

報告番号	甲 乙 第 号	氏 名	植松 和子
<p>主 論 文 題 名： 妊娠高血圧症候群患者における薬物療法 —ラベタロールの臍帯血・母乳中濃度と臨床所見—</p>			
<p>【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）が問題となってきている。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、β受容体遮断作用と、選択的α_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。</p> <p>1. PIH患者の薬物療法に関する検討</p> <p>【目的】</p>			

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2000g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年間に於いて妊娠期間は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新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と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）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。

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%程度は許容範囲と考えられている。本研究では、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pH7.323（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なように、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150mg群9人、300mg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(300mg群は全員)、血圧軽症が4人、軽症尿蛋白が1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150mg群7人、300mg群1人、ニフェジピン徐放製剤1日20mg1人、40mg2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られる。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。