

妊娠可能てんかん女性の治療管理基準設定に関する研究

Treatment of Epileptic Women of Childbearing Age

兼 子 直*

要旨: てんかん治療の進歩により、多くのてんかん者が結婚し、挙児を望むようになった。そこで、妊娠可能てんかん女性の治療基準設定のため、抗てんかん薬 (AED) の催奇形性、服薬中に授乳可能か否か、妊娠中におけるてんかん発作頻度変化などの問題を中心に前方視的に検討し、以下の結果を得た。AED の服薬が規則的であれば80%以上の症例で妊娠中にてんかん発作頻度は変化しない。AED は胎盤を通過し、母乳中にも排泄される。奇形は AED 多剤併用投与により増加し、催奇形性の強い AED、あるいは危険な AED 併用パターンの存在が明らかになった。バルビツール剤、ベンゾジアゼピン服用中には出産後1週間は授乳を避けたほうがよいが、それ以外の AED 服薬は授乳を妨げない。AED により、胎児の発達は遅れるが、生後3年頃までに回復し、服薬てんかん妊婦の子供でも、育児に配慮することにより、身体精神の発達に大きな問題は残らないことが明らかとなった。

てんかん治療研究振興財団研究年報 1992; 4: 24-35

Key Words: epilepsy, pregnancy, antiepileptic drug, malformation, treatment.

はじめに

てんかん治療の進歩により、多くのてんかん者が結婚し、挙児を望むようになった。しかし、これらの患者にカウンセリングする際に根拠となっていた研究データは1970年代初頭までの後方視的研究が中心であり、十分信頼できるとはいえなかった。そこで、妊娠可能てんかん女性の管理治療基準を設定するため、前方視的、包括的に、妊娠のてんかん発作への影響、妊娠中の抗てんかん薬 (AED) の薬物動力学、AED の妊娠・出産に与える影響、AED の胎児・新生児に与える影響などにつき研究した。

対象と方法

対象は弘前大学神経精神科および関連病院で

治療中のてんかん患者で、前方視的に検討できた症例である。奇形発現に関する研究対象は福島県立医科大学神経精神科、国立名古屋病院内科、長崎大学精神神経科で治療中の患者も含まれており、対象症例から本研究参加の同意をえた。研究は1980年から開始したが、研究目的により、その期間、対象症例数は異なり、最大症例数は379例で奇形発現に関するものであった。統計学的解析にはその研究目的に対応した χ^2 test, Wilcoxon rank sum test, Mantel-Haenszel test, Breslow-Day test, Fisher exact probability test 等を用いた。

結 果

1. てんかん発作頻度変化およびその原因

125例を対象に妊娠前10カ月間の発作頻度と

*弘前大学神経精神科

(〒036 弘前市在府町5)

Sunao Kaneko

Department of Neuropsychiatry, Hirosaki University.

妊娠中、および産褥期の発作頻度を判定基準を定めて比較検討した^{42,43)}。対象症例は妊娠前10ヵ月および妊娠中は投薬の変更はしなかった。妊娠により23%の症例で発作頻度が増加し、7%で減少、70%の症例で変化はなく、発作頻度が増加した症例の50%以上は不規則服薬の症例であった。妊娠前、妊娠中を通して規則的服薬の症例では80%の症例で発作頻度に変化なく、発作が増加した症例は16%、減少した症例は4%であった。この不規則服薬の主な原因はAEDによる奇形発現、服薬中の授乳により児にAEDの副作用が出現する恐れ、あるいは多忙のため服薬を忘れてしまった、などであった。

妊娠中の発作頻度に影響する要因として、不規則服薬の他に、てんかん罹病期間の関与が推定され、複雑部分発作の頻度が妊娠中に最も増加する傾向を示したが、有意ではなく、妊娠前発作頻度、出産時年齢、出産回数、胎児の性の関与は有意ではなかった。AED血中濃度の低下は一部の症例で発作頻度の増加に関連したが、多くの症例では血中濃度の低下と発作発来に直接的関連はなかった。妊娠中に血中濃度が低下するAEDもあるが、服薬が規則的であれば著しい低下はなかった。主なAEDのうち、apparent serum clearanceは、PHTは妊娠後期と産褥期で、PRMは妊娠中期で、VPAは妊娠全期間と産褥期で、PRMから代謝されたPBは妊娠後期で増加したが ($p < 0.05$)、CBZとPBでは増加しなかった。PRMからPB、phenyl-ethyl-malonamide (PEMA) への代謝変化を指標として、妊娠中の母体のAED代謝

変化を検討結果、妊娠中の代謝亢進は認められなかった。

出産前後でAED血中濃度は有意な変化はなく、胎盤、胎児によるAED代謝は妊娠中の母体AED血中濃度に影響はなかった。cortisol, estradiol (E_2), progesterone (P), hCGの測定結果、対照群 (C群) に比較しててんかん群 (E群) で E_2 が有意に低かった ($p < 0.05$) が、発作の出現と有意な相関を示したのは産褥期における E_2/P 比のみであった。

2. AEDの胎盤移行、羊水内、母乳内排泄および新生児血中からの排泄

AEDは胎盤を通過し、VPAおよび活性を有する代謝産物 (2-en-, 3-en-, 4-en-VPA) は母体血より胎児血で高濃度であった。羊水内への移行率は各AED遊離型濃度にほぼ一致した。母乳内排泄率はTable 1に示したが、代謝産物も母乳内に排泄された。新生児のAED代謝能力は生後1週間は低く、PHTは生後2～4日目にかけて急激に代謝排泄され、CBZ, PRMは比較的速やかに生後1週間でほぼ排泄された。PBでは生後1週目でも生下時と同様の血中濃度であり (Fig. 1), PRMから代謝されたPB, 4-en-VPAも緩やかに排泄された。AED服薬妊婦の授乳による影響を検討するため、児を母乳栄養群、人口栄養群の2群に分け検討したが、Table 2に示したように、対照群、人口栄養群に比較し母乳栄養群では生後5日目で体重増加率が有意に不良であった ($p < 0.05$)。一方、母乳栄養群では離脱症状が長引き、母乳摂取により傾眠状態になる症例も存在した。

Table 1 Antiepileptic drug concentrations in maternal serum and milk

Drug	Milk concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	M/S ratio (%)	N
Phenytoin	0.64 ± 0.03	2.96 ± 0.37	18.84 ± 1.16	115
Phenobarbitone	4.38 ± 0.31	11.78 ± 0.74	34.55 ± 1.51	131
Primidone	3.47 ± 0.26	5.01 ± 0.38	72.35 ± 3.19	104
Carbamazepine	2.02 ± 0.14	4.70 ± 0.25	43.42 ± 1.69	72
Valproic acid	3.02 ± 1.50	54.95 ± 4.21	4.44 ± 1.12	35
Ethosuximide	23.00 ± 2.05	32.00 ± 4.54	78.32 ± 10.38	6

Each value is the mean \pm S.E.

N indicates number of samples.

M/S ratio indicates milk concentration/serum concentration ratio.

Table 2 The influence of the feeding schedule on infant body weight during the first 5 days postpartum

Postpartum day	N	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)
Control group (mixed)	46	96.1±1.6	96.2±1.9	97.1±1.8	98.1±2.4	99.3±2.7
Epileptic group (mixed)	13	95.6±1.0	94.3±2.9	94.7±3.2	94.9±3.8	94.1±4.6
Epileptic group (bottle-feeding)	29	96.6±2.4	95.5±2.7	96.1±3.3	96.9±3.8	97.7±3.3

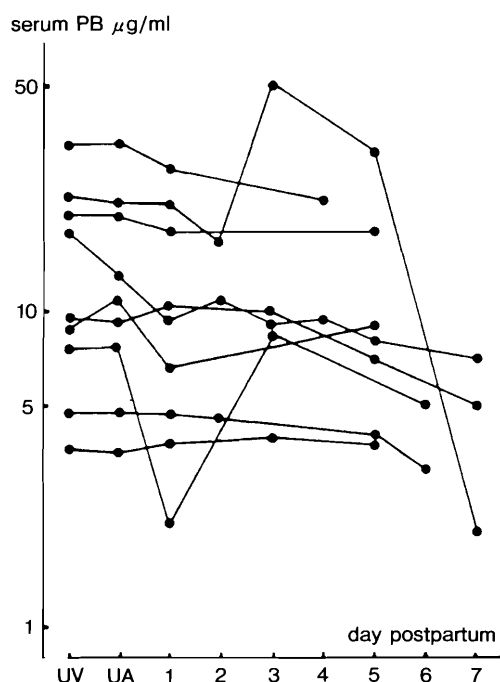
N=Number of cases.

Mixed=Infants fed with breast milk and bottle-feeding.

Bottle-feeding=Infants fed with bottle-feeding only.

Each value is the mean±SD for the body weight on each day.

Postpartum is expressed as a percentage of the body weight at birth.

**Fig. 1** Serum concentrations of phenobarbitone (PB) in neonates receiving mixed-feeding. UA and UV indicate blood sampling from the umbilical artery and vein, respectively, at birth.

3. AEDの妊娠、出産に与える影響

妊娠合併症のうち、自然流産の既往歴はてんかん群(E群)で16.4%, C群で6.3%であった。今回の妊娠に関して、妊娠中毒はE群で21.6%, C群で5.6%であった。切迫流産、切迫早産は両群間で明らかな差異はなかった。出産方法については臀位分娩の頻度はE, C両群間に

有意差はなく、吸引分娩、鉗子分娩、帝王切開の頻度はE群で若干高率であったが有意ではなかった。出産に要した時間、在胎週数は両群間で有意差なく、500gを超える出産時出血の頻度はE群で7.4%, C群で3.1%で、E群で高い傾向にあった。AEDは血液凝固因子の中で特に factor X を抑制した ($p < 0.05$)。

4. AEDの内分泌系に与える影響

妊娠中の成長ホルモン(GH)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、甲状腺ホルモン(T_4 , T_3 , $r-T_3$)を測定したが、C群に比較し、E群では臍帯動脈血のGHが低く($p < 0.05$)、 T_4 は妊娠全期間および臍帯血($p < 0.05$)で、TSHは妊娠全期間で低値($p < 0.05$)であった。この機序追求のため、非妊娠期にAED単剤投与例でホルモンを測定したが、PHTはTSH、 T_4 を低下させ、CBZは T_4 を下げTSHを上昇させた。VPAはこれらのホルモン濃度に影響を与えなかった。

5. AEDの胎児、新生児、児の発達に与える影響

①胎児に対する影響

服薬てんかん妊婦の胎児心拍数モニタリング、biophysical profile scoring, normo test, pulsed doppler ultrasonographyを行った結果、妊娠中に胎児仮死と診断された症例はなかった。子宮内発育については生下時体重、身長、頭囲を測定した。生下時体重、身長はC群、E群間に有意差はなく、生下時頭囲はE群で有意に小さく($p < 0.05$)、AED投与量と負の相関を示した($p < 0.05$)。頭囲は臍帯血、母体血の T_4 濃

度と正の相関を示した ($p < 0.05$)。

AEDの催奇形性は379症例を対象に検討したが、服薬てんかん妊婦の児の10.5%に奇形が認められ、AED単剤投与で5.9%、多剤投与では13.3%に奇形が認められた。AED単剤投与での奇形発現率は methylphenobarbital (MPB) では33.3%、VPA 10%、CBZ 6.5%、PHT 2.3%、PB、PRMでは0%であったが、多剤併用でこれらの頻度は増加し、MPB 23.5%、

VPA 19%、PRM 15.9%、CBZ 14.6%、PHT 14.1%、PB 12%であった (Table 3)。

単剤投与例中、MPBの奇形発現率はPHT、PBより有意に高率であった ($p < 0.05$)。奇形発現が高頻度に認められるAEDの組み合わせはCBZ、VPA、PHT or CBZ+barbituratesであった。

母体血葉酸濃度と奇形発現の関係を Fig. 2 に示した。てんかん妊婦の葉酸は妊娠全期間を

Table 3 Incidence of congenital malformations

	Monopharmacy		Polypharmacy		Total	
	Normal	Malformed	Normal	Malformed	Normal	Malformed
PHT	43	1 (2.3)	152	25 (14.1)	195	26 (11.8)
PB	14	0 (0.0)	73	10 (12.0)	87	10 (10.3)
PRM	5	0 (0.0)	90	17 (15.9)	90	17 (15.2)
CBZ	43	3 (6.5)	82	14 (14.6)	125	17 (12.0)
VPA	36	4 (10.0)	34	8 (19.0)	70	12 (14.6)
MPB	2	1 (33.3)	13	4 (23.5)	15	5 (25.0)

Parentheses indicate percentages of malformations.

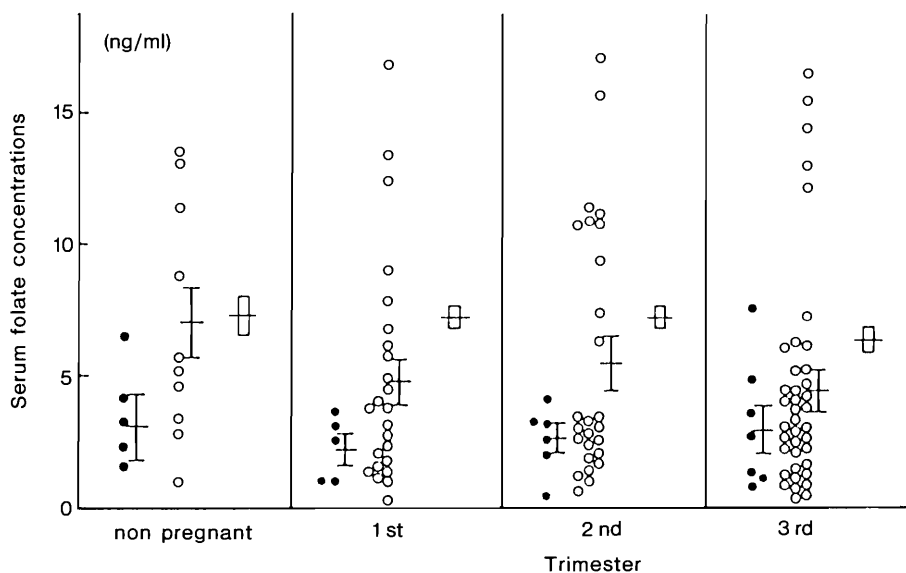


Fig. 2 Serum folic acid levels in epileptic and control mothers.

Ordinate and abscissa indicate serum folic acid (SF) levels and stages of pregnancy, respectively. Closed and open circles show SF levels of mothers who delivered malformed and normal offspring, respectively. Thick vertical bars indicate mean (\pm S.E.) SF levels of control mothers, and thin bars show those of epileptic mothers. The difference in the SF levels between epileptic and control was significant throughout pregnancy and pre-pregnancy ($p < 0.05$). The SF levels of mothers of malformed offspring were significantly lower than those of mothers of normal offspring in the 1st and 2nd trimesters of pregnancy ($p < 0.05$).

通して正常妊婦の葉酸より有意に低く ($p < 0.05$), E 群のなかで, 奇形を有する児の母親の葉酸は奇形のない児の母親の葉酸より有意に低値であった ($p < 0.05$).

② AED の新生児に対する影響

AED 離脱症状は E 群で多く, C 群に比較し吸吸不良, 振戦, hyperirritability, けいれん, 嘔吐, excessive crying が有意に高頻度であった ($p < 0.05$ or 0.01). AED のなかで, CBZ, VPA より PHT, PB, PRM が離脱症状に関連することが多かった。

③ 児の身体・精神運動発達

C 群に比較し生下時に小さかった E 群の頭囲は生後 2 年以内に C 群と有意差がなくなった。生後の一時期に有意差があった体重, 身長も生後 2 年以内にその有意差はなくなった。

E ($n=51$), C ($n=99$) 両群の症例を 1.5 歳, 3 歳の 2 群に分け, 児の精神運動発達検査を園城寺式分析的発達検査を用いて検査したが, Fig. 3 のようにすべての発達領域で E 群が低

値を示した。1.5 歳群のうち, 母親が全般発作型のとんかんをもつ場合, 母親の AED 服薬量と児の発達指数は有意な負の相関を示した ($p < 0.01$)。生下時頭囲は AED 投与量に負の相関を示し ($p < 0.05$), 生下時頭囲は DQ 値と正の相関を示した ($p < 0.05$)。C 群に比較し, E 群の母親の発作型が全般発作より部分発作のほうが児の発達指数がより広範囲の領域で低く, 部分発作群のなかで妊娠中に発作を起こした母親の児は発作を起こさなかった母親の児に比較し, 1.5 歳群の発語, 言語理解の領域で有意に低値であった ($p < 0.05$)。

母親の学歴と児の発達を検討した結果を Fig. 4 に示した。図のように母親の学歴が影響するのは 1.5 歳群より主に 3 歳群であった。この傾向は手の動き, 基本習慣, 発語, 言語理解の領域で明らかである。てんかん者を父にもつ場合には E, C 両群間に有意差はなかった。

④ 児の脳波および発作

てんかんの母親から生まれた児 39 例を対象に

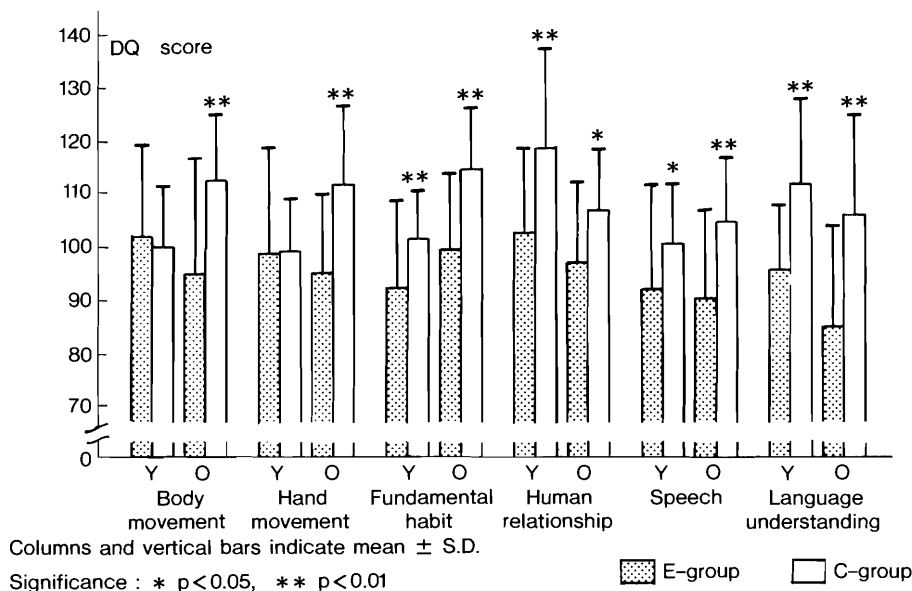


Fig. 3 Psychomotor development assessed by Enjohji's test in the offspring of epileptic and control mothers.

Columns and vertical bars indicate DQ scores (mean \pm S.D.). Dotted bars show the epileptic-group (E-group: $n=51$) and open bars show the control (C-group: $n=99$). The subjects were divided into two groups by the age at examination, i. e., up to 24 months as Y-group (mean: 1.5Y), and more the 24 months as O-group (mean: 3.0Y). The asterisks shown at the top of the columns indicate the significant difference between the E and the C group at each developmental quotient according to student's t-test.

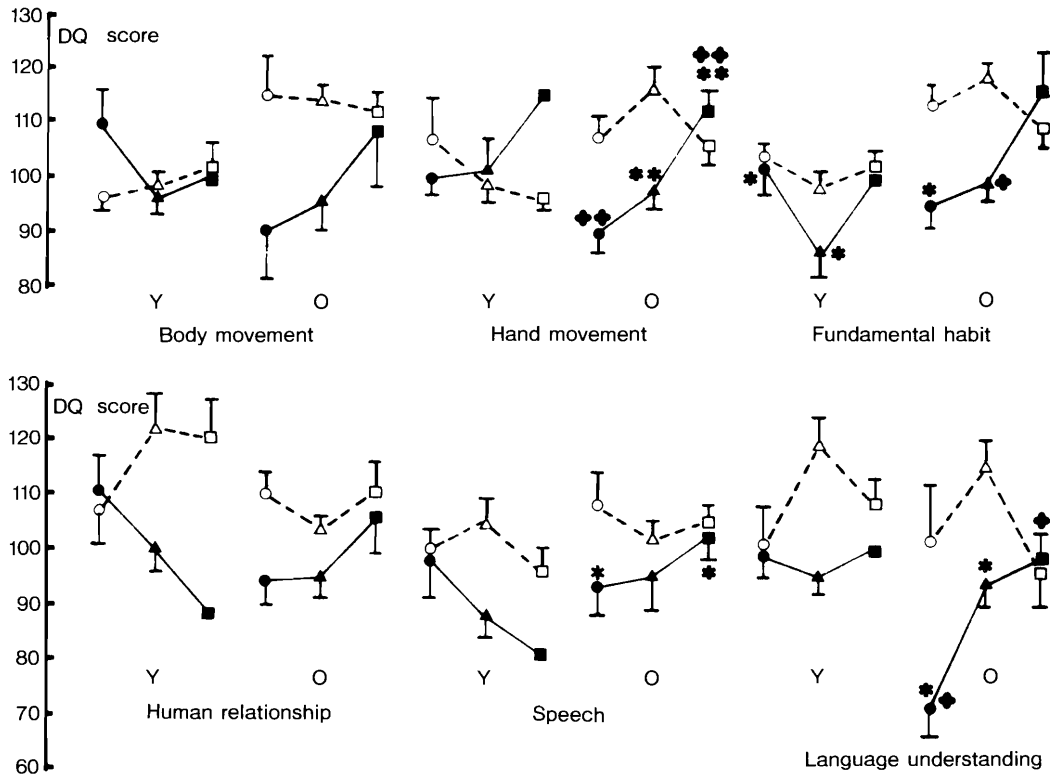


Fig. 4 Educational background of the mothers and psychomotor development in the offspring. Symbols and bars indicate mean \pm S.E.. Closed symbols show the DQ score of the E-group and open ones show that of the C-group. The subject were divided into three groups according to maternal education i.e. graduates of junior highschool, expressed as circles; those of highschool, expressed as triangles; those of university or college, expressed as squares. Y indicates younger group (1.5Y) and O does older group (3.0Y). *, +: $p < 0.05$, **, ++: $p < 0.01$

経時的に脳波を記録したが、生下時および生後2歳までは明らかなてんかん波形は記録されなかった。3歳以降、児の47%に全般性棘・徐波結合、限局性棘波（または鋭波）、非対称性棘・徐波結合等が認められた。母親が非側頭葉てんかんの場合、児に最も高頻度に異常波がみられた(57%)。特発性全般てんかんの母をもつ児では部分てんかんをもつ児に比較して全般性棘・徐波結合が多くみられた(29% vs 17%)。非側頭葉性部分てんかんの母の児では限局性棘波が多く、限局性てんかん波形を示した6例中5例に認められた。各年齢ごとにてんかん波形の出現頻度をみると8～9歳にピークを示す分布がえられた。てんかん波形の初回出現平均年齢は男児 5.4 ± 2.4 歳、女児 7.5 ± 2.6 歳であった。経時的に脳波を記録した症例でてんかんを

発症した児ではてんかん波形が持続的に認められたが、臨床発作のない児では10歳以降に次第に消失する傾向にあった。15%に熱性けいれんを、7%に無熱性反復性けいれん（てんかん発作）を認めた。母親のてんかん類型が特発性全般てんかんのときに他の類型の母親の児に比較し、有意に高率に(57%, $p < 0.05$)臨床発作特に熱性けいれんを起こした。非側頭葉部分てんかんの母をもつ児にも29%に発作がみられたが、側頭葉てんかんの母の児では臨床発作は認められなかった。

考 察

最近の妊娠中にてんかん発作頻度変化に関する前方視的研究結果では、服薬が規則的である限り妊娠中でも約80%の症例で発作頻度の変化

はなく^{12,43)}、一致した見解がえられている。drug complianceの改善が重要であるが、そのためには妊娠前カウンセリングを十分に行う必要がある。本研究ではてんかんの罹病期間の関与が推定されたが、これはてんかん原性の強さを反映するものと考えられる。妊娠中に複雑部分発作が増加する傾向にあったが⁴²⁾、特定の発作型が妊娠により有意に増加することはないと考えられる。妊娠中の発作頻度と内分泌との関連性の研究の結果^{44,48)}、産褥期のE₂/P比のみが有意な関連を示した⁴⁴⁾。しかし、妊娠中にはホルモンと発作との関連性はなく、どの程度ホルモンの変動が妊娠中のてんかん発作頻度変化に影響するかは不明である。妊娠中に血中濃度が低下するAEDがあるが⁴³⁾、Lander and Eadie (1991)は妊娠中の血中濃度の低下を補正してもてんかん発作の抑制はできなかったと報告しており³³⁾、必ずしも血中濃度の低下が発作の発来には結びつかない。妊娠中にAED血中濃度が低下しても自動的にAED投与量を増加するのではなく、まず、complianceをチェックしたうえで、なおかつ、臨床上の発作が増加したときに初めて投与量の変更が必要となる。したがって、Brodie (1990)のPHTが25%以上低下したときにはPHT投与量を増加せよという考え²⁾は妥当とはいえず、妊娠前に、できるだけ単剤で発作を抑制しておくことが重要である。

前述のごとく、AED血中濃度は妊娠中低下するが、complianceが良い限り、その程度は著しくはない。PRM代謝を指標とした妊娠中のAED代謝研究結果では、妊娠中はAED代謝は亢進しておらず²¹⁾、しかも出産前後のAED血中濃度の変化もなく、胎盤、胎児のAED代謝能力も母体血中濃度に明らかな影響は与えない¹⁶⁾。

AED血中濃度低下の原因はcompliance、妊娠による腸管からの吸収不良、分布容積の増大等が主要要因と考えられた。

AEDは胎盤を通過し¹⁶⁾、VPAはdiazepamと同様に母体血より胎児血で高濃度¹⁸⁾であった。

VPAの不飽和代謝産物も胎児血で高い^{9,30)}。

母乳内にはAEDとその代謝産物も種々の割合で排泄された^{13,14,19)}。服薬妊婦の母乳で新生児の血中AED濃度は一時的に上昇し⁴⁹⁾、傾眠状態になり、十分に母乳を摂取できなくなり、生後1週目の体重増加率は人口栄養群に比較し有意に不良であった¹⁴⁾。母乳栄養群ではAED離脱症状が長引く傾向があり、かつ、PB, PRM, diazepamの新生児からの排泄は生後1週間は良くないため、これらの薬剤を服用中の母は出産後1週間の授乳は避けたほうがよい^{11,19)}。

自然流産の既往歴、妊娠中毒はE群で多かったが^{38,39)}、他にはC群に比べてE群で特に問題となる合併症はない³⁵⁾。AEDが甲状腺ホルモン(TH)を低下させ(たとえば、PHTは主に中枢性に、CBZは末梢性に²⁵⁾)、一方、妊娠末期のけいれん発作は切迫流産を誘発するため、E群では妊娠の維持に気をつける必要がある。出産方法もE、C両群間で有意差なく、これまで自然分娩がE群で少ないと考えられていたが、その原因は「てんかん妊婦の出産である」とかまえる医療者側の態度に起因するものと考えられる³⁵⁾。ただ、AEDが血液凝固因子を抑制するため²⁹⁾出産時の出血が500gを超える頻度はE群で若干多く、この点についての配慮が必要となる。E群の胎児モニタリングを本研究では積極的に行ったが³⁶⁾、明らかに胎児仮死がE群で多いという結果は得られず、E、C両群の妊娠、出産には本質的差異がないものと考えられる³⁵⁾。子宮内発育はE群で遅れ、特に頭囲がE群で有意に小さい³⁸⁾。これはAED投与量(DS)依存性であり¹⁷⁾、体重にもその傾向がある。E群の頭囲が小さい原因の一つにはDSが生下時頭囲と負の相関を示すこと、AEDが母体血および臍帯血中甲状腺ホルモン(TH)濃度を低下させること、THと児の頭囲が正の相関を示すことから、母体に投与されたAEDがTH濃度を低下させ、その結果児頭の発育が遅延した可能性がある¹⁷⁾。しかし、頭囲を含めた身体的発育の遅れは生後3年までには回復^{22,37,40)}する。

12の前方視的研究結果では、服薬てんかん妊婦の児の奇形頻度は11.1%、非服薬てんかん妊

婦の児では5.7%, C群では4.8%で、服薬群で高頻度に認められる²⁴⁾。奇形の原因としては環境要因としてのAED²⁰⁾および妊娠初期のけいれん発作発来³⁴⁾、遺伝要因としてのてんかん⁵⁾、生態学的要因としての人種、出産経歴、社会経済階層等が考えられたが、けいれん発作、出産時年齢、出産経歴等、あるいはある種の奇形とてんかんの関連は重要ではなく、AED関連要因が重要と判明した²⁷⁾。AEDのなかでMPB, VPAの催奇形性が高く、単剤では奇形発現率が低いPB, PHT, PRM, CBZも併用により奇形発現率は高率になる²⁶⁾。これまでの報告と今回の研究結果から考えられる服薬てんかん妊婦の児における子宮内発育不全および奇形発現の機序をFig. 5に示した。奇形とPHT³⁾, VPA¹⁾, MPB²⁶⁾の投与量とが関連し、これらの投与量が多くなるにつれ、催奇形性を有する代謝産物であるepoxide体, VPAの代謝産物である4-en-VPAが増加する。PHT, CBZ, PB, PRM, MPBを互いに併用することによるepoxide体への代謝が促進し、これらにVPAを併用するとepoxide体の分解が抑制され、結果としてepoxide体が増加する²⁴⁾。VPAの血中濃度に依存し、4-en-VPA濃度が増加し³²⁾,

VPAにCBZ, PHTを併用すると4-en-VPAが増加する³¹⁾。これらの結果と臨床的に確かめられたhigh riskのAEDの併用パターンがよく一致する^{23,24)}。一方、AEDによる低葉酸濃度⁵⁰⁾と奇形発現も有意に関連していたが⁴¹⁾, AEDは葉酸の代謝を促進したり吸収を抑制し、血中葉酸濃度を低下させる。VPAにはかかる作用がないが¹⁰⁾, 動物実験の結果ではformyl transferaseを抑制し、tetrahydrofolic acid (THF)を増加し、formylated folatesを減少させる⁵¹⁾。これらの点に留意し、必要なら葉酸の補充を行うなどの配慮をした治療で奇形発現はかなり防止できよう。子宮内での児の頭囲発育抑制の機序の一部にはFig. 5に示した甲状腺ホルモンおよび葉酸の関与が考えられる^{24,25)}。PHTは末梢性にも中枢性にも作用し、CBZ, PB, PRMなどは主に末梢性に作用しTH濃度を低下させ²⁵⁾, それが頭囲発育の遅れにつながるものと考えられる。

新生児期にはAED離脱症状が認められ、特に、PHT, PB, PRMあるいはbenzodiazepinesを母親が服用している際には注意を要する⁶⁾。生下時には遅れていた児の身体的発育は3歳頃には回復する^{22,24,37)}。精神運動発達は1

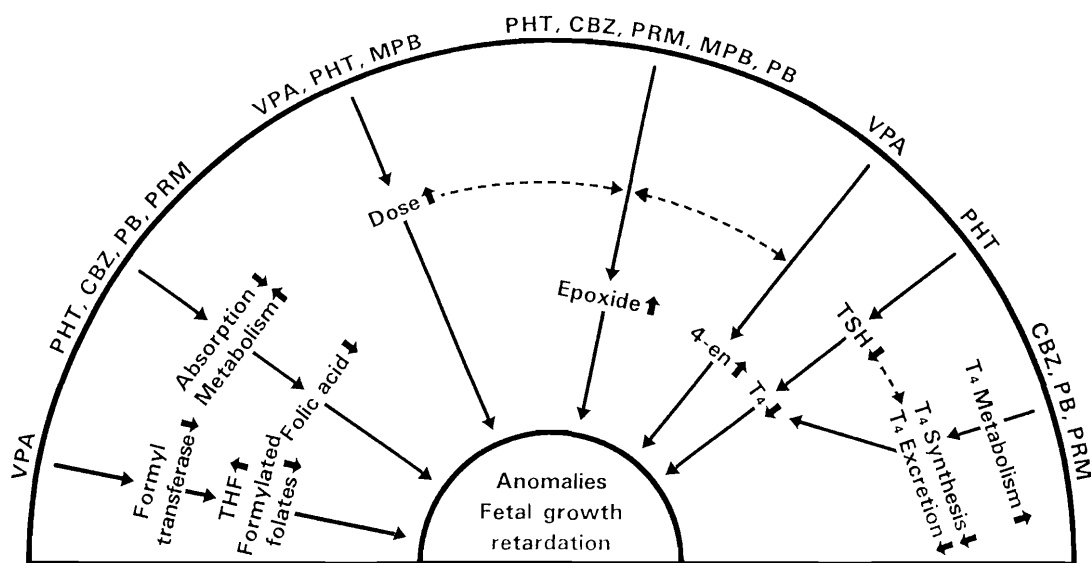


Fig. 5 Schematic presentation of possible mechanisms of teratogenesis of antiepileptic drugs. See text for details.

歳半では母親の AED 投与量、てんかんの発作型、妊娠中でのてんかん発作の有無により影響を受けるが、発語、言語理解の面での遅れも適切に育児が行われるなら3歳までにはC群と有意差はなくなる^{4,7,8)}。重篤な複雑部分発作が抑制されず、大量の AED を服用しているなど母親の育児能力に問題があるときには育児に対する家族の援助が重要となる。てんかんの母から出生した児にどの程度てんかん波が出現するか、どの程度の頻度でてんかんが遺伝するか、どのような発作型が遺伝しやすいかなどは重要な問題であるが、まだ前方視的研究による十分なデータはない。今回の結果では、生後2年頃までは明らかな異常波の出現はなく⁴⁶⁾、3歳以降にてんかん波型が出現し、特に、8～9歳に最も出現頻度が高く、母親が非側頭葉てんかんの場合、その頻度は高い。臨床発作のない児の異常波は10歳以降には消失しており、今後の研究では児の脳波所見は児の年齢を念頭に検討する必要がある。児の7%にてんかん発作を認め、母親のてんかん類型が特発全般てんかんのとき、児に高率に熱性けいれんが発来し、側頭葉てんかんの母の児にはけいれん発作がなく、非側頭葉てんかんの母の児にけいれん発作が認められたことは⁴⁷⁾、さらにこの分野の詳細な研究が必要であることを示している。

本研究で検討された結果を配慮しつつ治療することにより、服薬てんかん婦人の治療は必ずしも通常の妊娠と大きく異なるものではないと考えられる。今後はどのような症例で一時的に妊娠前から AED 治療を中断できるかの基準を設定する必要があり、現時点で考えられる詳細な対策については別に報告した²⁷⁾。

最後にこの研究にご協力いただいた以下の方々に感謝申し上げます。

(奇形に関する共同研究チーム)

菅、熊代先生 (福島県立医大神経精神科)

武田先生 (国立名古屋病院内科)

中根先生 (長崎大学精神神経科)

植田、稲永先生 (久留米大学神経精神科)

後藤、寺西先生 (吹田解析センター)

(てんかん・妊娠・その子供共同研究チーム)

小川、中村、川村、野村先生 (弘前大学産婦人科)

野村先生 (弘前大学小児科)

福島、斎藤、大谷、平野、近藤先生 (弘前大学神経精神科)

文 献

- 1) Battino, D., Granata, T., Bineli, S., et al. (1992) Intrauterine growth, minor anomalies and malformations in the newborns of 305 epileptic women: A prospective study. てんかんと妊娠・出産 (福島 裕, 兼子 直編) (印刷中), 岩崎学術出版, 東京.
- 2) Brodie, M. J. (1990) Management of epilepsy during pregnancy and lactation. *Lancet* **336**, 426-427.
- 3) Dansky, L., Andermann, E., Andermann, F., Sherwin, A. L. and Kinch, R. A. (1982) Maternal epilepsy and congenital malformations: correlation with maternal plasma anticonvulsant levels during pregnancy. In: *Epilepsy, Pregnancy and the Child* (Janz, D., Dam, M., Richens, A. eds.), 251-258, Raven Press, New York.
- 4) Fujioka, K., Kaneko, S., Hirano, T., et al. (1984) A study of the psychomotor development of the offspring of epileptic mothers. In: *Antiepileptic Drugs and Pregnancy* (Sato, T. and Shinagawa, S.), 196-206, Excerpta Medica, Amsterdam.
- 5) Hecht, J. T., Annegers, J. F. (1990) Familial aggregation of epilepsy and Clefting disorders: A review of the literature. *Epilepsia* **31**, 574-577.
- 6) Hirano, T., Kaneko, S., Nagasawa, K., et al. (1984) Complications in neonates born to epileptic mothers. In: *Antiepileptic Drugs and Pregnancy* (Sato, T. and Shinagawa, S. eds.), 114-121. Excerpta Medica, Amsterdam.
- 7) 平野敬之, 兼子 直, 藤岡邦子ら (1984) 抗てんかん薬の妊娠・産褥および胎児・新生児に与える影響, 一第2報: 児の精神運動発達遅滞の要因一. 精神薬療基金研究年報 15集, 282-291.
- 8) Hirano, T., Kaneko, S., Fukushima, Y., et al. (1985) Retardation in psychomotor development of the offspring of epileptic parents—importance of the rearing environment—. *Folia Psychiatri Neurol Jpn* **39**, 343-346.
- 9) Hirano, T., Kondo, T., Otani, K., et al. (1989) Metabolism of valproic acid and its mono-unsaturated metabolites during pregnancy and in

- early neonatal period. *Advances in Epileptology* **17**, 157-160.
- 10) Hirano, T., Okada, M., Mihara, K., et al. (1992) Folic Acid Supplementation in Antiepileptic Drug Therapy. てんかんと妊娠・出産 (福島 裕, 兼子 直編) (印刷中), 岩崎学術出版, 東京.
 - 11) Janz, D., G. Beck-Mannagetta, Andermann, E., et al. (1989) Guidelines of the care of epileptic women of childbearing age : Commission on genetics, pregnancy, and the child. *International League Against Epilepsy. Epilepsia* **30**, 409-410.
 - 12) Kan, R., Hagiwara, M., Takahashi, R., et al. (1992) How to control epileptic seizures during pregnancy. てんかんと妊娠・出産 (福島 裕, 兼子 直編) (印刷中), 岩崎学術出版, 東京.
 - 13) Kaneko, S., Sato, T. and Suzuki, K. (1979) The levels of anticonvulsants in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* **7**, 624-627.
 - 14) Kaneko, S., Suzuki, K., Sato, T., Ogawa, Y. and Nomura, Y., (1982) The problems of antiepileptic medication in the neonatal period : Is breast feeding advisable? In : *Epilepsy, Pregnancy, and the Child* (Janz, D., Bossi, L., Dam, M., et al. eds.), 343-348, Raven Press, New York.
 - 15) Kaneko, S., Otani, K., Fukushima, Y., et al. (1982) Effects of antiepileptic drugs on hCG, TSH and, thyroid hormone concentrations during pregnancy. *Biological Research in Pregnancy* **3**, 148-151.
 - 16) 兼子 直, 大谷浩一, 福島 裕ら (1982) 抗てんかん剤の胎盤通過性および出産による母体血中抗てんかん薬濃度の変化. *神経精神薬理* **4**, 491-495.
 - 17) Kaneko, S., Hirano, T., Fukushima, Y., et al. (1983) Fetal head growth retardation due to antiepileptic drugs : with reference to GH, TSH, T4, T3 and r-T3 concentration. *Folia Psychiat Neurol Jpn* **37**, 25-32.
 - 18) Kaneko, S., Otani, K., Fukushima, Y., et al. (1983) Transplacental passage and half-life of sodium valproate in infants born to epileptic mothers. *Br J Clin Pharmacol* **15**, 503-505.
 - 19) Kaneko, S., Fukushima, Y., Sato, T., et al. (1984) Breast feeding in epileptic mothers. In : *Antiepileptic Drugs and Pregnancy* (Sato, T. and Shinagawa, S. eds.), 38-45, Excerpta Medica, Amsterdam.
 - 20) Kaneko, S., Fukushima, Y., Sato, T., et al. (1984) Hazards of fetal exposure to antiepileptic drugs : A preliminary report. In : *Antiepileptic Drugs and Pregnancy* (Sato, T. and Shinagawa, S. eds.), 132-138, Excerpta Medica, Amsterdam.
 - 21) Kaneko, S., Otani, K., Fujita, S., et al. (1984) The pharmacokinetics of primidone during pregnancy. XVth Epilepsy International Symposium. (Roger, J., Poter, R. J., et al. eds.) *Advances in Epileptology*, 259-263, Raven Press, New York.
 - 22) Kaneko, S., Hirano, T., Muramatsu, E. and Nomura, Y. (1987) Fetal and neonatal effects of antiepileptic drugs—The physical and psychomotor developments in the offspring of epileptic patients—. *Functional Teratogenesis* (Fujii, T. and Adams, P. M. eds.), 205-215, Teikyo Univ. Press.
 - 23) Kaneko, S., Otani, K., Fukushima, Y., et al. (1988) Teratogenicity of antiepileptic drugs—analysis of possible risk factors—. *Epilepsia* **29**, 459-467.
 - 24) Kaneko, S. (1991) Antiepileptic drug therapy and reproductive consequences : functional and morphological effects. *Reproductive Toxicology* **5**, 179-198.
 - 25) 兼子 直 (1991) 薬物療法 (3) 副作用に関する最近の知見. てんかん学の進歩 No.2, 110-122, 岩崎学術出版社, 東京.
 - 26) 兼子 直, 大谷浩一, 平野敬之ら (1991) 抗てんかん薬による奇形発現防止に関する研究. *精神薬療基金研究年報* 22集, 88-94.
 - 27) Kaneko, S., Otani, K., Kondo, T., et al. (1992) Malformations in infants of mothers with epilepsy and anticonvulsant drugs. *Neurology* **42**, (suppl.) S68-S74.
 - 28) Kaneko, S. and Fukushima, Y. (1992) 妊娠可能てんかん女性の治療ガイドライン. てんかんと妊娠・出産 (福島 裕, 兼子 直編) (印刷中), 岩崎学術出版, 東京.
 - 29) Kawamura, Y., Ogawa, Y., Nomura, Y., Shinagawa, S., et al. (1984) A study of hemorrhagic diathesis in infants born to epileptic mothers. In : *Antiepileptic Drugs and Pregnancy* (Sato, T. and Shinagawa, S. eds.), 107-113, Excerpta Medica, Amsterdam.
 - 30) Kondo, T., Otani, K., Hirano, T. and Kaneko, S. (1987) Placental transfer and neonatal elimination of mono-unsaturated metabolites of valproic acid. *Br J Clin Pharmacol* **24**, 401-403.
 - 31) Kondo, T., Otani, K., Hirano, T., Kaneko, S. and Fukushima, Y. (1990) The effects of phenytoin and carbamazepine on serum concentration of

- mono-unsaturated metabolites of valproic acid. *Br J Clin Pharmacol* **29**, 116-119.
- 32) Kondo, T., Kaneko, S., Otani, K., et al. (1992) The effects of age, serum levels of valproate, and coadministered antiepileptic drugs on the metabolism of valproate and its mono-unsaturated metabolites. *Epilepsia* **33**, 172-177.
- 33) Lander, S. M. and Eadie, M. J. (1991) Plasma anti-epileptic drug concentrations during pregnancy. *Epilepsia* **32**, 257-266.
- 34) Millicovsky, G. (1981) Maternal hyperoxia greatly reduces the incidence of phenytoin induced cleft lip and palate in A/J mice. *Science* **212**, 671-672.
- 35) Nakamura, Y., Hashimoto, T., Sato, S., et al. (1992) Fetal Well-being in Pregnant Women with Epilepsy. てんかんと妊娠・出産 (福島 裕, 兼子 直編) (印刷中), 岩崎学術出版, 東京.
- 36) Nomura, Y., Ogawa, Y., Shinagawa, S., Kaneko, S., Fukushima, Y. and Sato, T. (1984) Fetal monitoring of pregnant women treated with antiepileptic drugs. In : *Antiepileptic Drugs and Pregnancy* (Sato, T. and Shinagawa, S. eds.), 98-105, Excerpta Medica, Amsterdam.
- 37) Nomura, Y., Takeda, Y., Nomura, Y., et al. (1984) The physical and mental development of infants born to mothers treated with antiepileptic drugs. In : *Antiepileptic Drugs and Pregnancy* (Sato, T. and Shinagawa, S. eds.), 187-185, Excerpta Medica, Amsterdam.
- 38) Ogawa, Y., Nomura, Y., Kaneko, S., et al. (1982) Insidious effect of antiepileptic drugs in the perinatal period. In : *Epilepsy, Pregnancy, and the Child* (Janz, D., Bossi, L., Dam, M., et al.), 197-202, Raven Press, New York.
- 39) Ogawa, Y., Fukushi, A., Nomura, Y., et al. (1984) Complications of pregnancy, labor and delivery in women with epilepsy. In : *Antiepileptic Drugs and Pregnancy* (Sato, T. and Shinagawa, S. eds.), 87-97, Excerpta Medica, Amsterdam.
- 40) Ogawa, Y., Shinagawa, S., Kaneko, S., Suzuki, K. and Sato, T. (1989) Physical development in offspring born to treated epileptic mothers—with reference to various hormone levels—. *Advances in Epileptology* **17**, 237-241.
- 41) Ogawa, Y., Kaneko, S., Otani, K. and Fukushima, Y. (1991) Serum folic acid levels of epileptic mothers and congenital malformations. *Epilepsy Research* **8**, 75-78.
- 42) Otani, K., Kaneko, S., Fukushima, Y., et al. (1984) Modifications of seizure frequency in pregnant patients with epilepsy. In : *Antiepileptic drugs and Pregnancy* (Sato, T. and Shinagawa, S. eds.), 55-63, Excerpta Medica, Amsterdam.
- 43) Otani, K. (1985) Risk factors for the increased seizure frequency during pregnancy and puerperium. *Folia Psychiat Neurol Jpn* **39**, 33-42.
- 44) Otani, K., Kaneko, S., Shimada, S., et al. (in press) Changes in serum levels of cortisol, estradiol, progesterone, hCG and folic acid levels in pregnant epileptic women. *Canadian J Neurological Science*.
- 45) Otani, K., Kaneko, S., Hirano, T., et al. (in press) Maternal folic acid level and head growth retardation in the offspring of epileptic mothers. *Canadian J Neurological Science*.
- 46) Saito, F., Kaneko, S., Fukushima, Y., et al. (1984) EEG findings in neonates of epileptic mothers. In : *Antiepileptic Drugs and Pregnancy* (Sato, T. and Shinagawa, S. eds.), 242-244, Excerpta Medica, Amsterdam.
- 47) Saito, F., Kaneko, S., Fukushima, Y. (1992) EEG findings in offspring of epileptic mothers. てんかんと妊娠・出産 (福島 裕, 兼子 直編) (印刷中), 岩崎学術出版, 東京.
- 48) Shimada, S., Kaneko, S., Fukushima, Y., et al. (1984) Hormonal changes in the serum of pregnant epileptic women : A preliminary report. In : *Antiepileptic Drugs and Pregnancy* (Sato, T. and Shinagawa, S. eds.), 73-81, Excerpta Medica, Amsterdam.
- 49) Suzuki, K., Kaneko, S., Saito, F., et al. (1984) Serum levels of antiepileptic drugs in neonates and in their mothers with epilepsy during puerperium. In : *Antiepileptic Drugs and Pregnancy* (Sato, T. and Shinagawa, S. eds.), 20-32, Excerpta Medica, Amsterdam.
- 50) Ueda, S., Inanaga, K., Matsumoto, T., et al. (1984) Serum folic acid levels in pregnant epileptic women treated with antiepileptic drugs : A preliminary report. In : *Antiepileptic Drugs and Pregnancy* (Sato, T. and Shinagawa, S. eds.), 168-173, Excerpta Medica, Amsterdam.
- 51) Wegner, C. and Nau, H. (1992) Alteration of embryonic folate metabolism by valproic acid during organogenesis : Implications for mechanism of teratogenesis. *Neurology* **42** (suppl.), S17-S24.

Summary

Treatment of Epileptic Women of Childbearing Age

Sunao Kaneko

To establish the optimal treatment of epileptic women of childbearing age, the present prospective study was undertaken. The drug compliance was poor in 27% of subjects during pregnancy. In patients with good compliance, 80% showed no change in seizures frequency whereas 16% showed an increase and 4% a decrease. Full seizure control prior to pregnancy was associated with a more favorable outcome for freedom from seizures during pregnancy.

Apparent serum clearances of phenytoin (PHT), primidone (PRM), valproic acid (VPA), and phenobarbitone (PB) have increased during pregnancy and in puerperium. The decision to increase the drug should depend on clinical worsening of seizures but not on a fall of drug concentrations. A treatment regimen that provides optimal seizure control with a single AED had to be established before conception.

Convulsive seizures tended to lead to the fetal hypoxia, threatened abortion and threatened preterm delivery. We observed seizure-induced abortions among our early subjects, the percentage of such incidents being 1%.

Among risk factors for teratogenesis only AED-related factors had proved to be significantly related to the occurrence of malformations. No maternal factor has been confirmed to be significant. MPB, VPA, CBZ and PHT are teratogenic, particularly when they are used in combination.

The supply of mother's milk is important to the infant, as it provides immunological protection and good binding between the mother and her child. Elimination of AEDs, however, especially PB and benzodiazepines, from neonatal serum is delayed for the first 5 to 7 days. Infants become drowsy while suckling and can not complete their feeding when the mother takes PB, PRM or one of the benzodiazepines. Therefore, it is advisable for mothers taking these AEDs to reduce or discontinue breast feeding for the first 7 days postpartum.

Considering the balance between adverse effects of AEDs and those associated with occurrence of seizures during pregnancy, one must consider whether a patient has a chance to discontinue AED treatment.

Ann. Rep. Jpn. Epil. Res. Found. 1992 ; 4 : 24-35