

抗てんかん薬の妊産褥婦および胎児・ 新生児に与える影響

—第2報：児の精神運動発達遅滞の要因—

平野敬之* 兼子直*
藤岡邦子* 大谷浩一*
斎藤文男* 福島裕*
佐藤時治郎* 野村雪光**
品川信良**

抄録：てんかん婦人より出生した児，45例（E群）の精神運動発達遅滞の要因を遠城寺式・乳幼児分析的発達検査を用いて検討した。対照群として非てんかん婦人より出生した児，55例（C群）を選んだ。全発達領域で，E群はC群より発達指数（DQ値）が低値であった。E群の年少群では，母親の服薬量と言語理解のDQ値との間に負の相関傾向が，生下時頭囲と発語のDQ値との間に正の相関が，それぞれ見られた。E群の年長群では母親の学歴と児の発達に相関が見られた。15例の新生児脳波の検討結果では，抗てんかん薬による異常は認められなかった。てんかん男性を父親に持つ児のDQ値は，C群と比較して有意差はなかった。以上より，胎生期の抗てんかん薬曝露が児の精神身体発達に影響するのは，主に年少期（2才以下）と考えられた。

精神薬療基金研究年報 第15集：282～291，1984

Key words： psychomotor development, Enjohji's test, antiepileptic drug, infant born to epileptic mother, EEG in neonatal period.

はじめに

経胎盤的に投与された抗てんかん薬（AED）により児に奇形や小頭症，離脱症候群（WDS）が起こること^{4)~14)20)~22)24)~26)}，経母乳的に投与されたAEDにより傾眠や吸啜不良が生じ，児の体重増加が抑制されることが指摘¹⁵⁾されている。著者らはこれまでに，AED服用てんかん婦人から出生した児の発達遅滞について報告した¹⁸⁾が，母親のAED服用が児の発達に与える影響の程度，永続的か否か，は臨床医にとって大いに関心のあるところである。そこで今回は，さらに症例

数をふやし，WDS発現例，同胞例，経過観察例，非服薬てんかん婦人からの出生例，てんかん者を父親に持つ児の発達，母体血清薬濃度と生下時の身体発達との関連および新生児脳波について包括的に検討した。

対象と方法

対象は33名のてんかん女性から出生した児45例（E群）と，4名のてんかん男性を父親に持つ児6例（E'群）である。対照群として非てんかん者を両親とする児55例（C群）を選んだ。検査には遠城寺式・乳幼児分析的発達検査を用いた。同時に養育環境，両親

* 弘前大学・神経精神医学教室；〒036 弘前市在府町5番地， **弘前大学・産科婦人科学教室

* Department of Neuropsychiatry, Hirosaki University School of Medicine, 5 Zaifu-cho, Hirosaki 036, Japan. **Department of Obstetrics and Gynecology, Hirosaki University School of Medicine.

の学歴, 社会・経済状況, 妊娠・産褥期間中の合併症などの必要事項を, あらかじめ作成しておいた検査用紙に従って聴取した。

在胎週数は全例37~42週で, 明らかな奇形は見られなかった。E群の母親の発作型は全汎発作16例, 部分発作29例で, 出産までの平均治療期間は 8.8 ± 5.1 年(以下, mean \pm S.D. で表示), 出産時平均年齢は 26.3 ± 3.4 年(19~34才)であった。妊娠中, 全汎発作群で4例, 部分発作群で14例に発作を認めた。発達段階を考慮し, E群・C群それぞれを24ヵ月以下の年少群(E・C両群とも23例)と, 25ヵ月以上の年長群(E群22例, C群32例)の2群に分けて検討した。E群の検査時平均月令は, 年少群が 14.1 ± 5.5 ヵ月, 年長群が 40.0 ± 4.0 ヵ月であり, C群ではそれぞれ 18.4 ± 0.6 ヵ月と 37.7 ± 1.6 ヵ月であった。E'群は症例数が少ないため, 年少・年長に2分しなかった。E'群の検査時平均月令は 26.7 ± 13.8 ヵ月であった。妊娠中にE群の母親が服用したAED剤数は, 単剤5例, 2剤併用12例, 3剤併用14例, 4剤併用4例, 5剤併用6例で残り4例は妊娠中AEDを服用しなかった。母親が服用したAEDおよび1日平均量は, phenytoin 192.0 ± 67.1 mg (35例), phenobarbitone 91.7 ± 10.3 mg (12例), primidone 355.6 ± 262.1 mg (27例), carbamazepine 546.7 ± 244.6 mg (15例), sodium valproate 700.0 ± 239.1 mg (8例), sulthiame 400 mg (2例), acetazolamide 408.3 ± 111.4 mg (6例), diazepam 4.0 ± 1.6 mg (4例), ethosuximide 300 mg (1例), ethylphenacemide 475.0 ± 359.4 mg (4例)であった。前回の報告と同じ drug scoring system¹⁸⁾²¹⁾により症例を分類すると, E群では10点未満のI群が26例(年少11, 年長15), 10~14.9点のII群が10例(年少7, 年長3), 15点以上のIII群が9例(年少5, 年長4)であった。E群全体の drug score (DS) は 9.7 ± 7.0 で, 範囲は0~27点であった。

E'群の父親の発作型は全汎発作2例, 部分発作4例であった。AED 2剤併用が4例, 3剤併用が2例で, 服薬内容と1日平均量は, phenytoin 213.3 ± 32.7 mg (6例), phenobarbitone 100 mg (2例), primidone 80 mg (1例), carbamazepine 400.0 ± 424.3 mg (2例)であり, 平均DSは 8.0 ± 2.5 (5~11点)で, I群が4例, II群が2例であった。

E群には同胞例が11組あった。また, 11例で平均

12.2 ± 2.3 ヵ月の経過観察後に2回目の発達検査を施行しえた。

E群中24例で, 生後7日間の状態を綿密に観察できた。このうち, 抗てんかん薬離脱症候群を呈した例が年少群に8例, 年長群に5例見られ, 症状がなかった例がそれぞれの群で8例と3例であった。

妊娠中の母体血清葉酸濃度と胎児発育の関連を18例で検討した。葉酸濃度は妊娠週数とともに低下するため¹⁹⁾²⁴⁾, 妊娠を前期, 中期, 後期と3分して検討した。葉酸測定には Amersham International Ltd. VB₁₂/Folate Dual Radioassay Kit を用いた。

新生児脳波は, 服薬てんかん婦人13例から出生した児, 15例で, 眼球運動および頤下筋電図を含んだ睡眠時脳波を記録できた。検査回数は各例3回で, 生後4週間後を最終検査日とした。

結 果

Fig. 1はE・C両群の developmental quotient (DQ) 値の平均である。C群と比較して, 年少群では基本習慣・対人関係・発語・言語理解の4領野で, 年長群では全領野で, E群の方が有意に低値であった。てんかん者を父親に持つE'群では, Fig. 2の通り全領野においてC群と比較して有意差は見られなかった。

E群では, 母親が部分発作を持つ方が全汎発作の場合より, C群と比較して平均値が低値となる傾向にあり (Table 1), 社会系(基本習慣・対人関係)と言語系(発語・言語理解)の領野では, 妊娠中の発作の有無にかかわらず, 部分発作群でC群と比較してE群の平均DQ値は低値であった。さらに妊娠中の発作の有無で検討すると, 部分発作群の年少群の発語および言語理解の領野で, 母親が妊娠中に発作を発生した群は, 発作のなかった群より有意に平均DQ値が低値であった。

母親のAED服用量と児の発達の関係を Fig. 3 に示した。年少群のうちで, 母親が全汎発作型である群では, 母親のDSと言語理解のDQ値とが $y = -3.1x + 119.7$, $r = 0.836$ ($P < 0.01$) と負の相関を示した。また, 母親のDSにより, E群をI群からIII群に分けて検討した結果を Fig. 4 に示した。I~III群とDSが高くなるにつれ, 年少群の全領野および年長群の手の運動で, 平均DQ値が低下する傾向が見られ

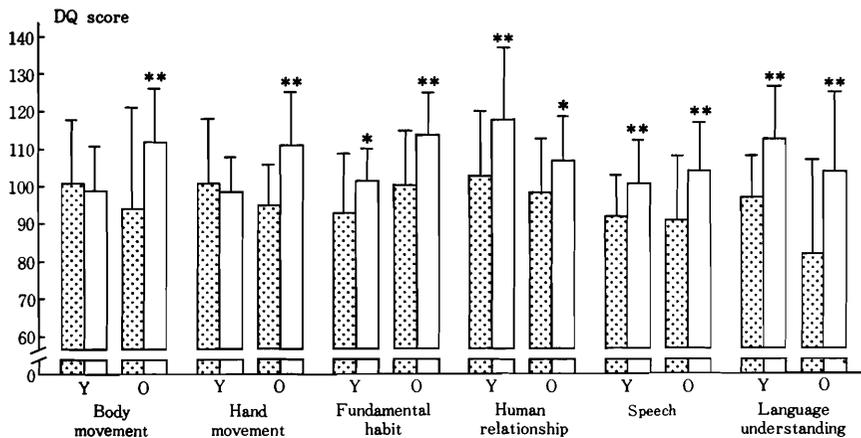


Fig. 1 Assessment of psychomotor development in the E and C groups, using Enjohji's development test. Columns and vertical bars indicate DQ scores (mean ± S.D.). Dotted bars show the E-group and open bars show the C-group. The subjects were divided into two groups by the age at examination, i.e., up to 24 months as Y-group, and more than 24 months as O-group. The asterisks shown at the top of the columns indicate the significant difference between the E and C groups at each developmental quotient according to student's t-test.

(* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$)

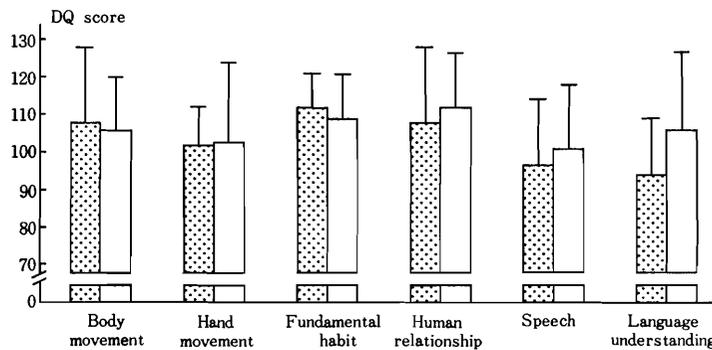


Fig. 2 Assessment of psychomotor development in the 'E' and C-groups. Columns and vertical bars indicate DQ scores (mean ± S.D.). Dotted bars show the 'E'-group whose fathers were epileptics, and open bars show the C-group.

た。年少群の言語理解はⅠ～Ⅱ群間で、平均DQ値に有意差を認めた。妊娠中AED非服用群の児4例は全例が年長群であり、平均DQ値は移動運動(96.0 ± 11.3点)、と基本習慣(96.3 ± 9.7点)の2領域で、C群と比較して有意に低値であった($p < 0.05$ および $p < 0.01$)。

生下時の頭囲と精神運動発達の関係をE群で検討し

た結果をFig. 5に示した。発語で、E群全体および年少群では有意の相関が見られたが、年長群では有意の相関は得られなかった。

母親の学歴では症例をⅠ群：中卒、Ⅱ群：高卒、Ⅲ群：短大以上と3分して、検討した結果がFig. 6である。E群の年長群では母親の学歴が高くなるほど、手の運動、基本習慣、発語、言語理解の4領域で、平

Table 1 Maternal seizure and psychomotor development in the offspring

Type of maternal epilepsy	Seizure	N	Body movement	Hand movement	Fundamental habit	Human relationship	Speech	Language understanding
Generalized Seizure	Y (+)	2	95.0 ± 7.1	95.0 ± 7.1	89.5 ± 14.9*	89.0 ± 1.4*	71.5 ± 26.2**	94.0 ± 8.5
	O (-)	7	109.1 ± 20.2	104.3 ± 10.1	105.4 ± 12.3	112.1 ± 17.7	102.3 ± 21.1	103.7 ± 9.5
	Y (+)	2	90.5 ± 13.4	97.5 ± 13.4	97.5 ± 13.4	88.5 ± 0.7*	90.5 ± 13.4	88.5 ± 0.7
	O (-)	5	80.2 ± 22.9*	97.4 ± 20.3	105.6 ± 14.3	101.2 ± 15.7	95.8 ± 20.2	87.2 ± 26.1
Partial Seizure	Y (+)	5	88.4 ± 16.6	94.8 ± 10.4	81.8 ± 16.9**	92.2 ± 12.1**	75.8 ± 20.0**	86.2 ± 9.0**
	O (-)	9	104.0 ± 15.1	105.2 ± 24.1	90.9 ± 16.7*	104.1 ± 16.3*	100.1 ± 10.5 _b	99.0 ± 10.4 _d
	Y (+)	9	100.8 ± 16.4	100.7 ± 11.3*	100.8 ± 15.6	100.1 ± 18.0	93.2 ± 17.9*	89.9 ± 17.6*
	O (-)	6	103.0 ± 28.0	90.8 ± 7.9**	97.8 ± 12.1	94.8 ± 10.8*	84.2 ± 15.8**	75.8 ± 19.8**
Control	Y	23	98.8 ± 11.7	99.2 ± 9.7	101.7 ± 8.7	119.3 ± 17.9	100.6 ± 11.2	112.0 ± 16.3
	O	32	108.9 ± 23.5	111.7 ± 14.8	114.6 ± 11.7	107.2 ± 11.4	104.4 ± 12.9	105.8 ± 19.4

Each value is mean ± S.D. of developmental quotient. N = number of cases.
 Significantly different from the corresponding controls (* < 0.05, ** < 0.01).
 Significant difference between seizure (+) group and seizure (-) group.
 (a-b : p < 0.05, c-d : p < 0.01)

均 DQ 値も有意に高値であった。

E, C, E' 群それぞれの養育担当者を、母親のみ、母親と同居者、母親と非同居者、代理者(保育園も含む)とに分けたところ、母親のみの割合はC群58.2%, E' 群66.7%であるのに対し、E群では31.1%であ

った。母親と同居者の場合、C群では全例(18.2%)が父系家族(主に祖母)であるのに対し、E群では13.3%が父系に、20.0%が母系、すなわち患者自身の家族に頼っており、母系家族に頼る率はC群と比較してE群の方が有意に高かった。一方 E' 群では母親と

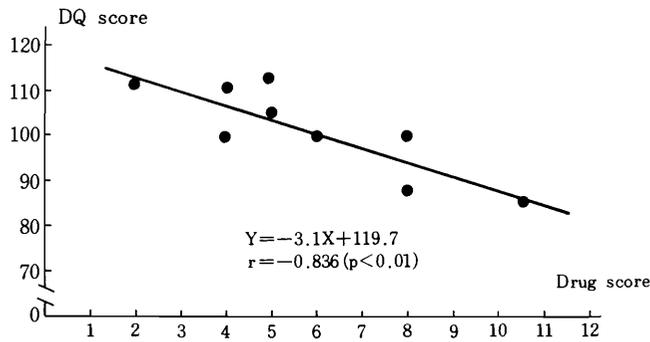


Fig. 3 Correlation between the drug score and the psychomotor development in language understanding of the younger group born to epileptic mothers with generalized seizures. Ordinate indicates the DQ score and abscissa indicates the drug score in units. The degree of correlation between the DQ score and the drug score was $Y = -3.1X + 119.7$ ($n = 9$, $r = -0.836$, $p < 0.01$).

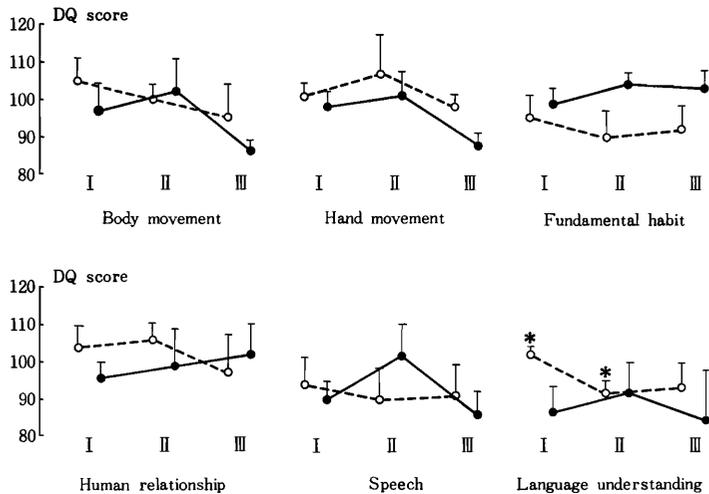


Fig. 4 Correlation between maternal drug score and the development of the offspring. The subjects were divided into three groups according to maternal drug score, i.e., group I : ~9.9 units, group II : 10.0~14.9 units and group III : 15~units, Ordinate indicates the DQ score of the offspring. Open and closed circles show the DQ score of the younger group and the older group respectively. The values were expressed as mean \pm S.D., Significant difference ; *—* : $p < 0.05$.

同居者は1例(16.7%)のみで、父系に属していた。代理者の率もE群28.9%, C群21.8%, E'群16.7%と、E群の率が高いが統計学的には有意ではなかった。

E群で新生児期のWDSの発症と発達の関係を検討

したが、有意な結果は得られなかった。

同胞例11組について、胎生期から乳幼児期にわたり、各種要因と発達の関連を、各同胞間で比較、検討したが、有意な結果は得られなかった。

約1年間の経過観察後に、11例を再検査したとこ

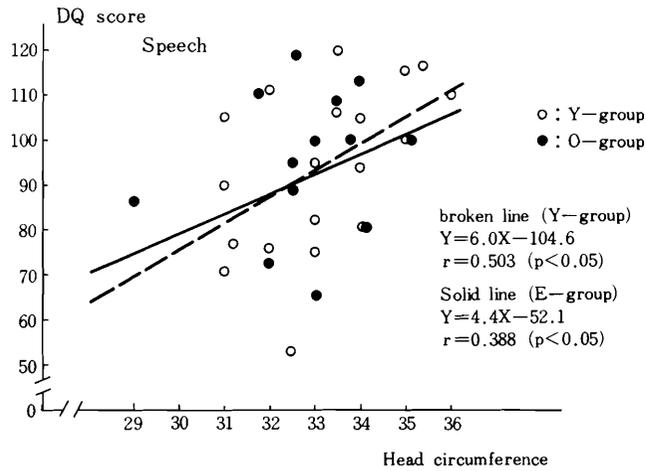


Fig. 5 Correlation between head circumference at birth and DQ score of speech in the offspring born to epileptic mother. Ordinate indicates the DQ score and abscissa shows the head circumference. Solid and broken lines show regression lines of the E-group ($Y=4.4x-52.1$, $r=0.388$, $p<0.05$, $n=32$) and Y-group ($Y=6.0x-104.6$, $r=0.503$, $p<0.05$, $n=19$) respectively.

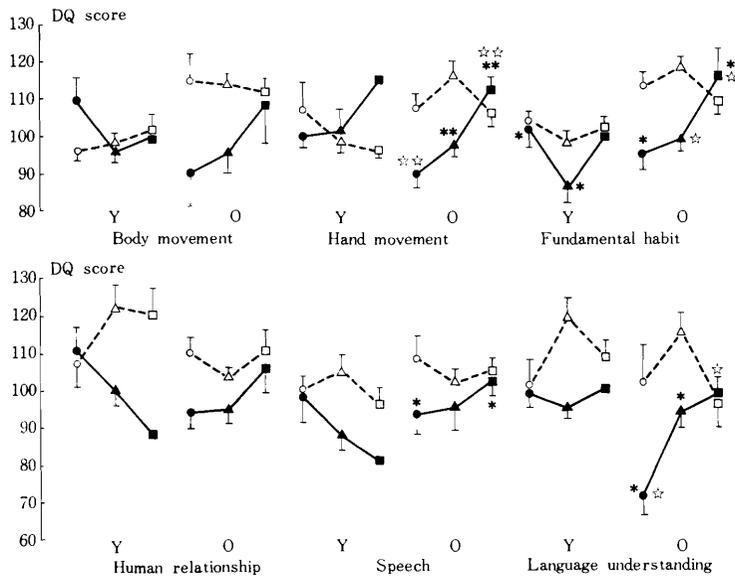


Fig. 6 Educational background of the mothers and Psychomotor development in the offsprings. Symbols and bars indicate mean \pm S.E. Closed symbols show the DQ score of the E-group and open ones show that of the C-group. The subjects were divided into three groups according to maternal education i.e., graduates of junior highschool, expressed as circles; those of highschool, expressed as triangles; those of university or college, expressed as squares Y means younger group and O dose older group.

Significant difference; *—*: $p<0.05$, **—**: $p<0.01$
 ☆—☆: $p<0.05$, ☆☆—☆☆: $p<0.01$

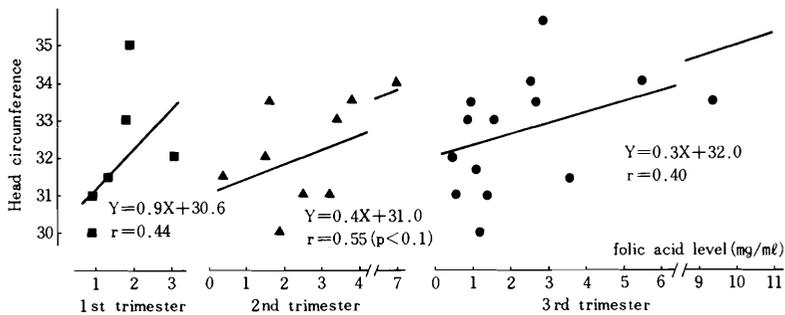


Fig. 7 Fetal head circumference and maternal folic acid level in serum. Ordinate indicates head circumference of the offspring at birth (cm) and abscissa indicates maternal folic acid level in serum (ng/ml). Squares show the results of the 1st trimester, triangles show that of the 2nd trimester and circles show the 3rd trimester.

ろ、再検査時のDQ値は有意ではないものの、全領域で改善傾向が認められた。

妊娠各期の、母体血清内葉酸濃度と児の生下時体重・身長・頭囲・胸囲との関連を検討した結果、Fig. 7のように母体葉酸濃度と児の頭囲との間に正の相関傾向が認められた。体重・身長・胸囲と葉酸には有意な相関はなかった。

新生児脳波を記録した15例中、異常脳波を示したものは、生後2～3日目にWDSと思われる痙攣を呈した1例の、2日目の記録のみで、本例も4日目以降の脳波には異常を認めなかった。

考 察

AEDは胎盤通過性を有するため¹⁶⁾¹⁸⁾²¹⁾、催奇形性を含む種々の問題点が注目されており、児の精神身体発達にも抑制的に作用する、との報告が多い^{17)~10)18)}。われわれの症例でも全発達領域でE群のDQ値はC群より低値であった。年少群・年長群とも母親が部分てんかん者である場合は、全汎てんかん者である場合より、社会・言語系でC群より低いDQ値を示すことが多かった。年少群で、妊娠中に部分発作が発来した群では部分発作非発来群より言語系のDQ値が有意に低値であり、発作の胎児への影響、発作による母親の育児能力の低下などが児の発達に抑制的に作用した可能性がある。

発作抑制のためには、いきおいAED投与量も増加されるが、全汎発作群の年少群では母親のDSと言語

理解のDQ値が負の相関を示し、他の領域でも年少群には投与量とDQ値の間に負の相関傾向が認められており、経胎盤的に投与されたAEDの精神運動発達に対する抑制的作用は、生後短期間は残存するものと考えられる。

ところで、Vertらは生下時の頭囲発育不良が児の精神運動発達を遅らせることを指摘している²⁵⁾²⁶⁾が、今回の検討でも、E群の生下時頭囲は年少群の発語領域のDQ値と正の相関を示した。服薬てんかん婦人から出生した児の生下時頭囲は正常妊婦の児より小さく⁷⁾⁸⁾²⁶⁾、母親のAED服用量と負の相関を示す²¹⁾。DNA合成に不可欠な葉酸の血中濃度も、AEDにより低下することが知られているが、今回の検討では症例数が少なかったためか、有意の成績は得られなかったものの、母体血清葉酸濃度と児の生下時頭囲とが相関する傾向は認められた。従って、胎児頭部発育の遅延には、以前著者らが報告したT₄、TSH、GHなどの低下¹⁷⁾の他に、AEDによる血中葉酸濃度の低下も関与している可能性が考えられる。

以上述べて来たように、胎生期のAED曝露による児の精神身体発達抑制は、すべて年少群においてのみ認められ、年長群ではその影響が不明確であったことから、胎生期のAED曝露による発達抑制は可逆的なものである、と推定される。生後4週間の脳波記録で、異常脳波は15例中1例に、しかも一過性に認められたのみであったことから、AEDによる胎児脳への重大な障害は、脳波学的に見る限り、否定されよう。Beck-MannagettaとJanzも、母親がてんかん者の

場合には、父親がてんかん者の場合より、児の精神遅滞や神経学的異常を多く認めているが、学童期にはその差は消失した、と報告しており¹⁾、われわれの成績と一致している。

長期的な児の発達に關与する要因は大きく素因と環境に分けられよう。今回の症例で、てんかん者を父親に持つ児の発達はC群と比較して遅れがなく、妊娠中にAEDを服用しなかったてんかん婦人から出生した児の発達はいくつかの領野でC群より遅れていた事実から、年長群に見られる発達遅滞は遺伝的なものというより、むしろ母親のてんかん発作、AEDその他による精神活動の低下²⁾などのため、十分な養育環境を整えられないことが大きな要因と考えられる。E群の年長群では母親の学歴と発達に間に正の相関が認められており、E群の母親は他群と比べ、単独で児を養育できず、実母などの援助を必要とする率が高く、そのような母子関係が児の精神運動発達に大きく影響するものと思われる。

従って、てんかん婦人から出生した児の精神身体発達の遅滞に、妊娠中に母親が服用したAEDが影響するのは主として年少期であり、成長にともないその責任はむしろ母子関係や、家庭の社会・経済的状況、両親の知的水準や養育態度、物的・心的環境などを含めた養育環境に、重点が移るものと思われる。これは経過観察例で、DQ値の改善を示した例の多くが母子関係や集団保育経験などが良好な場合であった事からも推定できることである。

文 献

- 1) Beck-Mannagetta G, 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, New York 1982 ; p. 443~445.
- 2) Desmond MM, Schwanecke RP, Wilson GS, Yasunaga S, Burgdorff I. Maternal barbiturate utilization and neonatal withdrawal symptomatology. *J. Pediat.* 1972 ; 80 : 190~194.
- 3) 遠城寺宗徳. 乳幼児分析的発達検査法. 慶応通信社, 東京 1962.
- 4) Granström ML, Hiilesmaa VK. 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, New York 1982 ; p. 397~401.
- 5) Granström ML. Development of the children of epileptic mother : Preliminary results from the prospective Helsinki study. In ; *ibid.*, p. 403~408.
- 6) Helge H. Physical, mental, and social development, including diseases : Review of the literature. In ; *ibid.*, p. 391~395.
- 7) Hiilesmaa VK, Teramo K, Granström ML, Bardy AH. Fetal head growth retardation associated with maternal antiepileptic drugs. *Lancet* 1981 ; II : 165~168.
- 8) Hiilesmaa VK, Teramo K, Granström ML, Bardy AH. 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 New York 1982 ; p. 203~205.
- 9) Hill RM, Verniaud WH, Horning MG, McCully LB, Morgan NF. Infants exposed in utero to antiepileptic drugs. A prospective study. *Amer. J. Dis. Child.* 1974 ; 127 : 645~653.
- 10) Hill RM, Verniaud WH, Retting GM, Jennyson LM, Craig JP. Relationship between antiepileptic drug exposure of the infant and development potential. In ; *Epilepsy, Pregnancy, and the Child* (eds. by Janz D), Raven New York 1982 ; p. 409~417.
- 11) Hirano T, Kaneko S, Nagasawa K, Arai K, Sato A, Honma H. Complications in neonates born to epileptic mothers. In ; *Antiepileptic Drugs and Pregnancy* (eds. by Sato T and Shinagawa S), *Excerpta Medica* 1984. (in press)
- 12) Huth HG, Steinhausen HC, Helge H. Mental development in children of epileptic parents. In ; *Epilepsy, Pregnancy, and the Child* (eds. by Janz D), Raven, New York 1982 ; p. 437~441.
- 13) Jäger-Roman E, Rating D, Koch S, Göpfert-Geyer I, Jacob S, Helge H. Somatic parameters, disease, and psychomotor development in the offspring of epileptic parents. In ; *ibid.*, p. 425~432.
- 14) Janz D. Über das Risiko von Missbildungen und Entwicklungsstörungen bei Kindern von Eltern mit Epilepsie. *Nervenarzt* 1979 ; 50 : 555~562.
- 15) Kaneko S, Suzuki K, Sato T, Ogawa Y, 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), Raven, New York 1982 ; p. 343~348.

- 16) 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* 1982; 4: 491~495.
- 17) Kaneko S, Hirano T, Fukushima Y, Sato T, Nomura Y, Shinagawa S, Ogawa Y. Foetal head growth retardation due to antiepileptic drugs: With reference to GH, TSH, T4, T3 and reverse T3 concentrations. *Folia Psychiat. Neurol. Jpn.* 1983; 37: 25~32.
- 18) 兼子 直, 藤岡邦子, 平野敬之, 島田杉作, 斎藤文男, 福島 裕, 佐藤時治郎, 野村雪光. てんかん婦人から出生した児の発達—予報—. *精神薬療基金研究年報* 1983; 14: 159~268.
- 19) Matsumoto T. 1983 submitted for publication.
- 20) Nakane T. Congenital malformation among infants of epileptic mothers treated during pregnancy—the report of a collaborative study group in Japan. *Folia Psychiat. Neurol. Jpn.* 1979; 33: 363~369.
- 21) Ogawa Y, Nomura Y, Kaneko S, Suzuki K, Sato T. Insidious effects of anticonvulsant in the perinatal period. In ; *Epilepsy, Pregnancy, and the Child* (eds. by Janz D), Raven, New York 1982; p. 197~202.
- 22) Rating D, Jäger E. Postnatale entwicklung von Kindern Epileptischer Eltern. In ; *Epilepsy 1979* (eds. by Dooze H et al.), Thieme Verlag, Stuttgart 1980; p. 40~47.
- 23) Raynolds EH, Mattson RH, Gallagher BB. Relationships between serum and cerebrospinal fluid anticonvulsant drugs and folic acid concentrations in epileptic patients. *Neurology*, 1972; 22: 841~844.
- 24) Ueda S, Inanaga K, Matsumoto T, Kaneko S, Fukushima Y, Sato T. Serum folic acid levels in pregnant epileptic women treated with antiepileptic drugs—a preliminary report—. In ; *Antiepileptic Drugs and Pregnancy* (eds. by Sato T, Shinagawa S), *Excerpta Medica*, 1984; (in press).
- 25) Vert P, André M, Deblay MF. Infants of epileptic mothers. In ; *Intensive Care in the Newborn II* (eds. by Stern L et al.), Masson, Paris 1979; p. 347~350.
- 26) Vert P, Deblay MF, 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, New York 1982; p. 433~436.

ABSTRACT**Prospective study on psychomotor development in the offspring of epileptic mother : risk factors for the developmental retardation**

Takayuki Hirano*, Sunao Kaneko*, Kuniko Fujioka*, Koichi Otani*, Fumio Saito*, Yutaka Fukushima*, Tokijiro Sato*, Yukimitsu Nomura** and Shinryo Shinagawa**

*Department of Neuropsychiatry, Hirosaki University, School of Medicine, 5 Zaifu-cho, Hirosaki 036, Japan. **Department of Obstetrics and Gynecology, Hirosaki University, School of Medicine.

The psychomotor development of 45 offsprings born to epileptic mothers (E-group) and that of 6 offsprings of epileptic fathers (E'-group) were prospectively studied using ENJOHJI's development test. The performances of each group were compared with those of 55 control children of non-epileptic parents (C-group). The developmental quotient (DQ scores) of the E-group were significantly lower than those of the C-group in all developmental fields, but there was no significant difference between E'- and C-groups in any field. A retarded psychomotor development was more often encountered in the offsprings of mothers with partial seizures rather than those with generalized seizures. In speech and language understanding, the DQ scores of the younger group whose mothers developed partial seizures during pregnancy were significantly lower than those whose mothers did not.

There was a negative correlation between the drug score and the DQ score in the field of language understanding in the younger group but not in the older group in the offspring born to mothers with generalized epilepsy. In the younger group, the larger the dose of maternal antiepileptic drug use, the poorer the psychomotor development of the offspring seemed to be correlated. The younger children who developed withdrawal syndrome at neonatal period had lower DQ scores than those who did not, although the differences failed to reach statistically significant level. There was a significant correlation between head circumference of infant at birth and the DQ score of speech in the younger group. Maternal folic acid levels during pregnancy tended to correlate with head circumference of the offspring.

Educational background of the mother significantly affected the psychomotor development of her child, and low DQ scores were obtained in more parameters in older group rather than in younger group. A year later of the first development test, 11 infants in the E-group were re-evaluated and the results of the second examination suggested the improvement of psychomotor development.

Only 31.1% of epileptic mothers took care of their children by themselves, while the rates being 58.2% in C-group and 66.7% in E'-group.

In 15 infants born to epileptic mothers treated with AEDs, neonatal EEG was recorded 3 times in each case for the first 4 weeks, and obtained no abnormal findings induced by AEDs.

These results may suggest that the adverse effects of antiepileptic drugs matter more at a younger age, but later on, the environment of child's care, including the educational and socioeconomic background of the families, the intelligence of the parents and the mother-child relationship are more important for the psychomotor development of the children.

(Ann. Rep. Pharmacopsychiat. Res. Found. 1984, 15 : 282~291)