

(89)

氏名(生年月日)	ヒラ 平	サワ 澤	キョウ 恭	ヨ 子
本籍				
学位の種類	医学博士			
学位授与の番号	乙第1167号			
学位授与の日付	平成3年3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	Valproic acid の血清遊離型濃度測定の臨床的意義に関する検討			
	第I編: Valproic acid のタンパク結合特性と血清遊離型濃度の検討			
	第II編: ACTH療法・MCT療法時における Valproic acid のタンパク結合の変化及び遊離型濃度と臨床効果の検討			
論文審査委員	(主査) 教授 福山 幸夫 (副査) 教授 野本 照子, 田村 敦子			

論文内容の要旨

研究目的

Valproic acid (VPA)の血清蛋白結合の特性及びその遊離型濃度測定 of 臨床的意義につき検討する。

対象と方法

第I編では、(A). 当科にてVPAで治療中のてんかん患児で、一定条件を満たした延べ101名を対象に、VPA蛋白結合についてScatchard分析を行い、その蛋白結合パラメータを算出した。(B). (A)のパラメータを用い総濃度(Ct)から遊離型濃度(Cf)を予測する式を導出した。(A)とは別のてんかん患者のCt, Cfを測定し、 $Cf/Ct \times 100$ にて求めた遊離型分率(%)の値(F)と、予測式を用いて算出した予測遊離型分率(%)の値(F')を比較し、予測式の有用性を検討した。(C). FがF'より明らかに高い症例につき、その臨床的背景を検討した。(D). (B)の対象患者の内、コンプライアンス、分服回数、採血時期、採血時間など一定条件を満たしたVPA単剤投与例、他剤併用例各々につき、投与量とCt, Cfの関係を検討した。

第II編では、(A). ACTH療法またはMCT療法中の患者でCt, Cfを測定し、それぞれFとF'との比較、F/F'と血清コルチゾル、遊離脂肪酸との関係、これら療法施行前後でのFの変動、さらに投与量とCt, Cfとの関係につき検討した。(B). VPA有効例につき、臨床経過とCfの変動を、さらにVPAの高濃度例につき副作用出現頻度を検討し、至適Cfを推定した。

結果

Scatchard分析の結果、蛋白結合定数は19.1L/mmol, 総結合能28.7L/mmolであり、併用抗てんかん薬や年齢の影響は認められなかった。これらの結合パラメータを用い、Cfを予測する方程式 $Cf(\mu\text{g/ml}) = 0.5 \times [(Ct - 139.9) + \sqrt{(Ct - 139.9)^2 + 29.9 \times Ct}]$ が導出された。この式より、CtからCf, F'を算出したが、実測値とよく一致し、本方程式の有用性が確認された。この式からCt-Cf曲線を求めたが、Ctが80 $\mu\text{g/ml}$ 以上の値ではFおよびCfの急速な上昇が認められた。

一方FがF'に比して高い症例は、低アルブミン血症合併例、ACTH療事例、MCT療事例などであった。投与量-Ct, Cf関係では、投与量が大になると、Ct上昇が鈍化する傾向があったが、Cfとは比例関係が認められた。

またACTH療法中、MCT療法中は、VPAのFは明らかに高く、この傾向はそれぞれコルチゾル、血清遊離脂肪酸の上昇と相関していた。これら高F値の症例では、投与量に比しCtはさほど上昇せず、Cfは十分に上昇していた。

VPA著効4例の発作消失時の服薬前Cf値は21.3 \pm 4.1 $\mu\text{g/ml}$ 、服薬後2時間値31.5 \pm 4.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。眠気、活動性の低下の出現率は、Cf30 $\mu\text{g/ml}$ 台30%、40 $\mu\text{g/ml}$ 台80%、50 $\mu\text{g/ml}$ 以上100%であった。

結論

VPA の F は一般には予測可能であったが、低アルブミン血症例、ACTH、MCT 療法例では予測値に比し

高値で、Cf の測定が必要であった。また、VPA 療法に当っては、Cf を 20—40 $\mu\text{g/ml}$ に保つように投与量を調節すべきと思われた。

論文審査の要旨

てんかんの薬物療法は抗てんかん薬血中濃度モニタリングの導入により、飛躍的に進歩したが、通常は血中総濃度の測定に止まり、生体内での真の作用を発揮する遊離分画に関する研究は極めて少ない。

本研究は、現在最も繁用されている抗てんかん薬バルプロ酸の血清遊離型濃度を測定し、バルプロ酸のタンパク結合特性、遊離型分率に及ぼす各種要因の影響を究明しただけでなく、臨床的効果ならびに副作用との関係を合わせて検討し、遊離型分画血中濃度測定が総濃度測定に比し臨床的意義が遙かに高いことを実証した。

学術上価値ある研究である。

主論文公表誌

Valproic acid の血清遊離型濃度測定 of 臨床的意義に関する検討

第1編：Valproic acid のタンパク結合特性と血清遊離型濃度の検討

第2編：ACTH 療法・MCT 療法時における Valproic acid のタンパク結合の変化及び遊離型濃度の臨床効果の検討

日本小児科学会雑誌 第94巻 第12号
2544-2562頁（平成2年12月発行）

副論文公表誌

- 1) MCLS 再燃時脳炎様症状を呈した1例
臨小児医 32 (4) : 237-242, 1984
- 2) 川崎病の検査所見 頭蓋内合併症
小児内科 17 (5) : 784-790, 1985
- 3) メチルプレドニゾロンパルス療法が著効を示した重症筋無力症眼筋型再発例
東女医大誌 57 (臨増) : 642-646, 1987

- 4) 小児眼筋型重症筋無力症に対するメチルプレドニゾロンパルス療法

日小児会誌 93 (5) : 1101-1107, 1989

- 5) Partial inhibitory seizures: A report on two cases (部分抑制発作を示した2例の報告)
Brain Dev 6 (6) : 1553-1559, 1984

- 6) 白質脳症を伴った T 細胞型急性リンパ性白血病の1剖検例
東女医大誌 57 (臨増) : 654-658, 1987

- 7) 福山型先天性筋ジストロフィー症における骨格筋 CT 所見
日小児会誌 92 (11) : 2389-2397, 1988

- 8) 陰圧人工呼吸器によるネマリンミオパチー児の在宅呼吸管理
脳と発達 20 (5) : 423-428, 1988

- 9) 筋ジストロフィー
小児科診療 51 (4) : 597-603, 1988

- 10) 骨格筋 CT-scan 及び超音波断層法にて異常所見を呈したセントラルコア病姉弟例
脳と発達 22 (1) : 55-60, 1990