

(81)

| | |
|-----------|--|
| 氏名(生年月日) | キノ シタ タグ オ 木 下 忠 雄 |
| 本 籍 | |
| 学 位 の 種 類 | 医学博士 |
| 学位授与の番号 | 乙第1159号 |
| 学位授与の日付 | 平成3年2月15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 | Rapid determination of valproic acid without esterification by high performance liquid chromatography (エステル化の操作を必要としない血中バルプロ酸のHPLCによる新迅速測定法) |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 降矢 熒 (副査) 教授 小山 生子, 串田つゆ香 |

論 文 内 容 の 要 旨

目的

Valproic acid (以下 VPA) は近年、抗てんかん薬として臨床領域で広く用いられている。本剤は疾病の性質上長期投与をする為、血中濃度のモニタリングが必須の条件となる。

今回、著者らは高速液体クロマトグラフィー (以下 HPLC) による VPA の迅速測定法を確立し、てんかん患者について応用したところ日常の薬物濃度のモニタリングに使用が可能であることを確認した。

方法

VPA の測定には、Waters 社の ALC/GPC-244 (UV, M441), カラムはステンレス製で逆相分配系, Resolve Spherical C₁₈ (5 μ m), 15 \times 150mm, を 60 $^{\circ}$ C に加温して使用した。

移動相溶媒には、アセトニトリル (AcCN) と水の混液 (30 : 70, % ; V/V) を pH 3.5 に調整し、流量は 1ml/分とした。

対象は血清 200 μ l と AcCN 200 μ l (1 : 1) を混和し、8,000 \times g 5 分間遠心分離後、その上清の 20 μ l をカラムに充填する。

結果及び考察

1) 溶出時間

VPA 標準液の溶出時間は、15.52 分であった。また、VPA 未投与のヒト血清中に VPA 標準液を混和し、その溶出時間を測定した結果 15.72 分とよく一致し、

VPA のピークであることを確認した。

2) 標準曲線

VPA の水溶液を外部標準法にて標準曲線を作製した結果、原点を通り 200 μ g/ml まで直線性を示した。また、VPA 200 μ l/ml の添加回収率は、101.5% と高い正確度を示した。

3) 精密度

市販コントロール血清 50 μ g/ml 濃度の同時再現性を行なったところ、CV=1.97% (n=10), ならびに 100 μ g/ml 濃度では CV=2.57% (n=10) と良好で、また、6 日間にわたる日差再現性度は CV=6.09% と高い精密度を示した。

4) 本法による他剤との同時分離

プリミドン、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、VPA の 5 剤を混和し、本法により分離を行なった結果、それぞれ特異的な溶出時間にピークを示し良好な分離を確認した。

5) 他法との相関

本法と GLC 法および EIA 法との相関は $r=0.913$ (n=20), 回帰曲線 $y=0.851x+0.340$, 後者とのそれは $r=0.955$ (n=20), $y=0.929x+0.865$ と良い相関関係を示した。

6) 血中動態

7 名の患者について、VPA 内服前(早朝)、VPA 内服後 4 時間、8 時間の血中、VPA 濃度を本法により測

定し、最小、最大血中濃度から半減期(T_{1/2})15.46±5.69時間を算出した。多剤併用(CBZ, CLN)の患者ではT_{1/2}が7.5時間となり、一般値8~20時間に比較して低値を示した。抗てんかん薬、特にVPAは年齢、

他剤による誘導などが代謝に影響を与え、半減期や血中濃度の変動するのでモニタリングを実施しながら適切な投薬量、用法を決定する必要がある。

論文審査の要旨

抗てんかん薬として広く用いられているバルプロ酸の血中濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定する場合、従来の測定法は、(1)長時間を要する試料の前処理とエステル化の操作を必要とする、(2)バルプロ酸代謝産物との溶出時間の差が僅少であるため、バルプロ酸の良好な分離が得られないという短所があった。本論文は、移動相溶媒の組成とpHを変えることにより、簡単な試料の前処理のみで、エステル化の操作なしにバルプロ酸の精確な迅速分離測定が可能となったこと、さらに、本法を用いてバルプロ酸の血中動態を明らかにしたものであり、学術上価値あるものと認める。

主論文公表誌

Rapid determination of valproic acid without esterification by high performance liquid chromatography (エステル化の操作を必要としない血中バルプロ酸のHPLCによる新迅速測定法)

東京女子医科大学雑誌 第60巻 第12号
1043-1047頁 (1990年12月25日発行)

副論文公表誌

- 1) 血清トリグリセライド測定法における吸着剤の基礎的検討
臨床検査 20 (3): 65-67, 1976

- 2) 1,3-Bis (tetrahydro-2-furanyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidinedione とその代謝産物の分離同定
臨化シンボ 20 (17): 126-132, 1977
- 3) L-leucyl-3-carboxy-4-hydroxyanilid 基質を用いた血清 leucine aminopeptidase の自動分析法
日臨検自動化会誌 5 (4): 18-20, 1980
- 4) 酸性ホスファターゼ
検査と技術 9 (1): 23-31, 1981
- 5) Pharmacokinetics による抗がん剤の至適投与法の確立
日臨化年会記録 24: 34-38, 1984