

抗てんかん薬による催奇性発現の機序

—第1報：奇形発現要因の解析—

兼子 直* 近藤 毅*
 島田 杉作* 大谷 浩一*
 平野 敬之* 福島 裕*
 佐藤 時治郎* 野村 雪光**
 品川 信良** 寺西 孝司***
 後藤 昌司***

抄録：服薬てんかん婦人の児に高頻度に認められる奇形発現の機序を解明すべく、1975年から1983年まで prospective に十分な観察が可能であった児117例を対象に、奇形発現に関連が推定される各種要因を2重指数判別分析、カテゴリカル主成分分析などを用い解析した。

妊娠第1期に服薬していた群の15.7%に、非服薬群の13.3%に奇形が認められ、対象例全体としての奇形発現率は15.4%であった。いわゆる大奇形は服薬群にのみ認められ、服薬群中の単剤治療例には奇形児出産はなく、多剤治療例の奇形発現率は18.0%であった。

要因間における関連性の解釈および各種解析結果から、奇形発現に重要な関連が考えられた要因は多剤併用、特に carbamazepine と valproic acid の併用、妊娠第1期における発作発来であったが、その他、部分発作（単純、複雑）、抗てんかん薬1日当りの投与量の関連も推定された。

精神薬療基金研究年報 第16集：325～334，1985

Key words : malformation, antiepileptic drug, epilepsy, pregnancy, polypharmacy.

はじめに

てんかんの薬物療法の進歩にともない最近では多くのてんかん女性が結婚し、出産を望むようになっていく。てんかん女性の出産が増加するに従い抗てんかん薬（抗てんかん薬）の副作用、なかんずく催奇性の有無が注目されるようになってきており、服薬てんかん妊婦は正常妊婦より高頻度に奇形児を出産することが報告されている¹⁾。しかし奇形発現には抗てんかん薬のみならず、てんかん発作、出産時年齢など、種々の母体要因の関

連性も推定される。

著者らはすでに prospective に検討したてんかん妊婦83例（出生児112例）を対象として、奇形児出産に影響をおよぼす要因を母体要因と薬剤要因から探索し、「部分発作」、「Carbamazepine (CBZ) と Valproic acid (VPA) の併用」および「妊娠回数」の3要因を抽出し、その評価・検討を行った⁵⁾。本報告では症例を追加し、とくに抗てんかん薬の服用状況に焦点をあて、2重指数判別分析¹⁶⁾およびカテゴリカル主成分分析を用いて催奇性要因を縮約し、より明確にする目的で奇形

* 弘前大学医学部・神経精神医学教室、** 弘前大学医学部・産科婦人科学教室；〒036 弘前市在府町5番地、*** 塩野義解析センター

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

*** Shionogi Kaiseki Center.

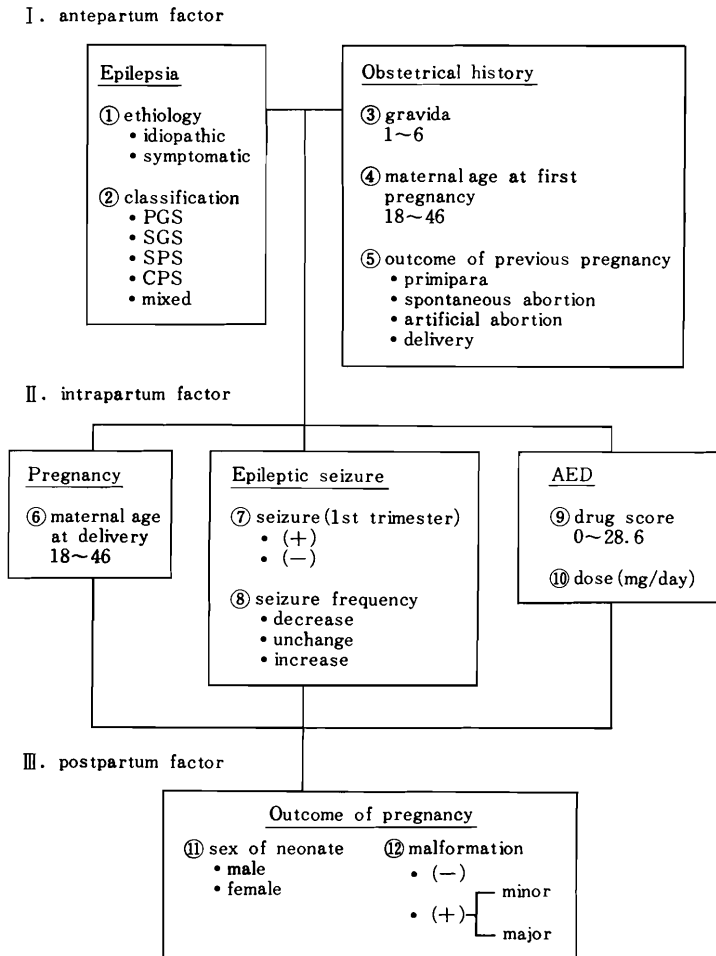


Fig. 1 Possible risk factors for the teratogenicity analyzed in the study

発現に関連が推定される各種要因を検討，解析した。

対象と方法

対象は1975年から1983年まで弘前大学および関連施設で出産した症例のうち，検討予定項目のすべてにわたり十分に観察が可能であった86例のてんかん婦人（出生児117例）である。奇形有無の判定は産婦人科医，神経精神科医により生下時，生後5日目，30日目，その後の発達検査時（6ヵ月，1.5年，3年）に行った。

検討項目は Fig. 1 に示すように母体要因8項目（①～⑧），出生児要因2項目（⑪，⑫），薬剤要因13項目（12種の抗て薬投与量⑩と Drug score ⑨）である。Drug score (D.S.) は単位あたりの抗て薬量

(Table 1) を1とした場合の総投与量指数である。また2重指数判別分析の際に取り上げた要因（特性要因，項目）は以下の14個である。①初回出産年齢，②今回出産年齢，③妊娠回数，④前回妊娠の帰結（流産），⑤前回妊娠の帰結（出産），⑥てんかんの病因，⑦ Primary generalized seizure (PGS)，⑧ Secondly generalized seizure (SGS)，⑨ Simple partial seizure (SPS)，⑩ Complex partial seizure (CPS)，⑪てんかん発作の有無（妊娠第1期），⑫てんかん発作頻度（妊娠中），⑬出生児の性，⑭ Drug score。2重指数判別分析を行った理由は主に応答変数である奇形発現率が極度に低値で分布のゆがみが大きく，また説明変数に用いる観測項目の尺度が混在していた（2値，カテゴリ，連続値）ことによる。

Table 1 Drug score (One unit for each drug)

Drug	mg/day	Drug	mg/day
① Phenytoin	50	⑦ Sulthiame	50
② Phenobarbitone	50	⑧ Acetazolamide	125
③ Primidone	100	⑨ Ethylphenacemide	200
④ Carbamazepine	100	⑩ Trimethadione	500
⑤ Sodium Valproate	100	⑪ Diazepam	5
⑥ Ethosuximide	250	⑫ Nitrazepam	5

Table 2 Relationship of malformations in 117 pregnancies to the use of antiepileptic drugs

Type of malformation	Medicated group(102)	Nonmedicated group (15)	Other abnormalities
Cleft lip	1	—	
Cleft lip and palate	1	—	
Patent ductus arteriosus	1	—	Undescended testis Hydrotestis
Down's syndrome	1	—	
Congenital dislocation of hip	1	—	Tortollis
Strabismus	1	—	
Inguinal hernia	2	—	
Torticollis	2	—	
Thick frenulum	1	—	
Partial defect of auricle	1	—	
Flexion of the thumb, overlapping of fingers		2	
Pilonidal sinus	2	—	
Undescended testis	1	—	
Facial abnormalities	1	—	
Total	16	2	

Figures in the table indicate the number of cases involved.

また対象例を奇形児出生の有無により奇形群と正常群に2分してウイルクソン検定, χ^2 検定, T検定およびフィッシャー直接確率を用いて検討したが, さらに両群ともに服薬頻度の少ない3種類の抗て薬(ethosuximide, sulthiame, trimethadione)を除く9種の抗て薬について, それらの併用パターンを縮約し特徴づけるためにカテゴリカル主成分分析も行った。

結 果

(1) 出生児状況と項目別 D.S. の分布

観察された奇形の内訳は Table 2 に示したが, 対象例中18例(15.4%)に奇形が認められた。妊娠第1期に抗て薬を服用していた母親からの出生児(服薬群102例)では16例(15.7%)に, 非服薬群(15例)では2例(13.3%)に奇形が認められた。いわゆる大奇形は服薬群にのみ出現し, 非服薬群の2例は手指の異常であった。服薬群中抗て薬単剤投与例は13例(D.S.= 3.8 ± 2.0)であったが, この中に奇形を有する児はなく, 服薬群に認められた奇形はすべて多剤併用群に属しており, この群の D.S. 12.0 ± 6.9 は単剤投与群のそれより有意($P < 0.01$)に高値であった。

Table 3 Relationship among malformations, the use of antiepileptic drugs and background factors of mother

Item	Category	Normal	Malformed	Total
		99 (84.6)	18 (15.4)	117
age of 1st pregnancy	~19	3 (3.0)	0 (0.0)	3
	20~24	53 (53.5)	10 (55.6)	63
	25~29	38 (36.4)	7 (38.9)	43
	30~34	5 (5.1)	1 (5.6)	6
	35~	2 (2.0)	0 (0.0)	2
age at delivery	~19	3 (3.0)	0 (0.0)	3
	20~24	38 (38.4)	7 (38.9)	45
	25~29	40 (40.4)	8 (44.4)	48
	30~34	14 (14.1)	3 (16.7)	17
	35~	4 (4.0)	0 (0.0)	4
gravida	1	44 (44.4)	10 (55.6)	54
	2	32 (32.3)	5 (27.8)	37
	3	17 (17.2)	2 (11.1)	19
	4	4 (4.0)	1 (5.6)	5
	5, 6	2 (2.0)	0 (0.0)	2
outcome or previous pregnancy	primipara	44 (44.4)	10 (55.6)	54
	SP abortion	5 (5.1)	0 (0.0)	5
	AF abortion	12 (12.1)	2 (11.1)	14
	delivery	38 (38.4)	6 (33.3)	44
etiology	idiopathic	86 (86.9)	18 (100.0)	104
	symptomatic	13 (13.1)	0 (0.0)	13
classification	① PGS	46 (46.5)	7 (38.9)	53
	② SGS	12 (12.1)	2 (11.1)	14
	③ SPS	14 (14.1)	4 (22.2)	18
	④ CPS	14 (14.1)	4 (22.2)	18
	(① ④)	7 (7.1)	1 (5.6)	8
	(② ④)	6 (6.1)	0 (0.0)	6
seizure (1st trimester)	-	53 (53.5)	12 (66.7)	65
	+	46 (46.5)	6 (33.3)	52
seizure frequency	decrease	5 (5.1)	1 (5.6)	6
	unchange	74 (74.7)	14 (77.8)	88
	increase	20 (20.2)	3 (16.7)	23
sex of neonate	female	46 (46.5)	7 (38.9)	53
	male	53 (53.5)	11 (61.1)	64
drug score	DS=0	13 (13.1)	2 (11.1)	15
	0<DS<5	16 (16.2)	1 (5.6)	17
	5≤DS<10	32 (32.3)	4 (22.2)	36
	10≤DS<15	16 (16.2)	5 (27.8)	21
	15≤DS<20	12 (12.1)	4 (22.2)	16
	20≤DS<25	4 (4.0)	0 (0.0)	4
	25≤DS	6 (6.1)	2 (11.1)	8
Phenytoin	-	25 (25.3)	4 (22.2)	29
	+	74 (74.7)	14 (77.8)	88
Phenobarbitone	-	59 (59.6)	15 (83.3)	74
	+	40 (40.4)	3 (16.7)	43
Primidone	-	45 (45.5)	5 (27.8)	50
	+	54 (54.5)	13 (72.2)	67
Carbamazepine	-	68 (68.7)	10 (55.6)	78
	+	31 (31.3)	8 (44.4)	39
Valproic acid	-	88 (88.9)	14 (77.8)	102
	+	11 (11.1)	4 (22.2)	15
Ethosuximide	-	98 (99.0)	18 (100.0)	116
	+	1 (1.0)	0 (0.0)	1
Sulthiame	-	97 (98.0)	18 (100.0)	115
	+	2 (2.0)	0 (0.0)	2
Acetazolamide	-	91 (91.9)	17 (94.4)	108
	+	8 (8.1)	1 (5.8)	9
Ethylphenacemide	-	94 (94.9)	16 (88.9)	110
	+	5 (5.1)	2 (11.1)	7
Trimethadione	-	98 (99.0)	18 (100.0)	116
	+	1 (1.0)	0 (0.0)	1
Diazepam	-	88 (88.9)	17 (94.4)	105
	+	11 (11.1)	1 (5.6)	12
Nitrazepam	-	97 (98.0)	17 (94.4)	114
	+	2 (2.0)	1 (5.6)	3

SP : spontaneous, AF : artificial

Table 4 Analysis of the 14 items by double exponential discrimination

case I (normal group : 0, malformed group : 1)				case II (normal group : 0, malformed group : 1)			
estimation of parameter							
item No.	β	SD (β)	significance rate ($H_0: \beta=0$)	item No.	β	SD (β)	significance rate ($H_0: \beta=0$)
①	-0.158	0.181	0.382	①	0.051	0.098	0.605
②	0.144	0.178	0.421	②	-0.037	0.097	0.704
③	-0.246	0.506	0.628	③	0.248	0.262	0.344
④	-0.857	1.109	0.440	④	0.139	0.558	0.803
⑤	-0.730	1.067	0.494	⑤	-0.082	0.552	0.882
⑥	-7.993	17.455	0.647	⑥	2.070	2.290	0.366
⑦	1.341	1.169	0.251	⑦	-0.531	0.508	0.296
⑧	1.047	1.283	0.414	⑧	-0.523	0.592	0.377
⑨	2.293	1.236	0.064 (+)	⑨	-1.076	0.574	0.061 (+)
⑩	2.247	1.197	0.061 (+)	⑩	-0.964	0.578	0.096 (+)
⑪	-1.348	0.675	0.046 (*)	⑪	0.660	0.335	0.049 (*)
⑫	0.407	0.587	0.487	⑫	-0.165	0.329	0.616
⑬	0.388	0.502	0.440	⑬	-0.215	0.274	0.434
⑭	0.065	0.039	0.093 (+)	⑭	-0.026	0.021	0.207
constant	5.503	17.603		constant	-1.577	2.590	

+ p<0.10 * p<0.05

performance of classification

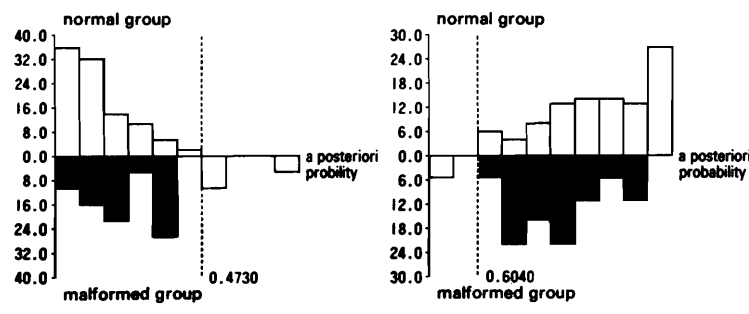
prediction observation	normal	malformed	total
normal	99	0	99
malformed	15	3	18
total	114	3	117

rate of sample misclassification 12.8%

prediction observation	normal	malformed	total
normal	99	0	99
malformed	17	1	18
total	116	1	117

rate of sample misclassification 14.5%

distribution of a posteriori probability



多剤併用群での奇形発現率は18.0%であった。

奇形児出産群の平均 D.S. は 11.4 ± 7.7 で、正常児出産群の D.S. 9.3 ± 7.5 より若干高値であった。各発作型別に平均 D.S. をみると PGS (n=53) では 6.7 ± 4.4 , SGS (n=14) で 9.4 ± 7.2 , SPS (n=18) で 10.4 ± 7.1 , CPS (n=18) で 13.8 ± 10.2 , 混合型(部分発作と全汎発作併発, n=14) で 14.1 ± 9.7 であり、この発作型順に D.S. が高かった(有意確率0.006)。全症例中、妊娠第1期に発作が抑制されていなかった

のは52例(PGS:53例中17例, SGS:14例中6例, SPS:18例中11例, CPS:18例中12例, 混合型:14例中6例)でその平均 D.S. は 8.5 ± 6.1 , 抑制されていたのは65例で、平均 D.S. は 11.0 ± 8.9 であり後者は前者より若干高値であった (P=0.086)。

(2) 出生児状況と各要因間の関連

出生児状況(奇形, 正常)と各観察項目の関連を調べるために、奇形児出産群(以降, 奇形群と略記)と正常児出産群(以降, 正常群と略記)について各観察

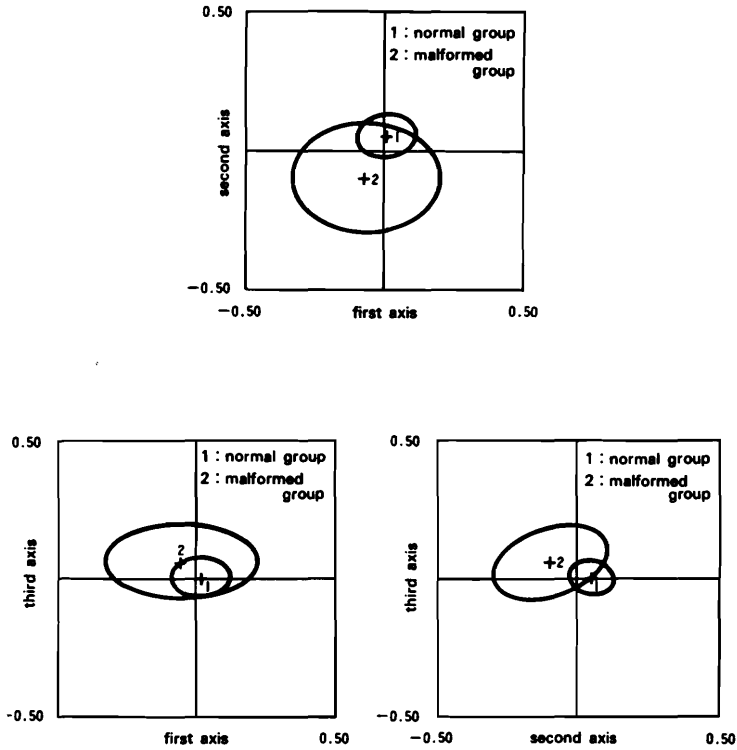


Fig. 2 95% confidence ellipse of principal component score

項目のカテゴリー頻度を求め、群間の比較を行った (Table 3). カテゴリーに自然な順序関係のある項目 (妊娠・出産年齢, 出産回数, 発作頻度, D.S.) には Wilcoxon の順位和検定, また順序関係がなく 2 値カテゴリー項目 (てんかんの病因, 発作の有無, 出生児の性, 各抗て薬の投与の有無) には Fisher の直接確率計算, 3 個以上のカテゴリー項目 (前回妊娠の帰結, 発作型) には χ^2 検定によりそれぞれ群間を比較した結果, いずれの項目にも有意な関連は認められなかった.

(3) 奇形発現に影響を及ぼす母体要因と薬剤要因の探索

前述の14要因をとりあげ, 奇形児発現率を補対数-対数変換して, それを応答 (変数) に用いた 2 重指数判別分析の結果 (ケース I) は Table 4 に示したが, 判別に寄与する主な要因 (有意確率0.10未満) は SPS, CPS, 発作の有無および D.S. であり, 標本誤分類率は12.8%であった. 奇形児発現率の対数-対数変換で同様の 2 重指数判別分析を行った結果 (ケース

II), ケース I とほぼ同様の要因が判別に寄与し, その時の標本誤分類率は14.5%であった (2 重指数判別分析にはこれら 2 種の変換が含まれ, 結果は対称でないことに注意したい). Table 4 の事後確定の分布で黒塗りの部分は奇形群で誤分類された症例の判別評点を意味する.

(4) 抗て薬併用パターンの特徴づけ

服薬頻度の少ない 3 種の抗て薬 (ethosuximide, sulthiame, trimethadione) を除く 9 種類の抗て薬について, それらの併用パターンと奇形発現の関連を知るため, まずカテゴリカル主成分分析を行った. 第 1 主成分から第 3 主成分までの累積寄与率は52.9%であった. 第 1 主成分 (寄与率20.8%) にかかる重みは VPA が負で高く, 第 2 主成分 (寄与率17.6%) では ethylphenacemide, nitrazepam, 第 3 主成分 (寄与率14.5%) では diazepam の重みが負で高かった. 全症例 (117例) の併用パターンより, 上記の 3 主成分は抗て薬の併用度合を表し, 重みの高い薬剤がその特徴を代表しているものと解釈された. すなわち, 平均併

Table 5 Relationship of seizure type to the use of AED

S P S					C P S				
Case no.	M	CBZ	VPA	others	Case no.	M	CBZ	VPA	others
13		○		○	1		○		○
14		○	○	○	12				○
20					15				○
47		○		○	16				
53				○	25				
56					44			○	○
57				○	45				
66					60				○
79		○		○	63				○
86		○		○	64		○		○
100		○		○	103		○	○	
112		○		○	119		○		
126				○	125		○		○
128		○		○	127		○		○
75	○				69	○	○		○
80	○			○	89	○	○		○
107	○	○		○	118	○	○	○	○
113	○	○	○	○	129	○	○		○

SPS : simple partial seizure

CPS : complex partial seizure

Others : AED except for CBZ and VPA

M : malformation or anomaly

Circles in the table indicate the case being administered AED during the first trimester of pregnancy.

用薬数からみて, nitrazepam と ethylphenacemide は 4.0と4.3, diazepam が3.8, VPA が3.3であった(他の薬剤では2.7~3.1の範囲であった)。つまり, 第2主成分, 第3主成分, 第1主成分の順に併用薬数が減少し, 第1主成分の VPA がちょうど9種の薬剤中の平均的薬剤に対応している。各主成分の組合せにおける奇形群と正常群の平均評点(主成分)とその95%信頼楕円を Fig. 2 に示す。この図の視察より, 第2主成分で正常群と奇形群の布置が相当に離れていることがわかる。

これらの3主成分に前述の母体要因と D.S. からなる14要因を加えた17要因での2重指数判別分析の結果でも判別に寄与した主な要因(有無確率0.10未満)は SPS, CPS, 発作の有無, 第2主成分であり, この際の標本誤分類率はケースⅠでは12.8%, ケースⅡでは13.7%であった。薬剤併用パターンを付加することにより, ケースⅡでは標本誤分類率が(14項目での)12.8

%から13.7%と増加するが, 奇形児(出産)が正しく分類される例数は3(例)から10(例)に増加した。

(5) 抗てんかん併用状況と奇形発現

2重指数判別分析で浮び上った要因の部分発作 SPS, CPS はそれぞれ18例中4例に奇形が認められているが, これらの発作型に対し, 臨床的に CBZ, VPA が使用される。Table 5 に部分発作における CBZ もしくは VPA の投与状況を示した。SPS 群での服薬群14例中10例(71.4%)に, CPS 群では服薬群15例中11例(73.3%)に CBZ もしくは VPA が投与されていた。PGS では53例中14例(26.4%), SGS では14例中3例(21.4%), 混合型では14例中10例(71.4%)に CBZ もしくは VPA が投与されていた。

VPA, CBZ 併用例を Table 6 に示した。CBZ もしくは VPA を併用した症例での奇形発現率はそれぞれ 26.7%, 44.4%であり, 両剤を併用した際のそれは50%であった。カテゴリー主成分分析で浮び上った

Table 6 Incidence of congenital anomalies in live-born infants exposed to CBZ, VPA and combinations of these drugs

Drugs combinations	No. exposed infants	No. malformed infants	Rate (%)
CBZ+other drugs	30	8	26.7
VPA+other drugs	9	4	44.4
CBZ+VPA	2	1	50
CBZ+VPA+PHT+DZP	1	1	
CBZ+VPA+PHT+AZM	1	1	
CBZ+VPA+PHT+PRM	1	0	
CBZ+VPA+PHT+ESM	2	1	
CBZ+VPA+PHT+PRM+AZM	1	0	
	6	3	50

DZP, diazepam ; AZM, acetazolamide ; ESM, ethosuximide

nitrazepam, diazepam, ethylphenacemide 投与例中奇形児出産例はすべて CBZ, VPA あるいはこの両剤併用例に含まれていた。ちなみに、これら3剤の奇形発現率はそれぞれ nitrazepam 33.3% (3例中1例), ethylphenacemide 28.6% (7例中2例), diazepam 8.3% (12例中1例)であった。

(6) 2重指数判別分析の結果の妥当性の評価

最後に本研究で適用した2重指数判別分析法の性能を相対的に評価するため、非対称性ベキ変換に基づく判別を17項目のデータに対して検討した。非対称性ベキ変換に基づく判別分析³⁾の結果でベキパラメータ λ が $0.067=0$ ($\lambda=0$ の場合は2重指数判別に相当する)と推定され、2重指数判別の適切性が確かめられた。

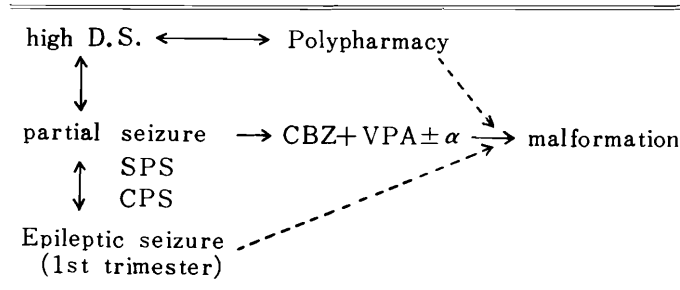
考 察

妊娠中、抗て薬の服用により奇形発現率が高まるという認識はほぼ一般的であるように考えられる。わが国にて prospective に検討された研究での奇形発現率は10~15%⁵⁾⁸⁾⁹⁾と高率であり、とくに trimethadione の催奇性は明らかである¹⁾。VPA についても neural tube defect との関連が知られており妊娠初期の服薬は好ましくないとされている¹³⁾。しかしながら、現時点では発作抑制に抗て薬の服用は不可欠であり、より安全な薬物治療上、催奇性に関する責任薬剤あるいは要因の同定は重要である。

母体要因と薬剤要因からなる2重指数判別分析の結果では部分発作 (SPS, CPS), 妊娠第1期における発作の有無および D.S. が判別に寄与する主な項目として考えられた。Table 3 に示したごとく、D.S. が増加するにしたがい奇形発現率も高まる傾向がみられ、抗て薬の総投与量は奇形発現に関連するものと考えられる。また部分発作 (SPS, CPS) の D.S. は PGS のそれより有意に高く、多剤併用例の D.S. は単剤投与例よりも高値であった。この点は奇形発現に薬物併用の重要な関連性を示唆する。Miyakoshi らの症例も VPA 以外の単剤投与例に奇形はみられていない⁸⁾。多剤併用と奇形発現の関連を示唆する報告は Hill ら²⁾, Rating ら¹²⁾, Nakane らのものがみられ⁹⁾、最近では Lindhout らも CBZ+PB+VPA±PHT の多剤併用の責任を追求している⁷⁾。数量化Ⅱ類を用いた前回のわれわれの結果でも、同様に多剤併用、とくに CBZ+VPA の重みが注目された⁵⁾。

今回、薬物併用パターンによるカテゴリカル主成分分析の結果、VPA, ethylphenacemide, nitrazepam, diazepam の各薬剤が抽出され、Fig. 2 より多剤併用が奇形発現に関与することがうかがわれた。しかし、VPA 以外の3剤投与例における奇形児出産例はすべて VPA もしくは CBZ 併用例に包含されており、Table 6 に示したごとく CBZ+VPA 併用例における奇形発現が極めて高率であったこと、さらに2重指数判別分析で抽出された部分発作に CBZ, VPA の2剤が高率に投与されていた事実を考え併せるとこれらの

Table 7 Possible interrelations among risk factors derived from various analyses including double exponential discrimination



抗て薬の催奇性への関与は極めて高いものと考えられる。

妊娠第1期にみられたてんかん発作には、部分発作が多かった。しかも、部分発作はまた VPA, CBZ 投与とも関連していた。つまり多剤併用、とりわけ CBZ+VPA, 妊娠第1期の発作発来が奇形へと結びつくものと推定される。これらの関連は Table 7 のように考えられる。しかし、ここで問題となるのはてんかん発作が混合型として分類された群である。

この症例群の D.S. は高く、CBZ, VPA の投与率も部分発作群とはほぼ同率であったにもかかわらず奇形発現率は7.1% (14例中1例)であった。異なる点は妊娠第1期の発作発来率が42.8%と部分発作群の61~67%より低い点である。Nakane らの報告でも発作発来群中服薬群で最も高率に奇形が出現しており⁹⁾、現時点では妊娠初期における発作発来そのものも催奇性に関与する可能性は否定出来ない。本研究で重要な関連性が示された CBZ, VPA については、Nau らが最近、動物実験で、VPA の代謝産物の一つである 4-en の催奇性を報告している¹⁰⁾。われわれの結果でも奇形児出産妊婦の血中 4-en 濃度は正常児出産妊婦のそれより若干高い傾向にあり¹¹⁾、一部、Nau らの報告を支持するものの、VPA の代謝産物としては 2-en, 3-en の方が高濃度に妊婦血中に存在しており⁶⁾、PHT で考えられているように¹⁴⁾これらの代謝産物である arene 化合物 (エポキシド体) の関与¹⁵⁾も CBZ の場合と同様⁷⁾に否定できない。

これらの問題点を含め現在、奇形発現と抗て薬による血中薬濃度の低下、各種ホルモン濃度の変動、抗て薬代謝産物との関連について検討中であるが、結果の詳細については次報で述べることにしたい。

本研究は精神神経系薬物治療研究基金および文部省科学研究補助金 (59570451) による。

文 献

- 1) Booker HE. Trimethadione, toxicity. In : Woodbury DH, et al. eds. Antiepileptic Drugs. 2nd ed., New York : Raven 1982 ; 701~703.
- 2) Hill RM, Verniaud VM, Rettig GM, Tennyson LM, Craig JP. Relationship between antiepileptic drug exposure of the infant and developmental potential. In : Janz D, et al. eds. Epilepsy, Pregnancy, and the Child. New York : Raven 1982 ; 409~417.
- 3) Goto M, Inoue T, Tsuchiya Y. Power-transformations of qualitative data and their performance. (in preparation)
- 4) Janz D. On major malformations and minor anomalies in the offspring of parents with epilepsy. In : Janz D, et al. eds. Epilepsy, Pregnancy, and the Child. New York : Raven 1982 : 211~222.
- 5) Kaneko S, Fukushima Y, Sato T, Nomura Y, Ogawa Y, Saito Y, Shinagawa S, Yamazaki S. Hazards of fetal exposure to antiepileptic drugs : A preliminary report. In : Sato T, et al. eds. Antiepileptic Drugs and Pregnancy. Amsterdam : Excerpta Medica 1984 ; 132~138.
- 6) 兼子 直, 大谷浩一, 福島 裕, 佐藤時治郎, 野村雪光, 小川克弘, 品川信良. てんかん妊婦の治療・管理基準設定の試み. 予報一現状と今後の問題点一. 第18回日本てんかん学会口演, 宇都宮 1984.
- 7) Lindhout D, Hoppener RJE, Meinardi H. Teratogenicity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation (of carbamazepine). Epilepsia 1984 ; 25 : 77~83.
- 8) Miyakoshi M, Seino M. Malformations in

- children born to mothers with epilepsy. In : Sato T, et al. eds. *Antiepileptic Drugs and Pregnancy*. Amsterdam : Excerpta Medica **1984** ; 125~131.
- 9) Nakane Y, Okuma T, Takahashi R, Sato Y, Wada T, Sato T, Fukushima Y, Kumashiro H, Ono T, Takahashi T, Aoki Y, Kazamatsuri H, Inami M, Komai S, Seino M, Otsuki S, Hosokawa K, Inanaga K, Nakazawa Y, Yamamoto K. Multi-institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs : A report of a collaborative study group in Japan. *Epilepsia* **1980** ; 21 : 663~680.
- 10) Nau H, Löscher W. Valproic acid and metabolites : Pharmacological and toxicological studies. *Epilepsia* **1984** ; 25 : s. 14~s. 22.
- 11) 大谷浩一, 近藤 毅, 島田杉作, 兼子 直, 福島 裕, 佐藤時治郎. Sodium valproate およびその代謝産物の測定. 第18回日本てんかん学会口演, 宇都宮 **1984**.
- 12) Rating D, Jäger-Roman E, Koch S, Göpfert-Geyer I, Helge H. Minor anomalies in the offspring of epileptic parents. In : Janz D, et al. eds. *Epilepsy, Pregnancy, and the Child*. New York : Raven **1982** ; 283~288.
- 13) Schmidt D, Janz D. Personal communication.
- 14) Sezzano P, Raimondi A, Arboix M, Pantarotto C. Mutagenicity of diphenylhydantoin and some of its metabolites towards salmonella typhimurium strains. *Mutation Research* **1982** ; 103 : 219~228.
- 15) Spielberg SP, Gordon GB, Blake DA, Mellits ED, Bross DS. Anticonvulsant toxicity in vitro : Possible role of arene oxides. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* **1981** ; 217 : 386~389.
- 16) Tasaki T, Teranishi T, Goto M. Double exponential discrimination. *Bulletin of the Biometric Society of Japan* **1983** ; 3 : 89~109.

ABSTRACT

Mechanism of teratogenicity of antiepileptic drugs. 1st report : Analysis of possible risk factors.

S. Kaneko*, T. Kondo*, S. Shimada*, K. Otani*, T. Hirano*, Y. Fukushima*, T. Sato*, Y. Nomura**, S. Shinagawa**, T. Teranishi*** and M. Goto***

*Department of Neuropsychiatry, Hirosaki University. **Department of Obstetrics and Gynecology, Hirosaki University. ***Shionogi Kaiseki Center.

Antiepileptic treatment during pregnancy is associated with a two- to three fold increase in congenital anomalies. The purpose of this first report is to present findings as to the frequency of malformations in infants born to epileptic mothers, and to describe the results obtained from various analyses of possible risk factors which may have relevance to the increased incidence of malformations.

Malformations were present in 18 out of 117 children with epileptic mothers. The overall percentage of congenital malformations in the offspring of epileptic women taking antiepileptic medication in the first trimester of pregnancy (medicated group) was 15.7%, and 13.3% in the offspring of mothers not on medication (nonmedicated group).

A higher rate of malformations was found after prenatal exposure to some combinations of antiepileptic drugs than to the separate drugs. The incidence of major malformation in the medicated group was 3.9%, and that in the non-medicated group was null.

Analysis of 14 risk factors [age of 1st pregnancy, age at delivery, gravida, outcome of previous pregnancy (abortion, delivery) etiology of epilepsy, primary generalized seizure, secondarily generalized seizure, simple partial seizure, complex partial seizure, occurrence of seizure during the 1st trimester, seizure frequency, sex of neonate and the drug score] according to the double exponential discrimination, and that of drug combination patterns by the categorical principal component analysis related simple partial seizure, complex partial seizure, occurrence of seizure during the first trimester and drug combinations, in particular, of carbamazepine and valproic acid.

(Ann. Rep. Pharmacopsychiat. Res. Found. 1985, 16 : 325~334)