

妊娠中における抗てんかん薬の血中濃度変化に関する検討

岩 崎 弘

東京慈恵会医科大学精神医学講座
(平成 28 年 6 月 13 日 受付)

CHANGES IN SERUM CONCENTRATIONS OF ANTIEPILEPTIC DRUGS DURING PREGNANCY.

Hiroshi IWASAKI

Department of Psychiatry, The Jikei University School of Medicine

This study retrospectively evaluated the changes in serum concentrations of antiepileptic drugs during pregnancy in 21 patients with epilepsy. Of these patients, 19 had levels of serum antiepileptic drugs that were lower in the third trimester of pregnancy than when they were not pregnant. The mean degree of decrease was 54.0%. Significant reductions of serum levels in the third trimester of pregnancy were shown by levetiracetam (51.5%, $P=0.0024$) and lamotrigine (69.6%, $P=0.0019$). On the other hand, significant changes in serum levels were not shown by phenytoin ($p=0.12$) and carbamazepine ($p=0.29$). We observed a significant correlation between the decrease of serum levels of levetiracetam and the increase of the estimated glomerular filtration rate. Therefore, we conclude that serum levetiracetam levels are reduced in the third trimester of pregnancy by the increased clearance of levetiracetam due to physiological changes in renal function.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2016;131:131-9)

Key words : serum concentration, antiepileptic drug, pregnancy, reduction, renal function

I. 緒 言

てんかん合併妊娠例の妊娠経過中における抗てんかん薬 (AED : antiepileptic drugs) の血中濃度変化は、母体の発作コントロールを左右し、胎児の生存にも係わる重大な問題であるにもかかわらず、その報告は少ない。また、各 AED ごとの薬理学的特性の違いにより、妊娠中における薬物血中濃度の変化の仕方は一様ではなく、治療者側にもその点を踏まえた対策が求められるが、現時点で参照可能なエビデンスは僅かである。そこで、東京慈恵会医科大学附属病院 (当院) にて経験したてんかん合併妊娠例について、妊娠中における各 AED 毎の血中濃度変化について後方視的に検討し、レベチラセタム (LEV : levetiracetam) とラモトリギン (LTG : lamotrigine) の両剤につい

ては、その血中濃度変化が生じる原因についても考察した。

II. 対象と方法

2007 年 12 月から 2016 年 5 月までの期間において、当院精神神経科外来でてんかんのフォロー中に妊娠・分娩に至った例のうち、本研究への参加に同意が得られ、妊娠期間中に AED を内服していた 21 例を対象とし、診療録に基づき後方視的検討を行った。

本研究は、東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認 (承認番号 28-071 (8314)) を受け、ヘルシンキ宣言に則り施行した。

対象患者の平均出産時年齢は 31.3 ± 3.2 歳であり、初産が 16 例、経産が 5 例であった。出産時点

でのてんかん罹病期間は平均 17.5 ± 9.9 年であった。国際抗てんかん連盟が定めるてんかん類型¹⁾に基づき対象を分類すると、症候性局在関連性てんかんが10例(側頭葉てんかん6例, 前頭葉てんかん2例, 未決定2例), 全般てんかんが11例(特発性全般てんかん8例, 症候性全般てんかん2例, 未決定1例)であった。主体をなす発作型としては, 単純部分発作5例, 複雑部分発作4例, 二次性全般化発作1例, 欠伸発作1例, 全身強直間代発作10例であった。妊娠前の発作頻度については, 月単位で発作がみられた例が6例ともっとも多く, 日単位2例, 週単位1例, 年単位2例, 過去1年以上5年未満抑制されていた例が5例, 過去5年以上抑制されていた例は5例であった(Table 1)。

これらの対象患者について, 非妊娠時(産褥期を除く)および妊娠中の第3三半期(妊娠28週0日以降分娩日まで)における各種AEDの血中濃度($\mu\text{g/ml}$)を診療録より参照し, 妊娠第3三半期における非妊娠時からの血中濃度の変化につき検証した。なお, 対象には妊娠期間中にAEDの投与量を変更した例が多く含まれるため, 各時点での血中濃度を比較するにあたり, 測定時点での一日投与量(mg/day)を用いて, 単位用量あたりの血中濃度, すなわちC/D比($\text{serum concentration/dose ratio}$; 血中濃度・投与量比($\mu\text{g/ml}/(\text{mg/day})$))を算出した。その上で, 妊娠第3三半期における非

妊娠時からのC/D比の変化率(%)を求めることで, これを血中濃度変化の指標とした。対象患者に投与されたAEDは, レベチラセタム(LEV)が8例, ラモトリギン(LTG)が7例, フェニトイン(PHT:phenytoin)とカルバマゼピン(CBZ:carbamazepine)が各4例, バルプロ酸(VPA:valproate)が2例, フェノバルビタール(PB:phenobarbital)とゾニサミド(ZNS:zonisamide)が各1例であった。

なお, 薬物血中濃度の評価にあたっては, トラフ値(定常状態における最低血中薬物濃度)の採用を原則とし, 極力服薬直前の時間帯での採血データを用いた。一方, 患者の通院の都合上, トラフ値の測定が困難であった患者については, 非妊娠時および妊娠第3三半期の両時点での採血時刻(服薬後の経過時間)が一致した採血データを採用した。

加えて, LEVおよびLTGの服用例については, 妊娠期間中に両薬物の血中濃度が変化する原因を探るため, さらなる検証を加えた。両剤の服用例のうち, 非妊娠時および妊娠第3三半期の薬物血中濃度の測定時に採取した検体と同一の検体から, 血清クレアチニン値の測定が行えた例(LEV服用例5例, LTG服用例6例)について, 各時点における推算糸球体濾過量(eGFR : estimated glomerular filtration rate)を算出し, 妊娠第3三半期における非妊娠時からの腎血流量の変化につき検証した。

Table 1. Characteristics of women treated with AEDs during pregnancy. (n=21)

Age at delivery (Mean \pm SD)	31.3 \pm 3.2 (y.o.)
Duration of epilepsy (Mean \pm SD)	17.5 \pm 9.9 (years)
Diagnosis of epilepsy	Symptomatic localized epilepsy: 10 Temporal lobe epilepsy: 6 Frontal lobe epilepsy: 2 Undetermined: 2 Generalized epilepsy: 11 Idiopathic generalized epilepsy: 8 Symptomatic generalized epilepsy: 2 Undetermined: 1
Main seizure type	Simple partial seizure: 5 Complex partial seizure: 4 Secondarily generalized seizure: 1 Absence: 1 Generalized tonic clonic seizure: 10
Seizure frequency before pregnancy	Daily: 2 Weekly: 1 Monthly: 6 Yearly: 2 Rarely: 5 None: 5

Rarely: Seizures had suppressed over a year but less than 5 years

None: Seizures had suppressed over 5years.

なお、eGFR 値の算出にあたっては、日本腎臓学会が推奨する下記の計算式²⁾を用いた。

$$\text{eGFR} = 194 \times \text{血清クレアチニン値}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$$

その上で、妊娠第3三半期における、非妊娠時からのC/D比の変化率(%)とeGFRの変化率(%)の両値の相関について調べた。

統計学的検討には、Windows SPSS ver.17.0を用いてt検定、2変量相関分析を行い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意であるとした。

III. 結 果

全21例中19例(90.5%)において、妊娠第3三半期におけるAEDの血中濃度が非妊娠時と比較

Table 2. Changes in serum concentrations of AEDs in the 3rd trimester of pregnancy

Case	Diagnosis	Age at delivery	Main seizure type	Frequency of seizure before pregnancy	AEDs during pregnancy	C/D ratio of each AED ① ($\mu\text{g/ml}$)/ (mg/day) In nonpregnant status	C/D ratio of each AED ② ($\mu\text{g/ml}$)/ (mg/day) In the 3rd trimester of pregnancy	Changes in rate (②-①)/① × 100)	Seizures during pregnancy (Occurred in the 3rd trimester)
1	TLE	30	CPS	M	LEV	0.0142	0.0051	-64.1%	P
					LTG	0.0304	0.0074	-75.7%	P
2	IGE	30	GTC	N	LEV	0.0252	0.0146	-42.1%	A
3	FLE	28	SPS	M	LEV	0.0219	0.0123	-43.8%	P
4	TLE	31	CPS	M	CBZ	0.0143	0.0134	-6.2%	P
5	PE	29	sGTC	R	PHT	0.0373	0.0140	-62.4%	P
6	IGE	34	GTC	N	PB	0.0683	0.0750	+9.8%	A
7	IGE	37	GTC	N	LTG	0.0165	0.0067	-59.3%	A
					ZNS	0.0630	0.0396	-37.1%	P
8	PE	28	SPS	M	PHT	0.0537	0.0386	-28.1%	P
9	SGE	35	GTC	M	LTG	0.0270	0.0142	-47.4%	P
10	IGE	29	GTC	Y	CBZ	0.0112	0.0245	+109%	P
					LEV	0.0115	0.0104	-9.6%	P
11	GE	35	GTC	R	VPA	0.1050	0.0600	-42.8%	A
12	SGE	22	Abs	Y	VPA	0.0840	0.1025	+22.0%	A
					CBZ	0.0048	0.0058	+20.8%	P
13	TLE	30	CPS	W	PHT	0.0497	0.0313	-37.0%	P
					PHT	0.1084	0.0252	-76.8%	P
14	FLE	35	CPS	D	CBZ	0.0068	0.0096	+41.2%	P
15	TLE	29	SPS	R	LEV	0.0176	0.0117	-33.5%	A
16	TLE	30	SPS	D	LEV	0.0209	0.0008	-96.2%	P
17	IGE	33	GTC	R	LTG	0.0459	0.0114	-75.2%	A
18	IGE	26	GTC	R	LTG	0.0465	0.0079	-83.0%	A
19	IGE	37	GTC	N	LTG	0.0312	0.0032	-89.7%	A
20	TLE	38	SPS	M	LEV	0.0130	0.0062	-52.3%	P
					LEV	0.0130	0.0062	-52.3%	P
20	TLE	38	SPS	M	LTG	0.0226	0.0099	-56.0%	P
21	IGE	32	GTC	N	LEV	0.0252	0.0075	-70.2%	A

C/D ratio: serum concentration / dose ratio

TLE: temporal lobe epilepsy, FLE: frontal lobe epilepsy, PE: partial epilepsy, IGE: idiopathic generalized epilepsy, SGE: symptomatic generalized epilepsy, GE: generalized epilepsy

SPS: simple partial seizure, CPS: complex partial seizure, GTC: generalized tonic clonic seizure, sGTC: secondarily generalized tonic clonic seizure, Abs: absence seizure

N: none(seizures had suppressed over 5years) , R: rarely(seizures had suppressed over a year but less than 5 years), Y: yearly, M:monthly, W: weekly, D: daily

LEV: levetiracetam, LTG: lamotrigine, CBZ: carbamazepine, PHT: phenytoin, PB: phenobarbital, VPA: valproate

P: present, A: absent

Of all 21 cases, 19 cases presented reduction of serum antiepileptic drugs levels in the third trimester of pregnancy, compared with that in non-pregnant status. The average decreasing rate was $54.0 \pm 19.5\%$.

して減少しており、その減少率の平均は $54.0 \pm 19.5\%$ であった。また、これら19例の中で、妊娠第3三半期にてんかん発作をみた例は7例(36.8%)であり、このうち6例は妊娠前の発作頻度が1ヵ月以内(月単位4例、日単位2例)であった(Table 2)。

さらに、4例以上の症例数が得られたLEV, LTG, PHT, CBZの4剤について、t検定を用いて非妊娠時および妊娠第3三半期の両時点でのC/D比の平均を比較し、薬剤毎の血中濃度の変化につき検証した(Fig. 1-4)。その結果、LEVおよびLTGの2剤については、妊娠第3三半期に非妊娠時と比較して有意な血中濃度の減少を認め(LEV;p=0.0024, LTG;p=0.0019)、平均での血中濃度減少率は、LEVが $51.5 \pm 19.2\%$ 、LTGは $69.6 \pm 13.2\%$ であった。一方、PHTについては、全例に

妊娠第3三半期での血中濃度の減少を認めたものの、統計学的な有意性は示されなかった($p=0.12$)。CBZについては、妊娠第3三半期に血中濃度の減少を認めたのは4例中1例にとどまり、他の3例は増加していたが、統計学的に有意な変化は示されなかった($p=0.29$)。

また、LEV服用の5例について、妊娠第3三半期におけるeGFR値は、全例において非妊娠時に比べて増加しており、その平均増加率は $42.1 \pm 10.2\%$ であった。一方、LTG服用の6例についても、全例にeGFR値の増加(平均増加率 $68.6 \pm 14.2\%$)を認めた。

両薬剤ごとに、妊娠第3三半期でのC/D比の減少率(%)とeGFRの増加率(%)の相関を調べると、LEV服用例においては決定係数 $R^2=0.8132$ 、 $p=0.0364 < 0.05$ と、妊娠第3三半期におけるLEV

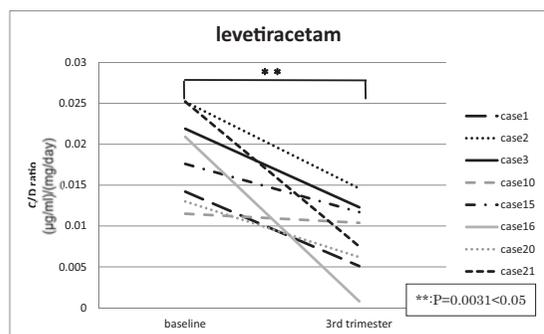


Fig.1. Changes in serum concentrations of levetiracetam in the 3rd trimester of pregnancy. Significant reductions in serum levels of levetiracetam were observed.

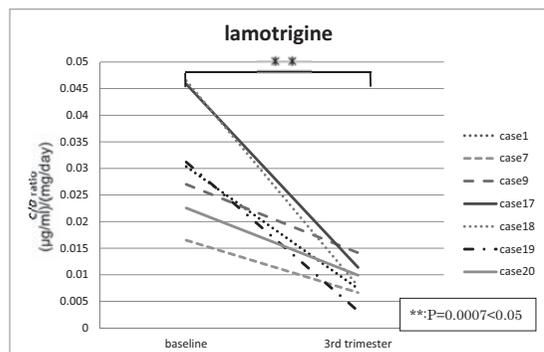


Fig.2. Changes in serum concentrations of lamotrigine in the 3rd trimester of pregnancy. Significant reductions in serum levels were also observed with lamotrigine.

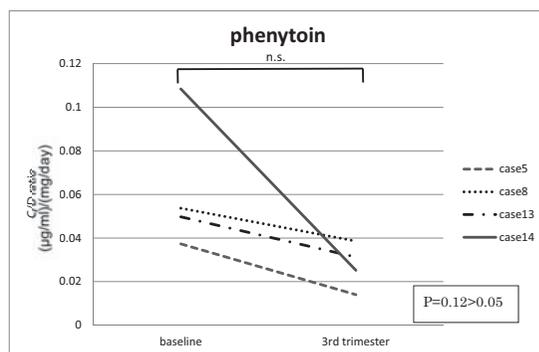


Fig.3. Changes in serum concentrations of phenytoin in the 3rd trimester of pregnancy.

We observed some trend of decreasing in serum concentrations with phenytoin, but no statistically significant changes were observed.

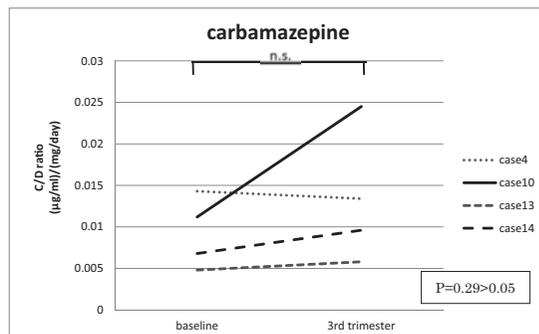


Fig.4. Changes in serum concentrations of carbamazepine in the 3rd trimester of pregnancy.

There were no significant changes in serum concentrations with carbamazepine.

血中濃度の減少と腎血流量の増加に強い相関を認めた (Fig. 5). 一方, LTG服用例においては, 両者の相関傾向が示唆されたものの ($R^2=0.5137$), 統計学的有意性は存在しなかった ($p=0.1089$) (Fig. 6).

なお, 対象とした全21例のうち, 新生児期に児の奇形が発覚した例は3例であった. 薬物暴露の影響も含め, 奇形が発生した原因は不明であるが, Table 2 の case 5 (PHT 250 mg/day服用例) に心室中隔欠損症, case 6 (PB 60 mg/day) に停留睾丸および鼠径ヘルニア, case 16 (LEV 3,000 mg/day)

に肥厚性幽門狭窄症を認めた.

1. 症例提示

今回の対象例のうち, 妊娠経過中に顕著な AED 血中濃度の低下を示し, 臨床的な示唆に富んだ例 (Table 1 の case 16) を提示する. 本稿への掲載にあたっては, 患者の同意を得た上で, 内容の匿名性にも十分配慮した.

30歳女性. 28歳時に, 意識下での上腹部不快感が先行する形で全身強直間代発作を呈し, 当院精神神経科を受診した. 初診時脳波上, 右側頭部に棘波を認め, 右側頭葉てんかんの診断の下治療を開始した. 治療開始当初, レベチラセタム (LEV) 1,000 mg/day の単剤投与 (血中濃度 $15.2 \mu\text{g/ml}$, C/D比換算: $0.0152 (\mu\text{g/ml})/(\text{mg/day})$) にて発作のコントロールは良好であったが, 治療開始の翌年に妊娠が成立した. 妊娠12週時点での血液検査では, LEV の血中濃度はほぼ不変であったが, 妊娠23週時に, LEV 血中濃度が $5.7 \mu\text{g/ml}$ (C/D比: $0.0057 (\mu\text{g/ml})/(\text{mg/day})$) に低下していた. そのため, 同剤を2,000 mg/日に増量したが, その2週間後 (妊娠25週) に二次性全般化発作が生じた (同時点での LEV 血中濃度 $11.5 \mu\text{g/ml}$, C/D比: $0.0058 (\mu\text{g/ml})/(\text{mg/day})$). ただちに LEV を3,000 mg/day に増量したが, 妊娠27週時の採血では血中濃度が $2.3 \mu\text{g/ml}$ (C/D比: $0.0008 (\mu\text{g/ml})/(\text{mg/day})$) とさらに減少していた. 同時点で, LEV は最大投与量を用いており, それ以上の増量は困難とみなされた. 一方, 同時点で患者は極度の頻尿を呈しており, クレアチニン・クリアランス (CCr) を測定したところ 146 ml/min と高値であったため, LEV の一日投与量はそのままに, 投与回数を1日2回 (朝・夕食後) から1日4回 (朝・昼・夕食後および就寝前) に増やした. 以後, LEV 血中濃度は緩やかに上昇し, 妊娠29週時には $15.5 \mu\text{g/ml}$ となり, 妊娠38週の分娩前日には $23.4 \mu\text{g/ml}$ にまで回復していた. 分娩後5週目には, LEV 血中濃度は急激に回復 ($48.5 \mu\text{g/ml}$, C/D比: $0.0167 (\mu\text{g/ml})/(\text{mg/day})$) し, 同時点で CCr も 59 ml/min にまで下降していた.

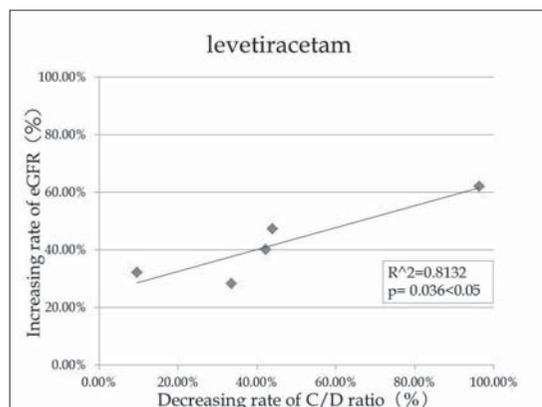


Fig.5. Correlation between the decreasing rate in serum levetiracetam levels and the increasing rate in estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR).

We observed significant correlation between the decreasing rate in serum LEV levels and the increasing rate in renal blood flow during pregnancy.

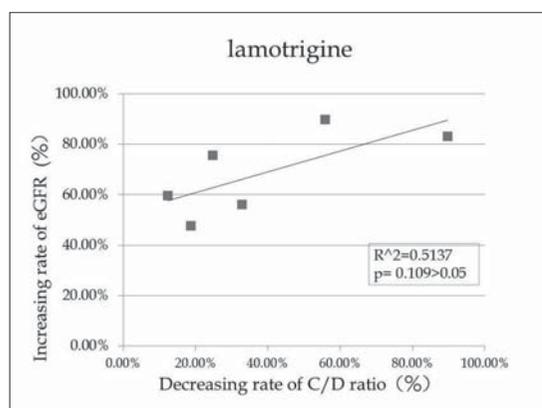


Fig.6. Correlation between the decreasing rate in serum lamotrigine levels and the increasing rate in estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR).

We observed some trend of correlation between the decreasing rate in LTG blood levels and the increasing rate in renal blood flow during pregnancy. But there was no significant correlation statistically.

IV. 考 察

今回の検討では, 対象例の大多数 (21例中19例)

に妊娠第3三半期でのAED血中濃度の減少を認めましたが、これら19例のうち、同時期にてんかん発作が発生したのは7例(36.8%)にとどまった。一方、妊娠第3三半期にAED血中濃度の減少を認めながらも発作が出現しなかった12例について、妊娠前の発作頻度をみると、過去5年以上抑制されていた例が5例、過去1年以上5年未満抑制されていた例が4例と、発作が長期に抑制されていた例が多く(9/12例)を占めていた。また、妊娠前に過去1年以上発作が抑制されていた全10例中、全妊娠期間中に発作を認めたのは2例で、うち妊娠第3三半期での発作は1例であった。

このことから、妊娠第3三半期でのAED血中濃度の減少は、てんかん発作が増悪するリスクになるものの、妊娠前の発作コントロールが良好な例では、その影響は限定的であると考えられた。

そもそも、妊娠中にてんかん発作が増悪した場合、その要因には、AED血中濃度の減少のみならず、腹部の違和感や頻尿による断眠や、患者が胎児への悪影響を危惧して服薬を減量あるいは中断している場合など、さまざまな事態が想定しうる。一方で、妊娠後期には、大方の患者が悪阻から解放され、比較的休息や睡眠が確保しやすかったり、就業者であれば産休を取得できる時期にあたり、これらが発作に対し抑制的に作用する可能性もある。したがって、てんかん合併妊娠例の発作管理に際しては、上記の要因が発作の動静に複合的に影響する可能性を踏まえ、それらすべてに配慮した対応が求められる。

一般に、妊娠後期にAEDの血中濃度が低下する原因としては、妊娠期間中に母体内の循環血漿量が増加することによる「相対的な」血中濃度の低下や、消化管における薬物の吸収不全がもたらす生物学的利用率の低下といった要因が想定される。しかし、自験例についてみると、AEDを2剤併用していたケースにおいて、同一の血液検体から測定した血中濃度であっても、妊娠第3三半期における血中濃度変化の正負が薬物毎に真逆となった例が複数存在した(Table 2のcase 10, 13, 14)。したがって、血中濃度の減少に関しては、妊娠にともなう母体の体質変化が一律にもたらす影響よりも、個々の薬剤がもつ体内動態の特性により規定される要因が大きいと考えられた。

レベチラセタム(LEV)は、2010年に本邦で上市された、「新規抗てんかん薬」に位置づけられる薬剤であり、あらゆるてんかん発作型に対応可能な点や、重症薬疹など致命的な副作用が生じにくい点が評価され、近年のてんかん臨床において、急速に普及している薬剤である。また、てんかん合併妊娠例に対する使用成績が徐々に明らかになり、妊娠期間中に同剤を服用した母体から出生した児に生じる大奇形の発生率が0.7-2.4%³⁾と、他のAEDに比較して低リスクであるとの知見が得られている。そのため、近年では、てんかん合併妊娠例における抗てんかん薬治療に際し、LTGと並んで第一選択薬として位置づけられている⁴⁾。

LEVの体内動態の特性について、他の薬剤と多多少異なる点は、本薬剤が、体内摂取後に血漿中の蛋白質と結合せず、一部は水酸化を受けるものの、ほとんどが代謝を受けることなく未変化体のまま尿中排泄される点にある⁵⁾。一方、妊娠中の母体には、循環血漿量の増加や血液凝固の亢進など、さまざまな生理的変化がみられるが、なかでも顕著な変化として現れるのが、尿排泄量の増加である。一般に、妊娠後期には体液量の増加に伴って腎血流量が増加し、その割合は非妊娠時の約150%程度であるとされている⁶⁾。これらの知見、および自験例における妊娠第3三半期でのC/D比の減少率(%)とeGFRの増加率(%)に相関がみられた点を勘案すると、妊娠後期における腎血流量の増加、すなわち尿排泄量の増加が、LEVの体外排泄を促進し、このことがLEVの血中濃度を低下させた主たる要因となっていた可能性が強く推定された。

また、先に提示した症例16は、妊娠経過中にLEVの血中濃度が大幅に減少したことにより、大発作(二次性全般化発作)の発現を招いたと考えられた例であるが、発作後にLEVの投薬方法を工夫したところ、薬物血中濃度のさらなる減少を抑止できたと思われる点が興味深い。

本症例では、妊娠経過中に血清CCr値の上昇を確認しており、同時点でのLEV血中濃度との対照から、患者の妊娠経過にともなう腎機能変化が血中濃度低下を招いた可能性を強く疑っていた。しかしながら、薬剤を極量まで増量しても、十分

な血中濃度の回復には至らなかった。LEV血中濃度が最低値となった時点（妊娠27週時）において、極量を超えた投与量への増量も考慮したが、胎児へ悪影響が及ぶリスクをかんがみ、実行しなかった。また、他のAEDの併用も検討したが、本症例では妊娠前にLTGの服用により薬疹が生じた経緯があり、新たな薬剤によって重症薬疹を併発する危険が少なからず想定された。

そうした事情の中、言わば苦肉の策として、薬剤の一日投与量を変えずに投与回数を増やし、一回当たりの服薬量を分散させる方法を試みたのだが、結果的に、薬剤の体外排泄による損失を小刻みに補てんすることが出来、血中濃度の目減りを最小限に抑えることができたと考えられる。本手法は、薬剤の増量や他剤の併用による母児への薬物暴露のリスクを回避できる上、簡便に実行可能な手法であることから、今後症例数を重ね、その妥当性についてさらなる検討を加えていきたい。

また、本症例では、分娩後のC/D比は分娩後5週時点で既に妊娠前のレベルを上回っていた。この際、患者は授乳していたこともあり、LEVの投与量を速やかに減量する必要があった。本例に限らず、LEVの投与例においては、分娩後に血中濃度が急激に回復することを多く経験する。従って、分娩後であっても妊娠期間中と同様に、緊密な治療薬物モニタリング（TDM: Therapeutic Drug Monitoring）が推奨され、とくに授乳中の患者には、血中濃度の回復に応じて速やかに用量調節すべきと考えられた。

一方、LTGの投与例については、妊娠第3三半期における血中濃度の平均減少率が69.6%と、LEV投与例のそれ（51.5%）を上回る結果を得た。Tomsonらは、過去の数件の報告を基に、妊娠期間中におけるLTG血中濃度の減少率は50～60%と総括し、各種AEDの中で、とくにLEVと本剤の血中濃度減少が顕著であると述べている⁷⁾。しかし、本研究のように、LEVとLTGの両剤の血中濃度変化について、同一の研究にて比較・検証した報告は過去に存在せず、その点において本研究の意義は大きいと思われる。

なお、LTG投与例についても、妊娠第3三半期における腎機能変化と血中濃度変化との相関を調べたが、両者に一定の相関傾向をみたものの、統

計学的な有意性は示せなかった。つまり、妊娠第3三半期におけるLTG血中濃度の低下に関し、腎機能変化による影響は限定的であると考えられた。

LTGは、経口内服後にほぼすべてが腸管内に吸収され、その代謝は主にグルクロン酸抱合により行われる。体内に摂取されたLTGは、その90%弱は代謝産物（グルクロン酸抱合体）であるラモトリギン-N2-グルクロニドとして尿中に排泄され、約2%は便排泄、約10%は未変化体として尿中排泄される⁸⁾。一方、グルクロン酸抱合の過程は、性ホルモンの影響を強く受けるとされ、とくに、妊娠中の母体において、非妊娠時からの急激な増加をみるエストラジオールは、グルクロン酸抱合の活性を用量依存的に促進させるとの報告も存在する⁹⁾。

これらの点をかんがみると、妊娠第3三半期にみられるLTGの血中濃度減少の原因には、母体内でのエストロゲンレベルの上昇にともなうグルクロン酸抱合の促進による影響が強いと考えられた。また、LEVと同様、妊娠後期にかけ減少したLTGの血中濃度は、産褥期に入ると急激な増加に転じるとされる¹⁰⁾。これは、同時期に血清エストラジオール値が急激に低下した結果、グルクロン酸抱合の過程が急速に活性を減弱することに起因しているとの推測も成り立つ。

他方、今回の調査において、妊娠第3三半期に有意な薬物血中濃度の変化を示さなかった薬剤がカルバマゼピン（CBZ）とフェニトイン（PHT）である。これらの薬剤については、各々の対象症例数が4例ずつと少数であったこともあり、本結果の再現性についてさらなる検証を重ねる必要があるが、CBZについては、先行研究においても妊娠経過中に血中濃度の変化を認めなかったとの報告¹¹⁾がある。

CBZおよびPHTの血中濃度が妊娠中に有意な変化をみなかったことについて、明確な原因は不明である。しかしながら、両薬剤の代謝は、肝代謝酵素であるCYP（チトクロームP450）によってなされるとともに、どちらも血漿蛋白結合率が高い薬剤である点が興味深い。本代謝経路は、腎血流量や性ホルモンの動態による影響を受けにくい可能性もある。

近年、新規抗てんかん薬の上市により、てんかん合併妊娠例におけるCBZやPHTの使用頻度は減少しており、とくにPHTは児への催奇形性の問題から使用が避けられる傾向にある。しかし、CBZについては、単剤投与時における大奇形の発現リスクが2.7-5.6%と、他の従来型抗てんかん薬に比較すれば低いことが示されており³⁾、妊娠経過中に用量調節の必要が少ない点をかんがみると、てんかん合併妊娠例における単剤投与の選択肢の一つとして、十分考慮に値する薬剤と思われる。

また、対象とした全21例中、妊娠期間中にAEDを複数用いた例が6例存在し、いずれも2剤併用であった。一般に、抗てんかん薬の併用療法に際しては、薬物間の相互作用がしばしば問題となる。しかし、これら6例のうち、LEVと他剤を併用した3例 (Table 2のcase 1, 10, 20) については、先述の通り、体内摂取後のLEVがほぼ未変化体のまま尿中排泄され、かつ肝代謝酵素を誘導しない特性をもつことから、薬物相互作用による血中濃度変化への影響は考慮不要とみなされた。

一方、上記以外の3例 (Table 2のcase 8, 13, 14) は、いずれもがPHTと他剤の併用であった。これら3例のうち、PHTにCBZを併用した2例は、両例とも妊娠第3三半期にPHTの血中濃度が減少した一方で、CBZの血中濃度は上昇したという特徴的な変化を示した。非妊娠時であれば、PHTがCBZの主要代謝酵素であるCYP3A4を誘導することでCBZの代謝を促進し、CBZの血中濃度を減少させる相互作用が想定される。この想定に反し、妊娠第3三半期にCBZの血中濃度が増加した背景には、循環血漿量や脂肪組織の増加など、妊婦の体内での分布容積の増大によりPHTによる酵素誘導作用が減弱した結果、CBZの血中濃度減少が抑制された可能性も考えられる。

このように、妊娠期間中のAED併用療法に際しては、薬物相互作用の発現様式が非妊娠時と異なる可能性があることを考慮すべきである。そして、可能であれば、LEVと他剤の併用など、相互作用が生じにくい薬剤の組み合わせを選択すべきと考えられた。

V. 結 論

てんかん合併妊娠例における妊娠管理においては、妊娠継続を脅かす重篤な発作を如何に抑止するかが重要な問題となる。そのため、緊密な治療薬物モニタリング (TDM) を行い、その経過中における抗てんかん薬の血中濃度変化には絶えず注意を払う必要がある。

妊娠第3三半期に有意な血中濃度減少を示す抗てんかん薬として、近年、てんかん合併妊娠例に対しとくに多用されているLEVおよびLTGが挙げられた。LEVの血中濃度が減少する要因として、母体の腎血流量の増加に伴うクリアランスの増大による影響が推定された。

妊娠中に生じたLEVの血中濃度減少への対策として、薬剤の増量は一定に有効と思われるが、児への薬物暴露の影響を考慮し慎重に行うべきである。一方、すでに極量を投与している際など、増量が困難な場合には、1日用量を維持したまま内服回数を増やすことで、薬物の体外排出を最小限にする方法も講じうらと思われる。

LTGの投与例においても、妊娠後期での血中濃度低下はLEVのそれ以上に顕著だが、腎血流量の増加による影響は限定的であり、血清エストロゲンレベルの上昇にともなう薬物代謝活性の増大など、他の要因が強いと考えられた。

上記のほかにも、妊娠中における抗てんかん薬の血中濃度変化をもたらす要因には、体液量 (循環血漿量) の増加による血中濃度低下や、消化管における吸収不全など、様々な要因が存在するとみられるが、その影響は薬剤により異なり、一律ではない。そのため、個々の薬剤の体内動態の特性を十分に理解したうえでの対策が求められる。

本研究を行うにあたり、ご助言を頂いた東京慈恵会医科大学精神医学講座主任教授の中山和彦先生、同大学臨床検査医学講座教授の須江洋成先生に深謝の意を表する。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :
本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989; 30: 389-99.
- 2) 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD 診療ガイドライン2009. 東京:東京医学社; 2009. p.1-16.
- 3) Tomson T, Marson A, Boon P, Canevini MP, Covanis A, Gaily E, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. 2015; 56: 1006-19.
- 4) The North American AED Pregnancy Registry. Newsletter Fall 2014. http://www.aedpregnancyregistry.org/wp-content/uploads/newsletter_fall_2014.pdf. [accessed 2016-06-01]
- 5) Krasowski MD. Therapeutic drug monitoring of the newer anti-epilepsy medications. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010; 3: 1909-35.
- 6) Lindheimer MD, Davison JM, Katz AI. The kidney and hypertension in pregnancy: twenty exciting years. *Semin Nephrol*. 2001; 21: 173-89.
- 7) Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia*. 2013; 54: 405-14.
- 8) Doig MV, Clare RA. Use of thermospray liquid chromatography-mass spectrometry to aid in the identification of urinary metabolites of a novel antiepileptic drug, Lamotrigine. *J Chromatogr*. 1991; 554: 181-9.
- 9) Reimers A, Helde G, Bråthen G, Brodtkorb E. Lamotrigine and its N2-glucuronide during pregnancy: the significance of renal clearance and estradiol. *Epilepsy Res*. 2011; 94: 198-205.
- 10) Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia*. 2000; 41: 709-13.
- 11) Johnson EL, Stowe ZN, Ritchie JC, Newport DJ, Newman ML, Knight B, et al. Carbamazepine clearance and seizure stability during pregnancy. *Epilepsy Behav*. 2014; 33: 49-53.