

難治性てんかん合併妊婦に対する帝王切開術の麻酔管理

曲 徳泰 金田 徹 渡邊 薫 渡部 恭大

静岡赤十字病院 麻酔科

要旨：てんかんは全妊婦の約0.5–1%に合併すると言われ、多くは自然分娩が可能であるが、帝王切開術への移行リスクが高い妊娠合併症である。今回我々は、最大量の二剤併用療法にも拘わらず発作のコントロールに難渋した難治性てんかん合併妊婦の帝王切開術に対して、脊髄くも膜下硬膜外併用麻酔を選択し、術中発作なく安全に麻酔管理し得た。本症例の麻酔管理の要点は術中大発作の予防と安全な児の娩出と考え、万一てんかん発作が起きた場合はチオペンタールを用い全身麻酔へ移行するなど入念な準備を行った。また難治性てんかん合併妊婦における麻酔法や麻酔薬が母児に与える影響について検討した。

Key words：てんかん、帝王切開術、硬膜外麻酔、脊髄くも膜下麻酔

I. はじめに

てんかんは国内全妊婦の約 0.5–1%にみられる妊娠合併症である。多くの場合自然分娩が可能であるが、帝王切開術となるリスクが 1.25–1.47 倍高くなると報告されている¹⁻³⁾。今回、最大用量の多剤併用療法にもかかわらずコントロール不良のてんかん発作を認める難治性てんかん合併妊婦に対する帝王切開術において、脊髄くも膜下硬膜外併用麻酔 (Combined spinal epidural anesthesia ; CSEA) を選択し、安全に術中管理し得た症例について報告する。

II. 症 例

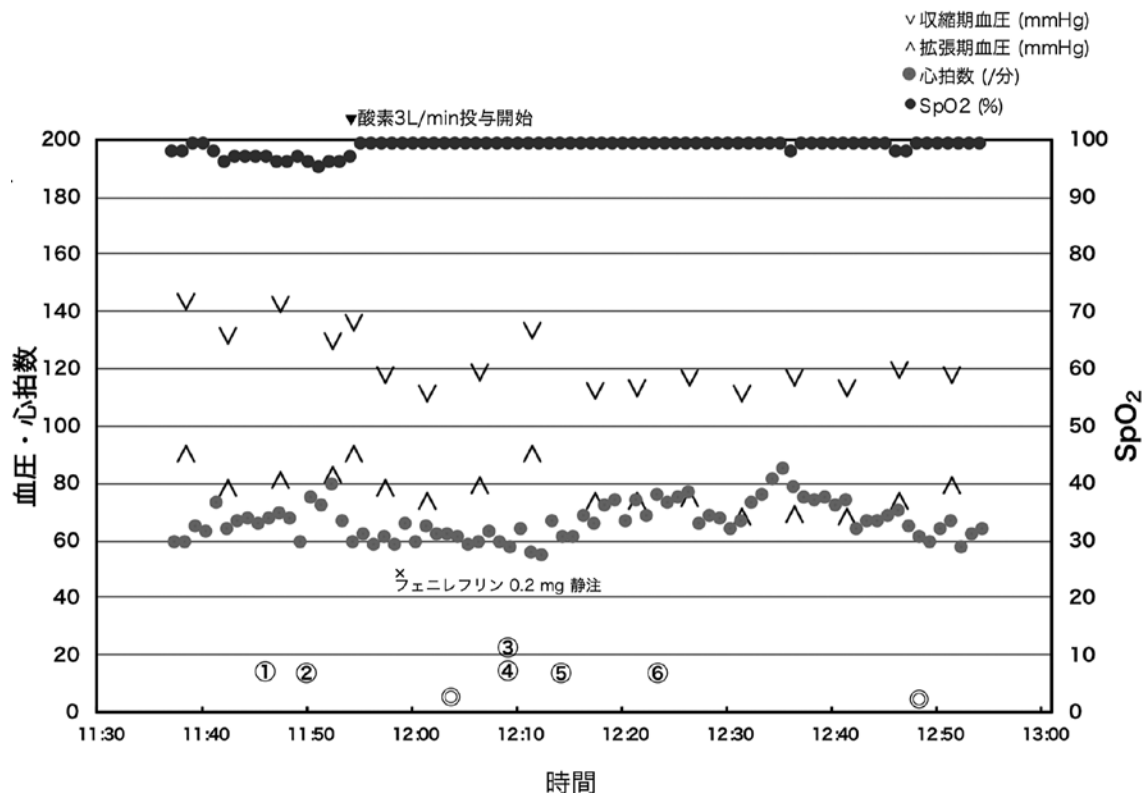
35歳、女性。身長 159.9cm、体重 60.6kg (妊娠 37週時)、非妊娠時体重 48.0kg (BMI 18.9)、妊娠歴は10歳で初経、生理周期不正。1妊 0産 (今回の妊娠を含む)。既往はアトピー性皮膚炎。家族歴は特記事項なく、てんかんの家族歴もない。また、喫煙及び飲酒歴はない。

10歳で特発性全般性てんかんと診断され、バルプロ酸とゾニサミドの内服治療を開始し発作のコントロールは良好であった。25歳で結婚し、挙児希望のため26歳から薬物調整を開始した。ゾニサミド、フェノバルビタール、ラモトリギン、クロ

バザムでは発作抑制困難であり、調整を重ねレベチラセタム 3,000mg/日とクロナゼパム 3mg/日の内服で、時折ミオクロニー発作は残存するものの大発作なく経過した。人工授精により妊娠が成立し、妊娠の経過に伴いレベチラセタムの血中濃度が低下したため 3,000mg/日から 5,000mg/日へ増量したが上肢のミオクロニー発作は残存した。妊娠経過は順調で、分娩計画として術中のてんかん発作のリスクと本人の希望を鑑み、37週6日で予定帝王切開術を行う方針とした。

入院時、心音整かつ清、呼吸音清。両下腿に軽度の非圧痕性浮腫あり。その他特記所見はなし。内服薬はレベチラセタム 5,000mg/日、クロナゼパム 3mg/日、セチリジン 20mg/日、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩錠 4mg/日、酸化マグネシウム錠 660mg/日であった。

分娩前検査所見として、抗てんかん薬血中濃度はレベチラセタム 34.5 $\mu\text{g/ml}$ (治療有効濃度 12–46 $\mu\text{g/ml}$)、クロナゼパム 34.2 ng/ml (治療有効濃度 10–70 ng/ml) と治療有効域内であった。血液検査では貧血 (Hb 10.3 g/dl, Ht 31.4mg/dl, MCV 82 fl) を認めるのみでその他異常なく、心電図は正常洞調律、胸部単純レントゲン写真では心胸郭比58%、肋骨横隔膜角は両側鋭角かつ肺野清



11:36 入室
 11:46 ① 硬膜外カテーテル挿入
 11:50 ② 脊髄くも膜下麻酔・麻酔開始
 12:04 ◎手術開始
 12:09 ③④ 児娩出・アトニン5単位 静注
 12:14 ⑤胎盤娩出
 12:23 ⑥ 持続硬膜外麻酔開始
 12:48 ◎手術終了・麻酔終了

手術時間 44 分
 麻酔時間 58 分
 出血量 1,500 ml (羊水 565 ml)
 尿量 150 ml
 術中輸液 850 ml 無輸血
 術後 一般病棟へ帰室

図1 麻酔経過

であった。

麻酔計画は患者、主治医と麻酔科医と相談の上 CSEAを予定した。術中でのてんかん発作時は、チオペンタールを使用し全身麻酔へ移行する方針とした。

手術当日は通常量の抗てんかん薬を少量の水で内服後、手術室へ入室した。心電図、非観血的血圧、パルスオキシメータおよびBispectral Index モニター (BISモニター) によるモニタリングを開始後、局所麻酔下にTh 11/12の高さで硬膜外カテーテルを5cm頭側に挿入し、テスト量として1%リドカイン3mlを注入した。次いでL3/4の高さで0.5%高比重ブピバカイン2.4mlをくも膜下腔

へ投薬し、コールドテストで左右差なくTh9の麻酔高であった。図1に麻酔経過を示す。脊髄くも膜下麻酔後に一過性に血圧低下を認めたものの、輸液とフェニレフリン0.2mg投与で対応し回復した。その後血圧と心拍数は安定して推移した。手術は下腹部横切開で行われ、開始5分後に児が娩出され、直後にアトニン5単位を術者の指示通り静注した。その5分後に胎盤が娩出され、型通り閉創し手術は終了した。手術時間44分、麻酔時間58分であり、出血量は羊水込みで1,500mlで無輸血、尿量は150mlであった。輸液は膠質液500mlと晶質液350mlの計850mlであった。また帰室前のコールドテストでは左右ともTh3のレベルで

表1 てんかん合併妊娠の帝王切開術における各麻酔法の特徴

全身麻酔	利点	・術中のてんかん発作を抑制できる ・入室から児娩出までの時間が短い ・参加的血動的出血など、万が一の事態でも対応可能
	欠点	・挿管困難や誤嚥、術中覚醒などのリスクが大きい ・胎児の薬物暴露が多い
脊髄くも膜下硬膜外併用麻酔 (CSEA)	利点	・一般的な帝王切開術の麻酔法として安全性が高い ・児の薬物暴露が少ない ・術後鎮痛に利用でき、長時間の手術でも麻酔効果を維持できる ・母児の愛着形成に優れる
	欠点	・患者への心理的負担が大きく、術中てんかん発作のリスクがある ・入室から児娩出までに時間を要する ・硬膜穿刺後頭痛のリスクがある・硬膜誤穿刺の可能性はある

あったが違和感の訴えはなかった。術後鎮痛は0.18%ロピバカイン（持続4ml/hr、自己調節鎮痛2ml、ロックアウトタイム15分）による持続硬膜外鎮痛法を用い、手術直後も痛みの訴えはなかった。術中てんかん発作なく経過し、一般病棟へ入室した。

児のApgarスコアは1分値7点（皮膚色-1、筋緊張-2）、5分値8点（筋緊張-2）であった。明らかな体表奇形なし。出生後5分経過した時点で室内気でSpO₂ 77%と低値のため FiO₂ 50%とし持続的陽圧換気と人工呼吸を行ったところ SpO₂ 100%まで回復した。適宜酸素を漸減し出生から15分後に持続的陽圧換気を離脱、室内気でSpO₂ 98-99%を維持し新生児集中治療室へ入室した。

術後は出産翌日よりバルプロ酸600mg/日の内服を再開し、レベチラセタムは3,000mg/日へ減量、クロナゼパム3mg/日は内服継続とした。その後も大発作なく、一過性に高血圧を認めたものの概ね経過良好であり術後9日目にて退院となった。児は出生後から人工栄養保育とし、大きなトラブルなく生後6日で退院となった。

Ⅲ. 考 察

てんかんと妊娠について、妊娠前と比較して約1-2割の患者で妊娠中に発作の頻度が増加すると言われている⁴⁾。その原因として、妊娠に伴う様々な生理学的変化が推測され、アルブミンなどの結合蛋白質の減少、循環血漿量の増加、消化管浮腫に伴う薬物吸収不良による生物学的利用率の低下、また腎血流増加によりクリアランスが高くな

るなどの理由で抗てんかん薬の血中薬物濃度が低下することが一因と考えられている^{5,6)}。第三世代の抗てんかん薬であるレベチラセタムやラモトリギンは、第一・第二世代の抗てんかん薬と比較して、催奇形性が少なく胎児への安全性が高いことから、妊婦における抗てんかん薬として広く世界中で使用されている。レベチラセタムは血中で蛋白とほとんど結合せず、また代謝を受けることなく未変化体のまま尿中排泄されるという薬理学的特徴を持ち、以前の抗てんかん薬に比べて比較的安定した血中濃度を維持することができるが、それでもなお妊娠中に伴い血中濃度が低下することがある^{5,6)}。麻酔薬との相互作用に関して臨床的に問題となるような報告はなく、帝王切開術が予定されたてんかん患者における薬剤として第一選択薬として使用されている。

てんかんが妊娠に及ぼす影響は様々であるが、単純部分発作などの小発作では妊娠経過にほとんど悪影響はないとされる。大発作や重積状態では胎児の低酸素や心拍低下、切迫流産、胎盤早期剥離などのリスクが高まるため、妊娠経過および帝王切開術中の大発作を避けるような管理が必須となる。自然分娩においては、分娩が長時間に及ぶと血中の薬物濃度が低下しけいれん発作が起こりやすくなることから分娩中に抗てんかん薬の追加内服が行われることがあるので注意する。本症例の様に帝王切開術では加刀から児娩出までの時間が短時間であるため、術中に追加投与する必要は低いと考えられる。

麻酔法の選択について、全身麻酔と区域麻酔の

利点・欠点について表1に示す。緊急帝王切開術など速やかに児を娩出しなければならない場合は全身麻酔が選択されることもあるが、一般的には全身麻酔における母体の誤嚥や気道浮腫による挿管・換気困難のリスク、新生児の薬物暴露、術中覚醒、母子の愛着形成などの観点から、やむを得ない場合を除き区域麻酔が選択される⁷⁾。本症例では、母体への身体的・精神的ストレスの大きい自然分娩における分娩中でのてんかん発作が起こる頻度は1-2%と推測されるが、帝王切開術ではその割合がさらに低くなると予想されたこと、また術前に大発作は比較的コントロールされていたことから、区域麻酔での帝王切開術を選択した。

帝王切開術では、胎児の薬物暴露の観点から、薬剤は必要最小量に留める配慮が必要である。全身麻酔に使用する鎮静薬であるセボフルランやデスフルラン、ケタミンは異常脳波誘発作用がありけいれん誘発の可能性があるためてんかん患者に対しては適当でないと考えられる。また揮発性吸入麻酔薬を高濃度で使用情况子宮収縮抑制をきたすため注意しなければならない。また、鎮静薬に関して、プロポフォールはこれまで妊産婦に対して禁忌であった一方、チオペンタールは従来から帝王切開術において使用され安全性が確立さ

れている。さらに、フェンタニルやレミフェンタニルなどのオピオイド系鎮痛薬がてんかん発作に悪影響を与えるという報告はなく、非てんかん患者と同様に麻酔可能であるが、新生児に呼吸循環抑制をきたす可能性があるため娩出前には最小限の使用に留めるべきである。筋弛緩薬としてはスキサメトニウムやロクロニウムが用いられるが、いずれも胎盤移行性が低く、臨床使用濃度での健常正期産児への影響はほとんどないとされている。CSEAで使用される局所麻酔薬も、臨床濃度での使用では胎児・新生児への影響はほぼないとされ安全に使用できる(表2)。

プロポフォールとチオペンタールに関して、Tumukundeらは、4mg/kgのチオペンタールと2mg/kgのプロポフォールで帝王切開術の麻酔導入を行ったところ、出生0分時点ではApgarスコアが7点以下となる割合がプロポフォール群で有意に高いが(プロポフォール群57.3% vs チオペンタール群41.3%; $p=0.05$)、1分値以降では有意差はないと報告した⁸⁾。またCellenoらは、麻酔導入薬としてプロポフォール2.8mg/kgとチオペンタール5mg/kgを比較したところ、プロポフォールの方が出生1時間後のApgarスコアが低値であったと報告した⁹⁾。チオペンタールは投薬後か

表2 麻酔薬の薬理学的特徴

	薬剤名	てんかん抑制効果	特 徴
鎮 静 薬	イソフルラン	抑制する	・濃度・吸入時間依存性に出生児抑制あり ・濃度依存性に子宮収縮を抑制し、弛緩出血の原因となる
	セボフルラン	誘発する	・臨床使用量での胎児への悪影響に関する報告なし ・濃度依存性に子宮収縮を抑制し、弛緩出血の原因となる
	デスフルラン	誘発する	・濃度依存性に子宮収縮を抑制し、弛緩出血の原因となる
	チオペンタール	抑制する	・プロポフォールに比べて呼吸と循環への影響が少ない ・安全性が確立されている
	プロポフォール	抑制する	・子宮筋収縮抑制効果なし ・濃度と時間依存性に出生児抑制あり ・速やかに代謝され、児への影響は限定的
	ミダゾラム	抑制する	・帝王切開の直前の投与(0.1-0.2mg/kg)でかなりの新生児に抑制が見られる ・けいれん発作の抑制効果が弱い
	ジアゼパム	抑制する	・新生児に哺乳困難、筋緊張低下、呼吸抑制を生じる ・胎児血中半減期が20時間と長い
	ケタミン	誘発する	・向精神作用があり使用しにくい ・1mg/kg以下であれば胎児に悪影響なし
局所麻酔薬 (脊硬麻)	ロビバカイン	なし	・臨床使用量では胎児・新生児への影響なし
	メピバカイン	なし	・新生児の筋緊張低下、新生児反射の低下がわずかに認められることがある
	プリバカイン	なし	・臨床使用量では胎児・新生児への影響なし

らの効果発現時間が極めて短く、呼吸・循環への影響が少ないこと、児への影響が少ないことから、大発作時の抗けいれん薬および全身麻酔導入薬の第一選択薬としてチオペンタールが望ましいと考えられる。

てんかん発作時の対応として、「てんかんを持つ妊娠可能年齢の女性に対する治療ガイドライン」によれば、てんかん合併妊婦においても、妊娠中の発作に対しては一般的な治療法で対処可能である⁴⁾。しかしながら、どの薬剤も多かれ少なかれ新生児抑制を起こすことから¹⁰⁾、娩出直前にてんかん発作が起きた場合、児に最も影響の少ないような配慮しなければならない。児娩出前に大発作が起きた場合、プロポフォール、チオペンタール、フェニトイン、ミダゾラムもしくはジアゼパムが使用可能であるが、フェニトイン、ミダゾラムおよびジアゼパムは出生児抑制が強いため、チオペンタールもしくはプロポフォールが適当と考えられる。本症例では万一娩出前に大発作が起こった場合、チオペンタールを使用し全身麻酔に切り替える方針としたが、結果的にはてんかん発作を起こすことなく安全に手術は終了した。

IV. 結 語

薬物治療抵抗性の難治性てんかん合併妊婦の帝王切開術においてCSEAを選択し、周術期に発作なく安全に麻酔管理を行い得た。大発作の発症に備えて全身麻酔へ切り替えるなど入念な準備が必要であることに加えて、全身麻酔への導入薬は呼吸・循環および出生時抑制の観点からチオペンタールの方が良い可能性が考えられた。

利益相反なし。

文 献

1) Razaz N, Tomson T, Wikström AK, et al. Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. JAMA Neurol 2017 ; 74 (8) : 983-91.

2) Viale L, Allotey J, Cheong-See F. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a

systematic review and meta-analysis. Lancet 2015 ; 386 (10006) : 1845-52.

3) Soontornpun A, Choovanichvong T, Tongsong T. Pregnancy outcomes among women with epilepsy: A retrospective cohort study. Epilepsy Behav 2018 ; 82 : 52-6.

4) 兼子直, 管るみ子, 田中正樹ほか. てんかんを持つ妊娠可能な女性に関する治療ガイドライン. 日本てんかん学会. [internet]. <http://square.umin.ac.jp/jes/pdf/pregnancyGL.pdf> / [accessed 2018-11-01] 2008 ; 25 : 27-31.

5) Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. Epilepsia 2013 ; 54 (3) : 405-14.

6) Iwasaki H. Changes in serum concentrations of antiepileptic drugs during pregnancy. Tokyo Jikeikai Medical Journal 2016 ; 131 : 131-9.

7) 日本麻酔科学会. 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版 IX 産科麻酔薬 [internet]. http://www.anesth.or.jp/guide/pdf/publication4-9_20161125.pdf / [accessed 2018-11-01]

8) Tumukunde J, Lomangisi DD, Davidson O et al. Effects of propofol versus thiopental on Apgar scores in newborns and peri-operative outcomes of women undergoing emergency cesarean section: a randomized clinical trial. BMC Anesthesiol 2015 ; 15 : 63.

9) Celleno D, Capogna G, Tomassetti M, et al. Neurobehavioral effects of propofol on the neonate following elective caesarean section. Br J Anaesth 1989 ; 62 (6) : 649-54.

10) Reznik ME, Berger K, Claassen J. Comparison of Intravenous Anesthetic Agents for the Treatment of Refractory Status Epilepticus. J Clin Med 2016 ; 5 (5) : 54.

Management of Anesthesia for Elective Cesarean delivery in a Woman with Drug-resistant Epilepsy.

Noriyasu MAGARI, Toru KANEDA, Kaoru WATANABE, Yasuhiro WATANABE

Department of Anesthesia, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

Abstract : Epilepsy is one of common neurological pregnancy complication, with a prevalence of between 5 and 10 people per 1,000 women of childbearing age. Many of them can have a natural delivery, but some cases have a switching risk to cesarean section with high possibility. In this case, a 35-year-old woman complicated with drug-resistant epilepsy was scheduled an elective cesarean section at 37 weeks and 6 days. She was diagnosed with idiopathic generalized epilepsy when she was 10 years old. During her gestation period, the double therapy of maximum dose of levetiracetam and clonazepam could suppress the generalized seizures, but partial seizures such as myoclonic seizures were remained. In this scheduled cesarean section, we tried to perform a combined spinal epidural anesthesia to prevent a perioperative generalized seizure and to get her safe delivery. Fortunately, there was no trouble during operation and the neonate's Apgar score was 7 points at 1 minute and 8 at five minutes. We prepared that if generalized seizure was happened during her cesarean section, unfortunately, she was switched to general anesthesia as soon as possible using thiopental. The patient and her baby discharged from hospital without any major trouble. In this case report, we discuss the anesthetic management and selection of anesthetic drugs for cesarean delivery complicated with severe drug-resistant epilepsy.

Key words : Epilepsy, Cesarean section, combined spinal epidural anesthesia