札幌医誌 51 (5) 407~414 (1982)

抗てんかん薬のMonitoring

— Phenytoinを中心に —

齋藤利和
札幌医科大学神経精神医学講座 (主任 高畑直彦 教授)
大鹿英世
札幌医科大学薬理学講座 (主任 田中 護 教授)

Therapeutic Drug Monitoring in Epilepsy

Toshikazu SAITO
Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical College
(Chief : Prof. N. Takahata)
Hideyo OHSHIKA
Department of Pharmacology, Sapporo Medical College
(Chief : Prof. M. Tanaka)

This review focuses on a clinical evaluation of drug monitoring in the therapy of epilepsy by antiepileptic drugs, especially phenytoin.

Monitoring the blood levels of antiepileptic drugs has increased the efficacy and safety of drug therapy in epilepsy. However, in such monitoring, frequent determinations of the blood level of the drugs and careful evaluation of the individual differences in the pharmacokinetic parameters concerning absorption, distribution, metabolism and excretion of the drug are necessary.

Most of the antiepileptic drugs are present in plasma, partly bound to protein and partly in the free (protein unbound) form. Both the clinical effect and intoxication induced by antiepileptic drugs are better correlated with the concentration of the free form rather than the total concentration of the drug in plasma. The determination of plasma, that is, the level of free form antiepileptic drugs, however, requires a large amount of blood and complicated time-consuming procedures. We described the use of saliva and tears to estimate rapidly, conveniently and noninvasively the concentration of the free form.

We also discussed the essential need for reexamination of the " therapeutic range " of antiepileptic drugs, since the " therapeutic range " depends on the severity of the epilepsy, and since, in many cases of epilepsy, especially in " mild epilepsy," a lower level of the " therapeutic range " is sufficient to achieve complete seizure control. (Received May 31, 1982 and accepted July 20, 1982)

1 はじめに

薬物療法を行うにあたって，治療効果を著明に示し，かつ副作用を発現させないための，慎重な投与量の決定が必要である．てんかん患者においては，発作抑制後10年以上経過した場合にもその抗てんかん薬の中止には慎重を期さねばならない[1]．一方，抗てんかん薬の不適当な投与量が一過性の副作用の発現につながるのみならず，不可逆的な器質障害をもたらす[2]危険性もある．したがって，てんかん患者の薬物療法にあたっては，より確実に治療効果を保ち，かつ副作用を発現させないための種々の試みが行われている[3]．

今回我々は，上記の観点に立ってphenytoin (diphenylhydantoin) を中心に抗てんかん薬の血液を

はじめとする種々の体液中濃度のmonitoringの意義と，その問題点について文献的考察を行ったので報告する．

2 血中濃度のmonitoring

2・1 血中濃度測定の意味

一般に薬物は，投与量よりもその薬物の作用部位における濃度が問題になる．即ち，抗てんかん薬において，その薬効は作用部位である脳内の濃度に依存している．したがって，血中抗てんかん薬のmonitoringには，その血中濃度が脳内濃度と相関するという前提が必要である．この点についてHoughton *et al.*[4]はtemporal lobectomyを受けた31人の慢性てんかん患者について脳内のphenytoin, phenobarbital，およびprimidone濃度を測定し，これらの薬物の脳内濃度はplasma濃度とよく相関することを示した．

しかし，Buchthal *et al.*[5]は1960年にすでにplasma濃度と薬効の間に相関があることを主張している．すなわち，彼らは12人の重篤なてんかん患者にphenytoinを3～4週にわたって投与したが，plasma levelが10 μg/mlを越えるまでは臨床的な改善が認められなかったとしている。現在，一般にphenytoinの有効plasma濃度は10～20 μg/mlであるとされているのは，こうしたことを一つの根拠にしている．

また，Lund[6]は32人のてんかん患者の治療経過観察を行い，phenytoinのplasma濃度の平均がphenytoin投与1年目，2年目，3年目で各々6.1±2.9，11.7±3.3，15.0±2.5 μg/ml（mean±SD）と上昇するにつれ，患者がgrand mal seizureを起こす1年あたりの平均回数が各々5.8，4.1，1.6回と減少していることを指摘し，phenytoinのplasma濃度のmonitoringは，generalized epileptic seizureの治療にとって有効な手段であると主張した．

以上のことから，phenytoinのplasma濃度の測定は，薬効に密接な関係をもつ脳内の濃度を間接的に測定していることとなる．

一般に薬物の投与量と血中濃度との間には直線的な関係が存在する．しかし，抗てんかん薬，特にphenytoinにおいては直線的な関係はみとめられず，繁用されているphenytoinの投与量4～6 mg/kg/dayにおいては，投与量のほんのわずかの増減によって血中濃度が著しく変動する[7,8]．したがって，投与量の調節のみで，有効濃度である10～20 μg/mlの血中濃度を長時間維持することは困難である．また，てんかんの薬物療法においては，最少の用量で完全な発作抑制を維持することが目標であるが，この効果判定には，間歇的におこる発作はあまりにも粗大な指標であり，そのために，中毒症状が出現するまで投与量を漸増してしまうことが，臨床の領域ではよくみられるのである．すでに述べたように，発作の抑制，および中毒症状の発現は，ほぼphenytoinの血中濃度に依存しており[9]，20 μg/mlを超えると眼振，30 μg/mlを超えると歩行障害，40 μg/ml以上では意識障害が出現する[10]とされている．

2・2 血中濃度に影響を与える因子

薬物の血中濃度に変動を起こす要因は，薬物の吸収，体内分布，代謝，排泄に基づいた個々の患者の薬物動態的特徴であることは論をまたないところである．

まず，吸収にかかわる要因としてphenytoinの場合，薬物の物理化学的性状があげられよう．

たとえば，phenytoinはpKa 8.3の弱酸であるが，phenytoin calciumとするとphenytoinよりも消化管からの吸収は悪くなる[11]．ところが，phenytoin sodiumの場合には，phenytoinを投与した場合よりも血中濃度が有意に高値を示す[12]ことも知られている．欧米ではNa塩が使用されているのに対して，本邦ではもっぱらphenytoinそのままの型として用いられている[13]．phenytoinの血中濃度が欧米に比べて一般的に低濃度であることも，一部はここに起因しているかもしれない．

最近，矢幅ら[14]は，通院中のてんかん患者のうち規則正しく服用している39症例を選択し，市販のphenytoin製剤Aから同一量の他の製剤Bに処方を変更し，処方変更前と変更後2週間以上の期間をおいた後との2回，phenytoin血中濃度を測定した．それによると，phenytoinの平均投与量5.1±1.0 mg/kg/dayに対し，製剤Aの血中濃度は3.7±2.1 μg/mlであり，一方，製剤Bの血中濃度は9.4±6.2 μg/mlと約2.5倍にも達した．矢幅らはこの原因を両製剤の剤型の差異（粒子径の差）に求めている．このことから彼らは，phenytoinの同一量を投与したとしても商品の種類を変更することは，発作抑制の失敗，あるいは反対に中毒の発現という不都合な結果を招きかねないとしている．

次に，phenytoinの代謝に影響を与える要因としては，まず第一に年齢による薬物の代謝率の差異が[7,15,16]あげられる．例えば，若年の小児では，年長の小児や成人に比して同じ血中濃度を得るためにより多くのphenytoinの投与を必要とする[15]．さらに同じ量のphenytoinを投与しても，80歳の患者の血中濃度は20歳代の患者のそれの2倍にも達することがある[16]．

Phenytoin代謝に影響を与えるその他の要因としては，併用薬剤によるものがある．現在phenytoin levelを上昇させる薬物としてはdisulfiram,[17] sulthiame,[18] isoniazid[19], dicumarol[20], phenyramidol[21], chloramphenicol[22], methylphenidate hydrochloride[23], sulfamethizole[24], ethosuximide[25], chlorpromazine hydrochloride[9], prochlorperazine[9], chlordiazepoxide[9], diazepam[26], propoxyphene[26]などが報告されており，逆に低下させる薬物としてはphenobarbital[27]などが報告されている．この場合のphenytoin血中濃度を上昇させる機序としては，肝におけるphenol ringのparahydroxylationの阻害[17,19~21,25]，代謝に係る酵素の生合成の阻害[19,22,23]，あるいはerythrocyte中にとり込まれたphenytoinが併用薬剤によってserum中に放出される可能性[18]が考えられている．また，低下させる機序としては肝microsomeにおける薬物代謝酵素系の誘導[27]が考えられているが，いずれもまだ不明の部分が多い．

一般に抗てんかん薬の腎からの排泄は，肝における代謝に比し血中濃度の変動に関してそれほど大きく関与しない．抗てんかん薬の多くは脂溶性が高く，そのままでは腎尿細管から再吸収されてしまい，肝で水溶性の代謝物に代謝されてはじめて腎からの排泄をうける[7]からである．

3　血液以外の体液中の phenytoin 濃度の monitoring

3·1　蛋白非結合型 phenytoin 濃度測定の必要性

Phenytoinの血中濃度が薬効と密接に関連し，治療効果と副作用の防止という観点からこの濃度測定が重要であることを述べた．しかし，血中に入ったphenytoinはその約90%は血清蛋白，主としてalbuminと結合して存在しているとされている．このことは日常の臨床において，*phenytoin*の血中濃度と治療効果あるいは中毒症状の発現との間に，必ずしも平行関係が成立しないことと関係している．

この点について1973年Booker and Darcey[28]は，phenytoinの治療効果および中毒症状の発現が，plasma中の総濃度よりも蛋白とは結合していないphenytoin，即ち遊離型phenytoin濃度と関係深いことを指摘している．この報告で興味あることは，phenytoinのplasma濃度が38 μg/m*l*にも達している患者であっても，遊離型のphenytoin濃度が2.7 μg/m*l*の場合にはなんらの中毒症状も観察されていないにもかかわらず，この症例よりplasma濃度が低いが（27 μg/m*l*），遊離型濃度としては5.7 μg/m*l*と高い値を示した症例では，horizontal nystagmus, vertical nystagmus, desmetria, slurred speechなどの多彩な中毒症状が観察されていることである．

これらのことから，遊離型のphenytoinのみが薬理学的活性を有し，[29] 蛋白結合型のphenytoinはreservoirとしての役割を果たす[30]にすぎないと考えることが出来，したがって総濃度の測定よりも遊離型のphenytoin濃度を測定することの方がより意義深いといえよう．

そこで遊離型phenytoin濃度に変化をきたす要因を考えてみると，疾病によりalbumin等血清蛋白の量的変化をきたした場合，および蛋白結合性の強い薬物を併用した場合が考えられる.[7] Hooper *et al.*[31]は97人のvolunteerについてplasma中の遊離型のphenytoinを測定したところ，phenytoinの結合率は性別，妊娠あるいは経口避妊薬の使用などによる性ホルモン環境の変動によっては変化を認めなかったものの，腎疾患，肝疾患，肝腎疾患の患者においては遊離型phenytoinの割合が高くなっているのをみとめた．これはalbuminおよびbilirubinのlevelが変動したことによるものと結論している．

腎疾患による尿毒症患者においてみられるphenytoinの蛋白結合率の低下は，血中蛋白濃度の低下と共に薬物結合蛋白の質的変化の両方に起因しているとの考え方[32,33]があったが，今なお議論のあるところである．たしかに，腎疾患患者の場合，血中albumin levelの低下が認められないにも拘らず，血中遊離型phenytoinの割合の高いことがある．この場合にはalbumin自体のphenytoin結合能の低下が推定される．ところが，Kinniburgh and Boyd[34]は，腎疾患患者の血清からalbuminを調製し，phenytoin結合能，apparent affinity constant, binding siteの数を調べたところ，*phenytoin*結合能に変化は認められず，後二者についても僅少な差異しか見いだすことができなかった．したがって，腎疾患における遊離phenytoin量の上昇が，albumin自体の結合能の低下に起因するとすることには疑問をなげかけている．また，Lunde *et al.*[29]は十数種の薬物と併用した場合について，phenytoinのplasma protein bindingに対する影響を検討し，salicylic acid, sulfafurazole, phenylbutazoneの併用がphenytoinの結合率の低下をひきおこしたと報告している．

3·2　血清以外の体液濃度測定の意義

Phenytoinの臨床効果および中毒症状の発現はplasma総濃度よりも遊離型の濃度に依存することから，遊離型phenytoin濃度の測定が必要であることを述べた．しかしながら，遊離型phenytoin濃度の測定の実

際に当ってはいくつかの問題点が存在する．

第一に血清から遊離型phenytoinを分離するには，Borga *et al.*[35]の方法をはじめ種々の方法が用いられているが，いずれも操作が複雑であり熟練を要する．

第二に遊離型phenytoinの測定に用いる血清ultra-filtrateは試料である血清の10%程度しか得ることが出来ない．したがって，遊離型phenytoinの測定には比較的大量の血液を必要とする．その上投与設計に必要なパラメーターを得るためには，数回にわたる採血が必要である．したがって，1日の採血量は極めて多量となり患者に与える苦痛は多大なものがある．特に小児においては不可能といわざるを得ない．

1974年Bochner *et al.*[36]はphenytoinの投与を受けている32人の患者の体液内phenytoin濃度を検索し，唾液内濃度と血清遊離型濃度とが一対一の相関を示すことを見いだした．その後，phenytoinおよび他の抗てんかん剤についても，その唾液内濃度が，血清内遊離型濃度と相関することを示す多くの報告がなされた[37~40]．したがって唾液内濃度をmonitoringすることは，薬理学的に活性な薬物濃度をmonitorしていることになり，臨床的な意義が大きい．また，採血による患者の負担を軽減出来る点でも優れた方法といえる．殊に，血清内遊離型phenytoin濃度を測定するのと異なり，小児においても[41,42]比較的簡単にmonitorすることが可能である．

一般に薬物の血清(血漿)内，唾液内の総濃度と夫々の遊離型濃度との間には，以下のような関係が成立する[43,44]．

For acidic drugs

$$\frac{Cs}{Cp}=\frac{1+10^{(pHs-pKa)}}{1+10^{(pHp-pKa)}}\times\frac{fp}{fs}$$

For Basic drugs

$$\frac{Cs}{Cp}=\frac{1+10^{(pKa-pHs)}}{1+10^{(pKa-pHp)}}\times\frac{fp}{fs}$$

Cs＝Concentration of drug in saliva
Cp＝Concentration of drug in plasma
pKa＝pKa of drugs
pHs＝Saliva pH
pHp＝Plasma pH
fp＝Fraction of drug unbound in plasma
fs＝Fraction of drug unbound in saliva

薬物のイオン化率の指標であるionization constant (pKa)は，それぞれの抗てんかん薬によって異なる．また血清(血漿)のpHは一般に7.4であり，個体差はきわめて小さい．したがって，pKaが血清のpHに近い薬物ほど唾液pHによって唾液内濃度は大きな影響をうける．Dvorchik and Vesell[45]によれば，pKaが8.5より大きいか，または5.5より小さい場合は唾液pHの変動によってほとんど影響をうけないとされている．phenytoin (pKa＝8.3)もほぼこの範ちゅうに入り唾液pHによる唾液内濃度の変動は少ないのに対し，phenobarbitalのようにpKaが7.2と血清pHと近い値の場合には，唾液pHの変動によって唾液内薬物濃度は大きく影響を受ける．しかしながら，実際には唾液pHの変動による値を補正することによって臨床的に充分有用であることは，兼子[46] Nishihara *et al.*[47]によって実証されている．

脳脊髄液中のphenytoinの濃度は，血漿中の遊離型phenytoinの濃度に一致している[48]．しかし薬物濃度をmonitoringする目的で脳脊髄液を採取することには極めて制約が多い．1981年Monaco *et al.*[49]は，23人のてんかん患者の涙液，唾液，脳脊髄液中のphenytoin濃度を検索した．それによると，涙液内濃度は，唾液内濃度よりも脳脊髄液内の濃度の方により密接な相関を示していた．他の抗てんかん剤についても，涙液は唾液に比しpHのバラツキが少なく[50]，phenobarbitalやcarbamazepineもphenytoin同様，唾液より涙液内濃度の方が，脳脊髄液内のそれと密接な相関を示しているという報告がみられる[51]．涙液については，血漿あるいは唾液に比べ採取できる量がきわめて少ないため，高感度の薬物測定法の開発[52]がその有用性をきめる一つのカギとなろう．

汗に含まれる抗てんかん薬の濃度と血中濃度の関係については，1978年のParnas *et al.*[53]の報告がある．彼らは，8人のてんかん患者について70℃のサウナに45分間いた時の汗中のphenytoin, phenobarbital濃度を測定した．その結果，phenytoinの汗中濃度は汗の流量に関係なく，血清の遊離型濃度と相関するが，phenobarbital濃度は汗の流量によって影響されると報告している．しかし，汗の採取はむずかしく，また，汗を用いて抗てんかん剤をmonitoringするというよりも，薬物の汗中排泄の増減によって臨床効果が影響を受けるか否かという点が臨床的にはむしろ問題であることから，汗を用いての抗てんかん剤のmonitoringは現在一般には行われていない．しかし，現在のところ，いずれもこれらに対する追試の報告がなく，今後の報告に待つところが大きい．患者に与える負担の軽減，薬理学的により高い情報が得られるという点から，血液以外の体液によるmonitoringが広く行われることが期待されるところである．

4 抗てんかん薬 monitoring の実際

実際に抗てんかん薬を投与する際の薬物投与設計にかかわる薬物動態理論については，石崎ら[54,55]をはじめ詳細な総説があるのでそれらにゆずることとし，ここでは，実際に得られた抗てんかん薬の測定値の解釈にかかわる問題を中心に述べることにする．

4･1 服薬，不服薬の問題

Gibberd *et al.*[56]は外来で phenytoin の服用指示をうけている通院患者のうち，予期しない低い血中濃度を示した者について調べたところ，そのすべての患者は指示どおりに服薬しておらず，さらに，自主的に服用量を減らしていた者が，全体の 2/3 にも達したと述べている．服薬が定期的に行われていないために，抗てんかん薬の血中濃度が低濃度を示すような患者の場合，これを知らずに増量してしまうと，急速に中毒に移行する可能性のあることは容易に予想されるところである．したがって，規則的な服薬の確認は monitoring 上で極めて重大な問題であり，出来れば第三者による「服薬の確認」をすることが望ましいと思われる．

4･2 測定時間の問題

一般に経口投与された薬物は，吸収，体内分布，代謝の過程を経て排泄される．代謝排泄により薬物の血中濃度は指数函数的に低下するが，最大濃度の半分までに減少する時間を生物学的半減期（半減期）と呼んでいる．反復投与の場合には，血中にとりこまれる量と代謝排泄される量とが平衡状態になる時点がある．このときの薬物濃度を定常状態濃度という．抗てんかん薬の治療効果は，血中－脳内濃度が定常状態に至ってはじめて持続的に確実な効果をあらわすものである．したがって，それ以前の定常状態に至っていない時点における濃度によって，その発作抑制効果を判断することは避けるべきである．抗てんかん薬の濃度が定常状態に達するまでの時間は，前述したその薬物の半減期の 5～6 倍とされている[57]．この時間は，たとえば半減期が 10 時間程度の sodium valproate では服薬開始後約 3 日で，半減期が 1 日程度の phenytoin は 6～9 日で定常状態に達する．さらに 4 日と半減期の長い phenobarbital では，定常状態に達するまで 3～4 週間を要することになる[58]．

測定時間についてのもう一つの問題は，血中薬物濃度の日内変動である．前述したように半減期の長い phenobarbital では，ほとんど日内変動がみとめられないが，半減期の短い sodium valproate や phenytoin では日内変動が認められる[59]．したがって，一旦定常状態に達したとしても，最終服薬時から試料の採取までの時間によって，測定値に変動を生ずることが予想されるので，これらのことを念頭において測定値を解釈しなければならない．

4･3 治療有効濃度について

Phenytoin の治療有効濃度は，すでに述べたように Buchthal *et al.*[5]，Lund[6]の報告の如く一般に 10～20 μg/ml とされている．Buchthal *et al.* の症例は激しいけいれん発作を持つものに対する phenytoin 初回治療例であり，Lund の症例はすくなくとも 2 ケ月に 1 度以上の大発作をおこす症例であり，phenytoin の治療開始から 3 年間追跡したものである．たしかに phenytoin 中毒症状の発現とその血中濃度との間には一定の関係があり，これを防止するためには phenytoin 血中濃度が 20 μg/ml，遊離型 phenytoin 濃度として 2 μg/ml をこえることがないように monitoring を行わなければならない．しかしながら，効果の出現する phenytoin の血中最低濃度，すなわち治療有効濃度の下限に関していくつかの問題点がある．発作頻度の低いてんかん患者，または治療開始後数年を経過した，いわゆる慢性化した患者に 10～20 μg/ml という有効濃度を適用することについては，検討が必要と思われる．我々は，1 年に 1～2 度しか大発作を起こさない 14 歳の症例を経験したが，この場合血中 phenytoin 濃度が 3～5 μg/ml であっても発作は完全に抑制されたのである．また，治療開始数年を経た症例では，上記の有効濃度以下でも発作が完全に抑制される症例の多いことも，臨床的にはしばしば経験されることである．

Schmidt and Janz[60]は 173 名の全汎性および部分性のけいれん発作に対する治療にあたって，phenytoin あるいは phenobarbital を投与し，それらの治療効果と，それぞれの血中濃度との関係を，①初期有効濃度 (initial therapeutic concentration)：およそ 16 カ月の観察期間中に発作が全く出現しない状態にまで改善されたものの血中濃度，②効果維持濃度（therapeutic maintenance concentration)：観察期間の前に既に発作が完全に抑制されたものの血中濃度，③効果不良濃度（subtherapeutic concentration)：観察期間中に発作が完全には抑制されなかったものの血中濃度，と三つのカテゴリーに分けた．その結果によると，phenytoin, phenobarbital の初期有効濃度はそれぞれ 16.06 ± 5.68，39.53 ± 15.86 μg/ml であり，効果維持濃度はそれぞれ 7.84 ± 5.45，25.22 ± 12.70 μg/ml および効果不良濃度は 12.78 ± 7.89，31.89 ± 16.77 μg/ml であった．即ち phenytoin および phenobarbital と

もに初期有効濃度以下の血中レベルでは発作の完全抑制は認められないが，一度完全に抑制のおこったあとでは，より低濃度の薬物で十分に発作の抑制を維持出来ることを示している．このように同一患者においても有効濃度の変化が見られるが，これはおそらく治療経過にしたがっててんかん病態に変化がおこっているからであろうと結論している．

以上，phenytoin の投与を行う場合に患者すべてについて，従来提唱されてきた治療有効濃度，即ち，10～20 μg/ml の血中濃度を保つことを唯一の目標として，投与を反復することには種々の問題点があることを述べた．

てんかんの病因，病態の複雑なことから，完全な用量規準を設けることは困難であるが，実際には，下記のように

てんかん病態の強度（発作頻度）
- Ⅰ：初期有効濃度 ⟶ 効果維持濃度
- Ⅱ：初期有効濃度 ⟶ 効果維持濃度
- n：初期有効濃度 ⟶ 効果維持濃度

発作頻度を勘案し，それぞれの強度のてんかんについて，初期有効濃度，および効果維持濃度を定めることも一方法と思われる．しかしながら，本邦においても欧米においても，こうした観点からの報告はほとんどみられないのが現状であり，今後こうした視点にたったデーターの蓄積が期待される．

謝　辞

稿を終えるにあたり，ご指導，ご校閲をいただいた高畑直彦教授，田中護教授に深謝いたします．

文　献

1. 福島　裕，小林弘明，本間博彰： 抗てんかん薬治療中止の問題．長期発作抑制後の発作再発例による考察． 精神医学 **23,** 279-285 (1980).
2. 門馬好道，高松幸作，小笠原　暹，木村英一，高橋武久： 慢性 Diphenylhydantoin 中毒の 1 剖検例 臨床精神医学 **8,** 1335-1342 (1979).
3. 和田豊次： 治療，臨床てんかん学．355-452，金原出版 東京 (1975).
4. Houghton, G. W., Richens, A., Toseland, P. A., Davidson, S. and Falconer, MA. A: Brain Concentrations of Phenytoin, Phenobarbitone and Primidone in Epileptic Patients. Eur. J. Clin. Pharmacol. **9,** 73-78 (1975).
5. Buchthal, F., Svensmark, O. and Schiller, P. J.: Clinical and Electroencephalographic Correlations with Serum·Levels of Diphenylhydantoin. Arch. Neurol. **2,** 624-630 (1960).
6. Lund, L.: Anticonvulsant Effect of Diphenylhydantoin Relative to Plasma Levels. Arch. Neurol. **31,** 289-294 (1974).
7. Richens, A.: Clinical Pharmacology and Medical Treatment. In: Laidlow, J. and Richens, A.: A Handbook of Epilepsy 185-247, Churchill Livingstone, Edinburgh, London and New York (1976).
8. 西原カズヨ，斉藤侑也，中川富士雄，本多　裕，鈴木徳治： phenytoin の投与量と血漿中濃度との関係および phenobarbital 併用の影響． 医学のあゆみ **103,** 810-812 (1977).
9. Kutt, H. and McDowell, F.: Management of Epilepsy with Diphenylhydantoin Sodium. Dosage Regulation for Problem Patients. JAMA **203,** 969-972 (1968).
10. Kutt, H. and Penry, J. K.: Usefulness of Blood Levels of Antiepileptic Drugs. Arch. Neurol. **31,** 283-288 (1974).
11. Rambeck, B., Boenigk, H. E. and Stenzel, E.: Bioavailability of Three Phenytoin Preparations in Healthy Subjects and in Epileptics. Eur. J. Clin. Pharmacol. **12,** 285-290 (1977).
12. Lund, L.: Clinical Significance of Genetic Inequivalence of Three Different Pharmaceutical Preparations of Phenytoin. Eur. J. Clin. Pharmacol. **7,** 119-124 (1974).
13. 三浦寿男： 抗てんかん薬 Diphenylhydantoin の発達薬理学的検討． Pure Chemicals "Daiichi" **8,** 21-32 (1977).
14. 矢幅義男，小畑信彦，肥田野文夫，堀　浩，海野勝男： 市販の phenytoin 2 製剤間における Bioavailability の差異について， 精神経誌 **83,** 582-596 (1981).
15. Nolte, R. and Brügmann, G.: Problems in Controlled Anticonvulsive Treatment with Phenytoin in Children. I. In: Schneider, H. et al.: Clinical Pharmacology of Antiepileptic Drugs. 70-78, Springer-Verlag, Berlin (1975).
16. Houghton, G. W. and Richens. A.: Effect of Age, Height, Weight and Sex on Serum Concentration in Epileptic Patients. Br. J. Clin. Pharmacol. **2,** 251-256 (1975).
17. Olesen, O. V.: Disulfiramum (antabuse) as Inhibitor of Phenytoin Metabolism. Acta Pharmacol. Toxicol. **24,** 317-322 (1966).
18. Olesen, O. V. and Jensen, O. N.: Drug-Interaction between Sulthiame (Ospolot®) and Phenytoin in the Treatment of Epilepsy. Dan. Med. Bull. **16,** 154-158 (1969).
19. Kutt, H., Brennan, R., Dehejia, H. and Verebely,

K.: Diphenylhydantoin Intoxication.: A Complication of Isoniazid Therapy. Am. Rev. Respir. Dis. **101,** 377-384 (1970).

20. Hansen, J. M., Kristensen, M., Skovsted, L. and Christensen, L. K.: Dicoumarol-Induced Diphenylhydantoin Intoxication. Lancet **2,** 265-266 (1966).
21. Solomon, H. M. and Schrogie, J. J.: The Effect of Phenyramidol on the Metabolism of Diphenylhydantoin. Clin. Pharmacol. Ther. **8,** 554-556 (1967).
22. Christensen, L. K. and Skovsted, L.: Inhibition of Drug Metabolism by Chloramphenicol. Lancet **2,** 1397-1399 (1969).
23. Garrettson, L. K., Perel, J. M. and Dayton, P. G.: Methylphenidate Interaction with both Anticonvulsants and Ethyl Biscoumacetate. JAMA **207,** 2053-2056 (1969).
24. Siersbaek-Nielsen, K., Hansen, J. M., Skovsted, L., Lumholtz, B. and Kampmann, J.: Sulfamethizole-Induced Inhibition of Diphenylhydantoin and Tolbutamide Metabolism in Man. Clin. Pharmacol. Ther. **14,** 148 (1973).
25. Frantzen, E., Hansen, J. M., Hansen, O. E. and Kristensen, M.: Phenytoin (Dilantin®) Intoxication. Acta Neurol. Scand. **43,** 440-446 (1967).
26. Kutt, H.: Biochemical and Genetic Factors Regulating Dilantin Metabolism in Man. Ann. N. Y. Acad. Sci. **179,** 704-722 (1971).
27. Cucinell, S. A., Conney, A. H., Sansur, M. and Burns, J. J.: Drug Interactions in Man. I. Lowering Effect of Phenobarbital on Plasma Levels of Bishydroxycoumarin (Dicumarol) and Diphenylhydantoin (Dilantin). Clin. Pharmacol. Ther. **6,** 420-429 (1965).
28. Booker, H. E. and Darcey, B.: Serum Concentrations of Free Diphenylhydantoin and their Relationship to Clinical Intoxication. Epilepsia **14,** 177-184 (1973).
29. Lunde, P. K. M., Rane, A., Yaffe, S. J., Lund, L. and Sjöqvist, F.: Plasma Protein Binding of Diphenylhydantoin in Man. Clin. Pharmacol. Ther. **11,** 846-855 (1970).
30. Viukari, N. M. A. and Tammisto, P.: Diphenylhydantoin as an Anticonvulsant: protein Binding and Fluctuation of the Serum an Cerebrospinal Fluid Levels in Forty Mentally Subnormal Epileptics. J. Ment. Defic. Res. **13,** 235-244 (1969).
31. Hooper, W. D., Bochner, F., Eadie, M. J. and Tyrer, J. H.: Plasma Protein Binding of Diphenylhydatoin.: Effect of Sex Hormones, Renal and Hepatic Disease. Clin. Pharmacol. Ther. **15,** 276-282 (1974).
32. Reidenberg, M. M., Odar-Cederlöf, I., Von Bahr, C., Borga, O. and Sjöqvist, F.: Protein binding of diphenylhydantoin and desmethylimipramine in plasma from patients with poor renal function. N. Engl. J. Med. **285,** 264-267 (1971).
33. Shoeman, D. W., Benjamin, D. M. and Azarnoff, D. L.: The alteration of plasma proteins in uremia as reflected in the ability to bind diphenylhydantoin. Ann. N. Y. Acad. Sci. **226,** 127-130 (1973).
34. Kinniburgh, D. W. and Boyd, N. D.: Phenytoin Binding to Partially Purified Albumin in Renal Disease. Clin. Pharmacol. Ther. **29,** 203-210 (1981).
35. Borga, O., Azarnoff, D. L., Forshell, G. P. and Sjöqvist, F.: Plasma Protein Binding of Tricyclic Antidepressants in Man. Biochem. Pharmacol. **18,** 2135-2143 (1970).
36. Bochner, F., Hooper, W. D., Sutherland, J. W., Eadie, M. J. and Tyrer, J. H.: Diphenylhydantoin Concentrations in Saliva. Arch. Neurol. **31,** 57-59 (1974).
37. Horning, M. G., Brown, L., Nowlin, J., Lertratanangkoon, K., Kellaway, P. and Zion, T. E.: Use of Saliva in Therapeutic Drug Monitoring. Clin. Chem. **23,** 157-164 (1977).
38. Paxton, J. W., Rowell, F. J., Ratcliffe, J. G., Lambie, D. G., Nanda, R., Melville, I. D. and Johnson, R. H.: Salivary Phenytoin Radioimmunoassay. Eur. J. Clin. Pharmacol. **11,** 71-74 (1977).
39. Paxton, J. W., Whiting, B. and Stephen, K. W.: Phenytoin Concentrations in Mixed, Parotid and Submandibular Saliva and Serum Measured by Radioimmunoassay. Br. J. Clin. Pharmacol. **4,** 185-191 (1977).
40. Anavekar, S. N., Saunders, R. H., Wardell, W. M., Shoulson, I., Emmings, F. G., Cook, C. E. and Gringeri, A. J.: Parotid and Whole Saliva in the Prediction of Serum Total and Free Phenytoin Concentrations. Clin. Pharmacol. Ther. **24,** 629-637 (1978).
41. Bartels, H., Oldigs, H. -D. and Günther, E.: Use of Saliva in Monitoring Carbamazepine Medication in Epileptic Children. Eur. J. Pediatr. **126,** 37-44 (1977).
42. Brügmann, G., Kleinau, E., Nolte, R. and Petruch, F.: Comparison of Phenytoin Deter-

minations in Plasma, Plasma Dialysate and Saliva for Control of Antiepileptic Therapy in Children. Klin. Wochenschr. **57,** 93-94 (1979).

43. Danhof, M. and Breimer, D. D.: Therapeutic Drug Monitoring in Saliva. Clin. Pharmacokinet. **3,** 39-57 (1978).
44. Mucklow, J. C., Bending, M. R., Kahn, G. C. and Dollery, C. T.: Drug Concentration in Saliva. Clin. Pharmacol. Ther. **24,** 563-570 (1978).
45. Dvorchik B. H. and Vesell, E. S.: Pharmacokinetic Interpretation of Data Gathered during Therapeutic Drug Monitoring. Clin. Chem. **22,** 868-878 (1976).
46. 兼子　直：抗てんかん剤の体液内濃度　第2報：血清蛋白非結合型，髄液内，唾液内濃度について．精神経誌 **80,** 29-42 (1978).
47. Nishihara, K., Uchino, K., Saitoh, Y., Honda, Y., Nakagawa, F. and Tamura, Z,: Estimation of Plasma Unbound Phenobarbital Concentration by Using Mixed Saliva. Epilepsia **20,** 37-45 (1979).
48. Lund, L., Berlin, A. and Lunde, P. K. M.: Plasma protein binding of diphenylhydantoin in patients with epilepsy. Agreement between the unbound fraction in plasma and the concentration in the cerebrospinal fluid. Clin. Pharmacol. Ther. **13,** 196-200 (1972).
49. Monaco, F., Piredda, S., Mastropaolo, C., Tondi, M. and Mutani, R.: Diphenylhydantoin and Primidone in Tears. Epilepsia **22,** 185-188 (1981).
50. Tondi, M. Mutani, R. Mastropaolo, C. and Monaco, F.: Greater Reliability of Tears Versus Saliva Anticonvulsant Levels. Ann. Neurol. **4,** 154-1 (1978).
51. Monaco, F. Mutani, R., Mastropaolo, C. and Tondi, M.: Tears as the Best Practical Indicator of the Unbound Fractiton of an Anticonvulsant Drug. Epilepsia **20,** 705-710 (1979).
52. 布施昌孝，上野由美子，福島豁行，斎藤利和，白坂知信，湯浅博夫，高畑直彦：Competitive Enzyme Immunoassay法による抗てんかん剤のMonitoringについて．病院薬学　投稿中
53. Parnas, J. Flachs, H., Gram, L. and Würtz-Jϕrgensen, A.: Excretion of Antiepileptic Drugs in Sweat. Acta Neurol. Scand. **58,** 197-204 (1978).
54. 石崎高志，千葉　寛，間々田久美子，吉岡真澄：抗てんかん剤の臨床薬物動態(clinical pharmacokinetics)とその治療計画(dosage regimen calculation)への応用．臨床精神医学 **7,** 283-298 (1978).
55. 石崎高志，斉藤幹郎：Pharmacokineticsの基礎と最近の動向．神経精神薬理 **2,** 437-454 (1980).
56. Gibberd, F. B., Dunne, J. F., Handley, A. J. and Hazleman, B. L.: Supervision of Epileptic Patients Taking Phenytoin. Br. Med. J. **1,** 147-149 (1970).
57. 清野昌一：抗てんかん薬血中濃度測定の治療的意義．臨床精神医学 **7,** 269-281 (1978).
58. 宮本侃治，清野昌一，池田佳子：抗てんかん薬の意味のある測定値とその精度．臨床精神医学 **7,** 301-308 (1978).
59. 風祭　元，菅野　道，花田耕一，西原カズヨ：てんかん入院患者におけるDiphenylhydantoinおよびPhenobarbital血清濃度とその日内変動．精神医学 **21,** 251-260 (1979).
60. Schmidt, D. and Janz, D: Therapeutic Plasma Concentrations of Phenytoin and Phenobarbital. In: Gardner-Thorpe, C., Janz, D., Meinardi, H. and Pippenger, C.: Antiepileptic Drug Monitoring., 214-225, Pitman Medical, London (1977).

別刷請求先：
(〒064) 札幌市中央区南8条西26丁目
札幌医科大学神経精神医学講座　斉藤利和