

発達薬理・薬物治療研究会雑誌

第4巻 第1号

平成3年9月

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 4 No. 1

September 1991

総説			
小児への薬物投与と TDM	奥村 勝彦	1	
原著			
妊婦の薬物摂取の現状	吉岡 一・他	7	
第17回発達薬理・薬物治療研究会抄録			
授乳期母親の薬剤服用に関する意識と実態	東 明正・他	14	
医薬品情報としての小児薬用量調査	有森 和彦・他	16	
小児における体内動態からみた薬物分類と投与設計	中野 真汎・他	18	
未熟児動脈管開存症に対するメフェナム酸坐剤投与の薬物動態学的検討	上谷 良行・他	21	
小児白血病患者における 6-メルカプトプリン の dose-dependent pharmacokinetics	千葉 寛・他	24	
若年性関節リウマチに対するメソトレキセート (MTX) の血中動態と有効治療域の検討	向平 暁子・他	27	
小児におけるジソピラミド光学異性体の総及び遊離薬物の体内動態	中村 秀文・他	28	
小児および新生児における Aztreonam の体内動態	吉永陽一郎・他	31	
長期マグネシウム剤投与と重身児におけるミネラル動態について	松倉 誠・他	35	
バファリン®投与後、急激に発症し、ライ症候群として紹介された15歳男児オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 — 小児薬理と先天性代謝異常 —	吉田 一郎・他	36	
小児におけるゾニサミド血中濃度の検討	藤井 淳子・他	39	
定常状態におけるゾニサミド (ZNS) の体内動態の検討	熊谷 昇・他	41	
West 症候群およびその類縁疾患に対するビタミン B ₆ 大量・ACTH 少量併用療法	詫間 由一・他	44	
Sodium valproate の併用が carbamazepine および carbamazepine-10, 11-epoxide の遊離型血中濃度におよぼす影響ならびにその臨床的意義	白井 宏幸・他	47	
Carbamazepine の体内動態 — 第二次代謝物 10, 11-dihydroxycarbamazepine の血中濃度の動向 —	砂押 涉・他	49	
小児へのバルプロ酸投与をめぐる二、三の問題 — 主に時間薬物動態学的研究について	吉山 友二・他	52	
血管平滑筋収縮における筋小胞体の役割の発達による変化	瀬口 正史・他	55	
小児髄膜炎治療における抗生物質併用療法の時間薬理学的研究 — ラットの基礎的研究 —	小林 輝明・他	57	
発達薬理・薬物治療研究会会則		60	
発達薬理・薬物治療研究会雑誌投稿規定		61	
編集後記		63	

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

小児への薬物投与と TDM

奥村 勝彦

神戸大学医学部附属病院薬剤部

現在我が国では医薬品の使用が諸外国に比べて多く、その副作用、それによる医療費の高騰などが社会問題となっている。その中で特に小児への薬物投与を有効かつ安全に行うには、慎重な投与計画と投与後の観察が重要である。小児への薬物投与計画は従来から経験的に多くの投与式が提唱され、種々の条件のもと臨床的に使用されてきたが、最近、統計的手法を用いる新しい試みもあり、科学的再検討を必要とする時期にきていると思われる。

今回はそれらについて簡単に説明したい。

1. 従来からの小児薬物投与量

表1は松田らが従来からの代表的投与式を整理したものであるが、年齢、体重、体表面積を基準して設定されている。

体重を基準としたのでは、体重当りの肝重量が成

長と共に低下するので、薬物によっては体重当りの投与量を同じにしておく、血中濃度は成長と共に上昇する(図1)。従って成長に合わせて投与量を下げなければ血中濃度を治療域に保てないことになる。抗てんかん薬のように代謝を受けやすい薬物に関してはこのようなケースが多く、最近では体表面積を基準にした投与式が普及している。最近の臨床現場からの反応はこの体表面積をもとにした投与量の調節をおおむね支持しているようであるが、必ずしも科学的根拠があるわけではない。また、未熟児、新生児に関しては全く手探りの状況であり、今後、より科学的根拠を備えることが要求されることとなる。

表1 小児の薬物投与量

	体重 (kg)	体表面積 (m ²)	体重1kg あたりの 体表面積	Augsberger の式 (mg/kg)	Young の式 (mg/kg)	Fried の式 (mg/kg)	Ivány & Dinner の式 (mg/kg)	Leach & Wood による投与量 (mg/kg)	おもな薬物の薬物 動態による投与量* (mg/kg)
新生児	3	0.2	2.5			0.14	2.4		0.3~0.5
3か月	6	0.3	1.9			0.4	1.8	2	1 ~1.5
1歳	10	0.45	1.7	1.6	(0.50)	0.5	1.6	2	1.7~2.2
6歳	20	0.8	1.5	1.4	1.08		1.6	1.5	1.6~1.9
12歳	40	1.30	1.2	1.1	0.81		1.1	1.25	1 ~1.4
15歳	50	1.50	1.1	1.1	0.72		1.2	1	1
成人	65	1.7	1.0	1.0	1.0		1.0	1	1

Augsberger: $\frac{\text{年齢} \times 4 + 20}{100} \times \text{成人量}$ (1歳以上)

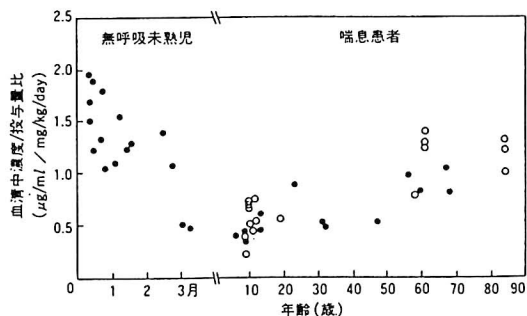
Young: $\frac{\text{年齢}}{\text{年齢} + 12} \times \text{成人量}$ (2歳以上)

Fried: $\frac{\text{月齢}}{150} \times \text{成人量}$ (1歳未満)

Ivány & Dinner: $\frac{\text{体重} \times 2 + 5}{100} \times \text{成人量}$ (5歳以下)
 $\frac{\text{体重} + 30}{100} \times \text{成人量}$ (6歳以上, 体重20kg以上)

* テオフィリン、フェニトイン、フェノバルール¹⁰、ジゴキシンなどの薬物動態値(クリアランス)から算出したもの。抗菌薬のように半減期が短く、乳児~成人であまりかわらない場合は、分布容量(V_d)に比例して投与する。

(松田一郎, 東明正: 小児の薬物投与量, 日薬師会誌, 38: 431, 1986)



テオフィリン製剤を服用中の無呼吸未熟児(7人)および喘息患者(小児8人, 成人13人)におけるテオフィリンの血中濃度/投与量比の加齢に伴う変化。血中テオフィリン濃度は、最終服用8~15時間値。
●: アミノフィリン, コリンテオフィリン製剤服用患者
○: 徐放剤服用患者

図1 テオフィリン血中濃度の加齢による変化

2. population pharmacokinetics を用いた小児薬物投与量の推定

従来の経験的投与量を科学的に裏付けるための1法として治療を受けようとする患者のグループ、すなわち、母集団の薬物血中濃度から統計学的に小児投与量を推定する方法が最近開発されたので紹介したい。

一般に薬物の血中濃度はある時点での薬効、毒性、あるいはノンコンプライアンスを推定し、薬物療法の精密化を計るために利用されている。勿論この場合、薬物の薬効、毒性が血中濃度と相関することが前提であり、多くの薬物について実証されていることは周知のとおりである。

ただ、これらのデータも少数であれば、個人の薬物投与計画の改善に利用されるのみであるが、データを蓄積し、population pharmacokinetics を利用すれば、ある集団の薬物体内動態の特性を統計学的に推定することができる。このある集団(母集団)における薬物体内動態の特性が求められると、投与計画が立てられる。すなわちその集団の投与量が決定できることになる。言い換えると小児のある集団の薬物血中濃度を population pharmacokinetics により解析すれば、その集団の小児投与量を推定することが可能である。

そこで、まず、population pharmacokinetics について簡単に説明する。

カリフォルニア大学の Sheiner, Beal により医学

分野へ導入された population pharmacokinetics は一言で現わすと「多数の患者を対象として、薬物体内動態に関する特性を明らかにする」となる。すなわち、ある患者の血中濃度を年齢とかクレアチニンクリアランスのような因子で規制される部分(固定効果: Fixed Effect という)とその他の未知の部分(変量効果: Random Effect といい、個体内変動、個体間変動として現される)にわけ、それぞれの値を多数の患者の比較的ランダムな血中濃度値を用いて同時に解析しようとするものである。

例えば排泄速度定数 K_e が年齢 AGE に比例するとすれば、

$$K_e = \theta_1 AGE + \theta_2 + \eta$$

但し、 θ_1, θ_2 : 固定効果を現すパラメータ

となり、血中濃度 C は一次吸収 1-compartment model で近似している場合、 K_e, V_d, K_a などの関数となるから

$$C = F(\theta_1, \theta_2, AGE, \eta, V_d,$$

$$K_a, \dots) + \epsilon$$

但し、 η, ϵ : 変量効果を現すパラメータ

で現される。

従って、 θ_1, θ_2 が有意な値として決れば、 K_e 、さらには血中濃度に対する年齢の影響が推定できることになる。

細かい手法についてバルプロ酸、カルバマゼピンを例にとり説明する。

A) バルプロ酸

全国 36 病院の 194 名の患者から得られたバルプロ酸投与後の血中濃度測定点 739 について解析した。患者母集団の年齢分布は図 2 のようになりにかなり広いが、15 歳未満の患者が全体の 60% を占める比較的小児患者の多い母集団であり、小児投与量の推定には適している。

患者一人当りの平均採血点数は 3.8 で、それぞれの血中濃度を経時的にプロットしたのが、図 3 である。全採血点の 48% がバルプロ酸の有効血中濃度とされる 50-100 $\mu\text{g/ml}$ に入っている。

バルプロ酸の pharmacokinetics を一次吸収 1-

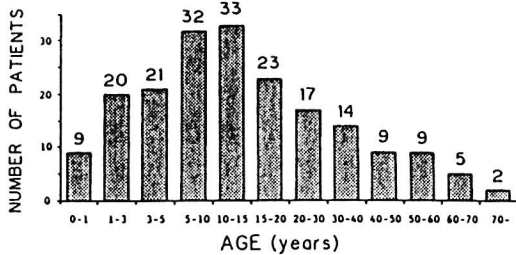


図2 患者母集団の年齢分布 (バルプロ酸)

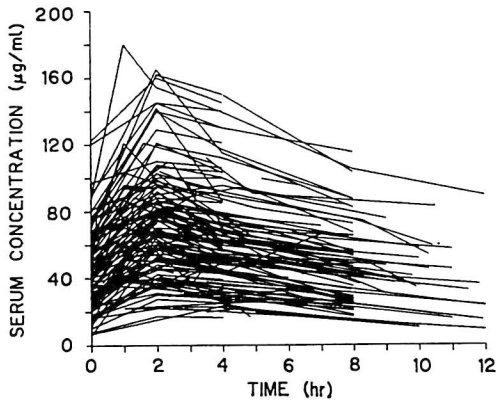


図3 Serum Concentration vs. Time Course of Valproic Acid for 194 Patients

compartment model に近似し、薬物動態パラメータを吸収速度定数 K_a 、消失速度定数 K_e 、みかけの分布容積 V_d/F (但し、バルプロ酸の吸収は良好なので $F=1$ と仮定できる)の3種とする。従来の経験から吸収は年齢によりあまり変化しないが、代謝、排泄のパラメータである K_e は年齢と共に変化することが予想される。年齢の変化に伴う K_e の変動について多くのモデルが考えられるが、図4のように4種のモデルに絞り、その妥当性を検討した。

モデルの選択に関しては原則 try and error であるから、年齢との関係は比例関係でも指数関係でも良い。

モデル (I) は0歳から12歳まで年齢と共に直線的变化し、12歳以上は K_e が一定というモデルである。

ここで K_{ej} は年齢が AGE_j である患者における標準的な消失速度定数、 K_{e0} は標準的な0歳児におけ

$$\begin{aligned}
 \text{モデル (I)} \quad \hat{K}_{ej} &= \begin{cases} K_{e0}(1 - \theta_1 \cdot AGE_j) & (AGE_j < 12) \\ K_{e0}(1 - \theta_1 \cdot 12) & (AGE_j \geq 12) \end{cases} \\
 \text{モデル (II)} \quad \hat{K}_{ej} &= \begin{cases} K_{e0}(1 - \theta_2 \cdot AGE_j) & (AGE_j < 15) \\ K_{e0}(1 - \theta_2 \cdot 15) & (AGE_j \geq 15) \end{cases} \\
 \text{モデル (III)} \quad \hat{K}_{ej} &= \begin{cases} K_{ep} & (AGE_j < 12) \\ K_{ep} \cdot \theta_3 & (AGE_j \geq 12) \end{cases} \\
 \text{モデル (IV)} \quad \hat{K}_{ej} &= \begin{cases} K_{e0}(1 - \theta_1 \cdot AGE_j) & (AGE_j < 12) \\ K_{e0}(1 - \theta_1 \cdot 12 + \theta_4(AGE_j - 12)) & (AGE_j \geq 12) \end{cases}
 \end{aligned}$$

図4 K_e に対する年齢の影響

る速度定数を示す。

モデル (II) では小児と成人の年齢の境界を15歳と仮定する。つまり、15歳までは年齢と共に変化し、15歳以上では一定というモデルである。

モデル (III) では K_e の年齢に対する直線回帰を考えず、12歳で小児と成人を区別し、それぞれのグループ内で K_e は一定と仮定する。ここで K_{ep} は小児患者群における平均消失速度定数を現わす。

モデル (IV) は12歳 (あるいは15歳) 以上の成人においても K_e の年齢に対する直線回帰があるモデルである。

この年齢の影響の他、抗てんかん薬の場合は併用が K_e に影響を及ぼすので、次のモデルで検討した。

$$K_{ej} = K_e(1 + \theta_5 \cdot P_j)$$

ここで P_j は患者 j が他の抗てんかん薬を併用していれば1、さもなければ0をとるカテゴリ変数であり、 θ_5 がその影響の程度を現わすパラメータである。

この K_e の他の K_a 、 V_d については影響因子を種々想定してモデルを解析したが、有意な影響因子は認められなかった。

以上の K_e 、 K_a 、 V_d に個体間変動を加味し、測定値に残差変動を加えて population pharmacokinetics 解析プログラム NONMEM によって解析した結果および X^2 検定により判定した結果が表2である。

このプログラムは目的関数 (OBJ) が最小になるようパラメータを推定する。

θ_1 はNONMEMにより0.0342と推定され、そのときのOBJの値は4079.062である。これに対して、 $\theta_1=0$ と固定した reduced model (すなわち年齢の影響を考えないモデル) ではOBJの値が4140.720となり、その差61.658が自由度1の X^2 分布すること

から、危険率 0.5%以下で $\theta_1=0$ という仮設が棄却される。同様に θ_2, θ_3 も 0.5%の危険率で有意なパラメータとなり、モデル (I), (II), (III) のいずれを用いた場合でも小児と成人の K_e に有意な差のあることが明らかである。これら3種のモデル間の比較ではモデル (I) のOBJが最小値を示すのでこのモデルが最適と考えられる。 θ_1 として正の値が得られたことから、生後より12歳までは年齢と共に代謝速度定数が低下していくと推論される。一方、12歳以上の成人ではモデル (IV) の θ_4 が有意なパラメータでなく年齢との相関はないことから、成人ではすべて

の年齢層を通じて一定の K_e であると推論できる。

また、 θ_3 が 0.272 と推定されたことから、併用したフェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピンによる代謝誘導が統計的にも明らかである。

以上の結果を総合して各母集団パラメータを表にしたのが表3である。これらの母集団パラメータは我が国で全国的に集計した最初のものであるが、明瞭に年齢の影響、特に小児での影響を示している。投与量は希望する血中濃度にも、 K_e にも比例する訳だから、表3の K_e 値は小児投与量を決定する上で有用な値である。勿論、パソコンに希望の血中濃度を

表2 Influences of Various Factors

Parameters	Reduced model ^a		Full model ^b		l. l. d. ^d	p value
	Hypothesised value	OBJ ^c	NONMEM estimate	OBJ		
θ_1	0	4,140.720	0.0342	4,079.062	61.658	$p < 0.005$
θ_2	0	4,140.720	0.0259	4,087.468	53.252	$p < 0.005$
θ_3	1	4,140.720	0.781	4,112.243	28.477	$p < 0.005$
θ_4	0	4,079.062	0.00060	4,078.742	0.320	N. S.
θ_5	0	4,109.669	0.272	4,079.062	30.607	$p < 0.005$

a One of thetas was constrained to be a hypothesised value.

b All parameters were included and estimated.

c Value of objective function estimated by NONMEM.

d log likelihood difference.

表3 Final Estimates for the Population Pharmacokinetic Parameters of VPA in Japanese Patients

Population mean parameters		
$K_e =$	Adults (Age ≥ 12)	monotherapy : $K_e = 0.0433$ (h^{-1}) $T_{1/2} = 16.0$ (h) combination : $K_e = 0.0551$ (h^{-1}) $T_{1/2} = 13.6$ (h)
	Children (Age < 12)	monotherapy : $K_e = 0.0734 - 0.00251 \cdot \text{Age}$ (h^{-1}) $T_{1/2} = 9.4 \sim 16.0$ (h) ^a
		combination : $K_e = 0.0934 - 0.00319 \cdot \text{Age}$ (h^{-1}) $T_{1/2} = 7.4 \sim 13.6$ (h) ^a
	$K_a = 1.92$ (h^{-1})	
$V_d/F = 0.254$ (l/kg)		
Interindividual variability		
$\omega K_e = 21.8$ (% , C. V.)		
$\omega K_a = 120$ (% , C. V.)		
$\omega V_d/F = 31.2$ (% , C. V.)		
Residual variability		
$\sigma = 5.0$ ($\mu g/ml$, S. D.)		

a Elimination half-life was calculated in the range from zero through 12 years old.

b Combination therapy with phenytoin and/or phenobarbital and/or carbamazepine.

入力すればすぐ投与量が求められるし、投与後の血中濃度の時間的推移も推定できる。また、患者について一点でも血中濃度の測定値があればベジアン法を用いることにより、より正確な投与量を決めることができる。

表3の結果では12歳が小児と成人の境界となったが、母集団をさらに大きくすれば変動する可能性もあり、今後さらにデータを蓄積することが必要であろう。

B) カルバマゼピン

全国32病院の患者122名の総採血点数432(一人あたりの平均採血点数は3.5)についてバルプロ酸と同様の解析を行った。患者母集団の年齢分布は図5に示すように30歳代にピークはあるが、15歳未満の小児患者は全体の53%を占め、小児と成人の比率はほぼ同等と考えられる。また、カルバマゼピン単独投与は21%と少なく、79%は他の抗てんかん薬を併用していた。これらのデータに影響因子として年齢と抗てんかん薬併用を加味したモデルを種々当てはめ、NONMEMによるパラメータの計算およびその有意性の検定を行った。その結果をもとに各母集団パラメータの最終値を整理したのが表4である。

K_e に対する年齢の影響は全年齢域にわたって認められるが、15歳を境界として変化する傾向が明らかである。すなわち0歳から15歳までは加齢と共に K_e は顕著に低下するが、15歳以上では K_e の低下が僅かである。また、 K_d に対する年齢の影響についても検討したが、ほとんど無視できるものであった。従って、 K_e の年齢による変動を考慮すれば、小児投与量をかなり正確に推定できるであろう。

一方、抗てんかん薬併用の影響はフェノバルビタール(PB)、フェニトイン(PHT)では顕著で約50% K_e を上昇させるが、バルプロ酸では影響がない。

以上のように population pharmacokinetics を利

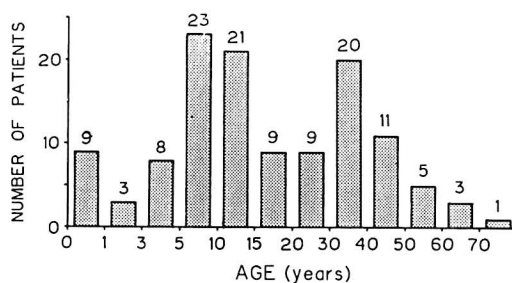


図5 患者母集団の年齢分布 (カルバマゼピン)

表4 Final Estimates for the Population Pharmacokinetic Parameters of Carbamazepine in Japanese Patients

Population mean parameters		
$K_e =$	Adults (Age ≥ 15)	mono/+VPA : $K_e = 0.0363 - 0.000188 \cdot \text{Age} \text{ (hr}^{-1}\text{)}$ $T_{1/2} = 20.7 \sim 32.6 \text{ (hr)}^{a)}$ +PB/+PHT : $K_e = 0.0548 - 0.000284 \cdot \text{Age} \text{ (hr}^{-1}\text{)}$ $T_{1/2} = 13.7 \sim 21.6 \text{ (hr)}^{a)}$
	Children (Age < 15)	mono/+VPA : $K_e = 0.0618 - 0.00189 \cdot \text{Age} \text{ (hr}^{-1}\text{)}$ $T_{1/2} = 11.2 \sim 20.7 \text{ (hr)}^{b)}$ +PB/+PHT : $K_e = 0.0933 - 0.00285 \cdot \text{Age} \text{ (hr}^{-1}\text{)}$ $T_{1/2} = 7.4 \sim 13.7 \text{ (hr)}^{b)}$
	$K_a = 1.23 \text{ (hr}^{-1}\text{)}$	
	$V_d/F = 1.61 \text{ (l/kg)}$	
Interindividual variability		
$\omega K_e = 30 \text{ (\%, C. V.)}$		
$\omega K_a = 86 \text{ (\%, C. V.)}$		
$\omega V_d/F = 35 \text{ (\%, C. V.)}$		
Residual variability		
$\sigma = 0.66 \text{ (\mu g/ml, S. D.)}$		

a) Elimination half-life was calculated in the range from 15 through 80 years old.

b) From zero through 15 years old.

c) Carbamazepine monotherapy or combination with valproic acid.

用した小児投与量の推定はどのような影響因子でも統計的に解析できるため、極めて客観的で、応用範囲が広い。母集団のデータをかなり大量に収集するのは大変な作業であるが、今後、多くの薬物で検討されるものと期待される。

文 献

1. 堀 了平 監修, “薬物血中濃度モニタリングのための Population Pharmacokinetics 入門” 薬業時報社, 東京, 1988.
2. 堀 了平 ほか, “小児てんかん患者における Valproic Acid の Pharmacokinetics : Bayesian 理論を用いた血中濃度データ解析” 臨床薬理, **15**, 535-544 (1988)
3. 堀 了平 ほか, “日本人における Population Pharmacokinetics の推定, I. バルプロ酸”, 薬剤学, **49**, 148-156 (1989)
4. 堀 了平 ほか, “日本人における Population Pharmacokinetics の推定, II. カルバマゼピン”, 薬剤学, **49**, 304-312 (1989)

妊婦の薬物摂取の現状

厚生科学研究費：健康妊婦の薬物摂取の現状に関する研究班

吉岡 一¹⁾、藤田晃三^{1)*}、武田佳彦²⁾、松田一郎³⁾、中山道男⁴⁾、
明楽 泰⁵⁾、清水哲也⁶⁾、南部春生⁷⁾、岩崎寛治⁷⁾、兼子和彦⁸⁾、
棕棒正昌⁹⁾、網脇 現¹⁰⁾、清田祐史¹¹⁾、宮崎好信¹²⁾、池ノ上 克¹³⁾、
稲福恭雄¹⁴⁾、益邑千草¹⁵⁾、関 英一¹⁵⁾、角谷不二雄¹⁾

¹⁾旭川医科大学小児科、²⁾東京女子医科大学産婦人科、

³⁾熊本大学医学部小児科、⁴⁾琉球大学医学部産婦人科、

⁵⁾国立小児病院、⁶⁾旭川医科大学産婦人科、

⁷⁾聖母会天使病院、⁸⁾葛飾赤十字産院、

⁹⁾淀川キリスト教病院産婦人科、¹⁰⁾熊本市民病院産婦人科、

¹¹⁾熊本赤十字病院産婦人科、¹²⁾熊本市立熊本産院、

¹³⁾鹿児島市立病院産婦人科、¹⁴⁾沖縄県立中部病院産婦人科、

¹⁵⁾厚生省母子衛生課

まとめ

1989年11-12月に我が国における11総合病院産科で出産した妊婦890人について薬剤摂取状況などの聞き取り調査を行った。

889人(99.9%)の妊婦が妊娠から産褥までの期間中になんらかの薬剤を摂取し、妊婦1人当りの薬剤摂取数は平均9.6(範囲1-36)であった。妊娠して出産のための入院までの間に薬剤を摂取した妊婦は718人(80.7%)で、平均2.5(範囲1-12)薬剤を摂取した。そのうち主な薬剤は造血剤、流産に対する薬剤、胃腸薬、および、抗菌剤であった。およそ1%の妊婦には抗喘息剤、向精神剤、抗痙攣剤、免疫抑制剤などが妊娠前から継続して投与された。

奇形の発生は12人(1.3%)の新生児に認められたが、摂取薬剤との関連は不明であった。

妊娠期間中、妊婦の7.5%が毎日喫煙を継続し、1.9%が毎日アルコール飲料を摂取していた。妊娠中1日10本以上の喫煙を継続した妊婦から出生した新生児の平均体重は喫煙しない妊婦の新生児のそれに比べ小さかったが、有意差はなかった。妊娠前に毎日食事時以外にもアルコールを摂取した妊婦の年齢は有意に若く、毎日食事時およびそれ以外にもア

ルコールを摂取した妊婦から生まれた新生児の平均体重はアルコール摂取のない妊婦から生まれた新生児のそれより有意に小さかった。

はじめに

米国の調査では平均4ないし10薬剤が母体に投与され、胎盤あるいは母乳を介して児に達するといわれるが¹⁾、我が国では妊婦への投薬の実態は不明で、こうした基礎的データが求められている。健康妊婦の薬物摂取状況を明らかにするための研究に、WHO-EUROは世界各国に呼び掛け協力を要請し(代表：Dr. Bonati, ミラノ市 Mario Negri 臨床薬理研究所)、現在まで23か国が参加している。私たちがこの研究に参加するとともに、我が国としての成績を得ることを目的としてこの調査を行った。

対象と方法

日本全国の11病院産科を抽出し、1989年11-12月の2か月間の分娩についてWHOの質問用紙を和訳したものをを用い、医師あるいは助産婦による聞き取り調査を行った。病院別分娩数は年間1500以上が2、500-1500が6、500未満が3施設であり、それぞれの規模で371、449、70人、合計890人が調査を受けた。

*本論文執筆者

産婦への面接とカルテから、英文の調査用紙を和訳したものを用いて必要な情報を得た。面接は分娩後7日以内に、この研究について理解のある医師あるいは助産婦により行われ、面接に要した時間は約15分であった。聞き取りを拒否した人はなく、1施設だけ6人のハイリスク産が除外されたが、ほかは調査期間のすべての出産について調査された。本研究には家庭分娩による出産は含まれず、妊婦および新生児は通常1週間で退院した。

摂取された薬物は、A：妊娠前から開始し妊娠中も継続した、B：妊娠中出産のための入院前まで、C：出産のための入院から分娩まで、D：産褥期間の4カテゴリーに分けて調査された。

結 果

1988年の我が国の出生総数は131万人なので、今回は約0.068%のお産について調査がなされたことになる。

妊婦の年齢は平均 29.3 ± 4.6 歳で、15-20歳18人、21-25歳162人、26-30歳370人、30-35歳252人、36-40歳77人、41-45歳4人、47歳1人、不明6人であり、妊婦の受けた教育年数は 13.1 ± 1.8 年であった。すでに子供のいる妊婦は427人で、その子供の数は 1.4 ± 0.6 人、妊婦全体では 0.7 ± 0.8 人であった。以前に流産のあった妊婦は275人で回数は 1.4 ± 0.7 (1-6)回であった。そのうち人工流産のあった妊婦は165人で 1.3 ± 0.6 (1-5)回、自然流産のあった妊婦は155人で 1.2 ± 0.5 (1-4)回であった。妊婦の初診週数は 8.1 ± 4.1 週、産科受診回数は

12.9 ± 3.6 回、エコー検査回数は 6.5 ± 4.6 回であった。妊娠中分娩以外に入院を必要とした妊婦は、情報の得られた881人中196人(22.2%)で、入院期間は 7.4 ± 1.0 日であった。

分娩様式は膣式自然717人、膣式頭位手術57人、膣式骨盤位6人、計画的帝切54人、緊急帝切50人、不明6人で、帝切率は11.7%であった。

カテゴリー別の薬物摂取状況を表1に示す。全期間では99.9%の妊婦が平均9.6薬剤を摂取していた。

表2にカテゴリーAの薬剤を示す。栄養剤や胃腸薬のほかは、主に慢性疾患の管理のために使用された薬剤である。

表3にカテゴリーBの薬剤を示す。主な薬剤は増血剤、子宮作用剤、胃腸薬、抗菌剤、風邪薬などであった。子宮作用剤は流産の治療あるいは予防に用いられた。

表4にはカテゴリーBのうち、妊婦が自分で摂取した薬剤を示す。薬局で求めた薬剤と考えられるが、摂取した妊婦数は62人(7.0%)、摂取薬剤数は 1.3 ± 0.6 (1-4)であった。

表5にカテゴリーCの薬剤を示す。子宮作用剤が最も多く、次いで局所麻酔剤が多かった。子宮作用剤ではoxytocinとprostaglandinの陣痛誘発促進剤、ergonovineなどの子宮収縮剤が多く、ほかにritodrineなどtocolyticな薬剤と子宮頸管熟化剤(prasterone)が使われた。

表6にカテゴリーDの薬剤を示す。子宮収縮作用剤、鎮痛消炎剤、抗菌剤がほぼルーチンに投与され、

表1 カテゴリー別の薬物療法

カテゴリー	薬 物 療 法	薬物摂取妊婦数	摂取薬物数		
			総数	平均	範囲
A	妊娠前から開始され、妊娠中も継続して摂取された薬物	75 (8.4%)	98	1.31	1-6
B	妊娠中に摂取された薬物	718 (80.7%)	1,766	2.46	1-12
C	出産のための入院から分娩までの間に摂取された薬物	724 (81.3%)	2,235	3.09	1-16
D	産褥期に摂取された薬物	887 (99.7%)	4,421	4.98	1-18
	全妊娠期間にわたる薬物療法	889 (99.9%)	8,520	9.58	1-36

表2 妊娠前から開始され、妊娠中も継続して摂取された薬物

抗痙攣剤	6 (6.1%)	向精神神経剤	7 (7.1%)
Carbamazepine	1	Nitrazepam	1
Valproic acid	1	Estazolam	1
Phenytoin	2	Alprazolam	1
Phenobarbital	2	Levomepromazine	1
内分泌剤	10 (10.2%)	Dosulepin	1
Insulin	5	Biperiden	1
Thyradin S	4	Perphenazine	1
Thiamazole	1	栄養剤	22 (22.4%)
ステロイド・免疫抑制剤	7 (7.1%)	Vitamin B1 +	8
Prednisolone	3	Other vitamins	8
Rinderon cream	2	Calcium +	6
Azathioprine	1	胃腸薬	16 (16.3%)
Cyclosporin	1	Senna +	8
喘息治療剤	8 (8.2%)	Digestive	7
Theophylline	2	Timepidium	1
Procaterol	1	漢方薬	4 (4.1%)
Ipratropium	2	造血剤	3 (3.1%)
Azelastine	2	その他	5 (5.1%)
Fenoterol	1	不明	7 (7.1%)
循環器剤	3 (3.1%)	合 計	98
Hydralazine	1		
Methyldopa	1		
Propranolol	1		

+はその他の配合薬あるいは類似薬のあることを示す。

表3 妊娠期間中出産のため入院するまでの間に摂取された薬物

造血剤	498 (28.2%)	風邪薬	174 (9.9%)
Iron compounds	403	Acetaminophen +	91
Vitamin B12	70	Dextromethorphan +	45
Folic acid	25	Bromhexine +	38
子宮作用剤	358 (20.3%)	栄養剤	59 (3.3%)
Isoxsuprine	91	Vitamin B complex	12
Ritodrine	159	Other vitamins	35
Prasterone	87	Calcium	12
Piperidolate	11	ステロイド	44 (2.5%)
Progesterone	10	Hydrocortisone Supp	33
胃腸薬	294 (16.6%)	Rinderon cream	11
Marzule S	93	漢方薬	40 (2.3%)
Senna Prep	125	止血剤	23 (1.3%)
Cetraxate	34	(Carbazochrome)	
Pancreatic enzyme	22	その他	55 (3.1%)
Lactobacillus Prep	20	不明	38 (2.2%)
抗菌剤	183 (10.4%)	合 計	1,766
Penicillins	32		
Cephalosporins	35		
Miconazole	96		
Other antifungal	20		

ほかに胃腸薬などが投与された。

お産は単胎 872 人，双胎 14 人，三胎 1 人，不明 3 人で，6 人は死産，889 人が生産であった。性別の記載があったのは 870 人で男 456 人，女 414 人であった。双胎，三胎，および，死産児を除く 866 人の新生児の体重は 3055.1 ± 503.2 g であった。児のアブ

表4 妊娠期間中出産のため入院するまでの間に妊婦自身によって摂取された薬剤

胃腸薬	21	解熱剤	2
風邪薬	19	頭痛薬	1
ビタミン剤	10	下痢止	1
便秘薬	10	痔薬	1
Ca 剤	9	不明	2
鉄剤	2	合計	78

摂取妊婦数 62/890 (7.0%)

摂取薬剤数 平均1.3 (1-4) 剤

ガスコアは1分値 0-2:12人, 3-6:28人, 7-10:848人であり, 5分値は 0-2:5人, 3-6:10人, 7-10:841人であった。情報の得られた 877 人中 752 人 (85.7%) が母乳栄養を行った。

奇形のあった児は表7に示す通りで12人(1.3%)であったが, 奇形と特定の薬剤摂取との関連は見いだせなかった。

奇形以外の大きな病的所見があったのは90人で, 呼吸窮迫7人, 他の呼吸障害40人, 感染5人, その他38人であった。

妊婦の喫煙歴を表8に示す。情報の得られた妊婦の約18%が妊娠前に喫煙しており, 妊娠が判明したあとは7.5%まで減少した。

喫煙と新生児の体重との関連を表9に示す。妊娠前1日20本以上喫煙した妊婦から生まれた新生児

表5 出産のための入院から分娩までの期間に摂取された薬物

子宮作用剤	1,001 (44.8%)	鎮痛消炎剤	46 (2.1%)
Oxytocin	348	Pentazocine +	36
Prostaglandins	160	Non-steroid Anti-Inf	4
Ergonovine maleate	174	Acetaminophen	3
Methyl-ergonovine maleate	91	Anti-infl enzyme	2
Ritodrine +	58	Aspirin	1
Prasterone	170	胃腸剤	43 (1.9%)
麻酔剤 +	558 (25.0%)	Laxative	16
Local An (Mepivacaine +)	537	Ranitidine +	24
Intrav An (Thiamylal +)	11	Metoclopramide	3
Muscle relaxant	8	循環器剤	25 (1.1%)
Nitrous oxide +	2	Adenosine +	15
抗菌剤	127 (5.7%)	Hydralazine +	5
Cephalosporins	80	Methoxamine +	5
Penicillins	36	止血剤	80 (3.6%)
Fosfomycin +	6	(Tranexamic acid +)	
Clotrimazole	5	造血剤	37 (1.7%)
自律神経剤	125 (5.6%)	Iron compounds	22
Atropine	47	Folic acid +	15
Scopolamine +	46	抗アレルギー剤	15 (0.7%)
Ephedrine	32	ステロイド	6 (0.3%)
向精神神経剤	38 (1.7%)	呼吸器剤	7 (0.3%)
Diazepam +	20	酸素	11 (0.5%)
Phenobarbital	10	不明	1 (0.04%)
Estazolam +	8		
代謝栄養剤	115 (5.1%)	合計	2,235
Glucose	54		
Electrolyte Sol	53		
Vitamins	8		

の体重は喫煙しない妊婦の児より小さい傾向にあった(平均で86g)。妊娠中期と末期に1日10本以上喫煙した妊婦から生まれた新生児の体重は喫煙しない妊婦の児より200g以上小さかったが、有意差はなかった。しかし、それぞれに生まれた児の妊娠週数については差を認めなかった。

妊婦の飲酒を表10に示す。情報の得られた妊婦の

中、妊娠前は67%妊娠後は33%が飲酒していた。

妊娠前の飲酒と妊婦の年齢および新生児の体重との関連を表11に示す。妊娠前食事時以外にも飲酒した妊婦の年齢は飲酒のない妊婦の年齢より有意に若かった。また、妊娠前食事時とそれ以外にも飲酒のあった妊婦から生まれた新生児の体重は飲酒のない妊婦の児より有意に小さかった。しかし、児の在胎

表6 産褥期に摂取された薬物

子宮作用剤	1,113 (25.2%)	止血剤	47 (1.1%)
Oxytocin	78	(Carbazochrome +)	
Prostaglandins	42	代謝栄養剤	116 (2.6%)
Ergonovine maleate	509	Electrolyte Sol	41
Methyl-ergonovine maleate	484	Co-carboxylase +	29
鎮痛消炎剤	1,002 (22.7%)	Vitamins	26
Anti-infl enzyme	308	Glucose +	20
Non-steroid Anti-Inf	471	抗アレルギー	45 (1.0%)
Tiaramide +	220	(Glutathione +)	
Acetaminophen	2	呼吸器剤	30 (0.7%)
Aspirin	1	Antitussive	23
抗菌剤	968 (21.9%)	Antihistaminics	7
Cephalosporins	602	自律神経剤	24 (0.5%)
Penicillins	187	(Scopolamine +)	
Fosfomycin +	168	循環器剤	18 (0.4%)
Clotrimazole +	5	(Hydralazine +)	
Quinolones +	6	ステロイド	15 (0.3%)
胃腸薬	747 (16.9%)	酸素	29 (0.7%)
Laxative	397	麻酔剤	20 (0.5%)
Marzulene S +	168	(Lidocaine +)	
Antihemorrhoidal	78	その他	42 (1.0%)
Digestic enzyme	78	不明	4 (0.1%)
Cetraxate +	17	合計	4,421
Antidiarrheic	9		
造血剤	201 (4.5%)		
Iron compounds	189		
Folic acid +	12		

表7 奇形の発生 (n=892)

心・血管系	3
筋・骨格系	2
腹部	1
中枢神経系	1
頭・頸部	1
皮膚	1
泌尿器系	1
多発奇形	1
その他	1
合計	12 (1.3%)

表8 妊婦の喫煙歴

1日量	>20本	10-20	<10本	小計	なし	中止
妊娠前 (n=868)	15	68	70	153 (17.6%)	708	7
妊娠中						
初期 (n=886)	2	27	76	105 (11.9%)	768	13
中期 (n=886)	2	13	52	67 (7.6%)	802	17
末期 (n=885)	2	13	51	66 (7.5%)	803	16

表9 妊婦の喫煙と児の出生体重（多胎・死流産除く）

1日量	>20本	喫煙あり >10本	≥1本	喫煙なし
妊娠前	2976±572g ¹ (n=76)	3032±476g (n=161)		3062±515g ¹ (n=692)
妊娠中				
初期		3084±550g (n=29)	3029±542g (n=104)	3054±520g (n=744)
中期		2843±543g ² (n=15)	2974±576g (n=67)	3059±517g ² (n=777)
末期		2825±525g ³ (n=15)	2997±552g (n=66)	3058±517g ³ (n=778)

¹P<0.2, ²P<0.1, ³P<0.1

表10 妊婦の飲酒歴

飲酒歴	妊娠前	妊娠中
なし	289 (32.5%)	594 (67.0%)
稀に	548 (61.7%)	276 (31.1%)
毎日(食事時)	43 (4.8%)	15 (1.7%)
毎日(食事時以外にも)	8 (0.9%)	2 (0.2%)
合計	888	887

表11 妊婦の妊娠前飲酒歴と児の出生体重（多胎・死流産除く）

飲酒状況	妊婦数	妊婦の年齢 (歳)	生下時体重 (g)
妊娠前毎日 (食事時以外にも)	7	25.4±2.8 ¹	2813±408 ²
妊娠前毎日 (食事時および 食事時以外にも)	49	29.1±4.8	2911±540 ³
なし	277	29.8±4.6 ¹	3075±512 ^{2,3}

¹P<0.025, ²P<0.2, ³P<0.05

週数は前者 38.3±3.0, 後者 38.7±1.9 で差はなかった。また、妊娠中の飲酒と妊婦の年齢、新生児の体重については関連がなかった（妊娠中食事時およびそれ以外にも飲酒する妊婦からの新生児 3009±408 g, 飲酒しない妊婦からの児 3028±535 g）。

考 察

1986年の英国のRubinらの報告では、妊娠期間中35%の妊婦が1回以上、鉄剤・ビタミン剤・出産時の薬剤以外に、なんらかの薬剤を摂取した²⁾。そのうち主な薬剤は麻酔剤以外の鎮痛剤(12.9%)、抗菌剤(10.3%)、制酸剤(7.4%)などで、約1%が抗痙攣剤、気管支拡張剤などの薬剤を摂取した²⁾。1973年のForfarらのスコットランドでの調査報告では82%の妊婦が妊娠期間中鉄剤以外に平均4薬剤を摂取しており³⁾、全体の摂取率は低下している。しかし、Rubinらの報告の薬剤摂取率は低すぎるとの反論もある⁴⁾。

一方、1978年の米国での調査報告では Medicaid

recipientsの62%が妊娠中栄養剤以外の全身的薬剤投与を受けたといわれる⁵⁾。

今回の私達の成績では、喘息治療薬、向神経薬、ステロイド、抗痙攣剤は約1%の妊婦に投与された。また、約81%の妊婦が妊娠中分娩のための入院までに鉄・ビタミン剤を含むなんらかの薬剤を摂取していたが、鉄・ビタミン剤を除くとRubinらの報告²⁾とほぼ同様と考えられる。市販薬の使用についても、英国では妊娠中8.8%の妊婦が自分自身で鉄・ビタミン剤以外の薬剤を服用していたと報告されており²⁾、これも私たちの成績(7%)と同様と考えられた。

妊婦の喫煙と飲酒の率については、英国でRubinら²⁾は妊娠中の喫煙率34.5%、飲酒率35.4%であり、約10年前の喫煙率57%、飲酒率88%³⁾に比べ低下していたと報告している。一方、Hallidayらの報告では妊娠中の喫煙率45.3%、飲酒率70.5%⁴⁾、Sulaimanらの報告では飲酒率が妊娠前90.9%、妊娠中58.2%で⁶⁾、現在もそれほど低下していないと

いう。私たちの成績での喫煙率は妊娠前18%, 妊娠中7-12%であり, 飲酒率は妊娠前67%, 妊娠中33%であった。

妊婦の喫煙と出生児については, 喫煙する妊婦から生まれる児の妊娠週数は少なく体重も小さいといわれる⁷⁾。私たちの成績でも妊娠中期・末期に喫煙した妊婦から生まれた児の体重は少ない傾向を認めたが, 妊娠週数には差がなかった。

飲酒と児の体重について, Wrightらは妊娠前の飲酒がアルコールとして週100g以上の場合には10th centile以下の体重の児を産む率が週50g以下の妊婦の2倍高く, 妊娠がわかってから後の飲酒量は無関係であったと報告している⁸⁾。一方, Millsらは妊娠初期の飲酒が多い妊婦ではintrauterine growth-retardationが起こると報告している⁹⁾。私たちの成績は前者を支持するものである。また, 飲酒と年齢に関してはWeinerらはheavy drinkerの妊婦の年齢はそうでない妊婦より2歳年齢が高いと報告しているが¹⁰⁾, 私たちの妊娠前の成績では逆に約4歳若かった。

先天奇形の発生は2-3%の出生児に認められるといわれるが¹⁾, この調査では1.3%であった。標本抽出の偏りや標本数が足りないなどが原因である可能性が考えられる。

今回の調査対象となった病院は, その規模としては分娩数の少ない施設から多い施設までにバラついたが, どの病院もそれぞれの地域の中心的医療に携わっている病院であり, 広く一般病院, 産院, あるいは, 家庭分娩までの状況を反映していない可能性は否めない。しかし, 我が国で総合病院産科を受診し出産する妊婦では, 妊娠期間中から産褥期にかけて99.9%の妊婦で平均9.58種類の薬物が摂取されている現状が明らかになった。

謝 辞

この研究は平成元年度厚生省科学研究費補助金(特別研究事業)厚生省収厚第19号を受けて行われたものである。さらにこの研究を行うに当たっては, 塩野義製薬株式会社からの資金援助を仰いだ。記して深甚の謝意を表する。

文 献

1. Schaffer's Diseases of the Newborn. Avery ME, Taeusch HW Jr Ed., 5th Ed., WB Saunders Co., Philadelphia, 1984
2. Rubin PC, Craig GF, Gavin K, Sumner D. Prospective survey of use of therapeutic drugs, alcohol and cigarettes during pregnancy. *Brit Med J* 1986; 292: 81-83.
3. Forfar JO, Nelson MM. Epidemiology of drugs taken by pregnant women; drugs that may affect the fetus adversely. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14: 632-642.
4. Halliday HL, Murnaghan GA, Livingstone B, Malcolm S. The use of drugs, alcohol, and cigarettes during pregnancy. *Br Med J* 1986; 292: 486-487.
5. Brocklebank JC, Ray WA, Federspiel CF, Schaffner W. Drug prescribing during pregnancy; a controlled study of Tennessee Medicaid recipients. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 235-244.
6. Sulaiman N, Florey CV, Taylor D: The use of drugs, alcohol, and cigarettes during pregnancy. *Br Med J* 1986; 292: 696.
7. Shirkey HC, Ericson AJ. Adverse reactions to drugs; their relation to growth and development. In *Pediatric Therapy*. Shirkey HC Ed., 6th Ed., CV Mosby Co., St. Louis, 1980: p 110-151.
8. Wright JT, Waterson EJ, Barrison IG, et al. Alcohol consumption, pregnancy, and low birth weight. *Lancet* 1983; i: 663-665.
9. Mills JL, Graubard BI, Harley EE, Rhoads GG, Berendes HW. Maternal alcohol consumption and birth weight; how much drinking during pregnancy is safe? *JAMA* 1984; 252: 1875-1879.
10. Weiner L, Rosett HL, Edelin KC, Alpert JJ, Zuckerman B. Alcohol consumption by pregnant women. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 6-12.

授乳期母親の薬剤服用に関する意識と実態

○東 明正¹⁾, 松倉 誠¹⁾, 松田 一郎¹⁾

江上 経誼²⁾, 前田 利為²⁾, 山内 誠²⁾

熊本大学医学部小児科¹⁾

熊本県小児科医会²⁾

薬剤の種類によっては、母乳中に移行し、乳児に少なからず影響を与える場合があり、母乳栄養が推進されている現在、保健指導の面で適切な対応が必要となる。このような観点から、この研究は授乳中の母親の薬剤服用の実態を調査し、乳児の生活管理面での問題点を明らかにすることにより、適切な指導指針を探ることを目的とし実施された。

研究方法および結果

4つの医療機関を受診した乳児（平均6カ月）を育児中の母親166名を対象にアンケート調査を行った。約70%の母親が産科退院後薬剤服用の経験があり、その過半数が母乳を与えていた。服用薬剤は風邪薬・解熱鎮痛剤・抗アレルギー剤などが大半を占めていたが一部長期投与薬も含まれていた。これら薬剤は22%が産科医、48%が一般医から投薬されていたが、30%は薬局から購入した大衆薬を服用していた。薬剤の服用時、ほとんどの母親が乳児への薬剤の影響について心配し、実際に、乳児への影響を考慮して52%の母親が薬剤の服用を見合わせた経験があった。その際、医師・薬剤師に相談した例は半数以下であり、特に小児科医の関与はほとんどなかった。

考 察

この調査により、次のような問題点が明らかとなった。

1. 薬物の母乳中への移行について、新聞・雑誌・テレビなどのマスコミから知識を得ているものの、医師・薬剤師を通じた個別の薬剤についての適切な指導でないため、大多数の母親の不安を解決していない。

2. この問題に関して小児の健康に責任をもつ小児科医の関与が少なく、母乳を介しての乳児への影

響について新たな情報が得られにくく、情報の feed back が出来ない。

このような問題点を踏まえ、今後母親への医学的知見に基づいた指導を強化すると同時に、種々の薬物についての医学的知見の集積と整理を行う必要を痛感した。

必要と思われる母親への指導・医師の対応を要約してみた。

母親への指導

1. 乳児への薬剤曝露を最小限にする方法を指導する。→母親の服薬は授乳の直後か乳児の睡眠期間の直前に行う。2. 薬剤を服用する場合、乳児への影響に留意するよう指導し、小児科医への相談・受診を勧める。特に母親が長期に薬剤を服用する場合、小児科医による医学的評価が必要である旨、指導する。3. 育児中の喫煙（Nicotine）は母乳を介しての薬理学的影響がない程度でも、育児環境を考慮すれば禁煙を指導する。

医師の対応

1. 授乳中の母親に対して行おうとしている薬物療法は真に必要なかの検討を行う。→小児科医との協議は有用である。2. 母親の治療には最も安全とされている薬剤を使用（例：アスピリン→アセトアミノフェン）。3. 乳児に対して影響の可能性がある薬剤（例：フェニトイン、フェノバルビタール）を服用している場合、出来るだけ乳児の血中濃度を測定し、乳児への影響について詳細な検討を行う。4. 現時点の知見では、授乳の障害となる薬剤は限られており、安易に母乳栄養を中止させるべきでなく、医学的知見に基づいた判断を行う必要がある。5. 母乳を介しての薬物の乳児への影響についての情報は限られており、小児科医は種々の薬物について医学的知見を

集積するために努力する必要がある。

文 献

1. American Academy of Pediatrics, Committee

on Drugs, The transfer of drugs and other chemicals into human breast milk. Pediatrics 84: 924, 1989

医薬品情報としての小児薬用量調査

有森 和彦, 森山 祐輔, 中野 眞汎
熊本大学医学部附属病院薬剤部

Survey of pediatric doses from a view of drug information services

Kazuhiko Arimori, Yuhsuke Moriyama,
Masahiro Nakano
Department of Pharmacy, Kumamoto
University Hospital

1. はじめに

熊本大学病院医薬品情報室では小児薬用量に関する問い合わせ頻度は多い。しかし、新薬開発における臨床試験は成人を対象として実施され、小児はその対象から除外されていることが多いため、医薬品の小児に対する情報は成人に比較し極めて乏しく、多くの医薬品において薬用量は確立していないのが現状である。このようなことから、小児薬用量の問い合わせに対し、添付文書に記載がない場合は成書や症例報告等を参考にし回答するが、検索不能な場合は換算式から薬用量を推定し回答せざるを得ない。現在用いられている換算式も発表当時の小児を対象としたものであり、近年の小児の著しい発育状態から察するとずれている可能性が考えられる。

今回、小児薬用量に関する情報を整理し適切な情報を提供するために、現在の小児の発育と小児薬用量換算式の適合性を検討し、さらに薬物血中濃度モニタリングのデータから小児薬用量を検討するとともに添付文書記載の小児薬用量調査を行った。

2. 小児の発育状況と薬用量換算式との適合性

一般に体表面積法は生理的機能が体表面積に比例するといわれることから小児薬用量を算出する上で有用性が高いと考えられているが、体表面積を求める算出法が煩雑である欠点がある。代表的な小児薬用量換算式として知られる Young の式と Augsberger の式は年齢から換算する方法であり、なかでも Augsberger の式は体表面積とよく近似するといわ

れ、現在でも繁用されている式である。しかし、今から約 40 年前の 1952 年に提唱されていることから、現在の小児の体格は変動している可能性が考えられる。

そこで厚生省の国民栄養調査資料の身長、体重の平均値から DuBoi の式により体表面積を算出し、S 23 年、S 43 年および S 62 年の発育推移と比較した。その結果、S 62 年度は男女とも S 23 年度に比べると著しく発育が進み、S 23 年度の 10 歳は S 62 年度の 7 歳から 8 歳と同じ体表面積まで成長し、10 歳以上になるとさらに発育の差は大きくなることが観察された。同じく S 43 年度と比較しても成長が速ま

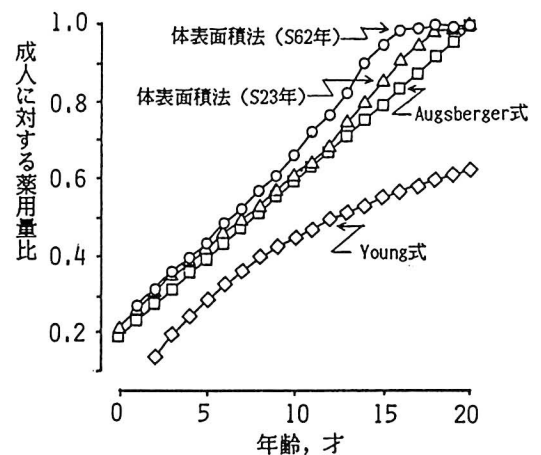


Fig. 1 小児薬用量換算式および体表面積から算出した薬用量の比較

っているのが示された。したがって、年齢による換算式では薬用量にずれが生じることが懸念される。

Fig. 1は小児薬用量換算式による薬用量比およびS 23年度とS 62年度男子の体表面積を求め、20歳を1とした場合における薬用量比を示す。Youngの式は体表面積から求めた量に比べ低用量になった。またAugsbergerの式はS 23年度の体表面積と大体近似していたが、S 62年度になるとかなりずれてくることが観察された。したがって、現在の小児の発育状況からすると、Augsberger式による算出法は体表面積法より少な目に設定されることになる。

3. 薬物血中濃度からみた小児薬用量の体重と体表面積との相関性

本院で薬物の血中濃度測定を行っている中から、身長、体重が明記されており、しかもコントロールが良好でコンプライアンスが守られていると思われる患者について、投与量と体重との相関性、ならびに投与量と体表面積との相関性について、比較検討した。Fig. 2は20歳までのフェニトイン服用患者について調べた結果を示す。その結果、フェニトイン

の投与量は体表面積のほうが高い相関性を示すことが明らかになった。同じくテオフィリンの場合も投与量は体重よりも体表面積とよく相関することが観察された (Fig. 3)。

このようにモニタリングを必要とする薬物においても薬用量は体重より体表面積のほうが、より相関することが示唆された。

4. 小児薬用量情報

本院では現在の院内採用医薬品のなかで、軟膏剤、点眼剤など一部の外用剤を除く添付文書記載の小児薬用量を調査し、記載が無いを収集してきた。以前から指摘されているように、添付文書に小児薬用量の記載は非常に少ないのが今回の調査でも明らかになった。小児は成人に比較して代謝、排泄機能の成熟度、細胞外水分の割合などが異なるため、薬物によっては体内動態にかなりの差が生じることが懸念され、安易に換算式を用いるには不安な面がある。発売後数年経過したような医薬品については小児に関する情報も増加していると思われるので、添付文書に用法・用量が記載されるよう要望したい。

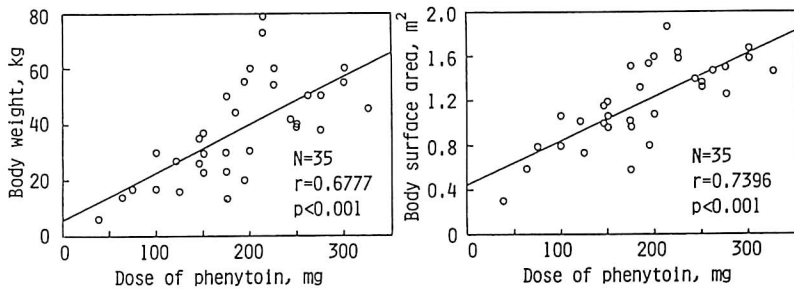


Fig. 2 フェニトイン服用患者 (0-20歳) の投与量と体重および体表面積との相関性

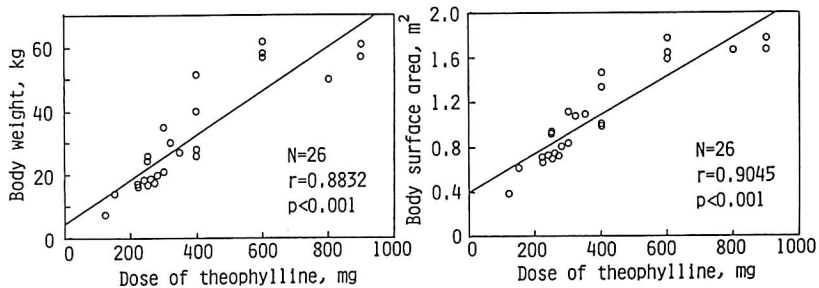


Fig. 3 テオフィリン服用患者 (3-20歳) の投与量と体重および体表面積との相関性

小児における体内動態からみた 薬物分類と投与設計

中野 眞汎¹⁾, 猪爪 信夫¹⁾, 中村千鶴子¹⁾, 藤井 淳子¹⁾,
有森 和彦¹⁾, 東 明正²⁾, 松田 一郎²⁾
熊本大学医学部附属病院薬剤部¹⁾
熊本大学医学部小児科²⁾

Classification of drugs based on their disposition in children and their dosage regimen

Masahiro Nakano¹⁾, Nobuo Inotsume¹⁾, Chizuko Nakamura¹⁾,
Junko Fujii¹⁾, Kazuhiko Arimori¹⁾, Akimasa Higashi²⁾ and Ichiro Matsuda²⁾
Department of Pharmaceutical Service¹⁾, Kumamoto University Hospital
and Department of Pediatrics²⁾, Kumamoto University Medical School

小児薬用量に関しては、成人薬用量との換算式がいくつか提案され、使われてきた。しかし、薬物の体内動態にかかわらず、同じ換算式を用いても適正な薬用量が得られないことも知られている。小児では細胞外水分の割合が成人と比較して大きいことより、単位体重あたりの一回投与量を大きく設定することは多くの薬物に共通であろうが、近年、薬物動態学的研究により、肝臓で代謝される薬物については、代謝による消失速度定数が幼児では成人値と比較して明らかに大きい例が次々に見いだされているので、この種の薬物では、投与間隔を短くするか、間隔を成人と同じにするならば単位体重当たりの一回投与量を増やすかが必要である。

その理由から、小児に用いる薬物を、1) 主に肝臓での代謝により消失する群M、2) 代謝されずに、主に排泄により消失する群E、3) そのままでの排泄と肝臓での代謝の両経路により消失する群E&Mに分類し(表1)、それぞれの年齢依存性に対応して投与量、投与間隔の設計をすれば、より適正量を予想しやすいと考えられる。

1) M群に属する薬物としては、テオフィリンでは、1-9歳で単位体重当たりのクリアランスが最大になることがアメリカでWeinbergerらにより報告されていたが、国内の正木ら¹⁾のデータも1-9歳で

表1 消失経路による主要薬物の分類

薬効分類	薬物名	未変化体排泄率	分類
喘息予防	テオフィリン	0.1	M
抗痙攣	カルバマゼピン	0	M
	フェノバルビタール	0.3	M
	フェニトイン	0	M
	バルプロエート	0.02	M
鎮痛	アセトアミノフェン	0	M
抗生物質	ペニシリン類	0.9-0.7	E
	セフェム類	0.95	E
	アミノ配糖体	0.98	E
抗真菌	フルコナゾール	0.8	E
抗ウイルス	アシクロビル	0.9	E
抗 癌	メトトレキサート	0.94	E
循環器用	ジゴキシシン	0.7	E & m
利尿	フロセミド	0.65	E & m

M: 代謝中心 E: 排泄中心 E & m: 排泄と代謝

10歳以後より高値であり、同様の傾向を示した。

フェノバルビタールでは、新生児、乳児に比べ1-7歳で消失半減期が短くなり、8歳以後に長くなって成人値へ移行することが東ら²⁾により報告された。

熊本大学病院での研究では、ジアゼパムを小児に体重当たり等量投与しても年少児ほど血中濃度が低く³⁾、クリアランスは年少児ほど大きいことが予想されること、エトインでも投与量を体重に合わせて設定すると、新生児、乳児期以後は年少児ほど血

中濃度が低く⁴⁾、年少児でのクリアランスが大きいことが予想された。

堀は⁵⁻⁷⁾のポピュレーションファーマコキネティックパラメータの全国集計によると、(1)抗てんかん薬バルプロ酸では、12歳まで消失速度定数が減少し、12歳以上では成人と同様となること⁵⁾、(2)カルバマゼピンでは、15歳まで消失速度定数が減少し、15歳以上では年齢増加とともに緩やかに減少すること⁶⁾、(3)代謝過程に飽和現象を示すフェニトインでは、Vmax値が15歳まで減少し、15歳以上は一定であること⁷⁾が報告された。

以上のような年少児ほど代謝クリアランスが大きい現象は、年少児ほど体重の内の肝臓の容量が多いとした Rylance ら⁸⁾の報告と関係すると考えられる。

以上のように、肝臓で代謝される薬物については、生後に種々の代謝経路が発達を完了した時期以後でも、消失速度定数の年齢依存性が複雑であり、成人値への移行が12歳付近か15歳付近かにもよるので、今後今回挙げた薬物以外の消失速度定数の年齢依存性がさらに研究されるまでは、一般的に記述するのが困難である。そのため治療濃度域が狭い薬物については血中濃度測定による濃度の確認をしながら適正投与量を追加する必要がある。

(2)尿排泄で消失する薬物M、では細胞外水分の割合の年齢変化が関係すると考えられる。

熊本大学での検討では、新生児でのセフメノキシ

ムの消失挙動を見ると、出産後に消失速度定数は徐々に増加し、生後6月で消失半減期がほぼ成人期に値することが示された⁹⁾(図1)。

藤井ら¹⁰⁾のアミカシンの消失半減期の年齢依存性の検討でも、生後に半減期は徐々に減少し、生後5-6月で成人値となることが示された。

分布容積の年齢依存性については、1990年にShevchukら¹¹⁾は、アミノ配糖体3種につき検討の結果、年齢とともにわずかながら減少することを示した。

以上のように、代謝されないで、尿に排泄される薬物については、新生児での糸球体濾過機構、生後6月までの乳児における尿細管分泌機構の発達時期以後には、体重あたりの分布容積が年少児では大きいことによる投与量の加算が必要であろう。

文 献

1. 正木拓朗, 小幡俊彦, 飯倉洋治, 小屋二六, 笹本明義, TDMを活用したテオフィリン療法の実際—小児の立場より. Pharma Medica 1990; 8: 87-92.
2. 東 明正, 松田一郎, 小児にみられる薬の副作用. 内科 1989; 64: 647-652.
3. 猪爪信夫, 他, 未発表.
4. 猪爪信夫, 他, 発表準備中, 1990.
5. 堀了平, 奥村勝彦, 北澤式文, 他, 日本人における population pharmacokinetic parame-

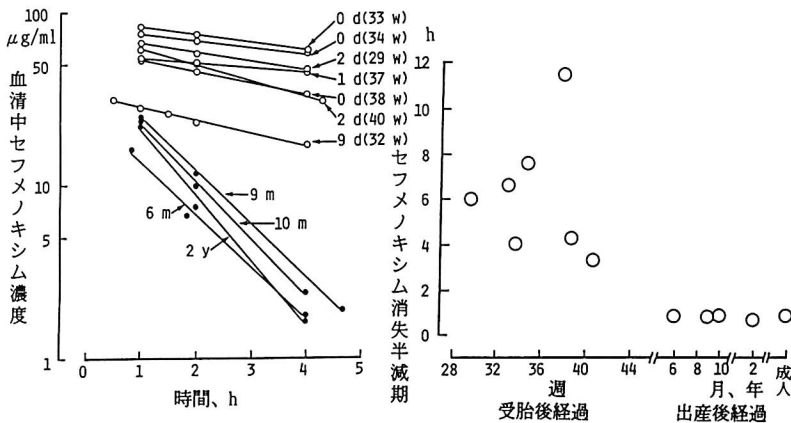


図1 セフメノキシム消失半減期の受胎後週齢出産後月年齢依存性

- tersの推定I. バルプロ酸. 薬剤学 1989; 49: 148-156.
6. 堀了平, 奥村勝彦, 北澤式文, 他. 日本人における population pharmacokinetic parametersの推定II. カルバマゼピン薬剤学 1989; 49: 304-312.
 7. 堀了平, 奥村勝彦, 北澤式文, 他. 日本人における population pharmacokinetic parametersの推定III. フェニトイン. 薬剤学 1990: 50: 292-299.
 8. Rylance GW, Moreland TA, Cowan MD, Clark DC. Liver volume estimation using ultrasound scanning. Arch Dis Child 1982: 283-286.
 9. 中村千鶴子, 東 明正, 池田哲雄, 他. 未熟児・新生児におけるセフメノキシムの薬物動態. 臨床薬理 1989; 20: 421-426.
 10. 藤井良知, 張 南薫, 中沢 進, 他. 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: 1822-1830.
 11. Chevchuk YM, Taylor DM. Aminoglycoside volume of distribution in pediatric patients. Pediatrics, 1990; 24: 273-276.

未熟児動脈管開存症に対するメフェナム酸 坐剤投与の薬物動態学的検討

上谷 良行, 吉井 勝彦, 米谷 昌彦, 中村 肇
大西 憲明¹⁾, 岩川 精吾¹⁾, 奥村 勝彦¹⁾
神戸大学医学部小児科
神戸大学医学部附属病院薬剤部¹⁾

Pharmacokinetic study of mefenamic acid suppository for the treatment of patent ductus arteriosus in premature infants

Yoshiyuki Uetani, Katsuhiko Yoshii, Masahiko Yonetani, Hajime Nakamura,
Noriaki Ohnishi¹⁾, Seigo Iwakawa¹⁾ and Katsuhiko Okumura¹⁾
Department of Pediatrics, Kobe University School of Medicine ;
Department of Hospital Pharmacy, Kobe University School of Medicine¹⁾

未熟児動脈管開存症 (PDA) は、特発性呼吸窮迫症候群 (RDS) の合併症のなかでも最も頻度が高い疾患の一つであるが、近年人工サーファクタントの導入によって一段とクローズアップされ、その管理の重要性が認識されてきた¹⁾。これまで本疾患に対してプロスタグランジン合成阻害剤であるインドメサシンやメフェナム酸が投与され、効果を挙げてきたが、その投与方法については十分に確立されたとは言い難い。

我々はメフェナム酸シロップの投与について臨床的に検討を加えてきたが、その結果生後 72 時間未満に投与した例では血中濃度が上昇しにくく、無効例が多いことが明らかとなった²⁾。

そこで今回メフェナム酸坐剤を作成し、その有効性について臨床的及び薬物動態から検討し、PDA に対するメフェナム酸投与の指針の作成を試みた。

対 象

対象は国内 11 施設において PDA に対してメフェナム酸シロップを投与した 31 例と坐剤を投与した 12 例で、メフェナム酸投与時間により生後 72 時間未満投与、72 時間以上投与のそれぞれ 2 群に分けた。これら 4 群間には、在胎週数および出生体重に差はみられなかった。

方 法

メフェナム酸の投与は、経口シロップ剤はポンターシロップを 10 倍希釈し 2 mg/kg を栄養チューブを用いて胃内に注入し、坐剤は一個 2 mg のものを作成し、2 mg/kg 投与した。投与後 2、4 時間に採血し血中濃度を測定した。

血中濃度の測定は、HPLC 法で行った。

血中濃度の解析には parameter estimation and dosage adjust (PEDA) を用いた。population parameters は、血中濃度の推移を細かく測定できた 4 症例より算出し、それを用いて各症例毎に血中濃度のシミュレーションを行い薬物動態パラメーターを求めた。

結 果

1. 薬物動態パラメーターの比較 (表 1)

生後 72 時間未満投与例では、吸収速度定数 k_a は坐剤投与群において経口投与群に比し有意に大きく、また最高血中濃度到達時間 T_{max} も坐剤投与群において有意に短かった。しかし、最高血中濃度 C_{max} は両群で差はみられなかった。従って生後早期においても坐剤投与では、経口投与に比し速やかに血中濃度の上昇が得られることが示された。生体内半減期には差はみられなかった。

生後72時間以後に投与した症例の薬物動態パラメーターも同様に坐剤投与群でkaが大きく、Tmaxが短かった。また、坐剤投与群では消失速度定数keが経口投与群に比し有意に低値で半減期も有意に長かった。ただ、坐剤投与群は症例数が少なく、問題があると思われる。

2. PDA に対する臨床効果

生後72時間未満の早期投与例においては、坐剤投与群で7例中6例86%が有効であったのに対して、経口投与群では13例中5例39%のみが有効であり坐剤投与群に有効例が多かったが、推計学的には有意差は認められなかった。72時間以後に投与された例では経口投与群89%、坐剤投与群60%で両群間で差はみられなかった。

3. 腎障害の発症頻度

メフェナム酸投与前8時間の尿量に比して投与後8時間の尿量が50%以下に減少したものを腎障害

と定義してその頻度を比較した。坐剤投与群と経口投与群の間で特に差はみられなかった。しかし、72時間以降に投与された症例においては経口、坐剤とも約60%の症例に腎障害が認められた。

4. 最高血中濃度 (Cmax) からみた臨床効果と腎障害発症頻度 (表2)

全ての症例をあわせた上で最高血中濃度 Cmaxにより4群にわけ、臨床効果について検討した。生後72時間未満投与群ではCmaxが0.5 µg/ml以上あればおおむね効果は得られると考えられるが、高い群においても必ずしも有効例が多くはなく、臨床効果とCmaxとの関連は明らかではなかった。72時間以降投与群では、Cmaxが1.5 µg/ml以下であっても全例有効で動脈管閉鎖に最低限必要なCmaxを求めることはできなかった。

同様に最高血中濃度 Cmax から腎障害の頻度について検討すると、生後72時間未満の投与例では

表1 薬物動態パラメーターの比較

a. 生後72時間未満投与群

	n	F/Vd (kg/L)	ka (/hr)	ke (/hr)	T(1/2) (hr)	Tmax (hr)	Cmax (µg/ml)
経口投与群	13	1.33 ±0.59	0.25 ±0.19	0.051 ±0.002	13.6 ±0.7	9.8 ±3.8	1.49 ±0.83
坐剤投与群	7	1.43 ±1.20	0.98 ±0.62	0.052 ±0.004	13.2 ±0.6	3.6 ±1.1	2.41 ±2.26

* p<0.005

b. 生後72時間以降投与群

	n	F/Vd (kg/L)	ka (/hr)	ke (/hr)	T(1/2) (hr)	Tmax (hr)	Cmax (µg/ml)
経口投与群	18	3.35 ±2.65	0.35 ±0.22	0.052 ±0.002	13.4 ±0.5	8.0 ±3.6	4.52 ±3.90
坐剤投与群	5	1.95 ±1.09	0.75 ±0.27	0.036 ±0.016	23.7 ±13.7	4.5 ±0.7	3.36 ±1.99

* p<0.05 ** p<0.025

表2 最高血中濃度 (Cmax) からみたメフェナム酸の有効率と腎障害の発症頻度

Cmax (µg/ml)	有効率		腎障害の頻度	
	72時間未満	72時間以上	72時間未満	72時間以上
~0.5	0/ 1 (0%)	1/ 1 (100%)	0/ 1 (0%)	0/ 1 (0%)
0.5~1.0	5/ 7 (71%)	2/ 2 (100%)	2/ 7 (29%)	1/ 2 (50%)
1.0~1.5	2/ 3 (67%)	2/ 2 (100%)	1/ 3 (33%)	1/ 2 (50%)
1.5~	4/ 9 (44%)	13/17 (76%)	3/ 9 (33%)	11/17 (65%)

Cmax が上昇しても腎障害の頻度は増加していない。これは、生後早期にはこれらの未熟児は腎機能が悪く、動脈管の閉鎖によって循環動態が改善されたことによって腎障害が表面化しないためと思われる。生後 72 時間以降の投与群で 1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を越えると腎障害の頻度が高くなることが明らかとなった。

考察及び結論

これらの結果をもとにして、未熟児動脈管開存症に対するメフェナム酸の至適投与量を Cmax から算定した。すなわち、生後 72 時間未満には、速やかな血中濃度の上昇が得られる坐剤の投与が望ましい。投与量は、Cmax が 0.5~1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となるのが適当と考えると、Cmax 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を得るために必要な坐剤投与量を算出すると体重当り 0.83 mg/kg、Cmax 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では 1.63 mg/kg であった。従って 1.0 mg/kg の投与が適当と思われる。一方、生後 72 時間以後の投与は、投与量を正確に与えやすい経口投与を第一選択とする。2 mg/kg では血中濃度が上がりすぎ、副作用としての腎障害の頻度が高いため減量する必要がある。すなわち、Cmax を 1.0 $\mu\text{g}/$

ml と設定すると、この Cmax を得るため必要な経口投与量は 1.16 mg/kg となった。従って体重当り 1.2 mg の投与が適当と考えられた。

これはあくまでも理論上の値で個体差がかなりあることは否めないが、今後、この指針にそって PDA の治療を行い、投与量の検討等を行う予定である。

いずれにせよ循環動態が変化しやすく、吸収率、排泄率が一定しないこれらの未熟児にメフェナム酸を投与する場合には血中濃度のモニタリングが必要であると考えられた。

最後に貴重な資料を御提供いただき、本研究にご協力いただきました各施設の皆様に深謝いたします。

文 献

1. 竹内豊：RDS のサーファクタント補充療法についての多施設協同研究 11 PSF 投与前後の管理についての検討。周産期医学 16：1541-1548, 1986.
2. 中村肇：抗炎症剤の薬物動態とビリルビンアルブミン結合に及ぼす影響。第 6 回肺サーファクタント研究会誌, 1988, 38-42.

小児白血病患者における6-メルカプトプリンの dose-dependent pharmacokinetics

千葉 寛¹⁾, 加藤 裕久²⁾, 松下 竹次³⁾

土屋 信子³⁾, 横山 朋正²⁾, 石崎 高志¹⁾

国立病院医療センター臨床研究部臨床薬理研究室¹⁾

国立病院医療センター薬剤部²⁾

国立病院医療センター小児科³⁾

Dose-dependent Kinetics of Oral 6-Mercaptopurine in Children with Leukemia¹⁾

Kan Chiba²⁾, Yasuhisa Kato³⁾, Takeji Matsushita⁴⁾,
Nobuko Hijiya⁴⁾, Tomomasa Yokoyama³⁾ and Takashi Ishizaki²⁾

¹⁾Supported by Research Grants for Pediatric Research (63-A-03)
and Cancer Research (1-9) from the Ministry of Human Health
and Welfare, Tokyo, Japan

²⁾Division of Clinical Pharmacology, Clinical Research Institute,

³⁾Departments of Hospital Pharmacy and⁴⁾Pediatrics,
National Medical Center, Tokyo, Japan

諸 言

6-メルカプトプリン(6-MP)は、メトトレキセートとともに小児急性白血病の維持療法に最も良く用いられている薬物である。その有効性は、多くの臨床研究により立証されているが、最近、その体内動態に個人差が大きい事、肝で広範な初回通過効果を受けるためバイオアベイラビリティが低い事などが明らかとなり、再発、骨髄抑制との関連性が論議されるようになった。

本研究では、6-MPの体内動態を三つの異なる投与量に対して求め、その投与量依存性について検討を行った。

方 法

対象は急性リンパ球白血病7例、急性骨髄性白血病1例の計8例(男児5例、女児3例)であり、平均年齢は7.7歳(3.6-15.1歳)であった。全症例が完全寛解であり、寛解維持療法としてCancer and

Leukemia Study Group treatment protocol CCLSG -841に従った治療を受けていた。これらの患児を対象に、少なくとも2週間の間隔をおき、6-MP 50, 87.5及び175 mg/m²を経口投与し、投与後、0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 及び5時間の血漿中6-MP濃度を測定することにより、体内動態値を求めた。6-MP投与に当たっては、患児は少なくとも12時間絶食し、6-MP投与前3日間は他の薬物の投与を行わなかった。6-MPは100 mlの水とともに粉末で投与した(Leukerin[®], 武田製薬, 大阪)。血漿中6-MP濃度の測定はNarang^らの方法により高速液体クロマトグラフィーにより行った。体内動態値の算出は、コンパートメントによらない方法により行った。

結 果

6-MPの半減期、最高血漿中濃度到達時間は、投与量に関係せず、平均値に大きな変動は認められな

った(表1)。6-MP 半減期の平均値は1.2時間、最高血漿中濃度到達時間の平均値は1.1時間であった。

線形動態の場合、最高血漿中濃度(Cmax)及び血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は投与量に比例し増加するが、6-MPのCmax及びAUCは投与量に対し、非比例的に増加した(表1)。即ち、平均Cmaxは投与量を50から87.5 mg/m²に上げる事により、約4倍増加した。また、AUCも投与量を50から87.5 mg/m²に上げる事により、約3倍に増加した。一方、血漿クリアランス(CI)の平均値は投与量に依存して低下する傾向を示した(表1)。CIの低下には個人差が見られ、8名中6例では、投与量に依存したCIの低下がみられたが、残りの2例では、投与量に伴うCIの変動は見られなかった(図1)。

考 察

今回の結果は、6-MPの体内動態は、少なくとも50-185 mg/m²の範囲では、非線形性である事を示している。6-MPは初回通過効果により、肝および腸管で80%以上代謝を受けることが知られている。これまでに、同様の初回通過効果を受けるプロプラノロール、L-ドーパ等の薬物では代謝が飽和現象を示すことにより、投与量の増加に伴って血漿中濃度が非線形的に増加を示す事が報告されている。従って今回観察された6-MP体内動態の非線形性は代謝の飽和現象によるものと思われる。

今回得られた知見の臨床的意義は投与量の漸減による血漿中6-MP濃度の大幅な減少である。6-MP投与量は通常50-75 mg/m²であり、白血球の減少の程度により、投与量の調整を行うのが一般的である。

Table 1 Kinetic parameters of 6-mercaptopurine after an oral administration of 50, 87.5 and 175 mg/m² in eight children with acute leukemia

Dose (mg/m ²)	tmax (hour)	Cmax (ng/ml)	t1/2 (hour)	AUC (ng-hour/ml)	CL/F (l/min/m ²)
50	1.1±0.4	88±123	1.0±0.2	147±180	32.7±47.6
87.5	1.1±0.6	326±194 ^a	1.3±0.3	451±177 ^a	3.6±2.0
175	1.3±0.6	653±344 ^{a, b}	1.4±0.3	1291±415 ^{a, b}	2.5±0.8 ^{a, b}

^a Significantly (P<0.05) different from 50 mg/m². ^b Significantly (P<0.05) different from 87.5 mg/m²

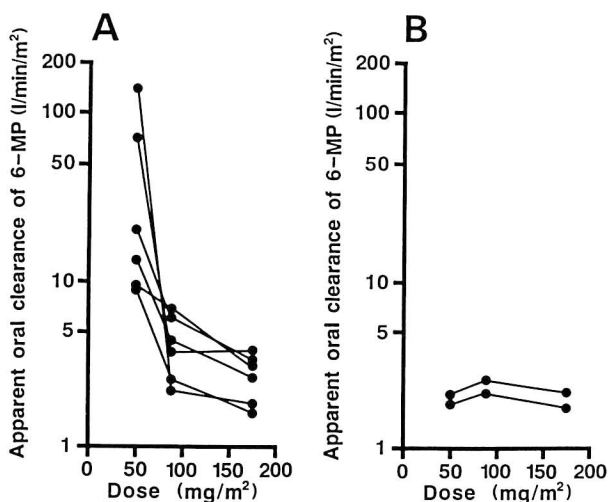


Fig. 1 The relationship between Cl/F and dose in 8 children with acute leukemia. Cl/F decreased in 6 patients (A) whereas it did not show a fixed change in 2 patients (B) when the dose of 6-MP was increased from 50 to 87.5 and then to 175 mg/m².

今回の結果はこの投与量の調整により、血漿中6-MP濃度が大幅に低下する患者が存在することを示唆している。このような患者では、白血病再発の危険性が大きいと推測される。一方、我が国では、6-MPは1日2~3回に分けて投与されるのが一般的である。今回の結果は同じ投与量/日を与えても、AUCは投与回数1日によって異なり、投与回数が多いほど、総AUC/日は低くなる可能性を示唆している。6-MPのAUCを大きくし、AUCのバラつきを少なくするという点からも、6-MPの投与は1日1回投与が望ましい。

結 論

1) 6-MPの体内動態は非線形性を示し、わずかな投与量減少により、大幅な血漿中濃度の減少を示す

患者が存在する。このような患者の白血病再発を防止するためには血漿中6-MP濃度のモニタリングが有用と思われる。

2) 6-MPの投与は総AUC/日をあげ、かつAUCの個人差を減少させるために、1日1回(投与量によっては1日2回投与)が望ましい。

参考文献

- 1) Narang P. K. et al., J. Chromatogr. 230: 373-380, 1982.

謝 辞

本研究は、厚生省小児医療研究委託費(63-A-03)及びがん研究助成金(1-9)の助成を受けた。

若年性関節リウマチに対するメソトレキセート(MTX) の血中動態と有効治療域の検討

○向平 暁子¹⁾, 泉 達郎¹⁾, 今泉 友一¹⁾
白井 紀久¹⁾, 岩松 利至¹⁾, 上原 孝¹⁾
石川 明道¹⁾, 福山 幸夫¹⁾, 西岡久寿樹²⁾
東京女子医科大学小児科¹⁾
東京女子医科大学リウマチ・痛風センター²⁾

メソトレキセート(MTX)は、若年性関節リウマチ(JRA)難治例に対して、投与報告が散見されるが、系統的治療計画における位置付けや有効治療域の検討は少ない。我々はステロイド(PSL)依存性患児のPSL減量目的にてMTXを追加投与し血中動態を検討した。対象は年齢7, 9, 11歳の3女児例。全例Cushing症候群, 白内障, 骨粗鬆症を呈していた。MTX 0.2~0.5 mg/kg/wkを投与し, 投与前後に14回採血し, TDX法で血中濃度を測定した。臨床効果は発熱, 関節症状, CRP, ESRで判定した。

結果及び考察: PSLにMTXを追加投与することにより全例PSL減量が可能であった。 C_{max} は, それぞれ0.40, 1.11, 0.99 $\mu\text{M/L}$ 。AUCは736, 1438, 1562 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。9歳例では, MTX漸増時に検討したが, 臨床上の治療効果は投与量に依存していた。MTXの副作用として軽度の軟便, 食欲低下, 脱毛を認めたが, 肝障害, 肺線維症等は認めなかった。

JRAにおけるMTXの有効濃度としてWallaceらは C_{max} が0.6 $\mu\text{M/L}$ 以上と報告したが, 1.1 $\mu\text{M/L}$ 前後まで増量可能と思われた。

小児におけるジソピラミド光学異性体の総 及び遊離薬物の体内動態

中村 秀文¹⁾, 越前 宏俊²⁾, 千葉 寛²⁾, 石崎 高志²⁾,
落合 恵子³⁾, 加藤百合子³⁾, 小池 一行⁴⁾, 仲本 雅哉⁴⁾,
石沢 瞭⁴⁾, 高橋 晴美⁵⁾, 緒方 宏泰⁵⁾

久留米大学小児科¹⁾, 国立病院医療センター臨床研究部臨床薬理研究室²⁾,
東京理科大学薬剤学教室³⁾, 国立小児病院循環器科⁴⁾,
明治薬科大学薬剤学教室⁵⁾

Stereoselective Pharmacokinetics of Disopyramide in Pediatric Patients

Hidefumi Nakamura, Hirotochi Echizen, Kan Chiba,
Takashi Ishizaki, Keiko Ochiai, Yuriko Kato,
Kazuyuki Koike, Masaya Nakamoto, Ryo Ishizawa,
Harumi Takahashi, Hiroyasu Ogata,

1) Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine.

2) Division of Clinical Pharmacology, Clinical Research Institute, National Medical Center.

3) Faculty of Pharmaceutical Sciences, Science University of Tokyo.

4) Department of Cardiology, National Children's Hospital.

5) Faculty of Pharmaceutical Sciences, Meiji College of Pharmacy.

背景

抗不整脈薬ジソピラミド(以下 DP と略す)の小児における体内動態については、未だに十分な検討がなされていない。またジソピラミドには、一対の光学異性体が存在し、臨床的にはこれらが50%ずつ含まれるラセミ体の形で投与されているが、これまでの報告によると、抗不整脈効果はS(+)-DPの方がより強く、一方、重要な副作用である負の変力作用はR(-)-DPが強いとされている¹⁾。このため、DPの薬物動態を検討するに当たっては、各異性体について個別に評価する必要があると考えられる。成人における研究ではすでに、光学異性体間で薬物動態にも差があることが明らかになりつつある^{1,3)}。さらに蛋白結合についても、両異性体間で差があることが解っており¹⁾薬物の代謝排泄とその臨床効果が遊離薬物を介して起こることより、血漿蛋白と結合していない“遊離薬物動態”を解析することが、小

児の至適投与量を考える際に重要であると考えられる。そこで我々は、DP光学異性体の総及び遊離薬物の体内動態について、小児の不整脈患者において比較検討し、さらに成人既報値との比較を行った。

対象と方法

対象患者は、男児1名、女児5名で、年齢は、平均8歳、体重は、平均25.7kg。全例、臨床生化学検査にて肝機能、腎機能に異常を認めず、研究実施時点で心不全症状は認められなかった。DPは主に先天性心疾患、及びその術後の、上室性及び心室性不整脈に対して投与された。

定常状態における、投与後12時間の薬物動態研究を行うために、入院3日前からDPの投与間隔を1日2回、12時間毎に変更し、入院2日目、3日目にそれぞれ経口及び静注投与を行い、採血及び採尿を行った。

測定には、特殊なセルロース誘導体カラムを用いた HPLC 法²⁾を用い、両異性体を同時に分離定量した。

結果と考察

図1に、総及び遊離 DP 異性体の血中濃度推移の1例を示す。

総血中濃度でみると、各異性体を等量ずつ含むラセミ体の形で投与されたにもかかわらず、S(+)-DP の血漿中濃度は R(-)-DP よりも約 30-50% 高くなっている。ところが両異性体の蛋白結合には特殊な性質があり、R(-)-DP は S(+)-DP に比べて遊離分画が大きく、しかも両異性体ともに総血中濃度が高くなるにつれて遊離分画が増加する。そ

こでこの影響を取り除いた遊離 DP 濃度でみると、S(+)-DP と R(-)-DP の血中濃度の差はほとんど無くなった。

全患者のデータから求めた、平均薬物動態値を表1に示す。総血中濃度でみると R(-)-DP は S(+)-DP に比べて、分布容量(Vd)、総クリアランス(Cl-t)、腎クリアランス(Cl-r)、肝代謝クリアランス(Cl-nr)、いずれも大きかった。しかし、平均の遊離薬物動態値を算出すると、分布容量については両異性体間で有意差が無くなり、腎クリアランスは R(-)-DP が有意に大きく、肝代謝クリアランスは、逆に S(+)-DP が有意に大きく、その和としての総クリアランスも S(+)-DP が大きいという結果となった。

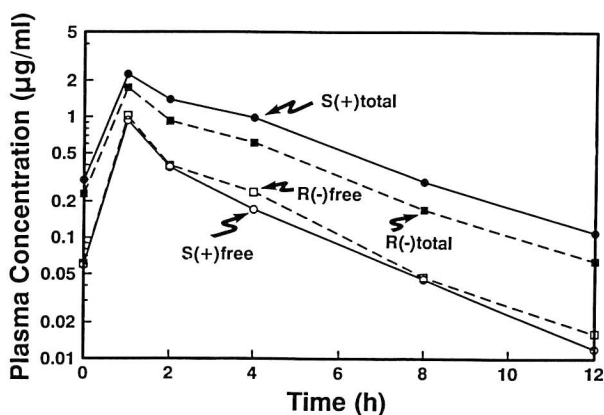


図1 代表的患者におけるラセミ体50mg 投与後の総および遊離 DP 異性体の血中濃度推移

表1 全患者より求めた DP 光学異性体の平均薬物動態値

		t1/2 (h)	Vd (L/kg)	CL	CLr (ml/min/kg)	CLnr
Total DP	S(+)-DP	3.24 ±0.50	0.88 ±0.29	3.16 ±1.16	0.82 ±0.34	2.33 ±1.12
	R(-)-DP	3.40 ±0.60	1.24** ±0.41	4.33** ±1.53	1.58** ±0.75	2.75* ±1.37
Free DP	S(+)-DP	2.58 ±0.37	3.35 ±1.00	14.95* ±3.76	3.94 ±1.21	11.01** ±4.14
	R(-)-DP	2.77 ±0.41	3.04 ±1.02	12.67 ±3.94	4.62* ±1.60	8.05 ±3.92

Data are mean ±SD. DP=disopyramide, CL=plasma CL

CLr=renal CL, CLnr=non-renal CL

*P<0.005, **P<0.01

この結果から DP において総薬物動態値は、蛋白結合の影響により真の薬物動態値すなわち遊離薬物動態値を必ずしも正しく反映しないことが明らかになった。またこの解析から、成人と同様に小児でも、肝代謝に光学異性体間で有意な差があることが明らかになった。

最後に、我々の求めた小児の遊離 DP 光学異性体のクリアランスを、Lima らが報告した成人の値³⁾ (体重 70 kg と仮定して換算)と比較してみると、小児の遊離クリアランスは両異性体とも、成人の値の約 2 倍であった。従って、小児では有効血中濃度を得るために、成人の約 2 倍の投与量が必要で、かつ投与間隔を短くする必要があることが示唆された。また肝代謝クリアランスが小児では大きく、遊離クリアランスの 70%をしめ、これが小児の血漿クリアランスの大きさに貢献していることが明らかになった。

参考文献

1. Lima, J. J. : Disopyramide, In : Applied Pharmacokinetics : Principles of Therapeutic Drug Monitoring, 2nd ed., ed. by Evans, W. E., Schentag, J. J., Williams, J. J., Applied Therapeutics Inc., pp. 1210-1253, 1986.
2. Echizen, H., Ochiai, K., Kato, Y., Chiba, K., Ishizaki, T. : Simultaneous Determination of Disopyramide and Mono-N-dealkyldisopyramide Enantiomers in Plasma and Urine Using a Chiral Cellulose Derivative Column. Clin. Chem., 36 ; 1300-1304, 1990.
3. Lima, J. J., Boudoulas, H., Shields, B. J. : Stereoselective Pharmacokinetics of Disopyramide Enantiomers in Man. Drug Metab. Dispos., 13 ; 572-577, 1985.

小児および新生児における Aztreonam の体内動態

吉永陽一郎, 佐々木宏和, 織田 慶子,
荒巻 雅史, 川上 晃, 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

PHARMACOKINETICS OF AZTREONAM IN PEDIATRICS AND NEONATES

Youichirou Yoshinaga, Hirokazu Sasaki, Keiko Oda,
Masashi Aramaki, Akira Kawakami, Tatsuhiko Koga,
Yasutaka Sakata, Kaoru Tominaga, Takashi Motohiro
and Fumio Yamashita
Department of Pediatrics,
School of Medicine, Kurume University

はじめに

Aztreonam (AZT) は β -Lactam 系抗生物質のうち、含イオウ5員または6員の環状構造を有しない β -Lactam 環のみの構造をもつ Monobactam 系薬剤に属する注射剤で、*Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に強い抗菌力を有し、 β -Lactamase に安定である¹⁾。私たちは周産期感染症研究会の共同研究として小児・新生児・未熟児に投与し、血清あるいは血漿中濃度、尿中濃度、尿中回収率の測定を行い、その体内動態を検討した。

対象および方法

1. 対象

小児では9歳3月から13歳7カ月の男児20例、新生児は5~13生日の成熟児4例、未熟児2例の計6例(男児が5例、女児が1例)を対象とした。

2. 投与量および方法

小児では10, 20, 40 mg/kg の one shot 静注を各々3, 4, 3例、計10例に、また同様に1時間点滴静注を計10例に行った。新生児では20 mg/kg を one shot 静注で投与した。

3. 濃度測定方法

小児における AZT の血清中濃度、尿中濃度は *Escherichia coli* ATCC 27166 を検定菌とし、ディスク法で測定した。新生児では高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて血漿中濃度、尿中濃度を測定した。

成 績

1. 小児における体内動態

1) 血清濃度

(1) one shot 静注

10, 20, 40 mg/kg 投与それぞれの群の血清中平均最高濃度(Cmax)は91.0, 174.0, 173.5 μ g/ml, 平均半減期(T1/2)は1.55, 1.65, 1.93時間であった。Dose response は10 mg/kg 投与群と他の2投与量群との間にはあったが、20, 40 mg/kg 投与群の間にはみられなかった。これは各濃度にばらつきがみられたこと、20 mg/kg 投与群の1例が高濃度を示したことによると考えられる。

(2) 1時間点滴静注

10, 20, 40 mg/kg 投与群の Cmax は、それぞれ 95.7, 126.0, 170.7 μ g/ml, T1/2 は 1.02, 1.41, 2.48 時間であった。40 mg/kg 投与群では1例が延

長していた事が原因して10, 20 mg/kg 投与群の平均半減期より著明に延長した。この1例でなぜ延長したかの原因は不明であった。3投与量群間にはDose response がみられた。

2) 尿中回収率

(1) one shot 静注

投与後6時間までの尿中回収率は個々の例ではばらつきがみられたが、各々の投与量群の平均では65.9, 56.4, 50.4%で投与量群によるばらつきは著しくなかった。

(2) 1時間点滴静注

6時間までの平均回収率は48.8~62.7%であった。

2. 新生児における体内動態 (表1)

1) 血漿中濃度

4~7生日の成熟児2例 (Case 1, 2) では、いずれも投与後5分にそれぞれ62.9, 72.7 $\mu\text{g/ml}$ のCmaxを示し、T1/2は各々2.80, 2.97時間であった。未熟児では1例 (Case 3) は投与後15分、もう1例 (Case 4) は投与後5分にそれぞれ59.8, 67.7 $\mu\text{g/ml}$ のCmaxを示し、T1/2は5.74, 4.87時間で

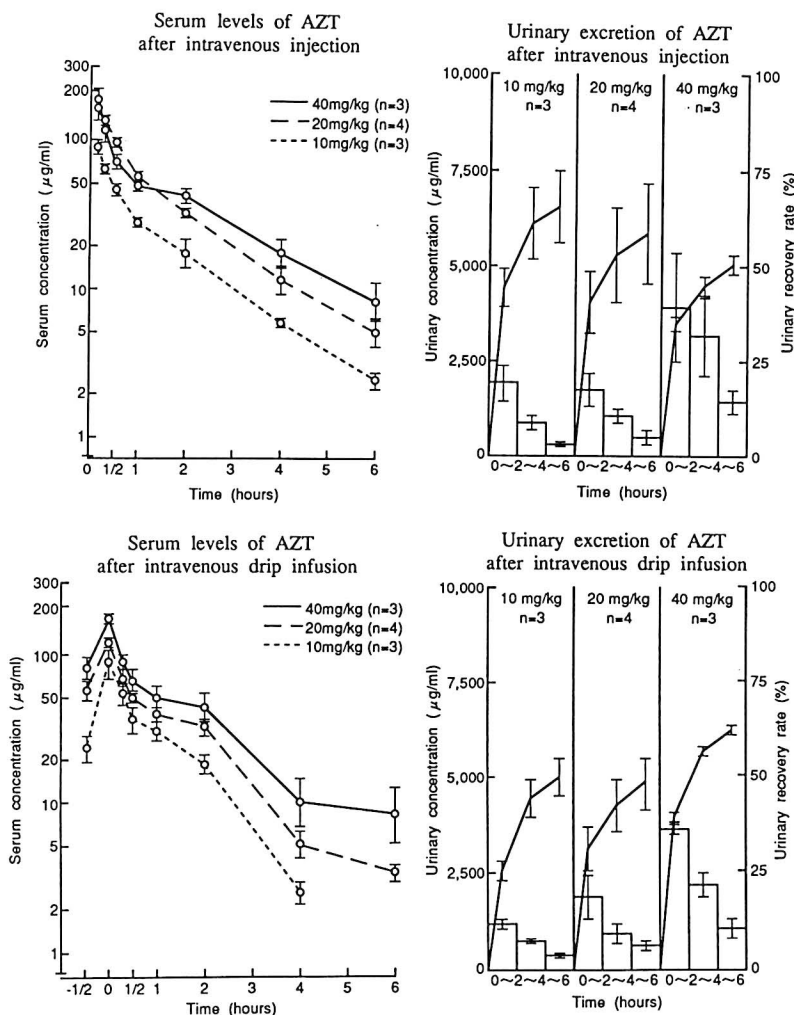


図1 小児におけるAZTの体内動態

表1 新生児におけるAZTの体内動態
Plasma concentration of AZT in neonates

20 mg/kg, i. v.

Case No.	Age (days)	Sex	Body weight (g)	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)								AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$)	T1/2 (β) (hrs.)
				5min.	15min.	30min.	1hr.	2hr.	4hr.	6hr.	8hr.		
1	6	♀	3,029	62.9	54.5	46.1	41.5	33.2	19.6	11.9	7.2	216.6	2.80
2	7	♂	2,802	72.7	59.8	51.6	43.1	31.1	22.1	12.3	8.1	231.6	2.97
3	5	♂	2,050	54.5	59.8	48.9	43.0	34.8	24.7	21.6	14.7	356.6	5.78
4	6	♂	2,094	67.7	56.8	48.8	45.5	37.6	28.2	22.7	16.0	363.2	4.87
5	8	♂	2,870	41.5	42.5	43.4	38.2	27.4	18.6	12.3	7.3	202.9	3.11
6	13	♂	3,614	76.9	66.3	56.1	46.3	31.2	16.4	8.1	3.9	189.8	2.00

Urinary excretion of AZT in neonates

Case No.		0~2hrs.	2~4hrs.	4~6hrs.	6~8hrs.	0~8hrs.
1	Volume (ml)	21.3	14.0	46.3	14.6	96.2
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	596	557	394	170	
	Recovery rate (%)	20.9	12.9	30.0	4.1	67.9
2	Volume (ml)	13.8	16.8	34.2		64.8
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1,053	437	285		
	Recovery rate (%)	25.9	13.1	17.4		56.4
3	Volume (ml)	19.0	21.0	21.5	18.0	79.5
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	338	277	210	177	
	Recovery rate (%)	15.6	14.2	11.0	7.8	48.6
4	Volume (ml)	9.0	20.0	20.0	14.0	63.0
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	117	626	354	270	
	Recovery rate (%)	2.5	29.9	16.9	9.0	58.3
5	Volume (ml)	28.8	14.8	36.0	6.2	85.8
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	456	902	406	338	
	Recovery rate (%)	22.9	23.3	25.5	3.6	75.3
6	Volume (ml)	39.0		34.7	58.2	131.9
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	6.5		582	177	
	Recovery rate (%)	32.6		28.0	14.2	74.8

あった。8生日と13生日の成熟児 (Case 5, 6) はそれぞれ投与後30分, 5分に43.4, 76.9 $\mu\text{g/ml}$ のCmaxを示し, T1/2は3.11, 2.00時間であった。

2) 尿中回収率

Case 1~6それぞれの8時間までの尿中回収率は48.6~75.3%であった。

考 察

小児のT1/2はone shot静注で1.02~2.48時間, 点滴静注では1.55~1.93時間と比較的一定しており成人と同等かやや延長した。新生児ではT1/2の

延長がみられた。これは腎機能の未熟性によると思われるが8時間までの尿中回収率は良好であった。AZTは小児科領域でも臨床効果は有効率88.8%, Salmonellaを除くグラム陰性菌に対する細菌学的効果は消失率93.5%と良好で²⁾, その化学構造, 抗菌域の特殊性から起炎菌, 対象症例を選んで用いることが必要であるが, 小児および新生児領域でも有効な薬剤であると思われる。

参考文献

1. 新薬シンポジウム AZTREONAM (SQ 26,

- 776). 第30回 日本化学療法学会東日本支部
総会, Nov. 11, 1983 (東京)
2. 藤井良知, 他: Aztreonam の基礎的, 臨床的
検討に関する小児科領域総合評価。
Jap. J. Antibiotics 38:3195~3216, 1985

長期マグネシウム剤投与重身児における ミネラル動態について

松倉 誠¹⁾, 中村 俊郎²⁾, 東 明正²⁾

篠原 誠¹⁾, 松田 一郎²⁾

重症心身障害児(者)施設 芦北学園¹⁾

熊本大学医学部小児科²⁾

重症心身障害児(者)(以下重身児)では中枢,末梢神経障害及び運動量の低下などの原因で習慣性便秘になり,各種下剤の投与が行われることが多く,長期にわたって服薬している場合がほとんどである。我々は今回緩下剤の一つである酸化マグネシウム(カマグ^R)の長期投与が,重身児のミネラル動態,特にカルシウム代謝に及ぼす影響を検討した。対象者はカマグ服用群100名,非服用群99名で全例重身児施設に入所中の患者であり,ウィルソン病などの明らかなミネラル代謝異常症及び臨床上演進性疾患と考えられる症例は除外した。

検討項目としては,午前中に採尿しそれと同時に採血し血中及び尿中クレアチニン,Na,Cl,K,Ca,Mg,P,Cu,Zn,サイクリックAMP(C-AMP),血中アルカリホスファターゼ(Alp),高感度PTH(HS-PTH),カルチトニン,尿中 β_2 -ミクログロブリン,尿中N-アセチルグリコサミニダーゼ(NAG)を測定した。カマグ服用群と非服用群とでは尿中への各ミネラル排泄値(FE:Fraction Excretion)でFE-Mg,FE-Ca,FE-P,が統計的に有意差がみられた。

服用群・非服用群の値は(平均±SE)

FE-Ca:1.033±0.062,0.727±0.056,FE-Mg:6.706±0.418,2.406±0.173,FE-P:8.912±0.535,11.965±0.701とカマグ服用群により多量のCa,Mgの尿中排泄があり,Pの排泄は少なくなかった。カマグ服用量とFE-Mgの間には強い相関がありカマグ由来のマグネシウムの腸管からの吸収と,その結果としておこるMgの尿中排泄量の増大をうかがわせた。このFE-Mg増大とFE-Caの関係

を検討したところ図1に示すように,強い相関が認められ腎での再吸収,排泄レベルでの相互作用(競争作用)を示唆した。血中HS-PTH,C-AMP,カルチトニンは有意差がなかったが,Alpは服用群に低かった(258.55±13.52 vs 350.10±22.80)。しかし,服用群の平均年齢が非服用群に比較して高かった(29.55±0.95 vs 23.43±1.01)ことより,年齢の影響を考え,年齢とカマグ服用量を不可数として多重回帰を行ったところ年齢にのみ有意差が認められ,カマグ服用量には有意差が認められず,両グループ間の差は年齢によるものと考えられた。尚,同様の多重回帰をFE-Ca,FE-Mg,FE-Pで行ったが服用群と非服用群間有意差,及びカマグ服用量に対する有意の差は不変で,カマグ投与は上記ミネラル(Ca,Mg,P)の動態に強く影響を及ぼしていると考えられた。今後,カマグと同様重身児においてCa代謝に大きく影響を与えると考えられている抗痙攣剤投与との関連,さらには両者の骨代謝に与える影響を検討したいと考えている。

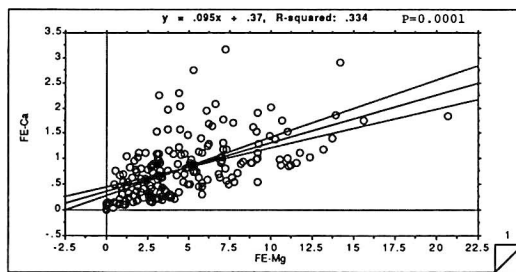


図1

バファリン^R投与後、急激に発症し、 ライ症候群として紹介された15歳男児 オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 — 小児薬理と先天性代謝異常 —

吉田 一郎, 渡辺 順子, 矢野 正二, 荒牧 修一,
芳野 信, 山下 文雄
久留米大学医学部小児科学教室

Antecedent administration of acetylsalicylate in 15 year old boy
with sudden onset of ornithine transcarbamylase deficiency.

Ichiro Yoshida, Junko Watanabe, Shoji Yano,
Shuichi Aramaki, Makoto Yoshino, Fumio Yamashita.
Department of Pediatrics and Child Health,
Kurume University, School of Medicine

目 的

Reye 症候群の鑑別疾患のなかに年長児発症のオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症がふくまれること、およびその発症機転についての考察を薬物との関連から述べる、さらに米国 CDC (Center for Disease Control) の RS 診断基準の不確実性についても述べる。

症 例

患児は15歳、男児(久大小児科#89-293)、妊娠中、分娩時、周生期異常なし。発育、発達歴でも異常なし。

1989年2月8日、発熱、頭痛あり。アセチルサリチル酸剤(バファリン^R)服用を開始。2月13日夜、倦怠感あり就寝。夜間に血性嘔吐あり。2月14日、午前中より、ふらつき、嘔吐出現。興奮状態となり顔をかきむしり、奇声をあげたりした。さらに昏睡状態となり他院(二次病院)に入院。黄疸がなく肝機能障害、高アンモニア血症が認められたため、ライ症候群の診断のもとに2月15日、久留米大学小児科を紹介され入院となった。生活歴では肉類を好むが豆類は好まない。シンナー吸引の習慣あり。

入院時、収縮期血圧82 mmHg、心拍132/分、自発呼吸なし。昏睡状態、四肢は弛緩、肝、脾触れず。可視黄疸なし。瞳孔は両側散瞳、左右差あり(右3 mm、左6 mm)、眼底ではうっ血乳頭なく、眼底出血などの異常所見もなかった。脳幹反射はすべて消失、角膜反射、対光反射欠如、筋トーン低下、深部腱反射欠如、バビンスキー反射認めず。検査成績(表1参照)では肝機能異常、高アンモニア血症、

表1 入院時検査所見

WBC	19800/mm ³	尿酸	7.5mg/dl
RBC	496×10 ⁴ /mm ³	FFA	341μEq/l
Hb	13.7g/dl	ammonia	3090μg/dl
Ht	42.1%	BUN	27.2mg/dl
Plt	26.1×10 ⁴ /mm ³	Cr.	2.6mg/dl
GOT	1117U	PT	41%
GPT	1024U	HPT	75.5%
LDH	3299U	s-Na	161mEq/l
Alp	16.7U	s-K	4.8mEq/l
T. B.	0.6mg/dl	s-Cl	119mEq/l
D. B.	0.1mg/dl	HBsAg	negative
CK	370IU	HbAb	negative
Amylase	366IU	尿オロト酸	2002μg/mgCr
T. Protein	6.5g/dl	血中サリチル酸	1.7mg/dl
Alb	4.2g/dl	glucose	192mg/dl

CK, BUN, クレアチニンの上昇, 高ナトリウム血症, 尿中オロト酸排泄の異常高値を認めた。血中乳酸は 4.7 mmol/l, ビルビン酸は 0.3 mmol/l と高値であった。髄液検査では外観水様透明, 初圧 180 mmH₂O, 蛋白 24 mg/dl, 糖 124 mg/dl, 細胞数 1/mm³であった。血清アミノ酸分析ではグルタミン, グルタミン酸, アラニン, プロリン, リジンの増加, シトルリンおよびアルギニンの減少を認めた。尿中オロト酸は 2002 μg/mg・Cr と異常高値, 血中サリチル酸は 1.7 mg/dl であった。

発症1日目, 死亡前2日の脳波所見ではシータ波を混じたび慢性高振幅波を認めた。頭部CT所見では発症1日目では脳室の狭小化, 2日目では脳底槽, 第3脳室前角の消失と白質の低吸収域を認め, 著明な脳浮腫と脳ヘルニアを起こしているものと考えられた。患児は発症より3日で死亡, 剖検(脳は剖検せず)では肝の腫大, 十二指腸に潰瘍, 回腸にポリポーシス, 大腸に出血斑を認めた。剖検肝での肝 ornithine transcarbamylase 活性の欠損(コントロールの約10%)と核の偏在をとともなう脂肪肝(macrovesicular fatty liver)および中心静脈周囲の壊死を認めた。

考 察

1980年代の初めから, Reye症候群(以下RS)発生数の減少が米国で報告され, この変化の理由は不明な点も多いが, アセチルサリチル酸消費量の減少と対応しているとの一応の見解がなされている¹⁾。それに伴い, 低年齢児群(とくに5歳以下)の割合の急激に低下が見られている。Roweらはその理由のひとつとしてRSと鑑別すべき先天性代謝疾患の除外診断が低年齢群においてより適切になされるようになった結果, 従来, RSとしてまぎれこんでいた代謝性疾患(一般に先天性代謝異常症は低年齢で発症する)がより確実に除外されたことによると述べている²⁾。ライ症候群(以下RS)類似の先天性代謝異常症は従来, 数多く知られているが, なかでもオルニチントランスカルバミラーゼ(以下OTC)欠損症はアシルCoA脱水素酵素欠損症や3-ヒドロキシメチルグルタル CoA脱水素酵素欠損症などとともにその代表的な疾患であり, 臨床, 生化学所見が

RSに酷似していることが知られている。実際, RSの所見を呈したOTC欠損症報告例も散見される。したがってRSの診断では本症の除外が必須である。一般的にOTC欠損症の男児例では通常, 新生児期に発症し, しかも乳児期早期に死亡するが知られている。ところが近年, 本患児のように乳児期以降や年長児もしくは成人発症のOTC欠損症の存在が注目され始めている³⁾。OTC欠損症のみならず他の代謝異常症でもいわゆる後期発症(late onset)タイプのvariantの存在が知られるようになってきている。このことは従来の考えと異なり, 10歳以上の場合にも代謝異常症の存在を考慮することの重要性を示唆している。事実, 本症例の患児も最初, RSと診断されている。

ところでこの患児は発症前にバファリン[®]を服用しており, これは本症の発症機転を考えるうえで興味深い。年長児期および成人発症のOTC欠損症の場合, 全く突然に発症する場合のあることが知られているがOTC欠損が真にprimaryなのか否かさらにはその発症機転も現時点では不明である⁴⁾。最近, 山本らはサリチル酸がミトコンドリアでのOTCプロセッシングをin vitroで阻害することを報告している⁵⁾。本患児の場合, 入院時の血中サリチル酸濃度は1.7 mg/dlと中毒レベル以下であったが, 発症時点ではより高濃度であったことが考えられる。いずれにせよサリチル酸剤摂取とOTC欠損症の発症が本当に因果関係があるかどうかについては今後の検討が必要である。一般に小児の薬物療法はtherapeutic orphanといわれ, 成人領域に比し, 不明な点が多い。なかでも先天性代謝異常症は稀な疾患分野であるが, このように代謝の偏位している患児への薬物投与, すなわち先天性代謝異常症と小児薬理の問題にはまだまだ解明すべき問題点が多い。ところで本症例は二次病院よりRSと診断され当科に紹介されたが, 実際, 入院時の臨床所見および検査所見は米国CDCの診断基準を満たしており, もし当科入院前に死亡し, 剖検による検討がなければRSの診断のままであったと考えられる。また本患児の場合, 慢性サリチル酸中毒と診断された可能性もある。米国では患児にRSの疑いがある場合, 孤発例や乳児期および16歳以上の場合にのみ肝生検の適応があ

ると強調されている⁶⁾。本患児の存在はそのような肝生検の適応基準が必ずしも正しくないことを示唆していると考えられた。最近、米国ではRSの報告数の減少とともに患児のり患年齢も変化しているがこのことは以前、米国でRSと報告されたものが本当にRSであったのかという深刻な問題を提起し、また従来のRSの診断基準に問題のあったことを物語っている⁷⁾。

文 献

1. Remington, P.L., Rowley, D., McGee, H. et al.: Decreasing trends in Reye's Syndrome and aspirin use in Michigan, 1979-1984. *Pediatrics*, 77: 93-98, 1986
2. Rowe, P.C., Valle, D. and Brusilow, S. W.: Inborn errors of metabolism in children referred with Reye's syndrome. *JAMA*, 260: 3167-3170, 1988
3. Oizumi, J., Ng, W.G., Koch R. et al.: Partial ornithine transcarbamylase deficiency associated with recurrent hyperammonemia, lethargy and depressed sensorium. *Clin Genet* 25: 538, 1984
4. Tallan, H. H., Schaffner, F., Taffet, S. L. et al.: Ornithine Carbamoyl transferase deficiency in an adult male patient: significance of hepatic ultrastructure in clinical diagnosis. *Pediatrics*, 71: 224-232, 1983
5. 山本重則, 大竹 明, 高柳正樹 他, サリチル酸がミトコンドリアでのOTCのtransport and processing systemに及ぼす影響, 日本先天代謝異常学会雑誌3: 55, 1987
6. Corey, L., Rubin, R. J., Bregman, D, et al.: Diagnostic criteria for influenza B associated Reye's syndrome; Clinical vs. pathologic criteria. *Pediatrics* 60: 702-714, 1977
7. Yoshida, I., Yamashita, F.: The changing age distribution of Reye's syndrome in the United States and a critique of the CDC criteria. *Acta Paediatr Jpn* 32: 378-380, 1990

小児におけるゾニサミド血中濃度の検討

藤井淳子¹⁾, 東 明正²⁾, 松倉 誠²⁾

猪爪信夫¹⁾, 中野眞汎¹⁾, 松田一郎²⁾

1) 熊本大学付属病院薬剤部

2) 熊本大学小児科

Serum level of zonisamide in pediatric patients

Fujii Junko¹⁾, Higashi Akimasa²⁾, Matsukura Makoto²⁾,

Inotsume Nobuo¹⁾, Nakano Masahiro¹⁾, Matsuda Ichiro²⁾

1) Department of Pharmaceutical Services,
Kumamoto University Hospital.

2) Department of Pediatrics, Kumamoto
University Medical School.

ゾニサミド, 商品名エクセグランは近年開発されたベンズイソキサゾール系の新しい抗てんかん薬で, 難治性の症例を含む部分てんかんおよび全般てんかんに広い発作型スペクトラムを持っている¹⁾。ゾニサミドの小児における体内動態に関しては, これまであまり報告がない。また, 測定方法はこれまで液体クロマトグラフィーや酵素免疫測定法であるマーキットAエクセグランが用いられてきた¹⁾。これらの方法は前処理が煩雑であったり特異性の問題なども考えられる。今回, 我々はガスクロマトグラフ質量分析計 (GC-MS) を用いて簡便かつ迅速に精度よく測定する方法を開発した。この測定法の検討並びにこの GC-MS による測定法を用いててんかん患者におけるゾニサミドの血中濃度について検討した。

抽出は, 血清 200 μ l に内部標準物質としてヘキソバルビタールを加え, さらに飽和食塩液, クロロホルムを加える。5 分間振盪し, 遠心分離後クロロホルム層をとり留去したのち残渣に 25 μ l エタノールを加え, 1 μ l を GC-MS に注入する。

GC-MS の機種は島津の QP-1000, イオン化は EI 法で行い, カラムはキャピラリーカラムを, キャリアーガスはヘリウムを用いた。温度は, Injection port : 270°C, Column : 250°C, Separator : 250°C, Ion source : 250°C とした。内部標準法によ

る検量線を検討した結果, 1 μ g/ml から 100 μ g/ml の間でよい相関性が得られた。また, 薬物を含まない血清中ピークおよび併用薬として考えられる他の抗てんかん薬とのピークとは, 重ならないことを確認した。

GC-MS による測定法の抽出率は, 1, 30, 80 μ g/ml 各濃度において 75, 70, 80% となった。また, 変動係数は同じく 1, 30, 80 μ g/ml 各濃度において 6.8, 6.6, 5.4% と 7% 以下となった。

GC-MS による測定値とマーキット A エクセグランを用いての測定値との検討したところ, 37 検体について良好な相関性が認められた。したがって, マーキット A エクセグランはゾニサミドのみを検出する比較的特異性の高い抗体を用いていると考えられた。

以後, GC-MS 法を用いててんかん患者でのゾニサミドの血中濃度を測定した。

患者数は 29 例, 年齢は 4 歳から 38 歳であった。採血は, 定常状態においてゾニサミドを服用後 2 時間前後の間で行った。またこれらの患者は他の抗てんかん薬を併用していた。

全症例の体重当りの投与量とゾニサミドの血中濃度の関係を Fig. 1 に示した。血中濃度が大きくばらばらっており, ゾニサミドの体内動態には個人差が大

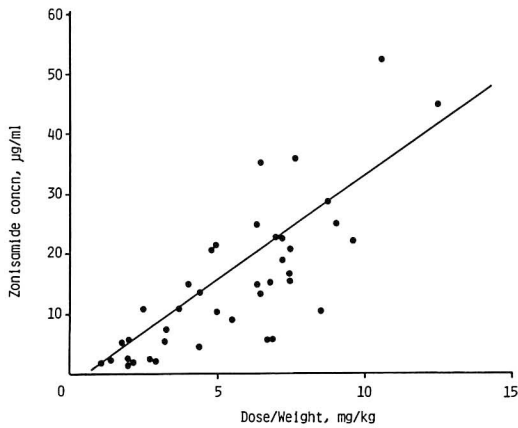


Fig. 1 ゾニサミド投与量当りの血中濃度

きいことが、示唆された。また、臨床上注意すべき Non-Linearity はないと思われた。投与量を変更し、定常状態に達した後、複数回測定した5例の患者での投与量と血中濃度を検討した結果、ゆるやかな Non-Linearity の可能性も考えられるが、ほぼ Linear を考えても誤差は少ないものと考えられた。

次に血中濃度と投与量との比 C/D 比と年齢との関係を検討した。Fig. 2 に 13 歳以下の低年齢群と 13 歳以上の高年齢群との C/D 比を比較した。C/D 比は、低年齢群が 2、高年齢群が 3.2 と有意に高年齢群の方が高いことがわかった。

抗てんかん薬の臨床効果あるいは中毒発現は血中薬物濃度とよく相関することが明らかになっており、血中薬物濃度を管理して薬物療法の最適化が広く行われている。今回検討したゾニサミドも投与量当りの血中濃度の個人差が大きく、また年齢依存性が存在することが示唆されたことより、その血中濃度の把握が重要であると考えられた。また、ゾニサミドは大部分が肝臓で代謝されることより²⁾肝臓での代

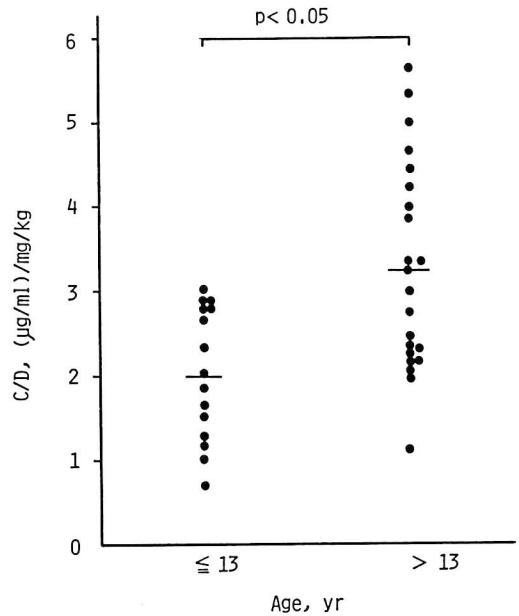


Fig. 2 ゾニサミドの C/D 比と年齢

謝能力と年齢との関係によりゾニサミドの体内動態に年齢依存性が認められると考えられた。

参考文献

1. Masuda, Y., Karasawa, T., Shiraishi, Y., Hori, M., Yoshida, K. and Shimizu M. 3-sulfamoylmethyl-1, 2-benzisoxazole, a new type of anticonvulsant drug. *Arzneim. -Forsch. 1 Drug Res.* 30:477-483, 1980
2. Matsumoto, K., Yoshida, K., Fujii, T., Furukawa, H., Miyazaki, H. and Hashimoto, M. Metabolism of [¹⁴C] zonisamide in rats, dogs and monkeys. *薬物動態*, 4:411~418, 1989

定常状態におけるゾニサミド (ZNS) の体内動態の検討

熊谷 昇¹⁾, 関 亨¹⁾, 山脇 英範²⁾, 鈴木 伸幸¹⁾
木実谷哲史³⁾, 山田 哲也⁴⁾, 詫間 由一¹⁾, 平井 克明¹⁾
慶応義塾大学小児科¹⁾, 水戸赤十字病院小児科²⁾
河北総合病院小児科³⁾, 永寿総合病院小児科⁴⁾

Pharmacokinetics study of Zonisamide (ZNS) in steady state

Noboru Kumagai¹⁾, Tooru Seki¹⁾ Hideaki Yamawaki²⁾
Nobuyuki Suzuki¹⁾, Hiroshi Kimiya³⁾, Tetuya Yamada⁴⁾
Yuuichi Takuma¹⁾, Katuaki Hirai¹⁾
Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine¹⁾ .
Department of Pediatrics, Mito Redcross Hospital²⁾ .
Department of Pediatrics, Kawakita General Hospital³⁾ .
Department of Pediatrics, Eiju General Hospital⁴⁾

ゾニサミドは臨床使用開始後まだ日が浅く、定常状態における体内動態、他の抗てんかん薬との相互関係、蛋白結合率など不明な点が多い。われわれはこれらについて検討した。

対象および方法

対象は慶応義塾大学病院および関連施設に入院もしくは通院加療を続けているゾニサミド服薬中の患者102例である。男58例、女44例で、年齢は10カ月から23歳(平均9歳4カ月)である。抗てんかん薬の投与は朝夕同量ずつ1日2回とした。採血は投与量変更後3週間以上経過した後、朝服薬後2から4時間に行った。また他の抗てんかん薬の血中濃度への影響を検討するためゾニサミド以外の抗てんかん薬服用患者55例から同一条件下で採血した。血清中遊離薬物濃度の測定は37°Cの環境下でAICON社製MPS-3(セントリフリー)を用い限外ろ過で得た検体で行った。またこれらとは別にゾニサミドの体内動態を検討する目的で13例より、服薬直前から経時的に、服薬後30分ないし2時間間隔で5時間から11時間まで、4回から11回採血し、山岡らのMULTI II PROGRAMを用い、TWO-COM-

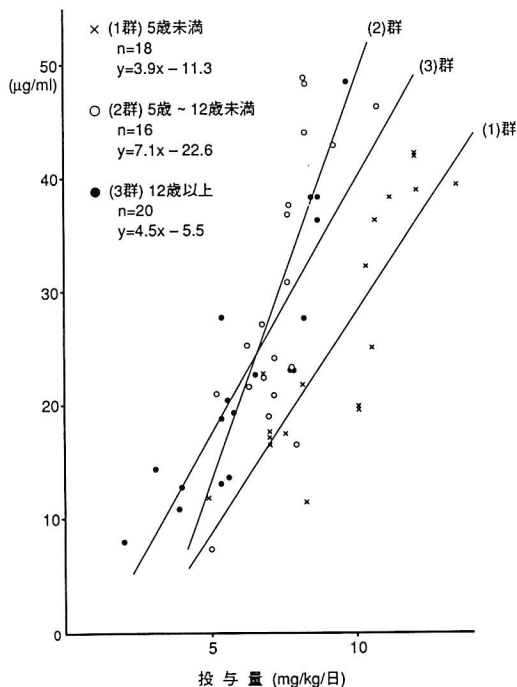


Fig. 1 投与量と血中濃度の関係

PARTMENT MODEL で体内動態を検討した。なおこの検討にあたっては保護者もしくは本人に趣旨を十分説明し承諾を得たものについて行った。ゾニサミド、カルバマゼピン、フェニトインは HPLC で、バルプロ酸は EIA で測定した。

成績

単剤投与例における投与量と血中濃度の関係を5歳未満、5歳から12歳未満、12歳以上の三つの年齢層に分けて検討した。図に示すように5歳未満の群

の血中濃度が低くなる傾向を認めた (Fig. 1)。5歳以上の症例について、他の抗てんかん薬がゾニサミドの血中濃度におよぼす影響について検討した。ゾニサミドの血中濃度と投与量の比はゾニサミド単剤投与群で 3.71 ± 1.02 、カルバマゼピン併用群で 1.92 ± 0.40 、バルプロ酸併用群で 2.74 ± 0.38 と低くなる傾向を認めたが、フェニトイン併用群ではほとんど差は認められなかった。同様に5歳以上の症例についてゾニサミドが他の抗てんかん薬に与える影響を検討した。バルプロ酸の血中濃度と投与量の比

Table 1 ZNSの血中濃度におよぼす併用薬剤の影響

投与薬剤	症例数	年齢 (Y) (mean)	ZNS 1日投与量 (mg)	ZNS 血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	ZNS 投与量 (mg/kg/day)	ZNS 血中濃度/投与量比
ZNS	38	5~19 (12)	80~400 (245 \pm 94)	7.0~48.9 (26.2 \pm 11.9)	2~10.7 (6.9 \pm 1.9)	3.71 \pm 1.02
ZNS+CBZ	6	9~19 (16)	80~240 (187 \pm 50)	8.1~12.9 (10.0 \pm 1.7)	3.2~ 6.1 (5.4 \pm 1.0)	1.92 \pm 0.40
ZNS+PHT	4	12~18 (16)	280~350 (328 \pm 29)	17.2~36.8 (23.6 \pm 7.8)	5.5~7.3 (6.1 \pm 0.7)	3.77 \pm 0.77
ZNS+VPA	7	5~14 (8)	60~300 (144 \pm 78)	2.2~23.4 (13.7 \pm 7.2)	3.5~7.1 (5.2 \pm 1.5)	2.74 \pm 0.38
ZNS+CBZ+VPA	13	12~16 (13)	200~600 (323 \pm 122)	6.7~33.4 (22.1 \pm 6.3)	3.7~10.3 (7.3 \pm 1.6)	2.97 \pm 0.50
ZNS+CBZ+PHT	6	5~18 (11)	120~270 (187 \pm 55)	7.9~27.9 (17.2 \pm 6.7)	3.6~8.2 (5.9 \pm 1.6)	3.09 \pm 1.16
ZNS+VPA+CZP	11	8~23 (14)	150~500 (279 \pm 95)	14.0~32.8 (23.7 \pm 5.3)	4.6~11.7 (7.5 \pm 2.4)	3.37 \pm 1.19

Table 2 ZNSの他剤に与える影響

投与薬剤		症例数	年齢 (Y) (mean)	1日投与量 (mg)	1日投与量 (mg/kg/day)	血中濃度/投与量比
CBZ	単剤群	15	8~19 (15)	200~600 (360 \pm 125)	4.0~19.5 (9.7 \pm 3.8)	0.85 \pm 0.25
	ZNS併用群	6	9~19 (16)	300~600 (417 \pm 90)	11.5~14.0 (12.2 \pm 0.8)	0.75 \pm 0.13
VPA	単剤群	32	5~18 (11)	300~1000 (675 \pm 156)	8.0~30.0 (19.9 \pm 5.3)	4.36 \pm 1.54*
	ZNS併用群	13	5~23 (10)	350~1000 (638 \pm 197)	15.8~41.4 (29.3 \pm 10.2)	3.12 \pm 0.84*
PHT	単剤群	8	6~19 (14)	100~250 (200 \pm 65)	3.9~6.9 (4.6 \pm 1.1)	3.24 \pm 1.58
	ZNS併用群	4	12~18 (16)	100~270 (231 \pm 76)	2.6~4.6 (4.1 \pm 0.9)	2.66 \pm 1.15

* < 0.05

が単剤投与群で 4.36 ± 1.54 ，ゾニサミド併用群で 3.12 ± 0.84 と5%以下の危険率で有意差を認めた。カルバマゼピン，フェニトインの血中濃度も同様に低くなる傾向を認めたが統計学的な有意差はなかった (Table 1)。ゾニサミド単剤投与群における血中濃度と蛋白結合率の関係を検討した。最低血中濃度は $2.7 \mu\text{g/ml}$ ，最高血中濃度は $55.6 \mu\text{g/ml}$ であるが，血中濃度と蛋白結合率に一定の関係は認められなかった (Fig. 2)。投与開始後30日以上経過したゾニサミド単剤投与例で年齢と体内動態の関連を検討した。表は上から年齢の若い順になっているが，5歳未満の症例では吸収速度定数が低く，中心容量は大きく，半減期は長くなる傾向を認めた (Table

2)。今後症例数を増しさらに検討を加えてゆく予定である。

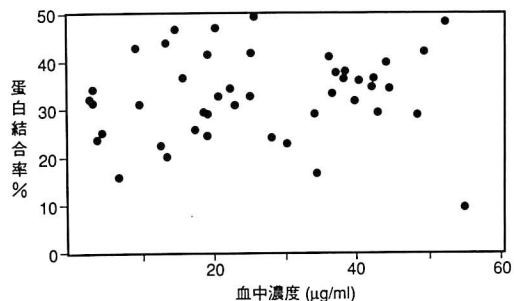


Fig. 2 ZNS 単剤投与例における血中濃度と蛋白結合率

Table 3 ZNS 単剤投与例における薬物体内動態

採血時年齢	ZNS 開始日数	吸収速度定数 (1/H)	中心容量 (L/kg)	半減期 (H)
2Y 10M	54	0.0200	0.0380	34.55
3Y 8M	354	0.0310	0.0338	22.89
4Y 3M	138	0.0237	0.0302	29.33
11Y 0M	1428	0.0188	0.0343	36.93
12Y 5M	91	0.0472	0.0206	14.73
12Y 6M	571	0.0355	0.0166	19.53
12Y 10M	86	0.0414	0.0169	16.75
13Y 0M	32	0.0300	0.0173	23.16
13Y 10M	49	0.0413	0.0258	16.83
19Y 7M	279	0.0208	0.0302	33.37
5歳未満平均		0.025 ± 0.05	0.034 ± 0.003	28.92 ± 4.77
5歳以上平均		0.034 ± 0.01	0.023 ± 0.007	23.04 ± 8.10

West 症候群およびその類縁疾患に対する ビタミン B₆ 大量・ACTH 少量併用療法

詫間 由一¹⁾, 関 亨¹⁾, 平井 克明¹⁾, 清水 晃²⁾
慶応義塾大学医学部小児科¹⁾
山梨医科大学小児科²⁾

A Study of a new treatment for west syndrome and related disorders using a combination of high-dose pyridoxal phosphate and low-dose acth

Yuuichi Takuma¹⁾, Tohru Seki¹⁾, Katsuaki Hirai¹⁾
and Akira Shimizu²⁾
Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine¹⁾
Department of Pediatrics, Yamanashi Medical College²⁾

1. 目的

West 症候群に対する、代表的治療法である ACTH 療法の臨床効果・副作用の改善のため、West 症候群およびその類縁疾患に対し、ビタミン B₆ 大量・ACTH 少量併用療法を行った。

2. 対象および方法

対象は West 症候群 19 例、Lennox 症候群 2 例、脳性麻痺に高度脳波異常を伴ったが臨床発作は認めなかった 5 例、続発全般てんかんミオクローニー発作 1 例の計 27 例である (表 1)。これらの症例に対し、ピリドキサルリン酸 (PAL-P) の経口投与を、20~30 mg/kg/日から開始し、40~50 mg/kg/日まで増量した。無効な症例に対し平均 14.8 日後に合成 ACTH-Z を併用した (用量 0.01 mg/kg/日。最初の 2 週間は連日筋注、以後 6 週間で漸減中止、図 1)。短期効果は、ACTH 2 週連日投与終了時、および ACTH 投与終了後 1 カ月に、それぞれ発作、脳波について判定した。

3. 結果

(1) 短期効果 (表 2) :

PAL-P 著効の 1 例を除いた他の 26 例に ACTH を併用し、発作に対する短期効果を 21 例、脳波に対

表 1 対象

診 断	點頭てんかん (潜因 4 : 症候 15)	19
	Lennox 症候群 (症候 2)	2
	続発全般てんかん ミオクローニー発作	1
	脳性麻痺+ヒプスアリズムア, 全般的遅延徐波複合	5
	性	男 女
発作発症時 年齢	3 か月~3 歳 6 か月	
ACTH 療法時年齢	4 か月~4 歳 6 か月	
併用抗 てんかん薬	なし	15
	続 行	4
	中 止	8

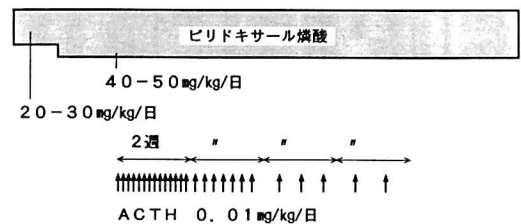


図 1 方法

表2 短期効果

発作	PAL-P 大量投与時 例数 (%)	ACTH2週 筋注終了時 例数 (%)	ACTH 終了 1か月後 例数 (%)
#	1/22 [*] (5) { • S	20/21 (95)	19/21 (90)
#	1/22 [*] (5) { • S	0/21 (0)	0/21 (0)
+	1/22 [*] (5) { • S	0/21 (0)	0/21 (0)
-	19/22 (85)	1/21 [*] (5) { • S	2/21 [*] (10) { • S 2
脳波			
#	0/27 (0)	10/26 [*] (38) { • S 8 • C 1 • M 1	9/26 [*] (34) { • S 4 • C 2 • L 1 • H 1 • M 1
#	0/27 (0)	15/26 [*] (58) { • S 5 • C 3 • L 2 • H 5	12/26 (46) { • S 6 • C 1 • L 1 • H 4
+	2/27 [*] (7) { • S 2	0/26 (0)	3/26 (12) { • S 2 • C 1
-	25/27 (93)	1/26 [*] (4) { • S	2/26 [*] (8) { • S 2

(i) 発作効果 (発作頻度の変動)

- # 著効 : 発作消失
- # 有効 : >75%減少
- + やや有効 : >50%減少
- 無効 : <50%減少, 不変, 増悪

(ii) 脳波効果

- # 著効 : てんかん発射なし
- # 有効 : てんかん発射を時々認める
- + やや有効 : てんかん発射をしばしば認める
- 無効 : ヒプスアリズム等の高度脳波異常

* S - 症候性 West 症候群

C - 潜因性 West 症候群

L - Lennox 症候群

M - 続発全般てんかんミオクローニー発作

H - 脳性麻痺 + ヒプスアリズム

する短期効果を 26 例について判定した。発作の短期効果は, ACTH 2 週連日筋注終了時 20/21 例 (95%), ACTH 終了後 1 カ月時 19/21 例 (90%) が著効であった。脳波の短期効果は, ACTH 2 週連日筋注終了時 25/26 例 (96%), ACTH 終了後 1 カ月時 21/26 例 (88%) が有効以上であった。

(2) 追跡時所見 (表 3) :

23 例について, 1 カ月から 33 カ月追跡し, 臨床発作, 脳波所見の悪化とも認めなかったものは 13 例 (57%) であった。

(3) 副作用 :

PAL-P 大量投与により 10 例 (37%) で中等度の

表3 追跡時の臨床発作・脳波所見

	1M	6M	12M	18M	24M	30M	計 (%)
A・発作再発 (-)	HHH	H	SSC	CS	M		13/23
・脳波再発 (-)			S				(57)
B・発作再発 (-)			S				2/23
・脳波再発 (+)			C	S			(9)
C・発作再発 (+)	CSSS		L	SH			8/23
・脳波再発 (+)		L					(34)

※S-症候性 West 症候群
 C-潜因性 West 症候群
 L-Lennox 症候群
 M-続発全般てんかんミオクロニー発作
 H-脳性麻痺+ヒプスアリズム

肝機能障害を認めたが、一時的な減量で改善した。
 他の重大な副作用は認めなかった。

4. 考 察

ビタミン B₆ 大量・ACTH 少量併用療法により約 90%の高い短期発作消失率を得た。欧米では、本邦で標準的に用いられる福山法に比し、数倍～十数倍

の大量、また3カ月～12カ月の長期投与がしばしば行われる。本療法の短期効果は、欧米における短期効果 60-80%より、良好であった。また通常の ACTH 療法は副作用も高率で、時にカリニ肺炎などの重大な副作用も合併する。しかし、本療法では重大な副作用は認めなかった。また症候性にも有効であり、本療法は臨床上有用な治療法と考えられる。

Sodium valproate の併用が carbamazepine および carbamazepine-10, 11-epoxide の遊離型血中濃度におよぼす影響ならびにその臨床的意義

白井 宏幸, 三浦 寿男, 高梨 栄, 砂押 涉
細田のぞみ

北里大学医学部小児科

Influence of concurrent administration of sodium valproate on the total and free plasma concentrations of carbamazepine and carbamazepine-10, 11-epoxide

Hiroyuki Shirai, Hisao Miura, Sakae Takanashi
Wataru Sunaoshi & Nozomi Hosoda

先にわれわれ¹⁾は, carbamazepine (CBZ) の血中濃度モニタリングに関する臨床的研究の一環として, CBZ 単剤投与の症例について, CBZ ならびにその主要代謝産物 carbamazepine-10, 11-epoxide (CBZ-E) の総血中濃度と遊離型血中濃度を同時に測定し, 両者の蛋白結合比率を検討した。今回は, この単剤投与例を対照とし, sodium valproate (VPA) との二剤併用例において, CBZ ならびに CBZ-E の蛋白結合比率におよぼす VPA の影響ならびにその臨床的意義を検討した。

対象ならびに方法

対象は, 対照とした CBZ 単剤投与群 131 例, ならびに VPA との併用群 35 例であるが, これらはいずれも同一処方 を 6 カ月以上にわたり継続投与中の, 7 カ月から 20 歳未満の低栄養状態にない, 肝, 腎機能が正常な小児科外来通院中のでんかん患者で, 多くは部分発作を示す。血中濃度測定時の CBZ の投与量は, 単剤投与群で 10.5 ± 2.9 mg/kg/day, VPA 併用群では 12.3 ± 3.5 mg/kg/day である。

CBZ ならびに併用した VPA は, 1 日量を全例すべてが朝夕 2 回に分服しており, 血中濃度測定のための個々の採血は, 日内で最高濃度に近い朝服薬後 2~4 時間に行った。CBZ ならびに CBZ-E 血中濃度は, Mihaly ら²⁾の方法に準じ, 高速液体 chromatography

により両者を同時に測定し³⁾, 遊離型血中濃度の測定は, Amicon 社製遠心型蛋白結合試験器 (Centrifree[®]) を用い限外濾過後の血漿について行った。また, VPA の血中濃度は, TDX[®] 蛍光偏光免疫法で測定した。

結 果

表の上段に CBZ 単剤投与群ならびに VPA 併用群それぞれの CBZ の投与量, ならびに併用した VPA の投与量と血中濃度を, 中段と下段に両群の CBZ と CBZ-E の総血中濃度, 遊離型血中濃度, ならびに総血中濃度に対する遊離型血中濃度の比率 (F/T 比) を示す。CBZ 単剤投与群 131 例の総 CBZ 血中濃度は 8.32 ± 1.96 μ g/ml, F/T 比は 20.7 ± 2.8 %, CBZ-E の総血中濃度, F/T 比はそれぞれ 1.27 ± 0.46 μ g/ml, 39.9 ± 6.2 % であった。一方, VPA 併用群 35 例の CBZ ならびに CBZ-E の総血中濃度はそれぞれ 7.88 ± 2.13 μ g/ml, 1.92 ± 0.87 μ g/ml, 両者の F/T 比はそれぞれ 23.3 ± 5.6 %, 44.0 ± 9.7 % であった。すなわち, VPA との併用群では, CBZ の F/T 比が増加し, さらに CBZ-E の総血中濃度が上昇すると同時にその F/T 比も上昇した。

なお, VPA 併用群は, CBZ 単剤投与群に比べ, 平均年齢が小さく, これを反映して単位体重当たりの CBZ の投与量が多いため, 両群をそれぞれ 9 歳未満

Table 1 Total and free plasma levels of carbamazepine and its epoxide in total and two divided age groups.

Age group Drugs	Total		0-8years		9-19years	
	CBZ alone	CBZ+VPA	CBZ alone	CBZ+VPA	CBZ alone	CBZ+VPA
No. of patients	131	35	31	17	100	18
Age (years)	11 : 9	9 : 9	5 : 7	5 : 0	13 : 9	14 : 2
Daily CBZ dosage (mg/kg)	10.5±2.9*	12.3±3.5*	12.9±2.9	14.0±3.1	9.8±2.4	10.7±3.0
Daily VPA dosage (mg/kg)	—	25.8±8.2	—	28.8±6.6	—	23.0±8.6
Total plasma VPA level (μg/ml)	—	73.7±13.2	—	74.8±13.0	—	72.6±13.3
Total plasma CBZ level (μg/ml)	8.32±1.96	7.88±2.13	7.86±1.82	7.31±1.77	8.46±1.98	8.40±2.30
Free plasma CBZ level (μg/ml)	1.72±0.45	1.82±0.63	1.61±0.51	1.64±0.59	1.75±0.42	2.00±0.62
Free fraction of CBZ (%)	20.7±2.8**	23.3±5.6**	20.5±3.5	22.4±6.2	20.8±2.5*	24.2±4.7*
Total plasma CBZ-E level (μg/ml)	1.27±0.46*	1.92±0.87*	1.39±0.54*	2.09±0.90*	1.23±0.42**	1.77±0.81**
Free plasma CBZ-E level (μg/ml)	0.50±0.17*	0.83±0.42*	0.51±0.19*	0.81±0.36*	0.50±0.17*	0.85±0.47*
Free fraction of CBZ-E (%)	39.9±6.2**	44.0±9.7**	37.1±7.3	39.6±9.0	40.8±5.6*	48.2±8.5*

*p<0.01
**p<0.05

群と9歳以上群に分け、それぞれの年齢群について、CBZ単剤投与群とVPA併用群のCBZとCBZ-EのF/T比を検討したが、両者のF/T比は、年少群、年長群ともにやはりVPA併用群が高値を示した。

次に、これらの血中濃度の変化と臨床症状との関連を検討すると、遊離型CBZ-E濃度が1.5 μg/ml以上を示したVPA併用群の3例に軽度の眠気を認めた。ちなみに、CBZ単剤投与群およびVPA併用群でも、他には遊離型CBZ-E血中濃度が1.5 μg/mlを越えたものはなかった。

考 察

CBZにVPAを併用すると、CBZのF/T比が増加し⁴⁾⁵⁾、さらにCBZ-Eの総血中濃度が上昇する⁶⁾のに加えそのF/T比も増加する⁵⁾。このため、両剤の併用時には、とくにCBZ-Eに由来する眠気、ふらつきなどの副作用が出現する可能性がある。いまだこの点に関する詳細な検討はないが、臨床の実際上十分留意すべきことと考える。

文 献

1. 白井宏幸, 三浦寿男, 砂押涉, 須藤芳正. Carbamazepineならびにcarbamazepine-10, 11-epoxideの遊離型血中濃度に関する検討. 脳と発達 1987; 19: S161.

2. Mihaly GW, Phillips AJ, Louis WJ, Vajda FJ. Measurement of carbamazepine and its epoxide metabolite by high-performance liquid chromatography, and a comparison of assay techniques for the analysis of carbamazepine. Clin Chem 1977; 22: 2283-2287.

3. 三浦寿男, 皆川公夫, 八木滋郎. 部分発作に対するclonazepamの効果 — Carbamazepine無効例に対する臨床薬理学的検討 — .小児科診療 1982; 45: 108-115.

4. Mattson GF, Mattson RH, Cramer JA. Interaction between valproic acid and carbamazepine: An in vitro study of protein binding. Ther Drug Monit 1982; 4: 181-184.

5. Levy RH, Moreland TA, Morselli PL, Guyot M, Brachet-Liermain A, Loiseau P. Carbamazepine/valproic acid interaction in man and rhesus monkey. Epilepsia 1984; 25: 338-345.

6. 三浦寿男, 白井宏幸, 砂押涉. 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: 135-137.

Carbamazepine の体内動態 — 第二次代謝物 10, 11-dihydroxycarbamazepine の血中濃度の動向 —

砂押 渉¹, 三浦 寿男¹, 高梨 栄¹, 白井 宏幸¹,
細田のぞみ¹, 増井 久幸², 久松 美香², 須藤 芳正²

北里大学医学部小児科¹

エス・エム・アイ・ブリistol(株)北里バイオケミカル・ラボラトリーズ²

Pharmacokinetics of carbamazepine and its metabolites : Assessment of plasma 10, 11-dihydroxycarbamazepine level

Wataru Sunaoshi, Hisao Miura, Sakae Takanashi,
Hiroyuki Shirai, Nozomi Hosoda, Hisayuki Masui,
Mika Hisamatsu & Yoshimasa Sudoh

北里大学医学部小児科

(〒228 相模原市北里 1-15-1)

これまでわれわれ¹⁻³⁾は、carbamazepine (CBZ) ならびにその主要代謝経路の第一次代謝物 carbamazepine-10,11-epoxide (CBZ-E) の総血中濃度と遊離型血中濃度を測定し、CBZ の体内動態に影響をおよぼす諸因子、とくに年齢、併用他剤の影響を検討してきた。今回は、CBZ の体内動態を一層明らかにする目的で、CBZ を単剤で服用中のてんかん患者を対象に、CBZ-E に加え、その diol すなわち第二次代謝物 10,11-dihydroxycarbamazepine (di-OH-CBZ) の血中濃度を測定し、まず代謝速度の年齢差を検討した。

対象ならびに方法

対象は、CBZ を単剤で6か月以上にわたり継続服用中の肝腎機能が正常な、3か月~20歳(平均9歳1か月)の小児科外来通院中のてんかん患者71例(男41例,女30例)で、血中濃度測定時のCBZの投与量は2.50~29.13(平均10.97±3.96)mg/kg/dayである。

血中濃度の測定は、いずれも同一処方4週以上継続後の定常状態 steady state で行い、また全例が1日量を朝夕2回に分服しているが、個々の採血は日常診療の便宜上、日内で最高濃度 peak level に近

い朝服薬後2~4時間に行った。CBZならびにCBZ-Eの血中濃度は、従来通り Mihaly ら⁴⁾の方法に準じた高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により、di-OH-CBZの血中濃度は、CBZならびにCBZ-E濃度とは別に、独自に検討したHPLC⁵⁾により測定した。

結 果

対象71例のCBZならびにCBZ-Eの血中濃度は7.43±2.07 μg/mlと1.28±0.55 μg/ml、di-OH-CBZ血中濃度は1.74±0.63 μg/mlであった。また、CBZ-E/CBZ血中濃度比(epoxy比)は17.11±5.80%、di-OH-CBZ/CBZ血中濃度比(hydroxy比)は23.85±7.24%で、di-OH-CBZ/CBZ-E血中濃度比(hydroxy/epoxy比)は145.05±42.09%であった。

年齢と epoxy 比、hydroxy 比ならびに hydroxy/epoxy 比との関係を見ると、年齢と epoxy 比との間には有意な負の相関を認めた(図1)。つまり、年少な者ほど epoxy 比が高く、CBZの代謝の亢進がうかがえた。年齢と hydroxy 比との間にも、図2に示すように、負の相関を認めた。しかし、年齢と hydroxy/epoxy 比との間には、一定の有意な相関を

認めなかった。

さらに、詳細は省略するが、CBZの投与量 (mg/kg/day) と epoxy 比ならびに hydroxy 比との間には、いずれも正の相関を認めたが、投与量と hydrox-

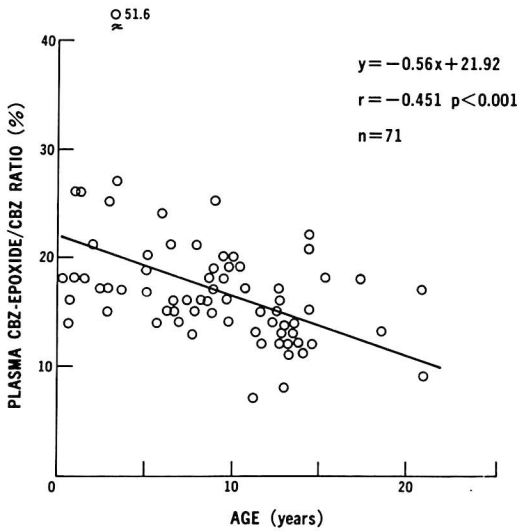


図1 Relationship between age and the ratio of plasma carbamazepine-10, 11-epoxide to carbamazepine levels

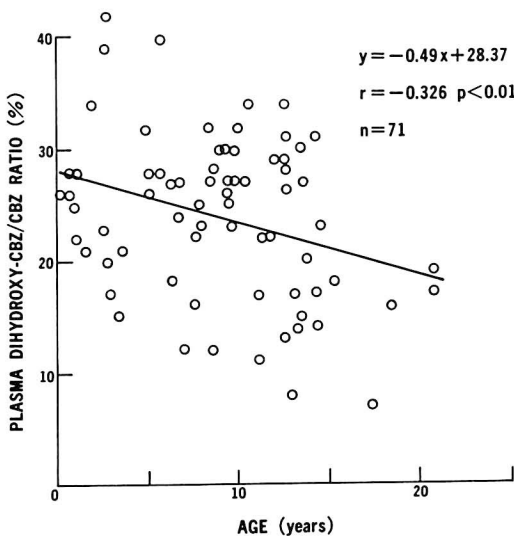


図2 Relationship between age and the ratio of plasma 10, 11-dihydroxy-carbamazepine to carbamazepine levels

y/epoxy 比との間には、有意な相関を認めなかった。

考 案

CBZは投与初期には自己誘導 auto-inductionを示すこと、定常状態で単位体重当たりの投与量に対するCBZの血中濃度は年少な者ほど低値を示し、CBZ-E/CBZ血中濃度比、すなわち epoxy 比は逆に年少な者ほど高値を示すことはすでに周知の事実である¹⁾。

今回の成績では、年齢が低い症例では epoxy 比とともに hydroxy 比も大きく、CBZの血中濃度と比べてCBZ-E, di-OH-CBZ血中濃度が高値を示した。しかし、CBZ-Eからdi-OH-CBZに至るhydroxy/epoxy比の年齢差は明らかではなく、さらに、具体的な成績の提示は省略したが、単位体重当たりのCBZの投与量が多い症例でも epoxy 比、hydroxy 比が大きく、年少例ほど単位体重当たりのCBZの投与量が多くなることを考えると、年齢、投与量と、第二次代謝物 di-OH-CBZの動向を含めたCBZの代謝との関連については、今後さらに症例数を増し詳細に検討する必要がある。

文 献

1. Miura H. Plasma levels and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in children. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1981; 35: 305-313.
2. 三浦 寿男, 白井 宏幸, 砂押 涉. 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: 135-137.
3. 白井 宏幸, 三浦 寿男, 砂押 涉. Sodium valproate の併用が carbamazepine および carbamazepine-10, 11-epoxide の遊離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 1989; 6: 93-95.
4. Mihaly GW, Phillips AJ, Louis WJ, Vajda FJ. Measurement of carbamazepine and its epoxide metabolite by high-performance liq-

uid chromatography, and a comparison of assay techniques for the analysis of carbamazepine. Clin Chem 1977; 22: 2283-2287.

5. 砂押 涉, 三浦 寿男, 白井 宏幸, 他。

Carbamazepine の体内動態と 10,11-dihydroxycarbamazepine の血中濃度測定(予報)。発達薬理誌 1990; 3:

小児へのバルプロ酸投与をめぐる二、三の問題 — 主に時間薬物動態学的研究について —

吉山 友二¹⁾, 小林 輝明¹⁾, 朝長 文弥¹⁾

中野 重行²⁾, 三浦 寿男³⁾, 八代 公夫³⁾

1) 北里大学薬学部病院薬局学

2) 大分医科大学臨床薬理学

3) 北里大学医学部小児科学

Chronopharmacokinetic study of valproic acid in infant

Yuji Yoshiyama¹⁾, Teruaki Kobayashi¹⁾, Fumiya Tomonaga¹⁾,

Shigeyuki Nakano²⁾, Hisao Miura³⁾, Kimio Yashiro³⁾

1) Kitasato University, School of Pharmaceutical Sciences

2) Medical College of Oita, Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics

3) Kitasato University, School of Medicine

バルプロ酸ナトリウム (Sodium Valproate: VPA) は、てんかん治療に最も有効な医薬品として広く用いられている。しかし、連続投与時における VPA の血中濃度には、かなり大きな変動が認められることが報告されており、このことはとくに経口投与時に著明である。経口投与時にみられる VPA 濃度の日内変動は、胃内にとどまる食量により消化管からの VPA の吸収速度が影響を受けることにより生じている可能性が考えられる。したがって、直腸内投与時にはこのような血中薬物濃度の日内変動が減少することが予想される。本研究の目的は、VPA の非経口投与の一方法である坐剤のマウスでの時間薬物動態を明らかにし、経口投与時との比較を行い、薬物動態の日内変動からみた VPA 坐剤の臨床における有用性の可能性を追及することにある。さらに、生体現象の 1 つである直腸温の日内リズムが坐剤融解時間に及ぼす影響を併せて検討した。

方 法

1) 自由摂食・摂水・明暗周期 (明期: 0700-1900) 条件下で飼育した ICR 雄性マウスを対象とした。VPA 坐剤および経口剤の 400 mg/kg を、0900, 1300, 1700, 2100, 0100 および 0500 の 6 時点に投与

した。投与後 30 分目にけいれん閾値および血中 VPA 濃度を測定し、VPA 坐剤の薬物動態の日周リズムに及ぼす投与時刻の影響を検討した。電撃けいれん閾値測定には、E. C. Stimulator (室町モデル MK-800) を使用した。血中 VPA 濃度測定は GLC 法により行った。

2) 昼間活動、夜間休息の規則的な日常生活を保つよう指導した健全成人男子 volunteers (23~31 歳; 23.4 歳±3.2 歳) 8 名を対象とした。直腸温の測定は、直腸温計 (CTM-303; テルモ) を用い、24 時間の経時的測定とした。基剤融解状態の評価には、渡辺らの簡易評価法を用いた¹⁾。すなわち、油脂性基剤の Witepsol E-75 (ミツバ貿易) を用いた中空坐剤に 30% エタノールを 0.5 ml 充填したものを、直腸温ノ高いと思われる昼間群 (13:00) に、また体温の低い夜間群 (1:00) に被験者にクロスオーバー法にて挿入し比較検討した。

結 果

1) マウスの 400 mg/kg 経口投与群では、投与後 30 分目のけいれん閾値には、明期 (1300) に最高値、暗期 (0100) に最低値を示す日周リズムが認められた。また、投与 30 分目の血中 VPA 濃度にも同様の

日周リズムが認められた。しかし、VPA 直腸内投与では経口投与時にみられた抗けいれん作用と血中薬物動態の日周リズムは消失した (図1)。

2) 健康人の直腸温は、ほぼ24時間を周期とする日周リズムを示し、日内差は1°C以上であった。油脂性基剤坐剤の融解は、昼間の挿入では約12分で刺激を知覚したが、深夜直腸温が低下した午前1時の挿入では挿入後30分(試験終了時)まで刺激の知覚はなかった(図2)。

考 察

VPA 坐剤は経口投与できない患者に臨床医より要望されることが多い。すでに報告したように、VPA 坐剤の吸収性は経口投与時とAUCで比較しても良好であり、その有効性がヒトでの結果において示唆された²⁾。

一方、VPA を継続使用している患者の血中薬物動態にはかなり大きな変動が認められることが報告されており、この所見はとくに経口投与時に著明である。臨床でTDMを中心とした薬物治療モニタリングおよび適切な投与計画を行う上での問題点の一つとされている。経口投与時のVPAの薬物動態には、朝と夜という投与時刻により差異が認められ、投与のタイミングに基づく変動が問題となる。胃通

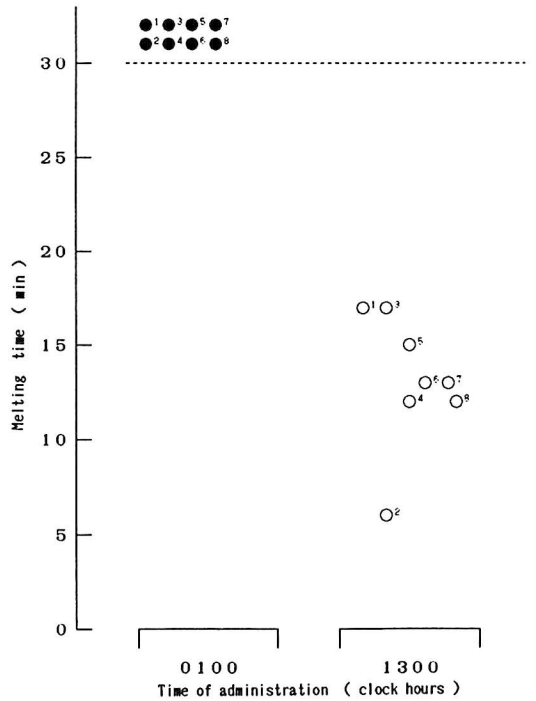


Fig. 2 Melting time of hollow type suppository prepared with Witepsol E-75 after administration to eight volunteers at 13:00 or 1:00. Each suppository contained 0.5ml of 30% ethanol in its cavity. Closed circle (●) with 1:00 trial; open circle (○) with 13:00 trial.

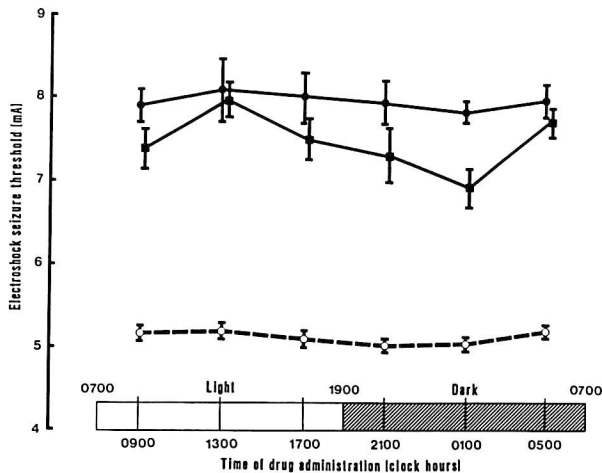


Fig. 1 Circadian rhythm of ES threshold at 30 min after oral and rectal administration of VPA (400 mg/kg). Each point represents the mean + S. E. of 10 mice. ■—■, oral administration of VPA; ●—●, rectal administration of VPA; ○—○, nondrugged suppository base for control group.

過時間の影響を受けない直腸内投与では、このような血中薬物濃度の変動が減少することが予測されるが、本研究の結果からVPAの直腸内投与時には、この考えが正しいことが示された。VPA坐剤投与では、治療効果を損なうことなしに、経口投与時に認められるVPA体内動態の日内変動の影響を軽減し得るものと考えられる。

油脂性基剤坐剤の薬効を期待する際には、坐剤が直腸内で融解し液化することが前提条件となる。油脂性基剤 Witepsol E-75 坐剤の試験結果から、油脂性基剤坐剤の融解時間は昼間に速やかであるが夜間は一部個体状で残存するという投与のタイミングよる大きな差が生じやすく、直腸温度差の影響を受け

やすいことが推測された。油性基剤坐剤についても投与のタイミングを考慮することが薬物治療をより科学的にするのに役立つものと思われる。また、薬剤開発の際に日内リズムを考慮することは有意義なことと思われる。

文 献

1. 渡辺善照, 他: ヒト直腸内における油性坐剤基剤の融解状態の簡易評価法。薬剤学, 48: 291-295(1988)。
2. 吉山友二, 他: バルプロ酸ナトリウム坐剤の体内動態。臨床薬理, 20: 239-240(1989)。

血管平滑筋収縮における筋小胞体の役割の発達による変化

瀬口 正史, 衣川 佳数, 中西 敏雄, 中沢 誠, 門間 和夫
東京女子医科大学循環器小児科

目 的

血管平滑筋の収縮及び弛緩の機構は循環動態を把握していくために重要である。この実験では血管平滑筋細胞内のカルシウムストアと言われている筋小胞体の役割についてその発達による変化を調べた。

方 法

実験動物として家畜の胸部大動脈 (ThA) を用いた。胎仔 (28 口目), 新生仔 (生後 7 口目), および生後 3 か月の成獣の家畜をペントバルビタールにて麻酔した後, 開胸して ThA を周りの組織から丁寧に剝離して切断して取り出し, 100% 酸素化した HEPES 緩衝液のなかで幅 1 mm の ring とした。この ring を容積 3 ml の cell のなかに吊し, その張力を GRASS 社製張力トランスデューサーを用いて測定した。call の中を HEPES 液 (コントロール液) で灌流しながら薬物を加えて張力の変化を調べた。

結 果

ノルエピネフリンの血管平滑筋収縮における筋小胞体の役割を推移するために筋小胞体のカルシウムチャンネルを開放にする Ryanodine を用いた。図 1 に示すように 25 μ M の Ryanodine は 10 μ M ノルエピネフリンによる筋収縮を抑制したが, その効果は成獣で強く, 胎仔ではほとんど効果がなかった。図 2 に示したように胎仔ではコントロール値の $93 \pm 5\%$ ($n=4$), 新生仔では $76 \pm 2\%$ ($n=5$), 成獣では $57 \pm 4\%$ ($n=5$) であった。

考 察

これまで心血管系の生理学的発達に関する研究は, 心臓を中心に進められてきた。とくに心筋の収縮弛緩に関する研究では興奮収縮連関でのカルシウムイオンとそれに関与する細胞内小器官の役割について

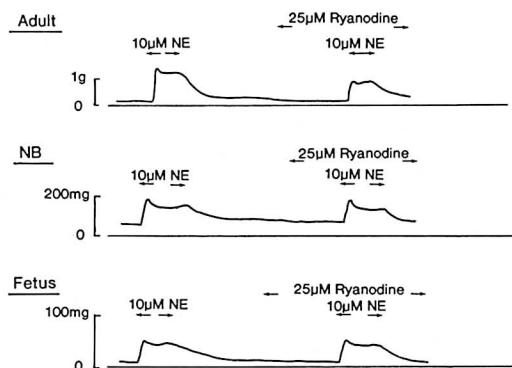


図 1 10 μ M ノルエピネフリンによる筋収縮に対する 25 μ M Ryanodine の効果 (その 1).
Adult: 成獣, NB: 新生仔, Fetus: 胎仔
NE: ノルエピネフリン。

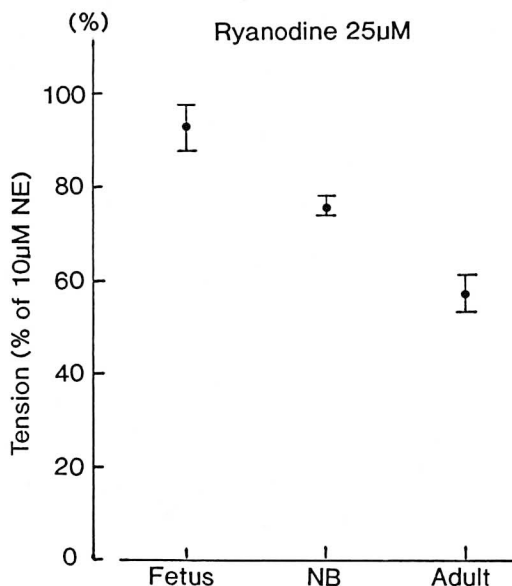


図 2 10 μ M ノルエピネフリンによる筋収縮に対する 25 μ M Ryanodine の効果 (その 2)。

の研究がすすみ、発達途中の心筋では細胞内カルシウムストアである筋小胞体の発達が量的に不十分でその役割は成獣の心筋ほどには大きくないことが解ってきた。一方血管平滑筋の収縮については心筋同様にカルシウムイオンが重要な役割をはたしていることや、筋小胞体の存在も判明してきている。しかし、この血管平滑筋の収縮様式の発達による変化についてはまだ不明な点が多く、これからの研究が期待されている。

今回の研究では、一般に容量血管といわれる胸部大動脈(ThA)を用いた。実際に血管抵抗を規定するのはもっと末梢の抵抗血管であるのでThAにおける実験結果だけからすべてを結論づける訳にはいかないが、血管平滑筋の発達の一面を明らかにすることはできたと考える。一般にいわれている血管平滑筋の収縮様式は図3Aのように細胞膜のreceptorを介するイノシトール3リン酸とカルシウムチャンネル(Ca-channel)から流入するカルシウムイオンが細胞内カルシウム貯蔵庫である筋小胞体(SR)からのカルシウムイオン放出を促して、そのカルシウムイオンがカルモデュリンに作用して筋収縮を引き起こすと考えられている。今回の実験に用いたRyanodineはこの筋小胞体のカルシウムチャンネルを開放にして筋小胞体からのカルシウムイオ

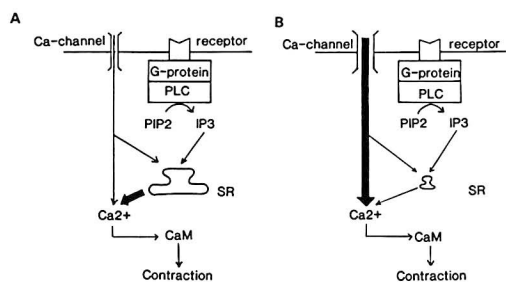


図3 血管平滑筋の収縮様式。
3A：成熟した血管平滑筋の場合。
3B：未熟な血管平滑筋の場合。

ン放出を抑制する薬物である。胎仔や新生仔ではRyanodineを用いてもノルエピネフリンによる筋収縮はほとんど影響を受けなかったが、成獣ではその張力は半分に低下した。このことは成熟したThAは筋小胞体の機能的発達がよく、一方未熟な個体のThAは筋小胞体の発達がよくないことを推測させた。追加の実験でカルシウム拮抗剤のDiltiazem, Verapamilの血管収縮抑制効果は逆に未熟なThAのほうが強かったことから、発達過程にあるThAの収縮におけるカルシウムイオンは図3Bに示したように筋小胞体の発達が悪く、細胞膜のカルシウムチャンネルに依存していると推測された。

小児髄膜炎治療における抗生物質併用療法の 時間薬理学的研究 — ラットの基礎的研究 —

小林 輝明¹⁾, 吉山 友二¹⁾, 朝長 文弥¹⁾, 中野 重行²⁾
三浦 寿男³⁾

北里大学薬学部病院薬局学¹⁾

大分医科大学臨床薬理学²⁾

北里大学医学部小児科学³⁾

Chronotoxicity study of gentamicin induced nephrotoxicity in rats

Teruaki Kobayashi¹⁾, Yuji Yoshiyama¹⁾, Fumiya Tomonaga¹⁾,
Shigeyuki Nakano²⁾, Hisao Miura³⁾

1) Kitasato University, School of Pharmaceutical Sciences

2) Medical College of Oita, Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics

3) Kitasato University, School of Medicine

感染症に対する抗生剤療法は本来 monotherapy が原則であるが、小児の髄膜炎感染など重症の感染例では併用療法が必要とされることも少なくない。抗生剤の併用療法に際しては、抗菌作用を十分に発揮させ、その有する生体への種々の有害作用をできるだけ少なく、また軽度に抑えることが理想である。

しかしながら、これまで併用に際して投与時刻(投与のタイミング)を考慮した検討はなされていない。Gentamicin (GM) の実験動物における急性毒性には、個体の有する生体リズムのどの時点で投与するかにより著しい差異を認め、死亡率は明期に高く暗期に低い日周リズムが報告されている¹⁾。また、GM の薬物動態についても、マウスおよびヒトにおいて投与時刻による差異が存在することが報告されている²⁾。本研究の目的は、GM 及び Latamoxef (LMOX) の併用における投与のタイミングを実験要因にとりあげ、GM 腎障害に及ぼす影響を検討することにある。

方 法

自由摂食・摂水・明暗周期(明暗:0700-1900)条件下で飼育した Wistar 系雄性ラット 8 週齢、1 群

5 匹を実験に使用した。GM 60 mg/kg sc 投与は、1 日 1 回急性毒性の高い midlight (1300) と低い middark (0100) の 2 時点に 8 日間連続とした。また、GM の腎毒性軽減の目的で LMOX 1000 mg/kg ip の併用を同時または 12 時間間隔で投与した。

実験のデザインは、第一の実験として GM 単独を midlight (1300) と middark (0100) に投与した。対照には生理食塩水を用いた。

第二の実験は、実験 1 に LMOX を各々同時併用した。第三の実験は LMOX の併用を 12 時間間隔とした。

投与開始 1, 3, 5, 7 日目の 24 時間尿を採取し、腎障害の 1 つの指標として尿中の逸脱酵素 N-Acetyl β -D-glucosaminidase (以下 NAG) 活性を測定した。また、8 日目投与 30 分後の血中および腎臓組織内 GM 濃度を測定し、さらに腎臓の病理組織学的検討を行った。なお、染色は PAS 染色を常法により用いた。

結 果

今回実験の結果を Fig. 1 および Table. 1 に示す。GM の明期投与では、暗期投与および対照に比べ投

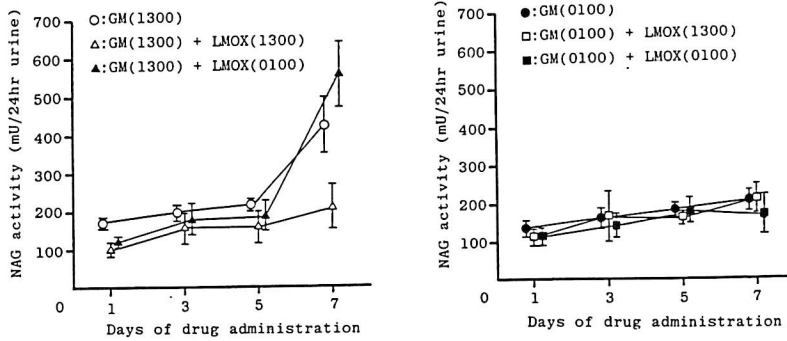


Fig.1 The time course of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase activity in rats after administration of gentamicin 60 mg/kg s. c. alone or gentamicin 60 mg/kg s. c. with latamoxef 1000 mg/kg i. p. at midnight phase (1300) or at middark phase (0100). Each point represents mean (\pm SD) for 5 rats.

Table 1 Time-dependent changes in plasma gentamicin levels following gentamicin alone (60mg/kg) and gentamicin (60mg/kg) with latamoxcef (1g/kg) in rats.

	Plasma gentamicin levels		Statistical significance	Renal gentamicin levels		Statistical significance
	Time of administration			Time of administration		
	0100	1300		0100	1300	
Gentamicin (60mg/kg)	99.2 \pm 21.8	148.1 \pm 28.8	p<0.01	476.7 \pm 77.9	583.2 \pm 78.5	P<0.05
Gentamicin (60mg/kg) + Latamoxcef (1g/kg)	102.1 \pm 25.6	154.4 \pm 28.0	p<0.01	424.7 \pm 79.2	470.7 \pm 76.2	N. S.
Statistical significance	N. S.	N. S.		N. S.	p<0.05	

Rats received a dose of 1000mg of latamoxcef (LMOX) ; s. c. per kg then received a dose of 60 mg of gentamicin ; s. c. per kg (GM+LMOX).

Values are expressed as the mean \pm SD of 5 rats.

Statistical significance by Student's t test.

Plasma and renal gentamicin levels are measured 30 minutes after administration.

与後7日目の尿中 NAG 活性, 8 日目投与 30 分後の血中および腎臓組織内 GM 濃度は有意に高い。病理組織学的検討においても, 明期投与群にのみ GM 腎障害所見が認められた。LMOX の同時併用では, 明期及び暗期ともに GM 腎障害は認められなかった。一方, 12 時間間隔の併用では GM の単独明期投与で認められる腎障害は軽減されなかった。

考 察

GM の midlight (1300) 単独群では, 7 日目の NAG 活性は高く GM の腎障害発現が懸念され, 腎臓の病理組織学的検索からも近位尿細管上皮細胞の脱落壊死や変性などが認められた。一方, middark

(0100) では NAG 活性の上昇は認められず, 明期投与で認められた病理組織学的な腎障害所見は消失しており, NAG 活性変動の明暗対比を良好に反映している。

GM 単独投与群では血中 GM 濃度は明期に高く, 暗期に低いという有意な差を認めた。この要因としては, GM のクリアランスが休息期である明期には暗期より約 50% 低下することがこれまで報告されており, GM のクリアランスの変動が血中 GM 濃度に反映されたものと推察される。このときの腎内 GM 濃度は明期投与では暗期投与に比べ有意に高くなっており, 血中 GM 濃度が明期で高かったことに基づく所見かと考えられる。

GMの連続投与による腎障害は、これまで動物および臨床での報告がなされてきた。しかしながら、これら結果は昼間の試験からのみ得られてきたという要因を今後考慮したい。

LMOXの同時併用では、明期に高いNAG活性は抑えられ、明暗との差は消失した。また、LMOX同時併用では明期のGM単独投与群に比べ腎内のGM濃度は有意に低く、GMの腎障害を増悪することなく、むしろ軽減することが示唆される。一方、LMOX 12時間間隔の併用では、明期に高いNAG活性は抑えられておらず、細胞の脱落壊死や変性などの所見が認められ、LMOXによるGM腎障害の軽減作用は12時間間隔の併用では得られなかった。

以上、GMのクリアランスは、休息期（動物では

明期）に低下し、マウスの急性毒性にみられる日リズムの少なくとも一部は薬物動態のリズムに起因することが明らかにされてきた。今回、ラットでのGM腎障害発現に投与時刻の影響が認められ、さらにLMOX併用によるGM毒性軽減効果にも併用のタイミングが影響することが明らかとなり、今後は投与時刻に対する配慮が投与計画により貢献しうる可能性が示唆される。

参考文献

1. Nakano,S. and Ogawa,N.: IRCS Med. Sci., 10:592-593 (1982)
2. 中野重行ら：臨床薬理, 17:249-250 (1986)