抗痙攣剤服用児にみられた骨病変の検討

三井病院整形外科

竹 下 周 孝*・青 木 了
大 平 修

京都大学病態栄養部

清 野 裕・石 田 均
井 村 裕 夫

松橋療護園整形外科

清 原 啓 司・尾 方 克 巳

青葉学園短期大学

堤 ちはる

A Study of Osteopenia in Children on Anticonvulsant Therapy

by

Noritaka Takeshita*, Satoru Aoki and Osamu Oohira

Department of Orthopaedic Surgery, Mitsui Hospital

Yutaka Seino, Hitoshi Ishida and Hiroo Imura

Department of Metabolism and Clinical Nutrition,
Kyoto University School of Medicine;

Keiji Kiyohara and Katsumi Ogata

Department of Orthopaedic Surgery, Matsubase Ryogoen

Chiharu Tsutsumi

College of Aoba

In order to investigate the pathophysiology of anticonvulsant induced osteopenia, circulating levels of bone γ -carboxyglutamic acid containing protein (BGP) and urinary excretion of BGP were measured in sixteen children on chronic anticonvulsant therapy and twelve control children. Using microdensitometry analysis, osteopenia was found in 25% of the anticonvulsant therapy group, but was not observed in the control group. Serum levels of BGP and A1-P were significantly increased in the anticonvulsant group compared to those in control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$), respectively.

Urinary excretion of BGP and Hydroxyproline showed a increasing tendency in the anticonvulsant group, but it was not statistically significant. There was no significant difference in serum levels of Vit D metabolites, PTH, calcitonin, Ca, P or urinary excretion of Ca, P between the two groups. It is suggested, therefore, that increasing BGP levels in children receiving anticonvulsant therapy is responsible in part for the occurrence of anticonvulsant induced osteopenia.

目 的

抗痙攣剤長期服用中に骨軟化症などの骨病変の生じ

*京都大学病態栄養部

ることが知られているが、その成因や病態については
なお明らかでない。一方、近年カルシウム結合蛋白で
ある γ -carboxy glutamic acid-containing protein
(BGP) が骨皮質や血清中に存在することが明らかにさ

れ、血清 BGP が種々の代謝性疾患の場合に変動することが報告されている⁵⁾。そこで今回は抗痙攣剤服用児の血清中の BGP を中心に検討を加えた。

対象と方法

1. 対象：抗痙攣剤を1年以上服用中のでんかん児16名（服用群：年齢5.2～16.1才，性別 男12女4，活動性独歩8車椅子8）および非服用児12名（対照群：年齢4.3～15.2才，性別 男9女3，活動性 独歩5車椅子7）である。

2. 方法：Microdensitometry (MD) 法による骨病変の解析および血中 BGP, Vit D メタボライト, PTH, カルシトニン, Al-P, Ca, P と尿中 BGP, Hypro, Ca, P 排泄量を測定し、両群で比較した。MD 法による骨病変の解析は黒瀬ら²⁾の標準回帰式をもとに骨減少の有無を判定した。BGP は Price ら⁵⁾の方法にしたがって anti-calf BGP rabbit serum を用いる Radioimmunoassay (RIA) により測定した（図1）。25(OH)D, 1,25(OH)₂D は competitive protein binding assay (CPBA) で、PTH, カルシトニンは RIA で各々測定し、統計学的処理には Student's t test を用いた。

結果

1. MD 法による解析：対照群では100%が正常であったが、服用群では骨減少が25%に認められ正常例は44%にすぎなかった（図2）。さらに MD 法の名パラメーター別に比較すると、骨幅 (D) は両群間で有意差は認められなかったのに対し、皮質部骨密度 (GSmax), 髄質部骨密度 (GSmin), 平均骨密度

(ΣGS/D), 骨パターンは対照群を100%とした場合、服用群では各々83.9%, 80.5%, 84.3%, 68.8%と

図2 Frequency of osteopenia in Control group and Anticonvulsant group.

図3 serum BGP, Al-P, PTH in Control (C) and Anticonvulsant therapy (A)

図1 Radioimmunoassay for BGP

図4 serum 25(OH)D, 1,25(OH)₂D, Calcitonin in Control (C) and Anticonvulsant therapy (A)

図5 urinary excretion of BGP, THPro, FHPro in Control (C) and Anticonvulsant therapy (A)

図6 Correlation between serum levels of BGP and Al-P.

有意の低下を示した ($P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.02$).

2. 血液尿検査: 血中 BGP は服用群で 37.4 ± 3.8 ng/ml (Mean $\pm$ S. E.) と対照群の 25.9 ± 2.0 ng/ml に比し有意の上昇を示した ($P < 0.05$, 図3). 血中 Al-P も服用群で 629 ± 33 IU/L と対照群の 442 ± 40 IU/L に比し有意の上昇を示し ($P < 0.01$, 図3), かつ BGP と Al-P 間に有意の正の相関が認められた ($P < 0.05$, 図6). 血中 PTH は対照群に比し服用群で低下の傾向にあったが有意ではなかった (図3). $25(\text{OH})_2\text{D}$, $1, 25(\text{OH})_2\text{D}$, カルシトニン, Ca, P は両群間で有意差は認められなかった (図4). 一方, 尿中 BGP, total-Hypro, free-Hypro 排泄量は対照群に比し服用群で増

加の傾向にあったが有意ではなかった (図5). 尿中 Ca, P 排泄量は両群間で有意差は認められなかった.

考 察

Schmid ら⁶⁾ が抗痙攣剤長期服用時のクル病の発症を報告して以来, 骨病変は抗痙攣剤の慢性副作用の1つとして注目されている. さらに Hahn ら¹⁾ が抗痙攣剤服用患者に $25(\text{OH})\text{D}$ の低下を報告し, 本疾患と Vit D 代謝異常との関連が注目されている. 一方, Weinstein ら⁷⁾ は抗痙攣剤服用患者に Vit D の異常を認めず, 組織学的に骨の turn over の異常の存在を明らかにし, 中村ら³⁾ も本疾患における抗痙攣剤の骨への直接的作用の関与を示唆している. 近年 BGP は骨形成に關与しており, 血中 BGP 値が Al-P と同様に骨芽細胞の活動性を反映し⁴⁾, しかもその合成は $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ により調節されることが明らかにされている.

今回の成績では Vit D メタボライトに差はみられず, 服用群で BGP, Al-P の上昇が認められた. したがって薬剤の骨への直接的関与の可能性が推測された.

結 論

抗痙攣剤服用児では約 25% に骨減少が認められ, 同時に血中 BGP の上昇, 尿中 BGP 排泄量の増加傾向も認められた. したがって, この BGP の上昇が抗痙攣剤服用児に生じる骨病変の成因や病態と密接に関係している可能性が示唆された.

参 考 文 献

- 1) Hahn. T. J. et al.: Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum $25(\text{OH})\text{D}$ levels in adults. New. Eng. J. Med. 287: 900-904, 1972.
- 2) 黒瀬裕史: X線像による小児の骨成長の判定. 骨代謝, 14: 319-325, 1981.
- 3) 中村利孝: 抗痙攣剤による骨軟化症について. 骨代謝, 12: 228-237, 1979.
- 4) Otawara Y. et al.: Effect of aging and castration on the changes in the levels of Bone γ -carboxy glutamic acid-containing protein in bone and serum of female rats. J. Nutr. Sci. Vitaminol. 29: 249-260, 1983.
- 5) Price P. A. et al.: New biochemical marker for bone metabolism. J. Clin. Invest. 66: 878-883, 1980.
- 6) Schmit F.: Osteopathien bei antiepileptischer Dauerbehandlung Fortscr. Med. 85: 381-382, 1967.
- 7) Weinstein R. et al.: Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels

with anticonvulsant drug treatment. J. Clin. Endocrinol. Metab. 58: 1003-1009, 1984.

質 問 琉球大学 乗松 尋道

対象患者が障害児ですので運動能力、食事摂取能力が骨変化を左右する因子となりますか。その点は検討されましたでしょうか。

独歩可能群と独歩不能（車椅子移動）群とで比較してみますと、やはり独歩不能群に骨減少を有する症例が多いので、運動能力は骨変化を左右する一つの因子として考えられると思います。

② 食事摂取能力については、

全例が自力で摂取可能でしたので、比較検討しておりません。

解 答 三井病院 竹下 周孝

① 運動能力については、

~~~~~