

C-2 抗けいれん剤投与中の Reye-like 症候群の早期発見

研究協力者 大 浦 敏 明 大阪市環境保健協会

共同研究者 福 田 優 子 大阪市立小児保健センター

目 的

バルプロ酸，ホパンテン酸カルシウム投与中の Reye-like 症候群の報告が注目されているが，本症の病態については不明の点が多い。今回，我々は，バルプロ酸，ホパンテン酸カルシウム投与中の患者について，血中 NH_3 を測定し，高アンモニア血症の頻度を調査すると共に，高アンモニア血症をひき起こす要因について臨床的に検討し，本症の早期発見と予防システムの確立を図ることを目的とした。

方 法

VPA，Hopate 投与中の232名を対象とした。投薬内容の内わけは表1に示すとうりである。年齢分

表1 VPA, HOPATEの調査例数

与薬内容	例数	%
VPA 単独	140	60.3
HOPATE 単独	19	8.2
VPA+HOPATE	9	3.9
その他併用	64	27.6
合 計	232	100.0

布は表2に示した。投与期間は表3に示したとおりである。服用2-3時間後に、血中NH₃と同時に、VPA血中濃度、血中乳酸ピルビン酸、アミノ酸、肝機能血中尿中カルニチンなどを測定した。血中NH₃の測定は酵素法を用い、L-カルニチンの測定は、McGarryらの方法に準拠した。

年齢、投与量、投与期間、栄養状態なども考慮した血中NH₃との相関関係をコンピューターを用いて分析した。

表2 年齢分布

年齢	例数	%	年齢	例数	%
0	0	0.00	10	25	10.78
1	4	1.72	11	15	6.47
2	15	6.47	12	10	4.31
3	14	6.03	13	7	3.02
4	26	11.21	14	6	2.59
5	17	7.33	15	3	1.29
6	12	5.17	16	8	3.45
7	28	12.07	17	4	1.72
8	15	6.47	≥18	8	3.45
9	15	6.47	合計	232	100.00

表3 与薬期間について

期間(年)	例数	%	期間(年)	例数	%
0	48	20.69	6	1	0.43
1	51	21.98	7	5	2.16
2	54	23.28	8	2	0.86
3	21	9.05	9	2	0.86
4	22	9.48	≥10	10	4.31
5	16	6.90	合計	232	100.00

結 果

1) 血中NH₃

①血中NH₃値は、VPA単独投与群で40.9±20.6 μg/dl、VPAを含む多剤併用群で51.9±29.3 μg/dl、VPA+Hopate投与群40.7±23.5 μg/dl、Hopate単独投与群30.8±11.5 μg/dlであり、多剤併用群で高値を示した。VPAを含む多剤併用群では、VPA単独例に比べてp<0.01で有意に血中NH₃は高値

を示した。血中 NH_3 と年齢、投与期間との間には相関は認められなかった。又、VPA血中濃度と血中 NH_3 との相関も認められなかった。($r = 0.010$ N. D.)

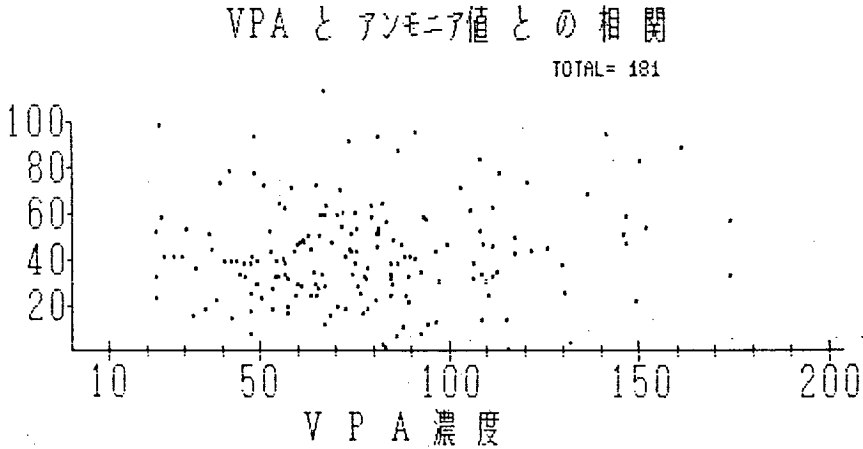


図1 VPA血中濃度と血中 NH_3

②80 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の高アンモニア血症をきたした例は14例であり、対象の6%に認めた。内わけは、VPA単独投与群7例(4.7%)、Hopate単独投与群0例、Hopate+VPA投与群1例、VPAを含む多剤投与群6例(9.5%)であり、VPAを含む多剤投与群に多く認められた。いずれも臨床的には無症状であり、肝機能も正常範囲を示した。

このうち2例で、100 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上のアンモニア値を示したが、2例ともに多剤併用例であり、重症心身障害児で栄養状態も不良であった。

血中 NH_3 が80 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の値を示した例についても、血中 NH_3 とVPA血中濃度との間に相関は認められなかった。

2) 血中乳酸

血中乳酸は、VPA単独投与群で $14.6 \pm 5.6 \text{ mg}/\text{dl}$ 、VPAを含む多剤投与群で $13.4 \pm 6.0 \text{ mg}/\text{dl}$ 、VPA+Hopate投与群で $17.4 \pm 11.3 \text{ mg}/\text{dl}$ 、Hopate単独投与群で $12.6 \pm 5.2 \text{ mg}/\text{dl}$ を示した。VPA+Hopate投与群でやゝ高い傾向を示したが、VPA単独投与群とVPAを含む多剤併用群との間に有意差を認めなかった。

血中乳酸と年齢、投与期間、VPA血中濃度との相関は認められなかった。血中乳酸と血中 NH_3 とも相関を示さなかった。

3) 肝機能

1例で γ -GTPが高値を示した他は肝機能に異常を認めなかった。

4) 血清遊離カルニチン

①血清遊離カルニチンの各投与群毎の平均値は図2に示すとうりである。VPA単独投与群では $561.6 \pm 127.6 \mu\text{g/dl}$, VPAを含む多剤併用群で $578.1 \pm 150.4 \mu\text{g/dl}$, VPA+Hopate投与群で $495.1 \pm 179.3 \mu\text{g/dl}$ を示した。PB投与群で $706.2 \pm 65.4 \mu\text{g/dl}$, Hopate単独投与群で $786.8 \pm 173.8 \mu\text{g/dl}$ を示した。VPA投与群ではVPA非投与群に比べて、血清遊離カルニチンは $p < 0.05$ で有意に低下を示していた。

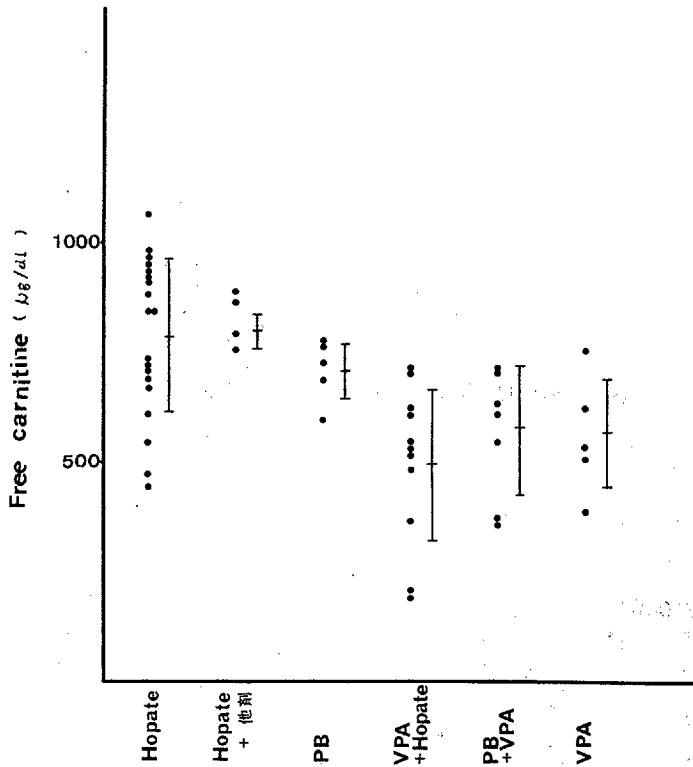


図2 血清遊離カルニチン

②VPA投与例に於いては、血中 NH_3 と血清遊離カルニチンは有意な逆相関が認められた。 $(r = -0.689, p < 0.01)$ Hopate投与例においては、血中 NH_3 と血清遊離カルニチンの有意の逆相関は認められなかった。

③VPA血中濃度と血清遊離カルニチンとは相関を認めなかった。

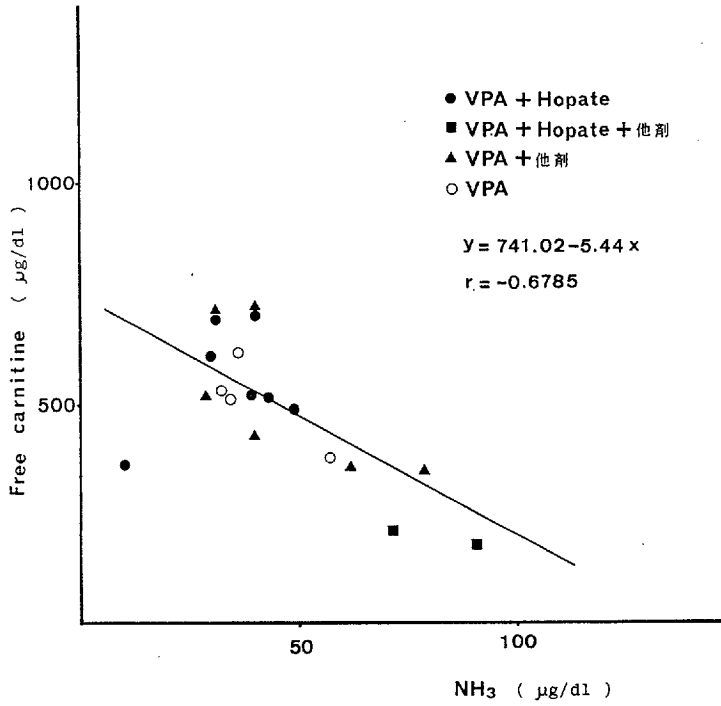


図3 VPA投与例における血中NH₃と血清遊離カルニチン

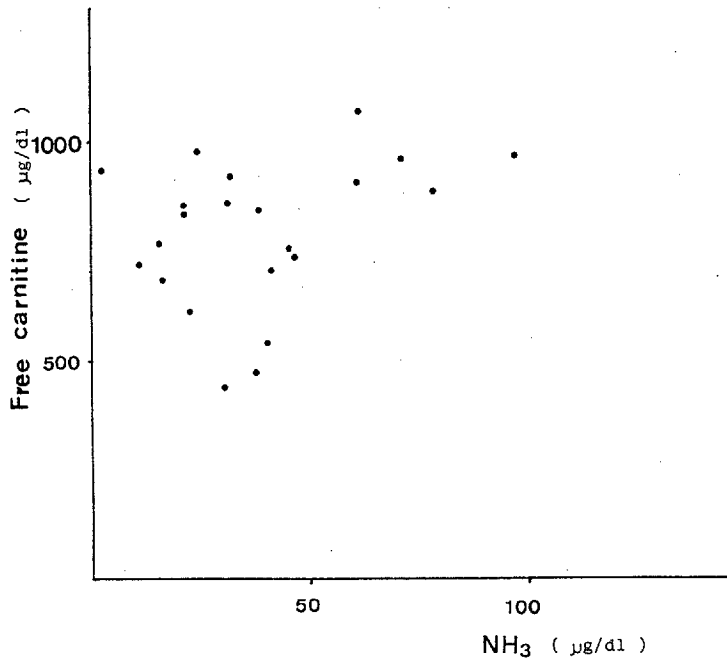


図4 ホパンテン酸Ca投与例における血清NH₃と血清遊離カルニチン

結論及び考案

① VPA投与中に、Reye-like症候群として発症する以外にも、高アンモニア血症を呈する潜在的な症例が存在することが示唆された。

② 特にVPAを含む多剤併用例では、VPA単独投与例に比べ有意に高値を示した。

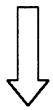
③ 多剤併用例、重症心身障害児で80 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の高アンモニア血症が多くみとめられたことより、栄養状態、筋肉量と血中 NH_3 との相関について検討を要すると考えられた。

④ 血中 NH_3 と血中遊離カルニチンとはVPA投与群において、明らかな逆相関を示したが、Hop-ate投与例では、この逆相関は認められていない。これは、VPAがカルニチンを介するミトコンドリアに於ける β 酸化に何らかの影響を与えていることを示唆している。

⑤ 重症心身障害児、多剤併用例、栄養状態の不良の患児、血清カルニチン低値を示す例などのように、risk factorの高い例においては血中 NH_3 の頻回のチェックと共に、カルニチンの予防投与などの処置が望ましい。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



目的

バルプロ酸,ホパンテン酸カルシウム投与中の Reye-like 症候群の報告が注目されているが,本症の病態については不明の点が多い。今回,我々は,バルプロ酸,ホパンテン酸カルシウム投与中の患者について,血中 NH_3 を測定し,高アンモニア血症の頻度を調査すると共に,高アンモニア血症をひきおこす要因について臨床的に検討し,本症の早期発見と予防システムの確立を図ることを目的とした。