

《短 報》

Phenobarbital および Diphenylhydantoin 同時測定による ヒダントール F 投与量の検討

山田 英夫* 村木 俊夫** 布施 正明*** 丹野 宗彦*

I. 緒 言

脳疾患の術後、脳血管障害後のLATE SEIZUREにおいては、抗痙攣剤が用いられる。この目的のために当センターの脳外科においては、一般にフェノバルビタール(PB)とディフェニルヒダントイン(DPH)の合剤であるヒダントールFが用いられている。この薬剤の成人一般における投与量は、一日12錠である。しかし高齢者においては少ない投与量にもかかわらず精神機能の低下や嗜眠傾向が現れることが経験される。その原因を検討するために両剤の血中濃度を測定した。

II. 方法および対象

当センター脳外科において手術後ヒダントールFを連続的に投与されている患者、男18例(平均62.8歳)、女12例(平均69.8歳)についてRADIOIMMUNOASSAYによりPBとDPHの血中濃度を測定した。RADIOIMMUNOASSAYはGamma Coat I-125 phenobarbitalおよびGamma Coat I-125 phenytoinにて行った。ヒダントールF投与量は一日当たり3-12錠であった。

III. 結 果

DPHの投与量(mg/kg)と血清中濃度の間には

$r=0.44$ と相関は低く、PBの投与量(mg/kg)と血清中濃度の間にはやや高い相関が認められた($r=0.53$)。両薬剤の血清中濃度をFig. 1に示した。両者の間には軽度の相関が認められた($r=0.53$)。しかしPBの約半数においてはいわゆる治療域の濃度を示し、中毒量に近いものも認められた。一方、DPHにおいてはわずか一例で有効量の下限の値を示したがほかは何れも低値にとどまった。

そこで絶対投与量と血清中濃度との関係をPBとDPHについて見てみたのがFig. 2とFig. 3である。PBにおいては両者の間に直線的な関係が認められたが、DPHにおいては300mg投与例において血清中濃度が急激に上昇するいわゆるMichaelis-Menten型の曲線を示した¹⁾。このDPHについて(投与量/血清濃度)を横軸に、投与量mg/kg/dayを縦軸にとりプロットするLambieら²⁾の方法により分析したが、パラメータ間の相関が悪く、有意の K_m および V_{max} を求めるることはできなかった。

IV. 考 案

抗痙攣剤療法として、従来より行われているPBとDPHの併用療法は、両者間にSynergisticな効果があるとされ³⁾、実験的にも支持されてきた。しかし両薬剤の生体内における動態は非常に異なる。すなわち、長期投与中のPBの血清中濃度と投与量との間にはFig. 2にも見られるごとく、直線的な関係があり、有意に相關することが知られている⁴⁾。一方DPHは投与量が少ないとには血清中濃度は低値にとどまるが、投与量を増加すると、急激に有効濃度に達し、その後はわずかな投与量の増加により中毒量に達するとされ

* 東京都老人医療センター核医学放射線部

** 杏林大学医学部第三内科

*** 東京都老人医療センター脳神経外科

受付: 62年3月4日

最終稿受付: 62年6月29日

別刷請求先: 東京都板橋区栄町35-2 (番号177)

東京都老人医療センター

山田 英夫

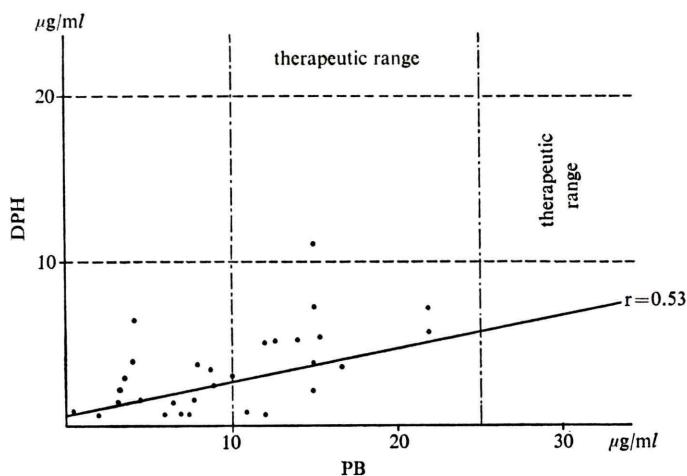


Fig. 1 Blood levels of PB and DPH in relation to therapeutic ranges.

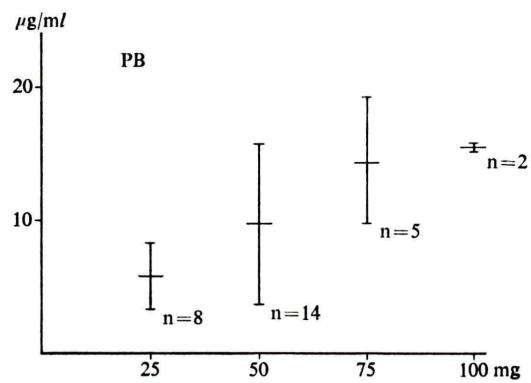


Fig. 2 Administration dosage and blood level of phenobarbital.

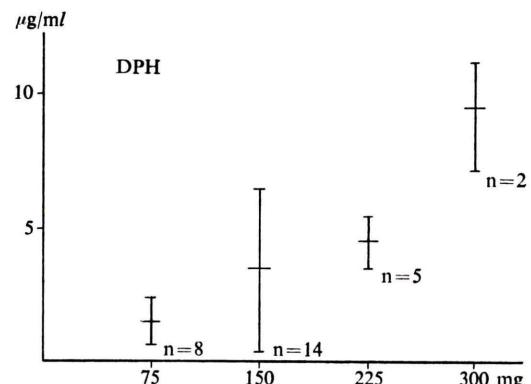


Fig. 3 Administration dosage and blood level of diphenylhydantoin.

る。すなわち Michaelis-Menten 型の非線形モデルに従うとされる。DPH の単独投与時の Michaelis-Menten 恒数 V_{max} , K_m は高齢者においても若年者の値とほとんど変わらないとの報告もある²⁾。また 300 mg 以下の投与量ではほとんど治療域の濃度に達するものがなかったという²⁾。著者らの検討でも Michaelis-Menten 型の曲線が得られたが、データのはらつきのほかに大量の投与を受けたものがなかったこともあり、 V_{max} , K_m を求めることができなかった。

多剤併用時には単独投与時に比し血清中濃度が上昇したり、低下する場合があることが知られている。PB は酸化酵素誘導により DPH の半減期を短くする可能性と、逆に酵素誘導を抑制する可能性が示唆されている⁵⁾。したがって DPH の代謝は PB により促進、不变、抑制の三通りの反応を示しうることになる。

今回のヒダントール F 投与例の検討では PB は有効量に達しているものが多いが、DPH は一例を除きすべて低値を示していた。このことはヒダントール F の効果はおそらく PB によるところが大きく、また精神機能低下や嗜眠傾向などの副作用も PB によることが示唆される。本報告と異なる濃度組成の合剤を用いて検討した石川らも同様の結果を得ている⁶⁾。

今回の検討で見られたような低濃度の DPH においても、Synergistic な効果により抗痙攣作用として有効であったのか否かは不明である。各薬剤の単独投与群と比較検討することが必要であり、合剤の割合についても薬力学的な研究を十分に行い、再検討する必要があると考えられる。

本研究は東京都老人研究所プロジェクト研究「老化と薬力学」によって行った。

文 献

- 1) Ludden TM, Allen JP, Valitsky WA, et al: Individualization of phenytoin dosage regimen. *Clin Pharmacol* **21**: 287-293, 1977

- 2) Lambie DC, Caird FI: Phenytoin dosage in the elderly. *Age and Ageing* **6**: 133-137, 1977
- 3) Masuda Y, Utsumi Y, Shiraishi Y, et al: Evidence for a synergistic interaction between phenytoin and phenobarbital in experimental animals. *J Pharmacol Exp Ther* **217**: 805-811, 1980
- 4) Kawashima K, Ishijima B, Yoshimizu N, et al: Determination of dose-plasma concentration relationship of phenobarbital in epileptic patients by new specific radioimmunoassay. *Arch Pharma* **244**: 166-176, 1980
- 5) Kutt H, Hayes M, Verbely K, et al: The effect of phenobarbital on plasma diphenylhydantoin level and metabolism in man and rat liver microsomes. *Neurology* **19**: 611-616, 1969
- 6) 石川正恒, 半田 肇, 前田 温, 他: 術前術後におけるジフェニールヒダントイン非経口投与と血中濃度の変動. *脳神経外科* **10**: 1077-1083, 1982

Summary

Studies on Dosage of HIDANTOL-F by Simultaneous Determination of Serum Phenobarbital and Diphenylhydantoin

Hideo YAMADA*, Toshio MURAKI**, Masaaki FUSE*** and Munehiko TANNO*

*Department of Nuclear Medicine and Radiological Science, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

**Third Internal Medicine, Department of Medicine, Kyorin University

***Department of Brain Surgery, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

In order to investigate causes of untoward effects frequently observed in elderly patients on HIDANTOL-F which contains 300 mg of phenobarbital (PB), 100 mg of diphenylhydantoin (DPH) and 200 mg of Na benzoate-caffein, blood levels of both PB and DPH were measured by radioimmunoassay.

About half of the patients showed blood levels of PB distributed in therapeutic range, some of which were very close to toxic range. None of the blood samples except one, however, was in therapeutic range in regard to DPH. There was some degree of correlation between blood levels of these two drugs ($r=0.53$). Absolute doses of PB and blood levels showed linear relationship, while

DPH was curvilinear in shape in regard to dose-blood level relation, suggestive of Michaelis-Menten pharmacokinetics. Taking account of blood levels of these two drugs in the present study, phenobarbital must be responsible for untoward effects of HIDANTOL-F as well as anticonvulsive effect.

Synergistic effect and mutual influences over pharmacokinetics of PB and DPH were discussed. Ratio of several drugs in case of combination therapy should be determined on the basis of study on pharmacokinetics and interaction of drugs.

Key words: Radioimmunoassay, Phenobarbital, Diphenylhydantoin, Untoward effect.