、1）疾患活動性と2）ステロイドである。

1）疾患活動性

オランダの前向き研究のデータによると、RAの疾患活動性レベル（DAS28-CRPによる）が高いほど、出生体重が低く、帝王切開が増加することが示された。特に、妊娠第3三半期期における疾患活動性の高値は、プレドニゾンの使用、分娩数、喫煙、子どもの性別、妊娠期間、母親の年齢、教育レベル、生殖補助医療とは無関係に、出生時体重に負の影響を及ぼした¹³。2005年から2015年の間にRAを有する440人の妊婦が登録された別の大規模研究では、妊娠初期のRAの疾患活動度が早産とSGAの予測因子であることが明らかにされており、妊娠初期の疾患活動性の厳格なコントロールが出生成績を改善する可能性が示唆されている⁸。

2) ステロイド

薬剤による早産のリスクに関しては、抗リウマチ薬（DMARDs）の使用は早産のリスクを増加させなかったが、PARA試験及びOTIS（Organization of Teratology Information Specialists）による妊娠中の自己免疫疾患プロジェクトでは、いずれの時期におけるステロイドの使用も早産のリスクを2～5倍増加させた²。

※また、関節リウマチの発症に関しては遺伝的要因と環境的要因が関わっている。デンマークで行われたコホート研究によると、関節リウマチの母親から産まれた児はそうでない場合と比べて甲状腺疾患発症のハザード比（HR）は2.19（95%信頼区間: 1.14-4.21）、てんかんは1.61（1.16-2.25）、慢性関節リウマチは2.89（2.06-4.05）と報告されている²。

妊娠の関節リウマチへの影響

一般に、RA患者の大部分は妊娠中に自然寛解を経験し、分娩後3～4ヵ月以内に再燃する傾向があると考えられている。このことは、妊娠・出産を経験したRA患者の46.7%が産褥期に疾患活動性の上昇を示したというメタアナリシスからも支持されている。抗CCP抗体及びリウマトイド因子（RF）が陰性のRAの女性は、妊娠中に改善する可能性が高いことが示されており、どちらか一方または両方の自己抗体が陽性の女性と比較して、その改善割合は有意に高かった。分娩後の再燃率は、これらの群間で同程度であった。RA患者は、関節症状と関連した育児困難も経験しており、子どもと一緒に立ち上がることなどの困難は、疾患の活動性と相関している。したがって、育児に関する理学療法や作業療法も考慮すべきである。育児による睡眠不足は、疾患活動性と疼痛を増加させる可能性があることにも注意すべきである⁸。

一般的には改善傾向になるとされる妊娠中のRAであるが、妊娠中の疾患再燃が患者の29%に認められ、ほとんどの再燃は妊娠第1三半期に起こったと報告されているものもある¹⁴。その中で妊娠第1三半期における腫瘍壊死因子阻害薬（TNFi）の中止が再燃の危険因子として同定されており、妊娠判明時にTNFiを中止するかは慎重に判断すべきである。妊娠中や産後の疾患活動性の変化は、性ホルモンのレベル、コルチゾールレベルの変化にも影響されていると報告されている¹⁵。

エストロゲンの分泌量は妊娠に伴い増加し、妊娠第3三半期にピークに達する。高レベルのエストロゲンは主にTh1サイトカインを抑制するため、RAのようなTh1を介する疾患は改善する傾向がある。また、血漿中の総コルチゾール濃度は、妊娠が進むにつれて徐々に上昇し、血漿中の遊離型/活性型コルチゾールの濃度は妊娠していない女性のほぼ2倍になる。このグルココルチコイドのレベル

上昇は、妊娠中のRAの臨床的改善と密接に関連している¹⁵。もう一つの可能性は、免疫学的自己寛容を維持し、また発育中の胎児の母体寛容を促進することが判明している制御性T細胞（Treg）の役割が示唆されている。ある小規模の研究では、RAを有する妊婦のTregレベルは妊娠中に増加し、妊娠第3三半期及び分娩後の疾患活動性と逆相関していた²。

治療薬の妊娠や子どもへの影響

メトトレキサート（MTX）はRAのアンカードラッグとして重要な役割をしているが、流産と先天性異常のリスクをともに上昇させることがわかっており、妊娠前1月経周期以上の休薬が必要である¹⁵。その他、ミゾリビンやレフルノミドも催奇形性が報告されている。

生物学的製剤においてはいずれも催奇形性のリスクを上昇させるとの報告はない。そのため生物学的製剤は必要例においては妊娠中も使用可能であるが、胎盤移行性に注意が必要である。セルトリズマブ・ベゴルやエタネルセプトは児への移行性が低いが、他の製剤はFc受容体を介して妊娠中期以降から児に高率に移行する。特にアダリマブを後期まで使用した症例では、出産時の臍帯血の濃度は母体もよりも高くなっていることが報告されている¹⁶。そのため胎盤移行性のある生物学的製剤を妊娠後期（28週）以降も使用した場合は、生後6か月以内の乳児への生ワクチンの接種は避けることが推奨されている¹⁷。

近年使用されるJAK阻害剤はまだ、ヒトにおけるデータが少なくエビデンスが確立していないが、動物における生殖発生毒性試験では催奇形性に関する安全域が低い可能性が示されており、妊娠を希望した時から中止すべきである。具体的な妊娠前の休薬期間に関する結論はまだでないが、トファシチニブは本邦の添付文書では妊娠前1月経周期以上、欧州リウマチ学会（EULAR）では妊娠前2ヶ月以上の休薬が必要とされている。

また先に述べた通り、NSAIDsの使用、プレドニン7.5mg/日以上の使用が妊孕性低下と関連するリスクとして報告されている⁶。

妊娠前の疾患コントロールの必要性、薬物の変更やそのタイミングについて

妊娠前の疾患活動性が高いことは妊孕性の低下や妊娠中のRAの再燃につながるため、挙児希望患者では寛解または低疾患活動性を確認したうえでの計画妊娠が理想的である。挙児を希望する患者がMTXを使用していた場合は、疾患活動性を確認しながら減量、休薬、必要な

表1 妊娠希望者・妊産婦・授乳婦の薬剤使用¹⁸

一般名	添付文書(妊婦)	ヒトの疫学研究データ	妊娠希望	妊産婦	授乳婦
csDMARDs(従来型合成抗リウマチ薬)					
メトトレキサート	禁忌:動物実験で胎仔死亡、催奇形性	催奇形性、流産のリスクあり	✕ 休薬後1月経周期避妊	✕	✕
サラゾスルファピリジン	有益性投与	リスクなし	○	○	○
ブシラミン	有益性投与	データはないが有害事象報告なし	○	△ [※]	△ [※]
イグラチモド	禁忌:動物実験で催奇形性	データなし	✕	✕	✕
タクロリムス	有益性投与	リスクなし	○	○	○
ミゾリビン	禁忌:動物実験で催奇形性	小規模の産後調査のみ	✕	✕	✕
レフルノミド	禁忌:動物実験で催奇形性、妊娠希望時コレステラミンで薬物除去	小規模研究のみ	✕	✕	✕
bDMARDs(生物学的製剤)					
インフリキシマブ	有益性投与	リスクなし	○	○	○
エタネルセプト	有益性投与	リスクなし	○	○ 低胎盤移行性	○
アダリマブ	有益性投与	リスクなし	○	○	○
ゴリルマブ	有益性投与	リスクなし	○	○	○
セルトリズマブ	有益性投与	リスクなし	○	○ 低胎盤移行性	○
トシリズマブ	有益性投与	中規模研究でリスクなし	○	△ [※]	○
サリルマブ	有益性投与	データなし	○	△ [※]	○
アバタセプト	有益性投与	中規模研究でリスクなし	○	△ [※]	○
バイオシミラー (インフリキシマブ・エタネルセプト・アダリマブ)	有益性投与	データなし	○	△ [※]	○
tsDMARDs(分子標的型合成抗リウマチ薬)					
トファシチニブ	禁忌:動物実験で催奇形性、胎児毒性	小規模研究のみ	✕	✕	✕
バリシチニブ	禁忌:動物実験で催奇形性、胎児毒性	データなし	✕	✕	✕
ペフィシチニブ	禁忌:動物実験で催奇形性、胎児毒性	データなし	✕	✕	✕
ウバダシチニブ	禁忌:動物実験で催奇形性、胎児毒性	データなし	✕	✕	✕
フィルゴチニブ	禁忌:動物実験で催奇形性、胎児毒性	データなし	✕	✕	✕
他					
NSAIDs (COX2非選択的)	妊娠後期は禁忌	妊娠末期の使用で動脈管収縮、羊水過少症	○	初中期 ○ 後期 ✕	○
ステロイド剤	有益性投与	奇形全体のリスク上昇なし	○	○	○

○ ヒトでの疫学研究でリスクを認めず使用が可能である
△※ ヒトでのデータは限られるがリスクベネフィットを勘案し状況により容認できる
✕ ヒトでの疫学研究でリスクがある、または動物実験でリスクがありヒトでのデータがないため使用しない
△※※ ヒトでのデータはないが、類薬や経験から使用が容認できる

場合は妊娠中にも使用可能な薬剤を追加・継続していく。MTXを完全に休薬してから1月経周期がたてば妊活が可能である。妊娠中にも使用可能な薬としてはサラゾスルファピリジンやタクロリムス、生物学的製剤が挙げられ、これらの薬で十分に疾患活動性を安定させて、妊娠に備えていく。また疾患活動性の安定に加え、腎機能障害の有無や、抗SS-A抗体、抗リン脂質抗体などの自己抗体のチェックを行うことも妊娠前には重要である。

避妊が必要な場合の適切な避妊の方法について

関節リウマチでは避妊が必要な場合は大きくわけて2つのタイミングがある。1つ目は疾患活動性が高い状態の時と2つ目は治療薬にMTXもしくはJAK阻害薬を使用している場合である。避妊法は健常女性と同様で、経口避妊薬(Oral Contraceptives: OC)、子宮内避妊器具(Intrauterine device: IUD/Intrauterine system: IUS)が推奨される避妊法である。ただし、OCには血栓症、循環器病(脳血管疾患・心血管疾患)などの副作用があり、抗リン脂質抗体症候群を合併している場合は禁忌である。このような背景がある場合には、プロゲスチン単剤経口避妊薬(Progestin-Only Pill): POP)または子宮内避妊器具が考慮される。POPについては、日本でも2025年5月にドロスピレノン単独の製剤が承認された。血栓症のリスクが少なくなる一方で、アルドステロン拮抗作用により腎障害がある場合の使用には注意が必要であるが、合併症を持つ患者の選択肢として期待される。また、避妊に失敗した場合、72時間以内に内服する緊急避妊用ピル(レボノルゲステロール)はOCが禁忌の場合でもプロゲスチン製剤であり、使用可能である。男性用コンドームは性感染症の予防

効果はあるものの、避妊効果は高くなく、1年での失敗率が12%と程度との報告がある¹⁹⁾。実際の避妊方法の確認手順としては、①直近の妊娠希望の有無を確認する ②妊娠中使用可能薬剤で疾患活動性が抑えられているかを確認する ③避妊を現在行っているか確認する ④避妊方法を確認する ⑤避妊が必要な際は、抗リン脂質抗体の保有や血栓症の既往を確認の上で避妊法を提案する。具体的な避妊法として表2を挙げる。

授乳と薬物療法について

産後も基本的には妊娠時の治療を継続することが基本であるが、免疫学的変化が妊娠前に戻ることや育児による関節負荷がかかることから再燃し、治療強化が必要になることが多い。治療強化が必要になった場合は、まずは患者の母乳継続の希望を確認することが重要である。母乳育児の継続を希望した際には、生物学的製剤が選択肢の1つとなってくる。いずれの生物学的製剤も児の消化管で失活し、児へ影響を及ぼすことは限りなく低いと考えられる。一方、母乳育児の継続を希望しない場合や母乳育児を希望していてもRAのコントロールにMTXが必要な場合は断乳が必要となる。授乳中の薬物治療に関しては、例えば、国立成育医療研究センター内の妊娠と薬情報センターでは、小児科医や薬剤師が授乳中の薬物治療について相談できる窓口が用意されており、患者により適切な情報が提供できる体制を整備している。JAK阻害薬についてはデータ不十分のため結論が出ていないが、低分子であり母乳への移行が推測されるため、現時点では避けるほうが良いと考えられる。また育児を行う際に薬物療法と並行して関節保護を意識した育児指導も有効である。例えば、沐浴や授乳の際に極力関節に負荷がかからないように道具や腕で児の頭を

支える工夫などを指導していくことが大切である。妊娠前、妊娠中、産後における抗リウマチ薬の一覧を以下の表1に示した。⁸⁾

関節リウマチのプレコンセプションケア介入の効果について

慢性疾患を抱えながら妊娠にトライする患者の多くは、自身の病気や薬が妊娠に与える影響に関して不安を抱えており、家族計画そのものに影響を及ぼすこともある²⁰⁾。RAではしっかりとプレコンセプションケア実施することでよりよい妊娠転帰が得られていることが報告されている²¹⁾。またEULARからもSLEや抗リン脂質抗体症候群を持った女性に対してプレコンセプションケアの実施が推奨されている²²⁾。プレコンセプションケアを実施することは、妊娠予後の改善につながるだけでなく、母乳哺育率を向上させる効果も報告されている²³⁾。一方で、RA患者を対象としたアンケートでは、まだまだ患者が満足するレベルでプレコンセプションケアが行われていないことが報告されている²⁴⁾。よって、プレコンセプションケアを十分に実施し、患者に正確な情報を伝えていくことが非常に大切である。

表2 主な避妊法

名称	避妊方法	利点	欠点
経口避妊薬 自費3000円 前後/月	●産婦人科を受診し処方された薬を毎日内服することで受精卵の着床を防ぐ。	●失敗率は0.1%と低い。	●飲み忘れなく飲むことが必要。 血栓症の副作用があるため抗リン脂質抗体症候群の方は使用不可(プロゲスチン単剤経口避妊薬(Progestin-Only Pill): POP)が2025年5月に日本でも承認された)
レボノルゲステレル放出子宮内システム (LNG-IUS) 自費50000円 前後	●産婦人科を受診し体内へ黄体ホルモンを徐放する器具を挿入することで、受精卵の着床を防ぐ。	●失敗率は0.14%と低い。女性の意思で使用できる。子宮内膜の変化により、経血量が減少し月経困難症や子宮腺筋症の治療にも用いられる。一度挿入すると5年有効。	●挿入、抜去時の多少の疼痛を伴う。 未経妊の方や子宮後屈の強い方では使えない場合がある。自然脱出がまれに起こり妊娠の可能性がある。出血などの副作用の可能性がある。

参考文献

(1) Hisashi Yamanaka. Mod Rheumatol. 2014; 24: 33-40 (2) Nicole Hunt . Curr Rheumatol Rep. 2019; 21: 16. (3) Golding A. Rheumatoid arthritis and reproduction. (4) 塩沢 俊一.膠原病学.改訂6版,丸善出版,平成27年,p240(5) .Clowse ME. Arthritis Care Res. 2012; 64: 668-74. (6) Brouwer J.Ann Rheum Dis. 2015; 74: 1836-41. (7) Romanowska-Próchnicka,K. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22: 2922. (8) .Littlejohn EA. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020; 64: 52-58. (9) .Brouwer J. Arthritis Care Res .2013; 65: 1534-1538 (10) Lopez-Corbeto M. Clin Exp Rheumatol. 2021; 39: 337-343. (11) Tanaka Y. Expert Review of Clinical Immunology. 2023; 19: 655-669 (12) Keeling S. J Rheumatol. 2020; 47: 197-203. (13) .De Man YA. Arthritis Rheum. 2009; 60: 3196-206. (14) .van den Brandt S. Arthritis Res Ther. 2017; 19: 64. (15) Weber-Schoendorfer C. ArthritisRheumatol.2014; 66: 1101-1110 (16) Uma Mahadevan. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11: 286-292 (17) 小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン (18) 松井利浩.ライフステージに応じた関節リウマチ患者支援ガイド.1版.東京:羊土社;2021. (19) .Sammaritano LR. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020; 72: 461-488 (20) Clowse ME. Arthritis care Res. 2012; 64: 668-74 (21) .Smeele HT. Ann Rheum Dis. 2021; 80: 859-864 (22) Andreoli L. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 476-485 (23) .Kemper E. RMD Open. 2022; 8: e002194. (24) Tanaka Y. Rheumatol Int. 2023; 43: 721-733 (25) 改訂4版 安心すこやか妊娠・出産ガイド: 妊娠・出産のすべてがこの1冊でわかる

【問診票】 診察の前にこれを書いて、担当医と話をしてみましょう。答えにくい問いには答えなくて良いです。

基礎情報

- ・職業 ☐専業主婦 ☐会社員 ☐自営業 ☐学生 ☐その他_____
- ・20歳の時の体重_____kg
- ・睡眠時間_____時 ～ _____時
- ・食事時間 朝食 _____時ごろ ☐不規則に食べる 間食 _____時ごろ ☐不規則に食べる
昼食 _____時ごろ ☐不規則に食べる 夜食 _____時ごろ ☐不規則に食べる
夕食 _____時ごろ ☐不規則に食べる
- ・病気や手術歴（帝王切開を含む）

いずれかに○	年齢	病名(具体名)	治療内容/手術方法
病気 ・ 手術	才		
病気 ・ 手術	才		
病気 ・ 手術	才		

- ・常用している薬剤・サプリメント・漢方・ピルなど

薬の名前	いずれかを選んでください	薬の名前	いずれかを選んでください
	☐ 才頃から ☐ 不明		☐ 才頃から ☐ 不明
	☐ 才頃から ☐ 不明		☐ 才頃から ☐ 不明
	☐ 才頃から ☐ 不明		☐ 才頃から ☐ 不明
	☐ 才頃から ☐ 不明		☐ 才頃から ☐ 不明

- ・こ自身がうまれた際の週数・出生体重_____週 _____g

月経についてお伺いします

- ・初潮はいつでしたか？ _____才 _____か月
- ・何日間続きますか？ _____日から _____日
- ・出血量はどうですか？ ☐少量 ☐中等量 ☐多量 ☐不定
- ・周期はいかがですか？ ☐規則的 _____日周期 ☐不規則 短くて _____日
- ・月経痛はありますか？ ☐なし ☐軽い ☐重い
- ・最終月経はいつでしたか？ _____年 _____月 _____日

ご家族の健康状態についてお伺いします。

- ・3親等内（親や兄弟姉妹、子ども、祖父母、孫、叔父叔母）に下記の疾患の方はいらっしゃいますか。
☐先天性疾病・遺伝性疾病 ☐二分脊椎症・髄膜瘤
- ・現在または亡くなられた方のご年齢と病名をご記入下さい

継柄	死亡	年齢	病名(具体的に)
父	☐	才	
母	☐	才	
兄弟姉妹(男・女)	☐	才	
兄弟姉妹(男・女)	☐	才	

祖父(父方・母方)	☐	才	
祖母(父方・母方)	☐	才	
	☐	才	

結婚、妊娠・出産歴についてお伺いします。

- ・現在、結婚されていますか（事実婚を含む）？ ☐はい ☐いいえ
- ・拳児を希望してからの期間はどれくらいですか？ _____
- ・今までに妊娠・出産歴がある方は下の表に詳細をご記入下さい。

年齢(妊娠時)	妊娠結果	分娩週数	性別	出生体重	お子さん、妊婦・出産時の異常
才	☐ 出産 ☐ 死産 ☐ 流産 ☐ 中絶	週	☐ 男 ☐ 女	g	☐ 有() ☐ 無()
才	☐ 出産 ☐ 死産 ☐ 流産 ☐ 中絶	週	☐ 男 ☐ 女	g	☐ 有() ☐ 無()
才	☐ 出産 ☐ 死産 ☐ 流産 ☐ 中絶	週	☐ 男 ☐ 女	g	☐ 有() ☐ 無()

感染症・ワクチン歴

- ・感染症の既往歴 ☐B型肝炎 ☐C型肝炎 ☐HIV
☐性感染症 _____ ☐その他 _____ ☐なし
- ・予防接種歴（抗体の有無でも可） ☐風しん ☐麻しん ☐水痘 ☐流行性耳下腺炎 ☐インフルエンザ
☐百日咳 ☐B型肝炎 ☐その他 _____

ライフスタイル

- ・喫煙：☐吸う ☐吸わない （吸う方）1日 _____本 _____年間
- ・飲酒：☐飲む ☐飲まない （飲む方：週に _____本）
缶ビール _____本 焼酎 _____杯 ワイン _____杯 日本酒 _____杯
アレルギー（☐あり ☐なし） ある方：薬 _____ 食物 _____

体重・運動習慣

- ・身体情報 身長 _____cm 体重 _____kg BMI： _____
- ・運動習慣：定期的な運動習慣（週60分以上の運動や週2・3日の筋トレ）☐ある ☐ない

メンタルヘルスと環境

- ・日常的にストレスを抱えていますか？ そのストレスはどのようなストレスですか？
☐職場ストレス ☐経済的ストレス ☐家庭内ストレス ☐パートナーとの関係 ☐該当なし
- ・パートナーや配偶者からの身体的・精神的な暴力を受けた経験はありますか？
☐はい ☐いいえ ☐わからない
- ・日常的に連絡を取る人はいますか？ ☐家族・親戚 ☐友人・知人 ☐いない
- ・困ったときに相談できる人はいますか？ ☐いる ☐いない ☐わからない

リプロダクティブヘルス

- ・今後1年内に子供が欲しいですか？ ☐はい ☐いいえ ☐わからない

疾患別問診票

疾患について
患者が知っておくべき事項のリスト
知らない部分を中心に
情報提供を行う

糖尿病

知っていることがあればチェックをしてください。あてはまらないと思う場合は空欄のままで大丈夫です。

☐ パートナーがいることや、近い将来妊娠の希望があることを主治医の先生に伝えている

妊娠前

- ☐ 妊娠前に適切な管理を行うことで先天性形態異常、周産期死亡や胎児発育不全のリスクが半分以下に減少すること
- ☐ 妊娠に適したHbA1cの目標値と自身の糖尿病網膜症や糖尿病性腎症の状態について
- ☐ 糖尿病に合併する病気のために妊娠する力が低下することがあること
- ☐ 食事療法や運動療法の必要性について
- ☐ 妊娠に適した体重管理の必要性について
- ☐ 糖尿病や高血圧などの治療薬には、妊娠中に使用できない薬剤があり、妊娠前に治療変更が必要な場合があること
- ☐ 妊娠に適さない時期や妊娠を希望しない時期の適切な避妊方法について

妊娠中

- ☐ 厳格な血糖管理により母児の周産期合併症を減らすことができること
- ☐ 妊娠中の血糖管理目標について
- ☐ 妊娠中の食事療法（妊娠前の肥満の有無によるエネルギー付加が異なることなど）について
- ☐ 妊娠中の血糖値は大きく変化するため、インスリン必要量が変化すること
- ☐ 出産時はインスリン投与方法の変更などの特別な管理が必要となる場合があること

出産後

- ☐ 授乳期の糖尿病治療に使用できる薬について
- ☐ 授乳期の食事療法（妊娠前の肥満の有無や授乳の有無によるエネルギー付加が異なることなど）について
- ☐ 育児中の低血糖への注意について
- ☐ 糖尿病を持つお母さんから生まれた子どもは将来的に肥満や2型糖尿病になるリスクが高いこと
- ☐ 母乳には児に必要な栄養素や感染症を予防する成分を含むだけでなく、児の肥満や2型糖尿病発症を予防し、母体の病気の発症を予防する可能性があること
- ☐ 次の妊娠への準備や糖尿病の合併症の発症や進展を防ぐため、出産後も定期的な通院と血糖管理の継続が必要であること

高 血 圧

知っていることがあればチェックをしてください。あてはまらないと思う場合は空欄のまま大丈夫です。

☐ パートナーがいることや、近い将来妊娠の希望があることを主治医の先生に伝えている

妊娠前

- ☐ 計画的な妊娠のために、妊娠のリスクが高い時期や望まない場合には避妊が必要であること
- ☐ 高血圧に関連する合併症(2型糖尿病・慢性腎臓病・肥満・脂質異常症・動脈硬化症・脳心血管病など)について
- ☐ 自分が本態性高血圧か、二次性高血圧かについて
- ☐ 妊娠後も継続できる食事・運動療法について
- ☐ 妊娠前に高血圧をコントロールすることで母児転帰が改善する可能性があること
- ☐ 高血圧がコントロールされていない時期の避妊方法について
- ☐ 妊娠前に高血圧をコントロールできていること
- ☐ 高血圧が母体や胎児に与える影響について
- ☐ 現在使用している降圧薬が妊娠後に中止または変更が必要かどうかについて
- ☐ 妊娠中は一時的に血圧が下がり、中期以降は分娩に向けて上昇すること、その際の降圧薬の使い方について

妊娠中

- ☐ 妊娠中の血圧変化に対して、降圧薬をどのように調整する予定かについて
- ☐ 妊娠中に血圧をコントロールすることで母体の状態が良くなる可能性について
- ☐ 妊娠中の食事や運動の管理について
- ☐ 産後の血圧変化について
- ☐ 授乳中に使用できる降圧薬について

出産後

- ☐ 高血圧や妊娠高血圧症候群が将来の健康に与えるリスクについて
- ☐ 高血圧や合併症がある場合の授乳の重要性について
- ☐ 次の妊娠に向けたプレコンセプションケアについて

バセドウ病

知っていることがあればチェックをしてください。あてはまらないと思う場合は空欄のまま大丈夫です。

☐ パートナーがいることや、近い将来妊娠の希望があることを主治医の先生に伝えている

妊娠前

- ☐ 計画的な妊娠が必要であること
- ☐ バセドウ病の治療に薬と手術治療と放射性ヨード治療があること
- ☐ バセドウ病の治療薬の種類とそれらの利点と欠点(特に副作用)について
- ☐ バセドウ病がコントロールされていないと、妊娠・出産に悪い影響が出ること
- ☐ バセドウ病を妊娠前からしっかり治療することで、妊娠中や産後の赤ちゃんと自身への悪い影響を少なくできる可能性があること
- ☐ 妊娠初期にチアマゾールを使うと赤ちゃんに先天性形態異常が出ることがあり、特に妊娠5～9週を避ける必要があること
- ☐ 妊娠後半の抗甲状腺薬の使用は、妊娠後半から産後の赤ちゃんの甲状腺腫や甲状腺機能低下の原因になりうること
- ☐ TSHレセプター抗体が高いと赤ちゃんのバセドウ病の原因になりうること(妊娠後半から産後数か月間)
- ☐ バセドウ病のコントロールがついていない時期や妊娠を希望しない時の避妊方法について
- ☐ 手術や放射性ヨード治療後で甲状腺機能がおちついていても、TSHレセプター抗体が高いと妊娠中から赤ちゃんに影響が出る可能性があること
- ☐ 妊娠前のTSH値は正常の下限值から2.5μU/mLの間が好ましいこと

妊娠中

- ☐ 妊娠中は甲状腺の状態をみて薬の種類や量を細かく調節するために、妊娠前より頻繁に通院する必要があること
- ☐ TSHレセプター抗体値、甲状腺機能の経過によっては、妊娠の管理や出産する病院を選ぶ必要があること

出産後

- ☐ 母乳栄養中でも抗甲状腺薬は使えること、飲み方に工夫が必要なこと
- ☐ 出産後から約1年は、産後甲状腺炎やバセドウ病の悪化のために甲状腺機能が悪化する場合があること
- ☐ 出産後の育児のサポート体制を整えておく必要性について
- ☐ 次の妊娠にむけてのプレコンセプションケアについて

関節リウマチ

知っていることがあればチェックをしてください。あてはまらないと思う場合は空欄のままで大丈夫です。

- ☐ パートナーがいることや、近い将来妊娠の希望があることを主治医の先生に伝えている

妊娠前

- ☐ 今飲んでいる薬が妊娠中使用可能な薬かどうかについて
- ☐ メトトレキサートやJAK阻害薬などの、妊娠に向けてやめる必要のある薬を飲んでいる場合は避妊が必要なこと
- ☐ 正しい避妊方法について
- ☐ 抗リウマチ薬を使用中は生ワクチン(麻しん風しん、おたふく(流行性耳下腺炎)、水痘(水ぼうそう))を使用できないこと
- ☐ 妊娠前に関節リウマチが落ち着いていることで、母児転帰が改善する可能性があること
- ☐ 妊娠中使用可能な薬と、妊娠判明したら中止すべき薬について
- ☐ 妊娠中は病勢が落ち着き、産後悪化することがしばしばあること
- ☐ 産後は関節リウマチが悪化することがあるため、相談先を把握すること

妊娠中

- ☐ 妊娠中使用可能な薬を継続する必要性について
- ☐ 生物学的製剤を使用している場合、産後の児の生ワクチン(BCG、ロタワクチン、麻しん風しん、おたふく(流行性耳下腺炎)、水痘(水ぼうそう))に関してどうするか相談が必要であること
- ☐ 産後の治療薬について確認が必要であること
- ☐ 産後関節に負担がかからないような育児方法を考える必要性があること(授乳クッションやベビーベッドなど)
- ☐ 産後に関節リウマチが悪化した場合に頼る人(家族、産後ヘルパーなど)を決めておくこと

出産後

- ☐ 産後、メトトレキサートを再開する前に卒乳すること
- ☐ 次の妊娠を考えた時には再度主治医へ相談すること

プレコンケアプラン

基礎疾患のないひと目標を定め
個別のアクションプランを作成する

プレコンケアプラン

氏名 _____ 基礎疾患 : なし

生年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 日生 (_____ 才)

目的: ①妊娠前からの健康が『妊娠・出産・赤ちゃんの健康』に影響することを知る。
②いますぐに妊娠を考えていなくても、このケアは自身の健康な人生につながることを知る。

目標: ☐ 体重 _____ kg ☐ BMI: _____ ☐ 収縮期/拡張期血圧 (_____ / _____ mmHg)
☐ HbA1c (_____ %)

【①達成目標】:医療者と相談した目標 _____

【②行動目標】:医療者と相談した目標 _____

Tune your Life ライフスタイルをととのえる

- ☐ 禁煙しよう ☐ アルコールを控えよう ☐ プレストアウェアネスを実践しよう
- ☐ 適切な体重を維持しよう(目標体重: BMI18.5~24.9)
- ☐ 1日60分以上からだを動かそう(目安1日8000歩以上)、できれば週60分以上の運動や週2~3日の筋トレを!
- ☐ 1日に必要なエネルギー摂取量や栄養バランスを確認しよう
- ☐ 塩分のとりすぎに注意しよう(目標:1日食塩の摂取量6.5g未満)
- ☐ 積極的に野菜や果物を摂取しよう

Know your Body スクリーニング検査を受けよう

- ☐ 健康診断・がん検診(子宮頸がん検診・乳がん検診)を受けよう ☐ 歯科検診を受けよう

Meet your Doctor 医療者と相談

- ☐ ワクチン接種(麻しん・風しん・水痘・流行性耳下腺炎)を行おう
- ☐ 感染症(HIV・B型肝炎・C型肝炎)の治療を行おう
- ☐ 疾患の精査を行おう
- ☐ 妊娠中には使用できない薬剤の使用があります。主治医と妊娠と薬の方針について相談しよう
(薬剤名: _____)
- ☐ 合併症の精査・治療を行おう(合併症: _____)
- ☐ 健診で異常の指摘がある場合には _____ 科に受診しよう

Plan your Journey 人生を計画する

- ☐ 適切な避妊方法を確認する(低用量ピル・子宮内避妊器具・ _____)
- ☐ 通常の食事に加えて、葉酸サプリメント(400 μ g /日)を摂取する
- ☐ 医学的に妊娠の準備が整っている
- ☐ 計画妊娠の重要性を知る
- ☐ 妊娠方法を検討する
- ☐ Inform:自然妊娠や不妊治療の成功率が30代後半から急激に下がることを知る

疾患別 プレコンケアプラン

目標を定め個別の
アクションプランを作成する

プレコンケアプラン

糖尿病

氏名 _____ 基礎疾患 : 糖尿病

生年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 日生 (_____ 才)

目的: ①妊娠前からの健康が『妊娠・出産・赤ちゃんの健康』に影響することを知る。
②いますぐに妊娠を考えていなくても、このケアは自身の健康な人生につながることを知る。

目標: ☐ 体重 _____ kg ☐ BMI: _____ ☐ 収縮期/拡張期血圧 (_____ / _____ mmHg)
☐ HbA1c (_____ %)
☐ 網膜症がない、または、良性網膜症 (単純網膜症、増殖停止網膜症) に安定
☐ 糖尿病性腎症 正常アルブミン尿期、あるいは微量アルブミン尿期で、かつeGFR 60mL/分/1.73m²以上

【①達成目標】: 医療者と相談した目標 _____

【②行動目標】: 医療者と相談した目標 _____

Tune your Life ライフスタイルをととのえる

- ☐ 禁煙しよう ☐ アルコールを控えよう ☐ プレストアウェアネスを実践しよう
- ☐ 適切な体重を維持しよう (目標体重: BMI 18.5～24.9)
- ☐ 1日60分以上からだを動かそう (目安1日8000歩以上)、できれば週60分以上の運動や週2～3日の筋トレを!
- ☐ 1日に必要なエネルギー摂取量や栄養バランスを確認しよう。また、必要に応じて管理栄養士などの専門家からアドバイスを受けよう
- ☐ カーボカウントを始めよう (1型糖尿病の場合)
- ☐ 塩分のとりすぎに注意しよう (目標: 1日食塩の摂取量6.5g未満)

Know your Body スクリーニング検査を受けよう

- ☐ 健康診断・がん検診 (子宮頸がん検診・乳がん検診) を受けよう ☐ 歯科検診を受けよう
- ☐ HbA1cを定期的に測定しよう ☐ 眼科に受診して糖尿病網膜症の状態を確認しよう
- ☐ 血液検査 (血清クレアチニン、eGFR) や尿検査 (尿中アルブミン排泄量の測定) を行い、糖尿病性腎症の状態を確認しよう
- ☐ 糖尿病連携手帳を活用し、糖尿病の管理や糖尿病合併症の状態を自身で管理しよう
- ☐ 糖尿病と関連しやすい疾患 (高血圧、脂質異常症、甲状腺疾患、多のう胞性卵巣など) がないか確認しよう

Meet your Doctor 医師と相談

- ☐ ワクチン接種 (麻しん・風しん・水痘・流行性耳下腺炎) を行おう ☐ 感染症 (HIV・B型肝炎・C型肝炎・性感染症など) の治療を行おう
- ☐ 疾患の精査を行おう ☐ 妊娠に適した状態になるよう基礎疾患の管理に努めよう
- ☐ 妊娠中には使用できない薬剤の使用があります。主治医と妊娠と薬の方針について相談しよう
(薬剤名: _____)
- ☐ 合併症の精査・治療を行おう (合併症: _____)
- ☐ 妊娠にむけた治療法の変更について、主治医と相談しよう
- ☐ 健診で異常の指摘がある場合には _____ 科に受診しよう

Plan your Journey 人生を計画する

- ☐ 適切な避妊方法を確認する (低用量ピル・子宮内避妊器具・ _____)
- ☐ 通常の食事に加えて、葉酸サプリメント (400μg / 日) を摂取する ☐ 医学的に妊娠の準備が整っている
- ☐ 計画妊娠の重要性を知る ☐ 基礎疾患の状態が安定するまでの避妊を行う
- ☐ 妊娠方法を検討する ☐ Inform: 自然妊娠や不妊治療の成功率が30代後半から急激に下がることを知る

プレコンケアプラン

高血圧

氏名 _____ 基礎疾患 ： 高血圧

生年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 日生（ _____ 才）

目的：①妊娠前からの健康が『妊娠・出産・赤ちゃんの健康』に影響することを知る。
②いますぐに妊娠を考えていなくても、このケアは自身の健康な人生につながることを知る。

目標： ☐ 体重 _____ kg ☐ BMI: _____ ☐ 収縮期/拡張期血圧（ _____ / _____ mmHg）
☐ HbA1c（ _____ %）

【①達成目標】:医療者と相談した目標 _____

【②行動目標】:医療者と相談した目標 _____

Tune your Life ライフスタイルをととのえる

- ☐ 禁煙しよう ☐ アルコールを控えよう ☐ プレストアウェアネスを実践しよう
- ☐ 適切な体重を維持しよう（目標体重: BMI18.5～24.9）
- ☐ 家庭血圧と体重を毎日測定しよう
- ☐ 息がはずむが会話ができるくらいのウォーキングを毎日30分、スクワット運動や腕立て伏せなどのレジスタンス運動を1日20分週2～3回程度しよう
- ☐ 塩分のとりすぎに注意しよう（目標:1日食塩の摂取量6g未満）
- ☐ 積極的に野菜や果物を摂取しよう

Know your Body スクリーニング検査を受けよう

- ☐ 健康診断・がん検診（子宮頸がん検診・乳がん検診）を受けよう ☐ 歯科検診を受けよう

Meet your Doctor 医師と相談

- ☐ ワクチン接種（麻しん・風しん・水痘・流行性耳下腺炎）を行おう
- ☐ 感染症（HIV・B型肝炎・C型肝炎・性感染症など）の治療を行おう
- ☐ 疾患の精査を行おう ☐ 妊娠に適した状態になるよう基礎疾患の管理に努めよう
- ☐ 妊娠中には使用できない薬剤の使用があります。主治医と妊娠と薬の方針について相談しよう（薬剤名: _____ ）
- ☐ 合併症の精査・治療を行おう（合併症: _____ ）
- ☐ 健診で異常の指摘がある場合には _____ 科に受診しよう

Plan your Journey 人生を計画する

- ☐ 適切な避妊方法を確認する（低用量ピル・子宮内避妊器具・ _____ ）
- ☐ 通常の食事に加えて、葉酸サプリメント（400μg /日）を摂取する ☐ 医学的に妊娠の準備が整っている
- ☐ 計画妊娠の重要性を知る ☐ 基礎疾患の状態が安定するまでの避妊を行う
- ☐ 妊娠方法を検討する ☐ Inform:自然妊娠や不妊治療の成功率が30代後半から急激に下がることを知る

プレコンケアプラン

バセドウ病

氏名 _____ 基礎疾患 ： バセドウ病

生年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 日生（ _____ 才）

目的：①妊娠前からの健康が『妊娠・出産・赤ちゃんの健康』に影響することを知る。
②いますぐに妊娠を考えていなくても、このケアは自身の健康な人生につながることを知る。

目標： ☐ 体重 _____ kg ☐ BMI: _____ ☐ 収縮期/拡張期血圧（ _____ / _____ mmHg）
☐ HbA1c（ _____ %）

【①達成目標】:医療者と相談した目標 _____

【②行動目標】:医療者と相談した目標 _____

Tune your Life ライフスタイルをととのえる

- ☐ 禁煙しよう ☐ アルコールを控えよう ☐ プレストアウェアネスを実践しよう
- ☐ 適切な体重を維持しよう（目標体重: BMI18.5～24.9）
- ☐ 1日60分以上からだを動かそう（目安1日8000歩以上）、できれば週60分以上の運動や週2～3日の筋トレを!
- ☐ 塩分のとりすぎに注意しよう（目標:1日食塩の摂取量6.5g未満） ☐ 積極的に野菜や果物を摂取しよう

Know your Body スクリーニング検査を受けよう

- ☐ 健康診断・がん検診（子宮頸がん検診・乳がん検診）を受けよう ☐ 歯科検診を受けよう
- ☐ 甲状腺機能の値が妊娠に適した状態か確認しよう ☐ TSHレセプター抗体値が陽性かどうか確認しよう

Meet your Doctor 医師と相談

- ☐ ワクチン接種（麻しん・風しん・水痘・流行性耳下腺炎）を行おう ☐ 感染症（HIV・B型肝炎・C型肝炎）の治療を行おう
- ☐ 疾患の検査（甲状腺機能、TSHレセプター抗体）を行おう ☐ バセドウ病の治療方法についてその違いを理解しよう
- ☐ 妊娠に適した状態になるよう基礎疾患の管理に努めよう
- ☐ 妊娠中には使用できない薬剤の使用があります。主治医と妊娠と薬の方針について相談しよう（薬剤名: _____ ）
- ☐ 合併症の精査・治療を行おう（合併症: _____ ）
- ☐ 健診で異常の指摘がある場合には _____ 科に受診しよう

Plan your Journey 人生を計画する

- ☐ 適切な避妊方法を確認する（低用量ピル・子宮内避妊器具・ _____ ）
- ☐ 通常の食事に加えて、葉酸サプリメント（400μg /日）を摂取する ☐ 医学的に妊娠の準備が整っている
- ☐ 計画妊娠の重要性を知る ☐ 基礎疾患の状態が安定するまでの避妊を行う
- ☐ 妊娠方法を検討する ☐ Inform:自然妊娠や不妊治療の成功率が30代後半から急激に下がることを知る

プレコンケアプラン

関節リウマチ

氏名
基礎疾患
：
関節リウマチ

生年月日
年
月
日生（
才）

目的：
①妊娠前からの健康が『妊娠・出産・赤ちゃんの健康』に影響することを知る。
②いますぐに妊娠を考えていなくても、このケアは自身の健康な人生につながることを知る。

目標：
☐ 体重
kg
☐ BMI:
☐ 収縮期/拡張期血圧（
/
mmHg）
☐ HbA1c（
％）

【①達成目標】:医療者と相談した目標
【②行動目標】:医療者と相談した目標

Tune your Life ライフスタイルをととのえる

- ☐ 禁煙しよう
☐ アルコールを控えよう
☐ プレストアウェアネスを実践しよう
- ☐ 適切な体重を維持しよう（目標体重:BMI18.5～24.9）
- ☐ 1日60分以上からだを動かそう（目安1日8000歩以上）、できれば週60分以上の運動や週2～3日の筋トレを！
- ☐ 塩分のとりすぎに注意しよう（目標:1日食塩の摂取量6.5g未満）
- ☐ 積極的に野菜や果物を摂取しよう

Know your Body スクリーニング検査を受けよう

- ☐ 健康診断・がん検診（子宮頸がん検診・乳がん検診）を受けよう
☐ 歯科検診を受けよう
- ☐ 骨粗鬆症の評価を受けよう
☐ 関節、肺の画像評価を受けよう

Meet your Doctor 医師と相談

- ☐ ワクチン接種（麻しん・風しん・水痘・流行性耳下腺炎）を行おう
- ☐ 感染症（HIV・B型肝炎・C型肝炎）の治療を行おう
- ☐ 疾患の精査を行おう
☐ 妊娠に適した状態になるよう基礎疾患の管理に努めよう
- ☐ 妊娠中には使用できない薬剤の使用があります。主治医と妊娠と薬の方針について相談しよう（薬剤名:
）
- ☐ 合併症の精査・治療を行おう（合併症:
）
- ☐ 健診で異常の指摘がある場合には
科に受診しよう

Plan your Journey 人生を計画する

- ☐ 適切な避妊方法を確認する（低用量ピル・子宮内避妊器具・
）
- ☐ 通常の食事に加えて、葉酸サプリメント（400μg /日）を摂取する
☐ 医学的に妊娠の準備が整っている
- ☐ 計画妊娠の重要性を知る
☐ 基礎疾患の状態が安定するまでの避妊を行う
- ☐ 妊娠方法を検討する
☐ Inform:自然妊娠や不妊治療の成功率が30代後半から急激に下がることを知る

編集者及び執筆者

令和6年度
こども家庭科学研究費（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）「基礎疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究」（課題番号:23DA0201）（研究代表者:荒田尚子）

プレコンセプションケアの提供のあり方に関する検討会
～性と健康に関する正しい知識の普及に向けて～「医療機関等におけるプレコンセプションケア相談対応マニュアル作成ワーキンググループ」

本マニュアルは、令和6年度
こども家庭科学研究費（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）「基礎疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究」（課題番号:23DA0201）の助成を受けて作成されました。

令和7年5月31日
第1版発刊

令和6年度こども家庭科学研究費（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）「基礎疾患を持つ方に対するプレコンセプションケアの情報提供の充実のための研究（23DA0201）班

● 研究代表者	
荒 田 尚 子	国立成育医療研究センター女性総合診療センター女性内科
● 研究分担者	
杉 山 隆	愛媛大学・大学院医学研究科産科婦人科学
秋 山 美 紀	慶應義塾大学SFC環境情報学
三 戸 麻 子	国立成育医療研究センター女性の健康総合センタープレコンセプションケアセンター
小 林 佐 紀 子	慶應義塾大学保健管理センター
長 村 杏 奈	昭和大学医学部内科学講座
三 浦 瑤 子	昭和大学病院リウマチ膠原病内科
● 研究協力者	
安 田 麻 里 絵	国立成育医療研究センター女性総合診療センター女性内科
柳 澤 慶 香	聖マリアンナ医科大学代謝・内分泌内科
和 栗 雅 子	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター母性内科
吉 原 愛	伊藤病院内科
久 門 真 子	隈病院内科
目 時 弘 仁	東北医科薬科大学医学部衛生学・公衆衛生学教室
深 水 亜 子	久留米大学医学部内科学講座心臓・血管内科部門
平 松 ゆ り	大阪医科薬科大学リウマチ膠原病内科
三小田亜希子	国立成育医療研究センター女性の健康総合センタープレコンセプションケアセンター
飯 村 祐 子	国立成育医療研究センター女性総合診療センター女性内科
佐 藤 志 織	国立成育医療研究センター女性総合診療センター女性内科
川 崎 麻 紀	国立成育医療研究センター女性総合診療センター女性内科
細 田 愛 子	国立成育医療研究センター女性総合診療センター女性内科

医療機関等におけるプレコンセプションケア相談対応マニュアル作成ワーキンググループ

荒 田 尚 子	国立成育医療研究センター女性総合診療センター女性内科
杉 山 隆	愛媛大学・大学院医学研究科産科婦人科学
相 良 洋 子	公益財団法人日本産婦人科医会
前 田 恵 理	北海道大学大学院医学研究院公衆衛生学教室