

授乳婦の薬物療法時における乳児への影響

豊口禎子^{*1}, 本田麻子¹, 富永 綾¹, 細谷 順¹, 白石 正¹, 菅原和信²山形大学医学部附属病院薬剤部¹, 青森大学薬学部²Evaluation of Influence of Mothers' Medications
Upon Breast-fed InfantsTeiko Toyoguchi^{*1}, Asako Honda¹, Aya Tominaga¹, Jun Hosoya¹,
Tadashi Shiraishi¹ and Kazunobu Sugawara²Division of Pharmacy, Yamagata University Hospital¹,Faculty of Pharmaceutical Science, Aomori University²〔Received April 17, 2008〕
〔Accepted August 4, 2008〕

A survey of the literature was conducted to evaluate the influence of mothers' medications on breast-fed infants with regard to the excretion of drugs into breast milk, the adverse reactions produced in breast-fed infants and the factors influencing them. The reported adverse reactions were most frequently caused by central nervous system drugs, accounting for 52% of the total. They included sedation and lethargy. On examining the times after birth that reactions occurred and the estimated maximum doses received by infants in breast milk, we found that adverse reactions frequently occurred in the infants of less than 3 months old and were particularly frequent in those less than 7 days old. Also, the estimated maximum doses in breast-fed infants having adverse reactions were significantly higher than those in infants with no adverse reactions. For half of the drugs reported to cause adverse reactions, the estimated maximum doses were less than 5% of the maternal weight adjusted doses. An evaluation of total scores for maximum drug intake through breast-feeding, existence of adverse reactions in the literature, and infant development showed that 82% of drugs reported to cause adverse reactions had scores of 10 or above while 75% of drugs for which adverse reactions were not reported had scores of less than 10.

Our findings suggested that a comprehensive evaluation of such factors as mammary excretion and infant growth status could play a significant role in the prediction of adverse reactions in breast-fed infants.

Key words — milk, breast-feeding, infants, adverse reaction

緒 言

母乳は乳児にとって最良の栄養源であり、アレルギー作用も少なく、出産直後に排出される初乳には感染防御物質が含有されており、乳児を感染から守っている¹⁾。これらの多くの利点から、現在、母乳による哺育が推奨されている。しかし、授乳婦が薬物療法を受けた場合には、薬物の母乳移行による乳児への影響が懸念される²⁻⁸⁾。授乳婦に薬物を投与する場合には、薬物療法が必須であるかを考慮することが前提となるが、乳児への影響を最小にするため、種々の因子を検討することが必要となる。乳児への有害反応にかかわる因子として、薬物の母乳移行性、母親の代謝・排泄機能、乳児の発達状

態等が考えられる。母乳移行性は薬物の性質により異なり、母親の代謝・排泄能によっても異なる。また、乳児は出産後成長に伴い、体重の増加だけではなく、薬物の代謝機能、排泄機能、吸収、分布等も大きく変化する⁹⁾。さらに、出産前の在胎期間により、出産児の代謝排泄能等が大きく異なる。このように、授乳婦への薬物投与により乳児に有害反応をおこす因子は考えられているが、実際に総合的に評価、検証した報告は少ない。そこで、母乳を介した乳児有害反応発症例を収集、解析し、乳児に有害反応を及ぼす因子を確認した。さらに、実際の臨床現場で利用できるような方策が必要であり、各因子をscore化することによる評価を試みた。

* 山形市飯田西 2-2-2; 2-2-2, Iida-Nishi, Yamagata-shi, Yamagata, 990-9585 Japan

方 法

1. 有害反応報告症例の検討

PubMed および山形大学医学部附属病院(以下、当院と略す)で収集した報告¹⁰⁾(以下、母乳移行情報収集と略す)から、母乳を介し乳児に有害反応が発現したとされる論文を抽出した。乳児に有害反応が発生した症例において、母親への投与量、母乳中薬物濃度、有害反応が発生した時の乳児の生後期間、出生時における在胎期間、出生時体重および apgar score を調査した。

2. 有害反応報告症例における乳児最大薬物摂取量割合の検討

有害反応報告症例では、母乳中薬物濃度を測定していない報告もあるため、乳児に有害反応が発生したと報告された薬物に関して、母乳移行情報収集を行い、最高母乳中濃度を検索した。その濃度をもとに、乳児最大薬物摂取量を算出した。

乳児最大薬物摂取量(mg/kg/日)=最高母乳中薬物濃度×哺乳量

哺乳量は個人差が大きいが、150 mL/kg/日¹¹⁾とした。

この値をもとに、乳児最大薬物摂取量割合(%)を次のように算出した。

$$\text{乳児最大薬物摂取量割合(\%)} = \frac{\text{乳児最大薬物摂取量(mg/kg/日)}}{\text{母親への体重あたりの投与量(mg/kg/日)}} \times 100 \cdots 1)$$

なお、報告に母親の体重の記載がない場合には、60 kg とした。

3. 乳児に有害反応が報告されていない薬物の母乳移行性

母乳移行情報収集により、論文中に乳児に有害反応が認められなかったと報告された薬物を、有害反応が報告されていない薬物とし、最高母乳中薬物濃度を調査した。これらの薬物に関し、乳児最大薬物摂取量割合(%)を1)の式を用いて求め、乳児に有害反応が起きた薬物と比較した。

4. 授乳婦への薬物投与を評価する score 化の検討

授乳婦への薬物投与時の評価を簡便に行うために、score 化による判断方法を検討した。授乳婦への薬物投与時には、薬物の母乳移行性、有害反応報告の有無、乳児発達状態を総合して判断することが必要となる。そこで、薬物の母乳移行性は乳児最大薬物摂取量割合(%)を、有害反応報告は有害反応の有無を、乳児の発達状態は受胎後期間を指標とし次式のように score を求めた。

Score = 乳児最大薬物摂取量割合(%)

+ 有害反応報告係数 + 乳児発達状態係数 $\cdots 2)$

乳児最大薬物摂取量割合(%)は前出の1)式を用いて計算した。有害反応報告の有無は、乳児への有害反応の報告ありを5、なしを0とした。乳児発達状態係数は乳児の糸球体ろ過率(GFR)より求めた。乳児のGFRは、在胎37週未満児2~3 mL/min、満期児8~20 mL/min、新生児30~50 mL/min、3カ月児70~90 mL/min、1歳90~140 mL/min¹²⁾との報告がある。そこでGFRの反比例関係で、乳児発達状態を係数化し、受胎後37週未満児を5、37~40週を4.5、40~44週を3.3、44~53週を1.5、53週以上を0とした。報告に在胎期間の記載がない症例は、満期出産とした。

5. 統計処理

2群間の比較は、Student's t-test を用いて行い、危険率5%以下を有意差ありとした。

結 果

1. 有害反応報告症例の検討

情報検索の結果、31種の薬物(35症例)で母乳中の薬物によると考えられる乳児への有害反応が報告された。薬物の種類は中枢神経系用薬16、循環器官用薬2、消化器官用薬2、抗菌薬6、その他5であった(図1)。主な有害反応の症例数は鎮静・傾眠12、消化器系6、循環器系2、呼吸器系2、血液障害4、その他9であった(図2)。

有害反応発生時の乳児の生後期間を調査したところ、出産後7日までが17件と最も多く、次いで8日~1カ月以下が9件であり、生後3カ月以下の乳児が約9割を占めていた(図3)。また、有害反応が報告された乳児の出生時の在胎期間、出生時体重および apgar score を調査したところ、在胎期間は37週未満が2件、37週以上が12件、記載なしが21件であった。出生時体重は2500 g 未満が2件、2500 g 以上が13件、記載なしが20件であった。Apgar score(1分)は7以下が3件、8以上が6件、記載なしが26件であった。

2. 有害反応報告症例における乳児最大薬物摂取量割合(%)の検討

有害反応発症薬物31種に関し、母乳移行情報収集を行い、母乳中薬物濃度を調査したところ、82報告、335症例での報告があった。これらの報告より、最高母乳中濃度を検索し、1)式を用い、乳児最大薬物摂取量割合(%)を求めた。乳児最大薬物摂取割合(%)は約65%の薬物で10%未満であり、5%未満の薬物が約45%あった。10%以上のものは約29%であった(図4)。

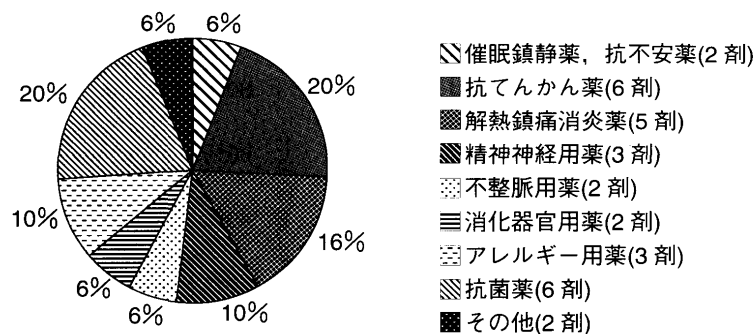


図 1. 授乳により乳児に有害反応が発生したと報告された薬物
(n=31)

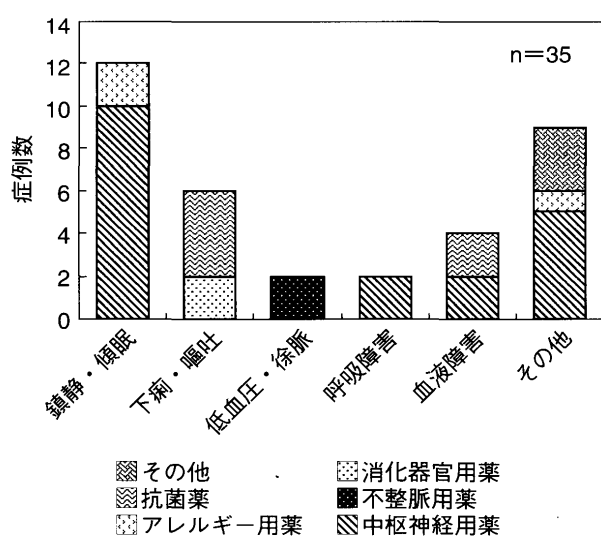


図 2. 授乳による乳児有害反応の主な症状

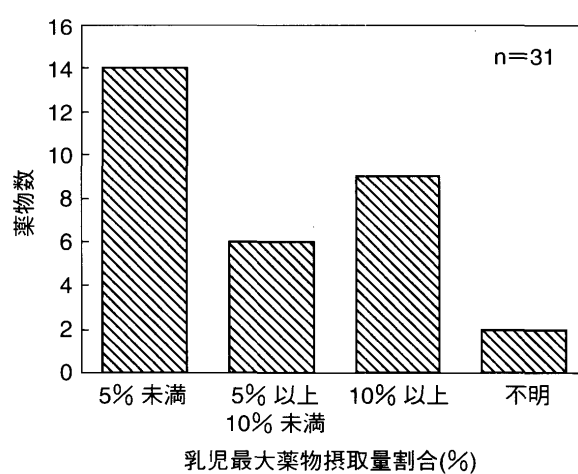


図 4. 有害反応が報告された薬物における乳児最大薬物摂取量割合 (%)

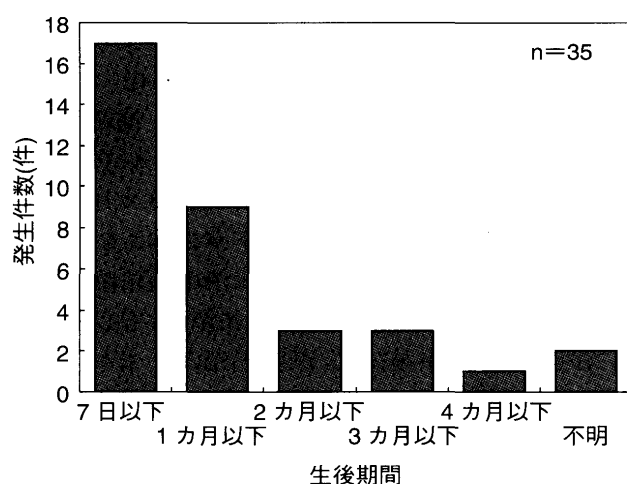


図 3. 有害反応発生時の乳児の生後期間

3. 乳児有害反応が報告されていない薬物の母乳移行性

乳児に有害反応が報告されていない薬物の最高母乳中濃度を, 母乳移行情報収集を行い, 調査した(64 薬物,

138 報告, 509 症例). 薬物の種類は, 中枢神経系用薬 21, 循環器官用薬 15, 消化器官用薬 6, 抗菌薬 9, その他 13 であった. これらの薬物に関し, 1) 式を用い, 乳児最大薬物摂取量割合 (%) を求めた. 乳児最大薬物摂取量割合 (%) は, 86% の薬物が 10% 未満であり, 5% 未満の薬物が 75% と多かった(図 5).

さらに, 乳児に有害反応が報告されていない薬物と乳児に有害反応が起きた薬物において, 乳児最大薬物摂取量割合 (%) を比較した. 乳児最大薬物摂取量割合 (%) は, 有害反応が報告された群が $21.43 \pm 56.18\%$ と, 有害反応が報告されなかった群の $5.58 \pm 9.21\%$ より有意に高かった(図 6).

4. 授乳婦への薬物投与を評価する score 化の検討

乳児に有害反応が報告された薬物と有害反応の報告のない薬物で, 哺乳児の生後期間が記載されている報告を対象とし, 2) の式を用いて薬物毎の score 化を行った. なお, 有害反応が報告された薬物, 報告されていない薬物ともに中枢神経用薬が 55% を占めた. 有害反応が報

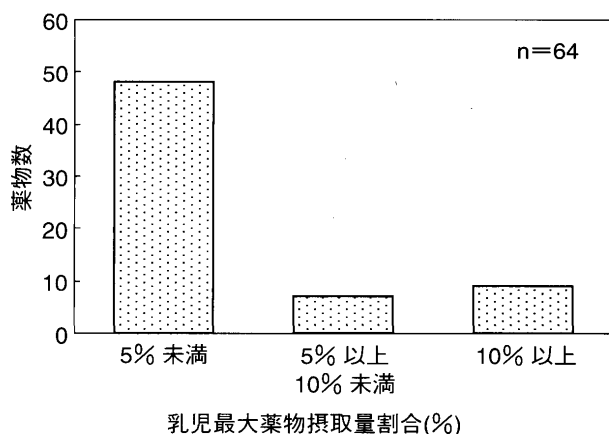


図5. 有害反応が報告されていない薬物における乳児最大薬物摂取量割合(%)

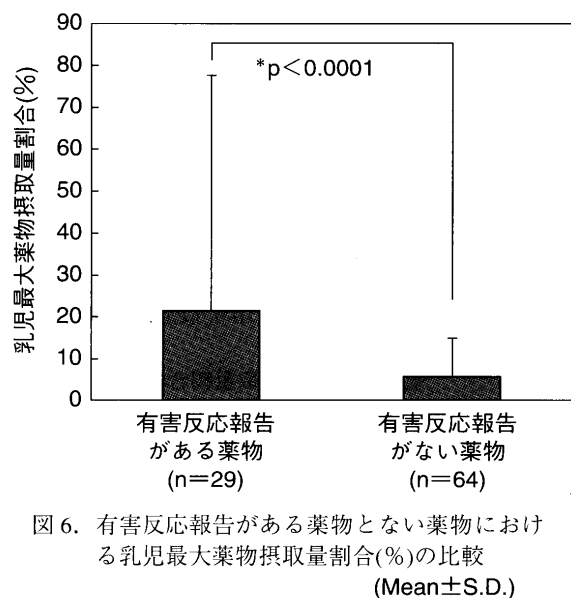


図6. 有害反応報告がある薬物とない薬物における乳児最大薬物摂取量割合(%)の比較 (Mean±S.D.)

告された薬物では score 10 以上が 81% と多かった。一方、有害反応が報告されていない薬物では、score 6 未満が 60% と多く、score 10 未満が 75% であった(図7)。有害反応が報告された薬物と有害反応が報告されていない薬物において、score を比較したところ、有害反応報告群が有意に高かった(31.17 ± 58.26 vs 7.65 ± 8.50 , mean $\pm$ S.D., $p < 0.0001$)。

考 察

授乳婦に薬物を投与する際には、添付文書を参考とするが、大部分の添付文書には授乳を中止すること、投与を回避すること等の記載がある。しかし、母乳栄養は乳児にとって多くの利点を有しており、一律に授乳を中止すべきものではない。そのためにも、哺乳児への有害反応を解析し、危険性を予測し、有害反応をできるだけ回

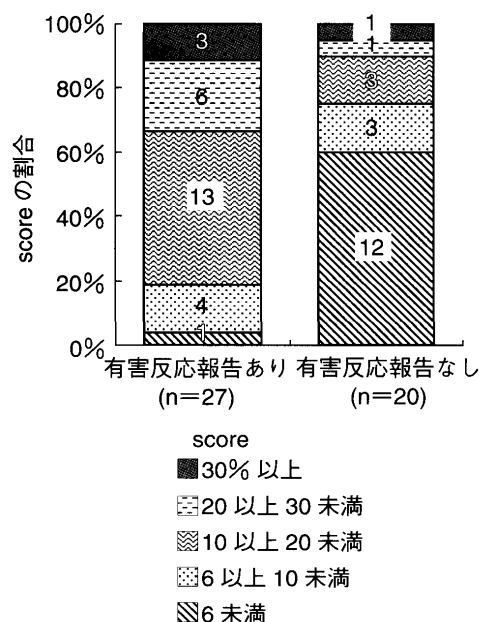


図7. 有害反応報告がある薬物とない薬物における score の割合による比較

避することを検討していく必要があると考える。

哺乳児への影響を及ぼす因子として、薬物の母乳中移行性が考えられる。乳児に有害反応発症が報告された薬物では、有害反応の報告がない薬物に比較し、推定乳児最大薬物摂取量割合(%)が有意に高く(図6)、母乳移行性の高い薬物がやはり危険性が高いことが示唆された。乳児薬物摂取量割合(%)が10%以上の場合危険であるとの報告¹³⁾があり、一つの目安とされている。しかし、乳児への有害反応が報告された薬物において、乳児最大薬物摂取量割合(%)が5%未満の薬物が45%と多く、10%未満での発症例が約65%存在したことにより、10%未満でも危険性が高いことが示唆された(図4)。

また、母乳中薬物濃度が等しい場合でも、哺乳児の発達状態により、有害反応発生が異なることが予想される。調査の結果、有害反応発症時は、生後3カ月以下が約9割を占め、特に、生後7日以下が約50%を占めていた(図3)。したがって、授乳婦への薬物療法時には、出産後3カ月以内に注意し、さらに出産後7日以内には特に注意する必要があることが示唆された。なお、在胎期間、出生時体重等は乳児の発達に大きく影響すると思われるが、症例報告中での記載が少なく、評価はできなかった。

以上より、授乳婦への薬物投与時には、薬物の母乳移行性、乳児発達状態、有害反応報告を総合して考慮することが必要であると考えられた。そのための簡便な一つの方策として、score化による検討を試みた。Atkinson¹⁴⁾は、受胎後34~40週を factor 3、40~44週を2、44~68週を1.5、68週以降を1とし、乳児への投与を考慮す

ることを提案しているが、検証はされていない。本調査では、乳児に有害反応が報告された薬物と報告されていない薬物における score を比較した。乳児に有害反応が報告された薬物では、score 10 以上の薬物が 82% と多く、乳児に有害反応が報告されていない薬物においては、score 6 未満の薬物が 60%、score 10 未満の薬物が 75% と多かった(図 7)。また、乳児への有害反応が報告された薬物と報告されていない薬物での score が有意に異なることにより、乳児への有害反応の予測に役立つ可能性が示唆された。

本方法においては、乳児の発達状態を腎機能のみで評価しており、肝機能、蛋白結合率等は考慮していない。また、乳児がなんらかの疾患を有しており、代謝、排泄能等が低下している場合もある。したがって、このような score を使用した評価には、さらなる検討が必要であり、今後も臨床で使用された報告例を収集し、検証していくことが必要と考える。また、母親が腎機能障害、肝機能障害等の時、あるいは母親が遺伝子多型を有している時は、母乳中濃度がさらに高くなり、乳児に有害反応を起こす可能性が高くなる。これらも今後、考慮すべきである。いずれにしても、授乳婦に薬物療法を行った場合には、哺乳児の状態の注意深い観察、薬物血中濃度測定も含めたモニタリングが必須と考える。

引用文献

- 1) J.T. Wilson, Determinants and consequences of drug excretion in breast milk, *Drug Metab. Rev.*, **14**, 619-652 (1983).
- 2) American Academy of Pediatrics Committee on Drugs, The transfer of drugs and other chemicals into human milk, *Pediatrics*, **108**, 776-789 (2001).
- 3) B. Bailey, S. Ito, Breast-feeding and maternal drug use, *Pediatr. Clin. North Am.*, **44**, 41-54 (1997).
- 4) G. Pons, E. Rey, I. Matheson, Excretion of psychoactive drugs into breast milk, *Clin. Pharmacokinet.*, **27**, 270-289 (1994).
- 5) S. Ito, Drug therapy for breast-feeding women, *N. Engl. J. Med.*, **343**, 118-126 (2000).
- 6) C.R. Howard, R.A. Lawrence, Drug and breastfeeding, *Clin. Perinatol.*, **26**, 447-478 (1999).
- 7) L. Murray, D. Seger, Drug therapy during pregnancy and lactation, *Emerg. Med. Clin. North Am.*, **12**, 129-149 (1994).
- 8) A.E. Dillon, C.L. Wagner, D. Wiest, R.B. Newman, Drug therapy in the nursing mother, *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, **24**, 675-697 (1997).
- 9) R.L. Breitzka, T.L. Sandritter, F.K. Hatzopoulos, Principles of drug transfer into breast milk and drug disposition in the nursing infant, *J. Hum. Lact.*, **13**, 155-158 (1997).
- 10) 菅原和信, 豊口禎子, “薬剤の母乳への移行”, 南山堂, 2008, pp.1-588.
- 11) P. O. Anderson, Drug use during breast-feeding, *Clin. Pharm.*, **10**, 594-624 (1991).
- 12) 馬場一雄, “小児の正常値”, 医学書院, 1977, pp.334-337.
- 13) WHO Working Group, “Drugs and human lactation”, ed. by P.N. Benett, F. R. C. P. Bath, Elsevier, Amsterdam, 1988, pp.65-75.
- 14) H.C. Atkinson, E.J. Begg, B.A. Darlow, Drugs in human milk, *Clin. Pharmacokinet.*, **14**, 217-240 (1988).