

精神遅滞を伴う小児てんかん患者の Diphenylhydantoin 血漿濃度とその分布

川崎医科大学 精神医学教室

久山千衣, 渡辺昌祐

横山茂生, 久保信介

岩井闔之

社会福祉法人, 旭川児童院

末光茂, 江草安彦

(昭和53年8月4日受付)

Distribution of Plasma Diphenylhydantoin Concentration in Epileptic Children with Mental Retardation

Chie Kuyama, Shosuke Watanabe

Shigeo Yokoyama, Shinsuke Kubo

and Hiroyuki Iwai

Department of Psychiatry, Kawasaki Medical School

Shigeru Suemitsu, Yasuhiko Egusa

Asahigawa Jidoin Children's Hospital

(Accepted on Aug. 4, 1978)

精神遅滞を伴う小児の各種てんかん患者 37名の血漿ジフェニルヒダントイン濃度を酵素免疫測定法で測定した。全対象患者の DPH 服用量は $3.28 \pm 0.23 \text{ mg/kg/day}$ で、血漿濃度は $1.22 \pm 0.45 \text{ } \mu\text{g/ml}$ であり、欧米にて示されている治療有効濃度より著しく低かった。発作未制御群+部分的制御群は発作制御群に比べて多量の DPH を服用し ($p < 0.01$)、血漿 DPH 濃度も高い傾向を示した ($p < 0.1$)。

The plasma diphenylhydantoin (DPH) levels were determined by using enzyme immunoassay in 37 epileptic children with mental retardation. The dose of DPH and the plasma level were $3.28 \pm 0.23 \text{ mg/kg/day}$ and $1.22 \pm 0.45 \text{ } \mu\text{g/ml}$, respectively, in all the children examined. These values are markedly lower than the therapeutic effective concentration reported in occidental literatures. In partially controlled+uncontrolled group as compared with controlled group, a relatively higher dose of DPH was taken ($p < 0.01$) and the plasma DPH levels tended to be fairly high ($p < 0.1$).

はじめに

筆者らは成人てんかん患者の各種抗てんかん剤の血漿濃度を測定し、欧米で報告されている血中有効濃度よりも本邦患者では一般に低値を示し、特にジフェニルヒダントイン (DPH) 濃度が低かったことを報告した^{1)~3)}。

そして本邦でのてんかんの薬物療法においては数種類の抗てんかん剤の同時併用される場合が多く、そのため一剤の一日投与量が欧米の報告より低いこと、またバルビタール系薬物と併用された DPH の血中濃度が低いのは薬物相互作用によることが類推されることを述べた。

抗てんかん薬の血中濃度測定の意義・重要性は、薬物代謝速度が速くまた個人差の大きい小児の場合は特に重要であるとの指摘もなされている⁴⁾。そこで今回は精神遅滞を伴う小児てんかん患者の血漿 DPH 濃度を測定し、血漿有効濃度の推定、薬剤の服用量と血中濃度との相関、DPH 血漿濃度分布、血漿 DPH 濃度に及ぼす因子などを調べた。

小児の血中 DPH 濃度と治療効果の相関に関する研究は、Borofsky ら^{5), 6)}, Svensmark ら⁴⁾, Melchior ら⁶⁾, Dowson ら⁷⁾, Houghton ら⁹⁾, Scherwin ら¹⁰⁾ の報告があり、本邦では宮本ら¹¹⁾ の報告がみられるが、測定方法の困難さの問題などから特に本邦における研究報告は少ない。最近 Syva より開発された酵素免疫測定法は、操作が簡便で、精度も高いことを認め、同方法を用いて昭和51年7月以降各種抗てんかん剤の血漿濃度を測定しており、今回の報告も同方法に依るものである。

対象患者および方法

対象患者は旭川荘児童院に入院中の精神遅滞を伴う小児てんかん患者のうち少なくとも最近1か月間抗てんかん薬の処方変更のない37名を対象とした。患者の年齢は4歳より14歳まで、平均年齢 10.3±3.1 歳であり、男子 17 名、女子 20 名より構成される。平均体重は 23.5±1.4 kg (最低 7.5 kg~最高 38.5 kg) であった。

てんかんの臨床発作型による分類は、大発作 14 名、半身けいれん 3 名、點頭てんかん 4 名、レノックス症候群 9 名、latent epilepsy 7 名であった。

発作制御状況は、最近 6 か月間 1 回の発作症状も認めない患者を発作制御群、最近 1 か月間に 1 回以上の発作症状を認めた患者を発作未制御群、最近 6 か月間に 1 回以上の発作を認めるが、最近 1 か月以内には発作の起こらなかった患者を部分的制御群とした。この分類では対象患者は発作制御群 22 名、部分的制御群 4 名、未制御群 11 名であった。

対象患者は全員 2 種以上の抗てんかん薬の投与を受けており、平均 4 剤、最高 7 剤であった。

また、対象患者の中には肝・腎障害を合併している者はいなかった。

抗てんかん薬測定のための採血は朝の服薬直前に肘静脈より採血、できるだけ速やかに血漿を分離したのち、測定まで 4 °C に保存した。

DPH の血漿濃度測定方法は既発表^{1)~3)} と同じく酵素免疫測定法 (EMIT) を用いた。

結 果

1. DPH の服薬量と平均血漿濃度 (Table 1)

全対象患者の DPH 服用量は 3.28±0.23 mg/kg/day (74.2±5.3 mg/day) であり (最高 7.83 mg/kg/day, 最低 0.78 mg/kg/day), 血漿濃

Table 1. Diphenylhydantoin daily dose (mg/kg) and plasma concentration mean ± S. E. M.

	daily dose mg/kg(mg)	plasma level µg/ml
total n=37	3.28±0.23 (74.2±5.3)	1.22±0.45
controlled n=22	2.68±0.27 (63.2±5.2)	0.43±0.18
partially controlled +uncontrolled n=15	4.03±0.36 (90.3±9.1)	2.38±1.00
significant difference	p<0.01	p<0.1

度は $1.22 \pm 0.45 \mu\text{g/ml}$ で、その最高値は $15.3 \mu\text{g/ml}$ 、最低値は 0 であった。

発作の制御状態によって発作制御群 ($N=22$) と部分的制御+未制御群 ($N=15$) に分けて DPH の服用量と血漿濃度を比較したところ、制御群では、服用量 $2.68 \pm 0.27 \text{ mg/kg/day}$ で血漿濃度 $0.43 \pm 0.18 \mu\text{g/ml}$ であった。部分的制御群+未制御群は服用量が $4.03 \pm 0.36 \text{ mg/kg/day}$ で発作制御群より多量の DPH を服用していた ($p < 0.01$)。また、血漿濃度は $2.38 \pm 1.00 \mu\text{g/ml}$ で発作制御群より高い傾向にあったが有意差はなかった ($p < 0.1$)。

2. DPH の血漿濃度分布 (Fig. 1)

全患者の血漿 DPH 濃度分布を Fig. 1 に示した。対象患者のうち 24 名 (64.9%) は $1 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度を示し、そのうち 23 名 (62.2%) は測定不能であった。また $2 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度を示した患者は 31 名 (83.3%) に達した。 $15.3 \mu\text{g/ml}$ を示した 1 名を除き、他の全員が $6 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。

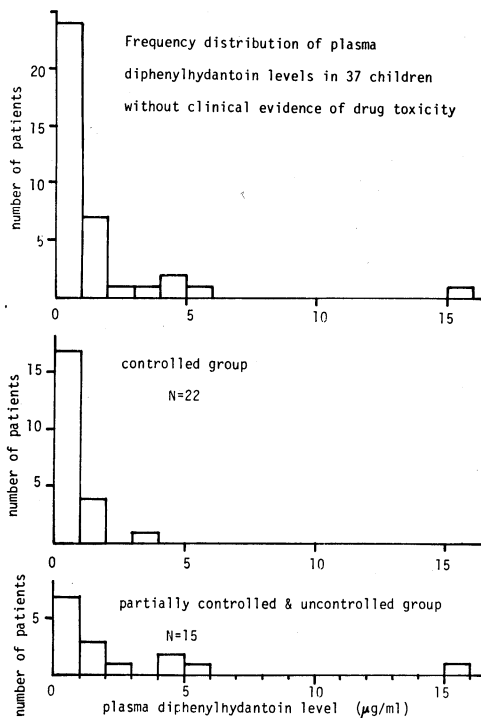


Fig. 1.

発作の制御群と部分的制御+未制御群とに分けて濃度分布を示した (Fig. 1, 中, 下)。発作制御群では 22 名中 17 名 (85%) が検出不能であった。また 21 名 (95.5%) の患者は $2 \mu\text{g/ml}$ 以下の血漿濃度であり、最高の血漿濃度を示した患者は $3 \mu\text{g/ml}$ であった。これに反して部分的制御+未制御群では $1 \mu\text{g/ml}$ 以下の患者が 7 名 (46.7%) で最頻値を示したが、 $4 \mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を認めた患者が 4 名 (26.7%) あり最高値は $15.3 \mu\text{g/ml}$ であった。

3. DPH の服用量 (mg/kg/day) と血漿濃度との相関 (Fig. 2)

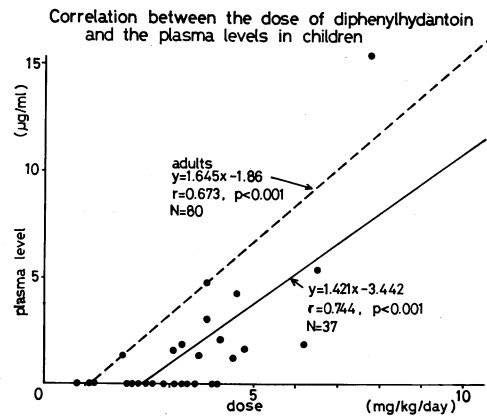


Fig. 2.

DPH の服用量と血漿濃度との相関をもとめた。血漿濃度 (y) と服用量 (x) は $y=1.421x-3.442$ の回帰曲線が求められ、 $r=0.744$, $p < 0.001$ にて両者の正の相関が認められた。Fig. 2 中に成人の DPH 服用量—血漿濃度回帰曲線を併記した。本対象患者では成人に比べて体重 kg あたり服用量に対する血漿濃度は低かった。

4. DPH の血漿濃度 ($\mu\text{g/ml}$)/投与量 (mg/kg weight) 比と患者体重との相関 (Fig. 3)

血漿濃度/投与量比 (y) と体重 (x) との相関を Fig. 3 に示した。両者の間の回帰曲線は $y = -0.002957x + 0.3105$ で $r = -0.0585$ にて相関を認めなかった。また Fig. 3 には Svensmark ら⁴⁾ によって得られている同種曲線をプロットした。

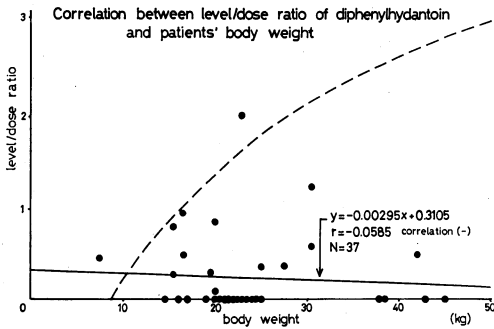


Fig. 3.

考 察

われわれは以前、本邦成人てんかん患者の DPH の服用量は 143 ± 6.7 mg/day で、血漿濃度は 2.76 ± 0.33 μ g/ml (最高 27 μ g/ml, 最低 0 μ g/ml まで分布) であり、一般に欧米で報告されている成績に比べて服用量も少なく血漿濃度も低いことを明らかにした¹⁾。本報告は精神遅滞を伴う小児てんかん患者を対象として、抗てんかん剤の血漿濃度と治療効果に関する研究を行ったもののうち、DPH に関する部分である。

本対象患者は年齢 4 歳から 14 歳までの小児で、体重 23.5 ± 1.4 kg であった。投与された DPH は 3.28 ± 0.23 mg/kg/day, 1 日量では 74.2 ± 5.3 mg/day であった。本報告の対象患者の DPH 服用量は本邦での使用量 0.02~0.1 (乳児), 0.05~0.2 (幼児), 0.05~0.3 (児童)¹²⁾, 0.05~0.07 (0~1 年), 0.07~0.08 (1~3 年), 0.08~0.1 (3~6 年)¹³⁾ や外国での指示量の範囲内にあった。しかるに対象患者が示した血漿濃度分布は、65% の患者が 1 μ g/ml 以下で 2 μ g/ml 以下の患者が 84% を占めており、欧米での小児の DPH 治療有効濃度 10~20 μ g/ml⁴⁾ と比較して著しく低値を示していた。

発作制御状況によって、制御群と部分的制御群+未制御群にわけると、未制御群の方が DPH の服用量も多く、血漿濃度も高かった。発作の部分的制御及び未制御群は発作型で分類すると、大発作 4 例、半身けいれん 1 例、點頭てんかん 1 例、レノックス症候群 9 例であった。

この群の患者は DPH の血漿濃度が 2.38 ± 1.00 μ g/ml であったが発作の制御が不完全であった。欧米の治療濃度が 10~20 μ g/ml であることから考えると、さらに増量を試みる必要があるのかもしれない。

DPH の血漿濃度が非常に低いことの理由としていくつかのことが考えられるが、その一つに他種の抗てんかん薬との併用が考えられる。本対象患者は全例がフェノバルビタール (PB) などの他種抗てんかん剤を 1 剤以上最高 6 剤併用していた。バルビタール剤との併用により、DPH の代謝が促進されることは幾多の著者^{14)~17)} により明らかにされているところである。本対象患者について Fig. 2 にみられるごとく DPH の一日投与量が 50 mg 以下、または 2.5 mg/kg/day 以下の場合には全例の DPH 血漿濃度が測定不能であったことは注目される。かかる少量の DPH を PB などと併用して用いる場合は、投与された薬剤のほとんどすべてが排泄され、3 分服/日にて投与した最終投与 16 時間後では血漿中 DPH はほとんど消失していることが明らかになった。小児てんかんの DPH 処方については今後系統的な研究が必要であることを痛感した。

本対象患者における DPH の服用量と血漿濃度との間には Fig. 2 に示したように正の相関が認められたが、小児では血漿濃度/投与量比が発育とともに変化し、幼児ほど同比が低いことが Svensmark ら⁴⁾ により示されている。その理由として幼児は成人より薬物の代謝が速いためとされている。本対象患者について、血漿濃度/投与量比と体重との関係を Fig. 3 に示したが、両者に正の相関は認められなかった。同時に Svensmark ら⁴⁾ によって示された両者の相関性を Fig. 3 中に併記したが、本対象患者では著しく血漿濃度/投与量比が低いことがわかる。

Svensmark ら⁴⁾ の対象患者も 1~14 歳のてんかん患者で DPH のみまたは PB との併用例であるが、血液サンプルの採血が最終投薬後 2~3 時間に行われている。すなわち、併用薬の種類が少ないこと、最終投薬後採血までの時

間が短いことが本研究と異なっており、これらのことが血漿濃度/投与量比を一般的に高めたと理解することができる。

いずれにせよ、小児は成人に比べて、薬物の代謝速度が早く、また薬物相互作用なども加味されて、同一処方を一定期間継続していても血中濃度レベルは代謝によって変り得るので、抗てんかん剤の血漿濃度を調べながら臨床発作の抑制を行うことの重要性は大きいと考えられる。

ま と め

精神遅滞を伴う小児の各種てんかん患者37名の血漿ジフェニルヒダントイン濃度を酵素免疫測定法で測定した。全対象患者はDPH以外の抗てんかん薬を1剤～6剤併用していた。

1) 全対象患者のDPH服用量は 3.28 ± 0.23 mg/kg/dayで、血漿濃度は 1.22 ± 0.45 μ g/mlであり、欧米にて示されている治療有効濃度より著しく低値を示していた。

2) 発作未制御群+部分的制御群は発作制御群に比べて多量のDPHを服用し($p < 0.01$)、血漿DPH濃度は高い傾向を示した($p < 0.1$)。

3) 血漿DPHの濃度分布は最高15.3 μ g/mlから最低0 μ g/mlまで分布していた。62.2%の患者は0.64.9%は1 μ g/ml以下、83.8%の患者は2 μ g/ml以下であった。

4) 一日服用量が50mg/dayまたは2.5mg/kg/day以下の場合には全例において血漿DPH濃度は0であった。

5) 小児の場合特に、抗てんかん薬の血漿濃度の情報が臨床発作の制御に重要であることを考察した。

文 献

- 1) 渡辺昌祐, 久山千衣, 横山茂生, 久保信介, 岩井闊之, 寺尾章, 平田潤一郎, 品川昌二, 田口冠蔵, 枝松一安, 林泰明, 大森鐘一, 青山達也: てんかん患者の血漿ジフェニルヒダントイン濃度の分布. 精神医学, 19: 972—976, 1977.
- 2) 渡辺昌祐, 久山千衣, 横山茂生, 久保信介, 岩井闊之, 寺尾章, 平田潤一郎, 品川昌二, 田口冠蔵, 枝松一安, 林泰明, 大森鐘一, 青山達也: てんかん患者の血漿フェノバルビタール・プリミドン濃度. 臨床精神医学, 6: 655—662, 1977.
- 3) 渡辺昌祐, 久山千衣, 横山茂生, 久保信介, 岩井闊之, 寺尾章, 平田潤一郎, 品川昌二, 田口冠蔵, 枝松一安, 林泰明, 大森鐘一, 青山達也: てんかん患者の血漿カルバマゼピン濃度分布. 精神医学, 20: 59—64, 1978.
- 4) Svensmark, O. and Buchthal, F.: Diphenylhydantoin and phenobarbital serum levels in children., Amer. J. Dis. Child., 108: 82—87, 1964.
- 5) Borofsky, L. G., Louis, S., Kutt, H. and Roginsky, M.: Diphenylhydantoin: Efficacy, toxicity, and dose-serum level relationships in children. J. Pediat., 81: 995—1002, 1972.
- 6) Melchior, J. C., Buchthal, F. and Lennox-Buchthal, M.: The ineffectiveness of diphenylhydantoin in preventing febrile convulsions in the age of greatest risk, under three years. Epilepsia, 12: 55—62, 1971.
- 7) Dawson, K. P. and Jamieson, A.: Value of blood phenytoin estimation in management of childhood epilepsy. Arch. Dis. Child., 46: 386—388, 1971.
- 8) Borofsky, L. G., Louis, S. and Kutt, H.: Diphenylhydantoin in children. Pharmacology and efficacy. Neurology, 23: 967—972, 1973.
- 9) Houghton, G. W., Richens, A. and Leighton, M.: Effect of age, height, weight and sex on serum phenytoin concentration in epileptic patients. Brit. J. clin. Pharmac., 2: 251—256, 1975.
- 10) Sherwin, A. L., Loynd, J. S., Bock, G. W. and Sokolowski, C. D.: Effects of age, sex, obesity,

and pregnancy on plasma diphenylhydantoin levels, *Epilepsia*, 15: 507—521, 1974.

- 11) 宮本侃治, 清野昌一, 池田佳子, 秋元波留夫: 体液中抗てんかん薬の測定 (第二報), 精神薬療基金研究年報, 5: 170—174, 1973.
- 12) 浜本英次, 大田原俊輔: 痙攣性疾患, 現代小児科学大系, 第10巻 B, 神経疾患 II, 中山書店, 1969, 東京, p. 153—236.
- 13) 市橋保雄: 臨床小児科全書, 4, 金原出版株式会社, 1967, 東京, p. 121.
- 14) Kristensen, M., Hansen, J. M. and Skovsted, L.: The influence of phenobarbital on the half-life of diphenylhydantoin in man. *Acta. Med. Scand.*, 185: 347—350, 1969.
- 15) Hansten, P. D.: 薬物相互作用 (小林凡郎他訳) 医歯薬出版, 1973, 東京, p. 38—48.
- 16) 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—109, 1971.
- 17) Lockard, J. S., Levy, R. H., Uhler, V. and Farguhar, J. A.: Interaction of phenytoin and phenobarbital in term of order and temporal spacing of administration in monkeys. *Epilepsia*, 17: 481—485, 1976.