

抗てんかん薬服用妊娠例における胎児の行動変化の解析による 胎児中枢神経系の発達過程に関する研究

東京大学医学部産科婦人科学教室

篠塚 憲男 岡井 崇 桑原 慶紀 水野 正彦

Analysis of Fetal Behavior in Mothers Following Antiepileptic Drug Administration

Norio SHINOZUKA, Takashi OKAI, Yoshinori KUWABARA
and Masahiko MIZUNO

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo

概要 中枢神経系作動薬である抗痙攣薬 (antiepileptic drug: AED) を使用している妊娠例の胎児行動を解析し胎児中枢神経系の AED に対する反応を分析した。母体血中の薬剤が有効濃度に達し、臍帯血中濃度も同等であることを確認した AED 服用妊娠例13例を対象とし、急速眼球運動(REM)、呼吸様運動(BM)、躯幹運動(TM)を周波数の異なる超音波を使用し60~90分間観察・記録し定量的解析を行った。各行動の頻度には10秒間の出現度数を、行動相互の関連性には相互相関係数をその指標とした。fetal state を観察時間内の REM の有無により REM 期と non-REM 期に区別し両期の出現割合、持続時間、REM 期における REM 密度を算出した。対象を32~35週と36~40週の前期・後期の2期に分け、妊娠中異常がなく正常新生児であった16例を対照群として検討を行い以下の成績を得た。AED 投与群では対照群と比較して、1) BM の出現頻度は特に後期において減少を認めた。TM 及び REM の出現頻度は前後期とも変化を受けなかつた。2) 観察時間内に占める REM 期の出現割合は前後期の両期とも増加した。non-REM 期は後期にのみ出現割合の減少を認めた。REM 期の持続時間は前期では有意に減少するのに対し、後期では延長する傾向がみられた。non-REM 期の持続時間は後期で著明に抑制された。3) REM 密度は両期とも減少を認めたが、100%の REM 密度を示す部分の割合は変化を認めなかつた。4) 相互相関係数でみた REM と BM 及び REM と TM の一致性には変化がなかつた。以上の結果より、胎児に移行した AED は胎児中枢神経系に対し直接作用し、胎児行動パターン、特に睡眠リズムに影響を与えていること、AED はその作用部位が主に脳幹より上位の中枢にあることから、AED 投与により睡眠リズムが変化したことは胎児期においてもこれを制御する上位中枢の機能が存在し、その機能は妊娠週数により異なることが示唆された。

Synopsis To investigate the development of sleep rhythm through the analysis of fetal behavior, the alteration of behavior was studied in cases with maternal antiepileptic drug (AED) administration (n=13) in comparison with normal fetuses (n=16). The subjects were classified into two groups according to gestational age (32 to 35 weeks and 36 to 40 weeks). The frequency of breathing movement (BM) and the REM and non-REM rhythm modes were affected by AED. The 32 to 35 week group showed an increase in the appearance rate (AP) of REM, a decrease in the duration of REM periods and normal non-REM periods. The 36 to 40 week group showed an increase in AP and prolonged REM periods while both non-REM periods decreased. A decrease in REM density of the REM period and a low BM frequency were distinctive findings in both groups. These results suggest that AED directly affects the fetal central nervous system, which regulates REM and non-REM sleep at a higher level, to alter sleep modes. The differences in the patterns of behavioral modulation of REM and non-REM rhythms in both gestational age groups induced by AED indicates the degree of central nervous system regulation of REM and non-REM rhythms.

Key words: Antiepileptic drug • Central nervous system • Fetal behavior • REM • Sleep

表1 研究対象症例の詳細

| | Gestational age at examination (number of cases) | | | Gestational age at delivery (mean±SD) | Birth weight (mean±SD) | APGAR score (1 min.) (mean±SD) |
|---------|--|---------|-------|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| | 32w~35w | 36w~40w | total | | | |
| AED | 7 | 6 | 13 | 39w5d±7.7d | 3,176±404g | 8.8±0.6 |
| control | 9 | 7 | 16 | 39w5d±9.2d | 3,085±247g | 9.3±0.7 |

AED: antiepileptic drug cases

緒言

胎児発育の過程における行動の変化は中枢神経系の機能発達を示す指標であると考えられる¹⁷⁾¹⁹⁾²⁰⁾²³⁾。これまでも超音波断層法を用いた胎児行動の詳細な分析により、ヒト胎児における中枢神経系の発達過程を解明しようとするさまざまな研究が行われ、胎児においても妊娠末期には新生児と同様の behavioral state が存在することが明らかにされてきた⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。また正常胎児における睡眠リズムの発達やそれを制御する中枢神経系の成熟過程も解明されつつある³⁾⁶⁾¹³⁾²²⁾。しかしながら、胎児の行動はそれをとりまく状況により著しく異なり、種々の外的要因が胎児行動、ひいては中枢神経系の発達にいかなる影響を与えるかについては不明の点が多く解明が急がれている。

中枢神経系作動薬である抗痙攣薬 (antiepileptic drug: AED) は主に脳幹より上位の中枢に作用する薬剤で、胎盤を通過し胎児へ移行することが知られており、その母体投与は胎児へ何らかの影響を与えていると推察される。本研究は、てんかん合併妊娠のため AED を使用している症例の胎児行動の変化を調べ、またその解析からこれらの薬剤が胎児中枢神経系に及ぼす影響を分析し、更にその結果より、ヒト胎児中枢神経系の機能発達過程を考察することを目的とした。

表2 各抗痙攣薬の薬剤別使用症例数

| | PHT+PB | PHT+PB+VPA | Total |
|---------|--------|------------|-------|
| 32w~35w | 2 | 5 | 7 |
| 36w~40w | 2 | 4 | 6 |

PHT: phenytoin, PB: phenobarbital,
VPA: valproic acid

研究方法

Epilepsy 合併のため妊娠経過中 AED を服用することが必要とされた32週以降の妊娠例13症例 (投与群)、及び対照群として母児ともに妊娠中異常がなく正常新生児を得た16症例を対象とした。全症例において妊娠初期に超音波による胎児計測を行い妊娠週数の正確なことを確認した。対象を観察を行った妊娠週数により32週~35週及び36週~40週の前期・後期の2期に分けて検討を行った。対象とした症例には胎児仮死となつた例はなく、全例とも appropriate for date で出生した (表1)。AED として使用された薬剤は phenytoin (PHT), phenobarbital (PB), valproic acid (VPA) の3種類で、PHT と PB は投与群全例に使用された (表2)。各薬剤の血中濃度を胎児行動の観察時点と分娩時の母体血、及び分娩時の臍帯血で測定した。AED を使用した症例で出生後離断症状を来した症例はみられなかつた。

胎児行動の観察は数台の周波数の異なる超音波断層装置を用い、昼食摂取1時間後に血圧が正常で子宮収縮のないことを確認した後、60分から90分間行った。観察した胎児行動は呼吸様運動 (BM), 急速眼球運動 (REM), 軀幹運動 (TM) である。BM は胎児の胸壁・腹壁の運動から、REM は眼球前面の水晶体の動きから判定した。個々の運動をイベントマーカーを用い1V のパルス信号としてデータレコーダーに記録し、コンピュータ (シグナルプロセッサ-Sanei 7T17) に入力し、定量的解析を行った (図1)。コンピュータによる時系列解析の単位は10秒を1ユニット、3分間を1ブロックと定義し、moving window 法により行った。

胎児行動を分析するパラメーターとして以下の

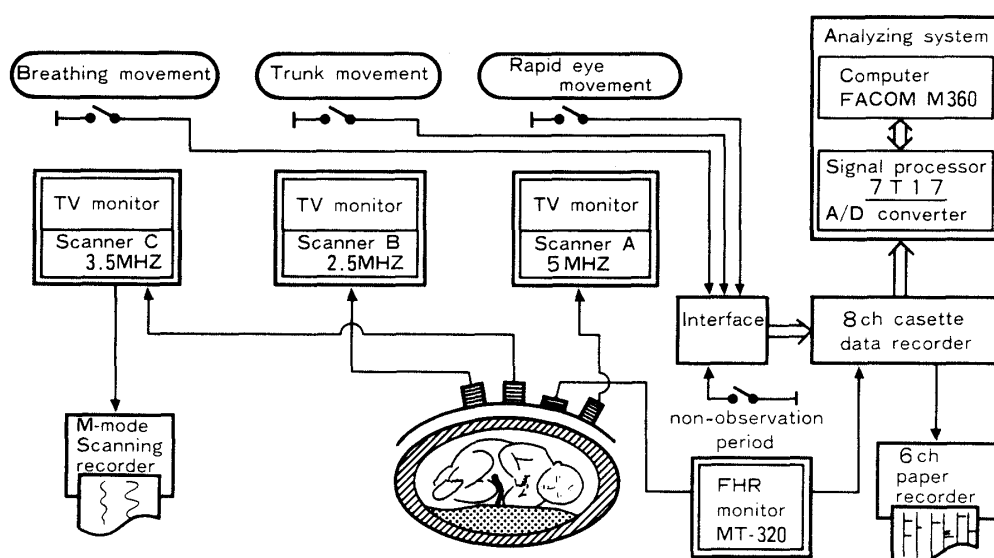


図1 胎児行動解析のシステム

5項目を設定し、AEDの胎児行動に及ぼす影響について検討を行った。

1. 各胎児行動の出現頻度：出現頻度は1ユニット（10秒間）における各行動の出現度数で表わした。

2. REM期及びnon-REM期の出現割合：観察時間を1ブロック（3分間）ごとの時間で区切り、REMのみられるブロックが持続する時期をREM期、1ブロック以上REMがみられない時期をnon-REM期、それ以外の時期は分類不能期と定義した。観察時間内に占めるREM期及びnon-REM期の割合（%）を算出した。

3. REM期及びnon-REM期の持続時間：前述の定義に基づき、REM期及びnon-REM期の持続時間（分）を算出した。

4. REM密度：REM期の質的な変化を検討するため区画法によるREM密度（%）を算出した。これはREM期におけるREMの存在するユニットの割合を算出するものである。またREM期のうちでREMの存在するユニットが1ブロック以上連続してみられる部分の割合（100%REM density）も算出した。

5. 各行動の一致性：行動の一致性を分析する手法として相互相関法を用いた。コンピュータに取り込んだBM、TM及びREMの時系列データより、相互相関関数を算出した。行動の一致性の

比較は、位相0における相互相関係数（ r ）を指標とした。REMとBMの相互相関関数の算出は個々の運動の一致性をみる目的で1ユニット単位でREMとTMとの関係はREM期とTMの関連性をみる目的で1ブロック単位での処理を行い、それぞれの相互相関係数を算出した。

本研究における統計処理はノンパラメトリック法によった。

研究成績

1. 各薬剤の血中濃度

母体血中の各薬剤の濃度は胎児行動の観察時点と分娩時とは同等であり、分娩時に採取した臍帯血中の薬剤濃度はPHT 8.1 ± 7.8 , PB 13.9 ± 6.7 , VPA $33.3 \pm 19.3 \mu\text{g/ml}$ であった。VPAは臍帯血中濃度が母体の約1.8倍であった。各薬剤の血中濃度は母体及び胎児ともほぼ成人の有効血中濃度に達していた（図2）。

2. 各胎児行動の出現頻度

AED投与例のBMの出現頻度は前期では出現頻度の減少傾向を認め、後期では有意の減少を認めた（36W～40W：AED； 1.04 ± 0.71 , control； 2.07 ± 1.04 回/10秒 { $p < 0.05$ }). TM及びREMの出現頻度は両期ともAED投与群と対照群に差は認めなかつた（図3）。

3. REM期及びnon-REM期の出現割合

観察時間内に占めるREM期とnon-REM期の

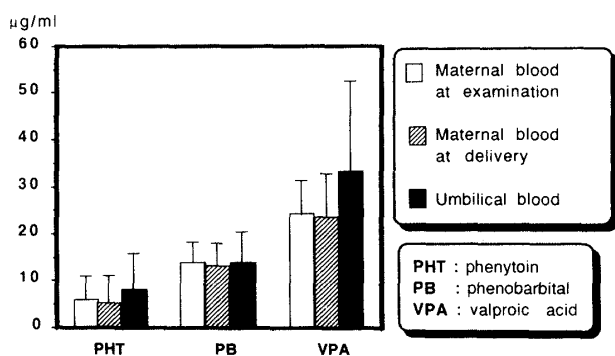


図2 各抗痙攣薬の母体及び胎児中血中濃度

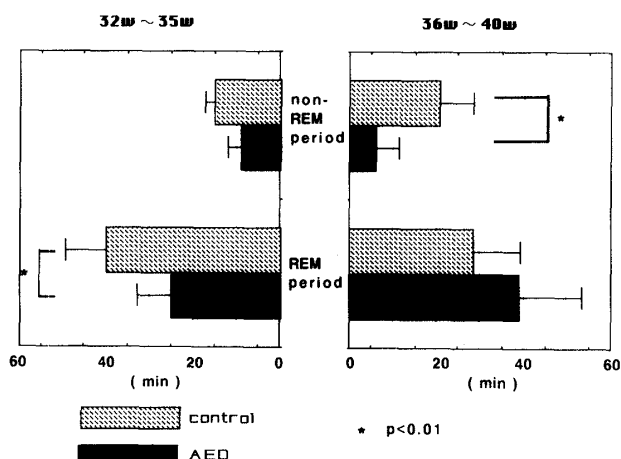


図5 AEDのREM期及びnon-REM期の持続時間に及ぼす影響

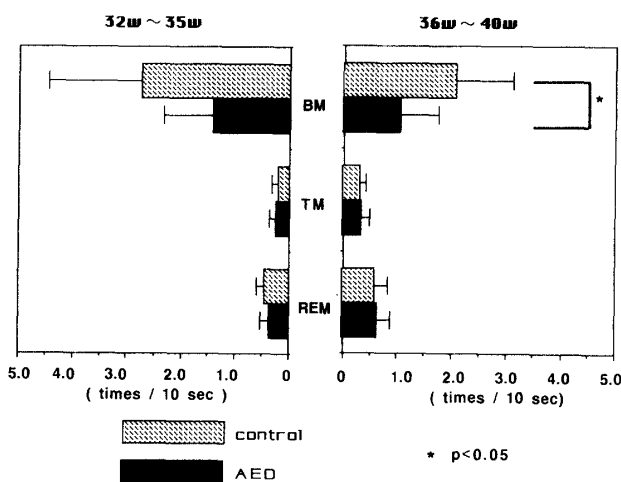


図3 各胎児行動の出現頻度に対するAEDの影響

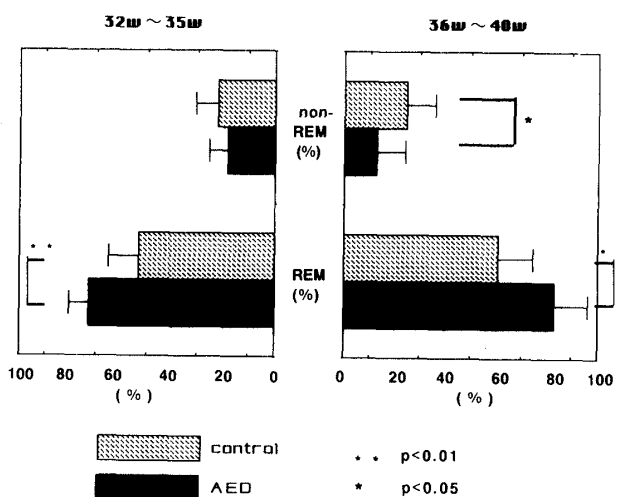


図4 AEDのREM期及びnon-REM期の出現割合に及ぼす影響

割合はAEDにより変化を示した(図4). REM期は前期後期の両群とも出現割合の増加を認めた(32W~35W: AED; $72.8 \pm 8.1\%$, control;

$53.4 \pm 11.6\%$ { $p < 0.01$ }, 36W~40W: AED; $82.9 \pm 13.4\%$, control; $61.0 \pm 13.4\%$ { $p < 0.01$ }). non-REM期は後期にのみ出現割合の減少を認めた(AED; $12.9 \pm 11.3\%$, control; $24.4 \pm 8.2\%$ { $p < 0.05$ }).

4. REM期及びnon-REM期の持続時間

AED投与によりREM期の持続時間は前期では有意に減少するのに対し、後期では延長する傾向がみられた(32W~35W: AED; 25.0 ± 7.7 分, control; 40.1 ± 9.1 分 { $p < 0.01$ }, 36W~40W: AED; 39.0 ± 14.4 分, control; 28.5 ± 11.0 分).

non-REM期の持続時間は後期で著明に抑制された(AED; 6.0 ± 5.3 分, control; 21.0 ± 7.6 分 { $p < 0.01$ }) (図5).

5. REM密度

区画法により算出したREM密度は両期ともAED投与群で減少を認めた(32W~35W: AED; $44.7 \pm 13.9\%$, control; $62.3 \pm 10.6\%$ { $p < 0.05$ }, 36W~40W: AED; $59.0 \pm 10.1\%$, control; $73.1 \pm 10.4\%$ { $p < 0.05$ }). しかし、REM期において100%のREM密度を示すブロックの割合はAED投与群と対照群との間に差を認めなかつた(図6).

6. 各行動の一致性

相互相関係数でみたREMとBM及びREMとTMの一致性はAED投与例と対照との間には差を認めなかつた(図7).

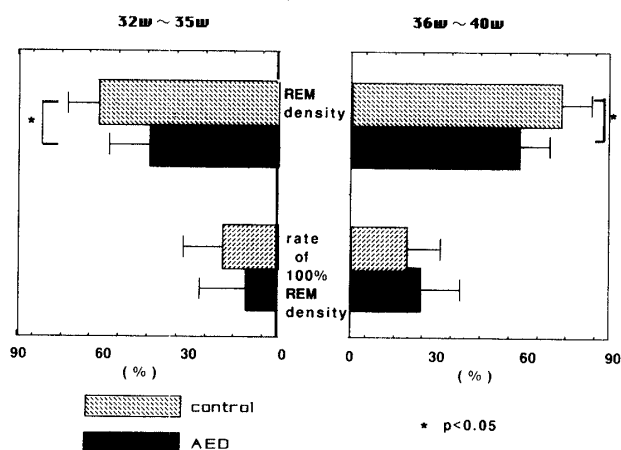


図6 AEDのREM密度に及ぼす影響

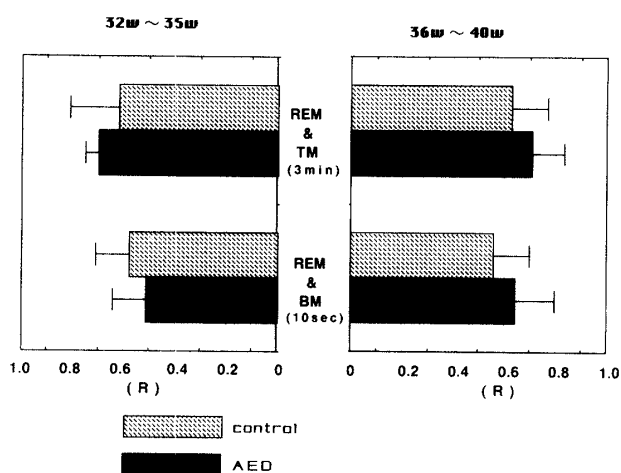


図7 AEDの各行動の一致性に及ぼす影響

考案

胎児期の中中枢神経系機能の研究は動物慢性実験モデルを用いることにより、さまざまな条件を設定し、詳細に行うことが可能である。しかしヒト胎児についての研究は方法論的に限られており、ヒト胎児において中中枢神経系に作用する薬剤が胎児行動に及ぼす影響に関する報告は少ない。Arduini et al.⁴⁾は naloxon 投与による behavioral state の変化から胎児における endorphine の作用の可能性を報告し、Richardson et al.²¹⁾は methadone による呼吸様運動の変化について報告しているが、これらはいずれも薬剤による胎児の反応から中中枢神経の機能を知らうとする試みである。

本研究では AED 投与により TM, REM の出現頻度は変化しなかつたが BM は妊娠後期におい

て出現頻度が著減した。BM の出現頻度が種々の要因により変化することはよく知られている¹⁸⁾。その中中枢神経支配についてはいまだ不明な部分も多いが、Dawes et al.^{8)~10)}は動物慢性実験モデルによる神経切断や薬剤負荷実験から、BM と REM 睡眠との関係や、橋より上位の中中枢による BM の制御メカニズムについて報告している。REM と BM の相関性の高さは脳幹橋レベルの活動性を示す指標であるとの考えにたつと、AED 投与により BM は減少しても REM との相関関係に変化がみられないことは、BM の減少が橋のレベルより上位の制御によつたものであることを示唆する所見とも考察できる。

AED は中中枢神経系の興奮性を抑える薬剤であり、主に脳幹より上位の中中枢に作用する。PHT の作用メカニズムに関しては諸説報告されているが主に神経繊維末端におけるシナプスの活動性を変化させることにより¹⁴⁾、また VPA は神経伝達物質である GABA を介して神経伝達抑制系を賦括し作用が発生するとされ¹⁵⁾、これら 2 剤はいずれも中中枢での神経繊維末端の興奮性を抑える作用が主とされる。PB は網様体賦括系、視床に対して作用し大脳皮質への上行性インパルスを抑制することによる鎮静作用が主とされている¹²⁾。成人における報告では VPA, PHT 投与による睡眠への副作用は少ないとされており、これらの薬剤の作用機序から考えると胎児行動の変化は主に PB によるものであらうと推察される。睡眠に関与する中中枢に関する研究は古くから行われており、REM 睡眠を起こす部位が橋に存在すること、non-REM 睡眠を起こす部位が下位脳幹 (lower brain stem EEG synchronizing structure)、前脳基底部、視床に存在することが確認されている¹¹⁾²⁷⁾。しかしこれらの中中枢単独で睡眠のリズムが制御されているわけではなく、実際にはこれより更に上位の中中枢からの複雑な神経支配によりコントロールされている¹¹⁾²⁷⁾。

AED 投与が睡眠に与える影響については種々の報告があり、バルビタール系薬剤は主に REM 睡眠を抑制するといわれている。成人において PB はその治療有効濃度で睡眠時間に占める

REM睡眠の割合と持続時間を減少させ、浅い non-REM睡眠とされる段階2の睡眠を増加させる²⁵⁾。新生児における研究では Gabriel et al.¹¹⁾がPBの投与により active sleepの割合が減少し、眼球運動が散発的になること、quiet sleepがやや増加すること、睡眠のリズムがより規則的になることを報告している。

本研究ではAED投与によりREM期の持続時間、出現割合が変化した。REM密度は減少したが、100%のREM密度を示す割合は対照と差を認めずREM期の割合の増加はREM密度の低い、すなわちREMが散発的にしかみられない時間の増加であると考えられる。AED投与によるREM密度の低いREM期の増加はREM中枢を上位から抑制している結果とも考えられる。またREM睡眠よりは高度の発達段階とされる non-REM睡眠はその機序も複雑である¹⁾²⁷⁾。本研究で non-REM期の出現割合と持続時間が後期群のみで減少したことは、non-REM睡眠そのものが発達過程にあり妊娠後期に至らないとAEDによる作用が現れてこないことを示す結果とも考えられる。本研究におけるREM期、non-REM期の定義は新生児や成人におけるいわゆるREM睡眠、non-REM睡眠とは若干意味が異なるであろうが、AED投与例における胎児のREM期、non-REM期の変化は新生児あるいは成人と同様のメカニズムによつて惹起されている可能性が高いと考えられる。したがって本研究の結果は胎児期においても睡眠を制御する上位中枢の機能が存在することを示唆するものであり、妊娠週数による睡眠リズムに対するAEDの影響の相違はその作用部位である上位中枢の発達段階の差を示唆するものとも考えられる。

新生児の行動評価に関する研究は児の機能発達との関連で比較的早くから行われてきた¹⁹⁾²⁴⁾。行動の量的あるいは質的性格は発達過程にある神経系の表現形の一つであり、胎児においてもその行動の分析により、子宮内における胎児中枢神経機能を知ることが可能である²⁰⁾。種々の条件下における胎児行動の詳細な解析を行い、胎児行動の情報を臨床的中枢神経機能の定量的評価のための指

標とすることが今後の課題である。

本論文の要旨は第42回日本産科婦人科学会学術講演会において発表した。

文 献

1. 井上昌次郎：睡眠(井上昌次郎編)。1, 化学同人, 京都, 1988.
2. 中村嘉男：睡眠。生理学(入来正躬, 外山敬介編), 718, 文光堂, 東京, 1988.
3. 岡井 崇：胎児生理の総合的解析による新しい周産期管理へのアプローチ。日産婦誌, 38 : 1209, 1986.
4. Arduini, D., Rizzo, G., Dell'acqua, S. and Romanini, C.: Effects of naloxone on fetal behavior near term. Am. J. Obstet. Gynecol., 156 : 474, 1987.
5. Arduini, D., Rizzo, G., Valensise, H., Dell'acqua, S. and Romanini, C.: The development of fetal behavioural states: A longitudinal study. Prenat. Diagn., 6 : 117, 1986.
6. Awoust, J. and Levi, S.: New aspects of fetal dynamics with a special emphasis on eye movements. Ultrasound Med. Biol., 10 : 107, 1984.
7. Borbely, A.A.: Das Gehamimnis des Schlafs. 1. Deutsche Verlags-Anstalt, Stuttgart, 1984.
8. Dawes, G.S.: The central control of fetal breathing and skeletal muscle movements. J. Physiol., 346 : 1, 1984.
9. Dawes, G.S., Fox, H.E., Leduc, B.M., Liggins, G.C. and Richards, R.T.: Respiratory movements and rapid eye movement sleep in foetal lamb. J. Physiol., 220 : 119, 1972.
10. Dawes, G.S., Gardner, W.N., Johnston, B.M. and Walker, D.W.: Breathing in fetal lambs: The effect of brain stem section. J. Physiol., 335 : 535, 1983.
11. Gabriel, M. and Albani, M.: Rapid eye movement sleep, apnea, and cardiac slowing influenced by phenobarbital administration in the neonate. Pediatrics, 60 : 426, 1977.
12. Gallagher, B.B. and Freer, L.S.: Babbituric acid derivatives. In Antiepileptic drugs (eds. H. H. Frey and D. Jans), 421. Springer-Verlag, Berrin, 1985.
13. Horimoto, N., Koyanagi, T., Nagata, S., Nakahara, H. and Nakano, H.: Concurrence of mouthing movement and rapid eye movement/non-rapid eye movement phases with advance in gestation of human fetus. Am. J. Obstet. Gynecol., 161 : 344, 1989.
14. Jones, G.L. and Wimbish, G.H.: Hydantoins. In Antiepileptic Drugs (eds. H.H. Frey and D.

- Jans), 351. Springer-Verlag, Berlin, 1985.
15. *Loscher, W.* : Valproic acid. In *Antiepileptic Drugs* (eds. H.H. Frey and D. Jans), 507. Springer-Verlag, Berlin, 1985.
 16. *Nijhuis, J.G., Martin, C.B. Jr. and Prechtl, H.F.R.* : Behavioural states of the human fetus. In *Continuity of Neural Functions from Prenatal to Postnatal Life* (ed. H.F.R. Prechtl), 65. Spastics International Medical Publications, London, 1984.
 17. *Nijhuis, J.G., Prechtl, H.F.R., Martin, C.B. Jr. and Bots, R.S.* : Are there behavioural states in the human fetuses? *Early Hum. Dev.*, 6 : 177, 1982.
 18. *Patrick, J., Campbell, K., Carmichael, L., Natale, R. and Richardson, B.* : Patterns of human fetal breathing movements during the last 10 weeks of pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 56 : 24, 1980.
 19. *Prechtl, H.F.R.* : Continuity and change in early neural development. In *Continuity of Neural Functions from Prenatal to Postnatal Life* (ed. H.F.R. Prechtl), 1. Spastics International Medical Publications, London, 1984.
 20. *Prechtl, H.F.R.* : Qualitative changes of spontaneous movements in fetus and preterm infant are a marker of neurological dysfunction. *Early. Hum. Dev.*, 23 : 151, 1990.
 21. *Richardson, B.S., Patrick O'grady, J. and Olson, G.D.* : Fetal breathing movements and the response to carbon dioxide in patients on methadone maintenance. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 150 : 400, 1984.
 22. *Shinozuka, N., Okai, T., Kuwabara, Y. and Mizuno, M.* : The development of sleep-wakefulness cycle and its correlation to other behavior in the human fetus. *Asia-Oceania J. Obstet. Gynaecol.*, 15 : 395, 1989.
 23. *Sterman, M.B. and Hoppenbrouwers, T.* : Development of sleep waking and rest activity patterns from fetus to adult in man. In *Brain Development and Behavior* (eds. M.B. Sterman, D.J. McGinty and A. Adinolfi), 203. Academic Press, New York, 1971.
 24. *Yokochi, K., Shiroiwa, Y., Inukai, K., Kito, H. and Ogawa, J.* : Behavioral state distribution throughout 24-h video recordings in preterm infants at term with good prognosis. *Early Hum. Dev.*, 19 : 183, 1989.
 25. *Wolf, P., RoderWanner, U.U. and Brede, M.* : Influence of therapeutic phenobarbital and phenytoin medication on the polygraphic sleep of patients with epilepsy. *Epilepsia*, 25 : 467, 1984.

(No. 7007 平3・7・16受付)