

抗てんかん薬服用者における肝機能異常とその治療の試み

奈良県立医科大学脳神経外科 淀川キリスト教病院神経外科・
国立奈良病院脳神経外科

○久永 学, 内海 庄三郎, 宮本 誠司,
岡崎 孜雄^{*}, 塚本 澄雄^{**}

我々はこれまでに抗てんかん薬(以下AEDと略す)服用者(男108、女82 計190名)の肝機能検査およびAED血中濃度測定を行ない、次のような結果を得ている。対象の年齢分布は1才~73才まで幅広いが、20才以下が122名で過半数を占める。これらに計218回の肝機能検査を行なった結果、 γ -GTP(38%)、ALP(34%)、ChE(22%)、LAP(20%)に高い異常出現率をみたのに対し、GOT、GPTの異常は6.9%、3.7%と低値であった。これらのうち一番異常率の高かった γ -GTPを中心に種々の検討を加えた。

1)投薬期間との関係。1年未満の γ -GTP異常率が21%に対し、以後5年毎に38%、45%、58%、50%と増加傾向を示した。2)投薬内容をPB, DPH, PB+ α , DPH+ α , PB+DPH, PB+DPH+ α の7群に分け、各群における γ -GTP異常率をみた。PB+DPH(+ α)の群で高く(PB+DPH+ α 54%, PB+DPH 46%)、PB単剤群では15%と低かった。3) γ -GTP異常例についてPBとDPHの血中濃度を検討した結果、 γ -GTP値はPB濃度、DPH濃度に比例して増加するが、 γ -GTPが異常を呈すにはDPHの影響がより大と考えられた。4) γ -GTPと他酵素との相関。LAPとは異常率及びその値との間に相関がみられた。5) γ -GTPに次いで異常率が高く、共に胆道系酵素と言われているALP, LAPについて、 γ -GTPとの態度の違いを検討した。その結果ALP異常は成人でも小児でも、投薬内容に関係なくみられた。これに対しLAP異常は年齢に関係なくみられるが投薬内容ではPB+DPH(+ α)群に多くみられた。

以上の事より γ -GTP異常にはDPHがより大きく関与していると考えられたが、その異常出現が、投薬初期よりどのようにみられるかを検討する為に、1年未満の投薬例について投薬内容別に比較した。

PB(+ α)群では γ -GTP異常は5%なのに対し、PB+DPH(+ α)群は47%と有意に高く、以後5年毎に49%、48%、60%、60%とやや増加する。一方PB(+ α)群では16%、33%、60%と大きく増加する。

従ってPB(+ α)群では投薬期間に比例した異常を示すが、DPHが加わった群ではどの期間をとつても高い異常率を示している。この事はDPHの薬理学的特性によるのであろうか。ちなみに1年未満の両群のPB濃度は平均PB(+ α)12.1 μ g/ml, PB+DPH(+ α)13.1 μ g/mlと差がみられない。一方この時のDPH濃度は平均2.1 μ g/mlと低値であり、DPH濃度に比例した異常とは考えにくい。

しかしPBとDPHとの相互作用による影響も無視出来ず、PBとDPH単剤投与例について少数ではあるが検討し、初期の経時的変化を求めた。その結果、PB単剤では γ -GTP値が異常になるような変化は少ないのに対し、DPHでは2週~9週の早期に1つの山があり、その後200日頃より再び増加するような傾向がうかがえた。この早期にみられる γ -GTPの異常と長期投薬後にみられる異常が同じメカニズムによるのかどうかはまだ解明されていない。

しかしAEDは長期にわたって服用する必要がある、長期服用者における肝機能異常について何らかの治療が試みられても良いと考え、少数ではあるが、肝細胞膜の安定化機能をもつと言われる polyene phosphatidyl choline (EPL)を使用して、検討を行なった。29例に投与した結果、 γ -GTP値の改善をみたものが22例(76%)あった。服用期間は1~13ヶ月である。経時的にみると2ヶ月までの服用では逆に γ -GTP上昇例が多く(9/24, 38%)みられるその後3~6ヶ月服用では(3/22, 14%)、7~13ヶ月(2/10, 20%)となり3ヶ月以上服用したものでは γ -GTP値は低下例が多く、長期投薬によりある程度効果がみられた。一方、EPL投与によるAED血中濃度の動きも問題となる。この角度からも検討を加えている。