原 著

抗けいれん剤単剤投与患児における血漿 ACTH および血清コルチゾール濃度

**Plasma ACTH and Serum Cortisol Levels in Epileptic Patients
on Antiepileptic Monotherapy**

堀 米 ゆ み* 浜 野 建 三* 岩 崎 信 明*
川 嶋 浩一郎** 城 賀 本 満 登*

要旨：抗けいれん剤の内分泌系、特に下垂体-副腎系に及ぼす作用を明らかにするため、抗けいれん剤服用中のてんかん患児の早朝空腹時血漿 ACTH および血清コルチゾール濃度を測定し、その病態生理学的意義を検討した。対象は抗けいれん剤単剤で治療中の小児てんかん患者60例（バルプロ酸単剤投与19例、フェノバルビタール単剤投与35例、カルバマゼピン単剤投与6例）であり、対照には正常小児15例を用いた。バルプロ酸服用中の患児では、他の群に比較して血漿 ACTH の有意な低下が認められた。バルプロ酸は脳内の GABA を増加させることにより抗けいれん作用を発現し、同時に、GABA により抑制性の支配を受けている ACTH 分泌に対しても影響を与えるとされているが、上記の結果はこの考えを支持するものであった。しかし、バルプロ酸単剤投与群の血清コルチゾール濃度には有意な低下がみられなかったことから、バルプロ酸による ACTH 分泌抑制は副腎皮質機能に影響を及ぼすほど強くはないものと考えられた。

てんかん研究 1990 ; 8 : 121-125

Key Words: antiepileptic drugs, valproic acid, adrenocorticotrophic hormone, cortisol, epilepsy.

(受付：1990年3月9日，訂正：1990年5月8日，受理：1990年6月7日)

はじめに

抗けいれん剤の内分泌系に及ぼす作用については、近年、カルバマゼピンの甲状腺ホルモン分泌抑制作用、フェノバルビタールのプロラクチン分泌増加作用などに関する研究が相次いで報告され、注目されている^{1,2)}。しかし、視床下部-下垂体-副腎系に対する影響についての報告は少なく、詳細な検討はなされていない。われわれは、

バルプロ酸、フェノバルビタール、カルバマゼピン単剤で治療中のてんかん患児を対象として、血漿 ACTH および血清コルチゾールを測定し、抗けいれん剤が視床下部-下垂体-副腎系に及ぼす影響について検討した。

対象および方法

対象は当科で抗けいれん剤単剤治療により現在発作が完全に抑制されているてんかん患児 60 例

* 筑波大学小児科，** 筑波大学心身障害学系
[〒305 つくば市天久保 2-1-1]

Yumi Horigome*, Kenzo Hamano*, Nobuaki Iwasaki*, Koichiro Kawashima**, Mitsuto Jogamoto*

* Department of Pediatrics, University of Tsukuba

** Institute of Special Education, University of Tsukuba

Fig. 1 Plasma ACTH concentration of each group (VPA group: n=31, PB group: n=40, CBZ group: n=9, control group: n=15)

で、内訳はバルプロ酸（以下 VPA と略す）単剤投与群19例、フェノバルビタール（以下 PB と略す）単剤投与群35例、カルバマゼピン（以下 CBZ と略す）単剤投与群6例であった。対照群には正常小児15例を用いた。年齢は、VPA 群2～18歳（ 11.0 ± 4.3 歳）、PB 群1～16歳（ 8.0 ± 3.7 歳）、CBZ 群6～12歳（ 8.8 ± 2.1 歳）、対照群1～17歳（ 7.5 ± 4.6 歳）であった。てんかん発作型は全般性強直間代発作26例、複合型熱性けいれん8例、欠伸発作5例、複雑部分発作8例、その他13例で、それぞれ GTC 群、FC 群、Abs 群、CPS 群、その他の群とした。抗けいれん剤投与量は、VPA 200～800（ 560 ± 180 ）mg/day、PB 30～120（ 68 ± 16 ）mg/day、CBZ 200～400（ 310 ± 80 ）mg/day、体重 kg 当り VPA 9.8～27.7（ 15.8 ± 4.8 ）mg/kg/day、PB 1.0～5.6（ 2.7 ± 0.9 ）mg/kg/day、CBZ 6.5～14.3（ 9.9 ± 3.0 ）mg/kg/day であり、投与期間は、VPA 3～119（ 53 ± 29 ）カ月、PB 4～144（ 49 ± 38 ）カ月、CBZ 8～59（ 27 ± 17 ）カ月であった。

採血は午前9時から10時の間、原則として空腹時に行い、1症例について1回ないし2回採血し

Fig. 2 Plasma ACTH concentration of each group of epileptic seizure types (GTC: generalized tonic-clonic seizure: n=38, FC: complex febrile convulsion: n=10, Abs: absence seizure: n=8, CPS: complex partial seizure: n=11, other seizure types: n=12, control group: n=15)

た。血漿 ACTH を RIA 2抗体法により VPA 群31回、PB 群40回、CBZ 群9回、対照群15回測定し、血清コルチゾールを RIA 固相法により VPA 群31回、PB 群37回、CBZ 群8回、対照群15回測定した。また同時に VPA、PB および CBZ の血中濃度を測定した。得られた結果を、抗けいれん剤、てんかん発作型別に検討し、同時に抗けいれん剤の投与量、投与期間および血中濃度との関係を解析した。統計学的検討には Student-t 検定を用いた。

結 果

抗けいれん剤別血漿 ACTH 濃度を Fig. 1 に示した。血漿 ACTH は、VPA 群 21.2 ± 10.9 pg/ml、PB 群 28.0 ± 14.3 pg/ml、CBZ 群 37.2 ± 15.8 pg/ml、対照群 32.5 ± 13.7 pg/ml であり、VPA 群の血漿 ACTH は PB 群、CBZ 群、対照群のそれに比較し、それぞれ危険率2%、1%、2%以下で有意に低値を示した。PB 群、CBZ 群の血漿 ACTH と対照群のそれとの間には、有意

差は認められなかった。

抗けいれん剤別血清コルチゾール濃度は、VPA 群 10.8 ± 3.4 ($6.2 \sim 21.0$) $\mu\text{g/dl}$, PB 群 11.3 ± 5.2 ($4.7 \sim 26.9$) $\mu\text{g/dl}$, CBZ 群 9.3 ± 4.3 ($4.0 \sim 14.8$) $\mu\text{g/dl}$, 対照群 8.2 ± 4.3 ($2.4 \sim 18.8$) $\mu\text{g/dl}$ であり、4群間に有意差は認められなかった。VPA 群, PB 群, CBZ 群における血漿 ACTH および血清コルチゾール濃度と、抗けいれん剤の投与量、投与期間および血中濃度との間にも有意の相関は認められなかった。

てんかん発作型別血漿 ACTH 濃度を Fig. 2 に示した。CPS 群でやや高い傾向がみられたが、他の発作型群および対照群に比較し、有意差はなかった。血清コルチゾールについても各発作型群間で有意差は認められなかった。

考 察

VPA は GABA 分解酵素である GABA-T (GABA-transaminase) および SSA-DH (succinic semialdehyde dehydrogenase) の働きを阻害し、脳内のさまざまな部位の GABA の量を増加させ、抗けいれん作用をもたらすと考えられている⁹⁾。一方、GABA と内分泌系との関連については、CRF (corticotropin releasing factor) が GABA により抑制性の支配を受けていることが報告されている⁶⁾。このことは ACTH やコルチゾールが GABA により間接的な支配を受けている可能性を示唆している。PB の作用機序はいまだ不明であるが、GABA レセプターへの直接作用はないと考えられており⁸⁾、GABA を増加させるという報告もない。CBZ については、抗けいれん作用の発現には GABA は関与していないと考えられている¹⁰⁾。

われわれは抗けいれん剤の視床下部一下垂体一副腎系に及ぼす作用に注目し、VPA を中心に抗けいれん剤単剤投与をうけている患者の血漿 ACTH および血清コルチゾール濃度を測定し、VPA 群の血漿 ACTH が、PB 群, CBZ 群, 対照群に比較して有意に低下していることを確認した。このことは、VPA が GABA を増加させることにより、ACTH の分泌を抑制するという仮説⁵⁾を支持するものと考えられた。しかし、血漿

ACTH の低下は軽度であり、血清コルチゾールには対照群との間に有意差が認められなかったことから、VPA による ACTH 分泌の抑制は、通常の状態では副腎皮質機能に影響を及ぼすほど強くないものと考えられた。一方、PB 群と CBZ 群の血漿 ACTH 濃度は、対照群と比較し有意差が認められなかった。このことは、PB と CBZ が抗けいれん作用を及ぼすうえで、VPA ほど GABA との関連を有していないことを示しているのかもしれないと考えられた。

てんかん発作型との関連について Gallagher ら³⁾は、成人の側頭葉てんかん患者の血漿 ACTH およびコルチゾールの測定を行い、血漿 ACTH が非発作時に 110 ± 65 pg/ml と対照群の 38.1 ± 12.9 pg/ml に比較して有意に増加していたこと、さらに側頭葉切除術後にそれが 30.1 ± 15.1 pg/ml と低下したことから、側頭葉てんかんでは扁桃核を含む大脳辺縁系にてんかん性放電が及び、下垂体ホルモン分泌に影響が現われたものと考察している。われわれの症例では複雑部分発作でも、全般性強直間代発作、純粋小発作、複合型熱性けいれんの各群に比較し、血漿 ACTH の有意な上昇はみられなかった。

VPA によって ACTH 分泌が低下することについて Kritzler ら⁵⁾は、VPA を含む多剤の抗けいれん剤で治療中の小児てんかん患児7例を検討し、血漿 ACTH は VPA 非投与群では 75 ± 17.6 pg/ml であったのに対し、投与群では 24.4 ± 1.9 pg/ml と著明に低下していたと報告している。しかし、Kritzler らの報告は症例数も少なく、かつ多剤投与例を対象としているため、その解釈は難しいと思われた。Petraglia ら⁷⁾は VPA を内服した健康成人にインスリン負荷テストを行ったところ、対照群では低血糖刺激により血中 β -エンドルフィン、コルチゾールの分泌増加がみられたが VPA 内服群ではみられなかったことから、VPA が GABA を介して下垂体ホルモン分泌に影響を与えたと述べている。Franceschi ら²⁾は、VPA, PB, CBZ, フェニトインをそれぞれ単剤投与されている成人てんかん患者を対象に、血漿 ACTH と血清コルチゾールを測定しているが、われわれと同様に、VPA を投与されている患者では対照

に比較し血漿 ACTH の軽度の低下傾向が認められたと述べている。

Gomi ら⁴⁾は ACTH の過剰分泌を特徴とする Nelson 症候群の症例に VPA を投与したところ、ACTH 分泌の著明な抑制がみられたので、VPA の作用部位を検討するために CRF 負荷試験を行った。その結果、CRF 刺激による下垂体からの ACTH 分泌は VPA 投与により抑制されなかったことから、VPA による ACTH 分泌抑制は下垂体より上位の中枢で行われると考察している。

VPA は臨床の場で広く用いられている抗けいれん剤であり、各患者の内分泌機能を検討することは、VPA の中枢神経系への作用の程度を間接的に知る手がかりとなるものであり、VPA の血中濃度を量的なものとすると、血漿 ACTH 濃度は質的な指標となるのではないかと考えられた。

本論文の要旨は、第22回日本てんかん学会（金沢、1988年）において発表した。稿を終えるにあたり、御校閲いただきました筑波大学小児科・滝田 齊教授に感謝致します。

文 献

- 1) Conran, M.J.C., Kearney, P.J., Callaghan, M.N., Murphy, D., Goggins, T. (1985) Hypothalamic pituitary function testing on children receiving carbamazepine or sodium valproate. *Epilepsia* **26**, 585-588.
- 2) Franceschi, M., Perego, L., Cavagnini, F. et al. (1984) Effects of long-term antiepileptic therapy on the hypothalamic-pituitary axis in man. *Epilepsia* **25**, 46-52.
- 3) Gallagher, B.B., Murvin, A., Flanigin, H.F., King, D.W., Luney, D. (1984) Pituitary and adrenal function in epileptic patients. *Epilepsia* **25**, 683-689.
- 4) Gomi, M., Iida, S., Itoh, Y. et al. (1985) Unaltered stimulation of pituitary adrenocorticotrophin secretion by corticotrophin-releasing factor following sodium valproate administration in a patient with Nelson's syndrome. *Clin Endocrinol* **23**, 123-127.
- 5) Kritzer, R.K., Vining, E.P.G., Plotnick, L.P. (1983) Sodium valproate and corticotropin suppression in the child treated for seizures. *J Pediatr* **102**, 142-143.
- 6) Makara, G.B., Stark, E. (1974) Effect of gamma-aminobutyric acid (GABA) and GABA antagonist drugs on ACTH release. *Neuroendocrinology* **16**, 178-190.
- 7) Petraglia, F., Bakalakis, S., Facchinetti, F., Volpe, A., Muller, E.E., Genazzan, A.R. (1986) Effects of sodium valproate and diazepam on beta-endorphin, beta-lipotropin and cortisol secretion induced by hypoglycemic stress in humans. *Neuroendocrinology* **44**, 320-325.
- 8) Prichard, J.W. (1980) Antiepileptic drugs. Phenobarbital: Proposed mechanisms of antiepileptic action. In: *Advances in Neurology* (Glaser, G.H., Penry, J.K., Woodbury, D.M. ed.), 553-562, Raven Press, New York.
- 9) Rimmer, E.M., Richens, A. (1985) An update on sodium valproate. *Pharmacol* **5**, 171-184.
- 10) Suria, A., Killam, E.K. (1980) Antiepileptic Drugs: Carbamazepine. In: *Advances in Neurology* (Glaser, G.H., Penry, J.K., Woodbury, D.M. ed.), 563-575, Raven Press, New York.

Summary

Plasma ACTH and Serum Cortisol Levels in Epileptic Patients on Antiepileptic Monotherapy

Yumi Horigome, Kenzo Hamano, Nobuaki Iwasaki,
Koichiro Kawashima, Mitsuto Jogamoto

Effects of antiepileptic drugs on the hypopituitary axis were evaluated on patients undergoing antiepileptic monotherapy. We measured the plasma ACTH and serum cortisol levels of patients taking sodium valproate (VPA group, n=19), phenobarbital (PB group, n=35) and carbamazepine (CBZ group, n=6) monotherapies. The plasma ACTH level of VPA group was 21.2 ± 10.9 pg/ml and significantly lower than those of

PB group (28.0 ± 14.3 pg/ml, $p < 0.02$), CBZ group (37.2 ± 15.8 pg/ml, $p < 0.01$) and the control group (32.5 ± 13.7 pg/ml, $p < 0.02$). ACTH secretion from the anterior pituitary gland was assumed to be under the control of the hypothalamic GABA neuron, and VPA was assumed to exert its antiepileptic action by increasing GABA of the brain. The serum cortisol level was not decreased in the VPA group nor in the other groups. We presumed that VPA suppressed the secretion of ACTH, but its degree of suppression was mild and did not affect the adrenal gland function.

J. Jpn. Epil. Soc. 1990 ; 8 : 121-125

(received: March 9, 1990, revised: May 8, 1990, accepted: June 7, 1990)