

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：82612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791127

研究課題名(和文) 未熟児における母乳を介した薬剤の影響に関する検討

研究課題名(英文) Influence of the medicine through the breast milk in the premature infant

研究代表者

和田 友香 (WADA, YUKA)

独立行政法人国立成育医療研究センター・その他部局等・新生児科 医員

研究者番号：80399485

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円、(間接経費) 750,000円

研究成果の概要(和文)：未熟児を出産した母親の中には血圧を下げる薬剤を内服しなければならない母親がいる。母乳への薬剤移行は少量であると言われているが明確ではない。未熟児の栄養は母乳が望ましい。そこで母乳の安全性検討したところ成熟児よりも未熟児でやや体内に蓄積されている可能性が示唆されたが有害事象は認めなかった。安全性の観点からはさらに検討を行う必要があるが安全に母乳を使用できると考えられた。

研究成果の概要(英文)：There is a mother who must take antihypertensive drug who delivered a premature infant. It is thought that the drug in breast milk is small amount, but not clear its safety. On the other hand, breast milk is desirable as the nourishment for the premature infant. In the result, it was accumulated in the body for a premature infant than a fullterm baby, but the adverse phenomenon did not appear. It was necessary to examine it more from the viewpoint of safety, but it is supposed that it is safe to use breast milk whose mother takes medicine.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・胎児・新生児医学

キーワード：母乳 薬物 未熟児

1. 研究開始当初の背景

我々がこれまでに行った研究は以下の通りである。

授乳婦に対する薬物療法の成熟児における安全性に関する研究

NSAIDsであるロキソプロフェン2例、抗精神病薬であるエチゾラム2例、抗圧剤であるアムロジピン8例において、授乳婦の血中濃度・母乳中濃度・新生児血中濃度を測定し授乳婦に対する薬物療法の安全性を検討した。ロキソプロフェンのM/P比は0.012, 0.013、RIDは0.11%, 0.09%であった。エチゾラムのM/P比は0.181, 0.125、RIDは1.48%, 1.73%、アムロジピンのRIDは2.7%であった。これらの結果から3剤ともに授乳中にも比較的 safely に投与できる薬剤と考えられた。(青木宏明: 薬物治療を受けている母親の授乳性の検討, 周産期シンポジウム, No.28, 61-65)

薬剤投与を受けている母親から授乳を受けた成熟児の発育に関する研究

2002年から2009年に出生し、薬剤投与を受けている母親から授乳を受けた児の発育を電子カルテを用い後方視的に検討した。エチゾラムの投与を受けていた母親から出生した児は43例で、このうち32例(74%)が授乳を受けていた。生後1か月での体重増加は平均45gと良好であった。アムロジピンの投与を受けていた母親から出生した児は86例で、このうち77例(90%)が授乳を受けていた。生後1か月での体重増加は平均40gと良好であった。他に有害事象を認めなかった。引き続き長期発育・発達予後について検討中である。(青木宏明: 薬物治療を受けている母親の授乳性の検討, 周産期シンポジウム, No.28, 61-65)

非麻薬性薬物による成熟児の新生児薬物離脱症候群に関する研究

欧米では麻薬常用母体から出生した児にみられる病態 (abstinence syndrome) としてその症状やモルヒネを第一選択とする治療法などの詳細な報告が知られている。本邦では麻薬常用者の頻度が低く問題となることは稀だが、抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬など非麻薬性薬物による薬物離脱症候群 (neonatal withdrawal) が問題となっている。日本での詳細な報告がほとんどないため2005年から2011年に国立成育医療研究センターにて出生した薬物離脱症候群発症のリスクがある新生児を対象に Finnegan らのスコアを用いスコアリングを行うこととした。生後初日は1時間毎に、2日目は2時間毎に、それ以降は4時間毎に行うこととした。これにより正確な発症

頻度、リスクの高い薬剤、投薬量、多剤併用時の薬物相互作用について解析・検討を行っているところである。また、治療を要した症例を集積することで輸液、ジアゼパム、フェノバルビタール等の治療方法についても検討を加えている。長期フォローアップを行い発達予後にたいする薬物のリスクについても評価を行った。

2. 研究の目的

薬剤を投与された母体から得られた母乳中の薬剤濃度に関する検討 (薬物動態の検討)

成熟児とは異なる特有な影響因子としては未熟児を出産した母親の母乳は脂肪成分が多いことが知られている。他にも血中たんぱく結合率、疎水性、イオン化特性の変化などが考えられる。これらの特性、成分の分析を行うとともに、薬物動態(PK; pharmacokinetics)、薬剤感受性(PD; pharmacodynamics)、乳汁/血漿薬物濃度比(M/P比; Milk-to-Plasma drug concentration)、相対的乳児投与量(RID; relative infant dose)を計算し、薬物の移行性について検討を行う。

薬剤を投与された母体から得られた母乳を飲むことによる未熟児・新生児への影響に関する検討

薬剤を投与された母体から得られた母乳を飲んだ後は、体温、呼吸数、心拍数測定に加え、循環(哺乳量、尿量、血圧測定)・栄養状態(嘔吐、排便、体重増加速度)、黄疸の有無(2光路2波長光学濃度差式黄疸計コニカミノルタ社 LM-103 を使用)などの全身状態の観察を行う。また新生児薬物離脱症候群の可能性がある場合には、新生児離脱症候群チェックリスト(磯辺健一ほか。新生児離脱症候群の管理と薬物代謝。周産期シンポジウム 1996; 14: 65-75.)を施行し、同時に酸素飽和度測定モニタリング(マシモ SET ラディカル マシモジャパン社)を施行する。退院後は定期的な児のフォローアップを行い、成長および発達への影響を調査する。

3. 研究の方法

母乳検体、血液検体の集積

書面により同意を得られた母親の母乳、未熟児の血液検体を採取する。薬剤投与を受けている母体からの母乳を投与してからの未熟児の採血時間については、現在測定系が確立されている薬剤(ロキソプロフェン、エチゾラム、アムロジピン、ミルナシブラン)については薬物濃度推移が予測できているため T_{max} (最高血中濃度到達時間)での採血を行う。ロキソプロフェンで約30分、アムロジピンで約7-8時間、エチゾラムで

約1時間、ミルナシプランで約2時間測定系が確立されていない薬剤については成人のTmaxを参考とし採血を行う。

検体は共同研究者である国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部鹿庭なほ子博士に直接搬送し、HPLC/MS(高速液体クロマトグラフ質量分析装置)等を用いた薬物濃度測定を実施する。ミルナシプランに関しては既に検査系が確立しているファルコバイオシステムズ等に高速液体クロマトグラフを用いた検査を依頼する。

新生児においては、検体採取に加えて授乳後の全身状態の観察を行う。即ち、通常の体温、呼吸数、心拍数測定に加え、循環(哺乳量・尿量測定および8時間毎の非観血的血圧測定)・栄養状態(哺乳状態、嘔吐、排便)、黄疸の有無(2光路2波長光学濃度差式黄疸計 コニカミノルタ社 LM-103を使用)などの全身状態の観察を行う。またエチゾラムにおいて新生児薬物離脱症候群の可能性がある場合には、新生児離脱症候群チェックリスト(磯辺健一ほか、新生児離脱症候群の管理と薬物代謝、周産期シンポジウム1996;14:65-75.)を施行し、同時に酸素飽和度測定モニタリング(マシモ SETラディカル マシモジャパン社)を施行する。

さらに検査終了後も定期的に児のフォローアップを行うことで、その後の成長および発達への影響を調査する。これにより、薬物動態学に基づいて授乳の安全性を短期的に確認するだけでなく、近年一部の薬剤で研究が進み始めた神経認知発達(neuro-cognitive development)を考慮した長期的な安全性を確認することが可能となる。フォローアップは小児科医により1ヶ月、4ヶ月、10ヶ月、1歳半等に可能な限り対面診察で行い、諸事情により来院が困難な場合は電話等により情報を得る。

4. 研究成果

被験者すべてにおいて採血、搾乳に伴う有害事象を認めなかった。また新生児への直接的影響も認めなかった。エナラプリルと安室字ピンについては未熟児の代謝の影響をうけた可能性を示唆するデータがあるがRIDの計算からは影響を与える可能性は低かった(データ公表未。執筆中。)

未熟児を出産した母体からの母乳中濃度と成熟時を出産した母体からの母乳中濃度に差は認められなかった。また薬剤がごくわずかではあるが移行した母乳で栄養で栄養しても全身状態への影響は認められなかった。よって未熟児においても成熟児と同様に安全に母乳を投与できると考えられた。しかしエナラプリルの代謝物であるエナラプリラットでは未熟児においてやや血中濃度が高い傾向にあったため安全性の観点か

らはさらなる検討の必要はある。また長期的な神経学的予後については不明であり、引き続きフォローアップを行っていかねばならない。

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、和田友香：母乳育児が結ぶ母とこの絆。日本母乳哺育学会雑誌。2012; 6(1), 30 - 34

2、和田友香：20世紀の新生児医療を変えたサーファクタント補充療法。薬局。2013; 64(13), 7

3、渡辺稔彦、船山理恵、山田耕嗣、山田和歌、高橋正貴、石濱秀雄、武田憲子、藤野明浩、田中秀明、濱郁子、兼重昌夫、和田友香、淵本康史、伊藤玲子、中村知夫、伊藤裕司、新井勝大、金森豊：小腸機能不全関連肝機能障害に対するFish oilの使用経験。日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌。2013; 27(2), 143 - 147

4、和田友香：新生児における先天性乳糜胸水に対するオクトレオチド投与療法。薬局。2014; 65(1), 12

5、和田友香：胆汁うっ滞性肝障害に対する待望の治療薬！魚油由来脂肪製剤 OmegavenR。薬局。2014; 65(2), 9

6、和田友香：母乳と薬剤。東京小児科医会報。2014; 32(3), 20 - 25

[学会発表](計7件)

1、和田友香：パネルディスカッション 母乳研究最前線 母乳育児が結ぶ母と子の絆。第27回日本母乳哺育学会総会。(2012年9月、東京)

2、和田友香：薬剤と母乳育児～精神神経系の薬剤・Canada Motherisk programの取り組みを含めて～ 第8回医師のための母乳育児支援セミナー。(2012年10月7日、8日、名古屋)

3、和田友香：母乳育児最前線 母乳育児が結ぶ母と子の絆。第10回IBCLCのための母乳育児カンファレンス。(2013年3月9日、10日、京都)

4、和田友香：母乳育児が結ぶ母と子の絆～最新のEBMから～ 第27回日本助産学会学術集会プレングレス、第14回母乳育児支援を学ぶ北陸教室。(2013年4月30日、金沢)

和田 友香：授乳と薬剤. 第7回京浜新生児医療研究会～フレッシュマンセミナー～.
(2013年5月11日、東京)

(3)連携研究者
なし

5,倫理に関するシンポジウム(日本周産期・新生児医学会倫理委員会企画). 第49回日本周産期・新生児学会・学術集会総会.
(2013年7月、横浜)

6,和田 友香：赤ちゃんとお母さんの健康のための「母乳と薬剤」 第9回 医師のための母乳育児支援セミナー. (2013年10月13日、14日、京都)

7,和田 友香:薬剤を内服中のお母さんと母乳育児. 筑波大学 地域と大学の連携による周産期医療人材育成事業 教育セミナー58 第7回つくば母乳育児支援勉強会. (2013年11月16日、つくば)

〔図書〕(計1件)
新生児栄養学(仮名)メジカルビュー社 in press

〔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
和田 友香

研究者番号：80399485

(2)研究分担者
なし