

## 抗てんかん薬による奇形発現防止に関する研究

兼子 直\* 大谷 浩一\*  
 平野 敬之\* 近藤 毅\*  
 福島 裕\* 小川 克弘\*\*  
 中村 幸夫\*\* 斎藤 良治\*\*  
 管 るみ子\*\*\* 熊代 永\*\*\*  
 武田 明夫\*\*\*\* 立木 均\*\*\*\*  
 鶴崎 昌弘\*\*\*\*\* 中根 允文\*\*\*\*\*  
 寺西 孝司\*\*\*\*\* 後藤 昌司\*\*\*\*\*

**抄録：**抗てんかん薬（AED）による奇形発現防止のため、その発現に関連すると考えられる各種危険要因の相対的重要性およびAEDによる奇形防止の可能性を検討した。対象は従来からのAED療法を受けたてんかん妊婦とその児192例（A群）と妊娠前にAED投薬量を少なくし、かつ可能な限り多剤併用から単剤投与へとdrug regimenを変更したてんかん妊婦とその児145例（B群）である。A、B両群の奇形発現率はそれぞれ13.5%、6.2%であり、両群間には有意差が認められた（ $p=0.031$ ）。妊婦の出産時年齢、てんかんの病因、てんかん発作型での頻度がA群、B群間で有意に異なっていた（ $p<0.05$ ）。またAED投与剤数がB群で有意に少なく（ $p=\text{near } 0$ ）、1日当たりのAED総投与量（drug score）も有意に（ $p=0.042$ ）少なかった。出産時年齢、てんかんの病因、てんかん発作型での各カテゴリーで奇形発現率を補正してもB群の奇形発現率は有意に低かったが、drug scoreまたはAED投与剤数で補正すると、A、B両群間の奇形発現率に有意差は認められなかった。以上の結果から、奇形発現が13.5%から6.2%へ減少した主な原因はAED関連要因に由来し、AED投与方法の改善により奇形発現はかなり防止可能と考えられた。

精神薬療基金研究年報 第22集：88～94, 1991

**Key words:** antiepileptic drug, dose, congenital malformation, prevention of malformation, polypharmacy.

## I. はじめに

非服薬てんかん妊婦の児に比較し、服薬てんかん婦人の児に奇形がより高頻度に認められることは最近の

prospectiveな研究結果<sup>7)11)13)17)</sup>から明らかである。これまでのわれわれの結果では、服薬てんかん妊婦の児における奇形発現率は13.5%であった<sup>8)</sup>が、中でもcarbamazepine (CBZ) と valproic acid (VPA)

\* 弘前大学医学部・神経精神科学教室；〒036 弘前市，\*\*弘前大学医学部・産婦人科学教室；〒036 弘前市，\*\*\*福島県立医科大学・神経精神科学教室；〒960-12 福島市，\*\*\*\*国立名古屋病院・内科；〒466 名古屋市，\*\*\*\*\*長崎大学医学部・神経精神科学教室；〒852 長崎市，\*\*\*\*\*塩野義解析センター；〒564 吹田市  
 \* Dept. of Neuropsychiatry, Hirosaki University, Hirosaki 036, Japan. \*\*Dept. of Obstetrics and Gynecology, Hirosaki University, Hirosaki 036, Japan. \*\*\*Dept. of Neuropsychiatry, Fukushima Medical College, Fukushima 960-12, Japan. \*\*\*\*Dept. of Internal Medicine, Nagoya National Hospital, Nagoya 466, Japan. \*\*\*\*\*Dept. of Neuropsychiatry, Nagasaki University, Nagasaki 852, Japan. \*\*\*\*\*Shionogi Kaiseki Center for Mathematical, Statistical and Biometric Analysis, Suita 564, Japan.

Table 1 Drug score.

Drug	mg/day
Phenytoin	50
Phenobarbital	50
Primidone	100
Carbamazepine	100
Valproate	100
Ethosuximide	250
Sulthiam	50
Acetazolamide	125
Ethylphenacemide	200
Diazepam	5
Nitrazepam	5
Mephobarbital	75
Clonazepam	1
Zonisamide	75

Drug score is the amount of each of the main drugs constituting 1 unit in the calculation of total and maximum daily dose.

の併用群のそれは約50%にも達しており、てんかんを有する人々の quality of life を考慮するとき、この問題の解明はきわめて重要である。

しかしながら、抗てんかん薬による奇形発現の機序に関して、抗てんかん薬、遺伝<sup>4)5)</sup>、発作による母体の低酸素の影響<sup>16)</sup> など種々の要因の関与が考えられ

Table 2 Statistical methods used in the studies.

Analysis of nominal data :
Chi-square test
Ordered category data :
Wilcoxon rank-sum test
Comparison between the present and the previous studies : Mantel-Haenszel test
Homogeneity of incidence among strata :
Breslow-Day test

ているが、どの要因がより重要か十分解明されていない。

そこで、本研究では drug regimen の異なった二つの母集団を用いて、奇形発現に対する各種要因の相対的寄与および AED 療法の改善により奇形発現防止の可能性の有無について検討した。

## II. 対象と方法

今回の症例は1985年から1989年までの145例 (B 群) で、前回の症例は1978年から1984年までの192例 (A 群) である<sup>7)8)</sup>。A 群中の20例と B 群中の2例は妊娠中は服薬していない。母親のてんかんは妊娠前に発症しており、母親には奇形は認められていない。A 群では妊娠中も従来通りの投薬を受けているが、B 群で

Table 3 Anomalies observed in the present subjects.

Case	Antiepileptic drugs	Anomalies
1	CBZ (400 mg)	cleft lip, heterotaxia
2	CBZ (800 mg)	iridocoloboma
3	VPA (600 mg)	ventricular septal defect
4	VPA (1200 mg)	spina bifida aperta
5	PHT (280 mg) MPB (100 mg) PRM (600 mg), VPA (600 mg) Sulthiam (600 mg)	cleft lip and palate
6	PHT (210 mg), PB (80 mg) CBZ (400 mg)	pironidal sinus
7	PHT (100 mg) MPB (200 mg)	right accessory auricle
8	PHT (200 mg), PRM (200 mg) CBZ (500 mg)	deformity of skull
9	PHT (250 mg), PB (80 mg) CBZ (400 mg)	sacral nevus

CBZ : carbamazepine, VPA : valproate, PHT : phenytoin,  
MPB : mephobarbital, PRM : primidone, PB : phenobarbital

**Table 4** Background factors significantly different between the present and the previous studies.

Item	Previous study	Present study	Test statistics
Maternal age at delivery	26.54±4.18	27.37±4.36	Z = -2.015 p=0.031
Etiology of epilepsy			
Idiopathic	89.1 %	98.6 %	p=near 0
Organic	10.9 %	1.4 %	
Seizure type			
PGS	53.6 %	42.2 %	$\chi^2=19.182$
SGA	12.5 %	12.4 %	
SPS	11.5 %	5.5 %	p=0.004
CPS*	14.5 %	24.1 %	
Mixed**	7.8 %	15.1 %	

Z: Wilcoxon rank sum test statistics.

p: significant probability for test statistics,  $\chi^2$ : Chi-square test statistics.

Mixed: mixed type of seizure, \*: p(exact probability)=0.034. \*\*: 0.036.

**Table 5** Comparisons of drug score and number of antiepileptic drugs between the previous and the present studies.

	Previous	Present	Test statistics
Drug score (M±SD)	9.110±7.179	7.126±5.145	Z=2.031 p=0.042
No of drugs			
None	10.4 %	1.4 %	
1	16.1 %	63.4 %	
2	27.1 %	22.1 %	Z=6.512
3	24.0 %	10.3 %	p=near 0
4	16.1 %	0.7 %	
5	6.3 %	2.1 %	

Z: Wilcoxon rank sum test statistics.

p: significant probability for Z value.

は多剤併用から単剤投与への変更が心がけられ、特に VPA と CBZ の併用は避けられている。また抗てんかん薬の投与量も必要最小限とするよう試みられている。A, B 両群共に研究方法は同じであり、検討した要因も共通している。背景要因としては出産時年齢、妊娠回数、前回妊娠の帰結、てんかんの病因、てんかんの発作型、妊娠第 1 期の発作の有無、妊娠期間中の発作頻度の変化、出生児の性である。薬剤要因としては抗てんかん薬および drug score (DS: Table 1) を検討項目として取り上げた。

統計学的解析には Table 2 に示した Chi-square test, Wilcoxon rank sum test, Mantel-Haenszel test, Breslow-Day test を用いた。また、各症例の検査に際し、本研究について説明し、了解を得、倫理

的側面につき十分配慮した。

### III. 結 果

B 群で観察された奇形の種類と母親に投与された抗てんかん薬を Table 3 に示した。145 例中、9 例に奇形が認められており奇形発現頻度は 6.2% であった。A 群の奇形発現頻度は 13.5% (192 例中 26 例) であり<sup>78)</sup>、A, B 両群の奇形頻度を比較すると B 群の頻度は A 群より有意に低値であった (p=0.031)。背景要因の中で、出産時年齢の平均と標準偏差 (最小値と最大値) は A, B 両群でそれぞれ 26.54±4.18 (18~46 歳)、27.37±4.36 (18~40 歳) であり、B 群で有意に高かった (p=0.044)。てんかんの病因 (A 群: 本態性てんかん 89.1%, 器質性てんかん 10.9%, B 群: 本

**Table 6** Comparison of the incidences of malformations between the previous and the present studies (Corrected results by 5 factors).

Factor	Study	Malformed	Non malformed	Mantel-Haenszel test
Age at delivery				
25<	1	8	57	$\chi^2=4.804$ p=0.028
	2	1	38	
25≤30<	1	12	76	
	2	6	56	
30≤	1	6	33	
	2	2	42	
Etiology of epilepsy				
Idiopathic	1	23	148	$\chi^2=4.620$ p=0.032
	2	9	134	
Organic	1	3	18	
	2	0	2	
Seizure type				
PGS	1	12	91	$\chi^2=3.859$ p=0.049
	2	4	58	
SGS	1	4	20	
	2	1	17	
SPS	1	5	17	
	2	1	7	
CPS	1	4	24	
	2	1	34	
Mixed	1	1	14	
	2	2	20	
Drug score				
DS=0	1	2	18	$\chi^2=2.554$ p=0.110
	2	0	2	
DS<5	1	3	40	
	2	3	53	
DS<10	1	4	46	
	2	1	47	
DS<15	1	7	30	
	2	4	22	
DS<20	1	6	19	
	2	0	9	
20≤DS	1	4	13	
	2	1	3	
No. of AEDs				
None	1	2	18	$\chi^2=1.027$ p=0.311
	2	0	2	
1	1	2	29	
	2	5	87	
2	1	7	45	
	2	1	31	
3	1	6	40	
	2	2	13	
4 or more than 4	1	9	34	
	2	1	3	

Study 1 : previous study. Study 2 : present study, DS : drug score.

態性てんかん98.6%, 器質性てんかん1.4%, p=near 0), てんかんの発作型 (p=0.004) もそれぞれ両群間に有意差を認めた (Table 4). 投薬剤数および DS

に関する結果は Table 5 にまとめたが, DS は B 群が A 群より有意に低く (p=0.042), 投与剤数も B 群が A 群より有意に少なかった (p=near 0). 各抗て

んかん薬投与量のうち、VPAはB群で有意に多く( $p=0.001$ )、CBZ, mephobarbital, sulthiam, diazepam 以外の抗てんかん薬はA群よりB群のほうが有意に少なかった( $p<0.05$ )。単剤投与例はA群で31例(16%)、B群で92例(63%)であった。VPA単剤投与例はA群の3例からB群29例へと増加し、CBZも10例から25例、phenobarbitalは2例から10例、phenytoin(PHT)も10例から26例へとそれぞれ増加した。

A, B両群間に認められた奇形発現頻度における差異を、両群間で有意差の認められたこれらの5つの要因で補正した結果はTable 6に示されている。背景要因である出産時年齢、てんかんの病因、てんかんの発作型で補正しても2群間の奇形発現頻度に有意差は依然として存在し、薬剤要因であるDSと投与剤数で補正すると奇形発現頻度の有意差は消失した。

#### IV. 考 察

これまでの多くの研究にもかかわらず、服薬てんかん妊婦の児に高頻度に認められる奇形に対する各種要因の相対的重要性あるいはAEDの奇形発現に対する明確な責任を臨床的に明らかにした報告は見られない。本研究は各種要因の相対的重要性を臨床的に明らかにしようとしたものであり、またAED療法の改善により奇形発現防止の可能性の有無を検討しようとしたものである。

A群で奇形発現に関連したDSとVPA<sup>8)</sup>はB群では有意な関連性は認められず、この原因としてはVPAの多剤併用例が著しく減少し、かつDSもB群では有意に減少したことによるものと考えられ、多剤併用によるVPA代謝産物の催奇性への関与を示唆するものと考えられる。すなわち、AED自体の高血中濃度<sup>26)18)</sup>のみならず、AED多剤併用によるPHT, VPA, そしておそらくCBZの毒性または催奇性を有する代謝産物の増加することが報告されており<sup>10)12)14)</sup>、B群でDSが低下したことのみならず単剤投与の症例が増加したことから、これらの催奇性を有する代謝産物の減少へつながり、その結果、奇形発現率が有意に低下したのと考えられる。A, B両群間でDS, AED投与剤数は有意に低下したが、これはB群治療の当初の目標である必要最小限の投与量、他剤併用投与から単剤投与へと変換するという目標が達成されていたことを示している。これらの操作により奇形発現率は

有意に減少し、しかもこの有意差はA, B両群間で有意な差異のあった背景要因である出産時年齢、てんかんの病因、てんかんの発作型で補正しても消失せず、一方、AEDの剤数、DSで補正すると消失したことから、AEDが奇形発現に極めて重要な関連を有していることを示している。換言すれば、今回得られた奇形発現率減少の主な原因はAEDに関連した要因であると言えよう。これはTable 6に示した如く、A, B両群の奇形発現率を両群間で有意差の見られた要因で補正した際に投与剤数がp値に最も影響したことから推定される。実際これまでに、PHTのエポキシド体<sup>15)20)</sup>、VPAの代謝産物である4-enVPA<sup>12)18)</sup>、あるいはCBZの10-11エポキシド以外のエポキシド体などの奇形への関与<sup>14)</sup>、VPA<sup>18)</sup>、PHTの高血中濃度<sup>2)</sup>と奇形発現などが指摘されてきたが、今回の結果はこれらの要因の重要性を臨床的に確認したものと考えられる。

一方、予期的研究で得られた非服薬てんかん妊婦の児における奇形発現率の平均は5.7%であり、一般妊婦のそれは4.8%<sup>9)</sup>で、今回の(B群)奇形発現率6.2%と大差はない。AEDによる葉酸の低下なども奇形発現に関連することが知られており<sup>13)19)</sup>、これらのAEDの間接的な作用による奇形発現にも配慮するならば、例えば血中葉酸濃度の低下した妊娠希望の女性に葉酸をあらかじめ投与するなどきめ細かな配慮をするなら、AEDによる奇形児出産の危険性はかなり減少可能であり、少なくとも非服薬妊婦の児に認められた奇形発現頻度5.7%までは可能と考えられる。具体的に奇形発現を防止するにはさらに検討しなければならない点が多いが、Table 3に示された如くAED単剤投与例でも奇形が発現すること、AEDが奇形発現のinitiatorであることが明らかになったことなどから、今後は、てんかん発作が抑制されている症例や稀な症例、あるいは日常生活に大きな影響を与えない発作型のてんかんの症例では、妊娠前に一時的にAED服薬を中断することの可否についても検討する必要があるものと考えられる。

#### 文 献

- 1) Berg MJ, Fincham RW, Ebert BE, Schotelius DD. Decrease of serum folates in healthy male volunteers taking phenytoin. *Epilepsia*, 1988; 29: 67~73.
- 2) Dansky L, Andermann E, Andermann F,

- Sherwin AL, Kinch RA. Maternal epilepsy and congenital malformations: correlation with maternal plasma anticonvulsant levels during pregnancy. In: Janz D, Dam M, Richens A, Bossi L, Helge H, Schmidt D, eds. *Epilepsy, Pregnancy, and the Child*. New York: Raven 1982: 251~258.
- 3) Dansky LV, Andermann E, Rosenblatt D, Sherwin AL, Andermann F. Anticonvulsants, folate levels, and pregnancy outcome: A prospective study. *Ann. Neurol.* 1987; 21: 176~182.
  - 4) Friis ML, Holm NV, Sindrup EH, Fogh-Andersen P, Hauge M. Facial clefts in sibs and children of epileptic patients. *Neurology*, 1986; 36: 346~350.
  - 5) Gaily E, Granström M-L, Hiilesmaa V, Bardy A. Minor anomalies in offspring of epileptic mothers. *J. Pediatr.* 1988; 112: 520~529.
  - 6) Jäger-Roman E, Deichi A, Jakob S, Hartmann AM, Koch S, Rating D, Steldinger R, Nau H, Helge H. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J. Pediatr.* 1986; 108: 997~1004.
  - 7) Kaneko S, Fukushima Y, Sato T, Ogawa Y, Nomura Y, Ono T, Kan R, Nakane Y, Teranishi T, Goto M. Teratogenicity of antiepileptic drugs —A prospective study—. *Jpn. Psychiat. Neurol.* 1986; 40: 447~450.
  - 8) Kaneko S, Otani K, Fukushima Y, Ogawa Y, Nomura Y, Ono T, Nakane Y, Teranishi T, Goto M. Teratogenicity of antiepileptic drugs: Analysis of possible risk factors. *Epilepsia*, 1988; 29: 459~467.
  - 9) Kaneko S. Antiepileptic drug therapy and reproductive consequences —functional and morphological effects—. *Reproductive Toxicology* (in press).
  - 10) Kerr BM, Rettie AE, Eddy AC, Loiseau P, Guyot M, Wilensky AJ, Levy RM. Inhibition of human liver microsomal epoxide hydrolase by valproate and valpromide: In vitro/In vivo correlation. *Clin Pharmacol. Ther.* 1989; 46: 82~93.
  - 11) Koch S, Hartmann AM, Jäger-Roman E, Rating D, Helge H. Major malformations in children of epileptic parents—due to epilepsy or its therapy? In: Janz D, Dam M, Richens A, Bossi L, Helge H, Schmidt D, eds. *Epilepsy, Pregnancy, and the Child*. New York: Raven; 1982: 313~315.
  - 12) Kondo T, Otani K, Hirano T, Kaneko S, Fukushima Y. The effects of phenytoin and carbamazepine on serum concentrations of mono-unsaturated metabolites of valproic acid. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 29: 116~119.
  - 13) Lindhout H, Meinardi H, Barth PG. Hazards of fetal exposure to drug combinations. In: Janz D, Dam M, Richens A, Bossi L, Helge H, Schmidt D, eds. *Epilepsy, Pregnancy, and the Child*. New York: Raven 1982; 275~281.
  - 14) Lindhout D, Hoppener RJE, Meinardi H. Teratogenicity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation (of carbamazepine). *Epilepsia*, 1984; 25: 77~83.
  - 15) Marts F, Failing C III, Blake DA. Phenytoin teratogenesis: Correlation between embryopathic effect and covalent binding of putative arene oxide metabolite in gestational tissue. *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 1977; 203: 231~239.
  - 16) Millicovsky G. Maternal hyperoxia greatly reduces the incidence of phenytoin-induced cleft lip and palate in A/J mice. *Science*, 1981; 212: 671~672.
  - 17) Nakane Y. Factors influencing the risk of malformation among infants of epileptic mothers. In: Janz D, Dam M, Richens A, Bossi L, Helge H, Schmidt D, eds. *Epilepsy, Pregnancy, and the Child*. New York: Raven; 1982: 259~265.
  - 18) Nau H, Löscher W. Valproic acid and metabolites: Pharmacological and toxicological studies. *Epilepsia* 1984; 25: s14~s22.
  - 19) Ogawa Y, Kaneko S, Otani K, Fukushima Y. Serum folate levels of epileptic mothers and fetal outcome. *Epilepsy Res* (in press).
  - 20) Strickler SM, Miller MA, Andermann E, Dansky LV, Seni M, Spielberg SP. Genetic predisposition to phenytoin-induced birth defects. *Lancet*, 1985; 2: 746~749.

## ABSTRACT

**A study on the prevention of congenital malformation caused by antiepileptic drug therapy during pregnancy.**

Sunao Kaneko\*, Koichi Otani\*, Takayuki Hirano\*, Tsuyoshi Kondo\*, Yutaka Fukushima\*, Yukio Nakamura\*\*, Yoshihiro Ogawa\*\*, Yoshiharu Saito\*\*, Rumiko Kan\*\*\*, Hisashi Kumashiro\*\*\*, Akio Takeda\*\*\*\*, Yoshibumi Nakane\*\*\*\*\*, Hitoshi Tuiki\*\*\*\*\*, Masahiro Turusaki\*\*\*\*\*, Takashi Teranishi\*\*\*\*\*, Masashi Goto\*\*\*\*\*

\* Dept. of Neuropsychiatry, Hirosaki University, Hirosaki 036, Japan. \*\*Dept. of Obstetrics and Gynecology, Hirosaki University, Hirosaki 036, Japan. \*\*\*Dept. of Neuropsychiatry, Fukushima Medical College, Fukushima 960-12, Japan. \*\*\*\*Dept. of Internal Medicine, Nagoya National Hospital, Nagoya 466, Japan. \*\*\*\*\*Dept. of Neuropsychiatry, Nagasaki University, Nagasaki 852, Japan. \*\*\*\*\*Shionogi Kaiseki Center for Mathematical, Statistical and Biometric Analysis, Suita 564, Japan.

To assess the relative contribution of antiepileptic drugs (AEDs) toward the occurrence of congenital malformation, two prospective studies (previous and present) were compared. From the previous study of 192 cases, the high daily dose of AEDs, and polypharmacy, valproate (VPA) + carbamazepine (CBZ) in particular, were indicated to be primary factors for the increased incidence of congenital malformation in the offspring of treated epileptic mothers. In the treatment of the present 145 cases, the total daily dose of AEDs (drug score) in each case was decreased as much as possible, and polypharmacy, particularly the combination of CBZ and VPA, was changed to monopharmacy before conception where it was possible. In the present study, 14 AEDs, the drug score, and 8 background factors constituting of maternal age at delivery; gravida; outcome of previous pregnancy; etiology of epilepsy; classification of epileptic seizures; occurrence of seizure during the first trimester of pregnancy; change in seizure frequency during pregnancy, and gender of offspring were analyzed.

The overall incidence of malformations decreased from 13.5% to 6.2%, and the difference was significant ( $P=0.031$ ). The drug score, number of AEDs, maternal age at delivery, seizure type, and etiology of epilepsy were statistically different between the two study groups. Even after the correction of the data by seizure type, maternal age at delivery, or etiology of epilepsy, the difference in the incidence of malformation did not disappear, while it disappeared if the data was corrected either by the drug score or number of AEDs. These results suggest that the possibility of prevention of AED related malformations by an improvement of AED therapy.

(Ann. Rep. Pharmacopsychiat. Res. Found. 1991, 22 : 88~94)