●症例報告●

ACTH とゾニサミドの併用療法で腎石灰化をきたした West 症候群の 5 例

田中百合子・阿部 美子・大戸 佑二・板橋 尚
村上 信行・作田 亮一・永井 敏郎

(受付日：平成22年 8 月 5 日 採用日：平成22年11月25日)

要 旨

West 症候群の第一選択治療は ACTH 療法 (AT) であるが、腎石灰化、腎結石合併の報告もある。本症で併用されることが多い zonisamide (ZNS) は、炭酸脱水素酵素阻害剤様の作用を持ち、腎結石の有害事象がある。

AT 中、腎石灰化を認めた 5 例について ZNS 投与の有無、AT 期間、ACTH 総量、AT 中の尿中 Ca/Cr 比、%TRP、尿 pH、血清 Ca、P、ALP 値の推移を後方視的に検討し、腎石灰化を起こさなかった 4 例と比較した。腎石灰化を認めた全例で ZNS を併用していた。AT 期間は腎石灰化群で長く量も多い傾向があった。AT 中の尿中 Ca/Cr 比の上昇は、腎石灰化群でより高かった。血清 P、%TRP は低下し、血清 ALP も低下したが両群で差はなかった。ZNS の併用、長期多量の AT、尿中 Ca/Cr 比の上昇が腎石灰化の危険因子と思われた。AT 中、特に ZNS 併用時は、腎エコー、尿中 Ca/Cr 比による経過観察が必要である。

序 言

West 症候群への ACTH 療法は、日本てんかん学会ガイドライン¹⁾でも最も有効な治療法として推奨されてい

る。しかし、感染、脳萎縮、副腎機能不全などの有害事象とともに、腎石灰化や腎結石の副作用も報告されている²⁾³⁾⁴⁾。ACTH 療法の腎石灰化の成因について明確に記したものはないが、ACTH の直接作用あるいは副腎皮質ホルモンを介した作用と思われる尿細管での Ca の再吸収の低下、P の再吸収の低下、副甲状腺機能亢進、骨粗鬆症などさまざまな要因が関与しているといわれている²⁾⁵⁾。

また、抗痙攣薬の一つである zonisamide (ZNS) は炭酸脱水素酵素阻害剤様の作用を持ち、尿のアルカリ化や尿中 Ca 排泄増加がみられ、腎石灰化の有害事象が知られている^{6) - 13)}。本邦では West 症候群の治療において ACTH と ZNS が併用されることも多いが⁹⁾¹⁴⁾、腎石灰化、腎結石のリスクについては認識が薄いものと思われる。本稿では、当科で ACTH-ZNS 併用療法を行い、腎石灰化を認めた 5 例について報告する。ACTH の総投与量、投与期間や、ACTH 療法中の腎石灰化の誘因と思われる尿中 Ca/Cr 比、%TRP、尿 pH、血清 Ca 値、血清 P 値、血清 ALP 値の推移等のパラメーターにおいて後方視的に検討し、ACTH 療法を行うも腎石灰化を起こさなかった 4 例と比較した。

症 例

当科で ACTH 療法を行い、臨床経過、検査所見を検討し得た症例は 9 例であった。ACTH 療法で腎石灰化を認めた 5 例 (症例 1 ~ 5) とともに、ACTH 療法を行うも腎石灰化を認めなかった 4 例 (症例 6 ~ 9) の背景を

獨協医科大学越谷病院小児科

(〒343-8555 越谷市南越谷2-1-50)

Five cases of West syndrome complicated by nephrocalcinosis during combination therapy with ACTH and zonisamide

Yuriko Tanaka, Yoshiko Abe, Yuji Oto, Hisashi Itabashi,
Nobuyuki Murakami, Ryouichi Sakuta, Toshiro Nagai

Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital

Key words : West 症候群

ACTH

ゾニサミド

腎石灰化

腎結石

表1に示した。

腎石灰化を認めた5例の原病は潜因性 West 症候群が2例、症候性 West 症候群が3例で、その内訳は Aicardi 症候群1例、多発奇形症候群1例、結節性硬化症1例であった。一方、石灰化を起こさなかった症例は潜因性

West 症候群が2例、低酸素性脳症1例、結節性硬化症1例であった。腎石灰化を認めた5例は全例 ZNS を併用していた。腎石灰化を認めなかった群の中にも ZNS を併用された症例が1例あった。

ACTH (コートロシン Z[®]) の投与方法は0.01~0.02mg/kg を最低2週間連日筋注し、その後は隔日投与、週2回投与など、個々の症例の痙攣回数や脳波所見の改善度により減量の速度を調整し、中止した。症例1, 4, 7は治療開始時すでに経管栄養を要する重症心身障害児であった。

表1 症例

	原疾患	開始時 月齢(月)	腎石 石灰化	ZNS 投与量 (mg/kg/day)	ACTH 投与期間 (日)	ACTH 総投与量 (mg/kg)	その他 併用薬
症例1	Aicardi 症候群	3.9	○	7.0	27	0.26	VPA
症例2	潜因性 West	5.4	○	11.0	50	0.38	VB6
症例3	潜因性 West	7.2	○	9.4	46	0.35	VB6, VPA
症例4	多発奇形症候群	5.0	○	6.0	48	0.54	
症例5	結節性硬化症	23.9	○	7.7	38	0.33	CZP,VPA
症例6	結節性硬化症	6.8	—	10.0	31	0.26	VB6, VPA
症例7	低酸素性脳症	11.6	—	—	28	0.25	CZP,VPA
症例8	潜因性 West	6.7	—	—	25	0.26	VB6, VPA
症例9	潜因性 West	8.4	—	—	26	0.26	VB6, VPA

VPA: バルプロ酸 VB6: ビタミン B6 CZP: クロナゼパム

症例1 ACTH療法 23日目

症例2 ACTH療法 33日目 (腎内結石)

症例3 ACTH療法 39日目

症例4 ACTH療法 48日目

図1 腎エコー

図2 ACTH療法中の血清Ca値と尿中Ca/Cr比の推移

図3 ACTH療法中の血清P値と%TRPの推移

検査所見

図1に症例の腎エコー所見の例を示す。腎髄質中心に腎石灰化を示すパターンが多かったが、腎内結石を認めた例もあった。

ACTH中に腎石灰化をきたした5症例のACTH投与期間、投与総量、ACTH療法中の経時的な尿中Ca/Cr比、%TRP、尿pH、血清Ca値、血清P値、血清ALP値の推移等を後方視的に検討した。腎石灰化を認めなかった4例についても上記のパラメーターを検討した。

表1に症例の背景とZNS併用の有無、ACTH治療期間等を示した。腎石灰化あるいは結石を呈した5例は全例ZNSを併用していた。腎石灰化がみられなかった群ではZNSを併用していた症例は1例であった。

治療期間は石灰化群では平均41.8±9.4日、非石灰化群では27.5±2.6日と石灰化群で長かった。ACTH投与総量は腎石灰化群で多い傾向にあった(石灰化群0.37±0.10mg/kg、非石灰化群0.26±0.01mg/kg)。

ACTH治療中の経過を通して、血清Ca値に有意な変化はなかった。腎結石を呈した1例(症例5)で尿中電

図4 ACTH 療法中の血清 ALP 値の推移, 尿 pH の推移

解質が測定されておらず計8例での検討であるが, 尿中 Ca/Cr 比は, 腎石灰化群でより高い傾向があった(最高値平均: 石灰化群 2.0 ± 0.7 , 非石灰化群 0.7 ± 0.6 , $p=0.03$) (図2)。なお, ZNSを併用しても腎石灰化を認めなかった1例(症例6)は尿中 Ca/Cr 比はほぼ正常値で経過していた。

血清 P 値は ACTH 治療開始とともに低下した。前値にばらつきがあったため, 最低値の前値に対する低下率を検討したところ, 全体で平均 $-32.3 \pm 0.14\%$ の低下率であった。石灰化群と非石灰化群での差はなかった。% TRP ($n=8$, 症例5欠如)も低下したが(最低値平均: $-81.1 \pm 6.9\%$), 腎石灰化群と非石灰化群での有意差はなかった(図3)。

症例4は治療以前から原因不明の高 ALP 血症を呈しており ACTH 療法中も変化がなかったが, 他の症例は血清 ALP 値は著明に低下(最低値の前値に対する低下率の全体平均, 症例4を除く: $-61.0 \pm 0.23\%$)した。尿 pH は有意な傾向はなかった。個々の症例の全ポイントの平均値を比較したところ, 石灰化群 (7.2 ± 0.4)と非石灰化群 (7.5 ± 0.2), または ZNS 併用群 (7.3 ± 0.4)と非併用群 (7.4 ± 0.4)でも差がなく, 尿のアルカリ化傾向が腎石灰化に影響を及ぼしているとは言い難かった(図4)。

考 察

ACTH 治療による腎石灰化や腎結石の成因については, 尿中 Ca の排泄増加, 尿中 P の排泄増加, 副甲状腺機能亢進, 骨粗鬆症などさまざまな要因が関与しているとされる²⁾⁵⁾。West 症候群では, ACTH 療法と他の抗痙攣薬が併用されている症例がほとんどであり, ACTH 単独治療での腎石灰化の頻度について明記されたものは少ない。1980年代に Rausch³⁾らが, ACTH 療法を行った13例中6例で, 腎石灰化がみられたとしているが, ACTH の使用量は現在の本邦での使用量に比しきわめて多く治療期間も長かった。

一方, ZNS は, acetazolamide の100分の1の炭酸脱水素酵素阻害剤作用をもち, 尿のアルカリ化, 尿中への Ca の排泄の増加させることなどが腎石灰化のリスクファクターといわれている⁸⁾¹³⁾¹⁵⁾。アメリカの臨床試験においては, 700人中13人(1.9%)の腎結石の有害事象が報告され, 試験が一時中止に追い込まれた経緯がある¹²⁾。しかし, 先んじて行われた本邦での臨床試験の腎結石の有害事象率は0.2%と低く, 本邦では1989年の発売以来現在も難治性でんかんに対し広く使用されている⁹⁾¹²⁾¹⁴⁾。この頻度の相違は, 人種の違いやスタディーデザインの違いによるものであらうとされているが, 詳細な理由は不明である⁹⁾¹²⁾。近年, 欧米においても, Wroe は発売後調査等をもとにメタアナリシを行い, 他に腎結石のリス

クを惹起する薬剤である topiramate と併用する等のリスクファクターがない限り, zonisamide 単独の腎石灰化の頻度は高くなく過敏になる必要はない, と述べている¹⁰⁾。ACTH と ZNS の併用が腎石灰化のリスクを高めるとされており, 近年には二剤併用による腎結石発症例が報告されている⁶⁾⁷⁾。本検討でも ACTH 療法を行った 9 例中 5 例に腎石灰化あるいは腎結石がみられ, その全例が ZNS 使用例であったことから, ACTH-ZNS 併用療法でのリスクは認識度より高いものと思われる。ただし, 腎石灰化をきたした症例 1 は, small kidney の症例であり, 症例 4 は原因不明の高 ALP 血症を治療前から呈しており, 原病がどの程度石灰化に関与していたかについては不明である。

ACTH 療法中には, ZNS 併用の有無にかかわらず, 尿中 Ca 排泄増加と尿中の P の排泄増加が起きていた。これは ACTH あるいは副腎皮質ホルモンが, 直接尿細管に作用しているためとされる。副甲状腺ホルモンの関与については意見が別れるが²⁾⁵⁾, 今回検討した症例 2, 3 は iPTH は正常であった。ALP 値の激減はステロイドによる骨回転の停止によるものと思われ, 骨形成に Ca が利用されないことも尿中 Ca 増加の一因となっていると思われる。既存の報告例での結石成分はリン酸カルシウムである⁶⁾⁷⁾¹¹⁾。ACTH, ZNS 双方の作用で, 尿細管内で Ca, P の結晶成分が増えること, これに ZNS の尿のアルカリ化が加わることで, さらに石灰化, 結石のリスクが高まると考えられる。本検討では, 尿中 Ca/Cr 比は腎石灰化に関連していると推測されたが, 尿中の P の排泄増加や pH の値においては仮説を裏付けるまでの結果とはならなかった。尿中カルシウム・リン積 (尿中 Ca/Cr×P/Cr) を比較しても有意ではなかった (データ非表示)。ACTH と ZNS はともに尿中 Ca 排泄を増加させるため, 相加的な作用により腎石灰化を来したものと推察される。

ACTH 治療中の高 Ca 尿症に対しては, thiazide が有効であるとされている⁴⁾⁵⁾⁶⁾。症例 2, 4 に trichlormethiazide を使用したが, 症例 2 においては無効, 症例 4 においては ACTH 治療の終了とともに開始したため効果は不明であった。尿中 Ca/Cr 比は, ZNS 併用の有無にかかわらず, ACTH が減量, 中止されると低下する傾向があり, 用量依存性と思われた。ACTH 投与量が減れば, 副作用発現頻度も低下することが期待されるが, West 症候群の治療において ACTH 療法は first-line therapy であり, 知的予後を左右することも考慮すると, ACTH 療法を長期に行わざるを得ない症例もある。ACTH 療法中

は, 尿生化学検査や腎エコーのモニタリングを行い, 異常がみられた場合には, thiazide の投与や, 併用薬である ZNS の変更も考慮すべきである。

なお, 9 例中 3 例 (症例 1, 4, 7) が治療開始時にすでに経管栄養 (普通ミルク) を行っている重症心身障害児であった。このうち 2 例が ZNS 併用例であり, 腎石灰化が認められたが, 長期仰臥そのものも腎結石の危険因子であり, 注意が必要である。

結 び

ACTH 療法中に腎石灰化を起こした West 症候群の 5 症例を報告した。腎石灰化がみられた 5 症例は, 全例 ZNS を併用していた。腎石灰化例は, ACTH 総投与量が多く治療期間も長い症例が多かった。また, 尿中 Ca/Cr 比が高い傾向があった。ACTH 中, 特に ZNS 併用時には, 腎エコー, 尿生化学検査 (尿中 Ca/Cr 比) のモニタリングを徹底するとともに, 異常がみられた場合には thiazide の投与, 併用する抗痙攣薬の変更を考慮すべきである。

「日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益に関する開示事項はありません。」

文 献

- 1) 伊藤正利, 藤原建樹, 池田昭夫, 井上有史, 亀山茂樹, 須貝研司: ウエスト症候群の診断・治療ガイドライン. てんかん研究 24(2): 68-73, 2006.
- 2) Riikonen, R., Simell, O., Jaaskelainen, J., Rapola, J., Perheentupa, J.: Disturbed calcium and phosphate homeostasis during treatment with ACTH of infantile spasms. Archives of disease in childhood. 61: 671-676, 1986.
- 3) Rausch, HP., Hanefeld, F., Kaufmann, HJ.: Medullary Nephrocalcinosis and pancreatic calcifications demonstrated by ultrasound and CT in infants after treatment with ACTH. Radiology 153, 105-107, 1984.
- 4) Katzir, Z., Shvil Y., Lndau, EH., Popovtzer MM.: Thiazide therapy for ACTH-induced hypercalciuria and nephrolithiasis. Acta Paediatr 81: 277-279, 1992.
- 5) 林 雅晴, 鈴木秀典, 大串博章, 松谷秀智, 岩川義英: 小児難治性てんかんの治療中にもられる高カルシウム尿症の検討. 脳と発達 20: 273-278, 1988.
- 6) 斎藤義朗, 柳垣 繁, 小国弘量, 林 北見, 勝盛 宏, 永淵弘之, 徐 嘉英, 大澤真木子: ACTH と zonisamide の併用療法下に腎盂結石をきたした驚愕てんかんの 1 例. 脳と発達 34: 415-420, 2002.
- 7) 林 篤, 花田卓也, 神田貴行, 神崎 晋, 笠置綱清, 難波由喜子, 岡 明, 宇都宮 靖: ゾニサミド投与中に尿路結石をきたした 3 例. 日児腎誌 18(1): 27-31, 2005.
- 8) Kubota, M., Nishi-Nagase, M., Sakakihara, Y., Noma, S., Nakamoto, M., Kawaguchi, H., Yanagisawa M.: Zonisamide-induced urinary lithiasis in patients with intractable epilepsy. Brain & Development 22: 230-233, 2000.

- 9) Ohtawara, S.: Zonisamide in the management of epilepsy- Japanese experience. *Epilepsy Res.* 68 : S25-33, 2006.
- 10) Wroe, S.: Zonisamide and renal calculi in patients with epilepsy. : how big an issue? *Current Medical Research and Opinion* 23 : 1765-1773, 2007.
- 11) 掘田浩貴, 鈴木一弘, 田沼 康, 門野雅夫: 抗てんかん剤ゾニサミド内服中に発生した尿路結石症. *臨床泌尿器* 54 (13) : 1031-1033, 2000.
- 12) Peters, DH., Sorkin, EM.: Zonisamide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in Epilepsy. *Drugs.* 45 (5) : 760-787, 1993.
- 13) Masuda, Y., Karasawa, T.: Inhibitory effect of zonisamide on human carbonic anhydrase in vitro. *Arzneimittelforschung* 43 : 416-417, 1987.
- 14) Tsuji, T., Okamura, A., Ozawa, H., Ito, M., Watanabe, K.: Current treatment of West syndrome in Japan. *J Child Neurol.* 22 (5) : 260-264, 2007.
- 15) Nakatsuji, K., Matsuno, Y., Nakamura, N., Fujitani, B., Ito, T., Kadokawa, T.: General pharmacology of the novel antiepileptic compound Zonisamide. 2nd communication : Effects on cardiovascular, visceral, renal and blood functions. *Drug Res.* 37 : 1131-1136, 1987.

Five cases of West syndrome complicated by nephrocalcinosis during combination therapy with ACTH and zonisamide

Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital

Yuriko Tanaka, Yoshiko Abe, Yuji Oto, Hisashi Itabashi, Nobuyuki Murakami, Ryouichi Sakuta, Toshiro Nagai

Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) has been used as a first-line therapy to treat West syndrome. Among the potential side-effects of ACTH therapy, nephrocalcinosis (NC) or urolithiasis cannot be ignored. The etiologies of NC in ACTH-treated patients are multifactorial. Possible causes include increased urine calcium (Ca) and phosphorous (P) excretion, osteoporosis, and/or abnormal levels of parathyroid hormone.

Zonisamide (ZNS) is an antiepileptic agent that is widely used in Japan, sometimes concomitant with ACTH therapy. ZNS is also known to be associated with urolithiasis. It is speculated that ZNS has weak carbonic anhydrase inhibitor effects resulting in alkalized urine and increased urine calcium excretion, which, in turn, cause urolithiasis.

We report 5 children who developed NC or urolithiasis with West syndrome treated with ACTH (NC group).

To examine the risk factors for NC, duration of ACTH therapy, total dose of ACTH, usage of ZNS, serum Ca level, serum P level, serum alkaline phosphatase (ALP) level, urine Ca/Cr ratio, %TRP and urine pH during ACTH therapy were examined retrospectively.

For the purpose of comparison, we examined those parameters in 4 other patients who had developed neither NC nor urolithiasis during treatment using ACTH (non-NC group).

All patients with NC group had been treated with ZNS as opposed to only one in non-NC group. Total dose of ACTH was higher in the NC group than in the non-NC group. (NC 0.37 ± 0.10 mg/kg, non-NC 0.26 ± 0.01 mg/kg, $p=0.07$). Duration of ACTH therapy was significantly longer in the NC group. (NC 41.8 ± 9.4 days, non-NC 27.5 ± 2.6 days, $p=0.02$).

No remarkable changes were seen in serum Ca levels during ACTH therapy. Urine Ca/Cr ratio increased, with a much higher mean peak level in the NC group (NC 2.0 ± 0.7 , non-NC 0.7 ± 0.6 , $p=0.03$). One patient who did not develop NC despite administration of ZNS expressed normal urine Ca/Cr ratio during ACTH therapy.

Serum P levels and %TRP decreased, but no significant difference was seen between the NC and non-NC groups. Serum ALP level decreased in all except one patient with preexisting hyperalkaline phosphatemia. Urine pH did not show any particular tendency.

In our study, patients with West syndrome on ACTH therapy were in the risky environment for urolithiasis : urine Ca and P excretion increased, turnover of the bone lowered (decreased serum Alp). Risk factors for NC were 1) administration of ZNS, 2) high dose and long duration of treatment with ACTH, and 3) high urine Ca/Cr ratio. During ACTH therapy, particularly in combination with ZNS, renal echosonography and urine Ca/Cr ratio have to be monitored closely. Thiazide therapy or changing to antiepileptic agents other than ZNS can be alternative management if any abnormalities are detected.

Key words : West syndrome, ACTH, zonisamide, urolithiasis, nephrocalcinosis