

14. 小児のけいれんに関する研究，治療に関する研究

研究協力者 飯沼 一字

協同研究者 大沼 晃

高松 徳光

石川 英明（東北大学小児科）

a 抗てんかん剤（DPHおよびPB）と血清アルカリフォスターゼ値について

抗てんかん薬を服用している患者で、血清アルカリフォスファターゼ（ALP）が高値を示すことは従来から指摘されている。そのメカニズムについて種々論じられているが、一定の説はない。

われわれは、抗てんかん薬の薬種と血清ALPの関係につき分析し、特に単剤投与の例につき検討したので報告する。

ALPの正常値について：当科外来通院の抗てんかん薬を服用していず、しかも他の臨床的ならびに検査所見から肝障害あるいは骨障害があるとは考えられない患児について、ALPを測定した135例から、年齢毎に平均値およびSDを算出し、平均値+2SD、以内を正常とした。これにより、0-5カ月で43.9、6-23カ月で32.3、2-5才で29.1、6-15才で28.1以内を正常範囲内とした。

今回調査した抗てんかん薬を服用している生後6カ月以上の患者で、巨つALPを測定し得た症例は総数112例で、そのうち、DPH単独服用者28例、PB単独服用者14例、DPHとPBのみの併用者28例であった。

これらの異常値を示す頻度でみると、DPH単独服用群で36%、DPHとPBのみの併用群22%、PBのみの服用群14%であった。（図1）

DPH単独服用群とPB単独服用群との間には推計学的に5%の危険率で有意の差があり、DPHとPBのみの併用群との間には有意の差は見い出せなかった。

年齢別にALP値をみると、特に相関はみられないが、PB単独服用者で異常を示した2例のうち1例は2才未満であり、PB単独群は年齢が若い例が多かった。DPH単独群は年齢が長じても異常の出現率が高かった。（図2）

服用年数との相関をみると、特に相関は認められなかった。

DPHの血中濃度とALPの関係は特に相関関係は見い出せなかった。

VD併用者と非併用者では、併用者が27%、非併用者29%に異常値の出現があり、両群の間には差が認められなかった。

血清ALP値上昇のメカニズムは不明であるが、どの薬剤の投与が最も影響力が強いかということを探るとDPHが最も考え易く、その点で今回の研究は有益であると思われる。

b 遊離酸型DPHとDPH-Na塩使用の血中濃度の比較

従来我国における報告では、DPH血中濃度が、欧米の報告に比し、投与量の割にはDPH血中濃度の上昇が悪いといわれている。その原因として、我国で用いられているdiphenylhydantion（DPH）が、欧米でのNa塩と異なり、遊離酸型であることも一因と考えられ、日本人においての、これらの薬剤の違いによる血中濃度上昇の差の有無の検討の必要性がいわれてきた。

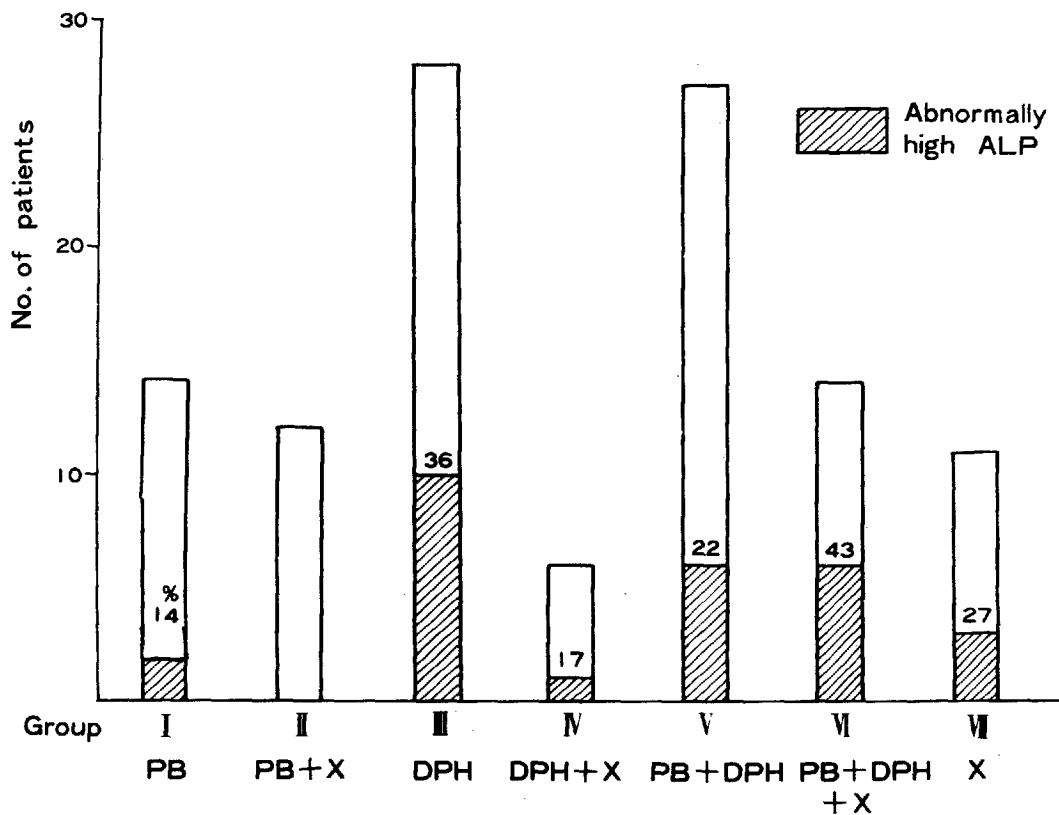


図1 各群でのALP異常値を示す患者の頻度

我々は、Na塩型DPH散剤を入手する機会を得、同一てんかん患者において遊離酸型DPHおよびDPH-Na塩の投与を行い、これら2剤間の血中濃度の上昇の相違などにつき比較検討したので報告する。

DPHの2種、即ちDPH-Na（粒子径平均 260μ ）、及びDPH acid（粒子径平均 24μ ）を19人のてんかん患者に投与した。

DPHの血中濃度はガスクロマトグラフィーによりSolmwの方法で行った。

症例1-15では、最初の2週間DPH acidを投与し、次いで2週間は休薬し、次の2週間はDPH-Naを投与した。いずれの場合も投与開始後2, 4, 6, 9, 11, 13日目に血中濃度を測定した。採血は服薬後2-3時間目とした。この間他剤との併用は行わなかった。血中濃度は2種のDPH投与時、各々第9, 11, 13日に測定したものの平均を比較した。

症例16では、DPH-Naを最初に1週間投与しそれから剤型を変更した。この症例では第5, 6, 7日の血中濃度の平均を第10, 14, 21日の血中濃度の平均を比較した。

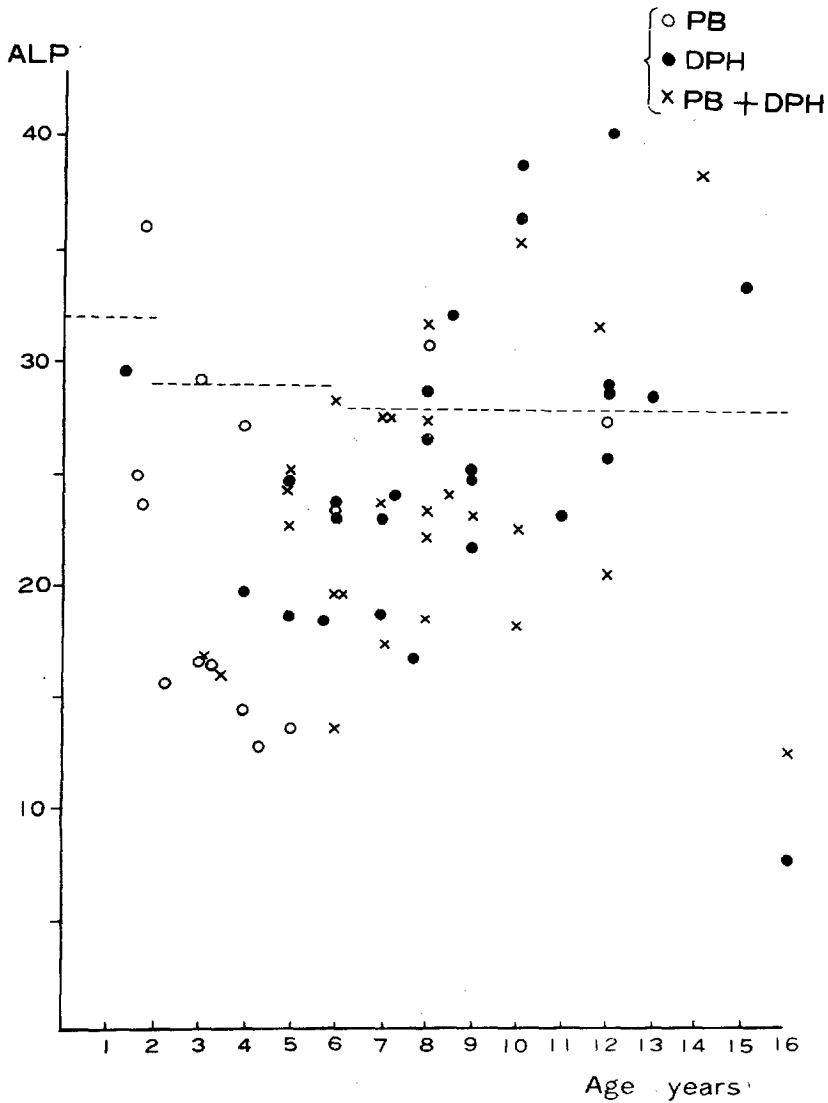


図2 PB単独服用者, DPH単独服用者, PBとDPHのみの併用者での年齢とALP値の関係

症例7-19では、既にDPH acidを服用しており、3回の血中濃度測定の後DPH-Naに変更した。これらの症例においてはDPH-Naの血中濃度は薬剤変更後、最低5日経ってから測定した。

薬剤変更し、血清DPH-Na濃度が有意に上昇したのは19例中1例のみで、4例においては逆に低下した。残りの14例では推計学的に有意差は認められなかった。(表1) 血中濃度の上昇の速

Cases	DPH Formulation	DPH serum level (Last three samples) $\mu\text{g/ml}$			Mean \pm S.D.	Significance
1	acid	5.0	4.7	7.3	5.66 \pm 1.42 3.73 \pm 1.50	P < 0.05
	Na	5.2	2.2	3.8		
2	acid	3.1	4.2	3.8	3.70 \pm 0.55 1.76 \pm 0.25	
	Na	2.0	1.8	1.5		
3	acid	7.3	6.0	6.2	6.50 \pm 0.70 5.30 \pm 0.88	
	Na	5.6	6.0	4.3		
4	acid	15.2	13.1	20.0	16.10 \pm 3.53 6.76 \pm 1.17	
	Na	5.9	8.1	6.3		
5	acid	6.3	10.2	10.8	9.10 \pm 2.44 27.33 \pm 1.12	
	Na	28.3	26.1	27.6		
6	acid	17.5	18.7	20.6	18.93 \pm 1.56 7.50 \pm 1.70	
	Na	9.1	5.7	7.7		
7	acid	3.1	3.5	4.1	3.56 \pm 0.50 3.90 \pm 0.26	
	Na	3.7	3.8	4.2		
8	acid	3.0	4.9	3.3	3.73 \pm 1.02 2.93 \pm 0.20	
	Na	3.0	3.1	2.7		
9	acid	3.1	3.5	3.1	3.23 \pm 0.23 4.53 \pm 0.30	
	Na	4.6	4.8	4.2		
10	acid	10.9	10.5	13.4	11.60 \pm 1.57 8.10 \pm 1.45	
	Na	9.5	8.2	6.6		
11	acid	14.1	14.4	18.5	15.66 \pm 2.45 12.66 \pm 1.06	
	Na	13.6	11.5	12.9		
12	acid	11.0	11.7	14.0	12.23 \pm 1.56 9.83 \pm 0.90	
	Na	8.8	10.5	10.2		
13	acid	5.7	7.9	5.4	6.33 \pm 1.36 4.73 \pm 0.61	
	Na	4.6	5.4	4.2		
14	acid	15.1	19.5	18.2	17.60 \pm 2.26 12.03 \pm 0.35	
	Na	12.4	11.7	12.0		
15	acid	7.6	7.1	11.4	8.70 \pm 2.35 3.20 \pm 0.17	
	Na	3.0	3.3	3.3		
16	acid	4.4	3.3	7.4	5.03 \pm 2.12 4.13 \pm 0.37	
	Na	3.7	4.3	4.4		
17	acid	17.0	17.0	16.1	16.70 \pm 0.51 12.66 \pm 6.42	
	Na	15.6	17.1	5.3		
18	acid	1.8	1.6	2.0	1.80 \pm 0.20 1.46 \pm 0.23	
	Na	1.6	1.6	1.2		
19	acid	9.3	8.3	8.0	8.53 \pm 0.68 4.76 \pm 0.58	
	Na	5.0	4.1	5.2		

DPH: Diphenylhydantoin, S.D.: Standard Deviation

表1 全症例における遊離酸型DPH及びNa塩型DPH投与時の平衡状態と考えた時点での血中濃度及びその平均値の比較。

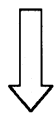
さとして、症例1-15において、服薬後第2, 4日目で遊離酸型DPHとDPH-Naの血中濃度をみると、第2, 4日目のいずれもか、もしくは第4日目に著明にNa塩型が高くなるのは3例で、遊離酸型が高くなるのは5例であった。残り8例は差を認めなかった。これらの結果により、DPH

-NaはDPH acidに比し吸収効率が勝っているとはいえない。

今回我々は遊離酸型DPHとDPH-Na塩の粒子径がそれぞれ異なる剤型を使用せざるを得なかったため、我々の使用したDPH-Na塩が欧米のDPH-Naに比し粒子径が大きいことが、DPH-Na塩の吸収効率が勝っていないという結果をもたらしたとも考えられる。

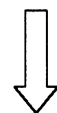
文献

高松徳光，飯沼一字：てんかん患者においてのナトリウム塩型及び遊離酸型Diphenylhydantoin投与時の血中濃度の検討，脳と発達（投稿中）



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



a 抗てんかん剤(DPH および PB)と血清アルカリフォスターゼ値について

抗てんかん薬を服用している患者で、血清アルカリフォスファターゼ(ALP)が高値を示すことは従来から指摘されている。そのメカニズムについて種々論じられているが、一定の説はない。

われわれは、抗てんかん薬の薬種と血清 ALP の関係につき分析し、特に単剤投与の例につき検討したので報告する。