

(6)

氏名(生年月日) オ 小 国 美 也 子
 本 籍 博士(医学)
 学位の種類 甲第215号
 学位授与の番号 平成5年1月22日
 学位授与の日付 学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
 学位授与の要件
 学位論文題目 **Improved pregnancy outcome in epileptic women in the last decade :
 relationship to maternal anticonvulsant therapy**
 (過去20年間に認められたてんかん女性における奇形発生率の低下: 妊婦に
 における抗痙攣剤治療法との関連性)

論文審査委員 (主査) 教授 福山 幸夫
 (副査) 教授 武田 佳彦, 田村 敦子

論 文 内 容 の 要 旨

目的

妊娠中抗痙攣剤を持続服薬したてんかん女性から出生する新生児の奇形発生率は, 一般女性のその2~3倍高いことが, 1970年代以来知られている。本研究は最近20年間に於ける奇形発生率の変動の有無を調査し, もし変動ありとすれば, その変動要因を解明することを目的とした。

対象および方法

Montreal 神経研究所(MNI)における1982年から1989年の間(以下後期と略)のてんかん患者婦人103例, 115回の妊娠を前方視的に研究した。そして1971年から1984年の間(以下前期と略)に同じMNIで施行したDanskyらの研究結果(Dansky, PhD thesis of McGill University, 1989)と比較した。

妊婦の来院毎に, 痙攣や抗痙攣剤の内服を含めた健康状態をチェックし, 抗痙攣剤血中濃度, 血清及び赤血球葉酸濃度を測定し, かつ分娩時及び新生児期の診療録を参照した。出生児については, 小児神経科医を含む2名の医師が, 最低一回は診察し, 発達および奇形の有無を観察した。

統計学的方法

Student test と χ^2 test を主に使用した。Sample 数が特に少ないときは Fisher の確率検定 test 又は Yates の補正を行い, sample の分布が不均衡なときは, 線形回帰や, Spearman の階級相関関係を用いた。

結果

1) 大奇形(発達性欠損, 姿勢変形およびヘルニア)の発生頻度: 後期は前期に比し有意に低率であった(25.5% vs 11.1%, $p < 0.01$)。自然流産の発生率には有意差はなかった($p > 0.05$)。

2) 妊娠中の飲酒量及び喫煙量, 母親の出産時年齢, 妊娠週数, 妊娠中の発作回数, てんかんの家族歴, 母親のてんかん発症年齢には両研究間に有意差はなかった($p > 0.05$)。三親等内親族の大奇形発生率は, 前期が後期に比し有意に高かった($p < 0.01$)。

3) 妊娠中のてんかん発作頻度, 発症年齢, 罹病年数, てんかん分類には, 両研究間に有意差はなかった($p > 0.05$)。

4) 単剤療法の実施は, 後期に有意に多かった(40% vs 68%, $p < 0.01$)。服用抗痙攣剤の各例当たり平均総数は, 後期が有意に少なかった(1.3 vs 1.7, $p < 0.01$)。

5) 妊娠中葉酸補充療法実施例は後期に多く, 低葉酸値($< 4 \text{ ng/ml}$)例は後期に少なかったが, 有意ではなかった。

6) 妊娠 first trimester に VPA 単剤を服用した 8 例中 3 例に大奇形を認めた。奇形児出産例の VPA 血中濃度($\mu\text{g/ml}$)は奇形児出産例のそれに比し有意に高かった(87 ± 21 vs 43 ± 34 , $p < 0.01$)。

結論

後期の奇形の頻度は, 前期に比し有意に低下して

いた。その原因として、抗痙攣剤の併用薬剤数の減少 および単剤療法例の増加が最も重要と思われた。また、新しく導入された VPA にも催奇形性が認められた。

論文審査の要旨

妊娠中抗けいれん剤を持続服薬したてんかん女性から出生する新生児の大奇形発生率は、一般女性のそのの 2～3 倍高いことが、一般に認められていた。

本研究は、1982～1989年の 8 年間に妊娠したてんかん女性から出生した小児 115 例について、各種奇形の発生状況を調査し、その結果を同一施設における 1971～1984 年の調査結果と比較し、奇形発生率の有意の低下を認めた。著者は奇形発生に関する諸要因を両期間で比較検討し、奇形発生の減少に貢献した要因を究明した。学術上価値ある研究と認める。

主論文公表誌

Improved pregnancy outcome in epileptic women in the last decade: relationship to maternal anticonvulsant therapy

(過去 20 年間に認められたてんかん女性における奇形発生率の低下: 妊婦における抗痙攣剤治療法との関連性)

Brain Development Vol. 14, No. 6

371-380 頁 (1992 年 10 月発行)

副論文公表誌

- 1) A case with nocturnal paroxysmal unilateral dystonia and interictal right frontal epileptic EEG focus: a laterlized variant of nocturnal paroxysmal dystonia? (発作間欠期脳波で右前頭部にてんかん発作波を呈した発作性片側性夜間ジストニー発作の 1 例: 発作性夜間ジストニー症の亜型?) Brain Dev 14 (6): 412-416 (1992) Oguni M, Oguni H, Kozasa M, Fukuyama Y
- 2) 小児期より経過観察中の出産適齢期てんかん女性 100 例に対する臨床的研究。「てんかんと妊娠・出産」(福島 裕, 兼子 直編) pp 35-48,

東京岩崎学術出版社 (1993) 小国美也子, 小国弘量, 安部美希, 石井のぞみ, 近藤恵里, 坂内優子, 福山幸夫

- 3) 低栄養改善の治療により低体温および体温リズムの改善を見た重度脳障害児の 1 例. 脳と発達 25 (4): 352-358 (1993) (掲載予定) 小国美也子, 粟屋 豊, 佐々木日出男, 渡辺喜代子, 小国弘量, 矢島邦男, 福山幸夫
- 4) 乳児重症ミオクロニーてんかんと辺縁てんかん群症例に対する Bromide 治療の試み. 厚生省精神・神経疾患研究委託費 [難治てんかんの病態の治療に関する研究] 平成 3 年度研究報告書: 201-205 (1991) 福山幸夫, 小国弘量, 泉 達郎, 原美智子, 小国美也子, 向平暁子, 上原 孝, 梅津亮二
- 5) ガンマグロブリン大量療法が著効を示した小児皮膚筋炎の 1 例. 小児内科 20 (6): 939-943 (1988) 満尾玲子, 平野幸子, 高橋 (小国) 美也子, 上村めぐみ, 三石洋一, 粟屋 豊, 泉 達郎, 岡田典子, 宍倉啓子, 鈴木暁子, 平山義人, 大沢真木子, 福山幸夫