

痙攣性疾患患児における抗てんかん剤血中濃度に関する研究

第 I 編 小児てんかんおよび熱性痙攣患者の
抗てんかん剤血中濃度について

川崎医科大学 小児科学教室 (指導教授: 梶谷 喬教授)
大学院生 中 村 誠

(昭和55年 8 月20日受付)

Study on Serum Concentration of Anticonvulsants given to Children with Convulsive Disorders

Part 1. Serum Concentration of Anticonvulsants
given to Children with Epilepsy or
Febrile Convulsions

Makoto Nakamura

Department of Pediatrics, Kawasaki Hospital,
Kawasaki Medical School

(Accepted on August 20, 1980)

てんかんまたは熱性痙攣と診断され、Phenobarbital (以下 PB と略す)、Phenytoin (PHT と略す)、Primidone (PRM と略す)、Ethosuximide (ESM と略す)、Carbamazepine (CBZ と略す) の5種類の抗てんかん剤のうち少なくとも1剤以上の投薬を受けている患者の抗てんかん剤血中濃度を EMIT 法により測定し、次の結果を得た。

1. 投与量と血中濃度との関係については、CBZ で有意の相関を認めなかったが、PB, PHT, PRM, ESM では相関を認め、投与量は、mg/日よりも mg/kg/日でより高い相関を認めた。

2. 体重ならびに年齢と level/dose ratio との関係については CBZ では有意の相関を認めず、PB, PHT, PRM, ESM では相関を認め、特に PB では、年齢 7 歳と体重 25 kg を境にして level/dose ratio の急激な上昇を認めた。

3. 熱性痙攣患者においては PB 経口投与開始後、1～2 週間で血中濃度は定常状態に達した。また痙攣直後に PB 10 mg/kg を筋注し、次いで PB 3 mg/kg を持続経口投与すると、血中濃度は初期より上昇した。

4. PB の血中より髄液への移行率は平均 46 % であった。

5. 大発作あるいは焦点性てんかん並びに熱性痙攣患者における PB の有効血中濃度は、3～22 $\mu\text{g/ml}$ であった。純粹小発作てんかんにおける ESM の有効血中濃度は 25～110 $\mu\text{g/ml}$ であった。

6. PHT その他の抗てんかん剤はいずれも PB の血中濃度を上昇させる傾向にあった。

7. 調剤過誤による PHT 急性中毒の1例と急性肝炎に伴った PB 急性中毒と思われる1例を報告した。

Serum concentration of anticonvulsants was determined by enzyme immunoassay in children with epilepsy or febrile convulsions to whom one or more of 5 different drugs including phenobarbital (PB), phenytoin (PHT), primidone (PRM), ethosuximide (ESM) and carbamazepine (CBZ) had been administered.

1. No significant correlation was found between the dosage and serum concentration in CBZ, but good correlation was noted between them in PB, PHT, PRM and ESM, in which the serum concentration correlated to the dosage given by mg/kg body weight/day better than that mg/day.

2. No significant correlation was found between the level (concentration)/dose ratio and the age or body weight of the patients in CBZ, but good correlation was present between them in PB, PHT, PRM and ESM. It was suggested that the level/dose ratio at PB in children below 7 years of age or 25 kg of body weight was significantly different from that in children above 7 years of age or 25 kg of body weight.

3. In children with febrile convulsion, constant serum concentrations of PB were obtained in 1 to 2 weeks after the beginning of oral administration and much earlier by the intramuscular administration of a single large dose approximately of 10 mg/kg body weight immediately after the convulsions which was followed by the continuous oral administration of 3 mg/kg body weight.

4. Approximately 46 % of the serum concentration level of PB were transferred to the spinal fluid.

5. The therapeutic levels of PB concentration in the serum was found to be 3.0-22.0 $\mu\text{g/ml}$ in epileptic children with grand mal or focal seizures as well as in children with febrile convulsions. The therapeutic level of ESM concentration in the serum ranged 25 to 110 $\mu\text{g/ml}$ in epileptic children with pure petit mal.

6. Combination with PHT or anticonvulsants other than PB tended to rise the serum concentration level in PB.

7. A case of acute PHT intoxication caused by drug mispreparation and a case of acute PB intoxication in patient with acute hepatitis were reported.

緒 言

1857年 Locock が potassium bromide により痙攣を抑制できたと報告したのが、抗てんかん剤による発作の有効な治療法の最初である。55年後(1912年) Hauptmann が phenobarbital に抗てんかん作用があることを発表して以来、1938年 Meritt and Putnam が phenytoin を、1952年 Handley and Stewart が primidone を 1958年 Zimmerman and Burgemister が ethosuximide を発見し、car-

bamazepine は1962年以降抗てんかん剤として使用されはじめた。また最近の技術の進歩により、少量の血清を用いて迅速かつ正確に抗てんかん剤とその代謝産物を測定できるようになった。しかし、従来抗てんかん剤による痙攣の臨床管理はまったく経験によっている事が多く、標準投与量という概念が一般に用いられてきたが、そのような標準投与量は患者間の薬物代謝の広い variation に対する認識をあやまらせている。これまでの小児てんかん、ならびに熱性痙攣患者における抗てんかん剤血中濃度

に関する研究は、薬理学的な問題としての吸収、分布、生体内変化、排出、臨床的応用としての投与量と血中濃度との関係、level/dose ratio、各薬剤間の相互作用、有効血中濃度等についておこなわれているが、測定法は Gas Liquid Chromatographic Method (GLC) によるもの^{1)~4)}が多く、Enzyme Multiplied Immunoassay Technique (EMIT) assay による報告⁵⁾は少ないようである。そこで著者は小児てんかんに比較的よく使用されている PB, PHT, PRM, ESM, CBZ の5種類の抗てんかん剤の血中濃度を EMIT 法を用いて測定し、投与量と血中濃度との関係、年齢および体重と level/dose ratio との関係、これらの抗てんかん剤の相互作用、有効血中濃度等について検討したので報告する。

対象及び方法

対象は昭和51年9月から昭和55年3月までの3年7カ月の間に川崎医科大学附属川崎病院小児科でてんかんまたは熱性痙攣と診断され、抗てんかん剤の投薬をうけている204例(男児122例, 女児82例)である。これらの患者に

Table 1. Seizure types in 140 epileptic children.

Grand mal	61 cases (44 %)
Focal	19 " (14 %)
Astatic	13 " (9 %)
Infantile spasms	11 " (8 %)
Psychomotor	7 " (5 %)
Pure petit mal	6 " (4 %)
Myoclonic	2 " (1 %)
GM+Focal	9 " (6 %)
GM+PM	3 " (2 %)
Miscellaneous	9 " (7 %)
Total	140 cases (100 %)

について PB, PHT, PRM, ESM, CBZ の5種類の抗てんかん剤血中濃度を測定した。年齢は9ヵ月から25歳9ヵ月にわたり、平均9歳5ヵ月、熱性痙攣で投薬開始直後の血中濃度の上昇を検討した症例を除いて、同一処方1ヵ月以上続

けている患者について、朝服薬2~4時間後に採血を行なった。ただし、得られた値が投薬内容に比し、著しく低値を示した症例は除外した。140例のてんかんの臨床発作型は **Table 1** に示すごとくである。PB の血清から髄液への移行率の測定についてのみ、無菌性髄膜炎の回復期患者54例を対象とした。

抗てんかん剤濃度の測定は、Syva 社によるセミオートマティック測定装置、すなわち高速度応答式温度恒温槽体マイクロフローセル型のデジタル分光光度計および pipettor-dilator、光度計と連動して作用する time-printer を使用して行なった。試薬は Syva 社製血中てんかん薬濃度定量用試薬 EMIT® を用いた。試薬 A は抗体、基質として glucose-6-phosphate、補酵素として NAD を含有し、試薬 B は目標薬物を結合した glucose-6-phosphate dehydrogenase

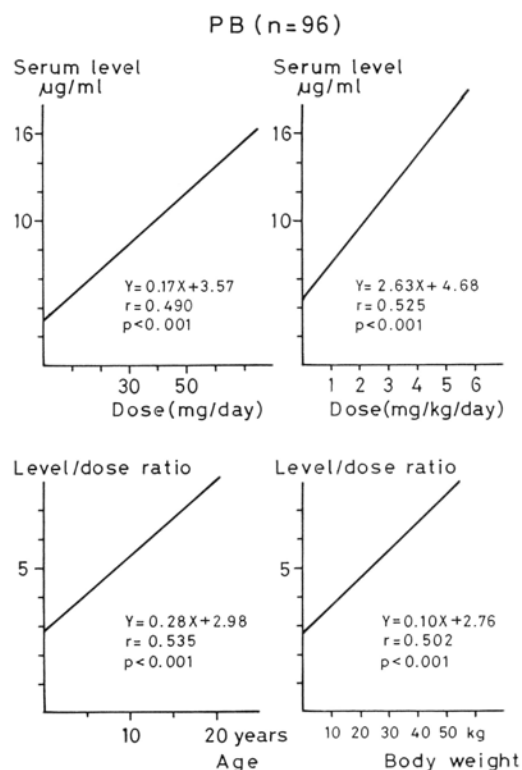


Fig. 1. Relationship between the dose of PB and the serum level, and relationship between the age or body weight and the level/dose ratio.

を含有している。まず血清 50 μ l を 0.055 M Tris-HCl 緩衝液 250 μ l で 6 倍に希釈した。次いで希釈血清 50 μ l に緩衝液 250 μ l を加え、1 ml のディスポーザルビーカーに採る。次にこれに試薬 A 50 μ l と緩衝液 250 μ l を合わせたものを加え、更に試薬 B 50 μ l と緩衝液 250 μ l を合わせたものを加えた。直ちにフローセルに入れて 30°C で反応させ、15 秒の delay time の後、反応時間 30 秒で、反応速度を $\text{NAD} \rightarrow \text{NADH}$ の変化として 340 nm で記録することにより酵素反応量を求め、抗体と結合した薬物濃度を得た。

結 果

1. 投与量と血中濃度

測定を行なった PB, PHT, PRM, ESM, CBZ の 5 種類の抗てんかん剤の一日投与量と血中濃

度との関係ならびに体重当りの一日投与量と血中濃度との関係をそれぞれ Figs. 1~5 の上段に示した。症例数は 204 例であるが、繰り返し測定した症例も含まれているので合計 418 検体についてそれぞれの検討を行なった。

a) PB PB は症例数が多いため単独投与例 96 検体について検討した。平均一日投与量は $45.68 \pm 11.83 \text{ mg}$ 、平均血中濃度は $11.29 \pm 4.08 \mu\text{g/ml}$ で回帰直線は $Y = 0.17X + 3.57$ となり相関係数は $r = 0.490$ ($p < 0.001$ (相関係数の t 検定)) と低い相関を認めた。体重当りの平均一日投与量は $2.51 \pm 0.81 \text{ mg}$ で、血中濃度との関係は回帰直線 $Y = 2.63X + 4.68$, $r = 0.525$ ($p < 0.001$) と一日投与量と同様に低い相関を認めた。体重 1 kg 当り 1 mg の投与による PB の平均血中濃度は $4.5 \mu\text{g/ml}$ であった。体重当りの投与量と血中濃度との関係をさらに年齢

PHT (n=265)

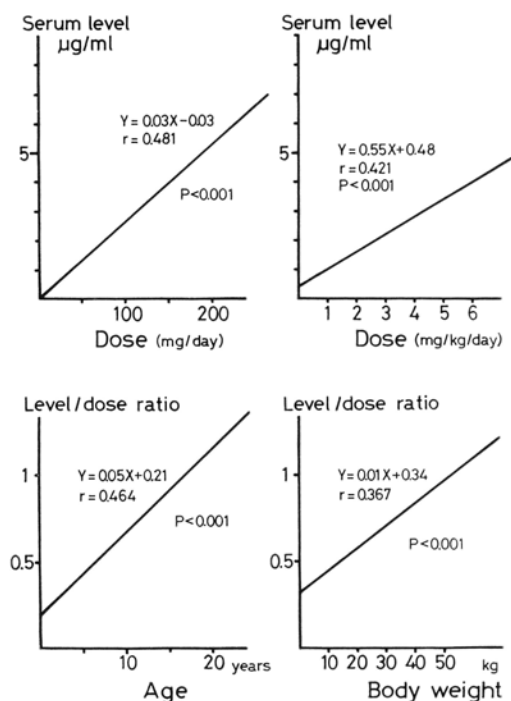


Fig. 2. Relationship between the dose of PHT and the serum level, and relationship between the age or body weight and the level/dose ratio.

PRM (n=91)

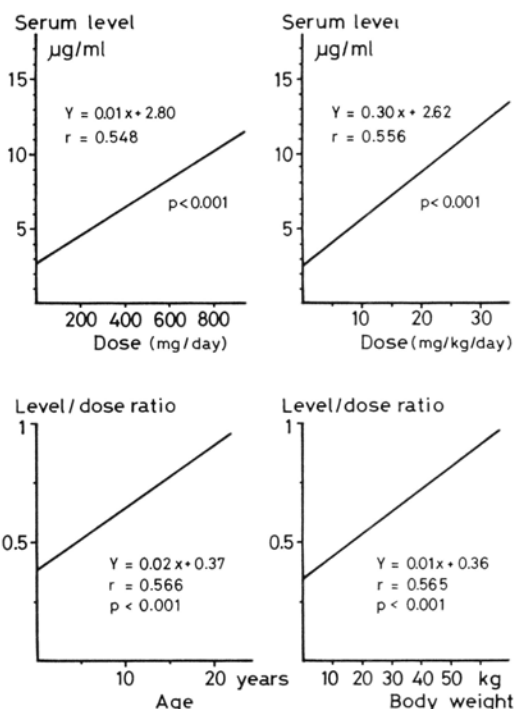


Fig. 3. Relationship between the dose of PRM and the serum level, and relationship between the age or body weight and the level/dose ratio.

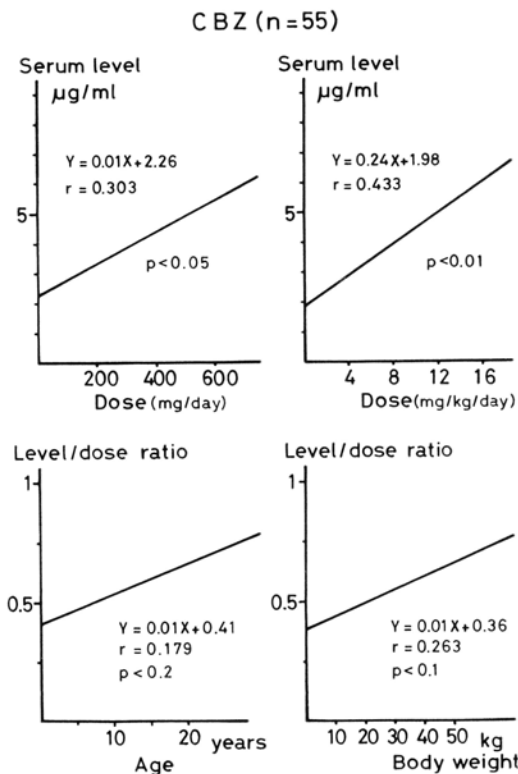


Fig. 4. Relationship between the dose of CBZ and the serum level, and relationship between the age or body weight and the level/dose ratio.

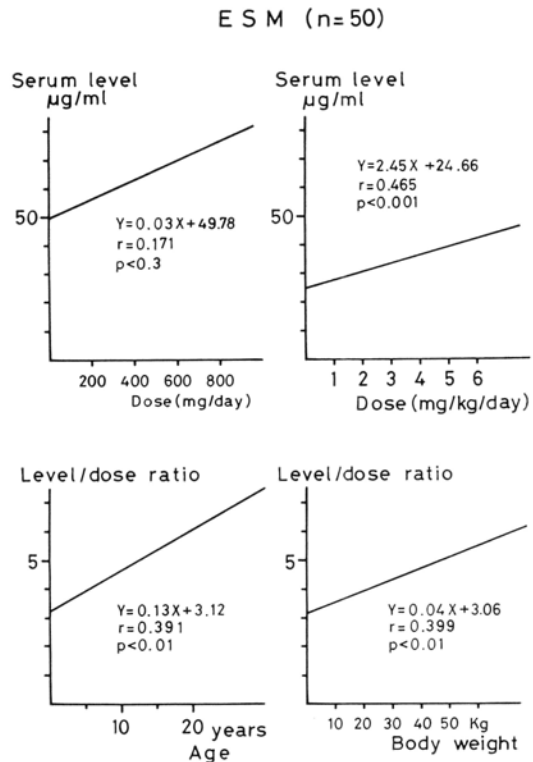


Fig. 5. Relationship between the dose of ESM and the serum level, and relationship between the age or body weight and the level/dose ratio.

別に検討したものを **Fig. 6** に示した。すなわち 1 歳～3 歳未満では $Y=1.12X+7.78$ ($n=9$), $r=0.24$ ($p<0.6$), 3 歳～5 歳未満では, $Y=3.11X+3.07$ ($n=31$), $r=0.612$ ($p<0.001$), 5 歳～7 歳未満では $Y=2.52X+4.21$ ($n=25$), $r=0.496$ ($p<0.02$), 7 歳～9 歳未満は $Y=7.15X-4.05$ ($n=11$), $r=0.650$ ($p<0.05$), 9 歳～11 歳未満は $Y=4.16X+3.35$ ($n=10$), $r=0.633$ ($p<0.05$), 11 歳以上は $Y=4.95X+1.98$ ($n=8$), $r=0.648$ ($p<0.1$)。また各年齢群の体重当りの投与量はそれぞれ, 3.13 ± 0.61 mg, 2.91 ± 0.76 mg, 2.45 ± 0.71 mg, 2.21 ± 0.49 mg, 2.20 ± 0.50 mg, 1.34 ± 0.53 mg となり年齢が長ずるにつれ投与量は減少したが, 血中濃度には各年齢群の間に大差を認めなかった。

b) PHT PHT は 265 検体について検討した。平均一日投与量は 80.21 ± 37.66 mg, 平均

血中濃度は 2.04 ± 2.03 µg/ml で両者の間の関係は回帰直線 $Y=0.03X-0.03$, $r=0.481$ ($p<0.001$) と低い相関を認めた。体重当りの平均一日投与量は 2.82 ± 1.54 mg で血中濃度との関係は回帰直線 $Y=0.55X+0.48$, $r=0.421$ ($p<0.001$) と低い相関を認めた。体重 1 kg 当り 1 mg の投与による PHT の平均血中濃度は 0.7 µg/ml であった。

c) PRM PRM は 91 検体について検討した。平均一日投与量は 285.71 ± 175.61 mg, 平均血中濃度は 5.37 ± 2.88 µg/ml で両者の間には, 回帰直線 $Y=0.01X+2.80$, $r=0.548$ ($p<0.001$) と相関を認めた。体重当りの平均一日投与量は 9.23 ± 5.34 mg となり, 血中濃度との関係は回帰直線 $Y=0.30X+2.62$, $r=0.556$ ($p<0.001$) と相関を認めた。体重 1 kg 当り 1 mg 投与による PRM の平均血中濃度は

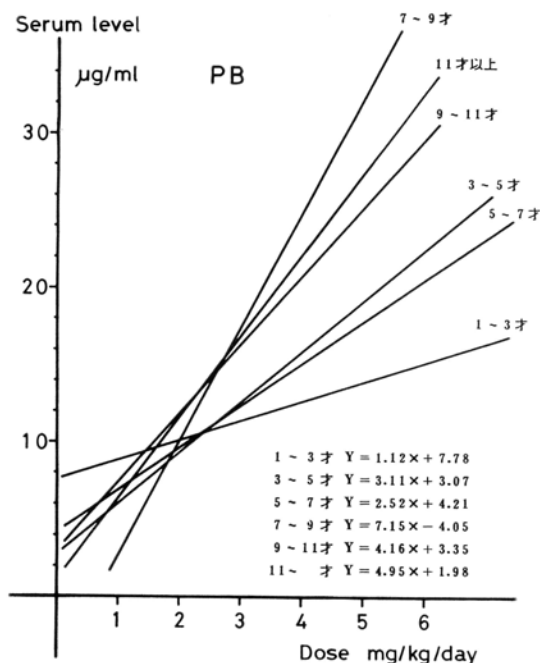


Fig. 6. Relationship between serum PB level and its daily dose in each age groups.

0.6 μg/ml であった。

d) CBZ CBZ は55検体について検討した。平均一日投与量は 270.91 ± 126.02 mg, 平均血中濃度は 3.75 ± 2.30 μg/ml で, 回帰直線は $Y = 0.01X + 2.26$, $r = 0.303$ ($p < 0.05$) と相関を認めなかった。体重当りの平均一日投与量は 7.4 ± 4.15 mg で, 血中濃度との間には回帰直線 $Y = 0.24X + 1.98$, $r = 0.434$ ($p < 0.01$) と相

関を認めなかった。体重1kg 当り1mg の投与によるCBZ の平均血中濃度は 0.5 μg/ml であった。

e) ESM ESM は50検体について検討した。平均一日投与量は 381.0 ± 156.49 mg, 平均血中濃度は 60.27 ± 25.15 μg/ml で, この両者の間には $Y = 0.03X + 49.78$, $r = 0.171$ ($p < 0.3$) と相関を全く認めなかった。体重当りの平均一日投与量は 14.56 ± 4.78 mg で, 血中濃度との間には $Y = 2.45X + 24.66$, $r = 0.465$ ($p < 0.001$) と低い相関を認めた。体重1kg 当り1mg の投与によるESM の平均血中濃度は 4 μg/ml であった。

2. 体重ならびに年齢と level/dose ratio

5種類の抗てんかん剤について体重と level/dose ratio との関係ならびに年齢と level/dose ratio との関係を検討し, これを Figs. 1 ~ 5 の下段に示した。

a) PB PB に関しては前述のように単独投与例96検体について検討した。年齢と Level/dose ratio との関係は回帰直線 $Y = 0.28X + 2.98$, 相関係数 $r = 0.535$ ($p < 0.001$) と相関を認めた。平均年齢は 6.34 ± 3.28 歳, Level/dose ratio の平均は 4.72 ± 1.68 であった (Fig. 1)。Fig. 7 は年齢別に level/dose ratio をみたものである。1歳~3歳群の平均は 3.71 ± 1.04 ($n = 9$), 3歳~5歳群は 4.26 ± 1.19 ($n = 31$), 5歳~7歳群は 4.35 ± 1.24 ($n = 25$), 7歳~9

歳群は 5.20 ± 1.88 ($n = 13$), 9歳~11歳群は 5.76 ± 1.19 ($n = 10$), 11歳以上は 6.74 ± 2.61 ($n = 8$) と全体としてみれば年齢とともに level/dose ratio は上昇するが, 特に7歳を境にして比較的急激に上昇する傾向がみられた。体重と level/dose ratio との関係は $Y = 0.10X + 2.76$,

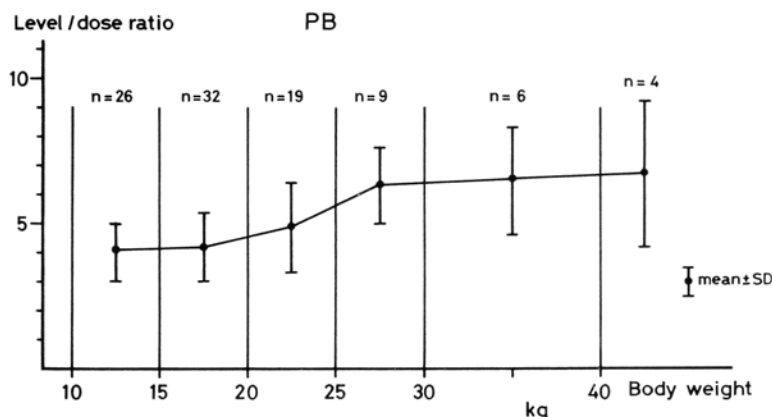


Fig. 7. Level/dose ratio for PB as a function of age.

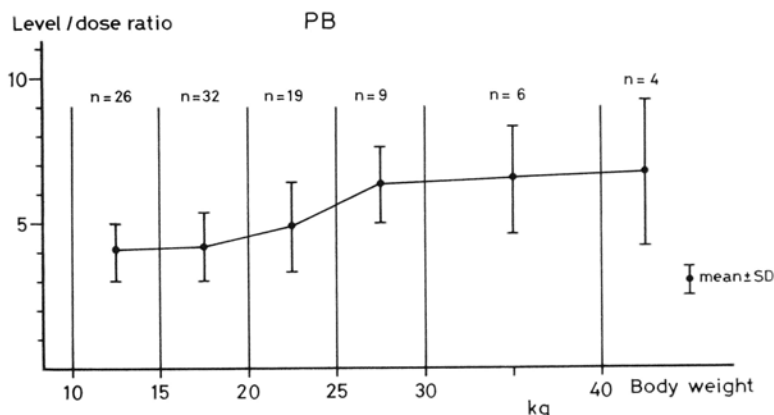


Fig. 8. Level/dose ratio for PB as a function of body weight.

$r=0.502$ ($p<0.001$) と同様に相関が認められた (Fig. 1). Fig 8 は体重別に level/dose ratio をみたものである. level/dose ratio は体重 25 kg 前後を境にして急激に上昇する傾向がみられた.

b) PHT PHT は 265 検体について検討した. 年齢の平均は 11.03 ± 5.55 歳, 体重の平均は 33.60 ± 17.50 kg, level/dose ratio の平均は 0.75 ± 0.59 であった. 年齢と level/dose ratio との関係は $Y=0.05X+0.21$, $r=0.464$ ($p=0.001$) と低い相関を認めた. 体重と level/dose ratio との関係は $Y=0.01X+0.34$, $r=0.367$ ($p<0.001$) と相関を認めなかった (Fig. 2). このように PHT の level/dose ratio は年齢と共に徐々に上昇する傾向がみられた.

c) PRM PRM は 91 検体について検討した. 平均年齢は 11.91 ± 5.78 歳, 平均体重は 37.24 ± 19.15 kg, Level/dose ratio の平均は 0.67 ± 0.28 であった. 年齢と level/dose ratio との関係は $Y=0.02X+0.37$, $r=0.566$ ($p<0.001$), 体重と level/dose ratio との関係は $Y=0.01X+0.36$, $r=0.565$ (p

<0.001) であり, いずれも両者の間に相関を認めた (Fig. 3).

d) CBZ CBZ は 55 検体について検討した. 平均年齢は 13.47 ± 5.63 歳, 平均体重は 41.93 ± 17.43 kg, 平均 level/dose ratio は 0.57 ± 0.33 であった. 年齢と level/dose ratio との関係は $Y=0.01X+0.41$, $r=0.179$

($p<0.2$), 体重と level/dose ratio との間には $Y=0.01X+0.36$, $r=0.262$ ($p<0.1$) で, いずれにも相関を認めなかった (Fig. 4).

e) ESM ESM は 50 検体について検討した. 平均年齢は 9.39 ± 4.93 歳, 平均体重は 29.37 ± 15.06 kg, Level/dose ratio の平均は 4.33 ± 1.63 であった. 年齢と level/dose ratio との間には $Y=0.13X+3.12$, $r=0.391$ ($p<0.01$), 体重と level/dose ratio との関係は $Y=0.04X+3.06$, $r=0.399$ ($p<0.01$) で, いずれも両者に低い相関を認めた (Fig. 5).

3. 投薬開始後の PB 血中濃度の経日的変化 (Fig. 9)

熱性痙攣患児 16 例について投薬開始後の PB

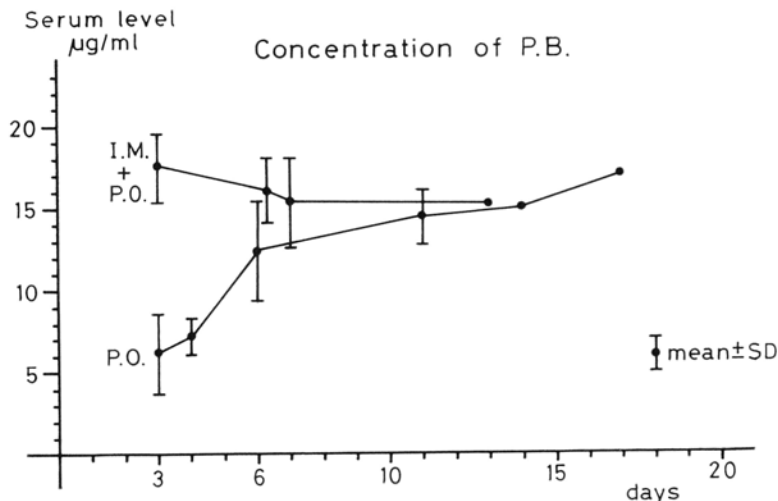


Fig. 9. Serum PB level variation after initiation of administration.

血中濃度の経日的変化を検討した。平均体重は 11.9 ± 4.3 kg, 平均年齢は 2.1 ± 1.4 歳であった。Fig 9でPOと表わしている群は、痙攣直後より経口的にPBの持続内服を行なった11例で、平均体重当り一日投与量は 3.21 ± 0.46 mgであった。朝服薬3時間後に採血を行なった。投薬3日目の平均血中濃度は 6.1 ± 2.4 μ g/ml ($n=7$), 4日目は 7.2 ± 0.9 μ g/ml ($n=3$), 6日目は 12.3 ± 3.0 μ g/ml ($n=5$), 11日目は 14.3 ± 1.7 μ g/ml ($n=3$), 14日目は 15 μ g/ml ($n=1$), 17日目は 17.0 μ g/ml ($n=1$)とPB血中濃度は次第に上昇した。IM+POで表わしている群は、10% PB 1.0 cc 筋注後にPBの持続経口投与を行なった5例で、平均投与量は 2.87 ± 0.49 mgであった。投薬3日目の平均血中濃度は 17.6 ± 1.9 μ g/ml ($n=3$), 6日目は 16.0 ± 2.0 μ g/ml ($n=2$), 7日目は 15.3 ± 2.7 μ g/ml ($n=2$), 9日目は 11.1 μ g/ml ($n=1$), 13日目は 14.0 μ g/ml ($n=1$)であった。

4. 髄液移行率

PBの血液から髄液への移行率を無菌性髄膜炎54例の回復期の血清と髄液を比較することより求めた。PBを鎮静の目的で体重当り3 mg経口投与し、1～2週間後に血液、髄液を同時に朝服薬3時間後に採取した。血清濃度の平均は 14.95 ± 6.95 μ g/ml, 髄液濃度の平均は 6.84 ± 2.98 μ g/mlで、この両者の間の関係をFig 10に示した。回帰直線は $Y=0.358X+1.494$, 相関係数 $r=0.837$ ($p<0.001$)と高い相関を認めた。髄液血清比すなわち髄液移行率は $46.8 \pm 8.9\%$ であった。

5. 有効血中濃度

有効血中濃度については症例により可成りのvariationがあり個々の症例について検討を行

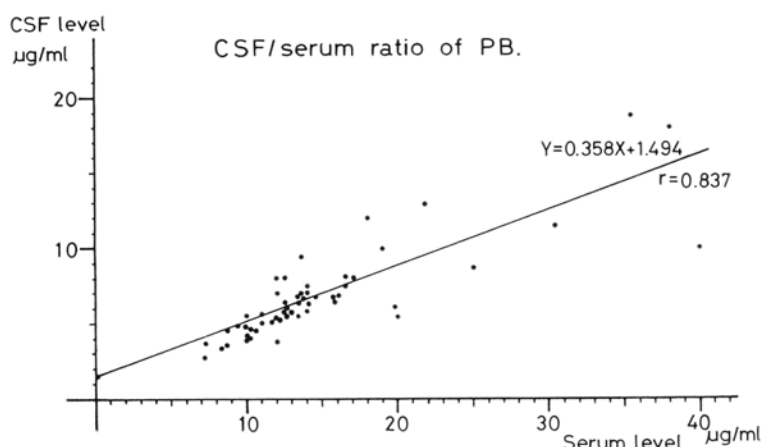


Fig. 10. Relationship between serum and CSF concentrations of PB, showing calculated regression lines.

なうのが適当と思われるが、ここではPB単独投与例96検体のPBの有効性と純粹小発作を有する例18検体のESMの有効性について検討を行なった。

PB単独投与例96検体では、大発作、焦点発作、熱性痙攣の患者が対象となっている。抑制群を1年以上発作のないもの、未抑制群を1ヵ月以内に発作を認めるもの、部分抑制群をその中間と定義した。それぞれの投与量と血中濃度をTable 2に示した。抑制群と未抑制群を比

Table 2. Dose and serum level versus PB alone treatment response.

	(mean \pm SD)	
	Dose (mg/kg/day)	Level (μ g/ml)
全患者 N=96	2.51 ± 0.81	11.29 ± 4.08
controlled N=45	2.11 ± 0.64	10.78 ± 4.23
partial con- } N=34	2.78 ± 0.62	11.49 ± 3.87
trolled		
uncontrolled N=17	3.05 ± 1.01	12.23 ± 3.89

較すると、投与量は未抑制群において危険率0.1%以下で有意に多かったが、血中濃度には両群の間に有意差を認めなかった。抑制群の血中濃度は $2.7 \sim 22$ μ g/mlの幅広い範囲にあった。

純粹小発作に対するESMの効果をみると、全例において投薬開始後まもなく発作は消失し

Table 3. Interaction of PB, data and statistics of PB.key: L-D ratio=level/dose ratio ($\mu\text{g/ml/mg/kg/day}$).range=range of L-D ratio. reg. line.=regression line. r =correlation coefficient. p =level of significant of r . n =number of the samples. (mean \pm SD)

	Dose (mg/kg/day)	Level ($\mu\text{g/ml}$)	L-D ratio	range	reg. line.	r	p	n
Alone	2.51 \pm 0.81	11.29 \pm 4.08	4.72 \pm 1.68	1.33~10.77	$Y = 2.63X + 4.68$	0.502	<0.001	96
+PHT	2.02 \pm 0.98	12.50 \pm 5.30	6.81 \pm 2.19	1.28~13.69	$Y = 3.23X + 5.98$	0.600	<0.001	84
+ESM	1.60 \pm 0.66	9.78 \pm 4.25	5.92 \pm 1.21	3.75~ 8.56	$Y = 6.15X - 0.08$	0.956	<0.001	12
+PHT +VPA	2.59 \pm 1.48	21.33 \pm 10.22	9.21 \pm 3.97	4.12~ 16.2	$Y = 5.55X + 6.92$	0.793	<0.001	11
+PHT +PRM	3.24 \pm 1.46	24.42 \pm 14.41	7.28 \pm 2.61	2.39~11.0	$Y = 8.83X - 4.16$	0.897	<0.001	12
+PHT +CBZ	1.83 \pm 0.56	15.08 \pm 4.46	8.40 \pm 1.19	4.85~10.26	$Y = 6.83X + 2.58$	0.856	<0.001	18
+PHT {+PRM +ESM	1.12 \pm 0.20	15.48 \pm 2.85	13.74 \pm 0.66	12.6 ~14.5	$Y = 13.45X + 0.33$	6.964	<0.01	6

た。この時の血中濃度は 25~110 $\mu\text{g/ml}$ であった。

6. 相互作用

他剤作用の影響をみる目的で PB 単独投与例と他剤併用例を比較検討した。ここでは他剤が PB の血中濃度にどのような影響を与えるかのみについて検討した。おのおのの体重当りの投与量、血中濃度、level/dose ratio の平均とその範囲、投与量と血中濃度との間の回帰直線、その相関係数、相関係数の危険率、対象数を **Tabel 3** に示した。それぞれの PB 投与量と PB 血中濃度の間には有意の相関が認められた。PB が他剤によりどのような影響をうけるかを level/dose ratio により比較すると、ESM 併用例では 1% 以下の危険率で、その他の例はいずれも 0.1% 以下の危険率で、level/dose ratio は単独投与群に比べて有意に上昇していた。また PB 単独投与例と他剤併用例の体重当りの投与量と血中濃度との関係の回帰直線をまとめたものを **Fig. 11** に示した。いずれの薬剤を併用しても PB の血中濃度が高くなる傾向がみられた。しかし、対象の平均年齢を比較すると、PB 単独例においては 6 歳であったが、他剤併用例では 10 歳であったので、年齢の影響も無視できないと思われる。また PRM 併用例では PRM から転換された PB が加わるので、PB 血中濃度が著しく上昇してくるのは

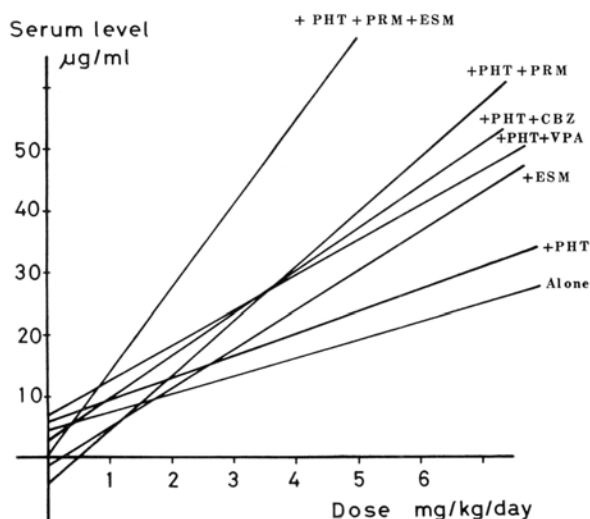


Fig. 11. Interaction of PB, showing calculated regression lines of serum level on dose of PB.

当然であろう。

7. 中毒症状を呈した症例

症例 1 M. O., 7 歳 2 カ月, ♂

大発作てんかんと診断され、当科で 3 歳 7 カ月より PHT 0.06 g, PB 0.05 g, 分 3 で投与されており、発作は 3 年間抑制されていた。昭和 51 年 11 月 16 日より新しく処方された薬剤を内服しはじめてから、嗜眠状になり、眼球振盪を生じ、言語緩徐、起立不能となった。11 月 22 日に当科を受診し、抗てんかん剤の血中濃度を測定した。PHT は 62 $\mu\text{g/ml}$ と著明に上昇し、PB は 19.5 $\mu\text{g/ml}$ の値であった。薬局

の調剤過誤のため PHT 0.6 g/day すなわち 20 mg/kg/day が処方されている事が判明し、投薬中止後症状は軽快した。6 カ月後に抗てんかん剤の血中濃度を再検査した時には、PHT は 1.9 $\mu\text{g/ml}$ と低値を示し、PB は 13.5 $\mu\text{g/ml}$ のレベルにあった。調剤過誤による PHT の急性中毒例である。

症例 2 S. M., 4 歳 9 カ月, ♂

點頭てんかんから Lennox-Gastaut 症候群へ移行した患者で、急性肝炎を併発したため当科へ入院した。入院時血清の総ビリルビン 3.7 mg/dl, GOT 366 IU/l, GPT 591 IU/l と上昇し、肝炎症状に加えて、著明な嗜眠状態が認められたので抗てんかん剤血中濃度を測定した。PB 16.8 $\mu\text{g/ml}$, CBZ 2.7 $\mu\text{g/ml}$, PRM 8.0 $\mu\text{g/ml}$ と血中濃度が著明に上昇している抗てんかん剤はなかった。PB は 2 mg/kg/day, CBZ は 10 mg/kg/day, PRM は 10 mg/kg/day が投与されていた。40 日後の肝機能は正常化し、この時抗てんかん剤血中濃度を再検査した所、PB 3.3 $\mu\text{g/ml}$, CBZ 1.0 $\mu\text{g/ml}$, PRM 2.5 $\mu\text{g/ml}$ と 3 剤とも血中濃度が前回に比べて低下しており、とくに PB ではそれが著明であった。この嗜眠の原因は肝機能障害とそれによる抗てんかん剤血中濃度の一過性の上昇に基因するものと思われる。

考 察

体液中の抗てんかん剤濃度の測定方法には多くの方法がある。比色法に始まり最近では EMIT 法による方法まで種々あるが、現在広く使用されている方法は GLC 法と EMIT 法の 2 種類である。GLC 法は、特異性、感受性にすぐれ、1 つの検体で何種類かの薬とその代謝物を同時に測定できる利点がある。この測定法は正確で信頼できるが、可成りの時間を必要とし、また熟練を要する。これに比べて EMIT 法は迅速さ、感受性、正確さ、精度のいずれもすぐれ、かつ手技が簡単である。また GLC 法と EMIT 法による結果とはこれまでの報告^{6)~10)}をみても極めて高い相関が認められている。

GLC 法では干渉物質の存在のもとではある限界があるが、EMIT 法ではそのような cross reactivity は認められないといわれている⁹⁾。今回、著者は EMIT 法により PB, PHT, PRM, ESM, CBZ の 5 種類の抗てんかん剤の測定を行った。

投与量と血中濃度との関係を検討するには、宮本¹¹⁾も報告しているように薬物投与量は通常用いられている mg/日の単位ではばらつきが大きく、mg/kg/日という単位を用いるのがのぞましい。著者の成績でも mg/日より mg/kg/日の単位が血中濃度との間により高い相関を示した。投与量と血中濃度に関しては PB²⁾, PHT¹²⁾, CBZ³⁾, ESM⁴⁾ の報告がみられるが、そのうち PB, ESM では直線的関係がみとめられており、PHT では最初緩徐な直線を描いて上昇し、saturation point に達してから急速な直線の上昇がみられ、CBZ では有意の相関が認められていない。著者は PB 単独投与例では直線的関係を認めたが、ESM では投与量と血中濃度との間には低い相関を認めた。相関の低い理由として、ESM 単独投与例が少なく、PB その他の併用例が多く、それによりなんらかの薬物相互作用が影響したことがあげられる。PHT の saturation point については十分検討していないが、投与量と血中濃度との間に直線的関係が認められたのは、PHT の血中濃度が大部分低値を示し、saturation point に達しなかったためと思われる。PRM においても同様に直線的関係が認められた。CBZ では相関は極めて低かった。これは CBZ の血中濃度が服薬期間により大きく左右されることおよび日内変動が大きいことによるものと思われる。体重当りの投与量に対する血中濃度に関して、Kutt¹³⁾ は体重 1 kg 当り 1 mg の投与により PB では 10 $\mu\text{g/ml}$ に、PHT で 1~3 $\mu\text{g/ml}$ に、PRM で 1 $\mu\text{g/ml}$ に、そして ESM では 2~3 $\mu\text{g/ml}$ になると報告しているが、著者の成績では、PB で 4.5 $\mu\text{g/ml}$, PHT で 0.7 $\mu\text{g/ml}$, PRM で 0.6 $\mu\text{g/ml}$, CBZ で 0.5 $\mu\text{g/ml}$, ESM で 4 $\mu\text{g/ml}$ となり、ESM を除いて Kutt の結果に比べていずれも低値を示した。

体重ならびに年齢と level/dose ratio との関係については、CBZ では投与量と血中濃度との関係と同様に有意の相関が認められなかった。相関を認めたPB, PHT, PRM, ESM ではないずれも回帰直線は正の相関を示し、Svensmark and Buchthal¹⁴⁾ の報告しているように成人に比べて小児ではPB, PHT, PRM, ESM の代謝が早く、その結果 level/dose ratio が年齢とともに上昇するという結果と一致した。PB は単独投与例について年齢別あるいは体重別に検討を行なった。Svensmark and Buchthal¹²⁾ は投与量と血中濃度との間に正の相関を認め、level/dose ratio と体重との関係もほぼ直線的で、level/dose ratio は体重 10~20kg (1~6歳) では 4.84 ± 0.20 , 20~30kg (6~11歳) では 5.60 ± 0.43 , 30~42kg (10~14歳) では 6.97 ± 0.34 , 成人では 9.99 ± 0.44 と報告し、荒川¹⁵⁾ は体重 10kg 以下では 3.51 ± 0.52 , 10~20kg では 5.14 ± 0.44 , 20~30kg では 6.60 ± 0.68 , 30kg 以上では 8.10 ± 4.52 と報告し、三浦¹⁶⁾ も 10kg 以下では 3.12 ± 1.09 , 10~20kg では 4.13 ± 2.34 , 20~30kg では 4.45 ± 2.50 , 30~40kg では 6.70 ± 2.09 と報告し、最近では北原⁵⁾ は、level/dose ratio が体重 15kg 前後で変化すると報告している。著者の成績では年齢 7歳を境に、体重 25kg を境にして level/dose ratio の比較的急激な上昇がみられた。PHT についても併用例ではあるが同様に level/dose ratio の年齢別検討をおこなった。荒川¹⁵⁾ は体重 10kg 以下では 0.37 ± 0.08 , 10~20kg では 1.11 ± 0.15 , 20~30kg では 1.65 ± 0.58 , 30kg 以上では 1.96 ± 0.93 と報告している。著者の成績ではPHTの level/dose ratio は年齢とともに徐々緩やかに上昇する傾向が認められた。

PB の生物学的半減期は、小児では成人より短かく 1~9歳で $1.5 \sim 3$ 日¹⁴⁾ 前後と報告され、定常状態に達するには半減期のおよそ 3~5 倍の日数すなわち 1~2 週間を要すると考えられている。また一日一回 10 mg/kg の PB を筋肉注射すると急速に血中濃度は上昇し、30分で $9.30 \mu\text{g/ml}$ に 90 分で $12.76 \mu\text{g/ml}$ にそし

ておよそ 2 日で peak level の $13.28 \mu\text{g/ml}$ に達すると Brachet-Lierman ら¹⁷⁾ は報告している。著者は熱性痙攣患者に 3 mg/kg の持続的経口投与後の血中濃度の上昇と、第 1 日目に 10 mg/kg を筋注し、同時に 3 mg/kg の持続的経口投与を開始した例の血中濃度の上昇とを比較検討した。前者の血中濃度は定常状態に達するのに 1~2 週間を要したが、後者では初期より血中濃度は上昇し、熱性痙攣の再発防止に特に有用であると思われた。

髄液移行率は Houghton ら¹⁸⁾ が報告しているように蛋白非結合率と一致し、PHT では 10~14%, PB では 43%, PRM では 81%といわれている。CBZ では 20~30%¹⁹⁾, ESM では 100%²⁰⁾ と報告されている。そして McAuliffe ら²¹⁾ は唾液中濃度は血清中の遊離の PB 濃度とほぼ等しいと述べ、唾液測定の実用性を強調している。これは髄液中の濃度と理論的には等しいものと思われる。著者は無菌性髄膜炎の回復期患者の血液と髄液を同時に採取し、PB の髄液移行率 $46.8 \pm 8.9\%$ を得たが、この成績は従来の報告例とほぼ一致した。

有効血中濃度に関しては現在までは多くの論文^{13)22)~25)} が発表されており、PB については一般に 10~25 $\mu\text{g/ml}$ とされている。著者は PB 単独投与例について血中濃度と治療効果との関係を検討した。対象とした発作型は大発作、焦点発作、ならびに熱性痙攣であった。発作未抑制群の血中濃度が抑制群に比べて有意に高かったのは、難治例が未抑制群に多く含まれているためと思われる。抑制群の PB の血中濃度は 3~22 $\mu\text{g/ml}$ と幅広く分布したが、これは個々の症例において発作の強さや性質が異なることによるものと思われる。ESM の有効血中濃度は一般に 40~100 $\mu\text{g/ml}$ ²⁴⁾ といわれているが、自験例では 25~110 $\mu\text{g/ml}$ であった。要するに抗てんかん剤の有効血中濃度は個々の症例により、また同一の症例でも経過により異なるものであり、一定の幅を決めることは困難であると思われる。

抗てんかん剤の相互作用に関しては最近その報告^{26), 27)} が散見されるが、小児てんかんを対

象にした報告は少ないように思われる。著者はPB単独投与例と他剤併用例のPB血中濃度を比較することにより、PBが他剤によりどのような影響を受けるかを検討した。PBと他の抗てんかん剤との相互作用については、Morselliら²⁸⁾、Windorfer and Sauer²⁶⁾はPHTの併用により、Cereghinoら³⁾はCBZの併用により、Wilderら²⁹⁾はVPAの併用によりPBの血中濃度は上昇すると報告している。またSotaniemiら³⁰⁾はPHTの併用によりPBの血中濃度は低下し、兼子¹⁾はPHTの併用によりPBは上昇、低下の2方向に作用すると報告している。自験例では、今回検討したいずれの抗てんかん剤もPBの血中濃度を上昇させる傾向を認めた。小児の痙攣性疾患においてはPBを第1選択薬として使用することが多いので、他剤を併用する際には、この点を十分注意する必要があると思われる。

中毒濃度はPHTでは20 μ g/ml以上、PBでは40 μ g/ml以上、PRMでは12 μ g/ml以上、ESMでは100 μ g/ml以上、CBZでは8 μ g/ml以上であると報告されている。PHTの中毒症状としては、血清濃度が20 μ g/ml以上になると眼球振盪、30 μ g/ml以上で歩行不能、40 μ g/ml以上で傾眠を呈するといわれている。症例1では血清PHT濃度は62 μ g/mlに達し

ており、明らかに調剤過誤によるPHT急性中毒であった。PHTの血中濃度は投与量を増加していくと、最初緩やかに直線的に上昇するがsaturation pointに達すると急激に上昇することは周知の事実であり、ある程度以上投与量を増量する際には血中濃度に十分注意する必要があると思われる。PBについては血中濃度が60 μ g/ml以上になると傾眠状となり、それ以上では眼球振盪、歩行不能を呈するといわれている。症例2では、急性肝炎により抗てんかん剤の血中濃度が一過性に上昇し、肝機能障害と相まって、傾眠状態を呈したものと推定される。

本論文の要旨は昭和52年6月、第3回岡山てんかん懇話会、昭和53年12月、第6回岡山てんかん懇話会、昭和54年6月、第7回岡山てんかん懇話会、ならびに昭和54年10月、第13回日本てんかん学会において夫々発表した。

稿を終わるにあたり終始御指導を賜わり、御校閲をいただいた川崎医科大学小児科 梶谷 喬教授に深謝いたします。また本研究に多大な御協力をいただいた川崎医科大学附属川崎病院小児科学教室員各位に心よりお礼を申し上げます。最後にEMITの測定に御協力下さった川崎医科大学精神科渡辺昌祐教授に感謝いたします。

文 献

- 1) 兼子 直：抗てんかん剤の血中濃度。第1報 血清内濃度および薬物相互作用。精神経誌 79：609—627, 1977
- 2) Booker, H. E.: Phenobarbital, mephobarbital, and metharbital. Relationship of plasma levels to clinical control. In Antiepileptic drugs, ed. by Woodbury, D. M., Penry, J. K. and Schmidt, R. P. New York, Raven Press. 1972, pp. 181—191
- 3) Cereghino, J. J., Van Meter, J. C., Brock, J. T., Penry, J. K., Smith, L. D. and White, B. G.: Preliminary observations of serum carbamazepine concentration in epileptic patients. Neurol. 23: 357—366, 1973
- 4) Buchanan, R. A., Kinkel, A. W. and Smith, T. C.: The absorption and excretion of ethosuximide. Int. J. clin. Pharmacol. 7: 213—218, 1973
- 5) 北原久枝：小児における抗てんかん剤の血中濃度について。第2編 加齢に伴うフェノバルビタール投与量と血中濃度の関係について。脳と発達 11: 417—428, 1979
- 6) Booker, H. E. and Darcey, B. A.: Enzymatic immunoassay vs. Gas/Liquid chromatography for determination of phenobarbital and diphenylhydantoin in serum. Clin. Chem. 21: 1766—1768, 1975

- 7) Schmidt, D.: Measurement of diphenylhydantoin and phenobarbital by enzyme immunoassay and gas-liquid chromatography. *J. Neurol.* 213: 41—46, 1976
- 8) Sun, L. and Walwick, E. R.: Primidone analyses. Correlation of gas-chromatographic assay with enzyme immunoassay. *Clin. Chem.* 22: 901—902, 1976
- 9) Legaz, M. and Raisys, V. A.: Correlation of the "EMIT" antiepileptic drug assay with a gas liquid chromatographic method. *Clin. Biochem.* 9: 35—38, 1976
- 10) 渡辺昌祐, 相川秀夫, 松本 宏: 酵素免疫測定法とガスクロマトグラフィー法によるてんかん患者の血漿 carbamazepine 濃度値の比較. *医学と生物学* 94: 381—385, 1977
- 11) 宮本侃治, 清野昌一, 池田佳子: 抗てんかん薬の意味ある測定値とその精度. *臨床精神医学* 7: 301—308, 1978
- 12) Svensmark, O. and Buchthal, F.: Diphenylhydantoin and phenobarbital serum levels in children. *Amer. J. Dis. Child.* 108: 82—87, 1964
- 13) Kutt, H.: Pharmacodynamic and pharmacokinetic measurements of antiepileptic drug. *Clin. Pharmacol. Ther.* 16: 243—250, 1974
- 14) Svensmark, O. and Buchthal, F.: Determination of serum levels in drug therapy. *In* Handbook of clinical neurology, ed. by Vinken, P. J. and Bruyn, G. W. 16th ed. New York, North-Holland Publishing CO. 1974, pp. 673—704
- 15) 荒川雅男, 吉田稔男, 田名部宗之, 唐橋 実, 高木徳郎: アレビアチン, フェノバルブ濃度, およびフェノバルブ除去後の血中アレビアチン濃度の変化 (第16回小児代謝研究会, 於久留米, 1973). 藤井一貫: 抗てんかん剤の臨床の進歩. *現代小児科学大系* 1974-b. 東京, 中山書店. 1974, pp. 313—343
- 16) 三浦寿男, 皆川公夫, 加藤 譲, 金子次雄: 抗てんかん薬の血中濃度測定の意義. *小児科* 16: 1095—1112, 1975
- 17) Brachet-Liermain, A., Goutieres, F. and Aicardi, J.: Absorption of phenobarbital after the intramuscular administration of single doses in infants. *J. Pediatr.* 87: 624—626, 1974
- 18) Houghton, G. W., Richens, A., Toseland, P. A., Davidson, S. and Falconer, M. A.: Brain concentration of phenytoin, phenobarbitone and primidone in epileptic patients. *Europ. J. clin. Pharmacol.* 9: 73—78, 1975
- 19) Johannessen, S. I. and Strandjord, R. E.: Concentration of carbamazepine (Tegretol®) in serum and in cerebrospinal fluid in patients with epilepsy. *Epilepsia (Amst.)* 14: 373—379, 1973
- 20) Sherwin, A. L. and Robb, J. P.: Ethosuximide. Relation of plasma levels to clinical control (continued). *In* Antiepileptic drugs, ed. by Woodbury, D. M., Penry, J. K. and Schmidt, R. P. New York, Raven Press. 1972, pp. 443—448
- 21) McAuliffe, J. J., Sherwin, A. A., Leppik, L., Fayle, S. A. and Pippenger, C. E.: Salivary levels of anticonvulsants. A practical approach to drug monitoring. *Neurol.* 27: 409—413, 1977
- 22) Berman, P. H.: Management of seizure disorders with anticonvulsant drugs. Current concepts. *Pediatr. Clin. North Amer.* 23: 443—459, 1976
- 23) Möller, I. and Nielsen, H. R.: Serum tegretol determinations in the treatment of epileptic disorders in childhood. *Acta. Pediatr. Scand.* 61: 507—510, 1972
- 24) Browne, T. R., Dreifuss, F. E., Dyken, P. R., Goode, D. J., Penry, J. K., Porter, R. J., White, B. G., and White, P. T.: Ethosuximide in the treatment of absence (petit mal) seizures. *Neurol.* 25: 515—524, 1974
- 25) Lund, L.: Anticonvulsant effect of diphenylhydantoin relative to plasma levels. A prospective three-year study in ambulant patients with generalized epileptic seizures. *Arch. Neurol.* 31: 289—294, 1974

- 26) Windorfer, A. and Sauer, W.: Drug interactions during anticonvulsant therapy. Diphenylhydantoin, primidone, phenobarbital, clonazepam, nitrazepam, carbamazepine and dipropylacetate. *Neuropädiatrie* 8: 29—41, 1977
- 27) Richens, A.: Interactions with antiepileptic drugs. *Drugs* 13: 266—275, 1977
- 28) Morselli, P. L., Rizzo, M. and Garattini, S.: Interaction between phenobarbital and diphenylhydantoin in animals and in epileptic patients. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 179: 88—107, 1971
- 29) Wilder, B. J., Willmore, L. J., Bruni, J. and Villarreal, H. J.: Valproic acid. Interaction with other anticonvulsant drugs. *Neurology* 28: 892—896, 1978
- 30) Sotaniemi, E., Arvela, P., Hakkarainen, H. and Huhti, E.: The clinical significances of microsomal enzyme induction in the therapy of epileptic patient. *Ann. clin. Res.* 2: 223—227, 1970