

解-2 抗てんかん薬の発達薬理と臨床

北里大学医学部小児科

三浦 寿男

Phenytoin は体内で特異な動態すなわちMichaelis-Menten kineticsをとること, carbamazepine(CBZ)は投与初期には自己誘導(autoinduction)を示すこと, さらに valproic acid(VPA)は高血中濃度にあるときは蛋白結合比率が減ることなどの特性は, 小児においても成人におけるのと同様である。しかし, 小児では各年齢によって薬物の代謝速度が異なり, 新生児期の初期を除き, 成人に比較して, 年少な者ほど単位体重当たりの投与量に対する各薬物の血中濃度が低値であり, 血中濃度と投与量の比の個人差も大きく, てんかんの薬物療法を行う上で, 血中濃度モニタリングの意義はとくに高いと思われる。

この点に関し, まずCBZの血中濃度の年齢的变化を, すべて単剤投与例について, carbamazepine-10, 11-epoxide (CBZ-E)の動向と合わせて検討した。CBZには主要代謝経路の第一次代謝物としてepoxy 化合物(CBZ-E)が知られており, 最近ではCBZ濃度とともに, CBZ-Eの血中濃度測定も広く行われている。3歳~15歳未満の小児 105例を(1)3歳以上~6歳未満, (2)6歳以上~9歳未満, (3)9歳以上~12歳未満, (4)12歳以上~15歳未満の4年齢群に分けて血中濃度を比較すると, 単位体重当たりの投与量に対するCBZ血中濃度は年少群ほど低値を示し, CBZ-EとCBZの血中濃度比は, 逆に年少群ほど高値を示す傾向にある。これは, CBZ-Eの代謝, 排泄ならびに分布容量に年齢差が少ないと仮定すれば, 年少な者では年長者に比べ, CBZの主要代謝過程である肝でのepoxy化が亢進していることを反映していると解釈できる。

Zonisamide (ZNS)は腸管からの吸収が遅く, 血中半減期が長いこと, 1日1回の投与でも, 日内の血中濃度は比較的一定に保たれる。そこで, ZNSを単剤で1日1回服用中の3ヵ月~15歳未満(平均8歳6ヵ月)のてんかん患児45例を対象に, 血中濃度の日内変動と年齢的变化を検討した。ZNSは1日量2mg/kgから導入, 1週ごとに倍増して, 8mg/kg/dayを初回維持量とした。血中濃度の測定は, 初回維持量となって4週後の定常状態で行い, 個々

の採血は, 血中濃度が日内で最低および最高濃度となる, 朝服薬直前と服薬後4時間に行ったが, 最高/最低血中濃度比は1.25前後であった。また, 最低血中濃度および最高血中濃度で求めた血中濃度($\mu\text{g/ml}$)/投与量(mg/kg/day)・比は, 小児期を通じ, いずれも年齢とともに上昇する傾向にあった。

一方, 前述の対象はすべて部分発作を示す, 明らかな精神運動発達障害あるいは神経学的異常を認めない, それまで未治療の患児であるが, 日内の最低血中濃度が $15\mu\text{g/ml}$ 前後の者には再発例が多く, 眠気は最高血中濃度が $40\mu\text{g/ml}$ 以上の者に出現した。これは, 一般に提唱されているZNSの治療濃度域 $15\sim 40\mu\text{g/ml}$ とよく一致する。

CBZにVPAを併用すると, CBZ-Eから第二次代謝物10, 11-dihydroxycarbamazepineへの代謝が抑制され, CBZ-Eの血中濃度が上昇する。CBZ-Eは薬理学的に活性で, 抗てんかん作用は明らかではないが, 眠気, ふらつきなどの中毒症状の発現に関与する。

抗てんかん薬の血中濃度とは, ふつうは蛋白結合型と非結合型(遊離型)薬物濃度を合わせた総血中濃度をいい, 血中濃度のモニタリングも, 通常は総血中濃度について行われる。しかし, VPAはCBZならびにCBZ-Eと蛋白結合に関して拮抗し, CBZにVPAを併用すると, 総血中濃度に対する遊離型のCBZならびにCBZ-E血中濃度の比率が増す。したがって, CBZにVPAを併用すると, CBZの遊離型血中濃度の比率が増加し, さらにCBZ-Eの総血中濃度が上昇するのに加え, その総血中濃度に対する遊離型血中濃度の比率も増加する。このため, 両剤の併用時には, とくにCBZ-Eに由来する副作用が出現する可能性がある。

ここでは, これら各種抗てんかん薬の生体内動態の特異性と年齢的差異, および臨床の実際における血中濃度モニタリングの意義について解説する。