

CQ12. バルプロ酸を服用する妊娠可能年齢の女性に対する対応は？

推奨

1. 妊娠が可能な年齢の女性に対しては、バルプロ酸服用を必要とする原疾患（てんかん、双極性障害等の精神疾患）の重篤度や日常生活への影響を妊娠前から評価し、妊娠出産が現実的か否かについて本人及び家族に十分に検討させ、判断を求めることを強く推奨する。(I)
2. 胎児への影響を考慮し、妊娠可能年齢の女性にはバルプロ酸の使用を避けることを推奨する。(I)
3. すでに服用しているバルプロ酸を中止する場合は、経験のある医師の下で十分に配慮しながら実施する。(I)
4. やむを得ずバルプロ酸を妊娠中も継続して使用する場合は、その影響が用量依存的であることを考慮し、可能な限り少量に留めることを勧める。(II)
5. 一般的に、神経管閉鎖障害予防のために、葉酸投与を推奨する。(I)

解説

バルプロ酸は抗てんかん薬として開発され、その後気分安定薬としても使われるようになった薬剤である。バルプロ酸開発以前から使われていた抗てんかん薬であるフェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピンなどに比べ、安全性が比較的高いため広く用いられるようになった。例えば同じく抗てんかん薬・気分安定薬として用いられるカルバマゼピンは、生命に関わ

る皮膚症状や無顆粒球症といった重篤な副作用を時に発生させるが、バルプロ酸にはそのようなリスクが少ない。しかし、バルプロ酸は催奇形性を有することや児の発達に影響を及ぼすことが知られており、妊娠可能な年齢の女性や妊産婦に用いる際には注意を要する。

1. バルプロ酸を服用する必要があるようなてんかん患者や双極性障害等の精神疾患患者が、安全な妊娠出産を行う要点は、妊娠前の準備にある。家族の状況や本人の問題解決能力もまちまちであり、薬剤の効果も個体によるばらつきがあることから、原疾患の治療に当たる主治医による個別の対応を要する。リスクの少ない薬剤への切り替えも可能であるが、切り替え期間中は妊娠を防ぐよう指導する必要がある。妊娠出産の最終的な決断は本人に委ねることになるが、事前にパートナーや家族に対して十分インフォームし、検討した上で行われるべきである。

2. バルプロ酸服用と先天奇形、先天性の大奇形の発生については、多数のてんかん患者および比較的少数の双極性障害患者の前方視的観察研究の結果から得られたデータがある。NICE (National Institute for Health and Care Excellence) ガイドラインで採用されているデータでは、患者同士の先天奇形のオッズ比の合計は 4.07 (95% 信頼区間 [2.41, 6.88])^{1) 2) 3)}、大奇形発生では 2.60 (95% 信頼区間 [1.18, 14.03])^{2) 3) 4) 5) 6) 7) 8) 9)}とされている。神経管閉鎖障害との間に有意な関連があるという前向き研究も NICE に採用されており、そのオッズ比は 10.41 (95% 信頼区間 [3.85, 28.14])¹⁰⁾である。結果の重要性を考えると妊娠可能女性に対するバルプロ酸の新規の使用は避け、すでに服用している場合は奇形に対するリスクが低いとされる薬剤への置換などを推奨する。

また、バルプロ酸を服用していた母親から出生した児のIQ値と言語性IQ値が、有意に低いという前向き観察研究の結果がいくつかある。NICEによるメタアナリシスの結果では有意差があり、総IQ値の標準化平均差は -0.35 (95% 信頼区間 [-0.60, -0.10])^{11) 12) 13) 14)}である。また、9年後のフォローアップ時に自閉スペクトラム症と診断される者が有意に多いというデータも NICE では取り上げられており、そのオッズ比は 3.82 (95% 信頼区間 [2.15, 6.80])¹⁵⁾である。IQ値低下の程度は少ないが有意差があり、単一の研究で

はあるが自閉スペクトラム症と診断される比率も高まることから、バルプロ酸服用中の妊婦から出生した児に対しては、小児科医、小児神経科医による定期的な心身の発達検査を考慮すべきかもしれない。

3. バルプロ酸で発作抑制が得られているてんかん患者に対して他剤への切り替えを行うと発作が再発ないし増加する場合がある。特にバルプロ酸の有効性が高い大発作は、無酸素、事故などにつながりやすく、胎児に危険な影響を及ぼす可能性がある。さらにいったん発作が起きてしまうと自動車運転免許失効などの処分を受けることがあり、生活に大きな影響を及ぼすことがある。代替薬を使用すれば催奇形性の面では安全性が高まるとしても、他の重篤な副作用等のために抗てんかん薬の切り替えが行えないケースもしばしば経験される。また、薬剤変更を行うにあたってバルプロ酸のリスクを強調すると、服薬アドヒアランスそのものが悪化し発作を誘発する可能性がある。したがって、てんかん患者の妊娠に際してバルプロ酸を中止ないし変更する場合は、てんかん診療に経験のある医師の下でむやみに不安を持たせないよう説明の仕方に配慮しながら実施することを推奨する。

4. EURAP(European and International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) の報告では、バルプロ酸単剤治療の場合 1日服用量が1500 mg を超えると奇形の発生率は24%に上るが、700 mg 未満では5.9%であった¹⁶⁾。兼子らの国際共同研究では、1日服用量が1000 mg 以上では47.6%と高値である一方1000 mg 未満では3.6%であったと報告されている¹⁷⁾。やむを得ず妊娠可能年齢の女性にバルプロ酸を継続する必要があるときは、バルプロ酸による奇形発生が用量依存的であることを考慮し、服用量を可能な限り少量に留める。

5. 従来から妊婦に対して神経管閉鎖障害予防の意味で葉酸の投与が行われている。バルプロ酸をはじめとする抗てんかん薬服用中の患者を対象とした十分なエビデンスはないが、全ての妊婦を対象とした大規模調査による神経管閉鎖障害への予防効果が示されている^{18,19)}。また、バルプロ酸服用中の母親から生まれた児に対する発達への影響を軽減したというデータもある²⁰⁾。葉酸は、安価で顕著な副作用も起こらないことを考慮し、過剰摂

取に留意した上での葉酸の投与を推奨する。葉酸の投与量については、厚生労働省が都道府県、政令市、日本医師会などに対して行った通知において、「妊娠の1ヶ月以上前から妊娠3ヶ月までの間、食品からの葉酸摂取に加えて、いわゆる栄養補助食品から1日0.4mgの葉酸を摂取すれば、神経管閉鎖障害の発症リスクが集団としてみた場合に低減することが期待できる」ことを情報提供するよう求めている²¹⁾。ただしこれは、てんかんのある女性を念頭においたものではない。てんかんのある女性については、American Academy of Neurology および American Epilepsy Society による報告で、妊娠前から少なくとも1日0.4mgの葉酸投与を行うことが提案されている²²⁾。なお、厚生労働書の通知では「葉酸摂取量は1日当たり1mgを越えるべきではないことを必ずあわせて情報提供する」という記載もあり、医療用の葉酸製剤では過剰摂取になることにも留意する。

文献

- 1) Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, et al: Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 64:1874-8, 2005.
- 2) Bodén R, Lundgren M, Brandt L, et al: Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study. *BMJ* 345: e7085, 2012
- 3) Canger R, Battino D, Canevini MP, et al: Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia*. 40:1231-6, 1999.
- 4) Charlton RA, Weil JG, Cunnington MC, et al: Comparing the General Practice Research Database and the UK Epilepsy and Pregnancy Register as tools for postmarketing teratogen surveillance: anticonvulsants and the risk of major congenital malformations. *Drug Saf.* 34:157-71, 2011.
- 5) Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V: Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology*. 60:575-9, 2003.
- 6) Kaneko S, Battino D, Andermann E et al: Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 33: 145-58, 1999.
- 7) Kini U, Lee R, Jones A, Smith S, et al: Influence of the MTHFR genotype on the rate of malformations following exposure to antiepileptic drugs in utero. *Eur J Med Genet.* 50: 411-20, 2007.
- 8) Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al: Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 77:193-8, 2006.

- 9) Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, et al: The Australian Register of Antiepileptic Drugs in Pregnancy: the first 1002 pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 47: 468-74, 2007.
- 10) Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al: Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology.* 78: 1692-9, 2012.
- 11) Adab N, Kini U, Vinten J, et al: The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 75: 1575-83, 2004.
- 12) Eriksson K, Viinikainen K, Mönkkönen A, et al: Children exposed to valproate in utero--population based evaluation of risks and confounding factors for long-term neurocognitive development. *Epilepsy Res.* 65: 189-200, 2005.
- 13) Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, et al: Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology.* 62: 28-32, 2004.
- 14) Rihtman T, Parush S, Ornoy A.: Developmental outcomes at preschool age after fetal exposure to valproic acid and lamotrigine: cognitive, motor, sensory and behavioral function. *Reprod Toxicol.* 41: 115-25, 2013.
- 15) Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, et al: Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 309: 1696-703, 2013.
- 16) Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al: Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. *Neurology.* 85: 866-72, 2015.
- 17) Kaneko S, Battino D, Andermann E et al : *Epilepsy Res* 33 : 145—158, 1999.
- 18) Wald NJ, Law M, Hoffbrand AV.: Folic acid fortification in the prevention of neural tube defects. *Am J Clin Nutr.* 80: 1665-6, 2004.
- 19) De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, et al: Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 (12), 2015.
- 20) Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al: Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. *Brain.* 134: 396-404, 2011.
- 21) 厚生労働省: 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. 児母第 72 号, 健医地生発第 78 号, 2000.
- 22) Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. 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.* 73:142-149, 2009.