

# 奇形発現におけるteratogenとgeneの相互作用

## － 抗てんかん薬とてんかん －

---

(05454309)

平成7年度科学研究費補助金（一般研究B）研究成果報告書

平成8年3月

研究代表者 兼 子 直  
(弘前大学医学部教授)

## は し が き

1960年代中頃から、てんかんを持つ母親の児に先天性奇形が多発するのではないかと、という臨床家の報告から既に30年が経過している。この間、てんかんに対する社会の偏見が次第に是正され、一方では、てんかんの診断技術、治療薬を含めた治療体制そのものの進歩により、多くの患者が結婚し、挙児を望むようになってきている。

このような状況下で、奇形発現が

- 1) 親のてんかん（の遺伝子）に規定されるのか
- 2) 抗てんかん薬（AED）に規定されるのか
- 3) てんかんとAEDの両者が関与しているのか
- 4) 児の解毒機構（能力）に規定されるのか

などについて多くの国のグループが研究を続けている。

本研究では奇形発現にはAEDの方がてんかんの存在より重要であること、結果として、児の解毒能力が重要であることを明らかにし、AEDによる奇形発現機序についても検討した。各AEDの催奇性の強さの比較も行い、これらの結果を参考に、妊娠可能年齢にあるてんかんを持つ女性の治療指針も提案した。

一方、臨床的には大きな問題がないと考えられてきた機能的奇形に関して、動物実験では胎児期にAEDに被曝した場合、種々の機能的欠陥の出現が指摘されており、現在、本研究ではAEDの神経伝達系への効果も検討している。これらの結果から、これまでに臨床で使用されてきたテストバッテリーが十分な感度がないために、児の精神運動発達上の欠陥をとらえ切れていない可能性があり、再検討する必要が推定された。

奇形発現の防止、あるいは、予測のため、現在、解毒機構に関わる酵素の遺伝子を検索中であり、これが判明するとより確度の高いガイドラインの設定が可能となるものと考えられる。

## 研 究 組 織

研究代表者： 兼 子 直 （弘前大学医学部・教授）  
研究分担者： 大 谷 浩 一 （弘前大学医学部附属病院・講師）  
研究分担者： 近 藤 毅 （弘前大学医学部・助手）  
研究分担者： 和 田 一 丸 （弘前大学医学部附属病院・助手）

## 研究協力者

研究協力者： 土 田 成 紀 （弘前大学医学部・教授）  
研究協力者： 佐 藤 公 彦 （弘前大学医学部・助教授）

## 研 究 経 費

平成5年度	4 5 0 0 千円
平成6年度	1 0 0 0 千円
平成7年度	1 3 0 0 千円
計	6 8 0 0 千円

## 研究発表

### (1) 学会誌等(発表者名, テーマ名, 学会誌名, 巻号, 年月日)

- Sunao Kaneko, Koichi Otani, Tsuyoshi Kondo, Yutaka Fukushima, Rumiko Kan, Akio Takeda, Yoshibumi Nakane  
Teratogenicity of antiepileptic drugs and drug specific malformations.  
Jpn. J. Psychiat. Neurol., 47, 306-308, 1993.
- Sunao Kaneko, Motohiro Okada, Takayuki Hirano, Tsuyoshi Kondo, Koichi Otani, Yutaka Fukushima  
Carbamazepine and zonisamide increase extracellular dopamine and serotonin levels in Vivo, and carbamazepine does not antagonize adenosine effect in Vitro: Mechanisms of blockade of seizure spread.  
Jpn. J. Psychiat. Neurol., 47, 371-373, 1993.
- 兼子 直  
私の子どもはてんかんになるのでしょうか?  
波, 17, 12-13, 1993.
- 兼子 直  
抗てんかん薬の催奇性 - 第2報: その発現機序と防止対策 -  
波, 17, 32-35, 1993.
- 兼子 直  
てんかんと妊娠  
治療, 75, 270-273, 1993.
- 兼子 直, 林本 章, 庭山英俊, 福島 裕  
Zonisamide の Phenytoin および Carbamazepine 血中濃度に及ぼす影響  
てんかん研究, 11, 31-35, 1993.
- 和田一丸, 福島 裕, 斎藤文男, 橋本和明  
成人てんかん患者における予後予測に関する研究  
脳神経, 45, 439-444, 1993.
- 福島 裕, 和田一丸, 斎藤文男, 熊代 永, 管るみ子, 渡部 学, 宮坂松衛, 吉川 順, 山口成良, 木戸日出喜, 前田義樹, 坂本 宏, 長谷川秀裕, 大沼悌一, 足立直人, 久野 武  
側頭葉てんかんの予後予測に関する研究  
てんかん研究, 11, 131-137, 1993.
- 橋本和明, 和田一丸, 斎藤文男, 福島 裕  
通院てんかん患者の就労状況 - とくに法的制限に注目して -  
てんかん研究, 11, 174-177, 1993.
- 国際抗てんかん連盟「遺伝・妊娠・その子ども」委員会 (D.Janz, G.M-Beck, E.Anderson, R.Canger, V.Hiilesmaa, S.Kaneko, D.Lindhout, H.Hau)  
妊娠可能てんかん女性の治療ガイドライン  
てんかん研究, 11, 178-179, 1993.
- 兼子 直  
特集: 難治性てんかん患者の治療「, 難治性てんかん患者と妊娠  
精神科治療学, 8, 909-918, 1993.

- 和田一丸, 福島 裕, 斎藤文男, 橋本和明  
Psychomotor variant の臨床脳波学的検討  
臨床脳波, 35, 599-606, 1993.
- 斎藤文男, 臼谷心平, 石山 哲, 佐藤泰治, 兼子 直, 福島 裕  
診断困難な前頭葉てんかん  
弘前医学, 45, 184-190, 1993.
- 兼子直, D.Battino, E.Andermann, 福島 裕, 管るみ子, 武田明夫, 中根允文, 小川克弘, 大谷浩一, 寺西孝司, 後藤昌司, C.Fumarola, T.Granata, F.Molteni, G.Pardi, R.Canger, L.Dansky, M.Oguni, I.Lopes-Cendas, A.Sherwin, F.Andermann, M.H.Seni  
抗てんかん薬による奇形発現の機序に関する研究 (予報) —国際共同研究—  
てんかん治療研究振興財団研究年報, 5, 191-199, 1993.
- Tsuyoshi Kondo, Sunao Kaneko  
Teratogenicity of valproate: Pharmacokinetic aspects.  
Neuropsychopharmacology, 10(3S/Part 1), 573S, 1994.
- Sunao Kaneko  
Major malformations in children of mothers with epilepsy.  
Neuropsychopharmacology, 10(3S/Part 1), 576S, 1994.
- Kazumaru Wada, Yutaka Fukushima, Fumio Saito, Kazuaki Hashimoto  
A study on the prediction of prognosis of temporal lobe epilepsy: With special reference to the seizure frequency in the early stage of therapy.  
Jpn. J. Psychiat. Neurol., 48(2), 342-344, 1994.
- Kazuhisa Mizuno, Motohiro Okada, Sunao Kaneko, Takayuki Hirano, Noboru Tokinaga, Takeshi Chiba, Koichi Otani, Yutaka Fukushima  
Effects of zonisamide, carbamazepine and valproate on monoamine metabolism in rat striatum and hippocampus.  
Jpn. J. Psychiat. Neurol., 48(2), 406-408, 1994.
- 斎藤文男, 兼子 直  
抗てんかん薬の中止  
医学のあゆみ, 168(11), 1020-1021, 1994.
- 兼子 直  
胎児性フェニトイン症候群  
臨床精神医学, 23(5), 328-331, 1994.
- 兼子 直, 岡田元宏, 水野和久, 時永 昇, 千葉丈司, 近藤 毅, 大谷浩一, 中田伸一, 福島 裕  
抗てんかん薬による情動安定化作用の発現機序 (第一報) —急性および慢性投与時の脳内神経伝達物質動態の差異—  
精神薬療基金研究年報, 25, 117-127, 1994.
- 兼子 直  
抗てんかん薬治療と奇形  
波, 18(8), 32-33, 1994.

- 兼子 直  
特集：てんかんの包括治療 てんかんの薬物療法・最近の進歩  
神経研究の進歩, 38(5), 759-770, 1994.
- Hajime Nakano, Ichiro Hatayama, Kimihiko Satoh, Shinsaku Suzuki, Kiyomi Sato  
and Shigeki Tsuchida  
c-Jun expression in single cells and preneoplastic foci induced by diethylnitrosamine in B6C3F1  
mice : comparison with the expression of pi-class glutathione S-transferase  
Carcinogenesis vol.15 no.9 pp.1853-1857, 1994
- 兼子 直, 橋本和明, 福島 裕  
抗てんかん剤  
医薬ジャーナル, 31(S-1), 17-22, 1995.
- Sunao Kaneko, Tsuyoshi Kondo  
Antiepileptic agents and birth defects; Incidence, mechanisms and prevention.  
CNS Drugs, 3(1), 41-55, 1995.
- 兼子 直  
てんかんと結婚・妊娠・出産－12 てんかんと妊娠ガイドライン  
波, 19(3), 102-103, 1995.
- 兼子 直, 岡田元宏, 水野和久, 千葉丈司, 時永 昇, 近藤毅, 大谷浩一, 福島 裕  
抗てんかん薬による情動安定化作用の発現機序（第二報）－急性および慢性投与時の  
シナプス間隙内伝達物質動態上の差異－  
精神薬療基金研究年報, 26, 107-117, 1995.
- 兼子 直, 近藤 毅  
抗てんかん薬の薬物動態と相互作用  
精神科治療学, 10(7), 757-764, 1995.
- Sunao Kaneko, Tohru Seki  
Epilepsy and genetics.  
Psychiat. Clin. Neurosciences, 49(3), S199-S200, 1995.
- Kazumaru Wada, Yutaka Fukushima, Kazuaki Hashimoto, Fumio Saito  
Clinical course of intractable epilepsy: A 15 year follow-up study.  
Psychiat. Clin. Neurosciences, 49(3), S261-S262, 1995.
- 千葉丈司, 和田一丸, 兼子 直  
てんかんの遺伝子異常  
小児内科, 27(8), 1197-1201, 1995.
- 布施 泉, 兼子 直  
妊娠可能女性に対する抗てんかん薬の投与  
脳神経外科速報, 5(11), 829-834, 1995.
- 兼子 直  
抗てんかん薬の反応性  
神経精神薬理, 17(12), 873-884, 1995.

- Tsuyoshi Kondo, Sunao Kaneko  
Teratogenicity of valproate: pharmacokinetic aspects.  
Eur. J. Neurol., 2(Suppl 4), 41-45, 1995.
- Sunao Kaneko  
Major malformations in children of mothers with epilepsy.  
Eur. J. Neurol., 2(Suppl 4), 51-63, 1995.
- Motohiro Okada, Sunao Kaneko, Takayuki Hirano, Kazuhisa Mizuno, Tsuyoshi Kondo, Koichi Otani, Yutaka Fukushima  
Effects of zonisamide on dopaminergic system.  
Epilepsy Research, 22(3), 193-205, 1995.
- Shigeyuki Sugie, Kiyohisa Okamoto, Takuji Tanaka, Hideki Mori, Bandura S. Reddy, and Kimihiko Satoh  
Effect of Fish Oil on the Development of AOM-Induced Glutathione S-Transferase Placental From Positive Hepatocellular Foci in Male F344 Rats  
Nutrition and Cancer vol.24 no.2 pp.187-195, 1995
- Shinsaku Suzuki, Kimihiko Satoh, Hajime Nakano, Ichiro Hatayama, Kiyomi Sato and Shigeki Tsuchida  
Lack of correlated expression between the glutathione S-transferase P-form and the oncogene products c-Jun and c-Fos in rat tissues and preneoplastic hepatic foci  
Carcinogenesis vol.16 no.3 pp.567-571, 1995
- Kimihiko Satoh  
The high non-enzymatic conjugation rates of some glutathione S-transferase (GST) substrates at high glutathione concentrations  
Carcinogenesis vol.16 no.4 pp.869-874, 1995
- Shoji Nishimura, Yoshihito Yokoyama, Hajime Nakano, Kimihiko Satoh, Hiroko Kano, Kiyomi Sato and Shigeki Tsuchida  
Decreased expression of glutathione S-transferases and increased fatty change in peroxisomal enzyme-negative foci induced by clofibrate in rat livers  
Carcinogenesis vol.16 no.8 pp.1699-1704, 1995
- 兼子 直  
てんかんの治療  
脳神経外科ジャーナル, 5(1), 3-9, 1996.
- Kazumaru Wada, Yutaka Fukushima, Sunao Kaneko, Fumio Saito, Kazuaki Hashimoto  
The recurrence of seizure in epileptic patients who had been free from seizures for 10 years or more.  
Epilepsia, in press, 1996.
- Noboru Tokinaga, Kazuhisa Mizuno, Motohiro Okada, Tsuyoshi Kondo, Koichi Otani, Kimihiko Sato, Shigeki Tsuchida, Akira Hiratsuka  
Effects of antiepileptic drugs on epoxide hydrolase and glutathione S-transferase activities.  
Epilepsia, in press, 1996.
- Motohiro Okada, Kazuhisa Mizuno, Mizuho Okuyama, Sunao Kaneko  
Magnesium ion augmentation of inhibitory effects of adenosine on dopamine release in the rat striatum.  
Psychiatry and Clinical Neurosciences, in press, 1996.

## (2) 口頭発表(発表者名, テーマ名, 学会等名, 年月日)

- Motohiro Okada, Sunao Kaneko, Koichi Otani, Tsuyoshi Kondo, Yutaka Fukushima  
Effects of zonisamide on monoaminergic functions.  
20th International Epilepsy Congress, 1993.7.3-8, Oslo, NORWAY)
- 和田一丸, 橋本和明, 斎藤文男, 福島 裕  
10年以上経過を観察した側頭葉てんかん患者の臨床的検討  
第15回東北てんかん学会, 1993.7.3, 弘前
- 水野和久, 岡田元宏, 兼子 直, 近藤 毅, 大谷浩一, 福島 裕  
抗てんかん薬(CBZ, VPA, ZNS)のラット線条体及び海馬のモノアミン, アセチルコリン系に対する効果  
第15回東北てんかん学会, 1993.7.3, 弘前
- 水野和久, 岡田元宏, 兼子 直, 平野敬之, 大谷浩一, 近藤 毅, 千葉丈司, 安井規雄, 福島 裕  
Zonisamide(ZNS), Carbamazepine(CBZ), Valproate(VPA)のAcetylcholine(Ach)系に対する効果(第一報)  
第28回日本神経精神薬理学会年会, 1993.9.28-29, 東京
- 岡田元宏, 兼子 直, 水野和久, 平野敬之, 大谷浩一, 近藤 毅, 時永 昇, 福島 裕  
Zonisamide(ZNS), Carbamazepine(CBZ)のMonoamine(MA)系に対する効果(第3報) -  $Mg^{2+}$ 依存性Adenosine(AD)抑制作用に対する効果 -  
第28回日本神経精神薬理学会年会, 1993.9.28-29, 東京
- 和田一丸, 橋本和明, 斎藤文男, 福島 裕  
側頭葉てんかんにおける難治化予測に関する研究 - とくに治療開始後の発作頻度の推移に注目して -  
第27回日本てんかん学会, 1993.10.1-2, 弘前
- 岡田元宏, 兼子 直, 水野和久, 平野敬之, 安井規雄, 近藤 毅, 大谷浩一, 福島 裕  
Zonisamide(ZNS), Carbamazepine(CBZ)のMonoamine(MA)系に対する効果(第3報) -  $Mg^{2+}$ 依存性Adenosine(AD)抑制作用に対する効果 -  
第27回日本てんかん学会, 1993.10.1-2, 弘前
- 水野和久, 岡田元宏, 兼子 直, 平野敬之, 千葉丈司, 近藤 毅, 大谷浩一, 福島 裕  
ラット線条体(str), 海馬(hip)monoamine(MA)濃度に対するZonisamide(ZNS), Carbamazepine(CBZ), Valproate(VPA)の作用の比較検討  
第27回日本てんかん学会, 1993.10.1-2, 弘前
- 岡田元宏, 水野和久, 兼子 直, 平野敬之, 時永 昇, 大谷浩一, 近藤 毅, 福島 裕  
Zonisamide(ZNS), Carbamazepine(CBZ), Valproate(VPA)のAcetylcholine(Ach)系に対する効果  
第27回日本てんかん学会, 1993.10.1-2, 弘前
- 兼子 直  
ランチタイムセミナー「妊娠・出産・育児」  
第27回日本てんかん学会, 1993.10.1-2, 弘前



- Sunao Kaneko  
Antiepileptic drug therapy of women with epilepsy of childbearing age: Functional effects in offspring and developmental measures.  
The 6th International Symposium on Developmental Disabilities, 1993.11.18-19, Tokyo, JAPAN
- 兼子 直  
てんかんと妊娠  
第6回てんかん治療研究会, 1994.3.11, 京都
- 兼子 直  
てんかんと妊娠 - 奇形児出産防止のために -  
第7回秋田県てんかん研究会, 1994.4.15, 秋田
- Motohiro Okada, Sunao Kaneko, Kazuhisa Mizuno, Noboru Tokinaga, Tsuyoshi Kondo, Koichi Otani, Hajime Kudo, Yutaka Fukushima  
Effects of zonisamide and carbamazepine on adenosinergic function.  
19th Collegium International Neuro-psychopharmacologicum Congress, 1994.6.27-7.1, Washington, D.C., USA
- Sunao Kaneko  
Major malformations in children of mothers with epilepsy.  
Symposium: Teratogenicity of Antiepileptic Drugs; Molecular Mechanisms and Prevention Measures  
19th Collegium International Neuro-psychopharmacologicum Congress, 1994.6.27-7.1, Washington, D.C., USA
- Tsuyoshi Kondo, Sunao Kaneko  
Teratogenicity of valproate: Pharmacokinetic aspects. Symposium: Teratogenicity of Antiepileptic Drugs; Molecular Mechanisms and Prevention Measures  
19th Collegium International Neuro-psychopharmacologicum Congress, 1994.6.27-7.1, Washington, D.C., USA
- 兼子 直  
女性てんかん患者の妊娠と出産  
第10回久留米大学精神科同門会夏期セミナー, 1994.8.6, 久留米
- 岡田元宏, 兼子 直, 水野和久, 平野敬之, 千葉丈司, 近藤 毅, 大谷浩一, 福島 裕  
Zonisamide(ZNS), Carbamazepine(CBZ)の作用機序(第四報): monoamine(MA)系に対するZNS, CBZの急性効果  
第28回日本てんかん学会, 1994.10.13-14, 岡山
- 水野和久, 兼子 直, 岡田元宏, 時永 昇, 千葉丈司, 近藤 毅, 大谷浩一, 福島 裕, 佐藤公彦, 土田成紀  
抗てんかん薬の glutathione S-transferase 活性の抑制作用  
第28回日本てんかん学会, 1994.10.13-14, 岡山
- 和田一丸, 橋本和明, 福島 裕  
てんかんの長期経過 - とくに難治例の発作の推移に注目して -  
第28回日本てんかん学会, 1994.10.13-14, 岡山

- 岡田元宏, 兼子 直, 水野和久, 時永昇, 近藤 毅, 大谷浩一, 福島 裕  
Zonisamide(ZNS), Carbamazepine(CBZ)の Monoamine(MA)系に対する効果 (第四報): MA  
合成系に対する急性および慢性効果  
24回日本神経精神薬理学会年会, 1994.10.20-21, 岡山
- 水野和久, 岡田元宏, 兼子 直, 平野敬之, 時永 昇, 千葉丈司, 安井規雄, 近藤 毅,  
大谷浩一, 福島 裕  
Zonisamide(ZNS), Carbamazepine(CBZ), Valproate(VPA)の acetylcholine(ACh)系に対する効  
果 (第二報)  
第24回日本神経精神薬理学会年会, 1994.10.20-21, 岡山
- 和田一丸, 橋本和明, 福島 裕  
てんかんの臨床経過-発作抑制期間に注目して-  
第22回東北てんかん談話会, 1995.3.11, 弘前
- 和田一丸, 福島 裕, 兼子 直, 斎藤文男, 橋本和明  
てんかん発作の再発 - 10年間以上の発作抑制後に再発を認めた23例についての検討 -  
第29回日本てんかん学会, 1995.10.5-6, 別府
- 岡田元宏, 水野和久, 兼子 直, 千葉丈司, 和田一丸, 時永 昇  
K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>依存性 monoamine 遊離に対する Zonisamide, Carbamazepine の効果の検討  
第29回日本てんかん学会, 1995.10.5-6, 別府
- 水野和久, 岡田元宏, 時永 昇, 和田一丸, 千葉丈司, 兼子 直  
Zonisamide(ZNS), Carbamazepine(CBZ), Valproate(VPA)の Acetylcholine(ACh)系に対する効  
果  
第29回日本てんかん学会, 1995.10.5-6, 別府
- 時永 昇, 水野和久, 岡田元宏, 近藤 毅, 大谷浩一, 兼子 直, 佐藤公彦, 土田成紀,  
平塚 明  
抗てんかん薬の epoxide hydrolase および glutathione S-transferase 活性に対する作用  
第29回日本てんかん学会, 1995.10.5-6, 別府
- Kazuhisa Mizuno, Motohiro Okada, Sunao Kaneko  
Effects of carbamazepine on cholinergic functions in rat striatum.  
21st International Epilepsy Congress, 1995.9.3-8, Sydney, AUSTRALIA
- Sunao Kaneko, D.Battino, E.Andermann & Multicenter Collaborative Study Groups  
Congenital malformations in offspring of mothers with epilepsy.  
21st International Epilepsy Congress, 1995.9.3-8, Sydney, AUSTRALIA
- 水野和久, 岡田元宏, 時永 昇, 千葉丈司, 兼子 直  
Carbamazepine(CBZ), Valproate(VPA), Zonisamide(ZNS)の Acetylcholine(ACh)系に対する効  
果 (第三報)  
第25回日本神経精神薬理学会年会, 1995.10.16-17, 福岡
- 岡田元宏, 水野和久, 千葉丈司, 時永 昇, 兼子 直  
ラット線条体及び海馬 Dopamine, Acetylcholine 遊離に対する L-DOPA 及び NSD-1015 の  
効果の検討  
第25回日本神経精神薬理学会年会, 1995.10.16-17, 福岡

- 兼子 直  
妊娠可能なてんかん女性の治療  
第10回多摩てんかん懇話会, 1995.6.17, 立川
- 兼子 直  
てんかんと妊娠  
第20回千葉てんかん懇話会, 1995.11.17, 千葉
- 兼子 直  
抗てんかん剤の薬理 (ゾニサミドを中心に)  
第12回青森県小児神経談話会, 1995.12.2, 弘前
- 兼子 直  
てんかんの遺伝子研究  
第29回北陸小児神経懇話会学術集会, 1996.2.4, 金沢
- 兼子 直  
抗てんかん薬による奇形発現とその対策  
第123回弘前医学会例会, 1996.2.16, 弘前

(3) 出版物 (著者名, 書名, 出版社名, 年月日)

- 兼子 直  
妊娠中および授乳期のてんかん女性の管理  
てんかんと妊娠・出産 (福島裕, 兼子直編), 第1部てんかん妊婦の治療, pp3-25, 岩崎学術出版社, 東京, 1993.
- 平野敬之, 岡田元宏, 三原一雄, 大谷浩一, 兼子 直, 福島 裕, 小川克弘  
抗てんかん薬治療と葉酸補充  
てんかんと妊娠・出産 (福島裕, 兼子直編), 第1部てんかん妊婦の治療, pp49-59, 岩崎学術出版社, 東京, 1993.
- 中村幸夫, 佐藤秀平, 橋本哲司, 尾崎浩士, 斎藤良治, 兼子 直, 福島 裕  
てんかん妊婦における胎児 well-being  
てんかんと妊娠・出産 (福島裕, 兼子直編), 第1部てんかん妊婦の治療, pp84-92, 岩崎学術出版社, 東京, 1993.
- 兼子 直, 大谷浩一, 平野敬之, 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, 中根允文, 寺西孝司, 後藤昌司  
各種抗てんかん薬の催奇性  
てんかんと妊娠・出産 (福島裕, 兼子直編), 第2部てんかん女性から出生した児の子宮内発育及び奇形, pp187-198, 岩崎学術出版社, 東京, 1993.
- 後藤昌司, 寺西孝司, 兼子 直  
てんかん妊娠の奇形発現に影響を及ぼす抗てんかん薬の評価  
てんかんと妊娠・出産 (福島裕, 兼子直編), 第2部てんかん女性から出生した児の子宮内発育及び奇形, pp199-219, 岩崎学術出版社, 東京, 1993.
- 斎藤文男, 兼子 直, 福島 裕  
てんかん患者を母親とする児の脳波  
てんかんと妊娠・出産 (福島裕, 兼子直編), 第3部出生児の治療・管理, pp300-313, 岩崎学術出版社, 東京, 1993.
- 兼子 直, 福島 裕  
女性てんかん患者の妊娠・出産・育児と治療に関するガイドライン  
てんかんと妊娠・出産 (福島裕, 兼子直編), 第4部ガイドライン, pp317-340, 岩崎学術出版社, 東京, 1993.
- 兼子 直, 山本光利  
患者と家族のためのてんかん Q & A  
ライフサイエンス, 東京, 1993.
- Sunao Kaneko  
Antiepileptic drug therapy of women with epilepsy of childbearing age: Functional effects in offspring and developmental measures.  
Brain Damage Associated with Prenatally Environmental Factors (eds: Tohru Seki), pp113-122, The Organizing Committee of the 6th International Symposium on Developmental Disabilities, Tokyo, 1994.
- 兼子 直  
妊娠・挙子・催奇性の問題点  
精神医学レビュー No.10 難治てんかん (清野昌一編), pp45-54, ライフサイエンス,

東京, 1994.

- 兼子 直  
症候性局在関連てんかん（側頭葉てんかん）  
ゾニサミドの世界 著効100症例集（八木和一，関亨監修），pp38，創造出版，東京，1994.
- 兼子 直  
妊娠・出産とてんかん  
てんかん学の進歩 No.3（秋元波留雄，山内俊雄編），1部 臨床の進歩，pp189-201，岩崎学術出版社，東京，1996.
- 兼子直，Heinz Nau  
バルプロ酸の臨床薬理，ライフサイエンス，東京，1996.

## む す び

てんかん女性の児に高頻度に認められる先天性奇形に関して、以下の諸点を明らかにした。

1. 奇形発現は親のてんかん（の遺伝子）より、抗てんかん薬(AED)により規定される可能性が高い。
2. 主なAEDを、催奇性の高い順に並べると primidone(PRM), valproate(VPA), phenytoin (PHT), Carbamazepine(CBZ), phenobarbital(PB)であり、それぞれの奇形発現頻度は14.3%, 11.1%, 9.1%, 5.7%, 5.1%である。妊娠初期に服薬をしない症例ではその頻度は3.1%であった。
3. AEDを併用すると奇形発現頻度は増加する。単剤では7.9%, 2剤併用で9.2%, 3剤では10.1%, 4剤では10.5%, 5剤では16.7%となる。Mephobarbitalの入った多剤併用、VPA + CBZ, PHT + PRMの併用で奇形発現が著しく増加する。
4. AEDが奇形発現と関連する結果、AEDによる奇形発現機序解明は奇形発現防止につながる可能性が高い。PHT, PB, CBZ, PRMなどの併用でAEDの活性代謝産物は増加し、VPAは解毒に関わる酵素(epoxide hydrolase, glutathione S-transferase, など)活性を濃度依存性に抑制する。一方、児のAEDの代謝酵素(P-450など)活性と解毒に関わる酵素(epoxide hydrolase, glutathione S-transferase, P-53など)活性は遺伝的に規定されている。従って、児のこれらの酵素活性が妊娠初期に判明すると奇形発現の予測が可能となる。この問題は、現在、米国と共同研究中であり、今後も、検討すべき問題となる。
5. AEDが奇形発現に重要な役割を果たしていることが判明したので、妊娠初期にAEDを中断、もしくは妊娠前から断薬可能な症例を判定することが重要となる。そのため、てんかんの予後、断薬の基準などについても検討したが、本研究中には信頼性のある基準設定が困難であった。小児についての断薬の基準設定はある程度可能であるが、成人の場合は今後の課題となる。
6. 臨床的には大きな問題がないと考えられた機能的奇形に関して、動物実験では胎児期にAEDに被曝した場合、種々の機能的欠陥の出現が指摘されており、現在、本研究ではAEDの神経伝達系への効果も検討している。これらの結果から、これまでに臨床で使用されてきたテストバッテリーが十分な感度がないために児の精神運動発達上の欠陥をとらえ切れていない可能性があり、再検討する必要が推定された。
7. 以上の結果をもとに、妊娠可能女性てんかん患者の治療指針を提案したが、現在、奇形発現の防止、あるいは、予測のため、解毒機構に関わる酵素の遺伝子を検索中であり、これが判明するとより確度の高いガイドラインの設定が可能となるものと考えられる。