

## B-25 抗てんかん薬による肝機能障害について

研究協力者：黒川 徹（九州大学小児科）

共同研究者：富田 茂（九州大学小児科）水野勇司（九州大学小児科）

陳 永栄（九州大学小児科）北本育子（九州大学小児科）

坂本亘司（九州大学小児科）

目的：抗てんかん薬による肝機能障害は、日常よく経験される。またバルプロ酸によるReye症候群の報告も散見されるようになった。抗てんかん薬は長期にわたって服用するものであり、その副作用は患者にとって身体的、心理的に大きな問題である。今回、われわれは抗てんかん薬による肝機能障害の実態を把握することを目的として調査を行なった。

対象と方法：対象は昭和59年12月から昭和60年11月までの一年間に当科を受診したてんかん患者で、6ヶ月以上、抗てんかん薬を服用しているものとした。これに該当する症例は591例であり、このうち肝機能検査を施行し、GOT、GPT、 $\gamma$ -GTPのうち一つ以上が異常値を示す例をI群（ $\gamma$ -GTPのみ異常値を示す群）、II群（ $\gamma$ -GTPは正常、GOT、GPTの両者あるいは一方が異常値を示す群）、III群（ $\gamma$ -GTPは異常、GOT、GPTの両者あるいは一方が異常値を示す群）に分類した（表、1）。

結果：今回、調査をした591例のうち、何らかの肝機能障害を示した例は、151例あり、25.5%を占めていた。このうちI群は64例で10.8%、II群は13例で2.2%、III群は74例で12.5%あった（表、2）。肝機能障害を示した151例の平均年齢は男女とも14.4歳で男女間に有意差はなかった（図、1）。男女比は1.36:1であった。当科初診時より初めて肝機能障害示すまでの期間はI群で平均15.6年、II群で平均3.8年、III群で7.2年とII群はI群、III群に比し有意に短かった（図、2）。

肝機能障害を認めた年齢についてはI群で平均15.6歳, II群で9.3歳, III群で14.2歳とII群はI, III群に比し有意に低年齢であった(図. 3)。

使用されていた抗てんかん薬の数はI群が平均3.2剤, II群が2.4剤, III群が3.4剤であり, II群はIII群に比し有意に抗てんかん薬の数が少なかった。

肝機能障害をきたす推定薬剤をフェノバル(PB), フェニトイン(PHT), カルバマゼピン(CBZ), バルプロ酸(VPA)について検討した。I群では単剤使用は4例のみでI群の6%を占めていた。I群の推定薬剤で使用頻度が多いのはPHTで, 以下PB, CBZ, VPAの順となっていた(表. 3)。

II群での単剤使用は4例でII群の31%占めていた。II群の推定薬剤で使用頻度が多いのはPBで, 以下CBZ, VPA, PHTの順となっていた(表. 4)。

III群では単剤使用は5例でIII群の7%を占めていた。III群の推定薬剤で最も使用頻度が高いのはPHTで, 以下PB, VPA, CBZの順となっていた(表. 5)。

I, II, III群間のGOT値を比較するとI群の平均は $22.7 \pm 5.3$  U/L, II群では $48.1 \pm 13.8$  U/L, III群では $41.4 \pm 16.8$  U/Lとなり, II, III群はI群に比し有意に高値を示した(図. 4)。

GPT値についてもI群は平均 $22.9 \pm 8.5$  U/L, II群は $50.6 \pm 9.0$  U/L, III群は $61.9 \pm 29.1$  U/LとII, III群はI群に比し有意に高値を示した(図. 5)。

$\gamma$ -GTP値についてはI群の平均は $88.7 \pm 37.3$  U/L, II群では $35.4 \pm 11.2$  U/L, III群では $133.9 \pm 75.6$  U/LとI, II, III群間の全てに有意差を認めた(図. 6)。

考察: 抗てんかん薬による肝障害についての報告は致死的なものが多い(1)。

近年ではバルプロ酸によるReye like syndromeの報告も散見される(2)。

日常みられる抗てんかん薬による肝機能障害についてはAigesらの報告にみられるように $\gamma$ -GTP, GOT, GPTの異常出現率が高い(3)。

特に $\gamma$ -GTPの異常はPHTの酵素誘導によるものとする考え方が一般的で肝バイオプシーの結果から, 肝の滑面小胞体の増生, それに伴う肝細胞の膨化が確認されている(3)。

佐野らはPHT, PB, CBZ, VPAを使用した患者のうち $\gamma$ -GTPの異常は約50%にみられるとしている(4)。

今回のわれわれの調査では $\gamma$ -GTPのみ異常であるI群は約11%と低率であったが,  $\gamma$ -GTPの異常を示した

例（Ⅰ群＋Ⅲ群）は23.3%と頻度は高かった。明らかな肝機能障害を示した例（Ⅱ群＋Ⅲ群）は14.7%とHarveyら（3）の報告17.5%に近い値をとった。肝機能障害をきたした年齢および初診時からの期間はいずれもⅡ群が低値であることより、GOT、GPTの異常は比較的早期に出現しやすいことを意味している。また、Ⅲ群はⅠ群に比し有意に $\gamma$ -GTPが高値をとることより、 $\gamma$ -GTPの異常の程度が強いとGOT、GPTの異常を伴ないやすいことが示唆された。抗てんかん薬の剤数については、 $\gamma$ -GTPの異常を伴うものほど剤数が多い傾向がうかがわれた。 $\gamma$ -GTPの異常を伴ないやすい薬剤として使用頻度が最も高いのはPHTであるが、Ⅲ群での使用頻度がⅠ群のそれに比し著増しているのはVPA、PHTでVPAが肝細胞障害に関与している可能性も考えられた。

結論： $\gamma$ -GTPの異常を示すものは過去一年間の外来患者受診者の23.3%を占め、GOT、GPTの一方、または両者とも異常を示すものは14.7%を占めていた。 $\gamma$ -GTPの異常がある場合、その値が高いほどGOT、GPTの異常が出現しやすかった。 $\gamma$ -GTPの異常をきたす薬剤はPHTの関与が大であった。

#### 文献

- (1) Jacobi, G., Thorbeck, R., Ritz, A., Janssen, W. and Schmidts, H. L.: Fatal hepatotoxicity in a child on phenobarbitone and sodium valproate. *Lancet.*, 1, 712-713, 1980.
- (2) Böhles, H., Richter, K., Wagner-Thiessen, E. and Schäfer, H.: Decreased serum carnitine in valproate induced Reye syndrome. *Eur. J. Pediatr.*, 139, 185-186, 1982.
- (3) Aiges, H.W., Daum, F., Olson, M., Kahn, E. and Teichberg, S.: The effects of phenobarbital and diphenylhydantoin on liver function and morphology. *J.P.*, 97, 22-26, 1980.
- (4) Sano, J., Kawada, H., Yamaguchi, N. et al.: Effects of phenytoin on serum  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase activity. *Epilepsia.*, 22, 331-338, 1981.

表1. 肝機能障害を示した症例の分類

I群	$\gamma$ -GTP > 60U/L, GOT and GPT < 40U/L
II群	$\gamma$ -GTP < 60U/L, GOT and/or GPT > 40U/L
III群	$\gamma$ -GTP > 60U/L, GOT and/or GPT > 40U/L

表2. 肝機能障害の発生率

群	例数/総数	発生率 (%)
I	64/591	10.8
II	13/591	2.2
III	74/591	12.5
計	151/591	25.5

表3. I群の推定薬剤

	1剤	2剤	3剤	4剤以上
PB	1	13	15	18
PHT	2	12	23	17
CBZ		4	17	15
VPA	1	1	2	13

表4. II群の推定薬剤

	1剤	2剤	3剤	4剤以上
PB	1	3	1	2
PHT	2	1		1
CBZ		2	1	3
VPA	1		1	3

表5. III群の推定薬剤

	1剤	2剤	3剤	4剤以上
PB	2	14	13	22
PHT	3	16	17	28
CBZ		4	11	21
VPA		3	5	20

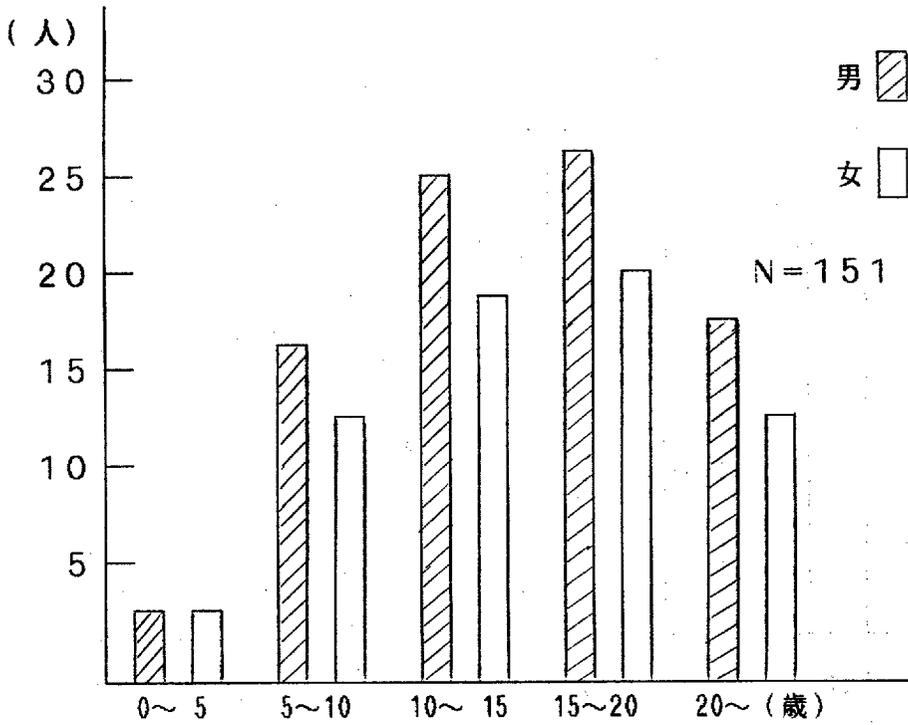


図1 肝機能障害を示す症例の年齢分布

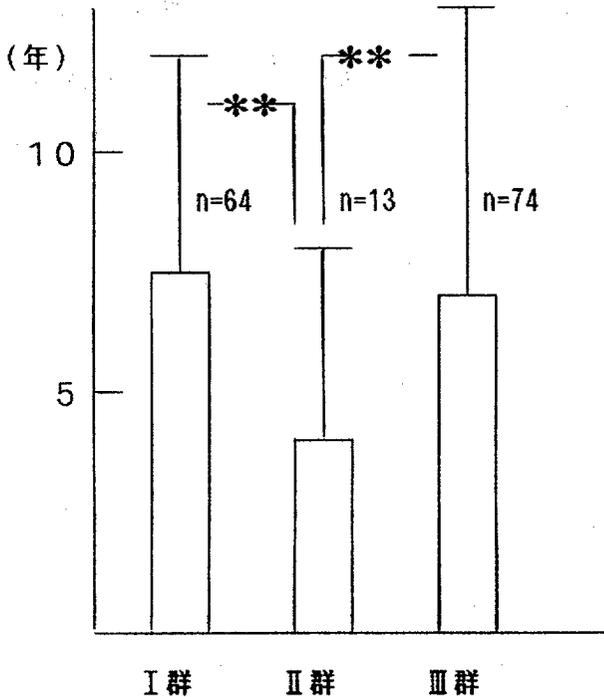


図2. 初診時より肝機能障害を示すまでの期間  
(\*\*P<0.01)

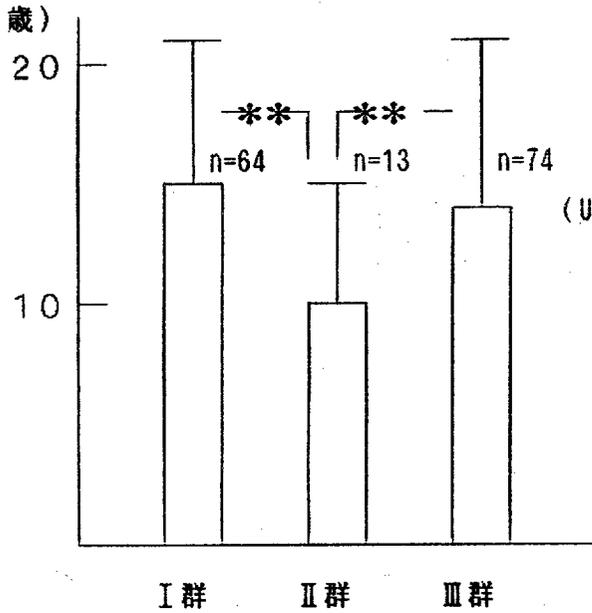


図3. 肝機能障害時の年齢  
(\*\*P<0.01)

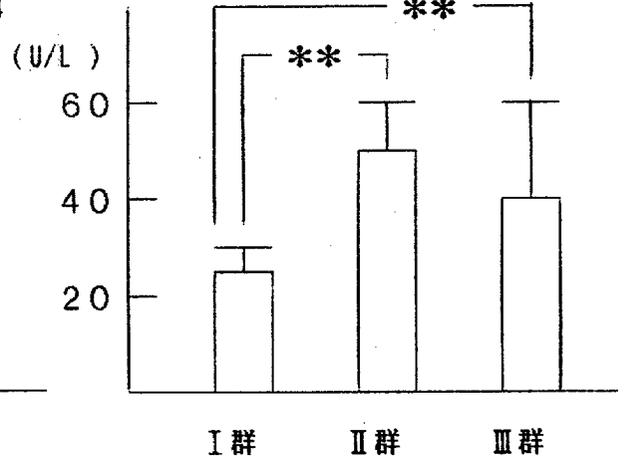


図4. 各群のGOT値  
(\*\*P<0.01)

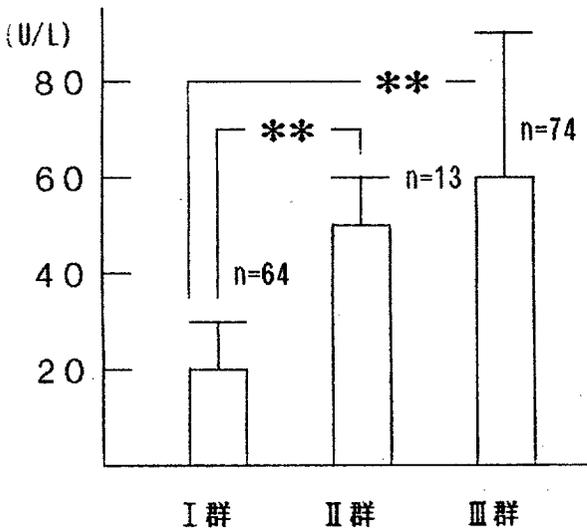


図5. 各群のGPT値  
(\*\*P<0.01)

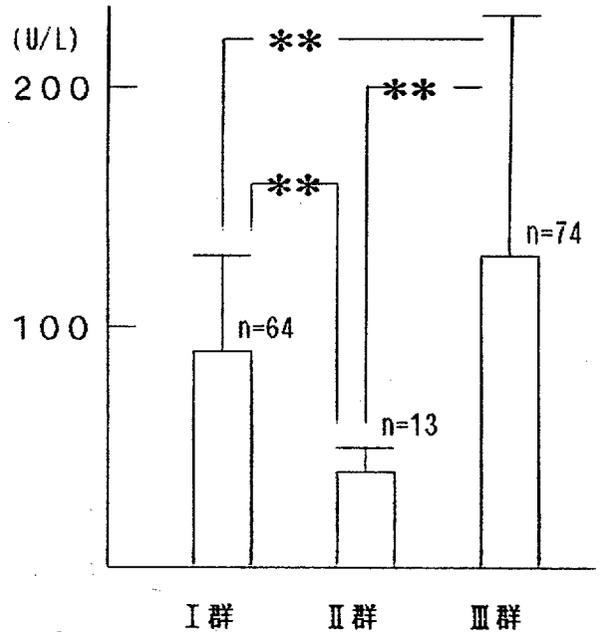
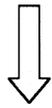


図6. 各群のγ-GTP値  
(\*\*P<0.01)



## 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: 抗てんかん薬による肝機能障害は、日常よく経験される。またバルプロ酸による Reye 症候群の報告も散見されるようになった。抗てんかん薬は長期にわたって服用するものであり、その副作用は患者にとって身体的、心理的に大きな問題である。今回、われわれは抗てんかん薬による肝機能障害の実態を把握することを目的として調査を行なった。