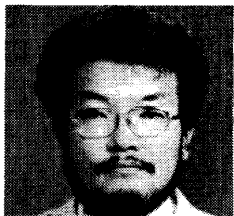


## E1シンポ報告②

## 妊娠・ホルモンとてんかん



弘前大学医学部神経精神科 兼 子 直

とくに女性にとって深く直接的なかわりがある妊娠とてんかんの関係、ホルモンと発作との関係についてが、今回のテーマです。不安にともなって、誤解も大きくなるのがてんかんの問題の常ですが、その中でも大きな問題のひとつといえるでしょう。最新のてんかん学がこの問題を主要なテーマとしてとり上げていることに対し、期待せざるを得ません。

女性てんかん者で月経時にてんかん発作が発来する現象（月経てんかん）が知られており、これは女性ホルモンと関連すると考えられてきました。近来、てんかんの薬物療法が進歩し、多数の患者さんが結婚・出産という健康人と同様の生活を営めるようになり、抗てんかん薬の催奇性の有無も注目を集めるようになってきました。しかし、これまで私達は治療上重要なこれらの問題に対し、十分な情報を持っていたとはいえませんでした。なぜなら数年前までの研究は一部の例外を除いて回顧的方法を用いていたので、結果の普遍性には自ずと限界があったからです。そこで予期的（プロスペクティブ）研究の必要性が認識され、1980年西ベルリンで各国の研究者が初めて一堂に会し、「てんかん・妊娠・その子供」という主題で討議いたしました。しかしこの段階はまさに研究の出発点であり、第15回国際てんかんシンポジウムでも主要テーマの一つとしてとりあげられたのです。我国でも6月に、セミナー「抗てんかん薬と妊娠」が開催され、ワシントンの会議直後にモントリオールで、国際シンポジウム「てんかん女性の妊娠の帰結」も開かれました。この報告では紙数の関係上、一部の話題のみ述べ、他の問題については別の機会に詳述したいと思います。

## 第15回国際てんかんシンポジウム

(1983年9月26日～30日 於ワシントン)

妊娠第1期と産褥期に発作頻度の変動しやすいことが知られておりますが、妊娠中の尿中エストロゲン濃度と発作頻度が関連すること(Battinoら)、妊娠のある時期で、発作の有無と血中コルチゾール、薬酸濃度、エストロゲン(E)/プロゲステロン(P)比等が関連する可能性(大谷ら)が指摘されました。Bäckströmは非妊時の女性てんかん者で、Eは

発作域値を下げ、反対にPは抗てんかん作用を有することを指摘した上で、一部の症例では血中Eが最高濃度の時期に一致して発作が出現し、黄体期では部分発作は少なく、排卵直前と月経中に最も多くみられるのはそれぞれEのけいれん誘発作用を卵巣ホルモン産生が止まったことによる反跳現象であろうと考えております。必ずしも全ててんかん女性で月経時に発作頻度が変化しないのは抗てんかん薬により性ホルモン結合グロブリンとトランスコルチン濃度が変化するからであろうと推定しております。Ferraraccioらは抗てんかん薬で発作が抑制できず、両側の卵巣摘出で発作が抑制された症例を示し、卵巣摘除が必要な症例もあることを強調しました。このような女性てんかん者のホルモン変動により発来する抑制困難な発作に対し、Mattsonらはメトキシプロジェステロンアセテートを投与し、良い結果をえております。一方、男性患者に観察される性欲の低下についてはTooneらは抗てんかん薬により性ホルモン結合グロブリンが増加し、遊離型テストステロンが減少するためであると報告し、この様な症例に男性ホルモンによる治療を試みております。

一方、てんかん発作後にも血中の各種ホルモンが変動いたしますが、Tandonらは部分発作後にプロラクチン(PRL)、コルチゾール、成長ホルモンが上昇するので、下垂体ホルモンは側頭葉てんかんの弁別特徴になりうると考えております。Mo-Son Shiらも大発作後にPRL、成長ホルモン、甲状腺刺激ホルモンが増加することをみており、同様にTrimbleらも全般性けいれん発作後にプロラクチンが上昇し、PRLの測定結果が、発作がてんかん性か否か、単純部分発作か複雑部分発作かの診断にも使えると考えております。

さて前述した妊娠による発作頻度の変動についてホルモンとの関係とは別に、Schmidt、大谷らは不規則服薬の関連性を強調いたしました。つまり、両報告とも、全症例の半数以上は妊娠による発作頻度変化はないこと、約30%の症例で発作頻度は増加するものの、これらの症例の大半は規則的服薬により発作が抑制されることを発表しております。一部の抗てんかん薬を除いて、単剤で治療されている時には奇形児出産の可能性はないとする報告も多いので、妊娠中でも規則的に服薬することにより発作の悪化はかなり防止できるのではないかと考えられます。

## 国際ワークショップ

### 「てんかん女性の妊娠の帰結」

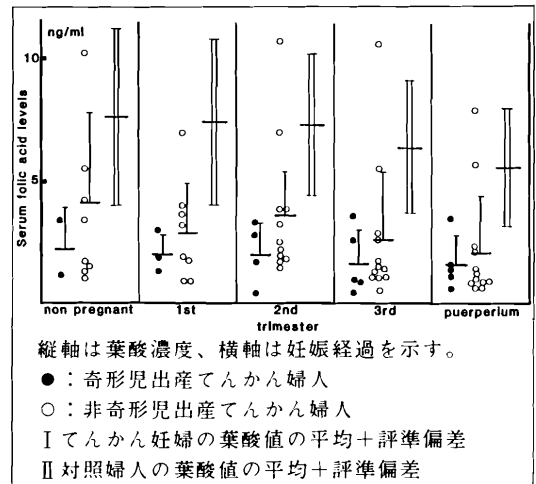
(1983年10月2日～5日 於モントリオール)

西ベルリン (1980年) でのワークショップと同様に、てんかん妊婦の問題につき包括的な討論がなされました。中でも、抗てんかん薬の催奇性の機序として抗てんかん薬の代謝産物の関与、バルプロ酸とカルバマゼピンの併用、フェニトインの血中濃度との相関等が注目を集めました。図示したのは私達が発表したデータの一部です。葉酸拮抗剤が奇形を生じさせること、葉酸がDNA合成に関与すること、図のように服薬てんかん妊婦の血中葉酸値が正常妊婦より有意に低いことなどから、抗てんかん薬による葉酸低下が催奇性に関与する可能性も考えられます。しかし、私達のこれまでの結果では奇形児出産の有無でてんかん妊婦を2群に分け葉酸値を検討しても有意差はなく、今後、更に症例を重ねる必要があります。ただ葉酸値が4 ng/ml以上で奇形児出産例がなかった点は注目されます。

### 国内での研究状況および今後の展望

本邦でも数年前から予期的研究が始まり、私が知る限り、福島医大、帝京大、静岡東病院、滋賀医大、

図 奇形発現と母体血葉酸濃度



大阪医大、岡山大、香川医大、久留米大、長崎大、弘前大などが活発に研究しております。前述のように、1983年6月3日～4日弘前に種々の領域の専門家が集まり、妊娠中の抗てんかん薬血中濃度の変動・分布、発作頻度変化、産科学的合併症、奇形、葉酸低下の問題、児の精神身体的発達、新生児脳波等について基礎医学と臨床医学の両面から検討を加えました。この成果はエクセプタメディカ社から「抗てんかん薬と妊娠」という題名で出版されますが、臨床家の外来カウンセリングには参考になるものと思われます。

てんかんを持つ人々が安心して結婚・出産・育児をするには、早急にてんかん者の「妊娠・出産」の管理基準の確立が必要です。それには流産・奇形の原因、児の精神・身体発育遅滞の原因と対策等につき更に深く研究しなければなりません。一施設の研究ではなく多施設で、国内だけではなく国際的協同研究も必要と考えられます。私達は西独・カナダ等から協同研究の申し込みがあったのを機に、より広い施設と協同研究を開始し、1日でも早くこの治療上重要な問題点を解決したいものと考えております。