

12. a) 小児における diphenylhydantion の至適投与設計と Michaelis - Menten kinetics

b) 投与方法あるいは剤型の違いによる phenobarbital - 回量 ( 10 mg/kg ) 投与後の血中濃度推移の異同について

研究協力者 三浦 寿男 ( 北里大学医学部小児科 )

協同研究者 皆川 公夫

a) 小児における diphenylhydantoin の至適投与設計と Michaelis - Menten kinetics

研究目的: Diphenylhydantoin ( DPH ) は最も代表的な抗てんかん薬の一つであるが、その生体内態は特異で、Michaelis - Menten kinetics を示し、ある一定の血中濃度の近辺では、少量の投与量の増減が大きな血中濃度の変化をもたらす、これが DPH の至適投与量の決定を容易でないものになっている。

このため、最終的には小児における DPH の至適投与設計法を確立することを目的とし、個々の対象について Michaelis - Menten 定数を求め、これに対する年齢、併用他剤の影響、その定数を用いて投与設計を行なった場合の予測性を検討した。

方法: 小児科外来患者のうち、少なくとも 1 回以上 DPH 投与量の変更があり、その前後の血中濃度が得られている 6 カ月 ~ 16 才の者 104 名を選別した。

Michaelis - Menten 定数は Ludden ら ( 1977 年 ) の方法により、次式が成立することを仮定して決定した。

$$R_o = \frac{V_{max} \cdot C_p}{K_m + C_p} \quad R_o : \text{投与量} / \text{体重} / \text{日}$$
$$C_p : \text{DPH 血中濃度}$$

$V_{max}$  : その患者が 1 日に代謝しうる最大の体重当りの DPH 投与量

$K_m$  :  $R_o = V_{max} / 2$  になった時の DPH 血中濃度

結果: (1)  $K_m$  は年齢との相関は得られず、小児期全年令層で個々に一定している傾向を示した。これに対し、 $V_{max}$  は明らかに年齢との間に負の相関を示し、年少な者ほど  $V_{max}$  が大であった。(表 1)。

(2) DPH 単独投与群に比べ、Phenobarbital ( PB ), Carbamazepine ( CBZ ) などの他剤併用群では、 $K_m$  は増大する傾向を示すが、 $V_{max}$  には有意な変化はない。

(3) 一度個々に  $K_m$ ,  $V_{max}$  を求め、その後さらに投与量を増した場合、これらの定数に基づいた DPH 血中濃度の予測量と実測値は高い相関を示した。

考察ならびに結論: DPH の生体内動態の特異性ならびに年齢の差異、およびこれにおよぼす併用他剤の影響を Michaelis - Menten 定数を用いて確認した。

同じ血中濃度をうるためには、年少な者ほど体重当りの投与量が大であることが知られているが、これは、年少な者ほど  $V_{max}$  が大きいという前述の結果で説明しうると考える。

また、PB, CBZ などの併用により、 $K_m$  が増大し、 $V_{max}$  が変化しない点は、これらの薬剤は DPH の代謝の競合阻害剤であること、日常の臨床で用いられる投与量では、これらの併用により D

PHの代謝は誘導されないことを意味すると考える。

文献: Chiba, K, Ishizaki, T, Miura, H, and Minagawa, K, Michaelis-Menten kinetics of diphenylhydantoin and its application to dosage regimen adjustment in pediatric age population. to be submitted to J, Pediatr.

b) 投与方法あるいは剤型の違いによるPhenobarbital一回量(10 mg/Kg)投与後の血中濃度推移の異同について

研究目的: 乳幼児を対象に、投与方法あるいは剤型の違いによるphenobarbital(PB)一回量(10 mg/Kg)投与後の血中濃度の推移を比較し、合わせてPB間歇投与による熱性けいれん再発予防の可能性を検討した。

方法: 各群各5例を対象に、経口投与群にはPBの遊離酸製剤(PB-Acid)を、筋肉注射群にはPB-AcidおよびPBのナトリウム塩製剤(PB-Na)を、また坐剤投与群には剤型あるいは基剤の異なる三種類のPB坐剤(A, C: PB-Acid 100 mg含有, B: PB-Na 100 mg含有)を投与し、その後のPB血中濃度の推移を検討した。

結果: PB-Acid投与群間では、経口投与、筋肉注射および坐剤使用のいずれの方法でも、投与後4~6時間を経てpeak levelに達し、その後は同レベルを維持し、投与後12時間頃より血中濃度

Michaelis-Menten kinetic parameters and their variation coefficients in different age groups

Age groups (yrs old)	Group I (0.5 - 3) n = 34	Group II (4 - 6) n = 24	Group III (7 - 9) n = 24	Group IV (10 - 16) n = 22	All (0.5 - 16) n = 104
<b>K<sub>m</sub></b>					
Mean ± SD (µg/ml)	4.1 ± 5.6	4.1 ± 3.60	3.6 ± 4.11	3.0 ± 2.51	3.7 ± 4.3
Level of significance		NS	NS	NS	
Variation coefficient (%)	135	87	116	85	86
<b>V<sub>max</sub></b>					
Mean ± SD (mg/kg/day)	13.8 ± 4.3	11.2 ± 3.0	9.5 ± 1.5	8.0 ± 1.7	—
Level of significance	P < 0.02		P < 0.05	P < 0.005	
Variation coefficient (%)	31	27	16	21	—

度は指数函数的に低下した(図1)。しかし、三群とも一部をのぞき、PB持続投与の際に熱性けいれん再発予防が可能とされる血中濃度 $16\mu\text{g}/\text{ml}$ には達しなかった。

一方、PB-Na投与群、すなわちPB-Na筋肉注射群およびPB-Na坐剤使用群は、それぞれのPB-Acid投与群に比して投与後血中濃度の上昇が早い、とくに筋肉注射群ではこの傾向が顕著で、投与後30分に血中濃度は $16\mu\text{g}/\text{ml}$ を越え、60分でpeak levelに達した(図2)。

考察ならびに結論：(1)PB-Na一回量 $10\text{mg}/\text{Kg}$ を筋肉注射した際には、同量のPB-Acid筋肉注射群に比して血中濃度の上昇がすぐれている。したがって、日常の臨床において、現在広く用いられているPB-Acidに代えてPB-Naが繁用されるべきと考える。

(2)PB-Acid内服および現在提供されているPB坐剤 $10\text{mg}/\text{Kg}$ 一回量投与による熱性けいれんの再発予防は無効と思われる。しかし、PB一回投与後の血中濃度の推移と脳組織内濃度との関連はいまだ不明で、髄液中濃度もただちに脳内濃度を反映するとはいえず、PB間歇投与の有効性は、最終的には臨床的観察によらねばならないと考える。

文献：三浦寿男、皆川公夫、金子次雄、須藤芳正：Phenobarbital坐剤の有用性に関する臨床薬理学的検討—とくに熱性けいれんの再発予防との関連において—、小児科臨床、32：(4)、1979掲載予定。

図1

### MEAN PLASMA PB LEVELS DURING THE FIRST 48 HOURS AFTER SINGLE ADMINISTRATION (using PB-Acid)

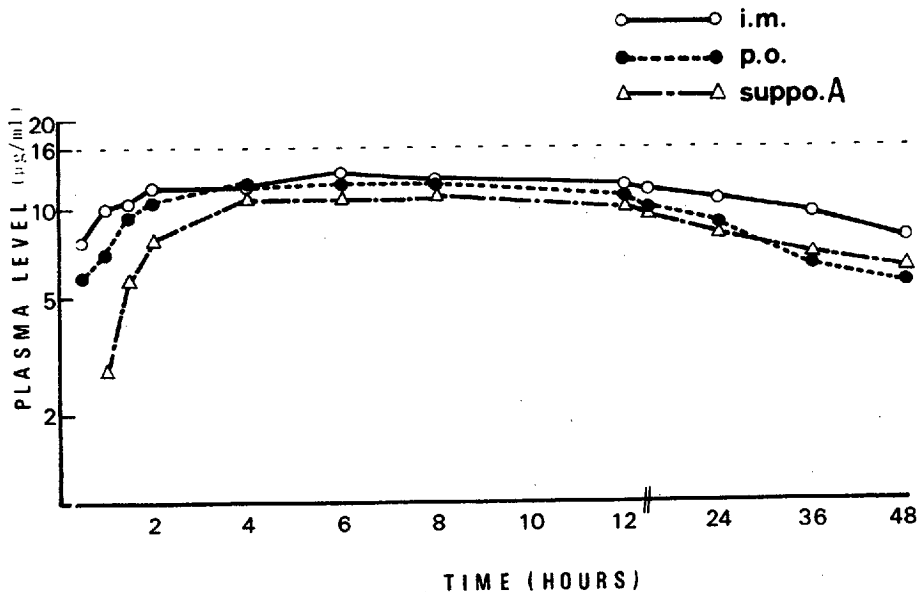
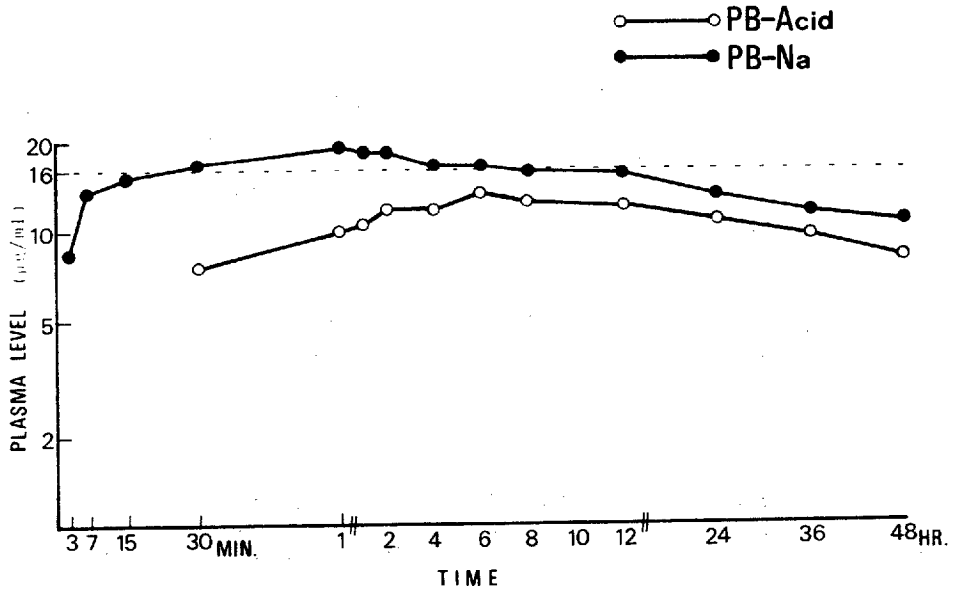


図 2

MEAN PLASMA PB LEVELS DURING THE FIRST 48 HOURS  
AFTER SINGLE INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION



13. 定型欠神発作の予後—とくに脳波の経時的変容を中心にして—

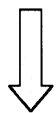
研究協力者 関 享 (慶応大学小児科)

協同研究者 川原 友二

山脇 英範

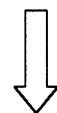
研究目的：定型欠神発作の予後の報告は少なくないが、本発作型の脳波の経時的変容についての詳細な報告は少ない。そこで本問題の一端を解明する目的で、3年～15年にわたり経過観察しれた臨床・脳波上より厳格に規定した定型欠神発作30例につき脳波所見(間歇期全般性発作性異常波)の変容を中心に予後を検討した成績を述べ、間歇期全般性発作性異常波の変容に影響をおよぼす因子につき考察を加えた。

研究対象・方法：対象は、3年～15年にわたり慶大小児科において経過観察しえた定型欠神発作30例(男子12例,女子18例)である。本症の診断規準は次の如くである。(1)前兆なく、突然5～20秒間の意識消失をきたし、この際小運動要素、自動症、自律神経系の要素を伴うこともある。発作は頻発する。(2)臨床発作時脳波上3c/sec棘徐波複合の出現を認める。この(1),(2)の両者を満



## 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



研究目的:Diphenylhydantoin(DPH)は最も代表的な抗てんかん薬の一つであるが,その生体内態は特異で,Michaelis-Menten kinetics を示し,ある一定の血中濃度の近辺では,少量の投与量の増減が大きな血中濃度の変化をもたらし,これが DPH の至適投与量の決定を容易でないものになっている。

このため,最終的には小児における DPH の至適投与設計法を確立することを目的とし,個々の対象について Michaelis-Menten 定数を求め,これに対する年齢,併用他剤の影響,その定数を用いて投与設計を行なった場合の予測性を検討した。