

| | |
|--------------|--|
| Title | 長期抗てんかん薬服用小児における脂質過酸化とビタミンE |
| Author(s) | 長浦, 智明 |
| Citation | 大阪大学, 1987, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/35841 |
| 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。 |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【63】

| | |
|---------|------------------------------|
| 氏名・(本籍) | 長 浦 智 明 |
| 学位の種類 | 医学博士 |
| 学位記番号 | 第 7897 号 |
| 学位授与の日付 | 昭和 62 年 10 月 13 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 | 長期抗てんかん薬服用小児における脂質過酸化とビタミン E |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 藪内 百治 |
| | (副査) 教授 西村 健 教授 和田 博 |

論文内容の要旨

〔目的〕

抗てんかん薬の長期服用による副作用は数多く報告されているが、ビタミン E についての報告は極めて少ない。ビタミン E は抗酸化剤としての働きがあることが知られている。抗てんかん薬長期服用による血清ビタミン E の低下は、生体における酸化障害（過酸化）の結果と推察される。これを検証するために、抗てんかん薬服用小児の血清を用いて血清ビタミン E、血清過酸化脂質、血清総脂肪酸組成を測定し、これらの値の変動におよぼす要因について検討した。さらに動物実験を行ない、責任薬剤について若干の検討をした。また、その結果をふまえて抗てんかん薬服用小児に、d-1-alpha-tocopherol acetate を経口投与し、その結果を検討した。

〔方法ならびに成績〕

血清ビタミン E は、阿部らの蛍光法および高速液体クロマトグラフィーを用いる方法で測定し、血清過酸化脂質は八木法を、血清総脂肪酸組成はガスクロマトグラフィーを用いる Haan の方法を用いて分析した。また動物実験をビタミン E 欠乏食ラットで行ない、Phenobarbital (75mg/kg/日, 5日間) 腹腔内投与後の肝臓ビタミン E と肝臓過酸化脂質を測定した。1-16歳の服薬していない対照群の血清ビタミン E 値は加齢とともに増加し、8歳で成人の平均値に達した。そこで、1-7歳と8-16歳の2群にわけて検討した。1-7歳では対照群と抗てんかん薬服用群の血清ビタミン E 値に有意差はなかったが、8-16歳では抗てんかん薬服用群が有意に値をとり、6年以上の長期服用と3剤以上の多剤服用が危険因子と考えられた。単剤服用群で血清ビタミン E 値を比較検討すると Phenobarbital 単剤群の平均値が最も低かった。またビタミン E 欠乏食ラットに Phenobarbital を投与すると、肝臓ビタミン E 値の

低下と肝過酸化脂質の増加が確認され、Phenobarbitalが患者の血清ビタミンE値の低下と深く関与していると考えられた。血清ビタミンEの低下はalpha-tocopherolが主体で、gamma-tocopherolは逆に増加していた。対照群の血清過酸化脂質値は年齢による差がなかった。抗てんかん薬服用群の血清過酸化脂質値は対照群より有意に高値で、3剤以上の多剤服用者に高値をとるものが多かった。服薬年数とは相関が見出せず、服薬年数の短い者でも高値をとるものがあった。血清総脂肪酸組成は年齢による差はなかったが、抗てんかん薬服用群では対照群にして、必須脂肪酸であるリノール酸の比率が減少していた。血清ビタミンE（特にalpha-tocopherol）の低下、血清過酸化脂質の増加、多価不飽和脂肪酸であるリノール酸の比率の減少は、抗てんかん薬長期治療の副作用であり、血清脂質過酸化の結果であると考えられる。

血清ビタミンE値が低値を示す患者d-1-alpha-tocopherol acetate 3 mg/kg/日ないし5 mg/kg/日、分2、1カ月経口投与し、その前後で投与効果を検討したところ、血清総tocopherol値の増加、血清alpha-tocopherol値の増加、gamma-tocopherol値の減少、血清過酸化脂質値の低下を認めた。血清総脂肪酸組成ではリノール酸とアラキドン酸の比率が増加した。

[総括]

抗てんかん薬長期服用小児において、血清ビタミンEの低下が確かめられた。また血清ビタミンEの低下は、特に6年以上の長期服用と3剤以上の多剤服用者によくみられ、ビタミンE同族体の中ではalpha-tocopherolの低下が主体であり、gamma-tocopherolは逆に増加していた。抗てんかん薬の中では臨床成績および動物実験より、Phenobarbitalが強く関与していると推察された。一方、血清過酸化脂質は増加しており、3剤以上の多剤服用者に高値をとる者が多かったが、服薬年数とは関係がなかった。血清総脂肪酸組成では、多価不飽和脂肪酸の比率が減少しており、この多価不飽和脂肪酸の減少は、肝臓での脂質過酸化の亢進の反映であろう。抗酸化剤であるビタミンE、中でもalpha-tocopherolの経口投与によって、抗てんかん薬服用小児の血清alpha-tocopherolの増加、gamma-tocopherolの減少、血清過酸化脂質の低下、多価不飽和脂肪酸の比率の増加を認めた。以上の結果から抗てんかん薬服用小児でみられる血清脂質過酸化反応の亢進現象は、alpha-tocopherolの投与により改善できると考えられた。抗てんかん薬服用小児では、日常診療において血清ビタミンE値や血清過酸化脂質値を測定して、それらの値に異常があれば治療としてd-1-alpha-tocopherol acetateの補充療法を行なうことが肝要である。

論文の審査結果の要旨

抗てんかん薬服用による副作用をビタミンE（ \bar{V} ・E）について検討した。抗てんかん薬服用患者において、血清 \bar{V} ・Eの低下、血清過酸化脂質（LPO）の増加、血清総脂肪酸組成でのリノール酸の減少を認めた。 \bar{V} ・E低下は3剤以上の多剤服用と6年以上の長期服用患者に著明であった。血清LPOも多剤服用者で高値を示したが、服薬年数とは関係なく、 \bar{V} ・E低下よりも早期から上昇していること

を認めた。さらに患者に alpha-tocopherol を投与した結果、血清 \bar{V} 、E の増加、血清 LPO の低下、リノール酸の増加をみたことより、alpha-tocopherol が抗てんかん薬投与により血清の脂質過酸化反応の亢進、 \bar{V} 、E の低下を防止できる可能性を推察させた。

これらの研究結果は、抗てんかん薬長期服用小児の薬物療法と医学管理に貢献するところが大きく、本論文は医学博士の学位論文として十分に価値あるものと認める。