

## てんかん婦人から出生した児の発達

## —予報—

兼子 直\* 藤岡邦子\* 平野敬之\*  
 島田杉作\* 齊藤文男\* 福島 裕\*  
 佐藤時治郎\* 野村雪光\*\*

## はじめに

抗てんかん薬(抗て薬)の服用は妊娠中であっても中止することは出来ない<sup>1)</sup>。しかし、抗て薬は胎盤を通過<sup>24)28)</sup>し、また母乳中にも排泄されるので<sup>24)</sup>、薬物の直接的な影響が胎児や新生児に加えられることは容易に推定される。実際、抗て薬による奇形、胎児・新生児の発達障害などが報告<sup>5)18)111)~118)22)25)~33)</sup>されている。

しかしこれらの異常が妊娠中に服薬した抗て薬自体に起因するか否かについては、なお、疑問の余地を残している。とくに精神的発達の遅滞については、多くの因子が関与するところでもあり、少なからず、未知の問題を残しているといわざるをえない。われわれは、この数年来抗て薬が胎児・新生児の発達に与える影響について prospective に検討してきたが、今回は主に精神運動発達について報告する。

## 対象と方法

対象は当科で治療中のてんかん婦人とその子供で、昭和51年以後に出産し、検査に協力の得られた34組のてんかん母・児である。てんかん婦人の出産時年齢は19歳から34歳(26.3±3.4歳)で、平均治療期間は10.4±5.9年(1.4~22.0年)である。対象児(E群)の在胎週数は全例満期産で38週から41週であった。てんかん発作型は全汎発作12例、部分発作22例であった。

各てんかん婦人の服薬内容は phenytoin (PHT) 2例, carbamazepine (CBZ) 1例, sodium valproate (VPA) 2例, 2剤併用11例, 3剤併用10例, 4剤併

用3例, 5剤併用5例であった。1日当りの投与量は PHT 186±64.4 mg (100~300 mg), phenobarbitone (PB) 92.5±9.7 mg (80~100 mg), primidone (PRM) 390.0±283.1 mg (100~1,000 mg), CBZ 600±218.4 mg (300~1,000 mg), VPA 541.7±174.2 mg (250~800 mg), ethosuximide (ESM) 300 mg, clonazepam 4 mg, diazepam 4±1.6 mg (2~6 mg), ethylphenacemide 500±355.9 mg (200~1,000 mg), acetazolamide 425.0±82.9 mg (300~500 mg) sulthiame 400 mg であった。

検査には移動運動、手の運動、基本的習慣、対人関係、発語、言語理解の6領域より成る遠城寺式・乳幼児分析的発達検査<sup>6)</sup>を用いた。また、検査用紙を作成し、母親の面接時に養育環境、両親の学歴、年収、性格、既往歴、妊娠中の発作の有無、抗て薬を含めた薬物の服用状況などの必要な事項について聴取した。

発達段階を考慮し、症例を24 M 以下の年少群(E群16例, C群23例)、それ以上の年長群(E群18例, C群32例)の2群に分け検討した。E群の検査時平均年齢は年少群14.1 M, 年長群37.2 M, C群ではそれぞれ18.4 M, 37.7 M であった。

抗て薬服用量と発達の関連を電算機処理する目的で、表1のような drug score を作成<sup>28)</sup>した。

この表から、各てんかん婦人の服薬量(drug score)を算出し、E群の児を10点未満のI群(17例, 年少6, 年長11), 10~15点未満のII群(8例, 年少5, 年長3), 15点以上のIII群(9例, 年少5, 年長4)に分け、結果を解析した。今回の対象てんかん妊婦の drug score は平均11.4±6.8 units で変化幅1~30 units であった。

抗て薬の胎盤の通過性および授乳の発達への影響を

\* 弘前大学・神経精神科 \*\* 弘前大学・産科・婦人科

表1 1 unit for each drug (mg/day)

Phenyton	50
Phenobarbitone	50
Sulthiame	50
Primidone	100
Carbamazepine	100
Sodium valproate	100
Acetazolamide	125
Ethylphenacemide	200
Ethosuximide	250
Trimethadione	500
Diazepam	5

I群	~9.9
II群	10.0~14.9
III群	15.0~

検討する目的で分娩第1期母体血(子宮口全開大時)、臍帯血、乳汁中抗て薬濃度をガスクロマトグラフを用いて測定<sup>19)20)</sup>した。

測定した抗て薬は PHT, PB, PRM, CBZ, VPA, ESM の6種である。有意差の検定にはT検定を用いた。

## 結 果

分娩第1期母体血および臍帯血内抗て薬濃度を表2に示した。VPA の臍帯血内濃度は母体血内濃度より若干高値で、とくに臍帯動脈血内濃度は有意( $P < 0.05$ )に高値であった。他の抗て薬では有意差は認められなかった。

E群中、母乳(5例)もしくは人工栄養との混合(14例)で育てられた症例があるが、これらの症例の母乳中の抗て薬濃度は PHT 0~2.3 ( $1.0 \pm 1.6$ )  $\mu\text{g/ml}$ ,

PB 0~26.3 ( $4.9 \pm 5.5$ )  $\mu\text{g/ml}$ , CBZ 0.2~6.6 ( $1.9 \pm 1.8$ )  $\mu\text{g/ml}$ , PRM 0.1~13.8 ( $3.4 \pm 2.8$ )  $\mu\text{g/ml}$ , VPA 0~1.0 ( $4.5 \pm 0.4$ )  $\mu\text{g/ml}$ , ESM 0~24.0 ( $16.9 \pm 8.0$ )  $\mu\text{g/ml}$ であった。

E, C両群の平均DQ値(developmental quotient)を比較した結果は図1にまとめた。年少群では対人関係、言語理解の2領域でE群の平均DQ値が低く、年長群では対人関係を除く全領域でE群の方が低い平均DQ値を示した。

てんかん婦人の発作型および妊娠中の発作の有無と発達との関連では(表3), EとC群を比較すると全汎発作より部分発作をもつ母親から出生した児に発達の遅れている領域が多い。E群のなかで母親の妊娠中、部分発作が認められた症例の年少群では、基本習慣、対人関係、発語、言語理解の諸領域が、年長群では発語、言語理解の領域でC群より有意に低いDQ値が得られた。また妊娠中母親に発作を認めなかった年長群でも手の運動、言語理解の2領域で遅れが認められた。全汎発作では、妊娠中に発作を認めた母の年少群の対象例はなく、年長群でも1例のみなので統計学的検討は不能であった。妊娠中、母に発作の認められなかった年長群の移動運動領域のDQ値もC群より有意に低値であった。

E群を、妊娠中の発作の有無および発作型で分け検討したところ、年少群の言語理解の領域では妊娠中、部分発作が生じなかった群(12例)の平均DQ値( $106.4 \pm 6.3$ )が妊娠中に部分発作を認めた群(3例)のそれ( $83.3 \pm 7.2$ )より有意に高値であった( $P < 0.01$ )。同じ年少群の発語の領域では、妊娠中に全汎発作を認めなかった群(5例)のDQ値( $105.2 \pm$

表2 Antiepileptic drug concentrations in maternal serum and umbilical cord blood

Drug	1st stage of labour	Umbilical vein	Umbilical artery	N	P
PHT	$2.0 \pm 1.5$	$1.9 \pm 1.4$	$1.9 \pm 1.4$	21	N. S
P B	$11.3 \pm 10.6$	$9.7 \pm 9.2$	$10.0 \pm 9.3$	23	N. S
PRM	$3.4 \pm 2.4$	$3.3 \pm 2.5$	$3.2 \pm 2.4$	18	N. S
CBZ	$3.4 \pm 2.1$	$2.7 \pm 1.8$	$2.5 \pm 1.7$	12	N. S
VPA	$12.9 \pm 5.2^a)$	$26.9 \pm 16.2$	$31.3 \pm 18.2^b)$	6	

N: number of cases. The values indicate mean  $\pm$  S.D. ( $\mu\text{g/ml}$ ).

N. S: The difference is not statistically significant among 3 values of each drug.

a) b):  $p < 0.05$

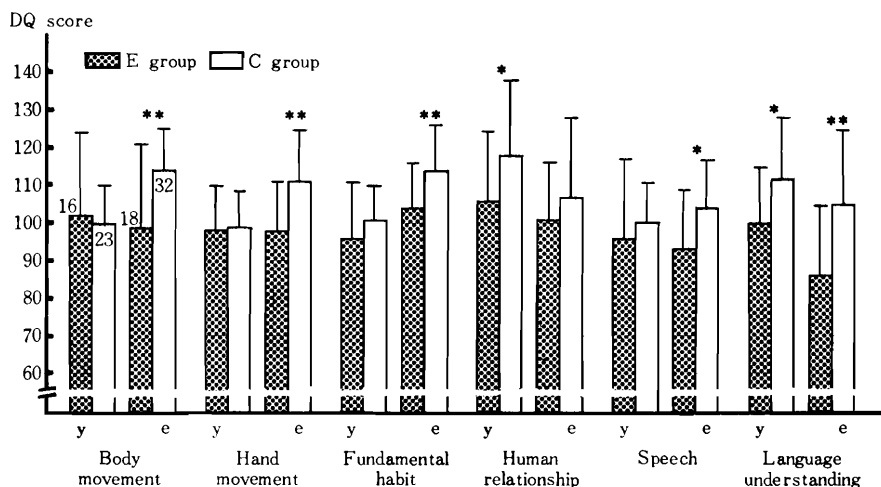


図1 Assessment of psychomotor development, based on the Enjoji development test. Vertical bars and bracketed lines show DQ scores (mean±S.D.) of the E-group (dotted bars) and the C-group (open bars). The subjects were divided into two groups by the age, that is, up to 24 M as y-group and more than 24 M to 53 M as e-group. The numbers of cases of each group is indicated above the blocks of bars. The asterisks shown at the top of the columns indicate the significance of difference compared with the E-group and the C-group at each developmental quotient according to Student's t-test. (\* p<0.05, \*\* p<0.01)

表3 Maternal seizure and psychomotor development in offspring

Type of maternal epilepsy	Seizure	N	Body movement	Hand movement	Fundamental habit	Human relationship	Speech	Language understanding
Generalized Seizure	y	(+)	0					
		(-)	6					
	e	(+)	1					
		(-)	5	80.2 ± 22.9*				
Partial Seizure	y	(+)	3		87.6 ± 0.6*	91.7 ± 14.4*	67.3 ± 15.0**	83.3 ± 7.2**
		(-)	6					
	e	(+)	9				92.8 ± 16.5*	87.6 ± 16.9*
		(-)	4		93.5 ± 4.1*			84.8 ± 16.4*
Control	y	23			101.7 ± 8.7	119.3 ± 17.9	100.6 ± 11.2	112.0 ± 16.3
	e	32	108.9 ± 23.5	111.7 ± 14.8			104.4 ± 12.9	105.8 ± 19.4

Each value is mean±S.D. of development quotient. N=number of cases. Significantly different from the corresponding controls \*p<0.05, \*\*p<0.01

21.6) は妊娠中に部分発作を認めた群(3例)のDQ値(67.3±15.0)より高値であった(P<0.05). 年長群で、移動運動の領野では妊娠中に全汎発作を生じなかった群(5例)のDQ値(80.2±22.9)は妊娠中

に部分発作を生じなかった群(4例)のDQ値(118.0±19.0)より低値であった(P<0.05).

投薬量との関連は表4および図2に示した. 対象例を表1のdrug scoreで3群に分け, それぞれをC群

表4 Drug score and psychomotor development

	Group	N	Body movement	Hand movement	Fundamental habit	Human relationship	Speech	Language understanding
Younger group	I	6						
	II	5		*			*	
	III	5				*		*
Elder group	I	11		*			*	*
	II	3			*			
	III	4	**	**			**	

Group I to III : see table I. N : number of cases.  
 Significantly different from the corresponding controls.  
 \* p < 0.05, \*\* p < 0.01

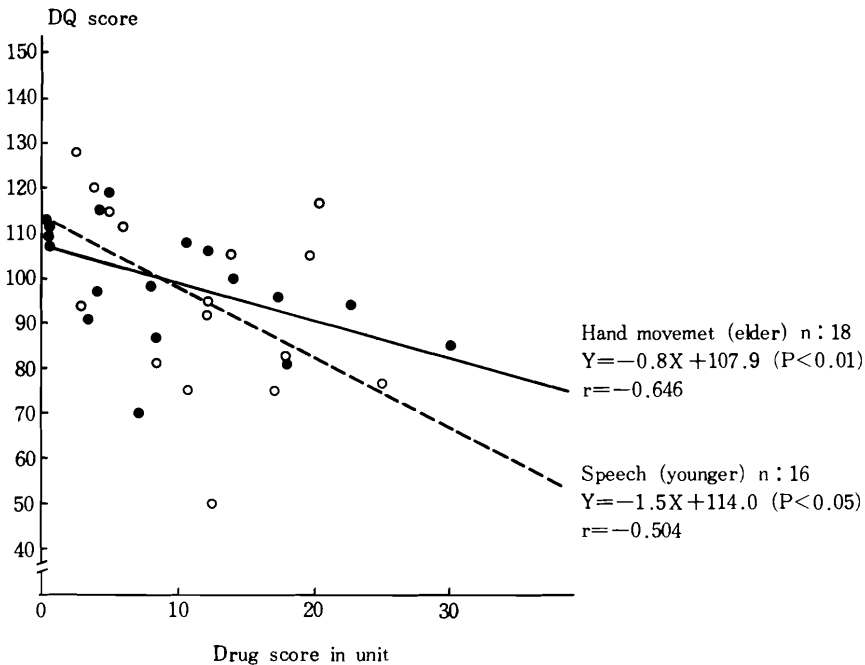


図2 Relationship of drug score to DQ score of hand movement and speech of infant of epileptic mother.  
 Ordinate indicates the DQ score and abscissa indicates the drug score in units.  
 Solid and broken lines show regression lines of hand movement  
 (e-group :  $Y = -0.8X + 107.9$ ,  $r = -0.646$ ,  $p < 0.01$ ) and speech (y-group :  $Y = -1.5X + 114.0$ ,  $r = -0.504$ ,  $p < 0.05$ ) respectively.

と比較したが、年少群のII、III群で手の運動、対人関係、発語、言語理解の領域で有意に低いDQ値が得られた。

年長群でも投薬量の多い群で、運動、言語の2領域および基本習慣の領域に有意差が認められている。こ

れらの領域中、年少群の発語、年長群の手の運動が drug score と有意 ( $P < 0.05$ ) な負の相関を示した(図2)。年長群では移動運動も相関は有意の傾向が認められた ( $P < 0.1$ )。

E群のI~III群で、各群間の差を検討すると有意差

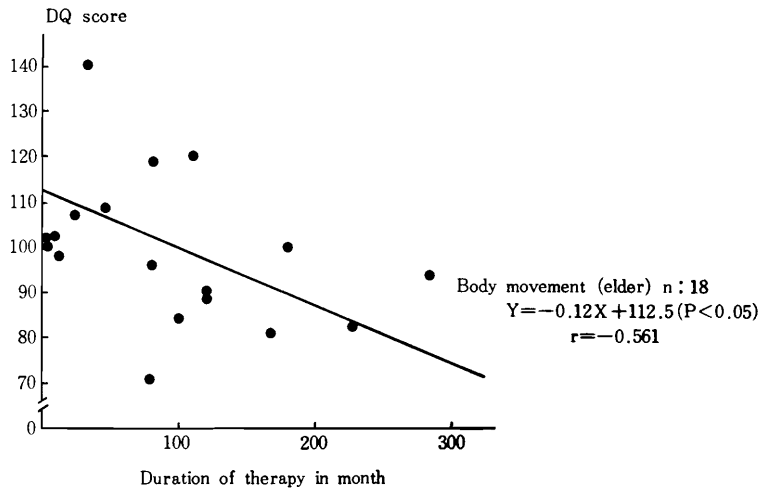


図3 Relationship between duration of therapy of epileptic mother and DQ score of infant born to the mother. Ordinate indicates the DQ score of infants and abscissa indicates the duration of therapy in month of the mother. The degree of correlation between the DQ score of body movement of the e-group and the duration of therapy was  $Y = -0.1X + 12.5$  ( $r = -0.561$ ,  $p < 0.05$ )

は得られなかった。しかし、IからIII群と drug score が高くなるに従い運動、言語の領野で平均 DQ 値が低下する傾向がうかがわれた。

妊娠中の服用抗て薬剤数と発達の関連は図3に示した。図の横軸に剤数、縦軸は発達検査の平均 DQ 値をとった。言語理解の領野は剤数に関係なく常に低い DQ 値を示し、他の領野では剤数の増加に伴い、DQ 値の低下傾向がみられ、とくに発語は剤数と負の相関を示し、回帰直線、相関係数はそれぞれ  $y = -5.2x + 109.5$ ,  $r = -0.412$  ( $P < 0.05$ ) であった。発語、手の運動領野では1剤服用群より5剤服用群の DQ 値が低い傾向も認められた ( $P < 0.1$ )。

母親の服薬期間と発達の関係は図4に示した。年長群の移動運動領野が服薬期間と負の相関を示し、回帰直線および相関係数は  $y = -0.1x + 112.5$ ,  $r = -0.561$  ( $P < 0.05$ ) であった。年少群では言語理解の領野で同様な傾向 ( $P < 0.1$ ) が認められた。

E, C群の仮死はそれぞれ3例に観察されたが、仮死による明らかな影響はみられなかった。分娩様式として帝王切開1例、鉗子分娩2例、吸引分娩3例、自然分娩28例であったが、自然分娩以外の症例数が少ないので分娩様式の問題は、今回検討項目から除外し

た。

生下時体重と発達の関係では有意の相関は全領野で認められなかった。また生下時体重の mean-1SD 群 (2,800 g 以下) とそれ以上の体重群の各領野の平均 DQ 値にも有意差はなかった。2,500 g 以下の症例は1例のみであった。

生下時の頭囲との関連では、E群全体として言語理解の領野で回帰直線および相関係数がそれぞれ  $y = 5.1x - 70.5$ ,  $r = 0.447$  ( $P < 0.05$ ) であり、正の相関を示した。これを年少、年長の2群に分けて検討すると、年少群の回帰直線、相関係数はそれぞれ  $y = 28.5X + 5.6$ ,  $r = 0.342$  ( $P > 0.05$ ) で相関性を示さないが、年長群では  $y = 6.3x - 113.2$ ,  $r = 0.503$  ( $P < 0.05$ ) で正の相関を示した。授乳の影響を検討するためE群を人工栄養群、母乳栄養群、混合栄養群に分けて解析したが、今回の対象例では授乳の発達に与える明らかな影響は認められなかった。

母親の学歴で症例を分け、検討した結果を表5にまとめた。E群で短大卒以上の対象症例が少なく検討できなかったが、高卒の年長群、中卒の年少群以外はいずれかの領野でE群の DQ 値がC群より低値であった。

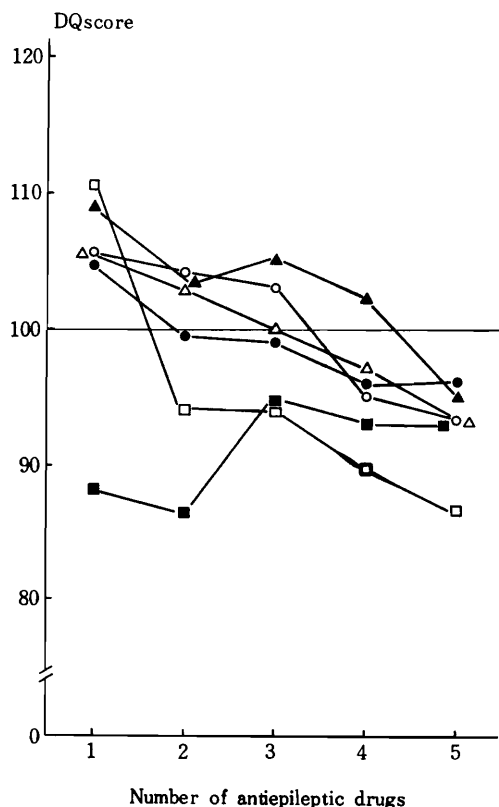


图 4 Number of antiepileptic drugs administered to epileptic mother during pregnancy and psychomotor development of infant born to the mother. Ordinate indicates the DQ score of infant and abscissa indicates antiepileptic drugs in number. All points are the mean for each development quotient. The degree of correlation between the DQ score of speech (□) and antiepileptic drugs in number was  $Y = -5.2X + 109.5$ , ( $r = -0.412$ ,  $p < 0.05$ )  
 (○) : body movement.  
 (●) : hand movement.  
 (△) : fundamental habit.  
 (▲) : human relationship.  
 (■) : language understanding.

表 5 School progress of mother and psychomotor development in offspring

Education	Group	N	Body movement	Hand movement	Fundamental habit	Humen relationship	Speech	Language understanding
Junior high school	y	E	9					
		C	4					
	e	E	7	95.0±11.7*				
		C	6	115.2±14.0				
High school	y	E	6			88.4±10.7*	99.6±14.7*	93.2±12.4**
		C	10			100.9± 8.8	122.9±17.7	119.6±13.6
	e	E	7	94.3± 5.5**	100.6± 7.9*	102.0±7.5**		94.3±14.3*
		C	16	114.5±10.5	116.5±16.6	118.1±11.9		111.5±14.5
University or College	y	E	1					
		C	9					
	e	E	4					
		C	10					

Each value is mean±S.D. of development quotient.  
 Significantly different from the corresponding controls  
 \* p<0.05, \*\* p<0.01  
 E : epileptic group. C : control group. y and e : see text.

E群のなかで、年長群では移動運動の領野で短大卒以上のDQ値(116.3±20.7)が高卒のそれ(94.3±5.5)より有意に高値であった( $P<0.05$ )。手の運動の領野では中卒のDQ値(92.2±12.0)より高卒のDQ値(111.0±4.0)の方が高値であった( $P<0.05$ )。

## 考 察

近年、主に抗て薬の催奇性が注目<sup>5)18)25)27)30)</sup>されているが、胎児・新生児の発育にも何らかの影響があることが報告されており、てんかん婦人から出生した児の生下時体重、身長、頭囲などが小さいと指摘されている<sup>8)12)~15)17)</sup>。とくに頭囲は母親の抗て薬服用量に負の相関傾向を有することも知られており<sup>28)</sup>これらの報告は、抗て薬が胎児の発育に抑制的に作用することを示唆する。

子供の発達に影響をおよぼす要因は複雑多岐にわたり、かつ相互に関連するものである。そのためか文献上、抗て薬服用妊婦の児の精神的発達は遅れているとの指摘<sup>32)33)</sup>がみられる反面、明らかな遅滞はみられなかったとする報告<sup>9)14)16)</sup>や学童期には正常まで追いつくとする報告<sup>4)17)</sup>もあり一定の見解は得られていない<sup>11)</sup>。

表2に示したように、測定した抗て薬はすべて胎盤を通過しており、この結果はこれまでの報告<sup>21)24)28)</sup>と一致する所見である。したがって胎児はその初期から母体内濃度と同濃度、VPAでは母体血濃度よりさらに高濃度の抗て薬にさらされていることになる。

さて、発達検査によるE群とC群の比較結果ではE群はいくつかの領野でC群より低いDQ値が得られ、発達の遅れが認められた。とくに年長群では対人関係以外の全領野でE群の平均DQ値が低く、てんかん婦人から出生した児の発達が遅れているものと考えられる。

てんかん発作型では全汎発作より部分発作をもつ妊婦の子供に多くの遅れが認められている。この結果はBeck-MannagettaとJanzの報告<sup>4)</sup>と一致した所見である。発作の有無で検討すると年少群では妊娠経過中に部分発作を認めた婦人の子供は社会性と言語性の遅れがあり、年長群でも言語の遅れが認められた。発作型および発作の有無を考慮して結果を解析してはな

いが、Granströmの症例でもやはりE群の言語面の発達が遅れている<sup>9)</sup>。E群内での発作型、発作の有無による検討では対象症例が少く、結論は下し難いが、妊娠経過中の部分発作の有無により、言語理解の領野で有意差が認められたことは発達遅延に対する責任が抗て薬以外の要因にもあることを示唆する。Majewskiらも妊娠中に発作を生じた母親の子供にのみ神経学的にも問題があったとしている<sup>25)</sup>。これらの結果から、母親の発作が十分に抑制されていなければいきおい投薬量も増加し、その薬物により母親の知的活動が低下し、母親は発作、薬物の両者により良い母子関係が得られなくなり、その結果子供の発達が遅れるといった可能性も推定される。妊娠中母親が服用した抗て薬量(drug score)と発達の関連では、年少、年長の両群ともにdrug scoreが高い群でC群より有意に低いDQ値の領野が多い。またdrug scoreと発語(E群の年少)および手の運動領野(E群の年長)のDQ値が負の相関を示したこと、E群内でdrug scoreの高いII、III群でDQ値の低い領野が多くなること、服用抗て薬数の増加に伴ないDQ値が低下傾向を示す(図2)ことなどから、抗て薬(E群は表2に示した濃度範囲の抗て薬に曝されていたがこの範囲はいわゆる有効治療濃度<sup>10)</sup>より低い)は児の精神運動発達にも明らかに抑制的に作用しているといえる。Hillらも単剤より多数剤併用投与された母親の子供のIQは有意に低いことを指摘している<sup>15)</sup>。動物実験のみならず、人間でも、胎児期に抗て薬にさらされた子供の剖検結果で脳のグリオージスと小脳の障害が認められておりMallowらの報告<sup>26)</sup>はわれわれの結果を裏打ちするものと考えられる。

ところで年少群(E群)の発語領野のDQ値とdrug scoreが有意な負の相関を示し、両者の密接な関連が推定される反面、言語理解の領野はdrug scoreと有意な関連はなく、図2からもわかるように投薬剤数とも関連せず常に低いDQ値を示した点、図1で言語理解の領野は年少群より年長群でDQ値の低下が著しいことおよび言語理解の領野は部分発作の有無により有意差が認められたなどの点から、言語理解の領野の発達は抗て薬よりも児の養育環境から重要な影響を受けるものと推定される。

親の服薬期間と年長群の移動運動領野に負の相関が認められたものの年少群では有意な関連が得られな

った点がいかなる意味を有するかは明らかではないが、それは抗て薬が母親の知的活動に影響をおよぼし、その結果養育を通じて、児の発達に遅れをもたらすということを示すのかも知れない。

生下時分娩様式の検討はしなかったが今回の症例ではE、C両群で胎児仮死による影響はなかった。これらの点についてはさらに症例がふえた段階で解析したい。

Vertらは生下時の成長不良、抗て薬離脱症状群に加えて頭囲が小さい(大泉門は開大している)子供は知的にも発達がおくれ、DQ値が低いと指摘している<sup>32)</sup>。われわれの症例では生下時体重とDQ値が相関性を示した領野はなく、生下時平均体重2,800g以下(mean-1SD)とそれ以上の群に分け検討したが有意差はなかった。生下時の頭囲はE群で小さいことはほぼ確立<sup>12)13)28)33)</sup>しており、その機序の一つとして抗て薬による甲状腺ホルモンの低下があげられている<sup>22)</sup>。この抗て薬による甲状腺ホルモンの低下は生後の子供の発達に何らかの影響を与えるものと考え<sup>23)27)</sup>られる。年長群(E群)の言語理解の領野で生下時の頭囲とDQ値が正の相関を示したが年少群では相関しなかった。生下時の頭囲とDQ値の相関をみたVertらは1982年、その報告のなかで頭囲がmaen-2SDより小さい子供のDQ値は低いことを報告している<sup>33)</sup>。Vertら<sup>33)</sup>、およびわれわれの結果は児の生下時の発育状態がその後の精神運動発達にも関連することを示唆すると考えられる。

抗て薬は母乳中にも排泄されるが、その血清内濃度に対する割合はPHT 18.6%、PB 36.1%、PRM 71%、CBZ 41.0%、VPA 5.2%、ESM 78.8%である<sup>23)</sup>が、今回の対象例では授乳の発達に対する明らかな影響はなかった。しかし母乳栄養群と人工栄養群で生後5日目の体重増加率には有意差のあることが観察されており<sup>23)</sup>、今後さらに多数例での検討が必要であろう。

さてE、C群を母親の学歴で分け検討するとE群で平均DQ値の低い領野があり、E群内でも母の学歴により移動運動、手の運動の両領野に差がみられ、これらの領野では母親自体の知的能力を含めた養育環境の関与する可能性をうかがわせた。

以上、各要因と発達の各領野について考えてきたが、投薬期間、投薬量といった要因は病者としての生活史であり、てんかんの重症度と密接に関連するもの

である。これらは当然配偶者を選ぶ際の条件や教育、社会経済的な子供の養育条件として子供の発達に作用する。

さらにRatingらも指摘しているように抗て薬が母親の知的活動に作用し、その結果も子供の発達に作用する可能性もある<sup>29)</sup>。従って、特定の領野の遅れをある要因と明確に関連させることは困難であるが、てんかん婦人から出生した児の発達は遅れていること、抗て薬、児の素質、養育環境のすべてがその遅れに関連すると考えてよい。ただいくつかの領野はある要因とより密接な関連が推定され、これらをより明確にするため、現在、十分な例数にすることをはじめ、父親がてんかん者である例、妊娠中抗て薬を服用しなかった例、抗て薬の種類による影響などを検討中であり、先に述べた問題点を近い将来さらに解明したいと考えている。今回の対象例の養育環境として、養育担当者、集団保育の問題、母親の性格、母子関係などについても調査しているのでこれらの結果については稿を改めて報告する。

## 文 献

- 1) American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Anticonvulsants and pregnancy. *Pediatrics*, **63** : 331, 1979.
- 2) Balazs, R., Brooksbank, B.W.L., Davison, A.N., Eayrs, J.T. and Wilson, D.A. : The effect of neonatal thyroidectomy on myelination in the rat brain. *Brain Res.*, **15** : 219, 1969.
- 3) Balazs, R., Cocks, W.A., Eayrs, J.T. and Kovacs, S. : Biochemical effects of thyroid hormones on the developing brain. In ; *Hormones Development* (ed. by Hamburg, M. and Barrington, E.J.W.), Mederdith Co., New York, p. 357, 1971.
- 4) Beck-Mannagetta, G. and Janz, D. : Data on psychomotor and mental development in children of epileptic parents ; A retrospective study. In ; *Epilepsy, Pregnancy, and the Child* (eds. by Janz, D., et al.), Raven Press, New York, p. 443, 1982.
- 5) Bustamante, S.A. and Stumpff, L.C. : Fetal hydantoin syndromes in triplets. A unique experiment of nature. *Amer. J. Dis. Child.*, **132** : 978, 1978.
- 6) 遠城寺宗徳 : 乳幼児分析的発達検査法。慶応通信社、東京、1962.



- 7) Geel, S.E. and Timiras, P.S. : The influence of neonatal hypothyroidism and of thyroxine on the ribonucleic acid and deoxyribonucleic acid concentrations of rat cerebral cortex. *Brain Res.*, **4** : 135, 1967.
- 8) Granström, M.L. and Hiilesmaa, V.K. : Physical growth of the children of epileptic mothers : Preliminary results from the prospective Helsinki study. In ; *Epilepsy, Pregnancy, and the Child* (eds. by Janz, D., et al.), Raven Press, New York, p. 397, 1982.
- 9) Granström, M.L. : Development of the children of epileptic mother : Preliminary results from the prospective Helsinki study. In ; *ibid.*, p. 403.
- 10) Guelen, P.J.M. and Van der Kleijn, E. : Rational Anti-Epileptic Drug Therapy. Elsevier, North-Holland, p.127, 1978.
- 11) Helge, H. : Physical, mental, and social development, including diseases : Review of the literature. In ; *Epilepsy, Pregnancy, and the Child* (eds. by Janz, D., et al.), Raven Press, New York, p. 391, 1982.
- 12) Hiilesmaa, V.K., Teramo, K., Granström, M.L. and Bardy, A.H. : Fetal head growth retardation associated with maternal antiepileptic drugs. *Lancet*, **25** : 165, 1981.
- 13) Hiilesmaa, V.K., Teramo, K., Granström, M.L. and Bardy, A.H. : Fetal growth and antiepileptic drugs : Preliminary results of the prospective Helsinki study. In ; *Epilepsy, Pregnancy, and the Child* (eds. by Janz, D., et al.), Raven Press, New York, p. 203, 1982.
- 14) Hill, R.M., Verniaud, W.H., Horning, M.G., McCully, L.B. and Morgan, N.F. : Infants exposed in utero to antiepileptic drugs. A prospective study. *Amer. J. Dis. Child.*, **127** : 645, 1974.
- 15) Hill, R.M., Verniaud, W.M., Rettig, G.M., Jenynson, L.M. and Craig, J.P. : Relationship between antiepileptic drug exposure of the infant and development potential. In ; *Epilepsy, Pregnancy, and the Child* (eds. by Janz, D., et al.), Raven Press, New York, p. 409, 1982.
- 16) Huth, H.G., Steinhausen, H.C. and Helge, H. : Mental development in children of epileptic parents. In ; *ibid.*, p. 437.
- 17) Jäger-Roman, E., Rating, D., Koch, S., Göpfert-Geyer, I., Jacob, S. and Helge, H. : Somatic parameters, diseases, and psychomotor development in the offspring of epileptic parents. In ; *ibid.*, p. 425.
- 18) Janz, D. : Über das Risiko von missbildungen und entwicklungsstörungen bei Kindern von Eltern mit Epilepsie. *Nervenarzt*, **50** : 555, 1979.
- 19) 兼子 直 : 抗てんかん剤の体内濃度. 第1報 : 血清濃度および薬物相互作用. *精神誌*, **79** : 607, 1977.
- 20) 兼子 直, 本間博彰, 小林弘明, 佐藤時治郎, 小出信雄, 羽根田敏, 渡辺 準, 武部幸侃 : ガスクロマトグラフおよび Homogenous Enzyme Immunoassay Technique による Sodium Valproate 血中濃度の測定. *弘前医学*, **33** : 245, 1981.
- 21) Kaneko, S., Fukushima, Y., Suzuki, K., Sato, T., Ogawa, Y., Nomura, Y. and Shinagawa, S. : Side effects and drug disposition of anti-convulsants in perinatal period. Eighth International Congress of Pharmacology, Abstracts Tokyo, p. 719, 1981.
- 22) 兼子 直, 福島 裕, 佐藤時治郎, 野村雪光, 品川信良, 成田祥耕, 武部和夫, 荒井紀久雄, 植田清一郎 : 抗てんかん剤投与による胎児児頭発育遅延—成長, 甲状腺ホルモンおよび TSH との関連—. *脳神経*, **34** : 705, 1982.
- 23) Kaneko, S., Suzuki, K., Sato, T., Ogawa, Y. and Nomura, Y. : The problems of antiepileptic medication in the neonatal period : Is breast feeding advisable?. In ; *Epilepsy, Pregnancy, and the Child* (eds. by Janz, D., et al.), Raven Press, New York, p. 343, 1982.
- 24) 兼子 直, 大谷浩一, 福島 裕, 佐藤時治郎, 小川克弘, 野村雪光, 品川信良 : 抗てんかん薬の胎盤通過性および出産による母体血中抗てんかん薬濃度の変化. *神経精神薬理*, **4** : 491, 1982.
- 25) Majewski, F., Raff, W., Fischer, P., Huenges, R. und Petruch, F. : Zur Teratogenital von Antikonvulsiva. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, **105** : 719, 1980.
- 26) Mallow, D.W., Herrick, M.K. and Gathman, G. : Fetal exposure to anticonvulsant drugs. Detailed pathological study of a case. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **104** : 215, 1980.
- 27) Nakane, Y. : Congenital malformation among infants of epileptic mothers treated during pregnancy—the report of a collaborative study group in Japan. *Folia Psychiat. Neurol. Jpn.*, **33** : 363, 1979.
- 28) Ogawa, Y., Nomura, Y., Kaneko, S., Suzuki, K. and Sato, T. : Insidious effects of anticonvulsant in the perinatal periods. In ; *Epilepsy, Pregnancy, and the Child* (eds. by Janz, D., et al.), Raven Press, New York, p. 197, 1982.
- 29) Rating, D. and Jäger, E. : Postnatale entwicklung von Kindern Epileptischer Eltern. In ; *Epilepsy 1979* (eds. by Doose, H., et al.), Thieme Verlag, Stuttgart, p. 40, 1980.
- 30) Rosen, R.C. and Lightner, A.S. : Phenotypic malformations in association with maternal trimethadione therapy. *J. Pediatr.*, **92** : 240, 1978.

- 31) Schain, R.J. and Watanabe, K.S. : Effects of phenobarbital vs. undernutrition upon early brain growth. *Pediat. Res.*, 9 : 384, 1975.
- 32) Vert, P., André, M. and Deblay, M.F. : Infants of epileptic mothers. In ; *Intensive Care in the Newborn II* (eds. by Stern, L., et al.), Masson, Paris, p. 347, 1979.
- 33) Vert, P., Deblay, M.F. and André, M. : Follow-up study on growth and neurologic development of children born to epileptic mothers. In ; *Epilepsy, Pregnancy, and the Child* (eds. by Janz, D., et al.), Raven Press, New York, p. 433, 1982.

### ABSTRACT

#### Prospective study on psychomotor development in the offspring of epileptic mother : a preliminary report

S. Kaneko, K. Fujioka, T. Hirano, S. Shimada, F. Saito,  
Y. Fukushima, T. Sato and Y. Nomura\*

Dept. of Neuropsychiatry, Hirosaki University, School of Medicine, Hirosaki

\*Dept. of Obstetrics and Gynecology, Hirosaki University, School of Medicine, Hirosaki

Psychomotor development of 34 children of epileptic mothers exposed to antiepileptic drugs during pregnancy, was prospectively studied. The performances of these exposed children (E-group) were compared with those of 55 control children (C-group) of nonepileptic mothers. All children were tested by the same examiner using ENJOJI's development test which consists of 6 fields, namely, motor ability (body movement, hand movement), social ability (fundamental habit, human relationship) and linguistic ability (speech, language understanding). The children and their mothers were also psychiatrically evaluated. Each of the E- and C-group was divided into two sub-groups by their ages at the time of examination. The y-group was those whose age were up to 24 M and the e-group was those whose age were over 24 through 53 M.

Children of treated epileptic mothers were found to have lower DQ in the fields of human relationship and language understanding in the y-group, and in all fields except for that of human relationship in the e-group.

In regard to seizure type of maternal epilepsy, the mothers of retarded offsprings showed a trend toward focal epilepsy. In the e-group, a significantly lower DQ in the field of language understanding was found in children of mothers who had actually had more than one partial seizures during pregnancy than those whose seizures had been completely controlled during pregnancy.

The larger the dose of antiepileptic drugs and the more the number of the drugs used, the poorer the psychomotor development seemed to be correlated, particularly in the fields of speech and hand movement. There was a significant negative correlation between the duration of therapy in mothers and the DQ score in the field of body movement in the e-group.

Comparing head circumference at birth and psychomotor development, there was a significant positive correlation with the language understanding. The degree of maternal education had a significant relevance to psychomotor development of their children in the fields of motor ability. When the levels of the drugs in the milk are not very high, the breast feeding seems to be of no great significance on the development of the child.

According to these results, antiepileptic drug treatment of mothers during pregnancy seems to have significant relation with retardation of development of the children. However, other factors, such as insufficiencies and maladjustment of the mother in handling the infant or the child, may also be responsible for a poor psychomotor development.

These findings, mentioned above, are preliminary one and the size of the subject must be expanded before any definite conclusion could be made. Further analysis on the extended studies including examination of children of epileptic fathers and of untreated epileptic mothers during pregnancy and mother-child relationship will be reported.