

抗てんかん薬の体内動態に影響を及ぼす 因子に関する研究

——併用薬剤と年齢の影響——

多田 昭博

信州大学医学部附属病院薬剤部

(主任: 全田 浩教授)

Studies on Factors Influencing on Antiepileptic Drug Disposition —Age and Drug Interactions—

Akihiro TADA

Department of Pharmacy, Shinshu University Hospital

(Director: Prof. Hiroshi ZENDA)

The influence of age and concomitant drugs on apparent clearance (ACL) of phenobarbital (PB), valproate (VPA), carbamazepine (CBZ) and phenytoin (PHT) was studied in 1331 samples from 1100 epileptic patients. There was a large inter-patient variation in the relationship between serum levels and doses of the 4 drugs. The ACLs of PB, VPA and CBZ were increased with increasing doses of each drug, suggesting the occurrence of metabolism autoinduction in PB and CBZ and an increase in the free fraction of VPA serum protein binding. In a comparison of ACL in 6 different age groups, the average ACL of the 0-5 years age group was the largest, and the ACL significantly decreased with increase in patient age for all drugs. However, there was a positive correlation between VPA ACL and age in patients under 2 years of age. The PB ACL in monotherapy was larger than that in polytherapy. The VPA ACL increased by 20-40% with concomitant administration of PB, CBZ or PHT. The VPA metabolism was increased by PB and CBZ in a dose-dependent manner. The CBZ ACL was increased with co-medication with PB or PHT, but decreased by VPA concomitant therapy. As many factors influence antiepileptic drug disposition, therapeutic drug monitorings are necessary and useful in the drug therapy of epilepsy. *Shinshu Med J* 41: 115-129, 1993

(Received for publication December 4, 1992)

Key words: pharmacokinetics, drug interaction, age, antiepileptic drug, therapeutic drug monitoring

薬物速度論, 薬物相互作用, 年齢, 抗てんかん薬, 薬物治療モニタリング

I はじめに

薬物治療を行うとき、薬物血中濃度を測定し、患者の薬物体内動態の個体差を補正して適切な投与量を設定する薬物治療モニタリング (therapeutic drug monitoring; TDM) が近年盛んに行われている^{1)~4)}。

信州大学病院においても抗てんかん薬⁵⁾、強心配糖体⁶⁾、シクロスポリン⁷⁾、メソトレキセート¹⁰⁾など21種類の薬物について薬物血中濃度を測定し、体内動態の解析、投与量の設定などの業務を行っている。てんかんの薬物治療はTDMの必要性が最初に提唱された分野で、薬物血中濃度と治療効果および有害作用の間

に相関関係があることが確立されている。てんかんの薬物治療は現在、一種類の薬物で治療を行う monotherapy が推奨されている¹¹⁾。発作型を診断し、その発作型に対する有効率の高い薬物¹²⁾を一種類投与開始するのが一般的である。効果および薬物血中濃度をみながら投与量を調整し、治療域上限近くまで達してもなお無効の場合は、他剤を追加するのではなく、他剤に切り換えていくものである。このような、治療方針をとる場合には薬物血中濃度の測定は必須のものとなる。しかしながら、2剤以上の併用が必要な症例も存在する¹³⁾。その場合、副作用発生率の増加、薬物相互作用が問題となってくる。抗てんかん薬 (antiepileptic drug; AED) の体内動態には個体差が大きいが知られている¹⁴⁾が、薬物を併用した場合、薬物相互作用のために体内動態がより複雑となることが考えられる。今回、個体差の要因となっている年齢および併用薬物の影響を定量的に評価することを目的として本院での患者データを解析した。

II 方 法

A 対象

患者データは信州大学病院に入院または通院する患者で昭和57年4月から平成4年8月までにフェノバルビタール (PB), フェニトイン (PHT), カルバマゼピン (CBZ), バルプロ酸ナトリウム (VPA) の血中濃度測定を行った、以下の条件に適合する1,100名の患者の1,331回の測定値を使用した。すなわち、①服薬開始および用量変更後 VPA は7日、CBZ は14日、PB, PHT は28日以上経過し定常状態に達しているもの。②投与剤形は経口剤に限った。注射剤、坐剤投与患者は除いた。③経口投与後2~6時間に採血したものの。④服薬が規則正しく行われていること (同一患者

に同一用量の薬物が投与されたときの濃度が20%以上変動がないことを確認されたものを用いた)。なお、この測定値のうち1個のデータを使用した。⑤他の抗てんかん薬 (クロナゼパム, スルチアム, アセタゾラミド, ゾニサミド等) および薬物相互作用が報告されている薬物 (シメチジン, リファンピシン等) を併用していない患者。対象患者の内訳と使用薬物を表1に示した。

B 使用薬剤

Phenobarbital はフェノバル10倍散, エリキシル (三晃製薬), ヒダントール F (藤永, PHT との合剤), sodium valproate はデバケン錠 (100mg, 200mg), 徐放錠 (200mg), 細粒, シロップ (協和発酵), carbamazepine はテグレート錠, 細粒 (チバガイギー), phenytoin はアレビアチン錠 (100mg) (大日本製薬), ヒダントール錠 (25mg) F錠 (PB との合剤) 末 (藤永製薬) を使用した。

C 薬物血中濃度測定

血清中の抗てんかん薬の濃度は蛍光偏光免疫法 (TDX, ダイナボット社) により測定した。

D 薬物動態値の算出

薬物動態モデルとして1コンパートメントモデルを使用し(1)式により見かけのクリアランス (ACL, ml/hr/kg) を求めた。

$$ACL = D / (C \cdot BW \cdot 24) \dots\dots\dots(1)$$

ただし、D は1日投与量 (mg), C は血清中濃度 ($\mu\text{g/ml}$), BW は体重 (kg) である。

E 検討項目

1 各薬物について、体重当たりの投与量と血清中濃度の関係をプロットし、その相関について検討した。なお、PHT は錠剤 (アレビアチン錠, ヒダントール F錠, 25mg錠) および錠剤を粉砕して投与した群と

表1 対象患者の背景

	延べ患者数	投与量 (mg/day)		濃度 ($\mu\text{g/ml}$)		年 齢			範囲
		Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	SD	
PB	429	61.0	± 29.4	12.9	± 6.0	14.7	± 12.0	12.0	0.2~73
VPA	718	621.3	± 338.9	61.2	± 21.6	16.3	± 14.6	14.6	0.1~77
CBZ	508	356.2	± 193.7	6.3	± 2.2	14.4	± 11.0	11.0	0.5~78
PHT (錠剤)	326	186.7	± 97.9	9.3	± 7.6	22.7	± 13.5	13.5	2.6~77
PHT (末)	39	209.4	± 72.5	3.1	± 2.5	19.3	± 16.5	16.5	0.5~44
合 計	1,331					15.7	± 13.8	13.8	0.1~78

SD ; 標準偏差

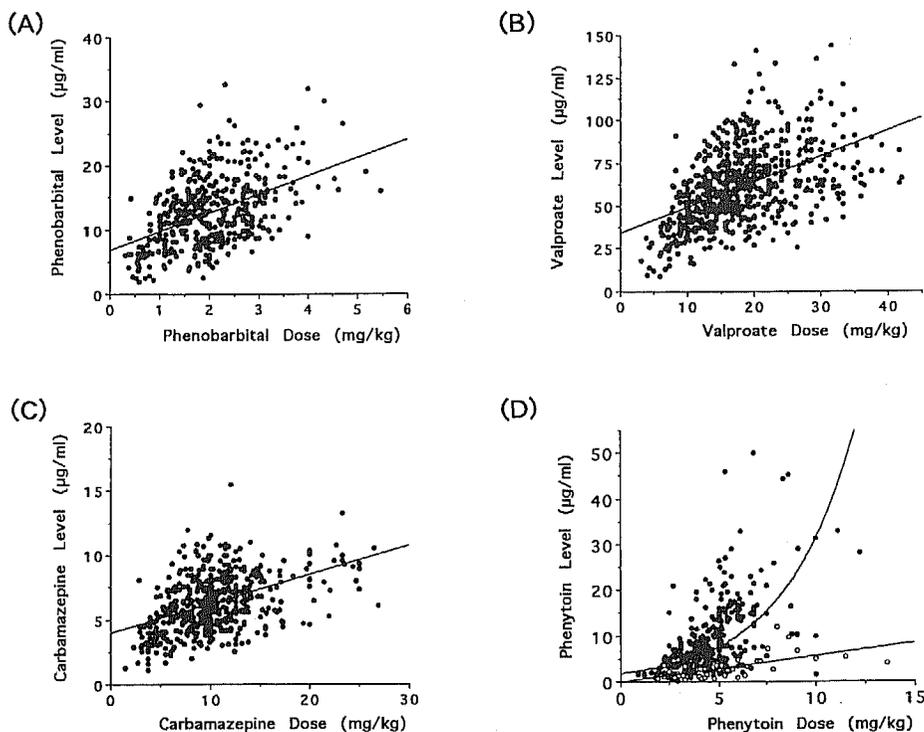


図1 抗てんかん薬投与量と血中濃度の相関

回歸式 (A); $y = 2.89x + 6.9$ ($r = 0.47$, $n = 429$)
 (B); $y = 1.51x + 34$ ($r = 0.49$, $n = 718$)
 (C); $y = 0.23x + 4.0$ ($r = 0.45$, $n = 508$)
 (D); ● Tablet $y = 1.85 \times 10^{0.123x}$ ($r = 0.56$, $n = 326$)
 ○ Powder $y = 0.58x - 0.06$ ($r = 0.60$, $n = 39$)

原末（ヒダントール末）の投与群に分けて検討した。

2 各薬物について体重当たり投与量と見かけのクリアランス（ACL）の関係について検討した。PHTについては、錠剤（およびその粉砕物）服用時の測定値だけを検討対象とした。

3 ACLと年齢の相関関係を検討し、0歳以上～5歳未満、5歳以上～10歳未満、10歳以上～15歳未満、15歳以上～30歳未満、30歳以上～50歳未満、50歳以上の年齢段階別（以後、たとえば0～5歳群と略）に検討した。なお、VPAについては2歳未満だけの検討を別に行った。

4 各薬物について、ACLに及ぼす併用薬物の影響について検討した。患者は単独投与群、2剤併用群、3剤以上併用群に分けた。

5 見かけのクリアランスと、併用薬物の投与量との関係を検討した。

F 統計的解析

回歸式は最小2乗法により求めた。相関の有意性の検定は相関係数検定表により、平均値の有意差検定はt検定によった。P < 0.05を有意とした。

III 結 果

A 投与量と濃度の関係

1 フェノバルビタール（図1A）

PB投与量(x)と濃度(y)の関係は $y = 2.89x + 6.9$ (相関係数 $r = 0.47$) であり、大きなバラツキを持つものの、投与量と血中濃度の間には正の相関があった。

2 バルプロ酸（図1B）

VPA投与量(x)と濃度(y)の関係は $y = 1.51x + 34$ ($r = 0.49$) であり、正の相関があるものの大きなy切片をもった回歸式となった。

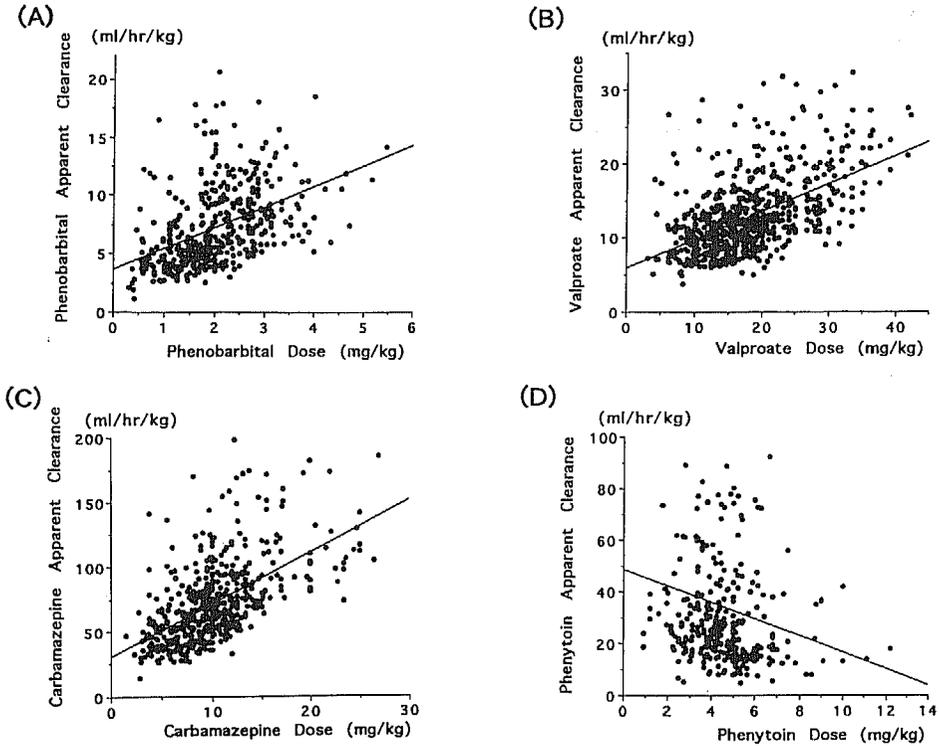


図2 抗てんかん薬投与量と見かけのクリアランスの相関

回帰式 (A); $y = 1.78x + 3.7$ ($r = 0.43$, $n = 429$)

(B); $y = 0.38x + 6.0$ ($r = 0.54$, $n = 718$)

(C); $y = 4.0x + 30.8$ ($r = 0.57$, $n = 508$)

(D); $y = -3.2x + 48.7$ ($r = 0.14$, $n = 326$)

3 カルバマゼピン (図1 C)

CBZ投与量(x)と濃度(y)の関係は $y = 0.23x + 4.0$ ($r = 0.45$) と正の相関を示し、大きなバラツキをもち、かつ大きなY切片が存在した。

4 フェニトイン (図1 D)

PHT投与量(x)と濃度(y)の関係は錠剤投与群では $y = 1.85 \times 10^{0.123x}$ ($r = 0.56$) であり、散剤投与群では $y = 0.58x - 0.06$ ($r = 0.60$) であった。錠剤と散剤では濃度に大きな差があり、散剤の吸収率が低いことを示唆しており、以後の検討は錠剤投与群のみを対象とした。錠剤群では回帰分析で指数関数が最もよい相関を示し、高投与量では急激に濃度は上昇した。また、散剤では一般的治療濃度域 (5~20 μ g/ml) に達している試料は少なく、直線回帰で最もよく相関した。

B 体重当たりの投与量と見かけのクリアランスとの関係

1 フェノバルビタール (図2 A)

PB投与量(x)とPB-ACL(y)の間には $y = 1.78x + 3.7$ ($r = 0.43$) の関係が存在した。傾きが1.78と正の相関がみられた。

2 バルプロ酸 (図2 B)

VPA投与量(x)とVPA-ACL(y)の間には $y = 0.38x + 6.0$ ($r = 0.54$) の有意な正の関係がみられた。

3 カルバマゼピン (図2 C)

CBZ投与量(x)とCBZ-ACL(y)の関係は $y = 4.0x + 30.8$ ($r = 0.57$) であり、有意な相関を示した。

4 フェニトイン (図2 D)

PHT投与量(x)とPHT-ACL(y)の間には $y = -3.2x + 48.7$ ($r = 0.14$) の負の関係がみられたが、大きなバラツキがあった。

C 年齢と体内動態の関係

1 フェノバルビタール (表2, 図3 A)

年齢(x)とPB-ACL(y)の間には $y = 8.7 \times 10^{-0.083x}$ の関係があった。すなわち高年齢になるにつれてクリア

表2 年齢とフェノバルビタール体内動態の関係

年齢	延べ患者数	PB投与量		PB濃度		PBクリアランス	
		Mean ± SD	SD	Mean ± SD	SD	Mean ± SD	SD
0～5歳群	86	2.66 ± 0.86	0.86	13.12 ± 8.06	8.06	9.75 ± 3.51	3.51
5～10歳群	89	2.62 ± 0.69	0.69	13.27 ± 5.23	5.23	9.15 ± 3.09	3.09
10～15歳群	96	1.74 ± 0.65	0.65	12.26 ± 4.62	4.62	6.24 ± 2.40*	2.40*
15～30歳群	120	1.58 ± 0.66	0.66	12.95 ± 5.88	5.88	5.60 ± 2.53*	2.53*
30～50歳群	29	1.31 ± 0.50	0.50	13.80 ± 6.18	6.18	4.63 ± 2.43***	2.43***
50歳以上群	9	1.26 ± 0.38	0.38	12.09 ± 3.15	3.15	4.42 ± 0.84***	0.84***
合計	429	2.02 ± 0.87	0.87	12.94 ± 5.98	5.98	7.22 ± 3.40	3.40

投与量；(mg/kg/day), 濃度；(μg/ml), クリアランス；(ml/hr/kg)

SD；標準偏差

*；0～5歳群, 5～10歳群と有意差あり (P<0.001)

**；10～15歳群と有意差あり (P<0.05)

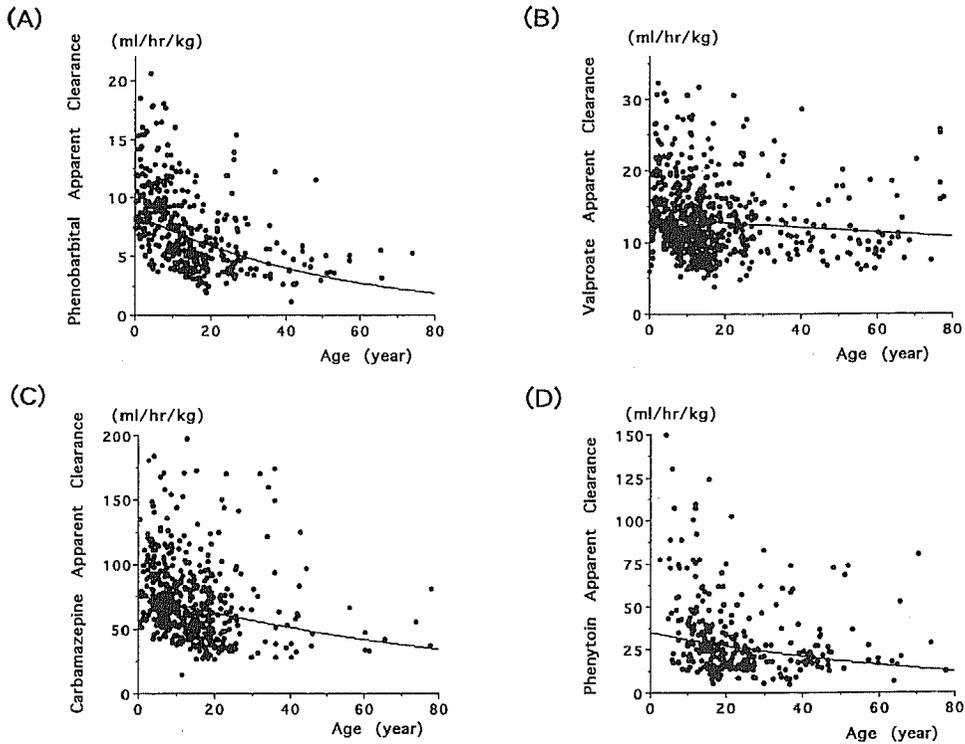


図3 年齢と抗てんかん薬の見かけのクリアランスの相関

回帰式 (A)； $y = 8.7 \times 10^{-0.0083x}$ ($r = 0.49$, $n = 429$)

(B)； $y = -0.030x + 13.4$ ($r = 0.094$, $n = 718$)

(C)； $y = 76.5 \times 10^{-0.0044x}$ ($r = 0.27$, $n = 508$)

(D)； $y = 35.1 \times 10^{-0.0056x}$ ($r = 0.26$, $n = 326$)

ランスが小さくなることを示した。0～5歳群, 5～10歳群では平均 ACL が9.75±3.51, 9.15±3.09 (ml/hr/kg, mean±SD 以下略) であるのに対し

て, 30～50歳群, 50歳以上群では4.63±2.43, 4.42±0.84であり約2倍の違いが示された。

2 バルプロ酸 (表3, 図3B, 図4)

表3 年齢とバルプロ酸体内動態の関係

年 齢	患者数	VPA 投与量		VPA 濃度		VPA クリアランス	
		Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD
他剤併用例を含む							
0～5歳群	112	22.5	± 7.5	63.4	± 21.6	15.5	± 5.4
5～10歳群	143	19.2	± 6.8	63.1	± 19.4	13.2	± 5.1*
10～15歳群	194	16.6	± 6.2	61.6	± 22.2	11.9	± 4.5*
15～30歳群	186	17.3	± 6.5	64.2	± 22.3	12.0	± 4.8*
30～50歳群	42	13.4	± 5.8	46.3	± 15.0	12.5	± 4.9**
50歳以上群	41	13.1	± 5.1	48.4	± 19.4	12.3	± 5.1**
合 計	718	17.8	± 7.0	61.2	± 21.6	12.8	± 5.0
VPA 単独使用時							
0～5歳群	64	21.9	± 6.9	68.8	± 23.4	14.0	± 4.5
5～10歳群	86	16.1	± 4.0	62.1	± 17.8	11.1	± 2.7*
10～15歳群	102	14.6	± 4.3	63.4	± 21.6	10.2	± 3.6*
15～30歳群	56	14.4	± 5.3	68.7	± 25.4	9.3	± 3.1*
30～50歳群	16	12.7	± 5.3	54.1	± 21.6	9.9	± 3.0**
50歳以上群	32	13.1	± 4.9	49.6	± 20.0	12.2	± 5.4
合 計	356	16.0	± 5.8	63.2	± 22.0	11.1	± 4.0

投与量；(mg/kg/day)，濃度；(μg/ml)，クリアランス；(ml/hr/kg)

SD；標準偏差

*；0～5歳群と有意差あり (P<0.001)

**；0～5歳群と有意差あり (P<0.005)

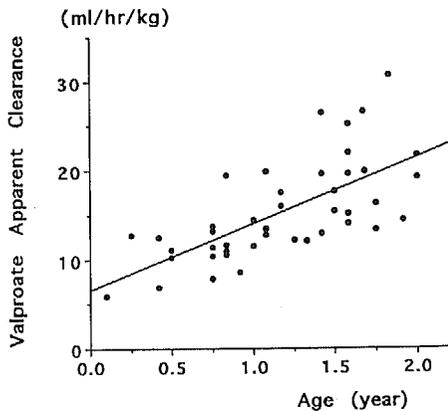


図4 年齢とバルプロ酸の見かけのクリアランスの相関(対象 0～2歳)

回帰式 $y = 7.5x + 6.6$
($r = 0.68, n = 44$)

年齢とVPA-ACLの間には有意な相関は認められなかった(図3B)。表3に示したように各年齢群の平均ACLは15歳までは年齢の増加に伴って低下する傾向を示し、0～5歳群は他の年齢群に比し有意に

ACLが大きかった。単独投与症例だけで検討した場合の方が年齢の影響が強くみられた。2歳以下の幼児だけを対象に年齢とACLの相関(図4)をみると $y = 7.5x + 6.6$ ($r = 0.68$) であり、ACLが成長につれて増加していくことを示している。

3 カルバマゼピン(表4, 図3C)

年齢とCBZ-ACLの関係(図3C)は年齢とともにACLの低下がみられた。大きなバラツキがあるものの、相関係数は0.27であり、有意な相関を示した。表4に示したように0～5歳群のACLは他のどの年齢群に比べても有意(P<0.001)に大きく、他の年齢群も年齢とともに徐々に低下していき50歳以上では0～5歳群の54%にまで低下した。

4 フェニトイン(表5, 図3D)

年齢とPHT-ACLの関係には大きなバラツキがあるものの、年齢とともにACLの低下傾向がみられた。表5に示したように15～30歳群まで年齢の増加とともにACLが低下した。

抗てんかん薬の体内動態に影響を及ぼす因子

表4 年齢とカルバマゼピン体内動態の関係

年齢	患者数	CBZ 投与量			CBZ 濃度			CBZ クリアランス		
		Mean	±	SD	Mean	±	SD	Mean	±	SD
0～5歳群	70	12.9	±	4.9	6.1	±	1.9	91.0	±	29.4
5～10歳群	140	11.2	±	4.1	6.3	±	1.9	77.1	±	25.8*
10～15歳群	99	10.0	±	3.8	6.5	±	2.1	68.0	±	28.0*
15～30歳群	164	8.8	±	3.7	6.4	±	2.5	61.9	±	28.2*
30～50歳群	27	9.1	±	4.2	5.9	±	2.7	74.8	±	44.4**
50歳以上群	8	5.5	±	3.0	4.6	±	1.8	49.2	±	16.1*
合計	508	10.2	±	4.3	6.3	±	2.2	71.8	±	30.4

投与量；(mg/kg/day), 濃度；(μg/ml), クリアランス；(ml/hr/kg)

SD；標準偏差

*；0～5歳群と有意差あり (P<0.001)

**；0～5歳群と有意差あり (P<0.05)

表5 年齢とフェニトイン体内動態の関係

年齢	患者数	PHT 投与量			PHT 濃度			PHT クリアランス		
		Mean	±	SD	Mean	±	SD	Mean	±	SD
0～5歳群	4	3.9	±	1.0	2.1	±	1.6	119.1	±	63.2
5～10歳群	30	6.2	±	2.5	9.2	±	8.9	68.0	±	82.6
10～15歳群	66	4.9	±	1.4	6.8	±	4.7	41.6	±	27.0*
15～30歳群	156	4.3	±	1.3	10.0	±	7.7	25.6	±	17.0**
30～50歳群	56	4.2	±	1.4	10.6	±	9.0	24.3	±	15.5**
50歳以上群	14	4.7	±	1.4	9.1	±	6.6	34.1	±	23.5*
合計	326	4.6	±	1.6	9.3	±	7.6	34.1	±	35.8

投与量；(mg/kg/day), 濃度；(μg/ml), クリアランス；(ml/hr/kg)

SD；標準偏差

*；5～10歳群と有意差あり (P<0.05)

**；5～10歳群と有意差あり (P<0.001)

表6 フェノバルビタールの他剤併用効果

併用薬物	延べ患者数	PB 投与量			PB 濃度			PB クリアランス		
		Mean	±	SD	Mean	±	SD	Mean	±	SD
PB	136	2.49	±	0.80	11.26	±	6.45	10.20	±	3.20
PB+VPA	119	1.97	±	0.90	14.22	±	5.76	5.99	±	2.43***
PB+CBZ	26	2.28	±	0.76	12.53	±	4.13	6.00	±	2.36*****
PB+PHT	52	1.71	±	0.67	13.18	±	6.03	6.00	±	2.22*****
POLY	96	1.53	±	0.70	13.72	±	5.46	4.91	±	2.33*
合計	429	2.02	±	0.87	12.94	±	5.98	7.22	±	3.40

投与量；(mg/kg/day), 濃度；(μg/ml), クリアランス；(ml/hr/kg)

SD；標準偏差, POLY；3剤以上併用

*；PB単独投与群と有意差あり (P<0.001)

**；3剤以上併用群と有意差あり (P<0.005)

***；3剤以上併用群と有意差あり (P<0.01)

****；3剤以上併用群と有意差あり (P<0.05)

表7 バルプロ酸の他剤併用効果

併用薬物	患者数	VPA 投与量		VPA 濃度		VPA クリアランス	
		Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD
VPA	356	16.0	± 5.8	63.2	± 22.0	11.1	± 4.0
VPA+PB	119	19.4	± 6.8	63.7	± 23.3	13.4	± 4.1*
VPA+CBZ	112	20.1	± 8.1	55.2	± 17.7	15.9	± 6.2***
VPA+PHT	34	17.0	± 6.6	51.0	± 26.3	15.1	± 4.8****
POLY	97	20.0	± 8.0	60.6	± 19.1	14.3	± 5.4*
合計	718	17.8	± 7.0	61.2	± 21.6	12.8	± 5.0

投与量；(mg/kg/day), 濃度；(μg/ml), クリアランス；(ml/hr/kg)
SD；標準偏差, POLY；3剤以上併用

*；VPA 単独投与群と有意差あり (P<0.001)

**；VPA+PB と有意差あり (P<0.001)

***；VPA+PB と有意差あり (P<0.05)

表8 カルバマゼピンの他剤併用効果

併用薬物	患者数	CBZ 投与量		CBZ 濃度		CBZ クリアランス	
		Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD
CBZ 単独	198	9.8	± 3.6	6.5	± 2.0	66.5	± 27.2
CBZ+PB	26	10.7	± 4.0	5.7	± 1.6	80.2	± 31.9*
CBZ+VPA	112	10.2	± 4.5	6.6	± 2.2	66.0	± 25.9
CBZ+PHT	54	11.4	± 4.8	6.7	± 2.4	77.2	± 36.2*
POLY	118	10.3	± 5.0	5.6	± 2.3	82.0	± 32.7**
合計	508	10.2	± 4.3	6.3	± 2.2	71.8	± 30.4

投与量；(mg/kg/day), 濃度；(μg/ml), クリアランス；(ml/hr/kg)
SD；標準偏差, POLY；3剤以上併用

*；CBZ 単独投与群と有意差あり；P<0.02

**；CBZ 単独投与群と有意差あり；P<0.001

表9 フェニトインの他剤併用効果

併用薬物	患者数	PHT 投与量		PHT 濃度		PHT クリアランス	
		Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD
PHT	73	5.0	± 1.7	11.1	± 10.2	33.7	± 29.7
PHT+PB	52	4.6	± 1.6	9.3	± 6.4	30.6	± 22.7
PHT+VPA	34	4.6	± 1.2	10.0	± 8.3	27.8	± 14.7
PHT+CBZ	54	4.2	± 1.9	7.4	± 6.1	33.1	± 21.9
POLY	113	4.4	± 1.5	8.8	± 6.5	38.0	± 49.8
合計	326	4.6	± 1.6	9.3	± 7.6	34.1	± 35.8

投与量；(mg/kg/day), 濃度；(μg/ml), クリアランス；(ml/hr/kg)
SD；標準偏差, POLY；3剤以上併用

D 各薬物の見かけのクリアランスに及ぼす併用薬物の影響

1 フェノバルビタール (表6)

PB 単独投与群の平均 ACL は10.20±3.20であるの

に対して, VPA, CBZ, PHT 併用群はそれぞれ 5.99±2.43, 6.00±2.36, 6.00±2.22と40%以上も小さかった (P<0.001)。さらに, 3剤以上併用群では4.91±2.33と50%以下 (P<0.001) に低下し, 2

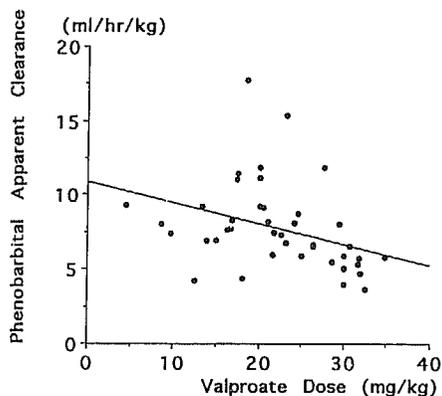


図5 フェノバルビタールの見かけのクリアランスに対するバルプロ酸の影響
(対象 年齢10歳以下)
回帰式 $y = -0.140x + 10.9$
($r = 0.35$, $n = 42$)

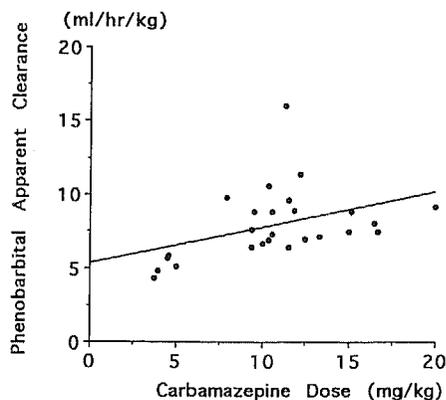


図6 フェノバルビタールの見かけのクリアランスに対するカルバマゼピンの影響
回帰式 $y = 0.241x + 5.3$
($r = 0.41$, $n = 26$)

(A)

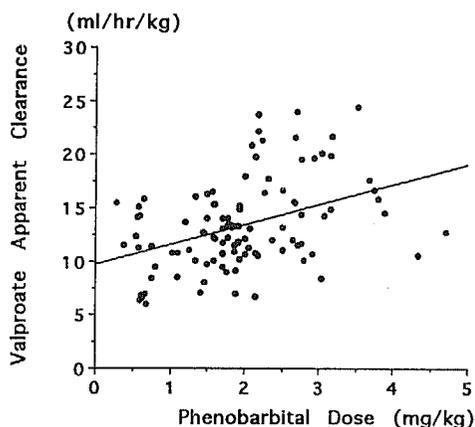
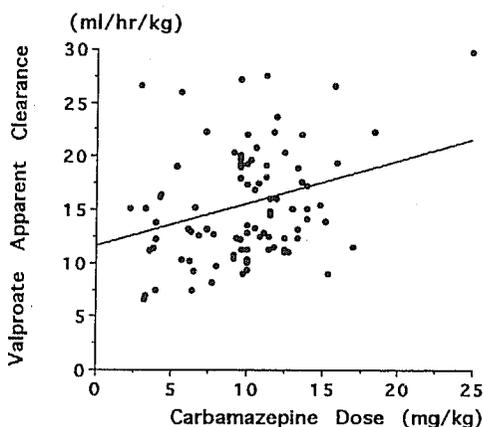


図7 バルプロ酸の見かけのクリアランスに対するフェノバルビタール、カルバマゼピンの影響
回帰式 (A) : $y = 1.87x + 9.7$ ($r = 0.41$, $n = 119$)
(B) : $y = 0.400x + 11.6$ ($r = 0.28$, $n = 95$)

(B)



剤併用群に対しても有意差 ($P < 0.05$ 以上) を示した。

2 バルプロ酸 (表7)

VPA 単独投与群の平均 ACL は 11.1 ± 4.0 であるのに対して PB, CBZ, PHT 併用群は 13.4 ± 4.1 , 15.9 ± 6.2 , 15.1 ± 4.8 と ACL の増加がみられた ($P < 0.001$)。なかでも CBZ, PHT は PB より有意に ACL を増加した ($P < 0.05$ 以上)。3 剤以上併用群でも 14.3 ± 5.4 と増加していたが 2 剤併用とほぼ同程度であった。

3 カルバマゼピン (表8)

CBZ 単独投与群および VPA 併用群の平均 ACL は 66.5 ± 27.2 , 66.0 ± 25.9 と違いはなかったが PB, PHT 併用群では 80.2 ± 31.9 , 77.2 ± 36.2 とクリアランスの増加がみられた ($P < 0.02$)。また、3 剤以上併用群では 82.0 ± 32.7 と大きな変化がみられた (単独投与群と $P < 0.001$)。

4 フェニトイン (表9)

PHT 単独投与群に比べ PB, CBZ 併用群はほとんど変化はなかったが、VPA 併用群は ACL のわずかな低下がみられた。なお PHT の場合には標準偏差が

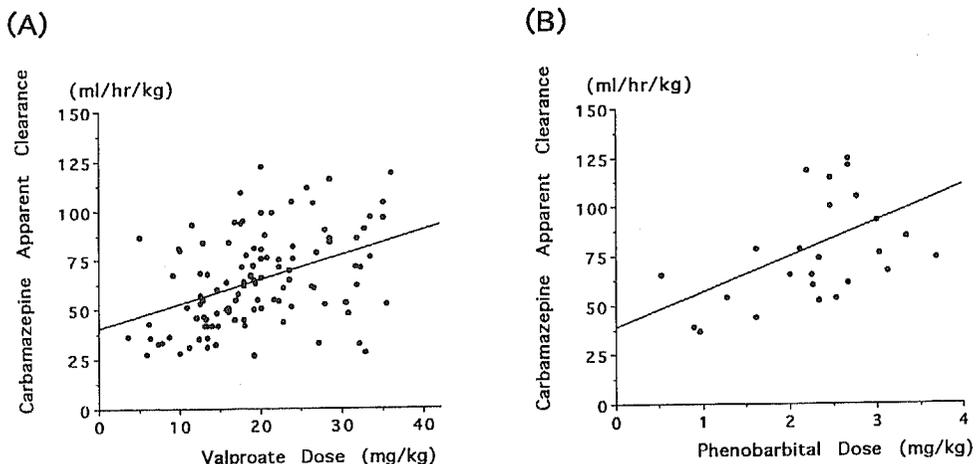


図8 カルバマゼピンの見かけのクリアランスに対するバルプロ酸、フェノバルビタールの影響
 回帰式 (A); $y=1.24x+40.4$ ($r=0.42$, $n=112$)
 (B); $y=18.0x+39.0$ ($r=0.42$, $n=26$)

大きく、どの群の間にも有意差は認められなかった。

E 薬物の見かけのクリアランスと併用薬物の投与量との関係

1 フェノバルビタールに対するバルプロ酸の影響 (図5)

PB-ACL (y) に対する併用した VPA の投与量 (x) の影響について PB, VPA の 2 薬物のみの併用例を解析した。全症例 ($y=0.026x+5.6$, $r=0.071$, $n=119$) および 10 歳以上 ($y=0.032x+4.5$, $r=0.13$, $n=77$) の患者を対象にした場合、ACL の低下に対して VPA の投与量依存性がみられなかったが、10 歳未満 (図 5) では $y=-0.140x+10.9$ ($r=0.35$) と有意な負の相関 ($P<0.05$) を示した。すなわち VPA の投与量が増えるに従って PB-ACL が低下することを示している。

2 フェノバルビタールに対するカルバマゼピンの影響 (図6)

PB-ACL (y) に対する併用した CBZ の投与量 (x) の影響について PB, CBZ の 2 薬物だけの併用例を検討した。26 例と少数例ではあるが $y=0.241x+5.3$ ($r=0.41$) と有意な正の相関 ($P<0.05$) を示した。

3 バルプロ酸に対するフェノバルビタールの影響 (図7A)

VPA-ACL (y) に対する併用した PB の投与量 (x) の影響について VPA, PB の 2 薬物の併用例を検討した。 $y=1.87x+9.7$ ($r=0.41$) と PB の投与量の増加に伴い VPA-ACL が大きくなっていくことを示

した ($P<0.001$)。

4 バルプロ酸に対するカルバマゼピンの影響 (図7B)

VPA-ACL (y) に対する併用した CBZ の投与量 (x) の影響について VPA, CBZ の 2 薬物の併用例を解析した。 $y=0.400x+11.6$ ($r=0.28$) と CBZ の投与量の増加に伴い VPA-ACL が大きくなっていくことを示した ($P<0.05$)。

5 カルバマゼピンに対するバルプロ酸の影響 (図8A)

CBZ-ACL (y) に対する併用した VPA の投与量 (x) の影響について CBZ, VPA の 2 薬物だけの併用例を検討した。 $y=1.24x+40.4$ ($r=0.42$) と有意な相関 ($P<0.001$) を示した。

6 カルバマゼピンに対するフェノバルビタールの影響 (図8B)

CBZ-ACL (y) に対する併用した PB の投与量 (x) の影響について E-2 項と同じ対象患者について検討した。 $y=18.0x+39.0$ ($r=0.42$) と有意な正の相関 ($P<0.05$) を示した。

IV 考 察

今回検討した 4 種の抗てんかん薬はいずれもおもに肝代謝を受けて排泄される薬物である。したがって、薬物血中濃度および総クリアランスを規定するおもな因子は肝クリアランス、肝薬物代謝能であるといえる。PB および CBZ は cytochrome p-450 inducer としてよ

く知られている薬物¹⁹⁾¹⁴⁾であり、併用した他剤のクリアランスを大きくすることが予測される。また、アルブミン等の血漿蛋白に結合していない非結合型の薬物は肝細胞内に透過でき、肝代謝をうける。したがって、蛋白結合率も肝クリアランスに影響する因子の一つである。VPA および PHT はともにアルブミン結合率が高く、その併用は非結合型の割合を増加させ、クリアランスが増加することが予測される。このように多くの因子により影響される抗てんかん薬の投与量と血中濃度の関係から種々の検討を加えた。

A 投与量と血中濃度の関係

PB, CBZ および VPA の体重当たり投与量と血中濃度の間には正の相関がみられるものの、大きなバラツキが存在した。つまり、同一投与量を投与した場合、3薬物とも約10倍の濃度差が生ずることを示している。PHT はさらに大きな個体差を示した。特に錠剤と散剤に大きな吸収率の差があり、2者は別々に考慮する必要があったため錠剤および錠剤を粉砕化した散剤を服用した患者だけを検討の対象にした。PHT は Michaelis-Menten 型 pharmacokinetics, すなわち、薬物肝代謝過程が飽和を示す型の体内動態をとる¹⁵⁾ことが知られており、投与量の増加により急激な濃度上昇を示した。実際にたとえば0.5mg/kgの増量で濃度が5 μg/ml から20μg/ml へ濃度が上昇するというようなことも珍しくない。このようにPHTの体内動態には濃度依存性があり、また個体差も非常に大きく投与量の設定が難しいため、TDMの最も必要な薬物であるといえる。なお、散剤では一般的治療濃度域(5~20μg/ml)に達している試料は少なかつたため、直線回帰で近似した。

B 体重当たり投与量と見かけのクリアランスの関係

PB, VPA および CBZ の3薬物の投与量と血中濃度の回帰式は大きなY切片をもった。これは投与量を増加していったとき同じ割合で濃度が上昇していかないことによるものと考えられる。薬物の投与量と血中濃度の間に正比例の関係が存在すれば、体重当たりの投与量には関係なく ACL は一定となるはずである。しかし、3種の薬物はいずれも高投与量で ACL が大きくなる正の相関関係が存在した。PB と CBZ は先にも述べたように肝薬物代謝酵素誘導剤としてよく知られている薬物である。PB の自己代謝誘導効果 (autoinduction) についての報告は少ない。PB は肝薬物代謝酵素を誘導しても、ヒトでは PB 自身の代謝速度は変化しないという否定的な報告¹⁶⁾¹⁷⁾があるが、

実験動物では自己代謝も亢進すると報告¹⁸⁾されている。CBZ では autoinduction の存在はよく知られている^{19)~21)}が、その用量依存性についての報告は見あたらない。本研究の結果は autoinduction の用量依存性を示唆するものである。一方、VPA についても同様の現象が報告されている²²⁾²³⁾。VPA の蛋白結合率に濃度依存性があり、高濃度では結合部位の飽和がおこり非結合型の割合が増加する。結果として肝クリアランスが大きくなり濃度が低下するというものである。VPA は薬物代謝酵素に対して誘導効果をもつという報告は見あたらない。したがって、今回の VPA の ACL の用量依存性は蛋白結合率の飽和現象によるものと考えられる。

PHT は先に述べたように Michaelis-Menten 型 pharmacokinetics をとり、高投与量ではクリアランスが低下するために負の相関を示したものと考えられる。

C 年齢と体内動態の関係

年齢により抗てんかん薬の体内動態に違いのあるという欧米での報告²³⁾²⁴⁾は多くあるが、わが国の患者に関する報告²⁵⁾は少ない。本研究のデータもこれまでの報告とおおむね同様で、低年齢の患者の ACL が大きいという結果であった。一方、70歳を越えるような高齢患者のデータ数は少なく、老化の影響については検討することはできなかった。

PB は特に年齢の影響が大きく、0~5歳群と50歳以上群の ACL の間には単純計算で2.2倍の違いがみられた。成人のクリアランスは平均3.2ml/hr/kg、小児のクリアランスは8.2ml/hr/kg であると報告²⁶⁾されており、今回の結果とほぼ一致している。

VPA の年齢と ACL の関係については有意な相関はみられなかった。しかし、年齢群別に検討すると有意差がみられた。他剤併用を含めた全例での検討と VPA 単独使用群での検討を行ったが単独使用群の方の偏差が小さく年齢差が顕著であった。ACL が最大であった0~5歳群(14.0±4.5)と15~30歳群(9.3±3.1)の間では1.5倍の違いがあった。2歳未満の幼児だけを対象に年齢と ACL の関係を検討すると正の相関、すなわち加齢とともに ACL の増大がみられた。VPA の肝での代謝は cytochrome p-450 による ω 酸化²⁷⁾、peroxisome での β 酸化が関与していると報告²⁸⁾されている。また、VPA および VPA 代謝物の多くが glucuronide 抱合をうけて排泄される。新生児、乳児の VPA 体内動態に関する報告は少ないが、

Galら²⁹⁾は6名の新生児にVPAを投与したとき、平均半減期が26.4時間と成人に比べ非常に延長していると述べている。VPAのACLが成長とともに増大するという報告は見あたらず本研究がはじめてと考えられ、発達と薬物動態という観点から興味深い知見であると考えられる。

CBZも年齢とACLの間に大きなバラツキがあるものの有意な相関がみられ、若年者の方がACLが大きいたことが示された。0～5歳群のACLは最も大きく、15～30歳群とは約1.5倍の違いがみられた。また50歳以上群のACLは全群のなかで最小であった。症例数が少なく30～50歳群とは統計的有意差はなかったが、加齢と薬物代謝を考えるうえで興味深い結果であった。現在までにCBZのクリアランスと年齢についての報告は見あたらぬが、CBZ濃度一投与量比について小児の方が大きいという、本報告と同じ結果が報告²⁵⁾³⁰⁾されている。

PHTの体内動態は先にも述べたように濃度依存性であり、比較するためには各年齢群でのPHT平均濃度が同じである必要がある。5～10歳群と50歳以上群および15～30歳群と30～50歳群がおのおのほぼ同じ濃度である。5～10歳群のACLは50歳以上群に比べACLが約2倍大きく有意差を示した。15～30歳群と30～50歳群の間には有意差はなかった。5～10歳群のACLはさらに他の年齢群とも推計学上の有意差があったが、平均濃度に違いがあるため、真に差があるかは不明である。

D 各薬物の見かけのクリアランスに及ぼす併用薬物の影響

抗てんかん薬の薬物相互作用については多くの報告があるが、相互作用の定量的評価を行った報告は非常に少ない²⁵⁾。本研究では相互作用の定性的記述に加えて、影響を及ぼす薬物の投与量から影響をうける薬物のACLの変化を予測することを目的に、できる限り定量的に評価することに努めた。

PBは単独投与群の平均ACL(10.2)が最も大きく、他剤を併用するとACLが40%以上低下した。VPAの併用時、10歳以上ではPBのACLの低下(平均ACL:6.0)に対してVPAの投与量による用量依存性はみられなかった。一方、10歳未満では回帰式より用量依存性が示唆された。PBとVPAの相互作用については多くの報告がある³¹⁾。しかし投与量との関係についての報告は見あたらぬ。本研究の結果から示唆されることは、10歳以上の患者の場合、VPAの通

常投与量(10～30mg/kg/day)では40%のクリアランスの低下、いかえればPB血中濃度の40%上昇が予測される。一方、10歳以下の患者の場合、低投与量のVPAではPB濃度に大きな影響を与えず、用量を増加した場合にその影響がでてくることを意味していると考えられる。強力な薬物代謝酵素誘導剤として知られているCBZもPBのACLを低下する影響を示した。平均ACLは6.0と低下したが、CBZ投与量を増加するとPBのACLは用量依存的に大きくなることを示した。PBに対するCBZの相互作用については影響がないとするもの³²⁾、クリアランスを低下させるという報告³³⁾の両者がある。今回の研究の結果は平均的にはPBのACLを低下させたということになる。CBZが低投与量の時はPBのACLは低下するが、投与量が増加すると徐々にCBZの誘導作用があらわれ単独投与群の平均値程度までACLが上昇することを示した。CBZがPBのACLを低下させるメカニズムについては不明である。

PB併用群(13.4±4.1)で約20%の増加、CBZ併用群(15.9±6.2)、PHT併用群(15.1±4.8)はそれぞれ43%、36%の増加がみられた。すなわち、薬物代謝酵素誘導による肝クリアランスの増大効果はCBZ、PHT、PBの順に大きかった。VPAのACLとPB投与量とはよい相関を示し、CBZとは統計的には有意な相関がみられたがバラツキが大きかった。ともに用量依存的にACLは増大した。PBおよびCBZのcytochrome p-450誘導効果が誘導剤の投与量に依存して大きくなるということをヒトで示したのは本研究が初めてであると考えられる。

CBZのACLはPB投与量に用量依存的に大きくなり、前項同様、PBの用量依存的な肝薬物代謝酵素の誘導作用を示していた。

CBZに対するVPAの効果については様々な結果³⁴⁾³⁵⁾があり、確定していない。本研究では平均値としては変化がないという結果であった。しかしVPAの用量の影響を検討すると少量のVPAは阻害的に働くが、増量していくと逆に用量依存的にACLを増加させた。先に述べたPBに対するCBZの効果同様、この例も薬物相互作用が投与量により、表れる影響に変化があり、相互作用の定量的評価が必要であることを示唆していると考えられる。

PHTに対しては大きな併用効果はみられず単独投与群でも変動が大きいことより、有意な相互作用はみられなかった。

E その他

本研究では主として対象が外来通院患者であるため、患者の服薬状態の確認が十分ではないが、すでに報告のある値について多くは文献値と一致していることより、コンプライアンスの悪い例はおおむね除外できていると考えている。

本研究では見かけのクリアランスをパラメータとして用いた。真のクリアランスは濃度として平均血中濃度を用い、吸収率の補正を行う必要がある。4薬物の吸収率は0.8~1.0⁽¹⁵⁾であり、吸収がよい薬物であるといえる。しかし、薬物吸収は最も個体間変動、個体内変動の大きい因子であるため、これも変動要因であるとした。

本研究で得られた ACL から投与量を推定するためには、(1)式を変形した次式から容易に求めることができる

$$\text{Dose (mg/day)} = \text{ACL} \cdot \text{Target Level} \cdot \text{BW} \cdot 24/1000 \dots\dots\dots(2)$$

ただし Target Level は設定する目標血中濃度である。

以上まとめると、たとえばPBを投与するとき、PBの初期目標濃度を10 μ g/mlとすると(2)式より0~5歳では2.3mg/kg、15歳以上では1.0~1.2mg/kgから投与開始すればよいと考えられる。投与後薬物血中濃度を測定し必要ならば投与量を補正する。投与量を増加する際、増加量に正比例して濃度は上昇しないため血中濃度を確認する。特にPHTの場合は0.5mg/kg以下の少量ずつの増量が必要である。また、他剤に切り換えるとき、または併用をはじめるとき相互作用に注意する。PBに他剤を追加するとき、事前にPBの濃度を下げおかないと、併用によるPB濃度上昇により中毒症状が現れることがある。また、VPAでは併用によりVPA濃度が低下し症状が悪化することも考えられる。VPA自身の投与量増加によるクリアランスの増大と併用による代謝誘導のため、他剤併用時にVPA投与量を増量するとき期待する濃度上昇が得られないことが予想され、血中濃度をみながら投与量を調節することが重要であると考えられる。薬物併用時に1剤の投与量変更は他剤の濃度変化をもたらすことも考慮する必要があることを示した。

以上、抗てんかん薬の体内動態は投与量、年齢、併用薬物により複雑に影響をうけるため血中濃度値を参考に投与量を設定していくことが重要であると考ええる。

V 結 語

- 1 4種の抗てんかん薬の体重当たりの投与量と血中濃度の間には大きなバラツキがあり、薬物血中濃度測定に基づく、投与量設定が必要であることを示していた。
- 2 PB, VPA および CBZ は投与量が増すにつれて見かけのクリアランス (ACL) が大きくなった。PB および CBZ では自己誘導現象、VPA では用量依存的な蛋白非結合型の増加がおもな原因と考えられた。
- 3 4種の抗てんかん薬とも0~5歳群の平均ACLが最も大きく、加齢とともに徐々にACLが小さくなる傾向を示したが、15歳以上ではほとんど変化がなかった。
- 4 VPAのACLは0歳から2歳にかけて、発達とともに増加していくことが示された。
- 5 PBは単独投与群のACLが最も大きく、他剤を併用するとPBのACLが減少した。
- 6 VPAの代謝は他剤の併用により20~40%増加した。PB, CBZ併用では用量依存性の代謝誘導がみられた。
- 7 CBZはPB, PHTの併用によりACLが増加したが、VPAの併用では平均ACLに変化はなかった。しかし、少量のVPAの併用は阻害的に働くが、投与量の増加とともに、用量依存的にCBZのACLの亢進がみられた。

本論文の内容の一部は、第108回日本薬学会(1983年4月、東京)において発表した。

謝 辞

本研究にあたり御指導ならびに御校閲いただきました全田 浩教授に深謝いたします。また本研究に御協力頂いた信州大学病院薬剤部諸兄に心より感謝の意を表します。

文 献

- 1) Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ: Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring. 2nd ed, pp 1-330, Applied Therapeutics, Spokane, 1986
- 2) Winter ME: Basic pharmacokinetics. 2nd ed, pp 7-99, Applied Therapeutics, Spokane, 1988

- 3) Taylor WJ, Caviness MD: A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring. pp 1-76, Abbot Lob, Texas, 1986
- 4) 田村善蔵, 堀岡正義 (編): 改訂 薬物治療適正化のための薬物血中濃度測定の実際, pp 3-65, 薬業時報社, 東京, 1984
- 5) 多田昭博, 洞沢孝二, 北沢光幸, 関銀一郎, 全田 浩, 諸沢博徳, 大嶽富夫, 赤羽太郎, 寺内昭子: 抗てんかん薬, フェノバルビタール, フェニトイン, カルバマゼピンおよびバルプロ酸ナトリウムの血中濃度測定一測定方法とモニタリングについて. 信州医誌 29: 411-421, 1981
- 6) 多田昭博, 北沢光幸, 洞沢孝二, 全田 浩, 川 茂幸, 小口寿夫, 本間達二, 古田精市: ヒトにおけるデスラノシドの薬物速度論. 薬学雑誌 102: 1061-1066, 1982
- 7) 多田昭博, 北沢光幸, 全田 浩: Enzyme-linked Immunosorbent Assay による血清中ジゴキシン濃度測定. 病院薬学 9: 371-374, 1983
- 8) 多田昭博, 坪内慎二, 全田 浩, 石曾根新八, 北原修一郎, 幕内雅敏: モノクロナール抗体を用いた蛍光偏光免疫測定法による生体部分肝移植患者の全血中シクロスポリン濃度の測定とその評価. 病院薬学 18: 132-138, 1992
- 9) 多田昭博, 坪内慎二, 全田 浩, 松波英寿, 池上俊彦, 橋倉泰彦, 北原修一郎, 寺田 克, 石曾根新八, 川崎誠治, 幕内雅敏: 生体部分肝移植患者のシクロスポリン体内動態. 薬学雑誌 113: 84-93, 1993
- 10) 多田昭博, 全田 浩: Fluorescence polarization immunoassay system (TDX)による血中methotrexate濃度測定. 医学と薬学 13: 821-824, 1985
- 11) Thomson AH, Brodie MJ: Pharmacokinetic optimisation of anticonvulsant therapy. Clin Pharmacokinet 23: 216-230, 1992
- 12) Mattson RH: Selection of antiepileptic drug therapy. In: Levy RH, Dreifuss FE, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK (eds), Antiepileptic Drugs. 3rd ed, pp 103-115, Raven Press, New York, 1989
- 13) Conney AH: Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. Pharmacol Rev 19: 317-366, 1967
- 14) Levy RH, Wilensky AJ, Friel PN: Other antiepileptic drugs. In: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ (eds), Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring. 2nd ed, pp 540-569, Applied Therapeutics, Spokane, 1986
- 15) Winter ME, Tozer TN: Phenytoin. In: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ (eds), Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring. 2nd ed, pp 493-539, Applied Therapeutics, Spokane, 1986
- 16) Butler TC: The metabolic hydroxylation of phenobarbital. J Pharmacol Exp Ther 116: 326-336, 1956
- 17) Browne TR, Evans JE, Szabo GK, Evans BA, Greenblatt DJ: Studies with stable isotopes II, Phenobarbital pharmacokinetics during monotherapy. J Clin Pharmacol 25: 51-58, 1985
- 18) Kapetanovic IM, Sweeney DJ, Rapoport SI: Phenobarbital pharmacokinetics in rats as a function of age. Drug Metab Dispos 10: 586-588, 1982
- 19) Bertilsson L, Hojer B, Tybring G, Osterlor J, Rane A: Autoinduction of carbamazepine metabolism in children examined by a stable isotope technique. Clin Pharmacol Ther 27: 83-88, 1980
- 20) Gerardin AP, Abadie FV, Campestrini JA, Theobald W: Pharmacokinetics of carbamazepine in normal humans after single and repeated oral doses. J Pharmacokinet Biopharm 4: 521-535, 1976
- 21) Pitlick WH, Levy RH, Troupin AS, Green JR: Pharmacokinetic model to describe self-induced decreases in steady-state concentrations of carbamazepine. J Pharm Sci 65: 462-463, 1976
- 22) Baruzzi B, Bondo B, Bossi L, Castelli D, Gerna M, Tognoni G, Zagnoni P: Plasma levels of di-n-propylacetate and clonazepam in epileptic patients. Int J Clin Pharmacol 15: 403-408, 1977
- 23) Morselli PL, Franco-Morselli R, Bossi B: Clinical pharmacokinetics in newborns and infants: Age-

- related differences and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 5 : 485-527, 1980
- 24) Vestal RE, Wood AJJ : Influence of age and smoking on drug kinetics in man.: Studies using model compounds. *Clin Pharmacokinet* 5 : 309-319, 1980
 - 25) Yukawa E, Suzuki A, Higuchi S, Aoyama T : Influence of age and co-medication on steady-state carbamazepine serum level-dose ratios in Japanese paediatric patients. *J Clin Pharm Ther* 17 : 65-69, 1992
 - 26) Gal P, Cone MH : Phenobarbital and primidone. In: Taylor WJ, Caviness MD (eds), *A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring*, pp 237-252, Abbot Lob, Texas, 1986
 - 27) Horie S, Suga T : Enhancement of peroxisomal β -oxidation in the livers of rats and mice treated with valproic acid. *Biochem Pharmacol* 34 : 1357-1362, 1985
 - 28) Prickett KS, Baillie TA : Metabolism of valproic acid by hepatic microsomal cytochrome p-450. *Biochem Biophys Res Commun* 122 : 1166-1173, 1984
 - 29) Gal P, Oles KS, Gilman JT, Weaver R : Valproic acid efficacy toxicity and pharmacokinetics in neonates with intractable seizures. *Neurology (Minneapolis)* 38 : 467-471, 1988
 - 30) Sanchez A, Duran JA, Serrano JS : Steady-state carbamazepine plasma concentration-dose ratios in epileptic patients. *Clin Pharmacokinet* 11 : 411-414, 1986
 - 31) Kutt H : Phenobarbital, Interactions with other drugs. In : Levy RH, Dreifuss FE, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK (eds), *Antiepileptic Drugs*. 3rd ed, pp 313-327, Raven Press, New York, 1989
 - 32) Eadie MJ, Lander CM, Hooper WD, Tyrer JH : Factors influencing phenobarbitone levels in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 4 : 541-547, 1977
 - 33) Callaghan N, Feely M, Duggan F, O'Callaghan M, Seldrup J : The effect of anticonvulsant drugs which induce liver microsomal enzymes on derived and ingested phenobarbitone levels. *Acta Neurol Scand* 56 : 1-6, 1977
 - 34) Baciewicz AM : Carbamazepine drug interactions. *Ther Drug Monit* 8 : 305-317, 1986
 - 35) Pitlick WH, Levy RH : Carbamazepine. Interactions with other drugs. In : Levy RH, Dreifuss FE, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK (eds), *Antiepileptic Drugs*. 3rd ed, pp 521-531, Raven Press, New York, 1989

(4. 12. 4 受稿)