抗てんかん剤服用児の骨萎縮性変化

—— マイクロデンシトメトリーによる骨変化の評価と 1α -OH- D_3 投与効果 ——

別府整肢園・整形外科

河 合 浩 二・佐 竹 孝 之

岩 城 彰・城 日 出 徳

同・小児科

江 田 伊勢松

The Evaluation of Anticonvulsant Induced Bone Atrophic Changes in Children —— Densitometric Analysis

by

Koji Kawai, Takayuki Satake, Akira Iwaki and Hidenori Jou

Department of Orthopedic Surgery, Beppu Seishien Hospital for Crippled Children

Isematsu Eda

Department of Baediatrics, Beppu Seishien Hospital for Crippled Children

For the purpose of mass screening of metabolic bone diseases, we evaluated long-term anticonvulsant induced bone atrophic changes.

The diameter and osteodensity of the second metacarpal bone in hand films of 46 children in-patients of Beppu Seishien were measured by microdensitometry (MD method).

Laboratory findings including serum Ca, P, ALP were compared with the severity of bone atrophy.

The following results were obtained. 16 cases (35%) were normal, 19 cases (41%) were in the initial stage of abnormality, 11 cases (24%) in grade I, no case with grade II or III of abnormality.

The severity of bone atrophy correlated with serum Ca and ALP but the duration of anticonvulsant administration did not correlate with the severity of bone atrophy.

Sixteen children with noted atrophy were treated with " 1α -OH- D_3 " and after 15 months their bone atrophy was remeasured by the MD method. In almost all cases the bone atrophy was well improved showing the " 1α -OH- D_3 " to be very effective.

Based on these results, it is suggested that roentgenologic and biochemical supervision of patients is required during long-term anticonvulsant therapy.

はじめに

Schmid³⁾, Kruse¹⁾らの報告以来、抗てんかん剤長期服用による副作用の一つとして、クル病や骨軟化症などの骨代謝異常が生じることについて、数多くの研究がなされてきた。その抗けいれん剤の初期的変化とし

ての骨萎縮性病変の発生が最近注目されてきている。骨萎縮性病変の指標としてマイクロデンシトメトリー法（以下 MD 法）は精度が向上してきており骨萎縮の判定に広く利用されてきている⁴⁾。さらに、抗てんかん剤のもたらす血液動態として血清の Ca, P の低値、ALP の高値が指摘されている²⁾。

今回われわれは、抗てんかん剤長期服用児の骨スクリーニングを目的としてMD法による骨塩定量分析、血液生化学的検討を行なったので報告する（表1）。

方 法

MD法により測定方法は両側手掌部とアルミニウム階段を単純X線写真により撮影する。撮影された写真についてMD法を用いて第2中手骨とアルミ階段の光透過度を連続的に送査して送査図を作成する（図1）。各指標と重症度評価を算出し判定する（表2）、（表3）、（表4）。

表1 対 象

別府整肢園に入園中の移動可能な46児	
男児 33児，女児 13児	
年齢 5歳～19歳（平均11.5歳）	
疾患別	脳生麻痺 36児
	精神運動発達遅延 5児
	脳内出血後遺症 2児
	その他 3児
抗てんかん剤の服薬期間	
2.3年～16.3年（平均6.5年）	

表2 指標の種類

指 標	内 容
(1) $MCI = \frac{d_1 + d_2}{D}$	骨皮質幅指数
(2) d	骨髓質幅
(3) GSmin	(骨皮質+骨髓質)の骨塩量
(4) $GSmax = \frac{GSmax_1 + GSmax_2}{2}$	骨皮質部分のみの骨塩量
(5) $\Sigma GS/D$	単位骨幅当りの平均の骨塩量
(6) 骨パターン	骨の状態の指標
重症度評価	(1)～(6)各指標評点の合計

表3 評点の算定基準

指標	MCI, GSmax, GSmin $\Sigma GS/D$, 骨パターン	d
0	健常人回帰式以上	健常人回帰式以下
1	健常人回帰式- σ まで	健常人回帰式+ σ まで
2	健常人回帰式-2 σ まで	健常人回帰式+2 σ まで
3	健常人回帰式-2 σ 以下	健常人回帰式+2 σ 以上

表4 重症度総合判定

重症度総合判定	各指標評点の合計
正 常	0 ～ 3
初 期	4 ～ 7
I 度	7 ～ 9
II 度	10 ～ 12
III 度	13 ～ 18

図1 X線写真の解析

結 果

正常 16 児, 初期 19 児, 重症 I 度 11 児であった(表 5)。重症 II 度, 重症 III 度は認めなかった。服用年数と重症度評価の相関は認められなかった。服用剤数と重症度評価の相関も認められなかった。

服用薬剤別の重症度判定として, 他剤併用及び服用状況を無視して算出すると, フェニトイン (DPH) 服用児 10 児のうち 5 児 (50 %) を重症 I 度で最も骨萎縮が著明であった。次にフェノバル (PB), テグレート (CBZ) の順であった (表 6)。

血液生化学的検査の比較では, 重症 I 度の 11 児と正常判定の最も軽度の 11 児を比較検討した (表 7)。重症 I 度の方が血清の Ca, P は低値で ALP は高値であった。P と ALP は有意であった。

次に, 我々は骨萎縮の進行している重症度評価 5 点以上の児の中から追跡可能な 16 児に対し, 活性型 VitD 製剤である 1α -OH- D_3 の投与を 15 カ月間実施した。 1α -OH- D_3 の投与量は $0.25\mu\text{g}$ から $1\mu\text{g}$ までとし, 平均 $0.57\mu\text{g}$ であった。投与前及び投与後の MD 法と血液生化学検査結果では, 改善がみられた (表 8)。このうち, 重症度評価と MCI では有意であった。

1α -OH- D_3 による骨改善効果は服薬した 16 児について示したものである (図 2)。各児の投与前の数値を 0 とし, 変化の程度を示したものである。それぞれ 10~11 児に改善がみられている。

表 5 服用年数, 剤数と重症度評価

重症度評価		正 常				初 期			重症 I 度		
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
服用年数	2~3.9		2	1		1		1			
	4~5.9	2			3	2	2	6	1	2	4
	6~7.9			1		3	2	1	4	2	
	8~	1			1		1			3	
服用剤数	1 剤	2	1	3	2	1	1				1
	2 剤	1	1	2	2	1	1	1	5	3	
	3 剤			1			3	2	3	1	
	4~					1	1	3	2	1	
合 計		16				19			11		

表 6 服用薬剤と重症度評価

薬 剤 名	正 常	初 期	重症 I 度
フェニトイン (DPH)	2 (20 %)	3 (30 %)	5 (50 %)
フェノバル (PB)	2 (12 %)	7 (44 %)	7 (44 %)
テグレート (CBZ)	5 (23 %)	11 (50 %)	6 (27 %)
バルプロサン (VPA)	7 (28 %)	15 (60 %)	3 (12 %)
ニトラゼパム (NZP)	0 (0 %)	5 (100 %)	0 (0 %)
クロナゼパム (CZP)	5 (12 %)	5 (42 %)	2 (16 %)

表 7 血液生化学検査の比較

(正常値)		正常 11 児	重症 I 度 11 児
Ca	(8.5-10.1)	9.8 ± 0.46	9.5 ± 0.73
P	(2.4-4.3)	4.7 ± 0.43	4.0 ± 0.59
ALP	(68-220)	389 ± 61	584 ± 189

p<0.05

表 8 MD 法による諸指標の比較 Mean±SD

	投 与 前	投 与 後	正 常 値
重症度評価*	6.5 ± 1.0	4.8 ± 2.1	0-3
MCI*	0.316 ± 0.024	0.356 ± 0.059	0.388
d	4.79 ± 0.89	4.49 ± 0.94	4.16
GSmin	1.02 ± 0.25	1.19 ± 0.39	1.31
GSmax	2.14 ± 0.49	2.29 ± 0.59	2.24
ΣGS/D	1.36 ± 0.32	1.52 ± 0.42	1.55
Ca (mg/dl)	9.7 ± 0.7	9.8 ± 0.4	8.7-10.1
P (mg/dl)	4.1 ± 0.6	4.3 ± 0.7	2.4-4.3
ALP (IU)	447 ± 161	431 ± 145	68-220

*p<0.05

図2 1α -OH- D_3 による骨改善効果 (MD 法)

ま と め

1) われわれが対象とした入園中の46児に対するMD法の結果では、重症Ⅱ度以上は認められなかった。X線学的な骨形態の変化も認められなかった。

2) MD法の重症度と血液中のPの低下、ALPの上昇には有意な相関が認められた。

3) 1α -OH- D_3 の投与により骨萎縮に対し有意な改善が認められた。血液中のCa, P, ALPの有意な改善はなかった。

4) 1α -OH- D_3 の投与は抗てんかん剤の服薬を中止できない児にとって有効なものと思われた。

参 考 文 献

- 1) Kruse, R. : Osteopathien bei Antiepileptischer Langzeittherapie (Vorläufige Mitteilung). Mschr. Kinderheilk., 116 : 378-380, 1968.
- 2) 森田陸司他：骨ミネラル測定と骨粗鬆症メディカルレビュー社, 1989.
- 3) Schmid, F. : Osteopathien bei Antiepileptischer Dauerbehandlung. Fertschr. Med., 58 : 381-382, 1967.
- 4) 岳野圭明：抗てんかん剤服用患者の骨病変 —マイクロデンシトメトリーによる骨病変と 1α -OH- D_3 投与の効果— 脳神経 41(9) : 887-893, 1989.