抗痙攣剤服用児における骨スクリーニング

——MD法を中心として——

(第1報)

鳥取大学医学部整形外科

岸 本 英 彰・山 本 吉 蔵

山 本 清 司・豊 島 良 太

前 山 巖

松 江 整 肢 学 園

杉 谷 晃 俊

島 根 整 肢 学 園

三 木 純・木 原 清

鳥 取 県 立 整 肢 学 園

阿 藤 孝 二 郎・高 田 允 克

池 田 正 三

Bone Screenings in Institutionalized Children Receiving Long-Term Anticonvulsant Therapy

——A Preliminary Report——

by

H. Kishimoto, K. Yamamoto, S. Yamamoto,
R. Teshima and I. Maeyama

Department of Orthopedic Surgery, Tottori University
School of Medicine, Yonago

A. Sugitani

Matsue Prefectural Crippled Children's Hospital

J. Miki and K. Kihara

Shimane Prefectural Crippled Children's Hospital

K. Ato, M. Takada and S. Ikeda

Tottori Prefectural Crippled Children's Hospital

It has been postulated that anticonvulsant drugs affect calcium and bone metabolism. We measured bone mineral status by direct photon absorptiometry, microdensitometry and blood biochemical examination in institutionalized mentally or physically disturbed 56 child subjects.

Low MCI and BMC levels were observed in 24 of 56 patients. Of 56 patients, low Ca, P, high ALP and low 25-(OH)D₃ levels were observed in 19%, 26%, 14% and 20% (in 2 of 10 patients), respectively. But the levels of active metabolite of Vitamin D, i. e. 1, 25-(OH)₂D₃, were normal or high.

We investigated the relationship between the bone mineral status and the dose or duration of anticonvulsant drugs. And it was suggested that bone mass was affected by dose of administration rather than duration.

はじめに

1968年 Kruse が、3年以上抗痙攣剤の投与を受けた60例中15%にくる病様変化を認めたと報告して以来、diphenylhydantoin や phenobarbital などの抗痙攣剤の長期投与例に、くる病や骨軟化症の所見がみられたとの報告が数多くなされている。

そこで今回我々は、抗痙攣剤長期服用児の骨スクリ

ーニングを目的として、56例の抗痙攣剤服用児、80例の抗痙攣剤非服用児について、Microdensitometry 法による骨X線学的検討、 ^{125}I -photon absorptiometry による骨塩定量分析、および血液生化学的検討を行なったのでその結果について報告する(表1)。

表 1

— 調査対象 —

抗痙攣剤服用児	: 56例
PB, DPA, etc内服児	: 33例
DPH内服児	: 23例
抗痙攣剤非服用児(入園児)	: 80例
対 照	: 健康小児

結果及び考察

1. 男性の MCI 値 (図1)

男性の MCI 値の経年的変化を、井上らの求めた健康者群のなかにプロットしてみると、抗痙攣剤非内服児のほとんどが正常域にあるのに対し、抗痙攣剤内服児ではかなりの率で低値を示している。つまり DPH 内服児では、12例中5例に、PB など内服児では19例中9例に低値がみられた。また矢印は同一症例の経年的推移を示しているが、ほとんどのものが1年後には低下している。★印の α -D₃ 投与症例においても同様であった。

2. 女性の MCI 値 (図2)

女性においても同様の傾向がみられ、DPH 内服児では、11例中3例に、PB など内服児では、15例中8例に低値を認めた、また同一症例の推移をみると、DPH 内服児では全例が減少傾向を示した。

3. 男性の BMC 値 (図3)

男性における骨塩定量分析の結果を示したものであるが、測定は左橈骨遠位1/6部位(主として trabecular bone)にて行なった。抗痙攣剤非内服児は、我々が現在まで測定し得た健康小児群とほぼ同様の推

図 1

図 2

移を示しているのに対し、矢印で示した抗癌薬内服児は、対照に対して低値であると思われた。

4. 女性の BMC 値 (図4)

女性についても同様の傾向がみられ、矢印で示した抗癌薬内服児は、対照に比して低値であると思われた。

我々は現在までに約700症例について、その BMC 値を測定してきたが、健常小児の data は少なく、図3、4において矢印で示したものが有意に低値であるとは言えないが、抗癌薬内服児においては低下傾向をうかがうことができた。

また小児の BMC 値は、身長・体重よりも暦年齢に、より高い相関があるとの土屋らの報告に従い、今回は暦年齢で評価してみたが、今後骨年齢による評価も必要と考えている。

5. 血液生化学的検査 (図5)

10例について、25-(OH) D₃ の測定を行ったが、DPH 内服児1例、PB 内服児1例の2例に低値を示した。またその2例を含めた3例について、1,25-(OH)₂D₃ を測定したが、3例とも正常あるいは高値を示した。血清 Ca 値は、DPH 内服児17例中2例に、PB内服児25例中6例に低値を示し、血清 P 値は DPH 内服児17例中5例に、PB 内服児25例中6例に低値を示した。小児の ALP 値は、その正常域設定が難しいが、30 KAU 以上を示すものが8例に認められた。

6. 抗癌薬投与量・期間と MCI (BMC) 値 (表2)

MCI (BMC) 値の低値群では、正常値群に比して DPH の投与量が有意に高値を示した。PB においては有意差は認められなかった。投与期間をみると、MCI (BMC) 低値群において、長期間の傾向はあるが有意差は認められず、bone mass の低下を左右する因子は、DPH などの抗癌薬の投与量ではないかと思われた。

中村らは、DPH、PB の骨に対する直接作用を強調している。抗癌薬は肝における薬物代謝酵素活性を誘導し、Vit D、25-(OH) D₃、1,25-(OH)₂D₃ を不活性化し、また胆汁への排泄を促進する。しかし我々の

図 3

図 4

表 2

抗癌薬投与量・期間と MCI (BMC) 値

	Total	MCI ↓ (BMC)	MCI → (BMC)
Dose (mg/kg/day) D, P, H.	3.20 ± 2.84 (n=22)	6.44 ± 4.26 (n=8)	1.93 ± 0.87 (n=14)
P. B.	2.29 ± 1.68 (n=38)	2.24 ± 1.36 (n=20)	2.56 ± 1.25 (n=18)
Duration (years)	4.22 ± 2.74 (n=36)	4.47 ± 2.69 (n=16)	3.99 ± 2.82 (n=20)

* 0.001 < P < 0.01

血液生化学的検査

図 5

(according to Nakamura, 1979)

図 6

症例でもそうであったように、 $25-(OH)D_3$ は低値であっても、 $1,25-(OH)_2D_3$ が低値を示さないことから、抗痙攣剤が Ca 代謝を直接障害し、 $1,25-(OH)_2D_3$ の反応性を低下させる可能性もあると考えられるが、現在のところその病因については不明である (図 6)。

ま と め

1. 抗痙攣剤服用児 56 例のうち 24 例に、MCI (BMC) 値の低下が認められた。
2. 血液生化学的検査
 - 1) $25-(OH)D_3$ は 10 例中 2 例に低下が認められ

たが、 $1,25-(OH)_2D_3$ は正常あるいは高値を示した。

2) 血清 Ca, P はそれぞれ、42 例中 8 例、11 例が低値を示した。

3) ALP 56 例中 8 例に 30 KAU 以上のものが認められた。

3. 抗痙攣剤の投与量・期間のうちで、bone mass の低下は、主に DPH の投与量により左右されると思われた。

抗痙攣剤服用児は、その原疾患の性質上、服用を中止することは、困難なことが多いため、この様な骨スクリーニングを定期的に行なうことが望ましいと考ええる。

(尚 $25-(OH)D_3$, $1,25-(OH)_2D_3$ の測定に御協力頂いた中外製薬に深謝致します。)

参 考 文 献

- 1) Barden, H. S., et al.: Bone Mineral Status Measured by Direct Photon Absorptiometry in Institutionalized Adults Receiving Long-Term Anticvulsant Therapy and Multivitamin Supplementation. Calif. Tissue Int. 31: 117-121, 1980.
- 2) 井上哲郎, 他: X線像による骨萎縮度判定の試み, 骨形態計測 (高橋栄明編) 医歯薬出版, 東京, 1981.
- 3) 中村利季, 他: 抗痙攣剤による骨軟化症について. 骨代謝, 12: 228-236, 1979.
- 4) 高橋栄明, 他: 抗けいれん剤長期服用患者の活性型ビタミンD値の変化について. 骨代謝, 12: 223-227, 1979.

質 問

長 崎 大 岩 崎 勝 郎

小児という年齢層はかなり広く、また発育途中であるため BMC の正常値も変化していくと思われるがどうか。

回 答

鳥取大学整形外科 岸本 英彰

1) 長崎大学岩崎先生に:

小児の BMC 値の data は少なく、抗痙攣剤服用児の data が、対照(健常小児)に比して有意に低値であるとは言えないが、低下傾向をみることができた。今回は暦年齢による評価を試みたが、今後症例を増やし骨年齢による評価も行いたいと考えている。

2) 真角先生に:

骨スクリーニングを行なうことにより、BMC (MIC) 値、血液生化学的検査において異常値を示すものには、 α -D₃ などによる治療を行ってみたいと考えている。

回 答

鳥取大学整形外科 岸本 英彰

3) 九州大学塩田先生に:

BMC (MCI) 値が低値を示すものと、正常値のものとの間には、抗痙攣剤の投与量においては有意差を認めたが、投与期間においては、有意差は認められなかった。