

## ■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

兼子直<sup>1)</sup>、管るみ子<sup>2)</sup>、田中正樹<sup>3)</sup>、和田一丸<sup>4)</sup>

日本てんかん学会ガイドライン作成委員会

委員長 藤原建樹

委員 池田昭夫、 井上有史、 亀山茂樹、 須貝研司

1) 弘前大学医学部神経精神科、2) 福島県立医科大学神経精神科、3) 国立病院機構静岡てんかん神経医療センター、4) 弘前大学医学部保健学科

### 1 はじめに

妊娠可能年齢にあるてんかんを持つ女性に対する治療、とくに抗てんかん薬（AED）療法については種々の点に配慮する必要があるが、このガイドラインでは妊娠前、妊娠中、出産時・産褥期及び産後（乳幼児期）の時期別にまとめてある。それぞれの時期の解説ところで今後さらなる研究により補足すべき諸点についても触れたが、最も配慮が必要な時期は妊娠前の準備期間である<sup>1)</sup>。

### 2 妊娠前

---

#### (1) 妊娠前カウンセリングに十分な時間をとる

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討議し、その可否の判断は本人とその家族にゆだねる。

（提供すべき情報には経口避妊薬に対する AED の作用、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）

#### (2) 妊娠前の発作の抑制を試みる

a) 必要最小限の AED 単剤で試みる。Trimethadione (TMD) は使用せず、valproate (VPA) 投与が必須の症例では徐放剤が望ましい。単剤での投与量の目安は primidone (PRM)、carbamazepine (CBZ) は 400mg、VPA は 1000mg、phenytoin (PHT) は 200mg/日以下が望ましい。

b) とくに避けるべき AED の組み合わせ PHT または CBZ とバルビツール剤、VPA と CBZ

#### (3) 葉酸の補充を行う

---

### 解説

発作、患者の育児能力、家族から期待できる援助の程度を勘案し、妊娠、出産が現実的な女性患者では安全な妊娠・出産の要点は妊娠前の準備にあるといっても過言ではない。そのため、主治医はその準備期間中は避妊を勧める必要があるが、その際には phenobarbital (PB)、PHT、CBZ、などは経口避妊薬の効果を減ずることを念頭に、50 $\mu$ g 以上のエストロジェ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<sup>1,2)</sup>。因みに VPA は経口避妊薬と相互作用を起こさない<sup>3)</sup>。

AED による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え計画的な出産が望ましい。その患者が AED の減量・整理もしくは断薬可能か否かは妊娠前に、てんかんの重症度などに配慮して個別に考えなければならない問題である。

発作が十分に抑制されていない症例では、可能であれば多剤併用療法から単剤療法、最低限の有効用量へなどの変更を計るべきである。

妊娠前カウンセリングでは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。主な前方視的研究結果をまとめると、妊娠第 1 期に服薬して出産した時の平均奇形頻度は 11.1% (一般人口では 4.8%) になる<sup>4)</sup>。奇形の種類については、口唇裂、口蓋裂、心奇形の頻度が高い<sup>5)</sup>。また、VPA、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、各 AED に被曝した児の小奇形には共通しているものが多く、薬物特異性の存在は疑わしい。

妊娠中に AED に曝露した胎児の中樞神経系の奇形について、神経画像所見 (CT, MRI 所見) の異常を指摘した報告<sup>6-12)</sup> では、軽度の脳萎縮・脳室拡大・透明中核のう胞など非特異的な所見が多く共通する異常はみられなかったが、個々の症例についてみると異常所見を示した例には VPA 服用例が多い。しかし、中樞神経系の奇形に関しては CT、MRI 導入前の報告ではその頻度は正確性に問題を孕んでいることに留意する必要がある。

奇形に関する国際共同研究<sup>13)</sup>の結果では、各 AED の奇形発現頻度は、単剤投与で primidone (PRM) 14.3%、VPA 11.1%、phenytoin (PHT) 9.1%、CBZ 5.7%、phenobarbital (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 以下で奇形発現は無く、奇形を有する児の 90% は CBZ 400mg、PHT 200mg 以上に被曝していた。

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、投与量は 1,000mg/日以下、血中濃度は 70  $\mu$ g/ml 以下とすることが望ましい (600mg 以下の被曝では奇形は観察されず、1000mg 以上での奇形頻度は 29.8% であった)。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、高血中濃度を避けるためには VPA が必要な症例では徐放剤が望ましい。

AED の併用で奇形発現率が著しく高まる<sup>13,14)</sup>が、とくに VPA+CBZ あるいは PHT+PRM+PB のような特定の薬剤の組み合わせが奇形発現を増加させる。Zonisamide (ZNS) の催奇性に関しては、多剤併用下では常用量、治療濃度でも奇形を発現させる可能性があるが、現時点では ZNS 単剤での催奇形性は明らかではない。

以上より、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し、trimethadione (TMD) は投与せず、VPA が必須な症例では徐放剤を用いる。AED 量は妊娠前から必要最小限の投与量にしておくことが望ましい。一部の AED は血中葉酸濃度を低下させることが知られており、将来奇形の発生するリスクを軽減させるため<sup>15)</sup>、妊娠前から葉酸を補充 (0.6mg/日) することも必要とされる。より多くの葉酸補充量を示すガイドラインもあるが、neural tube defects と葉酸補充量を報告した論文をまとめた結果では非妊娠時 0.4mg/日、妊娠時 0.6mg/日、授乳期 0.5mg/日である<sup>16,17)</sup>。

### 3 妊娠中

- 
- (1) 定期的な通院を勧め、胎児モニタリング、AED・葉酸濃度を測定する
  - (2) AED 投与量の増量は服薬が規則的であつ発作が悪化した時にのみ行う。
  - (3) VPA、CBZ 服用例では妊娠 16 週で血清 AFT の測定、妊娠 18 週で超音波診断を行う。
  - (4) 全般性強直間代発作を起こす症例では切迫流・早産に注意する。
- 

## 解説

産科及びてんかんの治療担当科への定期的な通院を勧め、胎児モニタリング、AED・葉酸濃度を測定する。AED 濃度測定は発作防止上有益である。妊娠第 16 週頃に  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) 濃度の測定、妊娠第 18 週頃に超音波スキャンを施行することも考慮すべきである。これは VPA、CBZ を投与しているときにはとくに重要となる。たとえ AFP が高値であっても 2 分脊椎、無脳症などを発見するには羊水穿刺は不要で、超音波スキャンで判定出来るものと考えられている<sup>18)</sup>。葉酸は DNA、RNA 合成に必要であるが、PB、PHT、PRM などの AED により減少するため、葉酸の需要が妊娠で高まることに留意する必要がある。低値の時は 0.6mg/日の葉酸の補充が望ましい。

妊娠によるてんかん発作頻度の変化について、AED のコンプライアンスを厳密に検討した結果では 70%以上の症例において妊娠中の発作頻度は変化せず、約 20%で増加、約 10%で減少している<sup>19)</sup>。国際共同研究結果でも服薬が規則的であれば全般発作の 83%、部分発作の 76%で発作頻度は変化していない<sup>1)</sup>。ただし、全般発作に比較し部分発作の方が妊娠により発作頻度は変化しやすい。妊娠前に 2 年以上発作がコントロールされている例では、2 年以内に発作を認めた例に比し、有意に妊娠中（および分娩時、分娩後）に発作が出現する頻度が低いとする報告もあり<sup>20)</sup>、参考となる。

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、妊娠中は血中タンパク減少により遊離型 AED が増加するため、たとえ血中濃度が低下しても自動的に AED 量を増やすべきではない。AED の増量は服薬が規則的であつ発作が悪化した時にのみ行うのが良い。

てんかん発作の妊娠に及ぼす影響については、発作は一過性にプロラクチン濃度を上昇させるので、月経周期に影響を与え、受胎頻度が減少する可能性があり、実際にてんかん女性の妊娠率は低いことも知られている。これには AED が各種ホルモン濃度を変化させることも影響を与えている。妊娠中の母親が全般性強直間代けいれんを起こすと胎児は低酸素状態になるだけでなく切迫流産、早産の原因になり得るが、妊娠初期のけいれん発作による児の低酸素状態が直接、奇形を誘発するという証拠はない。

## 4 出産時及び産褥期

---

- (1) 基本的に通常分娩が可能。
- (2) 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。
- (3) 出産時には児にビタミン K を投与する・
- (4) 授乳は原則的に可能 (benzodiazepine とバルビツール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、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)。
- (5) 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。
  - (6) 母親の睡眠不足を避けるため、可能な場合には育児で家族の協力を求める。
- 

#### 解説

出産時に全般性強直間代発作が 1-2%の頻度で起こる。AED 濃度が治療閾にある患者あるいは部分発作を持つ患者では発作を起こす可能性は少ないが<sup>21)</sup>、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。てんかん女性の分娩に関しては、てんかん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、てんかんをもっていても多くの場合は通常の出産が可能であることを認識すべきである。なお、母体の AED 治療に起因する新生児出血に対しては、ビタミン K の予防的投与が有効である。

AED は母体血中から種々の割合で母乳中にも排泄され<sup>22)</sup>、授乳が臨床的に問題となるのは、半減期の長い benzodiazepine (BDZ) と PRM、PB などのバルビツール剤<sup>22)</sup>、母乳内移行率の高い ZNS<sup>23)</sup> である。実際、母胎から経胎盤的に児に移行した BDZ とバルビツール剤は生後 1 週間は児の体内から代謝排泄されない<sup>5)</sup>。一方、症例報告ではあるが ZNS の授乳は大きな問題はないという報告もある<sup>23)</sup>。benzodiazepine と PRM、PB などのバルビツール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、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 (児で難しければ、母体と母乳中の濃度) を測定するなどの臨機の対応をすべきである。胎生の 38 週間ずっと曝露され続けているので、器官形成がほぼ出来上がっている新生児期の 1 週間に多少排泄が遅延することと、初乳授乳を犠牲にすることの意義を十分に考慮する必要がある。

一部の症例では産後に AED 血中濃度が上昇する場合があり、AED の投与量を調整する必要がある。産後は育児のため母親が睡眠不足に陥り発作の悪化を招く場合もあり、また母親自身の育児能力に問題がある場合には育児を継続する上で家族の協力を求めるよう、指導が必要である。

## 5 産後 (乳幼児期)

---

- (1) 小児科医、小児神経科医による心身の発達検査を定期的に行うことが望ましい。
  - (2) ハンディキャップを持つ子供、発達の遅れている子供に対する適切な指導を行う。
- 

#### 解説

児の発達には両親の教育水準、とくに母親の教育水準、社会経済的な状況、母親の発作型あるいは妊娠中の発作頻度、児の性、同胞の有無、日中に受けている育児上のサービスの種類などが関与しており<sup>25,26)</sup>、これらの要因が十分にコントロールされた研究は少ない。しかし、これまでの研究によると学童期になり次第に精神運動発達の遅れが明らかとなる場合があり、しかもその遅れには妊娠中の発作の有無などより、むしろ育児環境、母親の育児能力が重要であることで見解は一致している。児が子宮内で曝露した AED の種類により児の精神運動発達に対する影響が異なり、CBZ より VPA に被曝した児の発達、就中、言

語系の遅れが著しいという報告<sup>27,28)</sup>もあるが、見解は一致していない。従って、定期的に発達検査を行い、問題点を早期に発見し遅れに対応した適切な対策が必要となる。

## 6 今後の検討課題

ここで述べてきた諸点を配慮することにより、服薬てんかん妊婦でも従来より一層安全な妊娠・出産が可能となる。しかし、児の発達についてはこれまでの報告にはそれぞれ限界があり、種々の条件をコントロールした予期的大規模研究が待たれる。新薬の催奇性に関する基本的なデータは EURAP からある程度期待はできよう。問題は中枢神経系の奇形頻度であり、これらの正確な頻度、責任薬の同定、対策については MRI、CT 検査を行い、あるいは遺伝子異常に伴う奇形を除外した研究が無ければ AED の催奇性に関する正確な結果は得られず、これが現在のガイドラインの限界である。今後本邦に新たな AED が導入されるが、それぞれの AED の安全性は新たな検討課題となる。

## ■ 文献

- 1 Kaneko S. Pregnancy and quality of life in women with epilepsy. Clin Ther 1998 ;20(Suppl. A):30-47.
- 2 Guberman A. Hormonal contraception and epilepsy. Neurology 1999; 53 (Suppl 1): S38-S40.
- 3 Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. CNS Drugs 2002;16: 263-272.
- 4 Kaneko S. Antiepileptic drug therapy and reproductive consequences: functional and morphologic effects. Reprod Toxicol 1991;5:179-198.
- 5 Bossi, L. Fetal effects of anticonvulsants. In: Morselli PL, Pippenger CE, Penry JK. eds. Antiepileptic drug therapy in pediatrics. New York: Raven Press, 1983:37-64.
- 6 Okada T, Tomoda T, Hisakawa H, Kurashige T. Fetal valproate syndrome with reduction deformity of limb. Acta Paediatr Jpn 1995;37:58-60.
- 7 Huot C, Gauthier M, Lebel M, Larbrisseau A. Congenital malformations associated with maternal use of valproic acid. Can J Neurol Sci 1987;14:290-293.
- 8 Ardinger HH, Atkin JF, Blackston RD, Elsas LJ, Clarren SK, Livingstone S et al. Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. Am J Med Genet 1988;29:171-185.
- 9 Lindhout D, Omtzigt JG, Cornel MC. Spectrum of neural-tube defects in 34 infants prenatally exposed to antiepileptic drugs. Neurology 1992;42(4 Suppl 5):111-118.
- 10 Gigantelli JW, Braddock SR, Johnson LN. Blepharoptosis and central nervous system abnormalities in combined valproate and hydantoin embryopathy. Ophthal Plast Reconstr Surg 2000;16:52-54.
- 11 McMahon CL, Braddock SR. Septo-optic dysplasia as a manifestation of valproic

acid embryopathy. *Teratology* 2001;64:83-86.

12 Kozma C. Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. *Am J Med Genet* 2001 Jan 15;98(2):168-175.

13 Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999;33:145-158.

14 Kaneko S, Otani K, Fukushima Y, Ogawa Y, Nomura Y, Ono T et al. Teratogenicity of antiepileptic drugs: analysis of possible risk factors. *Epilepsia* 1988;29:459-467.

15 Ogawa Y, Kaneko S, Otani K, Fukushima Y. Serum folic acid levels in epileptic mothers and their relationship to congenital malformations. *Epilepsy Res* 1991 ; 8: 75-78.

16 Yerby MA. Management issues for women with epilepsy. Neural tube defects and folic acid supplementation. *Neurology* 2003; 61: S23-s26.

17 Oakley GP. Folic-acid-preventable spina bifida and anencephaly. *Bull WHO* 1998 ;76 (suppl 2): 117-117.

18 Nadel AS, Green JK, Holmes LB, Frigoletto FD, Benacerraf BR. Absence of need for amniocentesis in patients with elevated levels of maternal serum alpha-fetoprotein and normal ultrasonographic examinations. *N Engl J Med* 1990 ; 323: 557-561.

19 Otani K. Risk factors for the increased seizure frequency during pregnancy and puerperium. *Folia Psychiat Neurol Jpn* 1985;39:33-41.

20 Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E, Benjamin A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:371-379.

21 Katz JM, Devinsky O. Primary generalized epilepsy: a risk factor for seizures in labor and delivery ? *Seizure* 2003; 12: 217-219.

22 Kaneko S, Fukushima Y, Sato T, Ogawa Y, Nomura Y, Shinagawa S. Breast feeding in epileptic mothers. In: Sato T, Shinagawa S eds. *Antiepileptic drugs and pregnancy*. Current clinical Series 9. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984: 38-45. 23

Shimoyama R, Ohkubo T, Sugawara K. Monitoring of zonisamide in human breast milk and maternal plasma by solid-phase extraction HPLC method. *Biomed Chromatogr* 1999; 13: 370-372.

24 Kawada K, Itoh S, Kusaka T, Isobe K, Ishii M. Pharmacokinetics of zonisamide in perinatal period. *Brain & development* 2002; 24: 95-97.

25 Hirano T, Fujioka K, Okada M, Iwasa H, Kaneko S. Physical and psychomotor development in the offspring born to mothers with epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45(suppl.8): 53-57.

26 Koch S, Titze K, Zimmermann RB, Schroder M, Lehmkuhl U, Rauh H. Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents. *Epilepsia*

1999; 40: 1237-1243.

27 Dean JCS, Hailry H, Moore SJ, Lloyd DJ, Turpenny PD, Little J. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. J Med Genet 2002; 39: 251-259.

28 Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, Isoaho M, Matila R, Kotila M, Nylund T, Bardy A, Kaaja F, Granstrom ML. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. Neurology 2004; 62: 28-32.