

小児科診療 UP-to-DATE

2014年8月27日放送

てんかんと妊娠

岡山県立大学
名誉教授 山磨 康子

医療の進歩によって、てんかんの予後が向上するとともに、てんかんに対する社会の理解も進み、服薬しながら妊娠・出産される女性が増えています。

そこで、小児期の治療にあたる私ども小児科、小児神経科医も将来の妊娠や胎児に与えるてんかん発作や抗てんかん薬の影響を考慮することが求められます。本日は、妊娠中の発作、抗てんかん薬の催奇形性と子どもの発達に及ぼす影響、母乳栄養の問題などについて考えてみます。

1. てんかんと妊娠

(1) 受胎率（妊娠率）

まず、てんかんをもつ女性の妊娠の可能性ですが、受胎率は低めで、一般女性の70~85%との報告もあります。これには、てんかん発作やてんかん発射、および抗てんかん薬の内分泌系への影響が考えられます。その1つ、多嚢胞性卵巣症候群はてんかん女性、中でもバルプロ酸を思春期から服用している女性で高率とされていますので、思春期以後は極力バルプロ酸を控えるか、用量を抑えるのがよいでしょう。

(2) てんかん発作の妊娠に及ぼす影響

妊娠中の発作、特に全身けいれん発作は切迫流産の誘因になり、発作時の転倒などに伴う腹部外傷による胎盤剥離、けいれん重積状態による胎児仮死、胎盤剥離などでは胎児死亡のリスクが高まります。

(3) 妊娠のてんかん発作に及ぼす影響

妊娠すると、ホルモンの変化、体重や代謝の変化などに伴う抗てんかん薬の血中濃度の低下など多くの要因が発作頻度に影響します。75~85%の人では頻度は不変、10~20%では増え、1~5%では逆に減少するといわれます。これには、妊娠前のコントロール状況が重要で、既に発作が十分抑制されていれば、怠薬や睡眠不足が続かない限り再発は稀です。したがって、妊娠までに発作を

最良のコントロール状態にもっていくことが大切になります。

抗てんかん薬の血中濃度は、第3三半期には最低になり、妊娠前の半分まで低下することもあります。しかし、遊離型の薬物濃度は1~2割増加することもあり、発作や脳波の悪化がなければ、抗てんかん薬を直ちに増量する必要はありません。

胎児への影響を心配して自己判断で減薬・断薬する人が19%に上るという報告もあり、怠薬は発作の増加、最悪の場合にはてんかん重積状態に繋がり、胎児のみならず、母体の生命も危機に曝されます。特に、分娩前後には服薬が不規則になりがちで、EURAPという妊娠登録調査でも、分娩中に3.5%が発作を、1.8%はてんかん重積状態を起こしていました。適切に調整された抗てんかん薬の規則的な服薬こそ、胎児への影響が最も少ないこと、分娩中にも陣痛の合間に服薬すべきことを認識してもらうことが大切です。

2. てんかん発作と抗てんかん薬の胎児への影響

(1) 児の奇形

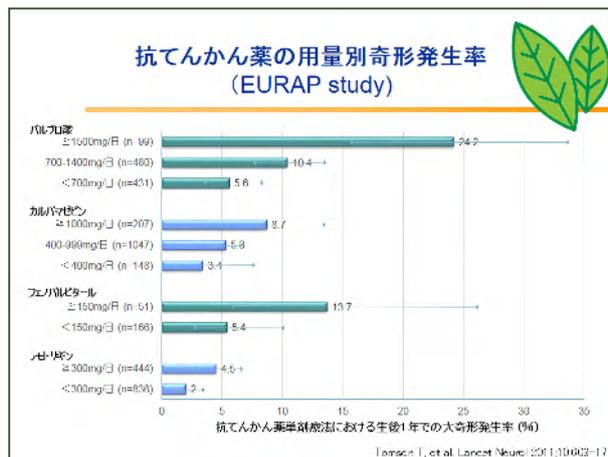
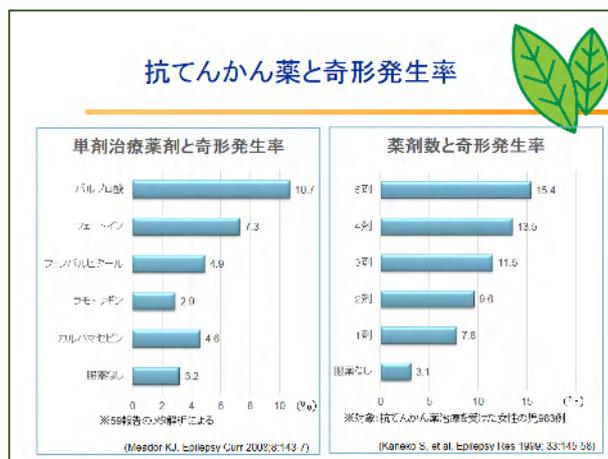
服薬中の女性が最も心配するのは抗てんかん薬の催奇形性でしょう。大奇形発生率は4~8%で、一般小児人口の2~4%に比べて2~3倍、小奇形も6~20%に認められ、対照の約2倍です。しかし、抗てんかん薬に胎内曝露されても9割以上、小奇形を含めても8割の児は奇形がなく生まれており、抗てんかん薬だけが原因でないことがわかります。

①AED（中間代謝物を含む）の他に、②催奇形物質に対する児の感受性、③葉酸低下、④てんかん発作、⑤奇形自体の遺伝、⑥抗てんかん薬以外の薬物、酒、煙草、コーヒーなどの嗜好品、食品添加物、農薬、環境汚染物質など多因子が複雑に関っていると推測されます。

妊娠中の発作、特に全身けいれん発作は、胎児の循環障害すなわち低酸素によって脳やその他の臓器を損傷し、妊娠の時期によって奇形や発達障害の原因になりえます。

抗てんかん薬の催奇形性はその種類や量によって異なり、一般に用量が多いほど用量依存的に、単剤よりも多剤、多剤でも併用薬剤数が多いほど高くなることが知られています。薬剤別には、これまで使われてきたPB、PHT、CBZのリスクには報告により差がありますが、VPAで高い点は一致しています。しかも、VPAでは用量依存性が顕著で、EURAPという妊娠登録調査では、大奇形発生率は1日量700mg未満で5.6%、700~1500mgで10.4%、1500mg以上では24.2%に上りました。新規AEDの催奇形性はLTGをはじめ比較的低いとされています。

奇形の種類との関連では、二分脊椎や無脳症などの神経管欠損(NTD)はVPAの1~2%、CBZの0.5~1%に認められ、一般人口の0.06~0.1%、その他の抗てんかん薬の0.35%以下に比べて、明らかに高率です。その他の奇形には、薬剤特異



性は乏しいようです。

したがって、妊娠に向けては、不必要な多剤併用、VPA と CBZ は極力避け、やむをえない場合には、CBZ は1 日量 400mg、PHT は 200mg、VPA は 1000mg できれば 700mg 以下に抑えるのが望ましいとされています。

(2) 児の発達

さて、子どもの認知機能の発達は、将来の社会適応や QOL を左右大きく影響するため非常に重要ですが、基本的には遺伝的に規定され、妊娠・分娩合併症、出生後の脳障害、養育環境など多くの胎内・胎外要因の影響を受けます。胎児の薬物濃度は母体と同程度あるいはそれ以上のこともあり、奇形リスクの高い第 1 三半期だけでなく、その後の脳の分化・発達の時期にも発作とともに影響し、発達には第 3 三半期の影響が大きいともいわれます。ただ、認知機能の発達の検討には年単位の時間を要する上、多くの因子が関り、しかも年齢とともに環境要因が増えるため、薬剤あるいは臨床発作のリスクだけを正確に評価することは困難です。

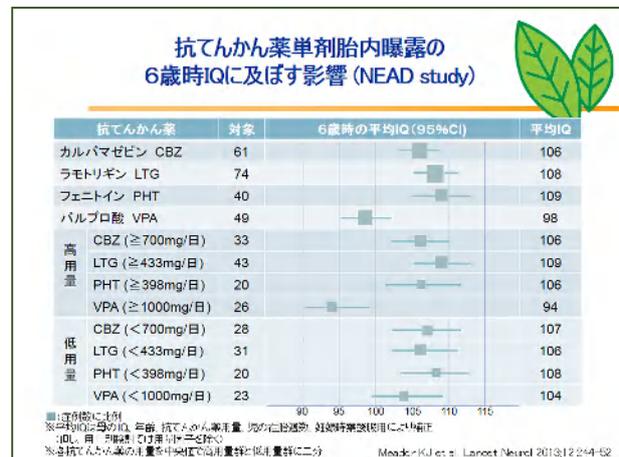
これまで、8~10%に精神遅滞を認める報告が多く、一般小児人口の 3~4%に比べて 2~3 倍のリスクと考えられ、PB、PRM、PHT など従来の大部分の抗てんかん薬で知能への影響が懸念されてきました。

近年、妊娠時から追跡する前方視的研究が増え、VPA の発達のリスクが明らかになっています。VPA、特に VPA を含む多剤の胎内曝露で、言語スキルの発達への影響が示唆されています。米英 25 施設で単剤曝露児を 6 歳まで追跡した NEAD 研究でも、VPA では CBZ、PHT、LTG に比べ有意に平均 IQ、言語および記憶力が劣っていました。しかも、用量依存性は VPA だけにみられ、用量と、IQ、言語能力、非言語能力、記憶、実行機能などの間に負の相関を認めています。すなわち、VPA1 日 1000mg 以上の高用量群では、それ未満の低用量群に比べ、有意に IQ が低かったのです。Adab らも用量依存的な言語性 IQ の低下を認め、VPA の 1 日用量を 800mg 以下に抑えることを推奨しています。

「知能に関連する多因子の中で、遺伝素因が基本に重要ですが、NEAD 研究は、CBZ、LTG、PHT では母の IQ と児の 6 歳時 IQ は有意な相関を示しました。しかし、VPA では相関せず、VPA 曝露はこの母児の強い IQ 相関を打ち砕くほどの影響力をもつと推測されます。」

また、小児の発達には、適切な育児や教育が不可欠です。Titze らは、2 歳時に評価した養育環境が思春期の IQ に及ぼす影響を検討し、胎生期の抗てんかん薬曝露や母の発作などの

出生前リスクがあっても、発達刺激が十分に与えられる良い環境で育った場合には思春期までに遅れを取り戻せることを示しました。NEAD 研究 11)でも、平均 IQ は 3 歳、4.5 歳、6 歳と年齢とともに向上しているが、各テスト年齢で、保護者に結果を報告する際に治療プログラムを紹介しており、そのような教育効果も考えられる。すなわち、抗てんかん薬や発作で微細な脳障害が生じて、シナプス形成や髄鞘化が継続中で脳の可塑性の高い乳幼児期に、適切な養育、発達刺激が与えられる環境を整えることが、発達障害を最小限に抑えるために有効と考えられます。親の育児能力に問題のある場合には周囲の育児支援が大切で、妊娠あるいは出産前から準備すること



が望まれます。

3. 胎児毒性（催奇形性、発達毒性）への対応

では、このような抗てんかん薬の催奇形性や発達毒性などを最小限にとどめるには、どのような対応が必要でしょう。葉酸の補充とリスクの少ないてんかんの治療が挙げられます。

(1) 葉酸補充

抗てんかん薬が葉酸の代謝に干渉することが催奇形性の原因の1つと考えられ、葉酸の補充により二分脊椎をはじめ奇形発生率が低下した事実から、奇形の予防に、葉酸の補充が有効とされています。

また、葉酸は胎児の正常な発達に重要で、著しい欠乏は神経細胞のアポトーシスと神経幹細胞の減少を来し、精神遅滞を起こすことも知られています。米英25施設の研究では、抗てんかん薬に胎内曝露された児の平均IQは葉酸補充群で補充しなかった群に比べて有意に高く、認知機能の発達に効果的なことが示されました。

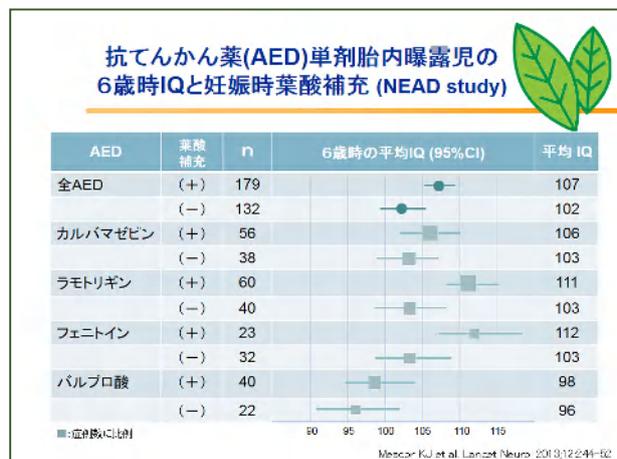
補充量については、AED服用中には1日0.4~0.6mg（非妊娠時0.4mg/日、妊娠中0.6mg/日、授乳期0.5mg/日）、既に神経管欠損児をもつハイリスク女性では4~5mgの補充が推奨されています。ただし、神経管は胎生3~4週に閉鎖するため、神経管欠損の予防には妊娠がわかってからの補充では遅いのです。妊娠前から補充し、母乳栄養の場合には離乳期まで継続するのがよいと考えられます。

酵素誘導作用をもつCBZ、PHT、PB、PRMなどは葉酸低下を来しやすいので、葉酸血中濃度を測定すれば補充量の参考になります。なお、葉酸の極端な過剰投与は発作を誘発するリスクがあり、注意を要します。

(2) 胎児毒性の少ない抗てんかん薬治療

催奇形性の高い薬剤や全身けいれん発作は、胎児への発達リスクも大きくいと考えられます。そこで、思春期以後もAED治療が必要な小児期発症のてんかん、あるいは若年ミオクロニーてんかん、覚醒時大発作てんかんなどの思春期発症の特発性全般てんかんでは、将来の妊娠を視野に、発作の抑制と胎児への安全性（催奇形性、発達毒性）を考慮すること大切です。特に、思春期発症の特発性全般てんかんにはバルプロ酸が著効します。しかし、これには、①ホルモン代謝に干渉し、多嚢胞性卵巣を来し、受胎率を低下させ、②胎芽期には奇形発生率が高く、神経管欠損という特異的な催奇形性を、そして、③胎児期には神経細胞の分化、発達に影響し、認知機能の発達にリスクをもち、他に自閉性障害、行動異常のリスクも指摘されています。

妊娠してから、あるいは直前に薬剤を調整するのではなく、思春期から、①減量・断薬の可



抗てんかん薬の胎児移行率と母乳移行率

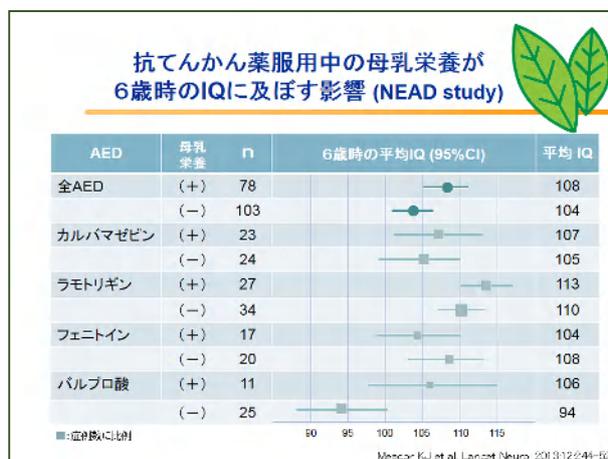
抗てんかん薬	胎児移行率(%)	母乳移行率(%)	乳汁結合率(%)	新生児に対する半減期(hrs)
フェナリルピラール PB	90~100	36~60	45~60	45~500
ゾニタム PRM	100	70~90	0~22	7~60
フェニトイン PHT	90~100	19~30	80~95	15~105
カルバマゼピン CBZ	70~100	30~45	60~80	8~36
エスカルミン ESM	95~100	78~90	0~10	32~40
バルプロ酸 VPA	140~240	1~10	84~95	30~80
シメチジン DZP	100~150	10	96~98	20~50
クロニダゾール CTP		10~30	86	20~140
クロニダゾール CLB		10~30	83~85	
ゾニタム ZNS	90~100	41~57	45~50	60~109
ガバペンチン GBP	130~200	70~100	0~3	14
ピラマート TPM	85~100	69~86	9~17	24
ラモトリギン LTG	60~130	47~77	53~56	
レベチン LEV	97~145	90~100	0~10	6~28

山崎 敬子. Epilepsy 2012;5(suppl): 46-53

能性があれば試みる。それが難しければ、②薬剤の種類、用量の適正化、単剤化などで、胎児毒性の少ない治療により、発作の抑制あるいは最良のコントロール状態を目指し薬剤調整に入り、③神経管を比較的特異的な奇形とする VPA、CBZ の著効例で、代替薬がなければ、徐放製剤、分服回数を増すなどで最高血中濃度を抑える工夫も大切です。

4. 服薬中の母乳栄養

最後に服薬中の母乳栄養についても触れておきます。胎児は出生まで、母体とほぼ同レベル、バルプロ酸など一部の薬剤ではそれを超える濃度の薬物に曝されています。従来は、代謝機能の未熟な新生児では母乳を与えると、血中濃度が上昇し、鎮静作用により哺乳力低下、ひいては発育、発達に影響するとして、早期新生児期の母乳を制限する傾向がありました。しかし、母乳に移行するのは蛋白と結合していない遊離型のみであり、幸いに、胎児で母体よりも血中濃度の高くなる VPA やベンゾジアゼピンは蛋白結合率が高いため母乳への移行は少ないのです。ただ、蛋白結合率の低い薬では注意を要するかもしれません。このように、AED の蛋白結合率から母乳中濃度を大まかに推測することができますが、早期新生児期には哺乳量も少なく、母の用量や血中濃度が治療域であれば、新生児のレベルが異常に上昇するリスクは少ないと、現在では、母乳は推奨されています。免疫学的意義を考えると、初乳から与えるべきでしょう。



念のため出生時に臍帯血、その後数日間隔で新生児と母乳、あるいは母体の薬物濃度を何回か測定しておけば、低緊張、傾眠や哺乳力低下など異常がみられた場合に、脳障害や感染症などの鑑別診断にも役立ちます。もちろん、血中濃度が上昇してくれば臨機にミルクの併用を考えましょう。

米英 25 施設の研究では、CBZ、LTG、PHT、VPA のいずれにおいても母乳栄養の有無で 3 歳および 6 歳の IQ に有意差はなく、認知機能の発達への悪影響はなさそうです。

出産はゴールではなく、児を一人前の社会人に育て上げる出発点であることを忘れず、母児を支えていきたいものです。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>