

(28)

氏名(生年月日)	北 原 久 枝 キダ ハラ ヒサ エ
本 籍	
学位の種類	医学博士
学位授与の番号	乙第 387号
学位授与の日付	昭和54年11月16日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	小児における抗けいれん剤の血中濃度について 第1編 剤形の相違によるジフェニールヒダントインの血中濃度のちがいに ついて 第2編 加齢に伴うフェノバルビタール投与量と血中濃度の関係について
論文審査委員	(主査) 教授 福山 幸夫 (副査) 教授 菊地 鎌二, 教授 肥田野 信

論 文 内 容 の 要 旨

研究目的

ジフェニールヒダントイン (PHT) の有効血中濃度は中毒症状出現濃度に近接しており, PHT の代謝は容易に飽和点に達するため, 適切な血中濃度を得るに必要な投与量の決定は臨床的に極めて重要な課題である. 著者は多数の症例につき, 抗てんかん剤の血中濃度を測定している中に, 幼小児における PHT 血中濃度が投与量に比べ著しく低いこと, さらにそれらの症例は PHT が散剤の形で投与されていることに気が付き, PHT 散剤の bioavailability を検討し, PHT 錠剤のそれと比較した.

またフェノバルビタール (PB) 過量投与が小児の発達に及ぼす影響は重大であるが, PB 単独長期投与時の小児の投与量と血中濃度の関係はまだ十分に検討されておらず, 著者はこの点に詳細な検討を加えた.

研究対象および方法

対象は PHT および他の抗てんかん剤を併用内服中のてんかん患者81例(年齢5カ月から16歳未満)と, PB を単独持続投与中のけいれん性疾患患児123例(年齢1カ月から16歳未満)である.

PHT および PB の血中濃度測定は酵素免疫アッセイ ("EMIT" Syva Corp) によった.

PHT 製剤はA社のフェニトイン散とヒダントール錠, B社のアレピアチン散とアレピアチン錠を使用した. フ

ェニトイン散を4週間以上内服後に, それと同量かより少量の他の PHT 製剤 (a群:ヒダントール錠, b群:粉末化ヒダントール錠, c群:アレピアチン散, d群:アレピアチン錠または粉末化アレピアチン錠) で置換投与し, 4週間以上持続内服後の血中濃度を処方変更直前のそれと比較検討した. また48~65号 mesh, 100~150号 mesh, 200~270号 mesh のふるいを通過した異なる粒子サイズの各フェニトイン散を特別に調整し, 5症例に対してこれらを順次4週間ずつ投与し, 各処方変更直前の PHT 血中濃度を比較検討した.

PB 製剤はA社のフェノバル散, フェノバル錠を使用. PB 単独長期投与中の小児を, 年齢により7群に分け, 各群ごとに投与量 (D, mg/kg/日または A, mg/m²/日) と血中濃度 (S, μg/ml) との関係を検討した (I群:1カ月以上1歳未満, II~VI群:2歳ごとに5群に区分, VII群:11歳以上16歳未満).

研究結果

1) フェニトイン散と PB を内服中の7歳以上12歳未満の小児の PHT 血中濃度は, 投与量と相関なく, 24例中21例 (87.5%) が2.0μg/ml 以下であつた. 一方同年齢でヒダントール錠を内服中の19例の PHT 血中濃度は投与量と有意な相関を認め, 回帰直線は $S=1.9D-2.65$ ($r=0.86$) であつた.

2) フェニトイン散を他の PHT 製剤に置換投与した

33症例の PHT の S/D 比は、処方変更後全例において増大し、その増大平均値土標準誤差は a 群： 1.3 ± 0.2 ($p < 0.001$), b 群： 1.0 ± 0.1 ($p < 0.001$), c 群： 0.45 ± 0.1 ($p < 0.005$), d 群： 1.6 ± 0.4 ($p < 0.015$) であつた。

3) PHT の粒子サイズが小さいほど S/D 比は大であつた。

4) PHT の S/D 比は安ナカとは無関係であつた。

5) PB 単独長期投与中の小児では、各年齢群とも D と S は有意な正の相関をみ、回帰直線は I 群 $S = 3.9D - 2.8$, II 群 $S = 4.7D - 0.9$, III 群 $S = 3.6D + 3.6$, IV 群 $S = 5.3D + 0.8$, V 群 $S = 5.8D + 2.7$, VI 群 $S = 6.4D + 0.8$, VII 群 $S = 9.0D - 0.7$ であつた。

6) 加齢に伴う PBS/D 比の増大は 3 歳と 9 歳前後で

停滞をみせ、S/D 比と体重の関係もほぼ 3 歳を境とした体重 15kg 前後で変化を認めたが、11 歳以後は成人の S/D 比に急に近づいていく症例があると思われた。

7) 加齢に伴う PBS/A 比の変化は、8 歳付近までは漸増傾向を示したが、以後はほぼ一定であつた。

結語

PHT の散剤は錠剤に比して血中濃度の上昇が極めて悪く、しかも製薬会社間で差があつた。PHT 散剤が錠剤に比して腸管吸収が悪い原因は、PHT 粒子サイズの大小が大きな要因であることを実証したが、その他に賦形剤などによる影響を考慮する必要がある。PB の加齢に伴う S/D 比の増大は直線的ではなく、PB の投与時に考慮すべきである。

論文審査の要旨

本研究は、抗てんかん剤 diphenylhydantoin の bioavailability が製薬会社間の剤形のちがいにより大いに異なること、その相違が薬剤粒子の大きさに依存することなどを明らかにした、学術上価値ある研究と認める。

主論文公表誌

小児における抗けいれん剤の血中濃度について。

第 1 編 剤形の相違によるジフェニルヒダントインの血中濃度のちがいについて。

脳と発達 第 11 巻 第 5 号 406~416 頁

(昭和 54 年 9 月)

小児における抗けいれん剤の血中濃度について

第 2 編 加齢に伴うフェノバルビタール投与量と血中濃度の関係について。

脳と発達 第 11 巻 第 5 号 417~428 頁

(昭和 54 年 9 月)

副論文公表誌

1) ジフェニルヒダントインおよびフェノバルビタールによる薬剤アレルギー—東京女子医大小児科臨床カンファランス—

小児科診療 41 (11) 1543~1550 (1978)

2) Diphenylhydantoin 投与の副反応—抗けいれん作用以外の生理作用の展望—

小児科 19 (7) 715~722 (1978)

3) 抗てんかん剤の pharmacokinetics.

小児科 18 (11) 1085~1093 (1977)

4) 抗けいれん剤使用時の貧血。

小児内科 9 (8) 1269~1272 (1977)

5) 特異な脳波所見と症状発現様式を示した spike-wave stupor の 1 例。

東女医大誌 47 (6) 726~734 (1977)

6) Hodgkin 病と帯状疱疹性脳脊髄炎—症例報告と文献展望—

東女医大誌 47 (6) 655~668 (1977)

7) 急性壊死性腸炎に類似した臨床像を呈したミルクアレルギーの姉弟例。

東女医大誌 46 (10・11) 964~968 (1976)

8) 小児の嘔吐—鑑別診断—

脳神経外科 4 (12) 1143~1148 (1976)

9) 発作性ミオグロビン尿症を呈した進行性筋異栄養症の 1 例。

東女医大誌 42 (12) 1016~1022 (1972)

10) 舌根甲状腺 (lingual thyroid) によるクレチン症の 1 幼児例。

東女医大誌 42 (4) 318~322 (1972)