

Rapid saturation method of phenytoin in the treatment of status epilepticus : A pharmacokinetic study

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/3790

Status Epilepticus の Phenytoin 急速飽和治療 —薬物速度論的研究—

Rapid Saturation Method of Phenytoin in the Treatment of Status Epilepticus: A Pharmacokinetic Study

倉 田 孝 一* 木 戸 日出喜 伊 藤 達 彦
小 林 克 治 山 口 成 良 松 原 六 郎**
市 村 藤 雄*** 横 川 弘 一 山 名 月 中

要旨: status epilepticus の phenytoin (PHT) 急速飽和治療について、3症例を対象とした薬物速度論的検討を行った。治療目標濃度を $15\sim 20\text{ }\mu\text{g/ml}$ として治療を開始した。最初血漿中濃度を段階的に上昇させ、2例では5日間および10日間所定の濃度を維持した後、PHT 投与を中止した。他の1例は継続投与を行った。臨床効果としては3例で著効がみられた。心臓血管系に対する障害は全例でみられなかったが、1例で choreoathetosis が出現した。今回の検討から以下の投与法が最も妥当と思われた。最初 PHT を 10 mg/kg , 15 mg/分 で静脈内投与し、2時間後に 5 mg/kg , 7.7 mg/分 を静脈内再投与する。その後、7時間以降については薬物速度論的投与計画に従って静脈内ないし経口投与を行う。

てんかん研究 1984; 2: 58-66

Key Words: rapid saturation, phenytoin, status epilepticus, pharmacokinetics.

はじめに

phenytoin sodium は diazepam と並んで status epilepticus の治療に一般的に用いられている。しかし、その静脈内大量投与の優れた臨床効果とともに、重篤な副作用も報告されている^{2-4, 11, 16, 17)}。したがって、投与量、投与速度などについて検討されているが、薬物速度論的手法に基づいた研究は乏しい。また、大量静脈内投与後の維持療

法についても報告されていない。

われわれはすでに薬物速度論的手法を用いた status epilepticus の phenytoin (以下 PHT と略) 治療の1例を報告したが⁶⁾、今回はさらに3症例を追加し、初期投与および維持療法について検討したので報告する。

* 金沢大学医学部神経精神医学教室
[〒920 金沢市宝町 13-1]

** 福井医科大学神経精神医学教室

*** 金沢大学医学部附属病院薬剤部

Kouichi Kurata*, Hideki Kido, Tatsuhiko Ito, Katsuji Kobayashi, Nariyoshi Yamaguchi, Rokuro Matsubara**, Fujio Ichimura***, Koichi Yokogawa, Tsukinaka Yamana

* Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University

** Department of Neurology and Psychiatry, Fukui Medical School

*** Hospital Pharmacy, Kanazawa University

1984年2月16日受理

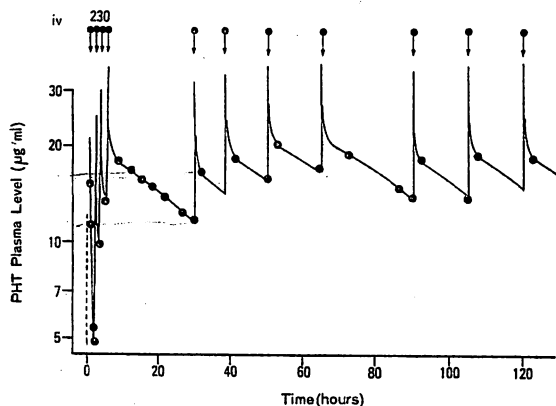


Fig. 1-A Plasma concentration of PHT as a function of time in case K.Y., 24 yrs.

● observed values, — calculated curve

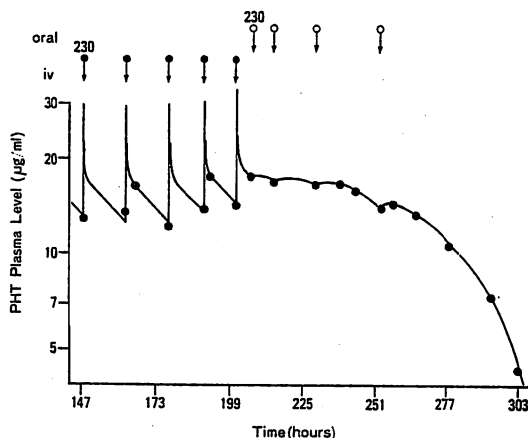


Fig. 1-B Plasma concentration of PHT as a function of time in case K.Y., 24 yrs.

● observed values, — calculated curve

I. 対象および方法

1. PHT の血漿中濃度測定, 薬物速度論的 parameter の算出および試薬

PHT 濃度は高速液体クロマトグラフィー法にて測定した。薬物速度論的モデルとしては、静脈内投与時は 2-compartment open model で経口投与に切り換えた時点以降からは 1-compartment open model を用いた。測定法, 計算方法および試薬の詳細はすでに報告した⁶⁾。

2. 対 象

対象は 3 症例であり、全例 status epilepticus の治療のため PHT 急速飽和法を行った。詳細は後述する。

3. PHT の静脈内投与

静脈内留置カテーテルを置き、生食を点滴しながら三方活栓を操作して、PHT-Na と生食を交互に 15~20 回に分割投与した。投与時間は症例 K.Y. では 0~2 日間は 10 分間でそれ以降は 30 分間、他の 2 例はすべて 30 分間とした。PHT 投与後任意の時間にへば採血 1.0 ml を行い、濃度測定後随時投与計画を実行した。

II. 結 果

症例の詳細と PHT 急速飽和法前後臨床発作について記すと以下のである。

1. 症例 K.Y.: 24 歳, 女性, 体重 50 kg.

家族歴, 既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和 57 年 10 月 18 日感冒様症状とともに精神症状が出現し、10 月 21 日某病院に入院した。10 月 22 日より generalized tonic-clonic convulsion (以下 GTC と略) が頻発するため、金沢大学医学部附属病院神経科精神科 (以下当科とする) に転院した。

入院時現在症および検査成績: 意識状態は semi-coma であり、脳波では 5-7 Hz θ リズム優位で、時に棘徐波複合を認め、CT では脳浮腫の所見がみられた。脳脊髄液の細胞数は 98/3 と増加し、脳炎が疑われた。

入院後経過: 入院後、diazepam (以下 DZP と略)、phenobarbital (以下 PB と略) などが投与されたが、GTC は完全に抑制されず、1 日数回認められた。意識状態、呼吸不全は悪化し、10 月 26 日より respirator が必要となった。10 月 27 日 15 時頃より GTC に替わって右顔面を中心とした focal motor seizure が 5~10 秒の持続で継続的に出現するようになり、10 月 28 日 15 時まで DZP 総量 60 mg が静脈内投与された。18 時より PHT 急速飽和法を開始した。昭和 58 年 6 月 25 日退院後外来通院中であるが、軽い人格変化とパーキンソン症状を残している。

PHT 急速飽和法 (Fig. 1-A, Fig. 1-B): 治療当初 PHT 230 mg (PHT-Na として 250 mg) を 10 分間で静脈内投与し、その後 100 分間隔で同量を計 4 回、5 時間に総量 920 mg を静脈内投与して、 β 相での血漿中濃度が 19.0 $\mu\text{g/ml}$ を越えたと考えられる時点が

ら、血漿中濃度を24時間モニターした。その後、 β 相の PHT 濃度を $15\sim 20\ \mu\text{g/ml}$ に保つように、PHT 230 mg を15~17時間間隔で投与した。Fig. 1-A に PHT 血漿中濃度の実測値およびシミュレーションした濃度の推移を示した。

臨床的には治療開始4時間後、時々眼をあげ、24時間頃には口命に反応するようになった。PHT 投与後、発作は全くみられず、PHT 静脈投与中、脈拍・血圧に異常はなかった。なお、本例では PHT 誘発性と思われる choreo-athetosis が PHT 投与開始後24時間頃より出現し、5日目より増悪したため PHT 投与を10日目に中止した。その間の PHT 濃度推移を Fig. 1-B に示した。

2. 症例 Y.Y.: 42歳, 女性, 体重 47 kg.

家族歴: 同胞7人の第6子であるが、姉の1人が同様の状態で死亡。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和56年頃より徐々に痴呆、歩行障害、言語障害出現し、昭和57年4月20日より同年9月8日まで当科にて入院精査をうけた。退院後某病院に転院したが、昭和57年12月左半身の hemiconvulsion が出現した後、徐々に全身状態が不良となったため、昭和58年1月6日当科に再入院した。

入院時現在症および検査成績: 自発語、自発運動なく強迫泣、嚥下障害、尿失禁がみられ臥床状態であった。CT では脳萎縮と透明中隔嚢胞がみられ、脳波では6-7Hz θ リズムが全誘導に出現していた。終夜睡眠脳波では閉塞性の睡眠時無呼吸が頻発していた。

入院後経過: 入院後、肺炎を合併し全身状態は徐々に悪化した。昭和58年2月24日、左半身の tonic-clonic convulsion が1分間の持続をもって絶え間なく出現し、一時は GTC に移行した。発作出現後2時間中に DZP 20 mg を静脈内投与したが全く効果なく、呼吸不全が増強するため PHT 急速飽和法を行った。その際、脳波、心電図、脈拍、血圧をモニターして安全を期した。PHT 投与後発作はほぼ抑制されたが、3月14日より経管栄養不能となり、3月25日死亡した。剖検により白質変性症と診断された。

PHT 急速飽和法 (Fig. 2): 当初 PHT 460 mg を30分間で静脈内投与した後、2時間後に 230 mg を再投与した。 $15\sim 20\ \mu\text{g/ml}$ の濃度を得るために、10時間後に PHT 230 mg を追加し、17時間後に PHT 250 mg 経口投与を開始した。この際、吸収率 (F) を0.85と見積り投与した。しかし、46時間までの実測値

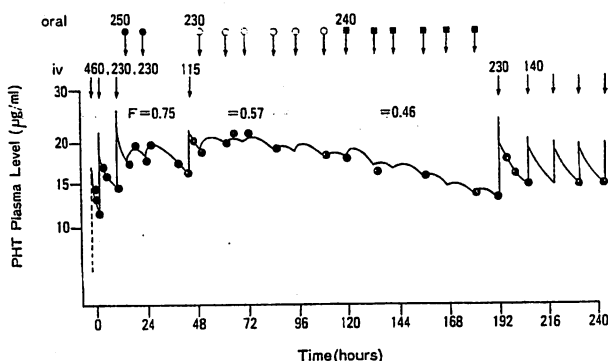


Fig. 2 Plasma concentration of PHT as a function of time in case Y.Y., 42 yrs.

● observed values, — calculated curve

から求められた F は 0.75 であった。その後、PHT 濃度を一定に保つように1日2回の投与の間隔で、PHT 経口投与量を 230, 240 mg と変化させたが、吸収率は徐々に低下し、0~2日0.75, 2~5日0.57, 5~8日0.46を示した。8日目の朝服薬前の PHT 濃度が $13.9\ \mu\text{g/ml}$ となったので、静脈内投与を再開した。最終的には PHT 140 mg を12時間間隔で投与した。血漿中濃度の詳細は Fig. 2 で示した。

PHT 濃度と臨床効果については以下のものであった。1回目 PHT 460 mg 投与終了10分後に GTC および左半身の hemiconvulsion は消失したが、左顔面、左上肢の focal motor seizure は減少しながらも残存した。Fig. 3-A および Fig. 3-B に PHT 投与前と10分後の脳波記録を示した。第2回終了後 focal motor seizure は30分間に1回程度となり、10時間後には意識はかなり清明となった。治療開始2日目に hemiconvulsion が再燃し、PHT 115 mg 静脈内投与を追加し、血漿中濃度を $20\ \mu\text{g/ml}$ の高値を維持するようにしたところ、発作は全く消失した。しかし、8日目 PHT 濃度が $13.9\ \mu\text{g/ml}$ となり hemiconvulsion, 左上肢、顔面の発作が再燃したため静脈内投与を再開した。以後、静脈内投与直前に顔面、左上肢の motor seizure がみられる以外、ほぼ発作は抑制された。

3. 症例 H.M.: 33歳, 女性, 体重 45 kg.

家族歴, 既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和47年頃、右上肢の myoclonic jerk, 右半側視野の尖鋭性発作を認めたが、自然寛解した。昭和49年頃より右下肢の不全麻痺、視力低下、聴力低下、myoclonic jerk, 昭和50年に GTC を認め、昭和



Fig. 3-A Electroencephalographic recording before PHT treatment in case Y.Y., 42 yrs.

Abbreviation: MT; microtremor in light hand

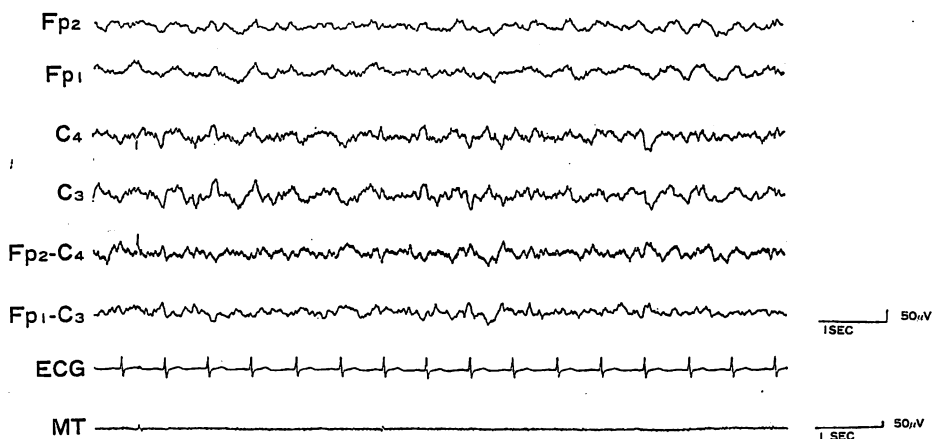


Fig. 3-B Electroencephalographic recording 10 minutes after intravenous injection of 500 mg of PHT-Na in case Y.Y., 42 yrs.

50年1月より同年7月まで当科に入院精査をうけた。脳波に4-5 Hz θ リズム, c.p.o 誘導に棘波放電を認め、眼底検査にて atrophie nervi optici を指摘され、多発性硬化症と診断された。

昭和50年10月某病院に入院し、今回の再入院まで治療をうけていた。抗てんかん剤としては carbamazepine 400 mg を1日分3で服用し、時に顔面の twitching を認めていた。昭和58年5月4日より左上肢の myoclonic jerk が時々みられ、5月9日より右上肢の myoclonic jerk, GTC が頻発して status epilepticus の状態となった。GTC は顔面、左上肢より始まり secondarily generalized seizure の形をとり、5月10

日には GTC は1時間に15~20回認められた。その間、DZP, PB の投与をうけているが、効果は一時的なものであった。5月11日 PHT を2回静脈内投与後即日当科に転院した。

入院時現在症および検査成績：昏睡状態であり、左面の focal motor seizure が間歇的にみられた。CT 検査では右側頭、頭頂部に広汎な低吸収域がみられた。

入院後経過：PHT 急速飽和法により GTC は抑制されたが、focal motor seizure は完全に消失せず、5日後に PHT 投与を中止した。中止2日後に1回 GTC が認められたが、clonazepam, sodium valproate

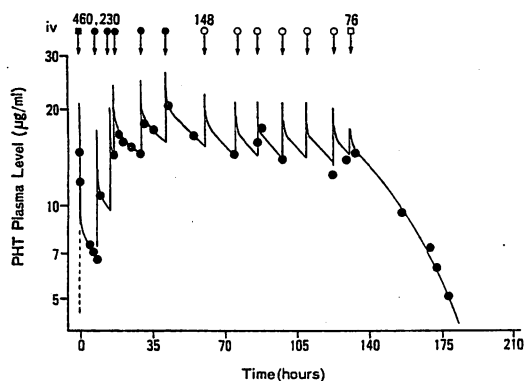


Fig. 4 Plasma concentration of PHT as a function of time in case H.M., 33 yrs.

● observed values, — calculated curve

投与により抑制された。昭和58年11月他病院に転院した。

PHT 急速飽和法 (Fig. 4) : PHT 460 mg 静脈内投与にて治療を開始し、8時間後に 230 mg 再投与した後当科に転院した。それまでに採取した血漿中の PHT 濃度を測定して、15~20 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を得るように投与計画を実行した。治療開始後15時間30分および18時間後に各々 PHT 230 mg を静脈内投与し、7回目より臨床上都合が良いように 148 mg を1日2回、午前9時と午後8時に静脈内投与した。治療開始5日目に PHT 投与を中止した。

PHT 濃度と臨床経過は以下のものである。第1回目 PHT 投与後 GTC は消失したが、左顔面と左上肢の myoclonic jerk は減少したが残存した。第2回目以後は上記の発作は間歇的となった。第6回 PHT 投与後、PHT 濃度が β 相で 21.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した以後、発作は全く消失した。しかし、11回目前後より顔面、上肢の発作は再発した。意識状態は第6回目までは昏睡状態であったが、徐々に回復して4日目よりは自発的に喋るようになった。なお、PHT 投与時に脈拍、血圧などで特記すべき異常はみられなかった。

III. 考 察

1. status epilepticus の診断について

Delgado³⁾ の分類によれば3例とも secondarily generalized convulsive status (tonic-clonic status with partial onset) である。ただし、症例 K.Y. および H.M. では DZP, PHT 投与により、partial motor status including epilepsy partialis continuous に変化した。また tonic-clonic status

の 70~80% が partial onset であり、急性の中樞神経疾患に続発するとされており、3例もこれに該当している。

2. status epilepticus の PHT 治療について

1) PHT 大量投与と臨床効果

generalized tonic-clonic convulsive status の治療には、一般的にベンゾジアゼピン系、バルビツール酸系および PHT が用いられる。前2者は意識障害や呼吸不全を悪化させ、DZP は作用時間が短いため過量になりやすい難点があり¹⁷⁾、最近では DZP と PHT の同時投与が推奨されている³⁾。

PHT の大量静脈内投与の status epilepticus への臨床効果については、40~90% に及ぶ抑制効果が報告されており^{1,2,16,17)}、その 15~30 分後の PHT 濃度は 10~35 $\mu\text{g/ml}$ である。一般に中樞神経疾患を合併する症例では効果は乏しく、また PHT 投与により全汎化は減少するとされている²⁾。

本研究の3例について検討すると以下のようである。3例とも PHT 投与前に DZP が投与されており、結果的には PHT, DZP 併用投与例である。これらの例において PHT 静注後の血漿中濃度の推移をみると、各組織への分布移行を示す α 相は約1時間で終了し、消失相である β 相に移っている。症例 Y.Y., H.M. は PHT 460 mg 投与により β 相で 10 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を得て、tonic-clonic convulsive status は消失し、simple partial status に移行した。その後、PHT 追加投与により 20 $\mu\text{g/ml}$ の濃度において、simple partial status も消失した。しかし、PHT 継続投与によっても simple partial seizure は完全には消失しなかった。発作を抑制するに十分な PHT 濃度は発作型で異なる可能性があり¹³⁾、generalized convulsive status では PHT 10~15 $\mu\text{g/ml}$ 、simple partial status では 15~20 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が β 相で必要であろうと思われる。症例 K.Y. では PHT 投与時に発作は認めていないが、2時間間隔で生じていた simple partial status は PHT 投与後全くみられず、PHT 急速飽和法は有効と思われた。

2) PHT 投与量と投与速度

PHT 投与量と投与速度については、10~18

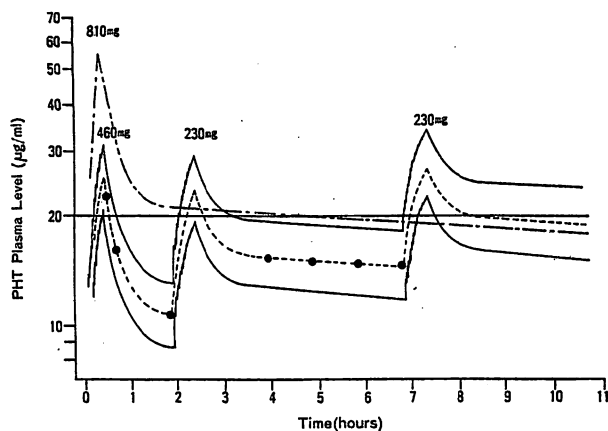


Fig. 5 Simulated plasma concentration of PHT as a function of time by using parameters in Table 1

- Estimated values,
- estimated curve by using mean values of all parameters,
- upper and lower bounds of estimated curves. upper bound is calculated by using the parameters ($V_1 = \bar{V}_1 - \sigma V_1$, B.W. = 40 kg). Lower bound is calculated by using the parameters ($V_1 = \bar{V}_1 + \sigma V_1$, B.W. = 50 kg)
- Estimated curve by using mean values of all parameters, when the dose of 18 mg/kg is infused intravenously at a rate of 40 mg/min

mg/kg, 40~60 mg/分^{3,4,12,17)} が一般的であり, Earnest は PHT 大量投与の危険性について触れ, 投与速度を 40mg/分以下にすることを勧めている⁴⁾。投与量・投与速度については種々に論じられているが, 結局静注直後の α 相の最高濃度が問題となると考えられ, この点についての正確な検討はないようである。PHT は血中から組織への移行が極めて速く, ラットにおいて血漿中濃度に対する心臓および脳内濃度比はおおよそ 0.8 および 0.9⁷⁾, また人での後者の比は 1.0 であること¹⁰⁾ が報告されている。このことから心臓血管系, 中枢神経系への急性の副作用は α 相での濃度が関連すると思われる。先の報告の PHT 投与後 15~30 分後の濃度は 30~50 $\mu\text{g/ml}$ と高値である^{1,12,17)}。従来の PHT 急速飽和法では V_d のみに基づいた投与計画が行われているが, 2-compartment open model に基づいて α 相の最高濃度をできるだけ低下させることが, 不必要な副作用を避けるためにも必要である。

われわれは PHT 濃度を段階的に上昇させる方法によりこの点を解決した。症例 K.Y. では 18 mg/kg を 23 mg/分の速度で 5 時間で 4 回分割投与し, 症例 Y.Y. では 10 mg/kg, 15 mg/分と 5 mg/kg, 7.6 mg/分に 2 分割で 2 時間で投与し, 症例 H.M. では 10 mg/kg, 15 mg/分で投与後, 8 時間後に 5 mg/kg, 7.6 mg/分で再投与した。各時点での PHT 血漿中濃度推移から算出された parameter を用いて α 相での最高濃度を推定した

ところ, Fig. 1-A, Fig. 2, Fig. 4 に示すように症例 K.Y., Y.Y., H.M. でそれぞれ 35, 25, 27 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 従来の方法に比して安全性が高いと思われる。臨床効果でも 460 mg 投与により最も危険な generalized tonic-clonic status は抑制され, 分割投与を行っても臨床的には十分有用であった。ただし, 35 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度を示した症例 K.Y. では, PHT 誘発性 choreo-athetosis が出現し, PHT 最高濃度をできるだけ低下させる必要性が痛感させられた。

PHT 最高濃度と投与時間の関係について, 算出された平均的 parameter から最初の 460 mg 投与時について求めると, 10 分間 33.7 $\mu\text{g/ml}$, 20 分間 28.6 $\mu\text{g/ml}$, 30 分間 25.0 $\mu\text{g/ml}$, 40 分間 22.4 $\mu\text{g/ml}$, 50 分間 20.5 $\mu\text{g/ml}$, 60 分間 19.0 $\mu\text{g/ml}$ となり, 投与時間は臨床上の都合も考慮すると 30 分が妥当と思う。

Fig. 5 に PHT 急速飽和法として最も妥当と考えられる方法を計算上求めて示した。ただし体重 40~50 kg の症例の場合である。上下の実線は体重および V_1 の偏差より求められた濃度の上下限, その間の点線は平均的 parameter から算出された平均的血漿中濃度の推移である。当初 460 を 30 分間で投与し, 投与終了後 5, 15, 90 分で採血を行い, 2 時間後に 230 mg を 30 分間で投与し, 4 回採血後に 7~8 時間後に 230 mg 再投与する方法である。3 回目の投与時刻はそれまでの C_p 推移からおおよそ parameter を求め判断する。

Table 1 Estimated values of each pharmacokinetic parameters by nonlinear least square calculation

Case	K.Y.	Y.Y.	H.M.	K.Y.*	Mean±S.D.
Age (yrs.)	24	42	33	29	
Sex	F	F	F	F	
Diagnosis	Enc.	L.D.	M.S.	Enc.	
Parameters					
K ₁₂ (hr ⁻¹)	1.71	3.36	2.34	2.72	2.53±0.6
K ₂₁ (hr ⁻¹)	0.6	1.46	0.76	1.03	0.96±0.33
K _M (μg/ml)	3.27	5.10	3.43	3.42	3.81±0.75
V _{max} (mg/hr)	16.5	16.3	15.8	17.9	16.63±0.66
V ₁ (liter/kg)	0.22	0.243	0.275	0.258	0.249±0.02
V _d (liter/kg)	0.92	0.85	1.11	1.08	0.99±0.11
F	0.89	0.75~0.46	—	0.75~0.85	

Abbreviations: Enc.; encephalitis, L.D.; leucodystrophy, M.S.; multiple sclerosis

* This case was reported previously⁶⁾

Wet Moon 955

この方法では α 相の最高濃度は $30 \mu\text{g/ml}$ 以下で、しかも $20 \mu\text{g/ml}$ 以上の高濃度時間は、治療開始 7 時間で体重 $40\sim 50 \text{ kg}$ の患者で平均 0.5、最大でも 1.5 時間以下と安全である。図の上の破線は 810 mg (体重 45 kg , 18 mg/kg), 40 mg/分 で投与した場合の血漿中濃度の推移を示したものであり、極めて危険性が高いと考えられる。われわれの設定した初期の投与法は個人差も少なく、体重計算で行っても安全でどのような施設でも実施可能である。なお、治療開始 7 時間でおおよそその parameter が推定され、繰り返しの静脈内および経口投与も安全に行うことができる。

求められた parameter について、以前報告⁶⁾した 1 例と併せて Table 1 に示した。K_M $3\sim 6 \mu\text{g/ml}$, V_{max} $360\sim 540 \text{ mg/day}$ は文献値と一致しているが、V_d は $0.6\sim 1.0 \text{ l/kg}$ とする文献値の上限に近かった^{1,5,8,9,14,15)}。われわれの 4 例とも年齢、性別、体重が類似しており、この点については今後検討の必要がある。

3) 投与方法

PHT の投与方法は生食に PHT-Na を溶解させての点滴静注が一般的であるが^{4,12,16)}、周知のように PHT は強アルカリによってしか可溶化されず、溶解液のわずかな PH の変動により結晶化の危険性がある。Earnest はこの点について触れ piggy-back の使用を勧めている⁴⁾。しかし、この方法では投与量・投与速度を正確にすることは

困難である。われわれは PHT-Na と生食を交互に投与する方法により上記の 2 つの問題を解決した。

4) PHT 継続投与

PHT 急速飽和法にて status epilepticus の抑制が得られた後、できるだけ速く経口投与に切り替えることが望ましい。静脈内投与では濃度の変動を小さくすることは困難で、 $15 \mu\text{g/ml}$ 程度の濃度を維持するためには一過性に $20 \mu\text{g/ml}$ を上廻ってしまうからである。しかし、周知のごとく PHT は難溶性のため、症例 Y.Y. のように全身状態が不良な例では、吸収率の変動のため一定の濃度を得ることは困難である。したがって、経口投与時はできるだけ bioavailability の高い製剤を用いることが望ましい。

次に、どの程度の濃度をいつまで維持するかの問題がある。status epilepticus の PHT 大量投与について述べた報告にも、この点については言及していない。われわれは症例 K.Y. および H.M. で $15\sim 20 \mu\text{g/ml}$ を各々 10 日、6 日間維持した後中止した。H.M. では中止後 2 日に GTC, myoclonic jerk が出現したが、clonazepam, sodium valproate により抑制された。症例 K.Y. では全く発作は出現しなかった。症例 Y.Y. では $13.9 \mu\text{g/ml}$ と低下したところ、hemiconvulsion が再発したので $15\sim 20 \mu\text{g/ml}$ の濃度を維持した。したがって、急速飽和法により status epilepticus

が抑制された後、PHT 濃度をいったん低下させた場合、発作の再発の有無については症例ごとに検討する必要がある。

5) 副作用

PHT 大量投与時には、中枢神経系・心臓血管系、消化器系および投与部位での副作用が指摘されている^{4,11)}。われわれは2例で脈拍・血圧、他の1例では心電図も検討したが、心臓血管系への副作用として特記すべきものはなかった。3例とも受療時昏睡状態であり、めまいや注射部位の疼痛は不明であった。しかし、静脈内留置カテーテルを最高10日間使用したが、静脈炎などによる血栓は生じなかった。症例 K.Y. では PHT 誘発性と考えられる choreoathetosis がみられた。3例とも呼吸不全が強く、呼吸不全を増強する DZP、PB より PHT 投与が妥当と考えられた。

上述のごとく、PHT 急速飽和法には心臓血管系への重篤な副作用が知られており、実施にあたっては心電図、脈拍・血圧などを常時モニターし、異常が生じた場合はただちに PHT 投与を中止する必要があることを注意しておく。

本論文の要旨は第17回日本てんかん学会(1983年11月11日、京都)にて発表した。

文 献

- 1) Cranford RE, Leppik IE, Patrick BP, Anderson CB, Kostick B. Intravenous phenytoin: Clinical and pharmacokinetic aspects. *Neurology* 1978; 28: 874-880.
- 2) Cranford RE, Leppik IE, Partrick B, Anderson CB, Kostick B. Intravenous phenytoin in acute treatment of seizures. *Neurology* 1979; 29: 1474-1479.
- 3) Delgado-Escueta AV, Bajorek JG. Status epilepticus: Mechanisms of brain damage and rational management. *Epilepsia* 1982; 23 (Suppl. 1): S29-S41.
- 4) Earnest MP, Marx JA, Drury LR. Complications of intravenous phenytoin for acute treatment of seizures. *JAMA* 1983; 249: 762-765.
- 5) Garrettson LK, Jusko WJ. Diphenylhydantoin elimination kinetics. *Clin Pharm Ther* 1975; 17: 481-491.
- 6) 市村藤雄, 横川弘一, 山名月中ら. 急速飽和法によるフェニトインの投与設計. *薬剤学* 1983; 43: 50-60.
- 7) 伊藤智夫, 沢田康文, 伊賀立二, 花田 学. 腎及び肝障害ラットにおける phenytoin の physiological pharmacokinetics. 日本薬学会第101回年会, 1981年4月3日(熊本).
- 8) Jusko WJ, Koup JR, Alván G. Nonlinear assessment of phenytoin bioavailability. *J Pharmacokin Biopharm* 1976; 4: 327-336.
- 9) Ludden TM, Allen JP, Schneider LW, Stavchansky SA. Rate of phenytoin accumulation in man: A simulation study. *J Pharmacokin Biopharm* 1978; 6: 398-415.
- 10) Paulson OB, Györy ABS, Hertz MM. Blood-brain barrier transfer and cerebral uptake of antiepileptic drugs. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 466-477.
- 11) Russel MA, Bousvaros G. Fatal results from diphenylhydantoin administered intravenously. *JAMA* 1968; 206: 2118-2119.
- 12) Salem RB, Wilder BJ, Yost RL, Doering RL, Lee C. Rapid infusion of phenytoin sodium loading doses. *Am J Hosp Pharm* 1981; 38: 354-357.
- 13) Takeuchi M, Kido H, Kurata K, Ishizaki K, Yamaguchi N. Clinical effects of phenytoin (PHT) against various epileptic [seizure types: Investigation of effective serum concentration. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1980; 34: 293-294.
- 14) Vozeh S, Muir KT, Sheiner LB, Follath F. Predicting individual phenytoin dosage. *J Pharmacokin Biopharm* 1981; 9: 131-146.
- 15) Wagner JG. Time to reach steady state and prediction of steady-state concentrations for drugs obeying Michaelis-Menten elimination kinetics. *J Pharmacokin Biopharm* 1978; 6: 209-225.
- 16) Wallis W, Kutt H, McDowell F. Intravenous diphenylhydantoin in treatment of acute repetitive seizures. *Neurology* 1968; 18: 513-525.
- 17) Wilder BJ, Ramsey RE, Willmore LJ, Feussner GF, Perchalski RJ, Shumate JB. Efficacy of intravenous phenytoin in the treatment of status epilepticus: Kinetics of central nervous system penetration. *Ann Neurol* 1977; 1: 511-518.

Summary

Rapid Saturation Method of Phenytoin in Treatment of Status Epilepticus : A Pharmacokinetic Study

Kouichi Kurata, Hideki Kido, Tatsuhiko Ito, Katsuji Kobayashi,
Nariyoshi Yamaguchi, Rokuro Matsubara, Fujio Ichimura, Koichi
Yokogawa, Tsukinaka Yamana

The rapid establishment of the dosage regimen of phenytoin (PHT) was studied on three patients suffering from the status epilepticus. In all cases, no noticeable effects were obtained with diazepam and phenobarbital which were replaced by PHT. The data were calculated according to one or/and two compartment open model. The dosing schedules were carefully estimated to achieve prompt therapeutic concentrations. At first, the large dose of PHT was given intravenously several times, until the plasma steady-state concentrations reached stepwise to 15-20 $\mu\text{g/ml}$. Thereafter, these concentrations were maintained with the repetitive intravenous and oral administrations, based on the pharmacokinetic calculations. In all cases, the dramatic responses were obtained with rapid saturation methods of PHT, and the repetitive seizures disappeared immediately. The cardiovascular complications, described by many authors, were not found in any cases, however, the choreo-athetosis induced by PHT was observed in one case. High dose of PHT will be safely given without the complications, if the rapid saturation method of PHT are performed by the following dosing schedule.

- 1) First stage: The dose of 10 mg/kg is infused at a rate of 15 mg/min.
- 2) Second stage: The dose of 5 mg/kg is infused at a rate of 7.7 mg/min. two hours later.
- 3) Third stage: The plasma samples are obtained 7-8 times during 7 hours after the start, and then the maintenance dose for the repetitive administrations are estimated according to the pharmacokinetic calculations.

J. Jpn. Epil. Soc. 1984; 2: 58-66