

カルバマゼピン活性代謝物のカルバマゼピンエポキシドの 血中濃度は低年齢でバルプロ酸の血中濃度が 高いほど上昇する

末丸克矢^{†1}, 安田佳代^{†2}, 井上智喜^{†1}, 川上恭弘^{†2}, 荒木博陽^{†1},
柴田和彦^{†2}, 五味田裕^{†2}, 荻野竜也^{†3}, 大塚頌子^{†1}, 岡 鎧次^{†3}

愛媛大学医学部附属病院薬剤部^{†1}

岡山大学医学部附属病院薬剤部^{†2}

岡山大学医学部附属病院小児神経科^{†3}

The Serum Concentration of Carbamazepine Epoxide, an Active Metabolite of Carbamazepine, is Higher in Younger Aged Patients with a Higher Serum Concentration of Valproic Acid

Katsuya Suemaru^{†1}, Kayo Yasuda^{†2}, Tomoyoshi Inoue^{†1}, Yasuhiro Kawakami^{†2},
Hiroaki Araki^{†1}, Kazuhiko Shibata^{†2}, Yutaka Gomita^{†2}, Tatsuya Ogino^{†3},
Yoko Ohtsuka^{†3} and Eiji Oka^{†3}

Division of Pharmacy, Ehime University Hospital^{†1}

Department of Hospital Pharmacy^{†2}, and Child Neurology^{†3}

Okayama University Medical School

[Received April 22, 2003]
[Accepted June 14, 2003]

Carbamazepine (CBZ), a first-line drug in the treatment of epilepsy, is mainly metabolized in the liver to carbamazepine-10, 11-epoxide (CBZ-epoxide), an active metabolite of carbamazepine. Which is subsequently converted by epoxide hydrolase to trans-10, 11-dihydroxy-10, 11-dihydro-carbamazepine (CBZ-diol). It is well known that the combination of CBZ and valproic acid (VPA), which have an inhibitory effect on epoxide hydrolase, results in an increased serum CBZ-epoxide concentration, and that such drug interaction produces clinically relevant side effects. In the present study, the steady state serum concentrations of CBZ, CBZ-epoxide and CBZ-diol were measured by HPLC in 46 epileptic patients (from 7 months to 19 years of age) who were receiving CBZ monotherapy or 36 epileptic patients (from 1 year to 19 years of age) who were receiving CBZ and valproic acid, in order to investigate the influences of age and the VPA combination on the CBZ metabolism. The concentration ratio of CBZ-epoxide/CBZ in patients receiving CBZ monotherapy decreased with increasing age, but the ratio of CBZ-diol/CBZ-epoxide did not show any significant age dependency. These results suggest that the ability of the biotransformation from CBZ to CBZ-epoxide is higher in younger aged patients. On the other hand, the combination with CBZ and VPA produced a marked increase in the CBZ-epoxide/CBZ ratio and a marked decrease in CBZ-diol/CBZ-epoxide ratio in a VPA serum concentration-dependent manner, thus indicating an inhibitory effect of VPA on epoxide hydrolase. These findings provide evi-

^{†1} 愛媛県温泉郡重信町志津川454 ; 454, Shitsukawa, Shigenobu-cho, Onsen-gun, Ehime, 791-0295 Japan

^{†2,3} 岡山市鹿田町 2-5-1 ; 2-5-1, Shikata-cho, Okayama-shi, 700-8558 Japan

dence that the serum concentration of CBZ-epoxide, an active metabolite of carbamazepine, is higher in younger aged patients and in those with a higher serum concentration of VPA.

Keywords — carbamazepine, carbamazepine epoxide, valproic acid, age, drug interaction, child epilepsy

緒 言

抗てんかん薬のカルバマゼピン(CBZ)は、部分発作とくに複雑部分発作および二次性全般化発作に対する第一選択薬の一つである^{1,2)}。CBZの有効血中濃度域は狭いため血中濃度のモニタリングが必要とされている薬剤であり、血中濃度が上昇すると眠気やふらつきなどの副作用が出現することが知られている^{2,3)}。一方、CBZ単剤で発作を調節できない場合には、第二次選択薬としてフェニトイン(PHT)やバルプロ酸(VPA)などが併用される^{2,3)}。その場合、併用薬物との相互作用に注意を要する。

CBZは主に肝臓でカルバマゼピン-10, 11-エポキシド(CBZ-epoxide)に代謝され、さらにエポキシド水解酵素によりジオール体(CBZ-diol)に加水分解される⁴⁾。血液中にはCBZ、CBZ-epoxide、CBZ-diolが比較的高濃度に存在し、中でも薬理的活性代謝物であるCBZ-epoxideはCBZと同等あるいはそれ以上の抗てんかん作用を有することが報告されている⁴⁾。しかし、その一方でCBZ-epoxideの血中濃度が上昇すると嘔吐、眠気、ふらつきなどの副作用が出現する⁵⁻⁷⁾。特に、エポキシド水解酵素阻害作用を有するバルプロ酸(VPA)が併用された場合にはCBZ-epoxideの血中濃度が上昇することが報告されている⁶⁻⁹⁾。これらのことから、CBZ-epoxideの血中濃度のモニタリングは副作用の原因の確認や抗てんかん薬の投与設計に重要と考えられている。

一方、抗てんかん薬のVPA¹⁰⁾、ゾニサミド¹¹⁾において、年齢の増加に伴い血中濃度投与量比が増加することが報告されている。CBZにおいても、年齢の増加に伴う血中濃度投与量比の増加¹⁰⁾とCBZ-epoxide/CBZの血中濃度比の低下¹²⁾が確認されている。さらに、Svinarovら⁹⁾はCBZ単剤服用患者とCBZとVPAの併用患者を年齢によって2歳から6歳までと15歳以上の2群に分けてCBZ-epoxide/CBZの血中濃度比を比較した結果、低年齢群の方がよりVPA併用の影響を受けやすいことを報告している。すなわち、VPA併用による血中CBZ-epoxide濃度の上昇に成長に伴うCBZ代謝能の変化が影響することが示唆されている。しかし、わが国においては詳細な検討は行われていない。本研究では、CBZ単剤服用またはVPAを併用しているてんかん患者のCBZとその

代謝物の血中濃度を測定し、成長に伴うCBZ代謝能の変化とVPA併用の影響について検討した。

対象および方法

対象は、岡山大学医学部附属病院小児神経科外来を受診して抗てんかん薬の血中濃度の測定を受けたてんかん患者のうち、次の項目を満たしているものとした。①CBZ単剤またはCBZとVPA(徐放性製剤を除く)を併用していた、②1カ月以上処方変更がなかった、③服薬が正しく守られていた、④年齢が生後6カ月から20歳未満、⑤採血が朝の服薬後1～3時間以内に行われた。なお、採血が朝服用の1～3時間後に行ったのは、抗てんかん薬の効果と副作用の両方をモニタリングするためである。

採血した血液は3000rpm、10分間遠心して血清を分離し、測定まで-20℃で凍結保存した。VPAの血中濃度は、TDX FLXTM(Abbott Laboratories, USA)を使用して蛍光偏光免疫測定(FPIA)法により測定した。血清中のCBZ、CBZ-epoxideおよびCBZ-diol濃度は、高速液体クロマトグラフィ(HPLC)を用いて測定した。50μLの血清サンプル、内部標準物質のn-プロピルパラベン(25μg/mL)100μLおよび0.85mLの蒸留水を含む溶液を、あらかじめメタノール2mLと蒸留水2mLで洗浄したBond Elute cartridge[®](type C18, Varian Sample Preparation Products, USA)に通過させて試料を吸着させた後、1mLの蒸留水と1mLの15%メタノールでカートリッジを洗浄した。その後、250μLのメタノールにより試料を抽出し、そのうち30μLをUV検出器付き高速液体クロマトグラフィ(HPLC)に注入した。UV検出器の測定波長は220nm(0.05auFS)に設定した。カラムはLiChroCART Superspher100RP-18(e), 4μm, 関東化学)を使用し、カラムの温度は32℃に維持した。移動相はアセトニトリル/メタノール/0.01M KH₂PO₄(19/16/65, v/v)の混液を用い、流速は1mL/minとした。なお、検量線の作成に使用した標準物質のCBZとCBZ-epoxideはSigma(USA)から購入し、CBZ-diolはNovartis Pharma, AG(Switzerland)より提供を受けた。

すべての値は平均値とその標準偏差で示し、群間比較の有意差検定にはStudent's *t*-testを用いて統計処理を行い、危険率が5%未満の場合(*p*<0.05)を有意な差とした。

結 果

今回対象となった CBZ 単剤服用患者46名(7カ月-19歳)と VPA 併用患者36名(1-19歳)の年齢, 服用後の採血時間および CBZ 服用量(mg/kg/day)に有意な差はなかった(表1). なお, VPA 併用患者の平均 VPA 服用量は 22.9 ± 11.6 (mg/kg/day) であった.

図1に, CBZ 単剤服用患者における年齢と血中濃度投与量比の相関について示す. CBZ の血中濃度投与量比は成長に伴って増加し, 有意な正の相関($p < 0.0001$, $r = 0.783$)を示した.

CBZ 単剤服用患者における CBZ-epoxide/CBZ の血中濃度比(0.172 ± 0.032)は, CBZ-diol/CBZ-epoxide の血中濃度比(1.637 ± 0.209)と比較して著明に低い値を示した(図2). VPA 併用による CBZ と代謝物の血中濃度比を解析した結果, VPA を併用していた患者の CBZ-epoxide/CBZ の血中濃度比は CBZ 単剤服用患者と比較して有意($p < 0.0001$)に高い値を示した. 一方, CBZ-diol/CBZ-epoxide の血中濃度比は VPA の併用により有意($p < 0.0001$)に低下した(図2).

CBZ 単剤服用ならびに CBZ と VPA 併用患者における年齢の要因について解析した結果を図3に示す. CBZ 単剤服用患者において, CBZ-epoxide/CBZ の血中濃度

表1. 患者背景

服用薬剤	患者数	年齢 (歳)	服用後の採血 時間 (hr)	CBZ投与量 (mg/kg/day)
CBZ	46	9.6 ± 5.8	2.4 ± 0.6	11.2 ± 4.8
CBZ + VPA	36	10.4 ± 5.0	2.9 ± 0.8	11.9 ± 5.1

平均値±標準偏差

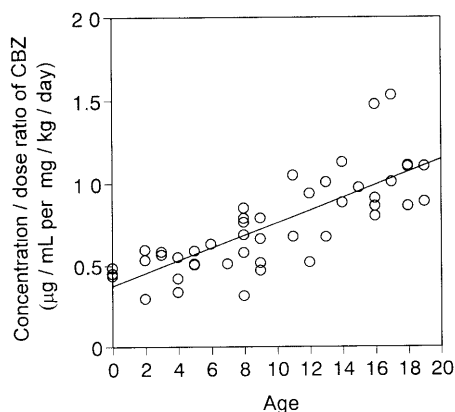


図1. CBZ 単剤服用患者における CBZ 血中濃度投与量比と年齢の関係
 $Y = 0.038X + 0.371$ ($r = 0.783$, $p < 0.0001$)

比は年齢との間に有意な負の相関($p < 0.0001$, $r = -0.666$)を示した. しかし, VPA 併用群では年齢との間に有意な相関はみられなかった. 一方, CBZ-diol/CBZ-epoxide の血中濃度比は, CBZ 単剤服用群ならびに VPA 併用群とも年齢との間に有意な相関性を示さなかった.

CBZ とその代謝物の血中濃度比に対する血中 VPA 濃度の影響について解析した結果を図4に示す. CBZ-epoxide/CBZ の血中濃度比は VPA の血中濃度依存的に増加し, その一次回帰直線には有意な相関($p < 0.0001$, $r = 0.605$)が認められた. 一方, CBZ-diol/CBZ-epoxide の血中濃度比は VPA の血中濃度依存的に減少した($p < 0.001$, $r = -0.538$).

CBZ-epoxide/CBZ の血中濃度比と年齢ならびに血中 VPA 濃度との関係を図5に示す. CBZ-epoxide/CBZ の血中濃度比は, 低年齢で血中 VPA 濃度が高いほど高値を示し, この関係を示した重回帰式に有意な相関性($p < 0.0001$, $r = 0.806$)が認められた.

考 察

薬剤の吸収率と投与間隔を一定と仮定した場合, 定常状態における血中濃度($\mu\text{g/mL}$)と服用量(mg/kg/day)の比(血中濃度投与量比)は薬剤のクリアランスに反比例することから, この指標は成長に伴う薬物代謝能の評価としても利用されている^{10,11)}. 本研究において, CBZ 単剤服用患者における CBZ の血中濃度投与量比は年齢との間に有意な正の相関を示した. この結果は, CBZ の血中濃度投与量比を3歳毎の年齢で調査した鈴木ら¹⁰⁾の報告と一致するものであり, 低年齢ほど CBZ のクリアランスが高いことが確認された. 事実, CBZ の血中消失半減期は成人より小児の方が短いことが明らかになっている¹⁾. このような成長に伴う代謝能の低下は, 発達に伴い肝臓重量の体重に対する相対比が低下し, 単位体重当たりのクリアランスが減少するためと推察されている¹¹⁾.

CBZ の主な代謝経路は, ①epoxide-diol 経路(約40%), ②芳香環水酸化(約25%), ③carbamoyl 基の N-glucuronidation(約15%), および④硫黄含有抱合反応(約5%)の4経路である⁴⁾. 特に, epoxide-diol 経路は薬理活性を有する CBZ-epoxide を生成するため重要である. この代謝経路において CBZ は CYP3A4 により CBZ-epoxide に代謝され, 続いてエポキシド加水分解酵素により薬理活性を有さない CBZ-diol に加水分解された後, グルクロン酸抱合を受けて尿中に排泄される⁴⁾. また, 成人における CBZ の消失半減期は10-25時間であるのに対し¹⁾, CBZ-epoxide の消失半減期は約6時間と短いことが報告されている¹³⁾. 白井ら¹⁴⁾は, CBZ 単剤服用患者の採血を

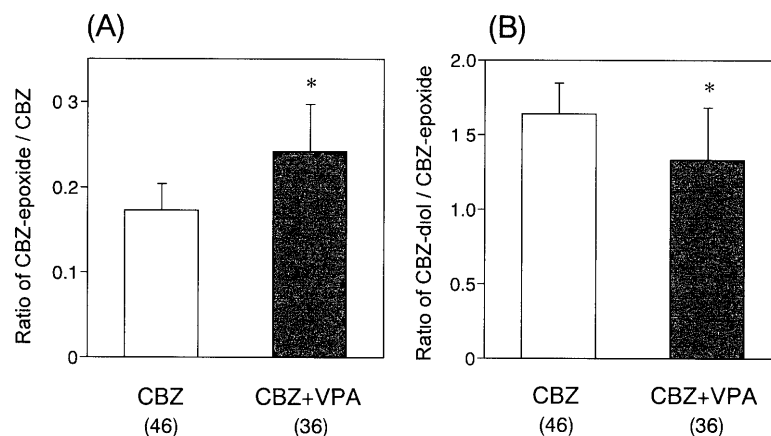


図2. VPA 併用による CBZ および代謝物の血中濃度比の変化
 平均値±標準偏差, * $p<0.0001$, ()内は患者数を示す。

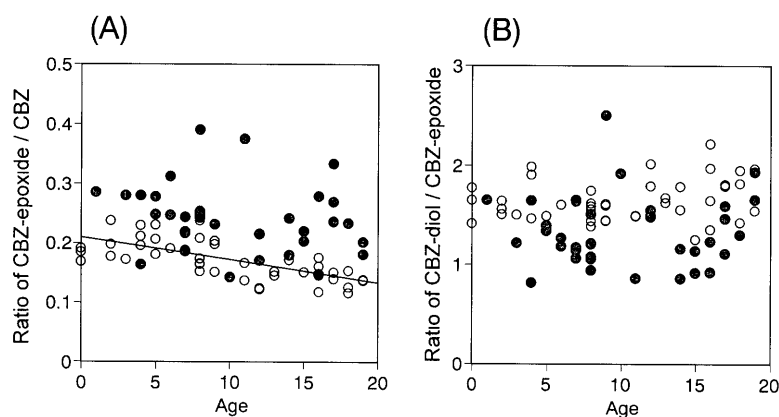


図3. CBZ および代謝物の血中濃度比と年齢の関係
 (A) CBZ-epoxide/CBZ の血中濃度比, CBZ (○): $Y=0.00373X+0.208$
 ($r=-0.666$, $p<0.0001$), CBZ+VPA (●)
 (B) CBZ-diol/CBZ-epoxide の血中濃度比, CBZ (○), CBZ+VPA (●)

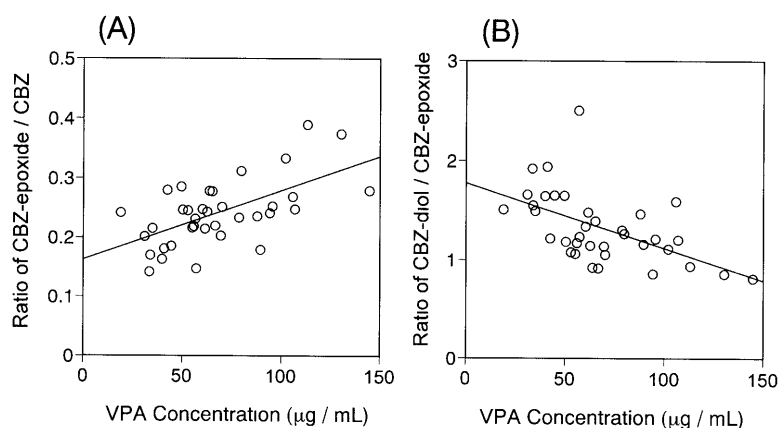


図4. CBZ および代謝物の血中濃度比と VPA 血中濃度の関係
 (A) CBZ-epoxide/CBZ の血中濃度比, $Y=0.00115X+0.163$
 ($r=0.605$, $p<0.0001$)
 (B) CBZ-diol/CBZ-epoxide の血中濃度比, $Y=-0.00650X+1.770$
 ($r=-0.538$, $p<0.001$)

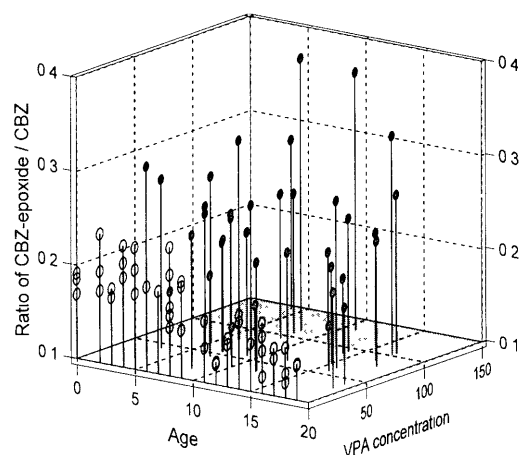


図5. 成長に伴うCBZとCBZ-epoxideの血中濃度比の変動とVPA併用の影響

$$Y(\text{CBZ-epoxide/CBZ}) = (-0.0035 \text{ Age}) + (0.0011 \text{ VPA co.}) + 0.241, (r=0.806, p<0.0001), \text{CBZ}(\bigcirc), \text{CBZ+VPA}(\bullet)$$

朝服用の2～4時間に行った場合、CBZ-epoxide/CBZ血中濃度比の平均値は0.152であり、男女差はなかったことを報告している。この結果は、CBZ服用の1～3時間後の血中濃度を測定したわれわれの結果とほぼ同様の値であった。さらに、本研究においてCBZ単剤服用群のCBZ-epoxide/CBZ(0.172±0.032)の血中濃度比はCBZ-diol/CBZ-epoxide(1.637±0.209)比の約1/10であった。また、CBZ-epoxide/CBZの血中濃度比は年齢との間に有意な負の相関($p<0.0001$, $r=-0.666$)を示したが、CBZ-diol/CBZ-epoxideの血中濃度比は年齢との間に相関を示さなかった。これらの結果より、CBZの主要代謝経路であるepoxide-diol経路においてCBZからCBZ-epoxideへの代謝酵素であるCYP3A4が律速酵素であり、この代謝酵素が成長に伴って活性が低下することが示唆された。

CBZの血中濃度が上昇すると眠気やふらつきなどの副作用が出現することが知られている^{2,3)}。しかし、VPAが併用された場合には、CBZの血中濃度が有効血中濃度内にあるにもかかわらず眠気やふらつきなどの副作用が発現することがある。この原因として、VPAのエポキシド水解酵素阻害作用による血中CBZ-epoxide濃度の上昇が関与することが明らかになっている^{4,5,8)}。Schoeman⁷⁾はCBZとVPAの併用患者27名(平均年齢9歳)のうち、7名にCBZ-epoxideが関与する副作用が出現し、CBZ-epoxideの血中濃度が2.4μg/mL以上で副作用が出現し始めることを報告している。また、Rambeck⁶⁾はCBZとVPAが併用された14名(1～22歳)のCBZ-epoxideの血中濃度と副作用の関係を調べ、CBZ-epoxideの

血中濃度が4～8μg/mLでは嘔吐などの著明な副作用が出現することを報告している。本研究において、VPA併用患者におけるCBZ-epoxide/CBZの血中濃度比はCBZ単剤服用患者と比較して有意に高い値を示し、その増加は血中VPA濃度に依存していた。さらに、CBZ-diol/CBZ-epoxideの血中濃度比は血中VPA濃度依存的に減少した。これらの結果より、VPAはエポキシド水解酵素を血中濃度依存的に阻害して、血中CBZ-epoxide濃度を上昇することが確認された。

一方、CBZとVPAの相互作用に対する年齢の関係について、Svinarov⁹⁾は2歳から6歳までのVPA併用患者(12名)のCBZ-epoxide/CBZ血中濃度比は、CBZ単剤服用患者(24名)と比較して低値を示したが、15歳以上のVPA併用患者(21名)とCBZ単剤服用患者(26名)を比較した場合には差がみられなかったことを報告している。この結果は、低年齢ほどVPA併用によりCBZ-epoxideの血中濃度が上昇しやすいことを示唆している。今回のわれわれの研究は、CBZ服用患者46名とVPA併用患者36名の血中濃度を測定し、CBZ-epoxide/CBZ血中濃度比に対する血中VPA濃度と年齢を考慮した相関性を調べた。その結果、年齢と血中VPA濃度を考慮したCBZ-epoxide/CBZ比の重回帰式に有意な相関($r=0.8062$, $p<0.0001$)が認められ、VPAが併用された場合には低年齢で血中VPA濃度が高いほど血中CBZ-epoxide濃度が上昇することが明らかになった(図5)。また、その重回帰式から、VPAの血中濃度は0～150μg/mLと3桁の数値の範囲であるに対して、年齢は今回の対象では20歳以下と2桁の範囲であることから、CBZ-epoxideの血中濃度の上昇には年齢よりもVPA併用の影響が大きいことが示唆された。今後、CBZの血中濃度測定によりCBZ-epoxideの血中濃度の予測が可能となれば臨床上有用であるが、そのためには例数の追加や血中濃度のトラフ値の検討などが必要と考えられる。

以上、本研究の結果より、CBZからCBZ-epoxideへの代謝能が低年齢ほど高いため、エポキシド水解酵素阻害作用を有するVPAが併用された場合には低年齢で血中VPA濃度が高いほど血中CBZ-epoxide濃度が上昇することが明らかとなり、CBZとVPAの併用により副作用が出現した場合には、血中CBZ-epoxide濃度の確認が重要となると考えられた。

謝辞 CBZ-diolを提供いただいたNovartis Pharma, AG. (Switzerland)に感謝いたします。

引用文献

- 1) 大塚頌子, TDM のトピックス: 抗てんかん薬, 月刊薬事, **42**, 607-610(2000).
- 2) 山磨康子, バルプロ酸・カルバマゼピンの使い方, 治療, **79**, 81-87(1997).
- 3) 大田原俊輔, “小児神経科からみたてんかん「臨床小児脳神経外科学」”, 松本悟, 大井静雄編, 東京, 医学書院, 1992, pp.667-681.
- 4) L. Bertilsson, T. Tomson, Clinical pharmacokinetics and pharmacological effects of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide, *Clin. Pharmacokinet.*, **11**, 177-198(1986).
- 5) E. Spina, F. Pisani, E. Perucca, Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine, *Clin. Pharmacokinet.*, **31**, 198-214(1996).
- 6) B. Rambeck, A. Salke-Treumann, T. May, H.E. Boenigk, Valproic acid-induced carbamazepine-10, 11-epoxide toxicity in children and adolescents, *Eur. Neurol.*, **30**, 79-83(1990).
- 7) J.F. Schoeman, A.A. Elyas, E.M. Brett, P.T. Lascelles, Correlation between plasma carbamazepine-10, 11-epoxide concentration and drug side-effect in children with epilepsy, *Develop. Med. Child. Neurol.*, **26**, 756-764(1984).
- 8) H. Liu, M.R. Delgado, The influence of polytherapy on the relationships between serum carbamazepine and its metabolites in epileptic children, *Epilepsy Res.*, **17**, 257-269(1993).
- 9) D.A. Svinarov, C.E. Pippenger, Valproic acid-carbamazepine interaction: Is valproic acid a selective inhibitor of epoxide hydrolase?, *Ther. Drug Monit.*, **17**, 217-220(1995).
- 10) 鈴木彰人, 湯川栄二, 大坪健司, 家入一郎, 手嶋大輔, 樋口駿, 青山敏信, 小児におけるカルバマゼピンおよびバルプロ酸の血中濃度-L/D 比と年齢の関係および併用薬による影響, 病院薬学, **17**, 26-33(1991).
- 11) 三浦寿男, 小児患者における薬物動態モニタリング, 月刊薬事, **34**, 943-950(1992).
- 12) R. Rivia, M. Contin, F. Albani, E. Perucca, G. Lamontanara, A. Baruzzi, Free and total serum concentrations of carbamazepine and carbamazepine-10, 11-epoxide in infancy and childhood, *Epilepsia*, **26**, 320-322(1985).
- 13) F. Pisani, M. Caputo, A. Fazio, G. Oteri, M. Russo, E. Spina, E. Perucca, L. Bertilsson, Interaction of carbamazepine-10, 11-epoxide, an active metabolite of carbamazepine, with valproate: a pharmacokinetic study, *Epilepsia*, **31**, 339-342(1990).
- 14) 白井宏幸, 三浦寿男, 砂押渉, 片桐智也, 武井研二, 小児ならびに思春期年齢患者におけるカルバマゼピンならびにカルバマゼピン-10, 11-エポキシサイドの遊離型血中濃度に関する研究: 第2編-カルバマゼピン-10, 11-エポキシサイド/カルバマゼピンの血中濃度の比率に関する検討, 日本小児科学雑誌, **102**, 1073-1078(1998).