

妊婦の予防接種禁忌事項について文献的考察

—妊娠、分娩、産褥の母体生理に及ぼす影響に関する研究—

研究第1部 我妻 堯・高木 実
野末 悦子・木下 勝之

1. はじめに

妊娠は生理的状态でありながら、生体内に於て内分泌、血液、脂質代謝、蛋白代謝、糖質代謝、免疫抗体産生能等に関して複雑な変化が起っている。これらの変化の中で、血液、内分泌、一部の物質代謝に関するものは、ある程度研究が積み重ねられて明らかにされたものも多い。しかしながら、妊娠中の免疫抗体産生能の変化や、薬物の胎児に対する影響、母体の感受性の変化等に関しては、方法論の困難なことも原因となって未だ十分には解明されておらず、内外の文献もあまり多くはみあたらない。

2. 薬物の催奇形作用について

妊娠中の母体に投与された薬物の胎児に対する悪影響については、サリドマイドによる「あざらし症児」の発生以来、内外学者の関心を深めている。特に、胎児の重要臓器の発育が完成する妊娠12週以前に投与された薬剤によって一部の臓器発育が障害される可能性が報じられている。

Yerushalmy and Milkovich¹⁾ は、Meclizine等の制吐剤を妊娠12週以内に服用した群について調査し、妊娠初期に嘔吐や嘔気を訴えなかったものの方に流産が多い等、これら薬剤の常用量では催奇形作用を否定するデータを示した。

他方、King, Weaver, Derr²⁾ は、Meclizine Hydrochloride がネズミの胎児に対して催奇形作用があり、また羊水過多症をひきおこすことがあると述べている。Conway and Birt³⁾ は、妊娠中に結核のためストマイの注射をうけた母親から生まれた児、17名(6~13歳)について調査した。可聴周波数の範囲内で聴力障害を示したものは1名もなかったが、第八神経に異常を認めたものが8名あり、これらは現在のところ disability がなくとも、内耳機能や第八神経が中毒性障害に対して過敏性をもっている可能性があり、将来の薬物投与のさい注意が必要だとしている。Carter and Wilson⁴⁾ は、妊娠12週以内に抗生物質を投与された母親85名中、13名が流産

し(対照期待値は8名)、奇形児12名(同じく2名位)が生まれたことを報告し、偶発現象とは考えられないこと、抗生剤を投与せねばならないときには、奇形児発生の予防として複合ビタミン剤の投与等を推奨している。日本の報告⁵⁾でも、合成黄体ホルモンの多量投与が新生児(女児)の仮性半陰陽の頻度を増加させることを裏付ける事実が示されている。

しかしながら一方で Plestsch⁶⁾ は、ヒトで催奇形作用があるか否かを、動物実験で確かめることは出きないと主張している。

即ち、種族による感受性の差異もあって実証は極めて困難である。現在、すでに市販されている薬物の中にも軽度の催奇作用のあるものが含まれている可能性も否定は出来ない。

したがって、現在のところ妊娠中、特に胎児の重要臓器が発育しつつある初期(12~16週頃迄)には、外部からのあらゆる薬物投与の機会を出きだけ少なくすべきであるというのが内外学者の一致した意見である。また、薬物投与の必要性があるさいには、適応を厳重に考慮し、真に適応のある場合のみに限定することが、胎児への悪影響を防ぐ唯一の方法であろう。

妊婦の予防接種についても、ワクチンの催奇作用等についての証明が困難な場合には、このように薬物一般の投与に対する考え方を考慮にいれるべきである。妊娠初期(あるいは前半期)の方が末期(後半期)よりも、胎児が障害をうける可能性の高いことは、一般に認められている事実である。

3. 妊婦の免疫状態の変化

妊娠という現象そのものが、免疫学的には極めて特異な状態といわれる。即ち、受精卵そのものは同一の種に属するが、母体に対しては遺伝因子的に異なった父親側からの遺伝子をも含んでおり、胎児は Allograft であって、母体内に移植された状態をなしている。異なる生体組織が移植された場合には、当然、被移植側に抗体産生がおこって、移植された組織は拒絶反応のために排除され

る筈であるが、妊娠だけが明らかに例外である。近時、臓器移植に関する研究が盛んになるにつれて、妊娠における一種の同種移植成功の秘密がどこにあるかに関する研究がさかんになっている。

胎児が異物であるにもかかわらず、母体から排除されない理由については、

(1) 胎児組織が抗原として未熟であることが考えられたが、その後、これを否定する実験的事実が見出された。

(2) 子宮そのものが、免疫学的に特殊な臓器であるという考え

は、卵管や腹腔内にも子宮外妊娠のおこること、及び、その他の実験により否定されている。

(3) 妊娠中に多量に分泌される卵胞ホルモン、副腎皮質ホルモンにより母体の抗体産生能が低下しているという考え方

がある。母体の抗体産生能低下は、妊婦の予防接種に関して重要な関係を有するが、ヒトに関してはエストロゲン、副腎皮質ホルモンによる免疫抗体産生能の低下は、必ずしも確実に証明されてはいない。免疫抗体産生能は数多くの因子によって影響されるから、更に詳細な研究が必要であり、妊婦の予防接種について考える場合に、この事実を考慮に入れることは必要であろう。現在のところ、Trophoblast にも抗原性はあるが、その抗原性が、構造上の特殊性によって Cover されているために、母体側に対して抗体産生をおこさせないのであるという学説が有力ではあるが、妊娠の免疫学的説明には、なお解明さるべき多くの問題が含まれている。

4. 妊娠とウイルス

予防接種の中には、種痘を初め、麻疹、風疹、ポリオワクチン等、生きたウイルスを使用したものがある。妊娠中のウイルス感染については、風疹を初め Cytomegalovirus, Herpes, Influenza 等によって胎児に障害をきたすことが報告されている。妊娠中に帯状ヘルペスに罹患した母体から、先天性白内障、小眼球症、精神薄弱、外反足等が生まれた報告⁷⁾があり、単純性ヘルペスでも胎児が全身感染により死亡した例が報告されている。血清学的検索によってのみ証明されるような無症状のインフルエンザ罹患例に於ても、胎児に障害がみとめられた報告がある。特に、妊娠初期に罹患した妊婦からは、中期、後期にインフルエンザに罹患した群よりも流産、死産、未熟児出産、新生児死亡、奇形児出産の頻度が高くなっている。初期にインフルエンザに罹った81例中、10%の児に先天異常がみとめられた(対照群では2

%)。母体が麻疹や Poliomyelitis に罹患した場合にも流産、死産、先天性の麻疹、Polio 等が発生したという報告がある。胎児に聴力障害や精神薄弱をきたした報告もある。その他に、妊娠中の Coxsackie Virus の感染によっても新生児が Meningoencephalitis や Myocarditis をおこし、重症例は死亡する。母体の Cyto-megalovirus の感染からも、胎児に全身性の感染をおこし、Hepatosplenomegalie, Meningoencephalitis, Pneumonitis, Thrombocytopenic Purpura 等をおこして死亡する。先天性感染で Microcephalus や知能発育障害をおこした例もある。

風疹⁸⁾による胎児奇形は、妊娠12週頃までの感染が最も胎児への影響が大きいが、それ以後の感染でも先天性風疹症候群をきたし、小頭症、神経性難聴、白内障、心奇形等の障害をきたす。

以上の如く、妊娠中のウイルス感染は、胎盤及び胎児がウイルスにとって最適な増殖場所となるために、胎盤を容易に通過して胎児内で増殖し、重大な悪影響を及ぼす可能性が極めて高い。従って、生きたウイルスを使用する予防接種は、妊娠中は全期間を通じて禁忌とすべきであろう。風疹ワクチンの副作用については、未だ報告がないが妊婦は禁忌とされている。

5. 妊娠中の種痘

妊婦が Small-pox に罹患した場合の死亡率が高いために、以前は妊娠中にも種痘をすることが少なく、わが国の施行規則でも、妊娠6カ月未満には種痘その他の予防接種を実施することになっている。Töndury G, Foukas M, and Scouteris A⁹⁾ は、妊娠中に種痘をうけた為に胎児に重大な障害をきたした例を10例まとめて報告している。最終月経後51日目に種痘をうけた例は、種痘後85日目に4カ月半の胎児を流産し、また排卵直後に種痘した例では、65日目に自然流産をおこした。最初の胎児は奇形はないが、全身の皮膚に膿胞をみとめ、全身臓器に充血がみとめられた。胎盤組織中には、不平等に小さな白い結節が分散しており絨毛組織が破壊されて壊死状となりウイルスが最初に胎盤の中で増殖し、これを破壊しながら胎児組織の方に感染をおこしたことが示されている。第二例の方は、心筋組織の中に先天性風疹症候群の児にみられるものと同様の変化をみとめた。他の8例でも、種痘が妊娠の8~24週頃におこなわれ、いずれも母体は発熱と局所の強い反応を示した。種痘と胎児娩出との間隔は4~14週であったが、種痘の時期が妊娠の初期であるほど流産までの間隔は長くなっている。胎児における組織学的変化はいずれも共通性があり、皮膚

組織の変化、即ち Stratum Spinosum の細胞の Cystic dilatation、核の濃染、滲出液の貯留、細胞の壊死、Stratum Granulosum の肥厚などがもっとも著しい。中には、胎盤、胎児から Virus の分離された例もある。これらの Prenatal Vaccinia に、いづれも妊娠中の初回接種例に多いとされており、再接種例には比較的少ない。

妊娠中の種痘が危険がないという報告もないわけではなく、Bourke & Whitty¹⁰⁾ は、112 例の妊婦に予防接種を施行してその影響を調べた。54例は初期、40例は中期、18例は末期(24週以後)におこなった。対照群には、種痘例 1例について、同じ日に病院に登録した 4例を用いた。112例の種痘群で奇形 3例(内 1例死産、Hydrocephalus with Spina bifida, Spina bifida, Down's Syndrome)、死産 3例、26週の流産 1例、正常産 107例、対照群では、死産 6例、流産 4例、奇形 3例(Hydrocephalus with Spina bifida, Cleft palate, Spina bifida)。正常産 440例で、種痘しても異常産の頻度に差異はなかったという。このように妊娠中の種痘が全て胎児の Vaccinia をおこすわけではないが、ヴェールス感染による胎児に対する危険性が常に存在する以上、妊娠中は種痘に対する禁忌とすべきであろう。米国の Public Health Service Advisory Committee の Recommendations でも Endemic area における Potential Exposure の危険がある場合に限り、妊婦に種痘を行うが、必ず同時に Vaccinia Immune Serum を投与するように指示している。

6. その他の予防接種と妊娠

種痘、麻疹ワクチン、風疹ワクチン、Polio ワクチンの如く、生きた Virus によるものは、妊娠中を禁忌とすべきことは上記の通りである。

他の死菌ワクチンや Toxoid に関しては、妊娠についてどの程度の危険性、胎児に対する悪影響、とくに催奇作用があるかについて、必ずしも詳細な研究がおこなわれていないために結論を出すことは困難である。その場合、妊娠中にもあえて予防接種をおこなうことによってどれだけの利益が得られるかという事実と、母体に対する副作用、胎児への悪影響の可能性など、不利益な面とを比較考案して個々について決定すべきことであると考えられる。

例えば、インフルエンザワクチンは、上記の如く妊娠中にインフルエンザに罹患した場合には、胎児への悪影響が相当に大きいことが考えられる。Hardy⁷⁾ は、インフルエンザワクチンは胎児に無害であるから妊娠中にも接種すべきであるとしているが、現実に流行している Strain のものを用いねばならず、その効果も 60%程度であることから、米国の上記 Recommendation では、健康な成人、子供には必ずしも接種をすすめていないほどである。従って、妊婦の場合にも万一の副作用を考えた場合、むしろ接種すべきではないと考えられよう。

また、卵に対するアレルギー反応のあるものに使用すべきでないことは他の場合と同じである。

その他のワクチンについても、副作用が少なく免疫効果の高いもの、例えば、日本脳炎や破傷風トキソイドなどは、特に妊娠であることが禁忌とはならないかもしれない。しかし、胎児に対する催奇作用や妊娠中の免疫産生能等に関して未知の点も多いことから、これらの予防接種は、特別な場合を除き妊娠前におこなって、即ちに抗体を産生した状態で妊娠することが最も望ましいと考えられる。

〔文 献〕

- 1) Yerushalmy and Milkovich: Am. J. Obst. & Gynec. 93, 553, 1965
- 2) King, Weaver and Derr: Am. J. Obst. & Gynec. 93, 563, 1965
- 3) Conway and Birt: Brit., M.J. 2 : 260, 1965
- 4) Carter and Wilson: Develop. Med. & Child Neurol 7 : 353, 1965
- 5) Proc. Congen. Anom. Research. Assn.: Japan Fourth Annual Meeting 1964
- 6) Pietscher (Schweiz Med. Wochenschr. 95 : 698, 1965)
- 7) Hardy J. B: Postgraduate Med. 43:156, 1968
- 8) Mueller: Science 65: 48, 1969
- 9) Töndury G, Foukas M., Scouteris A.: J. Obst. & Gynec. Brit. Commonwealth 76, 47, 1969
- 10) Bourke and Whitty: Brit. Med. J, 1, 1544, 1964

Vaccination during Pregnancy (Review of the Literature)

Dept. 1 Takashi Wagatsuma, Minoru Takagi
Etsuko Nozue, Katsuyuki Kiroshita,

There has been a growing concern about various untoward side effect of vaccination, especially those that are being administered during pregnancy. In Japan, vaccination is controlled by the by-law which was established when the increased susceptibility of the pregnant women towards viral infection or teratogenic effect of drugs was not well recognized.

To modify this rather out-dated by-law, the authors were asked to review the literatures concerning the side effect of vaccinations during pregnancy. Vaccins against small pox, measles, rubella, or poliomyelitis contain live virus, which can easily cross the placental barrier and grow inside of the fetal tissue. Viral infection such as rubella, cytomegalovirus, herpes, influenza during pregnancy sometimes exerts teratogenic effects upon the fetus. Many cases of fetal microcephalus, cardiac malformation, or congenital cataract due to prenatal rubella infection were reported. These facts strongly suggest that administration of the vaccins containing live virus during pregnancy should be restricted to the cases with a possibility of potential exposure in the endemic area.