

CQ 13-1 患者教育

① 女性のでんかん患者には、妊娠に関して、いつ、何を説明すればよいか

推奨

女性のでんかん患者には、その出産と妊娠についての基礎知識と生活および服薬指導について説明が必要である。すなわち計画妊娠が望ましい¹⁻⁴⁾（グレードA）。

解説・エビデンス

妊娠の可能性のある女性には、てんかんの重篤度、生活技能に対する能力等を判定し、妊娠、出産が現実的か否かについて家族を含めて、担当専門医、産科医、小児科医などと相談のうえ、妊娠前カウンセリングをする必要がある（エビデンスレベルI）¹⁻⁴⁾（グレードB）（表1）。具体的には、治療者は妊娠の可能性のあるすべての女性、特に中学生あたりから妊娠、結婚のことを念頭に置き治療することが必要となる。

すなわち、主治医と家族の協力もとの計画的な出産が望ましい（エビデンスレベルI）^{1,2)}（グレードA）、しかし、本人の治療が優先されるのはいうまでもない。

経口避妊薬に対する抗てんかん薬（antiepilepsy drug; AED）の作用についての説明が必要であるが、①主治医としては投薬をできるだけ単剤化すること、②投与量は必要最低限にすること、③できるだけ催奇形性の少ないものを選択することは当然のことである。また、禁煙が推奨される（エビデンスレベルI）⁵⁾（グレードC）。さらに妊娠中の発作、妊娠・出産経過、胎児・新生児へのAEDの影響、産褥経過、てんかんの遺伝性、児の発達などを説明する（エビデンスレベルI）^{3,4)}。

個人差はあるものの妊娠中に発作回数は相対的に変化しないが（グレードA）、遺伝の問題だけでなく、服薬てんかん婦人から出生した児の奇形頻度は一般人口の児に比較し有意に高率であることにも触れるべきである（グレードC）。

妊娠第1期に抗てんかん薬を服薬していた場合、生まれてくる児の平均奇形頻度は一般人口に比し2~3倍高い（4~10% vs. 2~5%）と報告されている。

奇形の種類については一般人口にみられる奇形と同様で口唇裂、口蓋裂、心奇形の頻度が高い。また、バルプロ酸（VPA）、カルバマゼピン（CBZ）と二分脊椎の関連が注目されている。小奇形については、薬物特異性はなく各AEDに被曝した児の小奇形には共通し

表1 妊娠の可能性のあるてんかん患者への対応

妊娠前	<ul style="list-style-type: none"> ① 本人・家族との対話 <ul style="list-style-type: none"> ・妊娠前カウンセリングに十分な時間をとる カウンセリング項目： <ul style="list-style-type: none"> てんかんをもつ女性の出産と妊娠についての基礎知識 生活および服薬指導につき説明 計画的な出産の勧め 妊娠、出産が現実的か否か：家族の協力も含めて 妊娠前の発作の抑制が可能か否か ② 患者と相談の上での医師の判断 <ul style="list-style-type: none"> ・患者が抗てんかん薬（AED）の減量・整理もしくは断薬可能か否か ・必要最小限のAED，できる限り単剤 ・薬剤の組み合わせに注意する <ul style="list-style-type: none"> VPA投与はなるべく控え，投与が必須の症例では徐放剤が望ましい 避けるべきAEDの組み合わせ：VPA+CBZあるいはPHT+PRM+PB ・非妊娠時からの葉酸の補充（0.4 mg/日）
妊娠中	<ul style="list-style-type: none"> ・断薬せず定期的な通院 ・AED投与量の増量は服薬が規則的であつ発作が悪化したときにのみ行う ・妊娠前に1回，その後必要に応じてAED・葉酸濃度を測定する ・妊娠16週で血清α-フェトプロテインの測定，胎児モニタリングは妊娠18週で超音波診断を行う ・全般性強直間代発作を起こす症例では切迫流・早産に注意
出産時 および 産褥期	<ul style="list-style-type: none"> ・一般には自然分娩が可能である ・分娩前後の不規則服薬によるけいれん発作の頻発，重積状態に注意する ・AED投薬例の母親には出産前にビタミンKを内服させる
出産後	<ul style="list-style-type: none"> ・産後にAED血中濃度が上昇する症例ではAEDの投与量を調整する ・授乳は原則的に可能

ているものが多い（エビデンスレベルIV）⁴⁾。

奇形に関するかつての国際共同研究の結果では，各AEDの奇形発現頻度は，単剤投与でプリミドン（PRM）14.3%，VPA 11.1%，フェニトイン（PHT）9.1%，CBZ 5.7%，フェノバルビタール（PB）5.1%であった。これらの症例で認められた奇形と被曝AED量の関連解析の結果はPRM 400 mg以下で奇形発現はなく，奇形を有する児の90%はCBZ 400 mg，PHT 200 mg以上に被曝していたとの報告があった。最近のメタ解析結果では，VPA 10.7%，PHT 7.4%，CBZ 4.6%，PB 4.9%と以前の報告と大差ないものの，単剤に加え多剤療法にする場合のAEDで最も催奇形性の高い薬剤としてはPHT 11.5%，次いでPB 9.2%が挙げられており，PB単剤投与の危険性について喚起されるべきだとの見解がある（エビデンスレベルI）⁶⁾。

経口避妊薬を勧める必要がある場合は，PB，PHT，CBZなどは避妊薬の効果を減ずることを念頭に置いて，50 μ g以上のエストロゲン含有ピルの投与あるいはその他の避妊手段についても指導すべきである。ちなみにVPAは経口避妊薬と相互作用を起こさない。また，経口避妊薬はラモトリギンの血中濃度を変化させることがある。

現在のてんかん発作の状況を把握し，最適かつ最少のAEDを確認する。その上でAED

による投薬副作用と妊娠中の発作が妊娠あるいは児に与える影響のバランスを考慮する。
 一般に男性患者（精子）に与える影響はない（グレードC）。

文献

- 1) Winterbottom J, Smyth R, Jacoby A, et al. The effectiveness of preconception counseling to reduce adverse pregnancy outcome in women with epilepsy: What's the evidence? *Epilepsy Behav.* 2009; 14 (2): 273-279. (エビデンスレベル I)
- 2) Winterbottom JB, Smyth RM, Jacoby A, et al. Preconception counselling for women with epilepsy to reduce adverse pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (3): CD006645. (エビデンスレベル I)
- 3) Guberman A. Hormonal contraception and epilepsy. *Neurology.* 1999; 53(4 Suppl 1): S38-S40. (エビデンスレベル I)
- 4) Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. Practice Parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology.* 2009; 73(2): 126-132. (エビデンスレベル I)
- 5) 兼子 直, 管るみ子, 田中正樹, 他. てんかんをもつ妊娠可能年齢の女性に対する治療ガイドライン. てんかん研. 2007; 25(1): 27-31. (エビデンスレベル IV)
- 6) Meadora K, Reynolds MW, Creanb S, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: A systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008; 81(1): 1-13. (エビデンスレベル I)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 11 月 6 日)

Epilepsy AND pregnancy AND (informed consent OR explain OR explanation) = 34 件
 医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 13-1 患者教育

② 妊娠可能女性での抗てんかん薬の使用法はどうするか

推奨

妊娠が予想される場合の抗てんかん薬の選択については、可能であれば単剤にする。バルプロ酸（VPA）を避けることが望ましい。薬剤の組み合わせに注意する¹⁻³⁾（グレードA）。

解説・エビデンス

てんかん発作型に合った抗てんかん薬（AED）を投与するのは当然のことであるが（グレードA）、AEDの併用で奇形発現率が著しく高まるため、断薬が不可能な症例では妊娠前からAEDはできるだけ単剤にする（エビデンスレベルI）¹⁻³⁾（グレードA）。

VPAは投与量、血中濃度に依存して奇形発現率が増加するため、特に1,000 mg/日以下の投与量が望ましい（エビデンスレベルI）³⁾（グレードA）*¹。やむを得ない場合は分割投与、あるいは徐放剤使用を推奨する。VPA徐放剤の血中濃度の日内変動はVPAのそれより明らかに少なく、徐放剤使用により血中濃度の安定化を図る（エビデンスレベルI）^{3,4)}（グレードA）。

さらに、やむを得ず2剤以上抗てんかん薬を服薬する場合、催奇形性は高まる。中でもVPA+カルバマゼピン（CBZ）あるいはフェニトイン（PHT）+プリミドン+フェノバルビタールのようなPHTまたはCBZとバルピツール系薬剤など、特定の薬剤の組み合わせが奇形発現を増加させる（エビデンスレベルI）³⁾（グレードA）。

文献

- 1) Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med.* 2001; 344(15): 1132-1138. (エビデンスレベルI)
- 2) Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. *Arch Neurol.* 2004; 61(5): 673-678. (エビデンスレベルI)
- 3) Montouris G. Importance of monotherapy in women across the reproductive cycle. *Neurology.* 2007; 69(24 Suppl 3): S10-16. (エビデンスレベルI)
- 4) 兼子 直, 菅るみ子, 田中正樹, 他. てんかんをもつ妊娠可能年齢の女性に対する治療ガイドライン. てんかん研. 2007; 25(1): 27-31. (エビデンスレベルIV)
- 5) Vinten J, Bromley RL, Taylor J, et al. The behavioral consequences of exposure to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav.* 2009; 14(1): 197-201. (エビデンスレベルII)

*1: 近年、VPAの投与は奇形発現率の増加のほかに、曝露児の出生後IQ（全般性IQ、特に言語性IQ）の低下がみられるとのいくつかの報告がある（エビデンスレベルII）⁵⁾（グレードB）。したがって可能な限りVPAを避けるべきだとの考えがある。しかし、現実にはVPA投与量1,000 mg/日以下ではIQ低下は少ない。

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 11 月 6 日)

Epilepsy AND pregnancy AND Anticonvulsants/therapeutic use AND (first OR choice OR select OR prefer) = 139 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった.

CQ 13-1 患者教育

③ 新規抗てんかん薬は妊娠時に使用が推奨されるか

推奨

ラモトリギンは副作用の少ないことから推奨されるが、わが国では単剤使用が保険適用外である（**グレード B**）。

解説・エビデンス

米国食品医薬局（Food and Drug Administration; FDA）の催奇形性誘発分類ではバルプロ酸（VPA）、フェニトイン、カルバマゼピンなどはカテゴリー D（妊娠女性が服用することにより胎児に影響があるエビデンスの薬剤）と上位に分類されるが（エビデンスレベル I）¹⁻³⁾、ラモトリギン、ガバペンチンはカテゴリー C（人での十分な対照データがないが、動物実験では胎児に影響があるエビデンスの薬剤）に分類され、比較的安全とされ推奨される（エビデンスレベル I）³⁾（グレード B）。しかし経口避妊薬との併用でラモトリギンの血中濃度が 50% 上昇することは知っておくべきである。また、VPA との併用で二分脊椎などの奇形発現率が高まることが知られている。トピラマートの奇形発現率は VPA とほぼ同様に高いとされる一方、カテゴリーとしては C に分類されている。わが国では新規抗てんかん薬は単剤使用が保険適用外である。

文献

- 1) Røste LS, Taubøll E. Women and epilepsy: review and practical recommendations. *Expert Rev Neurother.* 2007; 7(3): 289-300. (エビデンスレベル I)
- 2) Morrow J, Russell A, Guthrie E. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77(2): 193-198. (エビデンスレベル I)
- 3) Pennell PB. 2005 AES annual course: evidence used to treat women with epilepsy. *Epilepsia.* 2006; 47 (Suppl 1): 46-53. (エビデンスレベル I)

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索 2008 年 11 月 19 日）

Epilepsy AND anticonvulsants AND (pregnancy OR pregnant) AND new = 102 件
 医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 13-1 患者教育

④ 葉酸, ビタミン K は補充すべきか

推奨

葉酸投与, ビタミン K 投与はそれぞれ神経管閉鎖障害の発症予防, 新生児頭蓋内出血の発症予防に推奨される (グレード B).

解説・エビデンス

一部の抗てんかん薬 (AED) は血中葉酸濃度を低下させることが知られており (エビデンスレベル I)¹⁻³⁾, 非妊娠時から 0.4 mg/日程度の補充が望ましい (エビデンスレベル IV)⁴⁾. バルプロ酸カルバマゼピンを投与されている場合, 過去に神経管閉鎖障害をもった子供を出産したか, 近親に神経管閉鎖障害をもった人がいる妊婦は, 将来その発症リスクを軽減させるため, 葉酸をあらかじめ補充していることが望ましい³⁾ (グレード B). 投与にあたってはマルチビタミンの併用を考慮する (エビデンスレベル I)²⁾ (グレード B).

フェノバルビタール, フェニトイン, プリミドン, カルバマゼピンなどの AED 投薬例では新生児頭蓋内出血が 24 時間以内に生じることがあるので, 母親には出産の 1~2 週間前からビタミン K を内服させる (エビデンスレベル I)²⁾ (グレード B). 現在, 日本の新生児には出生直後からビタミン K が投与されている. しかし, 一方, コクランレビューではビタミン K 投与による新生児頭蓋内出血予防のエビデンスはないことが報告されている (エビデンスレベル I)⁵⁾.

文献

- 1) Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, et al. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. J Obstet Gynaecol Can. 2007; 29(12): 1003-1026. (エビデンスレベル I)
- 2) Røste LS, Taubøll E. Women and epilepsy: review and practical recommendations. Expert Rev Neurother. 2007; 7(3): 289-300. (エビデンスレベル I)
- 3) Yerby MS. Management issues for women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. Neurology. 2003; 61(6 Suppl 2): S23-26. (エビデンスレベル I)
- 4) 神経管閉鎖障害の発症リスク低減のための妊娠可能な年齢の女性等に対する葉酸の摂取に係る適切な情報提供の推進について [homepage on the Internet]. 東京: 厚生省児童家庭局母子保健課長, 厚生省保健医療局地域保健・健康増進栄養課生活習慣病対策室長. Available from: http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1212/h1228-1_18.html (エビデンスレベル IV)
- 5) Crowther CA, Henderson-Smart DJ. Vitamin K prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2001; (1): CD000229. (エビデンスレベル I)

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索 2008 年 11 月 19 日）

Epilepsy AND anticonvulsants AND (folic acid/therapeutic use OR vitamin K/therapeutic use) = 68 件
医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 13-2 妊娠・分娩・授乳

① 妊娠中の抗てんかん薬調節，血中濃度モニターなどはどうすべきか

推奨

妊娠前と妊娠中は必要に応じて血中濃度測定を行うことが望ましい。妊娠中の抗てんかん薬 (AED) 調節はむやみに行うべきでない^{1,2)} (**グレード B**)。

解説・エビデンス

バルプロ酸に限らず蛋白結合性の AED，すなわちフェニトイン，カルバマゼピン，フェノバルビタールは必要に応じて血中濃度測定を行うことが望ましい (エビデンスレベル IV)²⁾。

ラモトリギンの場合は，妊娠中の血中濃度が低下しやすいので注意すべきである。

一部の症例で妊娠により AED の血中濃度が低下する症例が存在するが，妊娠中は血中蛋白減少により遊離型 AED が増加するため，たとえ血中濃度が低下しても AED 量をむやみに増やすべきではない。遊離型の AED 濃度の大幅な減少を確認できたときか，服薬が規則的であるにもかかわらず発作が悪化したときにのみ，AED の増量を行うべきである (エビデンスレベル IV)^{1,2)}。

妊娠 16 週で血清 α -フェトプロテインを測定し，胎児モニタリングは妊娠 18 週で超音波診断を行う (エビデンスレベル IV)^{2,3)}。

文献

- 1) Røste LS, Taubøll E. Women and epilepsy: review and practical recommendations. *Expert Rev Neurother.* 2007; 7(3): 289-300. (エビデンスレベル IV)
- 2) 兼子 直, 和田一丸. てんかんと妊娠. *精神科治療.* 2003; 18(2): 123-128. (エビデンスレベル IV)
- 3) 兼子 直, 菅るみ子, 田中正樹, 他. てんかんをもつ妊娠可能年齢の女性に対する治療ガイドライン. *てんかん研.* 2007; 25(1): 27-31. (エビデンスレベル IV)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 11 月 19 日)

Epilepsy AND anticonvulsants/blood AND (Teratogens OR Abnormalities, Drug-Induced OR teratogen*) = 23 件

医中誌 (検索日 2008 年 11 月 19 日)

(てんかん/TH or てんかん/AL) AND (抗けいれん剤/TH or (抗けいれん剤/TH or 抗てんかん薬/AL) or (抗けいれん剤/TH or 抗てんかん剤/AL) AND ((妊娠/TH or 妊娠/AL) or (妊娠婦/TH or 妊婦/AL) AND ドラッグモニタリング/TH AND (奇形-薬物性/TH or 生殖毒性/TH) = 3 件

CQ 13-2 妊娠・分娩・授乳

② 女性のでんかん患者は、妊娠中の合併症が多いのか

推奨

妊娠中の合併症は多くない^{1~3)} (グレードB).

解説・エビデンス

転倒による外傷に加え、頭蓋内出血、静脈性静脈洞血栓症や虚血性脳卒中発作もあり得るがその頻度は低く、統計学的な数も明らかでない（エビデンスレベルⅡ）^{1,2)}。

分娩に関しては、てんかんに罹患した妊婦における分娩時合併症としての前期破水や臍帯異常に関する報告はほとんどみられず、てんかんに罹患していても90%以上は通常の出産が可能である（エビデンスレベルⅡ）³⁾。

文献

- 1) Kaplan PW, Norwitz ER, Ben-Menachem E, et al. Obstetric risks for women with epilepsy during pregnancy. *Epilepsy Behav.* 2007; 11(3): 283-291. (エビデンスレベルⅡ)
- 2) Meador KJ, Pennell PB, Harden CL, et al; HOPE Work Group. Pregnancy registries in epilepsy: a consensus statement on health outcomes. *Neurology.* 2008; 71(14): 1109-1117. (エビデンスレベルⅣ)
- 3) Aylward RL. Epilepsy: a review of reports, guidelines, recommendations and models for the provision of care for patients with epilepsy. *Clin Med.* 2008; 8(4): 433-438. (エビデンスレベルⅡ)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 11 月 19 日)

(((((pregnancy OR pregnant)) AND (seizures OR convulsion*)) AND (epilepsy))) AND (frequenc* OR number* OR time OR times) = 265 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 13-2 妊娠・分娩・授乳

③ 分娩はどの方法がよいのか。分娩中の発作にはどのように対処するのか

推奨

一般には自然分娩が可能である。もし発作が起きた場合、一般的な治療法で対処可能である^{1~4)} (グレードB)。

解説・エビデンス

出産に時間がかかる症例では服薬を忘れないように指導する必要がある (エビデンスレベルII)^{1~4)} (グレードB)。もし発作が起きた場合は一般的な治療法で可能であるが、必要ならベンゾジアゼピン系薬剤投与が推奨される。子癇によるけいれんは鑑別すべきである。

てんかんに罹患していても多くの場合は通常の出産が可能であり (エビデンスレベルII)^{1~4)} (グレードB)、一般的には帝王切開の適応はないが、過換気などの悪影響が懸念される場合、必要に応じて帝王切開もあり得ることを説明する (エビデンスレベルIV)³⁾ (グレードC)。吸引分娩は避けるべきである (エビデンスレベルIV)³⁾ (グレードC)。

新生児には離脱発作が生じることがある (エビデンスレベルIV)³⁾。

文献

- 1) Røste LS, Taubøll E. Women and epilepsy: review and practical recommendations. *Expert Rev Neurother.* 2007; 7(3): 289-300. (エビデンスレベルII)
- 2) Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al; Collaborative EURAP Study Group. EURAP: an international registry of antiepileptic drugs and pregnancy. *Epilepsia.* 2004; 45(11): 1463-1464. (エビデンスレベルII)
- 3) 兼本浩祐, 熊谷幸代. 妊娠時のてんかん治療. *神経内科.* 2004; 61(1): 40-43. (エビデンスレベルIV)
- 4) EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology.* 2006; 66(3): 354-360. (エビデンスレベルII)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 11 月 20 日)

epilepsy AND (pregnancy OR pregnant) AND (seizures OR convulsion*) AND delivery = 211 件

医中誌 (検索日 2008 年 11 月 20 日)

(((((てんかん/TH or てんかん/AL)) and ((分娩/TH or 分娩/AL))) and (PT = 原著論文, 解説, 総説)) and (PT = 症例報告除く) = 79 件

CQ 13-2 妊娠・分娩・授乳

④ 抗てんかん薬服用中の授乳は中止すべきか

推奨

抗てんかん薬を服用中でも授乳してよい^{1~4)} (グレードB).

解説・エビデンス

授乳は抗てんかん薬（AED）の使用下でも原則的に可能である（エビデンスレベルⅡ）^{1~3)}。ただし AED は母体血中から種々の割合で母乳中にも排泄される。

授乳が臨床的に問題となるのは、半減期の長いベンゾジアゼピン、レベチラセタムやブリミドン、フェノバルビタールなどのバルビツール系薬剤および母乳内移行率の高いゾニサミドである（エビデンスレベルⅣ）⁴⁾。

したがってベンゾジアゼピン、レベチラセタムやバルビツール系薬剤を服用している母親の場合は新生児の状態を注意深く観察し、離脱発作、傾眠、低緊張、哺乳力低下などの症状があれば、母乳を控え、できれば血中濃度を測定するなどの臨機の対応をすべきである（エビデンスレベルⅢ）³⁾。

文献

- 1) Katz JM, Devinsky O. Primary generalized epilepsy: a risk factor for seizures in labor and delivery? *Seizure*. 2003; 12(4): 217-219. (エビデンスレベルⅡ)
- 2) Røste LS, Taubøll E. Women and epilepsy: review and practical recommendations. *Expert Rev Neurother*. 2007; 7(3): 289-300. (エビデンスレベルⅠ)
- 3) 兼本浩祐, 熊谷幸代. 妊娠時のてんかん治療. *神経内科*. 2004; 61(1): 40-43. (エビデンスレベルⅢ)
- 4) 兼子 直, 管るみ子, 田中正樹, 他. てんかんをもつ妊娠可能年齢の女性に対する治療ガイドライン. *てんかん研*. 2007; 25(1): 27-31. (エビデンスレベルⅣ)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 11 月 20 日)

epilepsy AND anticonvulsants AND lactation = 69 件

医中誌 (検索日 2008 年 11 月 20 日)

((てんかん/TH or てんかん/AL) and (((妊娠/TH or 妊娠/AL) or ((授乳/TH or 授乳/AL)))) and (PT = 症例報告除く, 原著論文, 解説, 総説) = 227 件