

発達薬理・薬物治療研究会雑誌

第2巻 第1号

平成元年10月

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 2 No. 1

October 1989

巻頭言

第15回発達薬理・薬物治療研究会を終えるに当って

—小児臨床薬理学 (pediatric clinical pharmacology) の将来を考える—……石崎 高志…… 1

第15回発達薬理・薬物治療研究会特別演題

妊娠時・新生児におけるジソピラミドの血漿蛋白結合率の変化……越前 宏俊・他… 3

アミノ配糖体とペニシリン抗生物質の小児における臨床薬理……吉岡 一…… 9

ラット肝ミクロゾームのチトクロムP-450の発達に伴う変動の分子機構……加藤 隆一・他… 17

周生期の活性酸素の生成と消去における

phase I 反応とphase II 反応の病態生理学的意義……大西 鐘壽・他… 25

東洋人 (日本人および本土中国人) における

アセチル化並びに酸化代謝の遺伝的多様性……洞井由紀夫・他… 39

抗てんかん薬物療法

—単剤治療と血中濃度モニタリングの意義—……三浦 寿男…… 55

第15回発達薬理・薬物治療研究会抄録

特別演題…… 65

一般演題…… 69

発達薬理・薬物治療研究会会則…… 79

発達薬理・薬物治療研究会雑誌投稿規定…… 80

編集後記…… 82

発達薬理誌

Jpn J Dev
Pharmacol Ther

発達薬理・薬物治療研究会／発行

JAPAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL
PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

巻 頭 言

第15回発達薬理・薬物治療研究会を終えるに当って —小児臨床薬理学(pediatric clinical pharmacology)の将来を考える—

石 崎 高 志

国立病院医療センター臨床研究部

昭和49年「発達薬理シンポジウム」として本研究会は吉岡一教授を会長として発足し昭和63年に第15回目を迎えることとなった。本会の目的は会則第2条にあるように小児臨床薬理学を広義に把握して、「発達薬理学 (developmental pharmacology) およびその関連領域の研究の進歩とその普及を図り、小児の健康と福祉に寄与すること」と定義されている。第15回目の研究会を記念すべくより国際的交流を図り将来へのさらなる発展の可能性を願い、昭和63年10月29～30日の2日間に渡って外国招待講演者4名、我国よりの特別シンポジスト4名による特別講演と一般演題19題が提示された。本号は我国シンポジストと一般演題発表者の内容をまとめて発刊することを目的としたものである。全演題を通覧して明らかのようにそれぞれのトピックスは冒頭に述べた本会の目的に適合するもので、正に“pediatric clinical pharmacology”の一側面にチャレンジしたものであると云うことが出来る。

さてここで私は第15回目の本研究会を担当し、成功裡に終えられた事を感謝する前に本研究会の将来の発展を少し考え私見を述べてみたい。まず第一にこの研究会に提示される演題数とその内容は決して小児治療学の広域スペクトラム (broad spectrum) を全てカバーしてはいない。第二に現会員数は235名から成るが、本会への演題発表者には片寄りがあると共に他の小児科領域に比べ小児科医の関心が決して高いとは云えないことである。つまり我が国における“pediatric clinical pharmacology”の関心度と発展は向後に残された問題であるという気がするのである。

小児の薬物療法は“小児は大人のひな型 (little adults)”であるとの根拠から成り立って来たように

も思われる (例えば成人の体重や体表面積からの小児薬用量の換算)。この発想は小児にいろいろな“drug disasters”を過去において生じて来た^{1,2)}。臨床薬物動態研究 (pharmacokinetic studies) が仮りに新生児にて行われていたならば chloramphenicol による“Gray-baby syndrome”や sulfisoxazole による“kernicterus”は多くの犠牲を出す前に予防可能であったと思うのは私ばかりではあるまい。このような“drug disasters”は1962年 Kefauver-Harris 法案の成立を米国で生むこととなり、“成人患者にて治療効果や投与方法が立証されていても、小児にて客観的・科学的根拠が立証されていない薬物はその臨床上の小児適用は認められない”こととなり、Shirky³⁾はこの事態を憂いて“therapeutic orphans”と嘆いた。Doneら²⁾によればこの“therapeutic orphan problem”は1977年の時点でも読み、成人で適応となっている臨床上有効な薬物の約78%が小児患者に適応となっていなかったとされている。ごく最近の総説^{4,5)}でもこの問題は引続いているように思われる。私見によれば小児領域における新年児を含めた各年齢層に応じた薬物動態知見に基づく用量と用法の明確な提示は digoxin, theophylline, aminoglycosides といくつかの他の抗生物質、抗けいれん薬, furosemide, indomethacin, などに限定されていると云えよう。このような現状に顧みて第15回の演題数19に満足するべきでない。また、J Pediatr には小児薬理学のセクションがあるが、これとて毎号2～3の論文が見られるのみである。欧米でも我が国でも“pediatric clinical pharmacology”は“prematurity”にあり“ill children”は“therapeutic orphans”に置かれていると私は思うのである。本研究会が小児治療学への小児科医の関心を呼

び起こし、上記の問題を一つづつ解決するための研究発展機関の一つとして与えられている責任は重いと思われる。この意味において昭和61年本会が日本小児科学会の分科会として承認されたことは誠に喜ばしいことである。小生は小児科学を専門とするものではないが、多くの疾める小供やその両親がより求めていて、我々がややもすれば診断を優先して通り過ぎて来た事、つまり科学的・客観的根拠に基づく小児薬物治療の発展と進歩こそ、「早く治りたい、正しい薬物療法を受けたい…」という患者の希望に沿った臨床医学研究は将来より求められている事ではなかろうか。ここに小児臨床薬理学の必要性とその発展を声を大にしてさげびたいのである。そしてそれは多くの小児患者が探し求めている事と信じたいからである。

〈参考文献〉

1. Done AK, Cohen SN, Strebel L. Pediatric clinical pharmacology and the “therapeutic orphan”. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1977; 17: 561—73.
2. Udkow G. Pediatric clinical pharmacology. A practical review. *Am J Dis Child* 1978; 132: 1025—32.
3. Shirky H. Editorial comment: Therapeutic orphans. *J Pediatr* 1968; 72: 119—20.
4. Besunder JB, Reed MD, Blumer JL. Principles of drug biodisposition in the neonate. A critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface (Part I). *Clin Pharmacokinet* 1988; 14: 189—216.
5. Besunder JB, Reed MD, Blumer JL. Principles of drug biodisposition in the neonate. A critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface (Part II). *Clin Pharmacokinet* 1988; 14: 261—86.

連絡先：162 東京都新宿区戸山1丁目21-2

国立病院医療センター 臨床薬理研究室 石崎高志

妊娠時・新生児におけるジソピラミドの 血漿蛋白結合率の変化

越前宏俊¹, 名倉美紀², 加藤百合子², 石崎高志³
国立栄養研究所¹, 東京理科大学², 国立病院医療センター³

Altered Plasma Protein Binding of Disopyramide during and after Pregnancy

Hirotooshi Echizen, MD¹, Miki Nakura, BSc², Yuriko Kato, PhD², and
Takashi Ishizaki, MD³

¹The National Institute of Nutrition, ²Science University of Tokyo, and

³The National Medical Center

要 旨

妊娠中および新生児での塩基性薬物の血漿蛋白結合率の変化を、ジソピラミドをモデル薬物とし、非妊婦、妊婦 (1st, 2nd, 3rd trimester, 出産時), 出産後1ヶ月の経産婦, 新生児 (臍帯血) (n=6または8) から得た血漿で ultrafiltration 法による遊離分画の分離と蛍光偏光免疫法による薬物濃度測定を用いて研究した。ジソピラミドの蛋白結合は非妊婦群と比べて 3rd trimester の妊婦群, 新生児群において有意に ($p < 0.05$) 減少していたが, 産後1ヶ月の経産婦では逆に ($p < 0.01$) 増加していた。この変化は血漿中の α_1 -酸性糖蛋白の濃度と良く相関していた ($r = 0.89$, $p < 0.01$)。また, 蛋白結合データのモデル解析は上記の妊娠に伴うジソピラミドの蛋白結合の変化が主として結合部位の量的変化のためである事を示唆した。したがって, ジソピラミドおよび塩基性薬物の治療濃度は妊娠中 (3rd trimester) および新生児では非妊娠成人よりも低く, 一方, 出産直後では高く設定する必要がある事が示唆された。

I. 緒 言

妊娠中には薬物の蛋白結合に関与すると考えられる種々の血漿蛋白 [アルブミン, α_1 -酸性糖蛋白 (AAG)] の濃度減少が生じるが¹⁻³⁾, これに対応する薬物の蛋白結合の変化は未だに十分に研究されていない。抗テンカン薬をはじめとする酸性薬物の

蛋白結合は一般に妊娠中の低アルブミン血症に伴い低下するとされるが⁴⁾, ジソピラミドなど, 循環器系薬物を代表とする塩基性薬物の蛋白結合の妊娠に伴う変化についてはほとんど知見が無い。

我々は, これまでの研究でジソピラミドが塩基性薬物の蛋白結合を研究する際の良いモデル薬物となる事を明らかにした⁵⁻⁷⁾。そこで, 本研究では妊娠中の塩基性薬物の蛋白結合の変化をジソピラミドを用いて体系的に研究した。

II. 対象と方法

同年齢で感染症, 肝・腎障害の無い非妊婦, 妊婦 (1st, 2nd, 3rd trimester, 出産時), 出産後1ヶ月の経産婦, および新生児 (臍帯血) (n=6または8) から EDTA を抗凝固剤として得た血漿を 500-800 μ l のサンプルに分け, これにジソピラミドを総濃度が 0.2, 1, 2, 3, 6, 8, 10, 15 μ g/ml となるように添加し, その後アミコン・セントリフリー (Amicon, MPS-3) を用いた ultrafiltration 法により遊離薬物を分離した後, 総および遊離薬物濃度を蛍光偏光免疫法 (TDX system, Dina-bott) により測定した。

ジソピラミド蛋白結合は下記のモデル式により解析された。

$$Cb = (Bmax \cdot Ka \cdot Cf) / (1 + Ka \cdot Cf) + NS \cdot Cf$$

ここで Cb は非遊離型の薬物濃度, Bmax は容量定数 (capacity constant), Ka は特異的結合部位での

親和性を表す結合定数 (association constant), Cf は遊離型薬物濃度, NS は非特異的結合のパラメータである。これらのパラメータは各人のデータについて非線型最小二乗法により求めた。このパラメータを用いて各対象者のジソピラミド 1-6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ における遊離分画を計算した。

血漿 AAG 濃度は免疫拡散法により, 血清アルブミン濃度は BCG 法によりそれぞれ測定した。

データの統計的検定は分散分析法により行なった。AAG およびアルブミンがそれぞれ, お互に独立して, どれだけジソピラミドの蛋白結合に関与しているかを検討するために重回帰分析の手法を用いた。データは全て平均値 \pm SD で示し, 危険率5%以下を統計的有意性の判定基準とした。

III. 結 果

各群の対象者の臨床データ, 臨床検査値を表1に示す。

治療域の濃度におけるジソピラミドの蛋白結合は

非妊婦対照群と比べて 3rd trimester の妊婦群, 新生児群において有意に ($p < 0.05$) 減少していたが, 産後1月の経産婦では逆に有意に ($p < 0.01$) 増加していた。図1に有意な差異を示した群のデータについて示した。その他の妊婦群でも同様の傾向は認められたものの, その差は有意なレベルに至らなかった (データ示さず)。

妊娠中の血清アルブミン濃度は全群において低下し, 出産後1ヶ月では正常値に復していた。一方, 血漿 AAG 濃度は妊娠中に低下の傾向を示し 3rd trimester 群で有意な ($p < 0.05$) 低下を示したものの出産時群では, ほぼ正常値に復し, 出産後1ヶ月では逆に有意 ($p < 0.05$) な増加を示した (表1)。

治療域のほぼ中間である 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ での薬物遊離分画 (FF3.0) を指標としたジソピラミドの蛋白結合は全対象者から得られたデータで AAG 濃度と良く相関していた ($r = 0.89, p < 0.01$, 図2A)。一方, FF3.0 はアルブミン濃度とも有意に相関した ($r = 0.45, p < 0.01$, 図2B)。しかし, AAG と

表1 Clinical characteristics and laboratory data of study subjects

Study group	Number of subjects	Age (yr)	Gestational weeks	AAG [75-100] (mg/dl)	Albumin [3.5-5.0] (g/dl)
Pregnant women					
First trimester	6	29 \pm 4	9 \pm 2	65 \pm 13	4.3 \pm 0.2*
Second trimester	6	32 \pm 2	20 \pm 3	51 \pm 24	3.7 \pm 0.2**
Third trimester	6	31 \pm 3	32 \pm 3	44 \pm 12*	3.6 \pm 0.2**
At delivery	8	29 \pm 3	40 \pm 3	48 \pm 11	3.6 \pm 0.2**
Neonates (cord plasma)	8			14 \pm 2**	3.7 \pm 0.6**
Postpartum women	6	33 \pm 5		89 \pm 20**	4.5 \pm 0.3
Non-pregnant women	6	30 \pm 3		64 \pm 10	4.7 \pm 0.4

Data are means \pm SD.

AAG = α_1 -acid glycoprotein

Normal reference values for plasma AAG and serum albumin are listed in brackets.

* $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ compared with the non-pregnant group

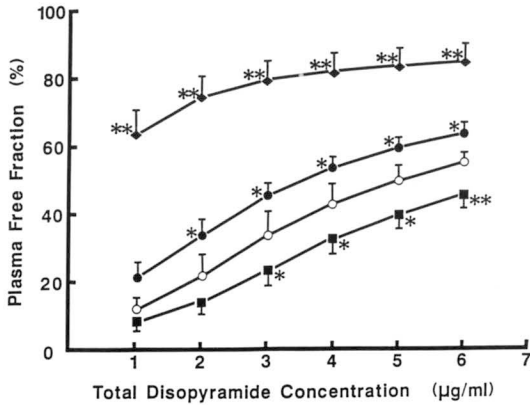


図1 ジソピラミドの有効血中濃度域での遊離分画 (%)
 ●=third trimester 群; ■=出産後群; ◆=新生児群;
 ○=非妊娠群, 統計的検定は非妊娠群と各群との間に行な
 われた * P<0.05, ** P<0.01. 他の妊娠期間群のジソ
 ピラミド遊離分画も各濃度で非妊娠群よりも高い傾向を示
 したが有意差を得るまでには至らなかった。

アルブミンの間にも有意な相関が認められたため ($r = 0.50, p < 0.01$), 重回帰分析により AAG, アルブミンの因子がそれぞれ独立してどれだけ FF3.0 の変化へ影響しているかを検討すると, AAG, アルブミンに対する標準化偏回帰定数は, それぞれ $-0.882 (p < 0.01)$, -0.008 (not significant) であり, アルブミンの FF3.0 との見掛け上の相関は, AAG とアルブミンとの間の強い相関 ($r = 0.54, p < 0.01$)

のためと考えられた。また, 蛋白結合データのモデル解析によれば上記の妊娠中および新生児のジソピラミド蛋白結合の変化は主として結合部位の量的変化 (容量定数) のためであり, 結合部位の薬物への親和性 (結合定数) の変化に拠るものではないことが明らかとなった (表 2)。また, AAG と容量定数 (capacity constant) の間には良い相関が認められた ($r = 0.86, p < 0.01$)。

IV. 考 察

妊娠中のジソピラミドの蛋白結合は 3rd trimester で有意に減少し, 出産後1ヶ月の時点では逆に増加していた。一般に, 薬物の効果は総薬物濃度よりも遊離薬物濃度により相関する事が知られているので⁸⁾, 上記の臨床状況では, ジソピラミドのある総薬物濃度に対する薬物効果は, それぞれ増加および減少していることが予想される。したがって, 妊娠中のジソピラミドの蛋白結合の減少は, 妊娠中とりわけ 3rd trimester におけるジソピラミドのいわゆる有効血中濃度をこれまで提唱されてきた, $2 - 5 \mu\text{g}/\text{ml}$ ⁹⁾ よりも多少低く, 一方出産後約1ヶ月の経産婦のそれは, 逆にむしろやや高く設定するべきであることを示唆している。ジソピラミドは, 他の塩基性薬物の蛋白結合の研究に際してモデル薬物となる可能

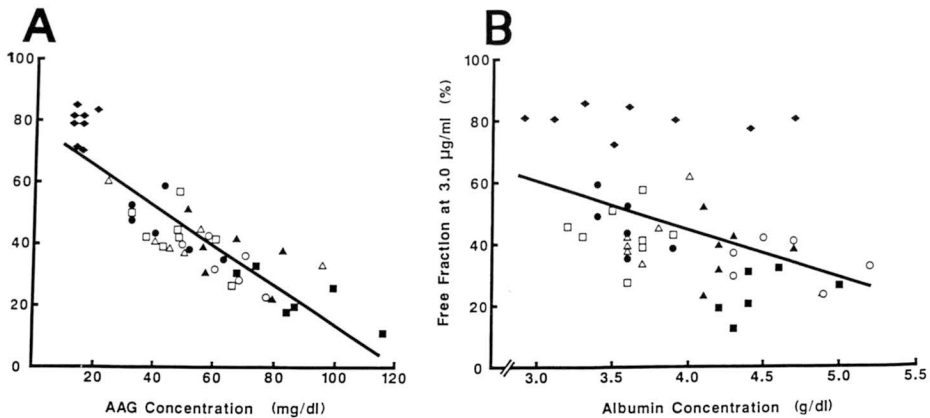


図2 ジソピラミドの総濃度 $3.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ における遊離分画 (%) と血漿 AAG (A) および血清アルブミン (B) との相関関係。

A, B の相関直線は, それぞれ $Y = -0.641X + 78.2 (r = -0.89, p < 0.01)$, $Y = -15.9X + 108.1 (r = -0.45, p < 0.01)$

▲=first trimester; △=second trimester; ●=third trimester;
 □=出産時群; ■=出産後群; ○=非妊娠群; ◆=新生児群

表2 Protein binding parameters of disopyramide obtained from the study groups

Study group	Capacity constant (10^{-6} mol/L)	Association constant (10^6 L/mol)	Nonspecific binding
Pregnant women			
First trimester	5.66 ± 1.33	2.02 ± 0.92	0.24 ± 0.08
Second trimester	5.46 ± 0.99	1.38 ± 0.41	0.16 ± 0.09
Third trimester	$4.36 \pm 1.73^*$	2.43 ± 1.35	0.23 ± 0.11
At delivery	4.80 ± 1.08	2.21 ± 1.43	0.22 ± 0.06
Neonates (cord plasma)	$1.17 \pm 0.30^*$	2.17 ± 1.58	0.12 ± 0.05
Postpartum women	$7.55 \pm 1.50^*$	2.47 ± 1.00	0.33 ± 0.14
Non-pregnant women	6.43 ± 1.83	2.13 ± 1.00	0.20 ± 0.09

Data are means \pm SD.

* $p < 0.05$ as compared with the nonpregnant group

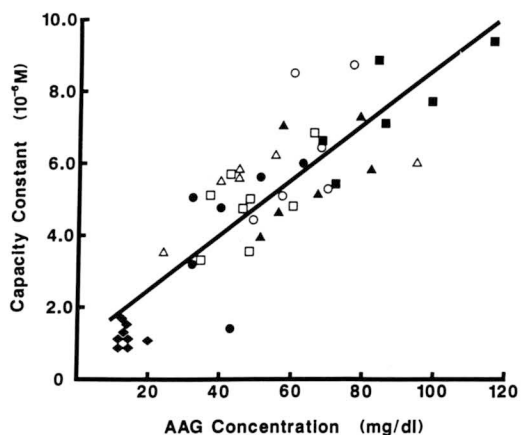


図3 血漿 AAG 濃度とジソピラミドの蛋白結合部位における容量定数 (capacity constant) との関係。

相関直線: $Y = 0.0766X + 0.952$ ($r = 0.86$, $p < 0.01$)

▲ = first trimester; △ = second trimester; ● = third trimester; □ = 出産時群; ■ = 出産後群; ○ = 非妊娠群; ◆ = 新生児群

性があるので、本研究の結果は他の塩基性薬物においても蛋白結合に同様の変化が生じる可能性があることを示唆している。

ジソピラミドを始めとする各種塩基性薬物のこの

様な蛋白結合の変化は、胎児への薬物の経胎盤性移行を考える際に重要である。これまでの研究で、薬物の経胎盤性の胎児への移行は主として遊離型の薬物によることが知られているから¹⁰⁾、ジソピラミドなどの塩基性薬物の蛋白結合の減少は、薬物の胎児への移行を促進するかもしれない。

臍帯血におけるジソピラミドの蛋白結合の減少から推測して、新生児のジソピラミド蛋白結合は正常成人女性よりも遥かに減少している可能性がある。この事は、新生児のジソピラミドの治療濃度を成人で提唱されている $2-5 \mu\text{g/ml}$ よりもかなり低く設定する必要がある事を示唆していると考えられよう。

ジソピラミドの蛋白結合は主として AAG によると推測されている¹¹⁾。本研究の結果も AAG と FF 3.0 との間に有意な相関がある事を明らかにした。アルブミンは FF3.0 と見掛け上有意な相関があったものの、重回帰分析によればこの相関はアルブミンと AAG との間に相関があるためであり、AAG と独立してジソピラミドの蛋白結合の変化に影響するものではない事が示唆された。

ジソピラミドの蛋白結合のモデル解析は、我々の研究で観察されたジソピラミドの蛋白結合の妊娠中

および新生児での変化は蛋白結合部位の量的変化（容量定数）によるものであり、蛋白結合の質的または親和性（結合定数）の変化では無いことを明らかにした。血漿 AAG 濃度とジソピラミドの結合部位の容量定数（capacity constant）との間に良い相関がある事は、上記の仮説を支持していると考えられる。

ジソピラミドおよび他の塩基性薬物の蛋白結合に関与していると考えられる血漿 AAG の妊娠中、出産後の濃度変化の原因は本研究からは明らかでない。しかし、妊娠中の AAG の減少は、経口避妊薬を服用している女性で AAG 濃度が低下している事¹⁾から考えて妊娠中のホルモン環境の変化と関係しているかもしれない。一方、出産後の AAG の上昇は、AAG 濃度が心筋梗塞その他の種々の組織損傷で上昇することから¹²⁾、出産時の子宮および付属器に生じた組織損傷に原因を求められるかもしれない。

謝 辞

本研究論文作成にあたり助力を惜しまなかった越前光子に感謝します。

〈文 献〉

1. Song CS, Merkatz IR, Rifkind AB, Gillette PN, Kappas A. The influence of pregnancy and oral contraceptive steroids on the concentration of plasma protein. *Am J Obstet Gynecol* 1970 ; 108 : 227—31.
2. Haram K, Augensen K, Elsayed S. Serum protein pattern in normal pregnancy with special reference to acute-phase reactants. *Br J Obstet Gynecol* 1983 ; 90 : 139—45.
3. Krauer B, Dayer P, Anner R. Changes in serum albumin and α 1-acid glycoprotein concentrations during pregnancy : an analysis of fetal-maternal pairs. *Br J Obstet Gynecol* 1984 ; 91 : 875—81.
4. Koch-Weser J, Sellers EM. Binding of drugs to serum albumin. *N Engl J Med* 1976 ; 294 : 311—6, 526—31.
5. Echizen H, Saima S, Umeda N, Ishizaki T. Protein binding of disopyramide in liver cirrhosis and in nephrotic syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1986 ; 40 : 274—80.
6. Echizen H, Saima S, Ishizaki T. Disopyramide protein binding in plasma from patients with nephrotic syndrome during the exacerbation and remission phases. *Br J Clin Pharmacol* 1987 ; 24 : 199—206.
7. Echizen H, Saima S, Umeda N, Ishizaki T. Altered protein binding of disopyramide in plasma from patients with cancer and with inflammatory disease. *Ther Drug Monit* 1987 ; 9 : 272—8.
8. Thibonnier M, Holford NHG, Upton RA, Blume CD, Williams RL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of unbound disopyramide directly measured in serial plasma samples in man. *J Pharmacokinet Biopharm* 1984 ; 12 : 559—73.
9. Koch-Weser J. Disopyramide. *N Engl J Med* 1979 ; 300 : 957—62.
10. Hill MD, Abramson FP. The significance of plasma protein binding on the fetal/maternal distribution of drugs at steady-state. *Clin Pharmacokinet* 1988 ; 14 : 156—70.
11. Lima JJ, Boudoulas H, Blanford M. Concentration-dependence of disopyramide binding to plasma protein and its influence on kinetics and dynamics. *J Pharmacol Exp Ther* 1981 ; 219 : 741—7.
12. Piafsky KM. Disease-induced changes in the plasma protein binding of basic drugs. *Clin Pharmacokinet* 1980 ; 5 : 246—62.

連絡先：〒162 東京都新宿区戸山1—23—1

国立栄養研究所・成人栄養部 越前 宏俊

アミノ配糖体とペニシリン抗生物質の 小児における臨床薬理

吉岡 一
旭川医科大学小児科

Pediatric Clinical Pharmacology of Aminoglycosides and Penicillins

近年、おおくの新しい抗生剤が開発されているが、小児の感染症においてはアミノ配糖体とペニシリン抗生物質の重要性は本質的に変わらないといってよい。その理由は乳幼児の重症感染症の病原体となる細菌群にたいしてこれらが第一選択の薬剤であるばあいが多いためである。両者は抗菌域、作用機序ともことなるため、しばしば併用して投与される。

I. アミノ配糖抗生剤

アミノ配糖体抗生剤は経口投与では吸収されないから専ら注射で投与される。投与後細胞外液や腹水へはよく分布するが髄液への移行は悪いといわれている。投与されたアミノ配糖体は生体内で変化を受けずに、糸球体濾過によって排泄される。血中濃度半減期はクレアチニンクリアランスに反比例する。したがって新生児での処理速度は腎機能の成熟と関連する。

1. 新生児に投与したときのトブラマイシンの血中濃度

図1はトブラマイシン (TOB) を新生児, 7日齢乳児, および10歳児に筋注で投与したときの血中濃

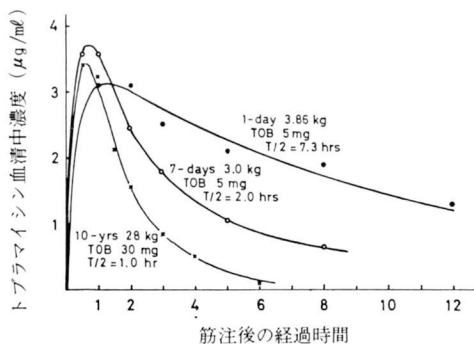


図1 トブラマイシン筋注後の血中濃度曲線と小児の日・年齢¹⁾

度プロファイルである¹⁾。TOB の出生直後の新生児での血清濃度半減期 (t_{1/2}) は4~6時間, 7日齢乳児ではほぼ2時間となる。幼小児では1.4~2.0時間といわれており, ペニシリン抗生剤と同じく生後7~14日を区切りとして投与間隔を調整する必要がある。ペニシリン抗生剤とことなり聴神経毒性と腎毒性が著明であるから, 新生児への投与では原則として血中濃度をモニターすることが必要である。

2. 小児の成長とアミカシン (AMK) の半減期などいくつかのパラメーターの変化

図2はアミカシンの血中濃度半減期と生後日・年齢のあいだの関係をみたものである²⁾。体重kgあたり2 mgから7.5mgの AMK を筋注または静注で投与した。出生当日は t_{1/2} は成熟児4時間, 未熟児6時間であるが, 生後1ヵ月でほぼ成人値の2時間となることわかる。図3は AMK の分布容量 (V_d)

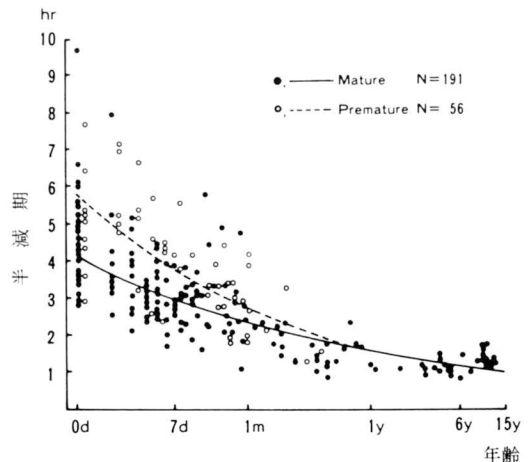


図2 Amikacin 半減期の年齢 (日齢) による変化・Amikacin の半減期は生下時に最も長く, その後1週間でかなり短縮する。6カ月を過ぎた乳児では, その半減期は年長児と同等である。

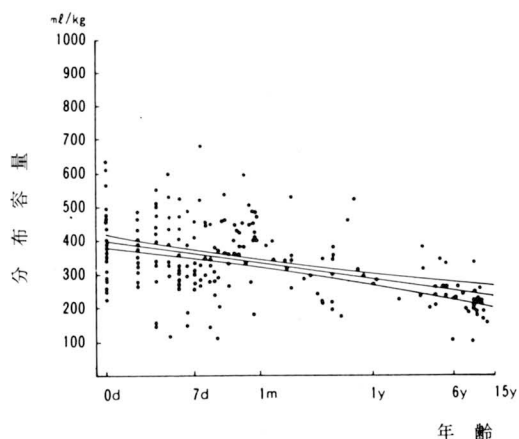


図3 Amikacin 分布容量の年齢的变化 (n=247)
Amikacin 分布容量は生下時に最も大きく、その後漸減する傾向を持つ。この分布容量は細胞外液の量とほぼ同等である。

である²⁾。V_d値は年齢とともに変わって、新生児では体重の40~60%であるが次第に減少し成人では20~30%となる。

3. ゲンタマイシン (GM) のパラメーター

Ackerman らは 1,369名の成人の t_{1/2} をしらべ平均2.2±2.1時間であることを報告した³⁾。V_d は 0.19±0.08L/kgであった。McCracken ら⁴⁾は未熟児に1.5mg/kgを投与したところ表1のように 800~1,500gの極小未熟児では t_{1/2} は13.9時間と長いが、

表1 新生児におけるゲンタマイシンの薬物動態パラメーター⁴⁾。投与量は1.5mg/kg。

日齢と体重	1時間目の 血清濃度		分布容量	血漿クリアランス
	血清濃度	半減期		
	μg/ml	hr	ml/kg	ml/min/1.73m ²
1週またはそれ以下				
800—1500g	1.7	13.9	782	12.2
1501—2000g	2.2	10.5	693	16.5
2001—2500g	2.5	5.4	610	30.9
2501—3500g	2.7	4.5	519	34.0
2週以上の全乳児	3.0	3.2	488	56.2

体重が大きくなるにつれて短縮し健康乳児では 3.2時間であった。また分布容積 (V_d) は極小未熟児が 782ml/kg, 健康乳児では488ml/kgで、未熟児ほど体重あたり V_d は大きいことがわかる。

4. ゲンタマイシンと腎機能

アミノ配糖体抗生剤のクリアランスは腎機能と密接な関係にあることはよく知られている。図4はさまざまな腎機能の患児のクレアチニンクリアランス

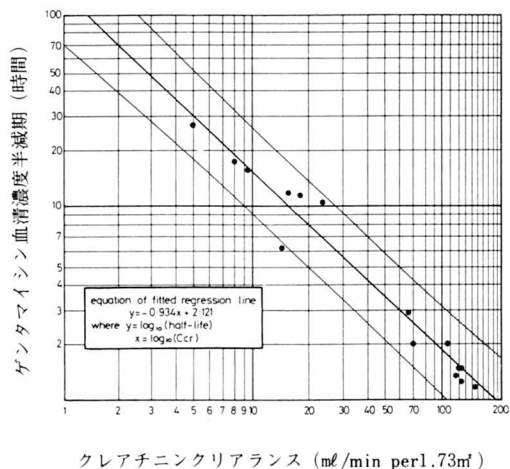


図4 クレアチニンクリアランス値とゲンタマイシン血清中濃度半減期のあいだの関係⁵⁾。95%信頼限界を示した。

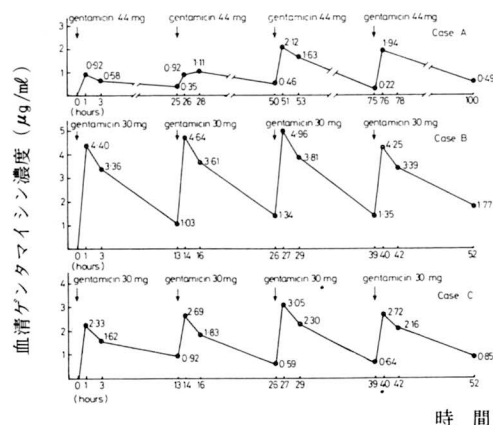


図5 図4のノモグラムから求めた半減期をもとに3名の腎不全患児にゲンタマイシンを反復投与したときの血清中濃度。t_{1/2}の2.2~3.7倍の時間間隔で4回投与し蓄積のおこらないことを示している。

(Ccr) とGM 半減期の関係を示した⁵⁾。両者はあきらかな反比例の関係にあることがわかる。Ccr = 0 のとき現論的には $t_{1/2}=132\text{hrs}$ となるが、実測値は40時間であった。このノモグラムから求めた $t_{1/2}$ 値の2乃至3倍の時間間隔をおいて投与すると蓄積が見られないことは図5に示したとおりである。

5. 妊婦への投与と胎児への移行

図6にはカナマイシンの母児移行を示した⁶⁾。母児最高濃度のあいだの百分率の平均値を2時間以内のものについて比較すると臍帯血中濃度は産婦血中濃度の36.1%であった。産婦血清最高値は40分で約23 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、臍帯血清は60分で約9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、2時間以

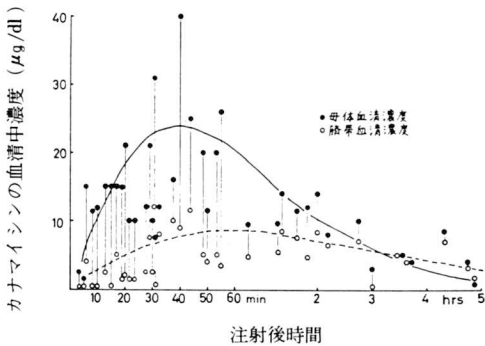


図6 カナマイシンの胎盤移行。10mg/kg, 1回母体筋注後の母児間の血清濃度 (5時間以内)

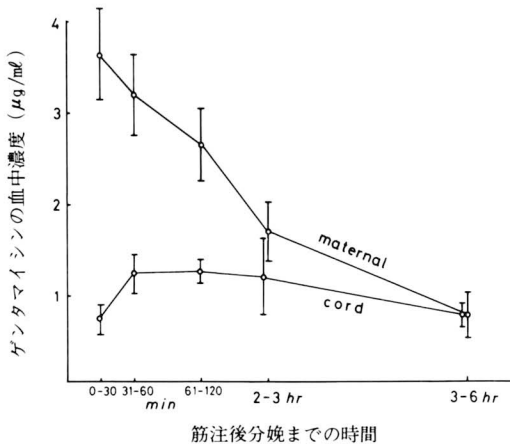


図7 ゲンタマイシンの胎盤通過⁷⁾。40mgを産婦に1回筋注。

内の値は両者のあいだに有意の相関を認めた。ゲンタマイシンの胎盤通過については図7に示した⁷⁾。ゲンタマイシン40mgを筋注後、出生時の母児血清中濃度はよく相関し、両者の最大値の比率は34.2%であった。

6. アミノ配糖体抗生剤の副作用

アミノ配糖体抗生剤に共通の副作用は耳毒性と腎毒性である。Ackerman ら³⁾の文献調査の結果では耳毒性は2~24%にみられ、腎毒性は1~24%にみられるという。耳毒性は一旦おこると回復が難しく、難聴を残すことが多い。同氏らは表2のような濃度を超えないように血清濃度をモニターするようにすすめている。

私たちは昭和45年腎不全で血液透析を実施中の15歳男子に緑膿菌敗血症を合併したのでその治療のため、ゲンタマイシン1回40mgの筋注を65日間に36回、合計1,420mgを投与した。その時の副作用は図8に示すように視力障害、めまい、失調、難聴、脱毛な

表2 耳毒性と腎毒性を予防するために超えないほうがよいとされている最高 (peak) 値と最低 (trough) 値³⁾

	血清濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	
	最高 (peak) 値	最低 (trough) 値
ゲンタマイシンと トブラマイシン	12	2
ネチルミシン	16	4
アミカシン	32	10

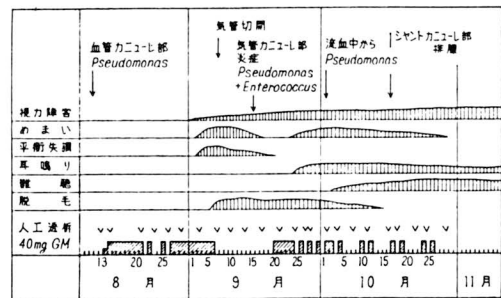


図8 腎不全患者でみられたゲンタマイシンの毒性。投与量と副作用出現の時期など⁸⁾。

どであった。オーディオグラムは図9のようで高音部の聴力が著明に障害されていた⁸⁾。このときのゲンタマイシン血中濃度は測定されていないが、15~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度が持続したものと推定される。

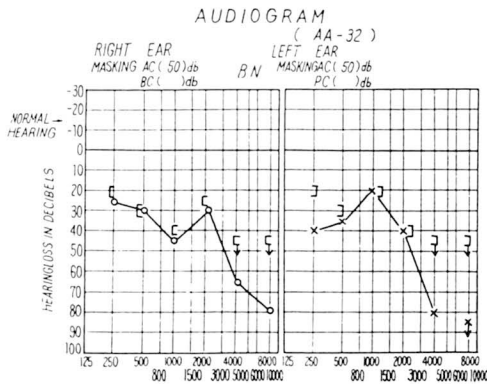


図9 患者のオーディオグラム⁸⁾

最後に、カナマイシンによる難聴が発生したのは昭和35年(1960)ごろのことである。新生児室乳児のブドウ球菌感染症の流行にさいして治療のため投与された。1日 500mg ($\approx 150\text{mg}/\text{kg}$) 筋注で1カ月かそれ以上にわたってゲンタマイシンを投与されたということである。同じ新生児室に入院し加療を受けた乳児数名が同時に難聴となり問題となった。

II. ペニシリン抗生剤

ペニシリンGは古い薬物なので、他の合成ペニシリンよりもかえって薬物動態のデータがないといえる。一般にペニシリン抗生剤は投与後、糸球体と尿管から排泄されて行くが、新生児では両機能とも低いために、抗生剤の排泄も遅れる。

1. 新生児に投与したカルベニシリンの吸収排泄⁹⁾

図10はカルベニシリンを各年齢の小児に筋注したときの血中濃度曲線の比較である。半減期は1日齢新生児では4時間、生後5日の乳児では2時間、5歳児では0.9時間で、成人値に移行するのは生後4週間ごろと考えられる。曲線下面積(AUC)は当然のことであるが乳児の児齢が若いほど大きく、そしてクリアランス値とは反比例の関係にある。

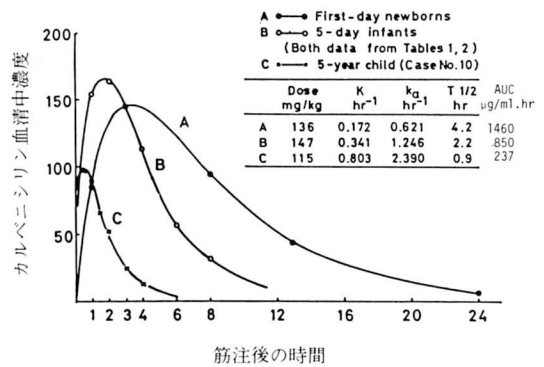


図10 カルベニシリンを各年齢の小児に筋注投与したときの血中濃度曲線⁹⁾。

一般に、抗菌剤の処理速度に影響する因子は在胎期間、生後日数および出生体重の3者である⁴⁾。いうまでもなく、いずれも数値が小さいほど $t_{1/2}$ は長い。分布容量 (V_d) は乳児が幼若であるほど大きく成長に伴って体重あたりの値が小さくなるといわれている。しかし V_d 値は成人値とそれほど大きく変わるわけではないから、ペニシリン抗生剤の体重あたり投与量は年長児とかわらず、生後14日以内の新生児では投与間隔を延長して投与する。

2. ペニシリン抗生剤の薬物動態

表3はペニシリン抗生剤の薬物動態パラメーターを示した¹⁰⁾。血中半減期 ($t_{1/2}$) はおおむね0.5~1時間、蛋白結合率はジクロキサシリン97%、アンピシリンは17%と変動が大きい。 $t_{1/2}$ はカルベニシリンとチカルシリンでは腎機能低下のときの影響が著しい。肝機能低下で排泄時間が延長するのはナフシリン、カルベニシリン、クロキサシリンなどである。

3. ペニシリンG剤の経口投与時の吸収。

リウマチ熱の予防の目的でペニシリンG剤が長期間にわたって経口投与されることは周知のようである。図11はバイシリンGとペニシリンVの吸収を比較した¹¹⁾。ペニシリンVのほうが吸収がよく頂値も高く、曲線下面積(AUC)が5倍で利用率はペニシリンVのほうがすぐれているが、バイシリンも血中濃度が $0.1\mu\text{g}/\text{ml}$ あり、溶連菌感染にはバイシリンでも抑制効果があると思われた。

表3 ペニシリン抗生剤の薬物動態¹⁰⁾

抗 生 剤	経口投与 による吸 収 (%)	蛋白結合 (%)	血中濃度半減期 腎 機 能		肝機能障 害による 半減期の 延長
			Ccr<90ml (hr)	Ccr<10ml (hr)	
Penicillin G	20	55	0.5	2.5	+
Penicillin V	60	80	1	—	+
Methicillin	Nil	35	0.5	4	+
Oxacillin	30	93	0.5	1	+
Cloxacillin	50	94	0.5	1	++
Dicloxacillin	50	97	0.5	1.5	++
Nafcillin	不定	87	0.5	1.5	+++
Ampicillin	40	17	1	8	++
Amoxicillin	75	17	1	8	+
Carbenicillin	Nil	50	1	15	++
Indanyl carbenicillin	30	50	1	15	++
Ticarcillin	Nil	50	1	15	++

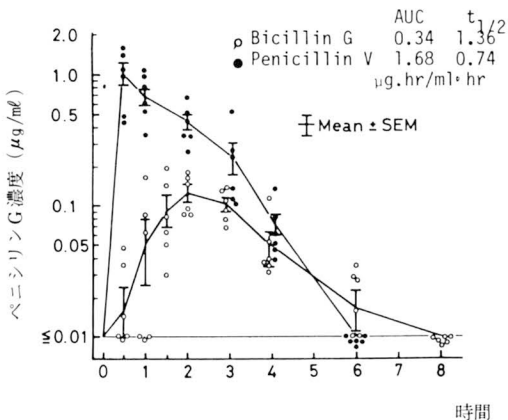


図11 PCVとバイシリンをそれぞれ20万単位ずつ経口投与した2群の小児の血中濃度の比較¹¹⁾。

4. ペニシリン抗生剤の胎盤通過

ABPC についての Bray ら¹²⁾の仕事はひとつの古典であるがそれ以来胎盤通過についてはおおくの業績がある。私たちはメチシリン (DMPPC) について検討を行なった¹³⁾。図12に示すようにDMPPC 1g 感染予防の目的に妊婦に筋注したばあい胎児の血清 (臍帯血) 濃度は約1時間後に最高値の $9.2 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$ を示し、これは産婦血清最高値の18.3%であった。これらの成績からみると、ペニシリン抗生剤の胎盤通過はアミノ酸糖体抗生剤のばあいと殆んど同じで産婦の最高値の約30%である。バルビター

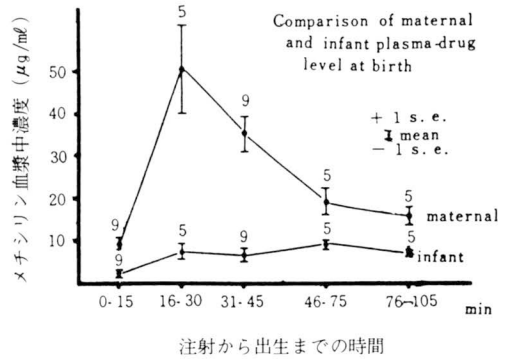


図12 メチシリンの胎盤通過¹³⁾。産婦に1.0gを筋注し娩出時測定。

ル剤など脂溶性の薬物に比べて胎盤移行ははるかに遅いが、胎児血中濃度じたいは $5 \sim 10 \mu\text{g/ml}$ に達するから子宮内感染症の治療には十分な濃度と考えられる。

5. ペニシリン抗生剤の副作用¹⁰⁾

細菌の細胞壁の合成阻害というペニシリンの作用機序から考えても、ペニシリン抗生剤は副作用のすくない薬物である。ペニシリン抗生剤の副作用は3つのグループに分けて考えるとよい。(1)ペニシリン抗生剤そのものの薬理作用によるもの、(2)アレルギー性の副作用、それに(3)正常菌叢の抑制、である。詳細は表4に示した。

神経毒性はペニシリンGやアンピシリンを大量静注したときなどに見られる。髄液中濃度が10単位/ml以上になると痙攣がみられるという。アナフィラキシー反応はPCGで0.004~0.04%、発疹はABPCで4%の頻度でみられるという¹⁰⁾。間質性腎炎はメチシリンで17%におこると報告されている。下痢の頻度はABPCで25%、抗生剤関連大腸炎は10%以下である。

表4 ペニシリン抗生剤の副作用。

1. ペニシリン剤の薬理作用によるもの：痙攣, 神経毒性
2. アレルギー性の副作用： アナフィラキシー, 発疹, 溶血反応, 間質性腎炎
3. 正常菌叢の抑制： 下痢, 大腸炎 (antibiotic associated colitis), 耐性菌の増生による重感染

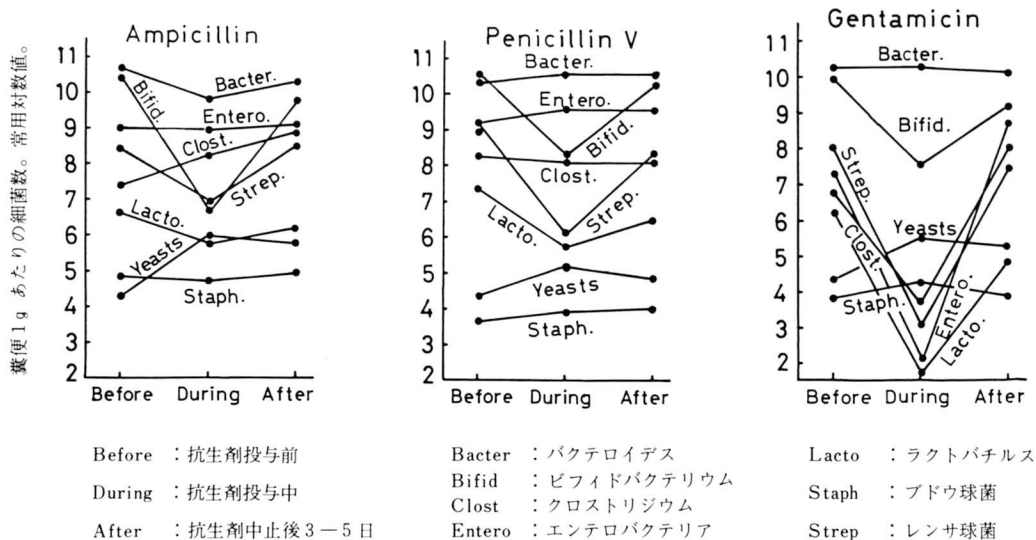
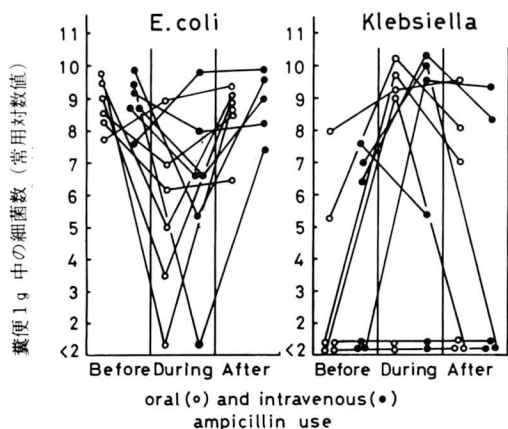


図13 アンピシリン (40~50mg/kg), ペニシリン (5万単位/kg), ゲンタマイシン (60mg/kg) を1日量として経口投与したときの腸内菌叢の変動¹⁴⁾

6. ペニシリン抗生剤と腸内菌叢。

ペニシリン抗生剤投与時の腸内菌叢の動きは図13, 14に示すようである¹⁴⁾。アンピシリンの投与によってビフィズス菌とレンサ球菌が減少するが、真菌数は10~100倍へと増加している。エンテロバクテリア数にはあまり変化がないように見えるが、図14でわかるように *E. coli* が減少してその分が耐性である



Before : アンピシリン投与前
 During : アンピシリン投与中
 After : アンピシリン中止後3-5日

図14 アンピシリン投与時のエンテロバクテリア構成菌の変動¹⁴⁾。

Klebsiella でおきかわるなど質的な変化のおこっていることがわかる。

抗生剤投与は消化管の菌叢を変えるが、同時に気道細菌叢をも変えるものである。咽頭スワブを培養しても通常はα-レンサ球菌が主体を構成してエンテロバクテリアの出現はないものである¹⁵⁾。ところが髄膜炎で ABPC を22日間にわたって1日量300mg/kgを投与したばあいの咽頭細菌叢は図15に示したとおりである¹⁶⁾。治療中はつねにエンテロバクテリアが優勢であった。このことは場合によれば、overgrow

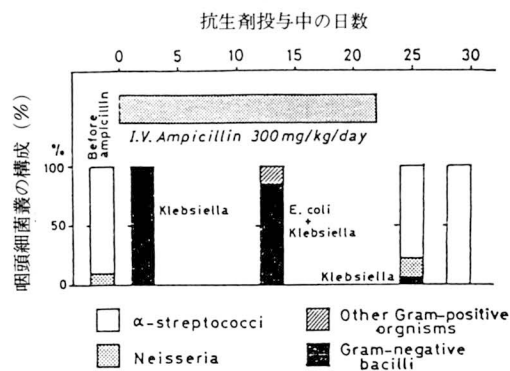


図15 大腸菌による髄膜炎の1ヵ月乳児に22日間にわたり1日300mg/kgのABPCを静注投与して治療した。上気道にはつねにエンテロバクテリアの増殖がみられた¹⁶⁾。

した *Klebsiella* などによって菌交替性感染症のおこる可能性を示すものであり、抗生剤投与にあたり十分に注意すべきであろう。実際私たちは、免疫不全症の患児の消化管内で優勢に増殖したグラム陰性桿菌がしばしば敗血症の原因菌となることを報告した¹⁷⁾。

Ⅲ. 結 語

ペニシリン抗生剤とアミノ配糖体抗生剤とは最も古くから用いられている抗生剤の2群である。両群ともそれぞれの適応に対して用いられ評価も定まっているが、歴史が古いだけにかえって、薬物動態に知られていない部分のある場合もある。私はこの機会にこれら両抗生剤群の、新生児期の薬物動態、胎盤通過、副作用、腸内菌叢に及ぼす影響などについて、私たちの成績を中心として文献考察を加えながらのべた。

文 献

1. Yoshioka H et al. : Pharmacokinetics of tobramycin in the newborn. *Infection* 1979 ; 7 : 180—2.
2. 藤井良知ほか. 新生児・未熟児における Amikacin の薬物動態とそれに基づいた投与法の検討. *小児科臨床*, 1983 ; 36 : 1822—30.
3. Ackerman B H et al. Therapeutic drug monitoring. Aminoglycoside therapy. Improving patient response and safety. *Postgrad Med* 1984 ; 75 : 117—186.
4. McCracken G H Jr, Nelson J D. *Antimicrobial Therapy for Newborns*. 2nd. ed. Grune & Stratton, 1983.
5. Yoshioka H et al. : Dosage schedule of gentamicin for chronic renal insufficiency in children. *Arch Dis Childh* 1978 ; 53 : 334—7.
6. 吉岡 一ほか. カナマイシンの胎盤移行と新生児における吸収排泄について. *新生児誌* 1968 ; 4 : 32—6.
7. Yoshioka H et al. Placental transfer of gentamicin. *J Pediatr* 1972 ; 80 : 121—3.
8. 松田一郎ほか. 腎不全患者のゲンタマイシン療法に伴って視神経、聴神経障害と脱毛のみられた1例. *小児科診療* 1970 ; 33 : 174—6.
9. Yoshioka H et al. Pharmacokinetics of intramuscular carbenicillin in the newborn. *Infection* 1979 ; 7 : 27—9.
10. Kagan B M : *Antimicrobial Therapy*. 3rd. ed., Saunders, 1980, p 25.
11. Fujita K et al. Comparative pharmacological evaluation of oral benzathine penicillin G and phenoxymethyl penicillin potassium in children. *Ped Pharmacol* 1983 ; 3 : 37—41.
12. Bray R E et al. Transfer of ampicillin into fetus and amniotic fluid from maternal plasma in late pregnancy. *Am J Obst Gynec* 1966 ; 96 : 938—42.
13. 村山隆志ほか. DMPPC (Staphicillin) の胎盤移行について. *臨床医*, 1970 ; 18 : 78—80.
14. Sakata H et al. The effect of antimicrobial agents on fecal flora of children. *Antimicrob Ag Chemother* 1986 ; 29 : 225—9.
15. Yoshioka, H. et al. : Changes in aerobic pharyngeal flora related to antibiotic use and the emergence of Gram-negative bacilli. *Clin Pediatr* 1982 ; 21 : 460—2.
16. Fujita K, Yoshioka H. Changes in aerobic pharyngeal flora related to parenteral ampicillin with particular reference to the emergence of Gramnegative bacilli. *Acta Paediatr Jpn* 1984 ; 26 : 64—8.
17. 吉岡 一ほか. 免疫機能低下患児の敗血症と腸内菌叢— Colonisation resistance の臨床的意義. *小児科* 1989 ; 30 : 811—6.

連絡先：☎078 旭川市西神楽4線5号3—11

旭川医科大学小児科 吉岡 一

ラット肝ミクロゾームのチトクロムP-450の 発達に伴う変動の分子機構

加藤 隆一, 山添 康
慶応大学医学部薬理学教室

要 旨

ラット肝ミクロゾームの薬物代謝酵素活性を担っている各分子種のチトクロムP-450の生後発達につき検討した。

P-450の生後発達は分子種により著しく異なり、我々はその発達パターンにより、新生児期型と成熟期型の2つに大別した。

前者は生後直後にその発現が認められるもので、その後次第に含量が低下するP-450b や生後20~30日後にピークを示すP-448-H, P-450e, P-450_{6β}が属する。後者は性成熟期になって初めてその発現が認められるもので、P-450-male, P-450-female, P-450-fなどがこれに属する。

これらチトクロムP-450 蛋白の含量はそれらのmRNA 発現量により調節されており、mRNA の発現は成長ホルモンの分泌、肝成長ホルモン受容体数による調節の重要性が明らかにされた。

Key words: チトクロムP-450, ステロイド水酸化活性, mRNA発現調節, 成長ホルモン。

I. はじめに

ラットにおける肝ミクロゾームの薬物代謝酵素の発達に伴う変動は1962年に著者らにより初めて検討された^{1, 2)}。

すなわち、ストリキニーネ酸化酵素、ヘキソバルピタール水酸化酵素などの活性は新生児ではきわめて低く、生後5日、10日にはかなり高くなり、生後30日にはその活性が雌ラットでは最高になる。一方、雄ラットでは活性は生後40日以降に再び上昇し、次第に性差が明らかになり、生後60日では2.5~3倍の性差を示す。

このような薬物代謝酵素の変動に伴い、これら薬の効力も生後の発達に伴いほぼ同様な(正反対であるが)変動を示した。

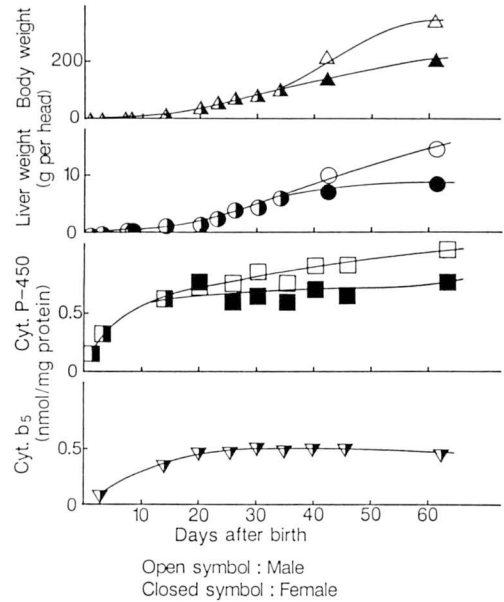


図1 雌雄ラットにおける体重、肝重量、チトクロムP-450およびチトクロムb₅の生後発達。

その後肝ミクロゾームの薬物代謝酵素の本体がチトクロムP-450であることが明らかにされ³⁾、チトクロムP-450の精製が進むにつれ、分子種の異なる数多くのチトクロムP-450が存在し、一つの薬の同一の代謝反応に関しても多数のチトクロムP-450の関与が明らかにされている。

本論文ではこれらチトクロムP-450の生後発達のパターンが個々のチトクロムにより著しく異なることを明らかにし、その変動の分子機構および薬物代謝酵素活性との関連などの検討の結果につき述べる。

II. 肝ミクロゾームの種々の薬物代謝酵素活性の生後発達の差異

図1に雌雄ラットの体重量、肝重量、総チトクロ

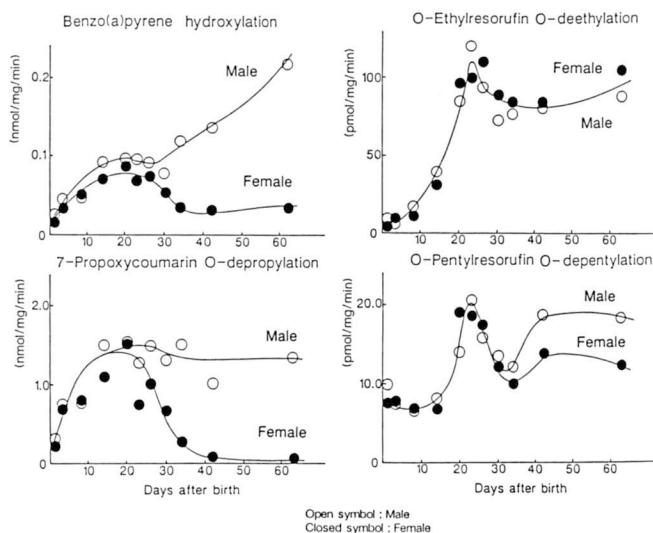


図2 雌雄ラット肝 benzo(a)pyrene 水酸化活性, 7-propoxycoumarin O-脱プロピル化活性, O-ethylresorufin O-脱エチル化活性, O-pentylresorufin O-脱ペンチル化活性の生後発達 (Yamazoe et al., 1989)。

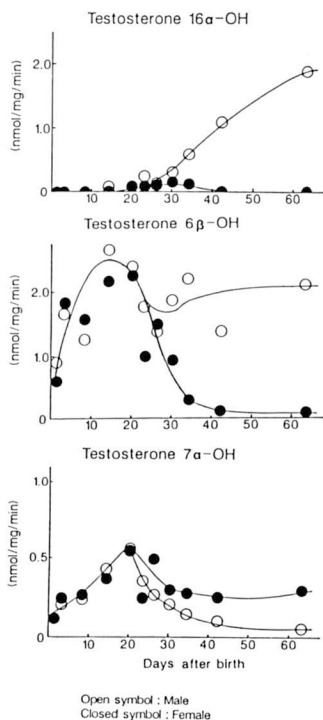


図3 雌雄ラット肝テストステロン16α-水酸化活性, 6β-水酸化活性, 7α-水酸化活性の生後発達。

ムP-450含量, チトクロムb5含量の生後発達を示す。チトクロムb5およびP-450は生後20~30日ではほぼ成熟ラットのレベルに達するが, 総P-450量は雄ではその後も軽度増加し, 約25%の性差を示す。

Benzo(a)pyrene 水酸化活性は図2に示すように雌では生後20日にピークに達し, その活性は徐々に低下し, 40~60日後にはその活性は約半分まで低下する。一方, 雄の活性は30日以降も著しく増加し, 約6倍の性差を示す⁴⁾。

一方, 7-propoxycoumarin O-脱プロピル化活性は生後20日でピークに達し, 雄ではその後もほぼ同じ活性を保持するのに反し, 雌では活性は急速に減少し, 生後40~60日ではほとんど検出できないまでに低下する^{4, 5)}。O-Ethylresorufin O-脱エチル化活性は生後25日に活性が最高に達し, 以後雌雄において軽度に低下する。O-Pentylresorufin O-脱ペンチル化活性は新生児期に既にかかなりの活性を示し, 生後25日に活性が最高に達し, 以後雌雄とも軽度に低下するが, 雄では性成熟に伴い再び軽度に増加する⁴⁾。

テストステロンの水酸化活性は水酸化の位置により, 異なるP-450が関与していると考えられているが, 図3に示すようにその生後発達にはかなり著し

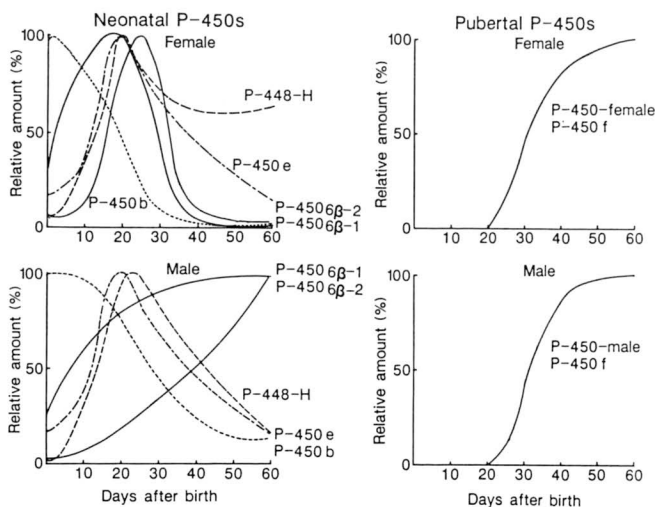


図4 雌雄ラット肝マイクロゾームの各種チトクロムP-450の生後発達 (Yamazoe et al. 1989)。
 (左) 新生児期型。(右) 成熟期型。
 各種P-450の含量の最高時を100として表示。

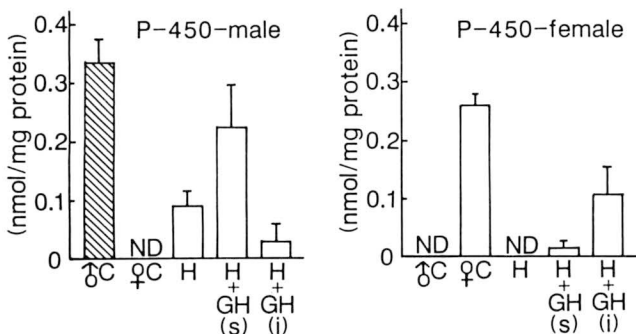


図5 肝チトクロムP-450-male およびP-450-female の下垂体切除(H), 成長ホルモン投与による変動 (Yamazoe et al. 1986)。
 斜線バー: 雄ラット, 白いバー: 雌ラット GH (s): 成長ホルモン1日, 2回7日間皮下投与
 GH (i): 成長ホルモン7日間持続注入 ND: 検出限界以下

い差が見られる。たとえば、テストステロン16 α -水酸化活性は雄特異性であり、生後25~30日に雌雄ともに軽度に出現するが、性成熟に伴い、雌では活性が消失する。一方、雄では著しく増加する。6 β -水酸化活性は新生児期にもその活性が既に出現しており、生後20日にピークに達するが、雌ではそれ以降活性が急速に減少し、ほとんど消失する⁵⁾。7 α -水酸化活性も新生児期に既に認められ、生後20日にはピークに達し、その後雄ではピーク時の10分

の1にまで減少するが、雌では3分の1までにしか減少しないので、成熟ラットでは雌の活性の方が数倍高くなる。

Ⅲ. 肝マイクロゾームのチトクロムP-450の生後発達の差異

ラット肝におけるチトクロムP-450の生後発達にも図4に示すように個々のP-450により全く異なるが、我々はこれらを新生児期型と成熟期型とに分

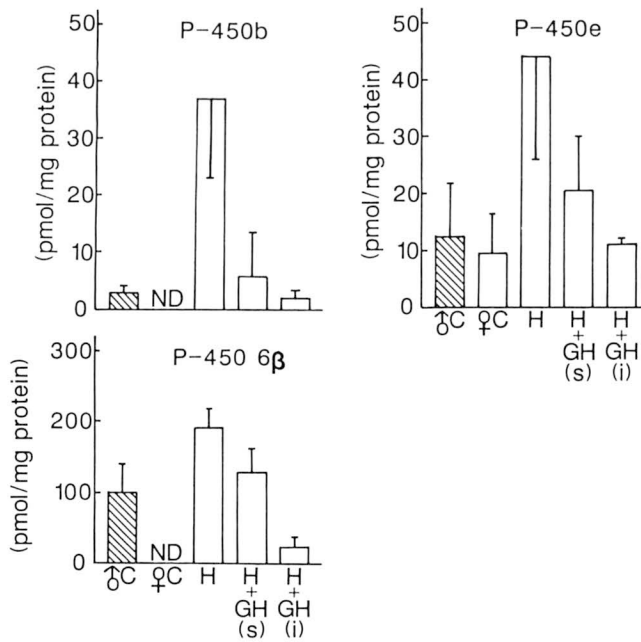


図6 肝チトクロムP-450b, P-450eおよびP-450_{6β}の下垂体切除(H), 成長ホルモン投与による変動

類した。新生児期型は図4—(左)に示すように生後既に高い活性を示すか、生後直ちに活性の上昇を示すものであり、P-450e, P-450b, P-450_{6β-1}, P-450_{6β-2}, P-488-H (P-450d)などがこれに属する。一方、成熟期型は図4—(右)に示すように、その活性の発現は性成熟期に始めて認められ、P-450-male (P-450h), P-450-female (P-450i), P-450f, P-450gなどがこれに属する^{4) 6)}。

IV. チトクロムP-450の生後発達における成長ホルモンの役割

個々のチトクロムP-450の生後発達の差がどのような機構で起るかとはきわめて興味深い現象であるが、現時点ではほとんど分っていない。しかし、我々はその一部のものについては成長ホルモンがかなり主要な役割を演じているものとする。

たとえば、図5に示すP-450-maleは成熟雄ラットにのみ発現しているが、雌ラットでは下垂体切除により出現し、成長ホルモン(GH)の一日2回7日間皮下投与(雄型分泌パターン類似)により雄ラットに近いレベルまで増加するが、GHの7日間連続

注入(雌型分泌パターン類似)により、その含量は著しく減少した。一方、P-450-femaleは成熟雌ラットにのみ発現しており、下垂体切除によって完全に消失し、一日2回皮下投与により、軽度に出現し、連続注入により明らかな上昇を示した。この結果、P-450-maleおよびP-450-femaleの発現には成長ホルモンの存在が必要と考えられる⁷⁾。

反対にP-450b, P-450e, P-450_{6β}の発現はGHにより抑制されており、特にその雌型分泌による抑制が著しい。図6に示すように雌ラットではP-450e, P-450_{6β}は下垂体切除によって始めて出現し、P-450eでもその含量は数倍増加する。一方、GHの投与により減少し、雄型の投与では正常雄のレベルまでに減少し、雌型の投与では正常雌に近いレベルまでに著明に減少する⁸⁾。

成熟ラットでは下垂体からのGHの分泌には性差があり、その血漿濃度にも図7に示すように明らかな性差が認められ、その分泌は性ホルモンにより調節されている。

一方、GHの平均血漿濃度は新生児期には高く、その後急速に減少し、生後20~30日後には最低にな

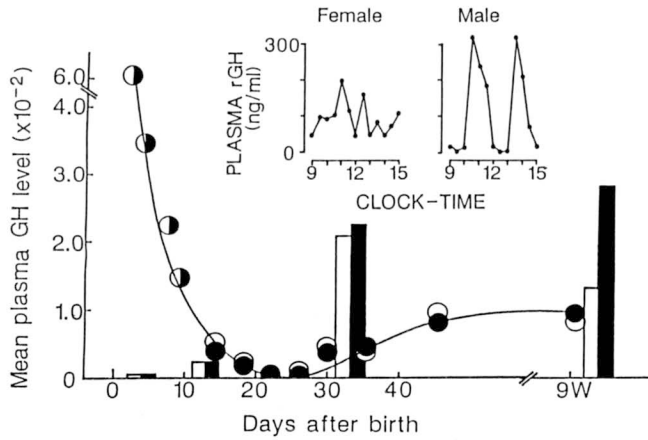


図7 雌雄ラットの血漿成長ホルモンおよび肝成長ホルモン受容体レベルの生後発達—挿入図は成熟ラットの血漿成長ホルモンの日内変動。
白丸および黒丸：雄および雌ラットの成長ホルモンレベル，●未成熟雌雄ラット，白および黒バー：雄および雌の肝成長ホルモン受容体レベル。

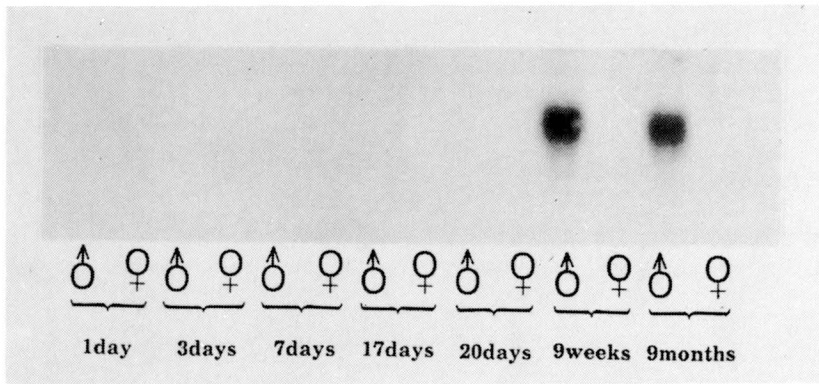


図8 雌雄ラット肝チトクロムP-450-male mRNA レベルの生後発達。

り，その後性成熟と共に再び軽度上昇する⁴⁾。

しかし，肝のGH受容体数は未成熟ラットでは少なく，生後30日から増加し，成熟後では雌ラットの方が多くなる。それゆえ，生後10日以前にはGHの血漿濃度は高いが，肝ではその作用は少ししか発揮されていないものと考えられる。生後20～30日後にある種のP-450が最高値を示すのは血漿GH濃度の低下に関連しているものと考えられる。

V. P-450分子種の発現調節は主としてそのmRNAのレベルで行なわれている

P-450分子種の発現調節が mRNA のレベルで行なわれているか，あるいは，その“ほんやく”レベルで行なわれているかを明らかにするために，成熟，未成熟の雌雄ラットの肝における mRNA レベルをそれぞれのP-450の cDNA に特異的なプローブを用いて検討した。その結果は，その特異的なmRNA レベルは個々のP-450含量とほぼ相関して変動することが認められた (図8)⁹⁾。

また，GHによるP-450-maleの調節もそのmRNA

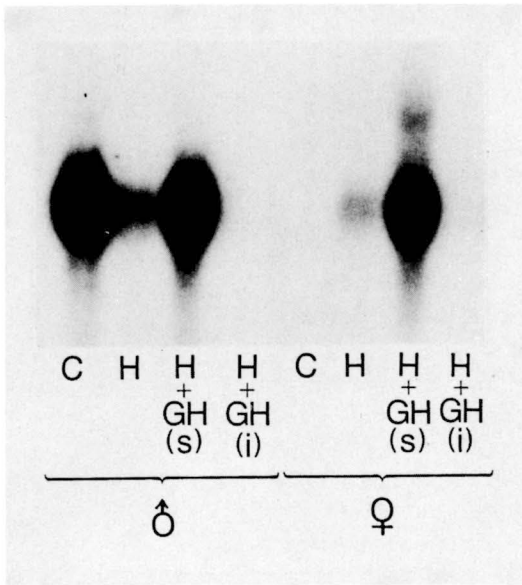


図9 雌雄ラット肝チトクロムP-450-male mRNA
の下垂体切除(H), 成長ホルモン投与による変動。

レベルで行なわれているものと考えられる。すなわち、雄ラットでは P-450-male mRNA は下垂体切除により著しく減少し、一方雌ラットでは軽度に発現してくる。下垂体切除雌雄ラットに GH を 1 日 2 回皮下投下投与すると、P-450-male mRNA はほぼ

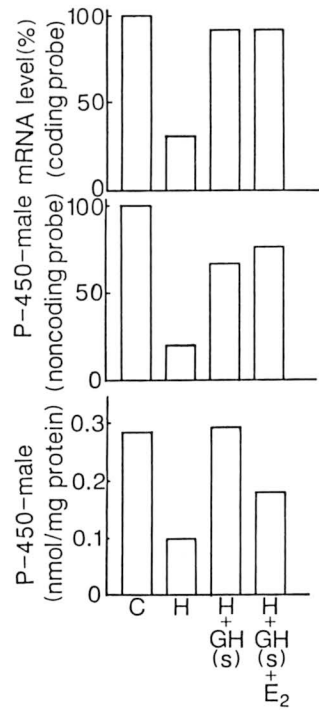


図10 雄ラット肝のチトクロムP-450-male 蛋白と mRNA レベルの下垂体切除(H), 成長ホルモン投与およびエストロジェン(E₂)投与による変動。

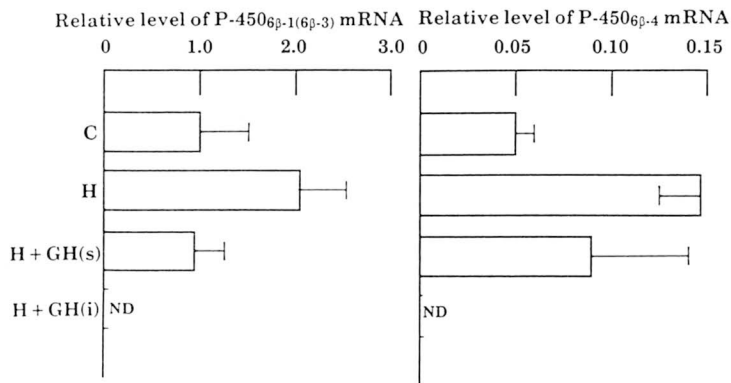


図11 雄ラット肝のP-450_{6β-1} およびP-450_{6β-4} のmRNA の下垂体切除(H), 成長ホルモン投与による変動。
GH(s): GHの一日、2回皮下投与。
GH(i): GHのミニポンプによる持続注入。

雄ラットのレベルまでに増加し、一方 GH の連続注入によりほぼ完全に消失する (図9)⁹⁾。

さらに興味深いことには図10に示すように下垂体切除ラットにGHを一日2回投与により上昇したP-450-male レベルはエストロジェンの投与により明らかに低下したが、一方その mRNA のレベルはエストロジェンの投与により影響を受けなかった。

すなわち、エストロジェンは下垂体レベルのみではなく、肝において、その“ほんやく”レベルでP-450-male の生合成を抑制的に調節しているものと考えられる。

P-450_{6β}分子種のうち、P-450_{6β-1} およびP-450_{6β-4}などのmRNAの生後発達もほぼその蛋白レベルおよびテストステロン6β-水酸化活性と平行している。両6β分子種の mRNA の成熟ラットにおけるその発現の調節は共に成長ホルモンにより抑制的に調節されているなどきわめて類似している (図11)¹⁰⁾。その生後発達につき詳しく検討してみると多少異なり、6β-1では生後1日ではきわめて低く、生後17~20日で雌雄とも最高になるが、雌ではそれ以後発現が抑制され、9週齢では完全に消失する。一方、6β-4では生後1日でもかなり発現されており、少ししか増加せず、成熟に伴い雌のみで消失する。

VI. おわりに

以上雌雄ラット肝ミクロゾームの各分子種のチトクロムP-450の生後発達につき述べた。

成熟雌雄ラットの各種チトクロムP-450蛋白および mRNA レベルは成長ホルモンの分泌パターンによって調節されていることは確かであり、成長ホルモンの役割はきわめて重要と考えられる。

一方、これらチトクロムP-450の生後発達においても何らかの役割を演じているものと考えられるが、これらの mRNA の発現の調節、特に分子種による差異はどのような調節機構により行なわれているかはきわめて興味深く、今後の検討が必要とされよう。

(文 献)

1. Kato R, Chiesara E, Vassanelli P. Influence of sex difference on the pharmacological action and metabolism of some drugs. *Biochem Pharmacol* 1962; 11: 221-7.
2. Kato R, Vassanelli P, Frontino G, Chiesara E. Variation in the activity of liver microsomal drug-metabolizing enzymes in rats in relation to the age. *Biochem Pharmacol* 1964; 13: 1037-51.
3. Kato R. Possible role of P-450 in the oxidation of drugs in liver microsomes. *J Biochem* 1966; 59: 574-83.
4. Yamazoe Y, Shimada M, Murayama N, Nagata K, Kato R. Hormonal regulation of hepatic cytochrome P-450. In: Kato R, Estabrook RW, Cayen MN, eds. *Xenobiotic Metabolism and Disposition*. Taylor & Francis, Ltd., London, 1989: p37-44.
5. Yamazoe Y, Murayama N, Kato R et al. A sex-specific form of cytochrome P-450 catalyzing propoxycoumarin O-depropylation and its identity with testosterone 6β-hydroxylase in untreated rat livers: Reconstitution of the activity with microsomal lipids. *J Biochem* 1988; 104: 785-90.
6. 加藤隆一, 肝ミクロゾームの薬物代謝酵素研究の最近の進歩. *肝臓病学の進歩* 1988; 14: 41-8.
7. Yamazoe Y, Shimada M, Kamataki T, Kato R. Effects of hypophysectomy and growth hormone treatment on sex-specific forms of cytochrome P-450 in relation to drug and steroid metabolisms in rat liver microsomes. *Japan J Pharmacol* 1986; 42: 371-82.
8. Yamazoe Y, Shimada M, Murayama N, Kato R. Suppression of levels of phenobarbital-inducible rat liver cytochrome P-450 by pituitary hormone. *J Biol Chem* 1987; 262: 7423-8.
9. Shimada M, Murayama N, Yamauchi K, Yamazoe Y, Kato R. Suppression in the expression of a male-specific cytochrome P450, P450-male: Difference in the effect of chemical inducers on P450-male mRNA and

protein in rat livers. Arch Biochem Biophys
1989 ; 270 : 578—87.

10. Shimada M, Nagata K, Murayama N, Yamazoe Y, Kato R. Role of growth hormone on

the constitutive and phenobarbital-induced levels of two P-450_{6β} (testosterone 6β-hydroxylase) mRNAs in rat livers. J Biochem in press

連絡先：〒160 東京都新宿区信濃町35

慶応義塾大学医学部薬理学教室 加藤 隆一

周生期の活性酸素の生成と消去における phase I 反応と phase II 反応の病態生理学的意義

大西 鐘壽¹, 伊藤 進¹, 今井 正¹, 越智三起子¹, 安藤美智子¹
 近藤 昌敏¹, 西田 智子¹, 三沢 篤志¹, 磯部 健一²
 香川医科大学小児科¹, 同 母子センター²

I. はじめに

好氣的細胞は正常な代謝状態においても活性酸素が常に生成されるので、それを効率よく処理する防御系を必要とする。否むしろ、好氣的細胞は活性酸素防御系の発達が前提となって進化して来たと云える。従って地球上の好氣的生物の細胞内では superoxide (O_2^-) や過酸化水素 (H_2O_2) から hydroxy radical ($\cdot OH$) の生成が制御されなければならない。酵素的な制御機構としては周知の如く O_2^- は superoxide dismutase (SOD) により消去され、 H_2O_2 は catalase (CAT) のみならず glutathione peroxidase (GSH-Px) に代表される種々の peroxidase により取り除かれている。成熟動物は通常の酸素分圧下では、これら酵素系及び消去作用を有する低分子化合物の働きにより活性酸素を安全な値に保つに充分であると考えられる。一方出生を転機として子宮外環境への適応が起こる周生期は活性酸素の発生と防御の視点から考えると激動の時期と云える。即ち Mt. Everest in utero と比喩的に表現され¹⁾、胎児以外では生存不可能な極めて低い酸素分圧 (PO_2) である 20—25mmHg の低酸素状態から海拔零 m への急降下に匹敵する変化が起こる事実である²⁾。これを契機として新生児の体内に大量の活性酸素が発生すると考えられる。1970年著者³⁾は *in vivo* および *in vitro* の研究により bilirubin は多価不飽和脂肪酸と共存すると自ら分解することにより、多価不飽和脂肪酸の自動酸化に対して保護作用を示す現象 (光エネルギーによらない bilirubin の分解) について記載した。最近 *in vitro* の条件ではあるが bilirubin の抗酸化作用は、ascorbate よりは弱いが urate に匹敵し、bilirubin 自身は biliverdin に酸化されることが示されている^{4, 5)}。以下周生期の活性酸素の生成と消去におけるヒト肝 phase I

反応と phase II 反応の病態生理学的意義を中心に論じた。

II. 活性酸素の生成経路とその防御系 (図1)

まず一般的な活性酸素の生成経路について酸素の一電子及び二電子還元によるそれぞれ O_2^- 及び H_2O_2 の産生に分けて述べると共に生成経路と防御系のそれぞれにおける周生期の特異性について述べる。

A. 活性酸素の生成経路

1. 活性酸素の生成

既に体系的に詳細に論じられているので列記するに止める^{6—8)}。

① 酸素の一電子還元による O_2^- の産生

1) 電子伝達系 (electron transport chain) の成分の自動酸化

(a) Mitochondria は酸素消費の主要な場であるにもかかわらず、正常では活性酸素の発生量はその酸素消費量の 1—2% と少ない。しかし電子伝達系 (complex I と Co Q) が還元状態になると増加する。例えば敗血症ショックや仮死に伴って起こる虚血後血流再開時、RDS や仮死の児に高濃度酸素吸入による酸素濃度の上昇した状態が挙げられる。

(b) 小胞体 (endoplasmic reticulum) における cytochrome P-450 や b_5 を含む電子伝達系は本来 xenobiotics の代謝解毒を行い、生態防御を目的として機能していると考えられている。しかし、それにより逆に epoxide 等の毒性を有する物質が生成されたり、更に或る種の状況下では活性酸素や過酸化脂質の生成が惹起される。

2) Oxidant enzymes (oxidase/oxygenase) 反応に伴う産生

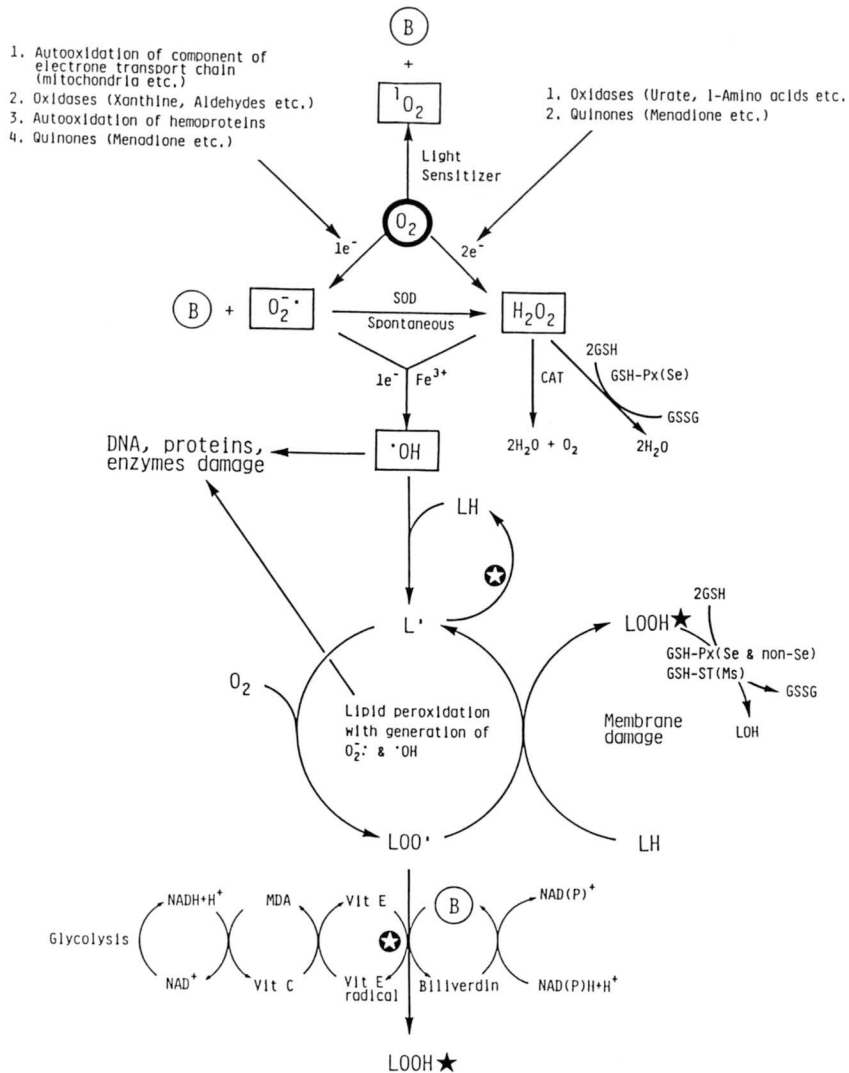


Fig.1. Interrelationships between active oxygen formation, scavengers and antioxidants (bilirubin etc.)

e⁻, electron; SOD, superoxide dismutase; CAT, catalase; GSH-Px, glutathione peroxidase; LH, polyunsaturated lipid; L•, lipid radical; LOO•, lipid peroxyl radical; LOOH★, lipid hydroperoxide; LOH, lipid alcohol; GSH-ST (Ms), GSH-S-transferase (microsome); Se, selenium; Vit E, vitamin E; Vit C, vitamin C; MDA, monodehydroascorbate.

細胞質内で xanthine oxidase などの反応に伴って O₂⁻ が産生されるが、この問題は低酸素虚血性脳症との関係で既に詳述した⁹⁾。また炎症反応に関する問題としては phagocytic cells の膜面

分で phagocytosis に伴って NADPH oxidase により O₂⁻ が大量に産生される。

3) 蛋白質 (proteins) の自動酸化による活性酸素の生成

例えば hemoglobin や myoglobin の如き酸素担体蛋白質, ferredoxin や cytochrome c の如き電子担体蛋白質により産生される。

4) Low molecular compounds による産生

Ascorbate, glutathione 等の細胞成分と quinones (vitamin K) を始めとする低分子化合物等が挙げられる。

5) Physical mechanism として光, 放射線による産生

② 酸素の二電子還元による過酸化水素 (H₂O₂) の産生

1) Oxidase,

(a) Peroxisome における D-amino acid oxidase, acylCoA oxidase, L- α -hydroxyacid oxidase, glycolate oxidase 等による過酸化水素の産生。

(b) Mitochondria における L-amino acid oxidase, monoamine oxidase 等が挙げられる。

2) Quinones

例えば menadione (vitamin K₃) 等における産生

2. 新生児期の鉄および銅の代謝の特異性

血清中の鉄イオンは Fe³⁺ の状態で, 他に類を見

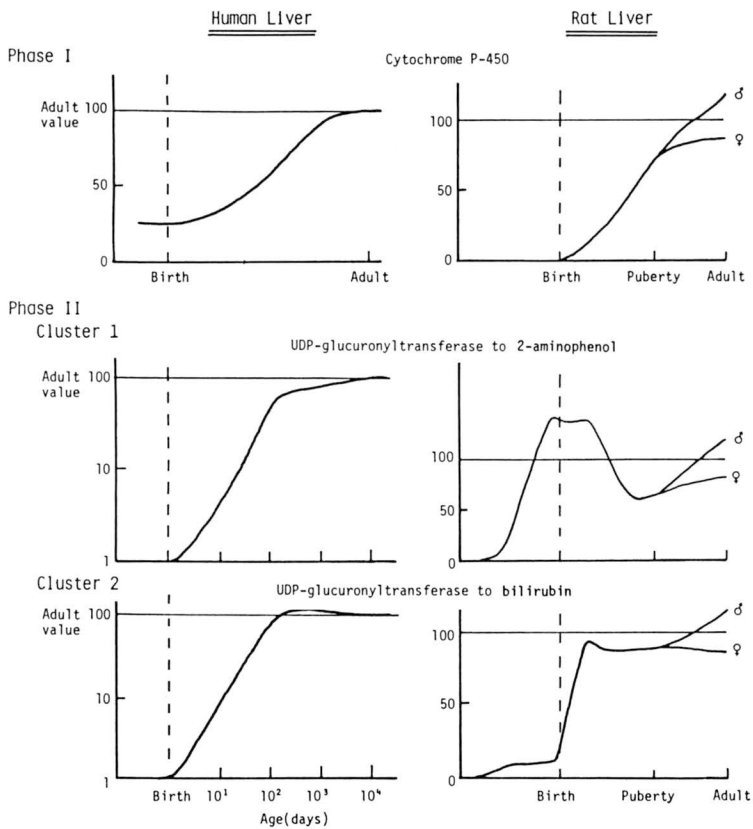


Fig.2. Developmental changes of phase I and phase II reactions in the human and rat liver

The vertical and horizontal axes are linear scale of the phase I reaction. The vertical and horizontal axes of phase II reaction are logarithmic scale.

ない強い結合定数 ($K_a=10^{20}$) を有する transferrin と複合体を形成して存在しているが¹⁰⁾, 新生児期の血清鉄の濃度は高く, transferrin の鉄飽和度も乳児期以降のその約2倍の70%と非常に高値を示す¹¹⁾。これは出生後の酸素分圧の上昇により生理的溶血が起こりその結果として細胞外液中の鉄イオン濃度は年長児に比べ高い状態にあると考えられる。尚, この時期における体内の鉄の含量は75mg / kgと多く, その25%が肝臓内に分布し, 銅と丁度逆の関係にあると云えよう。

一方血清中の銅は主として ceruloplasmin に組み込まれて存在し, それは ferroxidase 活性を有し, pH7.4で水に可溶の Fe^{2+} を事実上不溶 (溶解度 10

$-17M$) の Fe^{3+} へ酸化することにより, 遊離の鉄イオンを transferrin に移行せしめる働きをしている¹²⁾。新生児期の血清中の ceruloplasmin 濃度は低値でしかも肝臓内に銅は高濃度に存在するため, 生理的 Wilson 氏病の状態にあると云われている¹³⁾。

3. 周生期におけるヒト肝 phase I 反応と phase II 反応の発達の変動

図2に示す如くラットなどの小動物では phase I 反応を代表する cytochrome P-450 (以下 P-450と略す) の活性は胎生期は極めて未発達で出生を転機として上昇する¹⁴⁾。phase II 反応の代表的な酵素である肝の UDP-glucuronyltransferase (UDP-GT)

表1

Developmental Changes in Phase I & II Reactions and Vitamin K Cycle of Human Liver (Onishi et al., 1988)

	Fetuses	Neonates	Children	Adults
Phase I reaction				
Cytochrome P-450				
Homogenate	++	++	++++	+++++
Cytochrome P-450B	+++	++	++	?
Cytochrome b5	++	++	++++	+++++
Oxidation of xenobiotics				
Epoxidase to carbamazepine	+	+	++++	+++++
Diazepam				
Demethylation	+	++	++++	+++++
Hydroxylation	+	++	++++	+++++
Theophylline				
7-Methylation (in vivo)	+++++	++	O	O
7-Demethylation (in vivo)	→+	+	++	+++++
Esterase				
Chloramphenicol succinate	+	+	++++	+++++
Phase II reaction				
Hydratase				
Carbamazepine epoxide	+++++	++	++	++++
Conjugation				
Glucuronidation				
2-Aminophenol	O	+	+++++	+++++
Bilirubin	O	+	+++++	+++++
Oxazepam	+	++	++++	+++++
Acetaminophen (in vivo)	O	+	++++	+++++
Sulfate conjugation				
Acetaminophen (in vivo)	?	++++	++	+++
GSH-S-transferase (1,2 & 3)*	+++	++	++++	+++++
Vitamin K cycle				
Epoxidase	+++++	+	++	++
Reductase	++	++	++++	+++++

o, not detectable; ?, not determined; +, ++, +++, +++++, grade of enzyme activities; *, after Strange et al., 1985.

naphthoquinone が semiquinone に変化すると²⁷⁻²⁹), 図1に示す如く酸素を一電子乃至二電子還元して O_2^- 乃至 H_2O_2 を発生せしめ, 前者は SOD 乃至自発的に H_2O_2 に変化し後者は catalase 及至 GSH-peroxidase により処理されるが³⁰⁻³⁶, 産生速度が処理能を上回り且つ遷移金属イオンである鉄イオン等が遊離されると Fenton 型 Harber-Weiss 反応により $\cdot OH$ が生成され^{36, 37}, これが直接乃至多価不飽和脂肪酸の遊離基反応による peroxidation を介して DNA 鎖切断等が引きおこされる³⁸).

以上の1~4の項目に於て述べた如く, 活性酸素の制御に破綻を来すと, 最終的に $\cdot OH$ が生成され, 遂には死なしいしは発癌, 突然変異, 催奇形, 細胞毒性の原因になると考えられる。

B. 活性酸素の防御系 (図1)

Vitamin E, ascorbate, glutathione (GSH) 等はいずれも活性酸素を直接ないし間接的に消去する作用を有する³⁹⁻⁴²). 即ち生体膜 (疎水相) を構

成している多価不飽和脂肪酸 (LH) が $\cdot OH$ によりラジカル ($\cdot L$) となり O_2 と反応して生じた lipid peroxyradical ($LOO\cdot$) は vitamin E により還元されて hydroperoxide ($LOOH$) となり, vitamin E radical となる。生体膜に接する細胞質 (水相) に存在する ascorbate は vitamin E radical に電子を与え自らは monodehydroascorbate (MDA) となり, これは酵素的に還元型の NAD のエネルギーにより元の ascorbate に還元される。図1の種々のレベルで酸化されて生じた GSSG は還元型の NADP のエネルギーを利用して GSH reductase により GSH に還元される。以上の如き活性酸素消去剤はいずれも自らは酸化型に変化するため, 抗酸化剤としての機能を維持するためには NAD(P) の還元型のエネルギーを利用して再び活性型, 即ち還元型に還元される必要がある。この場合に主として利用されるエネルギー源としての glucose は Embden-Meyerhof の回路で glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase の step で酸化されることにより NAD^+ を還元型とし, 一方 Warburg-Dickens

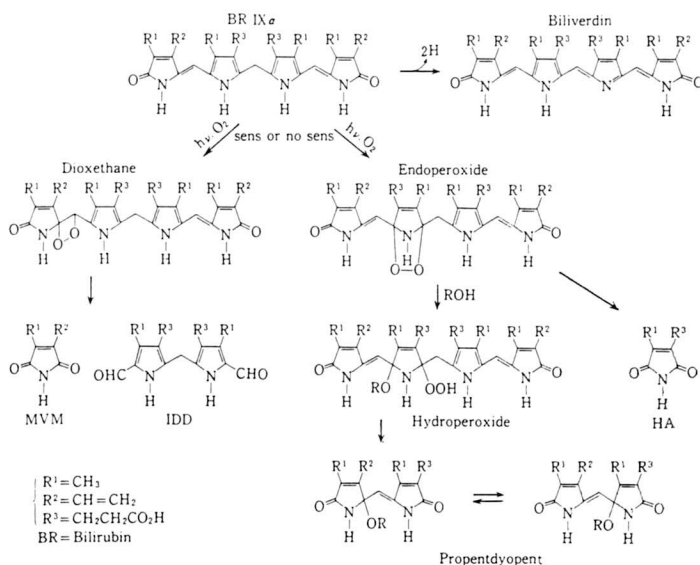


Fig.4. Oxidative degradation of bilirubin by singlet oxygen ROH, alcohols; MVM, methylvinylmaleimide; HA, hematicinic acid; IDD, imide dipyrrole dialdehyde.

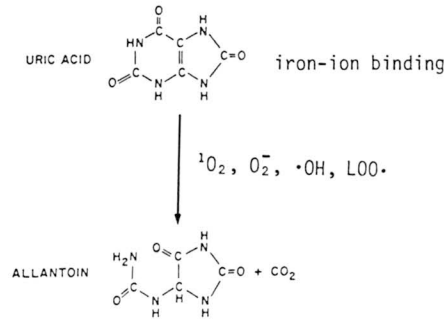


Fig.5. The antioxidant defenses of urate in human being

の回路では glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) と 6-phosphogluconate dehydrogenase (6PGAD) の二つの step で酸化されることにより NADP⁺ を還元型とし pyruvate に逆変化する。そして最終的には mitochondria の TCA cycle と電子伝達系で CO₂ と水に迄分解され、CO₂ が肺から円滑に呼出されることにより初めて vitamin E, ascorbate の free radical や酸化型の GSSG は還元されて活性型の GSH に還元されたことになる⁹⁾。しかしながらこれらの antioxidant と称される物質も状況によっては prooxidant に豹変する。

1. 周生期における抗酸化剤としての bilirubin (図4) と urate の意義 (図5)

新生児期は主として細胞外液中に bilirubin や

urate が高濃度に存在し特に bilirubin は O₂⁻, ·OH, ¹O₂ のいずれに対しても sacrificial antioxidant として働くのみならず、·LOO に対しては自らが biliverdin に酸化されることにより LOOH に還元しラジカル反応を停止する働きを有する^{3, 5)}。この場合 biliverdin は通常還元型の NAD(P) のエネルギーにより bilirubin に還元される必要があるが、一方 bilirubin は上述の如き通常の抗酸化剤と異なり、酸化的ストレスが加わると身を呈して分解し、従って還元される為のエネルギーを必要とせず、専ら bilirubin が消費されることにより生体を保護し、化学反応としては bilirubin が活性酸素と反応して自らは不可逆的に酸化分解されて水溶性物質である propentdyopent (biliverdin

表2

Concentrations of Some important Serum Antioxidants and Prooxidants in Neonates

	Concentrations		Compared with adult
Bilirubin	12 mg/dl	200 μM	↑↑
Urate	7.5 mg/dl	450 μM	↑
Vitamin C	2.5 mg/dl	140 μM	↑
Fe	150 μg/dl	26 nM	↑
Cu	<70 μg/dl	11 nM	↓
Vitamin E	0.55 mg/dl	10 μM	↓
Carotenoid	0.1 mg/dl	2 μM	↓
Vitamin A	25 μg/dl	870 nM	↓
Vitamin K	1.6 ng/dl	35 pM	↓

表3
Some Major Serum Proteins in Neonates and Adults

	Times of appearance in fetus	Concentration	
		in newborn serum	in adult serum
Albumin	8 weeks	2.5 g/dl	3.5 g/dl
Haptoglobin	24 weeks	10 mg/dl	100 mg/dl
Hemopexin	8 weeks	30 mg/dl	100 mg/dl
α -lipoprotein	?	20 mg/dl	50 mg/dl
β -lipoprotein	?	100 mg/dl	150 mg/dl
Ceruloplasmin	17 weeks	30 mg/dl	90 mg/dl
Transferrin (Fe saturation)	8 weeks	200 mg/dl (70%)	350 mg/dl (30%)

よりもむしろ), hematinic acid (HA) 等となり主として尿中へ排泄される点が極めて特徴的である。urate も図1中 bilirubin のBを urate のU (urate)に置き換えれば殆どそのまま当てはまるが如く O_2^- , $\cdot OH$, 1O_2 , $LOO\cdot$ と反応して自らは酸化分解されて主として allantoin (図5) ⁴³⁾ となり尿中へ排泄される故 bilirubin と同様な意義を有すると思われる。

2. 周生期における細胞外液中の抗酸化作用を有する物質の濃度

表2及び3に示す如く、細胞外液中の抗酸化作用

を有する物質のうち bilirubin, urate, ascorbate, taurine 等は高濃度であるが, transferrin/lactoferrin, ceruloplasmin, haptoglobin/hemopexin, α -tocopherol, vitamin A, carotinoid, glucose, albumin 等はいずれも低濃度である。尚 O_2^- の発生源となる可能性を秘めている quinone 構造を有する vitamin K₁ は他の物質に比して桁違いに低い濃度である点が特徴的である ⁴⁴⁻⁴⁶⁾。

3. 周生期における臓器組織内の活性酸素防御に關与する酵素活性, その他の特異性

この問題についてはすでに詳述したので ²⁹⁾,

表4
Antioxidant Defense System & Lipid Peroxidation of Neonate vs Adult

	Lung	Liver	Red Cell
Superoxide dismutase	↑	↓	→
Catalase	↑	↓	↓
GSH peroxidase	↑	↓	↓
GSH reductase	?	↓	↓
GSH	?	→	↑
NADPH/G6PD	↑	↑	↑
DT-Diaphorase	↓ (?)	↓	↓
α -Tocopherol	↓	↑	↓ →
Polyunsaturated fatty acids of biomembranes	→	↓	↑
Lipid peroxidation	↓	↑	↑

それらを要約した表4を掲げるに止める。

Ⅲ. 活性酸素の生成とその防御機構との相互関係について (図6)

① Phase I 反応の代表的な P-450により生じた xenobiotics の epoxide は、再び P-450により phenol へ、あるいは phase II 反応の一つである epoxide hydratase (Hd)により dihydrodiol へ変化し、次いで sulfotransferase (ST) や GT により硫酸抱合やグルクロン酸抱合へ biotransformation されて、生体は xenobiotics の毒性から保護される。それでも処理しきれず epoxide が蓄積すると GSH-S-transferase (GSH-ST) により epoxide への直接的な biotransformation として GSH 抱合が行われ

る。しかしこれらによる処理機能を上回る量の epoxide が生成され調節能の破綻が起こると、epoxide が DNA 等の macromolecule へ covalent binding が起こり毒性が生ずると考えられる。周生期におけるこれ等の反応に関与する酵素活性のうち、特に量的に重要と考えられる GT 活性が前述の如く特にヒトでは極めて未発達である。

② 何らかの原因で O_2^- , H_2O_2 の発生量がその処理能を凌駕し蓄積すると Fenton 型 Haber-Weiss 反応により $\cdot OH$ が生成され、それが原因となって生体膜を構成している多価不飽和脂肪酸の脂質過酸化反応、DNA 鎖切断等へ拡大して行く。酸素はミトコンドリアの complex IV において電子受容体として働き4電子還元されて H_2O となる他、P-450を始め

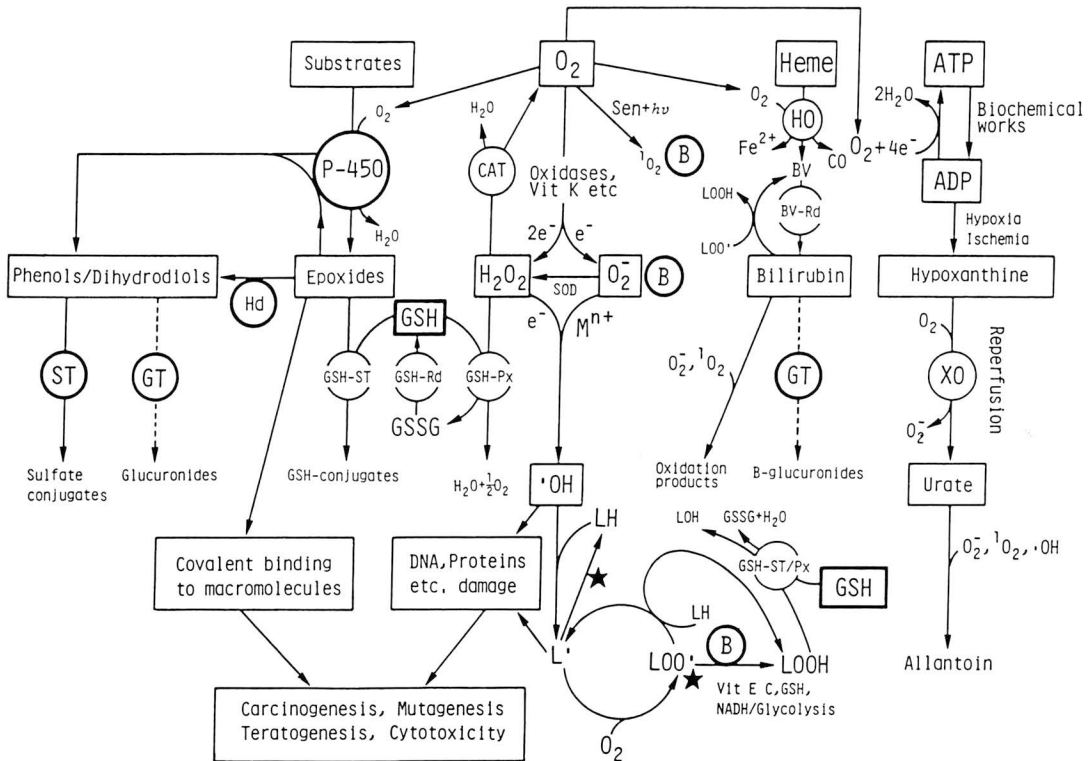


Fig. 6 Interrelationship between oxygen utilization, active oxygen formation, scavengers and antioxidants

ST, sulfotransferase; GT, glucuronyltransferase; Hd, epoxide hydrolase; GSH-Rd, GSH reductase; Sen, sensitizer; HO, heme oxygenase; BV-Rd, biliverdin reductase; XO, xanthine oxidase; M^{n+} , metal ion (Fe^{3+} etc.); ---->, very immature pathway.

種々様々な oxidase や oxygenase により、例えば コレステロールからステロイドホルモン、胆汁酸、ビタミンDの活性型、アラキドン酸からPGの生合成、アミノ酸から biogenic amines の生合成等に利用される。しかしその代償として一部の電子が leak すれば酸素が還元され O_2^- や H_2O_2 の如き活性酸素が生成される。尚、vitamin K cycle においては図3の如く凝固因子や osteocalcin 等の vitamin K 依存性蛋白の活性化即ち glutamyl 残基の γ -carboxyl 化が行われているが、過剰に vitamin K が存在すれば P-450等により一電子還元され、生じた semiquinone が酸素を逆に一電子還元し O_2^- を発生するという一種の悪循環が形成され、ここにも電子の leak による O_2^- 発生の可能性が秘められている。

③ Heme は heme oxygenase (HO) により酸化されて biliverdin (BV) に変化し、次いで biliverdin reductase (BV-Rd) により還元されて bilirubin となる。しかし新生児期は UDP-GT 活性が未発達で極めて低値のため bilirubin が体内に蓄積し、新生児黄疸を発症することになる。蓄積した bilirubin が活性酸素の sacrificial antioxidant として利用される。

④ Hypoxia/ischemia による ATP の hypoxanthine への分解と、reperfusion による O_2^- の発生と、生成された urate の sacrificial antioxidant として作用する問題。まずミトコンドリアの matrix に局在する TCA cycle において pyruvate が分解されて生じたエネルギーが NAD ないし FAD の還元型の形となり、次いでミトコンドリアの内膜に局在している電子伝達系の complex I ないし II を経て電子が電子伝達系へ流れ complex IV の働きで最終的に酸素分子が4電子還元されて水となり、その間に失われた電子のエネルギーは complex I, III, IV において内膜の内から外側へ H^+ の汲み出しに利用される。かくして電子のエネルギーは内膜の外側への H^+ の局在化と云うエネルギー形態、即ち電気化学ポテンシャル勾配 ($\Delta\mu H$) となりこれを complex V が利用して ADP と P_i から ATP を合成し high energy phosphate bond の形にエネルギーが貯えられる。このエネルギーを利用して Na^+ , K^+ -ATPase や Ca^{2+} -ATPase 等により biochemical works が

行われる。然るに hypoxia/ischemia により電子を受け止める酸素やエネルギーの源である glucose 等の供給が円滑に行われないと ADP から ATP への流れが遅くなり ADP が蓄積すると、二分子の ADP より直ちに ATP と AMP への変化が起こり ATP レベルを維持する方へ反応が進行するが⁴⁷⁾、その結果としてエネルギーチャージが低下し AMP 5'-nucleotidase が活性化されて AMP は adenosine に分解し⁴⁸⁾、これは A_1 , A_2 , P site を介して種々様々な生理的作用を発揮する⁴⁹⁾。それと共に、adenosine deaminase により inosine となり更に phosphorylase により hypoxanthine に迄分解することになる。一方生理的条件下の存在形態である NAD^+ -dependent xanthine dehydrogenase 酵素蛋白は細胞内 Ca^{2+} の上昇に伴って活性化された protease で分解されて xanthine oxidase に変化し hypoxanthine を xanthine から urate へと分解する際に NAD を還元する代わりに酸素を還元して O_2^- を生ずるようになる⁵⁰⁾。これがおそらく hypoxia/ischemia の signal となって prostaglandin の生合成等の反応が惹起されると考えられる。かくして生じた urate は特に新生児期では細胞外液中に高濃度に存在し必要に応じて O_2^- , 1O_2 , $\cdot OH$, $LOO\cdot$ と反応して allantoin となり bilirubin と同様に活性酸素の sacrificial antioxidant として働くと考えられる⁴³⁾。

IV. ま と め

ヒトの新生児期は phase I 反応の代表的な酵素である cytochrome P-450 が phase II 反応の代表的な酵素である UDP-glucuronyltransferase 活性に比して相対的に発達している。広義に解釈すれば phase I 反応の活性が高い意義としては生理活性物質である steroid hormone, prostaglandin や胆汁酸等の生合成やビタミンDの活性化等の内因性の substrates に対するのみならず、その他 xenobiotics の epoxide 等の生成に関与していると考えられる。そしてヒトの肝では GSH 濃度は胎生早期から成人の値に匹敵するほどに上昇しており⁵¹⁾ また phase II 反応のうち GSH-S-transferase⁵¹⁻⁵³⁾ や epoxide hydratase^{54, 55)} による防御機構は比較的良好に発達し

ているとは云え、胎児・新生児は比較的酵素活性の高い phase I 反応と未発達ないしは脆弱な体制にある phase II 反応との discrepancy の狭間に立たされ、さらに活性酸素発生の脅威にさらされている。

一方新生児期において体内に保持された bilirubin は中枢神経系以外の主として細胞外液中で血清アルブミンと結合して存在し、解離した部分が生体膜に分布し活性酸素の防御因子として機能しているが、その極限状態が中枢神経への移行による核黄疸の発症であると解釈される。かくして活性酸素生成に傾きやすい危険な新生児期を過ぎれば bilirubin の分布は一転して体内から腸管内へ shift する^{29, 56, 59}。即ち bilirubin は速やかに肝に取り込まれて発達した UDP-glucuronyltransferase によりグルクロン酸抱合されて胆汁中へ排泄され腸管内において有用な物質の分解を防ぐのみならず、種々の有毒な物質と付加反応して無毒化すると共にその吸収を防ぎ糞便中への排泄を促し生体を守っていると考えられる²⁹。

本研究の一部は平成元年度文部省科学研究費補助金一般研究 (B) (No.01480260) の援助を受けて行ったものである。

文 献

1. Eastman N J. Mount Everest in utero. *Am J Obstet Gynec* 1954 ; 67 : 701—11.
2. Fox W W, Shaffer T H, Carlo, W, A. Assessment of pulmonary function. In *Neonatal-Perinatal Medicine.*, eds. by Fanaroff, A A and Martin R J, ST. Louis. Washington, D C · Toronto, The C. V. Mosby Company, 1987. pp. 573—80.
3. Onishi S, Yamakawa T, Ogawa, J. Photochemical and photobiological studies on the light-treated newborn infant. X III International Congress of Pediatrics, vol. 1, Perinatology 1971, pp. 373—9.
4. Stocker, R, Glazer A N, Ames B N. Antioxidant activity of albumin-bound bilirubin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 1918—22.
5. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 1987 ; 235 : 1043—6.
6. 浅田浩二. 酸素毒性. *生化学*, 1976 ; 48 : 226—57.
7. 浅田浩二. 基礎編, 活性酸素の生成, 八木國夫, 中野稔監修, 二木鋭雄, 島崎弘編集, 活性酸素—化学・生物学・医学—医歯薬出版株式会社, 1987. pp. 33—63.
8. 浅田浩二. 活性酸素の生成と消去. *治療学*, 1987 ; 19 : 664—70.
9. 大西鐘壽, 磯部健一, 伊藤進, 今井正, 真鍋正博. 脳代謝, NMR. *NICU* 1987 ; 1 : 83—103.
10. Aisen P, Leibman A and Zweier J. Stoichiometric and site characteristics of the binding of iron to human transferrin J. *Biol Chem* 1978 ; 253 : 1930—7.
11. Saarinen U M, Siimes M A, Developmental changes in serum iron, total iron-binding capacity, and transferrin saturation in infancy. *J. Pediatr* 1977 ; 91 : 875—7.
12. Osaki S, Johnson D A. Mobilization of liver iron by ferroxidase (Ceruloplasmin). *J Biol Chem* 1969 ; 244 : 5757—61.
13. Bingle CD, Srai SKS, Whiteley GSW, Epstein O. Neonatal and adult Copper-64 metabolism in the pig and the possible relationship between the ontogeny of copper metabolism and Wilson's disease, *Biol. Neonate* 1988 ; 54 : 294—300.
14. Neims A H, Warner M, Loughman P M, Aranda J V. Developmental aspects of the hepatic cytochrome P-450 monooxygenase system. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1976 ; 16 : 427—45.
15. Wishart G J. Functional heterogeneity of UDP-glucuronosyltransferase as indicated by its differential development and inducibility by glucocorticoids. *Biochem J* 1978 ;

- 174 : 485—9.
16. Wishart G J, Campbell M T. Demonstration of two functionally heterogeneous groups within the activities of UDP-glucuronosyltransferase towards a Series of 4-alkyl-substituted phenols, *Biochem J* 1979 ; 178 : 443—7.
 17. Onishi S, Kawade N, Itoh S, Isobe K, Sugiyama S. Postnatal development of uridine diphosphate glucuronyltransferase activity towards bilirubin and 2-aminophenol in human liver. *Biochem J* 1979 ; 184 : 705—7.
 18. Kawade N, Onishi S. The prenatal and postnatal development in UDP glucuronyltransferase activities towards bilirubin and the effect of premature birth on the development in human liver. *Biochem J* 1981 ; 196 : 257—60.
 19. 大西鐘壽, 田内昭. 周生期の薬物代謝の特異性. *小児科 Mook No.36, 周生期薬物療法*, 第1版, 馬場一雄, 小林登, 大西鐘壽, 東京, 金原出版, 1985, pp.1—39.
 20. 大西鐘壽, 伊藤進, 豊田茂樹, 越智三起子, 磯部健一, 市川佳幸. 妊婦および出産時の薬物使用と胎児. 第22回日本医学会総会誌 (1) : 375, 1987.
 21. Dogra S C, Israels L G. Vitamin K₁ amplification of benzo (a) pyrene metabolism in chick embryos. *Int J Biochem* 1987 ; 19 : 471—3.
 22. Israels L G, Friesen E, Jansen AH, Israels E D. Vitamin K₁ increases sister chromatid exchange in vitro in human leukocytes and in vivo in fetal sheep cells : A possible role for "vitamin K deficiency" in the fetus. *Pediatr Res* 1987 ; 22 : 405—8.
 23. Hollander D, Muralidhara K S, Rim E. Colonic absorption of bacterially synthesized vitamin K₂ in the rat. *Am J Physiol* 1976 ; 230 : 251—5.
 24. Hollander D, Truscott T. Mechanism and site of vitamin K-3 small intestinal transport. *Am J Physiol*. 1974 ; 226 : 1516—22.
 25. 白幡聡. 母乳栄養とビタミンK. 周生期薬物療法 (小児科 Mook36), 大西鐘壽編. 東京, 金原出版, 1985, pp.248—60.
 26. 白幡聡. ビタミンK欠乏性出血症にいかに対処するか—現時点での考え方—. *小児科* 1987 ; 28 : 941—9.
 27. Monte D D, Ross D, Bellomo G, Eklow L, Orrenius S. Alterations in intracellular thiol homeostasis during the metabolism of menadione by isolated rat hepatocytes. *Arch. Biochem Biophys* 1984 ; 235 : 334—42.
 28. Moore G A, O'brien P J, Orrenius S. Menadione (2-methyl-1, 4-naphthoquinone)-induced Ca²⁺ release from rat-liver mitochondria is caused by NAD(P)H oxidation. *Xenobiotica* 1986 ; 16 : 873—82.
 29. 大西鐘壽, 伊藤進, 磯部健一, 越智三起子, 近藤昌敏. 活性酸素の消去, II—B低分子化合物ピリルピニン—周生期の活性酸素防御機構における新生児黄疸の意義—. 蛋白質, 核酸, 酵素, 臨時増刊, 活性酸素 1988 ; 33(16) : 3005—16.
 30. 山倉文幸. SODの反応機構と生理機能. 蛋白質, 核酸, 酵素, 臨時増刊, 活性酸素 1988 ; 33 : 2875—82.
 31. 中野稔 : セルロプラスミン. 蛋白質, 核酸, 酵素, 臨時増刊, 活性酸素 1988 ; 33 : 2927—33.
 32. 山崎勇夫. ヘムカタラーゼ. 蛋白質, 核酸, 酵素, 臨時増刊, 活性酸素 1988 ; 33 : 2934—9.
 33. 河野泰久. マンガンカタラーゼ. 蛋白質, 核酸, 酵素, 臨時増刊, 活性酸素 1988 ; 33 : 2940—8.
 34. 渡部烈, 平塚明. グルタチオンペルオキシダー

- ゼ. 蛋白質, 核酸, 酵素, 臨時増刊, 活性酸素 1988 ; 33 : 2949—56.
35. 粟井通泰. 鉄ニトリロ三酢酸の活性酸素産生の発癌誘導. 蛋白質, 核酸, 酵素, 臨時増刊, 活性酸素 1988 ; 33 : 2844—54.
 36. 児玉昌彦. 発癌の中の活性酸素. 蛋白質, 核酸, 酵素, 臨時増刊, 活性酸素, 1988 ; 33 : 3136—46.
 37. Nagata C, Kodoma M, Ioki Y, Kimura T. Free radicals produced from chemical carcinogenesis and their significance in carcinogenesis. In *Free Radicals and Cancer.*, ed. by Floyd, R A. New York and Basel, Marcel Dekker, Inc., 1982, pp.1-62.
 38. Slaga T J, Solanki V, Logani M. Studies of the mechanism of action of antitumor promoting agents : Suggestive evidence for the involvement of free radicals in promotion. In *Radioprotectors and Anticarcinogens.*, ed. by Nygaard OF Simic MG. New York, Acad Press 1983, pp.471—85.
 39. Niki E. Antioxidants in relation to lipid peroxidation. *Chem Phys Lipids* 1987 ; 44 : 227—53.
 40. Niki E, Saito T, Kawakami A, Kamiya Y. Inhibition of oxidation of methyl linoleate in solution by vitamin E and vitamin C *J Biol Chem* 1984 ; 259 : 4177—82.
 41. Niki, E. Interaction of ascorbate and α -tocopherol. *Ann N Y Acad Sci* 1987 ; 498 : 186—98.
 42. Diliberto E J, Menniti F S, Knoth J, Daniels A J, Kizer J S, Viveros O H. Adrenomedullary chromaffin cells as a model to study the neurobiology of ascorbic acid : from monoxygenation to neuromodulation. *Ann N Y Acad Sci* 1987 ; 498 : 28—52.
 43. Ames B N, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provide an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer : A hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981 ; 78 : 6858—62.
 44. Shearer M J, Rahim S, Barkhan P, Stimmler L. Plasma vitamin K₁ in mothers and their newborn babies. *Lancet* 1982 ; ii : 460—3.
 45. Shearer P T, McCarthy P T, Crampton O E, Mattock M B. The assessment of human Vitamin K status from tissue measurements. In *Current Advances in Vitamin K Research*, ed. by Suttie, W J, New York, Elsevier Science Publishing Co., Inc., 1988, pp.437—52.
 46. 大西鐘壽, 磯部健一, 伊藤進, 福崎良, 國方徹也, 越智三起子. 母乳中及び新生児の血清中ビタミンKの動態とその病態生理学的意義. 厚生省心身障害研究, 新生児管理における諸問題の総合的研究. 「分担研究, 昭和58—60年, ビタミンK欠乏性出血症の本態解明・予防に関する研究 ; 昭和61—63年, 新生児乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防に関する研究, 分担研究者 : 埴嘉之」研究報告書, 372—5, 1989.
 47. Itoh R, Oka J, Ozasa H. Regulation of rat heart cytosol 5-nucleotidase by adenylate energy charge. *Biochem J* 1986 ; 235 : 847—51.
 48. McCord J M, Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Eng J Med* 1985 ; 312 : 159—63.
 49. Kammer G M. Adenosine : emerging role as an immunomodifying agent. *J Lab Clin Med* 1987 ; 110 : 255—6.
 50. Engerson TD, McKelvey TG, Rhyne DB, Boggio EB, Snyder SJ, Jones HP. Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat tissues. *J Clin Invest* 1987 ; 79 : 1564—70.

51. Rollins D, Larsson A, Steen B, Krishnaswamy K, Hagenfeldt L, Moldeus P, Rane, A. Glutathione and γ -glutamyl cycle enzymes in human fetal liver. *J Pharmacol Exp Ther* 1981 ; 217 : 697—700.
52. Chasseaud, L F. Distribution of enzyme that catalyse reactions of glutathione with alpha beta-unsaturated compounds. *Biochem J* 1973 ; 131 : 765—9.
53. Strange R C, Davis B A, Faulder C G, Cotton W, Bain A D, Hopkinson D A, Hume R. The human glutathione s-transferases : developmental aspects of the GST1, GST2, and GST3 Loci. *Biochem Genet.* 1985 ; 23 : 1011—28.
54. Juchau M R, Namkung M J. Studies in the biotransformation of naphthalene-1, 2-oxide in human placental tissues of human and monkeys. *Drug Metab Dispos* 1974 ; 2 : 380—5.
55. Pacifici CM, Rane A. Epoxide hydrolase in human fetal liver. *Pharmacology* 1983 ; 26 : 241—8.
56. Stocker R, Ames B N. Potential role conjugated bilirubin and copper in the metabolism of lipid peroxides in bile. *Proc Natl Acad Sci* 1987 ; 84 : 8130—4.
57. Stocker R, Peterhans E. Synergistic interaction between vitamin E and the bile pigments bilirubin and biliverdin. *Biochim Biophys Acta* 1989 ; 1002 : 238—44.

連絡先：☎761—07 香川県木田郡三木町大字池戸1750—1
香川医科大学小児科 大西 鐘壽

東洋人(日本人および本土中国人)における アセチル化並びに酸化代謝の遺伝的多様性

洞井由紀夫*，石崎高志

国立病院医療センター，臨床研究部，臨床薬理研究室

* 現所属：エーザイ株式会社，研究開発本部，臨床薬理センター

要 旨

アセチル化および酸化反応に関与する肝薬物代謝酵素活性の遺伝的多様性とその人種差に注目し，本土中国人約 100名および日本人約 200名において，dapsone のアセチル化および metoprolol と mephenytoin の酸化反応の遺伝的多様性を中心に検討した。日本人 (6.6%) および中国人 (13.0%) は欧米白人 (35—50%) に比較し slow acetylators の頻度は低く，アセチル化反応遅延に伴う副作用出現の可能性は低い人種であることが示唆された。両人種において，debrisoquine/sparteine タイプの酸化代謝の欠損は非常に稀であったが (1%以下)，mephenytoin タイプの欠損頻度は高い (17—23%) ことが明らかになった。日本人においては metoprolol, debrisoquine, sparteine いずれの薬物を用いてもフェノタイプの判定は変わらず，それぞれの代謝能は定量的にも高い相関を示した。また，両人種の extensive metabolizer 間にはいずれの薬物酸化反応においても代謝能分布の相違が認められた。成人から得られたこれら臨床薬理遺伝的知見を小児薬物療法の中にどのように生かすべきか，私見を述べた。
Key words: Japanese, Chinese, Acetylation Polymorphism, Oxidation Polymorphism, Developmental Pharmacogenetics

I. はじめに

薬物療法を行なっている際に，常用量の薬物投与にもかかわらず通常とは極めて異なる薬理反応や副作用，あるいは治療抵抗性が観察される場合がある。その要因の一つとして肝臓における薬物代謝酵素活性の遺伝的多様性が注目されている。古くは isoniazid, procainamide, hydralazine などのアセチル化反応の多様性 (acetylation polymorphism)^{1, 2)}，近年では薬物の主要代謝経路である酸化反応を触媒

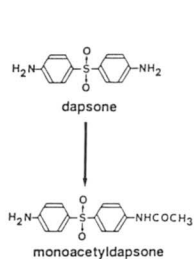
する酵素，すなわち cytochrome P-450 isozyme の遺伝的多様性 (oxidation polymorphism)，とくに debrisoquine/sparteine (DB/SP) タイプ^{3, 4)} および mephenytoin タイプ^{3, 4)} が代表例として知られている。それぞれの代謝反応において，代謝能力の低い slow acetylator⁵⁾ および poor metabolizer (PM)^{6, 7)} はいずれもメンデルの常染色体遺伝様式に従い劣性形質として表されることが明らかにされている。さらに，薬物代謝能には人種差が存在することが多くの研究より示唆されており⁸⁾，遺伝的多様性を示すこれら代謝反応も例外ではないことが知られてきた^{1—4)}。

著者らは，東洋人の代表として中国本土 (長沙，湖南省) に居住する中国人並びに東京近郊に在住する日本人において，これら薬物代謝の遺伝的多様性について検討してきた。本稿では中国人約 100名，日本人約200名を対象に dapsone (DDS) のアセチル化，metoprolol および mephenytoin の酸化反応 (Figure 1) の多様性の評価を中心に述べ，最後にこれら成人から得られた臨床薬理遺伝的知見を小児薬物療法の中にどのようにフィードバックすべきか，著者らの私見を述べることにする。

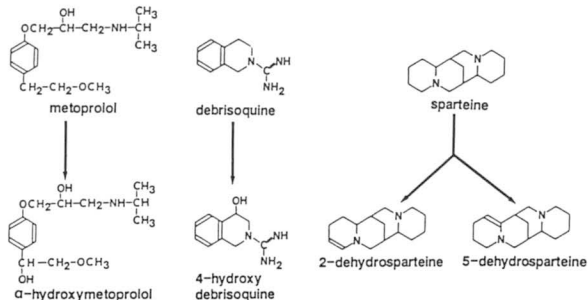
II. DDS の N-Acetylation Polymorphism の検討

湖南医科大学 (Hunan Medical School, 長沙，湖南省) の医学生を中心に，健常な中国人 108名 (男性77名，女性31名)⁹⁾ および東京近郊に在住する健常日本人182名 (男性69名，女性113名)¹⁰⁾ を研究対象とした。DDS100mg の経口投与後3時間にて1回採血し，血中の DDS およびアセチル化代謝物である monoacetyldapsone (MADDS) (Figure 1) の測定は我々が以前に報告した HPLC 法¹¹⁾ により行なった。Acetylation phenotype の判定は血漿

N-Acetylation



Debrisoquine/Sparteine-type oxidation



Mephenytoin oxidation

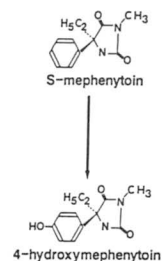


Figure 1. Metabolic pathways of dapsone acetylation and of metoprolol, debrisoquine, sparteine and mephenytoin oxidations.

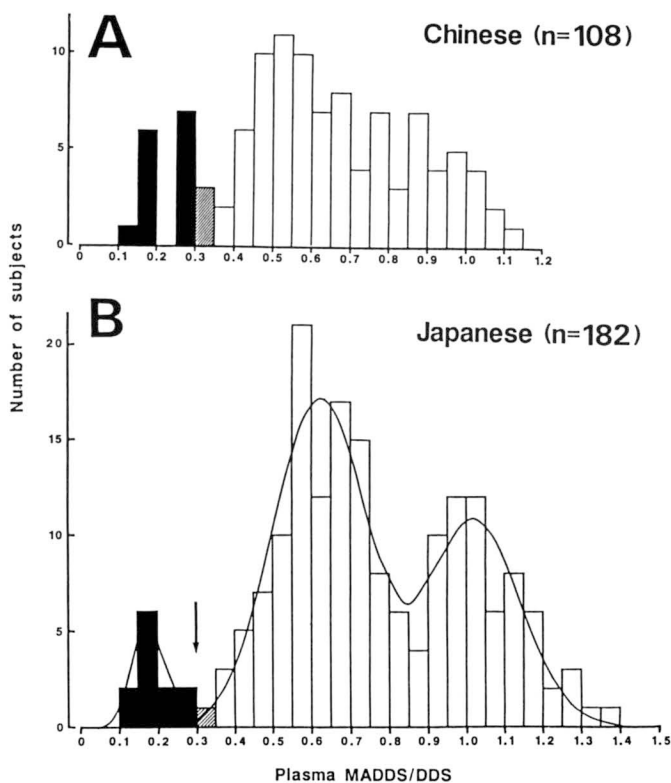


Figure 2. Frequency distributions of plasma monoacetyldapsone to dapsone ratio in 108 Chinese (A) and 182 Japanese subjects (B).

Slow acetylators were defined as the subjects with a ratio less than 0.30 (■), indeterminate acetylators as those with a ratio between 0.30 and 0.35 (▨), and rapid acetylators as those with a ratio greater than 0.35 (□), according to the standardized phenotyping method.

MADDS/DDS 比に基づき、0.3未満を slow acetylator, 0.3—0.35 を indeterminate acetylator, 0.35以上を rapid acetylator とした¹²⁾。

中国人 (A) および日本人 (B) における血漿 MADDS/DDS 比のヒストグラムを Figure 2 に示した。Slow acetylators の頻度は中国人および日本人においてそれぞれ13.0% (14/108), 6.6% (12/182) であり、これまでに報告されている欧米白人 (35—50%)^{1, 2)} に比較し、極めて低い頻度を示すことが明らかになった。また、日本人においてはヒストグラムの三相性が強く示唆された¹⁰⁾が、中国人

においてこの現象は認められなかった⁹⁾。しかしながら、日本人において観察された三相性の出現度数は slow acetylator の頻度を用いて Hardy-Weinberg Lam より算出される予測度数とは良好な合致を示さず、遺伝表現型 (優性形質の homo- および heterozygote) そのものを表しているものとは考えにくかった¹⁰⁾。両人種の同一 phenotype 間において、血漿 DDS, MADDS 濃度および MADDS/DDS 比に有意な違いは認められなかった (Table 1)。

本土以外に居住する中国人についてはこれまでもいくつかの研究が知られているが、いずれの報告

Table 1. Plasma dapsone (DDS) and monoacetyldapsone (MADDS) concentrations (µg/ml) and plasma metabolic ratio (MADDS/DDS) at 3 hour after an oral dose of 100 mg of DDS in Japanese and Chinese subjects

	Japanese			Chinese			
	RA (n = 169)	IA 1	SA (n = 12)	RA (n = 91)	IA 1 2 3	SA (n = 14)	
DDS	1.89 ± 0.49 (0.454 - 3.16)	2.08	2.29 ± 0.37 (1.38 - 2.99)	1.86 ± 0.40 (0.92 - 3.09)	1.75, 1.91, 1.45	2.14 ± 0.32 (1.66 - 2.84)	
MADDS	1.47 ± 0.58 (0.500 - 3.28)	0.688	0.428 ± 0.112 (0.319 - 0.651)	1.28 ± 0.52 (0.618 - 3.22)	0.570, 0.660, 0.466	0.485 ± 0.135 (0.300 - 0.760)	
MADDS/DDS	0.758 ± 0.239 (0.367 - 1.398)	0.331	0.189 ± 0.047 (0.138 - 0.278)	0.686 ± 0.195 (0.355 - 1.118)	0.326, 0.346, 0.321	0.227 ± 0.060 (0.139 - 0.299)	

Values are presented as mean ± SD and values in parentheses indicate the ranges observed. RA, IA and SA indicate rapid, indeterminate and slow acetylators, respectively.

Table 2. A summary of literature reporting the frequency of slow acetylators in Chinese populations*

Investigators	Location studied	Test drug	Slow acetylators /Study subjects	Incidence of slow acetylators (%)	95 % confidence interval
Sunahara et al.	Taiwan	isoniazid	28/127	22.0	14.7 - 30.0
Evans	Liverpool	isoniazid	13/59	22.0	13.3 - 34.1
Ellard & Gammon	Singapore Hong Kong	isoniazid or sulphadimidine	83/386 40/184	21.5 21.7	17.7 - 25.9+ 16.4 - 28.2+
Kukongviriyapan et al.	Kohn Kaen (Thailand)	sulphadimidine	16/47	34.0	22.1 - 48.3**
Present study	Changsha (P.R.C.)	dapsone	14/108	13.0	7.9 - 20.6

* All studies except for ours were performed outside the mainland of China.
+ p < 0.05 compared with the 95 % confidence interval of the present study.
** p < 0.01 compared with the 95 % confidence interval of the present study.

も slow acetylators の頻度は今回著者が明らかにした本土中国人データより高値を得ている (Table 2)¹³⁻¹⁶。対象数の多少を考慮した95%信頼限界値で比較したとき、有意に高い報告^{15, 16}もあるがその原因は明確ではなかった。

このように、中国人および日本人は欧米白人に比較し slow acetylators の頻度は低く、アセチル化で代謝される薬物の副作用 (procainamide や hydralazine による lupus 様症候群, isoniazid による末梢性神経炎等) が出現する可能性は低い人種であることが示唆された。

Ⅲ. D/S タイプの Oxidation Polymorphism の検討

臨床的有用性に鑑みて、本邦において汎用されて

いる metoprolol をモデル薬物として中国人98名、日本人200名について DB/SP タイプの酸化代謝の多様性の評価を行なった¹⁷。Metoprolol は debri-soquine¹⁸ あるいは sparteine¹⁹ と同一の酵素 (アイソザイム) により代謝されることが明らかにされている。Metoprolol 酒石酸塩 100mg の経口投与後 8 時間の蓄尿を実施し、その間に排泄される metoprolol および α -hydroxymetoprolol (HM) (Figure 1) の排泄量比、すなわち metoprolol/HM 比 (M/HM, metabolic ratio: MR) に基づき評価した。尿中の metoprolol および HM の測定は我々の考案した HPLC 法により行なった²⁰。Metoprolol の酸化代謝能は、British Caucasian による研究をもとに M/HM 値 12.6 以上を PM と判定した¹⁸。

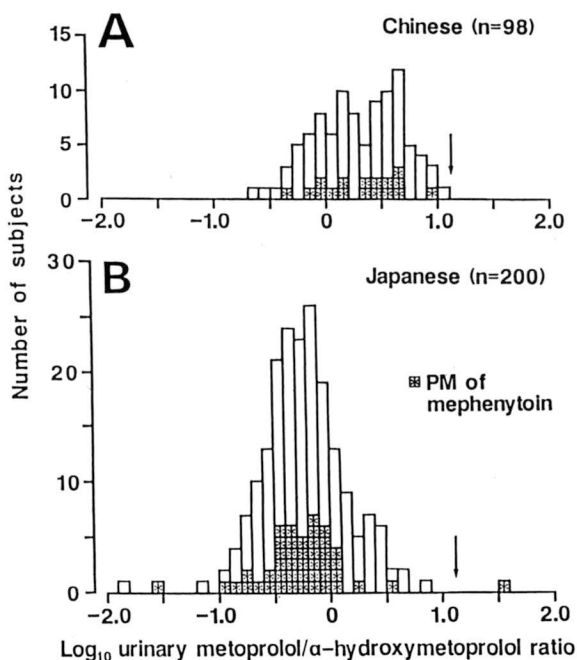


Figure 3. Frequency distributions of the \log_{10} 8-hour urinary metoprolol to α -hydroxymetoprolol in 98 Chinese (A) and 200 Japanese subjects (B).

Only one poor metabolizer (PM) was defined with using the ratio more than 1.10 (allow) in the Japanese population according to the criteria proposed from a Caucasian population study, whereas no PM was identified in the Chinese population. Symbols (▨) indicate the PMs of mephenytoin 4-hydroxylation in the two populations.

M/HM値をヒストグラムで示すと (Figure 3AおよびB), 日本人 200名中わずかに1名 (0.5%) がPMと判定された。一方, 中国人98名においてPMは1名も検出されなかった。従って, これら東洋人におけるPMの頻度は, 欧米白人 (5—10%)^{3, 4)} に比較して極めて低い頻度であると結論される。両ヒストグラムを比較するとき, その代謝能分布に顕著な相違が認められた。すなわち, 日本人のヒストグラムに対し, 中国人のその右側へのシフトが明らかである。また, 両人種の extensive metabolizer (EM) 間において, MRのみならず metoprolol およびHMの排泄量にも有意な違い ($p < 0.01$) が観察された (Table 3)。中国人においては酸化代謝物であるHMより metoprolol の排泄量が多く, 一方, 日本人においては metoprolol に比しHMの排泄量が多く, この日本人のデータはBritish Caucasian のデータ¹⁸⁾と同様な結果を示した。PMにおけるHMの排泄量はEMに比し極端に少ないが, metoprolol のそれはEMと変わらなかった。

これまでに中国人に関する研究は debrisoquine を用いた検討2報が知られている。トロント在住の

中国人においては32% (6/19)²¹⁾, 他方本土中国人については0.7% (2/269)²²⁾と大きく矛盾する結果が報告されている。本研究データは本土中国人について metoprolol を用いて行なった結果であるが, やはり極めて低い頻度0% (0/98)を示し, 後者の研究²²⁾を支持する結果となった。さらに, 今回の metoprolol 酸化代謝能ヒストグラム (Figure 3A) は debrisoquine を用いた本土中国人のそれ²²⁾と類似し, 常用対数値0より右にモード (mode) がシフトしていた。

一方, 日本人において debrisoquine では0% (0/100)²³⁾, また sparteine では2.3% (2/84)²⁴⁾といずれの結果も今回 metoprolol で得られた結果と同様にPMの頻度は低かった。さらに, debrisoquine および sparteine の酸化代謝能ヒストグラムのモードはいずれも metoprolol のそれと同様に0より左に位置し (Figure 3B), ほぼ重なることが明らかになった。これらの研究は全て独立したものであることから, 用いる薬物は異なってもヒストグラムの形状は人種特有の現象であると考えられる。日本人は欧米白人 (5—10%) に比しPMの頻度は極めて

Table 3. Urinary excretion (% dose) of metoprolol and α -hydroxy-metoprolol(HM) and metabolic ratio (MR: metoprolol/HM) after an oral dose of 100 mg of metoprolol tartrate in Japanese and Chinese subjects

	Japanese		Chinese
	EM (n = 199)	PM (n = 1, male)	EM (n = 98)
Metoprolol	3.38 ± 2.42 (0.005 - 17.72)	5.19	6.74 ± 4.47* (0.312 - 26.04)
HM	4.90 ± 2.14 (0.223 - 11.04)	0.131	3.53 ± 2.32* (0.229 - 12.07)
MR	0.863 ± 0.897 (0.015 - 6.34)	39.60	2.81 ± 2.35* (0.226 - 12.28)
Log ₁₀ MR	-0.224 ± 0.376 (-1.816 - 0.802)	1.60	0.294 ± 0.386* (-0.646 - 1.09)

Values are presented as mean ± SD and values in parentheses indicate the ranges observed.

* $p < 0.01$ compared with the Japanese EMs.

低い、EMの代謝能分布が類似している^{18, 19)}ことは興味深いことである。また、同じ極東地域に住居する日本人と中国人のEM間に代謝能分布の相違が認められた点は注目すべきであろう。DB/SPタイプの酸化代謝能への後天的要因(食習慣、環境物質)による影響は少ないことが明らかにされており²⁵⁾、

遺伝子レベルでの亜型の存在の可能性さらにはその頻度の人種差等²⁶⁾が原因で、酵素活性コントロールが異なり代謝能分布に相違がみられたものと考えられる。

これまでに報告されているDB/SPタイプの酸化代謝の多様性に関するデータをまとめると、PMの

Table 4. Ethnic differences in the frequency of the poor metabolizer phenotype of the debrisoquine/sparteine-type oxidation polymorphism

Ethnic Group	Frequency of poor metabolizers (%)
Caucasians	
U.K.	3(a), 6-9(a), 7-8(c), 6(d), and 9(e)
Canada	6(a), and 7-8(b)
F.R.G.	5-8(b)
Sweden	2-3, 5.4(a)
Switzerland	8-9(f), 10(a), and 9(g)
U.S.A.	7-9(a), 9(g), and 8(h)
Denmark	7(b)
Australia	6(a), and 7(b)
Finland	3(a), 6(a)
Hungary	8(a)
Spain	7(a)
Belgium	7(a)
France	3(g), 4(g)
Saudiarabian	1(a)
Egyptian	1(a)
African Negroes	
Ghanaian	6-7(a), 0(b), and 8(e)
Nigerian	0(a), 8(a), and 0(c)
San Bushman	19(a)
Orientals	
Chinese	32(a), 0.7(a), and 0(c)
Japanese	0(a), 2(b), and 0.4(c)
Cuna Amerindians (Panama)	0(b)
Ngawbe Guaymi Amerindians (Panama)	5(b)
Greenlanders (Denmark)	3(b)
Lapps (Finland)	8.6(a)

Test drugs used are as follows:

a = debrisoquine, b = sparteine, c = metoprolol,
d = perhexiline, e = phenformin, f = bufuralol,
g = dextromethorphan, h = encainide

頻度は0—32%の範囲に及び (Table 4)^{3, 4}). 対象数の多少の考慮は当然であるが、重要なことはPMの頻度の人種差のみならず、その代謝の多様性自身もすべての人種において同様に存在するものではないことである。

日本人についてはさらに対象数を拡大し²⁷⁾、現在まで 292名について検討を終了したが、PMは依然として1名のみでありその頻度は約 0.3%となった。欧米白人では debrisoquine および sparteine を主に DB/SP タイプの酸化代謝の多様性の同一性が評価されている^{28, 29)}。注目すべきことに、ガーナ人において debrisoquine および phenformin のPM (7.1%, 10/141) は、sparteine では1名もPMとして同定されなかったことが報告されている³⁰⁾。従って、DB/SP タイプの酸化代謝の多様性の同一性においても人種差の存在、人種特有の遺伝的な亜型酵素活性の支配、さらに sparteine 代謝に対する他の酵素の関与の可能性等が示唆されている。そこで、日本人において DB/SP タイプの酸化代謝の多様性の同一性について検討を加えた。

Metoprolol 試験を終了した 292名の中から PM 1名を含む55名について、debrisoquine および sparteine の酸化代謝能の評価を行なった³¹⁾。Debrisoquine 硫酸塩10mg および sparteine 硫酸塩100mgの投与後それぞれ8 および6時間の蓄尿を実施した。尿中の debrisoquine および 4-hydroxydebriso-

quine (HD) の測定は HPLC 法により、また sparteine および 2-, 5-dehydrosparteine (DHS) の測定は GLC 法により行なった³¹⁾ (Figure 1)。それぞれの代謝能は debrisoquine/HD (D/HD), sparteine/2-+5-DHS (S/DHS) 比により評価した。D/HD 比12.6以上⁶⁾ならびに S/DHS 比20以上¹⁹⁾をそれぞれPMと判定した。

Figure 4 に示すように、metoprolol の PM は debrisoquine および sparteine の代謝においても PM であり、同様に metoprolol のEMは例外なく他薬物においてもEMであり、フェノタイプの同一性が明らかになった。さらに、metoprolol, debrisoquine, sparteine それぞれの代謝能は定量的にも高い相関性 ($r_s > 0.77$) が認められた。1名のPMにおいて metoprolol, debrisoquine ならびに sparteine のMRはそれぞれ39.6, 53.2, 28.3であった。従って、対象数は55名と限られたものであるが、日本人においてこの3種の薬物を用いる限り、フェノタイプの判定には矛盾を生じないことが明らかとなった。すでに DB/SP タイプの酸化代謝の多様性を示す酵素により代謝される薬物は20以上も明らかにされている (Table 5)^{3, 4)}。東洋人においてはPMの頻度は欧米白人に比較すると非常に稀であるが、これら薬物を用いる際には患者個々においても代謝能力の多様性が存在するという認識をもって治療にあたるのが肝要と考えられる。

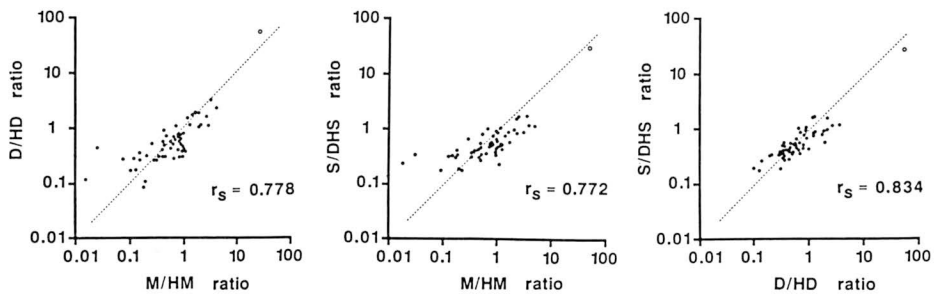


Figure 4. Relationships among the metabolic ratios of three test probes (M/HM, D/HD and S/DHS) in 55 Japanese subjects.

The closed circles represent extensive metabolizers and the open circle represents poor metabolizer. The dotted line indicates an identity. Spearman's rank correlation coefficients (r_s) were calculated using all subjects, and all three correlations are significant ($p < 0.001$).

Table 5. Drugs whose metabolism cosegregates with the debrisoquine/sparteine-type oxidation polymorphism

Cardiovascular drugs
Debrisoquine*, Encainide*, Flecainide, Guanoxan, Indoramine, Perhexiline*, N-Propylajmaline, Propafenone, Sparteine*
β -Adrenergic blockers
Alprenolol, Bufuralol*, Metoprolol*, Propranolol, Timolol,
Psychotropic drugs
Amiflamine, Amitriptyline, Clomipramine, Desipramine, Imipramine, Nortriptyline
Miscellaneous
Codeine, Dextromethorphan*, Methoxyamphetamine, Methoxyphenamine, Phenformin*

* Assessed by population/family studies and crossover studies involving with sparteine/debrisoquine and drug studied. Other drugs were assessed by the so-called phenotyped panel approach, which involves detailed pharmacokinetic studies of the drugs in panels of EMs and PMs.

さらに、このような酸化代謝の多様性が副作用の発現に密接な関係があるのみならず、特発性疾患（肺癌³²、膀胱癌³³、SLE³⁴、パーキンソン病³⁵）発症との関連が示唆されてきたことは注目に値する。特発性疾患の発現と薬物酸化能との関連については、今後の研究発展が期待されることである。

IV. Mephenytoin Oxidation Polymorphism の検討

Metoprolol の酸化代謝能評価を終了した中国人 98名および日本人 200名すべての対象者について mephenytoin の酸化代謝能評価も実施した¹⁷。Mephenytoin 100mgの経口投与後8時間の蓄尿を実施し、その間に排泄される 4-hydroxymephenytoin (4-OH-M) (Figure 1) の排泄量に基づき評価した。尿中の 4-OH-M の測定は capillary GC 法により行なった¹⁷。

4-OH-Mの排泄量の常用対数値をヒストグラムにとるとき、中国人 (A) および日本人 (B) いずれの人種においても0.3 (2%) を境界に明瞭な二相性分布を示すことが明らかとなった (Figure 5)。PMの頻度は中国人および日本人それぞれ17.4% (17/

98)、22.5% (45/200) であった。Metoprolol の酸化代謝と同様に、中国人のEMにおいては4-OH-Mの尿中排泄量が日本人のEMに比較して有意に低かったが ($p < 0.001$)、両人種のPM間にはこの酸化代謝物の排泄量の有意な違いは認められなかった (Table 6)。

同一対象者において metoprolol および mephenytoin の酸化代謝能の評価を行なうことにより、それぞれの酸化反応は全く独立した cytochrome P-450 isozyme によって行なわれることが確認された (Figures 3および5)。Metoprolol の1名のPMは mephenytoin においてもPMとして同定された。よってこのPMは両薬物の代謝遅延もしくは欠損者 (double defector) である。

これまでに実施された mephenytoin の酸化代謝のPMの頻度と本研究を比較すると、日本人においては過去の2報 (18.0%²³、22.6%³⁶) とほぼ同様の結果を得た。一方、中国人においてはトロントに在住する中国人 (5.1%、2/39)³⁶の対象数が少ないために有意差を示すまでに至らなかったが、大きな違いが明らかになった (Table 7)。また、metoprololの酸化代謝とは逆に、東洋人は mephenytoin

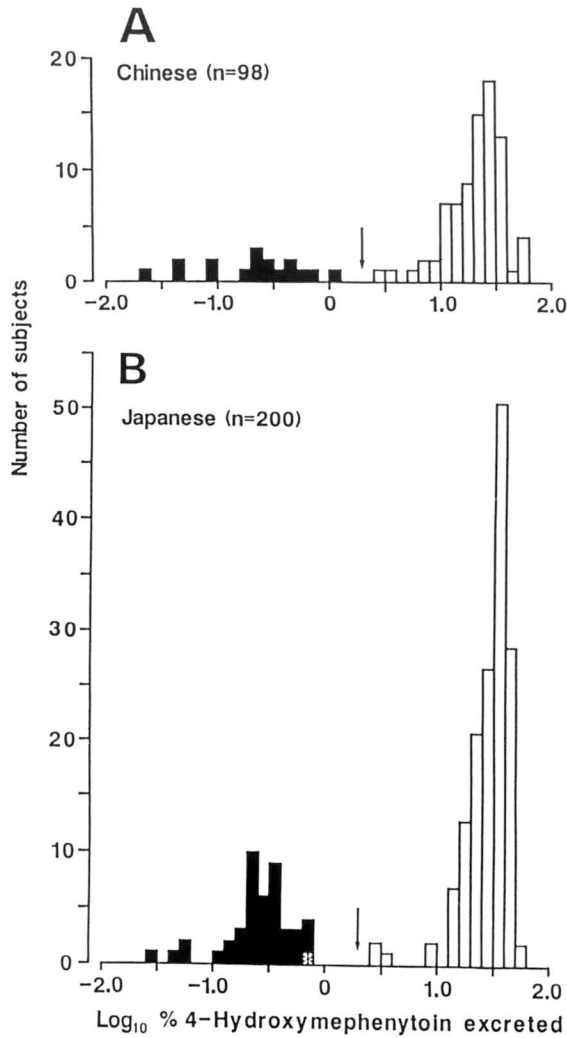


Figure 5. Frequency distributions of the log₁₀ 8-hour urinary excretion of 4-hydroxymephenytoin (as % dose) in 98 Chinese (A) and 200 Japanese subjects (B).

Symbol (☒) indicates a PM of metoprolol oxidation in the 200 Japanese subjects. Shaded areas (■) indicate the PMs of mephenytoin 4-hydroxylation. The arrow indicates a visual antimode at 0.3.

の酸化代謝のPMの頻度という面からは、欧米白人 (3—6%)³⁶⁻³⁹⁾ならびにパナマの Cuna Amerindians (0%)⁴⁰⁾より極めて高いことが明らかになった (Table 7)。現在のところ、この代謝酵素により代謝される薬物は mephenytoin の代謝物である

nirvanol⁴¹⁾および mephobarbital⁴²⁾以外に知られていないが、東洋人はPMの頻度が高いことから、今後明らかにされるであろうこの種の薬物の投与に十分な注意が必要と考えられる。

以上、metoprolol および mephenytoin タイプの

Table 6. Urinary excretion (% dose) of 4-hydroxymephenytoin (4-OH-M) after an oral dose of 100 mg of racemic mephenytoin in Japanese and Chinese subjects

	Japanese		Chinese	
	EM (n = 155)	PM (n = 45)	EM (n = 81)	PM (n = 17)
4-OH-M	30.78 ± 10.01 (2.93 - 51.32)	0.32 ± 0.19 (0.03 - 0.78)	24.08 ± 11.61* (3.04 - 59.21)	0.33 ± 0.31 (0.02 - 1.22)
Log ₁₀ (4-OH-M)	1.454 ± 0.198 (0.467 - 1.710)	-0.591 ± 0.310 (-1.523 - -0.108)	1.323 ± 0.245* (0.483 - 1.772)	-0.676 ± 0.460 (-1.699 - 0.086)

Values are presented as mean ± SD and values in parentheses indicate the ranges observed.

* p < 0.001 compared with the Japanese EMs.

Table 7. Frequency of poor metabolizers (PM) of mephenytoin 4-hydroxylation in Japanese and Chinese subjects and comparison with the data observed in different ethnic populations

Ethnic group	Frequency of PM (%)	95 % Confidence interval
Japanese		
Present study	22.5 (45/200)	17.3 - 28.8
Jurima et al.	22.6 (7/ 31)*	11.4 - 39.8
Nakamura et al.	18.0 (18/100)	11.7 - 26.7
Chinese		
Present study	17.4+ (17/ 98)	11.2 - 26.1
Jurima et al.	5.1** (2/ 39)*	1.4 - 16.8
Caucasians		
Switzerland	5.4++(12/221)	3.1 - 9.2
U.S.A.	2.7++(5/183)	1.2 - 6.2
Canada	4.2++(5/118)	1.8 - 9.5
France	6.1++(8/132)	3.1 - 11.6
Cuna Amerindians	0 (0/ 90)	

All studies were performed by using an oral 100-mg dose of racemic mephenytoin. Values in parentheses indicate the number of PM subjects to the total number of study subjects.

* Residents in Toronto, Canada.

+ No significant differences compared with the present Japanese study.

** No statistically significant differences ($\chi^2 = 2.539$, $p < 0.2$, with Yates' correction) compared with the present Chinese study.

++ $p < 0.01$ to 0.0001 compared with the Japanese and Chinese populations in the present study.

oxidation polymorphism に関する検討から以下のことがまとめられる：

1. DB/SP タイプの酸化代謝の欠損は東洋人においては非常に稀である（1%以下）。
2. 日本人においては metoprolol, debrisoquine, sparteine いずれの薬物を用いてもフェノタイプの判定は変わらず、それぞれの代謝能は定性的ならびに定量的にも高い相関を示した。
3. Mephenytoin タイプの酸化代謝の欠損は、欧米白人に比し東洋人では高い頻度（17—23%）で出現する。

4. DB/SP タイプと mephenytoin タイプの酸化代謝は異なる酵素（cytochrome P-450 isozyme）により行なわれ、遺伝的支配が異なっている。
5. 同じ極東地域に居住する東洋人であっても、metoprolol および mephenytoin いずれの薬物酸化反応においても日本人と中国人のEM間には代謝能分布の相違が観察され、遺伝子レベルでの亜型の存在あるいはその頻度の相違等が酵素活性に何らかの違いをもたらしていることが示唆された。

Table 8. Comparison of pharmacogenetic and transient neonatal enzyme insufficiencies

Characteristics	Pharmacogenetic enzyme insufficiencies	Transient neonatal enzyme insufficiencies
Nature of enzymopathy		Latent
Drug response		Abnormal (unusual)
Activity of drug metabolizing enzyme(s)		Insufficient
Insufficient drug metabolizing enzyme(s)	Glucuronyl transferase, acetyl transferase, methemoglobin reductase, catalase, serum-pseudocholinesterase, certain isozymes of cytochrome P-450 etc.	
Genotype	Abnormal	Normal
Cause of enzymopathy	Gene mutation	Undeveloped drug metabolizing enzyme(s)
Synthesis of drug metabolizing enzyme protein	Normal, slow or missing	Slow
Structure of drug metabolizing enzyme protein	Mainly atypical	Normal
Period of abnormal drug response	Lifelong	2-3 months
Familial occurrence	Yes	No
Heredity	Yes	No

Modified from Szorady, I. Developmental Pharmacology. TIPS April 142-144, 1982.

V. 小児科領域における薬理遺伝学の考慮の必要性

新生児、乳児および小児の成長に伴う薬物反応の変化ならびに多様性を研究する学問を発達薬理学 (Developmental Pharmacology) と定義するのであれば、そこにオーバーラップする分野として、発達に伴う遺伝的な支配による薬物反応の多様性 (代謝酵素活性の遺伝的欠損、および薬物特有の受容体感受性の異常に基づくもの) を研究する学問、すなわち発達薬理遺伝学 (Developmental Pharmacogenetics) の考慮も必要かと考えられる⁴³⁾。

残念ながら、幼・小児期の薬理遺伝学的研究は殆ど手がつけられていない分野であると言わざるを得ない。著者らの知る限り、1981年の Miceli ら⁴⁴⁾ の INH を服用していた母親より生まれた新生児2名の INH $T_{1/2}$ がそれぞれ7.8および19.8時間と母親の3.0時間に比べ著明に延長していたとの報告、ならびに1987年の Szórády ら⁴⁵⁾ の新生児に成人の sulfadimidine アセチル化判定基準を応用したときの新生児の slow acetylators の頻度は83%と成人 (19—59歳) の50%に比し有意に高かったとする報告の2報のみであり、酸化代謝に関する報告は皆無である。この2つの報告^{44, 45)} からアセチル化能は発達に伴い変化することが示唆される。従って、理論的には本稿で著者らがとりあげた薬物代謝の遺伝的代謝酵素欠損症および代謝能は成人のみならず、当然のことながら幼・小児においても観察されるべきものであるとともに、それはまた発達に伴い変動していくことが予見される。それぞれの代謝反応の小児における欠損の頻度に関しては推測の域を出ないが、遺伝的支配を受けることから小児の発達に伴って成人の頻度に近似してくることが強く考えられる。従って、基本的には成人に対する薬物療法への配慮と同様のことが必要とされる。

しかし、遺伝的代謝酵素欠損症と成熟過程における新生児期の一時的な代謝酵素欠損症は類似性が高いことに注意しなければならない (Table 8)⁴³⁾。すなわち、いずれも潜在的であり、薬物の投与後初めて明らかになるばかりでなく、多様性を示す酵素群は未熟に起因する酵素群と同じであり、発現する臨床症状も同じである。この両者を見極めるのは小児科医の詳細な診察から端緒が切られるのであり、一

般に生後3ヶ月以降において非遺伝的な新生児の酵素不全を説明することによって遺伝的酵素不全が裏付けられることになろう。

薬物代謝の遺伝的多様性に基づく薬物反応は、当該薬物を投与することにより初めて発現する素因であり、それゆえに小児科学は全臨床分野の中で最も薬理遺伝学に密接している分野と考えられる。また、その素因はたまたま臨床家が遭遇したその患者のみに限られたことではなく、我々が最近報告した sparteine の例⁴⁶⁾ にみられるように、その家族や家系にも同じ薬物に対する代謝酵素欠損者が生ずる可能性が極めて高いことを忘れてはならず、臨床分野における薬理遺伝学の考慮の必要性を強調したい。

文 献

1. Weber WW, Hein DW. N-Acetylation pharmacogenetics. *Pharmacol Rev* 1985; 37: 25—79.
2. Horai Y, Ishizaki T. Pharmacogenetics and its clinical implications. N-Acetylation polymorphism. *Rational Drug Ther* 1987; 21 (10): 1—7.
3. Eichelbaum M. Defective oxidation of drugs: Pharmacokinetic and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1982; 7: 1—22.
4. Horai Y, Ishizaki T. Pharmacogenetics and its clinical implications. Part II. Oxidation polymorphism. *Rational Drug Ther* 1988; 22 (6): 1—8.
5. Evans DAP, Manley KA, McKusick VA. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br Med J* 1960; 2: 458—91.
6. Evans DAP, Mahgoub A, Sloan TP, Idle JR, Smith RL. A family and population study of the genetic polymorphism of debrisoquine oxidation in a white British population. *J Med Genet* 1980; 17: 102—5.
7. Ward SA, Goto F, Nakamura K, Jacqz E, Wilkinson GR, Branch RA. S-mephenytoin 4-hydroxylase is inherited as an autosomal-recessive trait in Japanese families. *Clin*

- Pharmacol Ther 1987 ; 42 : 96—9.
8. Kalow W. Ethnic differences in drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1982 ; 7 : 373—400.
 9. Horai Y, Zhou H-H, Zhang L-M, Ishizaki T. N-Acetylation phenotyping with dapsone in a mainland Chinese population. *Br J Clin Pharmacol* 1988 ; 25 : 81—7.
 10. Horai Y, Ishizaki T. N-Acetylation polymorphism of dapsone in a Japanese population. *Br J Clin Pharmacol* 1988 ; 25 : 487—94.
 11. Horai Y, Ishizaki T. Rapid and sensitive liquid chromatographic method for the determination of dapsone and monoacetyldapsone in plasma and urine. *J Chromatogr* 1985 ; 345 : 447—52.
 12. Gelber R, Peters JH, Gordon GR, Grazko AJ, Levy L. The polymorphic acetylation of dapsone in man. *Clin Pharmacol Ther* 1971 ; 12 : 225—38.
 13. Sunahara S, Urano M, Lin HT, Cheg TJ, Jarumlinda A. Further observations on trimodality of frequency distribution curve of biologically active isoniazid blood levels and 'cline' in frequencies of alleles controlling isoniazid inactivation. *Acta Tuberc Scand* 1963 ; 43 : 181—95.
 14. Evans DAP. Pharmacogenetics. *Am J Med* 1963 ; 34 : 639—62.
 15. Ellard GA, Gammon PT. Acetylator phenotyping of tuberculosis patients using matrix isoniazid or sulphadimidine and its prognostic significance for treatment with several intermittent isoniazid-containing regimens. *Br J Clin Pharmacol* 1977 ; 4 : 5—14.
 16. Kukongviriyapan V, Lulitanond V, Areejitranusorn C, Kongyingyose B, Laupattarakasem P. N-Acetyltransferase polymorphism in Thailand. *Hum Hered* 1984 ; 34 : 246—9.
 17. Horai Y, Nakano M, Ishizaki T, Ishikawa K, Zhou H-H, Zhou B-J, Liao C-L, Zhang L-M. Metoprolol and mephenytoin oxidation polymorphisms in Far Eastern Oriental subjects : Japanese versus mainland Chinese. *Clin Pharmacol Ther*, 1989 ; 46 : 198—207.
 18. McGourty JC, Silas JH, Lennard MS, Tucker GT, Woods HF. Metoprolol metabolism and debrisoquine oxidation polymorphism population and family studies. *Br J Clin Pharmacol* 1985 ; 20 : 555—66.
 19. Eichelbaum M, Reetz K-P, Schmidt EK, Zekorn C. The genetic polymorphism of sparteine metabolism. *Xenobiotica* 1986 ; 16 : 465—81.
 20. Horai Y, Ishizaki T, Kusaka M, Tsujimoto G, Hashimoto K. Simultaneous determination of metoprolol and α -hydroxymetoprolol in human plasma and urine by liquid chromatography with a preliminary observation on metoprolol oxidation in Japanese subjects. *Ther Drug Monit* 1988 ; 10 : 428—33.
 21. Inaba T, Otton SV, Kalow W. Debrisoquine hydroxylation capacity : Problems of assessment in two populations. *Clin Pharmacol Ther* 1981 ; 29 : 218—23.
 22. Lou Y-C, Ying L, Bertilsson L, Sjöqvist F. Low frequency of slow debrisoquine hydroxylation in a native Chinese population. *Lancet* 1987 ; 2 : 852—3.
 23. Nakamura K, Goto F, Ray WA, McAllister CB, Jacqz E, Wilkinson GR, Branch RA. Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mephenytoin hydroxylation between Japanese and Caucasian populations. *Clin Pharmacol Ther* 1985 ; 38 : 402—8.
 24. Ishizaki T, Eichelbaum M, Horai Y, Hashimoto K, Chiba K, Dengler HJ. Evidence for polymorphic oxidation of sparteine in Japanese subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1987 ; 23 : 482—5.
 25. Steiner E, Iselius L, Alván G, Lindsten J,

- Sjöqvist F. A family study of genetic and environmental polymorphic hydroxylation of debrisoquin. *Clin Pharmacol Ther* 1985 ; 38 : 394—401.
26. Skoda RC, Gonzalez FJ, Demierre A, Meyer UA. Two mutant alleles of the human cytochrome P-450db1 gene (P450C2D1) associated with genetically deficient metabolism of debrisoquine and other drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 5240—3.
27. Horai Y, Ishizaki T, Ishikawa K. Metoprolol oxidation in a Japanese population : evidence for only one poor metabolizer among 262 subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1988 ; 26 : 807—8.
28. Eichelbaum M, Bertilsson L, Säwe J, Zekorn C. Polymorphic oxidation of sparteine and debrisoquine : Related pharmacogenetic entities. *Clin Pharmacol Ther* 1982 ; 31 : 184—6.
29. Evans DAP, Harmer D, Downham DY, Whibley EJ, Idle JP, Ritchie J, Smith RL. The genetic control of sparteine and debrisoquine metabolism in man with new methods of analysing bimodal distributions. *J Med Genet* 1983 ; 20 : 321—9.
30. Woolhouse NM, Eichelbaum M, Oates NS, Idle JR, Smith RL. Dissociation of co-regulatory control of debrisoquin/phenformin and sparteine oxidation in Ghanaians. *Clin Pharmacol Ther* 1985 ; 37 : 512—21.
31. Horai Y, Taga J, Ishizaki T, Ishikawa K. Correlations among the metabolic ratios of three test probes (metoprolol, debrisoquine and sparteine) for genetically determined oxidation polymorphism in a Japanese population. *Br J Clin Pharmacol*, in press
32. Ayesb R, Idle JR, Ritchie JC, Crothers MJ, Hetzel MR. Metabolic oxidation phenotypes as markers for susceptibility to lung cancer. *Nature* 1984 ; 312 : 169—70.
33. Kaisary A, Smith P, Jacqz E, McAllister CB, Wilkinson GR, Ray WA, Branch RA. Genetic predisposition to bladder cancer : Ability to hydroxylate debrisoquine and mephenytoin as risk factors. *Cancer Res* 1987 ; 47 : 5488—93.
34. Baer AN, McAllister CB, Wilkinson GR, Woosley RL, Pincus T. Altered distribution of debrisoquine oxidation phenotypes in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1986 ; 29 : 843—50.
35. Barbeau A, Cloutier T, Roy M, Plasse L, Paris S, Poirier J. Ecogenetics of Parkinson's disease : 4-hydroxylation of debrisoquine. *Lancet* 1985 ; 2 : 1213—6.
36. Jurima M, Inaba T, Kadar D, Kalow W. Genetic polymorphism of mephenytoin p(4')-hydroxylation : difference between orientals and caucasians. *Br J Clin Pharmacol* 1985 ; 19 : 483—7.
37. Küpfer A, Preisig R. Pharmacogenetics of mephenytoin : A new drug hydroxylation polymorphism in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1984 ; 26 : 753—9.
38. Wedlund PJ, Aslanian WS, McAllister CB, Wilkinson GR, Branch RA. Mephenytoin hydroxylation deficiency in Caucasians : Frequency of a new oxidative drug metabolism polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1984 ; 36 : 773—80.
39. Jacqz E, Dulac H, Mathieu H. Phenotyping polymorphic drug metabolism in the French Caucasian population. *Eur J Clin Pharmacol* 1988 ; 35 : 167—71.
40. Inaba T, Jorge LF, Arias TD. Mephenytoin hydroxylation in the Cuna Amerindians of Panama. *Br J Clin Pharmacol* 1988 ; 25 : 75—9.
41. Küpfer, A, Patwardhan R, Ward S, Schenker S, Preisig R, Branch RA. Stereoselective metabolism and pharmacogenetic con-

- trol of 5-phenyl-5-ethylhydantoin (Nirvanol) in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1984 ; 230 : 28—33.
42. Küpfer A, Branch RA. Stereoselective mephobarbital hydroxylation cosegregates with mephenytoin hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther* 1985 ; 38 : 414—8.
43. Szórády I. Developmental pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 1982 ; 3 : 142—4.
44. Miceli JN, Olson WA, Cohen SN. Elimination kinetics of isoniazid in the newborn infant. *Dev Pharmacol Ther* 1981 ; 2 : 235—9.
45. Szórády I, Sánta A, Veress I. Drug acetylator phenotypes in newborn infants. *Biol Res Preg* 1987 ; 8 : 23—5.
46. Chiba K, Kato J, Hashimoto K, Ishizaki T. Apparent Mendelian recessive inheritance of sparteine metabolism in an extended Japanese family. *Eur J Clin Pharmacol* 1988 ; 34 : 661—2.
-

連絡先：〒112 東京都文京区小石川4—6—10

エーザイ株式会社研究開発本部 臨床薬理センター 洞井 由紀夫

抗てんかん薬物療法 —単剤治療と血中濃度モニタリングの意義—

三浦 寿男
北里大学医学部小児科

Rational antiepileptic drug therapy in pediatrics : Monotherapy and drug level monitoring

Hisao Miura, MD

Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine

要 旨

各種抗てんかん薬ならびにその代謝産物の体液中濃度測定方法の進歩に伴う、抗てんかん薬の臨床薬理学的事項、とくに小児では発達薬理学的事項の解明は、てんかんの薬物療法に一大進歩をもたらした。

てんかんの薬物療法は、発作型に適した、しかも副作用の少ない薬剤を選択して、まず単剤治療 (monotherapy) を行うのが原則であり、血中濃度をモニターし、これで発作が抑制されない場合にも、併用薬剤は最少限に留めるべきである。多剤治療 (polytherapy) が発作の抑制にとくに有効であるとの確証はなく、多剤治療時にはむしろ併用薬物間の相互作用 (interaction) や副作用の増強などの問題点が多い。したがって、2 剤以上を継続して併用する場合には、対象発作型に対する適応のほか、相互作用の有無に留意して併用薬剤を選択し、臨床経過の判断と合わせて、投与量をそれぞれの血中濃度面から規定する必要があり、血中濃度モニタリングの重要性が増す。

I. はじめに¹⁻³⁾

てんかんは慢性の疾患で薬物療法が長期におよぶこと、発作の抑制が十分でない難治な症例が存在すること、これら難治な症例では多剤治療 (polytherapy) が行われること、さらに抗てんかん薬の多くは有効血中濃度幅 (治療濃度域 therapeutic range) が狭いなどの理由により、薬物療法を的確に行うためには、血中濃度のモニタリングが不可欠と

もいえる。

一方、最近では、てんかんの薬物療法は可能な限り単剤治療 (monotherapy) が好ましいといわれ、安易な多剤治療は避けるべきであるといわれている。また、単剤治療を行う場合に、表1に示す各種てんかん発作型に適応を有する薬剤を選択し、しかも血中濃度をモニターすることの意義が強調されている。この適剤についても現在新たな見直しが行われているが、多剤治療時には併用薬物間の相互作用 (interaction) や副作用の増強、さらにはこれらとも関連して発作の増強などの問題点が多い。

本著では、小児を対象とした、主要てんかん発作型に対する単剤治療と血中濃度モニタリングの実際を、carbamazepine (以下 CBZ と略す) の効果と血中濃度を中心に述べ、さらに多剤治療時に問題となる併用薬物間の相互作用について、CBZ をめぐり血中濃度を測定した具体例を挙げて注意を喚起したい。

II. 血中濃度/投与量・比の年齢的差異⁴⁻⁶⁾

一般に、小児においては各年齢によって薬物の代謝速度が異なり、薬物の血中半減期は、新生児期の初期を除き、小児では成人に比較して短い。したがって、新生児期の初期を除けば、同じ血中濃度をうるために、年少な者ほど単位体重当たりの投与量が多く必要で、血中濃度と投与量の比の個人差も大きい。

著者らは、CBZ の血中濃度の年齢的变化を、す

べて単剤投与例について、carbamazepine-10,11-epoxide (以下 CBZ-epoxide と略す) の動向と合わせて検討した。CBZ には主要代謝経路の第一次代謝産物として epoxy 化合物(CBZ-epoxide)が知られており、最近では CBZ 濃度とともに、CBZ-epoxide の血中濃度測定も広く行われている。

3歳～15歳未満の小児105例を(1)3歳以上～6歳未満、(2)6歳以上～9歳未満、(3)9歳以上～12歳未満、(4)12歳以上～15歳未満の4年齢群に分けてCBZならびにCBZ-epoxideの血中濃度を比較すると、単位体重当たりの投与量に対するCBZ血中濃度は年少群ほど低値を示し〔図1：CBZは1日朝夕2回に分服しており、漸増期間を経て10～15mg/kg/day前後の維持量となり、血中濃度が定常状態(steady state)に達した、投薬開始6週後の朝服薬後2～4時間に採血した値について比較した〕、血中CBZ-epoxide/CBZ濃度比は、逆に年少群ほど高値を示す傾向にある(図2)。これは、CBZ-epoxideの代謝、排泄ならびに分布容量に年齢差が少ないと仮定

すれば、年少な者では年長者に比べ、CBZの主要代謝過程である肝でのepoxy化が促進していることを反映していると解釈できる。

ちなみに、1歳～15歳未満のclonazepam(以下CZPと略す)単剤投与の小児188例を対象に、CZPの血中濃度(ng/ml)/投与量(mg/kg/day)・比を求めたが、同様に、この比は年齢とともに上昇する傾向にあった(図3)。

Ⅲ. 単剤治療と血中濃度モニタリングの意義⁷⁻⁹⁾

すでに、成人の症例を中心に各種部分発作、および全般発作の強直-間代発作に対するphenytoin(以下PHTと略す)、CBZおよびsodium valproate(以下VPAと略す：血中ではvalproic acidとして存在する)単剤治療の有効性が報告されているが、著者らが検討した小児例においても、これらの薬剤の単剤治療により多くの症例で発作の完全抑制が可能である。

明らかな精神運動発達障害あるいは神経学的異常

表1 てんかん発作の国際分類(要約)

I. 部分(焦点性, 局所性)発作
A. 単純部分発作(意識が障害されないもの)
① 運動発作
② 体性感覚・特殊感覚発作(単純な幻覚, たとえばチクチク疼痛, 閃光, プンブン雑音など)
③ 自律神経発作(上腹部感覚, 蒼白, 発汗, 紅潮, 立毛, 散瞳など)
④ 精神発作(高次大脳機能の障害)
多くは意識障害を伴い, 複雑部分発作として経験されることが多い
B. 複雑部分発作(意識障害を伴う; 単純部分発作が先行する場合がある)
① 単純部分発作で始まり, のちに意識障害をきたすもの
② 意識障害で始まるもの
C. 二次性全般化部分発作(全般性強直-間代発作, 強直発作, 間代発作へ進展する部分発作)
① 単純部分発作(A) → 全般発作
② 複雑部分発作(B) → 全般発作
③ (A) → (B) → 全般発作
II. 全般発作(けいれん性, 非けいれん性)
A. ① 欠伸発作
② 非定型欠伸
B. ミオクローニー発作(単発あるいは連発)
C. 間代発作
D. 強直発作
E. 強直-間代発作
F. 脱力発作(失力発作)
(上記のA～Fの合併, たとえばBとF, BとDが合併することがある)
III. 分類不能なてんかん発作

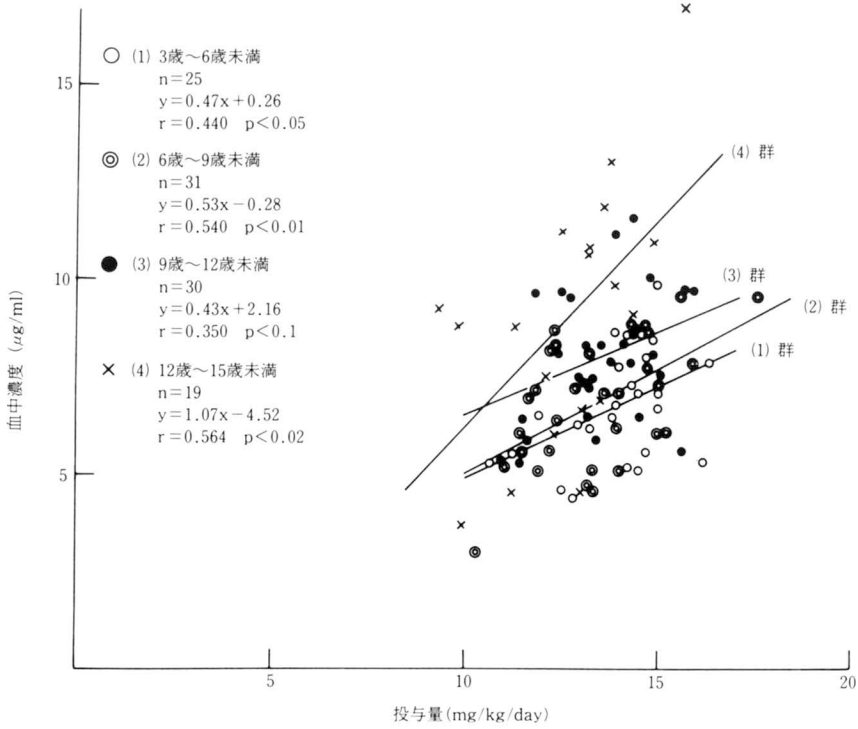


図1 Carbamazepine の血中濃度/投与量・比の年齢的差異

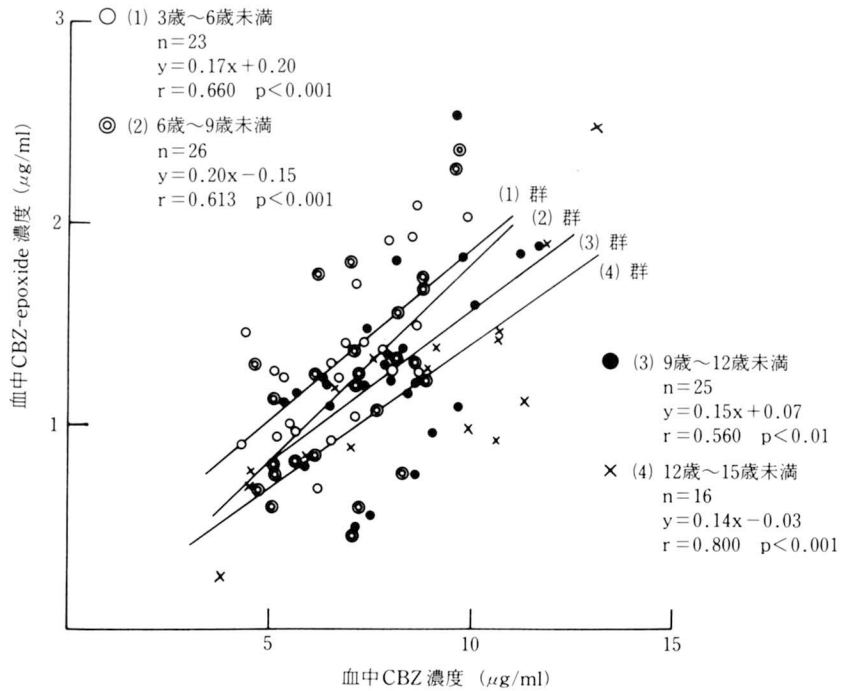


図2 血中 carbamazepine-10,11-epoxide/carbamazepine 濃度比の年齢的差異

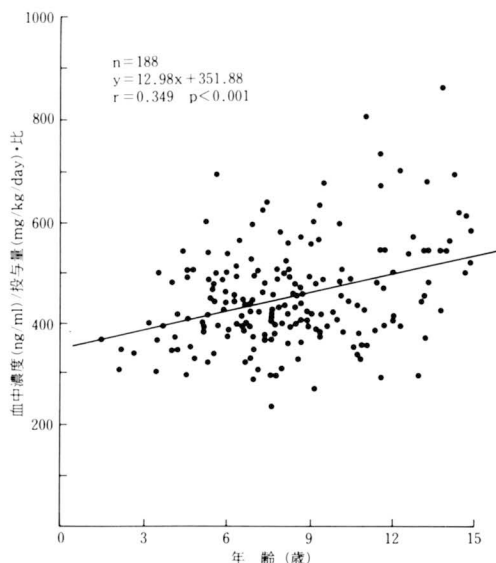


図3 Clonazepam の血中濃度/投与量・比と年齢との関係

を認めない、部分発作、または全般発作の強直-間代発作を示す、それまで未治療の1歳以上15歳未満の患児163例を3群に分け、初回1日維持量としてPHTは5～8mg/kg、CBZ 10～15mg/kg、VPAは20～30mg/kgを基準に、それぞれ単剤で1日2回に分服投与を行うと、全例6ヵ月以上、各群平均36ヵ月前後の観察期間中、PHT投与群では部分発作例、全般発作例ともに約1/3の症例に再発をみた。CBZおよびVPA投与群は、部分発作例では40%に再発をみたが、全般発作例の再発は10%前後に過ぎない。血中濃度測定のための採血は、日常診療の便宜上、

日内で最高濃度 (peak or maximum level) に近い朝服薬後2～4時間に行ったが、この場合一般に提唱されている有効血中濃度 (治療濃度域) の中域以上、すなわちPHTは8、CBZは7、VPAは80μg/ml以上を示す者のみを選択すると、いずれの薬剤を投与した場合にも再発率は減じ、部分発作例の再発は各群とも25%前後であり、全般発作例の再発はPHT群の1例のみに過ぎない (表2)。

すなわち、このような対象では、それぞれを至適血中濃度に保てば、PHT、CBZならびにVPA単剤治療の効果は等しく、とくに全般発作に対する効果がすぐれているといえる。

さらに、前述の対象を含む、同じく精神運動発達障害あるいは神経学的異常を伴わない、部分発作を示す小児123例を対象とし、CBZ単剤治療の有効性を再検討した広範なprospective studyの結果は、臨床の実際における単剤治療の効果とその際の血中濃度モニタリングの意義をよく表している。6～67ヵ月、平均25ヵ月の観察期間中、標準的な初回1日維持量10～15mg/kgでは、40%の者に発作の再発がみられたが (図4)、血中濃度モニタリングにより、最終的には75%の者で発作の抑制が可能で、無効例は25%に減少した (図5: 初回量で再発した者のうち、血中CBZ濃度が7μg/ml以下か7μg/ml以上であっても比較的低血中濃度を示す症例では、その後投与量を増し、血中濃度の上昇に伴う発作抑制効果を検討した)。図6は、初回量で発作が再現した者、および最終的にCBZ単剤治療が無効と判定された症例の投与量と血中濃度の関係を合わせて示す。

しかし、CZPに関しては、広範な血中濃度の範

表2 Phenytoin, carbamazepine ならびに sodium valproate の単剤治療と再発率

群別 発作型	全対象			選択例*		
	PHT	CBZ	VPA	PHT	CBZ	VPA
部分発作	10/31 (32%)	21/53 (40%)	13/32 (41%)	4/17 (24%)	7/27 (26%)	4/16 (25%)
全般発作	7/20 (35%)	2/13 (15%)	1/14 (7%)	1/8 (13%)	0/7	0/9

*選択例 血中濃度: PHT >8μg/ml, CBZ >7μg/ml, VPA >80μg/ml

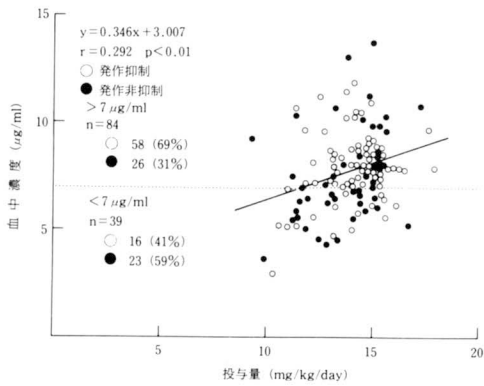


図4 Carbamazepine の投与量と血中濃度、
ならびに臨床効果との関係

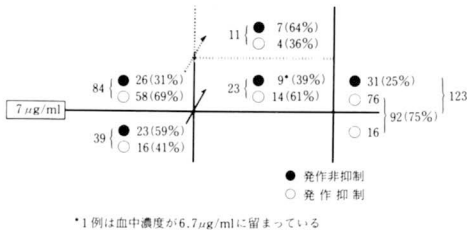


図5 部分発作に対する carbamazepine
単剤治療の効果と血中濃度

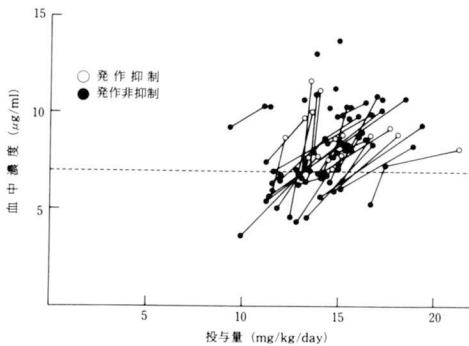


図6 発作再発例の carbamazepine の投与量と血中濃度

圈内で、有効血中濃度あるいは中毒血中濃度の一線を画し得ない。これも精神遅滞などを伴わない、部分発作を示す小児40例を対象とし、CZP 単剤治療の効果を検討すると、標準的な初回維持量0.1mg/kg/dayで、平均24ヵ月の観察期間中、30例では発作が

完全に抑制されている。対象40例の血中濃度は平均で40ng/ml 前後を示すが、この近辺の血中濃度の範囲内では、有効例と発作再発例、増強例ならびに過動などの副作用出現例で血中濃度に差を認めない(図7)。

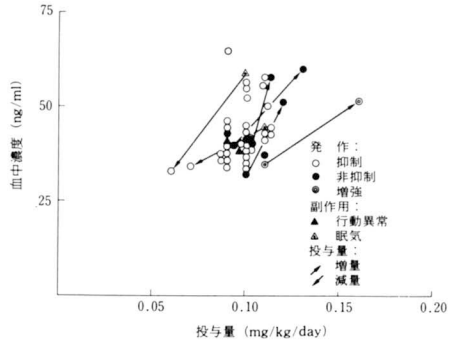


図7 Clonazepam の投与量と血中濃度、
ならびに臨床効果との関係。

最近の基礎的研究で、一般に benzodiazepine 系薬物では、これに特異的な受容体が脳内に広く分布し、薬理作用の強さはこれら受容体との親和性と相関するが、薬物の血漿中濃度と脳内の受容体部位の占有率との間には、単純で直接的な関連はないことが示唆されており、この点には留意すべきであろう。

IV. 抗てんかん薬間の相互作用^{6, 7, 10-14)}

次に、2種以上の抗てんかん薬を併用する場合には、両者間の相互作用が問題になる。抗てんかん薬間の相互作用はほとんどすべてが肝での代謝過程にかかわるもので、併用他剤の代謝を促進し血中濃度を低下させる一方、代謝過程が他剤の代謝と拮抗するなどして抑制されると血中濃度が上昇する。例えば、最近広く使用されつつある CBZ, VPA, CZP に、かつての主要抗てんかん薬である PHT, phenobarbital(以下 PB と略す) あるいは primidone (以下 PRM と略す) を併用すると、相互作用により肝での代謝が促進されて、CBZ, VPA, CZP 血中濃度はいずれも、それぞれの単剤投与時に比べ、明らかに低値を示す。表3は、PHT, PB, PRM の他剤併用例では、CBZ 単剤投与例に比べて、い

表3 Carbamazepine の血中濃度におよぼす併用他剤の影響

投与薬剤	症例数	年齢(歳) (Mean)	体重(kg) (Mean)	CBZ 1日投与量 (mg) (Mean)	CBZ 血中濃度 (Mean ±SD)	CBZ 投与量 (Mean ±SD)	CBZ 血中濃度/ 投与量・比 (Mean ±SD)	PB 血中濃度 (Mean ±SD)	PHT 血中濃度 (Mean ±SD)
CBZ	66	2~14 (9)	13~62 (29.5)	150~800 (380)	7.3±2.3 μg/ml	13.0±1.6 mg/kg/day	0.56±0.16		
CBZ+PB	8	1~11 (7)	9~30 (22.0)	120~500 (330)	3.5±1.8	14.5±1.9	0.24±0.10	16.9±4.5 μg/ml	
CBZ+ PHT	64	2~16 (8)	14~54 (29.5)	200~800 (390)	4.4±2.3	13.9±2.8	0.32±0.16		5.3±5.9 μg/ml
CBZ+PB (PRM) +PHT	58	1~14 (7)	10~48 (25.5)	100~700 (290)	2.2±1.7	12.3±4.5	0.18±0.13	20.1±11.9	6.5±8.0

いずれも CBZ の血中濃度 (μg/ml)/投与量 (mg/kg/day) ・比が著明に低値であることを示すが、これらの他剤併用例では血中 CBZ-epoxide/CBZ 濃度比が有意に高値を示す。

また、CBZ にも肝での酵素誘導作用があり、併用他剤の血中濃度を低下させる。小児科外来通院中のてんかん患者で、最初 CZP の単剤治療を行い、治療経過中に CBZ を併用した症例では、いずれも CBZ 併用後に CZP 血中濃度が低下し、逆に CZP と CBZ の2剤併用から CZP 単剤治療に変更した症例では、CBZ を除いた後、ほとんどの症例で

CZP 血中濃度が上昇している (図8)。

一方、CBZ に VPA を併用すると、CBZ の主要代謝産物 CBZ-epoxide の血中濃度が上昇する。CBZ-epoxide は薬理的に活性で、抗てんかん作用は明らかではないが、眠気、ふらつきなどの中毒症状の発現に関与すると思われる。図9は、年齢構成の等しい前項で述べた CBZ 単剤投与の患児123例と他の VPA との2剤併用の症例35例 (VPA 投与量29.9±7.3mg/kg/day, 血中濃度82.3±13.1μg/ml) の CBZ ならびに CBZ-epoxide の血中濃度を比較すると、CBZ の投与量と CBZ 血中濃度は両

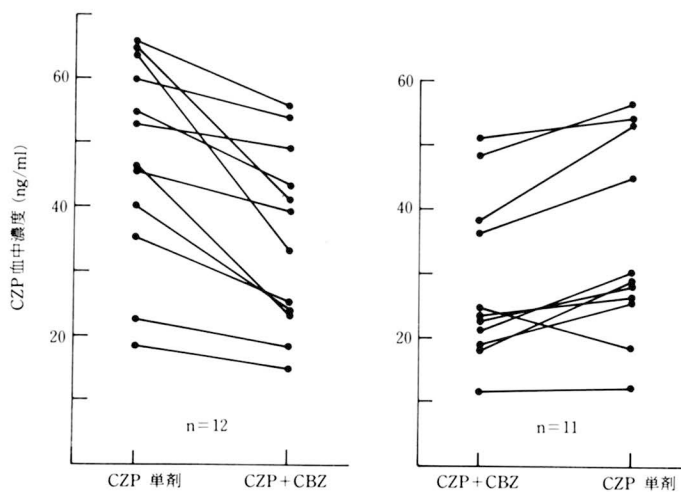


図8 Carbamazepine の併用が clonazepam の血中濃度におよぼす影響

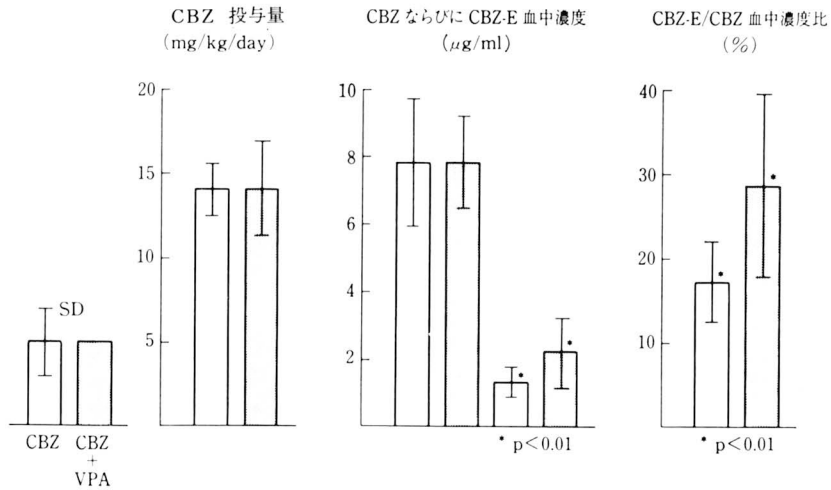


図9 Sodium valproate の併用が carbamazepine ならびに carbamazepine-10, 11-epoxide の血中濃度におよぼす影響

群まったく同一であるが、CBZ-epoxide 血中濃度ならびに CBZ-epoxide/CBZ 血中濃度比は VPA との併用群が有意に高値であることを示す。

V. 遊離型薬物血中濃度測定の意義^{5, 11, 15)}

さらに、VPA は CBZ ならびに CBZ-epoxide と蛋白結合部位で拮抗し、CBZ に VPA を併用す

ると総血中濃度に対する遊離型の CBZ ならびに CBZ-epoxide 血中濃度の比率が増すという特異な相互作用を現す。表4は、それぞれの平均年齢が8歳8ヵ月~12歳の CBZ 単剤投与の症例131例、CBZ と CZP の2剤併用例37例、CBZ と VPA の2剤併用例16例の CBZ ならびに CBZ-epoxide の総血中濃度に対する遊離型血中濃度の比率を示す

表4 Sodium valproate の併用が carbamazepine ならびに carbamazepine-10, 11-epoxide の蛋白結合比率におよぼす影響

投与量と血中濃度	CBZ単剤	CBZ+CZP	CBZ+VPA
CBZ 1日投与量(mg/kg)	10.52±2.85* ¹	11.57±2.69* ¹	11.41±3.78
CZP 1日投与量(mg/kg)	—	0.067±0.025	—
総CZP血中濃度(ng/ml)	—	29.8±12.6	—
VPA 1日投与量(mg/kg)	—	—	24.33±8.10
総VPA血中濃度(μg/ml)	—	—	68.7±27.4
総CBZ血中濃度(μg/ml)	8.32±1.96	8.89±2.07	7.67±2.10
遊離型CBZ血中濃度(μg/ml)	1.72±0.45	1.85±0.54	1.82±0.71
遊離型CBZ血中濃度比(%)	20.7±2.8* ¹	20.9±4.0	23.4±4.6* ¹
総CBZ-E血中濃度(μg/ml)	1.27±0.46* ²	1.44±0.46* ³	1.91±0.83* ^{2*3}
遊離型CBZ-E血中濃度(μg/ml)	0.50±0.17* ²	0.56±0.23* ³	0.86±0.41* ^{2*3}
遊離型CBZ-E血中濃度比(%)	39.9±6.2* ¹	38.4±8.6* ³	45.5±8.9* ^{1*3}

*¹*³p<0.05 *²p<0.01

が、CBZ 単剤投与の症例では、CBZ は20、CBZ-epoxide は40%前後が遊離型として存在する。CZP との2剤併用群では、CBZ ならびに CBZ-epoxide の遊離型血中濃度の比率が CBZ 単剤投与群と変わらない。しかし、VPA との2剤併用群では、CBZ ならびに CBZ-epoxide の遊離型血中濃度の比率が有意に高い。また、VPA が PHT と蛋白結合部位で拮抗し、両者の併用時に遊離型 PHT 血中濃度の比率が増すことはすでに周知の事実である。

抗てんかん薬の血中濃度とは、ふつうは蛋白結合型と非結合型（遊離型）薬物濃度を合わせた総血中濃度をいい、血中濃度のモニタリングも、通常は蛋白結合比率がそれぞれの薬物でほぼ一定であることを前提に、総血中濃度について行われる。しかし、薬物の治療効果をモニターするうえで、総血中濃度を測定するよりも、薬理作用を有する、蛋白と結合しない遊離型薬物濃度を測定する方がより理想的である。最近では、簡便な限外濾過システムを用いて、従来技術的に困難であった遊離型薬物濃度の測定も比較的容易に行えるようになり、前述の併用他剤との相互作用の問題も含めて、臨床の実際において遊離型薬物血中濃度を測定する意義と適応は、今後具体的に明らかにされるであろう。

VI. おわりに

以上、抗てんかん薬物療法における単剤治療の効果と多剤治療の問題点、ならびにこれらに関連して血中濃度モニタリングの意義を、発達薬理的な観点も含め、おもに CBZ について自験成績を中心に概説した。

すべての抗てんかん薬の吸収、体内分布、代謝および排泄には、年齢差、個人差があり、ここに血中濃度モニタリングの意義があるが、一方では発作の抑制に有効な薬物の反応濃度も個々に異なる。したがって、抗てんかん薬物療法に際しては、併用薬物間の相互作用の問題も含めて、投与量を血中濃度面から規定する必要もあるが、血中濃度のみを根拠に薬物療法を行うべきではなく、個々の臨床経過と合わせて投与量を決定することが重要である。軽症例では、一般に提唱されている有効血中濃度（治療濃度域）以下で発作が抑制される場合も少なくない。

本論文の主旨は第15回発達薬理・薬物治療研究会（昭和63年10月）における特別講演の内容から抜粋した。

文 献

1. Reynolds EH, Shorvon SD. Monotherapy or polytherapy for epilepsy? *Epilepsia* 1981; 22: 1—10.
2. Reynolds EH. Polytherapy, monotherapy, and carbamazepine. *Epilepsia* 1987; 28 (Suppl 3): S77—S80.
3. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489—501.
4. 三浦寿男. 抗てんかん薬の発達薬理. 有馬正高編. 小児のけいれん. 小児科Mook 21, 金原出版, 東京・大阪・京都, 1981: p 217—38.
5. 三浦寿男. 抗てんかん薬の発達薬理. 小児医学 1989; 22: 92—128.
6. Miura H. Plasma levels and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in children. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1981; 35: 305—14.
7. 三浦寿男. 抗てんかん薬血中濃度測定 of 臨床的応用. 小児科臨床 1982; 35: 2731—45.
8. 三浦寿男, 白井宏幸, 砂押 涉. 部分発作に対する carbamazepine 単剤治療の効果—carbamazepine ならびに carbamazepine-10,11-epoxide 血中濃度モニタリングの意義—. 日児誌 1989; 93: 1365—73.
9. 三浦寿男, 皆川公夫, 水野 諭, 白井宏幸. 小児の部分発作に対する clonazepam 単剤投与の効果と血中濃度. てんかん研究 1986; 4: 39—47.
10. 三浦寿男. 抗てんかん薬間の相互作用. 小児科 1979; 20: 569—78.
11. Baciewicz AM. Carbamazepine drug interactions. *Ther Drug Monit* 1986; 8: 305—17.
12. 三浦寿男. 小児てんかんの薬剤選択と併用薬剤の具体的な方法. 小児科 1987; 28: 1683—90.
13. Sunaoshi W, Miura H, Shirai H. Influence

of concurrent administration of carbamazepine on the plasma concentrations of clonazepam. *Jpn J Psychiatr Neurol* 1988 ; 42 : 589—91.

14. 三浦寿男, 白井宏幸, 砂押 渉. Sodium valproate の併用が carbamazepine の代謝産物

carbamazepine-10, 11-epoxide の血中濃度におよぼす影響ならびにその臨床的意義. *TDM 研究* 1987 ; 4 : 135—7.

15. Levy RH, Shmidt D. Utility of free level monitoring of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1985 ; 26 : 199—205.

連絡先：〒228 相模原市北里1-15-1

北里大学医学部小児科 三浦 寿男

第15回発達薬理・薬物治療研究会抄録

期 日 昭和63年10月29日(土), 30日(日)

場 所 京王プラザホテル (東京)

会 長 石崎高志 (国立病院医療センター臨床研究部)

特 別 演 題

心筋の発達に伴うジギタリス感受性の変化

明 薬 泰

(国立小児病院小児医療研究センター・
小児薬理研究部)

Developmental changes in digitalis sensitivity of cardiac muscle

Tai Akera

Department of Pediatric Pharmacology, The National Children's Hospital Medical Research Center, Tokyo, Japan

Digoxin や digitoxin の小児の薬用量は、成人の薬用量に較べて一般に体重kg当り約2～3倍とされている。これらの強心薬の治療係数(中毒量と治療量の比率)は2以下であることを考えると、成人の中毒量にあたる用量を用いなければならない小児は、成人に較べてジギタリス感受性が明らかに低い。この様に差があるのは、吸収、分布、代謝、排泄等の差、即ち、pharmacokinetics の差によるものではなくて、小児の心筋はジギタリスの感受性が低い事に由来するものである。

免疫抗体法で測定した digoxin の血中濃度が小児で異常に高い場合には、投与した digoxin ではなく、偽陽性を呈するいわゆるジギタリス様物質の存在によることもしばしばであるが、digoxin の濃度が本当に高くても成人と違って中毒作用の見られない場合も少なくない。ヒトを含む数種の動物の心筋では、ジギタリスの強心作用及び中毒作用の受容体である Na^+ , K^+ -ATPase にジギタリスに対する親和力の相違する isoenzymes が存在する。Ferret を用いた実験の結果では、生後1週間以内の動物の心筋ではジギタリス感受性の低い α 型が大部分を占めるが、成熟した動物の心筋では感受性の低い α 型と、感受性の高い α (+) 型とがほぼ等量に存在す

る。成熟した ferret の心筋では感受性の異なる2種の受容体の存在に対応して、ジギタリスの強心作用の用量作用曲線は2相性を示し、 α (+) 型の親和力に見合ったジギタリスの低濃度で強心作用が見られ一旦飽和するが、更に濃度が増して α 型の親和力に相当する濃度になるとより強い強心作用が認められた。

この様に、成熟した動物の心筋にジギタリス感受性の相違する Na^+ , K^+ -ATPase の isoenzymes が存在し、それに対応してジギタリスの用量作用曲線が2相性を示すことは、他の動物例えばラットでも認められた。生後1週間以内の ferret の心筋では α (+) 型の量が少ないのに対応して低濃度のジギタリスによる強心作用を認めることが出来なかった。従って、強心作用の発現には高濃度のジギタリスを必要とし、見かけ上のジギタリス感受性が低いという結果がえられた。心筋のジギタリス感受性は Na^+ , K^+ -ATPase のジギタリス親和力、心筋細胞内の Na^+ 濃度、細胞外の K^+ 濃度、心筋細胞膜のナトリウムポンプの余剰能力、心筋に対する Ca^{++} 負荷の程度等によって左右されるが、心筋の発達に伴うジギタリス感受性の変化の一因は、受容体である Na^+ , K^+ -ATPase の isoenzyme pattern の変化によるものであり、従って強心作用に対する感受性と、中毒作用に対する感受性とが並行して変化しているものと考えられる。

成長に伴うカテコールアミン並びにグルカゴン刺激による肝解糖反応の変化

辻本 豪三, 橋本敬太郎

(山梨医科大学薬理学教室)

辻本 愛子, 加藤 精彦

(同 小児科)

Developmental alterations in response to catecholamines and glucagon in hepatic glycogenolysis

Gozoh Tsujimoto, Keitaro Hashimoto

Department of Pharmacology,

Aiko Tsujimoto, Kiyohiko Kato

Department of Paediatrics, Yamanashi Medical College, Yamanashi, Japan

アドレナリン並びにグルカゴンは強力な生体内解糖系刺激ホルモンであるが、これらホルモンの肝解糖系律速酵素グリコーゲンホスホリラーゼ活性が成長・加齢プロセスにより大きく変移することが観察されてきている。我々はラット遊離肝細胞をモデルシステムとして用い、これらホルモンの細胞膜情報伝達機構に及ぼす成長・加齢プロセスの影響を検討してきている。

アドレナリンによる肝ホスホリラーゼ活性は成長に伴い β_2 受容体/サイクリック AMP 産生系より α_1 受容体/イノシトールリン脂質代謝回転・細胞内カルシウムイオン動員経路優位へと移行する。この情報伝達経路の変換は [^3H] プラゾシン, [^{125}I] シアノピンドロール等ラジオリガンドにより直接同定された各膜受容体の数の変化とよく呼応している。また興味あることに成熟ラットより得た単離肝細胞を24時間培養すると、消失していた β_2 受容体/サイクリック AMP 系が再出現し、若年ラットに於けると同様のパターンを示す。

一方、グルカゴンの場合は、成長に伴いそのホスホリラーゼ活性が低下するが、これはサイクリック AMP 産生能、並びに細胞内カルシウム動員の両経路の低下を伴っていた。更に、近年想定されているグルカゴン受容体サブタイプという点から検討すると、成長に伴いグルカゴンの情報伝達機構はグルカゴン受容体 I 型と共役するカルシウム動員系優位よりグルカゴン受容体 II 型と共役するサイクリック AMP 産生系優位へと移行することが示された。

以上、成長・加齢プロセスはグルカゴン並びにアドレナリン刺激の肝解糖系に大きな影響を与えるが、その分子機構は各ホルモンにより異なることが示唆された。

Management of Hypertension in Children
Philip D. Walson

Division of Clinical Pharmacology/Toxicology, Children's Hospital and The Ohio State University, Columbus, Ohio, U. S. A.

Until recently it was thought that hypertension was rare in children and usually secondary to renal or other identifiable disorders. In large part this was because blood pressure (BP) was only measured in symptomatic, hospitalized children and hypertension diagnosed only when the BP exceeded adult norms (140/90). When accurate BP's are routinely obtained and compared to appropriate BP percentile norms, primary hypertension is diagnosed more frequently and secondary hypertension discovered earlier. Since treatment may be life-long, it is important to be able to correctly identify then rationally diagnose and treat hypertensive children.

Despite a lack of data on relative efficacy or toxicity, both non-pharmacologic, lifestyle changes and pharmacologic treatments should be used.

Older, established drugs (eg. diuretics, beta blockers, sympatholytics and vasodilators) as well as newer agents (eg. ACE inhibitors, calcium channel blockers, atrial peptides, alpha blockers and newer beta blockers) have a place in therapy of individual patients. A flexible approach to treatment is needed which is based on individual patient characteristics and a thorough knowledge of the practical, economic and pharmacologic characteristics of any given drug, drug class, or combination.

A brief overview will be given of pediatric hypertension and both its non-pharmacologic and pharmacologic therapy.

Antimicrobial Pharmacology in Patients With CSF Shunts: Implications for Prophylaxis and Treatment of Infections

Milap C. Nahata

Professor of Pharmacy and Pediatrics, Colleges of Pharmacy & Medicine, The Ohio State University & Children's Hospital, Columbus, Ohio, U.S.A.

Infection is a frequent complication of neurosurgical procedures performed for the treatment of hydrocephalus. Shunt infections generally occur within the first two months after surgery. *Staphylococcus epidermidis* is the most common cause of infections of both ventriculoatrial and ventriculoperitoneal shunts.

The preferred treatment of CSF shunt infections involves intravenous antimicrobial therapy, surgical removal of the infected shunt, installation of an extraventricular drainage device, and placement of a new shunt once the CSF is sterile. However, many aspects of therapy are controversial because few controlled, comparative studies have been reported. Intravenous vancomycin is the drug of choice for empiric treatment of shunt infections. Nafcillin is recommended for infections caused by methicillin-sensitive strains of staphylococci. Vancomycin should be used for infections caused by methicillin-resistant strains of staphylococci or in patients who are allergic to penicillin. The addition of rifampin has eradicated infections that failed to respond to monotherapy with vancomycin or nafcillin. Intraventricular antimicrobial therapy is indicated if the risks associated with surgery are high or if ventriculitis is persistent and refractory to systemic antimicrobial therapy.

The role of antimicrobial prophylaxis to prevent CSF shunt infections remains unclear. Majority of the clinical studies are retrospective, and prospective studies contain methodological

flaws, improper selection of antibiotics and/or lack of sufficient sample size. A semisynthetic penicillin (methicillin, nafcillin or oxacillin), vancomycin, rifampin trimethoprim/sulfamethoxazole and gentamicin are among the drugs, which have been studied for surgical prophylaxis.

Infection continues to be an important complication of CSF shunt placement; many aspects of treatment are controversial.

Treatment of Asthma In Children: State-Of-The-Art

Miles M. Weinberger

Division of Allergy and Pulmonary Disease, Department of Pediatrics, University of Iowa Hospitals, Iowa, Iowa, USA

Obstructive airway disease from asthma needs to be distinguished from other causes, classified with regard to clinical pattern, and assessed to identify severity and precipitating factors. Intervention for acute symptoms is most effective with inhaled sympathomimetic bronchodilators backed up with short courses of high-dose oral corticosteroids for symptoms that are suboptimally responsive to bronchodilation alone, especially for those patients with a history of emergency care requirements and/or hospitalization. Maintenance therapy with scheduled daily use of inhaled beta₂ agonists, cromolyn, or slow-release theophylline can be used prophylactically for patients with chronic disease. The inhaled beta₂ agonists are the most effective therapeutic agents for relieving acute bronchospasm and for decreasing responsiveness of the airways to specific stimuli such as exercise; however, even the newer agents have sufficiently short duration of effect to limit efficacy for maintenance therapy. Cromolyn and slow-release theophylline are commonly used for chronic therapy; cromolyn has the merit of virtually no toxic potential but is less convenient and less likely to be effective, at least for

more severe asthma, than theophylline. Corticosteroids uniquely decrease the inflammatory component of asthma, thereby decreasing or preventing airway obstruction from mucosal edema and secretions. Short courses of high-dose oral steroids without tapering provide useful and safe intervention for acute symptoms, whereas alternate-morning oral use and the new generation of topical inhaled agents provide acceptably safe alternatives for managing chronic disease not controlled with other measures. Nonpharmacological factors that require therapeutic consideration include environmental factors such as cigarette smoke and aeroallergens, and general physical conditioning. Compliance with the medical recommendations requires dealing with dysfunctional attitudes and beliefs held by the patient and/or family and the fostering of an internal locus of control by including the patient in the decision-making process.

抗痙攣剤による生体機能の障害とそれへの対応

松田 一郎 (熊本大学医学部小児科)

Unfavorable modification of body function and metabolism by antiepileptics.

Ichiro Matsuda

Department of Pediatrics Kumamoto University Medical School, Kumamoto, Japan

普通臨床で用いられる抗痙攣剤は血中濃度が中毒域まで上昇すれば nystagmus, lethargy, ataxia などの症状を呈し、中には痙攣回数の増加する症例もある。一方こうした中毒症状とは別に、血中抗痙攣剤濃度が正常域にあっても、主に長期間服用したことによる副反応として、生体機能・代謝に障害の生ずることが知られている。その主なものを示せば表のようになる。ここでは特に骨のカルシウム代謝障害、肝機能障害、免疫異常の3つの問題を取り上げて論ずることとする。

(1) 骨のカルシウム代謝異常

長期間各種の抗痙攣剤を服用している患者には頻々、骨の脱灰がみられるが、この理由としてはビタ

ミンD 欠乏、日光曝射の低下、身体運動の不足、薬剤に対する反応性の個体差など様々なことが言われているが、血中 25DHD の低下はほとんどの報告者に一致してみられる所見である。1.25(OH)₂D はむしろ低下している。治療としては VitaminD 25μg/day, 25OHD 10~45μg/day, 1.25(OH)₂D 0.25~0.75μg/day の投与がすすめられる。

(2) 肝障害と Reye 様症候群

抗痙攣剤の服用者の中に血中 GOT, GPT, アルカリホスファターゼの上昇、一過性高アンモニア血症、Reye 様症候群が出現し、特にバルプロ酸の服用者でそれらがみられることが知られている。現在、バルプロ酸使用による二次性のカルニチン欠乏症とバルプロ酸のミトコンドリア機能障害の双方がこの原因と考えられている。

L-カルニチンの投与 (50~100mg/kg/day) で症状を改善することが報告されている。

(3) 免疫異常

フェニトインの長期投与が免疫系に障害を来し、細胞免疫能の低下、液性免疫 (IgA) の低下が頻々報告されている。1つの可能性として時々患児にみられる末梢リンパ球の低下、亜鉛欠乏などが関与していることが考えられるが、本態は不明である。一方、エトサクシミド、フェニトイン服用者に自己免疫疾患が発症し、薬剤を他に代えたところ改善した報告もある。

抗痙攣剤は、長期間使用するので、薬剤のもつ抗痙攣作用のみでなく、その副反応にも注意して観察しなければならない。

Table Unfavorable reactions for antiepileptic drug

1. Decalcification of bone
2. Liver dysfunctions and Reye-like syndrome
3. Nutritional deficiency
folie acid, pyridoxin, Vitamin K, trace elements
4. Telatogenesis of fetus
5. Endocrine disorders
TSH, insuline
6. Immunomodification
7. Others

一般演題

フェノバルビタールに及ぼすテオフィリンの影響
—幼若ラットキンドリングモデルを用いて—

川脇 寿, 村田 良輔, 松岡 収
中嶋 靖潤, 宮城 伸浩, 一色 玄

(大阪市立大学医学部小児科)

テオフィリンおよびフェノバルビタールは小児科領域において広く用いられている薬剤であり、両者はしばしば併用して用いられている。今回我々はテオフィリンおよびフェノバルビタールの幼若ラットキンドリングモデルに及ぼす影響ならびにその相互作用について検討した。

〔方法〕ウイスター系幼若ラットを用い、生後13日目または14日目にエーテル麻酔下で左側扁桃核に双極電極を定位刺入した。生後16日目と17日目に周波数62.5Hz、パルス幅1msの二相性矩形波で2秒間、400 μ Aの刺激強度で30分間隔にて刺激を加え、キンドリングを完成させた。生後18日目にA群(n=8)には生理食塩水を、B群(n=6)にはテオフィリン20mg/kg、C群(n=8)にはフェノバルビタール20mg/kg、D群(n=6)にはテオフィリン20mg/kg、およびフェノバルビタール20mg/kgをそれぞれ腹腔内投与した。さらに別のラットを用いて、上記と同量の投与下に採血を行い、各々の血中濃度について検討した。

〔結果〕各群における後発射持続時間は、それぞれA群で87.9 \pm 16.8秒、B群で153.0 \pm 20.2秒、C群で23.3 \pm 3.7秒、D群では93.0 \pm 27.6秒であった。またフェノバルビタールの血中濃度については、C群で22.9 \pm 3.0 μ g/ml、D群で21.6 \pm 2.3 μ g/ml、テオフィリンの血中濃度は、B群で21.2 \pm 3.8 μ g/ml、D群で19.4 \pm 2.0 μ g/mlであった。

〔結語〕フェノバルビタールの投与による After discharge duration の減少が、両剤の併用により延長を示したことから、テオフィリンはフェノバルビタールの抗けいれん作用の減弱をもたらすことが示唆された。テオフィリン併用時にはフェノバルビタールの血中濃度を高めておく必要があると考えられた。

マウスにおける N-desmethyl-methsuximide の
抗けいれん作用及び神経毒性 第1報：単剤及び
carbamazepine 併用時の影響

片瀨 幸彦, 山下 文雄

(久留米大学小児科)

W. Edwin Dodson, Carol Brush

(ワシントン大学小児科)

欧米で抗てんかん薬として使用されている Methsuximide はヒトの生体内では速やかに N-desmethyl-methsuximide (以下 N-MSM) に代謝される。今回、我々はこの N-MSM のマウスにおける抗けいれん作用および神経毒性を検討し、あわせて Carbamazepine (以下 CBZ) 併用時も検討したので報告する。

〔方法〕N-MSM または CBZ を体重20g 前後のマウスに腹腔内投与し、1時間後に最大電撃けいれんに対する抑制効果、および Rotor rod 試験による神経毒性をみた。各投与量で、けいれん抑制率および神経毒性発現率を算出し、Probit analysis を用いて25、50、75%の有効投与量(ED)および毒性投与量(TD)を算定した。

〔結果〕①N-MSM の ED₅₀は32mg/kg、TD₅₀は140mg/kgであった。②CBZ の ED₅₀は7.5mg/kg、TD₅₀は38.5mg/kgであった。③CBZ の ED₂₅(3.7mg/kg)または ED₅₀—ED₂₅(3.8mg/kg)に N-MSM の ED₅₀—ED₂₅(9mg/kg)、ED₇₅—ED₂₅(15mg/kg)、ED₂₅(23mg/kg)および ED₅₀(32mg/kg)を併用した場合の最大電撃けいれんに対する抑制率は、それぞれ16.7%、50%、41.7%、91.7%であった。④N-MSM の ED₂₅(23mg/kg)と CBZ の ED₅₀—ED₂₅(3.8mg/kg)混合溶液を X とし、0.6X、1X、1.2X、1.6X の量を腹腔内投与した場合のけいれん抑制率は、それぞれ12.5%、41.7%、50%、87.5%であった。⑤CBZ の TD₇₅—TD₂₅(10mg/kg)に N-MSM を 75mg/kg、100mg/kg、125mg/kg、140mg/kg、併用した場合の Rotor rod 試験による神経毒性発現率は、それぞれ14.3%、43%、83.3%、87.8%であった。

〔結論〕N-MSM は従来の報告のように、マウスに

において抗けいれん作用および神経毒性作用を有しており、Methsuximide 服用者でも N-MSM の血中濃度モニタリングが必要と考えられた。また、CBZ を併用すると効果および神経毒性が増強されるので、注意が必要である。

点頭てんかんに対する ACTH 療法時の血清下垂体ホルモン、甲状腺ホルモン、コルチゾールの動態

清水 晃, 大山 建司, 加藤 精彦

(山梨医科大学小児科)

関 亨, 高橋 孝雄, 詫間 由一

平井 克明

(慶応義塾大学医学部小児科)

〔目的〕ACTH療法は点頭てんかんに対し極めて有効であるが、作用機序は明確でなく、また様々な副作用が知られている。今回、ACTH療法時の血清コルチゾール(F)、下垂体ホルモン、甲状腺機能の変動について検討した。

〔対象・方法〕対象は点頭てんかん5例(特発性2, 症候性3), ミオクローヌステんかん1例で、計8回のACTH療法時について検討した。発症年齢は3カ月~2歳2カ月, ACTH療法時の年齢は5カ月~2歳8カ月であった。ACTH-Zの投与量は0.01mg/kg/日で、3例4回では1週間連日筋注後中止, 1例1回では12日間連日筋注後3週間で漸減中止, 3例3回では2週間連日筋注後6週間で漸減中止した。尚、全例ACTH投与前に活性型VitB₆40-50mg/kg/日を1週間以上内服し、ACTH療法中も併用投与した。ACTH療法終了時全例発作の消失、脳波所見の改善を認めた。以上について(1)ACTH投与直前、(2)連日投与終了翌日、(3)連日投与終了1~6週後に血清F、プロラクチン(PRL)、GH、LH、FSH、TSH、T₃、T₄、フリー-T₃、フリー-T₄を測定した。また、(1)、(2)の時点で、インスリン、TRH、LH-RHの3者負荷試験を行った。

〔結果〕ACTH療法前にはいずれの値ともほぼ正常範囲であったが、連日投与終了直後にはFは103.6±71.9μg/dlと著明に増加し、PRL(6.8±3.0ng/ml, P<0.025)、GH(1.3±0.3ng/ml, P<0.05)、LH(1.0±0.5mIU/ml, P<0.005)、FSH(1.2±0.7mIU/ml, P<0.025)、TSH(0.8±0.8μU/ml,

P<0.01)、T₃(59.1±14.1ng/dl, P<0.01)、フリー-T₃(1.6±0.8pg/ml, P<0.005)、T₄(5.6±1.8μg/dl, P<0.01)、フリー-T₄(0.8±0.2ng/dl, P<0.025)は前値に比し有意に低下した。3者負荷のPRL、LH、FSHのピークはACTH療法後有意に低下し、TSHのピークも低下傾向を認めた。GHは、ACTH療法後有意な血糖低下を認めた1例で反応が不良であった。

〔結論〕ACTH連日投与により、下垂体前葉、甲状腺機能の低下を認めた。

WEST症候群に対するビタミンB₆大量・ACTH少量併用療法の臨床効果とその神経生化学的背景

詫間 由一, 関 亨, 平井 克明

(慶応大学医学部小児科)

清水 晃 (山梨医科大学小児科)

〔目的〕WEST症候群、および高度脳波異常例に対し、B₆大量・ACTH少量併用療法を行い、臨床効果、神経生化学的背景について検討した。

〔対象・方法〕West症候群8例(男3, 女5, 特発性2, 症候性6, 4カ月~2歳)、重度脳障害に高度脳波異常を伴うが臨床発作は認めない3例(男1, 女2, 5カ月~1歳)を対象として、ピリドキサルリン酸20~30mg→40~50mg/kg/日を経口投与した。臨床効果不十分のため10日~42日後から合成ACTH-Z0.01mg/kg/日を併用した。髄液を両親の承諾を得て午前9~10時に採取し、水様透明な最初の分画1mlを用いHVA、5HIAAをHPLCで、NSEをRIA法で測定した。また今回の2例を含むB₆大量投与を行った7例のWEST症候群で、血清PRL、TSH、GH値を、痙攣後24時間以上経過した早朝空腹時を基礎値として、痙攣後0分、20分、60分に採血し、RIA法で測定した。ACTH投与前、2週投与後の脳実質面積・頭蓋内面積比を頭部X線CTから計算した。ACTH終了後1カ月の時点で、臨床発作、および脳波上の効果を無効(-)~著効(+++)の4段階で評価した。

〔結果〕①効果: 臨床発作→(+++)8/8例, 脳波→(+++)2/11例, (++)7/11例, (+)2/11例②HVA、5HIAA、NSEの変動: 対照群, 対象のB₆開始前、ACTH-Z開始前(B₆40~50mg/kg/日投与中)、AC-

TH-Z 連日筋注終了時の, HVA, 5HIAA, NSE (ng/ml): HVA (114.4±11.4, 82.7±15.7→81.8±10.0→67.8±6.8), 5HIAA (63.7±6.1, 72.3±11.7→64.8±10.8→64.8±14.6), NSE (6.0±1.4, 7.0±1.3→5.6±1.5→16.2±2.4) ③PRL の変動: 基礎値, B₆開始前, 40-50mg/kg/日投与時の発作後PRLのピーク値 (ng/ml): (13.3±0.8, 29.3±3.8→20.1±3.2) ④脳実質/頭蓋内面積比(%): 84.6±1.7→75.8±2.1

〔結論〕①B₆大量・ACTH 少量併用により, 臨床, 脳波上で十分な短期効果が得られた。②髄液 HVA, 5HIAA は有意の変動を示さなかった。③ PAL-P 大量投与により, 発作時血清 PRL の上昇が抑制された。④全例において脳 shrinkage を認め, 髄液 NSE が有意に上昇した。

ビタミン B₆ 経口反復投与時のビタミン B₆ および代謝物の血中動態

泉 達郎, 吉田 玲子, 上村めぐみ
秋岡 祐子, 井上 蘭子, 松崎美保子
福山 幸夫 (東京女子医科大学小児科)

ビタミンB₆ (B₆)と痙攣に関しては古くより注目されており, B₆ 依存性痙攣, B₆ 欠乏性痙攣, 更には, West 症候群などの一部に大量投与によってのみ反応が得られる B₆ 反応性痙攣が知られている。B₆ 投与中の症例にて血清濃度の投与間推移やその経時的変化を測定し, B₆療法の問題点を検討した。

〔症例及び方法〕West 症候群4例と B₆ 依存性痙攣1例の5例で, うち, B₆ 著効の West 症候群1例に2カ月間に2回検査を施行した。B₆ は PALP (Aderoxal 散R) を20-40mg/kg/d を3分服または4分服で投与した。West 症候群4例は B₆ 単剤投与であり, B₆依存性痙攣例は VPA との併用投与であった。B₆ 血清濃度測定は各投与直前, 後0.5, 1, 2, 4, 6時間に採血し, クエン酸緩衝液と水で抽出し, 除蛋白後, HPLCにて測定した。

〔結果及び考察〕臨床効果は West 症候群の2例で著効を示し, 他の2例は全く反応を示さなかった。B₆ 依存性痙攣例は頓用には反応を示したが, 痙攣は完全に抑制されなかった。B₆ 代謝産物のなかで, PAL と PALP, PIN の血清濃度は測定可能であ

ったが, その他の PAM, PAMP, PINP は微量または痕跡であった。B₆著効の2例のPALPのC_{max} は1500ng/ml以上を示し, 無効例では1000ng/ml以下であった。PALPの血清濃度が痙攣抑制に重要であることを示唆する所見と思われた。一方, PAL の C_{max} は痙攣抑制効果との関係はみられず, むしろ, その高値と肝トランスアミナーゼの上昇との関係が示唆された。B₆ 著効例でB₆ 継続投与の経過中肝トランスアミナーゼの上昇を認めたため, B₆投与間推移を再検討した際には PALP/PAL の比が年齢とともに減少する傾向を認めた。PALPが減少し, PALの濃度が上昇したための肝障害と思われた。臨床効果の改善には PALP の上昇が必要と思われるが, PALP→PAL への燐酸エステル分解酵素活性には個人差や年齢的变化があり, そのことが B₆ 反応性に影響していると思われた。

新生児, 乳児におけるセフメノキシムの体内動態と腎尿細管機能

東 明正, 松田 一郎
(熊本大学医学部小児科)
中村千鶴子, 猪爪 信夫, 中野 眞汎
(熊本大学医学部附属病院薬剤部)
池田 哲雄, 入部 兼繁
(熊本市市民病院小児科)

セフメノキシム (CMX) は, その薬物の消失に腎尿細管分泌が関与していることが知られている。我々は, これまで未熟児, 新生児において CMX の体内動態を検討し, 発達に伴って CMX のクリアランス (Cl_{CMX}) が増加することを報告した。

今回, 糸球体濾過能に加えて腎尿細管機能の指標となる尿中 β₂ ミクログロブリンおよび N-アセチルグルコサミニダーゼ (NAG) を測定し, CMX の体内動態との比較検討を行った。

対象は新生児7名 (早期産児4名, 正期産児3名), 乳児4名であった。17-49mg/kg の CMX を静脈内投与後, 経時的に採血し, 薬物動態値を算出した。血中 CMX 濃度は高速液体クロマトグラフィーにて測定した。

その結果, 新生児の CMX 血中半減期は6.2±0.4 h (mean±S.E.) であり, 乳児の半減期 0.8±0.2h

より有意に延長していた。一方、分布容量は年齢的変動を示さなかった。また、 Cl_{CMX} は Cl_{Cr} (クレアチニクリアランス) に相関していたが、 β_2 ミクログロブリンの尿細管からの再吸収率にも正の相関を認め、尿中 β_2 ミクログロブリン濃度にも負の相関を示した。さらに、 CMX のクレアチニンに対するクリアランス比は乳児より新生児は小さく、新生児期以後 CMX の尿細管からの分泌は発達するものと考えられた。

以上、尿中 β_2 ミクログロブリン濃度は、 CMX 総クリアランスの簡便な指標となり、その濃度が $500 \mu\text{g}/\ell$ 以上では Cl_{CMX} が低下していることが予想される。

新生児における Ceftizoxime の体内動態

中村千鶴子, 猪爪 信夫, 中野 眞汎

(熊本大学病院薬剤部)

東 明正, 松田 一郎

(熊本大学医学部小児科)

池田 哲雄, 入部 兼繁

(熊本市市民病院小児科)

〔目的〕Ceftizoxime (CZX) は β -ラクタマーゼに安定で主に未変化体のまま尿中に排泄されるセフェム系抗生剤である。小児科領域で頻用されているが新生児、特に未熟児における体内動態の検討は少なく、適正投与の指標は得られていない。そこで今回、腎機能が未熟であり発達過程にある新生児における CZX の体内動態について検討を行った。

〔方法〕在胎週数28-32週の未熟児2例を含む新生児5例、乳児1例、健常成人1例に CZX を単回あるいは複数回静注後、経時的に採血し、血中ならびに尿中の薬物濃度を高速液体クロマトグラフィーにて定量し、薬物動態学的解析を行った。

〔結果・考察〕CZX 投与4時間後の血中濃度は成人では $6 \mu\text{g}/\text{ml}$ であったのに対し、生後0-5 dayの新生児では 58 ± 6.1 (Mean \pm SE) $\mu\text{g}/\text{ml}$ の高い血中濃度を維持しており CZX の投与設計には注意を要するものと思われた。

CZX の体内動態の解析を one-compartment model を用いて行った結果、生後5日以内の新生児における $t_{1/2}$ は 6.8 ± 0.9 (Mean \pm SE) h と成人の

約1.2hに対し著明に延長し、日齢、在胎週数の短い例ほど $t_{1/2}$ が長い傾向にあった。在胎週数37週の同一被験者における日齢0 dayと9 dayの $t_{1/2}$ を比較すると0 day値7.4hに対し、9 day値は3.5hと約1/2まで短くなった。在胎週数41週、日齢15dayの新生児では $t_{1/2}$ は2.5hであり、新生児の腎機能の発達が速やかであることを示唆している。

新生児の Vd 値は成人より大きい傾向にあったが、日齢、在胎週数の影響は認められなかった。CZXの Cl_{tot} 値は成人の $136 \text{ml}/\text{min}/1.73 \text{m}^2$ に対し新生児では 33 ± 9.0 (Mean \pm SE) $\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{m}^2$ と減少し、 Cl_{Cr} 値と CZX の Cl_{tot} 値の間には有意の正の相関 ($p < 0.05$) が得られた。

抗生剤の投与設計は起炎菌、感染の重症度が大きな因子であり、一概に論ずることは難しいが、生後7日以内の新生児における CZX の投与間隔は考慮する必要があると思われる。

小児における Ceftizoxime 坐剤の体内動態

古賀 達彦, 中村 秀文, 織田 慶子

川上 晃, 阪田 保隆, 富永 薫

本廣 孝, 山下 文雄

(久留米大学医学部小児科)

Ceftizoxime sodium (CZX-Na) に、吸収促進剤として直鎖脂肪酸の3% Sodium caprate (CA-Na) を加えた CZX 坐剤の小児における体内動態について検討した。CZX 125mg力価含有坐剤を6才4カ月から9歳7カ月までの患児9名に、CZX 250mg力価含有坐剤を7歳8カ月から10歳1カ月までの患児11名にそれぞれ投与して経時的に血清中濃度および尿中濃度について測定した。さらに184名に CZX 125mg力価か、250mg力価含有坐剤を1回投与し、投与5分後より39分後までに1回採血し、血清中濃度を測定した。

CZX 250mg力価含有坐剤投与の11名中1名は採血できなかったが、125mg力価、250mg力価含有坐剤投与群ともに7.5分後にすでにほとんどのケースで検出され、血清中平均最高濃度はともに投与30分後でおおの4.6、8.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を呈し、両群間に Dose response がみられた。平均半減期はそれぞれ0.67、0.79時間であった。これらは ABPC 坐剤を投与し

た場合とほぼ同様であった。1回採血の184例では、投与10分以内に坐剤の溶解物の排出か排便がなければ良好な濃度が得られた。184例中、採血時まで坐剤の排出や排便のなかった157例について、投与量を体重当たり1mg/kgに換算してみるとばらつきが少なくなり、投与20分後に最高濃度を示す傾向にあった。CZX坐剤125mgか、250mg力価含有のものをそれぞれ9、11名に投与した場合の尿中平均濃度は0～2時間が最高濃度で、投与6時間後までの尿中平均回収率はおのおの31.3、32.3%を示した。これらもABPC坐剤投与時とほぼ同様であった。以上よりCZX坐剤は、挿入後10分以上排出がなければ、良好な血清中濃度を示し、小児の細菌感染症に対して有効な薬剤と思われる。

小児における Ampicillin 坐剤の体内動態

川上 晃, 中村 秀文, 荒巻 雅史
古賀 達彦, 阪田 保隆, 富永 薫
本廣 孝, 山下 文雄

(久留米大学医学部小児科)

小児科領域では、抗生物質の投与方法は経口もしくは静注投与が一般的であるが、患児の中には、薬嫌い、嘔吐・激しい咳嗽・嚥下痛などのため、服薬ができない例や、血管確保が難しいために静注が困難な例がある。そこで、経口や静注に代わる抗生物質坐剤の出現が望まれていたところ、直腸で薬剤の吸収を促進させる作用を有する脂肪酸の一種の Sodium caprate (CA-Na) が見いだされ、Ampicillin sodium (ABPC-Na) に2% CA-Na と基剤として Witepsol H-5 を添加することによって、吸収の良好な ABPC 坐剤が出現した。

この ABPC 坐剤125mg力価含有と250mg力価含有のものを患児各5例に投与した時の平均血漿中濃度は、投与15分後に各々4.8、7.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と最高値を示し、両投与群間に Dose response がみられ、同量の ABPC 経口投与に比較し、約4倍高い濃度を示した。平均半減期についてみると、ABPC 125mg坐剤投与群と 250mg坐剤投与群はそれぞれ0.65、0.75時間で類似し、ABPC125、250mg経口投与群における平均半減期のそれぞれ1.58、1.43時間よりは短かった。ABPC 125mg坐剤投与群(4例)の投与6時間後ま

での平均尿中回収率は45.6%で、同量の経口投与群の30.8%より高率であったが、250mg坐剤投与群(5例)の平均尿中回収率は30.4%で、同量の経口投与群の29.2%に類似した。

以上の体内動態より、小児において ABPC の坐剤はその経口剤よりも速やかに吸収され、より高い血中濃度が得られ、疾患と起炎菌を考慮して選択すれば優れた臨床効果が期待できる。

小児急性白血病患者における6-メルカプトプリン の体内動態

加藤 裕久, 横山 朋正

(国立病院医療センター薬剤部)

土屋 信子, 松下 竹次, 山口 正司

(同 小児科)

千葉 寛, 石崎 高志

(同 臨床研究部・臨床薬理)

6-mercaptopurine (6-MP) の3投与量を経口投与し、6-MP の体内動態がどのように変化するかについて、小児急性白血病患者を対象に検討した。

対象は急性リンパ性白血病8例、急性骨髄性白血病と非ホジキンリンパ腫の各1例の計10例で、年齢は3.7歳から16.3歳(平均9.5歳)であった。6-MPは50、87.5及び175mg/m²を空腹時に投与した。血中6-MPの定量は、Narangらの方法を一部改良したHPLC法によった。

6-MPを単回投与した時、3群ともバラツキは大きかった。半減期の平均は0.96時間と短く、すでに報告されている0.9時間とよく一致した。KaとTmaxは投与量の違いによる有意差は認められなかったが、CmaxとAUCは投与量を増加するにしたがい有意に大きくなった。AUC及びCmaxと投与量の関係は、線形性パターンと非線形性パターンに分けられた。さらに、投与量を変更した時の血中濃度の予測性について検討した結果、全測定点中の45.9%が予測範囲に含まれるに過ぎず、投与设计の困難さが示唆された。

以上の結果、6-MPの投与量を増加させた時、6-MPのAUC及びCmaxが急激に上昇する個体の存在が示された。

また、投与量と血中濃度との間に単純な比例関係

が認められない原因は、肝での酵素系に飽和現象が起きているためと考えられた。6-MP Elixir の体内動態について検討した結果、AUCは2倍から3倍に増加し、Tmax は平均1.35時間から0.88時間に短縮され、吸収の促進が認められた。つまり、6-MP の肝での代謝過程が飽和した結果、急激に血中濃度が上昇したと考えられた。

今回の研究より非線形性の個体の存在が明らかになった。このような患児では投与量を増加させた場合、AUC 及び Cmax の急激な増加が予想されることから、血中濃度のモニタリングの必要性が強く示唆された。

小児におけるフェニトインの薬理動態学と経口投与時の問題点

平沢 恭子, 北原 久枝, 大沢真木子

福山 幸夫 (東京女子医科大学小児科)

フェニトイン (以下 PHT) の薬物動態は Michaelis-Menten 式によって表され、少量の投与量の変化が血中濃度の大きな変化をもたらすため、投与量の調節がしばしば問題となる。今回我々は年齢別、併用薬剤別に PHT の Michaelis-Menten pharmacokinetics を検討し、中毒を来した症例については pharmacokinetics の検討結果と実際投与量などを比較し、PHT 血中濃度過度上昇の原因推定を行った。

〔対象〕某社製アレピアチン顆粒剤1日2回服用中のてんかん患者69名、年齢0-26歳 (15歳以上8例を含む)、男46名、女23名、PHT 単剤服用例15名、他剤併用例54名である。

〔方法〕採血は、PHT 投与開始後または投与量変更後2週間以上経過した時点で朝服用後2-4時間に施行し、ダイナボット社製 TDX にて蛍光偏光免疫法で測定した。これらの値を用い、Luddenらの方法により、最大消失速度 Vmax、Michaelis 定数kmを算出した。また高 PHT 血中濃度を認めた症例については、中毒症状出現時の投与量と、retrospective に算出した Vmax、kmとを比較検討し、PHT 血中濃度上昇の原因を推定した。

〔結果〕Ludden らの方法による各個人での投与量-投与量/血中濃度比関係は、相関係数 $r = -0.88$ と良好な相関を認め、一定の採血条件下の2点の異

なる投与量における血中濃度さえ得られれば、個人の Vmax、km の算出は容易と思われた。従来の報告と同様、Vmax と年齢との間に $V_{max} = 11.3 - 0.31 \times (\text{age})$ ($r = -0.451$, $p < 0.01$) の関係を認めた。kmは年齢、各併用薬剤の種類別において特に一定の傾向は認めなかったが、併用薬剤数が多いほどkmが大きかった。中毒症例ではkmがやや大きく、また、Vmax とほぼ同量またはそれ以上の量の投与が行われており、km、Vmax を予め算出し、その値に基づいて投与量を調節すれば中毒の防止が可能であったと思われた。また、carbamazepine によるkm、Vmax の減少、phenobarbital によるkmの上昇によると思われる中毒症例が認められ、注意を要すると思われた。

静注用アスピリンを用いて決定したサリチル酸のみかけの飽和動態パラメーター

伊藤 真也, 土田 晃, 岡 隆治

吉岡 一 (旭川医科大学小児科)

〔目的〕

川崎病の治療におけるアスピリン (ASA) の役割の一つは抗炎症作用である。しかし本症急性期には経口 ASA の吸収が悪く抗炎症血中濃度に達しにくい。ASA の治療効果ははっきりしない理由はここにあると考えられる。経口にかわり静注投与も試みられているが適正投与量が未決定である。そこで静注用 ASA を用い、サリチル酸 (SA) の薬物動態パラメーターを決定し SA の抗炎症血中濃度を得る ASA 投与量を推定することを目的として本研究をおこなった。

〔対象と方法〕

6名の急性期川崎病患児を対象に ASA 55.2mg/kg/day を4回にわけて点滴静注した。4日目に SA 血清濃度を HPLC で測定した。投与量を半減後同様に測定し、これらの結果から SA のみかけの最大排泄速度 (Vmax) および Michaelis 定数 (km) を算出し、200 μ g/ml の SA 濃度を得るための ASA 投与量を推定した。

〔結果と考察〕

SA のみかけの Vmax は 69.1 ± 27.1 mg/kg/day、みかけのkmは 27.1 ± 23.8 μ g/ml であった (いずれも

平均±SD)。これらみかけのパラメーターから、SA 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の血中濃度を得るためのASA投与量は平均97.7mg/kg/day (71.7~128.4mg/kg/day)と推定された。しかし一律にこの量を投与するとSAの飽和動態パラメーターの個人差のために中毒例の発生が懸念される。従って治療早期に抗炎症血中濃度を得るためには70~80mg/kg/dayのASA静注投与から開始し血中濃度測定の結果と患児の反応に注意しながら10~20%ずつ増量を計るべきであろう。

[文献]

Levy G et al : Clin Pharmacol Ther 1972 ; 13 : 258—68.
Koren G et al : J Pediatr 1984 ; 105 : 991—5.

アスピリン継続投与中の川崎病患児におけるサリチル酸血中濃度の個人内変動

伊藤 真也, 土田 晃, 岡 隆治
吉岡 一 (旭川医科大学小児科)

[目的]

川崎病急性期には経口アスピリン(ASA)の吸収が悪く、それが疾患の回復につれて改善するといわれる。従って経口ASA療法では回復期にサリチル酸(SA)血中濃度が上昇することに注意が向けられている。また本症の急性期にはSAの腎クリアランスが増加しており、回復期にはそれが半減する事が最近報告された¹⁾。静注ASA療法ではこれがSA血中濃度の個人内変動の要因となって、回復期にSA血中濃度が上昇する可能性がある。そこで投与経路別にSA血中濃度の個人内変動とその要因について検討した。

[対象と方法]

急性期川崎病患児7名を対象にした。A群(ASA 100mg/kg/day 経口)2例, B群(ASA 50mg/kg/day 経口)2例, C群(ASA 55mg/kg/day 静注)3例の各群で、治療開始後4日目と8~16日目に投与量を一定に保ったままでSA血中濃度(C_{ss})を測定した。

[結果と考察]

A群は+336%, +245%といずれもC_{ss}は上昇した。B群は1例がほぼ不変, 他の1例が+142%の上昇率を示した。一方, C群は3例とも-18~-62

%の減少率を示した。各例で血清アルブミン値の推移をみると、全例急性期早期に低く、疾患の回復につれ上昇傾向を示していた。

静注例の結果から考えると、SAの代謝排泄は投与を継続することにより促進されると推測される。これは成人の関節リウマチで得られた結果と同様で、血清アルブミン値の推移からは説明できない。

川崎病におけるSA血中濃度の個人内変動はASA吸収の改善ならびにSA代謝排泄の促進という拮抗する二つの要因に依存していると考えられる。

[文献]

1. Koren G et al : J Pediatr 1988 ; 112:663—7.

血清中オキサトミド濃度の迅速測定法と小児患者におけるオキサトミドの体内動態

藤井 淳子, 猪爪 信夫, 中野 眞汎
(熊本大学医学部附属病院薬剤部)

東 明正, 松金 郁郎, 松田 一郎
(同 小児科)

須藤 良久, 高畑 靖世

(化学品検査協会)

オキサトミドは、新しい抗アレルギー薬の一つであるが、その体内動態についてはほとんど報告されていない。今回私達は簡便かつ迅速なオキサトミドの液体クロマトグラフィーによる定量法を開発し、数名の小児患者におけるオキサトミドの血中濃度を測定したので報告する。定量法は、血清蛋白除去前処理カラムL-1180を用いたカラムスイッチング法により血清を直接液体クロマトグラフに注入し蛍光検出器を用いて測定した。液体クロマトグラフの条件として、まず蛋白質を除去する前処理条件は、移動相0.01M酢酸アンモニウムを流速1.5ml/minで流し、血清300 μL を注入すると血清タンパクはドレインに排出される。分析条件は、6分後分析系の流路にスイッチングし0.01M酢酸アンモニウム:メタノール=20:80の移動相を流速0.8ml/minで流すとODSに保持されていたオキサトミドが分析カラムに導入される。

以上の定量法で測定した結果、オキサトミドの濃度2~100ng/mlにおいてよい相関がえられました。

また、5, 20, 40ng/mlの各濃度における日内変動係数は、10.5, 2.1, 2.3%, 日間変動係数は、10.1, 10.5, 5.5% となった。そこで小児患者にオキサトミドを投与後採血し血中濃度を測定した。まず2名のアトピー性皮膚炎患者にオキサトミドを1mg/kgで投与後、AUC は19および10ng・h/ml, tmax が3時間, Cmax が4.8および2.2ng/ml 半減期が約6時間となった。さらに1日2回オキサトミドを服用している4名の喘息およびアトピー性皮膚炎の患者における定常状態での Cmin は1~3 ng/ml という結果となった。

先に報告されている30mg錠1日2回投与後の成人での定常状態における Cmin は20~30ng/mlであったということより、今回の小児における血中濃度は低い値であると考えられる。

新生児ハロペリドール中毒の1例

都 もと子, 宮沢 広文

(国立病院医療センター小児科)

箕浦 茂樹 (同 産婦人科)

垣田 康秀 (同 精神科)

精神病など長期に投薬が必要な母親においては、その薬が胎児や母乳栄養における新生児に影響する可能性がある。向精神薬についてはそのような報告は少なく、妊婦への向精神薬投与の指標ははっきりしていない。

今回我々は、妊娠8ヶ月から精神分裂病にてハロペリドールによる治療をうけて出生した児を経験し、母子のハロペリドール血中濃度、母乳中濃度及び患児の経過を追ったので報告した。

母は昭和58年発症の精神分裂病で、妊娠5ヶ月まで妊娠に気づかれずに治療をうけていたが、妊娠と診断されてからは休業していた。妊娠8ヶ月より病状悪化のため向精神薬の投与をうけていた。分娩14日前からハロペリドール12mg/day経口投与となり、分娩前日にはさらに病状悪化のためハロペリドール5mgの筋注、分娩5時間前から持続静注にて約6mgのハロペリドールの投与を受けた。

患児は正常正期産、Apgar score 9点、3280gにて出生したが、出生直後よりrigidity, irritability, 著名な発汗、多呼吸、肢位異常があり、四肢の協調

運動は認められなかった。患児は人工栄養で保育されたが、発汗は3週間、rigidityは1週間ほど続いた。しかし、7ヶ月現在では成長、発達は正常である。

出生直後の患児のハロペリドール血中濃度は13.1ng/mlでハロペリドールの副作用をおこすとされる血中濃度にあてはまるが、生後2週間でも0.4ng/ml検出されていた。また、生後5日で母乳100mlを与えたところ、患児の血中濃度は前日より高くなっていたが、症状に変化はなかった。なお、初乳中濃度(1日蓄乳中)は24.4ng/mlで、同一日の母体血中濃度12.3ng/mlより高く、母乳投与には注意が必要であると思われる。

小児の心不全に対するエナラプリールの効果

瀬口 正史, 中沢 誠, 高尾 篤良

(東京女子医科大学心研小児科)

平山 健二

(和歌山医科大学医学部小児科)

心不全を有する小児にアンギオテンシン1変換酵素阻害剤(ACE阻害剤)のEnalaprilを経口投与して、その薬理学的及び心行動態的效果を調べた。〔対象と方法〕

対象は生後1ヶ月から17歳の心不全を有する30例の小児である。これら30例を3群に分けた。I群: 僧帽弁あるいは大動脈弁の逆流のあるもの、II群: 拡張型心筋症、III群: うっ血性心不全のある乳児心室中隔欠損症である。方法はEnalapril投与後の血中diacid体濃度、血中reninとangiotensinIIの変化、心拍数と血圧の推移、及び心エコー検査による心機能の変化を調べた。

〔結果〕

- 1) 血中diacid体はEnalapril内服後2時間で $11.0 \pm 3.5 \text{ ng/ml}$ (m±S.D.)であった。血中reninは 22 ± 6 から 35 ± 6 に上昇し、angiotensinIIは 96 ± 16 から 57 ± 10 に低下した。
- 2) 心拍数はII群において 112 ± 14 から 96 ± 10 に有意に低下していたが、他の2群では変化がなかった。収縮期血圧はII群で 110 ± 2 から 104 ± 4 、III群で 92 ± 3 から $84 \pm 3 \text{ mmHg}$ へ有意に低下したが、I群では変化がなかった。

3) 左室拡張末期径はI群で有意に減少し、 39 ± 5 mmから 37 ± 5 mmとなった。左室円周短縮速度はII群で有意に増加しており、 0.114 ± 0.04 から 0.142 ± 0.04 となった。しかし他の2群では変化がなかった。左室収縮速度はII群で 0.46 ± 0.06 から 0.39 ± 0.05 へと有意に改善していた。他の2群では変化がなかった。

4) Enalapril を中止せざるをえないような副作用はみられなかった。しかし、I群とII群の1例ずつで、スピロラクトンの併用によると思われる高カリウム血症を認めた。

〔考察〕

1) Enalapril は心不全のある拡張型心筋症と系統動脈側の弁逆流に有効であった。

2) 体重あたりの投与量は血中 diacid 体の上昇からして 0.2mg/kg 以上が必要かもしれない。

3) 投与後の血圧と血清電解質の変化に注意が必要である。

新生児期のジゴキシン体クリアランスと血清 β_2 ミクログロブリンの関連について

福田 郁江, 伊藤 真也, 土田 晃
岡 隆治, 吉岡 一

(旭川医科大学小児科)

〔目的〕以前我々は新生児期のジゴキシン体クリアランス (CLdig/F) と腎機能の指標との関連について retrospective に検討した。

その結果、腎機能各指標のうち血清 β_2 ミクログロブリン ($s\beta_2\text{MG}$) との良好な相関関係を得た。今回は経口群と静注群にわけて prospective に検討した。

〔方法〕ジゴキシン維持投与をうけた新生児及び乳児40例 (静注11例, 経口29例) を対象とした。腎機能の指標として $s\beta_2\text{MG}$ 、血清クレアチニン (Cr)、血中尿素窒素 (BUN) を調べた。採血時間は経口群は投与開始10日目以降の内服7-12時間後、静注群は約 $7\mu\text{g/kg}$ の初回負荷後12時間から維持投与にうつり、4日目以降の内服7-12時間後採血した。血清ジゴキシン濃度 (C_{ss}) は TDX で測定した。CLdig/F は次式より求めた; $\text{CLdig/F} = \text{Dose/Css}$ 。 $P < 0.05$ を有意として各指標間の相関係数を求めた。

〔結果〕経口群は $s\beta_2\text{MG}$ が CLdig/F と F/CLdig に対し、 $r = -0.57$ 及び $r = 0.62$ と有意な相関を示した。Cr と BUN は F/CLdig に対し $r = 0.51$ 及び $r = 0.58$ の相関を示した。静注群は $s\beta_2\text{MG}$ が CLdig/F とその逆数に対し $r = -0.65$ 及び $r = 0.83$ と最も強い相関を示した。BUN は F/CLdig に対し $r = 0.73$ と相関を示したが、Crは有意な相関を示さなかった。

〔考案〕腎機能の指標3項目のうち $s\beta_2\text{MG}$ が最も強く相関を示した。特に静注群での相関が強く、この群の日齢が平均14日と若いことも考慮するとジゴキシン体クリアランスの個人差の大きい早期新生児期の投与量決定の指標として $s\beta_2\text{MG}$ は有用であると思われた。今後、臨床応用に向けてさらに検討していきたい。

ビリルビンのヒト血清アルブミンからの遊離作用を有する薬剤の光照射におけるビリルビンの光化学変化への影響

伊藤 進, 今井 正, 國方 徹也
橋本 政樹, 安藤美智子, 大西 鐘壽
(香川医科大学小児科)
磯部 健一 (同 母子センター)

ビリルビンとヒト血清アルブミン (HSA) のモル比を変化させた複合体溶液への光照射において HSA に対して結合の弱い部位 (2nd class の binding site) に結合しているビリルビンほど構造異性体である (EZ)-cyclobilirubin を多く生成し、逆に親和性の強い結合部位 (1st class の binding site) のビリルビンは立体異性体である (ZE)-bilirubin を多く生成することを既に報告した (Biochem J 257:711, '89)。この実験結果を基にして mefenamate, bucolome, sulfisoxazole 等のビリルビンの遊離作用を有する displacer を用いて光照射し、ビリルビンの光異性体の生成を in vitro で検討し興味ある成績が得られたので報告する。

〔方法〕ビリルビン/HSA (ビリルビン 10mg/dl , HSA 2g/dl) に mefenamate, bucolome, sulfisoxazole のいずれかを 0.05NNaOH で溶解し各々 1mM の最終濃度となる様に加えた。なお control には同量の 0.05NNaOH を加えた。その溶液の吸収スペク

トル, 総ビリルビン濃度, glucose oxidase-peroxidase 法による unbound bilirubin 濃度を測定すると共に, blue-white lamp (4本)で照射し5, 10, 15分後の光異性体の生成を検討した。

〔結果及び考案〕 unbound bilirubin 濃度は, mefenamate が一番高く, 次いで sulfisoxazole, bucolome, control の順であった。照射後の (ZE)-bilirubin の生成は, bucolome と mefenamate は control よりやや多く, sulfisoxazole は最も少なかった。一方 (EZ)-cyclobilirubin の生成は sulfisoxazole が一番多く, mefenamate, control, bucolome の順に少なくなり, それは510nmにおける吸光度の大きさと一致した。以上, ビリルビンの HSA からの遊離作用のある薬剤は, 単に同一機序でアルブミンとの結合を弱めるのではなくビリルビンの立体構造を種々変化させそのアルブミンとの結合状態に影響していると考えられる。

ビリルビンのヒト血清アルブミンからの displacement 作用の in vitro の検討

伊藤 進, 高橋 眞弓, 石井 禎郎

Alexander O. Tuazon, 大西 鐘壽

(香川医科大学小児科)

福崎 良, 磯部 健一

(同 母子センター)

ビリルビンのヒト血清アルブミン (HSA) からの displacement 作用を持つ薬剤を見出すために bilirubin oxidase (Takara) を用いた方法を検討すると共に, 更に最終的な確定法の一つとして赤血球膜吸着ビリルビンによる方法の妥当性を検討した。

〔方法〕

1) Bilirubin oxidase (Takara) による検討: ビリルビン・HSA (ビリルビン10mg/dl, HSA 2g/dl) の複合体溶液に各々の薬剤が1mM になるように添加し, その溶液25 μ lを0.1M phosphate buffer 1mlに加え, それに bilirubin oxidase を2.5U 加えOD_{460nm}の減少の半減期を求め, これによりビリルビンの消失率 (K) を算出した。

2) 赤血球膜吸着ビリルビンによる検討: 一定量の成人赤血球浮遊液にビリルビン・HSAの複合体溶液 (ビリルビン20mg/dl, HSA3g/dl) を加え孵置後, 一

定量の Na-salicylate, mefenamate, latamoxef

(LMOX) のいずれかを加え, 孵置後, 赤血球膜吸着ビリルビン濃度を測定した。

〔結果及び考案〕

1) Bilirubin oxidase 法による検討: LMOX, Na-salicylate, mefenamate 等について検討し, 船戸らの glucose oxidase-peroxidase 法と同様の傾向を示す結果を得た。よって, この方法は第一次のスクリーニング法として簡便で効率の良い方法と考えられる。

2) 赤血球膜吸着ビリルビン濃度の検討: この方法により Na-salicylate と比較して, mefenamate は非常に強い displacement 作用があるが LMOX は殆どないことが証明された。この LMOX における違いの原因は, LMOX が過酸化水素と peroxidase によりラジカルに変化し易い構造を持つことに起因すると考えられる。よって, この displacement 作用の有無を in vitro において確定する手段としてビリルビンの物理化学的性質による再分布を利用した, 原理的に false positive の出難い, 赤血球膜吸着ビリルビンによる測定を Na-salicylate との比較において検討することが必要であると結論される。