

胎盤移行したバルプロ酸の新生児期における消失半減期 (1例報告)*¹鰐部昌彦, 松葉和久, 奥田哲也, 鈴木孝一, 池田 憲*²,伊藤多美子, 松林 正, 戸町 創*³名古屋市立大学病院薬剤部*²名古屋市立大学医学部小児科学教室*³A Case of the Elimination Half-Life of Valproic Acid
in A Newborn Infant*¹

MASAHIKO WANIBE, KAZUHISA MATSUBA, TETSUYA OKUDA,

KOUICHI SUZUKI, KEN IKEDA*², TAMIKO ITOH,TADASHI MATSUBAYASHI, HAJIME TOGAR*³Pharmacy, Nogoya City University Hospital*²Pediatrics, Nagoya City University, Medical School*³

(Received October 3, 1985)

The pharmacokinetic parameters of valproic acid (VPA) transferred via the placenta were clinically investigated in a newborn infant born to an epileptic mother. The newborn, delivered at about 37-week gestation, was a healthy male (birth weight 2,500g). The Apgar score was 6. The serum levels of VPA between 6 hours and 8 days after birth were monitored by the FPIA method. The elimination pattern was mono-exponential, and the pharmacokinetic parameters were $t_{1/2}=45.7$ hr and $K_{el}=0.0152$ hr⁻¹ according to the one compartment model.

Keywords—valproic acid; pharmacokinetics; newborn infant

はじめに

小児, 特に新生児期における薬物代謝能は発達の過程にあり, この時期における薬物動態に関する知見は, 成人と比べ, いまだ十分に蓄積されているとはいえない. また, 胎盤移行した薬物の体内動態を検討することは, 臨床的にも薬物の胎盤移行に起因する離脱症候群と考えられる臨床症状や副作用が発現した場合の対策をとるためにも重要である. ほとんどの薬剤の半減期は, 1)肝循環量が低い, 2)薬物代謝酵素系の機能が低い, 3)腎機能が完全ではない, などの理由により, 生後数日間は, 著明に延長し, 新生児期を過ぎると通常短縮することが知られており¹⁾, この時期の薬物動態を追求することは新生児の薬物療法を合理的に行うためにも必要である.

抗てんかん剤であるバルプロ酸 (以下, VPA) の成人における半減期については Nitsche²⁾ らの 11.5 ± 2.33 hr をはじめ多くの報告があるが, 今回, 薬剤部における薬物濃度のモニタリング業務の中から, VPA を服用している母親から出生した新生児の胎盤移行した VPA の血清中濃度を測定して, その消失を約1週間にわたって観察することができ, VPA の新生児期における血中からの消失半減期を求めることができたので, その結果を報告する.

実験方法

1. 採血方法

VPAモニタリングのための採血は, 交換輸血時に処置された臍動脈から採血された6時間値を除き, 末梢静脈 (足底穿刺) から行った.

2. 測定方法

VPAの測定は FPIA 法により行った. 測定機器は TDX-全自動螢光偏光測定装置「ABOTT」を行い, 測定

*¹ 本報は日本薬学会 105 年会 (金沢市, 1985年4月) で発表.

*^{2,3} 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1-1; 1-1, Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya, 467 Japan

試薬としては、TDX-パルプロ酸試薬キット、キャリブレータ、およびコントロール血清を用いた。

結果と考察

1. 被験者と臨床所見

出産は本院産科婦人科で行われた。母親は22歳、妊娠期間中に VPA を朝夕2回、1回 200 mg を服用していた。最後の投与は出産の約8時間前であった。母親の VPA 血中濃度については測定することができなかった。在胎令は37週と1日、生下時の体重は2,500g、分娩の状態は頭位自然分娩で、Apgar score は6であった。

新生児は生後3時間ごろから、hyperirritability, apnea, cyanosis が観察され、多血症による症状に加え、胎盤移行した VPA の離脱症状の可能性を疑い、血清中 VPA 濃度の測定を始めた。それと同時に、当面5%アルブミン(5%ブドウ糖注射液で希釈) 37 ml を用いて部分交換輸血を行い、これら症状の改善を図った。Table 1 に部分交換輸血前後の全検血値を示した。部分交換輸血後の赤血球値、血色素値、およびヘマトクリット値は、処置前と比較して約20%減少していた。体重1kgあたりの血液量を80mlとすれば、この新生児の全血は200mlとなり、交換血液量の37mlは全血の約18.5%と推定される。Table 1 はその結果をほぼ反映した数値を示しているものと考えられる。生後3.5時間の新生児の臨床検査値は血清蛋白5.1g/dl、アルブミン値は3.4g/dlであった。この値は成人と比較して、やや低値ではあるが、新生児としては、正常値として認められる範囲内にあった。肝機能についても特に異常を認める検査値ではなかった(Table 2)。

2. その他の薬剤投与

出生後投与された薬剤としては生後9.5時間ごろからふたたび認められた hyperirritability の改善のために diazepam 1.4mg が注腸で、また phenobarbital が坐剤で 15mg、および翌日からはエリキシル剤で phenobar-

Table 2. Laboratory Data of the Newborn at 3.5 hours after Birth

BUN	11	mg/dl
Cre	1.1	mg/dl
TP	5.1	g/dl
Alb	3.4	g/dl
GOT	50	U/l
GPT	5	U/l

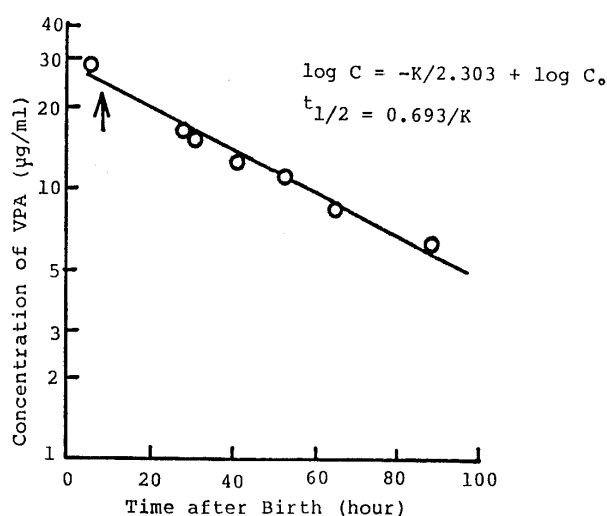


Fig. 1. Elimination Pattern of VPA from Serum of the Newborn

Table 3. Serum Concentrations of VPA after Birth

Time after Birth (hour)	Serum Concentrations of VPA (μg/ml)
6.0	28.9
28.3	16.3
30.3	15.5
41.3	12.4
53.3	11.1
65.3	8.3
89.3	6.5
137.3	N.D.

Table 1. Blood Picture before and after Partial Blood Exchange

	Before	After
White Cell ($10^3/\text{mm}^3$)	20.8	8.7
Red Cell ($10^6/\text{mm}^3$)	5.77	4.58
Hemoglobin (g/dl)	20.8	16.6
Hematocrit (%)	66.7	54.1
Platelet ($10^4/\text{mm}^3$)	23.1	14.9

bital 8mg/day が連続投与された。抗生物質は生後3時間から tobramycin 12mg/day, ampicillin 100mg/day が VPA 測定期間中投与(i.v.)された。哺乳は人工乳で1日8回 10~40ml 与えられた。

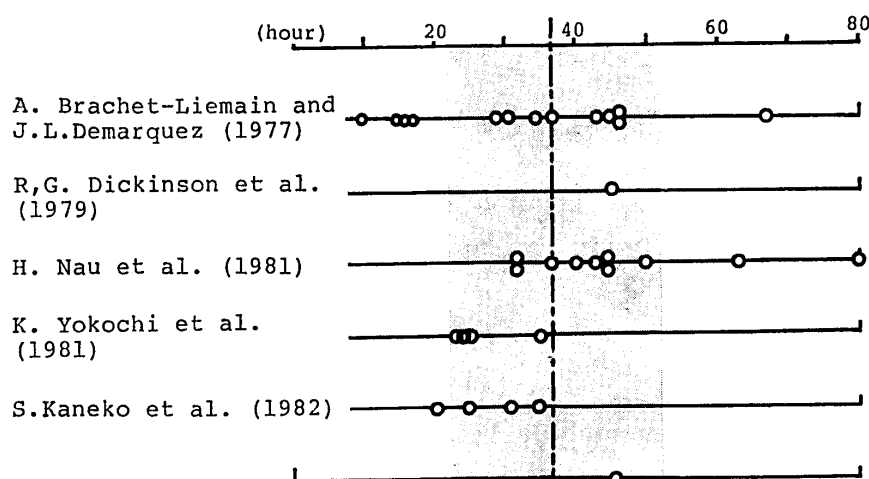


Fig. 2. Serum Half-Lives of VPA in Newborns on Papers Published

3. VPA 血清中濃度

Fig.1 および Table 3 は胎盤移行した VPA の生後 6 時間からの血清中濃度消失の時間的推移を示す。横地ら³⁾ は胎内移行した VPA およびその他の抗痙れん剤の血清中濃度消失の時間推移を観察し、これら薬剤の時間推移が遅い相から速い相へと移る 2 相性の消失を報告しているが、本症例では 1 相性の消失を示していた。

今回の症例では、生後 8 時間に部分交換輸血が行われ、体内血液が約 18.5% 希釈されていることから生後 6 時間の測定値はその他の測定値と同一水準で取扱うことはできない。そこで 6 時間値を除き、生後 28.3 時間から 89.3 時間の間に採血された 6 個の検体の測定値によって、最小二乗法により下記の数式を得た ($r = -0.99$)。

$$\log C = -0.00659t + 1.385$$

その結果、消失速度定数 (K_{el}) は 0.0152hr^{-1} 、半減期 ($t_{1/2}$) は 45.7hr と計算された。この半減期は成人値と比較して、約 4 倍であったが、Dickinson ら³⁾ の胎盤移行例によって求められた 45 時間 ($n=1$)、および Nau ら⁵⁾ の報告した 47 ± 15 時間 ($n=10$) と近似した値であった。しかし横地らは胎盤移行例における VPA 半減期を 26.8 ± 4.8 時間 ($n=4$)、また兼子ら⁶⁾ は同様な症例における胎児令 39~40 週の新児において 21.5~35.0 時間 ($n=4$) であったと報告しており、これら国内の報告例とは今回得た半減期は大きな差があった。

新生児期の半減期が大きなバラツキを持つ原因については Brachet-Liemain ら⁷⁾ は、胎内令が短いほど長くなる傾向にあることのほか、生下時の体重との関係など、出産時の状態が大きく影響していることを示唆して

いる。Fig. 2 は、本症例を含めて今までに報告された VPA の新生児期における半減期のバラツキをまとめたものである。このバラツキは、新生児期に薬物療法をはじめ、多くの医療的介入を行う場合、その時期が成人とは異なった、特異な時期であることを忘れてはならないとともに、pharmacokinetics を考察する場合、胎生期を含めて臨床的背景を考慮せねばならないことを意味している。

上記の数式に $t=0$ を代入して、交換輸血で希釈された分を考慮すれば、出生時の VPA 血清中濃度は約 32 mg と推定することができるが、母親の血中濃度を測定することができなかったため、胎盤移行についての考察はできなかった。

文 献

- 1) 大西鐘寿：新生児誌，13(1)，44 (1977)。
- 2) V. Nitsche and H. Mascher：Epilepsia，23，153 (1982)。
- 3) 横地健治，山口正司，千葉 寛，田淵 徹，我妻 堯：新生児誌，17(3)，325 (1981)。
- 4) R.G. Dickinson, R.C. Harland, R.K. Lynn, W. B. Smith and N. Gerber：J. Pediatr., 94, 832 (1979)。
- 5) H. Nau, D. Rating, S. Koch, I. Haeuser and H. Helge：J. Pharmacol. Exp. Ther., 219, 768 (1981)。
- 6) 兼子 直，大谷浩一，福島 裕，佐藤時治郎，小川克弘，野村雪光，品川伸良：神経精神薬理，4(7)，491 (1982)。
- 7) A. Brachet-Liemain and J.L. Demarquez：Pharmaceutisch Weekblad，112，293 (1977)。