

## 精神遅滞を伴う小児てんかん患者の Phenobarbital, Primidone の血漿濃度

川崎医科大学 精神医学教室

久山千衣, 渡辺昌祐

横山茂生, 久保信介

岩井 關之

社会福祉法人 旭川児童院

末光 茂, 江草安彦

(昭和53年8月4日受付)

### Distribution of Plasma Phenobarbital and Primidone Concentrations in Epileptic Children with Mental Retardation

Chie Kuyama, Shosuke Watanabe

Shigeo Yokoyama, Shinsuke Kubo

and Hiroyuki Iwai

Department of Psychiatry, Kawasaki Medical School

Shigeru Suemitsu, Yasuhiko Egusa

Asahigawa Jidoin Children's Hospital

(Accepted on Aug. 4, 1978)

精神遅滞をともなう小児てんかん患者39名の血漿フェノバルビタール、プリミドン濃度を測定した。phenobarbitalの投与量は $2.43 \pm 0.14$  mg/kg/day, 血漿濃度は $25.2 \pm 2.8$   $\mu$ g/mlであり, primidoneの投与量は $23.9 \pm 1.9$  mg/kg/day, 血漿濃度は $6.49 \pm 1.24$   $\mu$ g/mlであった。小児の場合, 抗てんかん薬の血漿濃度の情報は, 臨床発作の制御に特に重要であると考えられる。

The plasma phenobarbital and primidone levels were determined by using enzyme immunoassay in 39 epileptic children with mental retardation. The dose of phenobarbital and the plasma level were  $2.43 \pm 0.14$  mg/kg/day and  $25.2 \pm 2.8$   $\mu$ g/ml, respectively, while these corresponding values for primidone were  $23.9 \pm 1.9$  mg/kg/day and  $6.49 \pm 1.24$   $\mu$ g/ml. Especially in children, it is considered to be of great importance that the clinical regimen should be controlled by referring to the plasma concentration of antiepileptics.

## はじめに

筆者らは先に成人てんかん患者の血漿 phenobarbital (PB), primidone 濃度を酵素免疫測定法によって測定し、PB の血漿濃度が  $24.75 \pm 1.49 \mu\text{g/ml}$  であり、欧米でいわれている PB の有効濃度  $20 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  の下限であったことを報告した。また PB の血漿濃度の比較的高い症例はほとんどが primidone または methylphenobarbital との併用例であり、バルビタール剤の併用療法の可非について言及した<sup>2)</sup>。今回は精神薄弱をともなうてんかん患者 39名 (4歳～14歳) の血漿 PB, primidone 濃度を測定して両剤の血漿濃度水準とその治療効果との関係、投与量と血漿濃度との相関、primidone から PB への bioconversion の動態を検討した。

小児てんかん患者の PB の治療有効濃度に関しては Faer<sup>3)</sup>, Svensmark ら<sup>5)</sup> の報告があり、また本邦では宮本ら<sup>6)</sup>, 三浦ら<sup>7)</sup> の報告があるのみであり、この方面では十分な研究成績が集積されている段階ではない。

## 対象患者および方法

旭川児童院に入院中の精神薄弱をともなうてんかん患者 39名で前報告<sup>1)</sup> と同一対象である。対象患者の年齢は4歳より14歳、平均  $10.3 \pm 3.1$  歳、体重は  $13.5 \text{ kg} \sim 45 \text{ kg}$ 、平均  $23.6 \pm 8.0 \text{ kg}$ 、男性 18名、女性 21名であった。臨床診断名別分類では、大発作 14名、半身けいれん 3名、點頭てんかん 4名、レノックス症候群 10名、latent epilepsy 8名より成り、発作の制御状態は、最近6か月間まったく発作症状を認めない発作制御群 23名、最近6か月以内に発作症状を1回以上認めた部分的制御群 4名、最近1か月以内に発作症状の認められた未制御群 12名であった。

また全対象患者は肝・腎障害など身体疾患を合併している者は含んでいない。

対象患者の抗てんかん薬処方最近1か月以

上変更されていない。全対象患者は2剤以上の抗てんかん薬の併用療法を受けていたが、PB と primidone などバルビタール系薬剤の併用例が15例あり、phenobarbital の服用量と血漿濃度との相関を求めるための対象は PB を服用しているが他のバルビタール系薬剤を併用していない22例とした。

また PB, primidone の血漿濃度測定のための採血は早朝の服薬前に肘静脈より採血し、可及的速やかに血漿を分離し、測定時まで  $4^{\circ}\text{C}$  に保存した。

PB および primidone の血漿濃度測定方法は、酵素免疫測定法 (EMIT) を用いた。その操作方法は前述<sup>2)</sup> の通りである。

## 結 果

### 1. PB, primidone の服用量と血漿濃度 (Table 1)

Table 1 に PB 及び primidone の投与量 ( $\text{mg/kg/day}$  及び  $\text{mg/day}$ ) と血漿濃度を全対象患者、発作制御群 ( $N=23$ ) 部分的制御群 + 未制御群 ( $N=16$ ) に分けて表示した。

PB の投与量は  $2.43 \pm 0.14 \text{ mg/kg/day}$ ,  $53.2 \pm 2.8 \text{ mg/day}$  で本邦での小児を対象とした用量の範囲<sup>3)4)</sup> 内の投与であった。発作の部分的制御 + 未制御群は発作制御群に比べて有意に多量の PB が投与されていた ( $p < 0.01$ )。また PB の血漿濃度は全対象患者では  $25.2 \pm 2.8 \mu\text{g/ml}$  で、本邦成人てんかん患者を対象とした PB の血漿濃度<sup>2)</sup> ( $24.75 \pm 1.49 \mu\text{g/ml}$ ) と同水準の濃度を示していた。発作の部分的制御群 + 未制御群では血漿濃度が  $37.0 \pm 4.2 \mu\text{g/ml}$  で、制御群より有意 ( $p < 0.001$ ) に高い血漿濃度を示した。

Primidone の服用量は全患者についてみると  $23.9 \pm 1.9 \text{ mg/kg/day}$ ,  $560 \pm 69 \text{ mg/day}$  であり、本邦小児患者の用量範囲<sup>3)4)</sup> 内にあった。発作未制御群 + 部分的制御群と発作制御群を比較すると、用量、血漿濃度、いずれも両群に有意差は認められなかった。

**Table 1.** Dose and plasma concentration of phenobarbital and primidone

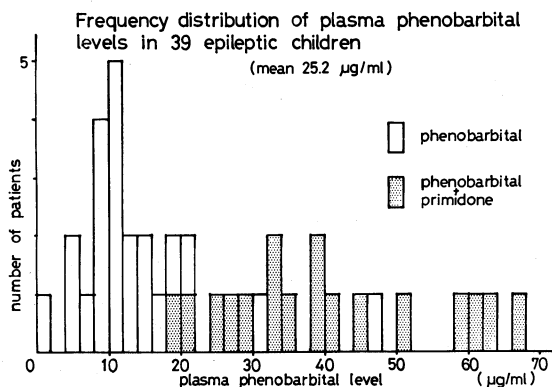
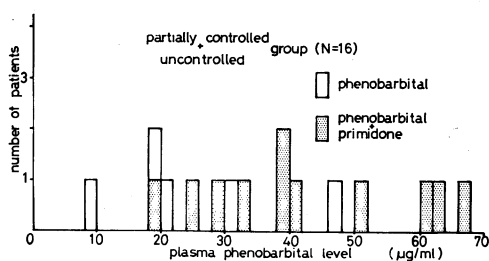
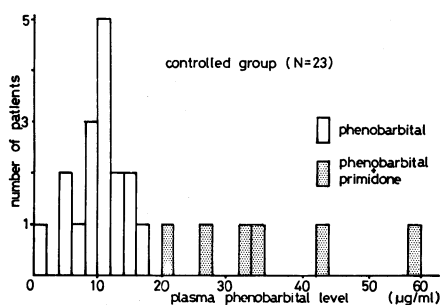
	phenobarbital		primidone	
	dose mg/kg/day (mg/day)	plasma concentration $\mu\text{g/ml}$	dose mg/kg/day (mg/day)	plasma concentration $\mu\text{g/ml}$
total	2.43 $\pm$ 0.14 (53.2 $\pm$ 2.8) N = 37	25.2 $\pm$ 2.8 N = 39	23.9 $\pm$ 1.9 (560 $\pm$ 69) N = 15	6.49 $\pm$ 1.24 N = 15
controlled	2.12 $\pm$ 0.13 (48.6 $\pm$ 3.6) N = 22	16.9 $\pm$ 2.8 N = 23	21.6 $\pm$ 3.3 (600 $\pm$ 141) N = 2	6.18 $\pm$ 2.70 N = 2
partially controlled and uncontrolled	2.89 $\pm$ 0.22 (60.0 $\pm$ 4.4) N = 15	37.0 $\pm$ 4.1 N = 16	24.2 $\pm$ 2.1 (554 $\pm$ 77) N = 13	6.54 $\pm$ 1.37 N = 13
test on significant difference	$p < 0.01$	$p < 0.001$	N. S.	N. S.

mean  $\pm$  S. E. M.

## 2. PBの血漿濃度分布 (Fig. 1, 2)

PBの血漿濃度の分布を Fig. 1 に示した濃度分布は1.36より66.0  $\mu\text{g/ml}$ まで分布し、最頻値は10~12  $\mu\text{g/ml}$ であった。この分布範囲は本邦成人てんかん患者のPB濃度分布とほぼ同一であった。Fig. 1 中にPBとprimidoneを併用している患者を斜線で示した。血漿PB濃度が18  $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を示した症例(N=21)のうち81%はprimidoneの併用患者であった。またPBの単独使用患者のうちで最高濃度は47  $\mu\text{g/ml}$ の1例がみられた。

PBの血漿濃度分布を発作制御群と部分的制御群+未制御群に分けて図示した (Fig. 2)。発作制御群では血漿濃度は1.36より58.0  $\mu\text{g/ml}$

**Fig. 1.**Frequency distribution of plasma phenobarbital levels in epileptic children  
Comparison of the controlled group with the uncontrolled group**Fig. 2.**

まで分布し、最頻値は10~12  $\mu\text{g/ml}$ であった。Fig. 1と同様にPB以外のバルビタール薬剤を併用している症例を斜線にて示した。PB濃度が20  $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す全例がかかるバルビタール薬剤の2種類以上の併用例であり、反対に20  $\mu\text{g/ml}$ 未満の濃度を

示した患者は全例が PB の単独服用例であった。

発作未制御群+部分的制御群では、最低濃度は  $8.9 \mu\text{g/ml}$  で最高  $66.0 \mu\text{g/ml}$  までの間に散在していた。患者 11 名、69% の患者は PB 以外のバルビタール剤を併用しており、併用していない患者の最高 PB 濃度は  $47 \mu\text{g/ml}$  であった。

3. PB の服用量 (mg/kg/day) と血漿濃度の相関 (Fig. 3)

対象患者のうち PB を服用し、それ以外のバルビタール薬剤を併用していない 22 例について PB の服用量 (x) と血漿濃度 (y) との相関を求めた。  $y=10.45x-8.90$  の回帰直線が得られ、  $r=0.665$ ,  $p<0.001$  にて両者に正の相関が認められた。図中に成人例における回帰直線を併記した。小児は体重 kg あたりの投与量が同一の場合には成人に比べて血漿濃度が低い傾向を示した。

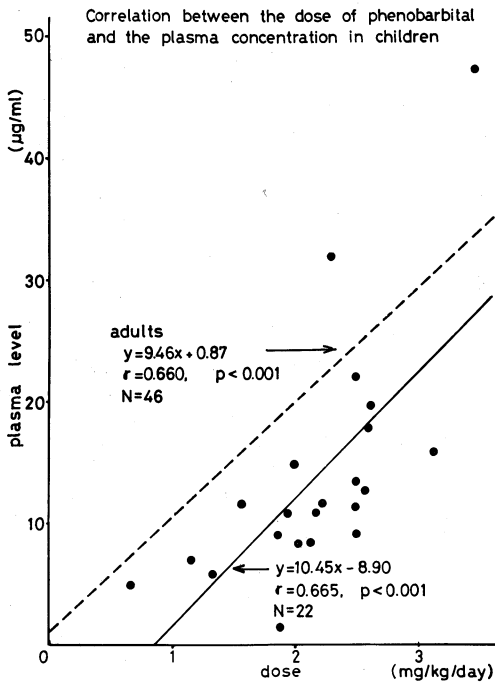


Fig. 3.

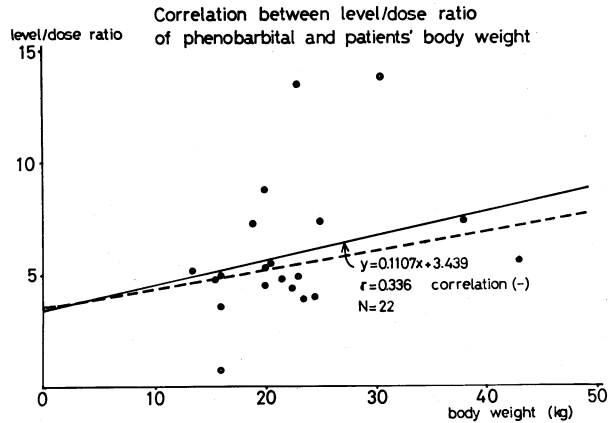


Fig. 4.

4. Phenobarbital の血漿濃度/投与量比と体重の関係 (Fig. 4)

対象患者の血漿濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )/投与量 (mg/kg/day) 比 (y) と患者の体重 (x) との相関を求めた。両者の回帰直線は  $y=0.1107x+3.429$ ,  $r=0.36$  にて正の相関を認めなかったが、体重が軽いほど level/dose 比は小さい傾向にあった。Svensmark ら<sup>3)</sup> によって示された小児てんかん患者での同じ回帰直線を破線にて Fig. 4 中に示したが、われわれの結果とよく一致していた。

5. Primidone の血漿濃度の数の分布 (Fig. 5)

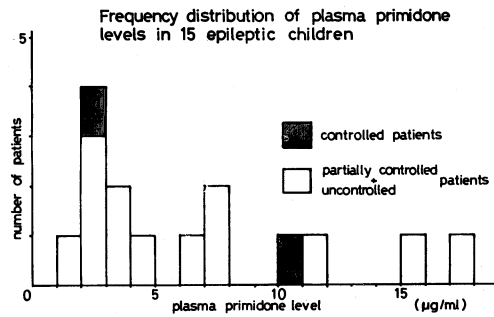


Fig. 5.

対象患者 (N=15) の primidone 濃度分布を Fig. 5 に示した。最低  $2.0$  より  $17.2 \mu\text{g/ml}$  まで分布し、最頻値は  $2\sim3 \mu\text{g/ml}$  であった。発作制御患者は 2 例のみで 1 例は  $2.35 \mu\text{g/ml}$ , 他の 1 例は  $10.0 \mu\text{g/ml}$  であった。発作部分的制

Correlation between the dose of primidone (mg/kg/day) and plasma concentration in children

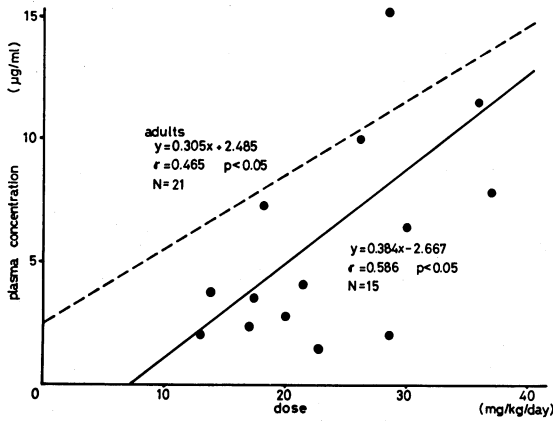


Fig. 6.

御群+未制御群の primidone の血漿濃度の最低は 2.0, 最高は 17.2 µg/ml であった。

6. Primidone の服用量 (mg/kg/day) と血漿濃度 (µg/ml) との相関 (Fig. 6)

Primidone の血漿濃度 (y) と投与量 (x) との相関を求めた。  $y=0.384x-2.677$ ,  $r=0.586$   $p<0.05$  にて、両者に正の相関が認められた。なお、本邦成人てんかん患者の primidone の服用量と血漿濃度との回帰直線を併記した。 Primidone 投与量 (mg/kg/day) が同じ場合には、小児は成人より血漿濃度が低い傾向を示した。

7. Primidone の血漿濃度/投与量比と体重との関係 (Fig. 7)

Primidone の血漿濃度 (µg/ml)/投与量 (mg/kg/day) 比 (y) と体重 (x) との相関を求めた。  $y=0.0058x+0.1327$   $r=0.246$  にて両者には相関が認められなかった。また同比は体重 10~40kg の間では 0.1~0.5 の範囲にあった。

8. 血漿中の primidone 由来の PB 濃度と比率 (Table. 2)

対象患者のうち、primidone を服用し、それ以外のバルビタール薬剤を服用していない患者 2例の血漿 primidone, PB, 及び両者のモル比を調べた。第 1例は10歳女子で primidone 服用量は 21.3mg/kg/day であったが、同患者の血漿 primidone 濃度は 4.1 µg/ml, PB のそれは 26.5 µg/ml で PB/primidone 比は 6.02 であったが、第 2例 14歳男子の服用量は 28.6 mg/kg/day, primidone の血漿濃度は 15.2 µg/ml, PB のそれは 18.6 µg/ml で PB/primidone 比は 1.14 であった。

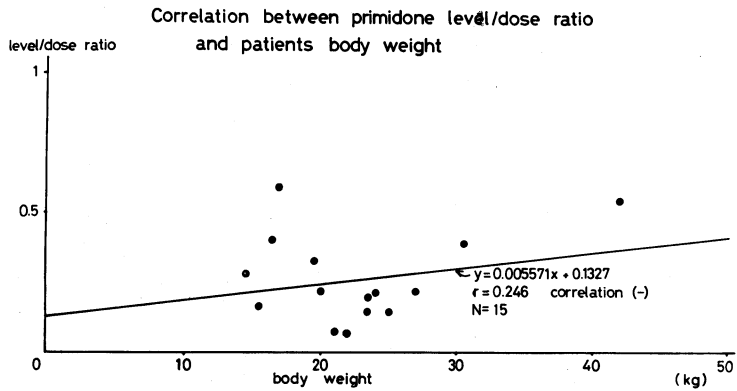


Fig. 7.

Table 2. Plasma concentration ratio of phenobarbital and primidone in epileptic children taken with primidone, not taken with phenobarbital

case number	dose mg/kg/day	plasma concentration µg/ml		phenobarbital (mole) / primidone (mole)
	primidone	primidone	phenobarbital	
1. (10 y. o.)	21.3	4.1	26.5	6.0
2. (14 y. o.)	28.6	15.2	18.6	1.1

## 考 察

対象患者に投与された PB は  $2.43 \pm 0.14$  mg/kg/day または  $53.2 \pm 2.8$  mg/day であり、対象患者の年齢（4歳～14歳）に対する投与量としては市橋ら<sup>3)</sup>、浜本ら<sup>4)</sup> の示す投与量の範囲内にあった。そして、血漿濃度は  $25.2 \pm 2.8$   $\mu$ g/ml であり、この濃度は本邦成人てんかん患者のそれと同一水準にあった<sup>1)</sup>、対象患者の 43.6% は primidone を併用しているので、この PB の血漿濃度には primidone 由来の PB が含まれていることは明らかである。

対象患者を発作の制御状況によって、発作制御群と部分的制御群 + 未制御群に分けてみると、発作制御群は PB の投与量も少なく、血漿濃度も有意に低かった。反対に未制御群は PB の投与量と血漿濃度が高いにもかかわらず、なお臨床発作が制御されていないことがわかる。そして、発作の部分的制御 + 未制御群では服用している抗てんかん薬の薬剤数が  $4.75 \pm 1.45$  剤であるのに反し、制御群では  $2.94 \pm 1.30$  剤であった。このように薬剤の種類も多いにもかかわらず、発作症状がなお十分制御されていないといえる。

対象患者は精神遅滞とてんかんと併発例で、てんかんの臨床診断としては大発作 14 名 (35.9%)、半身けいれん 3 名 (7.7%)、點頭てんかん 4 名 (10.3%)、レノックス症候群 10 名 (25.6%)、latent epilepsy 8 名 (20.5%) であるが、発作制御群は大発作 10 名、半身けいれん 2 名、點頭てんかん 3 名、latent epilepsy 8 名よりなり、また部分的制御および未制御群は大発作 4 名、半身けいれん 1 名、レノックス症候群 10 名、點頭てんかん 1 名よりなっており、発作制御状況の不十分な群は抗てんかん薬の量・種類が多いにもかかわらず未制御状態であり、疾患そのものの難治性を反映していると理解できよう。

小児の熱性けいれんに対しては三浦ら<sup>7)</sup> は PB の血漿濃度が 16  $\mu$ g/ml 以上が治療有効濃度であると考えており、Faerø<sup>8)</sup> も同様に 16  $\mu$ g/ml 以上を治療濃度としている。また

Buchanan ら (1971) は 0～47.0  $\mu$ g/ml、平均 10  $\mu$ g/ml と述べている。本報告では対象者の原因疾患の多様性もあり、PB の治療有効濃度を示唆することは不可能であった。PB の投与量と血漿濃度の相関に関しては、小児の場合は成人に比べ、体重 kg あたりの mg dose が多く必要であることが示唆されている<sup>9)10)5)</sup>。本対象患者 ( $N=22$ ) の場合にも Fig. 4 に示されるごとく、成人患者に比べて体重 kg あたり同一投与量の場合には血漿濃度が低いことを明らかに示していた。このことは三浦ら<sup>7)</sup> の指摘と同一であった。また欧米人のそれと比較する血漿濃度/投与量比はよく一致していた。この血漿濃度/投与量比が患者の体重が軽いほど低いことが Svensmark ら<sup>5)</sup> によって示されているが、本対象患者ではかかる関係がみられなかった (Fig. 5)。

Primidone の投与量は  $23.9 \pm 1.9$  mg/kg/day、 $560 \pm 69$  mg/day であり、本邦の小児患者の用量範囲<sup>3)4)</sup> にあり、primidone 投与量の発作制御状況による群間差はみられなかった。また血漿濃度も制御群の血漿濃度  $6.18 \pm 2.70$   $\mu$ g/ml、部分的制御 + 未制御群の血漿濃度  $6.54 \pm 1.37$   $\mu$ g/ml で両群に有意差がみられなかった (Table. 1)。Primidone の血漿濃度の分布では最頻値が 2～3  $\mu$ g/ml、最低 2.0～最高 17.2  $\mu$ g/ml まで分布しており、本研究では primidone の治療濃度を示唆することはできなかった。Primidone は中間代謝産物として phenylethylmalonamide や PB を生じ、母体としてもまた代謝物としても薬効を生じるので、かかる活性ある代謝産物の個々の血漿濃度を明らかにしてはじめて primidone の血漿有効濃度を論ずることができるのであろう。

Primidone の投与量と血漿濃度の相関は Fig. 6 にみられるように、両者には正の相関がみられるが、本邦の成人てんかん患者のそれと比較すると体重 kg あたりの投与量に対する血漿濃度比が低い傾向を示していた (Fig. 6) ことは PB の場合と類似している。

対象患者のうち primidone のみを服用して他のバルビタール剤を併用していない患者 2 例

について、血漿の primidone 及び PB 濃度とその PB/primidone 比をもとめたところ、第1例は6.0、第2例は1.1であり、本邦での成人てんかん患者の場合の平均10(最低0.77~最高65.2)<sup>2)</sup>より低かった。Primidone から生じる PB の血漿濃度は母体の1.5倍<sup>11)12)13)</sup>といわれるが、本邦成人てんかん患者の場合<sup>2)</sup>にはこれら欧米での報告よりもその比率が高い傾向にあるようであり、小児患者の場合にも1例では高かった。今後症例を増やして検討しなければならないであろう。

### ま と め

精神遅滞をとまなう小児てんかん患者59名の血漿 phenobarbital, primidone 濃度を測定した。

- 1) PB の投与量は  $2.43 \pm 0.14$  mg/kg/day, 血漿濃度は  $25.2 \pm 2.8$   $\mu$ g/ml であり, primidone の投与量は  $23.9 \pm 1.9$  mg/kg/day, 血漿濃度は  $6.49 \pm 1.24$   $\mu$ g/ml であった。
- 2) PB の血漿濃度分布は最低1.36~最高

66.0  $\mu$ g/ml, 最頻値10~12  $\mu$ g/ml であり, primidone の血漿濃度分布は最低2.0~最高17.2  $\mu$ g/ml, 最頻値2~3  $\mu$ g/ml であった。

3) 発作制御群は、部分的制御+未制御群に比べてPBの服用量も少なく ( $p < 0.01$ ), 血漿濃度も低く ( $p < 0.001$ ), 治療有効濃度を示すことはできなかった。Primidone については両群に投与量、血漿濃度の差は認められなかった。

4) PB の血漿濃度/投与量比は欧米の報告と一致し、成人患者より低かった。

5) PB の血漿濃度/投与量比と体重の間には、何ら相関を認めなかった。

6) Primidone の血漿濃度と投与量との間には正の相関が認められ、血漿濃度/投与量比は成人患者より低い傾向にあった。

7) Primidone の血漿濃度/投与量比と体重との間には何ら相関はなかった。

8) 小児患者の血漿 primidone 由来の phenobarbital 濃度比は第1例6.0、第2例1.1であった。

### 文 献

- 1) 久山千衣, 渡辺昌祐, 横山茂生, 久保信介, 岩井闊之, 末光 茂, 江草安彦: 精神遅滞を伴う小児てんかん患者の Diphenylhydantoin 血漿濃度とその分布. 川崎医学会誌, 4: 80-85, 1978.
- 2) 渡辺昌祐, 久山千衣, 横山茂生, 久保信介, 岩井闊之, 寺尾 章, 平田潤一郎, 品川昌二, 田口冠蔵, 枝松一安, 林泰明, 大森鐘一, 青山達也: てんかん患者の血漿フェノバルビタール, プリミドン濃度. 臨床精神医学, 6: 655-662, 1977.
- 3) 市橋保雄: 臨床小児科全書, 4, 金原出版株式会社, 1967, 東京, p. 121.
- 4) 浜本英次, 大田原俊輔: 痙攣性疾患, 現代小児科学大系, 第10巻B, 神経疾患II, 中山書店, 1969, 東京, p. 153-251
- 5) Svensmark, O. and Buchthal, F.: Diphenylhydantoin and phenobarbital serum levels in children. Amer. J. Dis. Child., 108: 82-87, 1964.
- 6) 宮本侃治, 清野昌一, 池田佳子, 秋元波留夫: 体液中抗てんかん薬の測定(第二報), 精神薬療基金研究年報 5: 170-174, 1973.
- 7) 三浦寿男, 皆川公夫: Phenobarbital 持続投与による熱性けいれんの予防—その血中濃度との関連—日本小児科学会雑誌, 79: 1058-1068, 1975.
- 8) Faerø, O., Kastrup, K. W., Nielsen, E. L., Melchior, J. C. and Thorn, D.: Successful prophylaxis of febrile convulsions with phenobarbital. Epilepsia, 13: 279-285, 1972.
- 9) Buchthal, F. and Lennox-Buchthal, M. A.: Phenobarbital: Relation of serum concentration of control of seizures. eds. Woodbury, D. M., Penry, J. K. and Schmidt, R. P., Antiepileptic drugs, Raven Press, New York, 1972, p. 335-343.

- 10) Buchthal, F. and Svensmark, O.: Serum concentration of diphenylhydantoin (phenytoin) and phenobarbital and their relation to therapeutic and toxic effects. *Psychiatr. Neurol. Neurochir.*, 74: 117—136, 1971.
- 11) Booker, H. E., Hosokawa, K., Burdette, R. E. and Darcey, B.: A clinical study of serum primidone levels. *Epilepsia*, 11: 395—402, 1970.
- 12) Gallagher, B. B. and Baumel, I. P.: Primidone: Biotransformation. eds. Woodbury, D. M., Penry, J. K. and Schmidt, R. P., *Antiepileptic drugs*, Raven Press, New York, 1972, 361—366.
- 13) Gallagher, B. B., Baumel, I. P. and Mattson, R. H.: Metabolic disposition of primidone and its metabolites in epileptic patients after single and repeated administration. *Neurology (Minneapolis)*, 22: 1186—1192, 1972.