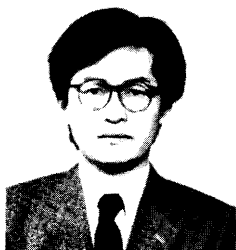


第19回日本てんかん学会報告②

J. A. WADA 賞受賞研究

妊娠及び産褥中に於ける 発作増加の危険因子

弘前大学医学部 大 谷 浩 一



昨年の秋、滋賀県大津市にて開催された第19回日本てんかん学会の報告シリーズ2回目です。

J. A. ワダ賞は、毎年この学会でその年の若手の研究者によるすぐれた研究に送られる賞です。

てんかんをもつ女性の妊娠と出産についてというこのテーマは、私たちにとっても大きな問題のひとつですが、とくに発作頻度との関係を実証的に研究されたものを、読者にわかりやすくまとめていただきました。

25

1. はじめに

最近のてんかん治療学の進歩により、多くのてんかん者が結婚・育児が可能となり、臨床医がそれらの人達から妊娠・出産について質問を受ける機会がますます増えてきています。この問題を解決するために数年前から国の内外で、さまざまな研究が進められています。てんかん女性の妊娠・出産に関する問題点は、1) 妊娠・産褥中にてんかん発作頻度が変動するか否か。もし変化するとすれば、その原因は何か。2) 抗てんかん薬（以下、抗て薬）が妊娠・出産に及ぼす影響はないか。3) 抗て薬が胎児に及ぼす影響はないか、の3点と言えます。今回御紹介する研究の内容は、1)の部分を検討したものです。その他の問題については、教室の兼子直の原著「てんかんと妊娠」（臨床神経科学の進歩、1985年、2、203-219）が参考になるでしょう。

2. 妊娠・産褥中の発作頻度変動の有無

私達は抗て薬を服用中のてんかん妊婦110例について、妊娠・産褥中の発作頻度を妊娠前のそれと比較・検討した結果、23%の症例で妊娠・産褥中に発作が増加し、7%の症例では減少し、残りの70%の症例では変化のないことを見出しました（表1）。

発作の増加が妊娠初期、中間、後期、産褥期のうちの特定の時期に特に目立つという傾向は認められていません。

3. 妊娠・産褥中の発作増加の危険因子

種々の危険因子と発作頻度の変動との関係を検討してみました。ここで分析した因子は以下のよう項目です。1) 服薬規則性、2) 抗て薬の血清濃度、3) 各種血清ホルモン濃度と葉酸血清濃度、4) てんかんの発作型および妊娠前の発作頻度、5) 罹病期間、抗て薬の服用期間、出産年齢、出産回数および胎児の性別。各因子ごとに検討した結果については、

服薬規則性		発 作 頻 度			計
妊娠前	妊娠後	増加	減少	不変	
良	良	12(16)	3(4)	59(80)	74
良	不良	9	0	0	9
不良	良	0	5	1	6
不良	不良	4	0	17	21
計		25(23)	8(7)	77(70)	110

表1. 妊娠・産褥中の発作頻度変動（単位：例）内は％）

1)服薬規則性：妊娠・産褥中に発作が増加した25例のうちで約半数の13例は怠薬しており（表1）、これが発作増加の大きな原因であったと考えられます。規則的服薬例では、その80%の症例が発作頻度に変化がなく、わずかに16%のみが発作増加を見えています。この怠薬の原因としては患者の不注意と抗て薬の服用が胎児に及ぼす影響を心配した結果であり、それぞれ半数を占めています。

2)抗て薬の血清濃度：規則的服薬例のうちの30例で、抗て薬の血清濃度変動と発作頻度の変動との関係を厳密に検討してみましたが（表2）、発作が増加したのは5例のみで、この中の3例が血清濃度低下を示していました。これらの症例では、血清濃度低下が発作増加の主たる原因と思われます。血清濃度が低下した24例のうち3例のみが発作増加を伴い、残りの大部分の症例である19例では、発作頻度に変動が見られていません。従って、薬理学的に見て活性的な遊離型の抗て薬濃度低下を示す例は、ごく一部の例である可能性があります。さらに兼子らは一部の抗て薬で投与量の増加に伴い、奇形発現率が高まると報告しています。従って、血清濃度低下が見られても遊離型血清濃度の低下でない限り、あるいは実際に発作の増悪が見られない限り、抗て薬の投与量を増量すべきではないと考えます。

血清濃度	発作頻度			計
	増加	減少	不変	
増加	2	1	0	3
減少	3	2	19	24
不変	0	0	3	3
計	5	3	22	30

与量を増量すべきではないと考えます。

各抗て薬ごとに妊娠中の血清濃度変動を検討してみたところ、フェニトイン、プリミドン、プリミドンから代謝されたフェノバルビタールとバルプロ酸の血清濃度は妊娠中に低下しましたが、カルバマゼピンとフェノバルビタールは変化しない傾向にありました。プリミドン血清濃度低下の原因としては、代謝亢進は見られず、体重増加による体重当りの投与量の相対的な減少と、腎臓からの排泄増加が最も考えられます。フェニトインとバルプロ酸については、体重当りの投与量の減少に加えて、蛋白結合率の低下を指摘している報告があります。

3)各種ホルモンと葉酸血清濃度：妊娠中期と後期

で発作がある群ではない群と比較して有意に高いコルチゾール血清濃度を示していたので、高コルチゾール血清濃度が発作増加の原因である可能性があります。しかし、単にてんかんの重症度を反映している可能性も否定できません。発作がある群はない群に比べて、若干高い血清エストラジオール／プロゲステロン比（産褥期）と葉酸血清濃度（妊娠中期）を示しています。従って、これらのホルモンと葉酸が発作増加に関係している可能性は否定できません。ヒト絨毛ゴナドトロピン、成長ホルモンと甲状腺ホルモンは、発作発来と有意には関係していません。

4)てんかん発作型、妊娠前発作頻度：発作増加例の割合は、複雑部分発作で33%と一番高率でしたが、他の発作型との間に有意差は見られませんでした。妊娠前の発作頻度と妊娠中の発作頻度変動との関係を検討してみましたが、有意差は見出せませんでした。しかし、妊娠前に発作が抑制され、規則的に服薬していた症例の88%では、妊娠中も発作が抑制されていました。

5)罹病期間、治療期間、出産年令、出産回数、胎児の性別：発作が減少した群の治療期間は、増加した群と変化しなかった群と比較して有意に短期間でしたが、この事実が何を意味しているのか今の所は不明です。罹病期間、出産年齢、出産回数、胎児の性別は発作頻度の変動に対してはなんらの影響も与えていませんでした。

4. てんかん妊婦の治療管理基準

まず、妊娠前に発作が抑制されていた症例の大部分では、妊娠中にも発作が抑制されているので、何よりも発作抑制後の妊娠が望まれます。妊娠中は、抗て薬服用が胎児に及ぼす影響については、一部の抗て薬の併用以外に重篤な結果を生ずることはないので、治療者から適切な説明を受け、不安を持たないことと共に、服薬を必ず忘れないように努力することが是非必要です。これらのことが実行されるならば、良好な妊娠・産褥中の発作予後が期待できるでしょう。さらに、規則的な服薬を励行しても、なお、発作増加の危険のある一部の症例を検知するために、抗て薬の血清濃度だけでなく、遊離型の血清濃度を測定することが大切と考えます。また、将来は、コルチゾールなどのホルモン濃度測定が、この目的のために有効となるかも知れません。私達は、より良いてんかん妊婦の治療を目指して、さらに研究を今後、発展させたいと考えています。