抗てんかん薬血中濃度測定に基づく投薬管理

細田宣代,*¹ 安田暢子, 千田富子, 小畑佑子*²立川相互病院薬剤部*¹多摩保険調剤薬局*²Regulation of Anticonvulsant Therapeutic Schedule
by Serum ConcentrationsNORIYO HOSODA,*¹ NOBUKO YASUDA,TOMIKO SENDA and YUKO OBATA*²Pharmacy, Tachikawa Sogo Hospital,*¹ Tama Pharmacy*²

(Received November 28, 1983)

In an attempt to improve the anticonvulsant therapy, the serum concentration of phenobarbital (PB), valproic acid (VPA) and phenytoin (PHT) was assessed in 62 pediatric patients who were treated with these drugs administered alone or concomitantly. The serum concentration of PB was higher when administered concomitantly with PHT or VPA as compared with that when administered alone. Conversely, the serum concentration of VPA tended to be lowered when administered in conjunction with PB. Good correlations were demonstrated between the determined concentration of PB or VPA and those predicted by the pharmacokinetic calculation.

A case report was described referring to the therapeutic schedule of PB and PHT, their serum concentrations, occurrence of adverse effects and the symptoms. It was indicated that determination of serum concentration of administered anticonvulsants may prevent the possible adverse effects and be useful for improving the therapeutic schedule.

Keywords—phenobarbital; phenytoin; valproic acid; serum concentration; drug interaction; pharmacokinetics; epilepsy; adverse effects

抗てんかん薬血中濃度測定の臨床的意義はさまざまであるが,¹⁾ 著者らはそれらの意義に加えて, 薬剤師の臨床への参加の一つの場としても位置づけ, 1980年10月に我々自身で試験的に測定を実施した。1981年6月に特定薬剤治療管理料として保険適用が認められ, 12月から当院臨床検査室での測定が開始された。その後8カ月間の測定結果についてフェノバルビタール濃度に及ぼすフェニトイン併用の影響及びフェノバルビタールとバルプロ酸との薬物間相互作用, 推定理論値一測定値間の相関性, 副作用を調査したので報告する。また薬物間相互作用が関与していると思われる症例を報告する。

調 査 方 法

1. 方 法

1982年7月現在, 小児科外来で抗てんかん薬の投与を受けている62名の患者(2~6歳19人, 7~12歳33人, 13~17歳10人)について, 1981年12月から1982年7月までの期間に測定された血清中濃度測定結果について調査した。62例中51例が何らかの型のてんかんと診断されており, 他は複合型熱性けいれんであった。治療は45例(73%)が単剤投与であり, フェノバルビタール(以下PB)25例, バルプロ酸(以下VPA)16例, フェニトイン(以下PHT), カルバマゼピン(以下CBZ)各2例であった。2剤投与が10例, 3剤投与が6例, 4剤投与が1例であり, 単剤投与がほとんどであった。測定データは, 1人の患者に関して2件以上の場合もあるので,

*¹ 立川市錦町1丁目16-15; 16-15, Nishiki-cho 1-chome, Tachikawa, 190 Japan

*² 立川市錦町1丁目16-14; 16-14, Nishiki-cho 1-chome, Tachikawa, 190 Japan

症例数と測定件数とは一致しない。

2. 血清中濃度モニタリング・システム

血清中濃度モニタリングは図1のシステムによって行われている。緊急を要しない場合には、測定2週間前に薬局で血清中濃度測定の意義と服薬について患者指導をする。採血日も服薬して来院してもらう。採血時間は、できるだけ服薬2～4時間後、または次回服薬直前となるようにした。測定は臨床検査室で行われ、測定結果が薬局に送られる。薬局では推定理論値を計算するなどして、必要に応じてコメントをつけて結果を小児科に報告する。

抗てんかん薬の血清中濃度測定は Syva Semi-automatic System (第一化学薬品株式会社) を用いて、EMIT 法によって行った。

結 果

PB の血清中濃度に及ぼす PHT 併用の影響を図2に示した。PB 単独投与群に比べ、PHT 併用群では血清中 PB 濃度が高値を示す傾向を示した。しかし、PB 単独投与群では大きなバラツキが見られ、また投与量によっては併用群の方が低い例もあり、個々の患者についての詳細な検討を加える必要があると思われた。血清中 PB 濃度は大部分治療有効域内にあったが、有効域以下の例は怠薬、散剤の飲み残し(分包の中に残る、ジュースに混ぜたとき、コップの壁につく)などの理由によるものであり、高値を示した2例は軽度の腎機能障害があったので、これが原因かもしれないと思われた。

PB の血清中濃度に及ぼす VPA の影響を図3に示す。PB 単独群に比し、VPA 併用群では PB 血清中濃度が高くなる傾向がみられた。反対に PB 併用によって

VPA の血清中濃度は VPA 単独投与群より低値を示す傾向がみられたが(図4)、いずれも相関係数における有意性がなく、有意な差であるとはいえなかった。VPA の血清中濃度が治療有効域以下となったものが数例あったが、これらのほとんどで怠薬がみられており、これによるものかもしれない。また、投与量が少ないことも考えられる。1例は減量中であった。非常に高値を示したものが1例あったが、この例ではとくに副作用の発現もなく、高値の原因も不明であった。

図 4. Effect of PB on Serum VPA Level

図 5. Regression of Serum PB Level on Theoretical Estimate Based on Dosage

薬物動力学に基づき推定した PB および VPA 単剤投与例における理論的血清中濃度と測定値との相関を示したのが図 5 および図 6 である。いずれも高い相関性を示した。

図 7 の症例は、14 歳男児（体重 40 kg）で、てんかん（強直間代けいれん）と診断された。1982 年 4 月まで PB—PHT 合剤（ヒダントール F；1 錠中 PB 67 mg, PHT 200 mg, 藤永）が投与されていた。そのときの血清中濃度は PB 13.0, PHT 15.0 µg/ml（服用後 7 時間）であった。その後 PB（フェノバルビタール錠, 藤永）と PHT（アレビアチン錠, 大日本）の単剤剤でそれぞれ 60 mg/日, 200 mg/日が投与された。7 月 29 日眠気を訴えたため血清中濃度を測定したところ、服用後 10 時間で PB 6.6 µg/ml, PHT 8.0 µg/ml であった。ここで、臨床経過が良好であるため、PHT 単剤投与としていく

図 6. Regression of Serum VPA Level on Theoretical Estimate Based on Dosage

1982												1983			
		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
DRUG mg/d	PB	67			60				30						
	PHT			200				250	200	150			175		
SERUM LEVEL µg/ml	PB	13.0			6.6				2.3						
	PHT	15.0			8.0			34.0	28.5	24.5	7.0				
EEG		epileptic												epileptic	
ADVERSE REACTION		DROWSINESS												NAUSEA HEADACHE DOUBLE VISION NYSTAGMUS	

図 7. Case. I.S. 14 Years Old, Boy, Epilepsy

目的で、9 月 2 日 PB が 30 mg/日に減らされ、PHT が 250 mg/日（アレビアチン錠 200 mg+ヒダントール錠 50 mg, 藤永）に増量された。9 月 10 日から嘔気、頭痛、食欲不振が出現し持続したため、9 月 16 日に PHT を一時中止するよう指示されたが、患者は反対に PB を中止し、PHT 250 mg/日を服用し続けた。9 月 16 日の血清中 PHT 濃度は 34.0 µg/ml であり、9 月 20 日から前記症状に複視、水平眼振が加わったため PHT は 200 mg/日に減量された。しかしなお時々複視、眼振が軽度継続した。9 月 27 日の血清中濃度は 28.5 µg/ml とまだ高値を示したため、服薬を 1 日休止とされた。以後再び 200 mg/日が投与されたが、なお複視が続き、血清中濃度も 24.5 µg/ml（最終服薬 22 時間後）と高いため、10 月 7 日から 150 mg/日に減量となった。その後は上記の自覚

(副作用)症状はみられず、血清中濃度も 7.0 $\mu\text{g/ml}$ (12 時間後)と治療範囲よりやや低値であった。以後は 175 mg/日で発作はコントロールされた。

考 察

薬物の血中濃度モニタリングは薬物療法に欠くことのできないこととなりつつある。著者らは臨床薬剤師の活動の一環として血中濃度測定を位置づけ、図1のシステムによって、薬剤部では測定結果の解析等を行っている。単剤投与の場合には血清中濃度の予測が比較的容易であるが、2剤以上の多剤投与となると薬物間相互作用を考慮しなくてはならない。多数の報告で、PHTはPBの血中濃度を上昇させると述べられており、PHTによるPB代謝の競合的阻害または尿中排泄の低下などが考えられる。²⁾ 西原ら(1978)は、PHTの併用によりPBの代謝物 p-HPB およびその抱合体の尿中排泄が減少することを報告している。³⁾ 反対に、PB併用によってPHT血中濃度は低下する、上昇する、変化しないなどの報告がある。PBは肝ミクロゾーム酵素系の誘導によりPHTの生体内代謝を増強させ、さらにPHTの内服時の吸収を減少させ、⁴⁾ PHTの血中濃度を低下させるものと考えられる。一方ではPBはPHT代謝酵素作用の competitive inhibitor であり、²⁾ これによってPHTの血中濃度は上昇する。したがってPBとPHTを併用した場合の作用については、増強する、あるいは減弱するとはいえない。通常はPBの作用が増強され、PHTの作用が減弱されると考えられる。

著者らの結果では、PB単剤投与群に比し、PB-PHT併用群においてPB血清中濃度が高かった。PHT単剤投与例が少数であったため、PHT血清中濃度に対するPB併用の影響については述べなかったが、併用例におけるPHT血清中濃度は全般に低く、上述のような相互作用によるものと思われた。

症例(図7)においては、PB-PHT併用によってPHTの血清中濃度が抑えられていたところ、PBの服用を中止したためにPBの影響がなくなったことと、PHTの投与量を200 mg/日から250 mg/日に増加したことのために血清中濃度が大きく上昇したことが考えられる。PB-PHT併用例において、PBを中止する際にはきわめて注意深く行う必要のあることが示唆された。

VPAの併用によりPBの消失半減期は約1.4倍に延長するが、腎クリアランスは変わらない、尿中に排泄さ

れる p-HPB と PB の量比が単剤服用患者に比べて小さくなる、⁵⁾ などの点から VPA は PB の代謝を抑制するものと考えられている。反対に PB は肝の VPA 代謝酵素を誘導する⁶⁾ と考えられ、PB 併用によって VPA 血中濃度は低下するとされている。岡田らの報告⁷⁾ と同様に、著者らの調査結果においてもこれらの相互作用が示された。

今回の調査においては、副作用としては次のようなものがみられた。PB による眠気、PHT による多毛、歯肉増殖、眠気、VPA による腹痛、食欲不振、嘔気、嘔吐、口角炎、眠気、CBZ による眠気。いずれも軽度であったが、図7の症例のように、PHT による強い眠気や複視、水平眼振を発現した例もあるため、血清中濃度測定、理論的血清中濃度推定、問診などがきわめて重要であると感じられた。また、血中濃度測定以前の問題として、服薬指導、コンプライアンスの問題が非常に重要であることが示唆された。この症例の場合、血清中濃度測定がもっと迅速に行われれば、重篤な副作用の発現を防ぐことができたかもしれないことも痛感した。

また、特に小児の場合には、薬物速度論に基づく血中濃度の推定や投与設計⁸⁾ が重要となるが、頻回に採血し血清中濃度を測定することが困難である。

今後は、患者毎の動態値や小児に見合った薬物動態値の検索などにより、測定データの解析をさらに適切に行い、薬物治療計画に積極的に参加していきたいと考え

る。

謝辞 本稿をまとめるにあたり、立川相互病院小児科柳恵子医師に、ご指導、ご協力をいただいたことを深謝する。

引 用 文 献

- 1) 三浦寿男ほか：脳と発達，12，130 (1980)。
- 2) 大田卓生ほか：脳と発達，11，515 (1979)。
- 3) 西原カズヨ：“薬物血中濃度測定の実際”，薬業時報社，1981，p.154~168。
- 4) L.S.Goodman, A.Gilman：“グッドマン・ギルマン薬理書”，第5版，廣川書店，1981，p.248~279。
- 5) I.H.Patel, et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 27, 515 (1980)。
- 6) 松岡収ほか：脳と発達，11，577 (1979)。
- 7) 岡田弘康ほか：JJSHP, 19, 625 (1983)。
- 8) 石崎高志ほか：臨床精神医学，7，283 (1978)。