

各論 9

てんかん

要 約

てんかん患者の妊娠・出産の支援にあたっては、妊娠に先立つ支援が最も重要である。正しい情報を提供し患者の不安を減らし、その患者にとって妊娠に最適な処方にあらかじめ調整する。妊娠後には、必要に応じて薬物の用量を調整し、産婦人科と連携して安全な妊娠・出産を支援する。抗てんかん薬を服用しながらの授乳は原則的に可能である。

1. 妊娠に先立つ支援

- 1) てんかん患者の児がてんかんになる可能性はそれほど高くない。
- 2) てんかんであっても基本的に通常の妊娠・出産が可能である。
- 3) 転倒する発作や強直間代発作は胎児に高いリスクがある。
- 4) 抗てんかん薬の胎児への主なリスクには、催奇形性の増加と、精神発達への負の影響がある。リスクの程度は、薬剤の種類と用量により大きく異なり、特に高用量（高血中濃度）のバルプロ酸は高リスクである。
- 5) 患者への上記の情報提供は、早期（思春期頃）から開始する。
- 6) その患者にとっての妊娠に最適な処方（発作リスク最小、児へのリスク最小）に調整する。調整には長期間を要することもあるので、早めに開始する。
- 7) 調整の原則は、
 - ①なるべく安全な薬を使用する（バルプロ酸はなるべく避ける）。
 - ②できるだけ少量で使用する。
 - ③できるだけ単剤で使用する。
 - ④バルプロ酸が必要不可欠な場合には、（i）徐放剤を使用する、（ii）極力少量（500～600 mg 以下）、低血中濃度で使用する、（iii）バルプロ酸の単剤少量で発作抑制困難な場合には、単剤多量より、2 剤併用となってもよいので極力バルプロ酸を減量する。
- 8) 葉酸を補充する

- 9) てんかん発作、抗てんかん薬と女性ホルモンは双方向に影響しあう。日頃からその点に注意を払い、必要に応じて産婦人科医と情報共有する。

II. 妊娠中・分娩時の支援

- 1) 妊娠中は薬物血中濃度がしばしば低下する。必要に応じて用量を増やし、発作の増悪を防ぐ。
- 2) 妊娠判明後は速やかに産婦人科医に情報提供(発作の症状と頻度、発作時の対応など)し、妊娠中を通じて連携を継続する。産婦人科医側は、得られた情報を院内共有する。
- 3) 妊娠・分娩管理を行う施設は周産期母子医療センターが理想的である。
- 4) 分娩中の全身けいれんには、抗けいれん薬投与とともに、母体・胎児の低酸素回避、鑑別診断が重要である。

III. 授乳の支援

- 1) 抗てんかん薬服用中の授乳は原則的に可能である。一部の薬を高用量・多剤使用時には注意を要する。
- 2) 寝不足と過労による発作を避けるため、混合栄養も柔軟に考慮する。

解 説

I. 妊娠に先立つ支援

以下、1～4の情報を正しく提供し患者の不安を軽減するとともに、その患者の妊娠・出産にとって最適な処方にあらかじめ調整しておくことが大切である。

1. 遺伝性

常染色体優性遺伝を示す一部のてんかん症候群を除けば、てんかん患者の児がてんかんになる可能性はそれほど高くない。最近の疫学調査では、40歳までの累積てんかん発症率は、一般母集団での1.3%に対して、てんかん患者の第一度近親者では4.7%（親4.5%、同胞4.8%、子ども3.9%）で、一般母集団とのリスク比は3.3（95%信頼区間2.75～5.99）である¹⁶⁾。児のてんかん発症率を親の性別とてんかん病型別にみると、最も高いのは母親が全般てんかんの場合で約8%であり、逆に父親が焦点てんかんの場合は最も低く1%弱である¹⁶⁾。

2. 妊娠・出産の安全性

てんかん患者の妊娠・出産は、健常者と比べて、自然流

産、妊娠高血圧症候群、早産、胎児発育不全、低出生体重児などのリスクがやや高く、抗てんかん薬服用例ではその傾向が少し強まる。ただしこれらの大半は相対危険度が2倍以下で、著しいリスク上昇はない⁷⁾。基本的に妊娠・出産が普通にできる。

3. てんかん発作によるリスク

軽いてんかん発作（意識が保たれる発作）は胎児に影響がない。中等度の発作（たとえば2～3分意識を失い動作が止まる発作）も、それ自体は胎児に影響がない。しかし発作が強くて転倒すると、母体のけがや、切迫流産、常位胎盤早期剥離、胎児の低酸素、胎児機能不全などのリスクが生ずる。最も強い発作（強直間代発作）では、転倒と全身けいれんによる腹圧の上昇が高いリスクを生ずる。

なおてんかん発作の頻度は妊娠により、患者の60～80%が不変、10～20%は増加、約5～10%は減少する。焦点起始発作では増加する割合が多い⁵⁾。妊娠に先立つ1年以上発作が消失していると、妊娠中に発作が起こりにくい²³⁾。

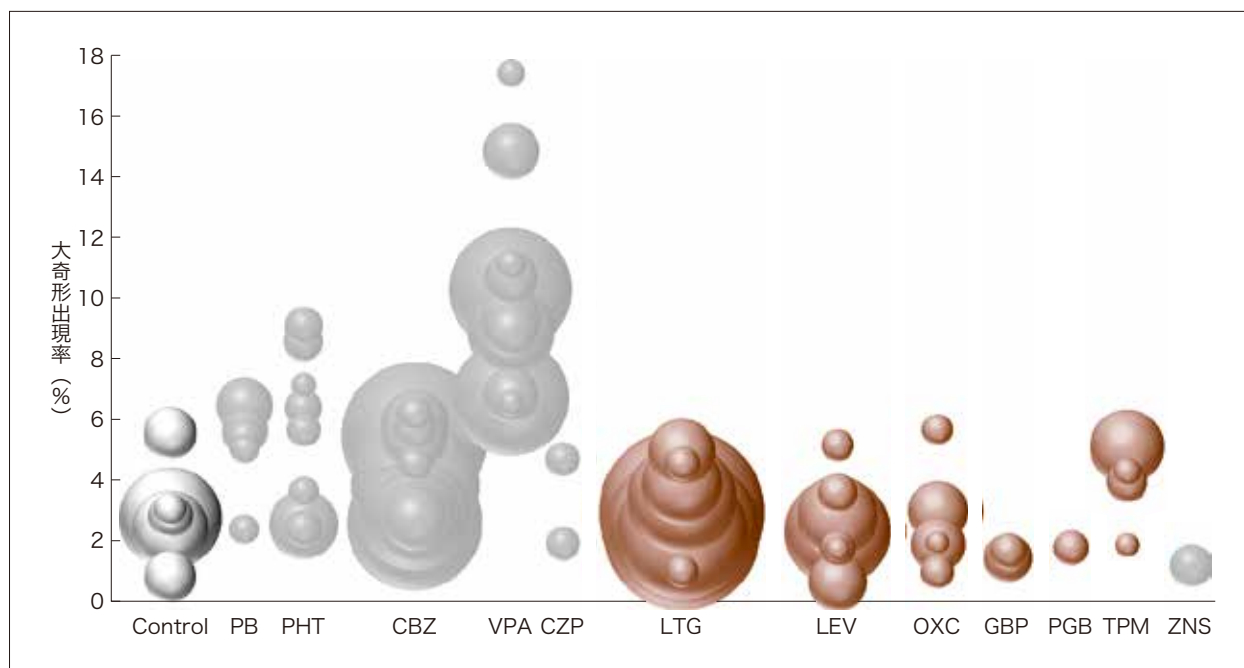


図 9-1 第 1 三半期における各種抗てんかん薬単剤曝露時の大奇形出現率

世界の主要な研究から母集団 (N) が 50 以上のもののみを、N の値と球体の表面積が比例するようにして表示した。N = 51~2514。従来薬は濃い灰色の球体、新規薬は薄い茶色の球体で示した。コントロール (白の球体) は、抗てんかん薬を服用しなかったてんかん女性。

PB：フェノバルビタール、PHT：フェニトイン、CBZ：カルバマゼピン、VPA：バルプロ酸、CZP：クロナゼパム、LTG：ラモトリギン、LEV：レベチラセタム、OXC：オクスカルバゼピン (日本では販売中止)、GBP：ガバペンチン、PGB：プレガバリン (2020 年現在、日本では抗てんかん薬としての適応はない)、TPM：トピラマート、ZNS：ゾニサミド (文献 8 より引用)

4. 抗てんかん薬の胎児へのリスク

1) 催奇形性

抗てんかん薬を服用していないてんかん患者から生まれた児の大奇形出現率は、一般母集団とほぼ同じ約 2~3% であり、これがベースラインリスクである。これに対し、妊娠第 1 三半期に抗てんかん薬に胎内曝露した児の大奇形出現率は、約 5~6% である。

各種抗てんかん薬の催奇形性の報告を俯瞰すると⁸⁾(図 9-1)、バルプロ酸 (valproate：VPA) が高く、レベチラセタム (levetiracetam：LEV)、ラモトリギン (lamotrigine：LTG) などの新規抗てんかん薬 (日本で 2006 年以降に市販された薬) は概して低くベースラインリスクに近い。従来薬のうちカルバマゼピン (carbamazepine：CBZ)、フェニトイン (phenytoin：PHT)、フェノバルビタール (phenobarbital：PB) は、両者の中間に位置する。

VPA、CBZ、LTG、PB で、催奇形性に用量依存性が確認されている。特に VPA の用量依存性は顕著で、1,000 mg/日以上では 10% 以上となる一方で、600 mg/日あるいは 400 mg/日以下では他の薬と大差がない⁸⁾。LEV は用量

依存性を認めない。図 9-2a に催奇形性のリスクを概念的に示した⁸⁾。

ただし薬物血中濃度には個体差があり、少量でも意外に高いことがあるので、日頃から定期的に測定し、不必要な高濃度を避けるべきである。例えば VPA は、70 $\mu\text{g/mL}$ 以上は催奇形性リスクが非常に高い⁶⁾ので、なるべく低濃度 (可能であれば 40~50 $\mu\text{g/mL}$ 以下) とする。

催奇形性は単剤が最も低く、2、3、4 と剤数が増えるにつれ上昇する⁶⁾。VPA は例外で単剤と 2 剤で差がなく、用量の影響が強い。すなわち VPA の単剤・多量より、2 剤併用でも VPA 少量のほうがリスクが低い²²⁾。

2) 知的能力を含む精神発達への負の影響

まず知的発達面への負の影響は VPA が強い。VPA の胎内曝露は他の抗てんかん薬の胎内曝露と比べて 6 歳時の IQ が約 10 低いという報告¹⁰⁾をはじめ、VPA による負の影響がさまざまな指標で示され、かつ複数の報告で用量依存性が示されている。一方、LEV、LTG はまだ報告が少ないが知的発達に負の影響を認めない。PB、PHT、CBZ は VPA と LEV、LTG の中間に位置づけられる⁸⁾。図 9-2b に

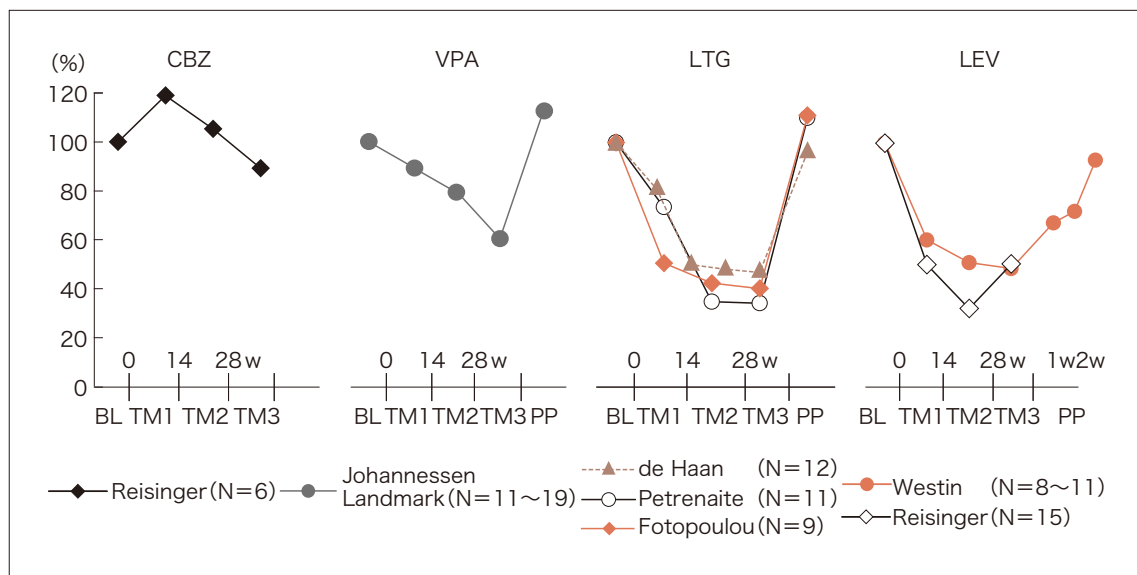


図 9-3 妊娠経過に伴う CBZ, VPA, LTG, LEV の総血中濃度の変動

縦軸は非妊娠時を基準とした総血中濃度と投与量の比を示す。横軸は妊娠経過を示す。

BL: 妊娠前 TM1: 第 1 三半期 TM2: 第 2 三半期 TM3: 第 3 三半期 PP: 産褥期

(文献 8 より引用)

がなかなか見つからない場合や、発作頻度が少ない場合（例えば強直間代発作が年単位以下など）には、何年も要することがある。したがって調整の開始は早いほうがよく、思春期発症の患者には最初から将来の妊娠を考慮に入れる。

3) 妊娠に最適な処方に調整できたら

「あなたにとって妊娠に最適な処方にできました。妊娠後もこの薬を続けて、強い発作を抑えていきましょう」と説明し、妊娠に気が付いたときの自己中断を防止する。

7. 葉酸を補充する

抗てんかん薬服用女性への葉酸補充により、児の形態異常が減少するエビデンスはないが、自然流産の減少、6歳時の知能発達が良好、自閉傾向が少ないなどのエビデンスがあるので、葉酸を補充したほうがよい⁷⁾。妊娠の3ヵ月以上前から補充を開始し、全妊娠中および授乳中は継続する。補充量は低用量（0.4～0.6 mg/日程度）、高用量（4～5 mg/日）の2つの意見があるが、わが国の代表的な『てんかん診療ガイドライン 2018』（日本神経学会監修）では一般妊娠可能女性とほぼ同じ低用量を推奨している¹⁴⁾。なお第1三半期を過ぎたら高用量は避けるべきである²⁰⁾。

8. 女性ホルモンとの関係

一般にエストロゲンはてんかん発作に促進的に、プロゲステロンは保護的に作用する。発作頻度と生理周期に密接

な関係がある、いわゆる月経てんかんの患者は少なくないので、日頃から両者の関係に注意を払う。抗てんかん薬の一部には経口避妊薬と相互作用があり、避妊効果の減弱、てんかん発作の増悪があり得るが、個人差が大きい。したがって生理不順あるいは不妊治療などで患者が産婦人科を受診する際には、産婦人科医に情報提供し、発作が増えたらすぐ対応できるように連携しておく。

II. 妊娠中・分娩時の支援

1. 妊娠による総血中濃度の低下と、その対応

妊娠中は、抗てんかん薬の総血中濃度（結合型濃度と遊離型濃度の総和。日常の臨床で測定しているのはこれである）がしばしば低下する。代表的な薬について図 9-3 に示した。

CBZ, VPA は、総血中濃度が低下しても、遊離型の血中濃度はあまり低下せず⁸⁾、薬理効果は比較的保たれる。このためこれらの従来薬は、妊娠中に総血中濃度が低下してもただちに増量しなくてよいとされている。

しかし LTG は肝代謝の亢進、LEV は腎クリアランスの増加のために、個人差はあるが、妊娠中に総血中濃度が大きく低下し、かつ遊離型濃度が著しく減少するので、薬理効果が低下する可能性がある⁸⁾。特に LTG は妊娠中に発作が増加しやすいので、総血中濃度が低下した場合には増量

して濃度を一定に保つ必要がある。LEV も必要に応じて対応する。

妊娠中に増加した LTG の肝代謝、LEV の腎クリアランスは、産後 1～2 週間で元に戻るので、妊娠中に増量したら、1～2 週間後に元の量に戻す¹⁹⁾。出産の前にあらかじめ患者に、産後 1 週間で元の量に戻すよう指示しておくとい。

2. 産婦人科医との連携

1) 連携のタイミング

上述のようにてんかん合併妊娠においては、妊娠前から精神神経科、脳神経内科あるいは脳神経外科などでてんかんを専門的に診ている医師（以下てんかん診療医）のもとで十分にコントロールがなされ、妊娠・分娩・授乳中のリスクや留意点について説明を受けていることが理想である。そのうえで、妊娠成立後は速やかに産婦人科への紹介受診を行い、産婦人科側からもてんかん診療医のもとで続けてきた治療方針を踏まえた妊娠・分娩中の管理方法を提言することによって、漠然とした原疾患や薬物の影響に対する漠然とした不安や、さらには子育て・授乳に関する不安を取り除くことができる場合が多い。近年の不妊治療の普及にともなって、不妊治療前にてんかん診療医と産婦人科医によるプレコンセプションケア（総論 1「精神疾患合併または既往歴がある女性に対するプレコンセプションケア—Shared decision making を基本姿勢として—」）を経て妊娠に至った患者、また挙児希望がありてんかん診療医に相談した後に計画妊娠した患者などの場合には、てんかん診療医と産婦人科側が第 1 三半期から十分に余裕をもった情報連絡が可能である。しかしながら、妊娠成立後にまず患者自身が産婦人科を初診し、問診を経て連携診療が始まる場合が多いのが現状であり、その場合に産婦人科医は、可及的速やかに原疾患の病型やコントロール状態を把握すべく、てんかんの現主治医から診療情報を得ることが大切である。そうして院外から情報を得たら、なるべく早期に院内の脳神経内科などを受診させ、院内で情報共有するよう努める。ただし、てんかん患者は一般内科などでてんかんを特に専門としていない医師に通院していることも多いため、必要な情報が得にくい場合には、てんかん診療医（日本てんかん学会認定のてんかん専門医であれば理想的）への受診指示を考慮する。

2) 連携する産婦人科施設の選択

妊娠・分娩管理を行う施設を選択するうえで、てんかん

診療医側からみたリスクの評価が非常に重要である。産科管理上、特に周産期母子医療センターでの管理が望ましいと考えられる場合、およびその理由は以下のようなものである。

①医学的なリスク評価

- ・日常生活で全身けいれん（強直間代発作）などの強い発作あるいはけいれん性てんかん重積の起こる可能性がある患者：呼吸障害による低酸素状態、腹部打撲のリスク
- ・多剤高用量の薬を服用している患者：血中濃度測定の実必要性、相乗作用による呼吸障害などのリスク、新生児科医の立ち合い・児の入院監視が必要（形態異常、sleeping baby、新生児薬物離脱症候群、母乳による傾眠傾向など）
- ・コントロール不良の著しい患者（通院拒否、服薬不良・拒否など）：健診未受診、とびこみ分娩のリスク

②社会的なリスク評価

- ・独居・特定妊婦：発作状態やコントロール状態が不明、出産後の児のリスク

抗てんかん薬の児への移行にともなう新生児期の呼吸循環障害の多寡が完全に予測できないことを踏まえれば、理想的には周産期母子医療センターでの妊娠分娩管理を受けることが望ましい。しかしながら、日常生活で全身けいれんなどの強い発作が起こる可能性がきわめて低いと考えられる場合、あるいは上記の医学的、社会的リスクが低く、かつ地理的事情などから周産期母子医療センターでの妊婦健診が困難な場合などでは、一般産婦人科の病院での管理を選択することも許容される。妊娠・分娩施設の選択にあたっては、これら患者の病状および利便性などを勘案して個別に判断する。ただし、一般の産科医療機関で妊娠・分娩管理を行う場合でも、てんかん診療医との連携と情報交換を継続しながら産科的診療を行うことが重要である。

3) 産婦人科への情報提供

産婦人科医に対しててんかん診療医は、上述のハイリスク分娩可否かの判断に必要な情報を提供する。産婦人科医がてんかん合併妊娠に慣れていない場合も想定し、規則的な内服の実必要性、最終発作の時期または妊娠前 1～2 年間の発作頻度^{4,17,18)}、発作型（habitual seizure はどのようなものか、意識減損の有無や全身けいれんの有無）などに加えて、てんかん発作時の対応についての情報提供が含まれるとよい⁴⁾。てんかん発作時の対応は本項「3. 分娩時の母児に対する留意点 2) 発作時の対応」を参照。そのほか、

抗てんかん薬の児への影響（催奇形性や新生児薬物離脱症候群、乳汁移行）⁴⁾や、てんかん重積の既往の有無についても情報提供ができるとよい。患者がコントロール良好で特段のエピソードがない場合、ともすれば両診療科の情報提供が疎かになってしまいがちである。しかしながら、妊娠中の母体は呼吸循環動態、消化器機能あるいは生活サイクルなどが妊娠週数によって大きく変化するため、突然の顕性発作につながるリスクがあることを念頭に、定時的なコンサルトの体制を保っておくことが肝要である。

3. 分娩時の母児に対する留意点

1) 分娩中の発作の予防

上記したように LEV, LTG は血中濃度が思いがけず低下していることがあるので、妊娠中定期的に、満期産直前も含めて血中濃度を測定しておくことと安心である。また分娩が長引いたときに抗てんかん薬の定期的服用を忘れないようにする。

2) 発作時の対応

分娩中の発作に対しては、基本的には対症療法で対応する。特に産科的に重要な点は、てんかん発作時、とりわけ全身けいれん（強直間代発作）をきたした際の鑑別診断と母体・胎児の低酸素回避である。『産婦人科診療ガイドライン-産科編 2020』では、「妊産婦がけいれんを起こしたときの対応は？」の CQ & A として、分娩中のけいれんに対しては母体救急処置（バイタルチェック、気道確保、静脈ルート確保、酸素投与）を最優先として、その後に抗けいれん薬投与、胎児心拍数の確認および自他覚所見（症候、画像診断）に基づいた鑑別診断（てんかん発作、子癇、脳卒中など）を行うことを推奨している¹²⁾。抗けいれん薬は、ジアゼパムや、ホスフェニトイン（PHT の副作用を軽減する目的で開発された）などが挙げられる¹³⁾。

3) 妊産婦の生体モニタリング

日本産婦人科医会による妊産婦死亡例の検討では、頻度は低いもののてんかん合併妊娠で妊娠中から産褥早期における突然死の事例があり、入院中は妊産婦の生体モニタリングを考慮する、との提言がなされている⁹⁾ことから、事例によっては入院中の継続モニタリングも検討する。

4) 母児へのビタミン K 投与

従来、抗てんかん薬のなかで PB, CBZ および PHT では、ビタミン K 依存性凝固因子の低下に起因する新生児出血症を発症しうることが報告されている。新生児へのビタミン K 投与に関しては現在、母体合併症の有無によらず公

費負担によるビタミン K2 シロップの投与が普及している。一方で、本症予防を目的とした母体への分娩前のビタミン K 投与の必要性については、投与時期や有用性の有無についてさまざまな報告があり^{21,24)}、分娩施設によっても対応が異なっているのが現状である。

III. 授乳の支援

1. 薬物の特性：RID と新生児期の半減期

抗てんかん薬は医薬品添付文書上、授乳を避けると記載されている薬剤が多いが、わが国の代表的な『てんかん診療ガイドライン 2018』（日本神経学会監修）では、授乳は抗てんかん薬服用時でも原則的に可能であるとしている¹⁵⁾。妊娠中に抗てんかん薬を服用し続けると、出生時には児の体内に一定量の薬物が存在していて、これに比べると母乳を介して児が摂取する薬物量は比較的少ない。しかし出生後、乳児の代謝・排泄能力が十分に発達するまで、薬によっては注意を要する場合がある。

横軸に相対的乳児摂取量（relative infant dose : RID）、縦軸に新生児の半減期をとり、各種薬物を図示したのが図 9-4 である。RID は 10% 以下であればおおむね安全とされるが、抗てんかん薬にはそれを超えるものが複数ある。図の原点に近い薬物群（LEV, CBZ, VPA など）は、母乳から摂取される量が少なく、乳児に蓄積しにくい。原点から遠い薬物群（PB, ゾニサミド（zonisamide : ZNS）、エトスクシミド（ethosuximide : ESM）など）はこれと逆のため一応の注意を要し、高用量あるいは多剤の場合には状況に応じて混合栄養とし、乳児の状態に注意を払い、傾眠、低緊張、哺乳力低下などがみられたら母乳を中止する。LTG はこれら 2 群の中間に位置し、乳児の血中濃度が比較的高くなる¹⁾が、通常の用量であればほぼ安全で、授乳を禁止する必要はない。

なお、『産婦人科診療ガイドライン-産科編 2020』¹¹⁾では、授乳中の使用に際して慎重に検討する抗てんかん薬として、「フェノバルビタール、エトスクシミド、プリミドン、ラモトリギンでは、RID が 10% あるいはそれ以上に達する。他剤への変更を考慮する」と記載されている。しかし、長く服用してきた薬剤を産褥期に変更するのは発作が増悪するリスクがある。また、単に RID の値のみをもって判断するのではなく、用量、剤数、薬の特性（鎮静傾向の強さ）などから総合的に判断する必要がある。

いずれにしても新生児の状態に注意しておくことが重要

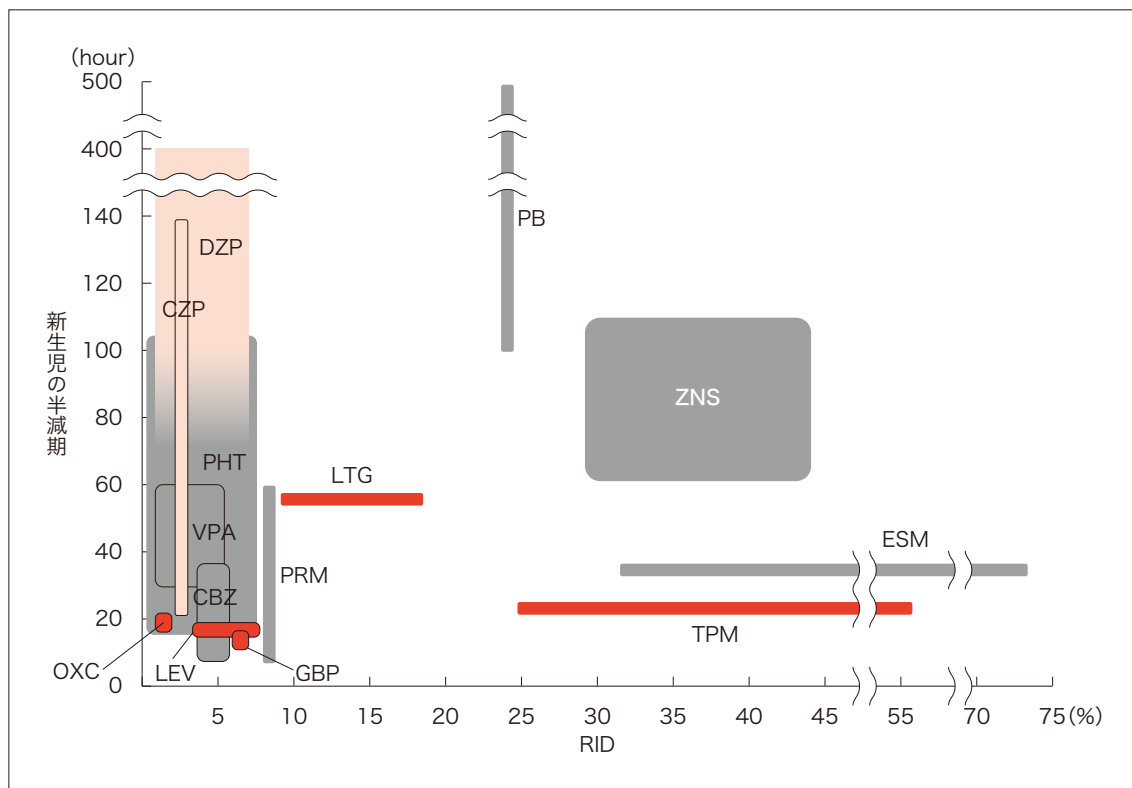


図 9-4 各種抗てんかん薬の RID と新生児の半減期

原点に近いほど母乳を通じて薬が児に入りやすく、かつ児から出やすいことを意味する。

DZP：ジルチアゼム，PRM：プリミドン

(文献 8 より引用)

である。また、生後 1～3 日をピークとして新生児薬物離脱症候群を呈することがあるため、生後 7 日程度は児の活動性に特に留意する。

2. 授乳の指導

患者によっては寝不足・疲労で発作が起こりやすくなるので、例えば夜間は人工栄養として家族が協力し睡眠を確保するなど、工夫をするとよい。発作が起きたときに児の外傷を防ぐために、児を抱くときは基本座位をとり、立位は避ける。授乳中には周囲を柔らかい布、クッションや枕などで保護しておく。

文献

- 1) Birnbaum, A. K., Meador, K. J., Karanam, A., et al. : Antiepileptic drug exposure in infants of breastfeeding mothers with epilepsy. JAMA Neurol, 77 (4) ; 441-450, 2020
- 2) Christensen, J., Grønberg, T. K., Sørensen, M. J., et al. : Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA, 309 (16) ; 1696-1703, 2013
- 3) Christensen, J., Pedersen, L., Sun, Y., et al. : Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. JAMA Netw Open, 2 (1) ; e186606, 2019
- 4) Egawa, M., Hara, K., Ikeda, M., et al. : Questionnaire dataset : attitude of epileptologists and obstetricians to pregnancy among women with epilepsy. Data Brief, 31 ; 105948, 2020
- 5) Kaneko, S. : Pregnancy and quality of life in women with epilepsy. Clin Ther, 20 (Suppl A) ; A30-47, 1998
- 6) Kaneko, S., Battino, D., Andermann, E., et al. : Congenital malformations due to antiepileptic drugs. Epilepsy Res, 33 (2-3) ; 145-158, 1999
- 7) 加藤昌明：てんかんの妊婦・授乳婦への治療。医学のあゆみ，266 (6/7) ; 536-540, 2018
- 8) 加藤昌明：抗てんかん薬。薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳改訂 3 版（伊藤真也，村島温子編）。南山堂，東京，p.529-548, 2020
- 9) 小谷友美：てんかん。日本の妊産婦を救うために 2020（日本産婦人科医会医療安全部会，妊産婦死亡症例検討評価委員会監，関沢明彦，長谷川潤一編），東京医学社，東京，p.284-290, 2020
- 10) Meador, K. J., Baker, G. A., Browning, N., et al. : Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study) : a prospective observational study. Lancet Neurol, 12 (3) ; 244-252, 2013

- 11) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会: 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2020. p.73-75, 2020 (http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2020.pdf) (参照 2021-06-24)
 - 12) 同書, p.177-180
 - 13) 日本神経学会監, 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会編: てんかん診療ガイドライン 2018. 医学書院, 東京, p.76-90, 2018
 - 14) 同書, p.138
 - 15) 同書, p.142-143
 - 16) Peljto, A. L., Barker-Cummings, C., Vasoli, V. M., et al. : Familial risk of epilepsy : a population-based study. *Brain*, 137 (Pt 3) ; 795-805, 2014
 - 17) Reisinger, T. L., Newman, M., Loring, D. W., et al. : Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 29 (1) ; 13-18, 2013
 - 18) Richmond, J. R., Krishnamoorthy, P., Andermann, E., et al. : Epilepsy and pregnancy : an obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol*, 190 (2) ; 371-379, 2004
 - 19) Sabers, A. : Algorithm for lamotrigine dose adjustment before, during, and after pregnancy. *Acta Neurol Scand*, 126 (1) ; e1-4, 2012
 - 20) 佐世正勝: てんかん診療と妊娠・出産. *精神科*, 36 (6) ; 478-485, 2020
 - 21) 白幡 聡, 伊藤 進, 高橋幸博ほか: 新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症に対するビタミン K 製剤投与の改訂ガイドライン(修正版). *日本小児科学会雑誌*, 115 (3) ; 705-712, 2011
 - 22) Tomson, T., Battino, D., Bonizzoni, E., et al. : Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy : an observational study. *Neurology*, 85 (10) ; 866-872, 2015
 - 23) Vajda, F. J. E., O'Brien, T. J., Graham, J. E., et al. : Predicting epileptic seizure control during pregnancy. *Epilepsy Behav*, 78 ; 91-95, 2018
 - 24) Walker, S. P., Permezel, M., Berkovic, S. F. : The management of epilepsy in pregnancy. *BJOG*, 116 (6) ; 758-767, 2009
-