

学位論文の要旨

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)

学位論文の要旨

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:

システマティ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>

背景

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た。

研究の目的

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。

対象と方法

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限局して行った。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、ラモトリギン投与群、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仔細に比較解析を行った。

結果

59論文が解析の対象となった。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。また全種類の先天異常のリスク比は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倍と過去には個々にリスクを示されていない各種の奇形に関してもバルプロ酸単剤投与の催奇性が初めて示された。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限局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ギ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。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年に統計学的有意差を示した事実が明らかとなった。

考察

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を判明するに至った。さらにバルブ

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を行うまでもなくこれらの結果が明らかとなっていたことが分かり、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として一定の結論を導くに至ったことは意義の大きな事と言える。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散見される少数例の報告論文をメタアナリシス解析することは極めて有益であり、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を示した。今回のメタアナリシスの手法は、薬剤の催奇性を分析する研究においては今後さらなる発展が期待される。

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, Fahrback 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, 斎藤 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), 胎児期から腫瘍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, 齊藤圭介, 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, 堀口靖子, 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, 斎藤圭介, 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.