

血清中カルバマゼピン濃度に及ぼすフェニトイン およびバルプロ酸併用の影響

岡山大学医学部附属病院薬剤部 (主任: 五味田裕教授)

鬼嶋みゆき, 矢尾 和久, 安原加奈子, 末丸 克矢
古野 勝志, 大石 了三, 五味田 裕

岡山大学医学部小児神経学教室
大田原俊輔

(平成6年3月8日受稿)

Key words: カルバマゼピン, フェニトイン, バルプロ酸, 血清中濃度, 薬物相互作用

緒 言

てんかんの治療は薬物治療が中心であり, 発作型の診断とそれに対する適切な抗てんかん薬の選択及び服用量の設定が重要である。抗てんかん薬は有効血清中濃度の範囲が狭い上, その個人差も大きいことから, 服用に際しては血清中濃度の測定が必要となる。著者らは, 1979年よりてんかん患者のフェノバルビタール, バルプロ酸 (VPA), カルバマゼピン (CBZ), フェニトイン (PHT) などの各種抗てんかん薬の血清中濃度の測定を行ってきた。

一方, てんかん治療にあたっては抗てんかん薬が二剤あるいはそれ以上併用される場合が多く, 多剤が併用される場合には, 薬物の相互作用により体内動態が複雑に変化することが知られている¹⁾。本研究では, 部分てんかん発作の症例に対して第1選択薬として汎用されているCBZ²⁾を取り上げ, 単剤使用時, あるいはPHTおよびVPAとの併用時におけるCBZ血中濃度の調査検討を行った。

対象と方法

初めに, 1985年4月から1992年3月までの岡山大学医学部附属病院全診療科からの試料を対象として, 患者血清1検体当りの抗てんかん薬

測定項目数の調査を行った。

血清中CBZ濃度に及ぼす他剤の影響は, 当院小児神経科外来患者において1991年4月から1992年3月まで測定したCBZ単独投与例 (CBZ群) 107例, CBZとPHT併用投与例 (CBZ-PHT群) 41例, およびCBZとVPA併用投与例 (CBZ-VPA群) 65例について検討した。さらに年齢差についても併わせて考察した。症例はいずれもコンプライアンスが良好で2週間以上同じ処方服用している患者とし, 血清中濃度が定常状態にあることを確認した上で検討した。

抗てんかん薬の血清中濃度測定はSLFIA法³⁾により行い, 血液採取は薬剤服用後約2時間に行った。薬剤の動態解析は測定値と共に服用量 (D: mg/kg/day) に対する血清中濃度 (L: $\mu\text{g/ml}$) 比 (L/D比) の比較により行った。統計処理には, 分散分析およびDunnnett testを用いた。

結 果

1. 1検体当りの測定薬剤数

測定薬剤数を測定検体数で除した値, つまり1検体当りの測定薬剤数は, 1985年度では全診療科で平均2.40であったが, 1992年度では1.71まで減少した。このうち小児神経科としての測定は, 1988年度より行われたが, 外来1検体当りの測定薬剤数の平均は, 1988年度の1.99か

ら徐々に減少し、1992年度には1.54となった(図1)。

2. 血清中 CBZ 濃度に及ぼす PHT および VPA 併用の影響

本研究では、症例を12歳未満と12歳以上に分けて検討を行った。図2に CBZ の服用量と血清中濃度の関係を示す。CBZ群、CBZ-PHT群、CBZ-VPA群いずれにおいても、その回帰曲線は同様のカーブを描き、CBZ の服用量と血清中濃度は比例せず服用量が多くなるに従って血清中濃度は上昇しにくくなった。また、同じ服用量 (mg/kg/day) における血清中濃度は、CBZ-

PHT群では12歳未満における症例が少ないために回帰曲線を示していないが、CBZ群およびCBZ-VPA群においては、12歳未満よりも12歳以上の症例の方が高値を示した。血清中CBZ濃度は有効治療域にはほぼ保たれており、血清中濃度での比較では3群間に差は認められなかった。しかし、体重当たりの服用量に対するCBZ血清中濃度、L/D比で比較すると、図3に示すよ

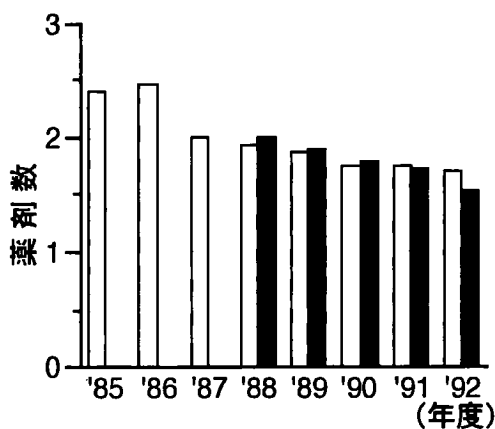


図1 1検体当りの測定薬剤数の推移
□：全診療科
■：小児神経科外来

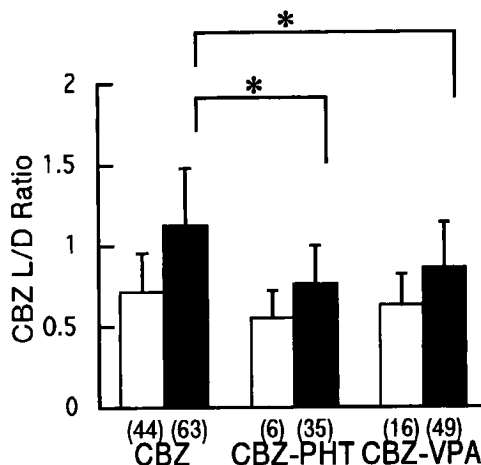


図3 CBZ の L/D 比に及ぼす PHT および VPA 併用の影響
□：12歳未満の症例
■：12歳以上の症例
() 症例数
*： $p < 0.01$

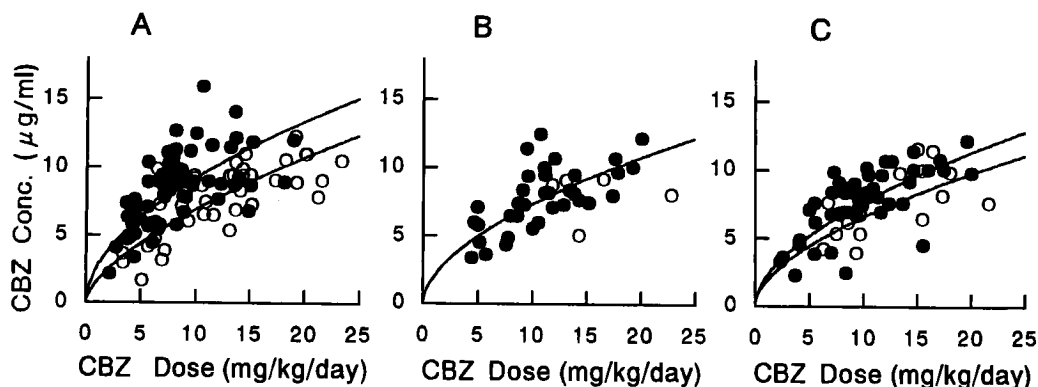


図2 CBZ群(A)、CBZ-PHT群(B)およびCBZ-VPA群(C)におけるCBZ服用量と血清中CBZ濃度の関係
○：12歳未満の症例
●：12歳以上の症例

表1 CBZ の L/D 比の性差による検討

群	12歳未満の患者		12歳以上の患者	
	男	女	男	女
CBZ 群	0.71±0.25(33)	0.70±0.23(11)	1.15±0.34(33)	1.08±0.38(30)
CBZ-PHT 群	0.53±0.21(24)	0.79±0.27(24)	0.71±0.16(11)	0.59±0.05(2)
CBZ-VPA 群	0.55±0.15(9)	0.72±0.22(7)	0.90±0.29(30)	0.79±0.24(19)

() : 症例数 平均値±標準偏差

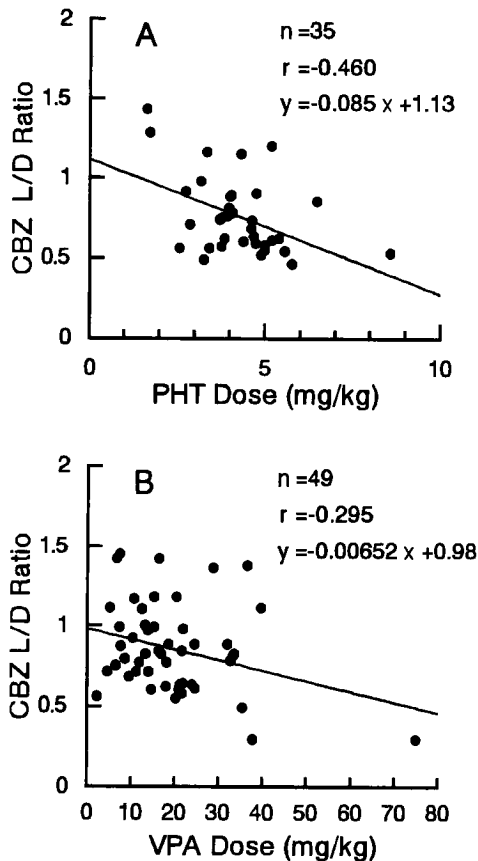


図4 12歳以上の患者における PHT (A) および VPA (B) 服用量と CBZ の L/D 比の関係

うに、12歳未満では CBZ 群 0.71 ± 0.24 (平均値±標準偏差)、CBZ-PHT 群 0.55 ± 0.17 、CBZ-VPA 群 0.63 ± 0.19 であった。また、12歳以上では CBZ 群 1.12 ± 0.36 、CBZ-PHT 群 0.76 ± 0.24 、CBZ-VPA 群 0.86 ± 0.28 であり、CBZ-PHT 群および CBZ-VPA 群では CBZ 群に比べてそれぞれ有意な減少が認められた($p < 0.01$)。

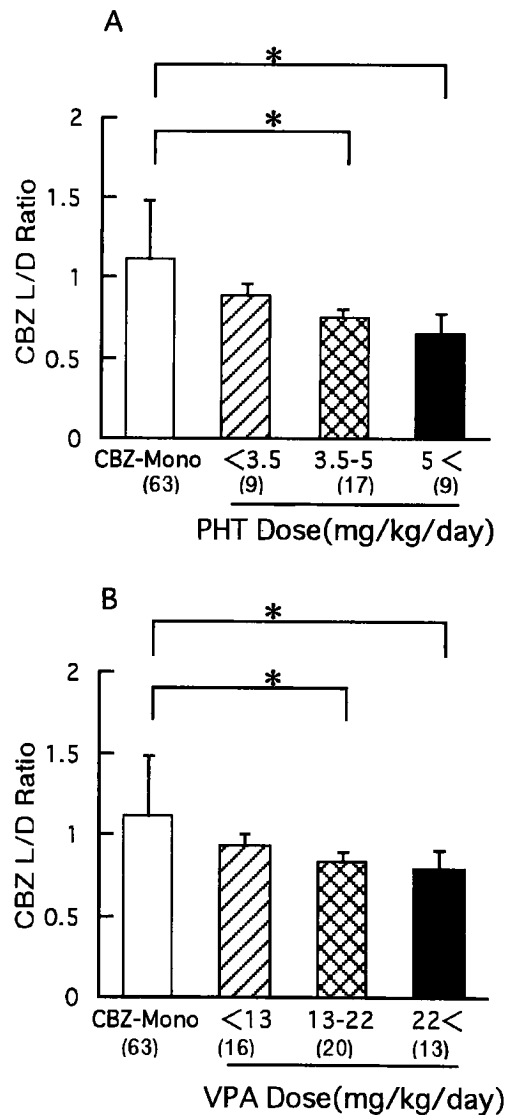
図5 12歳以上の患者の CBZ の L/D 比に及ぼす PHT (A) および VPA (B) 併用の影響
* : $p < 0.01$

表1にはそれぞれの群における性別の比較を示すが、男女間で有意な差は認められなかった。

図4は12歳以上の2剤服用群(CBZ-PHT群, CBZ-VPA群)において、それぞれの併用薬(PHT, VPA)の服用量(mg/kg/day)とCBZのL/D比の関係を示したものである。それぞれの回帰曲線はCBZ-PHT群では $y = -0.085x + 1.13$ ($r = -0.460$), CBZ-VPA群では $y = -0.00652x + 0.98$ ($r = -0.295$)で、併用薬の服用量が増加するにつれてCBZのL/D比が低下する傾向が見られた。さらに、PHTとVPAの服用量を3段階に分けてCBZのL/D比を比較すると、中等量および高用量併用群ではCBZ単剤服用群(CBZ群)に比べてCBZのL/D比が有意に低下した($p < 0.01$) (図5)。

考 察

てんかんの薬物治療では適切な単剤による治療が推奨されている²⁴⁾。この治療によっても発作を予防し、有害作用の発現を最少に抑える努力がなされている⁵⁾。一方、抗てんかん薬の体内動態は個人差が大きく、その有効血清中濃度の範囲が狭いことから、血清中薬物濃度のモニタリングは合理的な薬物療法を行う上で重要である。当院においても1979年より、抗てんかん薬の血清中濃度の測定を行ってきたが、その1検体当りの抗てんかん薬の測定薬剤数は、近年徐々に減少しており、抗てんかん薬の治療が多剤から単剤へと移行している傾向が窺われる。

CBZは、てんかん発作に広く汎用されているが、その中でも部分発作に対する第一選択薬であり、第二選択薬としてはPHTおよびVPAがよく使用される²⁾。今回の調査でCBZとの併用薬剤はPHT, VPAが多いことが明らかとなり、本研究では、CBZ単剤服用, CBZとPHTあるいはCBZとVPAの2剤服用した患者において、服用量とCBZ血清中濃度の関係について調べた。また、本研究で対象としたCBZ服用患者の多くは部分発作の患者であった。

CBZを服用している患者の血清中CBZ濃度は、単剤あるいは併用に拘わらず、服用量に比例せずやや横ばい状態になった。これはCBZの連用により、CBZの代謝酵素の産生を促進する

自己誘導が生じ^{7,8)}、消失半減期が短くなったためであろうと考える。また、年齢による代謝能の違い⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾を考慮して検討した結果、同用量の服用でも、12歳未満の症例では12歳以上の症例に比較して血清中濃度が上昇し難い傾向にあった。このような代謝能の違いは、小児期における肝臓と筋肉組織の発育速度の違いによって、単位体重当りのクリアランスが加齢とともに見かけ上減少するために生じるものと考えられる。薬物の体内動態は、体重や分布容積の相違により大きく変化することから、血清中薬物濃度に対する他剤の影響を検討する場合には、血清中濃度(L)と体重当りの服用量(D)の比、つまりL/D比で比較することが有効である。本研究において、CBZと共にPHTやVPAを併用することによってCBZの血清中濃度に有意な変化はみられなかったが、L/D比はPHTやVPAの服用量に依存して著明に低下した。PHTの連用はCBZの代謝を促進し、その結果血清中CBZ濃度が上昇しにくくなったものと考えられる¹²⁾¹³⁾。VPAはCBZの代謝を促進するという報告もあるが¹²⁾、影響を及ぼさないかあるいはCBZの代謝を阻害するという報告もある¹³⁾¹⁴⁾。それらの違いは薬物の投与量、期間、採血時間などの差によるものと考えられるが、本研究のように慢性的に併用された場合は、CBZ血清中濃度が低下してくるのは明らかである。

結 論

今回の研究において、PHTやVPAの併用はCBZのL/D比を低下させることが明らかとなった。従って、CBZ単剤服用から多剤服用に変更する場合、あるいはPHTやVPAの併用からCBZ単剤に変更する場合には、てんかん発作の発現やときには重篤な副作用の発現も予想され¹⁵⁾、血清中濃度の注意深いモニタリングが必要である。

文 献

- 1) Bourgeois BFD : Problems of combination drug therapy in children. *Epilepsia* (1988) **29** (Suppl. 3), S20—S24.
- 2) 細川 清 : てんかんに対する合理的薬物療法. *医学のあゆみ* (1991) **156**, 310—315.
- 3) 古野勝志, 福田 保, 荒木泰典 : Fluorostat System を用いた SLFIA 法による血清中 Valproate の濃度測定. *神経精神薬理* (1985) **7**, 35—40.
- 4) 扇谷 明 : てんかんの薬物療法の新しい展開 — 成人 —. *MEDICO* (1993) **24**, 9—11.
- 5) 奥野武彦, 浜田 泰, 服部春生 : てんかんの薬物治療の新しい展開 — 小児 —. *MEDICO* (1993) **24**, 12—14.
- 6) Reynolds EH : The prevention of chronic epilepsy. *Epilepsia* (1988) **29** (Suppl. 1), S25—S28.
- 7) Cloyd JC, Levy RH and Wedlund PH : Relationship between carbamazepine concentration and extent of enzyme autoinduction. *Epilepsia* (1986) **27**, 592.
- 8) Bertilsson L, Höjor B, Tybring G, Osterloh J and Rane A : Autoinduction of carbamazepine metabolism in children examined by a stable isotope technique. *Clin Pharmacol & Ther* (1980) **27**, 83—88.
- 9) 堀 了平, 奥村勝彦, 北澤式文, 神代 昭, 齋藤侑也, 樋口 駿, 水柿道直, 山路 昭, 力久忠昭, 谷川原 祐介 : 日本人における population pharmacokinetic parameters の推定 I. バルプロ酸. *薬剤学* (1989) **49**, 148—156.
- 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* (1991) **17**, 26—33.
- 11) 日高慎二, 高村徳人, 伊東健一, 奥村 学, 小野浩重, 濱田有美子, 瀬尾 量, 前田共秀, 鶴岡道雄 : バルプロ酸およびカルバマゼピン服用患者の血清中薬物濃度に及ぼす他剤併用の影響. *日本病院薬剤師会雑誌* (1992) **28**, 563—565.
- 12) Theodore WH, Narang PK, Holmes MD, Reeves P and Nice FJ : Carbamazepine and its epoxide : Relation of plasma levels to toxicity and seizure control. *Ann Neurol* (1989) **25**, 194—196.
- 13) Cloyd J : Pharmacokinetic pitfalls of present antiepileptic medications. *Epilepsia* (1991) **32** (Suppl. 5), S53—S65.
- 14) McKee PJW, Blacklaw J, Butler E, Gillham RA and Brodie MJ : Variability and clinical relevance of the interaction between sodium valproate and carbamazepine in epileptic patients. *Epilepsy Res* (1992) **11**, 193—198.
- 15) Chapron DJ, LaPierre BA and Abou-Elkair M : Unmasking the significant enzyme-inducing effects of phenytoin on serum carbamazepine concentrations during phenytoin withdrawal. *Ann Pharmacother* (1993) **27**, 708—711.

**Influence of the combined treatment with phenytoin or valproate on
serum concentration of carbamazepine**

Miyuki KISHIMA, Kazuhisa YAO, Kanako YASUHARA, Katsuya SUEMARU,

Katsushi FURUNO, Ryozo OISHI and Yutaka GOMITA

Department of Hospital Pharmacy,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

Shunsuke OHTAHARA

Department of Child Neurology,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. Y. Gomita)

To clarify the pharmacokinetic interaction in poly-therapy for epilepsy, the serum concentration of carbamazepine (CBZ) was measured in epileptic patients to whom CBZ had been prescribed chronically with or without phenytoin (PHT) and sodium valproate (VPA). The serum CBZ concentrations increased with increasing doses of CBZ, but increased less at higher doses. Children (<12 yrs) showed lower serum CBZ concentrations than patients 12 years old and older. The L/D ratios (L : CBZ level, D : dose/body weight) were significantly decreased by the combined treatment with PHT and VPA in a dose-dependent manner, probably due to an induction of metabolizing enzyme.

These findings suggest that especially in the case of change of the drug therapy from mono-therapy to poly-therapy, careful monitoring of serum concentration is necessary.