

抗てんかん剤の血清アルカリ性フォスファターゼ， カルシウムならびに無機燐に及ぼす影響—追跡調 査結果も含めて—

鈴木喜八郎 大沼悌一 兼子直
KIHACHIRO SUZUKI TEIICHI ONUMA SUNAO KANEKO

弘前大学医学部神経精神医学教室 (主任 佐藤時治郎 教授)

斎藤文男
FUMIO SAITO

弘前てんかん研究所 (所長 佐藤時治郎 教授)

(13. VII. 1977 受付)

はじめに

抗てんかん剤の投与によって、てんかん発作を抑制するためには、長期間にわたる規則的な服薬が是非とも必要である。その上、2剤以上の抗てんかん剤の併用投与を要する症例は決して少なくない。このため抗てんかん剤服用による急性中毒ならびに副作用出現に常日頃注意を払っている必要がある。¹⁾

これらの副作用として、Reynolds は神経、造血器官、骨、結合組織、皮膚、肝、内分泌器官、ビタミンおよび重金属代謝、免疫などの障害または不全を挙げている。

このような一連の副作用の中で、骨に関するものについては Wright が血清アルカリ性フォスファターゼ (Al-P) の上昇を指摘したのに始まる。²⁾ ついで、Kruse がてんかん者の骨格を X 線で検索したところでは、対象の 15% に長管骨化骨障害を認め、同時に重篤な X 線所見を示した者 (10%) には血清 Al-P 値の上昇、カルシウム (Ca) と無機燐 (P) 値の低下および高アミノ酸尿がみられたという。³⁾ これらの研究報告に着目した Richens ら

は詳細にわたる検索を行い血清 Al-P 値の上昇と Ca 値の低下を認めた。

これとほぼ時を同じくして、Schmid は、⁵⁾ 青少年のてんかん者に頭蓋骨板間層の肥厚、⁶⁾ 長管骨化骨障害が認められると述べ、Dent らは抗てんかん剤服用中に発生した 4 例の骨軟化症患者について vitamin D₂ の投与と全身の紫外線照射を試み、骨生検所見、血清 Al-P, Ca, 無機 P 値の正常化をみている。

以上の研究報告を検討してみれば、抗てんかん剤が骨の代謝に関与する vitamin D あるいは Ca の代謝障害、腸管吸収障害をひき起こしているのではなかろうかという疑いが生ずる。

ところで、従来の諸報告を通覧すると、血清 Al-P 値の上昇、Ca および無機 P 値の低下を示す症例の発生頻度にはかなりの幅がある。この理由の 1 つに対象群の年齢構成が不統一であることが考えられる。この点、⁷⁾ 諸治らは上記の生体内物質は年齢によって変動することを重視し、年齢に重点をおいて抗てんかん剤がてんかん者の血清 Al-P, Ca ならびに無機 P 値に及ぼす影響について

表 1 対照群および抗てんかん剤服薬群の血清 Al-p 値

	0.5~6歳	7~10歳	11~14歳	0.5~14歳
対照群	19.46± 4.03(8)	22.81± 3.26(9)	19.80±10.10(4)	20.96± 5.28(21)
服薬群	23.12± 3.24(15)*	27.24± 5.63(19)*	26.11±10.18(9)	25.63± 6.33(43)**
	15~20歳	21~30歳	31~69歳	15~69歳
対照群	6.97± 1.51(6)	8.85± 2.52(4)	5.50± 2.26(3)	7.11± 2.27(13)
服薬群	10.69± 4.76(25)	9.51± 4.57(23)	8.98± 2.63(27)*	9.71± 4.06(75)*

Al-p : KAU, () 症例数, **P<0.01, *P<0.05

表 2 対照群および抗てんかん剤服薬群の血清 Ca, 無機P 値

項目	群	0.5~14歳		15~69歳	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
Ca	対照群	14	9.47±0.44	8	9.25±0.77
	服薬群	43	9.35±0.53	73	9.24±0.63
無機P	対照群	13	4.86±0.41	8	3.25±0.71
	服薬群	40	4.59±0.49	73	3.12±0.55

Ca, 無機P : mg/dl

分析報告している。著者らも同様の観点に立ち、とくに年齢に注意を払って検討したが、その結果これまでの諸報告とは異なる成績を得た。また、著者らの知る限りでは追跡調査を行った報告は見当らない。ここでは2年後の追跡調査結果も含めて報告することにした。

I 対象および方法

検査対象については日照時間を一定にするため、昭和48年10月から52年3月までの間に弘前大学神経精神科で通院治療を受けたてんかん者の中で、48年10月~49年3月、49年10月~50年3月、50年10月~51年3月、および51年10月~52年3月の期間中に、血清 Al-P, Ca, 無機 P 値を測定した118例である。年齢は生後6か月より66歳(21.4±14.6歳, 平均±標準偏差)までである。抗てんかん剤の服用期間は1~324か月(78.6±64.9か月)である。対照群は上記の期間中に新患者として当科を受診したてんかん者の中で、抗てんかん剤を投与されたことのない者で、7か月から69歳(14.8±13.9歳)までの34例であ

る。両群ともに TTT, ZTT, S-GOT, S-GPT のいずれかに異常を認めた症例は除外した。

採血は原則として肘静脈から午前10時になされた。血清 Al-P, Ca, 無機 P 値の測定は上記の肝機能検査項目と同様、弘前大学病院中央検査部で施行した。

II 結 果

1. 血清 Al-P 値

未治療の対照群および抗てんかん剤療法下にあるてんかん者の Al-P 値を表 1 に示した。対照群では、7~10歳の群に最高値がある。年齢を経るごとに Al-P 値は低下してゆき、31歳以上になると最低値になる。この間15歳を境として Al-P 値は明らかな変化を示しているのが目につく。服薬群の場合も年齢による Al-P 値推移のパターンは対照群と同様であるが、Al-P 値の平均はいずれの年代でも高値である。これら6群のうち0.5~6歳、7~10歳と31~69歳の3群に推計学的有意の差を認めた。ちなみに、対照群の中には服薬群の Al-P 値を上回っている症例は存在しなかった。

表 3 抗てんかん剤服薬期間と血清 Al-P, Ca, 無機P 値

項目	服薬期間	0.5~14歳		15~69歳	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
Al-P	5年未満	34	25.09±5.67	21	9.59±4.67
	10年未満	9	27.67±8.47	26	10.46±2.67
	10年以上	—	—	28	9.11±2.67
Ca	5年未満	33	9.36±0.52	21	9.52±0.82
	10年未満	10	9.32±0.58	25	9.17±0.39
	10年以上	—	—	27	9.08±0.60*
無機P	5年未満	30	4.64±0.46	21	3.21±0.50
	10年未満	10	4.42±0.55	25	3.14±0.62
	10年以上	—	—	27	3.01±0.53

* P < 0.03

表 4 服用薬剤数と血清 Al-P, Ca, 無機P 値

項目	薬剤数	0.5~14歳		15~69歳	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
Al-P	2剤以下	28	24.83±6.16	29	9.99±4.81
	3剤以上	15	26.72±6.47	46	9.54±3.58
Ca	2剤以下	28	9.42±0.47	28	9.29±0.85
	3剤以上	15	9.22±0.62	45	8.79±1.75
無機P	2剤以下	27	4.62±0.48	28	3.17±0.51
	3剤以上	13	4.52±0.52	45	3.08±0.58

対照および服薬群の Al-P 値が大きく変化する年齢に着目し、14歳以下と15歳以上の2群に分けて、それぞれの平均値を同年代の対照群のそれと比較したところ、両群ともに抗てんかん剤服薬群が対照群よりも Al-P 値は明らかに高値を示している(表1)。

これを、抗てんかん剤服薬期間の面から検討したが(表3)、14歳以下および15歳以上の両群ともに、服薬期間の長短によっては、Al-P の数値は変化しない。また、抗てんかん剤の服用薬剤数により1剤ないし2剤投与群と3剤以上の多数剤投与群の2群に分けてみたが、14歳以下ならびに15歳以上の両群ともに Al-P 値には差がみられなかった(表4)。

2. 血清 Ca 値

対照群の Ca 値は0.5~6歳でてんかん者が9.98 mg/dl (4例)と最高値で年齢を経るにつれ徐々に低下し、31歳以上になると8.80 mg/dl (2例)に至る。服薬群は各年代で対

照群より若干低めであるが有意差は認められなかった。

次に、抗てんかん剤服用患者を14歳以下ならびに15歳以上の2群に分けてみると、それぞれの対照群に比べて両群とも Ca 値は同一であった(表2)。

抗てんかん剤の服薬期間別に Ca の平均値を調べてみると(表3)、14歳以下の群では10年以上にわたって服薬を続けていた症例はないが、服薬期間が長くなっても Ca 値は低下していない。これに対して15歳以上の群では服薬期間が5年未満のものに比べ10年以上のものでは明らかに Ca 値は低下していた。抗てんかん剤の服用薬剤数の違いでは Ca 値に差は認められていない(表4)。

なお、対照群には抗てんかん剤を服用している患者の Ca 値を下回る数値を示した症例は存在しなかった。

3. 血清無機P 値

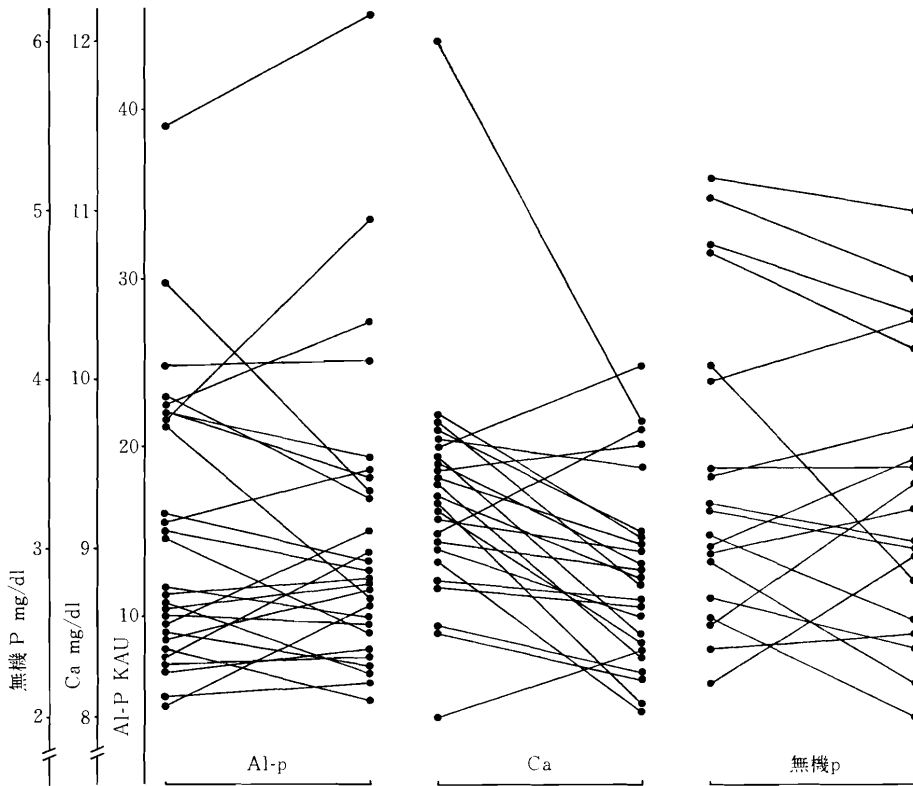


図 1 抗てんかん剤服薬群の2年後の血清 Al-P, Ca, 無機P 値

対照群の無機P値は表1に表示した各年代で平均4.50(4例), 4.85(4例), 5.32(4例), 2.73(3例), 3.90(3例)および3.05 mg/dl(2例)である。有意差はないが, 0.5~14歳の群に含まれる前三者は15歳以上の群に入る後三者よりも高値の傾向が認められる。一方, 服薬群では15~20歳の群を除いて各年代ともに無機P値は対照群よりは低めであるが推計学的有意差は認めなかった。

14歳以下と15歳以上の服薬者である両群における無機P値の平均は, それぞれの年代の対照群の数値と比べて差は見られない(表2)。

抗てんかん剤の服薬期間ならびに服用薬剤数との関係を比較検討したが, いずれの場合も無機P値には差はなかった(表3, 表4)。また対照群では服薬群の無機P値を下回る数値を示したものはなかった。

4. 抗てんかん剤服薬群の血清 Al-P, Ca

および無機P値の経時的変動について

以上で抗てんかん剤服用者118例の初回測定値について述べたが, ここでは初回測定時から満2年を経過した時点で上記体内物質を再測定された29例について, 初回測定値と比較を行った(図1)。2年を経た時点で, 14歳以下の群から年齢が15歳以上に移行した症例はいなかった。

その結果 Al-P 値は27例の約半数14例(51.9%)が上昇していた。Ca 値がかなりの症例で低下をみたことは図から明らかである。すなわち, 24例中19例(79.2%)が初回測定値よりも低下していた。無機P値の低下をみたものは19例中11例(61.1%)で, Al-P 値の上昇に比べ, 低下の比率は高かった。

以上の結果を14歳以下の群と15歳以上の群との2群に分けてみたところ以下のようになった。

Al-P 値の上昇したものは両群の間に大きな差異はなく、14歳以下では9例中5例(44.1%)、15歳以上では18例のうち8例(55.6%)である。Ca 値が低下した症例もそれぞれ9例中7例(77.8%)と14例中12例(85.7%)で、年代別では大差は認められなかった。ところが、無機P値は14歳以下では6例中5例(88.3%)が、15歳以上では13例中6例(46.2%)が低下を示しており、14歳以下では無機P値が低下しやすい傾向にあるという結果が得られた。

III 考 案

1. 血清 Al-P 値について

Wright²⁾が Trinuride を投与した18~62歳のでんかん者50例の20%に、血清 Al-P 値が18~37 KAU という高値を認め、さらに Trinuride を服用したことがなく、diphenylhydantoin, phenobarbital のみの投与を受けていた44例でも7例に同様の所見を見出した。彼は血清 Al-P 値上昇の臨床的意義について他の肝機能検査項目が正常値を示していることから見解を留保したが、原則として Al-P 値が30 KAU 以上になれば Trinuride の減量ないしは中断を計った。これは卓見であったといえよう。その後、前述したごとく4~23歳のでんかん者60例について検索した Kruse³⁾の臨床生化学的所見が報告された。これにひき続き Richens⁴⁾らが、抗てんかん剤を投与されている16歳~70歳のでんかん者160例で Al-P 値の平均値は健康対照群のそれよりも高値であったという。Hunter⁸⁾らは10~16歳のでんかん者105例の24%が正常値の上限を上回っていたといい、Christiansen⁹⁾らは21~70歳の治療中のでんかん者226例と非てんかん者95例を比較したところ前者の Al-P 値は明らかに上昇していたという。

さて、本邦では山中¹⁰⁾が diphenylhydantoin 長期服用者についてはじめて報告したのに始まり、Kazamatsuri¹¹⁾が詳細な報告を行っている。16~51歳のでんかん者を対象に同じ年

代で major および minor tranquilizer を投与されている患者を対照群にして両群の Al-P 値を比較検討した結果で、diphenylhydantoin と phenobarbital とを投与されているてんかん者の Al-P 値の平均値は対照群よりも高値であったという。諸治らの研究では、まず、抗てんかん剤で治療されているてんかん者の Al-P 値は年齢によって変動し15歳まで Al-P 値が高く保持されていることを指摘した。次に、Al-P 値に影響を及ぼすとは考えにくい疾患で整形外科に入院中の患者を対照とし、てんかん者を年齢が4~13歳までの群と14~59歳の群とに区分し比較検討したところ、両群とも対照群よりも明らかに Al-P 値が高いことがわかったと述べている。

著者らの得た成績によると、抗てんかん剤を服用しているてんかん者の Al-P 値の年齢による推移は諸治らの成績と一致していた。また、著者らも14歳以下と15歳以上の服薬群で Al-P 値が上昇していることを確認できたが、14歳以下では0.5~6歳と7~10歳、15歳以上の患者にあっては31~69歳の抗てんかん剤服薬群が Al-P 値の高値を示していることがこの主因をなしているものと考えられる。

さて、対照群が同じくてんかん者であるので、Al-P 値上昇がてんかん性変化によるものとは考えられないという点で Kazamatsuri¹¹⁾と同じ見解である。とすれば、抗てんかん剤服薬群が Al-P 高値を示す原因は抗てんかん剤そのものに求めて差し支えがないと考える。それではこの Al-P がいかなる器官から放出されてきたものであるのか、それが次の問題となるであろう。

Hunter⁸⁾らが10~16歳のでんかん患者について Al-P-isozyme を検討した結果によれば正常値の上限を越した症例では、Al-P の85~100%が骨由来性のもので占められているということである。一方、Wright²⁾の症例(18~62歳)のうち14例を後年再調査した

Richens⁴⁾らは、12例が依然として高い Al-P 値を保ち続けており、Al-P-isozyme を分析すると、8例が肝由来性、2例が骨由来性、2例が骨、肝両者に由来する Al-P であったという。この pilot study をふまえて、16～70歳のてんかん者 160例についてさらに検討を進めた結果、症例によっては、Al-P の100%が肝由来のものであったり、骨由来のものであったりして一定の傾向は見られなかったという。ただ、Al-P 高値の47例では28例の Al-P は肝由来性で、18例が骨由来性であったといい、比較的若い年代(16～25歳)では骨由来性の Al-P であることが多いと述べている。⁴⁾ これらの報告と著者らの得た 0.5～6歳と7～10歳の服薬群で Al-P 値が高いという成績から考えると、乳幼期から思春期(とくに乳幼期)にある抗てんかん剤服用患者の Al-P が骨から直接的に放出されている可能性が大きいのではないかと推定される。一方 31～69歳の抗てんかん剤服薬群が対照群に比べて高い数値を示すのは、脆弱化しつつある骨が抗てんかん剤によって化骨障害が促進されていることを示唆する。

2. 血清 Ca 値について

Hunter⁸⁾らによれば、10～16歳のてんかん者105例中51例(30%)が 9.0 mg/dl 以下の Ca 値を示しているという。17～63歳のてんかん者とそれとほぼ同年齢の非てんかん者を X線学的に分析し脛骨近位部の trabeculation¹²⁾の消失の程度を検討した Sotaniemi¹²⁾らの成績では、第一に X線に異常所見を示す症例はてんかん者に多く、第二に重篤な X線所見を呈するてんかん者は正常所見を示しているてんかん者よりも Ca の平均値は有意に低値であることを見出している。さらに、前記の Richens⁴⁾らは抗てんかん剤服用中の160例(16～70歳)では正常対照群よりも Ca 値が明らかに低下しているといい、Christiansen⁹⁾らも 21～70歳のてんかん者で同様に Ca の平均値が正常対照群に比較して有意に低値であることを見出している。⁷⁾ 諸治ら⁷⁾がてんかん者を13

歳以下と14歳以上の2群に分けて検索した結果でも、Ca 値は両群ともに著明に低下していたという。

以上のように、どの年代に属していても抗てんかん剤を投与されているてんかん者は、Ca 値が低下しているとされているが、著者らが得た成績ではこれらの諸報告とは一致しないことになる。しかし視点を著者らの症例の抗てんかん剤の服薬期間に移し変えてみると、15歳以上の症例群では服薬期間が5年未満の群と10年以上の群とでは、後者が明らかに Ca の平均値は低下していた。14歳以下の群では10年以上にわたって服薬を続けていた症例はなかったので、この点は明らかにしえなかった。さらに、2年後の追跡調査結果では、14歳以下の群では9例中7例(77.8%)が、15歳以上の群でも14例中12例(85.7%)が初回測定時よりも Ca 値が低下しているという成績が得られたのは注目し得る点と思われる。この成績は15歳以上の群では抗てんかん剤の服薬期間が10年以上にわたれば Ca 値の平均値が低下することを支持する知見であるし、14歳以下の症例でも服薬期間が10年以上にわたるものでは、15歳以上の場合と同様の結果がもたらされる可能性を示唆するものといえよう。そのみならず、Ca 低下をきたす要因の一つとして投与薬剤数が多いことを指摘した諸報告^{3,4,12)}に対して、これを否定する著者らの成績を勘案すれば1剤投与の症例であっても、十分な配慮が必要であることをも意味することになる。

抗てんかん剤によると思われる Ca 値低下の成因について、大槻¹³⁾が栄養学上の問題や日光浴の問題も関与しているであろうと指摘している。日光浴については、日光によって7-dehydrocholesterol が cholecalciferol (vitamin D₃) に体内転換することを考えれば、確かに無視しえない問題であろう。

Diphenylhydantoin, phenobarbital は肝ミクロゾーム分画内の薬物代謝酵素活性を高めるといふ Conney^{14,15)}らの研究と、肝ミクロゾー

ム酵素誘導を示唆する尿中 D-glucaric acid の増加が抗てんかん剤服用者でみられるという Hunter⁸⁾ の報告、抗てんかん剤は vitamin D₃ および肝で生成される 25-OH-cholecalciferol を活性の低い代謝産物に転換するのを促進させ、血清内 25-OH-cholecalciferol を減少させるという Hahn¹⁸⁾ らの説、さらには抗てんかん剤服薬群は正常対照群に比べて 25-OH-cholecalciferol が低値であるとする Stamp¹⁹⁾ らの報告は、抗てんかん剤の肝ミクロゾーム酵素誘導によって vitamin D が不活性化代謝産物化され、その結果として vitamin D の標的器官である骨では化骨障害を生じ、もう一つの標的器官である小腸では、Ca 吸収阻止をきたすという仮説が成り立つように思われる。一方、これに対して Schaefer⁴⁾ らは phenobarbital は vitamin D₃ の腸管からの吸収を阻害しないし、抗てんかん剤と vitamin D は直接的関連を有せず、diphenylhydantoin は腸管からの Ca 吸収を低下させるとしている²²⁾。また、てんかん者に⁴⁷Ca を経口投与した結果、Ca 腸管吸収が少ない事実を報告している²³⁾。Caspary²⁰⁾ らも同様に抗てんかん剤服用者では Ca 腸管吸収が阻害されていると考えている。これらの諸報告はいずれも抗てんかん剤が直接的に Ca の腸管吸収不全をもたらすために低 Ca 血症を、ひいては化骨障害をきたすという仮説を支持する意見である。

Dent⁶⁾、Richens⁴⁾、Flury²⁵⁾、大槻²⁶⁾らの報告した抗てんかん剤服用中に生じたクル病、骨軟化症患者は Vitamin D の投与によっていずれも Ca 値は上昇している。Christiansen²⁷⁾ らは抗てんかん剤を服用中のてんかん者の前腕を direct photon absorptiometry を用い bone mineral content を測定し、あわせて Al-P、Ca、無機 P 値をも定量し、vitamin D₂ と Ca を経口投与した結果、bone mineral content と Ca 値の正常化をみている。これらの臨床研究報告は上記の抗てんかん剤による vitamin D の代謝障害あるいは Ca の腸管

吸収低下をきたすといった仮説を支持するものである。

最近の vitamin D の研究によると 1-OH-cholecalciferol が、より迅速かつ効率良く活性を体内で発揮するといわれているので、臨床への応用の早からんことを期待する。

3. 血清無機 P 値について

Crosley²⁸⁾ は抗てんかん剤服用中の 16 歳以下のてんかん者 74 例について調査したところ無機 P 値の変化は認められなかったといい、Hunter⁸⁾ らの症例 (10~16 歳) でも低無機 P 値を示したものは見当たらない。これに対して諸治⁷⁾らは抗てんかん剤服用中の 13 歳以下の患者では明らかに無機 P 値は低下しているという。思春期以後の患者についての Richens⁴⁾、Hahn¹⁸⁾、Sotaniemi¹²⁾らの報告はいずれも無機 P 値には問題がないと述べているが、上述の諸治⁷⁾らは 14 歳以上のてんかん者で抗てんかん剤服用中のものは 13 歳以下の場合と同様に無機 P 値の低下が認められたとしている。

以上のごとく、文献上では思春期前および後のいずれの場合も無機 P については一定した結果は得られていないようである。著者らの成績では 14 歳以下と 15 歳以上の服薬群の無機 P 値は対照群との間に差を認めず、抗てんかん剤の服薬期間および服用薬剤数のいかにかわらず無機 P 値の平均値に差がなかった。

それにしても、Kruse³⁾、Dent⁶⁾、Flury²⁵⁾、Stamp¹⁹⁾、大槻²⁶⁾、諸治³⁰⁾らが報告した抗てんかん剤服用中に発生したクル病、骨軟化症患者では低無機 P 値を示しているが、vitamin D 投与、紫外線照射による治療後、無機 P 値が上昇してくるという。このことから抗てんかん剤服用によると推定される化骨障害と無機 P 代謝との間にはなんらかの相関がありそうに思われる。

今回行った 2 年後の追跡調査の結果では、14 歳以下の服薬群では 6 例中 5 例 (88.3%) が、15 歳以上の服薬群では 13 例中 6 例 (46.2

%)が無機P値の低下を示していたが、これからみると14歳以下の群により高い頻度で低無機P値が出現しやすいと考えられる。この知見と抗てんかん剤服用中に発生したクル病、骨軟化症患者にみられる無機P値の動態およびAl-P値上昇が14歳以下の服薬群の方でより著明であったという著者らの成績とを考へ合わせると、乳幼期から思春期にあるてんかんの方が、それ以上の年齢の患者に比べて抗てんかん剤により敏感に反応しているものと思われる。

以上、血清Al-P, Ca, 無機P値について述べてきたが、ここで最後に強調しておきたいことは、2年間の経過でCa値、無機P値が低下していた症例の多いことである。したがって抗てんかん剤投与を長期間続けてゆくにあたってはAl-P値の測定もさることながら、乳幼期から思春期の症例では、とくにCaと無機P値の方に重点を置いて経時的にこれらを測定し、抗てんかん剤服用中に発生する系統的化骨障害の予防に努めるべきであると考える。

IV ま と め

弘前大学神経精神科に通院しているてんかん者の中で、血清Al-P, Caならびに無機P値を測定しえた118例について、年齢により14歳以下と15歳以上の2群に分けて抗てんかん剤が上記の体内物質に与える影響を検討してみた。なお、対照は未治療のてんかん者である。

(1) 血清Al-P値は0.5~6歳, 7~10歳および31~69歳のてんかん者で抗てんかん剤服薬群は未治療のてんかん者よりも明らかに上昇していた。14歳以下と15歳以上の2群に分けて分析した結果も同様であった。抗てんかん剤の服薬期間ならびに服用薬剤数の長短、多少でAl-P平均値には差はなかった。

(2) 血清Ca値は14歳以下および15歳以上の両群ともに対照群のそれと同じであった。また、服用薬剤数とCa値との関連は認めら

れなかったが、15歳以上の服薬群では抗てんかん剤の服薬期間が5年未満のものに比べて10年以上のものでは、明らかにCa平均値の低下を示していた。

(3) 血清無機P値は2群とも対照群のそれと変りはなく、抗てんかん剤投与期間ならびに投与薬剤数との関連はとくに認められなかった。

(4) 2年後の追跡調査を行えた29例では、血清Al-P値の上昇を示したものが27例のうち14例(51.9%), Ca値低下を示したものは24例中19例(79.9%), 無機P値が低下したものは19例中11例(61.6%)であった。Al-P値上昇およびCa値低下を認めたものは年代別では差はなかったが、無機P値の低下は、14歳以下の症例の方で明らかに多かった。

文 献

- 1) REYNOLDS, E. H.: Chronic antiepileptic toxicity: A review. *Epilepsia*, **18**, 319-352, 1975.
- 2) WRIGHT, J. A.: Trinuride in the treatment of major epilepsy. *Epilepsia*, **6**, 67-74, 1965.
- 3) KRUSE, R.: Osteopathien bei antiepileptischer Langzeittherapie. *Mtschr. Kinderheilk.*, **116**, 378-381, 1968.
- 4) RICHENS, A. and ROWE, D. J. F.: Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsant drugs. *Brit. med. J.*, **4**, 73-76, 1970.
- 5) SCHMID, F.: Osteopathien bei Antiepileptischer Dauerbehandlung. *Fortschr. med.*, **9**, 381-382, 1967.
- 6) DENT, C. E. et al.: Osteomalacia with long-term anticonvulsant therapy in epilepsy. *Brit. med. J.*, **4**, 69-72, 1970.
- 7) 諸治隆嗣, 他: 抗てんかん剤療法下における血清アルカリ性フォスファターゼ, Ca, 無機P値について—てんかん患者について(第2報)—. *臨床精神医学*, **3**, 353-361, 1974.
- 8) HUNTER, J. et al.: Altered calcium metabolism in epileptic children on anticonvulsants. *Brit. med. J.*, **4**, 202-204, 1971.
- 9) CHRISTIANSEN, C. et al.: Incidence of anticonvulsant osteomalacia and effect of vitamin D: Controlled therapeutic trial. *Brit. med. J.*, **4**, 695-701, 1973.

- 10) 山中 健, 他: Diphenylhydantoin 中毒について. 臨床神経学, **8**, 52, 1968.
- 11) KAZAMATSURI, H.: Elevated serum alkaline phosphatase level in the epileptic patients treated with diphenylhydantoin. *Folia Psychiat. Neurol. Jap.*, **24**, 181-189, 1970.
- 12) SOTANIEMI, E. A. et al.: Radiologic bone changes and hypocalcemia with anticonvulsant therapy in epilepsy. *Ann. Int. Med.*, **77**, 389-394, 1972.
- 13) 大槻千枝子: 小児における Ca, P, Mg 代謝に関する研究—とくに抗てんかん剤療法との関連において—第II編 抗てんかん剤療法下における血中 Ca, P, Mg 値の変動. 日児誌, **77**, 651-665, 1973.
- 14) CONNEY, A. H.: Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. *Pharmacol. Rev.*, **19**, 317-366, 1967.
- 15) CONNEY, A. H. et al.: Adaptive increases in drug-metabolizing enzyme induced by phenobarbital and other drugs. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **130**, 1-8, 1960.
- 16) HAHN, T. J. et al.: Phenobarbital-induced alterations in vitamin D metabolism. *J. clin. Invest.*, **51**, 741-748, 1972.
- 17) HAHN, T. J. et al.: Phenobarbital induced acceleration of vitamin D metabolism. *J. clin. Invest.*, **49**, 399, 1967.
- 18) HAHN, T. J. et al.: Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycholecalciferol level in adults. *New Engl. J. Med.*, **287**, 900-904, 1972.
- 19) STAMP, T. C. B. et al.: Plasma levels and therapeutic effect of 25-hydroxycholecalciferol in epileptic patients taking anticonvulsant drugs. *Brit. med. J.*, **4**, 9-13, 1972.
- 20) SCHAEFER, K. et al.: Intestinal absorption of vitamin D₃ in epileptic patients and phenobarbital-treated rats. *Epilepsia*, **13**, 509-519, 1972.
- 21) SCHAEFER, K. et al.: Vitamin-D-Stoffwechsel und Antiepileptika. *Schweiz. med. Wschr.*, **102**, 785-791, 1972.
- 22) KOCH, H. U. et al.: Influence of diphenylhydantoin and phenobarbital on intestinal calcium transport in the rat. *Epilepsia*, **13**, 829-834, 1972.
- 23) KRAFT, D. et al.: Untersuchungen zum Calcium-Stoffwechsel bei antiepileptischer Therapie. *Nervenarzt*, **44**, 150-154, 1973.
- 24) CASPARY, W. F. et al.: Therapie der Calciumresorptionsstörung unter antiepileptischer Behandlung mit 25-Hydroxycholecalciferol (25-HCC). *Verh. Dtsch. Inn. Med.*, No. 80: 1277-1280, 1974.
- 25) FLURY, W.: Osteomalazie nach langdauernder antiepileptischer Behandlung. *Schweiz. Med. Wschr.*, **102**, 1333-1338, 1972.
- 26) 大槻千枝子, 他: 抗てんかん剤長期服用中に生じたクル病の2例. 脳と発達, **4**, 423-431, 1972.
- 27) CHRISTIANSEN, C. et al.: Latent osteomalacia in epileptic patients on anticonvulsants. *Brit. med. J.*, **3**, 738-739, 1972.
- 28) 須田立雄, 他: 活性型ビタミンD-1 α 位と25位の水酸基の重要性—代謝, **12**, 1365-1373, 1975.
- 29) CROSLLEY, C. J. et al.: Rickets associated with long-term anticonvulsant therapy in a pediatric out patient population. *Pediatrics*, **56**, 52-57, 1975.
- 30) 諸治隆嗣, 他: 抗てんかん剤長期服用中に併発したクル病の3例. 精神医学, **16**, 567-577, 1974.

**INFLUENCE OF ANTIEPILEPTIC DRUGS ON SERUM ALKALINE
PHOSPHATASE, CALCIUM AND INORGANIC PHOSPHORUS WITH
SPECIAL REFERENCE TO FOLLOWUP STUDY**

By

KIHACHIRO SUZUKI, TEIICHI ONUMA, and SUNAO KANEKO

*Department of Neuropsychiatry, Hirosaki University School of Medicine
(Director : Prof. T. SATO), Hirosaki, Japan*

FUMIO SAITO

*Hirosaki Institute for Epileptics (Director : prof. T. SATO),
Hirosaki, Japan*

In this paper serum alkaline phosphatase, calcium and inorganic phosphorus were studied in 118 out-patients with epilepsy, consisting of 43 children and 75 adults. A higher level of serum alkaline phosphatase was seen in the patients taking antiepileptic drugs than in those without medication. Lower concentrations of serum calcium were found in the adult patients under the medication therapy for over 10 years. There was no significant difference in the average levels of inorganic phosphorus between the medication group and the non-medication group.

In the re-examination after 2 years, an increase in serum alkaline phosphatase was seen in 52 % of 29 cases who were in the follow-up study, while calcium and inorganic phosphorus decreased in 80 % and 62 %, respectively.

According to the findings, the authors emphasize that repeated estimations of those laboratory studies should be made on the epileptic patients under the medication therapy.

(Autoabstract)