様　式　C－１９、F－１９－１、Z－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ３０ 年　 ６ 月 ２８ 日現在

機関番号：３２６４３
研究種目：研究活動スタート支援
研究期間：2015～2016
課題番号：１５Ｈ０６６２５

研究課題名（和文）有機カチオン系トランスポーターを考慮した乳汁への精神科系薬物移行と新生児への影響

研究課題名（英文）The transfer of psychotropic drug into milk via organic cation transporter and the effect toward the development of infants.

研究代表者
伊藤　直樹（Naoki, Ito）

帝京大学・医学部・講師

研究者番号：２０５２９１７７

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　2,300,000円

研究成果の概要（和文）：母体20名に29薬剤が使用されていた。フルニトラゼパムやゾルピデム等の多剤併用が多かった。基礎疾患はうつ病、統合失調症、不安障害が多かった。全例で母乳と人工ミルクとの混合栄養であったが、血中濃度測定は実施したが、余剰乳汁が得にくく乳汁は困難だった。19例を4か月から35か月間観察し、2名に言語発達遅滞を認めたが、それ以外は月例相当の成長発達だった。3名は母体が育児困難となっていた。Oct1ノックアウトマウスの検討は、まだ十分な検体を得るに至っていない。自家繁殖において予期しない事情が生じたためである。本研究はまだ進行中であり、発達フォローや動物実験結果をもとに、より適切な情報提供を進めたい。

研究成果の概要（英文）：Since mental health diseases have been prevalent in pregnancy and lactation period, maternal psychotropic drug usage during lactation have been common in Japan. In our research, we focused on the babies whose mothers have mental diseases, collected their samples, and followed up, in order to make clinical case series. Besides, we try to examine in vivo experiments using Oct1/2 double knock out mice to confirm the importance of Organic Cation Transporter 1 (Oct1) in the membrane transport of psychotropic drug at mammary gland. Twenty patients were recruited. Depression, schizophrenia and panic disorder were common among mothers. And 29 drugs were prescribed, mainly as the combination of several drugs, such as flunitrazepam or zolpidem. During the follow up periods, two patients showed delay in language development, but the others had developed normally. As for the in vivo experiments, due to difficulties in breeding or other unexpected troubles, it is still on going.

研究分野：新生児学

キーワード：新生児学　薬物動態　乳汁　トランスポーター　精神疾患　合併症妊娠　母乳育児支援

１．研究開始当初の背景

東日本大震災の原発事故における授乳婦の放射性核種暴露と授乳への不安からも分かるように、ヒト乳汁中に薬物や生理的活性物質が移行することは、広く一般に認識されている。同時に数多くの母乳育児の利点も明らかになり、人工乳と母乳は大きく異なる点が国連児童基金/世界保健機構（UNICEF/WHO）ガイドラインにも示されてきた。今や米国では、母乳育児は規範的な標準であり、その短期的・長期的な利点からライフスタイルにより親が選択するのではなく、親がそれを行使しないことは公衆衛生学的問題であると考えられている。

一方で母体の高年齢化に伴い、妊娠うつ病やパニック障害、気分失調症、統合失調症など精神疾患合併妊婦も大幅に増えている。研究代表者である伊藤直樹が所属する妊娠と薬情報センターでも、相談薬物の40%強が、精神科関連薬物である。

実際には、こうした問い合わせに対し情報提供に難渋する症例も数多い。乳汁移行率など基本的な薬物動態や薬力学的な研究は全くといってよいほど国内でも進んでおらず、ヒトや動物における薬物乳汁移行について、科学的根拠は圧倒的に不足しているためである。それにもかかわらず、国内の添付文書の約 75%において、「授乳を中止させる」などの「措置」が記載され、今日まで数多くの授乳婦が薬物療法もしくは授乳を断念してきた。

研究代表者である伊藤は、先述した「妊娠と薬情報センター」の相談外来において、授乳を希望しているにもかかわらず断念し困っている多くの授乳婦に直面してきた。そこで「HPLC-MS を用いた乳汁への薬物移行動態解析と新生児への安全性に関する研究（平成 21 年度若手研究Ｂ）」を通じて、アムロジピン（ノルバスク[R]）、ロキソプロフェン（ロキソニン[R]）、エチゾラム（デパス[R]）のヒト乳汁移行性に関する研究を報告してきた。伊藤の大学院進学にともない研究は一端廃止されたが、アムロジピンの報告は、)2014 年度の妊娠高血圧学会ガイドラインの変更に大きく影響し、授乳婦のカルシウム拮抗薬服薬が可能となり、国際レベルに一歩ずつ近づいてきた。しかし薬物の多さとともに国内外での研究者が非常に限られる本分野では、こうした報告が続いていかないのが実情である。

また伊藤は､「薬物乳汁移行における動物実験結果とヒトへの外挿に関する報告」や、「能動輸送を介した授乳期における薬物輸送の移行予測」などを発表してきた。とくに最近、乳腺上皮に発現するトランスポーターの中でも、有機カチオントランスポーター1（OCT1）が授乳期マウス乳腺上皮に誘導され、基質薬物やビタミンの乳汁分泌に積極的に関わることを見いだした。

OCT1 による物質輸送における乳汁移行性の関与は、マウスなどの in vivo において、向精神薬の輸送は確認されていない。例えば、母体薬物依存のある塩酸モルヒネは OCT1 基質であり乳腺での OCT1 を介した能動輸送の可能性が期待されているが、in vivo では未確認である。ほかの精神科系薬剤も含めて、in vivo での OCT1 による向精神薬の輸送は、まだ確認されておらず、乳腺での OCT1 を介した能動輸送の可能性が期待されている。

２．研究の目的

数多い薬剤のなかで臨床現場で必要性が急務の精神科系薬物に関する薬物療法の児の安全性を明らかにする。母体が服薬していた薬物に関して薬物濃度測定を行い、乳汁移行性や授乳した際の児の安全性を明らかにする。特に母体薬物依存性の高い塩酸モルヒネは、過去に乳汁を介して摂取した乳児で死亡例も報告されている。本分野に

おいて死亡例が報告された薬物は、塩酸モルヒネ以外にはない。

同時に、ヒト乳児死亡要因への検討を深めるためにも、塩酸モルヒネがOCT1により積極的に乳汁分泌されているかノックアウトマウスを用いて検証し、基礎的なデータを得ることを目的とする。

本分野に関して厚生労働省は「授乳・離乳の支援ガイド」を策定し、「薬の使用による母乳への影響については、科学的根拠に基づき判断の上、支援を行う」とした（平成19年厚労省雇用均等・児童家庭局母子保健課)。しかし、科学的根拠に基づく情報は諸外国で頻用される薬剤に限定されており、日本の臨床現場で頻繁に使用されている大半の薬剤では情報がない。また精神疾患合併妊婦の増加に伴い、授乳期の薬物投与が避けられない症例も増加している。

さらに塩酸モルヒネは帝王切開後の術後疼痛薬として、自己調節鎮痛法(PCA)として授乳婦に使用されることも認める薬物の一つである。仮に塩酸モルヒネがOCT1で乳汁中に積極的に排泄されているのであれば、授乳を差し控えるかどうかの基礎的根拠となりうる。

そして薬物動態・薬力学的研究を中心とする本研究をヒト乳汁を用いて推進し安全性情報を集積することで、薬物療法や授乳をあきらめてきた数多くの授乳婦に対し、科学的根拠に基づいた情報を提供でき、厚労省の推進する「授乳を通じた育児支援」が現実化できると考える。本研究は母乳中への薬物移行をPK-PDの概念から科学的に立証するものであり、海外データも著しく少ないことから、本邦より世界に発信する極めて先駆的な研究と位置づける。

３．研究の方法

研究代表者の勤務する帝京大学医学部附属病院は、精神疾患合併妊婦を積極的に受け入れ、包括的なケアが可能な施設である。実際に年間600余の分娩のうち、精神科系薬物の新生児への薬物移行や乳汁移行にともなう新生児の諸症状から、年間20例余が新生児集中治療室へ入院を必要としている。こうした母体から臍帯血および、協力が得られればその後の血液および乳汁中の薬物濃度を測定する。

in vivoマウス実験系では、Oct1/2の両遺伝子を同時に欠損したOct1/2 DKOマウスを用いる。新たに海外から購入し、必要な匹数を自家繁殖させる。浸透圧ポンプを用いた搾乳実験を計画する。すなわち、搾乳量も多くOct1発現量が高い時期の母マウス腹腔内に、モルヒネなど薬物を含む浸透圧ポンプ埋め込む。術後2日後に搾乳し、乳汁中および血中薬物濃度を測定する。これにより、定常状態で、ストレスが低く乳汁分泌が得やすい。搾乳には小動物用搾乳機の使用を予定する。

薬物濃度測定は、高速液体クロマトグラフィー質量分析装置（HPLC-MS）やその他の方法などにより定量する。

４．研究成果

研究機関内に当院で出生した精神疾患合併授乳婦のうち、14名が新生児集中治療室(NICU)に入院し、母乳による育児を行った。

多くの症例で乳汁分泌量自体があまり多くなく、完全母乳育児ができた症例はフェノバルビタール単剤で管理された１例のみであり、他症例は母乳と人工ミルクとの混合栄養で管理された。そのため、以降の発達フォローアップなどは、混合栄養における転帰の検討となった。また新生児への投与が優先され、余剰乳汁が得にくく、検体採取には同意が得られなかった。搾乳自体が負担になり、途中から母体の精神疾患が増悪したため、母乳育児を断念した症例も認めた。

また、こうした 14 例以外にも精神疾患合併授乳婦は認めたが、母乳の希望がなかったため今回の研究には含まれていない。

母体の背景疾患は、精神病圏の基礎疾患が 13 名であった。内訳は、うつ病 6 名、統合失調症 4 名、双極性障害 3 名だった。神経症圏の基礎疾患は 5 名で、うち不安・パニック障害が 3 名、パーソナリティ障害１名、その他１名であった。さらに、てんかん合併を 2 名みとめた。使用薬剤では、単剤で管理されていたのは、20 名中 5 名のみであった。内訳は、うつ病、統合失調症、双極性障害、不安・パニック障害、てんかんの各１名であった。それ以外は多剤が併用がされていた。

表に使用薬剤を示す。20 名に合計 29 薬剤が使用されていた。フルニトラゼパム（ベンゾジアゼピン系睡眠薬）およびゾルピデム（非ベンゾジアゼピン系睡眠薬）が 6 名と最多であった。アリピプラゾール（ドパミン受容体部分作動薬）、クロチアゼパム（ベンゾジアゼピン系抗不安薬）、クロルプロマジン（フェノチアジン系抗精神病薬）、ロラゼパム（ベンゾジアゼピン系抗不安薬）、リスペリドン（セロトニンドパミン遮断薬）が各 3 名であった。そのほか、29 薬剤中ベンゾジアゼピン系薬剤が 13 種類と最多であり、次に選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）およびセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）は 4 種類と多くなかった。また、三環形抗うつ薬（アミトリプチリン、アモキサピン、イミプラミンなど）および四環形抗うつ薬（ミアンセリンやマプロチリンなど）は今回検討した患者には、使用されていなかった。同時に OCT1 で着目しているモルヒネも当該期間に使用授乳婦はいなかったため、検体採取は出来なかった。

新生児 14 名中早産児は 2 名だけであり、ほとんどの症例で向精神病薬を併用することで、満期産まで妊娠を継続できていた。新生児の平均在胎週数は 38 週 2 日で、平均体重 2917g、男女各 10 名、アプガースコアは最頻値で 8 点（1 分）、9 点（5 分）であった。新生児 20 名中 18 名で呼吸障害を認めていた。そのうち 4 名が出生直後もしくは出生後数時間に内に重篤な無呼吸発作にて、気管挿管の上で人工呼吸器管理を必要とした。いずれも sleeping baby と思われ、直ちに新生児蘇生法に従った救命蘇生で対応した。また経鼻的持続呼気終末換気療法（NCPAP）を 5 名が必要としていた。さらに酸素投与を 8 名が必要としていた。呼吸障害を認めなかった児は 2 名のみで、いずれも徐脈であった。

退院後は、定期的に外来フォローアップを現在でも行っており、現在 4 か月から 35 か月まで経過している。1 名が途中から来院なく不明であるが、残り 19 名中 2 名が 35 か月及び 33 か月の追跡において、ともに言語発達遅滞を認めていた。それ以外の 17 名は、観察内においては月例相当の成長発達であった。さらに 3 名は母体基礎疾患の増悪から育児困難であり、父親や祖母による養育、もしくは乳児院に転院となっていた。

母乳育児は混合栄養で継続している母親も認めたが、多くは 4 か月時点で人工ミルクに変更されていた。

薬物濃度測定は、母体薬物が特定されるごとに LC-MS での測定に関して、測定系の検討を深めた。現時点では 18 薬剤で定量が可能となった。LC-MS での測定は、ゾルピデム、フルニトラゼパム、クロチアゼパム、アルプラゾラム、クエチアピン、ブロチゾラム、ブロマゼパム、レボメプロマジン、エチゾラム、クロナゼパム、クロルプロマジン、ジアゼパム、ニトラゼパム、ミルナシプラン、ラモトリギン、レベチラセタム、フェノバルビタールのみ EIA 法での測定とした。LC-MS 条件が定まらない、特殊カラムの必要性や標準品の入手が困難などの理由であった。

クロナゼパム、ラモトリギン、フェノバルビタールにおいて、児の血中濃度測定をのみ

実施した。強い呼吸障害を認めた症例では、クロナゼパムの血中濃度は 23.8 ng/ml であった。これは成人治療域 10～70 ng/ml であることから、有効濃度域にあることが明らかにされた。本症例では母乳栄養はほとんどなかったが、その後呼吸障害など症状の改善した日齢 8 には 9.4 ng/ml まで低下、日齢 15 には 2.0 ng/ml 以下と低下していた。ラモトリギン併用症例では当初 3.5μg/ml だったが、その後混合栄養にて母乳栄養を併用し、1.2 μg/ml まで低下した。そしてフェノバルビタール併用症例では、同曜日混合栄養にて母乳育児も併用したが、児の血中濃度は 9.1μg/ml、3.4μg/ml であり、治療域 10～35μg/ml までは達しないが高めの値であった。

マウス実験系に関しては、米国から Oct1/2 ダブルノックアウトマウスを購入した。ただし購入に時間を要し、また自家繁殖にも困難を要し、研究機関内での本実験がまだ十分ではない。特にノックアウトマウス実験においては妊娠マウスを購入することが困難であり、同時期に複数の雌マウスを並べて実験するにいたらなかったためである。妊娠に至らない、食殺や仔マウス数の調整が困難、実験中の死亡など予期しない事情が乗じるため、並列での実験ができていない。こうした理由から、本報告書を作成した時点では、同時期一列での実験ではなく、時相をずらして必要数のマウス実験データを確保し、検討をすすめている最中である。

臨床症例関しては、発達フォローアップも含めた本研究は、まだ現在進行中である。長期予後も含めたこうした臨床情報をもとに、今後増えることが確実視されている母体精神疾患合併授乳婦に対して、より適切な情報提供を進めていきたいと考えている。

表. 使用薬剤一覧

薬剤名	分類	症例数
ゾルピデム	非ベンゾジアゼピン系睡眠薬	6
フルニトラゼパム	ベンゾジアゼピン系抗精神病薬	6
アリピプラゾール	ドパミン受容体部分作動薬(DPA)	3
クロチアゼパム	ベンゾジアゼピン系抗不安薬	3
クロルプロマジン	フェノチアジン系抗精神病薬	3
ロラゼパム	ベンゾジアゼピン系抗不安薬	3
リスペリドン	セロトニンドパミン遮断薬(SDA)	3
アルプラゾラム	ベンゾジアゼピン系抗不安薬	2
オランゼピン	多元受容体作用高精神病薬(MARTA)	2
クエチアピン	多元受容体作用高精神病薬(MARTA)	2
デュロキセチン	セロトニン･ノルアドレナリン再取り込み阻害	2
ブロチゾラム	ベンゾジアゼピン系睡眠薬	2
ブロマゼパム	ベンゾジアゼピン系抗不安薬	2
レボメプロマジン	フェノチアジン系抗精神病薬	2
ラモトリギン	抗てんかん薬	2
レベチラセタム	抗てんかん薬	2
フェノバルビタール	バルビツール系	2
エスシタロプラム	選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)	1
エチゾラム	ベンゾジアゼピン系抗不安薬	1
クアゼパム	ベンゾジアゼピン系抗睡眠薬	1
クロキサゾラム	ベンゾジアゼピン系抗不安薬	1
クロナゼパム	ベンゾジアゼピン系	1
ジアゼパム	ベンゾジアゼピン系抗不安薬	1
スボレキサント	オレキシン受容体拮抗薬	1
ニトラゼパム	ベンゾジアゼピン系抗睡眠薬	1
パロキセチン	選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)	1
クロバザム	ベンゾジアゼピン系抗不安薬	1
ブロナンセリン	セロトニンドパミン遮断薬(SDA)	1
ミルナシプラン	セロトニン･ノルアドレナリン再取り込み阻害	1

5．主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 6 件）

1. 伊藤直樹. 向精神薬服用による出生児の合併症と神経発達への影響. 精神科治療学. 33(7), 2018（印刷中）.（査読なし）
2. 伊藤直樹. 妊婦および授乳婦への服薬指導. 小児科診療. 81: 561-566, 2018.（査読なし）

3. 伊藤直樹．ヒト乳腺薬物輸送におけるトランスポーター寄与に関する網羅的検討．日本小児臨床薬理学会雑誌．29(1)：11-16，2016．（査読あり）
4. 伊藤直樹，村島温子．妊娠・出産・育児期における向精神薬の適切な使用と注意点．精神医学．58：115－125，2016．（査読なし）
5. 伊藤直樹，村島温子．母体の薬物療法と母乳育児支援～これからの医師に求められる「授乳と薬」への対応．新薬と臨牀．64(8)：911-5，2015．（査読なし）
6. Ito N, Ito K, Ikebuchi Y, Toyoda Y, Takada T, Hisaka A, Oka A, Suzuki H. Prediction of drug transfer into milk considering breast cancer resistance protein (BCRP)-mediated transport. Pharm Res. 32: 2527-37, 2015. （査読あり）

〔学会発表〕（計　４件）

1. 伊藤直樹，嶋田玲士，木本豪，古川陽介，米田康太．新生児薬物離脱症候群により挿管管理を要した２症例．第 44 回小児臨床薬理学会．2017 年 10 月 7 日～8 日，静岡　ホテルアソシア静岡．
2. 伊藤直樹．トランスポーターの寄与を考慮したヒトでの薬物乳汁移行の予測．第 43 回小児臨床薬理学会．2016 年 11 月 11 日～12 日，東京　ホテルアジュール竹橋．(優秀演題)
3. 伊藤直樹．向精神薬の乳汁移行と母乳育児支援．第 12 回日本周産期メンタルヘルス学会学術集会（招待講演）2015 年 10 月 31 日～11 月 1 日，栃木県　自治医科大学．
4. 伊藤直樹．ヒト乳腺薬物輸送におけるトランスポーター寄与に関する網羅的検討．第 42 回小児臨床薬理学会．2015 年 11 月 14 日～15 日，熊本市　くまもと森都心プラザ．

5．

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計　0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計　0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等: なし

６．研究組織

(1)研究代表者
伊藤　直樹（Naoki，Ito）
帝京大学・医学部・講師
研究者番号：20529177

(2)研究分担者
(　　　)

研究者番号：

(3)連携研究者
(　　　)

研究者番号：

(4)研究協力者
(　　　)