

妊娠中に服用した喘息治療薬の新生児に対する影響と対策

(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：東 明正

要約：気管支喘息の治療に用いられる薬物の催奇形性、胎児の発育、新生児への影響について明らかにするために文献的検討を行った。テオフィリンはヒトで催奇形性は明らかでないがよく胎盤を移行し、新生児の血中濃度は母体血濃度と同等かそれ以上となる。新生児の血中濃度が $12\mu\text{g/ml}$ を越えると神経過敏、頻脈などの症状が出現することがあり、また新生児の半減期は長い（未熟児では約30時間）ため長時間の観察が必要である。 β_2 刺激薬は妊娠中も安全に使用できる。また、吸入ベクロメサゾンには特に安全性が高い。また、プロレドニゾロンもヒトでの催奇形性は明らかでないが、早産、低出生体重児の頻度がやや高くなる。しかし、胎児が低酸素状態に弱いことを考えれば重症発作では使用することが現状では妥当である。この場合、頻回の超音波、心電図による胎児モニターが必要である。

見出し語：喘息治療薬、妊娠、新生児、テオフィリン、ステロイド

緒言：気管支喘息は妊娠の約1%に合併することが報告されている。軽症例では妊娠によって病状の変化はあまり認めないが、重症例では悪化する例があり特に妊娠後期に多いといわれている。胎児は無酸素状態に敏感であり、母体の発作を薬物によって抑制することは胎児にとっても重要なことである。しかし、この時期に使用する薬物は当然催奇形性、胎児の発育、分娩への影響などを評価して安全な薬物のみを投与する必要がある。本研究では、妊娠している喘息患者に使用されている喘息治療薬の実態および妊娠・分娩・胎児・新生児などへの影響について文献的検討を行い、現状での適切な対応を探ることを目的とした。

研究方法：Asthma, Pregnancy, Drug をキーワードにして1975-1995年の20年間の文献をMedlineで検索したものを中心に検討を行った。

研究結果：文献の検討により次の結果が得られた。

1) 我国で妊婦に投与されている喘息治療薬

全国11病院産科で1989年11月～12月に890人について薬物摂取状況が調査された結果、妊娠前から開始され妊娠中も継続して摂取された喘息治療薬は次のものであった。テオフィリン(2名:2.2%)、プロカテロール(1名:1.1%)、イプラトロピウム(2名:2.2%)、アゼラスチン(2名:2.2%)、フェノテロール(1名:1.1%)であった。その他、プレドニゾロンを服用しているものが3名(3.4%)認められた。

2) 喘息治療薬の妊婦による薬物動態の変化と胎盤通過

テオフィリンの半減期は妊娠前期・中期でそれぞれ平均8.46時間、8.84時間で変化しないが、妊娠34～39週では13.00時間と有意に延長する。また、妊娠経過とともに分布容積(Vd)は拡大し、クリアランスは低下すると報告されている。蛋白結合率は妊娠初期平均36.3%から後期32.2%とわずかに低下するが分娩後40.8%と元に戻っている。テオフィリンはよく胎盤を移行し新生児の血中濃度は母体血濃度と同等かそれ以上を示し、新生児の半減期が長いいため分娩後8時間以上治療濃度を示す。また母乳/血漿濃度は約0.7といわれ、母体投与量の10%が母乳を介して摂取される。 β_2 刺激薬の妊娠による薬物動態の変化はあまり大きくない。妊婦では一般に腎血流、GFRが非妊婦より約50%増大しており、このことは β_2 刺激薬の排泄を増大させることを期待させる。しかし、実際は β_2 刺激薬によって腎機能がかなり抑制され増大はみられない。サルブタモールについてはクリアランスは妊娠によって変化しないが、テルブタリンについてはクリアランスは30%増大する。 β_2 刺激薬は比較的速く胎盤を通過し、臍帯血/母体血は0.3～1.31であり、この値は服用期間により増加の傾向を示し、このことは胎児への蓄積を示唆している。 β_2 刺激薬は蛋白結合率が低く(サルブタモール25%、トルブタリン13%)、妊娠による変動も少ない。テルブタリンの母乳濃度は血中濃度と同じかあるいはそれよりも高いとされている。しかし、ミルクからのこの薬物の摂取量は0.4～0.7 $\mu\text{g/kg/day}$ で母体投与量の1%以下であり、臨床的所見は認められず授乳は安全である。

3) 喘息治療薬の胎児への影響

テオフィリンは動物実験では口蓋裂、指欠損、合指症、小指症が観察されているが、ヒトで妊娠中のテオフィリン使用と先天異常の関連性を示唆した報告はない。しかし、妊婦が喘息の治療のため本剤を継

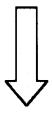
続して服用したところ、3例の出生児の心血管系の奇形が認められ本剤との関連が疑われるとした報告がある。また子宮内でテオフィリンに曝露された新生児で、その血清濃度が $12\mu\text{g/ml}$ を越えると神経過敏、嘔吐、頻脈が認められている。 β_2 刺激薬クレンブテロール、テルブタリンはいずれも動物実験でもヒトでも胎児に障害をもたらすとの証拠は得られていない。 β_2 刺激薬に曝露された新生児で頻脈、低血糖、振戦が認められているが、これらの影響は治療可能で可逆的であり β_2 刺激薬の使用を禁忌とするものではないと思われる。非選択的 β_2 刺激薬のエピネフリンは催奇形性がみられる。また、アドレナリン、エフェドリンは胎盤循環系の収縮をもたらすことから妊婦では使用を避けた方がよい。プレドニゾン、プロレドニゾロンはヒトにおいて先天異常が増加するとの証拠は得られていないが、コーチゾンでは動物実験で口蓋裂が発生するとの報告がある。長期にわたって母体にコルチコステロイドを投与すると、早産や低出生体重児の発生率がやや上昇しているが喘息の重症状態では適切な治療薬である。また、吸入ベクロメタゾンは安全性が確認されている。

考察：キサンチン系、 β_2 刺激薬、ステロイドのいずれもヒトでの催奇形性は問題ないと思われる。テオフィリンでは胎盤移行しやすく新生児の血清濃度 $12\mu\text{g/ml}$ 以上で神経過敏、頻脈などがみられる所から新生児の症状のチェックと血清レベルのモニターが必要であろう。またステロイド投与を必要とする重症の喘息の母親の児では低出生体重児の発生率がやや上昇するが重症発作による胎児の低酸素の影響を考えれば、現状では使用すべき場合が多いと思われる。

結論：テオフィリン、 β_2 刺激薬、ステロイドは妊娠中使用しても安全であるが、テオフィリン投与母体の児では神経過敏などの症状に注意が必要である。

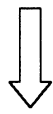
参考文献：

- 1) 吉岡 一：妊婦の薬物摂取の現状，発達薬理誌，4:7-13,1991.
- 2) Gardner MJ et al, Longitudinal effect of pregnancy on the pharmacokinetics of theophylline. Eur J Clin Pharmacol, 31:289-295, 1987.
- 3) Arwood LL et al:Placental transfer of theophylline:two case reports, Pediatrics,63:844-846,1979.
- 4) Yurchak et al:Theophylline secretion into breast milk,Pediatrics,57:518-520,1976.
- 5) Morgan DJ:Clinical Pharmacokinetics of β -Agonists,Clin Pharmacokinet,18:270-294,1990.
- 6) Coutts II:Asthma in pregnancy,J Asthma,28:433-436,1991.
- 7) Fitzsimons R et al:Outcome of pregnancy women requiring corticosteroids for severe asthma,J Allergy Clin Immunol,78: 349-353, 1986.
- 8) Schatz MS et al:Increased transient tachypnea of the newborn in infants of asthmatic mothers,AJDC,145:156-158,1991.
- 9) Schatz M et al:Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women:a prospective controlled analysis, Am J Respir Crit Care Med, 151:1170-1174,1995.



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:気管支喘息の治療に用いられる薬物の催奇形性、胎児の発育、新生児への影響について明らかにするために文献的検討を行った。テオフィリンはヒトで催奇形性は明らかでないがよく胎盤を移行し、新生児の血中濃度は母体血濃度と同等かそれ以上となる。新生児の血中濃度が $12\mu\text{g/ml}$ を越えると神経過敏、頻脈などの症状が出現することがあり、また新生児の半減期は長い(未熟児では約 30 時間)ため長時間の観察が必要である。 $\beta 2$ 刺激薬は妊娠中も安全に使用できる。また、吸入ベクロメサゾンは特に安全性が高い。また、プロレドニゾンもヒトでの催奇形性は明らかでないが、早産、低出生体重児の頻度がやや高くなる。しかし、胎児が低酸素状態に弱いことを考えれば重症発作では使用することが現状では妥当である。この場合、頻回の超音波、心電図による胎児モニターが必要である。