[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
— 般 論 (文)—
19(1) 8—17 (1993)

バルプロ酸ナトリウム坐剤の製剤学的検討および臨床応用^{†1}

室井延之^{*†2}, 木村繁之^{†2}, 金 秀浩^{†3}, 寺島豊秋^{†3}

赤穂市民病院薬局^{†2}, 同脳神経外科^{†3}

Pharmaceutical Examination of Sodium Valproate Rectal Suppository and Its Clinical Effect on Status Epilepticus and Neurosurgical Postoperative Epileptic Seizure^{†1}

NOBUYUKI MUROI^{*†2}, SHIGEYUKI KIMURA^{†2},

SOO-HO KIM^{†3}, TOYOAKI TERASHIMA^{†3}

Department of Pharmacy^{†2}, Department of Neurosurgery^{†3},
Ako Municipal Hospital

(Received June 22, 1992
Accepted September 24, 1992)

The suppository for rectal administration of sodium valproate (VPA-Na) was prepared and its clinical effect was investigated in the epileptic patients to whom oral administration was difficult. We prepared two types of suppositories; type A included 600mg of VPA-Na, and type B included equivalent acetic acid in addition to 600mg of VPA-Na. VPA-Na contents in suppositories were determined using HPLC and plasma VPA concentration was determined by fluorescence polarization immunoassay.

The content of VPA-Na in type A suppository gradually decreased to 78% by 4 months when stored in refrigerator, whereas it remained unchanged in type B. When these suppositories were rectally administered to six volunteers, type A showed the mean peak plasma VPA concentration (C_{max}) of 16.6 μg/ml and the area under the plasma concentration-time curve from 0 to 8h (AUC 0-8) of 107.6 μg·h/ml, and type B showed C_{max} of 47.7 μg/ml and AUC 0-8 of 303.6 μg·h/ml. The values of type B were significantly higher than those of type A. To three patients suffering from status epilepticus, type B suppositories were administered at doses of 600mg to 1,200mg every 8hr, and to four postoperative patients, suppositories were administered at a dose of 600mg for prophylaxis against neurosurgical postoperative epileptic seizure in addition to oral administration of 600mg of VPA-Na. Status epilepticus was well controlled, although small amount of diazepam were also injected. In four patients who underwent neurosurgical operation, the plasma concentration of VPA was maintained within the therapeutic range, and no epileptic seizure was observed. The present study suggests that undissociated VPA suppository is effective for some epileptic patients.

Keywords—sodium valproate; rectal administration; clinical effect; plasma concentration; status epilepticus

^{†1} 本報の一部は日本薬学会 110 年会（札幌，1990 年 8 月）で発表。

^{†2,3} 赤穂市加里屋 中州 3-57-1; 3-57-1, Kariyana-kasu, Ako-shi, 678-02 Japan

緒 言

痙攣発作のコントロールならびに予防には種々の薬物療法が主流となっている。バルプロ酸ナト

リウム (VPA-Na) は、これまでのバルビツール酸系薬物、ベンゾジアゼピン系薬物、カルバマゼピンとは化学構造式が大きく異なっており、分子中に窒素原子を含まない低級脂肪酸系化合物である。VPA-Na は全汎てんかんのほとんどの発作型に効果を示し、またジアゼパム、フェノバルビタール、フェニトインなどによっておこる呼吸および循環抑制や意識レベルの低下等の副作用も少ないことが報告されている^{1,2)}。しかし、VPA-Na の市販製品は内服剤しかないため各種脳疾患、開頭術後の痙攣発作に対しては使用が困難である。これまでに中村ら³⁾やWatanabeら⁴⁾は動物実験において、Moolenaar ら⁵⁾、大和ら⁶⁾そして Yoshizawa ら⁷⁾は健常成人における坐剤投与後の血漿中バルプロ酸 (VPA) の体内動態について報告している。しかし、VPA-Na 坐剤使用による痙攣重積状態のコントロール等の報告は散見されるに過ぎず^{8,9)}、術後の痙攣予防のために VPA-Na の内服から経口への連続投与を行った報告は我々の領掌した限りでは見あたらない。また、使用した坐剤の製剤的安定性に関する報告はない。

今回、我々は VPA-Na の非経口的投与を目的として VPA-Na 坐剤を調製し、坐剤の保存時の安定性、そして健常成人における VPA-Na 坐剤投与後の体内動態の解析を行った。さらに、VPA-Na 坐剤投与により痙攣重積状態のコントロール、ならびに脳神経外科的手術後の痙攣予防を行った。

方 法

1. 坐剤の調製

1) 試薬：VPA-Na 原末は、鐘紡薬品研究所より提供を受けた。基剤としては油脂性の Witepsol H-15 (ホスコ H-15, 丸石製薬) を用い、その他の試薬はすべて特級を使用した。

2) 調製法：熔融法により Type A および Type B 2 種類の坐剤を調製した。Type A は VPA-Na 600mg に少量の水と Tween 80 を加え溶解し、Type B は VPA-Na 600mg に当モル量の酢酸 0.2ml を加え Na 塩の形から VPA

の非解離型とした。これらにあらかじめ 40~50°C に加温融解した Witepsol H-15 を加え十分懸濁混合した後、用量 2.25ml の坐剤コンテナーに注入し砲弾状に調製した。

2. 坐剤中の VPA-Na 含量の測定

調製した坐剤は冷暗所 (5°C) に保存し、調製直後と調製 2 および 4 カ月後に VPA-Na 含量を測定した。含量の測定は、細井らの高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法¹⁰⁾を一部改良して行った。Type A 坐剤は一個ずつ 50ml 容遠沈管にとり、50°C にて 10 分間加温し融解した。これに後述の移動相 30ml を加え、50°C で 15 分間振とうした。加温後室温にて約 1 時間静置して Witepsol H-15 を固化し 3000rpm で 10 分間遠心した。その水層を 0.45 μ m のメンブランフィルターでろ過し、この液 5ml に内標準溶液 (0.1% p-ヒドロキ安息香酸ベンジル) 2ml を添加し、その 5 μ l を HPLC に注入した。Type B 坐剤は VPA の非解離型を含有しているが定量の際は VPA-Na として定量した。高含量の酢酸のため上記の方法では抽出不可能であった。そこで、坐剤を 50ml 容遠沈管で融解 (50°C, 10 分間) 後、1N 水酸化ナトリウム溶液 30ml を加え、加温振とう (50°C, 10 分間) し坐剤を完全に溶解した。溶解後は Type A 坐剤の場合と同様に Witepsol を固化した後、遠心分離しその水層を 0.45 μ m のメンブランフィルターでろ過した。このろ液 3ml に 1N 塩酸-アセトニトリル (1:1) 混液 6ml を加えて混和し 20 μ l を HPLC に注入した。

HPLC 条件は以下のように定めた。

カラム：Inertsil ODS (5 μ m, 150 $\times$ 4.6mm ガスクロ工業)

ガードカラム：Inertsil ODS (5 μ m, 10 $\times$ 4.0 mm ガスクロ工業)

移動相：アセトニトリル-リン酸で pH 3.0 に調整した 10mM リン酸-カリウム溶液の 4:6 混液

検出器：SPD-2A (島津製作所)

測定波長：214nm

レンジ：0.02 AUFS

ポンプ：LC-3A (島津製作所)

流量：1.5ml/min

3. 坐剤投与および血漿中 VPA 濃度の測定

被験者は健康男子 6 名 (25~40 歳, 平均 31 歳, 体重 55~70kg, 平均 61kg) で他の薬物は服用していないかった。

薬物投与前および Type A または B 坐剤 (VP A-Na : 600mg) 投与 0.5, 1, 2, 3, 5, 8 時間後に採血を行い, 蛍光偏光免疫測定法 (ダイナボット社製 TDX) で血漿中 VPA 濃度を測定した。臨床使用例は, 赤穂市民病院脳神経外科に入院中の患者 7 名を対象とした。対象となった患者あるいはその家族には, 坐剤投与ならびに効果確認のために採血を行うことを予め説明し承諾を得た。痙攣重積状態コントロールのための初回投与例が 3 例, 脳神経外科の手術における投与例が 4 例である。個々の患者の性別, 年齢, 疾患名および併用薬は Table 1 に示す。

痙攣重積状態コントロールにおいては初回 Type B 坐剤 600mg×2 (VPA-Na : 1200mg), 以後 8 時間毎に 600mg (VPA-Na : 600mg) を投与し, 脳神経外科の手術における予防投与では Type B 坐剤 600mg (VPA-Na : 600mg) を投

与した。坐剤投与後, 経時的に採血を行い血漿中 VPA 濃度を測定した。

4. 統計解析

実験結果はすべて平均値±標準誤差にて示した。坐剤中の VPA-Na 含量の経時変化, 2 種の坐剤投与後の血漿中 VPA 濃度の有意差検定は分散分析, Dunnett test を用いた。また VPA 体内動態の解析は全自動血中濃度データ解析プログラム (山岡ら¹¹⁾) を用い非線形最小二乗法により, 1 次吸収過程と lag time を含む one-compartment model に従って各パラメータを算出 (その際重みは 1 とした) し, 有意差検定には Student's t-test を用いた。

結 果

1. 坐剤中の VPA-Na 含量の経時変化

Type A および B 坐剤中の VPA-Na 含量の経時変化を Table 2 に示す。Type A 坐剤すなわち VPA-Na 含有坐剤においては, 坐剤中の VPA-Na 含量は調製 2 カ月後 88%, 4 カ月後 78% と徐々に減少し, 調製 4 カ月後の減少には有意差が認められた ($p < 0.05$)。一方, 調製時に当モ

Table 1. Characteristics of Patients

Case	Patient	Age	Sex	Disease	Other anticonvulsant medication
1	■	49	M	brain tumor status epilepticus	Diazepam (iv)
2	■	66	F	depressed fracture status epilepticus	Diazepam (iv) Sodium valproate (p.o)
3	■	59	M	intracerebral hemorrhage unruptured cerebral aneurysm normal pressure hydrocephalus status epilepticus	Diazepam (iv) Phenobarbital (im)
4	■	59	M	epilepsy intracerebral hemorrhage unruptured cerebral aneurysm normal pressure hydrocephalus	(-)
5	■	71	F	frontal meningioma	(-)
6	■	55	M	epilepsy temporal glioblastoma	(-)
7	■	67	M	unruptured cerebral aneurysm	(-)

Table 2. Sodium Valproate (VPA-Na) Content (mg) in a Suppository during Storage at 5°C

Suppository	Storage (month)		
	0	2	4
Type A suppository	582.3±4.9 (100%)	510.3±29.3 (88%)	456.8±32.5 (78%)*
Type B suppository	578.1±6.9 (100%)	567.7±8.7 (98%)	562.7±5.0 (97%)

Type A Suppository included 600mg of VPA-Na and Type B included equivalent acetic acid (0.2ml) in addition of 600mg of VPA-Na. VPA-Na content in each suppository was determined using high-performance liquid chromatography. Each value represents the mean±S. E. M. of seven suppositories. * $p < 0.05$ as compared to the corresponding control (month 0).

ル量の酢酸を加えた非解離型 VPA 含有坐剤 (Type B 坐剤) では調製 4 カ月後においても坐剤中の VPA-Na 含量はほとんど減少しなかった。

2. 健常成人による薬物動態学的検討

Fig.1 は健常成人に Type A または B 坐剤投与後の血漿中 VPA 濃度の経時的变化を示したものである。Type A 坐剤投与後では、投与 0.5—8 時間後において血漿中濃度は 10~17 μ g/ml と低い値を示した。それに比べ、Type B 坐剤では投与後 2~4 時間で 40~50 μ g/ml の血漿中濃度値を示した。

Table 3 に Type A および B 坐剤投与時の薬物体内動態パラメーターを示す。Type A および Type B 坐剤投与後の最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) はそれぞれ 2.9 時間および 3.0 時間と共に比較的短時間であった。しかし、Type B 坐剤投与では最高血漿中濃度 (C_{max})、血中濃度-時間曲線下面積 (AUC 0-8) は Type A 坐剤投与時の値に比べ約 3 倍も有意に高い値を示した。また分布容積 (V_d) と生物学的利用率 (F) の比である V_d/F は Type B 坐剤投与で低値を示した。一方、吸収速度定数 (K_a) 消失速度定数 (K_e) においては Type A および Type B 坐剤間で有意差

は認められなかった。以上の Type A および B 坐剤の保存時の安定性並びに投与後の血漿中濃度の比較により、臨床使用においては当モル量の酢

Fig. 1. Plasma Concentrations of Valproic Acid (VPA) after Rectal Administration of Type A (○; observed, —; calculated) or Type B (●; observed, —; calculated) Suppository (VPA-Na 600mg) to Healthy Volunteers

Each value represents the mean±S. E. M. of six volunteers.

* $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ as compared to the Type A suppository administration group.

Table 3. Bioavailability Parameters of Valproic Acid (VPA) after Rectal Administration of VPA-Na (600mg) to Healthy Volunteers

Suppository	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T _{max} (h)	t ₀ (h)	AUC ₀₋₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	Vd/F	K _a (h ⁻¹)	K _e (h ⁻¹)
Type A suppository	16.6 $\pm$ 1.6	2.9 $\pm$ 0.4	0.0019 $\pm$ 0.0022	107.6 $\pm$ 10.3	31.7 $\pm$ 3.1	1.179 $\pm$ 0.169	0.078 $\pm$ 0.023
Type B suppository	47.7 $\pm$ 2.6*	3.0 $\pm$ 0.1	0.28 $\pm$ 0.06*	303.6 $\pm$ 18.6*	10.0 $\pm$ 0.5*	0.858 $\pm$ 0.051	0.082 $\pm$ 0.004

Type A Suppository included 600mg of VPA-Na and Type B included equivalent acetic acid (0.2ml) in addition of 600mg of VPA-Na.

C_{max}: The mean peak plasma concentration

T_{max}: The peak concentration time

t₀: Lag time

AUC₀₋₈: The area under the plasma concentration-time curve calculated by use of the trapezoidal rule from 0 to 8h

Vd: Volume of distribution

F: Bioavailability

K_a: Absorption rate constant

K_e: Elimination rate constant

Each value represents the mean $\pm$ S. E. M. of six volunteers.

* p<0.05 as compared to the Type A suppository administration group.

酸を加え Na 塩を VPA の非解離型に変換した Type B 坐剤 (VPA-Na: 600mg) を使用した。

3. 臨床成績

VPA-Na の治療有効濃度は 50~100 $\mu\text{g/ml}$ とされている^{12,13)}。しかし前述のように健康成人への投与の際に Type B 坐剤投与においては C_{max} が 47.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。また今回の場合、短期間で痙攣重積状態または痙攣予防の確実な効果を得る必要があることを考慮し、初回投与量としては VPA の非解離型含有坐剤 (Type B 坐剤) 600mg $\times$ 2 (VPA-Na: 1200mg) とした。

Fig. 2 に初回投与例の患者の血漿中 VPA 濃度とその間の痙攣発作の頻度を示す。

Case 1: 4 年前他院で脳腫瘍の部分摘除を受けた患者で、自己判断により抗痙攣薬の服用を中止し、今回強直性痙攣が出現し重積状態となり入院となった。約 1 分間の左の顔面および上下肢の痙攣が 15~30 分毎に約 1 日間続いたため Type B 坐剤 1200mg 投与を行った。坐剤投与後、血漿中 VPA 濃度は速やかに上昇し、2 時間で 60 $\mu\text{g/ml}$ に達した。さらに 8 時間後の坐剤 600mg 追加投

与で血漿中濃度をほぼ一定に保つことができた。坐剤投与 1 時間後と 2 時間後にそれぞれ 10~15 秒間の痙攣が起こり、2 時間後にジアゼパム 10mg を静注し発作は消失した。6, 7 および 11 時間後にも 10~15 秒の痙攣が発現し、6 時間後にジアゼパム 10mg 静注したがジアゼパム投与前に痙攣は消失した。7 および 11 時間後に起きた痙攣は自然消失したためジアゼパムは投与しなかった。初回投与から 17 時間後にも小発作が起こりジアゼパム 5mg 静注を行ったがその後は意識回復し、VPA-Na の経口投与のみでコントロールを行うことができた。

Case 2: 陥没骨折の患者で頭蓋形成術後に約 5~6 分間の全身痙攣が 3 回続いたため、Type B 坐剤 1200mg と併せてジアゼパム 5mg 静注を行った。血漿中 VPA 濃度は約 2 時間で 84 $\mu\text{g/ml}$ に達した。8 時間後に Type B 坐剤 600mg、16 時間後に Type B 坐剤 600mg と VPA-Na 400mg を経口投与し血漿中濃度は 60~80 $\mu\text{g/ml}$ を維持した。この間痙攣は完全に消失した。

Case 3: 脳内出血で来院、血管造影で未破裂

脳動脈瘤を認めたため、脳動脈瘤根治術を行った。術後5～6分間続く全身痙攣が2回生じたため、Type B 坐剤 1200mg とジアゼパム 10mg 静注、フェノバルビタール 100mg 筋注を行い発作は消失した。その後8時間毎に40時間後までType B 坐剤の投与を行った。血漿中VPA濃度の上昇は上述の2症例に比べると少し遅かったが、投与後5～50時間の間50～100 μ g/mlの血漿中濃度を維持した。初回投与2時間後に全身性の

痙攣が起こりジアゼパム 10mg を静注した。18および19時間後にも軽い発作を起こし、19時間後にジアゼパム 5mg を投与した。

各症例とも Fig. 2 に示した以後は痙攣発作は起こっておらず、内服可能となった後は市販のVPA-Na 製剤の経口投与でコントロールを行うことができた。

次にVPA-Na 内服中の患者で手術前後の痙攣予防を目的として坐剤投与した4症例を示す。各

Fig. 2. Plasma Concentrations of Valproic Acid (VPA) after Rectal Administration of Type B Suppositories at Initial Dose of 1200mg and 600mg as VPA-Na Every 8hr, and Number of Fits Experienced by Each Patient during the Study Period in Three Patients

● : Plasma concentration of VPA
 ▨ : Number of fits
 ※frequent; Interval 15~30 min
 Duration 1 min

Fig. 3. Plasma Concentrations of Valproic Acid (VPA) after Rectal Administration of Type B Suppositories at a Dose of 600mg as VPA-Na with Preceding Oral Administration in Four Patients

症例とも VPA-Na 600mg/day 内服しており、手術 5 時間前と直後に Type B 坐剤 600mg (VPA-Na : 600mg) の投与を行った。Fig. 3 に手術直後の坐剤投与後の血漿中 VPA 濃度変化を示す。

Case 4 : 前述の Case 3 と同一の患者で、その後水頭症を起し脳室-腹腔短絡術を施行した。坐剤投与 2 時間後に血漿中濃度は $130\mu\text{g/ml}$ に達した。

Case 5 : この患者は頭重感が増悪したため来院。CT 撮影により前頭部髄膜腫を認めたため開頭摘除術を施行した。術中、術後の痙攣を予防す

るために術前より VPA-Na の内服投与から Type B 坐剤投与へ切り替えた。

Case 6 : 脳腫瘍 (右側頭葉神経膠芽腫) のため開頭術を施行する際 Type B 坐剤を投与した。

Case 7 : 脳動脈瘤 (左内頸後交通動脈分枝枝部動脈瘤) のため開頭根治術を施行するにあたって、Type B 坐剤投与を行った。

各症例とも術中および術後に痙攣は生じなかった。

考 察

経口投与が困難な各種脳疾患や開頭術後の患者に対する VPA-Na の非経口投与として、VPA-Na 坐剤の使用あるいは VPA-Na の注腸¹⁴⁾などの報告がある。坐剤と注腸剤において効果にあまり差はないとされているが^{3,5)}、臨床使用においては坐剤投与の方が安全かつ容易である。そこで、今回我々は VPA-Na 坐剤を調製し製剤学的検討の後臨床使用を行った。

本研究において、VPA-Na 含有の Type A 坐剤はその含量が4カ月後には有意に減少することが明らかとなった。VPA-Na は分解しにくく安定な化合物であることが示されているが^{10,15)}、VPA-Na シロップ剤でも VPA-Na 含量が減少することが報告されている¹⁶⁾。また、Type A 坐剤の VPA-Na 含量の低下が保存期間の長さに比例していることから、測定法に基づく差とは考えにくい。一方、当モル量の酢酸を加えることによって調製した VPA の非解離型を含有する Type B 坐剤の場合は4カ月後でもその含量にほとんど変化は認められず、その高い安定性が示唆される。

健常成人による血漿中濃度の比較検討では、Type A 坐剤投与は $T_{\max}$ 2.9h, $C_{\max}$ 16.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, AUC 0-8 107.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, Vd/F 31.7 を示したのに対し Type B 坐剤投与は $T_{\max}$ 3.0h, $C_{\max}$ 47.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$, AUC 0-8 303.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, Vd/F 10.0 を示した。坐剤の吸収過程は、まず直腸内の坐剤より主薬が腸内液に放出され、その内液を介して腸管の脂質膜侵入により細胞内通過すると考えられている¹⁷⁾。Type A, B 坐剤の Vd/F 値の比較より Type B 坐剤の方が直腸における吸収量が大きく、そのことに AUC の差が起因していると考えられる。そして今回の Type A および Type B 両坐剤における吸収の相違は、VPA の非解離型の方が Na 塩より膜通過の際の膜脂質への侵入が容易なためであろう。

これに対して、Moolenaar ら⁵⁾は VPA (520 mg) 坐剤 (free acid) 投与で $T_{\max}$ 2.3h, $C_{\max}$ 51.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示しており今回の Type B 坐剤の結果と一致している。しかし VPA-Na(600mg)

坐剤投与では $T_{\max}$ 3.3h, $C_{\max}$ 48.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と今回の Type A 坐剤の結果よりも大きな $C_{\max}$ 値を報告している。これは彼らの使用した坐剤の基剤量が多く、VPA-Na の吸収が容易になったためではないかと考えられるが、詳細は明らかではない。また、大和ら⁶⁾は非解離型 VPA(VPA-Na : 600mg) 含有坐剤投与時の $T_{\max}$, $C_{\max}$ をそれぞれ 5.5h, 22.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と今回の結果に比べて遅い $T_{\max}$ と低い $C_{\max}$ 値を報告しているが、これは消化管運動の低下による吸収の抑制などの要因に基づく差異ではないかと思われる。

Watanabe ら⁴⁾は動物実験において、中空坐剤すなわち坐剤内部の空洞に薬物を充填した坐剤の場合は VPA-Na 含有坐剤の方が非解離型 VPA 含有のものより吸収がよく $T_{\max}$ も短いと報告しているが、これは彼らも述べているように、中空型のものでは腸内液への主薬の溶解性が Na 塩の方が大きく坐剤の吸収に影響を与えているためである。

今回得られた bioavailability パラメータは、武田ら¹⁸⁾により報告された VPA-Na 錠剤 600mg 経口摂取時の $T_{\max}$ 0.9h および $C_{\max}$ 70.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と比較すると、坐剤の方が吸収は遅いものの、顕著な差はなく経口剤と同等の効果が期待できることを示唆している。

臨床使用では、痙攣重積状態の場合は短時間で血漿中 VPA 濃度を治療レベルへ上げる必要があるため、初回 Type B 坐剤 600mg $\times$ 2、以後8時間ごとに 600mg の投与を行った。通常脳神経外科的疾患に伴う痙攣重積状態では、多量のジアゼパムやフェニトインを静注しなければコントロールできない症例が多いが、今回検討した臨床例において、痙攣重積状態のコントロールのために Type B 坐剤 1200mg 投与した3症例については、Fig. 2 に示したように坐剤投与後血漿中 VPA 濃度が上昇し安定するにしたがって痙攣の発作回数が減少した。痙攣発作の程度においても初期の全身性発作が軽度な小発作に変化しており、痙攣の持続時間も短縮化した。さらに併用薬としては主にジアゼパムの静注を行った。ジアゼパムは Rothner ら¹⁹⁾が述べているように非常に作用時

間が短く投与回数が多くなるのであるが、Type B 坐剤投与後血漿中 VPA 濃度の安定化に伴い少量の投与量で痙攣のコントロールが可能となった。VPA-Na 投与後の効果発現時間については種々の報告があり^{20,21)}、血漿中 VPA が治療有効濃度に達しても直ちに臨床効果を示さない症例もあると考えられるが、今回の症例において臨床経過は改善した。したがって VPA-Na の抗痙攣作用はジアゼパム、フェニトイン、フェノバルビタールに比較して弱いものではあるが、Type B 坐剤投与により痙攣発作の閾値を上げることができると考えられ、重積状態のコントロールに対して Type B 坐剤投与の有効性が示唆される。VPA-Na 坐剤投与による痙攣重積状態のコントロールに関する他の臨床報告では、Vajda ら⁸⁾は 200~800mg を 6 時間毎、松村ら⁹⁾は初回 1200mg 以後 600mg を 8 時間毎投与を行い、良好な成績を得ている。

開頭術後の痙攣発作の頻度は多くはないが一度起こると重積状態になりやすい傾向があり術後管理の上で問題となっている。VPA-Na を術前に内服した場合、その持ち越し効果 (carry over effect)^{20,21,22)} のため VPA-Na の効果が持続する可能性もあるが、VPA-Na の追加投与の有効性を示す報告²⁰⁾もある。また手術による侵襲のため痙攣が起こりやすい状態になっている。そこで我々は術後の痙攣予防を目的としてあらかじめ VPA-Na を内服していた患者の手術前後に Type B 坐剤 600mg 投与を行った。その結果、VPA-Na の経口から非経口への連続投与によって、術後 8 時間以上にわたって治療有効濃度を維持することができ、術中および術後に痙攣は発生しなかった。今回の予防投与例においては無処置の対照群との比較は不可能で統計学的に Type B 坐剤の有効性を検定することはできなかったが、全例において痙攣発作が見られなかったことは Type B 坐剤の有用性を示唆するものであろう。

結 論

今回調製した Type B 坐剤 (非解離型 VPA 含有坐剤) は製剤学的に非常に安定で、薬物動態学

的にも経口剤とほぼ同等の生物学的利用率を示した。さらに臨床使用においては、痙攣重積状態の発作の軽減および開頭術後の痙攣発作の予防に対してその有効性が示唆された。また VPA-Na 坐剤投与は胃腸障害の副作用がなく、吸収の日内変動ならびに食事の影響を受けない点においても⁷⁾経口剤に代わる有効な投与方法と考えられる。

謝辞 VPA-Na 定量にあたり、ご協力をいただいた鐘紡株式会社薬品研究所ならびに、ご校閲をいただいた岡山大学医学部大石了三助教授に感謝いたします。

引用文献

- 1) 川原信隆, クリニカルファーマシー, 4, 21-32 (1988).
- 2) A. Covanis, A. K. Gupta, and P. M. Jeavons, *Epilepsia*, 23, 693-720 (1982).
- 3) 中村恭子, 吉山友二, 小林輝明, 朝長文弥, 病院薬学, 15, 175-180 (1989).
- 4) Y. Watanabe, Y. Tone, S. Nishihara, and M. Matsumoto, *J. Pharmacobio-Dyn.*, 9, 953-961 (1986).
- 5) F. Moolenaar, W. J. Greving, and T. Huizinga, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 17, 309-315 (1980).
- 6) 大和浩之, 船岡恒陽, 松村茂次郎, 医薬ジャーナル, 23, 1185-1188 (1987).
- 7) Y. Yoshiyama, S. Nakano, and N. Ogawa, *J. Clin. Pharmacol.*, 29, 1048-1052 (1989).
- 8) F. J. E. Vajda, G. W. Mihaly, J. L. Miles, G. A. Donnan, and P. F. Bladin, *Neurology*, 28, 897-899 (1978).
- 9) 松村茂次郎, 島 健, 岡田芳和, 西田正博, 山田 徹, 沖田進司, 日本災害医学雑誌, 35, 694-698 (1987).
- 10) 細井紀也, 岡本光美, 大前直之, 二村昭辰, 後藤滋夫, 玉置誠吾, 病院薬学, 14, 299-306 (1988).
- 11) 山岡 清, 谷川原裕介, “マイコンによる薬物速度論入門”, 南江堂, 1986.
- 12) 掛川紀夫, 宮越雅子, 鷺坂昌史, 清野昌一, 和田豊治, 臨床精神医学, 7, 321-328 (1978).
- 13) D. W. Chadwick, *Clinical Pharmacokinetics*, 10, 155-163 (1985).
- 14) F. J. E. Vajda, G. R. Symington, and P. F. Bladin, *The Lancet*, 12, 359 (1977).
- 15) 岩本差由利, 池川嘉郎, 家串 稔, 村上克幸, 内田研三, 医学と薬学, 9, 1302-1309 (1983).
- 16) S. Sartnurak, and J. M. Christensen, *Am. J.*

Hosp. Pharm., 39, 627-629 (1982).

- 17) 村西昌三, “坐剤—製剤から臨床応用まで—”, 南山堂, 1985, pp.149-153.
- 18) 武田明夫, 稲熊順子, 伊藤一弘, 竹田信也, 山田博史, 脳と発達, 14, 605-608 (1982).
- 19) D. Rothner, and G. Erenberg, *Pediatrics Clinics of North America*, 27, 593-602 (1980).
- 20) A. J. Rowan, C. D. Binnie, and C. A. Warfield, *Epilepsia*, 20, 61-68 (1979).
- 21) 掛川紀夫, 精神科 MOOK, 7, 156-165 (1984).
- 22) J. S. Lockard, and R.H. Levy, *Epilepsia*, 17, 477-479 (1976).