

氏 名	平 清吾
(ふりがな)	(ひら せいご)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第20号
学位審査年月日	令和5年1月18日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	Antenatal magnesium sulfate and ritodrine increased potassium levels in preterm infants: A cohort study (出生前硫酸マグネシウムとリトドリンは早産児の カリウム値を上昇させた: コホート研究)
論文審査委員	(主) 教授 大道 正英 教授 小野 富三人 教授 朝日 通雄

### 学位論文内容の要旨

#### 《背景》

硫酸マグネシウムは早産予防と子癇防のために、リトドリンは早産予防のために母体に投与される。日本での切迫早産の管理は、リトドリン投与が第1選択で、硫酸マグネシウムとの併用が第2選択である。硫酸マグネシウムとリトドリンの併用は長期間使用されることが多い。これらの薬の投与によって、妊婦や新生児の血清カリウム値が上昇した症例報告や後方視的検討で出生前硫酸マグネシウムとリトドリン投与の組み合わせが後期早産児の高カリウム血症と関連があったという報告がある。

#### 《目的》

前方視的に出生前硫酸マグネシウム、リトドリン投与と早産児の血清カリウム値の関係

を調べた。さらに出生時の血清電解質と尿中カリウム値を評価した。

#### 《対象》

この前方視的コホート、単施設の観察研究は、済生会吹田病院で倫理委員会の承認を得て実施された。2012年10月から2014年9月に出生した在胎35週未満の早産児で両親よりインフォームドコンセントが得られた児を対象とした。多胎、先天性心疾患、染色体異常は除外した。出生前の治療で、出生前治療なし(C)、出生前リトドリン投与(R)、出生前硫酸マグネシウム投与(M)、出生前硫酸マグネシウムとリトドリン投与(M+R)の4つのグループに分けた。

#### 《方法》

周産期背景は診療録より得た。出生時に血清ナトリウム値、カリウム値、マグネシウム値、クレアチニン値と尿中カリウム値、クレアチニン値を測定し、出生時のカリウム排泄分画(FEK)を計算した。FEK低値は10%未満とした。日齢1(生後12-24時間)の血清カリウム値を測定した。統計はEZRを使用して名義変数はFisher's exact testで連続変数はKruskal-Wallis testを使用した。p値が0.05未満を有意とした。

#### 《結果》

済生会吹田病院で35週未満の児は79人出生した。12人が除外され67人が研究に参加した。出生前治療なし(C)が16人、出生前リトドリン投与(R)が29人、出生前硫酸マグネシウム投与(M)が7人、出生前硫酸マグネシウムとリトドリン投与(M+R)が15人であった。M+R群では他の群に比較して有意に出生前硫酸マグネシウム、リトドリンの総投与量が多く、投与期間が長く、分娩前の投与速度が速かった。周産期背景は4群で有意差を認めなかった。

M+R群では他の群に比較して出生時の血清マグネシウム値は有意に高値であり、血清ナトリウム値は有意に低値であった。出生時の血清カリウム値は4群で有意差を認めなかつ

た。出生時の FEK は 4 群で有意差を認めなかったが、FEK 低値の人数は M+R 群で他の群より有意に多かった。日齢 1 の血清カリウム値は M+R 群が他の群に比較して有意に高値であった。57 人の母体の血清カリウム値は R 群が他の群に比較して有意に低値であった。

#### 《考察》

今回の研究は、母体に使用される出生前硫酸マグネシウムとリトドリン投与の組み合わせが早産児の出生時血清マグネシウム値の上昇、低 FEK の児の数の増加を認め、日齢 1 の血清カリウム値を上昇したことを報告した初めての前向き研究である。

硫酸マグネシウムは胎盤を通過しやすく、M+R 群で血清マグネシウム値は他の群に比較して高値であった。これは出生前硫酸マグネシウムの総投与量が多く、投与期間が長く、分娩前の投与速度が速いことによると考えられる。

既報から考察すると、出生前硫酸マグネシウムとリトドリンの投与が、早産児の高カリウム血症を増加させたメカニズムは以下のことが考えられる。1) 高マグネシウム血症は Na-K-ATPase の活性を阻害し、細胞のナトリウム排泄とカリウムの取り込みを阻害する。また、腎臓の遠位尿細管、皮質集合管にある腎髄質外部 K<sup>+</sup>チャネルからのカリウム排泄を減少させる。2) リトドリンはインスリン分泌を促進しカリウムの細胞内の取り込みを増加させ血清カリウム値を下げるが、リトドリン中止後はインスリン分泌が減少し、リバウンド現象のためカリウム値は上昇する。

本研究の M+R 群では、出生時に、血清マグネシウム値の上昇、血清ナトリウム値の低下、腎のカリウム排泄の低下を認め、血清カリウム値は上昇しなかった。これは、硫酸マグネシウムとリトドリンの効果のバランスが取れたためと考えられるが、日齢 1 には硫酸マグネシウムとリトドリンのリバウンド効果のためと考えられる血清カリウム値の上昇を認め、既報と矛盾しない結果であった。

今回の研究は単一施設の対象の数が少ない研究であり、また治療の選択もランダムでないため、今後、対象を増やした研究が必要と思われる。

## 《結論》

出生前硫酸マグネシウムとリトドリン投与を受けた早産児は、出生時ではなく日齢 1 に高カリウム血症の診断や治療が必要になる可能性を示した。早産児の高カリウム血症と出生前硫酸マグネシウムとリトドリンの関係を明確にするにはさらなる研究が必要である。

(様式 乙7)

## 論文審査結果の要旨

過去の報告では母体に対する硫酸マグネシウムやリトドリン投与後、妊婦や新生児の血清カリウムが上昇した症例報告や後方視検討のみであったため、本研究では、前方視的に早産児の血清カリウム値と出生前硫酸マグネシウム、リトドリンとの関係を調べている。さらに出生時の血清電解質と尿中カリウム値を評価している。

申請者は、2012年10月から2014年9月に出生した在胎35週未満の早産児を出生前の治療で出生前治療なし(C)、出生前リトドリン投与(R)、出生前硫酸マグネシウム投与(M)、出生前硫酸マグネシウムとリトドリン投与(M+R)の4つのグループに分けて、比較検討した。M+R群では他の群に比較して出生前硫酸マグネシウム、リトドリンの総投与量が多く、投与期間が長く、分娩前の投与速度が速く、早産児の出生時には、血清マグネシウム値高値、ナトリウム値低値、低カリウム排泄分画(FEK)の児の数の増加を認めたが、血清カリウム値は上昇せず、日齢1に血清カリウム値が上昇した。

高マグネシウム血症によるNa-K-ATPase活性の阻害が、細胞のナトリウム排泄とカリウムの取り込みを阻害し、腎臓の遠位尿細管、皮質集合管にある腎髄質外部K<sup>+</sup>チャネルからのカリウム排泄を減少させること、リトドリンがインスリン分泌を促進しカリウムの細胞内の取り込みを増加させ血清カリウム値を下げ、リトドリン中止後はインスリン分泌が減少し、リバウンド現象のためカリウム値は上昇することが既報で報告されているが、本研究の結果と一致した。

出生前硫酸マグネシウムとリトドリン投与を受けた早産児は、出生時ではなく日齢1に高カリウム血症の診断や治療が必要になることが示唆され、新生児科医が知るべき重要な知見を提供している。

以上により、本論文は本学大学院学則第14条第1項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Pediatrics International

e15315, 2022

doi: 10.1111/ped.15315