

氏名・（本籍）	うえまつ かずこ 植松 和子（東京）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	博士甲第 4006 号
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	妊娠高血圧症候群患者の薬物療法 ーラベタロールの臍帯血・母乳中濃度と臨床所見ー
論文審査委員	（主査）教授 木津 純子（博士（薬学）） 教授 服部 豊（医学博士） 教授 中村 智徳（博士（薬学））

## 論文内容の要旨

### 【緒言】

日本赤十字社医療センター（当院）は、総合周産期母子医療センター、母体救命対応総合周産期母子医療センター（スーパー総合周産期センター）の指定を受けており、母体・胎児や新生児の生命に関わる事態に対応している。また、緊急に母体救命処置が必要な妊産褥婦については、救急医療と周産期医療が連携して治療にあたっている。WHO（世界保健機関）-UNICEF（国際連合児童基金）の提唱する、BFH（Baby Friendly Hospital: 赤ちゃんにやさしい病院）に認定されており、母児の有益性を考慮した母乳育児を施設全体で推進している。当院の分娩件数は年間約 2,500 件、母体年齢は約 40%が 35 歳以上の高年齢でハイリスク妊娠が多く、妊娠期・授乳期の薬物療法も増加し、とくに、近年では妊娠高血圧症候群（pregnancy induced hypertension ; PIH）が問題となってきた。PIH の薬物療法については、国際学会から複数のガイドラインが発表されているが、いずれのガイドラインにおいても薬物療法としてラベタロール塩酸塩（ラベタロール）が推奨されている。本邦においても、2009 年に策定された日本妊娠高血圧学会の「妊娠高血圧症候群（PIH）管理ガイドライン」において、ラベタロールが推奨薬の一つに挙げられている。ラベタロールは、 $\beta$  受容体遮断作用と、選択的  $\alpha_1$  受容体遮断作用を有した、 $\alpha\beta$  遮断性降圧薬である。心拍出量への影響が少なく、末梢血管抵抗を減少させることにより緩和で安定な降圧作用を示すことから、妊娠中の血圧コントロールに有用とされ、世界的な標準薬と言える。しかしながら、ラベタロールの医療用医薬品添付文書（添付文書）には「妊婦に対しては投与禁忌」と記載されており、本邦における使用は大きく制限されていた。しかし、2011 年 6 月に添付文書が、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。投与に際しては母体及び胎児の状態を十分に観察し、過度の血圧低下とならないよう注意すること。胎児及び新生児に血圧低下、徐脈等の症状が認められた場合には適切な処置を行うこと」という記載に変更さ

れ、妊婦への使用が増えることが予測された。また、PIH 患者は、出産後授乳期も薬物療法を継続することが多いが、ラベタロールの添付文書には「授乳中の婦人には投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること」とされ、この記載は変更されていない。当院では、添付文書で妊婦禁忌であった時期より、PIH 患者に同意の上にラベタロールを投与し、安全性を確認しながら使用してきた。また出産後も、BFH として母乳育児の重要性を鑑み、基本的にラベタロールの服用を継続し、授乳は中止させていない。このような状況において、薬剤師が病棟、外来等で患者カウンセリングを行う際などに提示しうる適切な情報の根拠の構築が必要と考えられた。それゆえ、症例数の多い当院において、日本人における臨床データを収集し、海外の情報と照らし合わせて、その有用性について検討することとした。なお、以下の研究は本学の研究倫理委員会（許可番号：承 100629-4）、日本赤十字社医療センター臨床研究倫理委員会（許可番号：220）で承認されたものである。

## 1. PIH 患者の薬物療法に関する検討

### 【目的】

2006 年から 2010 年の当院の総分娩における PIH 患者、薬物療法の実態、母体および新生児所見などを調査し、PIH 患者の薬物療法の有用性について検討した。

### 【方法】

5 年間の総分娩について、母体所見（年齢、帝王切開分娩有無）、出生体重を分娩台帳、周産期統計から抽出する。さらに、PIH と診断された母体とその新生児については、降圧薬使用の有無、使用時期（分娩前、分娩後、分娩時）、副作用、新生児所見（アプガースコア、臍帯血 pH、入院の有無）について診療録より調査した。母体の PIH については、ガイドラインに従って、病型、症候、発症時期により分類した。

### 【結果】

5 年間の分娩は計 12,140 件で、PIH 患者は 465 人であった。母体年齢は上昇傾向であったが、総分娩に対する PIH 発症率は毎年約 4% で大きな変動はなかった。そのうち降圧薬使用者は 348 人（使用率 74.8%）で、5 年間に使用率は上昇していた。使用時期は、分娩前・分娩時・分娩後いずれも使用している患者が 28% と最も多く、次いで分娩前・分娩後の使用者が 24% であった。血圧重症群 206 人における使用率が高いが、血圧軽症群においても分娩前約 30%、分娩後 40~60% 使用されていた。降圧薬は、ラベタロール（分娩前：単独 131 人・ニフェジピン徐放製剤との併用 57 人、分娩後：単独 110 人・同併用 46 人）、ニフェジピン徐放製剤（分娩前：単独 9 人、分娩後；単独 111 人）が使用されていた。降圧薬に関連した母体の重大な副作用の報告は認められなかったが、ラベタロールによるふらつきが 3 件、ニフェジピン徐放製剤による頭痛 16 件、頭重感 4 件、ふらつき 4 件が認められた。血圧、蛋白尿とも重症の妊娠高血圧腎症の患者 50 人においては、分娩週数が早い、帝王切開率が高い、新生児においてアプガースコアが低

い、出生体重 2,500 g 未満が多い、入院率が高いなどの傾向が認められた。しかし、5 年間において妊娠期間は 0.5 週延長し、出生体重は 100g 増加し、入院率は低下していることが認められた。また、降圧薬使用に関連する出生児の副作用の報告はなかった。

### 【考察】

今回の調査により当院においては、PIH 患者に対しラベタロールを中心とした薬物療法が実践され、新生児所見の改善が認められていることが示された。また、薬物療法による重大な副作用は認められず、適切な薬物療法で母体を管理する有用性が示唆された。

## 2. PIH 患者における静脈血、臍帯血、母乳中ラベタロール濃度の測定

### 【目的】

PIH 患者にラベタロールを投与した際の母体静脈血、臍帯血中のラベタロール濃度を測定し、胎盤移行性について検討した。さらに、母体静脈血および母乳中の濃度を測定し、ラベタロールの milk plasma ratio (M/P 比)、relative infant dose (RID) を算出し、母乳移行の指標を明らかにした。

### 【方法】

2010 年 4 月～2011 年 8 月に当院産科を受診し、PIH と診断されラベタロール服用中、妊娠 20 週以降、文書での同意が得られた妊婦を対象とした。臍帯血は分娩後 15 分以内に採取し、さらに 2 時間以内に静脈血を採取した。また、分娩後も継続してラベタロールを服用し、母乳育児を開始した授乳婦を対象とし、分娩後退院までの同日に、ラベタロール服用 1 時間後に母体静脈血を採血し、2 時間後に母乳を左右乳房から採取した。血液試料は、抗凝固剤（ヘパリン）入りの容器に採取し、直ちに 3000 回転 6 分間遠心分離し、測定まで -80℃にて凍結保存した。母乳試料は無菌容器に採取し、測定まで -80℃で凍結保存した。臍帯血、静脈血、母乳サンプル 0.2 mL に内標準溶液（プロプラノロール）を添加し、アセトニトリルを用いた除タンパク法で前処理後、LC-MS/MS システムで測定した（測定は住化分析センターに依頼した）。

### 【結果】

#### 1. 母体静脈血、臍帯血中ラベタロール濃度

対象は PIH 患者 29 人で、ラベタロールの投与量は 1 日 150 mg 投与群（50 mg 1 日 3 回）22 人、1 日 300 mg 投与群（100 mg 1 日 3 回）7 人であった。母体の静脈血の血漿中濃度は 150 mg 群 {投与からの経過時間は中央値 6.2（範囲 1-18.5）時間} で 24.8（4.45-92.9）ng/mL、300 mg 群 {4.5（1-11）時間} で 50.4（34.3-69）ng/mL であった。

臍帯血中濃度は 150 mg 投与群 {投与からの経過時間は 5.5（1.5-17.6）時間} で 14.4（3.92-53.8）

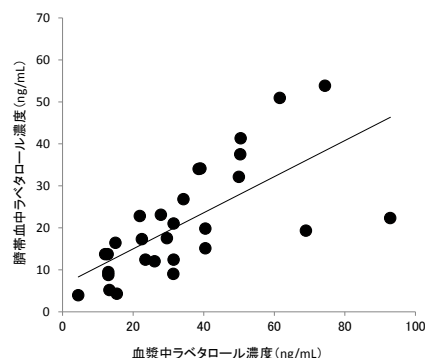


図 1 ラベタロール服用中の PIH 患者の血漿中および臍帯血中ラベタロール濃度  
 $y=0.43x+6.40$   $r=0.688$   $n=29$

ng/mL、300 mg 投与群 {3.5 (1.5-9.6) 時間} で 34.0 (19.3-50.9) ng/mL であった。

ラベタロールの母体の血漿中濃度と臍帯血中濃度は相関 ( $r = 0.688$ ) を示した (図 1)。

## 2. 母体静脈血、母乳中ラベタロール濃度

対象は授乳婦 14 人と、その乳児 14 人で、ラベタロール投与量は 150 mg 群 9 人、300 mg 群 5 人であった。母体の静脈血および母乳の採取日は分娩後 4 (3-7) 日であった。服用 1 時間後の血漿中濃度は、150 mg 群では 29.8 (18.1-58.9) ng/mL、300 mg 群で 88.4 (82.1-157.0) ng/mL であった。母乳中ラベタロール濃度は、服用 2 (2-2.3) 時間後の左右母乳平均で 150 mg 群は 31.7 (19.0-64.8) ng/mL、300 mg 群は 131.0 (107.0-210.5) ng/mL であった。母体血漿中濃度と母乳中濃度は相関 ( $r = 0.780$ ) を示した。

全患者の M/P 比は 1.11 (0.55-2.38)、RID は 0.27 (0.09-0.56) % であった。

### 【考察】

欧米人の先行研究では、ラベタロール 1 日 330 mg 投与群 ( $n=4$ ) において、血漿中濃度 64 ng/mL、臍帯血中濃度 42 ng/mL と報告されている。今回、ラベタロールの血漿中濃度と臍帯血中濃度は相関を示し、日本人においても、臍帯血中に母体血濃度の 60 ~ 70% 移行することが示唆された。

薬物母乳移行の指標である M/P 比は、血漿から母乳への移行しやすさの目安で、1 を上回れば移行しやすいとされている。本研究では、M/P 比は 1.11 であり、ラベタロールは母乳中に移行しやすい薬物であることが示唆された。また RID は体重当たりの治療量が成人と同等とした場合の乳児の摂取量であり、10% 程度であれば問題ないと考えられている。ラベタロールの RID は 0.27%、最大でも 0.56% であり、乳児摂取量は少ない薬物であることが示唆された。

## 3. PIH 患者へのラベタロール投与における母体及び新生児所見

### 【目的】

ラベタロールが投与された PIH 患者と、新生児の所見を明らかにし、ラベタロールによる薬物療法の有用性について検討した。

### 【方法】

研究 2 の臍帯血濃度測定患者を対象とし、患者の年齢、分娩週数、投与量、投与期間、副作用を調査した。また、新生児の出生体重、アプガースコア、臍帯血 pH などを調査した。

### 【結果】

対象は 29 人で、血圧重症群 20 人、血圧軽症群 9 人であった。ラベタロールの投与量は 150 mg 群が 22 人、300 mg 群 7 人であった。患者の年齢は 38 (30-46) 歳、分娩週数 37 (29-41) 週、投与期間は 7 (1-38) 日間、新生児の出生体重は 2,386 (930-3,516) g {血圧重症群 2,290 (930-3,072) g、血圧軽症群 2,510 (1,528-3,516) g} であった。アプガースコア 1 分値 8 (5-9)、5 分値 9 (8-9)、臍帯血 pH 7.323 (7.21-7.384) であった。

2,500 g 未満の低出生体重児は 18 人で、1,500 g から 2,499 g が 12 人、1,500 g 未満が 6 人であった。そのうち 2 人（いずれも重症高血圧、300 mg 投与）のアプガースコア 1 分値が 5 点であったが、5 分値では 9 点に回復した。また、いずれの新生児も徐脈などの所見は認められなかった。また、低出生体重児 18 人も退院までに体重増加を認め、異常は認められなかった。

#### 【考察】

ラベタロールによる新生児への影響として、血圧低下、徐脈がみられるとの報告があるが、今回の対象者には発現しなかった。低出生体重児が多かったが、「PIH 患者の出生児には子宮内胎児発育遅延、早産による低出生体重児が多い」という江口らの報告でも明らかのように、ラベタロール投与による影響より、母体 PIH の病態による影響が大きいと考えられる。以上より、PIH 患者へのラベタロール投与は有効であったと考えられる。ただし低出生体重児については十分な観察と、今後もさらなる調査継続が必要と考えられる。

#### 4. 授乳婦へのラベタロール投与における母体及び乳児所見

##### 【目的】

ラベタロールを服用している授乳婦と、母乳育児の乳児の所見を明らかにし、授乳婦に対するラベタロール投与の有用性について検討した。

##### 【方法】

研究 2 の母乳中濃度測定患者を対象とし、授乳婦の年齢、分娩週数、投与量、PIH 分類、その新生児の出生体重、入院の有無、母乳育児状況について調査した。また健診時の所見として、分娩後健診日までの日数、母体の薬物療法継続有無、ラベタロール投与量、母乳育児状況、乳児所見として母乳・ミルク摂取量、体重増加、心拍、心雑音、呼吸、胸部・腹部所見、頭囲測定、姿勢・筋肉の緊張、手足の動き、光・音への反応、乳幼児簡易精神発達検査などを調査した。

##### 【結果】

対象は授乳婦 14 人と、その乳児 14 人で、投与量は 150 mg 群 9 人、300 mg 群 5 人であった。年齢は 39 (35-46) 歳、分娩週数は 38 (30-40) 週であった。血圧重症は 9 人 (300 mg 群は全員)、血圧軽症が 5 人であった。乳児 14 人の出生体重は 2,437 (1,198-3,264) g であった。入院した 2,500g 未満の低出生体重児は 7 人 (1,500g 未満は 2 人)、入院期間 5.5 (4-59) 日であった。14 人全例母乳育児が行われ、母乳摂取量、体重増加などの所見に異常は認められなかった。

乳児健診日は、分娩後日数中央値 23 (5-35) 日が 9 人、55 (45-73) 日が 5 人で、1 日の体重増加は前者が 33.7 (28.1-43.5) g、後者が 39 (18.4-50.1) g であった。完全母乳 12 人、混合 2 人であった。薬物療法継続者は 11 人で、ラベタロール 150 mg 群 7 人、300 mg 群 1 人、ニフェジピン徐放製剤 1 日 20 mg 1 人、40mg 2 人であった。ラベタロール継続

者 8 人の乳児の体重増加は 33.5 (19.7-48) g であった。全乳児において体重増加、母乳摂取量、その他健診項目に異常は認められなかった。

#### 【考察】

ラベタロールで薬物療法中の授乳婦の乳児に異常は認められず、服用中も母乳育児の有用性が示唆された。しかしながら、今回の研究では、調査対象症例が少なく、乳児の血漿中ラベタロール濃度を測定し、母乳を介した摂取量を評価していないこと、健診時に乳児の心機能検査などを実施していないなどの問題点もある。ラベタロールの授乳婦への投与の安全性は、今後さらに症例、乳児データの集積が必要と考える。

#### 【結論】

本研究により、海外及び本邦の PIH ガイドラインで推奨されている降圧薬ラベタロールは、日本人においても PIH の薬物療法として有用であり、推奨可能であることが示唆された。今回得られた情報を、薬剤師が活用することにより、母児の有益性を考慮した妊婦、授乳婦へのカウンセリングが可能であると考え。添付文書の改訂により、今後さらに処方の増加が予測されることから、継続して母体・胎児、低出生体重児を含めた新生児、乳児症例のデータ集積、評価をしていく予定である。

## 論文審査結果の要旨

本研究は、妊婦・授乳婦専門薬剤師であり、病院薬剤師として日常的に妊婦・授乳婦に対し薬相談外来やベッドサイドでのカウンセリング業務に携わっている申請者が、勤務先である日本赤十字社医療センターの分娩状況に関する retrospective study を実施し、妊娠高血圧症候群 (PIH) の実態を明らかとしたものである。さらに PIH の薬物療法の中心となっているラベタロール塩酸塩 (ラベタロール) に着目し、妊婦及び授乳婦を対象とした prospective study を実施し新たな知見を得たものである。

総分娩数 12,140 件 (2006 年から 2010 年) における PIH 患者の実態調査は本邦初の報告であり、周産期医療において非常に有用性の高いデータである。ラベタロールは調査当時医療用医薬品添付文書 (添付文書) において妊婦には使用禁忌と記載されているが、国内外のガイドラインでは推奨されている薬剤である。PIH 患者 465 名は、分娩前に 60% が降圧薬を使用しており、その 91% がラベタロールを服用していた。さらに分娩後も 82% が降圧薬を服用しており、その 55% がラベタロールを服用していたことから、PIH 患者の治療の中心はラベタロールであることが明らかとなった。一方、ラベタロールを服用している妊婦の臍帯血への移行や授乳婦における母乳中への移行に関するデータは少なく、とくに日本人を対象としたデータは皆無である。本研究では、PIH 患者の血漿、臍帯血、母乳中のラベタロール濃度を LC-MS/MS システムを用いて測定し、さらに新生児所見を調査した。ラベタロールは妊婦の臍帯血に血漿中濃度の 60~70% 移行するが、徐脈、低血圧などラベタロールによると思われる新生児への影響は認められな

かった。さらにラベタロールは M/P 比 1.11、RID 0.27 と母乳中にも移行するが、母乳栄養を実施しても乳児への影響は認められないことを明らかとした。今回得られた情報は、ラベタロールを服用してからの採血・採取時間も明確で、対象人数も多く、妊婦・授乳婦のラベタロール使用において非常に有用性が高いものである。とくに、2011年6月には添付文書における妊婦への禁忌記載が変更されたことから、PIH患者へのラベタロール使用は増加しており、多くの医療施設で本情報が活用されるものとする。

副査2名により事前審査が実施され、質疑応答の後、考察に関する新たな視点など懇切丁寧な指導がなされ、予備審査を通過した。

博士論文発表会は、平成26年2月20日(木)に、1号館地下1階マルチメディア講堂にて学内の学術公開のもと、教授総会のメンバーなどが出席し、厳粛に実施された。発表当日は、研究内容をコンパクトにまとめた臨床現場における研究ならではのプレゼンテーションが行われ、かつ諮問に対しても、的確な回答がなされた。

本申請者は、日本赤十字社医療センターで薬剤師として勤務しながら実務薬学講座の前期博士課程に進学し、修了後は後期博士課程に進学した。薬剤部長という要職にあり忙しい業務の傍ら、周産小児センターにおいて産婦人科医師や助産婦などの協力を得て本研究を実施し論文にまとめた。このような臨床現場と大学研究室をつないだ研究は、社会人大学院学生の研究として十分評価できるものである。

博士論文発表会後に行われた後期博士課程博士論文合否判定会議では、植松和子君が実践し得られた業績は有用性が高い研究であり、博士学位記の授与に十分に価するものと評価された。

## 論文目録

### 1. 学位論文題目

妊娠高血圧症候群における薬物療法  
—ラベタロールの臍帯血・母乳中濃度と臨床所見—

### 2. 主論文

- 1) Kazuko Uematsu, Eiko Kobayashi, Emi Katsumoto, Mitsuhiro Sugimoto, Tadashi Kawakami, Tomoko Terajima, Kayoko Maezawa, Junko Kizu. Evaluation of pharmacotherapy for pregnancy-induced hypertension. Journal of Drug Interaction Research. 36(1), 29-37, 2012.
- 2) Kazuko Uematsu, Eiko Kobayashi, Emi Katsumoto, Mitsuhiro Sugimoto, Tadashi Kawakami, Tomoko Terajima, Kayoko Maezawa, Junko Kizu. Umbilical cord blood concentrations of labetalol hydrochloride administered to patients with pregnancy-induced hypertension, and subsequent neonatal findings, Hypertension Research in Pregnancy, 2, 1-6, 2013/11
- 3) Kazuko Uematsu, Eiko Kobayashi, Emi Katsumoto, Haruna Matsumoto, Satoko Kawai, Mitsuhiro Sugimoto, Tadashi Kawakami, Tomoko Terajima, Kayoko Maezawa, Junko Kizu. Maternal plasma and breast milk concentration of labetalol administered to lactating women

and infantile findings. The Journal of the Japanese Society for Breastfeeding Research, accepted 2014 January 10.