

抗痙攣剤・向精神薬服用妊婦より出生した新生児の管理

(分担研究：ハイリスク新生児の管理に関する研究)

研究協力者：伊藤進¹⁾

協同研究者：河田興¹⁾、日下隆¹⁾、石井真美²⁾、磯部健一²⁾

要約：薬物の長期服用妊婦の中で、抗痙攣剤服用妊婦の頻度は比較的多い。そして、その服用妊婦より生まれた児の問題点として、児の奇形と新生児期の depression と withdrawal syndrome があげられる。前者については、まだ問題点はあるにしても葉酸投与やその頻度の高い薬物や組み合わせが分かってくるガイドライン（案）が出されている。しかし、後者についてはあまり問題にされていない。今回の検討では、児の観察をきめ細かく行えば抗痙攣剤服用母体より出生した新生児における withdrawal syndrome の発症頻度は高く、母子相互作用の確立の大切な時期にそれを阻害する可能性があり、母乳育児も含め適切な指導指針を出す必要があった。

見出し語：抗痙攣剤、向精神薬、妊婦、奇形、neonatal withdrawal

緒言：抗痙攣剤服用中の妊婦に対しては、国際シンポジウムが開催され討議されて表1に示したガイドラインが提案されている。しかし、向精神薬服用妊婦に対しては殆ど検討がなされていない。その頻度について、抗痙攣剤や向精神薬服用妊婦は、その分野を専門とする精神科医や神経内科医のいる産科施設に集中する傾向があると考えられるが、磯部らの全国調査では全分娩数の0.52%(1990年)、0.66%(1991年)であった。それらの妊婦より生まれた新生児の問題点としての neonatal depression と withdrawal syndrome について平成4年度から平成6年度までの厚生省心身障害研究「ハイリスク児の総合的ケアシステムに関する研究」（主任研究者：小川雄之亮）において磯部らが報告している。そこで、我々はこれらの研究に基づいて児側に立った問題点を当院の児を対象に検討した。

研究方法：1991年1月から1995年12月までに抗痙攣剤服用の12名の母親から生まれた児19例と向精神薬服用の9名の母親から生まれた9例を対象に検討した。検討項目として、抗痙攣剤服用の母親より生まれた児に対してはガイドラインから見た投薬を含む背景と、新生児期の児の所見およびその予後について調査した。向精神薬については、その疾病が全例精神分裂病であり、その投薬内容、児の症状および予後を検討した。

研究成績：症例の服用薬物と一日投与量などを表2に示した。抗痙攣剤の服用例の中で妊娠前の葉酸血中濃度測定のなされた例はいなかった。そして、単剤投与は19例中11例であり、その単剤投与例の内訳はフェノバルビタール4例、フェニトイン1例、カルバマゼピン2例、バルプロ酸4例であった。また、多剤投与例の中でまだ児に対する作用の不明のゾニサミドの服用例も見られた。児の奇形については、バルプロ酸1200mg/日投与例で胎児バルプロ酸症候群と考えられる症例が1例いた。LFDは、その胎児バルプロ酸症候群とフェノバルビタール200mg/日の服用例に認められた。向精神薬服用例ではそれらの異常は1例も見られなかった。臍帯血pHについては抗痙攣剤服用例（平均±標準偏差、 7.304 ± 0.057 ）および向精神薬服用例（ 7.279 ± 0.064 ）ともに対照（ 7.316 ± 0.059 ）との間に有意差は認められなかった。withdrawalの症状のチェックリスト・スコア表による観察により治療を要した児は4例おり、いずれもフェノバルビタール（3例）かジアゼパム（1例）投与で良好に反応した。向精神薬では治療例は1例も認められなかった。予後の検討で、抗痙攣剤服用中の母体より出生した群において胎児バルプロ酸症候群と思われる症例に精神発達遅滞が認められたが、その他の児の発育は良好であった。向精神薬では、フォローアップがほとんどできず予後に関する検討はできなかった。

考察：抗痙攣剤服用妊婦の管理については、精力的に検討されそのガイドラインも出されているが、一般診療に十分に取り入れられていない。また、その内容においてもカンセリングについても具体的に誰が行い実際にどのようにするのかは不明である。これに関して、母親に対しての専門的治療の立場からの精神科医や神経内科医、妊娠分娩に関する産科医と児の治療にあたる小児科医の3者が十分に連絡をとりあっていることが大切であると考えられる。薬物の投与における奇形の頻度において武田らの単剤投与の検討でバルプロ酸での発症が最も多い。これについては、まだはっきりと結論は得られていないが、ガ

イドラインに記載されているように血中濃度が上昇しないような工夫が大切であると思われる。奇形児発症の問題は、両親や社会に大きな負担をしいるので、妊娠前よりこのガイドラインを参考にしてなされる必要がある。しかし、薬物の投与量に関しては出来れば血中濃度によるモニタリングを参考に決めるべきである。葉酸投与は、まだ一般化されていると言えないが妊娠前に赤血球と血清中の葉酸濃度を測定し、補充することを一般化することが大切である。周生期においてのビタミンK投与は本院にてこれらの症例の母体に全例投与されており、児におけるヘパラスチン値低値例は一例もないため児のビタミンK投与はしていない。児の投与に関しては、全例の投与ではなく生後早期のヘパラスチンテストでの低値例のみの投与で良いと思われる。胎児仮死と関係する臍帯血のpHは、以前報告された久郷らの報告と異なり抗痙攣剤も向精神薬服用妊婦から生まれた児において対照と有意差はなかった。

新生児期の問題点として、neonatal depression および withdrawal syndrome の発症と母乳育児である。前者の問題は、児の観察方法によりその発症頻度が異なることは当然である。従来よりあまり問題にされないため見過ごされた症例が多いと考えられる。本院では、3時間毎にチェックリスト・スコアをつけ生後急激にその値が上昇し8点を越えた児に対して治療を行っている。これにより、19例中4例に対して治療が必要でその治療により速やかに点数は減少した。これらの母親について嗜好品である飲酒や喫煙の有無を調査したが治療群と未治療群で差はなかった。この neonatal depression や withdrawal syndrome の予後に対する影響は不明であるが、母子相互作用を確立する大切な時期であるため児の状態をより良い状態にコントロールすることは大切である。

母乳育児については、臍帯血、児と母乳中薬物濃度を参考して行っているが、ガイドラインのフェノバルビタールについても生後一週間の母乳分泌量が少ないため哺乳可能の例が多かった。また、哺乳による withdrawal syndrome の予防の可能性も考えられた。しかし、母乳中の薬物濃度測定法は十分に確立しているとは言えず今後の問題である。今回、ゾニサミドの乳汁移行について1例で検討したが塩基性薬物のため乳汁移行が良く今後検討する必要があった。

その後のフォローについては、1例を除いて特に問題となる児はいなかった。脳波については、脳波異常を来す症例が周生期に異常があった児に多いという報告があるが、その治療方針も不明であり積極的には行っていない。

向精神薬服用の母親から生まれた児については全くフォローできなかった。これは、母親の病気との関係もあり、母親の主治医と綿密な連絡をとりあっている必要があるが、それらについては今後の検討が必要である。

結語：本院において抗痙攣剤・向精神薬服用妊婦より生まれた児を中心に検討した。抗痙攣剤服用妊婦については、詳細なガイドラインが出されておりそれとの比較検討を行った。抗痙攣剤服用妊婦から出生した19例中4例に治療を必要とする withdrawal syndrome が発症した。これは、頻度として非常に高く、これらの児の観察をチェックリストを利用して注意深く行う必要性があった。母子相互作用の確立のため

1) 香川医科大学小児科、2) 同母子医療センター

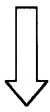
1) Department of Pediatrics, Kagawa Medical School, 2) Maternal and Children's Center

の母乳育児の重要性は言うまでもないが、我々の施設では抗痙攣剤については母乳育児は可能であった。しかし、薬物濃度測定可能な薬物については臍帯血の薬物濃度を測定し薬物の乳汁移行のデータを参考にし、児の状態を十分観察しながら行う必要がある。今後の小児科医からみた問題点として、カンセリングを実際に行うのであればいかに (prenatal visit)、薬物血中濃度測定を含めた新生児管理法の作成 (withdrawal チェックリスト・スコア表の普及)、乳汁中薬物濃度測定法の確立と母乳育児の安全性の検討 (医師の意識と母親の意識) などがあげられる。

表1 妊娠可能でてんかん女性の治療に関するガイドライン (案) (兼子直、福島裕：てんかんと妊娠・出産、福島裕、兼子直編集、岩崎学術出版社、1994、pp317より引用)	
1. 妊娠前	
a) カンセリング：経口避妊薬に対する抗痙攣剤の作用、妊娠中の発作、妊娠・出産経過、胎児・新生児に対する抗痙攣剤の影響、産褥経過、てんかんの子供への遺伝性などについて説明する。	
b) 妊娠前の発作の抑制：必要最小限の抗痙攣剤を単剤で	
c) 抗痙攣剤：トリメタデオン、メチルフェノバルビタールは投与しない。バルプロ酸、カルバマゼピンも可能であれば他剤へ変更。バルプロ酸の投与中止が困難な症例では徐放剤へ変更。フェニトインあるいはカルバマゼピン+バルビツール剤、バルプロ酸+カルバマゼピンは避ける。	
投与量：プリミドン、カルバマゼピン；400mg、バルプロ酸；1000mg、フェニトイン；200mg/日以下。	
d) 薬酸の測定：低値(血清薬酸 2 ng/ml以下)であれば1-2mg/日の薬酸を補充する。	
2. 妊娠中	
a) 定期的な通院：胎児モニタリング、抗痙攣剤・薬酸の血中濃度測定。	
b) 抗痙攣剤の投与量：服薬が規則的でかつ発作が悪化した場合に抗痙攣剤増量。	
c) バルプロ酸、カルバマゼピン服用例：16週で血清α-フェトプロテインの測定、妊娠18週に超音波診断。	
d) 痙攣発作：切迫流・早産に注意。	
3. 出産時および産褥期	
a) 出産方法：母・児の状況を検討し、通常分娩可能か否かを正確に判定。	
b) 抗痙攣剤：分娩前後で服薬が不規則になりがち。痙攣発作の頻発や重積状態に注意。	
c) 出産時：児にビタミンKを1mg投与	
d) 授乳：原則的に可能(バルビツール剤、ベンゾジアゼピンを多量に服用している症例では生後1週間は人工栄養も併用する)。	
e) 産後：抗痙攣剤の血中濃度の上昇する症例では抗痙攣剤の投与量を調整する。	
f) 育児：母体の睡眠不足を避けるため、育児で家族の協力を求める。	
4. 乳幼児期	
a) 定期健診：心身の発達のチェックを含む。	
b) 脳波記録：年1回	
c) ハンディキャップを持つ子供、発達の遅れている子供に対する指導。	
d) 無熱性痙攣が反復出現した時、治療開始。	

表2. 抗痙攣剤服用母体より生まれた新生児						
症例	母体の薬物内容(mg/day)					在胎 出生児体重 臍帯動脈血
	PB	PHT	CBZ	VPA	ZNS	(w) (g)
未治療群						
1	200	280				39.4 3050 7.29
2	150					40.7 3386 7.312
3				1200		39.0 2064 7.379
4	190					40.4 3094 7.325
5			600	800	400	40.1 3042 7.25
6	200	300				41.3 3026 7.243
7		280	800			40.6 3082 7.23
8			800			39.9 3538 7.202
9			800			39.6 2720 -
10		430				39.3 3302 7.252
11	200					38.9 2020 7.313
12	100		600			41.4 3336 7.335
13		270	600			40.6 2854 7.413
14			800		400	40.1 3162 7.32
15				800		40.1 3316 7.396
治療群						
1	150	290	400			40.7 3792 7.354
2			200			37.1 2456 7.247
3	150					41.3 3148 7.291
4	400					41.3 3044 7.321

参考文献：
1) Delgado-Escueta AV & Janz D: Neurology 42(suppl 5):159, 1992
2) てんかんと妊娠・出産：福島裕・兼子直編集 岩崎学術出版社、1993.
3) 磯部健一ら：厚生省心身障害研究(小川班)、平成6年度研究報告書、pp60.
4) 武田明夫：第39回日本小児保健学会抄録集、pp84, 1992.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:薬物の長期服用妊婦の中で、抗痙攣剤服用妊婦の頻度は比較的多い。そして、その服用妊婦より生まれた児の問題点として、児の奇形と新生児期の depression と withddrawal syndrome があげられる。前者については、まだ問題点はあるにしても葉酸投与やその頻度の高い薬物や組み合わせが分かってきておりガイドライン(案)が出されている。しかし、後者についてはあまり問題にされていない。今回の検討では、児の観察をきめ細かく行えば抗痙攣剤服用母体より出生した新生児における何 withdrawal syndrome の発症頻度は高く、母子相互作用の確立の大切な時期にそれを阻害する可能性があり、母乳育児も含め適切な指導指針を出す必要があった。