

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07552

研究課題名(和文) 妊娠母の向精神薬内服が新生児のQTc延長症候群を発症させるか検証する

研究課題名(英文) Possible acquired long QT syndrome in infant induced by medicated mother

研究代表者

大槻 正孝(Otsuki, Masataka)

山梨大学・大学院総合研究部・助教

研究者番号：10596894

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：QTc延長症候群(LQTc)は心臓に器質的疾患を持たなくても心電図におけるQTc時間の延長を認める病態であり、向精神薬など内服薬剤により惹起される2次性LQTcが知られている。母親から胎盤移行した向精神薬が新生児体内に入り新生児の心臓に与える影響を検討した。本研究での新生児の平均QTc時間は生後0日 $309.7 \pm 37.1$ ms、5日目 $288.6 \pm 37.3$ msと有意に減少する。この間に胎盤以降した薬剤が新生児肝腎から排出されるようになると推測される。新生児の心電図の自然変化と大きく異なるQTc時間を示した薬剤(母親の内服薬)がリストアップされた。今後のデータ集積により確からしさを検証する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

昨今、精神科治療を受けながら出産する女性は増加傾向にあり、胎児の安全を担保する医療情報の蓄積は喫緊の課題である。1つに妊娠母親が薬物療法を継続した場合の胎児暴露症候群・新生児の2次性QT延長症候群を明らかにする必要がある。しかし、新生児突然死との因果関係も疑われる新生児のQTc時間についての情報は乏しい。本研究はまず服薬をしていない母から出生した新生児の産後直後と5日目のQTc時間を明らかとした。さらにこの知見を基に母親が妊娠中に内服していた薬剤による新生児の心臓に対する影響を比較検討しており、薬物療法を継続した母子に対する同検査が新生児の不整脈/新生児突然死を防ぐために寄与できる。

研究成果の概要(英文)：QTc prolongation syndrome (LQTc) is a prolongation of QTc interval on ECG, which is observed even if the heart does not have an organic disease, but medication, such as psychotropic drugs, could cause a secondary LQTc syndrome. We investigated the effects of psychotropic drugs that have been transferred from the mother to the placenta into the newborns on their heart. The mean QTc interval for newborns in this study was significantly reduced from  $309.7 \pm 37.1$  ms on day 0 to  $288.6 \pm 37.3$  ms on day 5. During this time, it is presumed that the delivered drug from mother will be excreted from the neonatal hepato-renal. Drugs (mother's oral medications) that could change QTc intervals different from the other newborns were listed as candidates. We plan to verify the certainty by collecting data in the future.

研究分野：精神神経医学

キーワード：薬剤性QT延長症候群 精神疾患合併妊娠 新生児 心電図 新生児突然死

## 1. 研究開始当初の背景

非定型抗精神病薬や SSRI・SNRI といった薬物療法の進歩により社会機能の改善および過沈静や性欲減少などの副作用の軽症化があり、女性患者がパートナーを得て妊娠に至ることや妊娠中に向精神薬服薬を継続することは珍しくなくなった。当院は県内唯一の精神科を持つ総合病院として周産期メンタルヘルスを担い、国内外の「妊娠と薬情報」を基に妊婦への薬剤指導と薬物療法を実施している。患者から胎盤や母乳にて移行する向精神薬が新生児の脆弱な心臓へ与える影響は否定できないことから、胎児暴露症候群である新生児 QTc 延長症候群を研究する必要がある。

出産時の新生児に母体から移行する向精神薬の影響があることは産科医療現場では散見されているものの、大小の奇形症候群や発達遅延、過沈静、呼吸や循環不全などの新生児トラブルの観察にとどまる。2006 年に米国 FDA より SSRI による新生児遅延性肺高血圧症のリスクが発表されるなど、現在では薬剤の胎内暴露における新生児の健康状態についてより詳細な情報が求められている。QTc 延長症候群(LQTc)は心電図上で QTc 時間の延長を認める病態であり、心臓に器質的疾患を持たないため心室細動が起こるまでは見落とされる可能性がある。LQTc には疾患感受性遺伝子が関与する先天性に加えて、加齢や身体疾患を含む全身状態の機能低下と関連した LQTc および薬剤性 LQTc という 2 次性 LQTc がある。最近の研究は向精神薬の大多数が QTc 時間を延長する作用を持つことを示唆しており<sup>1)</sup>、2012 年には日本うつ病学会からピモジドとセルトラリン、アリピプラゾールの併用による QTc 延長による死亡事故が注意喚起されたことも記憶に新しいが、これら以外の向精神薬であっても各々および併用でリスクとなっている。患者から胎盤や母乳にて移行する向精神薬が新生児の脆弱な心臓へ与える影響は否定できない。新生児は心機能も薬剤排泄機能も未成熟であり、LQTc は新生児突然死の一部を説明する可能性がある<sup>2)</sup>。

本研究課題は児の医療安全のためにとどまらず、現代の精神科医療や出生率向上など国民のニーズに応えるべき大切なテーマである。

- 1) Schwartz et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome, *The New England Journal of Medicine* 338,1998
- 2) Sugiyama. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 121,2003

## 2. 研究の目的

胎児期に母体を経て摂取された薬剤が新生児の LQTc のリスクとなるかを明らかにすることが本研究目的である。学術的には胎児期暴露症候群としての薬剤性 LQTc を初めて明らかにできる独自性がある。向精神薬を直接内服する患者における薬剤性 LQTc で明らかにされているリスク要因と比較し、胎児期暴露による新生児・薬剤性 LQTc において胎盤移行性などの特殊性によるハイリスク向精神薬の種類の違いを明らかにする。同時にその背景となる母体の身体合併症ならびに新生児の在胎週数等の身体要因を明らかにできる。培養細胞やモデルマウスを用いた基礎研究だけを進めても、妊娠時の薬剤吸収率の変化、薬剤の胎盤・胎児移行率、薬剤の代謝に関わる新生児の身体能力という様々な変動要素が薬剤性 QTc 延長症候群に関わるため、実臨床での症例検討から研究を進める必要性と必然性が高い点も本研究課題のもつ重要な意義と言える。しかし、本研究課題に関する学術的研究の報告はまだないため、【胎児暴露症候群】x【新生児】x【薬剤性 QTc 延長症候群】のリスク要因の検索し、臨床に寄与する知見を集積する。

### 3. 研究の方法

妊娠出産を理由に当院産婦人科を受診した女性患者のうち、向精神薬を出産前 3 日以内に内服した母親の新生児を被検者として前向き研究を行った。

#### 【臨床評価】

- 母親の罹患する精神疾患と服薬していた向精神薬の種類と用量、最終服薬時、母親の妊娠中の身体合併症
- 新生児の出産週数、体重、身長、APGAR 指数、その他の新生児の疾患
- 新生児の QT 時間（ホルター心電図測定にて計測）

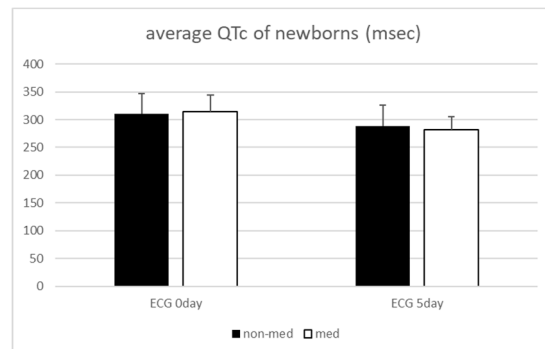
ホルター心電図計測は新生児の全身状態に著変が起これなければ原則、2 回計測とする。第 1 回測定は母体から移行した向精神薬が新生児体内に残留する原則出生後 24 時間以内であり、健常新生児の肝腎が機能していると想定される出生後 5 日（概ね正常分娩児の退院日）にて第 2 回測定を行う。QTc 時間は生後 1 週間以内に短縮することが示唆されているため、第 1 回測定時の QTc 時間が著しく長い場合には特に新生児の健康状態に留意した。

LQTc に関与する向精神薬のスクリーニングのため、精神科疾患合併妊娠母は薬剤種（抗精神病薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、ベンゾジアゼピン）を選ばずにリクルートした。

### 4. 研究成果

本研究にてリクルートした被検者は 225 名であり、向精神薬内服者は 12 名であった。服薬していた向精神薬は併用を含めて、抗精神病薬（クエチアピン、アリピプラゾール、ロドプシン）、抗うつ薬（エスシタロプラム、ミルタザピン、トラゾドン）、抗てんかん薬（バルプロ酸ナトリウム、トピラマート）、ベンゾジアゼピン（エチゾラム、ロラゼパム、ロフラゼパムエチル、プロチゾラム）、その他（アトモキセチン、スポレキサント）であった。

新生児の平均 QTc 時間は  $309.7 \pm 37.1 \text{ms}$ （生後 0 日）、 $288.6 \pm 37.3 \text{ms}$ （生後 5 日目）であり、生後 0 日目からの 5 日間で QTc 時間は有意に減少した（ $P < 0.0001$ ）。母親が内服する向精神薬の種類を問わず服薬群とした場合、右図の通り、非服薬群との比較にて生後 0 日目と 5 日目いずれも QTc 時間の差は認めなかった。



生後 0 日目の検査において、対照群である新生児被検者の平均 QTc 時間より 2SD 延長を認める服薬母の新生児被検者は 1 名であった（QTc 時間 =  $389.17 \text{ms}$ ）。この新生児の生後 5 日目の QTc 時間は  $288.87 \text{ms}$  であり対照群の QTc 時間との差は全くなかった。つまり母親が内服していた薬剤が胎盤移行されて新生児の心電図に影響を与え、かつ新生児自身の当該薬剤の代謝排泄により QTc 時間への影響がなくなった可能性がある。当該薬剤とはすなわち抗てんかん薬およびベンゾジアゼピンの多剤併用であった。

本研究にて胎児期暴露による新生児・薬剤性 LQTc の可能性が示唆されたため、臨床的意義により精神疾患合併妊娠かつ妊娠末期まで内服を継続した母親の新生児には心電図検査を行っている。よって新生児・薬剤性 LQTc に関与する向精神薬に関する知見の集積が行われることとなる。リスク薬剤の特定により新生児の不整脈/新生児突然死を防ぐ臨床寄与ができると考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	石黒 浩毅  (Ishiguro Hiroki)  (20375489)	山梨大学・大学院総合研究部・講師    (13501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関