

重症心身障害児（者）における 甲状腺機能と抗けいれん剤との関係

関 ひろみ 小林 信や¹⁾ 大平 峰子²⁾ 田中 友子³⁾ 堀口 日出子⁴⁾ 高 藤 博⁵⁾
嶋 博⁶⁾ 菊 間 伸二⁷⁾ 若 林 洋志⁷⁾ 古 畑 さよ子⁸⁾ 山 岸 和 恵⁸⁾ 塚 田 登 勢 子⁸⁾
山 中 浩 司⁹⁾

IRYO Vol. 60 No. 11 (680-684) 2006

要 旨

重症心身障害児（者）（以下重症児（者））の甲状腺機能と抗けいれん剤との関係を検討した。重症心身障害児（者）は、抗けいれん剤服用、非服用にかかわらず対照に比べ遊離トリヨードサイロキシシン（FT3）の低下がみとめられ、FT3と年齢との間に負の相関がみとめられた。遊離サイロキシシン（FT4）は抗けいれん剤服用群が対照および非服用群に比べ低下し、ある種の抗けいれん剤服用者においては非服用者に比べて有意にFT4が低下していた。抗けいれん剤の剤数とFT4の間に負の相関がみとめられた。以上より、重症心身障害児（者）においてはFT3の低下がみとめられ、抗けいれん剤の服用およびその多剤併用がFT4に影響を及ぼす可能性が示唆された。

キーワード 重症心身障害児（者）、甲状腺機能、抗けいれん剤

はじめに

一般に、重症児（者）において、身体的および知的¹⁾活動性が維持されるためには、甲状腺機能が正常に保たれることは重要である。一方、重症児（者）の多くは抗けいれん剤を服用しており、抗けいれん剤は甲状腺機能に影響を与えるとの報告もある²⁾³⁾。そこで、重症児（者）の抗けいれん剤と甲状腺機能との関係を検討した。

対象と方法

1. 対 象

平成15年4月から16年4月までの間、当院重症児（者）病棟入院中の109名を対象とした。甲状腺機能低下症で、補充療法を受けている1例を対象から除外した。対象の重症児（者）は108名であり、平均年齢は 34.1 ± 11.0 で、男女比は1:1.2であった。108名中、抗けいれん剤服用者（以下服用群）は88例（平均年齢は 33.1 ± 11.1 、男女比は1:1.1）、非服用者（以下非服用群）は20例（平均年齢は 36.6 ± 12.4 、男女比は1:1.5）であった。各種抗けいれん剤服用者の内訳はバルプロ酸（VPA）：47例、フェニトイン（PHT）：48例、フェノバルビタール（PB）：43例、ジアゼパム（DZP）：37例、カルバマゼピン（CBZ）：10例であった。剤数からい

国立病院機構東長野病院 小児科 1) 外科 2) 内科 3) 田中病院 内科 4) 国立病院機構水戸医療センター 臨床検査科 5) 国立精神・神経センター国府台病院 臨床検査部 6) 国立病院機構災害医療センター 臨床検査科 7) 国立病院機構東長野病院 研究検査科 8) 看護部 9) 国立病院機構宇都宮病院療育指導室
別刷請求先：関 ひろみ 国立病院機構東長野病院 小児科 〒381-8567 長野市上野2-477
(平成17年8月18日受付、平成18年9月21日受理)

Studies of the Relation between Thyroid Function and Anti-Epileptic Drugs for Patients with Severe Motor and Intellectual Disabilities (SMID)

Hiromi Seki, Shinya Kobayashi¹⁾, Mineko Ohira²⁾, Yuuko Tanaka³⁾, Hideko Horiguchi⁴⁾, Hiroshi Takatou⁵⁾, Hiroshi Shima⁶⁾, Shinji Kikuma⁷⁾, Hiroshi Wakabayashi⁷⁾, Sayoko Furuhata⁸⁾, Kazue Yamagishi⁸⁾, Toseko Tsukada⁸⁾ and Kouji Yamanaka⁹⁾

Key Words : severe motor and intellectual disabilities (SMID), thyroid function, anti-epileptic drug

うと、6剤1例、5剤3例、4剤12例、3剤23例、2剤27例、1剤22例であった。甲状腺疾患および甲状腺機能に影響を及ぼす疾患を有しない健康人82名（男女比1:2.0、平均年齢35.7±20.0歳）を対照とした（以下対照群）。

2. 測定

FT 3、FT 4 および甲状腺刺激ホルモン（TSH）は電気化学発光免疫法（ECL-IA）にて測定を行った。

3. 統計

測定結果は Mean±SD で示し、検定はt-検定を行い、p<0.001以下を有意差ありと判定した。相関係数はKaleidaGraph softwareにより算出した。

結 果

1) FT 3 値 (図1)

対照群の FT 3 平均値は3.11±0.55pg/mlであった。服用群の FT 3 平均値は2.47±0.58pg/mlであり、対照群に比べ有意 (P<0.0001) に低値であった。非服用群の FT 3 の平均値は2.48±0.71pg/mlであり、対照群に比べ有意 (P<0.001) に低値であった。服用群と非服用群との間に有意の差はなかった。

2) FT 4 値 (図2)

対照群の FT 4 平均値は1.24±0.18ng/dl であっ

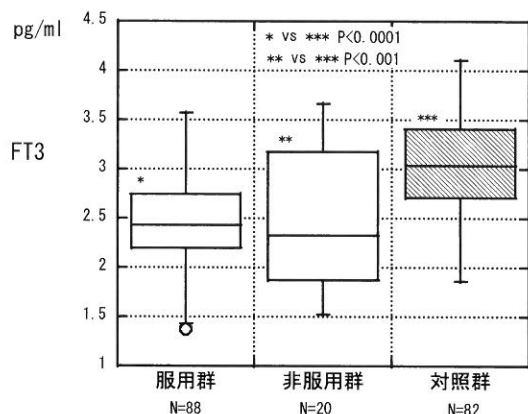


図1 FT 3 値の比較(服用群、非服用群および対照群)

服用群の FT 3 値は対照群に比べ有意 (P<0.0001) に低値であった。非服用群の FT 3 値は対照群に比べ有意 (P<0.001) に低値であった。

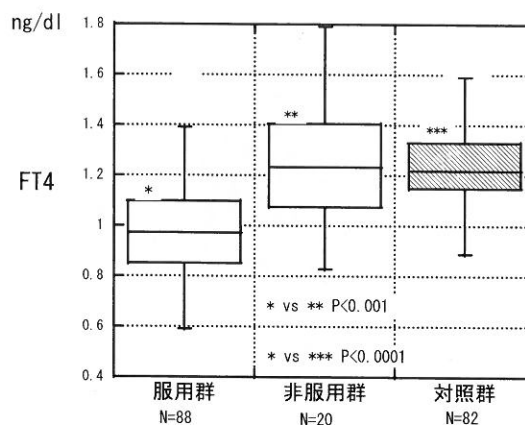


図2 FT 4 の比較(服用群、非服用群および対照群)

服用群の FT 4 値は対照群に比べ有意 (P<0.0001) に低値であった。非服用群と対照との間に有意差はなかった。服用群の FT 4 値は非服用群に比べ、有意 (P<0.001) に低値であった。

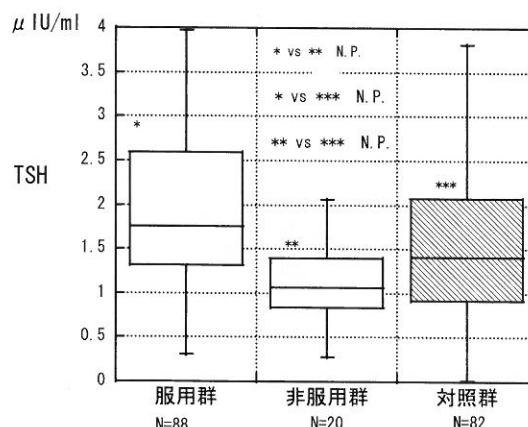


図3 TSH 値の比較(服用群、非服用群および対照群)

TSH 値は剤服用群と対照群の間に有意差はなかった。服用群と非服用群の間にも有意差はなかった。

た。服用群の FT 4 平均値は1.01±0.24ng/dlであり、対照群に比べ有意 (P<0.0001) に低値であった。非服用群の FT 4 平均値は1.26±0.26ng/dlで対照との間に有意差はなかった。服用群の FT 4 は非服用群のそれに比べ、有意 (P<0.001) に低値であった。

3) TSH 値 (図3)

対照群の TSH 平均値は1.58±0.87μIU/mlであった。服用群の TSH 平均値は2.11±1.68μIU/mlで、対照群より高値であるが、有意差はみとめられなかった。非服用群の TSH 平均値は1.20±0.69μIU/mlで、対照群との間には有意差はみとめられなかった。非服用群の TSH は、服用群より低値であったが、P<0.001の有意差はみとめられなかった。

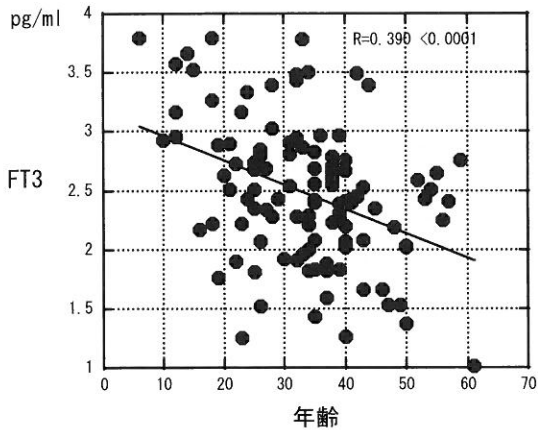


図4 年齢とFT3値の相関

重症児(者)全体において、年齢とFT3値の間にR=0.390で有意(P<0.0001)な負の相関がみられた。

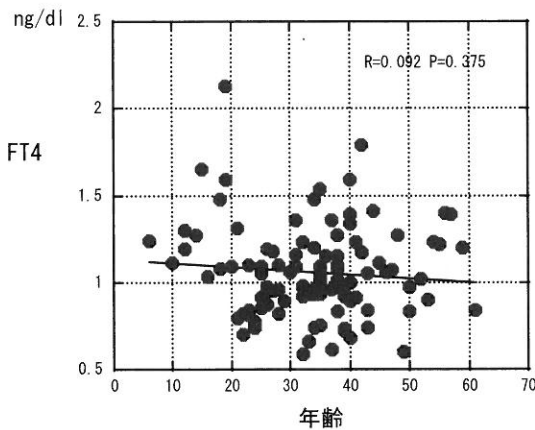


図5 年齢とFT4値の相関

重症児(者)全体において、年齢とFT4値の間に相関はなかった。

4) 年齢とホルモン

重症児(者)全体において、年齢とFT3の間にはR=0.390で有意(P<0.0001)な負の相関がみられた(図4)。これは服用群のみに限っても同様な結果であった。重症児(者)全体において、年齢とFT4の間には相関はみられなかった(図5)。これは服用群のみに限っても同様な結果であった。対照群において、年齢とFT3およびFT4の間に相関はみられなかった。

5) 各種抗けいれん剤とホルモン

代表的な抗けいれん剤であるバルプロ酸、フェニトイン、フェノバルビタール、ジアゼパム、カルバマゼピンの各薬剤服用群と非服用群を比較した。FT3については、各薬剤服用群と非服用群の間に有意

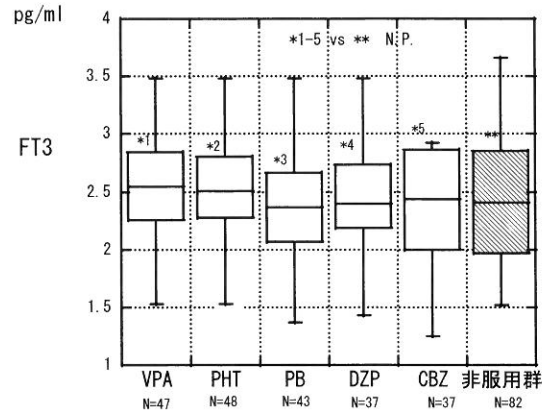


図6 各種抗けいれん剤服用群のFT3値

VPA:バルプロ酸, PHT:フェニトイン, PB:フェノバルビタール, DZP:ジアゼパム, CBZ:カルバマゼピン

FT3値は、抗けいれん剤の各薬剤服用群と非服用群の間に有意差はなかった。

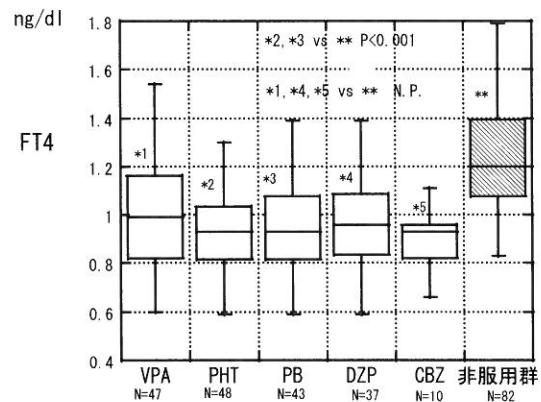


図7 各種抗けいれん剤服用者のFT4値

VPA:バルプロ酸, PHT:フェニトイン, PB:フェノバルビタール, DZP:ジアゼパム, CBZ:カルバマゼピン

FT4値はPHT,PBの各薬剤服用群が非服用群に比べ有意(P<0.001)に低値であった。

差はみとめられなかった(図6)。FT4については、フェニトイン、フェノバルビタールの各薬剤服用群は非服用群に比べ有意(P<0.001)に低値であった(図7)。しかし、それ以外のバルプロ酸、ジアゼパム、カルバマゼピンの各薬剤服用群との間のP値は0.0018~19であった。P<0.001ではなかったが、いずれの群のFT4値も低下の傾向にあった。

6) 抗けいれん剤の薬剤数とホルモン

服用群のFT3と抗けいれん剤の薬剤数との間に

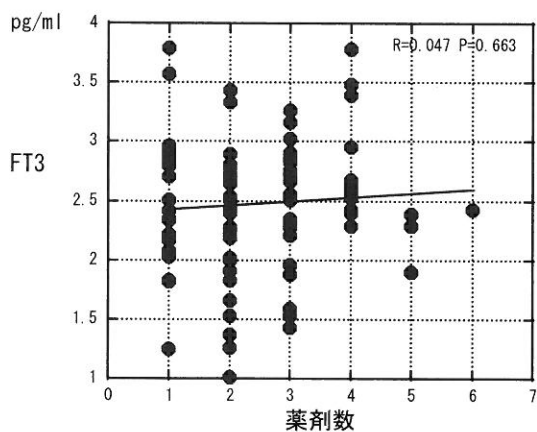


図8 薬剤数とFT3値の相関

抗けいれん剤の薬剤数とFT3値との間に有意の相関はなかった。

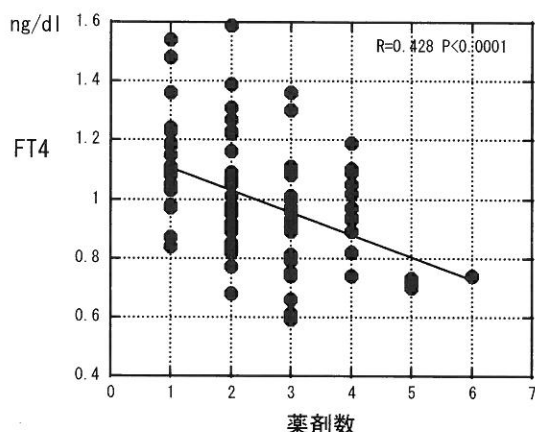


図9 薬剤数とFT4値の相関

抗けいれん剤の薬剤数とFT4値との間にR=0.428で有意(P<0.0001)な負の相関があった。

は有意の相関はみとめられなかった(図8)。一方、FT4は抗けいれん剤の薬剤数との間にR=0.428で有意(P<0.0001)な負の相関を示した(図9)。

考 察

今回の研究で、重症児(者)の甲状腺機能と抗けいれん剤の関係を検討した。

重症児(者)において、服用群、非服用群ともに対照群に比べFT3は低値であった。甲状腺ホルモンは甲状腺からは主にT4が分泌され、末梢の腎、肝組織において酵素の存在により活性の強いT3に変換する。しかし、飢餓、消耗性疾患等において、酵素の不足によりT4からT3への変換が行われず、TSHの上昇はみられないがT3の低下がみられる軽度の甲状腺機能低下症を低T3症候群(lowT3

症候群)と称している。重症児(者)においては、服用群および非服用群のいずれにおいてもFT3が低下していたことより、低T3症候群(lowT3症候群)とはいえないまでも、飢餓、消耗性疾患等に準じた病態にあつてT4からT3への変換が阻害されていることが示唆された。

知的精神機能と甲状腺機能関係をみると、長谷川式簡易知能スケール値とFT3には正相関があり、知的精神的機能の維持にT3が重要な役割を演じているとの報告¹⁾もあり、重症児(者)には知的活動の面からも甲状腺ホルモンの補充等のきめ細かなコントロールが大切と考える。

加齢との関係をみると、重症児(者)において、年齢とともにFT3の低下がみとめられた。坪井ら⁴⁾は肝、腎機能障害、糖尿病、感染症をもたない高齢入院患者を対象に調査したところ、血中T4、FT4値は加齢による変動はみられなかったが、血中T3、FT3値は若年者(20-50歳)に比べ高齢者(55-94歳)が有意に低下していたと述べている。加齢とFT3では、健常人は60歳代になって有意に低下するとの報告⁵⁾がある。今回、対照には加齢との関係はみとめられないことより、重症児(者)は暦年齢より加齢が進んでいるといわれているので、そのことが甲状腺機能にも関与している可能性が示唆された。

抗けいれん剤服用者に、FT4の低下がみとめられた。抗けいれん剤と甲状腺機能低下の関係を述べた報告^{2,3)}はあるが、今回の研究で調べたどの種類の抗けいれん剤においても非服用群よりFT4が低下しており、とくにフェニトインとフェノバルビタール服用者において非服用者に比べ、有意にFT4の低下していた。以前より、フェノバルビタールやカルバマゼピンなどの投与により、肝臓のミクロゾームの酵素が誘導されてT4の異化が早くなり、血中のT4が低下するといわれていた⁶⁾が、それ以外の抗けいれん剤にもその傾向はみられた。

抗けいれん剤の薬剤数も多ければ多いほど、FT4が低下していた。抗けいれん剤は甲状腺ホルモンの蛋白結合を低下させ、視床下部や下垂体の機能も抑制するので、多剤併用例や投与期間が長いほど甲状腺機能は低下するといわれている⁶⁾が、今回の結果からも、抗けいれん剤の多剤併用がFT4値に影響を及ぼす可能性が示唆された。

結 論

重症児（者）には甲状腺機能低下を考慮して、定期的な機能検査が必要であり、とくに抗けいれん剤服用者の甲状腺機能には注意すべきと考える。

この研究は厚生労働省精神・神経疾患研究委託費14指-7神谷班「重症心身障害児（者）の高齢化と合併症の治療法」の助成金を受けて行いました。

[文献]

- 1) 西川光重, 一番ヶ瀬明, 岩坂壽二ほか: 高齢者における甲状腺機能(2) —特に知的精神機能との関係—. ホルモンと臨 33 (秋季増刊号) : 229-236, 1985
- 2) 石黒信久, 伊丹儀友, 水谷邦一ほか: 抗けいれん剤長期服用が甲状腺ホルモンに及ぼす影響について. 小児科臨床 41 : 2045-2050, 1988
- 3) 皆川公夫: 抗けいれん剤の副作用. 小児科臨床 35 : 2746-2758, 1982
- 4) 坪井久美子, 難波 修, 中村公一ほか: 高齢者における甲状腺機能(1). ホルモンと臨 33 (秋季増刊号) : 219-22, 1985
- 5) 市原清志, 芦田信之, 宮井 潔: 大規模なデータベースからみた甲状腺機能の加齢による変化. ホルモンと臨 33 (秋季増刊号) : 209-218, 1985
- 6) 伊東愛子: 医師(主治医)の立場から—重症心身障害児のQOL—. 小児看護 24 : 1223-1227, 2001

Studies of the Relation between Thyroid Function and Anti-epileptic Drugs for Patients with Severe Motor and Intellectual Disabilities (SMID)

Hiromi Seki, Shinya Kobayashi¹⁾, Mineko Ohira²⁾, Yuuko Tanaka³⁾, Hideko Horiguchi⁴⁾, Hiroshi Takatou⁵⁾, Hiroshi Shima⁶⁾, Shinji Kikuma⁷⁾, Hiroshi Wakabayashi⁷⁾, Sayoko Furuhashi⁸⁾, Kazue Yamagishi⁸⁾, Toseko Tsukada⁸⁾ and Kouji Yamanaka⁹⁾

Abstract The relation between thyroid function and anti-epileptic drugs for patients with severe motor and intellectual disabilities (SMID) were investigated. The object of this study was 108 patients with SMID in National Hospital Organization Higashinagano National Hospital. Free T 3 (FT 3), free T 4 (FT 4) and thyroid stimulating hormone (TSH) were measured. Thyroid functions of anti-epileptic drugs (AE) group was compared with those of a no anti-epileptic drugs (NAE) group.

This study showed the following facts: FT 3 levels of both AE group and NAE group with SMID were significantly lower than that of control group. There was a negative correlation between FT 3 level and aging in patients with SMID. AE group revealed significantly lower FT 4 than that of NAE group. Patient's group having some kind of anti-epileptic drug showed significantly lower FT 4 than that of NAE group. There was a negative correlation between FT 4 level and number of kinds of anti-epileptic drugs taken.

Some patients with SMID have slight hypothyroidism.