

I 指定発言— 2

——妊娠可能女性の抗てんかん薬療法——

弘前大学神経精神科 兼 子 直

抗てんかん薬 (AED) 治療の進歩に伴い、多くのおてんかんを持つ人々が結婚生活を営むようになった。その結果、妊娠による発作頻度変化、AED による各種副作用、とりわけ奇形児出生の問題が注目を集めるようになった。ここでは、我々の結果、文献上の情報をもとに以下4点につき考察し、現時点における妊娠可能女性に対する合理的 AED 療法について述べる。

1) 妊娠中における発作頻度変化

最近の厳密な研究によると従来の報告とは異なり、出産時年齢、てんかん罹病期間、妊娠回数、胎児の性などは有意の関連性はない。妊娠中の発作頻度には compliance が重要であり、規則的に服薬している症例の80%では発作頻度に変化なく、16%の症例で発作が増加するにすぎない。AED 血中濃度が低下するという報告は多いが、apparent serum clearance (ASC) は phenytoin (PHT), primidone (PRM), valproate (VPA) で増加し、carbamazepine (CBZ), phenobarbitone (PB), ethosuximide (ESM) では有意の増加は認められていない。AED 血中濃度の低下と発作頻度の増加が一致するのは13%前後である。発作型別、妊娠時期別による発作頻度の有意な変化は認められておらず、葉酸、各種ホルモンの関与も考えられている。

2) AED の催奇形性

服薬てんかん妊婦から出生する児の anomaly 出現率は一般人口の2~3倍であり、非服薬てんかん妊婦の児に比較してもより高率である。単剤投与例より多剤投与例で多くみられ、VPA+CBZ 併用投与例でとくに高率である。動物実験で VPA の代謝産物の一つである 4-en VPA の強い催奇性が報告されているが、ヒトでも VPA のみならず 4-en も母体血より臍帯血で高濃度である

ことが知られている。その他、PHT, CBZ, PRM などの多剤併用によっても奇形児が出生する可能性が高くなる。

3) 妊産褥婦および新生児の問題

服薬妊婦で妊娠中毒、流産が多く、吸引、鉗子、帝切分娩が高率である。発作による切迫流産もみられる。服薬妊婦の児には fetal distress, neonatal asphyxia が高率に認められ、生下時頭囲、体重も対照群のそれらより小さい傾向にある。AED は母児の出血傾向を助長し、新生児期には離脱症状を発生させる。母親が鎮静効果の強い AED を服用している時には母乳摂取による種々の影響が児に認められる。

4) 児の精神身体発達

生下時に認められる頭周囲の小さい点などの身体面の発達の遅れは次第に回復する傾向にある。精神面では生後1歳半頃までの発達は母親の服薬量、妊娠中の発作、胎児期の発達などに影響されるが、成長するに従い児の養育環境がより重要になる。

5) 対策

妊娠前から薬剤数を減らし必要最小限の単剤治療で発作の抑制を心掛ける。VPA と CBZ の併用はせず (出来れば VPA 使用は避ける)、compliance を良くするためにも十分なカウンセリングをする。妊娠~分娩時期には産科医との連携を保ち迅速に対応する (胎児モニタリング、normo test。VPA 使用例には16~20週に超音波診断と α -FT 検査)。血中 AED、葉酸の測定 (compliance を確認し発作の悪化なければ AED 増量せず。1000 μ g/day の葉酸の補充?)。新生児へビタミン K の投与? 幼少時期には小児神経科医との連携を保ち、離脱症状、発達の遅れに対応 (母親が十分な育児不能の時には助力体制の設定)。PB,

PRM, benzodiazepine の高投与例では生後 1 週間、授乳は避ける。これらの対策の根拠、具体的対応策などにつき述べる。