

## 抗痙攣剤・向精神薬服用妊婦により出生した新生児の管理 — 周生期におけるゾニサミドの薬物動態を中心に —

(分担研究：ハイリスク新生児の管理に関する研究)

研究協力者 伊藤 進<sup>1)</sup>

協同研究者 河田 興<sup>1)</sup>、大滝吉紀<sup>1)</sup>、日下 隆<sup>2)</sup>、磯部健一<sup>2)</sup>

要約：乳汁中への薬物移行について、測定的基础となる母乳の処理法についてフェノバルビタール（PB）とゾニサミド（ZNS）を用いて検討した。その結果、PBについては全乳中と乳漿中では同じ濃度を示し、ZNSについては全乳より乳漿が10-20%高かった。両薬物ともに母乳のpHを変化させてもその分布に影響しなかった。また、ヒトにおける周生期の動態は不明である新しい抗痙攣剤であるZNSについて、胎盤移行および乳汁移行について検討を加えた。その結果、多剤併用症例であるが、胎盤移行率92%、乳漿を用いた乳汁移行率41-51%であった。そして、乳汁移行率にはZNSと血清アルブミンとの蛋白結合が最も重要な役割を果たしていた。各種抗痙攣剤の乳汁移行率と各薬剤と蛋白結合率の関係をみると良好な負の相関をもち、ZNSはPBとほぼ同じ位置にプロットできた。

見出し語：ゾニサミド、乳汁移行、胎盤移行、薬物動態、蛋白結合

緒言：平成7年度の研究報告書<sup>1)</sup>において、本邦で開発された新しい抗痙攣剤であるゾニサミド（ZNS）が妊娠母体に使用されていた。この薬物は、動物実験で催奇形や乳汁移行の検討はなされているがヒトでのデータはない。そのため、乳汁中の薬物濃度測定的基础的検討を含めて、ZNSの周生期の薬物動態を検討した。

1. 母乳中薬物の高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による分析について

方法：

1) *in vitro*: PBとZNSともに20  $\mu$ g/mlになるように、蒸留水および母乳に添加し、HPLCで蒸留水、全乳および乳漿中のそれぞれの薬物濃度を測定した。また、NaOHを添加することによりpHを変え同様の検討を行った。解析は、蒸留水中の濃度を1として比較した。  
2) *in vivo*: PB服用母体より得られた母乳およびZNS服用母体より得られた母乳を用いて全乳と乳漿中の薬物濃度を測定した。測定は3回行ないその平均値を用いた。

結果：

1) *in vitro*

	PB		ZNS	
pH	6.53-6.60	7.45	6.70-6.98	7.60
全乳	0.94	0.93	0.97	0.97
乳漿	0.97	0.94	1.26	1.19

全乳と乳漿は、PBにおいてほぼ同じ濃度、ZNSにおいては乳漿の方が20%程度高値であった。両薬剤とも、pHの影響はほとんどなかった。

2) *in vivo*

	PB	ZNS
全乳 ( $\mu$ g/ml)	3.62	13.3
乳漿 ( $\mu$ g/ml)	3.99	14.4

*in vitro*の結果とほぼ同じで、ZNSにおいては乳漿は10%程度高値であった。

2. 周生期におけるZNSの薬物動態の研究

対象および方法：香川医科大学附属病院母子センターで出生した正期産児2例であり、ZNSと他の抗痙攣剤併用例であった。児は、外表奇形なく、母乳育児を行なったが neonatal depression や新生児離脱症候群も示さなかった。

1) その症例につき母親の許可を得て、児の薬物動態および母乳移行を検討した。その検討において、動物実験で乳汁/血漿が1と報告されていたが、その比がそれより低値のためZNSの蛋白結合と母乳移行の関係も検討した。

2) *in vivo*: 乳漿中濃度と母体血中濃度および母体血漿遊離分画濃度との関係、

3) *in vitro*: ZNSのヒト血清アルブミン（HSA）および $\alpha 1$ -acid glycoprotein ( $\alpha 1$ -AG)への結合性の検討：0.1Mリン酸緩衝液（pH 7.4）でHSAを4.5mg/dl、 $\alpha 1$ -AGを50mg/dlに調製し、各々に1/10の割合で212  $\mu$ g/mlのZNS水溶液を添加してその溶液中と遊離分画のZNS濃度を測定した。なお、測定は3回行ない平均を用いた。

結果：

1) ZNSの新生児の薬物動態

胎盤移行率は92%であった。出生後の薬物動態は first-order kinetics

を示し、血中半減期はそれぞれ109時間と61時間であった。

2) ZNSの乳汁移行率とZNSの蛋白結合の *in vivo* の検討  
出生後のZNSの乳漿中濃度、母体血中濃度および母体血漿中遊離分画濃度との関係を検討した。乳汁移行率は、41-51%で分娩初期の方が移行率は高かった。乳漿中濃度は、母体遊離分画濃度と同様の動態を示していた。

3) ZNSの蛋白結合の *in vitro* の検討

溶液中濃度と遊離分画濃度の関係は下に示す結果になった。

	HSA	$\alpha 1$ -AG
溶液中 ( $\mu$ g/ml)	19.1	18.6
遊離分画 ( $\mu$ g/ml)	12.0	17.4

蛋白結合率は、HSAで37%、 $\alpha 1$ -AGで6%であった。

考察：ZNSは、本邦で開発された分子量212.23, pK 9.66のベンズイソキサゾール系の脂溶性で塩基性化合物である<sup>2)</sup>。広い発作型スペクトラムを持つため、多くの症例に使用されるようになった。そして、妊婦に使用されていることも多くなっている。しかし、胎児への影響については、動物実験において他の抗痙攣剤と比較して催奇形性は低い<sup>3)</sup>ことや乳汁移行率が約1であるとの報告はあるが、ヒトでの報告は殆どなされていない。我々の今回の検討では、胎盤移行率は92%と非常によいが、乳汁移行率は41-51%であった。そして、その移行率はZNSの血清アルブミンとの結合に依存していた。そこで、各種の抗痙攣剤の以前のデータを参考に横軸にその乳汁移行率を縦軸にその蛋白結合率をとると良好の負の相関を得た。ZNSはPBとほぼ同じ位置にプロット出来た。抗痙攣剤や向精神薬服用中での母乳育児については、平成8年度の全国調査<sup>4)</sup>において産婦人科医や小児科医の間でも一定の見解は得られていない。その原因として、それらの医師間での母乳育児の価値観の差異が大きいと考えられる。現時点では、米国小児科学会が禁忌としている薬剤<sup>5)</sup>を除いて母乳育児を推進することが必要と考えられた。

結論：乳汁中でのPBとZNSの乳漿中の分布を検討し、その傾向が判明すれば測定し易い乳漿中の測定で可能と考えられた。ZNSの乳汁移行は、血清アルブミンとの結合に最も影響されていた。その他の抗痙攣剤の乳汁移行もその蛋白結合に影響されていた。

参考文献：

- 1) 伊藤進ほか：抗痙攣剤・向精神薬服用妊婦より出生した新生児の管理。厚生省心身障害研究「新生児の疾患とケアに関する研究」平成7年研究報告書 p 23-24, 1996。
- 2) Uno H, et al: Study on 3-substituted 1,2-benzisoxazole derivatives. 6. synthesis of 3-(sulfamoylmethyl)-1,2-benzisoxazole derivatives and their anticonvulsant activities. J Med Chem 22: 180-183, 1979。
- 3) 寺田芳規ほか：新しい抗てんかん薬 Zonisamide (AD-8d10) の生殖試験。薬理と治療 15: 203-219, 1987。
- 4) 伊藤進ほか：抗痙攣剤・向精神薬服用妊婦より出生した新生児の管理。厚生省心身障害研究「新生児の疾患とケアに関する研究」平成8年研究報告書 p 22-23, 1997。
- 5) Kauffman, et al: The transfer of drugs and other chemical into human milk. Pediatrics 93: 137-150, 1994。

1) 香川医科大学 小児科 2) 同 母子センター

1) Department of Pediatrics, Kagawa Medical University 2) Maternal and Children's Center



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:乳汁中への薬物移行について、測定の基礎となる母乳の処理法についてフェノバルビタール(PB)とゾニサミド(ZNS)を用いて検討した。その結果、PBについては全乳中と乳漿中では同じ濃度を示し、ZNSについては全乳より乳漿が10-20%高かった。両薬物ともに母乳のpHを変化させてもその分布に影響しなかった。また、ヒトにおける周生期の動態は不明である新しい抗癌薬であるZNSについて、胎盤移行および乳汁移行について検討を加えた。その結果、多剤併用症例であるが、胎盤移行率92%、乳漿を用いた乳汁移行率41-51%であった。そして、乳汁移行率にはZNSと血清アルブミンとの蛋白結合が最も重要な役割を果たしていた。各種抗癌薬の乳汁移行率と各薬剤と蛋白結合率の関係をみると良好な負の相関をもち、ZNSはPBとほぼ同じ位置にプロットできた。