

B

B-25 West症候群におけるACTH最少有効量の検討 —ACTH通常及び少量投与での比較研究—

東京女子医科大学小児科¹⁾, 中野北保健所²⁾,
至誠会第二病院³⁾

○柳垣 繁¹⁾³⁾, 小国弘量¹⁾, 林 北見¹⁾, 今井 薫¹⁾,
舟塚 真¹⁾, 田中輝幸¹⁾, 柳垣優江²⁾, 大澤真木子¹⁾

【目的】West症候群(WS)に対するACTH療法で有効な最少投与量を決めるため、前方視的無作為コントロール研究をおこなった。

【対象と方法】潜因性West症候群(CWS)9例と症候性West症候群(SWS)16例の計25人のWSを対象とした。両親より同意を得た後、合成ACTH-Zの少量投与群(0.005mg=0.2 IU/kg/day)と通常量群(0.025mg=1IU/kg/day)に無作為に振り分け、短期効果と長期効果を比較検討した。また副作用として体重増加、肝機能障害低K血症、不機嫌、総睡眠時間、CT画像上の脳退縮を比較検討した。

【結果】発作とHypsarrhythmiaの完全な消失はCWS群の少量群では3/4(75%)、通常量群では5/5(100%)に認められた。SWS群では両者とも6/8(75%)だった。発作消失までのACTH投与本数も有意差がなかった(CWS少量群 2.7 ± 1.2 vs 通常量群 4.6 ± 3.6 ; $P > 0.05$, SWS少量群 10.7 ± 2.3 vs 通常量群 9.0 ± 2.9 ; $P > 0.05$)。一年以上経過観察できた17例で、発作及び発達予後を比較したが有意差がなかった($P > 0.05$)。副作用では投与1W目の睡眠時間の変化とCT画像上での脳退縮が少量投与群で有意に軽度であった(ACTH投与前一週間の総睡眠時間と投与後一週間総睡眠時間比; 0.0983 ± 0.11 vs 1.092 ± 0.12 ; $P < 0.05$, 脳退縮; 少量群 6.6 ± 4.6 vs 通常量群 12.4 ± 5.7 ; $P < 0.05$)。

【結論】ACTH投与量は、通常量の1/5の0.005mg/kgでも著効率に有意差を認めず、また有意に合計睡眠時間と脳退縮率が少なかった。少量投与は潜因性West症候群及び脳萎縮をともなう症候性West症候群症例には試みる価値がある。

B-26 フェニトイン代謝酵素の遺伝子診断 —遺伝子変異がフェニトインの投与量・ 血中濃度関係に与える影響—

九州大学大学院薬学研究科薬物動態¹⁾,
九州大学医学部精神科²⁾,
鳥取大学医学部附属病院薬剤部³⁾

○真谷幸介¹⁾²⁾, 家入一郎³⁾, 島本純太¹⁾, 湯川栄二¹⁾,
樋口 駿¹⁾, 二宮英彰²⁾, 鬼塚俊明²⁾, 山田尚吾²⁾,
田代信維²⁾

【目的】フェニトイン(PHT)の代謝酵素であるCYP2C9、2C19には遺伝的代謝多型が存在し、日本人では、2C9で約2%、2C19で約20%の人が酵素活性が低下または欠損している。PHTは、投与量と血中濃度の関係に個人差が大きく、常用量でも患者が中毒症状を呈することがあるため、この個人差をもたらす遺伝的要因の解明は、臨床的に有用と思われる。

【方法】九大精神科外来に通院し、PHTの血中濃度が定常状態に達した134名の患者の血液よりDNAを抽出した。PCR/RFLP法にて、塩基配列の変異の有無を判定し、2C9/19の遺伝子診断を行った。2C9/19の両方に変異がない群をG1、2C19に変異をヘテロでもつ群をG2、2C19の酵素欠損群をG3、2C9にIle359/Leu変異がある群をG4とした。PHTの血中濃度は蛍光抗体法で、p-HPPHの血中濃度は逆相HPLCにより光学分割して行った。134名、336点の血中濃度データを用い、Michaelis-Mentenモデルに基づいてNONMEM法にてPHTの薬物動態パラメータを求めた。

【結果】G1群が52名、G2群が64名、G3群が15名、G4群が3名であった。(S)-pHPPH/PHT比はG1-G4で、0.29, 0.25, 0.24, 0.17となり、G1に比べG4で大きな減少が認められた。(R)-pHPPH/PHT比は、9.8, 6.9, 3.0, 5.5 ($\times 10^{-3}$)となり、G1に比べG3で有意な減少を認め($p=0.017$)、G2, G4でも減少傾向にあった。G1群に比べ、G4群は V_{max} が42%低下し、G2群とG3群は K_m が22%、54%増加していた。この結果、G4群は低投与量でも、血中濃度が急速に上昇し、G2群とG3群は高投与量でG1群との血中濃度の差が大きくなることが判明した。

【結論】2C9遺伝子に変異があるとPHTの主代謝物である(S)-pHPPHの生成が低下し、低投与量でもPHTの血中濃度が急速に上昇すること、高投与量になると2C19遺伝子変異の影響が明らかになることが判明した。