

小児における抗てんかん薬（フェニトイン、 フェノバルビタール）の体液中濃度測定

藤島 暢¹⁾・石井 庄子²⁾・小関 成子²⁾
皆川 由希子²⁾・飯吉 稔²⁾・奈良井 澄雄²⁾
緒方 秀夫²⁾

はじめに

抗てんかん薬のフェニトイン（DPH）やフェノバルビタール（PB）は、血中の治療有効濃度の範囲が狭いこと（DPH：5～20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，PB：10～30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ），有効濃度が中毒量に接近していること（DPH>20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，PB>40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ），さらに患者個々の薬物体内動態に大きな個体差が認められること、抗てんかん薬を併用している場合、種々の薬物相互作用が生じ血中濃度が増減することなどから、有効血中濃度を維持するために血中薬物濃度を測定し、個々の患者の薬物体内動態に合わせた適切な薬物療法を実施する必要がある。

今回我々は、当院小児科外来に通院中の抗てんかん薬DPH，PBを服用している患者33名について、血漿中総薬物濃度を測定し投与量と血中濃度との関係を検討した。また、薬理効果や中毒の発現に直接関係している遊離型薬物濃度並びにこの遊離型薬物濃度と相関性があるといわれている唾液中心薬物濃度も測定し、それらの間の相関性を検討したのでその結果を報告する。

I 実験方法

1. 測定試料

当院小児科に通院中で、DPHとPBを服用しており血中濃度が定常状態に達している3～18才のてんかん患児33名を対象とした。対象患児の

うち2名はPBの単独服用で、他の31名はDPHとPBを併用していた。

試料には最終服薬より2～3時間後の血液と唾液（混合唾液）を用いた。血液は5mlを採取し、常法通り血漿を分離した。そのうちの2mlをウルトラフリー（藤沢メディカルサプライ）にかけ、得られた濾過液0.2mlを血漿中遊離型濃度の測定に用いた。ウルトラフリーは限外濾過の一種で、分子量4万以上のものはカットされ、アルブミンは99%以上保持される。唾液は採取30分前にうがいをしてもらい、2～5mlを採取した。採取後直ちにpH（日立一堀場F-7AD形pHメーター）を測定した。検体はすべて定量時まで冷凍庫で保存した。

2. 薬 劑

薬剤にはアレビアチン散（大日本製薬），フェノバル10倍散（三共製薬）を使用した。

3. 測定方法

1). EMIT法による血漿中のDPH，PB濃度の測定

市販のEMIT[®]-aedキット（Syva社第一化学薬品株式会社）を用いて Gilford Stasar III（Gilford Instruments, 米国）により測定した。

ピペッタ・ダイリュータを用い血漿試料50 μl を採取し、緩衝液250 μl と共にディスポーザブルビーカー中に排出する（6倍希釈液）。ピペッタダイリュータにより6倍希釈液50 μl を採取し、緩衝液250 μl と共に別のディスポーザブルビーカー中に排出する（希釈試料）。ピペッタダイリュー

¹⁾中央総合病院小児科

²⁾同薬剤科

タにより抗体基質試薬50 μ lを採取し、緩衝液250 μ lと共に希釈試料に添加する。この混合液にピベッタダイリュータにより採取した酵素試薬50 μ lを250 μ lの緩衝液と共に添加する。添加後直ちにビーカー中の溶液を分光光度計のフローセルに吸引させる。30°の恒温中で吸引後15秒と45秒の340nmの吸光度を測定し、その吸光度差を求め、検量線より薬物量を算出した。

2). MARKIT法による血漿中遊離型および唾液中PB濃度の測定

大日本製薬株式会社のMARKIT®—Phenytoin, MARKIT®—Phenobarbitalのキットを用いた。

血漿水または混合唾液100 μ lに精製水400 μ lを加えた5倍希釈液を希釈検体とした。薬物標準液または希釈検体100 μ lをそれぞれマーセントチューブに採り、標識抗原500 μ lを添加する。添加後37 \pm 1°の恒温槽中で60分間インキュベートし、終了後10分間遠心分離(1,000~1,500g)する。ゴムキャップを取りはずし各チューブを37 \pm 1°で5分間予熱後、基質溶液100 μ lを添加し、37 \pm 1°で再び30分間インキュベーションする。インキュベーション終了後、反応停止液2.5mlを添加し、410nmの波長で吸光度を測定した。薬物濃度換算には血漿用標準検量線を用いた¹⁾。

II 結果と考察

1. 定量精度

DPH, PBを含む血漿試料を用いて、EMIT法による測定値の同時再現性と日間変動を検討した(表1)。変動係数はいずれも8%以下の良好な再現性を示した。

MARKIT法による同時再現性は10%以下であり、EMIT法より変動係数は大きかった(表2)。

2. DPHの投与量と血中濃度

図1にDPHの投与量と血中濃度との関係を示した。DPHの血漿中総濃度はいずれも低いため相関関係ははっきりしないが、従来の報告のようにミカエリスメンテン式の曲線で表わせるような傾向はうかがわれる。これまでの用量は明らかに少なすぎたと考えられる^{2)~5)}。

表 1

Reproducibility of plasma DPH or PB concentrations determined by EMIT method within and between day*

	conc. (μ g/ml)	mean plasma conc. (μ g/ml)	C. V. (%)	n
DPH	2.5	2.56	7.1	5
	5.0	5.20	3.6	5
	10.0	9.94	6.1	5
	15.0	15.20	2.9	5
	15.0*	14.67	2.8	6
P B	5.0	4.96	5.6	5
	10.0	10.32	5.7	5
	20.0	21.50	2.2	5
	30.0	30.34	3.2	5
	30.0*	30.12	3.1	5

表 2

Reproducibility of plasma PB concentrations determined by MARKIT method within day

	mean plasma conc. (μ g/ml)	C. V. (%)	n
P B	7.17	7.4	5
	13.92	9.3	5
	26.06	4.1	5
	57.98	7.0	5

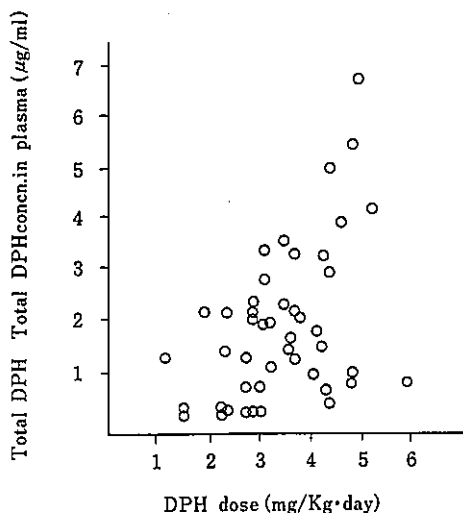


図1 Relationship between doses and plasma total concentrations of DPH

3. PBの投与量と血中濃度との相関性

1). 併用薬DPHの血漿中濃度が $4\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の時

3才～7才、8才～18才の2群に分けて投与量と血中濃度の相関性を検討すると（図2、図3）、

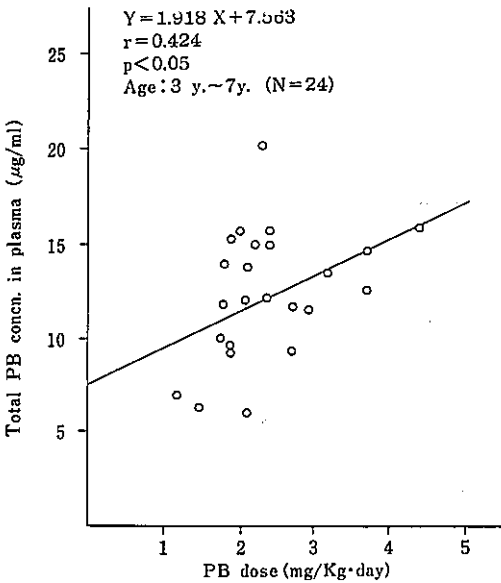


図2 Relationship between doses and plasma total concentrations of PB

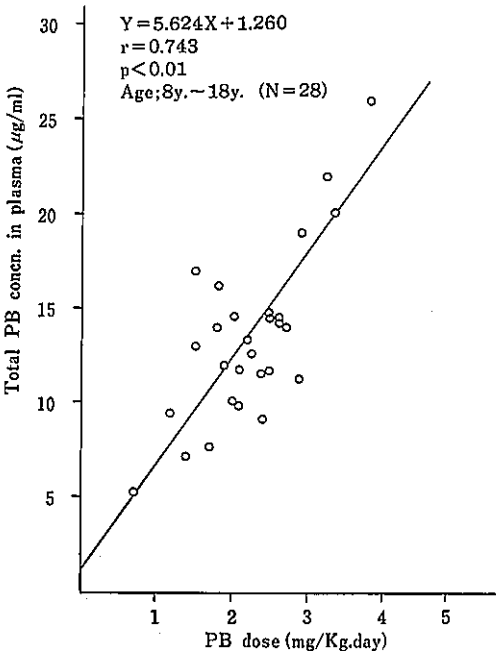


図3 Relationship between doses and plasma total concentrations of PB

8才～18才の群では投与量と血中濃度との間に相関係数0.743 ($P < 0.01$), 回帰直線 $Y = 5.624 \times + 1.260$ という直線の比例関係を認めた。一方、3才～7才の群では投与量と血中濃度との相関性は8才～18才の群に比べかなり低く、個体差が大きいものと考えられる。PBを単独服用している成人患者の定常状態での血漿中濃度と服用量の比は約7.0であるという報告と、今回の8才～18才群の結果（約6.0）とはよく一致している。DPHを服用していても、その血漿中濃度が $4\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の低濃度ではPBの代謝に及ぼす影響はほとんどないと考えられる。

2). 併用薬DPHの血漿中濃度が $4\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の時

DPHの濃度が $4\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示した9例（ヒダントールD錠服用者も含む）について血漿中PB濃度と投与量とを比較すると（図4）、先の回

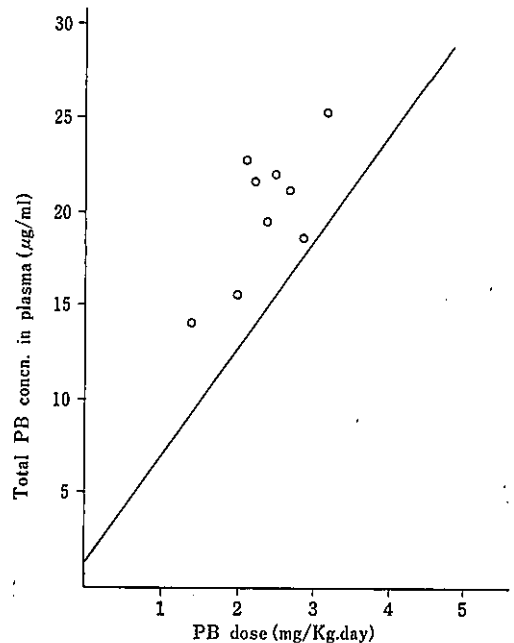


図4 Relationship between doses and plasma total concentrations of PB (DPH conc. > $4\mu\text{g}/\text{ml}$)

帰直線 $Y = 5.624 \times + 1.260$ よりすべて高濃度側に移行しており、DPHがPBの代謝に影響を与えていると考えられる。

DPHの投与量を変更する際には、DPHとPBとの薬物相互作用によりPBの血中濃度も変化することを念頭におかなければならない。

3). PBの初回投与量

PBの初回投与量として有効濃度、中毒濃度、薬物相互作用を考慮にいれてまず $2 \text{ mg / kg} \cdot \text{day}$ から投与を開始し、定常状態での血中濃度測定から希望する濃度範囲に投与量を増減することが望ましい。その際に、前述した回帰直線が臨床面で有用であると考えられる。

4. PBの血漿中総濃度と血漿中遊離型濃度との相関性

薬理効果や中毒の発現に直接関係している血漿中遊離型濃度と血漿中総濃度の間には、相関係数 0.955 ($P < 0.01$)、回帰直線 $Y = 0.372X + 0.308$ で高度な相関関係がみられた (図5)。両者の間

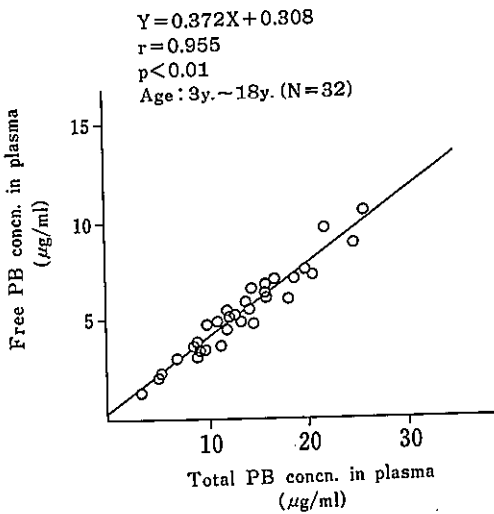


図5 Relationship between plasma total and plasma free PB concentrations

には、広い濃度範囲において比例関係が成立し、遊離型濃度比は約40%であった。

5. PBの血漿中遊離型濃度と唾液濃度との相関性

PBは唾液腺の膜を通して血漿から唾液へ移動する。この時、荷電を持たない中性の薬物分子が単純拡散によって唾液腺膜を通過すると考えられる (図6)。PBのイオン形と分子形の存在比は唾液のpH (6.2~7.6) によって大きく変動するた

Mechanism of salivary PB excretion

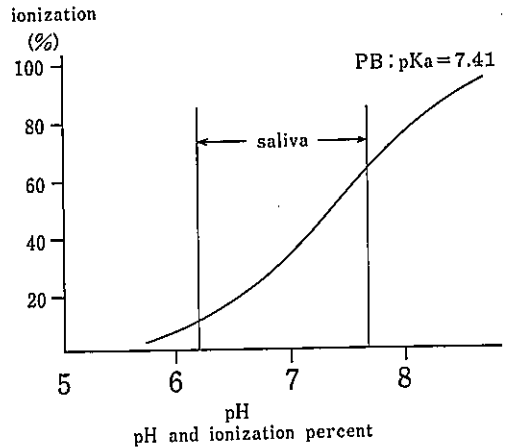
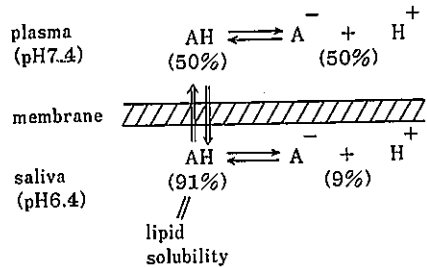


図6

め、血液から唾液腺膜を通過し唾液中に移動する薬物量は、血漿のPHを一定とした時唾液のPHに依存する。Martinらは唾液中の薬物濃度から血漿中遊離型濃度を推定する式(1)を提案した⁴⁾。

$$\text{Cestf} = \text{Cs} \cdot \frac{1 + 10^{\text{pHp} - \text{pKa}}}{1 + 10^{\text{pHs} - \text{pKa}}} \dots\dots(1)$$

Cestf : 血漿中遊離型濃度

Cs : 唾液中薬物濃度

pHs : 唾液のpH

pKa : PBのPKa=7.41

pHp : 血漿のpH=7.4

唾液中のPB濃度から血漿中遊離型濃度の推定にはこの(1)式を用いた。

PBの血漿中遊離型濃度と唾液濃度より推定した血漿中遊離型濃度 (Estimated free : Cestf) の間には、相関係数 0.909 ($P < 0.01$)、回帰直線 $Y = 0.775X + 1.418$ という高い相関関係を認められた (図7)⁶⁾。

この結果から、PBでは唾液中濃度とPHの測

Y=0.775X+1.418
 r=0.909
 p<0.01
 Age: 3y.~18y. (N=31)

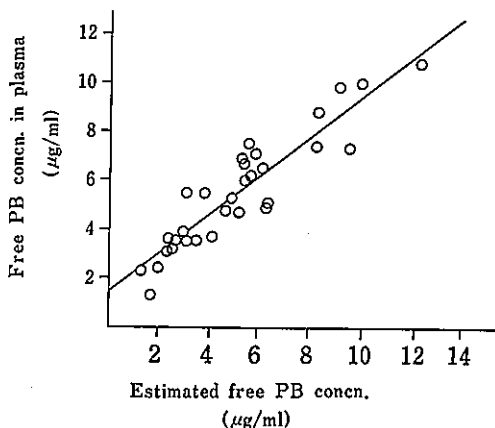


図7 Relationship between estimated free and plasma free PB concentrations

Ⅲ 結 論

1. 散剤を用いてDPHの血中濃度を $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に維持するには、 $5 \text{mg}/\text{kg} \cdot \text{day}$ 以下の用量では明らかに少なすぎると考えられる。
2. 8~18才の患児においては、PBを単独服用あるいはDPHを併用していても、DPHの血中濃度が $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の場合には、PBの投与量からその血中濃度をおおまかに推定することができる。
3. DPHの血中濃度が $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示した9例では、すべての例で併用薬のPBの血中濃度が高値を示した。
4. PBの初回投与量として、 $2 \text{mg}/\text{kg} \cdot \text{day}$ から投与を開始し、血中濃度測定から至適濃度範囲に投与量を増減することが好ましい。
5. PBの血漿中遊離型濃度比は約40%であった。
6. PBは唾液濃度の補正值から、薬効に関する血漿中遊離型濃度を推定することができ、唾液濃度の測定は臨床上有用な方法である。唾液は患児の負担が少ないことから、至適投与計画を行う際有効な体液である。

定から血漿中遊離型濃度の推定が可能である。

唾液中濃度測定は、患児個々の薬動学的パラメータを求め至適投与計画を設定する際、頻回にわたる採血により患児に与える苦痛をやわらげることができ、血液にかわる体液として臨床上有効な方法であると考えられる。

参 考 文 献

- 1) 田村善蔵：病院薬学，5：29，1980.
- 2) 三浦寿男：小児科臨床，29：515，1976.
- 3) 三浦寿男：小児内科，9：113，1977.
- 4) 田村善蔵：薬物血中濃度測定の実際，薬業時報社.
- 5) 宮本侃治：診断と治療，1：99，1980.
- 6) 本多 裕：臨床精神医学，7：309，1979.