【原著】

妊婦にバレニクリンを使用した際の胎児への影響と禁煙効果

永井絵里子1) 和栗雅子2) 藤川郁世1) 小森桂子1) 大津由美子1) 藤田敬子1)

要旨

背景:妊娠中の喫煙は胎児に対し、早産、胎児発育遅延、低出生体重、乳幼児突然死症候群などの悪影響を及ぼすため、禁煙が重要である。禁煙治療には行動療法やニコチン依存症治療薬による薬物療法(ニコチン置換療法、経口禁煙補助薬による治療)がある。妊婦では、ニコチン置換療法は禁忌であるが、経口禁煙補助薬バレニクリンは有益性投与とされている。一般的にバレニクリンによる治療は行動療法単独と比べ有効性は高いことが知られているが、胎児への安全性に関しては情報が不足している。

目的:大阪母子医療センターのバレニクリンの妊婦への使用状況について検討した。

方法: 2004 年~ 2017 年に大阪母子医療センターの禁煙外来にて母親が 2 回以上受診した単胎妊娠 56 例 (バレニクリン群 (以下、V 群) 6 例、行動療法単独群 (以下、B 群) 50 例) についてカルテより後方視的に調査した。

結果: バレニクリン開始時期は初期が 2 例、中期が 4 例であった。児の外表奇形など有害事象はみられなかった。低出生体重児は、V 群 2 例(33.3%)、B 群 7 例(14.0%)で有意差はみられなかった。早産児は、V 群 1 例(16.7%)、B 群 1 例(2.0%)で有意差はみられなかった。禁煙成功例は、V 群 5 例(83.3%)、B 群 14 例(28.0%)で、有意に V 群の方が多かった(P = 0.0068)。母体のバレニクリンの副作用は、嘔気 3 例、悪夢 1 例、動悸 1 例であった。

考察: バレニクリン使用により催奇形性や胎児毒性のリスクは高くならない可能性が考えられる。ただし、妊娠初期で使用していた2症例は、ほぼ all or noneの時期の使用であり催奇形性への影響がみられなかった可能性もある。母体の禁煙については、バレニクリンによる薬物治療を行う方が行動療法単独治療より効果が高いことが示唆された。

キーワード: 禁煙治療、 バレニクリン、 妊婦、 胎児

緒言

妊娠中の喫煙に関しては、2010年に厚生労働省が行った乳幼児がいる母親を対象とした調査¹⁾によると、全体の5%が妊娠中に喫煙していたとされている。

タバコの煙にはニコチン、一酸化炭素などの多くの有 害物質が含まれ、それらが胎盤を通じ胎児に移行するこ とで児にさまざまな有害事象を引き起こすことが知られ ている。妊娠中の喫煙では、流・早産、前置胎盤、胎盤早期剥離などの異常が非喫煙の妊婦と比較し2~3倍に増加する^{2,3)}。また、子宮内発育遅延を起こし、出生時体重が200g前後減少するとされている^{2,3)}。その他、乳幼児突然死症候群(SIDS)、注意欠陥/多動性障害(ADHD)の発症の増加との関連や生後の発達スコアの低下への影響も報告されている^{2,3)}。また、喫煙による催奇形性については、妊娠初期の喫煙によって口唇口蓋裂等との関連

- 1) 地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪母子医療センター 薬局
- 2) 地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪母子医療センター 母性内科

責任者連絡先:永井 絵里子

(〒594-1101)大阪府和泉市室堂町840 地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪母子医療センター

Tel:0725-56-1220 Fax: 0725-57-4106

E-mail: tai@wch.opho.jp 論文初回提出日:2019年2月1日 を指摘した報告がある2,3)。

したがって、妊娠中の喫煙は胎児に対しさまざまな悪影響を及ぼす可能性があり、禁煙が極めて重要である。早期に禁煙を行うことで早産や子宮内発育遅延などは防ぐことができるという報告²⁾もあり妊娠判明後でも速やかに禁煙を行うことで胎児への有害事象を減少することができると考えられる。

禁煙治療には行動療法やニコチン依存症治療薬による薬物療法(ニコチン置換療法、経口禁煙補助薬による治療)がある。妊婦では、ニコチン置換療法は禁忌であるが、経口禁煙補助薬バレニクリンは、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとされている⁴。一般的にバレニクリンによる治療は行動療法単独と比べ有効性は高いことが知られている⁵が、妊婦への禁煙効果、特に胎児への安全性に関しては情報が不足している。

妊娠中にバレニクリンを使用した際の胎児への影響についての報告^{6~9)}では、現時点では、胎児のリスクを大きく上げるような報告はみられないが、症例数が少ないため今後の症例の蓄積が必要であるとされている。

そのため、妊娠中のバレニクリン使用症例の蓄積を目的とし、大阪母子医療センターにおけるバレニクリンの 妊婦への使用状況について調査した。

対象と方法

1. 研究デザイン

単施設(大阪母子医療センター)における後ろ向きコホート研究である。

2. 対象

2004年~2017年に大阪母子医療センターの禁煙外来にて母親が2回以上受診した単胎妊娠56例を対象とした。

3. 方法

カルテより後方視的に調査し妊娠中にバレニクリン (チャンピックスR) による治療を行った症例 (V群) と 行動療法単独治療の症例 (B群) について情報収集し妊娠 中のバレニクリンの使用による胎児の影響について比較 検討した。なお、バレニクリンによる治療を行ったの は、ニコチン依存度が高く、行動療法のみでの禁煙が困 難であった症例であり、妊娠中のバレニクリンの使用に ついて医師より説明を受けたうえで、患者から強い希望 があった場合に、同意書を取得し治療を行った。同意を 得るための説明書には、バレニクリンは妊娠中の使用は 禁忌ではないが、比較的新しい薬剤であるため、妊娠中 の使用の推奨はされていないこと、ただし、行動療法の みで禁煙できない場合、このまま喫煙を継続するよりは 有益であり、さらに、行動療法より禁煙効果が高いとの 報告もあり効果が期待できることから、妊娠中の内服治 療を行う場合があることを記載している。また、発現し やすい副作用や発現時の対応についても記載している。

4. 統計解析

統計解析にはStatFlex Ver.6を用い、データは平均値 \pm 標準偏差で表記した。2群間の平均値の比較には正規 分布であるものはStudentのt検定、正規分布でないもの はMann-WhitneyのU検定、対応のある2群にはWilcoxonの 符号付順位検定、2群間のカテゴリー変数の比較には χ 2

表1 対象症例(母体)背景

		行動療法群 (n=50)	バレニクリン群 (n=6)	p値
分娩時年齡	35歳以上(%)	20 (40.0)	1(16.7)	0.26 ^{a)}
非妊娠時BMI	25以上(%)	10(20.0)	1(16.7)	0.85a)
初診時 喫煙本数	(本)	15.0±8.2	13.2±4.0	0.56 ^{b)}
初診時 呼気中CO濃度	(ppm)	15.7±10.4	26.2±22.9	0.21 ^{b)}
初診時 尿中ニコチン代謝物濃度*	(ニコチェックレベル)	3.0±2.5	5.0±2.8	0.09 ^{b)}
ニコチン依存度チェック TDS**	5点以上(%)	36 (97.3)	6(100.0)	0.68a)
ニコチン依存度チェック FTND***	5点以上(%)	42 (89.4)	5(83.3)	0.66 ^{a)}

- *尿中ニコチン代謝物濃度を測定していた患者: 行動療法群n=49,バレニクリン群n=6
- **TDS: Tobacco Dependence Screener、カルテにTDSが明記されていた患者: 行動療法群n=37,パレニクリン群n=6
- ***FTND: Fagerstrom Test for Nicotine Dependence, カルテにFTNDが明記されていた患者: 行動療法群n=47,バレニクリン群n=6
- a): x 2検定 b): Mann-Whitney U 検定

表2	バレニクリン使用症例

症例	母体年齢(歳)	TDS* (点)	FTND** (点)	在胎 週数	出生時 体重 (g)	体重 SD	Apgar score (1分値/ 5分値) (点)	禁煙 転帰	バレニクリン による 副作用	現病歷	既往歴
1	34	8	8	39週5日	2,596	-1.2	8/9	0	なし	精神疾患·不育症	
2	30	9	8	40週0日	2,192	-2.6	8/8	0	なし	胎児発育不全	胎児発育不全 子宮内胎児死亡
3	42	6	4	38週1日	2,700	-0.3	8/9	0	嘔気		先天異常児妊娠 子宮内胎児死亡
4	34	8	7	38週5日	3,300	0.7	9/9	×	嘔気	喘息•妊娠糖尿病	早産
5	26	8	5	38週6日	2,890	-0.2	8/9	0	なし	全身性エリテマトーデス	
6	30	10	10	36週0日	2,366	-0.2	8/9	0	嘔気·悪夢 動悸	精神疾患·妊娠糖尿病 切迫早産	

*TDS: Tobacco Dependence Screener

**FTND: Fagerstrom Test for Nicotine Dependence

検定を用い、有意水準はP<0.05とした。

5. 倫理的配慮

本研究は大阪母子医療センターの倫理委員会からの承認を得て実施した(承認番号1120)。

結 果

V群は6例、B群は50例であった。

1. 対象症例(母体)背景

行動療法群とバレニクリン群の症例背景として、分娩 時年齢、非妊娠時BMI、初診時喫煙本数(本)、初診時呼 気中CO濃度 (ppm) 、初診時尿中ニコチン代謝物濃度 (ニコチェックレベル) 、ニコチン依存度チェックTobacco Dependence Screener (TDS) ・Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (FTND) について比較したところそれぞれの項目について有意差はみられなかった (表1)。バレニクリン使用症例の詳細に関しては表2に示す。

2. バレニクリンの服用期間と禁煙転帰

バレニクリンの服用期間について図1に示す。服用開始 時期は、初期が2例、中期が4例であった。なお、初期の2 例の服用期間は、症例1では妊娠2週0日~4週0日、症例2 では妊娠2週5日~4週3日の服用で、どちらも禁煙が成功 したため、催奇形性への影響も考慮し、それ以降の服用

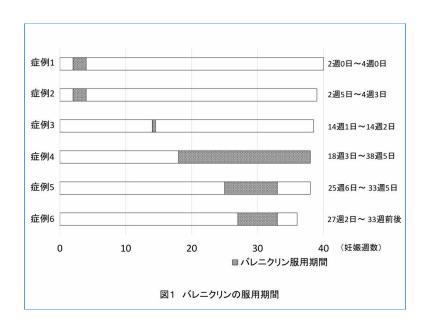


表3 行動療法群とバレニクリン群の出生児データと母体の禁煙結果についての比較

		行動療法群 (n=50)	バレニクリン群 (n=6)	p値*
在胎週数	37週未満(%)	1 (2.0)	1 (16.6)	0.067
出生体重	2500g未満(%)	7 (14.0)	2 (33.3)	0.22
出生体重SD	-1.5SD以下(%)	10 (20.2)	1 (16.6)	0.85
アプガースコア(1分値)	7点以下(%)	7 (14.0)	0	0.33
アプガースコア(5分値)	7点以下(%)	1 (2.0)	0	0.73
先天奇形	あり(%)	3 (6.0)	0	0.54
母体の禁煙	成功(%)	14 (28.0)	5 (83.3)	0.0068a)

^{*} x 2検定, a)統計学的有意差あり

表4 母体の初診時と終診時の呼気CO濃度の変化

	行動療法群 (n=49)*	バレニクリン群 (n=6)*	p値**
初診時一終診時 呼気CO濃度の変化量 (ppm)	4.5±9.5	22.5±25.3	0.025 ^{a)}

^{*}カルテに初診時、終診時の呼気CO濃度が明記されていた患者 **Mann-Whitney U 検定、a)統計学的有意差あり

はなかった。症例3は妊娠14週1日~14週2日の服用で、この症例では、強い嘔気が出現し以降の服用は困難であったが、服用後より禁煙を継続していた。症例4は妊娠18週3日より服用を開始したが、嘔気、嘔吐が出現し、胃薬が追加されたが、自己判断で服用を中止・再開を繰り返したため禁煙には至らなかった。症例5は妊娠25週6日から開始し、副作用もなく服用でき、禁煙が継続できたため33週5日で終了となっていた。症例6は妊娠27週2日から開始され、嘔気、悪夢、動悸の訴えがあったが、減薬することで服用を継続することができ、33週前後で自己中断したようであったが、以降も禁煙を継続することができた。

3. 出生児データ

出生児の在胎週数、出生体重、体重SD、Apgar score (1分値/5分値)、先天奇形率において、両群間で有意な差はみられなかった(表3)。なお、行動療法群の先天奇形の内容はそれぞれ四肢短縮症、左腎無形成、脂腺母斑で、四肢短縮症は前医で診断され当センターに紹介された症例であった。また、左腎無形成の症例は、母が先天性左腎無形成と産科的事由のため当センターに紹介された症例であった。

4. 母体の禁煙

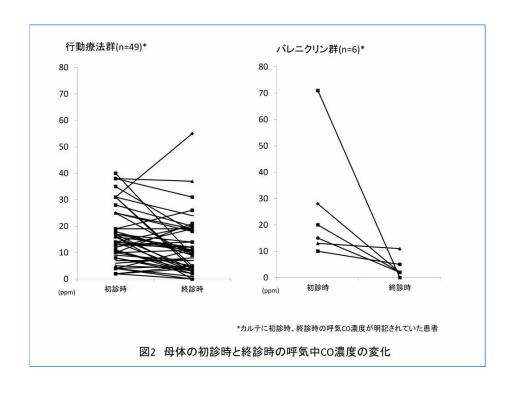
母体の禁煙率は、バレニクリン群83.3%、行動療法群28.0%で、バレニクリン群の方が有意に高かった(p=0.0068、表3)。

母体の呼気中CO濃度は、両群とも全体的に低下している症例が多いが(図2)、バレニクリン群の方が低下の割合が有意に高かった(p= 0.025、表4)。

考 察

今回の研究結果からは、妊娠中のバレニクリン使用により胎児の先天奇形がみられた症例はなく、バレニクリンにより児の催奇形性のリスクは高くならない可能性が考えられた。ただし、妊娠初期でバレニクリンを使用していた2症例は、ほぼ all or none の時期の使用であり催奇形性への影響がみられなかった可能性がある。妊娠中のバレニクリンの使用による催奇形性のデータは限定的であるが以下の報告があり、Richardsonらの報告7)では、第一三半期にバレニクリンを使用した妊婦89例の奇形発生率は(n=2/89, 2.25%)で、ベースラインリスク(2-4%)と変わりがなかったとされている。

ただし、89例中かなりの割合が妊娠のごく初期で使用を中止されており、all or none の時期の使用のみの症



例も含まれている。また、Woolrychらの報告®においても妊娠初期にバレニクリンを服用していた妊婦から出生した15人の乳児はいずれも先天奇形はみられなかったとされている。これらの研究からも催奇形性のリスクを上昇させない可能性が高いと考えられるが、症例数が少ないため引き続き症例の蓄積が重要であると考えられる。

なお、行動療法群での奇形の発生率は、自然奇形発生率である3~5%と比較し高くなっていたが、奇形の種類からは、喫煙による先天奇形の可能性は低いと考えられる。また、当センターの特色として周産期・小児医療の高次医療施設であることから、他院から紹介された時点で先天奇形やその疑いがあった症例であったことも奇形率が高くなったことに影響していると考えられる。

また、今回の研究からは、出生児の在胎週数、出生時体重、体重SD、Apgar score (1分値/5分値) において両群間で差はみられず、妊娠中にバレニクリンを使用することは行動療法単独治療と比較し、胎児毒性のリスクを上昇させない可能性が考えられた。

V群における37週未満の早産は1例で、さらにこの症例は2,500g未満の低出生体重児であった。症例背景として今回の妊娠中に切迫早産と診断されており、バレニクリンによる治療を開始したのは妊娠27週であったため、喫煙による影響の可能性も考えられる。

もう1例の低出生体重児の症例は、児の出生時の体重SD は-2.6SDであったが、バレニクリンの服用期間は妊娠2週 5日~4週3日であったためバレニクリンが要因となった可能性はかなり低いと考えられ、バレニクリン服用後は禁煙を継続していたため喫煙による影響の可能性も低いと考えられる。この症例の背景としては、前回妊娠時に胎児発育不全から妊娠中期に子宮内胎児死亡の既往があり、今回の妊娠では胎児発育は正常であったが、妊娠後期から胎児発育不全となった経緯があり、検査結果からは明らかではないものの不育症などの可能性も考えられた。なお、どちらの症例も母体の年齢は30歳以下であった。Woolrychらの報告でも早産の症例はあったが、1例は妊娠初期の服用であり、もう1例も喫煙状況が不明であったことなどからバレニクリンとの因果関係は不明とされ、その他、胎児毒性と関連すると思われる報告もみられなかった9。

このことより、胎児毒性に関しても今回の研究からは バレニクリンを使用することで特にリスクは高くならな い可能性が考えられたが、催奇形性の情報と同様今後の 症例の蓄積が期待される。

母体の禁煙については、バレニクリンによる薬物治療を行う方が行動療法単独治療より効果が高いことが示唆された。バレニクリンでの禁煙失敗例は、副作用により指示通り服薬できなかった症例であり、指示通りに服薬すれば禁煙が成功する可能性は高いと考えられる。また、若年女性ではバレニクリンによる禁煙率は低いとの報告10)があるが、今回の研究では、症例数も少なく明ら

かではなかった。

副作用に関しては、バレニクリンの医薬品インタビューフォーム4)には、精神疾患のある患者には精神症状を悪化させることがあるため慎重投与とされているが、精神疾患患者において症状の悪化がみられた症例はなく、悪夢がみられた症例はあったが軽度であり服用継続に問題はなかった。また、嘔吐の副作用に関して、女性で多いとの報告10)があり、今回の症例でも同様に嘔気の副作用の訴えが多かった。今回、減薬することで副作用が緩和され服用が継続できた症例もあり、副作用がみられる場合でも、減薬や胃薬などの併用を行うことで服用継続できる可能性が考えられる。

結 語

バレニクリンの使用は胎児のリスクを上昇させない可能性があるが症例数が少なく引き続き症例の蓄積が重要である。

バレニクリンの母体への禁煙効果は高いが、胎児への 喫煙の影響やバレニクリンの影響を最小限にするために は、妊娠を考えた時点で、妊娠前の早期よりバレニクリ ンによる治療を開始し、妊娠4週までに内服を終了できる ことがよいと考えられる。

文 献

- 1) 平成22年度乳幼児身体発育調査 厚生労働省 (https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files? page=1&layout=datalist&toukei=00450272&tstat=0 00001024533&cycle=8&tclass1=000001048106&stat_infid=000012673588&second2=1, 2019.1.19)
- 2) 加治正行:妊婦の受動喫煙と胎児、子どもへの影響. 禁煙科学4,2010:03
- 3) 飲酒、喫煙と先天異常 日本産婦人科医会(http://www.jaog.or.jp/sep2012/JAPANESE/jigyo/SENTEN/kouhou/insyu.htm, 2019.1.19)
- 4) チャンピックスR医薬品インタビューフォーム 2017 年7月改訂 (第13版)
- 5) Cahill K, et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2016 May 9;(5):CD006103.
- 6) Turner E, et al. Systematic Review and Meta-Analysis to Assess the Safety of Buproprion and Varenicline in Pregnancy. Nicotine Tob

Res. 2018 Mar 22.

- 7) Richardson JL, Stephens S, Yates LM, et al: Pregnancy outcomes after maternal varenicline use; analysis of surveillance data collected by the European Network of Teratology Information Services. Peproductive Toxicology 67, 2017: 26-34
- 8) Kaplan YC, Olgac Dündar N, Kasap B, et al.:
 Pregnancy outcome after varenicline exposure
 in the first trimester. Case Rep Obstet
 Gynecol 2014, 2014: 263981
- 9) Harrison-Woolrych M, Paterson H, Tan M.:
 Exposure to the smoking cessation medicine
 varenicline during pregnancy: a prospective
 nationwide cohort study. Pharmacoepidemiol
 Drug Saf. 22(10) 2013: 1086-1092
- 10) 岡崎 伸治, 上田 恵一:バレニクリンを用いた禁煙 治療効果の検討 禁煙成功率と性別、年齢との関連. 日呼吸誌 2(4),2013: 327-332

Effects of varenicline usage on fetus and smoking cessation during pregnancy

Abstract

Background: Smoking causes several negative effects during pregnancy, such as premature birth, fetus growth delay, low birth weight, and sudden infant death syndrome. Therefore, smoking cessation is extremely important. There are two main types of smoking cessation treatment, namely behavioral therapy and drug treatment to treat nicotine dependence (through nicotine replacement therapy, treatment with oral smoking cessation aids, i.e., varenicline). Nicotine replacement therapy is contraindicated during pregnancy, but varenicline can be administered only if potential benefits outweigh the risks. Treatment involving varenicline is more effective than behavioral therapy alone; however, data on the safety to the fetus is insufficient.

Purpose: We studied varenicline usage during pregnancy at the Osaka Women's and Children's Hospital.

Method: Study subjects included 56 outpatients with a single pregnancy who had participated in a smoking cessation program two or more times at the Osaka Women's and Children's Hospital between 2004 and 2017. Among the 56 patients, six underwent drug treatment with varenicline (group V) and the remainder underwent behavioral therapy (group B). All items assessed were retrospectively extracted from patients' medical charts.

Results: Varenicline was used in the first trimester in two cases and in the second trimester in four. No adverse events, such as external malformations of the fetus, were noted. Low-birth-weight infants were noted in two (33.3%) cases in group V and in seven (14.0%) in group B. Premature birth was noted in one (16.7%) case in group V and in one (2.0%) in group B. There were no significant differences in low-birth-weight infants and premature birth between the two groups. Five (83.3%) cases in group V and 14 (28.0%) in group B successfully quit smoking. These results indicate that significantly more patients successfully quit smoking in group V (p = 0.0068). Side effects of maternal varenicline included three cases of nausea and vomiting, one case of nightmares, and one case of palpitation.

Discussion: Our findings suggested that the risk of teratogenicity and fetal toxicity did not increase with varenicline usage. However, two cases of varenicline usage during the first trimester were conducted in nearly all or no terms; therefore, the possibility of no influence on teratogenicity exists. The results suggest that drug treatment using varenicline is more effective for maternal smoking cessation than is behavioral therapy alone.

Keywords: Smoking cessation treatment, Varenicline, Pregnant, Fetus