

# 蛋白非結合型を中心とする抗てんかん薬血中濃度の研究

## 第2報 血中濃度の経時的推移について

川崎医科大学 精神科学教室 (指導: 渡辺昌祐教授)

小林 建太郎

(昭和58年2月16日受付)

### A Study on Plasma Concentration of Antiepileptic Drugs, with Special Reference to Unbound Form

#### Part 2. Change of Plasma Level with Time

Kentaro Kobayashi

Department of Psychiatry, Kawasaki Medical School

(Accepted on Feb. 16, 1983)

抗てんかん薬のうち Phenobarbital(PB), Phenytoin(PHT), Carbamazepine(CBZ), Sodium Valproate(SV) を服用し, 肝腎疾患を有しない入院中の成人患者を対象に Ultrafree® による限外濾過を用い, 酵素免疫法 EMIT® により抗てんかん薬血漿総濃度と蛋白非結合型濃度測定を経時的に行い以下の結果を得た.

1) PB は投薬開始後2週間で定常状態へ達し, その間総濃度と蛋白非結合型濃度は約50%という一定の蛋白非結合率で推移した.

2) PB・PHT・CBZ・SV の血漿濃度の日内推移でも, 総濃度と蛋白非結合型濃度は強い相関を示し, PB・PHT では日内推移は小さかったが, CBZ・SV では大きな推移が認められた.

3) 1年間 PB・PHT・CBZ のみが同一量投与された4症例で, 同一条件で年間3回の測定を行った結果, PB・CBZ の濃度はほぼ一定していたが, PHT では2例において大きな変化が認められた.

Plasma concentration levels of phenobarbital(PB), phenytoin(PHT), carbamazepine(CBZ) and sodium valproate(SV) were determined in an adult inpatient who had no disease of the liver and kidney by enzyme immunoassay technique (EMIT®) with an attention focused to the changes in the passage of time. Initially, the total level was determined and then protein free plasma water was obtained by the Ultrafree® ultrafiltration to determine the unbound form level. Results were as follows:

1) The PB level reached a steady state two weeks after initiation of the medication, during which the total level and the unbound form level remained constant at about 50%.

2) In the diurnal variation in the plasma levels of PB, PHT, CBZ and SV,

there was a strong correlation between the total level and the unbound form level. The diurnal variation was small with PB and PHT but large with CBZ and SV.

3) A series of measurements was done for three times a year under the same condition in four cases to which the fixed doses of PB, PHT and CBZ were administered throughout the course. Analysis of the measurements showed that the levels of PB and CBZ were almost constant, while a big change in levels was observed in the two cases with PHT.

Key Words ① Antiepileptic drugs ② Plasma concentration ③ Unbound form

## I. 緒 言

てんかんの治療は抗てんかん薬による薬物療法が主体を成し、現在では投薬の指標として抗てんかん薬血中濃度を用いることが一般化してきている。

抗てんかん薬は有効治療濃度域が狭く、容易に中毒症状を呈するものが多く、加えて同一投与量でも血中濃度には個人差がみられ、同一個人でも消化器・肝・腎疾患の合併、他剤服用による相互作用で、吸収・代謝・排泄が影響を受け血中濃度は変動してくる。

また、治療指標に関しては作用・副作用を問わず生物学的活性を有するのが蛋白非結合型薬物であることを考えると、てんかんの薬物療法にあたっては蛋白非結合型濃度を指標とした各個人についての経時的な測定が重要と考えられる。著者は第1報において各抗てんかん薬の蛋白非結合率を中心とした81症例での横断的研究を報告したが、今回は血漿総濃度と蛋白非結合型濃度の関係を経時的に、1) 定常状態までの推移、2) 日内推移、3) 年間推移に分けて、個人縦断的にとりあげ、現在最も繁用されている Phenobarbital (以下PBと略す)、Phenytoin (以下PHTと略す)、Carbamazepine (以下CBZと略す)、Sodium Valproate (以下SVと略す) について濃度測定を行い若干の文献的考察を加え報告する。

## II. 対象と方法

経時的血中濃度の推移を観察するため、対象は入院中で定時の服薬が確認された症例で以下

のスケジュールで定時に採血を行った。対象はいずれも成人(18歳~60歳)で肝腎機能には障害は認められなかった。

### 1) 定常状態までの推移

眠剤としてPB 30 mgを午後9時に服用開始した入院患者4名に、服用開始後1・2・4・7・14・28日目の午前9時に採血を行った。

### 2) 日内推移

PB・PHT・CBZ・SVのうち1剤以上を同一処方で1ヵ月以上服用している入院中のてんかん患者13名で午前2時から4時間おきに1日6回の採血を行った。

### 3) 年間推移

同一処方を1ヵ月以上続け1年間を通じてPB・PHT・CBZのみを同一量服用している入院中のてんかん患者4名で昭和56年8月、10月、昭和57年7月の午前7時に採血を行った。

今回の研究では採血が頻回となるため、採血にあたっては研究の主旨を説明し、本人または家族の了承を得た。

採血はヘパリン添加注射器にて定時に4~5 ml 施行し、血漿分離後0.5 mlを総濃度測定用として保存し、残り2 mlの血漿を採血後24時間以内にUltrafree®による限外濾過にかけ、蛋白フリーの血漿水0.2 mlを得た。

抗てんかん薬濃度測定には酵素免疫法EMIT®を使用し、第1報と同様に血漿総濃度と蛋白非結合型濃度を測定した。

## III. 結 果

### 1. 定常状態までの推移

PB 初回服用後の成人4例にて経時的な血中

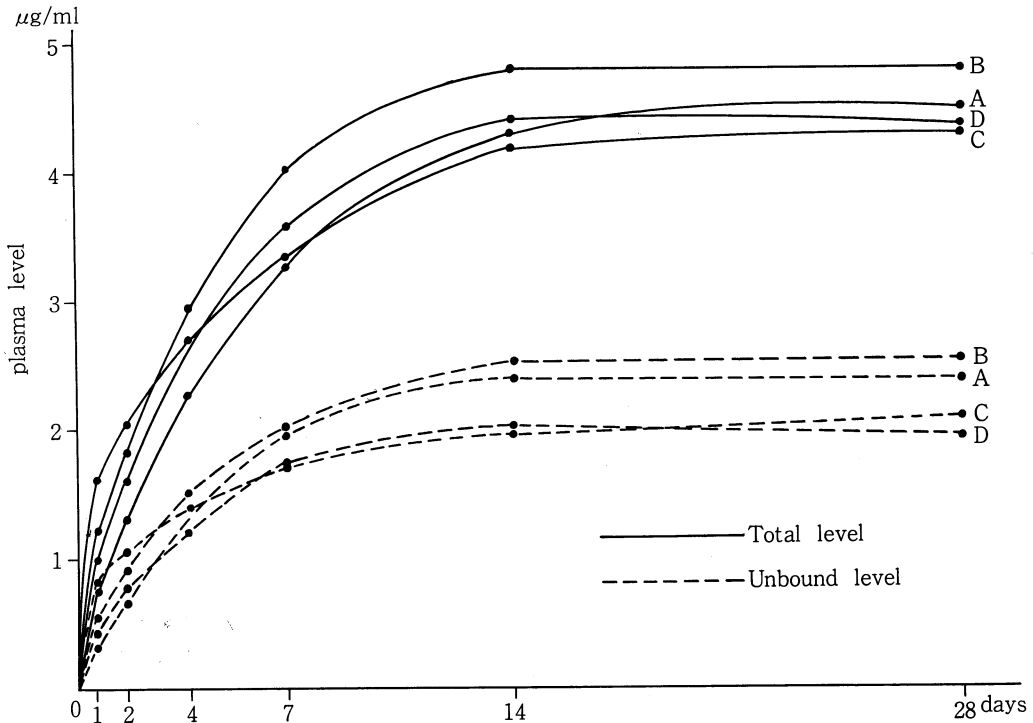


Fig. 1. Plasma PB level up to steady state

濃度の上昇は Fig. 1 に示す如くである。血漿総濃度を実線、蛋白非結合型濃度を破線で示した。

4例とも定常状態へは2週間で到達しており、4週間目の測定値は総濃度、蛋白非結合型濃度とも2週間目の値とほぼ変わらなかった。PB 30 mg を1日1回投与した時、総濃度は約4 µg/ml、蛋白非結合型濃度は約2 µg/ml で定常レベルとなり、その間両濃度は平行して蛋白非結合率約50%をもって推移していた。定常レベルの1/2の濃度には早い例では服薬開始後2日目で遅くとも4日目には達していた。

2. 日内推移

抗てんかん薬服薬時刻が施設間により多少の差があったが、原則として午前8時、午前12時、午後5時の3分服で中に午前8時、午後5時の2回服用者が3名含まれていた。

各症例における1日6回の測定値の平均を100%として、時刻による濃度推移をグラフに示すと、PB では Fig. 2 の如く10例において

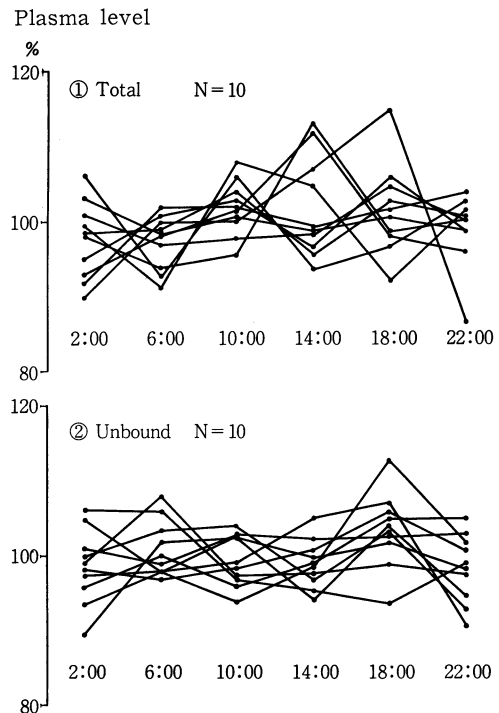


Fig. 2. Diurnal variation of plasma PB level

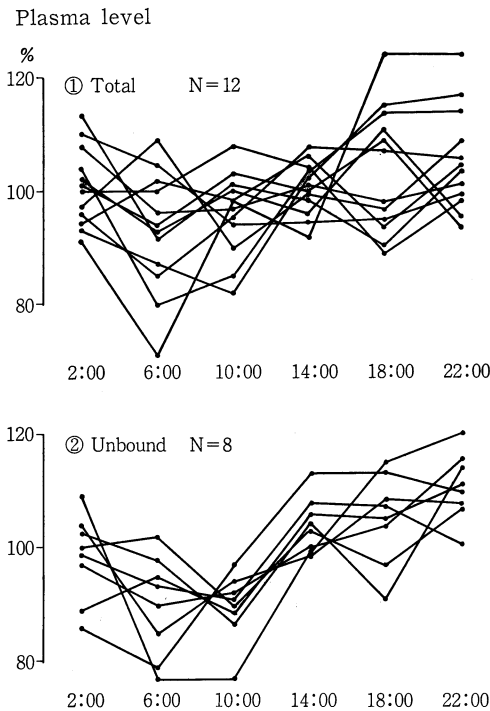


Fig. 3. Diurnal variation of plasma PHT level

血漿総濃度，蛋白非結合型濃度とも日内推移は極めて少なく安定していた。PHTでは蛋白非結合型濃度において4例が測定下限値以下で測定不能であったが、Fig. 3の如く総濃度12例，蛋白非結合型濃度8例で日内推移は比較的少なかった。CBZでは蛋白非結合型濃度において2例が下限値以下であったがFig. 4の如く，総濃度8例，蛋白非結合型濃度6例で日内推移は大きく，早朝に低値を示し午後には高値となる傾向が認められた。SVではFig. 5の如く，総濃度，蛋白非結合型濃度6例で日内推移は極めて大きく，6例中5例では1日のうちの最高濃度が最低濃度の2倍以上を示し，早朝に低く午後には高くなるパターンが認められた。

日内推移にみられる血漿総濃度と蛋白非結合型濃度の関係について4種の抗てんかん薬ごとに両濃度の相関を調べるとTable 1に示す如く，4剤とも相関係数は高値を示し，0.1%の危険率で両濃度間には有意な相関が認められ，

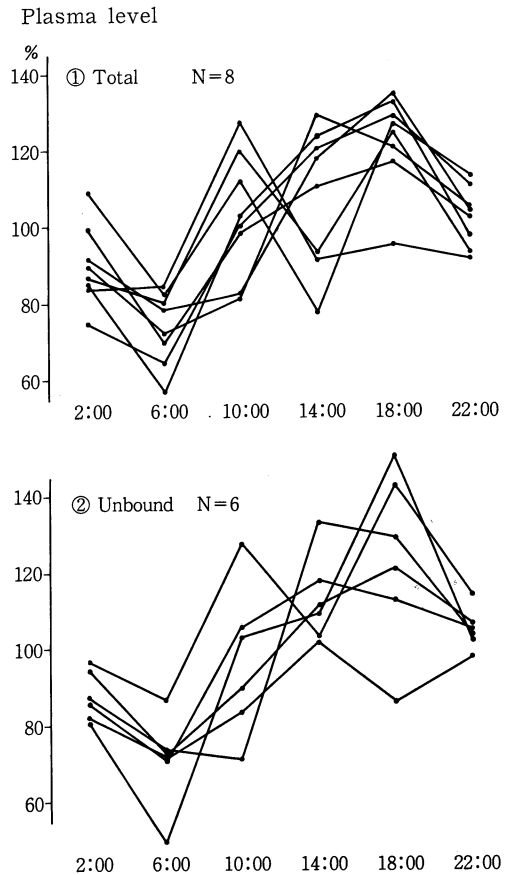


Fig. 4. Diurnal variation of plasma CBZ level

蛋白非結合型濃度も総濃度と平行した日内推移を示した。

4種の抗てんかん薬間における日内推移の大きさを比較するため，各薬剤における症例ごとの変動係数 $(\frac{\text{標準偏差}}{\text{平均値}} \times 100)$ の平均を計算するとTable 2の如く，PBが総濃度で4.8%，蛋白非結合型濃度で4.2%，PHTがそれぞれ8.5%，10.0%，CBZが19.0%，20.9%，SVが27.7%，28.4%となり両濃度の変動係数はそれぞれの薬剤では近接し，SV・CBZ・PHT・PBの順に大きかった。

Fig. 5のSVの日内推移で1日3回投与を実線，2回投与を破線で表わし，投与回数別に平均変動係数を示すとTable 3の如く，3回投与より2回投与のほうが変動係数は大きかった。

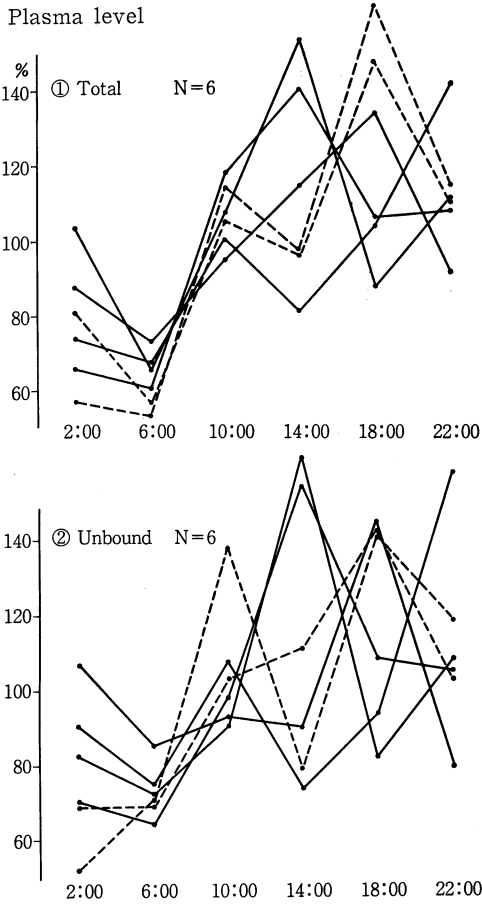


Fig. 5. Diurnal variation of plasma SV level

Table 1. Correlation between total and unbound plasma level

	N	regression line	r	p
PB	10	$y=0.44x+2.20$	0.963	$p<0.001$
PHT	48	$y=0.11x-0.10$	0.968	$p<0.001$
CBZ	36	$y=0.18x-0.08$	0.969	$p<0.001$
SV	36	$y=0.15x-0.95$	0.877	$p<0.001$

Table 2. Coefficient of variation of plasma antiepileptic drug Levels

	Total level	Unbound level
PB	$4.8\pm 2.27$	$4.2\pm 1.25$
PHT	$8.5\pm 4.20$	$10.0\pm 3.66$
CBZ	$19.0\pm 3.64$	$20.9\pm 5.97$
SV	$27.7\pm 5.44$	$28.4\pm 4.11$

Table 3. Coefficient of variation of plasma SV level

	N	Total level	Unbound level
1日3回投与	4	$25.2\pm 3.73$	$27.6\pm 3.53$
1日2回投与	2	$32.8\pm 4.78$	$30.1\pm 4.65$

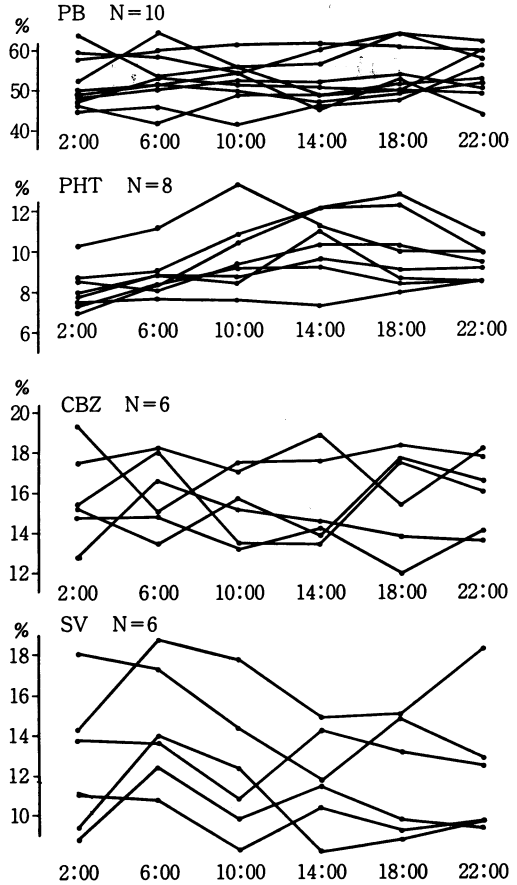


Fig. 6. Diurnal variation of per cent unbound antiepileptic drugs

Table 4. Coefficient of variation of per cent unbound antiepileptic drugs

	N	C, V,
PB	10	$5.9\pm 2.45$
PHT	8	$10.6\pm 3.92$
CBZ	6	$8.7\pm 1.54$
SV	6	$12.5\pm 3.46$

個々の症例における蛋白非結合率の日内推移については Fig. 6 の如く、個人差がみられ、1日を通じて一定しておらず時刻による決まっ

た変動傾向も認められなかったが、薬剤により蛋白非結合率の日内推移については若干の差がみられ、変動係数はSV・PHT・CBZ・PBの順に大きな値を示した (Table 4)。

### 3. 年間推移

Fig. 7 に PB・PHT・CBZ 血漿総濃度の年間推移を示した。今回とりあげた4症例はいずれも3種の抗てんかん薬のみが投与量・投与方法に変更なく第1回測定時の1年以上前から続けられ、1年間に全身状態の特別な変化を認めなかった例である。総濃度では3剤のうちPB・CBZでは3回の測定で近接した値を示したの

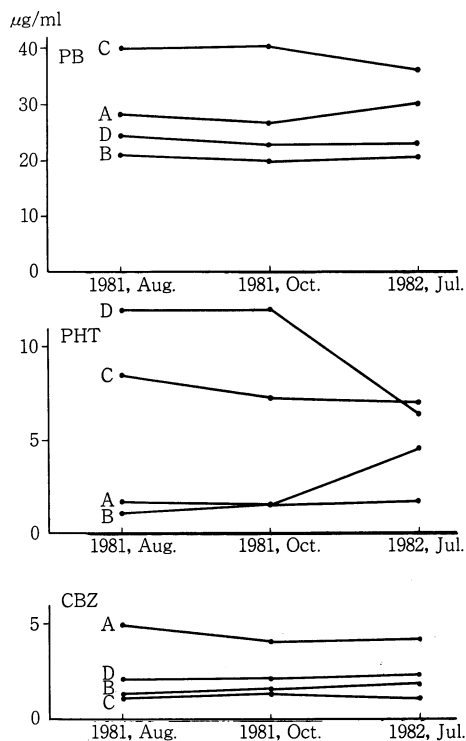


Fig. 7. Total plasma PB, PHT and CBZ levels in one year

に対し、PHTでは4例中2例において測定値の大きな変化がみられた。蛋白非結合型濃度ではPHT・CBZそれぞれ2例においてEMIT®の測定下限値 (PHT: 0.4 µg/ml, CBZ: 0.3 µg/ml)以下であったが、PB 4例, PHT・CBZ 2例の蛋白非結合率は多少の変動は認めたもの

のPBでは50%台, PHTでは7~10%, CBZでは12~17%にそれぞれ全例がはいっていた。

### IV. 考 察

近年抗てんかん薬における pharmacokinetics の研究は急速に進歩し、個体差・年齢・個体条件 (妊娠・疾患など) による kinetic parameter の変動、および数式に適合するための条件を考慮し、pharmacokinetics の適応限界を知る必要がある<sup>1)</sup>ものの、抗精神病薬、抗うつ薬等の他の向精神薬に比較すれば臨床応用も進んでいる分野である。しかし、従来の抗てんかん薬血中濃度に関する研究では血中濃度として総濃度が用いられていることが多く、作用・副作用を問わず生物学的活性を有するのが蛋白非結合型の薬物である<sup>2)</sup>ことを考えると、蛋白非結合型抗てんかん薬血中濃度の測定が薬物療法を行っていくうえでより直接的な意味をもつと考え、著者は第1報で各抗てんかん薬の蛋白非結合率を中心に報告を行った。

第1報は多症例での横断的研究であったが、実際の抗てんかん薬による治療にあたっては患者1人1人の全体像を把握した総合的判断が必要となり、患者個人での経時的な蛋白非結合型血中濃度測定が臨床的に重要と考え、今回は個人縦断的な研究を行った。

抗てんかん薬血中濃度は患者の服薬態度、薬剤の投与方法、投与間隔、最終服薬から採血までの時間、併用薬剤により影響をうけ変動する。著者はこれらの条件をできるだけ一定にするため薬物服用が定時でかつ確実である入院中のてんかん患者を対象に、血漿総濃度、蛋白非結合型濃度の連続反復測定を行い両濃度の推移を検討した。

長期連続投与の薬物効果を判定するための血中濃度としては定常状態濃度 (steady state level) を用いるべきである<sup>3)</sup>が、各抗てんかん薬により定常状態に達するまでの日数が大きく異なり、PBでは14~21日、PHTでは5~10日、PMDでは4~7日、CBZでは2~4日<sup>4)</sup>SVでは4~5日<sup>5)</sup>かかるといわれている

る。CBZ・SVといった半減期の短い薬剤では投与後短期間のうちに定常レベルを測定することが可能だが、PBのような2～3週間を要する薬剤では、定常状態に達するまでの血中濃度推移も知っておく必要がある。今回のPB服薬開始から定常状態までの血漿総濃度および蛋白非結合型濃度推移の結果では、症例数が4例と少ないものの全例で2週間で定常状態へ達し、その間総濃度と蛋白非結合型濃度は約50%という蛋白非結合率をもち平行して上昇していくことがわかり、投与後3日前後にすでに定常レベル1/2に達しているものと考えられた。この50%という値は定常状態で観察されている蛋白非結合率<sup>6),7)</sup>と同様であった。

定常状態に達した以後での血中濃度においては1日のうちでの推移が重要となる。抗てんかん薬は数ある薬剤の中でも最も長期にわたる服薬が必要となるものの1つで、半減期に大きな相異をもつ何種類もの薬剤があるにもかかわらず、1日3回毎食後あるいは朝・夕食後と決まったパターンで処方されることが多い。てんかんの薬物療法においては抗てんかん薬の血中濃度を有効濃度域に維持することが要求され、血中濃度の日内推移を知ることは、1日の適切な投薬回数を決めるうえでも必要となり、三浦<sup>9)</sup>は各抗てんかん薬の半減期の長短が血中濃度の日内変動と関連しており、薬物の投与間隔を決定するうえで考慮しなくてはならないと述べている。

PBの日内変動に関してはButler<sup>9)</sup>は成人例で1日1回PBを投与すると24時間の排出率は平均16%で、血中濃度は比較的安定しているが、1日2回投与のほうが日内変動はより少ないと報告し、Booker<sup>10)</sup>はPB1日2～3回投与による血中濃度の平均変動係数は昼夜を通じて10%であるとし、本邦での中村<sup>11)</sup>の報告でも変動係数は7.8%とされている。著者の成績でも1日2回投与3例、3回投与7例の計10例において、総濃度、蛋白非結合型濃度とも全例変動係数は10%以下であり、平均変動係数は総濃度4.8%、蛋白非結合型濃度4.2%と極めて日内推移の少ない抗てんかん薬である

と考えられた。

PHTについてもその排出率は緩徐であり、高濃度においては変動は少なくSvensmark<sup>12)</sup>によると定常状態下のPHT血清濃度は±10%の日内変動を示すとされ、Haerer<sup>13)</sup>、Buchanan<sup>14)</sup>も日内変動は最大3μg/ml以内にとどまるとし、Standjord<sup>15)</sup>はPHTの1日1回投与を提唱しているが、Triedman<sup>16)</sup>は1日1回投与では著明な日内変動があったと報告し、Buchthal<sup>17)</sup>は成人では1日2回、小児では生物学的半減期が短いため1日3回投与が望ましいと報告している。今回の成績では平均変動係数は総濃度で8.5%、蛋白非結合型濃度で10.0%であり、比較的日内推移の少ない薬剤と考えられた。総濃度において変動係数が10%以上を示した例が3例あったがいずれも1日の平均血漿濃度が3μg/ml以下の低濃度を示した例であり、中村<sup>11)</sup>のいうように総濃度自体が低いためわずかの血中濃度の変動が大きな変動係数となって現われた可能性が高いが、なかには総濃度が2μg/ml未満でも変動係数が6～7%を示した例もあり、個体差も考慮しておく必要があると考えられた。

CBZの日内変動の報告<sup>18),19)</sup>ではいずれも大きな変動を認めているが、Rylance<sup>18)</sup>は唾液中のCBZ濃度を測定し、投与回数を増やせば日内変動は小さくなると報告している。CBZは代謝が速いため今回の成績でも平均変動係数は総濃度で19.0%、蛋白非結合型濃度で20.9%と大きく早朝に低値を示し午後到高値となる傾向が認められた。低値の時には発作が誘発され、高値になれば副作用発現の危険性があるため1日の投薬回数を増やし、早朝もしくは就寝前の服薬追加が望ましいと考えられた。

SVに関しては、加藤<sup>20)</sup>は7例のてんかん患者で3分服投与時に午前6、10時、午後3、9時に1日4回の測定を行い、平均値では午前6時が最低値をとり午後3時に最高値を示し、その比が1.58であったとし、斉藤<sup>21)</sup>は14名の患者に1日4～6回の採血を行い、早朝服薬前に最低値、午後7時前後に最高値を認め、高低比

が平均で  $2.26 \pm 0.87$  であり、眠前投与群では  $1.76 \pm 0.32$  で、非眠前群、日中分3投与群に比べて日内変動の幅が小さくなる傾向を認め、日内変動は投与方法の工夫で減少させ得るとし、週に1~2回朝方の psychomotor seizure を抑制できなかった症例を朝方の血清濃度の低下 (morning dip) を消失させることにより発作抑制が可能であったことを報告している。今回の成績でも平均変動係数は、総濃度で 27.7%、蛋白非結合型濃度で 28.4% と極めて大きく、総濃度で1日の最高値が最低値の2倍以上であったものが6例中4例にみられた。

SV・CBZなどの日内推移の著しい抗てんかん薬の血中濃度判定には Johannessen<sup>22)</sup> の述べているように1日のうちで血中濃度が比較的安定する朝服薬直前の minimum level を基準にするのが好ましいと考えられた。

1日の各抗てんかん薬投与回数については、Svensmark ら<sup>12)</sup> は血中濃度の日内変動量は薬剤の排泄率によって定められ、24時間の排泄率が20%以下のものは1日1回投与でよいが排泄率の高いものは濃度の日内変動をさけるため1日2~3回の投与が必要であると述べている。著者は成人においてはPBでは1日1回投与でも良いと思われるが、1回投与では飲み忘れた時、そのもつ意味が大きいのでPB・PHTでは1日2回投与、CBZ・SVでは早朝もしくは眠前を含めた1日3~4回投与が望ましいと考えた。

抗てんかん薬血漿蛋白非結合型濃度の日内推移に関しては、著者の調べた限りでは複数の抗てんかん薬での多症例の報告はなかった。今回の結果からPB・PHT・CBZ・SVとも蛋白非結合型濃度は総濃度との相関が極めて高く、平均変動係数も4剤においてほぼ等しいことより、成人の肝腎機能に障害をもたないてんかん患者では蛋白非結合型濃度も総濃度と平行した日内推移を示すものと考えられた。

個々の症例における蛋白非結合率は1日を通じて一定値をとるものではなく、時刻による決まった変動傾向も認めず、個体間により差があるものと考えられた。各抗てんかん薬間におい

ては蛋白非結合率の変動に差がみられ、PBではほとんど変動がみられないのに対し、SVでは蛋白非結合率の変動は大きく、従来各々の抗てんかん薬に関していわれている蛋白非結合率の小さい順に平均変動係数は大きくなる傾向を認めた。この原因については測定誤差の問題も含め今後の検討が必要である。

次に長期にわたる血中濃度の推移について、久郷ら<sup>23)</sup> は服薬が確認され、同一処方をして1ヵ月以上続けているてんかん患者23名について、定時に5日間連続して採血し次いで1ヵ月後、2ヵ月後と各症例に7回の反復測定を行い、PHT・PB・PMD・CBZの血清総濃度の平均変動係数が、それぞれ  $31.4 \pm 16.7\%$ 、 $14.7 \pm 12.7\%$ 、 $18.9 \pm 14.0\%$ 、 $22.5 \pm 19.5\%$ であることを示し、PHTとPBの間には有意な差があったことを報告している。

今回の成績では対象が4例と少なく、測定回数も初回測定後、2ヵ月、11ヵ月と3回の結果であるが、PB・CBZについては3回の測定値が近接していたのに対し、PHTでは4例中2例において大きな変化が生じていた。今回の結果は測定スケジュールを厳密にし、投与薬剤の種類・量はもちろんのこと、確認服薬がなされ、服薬時刻、採血時刻も同じで、患者側も1年間身体状態に著変を認めていない。

PHT血漿総濃度の変化はどうか。解釈すべきであろうか。対象者全例にPB・PHT・CBZの併用療法がなされており、薬物間の相互作用による変化が考えられるが、対象のすべては初回測定の1年以上前から同一処方が続けられており、Booker ら<sup>24)</sup> は長期投与例での薬物相互作用を否定している。また、今回は採血を朝服薬前の午前7時に行っており、1日のうちで最低値を示しているものと考えられ、Eadie ら<sup>25)</sup> が指摘している如く、定常状態に達したさいの薬物濃度の動揺は薬物が吸収される速度に左右され、服薬後短時間での採血においては、血中濃度動揺は吸収過程によるものと推測されるが、今回の測定条件ではそれほど影響を受けないと考えられた。

三浦<sup>9)</sup> は小児25例を対象に約6ヵ月間隔で



PHT の血中濃度を測定していくと、同一投与量においても血中濃度が動揺し、その時々で中毒濃度 (20  $\mu\text{g/ml}$ ) 以上を呈したとし、PHT の代謝に関与する肝の parahydroxylase enzyme system の “saturation point” 近辺では投与量のわずかな増減、一定の併用薬剤の影響のほか、特発的な個体条件の変化によっても血中濃度は動揺し、PHT は有効血中濃度の幅が狭く、これが中毒濃度に接近しており、しかもこの有効血中濃度の範囲内に saturation point があることが PHT 中毒に至る原因であるとしている。今回の PHT 血漿総濃度の変化も中毒量に至らぬまでも saturation point 近辺での個体条件の微妙な変化により起こったものと考えられた。個体条件の微妙な変化については今後さらに研究を進めていかなばならないが、原<sup>26)</sup> は小児の飢餓状態における抗てんかん薬血中濃度の変動の報告の中で、PHT・CBZ は飢餓時間が増すにつれて血中濃度は上昇したとしており、食事時間、食事量も個体条件の微妙な変化の1つの要素となると考えられた。

年間推移における蛋白非結合型濃度に関しては、PHT・CBZ それぞれ2例において測定値が EMIT® の測定下限値を下まわっていたため明言はできないが、測定可能であった PB 4 例、PHT・CBZ 2 例での蛋白非結合率は多少の変動を認めたものの、第1報で示した平均蛋白非結合率を中心とした標準偏差内 (PB: 55.4  $\pm$  5.33%, PHT: 8.5  $\pm$  1.40%, CBZ: 14.7  $\pm$

2.47%) にはいっており、年間推移でも蛋白非結合型濃度は総濃度と平行しているものと思われた。

以上、個人における抗てんかん薬血漿濃度を経時的な面から検討したが、血漿濃度は1日のうちでも変化し、入院患者で規則的な服薬がなされている場合でも長期間の経過で変化することがわかった。てんかん治療の中心の場となる外来では約40%の患者が服薬不規則となる<sup>27)</sup> 報告もあり、抗てんかん薬血中濃度の測定値を実地臨床に応用するにあたっては、その測定値をもたらずに至った患者側の背景を考慮し、患者ひとりひとりを取り巻く治療環境を十分に把握しておく必要があると考えられた。ただ、今回の成績から経時的に血漿総濃度および蛋白非結合型濃度は変化しても、肝腎疾患を有せず、蛋白非結合率に影響をおよぼす薬剤を併用していない成人てんかん患者では、蛋白非結合率は各抗てんかん薬ごとにほぼ一定値を示し、血漿総濃度から蛋白非結合型濃度が推測できるものと考えられた。

本論文の要旨は昭和57年10月、第30回中国・四国精神神経学会において発表した。

稿を終るにあたり御指導を賜わり、御校閲をいただいた川崎医科大学精神科渡辺昌祐教授に深謝いたします。また御協力いただいた旭川児童院江草安彦院長、末光茂副院長、河野基樹先生、万成病院小林滋院長、ならびに川崎医科大学精神科教室員各位に感謝します。

## 文 献

- 1) 今澤正興, 宮本侃治: 抗てんかん薬の pharmacokinetics. 神経精神薬理 2: 487—494, 1980
- 2) Lund, L., Berlin, A. and Lunde, P. K. M.: Plasma protein binding of diphenylhydantoin in patients with epilepsy: Agreement between the unbound fraction in plasma and the concentration in the cerebrospinal fluid. Clin. Pharmacol. Ther. 13: 196—200, 1972
- 3) 宮本侃治, 清野昌一, 池田佳子: 抗てんかん薬の意味のある測定値とその精度. 臨精医 7: 301—308, 1978
- 4) Kutt, H. and Penry, J. K.: Usefulness of blood levels of antiepileptic drugs. Arch. Neurol. 31: 283—288, 1974
- 5) 武田明夫, 後藤 浩, 天野嘉之, 久野木和暁: 新しい抗てんかん剤 Sodium Valproate の血中及び髄液中濃度に関する臨床的研究. 脳と発達 8: 401—408, 1976
- 6) Troupin, A. S. and Friel, P.: Anticonvulsant level in saliva, serum and cerebrospinal fluid. Epilepsia 16: 223—227, 1975

- 7) 兼子 直: 抗てんかん剤の体液内濃度: 第2報 血清蛋白非結合型, 髄液内, 唾液内濃度について. 精神経誌 80: 29—42, 1978
- 8) 三浦寿男: 小児における抗てんかん薬血中濃度測定の実際. 臨精医 7: 329—353, 1978
- 9) Butler, T. C., Mahaffe, C. and Waddell, W. J.: Phenobarbital. Studies of elimination, accumulation, tolerance and dosage schedules. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 111: 425—435, 1954
- 10) Booker, H. E.: Phenobarbital, mephobarbital, and metharbital. Relation 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. 329—334
- 11) 中村 誠: 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2編 抗てんかん剤血中濃度の日内変動について. 川崎医学会誌 6: 217—225, 1980
- 12) Svensmark, O., Schiller, P. J. and Buchthal, F.: 5, 5-Diphenylhydantoin (Dilantin®) blood levels after oral or intravenous doses in man. *Acta. Pharmacol. Toxicol. (Kbh.)* 16: 331—346, 1960
- 13) Haerer, A. F. and Buchanan, R. A.: Effectiveness of single daily doses of diphenylhydantoin. *Neurology* 22: 1021—1025, 1972
- 14) Buchanan, R. A., Kinkel, A. W., Goulet, J. R. and Smith, T. C.: The metabolism of diphenylhydantoin (Dilantin®) following once-daily administration. *Neurology* 22: 126—130, 1972
- 15) Standjord, R. E. and Johannessen, S. I.: One daily dose of diphenylhydantoin for patients with epilepsy. *Epilepsia* 15: 317—327, 1974
- 16) Triedman, H. M., Fishman, R. A. and Yahr, M. D.: Determination of plasma and cerebrospinal fluid levels of Dilantin® in the man. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 85: 166—170, 1960
- 17) Buchthal, F., Svensmark, O. and Schiller, P. J.: Clinical and electroencephalographic correlation with serum levels of diphenylhydantoin. *Arch. Neurol.* 2: 624—630, 1960
- 18) Rylance, G. W., Moreland, T. A. and Butcher, G. M.: Carbamazepine dose-frequency requirement in children. *Arch. Dis. Child.* 54: 454—458, 1979
- 19) 鈴木喜八郎, 兼子 直, 佐藤時治郎: Carbamazepine 血清内濃度の服薬期間依存性について, 脳神経 30: 1293—1302, 1978
- 20) 加藤秀明, 森戸 巖, 森 俊憲, 貝谷壽宜, 岩戸敏広, 岩田 毅, 足立総一郎, 難波益文: Sodium Valproate の血清濃度に関する臨床的検討. 臨精医 8: 1497—1503, 1979
- 21) 齊藤幹郎: Sodium Valproate 血清濃度の日内変動及び抗精神病薬の影響. 精神医学 23: 51—57, 1981
- 22) Johannessen, S. I.: Preliminary observations on valproic acid kinetics in patients with epilepsy. *Arzneim. Forsch.* 27: 1083—1085, 1977
- 23) 久郷敏明, 高橋 茂, 平田潤一郎, 細川 清: 抗てんかん剤血清濃度の同一人における反復測定値の検討. 脳と発達 11: 531—538, 1979
- 24) Booker, H. E., Tormey, A. and Toussaint, J.: Concurrent administration of phenobarbital and diphenylhydantoin; Lack of interference effect. *Neurology* 21: 383—385, 1971
- 25) Eadie, M. J. and Tyrer, J. H.: 抗てんかん薬の血中濃度. 新しい治療理論. 清野昌一, 宮本侃治 (監訳) 和田豊治 (監修). 東京, 東京医学社. 1978, pp. 14
- 26) 原美智子: 小児の飢餓状態における抗てんかん剤血中濃度の変動に関する検討. 脳と発達 14: 194—204, 1982
- 27) 久郷敏明, 平田潤一郎, 細川 清: てんかん患者の服薬態度. 臨精医 7: 731—737, 1978