

抗てんかん薬内服妊産婦からの母乳栄養に関する研究

前田 隆子 杉原 千歳

Takako MAEDA and Chitose SUGIHARA

Studies for Breast Feeding from Mothers Treated with Anticonvulsant Drugs

近年母乳栄養の意義が再認識されているため、種々の薬剤投与を受けている母体からの母乳栄養の可否が問題となっている。すなわち、母乳への薬剤移行の有無についての検討が急務であると思われる。抗てんかん薬の母乳への移行については、すでに田中ら¹⁾が向精神薬・抗てんかん薬であるリチウムを除いては新生児に対して悪影響はないと思われると報告しており、また野村ら^{2,3)}は抗てんかん剤は胎盤を自由に通過し、母乳への移行は抗てんかん剤の種類によって大きな差があることを報告している。また新生児 *barbiturate withdrawal syndrome* の報告⁴⁾もある。

われわれは抗てんかん薬服用妊産婦の血中、臍帯血中および母乳中の各抗てんかん薬の濃度を測定し、新生児血について濃度を測定することによって、抗てんかん薬内服母体からの母乳栄養の可否について考察した。

方 法

対象は昭和55年10月から昭和57年10月までの2年間に鳥取大学産科婦人科（前田一雄教授）で分娩した抗てんかん薬内服初産婦3名、経産婦2名である。これらの概要について表1に記載した。B例以外の4例については児娩出12時間後にテスト哺乳し、15時間後から母乳授乳を開始した。B例については、母乳中の抗てんかん薬濃度測定後、生後11日から母乳授乳を開始した。これらの場合、母乳で保育できるように授乳時介助、指導、乳房マッサージを実施し、併せて妊産婦の母体血清中、母乳中、臍帯血中および新生児血中の抗てんかん薬濃度を測定した。抗てんかん薬濃度測定は久留米医科大学ガスクロ質量分析室に依頼し、Emit法を用いた。新生児に対する観察点としては筋緊張、反射、易刺激性、哺乳力、啼泣、皮膚色、睡眠、嘔気嘔吐などである。

表1. 対象妊産婦の概要

症例	年齢(歳)	既往妊娠・分娩	発作型	発症年齢	備 考
A	24	初妊・初産	大発作	6	
B	26	中絶1回・初産	小発作	6	
C	26	流産1回(9週子宮内胎児死亡)・2回経産	大発作	5	第1,2子とも母乳保育
D	31	中絶2回・1回経産 (第1子 fetal distress で帝王切開)	大発作	15	第1子ミルク保育
E	34	初妊・初産	大発作	10	

表2. 対象妊産婦に関する内服薬および妊娠中の経過

症例	内服薬	てんかん発作	妊娠前/ 分娩時体重	妊娠中の経過
A	マイソリン4錠・1000mg (primidon, PRM) アレビアチン2錠・200mg (phenytoin, PHT) 朝, 夕内服 (実際は半量内服)	妊娠前, 年に数回 12~20週, 毎週1回 21~35週, 3週に 1回 産褥入院中1回発作 退院後頻回発作	58/67.5 (kg)	妊娠前より内服薬による催奇性を心配し, また実祖母にてんかん症があり, 遺伝性についても心配していた。 浮腫, 尿蛋白, 体重に関して食事指導し正常に経過した。 41週にNSTで smooth baseline があり入院。
B	デパケン6錠・1200mg (sodium valproate, VPA) テグレトール3錠・600mg (carbamazepine, CBZ) 朝, 夕内服	妊娠前2年間発作 (無) 妊娠中, 産褥発作 (無)	59/66	26週時血圧130~60mmHg, 尿蛋白(±), 浮腫(±), 体重4kg/4週増加しており減塩(5g)を指導し正常に復した。 34週時 Hb7.9g/dl, Ht24.4% でフェジン静注を続けた。
C	フェノバルビタール2錠・60mg (phenobarbital, PB) アレビアチン2錠・200mg (phenytoin, PHT) 朝, 夕内服	妊娠前年に2, 3回発作。 妊娠中, 産褥発作 (無)	75/83	17週時血圧146~76mmHg, 浮腫(+)となり, 減量(5g)を指導したが, 分娩まで血圧130~80mmHg, 浮腫(±)が続いた。
D	フェノバルビタール2錠・60mg アレビアチン1錠・100mg 朝, 夕内服 (産褥5日で2倍に増量)	妊娠前5, 6年発作 (無) 妊娠中, 産褥発作 (無)	51/60	39週時BPD83mm, FFL66mmでIUGRが疑われた。
E	フェノバルビタール3錠・90mg アレビアチン2錠・200mg 朝, 夕内服	妊娠前10年間発作 (無) 妊娠中5, 6回軽い発作	45/58	妊娠経過異常なし。

結 果

表2, 3に5症例の妊娠分娩経過を示した。A症例については妊娠中にてんかん発作が頻発したため再三脳神経内科からの薬量調整を受けたが、のちになって妊婦は薬剤の催奇性をおそれて処方量の半量しか内服していないことがわかった。さらに39週6日の胎児心拍数図に smooth baseline が認められたため、直ちに入院となった。検査の結果、薬剤の影響と思われるために分娩誘発が実施された。分娩3時間30分後にてんかん大発作があった。母乳分泌は良好で、退院後も頻回の発作と頭重感があったが、3カ月間母乳栄養を行った。下痢による1日間摂食不能ののち、母乳分泌不良となったために、徐々に人工栄養に切りかえ、さらに薬剤量を増量してのち発作をみなかった。児は経過良好で、定期的な脳神経内科受診と訪問によるチェックを続けた。本症例のマイソリン (primidone, 以下 PRM と略) の血中濃度を検討すると、出生直後の新生児血中 PRM 濃度は母体血の81%であり、生後2日の PRM 値は 18.7 μg/ml であり、出生直後よりも 4.4 μg/ml 上昇し、生後6日の PRM 値は 5.2 μg/ml であり出生直後よりも 36%減少した(表4)。

B症例については遠隔地に在住していたため妊娠第

表3. 対象妊産婦の分娩, 新生児の概要

症例	在胎	分娩様式	児体重 (g)	母乳栄養確立日数
A	42週0日	誘発による経膈分娩	3466	3
B	41週6日	CPDで帝王切開	4162	14
C	39週2日	経膈分娩	3160	4
D	40週5日	前回帝王切開で再帝王切開	2514	7
E	41週5日	経膈分娩	2870	3

表4. A症例におけるPRMの血中濃度

薬 剤	母体血清	新生児血清		
	分娩時 (μg/ml)	生後0日	2日	6日
PRM	17.6	14.3	18.7	9.1

10月に入っても定期的検診はできず、近くの内科医による貧血の治療を受けたが、患者は内服薬の影響に無関心であった。本例では主治医の方針により、母乳中の薬物濃度を測定してから母乳授乳を開始した。児は生後10日まで未熟児センターに入院し、11日から母児同室となり、授乳も可能になった。本例のデパケン (sodium valproate, 以下 VPA と略)、テグレトール (carbamazepine, 以下 CBZ と略) の血中、母乳中濃度測定結果では、VPA 濃度は母体血 40 μg/ml、臍帯血 46 μg/ml であり、母乳中濃度は 1 μg/ml であった。CBZ 濃度は母体血 3 μg/ml、臍帯血 3 μg/ml であった(表5)。母乳栄養を行ったことによる障害は認められなかった。

表5. B症例におけるVPA, CBZの血中, 母乳中濃度

薬 剤	母 体 血 清		新生児血清		母 乳 産褥2日
	分娩前	分娩時	臍帯血	生後3日	
VPA	(μg/ml) 33 40		46	74	1
CBZ	4	3	3	6	0

C症例については、母乳のみで保育した第1, 2子とも異常が認められなかった。今回の妊娠に際しては早期から妊娠中毒症の傾向があり、食塩摂取量を5gに制限したが、食事内容が貧しく、低栄養の傾向にあったため食事指導を続けた結果、血圧130~80 mmHg、浮腫(±)まで改善した。母乳栄養で母児共に順調であった。

D症例については1年8月前に帝王切開による正常第1子をえたため、再び帝王切開による分娩となった。前回には抗てんかん薬内服のため母乳を中止し、完全なミルク栄養であったが、今回の出産後、母乳中薬剤濃度を測定したところ少量であったので、産後6週間は完全母乳栄養を行った。D症例については、フェノバルビタール (phenobarbital, 以下 PB と略) およびアレビアチン (phenytoin, 以下 PHT と略) の血中、母乳中濃度を測定したところ、血中PBの日内変動はなく、PHTは5時間で10~13 μg/ml であり、大きな変化はみられなかった。臍帯血中PBは0, PHTは6 μg/mlで母体の約半量であった。PBは母乳中にも0で、PHT4 μg/mlであった(表6)。

脳神経小児科での定期検診においては児の心身発育に異常は認められなかった。

E症例については、高年初産であったにもかかわらず、妊娠経過、分娩とも異常なかった。臍帯血中PB、PHT濃度は、いずれも母体血中より高値の傾向があった(表7)。母体血中濃度の日内変動を見ると、PHTについては変化がなく、PBについては産褥3

日で20~22 $\mu\text{g/ml}$ 、1カ月で7~9 $\mu\text{g/ml}$ と大きな変化は見られなかった。母乳中PBについても日内変化が見られなかった。PHTについても変化がなかった。産褥1カ月後では薬剤の投与量は変わっていないのに、血中、母乳中いずれも産褥3日後より低値であった(表8,9)。生後1カ月現在母乳栄養による発育は良好である。

表6. D症例におけるPB, PHTの血中, 母乳中濃度

薬 剤	母体血清 (分娩前日・8時内服)				新生児血清		母 乳
	8時30分	11時30分	14時30分	17時30分	臍帯血	生後13日	産褥3日
PB	(μg/ml)				0	0	0
	1	1	1	1			
PHT	12	13	13	10	6	2	4

表7. E症例における分娩時のPB, PHTの血中濃度

薬 剤	母体血清	臍帯血
	内服6時間後	内服6時間後
PB	(μg/ml)	
	15	18
PHT	5	6

表8. E症例における産褥3日後のPB, PHTの日内変動

薬 剤	母体血清 (内服8時)		母 乳			
	7時	10時	7時	10時	13時	16時
PB	(μg/ml)		6	5	5	4
	20	22				
PHT	4	4	3	2	2	3

表9. E症例における産褥1カ月後のPB, PHTの日内変動

薬 剤	母体血清 (内服8時)		母 乳					
	9時	10時	8時	9時	10時	12時	17時	19時
PB	(μg/ml)		5	4	5	5	4	4
	7	9						
PHT	3	3	1	1	2	0	2	1

考 察

抗てんかん薬、向精神薬服用による児の奇形発現の有無や、母乳中へのそれらの移行と児への影響の有無については、未解決の問題が多い。

従来は、妊産婦が抗てんかん薬を内服している場合はミルク栄養のみで母乳は全く与えないのが原則であったが、われわれは本報告例すべてに母乳栄養を実施し、抗てんかん薬の血中、母乳中および新生児血中濃度を測定した。このうち薬剤の影響と考えられる児の傾眠がみられたが、退院後の児の心身の発達は正常であり、またC症例では第1, 2子とも母乳栄養であったが児の異常は認められなかった。したがってよい親子関係をもつ第1歩となるためにも、できれば母乳栄養を実施するよう、十分な配慮が必要と考えられる。E症例で観察した、産褥1カ月後の薬剤内服量は同じであるにもかかわらず、血中、母乳中薬剤濃度が産褥3日より低値であったことは、体内蓄積と体外への排出が考えられる。体外排出について尿について測定したが、不規則であった。母乳中への排出および循環血液量の変化も考えられるが内服薬剤の体内移動、児への影響については、今後の研究が待たれる。

内服後の時間経過によって母乳中薬剤濃度が変化するか否かを検討したところでは、ほとんど変化がなく、風祭ら⁵⁾の報告と同様であった。しかしながら野村ら³⁾による母乳中への移行は薬剤の種類によって差のあることを考慮しなければならない。熊代ら⁶⁾は妊婦の血中薬剤濃度、発作および児への影響について

個体差のあることを報告している。われわれの例においても母乳、血中薬剤濃度比の観点からみても個体差の大きいことが認められている。したがって母乳栄養が無害と言い切るためにもてんかん症妊産婦では迅速に薬物濃度測定が可能になることが望ましい。

しかしながら現実には、児の *barbiturate withdrawal syndrome*⁴⁾ や、新生児への薬の副作用（傾眠、食欲不振）など無視できない問題を残しているため、児の詳細で継続的な観察によってこれらの異常に対処していく必要があると思われる。

結 論

5例の抗てんかん薬内服妊産婦の血中、母乳中、臍帯血中、新生児血中薬剤濃度を測定した。*phenobarbital* および *phenytoin* の濃度については血中、母乳中ともに、産褥1カ月後までの日内変動は少なかった。これらの5症例に対して母乳栄養保育を行った結果、現在までに児の心身の発達に異常は認められていない。

謝 辞

本研究に当って研究の場を提供いただき、併せて御指導を賜った鳥取大学医学部産婦人科学教室前田一雄

教授、御協力頂いた諸先生にお礼申し上げます。また、脳神経小児科の諸先生、松江日赤病院産科婦人科長谷川清先生、薬剤濃度測定して頂いた久留米医科大学松本先生にお礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) 田中光芳, 本多 裕: 母体に投与した薬剤の新生児に及ぼす影響, 周産期医学 **11**, 1425, 1981.
- 2) 野村雪光, 西平守美, 小川克弘, 大石孝: 抗てんかん薬服用中妊婦及び新生児の臨床上の問題点, 母性衛生 **21**, 84, 1980.
- 3) 野村雪光, 品川信良: 母体への薬物投与と乳汁への移行および新生児への影響, 周産期医学 **11**, 1431, 1981.
- 4) 飯沼一宇, 佐藤都留雄; 新生児 *barbiturate withdrawal syndrome* の1例, 小児科 **20**, 765, 1979.
- 5) 風祭元: てんかん入院患者における *Diphenylhydantoin* および *phenobarbital* 血清濃度とその日内変動, 精神医学 **21**, 251, 1979.
- 6) 熊代永: てんかんの医療—最近の動向, 臨床精神医学 **10**, 923, 1981.

SUMMARY

Excretion of some anticonvulsant drugs into blood samples or breast milk was examined by an enzyme immunoassay in five cases of epileptic mothers, who were treated with the drugs such as primidon, phenytoin, sodium valproate, carbamazepine or phenobarbital. Also concentration of the drugs in blood samples of their infants was estimated. No change of the rate of excretion of the drugs into mother blood or milk was observable during the treatments. Small amounts of the drugs were also detected in blood samples of their infants who were breast-fed. Breast feeding is suggested to be available even for the cases of patients who are treated with anticonvulsant drugs, because development of the breast-fed infants is apparently normal.

(受付 1982. 12. 20)