抗痙攣剤の肝機能および骨代謝に及ぼす影響

—— クル病を発症したてんかん患児 7 例の病態 ——

三 牧 孝 至* 隅 清 臣* 杉 田 隆 博*
清 水 寛* 岡 田 伸 太 郎* 清 野 佳 紀*
下 辻 常 介* 藪 内 百 治*

(受付: 1977 年 8 月 4 日)

The Effects of Anticonvulsants on Liver and Bone Metabolism

—— Seven Cases of Anticonvulsant Rickets ——

Takashi MIMAKI* Kiyoomi SUMI* Takahiro SUGITA*
Hiroshi SHIMIZU* Shintaro OKADA* Yoshiki SEINO*
Tsunesuke SHIMOTSUJI*, and Hyakuji YABUUCHI*

*Department of Pediatrics, Osaka University School of Medicine

Seven children who were suffered from rickets during administration of anti-convulsants were studied. In this study, the effects of anticonvulsants on liver and bone metabolism were discussed. The serum levels of 25-hydroxycholecalciferol were measured in all cases, and in three cases, serum parathyroid hormone levels were also measured.

In six of seven patients, the serum levels of 25-hydroxycholecalciferol were subnormal or markedly low. And the serum levels of parathyroid hormone were markedly elevated in two of three patients.

In all seven cases, serum alkaline phosphatase levels were markedly elevated. And in three of these patients, serum γ -glutamyl transpeptidase levels were also elevated without the increase of serum GPT or GOT.

Though serum calcium levels were not always decreased, serum inorganic phosphorus levels were markedly low in all seven cases.

All these patients were administered phenobarbital and acetazolamide. In six of them, metabolic acidosis was observed, and after elimination of acetazolamide, metabolic acidosis was corrected in five patients. And in two of them, the improvement of rachitic change occurred only after elimination of acetazolamide. These findings suggest the important role of acetazolamide in the development of rickets.

* 大阪大学医学部小児科

Since the anticonvulsants such as phenobarbital and diphenylhydantoin accelerate the inactivation of vitamin D activity, the administration of these anticonvulsants seems to increase the requirement of vitamin D.

Key Words : Anticonvulsants, Rickets, Serum 25-hydroxycholecalciferol, Acetazolamide, Metabolic acidosis

はじめに

1968年に Kruse¹⁾が、抗痙攣剤服用中に骨代謝障害をきたし、クル病を発症した症例を初めて報告した。その後、抗痙攣剤服用中に発症したクル病について、多くの報告がある^{2)~8)}。抗痙攣剤による肝障害や骨代謝障害を含め、クル病発症には種々の要因が考えられ、未だ不明の点が多い。クル病発症の要因の一つとして、抗痙攣剤のうちでも特に phenobarbital (以下 PB と略す) により、肝ミクロゾーム酵素の induction を受け、その結果ビタミン D (以下 VD と略す) の不活性化が促進されることが、推測されている^{9)~14)}。従って小児の成長に伴い、VD の必要量が増大している時に、抗痙攣剤により活性型 VD の不足をきたし、クル病が発症すると考えられている。その他最近では、抗痙攣剤の一つとして広く用いられている acetazolamide により、腎尿管障害をきたし、代謝性アシドーシスを生じ、クル病発症の要因として働くことが報告されている⁷⁾⁸⁾。また Lukert et al.¹⁵⁾は、大人の抗痙攣剤服用患者で、偽性副甲状腺機能低下症の第 2 型と類似した病態を呈する者があることを報告している。その他、抗痙攣剤服用中には、二次性副甲状腺機能亢進症をきたし、クル病発症の要因になるという報告もあり⁷⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、日光露出不足、食餌摂取、宿主側の因子なども、クル病発症の要因と考えられている。

私達は既に、抗痙攣剤服用中に発症したクル病の 3 例について報告した¹⁷⁾。その後さらに 4 例を経験したので、これらを合わせて 7 例について、抗痙攣剤の肝機能および骨代謝におよぼす影響と、病態の多様性やクル病の治療上の問題点につ

いて検討したので、報告する。

症例 1

患児は 1 歳 7 カ月の男児で、40 日早産で、出生時体重は 1,950 g であった。生後 6 カ月より点頭発作が出現し、生後 7 カ月より抗痙攣剤の服用を開始した。1 歳 7 カ月の時にクル病が発見され、VD₂ 5,000 単位/日の投与を受け、12 週後にはクル病は治癒した。またクル病発症当時低値であった血中 25-hydroxycholecalciferol 値 (以下 25-OHD 値と略す) は、VD₂ 投与により高値を示した。しかし VD₂ 投与を中止して 10 週後には、再び 25-OHD 値は顕著に低下している。詳細は既に報告したので省略する¹⁷⁾。

症例 2

患児はてんかんを合併した脳性麻痺の 5 歳 6 カ月の女児である。生後 3 カ月より抗痙攣剤の投与を受け、5 歳の時にクル病が発見された。本症例は代謝性アシドーシスと副甲状腺機能亢進を認め、acetazolamide の投与中止により、代謝性アシドーシスは改善傾向がみられた。また VD₂ 5,000 単位/日を経口投与し、7 週後ではクル病所見が改善せず、VD₂ を 20,000 単位/日に増量して 7 週後に、クル病性骨変化が顕著に改善し、血中 25-OHD 値も上昇した。しかし VD₂ 投与を中止して 3 カ月後には、再び血中 25-OHD 値が低下している。詳細は既に報告したので省略する¹⁷⁾。

症例 3

患児は大発作を伴った脳性麻痺の 4 歳 8 カ月の女児である。生後 9 カ月より抗痙攣剤を服用して

おり、4歳8カ月の時にクル病が発見された。本症例は血中 25-OHD 値は正常下限であった。そこで VD は投与せず、acetazolamide を中止し、9 週後には血液化学所見、骨レ線所見ともに改善を認めた。本症例のクル病発症の要因として、acetazolamide の影響が大きいと考えられる。詳細は既に報告したので省略する¹⁷⁾。

症例 4

患児は 3 歳 2 カ月の男児で、家族歴は特記すべき事なく、出産歴は満期産で帝王切開にて出生し、出生時体重は 4,490 g で、仮死は認めず、新生児黄疸も中等度であった。生後 3 カ月より、両上肢を挙上し、頭部を前屈させる発作が出現し、生後 9 カ月の時に点頭発作と発達遅延を主訴として、当科を受診した。臨床症状および脳波所見より、精神運動発達遅延を伴った点頭てんかんとして、生後 9 カ月より抗痙攣剤の投与を開始した。その後 3 歳迄に、diphenylhydantoin (以下 DPH と略す)、PB, metharbital, acetazolamide, nitrazepam の投与および ACTH 療法を受けた。3 歳になってから左大腿部痛を訴えるようになり、さわると嫌がるのに家人が気付いた。3 歳 2 カ月になり、左大腿部が腫脹してきたため、骨レ線検査を施行したところ、左大腿骨の病的骨折と、クル病性骨変化を指摘され、当科に入院した (Table 1)。入院時には、DPH (0.05 g/日)、PB (0.07 g/日)、metharbital (0.1 g/日)、acetazolamide (0.25 g/日)、nitrazepam (6 mg/日) を服用していた。入院時の身体所見は、身長 92.5 cm (−0.5 S.D.)、体重 12.5 kg (−1 S.D.) で、顔面は無欲状で胸部に肋骨念珠を認め、両手関節部の軽度腫脹を認めた (Table 1)。手関節部の骨レ線では前腕骨の骨端と骨幹端の距離が長く、骨幹端より骨小棘が出て盃状となり、顕著なクル病性骨変化を認めた (Photo. 1)。検査所見では末梢血球数および血液像は正常で、尿所見は pH 7.0 の他は異常を認めなかった。血清 Ca は 10.0 mg/dl であったが、血清無機磷は 2.6 mg/dl で、顕著に低下していた。肝機能では GPT, GOT は正常であったが、血清

alkaline phosphatase (以下 AL-P と略す) は 108 King-Armstrong 単位 (以下単位と略す) で、顕著に増加しており、 γ -GTP は 50 単位で、正常上限であった。血清蛋白分画および免疫グロブリンは正常であった。腎機能では PSP 排泄試験および尿濃縮能は正常であった。尿アミノ酸異常も検出されなかった。血液ガス所見では pH 7.342, $[\text{HCO}_3^-] = 15.4 \text{ mEq/l}$, base excess が -8.8 mEq/l で、代謝性アシドーシスの所見を示した。そこで塩化アンモニウム経口負荷テスト (Wrong 法) を施行したところ、負荷前の尿 pH が 7.0 で負荷後尿 pH が 6.4 迄しか低下せず、腎尿細管での尿の酸性化機能の障害と考えられた。重曹負荷テストでは、最大吸収率が $\text{T}_{\text{HCO}_3^-} = 2.6 \text{ mEq/dl}$ GFR で、尿細管からの $[\text{HCO}_3^-]$ 再吸収能の障害が認められた。Ca 負荷テストでは副甲状腺機能亢進の所見を呈し、%TRP は 60.0% で、腎盂撮影では腎結石を認めた。また血中副甲状腺ホルモンは 2 ng/ml 以上 (正常値 300~800 pg/ml) で、顕著に増加していた (Table 2)。腸管からの ^{47}Ca 吸収率は 34% と低く、血中 25-OHD 値は 12.5 ng/ml であった。本症例は点頭てんかんの経過中に発症した distal RTA rickets と診断し、副甲状腺機能亢進を伴っていると考えた。そこで acetazolamide の投与を中止し、アルカリ療法を開始したが、血清無機磷が 4.0 mg/dl に改善した他は、著効を認めなかった。VD₂ 5,000 単位/日の投与を開始し、3 週後には腸管からの ^{47}Ca 吸収率は 70% に改善したが、クル病性骨変化の改善は認められず、9 週後にはじめて、骨レ線学的に改善を認めた。また血液化学所見でも、血清 Ca が 11.4 mg/dl、血清無機磷が 5.4 mg/dl に正常化した。しかし血清 AL-P 値が 122.5 単位で、高値のままであった。VD₂ 5,000 単位/日投与 8 カ月後には、血清 AL-P が 61.5 単位迄改善したため、VD の投与を中止し、その後はアルカリ療法のみ継続し、経過観察している (Fig. 1)。

症例 5

患児は 10 歳 5 カ月の女児で、家族歴、出産歴に

Table 1 抗痙攣剤服用中に発症したクル病の7例

症 例	1 (M.W.)	2 (N.K.)	3 (K.F.)	4 (T.O.)	5 (K.A.)	6 (H.K.)	7 (S.Y.)
年齢・性別	1歳7ヵ月♂	5歳6ヵ月♀	4歳8ヵ月♀	3歳2ヵ月♂	10歳5ヵ月♀	7歳♂	12歳9ヵ月♂
基礎疾患	BNS	post BNS	CP	BNS	CP	小頭症・BNS	CP
発作型	前屈	atypical absence+GM	atypical seizure+GM	前屈+GM	前屈+GM	前屈+GM	GM
発症年齢	6ヵ月	3ヵ月	3ヵ月	3ヵ月	3ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
服用開始年齢	8ヵ月	3ヵ月	9ヵ月	9ヵ月	3ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
服用期間	11ヵ月	5年	4年	2年	10年	6年	9年
抗痙攣剤	Phenobarbital Nitrazepam Sulthiame Acetazolamide	Diphenylhydantoin Phenobarbital Pheneturide Sulthiame Acetazolamide	Diphenylhydantoin Phenobarbital Carbamazepine Clonazepam Acetazolamide	Diphenylhydantoin Phenobarbital Metharbital Nitrazepam Acetazolamide	Diphenylhydantoin Phenobarbital Metharbital Carbamazepine Diazepam Nitrazepam Acetazolamide	Diphenylhydantoin Phenobarbital Carbamazepine Diazepam Nitrazepam Acetazolamide	Diphenylhydantoin Phenobarbital Metharbital Carbamazepine Ethotoin Acetazolamide
身体所見	無欲状顔貌 脊柱前彎	面手足関節腫張 肋骨念珠(+)	無欲状顔貌 胸腹部異常無し	病的骨折 肋骨念珠(+)	病的骨折 無欲状顔貌	無欲状顔貌 胸腹部異常無し	無欲状顔貌 胸腹部異常無し
身長(cm)	78.6(-0.8SD)	89.4(-3.9SD)	106.0(+1.5SD)	90.5(-0.5SD)	125.0(-1.8SD)	116.0(-1.8SD)	148.0(-0.7SD)
体重(kg)	7.5(-2.6SD)	13.5(-1.6SD)	17.0(+1.2SD)	12.5(-1.0SD)	18.5(-2.4SD)	13.0(-3.2SD)	33.6(-1.3SD)
発達指数	24	31	13	13	2	13	21
クル病 性骨変化	+	+	+	+	+	+	+

Photo. 1

は特記すべき事はない。生後 30 日頃より全身間代性痙攣を生じ、生後 3 カ月より点頭発作が出現し、当科を受診した。脳波と臨床所見より、CP を伴った点頭てんかんと診断され、以来 ACTH 療法と、抗痙攣剤として DPH, PB, acetazolamide, carbamazepine, diazepam, nitrazepam, metharbital, ethosuximide などの、多剤投与を受けている。

10 歳 3 カ月の時の血液化学検査にて、血清 Ca が 8.6 mg/dl、血清無機磷が 2.5 mg/dl で、Ca、磷ともに低値のため、クル病の存在を疑って、精査のため入院をすすめた。10 歳 5 カ月の時、肺炎から膿胸を併発し、呼吸困難をきたして当院災害外科に緊急入院した。入院後人工呼吸を受けた際に、肋骨の数カ所に病的骨折を生じた。その時服用していた抗痙攣剤は PB (0.08 g/日)、DPH (0.1 g/日)、acetazolamide (0.25 g/日)、metharbital (0.06 g/日)、carbamazepine (0.6 g/日)、diazepam (4 mg/日)、nitrazepam (8 mg/日) であった。入院時

身体所見は身長 125.0 cm (-1.8 S. D.)、体重 18.5 kg (-2.4 S. D.) 無欲状顔貌で、栄養状態はやや不良、寝たきりの状態であった (Table 1)。骨 X 線では前腕骨の骨幹端が不整であり、骨須鬆症が顕著で、骨幹端の軽度の盃状変化を認めた (Photo. 2)。また腓骨の骨幹端にも、不整と顕著な盃状変化を認めた (Photo. 3)。

検査所見では末梢血球数、血液像は正常で、尿所見は pH 8.0 でアルカリ尿を呈した他は、尿蛋白 (－) で沈渣にも異常を認めなかった。血清 Ca は 8.6 mg/dl、血清無機磷は 2.5~2.7 mg/dl で、Ca、磷ともに低値であった。肝機能では GPT, GOT は正常であったが、血清 AL-P 値が 49.5 単位と上昇しており、 γ -GTP は 49.5 mU/ml であった。血液ガス所見では pH 7.36、 $[\text{HCO}_3^-]$ が 17.3 mEq/l、base excess が -6.8 mEq/l で、代謝性アシドーシスを認めた。そこで塩化アンモニウム経口負荷テストを施行した結果、負荷前の尿 pH が 8.0 で、負荷後の尿 pH が 7.0 迄しか低下せず、尿細管での尿の酸性化機能の障害が疑われた。また %TRP は正常で、副甲状腺ホルモン負荷テストでも正常反応を示した。そこで、磷酸塩の経口負荷テストを施行したところ、負荷後の血清無機磷は 2.8 mg/dl 迄しか上昇せず、腸管からの磷の吸収障害を含めた体内磷バランスの調節障害が疑われた。一方、血中 25-OHD 値は 5.0 ng/ml と低下していた (Table 2)。

本症例においてまず acetazolamide の投与を中止したところ、4 週後には血液ガス所見で pH 7.48、 $[\text{HCO}_3^-]=25.1$ mEq/l、base excess が $+2.0$ となり、代謝性アシドーシスは改善された。また acetazolamide 中止 5 週後には、血清 Ca は 8.2 mg/dl であったが、血清無機磷が 2.6 mg/dl から 3.6 mg/dl に改善傾向がみられた。この時点で再び磷酸塩の経口負荷テストを施行したところ、今度は正常反応を示した。血清 AL-P 値も 24.2 単位に改善した。しかしクル病性骨変化はあまり改善されなかった。そこで $1\alpha\text{-OH-D}_3$ を 2 カ月間、合計 140 μg 投与した結果、クル病性骨変化は顕著に改善し (Photo. 4)、血清 Ca は 9.2 mg/dl、血

Table 2 検査所見

症 例	1(M.W.)	2(N.K.)	3(K.F.)	4(T.O.)	5(K.A.)	6(H.K.)	7(S.Y.)
血液化学	Ca (mg/dl)	8.8	9.2	9.4	10.0	8.6	10.4
	P (mg/dl)	3.6	2.6	2.9	2.6	2.5	2.6
	Urea N (mg/dl)	12	11	9	8	8	13
	Creatinine (mg/dl)	0.8	0.5	0.6	0.4	0.3	0.8
肝機能	GPT (U.)	16	17	11	12	16	14
	GOT (U.)	30	25	22	18	20	21
	γ -GTP (mU/ml)	81	57	20	50	40	112
	AL-P (KAU)	51	130	72.5	108	49.5	130
血液 pH		7.31	7.34	×	7.34	7.36	7.33
Base Excess		-10.2	-8.5	×	-8.8	-6.8	-5.8
腎機能	尿 pH	6.55	6.40	6.62	7.00	8.00	6.70
	尿 蛋 白	—	—	—	—	—	—
	P S P	正 常	正 常	×	正 常	正 常	正 常
	NH ₄ Cl 負荷試験	pH5.60	pH5.5以下	pH5.5以下	pH6.4	pH7.0	pH5.0
尿中アミノ酸		正 常	正 常	正 常	正 常	正 常	正 常
% T R P		84.7	80.8	×	60.0	80.5	95.0
血中 25-OHD ₃ (ng/ml)		2.8	4.2	15.8	12.5	5.0	20.0
血中副甲状腺ホルモン		×	2.2ng/ml	250pg/ml以下	2ng/ml以上	×	×

Fig. 1 Progress in anticonvulsant rickets of Case 4.

清無機磷は 5.9 mg/dl, 血清 AL-P 値は 20.3 単位に改善された (Fig. 2). 本症例のクル病発症の要因として, 1) 抗痙攣剤により VD の不活化の促進を受けた結果, 血中 25-OHD が低値となったこと, 2) Acetazolamide の影響による代謝性アシドーシス, 3) 腎尿細管での尿の酸性化機能の障害, 4) 体内磷バランスの調節障害, が考えられる。

症例 6

患児は 7 歳の男児で, 家族歴には特記すべき事なく, 既往歴は満期産であるが, 胎盤早期剝離と臍帯てんらくあり, 出生時仮死と痙攣を生じ, 10 日間酸素吸入を受けた。生後 3 カ月頃から頭部の

Photo. 2

Photo. 4

Photo. 3

前屈発作が出現し、生後6カ月に顫定不能と点頭発作を主訴として、当科を受診した。初診時身体所見では、頭囲が37.4 cm (-4.6 S. D.) で頭部形成不良を示し、大泉門は痕跡程度であった。臨床症状と脳波所見より、小頭症と点頭てんかんの診断下に、生後6カ月より抗痙攣剤の投与を開始した。抗痙攣剤として DPH, PB, acetazolamide, dia-

Fig. 2 The effects of 1 α -OH-D₃ on anti-convulsant rickets in Case 5.

zepam, nitrazepam, metharbital, carbamazepine, ethosuximide, primidone などのうち5剤から6剤の投与を受けた。7歳の時、手根骨レ線にてクル病性骨変化を指摘された。その時服用していた抗痙攣剤は DPH (0.14 g/日); PB (0.08 g/

日), acetazolamide (0.25 g/日), carbamazepine (0.4 g/日), diazepam (6 mg/日), nitrazepam (2 mg/日) であった。クル病を指摘された時の身長は 116 cm (-0.8 S. D.), 体重は 13 kg (-3.2 S. D.) であった (Table 1)。前腕骨レ線所見は、尺骨の遠位端に軽度の盃状変化を認め、骨幹端の不整がみられ、クル病性骨変化を呈していた。検査所見では末梢血球数、血液像、尿所見に異常を認めなかった。肝機能では血清 GPT, GOT, γ -GTP は正常であるが、血清 AL-P 値は 40.5 単位と高値を示し、血清 Ca は 8.6 mg/dl、血清無機磷は 2.7 mg/dl といずれも低下していた (Table 2)。腎機能では PSP 排泄試験は正常で、塩化アンモニウム負荷テストでも、尿の酸性化機能の障害を認めず、副甲状腺ホルモン負荷テストも、正常の反応を示した。血中 25-OHD 値は 13 ng/ml と低値を示したので、VD₂ を 2,000 単位/日経口投与を開始した。VD₂ 投与開始 4 カ月後の骨レ線所見で、クル病性変化の顕著な改善を認めた。この時の血清 Ca は 9.6 mg/dl に改善していたが、血清無機磷は 2.7 mg/dl と低値を示し、血清 AL-P も 45 単位で高値のままであった。本症例には、VD₂ を約 1 年にわたって投与した結果、血清 Ca は 9.0 mg/dl、血清無機磷は 5.2 mg/dl、血清 AL-P 値は 19.5 単位に改善した (Fig. 3)。

症例 7

患児は 12 歳 9 カ月の男子で、両親はいとこ結婚で、出産歴には特記すべき事はない。生後 6 カ月より、全身間代性痙攣と意識消失発作を生じ、3 歳 2 カ月より当科にて CP とてんかんの診断下に、抗痙攣剤の投与を受けている。12 歳の時の肝機能検査にて、血清 AL-P 値が 130 単位のため、手根骨レ線撮影を施行し、クル病性骨変化が指摘された。その時服用していた抗痙攣剤は、DPH (0.17 g/日), PB (0.12 g/日) primidone (0.3 g/日), ethotoin (0.2 g/日), acetazolamide (0.25 g/日), carbamazepine (0.3 g/日) であった (Table 1)。検査所見では血清 Ca が 10.4 mg/dl で正常であったが、血清無機磷が 2.6 mg/dl と顕著

Fig. 3 Long-term administration of Vitamin D in Case 6.

Fig. 4 The role of acetazolamide in the development of rickets in Case 7.

に低下していた。肝機能では GPT, GOT は異常なく、 γ -GTP が 112 mU/ml、血清 AL-P が 130 単位で、ともに高値を呈していた。また血液ガス所見で pH 7.33, base excess が -5.8 mEq/l で代謝性アシドーシスの所見を呈していた。そこで塩化アンモニウム経口負荷テストを施行したが、正常の反応を示し、腎尿管での尿の酸性化機能障害は認められなかった。また腎機能では PSP 排泄試験, Conc テストともに正常で、%TRP も 95% で正常であった。しかし磷酸塩の経口負荷テストでは、負荷後の血清無機磷の増加不良を示し、腸管からの磷吸収障害を含めた体内磷バランスの調節障害を示唆する結果を得た。血中 25-OHD 値は

20 ng/ml で、正常であった (Table 2). そこで本症例には VD を投与せず, acetazolamide の服用を中止したところ, 中止 5 日後には血液ガス所見で pH 7.44, base excess が +1.7 mEq/l となり, 代謝性アシドーシスは改善された. また 6 日目には血清 Ca が 9.4 mg/dl, 血清無機磷が 3.8 mg/dl となった. Acetazolamide を中止して 6 カ月後では, 血清無機磷が 4.1 mg/dl に正常化した. この時点で再び磷酸塩の経口負荷テストを施行したところ, 今回は負荷後の血清無機磷の動きは, 正常の反応を示した. また acetazolamide 投与中止して約 5 カ月後の骨レ線で, クル病性変化は改善していた. その後も VD を投与せずに, 経過観察している (Fig. 4).

考 察

小児の慢性痙攣性疾患に対して, 長期間にわたって抗痙攣剤を投与する 경우가多く, 抗痙攣剤の副作用の出現に, 常に留意する事が必要である.

抗痙攣剤の生体におよぼす影響については, 古くから多くの研究がなされてきた. なかでも肝障害とビタミン D 代謝に関しては, 1968 年に Kruse¹⁾ が, 抗痙攣剤服用患者で肝機能と骨代謝への障害の結果, クル病が発症した症例を報告して以来, 多くの報告がみられる^{2)~8)}. 抗痙攣剤服用患者にみられるクル病の発症については, 従来の報告例およびわれわれの経験した 7 例を検討すると, 次のような種々の要因が考えられる. (1) 抗痙攣剤のうちでも特に PB によって肝ミクロゾーム酵素の induction を受ける結果, ビタミン D の不活性化が促進されること. (2) 抗痙攣剤による肝障害や腎障害. (3) acetazolamide による腎尿細管障害の結果生ずる代謝性アシドーシスや, 体内 Ca 調節機構の破綻. (4) 二次性副甲状腺機能亢進症. (5) ビタミン D やカルシウム, 磷の摂取不足などの栄養学的要因. (6) 日光への露出不足. (7) 活動力の低下による廃用性骨軟化症. (8) 易感染性, 素因など個体宿主側の因子, などである. これらの諸要因が重なって, クル病が発症してくるものと考えられる.

次にここで述べた 7 例について, クル病の発症要因と病態について検討を加える. 症例 1 は他の 6 例に比し, クル病発症年齢が最も低く, 抗痙攣剤の服用期間も短い. また低体重出生児で離乳も遅く, 栄養学的にも問題がある. 更に活動力も低下しており, 母親の話では, 室内に居る事が多かったという. 従来は, 抗痙攣剤を長期間服用している患者では, 肝ミクロゾームのビタミン D の不活性化の促進の結果, 血中 25-OHD 値が低下すると考えられていた^{10)~12)}. しかし杉田ら¹⁴⁾によると, PB 単剤投与小児では, 服用開始 1 カ月前後では, 血中 25-OHD 値はむしろ増加しており, 経時的観察によると, 3~6 カ月後には, 血中 25-OHD 値が低下してくるという. 一方 DPH 単剤投与小児では, 服用を開始して 3 カ月以内に, 血中 25-OHD 値が低下傾向を示したと述べている. Hahn¹³⁾も同様に, 抗痙攣剤を投与して比較的早期に, 血中 25-OHD 値が低下することを観察している. 従って症例 1 のように服用期間が比較的短い場合でも, 抗痙攣剤により, ビタミン D の不活性化が促進される結果, クル病が発症することが十分考えられる. 更に症例 1 では栄養学的な問題や, 活動力の低下, 日光露出不足などが重なったものと考えられる.

症例 2 では, DPH や PB などの抗痙攣剤を, 約 5 年間服用している. また代謝性アシドーシスと, 二次性副甲状腺機能亢進症を伴っている. この代謝性アシドーシスは, acetazolamide 投与中止により, 改善された. この症例 2 では VD₂ 5,000 単位/日の投与では, クル病が改善せず, VD₂ を 20,000 単位/日に増量してはじめて, 血中 25-OHD 値が増加し, クル病性骨変化も顕著に改善している. しかし症例 1, 症例 2 ともに, VD₂ の投与を中止して短期間に, 血中 25-OHD 値が再び低下してきている. このことから, 抗痙攣剤服用中の患児では, ビタミン D の不活性化の促進の結果, ビタミン D の必要量が増大している事が推測される. Teotia らの報告¹⁸⁾では, 抗痙攣剤服用中に発症したクル病が一旦軽快しても, 再発例があることを述べており, 症例 1 と 2 においても, 今後クル病

の再発防止に、十分配慮する必要があると思われる。

症例3と症例7では、クル病が発見された時点では血中 25-OHD 値は、正常ないし正常下限を示していた。また症例6を除いた6例に、代謝性アシドーシスが認められている。更に症例1, 2, 3, 5, 7では、acetazolamideの投与中止により、代謝性アシドーシスが改善し、症例3, 5, 7では血液化学所見の改善も認め、症例3と症例7ではVDを投与せずに、acetazolamideの投与中止のみで、クル病性骨変化の改善を認めた。以上から抗痙攣剤のうちでも、特にacetazolamideがクル病発症の要因として、重要な役割を演じていると考えられる。Matsudaら⁷⁾や、Malletteらの症例⁸⁾でも、acetazolamideの投与中止により、代謝性アシドーシスおよび生化学的所見の改善が認められたと述べている。

Rudra¹⁶⁾によると、抗痙攣剤の長期服用患者では、血清Caおよび血清無機リンが低下し、血清ALP値は上昇傾向がみられ、これは二次性副甲状腺機能亢進症を思わせる所見であると述べている。Lukert¹⁵⁾らは、DPHとPBを2年以上服用している18歳から62歳の患者5人に副甲状腺ホルモン負荷テストを施行し、尿中cyclic AMPは上昇したが、尿中リン排泄は増加しなかったという。これはpseudohypoparathyroidismのtype IIに似ていると述べている。また4人について血中副甲状腺ホルモンを測定し、2人に副甲状腺ホルモンの増加を認めている。Matsudaら⁷⁾の報告でも、抗痙攣剤投与中に発症したクル病に、二次性副甲状腺機能亢進症と、proximal RTAの存在を認めている。われわれの症例では症例5と症例6に、副甲状腺ホルモン負荷テストを施行したが、いずれも正常反応を示した。また症例2, 3, 4の血中副甲状腺ホルモンを測定した結果、症例2と4に副甲状腺ホルモンの顕著な増加がみられた。

症例4は遠位尿管性アシドーシスを併発した症例で、腎結石症を認め、血中副甲状腺ホルモンも顕著な増加を認めている。症例4ではacetazolamideの投与中止と、アルカリ療法を開始した

が、代謝性アシドーシスおよび血液化学所見は、改善されなかった。そこでVD₂を1,000単位/日投与したところ、3週後には血清Ca、血清無機リンの改善をみたが、クル病性骨変化は改善しなかった。更にVD₂を5,000単位/日に増量し、アルカリ療法を強化したところ、9週後にクル病性骨変化の改善を認めている。

症例5は血中25-OHD値が低く、代謝性アシドーシスを認め、塩化アンモニウム経口負荷テストで、腎尿細管での尿の酸性化機能の障害が示唆されたこと、リン酸塩の経口負荷テストでは反応低下を示したことから、またこれらの所見が、acetazolamide中止により、改善されたことから、次のように考えられる。まず抗痙攣剤によりVDの不活性化が促進され、acetazolamideによる腎尿細管での尿の酸性化機能の障害や、代謝性アシドーシス、更に抗痙攣剤によると思われる、リンの腸管からの吸収障害を含めた、体内Ca、リンバランスの調節障害が加わって、クル病を発症したものと考えられる。この症例5では1 α -OH-D₃を投与した結果、著効を呈した。

症例6ではVD₂を2,000単位/日投与し、4カ月後にはクル病性骨変化が改善している。その後も続けてVD₂を2,000単位/日投与しているにもかかわらず、血清無機リンは低値を示していた。Acetazolamideの投与を中止して5カ月後には、血清無機リンが2.7 mg/dlから3.9 mg/dlになり、更に2カ月後にやっと、血清Ca、血清無機リン、血清ALP値が正常化した。この症例6でも、VDの必要量が増大していることと、抗痙攣剤による体内Ca、リンバランスの調節障害の可能性が、推測される。

われわれの経験した抗痙攣剤服用中に発症したクル病7例の、一般肝機能検査では、GPT, GOTは異常なく、全例に血清ALP値の上昇と、3例に γ -GTPの上昇を認めている。抗痙攣剤服用患者の血清ALP値が、高値を示すことは、Kruse¹⁾が指摘して以来、多くの報告がある。Richensら³⁾、Hunterら⁹⁾は血清ALPのアイソザイムを分析し、肝型と骨型の両者の増加を認めている。著者

らの得た知見でも¹⁹⁾, Ca や磷代謝に影響をおよぼした症例では, 肝型と骨型の両者の増加を認めている. このことから, 抗痙攣剤の肝への影響により, VD 代謝を含めた骨代謝障害をきたす可能性が推測される.

以上より, 抗痙攣剤投与中にクル病が発症した場合は, 肝および腎尿細管機能障害, ビタミンD代謝, 副甲状腺機能を含めた体内Ca, 磷バランスの調節障害, 代謝性アシドーシスの有無など, 多方面にわたる検討が必要であると考えられる. 更に今後は, 抗痙攣剤服用時に, クル病の発症防止のための, 予防的ビタミンD投与や生活指導, 食餌指導についての検討が必要であると思われる.

結 語

抗痙攣剤服用中に発症したクル病の7症例を報告し, その発症要因の多様性について考察し, 抗痙攣剤の肝機能および骨代謝におよぼす影響について述べた. さらにクル病の治療上の問題点にも検討を加えた.

尚本稿の要旨は, 第8回臨床薬理学研究会総会で発表した.

文 献

- 1) Kruse, R. : Osteopathien bei antiepileptischer Langzeittherapie (Vorläufige Mitteilung). *Msch. Kinderheilk.*, **116** : 378-380 (1968).
- 2) Dent, C. E., Richens, A., Rowe, D. J. F. et al. : Osteomalacia with longterm anticonvulsant therapy in epilepsy. *Brit med. J.*, **4** : 69-72 (1970).
- 3) Richens, A., Rowe, D. J. F. : Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsant drugs. *Brit. med. J.*, **4** : 73-76 (1970).
- 4) Borgsted, A. D., Bryson, M. F., Young, L. W. et al. : Long-term administration of antiepileptic drugs and the development of rickets. *J. Pediat.*, **81** : 9-15 (1972).
- 5) Lifshitz, F. and Maclaren, N. K. : Vitamin D dependent rickets in institutionalized, mentally retarded children receiving long-term anticonvulsant therapy. I. A survey of 288 patients. *J. Pediat.*, **83** : 612-620 (1973).
- 6) 大槻千枝子 : 抗てんかん剤長期服用中に生じたクル病の6例. *日児誌*, **77** : 692-699 (1973).
- 7) Matsuda, I., Takekoshi, Y., Shida, N. et al. : Renal tubular acidosis and skeletal demineralization in patients on long-term anticonvulsant therapy. *J. Pediat.*, **87** : 202-205 (1975).
- 8) Mallette, L. E. : Anticonvulsants, acetazolamide and osteomalacia. *New Eng. J. Med.*, **293** : 668 (1975).
- 9) Hunter, J., Maxwell, J. D., Stewart, D. A. et al. : Altered calcium metabolism in epileptic children on anticonvulsants. *Brit. med. J.*, **4** : 202-204 (1971).
- 10) Stamp, T. C. B., Round, J. M., Rowe, D. J. F. et al. : Plasma levels and therapeutic effect of 25-hydroxycholecalciferol in epileptic patients taking anticonvulsant drugs. *Brit. med. J.*, **4** : 9-12 (1972).
- 11) Hahn, T. J., Hendin, B. A., Scharp, C. R. et al. : Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycholecalciferol levels in adults. *New Eng. J. Med.*, **287** : 900-904 (1972).
- 12) Hahn, T. J., Birge, S. J., Scharp, C. R. et al. : Phenobarbital-induced alteration in vitamin D metabolism. *J. Clin. Invest.*, **51** : 741-748 (1972).
- 13) Hahn, T. J. : Bone complications of anticonvulsants. *Drugs*, **12** : 201-211 (1976).
- 14) 杉田隆博, 隅清臣, 清野佳紀ほか : 抗痙攣剤服用時の血漿 25-hydroxycholecalciferol の動態に関する研究. *日児誌*, **80** : 892 (1976).
- 15) Lukert, B. P. and Adams, J. S. : Effect of anticonvulsants on Ca and P homeostasis. *New Eng. J. Med.*, **292** : 1244 (1975).
- 16) Rudra, M. N. : Calcium metabolism in epilepsy. *New Eng. J. med.*, **280** : 1242-1243 (1969).
- 17) 三牧孝至, 隅清臣, 清野佳紀ほか : 抗痙攣剤服用中に発症したクル病の3症例. *脳と発達*, **9** : 290-297 (1977).
- 18) Teotia, M. and Teotia, S. : Rickets precipitated by anticonvulsant drugs. *Amer. J. Dis. Child.*, **125** : 850-852 (1973).
- 19) 三牧孝至, 隅清臣, 杉田隆博ほか : 抗痙攣剤服用患児の肝機能と骨代謝. *小児科臨床*, **30** : 661-665 (1977).