

難治性てんかんを合併した 重症心身障害児(者)における肝機能の検討 -とくにバルプロ酸ナトリウムを含む多剤併用療法について-

浜田 祐希[†] 大森 啓充¹⁾ 二宮 優智²⁾
林 里佳⁵⁾ 山木和志美²⁾ 森 近 俊之⁶⁾
西川 正直²⁾ 宮地 隆史³⁾ 住元 了⁴⁾

IRYO Vol. 75 No. 4 (299-305) 2021

要旨

重度の肢体不自由と知的障害とが重複した状態の重症心身障害児(者)(以下、重症児)におけるてんかん合併率は約50-70%と高く、重要な合併症である。重症児のてんかん治療の主体は薬物療法であるが、そのほとんどは難治性てんかんであり、多剤併用療法をせざるを得ない場合が多い。また薬物の吸収・代謝能の個人差も大きく、有効性のみならず副作用所見にも細心の注意を払うべきである。一方、抗てんかん薬の副作用として肝障害の報告は多いが、難治性てんかんを有する重症児について臨床的に検討したものはほとんどない。バルプロ酸ナトリウム(VPA)は重大な副作用に致死性肝障害が知られるが、無症候性の場合、肝障害の予測が非常に困難であることが指摘される。そこでわれわれはVPAを含む多剤併用療法施行中の重症児の肝機能について検討した。

難治性てんかんにて薬物療法を施行中の重症児のうち、B型肝炎、C型肝炎、PBC、AIHなどの既往のない27症例を対象として、肝機能検査値を中心に抽出した。対象をVPA投与群・非投与群に分類して肝機能検査所見を中心に比較検討を行い、ALP、 γ -GTPについては、VPA、PB、PHTの血中濃度をもとに多変量解析を加えた。結果、とくにVPA投与群において、肝機能のバイオマーカーの一つである γ -GTPが有意に($p < 0.05$)高い値を示し、VPAの血中濃度は、 γ -GTP活性上昇に対してのみ有意に($p < 0.01$)影響することが示唆された。

キーワード 抗てんかん薬, 重症心身障害児(者), 肝障害, バルプロ酸ナトリウム,
 γ -GTP (γ -glutamyl transpeptidase)

国立病院機構岩国医療センター 薬剤部, 1) 国立病院機構柳井医療センター 小児科, 2) 同薬剤科, 3) 同脳神経内科, 4) 同外科, 5) 国立病院機構宇部医療センター 薬剤部, 6) 国立病院機構東徳島医療センター 薬剤部
† 薬剤師

著者連絡先: 浜田祐希 国立病院機構岩国医療センター 薬剤部 〒740-8510 山口県岩国市愛宕町一丁目1番1号
e-mail: hamada.yuuki.rh@mail.hosp.go.jp

(2019年4月19日受付, 2021年4月16日受理)

Hepatic Function in Patients with SMID (Severe Motor and Intellectual Disabilities) associated with Intractable Epilepsy: Undergoing Multidrug Therapy with Valproic Acid

Yuki Hamada, Hiromitsu Ohmori¹⁾, Yusato Ninomiya²⁾, Rika Hayashi⁵⁾, Toshimi Yamaki²⁾, Toshiyuki Morichika⁶⁾, Masanao Nishikawa²⁾, Takafumi Miyachi³⁾ and Ryo Sumimoto⁴⁾, National Hospital Organization Iwakuni Medical Center, 1) NHO Yanai Medical Center, 2) NHO Yanai Medical Center, 3) Department of Neurology, NHO Yanai Medical Center, 4) Department of Surgery, NHO Yanai Medical Center, 5) Department of Pharmacy, NHO Ube Medical Center, 6) Department of Pharmacy, NHO Higashitokushima Medical Center

(Received Apr. 19, 2019, Accepted Apr. 16, 2021)

Key Words: anti-epileptic drugs, severe motor and intellectual disabilities, hepatic injury, valproic acid, γ -GTP (γ -glutamyl transpeptidase)

重度の肢体不自由と知的障害とが重複した状態の重症心身障害児（者）（以下、重症児）におけるてんかん合併率は約50-70%と高く、重要な合併症である¹⁾。重症児のてんかん治療は薬物療法が主体であるが、多くは発作型や臨床症状が把握されにくく薬物治療に抵抗する難治性であるため¹⁾、合理的な多剤併用療法を模索せざるを得ない場合も多い。また薬物の吸収・代謝能の個人差も大きく、有効性のみならず副作用所見にも細心の注意を払うべきである¹⁾。一方、抗てんかん薬（Anti-epileptic drugs：AED）は歴史的にみても副作用としてとくに肝障害の報告が多い²⁾⁻¹¹⁾。従来のAEDは、カルバマゼピン（CBZ）、フェノバルビタール（PB）、フェニトイン（PHT）など化学構造上、共通した基本骨格を有する芳香族化合物であり、肝障害発生機序や臨床的特徴にも類似点も多い²⁾が、構造的に脂肪族化合物であるバルプロ酸ナトリウム（VPA）は、肝障害発生機序など臨床的にも特徴が異なる²⁾³⁾。AEDによる肝障害は、肝への直接毒性によるものではなく、hypersensitivityや薬剤代謝の変化に起因する特異な反応が関与しており、前者にはCBZ、PB、PHT、後者にはVPAが主に挙げられる⁴⁾。VPAは用量非依存的な特異反応性の致死性肝障害が知られており³⁾⁻⁶⁾、非常にまれ（出現率0.02%以下）であるが、その危険因子に発達遅延、先天性代謝障害、多剤併用中の難治性てんかんなどが挙げられ⁴⁾⁵⁾、不飽和代謝産物である4-en-VPAから派生した反応性の高い中間代謝物が β 酸化酵素を阻害し、肝障害を引き起こすと推定されている²⁾⁻⁷⁾。PBやPHT服用時の肝・胆道系酵素活性の特徴や相関性について、これまで数多く検討されてきたが⁷⁾⁻¹²⁾、難治性てんかんを合併した重症児について臨床的に検討した例はほとんどない。とくにVPA併用例では致死性の肝毒性が懸念されるにもかかわらず、血清酵素活性にいかなる影響を及ぼすか不明点も多く肝障害の予測が困難であるなど⁴⁾⁻⁶⁾、まだ解消されていない課題も多い。今回われわれは難治性てんかんを合併し、とくにVPAを含む多剤併用療法施行中の重症児の肝機能について、若干の文献的考察を加え検討したので報告する。

対象は、AED服用中の患者のうち、診療録上、専門医のもと難治性てんかんと診断された重症児、男性14例・女性13例の計27例（年齢39-70歳、平均49.1歳）である。血液検査データなどは、過去6カ月の抽出期間内において、肝胆道系酵素の値に著明な変動のない患者を対象とした。薬物療法の期間は診療録で確認できる範囲ではあるが、最短5年から最長45年以上であった。対象には小児例は除外し、HBV（hepatitis B virus）またはHCV（hepatitis C virus）感染症歴や、PBC（primary biliary cholangitis）、AIH（autoimmune hepatitis）など原発性肝・胆道系疾患の既往歴はなく、アルコール摂取歴もない患者を選定した。患者背景や病歴の収集は診療録を基に後方視的に行い、日常診療の範囲で測定された血液検査結果よりAST（aspartate aminotransferase）、ALT（alanine transaminase）、ALP（alkaline phosphatase）、 γ -GTP（ γ -glutamyl transpeptidase）、ChE（cholinesterase）、LDH（lactate dehydrogenase）など、主に肝・胆道系酵素の測定値を中心に抽出した。また検査値測定時の各AEDの血中濃度（化学発光免疫測定法）についても抽出し検討に加えた。対象患者は、投薬内容にVPAを含むVPA投与群と、対照群としてVPAを含まないVPA非投与群に分類した（表1、2）。まず2群間での年齢、体重、BMI、AED投与量および血中濃度についての有意差を検討し、次に肝機能検査値についての比較検討を行った。これらの統計学的有意差の検定にはstudentのt検定を用いて評価した。

加えて、異常高値が高頻度に見られた肝機能検査項目について多変量解析を行った。今回は症例数も少なく、多数の交絡因子を同時に検討することは困難であったことから、VPAの血中濃度に加え、すでに先行文献⁹⁾⁻¹²⁾にて胆道系酵素活性の上昇との関連性が指摘されているPB、PHTの血中濃度を交絡因子として限定した。

なお各種検査値についてはJCCLS共用基準範囲に従い（表2）、p値が危険率5%未満の場合を統計的に有意とみなした（SPSS）。

（本研究の倫理面の配慮については、厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に則り、国立病院機構柳井医療センター倫理審査委員会の承認（平成31年1月21日承認、Y-30-14）を得た。）

表 1 Patient background.

Profile	VPA(+) n=11	VPA(-) n=16
age, mean (SD), y	44.0 (9.1)	52.6 (12.0)
sex (n)	male	6
	female	5
mobility (n)	sitting	1
	bedridden	10
body weight, mean (SD), kg	41.3 (11.9)	36.0 (10.0)
BMI, mean (SD), kg/m ²	18.0 (2.9)	17.0 (4.1)
Duration of medication		
over 5-15y	2	5
over 16-25y	2	2
over 26-35y	2	2
over 36-45y	4	4
over 46y	1	1
unknown	0	2
AED doses		
VPA, mean (SD), mg/day	1030.9 (373.8)	—
CBZ, mean (SD), mg/day	575.0 (247.5)	316.7 (144.3)
PB, mean (SD), mg/day	78.3 (24.2)	72.7 (24.1)
PHT, mean (SD), mg/day	145.0 (66.6)	155.1 (78.5)
Medication (n)		
	VPA+CBZ (2)	CBZ (3)
	VPA+PB (5)	PB (6)
	VPA+PB+PHT (3)	PHT+ZNS (1)
	VPA+PB+PHT+ZNS+CLB (1)	PHT+CZP (1)
		PB+PHT (4)
		PB+PHT+ZNS+CLB (1)

AED : anti-epileptic drugs, VPA : valproic acid, CBZ : carbamazepine, PB : phenobarbital, PHT : phenytoin, ZNP : zonisamide, CZP : clonazepam, CLB : clobazam, GBP : gabapentin.

結 果

対象全27症例のうち、肝機能検査値が異常高値を示した頻度は γ -GTPが22例と最も高率に、次いでALPは14例に認められたが、AST、ALTを含む他の所見については5例以下と、その頻度に隔たりが生じていた。またALPに異常高値を示した14症例で γ -GTPも同時に異常高値を示したものの、 γ -GTPに異常高値を示した症例のうち8例は、ALPに異常高値を示さず、単独で数値の上昇がみられた。

次に対象をVPA投与群・非投与群に分類し比較検討を行った。患者背景のうちVPA投与群・非投与群における年齢、体重、BMIや、CBZ・PB・PHTの各投与量、血中濃度についての有意差はなく、VPAは高用量での使用例もみられたが、血中濃度はすべて有効治療域の上限以下であった(表1, 2)。肝機能検査値からは、とくに γ -GTPはVPA投与群でより高率(91%)に異常高値がみられ、VPA投与群(114.9(SD=56.1)IU/l)がVPA非投与群(64.4(SD=34.8)IU/l)と比較して有意に($p<0.05$)高値

表2 Result of blood test.

Serum enzymes	VPA(+)			VPA(-)			Normal range
	n=11	abnormal	[n]	n=16	abnormal	[n]	
AST, mean (SD), IU/l	24.4 (6.7)	18%	[2]	22.8 (6.7)	6%	[1]	13-30
ALT, mean (SD), IU/l	24.6 (13.9)	18%	[2]	22.1 (10.6)	19%	[3]	M: 10-42 F: 7-23
ALP, mean (SD), IU/l	296.5 (105.8)	55%	[6]	378.1 (123.3)	50%	[8]	106-322
γ -GTP, mean (SD), IU/l	114.9 (56.1) *	91%	[10]	64.4 (34.8)	75%	[12]	M: 13-64 F: 9-32
ChE, mean (SD), IU/l	333.3 (61.5)	9%	[1]	281.6 (69.3)	0%	[0]	M: 240-486 F: 201-421
LDH, mean (SD), IU/l	173.2 (21.7)	9%	[1]	175.5 (43.2)	13%	[2]	124-222

Serum AED levels	VPA(+)	VPA(-)	Normal range
VPA, mean (SD), μ g/ml	54.1 (15.7)	—	50-100
CBZ, mean (SD), μ g/ml	8.7 (1.8)	6.6 (3.9)	4-12
PB, mean (SD), μ g/ml	23.8 (5.0)	17.2 (7.2)	10-40
PHT, mean (SD), μ g/ml	14.0 (13.5)	11.1 (7.0)	10-20

AED : anti-epileptic drugs, VPA : valproic acid, CBZ : carbamazepine, PB : phenobarbital, PHT : phenytoin. There are significantly higher values of γ -GTP as biochemical markers of hepatic function in VPA combination groups (* $p < 0.05$).

表3 Summary of regression analysis for ALP and γ -GTP.

Variable	ALP					γ -GTP				
	B	SE B	β	95% Confidence Interval		B	SE B	β	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper				Lower	Upper
Intercept	325.96	34.62		254.33	397.58	56.91	12.28		31.50	82.31
VPA	-0.87	0.71	-0.21	-2.34	0.61	1.23	0.25	0.70**	0.70	1.75
PB	-0.35	1.96	-0.03	-4.41	3.71	-0.64	0.70	-0.14	-2.08	0.80
PHT	8.74	2.43	0.60**	3.72	13.76	2.13	0.86	0.35*	0.35	3.91

	R	R ²	Adjusted R ²		R	R ²	Adjusted R ²
	0.63	0.40	0.32		0.75	0.56	0.50

VPA : valproic acid, CBZ : carbamazepine, PB : phenobarbital, PHT : phenytoin.

Serum PHT level was significant predictor of ALP (** $p < 0.01$). And serum VPA and PHT level was significant predictor of γ -GTP (** $p < 0.01$, * $p < 0.05$).

を示した。一方でALPを含め他の検査値に関してはいずれも有意差はみられなかった(表2)。

また、高頻度に異常高値を示した血清ALP、 γ -GTPについて多変量解析を行った結果、VPAの血中濃度からは γ -GTPに対してのみ正の標準偏回帰係数(β)が有意に($p < 0.01$)影響することが示さ

れた(表3)。その他、PHTの血中濃度からALP、 γ -GTPに対して正の標準偏回帰係数(β)がそれぞれ有意に($p < 0.01$, $p < 0.05$)影響することが示されたが、PBについてはいずれの検査値にも有意に影響するとはいえなかった(表3)。

考 察

重症児におけるてんかん合併率は約50-70%と高く、重要な合併症である¹⁾。重症児のてんかん治療は薬物療法が主体であるが、薬物の吸収・代謝能の個人差も大きく、有効性のみならず副作用所見にも細心の注意を払うべきである¹⁾。VPAによる重大な副作用の一つに致死性の肝障害が知られるが、最もよくみられるのは用量依存性の肝逸脱酵素(AST, ALT)上昇で40%に認められる²⁾⁴⁾。これらの臨床所見はVPAの減量または中止により正常化するといわれ⁴⁾、関連性が強く疑われた場合、速やかに減量または中止を検討すべきであることはこれまで指摘されてきた³⁾⁻⁶⁾。ところが本症例はALP, γ -GTPに比較的高頻度で異常高値を認めるも、その他の所見に明らかな異常はみられず、食欲不振、嘔吐、腹痛といった消化器症状の訴えもなかったことから、VPAを含め各AEDの投与が長年にわたり同様に継続されていた。しかしAST, ALTをはじめとする肝細胞逸脱酵素やbilirubinの上昇は用量依存のかつ一過性のことも多く、とくに無症候性の場合、必ずしもAEDの特異反応による肝毒性を示さないとの指摘もある⁴⁾⁻⁶⁾。そのため症状の訴えに乏しい重症児では、慢性的な肝障害が見過されることが懸念される。

ALPや γ -GTPは胆道閉塞、胆汁うっ滞型肝障害などで上昇するため、一般的に肝・胆道系の閉塞性障害のマーカーとして用いられる¹³⁾が、AEDによる肝障害でも上昇することが報告されている⁹⁾⁻¹²⁾。薬物性肝障害との鑑別として、急性ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、閉塞性黄疸、アルコール性肝炎などが挙げられる¹⁴⁾。しかし本症例においては、診療録で確認できる範囲においてウイルス感染や原発性の肝・胆道系疾患の既往歴をもつものは含まれておらず、また体重の急激な変化やアルコール摂取歴もなかった。したがって、肝胆道系酵素の上昇には薬物による副作用の影響が疑われた。今回、血清ALP, γ -GTPが同時に異常高値を示した症例も多く、これらの酵素活性には関連性が疑われたが、本結果からは血清ALPについてはVPA投与群・非投与群で有意差があるとはいえず、少なくともALP活性上昇とVPA血中濃度の間に明らかな相関はみられなかった。加えて、ALPは肝細胞毛細胆管以外に骨芽細胞など他の組織にも存在することから、血清ALP上昇時には肝細胞毒性だ

けでなく骨病変との関連性も無視できない^{12) 13)}。とくに重症児では食事中のビタミンD不足や日常生活活動低下により骨萎縮病変をきたしやすく、骨組織が非常に脆いため、わずかな外力でも容易に骨折を引き起こすといわれる¹⁾ことから、両者の異常高値をただちに同一の臨床兆候として結びつけることは難しいと考えられた。

一方、血清 γ -GTPは、薬物性肝内胆汁うっ滞などの各種胆汁うっ滞症で顕著に上昇するといわれる¹³⁾。 γ -GTPは肝細胞ミクロソーム分画、毛細胆管に分布し、各種肝疾患でみられる血清 γ -GTPの上昇は、 γ -GTPの胆道系への排泄障害による血中移行と、慢性活動性病変による障害肝組織における生成亢進などの機序が関与する¹³⁾。そのため心筋や骨格筋の細胞破壊により血中に放出する各種細胞逸脱酵素や、骨病変の影響でも上昇するALPなど他の胆道系酵素とは異なった臨床的意義をもち、肝・胆道疾患に高い特異性を有すると考えられる。加えて血清ALPの変動は肝障害の慢性化にともない軽微になるといわれ¹³⁾、今回も γ -GTPが単独で異常高値を示した症例もいくつかみられた。 γ -GTPは肝障害の慢性化に従って持続的に高値を示し、とくに炎症性変化が軽微となり、AST, ALTなどが正常化した非活動的な時期にも高値であるといった、他の肝酵素とは異なった挙動を示す特徴があることはすでに報告されている⁹⁾。われわれが得た結果からも γ -GTPの上昇は他の肝細胞逸脱酵素とは明らかに独立したものであった。無論、血清 γ -GTPと肝機能障害の程度を結びつけるには、まだ十分な解明がなされていない。しかしながら、上記のような γ -GTPの性質を考慮すれば、重症児の長期的な肝機能評価を行う上でも、単独の検査で比較的簡単に測定でき、肝障害を見逃さない点において、 γ -GTPは他の肝機能検査所見と比べて診断的意義の高い臨床所見と思われた。

重症児の服薬歴は多岐にわたり、本症例でもAED以外にも肝機能に影響を及ぼし得る薬剤の併用は多くみられるが、今回これらすべての薬剤の影響を解明するには至らなかった。しかしAEDの服用状況に注目すれば、長期にわたる薬物療法が施行されていること、使用する薬剤が従来からのAEDを中心とした多剤併用療法であるなど、VPA投与群・非投与群の背景には共通点も多く、VPAとの相互作用が指摘されるCBZ, PB, PHTの血中濃度にも有意差はなかった。今回の結果より、PHT血

中濃度はALP, γ -GTPの上昇にそれぞれ寄与している可能性が示唆されたが, PBについてはいずれの肝機能検査所見とも有意に影響するとはいえなかった. 一方でこれらのAEDにVPAを併用したVPA投与群では, 対照となるVPA非投与群と比較して血清 γ -GTPが有意に高値を示し, とくにVPAの血中濃度が, γ -GTP活性上昇に対して有意に影響する可能性が高いと示唆された.

難治性てんかんでは, その治療経過からVPA含めAEDの多剤併用を長期継続せざるを得ない場合も多く, 慢性的な肝機能障害をとまなう可能性にも十分注意しなければならない. しかしながら臨床症状に乏しく肝機能検査値にも顕著な異常がみられない場合, 症状の訴えが乏しい重症児では肝障害の副作用が見過ごされる危険性もある. またAEDの血中濃度が正常範囲であれば, 減量や中止が検討されることもなく, 漫然と投与される場合も少なくない. 本検討を踏まえ, とくにVPAを長期投与中である重症児のてんかん薬物療法においては, 慢性的な胆汁うっ滞症など肝機能障害をきたしている可能性を考慮し, 継続的に肝機能についての再評価をすべきであると思われた. 加えて, たとえ肝細胞逸脱酵素であるASTやALTの値が正常であっても, 胆道系酵素活性の上昇, とくに γ -GTPの異常高値に注意することが重要であることが示唆された.

最後に, 本検討の対象は重症児であることもあり, 今回検討したもの以外にも多数の背景因子が複雑に関与する可能性も考えられる. また今回の結果および考察については, あくまでも少数検討によって導かれたものである. AEDは薬剤同士の相関性が非常に強いことも知られており, 併用薬の影響など詳細な解析を行うためにはより多くの症例を集積し, 今後さらに追加検討を行う必要があると思われた.

COIに関する記載: 本論文に関連した開示すべき利益相反はありません.

[文献]

- 1) 平元 東. 重症心身障害児の診断と評価. 江草安彦監修:重症心身障害療育マニュアル, 第2版, 東京: 医歯薬出版; 2005: 18-27.
- 2) 村上重人, 大西明弘. 向精神・神経薬・抗てんか

ん薬と薬物肝障害. 医のあゆみ 2005; 214: 818-26.

- 3) 近藤 毅. バルプロ酸およびその不飽和代謝産物の体内動態 -他種抗てんかん薬の影響, 経胎盤移行および新生児代謝について-. 神精薬理 1988; 10: 617-25.
- 4) 平沢恭子, 栗屋 豊, 福山幸夫. 抗けいれん薬の副作用. 小児科 1991; 32: 23-31.
- 5) 荒牧琢己, 清宮康嗣. 薬物誘起による消化器病変: 診断と治療の進歩 I. 薬物性肝障害の最近の動向. 日内会誌 1995; 84: 177-82.
- 6) 高橋幸利. 薬物と神経筋障害: 診断と治療の進歩 III. 薬物副作用による神経・筋障害 1. 抗てんかん薬の副作用. 日内会誌 2007; 96: 1608-13.
- 7) Rettie AE, Rettenmeier AW, Howald WN et al. Cytochrome P-450-catalyzed formation of Δ 4-VPA, a toxic metabolite of valproic acid. Science 1987; 235: 890-3.
- 8) Rosalki SB, Tarlow D, Rau D. Plasma gamma-glutamyl transpeptidase elevation in patients receiving enzyme-inducing drugs. Lancet 1971; 2: 376-7
- 9) 安倍泰夫, 玉川公子, 江口光興ほか. 抗痙攣剤投与小児の肝機能 (I) 抗痙攣剤投与小児の血清 γ -Glutamyl-transpeptidase (γ -GTP) 値の評価. 脳と発達 1973; 5: 14-20.
- 10) 浜野健三, 前川喜平, 鈴木絃一ほか. 小児における抗痙攣剤と肝機能について -血清 γ -GTP値および γ -GTPアイソザイムを中心に-. 小児診療 1976; 39: 1137-42.
- 11) 久永 学, 内海庄三郎, 宮本誠司ほか. 抗てんかん薬血中濃度と肝機能 -特に血清 γ -GTPとLAPとの関係について-. 脳と発達 1979; 11: 539-47.
- 12) 竹下久由, 山根巨州, 古賀五之ほか. 抗てんかん薬服用者の臨床検査所見 - γ -GTP, アルカリホスファターゼ, 血清Ca値を中心として-. 精神医 1978; 20: 999-1009.
- 13) 金井正光監修. 奥村伸生, 戸塚 実, 矢富 裕編集. 臨床検査法提要. 改訂第33版, 東京: 金原出版; 2010: 511-51.
- 14) 滝川 一. 薬物性肝障害の診断と治療. 日内会誌 2015; 104: 991-7.

Hepatic Function in Patients with SMID (Severe Motor and Intellectual Disabilities) associated with Intractable Epilepsy : Undergoing Multidrug Therapy with Valproic Acid

Yuki Hamada, Hiromitsu Ohmori, Yusato Ninomiya, Rika Hayashi,
Toshimi Yamaki, Toshiyuki Morichika, Masanao Nishikawa,
Takafumi Miyachi and Ryo Sumimoto

Abstract

It has been reported that patients with severe motor and intellectual disabilities (SMID) are associated with high incidence of epilepsy at 50-70%, which is an important complication. The main treatment for epilepsy in children with SMID is drug therapy. However, since most of these children have intractable epilepsy, in many cases, most of them will undergo multiple drug therapy.

In addition, there are great differences in drug absorption and metabolic rates between patients with SMID. Thus, careful attention should be paid not only to efficacy but also to side effect findings.

Although there are many adverse effect reports of drug-induced hepatic injury for epileptic therapy, few have clinically been examined in children with SMID associated with intractable epilepsy.

In this study, the subjects were 27 children with SMID complicated with intractable epilepsy who have not previous history of HBV, HCV, PBC, or AIH. In this clinical study, we divided the subjects into valproic acid (VPA) combination group and non-combination group. Comparative studies were conducted mainly on hepatic function test findings.

In addition, a multiple linear regression was calculated to predict ALP and γ -GTP based on serum VPA, PB, and PHT level, and the hepatic function in multiple drug therapy with VPA was carefully examined.

The findings of this study showed γ -GTP, as biochemical markers of hepatic function, had significantly higher values in VPA combination groups ($p < 0.05$).

This study suggested serum VPA level could be a significant predictor of γ -GTP function ($p < 0.01$).