

てんかん最前線-57

# 抗てんかん薬の催奇性

## 第2報：その発現機序と防止対策

弘前大学医学部神経精神科助教授 兼 子 直

### 1. はじめに

安全な妊娠・出産・育児への指針として、妊娠中の服薬の必要性、妊娠、出産、児の子宮内発育、抗てんかん薬の催奇性、妊娠中の抗てんかん薬の安全な使用については、本誌「波」の1989年10月号で既に触れており、ここでは奇形を誘発する要因と、どうしたら奇形を防止できるかの2点を、最近の研究結果を中心にまとめます。

### 2. 抗てんかん薬による奇形の防止可能性について

抗てんかん薬の催奇性と母親の出産時年齢、てんかんの発作型、妊娠初期の発作の有無等の背景要因のどちらが奇形発現により重要かは長い間解決のつかない問題として残されてきました。もし、子ども

の奇形が母親あるいは父親のてんかんという病気に関連して生じるなら、その防止はかなり困難であることが予想され、一方、もし奇形が主に抗てんかん薬によりおこるとすれば、抗てんかん薬の使い方を工夫することにより奇形を防止できる可能性があります。

日本の共同研究はこの問題を中心に検討してきましたが、最近、奇形発現には抗てんかん薬がより重要であり、薬剤の使用方法を工夫することで奇形はかなり防止できるのではないかという結論に至りました<sup>4, 5)</sup>。その根拠を示しますと、1978年から1984年まで検討した研究(研究1)から、抗てんかん薬の投与量と多剤併用、とくに、カルバマゼピン(CBZ)とバルプロ酸(VPA)の併用が奇形発現率の増加に関連すると判明しました。そこで、1985年から1989年

表1 2つの研究における奇形発現率の差

	症例数 (%)			P
	研究1 (症例数=192)	研究2 (症例数=145)	全症例数 (症例数=337)	
奇形あり	26(13.5)	9(6.2)	35(10.4)	0.031
奇形なし	166	136	302	

表2 研究1と研究2で有意に異なった各種要因

要 因	研究1	研究2	
出産時の母親の年齢	26.54±4.18	27.37±4.36	p=0.031
てんかんの病因			
真 性	89.1%	98.6%	p=near 0
器 質 性	10.9%	1.4%	
発 作 型			
全 般 発 作	53.6%	42.2%	p=0.004
2 次 性 全 般 発 作	12.5%	12.4%	
単 純 部 分 発 作	11.5%	5.5%	
複 雑 部 分 発 作	14.5%	24.1%	
混 合 型	7.8%	15.1%	p=0.042
1 日 当 り の 総 投 与 量 ス コ ア	9.110±7.179	7.126±5.145	
薬 剤 数			
0	10.4%	1.4%	p=near 0
1	16.1%	63.4%	
2	27.1%	22.1%	
3	24.0%	10.3%	
4	16.1%	0.7%	
5	6.3%	2.1%	

表3 てんかんの母から出生した児と一般妊婦から出生した児にみられる奇形発現頻度

著 者	てんかん妊婦			服薬てんかん妊婦			非服薬てんかん妊婦			一 般 妊 婦		
	出生数	奇形数	%	出生数	奇形数	%	出生数	奇形数	%	出生数	奇形数	%
South, 1972	31	2	6.5	22	2	9.1	9	0	0	7,865	190	2.4
Kuenssberg and Knox, 1973	48	3	6.2	48	3	6.2	—	—	—	14,620	447	3.0
Hill et al., 1974	28	7	25.0	28	7	25.0	—	—	—	165	7	4.2
Goujard et al., 1974	42	1	2.4	39	1	2.6	3	0	0	12,691	219	1.7
Shapiro et al., 1976	305	32	10.5	102	12	11.8	—	—	—	49,977	3,216	6.4
Granstrom and Hiilesmaa, 1982	147	7	4.8	134	7	5.2	16	0	0	—	—	—
Nakane, 1982	179	23	11.4	164	22	13.4	15	1	6.7	—	—	—
Koch et al., 1982	86	7	8.1	70	5	7.1	16	2	12.5	43	2	4.7
Bossi et al., 1982	49	4	8.1	46	4	8.7	3	0	0	—	—	—
Lindhoud et al., 1982	165	16	9.7	151	15	9.9	14	1	7.1	—	—	—
Miyakoshi and Seino, 1984	132	20	15.2	123	20	16.3	9	0	0	—	—	—
Kaneko et al., 1986	192	26	13.5	172	24	14.0	20	2	10.0	—	—	—
全体	1,404	148	10.5	1,099	122	11.0	105	6	5.7	85,361	4,081	4.8

までの間では、抗てんかん薬の投与量を減らすこと、多剤併用を単剤にすること、とくにCBZ+VPAは避けることという方針で治療しました(研究2)<sup>51</sup>。

その結果を表1に示しましたが、奇形発現率は13.5パーセントから6.2パーセントへと有意に減少しました。この表の奇形には心臓奇形のような大奇形から耳の一部欠損のような小奇形も含まれております。研究1と研究2の間で有意に異なった要因は表2に示すように、母親の出産時年齢、てんかんの病因、発作型、抗てんかん薬の投与量と投与薬剤数でした。研究2では研究1に比較し投与量は約27.8パーセント減少しており、単剤投与症例数は大幅に増加し、その結果投与剤数は大きく減少しております。

二つの研究で異なったこの5要因の内、奇形発現率を出産時年齢、てんかんの病因、発作型で補正しても奇形発現率の有意差は失われませんが、抗てんかん薬の投与量、投与剤数で奇形発現率を補正すると奇形発現率には有意差はなくなります。つまり、奇形発現率が有意に低下した原因は抗てんかん薬の投与量減と剤数の減少に起因することになります。この結果は、抗てんかん薬を上手に使用することにより奇形発現を防止できることを示唆しております。

さて、研究2で観察された奇形発現頻度6.2パーセントは一般人口でのそれと比較してどれほど高いのでしょうか。表3<sup>3)</sup>を見て下さい。一般人口では児に何らかの奇形が認められた頻度は4.8パーセントで、妊娠初期に服薬していないてんかんをもつ母親から出生した児では5.7パーセントに奇形が認められております。服薬して出産した研究2と服薬せず妊娠出産した場合との差は0.5パーセントしかありません。後述するような配慮を前もってすることにより、この0.5パーセントは克服できるように思

います。

### 3. 奇形発現に及ぼす各種要因

抗てんかん薬は胎盤を通過し、VPA、diazepamなどは母体より胎児血に多く存在します。つまり、抗てんかん薬は母体のみでなく、胎児にも直接影響を及ぼします。抗てんかん薬による奇形発現あるいは子宮内発育遅滞に関連する要因をこれまでの研究結果からまとめますと図1のようになります<sup>1)</sup>。

主要な要因として、1)抗てんかん薬の投与量、2)毒性を有する抗てんかん薬の代謝産物、3)抗てんかん薬による葉酸およびホルモン濃度の変化などがあります。また、最近ではプロスタグランジン合成過程でフェニトイン(PHT)から催奇性を有するフリーラジカルが産生されることも報告されております。

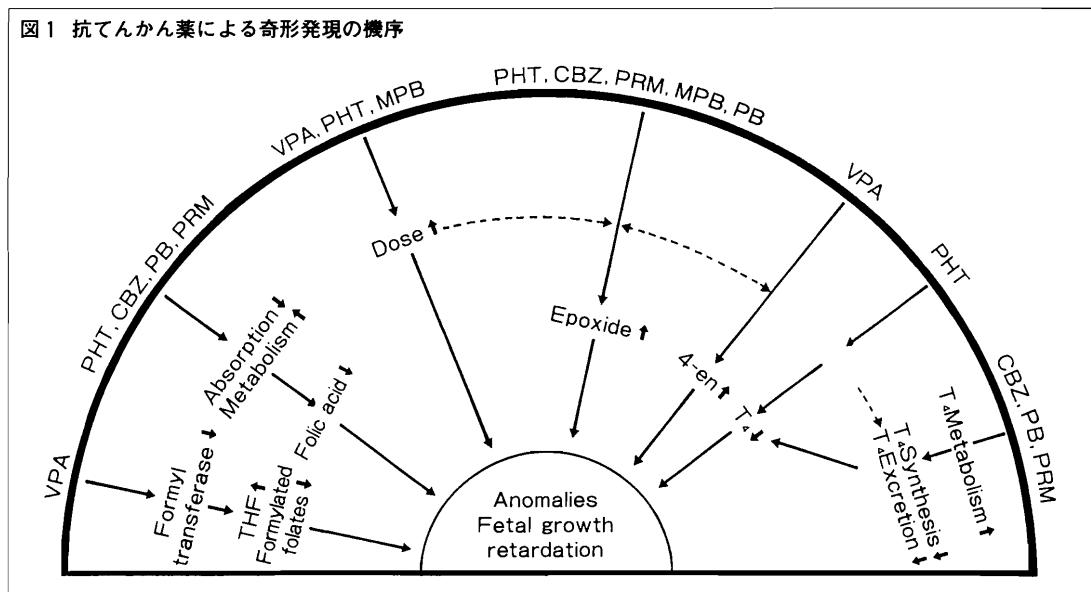
#### 1) 抗てんかん薬の投与量あるいは血中濃度と奇形発現

これまでにPHT、VPA、メチルフェノバルビタール(MPB)の投与量あるいは血中濃度と奇形発現が有意に関連するという前方視的な報告があります。投与量が多いということは一方では毒性を有する代謝産物が増加することになります。

#### 2) 抗てんかん薬の毒性を有する代謝産物

PHT、CBZ、プリミドン(MPB)、フェノバルビタール(PB)、PRMには代謝産物として毒性を持つエポキシド体(epoxides)があります。CBZでは毒性の少ないepoxideも有りますが、毒性を有するものも産生される可能性があります。これらの抗てんかん薬の併用によりepoxide体の濃度が高まり、これにVPAを併用しますと、epoxide体の分解が抑制さ

図1 抗てんかん薬による奇形発現の機序



れ更に epoxide 体の増加が occurs。CBZ と VPA の併用で著しく奇形発現が増加する機序の一部にこのような現象が関連するものと考えられます。VPA では VPA の代謝産物 4-en VPA が VPA と同じくらいの催奇性を有すると報告されております。この 4-en VPA の濃度は VPA の投与量が増加するに従い高くなり、CBZ、PHT などの抗てんかん薬を併用することによりさらに高濃度になります<sup>6)</sup>。このような機序が奇形発現に関与するものと考えられます。

### 3) 抗てんかん薬による葉酸、ホルモン濃度の変化

妊娠中の低葉酸濃度は奇形発現要因の一つとして重要であることは臨床的に確認されていますが、PHT、CBZ、PB、PRM などの抗てんかん薬は吸収不良、代謝亢進などの機序で葉酸濃度を低下させ、VPA は葉酸濃度を低下させないものの<sup>1)</sup>、葉酸の代謝を部分的に阻害することが知られています。一方、生下時には児の頭囲が正常対象群に比較し、てんかんの母親から生まれた子どもでは小さいことが知られていますが、この機序の一部には抗てんかん薬の甲状腺ホルモンに対する影響が関与すると考えられております。例えば、PHT は主に甲状腺刺激ホルモンを低下させ、同時に甲状腺ホルモンの代謝も促進し、甲状腺ホルモン濃度を低下させます。CBZ、PB、PRM などは主に代謝を促進し甲状腺ホルモン濃度を低下させます。甲状腺ホルモン濃度と服薬てんかん婦人から出生した児の頭囲は正の相関を示しますので、児の頭囲の発育遅滞にはこのような機序が推定されます。

しかしながら、児の頭囲は生後数年以内に正常対照群と有意差がなくなりますのであまり心配は入りません。抗てんかん薬の epoxide 体を分解する酵素活性が低い母親では奇形児を出産しやすいとする臨床上の報告もあり、図1のような機序で奇形発現が増加するものと考えられます。

各薬剤別の奇形発現頻度を表4<sup>4)</sup>にまとめましたが、抗てんかん薬単剤投与ではMPBとVPA以外、奇形発現頻度は高くはありませんが、抗てんかん薬を併用しますとその頻度は著しく高くなります。

### 4. 奇形発現の防止

てんかんを治療する医師にとり、抗てんかん薬による奇形発現を防止することは重要な問題です。これは同時に治療を受ける者にとってはなお一層切実な問題となります。ここではどのような対策をとれば奇形発現を防止できるかを考えることにします。

妊娠する前に、主治医に妊娠中の発作の問題、妊娠・出産の経過、てんかんの遺伝性などについて質問し、理解しておく必要があります。その上で、予め次のような準備が必要です。

抗てんかん薬は妊娠前からできるだけ単剤にしており、しかも少量が望ましいといえます。トリメサダイオン、メフェバルピタールは妊娠前から中止し、VPA、CBZ も可能であれば他の薬剤に変更したほうが良いと考えられます。VPA と CBZ の併用だけでなく、PHT または CBZ とバルピツール剤の併用も避けるべきです。血中の葉酸濃度が低すぎるときには少量の葉酸を補充します。

表4 各種抗てんかん薬の奇形発現頻度

	単剤投与		多剤投与		全 体	
	正常	奇形	正常	奇形	正常	奇形
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)

( )内は奇形発現率

妊娠中には定期的に通院し、葉酸、抗てんかん薬の血中濃度を測定します。もし、血中濃度が低下しても発作が悪化しない限り抗てんかん薬の増量はすべきではありません(妊娠中でも規則的に服薬している限り、80パーセントの人には発作の増加はみられません)。

VPA、CBZを服用している人では妊娠16週でアルファフェトプロテインを測定し、妊娠18週で超音波診断をして、二分脊椎などの奇形の有無を判定した方が安全です。妊娠後半ではけいれん発作による切迫流・早産に注意する必要があります。多くの人では通常の出産が可能です。ただし、出産前後で服薬が不規則になりがちですので、けいれん発作の頻発や重積状態に対する注意が必要です。

抗てんかん薬は児の出血傾向を強めるため、出産時に子どもにビタミンKを1ミリグラム投与することとすすめられます。

授乳は原則的に可能ですが、バルビツール剤、ベンゾジアゼピンを多量に服用しているときには、生後1週間は人工栄養を併用した方が安全です。

発作や薬による眠気などで十分に育児できないとき、あるいは母親の睡眠不足による発作の発来を避

けるためにも、育児に対する家族の協力が望ましいといえます。児の心身の発達検査を含めた定期的検査が必要であり、児の脳波も母親と同様に年に1回は検査すべきものです。ハンディキャップをもつ子ども、発達の遅れている子どもに対する適切な指導も重要です。

適切に育児をするなら、多量の抗てんかん薬に子宮内で曝露した子どもの発達も3歳頃までには正常対照群に追いつきます。もし子どもに反復して無熱性けいれんが出現したときには治療が必要です。

このような配慮をすることにより、多くの方は服薬して妊娠しても安全な出産が可能です。したがって、できるだけ、てんかんに詳しい専門家に治療を受けることが望ましく、十分に準備した上で妊娠することが肝要です。子どもの発達、てんかんの遺伝などの問題についても詳しく知りたい方は、ぜひ岩崎学術出版から出版予定の本『女性てんかん患者の妊娠と出産』<sup>1)</sup>を参照して下さい。ここに記載された内容だけでなく、このような結論に至った経過、てんかんと妊娠にかかわる問題についても最新の結果が記載されております。

## 主 要 文 献

- 1) 福島裕・兼子直編：女性てんかん患者の妊娠と出産。岩崎学術出版、印刷中、1993。
- 2) Kaneko S, Otani K, Fukushima Y, et al.: Teratogenicity of antiepileptic drugs : analysis of possible risk factors. *Epilepsia*, 29; 459-467, 1988.
- 3) Kaneko S.: Antiepileptic drug therapy and reproductive consequences-functional and morphological effects. *Reproductive toxicology*, 5; 179-198, 1991.
- 4) 兼子直、大谷浩一、平野敬之、他：抗てんかん薬服用妊婦の児における先天性奇形—その防止に関する研究一。精神薬療研究基金年報、23; 89-95, 1992.
- 5) Kaneko S, Otani K, Kondo T, et al.: Malformation in infants of mothers with epilepsy receiving antiepileptic drugs. *Neurology*, 42 (suppl 5); 68-74, 1992.
- 6) Kondo T, Kaneko S, Otani K, et al.: Associations between risk factors for valproate hepatotoxicity and altered valproate metabolism. *Epilepsia*, 33; 172-177, 1992.