

(45)

氏名(生年月日)	ワ 王	ベ 本	ジョ ン 榮
本 籍			
学 位 の 種 類	医学博士		
学位授与の番号	乙第797号		
学位授与の日付	昭和62年 1 月23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	てんかん治療におけるフェニトインとバルプロ酸併用時の遊離型フェニトイン濃度測定の意義		
論文審査委員	(主査) 教授 福山 幸夫 (副査) 教授 喜多村孝一, 教授 和田 壽郎		

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 目的

1976年頃より、フェニトイン(phenytoin, PHT)とバルプロ酸(valproic acid, VPA)の血清濃度の相互関係が注目され、VPA 追加投与の開始とともにPHTの総濃度が減少し、遊離型PHT%分画が増加することが知られるようになった。しかし、この相互関係の持続時間や臨床症状との関連性、PHTとVPA両者を結合型・遊離型両分画に分けて、その相互影響を検討した研究はまだ少ない。

本研究では、PHTとVPAの長期併用患者の結合型および遊離型濃度を測定し、その相互関係ならびに臨床症状との関連性を検討した。

### 対象および方法

対象は東京女子医科大学小児科に入院中または外来通院中のてんかん患者179名で、年齢は1歳より25歳。服用薬剤は、PHT単独10例、VPA単独46例、PHT・VPA併用4例、PHT・VPAにさらに他の抗てんかん剤併用80例、PHTとVPA以外の抗てんかん剤の併用39例であった。

採血は、168名では朝服薬の2～4時間後で、他の11名で服薬直前と2時間後の2回に施行した。遊離型の分離にはSyva社のEMIT Free Level Filterを使用し、限外濾過法によった。また、血清総濃度および遊離型濃度の測定は、それぞれダイナボット社TDX蛍光偏光免疫法により定量した。統計処理はStudent t-testにて検討した。

### 結果

1. VPA併用群のPHT%遊離型分画は $16.58 \pm 2.67\%$  ( $n=84$ )、VPA非併用群は $9.90 \pm 1.60\%$  ( $n=49$ )で、統計的有意差を認めた ( $p<0.001$ )。

2. PHT%遊離分画とVPA総濃度との関係：VPA総濃度(x)の増加とともにPHTの%遊離型分画(y)が増加し、明らかに正の相関を示した ( $y=8.96+0.12x$ ,  $n=84$ ,  $r=0.724$ ,  $p<0.01$ )。

3. 朝服薬前後の総PHT濃度と遊離型PHT濃度の変化は、VPA非併用群に比し、PHT・VPA併用群では服薬2時間後の総PHT濃度が減少したにもかかわらず、遊離型PHT濃度は上昇し、さらに遊離型PHTの%分画はより著明な上昇率を示し、統計的に有意差があった ( $p<0.001$ )。

4. PHTの中毒症状と考えられる運動失調、振戦、嗜眠などを呈した12例の検討：

a. 全例がPHT・VPA併用例であった。

b. 血清総濃度が、一般的に中毒域とみなされている $20\mu\text{g/ml}$ 以上であったのは、この中5例のみであり、他の7例は治療域 ( $10\sim 20\mu\text{g/ml}$ ) であった。

c. PHT%遊離分画は全例で増加し、遊離型PHT濃度は $2.0\mu\text{g/ml}$ を越えていた。

### 考察と結論

本研究はPHTとVPAの結合型および遊離型濃度の測定より、VPAが蛋白結合型PHTと置換して、PHT遊離型濃度を上昇させ、副作用症状を発現させることを示した。このことは、副作用の防止や適量投

与の観点から、遊離型濃度の測定が重要であることを強く示唆している。又、VPA との併用により、PHT の%遊離型分画が上昇し、中毒症状を示すことがあり、総濃度のみの判定には注意を要する。しかし、臨床診療の場で PHT・VPA 併用中の患者全例に両剤の遊離型濃度を測定するのは困難である。VPA 総濃度 (x) と PHT の%遊離型分画 (y) との間には  $y=8.96+0.12x$  ( $n=84$ ,  $r=0.724$ ,  $p<0.01$ ) と正の相関が見ら

れ、これより

$$(\text{推定 PHT\%遊離型分画})=10+\frac{(\text{VPA 総濃度})}{10}$$

を概算し、本研究より得た遊離型 PHT 濃度治療域  $1\sim 2\mu\text{g/ml}$  に従って算出した PHT 総濃度を治療域とみなして、投与量を調整することが、臨床上有用であり、副作用の軽減に役立つであろう。

## 論文審査要旨

本研究は、フェニトインとバルプロ酸の長期併用患者の結合型および、遊離型血中濃度を測定し、アルブミン結合の競合のために、特に遊離型フェニトイン濃度が著増するために、フェニトインの総濃度は不変または低下するにも拘らず、臨床的にフェニトイン中毒症状を発現する危険が生ずる可能性を示唆し、かつその実例の存在を実証した、学術上価値ある研究である。

### 主論文公表誌

てんかん治療におけるフェニトインとバルプロ酸併用時の遊離型フェニトイン濃度測定の意義

東京女子医科大学雑誌 第56巻 第10・11号  
991～997頁 (昭和61年11月25日発行)

### 副論文公表誌

- 1) Partial inhibitory seizures: A report on two cases—(焦点性抑制発作の二症例)  
Brain Dev 6 553～559 (1984)
- 2) An association of subtotal cerebellar agenesis with organoid nevus—A possible new variety of neurocutaneous syndrome—(類臓器母斑に小脳欠損を合併した新しい神経皮膚症候群と思われる一症例)  
Brain Dev 5 503～508 (1983)

- 3) Suppressive action of ACTH on growth hormone secretion in patients with infantile spasms—(点頭てんかん患者における ACTH 療法中の成長ホルモン分泌の抑制作用)

Brain Dev 7 636～639 (1985)

- 4) 持続的腹膜透析法 (CAPD) 施行中のてんかん幼児におけるバルプロ酸の動態について  
小児科臨床 39 60～64 (1986)

- 5) 小児神経セミナー28 神経皮膚症候群  
Medical Way 3 (8) 67～73 (1986)