

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が確か出ていると思うのですが、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が、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が、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が、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が、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

をきたす。副作用をおさえ、コーチゾールの作用を十分に発揮させるための投与方法も種々考案されているところであるが、個体差（代謝排泄速度等）や、併用する薬物の影響等の問題がある。

コーチゾールは血中の遊離型の濃度と作用量が密接に関連することが明らかにされてきている。また、この分画は、濃度依存性に尿中へ出現することも示されてきた。そこで、尿中のコーチゾールを測定し、薬物モニタリングに役立てることを試みた。

特に、過剰状態を正しくモニターするために、我々は、6β-ヒドロキシコーチゾールに着目し、検討を進めた。6β-ヒドロキシコーチゾールは、肝で合成され、抱合されずに尿中へ出現する。コーチゾールの1日合成量の

約1%がこの代謝型であるとされている。

方 法

24時間尿を集め、1部を -20°C で保存する。尿 2ml を酢酸エチルで抽出し、抽出物を HPLC にかける。6β-ヒドロキシコーチゾールのピークを同定し定量する。溶出液のうち、コーチゾールの分画を集め、再度 HPLC にかける。コーチゾールの分析を行う。

結果と考察

コーチゾールと 6β-ヒドロキシコーチゾールの正常値は表 1 に示すように定められた。コーチゾール過剰症（クッシング症候群とクッシング病）では、2つのス

表 1 Excretion of cortisol, 6β-hydroxycortisol and 17-hydroxycorticosteroids in normal adults and in patients

	Cortisol ($\mu\text{g}/\text{day}$)	6β-Hydroxycortisol ($\mu\text{g}/\text{day}$)	17-Hydroxycorticosteroids (mg/day)
Normal adults, (mean \pm SD, n=50)	38.5 \pm 20.4	221.7 \pm 104.7	7.0 \pm 2.7
Normal range	10.0 ~ 85.0 ^{a)}	76.6 ~ 628.8 ^{b)}	3.2 ~ 12.2 ^{b)}
Patients			
Obesity (mean \pm SD, n=3)	30.4 \pm 10.3	330.8 \pm 133.5	9.5 \pm 1.6
Obesity AM	20.8	550.4	14.3
Cushing's syndrome FH	147.7	1183.5	12.1
Cushing's syndrome HK	553.5	9565.5	13.6
Cushing's disease KR	213.8	1377.5	17.3
On the postoperative day, receiving cortisol therapy, 150mg/day	18528.2	7044.8	68.7

^{a)} The normal range was determined by us previously.

^{b)} The range includes all of the values determined in normal adults.

表 2 Excretion of cortisol and 6β-hydroxycortisol in patient with Cushing's disease (patient SN, woman, 41 yr)

Date	Cortisol ($\mu\text{g}/\text{day}$)	6β-Hydroxycortisol ($\mu\text{g}/\text{day}$)
September 19	85.6	981.4
20	105.6	1273.3
21	89.6	1160.3
27	134.5	880.5
28	165.6	1753.8
October 2	139.0	1320.1
3	60.3	1294.5
4	63.5	1263.2

テロイドは高値を示した。

表 2 は、クッシング病の 1 例で、コーチゾール 6β-ヒドロキシコーチゾールを連日測定した結果である。コーチゾールは測定日によって大きく変動し、60.3 ~ 165.6 という値をとった。正常値の範囲内の値もみられた。一方、6β-ヒドロキシコーチゾールは常に高値にあった。コーチゾールの 60.3 や 63.5 という値も、本症例にとって過剰状態を意味し、6β-水酸化が亢進しているものと考えられた。

表 3 は、みかけ上の健常人で、コーチゾール量が高値を示した例である。20才と22才の男子の例は、コーチゾールは高値にあるが、6β-ヒドロキシコーチゾール

表3 Urinary cortisol and 6 β -hydroxycortisol in ostensibly normal subjects.

Age	Sex	Values in 1980		Values in 1985		Diagnosis
		Cortisol $\mu\text{g/day}$	6 β -Hydroxycortisol $\mu\text{g/day}$	Cortisol $\mu\text{g/day}$	6 β -Hydroxycortisol $\mu\text{g/day}$	
20	man	103.3	208.2	—	—	normal
22	man	106.7	628.8	78.7	293.4	normal
24	woman	91.9	1052.2	647.0	2793.4	Cushing's synd.
26	woman	101.6	476.0	102.8	944.4	normal

は正常範囲にあった。5年後の再検でも異常はみられなかった。すなわち、コーチゾールの異常値も、病的なものでなく、また一過性のものであった可能性も考えられた。24才の女子の例ではコーチゾールと6 β -ハイドロキシコーチゾールが共に高値にあったが、5年後、クッシング症候群と診断された。26才の女子の例は、5年前もコーチゾールレベルは高値にあるが、デキサメサゾンテストの結果から、コーチゾール過剰症は無いと判断されている。

尿中コーチゾールの測定は、コーチゾール過剰状態のモニターに有効である。また、6 β -ハイドロキシコーチゾール法を併用すれば有用性をさらに高めることができる。コーチゾールと6 β -ハイドロキシコーチゾールが同時に高値を示した場合には、極めて高い確率で、コーチゾール過剰であることを示す。

今後は、コーチゾール補充療法中のもや高濃度療法中のものについて検討を進める予定である。

司会 只今の講演に何かご質問ございませんでしょうか。

ではあと10分ぐらいしか残っていませんのでご自分の演題でも、あるいは全般的なことでもよろしいのですが、今後血中濃度がどういふふうに変化していくのか、見通しあるいはご希望を一言ずつお聞きしてみたいと思います。仲澤先生からお願いします。

仲澤 私のお話したかったことは、科学的な薬物投与の管理ということで、さじ加減の治療からの脱却という事なのですが、逆に血中濃度を測定しないと薬物投与ができなくなってしまっは困ると思うのです。従って逆説的に言えばさじ加減の医療ができるような治療も実際上必要ではないかというふうな気がします。ですから、血中濃度が大手を振って歩くのではなく、個々の治療にたずさわっている医師がそれを参考にして自分自身のさじ加減が使えるような治療が必要なのではないかと考えます。

河野 ciclosporin A という免疫抑制剤がありますが、RIA による全血と血漿中濃度、HPLC による全血と血漿中濃度のデータがそれぞれ全く違うわけですから、今一番問題になるのは血中濃度を測定すると言いますが、free level を測定しているケースは少ないわけですから。厳密にいきますと pharmacodynamics の指標は free level なわけですから。たとえば Phenytoin のように protein binding の高い薬物の測定値を free か bound か、どちらで評価するか非常に問題になってくるといのが今私が考えている問題の一つです。もう一つは population pharmacokinetics についてです。Retrospective な data を使って TDM を行なったあとから dosage regimen をする：つまり test-dose concept という方法まではできているのですけれども、その採血点というのが血中濃度を測る場合、少なれば少ないほど信頼性が少ないわけですから。1982年、Sheiner らにより Bayesian algorithm という考え方から、NONMEN という program を開発して population pharmacokinetics が確立されました。一点採血で血中濃度を stimulation し、dosage regimen が出来ます。これがいわゆる test-dose concept と同じような安全性があるならば、一回の採血だけの TDM ができるのではないかと私は期待しております。

佐藤 最後に示しましたスライドにつきます。

堀田 私どもの所は第一線の病院ですので検査の方は佐藤先生をはじめ、検査室の方々の協力が必要でこの点非常に感謝しています。毒性の強い薬をそれも想像以上の大量を使用するので私ども臨床の方はこのことが一番気がかりのことです。

知野 先程のご質問にもありましたように治療域があるわけですから。例えば抗てんかん薬の DPH など治療域があるといわれているわけですが、副作用についてはこの治療域の概念を使用するのは有効だと思うのですが、その範囲内まで無理矢理血中濃度をもっていけばいいという考えはちょっとまずいのではないかと思うのですね。

だから実際に臨床で使っていて発作がとまっていればその範囲以下でも当然よろしいですし、血中濃度だけで治療するのではなくて臨床でその範囲を参考にしながら治療するのが一番いいと思います。ただ副作用の場合には有効血中濃度の上限は非常に参考になると思います。

桜井 私は簡単に申しますと、薬物に対する内因性の反応がなにかモニターできるような指標があったら、また一つ進んだ投薬治療ができるのではないかと期待しております。

司会 色々参考になる御意見を承って大変有難うございました。最後に丹野先生、ご意見、しめくりをお願いしたいと思います。

丹野 先程和知先生からも話がありましたように、薬物の血中至適治療濃度範囲というのはあくまでも統計的に定められたものであって、個々の患者すべてに適応するわけではありません。したがってその時に応じて血中濃度が低い場合でも効いているということはあろうかと思えます。またこれはちょっと問題になりませんが、たとえばインスリンなんかの血中濃度ですと、インスリンの血中濃度と治療効果というのは必ずしも一致しないという現象がありますので、そういうことが他の薬物でもあろうかと思えます。それからもう一つは、河野先生が話されました遊離の薬物濃度が測定できれば、一番正確に薬理効果に反映するのではないかというようなこ

とありますが、遊離の薬物濃度を測ることはできることはできるのですが、かなり複雑であるということと、その精度の問題があります。精度がどうしても悪くなるという問題がありますのでこういう点を簡便に、しかも精度よく測れるようになるならば、遊離型の血中濃度を測ることが望ましいわけです。それから実際の投与計画ですが、これについても河野先生がお話になされた population pharmacokinetics, 一点測定でできることが望ましいと思います。

司会 本日は薬物濃度をめぐってお話いただき、まだまだ討論も尽きないと思います。以前に日本でまだ薬物濃度うんぬんができてこない頃、アメリカへ行くと薬物濃度をガスクロを使ってやるような方向に向いていたのですが、短時間のうちに日本でも必要性が認められ、ここまで来たという感じがします。今日は学問的な話だけになりましたのですが、今後は測定、管理の体制なんかの問題もあるだろうと思います。日本の病院では全般的に外注検査もありますが、基本的には臨床と検査室、あるいは薬剤部などでこれから協力して解決していかなければならない問題が残っているのではないかと思います。そういう意味で今日のシンポジウムをとりあげた意味もあるわけですし、今後ますます発展をみることを期待しまして終わりにしたいと思います。どうも有難うございました。