

E-21 強化バルプロ酸療法—第二報— —症候性局在関連性てんかんへの試み—

国立療養所宇多野病院 関西てんかんセンター

中川嘉洋 河合逸雄

昨年(第27回)日本てんかん学会において、難治性の症候性全汎性てんかんと乳児重症ミオクロニーてんかんの患児28例に、バルプロ酸徐放性顆粒(Serenica R, 日研化学、以下SR-VPA)と従来のVPA製剤(cVPA)を組み合わせたVPA大量療法「強化バルプロ酸療法(仮称)」を行い、開始後6カ月の短期効果は、発作完全抑制2例、著効(>75%)4例、有効(>75-50%)10例、不変12例で有効率57%だった。副作用は、血小板減少(<10万)、一過性血尿、遺尿がみられ、130 μ g/ml以上の血中濃度で多かった。

今回、症候性局在関連てんかん12例に強化バルプロ酸療法を行い、6ヶ月後の予後を見た。

【対象】対象は、種々の抗痙攣剤投与にても2年以上発作の止まらない3~19歳の症候性局在関連てんかんの12例。8例は非けいれん性複雑部分発作が主であり、4例は半身痙攣から二次性全汎化が見られた。

方法は、cVPAを朝昼2分、SR-VPAを夕1分とし、cVPA:cVPA:SR-VPAを1:1~1.5:2~3の比で投与した。

【結果】開始後6ヶ月の評価は、有効2例、無効10例であった。発作型では複雑部分発作には全く効果なく、血中濃度を130 μ g/ml以上に上げて効果はなかった。

けいれん性発作を示す4例はsGTCに有効(50%以上の発作減少)が2例であった。副作用で頭髪脱毛が1例みられた。

【結論】バルプロ酸強化療法は非けいれん性部分発作には全く効果がみられなかった。

なお、1年後の症候性全汎性てんかんの成績を併せて報告する。

E-22 バルプロ酸大量投与時のバルプロ酸代謝物 —肝機能障害と β 酸化の関連性—

関西医大男山病院小児科、門司労災病院薬剤部*、
中野こども病院**

○禹 満、杉本健郎、室 秀輝*、西田直樹、村上貴孝**

目的: 本学会でこれまでバルプロ酸ナトリウム(VPA)の大量投与の有効性と副作用について一連の報告をしてきた。今回はVPAの肝障害のメカニズムを考察するうえで重要な β 酸化に焦点をあてて検討を加える。

対象・方法: 対象は関西医大男山病院小児科神経外来通院中のてんかん患児で、VPA血中濃度測定時の血液を用いた。GC/MS/SIMで β 酸化物(Z-2-en, E-2-en, 3-OH, 3-keto)、 ω 酸化物(5-OH, PGA)、(ω -1)酸化物(4-OH, 4-keto)、脱水素化物(3-en, 4-en)を測定した。

結果: (1)標準量投与群(n=24)ではVPA血中濃度(μ g/ml)は74.0 $\pm$ 32.4(83.9 $\pm$ 5.9%)で、 β 酸化物総計は10.3 $\pm$ 4.0(13.1 $\pm$ 5.2%)に対して、大量投与群(n=18)ではVPA血中濃度150.7 $\pm$ 29.9(86.3 $\pm$ 5.9%)で β 酸化物は14.3 $\pm$ 6.3(8.3 $\pm$ 3.7%)であった。 β 酸化総計量には有意差(p<0.05)があった。(2) β 酸化物の内訳は、標準量投与群では平均血中濃度で3-keto(6.45)>E-2-en(4.31)>3-OH(0.48)>Z-2-en(0.27)に対して、大量投与群は、E-2-en(6.73)>3-keto(6.45)>3-OH(0.72)>Z-2-en(0.43)であった。(3) ω 酸化物と(ω -1)酸化物の総計は、標準量投与群に比して大量投与群が有意(p<0.01)に濃度と率ともに増加し、{ $\beta/\omega+(\omega-1)$ }は有意に低下した。(4)大量投与群で血清GOT値50単位以上(n=12)と40単位未満(n=21)に分けて検討したが、 β 酸化物はそれぞれ12.1 $\pm$ 2.7 μ g/mlと12.4 $\pm$ 3.7 μ g/mlで全く有意差はなく、{ $\beta/\omega+(\omega-1)$ }も有意差はなかった。(5)血清GOTと{ $\beta/\omega+(\omega-1)$ }には有意な相関性はなかったが、4-en-VPAと{ $\beta/\omega+(\omega-1)$ }、VPA血中濃度と{ $\beta/\omega+(\omega-1)$ }には負の相関性がみられた。

結論: 大量投与時 β 酸化はすでに飽和に達しており、 $\omega+(\omega-1)$ 酸化が増加した。しかし、このことが直接VPA肝機能障害と結び付くものではなかった。