

学位論文の要約

Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid
in utero: a systematic review and cumulative meta-analysis

(妊娠中バルプロ酸曝露による先天異常発生リスク：
システマティックレビューと累積メタアナリシス)

Miki Tanoshima

田野島美城

Department of Obstetrics, Gynecology and Molecular Reproductive
Science Yokohama City University Graduate School of Medicine
横浜市立大学大学院医学研究科 生殖生育病態医学（産婦人科）

(Doctoral Supervisor: Fumiki Hirahara, Professor)

(指導教員：平原史樹 教授)

学位論文の要約

Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid in utero: a systematic review and cumulative meta-analysis

(妊娠中バルプロ酸曝露による胎児先天異常発生リスク：
システマテックレビューと累積メタアナリシス)

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.158/abstract>

1. 序論

妊娠中のバルプロ酸摂取により児の先天異常の発生リスクを上げること、児の神経発達に影響するであろうということが従来より指摘されている (Koren G et al. 2006, Meador K et al. 2008, Hernández-Díaz S et al. 2012) が、これまでに示されていることは、妊娠中のバルプロ酸曝露と神経管閉鎖障害の発生、知能発達の遅延との関連であり、先天奇形個々については現在まで明確にはされていない。2013 年 FDA の box warning にはバルプロ酸により、先天異常（特に神経管閉鎖障害）のリスクが高まることが示されており、他の先天異常（頭蓋顔面の異常、心奇形など）も増加させるが、それを証する十分なデータがないとされている。しかしこれまでの報告では統計学的有意差が示されているものが少ないものの、バルプロ酸が他の先天異常（心奇形や泌尿生殖器系の異常など）の発生リスクを上昇させると示唆する論文は散見される。

そこでバルプロ酸と神経管閉鎖障害の因果関係は示されているが、他の種々の先天異常についての関連について、もしこれらについても有意差がすでに認められているとしたらいつからその有意差は示されていたのかということが疑問として挙げられ、以下を研究目的とした。

1. 過去 30 年のバルプロ酸の催奇形性について、催奇形性リスクの評価につき経年的に文献を分析し検討を行う。
2. バルプロ酸曝露によって種々の先天異常の発生リスクについての相対危険度を文献的検索を行い評価する。

2. 材料と方法

1947 年から 2014 年 5 月 27 日までの期間で、OvidSP search platform を使用し、Medline (Ovid), Embase classics, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials から言語についてはとくに制

限を設けず、文献検索を行った。バルプロ酸が種々の先天異常発生リスクを上げるかメタアナリシスを行い、また年次変化をみるために累積メタアナリシスを行った。感度分析としては、**high quality** とされた論文のみに限定したもの、妊娠第 1 三半期間 **first trimester** に薬剤曝露があったものに局限して行った。またサブ解析として、バルプロ酸投与群と、カルバマゼピン投与群、フェニトイン投与群、ラモトリジン投与群、フェノバルビタール投与群について先天異常全て、また個々の先天異常の発生リスクに関して比較解析を行った。

3. 結果と考察

59 論文が解析の対象となった。図 1 に文献抽出のフローチャートを示す。バルプロ酸単剤投与の催奇形性リスクは他の薬剤投与群に比較して有意に上昇していることが示された。また先天異常全てのリスク比は 2.3 倍で、神経管閉鎖障害は 7 倍以上、先天性心疾患、口唇口蓋裂、泌尿生殖器系の異常、筋骨格系の異常は 2~3 倍と過去には示されていない個々の奇形に関してもその催奇性が初めて示された（表 1）。**high quality** とされた論文のみに限定、妊娠第 1 三半期間 **first trimester** に薬剤曝露があったものに局限した感度分析結果ではこれらの結果の頑健性を強固にしていた。サブ解析ではラモトリジンが他の抗てんかん薬と比較すると、最も催奇性リスクが低いという結果が得られた。累積メタアナリシスの結果からは、1990 年にはバルプロ酸と先天異常全ての発生リスクに関しての有意差はすでに示されていた（図 2）。また個々の奇形に関しては、神経管閉鎖障害が 1992 年、先天性心疾患は 2006 年、口唇口蓋裂は 2005 年、泌尿生殖器系の異常は 2004 年、筋骨格系の異常に関して 2004 年に統計的有意差となっていた。

今回行った累積メタアナリシスからは妊娠中のバルプロ酸投与は 1990 年には先天異常全体の発生リスクと神経管閉鎖障害の発生リスクを有意に上昇させることが分かっていた。さらにバルプロ酸曝露による他の先天異常の発生リスクもすでに 2005 年には統計的有意差をもって示されていた。累積メタアナリシスを行うことで、種々の大規模研究やレジストリー研究が始まる前にこれらの結果が明らかとなっていたことがわかり、既に存在する多くの臨床研究データを有意義に利用できるメタアナリシスの意義は大きい。今回のような先天異常など発生頻度の少ない病態の評価の手段と

しては有効であり，累積メタアナリシスは他の薬剤の催奇性を評価するうえでも有用である可能性
がある．今回の手法により，薬剤の安全性に関する研究がさらに進むことを期待する．

図1 文献抽出のフローチャート

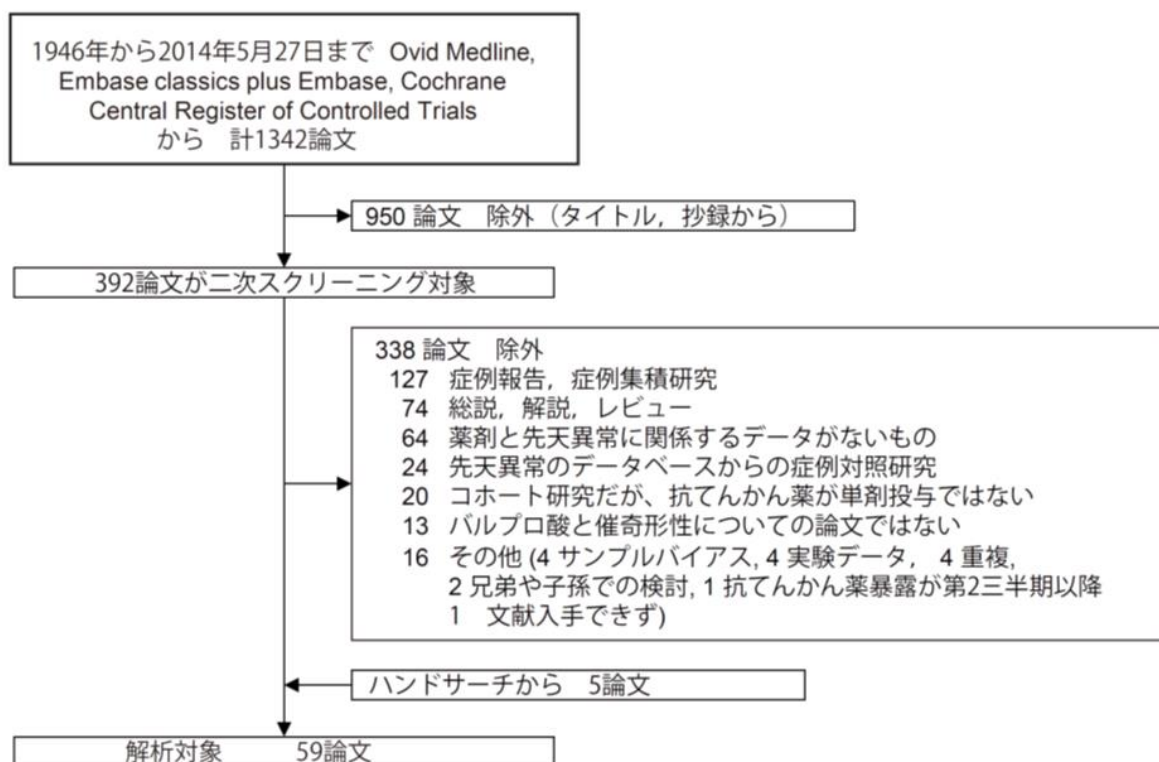
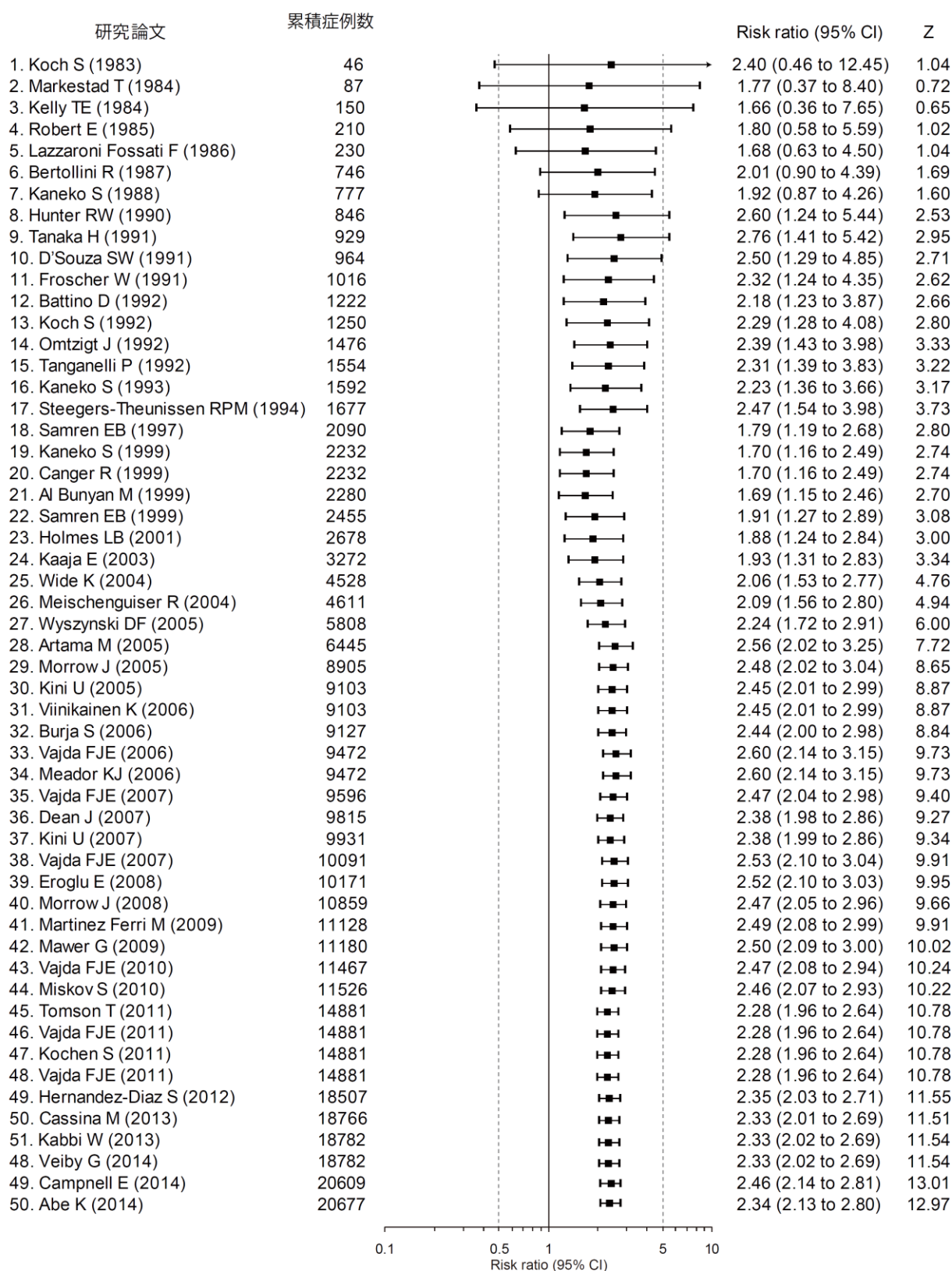


表1 バルプロ酸曝露群と非バルプロ酸曝露群での先天異常発生頻度リスクの全メタ解析と感度分析.

	対象論文数	VPA 群 (Event/Total)	非 VPA 群 (Event/Total)	リスク比 (95% CI)	異質性 (I ² 統計量)	ファンネルプロット対称性	
						t	P value
対象論文すべて							
先天異常全て	28	325/3764	557/16913	2.44 (2.13 to 2.80)	0%	-1.85	0.075
神経管閉鎖障害	14	50/3539	24/15846	7.44 (4.71 to 11.75)	0%	-0.49	0.63
先天性心疾患	20	67/3607	127/15483	2.08 (1.55 to 2.79)	0%	-1.00	0.33
口唇裂, 口蓋裂, 口唇口蓋裂	11	31/3424	46/14388	3.37 (2.09 to 5.42)	8.5%	-1.54	0.16
泌尿生殖器系の異常	20	73/3596	87/15421	3.10 (2.28 to 4.22)	0%	-1.49	0.15
筋骨格系の異常	18	47/3592	77/15373	3.32 (2.26 to 4.88)	0%	-1.54	0.14
high quality 研究に限った感度分析							
先天異常全て	10	257/3087	416/14002	2.65 (2.27 to 3.09)	6.8%	-0.11	0.91
神経管閉鎖障害	6	42/3018	22/13763	8.61 (5.09 to 14.57)	0%	N/A	N/A
先天性心疾患	9	56/3084	96/13134	2.25 (1.62 to 3.12)	8.0%	N/A	N/A
口唇裂, 口蓋裂, 口唇口蓋裂	6	26/3027	15/12769	3.60 (2.11 to 6.15)	37.1%	N/A	N/A
泌尿生殖器系の異常	7	56/3071	68/13038	3.10 (2.19 to 4.41)	32.1%	N/A	N/A
筋骨格系の異常	9	35/3084	56/13102	3.17 (2.05 to 4.89)	0%	N/A	N/A
妊娠第 1 三半期間の薬剤曝露に限った感度分析							
先天異常全て	14	271/3249	452/14847	2.61 (2.25 to 3.03)	0%	-0.50	0.625
神経管閉鎖障害	9	45/3155	22/14545	8.33 (5.05 to 13.74)	0%	N/A	N/A
先天性心疾患	12	59/3231	102/13914	2.23 (1.62 to 3.08)	0%	0.37	0.72
口唇裂, 口蓋裂, 口唇口蓋裂	8	27/3087	42/13048	3.37 (2.02 to 5.62)	20.4%	N/A	N/A
泌尿生殖器系の異常	12	57/3225	84/13917	2.72 (1.94 to 3.80)	0%	-2.31	0.044
筋骨格系の異常	12	38/3204	65/13889	3.11 (2.05 to 4.71)	0%	-1.90	0.087

VPA, バルプロ酸; CI, confidence intervals; N/A, not assessed

図2. 先天異常全てについての累積メタアナリシス



引用文献

FDA Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers: Risk of Neural Tube Birth Defects following prenatal exposure to Valproate.
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm192649.htm> (参照 2015-09-09).

Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American AED Pregnancy Registry; North American AED Pregnancy Registry. (2012), Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy, *Neurology*, 78, 1692–1699.

Koren G, Nava-Ocampo A.A, Moretti ME, Sussman R, Nulman I. (2006), Major malformations with valproic acid, *Can Fam Physician*, 52, 441-442, 444, 447.

Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. (2008), Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts, *Epilepsy Res*, 81, 1-13.

論文目録

I. 主論文

Tanoshima M, Kobayashi T, Tanoshima R, Beyene J, Koren G, Ito S. (2015), Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid in utero: A systematic review and cumulative meta-analysis, *Clin Pharmacol Ther*, 98, 417-441

II. 副論文

なし

III. 参考論文

1. 鈴木 理絵, 町田 稔文, 武井 美城, 菊地 紫津子, 紙谷 節夫, 草場 徳雄. (2001), 卵管留水腫捻転の 1 例, 日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌 37 巻 2 号 130 頁～133 頁
2. 武井 美城, 鈴木 理絵, 菊地 紫津子, 澤井 かおり, 町田 稔文, 草場 徳雄, 中山 昌樹. (2002), バルトリン腺原発の扁平上皮癌の 1 例, 日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌 39 巻 1 号 29 頁～31 頁
3. 草場 徳雄, 武井 美城, 鈴木 理絵, 段 泰行, 菊地 紫津子, 沢井 かおり, 町田 稔文, 紙谷 節夫. (2002), 20 歳代女性の子宮頸部病変に関する臨床的研究, 産婦人科の実際 51 巻 7 号 1027 頁～1031 頁
4. 野村 可之, 武井 美城, 梅津 信子, 岡本 真知, 細川 真理子, 春木 篤, 石川 浩史, 安藤 紀子, 高橋 恒男, 平原 史樹. (2004), 非定型性肺炎により SIRS を合併し, 早産にいたった 1 例, 日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌 第 40 巻 2 号 92 頁～96 頁

5. 河野 優, 中森 知毅, 今福 一郎, 國本 雅也, 武井 美城, 草場 徳雄. (2005), 産褥期に生じた HELLP 症候群にともなう reversible posterior leukoencephalopathy syndrome を呈した 31 歳女性例, 臨床神経学 45 巻 4 号 317 頁～320 頁
6. 斉藤 圭介, 勝俣 祐介, 佐藤 綾, 武井 美城, 橋本 栄, 平吹 知雄, 山中 美智子. (2005), Fetus in fetu の 1 例, 日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌 42 巻 1 号 48 頁～51 頁
7. 山中 美智子, 武井 美城, 住吉 好雄, 石川 浩史, 高橋 恒男, 遠藤 方哉, 朝倉 啓文, 佐々木 繁, 坂元 正一, 平原 史樹. (2005), 本邦における神経管閉鎖障害発生動向と葉酸摂取勧告の効果 日本産婦人科医学会外表奇形等調査から, 周産期学シンポジウム 23 号 63 頁～67 頁
8. 豊島 勝昭, 川滝 元良, 渡辺 達也, 猪谷 泰史, 齋藤 圭介, 佐藤 綾, 勝又 祐介, 武井 美城, 橋本 栄, 平吹 知雄, 山中 美智子. (2006), 臍帯静脈血 ANP・BNP による胎児心不全の生化学的評価, 産婦人科の実際 55 巻 1 号 135 頁～141 頁
9. 武井 美城, 勝俣 祐介, 瀬戸山 琢也, 橋本 栄, 平吹 知雄, 山中 美智子, 奥田 美加. (2006), 胎児期から腫瘤性病変が認められた神経芽細胞腫の 2 例, 日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌 第 42 巻 2 号 131 頁～134 頁
10. Yamanaka M, Setoyama T, Igarashi Y, Kurosawa K, Itani Y, Hashimoto S, Saitoh K, Takei M, Hirabuki T. (2006), Pregnancy outcome of fetuses with trisomy 18 identified by prenatal sonography and chromosomal analysis in a perinatal center, *Am J Med Genet A*, 140, 1177-82.
11. 奥田 美加, 石川 浩史, 春木 篤, 小川 幸, 齋藤 圭介, 田野島 美城, 安藤 紀子, 高橋 恒男, 遠藤 方哉, 平原 史樹. (2007), 妊婦における風疹抗体価の評価, 産婦人科の実際 56 巻 2 号 257 頁～260 頁
12. 片山 佳代, 武井 美城, 葉山 智工, 八巻 絢子, 梅津 信子, 横田 奈朋, 奥田 美加, 石川 浩史, 高橋 恒男, 遠藤 方哉, 平原 史樹. (2007), 骨肉腫に対する骨盤半截術施行後妊娠の 1 例, 日本産科婦人科学会関東連合地方部会会報第 44 巻 1 号 31 頁～35 頁
13. 山中 美智子, 西川 智子, 田野島 美城, 長瀬 寛美, 斉藤 圭介, 鈴木 理絵, 平吹 知雄. (2007), 妊娠 22 週未満に紹介された胎児異常例の転帰と我が国の動向, 日本遺伝カウンセリング学会誌 27 巻 2 号 59 頁～63 頁

14. 石川 浩史, 奥田 美加, 田野島 美城, 小川 幸, 高橋 恒男, 山中 美智子, 平原 史樹. (2007), 妊婦の葉酸に関する意識に影響する社会背景因子の検討, 日本周産期・新生児医学会雑誌 43 巻 1 号 62 頁～69 頁
15. 奥田 美加, 小川 幸, 齋藤 圭介, 田野島 美城, 高橋 恒男, 沢井 かおり, 平原 史樹. (2007), 当センターにおける産褥風疹ワクチンの実施状況(第二報) 接種率の変遷, 日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌 44 巻 1 号 36 頁～39 頁
16. 齊藤 圭介, 平吹 知雄, 佐藤 綾, 長瀬 寛美, 田野島 美城, 石川 浩史, 猪谷 泰史, 田中 水緒, 武 浩志, 山中 美智子. (2007), 出生前に先天性嚢胞状腺腫様肺奇形(CCAM)と診断された 13 例の臨床経過, 日本周産期・新生児医学会雑誌 43 巻 3 号 695 頁～700 頁
17. 田野島美城, 遠藤方哉, 小川幸, 齋藤圭介, 春木篤, 奥田美加, 石川浩史, 高橋恒男, 平原史樹. (2007), Discordancy を認めた二絨膜二羊膜性双胎の検討, 産婦の実際 第 56 巻 10 号 1563 頁～1570 頁
18. 大井 由佳, 田野島 美城, 北川 雅一, 門脇 綾, 最上 多恵, 片山 佳代, 長谷川 哲哉, 小川 幸, 齊藤 圭介, 奥田 美加, 高橋 恒男, 平原 史樹. (2008), 9 トリソミーの 1 例, 日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌 44 巻 2 号 118 頁～121 頁
19. 大井 由佳, 野中 愛子, 門脇 綾, 最上 多恵, 長谷川 哲哉, 野村 可之, 田野島 美城, 小川 幸, 齊藤 圭介, 奥田 美加, 高橋 恒男, 平原 史樹. (2008), 自己免疫性肝炎合併妊娠の一例, 日本産科婦人科学会関東連合地方部会誌 45 巻 4 号 329 頁～333 頁
20. 田野島美城, 高橋恒男. (2009), 多胎の経膈分娩, 臨床婦人科産科第 63 巻第 3 号 257 頁～262 頁
21. 田野島 美城, 三原 卓志, 小川 幸, 奥田 美加, 高橋 恒男, 平原 史樹. (2009), 児を救命し得たケトアシドーシスで発症した非自己免疫性劇症 1 型糖尿病の 2 例, 日本周産期・新生児医学会雑誌 第 45 巻 1 号 156 頁～160 頁
22. 片山 春奈, 岡本 真知, 納田 容子, 北山 玲子, 水島 大一, 葛西 路, 中島 祐子, 田野島 美城, 三原 卓志, 小川 幸, 奥田 美加, 高橋 恒男, 平原 史樹, 中山 昌樹. (2010), 妊娠初期より既往帝王切開創部離開が疑われた 1 例, 日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌 46 巻 2 号 100 頁～103 頁

23. 倉澤 健太郎, 奥田 美加, 山口 瑞穂, 北川 雅一, 田野島 美城, 長瀬 寛美, 斎藤 圭介, 堀口 晴子, 関 和男, 高橋 恒男, 平原 史樹. (2010), 社会的リスクと周産期医療 助産制度利用者の問題点, 日本周産期・新生児医学会雑誌 46 巻 4 号 1091 頁～1093 頁
24. 石川 浩史, 石山 めぐみ, 井樋 慎一郎, 石塚 文平, 名古 崇史, 斎藤 寿一郎, 田野島 美城, 奥田 美加, 高橋 恒男, 加藤 良樹, 近藤 朱音, 石本 人士, 望月 純子, 天野 完, 海野 信也, 平吹 知雄. (2011), 2009 年度産科救急報告, 日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌 48 巻 1 号 9 頁～12 頁
25. 橋田 修, 奥田 美加, 永田 亮, 古野 敦子, 尾堀 佐知子, 北川 雅一, 山口 瑞穂, 田野島 美城, 長瀬 寛美, 齋藤 圭介, 沼崎 令子, 高橋 恒男, 平原 史樹. (2011), 妊娠 28 週頃に抗 D ヒト免疫グロブリン投与を受けた Rh(D)陰性未感作妊婦 37 例の検討, 日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌 47 巻 2 号 121 頁～123 頁
26. 倉澤 健太郎, 佐藤 加奈子, 柳瀬 健太郎, 山口 瑞穂, 望月 昭彦, 田野島 美城, 奥田 美加, 堀口 靖子, 関 和男, 高橋 恒男, 平原 史樹. (2011), 一児死亡後急速に脳室拡大を認めた一絨毛膜二羊膜(MD)双胎の一例, 日本周産期・新生児医学会雑誌 47 巻 1 号 125 頁～129 頁
27. 北川 雅一, 上田 麗子, 川野 藍子, 石寺 由美, 古野 敦子, 尾堀 佐知子, 山口 瑞穂, 田野島 美城, 長瀬 寛美, 井畑 穰, 小川 幸, 斎藤 圭介, 奥田 美加, 高橋 恒男, 桑原 英幸, 平原 史樹. (2012), 妊娠中に発症し化学療法を行った急性白血病合併妊娠の二例, 関東連合産科婦人科学会誌 49 巻 4 号 601 頁～608 頁
28. Kurosawa K, Tanoshima-Takei M, Yamamoto T, Ishikawa H, Masuno M, Tanaka Y, Yamanaka M. (2012), Sirenomelia with a de novo balanced translocation 46,X,t(X;16)(p11.23;p12.3), *Congenital Anomalies*, 52, 106-110.