

てんかん最前線-22

# 抗てんかん薬の催奇性の再検討

## ——安全な妊娠、出産、育児への指針——

引前大学神経精神科助教授 兼 子 直

### 1. はじめに

てんかんの的確な診断とその治療の進歩に伴い、多くのてんかん患者が結婚し、患者本人または配偶者の出産を望むようになってきております。そのような中で、服薬てんかん患者が妊娠した場合、妊娠中、出産時の合併症ならびに胎児、新生児への薬物の種々の影響が無視できないことが次第に明らかになってきました。一方では、抗てんかん薬（以下抗て薬と略す）の副作用を心配するあまり、怠薬、断薬しその結果、発作が生じるという問題も出てきました<sup>28)</sup>。ここでは、抗て薬による奇形発現の問題、特に形態上の奇形を取り上げ、機能性の奇形についても若干触れることにします。

### 2. 妊娠中の服薬の必要性

先天性奇形発現を考える場合、各臓器が形成される妊娠第1期（妊娠15週まで）における催奇性要因が問題となります。ここでは薬物と発作の発来が重要な要因と考えられております。抗て薬は胎盤を通過し<sup>10, 15)</sup>（表1）、一部の薬物、例えばジアゼパム（diazepam）、バルプロ酸（valproic acid）は母体血よりもむしろ胎児血で高濃度です。つまり、幼若な胎児に母体と同じもしくはそれ以上の抗て薬が作用することになります。一方、もし、妊娠中に全身性のけいれんが発来すると子宮への循環血液量の減少、酸素不足等により胎児仮死、流早産だけでなく奇形

発生の可能性も高まるという意見<sup>21)</sup>もあります。したがって、全身性けいれん発作を持つ患者の場合、妊娠中に服薬を中止するのは適切な処置とは考えられません。

### 3. 妊娠、出産、子宮内発育に及ぼす抗て薬の影響

#### 1) 妊娠と出産

抗て薬を服用中の婦人（以下、服薬妊婦と略す）に避妊薬を用いると避妊薬の効果が減殺されてしまうと考えられております。これは抗て薬により肝臓の薬物代謝酵素活性が高くなりその結果避妊薬が容易に代謝排泄されるためであります。また、服薬妊婦の自然流産の頻度は正常妊婦のそれより高く<sup>27)</sup>、原因の一部には抗て薬による機序も推定<sup>13)</sup>されております。つまり、妊娠の維持には甲状腺ホルモンが重要ですが、このホルモンの血中濃度を抗て薬が低下させ<sup>9)</sup>ます。フェニトイン、カルバマゼピン（carbamazepine）、ジアゼパムはサイロキシシン濃度を低下させ、バルプロ酸にはそのような作用は観察されております<sup>35)</sup>。しかし、抗て薬による甲状腺ホルモンの低下と自然流産との関連は直接的には証明されておらず、服薬妊婦に甲状腺ホルモンの投与が必要か否かは今後検討すべき問題です。また、切迫流産には発作も関連しているでしょう。

出産時の出血量が服薬妊婦に多く、新生児出血も

	母体血・分娩第1期 ( $\mu\text{g/ml}$ )	臍帯動脈血 ( $\mu\text{g/ml}$ )	臍帯静脈血 ( $\mu\text{g/ml}$ )	症例
フェニトイン	2.02 $\pm$ 1.50	1.87 $\pm$ 1.44	1.92 $\pm$ 1.41	21
フェノバルビトン	11.34 $\pm$ 10.58	9.67 $\pm$ 9.16	9.97 $\pm$ 9.31	23
プリミドン	3.37 $\pm$ 2.43	3.25 $\pm$ 2.52	3.19 $\pm$ 2.40	18
カルバマゼピン	3.38 $\pm$ 2.08	2.72 $\pm$ 1.78	2.49 $\pm$ 1.68	12
バルプロ酸ナトリウム	12.87 $\pm$ 5.23	26.90 $\pm$ 16.21	31.25 $\pm$ 18.21	6
ジアゼパム	0.35 $\pm$ 0.20	0.35 $\pm$ 0.14	0.51 $\pm$ 0.25	26

表1. 母体血および臍帯血内抗てんかん薬濃度

(文献10, 15より引用)

表 2. 奇形発現率

(文献13より引用)

	てんかん群			対 照 群		
	全症例数	奇形		全症例数	奇形	
		症例数	%		症例数	%
Janz (1975)	1916	107	5.6	117176	2940	2.5
Schapiro (1976)	305	32	10.45	49590	3184	6.4
Bjerkedal (1982)	3876	170	4.4	3879	136	3.5
	6100	309	5.1	170645	6260	3.7
	服薬てんかん群			非服薬てんかん群		
	全症例数	奇形		全症例数	奇形	
		症例数	%		症例数	%
回顧的研究 (仲根 1980)	3703	264	7.1	825	37	4.5
予期的研究	335	68	12.7	63	5	7.9

服薬妊婦の児に見られることがあり、出産前及び新生児にビタミンKの投与も推奨されております。抗て薬は血液の凝固因子の一部を減少させるようです<sup>14)</sup>。

## 2) 子宮内発育と機能性奇形

服薬妊婦の児の生下時の頭囲が小さく、体重も若干少ないことがはっきりしてきました。特に頭囲は母親が妊娠中に服薬していた抗て薬量に反比例する<sup>26)</sup>ことが知られており、この原因の一つに前述の甲状腺ホルモンの関与が推定<sup>11)</sup>されております。薬物が形態学的に子孫に影響するだけでなく機能的にも影響する(機能性の奇形)ことが最近注目され、服薬妊婦の児に認められた生下時の頭囲が小さいことはその後の言語、運動系の発達の遅れにつながることを報告<sup>11)</sup>されております。しかし、このような抗て薬の新生児に及ぼす影響は3才以降消失するようであり、生下時に小さかった頭囲も次第に正常妊婦の児の頭囲に近づきます。つまり、胎児期の発達は抗て薬により抑制され、それが児の精神運動発達の遅れを引きおこしますが、3才以降は身体的発達は次第に回復し、機能的にも養育環境を整えることにより問題は無くなる事が報告<sup>11)</sup>されております。従いまして、抗て薬は服薬妊婦の児には機能上、長期的な影響は与えないものと考えられます。

## 4. 抗てんかん薬の催奇形性

### 1) 動物実験での結果

ヒトの常用量の数倍以上という大量投与をすればすべての抗て薬には催奇性が有ると考えられております。実験系の違いから、抗て薬の催奇性の強さを

正確に比較するのは困難ですが、催奇性の強さはトリメサダイオン(trimethadione)＞バルプロ酸、フェニトイン(phenytoin)＞カルバマゼピン＞フェノバルビタール(phenobarbital)＞エソサクシミド(ethosuximide)、ジアゼパムとなる<sup>3, 4, 19, 24, 29, 33, 37)</sup>ようです。

### 2) 臨床上の観察結果

服薬により奇形発現頻度が増加するのでしょうか？1963年、メフェニトイン(mephenytoin)服用妊婦から出生した児の口蓋裂、腸回転異常、小頭症等の多発奇形が報告<sup>22)</sup>されて以来、抗て薬と奇形に関連する多くの疫学的研究が報告がされてきました。表2に正常妊婦とてんかん妊婦の児に認められた奇形発現率及びてんかん妊婦で服薬し出産した時と服薬せずに出産した時の奇形発現率を示してあります。対照群の奇形発現率は2.5～6.4%で、てんかん群では4.4～10.5%とほぼ2倍の率になっております。服薬せずに出産した時の発現率は4.5～7.9%で、服薬した時にはそれが7.1～12.7%にまで高くなっております。各報告により発現率が異なっておりますが、これはその研究が回顧的か予期的であるか、いわゆる小奇形を観察しているか否かに起因するものと考えられます。いずれにせよ、抗て薬により、奇形の発現率は高くなるのは事実のようです。

### 3) 奇形の種類と薬物特異性

25の研究報告の3228例の服薬妊婦から出生した児に認められた奇形を表3<sup>8)</sup>に示しました。奇形の種類は多岐にわたり、心血管系の奇形、口唇、口蓋裂等が多く見られ、中枢神経系の奇形も高頻度に認められます。これらの奇形の中で、服薬妊婦の児にみ

られる心血管系奇形の頻度は一般妊婦または非服薬妊婦の児のそれに比較して3～8倍高い事が知られており、口唇、口蓋裂もやはり高率であると報告<sup>1)</sup>されております。さて、これらの奇形には薬物特異性があるのでしょうか。バルプロ酸投与により二分脊椎 (spina bifida) の発現率が高くなること<sup>2)</sup>、顔面の異常、手足の異常、発達障害等の特徴とするいわゆる胎児性ヒダントイン症候群<sup>6)</sup>、眉毛の異常、耳介の低位、眼角贅皮、低身長、小頭症などを特徴とする胎児性トリメサダイオン症候群<sup>38)</sup>、或いは顔面と心奇形の異常を特徴とするプリミドン (primidone) 胚胎病<sup>30)</sup>等が報告されていますが、これらの異常がかならずしも指摘された抗て薬に特異的ではなく、現時点では奇形に薬物特異性は無いものと考えられております<sup>8)</sup>。

#### 4) 各抗てんかん薬による奇形発現

ここでは妊婦への投与は禁忌であることが確立されたトリメサダイオン以外の主な抗て薬の催奇性について概観してみましょう。

フェニトインは動物実験で催奇性を有することが確認されており<sup>37)</sup>、臨床的にも幾つかの報告で本剤によるものとする奇形が指摘され<sup>6)</sup>、本剤の催奇性は比較的強いものと考えられております。セイプ (Seip) 等はフェノバルビタールを服用した母親から出生した2人の児に胎児性ヒダントイン症候群と同様の顔面奇形、四肢末端形成不全、精神運動発達遅滞の症例を報告しています<sup>32)</sup>が、シャピロ (Shapiro) 等は逆に否定的見解を示しており<sup>34)</sup>、本剤の催奇性は明確ではありません。むしろ、本剤を他の抗て薬と併用することにより併用された抗て薬の催奇性が高まるのではないかという点が注目されます。動物実験ではカルバマゼピンも用量依存性に奇形発生を増加させます<sup>5)</sup>。また、バルプロ酸との併用で著しく奇形が増加するという臨床報告が最近ヨーロッパ<sup>18)</sup>と本邦<sup>12)</sup>から出されております。プリミドンは体内で代謝され、フェノバルビタールも生じるため両者の関連を考慮する必要があり、本剤による多発奇形の報告<sup>30)</sup>もありますが、報告が少なく本剤と奇形発現の関係は明らかではありません。一方、出生後の離脱症状群を引き起す頻度は比較的高いと考えられています<sup>7)</sup>。1982年にバルプロ酸と二分脊椎との関連が報告されて以来<sup>2)</sup>、動物実験でも用量依存性に神経管欠損が出現することが確認されています<sup>23)</sup>。本剤は他の抗て薬との併用により奇形発現率がかなり高くなることが注目されています<sup>12, 18)</sup>。ベ

表 3. 奇形の種類と出現頻度 (文献8より引用)

心 血 管 系	66例	2.0%
口唇、口蓋裂 (両者合併例含む)	59例	1.8%
骨 格 系 (内反足・股関節脱臼など)	29例	0.9%
神 経 系 (小頭・水頭・無脳症・髄膜脊髄瘤など)	23例	0.7%
消 化 管 系 (腸管・肛門閉鎖、横隔膜ヘルニアなど)	10例	0.3%
泌 尿 器 系 (尿道下裂など)	11例	0.3%
そ の 他	45例	1.4%

25の報告の中から抗てんかん薬服用婦人から出生した児3228例をまとめたもの

ンゾジアゼピン系薬剤も母体血より胎児血に高濃度に存在し<sup>15)</sup>、顔面の異常や奇形、精神運動発達遅滞が報告されており<sup>31)</sup>、離脱症状群もよく知られております<sup>15)</sup>。

#### 5) 奇形発現の機序

##### (1) ホルモン、葉酸等の低下の問題

メドウ (Meadow) 等は抗て薬に葉酸拮抗作用があること、葉酸拮抗薬であるアミノプテリン (aminopterin) による奇形と服薬妊婦の児に認められた奇形とが類似していることなどから抗て薬の奇形発現機序の一つとして葉酸の欠乏を示唆しました<sup>20)</sup>。実際、私達の検討でも服薬妊婦の血中葉酸濃度は妊娠全期間を通して正常妊婦に比較して低値で、最近の集計結果では奇形を有する児を出産した服薬妊婦の妊娠初期の血中葉酸濃度は正常児を出産した服薬妊婦のそれより有意に低値でした (図1)。一方、胎児期の児頭発育抑制の機序として、抗て薬による甲状腺ホルモンの低下が考えられておりますが<sup>9)</sup>、妊娠中に抗甲状腺剤を投与された妊婦の児の頭囲もやはり正常対象群の児の頭囲より小さいことが知られております<sup>25)</sup>。妊娠中にビタミン、アミノ酸等を補充すると抗て薬による奇形発現が減少することも報告されており<sup>36)</sup>、これらの報告は、胎児期に重要な働きをするビタミン、アミノ酸、ホルモン等に対して抗て薬が抑制的に作用した結果奇形が発現したことを示唆しております。

##### (2) 抗てんかん薬の代謝産物の関連

フェニトインは肝臓で代謝されますが、その過程で活性を有するアレンオキサイド (arene oxide: エポキシド体) が生じます。これが解毒されなければ細胞内物質である蛋白、DNA、RNAなどと共役結

合し、その結果、奇形、腫瘍等が発生すると考えられております<sup>19)</sup>。カルバマゼピン投与によってもカルバマゼピン10, 11-エポキシサイドが生じますがこれは安定な代謝産物であり細胞毒性はありません。しかし、カルバマゼピンの代謝過程で他の不安定なエポキシサイド体が産生される可能性もあります。バルプロ酸の代謝産物である4エン (2-propyl-4-pentenoic acid) もバルプロ酸と同様に催奇性を有しており<sup>24)</sup>、母体血より臍帯血に多く存在していることが確認されております<sup>16)</sup>。バルプロ酸自体の血中濃度が高くなればなるほど奇形発現率は高くなり<sup>23)</sup>、更に、バルプロ酸の多剤併用、とくにバルプロ酸をカルバマゼピンなどと併用しますとバルプロ酸から4エンへの代謝が亢進し、4エンの血中濃度が高くなることが判明しました<sup>17)</sup>。一方、臨床研究でもバルプロ酸とカルバマゼピン、フェニトインの併用で奇形発現率が著しく高くなることが報告されておりますので<sup>12, 18)</sup>、多剤併用と大量の抗てんかん薬の投与は奇形発現を誘発するものと考えられます。これらの要因に配慮しつつ治療すると奇形発現率が低下しますが、この結果は現在解析中であり別の機会に詳述したいと考えます。

### (3) てんかん発作の関連

一部の報告<sup>21)</sup>では妊娠初期の発作、とくに全般性けいれんが奇形の発現に関連すると示唆しておりますが、切迫流産等は別にして<sup>27)</sup>、少なくとも私の関与した研究では統計学的に奇形発現と発作は有意な関連はありませんでした<sup>12)</sup>。妊娠中に発作を起こす症例は難治性であり、大量の薬剤が投与されたり、多剤併用がなされていたのではないかと推定されま

す。そうとすれば、非けいれん性発作、全般化しない発作を持つ症例に妊娠中もそれまでと同様の抗てんかん薬を投与すべきかどうか疑問が生じ、この問題は早急に解明すべきであると考えられます。一方、抗てんかん薬による奇形発現の機序が判明し、その対策が取れる段階にまで医療が進歩すれば服薬による心配は無くなります。

## 5. 妊娠中の抗てんかん薬の安全な使用

妊娠が判明した時にはもう手後れというのでは困ります。最も良い条件での受胎、妊娠、出産が望めます。そこで、結婚し子供を望む夫婦には、あらかじめ、抗てんかん薬を服用中は避妊薬の効果が減殺されること、服薬を妊娠中も励行しなければ発作が起こる可能性のあること、若干ではあるが奇形や発達障害が起こる可能性のあること、但し、発達障害にはそれほど長期的問題のないこと等を話題にする十分なカウンセリングが必要です<sup>13)</sup>。

妊娠前に発作が抑制され、規則的に服薬している症例では妊娠中に発作が起こることは稀ですので<sup>28)</sup>、予め妊娠前に発作を完全に抑制しておくことが望めますが、仮に、妊娠中に発作が認められても自動的に抗てんかん薬を増量せずに、先ず、規則的に服薬しているか否かを確認する必要があります。

また、投薬量は必要最小限にすべきであり、併用薬剤数も出来るだけ妊娠前から減らしておくべきです。とくにバルプロ酸とカルバマゼピン、フェニトインの併用は避けるべきと考えます。バルプロ酸併用投与例では中枢神経系の奇形を早目に発見し、適切に対応する目的で妊娠初期に妊婦の超音波検査、

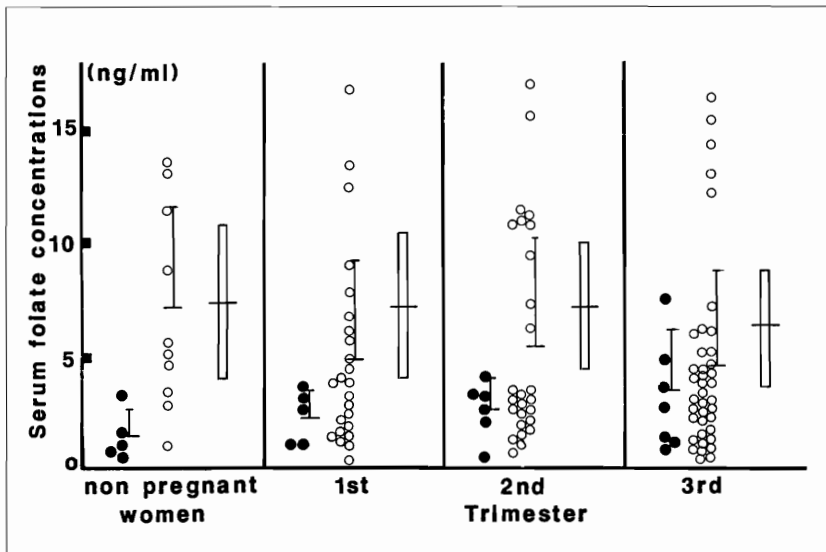


図1. 妊娠前および妊娠中の母体血葉酸濃度

縦軸は血清中葉酸濃度、横軸は妊娠経過 (左から妊娠前、妊娠初期、中期、後期) を占めます。太いカラムは対照群の葉酸値 (平均±標準偏差) で、○は正常児を出産したてんかんを持つ母、●は奇形児を出産した母親を示す。細いカラムはてんかん群の葉酸値の平均±標準偏差を示す。てんかん群の葉酸値は全期間で対照群より低値で、妊娠第一期、二期では奇形児出産群は正常児出産群より有意に低値であった。

血中アルファフェトプロテインの測定、場合によっては羊水穿刺等も考えられます<sup>13)</sup>。各種ビタミン、葉酸等を補充することも現在考えられており、かかる観点からも、妊娠、出産は専門家のいる、設備の整った病院ですべきでしょう。新生児期には抗ての薬離脱症状群や鎮静に配慮する必要があり、児の薬物代謝排泄能力が低い生後一週間はフェノバルビ

タール、プリミドン、ジアゼパム服用中の母乳は与えないほうが良いと考えられます<sup>10)</sup>。

神経小児科医による児の経過観察のみならず、産後の母親の精神的配慮、育児の困難な母親に対する家族の協力の必要性もまた念頭に置く必要があります。

## 文 献

- 1) Annegers, J.F., Elvebeck, L.R., Hauser, W.A., et al.: Congenital malformations and seizure disorders in the offspring of parents with epilepsy. *Int. J. Epidemiol.*, 7; 241-247, 1988.
- 2) Bjerkedal, T., Czeizel, A., Goujard, J., et al.: Valproic acid and spina bifida. *Lancet*, 11; 1096, 1982.
- 3) Brown, N.A., Shull, G., Fabro, S.: Assessment of the teratogenic potential of trimethadione in the CD-1 mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 51; 59-71, 1979.
- 4) Chatot, C.L., Klein, N.W., Clapper, M.L., et al.: Human serum teratogenicity studied by rat embryo culture: epilepsy, anticonvulsant drugs, and nutrition. *Epilepsia*, 25; 205-216, 1984.
- 5) Eluma, F.O., Sucheston, M., Hayes, T., et al.: The teratogenic effects of carbamazepine (CMZ) in the CD-1 mouse fetus. *Teratology*, 23; 33A, 1981.
- 6) Hanson, J.W. and Smith, D.W.: The fetal hydantoin syndrome. *J. Pediatr.*, 87; 285-290, 1975.
- 7) Hirano, T., Kaneko, S., Nagasawa, K., et al.: Antiepileptic drugs and pregnancy (eds.; Sato, T. and Shinagawa, S.). *Excerpta Medica*, 1984, p.114-121.
- 8) Janz, D.: Epilepsy, pregnancy, and the child (eds.; Janz, D., Bossi, L., Dam, M., et al.). *Raven*, 1982, p.211-222.
- 9) Kaneko, S., Hirano, T., Fukushima, Y., et al.: Foetal head growth retardation due to antiepileptic drugs: With reference to GH, TSH, T4, T3 and reverse T3 concentrations. *Folia Psychiat. Neurol. Jpn.*, 37; 25-32, 1982.
- 10) 兼子直、佐藤時治郎：精神科MOOK 7 (てんかんの身体精神障害) [佐藤時治郎編]。金原出版、1984、215-227頁。
- 11) Kaneko, S., Hirano, T., Muramatsu, E., et al.: Functional teratogenesis (eds.; Fujii, T. and Adams, P.M.). *Teikyo Univ.*, 1987, p.205-215.
- 12) Kaneko, S., Otani, K., Fukushima, Y., et al.: Teratogenicity of antiepileptic drugs: Analysis of possible risk factors. *Epilepsia*, 29; 459-467, 1988.
- 13) Kaneko, S.: A rational antiepileptic drug therapy of epileptic women in child bearing age. *Jpn. J. Psychiat. Neurol.*, 42; 473-482, 1988.
- 14) Kawamura, Y., Ogawa, Y., Nomura, Y., et al.: A study of hemorrhagic diathesis in infants born to epileptic mothers. Antiepileptic drugs and pregnancy (eds.; Sato, T. and Shinagawa, S.). *Excerpta Medica*, 1984, p.107-113.
- 15) 小島誠介、小倉久男、横山元信、他：Diazepamの新生児神経行動反応におよぼす影響。日婦誌、37; 2784-2790, 1985。
- 16) Kondo, T., Otani, K., Hirano, T., et al.: Placental transfer and neonatal elimination of monounsaturated metabolites of valproic acid. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 24; 401-403, 1987.
- 17) Kondo, T., Otani, K., Hirano, T., et al.: The effects of phenytoin and carbamazepine on serum concentrations of mono-unsaturated metabolites of valproic acid. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, (in press)
- 18) Lindhout, D., Meinardi, H. and Barth, P.G.: Hazards of fetal exposure to drug combinations. Epilepsy, pregnancy, and the child (eds.; Janz, D., Bossi, L., Dam, M., et al.). *Raven*, 1982, p.275-281.
- 19) Marts, F., Failing, C., III, and Blake, D.A.: Phenytoin teratogenesis: Correlation between embryopathic effect and covalent binding of putative arene oxide metabolite in gestational tissue. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 203; 231-239, 1977.
- 20) Meadow, S.R.: Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Lancet*, 11; 1296, 1968.
- 21) Millicovsky, G.: Maternal hyperoxia greatly reduces the incidence of phenytoin-induced cleft lip and palate in A/J mice. *Science*, 212; 671-672, 1981.
- 22) Mullers-Kupfers, von M.: Embryopathy during pregnancy caused by taking anticonvulsants. *Acta Paedopsychiatr.*, 30; 401-405, 1963.
- 23) Nau, H., Zierer, R., Spielmann, H., et al.: A new model for embryotoxicity testing: Teratogenicity and pharmacokinetics of valproic acid following constant-rate administration in the mouse using human therapeutic drug and metabolite concentrations. *Life Sciences*, 29; 2803-2814, 1981.
- 24) Nau, H. and Loscher, W.: Valproic acid and metanabolites: Pharmacological and toxicological studies. *Epilepsia*, 25; S14-S22, 1984.
- 25) 野村雪光、小川克弘、兼子直、他：抗ケイレン剤の胎児児頭発育抑制機序に関する検討—抗甲状腺剤との関連。第16回日本てんかん学会抄録集、1982、62頁。
- 26) Ogawa, Y., Nomura, Y., Kaneko, S., et al.: Insidious effect of antiepileptic drugs in the perinatal period. Epilepsy, pregnancy, and the child (eds.; Janz, D., Bossi, L., Dam, M., et al.). *Raven*, 1982, p.197-202.
- 27) Ogawa, Y., Fukushima, A., Nomura, Y., et al.: Complications of pregnancy, labor and delivery in women with epilepsy. Antiepileptic drugs and pregnancy (eds.; Sato, T. and Shinagawa, S.). *Excerpta Medica*, 1984, p.87-97.
- 28) Otani, K.: Risk factors of the increased seizure frequency during pregnancy and puerperium. *Folia Psychiat. Neurol. Jpn.*, 39; 33-42, 1985.
- 29) Paulson, R.B., Paulson, G.W. and Jreissaty, S.: Phenytoin and carbamazepine in production of cleft palates in mice. *Arch. Neurol.*, 36; 832-836, 1979.
- 30) Rudd, N.L. and Freedman, R.M.: A possible primidone embryopathy. *J. Pediatr.*, 94; 835-837, 1979.
- 31) Safra, M.J. and Oakley, G.P.: Valium: An oral cleft teratogen. *Cleft Palates J.*, 13; 198-200, 1976.
- 32) Seip, M.: Growth retardation, dysmorphic facies and minor malformations following massive exposure to phenobarbitone in utero. *Acta Paediatr. Scand.*, 65; 617-621, 1976.
- 33) Shah, R.M., Donaldson, D. and Burdett, D.: Teratogenic effects of diazepam in the hamster. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 57; 556-561, 1979.
- 34) Shapiro, S., Hartz, S.C., Siskind, V., et al.: Anticonvulsants and parental epilepsy in the development of birth defects. *Lancet*, 1; 272-275, 1976.
- 35) 島田杉作、兼子直、大谷浩一、他：抗てんかん薬単剤投与例における甲状腺機能の標値。第18回日本てんかん学会抄録集、1984、87頁。
- 36) Smithells, R.W., Sheppard, S., Schorah, C.J., et al.: Apparent prevention of neural tube defects by periconceptual vitamin supplementation. *Arch. Dis. Child.*, 56; 911-918, 1981.
- 37) Sullivan, F.M. and McElhatton, P.R.: Teratogenic activity of the antiepileptic drugs: Phenobarbital, phenytoin, and primidone in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 34; 271-282, 1975.
- 38) Zakai, E.M., Mellman, W.J. and Niederer, B.: The fetal trimethadione syndrome. *J. Pediatr.*, 87; 280-284, 1975.