

## 血清抗てんかん剤の日内変動

—その測定の臨床上の意義—

本 間 博 彰

**抄録** 入院治療中のてんかん患者19名を対象に、血清抗てんかん剤濃度の日内変動を調べた。血清抗てんかん剤 (Phenytoin (PHT), Carbamazepine (CBZ), Phenobarbital (PB)) の日内変動のパターンと最低及び最高血清濃度 (Cmin, Cmax) を生じる時間と日内変動の大きさを検討した。ついで診療時間における外来患者の血清濃度を入院患者の血清濃度の日内変動と比較検討した。血清濃度の測定には酵素免疫法を用いた。①日内変動のパターンは PHT, PB では変動の小さな平坦なパターンを示す。一方 CBZ では変動が大きく、個々の症例で異なったパターンを示す。② PHT, CBZ では血清濃度は早朝第1回目服薬前に Cmin を示し、6時間から8時間後に Cmax を示す。PB では Cmin, Cmax の出現時間はかなり変動する。③ 外来患者では、診療時間における血清濃度は Cmin, Cmax の間にあり、PHT の場合は変動が小さいために Cmin に近い値を示す。

弘前医学 35 : 465—471, 1983

**KEY WORDS** : diurnal variation      antiepileptic drug  
serum level

### A STUDY ON DIURNAL VARIATION OF SERUM LEVEL OF ANTIEPILEPTIC DRUGS

—Clinical Significance of Measurement of Diurnal Variation—

HIROAKI HOMMA

**Abstract** Diurnal variations of serum levels of antiepileptic drugs (AED) were studied in inpatients with epilepsy. The pattern of diurnal variation of AED [phenytoin (PHT), carbamazepine (CBZ), phenobarbital (PB)] and the appearance time of minimum and maximum serum level (Cmin, Cmax) were investigated, and the following results were obtained.

① The pattern of diurnal variation of PHT and PB was found to be rather small and flat while that of CBZ was large and varied from patient to patient.

② The Cmin of PHT and CBZ was obtained just before the morning dose and the Cmax was obtained 6 to 8 hours after the morning dose. The appearance time of Cmin and Cmax of PB varied from patient to patient.

③ The serum level of CBZ and PB in the samples obtained from outpatients at about 10 am (consultation time) was in between the Cmin and the Cmax. The serum level of PHT was similar to the value of Cmin, and this similarity could be due to the small diurnal variation of the drug.

Hirosaki Med. J. 35 : 465—471, 1983

弘前大学医学部神経精神医学教室 (主任 佐藤時治  
郎教授)  
昭和58年5月28日受付

Dept. of Neuropsychiatry, Hirosaki Univ. Schl.  
of Med. (Director : Prof. T. SATO), Hirosaki,  
Japan

Received for publication, May 28, 1983

## I. 序 言

抗てんかん剤（以下 antiepileptic drug : AED と略す）の体液内濃度の測定が比較的容易になされるようになって以来、てんかん患者の診療には、体液内濃度、特に血清濃度の測定は不可欠の検査となり、すでにこれらに関する多数の報告がなされている。さらに最近では有効治療濃度が具体的に位置づけられてきており、こうした知見が、てんかん患者<sup>3,5,10,13)</sup>の治療場面でも次第に生かされつつある。

ところで、外来患者は一般に午前中に診療が行われ、多くの場合、午前9時頃より12時頃の時間帯に採血が行われているものと考えられる。したがって、この時間帯の血清濃度が、AED 服薬量の指標、ならびに副作用防止の指標とされることが多い。しかし、これは、あくまでも1日の薬物動態の一断面にすぎず、効果的な発作抑制や副作用防止を考えるならば、24時間内における薬物動態を正確に把握しておく必要があると思われる。また、てんかん患者が発作抑制後も比較的長期にわたって規則的な服薬を続けなければならない現状を考えると、発病もないてんかん患者や、発作が未だ十分に抑制されていない患者の場合には、中枢神経系の精査と服薬量の決定のために短期入院を試みることも望ましいと思われる。ところで、小児と成人とは、薬剤の吸収、代謝、排泄に差があり、AED においても配慮がなされる必要性があり、以上の観点から入院治療を受け規則的に服薬がなされた13歳以上の患者を対象としてAED の日内変動を検討した。

## II. 対象と方法

弘前大学医学部神経精神科および関連施設に入院中のてんかん患者19名（男12名、女7名）を対象とした。平均年齢は26歳（14～76歳）となっている。なお、いずれも肝・腎機能に異常を認めない症例であり、採血に協力の得られた患者を対象としている。検討した

薬剤は Phenytoin (PHT), Carbamazepine (CBZ), Phenobarbital (PB) の3剤である。処方内容は PHT 単独投与例2名, CBZ 単独投与例4名, PHT, PB 併用例4名, PHT, CBZ 併用例3名, PHT, CBZ, PB 併用例2名, PHT, CBZ, Primidon 併用例6名である。服薬回数は1日3回（服薬時間は午前7時30分, 午前11時30分, 午後4時30分）の症例に限定した。

次に検査方法であるが、処方変更後2週間を経て検査を施行した。入院中の患者ではあるが、検査の目的から服薬の時刻は正確を期した。採血は早朝第1回目服薬直前に開始し、以後は2時間おきに採血をした。1日の間に12回採血し、24時間モニターが可能であった症例は5例、1日8回採血した症例は14例である。検体総数は272検体であった。血清濃度の測定には、主に酵素免疫測定法 (Emit) を用いた。特に酵素免疫測定法では測定できない範囲の検体は、あらかじめ兼子の方法<sup>4)</sup>によるガスクロマトグラフィー法で測定した。

## III. 結 果

年齢により薬剤の吸収と排泄には差異の存在<sup>11)</sup>することが知られているので、本報告では13歳以上の患者を対象に血清濃度の日内変動を分析した。

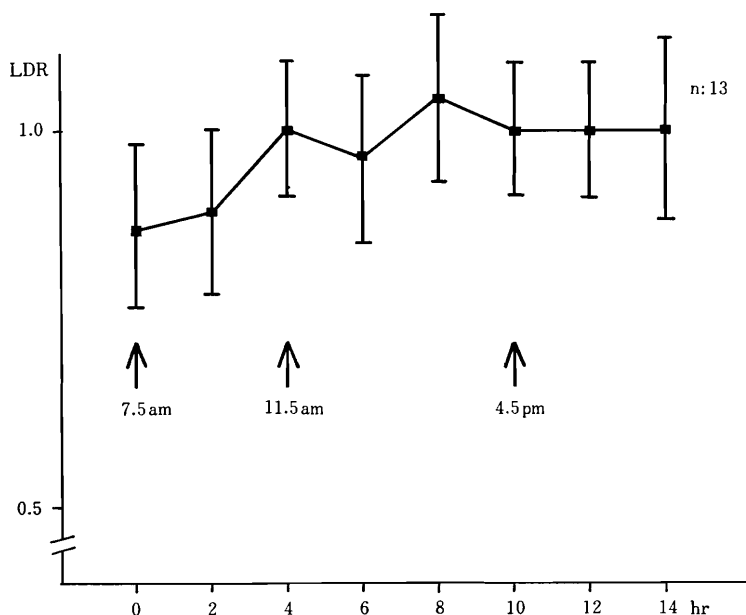
### 1) Phenytoin (PHT)

Phenytoin (PHT) を服用している患者は単独服用例、多剤服用例をあわせて13例である。表1は13例の血清濃度の日内変動を示したが、体重、服薬量の差異による変動を除外するため、数値はすべて、濃度-用量比 ( $\mu\text{g}/\text{ml} \div \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ ; LDR) を用いて表示した。したがって2時間ごとの血清濃度はLDR に換算して示されている。なお13例中4例は12回採血、つまり24時間モニターした症例で、9例は8回採血した症例であり、平均服薬量は、 $3.33 \text{ mg}/\text{kg}$  ( $1.76 \sim 6.15 \text{ mg}/\text{kg}$ ) であった。12回採血群4例で、1日の

**Table 1** Diurnal variation of antiepileptic drug

|     | n  | 0            | 2            | 4            | 6            | 8            | 10           | 12           | 14           |
|-----|----|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| PHT | 13 | 0.87<br>0.11 | 0.89<br>0.11 | 1.00<br>0.09 | 0.96<br>0.11 | 1.05<br>0.12 | 0.99<br>0.09 | 0.99<br>0.10 | 1.00<br>0.12 |
| CBZ | 12 | 0.67<br>0.10 | 0.74<br>0.11 | 0.76<br>0.11 | 0.85<br>0.10 | 0.85<br>0.10 | 0.84<br>0.11 | 0.84<br>0.11 | 0.77<br>0.10 |
| PB  | 4  | 7.20<br>1.72 | 7.55<br>2.18 | 7.88<br>2.26 | 7.24<br>1.86 | 8.47<br>2.62 | 7.28<br>1.96 | 7.37<br>1.95 | 0.53<br>1.89 |

単位は Level Dose Ratio に換算し、上段は平均値、下段は標準誤差を示した。早朝第1回目服薬直前を“0”とし2時間毎の採血時間を各々2, 4……14と表わした。



**図 1** Diurnal variation of phenytoin-level.  
縦軸には Level Dose Ratio を表わし、横軸には早朝第1回目服薬時からの時間経過を表わす。図中 7.5 am, 11.5 am, 4.5 pm は服薬時刻を表わす。

中で血清濃度が最も低い値を示す時間（この時の血清濃度を Cmin と表わす）は、早朝第1回目服薬前となる。血清濃度の最高値（これを Cmax と表わす）は、第1回目服薬後6時間から10時間を経て出現する。それ以後の血清濃度は徐々に低下して、14時間から16時間後に再び漸増するが、Cmax には到らない。以上の結果を8回採血群でみると、Cmin は2例の場合、第1回目服薬後2時間後に出現し、7例で第1回目服薬前に出現す

る。Cmax は4時間から12時間を経て出現している。

次に表1の13例を採血時間ごとに LDR の平均値と標準誤差を用いて、日内変動をパターン化したのが、図1である。横軸は早朝第1回目服薬直前を“0”とし、その後の時間経過を示してある。一方縦軸には LDR を示してある。また1日3回の服薬時間をそれぞれ矢印で図示した。日内変動のパターンは本報告での服薬条件下では、図のようなパタ

Table 2 Various pharmacokinetic data of antiepileptic drugs

|     | n  | C - C<br>max min<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | Median<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | Variation<br>(%)    | C - C<br>max 2hr<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | C - C<br>max 4hr<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | C - C<br>2hr min<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | C - C<br>4hr min<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) |
|-----|----|--|--------------------------------|---------------------|--|--|--|--|
| PHT | 13 | 1.13<br>(0.5-2.0)                        | 3.10<br>(1.6-5.0)              | 41.4<br>(17.0-100)  | 0.68<br>(0.3-1.4)                        | 0.3<br>(0-1.3)                           | 0.25<br>(0-1.1)                          | 0.55<br>(0-2.0)                          |
| CBZ | 12 | 2.70<br>(0.6-6.0)                        | 6.65<br>(2.8-13.6)             | 44.0<br>(18.8-66.7) | 1.76<br>(0.4-5.3)                        | 1.49<br>(0-4.2)                          | 0.87<br>(0-1.7)                          | 1.0<br>(0-2.3)                           |
| PB  | 4  | 3.80<br>(0.9-7.7)                        | 15.18<br>(8.9-23.5)            | 22.3<br>(10.1-32.8) | 2.5<br>(0.3-6.3)                         | 1.6<br>(0-4.2)                           | 1.33<br>(0.7-2.5)                        | 2.23<br>(0.7-3.5)                        |

PHT, CBZ, PB の3剤につき各々 Cmax-Cmin, Median, Variation, Cmax-C2hr, Cmax-C4hr, C2hr-Cmin, C4hr-Cmin の項目について、上段には血中濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ ) の平均値を示し、下段はその変動域を示した。

ーンをとる。表2は表1に示した13例を各々 Cmax-Cmin Median [(Cmax+Cmin)/2], Variatin [100×(Cmax-Cmin)/Median] Cmax-C2hr, Cmax-C4hr, C2hr-Cmin, C4hr-Cmin の項目について示したものである。Cmax-Cmin は日内変動差であり、Median は Cmax, Cmin の中間値である。Variation は日内変動差を中間値で除し、百分率で表わし、日内変動の指標となる。C2hr, C4hr は、第1回目服薬後2時間後、4時間後の血清濃度をあらわし、Cmax-C2hr は日内変動の最高値と服薬後2時間(本報告の場合では午前9時30分に当たる)の血清濃度との差であり、C2hr-Cmin は、服薬後2時間の血清濃度と最低値の差である。C4hr の場合は11時30分にあたり、上記と同じ趣旨である。PHT 服薬の場合、Cmax-Cmin は平均で 1.13  $\mu\text{g/ml}$  (0.5~2.0  $\mu\text{g/ml}$ )、Median は平均で 3.1  $\mu\text{g/ml}$  (1.6~5.0  $\mu\text{g/ml}$ ) であった。また Variation は41% (10~100%)、Cmax-C2hr, Cmax-C4hr は各々 0.68  $\mu\text{g/ml}$  (0.3~1.4  $\mu\text{g/ml}$ )、0.3  $\mu\text{g/ml}$  (0~1.3  $\mu\text{g/ml}$ ) であった。C2hr-Cmin, C4hr-Cmin は各々 0.25  $\mu\text{g/ml}$  (0~1.1  $\mu\text{g/ml}$ )、0.55  $\mu\text{g/ml}$  (0~2.0  $\mu\text{g/ml}$ ) であった。

### 2) Carbamazepine (CBZ)

Carbamazepine (CBZ) を服用している患者は12例で、単独服用例5例、多剤併用例7

例である。24時間モニターした症例は3例である。PHT と同様に LDH に換算し、表2に表わした。3例の日内変動から、Cmin は早朝第1回目服薬前に出現し、Cmax は12時間から14時間後に出現している。それ以後は漸減してゆくのがわかる。これを8回採血群でみると、Cmin は早朝第1回目服薬前に出現し、Cmax は6時間から12時間後に出現している。また12例の平均服薬量は、10.4 mg/kg (2.1~16.0 mg/kg) であった。次に12例の日内変動を PHT と同様にパターンに表わしたのが、図2である。

次に PHT の場合と同様、表1の12例を各々表に示された項目について結果をしるす。Cmax-Cmin は平均で 2.7  $\mu\text{g/ml}$  (0.6~6.0  $\mu\text{g/ml}$ )、Median は 6.7  $\mu\text{g/ml}$  (2.8~13.6  $\mu\text{g/ml}$ )、Variation は 44.0% (18.8~66.7%) であった。Cmax-C2hr, Cmax-C4hr は各々 1.76  $\mu\text{g/ml}$  (0.4~5.3  $\mu\text{g/ml}$ )、1.49  $\mu\text{g/ml}$  (0~4.2  $\mu\text{g/ml}$ ) であり C2hr-Cmin, C4hr-Cmin は各々 0.87  $\mu\text{g/ml}$  (0~1.7  $\mu\text{g/ml}$ )、1.1  $\mu\text{g/ml}$  (0~2.3  $\mu\text{g/ml}$ ) であった。

### 3) Phenobarbital (PB)

Phenobarbital (PB) を服薬している患者は4例で、いずれも多剤併用例である。3例が24時間モニターした症例である。Cmin は各々、早朝第1回目服薬前や、2時間後や、あるいは20時間後とさまざまな時間帯に出現

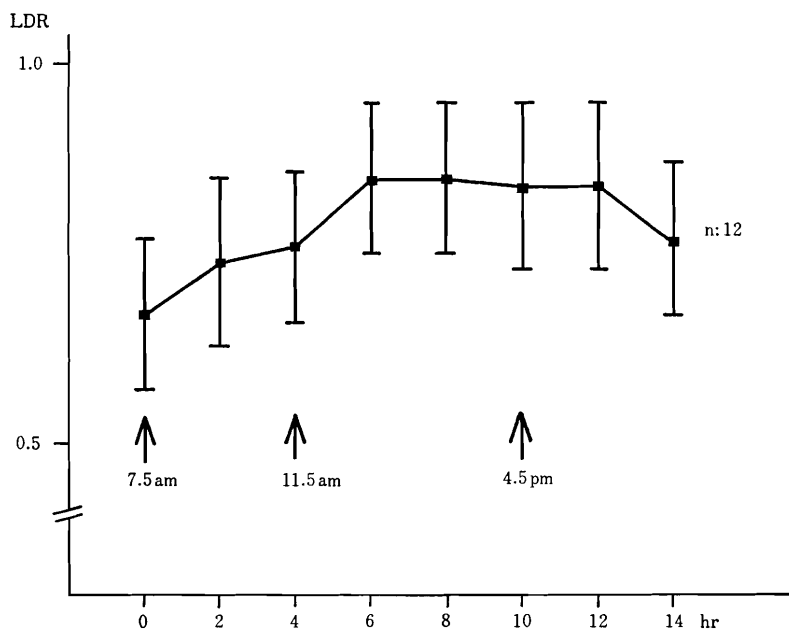


図 2 Diurnal variation of carbamazepine-level.  
図 1 を参照.

していた。Cmax は、Cmin と同様でかなりバラつき、2 時間後、6 時間後、14 時間後に出現していた。次に PHT, CBZ と同様、表 1 の 4 症例を各々前述の項目について分析してみると、表 4 に示したように、Cmax-Cmin は  $3.8 \mu\text{g/ml}$  ( $0.9 \sim 7.7 \mu\text{g/ml}$ ) とややバラつきがあるが、Median が  $15.18 \mu\text{g/ml}$  ( $8.9 \sim 23.5 \mu\text{g/ml}$ ) で、結局 Variation が 22.3% ( $10.1 \sim 32.8\%$ ) と比較的小さな数値を示している。Cmax-C2hr, Cmax-C4hr は各々、 $2.50 \mu\text{g/ml}$  ( $0.3 \sim 6.3 \mu\text{g/ml}$ ),  $1.60 \mu\text{g/ml}$  ( $0 \sim 4.2 \mu\text{g/ml}$ ) で、C2hr-Cmin, C4hr-Cmin は各々、 $1.33 \mu\text{g/ml}$  ( $0.7 \sim 2.5 \mu\text{g/ml}$ ),  $2.23 \mu\text{g/ml}$  ( $0.7 \sim 3.5 \mu\text{g/ml}$ ) となった。

#### IV. 考 察

これまでに AED の日内変動を扱った論文は少なく、日内変動の採血時間やその間隔についての見解も報告者によって種々異なっている。臨床的には Cmax, Cmin が出現す

る時間が問題であるが、Cmax つまりピークの出現するまでの時間は、服薬後短時間で変動するので、著者は第 1 回目服薬直前から 2 時間の間隔で採血を行い日内変動を詳しく調べた。Cmax, Cmin の出現する時間帯は、本報告のごとき服薬時間 (7:30 am, 11:30 am, 4:30 pm) の方法では、PHT, CBZ の二剤に関しては、12 回採血した症例から、Cmin は第 1 回目服薬の前後に、Cmax はそれから遅くとも 14 時間後までに出現することが明らかになった。この事実から日内変動は 8 回採血によっても十分に把握できるといえる。なお PB に関しては今回の報告では 4 例のみの検討をしたが、Cmax, Cmin の出現する時間帯にかなりの差違があり、PHT, CBZ でみられた結果はあてはまらないようである。

次に各 AED の日内変動について検討する。

PHT では、Cmin の出現する時間は、第 1 回目服薬前後に、Cmax は 8 時間前後にそ

れぞれ出現する。Cmax と Cmin の差、つまり日内変動差は平均で  $1.1 \mu\text{g/ml}$  と小さな値を示したが、Variation から見ると41%の変動を示している。Variation は10%から100%まで、幅広いバラつきを有するが、高値を示すものは血清濃度の低い症例であった。個々の症例を各々、比較検討してみると、全体に平坦なパターンを示すのが PHT の特徴であると思われる。本論文の対象患者は一般に PHT の服薬が少ないので、かくのごとく日内変動が小さくなったのかもしれない。この点について酒井<sup>9)</sup>らは Dyphenylhydantoin (phenytoin) の血清濃度は日内変動差が小さく、ほぼ一定の値をとるが、通常の治療量では半数以上が有効血清濃度に達していないと報告しているが、著者と同様の見解と考えられる。外国においては、STRANDJORD<sup>14)</sup>らは PHT の1日1回服薬法に触れ、その中で PHT の変動が最も少ないと指摘している。他の報告者<sup>1)</sup>も PHT に関して同様の報告をしている。Cmax, Cmin に関しては、STRANDJORD<sup>14)</sup>は1日1回投与例と2回投与例を試みて、1回投与例では Peak (Cmax) は服薬後4時間後に出現し、2回投与例では Lowest level (Cmin) は19例中13例に早朝8時に出現し、6例に夕方5時に出現したと述べている。著者の観察した症例では、Peak は2つあり、最初の Peak は第1回目服薬後4時間後に出現している。図の最初の Peak は、おそらく第1回目服薬による Peak であり、Cmax は2回目の服薬による効果が加わって出現したものと思われる。

CBZ についての日内変動の報告は現在の所2、3の報告に限られている。CBZ も PHT と同様 Cmin の出現時間は第1回目服薬前後にみられ、Cmax は6時間から12時間後にかけて比較的異なった時間帯に出現する。日内変動差は平均で  $2.7 \mu\text{g/ml}$  ( $0.6 \sim 6.0 \mu\text{g/ml}$ ) となり、CBZ の有効治療濃度からみると変動も大きく、かつバラつきも大きい。個々の症例について検討してみると症例

によっては、その変動パターンに差が認められ、かつ Cmax の出現時間に差があり、この傾向は PHT とは異なる所である。CBZ の日内変動に関して、小倉<sup>7)</sup>の報告では、1日4回採血して日内変動を調べ、日内変動はほとんど認めなかったとしているが、著者と結果を異にする。また久郷<sup>8)</sup>らは、早朝空腹時血清濃度 (Cs) と服薬後3時間後の血清濃度 (Cr) を比較し、Cr/Cs Ratio が CBZ では159.3%となり、他の AED と比べて、3時間後の血清濃度が変動すると指摘している。このことは、CBZ では日内変動が大きくなるものと解釈できる。

PB では Cmax, Cmin の出現する時間がかかなりバラつく結果となったが、この点については今後症例を増やして検討してみる必要がある。ところで Cmax と Cmin の差は平均で  $3.8 \mu\text{g/ml}$  であるが、その範囲は  $0.9 \sim 7.7 \mu\text{g/ml}$  と比較的バラつきがみられた。しかし Variation をみると22.3% ( $10.1 \sim 32.8\%$ ) と、PHT, CBZ に比べて小さな値であり、また PB の有効治療濃度を考えると、PB は比較的日内変動の小さな薬剤といえる。酒井<sup>9)</sup>らの報告によると PB は、血清濃度が早朝、夜間にかけて高く、昼間は低い、いわゆる谷型を示すが、日内変動は60~80%<sup>6)</sup>で著明であると報告している。また、風祭<sup>6)</sup>らの報告では、採血時間の如何にかかわらず、きわめて恒常的であるとされている。報告者によってかなり違いがあるが、著者の結果では、PB は日内変動は小さいが、併用薬剤の影響を受けやすいものと推定された。又採血時間の間隔の違いも結果に影響を与える可能性はある。

ところで午前9時頃より12時頃までの時間帯は、てんかん患者の外來診療を行う上で重要な時間帯であり、この時間に採血された AED の血清濃度を発作抑制ならびに副作用防止の指標として取りあげることがきわめて妥当であると考えられる。このため著者は服薬後2時間値 (著者の症例では午前9時30分

値となる)と4時間値(同じく午前11時30分値)をCmax, Cminと比較検討してみた。PHTでは2時間値との比較,つまりCmax-C2hr, C2hr-Cminは各々平均で0.68 $\mu$ g/ml, 0.25 $\mu$ g/mlであった。4時間値との比較, Cmax-C4hr, C4hr-Cminは各々平均で0.3 $\mu$ g/ml, 0.55 $\mu$ g/mlであった。日内変動差が小さいため,これらの値も小さくなっている。CBZでは2時間値との比較は各々1.76 $\mu$ g/ml, 0.87 $\mu$ g/mlであり,4時間値とは,1.49 $\mu$ g/ml, 1.10 $\mu$ g/mlとなり,PHTと比してかなり大きくなる。PBでは2時間値との比較は2.50 $\mu$ g/ml, 1.33 $\mu$ g/mlとなり,4時間値とは1.60 $\mu$ g/ml, 2.23 $\mu$ g/mlとなる。以上の数値で明らかなように,日常の外来診療で使用する時間帯の血清濃度は,薬剤によってはかなりの幅を有して,Cmax, Cminの中間に位置している。よって,血清濃度を発作抑制,副作用防止のモニターとして使用する場合は,上述のような濃度値の幅を考慮に入れて判断する必要がある。

序言で触れたが,小児と成人では薬剤の吸収,代謝・排泄に差があるため,今回は成人に限って日内変動を調べ報告した。小児については別の機会に報告することとしたい。なお,日内変動は成人においてもかなり個人差があり,その服薬条件もそれぞれ異なっているので,各患者について,できれば一度は日内変動を検査し,その個人の変動パターンをつかんでおくことが治療上有益と考える。

稿を終えるにあたり,御指導いただいた佐藤時治郎教授,兼子直博士に厚く感謝いたします。

なお本論文の要旨は第21回日本神経学会総会で発表した。

## 文 献

- 1) BUCHANAN, R. K., KINEL, A. W., COULET, I. R. et al. : The metabolism of Diphenylhydantoin(Dilantin)following once daily administration. *Neurology*, **22** : 126-130, 1972.
- 2) 福山幸夫 : 小児てんかん治療法の再検討と新開発の試み. 脳と発達, **10** : 94-116, 1978.
- 3) CUELEN PIETER, J. M., VAN DER KLEIJN EPP. : Rational Antiepileptic Drug Therapy. Elsevier, Amsterdam, 1978.
- 4) 兼子 直 : 抗てんかん剤の体内濃度. 第一報,血清内濃度および薬物相互作用. *精神経誌*, **79** : 609-627, 1977.
- 5) 兼子 直, 鈴木喜八郎, 福島 裕, 佐藤時治郎 : Carbamazepine 単独投与による血清内濃度の検討—治療効果と副作用—. *精神経誌*, **80** : 537-560, 1978.
- 6) 風祭 元, 菅野 道, 花田耕一ら : てんかん入院患者における Diphenylhydantoin および Phenobarbital 血清濃度とその日内変動 : 精神医学, **21** : 251-260, 1979.
- 7) 倉田孝一 : 抗てんかん薬の血清内濃度測定についての検討—Diphenylhydantoin, Phenobarbital, Carbamazepine を中心として—. *精神経誌*, **81** : 509-522, 1979.
- 8) 久郷敏明, 高橋 茂, 平田潤一郎ら : 抗てんかん剤血清濃度の日内変動. 一特に早朝空腹時と服薬後3時間値の比較—. *臨床精神医学*, **9** : 1217-1222, 1980.
- 9) 酒井晴忠, 木下 潤 : Phenobarbital および Diphenylhydantoin 血中濃度の日内変動について. *臨床神経学*, **16** : 1012-1013, 1976.
- 10) 佐藤時治郎, 鈴木喜八郎, 兼子 直ら : Carbamazepine (Telesmin) 単独投与における血清内濃度と臨床効果および中毒症状. *臨床精神医学*, **8** : 369-381, 1979.
- 11) 関口慶二, 瀬崎 仁, 鈴木悦子補訳 : 生物薬剤学概説. 医歯薬出版株式会社, 1975.
- 12) 清野昌一 : 抗てんかん薬の治療有効濃度を如何に考えるか. 脳と発達, **12** : 148-152, 1978.
- 13) 清野昌一, 宮本侃治監訳 : 抗てんかん薬の血中濃度. 東京医学社, 1978.
- 14) STRANDJORD, R. E. and JOHANNESSEN, S. I. : One daily dose of Diphenylhydantoin for patients with Epilepsy. *Epilepsia*, **15** : 317-327, 1974.
- 15) SUZUKI, K., KANEKO, S., SATO, T. : Time-dependency of serum carbamazepine concentration. *Folia Psychiat. Neurol. Jpn.*, **32** : 199-209, 1978.