



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | 抗瘻攣剤服用てんかん児の血清25-Hydroxyvitamin Dの動態  |
| Author(s)    | 杉田, 隆博  |
| Citation     | 大阪大学, 1978, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/32258">https://hdl.handle.net/11094/32258</a>   |
| rights       |   |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

|             |   |
|-------------|---|
| 氏 名・(本籍)    | 杉 田 隆 博   |
| 学 位 の 種 類   | 医 学 博 士   |
| 学 位 記 番 号   | 第 4 3 7 3 号                                     |
| 学位授与の日付     | 昭 和 53 年 8 月 10 日                               |
| 学位授与の要件     | 学位規則第 5 条第 2 項該当                                |
| 学 位 論 文 題 目 | 抗痙攣剤服用てんかん児の血清<br>25—Hydroxyvitamin D の動態       |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査)<br>教 授 薮内 百治<br>(副査)<br>教 授 和田 博 教 授 熊原 雄一 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

Phenobarbital (以下PB)やDiphenylhydantoin (以下DPH)などの抗痙攣剤の長期服用時のクル病などの骨代謝異常の報告が増し、Vitamin D (以下VD)の代謝が障害されることが推測されていた。血中 25-hydroxyvitamin D (以下25-OH-D)の測定が可能となり、抗痙攣剤を長期服用時には低値をとることが示された。これは抗痙攣剤により肝のミクロゾーム酵素が誘導され、VDの不活性型への代謝が促進される結果であると考えられているが、抗痙攣剤服用時のVD代謝についてはなお明確ではない。この点を明らかにするため著者は抗痙攣剤を服用しているてんかん児の血清25-OH-Dの経時的な変化を追求し、PB単独服用時と多種類の抗痙攣剤服用時の25-OH-Dの動態について検討した。

### 〔対 象〕

- ① 対象群：抗痙攣剤非服用てんかん児28例で、年齢は1才から15才であった。
- ② PB単独服用群：PB単独服用てんかん児51例で、年齢は1才から13才であった。痙攣はよくコントロールされていた。PBの服用期間は1カ月から7年で、PB服用量は2～8mg/kg/日であった。
- ③ 多剤服用群：多種類の抗痙攣剤服用てんかん児48例で、年齢は1才から16才であった。痙攣は16例(35%)でコントロールできていなかった。服用期間は1カ月から12年で、抗痙攣剤数はPB+DPHの2剤が26例で、他の22例ではPB+DPHに他の1～4剤が付加されていた。上記3群は精神運動発達正常で、戸外活動、食餌摂取状況も問題はなかった。
- ④ クル病群：多種類の抗痙攣剤服用中にクル病を発症したてんかん児5例で、年齢は1才から10才

であった。痙攣は全例コントロールが困難であった。服用期間は9カ月から10年で、多剤服用群に比し抗痙攣剤の種類が多く、より大量で、より長期間服薬していた。全例精神運動発達は高度遅延し、屋内での生活が主で日光にあたる時間は不足し、栄養状態は不良であった。

#### 〔方法〕

血清25-OH-Dの測定はBelseyらのrapid assayに準じて、VD欠乏ラット血清をbinding proteinとしてcompetitive protein binding assayにより測定した。なお一部の検体についてはrapid assayによる25-OH-D値とSephadex LH-20 column chromatographyで25-OH-Dを分画後にassayを行った値とを比較検討した。Ca, Pの測定はテクニコン自動分析装置で、Alkaline phosphatase (以下Al-P),  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase (以下 $\gamma$ -GTP)の測定は日本電子製自動分析装置で行った。

#### 〔結 果〕

1. rapid assayで測定した血清25-OH-DはSephadex LH-20 column chromatographyによる分画後測定した値よりやや高値を示したが、両者は150ng/mlまで直線的な有意の相関を示した。(r=0.973,  $P<0.001$ )

#### 2. てんかん児の血清25-OH-D値

- ① 対照群の血清25-OH-D値は $43.8 \pm 18.0$  (M $\pm$ SD) ng/mlであった。
- ② PB単独服用群の血清25-OH-D値を服用期間別にみると、PB服用後1～2週ですでに平均81.7 ng/mlと上昇し、1～2カ月では平均93.9 ng/mlで対照群に比し有意の差で( $P<0.001$ )高値を示した。服用後3～5カ月では平均54.4 ng/mlと低下してきて対照群の値に近づき、6カ月以後では低値を示した。
- ③ 多剤服用群の血清25-OH-D値を服用期間別にみると、多剤服用後1～2カ月の短期間ですでに平均23.7 ng/mlと有意の差で( $P<0.001$ )低値を示した。3カ月以後もほぼ同レベルの低値を示した。
- ④ クル病群の血清25-OH-D値は $12.6 \pm 8.7$  ng/mlで対照群に比し有意の差で( $P<0.001$ )低値であった。

#### 3. 血液化学所見

多剤服用群で $\gamma$ -GTPの有意の上昇を認めた。クル病群ではCa, Pは低値を示し、Al-P,  $\gamma$ -GTPは高値を示した。

#### 〔総 括〕

rapid assayで測定した血清25-OH-D値はSephadex LH-20 column chromatographyによる分画後に測定した値よりやや高値を示したが、両者は150 ng/mlまで直線的な有意の相関を示した。したがってrapid assayによる血清25-OH-Dの測定は十分な信頼性を有していると考えられた。抗痙攣剤非服用てんかん児では血清25-OH-Dは $43.8 \pm 18.0$  ng/ml (M $\pm$ SD)と従来の報告と一致した値が得られた。PB単独服用群では服用開始1～2カ月後に血清25-OH-Dは有意の差で高値を示したが、その後徐々に減少し、6カ月以後では低値を示した。多剤服用群では服用開始1～2カ月の極めて早期から血清25-OH-Dは著明に低下し、それ以後も低値であった。クル病群では血清25-OH-Dはより

低値傾向があった。このようにPB単独服用てんかん児と多剤服用てんかん児とでは、抗痙攣剤服用開始後の血清25-OH-Dの動態に差があり、PB単独服用と多剤服用の場合には肝臓の水酸化酵素誘導に差異があることが示唆された。著者の成績から多剤服用では1～2カ月の極めて早期から、またPB単独服用でも6カ月以後に軽度ではあるがクル病発症の準備状態にあることが考えられるので、特に注意深い観察が必要であると思われた。抗痙攣剤服用時の適切なVDの投与方法は今後検討すべき課題と考えられる。

### 論文の審査結果の要旨

本論文は抗痙攣剤服用開始後の血清25-hydroxyvitamin Dの動態をしらべ、Phenobarbital単独服用では1～2カ月で高値になるが、その後徐々に低下し、6カ月以後低値になること、またDiphenylhydantoinを含む多剤服用では1～2カ月の極めて早期から著しく低値になることを明らかにした。そして抗痙攣剤服用時にはVitamin Dの予防的投与が必要であることを示唆した。

本論文は抗痙攣剤服用中に発症したクル病の病態の理解や診断治療に役立つものであり、医学博士の学位に値するものと認める。