

急性脳障害のフェノバルビタール大量療法時の 血清中濃度と尿中排泄について

多田 昭博¹⁾ 洞沢 孝二¹⁾ 全田 浩¹⁾
谷崎 義生²⁾ 杉田 虔一郎²⁾

1) 信州大学医学部附属病院薬剤部

2) 信州大学医学部脳神経外科学教室

Determination of Serum Drug Level and Study on the urinary Excretion in Phenobarbital High-Dose Therapy in Cerebral Injury

Akihiro TADA¹⁾, Koji HORASAWA¹⁾, Hiroshi ZENDA¹⁾
Yoshio TANIZAKI²⁾ and Ken-ichiro SUGITA²⁾

1) Department of Pharmacy, Shinshu University Hospital

2) Department of Neurosurgery, Shinshu University School of Medicine

Phenobarbital (PB) high-dose therapy was used in five cases of serious cerebral injury. PB was administered intravenously at 4 mg/kg/hr for the first 6 hrs and 2 mg/kg/hr for the following 66 hrs. The serum levels reached 100-150 $\mu\text{g/ml}$ at 72 hrs after infusion. The PB levels of patients with renal failure were higher than those of patients with normal renal function, but elimination rates seemed to be similar in the two groups.

In this high-dose therapy, the ratio of 5-ethyl-5-*p*-hydroxyphenyl barbituric acid (*p*-OH-PB) to PB in the urine of patients with normal renal function was 0.4-0.6, while the average ratio was 1.1 in fifteen epileptic patients who were administered PB over an extended period. A good correlation was observed between PB serum levels and the ratio of *p*-OH-PB to PB in the urine of fifteen epileptic patients. *Shinshu Med. J.*, 30 : 590-596, 1982

(Received for publication June 29, 1982)

Key words : cerebral injury, phenobarbital, serum level, drug metabolizing enzyme, high performance liquid chromatography

脳障害, フェノバルビタール, 血清中濃度, 薬物代謝酵素, 高速液体クロマトグラフィー

I はじめに

Barbiturateの大量投与は低酸素状態の脳に対し保護作用, 頭蓋内圧下降作用をしめすことが以前から知られている。¹⁾⁻⁴⁾ 急性脳障害患者に対しこの効果を利用した治療法が最近報告されはじめている⁵⁾⁻¹⁰⁾。一

般の重症頭部外傷や脳障害患者の経過観察を行ううえで信頼度の高い指標となる患者の意識状態や神経的所見がこの Barbiturate の大量投与例においてはまったく隠蔽されるために, この治療法を行うにはCTなどによる検査をはじめ, 呼吸, 循環動態に対する厳重な管理が必要である。また効果に対する適切なモニタ

Table 1 Patient characteristics

No.	Sex	Age	Disease	Renal function
1	M	47	Putaminal hemorrhage	Abnormal
2	F	57	Ventricular meningioma	Normal
3	M	17	Acute subdural hematoma	Normal
4	M	8	Drowning	Abnormal
5	M	60	Cerebral infarction Normal pressure hydrocephalus	Normal

一手段が確立されていないことが本療法の臨床応用を困難にしているといわれている。そこで今回、治療指針の一助とする目的でフェノバルビタール（以下 PB と略）大量投与患者について PB の血中濃度測定を行った。また PB が薬物代謝酵素誘導剤として知られている^{11)~13)} ことより、PB 大量投与時の PB 代謝活性の変動を検討するために PB および PB の代謝物の 1 つである 5-ethyl-5-p-hydroxyphenyl barbituric acid¹⁴⁾¹⁵⁾（以下 *p*-OH-PB と略）の尿中排泄を調べた。さらに長期 PB 服用てんかん患者および PB 服用経験のない健康志願者に PB 1 回投与したときの PB、*p*-OH-PB の尿中排泄についても検討し、これら三者の比較を行った。さらに長期 PB 服用患者について血中濃度と尿中排泄率との相関関係を検討したので、これらの結果について報告する。

II 対象・方法

A 対象

昭和56年5月から10月までの5カ月間に Table 1 に示した疾患で信州大学医学部脳神経外科に入院し、ICU にて治療を受けた5例を対象とした。これらの患者は従来の一般的治療方法では意識障害回復の可能性が少ないため、本治療法が適用されたものである。

PB 長期服用例は信州大学医学部小児科、国立東松本病院小児科および相沢病院脳神経外科で治療を受けているてんかん患者のうち PB の投与量が6か月以上変動がなく、腎機能の正常な15例を対象とした。

健康人の例には、PB 服用経験のない健康成人男性（25~30才）3例を対象とした。

B 投与方法および採血、採尿方法

大量療法例は PB ナトリウム塩を、はじめの6時間は 4mg/kg/hr、その後72時間目までは 2mg/kg/hr で持続点滴静注した。採血ははじめの72時間は6時間ごとに採血し、その後は24時間ごとに採血した。採尿は1例のみ蓄尿したが他の4例は24時間目ごとのスポット尿を用いた。

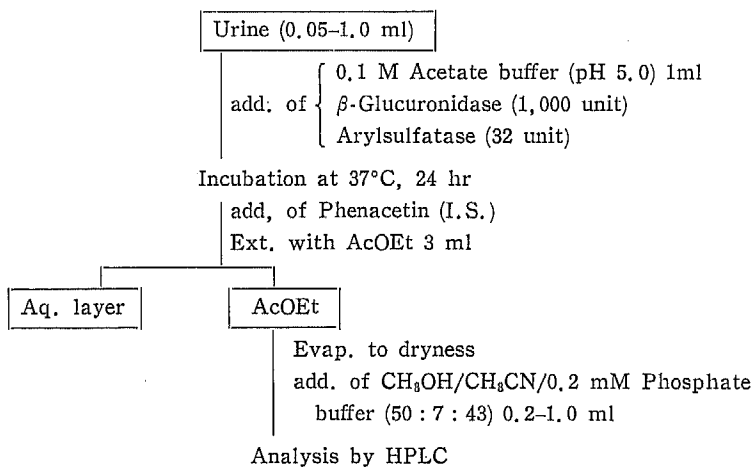


Fig. 1 Procedure for determination of phenobarbital and its metabolites in urine

長期服用例は PB 40~140 mg/day を1日2~3回分割服用している患者である。PB は血中濃度の日内変動が少ないから採血時間は限定しなかった。尿はスポット尿または24時間蓄尿を用いた。健康人の例は PB 50 mg を1回服用し、服用後48時間目まで蓄尿した。

C PB 血清中濃度測定

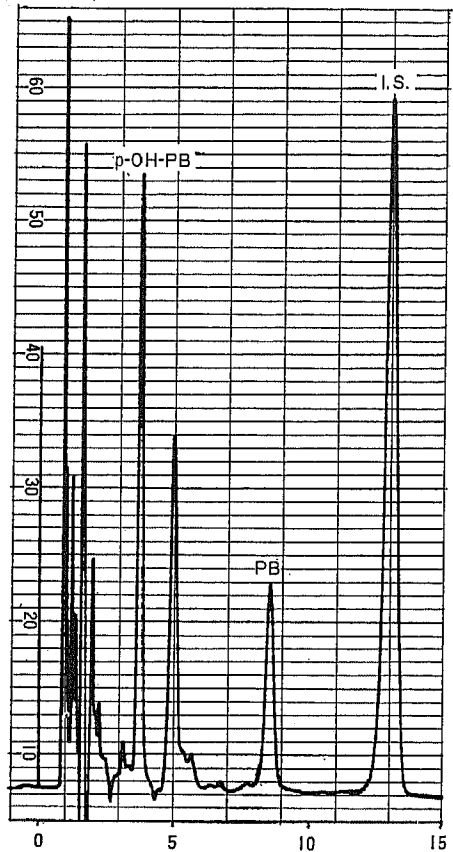
PB 血清中濃度は EMIT® アッセイで常法¹⁶⁾通り測定した。なお 50 µg/ml 以上の高濃度の場合は薬物を含まない血清で希釈して測定した。

D 尿中 PB および p-OH-PB の測定

尿中 PB, p-OH-PB の測定は高速液体クロマトグラフィー (以下 HPLC と略) で行った¹⁷⁾¹⁸⁾。前処理は Fig. 1 に示したように尿 0.05~1 ml に 0.1 M acetate buffer (pH 5.0) 1 ml を加え、さらに内部標準物質であるフェナセチンを加えたのち酢酸エチルで抽出し試料とした。p-OH-PB の glucuronide conjugate の測定は β-glucuronidase (牛肝臓由来, 和光純薬製) 1,000 unit を加え 37°C, 24時間反応したのち抽出操作を行い、得られた分析値から、無処理尿から得た p-OH-PB の分析値を差し引いた値を glucuronide conjugate の量とした。sulfate conjugate の測定は β-glucuronidase 1,000 unit, aryl sulfatase (Sigma 社製, Type H-1) 32 unit を尿に加え、同様に処理した。得られた分析値から抱合されていない p-OH-PB および p-OH-PB glucuronide conjugate の値を差し引いた値を sulfate conjugate 量とした。HPLC 分析は ODS silica のカラムを用い、Fig. 2 に記した分析条件で行った。Fig. 2 にその分析例を示した。

III 結果および考察

PB 大量投与患者 5 名の PB 血中濃度推移を Fig. 3 に示した。いずれの患者の場合も点滴静注を続ける間、PB 血中濃度は上昇を続け、投与開始後72時間で最高血中濃度 100~150 µg/ml に達した。腎機能低下患者 2 例の方が正常者 3 例に比べ、血中濃度は高い値をしめした。なお 100 µg/ml 以上の濃度では自発呼吸が消失する傾向がみられた。投与中止後の半減期は 80~120 時間で腎障害の有無による顕著な差はみられなかった。つぎに尿中 PB 濃度と p-OH-PB 濃度を分析し、その比を Fig. 4 に示した。腎機能低下患者はこの比が正常者に比べ非常に大きくなっていった。腎機能正常者の場合 p-OH-PB/PB は除々に増大するが 5~11日



Conditions
 Column ; ODS (4.6×250 mm)
 Mobile phase : 0.2 mM Phosphate buffer (pH4.6)/CH₃CN (85 : 15)
 Flow rate : 2.5 ml/min
 Detection : 220 nm
 Oven temp. : 50°C

Fig. 2 Chromatogram of phenobarbital and its metabolites in urine

後でも 0.4~0.6 であった。腎機能正常者の 1 例について尿中 PB および p-OH-PB の排泄量とその比、さらに PB 血中濃度の推移を Fig. 5 に示した。

腎機能低下患者の場合、正常者に比べ PB 血中濃度が高くなる理由として、PB 排泄が抑えられるためであるとか、分布容量が減少するとか、いくつかの原因が考えられる。今回の報告では結論づけることはできなかったが、今後さらにこの点に関し詳細に検討していくつもりである。

長期 PB 服用てんかん患者の尿中 PB および p-OH-PB 濃度分析結果を Table 2 に示した。なお

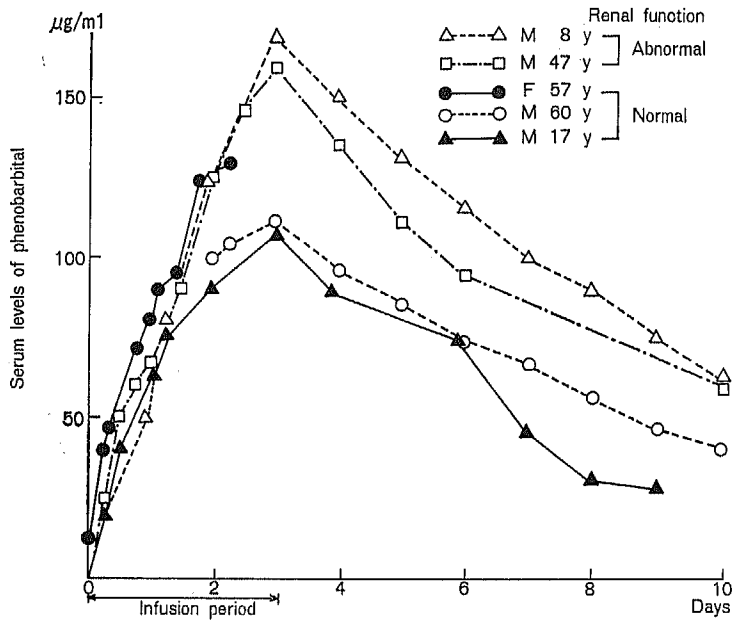


Fig. 3 Phenobarbital serum levels after high-dose intravenous administration

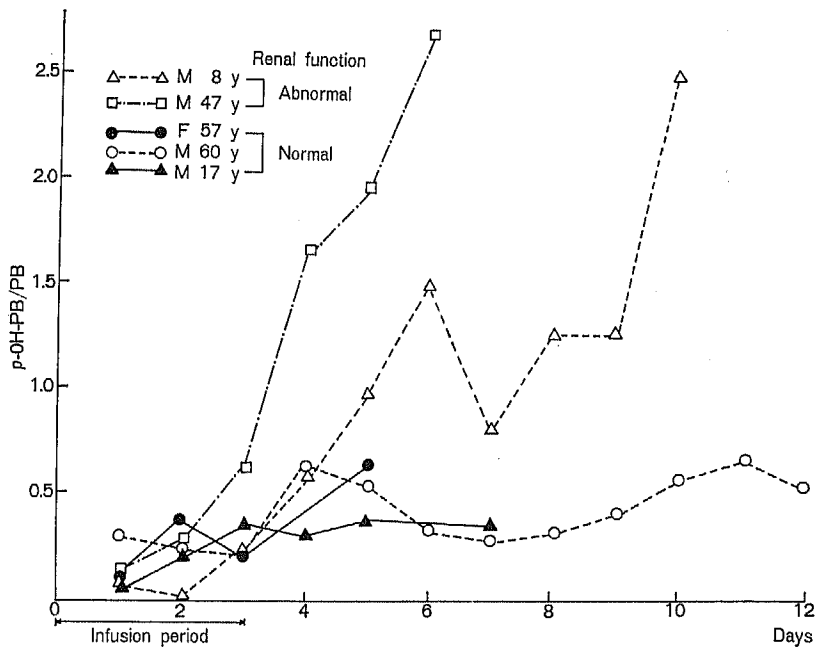


Fig. 4 Excretion ratio of *p*-OH-phenobarbital to phenobarbital in urine after phenobarbital high-dose therapy

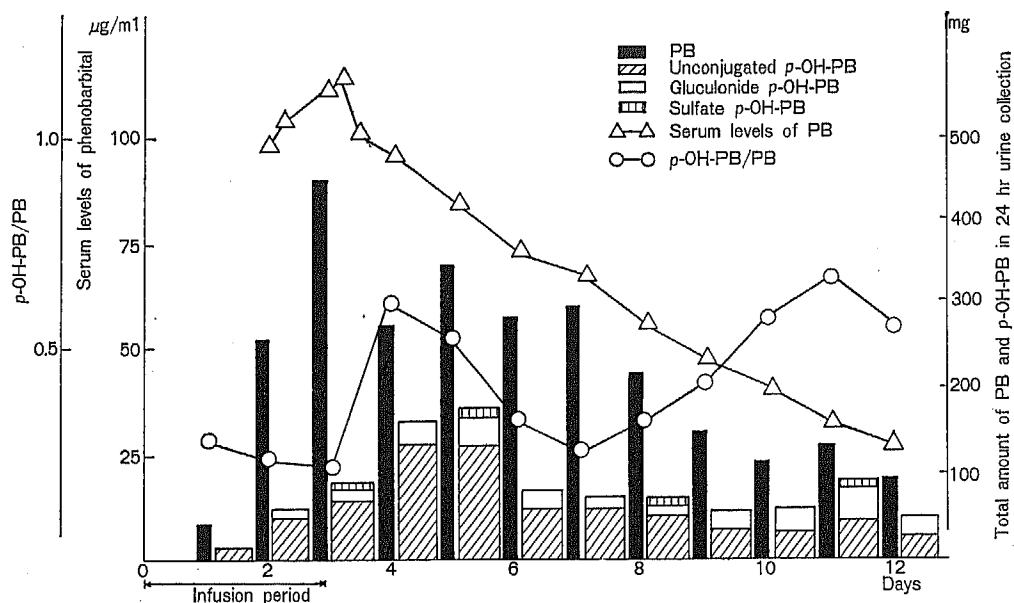


Fig. 5 Phenobarbital serum levels and excretion ratio of phenobarbital metabolites to phenobarbital in urine in patient with normal renal function

Table 2 Excretion ratio of phenobarbital metabolites to phenobarbital in urine of chronic administered epileptic patients

No.	Sex	Dose (mg/day)	PB	Total p-OH-PB	Unconjugated p-OH-PB	Glucuronide p-OH-PB	Sulfate p-OH-PB
1	F	40	100	63	50	13	0
2	F	60	100	72	43	29	0
3	M	80	100	145	85	60	0
4	M	50	100	55	33	22	0
5	F	75	100	50	40	10	0
6	F	45	100	93	56	31	6
7	M	55	100	150	79	50	21
8	M	60	100	75	42	33	0
9	F	60	100	129	97	26	6
10	M	140	100	108	75	33	0
11	F	40	100	89	38	38	13
12	F	120	100	128	94	28	6
13	M	120	100	155	103	49	3
14	M	90	100	173	98	70	5
15	M	—	100	154	100	27	27
Mean			100	110	69	35	6

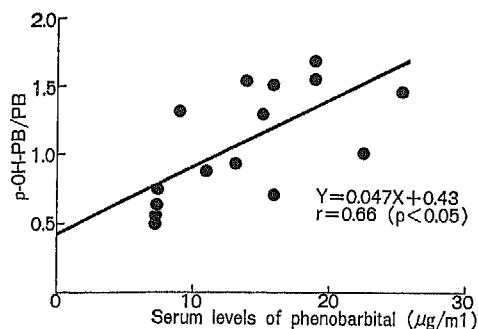


Fig. 6 Relationship between phenobarbital serum levels and ratio of *p*-OH-phenobarbital to phenobarbital

Table 中の代謝物の量は尿中 PB 濃度を100とした時の相対量である。

また PB をはじめて服用した健常人の48時間蓄尿について分析した結果、尿中 *p*-OH-PB/PB の比は0.2であった。

さらに PB 長期服用患者15名のうち5名について尿中 PB および *p*-OH-PB の24時間排泄総量を調べた結果、PB と *p*-OH-PB を合わせた1日排泄率は PB 投与量の平均41%であった。これはほかの研究者の報告した値42%¹⁹⁾、48%²⁰⁾とよく一致する。この結果は残りの約59%は尿以外の経路に排泄されるかまたは他の代謝物として排泄されることを示している²¹⁾。

つぎに PB 長期服用患者15名の PB 血中濃度と尿中 *p*-OH-PB/PB の関係を求めると Fig. 6 に示したように、PB 血中濃度と尿中 *p*-OH-PB/PB との間には有意の相関がみられた。これは PB 血中濃度が高いほど PB の代謝物である *p*-OH-PB の尿中排泄率がふ

えることを示し、長期投与例では PB 血中濃度と薬物代謝酵素誘導効果が比例する可能性があることを示唆している。一方、PB 大量投与患者のうち、腎機能正常者の尿中 *p*-OH-PB/PB は PB 投与5~12日後においても0.4~0.6と比較的低く、健常人の0.2に近い値を示した。この値は Table 2 に示した PB 長期服用患者の平均値1.1に比べて低く、さらに Fig. 6 の PB 血中濃度と尿中 *p*-OH-PB/PB との相関関係より推定される値、たとえば血中濃度が40 µg/ml とすると尿中比は約2.3となるが、Fig. 3 および4より実際は約0.4~0.6という値が観察されたにすぎない。PB の薬物代謝酵素誘導効果は PB 投与14~21日後に最大に達するという報告²²⁾もあるが、本療法の場合、PB 血中濃度が通常使用例の4~10倍高いにもかかわらず、PB の代謝酵素活性は5~12日後でも大きな誘導効果がみられなかった。

以上 PB 大量療法時の PB 血中濃度の変動、尿中代謝物の分析結果について述べたが、cytochrome P-450 の多様性²³⁾を考えると今回得た結果を他の薬物代謝へ一般化することはできないが、少なくとも本療法のように PB 血中濃度が高い場合でも5~12日間程度では、PB の消失に大きく影響を与えるほどの PB の代謝亢進はおこらないことを示すことができた。

稿を終わるにあたり、PB 長期投与患者の血中濃度測定、尿中代謝物の分析に御便宜を賜りました信州大学医学部小児科学教室、大嶽富夫、依田 哲、国立東松本病院小児科、寺内昭子、相沢病院脳神経外科、中川福夫の諸先生に感謝致します。

本論文の要旨は日本薬学会第102年会（1982年4月、大阪）で発表した。

文 献

- 1) Wright, R.L. and Ames, A. : Measurement of maximal permissible cerebral ischemia and a study of its pharmacological prolongation. *J Neurosurg*, 21 : 567-574, 1964
- 2) Wilhelm, B.J. and Arnfred, I. : Protective action of some anaesthetics against anoxia. *Acta Pharmacol (Kobenhavn)*, 22 : 93-98, 1965
- 3) Goldstein, A.Jr., Wells, B.A. and Keats, A.S. : Increased tolerance to cerebral anoxia by pentobarbital. *Arch Int Pharmacodyn*, 161 : 138-143, 1966
- 4) Pierce, E.C., Lambersten, C.J., Deutsch, S., Chase, P.E., Linde, H.W., Dripps, R.D. and Price, H.L. : Cerebral circulation and metabolism during thiopental anesthesia and hyperventilation in man. *J Clin Invest*, 41 : 1664-1671, 1962
- 5) 沢田祐介, 杉本 侃 : 急性脳障害の barbiturate 療法. *医学のあゆみ*, 110 : 663-670, 1979
- 6) 沢田祐介, 高橋道知, 杉本 寿, 大橋教良, 吉岡敏治, 杉本 侃 : 重症頭部外傷に対する barbiturate 療法 (第1報) 脳波による適応と効果判定. *脳神経*, 32 : 625-633, 1980

- 7) 矢野正実：重症頭部外傷におけるバルビタール療法に関する臨床的研究. 救急医学, 4 : 313-323, 1980
- 8) Saul, T.G. and Ducker, T.G. : Effect of intracranial pressure monitoring and aggressive treatment on mortality in severe head injury. J Neurosurg, 56 : 498-503, 1982
- 9) Selman, W.R., Spetzler, R.F., Roski, R.A., Roessmann, U., Crumrine, R. and Macko, R. : Barbiturate coma in focal cerebral ischemia. J Neurosurg, 56 : 685-690, 1982
- 10) Shapiro, K. and Marmarou, A. : Clinical applications of pressure-volume index in treatment of pediatric head injury. J Neurosurg, 56 : 819-825, 1982
- 11) Gilmann, A.G., Goodman, L.S. and Gilman, A. : The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th ed., pp.13-19, pp.355-356, Macmillan, New York, 1980
- 12) Conney, A.H. : Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. Pharmacol Rev, 19 : 317-366, 1967
- 13) Sultatos, L.G., Vesell, E.S. and Hepner, G.W. : Heterogeneous response of hepatic mixed function oxidase to chronic phenobarbital administration. Biochem Pharmacol, 28 : 849-857, 1979
- 14) Curry, A.S. : A note on a urinary metabolite of phenobarbital. J Pharm Pharmacol, 7 : 1072-1073, 1955
- 15) Butler, T.C. : The metabolic hydroxylation of phenobarbital. J Pharmacol Exp Ther, 116 : 326-336, 1956
- 16) 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. 信州医誌, 29 : 411-421, 1981
- 17) 原口宏之, 畑 実：高速液体クロマトグラフによる抗てんかん薬の微量同時測定法. 医学のあゆみ, 111 : 30-32, 1979
- 18) Dykeman, R.W. and Ecodichon, D.J. : Simultaneous determination of phenytoin, phenobarbital and their para-hydroxylated metabolites in reversed phase high-performance liquid chromatography. J Chromatogr, 162 : 104-109, 1979
- 19) Whyte, M.P. and Dekeban, A.S. : Metabolic fate of phenobarbital, a quantitative study of *p*-hydroxyphenobarbital elimination in man. Drug Metab Dispos, 5 : 63-70, 1977
- 20) Källberg, N., Agurell, S., Ericsson, Ö., Bucht, E., Jalling, B. and Boreus, L.O. : Quantitation of phenobarbital and its main metabolites in human urine. Eur J Clin Pharmacol, 9 : 161-168, 1975
- 21) Tang, B.K., Kalow, W. and Grey, A.A. : Metabolic fate of phenobarbital in man, N-glucoside formation. Drug Metab Dispos, 7 : 315-318, 1979
- 22) Breckenrige, A.M. and Orme, M.L.E. : Clinical implication of enzyme induction. Annals of the New York Academy of Science, 179 : 421-431, 1971
- 23) Lu, Y.H. and West, S.B. : Multiplicity of mammalian microsomal cytochromes P-450. Pharmacol Rev, 31 : 277-295, 1980

(57.6.29 受稿)