

I — B — 5 VPA (Valproate) rapid loading program と L/D 比の推移について

財団法人朝霞厚生病院・脳神経外科, 慶応大学・脳神経外科*, 神奈川歯科大学・生理学**

○上村孝臣, 山口真澄, 青木裕太郎, 井上 洋*, 吉田一成*, 菅谷英一**

I B

目的 抗てんかん薬(以下 AED)の血中濃度モニタリング(以下 TDM)に際し, 個々の血中濃度に加えて血中濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)/投与量($\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$)比(以下 L/D 比)の検討が重要である。当院でも AED の bioavailability に影響を与える因子につき検討を重ねてきているが, AED 内服中に内分泌障害を呈した患者が高い L/D 比を示したことをきっかけに当院における VPA の rapid loading program における L/D 比の推移に検討を加えたので発表する。対象ならびに方法 対象は過去一年間に rapid loading program を行った脳血管障害, 脳腫瘍, てんかん等の 50 例(17才~78才, 平均年齢 51.9才, 男 33人, 女 17人)である。VPA は原則として初回に $21.0 \pm 3.0 \text{ mg}/\text{kg}$ を投与し, 以後 8 時間毎にこの 3 分の 1 量を投与する。TDM は投与後 30, 60, 90 分, 2, 3, 4, 6, 8 時間と計 8 回行う。更に過去 4 年間の当院におけるてんかん患者 152 例で VPA の副作用と考えられる症状を呈した 8 例を検討した。結果 ①TDM は投与 30 分後に有効血中濃度下限となり, 4 時間以後ほぼ steady state となるが, L/D 比は夫々, 2.5 ± 1.1 , 3.1 ± 1.0 , 3.4 ± 1.0 , 3.5 ± 1.0 , 3.3 ± 1.0 , 3.0 ± 0.8 , 2.7 ± 0.8 , 2.5 ± 0.8 となった。②当院における過去一年間の年齢別 L/D 比は月別にみると 20 才以下で 4.0 前後, 21 才以上で 3.0 前後であった。③過去 4 年間のてんかん患者で VPA による副作用を呈した 8 例の L/D 比は 5.4 ± 0.5 であった。結語 ①L/D 比は VPA 投与後 2 時間で peak となり, 以後漸減し, 8 時間後に 30 分後とほぼ同じ値をとる。②L/D 比の推移から VPA 投与後 2 時間が至適採血時間であることが再確認された。③L/D 比が 5.0 以上となった場合, 副作用の発現には充分注意する必要がある。

I — B — 6 抗てんかん薬が中枢神経系に及ぼす有害作用の相加について

秋田大・精神科

秋田大付属病院薬剤部*

○和田成治, 小畑信彦, 阿部政二郎, 菱川泰夫
海野勝男*, 須藤一郎*, 福井了三*

てんかん治療においては, 多剤併用療法が従来から広く行われている。しかし, 抗てんかん薬による有害作用が相加するか否かについてはほとんど検討されておらず, 併用薬の影響を考慮せずに抗てんかん薬ごとの中毒濃度が臨床的, 経験的に設定されている現状であろう。

今回, 我々は, 抗てんかん薬が中枢神経系に及ぼす有害作用の相加の有無を検討するために以下の実験を行った。

carbamazepine ($4-7 \text{ mg}/\text{kg}$)及びphenytoin ($5-9 \text{ mg}/\text{kg}$)を健康成人(男子 6 名, 女子 1 名, 20~23 才)の各々に単剤及び 2 剤併用で一回経口投与し, 滑動性眼球運動 (SPERM) を記録した。同一被験者への投与量は単剤及び 2 剤併用時とも同一とした。投与後 1 時間ごとに静脈血を採取し, 蛍光偏光イムノアッセイ (ABOTT-TDX) を用いて血中濃度を測定した。SPERM 障害検出は松江ら (1983) の方法にならい, 指標を 0.5 Hz の正弦波の速度にあわせて水平方向に 20° の視角で移動させ, 指標を 30 往復, 注視・追跡させた。30 往復のうちの中間の 10 往復分の衝動性眼球運動出現率 (% saccade, 石川ら, 1975) を求め, その平均値を算出した。

carbamazepine の最高血中濃度は $2.99-7.87 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり, phenytoin の最高血中濃度は $0.83-5.52 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。7 名中 4 名において, 2 剤併用投与時の各々の薬剤の血中濃度は単剤投与時のそれをうわまらなかった。この 4 名の % saccade を比較検討したところ, 3 名においては 2 剤併用投与時には単剤投与時よりも % saccade は有意に大きく, 残り 1 名では有意差は見られなかった。

この成績は, 健康成人への一回経口投与試験であり, てんかん患者への慢性投与時の実態を示すものではない。しかし, 抗てんかん薬の有害作用が相加する可能性を示すものである。多剤併用時には, 各々の抗てんかん薬の血中濃度が, 併用薬の影響を考慮することなく設定された中毒濃度以下であっても, 個々の抗てんかん薬による潜在的有害作用の相加が生じる結果として, 中毒症状が生じうるものとする。