

Title	熱性痙攣のPhenobarbitalによる予防的治療に関する研究
Author(s)	滝沢, 恭子
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35095
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	たき 滝	ざわ 沢	きよう 恭	こ 子
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	6949	号	
学位授与の日付	昭和60年7月4日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	熱性痙攣のPhenobarbitalによる予防的治療に関する研究			
論文審査委員	(主査) 教授	藪内 百治		
	(副査) 教授	西村 健	教授	和田 博

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

熱性痙攣の予防的治療に関して多くの研究が行われているが、未だ統一の見解を得るに至っていない。本研究では、我が国で初めて開発されたHeterogenous enzyme immunoassay法の精度を検討し、これを用いてPhenobarbital (PB) の血中濃度の測定を行った。さらに小児の加齢によるPB内服量と血中濃度の関係を明らかにして、熱性痙攣の予防的治療に必要なPBの投与量と有効血中濃度を検討した。

(方法と成績)

I. PBの薬物動態

1. Heterogenous enzyme immunoassayによるPBの血中濃度測定、特にガスクロマトグラフィーによる測定値との比較検討

本法はCompetitive binding enzyme immunoassayを応用したもので、被検血清は10 μ lの微量で良く、操作は簡便であった。2-nitrophenolを発色させて、通常の比色計で容易に血中濃度を測定できた。PB測定値の変動係数は4.9 - 8.3%, 回収率は102 \pm 8.1%と良好で、ガスクロマトグラフィーで得た測定値との相関係数(r)は0.961と高い相関を示した。単剤群と多剤併用群の血中濃度には一定の相関は見られなかった。

2. PB血中濃度と経口投与量の関係

対象はてんかん164例と熱性痙攣39例の計203例である。いずれもPB単剤を一日二回朝夕確実に分服し、PB血中濃度が定常状態に達して、肝腎機能に異常を認めない患児である。服薬後3 - 5時間と服薬後14 - 16時間の服薬前で採血し、服薬前後のPB血中濃度を測定して、年齢別に比較検討した。

服薬後濃度測定群 (I 群) は 0-3 歳 (a 群) 65 例, 4-6 歳 (b 群) 81 例, 7-10 歳 (c 群) 57 例, 11-16 歳 (d 群) 38 例で, 服薬前濃度測定群 (II 群) は 0-3 歳 (A 群) 29 例, 4-6 歳 (B 群) 20 例, 7-10 歳 (C 群) 23 例, 11-16 歳 (D 群) 21 例であった。I 群の各群での Serum concentration (PB の血中濃度: S) と Dose (経口投与量: D) は正の相関を示し, r および回帰直線は a 群: $r = 0.519$, $S = 2.700 D + 7.166$, b 群: $r = 0.710$, $S = 4.698 D + 0.718$, c 群: $r = 0.648$, $S = 5.739 D + 0.557$, d 群: $r = 0.560$, $S = 5.493 D + 1.652$ であった。II 群の各群での S と D も正の相関を示し, A 群: $r = 0.552$, $S = 2.107 D + 6.636$, B 群: $r = 0.666$, $S = 3.642 D + 1.462$, C 群: $r = 0.510$, $S = 4.677 D + 1.017$, D 群: $r = 0.610$, $S = 5.506 D + 1.699$ であった。S/D 比と年齢は I 群では相関せず, II 群では有意に相関を認めた。 ($p < 0.05$) I, II 群の S/D 比の分布は a, A 群, b, B 群, c, C 群では有意に分布に差があり ($p < 0.05$), d, D 群では差はなかった。

II. PB の血中濃度と熱性痙攣の予防的治療効果

対象は観察期間が 1 年以上経過した熱性痙攣で, PB (平均 4 mg/kg) 投与群 (P 群) 82 例と対象群 (N 群) 115 例で, 両群の調査時年齢, 発症時年齢, 観察期間, 既往発作回数, 観察期間中の発熱回数などはほぼ同様であった。血中濃度の測定はまず規則正しい服薬を確認し, 服薬前に採血し, また再発時にも血中濃度を測定した。既往発作 1-2 回群の再発率は P 群では 40 例中 2 例 (5%) と N 群 86 例中 23 例 (26%) に比し有意に低値を示した。 ($p < 0.05$) P 群の血中濃度を測定した 63 例の内, 血中濃度が $20 \mu\text{g/ml}$ 以上の症例の再発率は 25 例中 2 例 (8%) と $19 \mu\text{g/ml}$ 以下の症例の再発率の 38 例中 11 例 (29%) に比し有意に低下していた。 ($p < 0.05$) 既往発作 1-2 回群で血中濃度が $20 \mu\text{g/ml}$ 以上の症例には再発がなく, 最も高い予防的治療効果を認めた。単純型の P 群では再発率は 66 例中 11 例 (17%) と N 群 107 例中 31 例 (29%) に比し有意に低値を認めた。 ($p < 0.05$) しかし複合型では有意差を認めなかった。

(総括)

1) Heterogenous enzyme immunoassay は操作が簡便で, 精度も高く, 経済性も有利で一般臨床の場で有益な抗痙攣剤測定法である。

2) PB の血中濃度 (S) と投与量 (D) は服薬前後ともに相関は良好で, 加齢とともに勾配は急峻となった。

3) S/D 比の加齢による変化は服薬後よりも服薬前が一定の変化を示し, 加齢とともに大きくなった。

4) 有効血中濃度維持には 10 歳以下では服薬前の測定が重要である。一日二回投与で, PB は 4~5 mg/kg で, 血中濃度が $20 \mu\text{g/ml}$ 以上を保てる。しかし 11 歳以上では血中濃度の変動に時間的影響が少ないため, 採血はかならずしも服薬前でなくてよい。一日一回投与でもよい。PB の投与量は 3~4 mg/kg で, 血中濃度は $20 \mu\text{g/ml}$ 以上を維持できる。

5) 熱性痙攣既往発作が 1-2 回群では, PB 持続投与による再発率は 5% と低く, 特に血中濃度が $20 \mu\text{g/ml}$ 以上の時, 最大の予防的治療効果を認めた。

6) 熱性痙攣の内, 単純型は複合型に比し予防的治療効果は高かった。

論文の審査の結果の要旨

一般臨床の場で簡便に抗けいれん剤血中濃度が測定できるHeterogenous enzyme immunoassay法の精度を検討し、これを用いて小児におけるPhenobarbital (PB)の血中濃度を測定し、血中濃度、投与量の関係および加齢による変化を明らかにした。ついで熱性けいれん患者にPBを投与し、予防的効果を検討した。その結果10歳以下の小児では血中濃度の動揺が大きく、服薬前の血中濃度測定が重要であり、11歳以上の小児では測定に時間的問題はないこと、血中濃度が $20\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であれば予防的効果が大きいこと、 $20\mu\text{g}/\text{ml}$ を維持するには10歳以下では $4-5\text{mg}/\text{kg}$ 、11歳以上では $3-4\text{mg}/\text{kg}$ の投与量を必要とすることを明らかにした。

これらの結果は熱性けいれんの治療に臨床上貢献するところ大であり、学位に値するものと思われる。