# 論　文　要　旨

Risk factors for sodium valproate-induced renal tubular dysfunction
（バルプロ酸ナトリウムによる尿細管機能障害の危険因子に関する検討）

関西医科大学　小児科学講座
（指導：金　子　一　成　教授）
古　賀　智　子

【はじめに】
病的骨折や重症の代謝性アシドーシスをおこす全般的近位尿細管機能異常症である Fanconi 症候群（FS）には、先天性のものと後天性のものがあり、後者としてはさまざまな薬剤によって引き起こされる薬剤性のものが多い。中でも、抗てんかん薬として頻用されているバルプロ酸ナトリウム（sodium valproate：VPA）によって発症する薬剤性 FS に関する報告が近年、増加している。

VPA による薬剤性 FS は、早期診断できれば不可逆的な腎機能障害を残すことなく発症を回避できる可能性があるが、病初期は無症候であるため診断が遅れがちである。そこで本研究では、VPA による薬剤性 FS の早期診断と早期治療法を確立するために、VPA による尿細管機能障害の発症危険因子についての検討を行った。

【研究方法】
2014 年 1 月から 2014 年 7 月までに、関西医大附属病院小児科でてんかんと診断されて経過観察中の患者で、VPA を投与した 312 例のうち詳細なデータが得られた 87 例を対象とした。

これらの対象において採血と随時尿の採取を行い、VPA の血中濃度や一般生化学的検査に加えて、血清リン、血清尿酸、血清シスタチン C、血中遊離カルニチン濃度を測定した。また同時に腎尿細管機能を評価するために、一般尿検査に加えて尿中β2-ミクログロブリン(BMG)やクレアチニンも測定した。そして尿中 BMG/Cr が 219.2 μg/g Cr の場合を腎尿細管障害(renal proximal tubular dysfunction: RTD)群、それ以下の症例を非 RTD 群とした。

【結果】
対象の 87 例の年齢範囲は 4-48 歳（中央値：17.7 歳）、男 53 例であった。そして 87 例のうち RTD 群は 17 例（19.5%）、非 RTD 群は 70 例（80.5%）であった。
臨床像や検査所見について RTD 群と非 RTD 群の間で単変量解析を行ったところ、年齢、男女比、内服期間については有意差を認めなかったが、寝たきり患者の率、経管栄養患者の率、併用薬剤数については RTD 群において有意に多かった。また検査値では VPA の血中濃度、血清クレアチニン値については、両群間に差はなかったが、血清遊離カルニチン値、血清尿酸値、血清リン値は RTD 群において有意に低値であった。

そこで単変量解析で有意差のあった項目について多変量解析を行ったところ、寝たきり状態、血清遊離カルニチン値、血清リン値において RTD 群と非 RTD 群の間で有意差を認めた。

【考察】
小児のてんかんに広く用いられている抗けいれん剤・VPA が腎の全般的近位尿

細管障害である FS を引き起こすことが 1980 年代から報告されている。VPA による FS は文献上、これまでに 50 例報告されているが、その病因については明らかになっていなかった。今回の研究で、筆者らは VPA の投与を受けている患者のうち、「完全経管栄養」の「ねたきり患者」で、「血中カルニチン濃度の低下を認める」患者において FS を発症しやすいことを初めて明らかにした。

カルニチンはミトコンドリア内のエネルギー産生に関与しているため、血中カルニチンの低下が腎近位尿細管細胞のミトコンドリア機能障害を引き起こし FS 発症に至る可能性が指摘されている。これらの事実を考慮すると、今回の研究で、「寝たきり」で「経管栄養」を受けている患者に VPA による低カルニチン血症および FS が発症しやすかった理由として以下の仮説が成り立つ。すなわち長期臥床で全身の筋肉量が低下しカルニチンの貯蔵量が減少していたことに加えて、カルニチン摂取不足により（経腸栄養剤にカルニチンが含まれていないため）相加的に作用して低カルニチン血症ひいては FS を起こしたものと推測される。したがって VPA による腎尿細管機能障害の早期発見のためには、尿中 BMG の評価を定期的に行い、尿細管機能障害が疑われる患者には血清遊離カルニチン値の測定を行うべきである。またわが国で市販されている経管栄養剤にはカルニチンは含まれていないためカルニチン製剤を投与することも尿細管機能障害を防ぐ目的で有用である。