

抗てんかん剤の血清，脳脊髄液内濃度および 血清蛋白非結合型濃度について

鈴木 喜八郎
KIHACHIRO SUZUKI

兼子 直
SUNAO KANEKO

高松 幸之進
KOHNOSHIIN TAKAMATSU

弘前大学医学部神経精神医学教室（主任 佐藤時治郎 教授）

（7. IX. 1976 受付）

I. はじめに

近年，抗てんかん剤で治療を受けているてんかん者の血中抗てんかん剤濃度を多くの抗てんかん剤について正確に測定することが可能になってきた¹⁾。ところが種々の報告を通覧してみると，報告者によって血中濃度の数値にかなりの相違がある。これは各報告者の用いた測定手技に相違がある²⁾にしても，そのみでは説明しきれず³⁾，むしろ薬物に対する生体反応の差異や調査対象の取りあげ方の違いによるものが大きいように思われる。一方，同一個体を取りあげてみても他剤の付加投与による薬物相互作用（drug-drug interaction）⁴⁾に基づく血中濃度の変化や個体条件の変動による血中濃度の変化もあり得る⁵⁾。

このような反応差，薬物相互作用並びに個体条件の変動に伴う血中濃度の変化を考えれば，抗てんかん剤による治療にあたっては，血中濃度の経時的測定がぜひとも必要であると考えられる。さらに，抗てんかん剤の血中濃度を頻回に測定することによって発作抑制率を高め得たと述べている Sherwin⁶⁾ら，Lund⁷⁾らの成績をみると，なお更のごとく血中濃度測定の必要性が痛感される⁸⁾。

ところで1974年，Kutt と Penry は各種抗てんかん剤の有効血中濃度を総説の中で設定

しているが，臨床場面を通してみる時に彼らの設定した有効血中濃度はあまりに高すぎるのではなかろうかという印象を著者らは受ける。そこで，日本人では抗てんかん剤の血中濃度はどのような数値を示すのか，まず，その実体をは握するのが先決であると考え，血中濃度と臨床症状との関連を検討して日本人の有効血中濃度を設定するのは，その後の課題であろう。抗てんかん剤は血液中加入すれば，一部は蛋白と結合して蛋白結合型薬物となるが，これは薬理的には receptor sites に到着できず不活性であるので，蛋白非結合型薬物の血中濃度を知ること重要であると思われる。

著者らは以上の二点を主眼として，diphenylhydantoin, primidone, phenobarbital および carbamazepine の血清内濃度，血清蛋白非結合型薬物濃度並びに脳脊髄液内濃度について外国文献の数値と比較しながら報告する。

II. 対象

測定対象は肝，腎に異常を認めないてんかん14例（ミオークロヌステんかん2例を含む），右側々頭部神経膠腫術後患者1例の計15例であり，年齢は18才から44才までの成人である。15例全てが基剤として diphenyl-

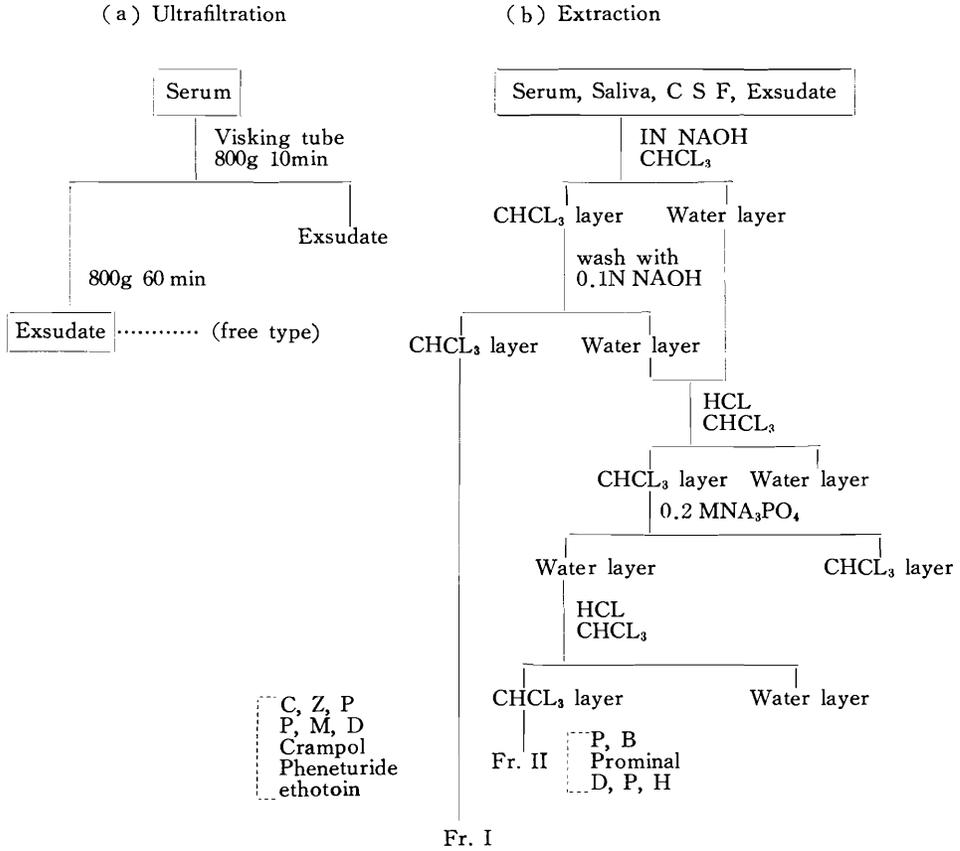


図 1 抗てんかん剤の測定法

hydantoin を投与されているが、そのほかにも他種抗てんかん剤を併用しており、最低2剤は服用している者ばかりである。15例中、入院治療を受けているものは7例で、外来治療を受けているものは8例である。外来患者は全て定期的に通院しており、事前に血中濃度測定を行う旨を伝えてある。また、採血時にあらためて服薬の規則性を確認している。採血は当日の朝に服薬してから3時間後に施行したが、例外として脳脊髄液検査を必要とした3例は午後3時に腰椎穿刺を行ったため採血は服薬後2時間50分に行った。なお、全ての症例は長期間に亘って抗てんかん剤を服用しており、かつ処方変更後少なくとも1週間は経過しているものである。

III. 抗てんかん剤の測定方法

1. 血清蛋白非結合型の分離法

Visking dialysis tube (長さ20cm, 巾3.8cm, 以下VDTと略す) を再蒸留水(pH 6.8) に8時間浸透させた後、表面に付着している水を拭き取り、一端を2重に結索する。採血後、直ちに分離した血清5mlを上記のVDTに入れ、これを20ml遠心管の中に吊しVDTの開口部にゴム栓を詰めこみ、VDTを遠心管に固定する。VDTが含んでいる水を除去するため1回遠心する。このVDTを完全に乾燥してある別の20ml遠心管に移し換え、再び800gで60分間遠心、この間にVDTから透過されたultrafiltrateを血清蛋白非結合型と見做して抗てんかん剤濃度を測定する。

以上の分離操作は室温下 (20~24°C) でなされた。この方法は Borga⁹⁾らの方法を一部変更したものである。なお、健康成人2名の血清について ultrafiltrate 中へ蛋白の漏出がないことを確認している。

2. 抗てんかん剤濃度の測定法

Miyamoto¹⁰⁾らの方法に若干の変更を加えた。血清 (0.5~1 ml), ultrafiltrate (300~400 μl) 並びに脳脊髄液 (2 ml) からの抗てんかん剤の分離操作は図1に示した。それぞれ遠心分離は 3000rpm で行った。Miyamoto らの方法と異なる点は fraction I も trimethylanilinumhydroxyde でメチル化し、carbamazepine の定量を行ったところである。ガスクロマトグラフ (GLC) は島津 GC-4A (FID 装備) を用いた。GLC のカラムは内径 0.3cm, 長さ 200 cm のガラスカラムで、充填剤には chromosorb W (AW-DMCS・60~80メッシュ) を 2% QF-1 で coating したものをを選び、窒素流量 40ml/min., 水素流量 40 ml/min., カラム温度は initial temperature を 180°C に保ち 6°C/min. で昇温させ final temperature が 215°C になるように設定した。以上の条件下での回収率は diphenylhydantoin 97.3%, primidone 88.0%, phenobarbital 90.3%, carbamazepine 102% であった。

IV. 結 果

1. 血清内抗てんかん剤濃度について

a. Diphenylhydantoin (DPH) の血清内濃度

DPH の投与量とその血清内濃度を表1に示した。それによると、DPH 投与量が多くなれば血清内濃度は増加するという傾向は認められるものの投与量と血清内濃度の間にはかなりのバラツキがある。症例を DPH 投与量によって、2 mg/kg 未満 (3例), 2~4 mg/kg 未満 (6例) および 4 mg/kg 以上 (6例) の3群に分けて平均血清内濃度を求めると、それぞれ 4.45, 3.76, 7.81 μg/ml である。投

表 1 Diphenylhydantoin(DPH) の血清内濃度

DPH投与量 (mg/kg/day)	血清内濃度 (μg/ml)
1.6	3.00
1.7	2.40
1.9	7.94
2.0	2.37
2.3	2.55
2.3	2.55
3.1	6.12
3.4	1.11
3.6	7.85
4.0	9.78
4.5	6.40
4.7	4.92
4.8	6.90
5.0	10.07
5.8	8.80

r = 0.413

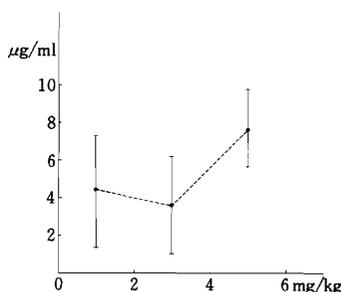


図 2 Diphenylhydantoin の血清内濃度

表 2 Primidome (PMD) の血清内濃度

PMD 投与量 (mg/kg/day)	血清内濃度 (μg/ml)
9.1	4.40
10.2	3.89
10.9	4.60
12.8	5.16
14.0	4.75
15.7	6.54
18.6	8.13
23.1	9.14

r = 0.928

与量 2 mg/kg 未満のものに比べて 4 mg/kg 以上のものが有意に血清内濃度が高い (P < 0.002)。図2のように平均血清内濃度は 4mg/kg の投与量を境にして尻上り状態に上昇しているという結果が得られた。

b. Primidone (PMD) の血清内濃度

PMD は投与量が増加するにつれて血清内

濃度は直線的に上昇しており、PMD 投与量に対する血清内濃度は $0.4/\mu\text{g/ml/mg/kg}$ を示す。投与量と血清内濃度との相関係数は、 0.928 ($\alpha < 0.001$) で強い相関関係にある(表 2)。

ところでPMDを服用すれば体内で phenobarbital (PB) と phenylethylmalonamide に

表 3-1 Phenobarbital (PB) の血清内濃度

PMD 投与量 (mg/kg/day)	PB 血清内濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	PB濃度/PMD濃度
9.1	13.10	2.98
12.8	13.60	2.64
15.7	14.26	2.18
18.6	18.34	2.26
23.1	28.56	3.12

$r = 0.803$

代謝・転換することは広く知られている事実である。PMD は服用しているが、PB の併用を行っていない症例について、PMD 投与量とその代謝産物である PB の血清内濃度との相関をみると相関係数は 0.803 である。また PMD 血清内濃度と PB 血清内濃度の比の平均値は 2.64 ($2.18 \sim 3.12$) である(表 3-1)。

c. Phenobarbital (PB) の血清内濃度

PMD を併用していない 5 例について、PB 投与量とその血清内濃度の関連を表 3-2 に

表 3-2 PB の血清内濃度

投与量 (mg/kg/day)		血清内濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	
PB	DPH	PB	DPH
0.8	1.9	19.64	7.94
1.7	5.0	17.14	10.07
2.3	2.3	12.74	2.55
2.7	4.7	12.72	4.92
5.3	5.8	28.33	8.80

r (PB) = 0.616

r (DPH) = 0.490

示した。PB 投与量が多くなると血清内濃度は逆に低下している。この 5 例は DPH のみを併用しているので、各症例の DPH 血清内濃度を検討したところ、5 例中 2 例が PB 濃

度と DPH 濃度が完全に逆転していた。

d. Carbamazepine (CZP) の血清内濃度
CZP の投与量が増量されても、それと共に CZP 血清内濃度は上昇しないで、濃度は極め

表 4 Carbamazepine (CZP) の血清内濃度

CZP 投与量 (mg/kg/day)	血清内濃度 ($\mu\text{g/ml}$)
3.4	2.33
3.9	1.79
7.6	3.23
12.0	6.50
12.8	2.53
14.5	3.42
14.5	5.15
15.1	4.15
18.6	3.25

$r = 0.219$

て平坦な分布を示す。CZP の投与量が $3.4 \sim 12.0$ mg/kg の 4 例では、投与量の増大に伴い血清内濃度は上昇しているが、反面 $14.5 \sim 18.6$ mg/kg の投与量を受けている 3 例では投与量が増大すると血清内濃度は逆に低下しており、投与量 $10 \sim 15$ mg/kg 未満のところでは血清内濃度は最も高く、投与量と血清内濃度の関係は山型曲線を示すことが認められた(表 4)。

2. 脳脊髄液内濃度および血清蛋白非結合型濃度について

抗てんかん剤の脳脊髄液内濃度 (CSF 濃度と略す) を表 5 に示した。それによると CSF

表 5 抗てんかん剤の髄液内濃度と血清蛋白非結合型 (UF) 濃度

Drug	CSF 濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	UF 濃度 ($\mu\text{g/ml}$)
DPH	1.14 ± 0.69 (3)	0.81 ± 0.37 (8)
PMD	2.77 ± 0.66 (3)	3.53 ± 1.42 (3)
PB	9.03 ± 0.17 (3)	8.95 ± 3.27 (7)
CZP	0.17 ± 0.31 (3)	0.91 ± 0.37 (3)

濃度は薬剤によって一様ではない。また、血清蛋白非結合型濃度 (UF 濃度と略す) も薬剤間で大きな相違を認める。しかしながら、それぞれの抗てんかん剤の CSF 濃度と UF 濃度とを比較すると平均値に有意の差は認め

られず、個々の抗てんかん剤の CSF 濃度は UF 濃度をよく反映しているという結果が得られた。

CSF 濃度並びに UF 濃度の血清内濃度に対する比を百分率で算出したのが表 6 である。

表 6 血清内濃度と髄液内濃度・UF濃度の比(%)

Drug	CSF/serum	UF/serum
DPH	15.93±9.93 (3)	18.38± 9.51 (8)
PMD	53.67±8.04 (3)	52.07±10.79 (3)
PB	51.13±5.06 (3)	48.39±11.05 (7)
CZP	28.07±3.54 (3)	35.77± 4.04 (3)

CSF 濃度の血清内濃度に対する比 (CSF/serumと略す)は DPH 15.93%, PMD53.67%, PB 51.13%, CZP 28.07%である。一方 UF 濃度の血清内濃度に対する比(UF/serumと略す)は DPH 18.38%, PMD 52.07%, PB 48.39%, CZP 35.77%であり CSF/serum と UF/serum は異なっていた抗てんかん剤間では大きな差異があるものの、同一の抗てんかん剤についてみれば、CSF/serum と UF/serum 間には有意の差は認められなかった。なお、PB の CSF の濃度を検索した症例は PMD を併用していないが、UF 濃度は PMD を併用していない 3 例と PB と PMD を併用している 4 例について測定した結果である。前の 3 例の UF/serum は平均 53.8%、後の 4 例のそれは 47.0%で、両者間に有意の差を認めなかったので 7 例を合算して表 6 に示した。

V. 考 察

1. 血清内抗てんかん剤濃度について

DPH の血清内濃度について、Buchthal と Svensmark¹¹⁾は、DPH 投与量が 2 mg/kg 以上では 3.3 μg/ml/mg/kg、2 mg/kg 以下では 1 μg/ml/mg/kg の血清内濃度が得られると述べ、Husby は 4.0 μg/ml/mg/kg(成人)、Stensrud¹³⁾らは 3.5 μg/ml/mg/kg、Viukari¹⁴⁾らは 3.7 μg/ml/mg/kgになると報告している。

1972年に Buchthal と Lennox-Buchthal¹⁵⁾は 3.5mg/kg の投与で 10 μg/kg の血清内濃度を得たと述べている。

著者らの成績は DPH 投与量が 2 mg/kg 未満では 2.5 μg/ml/mg/kg、2~4 mg/kg 未満では 1.3 μg/ml/mg/kg、4 mg/kg 以上では 1.6 μg/ml/mg/kgで、全例の平均値は 1.7 μg/ml/mg/kg¹¹⁾である。Buchthal と Svensmark の成績を比較すると DPH の投与量が 2 mg/kg 以下の症例では著者らの血清内濃度は高いが、2 mg/kg 以上の場合には逆に低値である。全例の平均値 1.7 μg/ml/mg/kg は諸外国の報告 3.5~4.0 μg/ml/mg/kg¹²⁾に比べはるかに低い値である。Husby は DPH 単独投与の症例を投与量によって 5 群に分けて投与量に対する血清内濃度の比を検討しているが、投与量が多くなると比率はかえって低下するという。これも著者らの成績とは一致しない。さらに DPH の投与量によって症例を分けて血清内濃度の平均値とプロットすると 4 mg/kg を境として、尻上りに濃度が上昇する事実を図 2 において示したが、この結果は Eadie¹⁶⁾らの分析結果と同様である。今回、測定対象とした症例は最高で 5.8 mg/kg の投与量であるので尻上りに血清内濃度が上昇するような投与量を服用していた症例の数が極めて少なかったことが、外国文献例に比較して著者らの血清内濃度が低値を示した理由の一つとして挙げられよう。しかし 1 mg/kg の服用から得られる血清内濃度が何故低いのかという疑問には、DPH 単独投与例が今回は無かったため明らかにすることが出来なかった。

次に、DPH 血清内濃度は大きなバラツキを示していたが、これは外国文献でも同様の結果である。Husby は DPH 単独投与の症例について、DPH の慢性投与を受けている者は、平均血清内濃度は変わらないが、経時的にバラツキが大になると報告している。著者らの測定対象も服用期間が長いので、このことが関与しているものと考えられる。その他の因子

としては併用抗てんかん剤による相互作用が考えられよう。DPH 血清内濃度を測定した15例中5例がPBを併用している。この5例は表1のDPH投与量が1.9, 2.3, 4.7, 5.0, 5.8 mg/kgの症例群である。PB併用群のDPH投与量に対する血清内濃度の比は1.96 $\mu\text{g/ml/mg/kg}$ で、他の10例のそれは1.53 $\mu\text{g/ml/mg/kg}$ であるが推計学的には有意の差は認められない。Sulthiamの併用を行っている症例はない。PBとDPHとの相互作用は認め得なかったが、PBを併用していない10例がPMD, CZPなどを併用していることがこれに関係している可能性はあり得る。DPHとPBとの相互作用については、1965年Cucinell²⁰⁾らが肯定的見解を述べて以来、多くの研究がなされて来たが、その結論は統一されていない。Kutt²¹⁾らは単独にDPHの投与を受けている群とPBを併用投与されている群のDPH血清内濃度をそれぞれ測定し、DPH単独投与群が多少、血清内濃度の高いことを認めた。しかし、DPHを服用していた症例にPBを付加したところ、DPHの血清内濃度が上昇した群、低下した群および不変群があるという結果を得た。これからKutt²¹⁾らはDPH代謝に対するPBの影響にはdrug-metabolizing enzymeの活性の賦活化と抑制化の二つがあり、この平衡のいかんによってDPH血清内濃度の変動が決定されると考えている。著者らによればこの見解はDPHとPBの相互作用についての現状をもっとも明確に物語っているものように思える。今回、著者らはDPHとPBの相互作用を認め得なかったが、将来、横断的研究方法よりも縦断的な研究によって、この問題を解明することが必要であると考えている。

次に、PMDの血清内濃度について述べる。PMDの血中内半減期について、Booker²²⁾らは健康人で10~12時間、Gallagher²³⁾らはてんかん患者で平均6.5時間であると述べている。DPHやPBに比較してPMDの半減期ははるかに短い⁸⁾。さらにPMDの慢性投与時では

服用後5時間目に血清内濃度はピークに達する²³⁾。著者らは原則として採血を服用後3時間目に行っている。したがって、血清内濃度が服用後5時間でピークに達することを前提とすれば、著者らの検討した血清内濃度は低値を示している可能性はある。

著者らの成績はPMD投与量9.1~23.1 mg/kgで血清内濃度は3.89~9.14 $\mu\text{g/ml}$ であり、両者の関係は直線性を示し、相関係数は0.928 ($\alpha < 0.001$)であった。また、投与量に対する血清内濃度の比は平均0.41 $\mu\text{g/ml/mg/kg}$ であった。表2には体重1 kg当りの1日服用量を示したが、体重1 kg当りに換算しないで1日当りの投与量で血清内濃度をみると、500 mg投与で4.40 $\mu\text{g/ml}$ 、600 mgで3.89~5.16 $\mu\text{g/ml}$ 、800 mgで6.54~8.13 $\mu\text{g/ml}$ 、1200 mgでは9.14 $\mu\text{g/ml}$ を示しており、Booker²²⁾らの成績より若干低値である。投与量に対する血清内濃度の比について、Gallagher²⁴⁾らは0.55 $\mu\text{g/ml/mg/kg}$ 、Travers²⁵⁾らは0.74 $\mu\text{g/ml/mg/kg}$ であると述べておりDPHほどではないが、著者らが得た結果はやはり若干低値である。

表3-1にはPMDを服用した場合に血清中に存在するPBの濃度を示した。PMDの投与量に対するPBの血清内濃度の比は平均1.13 $\mu\text{g/ml/mg/kg}$ である。この値はTravers²⁵⁾らの1.88 $\mu\text{g/ml/mg/kg}$ とほぼ同じものである。

以上のごとく、著者らの成績は諸外国の研究者の成績と比べてやや低値を示しているが、PMDの半減期が短いため採血時間のずれがある事、DPHを併用している症例である事、PBとphenylethylmalonamideとへの代謝転換率や吸収排泄率が相異している事などの諸因子によるものと考えられるが、PBおよびphenylethylethylmalonamideへの代謝速度が将来検討されるならば、以上挙げた因子の幾つかは消去可能と思われる。

さて、PMD血清内濃度に対するPB血清内濃度の比は平均2.64 (2.18~3.12)であっ

たが、これら5例の症例はいずれもDPHを併用している。Fincham²⁷⁾らは、PMDのみを服用しているてんかん者のPMD血清内濃度に対するPB血清内濃度の比は1.05であり、PMDとDPHを併用しているてんかん者での比は4.35に上昇すると報告している。残念ながら著者らの対象はPMD単独投与例が含まれていないので、著者らが得た比2.64がPMD単独投与例よりも高値であることを確認していないが、Fincham²⁷⁾らの成績が正しいのであればDPHはPMDからPBに転換するのを促進することを意味することになり、両者を併用投与する際に安易にPMDを増量することはPBの副作用・中毒症状を発生させる可能性が大きいことになり、臨床的立場からは今後、十分検討を要する重要な問題であると考えられる。

PBの血清内濃度は5例中1例を除いて、PB投与量とは逆相関を示していた。この5例はDPHの項で述べたようにDPHを併用している症例であるが、当然のこととしてDPHとの相互作用が考慮される成績である。投与量と血清内濃度が逆相関を示す4例のそれぞれについて、表3-2から投与量に対する血清内濃度の比を算出すると、PBは24.55, 10.08, 5.54, 4.72 $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{mg}/\text{kg}$ で、DPHのそれは4.18, 2.01, 1.11, 0.98 $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{mg}/\text{kg}$ となり、PBとDPHの比は平行している。表3-2の結果は縦断的観察ではない。以上の2点からはDPHとPBとに相互作用があるとは言えない。それにしてもなぜ、PBの投与量とPBの血清内濃度が逆相関を示すのかが不明であり、さらに症例を積み重ねて目下、検討中である。

CZPの血清内濃度を測定した結果は、投与量から血清内濃度を推測することがほとんど不可能なほどバラツキが大きいこと、並びに投与量によって症例を分けて、それぞれの血清内濃度を求めると投与量10~15 mg/kg 未満のところで最高値4.40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を得たことを述べた。

Cereghino²⁸⁾らの報告では、てんかん者に1日量200 mg から始め、1日当り200 mg ずつ増量し8日目に1600 mg まで抗てんかん剤を投与し、この間、毎日CZPの血清内濃度を測定した結果、直線的に血清内濃度が上昇したという。このような急性投与の場合には投与量に平行して血清内濃度は上昇するのであろうが、慢性投与の結果、すでに定常状態に達した症例では、事情を異にしていると思われる。Cereghino²⁸⁾らが定常状態に達している症例にCZPを1日当り400~1600 mg を固定投与したところ、約2~6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の血清内濃度を保っていることが分かった。この成績で注目されるのは投与量が2倍になっても血清内濃度は2倍には達しないという点である。Meinardi²⁹⁾によると、CZP 9.5~31.5 mg/kg の投与を受けていて定常状態にあるてんかん者の血清内濃度を検討したところ、投与量の多い症例が必ずしも高い血清内濃度を示していた訳ではないし、数日間から5年間に亘って1日量200 mg を服用していた114例の血清内濃度は0~9.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、バラツキが大きかったことを指摘している。しかし、この大きなバラツキを生ずる理由については明らかなでないと述べている。さらに362検体の血清内濃度をプロットしたMeinardi²⁹⁾の図を参照すると、CZP投与量が17 mg/kg の所に最高血清内濃度(約3.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$)のピークがある山型の曲線²⁸⁾が得られている。Cereghino²⁸⁾ら、Meinardi²⁹⁾の定常状態にある症例でのこれらの成績と著者らの成績とは一致している。また、投与量に対する血清内濃度の比は0.37 $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{mg}/\text{kg}$ になるが、Meinardi²⁹⁾の7例の成績から著者らが算出した約0.28 $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{mg}/\text{kg}$ という値と近似している。

ところで、CZPの血清内濃度が投与量10~15 mg/kg のところにピークがあるという点に関しては、投与量がある量を越えると、腸管から吸収が不十分になるためなのか、あるいは代謝促進が増大するためなのか、その他の因子が関与しているのが不明である。現在

のところ、CZP の代謝産物は7種類ほどあると言われているが、その測定手技は開発されていない²⁹⁾。代謝産物の測定が可能になれば、この原因の一部は解明されるであろうが、現実の問題としては、大量投与を受けしかも低濃度を示す患者の服用期間が長いかどうかを検討することも原因解明の一つの方法ではなかろうかと考えている。

2. CSF 濃度および UF 濃度について

抗てんかん剤は血流内に入ると、体内の全ての部位に分布する。血清内濃度は各組織への移行率、生体内転換率および排泄率によって規定される。血清内の抗てんかん剤は一部は蛋白と可逆的に結合し、bound form となる。bound form は unbound form の storage site としての役割を果たし、unbound form 濃度を出来るだけ一定に保持しようとする³⁰⁾。Receptor sites に到達して薬理学的活性を発揮するのは unbound form であると言われているので、てんかん発作の抑制ならびに副作用や中毒症状の発現には、より直接的に関与すると思われる。また CSF 濃度は中枢神経内抗てんかん剤の濃度を反映するとも言われている³⁰⁾。なお著者らは血清内抗てんかん剤の unbound form の濃度を ultrafiltration 法で測定したので、以下、UF 濃度と同義語として使用する。

さて、DPH, PMD, PB および CZP の CSF 濃度と UF 濃度の平均値には差を認めるものの推計学的には有意差が認められず、UF 濃度と CSF 濃度とはよく一致していることが判明した。Lund²⁾らは DPH の unbound form の分離を23~26°Cの室温下で行った時よりも37°C温度で行う方が unbound form の濃度が1.64倍になると報告しているので、著者らの得た DPH の UF 濃度は体温下であれば、0.81 μ g/ml よりも大きな値になる可能性がある。

前述したように、濃度が薬理学的活性と関係しているのであれば、血清内濃度の中に占める UF 濃度の割合は非常に興味を引かれる

ところである。各種抗てんかん剤の UF/serum を表6に表示したが、DPH の場合は平均18.35%であるが個人差が大きく8.4%から35.1%の間でバラツキを示す。Booker³²⁾らは20~22°Cの室温下で UF 濃度を測定しているが、やはり4~38%というバラツキの大きい成績を得ている。Viukari¹⁴⁾らの成績も平均10.7%であるが、測定値の巾は4.9~31.4%であったという。

PMD では平均52.07%で、40.0%から60.8%の間に散らばっており、DPH ほどではないが、やはりバラツキがある。諸外国の文献によると Troupin³³⁾らは78.0%、Gallagher²⁵⁾らは97%、Aird³⁴⁾らは100%であると報告している。これは著者らの成績52.07%と全く異なっているが、この不一致については著者らの測定手技に問題があったためではないことを PMD の CSF/serum の項目のところで後述する。

PB については42~52%³⁵⁾、43%²³⁾、49.8%³³⁾の UF/serum を示すという外国文献がある。これらの成績と著者らの成績48.39%とはほぼ一致するが、やはり標準偏差が大でバラツキがあることを示している。

CZPについては外国文献は少なく、著者らの知り得た範囲では Troupin³³⁾らの33% (1例)である。平均値35.77%は Troupin らの成績に一致しているが、CZP のバラツキは DPH, PMD, PB 程ではないものの、標準偏差はやはり大きい。

以上、DPH, PMD, PB および CZP の unbound form が血清内抗てんかん剤濃度に占める割合を外国文献を利用して比較検討したところ、PMD のそれが極めて低値を示している事と、PMD 以外の3剤は外国文献にみられる成績と一致している事が判明した。さらに、ここで検討したこれら4種の抗てんかん剤の UF/serum は大きくばらついていゝる事実も指摘した。バラツキの大きいことは Meinardi³⁶⁾も述べているごとく、thyroxine や bilirubin などの生体産生物および併用してい

る種々の抗てんかん剤の血清蛋白への結合に際して生ずる競合、血清蛋白量の相違などの因子が関与するものと思われる。著者らは現在のところ、まず血清蛋白量との関連について検討している。

ところで、抗てんかん剤の場合、いわゆる血液脳関門は透析膜と極めて類似した性質を有しているものと考えられる。したがって、CSF 中の抗てんかん剤は血清中の蛋白非結合型のそれと見做し得ると思われる。

さきに、抗てんかん剤の CSF 濃度と UF 濃度には差異がなく、互いに一方をよく反映していることを表5において述べた。ここでは CSF/serum について考察してみると、表6に示したように CSF/serum と UF/serum は各薬剤とも一致していた。つまり、CSF/serum は血清中の unbound form の割合を示していることになる。

DPH の CSF/serum について、DPH を単独投与されているてんかん者で測定した Lund²⁾らは9.6% (ただし、血清ではなくて血漿で測定している)の値を得ている。これと比較すると他剤を併用している患者での著者らの成績は 15.93% と高値である。他剤併用による CSF/serum の上昇は Lund²⁾らも指摘しているところである。DPH 単独投与例と他剤併用例とを合算した Wilder³⁷⁾らは15.1%であったと報告している。

PMD の CSF/serum は 53.67% で UF/serum と同様に外国文献と比較すると極めて低値である。

Gallagher²³⁾らは113%、Reynolds³⁸⁾らは100%であるという。著者らは PMD 単独の投与ではなくて、少なくとも必ず DPH は併用しているので、逆に CSF/serum と UF/serum は高値を示さなければならないはずである。著者らの成績の相違が上記報告者達の測定手技に劣っているためではないという根拠は、日本人を対象とした宮本³⁹⁾らの測定結果が52.7%で著者らとはほぼ同様の結果を得ている点にある。今後、本邦の他施設で検討した結果が50

%台を示すとすれば、人種差という問題も考慮せざるを得ぬであろう。

PB は著者らでは51.13%、宮本³⁹⁾らは50.5%である。これを諸外国の文献と比較すると、Reynolds³⁸⁾らの約30%、Gallagher²³⁾らの40%ならびに他剤併用例での Troupin¹⁷⁾らの48.1%、Svensmark³⁵⁾らの54%に比べ、他剤併用例の報告値に一致する。

最後にCZPであるが、Meinardi²⁹⁾、Meinardi³⁶⁾らは16.7%、22%であると報告している。他剤を併用した1例は Troupin³³⁾によると33%で、同じく他剤を併用した著者らの28.07%は CZP 単独投与の場合より高値である。

以上、CSF/serum は PMD が外国文献と比較すると極めて低値である事、DPH、PB および CZP は他剤を併用している諸外国の文献とよく一致している事が認められた。各薬剤についてバラツキのあることをいちいち述べなかったが、表6に表示したように標準偏差が大きく、バラツキがあることも明らかである。これらの理由については、PMD の低値の点を除いて、CSF 濃度と深い関係を持っている以上、UF/serum で述べたことと同様であると考えられる。

VI. ま と め

18才から44才までの成人で長期間に亘って抗てんかん剤を服用しているてんかん者14例、側頭部神経膠腫術後患者1例の計15例について、血清内抗てんかん剤濃度、血清蛋白非結合型抗てんかん剤濃度および脳脊髄液内抗てんかん剤濃度をガスクロマトグラフを使用して測定した。なお、15例全てが DPH を基剤として服用しており、その他の抗てんかん剤も必ず併用しており、単独投与例はない。

1. 血清内抗てんかん剤濃度について

Diphenylhydantoin は投与量 4 mg/kg を境として尻上り状に上昇する。しかし、投与量と血清内濃度の間には相関性は認められず、バラツキがあった。投与量に対する血清

内濃度の比は平均 1.7 $\mu\text{g/ml/mg/kg}$ であったが、諸外国の報告よりはるかに低値を示していた。

Primidone の血清内濃度は投与量が増加するに従い直線的に上昇し、濃度と投与量との間には強い相関が認められた。投与量に対する血清内濃度の比は 0.41 $\mu\text{g/ml/mg/kg}$ で、諸外国に比して幾分低目であった。PMD 投与量に対する PMD の代謝産物である phenobarbital の血清内濃度の比は 1.13 $\mu\text{g/ml/mg/kg}$ 、PMD 血清内濃度に対する PB 血清内濃度の比は 2.18~3.12 であった。

PB の投与量と血清内濃度の関連は一定したもののが得られなかった。

Carbamazepine の血清内濃度は投与量に平行することなく、投与量 10~15 mg/kg のところで最高濃度が存在し、この前後の投与量では血清内濃度が低く、いわゆる山型の曲線を示していた。

2. 脳脊髄液内濃度と血清蛋白非結合型濃度について

検討した DPH, PMD, PB および CZP の脳脊髄液内濃度と血清蛋白非結合型濃度とはよく一致しており、互いに一方を反映していた。PMD の脳脊髄液内濃度並びに血清蛋白非結合型濃度の血清内濃度に対する比は本邦での報告とよく一致するが、外国文献と比べ約 2 分の 1 の数値であった。他の 3 剤については外国文献の単独投与報告例よりは高値であった。

以上の血清内抗てんかん剤濃度、脳脊髄液内抗てんかん剤濃度および血清蛋白非結合型抗てんかん剤濃度について、文献的立場から薬物相互作用の問題を含めて若干の考察を加えた。

文 献

- 1) MEIJER, J. W. A., MEINARDI, H., GARDNER-THORPE, C. and VAN DER KLEIJN, E. (ed.) : Methods of analysis of antiepileptic drugs. Excerpta med, (Amst.), 1973.
- 2) Lund, L., BERLIN, A. and LUNDE, P. K.

M. : Plasma protein binding of diphenylhydantoin in patient with epilepsy : Agreement between the unbound fraction in plasma and the concentration in the cerebrospinal fluid. Clin. Pharmacol. Ther., **13** : 196-200, 1972.

3) GALLAGHER, B. B. and BAUMEL, I. P. : Primidone : Biotransformation. In "Anticonvulsant Drugs" edited by Woodbury, D. M., Penry, J. K. and Schmidt, R. P. Raven Press, New York, 1972. p. 361-366.

4) MARTIN, E. W. : Hazards of medication : A manual on drug interaction. Incompatibilities, contraindications, and adverse effects. Lippincott, Philadelphia and Toronto, 1971.

5) 宮本侃治 : "抗てんかん剤の基礎と臨床" 抗てんかん薬測定の進歩と今後の問題点. 脳と発達, **6** : 444-455, 1973.

6) SCHERWIN, A. L., ROBB, J. P. and LECHTER, M. : Improved control of epilepsy by monitoring plasma ethosuximide. Arch. Neurol., **28** : 178-181, 1973.

7) LUND, L. : Anticonvulsant effect of diphenylhydantoin relative to plasma levels ... A prospective three-year study in ambulant patients with generalized epileptic seizures. Arch. Neurol., **31** : 289-294, 1974.

8) KUTT, H. and PENRY, J. K. : Usefulness of blood levels of antiepileptic drugs. Arch. Neurol., **31** : 283-288, 1974.

9) BORG, O., AZARNOFF, D. L., FORSHELL, G. P. et al. : Plasma protein binding of tricyclic antidepressants in man. Biochemical Pharmacol., **18** : 2135-2143, 1969.

10) MIYAMOTO, K., SEINO, M., IKEDA, Y. and YAMAGAMI, H. : Gas chromatographic determination of phenytoin, phenobarbitone, primidone, carbamazepine and pheneturide (or acetyl pheneturide) from the same serum specimen. In "Methods of analysis of anti-epileptic drugs" edited by Meijer, J. W. A., Meinardi, H., Gardner-Thorpe, C. and Van der Kleijn, E. Excerpta medica, (Amst.), 1973. p. 106-110.

11) BUCHTHAL, F. and SVENSMARK, O. : Aspects of the pharmacology of phenytoin (Dilantin) and phenobarbital relevant to their dosage in the treatment of epilepsy. Epilepsia, **1** : 373-384, 1959.

12) HUSBY, J. : Delayed toxicity and serum concentrations of phenytoin. Dan. med. Bull., **10** : 236-239, 1963.

13) STENSRUD, P. A. and PALMER, H. : Serum phenytoin determinations in epileptics. Epilepsia, **5** : 364-370, 1964.

14) VIUKARI, N. M. A. and TAMMISTO, P.

: Diphenylhydantoin as an anticonvulsant: Protein binding and fluctuation of the serum and cerebrospinal fluid levels in forty mentally subnormal epileptics. *J. ment. Defic. Res.*, **13**: 235-244, 1969.

15) BUCHTHAL, F. and LENNOX-BUCHTHAL, M. A.: Diphenylhydantoin: Relation of Anticonvulsant effect to concentration in serum. In "Antiepileptic drugs" edited by Woodbury, D. M., Penry, J. K. and Schmidt, R. P. Raven Press, New York, 1972. p. 193-209.

16) EADIE, M. J., TYRER, J. H. and HOOPER, W. D.: Diphenylhydantoin dosage. *Proc. Aust. Assoc. Neurol.*, **10**: 53-59, 1973.

17) SVENSMARK, O., SCHILLER, P. J. and BUCHTHAL, F.: 5, 5-diphenylhydantoin (Dilantin®) blood levels after oral or intravenous dosage in man. *Acta Pharmacol. et Toxicol.*, **16**: 331, 1960.

18) LOESER, E. W. Jr.: Studies on the metabolism of diphenylhydantoin (Dilantin). *Neurology*, **11**: 424-429, 1963.

19) LASCELLES, P. T., KOCEN, R. S. and REYNOLDS, E. H.: The distribution of plasma phenytoin levels in epileptic patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **33**: 501-505, 1970.

20) CUCINELL, S. A., CONNEY, A. H., SAN-SUR, M. S. et al.: Drug interaction in man: Lowering effect of phenobarbital on plasma level of bishydroxycoumarin (Dicumarol®) and diphenylhydantoin (Dilantin®). *Clin. Pharmacol. Ther.*, **6**: 420-429, 1965.

21) KUTT, H., HAYNES, J., VEREBELY, K. et al.: The effect of phenobarbital on plasma diphenylhydantoin level and metabolism in man and in rat liver microsomes. *Neurology*, **19**: 611-616, 1969.

22) BOOKER, H. E., HOSOKAWA, K., BURDETTE, R. D. et al.: A clinical study of serum primidone levels. *Epilepsia*, **11**: 365-402, 1970.

23) GALLAGHER, B. B. and Baumel, I. P.: Primidone: Absorption, distribution and excretion. In "Anticonvulsant drugs" edited by Woodbury, D. M., Penry, J. K. and Schmidt, R. P. Raven Press, New York, 1972. p. 357-359.

24) GALLAGHER, B. B., and BAUMEL, I. P.: Diphenylhydantoin and primidone: serum concentration, distribution and toxicity in a large population of epileptic patients. *Neurology*, **21**: 394, 1971.

25) TRAVERS, R., GALLAGHER, B. B. and REYNOLDS, E. H.: Factors affecting in a group of epileptic patients. *Trans. Amer. Neurol. Ass. in Press* (文献3より引用)

26) HUISMAN, J. W.: Metabolisme en werk-

ing van het antiepilepticum primidon bij de mans. Thesis, University of Amsterdam, 1967.

SVENSMARK, O. and BUCHAL, F.: Determination of serum levels in drug therapy. In "Handbook of Clinical Neurology" edited by Vinken, P. J. and Bruyn, G. W. North-Holland Pub. Co., Amsterdam, 1974. p. 694 より引用.

27) FINCHAM, R. W., SCHOTTELIUS, D. D. and SAHS, A. L.: The influence of diphenylhydantoin on primidone metabolism. *Arch. Neurol.*, **30**: 259-262, 1974.

28) CEREGHINO, J. J., VAN METER, J. C., BROCK, J. T. et al.: Preliminary observations of serum carbamazepine concentration in epileptic patients. *Neurology*, **23**: 357-366, 1973.

29) MEINARDI, H.: Carbamazepine. In "Antiepileptic drugs" edited by Woodbury, D. M., Penry, J. K. and Schmidt, R. P. Raven Press, New York, 1972. p. 487-496.

30) AIRD, R. B. and WOODBURY, D. M.: The management of epilepsy. Charles C Thomas, Illinois, 1974. p. 152-155.

31) KEEN, P.: Effect of binding to plasma protein on the distribution, activity, and elimination of drugs. In "Handbook of Experimental Pharmacology" Vol. 28/Part 1, edited by Brodie, B. B. and Gillette, J. P. Springer-Verlag, Berlin, 1971. p. 213.

32) BOOKER, H. E. and DARCEY, B.: Serum concentrations of free diphenylhydantoin and their relationship to clinical intoxication. *Epilepsia*, **14**: 177-184, 1973.

33) TROUPIN, A. S. and FRIEL, P.: Anticonvulsant level in saliva, serum, and cerebrospinal fluid. *Epilepsia*, **16**: 223-227, 1975.

34) AIRD, R. B. and WOODBURY, D. M.: The management of epilepsy. Charles C Thomas, Illinois, 1974. p. 208.

35) AIRD, R. B. and WOODBURY, D. M.: The management of epilepsy. Charles C Thomas, Illinois, 1974. p. 195.

36) MEINARDI, H., VAN DER KLEIJN, E., MEIJER, J. W. A. et al.: Absorption and distribution of antiepileptic drugs. *Epilepsia*, **16**: 353-365, 1975.

37) WILDER, B. J., STREIFF, R. R. and HAMMER, R. H.: Diphenylhydantoin: Absorption, distribution, and excretion: Clinical studies. In "Antiepileptic drugs" edited by Woodbury, D. M., Penry, J. K. and Schmidt, R. P. Raven Press, New York, 1972. p. 141-142.

38) REYNOLDS, E. H., MATTSON, R. H. and GALLAGHER, B. B. et al.: Relationships between serum and cerebrospinal fluid anticonvulsant drug and folic acid concentrations in epi-

leptic patients. *Neurology*, **21**: 394, 1971.

39) MIYAMOTO, K., SEINO, M. and IKEDA, Y.: Consecutive determination of the levels of twelve antiepileptic drugs in blood and cereb-

rospinal fluid. In "Clinical pharmacology of anti-epileptic drugs" edited by Schneider, H., Janz, D., Gardner-Thorpe, C. et al. Springer-Verlag, Berlin, 1975, p. 323-330.

**THE CONCENTRATION OF ANTIEPILEPTICS IN SERUM,
CEREBROSPINAL FLUID
..... PRELIMINARY REPORT**

By

KIHACHIRO SUZUKI, SUNAO KANEKO and KOHNOSHIN TAKAMATSU

*Department of Neuropsychiatry, Hirosaki University School of
Medicine (Director : Prof. T. SATO), Hirosaki, Japan*

Because of possible racial difference of antiepileptic drug level, total and unbound fraction in serum, being crucially important as an anticonvulsant action, the authors stressed the importance of measuring the concentration of drug level, namely total as well as unbound fraction in serum and in CSF on Japanese patients.

The samples were obtained 3 hours after taking the antiepileptic drugs from 15 adult epileptics who have been on long term medication and analysed by gas-chromatography for diphenylhydantoin (DPH), primidone (PMD), phenobarbital (PB) and carbamazepine (CZP).

1. The total concentration of the antiepileptics in serum. DPH concentration remained at about 4 $\mu\text{g/ml}$ in patients taking the dosage 1.6-3.6 mg/kg/day. When the oral dosage of DPH was increased above 4 mg/kg/day, the total serum level disproportionately increased to 10 $\mu\text{g/ml}$. The serum level of PMD showed a linear increase in proportion to the oral dosage. PB concentration was widely scattered independent of the oral dosage. But PB level derived from PMD was similar to the results of PMD itself. When CZP was administered in the dosage of 3.4-12.0 mg/kg/day, the concentration of CZP was slightly increased. In spite of increasing the oral CZP dosage to 18.6 mg/kg/day, however, CZP concentration in serum was not altered.

2. The ratios of concentration in CSF and unbound fraction to total concentration in serum were as follows : 15 and 18 % for DPH, 53 and 52 % for PMD, 51 and 48 % for PB, and 30 and 35 % for CZP. There were no statistical differences between the CSF concentration and serum concentration in these antiepileptic drugs.

(Autoabstract)