

5) 抗てんかん薬の血中濃度

新潟大学医学部精神医学教室 和知 学・西田 牧衛
内藤 明彦

近年, Diphenylhydantoin (DPH) をはじめとして種々の抗てんかん薬の血中濃度が測定され, その治療的意義が広く認識されてきている。現在当科では DPH, Phenobarbital (PB), Carbamazepine (CBZ), Primidone (PRM), Valproate sodium (VPA), Clonazepam (CZP) の6種類の抗てんかん薬の測定を行っている。CZP を除く5種の薬剤については1978年より現在迄毎年3回の精度管理を行っている。今回はこれら5種類の薬物の施設内精度管理の現況と, 比較的新しい薬剤として最近臨床で用いられている benzodiazepine 系薬剤である CZP の血中濃度について検討を行った。

I. 施設内精度管理について

年に3回, CZP を除く5種の抗てんかん薬の一定量を添加したバイアルが国立神経センターより当科へ送られ, これを測定し実際の添加濃度との差を比較するという方法で行っている。この場合, 自己の施設で測定したものの精度を客観的に知るために Pippenger らの提唱している Performance Index (PI) を使用した¹⁾。PI とは精度管理を連続して n 回実施した場合, 実施毎の測定値 (R) と添加値 (Spiked Value: S) の差の絶対値を n 回加算したものと, 添加値 (S) を n 回加算したものの比を次式のようにパーセント表示したものである。

$$PI = \frac{\sum_{i=1}^n |R - S|}{\sum_{i=1}^n S} \times 100$$

表1 各種抗てんかん薬の Performance Index (PI)

Drug	n	PI (%)
Diphenylhydantoin (DPH)	12	6.27
Phenobarbital (PB)	13	6.29
Carbamazepine (CBZ)	13	6.61
Primidone (PRM)	13	5.68
Valproate Sodium (VPA)	11	6.49

n は測定回数を示す。

Pippenger らによれば, この値が10以下の時はその施設の測定値の信頼性が非常に高く, 10~20の範囲内であれば十分満足できるものとしている。

表1に当科にて過去5年間5種の薬物の精度管理を行った結果を示した。DPH, PB, PRM, CBZ, VPA のいずれも PI は5から7%の間にあり, 当科でのこれら5薬剤の測定値は非常に信頼性が高いことが証明された。

II. クロナゼパム (CZP) 血中濃度について

CZP 血中濃度については, Naestoft ら²⁾が electron capture detector による gas-liquid chromatography を使用して測定した報告以来, 欧米ではその薬物動態や臨床効果との関連についていくつかの報告がみられ, 本邦にても2,3の報告が散見される。これらの報告のうち, 臨床効果と血中濃度との関連についての報告の多くは他剤併用例に関するものであり, てんかん患者に対する CZP 単独投与時の血中濃度の研究は未だ不十分なままにとどまっている。そこで本研究では CZP 単独投与例について血中濃度の測定を行い, 血中濃度と投与量の相関, その年令及び性による相連, 臨床効果と血中濃度との関連, 他剤併用時の CZP 血中濃度の変化について調べた。

1) 対象および方法

CZP 血中濃度を測定した対象は, CZP 単独服用中の患者72例 (男29例, 女43例) であった。これら72例の年令は9ヶ月から61才の範囲にあった。体重は8~76kg で平均37.2kg であった。CZP 単独投与例はいずれもこれまで他の抗てんかん薬の投与を受けていなかった症例であった。CZP 投与方法は, 初回投与量は6才未満で0.0125mg/kg/day, 6才以上で0.5mg/day とし, 以後副作用に注意を払いながら至適効果が得られるまで漸増投与を行った。CZP の血中半減期はほぼ1~2日といわれており, CZP 血中濃度は投与開始後約5~10日で steady state に達すると考えられる。そこで CZP 血中濃度の測定は, CZP 投与開始あるいは投薬内容変更後2週間以降で行った。採血した血液はすみやか

に血漿を分離し、測定日まで -20°C で保存した。

2) 測定方法

CZP の血中濃度測定は既報³⁾に従い行った。簡単に述べると、患者血漿 1ml に内部標準物質として一定量のニトラゼパムを加え、benzene で抽出した後 8N-硫酸に逆抽出し、これを 105°C 油浴中で加水分解を行い、これにより生じた 2-amino-2'-choro-5-nitrobenzophenone (ANCB), および 2-amino-5-nitrobenzophenone (ANB) を再度 benzene で抽出し、濃縮後 3% OV-17 カラムを使用して gaschromatography を用い electron capture detector により検出定量した。得られたクロマトグラムは ANCB, ANB とも血漿中の爽雜物とは完全に分離され、peak に重複する妨害成分は全く認められなかった。

3) 結果

a) 基礎実験

血漿の測定を行う前に CZP の回収率、測定の再現性、定量性をみるための基礎実験を行った。まず 20ng, 40 ng, 80ng, 120ng の CZP 標準溶液を用い、ANB に対する ANCB の peak height ratio を求め検量線を作成すると原点を通る直線が得られ高い定量性を示すことが証明された。同一患者より得られた血漿を繰り返し測定した値は 33.6ng/ml, 33.3ng/ml, 33.8ng/ml であり非常に高い再現性を示した。また正常人の血漿 1ml に 40ng, 80ng, 120ng の CZP を添加し回収率を調べた所、平均 99.0% の高い回収率が得られた。

b) CZP 単独投与例

72例の CZP 単独投与例の CZP 1日投与量は 0.15~16.0mg/kg, CZP 投与量 0.046 ± 0.005 mg/kg/day, 血中濃度 21.4 ± 2.1ng/ml, 血中濃度・投与量比 507 ± 24 (ng/ml)/(mg/kg/day) であった(表 2)。この血中濃度と投与量の間には 0.891 と高い相関がみられた。単独投与例を男女別に分け血中濃度・投与量比を比較す

ると、男性の血中濃度・投与量比は 530 ± 23 であり、女性のそれは 541 ± 19 であり男女の間に有意差はみられなかった。次に単独投与例を年齢別に分け、血中濃度・投与量比の年齢による変化をみると、0~6才では18才以上とくらべて、また6~9才で12才以上とくらべて有意に血中濃度・投与量比は低値を示していた(図 1)。CZP 単独投与例の steady state における血中濃度と臨床効果との関係を図 2 に示す。部分発作の発作完全抑制例の血中濃度は 4.5~42.3ng/ml (平均 15.6ng/ml) であった。一方発作非抑制例の血中濃度は 4.3~125.3ng/ml (平均 37.2ng/ml) であった。全般発作では発作完全抑制の血中濃度は 3.0~34.6ng/ml (平均 14.7ng/ml) であり、非抑制例の血中濃度は 13.2~57.7ng/ml (平均 24.4ng/ml) であった。分類不能発作は例数が少なくて比較しにくいだが、発作完全抑制例(平均 9.6ng/ml)は非

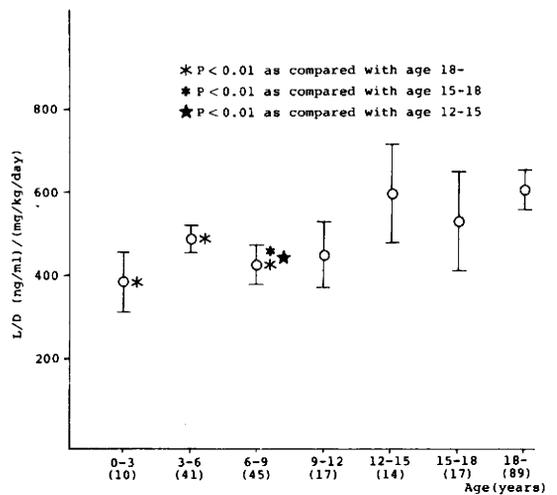


図 1 CZP 単独投与時の各年齢層における血中濃度・投与量比

表 2 CZP 単独投与時の年齢, 体重, 投与量, 血中濃度, 血中濃度投与量比を示す。

Case	Age (years)	Weight (kg)	Dose (mg/day)
72	$\frac{9}{12} - 61 \frac{10}{12} \left(19 \frac{5}{12} \right)$	8 - 76 (37.2)	0.15 - 16 (1.7)
D/W (mg/kg/day)	Plasma Level (ng/ml)	L/D (ng/ml)/(mg/kg/day)	r
0.046 ± 0.005	21.4 ± 2.1	507 ± 24	0.891

平均は Mean ± S.E.M であらわした。 r = 相関係数

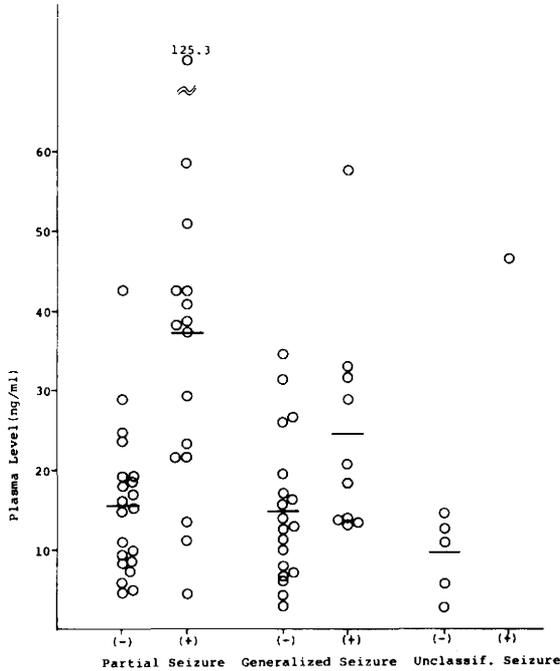


図2 CZP 単独投与時の各発作型における臨床効果と血中濃度の関係
 (-) 発作完全抑制例
 (+) 発作非抑制例

抑制例の1例の46.5ng/mlにくらべていづれも低値を示していた。これら72例において血中濃度採血時に副作用のみられたものはなかった。

c) 他剤併用例とCZP 単独投与例の比較

DPH, VPA, CBZ それぞれとCZPを併用した場合のCZP投与量, 血中濃度, 血中濃度・投与量比を表3に示す。CZPに他剤を併用すると, DPH, VPA, CBZ いづれの場合も単独投与にくらべてCZPの血中濃度・投与量比は低下し, 特にVPA併用では有意な低下がみられた ($P < 0.05$)。

表3 他剤併用時のCZPの投与量, 血中濃度, 血中濃度・投与量比

	No. (M:F)	Daily Dose (mg/kg)	Dose (mg/kg/day)	Plasma Level (ng/ml)	L/D
DPH	13 (8:5)	0.35 ~ 6.0 (2.45)	0.063 ± 0.016	21.7 ± 4.4	438 ± 66
VPA	18 (13:5)	0.15 ~ 12.0 (2.06)	0.054 ± 0.012	20.2 ± 4.7	382 ± 41*
CBZ	16 (7:9)	1.8 ~ 8.0 (4.38)	0.105 ± 0.015	37.4 ± 4.3	391 ± 40

* $P < 0.05$

4) 考 察

本研究ではCZP 単独投与時にCZPの血中濃度と投与量との間に高い相関が認められた。従来の文献では, 血中濃度と投与量は相関するという報告と相関はないとする報告がみられる。この報告の相違に関してBaruzziら⁴⁾は年齢構成の相違, 他剤併用の有無, 採血時間の相違などの要因をあげている。本研究において, steady stateの血中濃度を測定するのに理想的と考えられるminimum plasma levelに近い時間で採血を行ったことおよびCZPを単独に投与したことにより, 血中濃度と投与量の間非常に高い相関が得られたと考えられる。

CZP 血中濃度・投与量比を年齢別に比較すると9才以下の小児では12才以上の年齢に比し低値を示した。CZPの血中濃度・投与量比の年齢における相違は, Baruzziら⁴⁾が他剤併用例であるが, 3才から10才の小児は成人に比し血中濃度・投与量比が低いと報告した。また三浦ら⁵⁾は小児例だけを調べ血中濃度・投与量比が6~12才で最も高く, 次いで6ヶ月から3才が高く, 3才から6才が最も低いと述べている。小児が成人に比しCZP 血中濃度・投与量比が低値を示す原因として, 小児と成人の間で体内のCZPのpharmacokineticsに差異があると考えられ, てんかん患児にCZPを投与する場合, 体重あたりの投与量や, 1日あたりの投与回数などに慎重な配慮が必要と考えられた。

CZP 有効血中濃度については, 定型欠神発作をもつてんかん患児へのCZP 単独投与例で13~72ng/mlの血中濃度で発作頻度を減少させ得るという報告⁶⁾がある。一方Naestoftら¹⁾は他剤併用例でCZPの臨床効果と血中濃度に有意な相関はないと述べている。本研究では各発作型とも発作が完全に抑制された症例の血中濃度はほぼ4~40ng/mlの範囲にあったが, 抑制されない症例は血中濃度の範囲も広く, かつその平均血中濃度は完全抑制例の平均血中濃度に比し, いづれも高値を示していた。このことから, 低い血中濃度でも完全に発作が抑

制される群 (responder 群と名づける) とそれ以上の血中濃度でも発作が完全に抑制されない群 (non-responder 群と名づける) が存在する可能性が考えられた。responder 及び non-responder 群の区別については、今後そのてんかん類型、発作型などの相違について症例をつみ重ね詳細な検討が必要と考えられる。本研究では副作用が血中濃度測定時には一例もみられなかったため副作用と血中濃度の関係を論ずることは出来ないが、副作用のみとめられなかった理由については少量よりの漸増投与及び CZP 単独投与のためと考えられた。

他の抗てんかん薬が CZP 血中濃度に及ぼす影響について、Khoo ら⁷⁾及び Sjö ら⁸⁾は DPH は CZP の血中濃度を低下させると報告し、また CBZ を CZP 投与中の健常者に与えると CZP の血中半減期の減少と定常状態血中濃度の減少がみられ、これは CBZ の酵素誘導によるものであるとする報告⁹⁾もある。一方 VPA の CZP 血中濃度に及ぼす影響については一定の結論は得られていない。本研究では VPA 投与時に CZP 血中濃度の有意な低下がみられた事は興味もたれるが、さらに症例を重ね検討する必要があると考えられた。

最後に血中濃度の測定に御協力いただいた新潟大学精神科草野浩氏に深謝する。

参 考 文 献

- 1) Pippenger, C.E., Kutt, H.K., Penry, J.K., et al.: Antiepileptic drug levels quality control program: interlaboratory variability; in "Antiepileptic Drugs: Quantitative Analysis and Interpretation" (eds. Pippenger, C.E., Penry, J.K. and Kutt, H.K.) Raven Press, New York, p. 187, 1978.
- 2) Naestoft, J., Lund, M., Larsen, N-E. et al.: Assay and pharmacokinetics of clonazepam in humans. Acta. Neurol. Scand. 49: Supple. 53: 103~108, 1973.
- 3) 和知 学, 奥田正英, 富樫俊二, 他: クロナゼパム単独投与時の血中濃度, 神経精神薬理, 4: 629~637, 1982.
- 4) Baruzzi, A., Borodo, B., Bossi, L., et al.: Plasma levels of di-n-propylacetate and clonazepam in epileptic patients. Int. J. Clin. Pharmacol., 15: 403~408, 1977.
- 5) 三浦寿男, 皆川公夫, 加藤 譲, 他: Benzodiazepine 系抗てんかん薬 Clonazepam の血中濃度に関する研究 (予報) - 測定方法ならびに血中濃度/投与量の相関について - 脳と発達, 11: 25~34, 1979.
- 6) Dreifuss, F.E., Penry, J.K., Ross, S.W., et al.: Serum clonazepam concentration in children with absence seizures. Neurology, 25: 255~258, 1975.
- 7) Khoo, K., Mendels, J., Rothbart, M., et al.: Influence of phenytoin and phenobarbital on the disposition of a single oral dose of clonazepam. Clin. Pharmacol. Ther., 28: 368~375, 1980.
- 8) Sjö, O., Hvidberg, E.F., Naestoft, J., et al.: Pharmacokinetics and side-effects of clonazepam and its 7-amino-metabolite in man. Eur. J. Clin. Pharmacol., 8: 249~254, 1975.
- 9) Lai, A.A., Levy, R.H. and Cutler, R.E.: Time course of interaction between carbamazepine and clonazepam in normal man. Clin. Pharmacol. Ther., 24: 316~323, 1978.

司会 一番必要だと言われている抗てんかん薬の血中濃度測定について大変詳しくご報告をいただいたのですが、何かご質問ございませんか。

加藤 うちではダイナボットの TDX を使って測っておるのですが、 $t_{1/2}$ が文献によって長かったり、短かったり、投与設計が難しいのがあります。そういう場合にどういふふうに $t_{1/2}$ を測った方が一番やりやすいのかと考えておりますが、いかがでしょうか。

和知 それはフェニトインを一番はじめにてんかんの患者さんに単独で投与する場合ですか。

加藤 単独投与は一つもないのです。大体は複合になっています。例えばコミタール L とかそれからフェニトインとフェノバルビタールとか、それからフェニトインとカルバマゼピンとか、みんな複合になっております。それでいつもうちのデータでフェニトインが有効血中濃度から下がっている例がたくさんあるために、どれか1つ効いていけばよいのか、それともフェニトインも有効血中濃度にもっていくべきなのかわからないので教えていただきたいと思います。

和知 一般的にはフェニトインの血中濃度は10~20が有効血中濃度だと言われているのですが、臨床的に効いていけばそれ以下の濃度でも無理に有効血中濃度に入れ

なくてもよいと言われています。それからはっきり記憶していませんが、順天堂大の小児科の方だと思いますが、以前に有効血中濃度以下のフェニトインでも十分発作がおさまるといような報告もなされています。私たちがフェニトインを使う場合には無理に10~20にもっていくのではなくて10~20でうまくおさまっていればいいのですが、10~20以下でも発作がおさまっていればそれでよしとしてよろしいと思います。

司会 他にございませんか。

河野 年齢と投与量と血中濃度の比がかなり年齢によって差があるとおっしゃってましたが、pharmacokineticsの差異によるものとお話していましたが、ワシントン大学でclonazepamのpaperが確か出ていたと思うのですが、clonazepamというのは確か投与期間依存性の薬物ではありませんか。投与期間依存性の薬物というのは初回投与時にはある程度高いレベルなのですが、期間がくるとだんだん下がってきてある程度になるとsteady stateになる動態を示す薬ではないかと私思うのですが、最初の時は肝のmicrosomeのP-450で代謝される量がそんなに多くはないのですが、ある時間、ある一定の期間はcytochrome P-450でかなり処理されてきて、それにある程度耐性ができてきてsteady stateになってくるのではないかと思うのです。それで年齢によって投与比が血中濃度と投与量との比が差があるというのは肝での処理能力とは関係ないのでしょうか。

和知 私簡単にpharmacokineticsという言葉を使ってしまったのですが、結局小児と成人で血中濃度・投与量比に差があるのは今の所どこに問題があるのか私自身わかりませんが、おそらく排泄とか吸収とか、それから先生のおっしゃった肝での処理能力とか子どもと大人ではかなり色々な面で違うと思います。

河野 もう一つお聞きしたいと思いますが、フェニトインなどを測定してみますとmassのレベルでデータを集めていきますと、突然ポコンと一つだけ血中濃度が

高いデータがあると言われています。それをpharmacokineticsからみると先天的なcytochrome p.450欠損症の人に多いといわれていますから、先生はそのようなご経験はございませんか。

和知 私はあまり高いのはみたことはありません。ただ本当にポコンと高い人は臨床的には中毒になっている様です。その例は実際には投与量はかなり多い量で投与しているのですか？

河野 いえ、同一投与量でポーンと上がってしまう人がいるといわれていますが。

和知 そういう例はあまり経験ございません。

司会 他にございませんか。

河野 responder, non-responderという言葉を使用していますが、それはPhenytoinなど他の抗てんかん薬でも使用され得るものでしょうか？

和知 私がresponder, non-responderだと言いましたのは、他の薬物ですと一応治療域がある程度定まっているわけです。副作用が出る量とか、だいたいこのくらいの量から大部分の人が効いてくるとかという濃度があるわけです。ところがclonazepamの血中濃度が高くても副作用がはっきりみられないcaseもありますし、それから非常に低い血中濃度でも発作が完全に抑制されている場合もあるし、逆にいくら量を増やしても全然抑制されていない症例もあるわけです。そういうわけでresponderとnon-responderがあるのではないかと想定したわけです。普通phenytoinなんかですと一定量上げていけばたとえば標的とした発作にはほとんど大体効くと思うのです。そういう意味でresponderとnon-responderという用語を使ったわけです。

司会 他にございませんでしょうか。どうも有難うございました。

それでは最後に「ステロイドの血中濃度について」に移りたいと思いますが、演者の中村君が外国出張中ですので桜井君に話していただきます。

6) ステロイドの血中濃度について

検査診断学 中村 二郎・桜井 晃洋

薬物治療の理想は、薬物に目的的作用を発現させ、しかも有害な副作用を防止することである。しかし、一般的に投与量と薬効の発現とは必ずしも一致しないようで、そこには個体差があるとされている。古くは、作用または副作用の現れ方をみて投与量を変えることが行なわれ

ていたが、十分な効果は期待できなかった。

コーチゾールは副腎皮質で合成されるグルココーチコイドホルモンであるが、生理作用は多様なものがあり、様々な疾患に対して治療薬としても用いられる。しかし、投与量の過多はクッシング症候群様の症状を示す副作用