

6. 重症心身障害児の抗てんかん薬血中濃度

—その施設差について—

研究協力者 島田 司巳 (滋賀医科大学小児科)

共同研究者 山崎 正策

重症心身障害児(以下重障児と呼ぶ)の中には、難治性てんかん発作をもつものが多く、そのコントロールには個々の症例を詳細に観察しつつ、長期にわたり加療することが必要であることはいうまでもない。しかし重障児施設の現状は、収容者数のわりには常勤医の数も少なく、また勤務時間が短いなど、その治療には物理的にも多くの隘路がある。われわれが最近関与しはじめた数施設に於ても、投与抗てんかん薬の種類や投与量にかなりの差がみられるほか、症例によっては相当大量が処方されている場合もみられた。重障児では一般に中毒症状を発見し難いため、慢性中毒に陥る危険性も大きい。

以上の様な問題を考えるとき、抗てんかん薬の血中濃度モニターが最も要求されるのは、難治性てんかん発作を有する重障児である。そこでわれわれは、重障児施設に収容されている抗てんかん薬服用患児について血中濃度を測定し、血中濃度面から施設の現状を比較検討した。

対象：滋賀県及び福井県下の3ヶ所の重障児施設に収容されている、1種以上の抗てんかん薬服用患児で、染色体異常や遺伝子病をもつものは対象から除外した。

方法：ガスクロマトグラフィーを使用し、Diphenylhydantoin (以下DPH)、Phenobarbital (以下PB)、Ethosuximide (以下ES)についてはDudleyらの方法で、Dipropylacetic acid sodium (以下DPA)についてはDiphenylを内部標準とし、その血中濃度を測定した。

結果：各施設における収容人数、抗けいれん剤服用者数、平均年齢、常勤医(神経科または小児科医)の数及び厚生省心身障害研究班の例示に従った身体障害の程度は表-1に示すとうりである。

表-1 各施設の状況

施設	収容者数	抗てんかん薬服用者数	性別	平均年齢	常勤医	重症度
A	51	36	男 23	19.5	1	II 4
			女 13	17.4		III 14 IV 18
B	80	48	男 26	15.5	2	II 6
			女 22	14.0		III 25 IV 17
C	25	16	男 11	16.1	0	II 3
			女 5	13.2		III 6 IV 7

各施設における投与薬の中心はDPHとPBであり、両者について検討した。PBについて併用薬剤数別にその血中濃度を示すと図-1の様に、B施設ではPB血中濃度が中毒量に達している者が多く、C施設では、逆に血中濃度の低い者が多く認められた。PBの血中濃度が中毒量(40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上)に達する症例の詳細は表-2に示すとうりである。次にDPHについてみると(図-2)、各施設とも血中濃度の低い者が多く、これは投与量が充分でないためと考えられた。しかしB施設で1名DPHの中毒量に達している者が認められた(表-2)。

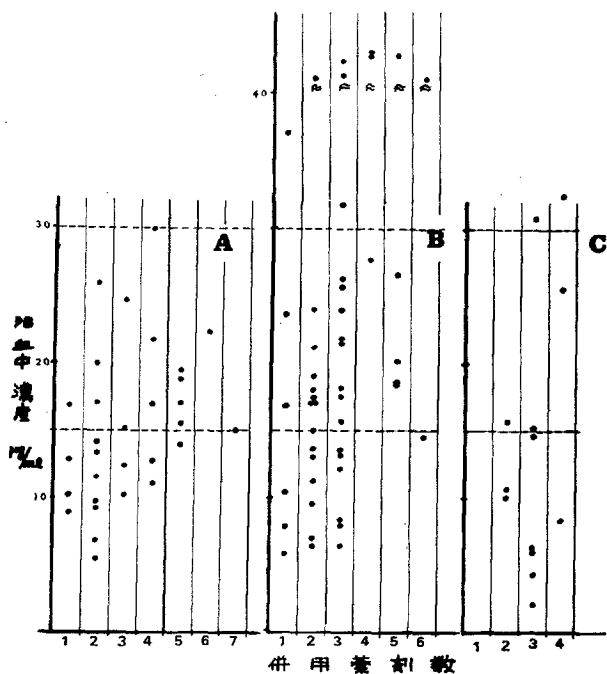


図-1 併用薬剤数別PB血中濃度

表-2 PB, DPHの中毒濃度者

施設	生命 体重	PB 血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	投与薬剤		
			PB	PMO	
A	22 31.6	51.3	100	—	DPH, DAP, Metharbital
	19 20.0	41.6	70	300	Trimethadion
B	12 10.2	46.7	50	—	Diazepan
	12 18.2	49.0	100	—	DPH, CBZ, Diazepan Trimethadion
	10 13.6	73.7	50	300	DPH, DPA, Diazepan
	18 30.0	74.8	180	—	DPH, DPA, CBZ, Diazepan
	23 35.4	54.3	200	—	DPH, CBZ
	26 23.8	67.5	170	—	DPH, Trimethadion

施設	生命 体重	DPH 血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	DPH	投与薬剤

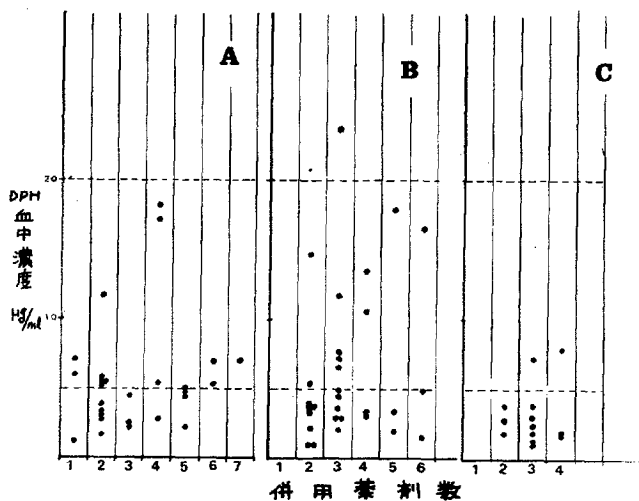


図-2 併用薬剤別DPH血中濃度

考按：各施設における血中濃度の特徴は、その主治医の治療方針に負う所が大きい。しかし、重障児の場合、中毒症状を発見し難く、また各個人の基礎代謝率、易感染性等の差が大きく、また多剤併用による種々の相互作用の問題もあり、合併する難治性てんかん発作のコントロールのためには、血中濃度をモニターしながら、各抗てんかん薬の有効性、投与量、中毒状態等を判定していかなければならないと考える。

本研究を通じ、数施設を1単位とした血中濃度モニター体制を備える事の必要性を痛感したので、この機会にそれを呈案したい。

7. 酵素免疫法 (MARKIT) による抗てんかん薬血中濃度測定

— ガスクロマトグラフィーによる測定値との比較 —

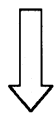
研究協力者	隅	清臣	
共同研究者	滝沢	恭子	(市立池田病院小児科)
	清水	寛	(大阪大学小児科)
	安部	治郎	(")
	二木	康之	(")
	杉田	隆博	(")
	藪内	百治	(")

長期服薬を要するてんかん患者における抗てんかん薬の血中濃度測定は、有効血中濃度の維持及び過剰投与の予防のために重要であり、より正確にして簡単に血中濃度を測定する必要がある。今回我々は最近本邦で開発された Competitive enzyme immunoassay に基づいた MARKIT (大日本製薬) により抗てんかん薬 Phenobarbital (PB), Diphenylhydantoin (DPH), Primidone (PM) の血中濃度を測定しガスクロマトグラフィー (GLC) による測定値と比較検討し、良好な結果を得たので報告する。

対象：対象は阪大小児科神経外来通院中のてんかん患者211名、年齢分布は9か月から21歳で平均年齢は8歳3か月である。採血は服薬後3～5時間経過した者に行った。PBは185検体、DPHは152検体、PMは17検体の測定を行った。服薬内容はPB単剤が56検体、PB、DPH併用群が53検体であった。その他の併用抗てんかん薬は Acetazolamide Nitrazepam Carbamazepine Clonazepam Sodium Valporate であった。

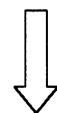
MARKITによる血中濃度測定法：MARKITは Competitive enzyme immunoassay を応用したものである。

測定操作：被検血清10 μ l を10倍に希釈し、これに β -D-galactosidase と抗てんかん薬の結合した酵素標識抗原及び抗体を加え、37℃60分 incubate 抗原抗体反応後3000回10分間遠沈し、遊離の酵素標識抗原の含まれる上清を分離する。これに β -D-galactopyranoside と O-nitrophenyl の結合したものを基質として加え酵素反応後、比色計410 nm で比色吸光度を測定、標準曲線を作成して未知の検体の血中濃度を測定した。全操作は難しい手技を必要とせず2時間で50検体測定可能



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



重症心身障害児(以下重障児と呼ぶ)の中には、難治性てんかん発作をもつものが多く、そのコントロールには個々の症例を詳細に観察しつつ、長期にわたり加療することが必要であることはいうまでもない。しかし重障児施設の現状は、収容者数のわりには常勤医の数も少なく、また勤務時間が短いなど、その治療には物理的にも多くの隘路がある。われわれが最近関与しはじめた数施設に於ても、投与抗てんかん薬の種類や投与量にかなりの差がみられるほか、症例によっては相当大量が処方されている場合もみられた。重障児では一般に中毒症状を発見し難いため、慢性中毒に陥る危険性も大きい。