

人体の血清・髄液 Diphenylhydantoin 濃度*

一てんかん治療効果の問題に関連して一

高世光弘** 秋野 睦***
秋浜雄司*** 鈴木喜八郎***

緒 言

Diphenylhydantoin(Aleviatin)が1938年にMerritt-Putnamの動物実験によって強力な抗けいれん作用をもっていることが立証され、ただちに人体に應用され、爾来今日まで抗てんかん剤としての地位を保ち続けて来た。一方、本剤の薬理学的あるいは生化学的研究は、1941年にHeineとKozelka¹⁾がその定量を試みたのを始めとして、1956年にはPlaaとHeine²⁾、また同年にDillら³⁾がより鋭敏な定量方法を確立し、種々の成績が発表されて来た。

即ち、Dillらは投与動物の各臓器の吸収分布状態と人体の血清濃度を追求し、該剤は肝と脂肪組織に最も高濃度に証明され、その他の臓器は血清濃度のそれに等しいことを見出した。長期服薬しているてんかん患者の血清濃度は、1.2~4.2mg/kgの服薬量に対して夫々0.9~10.5 μ g/ccと非常に分散した値が得られたという。また1回に400mg経口投与の6例の血清濃度は投与12時間後に最高値に達し、18時間から24時間後には、その50%が消失している。Schillerら⁴⁾は、血清濃度は一般に投与量の増加に伴って上昇し、投与10日目から12日目以内に10~20 μ g/ccという値を得た。Loeser⁵⁾の成績をみると、非てんかん者の7例に13日間に亘って経口投与した場合、血清濃度は夫々1~13日の間に最高値に達し、1日の投与量が2.7~7.9mg/kgに対し最高濃度は4~40 μ g/ccと広い範囲の値を示した。そしてそれらが投与中止後血清中から消失するのは、早いものでは1日後遅いものでは6日後にも尚残存していた。一般に高濃度のものが消失するのに長い日数を要する傾

向が認められた。静注投与では1時間当り約10%の減少率であった。4例についての髄液濃度は、最高が3.1 μ g/ccで平均1.5 μ g/ccそれに対する血液濃度の平均は8.3 μ g/ccであったという。

Diphenylhydantoinの代謝面に関しては、Butler⁶⁾が投与量の半分に相当する薬理学的には不活性の水酸化物を尿中に見出した。またNoachら⁷⁾は、本剤にC¹⁴をラベルして動物に静注投与した結果、投与5分後では肝・腎・唾液腺に高濃度にみられ、血清濃度はその他の組織よりも低かった。さらに遊離のDiphenylhydantoinとその代謝物の吸収、排泄は肝・胆そして腸管が主役をなしていることがわかったという。

我々はこのたび、難治てんかんの生化学的研究の一環として血清及び髄液のAleviatin濃度を定量したが、その主な所見をここに報告する。

被検者と検査方法

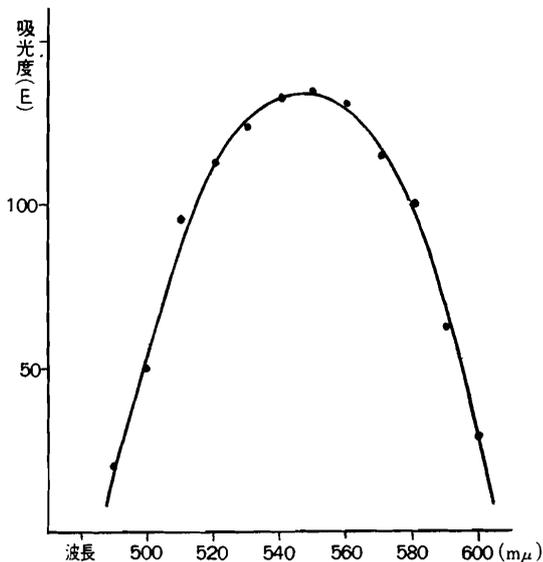
被検者は弘前大学神経科ならびに弘前精神病院を訪れたてんかん患者で、難治てんかん18名、発作が完全に抑制されている云わば「易治」てんかん16名を選んだ。(一年以上の治療によっても発作頻度その他の面で治療効果が50%以下に止るものを「難治」、これに反して完全抑制が得られて1年以上にわたるものを「易治」とした。)これらの患者は、検査時にはAleviatinを主剤あるいは単味で1カ月以上服薬しており、痙攣型の発作を有しているものばかりである。発作の内訳は、難治群では大発作12名・焦点発作5名・筋攣縮発作1名、易治群では焦点発作1名を除いてすべて大発作である。年齢は8才から54才までに亘るが、大半は15才から35才である。これらの対照として健康正常人10名に試験的

*Diphenylhydantoin in Serum and Cerebrospinal Fluid in the Epileptics in refer to Clinical Efficacy.

前助手 *研修員

に服薬させてその変化を追求した。

検査に際しては、検査10日前に Aleviatin 単味 1 日 3 分服の処方に変更、その間他の抗てんかん剤は併用しなかった。採血は原則として午前11時に行ない、髄液は可能な限り採血と時を同じくして採取し、夫々血清 3 cc・髄液 5 cc を定量に用いた。測定は Dill ら³⁾ の方法により、Beckman 型光電分光光度計（日立）を用い、第 1 図の吸収曲線を得て、550m μ の波長で行なった。



第 1 図 Diphenylhydantoin (Aleviatin) の吸収曲線

成 績

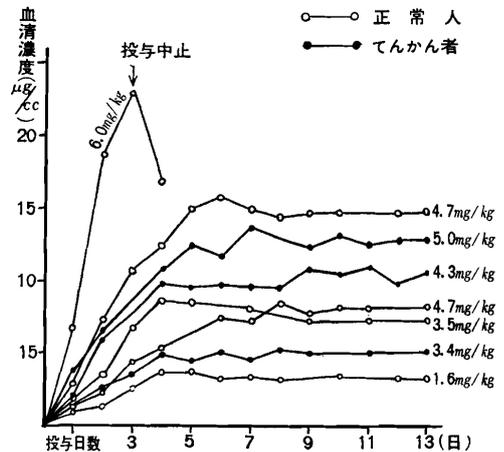
1. 経口投与による血清濃度の推移

4 例の健康正常人と 3 例のてんかん患者に夫々 1.6・3.4・3.5・4.7・4.7・4.3・5.0 及び 6.0mg/kg を 1 日 3 分服せしめ、13 日間に亘って血清濃度の推移を追求した。成績は第 2 図の通りである。

服用開始以後、血清中の Aleviatin が最高濃度に達するのは 4～11 日目の間にあり、7 例のうち 4 例が 6～9 日目に最高値を得ている。1 例が投与 2 日目より副作用（めまい・歩行失調）を現わしたので投与を中止したが、2 日目に既に 19.2 μ g/cc を記録した（図の最上例）。

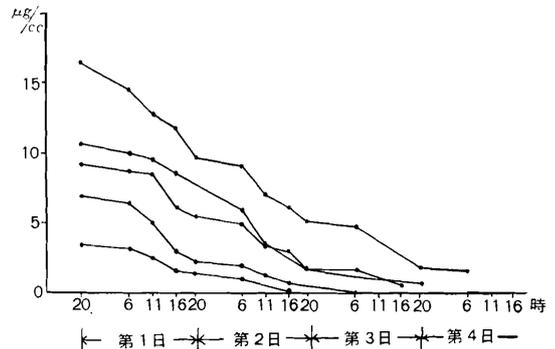
投与量と血清濃度との関係についてみると、同一例（1.6mg/kg 投与例と 3.5mg/kg のそれとは同一例で、時期を別にして 2 回検査した）では、投与量の増加に伴って血清濃度も上昇するが、各個体

間には同一投与量に対しても明らかな開きが認められ、血清濃度の多寡は投与量のみによるものではないことが言い得るものの如くである。



第 2 図 経口投与による血清濃度の推移

次に血清中の Aleviatin の減少経過を追うために、5 例の健康正常人に対して最短 14 日投与し、その上で夕食後（従って最短服薬者では 14 日目の夕食となる）の投薬をもって服薬を打ち切り、1 日に 4 回（6 時・11 時・16 時・20 時）採血して血清 Aleviatin を定量した。その結果は第 3 図の如くである。即ち、同図から容易にわかることであるが



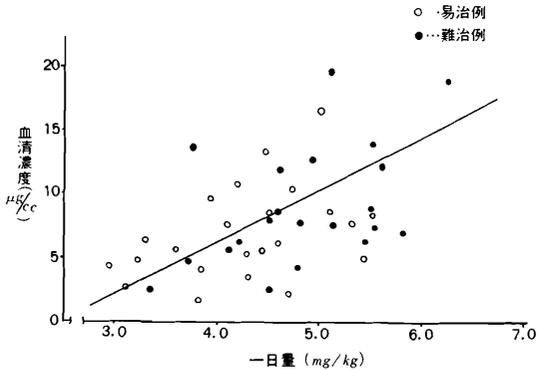
第 3 図 血清 Aleviatin 減少曲線（14 日間以上服用の正常対照例）

その減少経過は一律ではなく、一般に低濃度のものはより短時間に消失してしまう傾向があり、その他の例では投与中止後 72 時間目には 88% 以上減少している。また時間的にも減少の割合が異なり殊に夜間（ここでは 20 時より 6 時までの間）のそれが非常に少ないことが目立った。ちなみに 26 時間目までの日中及び夜間の減少量は、前者が 3.2～1.2 μ g/cc であり、後者は 2.0～0.2 μ g/cc で、凡

その平均は夫々 $2.2\mu\text{g}/\text{cc} \cdot 0.8\mu\text{g}/\text{cc}$ である。

2. 難治・易治両群の血清濃度

1カ月以上 Aleviatin を服薬中のでんかん患者（難治群18名・易治群19名）37名について血清濃度を測定した。成績は第4図の如くである。但しその中には同一例に1回以上定量を行なった結果も含まれている。



第4図 てんかん患者の血清濃度

ここで両群の投与量と血清濃度との相関をみると、難治群・易治群の投与量平均は夫々 $4.9\text{mg}/\text{kg} \cdot 4.3\text{mg}/\text{kg}$ であり、それらに対する血清濃度の平均値は $7.4\mu\text{g}/\text{cc} \cdot 9.3\mu\text{g}/\text{cc}$ である。以上の数値が示すように、難治群は投与量・血清濃度の両面に於いて易治群を上廻っている。図中斜線は想定される血清濃度の平均を示したものであり、投与量の増加に伴って上昇することは全般的には言い得るが、しかし同一投与量でも個体による開きが大きく、分散した血清濃度値が得られた。難治群のうちで平均線より下方にあるものについて、その発作回数との間の相関を検討したが、特に有意差は見出されなかった。

3. 難治群・易治群の髄液濃度

髄液 Aleviatin の定量は、難治群の15例と易治群の12例に行なった。髄液濃度は血清濃度が分散した値を示したのとは異なり、比較的一定した第1表の如き結果を得た。即ち、難治群では $0.9 \sim 1.9\mu\text{g}/\text{cc}$ 、易治群では $0.6 \sim 1.7\mu\text{g}/\text{cc}$ の範囲にあり、両群の平均値は夫々 $1.31\mu\text{g}/\text{cc} \cdot 1.24\mu\text{g}/\text{cc}$ である。一方それら被検者の血清濃度平均値は、難治群が $9.7\mu\text{g}/\text{cc}$ 、易治群が $8.5\mu\text{g}/\text{cc}$ であった、血清濃度との百分比は夫々 $33 \sim 8\%$ 、 $50 \sim 7\%$ である。なお、Diamox や Resochin 等、血管あるいは

細胞膜の透過性に関連があるとされている薬剤を5日以上 Aleviatin と併用し、髄液濃度を定量したが、何ら変動はみられなかった。

第1表 てんかん者の髄液・血清濃度(単位 $\mu\text{g}/\text{cc}$)

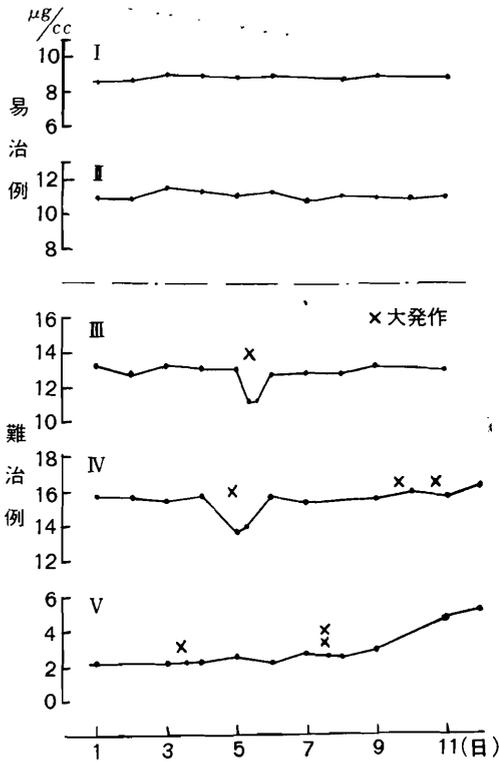
症例	難治群		易治群	
	髄液濃度	血清濃度	髄液濃度	血清濃度
1	0.8	2.5	0.6	6.2
2	0.9	12.0	0.8	2.8
3	1.0	8.0	0.9	1.8
4	1.0	9.0	0.9	13.2
5	1.2	13.8	1.3	5.8
6	1.3	6.2	1.4	4.0
7	1.3	7.8	1.4	9.8
8	1.3	16.6	1.4	8.5
9	1.3	4.2	1.6	8.5
10	1.4	12.2	1.6	14.8
11	1.4	19.8	1.6	10.8
12	1.5	5.2	1.8	16.4
13	1.5	12.2		
14	1.6	4.8		
15	1.7	14.0		
16	1.8	7.0		
平均	1.31	9.7	1.24	8.5

4. 臨床症状と血清濃度

てんかんの臨床症状との関連を観察しようとして、10例について1日に1回以上間歇的に最高15回まで血清濃度の定量を行なった。即ち第5図がそれである。但し同図には難治てんかん例のなかで痙攣発作に遭遇した3例と、易治群の2例の経過を示してある。

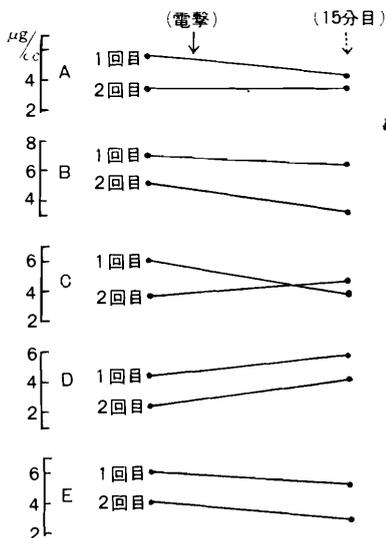
その結果は、難治・易治両群共に発作が発現しない期間は濃度の変動は少なく、せいぜい $1\mu\text{g}/\text{cc}$ 以内である。しかし、痙攣発作があった3例のうち、2例に明らかな血清濃度の変動が認められた。即ち、図の3・4がその例である。前者は午後4時に大発作が発現、発作終了後直ちに採血測定したところ、平常の血清濃度より $1.8\mu\text{g}/\text{cc}$ 低下した値を示した。その2時間後に再び定量したが、ほぼ同様の値を得た。後者は午前11時に大発作を認めたが、発作直後の定量では $2.0\mu\text{g}/\text{cc}$ の低下がみられた。本例はその数日後にも同発作があったが、血清濃度に変化はなかった。第5図は3回大発作が発現したが、みるべき変動はなかった。

しかしながら、これらの例はいずれも発作直前



第5図 臨床経過と血清濃度

に定量する機会に恵まれなかったため、痙攣に対する血清 Aleviatin の反応をみるための一方法として我々は次のような実験を行なった。即ち、電撃療法施行中の分裂病患者5例を選び、施行3時



第6図 電撃痙攣直前及び15分後の血清濃度の変化 (Aleviatin 0.25g 静注による)

間前に Aleviatin 0.25g の静注を行ない、施行直前及び15分後に採血して定量を試みた。そして同様の実験を同一患者につき2回づつ行なった。第6図はその結果である。

電撃による痙攣15分後の血清 Aleviatin は、減少・無変化あるいは上昇の3様の動きを示している。そして5例のうち3例 (B・D・E) が2回の実験に対して同じ傾向の変動を現わしているのが注目される。そしてまた、その変動量は、血清濃度の高低には関係がなく、減少の最高値が 2.2 μg/cc、上昇のそれが 1.8 μg/cc であった。

考 按

血清 Aleviatin の量は、平均的には、投与量の増加に伴って上昇するが、統計学的に両者間に意義は見出せなかったと Loeser が報告している。我々の成績からも同様のことが窺われる。また、経口投与によって血清濃度が最高値に達する日数については、Loeser が 1~13 日目といい、Buchthal⁸⁾ は 6~10 日目と云っている。我々が 8 例の正常人に対して行なったところでは、投与 4 日目より 11 日目に亘っており、そのうち 4 例が 6~9 日目に最高濃度に達していた。

一方、一定期間経口投与した後の血清 Aleviatin の減少経過に関しては、1日に1回の定量を行なって追求した Loeser⁵⁾ の報告があるが、1日に4回定量して得られた我々の成績では、昼間の減少量の平均が夜間のそれに比べて 2~3 倍になっている。これは昼間の物質代謝がより活発に行なわれることによるものと考えられる。そして投与中止 72 時間後には、投与中止時の各被検例の血清濃度の 88~100% が消失していた。同一投与量に対する血清濃度の個体差や上昇経過の違いは、諸家⁶⁾ の Aleviatin 代謝に関する実験成績から、その個体の肝を中心とした各臓器の薬物の取入れ方あるいは代謝機能の違いによるものと推察される。また、血清 Albumin と結合する Aleviatin の多寡も一因子⁵⁾ をなしているであろう。

Buchthal⁸⁾ は、Aleviatin の血清濃度と発作抑制効果との相関について追求し、10 μg/cc 以上では発作回数が 1/2 以下の改善、15 μg/cc 以上では患者の 86% が改善されたとしている。我々が得たてんかん患者の血清濃度についてみると、10 μg/cc

以上の数値を示したのが、難治群では18例のうち8例、易治群では19例中5例にみとめられ、 $15\mu\text{g}/\text{cc}$ 以上は難治群3例・易治群1例のみであった。難治群が投与量と血清濃度の双方に於いて易治群を上廻っていることは、発作の抑制効果が Aleviatin の血清濃度の高低にのみよるものでないことを示唆する。それゆえまた、積極的な他種抗てんかん剤の併用投与の必要があり、それが臨床効果を高めるゆえんであろうと推定されるところである。

痙攣発作に伴って起った血清 Aleviatin濃度の変化(減少)は、発作直後の定量によって2例に認められたが、それが発作そのものによるのか、あるいは所謂発作準備状態の時期に変化がもたらされるのかは確かめ得なかった。しかし電撃による痙攣前後の血清中の Aleviatin には、減少・上昇そして無変化と種々の変動が観察された。但し5例のうち3例に、2回の実験結果が同じ傾向の変化を示したことは興味深い。いずれにせよ、痙攣発作と血清中の Aleviatin との関連については、さらに詳細な研究にまたなければならぬであろう。

髄液の Aleviatin 量は、難治・易治両群の平均値が $1.2\mu\text{g}/\text{cc}$ であり、ほぼ一定した値が得られた。然し血清濃度と同様に、発作抑制効果との間に明らかな相関はないものの如くに見られたが、これは脳代謝機序に直接影響のないことをもの語るには即断し得まい。Aleviatinの代謝消長は依然として未知のヴェールに包まれていると云わざるを得ない。

む す び

Dill らの方法を用いて、てんかん患者37例と健康正常人の髄液ならびに血清の Aleviatin を定量し次の成績を得た。

正常人に於いて経口投与した場合、最高濃度に達するために要する日数は3~11日の間に亘るがその上昇の mode や最高血清濃度値は投与量にはよらない。また、血清 Aleviatin の減少は、夜間には平均 $0.8\mu\text{g}/\text{cc}$ 、昼間には平均 $2.2\mu\text{g}/\text{cc}$ の割合で減少し、投与中止72時間目には88~100%の消失

をみる。更にてんかん発作ならびに易治・難治といった治療効果上の差異についても、明らかな相関は見出されなかった。

本研究は弘前てんかん研究所において為された。所員各位の御協力に感謝する。

文 献

- 1) Heine, C.H., and Kozelka, F.L.: A method for the quantitative determination of dilantin(sodium salt of 5,5 diphenylhydantoin) in biological material. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 69 : 290, 1940.
- 2) Plaa, G.L., and Heine, C.H. : A method for the simultaneous determination of phenobarbital and diphenylhydantoin in blood. *J. Lab. & Clin. Med.*, 47 : 649, 1956.
- 3) Dill, W.A., Kazeuko, A., Wolf, L.M., and Glazko, A.J. : Studies on 5,5 diphenylhydantoin (dilantin) in animals and man. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 118 : 270, 1956.
- 4) Schiller, P.J., and Buchthal, F. : Diphenylhydantoin and phenobarbital in serum in patients with epilepsy. *Danisch. M. Bull.*, 5 : 161, 1958.
- 5) Loeser, E.W. : Studies on the metabolism of diphenylhydantoin. *Neurology*, 11 : 424, 1961.
- 6) Butler, T.C. : The metabolic conversion of 5,5 diphenylhydantoin to 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 119 : 1, 1957.
- 7) Noach, E.L., Woodbury, D.M., and Goodman, L.S. : Studies on the absorption, distribution, fate and excretion of 4-C¹⁴-labeled diphenylhydantoin. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 122 : 301, 1958.
- 8) Buchthal, F., Svensmark, O., and Schiller, P.J. : Clinical and electroencephalographic correlation with serum levels of diphenylhydantoin. *Arch. Neurol.*, 2 : 624, 1960.
- 9) Goldbaum, I.R., and Smith, P.K. : The interaction of barbiturates with serum albumin and pharmacological actions. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 111 : 197, 1954.