

# 肥満児における Phenobarbital の薬物動態

沖潤一, 楠祐一, 長和彦, 奥野晃正  
吉岡一 (旭川医科大学小児科学教室)  
岸野史志 (同 薬剤部)

## 〔結論〕

ゲンタマイシンを体重相当で投与した場合肥満した患者で予想以上に血中濃度が上昇したという Hull ら<sup>1)</sup>の報告もあり, 肥満児における薬物の投与量が見直されている。

今回我々は, てんかんの治療などに広く用いられているフェノバルビタール (以下 PB) について, 肥満度による PB の pharmacokinetic parameter の変化を求めたので報告する。

## 〔対象ならびに方法〕

PB の薬物動態に影響を及ぼすとされている剤型, 年齢, 基礎疾患を同じにするため, 今までに抗痙攣剤の慢性投与を受けたことがない 10 カ月から 2 才 6 カ月の複合型熱性痙攣の患児 3 名を対象とした。

昭和 55 年度厚生省乳幼児身体発育値を用いて身長に対する標準体重を求め, 対象患児の肥満度を測定した。また皮下脂肪厚は, Horpenden 式皮厚計 (British Indicator Co., Ltd) を用い上腕, 腹部, 背部の 3 カ所で測定した。

### 1. 1 回投与による PB の薬物動態

対象患児に液剤の PB 60~100 mg を早朝空腹時に投与し, 内服後 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96 時間目に採血を施行した。得られた血清を用い酵素免疫抗体法 (EMIT) で PB の血中濃度を測定した。

①, ②の式を用い, 血中濃度の変化が 1 区画モデル, 一次反応方式に従うものとして分布容積 (Vd/F), 吸収速度定数 (Ka), 排泄速度定数 (Kel), 総クリアランス (Cl/F) などの pharmacokinetic parameter を計算した<sup>2)3)</sup>。

$$Ct = \frac{F \cdot D}{Vd} \left( \frac{Ka}{Ka - Kel} \right) \cdot (e^{-kel \cdot t} - e^{-ka \cdot t}) \dots \textcircled{1}$$

$$[AUC]_{\infty} = [AUC]_0 + Ct/Kel \dots \textcircled{2}$$

なお、血中濃度曲線下の面積 (AUC) は、台形法によって求めた。

## 2. 慢性投与時における PB の薬物動態

PB による治療開始 2 週間以降で採血を施行し、③の式を用いて総クリアランスを求めた<sup>4)</sup>。

$$Cl = \frac{D \cdot F}{\bar{C}_{ss} \cdot \tau} \dots \textcircled{3}$$

D ; 1 日投与量 [mg]

$\tau$  ; 投与間隔 [hr]

$\bar{C}_{ss}$  ; steady-state における血中濃度 [ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ]

F ; bioavailability

### 【結果】

#### 1. 1 回投与における PB の薬物動態

症例 1 : 1 才 11 カ月, 男児。(図 1)

肥満度 +9.4 % , 平均皮下脂肪厚 9.2 mm の症例 1 は, 100 mg の PB 内服後 2 時間目に血中濃度がピークに達し, 11.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  だった。

分布容積 0.66 L/kg, 総クリアランス 6.0 ml/hr/kg, 半減期 75.1 時間という結果が得られた。

症例 2 : 2 才 6 カ月, 女児。(図 2)

肥満度 +12.7 % , 平均皮下脂肪厚 7.1 mm の症例 2 は, 100 mg の PB 内服後 4 時間目に血中濃度がピークに達し, 13.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$  だった。

分布容積は 0.62 L/kg, 総クリアランス 7.0 ml/hr/kg, 半減期は 61.3 時間だった。

症例 3 : 10 カ月, 女児。(図 3)

肥満度 +35.9 % , 平均皮下脂肪厚 14.6 mm の症例 3 は, PB を 60 mg しか内服できなかったものの, 内服 4 時間目のピーク値は 14.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  だった。分布容積 0.59 L/kg, 総クリアランス 4.5 ml/hr/kg, 半減期は 49.9 時間だった。

以上 3 症例の pharmacokinetic parameter をまとめたのが表 1 である。肥満度が大きくなるにつれ, 分布容積は 0.66, 0.62, 0.59 L/kg と小さくなる傾向があった。ただし標準体重で補正すると, 肥満度 +35.9 % の症例 3 で分布容積が 0.81 L/kg と最も大きくなった。

また、肥満度が大きなものほど半減期が短く排泄速度定数が大きくなっているのに対し、逆に総クリアランスが小さかったのは、症例3で60 mgという少ないPBの投与にもかかわらずピーク値が高く、AUCが大きかったためと思われる。

## 2. 慢性投与時におけるPBの薬物動態(表2)

steady-stateに達したと思われる投与開始2週間以降に測定した血中濃度および総クリアランスの結果を表2に示した。総クリアランスは、肥満度の小さい順で見ると、7.3, 10.3, 7.6 ml/hr/kgであり、1回投与時のような肥満度が大きいほど排泄が速いという傾向はなかった。実際に肥満度が最も大きい症例3で、1日体重kgあたり5 mgを投与したところ、眠気が強く減量せざるを得なかった。

### 〔考察〕

Hullらは<sup>1)</sup>、ゲンタマイシンのような水溶性の薬物を体重相当で投与した場合、肥満した患者では予想以上に血中濃度が高くなってしまいうため注意すべきであると述べている。

これに対し、バルビツレート系のような脂溶性の薬剤では、吸収後脂肪組織に結合する部分が多くなり、見掛け上の分布容積が大きくなると言われている。実際に80%と高い脂溶性を有するチオペンタールの分布容積は、肥満した人で1.0 L/kgを越すと論文がある<sup>5)</sup>。PBは、チオペンタールより脂溶性が低いとされているが、Rowse Brouwerら<sup>6)</sup>のZucker ratでの実験で、痩せたラットの分布容積が0.299 Lなのに対し肥満したラットでは0.416 Lと分布容積が有意に大きくなっていた。ただし、ヒト特に乳幼児期におけるPBの薬物動態と肥満度の関連を検討した論文はほとんど見られない。今回まとめた我々の結果では、初回投与時では肥満度が大きいものほど分布容積が小さく排泄が速いというラットの結果とは異なる傾向がみられた。また、慢性投与時になると肥満度とクリアランスとの間には特定の傾向がなく、体重相当5 mgのPBを投与していた肥満児で眠気が強いという副作用がみられた。これらの事実は、PBの血中から脂肪組織への移行および脂肪組織から血中への移行が、ラットとヒトでは若干異なることを示唆しているものと思われた。

今後、肥満児におけるPBの薬物動態を検討するためには、皮下脂肪中のPB濃度測定を行ない、2区画モデルでの解析が必要と推察される。

### 〔結論〕

1. 10カ月から2才6カ月の複合型熱性痙攣患児3名に Phenobarbital (液剤) を投与し、1回投与時と慢性投与時の Pharmacokinetic parameter を求めた。
2. 得られた PB の pharmacokinetic parameter と、肥満度との関連を検討した。1回投与では、肥満度の大きなものほど分布容積が小さく、半減期が短かかった。ただし慢性投与になると、これらの傾向は明らかでなくなった。
3. 今後症例を重ねると同時に、可能であれば皮下脂肪中の PB 濃度を測定し、肥満児に対する安全かつ有効な PB の投与法を検討していく必要があると思われた。

### 〔文献〕

- 1) Hull, J. H. et al.: Gentamicin serum concentrations: Pharmacokinetic predictions. *Ann Intern Med.* 85: 183—189, 1976.
- 2) Minagawa, K. et al.: Pharmacokinetics and relative bioavailability of intramuscular phenobarbital sodium or acid in infants. *Pediatr Pharmacol.* 1: 279—289, 1981.
- 3) Viswanathan, C. T. et al.: Bioavailability of oral and intramuscular phenobarbital. *J Clin Pharmacol.* 18: 100—105, 1978.
- 4) Davis, A. G. et al.: Once—daily dosing with phenobarbital in children with seizure disorders. *Pediatrics.* 68: 824—827, 1976.
- 5) Harvey, S. C.: Barbiturates, in Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7th. ed. New York, Macmillan Publishers Company, 1985, 351—360.
- 6) Rowse Brouwer, K. L. et al.: Phenobarbital in the genetically obese zucker rat. I. Pharmacokinetics after acute and chronic administration.

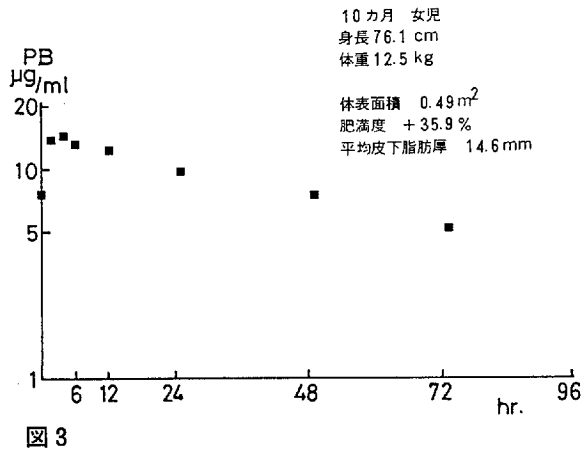
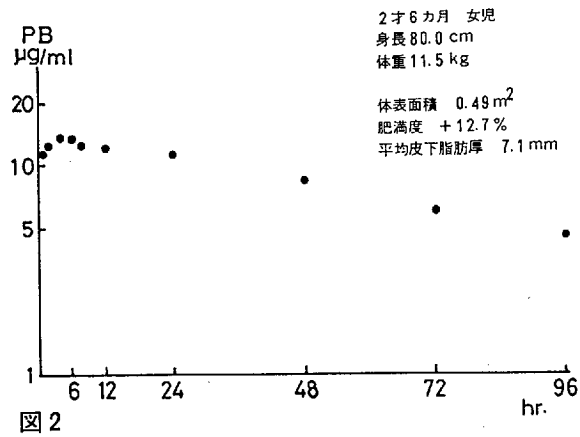
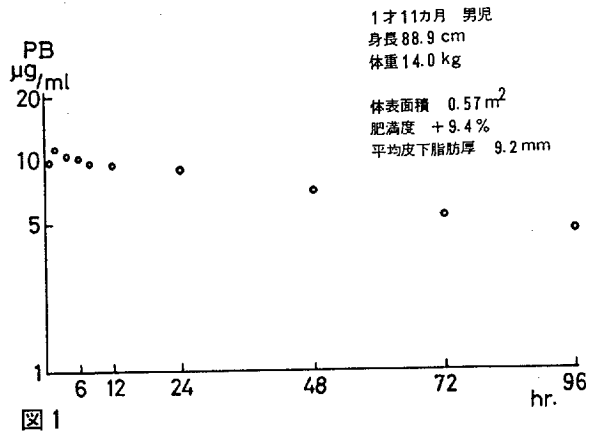
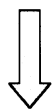


表1 PB 1回投与における pharmacokinetic parameter

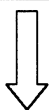
	症例1	症例2	症例3
肥満度 [%]	+ 9.4	+12.7	+35.9
身長 [cm]	88.9	80.0	76.1
体重 [kg]	14.0	11.5	12.5
投与量 [mg]	100	100	60
Vd/F [L/Kg]	0.66	0.62	0.59
Vd/F [L/Kg] (標準体重補正)	0.71	0.70	0.81
Cl/F [ml/hr/Kg]	6.0	7.0	4.5
Ka [hr <sup>-1</sup> ]	2.4217	1.5609	1.2437
Kel [hr <sup>-1</sup> ]	0.0092	0.0113	0.0139
T 1/2 [hr]	75.1	61.3	49.9

表2 PB 慢性投与における pharmacokinetic parameter

	症例1	症例2	症例3
肥満度 [%]	+ 9.4	+12.7	+35.9
投与量 [mg/Kg/日]	4.2	3.6	5.0
血中濃度 [μg/ml]	23.9	14.8	27.4
クリアランス [ml/hr/Kg]	7.3	10.3	7.6



**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



ゲンタマイシンを体重相当で投与した場合肥満した患者で予想以上に血中濃度が上昇したという Hull らの報告もあり, 肥満児における薬物の投与量が見直されている。

今回我々は, てんかんの治療などに広く用いられているフェノバルビタール(以下 PB)について, 肥満度による PB の pharmacokinetic parameter の変化を求めたので報告する。