6. 抗痙攣剤内服児の抗核抗体と抗ヒストン抗体の測定

研究協力者　藤川　敏[*1]
共同研究者　道広成美[*1]，有泉基水[*1]，大久保　修[*2]，矢花利捷[*3]
顧　　問　大国真彦[*2]

〔研究目的〕

全身性エリテマトーデス（SLE）の病因には諸説あり，不明であるが，唯一の確実な原因として薬剤誘発性 SLE がある。これらの薬剤にはヒドララジン，プロカインアミド，ジフェニールヒダントインなどが挙げられる。小児では抗痙攣剤が原因となっている症例が多い。SLE の症例では自己抗体の一つとして抗核抗体，抗 DNA 抗体，抗ヒストン抗体，抗 RNP 抗体などが陽性となる。このうち薬剤誘発性 SLE では，抗ヒストン抗体の陽性率が95％以上となる[1]。

小児科領域では抗痙攣剤を長期に内服する症例が比較的多く，これらの症例で実際に SLE 様症状が出現する例は稀ではあるが，抗核抗体が陽性を示す症例は3～4％を占める[2]。本研究の目的は，抗痙攣剤を長期内服している症例のうち，抗核抗体が陽性例に抗ヒストン抗体を測定し，薬剤誘発性 SLE の発症を未然に防ぐことを目的とした。

〔研究対象と方法〕

独協医大越谷病院，日本大学板橋病院，東京共済病院の各小児科で，抗痙攣剤を長期に内服中の患者で抗核抗体陽性者を対象とし，陰性者は23例を副作用検査，抗痙攣剤血中濃度測定の際から選択した。

抗ヒストン抗体は免疫螢光抗体間接法で測定した。

〔成　　績〕（表1）

抗痙攣剤内服患者中の4例が抗核抗体が陽性を示した。これらの患者はヒダントール®（フェノバルビタール，ジフェニールヒダントイン，安ナカの合剤），ルミナール®（フェノバルビタール），エメサイド®（エトスクシミド），マイソリンのいずれかを内服中であった。また，投与期間は初期から必ずしも同一薬剤を同一量使用していないが，2年から17年でいずれもてんかんの症例であった。

抗ヒストン抗体は抗核抗体陽性の4例，陰性の23例の全例で陰性であった。

〔考　　按〕

薬剤誘発性 SLE は SLE の原因として唯一の確定された病因であり，また同時に，予防可能でもある。小児で抗痙攣剤を内服する症例は多く，独協医大越谷病院小児科外来では，長期投与されている患者は全外来患者の8.7％にあたる。抗痙攣剤による薬剤誘発性 SLE はむしろ稀な疾患であるが，無症候で，抗核抗体が陽性となる症例は，同剤長期内服患者の3～4％にみられる。これらの薬剤として，フェノバルビタール，ジフェニールヒダントイン，エトスクシミド，カルマゼパム，アレビアチンなどが知られており，一方，同じ抗痙攣剤でもバルプロ酸ナトリウムなどは誘因とならないと報告されている[3)4)]。本研究の対象となった症例でも，抗核抗体陽性例は，フェノバルビタール，ジフェニールヒダントイン，エトスクシミド，マイソリンで従来の報告と一致していた。

抗ヒストン抗体は抗核抗体の一種である。自然

*1　独協医科大学越谷病院小児科学教室
*2　日本大学医学部小児科学教室
*3　東京共済病院小児科

表1　抗てんかん薬投与中患者の抗核抗体と抗ヒストン抗体

	症　　例	薬　　剤	投薬期間	抗核抗体	抗ヒストン抗体
1	H.K.　6才 男	デパケン	1年2月	(－)	(－)
2	K.M.　3才 女	ルミナール・テグレトール	3年	(－)	(－)
3	K.K. 12才 女	デパケン	6月	(－)	(－)
4	K.T.　8才 男	ルミナール	4年	(－)	(－)
5	M.M. 10才 女	デパケン・マイソリン・テグレトール	5年	(－)	(－)
6	S.Y. 13才 男	ペンザリン	5年	(－)	(－)
7	S.K.　7才 女	ルミナール・テグレトール	1年2月	(－)	(－)
8	Y.H.　6才 男	ルミナール	3年	(－)	(－)
9	O.M. 11才 女	デパケン	1年	(－)	(－)
10	M.M.　8才 男	テグレトール	6月	(－)	(－)
11	H.S. 13才 女	ルミナール・テグレトール	10月	(－)	(－)
12	K.S. 18才 女	ヒダントールF・カンベタール	14年	(－)	(－)
13	S.M. 14才 男	デパケン・エピレオ・カンベタール	6年	(－)	(－)
14	Y.T.　3才 女	セルシン・デパケン	1年6月	(－)	(－)
15	T.T. 20才 女	アレビアチン・マイソリン	10年	(－)	(－)
16	I.M. 11才 男	ルミナール	6年	(－)	(－)
17	S.U. 13才 女	ヒダントールF	4年	(－)	(－)
18	H.K. 12才 女	ルミナール	3年	(－)	(－)
19	M.Y. 10才 女	デパケン	5年	(－)	(－)
20	T.K.　8才 女	アレビアチン	3年	(－)	(－)
21	K.Y. 14才 男	ヒダントールD	6年	(－)	(－)
22	Y.Y.　8才 女	ルミナール	2年	(－)	(－)
23	S.K. 16才 女	ヒダントールF	5年	(－)	(－)
24	H.K. 12才 男	ヒダントールF	4年	×40	(－)
25	T.K.　8才 女	ヒダントールF	2年	×40	(－)
26	K.F. 14才 女	ルミナール	5年	×40	(－)
27	N.K. 26才 女	エメサイド・マイソリン	17年	×20	(－)

発症 SLE での抗核抗体の陽性率は約20%であるが，薬剤誘発性 SLE での陽性率は90%以上である[5]。

無症候であるが，薬剤内服により抗核抗体陽性例に抗ヒストン抗体を測定した報告は少ない。Epstein ら[6] は薬剤誘発性 SLE の症例と薬剤による抗核抗体陽性で，無症候の例に抗ヒストン抗体を測定している。その結果では，薬剤誘発性 SLE では82%（18例中）が，また抗核抗体陽性で無症候の例では32%（28例中）が抗ヒストン抗体が陽性であったと報告している。しかし，この報告で使用されている薬剤は薬剤誘発 SLE 群でプロカインアミド（13例），ヒドララジン，ペニシラミン，ジフェニールヒダントイン，ジスオピラマイド，エトスクシミドが各1例で，抗痙攣剤の症例が少なく，また年齢も36～86歳で，小児ではない。

Epstein らは薬剤で抗核抗体，抗ヒストン抗体が共に陽性となった症例が，後に SLE 様の症状，症候が出現した症例の有無について記載していない。

今回の我々の調査測定結果では，症例は4例に

すぎなかったが，抗核抗体陽性例で抗ヒストン抗体は陰性であった。また，いずれの症例も抗核抗体，抗ヒストン抗体測定後3か月～2年間であるが，この期間中にSLE様症状は出現していない。したがって，今回の結果から，特定の結論を出すことはできなかったが，薬剤誘発性SLEの発症を防ぐため可能性のある薬剤を長期内服させている症例では，各種の抗核抗体を測定し，抗核抗体陽性の症例では抗ヒストン抗体をも測定すべきであると考える。

§ 文 献

1) Fritzler, m. J., Tan, E. M.：Antibodies to histones in drug-induced and idiopathic lupus erythematosus. J. Clin. Inves., **62**：560, 1978.

2) 江口弘久：抗痙攣剤服用児の抗核抗体出現率. リウマチ, **22**：521, 1982.

3) 木村清次：抗てんかん剤誘発性 Systemic lupus erythematosus. 小児科臨床 **34**：1639, 1981.

4) 東 威：薬物性エリテマトーデス. 臨床免疫, **4**：681, 1972.

5) Grossmann, L. et al：Histon reactivity of drug-induced antinuclear antibody. Arth. Rheum., **24**：927, 1981.

6) Epstein, A., Barland, P.：The diagnosis value of antihistone antibodies in drug-induced lupus erythematosus. Arth. Rheum., **28**：158, 1985.

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

〔研究目的〕

全身性エリテマトーデス(SLE)の病因には諸説あり,不明であるが,唯一の確実な原因として薬剤誘発性 SLE がある。これらの薬剤にはヒドララジン,プロカインアミド,ジフェニールヒダントインなどが挙げられる。小児では抗痙攣剤が原因となっている症例が多い。SLE の症例では自己抗体の一つとして抗核抗体,抗DNA抗体,抗ヒストソ抗体,抗RNP抗体などが陽性となる。このうち薬剤誘発性 SLE では,抗ヒストン抗体の陽性率が 95%以上となる 1)。小児科領域では抗痙攣剤を長期に内服する症例が比較的多く,これらの症例で実際に SLE 様症状が出現する例は稀ではあるが,抗核抗体が陽性を示す症例は 3～4%を占める 2)。本研究の目的は,抗痙攣剤を長期内服している症例のうち,抗核抗体が陽性例に抗ヒストン抗体を測定し,薬剤誘発性 SLE の発症を未然に防ぐことを目的とした。