

간질과 임신

Epilepsy and Pregnancy

서 대 원
Dae Won Seo, M.D.

서 론

간질환자를 치료할 때 가임 여성의 경우 임신에 대한 계획은 매우 중요하다. 또한 미혼 여성의 경우 혼인 후 임신을 어떻게 할 지에 대한 지식은 결혼을 결정함에 있어서도 중요한 점이 되겠다. 일반적으로 항경련제를 복용하는 여성이 임신을 할 경우의 위험성을 보면 경련발작이 증가할 가능성 33%, 질출혈 (vaginal bleeding) 10%, 작은 기형을 포함한 모든 기형 4~6%, 신경관 결손 (spina bifida 포함)은 항경련제에 따라 다소 차이가 있으나 0.5~1%, 출산 후 비타민 K를 쓰지 않은 경우 신생아 출혈이 10% 정도의 위험성이 있다고 생각된다. 그러나 이러한 위험성은 혈중 free form의 항경련제 농도를 임신초기에는 최대한 낮추고 임신 말기에는 높여서 경련발작을 막고, 임신 초기에는 종합비타민을 주고 임신 말기에는 비타민 K₁를 하루 20 mg 복용시키며, 임신 18주와 20주 사이에 초음파검사를 통해 태아를 관찰하여 최소화시킬 수 있다. 이렇게 항경련제를 복용하고 있어도 신경과와 산부인과 전문의의 협조 하에 적당한 치료를 받으면 90% 이상에서 성공적인 임신을 하여 건강한 아기를 갖을 수 있다.

그러나 "임신 시에는 모든 약을 먹어서는 안된다.", "간질은 유전이 되어 자식에게도 전달될 수 있다.", "출산 후 모유는 안된다." 등의 잘못된 편견에 사로잡혀 있는 국내의 사회적 분위기에서는 가임 여성의 고민은 매우 클 것으로 생각된다. 이러한 환자에게 임신에 대해 적절한 이해를 시키고 임신할, 임신한, 출산 후 환자에 가장 적합한 간질의 치료를 하는 것은 가임여성 환자의 삶의 질을 높이는데 있

어서 필수적인 것으로 생각된다. 따라서 여기서는 가임여성에게 임신에 대해서 어떤 내용을 알려주어야 하며, 임신을 어떻게 시작하며, 임신 중 어떻게 환자를 봐야하며, 출산 시 및 출산 후 어떤 점에 주의해야하는 지에 대해 살펴보고자 한다.

본 론

1. 가임여성의 간질환자에 대한 상담

가임 여성에게 임신 전 상담해야 할 내용은 임신 전 약물 조절 또는 일시 중단 문제, 기형아 문제, 유전적 문제, 경련 발작의 산모에 대한 위험성, 출산 후의 문제를 들 수 있겠다. 이에 대한 Delgado-Escueta와 Janz가 1992년에 제시한 기준은 Table 1과 같다. 이러한 상담을 통해 가임 여성의 경우 임신에 대한 문제를 피하거나 또는 잘못 대처하여 발생하는 문제를 예방할 수 있겠다.

또한 항경련제를 복용하는 여성의 경우 불규칙적인 생리 및 배란을 흔히 나타내기 쉽고 성욕의 감소를 가져올 수 있으므로 불임에 대한 상담 역시 산부인과 의사와의 상담을 통해 필요할 것으로 보인다.

2. 임신시의 위험성

임신시의 위험성은 크게 세가지로 나누어 임신이 직접 간질 발작에 미치는 영향, 산모에 미치는 영향, 태아에 미치는 영향으로 나누어 볼 수 있다 (Table 2). 각각에 따른 설명은 다음과 같다.

1) 임신 중 간질 발작에 미치는 영향

임신 중 간질 발작의 빈도 변화에 대한 보고를 보면 Table 3과 같다. 23~43%의 환자에서 증가한다고 보고 되었으며, 5~15% 정도에서는 감소한다고 보고되었다. 그러나 증가를 많이 보고한 경우는 75%에서 증가한다고 하고, 감소를 많이 보고한 경우는 53%에서 감소한다고 보고하였다.

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과학교실
Department of Neurology Samsung Medican Center Sung Kyun Kwan University, Seoul, Korea
교신저자 : 서대원, 135-710 서울시 강남구 일원동 50
TEL : (02) 3410-3595 · FAX : (02)3410-0052

Table 1. Guidelines : counseling women who plan pregnancy (De-
lgado-Escueta, Janz, 1992)

1. Risk of major malformation, minor anomalies, and dysmorphic features (2 - 3 fold increase).
2. Some of risk is caused by genetic predisposition for birth defects.
3. Prenatal diagnosis is discussed (amniocentesis, untrasoundgraphy exam at 18 - 22 weeks)
4. Tonic-clonic seizure might be harmful to the fetus, injure the mother, and lead to miscarriage.
5. The diet prior to conception should contain adequate amounts of folate.
6. If seizure is free for at least 2 years, withdrawal of AED should be considered.
7. If AED treatment is necessary, a switch to monotherapy should be made if possible.
8. The lowest AED dose and plasma level that protects against tonic-clonic, myoclonic, absence, or complex partial seizures should be made if possible. Closed-circuit television EEG monitoring should be used if necessary.

Table 2. Increased risks of pregnancy and epilepsy

Effects on epilepsy
Increased seizure frequency
Declining AED levels
Alteration of AED pharmacokinetics
Complications of pregnancy
Vaginal bleeding
Anemia
Hyperremesis gravidarum
Toxemia
Induced labor
Premature rupture of membrane
Cesarean section
Seizures
Complication in the offspring
Maldevelopment
microcephaly
anomalies
malformation
Deaths
stillbirths
neonatal death
perinatal death
Hemorrhagic disease
Others
low birth weight
prematurity
feeding difficulties
drug withdrawal
hypoxia

이렇게 연구자마다 다른 결과를 나타낸 이유는 간질에 미치는 여러 가지 영향이 일정하게 평가되지 않았기 때문으로 생각된다. 그러나 대체로 높환자에서는 증가, 낮환자에서는 감소를 나타낸다고 볼 수 있다. 이렇게 임신이 간질 발작에 미치는 인자로는 여러 가지로 점을 고려할 수 있는데, 우

Table 3. Effect of pregnancy on seizure frequency (%)

Study	Year	Cases	Increase	No change	Decrease
Baptisti	1938	34	8 (24)	21 (62)	5 (15)
Sabin and	1956	55	18 (33)	29 (52)	8 (15)
Zlatkis	1966	43	32 (75)	7 (16)	4 (9)
Knight and Rhind	1975	84	38 (45)	42 (50)	4 (5)
Schmidt <i>et al</i>	1983	136	50 (37)	68 (50)	18 (13)
		2,165	520 (24)	493 (23)	1,152 (53)
Otani	1985	110	25 (23)	55 (50)	8 (7)
Total		2,627	691 (26)	715 (27)	1,199 (47)

선 호르몬의 변화 특히 간질을 유발시킬 것으로 보이는 에스트로겐 (estrogen)의 증가 [에스트로겐은 발작을 유발하고 프로게스테론은 발작을 억제한다.¹⁶⁾], 둘째, 임신 중 수분과 염분의 증가 및 과호흡으로 인한 알칼로시스 발생 등의 대사 변화, 셋째, 항경련제의 혈중 농도 감소, 넷째, 심리적 스트레스 증가 및 불안, 다섯째, 생리적 수면 변화를 들 수 있다. 이 중 가장 많은 이유는 수면부족이나 항경련제가 태아에게 나쁜 영향을 미칠 것이라는 관념에 사로잡혀 약을 임의로 줄이거나 중단하기 때문으로 생각된다. 이러한 유순도 (compliance)의 영향으로 Schmidt등³¹⁾은 68%에서, Otani³⁹⁾는 50%에서 관찰할 수 있다고 보고하였다. 또한 임신 중 항경련제의 혈중 농도의 감소도 큰 영향을 미칠 것으로 보인다. 이러한 원인으로는 소장에서의 항경련제 흡수 감소,⁴⁰⁾ 혈장 단백질과의 결합 (plasma protein binding) 감소,⁴¹⁾ 임신 말기의 알부민의 감소 및 약물대사의 증가¹⁹⁾⁴⁵⁾를 들 수 있겠다. 약물 대사의 증가로 인한 혈중농도의 감소는 Table 4에 나타난 것처럼 phenytoin이나 valproic acid의 경우는 45~50%, carbamazepine이나 phenobarbital의 경우는 20~25% 감소하며 primidone의 경우는 55%의 감소를 나타내며 특히 대사산물인 phenobarbital은 70% 정도 감소한다. 또한 free fraction이 2~7% 증가한다고 알려져 있다.

발작 빈도와는 달리 발작의 유형, 발작 기간, 이전 임신에서의 발작 빈도에는 차이가 없다고 알려져 있다. 따라서 임신 전 전신성 경련으로 잘 진행했던 사람은 부분 발작만 했던 사람보다 임신 중 경련 발작에 대한 각별한 주의를 요한다. 또한 임신에서 빈도가 감소한 사람은 두번째 임신에서도 감소할 것으로 예측할 수 있다.

경련 발작이 임신에 미치는 영향에 대해서는 경련성 발작 (convulsive seizure)의 경우 특히 전신성일 때 태어나 산

Table 4. Pharmacokinetic data

AED	% decrease in total level in the third trimester	Free fraction (%)		
		Normal	Mater	Neonatal
CBZ	20	22	25	35
VPA	50	9	15	19
PB	25	51	58	66
PHT	45	9	11	13
PRM	55	-	-	-
Derived Pb	70	75	80	?

모 모두에게 저산소증 및 높은 사망률을 나타낼 수 있는 것으로 알려져 있다.⁵⁶⁾ 특히 간질 증첩의 경우 Teramo와 Hillesmaa (1982)의 29례 보고에 의하면 산모는 9례에서 태아는 14례에서 사망하였다고 보고하였다. Teramo등⁶⁰⁾의 보고에 의하면 출산시 전신성 경련발작은 태아의 심박수에 크게 영향을 미친다고 보고하였다. 따라서 간질 증첩증의 경우는 매우 적극적인 치료를 전신성 경련발작의 경우는 빠른 치료를 요한다. 또한 발작으로 인한 외상 특히 자궁의 외상이 있을 경우 자궁근육층 (myometrium)의 손상을 일으켜 아라키돈산 (arachidonic acid)을 분비시켜 자궁의 수축을 일으킬 수 있으며, 양막의 파열을 일으켜 조산이 일어나거나, 태반박리 (placenta abruptio)가 일어날 수 있다. 태반박리는 심한 충격의 20~50%에서 일어날 수 있다고 보고되었다.⁴³⁾ 아직 부분 발작이 태아에게 어떤 영향을 미칠지에 대해서는 알려져 있지 않다.

2) 임신에 미치는 영향

임신에 대해 간질이 미칠 수 있는 영향으로는 다음과 같다. 질출혈,³⁷⁾ 빈혈,⁵⁸⁾ 임신입덧 (hyperremesis gravidarum),³⁹⁾ 전자간증 (preeclampsia)⁶¹⁾ 및 조산 (premature labor)²²⁾ 등의 증가를 들 수 있는데 일반적으로 1.5~3배 정도 증가한다고 보고되었다. 이러한 연구는 대부분 회고적으로 이루어졌으며 일부의 산부인과 의사 보고를 보면 경미하게 증가하거나 차이 없는 것으로 보고하기도 한다.⁵⁸⁾⁵⁹⁾

출산 방법에 있어서도 유도분만 (induced labor), 기계적 양막파열 (mechanical rupture of membranes), 포셉 (forceps)이나 진공기 (vacuum assistance)의 사용 및 제왕절개수술 (cesarean section)이 일반적으로 많다고 생각되나,⁶⁴⁾ 핀란드의 연구를 보면 크게 차이 없는 것으로 보고되었다.¹⁵⁾

3) 태아에 미치는 영향

(1) 기형

현재 항경련제를 복용하는 여자 환자에 있어서 90% 이

상에서 정상적인 아이를 출산한다고 알려져 있다. 그러나 6~8% 정도에서는 태아 시기에 phenytoin, carbamazepine, valproic acid, phenobarbital에 노출되어 있을 경우 작거나 (minor) 또는 큰 기형 (major malformation)을 일으킬 수 있다고 알려져 있다. 이러한 빈도는 간질이 없는 산모에서 발생하는 것의 2~3배 높다고 한다. 기형의 종류에 대해서는 정상 모양에서는 다소 동떨어지지만 처치를 필요로 하지 않는 미약한 기형 (minor malformation)과 주요 기능의 문제로 수술적 또는 내과적 처치를 필요로 하는 신체적 결손을 나타내는 기형(신경관 결손 (neural tube defects), 선천성 심장병 (congenital heart disease), 구순열 (cleft lip), 구개열 (cleft palate), 선천성 장 폐쇄 (intestinal atresia), 신장 또는 요관 기형 (deformities of kidney or ureter))으로 나눌 수 있겠다. 고전적 약제인 phenobarbital, phenytoin, primidone에 대해서는 선천성 심장 기형, 구개열, 구순열과 관계 및 골격계나 신경관 결손 등과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 기타 이형증 (dysmorphic syndrome), 격리증 (hypertelorism) 및 조갑발육부전 (nail hypoplasia)이 있을 수 있으나 특정 약제에 특이적이지는 않다. Carbamazepine이나 valproate의 경우는 개방이분척추 (spina bifida aperta) 및 요도하열 (hypospadias)과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 구개열이나 구순열의 경우 일반인의 0.15~0.3%보다 2~5배 정도 높은 것으로 보고되었고 특히 phenytoin과 phenobarbital과 관련성 많다고 보고되었다.¹⁹⁾ 선천성심장병의 경우 정상인의 0.3~0.9%에 비해 2배 정도 높으며, phenytoin이나 phenobarbital의 경우 4~5배 정도 증가하는 것으로 보고되었다.⁵⁰⁾ 개방척추이분의 경우 valproate는 1~2%, carbamazepine은 0.5~1.0%, 기타 다른 약제는 0.3~0.4%정도로 발생한다.

기형률에 대한 보고로 Janz와 Fuchs (1964)는 262명의 아기 중 2.2%에서 기형이 있었으나 이것은 일반 집단보다 유의하게 높은 편은 아니었다. Speidel와 Meadow⁵³⁾는 186명 산모의 427회 임신을 분석한 결과 항경련제에 노출된 태아는 2배 정도 기형률이 높았으며, 항경련제에 특징적인 기형 소견은 없었다. 그러나 다른 보고들은 항경련제에 노출된 태아의 경우 1.3~11.5%까지 높은 기형율을 보고하였다.²³⁾³³⁾⁴⁵⁾ 기형률은 간질을 항경련제로 치료한 산모에서 치료하지 않은 간질 환자인 산모보다 높았으며,³³⁾ 기형아를 출산한 산모의 항경련제 혈중 약물 농도가 정상아를 출산한

산모보다 높았으며,⁴ 복합요법 (polytherapy)을 한 산모가 단일요법 (monotherapy)을 한 산모보다 기형아 출산률이 높았다.²⁴ 이러한 기형은 항경련제에 따라 다소 차이가 나서 Davinsky⁴⁾에 의하면 primidone이 가장 높으며, 그 다음으로는 valproic acid이며 phenytoin 및 phenobarbital은 다소 낮으며, carbamazepine이 가장 낮은 것으로 보고하였다. Dravet등⁹⁾에 의하면 선천성 심장질환은 phenytoin과 관련이 많았고, 이분척추 (spina bifida)는 valproic acid와 관련이 많다고 보고하였다. 그러나 어떤 항경련제도 임신에 안전할 수는 없으며 항경련제에 대한 특징적인 기형은 없다. 단지 valproate은 1%에서 이분척추 (spina bifida)를 나타내며 이것은 정상 20배 정도인 것으로 보고되었으며,⁴⁷⁾ carbamazepine은 복합요법 (polytherapy)으로 사용될 경우 이분척추 (spina bifida)가 0.5~1.0%로 증가한다고 보고되었다.⁴⁸⁾

약제의 용량과 기형과의 관계는 Omtzigt등³⁸⁾의 보고에 의하면 신경과 결손을 갖은 산모의 하루 총량은 1,640 mg이었으며 대조군은 950 mg으로 유의한 차이를 보였다고 하였다. 또한 Nau³⁹⁾의 동물실험결과 신경관 결손은 하루총량보다는 투여할 때마다의 최고치 농도와 관련이 있다고 보고하였다. 여기에는 아직 논란의 여지가 있으나 될수록 용량을 줄이되 여러 번에 나누어 주는 것이 좋을 것으로 생각된다. 예를 들면 valproate의 경우 반드시 사용해야 할 경우 하루에 적어도 3회 이상 나누어 주는 것이 좋겠다.

복합요법 (polytherapy)의 경우 반드시 기형의 유발을 증가시키지는 않는다 valproate와 phenobarbital을 같이 사용했을 경우 기형유발을 시킬 수 있는 부분을 상호 감소시켜 오히려 적었다고 한다.³⁵⁾ 그러나 phenobarbital, phenytoin, primidone 또는 carbamazepine, phenobarbital, valproate의 병합요법은 반드시 피해야하며 아직 기형률이 증가하는 이유에 대해서는 확실하지 않다. 후자의 경우 정상성인에서 10~15%정도 저나트륨증이 올 수 있는데 동물실험에 의하면 이것이 기형의 정도와 잘 비례하는 것으로 보고되었다.²⁵⁾ 특히 oxycarbazepine의 경우 carbamazepine보다 더욱 현저한 저나트륨증이 발생하는데 이 경우 약물농도와 함께 전해질의 검사도 필수적이겠다.

유전적 요인에 대해서는 아직 확실하지는 않으나 같은 약제에 대한 특정 기형률이 높다든지 일관성 쌍생아에서 이분척수가 정상집단에서는 15% 정도인데 2쌍에서 모두 관찰되었다²⁶⁾는 보고로 보아 어느 정도 연관성은 있을 것으로

보인다.

90년대 들어와 국내에서도 시판되고 있는 새로운 항경련제로는 vigabatrin (Sabril[®], Marrison Morrell Dow, 한국 마린은 메렐 다우), zonisamide (Exergran[®], Dainippon Pharm, 동아제약), lamotrigine (Lamictal[®], GlaxoWellcome, 한국 롯데), topiramate (Topamax[®], Janssen-Cilag, 한국얀센), gabapentin (neurontin[®], Parke-Davis, 제일)이 있다. 모두 난치성 간질에 대한 첨가 요법 (add-on therapy)의 효과를 나타내고 있어 많이 사용되고 있다. 그러나 아직 사람에서의 임신과의 관련성에 대해서는 아직 확실히 밝혀지지 않았다. 그러나 동물실험결과 vigabatrin, zonisamide, topiramate의 경우 기형을 유발시킬 수 있었으므로 주의를 요한다. Lamotrigine은 85례의 임신을 관찰한 결과 다른 간질 임신 환자와 차이를 보이지 않았다고 보고하였으며,¹⁰⁾ 아직까지 gabapentin은 동물실험에서의 기형을 유발하지 않았으며 아직 사람에서도 기형이 보고되지 않았으나 확실한 안정성에 대해서는 입증되지 않았다.

(2) 항경련제에 따른 기타 기형

각각의 항경련제의 특징적인 형태는 없어도 다양한 기형이 각각의 약제에 마다 보고되었다. 실제 항경련제와 직접적인 연관성에 대해서는 다소 미흡한 점이 있으나 각각의 약제에 따라 설명하면 다음과 같다.

① Trimethadione

소발작 (absence seizure)를 치료하기 위해 1940년대에 개발된 약으로 1970년 독일에서 4례의 임신에 문제가 있는 것으로 보고한 이후 1946년부터 1968년까지 뉴욕병원에서 278명의 여자 환자를 분석한 결과 이 중 14명이 임신 중 trimethadione을 복용하였고 이 중 2명만이 정상하였고 1명은 탈장 및 당뇨, 8명은 발달장애, 3명은 자연유산이 일어나 이 중 3명만이 살아 남았다고 보고하였다. Feldman등¹¹⁾의 trimethadione을 복용한 53례의 임신을 분석한 결과 87%에서 태아 때부터 문제가 발생하거나 선천성 기형이 발생했으며 생존한 아기 역시 심한 지능저하를 나타냈다고 보고하였다. Zachai등⁶⁰⁾은 신체적 특징을 기술하였는데 소뇌증, V-형태의 눈썹, 내안각체피 (epicanthal folds), 불규칙적 치열 (irregular teeth), 서혜탈장 (inguinal hernias), 요도하열 (hypospadias), 원숭이손금 (simian crease)등이 있다고 보고하였다. German등¹²⁾은 Table 5와 같이 보고

하였다.

② Hydantoin

Loughnan등²⁸⁾이 바비투레이트 (barbiturate)와 함께 hydantoin을 복용한 산모에게 태어난 아기에서 말단 지골 (distal phalanges)의 형성부전 (hypoplasia) 및 불규칙 고화 (irregular ossification)을 갖는 7례를 보고한 이후 Hanson과 Smith에 의해 얼굴과 두개골의 다발성장기 이상 (multiple systemic abnormalities), 자궁내 성장장애 (intrauterine growth retardation), 지능지체 (mental deficiency)가 있다고 보고 하였다. 추후 Hanson등¹¹⁾의 보고에 의하면 11%에서 이상이 발생했으며 30%에서는 이상이 의심된다고 보고하였으나 아직 빈도나 이상에 대한 자세한 설명은 밝혀져 있지 않다. 이형증 (dysmorphism)과 아울러 지능지체 (mental deficiency)에 대한 보고 역시 일반 집단의 비율인 1.4%와 큰 차이를 보이고 있지 않다고 한다. Hanson과 Smith¹³⁾의 보고에 의하면 Table 5와 같다.

③ Valproate

이형증외에도 DiLiberti등⁵⁾은 7례의 특징을 토대로 특징적인 증후군으로 설명하였다. 이러한 빈도에 대해서는 아직 확실하지는 않지만 Jager-Roman등¹⁷⁾은 14명 중 14명이 안면기형 (facial abnormalities)를 나타내었으며 이 중 43%는 난산이었고 28%는 낮은 Apgar 점수 및 기형을 나타내었다고 보고하였다. Jeavons²⁰⁾의 344례 보고에 의하면 19.8%에서 비정상적 출산을 나타내었고, 용량과의 직접적인 관련은 없다고 주장하였다. Valproic acid 단독요법 (monotherapy)의 경우 이분척추 (spina bifida)가 2.5%로 높게 발생한다고 하나 다른 신경과 결손은 1.5%로 높지 않아 이분척추 (spina bifida)에 국한된 것으로 볼 수 있다고 보고되었다.⁵⁵⁾ DiLiberi등⁸⁾의 보고에 의하면 Table 5와 같다.

④ Phenobarbital

독특한 특징보다는 hydantoin 또는 fetal alcohol syndrome과 같은 특징을 갖고 있다고 하며 이러한 점은 phenytoin, phenobarbital, alcohol 모두 엽산부족 (folate deficiency)을 가져올 수 있고 이것이 최기형성 (teratogenic effect)을 나타낸다고 볼 수 있다. 쥐의 실험에 의하면 구개열 (cleft palate)의 경우 대조군의 0.6%보다 높은 3.6%에서 발생된다고 보고되었다.⁵⁷⁾ 또한 금단 증세로 과민성 (irritability), 불안증 (restlessness), 수면부족 (poor sleep) 및 과반사 (hyperreflexia) 등의 아편양계 (opiate) 약물에

Table 5. Syndromes of minor abnormalities associated with anticonvulsants

Fetal Trimethadione Syndrome
Developmental delay
V-shaped eyebrows
Low-set ears
Intrauterine growth retardation
Cardiac abnormalities
Speech difficulties
Epicanthal folds
Irregular teeth
Microcephaly
Inguinal hernias
Simian creases
Fetal Hydantoin Syndrome
Craniofacial anomalies
Broad nasal bridge
Short unturned nose
Low-set ears
Prominent lips
Epicanthal folds
Hypertelerism
Wide mouth
Ptosis or strabismus
Distal digital hypoplasia
Intrauterine growth retardation
Mental deficiency
Fetal Phenobarbital Syndrome
Developmental delay
Short nose
Low nasal bridge
Hypertelerism
Epicanthal folds
Ptosis
Low-set ears
Wide mouth
Protruding lips
Prognathism
Distal digital hypoplasias
Fetal Valproate Syndrome
Craniofacial anomalies
Epicanthal fold inferiorly
Small antverted nose
Shallow philtrum
Flat nasal bridge
Long upper lip
Downturned mouth
Thin vermilion border
Fetal Carbamazepine Syndrome
Upslanting palpebral fissures
Epicanthal folds
Short nose
Long philtrum
Hypoplastic nails
Microcephaly
Developmental delay

노출된 아기의 경우와 비슷한 증세를 나타낸다. 이러한 증세는 아편양계 약물 때보다 더욱 오래 지속되어 평균 7일 길게는 3개월까지 지속되기도 한다.⁷⁾ Seip⁵⁰⁾의 보고에 의하면 Table 5와 같다.

⑤ Carbamazepine

가장 최근에 알려지는 것으로 안면기형에 대해서 보고되었다. 그러나 carbamazepine과의 뚜렷한 연관성에 대해서는 아직 불확실하다. Jones등²¹⁾에 의하면 Table 5와 같다.

(3) 사 망

보고에 따라 다소 다르나 Table 6에 나타난 것처럼 사산률은 대조군의 1.1~7.0%에 비해 1.3~13.5%로 높으며, 신생아 사망률 역시 대조군의 1.0~2.7%에 비해 1.3~3.5%로 다소 높은 것으로 보고되었다.

(4) 기형의 기전

주요 기형이 발생하는 기전으로는 첫째 직접적 독성물질 (arene oxide, epoxide, free radicals), 둘째 독성처리효소계 (epoxide hydrolase, free radical scavenging enzyme)의 유전적 결함이 주원인일 수 있다. 기타 원인으로 당질코르티코이드 수용체 (glucocorticoid receptor)의 증가, 엽산 부족 (folate deficiency) 등을 들 수 있다.

① Arene oxides는 phenytoin 같은 방향족화합물 (aromatic compound)에 의해 형성되는 불안정한 epoxide이다. 이것은 세포 고분자 (cell macromolecule)와 결합하여 발암성 (carcinogenic), 돌연변이 유발성 (mutagenic effect) 등의 독성작용 (toxic effect)을 나타낸다. Epoxide는 항경련제가 microsomal monooxygenase system에 의해 대사되어 발생하며 세포내에서 epoxide hydrolase에 의해 dihydrodiols로 바뀌거나, microsome에서 glutathione과 결합 (conjugation)되어 무독화 (detoxified)된다. 태아의

간에는 epoxide hydrolase가 정상 성인 보다 낮고⁴¹⁾ 태아의 순환은 $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ 에서 간을 우회 (bypass)하므로 결국 간의 외의 장기에서 높은 농도를 유지하게되어 독성 작용을 일으키게 된다.⁴⁰⁾ Carbamazepine에 의해 형성되는 carbamazepine-10,11-epoxide보다는 pheytoin에 의해 형성되는 epoxide가 불안정하여 독성작용이 강한 것으로 알려져 있다. Phenytoin에 의해 형성된 oxidative metabolite는 쥐 간에 비가역적으로 결합하며, epoxide hydrolase를 억제하면 결합이 증가하고 glutathione에 의해 결합이 감소하는 것이 관찰되었으며,^{29,42)} 기형발생효과 (teratogenic effect)와 결합산물 (covalently bound materials)의 양과 상관 관계가 있는 것으로 알려져 있다. 자유라디칼 (free radicals)은 세포내의 고분자 (핵산, 세포막, 단백질, 지질단백)와 결합하여 세포독성을 일으킨다. 항산화제 (antioxidant)로 전처치한 쥐에서 phenytoin 주입으로 인해 발생하는 구개열 (cleft palate) 비율은 낮아졌다고 보고하였다.⁶⁰⁾

② Epoxide hydroxylase의 활동성은 산모의 양막세포 (amniocyte)에서 측정하면 삼상의 분포 (trimodal distribution)를 나타내며 phenytoin을 복용하는 산모 14명 중 4명에서 낮은 epoxide hydroxylase 활성도를 나타냈으며 그들 모두 fetal hydantoin syndrome을 나타내었다고 하였다.¹¹⁾ 이것은 epoxide hydroxylase deficiency가 기형발생효과 (teratogenicity)의 위험성을 증가시키며 출생전의 진단 (prenatal diagnosis)을 가능할 수 있다는 것을 나타낸다.

기타 복합요법의 경우 엽산의 농도가 더욱 낮으면서 기형률이 높았다거나, valproic acid는 약산으로 고분자와 결합하여 기형을 유발한다고 하기도 한다. 그러나 기형발생효과를 갖고 있는 trimethadione의 경우 phenyl ring이나 arene oxide metabolite를 형성하지 않으며, epoxide metabolite와 관련된 림프구 세포독성 (lymphocyte cytotoxicity)은 작은 기형 (minor malformation)과는 상관이 없으므로 이에 대한 다른 기전 역시 존재한다고 생각할 수 있다.

Table 6. Stillbirth and neonatal death rates in infants of epileptic mothers

Study	Year	Still birth		Neonatal death	
		Cases	Controls	Cases	Controls
Janz	1964	12.1	7.0	1.3	-
Speidel and Meadow	1972	1.3	1.2	2.7	1.0
Fedrick	1983	2.7	1.1	-	-
Nakane	1979	13.5	4.3	-	-
Neson and Ellenberg	1982	5.1	1.9	3.5	2.7
Svigos	1984	0	1.3	-	-

3. 임신부 진료시 유의점

1) 임신 준비단계

(1) 엽산 (folic acid)

아직 엽산과 신경관결손과의 직접적인 연관성이나 다른 선천성기형에 대한 관계는 아직 확실하지 않으나, Rosen-

berg¹⁹⁾는 엽산의 보충이 신경관결손을 예방하는데 중요역할을 한다고 주장했으며, Medical Research Council²⁰⁾ 역시 엽산 4 mg/day를 임신전부터 보충한 후 신경관결손의 아기를 출산했던 산모에서 72%의 예방효과를 나타냈다고 보고하였다. 실제 4 mg/day는 신경관결손을 예방하기 위한 용량보다는 많은 양이지만 아직 이 용량으로 큰 문제를 일으키지는 않았으므로 다소 많은 엽산을 보충하는 것이 합리적으로 생각된다. 그러나 임신중 감소하는 엽산은 항경련제에 의해 더욱 감소되나 신경관 결손과 관련이 많은 valproate나 carbamazepine보다는 phenytoin이나 phenobarbital에서 더욱 감소한다는 점을 고려할 때 엽산이 감소된 것을 확인하고 비타민 B₁₂가 정상인 것을 확인한 후 엽산을 투여해야 한다고 주장하기도 한다.²¹⁾ 또한 그용량도 0.4~0.5 mg/day로 효과를 보았다는 주장도 있다.²⁾

(2) 항경련제

태아의 주요 기형은 초기 2~3개월에 발생하며 임신을 산모가 알기 시작했을 경우는 수정후 2개월이 지난 후가 될 수 있다. 따라서 임신 초기의 항경련제에 대해 미리 준비하지 않으면 중요한 시기를 지나치게 된다. 먼저 2~3년간 발작이 일어나지 않은 경우는 항경련제를 점차적으로 줄여 끊는 것을 생각해 볼 수 있다. 일반적으로 항경련제의 중단은 최소한 6개월에 걸쳐 서서히 줄여나가는 것이 좋다.³⁰⁾ 이 때 phenobarbital, primidone, clonazepam 등은 주의를 요하며, 운전의 중단 등도 고려해야 한다. 또한 기형발생 가능성이 높은 임신 초기에는 발작과 관련된 손상의 위험성이 적어 항경련제의 중단은 심사숙고 할 필요가 있다. 발작을 계속하고 있는 경우는 단일요법으로, 최소량을 유지하도록 하는 것이 좋으며 이 때 혈중 약물농도를 측정하는 것이 유용하다. Juvenile myoclonic epilepsy 같은 valproic acid에 잘 듣는 경기를 할 경우는 carbamazepine과 clonazepam의 복합요법으로 바꿔주는 것이 도움이 될 수 있다.

2) 임신중 진찰 및 검사

임신 중 태아에게 일어나는 영향은 주요 장기들은 첫 삼개월 (first trimester) 말기까지는 완성되므로 이 기간 동안에 일어나는 경우 태아에게 주요 기형을 일으키게 된다. 주요 기형이 일어나는 시기는 중추신경계 주요 기형인 수막척수류 (meningomyelocele)는 마지막 생리일에서 4주에 발생하며, 얼굴의 주요 기형인 구순열 (cleft lip)은 5주경

에 (cleft maxillary palate는 10주) 심장의 주요 기형인 심실중벽결손 (ventricular septal defect)은 6주에 일어난다고 알려져 있다. 따라서 주요 장기의 형성이 잘 일어날 지 파악하기 위해 5주와 10주에 혈중 농도를 검사하며, 16~20주에 양수검사를 통해 alpha-fetoprotein이 정상이하인지 확인하며, 18~20주에 초음파 검사를 통해 태아의 심장, 안면, 손발의 모양을 자세히 관찰해야 한다. 최근 초음파 검사기기의 발달로 고선명도 초음파 (high resolution USG)로 검사할 경우 신경과 결손을 94% 찾아 낼 수 있으며 혈중 alpha-fetoprotein이 증가하거나 초음파로 신경과 결손을 완전히 배제할 수 없는 경우에만 양수검사를 하는 것이 좋다고 권하기도 한다.³⁰⁾ 양수검사와 초음파 검사상 정상일 경우 신경관 결손의 가능성은 1% 미만이라고 보고하였다.³⁰⁾

3) 임신 중 항경련제 치료

두가지 이상의 항경련제를 복용하고 있는 산모는 필수록 한가지만 복용하도록 한다. Linhout등²⁰⁾의 보고에 의하면 valporic acid, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin을 함께 복용했던 12명의 산모 중 7명에서 기형아를 출산했으며, 복합요법 (polytherapy)을 단일요법 (monotherapy)으로 바꿀 경우 기형아 출산률은 13.5%에서 6.2%로 또는 9.9%에서 7.6%로 낮출 수 있었다고 한다. 기형의 종류 역시 선천성 심장병 (congenital heart defects), 안면구개열 (facial clefts), 및 이형성증 (dysmorphia)부터 척추 결손 (spinal defects), 요도하열 (hypospadias) 등으로 경미하게 변화했다고 보고하였다. 따라서 단일요법 (monotherapy)보다는 복합요법 (polytherapy)이 매우 위험한 것으로 알려져 있다. 물론 단일요법 (monotherapy) 역시 산모가 복용하고 있는 항경련제의 종류 및 용량에 따라 다소 차이가 있을 수 있으나 Delgado-Escueta와 Janz가 1992년에 제시한 기준을 보면 Table 7과 같다.

항경련제 용량을 최소한 경련발작을 막을 수 있는 용량으로 조절한다. 이 때 free form의 측정은 매우 유용하며 적어도 2~3개월마다 검사하는 것이 좋다. 임신 중의 malabsorption으로 유명한 phenytoin의 경우는 첫 3개월동안 80%정도로 감소한다. Phenobarbital 역시 같은 정도로 감소하며 carbamazepine은 마지막 3개월간 가장 많이 감소하게 된다. Valproic acid는 점차적으로 감소하는데 임신 마지막 3개월간은 free form이 증가한다고 한다. 그러나 태반

Table 7. Guidelines : antiepileptic drugs during pregnancy (Delgado-Escueta and Janz, 1992)

1. Use first-choice drug for seizure type and epilepsy syndrome
2. Use AED as monotherapy at lowest dose & plasma level that protects against tonic-clonic seizure
3. Avoid valproate and carbamazepine when there is a family history of neural tube defect
4. Avoid polytherapy, especially combination of valproate, carbamazepine, and phenobarbital
5. Monitor plasma AED levels regularly and if possible free or unbound plasma AED levels
6. Continue folate daily supplement & ensure normal plasma folate levels during the first trimester
7. In cases of valproate, avoid high plasma level of valproate. Divide doses over 3 to 4 per day.
8. In cases of valproate & carbamazepine, offer amniocentesis for a-fetoprotein at 16 weeks, and ultrasono. for neural tube defect at 18 - 19weeks and oral clefts & heart anomalies at 22 - 24 weeks.

을 넘어갈 수 있는 free form (unbound)이 감소하여도 경련발작이 악화되지 않으면 약물을 높일 필요는 없다. 발작이 나왔을 경우 지체없이 대처할 수 있게 한다.

4. 출산 시의 문제

태아를 출산하는 과정 자체는 매우 스트레스가 높은 상황으로 경련성 발작이 일어날 가능성이 높고 이 또한 산모나 태아 모두에게 위험을 초래할 수 있다. 간질환자의 출산시의 문제에 산모와 태아의 입장에서 살펴보면 다음과 같다.

1) 산 모

발작이 지속된 산모가 분만 중 발작이 나타날 가능성은 1~2%정도 이며 분만 후 24시간 내에 다시 1~2% 정도의 위험성이 있는 것으로 알려져 있다. 산통이 시작된 후부터 태아를 출산할 때까지 발생한 경련성 발작의 경우 benzodiazepine을 정주하여 쉽게 멈출 수 있다. 이 때 산소를 주어 태아에게 치명적인 저산소증을 예방하기 위해 매우 중요하다. Lorazepam을 정주할 경우 태아의 심박수에는 큰 변화가 일어나지 않는 것으로 알려져 있다.⁶⁵⁾ 출산을 준비할 경우 태아의 심박수는 항상 집중감시 (monitoring)하며 정맥혈관을 잡아 놓고 있으므로 경련 발작이 시작되면 준비된 benzodiazepine을 빨리 정주하는 것이 좋다. 만일 산통이 길어지는 경우는 전신성 경련발작을 잘하는 환자의 경우 phenytoin을 부하증량 (loading)하는 것이 좋겠다. 출산시의 문제로 제왕절개술을 할 경우 수술 후 진통제로 meperidine을 사용하면 경련 발작의 역치를 낮추며 근간대성 경련발작을 악화시키므로 주의깊게 사용되어야 한다. 또한 금

식일 경우는 정맥주사용으로 바꾼 후 가능한 빨리 경구 투여를 시작하며 혈중 농도를 안정화시킨다.

대부분의 산모의 경우 정상 분만을 하지만 수면부족, 과호흡, 심한 통증 및 정서적 불안을 느끼는 경우는 경막외 마취 (epidural anesthesia)가 도움이 될 수 있으며, 임신 마지막 중에 오랜기간의 복합부분발작을 하거나 전신성경련을 잘하는 경우는 제왕절개수술을 하는 것이 도움이 될 수 있으며, 분만 중 심한 전신성 경련을 할 경우는 응급제왕절개수술을 하게 된다. Phenyotin의 경우 자궁근력의 수축력을 저하시켜 분만을 오래지속되게 한다고 하나 실제로 제왕절개술을 시행하기 때문에 심한 경련을 하는 경우 Phenyotin을 사용하는 것은 크게 문제되지 않는다.

2) 태 아

출산시 태아에게 가장 큰 문제는 출산 후 24시간 내에 주로 발생하는 신생아 출혈이다. 이것은 비타민 K 의존성 응고 인자 II, VII, IX, 및 X이 부족하여 발생한다. 이러한 신생아 출혈은 phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine, diazepam을 복용한 경우에 30%정도 증가한다고 보고되기도 하였으나 평균 10%정도 증가하는 것으로 보인다. 출혈이 내강에서 주로 일어나므로 신생아가 속이 빠질 때 까지 알 수 없으므로 사망률은 30%로 매우 높은 편으로 이에 대한 주의를 요한다.

산모의 혈액응고 검사로 예측하기 어려우며 prothrombin 전구체인 PIVKA (protein induced by vitamin K absence)를 측정하여 출혈위험이 있는 고위험군을 산전에 찾아낼 수 있다는 보고도 있다.⁶⁶⁾ Davies등⁶⁷⁾도 항경련제를 복용하는 산모에서 PIVKA를 확인할 수 있었다고 보고하였다.

이러한 출혈성 경향은 임신 마지막 달에 경구로 비타민 K₁ 20 mg/day을 투여하여 예방할 수 있으며,⁶⁸⁾ 출산 후 아기에게 phytonadione 1 mg 근주한다. 만일 두가지 이상의 응고 인자가 정상의 25%이하일 경우는 비타민 K로 출혈을 예방하기는 부족하고 신선냉동혈장 (FFP : fresh frozen plasma)을 정주하는 것이 좋다고 보고되었다.⁶⁹⁾ 신생아의 출혈을 예방하기 위한 안내를 Table 8에 정리하였다.

5. 출산 후의 주의점

출산 후 산모의 신체는 빠르게 산전 상태로 회복되며 이에 따른 적절한 약물 용량 조절이 필요하겠다. 또한 모유에 대해서는 Table 9와 같이 산모가 복용한 항경련제가 모유를 통해 넘어가는 것은 항경련제에 따라 차이가 있다. 단백

Table 8. Guidelines for prevention and treatment of antiepileptic drug-induced neonatal hemorrhage (used at the University of Washington)

Maternal administration of oral vitamin K1 phytanadione, 20 mg/day, last 2 - 4 weeks
Core blood examined for prothrombin time and partial thromboplastin time
Infant administration of vitamin K1 i.m. at birth for infants bleeding : fresh-frozen plasma

Table 9. Neonatal pharmacokinetics of AED : breast feeding

	Breast milk/plasma concentration ratio	Elimination half life (h)	
		Adult	Neonate
CBZ	0.4 - 0.6	8 - 25	8 - 28
PB	0.4 - 0.6	75 - 126	45 - 500
PHT	0.2 - 0.4	12 - 50	15 - 105
PRM	0.7 - 0.9	4 - 12	7 - 60
VPA	0.01	6 - 18	30 - 60

질과의 결합이 많을수록 모유를 통해 전달되지 않게 된다. Valproic acid는 10% 이하만 전달되어 전혀 문제가 없고, carbamazepine의 경우 50% 정도 전달되어 거의 문제가 없으며, phenytoin의 경우 50%정도 전달된다. 또한 신생아의 대사율을 고려할 때 항경련제에 따라 간혹 신생아에서 2배 정도로 반감기가 길어지며, phenobarbital이나 primidone의 경우 4~5배 정도 반감기가 증가할 수 있어 이에 주의를 하면 전반적으로 신생아에게 크게 문제될 것이 없으므로 모유를 피할 이유가 없다. 단 모유를 먹일 때 태아가 지나치게 흥분되거나 졸리워하면 갑자기 분유로 바꾸기 보다는 모유를 줄이고 분유를 같이 먹이는 것이 갑작스러운 중단으로 인한 흥분 및 진전 등의 문제를 막을 수 있다.

단지 모유를 먹일 경우 산모 자신이 직접 먹여야 하므로 간병해 주는 사람이 대신 먹일 수 있는 우유보다는 피곤할 수 있으며 특히 수면 부족, 과로 등이 다소 산모에게 간접적인 영향을 줄 수 있다. 또한 경련 발작으로 아기를 안고 먹이게 되는 경우 아기의 낙상 등의 문제를 고려해야 할 것이다. 아울러 산모가 수유할 경우 이외에도 아기를 돌 볼 경우 앞으로 안는 다거나 등에 엮게 되는데 이럴 경우 항상 낙상의 위험성을 주의해야 하겠다. 이 경우 간질의 유형에 따른 주의가 필요하여 전조 증상 없이 빠르게 전신 발작으로 진행되는 경우나 짧은 전조증상 이후의 바로 의식을 잃는 경우 등에서는 특히 주의해야 하겠다.

결 론

가임여성인 간질환자의 경우 자세한 임신에 대한 상담으로 적절한 임신에 대한 준비를 시키고, 임신전에 좋은 영양상태와 건강을 유지하며, 첫 3개월간 (first trimester) 동안 엽산 (folic acid)을 복용하며 경련조절을 위한 규칙적인 신경과 진찰을 통해 태아와 산모의 문제를 조절하고, 출산시 및 출산 후 관리를 통해 산모나 태아에게 최대한 위험성을 줄이면서 임신을 성공적인 마칠 수 있을 것으로 보인다.

중심 단어 : 임신(Pregnancy) · 간질(Epilepsy) · 기형(Malformation).

- 논문접수일 : 1997년 9월 19일
- 심사완료일 : 1997년 10월 27일

REFERENCES

- 1) Buchler BA, Delimount D, VanWass M, et al. Prenatal prediction of risk of the fetal hydantoin syndrome. *NEJM* 1990;322:1567-72.
- 2) Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *NEJM* 1992 ;327:1832-5.
- 3) Dansky LV, Andermann E, Sherwin AL, et al. Maternal epilepsy and congenital malformations: a prospective study with monitoring of plasma anticonvulsant levels during pregnancy. *Neurology* 1980;3:15.
- 4) Dansky LV, Rosenblatt DS, Anfermann E. Mechanisms of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy. *Neurol* 1992;42 (suppl, 5):S32-S42.
- 5) Davies VA, Argent AC, Staub H, et al. Precursor prothrombin status in patients receiving anticonvulsant drugs. *Lancet* 1985; i:126-8.
- 6) Deblay MF, Vert P, Andre M, et al. Transplacental vitamin K prevents hemorrhagic disease of infants of epileptic mother. *Lancet* 1981;1:1247. Letter.
- 7) Desmond MM, Schwanecke RP, Wilson GS, et al. Maternal barbiturate utilization and neonatal withdrawal symptomatology. *J Pediatr* 1972;80:190-7.
- 8) DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, et al. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet* 1984;19:427-36.
- 9) Dravet C, Julian C, Legras C, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs and malformation in children of epileptic women: A French prospective cohort study. *Neurology* 1992;42 (suppl 5):75-82.
- 10) Eldridge RR, Tennis P. Monitoring birth outcomes in the lamotrigine pregnancy registry. *Epilepsia* 1995;36 (Suppl 4):S90.
- 11) Feldman GL, Weaver DD, Lovrien EW. The fetal trimethadione syndrome: report of an additional family and further delineation of this syndrome. *Am J Dis Child* 1977;131:89-92.
- 12) German J, Kowal A, Ehlers KH. Trimethadione and human teratogenesis. *Teratology* 1970;3:349-62.
- 13) Hanson JW, Smith DW. The fetal hydantoin syndrome. *J Pediatr* 1975;87:285-90.
- 14) Hanson JW, Myrianthopoulos NC, Sedgwick MA, et al. Risks to the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants with emphasis on the fetal hydantoin syndrome. *J Pediatr* 1976;89:662-8.
- 15) Hiilesmaa VK, Bardy AH, Teramo K. Obs-

- tetral outcome in women with epilepsy. *Am J Obstet Gynaecol* 1985;152:499-504.
- 16) Holmes GG. Effects of menstruation and pregnancy on epilepsy. *Semin Neurol* 1988;8:234-9.
 - 17) Jager-Roman E, Deichl A, Jakob S, et al. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr* 1986;108:997-1004.
 - 18) Janz D, Fuchs U. Are antiepileptic drugs harmful when given during pregnancy? *Ger Medical Monthly* 1964;9:20-2.
 - 19) Janz. Antiepileptic drugs and pregnancy: altered utilization patterns and teratogenesis. *Epilepsia* 1982;23 (suppl 1):S53-S63.
 - 20) Jeavons PM. Non dose related side effects of valproate. *Epilepsia* 1984;25 (suppl 1):S50-S5.
 - 21) Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, et al. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *NEJM* 1989;320:1661-6.
 - 22) Kalter H, Warkany J. Congenital malformation. *NEJM* 1983;308:481-97.
 - 23) Kelley TE. Teratogenicity of anticonvulsant drugs. I Reviews of literature. *Am J Med Genet* 1984;19:413-43.
 - 24) Lindhout D, Rene JE, Hoppener A, et al. Teratogenicity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation (of carbamazepine). *Epilepsia* 1984;25:77-83.
 - 25) Lindhout D, Meijer JWA, Verhoef A, et al. Metabolic interactions in clinical and experimental teratogenesis. In: Nau H and Scott WJ (eds) *Pharmacokinetics in teratogenesis*, vol. 1, CRC Press, 1987:233-50.
 - 26) Lindhout D, Omtzinger JGC, Cornel MC. Spectrum of neural tube defects in 34 infants prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology* 1992;42 (Suppl 5):111-8.
 - 27) Lindhout D. Genetic counselling. In: Shorvon S, Drefuuss F, Fish D, Thomas D (eds) *The treatment of epilepsy*. Blackwell Science LTD 1996:324-36.
 - 28) Loughnan PM, Gold H, Vance JC. Phenytoin teratogenicity in man. *Lancet* 1973;1:70-2.
 - 29) Martz F, Failinger C, Blake DA. Phenytoin teratogenesis: correlation between embryopathic effect and covalent binding of putative arene oxide metabolite to gestational tissue. *J Pharmacol Exp Ther* 1977;203:231-9.
 - 30) Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Randomized study of antiepileptic drug withdrawal in patients with remission. *Lancet* 1991;337:1175-80.
 - 31) Medical Research Council Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defect: results of the MRC vitamin research group. *Lancet* 1991;338:131-7.
 - 32) Nadel AS, Green JK, Holmes LB, et al. Absence of need for amniocentesis in patients with elevated levels of maternal serum alpha-fetoprotein and normal ultrasonographic examinations. *NEJM* 1990;323:557-61.
 - 33) Nakane Y. Congenital malformations among infants of epileptic mothers treated during pregnancy. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1979;33:363-9.
 - 34) Nakane Y, Okuma T, Takahashi R. Multinstitutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of anticonvulsants: A report of a collaborative study group in Japan. *Epilepsia* 1980;21:663-80.
 - 35) Nau H. Teratogenic valproic acid concentrations: Infusion by implanted minipumps vs conventional injection regimen in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985;80:243-50.
 - 36) Nau H. Valproic acid teratogenicity in mice after various administration and phenobarbital-pretreatment regimens: the parent drug and not one of the metabolites assayed is implicated as teratogen. *Fundam Appl Toxicol* 1986;6:662-8.
 - 37) Nelson KB, Ellenberg JH. Maternal seizure disorder, outcome of pregnancy and neurologic abnormalities in the children. *Neurology* 1982;32:1247-54.
 - 38) Omtzigt JGC, Los FJ, Grobbee DE, et al. The risk of spina bifida aperta after first trimester valproate exposure in a prenatal cohort. *Neurology* 1992;42 (suppl 5):119-25.
 - 39) Otani K. Risk factors for the increased seizure frequency during pregnancy and the puerperium. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1985;24:33-42.
 - 40) Pacific GM, Rane A. Metabolism of styrene oxide in different human fetal tissues. *Drug Metab Dispos* 1982;10:302-5.
 - 41) Pacific GM, Colizzi C, Guiliani L, et al. Cytosolic epoxide hydrolase in fetal and adult human liver. *Arch Toxicol* 1983;54:331-41.
 - 42) Pantarotto C, Arboix M, Sezzano P, et al. Studies on 5,5-diphenylhydantoin irreversible binding to rat liver microsomal proteins. *Biochem Pharmacol* 1982;31:1501-7.
 - 43) Pearlman MD, Tintinalli JE, LOrenz RP. Blunt trauma during pregnancy. *NEJM* 1990;323:1609-13.
 - 44) Perruca E, Crema A. Plasma protein binding of drugs in pregnancy. *Clin Pharmacokinetics* 1982;7:336-52.
 - 45) Philbert A, Dam M. The epileptic mother and her child. *Epilepsia* 1982;23:85-99.
 - 46) Ramsay RE, Strauss RG, Wilder BJ, et al. Status epilepticus in pregnancy: Effect of phenytoin malabsorption on seizure control. *Neurology* 1978;28:85-9.
 - 47) Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* 1982;2:937.
 - 48) Rosa F. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. 1991;324:674-7.
 - 49) Rosenberg H. Folic acid and neural tube defects-time for action. *NEJM* 1992;327:1875-6.
 - 50) Rothman KJ, Fyler DC, Goldblatt A, et al. Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. *American Journal of Epidemiology* 1979;109:433-9.
 - 51) Schmidt D, Conylen R, Avanzini G, et al. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:751-5.
 - 52) Seip M. Growth retardation, dysmorphic faces and minor malformations following massive exposure to phenobarbital in utero. *Acta Paediatr Scand* 1976;65:617-21.
 - 53) Speidel BD, Meadow SR. Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and the newborn. *Lancet* 1972;2:839-43.
 - 54) Srinivasan G, Seeler RA, Tiruvury A, et al. Maternal anticonvulsant therapy and hemorrhagic disease of the newborn. *Obstet Gynecol* 1982;59:250-2.
 - 55) Stanley OH, Chambers TL. Sodium valproate and neural tube defects. *Lancet* 1982;2:1282-3.
 - 56) Stumpf DA, Frost M. Seizures, anticonvulsants and pregnancy. *Am J Dis Child* 1978;132:746-9.
 - 57) Sullivan FM, McElhatton PR. Teratogenic activity of antiepileptic drugs, phenobarbital, phenytoin, and primidone in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1975;34:271-82.
 - 58) Svigos JM. Epilepsy and pregnancy. *Obstet Gynaecol* 1984;7:182-185.
 - 59) Tanganelli P, Regesta G. Epilepsy, pregnancy and major birth anomalies: an Italian prospective, controlled study. *Neurology* 1992;42 (suppl 5):S89-S93.
 - 60) Teramo K, Hiilesmaa V, Bardy A, et al. Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure. *J Periatr Surg* 1979;19:598-9.
 - 61) Vert AP, Deblay MF. Infants of epileptic mothers. In: Stern L (eds) *Intensive care in the newborn*, voll. Paris: Masson 1979:347-60.
 - 62) Walker NP, Bardlow BA, Atkinson PM. A rapid chromogenic method for the determination of prothrombin precursor in the plasma. *Am J Clin Pathol* 1982;78:777-80.
 - 63) Wells PG, Zubovits JT, Wong ST, et al. Modulation of phenytoin teratogenicity and embryonic covalent binding by acetylsalicylic acid, caffeic acid: implications for bioactivation by prostaglandic synthetase. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;97:192-202.
 - 64) Yerby M, Koepsell T, Daling J. Pregnancy

- complications and outcomes in a cohort of women with epilepsy. *Epilepsia* 1985;26:631-5.
- 65) Yerby MS. Problems and management of the pregnant women with epilepsy. *Epilepsia* 1987;28 (suppl 3):S29-S36.
- 66) Zackai EH, Mellam WJ, Niederen B, *et al.* The fetal trimethadione syndrome. *J Pediatr* 1975;87:280-4.