

# 発達薬理・薬物治療研究会雑誌

第6巻 第1号

平成5年9月

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vo.6 No. 1

September 1993

巻頭言	松田 一郎	1
特別講演		
薬物を応用した脳の発生薬理学的研究	藤井 儔子	2
小児におけるジゴキシン様物質(DLIS)の生物学的意義ならびに薬理学的効果	黒梅 恭芳	5
神経ペプチドの薬理学的応用	立元 一彦	8
第19回発達薬理・薬物治療研究会一般演題抄録		
抗てんかん薬血中濃度に及ぼすシサプリドの影響	東 明正・他	9
母体血、臍体血におけるPB, PHT, CBZ, VPAの血清中濃度と 蛋白遊離分画について	武田 明夫・他	11
他剤無効なてんかん症例に対するacetazolamideの長期効果と副作用	安保 賢一・他	14
血液透析中でのてんかん患児における、バルプロ酸Na徐放剤の有用性・症例報告	泉 達郎・他	17
Theophylline 中毒で誘発されたと思われるてんかん症例の一考察	岡野 裕二・他	20
小児喘息患者における相反するテオフィリン動態	石崎 高志・他	21
テオフィリンが気管支喘息患児血中ビタミンB <sub>6</sub> および尿酸レベルに与える影響について	清水 俊男・他	22
小児におけるシラザプリルの至適用量に関する検討	間 峯介・他	24
イブプロフェン投与後の発熱患児尿中有機酸プロファイリング	吉田 一郎・他	26
マレイン酸メチルエルゴメトリンの母乳中移行	藤井 淳子・他	28
糸球体疾患におけるCyclosporin A 治療前後の病理組織学的検討	樫丸 博幸・他	30
小児患者におけるバンコマイシン血中濃度モニタリング	藤田 晃三・他	33
アミノ配糖体抗生剤投与における血中濃度モニターリング・システムの臨床応用 —小児科領域におけるTDM(Therapeutic Drug Monitoring)の意義—	中館 尚也・他	36
小児における抗菌剤蛋白結合率に関する検討	佐藤 吉壯・他	39
再発性中枢神経白血病に対するメソトレキセートの“濃度x時間”療法の検討	清水 宏之・他	42
臨床例でのエトポシド血中濃度	中林 武仁・他	45
Vincristine 耐性多剤耐性細胞における核酸代謝の変化について	東川 正宗・他	46
急性リンパ性白血病におけるdipyridamoleの抗腫瘍剤増強作用の検討	外松 学・他	47
発達薬理・薬物治療研究会会則		50
発達薬理・薬物治療研究会雑誌投稿規定		51

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

松田一郎

熊本大学小児科教授 運営委員長

平成5年7月19日厚生省薬務局からオーファンドラッグ（希少疾病用医薬品）についての説明資料が出された。指定基準としては

- (1)患者数が5万人未満である。
- (2)いわゆる難病などを対象とするもので、
  - a.他に適切な代替薬または治療法がない場合。
  - d.既存の医薬品と比較して著しい有効性または安全性が推定される場合、のいずれかに相当すること。
- (3)対象疾患に対して当該医薬品などを使用する理論的根拠があること、開発計画が妥当であること、があげられている。

これによってオーファンドラッグの製造、輸入への道がわが国でも開かれたことになる。このことは先天異常・遺伝病など稀な疾患に罹患している小児の薬物治療に今後大きな後ろ盾を得たことになり大

変喜ばしい。実際には平成5年度87社 256件の申請がなされたと報じられている。また初年度は15件程度を指定する考えが出されてもいる。

助成金としては2億円を予定し、医療ニーズと開発可能性（臨床第Ⅱ相以降のもの）の2つを重視して優先性を決めるとされている。

米国では1982年にOrphan Drug Actが制定され、すでに、この計画の中で薬品開発が始まっている。

そして毎年 NICODARD (National Information Center for orphan drugs and rare disease) から、開発薬品の情報が提出されている。

遅れたとは言え、こうしてオーファンドラッグ開発に日本も正式に体制を整え、出発したことを喜ぶたい。

平成6年4月吉日

## 薬物を応用した脳の発生薬理学的研究

藤井 儔子

帝京大学医学部薬理学教室

脳の発生・発達過程に関する研究は細胞分子生物学の発展をとりいれ神経伝達物質の合成、放出、そのレセプターの構造遺伝子の解明にまで進んだ。それらを受けて神経伝達物質の特性と関連ニューロンによる脳の機能的分類もかなり進んだ。しかし脳には多くの未開の分野が残されている。本テーマに関連した領域でいえば発生から発達の過程において刻々と進むであろう神経系各種ニューロン、周囲の支持細胞との連携統合と、その結果起こる機能発達との関連づけである。

本教室ではカルシウム代謝を中心として発生薬理学領域の研究を20年来行ってきた。大きな成果の1つとして母体の内分泌機能異常が胎仔 (F<sub>1</sub>)の機能異常を引起こすのみでなくF<sub>1</sub>に発現した異常がF<sub>2</sub>以降にまで継代される事実である。たとえば妊娠15日目に副甲状腺を摘除された母ラットの仔は成熟後もCaに感受性が高く、しかもこの性質がF<sub>10</sub>まで、継代された<sup>1)</sup>。これらのことから直接胎仔に影響しうる薬物による継世代的機能異常有無の問題をとりあげるようになった。胎仔機能毒性の評価を正確に行うためには、ヒトや実験動物の発生発達に関する十分な知識が必要である。

しかし、それらの情報は予想以上に断片的である。特に脳の機能統合に至る過程で、いかなる機能がどのように変化するのか、われわれが日常観察しうる行動などの変化がどの神経系の発達に繋がっているのかなどの問題にぶつかる。

薬理学は学際領域の学問であり、形態・機能あらゆる手段を用いて研究を行える。発生薬理学は生理学的手段に加え薬物の反応性を応用することが重要な手段となった。これは近年多くの科学物質に対するレセプターの発見、類似構造を有する化学物質のレセプターへの結合親和性やその数の相違などの解析、レセプター蛋白の遺伝子の解明などの進みと微小な組織を研究対象とし比較的容易に正確な情報をえる事が可能となったことによる。

複雑な脳の発生薬理学のため、われわれは、結合部位が明らかで薬理作用の特異性の高い薬物、時には神経毒も応用して脳の形態と機能発達の研究を行っている。実験動物として受精卵の着床の遅いラット(精子を膣スミアに認めた日を妊娠0日として、妊娠5日目に着床)は妊娠22日目には出産する。胎生期が2週間

Table 1 Ontogenic development of neurons and receptors in the rat and mouse brain

Neurons and receptors specified	Embryonic day	References
Monoaminergic neuron	15	Coyle and Henry(1973) <sup>2,2)</sup>
Dopaminergic neuron	15	
Serotonergic neuron	13 (7-mm crown rump length)	Wallace and Lauder(1983) <sup>2,3)</sup>
Benzodiazepine receptor	14~17	Braestrup and Nielsen(1978) <sup>2,4)</sup>
Substance-P neuron	14 (10~12-mm crown rump length)	Inagaki et al. (1982) <sup>2,5)</sup>
Colinergic (M) receptor	16 weeks (human fetus)	Ravikumar and Sastry (1985) <sup>2,6)</sup>
Colinergic (M) receptor	14 (postnatal) (rat)	Miyoshi et al. (1987) <sup>2,7)</sup>
GABAergic neuron (Dentate gyrus)	14	Lubbers et al. (1985) <sup>2,8)</sup>
GABAergic neuron (Neocortex)	14	Van Eden et al. (1989) <sup>2,9)</sup>
Somatostatin neuron (Hippocampal formation)	12~15	Rapp and Amaral (1988) <sup>3,0)</sup>
Glucocorticoid receptor (Hippocampus)	8 (postnatal)-Type I 2 (postnatal)-Type II	Rosenfeld et al. (1988) <sup>3,1)</sup>

余で1個体が形成されることは時々刻々細胞増殖、機能発達が変化すると考えなければならない。これを利点として作用部位の比較的明らかな薬物を妊娠中いずれかの日に1回のみ投与し出生仔の機能を検索することを試みている。機能評価には生理的機能(行動など)発達を観察するとともに薬物への反応を検討している。表1はラット胎仔脳のニューロン、その伝達物質やレセプター発現時期を検討した主な文献である。ページの都合で個々の文献を紹介できないので、これの引用文献<sup>2)</sup>を参照されたい。われわれは初期の実験においては単回投与薬物として、血液脳関門を通過し易いこと、細胞分裂にも影響を与えるアルキル化作用など強い作用を有するものを選んだ。また、臨床で使用されている薬物を応用することで薬の開発時に機能毒性の検討は十分に行われていない現状から、それらを推測するデータとしても役立つことを考慮した。すでにニムスチン、アザチオプリン、サイクロフォスファミド、シタラビンなどが用いられている。図1はシスプラチン1 mg/kgをラットに妊娠6~17日のい

ずれかの日11:00~12:00の間に1回投与した仔につき、5週齢においてカイニン酸(12mg/kg皮下注)により発現するwet dog shakesの頻度を数えたものである。胎仔期後半のシスプラチン暴露がカイニン酸反応を減少させる結果が示された。胎生6日暴露の影響は再現性のある成績であるが、胚胎が子宮壁の液性環境の影響を受けるものと考えるが経序は不明である。カイニン酸レセプターは大脳皮質、小脳、海馬などに存在するが海馬CA3領域に特に多いとされる。ラットにおいては海馬の錐体細胞神経形成は大脳皮質とともに胎生14~15日をピークとすることが推測されている<sup>3)</sup>。したがって、カイニン酸への反応減少はシスプラチンによるこの領域の神経形成の障害などを生じたことを推測しうる。このことはカイニン酸結合部位を有する神経形成期が胎生14~15日を中心としていることを示すと考える。

これらの成果をさらに進め摘出脳部位のレセプター結合実験、神経伝達物質の定量あるいは免疫組織化学の応用による生理活性物質の変動の証明など、複合的

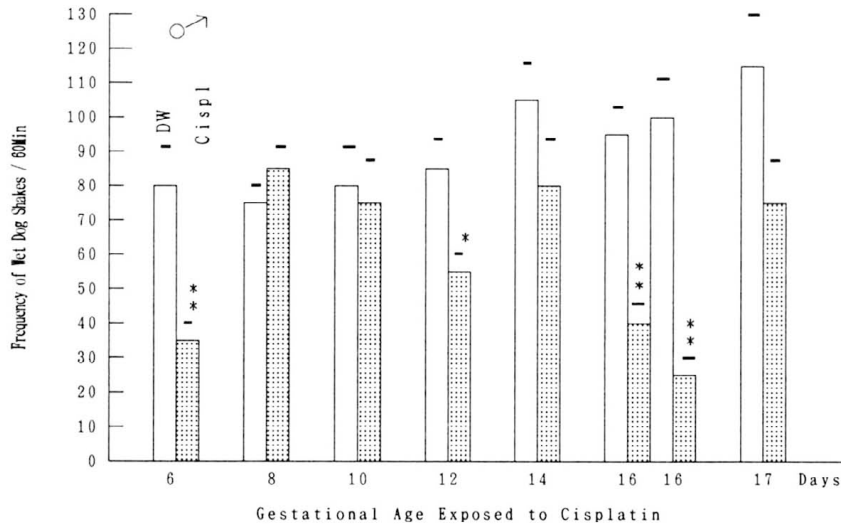


Fig.1 Wet-dog shakes response to kainic acid in the male offspring of rats exposed to 1 mg/kg cisplatin on a day during days 6-17 of gestation. \*, P<0.05; \*\*, P<0.01 vs. controls. Each column represents the mean±S.E.M. of 6-7 rats.

な検索を行う事でより正確な情報が得られるものと考えられる。われわれが行っている妊娠中の薬物単回投与の影響を観察している報告はまだ少ない。参考までに連

続投与でも数日間のものを含め主な薬物の成績を表2とした。

Table 2 Drugs environmental (chemicals) affecting the functional development of the brain of the offspring following maternal exposure to the drugs for a short time period during pregnancy in rats or mice

Drugs	Gestational stage exposed (days)	Findings
Penobarbital	18-20	Decrease in the dendritic trees in the hippocampus
Cyclophosphamide	10, 11 or 12	Changes in CVS via neural crest cell migration (proposed)
Vitamin A	8-10	Hyperactive and increased Biel maze error
Thyroxine	13-15	Decreased response to kainic acid
Cortisol	9-11, 13-15	Decreased response to kainic acid
$\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol	14	Decreased activity of $Ca^{2+}$ -ATPase in the pituitary
Methyl mercury	18	Behavioral and neurochemical changes
Ethanol	6, 9 or 12	Reduced fetal weight

文 献

- 1) Fujii, T. et al.: Persistence of hypersensitivity to lethal effect of injected calcium chloride for ten generations of rats raised from parathyroidectomized mothers. Proc. Japan Acad. 59(B), 105 - 107 (1983)
- 2) 藤井 儔子: 発生薬理学と発生毒科学の接点 - 脳を中心として - 日薬理誌 98, 419 - 434 (1991).
- 2) Rodier, R.M.: Chronology of neuron development: Animal studies and their clinical implications. Dev. Med. Child Neurol. 22, 525 ~ 545 (1980).
- 3) Jacobson, C.D. et al.: The influence of prenatal phenobarbital exposure on the growth of dendrites in the rat hippocampus. Dev. Brain Res. 44, 233 - 239 (1988)
- 4) Fujii, T.: A possible involvement of neural crest cells in drug-induced alterations of cardiovascular function. In Developmental Cardiology. Morphology and Function. Edited by Clark, E. B. and Takao, A., pp. 147 - 158, Futura Publishing Co., Inc., Mount Kisco, NY (1990).
- 5) Vohees, C.V.: Dependence on the stage of gestation: Prenatal drugs and offspring behavior as influenced by different periods of exposure in rats. In Functional Teratogenesis, Edited by Fujii, T. and Adams P.M., pp. 39 - 51, Teikyo Univ. Press, Tokyo (1987).
- 6) Fujii, T. and Horinaka, M.: Functional alterations produced by exposure to hormones. Clin. Neuropharmacol. 13, 547 - 548 (1990).
- 7) Dalterio, S.L. et al.: Perinatal cannabinoid exposure: Effects on  $Ca^{++}$  ATPase activity in pituitary and testes in mice. In Functional Teratogenesis (see 5), pp. 101 - 108.
- 8) Cuomo, V et al.: Behavioral and neurochemical changes in offspring of rats exposed to methyl mercury during gestation. Neurobehav. Toxicol. Teratol. 6, 249 - 254 (1984).
- 9) Persaud, T.V.N. and Sam, G.O.: prenatal influence of alcohol following a single exposure in two inbred strains of mice. Ann. Anat. 174, 301 - 303 (1992).

## 小児におけるジゴキシン様物質 (DLIS) の 生物学的意義ならびに薬理学的効果

黒梅 恭芳

群馬大学医学部小児科

Demonstration of digoxin like immunoreactive substance  
(DLIS) in prenatal materials, human milks, sera and urines from  
nephrotic syndrome, aortitis, MCLS and its physiological features

Takayoshi Kuroume

Department of Pediatrics, Gunma University School of Medicine

### A) 新生児における DLIS

まず在胎週数別に分けた3群について、出生後のDLISの推移を検討した。在胎週数24~29週のA群では、出生直後の値は $0.85 \pm 0.14 \text{ ng/ml}$ であり、日齢28日まで高値を持続したが、週数30~35週のB群では出生直後の値が $0.56 \pm 0.10 \text{ ng/ml}$ で徐々に減少傾向を示した。

一方週数36~40週のC群では出生時のそれは $0.56 \pm 0.07 \text{ ng/ml}$ でB群との間に差を認めなかったが、日齢14日まで明白な減少傾向があった。出生時の値に関して、A群はB群やC群に比べて統計学的に有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。そこで在胎週数と新生児血清DLIS値の頂値との関連を検討したところ、明らかに負の相関を示し、在胎週数が少ない程高値を示すことがわかった ( $p < 0.001$ )。このように妊娠後期、在胎週数の少ない胎児血清ほど高値のDLISを有することから、この胎児DLISが胎児期の種々な生理と関連深い物質であろうと想像された。

そこで新生児血清DLIS値とNa利尿との関連を検討し、Na利尿の指標としてFENaを算出し用いた。その結果、両者間に有意の正の相関があった ( $p < 0.05$ )。換言すれば、血清DLIS値が高いほど、新生児の尿中へのNa排泄が増加していた。

次に直接的にこの未熟児血清のDLISがNa利尿に関与していることをラットの腎動脈灌流実験から明らかにした。DLIS抽出 ( $1.0 \text{ ng/ml}$ ) を含む試料Aを注入後では、尿中Na排泄量は検体注入前のコントロール期間に比べて約2~3倍の増加を示した。

また試料Aをラット脳のシナプスゾームを用いてDLISを吸収し、検出以下になった試料Bや灌流液を注入しても全くNaの増加がなく、試料Aの中のDLISによって著明なNa利尿が起こったものと考えられた。因みに、DLIS以外のNa利尿に関与する他の物質、prostaglandin  $E_2$ ,  $F_2$ , dopamine, h-ANPなどの濃度を試料AとBで測定したが、いずれも生理的活性を示す濃度に達せず、AとBの間に大差はなかった。またkallikreinやoxytocinなども検出されなかった。次に臍帯血清の塩酸アセトン抽出液の濃縮液 (DLIS  $30 \text{ ng/ml}$ ) をSephadex G25のカラムにかけて分離精製したところ、分子量がマーカーで1,470と770の中間に位置したOD 280で最大の吸光度をもつ分画にDLIS活性が認められた。OD 280で最大のピークを示すため、その物質はジゴキシン基と結合したペプチドであろうと想像された。

### B) 母乳中のDLISやOuabain like substance (OLS)

次に母乳にDLISやOLSが証明されるかどうか検討した。その結果、臍帯血清や羊水ほどではないが母乳でもDLISが証明され、その値は (RIA)  $0.25 \pm 0.21 \text{ ng/ml}$ であり、牛乳や粉乳では全く証明されなかった。一方ラット脳シナプスゾームを受容体として用いたradioreceptor assay (RRA) での母乳OLSの値は、臍帯血清や羊水よりもやや高値の  $0.98 \pm 0.20 \cdot 10^{-8} \text{ M}$ であり、牛乳ではより高値の  $1.7 \pm$

0.51  $10^{-8}$ Mであった。またこの母乳のDLISの経時的変化をみると、出生直後2~3日は低値であるが徐々に増加し、10日で最高となり、11.20  $\pm$  3.2pg/mg proteinで、以後多少の上下はあるがほぼ同じ値を1カ月間持続した。また母乳中のナトリウム濃度とジゴキシン様物質との相関をみたところ、 $p < 0.001$ で有意の逆相関を呈した。

### C) ネフローゼ症候群 (ネ症候群) における DLIS

次にネ症候群とDLISやOLSとの関連を検討した。その結果、5例のネ症候群において、浮腫期での血清中のDLISの平均値は0.04  $\pm$  0.018、利尿期では0.24  $\pm$  0.069、寛解期では0.055  $\pm$  0.016ng/mlであって、利尿期にのみ明らかに高値であり、統計学的にも  $p < 0.05$ で有意であった。また慢性腎疾患児のDLISはネ症候群の浮腫期や寛解期の値とほぼ同じであり、利尿期の値との間には  $p < 0.05$ で有意であった。一方尿中のDLISは、血清の場合と同様に、利尿期のみ0.77  $\pm$  0.14ng/mlと他の時期や腎炎に比べて有意に高値であった。またクレアチニン値で補正された尿中DLIS値と尿中のOLS値との間には有意の相関 ( $p < 0.05$ )があり、ネ症候群の利尿期ではDLISのみでなくOLSもまた排泄されていた。

次にSephadex G25のカラムを用いたこのネ症候

群の尿中のDLISの分析では、OD 220で最高値を示す分画で分子量が約1,000 daltonであることがわかった。さらに逆相C18HPLCによる分析ではDLISはretention time 24分のところにあり、ほぼジゴキシンと同様な場所にあった。

### D) 血管内皮細胞のDLIS産生能と血管病変疾患における尿DLIS

次に大動脈炎患者の尿中に高値のDLISを証明し、このDLISと血管病変疾患との関係や人臍帯血管内皮細胞がDLISを産生することとその生理活性について検討した。まず尿を80%硫酸で塩析したあと沈渣を蒸留水(W)、次いで80%加温エタノール(E)の順で溶出し、後者はさらにエタノールを蒸発させて水溶性分画をとって用いた。まず正常者並びに疾患対照群の尿中DLIS(W+E)/crレベルは、0歳から6歳までの41名の健康小児でのスポット尿の平均値は0.269  $\pm$  0.139pg/ $\mu$ gクレアチニンであり、年齢による差は認められなかった。また37名のアレルギー疾患、てんかん、悪性腫瘍などの疾患対照群の尿中DLIS値は、0.264  $\pm$  0.201pg/ $\mu$ gで正常対照群との間に差は認めなかった。

一方MCLSの16例28検体では、1.046  $\pm$  0.878pg/ $\mu$ gであり、前二者の対照に比して有意に高かった ( $p < 0.01$ )。さらに病期を2週に分け、早期と晩

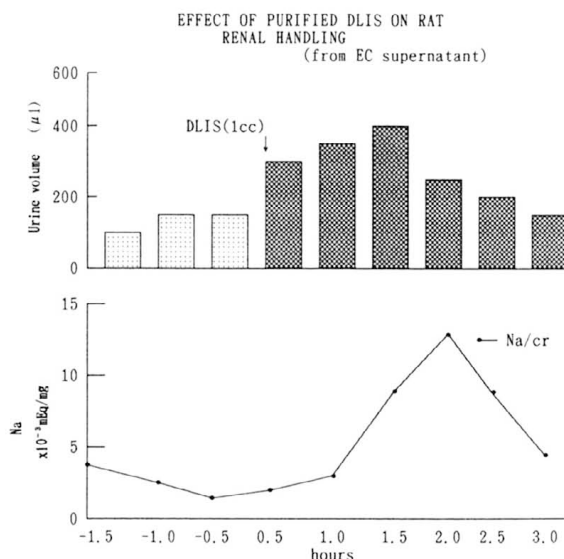


図1 血管内皮細胞のDLIS産生性

期に分けて比較すると、2週以前に比較的高い傾向を示した。(p<0.05)。2例に冠動脈病変を認めしたが、それぞれ $2.92 \pm 3.21 \text{ pg}/\mu\text{g}$ と最も高い値であった。次にSLEの2例では平均値が正常の2SDを上回った。また大動脈症候群の1例では、病初期に極めて高い値を示した(17ng/ml)。また大動脈瘤の3例中1例で4.17ng/mlと高値を示した。

次に人臍帯由来内皮細胞を培養し、DLIS産生能とその生理活性について検討した。方法は臍帯静脈よりコラゲナーゼにより内皮細胞を剥離し、fetal calf serum (FCS)やfibroblast growth factor (FGF)を加えたmedium 199で培養した。その結果、培養上清中にFGFやfibronectinを加えない系でもDLISを40~144pg/mlまで検出した。さらにこの上清を濃縮し抗ジゴキシンウサギIgGのimmunosorbentで吸着させ、結合した物質を、グリシン塩酸pH2.4で分離した。溶出した画分は直ちにSep Pakで吸着し洗浄してpHの影響をできる限り

最低限にとどめた。Sep Pakに吸着したDLISを80%の加温エタノールで溶出した。この溶出した物質を更に高速液体クロマトグラフィー-CBS-10カラムにかけて精製した。その結果、10K<sup>D</sup>、5K<sup>D</sup>、1K<sup>D</sup>以下の3つのピークが得られ、この分子量は従来DLISとして報告されている分子量よりも大きかった。

次にこのaffinity chromatographyで分離精製したDLISの生理活性を検討した。即ちラットの尾静脈からこの精製DLISを注入し、動脈圧をモニターしながら30分毎に尿をカテーテルを挿入して採取した。図1に示した如く、精製DLISを0.2ng/ml静注したところ、尿量、食塩排出が増加し投与後2時間でピークに達した。しかしその作用は一過性で、3時間後にはほとんど投与前の値に回復した。また興味深いことに、注入した前後で血圧の変動が全くみられなかったことであった。



# 神経ペプチドの薬理学的応用

立元一彦

群馬大学内分泌研究所 生理学部門

近年、社会の高齢化に伴い糖尿病、高血圧症、心疾患、老人性痴呆症などの成人病が増加し、その対策が大きな社会問題となっている。一方、科学技術の進歩に伴って多数のホルモン、神経ペプチドが発見され、それらが生体機能に重要な役割を果たし色々な成人病の病態にも関与していることが明らかになってきた。

ペプチドの受容体に対するアゴニスト、アンタゴニストはソマトスタチン、CCK、モチリン、LHRHのように、最近、治療薬として臨床に応用されつつある。しかし、一般にペプチドのアゴニスト、アンタゴニストの開発はその方法論が確立されていないため試行錯誤的に進められ、多額の費用と長い

時間を要し極めて困難な作業であった。われわれはこれらの問題点を改善するためにアゴニスト、アンタゴニストを迅速かつ効果的に開発する analog mixture screening 法を考案し、この方法を用いて、最近、ニューロペプチドYのアンタゴニストの合成に成功した(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 1174-1178, 1992)。

ニューロペプチドYは神経系に多量に存在し、血圧調整、種々のホルモン分泌、生体時計、食欲、性欲などの広範囲な生理機能に関与しているペプチドであり、そのアンタゴニストは降圧剤、肥満治療薬、脳血流改善薬、ホルモン遊離促進剤などの応用が考えられる。

## 抗てんかん薬血中濃度に及ぼすシサプリドの影響

東 明正<sup>1)</sup>, 藤井 淳子<sup>3)</sup>, 猪爪 信夫<sup>3)</sup>, 松倉 誠<sup>2)</sup>, 中野 眞汎<sup>3)</sup>, 松田 一郎<sup>1)</sup>

1) 熊本大学医学部小児科

2) 熊本大学医学部発達小児科

3) 熊本大学医学部附属病院薬剤部

### Effect of cisapride on serum anticonvulsant levels

Akimasa Higashi<sup>1)</sup>, Junko Fujii<sup>3)</sup>, Nobuo Inotsume<sup>3)</sup>,

Makoto Matsukura<sup>2)</sup>, Masahiro Nakano<sup>3)</sup>, Ichiro Matsuda<sup>1)</sup>

1) Department of Pediatrics, Kumamoto University School of Medicine.

2) Department of Developmental Pediatrics, Kumamoto University School of Medicine.

3) Department of Pharmacy, Kumamoto University Hospital.

シサプリド (アセナリン<sup>®</sup>) は、新しく開発された消化管運動賦活調整剤であり消化管の筋層間神経叢に選択的に作用してアセチルコリンの遊離を促進することにより広範囲の消化管の運動改善作用を示す<sup>1)</sup>。臨床的には、慢性胃炎、胃切除後症候群に伴う各種消化器症状、逆流性食道炎、偽性腸閉塞に対して有用性が認められている。小児科領域では、重症心身障害児の逆流性食道炎の治療に用いられる。シサプリドの相互作用として、ワルファリン、ジアゼパムの作用を増強することがあるとされているが<sup>2)</sup>、抗てんかん薬との相互作用の検討はなされていない。

今回、抗てんかん薬を投与されている重症心身障害児 (者) において、シサプリド投与後の抗てんかん薬血中濃度の変化を検討した。

シサプリドの定量は、高速液体クロマトグラフィーを用いて行なった。検体の抽出は、固相抽出法を用いた。コンディショニングを行なったカラム ( Adsorbex<sup>®</sup>) に血清 1 ml をマウントし血清中薬物をカラムに保持した後、水 10 ml でカラムを洗う。その後、メタノール 5 ml で薬物を溶出させメタノールを留去する。留去後、移動相 100  $\mu$ l を加え高速液体クロマトグラフに注入する。カラムは逆相系を用い、検出は波長 276 nm で行なった。血清中濃度 0 ng/ml から 100 ng/ml の間でよい相関の検量線が得られ変動係数は 10% 以下であった。また、抗てんかん薬血中濃度は TDX 法

で測定した。

対照患者は、逆流性食道炎または頑固な便秘を有する 8 名の抗てんかん薬服用中の重症心身障害児 (者) を対象とした。

8 名のうち 2 名についてシサプリド併用後明らかにフェニトインの血中濃度が上昇した。図 1 に示した症例は、フェニトイン血中濃度が、10  $\mu$ g/ml からシサプリドの増量と平行して 28  $\mu$ g/ml まで次第に上昇しシサプリドの中止によりフェニトインの血中濃度が低下した。他の 1 例は、シサプリドの投与によりフェニトインの濃度が 10  $\mu$ g/ml から 22.5  $\mu$ g/ml と上昇した。いずれの症例も肝機能検査に異常を認めなかった。また、定常状態に達している 8 名の患者のシサプリド投与後 1.5 時間のシサプリド血中濃度を図 2 に示した。シサプリドの血中濃度は、かなりばらつきがあることが判明した。シサプリドは、肝代謝型の薬物であり<sup>3)</sup>、肝代謝能にかなり個人差があると考えられた。

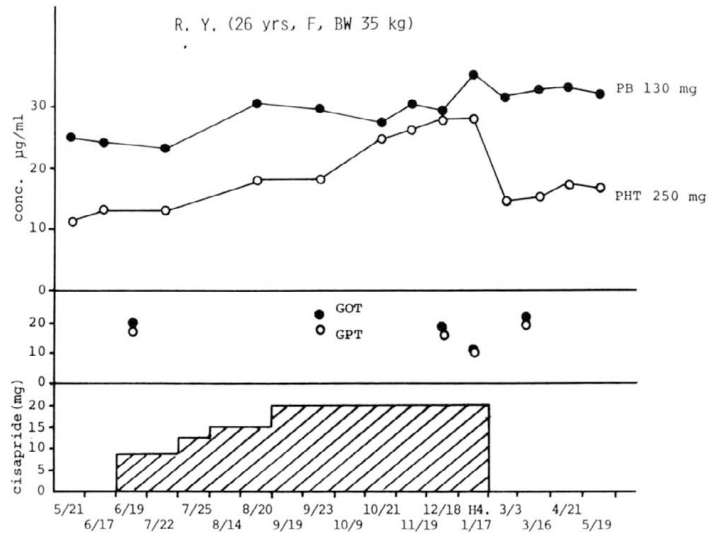
今回の結果より、シサプリドと抗てんかん薬を併用する場合フェニトインの血中濃度が上昇する例があるので注意が必要である。

### 参考文献

- 1) 中山 沃、祢屋俊昭、山里晃弘、高木 都、板野哲明. Cisapride の消化管運動に対する効果. 日本平滑筋誌、21(1985)、1-9.

2) D.N.Bateman. The Action of Cisapride on Gastric Emptying and the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Oral Diazepam. Eur.J. Clin. Pharmacol.30(1986).205-208.

3) WILLEM MEULDERMANS. et al. Excretion and Biotransformation of cisapride in Dogs and Humans after Oral Administration Drug Metab. Dispos. 16(1988)403-409.



Logonds

図1. シサプリドの投与量およびフェノバルビタール(PB), フェニトイン(PHT)の血中濃度推移

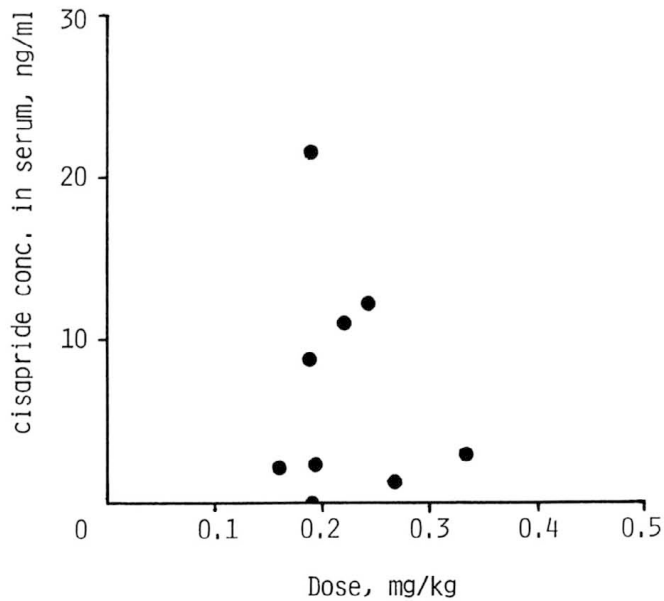


図2. Serum levels of cisapride at the steady state versus the daily dose.

## 母体血、臍体血におけるPB, PHT, CBZ, VPAの 血清中濃度と蛋白遊離分画について

武田 明夫, 石川 作和夫, 森 省三郎, 都筑 信介  
国立名古屋病院 内科, 脳波センター

### Drug concentrations and protein free fractions of phenobarbital, phenytoin, carbamazepine and valproic acid in maternal and umbilical cord serum.

Akio Takeda, Sawao Ishikawa, Shozaburo Mori and Shinsuke Tsuzuki.  
Nagoya National Hospital, Department of Internal Medicine and EEG Center, Nagoya.

#### はじめに

母が服用している抗てんかん薬 (AED) の胎児移行性は、分娩時に母体血と臍帯血とを同時採取することにより検索が可能となる。従来の報告<sup>1, 2, 3, 6)</sup>によるとPHT, PB, CBZでは母と児の薬物濃度がほぼ等しいか、児の方がやや低く、逆にVPAでは母よりも児の方が高濃度とされている。VPAが高率に胎児へ移行する理由として、active transportによる、deep compartmentが存在する、蛋白結合が関与するなどが考えられている<sup>3)</sup>。われわれは今回、VPA, PHT, PB, CBZの4薬剤の胎児移行性について蛋白結合の面から検討を加えた。

#### 対象と方法

単剤治療中に当院で出産したてんかん35例が対象で、その内訳とその投与量とを表1に示した。分娩時に母体血と臍帯血とを同時採取し、なるべく速やかに血清に分離した。遊離薬物は限外濾過法、薬物測定は蛍光偏光免疫測定法により、遊離濃度が低いPHT, CBZ, VPAでは遊離薬物専用の測定キットを用いた。その結果遊離濃度の測定感度は十分低く、測定上の支障は全くなかった。

#### 結 果

①表1にそれぞれの総濃度の平均値を示した。PB, PHT, CBZでの児/母の総濃度比は0.86, 0.91, 0.73と1以下であり、いずれも母に比べ児の

濃度が低く、これに反しVPAでは1.59と母より児の濃度の方が高値であった。

②それぞれの蛋白遊離分画の平均値を表1に示した。児/母の蛋白遊離分画比はPB, PHT, CBZで1.13, 1.10, 1.42といずれも1以上で母に比べ児の方が高かったが、VPAは0.50と児の方が低く、総濃度比とは逆の関係がみられた。

③y軸に児/母の総濃度比を、x軸に児/母の蛋白遊離分画比をとり、35例の個々の値をプロットした。両者の相関は $y = 0.95x^{-0.85}$ で示され、 $r = -0.90$ であり、両者間には高い逆相関 ( $p < 0.005$ ) が認められた (図1)。

#### 考 察

既報告での児/母濃度比はPBとPHTでは0.9~1.0であり<sup>2, 6)</sup>、CBZ<sup>1)</sup>では0.5~0.8とやや低く、逆にVPAでは1.4~1.7<sup>3)</sup>と高く、われわれの得た値はこの報告値にほぼ等しい。

Nauら<sup>4)</sup>がVPAでは臍帯血に比し母体血の蛋白遊離分画が高く、このため胎児の総濃度が母体より高値となると記している。われわれは単剤投与した4種のAEDの児/母の総濃度比と蛋白遊離分画比とはいずれも逆相関となり、しかも4薬剤全てが一つの相関曲線に載り、その相関係数が高いことを示した (表1)。つまり児/母の総濃度比は蛋白遊離分画によりどの薬物も等しく規定されるものであり、また蛋白遊離分画は各薬剤の性格によって規定されるため、各薬剤ごとに母と児の総薬物濃度が異なる

と結論し得る。

VPAの遊離分画比が児より母の方が何故高いかが問題である。われわれはこの点に関するデータを有しないが、文献には血中のFFA濃度が上昇するとVPAの蛋白遊離濃度が上がる<sup>4)</sup>と記載されている。またFFAが産褥期に上昇することはよく知られた事実であり、Peruccaら<sup>5)</sup>はVPAの蛋白遊離分画は妊娠月数の増加とともに上昇することを記載している。単剤治療別の奇形発生率<sup>7)</sup>は、PB 6.7%、PHT 5.0%、CBZ 0%に比し、VPAは10.3%と高い傾向が認められる。しかし児のVPA濃度が母の1.5倍であることと奇形発生率の高いこととは上記の理由で因果関係が少ないと考えられ、むしろVPAそのものの奇形を生じ易い性格によるものと思われる。

文 献

1) Fröscher W, Niesen M et al: Antiepileptika - Therapie während der Schwangerschaft und Geburt. In: Epilepsie 1980, ed by Remschmidt H, Renze R et al, Thieme, Stuttgart, 1981, p152  
 2) Nau H, Rating D et al: Placental transfer and pharmacokinetics of primidone and pharmacokinetics of phenobarbital, PEMA, and hydroxyphenobarbital in neonates and infants

of epileptic mothers. Eur J Clin Pharmacol 18:31, 1980  
 3) Nau H, Rating D et al: Valproic acid and its metabolites; placental transfer, neonatal pharmacokinetics, transfer via mother's milk and clinical status in neonates of epileptic mothers. J Pharmacol Exp Ther 219:768, 1981  
 4) Nau H, Helge H et al: Valproic acid in the perinatal period; decreased maternal serum protein binding results in fetal accumulation and neonatal displacement of the drug and some metabolites. J Pediatr 104: 627, 1984  
 5) Perucca E, Ruprah M et al: Decreased serum protein binding of diazepam and valproic acid in pregnant women. Br J Clin Pharmacol 12: 276, 1981  
 6) Rane A, Hoppel C, Hojer B: Kinetics of placently transferred phenytoin and its p-hydroxylated metabolites in newborn infants. Brit J Clin Pharmacol 8: 465, 1979  
 7) 田中 久、武田明夫ら：てんかん患者の出産とその児におよぼす抗てんかん薬の影響；バルプロ酸、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール単剤治療時の薬剤別検討。臨床神経学 31:266, 1991

表1 対象35例における単剤治療別の投与量，児と母の総薬物濃度と蛋白遊離分画，および児/母比

AED(n)	単剤投与量		血清総薬物濃度			蛋白遊離分画		
	mg/day	mg/day/kg	胎児血 <sup>a</sup>	母体血 <sup>a</sup>	児/母	胎児血 <sup>b</sup>	母体血 <sup>b</sup>	児/母
PB(13)	30~ 150	2.0±0.8	9.5±4.7	11.0±5.2	0.86	0.63±0.05	0.56±0.05**	1.13
PHT(7)	200~ 300	4.5±0.9	3.2±1.2	3.5±1.3	0.91	0.11±0.05	0.10±0.04	1.10
CBZ(7)	700~1200	16.5±3.3	6.4±2.0	8.8±3.3	0.73	0.37±0.07	0.26±0.05*	1.42
VPA(8)	400~2000	15.5±7.4	48.0±16.7	30.1±10.9*1.59		0.10±0.03	0.20±0.06**	0.50

<sup>a</sup> mean±SD μg/ml, <sup>b</sup> mean±SD, \*\* p<0.01, \*p<0.05.

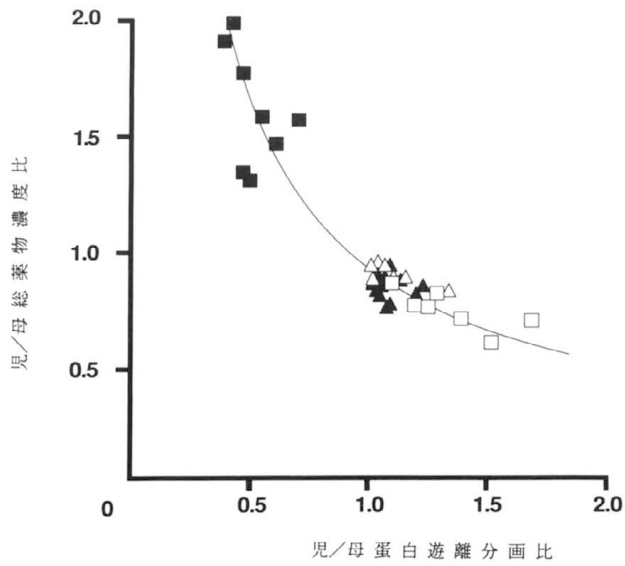


図1 児/母総薬物濃度比と児/母蛋白遊離分画比との関係。対象35例のそれぞれの児/母総薬物濃度比を y 軸に、児/母蛋白遊離分画比を x 軸にとると両者の関係は、 $y = 0.95x^{-0.85}$  式で示される逆相関であり、その相関係数は  $-0.90(p < 0.005)$  と高い。■, valproic acid; △, phenytoin; ▲, phenobarbital; □, carbamazepine.

## 他剤無効なてんかん症例に対する acetazolamide の長期効果と副作用

安保賢一, 三浦寿男, 高梨 栄, 白井 宏幸, 砂押 渉, 細田のぞみ, 安保 純子  
北里大学医学部小児科

### Long - term Effectiveness and Side Effects of Acetazolamide in Patients with Seizures Refractory to Other Anticonvulsants

Kenichi Abo, Hisao Miura, Sakae Takanashi, Hiroyuki Shirai  
Wataru Sunaoshi, Nozomi Hosoda, Junko Abo  
Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine

#### はじめに

Sodium valproate (VPA), carbamazepine (CBZ) ならびに clonazepam (CZP) のうち、2 剤以上を使用しても発作の抑制が十分でない、小児科精神神経外来通院中のてんかん患者に acetazolamide (AZA) を付加的に用い、AZA 併用後の長期発作抑制効果と副作用、とくに腎結石の有無を検討した。

#### 対象ならびに方法

最初に、AZA の効果を検討した対象は症候性局在関連性てんかん 16 例、潜因性局在関連性てんかん 4 例、潜因性あるいは症候性全般てんかん 5 例、症候性全般てんかん 1 例、未決定てんかん 11 例の計 37 例で、そのうち 32 例が精神発達遅滞を合併していた。

AZA 併用時の年齢は 1 才 5 ヶ月～17 才 1 ヶ月 (平均 8 才 1 ヶ月)、AZA 併用前の発作持続期間は 5 ヶ月～15 年 1 ヶ月 (平均 5 年 10 ヶ月)、AZA 併用後の観察期間は 1 ヶ月～9 年 10 ヶ月 (平均 1 年 8 ヶ月) で、AZA 併用前の使用薬剤は VPA + CBZ + CZP が 24 例、VPA + CBZ が 5 例、VPA + CZP が 1 例、CBZ + CZP が 7 例で、一部の症例ではこれらに加え phenobarbital, phenytoin (PHT) を使用していた。

AZA は 1 日量 10mg/kg から導入、経過によって 20 mg/kg まで増量したが、最終効果判定時の AZA の 1 日量は  $12.2 \pm 4.2$  mg/kg、血中濃度は  $6.2 \pm 4.5$   $\mu$ g/ml であった。また、詳細は省略するが、併用薬剤の投与量と血中濃度はいずれも十分な治療域 (therapeutic range) にあり、VPA, CBZ ならびに CZP の血

中濃度は AZA 併用前後で差を認めなかった。

さらに、前述の対象のうち、現在なお AZA を服用中の症例について、AZA の長期服用と腎結石との関連を検討した。この新たな対象は、5 才 5 ヶ月～28 才 (平均 16 才 9 ヶ月) のてんかん患者 28 名で、AZA 服用開始時年齢は 1 才 4 ヶ月～20 才 5 ヶ月 (平均 9 才 8 ヶ月)、服用期間は 10 ヶ月～14 年 8 ヶ月 (平均 6 年 5 ヶ月)、以下の諸検査施行時の AZA の 1 日投与量は  $10.0 \pm 4.1$  mg/kg、血中濃度は  $5.9 \pm 3.2$   $\mu$ g/ml であった。

全例 AZA に加え VPA, CBZ, CZP など他の抗てんかん薬を 2 剤以上併用していたが、これらの対象について、問診、腹部単純 X 線、腎超音波検査ならびに腎結石に関する血液・尿生化学検査を行い、さらに腎結石を疑った症例には IVP を施行した。

#### 結 果

最初の対象について、AZA の効果をてんかん分類別に検討すると、AZA の効果は症候性局在関連性てんかんで最もすぐれ、AZA 併用後 3 年以上の観察期間中発作が完全に抑制されているものが 4 例、6 ヶ月以上発作が抑制されたがその後再発したものが 2 例、6 ヶ月以上にわたり発作頻度が 50% 以下に減少しているものが 2 例、効果が認められなかったものが 8 例で、他のてんかん類型では長期発作消失例は皆無であった (表 1)。AZA の効果を発作型別にみると、前述のてんかん類型に対する効果を反映して、部分発作に対する効果がすぐれているが、とくに二次性全般化発作に対する効果がすぐれていると思われた。

AZAの効果と併用薬剤の関係は、併用薬剤がCBZ+CZPの症例では、AZA併用後3年以上の観察期間中発作が完全に抑制されているものが2例、6ヵ月以上発作が抑制されたがその後再発したものが3例、6ヵ月以上にわたり発作頻度が50%以下に減少しているものが1例、効果が認められなかったものが2例で、AZAの効果がとくにすぐれていたが、これは単に背景の症候性局在関連性てんかんあるいは部分発作に対する効果を反映しているのかもしれない。

一方、AZAの効果と投与量および血中濃度との関係を見ると(表2)、長期発作消失例では、不変(無効)例に比べ、投与量は少なく、血中濃度は高値を示す傾向にあるが、個々の症例についてみると、AZAの効果と血中濃度の間に一定の関係は認められなかった(図)。

次に、28例についてAZAの長期服用と腎結石との関連を検討したが、腹部単純X線では、全例に結石像は認められなかった。腎超音波検査上2例に結石が疑われ、IVPを施行したが、IVP所見はいずれも正常であった。また、血液・尿生化学検査も全例すべて正常であったが、問診でAZA服用期間中に結石排出の既往を有する症例が1例みられた。

本例は、結石排出時21才の男子で、AZA服用開始後6年5ヵ月時に、米粒大のリン酸カルシウム、リン酸マグネシウムアンモニウムからなる結石の排出を見た。当時のAZAの1日投与量は400mg(10mg/kg)、血中濃度は7.0 $\mu$ g/mlで、他にVPA, CBZ, PHTを併用していた。

## 考 察

最近、小児あるいは成人の部分てんかんや若年ミオクロニーてんかんを示す症例に、AZAを第2選択薬あるいは単剤で用い、すぐれた発作抑制効果を得たとの報告が見られる<sup>1-3)</sup>。今回われわれはVPA, CBZならびにCZPのうち2剤以上を使用しても発作の抑制が十分でない、小児科精神神経外来通院中のてんかん患者にAZAを付加的に用い、AZA併用後の発作抑制効果を長期にわたり検討した。

対象37例中4例で3年以上発作が完全に抑制され、6例で6ヵ月以上にわたり発作頻度が50%以下に減少した。また、5例では6ヵ月以上にわたり発作が完全に抑制されたが、その後再発している。長期発作消失例はすべて症候性局在関連性てんかんであった点は興味深い。有効例と無効例の間にAZAの血中濃度に差はなく、一般的な副作用はAZA導入時数例に一過性に眠気を認めただけであった。

しかし、AZA使用時に腎結石を高頻度に認めるとも言われている<sup>3)</sup>。この点に関連し、さらにAZAの長期服用と腎結石との関連を検討したが、対象28例中1例に、問診でAZA服用期間中に結石排出の既往が確認できた。

以上、多剤を併用しても発作の抑制が不十分な難治性てんかんに対し、一度付加的にAZAを使用してみる価値があるが、この際には腎結石に留意すべきと思われた。

てんかん分類	発作頻度			
	長期消失*1	短期消失*2	減少*3	不変
症候性局在関連性てんかん	4	2	2	8
潜因性局在関連性てんかん	-	1	2	1
潜因性/症候性全般てんかん	-	1	-	4
症候性全般てんかん	-	-	-	1
未決定てんかん	-	1	2	8
計	4	5	6	22

\*1 3年以上消失  
\*2 6ヵ月以上消失後再発  
\*3 6ヵ月以上50%以下に減少

表1. Acetazolamideの効果

発作頻度	AZA投与量 (mg/kg/day)	AZA血中濃度 ( $\mu$ g/ml)
長期消失*1	8.2 $\pm$ 1.0	11.0 $\pm$ 8.7
短期消失*2	13.0 $\pm$ 2.3	6.4 $\pm$ 3.7
減少*3	9.2 $\pm$ 2.0	7.3 $\pm$ 1.6
不変	12.8 $\pm$ 3.8	4.7 $\pm$ 2.9

\*1 3年以上消失  
\*2 6ヵ月以上消失後再発  
\*3 6ヵ月以上50%以下に減少

表2. Acetazolamideの効果と投与量, 血中濃度



文 献

- 1) Forsythe WI, Owens JR, Toothill C. Effectiveness of acetazolamide in the treatment of carbamazepine-resistant epilepsy in children. *Dev Med Child Neurol* 1981;23:761-769.
- 2) Oles KS, Penry JK, Cole DLW, Howard G. Use of acetazolamide as an adjunct to carbamazepine in refractory partial seizures. *Epilepsia* 1989;30:74-78.

- 3) Resor SR Jr, Resor LD. Chronic acetazolamide monotherapy in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 1990;40:1677-1681.

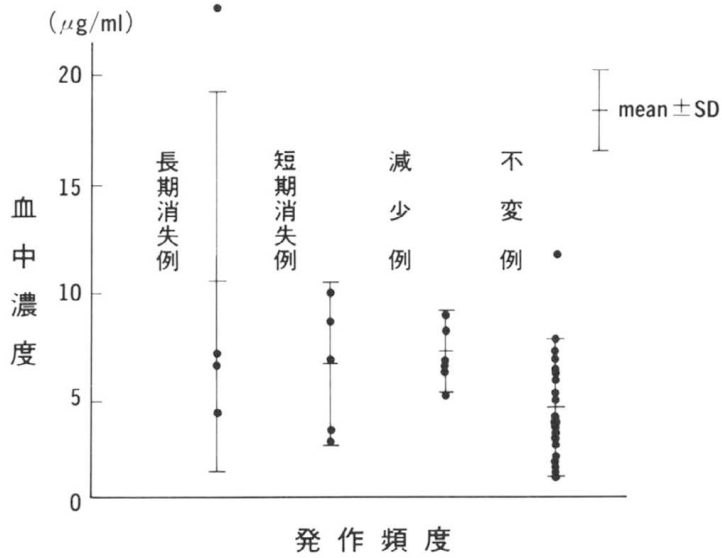


図. Acetazolamide の効果と血中濃度

## 血液透析中でのてんかん患児における、バルプロ酸Na徐放剤の有用性・症例報告

泉 達郎<sup>1)</sup>, 今泉 友一<sup>1)</sup>, 平沢 恭子<sup>1)</sup>, 北原 久枝<sup>1)</sup>, 福山 幸夫<sup>1)</sup>, 武田 優美子<sup>2)</sup>  
久保田 令子<sup>2)</sup>, 秋岡 祐子<sup>2)</sup>, 伊藤 克己<sup>2)</sup>

1)東京女子医科大学小児科

2)東京女子医科大学腎臓小児科

A comparative clinical effectiveness and pharmacokinetic study of a slow-release versus a conventional preparation of sodium valproate (VPA) in a patient treated by repeated hemodialysis and VPA

Tatsuro Izumi<sup>1)</sup>, Tomoichi Imaizumi<sup>1)</sup>, Kyoko Hirasawa<sup>1)</sup>, Hisae Kitahara<sup>1)</sup>, Yukio Fukuyama<sup>1)</sup>, Yumiko Takeda<sup>2)</sup>, Reiko Kubota<sup>2)</sup>, Yuko Akioka<sup>2)</sup>, and katsumi Ito<sup>2)</sup>  
Department of Pediatrics<sup>1)</sup> and Department of Pediatric Nephrology<sup>2)</sup>, Tokyo Women's Medical College

慢性腎不全患者が長期の腹膜透析や血液透析中に、脳波異常や痙攣、言語障害、行動障害、成長障害、精神遅滞などの症状を呈する、いわゆる透析脳症を合併し、その対策が長期予後に重要であることはしばしば指摘されている。<sup>1)-3)</sup>

てんかんを合併した慢性腎不全患者においては低蛋白血症や uremic toxins のために、抗痙攣剤の血清遊離型濃度が上昇し、透析前後で血清濃度が変化するために、痙攣を認めることがある。今回我々はてんかんを合併し慢性腎不全で血液透析中の患児が、バルプロ酸 (VPA) を一般剤型 (C-VPA) から徐放型 (SR-VPA) に変更することによって、臨床上的痙攣抑制や薬物動態において改善を得たので、SR-VPA のてんかんを合併する透析患者への有用性について報告する。

症 例：3歳9ヵ月、男児 (OPD No.64376)

家族歴：腎疾患はなく、特異すべきものはなかった。  
妊娠・胎生期：第一子で順調に経過した。

現病歴：部分的な前置胎盤であったが、誘発分娩を試みるも、出血、胎児切迫仮死のため、緊急帝王切開にて出生。妊娠38週一生下時体重3,095g Apgar点 6/10であったが、出血性血液量減少性ショックと腎静脈血栓症のため急性腎不全となり、排尿を認めることなく、生後3日より continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) を開始した。しかし、新生児期や乳児期早期はしばしば腹膜炎を併発し、血

清電解質や尿素窒素、クレアチニンの調節には困難が多かった。てんかん発作は生後8ヵ月時に無熱性てんかん重積症で発症したが、ただちに、抗痙攣剤 C-VPA100mg 分3 を投与開始し、痙攣の抑制を得ていた。途中、1歳8ヵ月より、C-VPA100mg 分2 に変更するも痙攣は抑制されていた。しかし、2歳7ヵ月より再び、全身性强直性間代性痙攣を散発的に認めるようになり、C-VPA150mg 分2 に増量し痙攣の抑制を得た。2歳9ヵ月時、再び腹膜炎を併発したため、CAPDより血液透析 (HD) に移行した。2歳11ヵ月時にHD中に全身性强直性間代性痙攣を1度認めるも、以後、痙攣は消失していたため C-VPA 同量にて経過観察した。しかし、HD移行11ヵ月後3歳8ヵ月後より、HD中やHD直後に痙攣が散発的に認められるようになったため、C-VPAからSR-VPAに変更し、それぞれの定常状態における薬物動態を検討した。なお、3歳8ヵ月時の患児の現象は、成長障害 (身長83.0cm (年齢比 -3.8SD)、体重11.3kg (年齢比 -2.4SD))、軽度精神遅滞 (田中・ビネー式IQ:70)、低音緩徐な発語を認めた。

主要検査所見、血液一般：白血球 6,900/mm<sup>3</sup>, 赤血球 227×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, Hb 6.6g/dl, Ht 20.7%, 血清化学に総蛋白7.4g/dl, アルブミン3.7g/dl, BUN 118.8→59.3mg/dl, creat.8.1→4.1mg/dl, Na 138→138mEq/L, K 5.3→3.8mEq/L, Cl 100→

100mEq/L, HCO<sub>3</sub> 16.5→22.9mEq/L, Fe71 μg/dl, TIBC274 μg/dl, VPA総量 39 μg/ml、遊離型 % 21.8% (→: HD前→後の変化を示した)

方法: C-VPA とSR-VPAはそれぞれデパケン顆粒 (協和発酵) とセレニカ顆粒 (日研科学) を同量 150mg 分2にて投与した。SR-VPAの血清濃度測定はC-VPAからの変更後2週間後に施行した。投薬時間は朝食と夕食後の午前8時と午後6時に行ない、その間にHDの直前、直後を含む6~9回採血し、Abbott-TDX法、蛍光偏光免疫法測定キット (ダイ

ナボット社)にて総VPA濃度を測定した。また、C-VPA, SR-VPAともにHDのある日とない日、それぞれ2回ずつ採血測定した。(⊠) 定常状態における測定値より (⊞) 最小・最高血中濃度 (C min, C max)、最高血中濃度到達時間 (T max)、生体内半減期 (T<sub>1/2</sub>, ただし、SR-VPAではC max時点でも吸収が持続しており、T<sub>1/2</sub>とはならないが、臨床C maxより1/2濃度に消失した時点とをC-VPAとの対比上T<sub>1/2</sub>と表示した。)、及び、血中薬物濃度下面積 (AUC) を求めた (表)。

Fig. Pharmacokinetics of cVPA and srVPA in a patients with CRF/HD and epilepsy

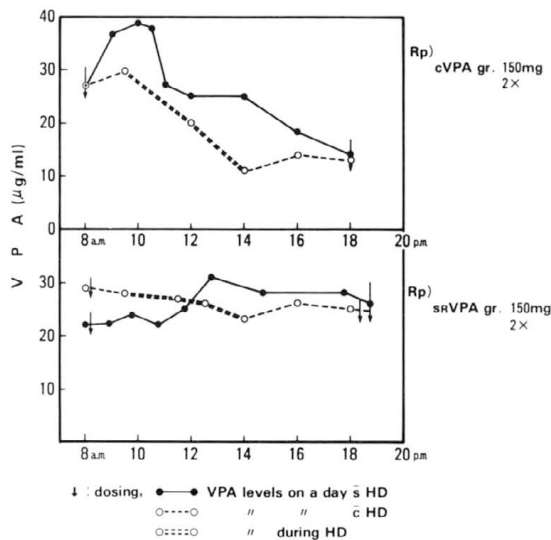


Table. Pharmacokinetic differences between cVPA and srVPA in a patient with CRF/HD and epilepsy

		AUC (hr·μg/ml)	T <sub>1/2</sub> (hr)	T max (hr)	C max (μg/ml)	C min (μg/ml)
cVPA	HD (-) <sup>a</sup>	256.5	6.0	2	39	14
	(+) <sup>b</sup>	188.3	3.1	1.5	30	11
srVPA	HD (-)	283.9	29.5	4.45	31	22
	(+)	262.8	22.6	—	29	23

a. HD (-) : without treatment of HD.

b. HD (+) : with treatment of HD.

C. SR-VPAにおけるT<sub>1/2</sub>はC max より1/2濃度になるまでの消失時間を示した。

## 結果及び考察

臨床HD中やHD直後に出現していた痙攣発作は、C-VPAからSR-VPAに変更することによって、発作は以後7ヵ月間以上抑制され著効を示した。薬物動態学上は、遊離型%分布は、以前我々が慢性腎不全でCAPD中の患児で報告したと同様に<sup>4)</sup>、本患児では19-22%で、透析前後で変化がなかった。非透析患者では総VPA濃度が80 $\mu\text{g/ml}$ 未満では9.2%、80 $\mu\text{g/ml}$ で14%であり<sup>5)</sup>、透析患者では明らかに高い%分布であった。この高い遊離型%分布はC-VPA投与中のHDによるAUCやCminの低下、更には痙攣の出現に関与していると思われる。すなわち、表や図に示す如く、AUCとCminは、C-VPA時の非HD/HDそれぞれにおいて、256.5/188.3hr. $\mu\text{g/ml}$ 、14/11 $\mu\text{g/ml}$ とHD時に低下しているが、SR-VPA時では283.9/262.8hr. $\mu\text{g/ml}$ 、22/23 $\mu\text{g/ml}$ とHDによる低下はあきらかに小さいか、認められないほどであった。C-VPAではTmaxが2時間で、投与後大部分が急速に吸収され血中に移行し、高い遊離型%分布のために、HDによる排泄効果を大きく受けることになる。一方、SR-VPAではHD中でも、腸管内に吸収されつつある薬剤が残っており、HDにて排泄されても、徐々に補充吸収されるために、C-VPAでHD時に見られるようなAUCやCminの低下は小さくなるのではないかと思われる。

透析脳症と痙攣、脳波異常、言語障害などとの関連に関しては、従来、脳内アルミニウム沈着による中毒<sup>1)</sup>、 $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA)の低下、Pyridoxal phosphateの低下<sup>6)</sup>、benzodiazepine系薬剤投与による言語障害の改善<sup>7)</sup>、などの所見が報告されており、痙攣抑制にはこれらGABAやビタミンB<sub>6</sub>、内因性benzodiazepineの検討も重要となる。ただ、臨床、HD前後での抗痙攣剤の分割投与や、diazepam等の追加投与をして痙攣の抑制を試みることもあると思われるが、本症例のようにC-VPAからSR-VPAに薬剤型を変えるだけで、臨床、薬物動態

上も痙攣抑制に有用であり、SR-VPAの新しい投与方法や投与対象例となりうると思われた。<sup>8)</sup>

## 文献

1. Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome: possible aluminum intoxication. *N Engl J Med* 1976;294:184-188.
2. Hughes JR, Schreeder MT. EEG in dialysis encephalopathy. *Neurology* 1980; 30:1148-1154.
3. Nadel AM, Wilson WP. Dialysis encephalopathy: a possible seizure disorder. *Neurology* 1976;26:1130-1134.
4. 星 順、堀 忠、伊藤克己、王 本栄、泉 達郎、福山幸夫. 持続的腹膜透析法 (CAPD) 施行中のてんかん幼児におけるバルプロ酸の動態について。小児科臨床1986;39: 987-990.
5. 王 本栄. てんかん治療におけるフェニトインとバルプロ酸併用時の遊離フェニトイン濃度測定の意義、東京女医大誌 1986;56:991-997.
6. Perry TL, Yong VW, Kish SJ et al. Neurochemical abnormalities in brain of renal failure patients treated by repeated hemodialysis. *J Neurochem* 1985; 45: 1043-1048.
7. Sweeney VP, Perry TL, Price JDE, Reeve CE, Godolphin WJ, Kish SJ.  $\gamma$ -Aminobutyric acid deficiency in dialysis encephalopathy. *Neurology* 1985;35:180-184.
8. Imaizumi T, Izumi T, Yukio Fukuyama. A comparative clinical and pharmacokinetic study of a new slow-release versus conventional preparations of valproic acid in children with intractable epilepsy. *Brain Develop* 1992;14:304-308.

## Theophylline中毒で誘発されたと思われる てんかん症例の一考察

岡野 裕二, 松田 健志, 西島 一典, 山本 仁

聖マリアンナ医科大学小児科

今回、我々は気管支喘息発作の治療薬であるテオフィリン内服中に中毒症状がおこりこれが引きがねとなり、てんかん発作が誘発された一例を経験した。

症例は12歳男児。主訴は痙攣。家族歴：兄、妹が気管支喘息。既往歴：生後7ヵ月時に熱性痙攣、乳幼期にアトピー性皮膚炎、10歳時にアレルギー性鼻炎がある。現病歴：平成1年9月頃より、喘鳴が聞かれるようになり、その後、呼吸困難が出現したため気管支喘息の初回発作と診断された。テオフィリン徐放剤（テオドール）の内服を開始し、10月15日よりプロカテロール1回2吸入1日3回の定時吸入も併用した。10月12日悪心、嘔吐、頭痛が出現したが、その後も軽快しなかった。10月18日午後6時30分トイレで倒れ、全身性强直間代性痙攣を5～10分間認め、聖マリアンナ

医科大学救命救急センターを受診し入院となった。入院後の検査では胸部・腹部・頭部の単純X線撮影および心電図には異常所見は認められなかった。テオフィリン血中濃度は服薬後12時間で $35.3\mu\text{g/ml}$ で中毒域に達していた。入院時喘鳴等、気管支喘息発作の症状は認められず、また、テオフィリン中毒も疑われたためテオフィリンの内服を中止し、D I Vのみを実施した。3日後のテオフィリン血中濃度は $0.1\mu\text{g/ml}$ 以下となり悪心、嘔吐は消失した。頭部C T、髄液には異常所見は認められなかったが脳波にて全般性に広がるspike & waveを認め、てんかんと診断しバルプロ酸の投与を開始した。以後、気管支喘息発作、痙攣もなく全身状態良好で10日目に退院となった。

## 小児喘息患者における相反するテオフィリン動態

石崎 高志, 千葉 寛, 森下 真莉子, 小田島 安平

国立病院医療センター・臨床研究部・臨床薬理・小児科

### 研究目的・対象

テオフィリン (T) に限らず肝において代謝される薬物は飽和 (Michaelis-Menten) もしくは誘導 (induction) 型代謝を示すことが知られている。この相反する薬物動態が T にて見られるか否かを小児喘息患者にて検討してきた知見を再解析した結果を報告する。

T の薬物動態が Michaelis-Menten 代謝を示すか否かを検討するため小児喘息患者122名の少なくとも異なる2回の投与量下で同一条件にて採血され測定された T 血中濃度を投与量 =  $(V_{max}/C_p)/(K_m + C_p)$  の関係から求めた (但し  $V_{max}$  = 最大代謝能;  $k_m = 1/2V_{max}$  に相当する血中濃度;  $C_p$  = 恒常状態での血中濃度)。Michaelis-Menten 型動態の定義は投与量変化に相応して  $C_p$  が少なくとも50%以上変化したか否かに基づいて行った。T 動態が誘導型代謝を示すか否かは同一静注速度にて T 治療を受けている小児急性喘息患者13名を対象として  $C_p$  とクリアラン

ス (CL) の関係から検討した ( $C_p$  = 静注速度/CL)。

結果: 40.2% (49/122) が飽和型動態を示した。  $V_{max}$  は  $32.2 \pm 11.5 \text{ mg/kg/day}$  (平均 ± 標準偏差)  $k_m = 13.0 \pm 7.5 \mu\text{g/ml}$  であった。年齢と  $V_{max}$  値に逆相関が観察された。年齢以外の要因は飽和型動態の有無とは関係が認められなかった。13名の接続点滴静注開始24、48および72時間後における CL 値は  $58.1 \pm 13.8$ 、 $69.7 \pm 28.0$  および  $84.1 \pm 36.3 \text{ ml/hr/kg}$  と治療開始時間に伴う喘息発作の軽減と共に有意 ( $P < 0.02$ ) に増加した。

### 結 論

T は小児喘息患者において飽和および誘導型代謝を示すことがある。実地治療における T の治療モニタリングは小児喘息患者の至適治療に必須のものと結論したい。

## テオフィリンが気管支喘息児血中ビタミンB<sub>6</sub> および尿酸レベルに与える影響について

清水 俊男<sup>1)</sup>, 望月 博之<sup>1)</sup>, 徳山 研一<sup>1)</sup>, 森川 昭廣<sup>1)</sup>,  
黒梅 恭芳<sup>1)</sup>, 木村 利定<sup>2)</sup>, 館野 幸司<sup>2)</sup>

1) 群馬大学医学部小児科

2) 群馬県立がんセンター東毛病院小児科

### The effects of theophylline on serum vitamin B<sub>6</sub> and uric acid levels in asthmatic children

Toshio Shimizu<sup>1)</sup>, Hiroyuki Mochizuki<sup>1)</sup>, Kenichi Tokuyama<sup>1)</sup>,  
Akihiro Morikawa<sup>1)</sup>, Takayoshi Kuroume<sup>1)</sup>, Toshisada Kimura<sup>2)</sup>  
kouji Tateno<sup>2)</sup>

1) Department of Pediatrics, Gunma University School of Medicine

2) Department of Pediatrics, Gunma Toumou Hospital

#### 【はじめに】

テオフィリンは喘息をはじめとして慢性閉塞性疾患に対し、広く用いられている薬剤であるが、近年、成人を中心として、喘息患者の血液中のビタミンB<sub>6</sub>レベルや尿酸レベルに影響を与える可能性が示唆されている。今回、我々はテオフィリン製剤の投与が、小児喘息患者についても、そのビタミンB<sub>6</sub>値や尿酸値に影響を及ぼすかどうかを検討した。

#### 【対象と方法】

対象は群馬県立がんセンター東毛病院小児科に長期入院し、同一の食事を摂り、ほぼ同じ栄養状態にあると考えられた7歳から15歳までの気管支喘息児26名(男児16名、女児10名、平均年齢11.5歳)である。26名の内、6名はテオフィリン徐放製剤による治療を受けていないテオフィリン非投与群、一方、残り20名はテオフィリン徐放製剤による治療を受けているテオフィリン投与群であり、これら2群の間には患者の年齢、性差の点で有意差は認めなかった。これらの患者26名全員に対して早朝空腹安静時に採血を行い、血中テオフィリン濃度、ビタミンB<sub>6</sub>値および尿酸値を測定し、テオフィリン製剤投与の有無とビタミンB<sub>6</sub>値もしくは尿酸値との関係、また、血中テオフィリン濃

度とビタミンB<sub>6</sub>値もしくは尿酸値との相関関係について検討した。なお、血中ビタミンB<sub>6</sub>値としては、血清中のピリドキサル(PL)値およびその活性型であるピリドキサルリン酸(PLP)値を用い、HPLC法にて測定した。

#### 【結果】

図1にはテオフィリン製剤使用の有無と血清中のPLPおよびPL値との関係を示した。T(-)はテオフィリン非投与群を、T(+)はテオフィリン投与群を示す。図に示したように、血清中のPLP値はテオフィリン投与群において有意に低下していた。(p<0.05)。一方、PL値については、テオフィリン投与群で低下する傾向を認めたものの、テオフィリン非投与群との間に有意差は認めなかった。

血清中のテオフィリン濃度とPLP値との関係を検討したところ、血中テオフィリン濃度の高い者ほどPLP値は低値を示し、両者の間には有意な負の相関を認めた( $r_s = -0.609, p < 0.001$ )。一方、テオフィリン濃度とPLP値との間には有意な相関関係は認めなかった( $r_s = 0.376, p > 0.05$ )。

引き続きテオフィリン非投与群の6名の内、5名に対して、テオフィリン徐放製剤200mgを経口投与し、

血清中のPLP値の推移を検討したところ、テオフィリン徐放製剤内服後、血清PLP値は徐々に低下し、内服4時間後には前値と比較して有意な低下を認めた ( $p < 0.05$ )。

図2にはテオフィリン徐放製剤投与の有無と血清中の尿酸値の関係を示した。PLP値とは逆に、血清尿酸値はテオフィリン投与群において有意に上昇していた ( $p < 0.05$ )。血清中のテオフィリン濃度と尿酸値との関係については、テオフィリン血中濃度が高値を示す者は、血清尿酸値も高値を示し、両者の間には有意な正の相関関係を認めた ( $r_s = 0.596, p < 0.005$ )。

テオフィリン非投与群の内の4名に対してテオフィリン徐放製剤200mgを経口投与し、血清中の尿酸値の推移を検討したところ、尿酸値はテオフィリン製剤内

服後、徐々に上昇する傾向を認めたが、内服4時間後の尿酸値は前値と比較して有意差を認めるまでには至らなかった。

【考案】

今回の検討の結果、テオフィリンは血清中のPLP値を有意に低下させ、また逆に尿酸値を上昇させることが示された。

今後は、テオフィリン製剤を使用している患者においては、ビタミン欠乏症や高尿酸血症の存在にも留意し、さらにそれらに対する治療も並行して行うべきかどうか検討して行く必要があるものと考えられた。

最後に、血中ビタミンB<sub>6</sub>値を測定して頂きましたSRL株式会社に深謝致します。

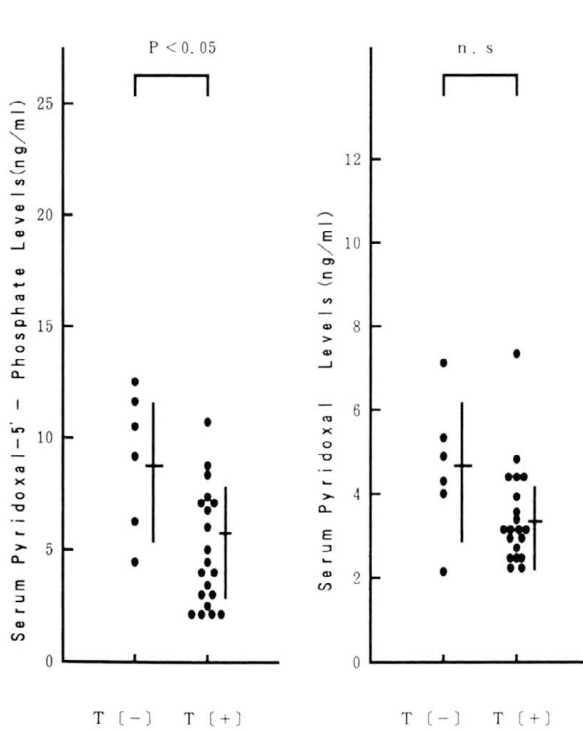


図1 テオフィリン投与の有無と血中ビタミンB<sub>6</sub>値

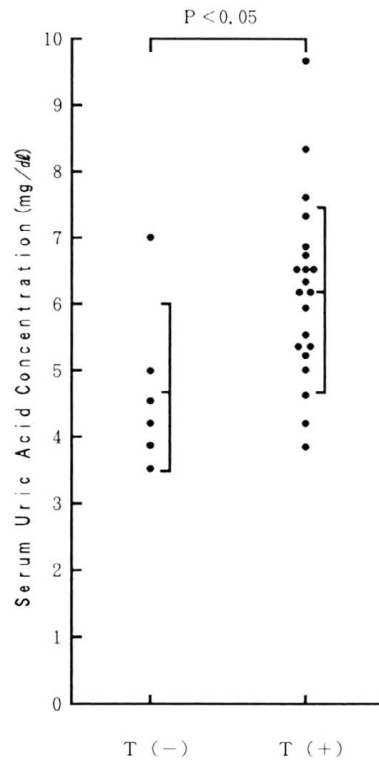


図2 テオフィリン投与の有無と血中尿酸値



## 小児におけるシラザプリルの至適用量に関する検討

間 峽介, 瀬口 正史, 中沢 誠, 門間 和夫  
東京女子医大附属日本心臓血圧研究所循環器小児科

### 〈目 的〉

近年ACE阻害剤が、成人はもちろん小児においても心不全に対する治療薬として用いられるようになってきた。これまで当施設ではエナラプリルを投与してきたが、今回、より副作用の少ないといわれるシラザプリルの小児における至適用量を検討した。

### 〈対 象〉

当施設に入院中の先天性心疾患患児のうち、手術後、循環動態が安定していて、かつ肝障害および腎障害のないもので、投与試験に耐えられると判断した13名を対象とした。年齢は3ヵ月から13歳であった。

### 〈方 法〉

シラザプリルの投与量は、成人の50%有効量である1mgを基準として、その体重割(0.02mg/kg)、その1/2量(0.01mg/kg)、2倍量(0.04mg/kg)の3段階とした。対象を3群に分け、I群(n=4)に0.01mg/kg、II群(n=4)に0.02mg/kg、III群(n=5)に0.04mg/kgを1回投与し、投与後24時間にわたり、ACE活性、活性代謝物であるシラザプリラートの血漿濃度、血漿レニン活性(PRA)、血圧、心拍数、血清電解質を測定した。

### 〈結 果〉

ACE活性の経時的変化をみると、I群およびII群では、ACE活性抑制率はそれぞれ最高で20.7%と16.7%にすぎなかったが、III群では2時間後で77%、12時間後でも35%抑制していた(図1)。

シラザプリラート濃度は、I群ではCmaxで1ng/ml程度までしか上昇しなかった。II群では1例で投与6時間後に最高23.3ng/mlに上昇したが他はCmaxで1ng/ml未満であった。III群では投与後2から6時間で最高値となったが、2例では30ng/ml以上に上昇し残る2例では6ng/ml台であった(図2)。しかしACE活性の抑制率は後者でも59%と77%であった。

PRAは、I群では変化は認められず、II群では1例で上昇したが他の3例では変化はなく、III群では1例だけ変化はなかったものの他の3例では投与前の3倍以上に上昇した(図3)。

III群でPRAの上昇がみられなかった1例でもシラザプリラート濃度はCmax6.32ng/mlに上昇し、ACE活性も77%抑制していた。

血圧と心拍数については、有意な変化は認められなかった。また血清電解質では5.0mEq以上の高K血症はみられなかった。

腎機能については投与後に乏尿となった症例はなく、BUN、Crの上昇もなかった。

### 〈考 按〉

心不全時には、交感神経活性の増加、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系の賦活化がおり、末梢血管の収縮、水・Naの貯留により心機能を保持しようとする代償機構がはたしている。しかしそれが長期間続くと末梢血管収縮による後負荷の増大は心機能を低下させ、水・Naの貯留による細胞外液量の増加は心房圧の上昇により鬱血をきたすようになり、心不全の増悪をきたす悪循環を招くようになる。ACE阻害剤はこの二つの悪循環サイクルを断ち切るものと考えられる。

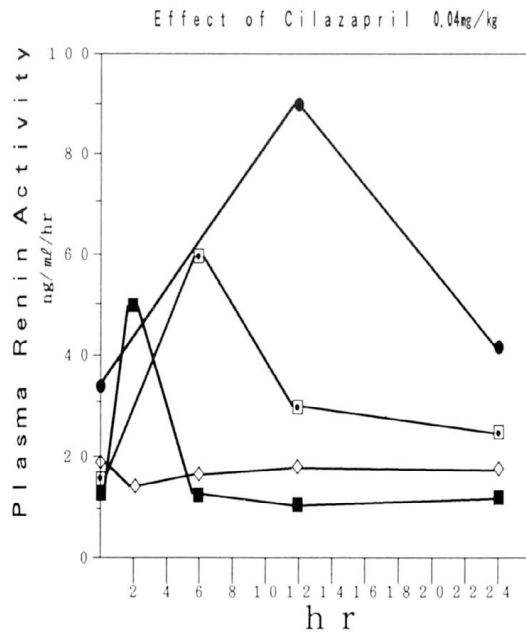
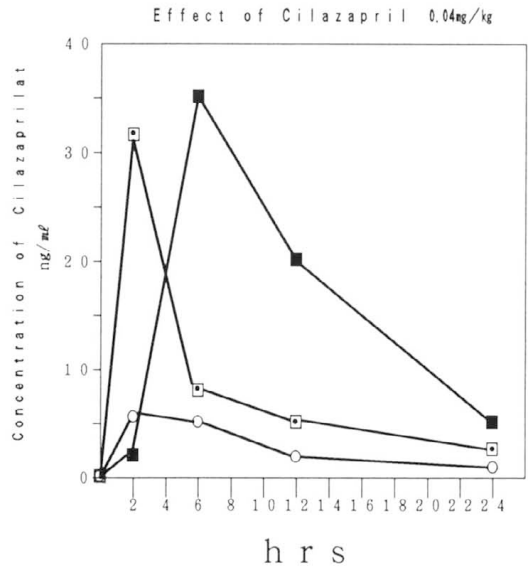
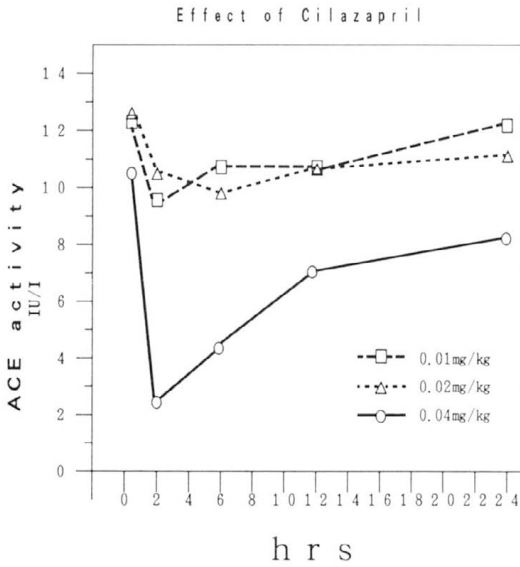
そこでシラザプリルの1回投与における効果をACE活性を指標としてみると、I群およびII群では、その抑制率は最高でも25%にみえず、有効とはいえなかった。それに比べ、III群では、2時間後に最高77%抑制し、12時間後でも35%抑制しており有効であると思われた。これは成人量に換算すると2mg投与に相当し、小児においては成人よりも投与量を多くする必要があることをうかがわせた。

またシラザプリルの活性代謝物であるシラザプリラートの血漿濃度は、I群ではCmax1ng/ml程度までしか上昇せず、II群でも1例で23.3ng/mlまで上昇しただけであったが、III群では、Cmax6ng/ml台と

30ng/ml台が2例ずつであった。このⅢ群ではCmaxが低い群と高い群でACE活性抑制率に差はなく、Cmaxが6 ng/ml以上あればACE活性抑制効果は十分あると考えられた。また最高血中濃度となる時間も2から6時間後と幅があり、このCmaxの差も含めて、肝臓で代謝される際の酵素活性の差による可能性があ

りさらに検討する必要があると考えられる。

副作用についてみると、Ⅲ群では投与2時間後に血圧低下を認めるものの有意差はなく、心拍数上昇は伴わなかった。また高K血症も認められなかったが、今回は1回投与であるので、長期間投与する場合には、十分な注意が必要であると考えられた。



## イブプロフェン投与後の発熱患児尿中 有機酸プロファイリング

吉田 一郎, 王 天群, 猪口 隆洋, 青木 久美子,  
中尾 光善, 山下 文雄, 篠原 誠

久留米大学医学部小児科, 同G C M S医学応用研究施設, 芦北学園

### Urinary organic acid profiling in febrile children after ibuprofen treatment

Ichiro Yoshida, Tien-Qun Wang, Takahiro Inokuchi, Kumiko Aoki,  
Mitsuyoshi Nakao, Fumio Yamashita and Makoto Shinohara  
Department of Pediatrics and Child Health, Research Institute  
of Medical Mass Spectrometry, Kurume University, Ashikita Gakuen  
Institute for handicapped children

米国での疫学調査によりアスピリンとライ症候群の因果関係が指摘されてから、解熱剤と急性脳症の関係が注目されるようになってきた。アスピリンと関連のあるライ症候群は antipyretics-related acute encephalopathy と位置付けることもできるが、その病態の背景には体内で増加したジカルボン酸によるミトコンドリア機能不全があると考えられている。したがって解熱剤の脂肪酸および有機酸代謝への影響を検討することは antipyretics-related acute encephalopathy のスクリーニングの一環としても有用と考える。

ところでアスピリンがライ症候群問題で事実上、小児の解熱剤として不適当とされた現在、欧米で小児用解熱剤として認可されているのはアセトアミノフェンとイブプロフェンのみである。しかしイブプロフェンは小児の解熱剤としての歴史が特に浅く、今後、副作用の有無につき経験を積み重ねる必要がある。ライ症候群では血中のジカルボン酸の増加がミトコンドリア機能障害および急性脳症と関連づけられていることは、前述のとおりだが、イブプロフェンの大量服用で代謝性アシドーシスの報告があることなどもふまえて今回、イブプロフェンの発熱児に対する影響を検討する目的で尿中有機酸の分析、測定を行った。

#### (対象と方法)

1991年1月から3月にかけて久留米大学病院小児病棟および芦北学園に入院した1才から15才までの12名の発熱患児にイブプロフェンを5 mg/kg、坐剤の形で使用し、使用後の第一尿を採取した。この12名のうち、イブプロフェン使用前後の尿をペアとして採取できた6名につき尿中有機酸を分析、定量した。6名の発熱の原因は全員、気道感染症であり、4名の患児は基礎疾患を有さず、2名は障害児であった。

対照には age-matched の健常児の尿 (n = 8) をもちいた。

有機酸分析の方法は0.2mgクレアチニン相当尿を試料として珪酸カラムをもちいた液体分配クロマトグラフィー法で有機酸の抽出を行った。これをTMS誘導体化したあと、日立M-808型二重収束GC質量分析装置をもちいてマスクロマトグラフィーにより、尿中有機酸の分析、定量を行った。GCによる分離はOV-1ヒューズドシリカキャピラリーカラム(DB-1, 0.53mm i.d. x 30m, J & W社)をもちいて85°Cから280°Cまで8°C/minの昇温分析で行った。

#### (結果)

下表に示したような結果を得た。イブプロフェン使用前後で尿中乳酸の有意の増加を認めた (paired t

URINARY ORGANIC ACIDS AFTER IBUPROFEN TREATMENT

	normal (n=8)	before (n=6)	after (n=6)
lactic	0.0733±0.0615	0.1057±0.0230 *	0.1790±0.0810 *
3-OH-butyric	0.2237±0.1700	0.3176±0.1532	0.4782±0.3866
succinic	1.0502±1.3712	0.5124±0.4664	0.5414±0.4889
glutaric	0.0340±0.0243	0.0424±0.0384	0.0906±0.0452
adipic	0.0810±0.0800	0.1221±0.0655	0.1290±0.0997
suberic	0.0616±0.0516	0.0755±0.0381	0.0876±0.0525
myristic	0.0674±0.0593	0.0773±0.0853	0.1099±0.1049
sebacic	0.0512±0.0658	0.0452±0.0208	0.0580±0.0414
palmitic	0.1975±0.1561	0.4965±0.4152	0.2073±0.0522
dodecanedioic	not detected	0.0619±0.0225	0.0679±0.0257

\*: < 0.05 (Paired t test) microequivalent/mg creatinine

test<0.05)。一方、ジカルボン酸やそれ以外の有機酸の有意の増加は認められなかった。

(考 察)

最近、Lindenらはイブプロフェンの大量服用後、アニオンギャップ増加性代謝性アシドーシスがみられたことを報告している(Linden CH et al., J Pediatr 111,922-925,1987)。彼らの報告では患児の尿中有機酸分析がなされておらず、その病態の詳細は不明だが、今回の我々の研究結果は彼らの報告した代謝性アシドーシスが乳酸性アシドーシスであった可能性を示唆するものである。今回はイブプロフェン使用後で尿中ジカルボン酸の増加は認めなかったが、これは体内脂

肪組織よりの脂肪酸の動員状態その他の影響も受けるので、今後とも種々の病態で検討予定である。今回、尿中乳酸が増加した機序は不明だが、われわれはアセチルサリチル酸服用時にも尿中乳酸の増加を観察している (Fujisawa T., Acta Pediatr Jap 28,707-715,1986)。イブプロフェンはアセトアミノフェンとともに欧米では、小児に使用が認可されている数少ない解熱剤であるが、アセチルサリチル酸などに比較すると、使用の歴史が浅いことは十分、認識しておく必要がある。したがって今後は急性脳症やライ症候群との関連性はいうにおよばず、多方面からの検討が必要である。

## マレイン酸メチルエルゴメトリンの母乳中移行

藤井 淳子<sup>1)</sup>, 東 明正<sup>2)</sup>, 猪爪 信夫<sup>1)</sup>, 中野 眞汎<sup>1)</sup>, 松田 一郎<sup>2)</sup>

1) 熊本大学医学部附属病院薬剤部

2) 熊本大学医学部小児科

### Excretion of methylergometrine in human milk

Junko Fujii<sup>1)</sup>, Akimasa Higashi<sup>2)</sup>, Nobuo Inotsume<sup>1)</sup>,

Masahiro Nakano<sup>1)</sup>, Ichiro Matsuda<sup>2)</sup>

1) Department of Pharmacy, Kumamoto University Hospital.

2) Department of Pediatrics, Kumamoto University School of Medicine.

最近、母乳での育児が推奨されるようになり、出産後の母親から授乳している乳児への薬物移行が問題となってきた。

メチルエルゴメトリンは、分娩後子宮収縮を目的として高頻度に母体に投与される麦角アルカロイドである。メチルエルゴメトリンの副作用には、悪心・嘔吐・腹痛などの消化器症状、血圧上昇・頻脈・徐脈などの循環器症状、および頭痛・眠気・めまい・興奮等の神経系症状といった多くのものがある。母体に投与されたメチルエルゴメトリンは、母乳に移行し新生児がメチルエルゴメトリンに曝露されることが予想されるが、これまでメチルエルゴメトリンの母乳への移行については、あまり検討されていない<sup>1)</sup>。

今回、メチルエルゴメトリンの母乳への移行について検討した。

メチルエルゴメトリンの測定は、液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて行なった。血清および母乳 1 ml に内部標準物質を加え、0.5Mの炭酸カリウム水溶液を加えアルカリとした後に酢酸エチルで抽出する。次に血清については、酢酸エチル層に0.05Mのリン酸水溶液を加えリン酸層にメチルエルゴメトリンを移行させリン酸層をHPLCに抽入する。また、母乳については、酢酸エチル層を留去後、0.05Mのリン酸水溶液を加え溶解後、リン酸層をHPLCに抽入する。カラムは逆相系を用い、検出器は蛍光を用いた。よい相関の検量線が得られ、測定値の変動係数は10%以下であった。

対照患者は、22才から34才、分娩後13時間から6日であった。患者の体重は、測定を行っていないため不明である。メチルエルゴメトリンの投与量は一日量0.5mgから0.75mgで、一日二回あるいは三回に分けて服用した。Table. 1にメチルエルゴメトリンの血清中および母乳中濃度を示した。また、母乳中と血清中の濃度比も示した。9名の産婦について血清中濃度が検討できた。服用後、1時間から5.5時間の間で2.74ng/mlから6.58ng/mlとなった。20時間後でも0.53ng/mlを示す例があった。母乳中濃度は、0.77ng/mlから2.32ng/mlとなりメチルエルゴメトリンの母乳中への移行が確認された。母乳中濃度/血清中濃度比は、0.19から0.79となり平均0.35となった。また、服薬後の時間が20時間、21時間と長い症例では、母乳中濃度が血清中濃度とほぼ同レベルか、逆に血清中濃度より母乳中濃度が高くなった症例も認められた。

母体にメチルエルゴメトリン0.5mg/日から0.75mg/日投与中の母乳中メチルエルゴメトリン濃度を最高3ng/ml程度とし新生児が一日約500ml哺乳したと仮定すれば母乳を介しての新生児のメチルエルゴメトリン摂取量は1.5μg以下となる。これは、母体に投与されたメチルエルゴメトリンの0.2から0.3%となり、また、乳児の体重1kgあたりに換算すれば母体投与量の4から6%となる。母乳への移行量としては数%となりそれ程多量ではないことがわかった。しかし、薬物の代謝能や排泄能の未発達な新生児でのメチルエルゴメトリンの動態は検討されていないため、今後、新生児で

の臨床薬理学的検討が必要であると考えられる。

参考文献

① R. Erkkola, J. Kanto, H. Allonon, T. Kleimo-

la, R. Mäntylä. Excretion of methylergo-  
metrine(methylergonovine)into the human  
breast milk. Int. J. Clin. Pharmacol.  
16(1978),579-580.

マレイン酸メチルエルゴメトリンの母乳中移行

症例	母年齢 (歳)	サンプル採取時間		投与量	母乳中濃度 (ng/ml)	血清中濃度 (ng/ml)	M/S比
		分娩後時間	服薬後時間				
1	25	3 day	1	0.75mg (分3)	0.72	3.33	0.22
2	29	3 day	1	"	0.72	3.34	0.22
3	27	1 day	1.5	"	1.23	6.58	0.19
4	29	13hour	1.5	"	1.12	2.84	0.39
5	34	13hour	2	"	0.77	2.74	0.28
6	22	6 day	4	0.5 mg (分2)	1.45	—	—
7	33	6 day	4	"	0.65	—	—
8	30	6 day	5	"	0.36	—	—
9	34	5 day	5.5	"	0.99	4.90	0.20
10	30	5 day	5.5	"	2.32	4.34	0.53
11	24	3 day	17	"	0.35	—	—
12	33	6 day	20	0.75mg (分2)	0.42	0.53	0.79
13	33	3 day	21	0.5 mg (分2)	0.48	<0.05	—

0.35±  
0.07(SE)

## 糸球体疾患におけるCyclosporin A 治療前後の 病理組織学的検討

横丸 博幸, 佐々木 聡, 安田 一恵, 長野 奈緒子,  
鮑津 泰史, 武越 靖郎  
北海道大学医学部小児科

### A Clinicopathological Study of Cyclosporine Associated Tubulopathy in Six Patients with Glomerular Diseases

Hiroyuki Tochimaru, Satoshi Sasaki, Kazue Yasuda,  
Naoko Nagano, Yasuo Takekoshi  
Hokkaido University, School of Medicine, Department of Pediatrics

#### 1. 緒言

腎障害は、Cyclosporin A (CsA) の副作用中最も重要なものの一つである。主として移植腎における臨床病理学的検討より、CsA nephrotoxicityの分類が報告されている。主として移植腎における臨床病理学的検討より、CsA nephrotoxicityの分類が報告されている<sup>1</sup>。今回我々は糸球体疾患を有する6症例においてCsA associated tubulopathyに相応すると考えられる尿細管障害を経験したので報告する。

#### 2. 対象及び方法

表1に示したIgA腎症(症例1、2)、膜性増殖性腎炎(症例3、4)各2例、分節性巣状糸球体硬化症(症例5)、微小変化群ネフローゼ症候群(症例6)各1例の計6例を対象とした。腎機能検査と光顕、電顕にて観察した病理所見につき検討した。症例6を除いた5症例は、再生検例であり前回の所見と比較検討した。CsAの血中濃度は、モノクローナル抗体によるELISA法によりtrough levelを測定した。

#### 3. 結果及び考察

表1に示したようにCsAの血中濃度は、6例全例で安全域にあった。表2に再生検時の腎機能検査所見を示す。血清クレアチニン値及びクレアチニンクリアランスは全例で正常範囲内であった。尿中 $\beta_2$ -microglobulin値も正常範囲内を維持していた。Fish-

berg濃縮試験において、尿濃縮力の低下が症例1、2および4の3例で認められた。PSP排泄試験においては症例4で15分値7%と著明な低下が認められた。症例3は再生検時の検査所見では異常が認められなかったが、再生検の3か月前に多尿を呈しCsAの投与を中止した。その際の腎機能検査では、Fishberg濃縮試験およびPSP排泄試験の低下が認められた。しかし、血清クレアチニン値及びクレアチニンクリアランスは正常範囲内であった。これらの4症例においては、CsAの中止あるいは減量によりこれらの検査所見の正常化が認められている。症例5及び6では腎機能検査上異常所見は認められなかった。

尿蛋白は症例3を除いて減少あるいは消失しており、原病は良好にコントロールされていると考えられた。

次に病理学的所見について述べる。まず糸球体に関してみると、症例1、2、4では増殖性変化の改善が認められた。症例5では初回の腎生検所見とほぼ同様であった。症例3においては糸球体硬化の進行が軽度ながら認められた。症例6は微小変化群ネフローゼ症候群と診断された。尿細管に関する病変については表3にまとめた。6例全例に近位尿細管上皮細胞のisometric vacuolizationが認められた。この他、巨大ミトコンドリアも認められた。これらの所見は、初回腎生検時には認められず、またラットにおけるCsAの近位尿細管病変の所見<sup>2</sup>と酷似していることから、CsAにより惹起された病変である可能性が極めて高

いことが考えられた。症例5及び6では腎機能検査上異常が認められておらず、このような症例においても組織学的には病変が認められたことは、今後糸球体疾患患児を、CsAにより治療する際に十分留意すべき点であると考えられた。従来の報告では言及されることが少なかったが、今回尿濃縮力の低下が認められた症例が4例(症例1-4)経験されたことから、遠位尿細管及び皮質内集合管についても観察した。表3に示すように、これらの4例では遠位尿細管及び皮質内集合管の上皮細胞にも空胞変性が認められた。

今回の検討では、血管系にはCsAによると考えられる変化は認められず、これらの6例に認められた尿細管の変化は、CsAによる尿細管上皮細胞への直接的な障害作用により惹起されている可能性が考えられたが、この点につき今後症例を重ね検討していきたいと考えている。

#### 4. 結 論

CsA associated tubulopathyを呈したと考えられた6例につき臨床病理学的に検討し、以下の知見を得た。(1)GFR正常の症例においてもCsAによる尿細管障害が惹起されている可能性が高いことが示唆された。(2)CsA associated tubulopathyの臨床像として尿濃縮力の低下やPSPの排泄低下などが認められた。(3)CsA治療中の糸球体疾患患児特に慢性腎炎患児においては経時的に腎生検を行ない、CsAによる腎障害の有無を組織学的に評価しつつ治療を行なうことが必要であると考えられた。

#### 文 献

1. Mihatsch MJ et al:Cyclosporine Nephropathy,in Renal Pathology,Lippincott,1989.
2. Mihatsch MJ et al:Clin Nephrol,125:2-8,1986

Table. 1 Patients Profile  
Sex Diagnosis Age at Onset(yr.) Dose of CsA(mg/kg) Duration CsA Therapy(yr.)

	Sex	Diagnosis	Age at Onset(yr.)	Dose of CsA(mg/kg)	Duration CsA Therapy(yr.)
case 1	F	IgAN	7	3-5	1.3
case 2	F	IgAN	7	3-5	2.7
case 3	F	MPGN	10	3-5	3 weeks
case 4	F	MPGN	14	3-5	1.3
case 5	F	FSGS	11	3-5	2.1
case 6	M	MCNS	8	3-5	1.3

Table. 2 Renal Function at The Time of Re-biopsy

Sex	Diagnosis	BUN (mmol/L)	Cr. ( $\mu$ mol/L)	PSP (15min.) (%)	Fishberg (max.) (ml/min./1.73m <sup>2</sup> )	Ccr. (ml/min./1.73m <sup>2</sup> )	U- $\beta_2$ MG ( $\mu$ g/L)
case 1	F IgAN	3.9	35.4	64%	1020	110.8	80.7
case 2	F IgAN	8.2	53.0	47%	1022	119.3	35.7
case 3	F MPGN	5.4	53.0	46%	1034	131.0	71.0
case 4	F MPGN	7.9	61.9	7%	1016	108.7	84.0
case 5	F FSGS	2.5	26.5	45%	1025	101.4	118.4
case 6	M MCNS	2.5	35.4	43%	1025	135.0	52.7



Table. 3 Tubular Pathological Findings

Sex	Diagnosis	Proxymal Tubule		Distal Tubule	Cortical Collecting Duct	
		isomtric vacuolization	giant mito- chondria	vacuolization	vacuolization	luminal cast
case 1	F IgAN	severe	present	severe	present	presrnt
case 2	F IgAN	moderate	present	moderate	present	present
case 3	F MPGN	severe	present	moderate	present	present
case 4	F MPGN	severe	present	severe	present	present
case 5	F FSGS	mild	present	not observed	not observed	not observed
case 6	M MCNS	mild	present	not observed	not observed	not observed

## 小児患者におけるバンコマイシン血中濃度モニタリング

藤田 晃三, 室野 晃一, 宮本 晶恵, 伊藤 善也,  
角谷 不二雄, 境野 環樹, 宮本 和俊\*, 滝本 昌俊\*\*

旭川医科大学小児科, 同第一外科\*, 名寄市立病院小児科\*\*

### Monitoring of vancomycin serum concentration in children

Kozo Fujita, Koichi Murono, Akie Miyamoto, Yoshiya Ito, Fujio Kakuya,  
Tamaki Sakaino, Kazutoshi Miyamoto\*, Masatoshi Takimoto\*\*  
Department of Pediatrics and Department of Surgery (1st Division)\*  
in Asahikawa Medical College, Pediatric Clinic in Nayoro City Hospital\*\*

バンコマイシン (vancomycin, VCM) の有効血中濃度と安全域はピーク値25-40、トラフ値5-10  $\mu\text{g/ml}$ である。私たちはメチシリン耐性ブドウ球菌感染症小児に対しVCMを静注投与し、その血中濃度モニタリングを行った。

#### 対象と方法

対象は1989-91年に旭川医大附属病院に入院した小児でその概要を表1に示すが、全例に有効であった。患者10と11は明かな腎不全はないが、血清 $\beta 2$ -microglobulinがそれぞれ2.6と2.9  $\mu\text{g/ml}$ で軽度高値であった。VCMは60分かけて点滴静注投与した。血中濃度モニターは、投与開始後2-20日目に、6回は点滴終了時、2時間後、トラフ値の3点、5回は点滴終了後、0.5-2時間とトラフ値の2点、3回はトラフ値だけ、延べ14回行った。血清中濃度はFPIA法(ダイナボット社)で測定した。

$\beta$ 相半減期は点滴終了後0.5-2時間値とトラフ値を結んで消失速度定数を求め計算した。2点しか血中濃度を測定できなかった例では、その定数をもとに点滴終了時の血中濃度を計算し最高血中濃度とした。ほかの薬物動態パラメーターは、1回投与の値に近似させるために、トラフ値と0時間を結んだ線を底としてできる線上の面積と、先の消失速度定数をもとに血中濃度が無限に0に近づくまでにトラフ値を結んだ線下にできる面積を合計して曲線下面積を求め、それをもとに計算した。

表1. バンコマイシン投与症例の概要

患者別	性別	年齢	体重 (kg)	基礎疾患	感染症 (起炎菌)	投与量 $\text{mg/kg}$ X4/日
1	男	2月	4.8	ヒ氏病術後	敗血症 (MRSA)	10
2	男	2月 26日	3.5	発育遅滞	肺炎 (菌不明)	10
3	男	6月	5.0	短腸, 腸閉塞	敗血症 (MRSA)	10
4	男	8月	2.5	鎖肛, 両側VUR	敗血症 (MRSA)	10
5	女	10月	10.0	なし	頸部リンパ腺炎 (MRSA)	10
6	女	3歳 1月	11.0	発育遅滞, 慢性下痢	敗血症 (MRSE)	10
7	女	3歳 11月	12.0	発育遅滞, 慢性下痢	敗血症 (MSSA)	10
8	女	5歳 9月	20.0	再生不良性 貧血, BMT	口腔内膿瘍 (MRSE)	10
9	女	6歳 7月	12.7	大動脈狭 窄症候群	敗血症 (MSSA)	10
10	男	1月 22日	2.4	後部尿道弁 低出生体重	敗血症 (MRSE)	10x3 10x2
11	女	12歳 4月	25.0	脳症, Ren Tub Acid	気管支炎 (MRSA)	10

結果と考察

個々の例の血中濃度を図1に示す。12時間目の値は、腎機能の悪い患者で投与回数を1日2回にした時の値である。VCMの点滴静注後の薬物動態は、成人ではthree compartment modelに<sup>1)</sup>、小児ではtwo compartment modelに<sup>2)</sup> 合致するといわれる。このことは図1の3点測定した5症例の成績でも明らかで、排泄相半減期は投与終了後1-2時間値とトラフ値から求められると考えた。

個々の例の血中濃度と副作用を表2に示す。トラフ値は低体重の児が多かったが乳児で高く、腎機能の悪い児では10  $\mu\text{g/ml}$ を超え、トラフ値の高い例に肝機

能異常を認めた。

三群に分けた薬物動態パラメーターを表3に示す。Schaadらの1回投与の成績と比較すると、分布容量は私たち成績では乳児で大きく、幼児では小さかった。総クリアランスは幼児でやや高いが、彼らほどの差はなかった。

結論として、小児に対するVCM投与は1回10mg/kg、1日4回60分点滴静注投与でよいと考えられる。しかし、幼若乳児や低体重乳児、腎機能に問題があると考えられる小児では、投与開始後早期に投与終了後2時間値とトラフ値をモニターし、トラフ値が5  $\mu\text{g/ml}$ 前後になるように投与回数を調整する必要がある。

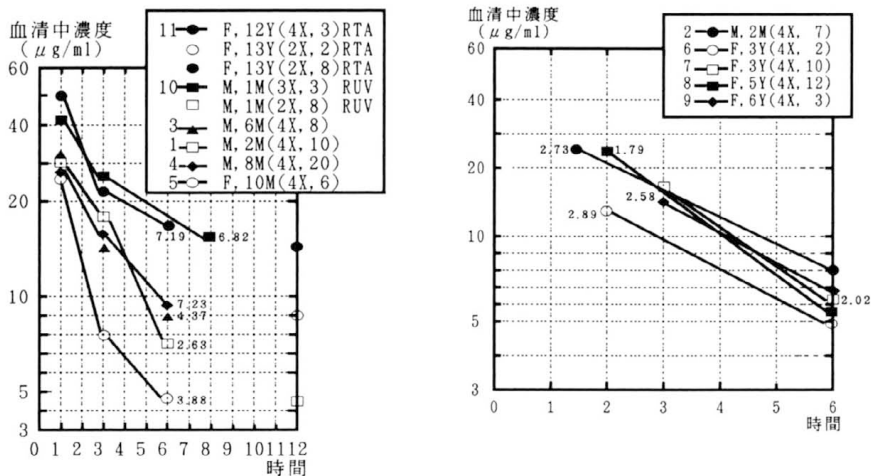


図1. バンコマイシン血清中濃度と半減期 (10mg/kg, 1時間点滴静注投与後)

表2. バンコマイシン血清中濃度(μg/ml), 半減期と副作用

症 例	腎機能	血清中濃度		半減期 (hrs)	副作用
		最高	トラフ		
1	正 常	29.6	7.8	2.63	なし
乳乳2	"	27.7	8.4	2.73	なし
3	"	31.2	9.2	4.37	GOT/GPT ↑
児児4	"	27.6	9.9	7.23	なし
5	"	24.6	4.8	3.88	なし
6	"	16.3	4.9	2.89	なし
幼幼7	"	32.8	5.9	2.02	なし
児児8	"	35.2	5.2	1.79	なし
9	"	24.1	6.3	2.58	なし
10	異 常	41.1	14.5	6.82	GOT/GPT ↑
11	"	50.5	15.5	7.19	GOT/GPT ↑

表 3. バンコマイシン 1 時間点滴投与の薬物動態パラメーター

腎機能 と 年 齢		曲線下面積 ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}$ / $\text{ml}$ )	総クリアランス ( $\text{ml}/\text{hr}$ / $\text{kg}$ )	分布容量 ( $\text{ml}/$ $\text{kg}$ )	最高 血中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	半減期 (hrs)
正常乳児 (n=5)	M	91.2	112.5	684.6	17.2	4.2
	SD	14.6	22.4	310.5	7.4	1.9
正常幼児 (n=4)	M	84.9	124.3	434.1	27.3	2.3
	SD	20.9	35.1	213.5	11.9	0.5
異 常 (n=2)	M	173.4	58.0	586.9	17.2	7.0
	SD	17.3	5.8	80.1	2.3	0.3

M:平均, SD:標準偏差

文 献

1. Moellering RC Jr, Krogstad DJ, Greenblatt DJ: Pharmacokinetics of vancomycin in normal subjects and in patients with reduced renal function. Rev Infect Dis 1981;3:S230-S235.
2. Schaad UB, McCracken GH Jr, Nelson JD: Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients. J Pediatr 1980;96:119-126.

## アミノ配糖体抗生剤投与における血中濃度 モニターリング・システムの臨床応用

### —小児科領域におけるTDM (Therapeutic Drug Monitoring) の意義—

中舘 尚也, 飯塚 進, 畑江 芳朗, 武田 武夫 和田 育男

国立札幌病院 小児科

同 薬剤科

### Therapeutic Drug Monitoring of Aminoglycosides in Children with Cancer

Department of Pediatrics, Sapporo National Hospital

Hisaya Nakadate, Susumu Iizuka, Yoshio Hatae, Takeo Takeda, Ikuo Wada.

#### I. はじめに

当院の平成元年度の、主な検体からの検出菌の種類とその頻度では、喀痰を中心に、尿、血液、膿から緑膿菌、エンテロバクターといったグラム陰性桿菌が13.7~8.5%を占める。次に、代表的グラム陰性桿菌である緑膿菌の感受性は、トブラマイシン（以下、TOB）で91.1%、イセパマイシン（以下、ISP）で90.2%の極めて高い感受性を示した。TOBやISPはグラム陰性桿菌に対する抗菌力はペニシリン系、セフェム系の $\beta$ -ラクタム抗生剤よりも強く、顆粒減少時の敗血症をはじめ重篤な細菌感染症の治療に極めて有用と考えられた。

今回、我々は8例の悪性腫瘍患児に対し、顆粒球減少時にTOB、ISPのアミノ配糖体抗生剤を中心に投与し、その際、血液中の薬物の濃度を測定しながら、個々の患者にとって最適な薬物療法を実施するシステム（薬物血中濃度モニターリング・システム：TDM）を臨床応用したので報告する。

#### II. 対象と方法

対象は急性白血病7例、悪性リンパ腫1例、年齢は3歳から15歳、中央値7歳である。いずれも顆粒減少

時の敗血症や重篤な感染症を併発した、肝機能、腎機能正常な症例で、一部で重複するが、TOB投与群が5例、ISP投与群が5例である。原則として、併用抗生剤は1剤のみ、ペントシリン（PIPC）、シオマリン（LMOX）、セフメタゾン（CMZ）、モダシン（CAZ）を併用した。投与法は、TOBでは3~6 mg/kg/day（最大180mg/day）分3、ISPで10~20mg/kg/day分2を、それぞれ、シリンジポンプを使用し、各1時間点滴静注した。血中濃度サンプリングは、初回投与直前、点滴静注後30分後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、さらに、定常状態達した時点の点滴終了後30分と次回投与に近い1点の計2点を加えた。なお、血中濃度測定はFPIA法（蛍光偏光免疫測定法：Fluorescence polarization Immunoassay）を用い、解析ソフトはPHACONETONEを使用し、各パラメータを算出した。効果判定は、高久らの顆粒球数減少時の抗生剤効果判定基準にしたがった。<sup>1)</sup>

#### III. 結果

##### A. 効果

TOB投与群の結果で、投与量4.1~5.7mg/kg/dayで、TDMの結果、2例で、投与量をそれぞれ

4.1~5.1、4.5~5.3mg/kg/dayへ増量した。Peak値4.07~9.47  $\mu\text{g/ml}$ 、Trough値0.09~0.28  $\mu\text{g/ml}$ で、臨床効果は、5例全例で著効また有効であった(表1)。I S P投与群では、投与量9.5~20.0mg/kg/dayで、TDMの結果、3例で、投与量をそれぞれ15.0~20.0、9.5~15.4、9.8~11.8mg/kg/dayへ増量した。Peak値13.57~24.93  $\mu\text{g/ml}$ 、Trough値0.01~0.25  $\mu\text{g/ml}$ で、臨床効果は5例中著効1例、有効1例、無効3例であった(表2)。なお、いずれの症例においても、投与経過中ならびに投与終了後に抗生剤投与によると思われる、肝障害、腎障害は認められなかった。

#### B. 投与量と血中濃度

図はT O B投与群での投与量と血中濃度を示す。点線領域は、目標としたPeak値とTrough値である。Trough値は全例十分低い値が得られたが、Peak値は4.0~6.0  $\mu\text{g/ml}$ に集中し、やや低値な傾向を認めた。同様に、I S P投与群では、Trough値は全例で十分低い値が得られたが、Peak値は3例で、8.0~16.0  $\mu\text{g/ml}$ の低値領域にあり、いずれも、投与計画を変更して投与量を増量したが、1例でやはり、13.57  $\mu\text{g/ml}$ と低値に留まった。

#### IV. ま と め

グラム陰性細菌感染症の治療率と治療に用いられたアミノ配糖体抗生剤の血中濃度との間には、強い相関があることは、以前から知られていたことである<sup>2)</sup>。また、代表的グラム陰性桿菌である緑膿菌の感受性は、T O Bで91.1%、I S Pで90.2%と極めて高い感受性を示した。しかし、アミノ配糖体抗生剤は程度の差はあれ、すべてに共通して聴力障害、腎機能障害など重篤な副作用がある。トブラマイシンはそれらのなかでも比較的聴力障害や腎機能障害を生じにくいとされているが<sup>3)</sup>、それでも、そのことが、これらの使用を遠避ける一因とも考えられる。ところで、これらのアミノ配糖体抗生剤の持つ腎機能障害の危険因子は、投与前の腎機能よりも、投与中のトラフ値と強く関連しているとされている<sup>4)</sup>。

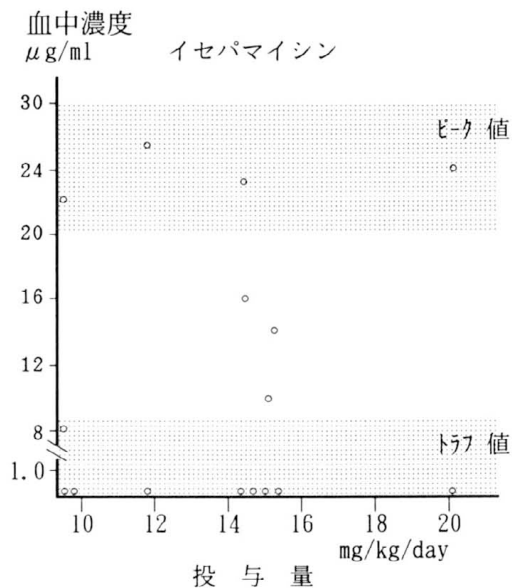
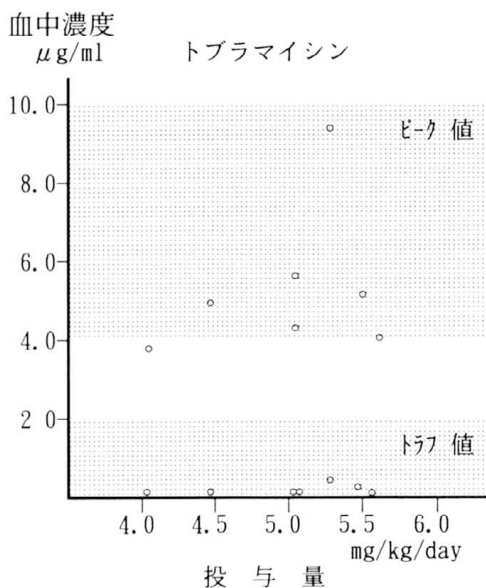
したがって、最適投与が困難とされるアミノ配糖体抗生剤に対して、医師、薬剤師、看護婦、検査科の協力による薬物血中濃度モニタリング・システムの臨床応用は、悪性腫瘍患児を中心に、重篤な感染症治療の上で、極めて有用かつ重要であった。さらに、近年、悪性腫瘍の治療領域においても、抗腫瘍剤の投与の際に薬物血中濃度モニタリング・システムが応用され、最適治療が押し進められつつある<sup>5)</sup>。

TDM(Therapeutic Drug Monitoring)によるトブラマイシン投与の結果

症例	年 齢 (歳)	疾患	投与開始時 白血球数 ( $\text{mm}^3$ )	1 日 投与量 (mg/kg)	血中濃度		効 果
					ピーク値 ( $\mu\text{g/ml}$ )	トラフ値 ( $\mu\text{g/ml}$ )	
投与量の変更なし							
S. M.	3	ALL(PD) 敗血症	500	5.7	4.07	0.10	有 効
T. S.	6	ALL(CR) 敗血症	500	5.5	5.46	0.24	著 効
T. T.	7	ALL(CR) 敗血症	500	5.1	4.27	0.11	著 効
投与量の変更あり							
T. S.	6	ALL(CR) 敗血症	800	4.1	3.66	0.00	
				5.1	5.76	0.09	著 効
M. T.	12	ANLL(CR)敗血症	1000	4.5	4.77	0.06	
				5.3	9.47	0.28	著 効

TDM(Therapeutic Drug Monitoring)によるイセパマイシン投与の結果

症例 (歳)	年 齢	疾患	投与開始時 白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	1 日 投与量 (mg/kg)	血中濃度		効 果
					ピーク値 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	トラフ値 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	
投与量の変更なし							
Y. M.	11	ALL(CR) 敗血症	600	14.6	23.13	0.14	有 効
S. I.	15	ALL(PD) 敗血症	400	14.6	16.15	0.01	無 効
投与量の変更あり							
S. M.	3	ALL(PD) 敗血症	300	15.0	10.95	0.04	著 効
				20.0	25.66	0.19	
T. Y.	3	ALL(CR) IVH 部 感 染	3100	9.5	8.60	0.71	無 効
				15.4	13.57	0.12	
I. M.	14	ANLL(PR)肺炎	600	9.8	22.45	0.15	無 効
				11.8	24.93	0.25	



文 献

1. 高久 史磨, 他 ; 顆粒球減少に伴う感染症に対する抗菌剤の効果判定基準、臨床血液 25,588-592,1984
2. Moore R.D., et al ; The Association of Aminoglycoside Plasma Levels with Mortality in Patients with Gram-Negative Bacteria. J Infect Dis 149,443-448,1984.
3. Smith C.R., et al ; Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. N Engl J Med 302,1106-1109,1980.
4. Moore R.D., et al ; Clinical Response to Aminoglycoside Therapy:Importance of the Ratio of Peak Concentration to Minimal Inhibitory Concentration. J Infect Dis 149,93-99,1987.
5. Moore M.J., et al ; Therapeutic Drug Monitoring in Oncology Problem and Potential in Antineoplastic Therapy. Clinical Pharmacokinetics 13,205-227,1987.

## 小児における抗菌剤蛋白結合率に関する検討

佐藤 吉壮<sup>1)</sup>, 磯畑 栄一<sup>2)</sup>, 金 慶彰<sup>2)</sup>, 横田 隆夫<sup>2)</sup>, 楠本 裕<sup>2)</sup>,  
岩田 敏<sup>2)</sup>, 秋田 博伸<sup>2)</sup>, 老川 忠雄<sup>2)</sup>, 砂川 慶介<sup>3)</sup>

- 1)富士重工業健保組合総合太田病院小児科
- 2)慶応義塾大学医学部小児科
- 3)国立東京第二病院小児科

### Protein Binding Characteristics of Antibiotics in Pediatric Field.

Yoshitake Sato<sup>1)</sup>, Eiichi Isohata<sup>2)</sup>, Yoshiaki Kin<sup>2)</sup>, Takao Yokota<sup>2)</sup>,  
Yutaka Kusumoto<sup>2)</sup>, Satoshi Iwata<sup>2)</sup>, Hironobu Akita<sup>2)</sup>, Tadao Oikawa<sup>2)</sup>  
Keisuke Sunakawa<sup>3)</sup>

- 1)General Ohta Hospital
- 2)Keio University School of Medicine
- 3)The Second Tokyo National Hospital

抗菌剤は各組織へ移行、分布し初めて効果が発揮されるが、その分布の程度に関与する重要な因子のひとつとして蛋白結合があげられる。蛋白結合率は血漿蛋白濃度、ディスプレーサーの存在などによって変化するとされている。今回我々は小児科領域における抗菌剤の蛋白結合率について検討を行ったので報告する。

対象は平成2年9月から平成4年3月の間に総合太田病院小児科及びNICUに入院し、感染症治療のために抗菌剤の投与を必要とした小児及び新生児合計110例である。

検討した抗菌剤及び症例は、乳児期以降では cefotaxime(CTX) 19例、ceftizoxime(CZX)16例、flomoxef(FMOX)17例及びampicillin(ABPC) 19例の合計71例であり、新生児ではCTX 25例、FMOX 14例の合計39例である。

測定方法は限外濾過法を用いて総濃度と遊離型の薬剤濃度を測定し、蛋白結合率を算出した。

乳児期以降で血清アルブミン値との関係を検討しえたCTX群 19例、CZX群 15例、FMOX群 15例、ABPC群 14例の蛋白結合率と血清アルブミン値の関係を図1に示した。

CTXの蛋白結合率は62.4%から90.5%に、CZXの蛋白結合率は12.9%から52.3%に、FMOXの蛋白結

合率は17.7%から38.6%に、ABPCの蛋白結合率は10.9%から53.8%に分布しており、それぞれ成人領域における報告とほぼ同様の成績であった。血清アルブミン値との間には4群ともに有意な相関は見られなかった。

続いて新生児のFMOX群36検体中、血清アルブミン値との関係を検討しえた12例の蛋白結合率と血清アルブミン値の関係を図2に示した。FMOXの蛋白結合率は7.5%から28.8%に分布しており、成人領域及び乳児以降の成績に比べると低値を示した。しかし血清アルブミン値との間には有意な相関は見られなかった。

FMOX群で測定しえた乳児期以降の16検体と新生児36検体の蛋白結合率及びCTX群で測定しえた乳児期以降の19検体と新生児65検体の蛋白結合率を図3に示した。

両群ともに蛋白結合率は新生児期では明らかに低値を示し、1%の危険率で有意差を認めた。乳児期以降の蛋白結合率は血清アルブミン値にかかわらず新生児期よりも高値を示す傾向が見られた。

抗菌剤の生理活性は蛋白、特に血清アルブミンと結合することにより失われ、薬理効果は非結合型薬物が有効であると考えられている。しかし、薬物と蛋白が



Correlation between serum albumin concentration and protein binding percent in children

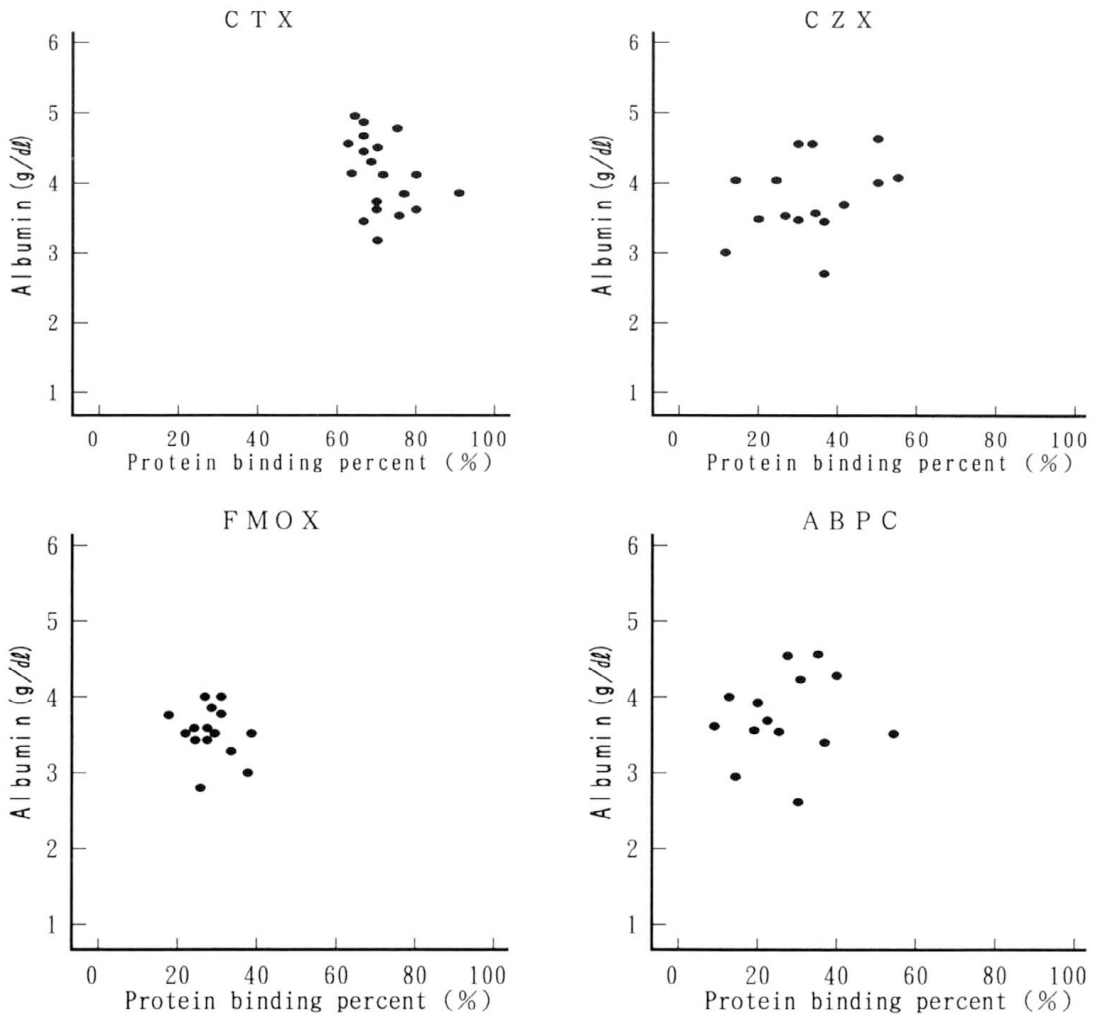


図 1

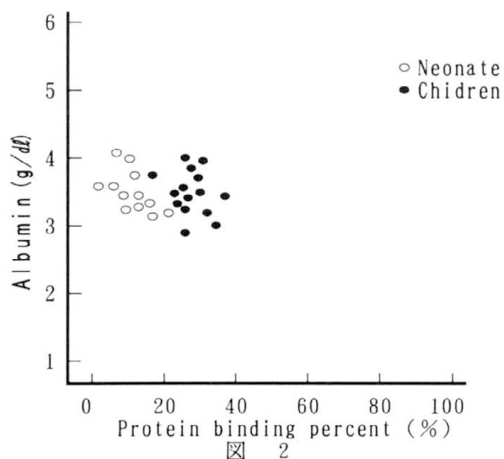
結合する機構は複雑で、その結合は生理的な諸条件によって影響される。今回の検討において、乳児期以降では抗菌剤の蛋白結合率は成人の値とほぼ同様であり、新生児を含めた小児科領域において抗菌剤の蛋白結合率と血清アルブミン値との間には有意な関係は認められなかった。

新生児期の検討では蛋白結合率と血中総蛋白濃度、

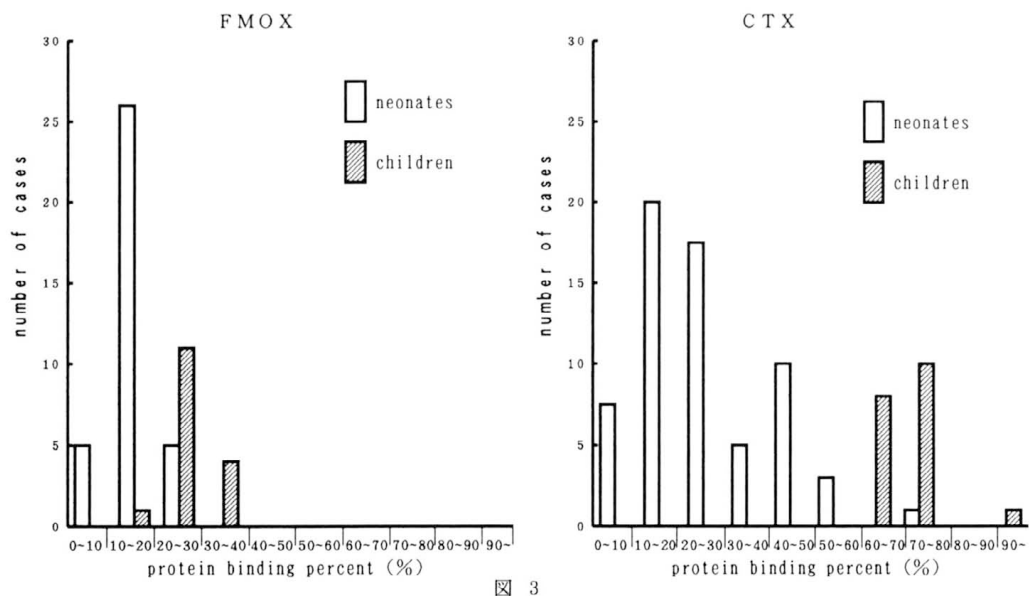
血中総ビリルビン濃度との間にも相関関係は見られなかった。また、血中アンバウンドビリルビン濃度との関係については現在検討中である。

しかしながら、新生児期での蛋白結合率は乳児期以降の症例と比較した場合明らかに低値を示すため、抗菌剤の投与量・投与間隔には十分な配慮が必要と思われる。

Correlation between serum albumin concentration and protein binding percent of flomoxef in neonates and children



Distribution of protein binding percent in neonates and children



## 再発性中枢神経白血病に対するメソトレキサートの “濃度x時間”療法の検討

清水 宏之, 杉本 茂, 黒田 理恵子,  
佐伯 公, 廣田 貴久, 藤本 孟男,  
愛知医科大学小児科

### Therapy of Recurrent CNS Leukemia by Concentration x Time Methotrexate

Hiroyuki Shimizu, Shigeru Sugimoto, Rieko Kuroda,  
Kou Saeki, Takahisa Hirota, Takeo Fujimoto,  
Department of Pediatrics, Aichi Medical University

#### I. はじめに

小児急性リンパ性白血病 (ALL)は有効な中枢神経白血病 (CNS-LK) 予防治療法の開発により治癒が可能となった。しかし、ひとたび中枢神経再発を起した場合、特に症候を伴う症例や再発を繰り返し難治性となった患者、さらに中枢神経障害がすでに存在する患者では治療法の選択に苦慮する場合が少なくない。我々は、その様な患者に脳室内に直接薬剤を注入するためのOmmaya Reservoir (OR)を造設し、薬理動態に基づいたメソトレキサート (MTX)の‘濃度x時間’療法 (以下‘CxT’療法と略)を試み、髄液内MTX濃度の変動および臨床効果について検討した。

#### II. 対象と方法

##### 1. 対象患者

対象患者の病歴の概略と臨床的特徴は表1に示した。

##### 2. CxT療法の方法と髄液MTX濃度の測定

CxT療法の治療スケジュールはBleyerらの方法<sup>1)</sup>に従いMTXを1mgずつ12時間毎に計6回ORより脳室内に注入した。各MTXの注入前に髄液を採取しMTX濃度の測定に用いた。髄液のMTX濃度の測定にはEnzyme Inhibition Assay (EIA)法を用いた<sup>2)</sup>。

#### III. 結果

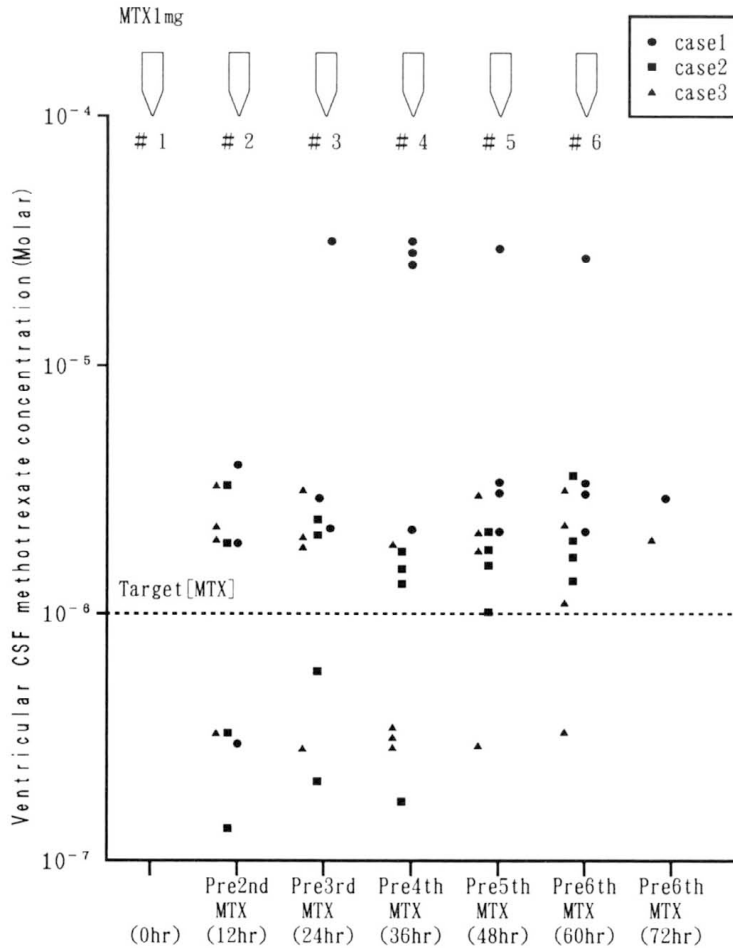
##### 1. 臨床的効果及び副作用

症例1と症例2では、それぞれCxT療法1コース終了後に髄液細胞数が正常化し、細胞診も陰性となり寛解となった。症例1は4カ月後に無症候性の中枢神経再発をおこした。症例2では寛解2カ月後頃より顔面左半分の知覚異常を訴え、髄液所見は正常であったが次第に左動眼神経麻痺が出現した。4カ月後に頭部MRIで左中頭蓋窩に腫瘤病変を指摘され、ほぼ同時に骨髄再発をおこした。症例3は4コース終了後に寛解となったが、寛解1カ月で細胞診は再び陽性化し、同時に小頭蓋窩に腫瘤病変が出現した。3症例ともCxT療法に伴う副作用は軽度の嘔吐以外ほとんど皆無であった。手技的にも極めて容易で、髄注に較べて恐怖感、疼痛もほとんどないため、患児も治療に極めて協力的であった。

##### 2. MTXの薬理動態

12時間毎のMTX脳室内注入前に髄液を採取し髄液中のMTX濃度を測定した (図1)。計60回の測定中47回 (78%)で目標とする有効濃度 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ を達成することができた。36時間目までの各コース前半での測定では34回中23回 (68%)が目標濃度に到達したに留まったが、36時間目以降では26回中24回 (92%)と高率に目標値を維持できた。

図 1 “C x T” 療法による髄液MTX濃度



#### IV. 考 案

中枢神経再発を起こした小児急性リンパ性白血病の治療成績は十分とは言えず、また治療法についても一定していないのが現状である。通常、髄注を反復し寛解を得た後、頭蓋・脊髄への放射線治療と再度の全身治療を行うことが基本となっているが、前治療の内容や中枢神経再発の時期を考慮して個々の症例ごとに治療法が決定されている。しかし、我々が提示した症例のように過去の白血病浸潤や治療の合併症により不可逆性の神経欠落症状を残していたり、画像診断上白質病変のみられる難治・再発性の症例では治療法の選択苦慮する。そのような状況で、なるべく毒性が低く、かつ患者への負担が少ない治療法としてORを造設した上でのMTXの少量頻回投与法を試みた。本法は有

効治療濃度のMTXを白血病細胞の細胞周期以上の時間維持させる目的でBleyerらが考案したものである<sup>1)</sup>。彼らの報告ではCxT療法は通常量のMTX投与に較べてCNS-LKの治療に同等の効果があり、一方、MTXの投与量を1/2～1/3減らすことが可能であった。さらに本法では中枢神経毒性の発生に相関するとされている脳脊髄液中MTX最高濃度も低く抑えることができ、これら二つの要因により、通常の治療に較べて中枢神経毒性の発生頻度が低いことが観察された。我々の今回の分析でも大多数の投与コースで目的の濃度を達成することができた。また、測定されたMTX濃度は大部分 $10^{-6}$ Mの範囲に入っており、高濃度のMTXによる中枢神経毒性の発生を抑えるという本療法の目的も達成することができた。本治療法は、

すでに再発を繰り返し難治となった症例や、神経症状や画像診断で異常を有するCNS-LD症例のQuality of Lifeを高める上で極めて有意義な治療法と考えられた。

文 献

1) Bleyer WA, Poplack DG, Simon RM, et al:

“ Concentration x Time ” methotrexate via a subcutaneous reservoir : A less toxic regimen for intraventricular chemotherapy of central nervous system. Blood 51:835-842,1978

2) 藤本 孟男:メトトレキサートの血中濃度測定法  
臨床検査 31:1047-1052,1987

Table 1. Patient Characteristics

	Case1	Case2	Case3
Age at Study	11	16	20
Dx	ALL	Pre-B ALL	Common ALL
Indication for CxT Tx	CNS rel #3 Uncontrollable for 7M	CNS rel #1 Uncontrollable for 18M	CNS rel #2
Previous CNS Tx	Cranial XRT Triple IT, HD-MTX	HD-MTX, IT(Ara-C + HDC)	Cranial & Spinal XRT HD-MTX, Triple IT
Neurological Sx	Convulsion after Triple IT	Lt Hemiplegia	Diplegia
Radiological Imaging	Periventricular Low Density, Micro- calcification	Low Density of Deep White Matter, High Intensity of Lepto- meninges	Unremarkable
Response to CxT Tx	CR after 1 course	CR after 1 course	CR after 4 courses
Duration of CR	4M, CNS relapse	4M, Intracranial Mass & BM relapse	<1M, CNS Relapse with Intracranial Mass

## 臨床例でのエトポシド血中濃度

中林 武仁<sup>1) 3)</sup>, 飯塚 進<sup>2)</sup>, 原田 真雄<sup>1)</sup>, 武田 武夫<sup>3)</sup>

1)国立札幌病院呼吸器科

2)国立札幌病院小児科

3)国立札幌病院臨床研究部

### 【目的】

最近、使用頻度の高くなっている抗癌剤でアルカロイド剤のエトポシド (VP-16) の血中薬理動態の解明は投与方法の改善による治療効果の向上や、副作用の軽減のために必要なことと思われる。臨床例での本剤の投与による血中濃度の測定を行い、その検討を試みたので報告する。

### 【方法】

肺腫瘍例で患者の同意を得た上で、本剤を生食200 mlに溶解し、点滴静注後、経時的に採血し、血漿を得た。高速液体クロマトグラフィ (HPLC) を用いて蛍光法により測定した血中濃度曲線から、種々の経時

的薬物動態パラメーターを求めた。

### 【結果】

HPLCの蛍光法での検出感度は絶対量として2 ng、血漿中に換算して10ng/ml以下で測定可能であった。本剤の3日連日投与方法では、点滴終了後1時間以内に30分前後の半減期で血中濃度の低下する $\alpha$ 相がみられ、続いて3~4時間の半減期の $\beta$ 相を認めた。 $\beta$ 相は投与回数とともに延長傾向がみられた。その後に半減期の長い $\gamma$ 相が続いている例が認められた。また、3日間隔日投与方法でも $\beta$ 相は投与回数とともに延長傾向がみられた。また、ピーク値は連日投与方法と同じく、投与回数とともに、上昇することはなかった。

## Vincristine 耐性多剤耐性細胞における 核酸代謝の変化について

東川 正宗, 稲持 英樹, 井戸 正流, 伊藤 正寛, 櫻井 實

三重大学小児科

私たちがマウス腹水中でVincristineにより耐性を誘導したP388細胞(P388/VCR)は、P-glycoprotein陽性の多剤耐性株であり、代謝拮抗剤であるara-Cに対しては1.7倍と同時に軽度の耐性を獲得していた。しかし、細胞内ara-CTPプールおよびara-CTP/dCTP ratioはいずれも親株に比較してP388/VCR細胞で大きく、シリコンオイル法を用いたara-C膜輸送の検討ではnucleoside膜輸送の阻害剤であるNitrobenzylthioinosine(NBTI)にinsensitiveな輸送経路の増加が推定された。ara-C感受性亢進に働くべきこのようなara-Cを含めた核酸

代謝の変化にもかかわらず、ara-C感受性の亢進が認められない機序を解明するためPermeable cellを用いたDNA polymerase活性を検討した。DNA polymerase  $\alpha$ の特異的な阻害剤であるAphidicolinに対しては両細胞とも同程度にpolymerase活性は抑制されたが、ara-CTPおよびDNA polymerase  $\beta$ の比較的特異的な阻害剤であるddTTPに対してP388/VCR細胞は耐性であり、ara-C耐性化の機序のひとつとしてara-Cの活性代謝産物であるara-CTPに対するDNA polymeraseの感受性の低下が存在すると考えられた。

## 急性リンパ性白血病におけるdipyridamoleの 抗腫瘍剤増強作用の検討

外松 学, 由上 伸一郎, 設楽 利二, 黒梅 恭芳  
群馬大学小児科

### Dipyridamole Enhancement of Drug Sensitivity in Acute Lymphoblastic Leukemia Cell

Manabu Sotomatu, Shin-ichirou Yugami, Toshiji Shitara, Takayoshi Kuroume  
Department of Pediatrics, Gunma University School of Medicine

chemosensitizerは抗腫瘍剤と一緒に用いることによってその抗腫瘍作用を増強させる薬物であり、calcium-channel blocker, calmodulin inhibitor, 抗不整脈薬等が報告されている。また、dipyridamoleもchemosensitizerとして知られており、hepatoma, colon cancer, ovarian carcinoma等での抗腫瘍剤増強作用が報告されている。今回、我々は急性リンパ性白血病の一女児例の初発時と再発時の骨髓細胞より細胞株を樹立し、dipyridamoleの抗腫瘍剤増強作用を検討したので報告する。

#### 【方法】

細胞障害試験は、MTTを使ったcolorimetric assay法を用いて検討した。培地はRPMI1640に10% -FCS, 2 mM -glutamine, 抗生剤を加えたものを用いた。3 × 10<sup>4</sup> 個/wellの細胞を96-wellの丸底プラスチックプレートに希釈系列を作った各種の抗腫瘍剤とdipyridamoleを含む培地100 μlとともに撒き、5% CO<sub>2</sub> インキュベーターで72時間培養した。その後、5 mg/mlの濃度のMTTをそれぞれのwellに10 μl 加え、さらに、4時間培養した。生細胞により造られたformazan結晶を溶解するために0.04N -HClを加えたisopropyl alcohol, 100 μl を各wellに加え、570-nmの波長でoptical density (OD) をscannig microplate photometerを使って測定した。結果は抗腫瘍剤を加えないwellをコントロールとして抗腫瘍剤を加えた時に生き残った細胞数をパーセントで表し、IC<sub>50</sub>を50%の細胞が生き残る薬物濃度と定義した。有意差検定はt-testを用いた。

#### 【結果】

初発時と再発時の骨髓細胞より樹立した細胞株をそれぞれKMO-90、KMO-Rとし、doxorubicin, mitxantrone, vincristine, etoposideに対する感受性を検討した。IC<sub>50</sub>の値より、KMO-Rは今回用いた四剤すべての抗腫瘍剤に対してKMO-90より二倍耐性になっていることが判明した。次に、dipyridamoleの抗腫瘍剤増強作用を検討した。dipyridamoleはそれ自身に細胞毒性があることが知られているが、1、5、10 μg/mlの濃度で、KMO-90に対する細胞毒性は、それぞれ6.2%、12.4%、18.0%であり、KMO-Rについては、検討したすべての濃度で5%以下であった。図1は、doxorubicinについて検討した結果であり、両細胞株とも、dipyridamoleの濃度を上げるにしたがって、ほぼdose-depedantに抗腫瘍剤増強作用も増大することが認められた。表1はdoxorubicin, mitxantrone, vincristine, etoposideにおいて、それぞれのIC<sub>50</sub>を算出して比較したものであるが、dipyridamoleの濃度を1、5、10 μg/mlにしたときのIC<sub>50</sub>を、dipyrridamoleを含まないときのIC<sub>50</sub>と比較すると、KMO-90とKMO-Rの双方において、p<0.05で有意差が認められた。さらに、sensitization factor (以下、S Fと略す)を計算して比較した。S Fとは各抗腫瘍剤のIC<sub>50</sub>をdipyridamoleを加えた系のIC<sub>50</sub>で割った値と定義したもので、値が大きければ大きいほど、それだけdipyridamoleの抗腫瘍剤増強作用が強いと考えられるものである。doxorubicinについて検討すると、dipyridamoleの濃度を1、5、10 μg/mlにしたとき、



KMO-90においてはS Fが5.1から11.8まで変化するのに対し、KMO-Rにおいては2.8, 3.4, 3.2と大きな変化を示さなかった。これはKMO-RがKMO-90に比べ、dipyridamoleの抗腫瘍剤増強作用に対し耐性になったことを示すものと思われる。次に、KMO-Rにおいて、dipyridamoleの濃度を1  $\mu\text{g}/\text{ml}$

にしたとき、doxorubicin, mitxantrone, vincristine, etoposideに対するS Fは、2.8, 7.9, 3.3, 1.2であり、dipyridamoleの濃度が同じであっても薬物の種類によってその抗腫瘍剤増強作用の強さが大きく異なることが示された。

Table 1. Effects of DPM on the sensitivity to DOX, MIT, VCR and VP16 in KMO-90 and KMO-R

Cell Line	DPM ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	DOX		MIT		VCR		VP-16	
		IC <sub>50</sub> (ng/ml) <sup>a</sup>	SF <sup>b</sup>	IC <sub>50</sub> (ng/ml)	SF	IC <sub>50</sub> (ng/ml)	SF	IC <sub>50</sub> (ng/ml)	SF
KMO-90	0	39.6±9.10 <sup>c</sup>	1	10.0±2.13	1	2.08±0.10	1	86.0±10.2	1
	1	7.83±0.97 <sup>d</sup>	5.1	1.44±0.37 <sup>e</sup>	6.9	0.86±0.18 <sup>e</sup>	2.4	47.3±10.6 <sup>d</sup>	1.8
	5	6.50±1.36 <sup>d</sup>	6.1	1.26±0.41 <sup>e</sup>	7.9	0.52±0.09 <sup>e</sup>	4.0	22.8±3.01 <sup>e</sup>	3.8
	10	3.35±0.74 <sup>d</sup>	11.8	1.13±0.27 <sup>e</sup>	8.8	0.39±0.08 <sup>e</sup>	5.3	22.0±6.97 <sup>e</sup>	3.9
KMO-R	0	66.3±8.50	1	18.4±1.36	1	4.10±0.21	1	196.6±47.8	1
	1	23.3±2.05 <sup>d</sup>	2.8	2.38±0.13 <sup>e</sup>	7.9	1.24±0.57 <sup>e</sup>	3.3	168.3±39.6	1.2
	5	19.5±0.71 <sup>d</sup>	3.4	2.23±0.04 <sup>e</sup>	8.3	0.67±0.08 <sup>e</sup>	6.1	99.3±28.7	2.0
	10	21.0±0.81 <sup>d</sup>	3.2	2.10±0.24 <sup>e</sup>	8.8	0.59±0.04 <sup>e</sup>	6.9	79.6±12.1 <sup>d</sup>	2.5

<sup>a</sup> IC<sub>50</sub> was defined as the drug concentration that reduced OD to 50% of control cells with no anticancer drug. Cytotoxicity was determined using the MTT assay.

<sup>b</sup> SF, the sensitization factor, was determined by dividing the IC<sub>50</sub> for each anticancer drug alone by the IC<sub>50</sub> in the presence of DPM.

<sup>c</sup> Mean±SD

<sup>d</sup> Statistically significant ( $p < 0.05$ ) by Student's t test as compared with that of the control culture containing no DPM.

<sup>e</sup> Statistically significant ( $p < 0.01$ )

【考 察】

従来の治療量でのdipyridamoleの血中濃度は、約  $1 \mu\text{g/ml}$  であると報告されているが、われわれはこの濃度でもdipyridamoleが抗腫瘍剤増強作用を有することを証明した。これまで報告されている chemosensitizerは、それらの抗腫瘍剤増強作用を得るための血中濃度が高値であり、副作用がなくこれらの薬物を投与することは難しく、臨床応用の面では多くの問題が残されている。今回のわれわれのデータは、dipyridamoleを chemosensitizerとして臨床応用して行くことが可能であることを示しているものと思われる。また、[1] dipyridamoleの濃度が同じであって薬物の種類によってその抗腫瘍剤増強作用の

強さが大きく異なること、[2] 初発時と再発時とではdipyridamoleの抗腫瘍剤増強作用の強さが異なること、この二点は今後、dipyridamoleを臨床応用して行く上で考慮されなければならない点と思われた。

【参考文献】

1. Tsuruo T, 他 : Cancer Res 41: 1967, 1981
2. Ganapathi R, 他 : Cancer Res 43: 3696, 1983
3. Tsuruo T, 他 : Cancer Res 44: 4303, 1984
4. Zhen YS, 他 : Cancer Res 43: 1616, 1983
5. Fischer PH, 他 : Cancer Res 44: 3355, 1984
6. Chan TCK, 他 : Cancer Res 45: 3598, 1985
7. Mosmann T : J Immunol Meth 65:55, 1983

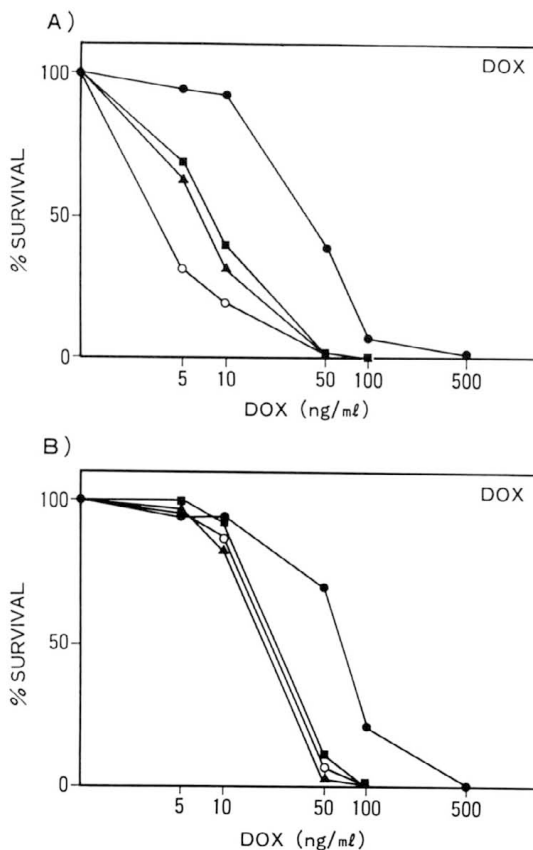


Fig. 1. Dose-response curves for killing of KMO-90 (A) and KMO-R (B) cells by DOX in the absence (●) and presence of DPM  $1 \mu\text{g/ml}$  (■),  $5 \mu\text{g/ml}$  (▲), and  $10 \mu\text{g/ml}$  (○). Cytotoxicity was determined using the MTT assay. Data are expressed as survival percentage compared with control cultures containing no anticancer drug (with/without DPM). Each point represents the mean of three separate experiments using quadruplicate cultures.