

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—

平成 25 年度

植 松 和 子

## 目 次

序論		…1
本論		
第 1 章	妊娠高血圧症候群の薬物療法に関する検討	…5
	1.方法	…5
	2.結果	
	1. 総分娩と PIH 患者	…6
	2. PIH 患者の降圧薬使用状況	…7
	3. 降圧薬の種類と母体副作用	…8
	4. PIH 患者の病型・症候分類	…10
	5.子癇症例	…11
	6. PIH 患者の新生児所見	…12
	7. PIH 病型・重症度と新生児所見	…13
	3.考察	…15
第 2 章	妊娠高血圧症候群患者における臍帯血中ラベタロール濃度と新生児所見	…18
	1.対象及び方法	
	1. 対象	…19
	2. 調査項目	…19
	3. 血液試料	…19
	4. ラベタロール濃度測定方法	…19
	2.結果	
	1. 対象	…20
	2. 臍帯血・静脈血中ラベタロール濃度	…21
	3. 新生児所見	…23
	3.考察	…24

第3章	授乳婦へのラベタロール投与における母体血漿中 および母乳中ラベタロール濃度と乳児所見	27
	1.対象及び方法	…28
	1. 対象	…28
	2. 調査項目	…28
	3. 試料	…28
	4. ラベタロール濃度測定方法	…29
	2 結果	…29
	1. 対象	…29
	2. 新生児所見	…30
	3. ラベタロール血漿中・母乳中濃度	…30
	4. 健診時乳児所見	…33
	3 考察	…33
	総括	… 35
	学位対象論文	…37
	参考文献	…38
	謝辞	… 42

## 序 論

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、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、特に、近年では妊娠高血圧症候群（pregnancy induced hypertension ; PIH）（以下 PIH）が問題となってきた。PIH とは妊娠 20 週以降、分娩後 12 週までに高血圧(140/90mmHg 以上)がみられる場合、または高血圧に蛋白尿を伴う場合のいずれかで、かつこれらの症状が単なる妊娠の偶発合併症によらないものと定義されている<sup>1)</sup>。

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。NHBPEP2000（National High Blood Pressure Education Program）<sup>2)</sup>では、第一選択薬にヒドララジン塩酸塩（ヒドララジン）、ラベタロール、第二選択薬にニフェジピンを位置づけしている。ACOG2002（American Congress of Obstetricians and Gynecologists）<sup>3)</sup>では、第一選択薬にヒドララジン、ラベタロール、ASSHP2000（Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy）<sup>4)</sup>および CHS1997（Canadian Hypertension Society）

<sup>5)</sup>では、ヒドララジン、ラベタロール、ニフェジピンを第一選択薬としている。これらのガイドラインから、ラベタロールは **PIH** 患者への世界的な標準薬と言える。

本邦においても、2009 年に日本妊娠高血圧学会により策定された「妊娠高血圧症候群 (**PIH**) 管理ガイドライン」<sup>1)</sup>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。本ガイドラインでの第一選択薬は、ヒドララジン (経口) あるいはメチルドパ、効果が不十分な場合には、第二選択薬としてヒドララジン (静注)、あるいはニカルジピン (持続静注) に変更、もしくはラベタロール、ニフェジピン徐放製剤に変更するか追加するとされている。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ている<sup>6,7)</sup>。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の時期より、**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。

本研究では、当院における PIH 患者の薬物療法の実態及び母体所見、新生児所見について明らかにした。また、臍帯血への移行性、母乳からの乳児薬物摂取量の指標を明確にするため、ラベタロールが投与されている PIH 患者の血漿中、臍帯血中、母乳中濃度を測定した。臍帯血への移行性と母体所見及び新生児所見を明らかにするとともに、母乳移行指標と乳児所見について検討し、PIH 患者及び授乳婦に対するラベタロールの有用性について検討した。

以下に妊娠高血圧症候群の分類を示す<sup>1)</sup> (Table 1, 2)。

Table 1 妊娠高血圧症候群分類 (病型分類)

病型分類	
1. 妊娠高血圧	妊娠 20 週以降に初めて高血圧が発症し、分娩後 12 週までに正常に復する場合
2. 妊娠高血圧腎症	妊娠 20 週以降に初めて高血圧が発症し、かつ蛋白尿を伴うもので、分娩後 12 週までに正常に復する場合
3. 加重型妊娠高血圧腎症	1) 慢性高血圧が妊娠前あるいは妊娠 20 週までに存在し、妊娠 20 週以降蛋白尿を伴うもの 2) 高血圧と蛋白尿が妊娠前あるいは妊娠 20 週までに存在し、妊娠 20 週以降、何れか、または両症状が増悪する場合 3) 蛋白尿のみを呈する腎疾患が妊娠前あるいは妊娠 20 週までに存在し、妊娠 20 週以降に高血圧が発症する場合
4. 子癇	妊娠 20 週以降にはじめて痙攣発作を起こし、二次性痙攣が否定されるもの

Table 2 妊娠高血圧症候群分類（症候分類）

		症候分類	
血圧	軽症 (h)	収縮期	140 mmHg 以上 160 mmHg 未満
		拡張期	90 mmHg 以上 110 mmHg 未満
	重症 (H)	収縮期	160 mmHg 以上
		拡張期	110 mmHg 以上
蛋白尿	軽症 (p)	原則 24 時間尿定量で 300 mg/日以上 2 g/日未満	
	重症 (P)	2 g/日以上、随時尿の場合連続して 3+ (300 mg/dL) 以上	
発症時期	早発型		妊娠 32 週未満に発症するもの
	EO: early onset type		
	遅発型		妊娠 32 週以降に発症するもの
			LO: late onset type

なお、本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。

# 本 論

## 第 1 章 妊娠高血圧症候群の薬物療法に関する検討

日本における周産期医療の統計としては厚生労働省の人口動態統計がある<sup>8)</sup>。これによると、出生率は年々低下し、周産期死亡率も年々低下している。一方、産科医の減少に伴う出産施設の減少と出産年齢の上昇に伴うハイリスク症例の増加が著しく、その結果、基幹病院では薬物療法を必要とする妊婦が増加している。特に、PIHについては、2009年に本邦のガイドライン<sup>1)</sup>が策定され、注目されている。

本章では、薬物療法が行われる妊娠中の疾患であるPIHに着目し、当院におけるPIHの薬物療法について、降圧薬使用状況、母体所見、新生児所見についてデータを収集・解析し、その実態を明らかとした。

### 1. 方法

2006年から2010年の5年間における当院の総分娩について、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、妊娠高血圧症候群管理ガイドラインに従って分類した。



## 2. 結果

### 1. 総分娩と PIH 患者

2006 年から 2010 年の 5 年間に、計 12,140 件の分娩があり、毎年件数が増加傾向であることが認められた。PIH 患者数も増加していたが、総分娩に対する PIH 発症率は毎年約 4%であった。また、PIH 患者の高年齢率は 50~60%と、総分娩に比し高い値であった。初産率はほぼ同じ比率であったが、帝王切開率および低出生体重児率は、いずれも PIH 患者で高値であった (Tables 3, 4)。

Table 3 Total deliveries and pregnancy-induced hypertension statistics (PIH)\*

	2006	2007	2008	2009	2010
Total number of deliveries (persons)	2,129	2,331	2,478	2,477	2,725
Proportion of advanced-age mothers (%) <sup>1)</sup>	35.2	37.4	35.3	36.5	40.2
Proportion of primiparas (%)	63.4	62.5	59.5	60.5	63.3
Cesarean section rate (%)	19.2	19.9	20.6	18.0	19.1
Proportion of low-birth-weight neonates (%) <sup>2)</sup>	13.6	13.9	13.0	12.1	12.7
Number of patients with PIH (persons)	78	82	94	106	105
Incidence of PIH (%)	3.7	3.5	3.8	4.3	3.9
Proportion of advanced-age mothers (%) <sup>1)</sup>	60.3	48.8	53.2	56.6	62.9
Proportion of primiparas (%)	62.8	63.4	64.9	63.2	71.4
Cesarean section rate (%)	38.5	51.2	48.9	34.9	54.3
Proportion of low-birth-weight neonates (%) <sup>2)</sup>	42.3	42.7	38.3	26.4	35.2

\* These statistics exclude women who delivered multiple children

1) Advanced age defined as those mothers  $\geq 35$  years old

2) Low-birth-weight neonate defined as a birth-weight  $< 2,500$  g

Table 4 Comparison of women diagnosed with and without pregnancy-induced hypertension (PIH)

	Number of patients		P value
	PIH	non-PIH	
Advanced-age at time of delivery	263	4493	<0.05
Proportion of primiparas	303	7501	NS
Cesarean sections	212	2346	<0.05
Proportion of low-birth-weight neonates	169	1580	<0.05

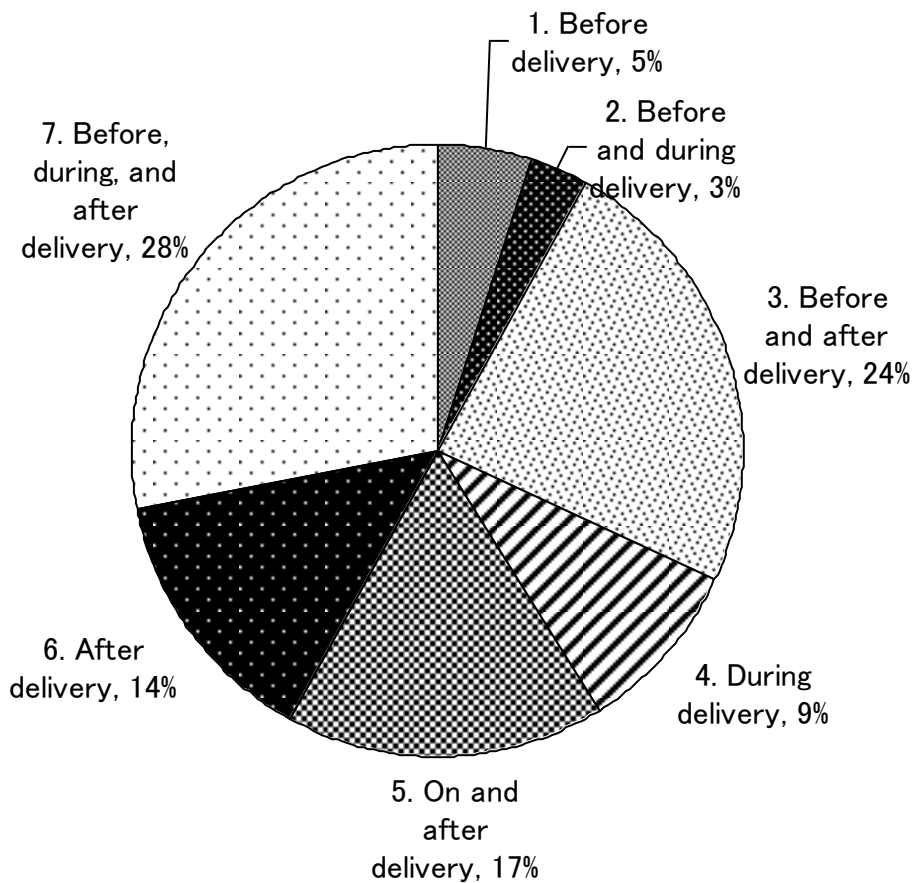
$\chi^2$ -test

## 2. PIH 患者の降圧薬使用状況

PIH 患者 465 人のうち、降圧薬を使用していたのは 348 人（使用率 74.8%）であり、5 年間に使用率は上昇していた（Table 5）。降圧薬使用群について、その使用時期別にみると、分娩前・分娩時・分娩後のいずれの時期も使用している患者が 28%と最も多く、次いで分娩前及び分娩後の 24%であった（Figure 1）。

Table 5 Use of hypotensive agents in patients with pregnancy-induced hypertension (PIH)

Year	2006	2007	2008	2009	2010	Total
PIH patients (n)	78	82	94	106	105	465
Treatment with hypotensive agents (n)	50	63	66	82	87	348
Proportion of patients receiving hypotensive agents (%)	64.1	76.8	70.2	80.2	82.9	74.8



(n = 348)

Figure 1 Timing of treatment with hypotensive agents (2006–2010)

### 3. 降圧薬の種類と母体副作用

降圧薬は、分娩前には、ラベタロール（商品名；トランデート<sup>®</sup>）の使用量が年次ごとに増えており、次いでラベタロールとニフェジピン徐放製剤（商品名；アダラートL<sup>®</sup>）の併用が多かった。また分娩時には、ニカルジピン注（ペルジピン<sup>®</sup>）、次いで子癇発作予防のための硫酸マグネシウム注（マグネゾール<sup>®</sup>、マグセント<sup>®</sup>）が使用されており、併用例も認められた。分娩後は、ニフェ

ジピン徐放製剤とラベタロールがほぼ同数であった (Table 6)。

診療録に記載されている降圧薬に関連する母体副作用としては、重大な副作用の報告はなかったが、その他の副作用の主なものとして、ラベタロールによるふらつき 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。

Table 6 Type of hypotensive agent, timing, and number of doses administered to patients with pregnancy-induced hypertension

Timing	Hypotensive agent (doses)	2006	2007	2008	2009	2010	Total	
Before delivery	Monotherapy	Labetalol	15	22	24	35	35	131
		Nifedipine	4	0	3	0	2	9
		$\alpha$ -Methyldopa	1	1	1	0	1	4
		Hydralazine	0	0	1	0	1	2
	Combination therapy	Labetalol + Nifedipine	9	8	8	10	22	57
		Others	0	1	1	1	0	3
During delivery	Monotherapy	Nicardipine	18	19	6	16	16	75
		MgSO <sub>4</sub>	6	13	10	15	10	54
	Combination therapy	MgSO <sub>4</sub> + Nicardipine	2	4	6	8	4	24
After delivery	Monotherapy	Labetalol	18	27	31	19	15	110
		Nifedipine	10	9	14	32	46	111
		Nifedipine once-a-day sustained-release preparation	0	1	0	2	6	9
	Combination therapy	Labetalol + Nifedipine	5	15	10	9	7	46
		Others	2	4	0	1	1	8

Labetalol: labetalol hydrochloride、Nifedipine :nifedipine sustained-release preparation、

Nicardipine :nicardipine injection 、 MgSO<sub>4</sub> :magnesium sulfate injection

#### 4. PIH 患者の病型・症候分類

PIH 患者 465 人の重症度分類では、血圧重症群は 206 件で、そのうち蛋白尿も重症は 50 人、蛋白尿が認められない人数は 115 人であった。血圧軽症群は 247 人であり、蛋白尿重症群は 6 人のみで、蛋白尿が認められない人数が最も多く 186 人であった。発症時期としては、重症妊娠高血圧腎症では早発患者が多かったが、その他の群では、いずれも遅発患者が多かった。年次ごとに傾向は認められなかった (Table 7)。

Table 7 Disease type, severity, and timing of onset in patients with pregnancy-induced hypertension

Disease type	Severity		Number of episodes	Timing of onset	2	2	2	2	2	Total
	Blood pressure	Protein-uria			0	0	0	0	1	
Preeclampsia	Severe	Severe	50	Early	6	6	3	1	11	27
				Late	2	5	10	2	4	23
	Severe	Mild	41	Early	3	1	0	5	0	9
				Late	5	4	4	5	14	32
	Mild	Severe	6	Early	0	1	0	0	0	1
				Late	1	1	2	1	0	5
	Mild	Mild	55	Early	3	3	1	0	1	8
				Late	7	10	15	5	10	47
Hypertension in pregnancy	Severe	Absent	115	Early	3	4	8	7	2	24
				Late	16	13	14	34	14	91
	Mild	Absent	186	Early	2	4	1	4	3	14
				Late	29	27	34	40	42	172
Superimposed preeclampsia <sup>1)</sup>			8	1	2	2	1	2	8	
Eclampsia (Refer to Table 6)			4	0	1	0	1	2	4	

<sup>1)</sup> Patients with superimposed preeclampsia: 1 patient with IgA nephropathy, 1 with nephrotic syndrome, 1 with glomerular nephritis, and 5 with essential hypertension

## 5. 子癇症例

PIH 患者 465 人に子癇症例が 4 人あり、内訳では妊娠子癇はなく、分娩子癇 3 人、産褥子癇 1 人で、すべて初産婦であった。分娩子癇の 3 人中 2 人は分娩前の降圧薬の投与はなく、分娩 I 期に血圧上昇し、痙攣発作を発症したため、緊急帝王切開分娩となった。他の 1 人は分娩前より降圧薬を内服、分娩中は降圧薬点滴投与中であったが、分娩 II 期に痙攣発作を発症したため、吸引分娩となった。産褥子癇の 1 人は、妊娠 27 週、胎盤早期剥離の適応で緊急帝王切開分娩となり、術後 8 時間後に痙攣発作を発症した。子癇症例 4 人すべての母子の予後は良好であった (Table 8)。

Table 8 Patients with eclampsia (2006–2010)

	Gestation- al age on delivery	Primipara /multipara	Diagnosis	Admission managemen- t	Drug therapy		
					Before delivery	During delivery	After delivery
1	39 w 0 d	Primipara	Eclampsia during delivery	0 day (Transport)	None	MgSO <sub>4</sub>	Labetalol Nifedipine
2	40 w 6 d	Primipara	Eclampsia during delivery	10 days	Labetalol <sup>¶</sup>	Nicardipine injection	Nifedipine
3	27 w 6 d	Primipara	Puerperal eclampsia (after 8 hr of delivery)	0 day (Transport as an emergency)	Labetalol <sup>¶</sup>	MgSO <sub>4</sub>	Nifedipine (At eclamp- sia attacks: MgSO <sub>4</sub> )
4	41 w 4 d	Primipara	Eclampsia during delivery	4 days	None	[Emergency Cesarean section for eclampsia attacks] Diltiazem Propofol Fentanyl Midazolam	Nifedipine* at specific points (BP: 120 mmHg or more)

Labetalol: labetalol hydrochloride、Nifedipine :nifedipine sustained-release preparation、

MgSO<sub>4</sub> :magnesium sulfate injection BP: systolic blood pressure W = weeks; d = days

## 6. PIH 患者の新生児所見

年次推移においてアプガースコア、臍帯血 pH に変化はなかったが、母体年齢、出生児体重は上昇傾向を示し、入院率は低下していた (Table 9)。

2006 年と 2010 年の母体・新生児所見を比較した解析結果からは、どの項についても有意差は認められなかった。しかし、母体年齢が 1 歳上昇していたにも係らず、妊娠期間が 0.5 週延長し、出生体重は 100 g 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 (Table 10)。

Table 9 Neonatal characteristics (single pregnancy) in patients with pregnancy-induced hypertension

Year	Number of patients	Materal age (years)	Gestational age (weeks)	Birth weight (g)	AP1	AP5	Umbilical cord venous blood pH	Neonatal admission rate (%)
2006	77	34.4 ± 3.6	36.8 ± 3.2	2426.7 ± 715.0	8.2 ± 1.2	8.4 ± 1.8	7.30 ± 0.06	34.6
2007	82	34.4 ± 4.1	36.8 ± 2.9	2499.2 ± 720.3	8.4 ± 1.0	8.7 ± 1.2	7.28 ± 0.05	34.1
2008	94	35.1 ± 3.4	37.3 ± 2.5	2530.0 ± 583.4	8.4 ± 0.9	9.2 ± 0.8	7.31 ± 0.04	23.4
2009	104	34.8 ± 3.8	37.6 ± 2.3	2673.0 ± 572.9	8.3 ± 1.0	9.0 ± 1.1	7.31 ± 0.05	22.6
2010	104	35.4 ± 3.8	37.3 ± 2.8	2562.6 ± 615.4	8.1 ± 1.0	9.1 ± 0.9	7.30 ± 0.05	21.9

AP1: Apgar score at 1 min.

Mean ± S.D.

AP5: Apgar score at 5 min.

Table 10 Comparison of neonatal characteristics in 2006 with those in 2010

	2006 (n=77)	2010 (n=104)	P value
Maternal age (years)	34.4 ± 3.6	35.4 ± 3.8	0.15
Gestational age (weeks)	36.8 ± 3.2	37.3 ± 2.8	0.41
Birth weight (g)	2426.7 ± 715.0	2562.6 ± 615.4	0.27
AP1	8.2 ± 1.2	8.1 ± 1.0	0.92
AP5	8.4 ± 1.8	9.1 ± 0.9	0.04*
Umbilical cord venous blood pH	7.30 ± 0.06	7.30 ± 0.05	0.82

AP1: Apgar score at 1 min.  
AP5: Apgar score at 5 min.

Mean ± S.D. (Student's t-test)  
(<0.05)

## 7. PIH 病型・重症度と新生児所見

各群における母体、新生児所見、降圧薬使用状況は Table 9 に示す通りであった。母体所見では年齢に大きな差は見られなかったが、分娩週数は血圧重症の妊娠高血圧腎症で早かった。帝王切開率は血圧、蛋白尿とも重症の妊娠高血圧腎症が最も高かった。新生児所見では、臍帯静脈血 pH に大きな差は見られなかったが、血圧、蛋白尿とも重症の妊娠高血圧腎症でアプガースコアが低く、児体重の平均が 2,000 g 未満であった。また、児の入院率も最も高かった。

降圧薬使用率は分娩前、分娩時、分娩後とも、血圧重症群で高かった。しかし血圧軽症群においても分娩前に約 30%、分娩後に 40~60%降圧薬を使用していた。また、診療録記載からの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 (Table 11、Table 12)。



Table 11 Severity of pregnancy-induced hypertension and neonatal characteristics (2006–2010)

Disease type	Severity		Number of Episodes	Maternal age (years)	Gestational age (weeks)	Cesarean section rate (%)	Proportion of patients receiving hypotensive agents (%)			Birth weight (g)	AP1	AP5	Umbilical cord venous blood pH	Neonatal admission rate (%)
	Blood pressure	Urinary protein					Before delivery	During delivery	After delivery					
Preeclampsia	Severe	Severe	50	34.3 ± 5.3	33.6 ± 4.3	80.0	74.0	52.0	88.0	1765.2 ± 828.1	7.6 ± 1.7	9.0 ± 0.6	7.30 ± 0.06	64.0
	Severe	Mild	41	34.9 ± 4.2	35.6 ± 4.2	46.3	48.8	58.5	78.0	2232.3 ± 875.4	8.1 ± 1.8	9.4 ± 0.9	7.29 ± 0.07	31.7
	Mild	Severe	6	32.8 ± 2.9	37.7 ± 1.4	50.0	33.3	16.7	66.7	2662.5 ± 579.0	8.8 ± 0.4	9.3 ± 0.5	7.34 ± 0.06	16.7
	Mild	Mild	55	34.6± 4.6	37.1 ± 3.7	45.5	27.3	23.6	45.5	2481.9 ± 864.1	8.5 ± 1.2	8.8 ± 2.6	7.29 ± 0.05	30.9
Hypertension in pregnancy	Severe	Absent	115	35.7 ± 4.4	37.6 ± 3.0	45.2	49.6	53.9	75.7	2626.2 ± 691.8	8.4 ± 1.3	9.4 ± 0.7	7.30 ± 0.08	25.2
	Mild	Absent	186	34.6 ± 5.1	38.5 ± 2.5	30.1	36.6	21.0	43.5	2849.1 ± 605.6	8.6 ± 1.2	9.4 ± 1.3	7.30 ± 0.08	14.5

AP1: Apgar score at 1 min.  
AP5: Apgar score at 5 min.

Mean ± S.D.

Table 12 Comparison of neonatal characteristics in 2006 with those in 2010

	2006 (n=36)	2010 (n=49)	P value
Maternal age (years)	34.4 ± 5.1	36.0 ± 4.3	0.16
Gestational age (weeks)	35.3 ± 4.5	35.9 ± 4.2	0.56
Birth weight (g)	2126.8 ± 878.2	2250.7 ± 859.8	0.51
AP1	7.8 ± 2.2	8.2 ± 1.2	0.41
AP5	7.7 ± 3.6	9.3 ± 0.9	0.03*
Umbilical cord venous blood pH	7.271 ± 0.125	7.308 ± 0.050	0.16
AP1: Apgar score at 1 min. AP5: Apgar score at 5 min.		Mean ± S.D.	(Student's t-test) (<0.05)

### 3. 考察

今回、妊娠に伴う疾患である PIH について 2006 年から 2010 年までの 5 年間の調査を行った。PIH は本邦のガイドラインにより「薬剤投与による妊娠継続が積極的分娩誘発に比し、妊娠期間の延長と児の発育をもたらす」<sup>1)</sup>と報告されており、重症の場合薬物療法が中心となる。5 年間の PIH の総分娩件数に対する発症率は約 4% で大きな変動はなかったが、降圧薬の使用率は上昇していた。重症例の増加を反映したものと考えられる。母体年齢は上昇傾向であったが、妊娠期間の延長、出生体重の増加、出生児入院率が低下しており、薬物療法を中心とした PIH 管理により、有意差はないものの、新生児所見が改善されていることが示された。

PIH に対する当院の使用降圧薬は、大規模試験<sup>9)</sup>やメタ解析<sup>10)</sup>により国内ガイドラインの第一選択薬であるメチルドパ、ヒドララジンよりも、ラベタロール、ニフェジピン徐放製剤が中心となっていることが明らかとなった。投与量はラベタロールが 150 mg～300 mg/日、ニフェジピン徐放製剤が 20 mg～40 mg/日であった。分娩前はラベタロール単剤の使用件数が多く、次いでラベタロールとニフェジピン徐放製剤の併用が多かった。分娩後はニフェジピン徐放製剤

単剤の使用件数が増加しており、長期コントロール症例では1日1回投与ニフェジピン徐放製剤(商品名;アダラートCR<sup>®</sup>)が選択される症例も増えていた。その他、持続性カルシウム拮抗薬のアムロジピン、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB:Angiotensin II receptor blocker)のカンデサルタン、バルサルタンも使用されていた。カルシウム拮抗薬の1日1回製剤は一般の高血圧ガイドライン<sup>11)</sup>に準じて使用が増加していたと考えられる。ARBについては妊娠中期から後期にかけて羊水減少による胎児毒性により禁忌となっている薬剤であり、次の妊娠予定がある場合は患者にも十分情報提供しておく必要がある。

5年間のPIH病型・重症度分類からは、母体所見では重症妊娠高血圧に比較し、妊娠高血圧腎症で分娩週数が短く、帝王切開率も高いことが示された。また出生体重も低かった。高血圧のみを呈する状態と比較して、高血圧に蛋白尿を伴う状態の方が母子の予後が悪いとされている報告<sup>12)</sup>と同様の結果であった。また児の入院率も血圧重症の妊娠高血圧腎症で最も高い結果であった。主な入院理由は、殆どが低出生体重によるもので、その他胎便吸引症候群、新生児仮死、心疾患などであった。児の入院理由からも、降圧薬使用に関連する有害事象の報告はなかった。降圧薬使用率は分娩前、分娩時、分娩後とも、血圧重症群で高かったが、血圧軽症群においても一定の割合で降圧薬を使用していた。軽症であっても、妊娠中、分娩時、分娩後の血圧の変動や子癇予防に対して降圧薬が使用されていることが明らかとなった。

PIH患者では腎機能低下がみられることがあり<sup>13)</sup>、腎排泄型の薬剤には注意が必要である。また蛋白尿がある場合、血中アルブミンが低下傾向となるため、蛋白結合率の高い薬剤では、遊離型の増加により血中濃度が上昇する可能性がある。主に使用されていた降圧薬のラベタロールは、蛋白結合率約50%、腎排泄型の薬剤であり、腎機能のモニタリングが重要である。またニフェジピン徐放製剤は蛋白結合率が92~98%と高く、血中アルブミン低下の場合、注意を要する。ニフェジピンは肝臓でほとんど完全に代謝され、未変化体は痕跡程度のみ腎臓から排泄される。両薬剤とも降圧に伴う腎還流圧の低下によっても腎機能を悪化させる可能性があること、肝機能障害も念頭に置く必要がある<sup>14,15)</sup>。

本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。

本調査期間においてラベタロールは医薬品添付文書では妊婦禁忌となっていたが、2011年6月より医薬品添付文書上の妊婦禁忌が緩和され、今後さらに使用が増加することが考えられる。これまで禁忌であったことから妊婦、授乳婦に関する十分な情報がない状況であるため、妊娠中、授乳中の薬物療法の安全性を確保するためにも今後データの集積と情報構築の必要性があると考えられた。

## 第2章 妊娠高血圧症候群患者における臍帯血中ラベタロール濃度と新生児所見

妊娠出産の高年齢化に伴い、妊娠期の疾患である妊娠高血圧症候群（PIH）患者は増加傾向にあり、薬物療法が行われる事例も増加している。我々の実態調査において<sup>16)</sup>、当院で中心的に使用されていることが明らかとなったラベタロールは、緩和な降圧作用により妊娠中の血圧コントロールに有用とされており、PIHの世界的標準薬である。また、医薬品添付文書改訂により、日本においてもPIH患者への使用が増加することが予測される。しかし、臍帯血中濃度や母体血漿中濃度、胎盤移行性については欧米人の報告しかないため、日本人の投与量におけるデータを収集し、検討する必要があると考えられた。Michelら、欧米人患者の先行研究では、1日330 mg投与群（n=4）で、臍帯血中濃度は42 ng/mL、静脈血中濃度64 ng/mLと報告されており、対象は少ないが、この投与量での移行率は65.6%程度と推定されている<sup>17)</sup>。日本での投与方法は、150 mgから投与開始し、効果がない場合徐々に増量し、1日450 mgまで1日3回に分けて投与することとされており、今回は1日150 mg投与群、300 mg投与群について検討した。

また、海外で発売されている、ラベタロール注射薬において、新生児徐脈などがみられるとの報告があることから<sup>18)</sup>、新生児所見について、ラベタロール投与との関連性を検討することとした。

本章では、薬剤師が病棟や外来等で患者カウンセリングを行う際に提示しうる、日本人妊婦へのラベタロール投与に関する適切な情報の構築を目的とし、ラベタロールの投与を受けたPIH患者の臍帯血中濃度、母体血漿中濃度を測定し、母体所見、新生児所見を検証した。

## 1. 対象及び方法

### 1. 対象

2010年4月～2011年8月に当院産婦人科を受診し、PIHと診断されラベタロール錠服用中、妊娠20週以降、文書での同意が得られた妊婦とした。ニフェジピン徐放製剤、分娩時または緊急時のニカルジピン注射薬および硫酸マグネシウム注射薬は併用可能としたが、それ以外の降圧薬が投与された患者は対象外とした。また、多胎、日本人以外および死産も対象外とした。

### 2. 調査項目

ラベタロールの投与量、投与期間、対象患者の年齢、分娩週数、分娩形態、PIHの病型、新生児の出生体重、アプガースコアおよび臍帯血pHを調査した。PIHはガイドラインに従って分類した<sup>1,19)</sup>。

### 3. 血液試料

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、ラベタロール投与後の経過時間についても調査した。検体は抗凝固剤（ヘパリン）入りの容器に採取し、直ちに3,000回転で6分間遠心分離し、測定まで-80℃にて凍結保存した。

### 4. ラベタロール濃度測定方法

臍帯血または静脈血サンプル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による前処理後、LC-MS/MSシステム（Agilent 1200 Series, API4000）に供した。分析カラムはCAPCELL PAK MGIII（2.0 mm I.D.×50 mm L., 5 μm）を用い、移動相10 mmol/L酢酸アンモニウム溶液及びアセトニトリルを0.5 mL/minにてグラジエント分析を実施した。Positive ion modeのエレクトロスプレーイオン化法を用い、ラベタロールのモニターイオンは $m/z$  329→ $m/z$  162、内標準物質は $m/z$  260→ $m/z$  116とした。

なお測定は住化分析センターに依頼した。

## 2. 結果

### 1. 対象

本調査期間 2010 年 4 月～2011 年 8 月（17 カ月間）における単胎の分娩件数は 3,895 件であった。そのうち PIH と診断された患者は 193 人で、このうち、本調査対象となった患者は 29 人であった。

ラベタロールの投与量は 1 日 150 mg 投与群（50 mg 1 日 3 回）が 22 人、投与期間は中央値 7.5（範囲 2 - 38）日であった。1 日 300 mg（100 mg 1 日 3 回）が 7 人、投与期間は 7（1 - 18）日であった。ラベタロール 1 日 150 mg 投与群、1 日 300 mg 投与群では、ニフェジピン徐放製剤併用が、それぞれ 2 人、3 人であった。また、分娩時に降圧治療を行った事例が 15 人あり、ニカルジピン持続点滴が 9 人、硫酸マグネシウム持続点滴が 4 人、両剤併用が 2 人であった。

母体年齢は 38（30 - 46）歳 [1 日 150 mg 投与群；39（30 - 46）歳、1 日 300 mg 投与群；37（30 - 40）歳]、分娩週数は 37（29 - 41）週 [1 日 150 mg 投与群；38（31 - 41）週、1 日 300 mg 投与群；32（29 - 40）週]、初産は 22 人（1 日 150 mg 投与群；18 人、1 日 300 mg 投与群；4 人）であった。帝王切開は 21 人（1 日 150 mg 投与群；15 人、1 日 300 mg 投与群；6 人）であった。PIH 症候分類では重症 20 人、軽症 9 人で、全員ラベタロール単剤、またはニフェジピン徐放製剤が併用されていた。PIH 症候分類とラベタロールの投与量を Table 13 に示した。

Table 13 Sub-Type of PIH and dose of labetalol

Blood pressure	Timing of onset	Urinary protein	Dose of labetalol (number of patients)		Subtotal	Total
			150 mg/day	300 mg/day		
H	EO	P	3	3	7	20
		P	0	0		
		Absent	0	1		
H	LO	P	1	1	13	
		P	5	0		
		Absent	4	2		
h	EO	P	0	0	0	
		P	0	0		
		Absent	0	0		
h	LO	P	1	0	9	
		P	2	0		
		Absent	6	0		
Total			22	7	29	

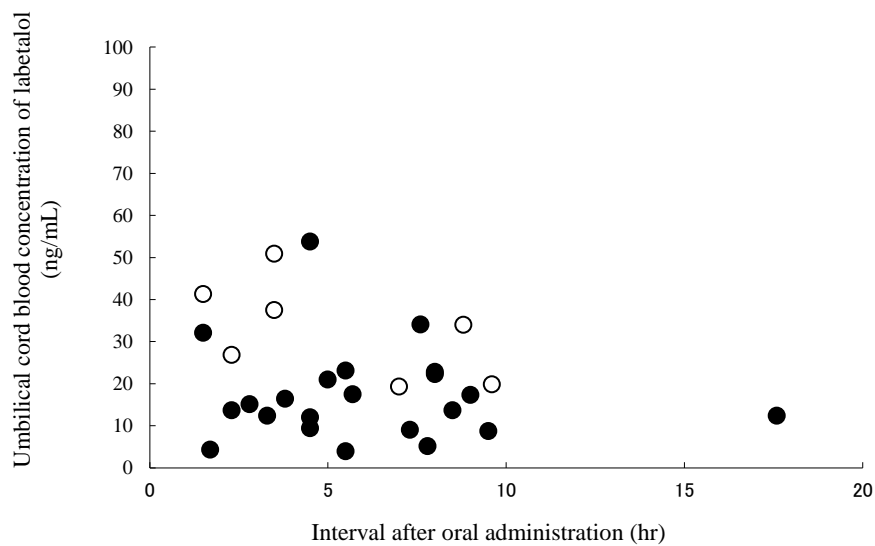
H : severe hypertension, h : mild hypertension, P : severe proteinuria, p : mild proteinuria  
EO : early onset, LO : late onset

## 2. 臍帯血・静脈血中ラベタロール濃度

臍帯血中濃度は1日150mg投与群(1回50mg)で中央値14.4(範囲3.92-53.8)ng/mL、投与からの経過時間は5.5(1.5-17.6)時間であった。1日300mg投与群(1回100mg)で34.0(19.3-50.9)ng/mL、投与からの経過時間は3.5(1.5-9.6)時間であった。ラベタロールの臍帯血中濃度、服用後の経過時間をFigure 2に示した。

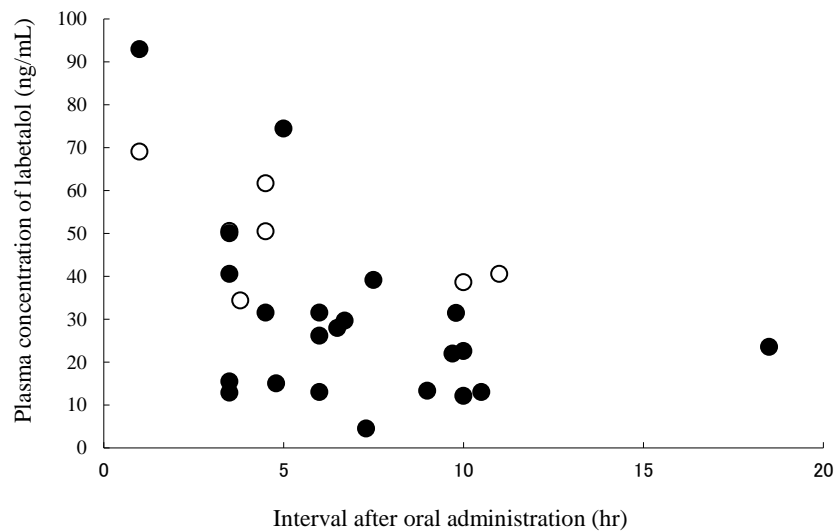
母体静脈血濃度は1日150mg投与群で24.8(4.45-92.9)ng/mL、投与からの経過時間は6.2(1-18.5)時間であった。300mg投与群では50.4(34.3-69.0)ng/mL、投与からの経過時間は4.5(1-11)時間であった。ラベタロール母体血漿中濃度、服用後の経過時間をFigure 3に示した。また、ラベタロールの臍帯血中濃度と母体血漿中濃度の相関をFigure 4に示した( $r=0.688$ )。





**Figure 2** Umbilical cord blood concentration of labetalol hydrochloride administered to patients with PIH

Umbilical cord blood concentrations of labetalol with respect to the interval after oral administration are shown. ○: Patients treated at 300 mg/day (100 mg × 3 times a day), ●: Patients treated at 150 mg/day (50 mg × 3 times a day)



**Figure 3** Maternal plasma concentration of labetalol hydrochloride administered to patients with PIH

Maternal plasma concentrations of labetalol with respect to the interval after oral administration are shown. ○: Patients treated at 300 mg/day (100 mg × 3 times a day), ●: Patients treated at 150 mg/day (50 mg × 3 times a day)

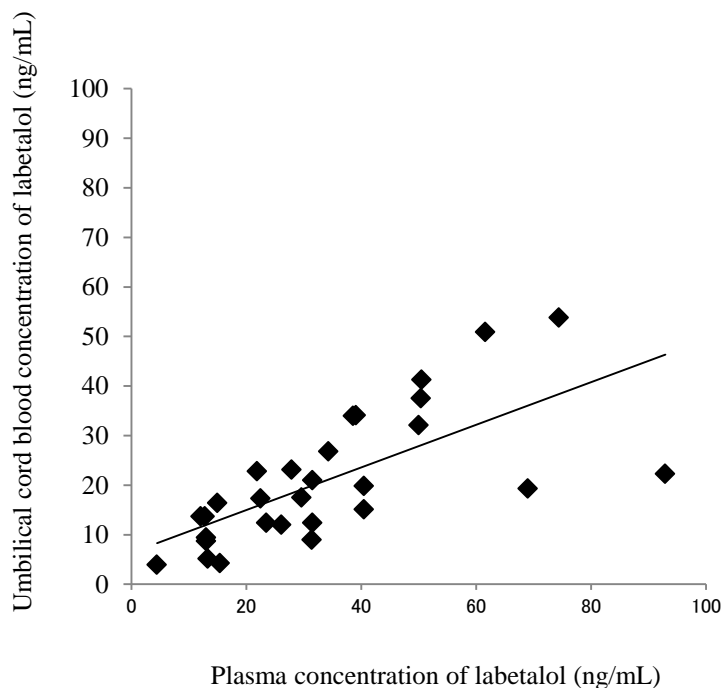


Figure 4 Correlation between the umbilical cord blood and maternal plasma concentrations of labetalol hydrochloride administered to patients with PIH

There was a correlation between the umbilical cord blood and maternal plasma concentrations of labetalol ( $r=0.688$ ). Regression line,  $y=0.43x + 6.40$

### 3. 新生児所見

出生体重は、血圧軽症群中央値 2,510 (範囲 1,528 - 3,516) g、血圧重症群 2,290 (930 - 3,072) gであった。新生児 29 人中、2,500 g 未満の低出生体重児が 18 人、そのうち 1,500 g から 2,499 g が 12 人、1,500 g 未満が 6 人であった。

出生体重ごとに、アプガースコア 1 分値、5 分値、臍帯血 pH を Table 14 に示した。出生体重 1,500 g 未満の新生児 2 人にアプガースコア 1 分値に 5 点がみられたが、5 分値では 9 点に回復した。18 人の低出生体重児は退院までに体重増加を認め、異常は見られなかった。

Table 14 Sub-type of PIH and neonatal findings

Blood pressure	Cesarean section (persons)	Birth weight (g)	With respect to the birth weight (persons)	AP1	AP5	Umbilical cord blood pH	
H (n=20)	15	2,290 (930-3,072)	<1,500 g	6	8 (5-9)	9 (9-10)	7.32 (7.21-7.35)
			1,500 to 2,499 g	8	8.5 (8-9)	9 (9-10)	7.32 (7.26-7.36)
			2,500 g or more	6	9 (8-9)	9.5 (9-10)	7.32 (7.26-7.36)
h (n=9)	6	2,510 (1,528-3,516)	<1,500 g	0	—	—	—
			1,500 to 2,499 g	4	8.5 (8-9)	9.5 (9-10)	7.32 (7.27-7.35)
			2,500 g or more	5	8 (8-9)	9 (9-10)	7.33 (7.27-7.38)

AP1: Apgar score at 1 min. AP5: Apgar score at 5 min.  
H : severe hypertension, h : mild hypertension

### 3. 考察

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する  $\alpha\beta$  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<sup>6,7)</sup>。また、CFI (cerebral flow index)<sup>20)</sup> に影響せず、CPP (cerebral perfusion pressure) を低下させることから、重症 preeclampsia (子癇前症) の子癇防止に適切とされており、国際学会においてもラベタロール注射薬が第一選択薬と認められている<sup>3,21-24)</sup>。

健康成人単回投与におけるラベタロールの薬物動態 (n=5) は、1回 50 mg 投与群で、Tmax 0.97 時間、T<sub>1/2</sub> 17.22 時間および Cmax 21.77 ng/mL、1回 100 mg 投与群で Tmax 1.22 時間、T<sub>1/2</sub> 17.65 時間および Cmax 59.73 ng/mL で、血中濃度は用量依存性を示すと報告されている<sup>25)</sup>。

日本での投与方法は、150 mg から投与開始し、効果がない場合徐々に増量し、1日 450 mg まで1日3回に分けて投与することと示されている。最近の医薬品

添付文書改訂により、日本においても PIH 患者への使用が増加することが予測される。

本研究では、PIH患者29人の臍帯血中濃度と母体血漿中ラベタロール濃度を測定したところ、1日投与量150 mg群が22人、330 mg群が7人であった。後者の群の7人は血圧・蛋白尿とも重症の早発群が3人、血圧のみ重症の早発群が1人、血圧・蛋白尿とも重症の遅発群が1人、血圧のみ重症の遅発群が2名で、全員が血圧重症群であった。結果は、1日150 mg（1回50 mg）投与群（n=22）で臍帯血中濃度中央値14.4（範囲3.92 - 53.8）ng/mLおよび静脈血中濃度中央値24.8（4.45 - 92.9）ng/mLで、服用後の経過時間はそれぞれ5.5（1.5 - 17.6）および6.2（1 - 18.5）時間であった。また、臍帯血中濃度と母体血漿中濃度との濃度比は0.59であった。1日300 mg（1回100 mg）投与群（n=7）では臍帯血中濃度34.0（19.3 - 50.9）ng/mLおよび静脈血中濃度50.4（34.3 - 69.0）ng/mLで、服用後の経過時間はそれぞれ3.5（1.5 - 9.6）および4.5（1 - 11）時間であった。臍帯血中濃度と母体血漿中濃度との濃度比は0.67であった。

Michel ら、欧米人の先行研究において臍帯血中濃度は、1日330 mg投与群（n=4）で42 ng/mL、静脈血中濃度64 ng/mLと報告されている<sup>17)</sup>。今回、血漿中の濃度が92.9 ng/mL（50 mg服用1時間後）、74.4 ng/mL（50 mg服用5時間後）および69.0 ng/mL（100 mg服用1時間後）と高い値を示した患者も認められたが、臍帯血中濃度は、各々22.3 ng/mL、53.8 ng/mLおよび19.3 ng/mLであった（Figure 4）。ラベタロールの臍帯血中濃度と母体血漿中濃度とは相関を示し（ $r = 0.688$ ）、欧米人と同様日本人でも、母体血から臍帯血に59～67%移行することが確認された。

ラベタロールは新生児に、低血圧、徐脈の報告があるが<sup>18)</sup>、今回の対象者には発現しなかった。また、江口らの報告<sup>26)</sup>と同様、低出生体重児が多い傾向がみられたが、ラベタロール投与による影響よりも、母体のPIH病態による影響が大きいと考えられる。我々の研究では血圧重症群の新生児20人のうち、低出生体重児は14人で、そのうち1,500 g未満が6人であった。一方、血圧軽症群9人の新生児のうち、低出生体重児は4人で、1,500 g未満の児はいなかった。出生体重1,500

g未満の新生児2人にアプガースコア1分値に5点がみられたが、5分値では9点に回復した。その他の新生児のアプガースコア、臍帯血pHに異常は見られなかった。

今回の結果より、日本人においてラベタロールの母体静脈血から臍帯血への移行は欧米人と差はなく、60～70%であることが明らかとなった。また、新生児には、妊娠高血圧症候群の重症度によって出生体重の低下がみられるが、今回の対象に限ってはラベタロールによる徐脈などの影響はみられなかった。

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。

### 第3章 授乳婦へのラベタロール投与における母体血漿中および母乳中ラベタロール濃度と乳児所見

妊娠高血圧症候群（PIH）患者は、分娩後も引き続き治療薬であるラベタロールの投与が必要となることが多いが、ラベタロールの添付文書においては、授乳中の婦人に対しては、「母乳中へ移行することから投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させる」と記載され、ラベタロールを投与する場合には授乳を中止することを推奨している。しかしながら、母乳育児は、乳児の成長や発達に好影響をもたらすとともに、下痢、中耳炎、壊死性腸炎などの感染症リスクの低下、アレルギー性疾患、乳児突然死症候群、糖尿病、リンパ腫などの疾患リスクの低下が報告されている<sup>27)</sup>。さらに、認知機能に関しても母乳育児により、IQが有意に高くなったという報告もある<sup>28)</sup>。一方、母体に対しても、オキシトシン分泌による子宮の回復、早期の体重減少や、卵巣がん、乳がんのリスク低下、閉経後の大腿骨近位部骨折の減少が示されており、母乳育児は母子ともに重要とされている<sup>27)</sup>。当院はBFHとして、出産後も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。

今回、薬剤師が病棟、外来等で授乳婦へのカウンセリングを実施する際に提示しうる適切な情報の構築を目的とし、日本人を対象としてラベタロール投与中の授乳婦の血漿中および母乳中のラベタロールを測定し、M/P比、RIDを算出するとともに、乳児所見を明らかにすることとした。

ラベタロールの母乳中への移行についてMichelらは、1日330 mg～800 mgの投与（24人）で、母乳中濃度が27.0～46 ng/mL<sup>17)</sup>、Lunellらは、1日600 mgの投与（2人）で129 ng/mLおよび223 ng/mL<sup>29)</sup>、Mirpuriらは、1日600 mg投与（1人）で710 ng/mL<sup>30)</sup>と報告している。各報告の対象症例数は少なく、母乳中濃度には大きな差があることから、ラベタロールの母乳中への移行については、さらなる検討が必要とされている。とくに、我が国におけるラベタロールの投与量は、1日150 mgあるいは300 mgである。しかしながら、この投与量における

母乳中への移行については未だ検討されていない。それゆえ、今回、初めて日本人を対象とし、ラベタロール1日150 mg、あるいは300 mg 投与中の授乳婦の血漿中および母乳中のラベタロールを測定し、M/P 比を求めた。さらに、哺乳量を調査してRIDを算出するとともに、乳児所見について検討した。

## 1. 対象及び方法

### 1. 対象

2010年4月～2011年8月に当院産科を受診し、PIHと診断されてラベタロールを服用中で、妊娠20週以降、文書での同意が得られた患者のうち、分娩後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と乳児とした。

ラベタロールで血圧がコントロールできない場合にはニフェジピン徐放製剤が追加される。ニフェジピンの併用はラベタロールの血漿中および母乳中濃度に影響を与えないと考えられていることから、併用例も含めることとした。

それ以外の降圧剤が投与された患者は対象外とした。また、多胎、日本人以外、死産も対象外とした。

### 2. 調査項目

対象患者の年齢、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。

PIHはガイドラインに従って分類した。

### 3. 試料

ラベタロールの最高血中濃度到達時間は約1時間であることから、分娩後退院までに、ラベタロール服用1時間後に母体静脈血を採血した<sup>25)</sup>。また、ラベ

タロールの母乳中濃度は内服 1～3 時間後にピークとなることから、同日のラベ  
タロール服用約 2 時間後および 3～4 時間後に母乳を左右の乳房から採取した<sup>31)</sup>。  
血液試料はヘパリン入りの容器に採取し、直ちに 3,000 回転 6 分間遠心分離  
し、測定まで-80℃にて凍結保存した。また母乳試料は無菌容器に採取し、測定  
まで-80℃にて凍結保存した。

#### 4. ラベタロール濃度測定方法

母乳または血漿試料サンプル 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による前処理後、LC-MS/MS シス  
テム (Agilent 1200 Series, API4000) に供した。分析カラムは CAPCELL PAK MGIII  
(2.0 mm I.D.×50 mm L., 5 μm) を用い、移動相 10 mmol/L 酢酸アンモニウム溶液  
及びアセトニトリルを 0.5 mL/min にてグラジエント分析を実施した。Positive ion  
mode のエレクトロスプレーイオン化法を用い、ラベタロールのモニターイオン  
は  $m/z$  329→ $m/z$  162、内標準物質は  $m/z$  260→ $m/z$  116 とした。

なお、測定は住化分析センターに依頼した。

## 2. 結果

### 1. 対象

本調査対象となった患者は授乳婦 14 人と、その乳児 14 人であった。ラベタ  
ロールの投与量は、1 日 150 mg (1 回 50 mg, 1 日 3 回) 投与患者は 9 人、300 mg  
(1 回 100 mg, 1 日 3 回) 投与患者は 5 人であった。それぞれニフェジピン徐放  
製剤併用が 2 人ずつであった。

年齢は中央値 39 (範囲 35 - 46) 歳、分娩週数は 38 (30 - 40) 週、初産 8 人、  
帝王切開 6 人であった。母体病型症候分類では、150 mg 投与患者は血圧重症群  
4 人、血圧軽症群 4 人、尿蛋白軽症のみが 1 人、300 mg 投与患者は 5 人すべて  
血圧重症群であった。入院中は全員にラベタロールの投与が継続されていた。



## 2. 新生児所見

新生児 14 人の体重は中央値 2,437 (範囲 1,198 - 3,264) g、アプガースコア 1 分値 8.5 (8 - 9)、5 分値 9.5 (6 - 10)、臍帯血 pH 7.327 (7.056 - 7.384) であった。出生体重 2,500g 未満の低出生体重児が 7 人で、そのうち 2,000g 未満が 4 人であった。入院期間は 5.5 (4 - 59) 日であったが、出生体重 2,000g 未満の 4 人の入院期間は、1,948g の児では 9 日、1,528g は 43 日、1,450g は 50 日および 1,198g は 59 日であった。

入院児含め全例母乳育児が行われ、退院時までの母乳率は 100% であった。退院までの新生児の母乳摂取量、体重増加などの所見に異常は認められなかった。いずれの出生児も退院時には 2,000g を超えていた。

## 3. ラベタロール血漿中・母乳中濃度

母体静脈血、母乳の採取日は分娩後中央値 4 (範囲 3 - 7) 日であった。服用 1 時間後の静脈血中濃度は、1 日 150 mg 投与患者 (1 回 50 mg) で 29.8 (18.1 - 58.9) ng/mL、1 日 300 mg 投与患者 (1 回 100 mg) で 88.4 (82.1 - 157.0) ng/mL であった。左乳房と右乳房からの母乳中ラベタロール濃度は、ラベタロール服用 2 時間後で相関係数  $r=0.936$ 、3~4 時間後も相関係数 0.974 といずれも良好な相関を示した。また、各患者の 2 時間後の左右母乳の平均値と血漿中濃度は良好な相関を示した ( $r=0.780$ )。母乳中ラベタロール濃度は、1 日 150 mg 投与患者では、服用 2 (2 - 2.3) 時間後の左右母乳の平均で 31.7 (19.0 - 64.8) ng/mL であった。1 日 300 mg 投与患者においては、2 (2 - 2.3) 時間後に 131.0 (107.0 - 210.5) ng/mL であった。また、1 日 150 mg 投与患者の服用 3.25 (3 - 4) 時間後の左右母乳平均濃度は 45.05 (10.4-192) ng/mL、1 日 300 mg 投与患者は 3 (3 - 3.8) 時間後 125 (98 - 192) ng/mL であった。対象患者のラベタロール服用 1 時間後の血漿中ラベタロール濃度、投与 2 時間後の左右母乳中の平均ラベタロール濃度、M/P 比、RID を示した (Figure 5、Table 15)。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。

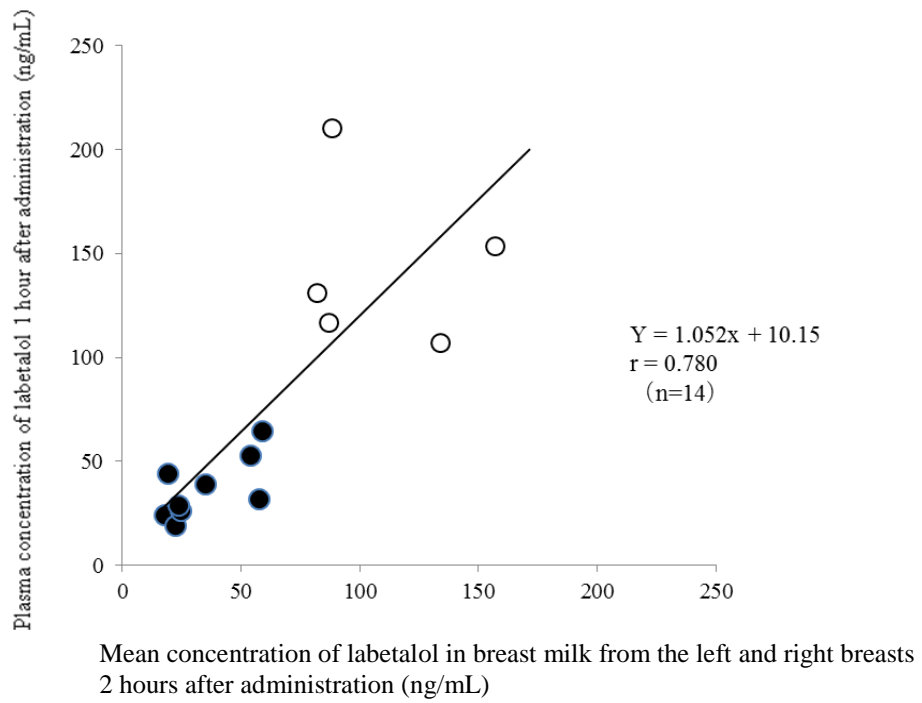


Figure 5 Plasma and breast milk concentrations of labetalol in PIH patients receiving labetalol

Table 15 Plasma and breast milk concentrations of labetalol, M/P ratio, and RID in PIH patients receiving labetalol

Maternal age (years)	Maternal body weight (kg)	Daily dose (mg)	Maternal labetalol intake (mg/kg/day)	Plasma concentration of labetalol 1 hr after administration (ng/mL)	Breast milk concentration of labetalol 2 hr after administration (ng/mL)	M/P ratio	Birth weight (g)	Daily suction volume (mL)	Infant's labetalol intake (mg/kg/day)	Relative infant dose (%)
37	71.2		2.11	57.8	31.7	0.55	3,264	495	0.004807	0.23
46	52.3		2.87	18.1	24	1.33	2,510	375	0.003586	0.12
39	47.6		3.15	22.3	19	0.85	2,734	405	0.002815	0.09
38	67		2.24	19.1	44.2	2.31	1,528	225	0.006509	0.29
37	61.2	150	2.45	58.9	64.8	1.1	1,198	180	0.009736	0.40
39	53.1		2.82	35.3	39.1	1.11	1,450	225	0.006067	0.22
39	50.3		2.98	54	52.9	0.98	2,560	390	0.008059	0.27
38	63		2.38	24.8	26.2	1.06	2,364	360	0.00399	0.17
35	64.1		2.34	23.7	28.9	1.22	2,736	405	0.004278	0.18
38 (35-46) Median (range)	61.2 (47.6 -71.2)		2.45 (2.11 -3.15)	24.8 (18.1 -58.9)	31.7 (19.0 -64.8)	1.10 (0.55 -2.31)	2,510 (1,198 -3,264)	375 (180 -495)	0.004807 (0.002815 -0.009736)	0.22 (0.09 -0.40)
41	58		5.17	82.1	131	1.6	2,120	315	0.019465	0.38
40	63		4.76	87.1	117	1.34	1,948	285	0.017118	0.36
39	50.1	300	5.99	134	107	0.8	3,072	450	0.015674	0.26
37	48.1		6.24	157	153.5	0.98	2,002	300	0.023002	0.37
40	52.3		5.74	88.4	210.5	2.38	2,570	390	0.031944	0.56
40 (37-41) Median (range)	52.3 (48.1 -63.0)		5.74 (4.76 -6.24)	88.4 (82.1 -157.0)	131.0 (107. -210.5)	1.34 (0.80 -2.38)	2,120 (1,948 -3,072)	315 (285 -450)	0.019465 (0.015674 -0.031944)	0.37 (0.26 -0.56)

M/P ratio = Breast milk concentration/maternal plasma concentration      Relative infant dose = infant intake/maternal intake × 100

#### 4. 健診時乳児所見

乳児健診日は、分娩後日数中央値 23（範囲 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、40 mg 2 人であった。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。

### 3. 考察

ラベタロールは外国人において母乳移行することが報告されている。しかしながら、ラベタロールを投与されたPIH患者は、分娩後も継続してラベタロールを投与されることが多く<sup>16)</sup>、母乳の有益性を考慮すると、母乳育児が重要である。

Michel らは、ラベタロールを 1 日 330 mg 投与（4 人）における平均母乳中濃度は 29.0 ng/mL、400 mg 投与（11 人）で 27.0 ng/mL、600 mg 投与（6 人）で 39.0 ng/mL、700 mg 投与（2 人）で 46 ng/mL、800 mg 投与（1 人）で 43 ng/mL といずれも服用後の時間が明確でないが、投与量と関連性が低いことを報告している<sup>17)</sup>。一方、Lunell らは、1 日 600 mg を投与した 2 人の母乳中濃度が 129 ng/mL（服用後 2.17 時間）、223 ng/mL（服用後 2.10 時間）<sup>29)</sup>、Mirpuri らは、1 日 600 mg 投与（1 人）で 710 ng/mL と報告している<sup>30)</sup>。これらの報告における数値の差は、対象患者数も少なく患者背景が異なっていること、母乳の採取時間が一定でないことなどによるものと考えられる。

本研究では、1 日 150 mg 投与（9 人）で 2 時間後の母乳中濃度は中央値 31.7 ng/mL（範囲 19.0 - 64.8 ng/mL）、M/P 比は 1.10（0.55 - 2.31）、RID は 0.22%（0.09 - 0.40%）であった。1 日 300 mg 投与（5 人）の 2 時間後の母乳中濃度は 131.0 ng/mL（107.0 - 210.5 ng/mL）、M/P 比は 1.34（0.80 - 2.38）、RDI は 0.37%（0.26 - 0.56%）と投与量に関連して上昇することが認められた（Figure 5、Table 15）。今回は、服用から採取までの時間を厳守し、母乳は左右から採取して、その平均値を求

めたことで、ばらつきの少ない値が得られたと考える。全体の M/P 比の中央値は 1.11 であり、1 を超えていることからラベタロールは母乳中に移行しやすい薬剤であることが確認された。しかしながら、RID の中央値は 0.27%、最大でも 0.56% であり、母乳育児による児への影響は少ないと考える。今回得られた結果は、授乳婦にラベタロールを投与する際に有用なデータとなると考える。

授乳婦へのラベタロール投与による乳児への影響については、Leitz F.らは授乳婦にラベタロールを 1 日 330~800 mg 投与しても、乳児には有害事象が出現しなかったことを報告している<sup>32)</sup>。また、我が国のガイドラインにおいても、短期間の使用であればラベタロールの母乳育児への影響はほとんどないと考えられている<sup>り</sup>。しかしながら、Mirpuri らは、ラベタロールを 1 回 300 mg 1 日 2 回服用していた産褥婦の母乳中濃度が 710 ng/mL を呈し、26 週の出生児体重 640 g の早産児への経鼻的授乳において徐脈 (80~90) が起きたことを報告している<sup>30)</sup>。

今回対象となった 4 人の極低出生体重児においては、1 日 150 mg 投与群授乳婦の 1,198g 児の RID は 0.40%、1,450g 児は 0.22%、1,528g 児は 0.29% であり、1 日 300 mg 投与の 1,948 g 児は 0.36% と、いずれも小さな値であった。また、いずれの児も入院中および健診時に異常な所見は認められなかった。

本研究では、これらの低出生体重児を含めてラベタロールで薬物療法中の授乳婦の乳児に哺乳状況、体重増加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いこと、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、1 か月健診において乳児の心機能検査などをしていないこと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については、今後もさらに症例および乳児データを集積していく必要があると考える。

## 総括

本研究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の指定を受け、BFH（Baby Friendly Hospital：赤ちゃんやさしい病院）に認定されている当院における実態調査を踏まえ、妊娠高血圧症候群（PIH）に対して、海外及び本邦のガイドラインで推奨される降圧薬ラベタロールの臍帯血、静脈血、母乳中濃度を測定し、臨床における母体所見、新生児所見を明らかにした。

### 1. PIH 患者の薬物療法に関する検討

2006年から2010年5年間の当院でのPIHの発症推移、降圧薬の使用状況などについて考察した。分娩件数の約4%がPIHと診断されており、薬物療法としては、添付文書禁忌である時期より、海外のガイドラインを基にラベタロールが主に使用されていたことが確認された。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 患者における臍帯血中ラベタロール濃度と新生児所見

ラベタロールの母体静脈血から臍帯血への移行は欧米人と同等で、60～70%であることが明らかとなった。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、対象の新生児には徐脈を含め、重大な有害事象は発現せず、アプガースコア、臍帯血pHなどの所見にも問題はみられなかった。超低出生体重児では徐脈などの慎重なモニタリングが必要と考えられるが、降圧が必要な母体へのラベタロール投与は日本人においても問題なく行えることが示唆された。本邦のガイドラインで推奨され、2011年6月に添付文書においても禁忌が緩和されたことから、今後も疫学的な調査を継続することが必要と考える。

### 3. 授乳婦へのラベタロール投与における母体血漿中および母乳中ラベタロール濃度と乳児所見

母乳移行の指標である M/P 比、RID の結果からは、M/P 比の中央値は 1.11 であり、1 を超えていることが確認された。しかし、RID の中央値は 0.27%、最大でも 0.56% であった。今回得られたこの結果より、授乳婦へのラベタロール投与は、投与量に依存して母乳中濃度が上昇するが、RID の値より母乳育児による影響は少ないことが示唆された。今回の対象症例は全例母乳育児が行われたが、入院期間中、乳児健診において、母乳摂取量、体重増加に異常は認められなかった。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。

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、今後さらに処方が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。

## 学位対象論文

- 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, 88-92, 2013.
  
- 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 )



## 参考文献

- 1) Japan Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. ed. Guideline 2009 for care and treatment of hypertension in pregnancy (PIH). Tokyo: Medical View Co., Ltd., 2009. (In Japanese.)
- 2) NHBPEP: Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy, *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183: S1-S2
- 3) ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002; 77: 67-75.
- 4) Brown MA, Hague WM, Higgins J, Lowe S, McCowan I, Oats J, Peek MJ, Rowan JA, Walters BNJ: Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, CONSENSUS STATEMENT. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: full consensus statement. *Aust. NZ. J Obstet Gynaecol.* 2000; 40: 139-155
- 5) Rye E, LeLorier J, Burgess E, et al: Report of Canadian Hypertension Society Consensus Conference , 3 Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997; 157: 1245-1254
- 6) Richards DA, Tuckman J, Prichard BN: Assessment of  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenoceptor blocking actions of labetalol. *Br J Clin Pharmacol.* 1976; 3: 849-855.
- 7) Tukiya K, Otsuka K, Nemoto E, Nakamura Y, Goto E: Hemodynamic Effects of  $\alpha$  and  $\beta$  adrenergic receptor blocker labetalol, calcium channel blocker diltiazem, verapamil, in essential hypertension. *Hurt.* 1981; 3: 1337-1344.
- 8) Vital and Health Statistics Division, Statistics and Information Department,

- Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare, Overview report of vital statistics in 2010.
- 9) Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW: Final report of study on hypertention during pregnancy :the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1 (8273), 647-649, 1982.
  - 10) Magee LA, Cham C, Waterman EJ, et al: Hydralazine for treatment of severe hypertention in pregnancy: meta-analysis. *Brit J Med*, 327, 955-960, 2003.
  - 11) Guidelines for Hypertension Treatment in 2009, Edited by the Committee for the Preparation of the Guidelines for Hypertension Treatment, Japanese Society of Hypertension, Life Science Publishing Co., Ltd. 2009.
  - 12) Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy: *Am J Obstet Gynecolo*, 183, S1 –S22, 2000.
  - 13) Yamazaki M: Point of Diagnosis and Treatment for Pregnancy-Induced Hypertension (PIH). *J Obstet Gynaecolo*, 59, 565-570, 2009.
  - 14) Trandate tablets, Drug Interview Form, Glaxo Smith Kline Co., Ltd., Revised in 2006.
  - 15) Adalat L tablets, Drug Interview Form, Bayer Pharmaceutical Co., Ltd., Revised in 2008.
  - 16) Uematsu K, Kobayashi E, Katsumoto E, et al : Evaluation of pharmacotherapy for pregnancy-induced hypertension. *J Drug Interaction Research*. 2012; 36: 29-37
  - 17) Michel CA: Use of labetalol in the treatment of severe hypertension during pregnancy. *Br. J Clin Pharmacol*. 1979; 8 (suppl 2): 211S-215S.
  - 18) Vermillion ST, Scardo JA, Newman RB, Chauhan SP: A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of

- pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181: 858-861.
- 19) Watanabe K, Naruse K, Tanaka K, Metoki H, Suzuki Y: Outline of Definition and Classification of “Pregnancy induced Hypertension (PIH)”. *Hypertens Res Pregnancy.* 2013; 1: 3-4.
- 20) Belfort MA, Tooke-Miller C, Allen JC Jr, Dizon-Townson D, Varner MA: Labetalol decreases cerebral perfusion pressure without negatively affecting cerebral blood flow in hypertensive gravidas. *Hypertens Pregnancy.* 2002; 21: 185-197.
- 21) Ray W.G. et al: Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183: S1-S22.
- 22) Hanff LM, Vulto AG, Bartels PA, et al: Intravenous use of the calcium-channel blocker nicardipine as second-line treatment in severe, early-onset pre-eclamptic patients. *J Hypertens.* 2005; 23: 2319-2326.
- 23) Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P: Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *Brit Med J.* 2003; 327: 955-960.
- 24) Magee LA, Duley L: Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 3: CD002863.
- 25) Ebihara A, Tawara K, Oka T: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Labetalol in Healthy Volunteers. *Jap J Clini Pharmacol Thera.* 1981; 12: 411-419. (in Japanese.)
- 26) Eguchi K: In: Eguchi K. eds. Management of the fetus, In fact, all of the pregnancy-induced hypertension syndrome, Osaka: MEDICUS SHUPPAN,

- Publishers Co., Ltd.,2007; 73-81. (in Japanese.)
- 27) Gartner LM et al: American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding: Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2005; 115: 496-506
- 28) Kramer MS et al: Breastfeeding and child cognitive development, *Arch Gen Psychiatry* . 2008; 65: 578-584
- 29) Lunell NO, Kulas J, Rane A : Transfer of labetalol into amniotic fluid and breast milk in lactating women. *Eur J Clin Pharmacol*.1985; 28: 597-599
- 30) Mirpuri J, Patel H, Rhee D et al : What's mom on? A case of bradycardia in a premature infant on breast milk. *J Invest Med*. 2008; 56: 409. Abstract
- 31) <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/> Labetalol , National Library of Medicine Lact Med Database
- 32) Leitz F, Bariletto S, Gural R et al : Secretion of labetalol in breast milk of lactating women. *Fed Procc* 1983; 42. 378. Abstract

## 謝辞

本研究にあたり、終始ご懇切なる指導を賜りました慶應義塾大学薬学部実務薬学講座 木津純子教授に深甚な謝意を表します。

本研究に有益なるご助言を戴きました慶應義塾大学薬学部病態生理学講座 服部豊教授ならびに医療薬学センター長 中村智徳教授に深謝いたします。

また、日頃より温かいご助言とご協力をいただきました慶應義塾大学薬学部実務薬学講座の皆様方に深謝いたします。

本研究において薬物濃度を測定していただきました(株)住化分析センター、バイオ技術センターに深謝いたします。

本研究を遂行するにあたり、臨床データ、血液・母乳採取等に多大なご協力いただきました日本赤十字社医療センター井本看護副部長をはじめとし、師長、助産師スタッフの皆様には厚くお礼申し上げます。

また、研究遂行にあたり、多くのご指導、ご助言をいただきました、日本赤十字社医療センター周産母子小児センター顧問杉本充弘先生、周産母子小児センター長川上義先生、周産母子小児副センター長安藤一道先生をはじめ、産婦人科、新生児科の先生方に心より感謝申し上げます。

本研究に多大なご協力を頂きました、日本赤十字社医療センター薬剤部の皆様には心より感謝申し上げます。