

# 抗てんかん薬と妊娠

弘前大学神経精神科 和田 一丸

てんかんに対する治療、とくに抗てんかん薬治療の近年の進歩は目覚ましく、それとともにてんかんに対する社会的偏見も是正されつつあります。そのため、現在では、多くのてんかんの患者さんは問題のない結婚生活を営んでいます。しかし、その結婚生活の過程で、てんかんの患者さんが妊娠した場合、服用している抗てんかん薬が胎児に悪影響を及ぼさないかどうかと不安を感じることが多いようです。そこで、ここでは、てんかんの患者さんの妊娠と抗てんかん薬との関連について考察してみました。

## 1. 妊娠中の発作頻度の変化と抗てんかん薬

妊娠前と比較し、妊娠中に発作頻度が増加する場合がしばしばみられますが、その要因として最も重要なのは、妊娠中の不規則服薬です。抗てんかん薬の胎児への副作用、とくに奇形発現に対する心配から服薬が不規則になり、その結果妊娠中に発作が増加してしまう場合が多く認められます。不規則服薬を避けるためには、妊娠前カウンセリングで患者さんの疑問、不安に十分答えておくことが重要となります。

一方、妊娠中規則的に服薬していても、発作頻度の増加を認める場合もあります。とくに発作の抑制の困難なことの多い複雑部分発作で発作頻度の増加する例が多いとする報告があります。また、妊娠中の睡眠不足や疲労などが発作誘発因子として関与している場合もみられます。

抗てんかん薬の血中濃度との関連では、従来は、妊娠中の抗てんかん薬の血中濃度低下が発作頻度増加の重要な要因であると言われていました。しかし、血中濃度の低下と発作の出現が一致しない例も多いほか、発作抑制に直接関与するのは遊離型抗てんかん薬濃度であるため、妊娠中の抗てんかん薬の血中濃度低下がどの程度発作頻度に影響を及ぼすかは不明です。規則的に服薬している人では、妊娠中に血中濃度が低下しても、それがただちに発作に結びつくとは考えにくく、妊娠中に薬を増やすか否かは血中濃度の低下で判断するのではなく、発作が増加したか否かで判断すべきです。たとえ血中濃度が低下しても、まず服薬の規則性を検討し、その上で、発作の悪化をみるようであれば抗てんかん薬を増量すべきであると考えます。

## 2. 抗てんかん薬の胎児への影響と催奇性

抗てんかん薬服用中の女性から出生した児に認められる奇形頻度は一・一％で、一般人口の児の四・八％、非服薬妊婦の児の五・七％に比べ有意に高率です。奇形の種類は様々ですが、口唇裂、口蓋裂、心奇形が多く認められています。また、バルプロ酸と二分脊椎との関連が注目されていますが、カルバマゼピンにおいても同様の関連が報告されており、現時点では奇形に薬物特異性があるか否かははっきりしません。なお、トリメタジオンとメチルフェノバルビタールについては、その催奇性が有意に高いことが確認されており、妊娠可能な女性に対しては絶対に投与すべきではありません。

表に国際共同研究で検討した各抗てんかん薬の単剤投与での奇形発現率をまとめてみました。平均奇形発現率は七・九％であり、フェノバルビタール、カルバマゼピン服薬による奇形発現率は非服薬例の奇形発現率と同程度であり、プリミドンでは比較的高率でした。服用薬剤数との関連では、抗てんかん薬二剤併用では九・二％、三剤では一〇・一％、四剤では一〇・五％、五剤では一六・七％と、併用薬剤数が増加するほど奇形発現も増加していました。多剤併用で特に問題となる薬剤の組み合わせ

は、バルプロ酸+カルバマゼピンと、フェニトイン+プリミドンです。

薬剤の投与量と奇形発現との関連についてもいくつかの報告があり、バルプロ酸では投与量が多いほど、あるいは血中濃度が高いほど奇形発現が多いことが知られています。奇形が高頻度に発現する単剤投与時の1日あたりの各薬物量は、プリミドン四百mg、バルプロ酸一千mg、フェニトイン二百mg、カルバマゼピン四百mg以上であることが判明しています。また、多くの抗てんかん薬は血中の薬酸濃度を低下させますが、母体の低薬酸濃度と奇形発現との関連も指摘されており、必要に応じて母体に薬酸を補充する必要がありますと考えられます。

なお、奇形以外の抗てんかん薬の胎児に対する影響としては、胎盤を通じて薬剤が胎児に移行するための出生後の傾眠傾向、妊娠後期の薬剤投与による新生児出血がおきる傾向などが指摘されています。

### 3. 妊娠可能女性に対する抗てんかん薬治療

妊娠前にてんかん発作が長期にわたり抑制されている患者では、抗てんかん薬治療を終結することも考慮できますが、多くの患者では断薬により発作が悪化する可能性があり、断薬は現実的ではありません。このため以下に述べるような治療方針に従い、上手に薬物を使用してい

く必要があります。

#### ① 妊娠前

まず大切なのは、妊娠前から十分なカウンセリングが行われることです。抗てんかん薬の妊娠に対する影響、妊娠の発作への影響等について十分に説明し不安を取り除いた上で、妊娠前後の治療計画を立てることから始めるべきです。

抗てんかん薬はできるだけ単剤治療に切り替えるように努めるべきです。単剤でも、先に述べたトリメタジオンとメチルフェニバルビタールは、絶対に使用してはならず、他の薬剤に変更する必要があります。バルプロ酸については、その投与量あるいは血中濃度と奇形発現の間に有意な相関があることが知られており、高血中濃度を避けるために徐放剤を使用することが望ましいと考えられます。一日あたりの投与量は、プリミドンは四百mg以下、バルプロ酸は一千mg以下、フェニトインは二百mg以下、カルバマゼピンは四百mg以下がそれぞれ安全です。また、バルプロ酸+カルバマゼピンおよびフェニトイン+プリミドンの組み合わせは避けるべきです。薬酸濃度を測定し、低値であれば薬酸の補充も必要となります。

#### ② 妊娠中

妊娠中に抗てんかん薬の血中濃度が低下しても、発作頻度の増加がない限りは、妊娠前と同

量の薬剤を投与します。また、規則的な服薬が必要なことを説明する必要があります。服薬が規則的にかつ発作が悪化した場合にのみ抗てんかん薬を増量すべきです。

妊娠中期までは薬酸を測定し、低ければ補充する必要があります。また、とくにバルプロ酸、カルバマゼピン服用例では、妊娠一六週で血清アルファフェトプロテインを測定し、妊娠一八週で超音波診断を行うことが望ましいと言えます。更に、妊娠中のけいれん発作は、切迫流産・早産につながることがあり注意が必要です。

最後に、以上述べてきたことに留意し、産婦人科など関連科と綿密な連携を行えば、てんかんの女性患者の多くは、通常の妊娠・出産が可能であることを認識すべきであると考えます。

表 抗てんかん薬単剤投与例における奇形児出生率

抗てんかん薬	奇形	全症例	%
服薬なし	5	99	5.1
プリミドン	5	30	16.7
バルプロ酸	12	87	13.8
フェニトイン	12	138	8.7
カルバマゼピン	8	160	5.0
フェノバルビタール	3	75	4.0
計	40	505	7.9