小児におけるフェノバルビタール血中濃度
—S/D 比と年齢の関係及び併用薬の影響—^{*1}

湯川栄二, 樋口 駿, 家入一郎, 手嶋大輔, 中尾泰史, 青山敏信

九州大学医学部附属病院薬剤部^{*2}

The Effects of Age and Concurrent
Administration of Antiepileptic Drugs on Phenobarbital
Serum Concentration/Dosage Ratio in Children^{*1}

EIJI YUKAWA, SHUN HIGUCHI, ICHIRO IEIRI, DAISUKE TESHIMA,

YASUSHI NAKAO, and TOSHINOBU AOYAMA

Hospital Pharmacy, Kyushu University Hospital^{*2}

(Received November 13, 1987)

The effects of age and concurrent administration of antiepileptic drugs on phenobarbital serum concentration/dosage ratio in children were studied. The ratio of serum concentration/dosage for phenobarbital both without and with the concurrent administration of antiepileptic drugs was significantly correlated with the age of patients, and the ratio increased with the increase in the age of children. The ratio of patients who had taken valproate sodium and/or more than two kinds of anti-epileptics with phenobarbital was higher than that of patients had taken phenobarbital alone.

Therefore, the patients who are taking valproate sodium and/or more than two kinds of anti-epileptics with phenobarbital is needed careful monitoring of phenobarbital serum concentrations because of their drug interaction.

Keywords—phenobarbital; phenytoin; carbamazepine; valproate sodium; children; serum concentration/dosage ratio

緒 言

フェノバルビタール(PB)は1912年に抗けいれん剤として紹介されて以来、けいれん性疾患の治療の主流を占め、小児科領域でも、てんかん、熱性けいれんの治療¹⁾はもとより、高ビリルビン血症の治療²⁾にも用いられている。

PBの体内分布³⁾、代謝⁴⁾、けいれん抑制に有効な血中濃度⁵⁾、副作用と血中濃度の関係^{6,7)}等については多くの報告がみられる。しかし、小児のPB単独投与時及び他剤併用時における加齢に伴う血中濃度と投与量の関係に

についての報告は少ない。もし、PB単独投与時あるいは他剤併用時の血中濃度を年齢ごとに予測する指標があれば、初期投与量の設定、薬物相互作用の検討、コンプライアンスの確認等に大いに役立つと思われる。

そこで、著者らは小児の年齢に応じた最適なPB投与量を決定する指標を知る目的で、PB単独投与時及び他剤併用時の血中濃度と投与量の関係を検討したので報告する。

実 験 の 部

1. 対 象

対象は、九州大学医学部附属病院に通院し、昭和58年4月から昭和61年3月までにPB血中濃度測定を行った患者の中から次の項目を満足する患者である。

1) 17歳未満の患者、2) 定常状態に達している、

^{*1} 第53回九州山口薬学会(福岡, 1987年10月)で一部発表。

^{*2} 福岡市東区馬出3丁目1-1; 1-1, Maidashi 3-cho-me, Higashi-ku, Fukuoka-shi, 812 Japan

3) 服薬が規則正しく行われている, 4) 個々の採血は朝服薬後2~4時間に行っている。

血清中のPB濃度は酵素免疫法(EMIT, Syva-第一化学薬品株式会社)により測定した。

2. 検討項目

患者を併用薬に従って次のような6つの群に分けた。

1) A群; PB 単独投与, 2) B群; PB+フェニトイン(PHT) 投与, 3) C群; PB+カルバマゼピン(CBZ) 投与, 4) D群; PB+バルプロ酸(VPA) 投与, 5) E群; VPA を除く多剤併用投与(PB+PHT+CBZ 等),

6) F群; VPA を含む多剤併用投与(PB+VPA+CBZ, PB+VPA+PHT 等)。

これら6つの群において, PB の血中濃度(S, $\mu\text{g/ml}$)と投与量(D, mg/kg/day)の比と年齢の関係, さらに併用薬の影響を検討した。

次に, 各群を5つの年齢群に分け, 各年齢群のS/D比の平均値(X)±標準偏差(SD)を求め, 年齢段階別特徴を検討した。1群; 3歳未満, 2群; 3歳~6歳未満, 3群; 6歳~9歳未満, 4群; 9歳~12歳未満, 5群; 12歳~17歳未満。

Table 1. Ratios of Serum Level to Dose per Kilogram Body Weight of Phenobarbital in Children

Age (yr)	PB		PB+PHT		PB+CBZ		PB+VPA		Polypharmacy (-VPA)		Polypharmacy (+VPA)	
	n	S/D ratio mean (SD)	n	S/D ratio mean (SD)	n	S/D ratio mean (SD)	n	S/D ratio mean (SD)	n	S/D ratio mean (SD)	n	S/D ratio mean (SD)
0-2	30	2.88(0.75)	2	-	-	-	4	4.43(0.92)	2	-	5	6.86(2.17)
3-5	48	3.80(1.13)	2	-	6	4.07(1.37)	8	6.41(2.35)	12	5.57(1.40)	20	6.03(1.40)
6-8	53	4.79(1.34)	6	4.80(2.23)	7	4.67(0.60)	21	6.19(1.42)	16	6.46(1.45)	25	7.42(2.36)
9-11	43	5.31(1.56)	16	5.73(1.44)	10	6.00(1.67)	11	8.21(3.25)	15	6.69(1.99)	32	8.54(2.09)
12-16	22	7.55(2.95)	19	7.48(2.32)	9	7.50(2.29)	7	8.77(1.65)	20	9.08(2.67)	35	11.41(3.33)

Fig. 1. Correlation between Age and Serum Concentration/Dosage Ratio for PB in Patients Taking PB Alone

結 果

PB 単独投与群であるA群の各年齢群における S/D 比の $X \pm SD$ は、1 群: 2.88 ± 0.75 , 2 群: 3.80 ± 1.13 , 3 群: 4.79 ± 1.34 , 4 群: 5.31 ± 1.56 , 5 群: 7.55 ± 2.95 であり (Table 1), 1 群と 2 群, 2 群と 3 群, 3 群と 4 群及び 4 群と 5 群の間でそれぞれ相互に有意差を認めた ($p < 0.05$). S/D 比 (y) と年齢 (x) は正の相関を示し, $r = 0.636$, 回帰式 $y = 0.341x + 2.204$ ($n = 196$) を得た

(Fig. 1).

PHT を併用している B 群の各年齢群における S/D 比の $X \pm SD$ は 1 群, 2 群共に例数が少なく, 3 群: 4.80 ± 2.23 , 4 群: 5.73 ± 1.44 , 5 群: 7.48 ± 2.32 であった (Table 1). 3 群と 4 群の間には有意差はなく, 4 群と 5 群の間で有意差を認めた ($p < 0.05$). S/D 比 (y) と年齢 (x) の間には $r = 0.611$, 回帰式 $y = 0.367x + 2.191$ ($n = 45$) を得た (Fig. 2).

CBZ を併用している C 群の各年齢群における S/D 比

Fig. 2. Correlation between Age and Serum Concentration/Dosage Ratio for PB in Patients Taking PB with PHT

Fig. 3. Correlation between Age and Serum Concentration/Dosage Ratio for PB in Patients Taking PB with CBZ

の $X \pm SD$ は、2群: 4.07 ± 1.37 , 3群: 4.67 ± 0.60 , 4群: 6.00 ± 1.67 , 5群: 7.50 ± 2.29 であった (Table 1). しかし、例数が少ないために2群と3群, 3群と4群及び4群と5群の間でそれぞれ相互に有意差は認められなかった. S/D 比 (y) と年齢 (x) の間には $r=0.617$, 回帰式 $y=0.316x+2.690$ ($n=32$) を得た (Fig. 3).

VPA を併用しているD群の各年齢群における S/D 比の $X \pm SD$ は、1群: 4.43 ± 0.92 , 2群: 6.41 ± 2.35 , 3群: 6.19 ± 1.42 , 4群: 8.21 ± 3.25 , 5群: 8.77 ± 1.65

であり (Table 1), 3群と4群の間で有意差を認めた ($p<0.05$). S/D 比 (y) と年齢 (x) の間には $r=0.521$, 回帰式 $y=0.396x+3.742$ ($n=51$) を得た (Fig. 4).

PB を服用し、さらに VPA を除いた他の抗てんかん薬を2種類以上併用しているE群の各年齢群における S/D 比の $X \pm SD$ は、2群: 5.57 ± 1.40 , 3群: 6.46 ± 1.45 , 4群: 6.69 ± 1.99 , 5群: 9.08 ± 2.67 であり (Table 1), 4群と5群の間で有意差を認めた ($p<0.05$). S/D 比 (y) と年齢 (x) の間には $r=0.602$, 回帰式 $y=0.372x$

Fig. 4. Correlation between Age and Serum Concentration/Dosage Ratio for PB in Patients Taking PB with VPA

Fig. 5. Correlation between Age and Serum Concentration/Dosage Ratio for PB in Patients Taking Polypharmacy without VPA

+3.558 (n=65) を得た (Fig. 5).

PB 及び VPA と共に他の抗てんかん薬を併用している F 群の各年齢群における S/D 比の $\bar{X} \pm SD$ は、1 群: 6.86 ± 2.17 , 2 群: 6.03 ± 1.40 , 3 群: 7.42 ± 2.36 , 4 群: 8.54 ± 2.09 , 5 群: 11.41 ± 3.33 であり (Table 1), 2 群と 3 群, 4 群と 5 群の間で有意差を認めた ($p < 0.05$). S/D 比 (y) と年齢 (x) の間には $r = 0.633$, 回帰式 $y = 0.504x + 3.791$ (n=117) を得た (Fig. 6).

考 察

小児の薬物代謝を考えると、小児の相対的な未熟性や身体及び各臓器の機能が連続的に発達して行くことによる影響は複雑であり、加齢に伴う薬物投与量の変化をどのように決めるかは慎重であるべきである。

一般に PB を連続投与した定常状態での S/D 比は、成人において 10 前後と報告され^{8,9)}、比較的変動も少ないとされているが、小児に関する報告は少ない。Suganuma

Fig. 6. Correlation between Age and Serum Concentration/Dosage Ratio for PB in Patients Taking Polypharmacy with VPA

Fig. 7. Comparison of the Serum Concentration/Dosage Ratios for Phenobarbital in Five Groups of Patients Subdivided according to Age

ら¹⁰⁾はVPAとPB、及びPBのみを投与中の小児(年齢3か月~16歳)について、北原¹¹⁾及び滝沢ら¹²⁾はPBのみを投与中の小児(年齢1か月~16歳)について、PB血中濃度を検討し、S/D比と年齢の関係を報告している。しかし、PHT併用時、CBZ併用時及び多剤併用時のS/D比と年齢の関係は報告されていない。

著者らはPB単独投与、PB+PHT投与、PB+CBZ投与、PB+VPA投与、VPAを除く多剤投与及びVPAを含む多剤投与の小児を対象とし、さらに各年齢群に細分して、小児の年齢段階別特徴を分析した。その結果、どの投与群も加齢と共にS/D比の上昇がみられた。PB単独投与群の年齢段階別特徴は1群: 2.88 ± 0.75 , 2群: 3.80 ± 1.13 , 3群: 4.79 ± 1.34 , 4群: 5.31 ± 1.56 , 5群: 7.55 ± 2.95 であり、これはSuganumaらの結果(3か月~2.9歳: 2.50 ± 1.09 , 3~5.9歳: 4.03 ± 0.95 , 6~9.9歳: 5.50 ± 1.81 , 10~16.2歳: 7.57 ± 1.61)とあまり差が認められない。

PB-PHT併用による薬物相互作用に関しては、PHTがPBの血中濃度を上昇させるとも低下させるとも報告されている¹³⁻¹⁵⁾。今回の著者らの結果では、PHTあるいはCBZの併用によるS/D比と年齢の関係及び年齢段階別特徴はPB単独投与群と大差なく、PB血中濃度の著明な変動は認められなかった。

VPAの併用によるS/D比の年齢段階別特徴は1群: 4.43 ± 0.92 , 2群: 6.41 ± 2.35 , 3群: 6.19 ± 1.42 , 4群: 8.21 ± 3.25 , 5群: 8.77 ± 1.65 とVPA併用によってS/D比はPB単独投与に比べて上昇し($p < 0.05$)、同一投与量(mg/kg/day)でも高い血中濃度を示した。この結果はSuganumaらの報告と同じ傾向を示しているが、6歳以上の患者において彼らの報告ほどにはS/D比は上昇しなかった。

また、同様のS/D比の上昇は抗てんかん薬を多剤併用しているE群及びF群でも認められた(Fig. 7)。しかも、VPAを併用しているF群はE群に比べてS/D比の上昇が大きかった。

以上のことから、同一投与量(mg/kg/day)でも年長児ほど高いPB血中濃度が得られ、さらにVPA併用あるいは抗てんかん薬の多剤併用によってもPB単独投与

より高いPB血中濃度が得られることがわかった。PBは副作用が少なく使用し易い薬剤であるが、長期間にわたって小児に投与される場合にはPB血中濃度の注意深いモニタリングが必要である。

本研究の対象は、ほとんどが外来患者であるため、コンプライアンスの問題が必ずしも十分とは思われないが、日常診療でPBを投与するに当たっては各併用群のS/D比と年齢の回帰式あるいは各年齢別のS/D比の平均が参考になると思われる。

引用文献

- 1) O. Faero, E. Kastrup, E. Nielsen, J. Melchior and I. Thorn: *Epilepsia*, **13**, 279 (1972).
- 2) T. Valaes, K. Kipouros, S. Petmezaki, M. Solomon and S. A. Doxiadis: *Pediatr. Res.*, **14**, 947 (1980).
- 3) S. Onishi, Y. Ohki and Y. Nishimura: *Dev. Pharmacol. Ther.*, **7**, 153 (1984).
- 4) L. O. Boreus, B. Jalling and N. Kallberg: *Acta Paediatr. Scand.*, **67**, 193 (1978).
- 5) F. Buchthal, O. Svensmark and H. Simonsen: *Arch. Neurol.*, **19**, 567 (1968).
- 6) S. H. Hutt, P. Jackson, A. Belsham and G. Higgins: *Dev. Med. Child. Neurol.*, **10**, 626 (1968).
- 7) G. L. Plaa and C. H. Hine: *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **128**, 375 (1960).
- 8) O. Svensmark: *Anticonvulsant Drugs*, edited by J. Mercier, pp. 295, Pergamon Press, Oxford New York • Toronto • Sydney • Braunschweig (1973).
- 9) O. Svensmark and F. Buchthal: *Epilepsia*, **4**, 199 (1963).
- 10) T. Suganuma, T. Ishizaki, K. Chiba and M. Hori: *J. Pediatrics*, **99**, 314 (1981).
- 11) 北原久枝: 脳と発達, **11**, 417 (1974).
- 12) 滝沢恭子, 三牧孝至, 藪内百治, 大和谷厚: 小児科診療, **48**, 459 (1980).
- 13) D. G. Lambie, R. M. Nanda, R. H. Johnson and R. A. Shakir: *Lancet*, **2**, 386 (1976).
- 14) P. L. Morselli, M. Rizzo and S. Garattini: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **179**, 88 (1971).
- 15) A. Windorfer Jr. and W. Sauer: *Neuropediatrics*, **8**, 29 (1977).