

## 産褥期の薬物療法と授乳の国際的動向

吉田 敬子

国際的な母乳育児推進の動きに伴い、わが国でも、母乳育児は推進されている。しかし出産後は精神症状が出現しやすい時期でもあり、薬物療法が必要となる母親もいる。その母親が、母乳栄養を希望する場合は、薬物療法による母親へのメリットと母乳栄養児に与える薬物の副作用の可能性のジレンマが生じる。ほとんどの精神薬物は母乳中に移行、児が摂取する。しかし母乳の1日量から考えると、児への薬物移行は母親の数%であり少ない。子どもに低出生体重や黄疸などの小児疾患がみられなければ、母乳をあきらめる、あるいは薬物を減量する必要はないとの報告が多い。母親への薬物療法と授乳に関しては、個々のケースの記述も含めたデータの蓄積が必要であるが、薬物療法を余儀なくされる産後の母親が母乳栄養を希望した場合には臨床的決断を要する。その場合には、母親の希望を取り入れ、母乳栄養を行い、児については小児科的なモニターを適宜行う。薬物の投与量については、あくまで母親の症状に合わせて必要十分量を定めることが最も重要である。

<索引用語：産後うつ病、産後精神病、向精神薬、母乳中移行、副作用>

### はじめに

母乳は、子どもへの免疫移行や栄養面や経済面で優れ、母乳栄養を通じて母子の触れ合いなど心理的な側面も含めて望ましい点が多い。そのため国内外で母乳栄養は推進されており、妊産婦の母乳栄養への関心も高い。

一方、出産後に母乳栄養ができない、あるいは困難な状況も生じ、産後の精神障害もその1つである。母親の症状のために母乳栄養を望まないか、できない場合もある。授乳よりも母親自身の睡眠と休息を確保することが治療上重要になることも精神科医師は知っている。ただ薬物療法が必要となる産後の母親のなかには、母乳栄養に固執し、強く希望する場合があり、その断念は母親が自責感を抱くなど心理的負担を増幅させる場合がある。筆者はこのような臨床上よく遭遇する問題について、1990年代に薬物療法を受けている母親

の母乳栄養児への薬物移行と児への影響について調査した。当時の同様な調査の報告も含めて、薬物療法を行いながら母乳栄養は可能であるという結論が多かった。しかし、散発例としては、乳幼児にみられる副作用の症例報告もあり、母乳中に移行した向精神薬との関連は不明のままであった。本稿ではこのような背景を踏まえて、産後の母親に対する薬物療法における治療方針の指標として役に立つ知見について最近の報告も加えて紹介する。

### I. 母乳推進の動向

母乳育児は国内外で推進されている。UNICEFが、1989年に母乳育児成功のための10か条<sup>2)</sup>を提言し、米国小児科学会は2005年に母乳育児推進<sup>3)</sup>を提言して小児科医の役割を強調した。わが国でも、米国の動きに準じて、母乳を推進することは

小児科医の責務であるとして、2008年には「母乳推進プロジェクトチーム」が日本小児科学会に設立された<sup>14)</sup>。母乳は最良の栄養であり、母子間の愛着形成や生活習慣病予防に効果的であるとし、母乳育児を推進する病院に認定される「Baby Friendly Hospital」がわが国でも急増し、小児科医が診療、健診、育児相談、地域活動などさまざまな現場で母乳育児推進を行ってきた。このように母乳育児は、学会の認証と推薦をもとに、妊産婦に教育、推奨されてきた。産後の母親の母乳育児は先進国でも40%以上であり、米国はこれを70%まで増加させようとしている。

確かに母乳栄養の利点は栄養面のみでなく、母子の触れ合いなど心理的な側面も含めて多い。武本ら<sup>11)</sup>は栄養法別による育児不安および児に対する感情との関連を明らかにすることを目的に産後1ヵ月健診に来院した褥婦148名を対象に、育児不安尺度や対児感情尺度などの質問紙による調査を行った。その結果、完全母乳栄養は、混合や人工栄養に比較して、育児不安軽減に対して有効性が高く、児に対する肯定的、受容的な感情が高まったという結果を得たことから、母乳育児の奨励は望ましいと結論づけている。横山ら<sup>15)</sup>は11,476名のデータを分析対象とした。3ヵ月児健康診査を受診した児の栄養方法を分析すると、全体の56.8%が母乳栄養による授乳をしており、最近になるほどその傾向は増加し、母乳栄養による授乳を行っている母親の93.4%が育児は楽しいと回答しており、母乳栄養を行っていない母親と優位の差を認めている。

Figueiredoら<sup>6)</sup>は、145名の妊産婦を対象にエジンバラ産後うつ病質問票と、産後3、6、12ヵ月の母乳栄養の状況を調査した。その結果、妊娠中の抑うつ得点が出産後の母乳栄養の有無と関連しており、出産後3ヵ月までの母乳栄養で抑うつ得点が低下したと報告し、母乳栄養が母親のメンタル面に及ぼす良い影響について述べている。

妊産婦のメンタルケアを担う精神科医師は、このような育児に関する教育の動向と母親の養育に関するプレッシャーを踏まえた上で、産後の母親

の養育について判断や助言を行う必要がある。

## II. 向精神薬による治療と母乳栄養の是非

母乳推進運動の高まりで、多くの母親はできれば母乳でわが子を育てたいと希望するであろう。しかし、出産後は精神障害をきたしやすい時期でもある。母親に精神症状がみられる場合、症状の重篤さによっては母乳での育児が困難になる。授乳よりも母親自身の治療、睡眠と休息を確保することが治療上重要であり、母親も母乳育児を希望しなければそれでよい。しかし、母親が薬物療法を受けながら、かつ、母乳育児も希望した場合が問題となる。母親への必要十分な薬物を投与することによる母親への利益と、母乳を介して移行する母親の治療薬による乳幼児への副作用という不利益を考えなければならないからである。この問題について、①筆者らの研究より得られた知見と1990年代の見解、その後はSSRIや第二世代の抗精神病薬が多く使用されるようになりその報告も散見されるので、②最近の研究レビューより：何が新たにわかったのか、の順で述べる。

### 1. 筆者らの研究より得られた知見と1990年代の見解

#### 1) 精神科母子ユニット

筆者が勤務していたロンドン郊外のロイヤルベツレーム病院には、精神科母子ユニットが設置されていた。そこは、出産後に精神症状が出現し、入院を余儀なくされた重症の母親が入院治療を受ける病棟である。当初は、母親に向精神薬による治療の必要があり、母乳栄養を希望した場合に、処方薬の選択とその量はどのように決めるのか、それとも母乳栄養は中止するべきか、あるいは各ケースによって考えるのか、その選択も母親の決断にゆだねるのかなどについて、十分な該当症例の蓄積や系統的な研究が少なかった。また文献上のコンセンサスも十分なエビデンスに基づいて行われていなかった。

筆者が勤務していた母子ユニットには産後に幻覚妄想など精神病症状が出現した母親や重度のう

つ病の母親などが入院していたが、そのユニットには乳児とともに入院することが許されており、8組の母子の病室があった。母子ともに6ヵ月まで入院できることを特徴としたユニットで、母子が臨床上的決断を同時に迫られることが多かったので本研究に適していた。

## 2) 研究

筆者らは、Welcome Trust からの研究費支援により、1992年から5年間にわたり、向精神薬の母乳中と児への移行動態と児への身体・発達学的な影響について研究をした。研究は書面で同意した母子を対象に以下のような方法で行った。入院中は、母親については、向精神薬の摂取量、血清中の薬物濃度、母乳中の薬物濃度（毎回の母乳栄養のうち最初の数分間に出る母乳を fore milk という、最後の数分間に出る母乳を hind milk という）を測定した。薬物は脂肪とともに移行するので、fore milk は脂肪分が少ないので薬物濃度も低く、母乳を与える後半には脂肪分が高くなるので薬物濃度も上昇する。乳児については、母親とともに入院中は、哺乳力や体重増加など小児科一般で行う診察と測定を行った。また可能な乳児にはかかと採血を行い、母乳を通じて移行された児の血清中に出現した薬物濃度を測定した。

発達についての乳児への影響については、Bayley 発達評価<sup>4)</sup>を用いて乳児期前半と乳児期後半の時期としてそれぞれ生後2ヵ月前後と7ヵ月前後に評価した。母親の退院後は、母親の治療は外来通院を継続するか地域の精神保健スタッフが担当、乳幼児については Bayley 発達の評価ができる30ヵ月までを経過観察の期限として筆者が家庭訪問により複数回評価した。なお薬物動態については、母親が母乳栄養を継続している間は筆者が家庭訪問時に行った。対象は、10例の三環系抗うつ薬を内服し母乳栄養を行った母親（1990年半年より4例の fluoxetine, 1例の fluvoxamine の2剤の SSRI も加えた）および15例の薬物療法は受けているが人工栄養を行った母親であった。同様に12例の抗精神病薬を内服し母乳栄養を行った母親（第一世代抗精神病薬であり、第二世代抗精

神病薬はなし、フェノチアジン、ブチロフェノン系主体）および18例の薬物療法は受けているが人工栄養を行った母親についても同様な観察研究を行った。また24例の健康な母親と乳児についても地域の健常対照群として乳幼児の発達の評価を行った。乳幼児の発達の予後については、母乳栄養児、薬物療法を受けて入院中であるが母親が人工栄養を行った乳幼児、地域在住の対照群の母親の乳幼児である。

詳細は報告した文献に示しているが<sup>16~20)</sup>、いずれの薬物も母乳中には、母親の血清中に比較して数十%の濃度で検出され、乳児の血清では検出されたが薬物測定の閾値以下であった。検出された乳児の血清中の濃度は母親の数%であった。

乳児が母乳を通じて向精神薬に曝露される（摂取される）量は、理論的には推測できる。つまり theoretical infant dose (TID) (mg/kg/日) であるが、これは、乳児が1日に摂取する母乳の量が体重あたり150 mL であるとされているので、母乳中の薬物濃度を積算すると得られる。つまり、体重あたり1日に母乳を飲む量 (mL/kg/日) × 母乳中の薬物濃度ということになる。計算上の推測濃度と筆者らが実際に測定した乳児の血清中の濃度はほぼ一致していた。

また母乳栄養児は人工栄養児、地域の対照児の群と比較しても発達学的には有意差がなく、また個別にも有害事象はみられなかった。自験例での研究前後に発表された文献をレビューにまとめたが、それらの見解では、筆者らと同様に、母乳栄養は母親の薬物療法と両立できるという結論が多数であった<sup>21)</sup>。

## 2. 最近の研究レビューより：何が新たにわかったのか？

### 1) 抗うつ薬

産後のうつ病は発症率も高く、また抗うつ薬による治療も三環系から SSRI へと変遷した。Whitby と Smith<sup>12)</sup> は、母親の抗うつ薬と母乳栄養児の結果についてのレビューを行っている。母乳栄養中の乳児の sertraline, paroxetine, fluvox-

amineの血中濃度を測定したところ、paroxetine, fluvoxamineは血中濃度測定閾値以下であった。ただし、sertralineについては、母親がsertraline 100 mg以上内服している場合、乳児は母親の24%検出されており測定域であったと述べている。しかし、その場合にも、有害事象はみられなかったとしている。同様な報告として、Gentile<sup>7)</sup>は、lamotrigineを内服した母親の母乳栄養児の濃度が治療濃度域に達したので、注意深くモニターするように結論付けている。

またBoyceら<sup>5)</sup>もduloxetineについて、18生日の児の血漿中の濃度を測定したところ、母親の0.82%と移行はほとんどなく、母乳栄養は可能であるとしている。

米国産婦人科学会<sup>1)</sup>は、抗うつ薬、抗精神病薬、気分安定薬のいずれも成人と同様な副作用の報告は少数ながらあるが、これらの母子栄養は可能であるというエビデンスにもかかわらず薬物療法を選択した時点で断乳を勧められる事例も多いことは、母親の再発・増悪予防と授乳の経験による愛着形成の促進など母児のQOLの視点からは再考に値すると警告している。

## 2) 抗精神病薬

Klingerら<sup>9)</sup>は、2012年までのデータベースを整理したが、前方視的研究は4つのみで、残りの40論文が症例の報告であった。これらを概論すると、21の抗精神病薬が臨床で使用されていたが、前方視的研究はhaloperidol, chlorpromazineとolanzapineで試行されているのみであるにすぎず、多くの薬物では系統的な検証がまだ行われていないことを述べている。得られた結論からは、母乳栄養が可能なのは、olanzapineとquetiapine、医学的評価のもとに注意して使用する薬は、chlorpromazine, haloperidol, risperidoneである、またaripiprazole, clozapine, droperidol, fluphenazine, pimoziide, trifluoperazineなどは、症例報告として有害事象が生じる可能性が示唆されていたので推薦する薬物ではないが、これらも含めて多くの薬剤はエビデンスに基づく結論には達していないと報告している。授乳する母親に

は、臨床ささまざまな点を考慮する、つまり、薬物動態の特徴、疾患の深刻さ、薬物療法の代替手段、予防的介入、母子関係における母乳中断のリスクなども考えて薬物療法と母乳栄養を行うことが必要としている。

## 3) 抗てんかん薬

双極性障害の治療や気分安定薬として抗てんかん薬とlithiumが選択される。Valproateやcarbamazepineの授乳による副作用の報告は散発例のみでまれであるが、carbamazepine曝露により、鎮静、哺乳力低下などがある。Lithiumは以前は母乳中の濃度が高く、チアノーゼ、倦怠感、心電図における陰性T波などが一般には知られていたが、毒性としての報告は多くない。

これらの抗てんかん薬を内服している母親の授乳と児への影響については、Meadorら<sup>10)</sup>の系統的な多施設研究が参考になる。ただし抗てんかん薬については妊娠中からの使用例が多い。彼らは、carbamazepine, lamotrigine, phenytoin, valproateについて、181名の児の認知発達の経過を6歳までフォローしている。彼らは平均7.2ヵ月母乳を与えられていたが、人工栄養児と比較して副作用も認知の遅れも認められなかったと結論している。

## III. 考 察

薬物療法の安全性を判断するために米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration) の分類などが参考にされるが、この分類のランクは子どもへのリスクの大きさに関連したものではない。なかには胎生期より薬物に曝露されているケースもある。薬物療法と授乳に関しては、個々のケースの記述も含めたデータの蓄積が必要であり、子どものその後の経過のモニターも望まれるところである。最近の研究により明らかにされた臨床上の有益な情報や、決断の指標となるような見解も報告されていない。

最近の前方視的研究でも治療を受けた母児は、精神疾患がなく薬物を用いなかった対照群と比較しても、子どもの長期発達に有意な差はないとい

うエビデンスも多く報告されている。ほ乳類での研究も含め胎児期に向精神薬治療に曝露された子どもではストレスへの生理学的反応性の変化や情緒・行動面の問題などがみられたとの報告もあるが、児の遺伝要因や出生後の環境因子が複雑に影響し合っていると考えられている<sup>8)</sup>。

#### IV. 結 論

臨床場面での決定の援助として、これまでの知見を筆者の経験と考えも含めて以下に示す。

- ①向精神薬は母乳に移行する。
- ②ただし、薬物の母乳中の濃度と、乳児の1日母乳摂取量から計算すると、体重1 kgあたりの乳児の薬物摂取量は、母親の数%である。
- ③しかし、発育・発達途上の乳幼児であるのでそれだけで母乳栄養が安全とはいえないので、乳幼児の個別例、比較対照群を設定した研究などで乳幼児の有害事象と予後を観察した結果、母乳栄養児への直接の副作用は同定できない。母親の薬物療法と母乳栄養児の症状についての症例報告は散見されるが、因果関係は証明されない。
- ④以上から薬物療法が必要な母親が、母乳栄養を希望する場合は可能である。ただし、対象の乳幼児は小児科的な問題がない限りとし、腎機能や肝機能な未熟な低出生体重児などは除く。

#### おわりに

新生児と乳幼児という発育・発達の超早期を対象にした有害事象に関して、向精神薬投与と母乳栄養の両立の是非について断定することは、これまでの研究を基盤にしてもかなり困難ではある。筆者が記述した上記の結論の是非については、今後、母親の薬物療法のベネフィットと母乳栄養児のリスクを、より多くの要因を取り入れた系統的比較研究から検討しなければならないし、わが国のデータも必要である<sup>13)</sup>。なぜならば、妊産婦と家族の心理社会的な脆弱性、胎児と産科的なデータなどもあわせて、妊娠中からの前方視的研究ができて、はじめて乳幼児の有害事象と予後研

究を行ったといえるからである。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

#### 文 献

- 1) ACOG Practice Bulletin : Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*, 111 ; 1001-1020, 2008
- 2) A Joint WHO/UNICEF Statement : Protecting, promoting and supporting breastfeeding : The special role of maternity services. World Health Organization, Geneva, 1989
- 3) American Academy of Pediatrics : Policy statement Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*, 115 ; 496-506, 2005
- 4) Bayley, N. : Bayley Scales of Infant Development. The Psychological Corporation, San Antonio, 1969
- 5) Boyce, P. M., Hackett, L. P., Ilett, K. F. : Duloxetine transfer across the placenta during pregnancy and into milk during lactation. *Arch Womens Ment Health*, 14 (2) ; 169-172, 2011
- 6) Figueiredo, B., Canario, C., Field, T. : Breastfeeding is negatively affected by prenatal depression and reduces postpartum depression. *Psychol Med*, 44 (5) ; 927-936, 2014
- 7) Gentile, S. : Lamotrigine in pregnancy and lactation. *Arch Womens Ment Health*, 8 (1) ; 57-58, 2005
- 8) Hanley, G. E., Oberlander, T. F. : Neurodevelopmental outcomes following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitor antidepressants : A "social teratogen" or moderator of developmental risk? *Birth Defects Res A Clin Mo Teratol*, 94 ; 651-659, 2012
- 9) Klinger, G., Stahl, B., Fusar-Poli, P., et al. : Antipsychotic drugs and breastfeeding. *Pediatr Endocrinol Rev*, 10 (3) ; 308-317, 2013
- 10) Meador, K. J., Maker, G. A., Browning, N., et al. : Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs : cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr*, 168 (8) ; 729-736, 2014
- 11) 武本茂美, 中村幸代 : 児の栄養法別による育児不安および対児感情の関連. *日本助産学会誌*, 25 (2) ; 225-232, 2011
- 12) Whitby, D. H., Smith, K. M. : The use of tricyclic

antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors in women who are breastfeeding. *Pharmacotherapy*, 25 (3) ; 411-425, 2005

13) 山下 洋, 吉田敬子: 妊娠期における向精神薬の使用について一児の発達学的観点からのリスクの検討一. *臨床精神医学*, 33 (8) ; 1011-1026, 2004

14) 横田俊平: 日本小児科学会新会長マニフェスト. *日本小児科学会誌*, 112 (7) ; 4, 2008

15) 横山美江, 村井ちか子, 宮下 茜ほか: 授乳期の栄養方法の現状と母親の育児への思いに関する分析 乳児健康診査のデータベースの分析から. *日本公衆衛生雑誌*, 59 (10) ; 771-780, 2012

16) Yoshida, K., Smith, B., Craggs, M., et al. : Investigation of pharmacokinetics and of possible adverse effects in infants exposed to tricyclic antidepressants in breast-milk. *J Affect Disord*, 43 ; 225-237, 1997

17) Yoshida, K., Smith, B., Kumar, R. : Fluvoxamine

in breast-milk and infant development. *Br J Clin Pharmacol*, 44 ; 210-211, 1997

18) Yoshida, K., Smith, B., Craggs, M., et al. : Neuroleptic drugs in breast-milk—a study of pharmacokinetics and of possible adverse effects in breast-fed infants. *Psychol Med*, 28 ; 81-91, 1998

19) Yoshida, K., Kumar, R., Smith, B., et al. : Fluoxetine in breast-milk and developmental outcome of breast-fed infants. *Br J Psychiatry*, 172 ; 175-179, 1998

20) Yoshida, K., Kumar, R., Smith, B., et al. : Psychotropic drugs in breast milk—No evidence for adverse effects on prepulse modulation of startle reflex or on cognitive level in infants. *Dev Psychobiol*, 32 ; 249-256, 1998

21) Yoshida, K., Smith, B., Kumar, R. : Psychotropic drugs in mother's milk : a comprehensive review of assay methods, pharmacokinetics and of safety of breastfeeding. *J Psychopharmacol*, 13 (1) ; 64-80, 1999

## Impact of Psychotropic Drugs on Breast-fed Infants : International Perspective

Keiko YOSHIDA

*Department of Child Psychiatry, Kyushu University Hospital*

The benefit of breast-feeding has been established, and it has recently been strongly encouraged internationally. However, new mothers have more risks of developing psychiatric symptoms than in any other period of their life, and some of them require psychopharmacotherapy. There are some clinical dilemmas regarding the benefit of such therapy and possible adverse effects on infants when mothers want to breast-feed their infants.

Most drugs are transferred to breast-milk and, eventually, low levels of maternal daily doses can be taken by breast-fed infants. Having considered this issue and based on several studies, the authors of studies report that breast-feeding can be carried out by mothers who take psychotropic drugs.

More research data accumulation, including individual case observations and follow-ups, is necessary to guarantee the safety of breast-feeding by a mother on medication ; however, in the current clinical setting, decision-making is essential to plan treatment. Such mothers are allowed to breast-feed infants who can be monitored by pediatricians. The critical matter is that clinicians should not hesitate to prescribe optimal doses to mothers for effective treatment.

< Author's abstract >

< **Keywords** : postnatal depression, puerperal psychosis, psychotropic drugs, breast-feeding, adverse effects >

---