

## — 総説 —

## 母乳育児 —その負の要因を中心に—

香川大学医学部小児科

伊藤 進

## 概 要

母乳育児をするための負の要因として、授乳婦への投薬と母乳性黄疸を代表とする児の黄疸の増強などがある。我々は、その二つの要因について厚生省心身障害研究において研究を行なったので、それを中心に総説した。前者については、てんかん、精神病、甲状腺疾患と喘息の合併症をもつ授乳婦への投薬に対する小児科医と産婦人科医のアンケートによる全国的な意識調査を行なった。そこでの問題点は、その根拠となる文献を記載していただいたが、同じ文献を利用していても意思決定が異なることであった。その理由として、医師間での母乳育児に関する価値観の差異が最も考えられた。つまり、各医師がEBMに基づいた母乳育児の価値観を十分に理解した上で、薬物毎の乳汁/母体血中濃度比や the exposure index を参考にしながら一定の手順で授乳婦に指導することが重要であると考えられた。

後者については、新生児期早期に影響する母乳性黄疸と生後2週間以上続く可視的黄疸の母乳性黄疸がある。我々は、母乳性黄疸で日本人新生児において完全母乳栄養児と完全人工栄養児に分けて生後72時間までの経皮的ビリルビン値を検討した結果、生後30時間以後からその上昇パターンは異なり完全母乳栄養児で高い値を示すことが証明できた。母乳性黄疸では、閉塞性黄疸との鑑別のための非侵襲的な尿中ビリルビン測定的重要性などを研究した。それにもまして重要なことは、ビリルビンがその抗酸化作用を介して生体内で生成された活性酸素ないし脂質過酸化ラジカルを捕捉(スカベンジ)ないし消去(クエンチ)することにより、生体内で生成された活性酸素を処理すると

もに活性酸素に対して不安定な多価不飽和脂肪酸や脂溶性ビタミンなどの酸化を防止することである。その傍証として、母乳性黄疸児を含む1ヶ月健診児を対象に血清(ZZ)-ビリルビン濃度とビリルビンの酸化物質つまりクレアチニン濃度で補正した尿中プロペントディオペント物質および血清ビリベルジン濃度との関係を検討した結果、両者とも血清(ZZ)-ビリルビン濃度と有意な正の相関が認められた。この事実は、ビリルビン濃度が高い程、生体で生成されている活性酸素をより多く捕捉・消去していることを示唆させる結果となった。今後、ビリルビンのin vivoでの生理作用を詳細に検討し、母乳育児に関係する黄疸の生理的意義を明らかにする必要がある。

## はじめに

自分の赤ちゃんを自分の母乳で育てることの重要性に関しては、多くの報告がありその啓蒙活動も活発になされている。その行動は、動物本来の姿であるので正しいと話すのではなく、客観的な根拠を持って広く啓蒙することが必要な時代になって来た。それに関しては、Evidence-Based Pediatricsに表1<sup>1)</sup>のような記載がなされている。その他の利点として、クローン病<sup>2,3)</sup>、潰瘍性大腸炎<sup>3)</sup>、インスリン依存性糖尿病<sup>4)</sup>の予防などが上げられている。さらに著者自身が、母乳育児の重要性において我が国で検討したいと考えている課題は、母乳育児の確立が自分の児に対する注意力の向上や健全な母子相互作用の確立に寄与していることの証明である。そのためには、事故や乳児突然死症候群の予防や認知能力の発達促進および児への虐待の予防に対して、母親が母乳育児することの間

表 1 母乳育児の利益

- 
- ・ 児の成長・発達するための児に対する理想的な栄養を与える
  - ・ 児の有病率と死亡率を下げる、感染症の頻度と重症度を減少させる
  - ・ アレルギーを予防する
  - ・ 乳癌と卵巣癌のリスクを減少させたり、妊娠期間を延ばしたりすることにより婦人の健康に寄与する
  - ・ 家族と国家に対する社会的・経済的利益をもたらす
  - ・ 母子の信頼と愛情ある関係の確立を助けるために情緒的・精神的な母子相互作用の確立に寄与する
- 

接的役割を確認することが必要である。さて、このような母乳育児の確立における負の要因として、授乳婦への投薬と母乳に関係する黄疸の増強があげられる。この事について我々が厚生省心身障害研究で行ってきた研究を中心に総説する。

### 1. 授乳婦への投薬

母乳育児での授乳婦への薬物投与は、母親が慢性疾患のため投薬が必要な場合と母親が急性の病気に罹患した場合の投与に分けられる。前者については、胎盤移行した薬物の影響も念頭におく必要がある。ここでは、母乳育児に関して、てんかん、精神病、甲状腺疾患、および喘息の合併症をもつ授乳婦の薬物服用に対する小児科医と産婦人科医への意識調査を行ったのでその結果を中心に述べる。抗けいれん剤に対しては、小児科医の 43 % が母乳育児可能で、産婦人科医は 25 % が可能であった<sup>5)</sup>。そこでの問題点は、その根拠となる文献を記載していただいたが、同じ文献を利用しても意思決定が異なることであった。その理由として、医師間での母乳育児に関する価値観の差異が最も考えられた。抗けいれん剤に対する兼子らの母乳育児のガイドライン<sup>6)</sup>は、バルビツール系とベンゾジアゼピン系薬物の多量投与以外は原則的に可能としている。しかし、バルビツール系の抗けいれん剤であるフェノバルビタールの服用妊婦に対しても、乳汁中薬物濃度と児の薬物血中濃度を測定して検討した結果母乳育児可能であった。分娩後 0 - 2 日は乳汁中薬物濃度が高値をとるにもかかわらず児の血中薬物濃度は低下していた<sup>7)</sup>。これは、分娩後早期は乳汁分泌量が少なく乳汁摂

取量が少ないためであった。このこととは逆に母乳からの薬物摂取は、胎盤移行した抗けいれん剤による新生児離脱症候群を予防している可能性が考えられた。また、本邦で使用されるようになったゾニサミド (エクゼグラン<sup>®</sup>) の母体血中から乳汁中への移行率は、約 41 ~ 51 % で、血中遊離薬物濃度と乳汁中濃度は一致していた<sup>8)</sup>。短期間の観察ではあるが、母乳育児において問題となる児の症状はなかった。さらには、蛋白結合率が高いため乳汁移行の少ないパルプロ酸ナトリウムについても授乳禁を指導する医師が現在でも存在するので、医療従事者に対する母乳育児の重要性の教育が必要であると考えられる。甲状腺疾患に対しては、小児科医および産婦人科医ともに約 60 % が授乳可能としていた<sup>9)</sup>。甲状腺機能低下症へのレボチロキシンナトリウム (チラジン S<sup>®</sup>) は、乳汁移行も少なく問題ないと考えられる。甲状腺機能亢進症への抗甲状腺剤に対しては、出産後乳汁移行の多いメチマゾールから非常に少ないプロピルチオウラシルに変更されている医師も見られた。メチマゾールは乳汁/母体血中濃度比 (M/P 比) がほぼ 1 であり、乳汁移行の非常に良い薬物である。しかし、母乳育児で児の甲状腺に影響しないとの報告<sup>10)</sup>や、一日一回投与で児への影響を少なくする方法<sup>11)</sup>が検討されている。喘息への投薬は、小児科医で 82 %、産婦人科医で 80 % が可能であった。その他の問題として合併妊婦に対する母乳育児に関する分娩前のカウンセリングは、50 % 以上の産婦人科医からなされていたが小児科医の参加はほとんど無かった。

表2 授乳婦の選択薬 (Ito, 2000\*より引用一部改変)<sup>13)</sup>

薬物の分類	選択薬	コメント
鎮痛薬	アセトアミノフェン イブプロフェン メフェナム酸 モルフィン	激痛に対しては、モルフィンが投与される。
抗凝固薬	ワルファリン ヘパリン (一般用で低分子量)	ワルファリンを服用中の母親から授乳している児において、血中からワルファリンは検出されず、出血時間も変化なかった。
抗うつ薬 抗痙攣剤	三環系抗うつ剤 カルバマゼピン フェントイン バルプロ酸	これらの薬物の曝露で測定される薬物量は、体重当たりで換算された治療量の10%未満である。
抗生物質	ペニシリン セファロスポリン アミノ酸糖体 マクロライド	クロラムフェニコールとテトラサイクリンの使用を避ける。
β-ブロッカー	ラベタロール プロプラノロール	アンジオテンシン変換酵素とカルシウムチャネルブロッカーも安全と思われる。
ホルモン剤 (抗ホルモン剤を含む)	プロピルチオウラシル インスリン レボサイロキシン プレドニゾロン	プロピルチオウラシルの曝露で測定される薬物量は、体重当たりで換算された治療量の1%未満であり、甲状腺機能へも影響しない。 児の母親から摂取するプレドニゾロンの量は、体重当たりで換算した治療量の0.1%未満である。

\*このリストは、研究しつくされたものではない。これらの薬物の過量投与の場合は個々の状態で評価されなければならない。なお、この表は、2000 日本医薬品集の記載のもののみ拾い上げた。

急性疾患に罹患した場合を含めた授乳中への薬物投与に関しては、以下の考慮が必要である<sup>12)</sup>。

- (1) 母親への薬物治療が本当に必要か？ 赤ちゃんの主治医と母親の主治医との対診が有用である。
- (2) より安全な薬物の使用。鎮痛剤を処方する場合、アスピリンよりアセトアミノフェン。
- (3) 薬物が児に対するリスクの可能性があれば、赤ちゃんの薬物血中濃度測定を考慮する。
- (4) 薬物の赤ちゃんに対する曝露を最小限にする。薬物服用（注射）前の授乳あるいは赤ちゃんがまとまって寝る前に服用（注射）する。

項目(2)は、授乳中の母親に対する選択薬を表2に示した<sup>13)</sup>。

2. 授乳婦への薬物投与のリスク評価と医師の指導  
本邦での薬物の添付文書から判断されるリスク評価は、殆どの薬物が授乳を禁止せざるを得ない

表現になっている。そのため、できる限り客観的で、しかも実用的なリスク評価が必要である。客観的な指標として乳汁移行率 (M/P 比) と the exposure index<sup>14)</sup> がある。M/P 比は、児への薬剤の負荷を推定する指標として簡便である。1 を超える薬物は乳汁中で濃縮されるということである。2 を超える薬物には、ラニチジン、ナドロール、ソタロール、メトプロロール、モルヒネなどである。乳汁移行率に児の代謝・排泄を考慮した the exposure index は、(児の乳汁からの薬物摂取量) × (薬物の生物学的利用率) / (児のクリアランス)、で表される。この指標は、10%以下であれば安全であると考えられている。10%を超える薬物には、フェノバルビタール、エトサキシミド、アテノール、リチウム、メトロニダゾールなどがある。

実際的な対応については、以下に示す<sup>15)</sup>。

- (1) 投与薬物が、American Academy of Pediatrics の

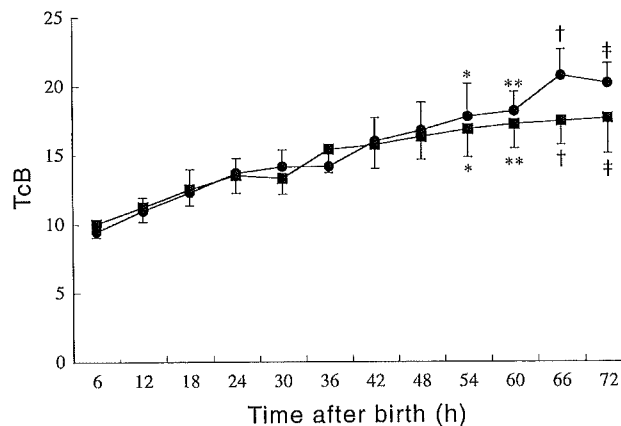


図1 経皮ビリルビン値 (TcB) と生後時間 (Time after birth (h)) の関係

●完全母乳栄養、■完全人工栄養 それぞれの点は6時間毎の平均±標準偏差を示す。

\*P = 0.048, \*\*P = 0.019, †, ‡P < 0.01

Committee on Drugs の禁忌薬<sup>16)</sup> (抗癌剤、免疫抑制剤、麻薬や放射性同位元素など) を確認する。禁忌薬であればその旨を説明し、母乳以外の方法を検討する。

- (2) 禁忌薬でなければ、文献により報告されている児の有害事象を調べ、そのことを母親や家族に説明し、判断をしていただく。
- (3) 母乳育児を希望された場合の実際的な授乳時間と服薬との関係などにつき具体的に説明し、児の有害事象発症時の対応 (薬物と児の症状の関係を薬物血中濃度測定などにより確認) について指導する。

母乳育児の重要性に立ったきめ細かな対応が必要である。

### 3. 母乳育児に関係する黄疸

母乳育児に関係する黄疸は、1963年に Newman & Gross<sup>17)</sup> と Arias ら<sup>18)</sup> がそれぞれ独立して正期産新生児の遷延性黄疸としての母乳性黄疸 (breast milk jaundice 症候群、late-onset breast mild jaundice) を報告し、1987年 Auerbach & Gartner<sup>19)</sup> は、母乳育児の確立の過程で早期新生児の黄疸の増強を示すものとして母乳黄疸 (breast-feeding jaundice 症候群、early breast milk jaundice) を報告した。特に黄色人種が白色人種に比べ生理的黄疸の程度が強いことから、母乳育児による黄疸の増強はビリル

ビンの中枢神経系への毒性の心配により母乳育児の禁止の指導がなされることがある。

母乳性黄疸についての平成2年度の本邦での全国調査<sup>20)</sup> で、遷延性黄疸の鑑別の目的で入院した症例は481例で母乳性黄疸271例、先天性胆道閉鎖60例、新生児肝炎56例、クレチン症5例、その他91例 (感染: 29、未熟児: 11、ABO不適合: 9、脱水・哺乳不足: 5、胆管低形成: 4など) であった。これらの症例で分かるように遷延性黄疸を呈する児は、閉塞性黄疸との鑑別が最も重要で、1ヵ月健診における児の黄疸の有無、便の色や尿中ビリルビンの有無などの観察が大切である<sup>21, 22)</sup>。その調査で、母乳性黄疸が原因で核黄疸を発症したと思われる症例は観察期間9.0 ± 5.5年 (平均 ± 標準偏差) で一例も認められなかった。しかし、その後の学会発表で核黄疸を発症した症例が報告されており、総ビリルビン濃度が20mg/dLを超える症例は注意深い経過観察・治療が必要である。

母乳黄疸については、生後72時間までの経皮ビリルビン濃度を完全母乳栄養群と完全人工栄養群に分けて観察した我々の多施設共同研究によれば、完全人工栄養群では経皮ビリルビン濃度は生後30時間で頭打ちになりなだらかな上昇に移るが完全母乳栄養群では直線的に上昇した。その値の有意差は、生後50時間以後より認められた (図1)<sup>23)</sup>。

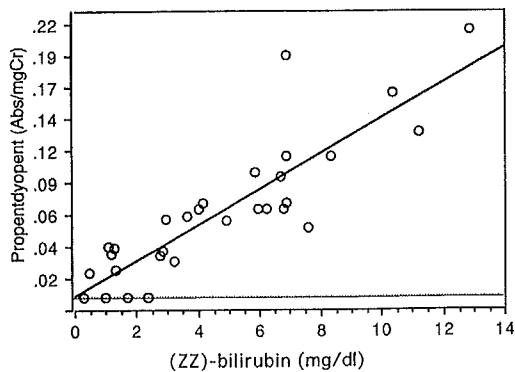


図2 血清(ZZ)-ビリルビン((ZZ)-bilirubin)と尿中プロペントディオペント物質(Propentdyopent)の関係( $\gamma = 0.869$ )

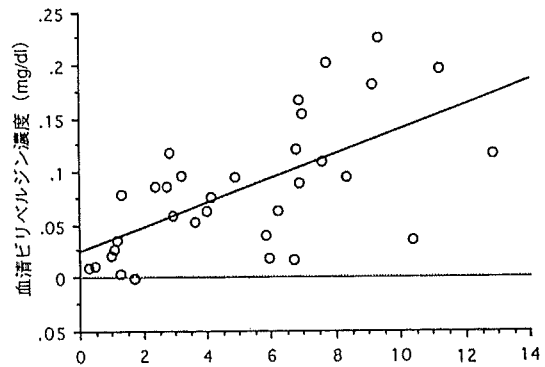


図3 血清(ZZ)-ビリルビンと血清ビリベルジンの関係( $\gamma = 0.631$ )

母乳黄疸の管理は、母子同室・同床にして早期頻回授乳をすることや生後24時間以上排便がなければ浣腸などで排便を促すことが大切である。この時期の黄疸の治療は、一般の光療法や交換輸血の基準と変わらない。

#### 4. 母乳育児に関する黄疸の生物学的意義

母乳性黄疸や母乳黄疸の成因については、ビリルビンのUDP-グルクロン酸転移酵素の遺伝子多型との関係で報告がなされている<sup>24,25)</sup>。しかし、母乳育児が関係する赤ちゃんへのビリルビンの負荷の成因はビリルビンの腸肝循環による負荷の増加が主体であると考えられている。つまり、母乳性黄疸ではラットによる動物実験において母乳性黄疸のある母乳により胆汁瘻からのビリルビンの排出の増加により証明がなされており<sup>26)</sup>、母乳黄疸では胎便中のビリルビンの腸管からの吸収増加が報告されている<sup>27)</sup>。また、母乳栄養児の血清中の非抱合ビリルビン濃度は人工栄養児より高値を示している。このことは、母乳が生体内にビリルビンを留める働きをしていることが考えられ、その生理的現象を解明するにはビリルビンの毒性ではなく生理作用に目を向ける必要がある。ビリルビンの生理作用(抗酸化作用)は生体内で生成された活性酸素ないし脂質過酸化ラジカルを捕捉(スカベンジ)ないし消去(クエンチ)することにより、生体内で生成された活性酸素を処理すると

もに活性酸素に対して不安定な多価不飽和脂肪酸や脂溶性ビタミンなどの酸化を防止することにあると考えられている<sup>28)</sup>。その過程でビリルビンは捕捉されプロペントディオペント物質を始めとする酸化物質に酸化され、消去によりビリベルジンに酸化される。我々は母乳性黄疸児を含む1ヶ月健診児を対象に血清(ZZ)-ビリルビン濃度とクレアチニン濃度で補正した尿中プロペントディオペント物質および血清ビリベルジン濃度との関係を検討した。その結果、両者とも血清(ZZ)-ビリルビン濃度と有意な正の相関が認められた(図2、3)<sup>29,30)</sup>。この事実は、ビリルビン濃度が高い程生体で生成されている活性酸素をより多く捕捉・消去していることを示唆させる結果となった。そこで、ビリルビンの不安定な物質の酸化防止を検討するために、血清(ZZ)-ビリルビンと血清不飽和脂肪酸濃度あるいは血清レチノールとの関係を検討したが相関は認められなかった<sup>30)</sup>。今後、ビリルビンのin vivoでの生理作用<sup>31)</sup>が詳細に検討されれば母乳育児に関する黄疸の生理的意義が明らかになるであろう。

#### おわりに

母乳育児におけるもう一つの負の要因として、乳児期におけるアトピー性皮膚炎において安易に母乳育児を中止させる傾向がある。これに関しても、

母乳育児の有益性との関係で客観的な評価をする必要がある。授乳婦に対する薬物投与の問題は、客観的な資料を収集することができるようになっており本邦の添付文書を見て安易に母乳育児禁止をすべきではない。そして、新薬に関してはヒトの乳汁移行のデータおよび赤ちゃんの有害事象の症例の収集が必要である。新生児黄疸と母乳育児に関する問題は、母乳育児をしたままでの鑑別診断は可能であり安易に母乳育児禁止すべきでない。そして、母乳性黄疸と診断された場合、母親に黄疸による害を過度に心配させないようにして経過観察する必要がある。また、ビリルビンの生物学的意義の研究は生体内のビリルビン酸化物を高感度・高精度の分析法で測定することによって、より進展すると考えられる。

## 文 献

- Shah V, Ohlsson A. Problems of the newborn prevention and management; Feldman W(ed): Evidence-Based Pediatrics, London, B. C. Decker Inc., 2000 : 1-15.
- Koletzko S, Sherman P, Corey M, Griffiths A, Smith C. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. *BMJ* 1989 ; 298 : 1617-1618.
- Rigas A, Rigas B, Glassman M, Yen YY, Lan SJ, Petridou E, Hsieh CC, Trichopoulos D. Breast-feeding and maternal smoking in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in childhood. *Ann Epidemiol* 1993 ; 3 : 387-392.
- Virtanen SM, Knip M. Nutritional risk predictors of beta cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. *Am J Clin Nutr* 2003 ; 78 : 1053-1067.
- 伊藤 進、河田 興、大西喜久子、大西鐘壽、日下 隆、磯部健一. 抗けいれん薬・向精神薬服用妊婦より出生した新生児の管理の研究；全国アンケート調査における検討. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 1998 ; 11 : 87-90.
- 兼子 直、福島 裕. 女性てんかん患者の妊娠・出産・育児と治療に関するガイドライン (案). (福島 裕、兼子 直編) てんかんと妊娠・出産、岩崎学術出版, 東京, pp317-340, 1994.
- 磯部健一、伊藤 進、大西鐘壽. 母乳への薬物移行. *小児医学* 1989 ; 22 : 853-880.
- Kawada K, Itoh S, Kusaka T, Isoke K, Ishii M. Pharmacokinetics of zonisamide in perinatal period. *Brain Dev* 2002 ; 24 : 95-97.
- 尾形美智子、伊藤 進、河田 興、大西喜久子、大西鐘壽、日下 隆、磯部健一、二村真秀. 甲状腺ホルモンおよび抗甲状腺剤を服用した妊婦から出生した児の管理. *小児保健研究* 1999 ; 58 : 617-621.
- Azizi F. Effect of methimazole treatment of maternal thyrotoxicosis on thyroid function in breast-feeding infants. *J Pediatr* 1996 ; 128 : 855-858.
- 阿部好文. 特集：甲状腺、妊娠. *カレントセラピー*. 1995 ; 13 : 634-639.
- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994 ; 93 : 137-150.
- Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 118-126.
- Ito S, Koren G. A novel index for expressing exposure of the infant to drugs in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1994 ; 38 : 99-102.
- 河田 興、伊藤 進. 母乳と薬物. *周産期医学 (増刊号)* 2001 ; 31 : 655-657.
- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001 ; 108 : 776-789.
- Arias IM, Gartner LM, Seifter S, Furman M. Neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breastfeeding and a factor in milk that inhibits glucuronide formation in vitro. Presented at the 55th Annual Meeting for the American Society for Clinical Investigation. Atlantic City, NJ, April 29, 1963.
- Newman AJ, Gross S. Hyperbilirubinemia in breast-fed infants. *Pediatrics* 1963 ; 32 : 1049-1054.
- Auerbach KG, Gartner LM. Breastfeeding and human milk : their association with jaundice in the neonate. *Clin Perinatol* 1987 ; 14 : 89-107.
- 大西鐘壽、磯部健一、近藤昌敏. 全国の大学附属病院における母乳性黄疸、授乳中の母親の薬物服用、日光浴についてのアンケート調査結果. 厚生省心身障害研究班 (主任研究者：小川雄之亮) 新生児期・乳児期の生活管理のあり方に関

- する総合的研究、平成二年度研究報告書 pp80-82, 1991.
- 21) 伊藤 進、河田 興、住谷 朋人、日下 隆、福崎 良、石井禎郎、今井 正、大西鐘壽、近藤昌敏、磯部健一. 一ヵ月健診における遷延性黄疸の管理法の研究;尿中ビリルビン測定の意義. 日本新生児学会雑誌 1993; 29: 892-897.
- 22) 伊藤 進、矢口善保、白神佳子、河田 興、石井禎郎、今井 正、大西鐘壽、石井真美、磯部健一、國方徹也、難波正則. 一ヵ月健診における遷延性黄疸の管理法の研究;ミノルタ黄疸計を用いた検討. 日本新生児学会雑誌 1994; 30: 399-402.
- 23) Itoh S, Kondo M, Kusaka T, Isobe K, Onishi S. Differences in transcutaneous bilirubin reading in Japanese term infants according to feeding method. *Pediatr Int* 2001; 43: 12-15.
- 24) Akaba K, Kimura T, Sasaki A, Tanabe S, Wakabayashi T, Hiroi M, Yasumura S, Maki K, Aikawa S, Hayasaka K. Neonatal hyperbilirubinemia and a common mutation of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene in Japanese. *J Hum Genet* 1999; 44: 22-25.
- 25) Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Sawa H, Shimada M. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene. *Pediatrics* 2000; 105: E59.
- 26) Gartner LM, Lee KS, Moscioni AD. Effect of milk feeding on intestinal bilirubin absorption in the rat. *J Pediatr* 1983; 103: 464-471.
- 27) Yamauchi Y, Yamanouchi I. Breast-feeding frequency during the first 24 hours after birth in full-term neonates. *Pediatrics* 1990; 86: 171-175.
- 28) 大西鐘壽、伊藤 進、磯部健一、越智三起子、近藤昌敏. ビリルビン; 周生期の活性酸素防御機構における新生児黄疸の意義. 蛋白核酸酵素(臨時増刊号) 1988; 33: 3005-3016.
- 29) 伊藤 進、大滝吉紀、林田 幸、岡田 仁、日下 隆、今井 正、大西鐘壽、磯部健一、國方徹也、杉原 聡. 高間接ビリルビン血症による遷延性黄疸と尿中プロベントディオペント. 日本小児科学会雑誌 1995; 99: 1112-1116.
- 30) 伊藤 進. 母乳黄疸の成因と生物学的意義. 厚生省心身障害研究(主任研究者: 中野仁雄) 妊産婦をとりまく諸要因と母子の健康に関する研究、平成6年度研究報告書、pp105-110, 1994.
- 31) Kunikata T, Itoh S, Ozaki T, Kondo M, Isobe K, Onishi S. Formation of propentdyopents and biliverdin, oxidized metabolites of bilirubin, in infants receiving oxygen therapy. *Pediatr Int* 2000; 42: 331-336.