

第13章 てんかんと女性

CQ13-1 女性のでんかん患者において、妊娠・出産に関してどのような基本的な対応が必要か

要約

女性のでんかん患者には、女性のライフサイクルを考慮した包括的なカウンセリングをすべきである。具体的には、思春期を目処に妊娠や出産についての基礎知識および生活面やてんかんの病態や治療の重要性などについての理解を促す。また、リスクの少ない妊娠・出産を実現するため可能な限り計画的な妊娠出産を勧め、抗てんかん薬中止が困難な場合は、非妊娠時から催奇形性リスクの少ない薬剤を選択し、発作抑制のための適切な用量調整を行っておくことが望ましい。

解説

妊娠の可能性がある女性には、てんかんの重症度や環境要因、併存障害の有無などに応じた生活能力を総合的に判断し、妊娠、出産が現実的か否かについて家族、産科医、小児科医等とも十分なアドヒアランスを構築することが望ましい¹⁻³⁾。具体的には治療者は妊娠の可能性があるすべての女性に対して、思春期（中学生あたり）から結婚や妊娠など女性のライフサイクルに応じた助言・指導を行い、家族の協力も促し計画的な妊娠・出産を推奨する。

妊娠・出産時における抗てんかん薬の留意点としては、①単剤投与を原則とし、②投与量は必要最低限にすること、③出来るだけ催奇性の少ないAEDを選択する、④妊娠期間中のAEDの血中濃度の変動に注意することなどが挙げられる^{2,3)}。妊娠・出産の各時期のてんかん発作発現頻度の変化に注意し、発作抑制と妊娠・出産へのリスクを減らすための両面からのバランスを考慮した最適なAED療法を目指す。さらに、妊娠・出産に関わる一般的な注意事項、胎児・新生児へのAEDの影響、出産後の経過、てんかんの遺伝、児の発達などについても事前に十分な説明を行う。妊娠・出産に関する対応について表1にまとめて示した。

抗てんかん薬を服用していない女性てんかん患者では一般人口との差は明確でないというデータもあるが^{4, 5)}、妊娠中に抗てんかん薬を服用している女性から出生した児の奇形発現頻度は4～10%程度であり、一般人口の場合の頻度2～5%と比べておおよそ2～3倍高い。その際の催奇形性リスクは、服用している抗てんかん薬によって差がある^{2, 5, 6)}。また、非妊娠時の抗てんかん薬服用や、男性患者の服用は胎児への影響はほとんどない²⁾。

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。バルプロ酸、カルバマゼピンと二分脊椎の関連が指摘されているが、小奇形については各薬剤で明らかな差はない²⁾。

計画的な妊娠などのため、経口避妊薬を使用する場合は抗てんかん薬との相互作用について説明し（フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、ラモトリギンなどは避妊薬の効果を減ずることなど）、50 μ g 以上のエストロゲン含有ピルの服用あるいはその他の避妊手段等についても産婦人科専門医の適切な指導を受けるように勧める^{2, 7)}。

さらに、妊娠・出産という局面は女性（および家族）にとって生涯に亘って大きな意味をもつので、心理面にも配慮した包括的対応に留意する。

実際の診療においては、妊娠・出産各時期における留意点や薬剤調整計画などについて、図 1 に示したようなチャートを利用することも推奨される。

表 1 : 妊娠の可能性のあるてんかん患者に対する対応のポイント

妊娠前

① 本人・家族とのアドヒアランス構築

妊娠前からの十分なカウンセリングの実施

カウンセリング項目

てんかんをもつ女性の出産と妊娠の基礎知識

生活および服薬指導

計画的な妊娠・出産の勧め

妊娠、出産が現実的か否か：家族の協力の重要性の説明

必要に応じて心理面での専門的サポートも考慮

② 患者と相談のうえでの医師が行うべき判断

抗てんかん薬（AED）の減量・整理もしくは中止の可能性

服用継続の場合、できるかぎり単剤で必要最小限の用量

多剤併用の際は薬剤の組み合わせに注意する

避けるべき AED の組み合わせ：バルプロ酸＋カルバマゼピンあるいはフェニトイン＋プリミドン＋フェノバルビタール

バルプロ酸の授与はなるべく避け、投与が必要な場合は徐放剤を用い、服用量 600mg/日以下を目指す

非妊娠時からの葉酸の補充（目安として 0.4mg/日程度）

産婦人科、小児科との連携（妊娠前～出産後までの全経過における連携が望ましい）

妊娠中

定期的な通院および服薬

AED 投与量の増量は服薬が規則的にもかかわらず発作が悪化した時にのみ検討する

妊娠前に最低 1 回は α フェトプロテイン、葉酸濃度を測定し、その後適宜測定する

および妊娠 16 週を目途に α フェトプロテイン測定。

妊娠 18 週で超音波診断など胎児モニタリングを行う

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

出産時及び産褥期

一般的には自然分娩が可能である

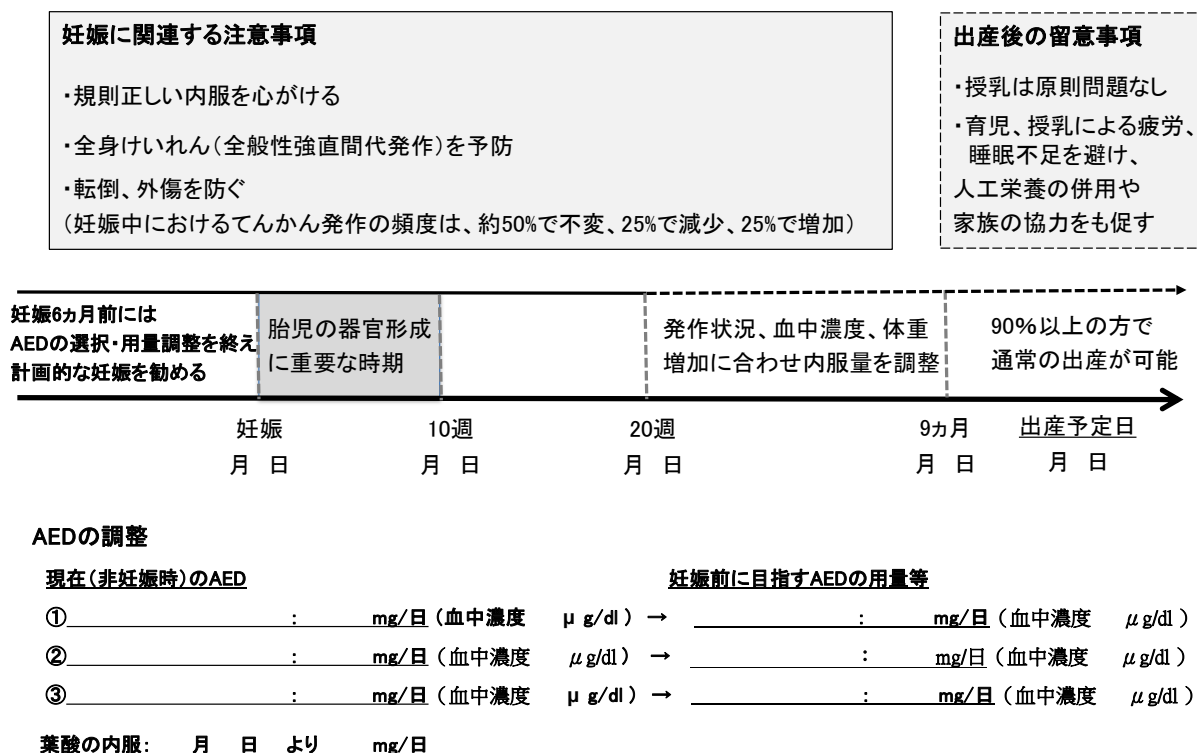
分娩前後の不規則な服薬による発作の増悪に注意する

出産後

産後に AED 血中濃度が変動する場合は投与量を調整する

授乳は原則的に可能（母子双方の要因について総合的に判断する）

図1 妊娠・出産に向けての留意点



(原図提供: 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座 池田昭夫、一部著者により改変)

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: 273-279.
- 2) 兼子 直, 管るみ子, 田中正樹, 他: 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. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告. *てんかん研究* 2008; 25: 27-31
- 3) Tomson T, Johannessen CL and Battino D: Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia*, 54:405-414, 2013
- 4) Fried S, Kozier E, Nulman I, et al.: Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf.* 2004;27(3):197-202.
- 5) Veiby G, Dalveit AK, Engelsen BA, et al.: Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol.* 2014: 261:579-88

6) Meador K, Reynolds MW, Crean 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, 1-13

7) Perucca E, Battino D, Tomson T.: Gender issues in antiepileptic drug treatment. Neurobiol Dis 2014: 72: 217-223

検索式・参考にした二次資料

旧版の CQ13-1 に関する検索

Pub Med, (検索日 2015/06/28))

epilepsy[mesh] AND (pregnancy[mesh] OR pregnant) AND "patient education"=34 件

医中誌(検索日 2015/06/28) ((てんかん/MTH) and ((妊娠/TH or 妊娠/AL)) and ((患者教育/TH or 患者教育/AL))) and (PT=会議録除く) =12 件

および 改定版の CQ13-2～CQ13-7 (旧版の CQ13-2: 1) ～ 7) に相当する検索)

PubMed, (旧版の CQ13-2 に関する検索日 2015/06/28))

epilepsy[majr] AND (pregnancy[majr] OR Delivery, Obstetric[mesh] OR lactation[mesh])

Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31; Humans; English; Japanese=96 件

医中誌(検索日 2015/06/28) ((てんかん/MTH) and ((妊娠/TH or 妊娠/AL) or (出産/TH or 出産/AL) or (授乳/TH or 授乳/AL))) and (DT=2008:2015 and PT=会議録除く) =136 件

CQ13-2 妊娠可能女性における抗てんかん薬療法の注意点はなにか

要約

妊娠が予想される場合の抗てんかん薬は可能な限り単剤投与を目指す。また、薬剤選択にあたっては発作抑制効果の判断のみでなく、催奇性リスクや認知機能障害発現リスク等にも十分留意した薬剤選択を行い、服用量の調整にも注意する。

解説

母親の抗てんかん薬服用による出生児の奇形発現リスクは単剤服用時よりも多剤併用で高くなり、併用する薬剤の種類によってもリスクの程度は異なる^{1, 2, 3)}。妊娠中抗てんかん薬服用が必要な場合は、妊娠前からできるだけ単剤服用を目指し、催奇形性リスクの低い薬剤を選択する。各抗てんかん薬の大奇形発現頻度に関する調査結果を表2に示した³⁾。レベチラセタム、ラモトリギンは単剤使用の場合は奇形発現率が低い^{3, 4, 5)}。カルバマゼピンも比較的奇形発現率は低い。フェニトイン、フェノバルビタール、トピラマートは奇形発現率がやや高く⁴⁾、バルプロ酸は他剤より奇形発現率が高い。

単剤の場合に催奇形性リスクが低い抗てんかん薬であっても、多剤併用の場合は薬剤の組み合わせによっては催奇形性リスクが高くなることに注意が必要である^{2, 4, 6)}。多剤療法の際に、併用によって催奇形性リスクが高まる薬剤としてはバルプロ酸、フェニトイン、フェノバルがあげられている^{2, 6)}。また、抗てんかん薬の組み合わせで、バルプロ酸+カルバマゼピンあるいはフェニトイン+プリミドン+フェノバルビタールのようにフェニトインまたはカルバマゼピンとバルビツール系薬剤などの特定の薬剤との組み合わせも催奇形性リスクを増加させることが示されている²⁾。

バルプロ酸を妊娠中に服用した母親から生まれた小児のIQ（全般的IQ、特に言語性IQ）の低下が用量依存性（特に1000 mg以上の高用量で著明）にみられること⁷⁾、自閉症スペクトラム症の発症リスクが高いことが報告されている⁸⁾。バルプロ酸は催奇形性リスクが高いことに加えて、児の認知機能障害および行動障害の発症リスクについても十分留意すべきである。やむを得ず服用する場合は、可能な限り600mg/日程度以下の服用量にすべきである^{7, 9)}。血中濃度の安定化を図るため除放剤使用が望ましい²⁾。国際的にも妊娠可能な女性へのバルプロ酸の投与に際しては慎重な判断を要することが提言されている⁹⁾。

なお、本邦で最近発売されたペランパネルおよびラコサミドに関しては、ヒトの妊娠・出産等に関するデータは不十分である。

表 2 抗てんかん薬服用による大奇形 (major congenital malformation) 発現率

source	VPA	CBZ	LTG	PB	PHT	LEV	OXC	TPM
EURAP	9.7% (98/1010)	5.6% (79/1402)	2.9% (37/1280)	7.4% (16/217)	5.8% (6/103)	1.6% (2/126)	3.3% (6/184)	6.8% (5/73)
NAAPR	9.3% (30/323)	3.0% (31/1033)	1.9% (31/1562)	5.5% (11/199)	2.9% (11/450)	2.4% (11/450)	2.2% (4/182)	4.2% (15/359)
UKIre	6.7% (82/1220)	2.6% (43/1657)	2.3% (49/2098)		3.7% (3/82)	0.7% (2/304)		4.3% (3/70)
AUS	3.3% (5/153)	13.8% (35/253)	5.5% (19/346)	4.6% (14/307)		2.4% (1/41)	5.9% (1/17)	2.4% (4/52)
SMBR	4.7% (29/619)	2.7% (29/619)	2.9% (32/1100)		6.7% (8/119)	0/61	3.7% (1/27)	7.7% (4/52)

(AED 略語：VPA，バルプロ酸；CBZ，カルバマゼピン；LTG，ラモトリギン；PB，フェノバルビタール；PHT)，フェニトイン：LEV，レベチラセタム；OXC，オクスカルバゼピン（2017 年 1 月時点で成人では未承認）；TPM，トピラマート）

（EURAP，ヨーロッパおよび国際的調査，European and international registry of antiepileptic drugs in pregnancy；NAAPR，北米での調査，North American antiepileptic drugs and pregnancy registry；UKIre，英国およびアイルランドでの調査，UK and Irish epilepsy and pregnancy registry；AUS，オーストラリアでの調査，Australian Register of Antiepileptic Drugs in Pregnancy；NMBR，ノルウェーでの調査，Medical birth registry of Norway；SMBR；スウェーデンでの調査，Swedish medical birth register）。

文献 3) より引用改変。

文献

- 1) Borgelt LM, Hart FM, Bainbridge JL.: Epilepsy during pregnancy: focus on management strategies. International Journal of Women's Health 2016;8, 505-517.
- 2) 兼子 直，管るみ子，田中正樹，他：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．日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告．てんかん研究 2008；25：27-31
- 3) Tomson T, Xue H, Battino D.: Major congenital malformations in children of women with epilepsy. Seizure 2015, 28, 46-50.

- 4)Vajda F. J. O' Brien., T. J. Lander C. M. et al.: The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs - an update . Acta Neurol Scand 2014; 130: 234-238.
- 5) Cunningham M.C., Weil J.G, Messenheimer,. J A. et al.: Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. Neurology 76: 1817-1823. 2011.
- 6)Meador K, Reynolds MW, Crean 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, 1-13.
- 7)Meador KJ, Baker GA, Browning N: Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol. 2013; 12: 244-252.
- 8)Christensen, J., Grønborg, T.K., Sørensen,M.J et al.: 2013. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA 309, 1696-1703, 2013.
- 9)Tomson T, Marson A, Boon P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. Epilepsia.2015 56:1006-19

CQ13-3 葉酸は補充すべきか

要約

葉酸投与は神経管閉鎖障害の予防などのために有用である。

解説

一部の抗てんかん薬は血中葉酸濃度を低下させることが知られている¹⁻³⁾。特にバルプロ酸かカルバマゼピンを投与されている場合、神経管閉鎖障害の発生リスクを軽減させるために、適量（0.4mg～0.6mg/日程度）の葉酸の補充が望ましい^{3, 4)}。また、葉酸は抗てんかん薬による児のIQへの影響を軽減することも報告されている⁵⁾。

投与にあたっては既成の葉酸製剤の使用や、葉酸を含むマルチビタミン剤の使用を考慮してもよい^{1, 3)}。

文献

- 1) Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, et al: Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and The MotherRisk Program. 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: 1003-1026
- 2) Wlodarczyk B J., Palacios AM, George TM, et al.: Antiepileptic Drugs and Pregnancy Outcomes. Am J Med Genet A. 2012; 158: 2071-2090
- 3) Harden C.L. Pennell P.B., Koppel BS.: Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): Vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding. 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, 142-149
- 4) 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: 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 (http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1212/h1228-1_18.html)
- 5) Meador KJ, Baker G A, Browning N.: Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study Lancet Neurol. 2013; 12: 244-252

CQ13-4 妊娠中の抗てんかん薬の血中濃度モニタリングは有用か

要約

妊娠前と妊娠中は抗てんかん薬の血中濃度が変化する場合があるので、必要に応じて血中濃度モニタリング (therapeutic drugs monitoring, TDM) 実施が望ましい。

解説

妊娠中に抗てんかん薬の血中濃度が変化することがある。ラモトリギンは非妊娠時の 40% 程度にまで血中濃度が低下することがある^{2,3)}。また、レベチラセタムは血清蛋白質との結合率は低い、妊娠中に血中濃度が 50% 以上低下する場合があることが報告されている^{4,5)}。よって、非妊娠時の抗てんかん薬治療至適濃度をベースラインとして把握しておき、妊娠・出産における各時期に適宜血中濃度測定を行い、適切に投与量を調整し発作抑制効果の減弱を予防する。一方、出産後には血中濃度の増加による副作用の発現を防ぐことが重要である。

フェニトイン、バルプロ酸等の蛋白結合型の薬剤では血中濃度の解釈に注意が必要である。総血中濃度が低値を示していても、妊娠中の血清蛋白質減少により遊離型薬剤が増加している可能性がある。抗てんかん薬の治療効果は主として遊離型薬剤が担っている、総血中濃度が低下しても投与量をむやみに増量すべきではない。遊離型薬剤濃度の減少を確認でき、服薬アドヒアランスが良好であるにも拘わらず発作が増悪した時には当該薬剤の増量を検討する¹⁾。

文献

- 1) Røste LS, Taubøll E: Women and epilepsy: review and practical recommendations. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 289-300.
- 2) De Haan GJ, Edelboek P, Segers J. et al.: Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: A monotherapy study. *Neurology*. 2004; 63, 571-573
- 3) Pennell PB, Peng L, Newport DJ, et al.: Lamotrigine in pregnancy, clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology*. 2008; 70, 2130-2136
- 4) Reisinger T.L., Newman M., Loring DW. et al.: Antiepileptic Drug Clearance and Seizure Frequency during Pregnancy in Women with Epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013; 29: 13-18
- 5) Wlodarczyk BJ, Palacios AM, George TM, et al.: Antiepileptic drugs and pregnancy outcome. *Am J Med Genetics A*, 2012; 158A 2071-2090

CQ13-5 女性のでんかん患者は、妊娠中の合併症が多いか

要約

合併症はほとんど変わらないが、わずかに増加する合併症もある。

解説

患者自身の発作時の転倒による外傷、および頭蓋内出血、静脈血栓症および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¹⁻³⁾。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。

最近のシステマティックレビューでは、てんかん患者の自然流産、早産、周産期の高血圧、産後出血の合併症リスクや帝王切開を要した比率が若干高いが、集中治療が必要になるような事態の発現率はてんかん以外のケースと差が無いことが報告されている⁴⁾。

文献

- 1) Kaplan PW, Norwitz ER, Ben-Menachem E, et al: Obstetric risks for women with epilepsy during pregnancy. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 283-291.
- 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: 1109-1117.
- 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: 433-438.
- 4) Viale L, Allotey J, Cheong-See F, et al.: Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; 386: 1845-52.

CQ13-6 自然分娩が可能か. 分娩中の発作にはどのように対処するのか

要約

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発作時の治療法で対処可能である。

解説

多くの場合は通常の出産が可能であり¹⁻⁴⁾、一般的には帝王切開の適応はないが、併存症状によっては必要に応じて帝王切開もありうる³⁾。吸引分娩は避けるべきである³⁾。

出産時まで可能な限り規則的な服薬を続けるように指導する¹⁻⁴⁾。もし分娩中に発作が起きた場合一般的な治療法で対応可能であるが、必要ならベンゾジアゼピン系薬剤投与が推奨される。

新生児には離脱発作が生じることがあるので注意を要する³⁾。

文献

1) Røste LS, Taubøll E: Women and epilepsy: review and practical recommendations. Expert Rev Neurother 2007; 7: 289-300.

2) Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al: Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy -- focus on pregnancy (an evidence-based review): Teratogenesis and perinatal outcomes. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology. Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. Neurology 2009; 73(2): 126-32

3) 兼子浩祐 熊谷幸代: 妊娠時のてんかん治療. 神経内科 2004; 61: 40-43

4) EURAP Study Group: Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. Neurology 2006; 66(3): 354-360.

CQ13-7 抗てんかん薬服用中の授乳は可能か

要約

授乳可能である。

解説

授乳は抗てんかん薬服用時でも原則的に可能である。ただし抗てんかん薬は母体血中から種々の割合で母乳中にも移行することについては留意する¹⁻⁴⁾。

授乳を行う際には、服用中の抗てんかん薬の母乳内移行率や、児の抗てんかん薬半減期等に留意し⁴⁾、新生児の離脱発作、傾眠、低緊張、哺乳力低下などの症状に注意する。そのような場合には母乳を控え、可能なら児の血中濃度を測定するなどの臨機応変な対応をすべきである^{3, 4)}。各抗てんかん薬の母乳移行率等について表 3 に示した。

いずれの場合も、実際に母乳を授乳するかどうかについては児の心身の発達面や母親の希望を重視しつつ、総合的な視点から現実的な判断をしていく。また、授乳期間中は母親の睡眠不足や育児による疲労などについても十分な生活指導やケアが必要である。

文献

- 1) Harden C. L. Pennell P. B., Koppel BS.: Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): Vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding. 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, 142-149
- 2) Røste LS, Taubøll E: Women and epilepsy: review and practical recommendations. Expert Rev Neurother 2007; 7: 289-300
- 3) 兼子浩祐 熊谷幸代: 妊娠時のてんかん治療. 神経内科, 2004; 61: 40-43.
- 4) 菊池隆、吉田秀一. 抗てんかん薬の母乳内移行を介した暴露による児への影響. 兼子直 編著「てんかん教室」改訂第 3 版 pp215-218、新興医学出版社、2012.

表 3 各 AED の母乳移行率および児の AED 半減期

AED	AED の胎盤通過率	AED の母乳内移行率	児における AED 半減期 (時間)
CBZ	0.69-0.78	0.36-0.41	8-36
CLB	1.7-7.5	0.13-0.36	17-31
CZP	0.59	1.0-3.0	13-33
DZP	1.2-2.0	0.5	31
ESM	0.97	0.86-1.36	32-38
GBP	1.74 (1.3-2.1)	0.7-1.3	14
LEV	1.14 (0.56-2.0)	1.0-3.09	16-18
LTG	0.9 (0.6-1.3)	0.61 (0.5-0.77)	24
OXC	0.92-1.0	0.5-0.65	17-22
PB	0.7-1.0	0.36-0.46	100-500
PHT	0.86-1.0	0.06-0.19	15-105
PRM	0.88-0.99	0.72	7-60
TPM	0.95 (0.85-1.06)	0.67-1.1	24
VPA	1.59-1.71	0.01-0.1	30-60
ZNS	0.92	0.41-0.93	61-109

胎盤通過率＝臍帯血中の AED 濃度/母体血中 AED 濃度

母乳移行率＝母乳中の AED 濃度/母体血中 AED 濃度

(文献 4 より引用改変)

第14章 心因性非てんかん発作の診断

CQ 14-1 心因性非てんかん発作とてんかん発作はどう鑑別するか

要約

1. 心因性非てんかん発作 (psychogenic non-epileptic seizures, PNES) を疑わせる臨床症候が存在するが、そのみで PNES と診断することはできない。
2. 発作時のビデオ脳波を記録し、経験のある医師が典型的な PNES の発作症候を確認し、発作直前、発作中、発作直後の脳波記録にてんかん異常波がないことを確認することで診断できる。
3. ただし、単純部分発作、補足運動野起源ないしは眼窩前頭皮質・帯状回起源が想定されるような発作については、発作時ビデオ脳波同時記録が診断の決め手とならない場合もある。
4. ある種類の発作が PNES であると確定診断がついたとしても、同一個人における他の全ての発作が PNES と速断することは避けるべきである。

解説

1) PNES とは突発的に生じるてんかん発作に似た精神身体症状で、身体的・生理学的発症機序をもたないものをいう。てんかんとして初診する患者においては5～20%に、手術の適応となるような難治てんかん患者では15～30%にみられる¹⁾。男女比は、対象とする集団によって異なり、精神遅滞（知的障害）もてんかんも伴わない場合には女性に多いが、精神遅滞ないしはてんかんを伴う場合には男女差は明確でない。精神遅滞が併発する頻度も17～37%と報告によってばらつきがある。てんかん発作あるいは精神遅滞を伴う PNES では、しばしば直接的な誘因が存在することが多いので、生活状況を良く聴取し、PNES が発現する直前に生活上の変化がなかったかどうかに着目する必要がある。これに対して、てんかんおよび精神遅滞のいずれも伴わない人に起こる PNES では、家族関係などの生育歴が重要である場合が多く、精神科医・臨床心理士の助言を求めることが望まれる。

2) PNES を疑わせる典型的な発作症候には、①発作持続時間が長い、②発作症状が変動する、③左右で同期しない体の動き、④下腹部を激しく動かす、⑤頭や体を左右に揺らす、⑥発作中に閉眼している、⑦発作中に泣く、⑧発作中の出来事を覚えている、⑨発作後の錯乱がない、⑩睡眠時に生じた発作にみえるが、脳波所見では覚醒状態であったことが確認されることが指摘されている²⁾。

・しかし、単独で確定診断できる症状はなく、参考所見と考えるべきである。

・PNES の疑いがある場合には環境調整や精神療法を行いながら、臨床症状の推移を観察しつつ時間をかけて診断を確定する必要がある。

・頻度は少ないものの、PNES の患者が発作時に尿失禁や咬舌があったと報告することがある³⁾。
失禁や咬舌は PNES を否定するものではない⁴⁾。

・発作終了後 10～20 分以内にプロラクチン濃度の上昇を伴う場合は PNES ではない可能性が高い⁵⁾。

3) PNES 診断の確度には疑診から確診まで 4 段階があり、それぞれの基準を表 1 に示した⁵⁾。
発作目撃あるいは発作ビデオで疑診 (possible)、おそらく確実 (probable)、臨床的に確実 (clinically established) と診断するが、確診 (documented) のためには発作時のビデオ脳波同時記録のできる専門施設への受診が必要となる。

・確定診断のための入院は発作時ビデオ脳波記録を目的とするが、実際に医療スタッフにより発作を観察できるメリットもある。

・入院して抗てんかん薬を減量・中止する場合は、それまで抑止されていたてんかん発作が顕在化したり、一定期間以上投与されていたフェノバルビタールやベンゾジアゼピン系薬剤の離脱発作やてんかん発作重積状態誘発の危険性に留意する。

表 1. PNES 診断の確度⁵⁾

診断の確度	情報源	脳波
疑診 (Possible)	発作の目撃者あるいは 本人の陳述	ルーチン脳波あるいは断眠脳波で、発作間欠期にてんかん異常波がない
ほぼ確実 (Probable)	医師が発作ビデオあるいは発作を目撃して、 PNES に典型的な症状を確認	同上
臨床的に確実 (clinically established)	てんかん発作診断に経験のある医師が発作ビデオあるいは発作を目撃して、 PNES に典型的な症状を確認したが、発作時脳波はない	ルーチンあるいは携帯型脳波計で、真のてんかん発作であればてんかん性異常波を伴う発作症状でありながら、典型的な発作時記録でてんかん異常波がない
確定診断 (Documented)	てんかん発作診断に経験のある医師が発作時のビデオ脳波を確認	典型的な PNES 発作の直前、発作中、発作直後のビデオ脳波記録で、てんかん異常波がない

文献

- 1) 兼本裕祐、藤原建樹、池田昭夫、他：心因性発作（いわゆる偽発作）に関する診断・治療ガイドライン．日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告．てんかん研究 2009；26：478－482
- 2) Avbersek A, Sisodiya S: Does the primary literature provide support for clinical signs used to distinguish psychogenic nonepileptic seizures from epileptic seizures? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81:719e725
- 3) Oliva M, Pattison C, Carino J et al: The diagnostic value of oral lacerations and incontinence during convulsive "seizures". Epilepsia 49: 962-967, 2008
- 4) Oto M, Conway P, McGonigal A et al: Gender differences in psychogenic non-epileptic seizure. Seizure 14: 33-39m 2005
- 5) LaFrance Jr WC, Baker GA, Duncan R, et al. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: A staged approach A report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. Epilepsia, 54(11):2005-2018, 2013

検索式・参考にした二次資料

((psychogenic AND (nonepileptic OR non-epileptic)) OR PNES) AND (therapy[sh] OR psychotherapy[mh]) Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31; English; Japanese

PubMed=92

psychogenic seizures

Cochrane=3

CQ14-2 心因性非てんかん発作の治療はどうか

要約

1. 心因性非てんかん発作 (psychogenic non-epileptic seizures, PNES) の診断が確定した例の治療には、①非難のニュアンスを出さずに良い知らせとして診断を明確に告知する、②抗てんかん薬の必要がないことを説明する、③きっかけとなる誘発因子や症状を持続させる因子をリストにする、④精神医学的評価を受けてもらう、⑤個人精神療法や家族精神療法を実施する、⑥気分障害、不安障害、身体化障害が合併する場合には向精神薬の使用を考慮する。
2. 抗てんかん薬は減量・中止するのが原則だが、精神状態の一時的悪化やてんかん発作の顕在化といったリスクを伴う。
3. 精神遅滞 (知的障害) が存在する場合には、患者・家族への診断の説明・告知とともに、社会的・心理的環境調整を行う。
4. 真の発作を合併している場合には、患者・家族にどのタイプの発作が PNES でどのタイプがてんかん発作かに関する十分な説明を行う。

解説

1) 発作時のビデオ脳波同時記録で PNES の存在が確認された場合でも、全て発作が PNES であるとは限らないことを顧慮するならば、当初の説明は、「てんかんでなく気持ちの方から来る発作も起こっている可能性がある」といった程度に止めた方が安全と思われる¹⁾。

・てんかん発作の合併がなく、PNES が月 2 回以上あり、IQ が 70 以上の例では、4 か月間の認知行動療法 (cognitive behavioral therapy, CBT) が中等度以上のエフェクトサイズで発作頻度を有意に減少させ、3 か月以上の発作抑制率のオッズ比が 3.125 であったとの RCT が報告された²⁾。

・投薬が長期間に及んでいる場合には、「自分はてんかんであるから就労できない」「子供を産めない」など、てんかんであることが人生設計の大きな柱となっている人たちが存在しており、こうした人たちにおいてはアイデンティティの喪失による激しい心理的動揺が出現する可能性がある。てんかん診断の否定は、新たなアイデンティティの形成とセットで行われる必要がある。

・発作時のビデオ脳波同時記録に成功した場合、これを患者・家族に供覧し、説明を行うことは教育的に効果のあることが多いが、その際には PNES は偽物の発作であるといった価値判断を交えずに行う必要がある。PNES の多くは仮病や詐病では無く、内因性の葛藤が表出した発作だからである。

- ・ 精神科医に紹介する際は「全ての可能性を尽くすために精神科の先生にも治療のアドバイスを受けましょう」など、自分のところから当該の患者を追い出したと受け取られない言い方を工夫すべきであり、少なくとも一定期間は併診で診察を行うことが望ましい。

2) 抗てんかん薬は減量・中止するのが原則である³⁾。特に中止に際しては、離脱症候群の出現や投薬によって抑制されていたてんかんの顕在化の可能性があることを、予め患者・家族に説明しておく必要がある¹⁾。

- ・ 抗てんかん薬の減量・中止の際に発作再燃への不安が大きい場合や、家庭で緊急受診など十分な対応を取ることが困難な場合には短期間の入院治療の適応となる。

- ・ 発作の頻発により患者・家族が不安をもち入院治療を希望する場合には、精神科医と連携して精神療法の一環として入院させることを説明し、長期入院にならない工夫が必要である。

3) 精神遅滞を伴う場合は、患者・家族への診断の説明・告知とともに、社会的・心理的環境調整を行う。内省を伴う本格的な精神療法は困難なことが多く、自分を保護してくれていた肉親の喪失や職場・作業所での人間関係の大きな変化など、PNES が出現した状況を良く聴取する¹⁾。

- ・ PNES を起こしても発作を起こすと多くの職員がかまってくれる、入院できるなどの疾病利得のない状況を確保する。PNES を起こさなくても患者が一定の注目と保護を受けることができるような環境調整を行う必要がある。

4) PNES にてんかん発作が併存する場合は、PNES が存在することの説明は転科や投薬の中止などの基本的な治療の枠組みの変更に結びつかないので、患者・家族に比較的受け入れやすい。

- ・ 真の発作を合併している場合には、患者・家族にどのタイプの発作が PNES でどのタイプがてんかん発作かに関する十分な説明を行い、抗てんかん薬は可能な限り用量を減らして単剤化する。

文献

1) 兼本裕祐、藤原建樹、池田昭夫、他：心因性発作（いわゆる偽発作）に関する診断・治療ガイドライン．日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告．てんかん研究 2009；26：478－482

2) Goldstein LH, Chalder T, Chigwedere C, et al. Cognitive-behavioral therapy for psychogenic nonepileptic seizures A pilot RCT. Neurology 2010;74:1986-1994

3) Kerr MP, Mensah S, Besag F, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. Epilepsia 52(11): 2133-2138, 2011 (レベルIV)

検索式・参考にした二次資料

((psychogenic AND (nonepileptic OR non-epileptic)) OR PNES) AND (therapy[sh] OR psychotherapy[mh]) Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31; English; Japanese

PubMed=92

psychogenic seizures

Cochrane=3

第15章 てんかんの精神症状

CQ15-1 てんかんに伴う精神病の種類とそれぞれの治療法はなにか

要約

1. てんかんに伴う精神病は、交代性精神病を含む発作間欠期精神病と発作後精神病が大半を占める。
2. 精神病の治療は統合失調症に準じて症状に応じた抗精神病薬を用い、原因と考えられる抗てんかん薬がある場合には減量・中止を考慮する。
3. 精神病症状寛解後の抗精神病薬の減量は慎重に行う。精神病症状の持続の長い例では、完全寛解から1～2ヶ月してから漸減する。
4. 発作後精神病に関しては、発作群発後の意識清明期ないしは精神病症状が出現する直前の躁状態の時期に、ベンゾジアゼピンないしは鎮静作用のある抗精神病薬を投与して睡眠を確保する。

解説

1) 精神病（精神病性障害、あるいは精神病症状）とは、妄想、病識を欠く著明な幻覚、あるいは滅裂言語、解体行動（disorganized behavior）、緊張病性行動（catatonic behavior）など、明らかに異常な行動をいう。メタ解析¹⁾では、てんかんに合併する精神病の頻度は、てんかん全体では5.6%（95%CI：4.8～6.4%、オッズ比7.8）、側頭葉てんかんでは7%（95%CI：4.9～9.1%）である。発作間欠期精神病が5.2%（95%CI：3.3～7.2%）、発作後精神病が2%（95%CI：1.2～2.8%）である。発作前精神病や発作時精神病はまれである。

・発作間欠期精神病²⁾は、強い情動変化を伴う妄想性精神病で、統合失調症に典型的なあやつられ体験などの第1級症状を伴うこともあるが、統合失調症と異なり感情は保たれる。

・交代性精神病²⁾は発作間欠期精神病の亜型で、発作抑制とともに多形性の感情・妄想症状が生じる。脳波検査を行うと強制正常化（逆説的正常化）がみられることが多いが、診断は脳波検査を行わなくとも可能である。外科治療による発作消失時に生じることもある³⁾。

・発作後精神病²⁾は、発作の群発後（まれには単独発作後）、24～48時間の意識清明期を経て、1週間以内に幻視・幻聴・妄想が生じる。多形性で情動変化を伴い、数日～数週間（通常は1～2週間）持続する。

2) 精神病の治療は統合失調症に準じて抗精神病薬を使用する⁴⁾。多くの抗てんかん薬は肝代謝酵素を誘導し、抗精神病薬の効果を減弱させるため、高用量の抗精神病薬が必要となること

がある⁵⁾。抗てんかん薬が精神病症状を誘発したと考えられる場合は、その抗てんかん薬の減量、中止を考慮する^{4,5)}。

- ・精神病症状寛解後の抗精神病薬の減量は慎重に行い、精神病症状の持続の長い例では、症状の完全寛解から1～2ヶ月してから漸減する⁵⁾。

- ・発作群発後の意識清明期ないしは躁状態の時期に、ベンゾジアゼピンないしは鎮静作用のある抗精神病薬を投与して睡眠を確保することで、発作後精神病の発症を予防したり、精神病症状が軽く済む可能性がある⁴⁾。

文献

- 1)Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ et al. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry 2014, 14:75
- 2)Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D: The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: a proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. Epilepsy Behav. 10: 349-353, 2007
- 3)González Mingot C, Gil Villar MP, Calvo Medel D, et al. Epileptic peri-ictal psychosis, a reversible cause of psychosis. Neurologia. 2013 Mar;28(2):81-7
- 4)松浦雅人、藤原建樹、池田昭夫, 他:成人てんかんの精神医学的合併症に関する診断・治療ガイドライン. てんかん研究 24(2):74-77, 2006
- 5)Kerr MP, Mensah S, Besag F, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. Epilepsia 52(11): 2133-2138, 2011

検索式・参考にした二次資料

epilepsy[majr] AND mental disorders[majr] AND therapy[sh] Filters: Clinical Trial; Meta-Analysis; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Publication
PubMed=86

CQ15-2 てんかんに伴ううつ病や自殺関連行動への対応をどうするか

要約

1. てんかんに合併するうつ病の治療は、個人ごとに工夫した心理的治療と抗うつ薬治療を行う。
2. 抗うつ薬の第1選択薬はSSRIやSNRI等の新規抗うつ薬である。
3. 初回のうつ病エピソードでは回復後の抗うつ薬の減量・中止は慎重に行い、2回以上のうつ病エピソードでは回復後も抗うつ薬を継続する。
4. うつ病の既往のある人は、気分安定作用をもつ抗てんかん薬の減量は注意して行う。
5. 抗てんかん薬は自殺関連行動を増加させる可能性があり、抗てんかん薬の負の向精神作用についての情報を患者・家族に提供し、高リスク例についてはメンタルヘルスの専門家にコンサルトする。

解説

- 1) てんかんとうつ病に関するメタ解析¹⁾では、現在および過去1年間の活動性うつ病の合併頻度は23.1% (95%CI : 20.6~28.3%)、オッズ比は 2.77 (95%CI : 2.09~3.67) であった。生涯有病率は13.0% (95%CI : 5.1~33.1%)、オッズ比は2.20 (95%CI : 1.07~4.51) であった。
- 2) 治療は個別の支持的療法、心理教育、認知行動療法 (CBT)、および抗うつ薬を用いる²⁾。系統的レビュー^{3, 4)}では、抗うつ薬もCBTも有効であり、とくに個人ごとに工夫したCBTが有用であった。
 - ・抗うつ薬の第1選択には発作を増悪させることの少ない選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) あるいはセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) などの新規抗うつ薬を用いる。副作用を減じるため少量から始め、効果が出現するまで増量する。
 - ・SSRIのうちフルボキサミンなどの酵素阻害薬は抗てんかん薬の血中濃度を上昇させることがある。
 - ・抗てんかん薬と炭酸リチウムを併用すると、発作増悪や神経毒性などの副作用が生じることがあり、とくにカルバマゼピンと併用するときは脳症に注意する。
 - ・初回のうつ病エピソードでは、回復後も6か月間程度は抗うつ薬を継続し、2回以上のうつ病エピソードでは、回復後も2年間程度は継続する。
 - ・気分障害の既往のある人は、気分安定作用をもつ抗てんかん薬 (カルバマゼピン、オキシカルバゼピン、バルプロ酸、ラモトリギン) の減量は注意して行う。
- 3) 抗てんかん薬の負の向精神作用についての情報を提供し、とくに精神障害の既往のある人

は自殺念慮の発現に注意する。

・自殺念慮の既往のある人は抑うつを惹起する抗てんかん薬を避け、挿間性の行動変化の既往のある人は発作消失時のうつ症状発現に注意し、高リスク例についてはメンタルヘルスの専門家にコンサルトする²⁾。

・系統的レビュー⁵⁾では、抗てんかん薬服用と自殺関連行動のエビデンスは十分でないが、エキスパートコンセンサスでは、①抗てんかん薬により精神症状が出現し、自殺傾向に結びつくことがあるが、その頻度はきわめて少なく、実態が明らかでない、②てんかんの自殺は多要因であり、仮にリスク要因があっても治療をやめるべきでない、③抗てんかん薬を開始したり変更するときは、患者に気分の変化や希死念慮が生じたら主治医に報告するように伝える、④薬物の臨床試験の際に、精神医学的家族歴、既往歴、自殺行動歴、自殺評価スケールを用いて、抗てんかん薬による精神科的副作用情報についても集積すべきである、と提案している⁶⁾。

文献

- 1)Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013 Feb 5;80(6):590-9
- 2)Kerr MP, Mensah S, Besag F, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia* 52(11): 2133-2138, 2011
- 3)Mehndiratta P, Sajatovic M: Treatments for patients with comorbid epilepsy and depression: A systematic literature review. *Epilepsy Behav* 28 (2013) 36-40
- 4)Gandy M, Sharpe L, Perry KN. Cognitive behavior therapy for depression in people with epilepsy: a systematic review. *Epilepsia*. 2013 Oct;54(10):1725-34
- 5)Ferrer P, Ballarín E, Sabaté M. Antiepileptic Drugs and Suicide: A Systematic Review of Adverse Effects *Neuroepidemiology* 2014;42:107-120
- 6)Mula M, Kanner AM, Schmitz B, et al. Antiepileptic drugs and suicidality: An expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia*, 54(1):199-203, 2013

検索式・参考にした二次資料

epilepsy AND (mental disorders OR depression OR mood OR suicide)

Cochrane=303

epilepsy[majr] AND (depres* OR suicide) Filters: Clinical Trial; Meta-Analysis;
Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Publication date from 2008/01/01 to
2015/12/31; English; Japanese

PubMed=104