フェニトインの血中濃度におよぼす他剤の影響^{*1}海野勝男, 須藤一郎, 富野昭子, 福井了三, 宮田良子^{*2a}矢幅義男, 小畑信彦, 肥田野文夫^{*2b}秋田大学医学部付属病院薬剤部^{*2a}秋田大学医学部付属病院神経精神科^{*2b}Influence of Various Drugs on Serum Level of Phenytoin^{*1}KATSUO UNNO, ICHIRO SUTO, AKIKO TOMINO, RYOZO FUKUI,
RYOKO MIYATA^{*2a}, YOSHIO YAHABA, NOBUHIKO OBATA, and
FUMIO HIDANO^{*2b}Pharmacy, Akita University Hospital^{*2a}Department of Neuropsychiatry, Akita University School of Medicine^{*2b}

(Received January 21, 1980)

Serum level of phenytoin (DPH) in 204 patients receiving an oral anticonvulsant was determined by EMIT AED method. DPH level was significantly higher ($P<0.05$) in patients given DPH and 2 or more other drugs than in those on DPH only or on DPH and one other agent. In 127 patients given DPH and 2 or more other drugs, influence of phenobarbital, primidone, carbamazepine and acetazolamide on serum DPH level was studied. The influence in the group was not significantly different from the group given phenytoin only. The DPH level was lowered significantly ($P<0.05$) in the group subjected to the combination therapy of DPH with clonazepam. Then, serum level of DPH bulk powder marketed from manufacturer A was compared with that of bulk powder of manufacturer B, both products given to the same patients in the same dosage. The serum level of DPH-B, as a result, was 3 times ($P<0.01$) as high as that of DPH-A.

はじめに

前報¹⁾において当院精神科ならびに小児科のてんかん患者81例を対象として、Phenytoin (以下DPHと略す)の血中濃度をEMITとGLCを用いて比較検討し、相関係数 $r=0.97$ と きわめてよく、とくにEMIT法は試料が少量で済み、しかも短時間で測定できる利点があること、および溶血などによる影響も少ないことを報告した。

今回さらに精神科患者107名(204検体)を対象として、DPHの血中濃度を測定し、併用頻度の高いPhenobarbital (以下PBと略す)、Primidone (以下PMと略す)、Carbamazepine (以下CBZと略す)、Acetazolamide (以下ACAと略す)、Sultiam (以下SULと略す)、Clonazepam (以下CZPと略す)との相互作用の検討と、それぞれの薬物の投与量(mg/kg)と血中濃度との関係について検討したので報告する。なお市販DPH原末2製剤におけるbioavailabilityの比較も行ったので報告する。

対象と方法

対象症例

秋田大学医学部付属病院精神科抗てんかん薬服用患者

^{*1} 本報を抗てんかん薬の血中濃度に関する研究(第2報)とする。日本薬学会第99年会(札幌, 1979年8月)で発表。

^{*2a, b} 秋田市本道1丁目1-1; 1-1, Hondo 1-cho-me, Akita-shi, 010 Japan

107名(男子は45名,女子は61名)計204検体を対象とした。年齢は13~19歳 31名, 20~29歳 33名, 30~39歳 27名, 40~49才 12名で 50歳以上が 4 名であった。DPH 血中濃度の測定は前報の EMIT 法に準じて測定を行った。

服薬状況

204 検体すべて DPH を服用しており, DPH の単独使用は26検体であった。2 種併用例は51検体, 3 種以上の多剤併用例は 127検体であった。これら併用薬の中ではCBZ が最も多く使用されており, 128検体 (72%), ついで PB が 94検体 (52%), PM 70検体 (39%) であり, その他はほかの抗てんかん薬, たとえば ACA, SUL, Phenetride が併用されており, その組み合わせ数は60種類にもみられた。その中で主な併用例を挙げると, 次のごとくである。

- 1) DPH と CBZ 24検体——2 種併用
 - 2) DPH と PB 14検体
 - 3) DPH と PB と PM と CBZ 14検体——4 種併用
 - 4) DPH と PM 11検体——2 種併用
 - 5) DPH と PB と CBZ と ACA 11検体——4 種併用
 - 6) DPH と PB と PM と CBZ と ACA 9検体——5 種併用
 - 7) DPH と PB と CBZ 9 検体——3 種併用
- そのほか53種の組み合わせである。

結 果

1. DPH 単独時の DPH 血中濃度

Fig.1-1 は DPH 単独27例の投与量 (mg/kg) と血中濃度 (μg/ml) の関係を示したものである。投与量に比べ血中レベルが低く, 相関性 ($r=0.49$) はあまりよくない。

Fig. 1-1. Serum Levels of DPH Alone

Fig.1-2. Serum Levels of DPH with Two-drug Combinations Treatment

Fig. 1-3. Serum Levels of DPH with Multiple Drugs Treatment

2. DPH 2 種併用時の DPH 血中濃度

Fig.1-2 は DPH 2 種併用の 51例, DPH と CBZ が 24 例, DPH と PB が 14 例, DPH と PM が 11例, DPH と

Hirnamine が 1 例, DPH と Crampol が 1 例の 5 つの併用例における DPH の血中濃度を示したものであるが, DPH 単独時と同様に血中濃度が低い例が多かった。

Table 1. Serum DPH Levels Data

Groups	N	D(mg/kg/day)		L (μg/ml)		Correlation coefficient	Slope
		$\bar{X} \pm SD$		$\bar{X} \pm SD$			
DPH alone	26	3.8 ± 1.3		1.7 ± 0.8		0.49	0.30
with two drugs	51	3.6 ± 1.5		1.4 ± 0.9		0.79	0.50
with multiple drugs	127	4.4 ± 1.5		$2.8 \pm 2.2 *$		0.42	0.60

* Significant difference ($p < 0.05$)

3. DPH と多剤併用時における DPH 血中濃度

Fig.1-3 に示すように3種以上の DPH 多剤併用例における DPH の血中濃度を示したもので、非常にバラツキが多いが、Fig.1-1, 1-2 に比べ高値を示す症例が多くなっている。

以上 DPH 単独, 2 種併用例, 多剤併用例 における DPH の投与量と血中濃度の関係を Table 1 に示した。

4. PB と PM の併用および非併用時における DPH 血中濃度

DPH の多剤併用 127例において、PB 併用時における

DPH の投与量と血中濃度の関係を Fig. 2-1 に示した。血中濃度 $5\mu\text{g/ml}$ 以上のものが3例(6%)と少なく、相関係数 $r=0.34$ と低い。また Fig. 2-2 は DPH と PM との併用時における DPH の血中濃度を示したもので、PB 併用例に比べ高い血中濃度を示している。

Fig. 2-3 は PB と PM の同時併用例を示したもので、DPH の投与量が 5mg/kg 以上の症例が少ないが、回帰直線が $Y=1.12X-1.27$ と高値を示した。つぎに PB および PM を併用していない18例について検討したものをFig. 2-4 に示したが、DPH 血中濃度が $10\mu\text{g/ml}$ 以上

Fig. 2-1. Serum Levels of DPH with PB Treatment

Fig. 2-2. Serum Levels of DPH with PM Treatment

Fig. 2-3. Serum Levels of DPH with PB and PM Treatment

Fig. 2-4. Serum Levels of DPH without PB and PM Treatment

のものが2例みられたが、他の16例については $5\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

5. CBZ の併用と非併用時における DPH 血中濃度

DPH の血中濃度に CBZ の有無がどのように影響するのかを検討したものを Fig. 3 に示した。

Fig.3-1 は CBZ を併用した群で 104例のものであり、Fig. 3-2 は非併用時における 23例の DPH の血中濃度を示したものである。両者を比較すると、併用時の場合回帰直線は $Y=0.74X-0.25$ と高く、非併用時では $Y=0.24X+1.32$ と低く、相関係数 $r=0.21$ と低い。

以上 PB, PM, CBZ の併用、非併用時における DPH

の投与量と血中濃度の関係を Table 2 に示した。

6. ACAの併用ならびに非併用時における DPH 血中濃度

DPH の投与量と血中濃度に ACA の有無がどのように影響するのかをみたものが Fig. 4 で、Fig. 4-1 は ACA 併用例、Fig. 4-2 は非併用例で、前者と後者の差は見られなかった。

7. SUL の併用ならびに非併用時における DPH 血中濃度

Fig. 5-1 は SUL 併用時における DPH血 中濃度を示したもので、Fig.5-2 の非併用時と比較すると相関

Fig. 3-1. Serum Levels of DPH with CBZ Treatment

Fig. 3-2. Serum Levels of DPH without CBZ Treatment

Fig. 4-1. Serum Levels of DPH with ACA Treatment

Fig. 4-2. Serum Levels of DPH without ACA Treatment

Table 2. Serum DPH Levels Data

Groups	N	D(mg/kg/day)	L (μg/ml)	Correlation coefficient	Slope
		$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$		
DPH					
with PB	50	4.6 ± 1.3	2.6 ±1.9	0.34	0.50
with PM	28	4.9 ± 1.8	3.4 ±2.4	0.36	0.48
with PB+PM	31	3.4 ± 0.9	2.6± 1.8	0.57	1.12
without PB,PM	18	4.5 ± 1.7	3.2± 2.9	0.54	0.90
DPH					
with CBZ	104	4.3 ±1.4	2.9± 2.2	0.49	0.74
without CBZ	23	4.6 ± 1.8	2.4± 2.0	0.21	0.24

係数 $r=0.55$ で、非併用時より回帰直線とも $Y = 1.28X - 2.42$ と高値を示した。

8. CZPの併用ならびに非併用時における DPH 血中濃度

Fig. 6-1 は CZP 併用時における DPH 血中濃度である。相関が 0.25 と低く、傾きも 0.16 と低く、Fig. 6-2 の非併用時に比べると、投与量に対し血中濃度が低い傾向を示した。

以上 ACA, SUL, CZP の併用、非併用時における DPH の投与量と血中濃度の関係を Table 3 に示した。

9. 市販 DPH 製剤 2 種の DPH 血中濃度の差違

Fig. 7 は市販 A および B の DPH 製剤 2 種の原末を、

同一の投与量で服用させた時の DPH 血中濃度の変化を示したもので、全体で 28 例中、上昇例が 24 例 (86%) で、顕著な例としては血中濃度が 1.4 から 30、1.6 から 17.8 と、急激な血中濃度の上昇が見られた例もある。このことは現在のところ十分解明されていないが、製剤間により明らかな差違があり、DPH の投与量と血中濃度の関係が重要であることを示す (Table 4)。

総括ならびに考察

以上の結果を総括すると、DPH の血中濃度は Fig. 1 に示すように投与量に比べ低血中濃度の症例が多く、これは Buchthal¹²⁾ らが有効治療濃度としている 10~20μg

Fig. 5-1. Serum Levels of DPH with SUL Treatment

Fig. 5-2. Serum Levels of DPH without SUL Treatment

Fig. 6-1. Serum Levels of DPH with CYP Treatment Fig. 6-2. Serum Levels of DPH without CYP Treatment

Table 3. Serum DPH Levels Data

Groups	N	D (mg/kg/day)	L (µg/ml)	Correlation coefficient	Slope
		$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$		
DPH with ACA	65	4.8 ± 1.6	3.0 ± 2.2	0.43	0.59
without ACA	62	3.9 ± 1.2	2.7 ± 2.2	0.40	0.70
DPH with SUL	15	4.6 ± 1.3	3.5 ± 3.1	0.55	1.28
without SUL	112	4.3 ± 1.5	2.8 ± 2.0	0.40	0.53
DPH with CYP	10	6.0 ± 1.4	1.8 ± 0.9	0.25	0.16
without CYP	117	4.2 ± 1.4	$2.9 \pm 2.2^*$	0.51	0.79

* Significant difference ($p < 0.05$)

Table 4. Effect of Two Products to DPH Serum Level

Groups	N	D (mg/kg/day)	L (µg/ml)
		$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
DPH-A Lot.No. WD252	28	3.9 ± 1.4	1.8 ± 1.9
DPH-B Lot.No. LP003LO	28	3.9 ± 1.4	$5.6 \pm 6.7^*$

* Significant difference ($p < 0.01$)

/ml の範囲にある症例はわずか4例にすぎなかった。これは渡辺⁹⁾の報告と類似しており、わが国における他の多くの報告³⁻⁵⁾においても一般に投与量に比べ血中濃度が低いようである。つぎに単独ならびに2種併用例と比較すると、多剤併用例では Table 1 に示すように有意の差 ($P<0.05$) で血中濃度の上昇が認められた。しかし著者らのデータにおいては多剤併用例中、PB が 74% 併用されており、PB が薬物代謝酵素の誘導にもとづく代謝を促進する結果、DPH の血中濃度が上昇しにくいという報告^{3,5,9)}とは矛盾する結果となっている。

つぎに DPH の多剤併用 127例において、PB, PM, CBZ, ACA, SUL, CZP の DPH 血中濃度への影響を、各併用群と非併用群において比較検討した。田名部⁷⁾は DPH の血中濃度が PB を併用すると血中濃度の低下がみられたと報告している。一方西原⁸⁾によると、DPH 単独と PB を併用している群の血中 DPH 濃度には差が認められなかったと報告している。著者らの結果では Table 2 に示すように、PB および PM において投与量と血中濃度で有意の差は認められなかった。しかし Fig. 2-3 の PB と PM の同時併用群において、この両者の併用により PB の血中濃度が容易に上昇するという点から、DPH の投与量が 5mg/kg 以上の症例がなく断定はできないが、低投与量であるということは興味深い。つぎに CBZ については、併用することにより DPH の血中濃度を上げるとの報告^{9,10)}や反対に下げるとの報告¹¹⁾があるが、著者らのデータにおいては Table 2 に示すように有意の差はみられなかったが、非併用群において相関性がみられず回帰直線も $Y=0.24X+1.32$ と低い値が得られた。

つぎに ACA については併用することにより、DPH の血中濃度を上げるとの報告⁹⁾があるが、Table 3 に示すように有意の差はみられなかった。SUL についても併用することにより DPH の血中濃度を上げるとの報告⁹⁾があるが、Table 3 に示すように有意の差はみられなかった。

つぎに CZP については、Fig. 6 に示すように、併用群において相関が $r=0.25$ ときわめて低くまた傾きも 0.16であり、これは Edwards¹²⁾の報告と一致しており、Table 3 に示すように有意の差 ($P<0.05$) で血中濃度の抑制が認められた。最後に Fig. 1 に示すように DPH の投与量に比べ血中濃度が低く、その原因として Biopharmaceutical factors と関係があると考えられたので、粒子径に着目して検討した。すなわち、2種の市販の DPH 原末を、同一患者 ($N=28$)、同投与量で比較検討をした。著者らの用いた DPH 原末は、DPH-A が平均粒子サイズ 108 μm 、DPH-B が 55 μm である。

Fig. 7. Effect of Two Products to DPH Serum Level

Fig. 7 にみられるように DPH の血中濃度の上昇、Table 4 に示すように平均血中濃度が 3 倍となり有意の差 ($P<0.01$) で血中濃度の上昇が認められた。

DPH の剤形の相違による DPH 血中濃度のちがいにについてはいくつかの報告^{13,14)}があり、Lund¹⁵⁾は DPH の Na 塩は遊離酸型より腸管からの吸収効率がよく、これは Na 塩が消化管内でより小粒子になるためであろうと報告している。以来、わが国においてもいくつかの研究報告¹⁶⁻¹⁸⁾がなされている。なかでも北原¹⁶⁾は 200~270 号 mesh 通過のフェニトイン散は大粒子のフェニトイン散に比べ S/D 比が高く、腸管吸収がよく、また約 70% が 60~100 mesh 通過のフェニトイン散は S/D 比が低く、吸収がより不良であることを報告している。一方、新熊¹⁷⁾は、DPH-Na、DPH 原末 (平均粒子サイズ; 90 μm)、DPH 微末 (4.1 μm) の 3 製剤において溶出試験およびヒトにおける血中濃度において比較した。その結果、Na 塩が血中濃度が最も高く、ついで微末で、それぞれ原末の 4.5 倍、2.3 倍であったと報告している。

以上の事実から、DPH 原末の粒子径によりその吸収が大きく左右され、血中濃度への影響がみられることはきわめて重要である。このことは DPH に限ったことではないが、治療域と中毒域の接近している薬剤、たとえば DPH のように投与量と血中濃度が比例関係になく、個体差もあり、また剤形、銘柄によって血中濃度に相違がある薬剤に関しては血中濃度のモニターは治療上不可欠であり、個々の患者への投与計画に応じて血中濃度をチェックすることが必要であると考えられる。

文 献

- 1) 富野昭子, 須藤一郎, 福井了三, 宮田良子, 海野勝男: 病院薬学, 5, 141 (1979).
- 2) F. Buchthal, O. Svensmark, and P. J. Schiller: Arch. Neurol., 2, 624 (1960).
- 3) 渡辺冒祐, 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: 精神医学, 19, 972 (1977).
- 4) 宮本侃治: 小児科臨床, 29, 514 (1976).
- 5) 関中 信也, 名和田宏, 井沢正博, 橋本卓雄, 杉山弘行, 斎藤 脩也: 脳神経, 27, 583 (1975).
- 6) 清野昌一, 宮本侃治: 精神医学, 20 (5), 489

- (1978).
- 7) 田名部系之: 脳と発達, 7, 114 (1975).
- 8) 西原カズヨ, 斎藤脩也, 中川富士雄, 本多裕, 鈴木徳治: 医学のあゆみ, 103, 810 (1977).
- 9) 藤井一貫, 竹下研三, 渡辺美智子: 脳と発達, 6, 456 (1974).
- 10) 三浦史彦: 臨床精神医学, 7, 567 (1978).
- 11) 三浦寿男, 皆川公夫, 八木二郎, 加藤譲, 金子次雄: 脳と発達, 8~6, 455 (1976).
- 12) V. E. Edwards and M. J. Eadie: Proc. Aust. Assoc. Neurol., 10, 61 (1973).
- 13) S. Chakrabarti, F. M. Belpaire: J. Pharm. Pharmac., 30, 330 (1978).
- 14) P. J. Neuvonen, P.J. Pentikäinen, and S. M. Elfving: Int. Clin. Pharmacol. Biopharm., 15, 18 (1977).
- 15) L. Lund: Eur. J. Clin. Pharmacol., 7, 119 (1974).
- 16) 北原久枝: 脳と発達, 11 (5), 406 (1979).
- 17) 新熊伝治, 橋本肇, 山中要, 守田嘉男, 水野亘恭: 薬剤学, 39 (3), (1979).
- 18) 高橋系一, 本田利伝, 高橋寛, 大塚親哉, 佐藤陽子: 脳と発達, 11 (6), 510 (1979).
- 19) 高木誠一郎, 黒川徹, 花井敏男, 中尾泰史, 青山敏信: 脳と発達, 11, 548 (1979).

■成分

レベニン1g中 次の成分を含有しています。

- ラクトバチルス・アシドフィルス菌散……300mg
 - ビフィドバクテリウム・インファンティス菌散……300mg
(ラクトバチルス・ビフィズス菌散)
 - ストレプトコッカス・フェカリス菌散……300mg
- 総生菌数 1.2×10^7 個以上/g

■効能・効果

抗生物質、化学療法剤投与時に起こりやすい腸障害(下痢、鼓腸等)並びに菌交代症の治療。

■用法・用量

通常1回1g 1日3回経口投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。

■包装

1kg・5kg (バラ)

1g×1200包(ビニール)包装コード: (W) LNP 1g

医療の明日を考える
総合医薬品メーカー

わがもと製薬

本社 〒103 東京都中央区日本橋室町1-8 ☎(03)279-0371
☆資料のご要望は学術部宛お申し込みください。

抗生物質のよきパートナー

抗生物質耐性 乳酸菌製剤

レベニン
LEBENIN

健保適用