

2020年2月11日放送

乳汁中への薬剤分泌

国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター 母性内科
診療部長 荒田 尚子

授乳期の栄養方法は、厚生労働省が行っている乳幼児栄養調査によりますと、2005年度に比べ、2015年度は母乳栄養の割合が増加し、生後3か月で38%から55%、混合栄養も含めると、母乳を与えている割合は、80%から90%に増加しています。

母乳には、①乳児に最適な成分組成でかつ少ない代謝負担、②感染症の発症やその重症度の低下、③小児期の肥満やのちの2型糖尿病の発症リスクの低下、などの児に対する利点が報告されています。また、母乳を与えることによって、①産後の母体の回復の促進、②母子関係の良好な形成など、他にも母乳には多くのよい点があることが知られています。これらの利点から、世界各国で母乳栄養は推奨されています。

一方で、母乳栄養期間中における薬剤投与の安全性を正確に理解していないと、母乳育児を続けるために母親の治療を中止する、あるいは治療を優先して母乳育児をやめるなどの、しばしば短絡的な判断を下しがちになります。まず、母親に必要な治療は第1に優先されるべきです。その際に、母乳栄養が薬物治療と両立可能かどうかについて、正しい知識が必要になるわけです。多くの薬剤は、母乳中に移行しますが、その移行する量は非常に少ないことがわかっており、乳児へ影響する可能性は低いことから、母乳栄養が薬物治療と両立可

本日の話し

1. 乳腺の構造と薬剤輸送機能
2. 薬物の母乳への移行に影響する因子
3. 母乳を介した母体から乳児への薬物の移行
4. 授乳中の内服に関するキーポイント
5. 母乳栄養中の薬剤治療に関する情報源

能になります。個々の薬剤についての正しい情報をもとに、医師と患者との間で相談しながら決めていくことが大切と考えられます。

では、これから

1. 乳腺の構造と薬剤輸送機能
2. 薬物の母乳への移行に影響する因子
3. 母乳を介した母体から乳児への薬物の移行
4. 授乳中の内服に関するキーポイント
5. 母乳栄養中の薬剤治療に関する情報源

についてお話ししたいと思います。

乳腺の構造と薬剤輸送機能

まず、乳腺の構造と薬物輸送機能についてお話しします。

血管内皮を通り抜けて間質に浸透した薬剤は基底膜側から乳腺上皮内に拡散するか、担体輸送あるいはエンドサイトーシスによって細胞に取り込まれ、さらに管腔側から乳汁中に拡散・輸送されます。また、細胞間の隙から上皮細胞を経ることなく母乳中に達する経路もいわれています。

薬剤の母乳移行は主に拡散によるとされてきましたが、最近の研究で乳腺上皮には薬剤輸送機能をもつ膜蛋白や栄養素のトランスポーターが発現していることがわかってきています。一部の薬ではこの担体輸送が起こるために、予想される以上に薬剤の母乳移行が起こることがあります。

薬物の母乳への移行に影響する因子

次に、薬物の母乳への移行に影響する因子についてお話しします。これには、母体の血漿中濃度と、一般的に M/P 比といわれる母乳と母体の血漿中の薬物濃度の時間曲線下面積の比が影響してきます。母体血漿中濃度は、母体での最大血中濃度が高い、またはその薬剤の血中半減期が長い（すなわち、クリアランスが小さい）ことによって高値を示すことになります。また、①エタノールのように分子量が <200 未満と小さい、②Barbiturates のように塩基性の薬剤、③神経系の薬剤のように親油性の高い薬剤、④無機ヨウ素のように担体輸

乳腺の構造と薬剤輸送機能

- 受動拡散
- 担体輸送
- エンドサイトーシス
- 細胞間隙から上皮を経ずに母乳中に（特に初乳の時期（～72h pp）、ただし、乳分泌量が <30 - 120mL/day なのであまり問題にならない）

Hale TW, Medications and Mothers' Milk: A Manual of Lactational Pharmacology 2019, 18th edition.

薬物の母乳への移行に影響する因子

母体の血漿中濃度

- 最大血中濃度
- 半減期（クリアランス）

M/P比

- 分子量が小さい (<200) エタノール等
- 塩基性薬物 Barbiturates など
- 親油性の高い薬 神経系の薬
- 担体輸送される薬 無機ヨウ素 (NISによる)
- 血中たんぱく結合の低い薬 ワーファリンや非ステロイド性抗炎症薬はたんぱく結合率が高いため、移行しにくい

Hale TW, Medications and Mothers' Milk: A Manual of Lactational Pharmacology 2019, 18th edition.

送される薬剤、⑤血中たんぱく結合の低い薬剤などが M/P 比の高い薬剤、すなわち、母乳薬物濃度が血漿薬物濃度より高い薬剤となります。ワーファリンや非ステロイド性抗炎症薬はたんぱく結合率が高いので乳汁中に移行しにくいといわれています。

母乳を介した母体から乳児への薬物の移行

M/P 比が 1 未満の薬剤は、母乳への分泌の少ない指標として有効です。一方で、M/P 比が高くても、母体血漿中濃度が低い薬剤は、最終的に乳児への薬剤移行は少量になりますので、児への影響はあまり考えなくてもよいこととなります。

そこで、よく使用されるのが、相対的乳児投与量 (RELATIVE INFANT DOSE: RID) といわれる指標です。RID は、母乳を介する乳児の薬剤曝露の指標になり、乳児の摂取量と乳児の治療量の比を表します。すなわち、この薬の赤ちゃんでの治療量を 100% とした場合に母乳を介してどの程度の薬を摂取するかという指標になります。乳児の治療量の設定がない場合は、母体治療量を体重補正して代用したものから推測します。

経験的に RID10% 以下の薬剤は比較的安全とされています。母体投与量が通常量であることが条件になりますが、母体血漿中濃度に影響されにくく、どのくらいの薬物量を児が内服しているかが容易に想像できるのが利点です。

これらは、hale 先生の Medications and Mothers' Milk に詳細に解説されていますので詳しくはこの教科書をご参照下さい。

復習になりますが、母乳を介した母体から乳児への薬物の移行は、母体の経口摂取から始まり、母体の血漿濃度の上昇、そのクリアランス、母乳への分泌、乳児の経口摂取、乳児の消化管での吸収、最後に乳児での血漿濃度の上昇とそのクリアランスで終了します。

M/P 比や RID が母体から乳児への薬物移行

母乳/血漿比 (M/P比)

- 母乳中と血漿中の薬剤濃度の比
- > 1~5 高い → 血漿中濃度が低ければ意味はない
- < 1 低い → 良い指標
- 代謝の過程で変化する
- 母体の血漿中濃度から母乳中濃度を推定できる

相対的乳児投与量 (relative infant dose: RID)とは

母乳を介する乳児の薬剤曝露の指標：乳児の摂取量と乳児の治療量の比

$$\frac{\text{乳児の摂取量(mg/kg/日)}}{\text{乳児の治療量(mg/kg/日)}} \times 100\%$$

乳児の治療量の設定のない場合

母体の治療量(mg/kg/日)

に置き換えて計算が可能

乳児の哺乳量=150ml/kg/日

母体の体重=70kg

で計算 (Hale's Medications and Mothers' Milk)

母乳中の平均薬物濃度の時間曲線下面積 (AUC) を用いた大きな研究をふくんだデータを使用して計算するのがベスト

RID 10% 以下の薬剤は比較的安全とされる
母体血漿中濃度に影響されにくい
母体投与量が通常量であることが条件
どのくらいの薬物量を児が内服しているかを想像できる

Hale TW, Medications and Mothers' Milk: A Manual of Lactational Pharmacology 2019, 18th edition.

乳腺の構造と薬剤輸送機能

- 受動拡散
- 担体輸送
- エンドサイトーシス
- 細胞間隙から上皮を経ずに母乳中に (特に初乳の時期(~72h pp)、ただし、乳分泌量が<30-120mL/dayなのであまり問題にならない)

Hale TW, Medications and Mothers' Milk: A Manual of Lactational Pharmacology 2019, 18th edition.

の大きな決定要素になりますが、乳児の消化管での吸収や影響も考慮する必要があります。例えば、ふだんは筋肉注射で使うことになりますが、消化管でのタンパク質分解酵素による分解で吸収率が低下するアミノグリコシド系薬剤などは乳児の消化管からほとんど吸収されませんので、薬剤移行の影響を考慮する必要がありません。一方で、消化管で作用する薬剤、例えば抗菌薬やサラゾピリンなどの炎症性腸疾患治療薬は、乳児の下痢や便秘などの消化管症状や偽膜性腸炎候群などに注意が必要となります。

授乳中の内服に関するキーポイント

以上も含めて、母乳栄養中の母体の薬剤内服に関するキーポイントとして、以下のことがあげられます。

- ① 不必要な薬物の使用は避けるのが大前提です（大用量のビタミン剤、常用で使われないサプリメント等）
- ② RIDが10%未満であれば、多くの薬物は使用可能となります。多くの薬物のRIDは1%未満です。
- ③ 最近発売されたものよりは、データのある薬物を選ぶことは鉄則です。
- ④ 乳児のリスクを症状などで評価する必要があります。未熟児や新生児にはより気をつける必要があります。
- ⑤ 生後3~4日までの薬物の使用は母乳量が少ないので一般的に潜在的な影響レベルです。
- ⑥ うつ症状や他の精神的異常をもった母親の場合、より影響の少ない薬剤を使用するのが望ましいですが、多くの薬物は母乳栄養と両立できます。
- ⑦ 放射性化合物を使用する際には、数時間か数日の母乳栄養の停止が必要となります。
- ⑧ 半減期の短い、たんぱく結合率の高い、経口生物学的吸収率の低い、高分子量の薬物を選ぶことがすすめられます。
- ⑨ 母乳産生を抑える薬剤、例えばドパミン受容体作動薬であるブロモクリプチンなどのプロラクチン分泌を抑制する薬は配慮が必要です。

授乳中の内服に関するキーポイント

- ① 不必要な薬物の使用は避けるのが大前提（大用量のビタミン剤、常用で使われないサプリメント等）
- ② RIDが10%未満であれば、多くの薬物は使用可能となります。多くの薬物のRIDは1%未満
- ③ 最近発売されたものよりは、データのある薬物を選ぶことは鉄則
- ④ 乳児のリスクを症状などで評価する必要がある。未熟児や新生児にはより気をつける必要がある
- ⑤ 生後3-4日までの薬物の使用は母乳量が少ないので一般的に潜在的な影響レベルとなる。
- ⑥ うつ症状や他の精神的異常をもった母親の場合、より影響の少ない薬物を使用する望ましいが、多くの薬物は母乳栄養と両立できる
- ⑦ 放射性化合物を使用する際には、数時間か数日の母乳栄養の停止が必要となる
- ⑧ 半減期の短い、たんぱく結合率の高い、経口生物学的吸収率の低い、高分子量の薬物を選ぶことがすすめられる
- ⑨ 母乳産生を抑える薬剤、例えばドパミン受容体作動薬であるブロモクリプチンなどのプロラクチン分泌を抑制する薬は配慮が必要

Hale TW, Medications and Mothers' Milk: A Manual of Lactational Pharmacology 2019, 18th edition を参照

母乳栄養中の薬剤治療に関する情報源

参考になる図書として、

1. トロント小児病院/トロント大学の伊藤真也先生と国立成育医療研究センター/妊娠と薬情報センターの村島温子先生が編集されている南山堂から出版されている薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳第二版があります。現在改訂中で、まもなく第三版が出版される

予定です。

2. 先ほどご紹介した HALE 先生の Medications and Mothers' Milk: A Manual of Lactational Pharmacology 2019

が有用です。

また、参考になるデータベースとして、米国 National Library of Medicine のなかの TOXNET に LACTMED という無料のオンラインデータベースがいつでもアクセス可能です。ただし、米国での使用薬剤に限定されるのが難点です。

最後になりますが、厚生労働省事業である妊娠と薬情報センターのウェブサイトで、授乳と薬について詳しく、わかりやすく解説されています。授乳中に安全に使用できると考えられる薬、授乳中の使用には適さないと考えられる薬の一覧表があり有用です。患者さんご自身から授乳と薬の電話相談も可能ですので、是非、このウェブサイトをご覧くださいと思います。

残念ながら、医師からは授乳中も大丈夫と説明をうけたのに、薬局の説明書や Web サイトで調べた薬の添付文書には授乳を避けるようにと書かれていることが多々あります。薬の添付文書は薬剤使用にあたって知っておくべき情報が書かれている文書ではありませんが、授乳中の使用に関する項は、「授乳を中止」と記載されていても科学的な裏付けが乏しい場合の多いのが現状です。

母乳育児をされている女性へ薬物治療を行う際には、医療者は患者さんに十分に説明を行ったうえで、授乳をどうするかを個別に決めていくことが大切と考えられます。乳汁中への薬剤の分泌を日頃より理解していただき、個々の薬剤に関しては常にアクセスしやすい情報源を知っておくことが重要だと考えます。

参考になる図書

- 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳第二版 (南山堂)
 - トロント小児病院/トロント大学 伊藤真也先生、国立成育医療研究センター/妊娠と薬情報センター村島温子先生編集
 - 現在第三版改訂中
- Thomas W., Ph.D. HaleのMedications and Mothers' Milk: A Manual of Lactational Pharmacology 2019, 18th edition.
 - ペーパーバックで軽く持ち運び便利
 - オンライン版あり。
- GG Briggs et al. Drugs in Pregnancy and lactation, 11th edition.
 - 妊娠中の服薬を含め、詳細に記載されている
 - オンラインデータにアクセス可
 - 12th edition 予約受付中

参考になるデータベース

LactMed

- 米国National Library of MedicineのなかのToxicology and Environmental Health Information Program (TEHIP)がTOXNETと呼ばれる一連のデータベースを運営。このデータベースの一つがLactMedであり、授乳期の母体を使用するまたは曝露する可能性のある薬剤や化学物質について母乳中濃度、母乳を介して曝露した児の血中濃度、児に起こる可能性のある悪影響の情報が盛り込まれている。
- オンラインで無料で閲覧可能だが、米国での使用薬剤に限定される。



厚生労働省事業
妊娠と薬情報センター
Japan Drug Information Institute in Pregnancy JDIP
「妊娠と薬情報センター」は、妊娠・授乳中の服薬に関する情報機関です。
専門の医師・薬剤師が、あなたに相談に応じます。

授乳と薬の電話相談について

- ▶ 授乳中にお薬を使うにあたって知っておいていただきたいこと
- ▶ 授乳中に安全に使用できると考えられる薬 (一覧表)
- ▶ 授乳中の使用には適さないと考えられる薬
- ▶ 妊娠中・授乳中のお薬Q&A
- ▶ 授乳と薬の電話相談について

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>