

原 著

小児てんかん患者における carbamazepine epoxide 測定の臨床的意義

東京女子医科大学 小児科学教室（主任：福山幸夫教授）

ヒラサワ	キヨウコ	オオサワ	マキコ	イズミ	タツロウ
平沢	恭子	大澤	真木子	泉	達郎
キタハラ	ヒサエ	フクヤマ	ユキオ		
北原	久枝	福山	幸夫		

（受付 平成4年8月20日）

Clinical Significance of Measuring Serum Carbamazepine
Epoxide Level in Epileptic ChildrenKyoko HIRASAWA, Makiko OSAWA, Tatsuro IZUMI,
Hisae KITAHARA and Yukio FUKUYAMADepartment of Pediatrics (Director: Prof. Yukio FUKUYAMA)
Tokyo Women's Medical College

The clinical significance of measuring carbamazepine epoxide (CBZE) is discussed on the basis of analysis of serum carbamazepine (CBZ) and CBZE concentrations in 88 epileptic patients. In the case of epileptic children receiving CBZ monotherapy, CBZE was increased in proportion to CBZ such that the ratio of CBZE to CBZ was constant (about 15%). With increasing patient age, this ratio tended to decrease slightly.

The effects of concurrently administered drugs on the CBZE/CBZ ratio were noted only in the case of valproic acid; the ratio of CBZE/CBZ increased significantly when a combination of CBZ and VPA was administered. Clinical effects and toxic signs were not evaluated in this study.

緒 言

carbamazepine（以下CBZ）は、小児科領域においても、主に部分てんかんの治療薬として頻用されている抗てんかん剤である。その主要代謝物である carbamazepine-10,11-epoxide（以下CBZE）はそれ自体が、ratにおいて抗てんかん作用を示した点、またCBZ濃度がそれほど高くない症例における眠気、ふらつき、眼振などといった副作用との関連で注目されている¹⁾。とくに、低年齢層では、成人に比し、CBZに対するCBZEの比が高いという報告²⁾があり、小児科領域においては、より詳細な検討が必要である。その他、併用薬剤によるCBZE/CBZの変化などについても様々な報告³⁾がみられ、日常診療における、CBZEの測定の意義と、そのモニタリングにおいてどのような注意が必要であるかなどを十分理解しな

ければならない。

よって今回、我々は、CBZによる治療時に、CBZEが児の年齢や併用薬剤によってどのような影響を受け、どのように変化するのか、また、CBZEが高値を示した症例における副作用症状出現の有無を検討し、その測定の意義を考察した。

対象と方法

対象は、東京女子医科大学小児科でCBZ単剤またはCBZを含む2剤で治療中のてんかん患者88名で、その平均年齢は 10.1 ± 6.5 歳（最年少1歳5カ月～最高齢34歳）である。これら対象を服用薬剤別に、表に示す各群に分類した。CBZ、CBZE濃度はそれぞれ蛍光偏光免疫法、高速液体クロマトグラフィーにより測定した。CBZ単剤例において、まず、CBZとCBZE両濃度の相関関係、また年齢によるCBZE/CBZの変化について検討し、

表 対 象

群	薬 剤	対 象
A	CBZ only	40
B	CBZ+VPA	28
C	CBZ+PB	11
D	CBZ+CZP	8
E	CBZ+PHT	1
F	CBZ+ZNA	1

さらに2剤投与例におけるCBZE/CBZを算出し、単剤例のそれと比較することにより、併用薬剤による影響を推察した。また、CBZEそのものによる副作用症状出現との関連を見るために、CBZEが $3.0\mu\text{g/ml}$ の症例について、ふらつき、おう吐、眠気などの副作用症状の出現の有無を調べた。統計学的検定はStudent Tをおこない、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. 単剤例におけるCBZとCBZEの相関関係 (図1)

CBZ濃度は1例をのぞき、 $4\sim 10\mu\text{g/ml}$ で治療域に入っていた。CBZとCBZE両濃度の間には $\text{CBZE} = 0.192 \times \text{CBZ} - 0.26$ ($r = 0.79$, $p < 0.01$)という正の相関が認められた。すなわちCBZE/CBZは $15.2 \pm 4.2\%$ でほぼ一定していた。

2. 投与量とCBZ, CBZEの関係 (図2)

CBZ投与量とCBZ濃度との相関は低く、ばらつきが大であったのに対し、CBZE濃度は、投与量の増加と有意な相関を示した ($\text{CBZE} = \text{Dose} \times 0.0815 + 0.474$) ($r = 0.48$, $p < 0.01$)。

3. CBZE/CBZの年齢による変化

年齢とCBZE/CBZとの相関を見たが、低年齢層でCBZE/CBZが高い傾向は認めたものの、統計学的に有意な相関関係は認められなかった。

4. 併用薬剤によるCBZE/CBZへの影響

2剤併用例においてのCBZE/CBZを比較した。

2剤群でのCBZE/CBZは図3に示すごとくであった。E群、F群は各々1例ではそれぞれ11.6, 10.7%であった。図に示したように valproic acid (VPA) 併用群でのみCBZE/CBZはCBZ単剤群

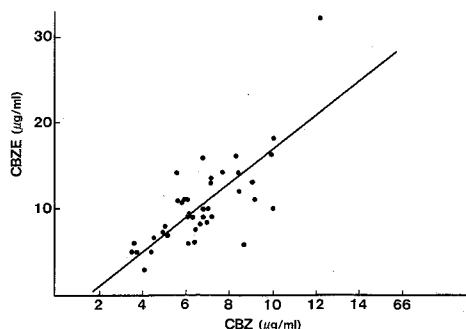


図1 Correlation between serum CBZ and CBZE levels in the CBZ monotherapy group
 $\text{CBZE} = 0.192 \times \text{CBZ} - 0.26$ ($r = 0.79$, $p < 0.01$)

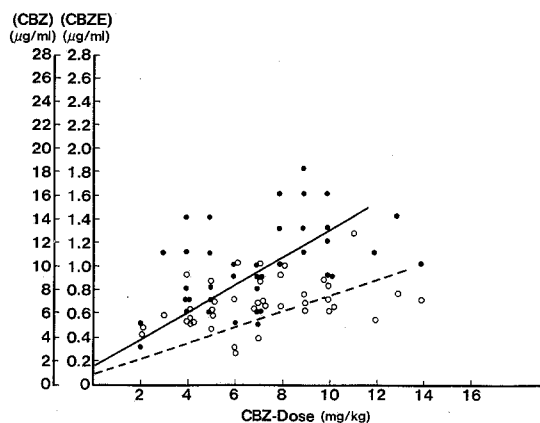


図2 Correlation between oral CBZ dose and serum CBZ or CBZE level

○ : CBZ, ● : CBZE

$$\text{CBZ} = 0.246 \times \text{dose} + 5.05 \quad (r = 0.32)$$

$$\text{CBZE} = 0.0815 \times \text{dose} + 0.474 \quad (r = 0.48, p < 0.01)$$

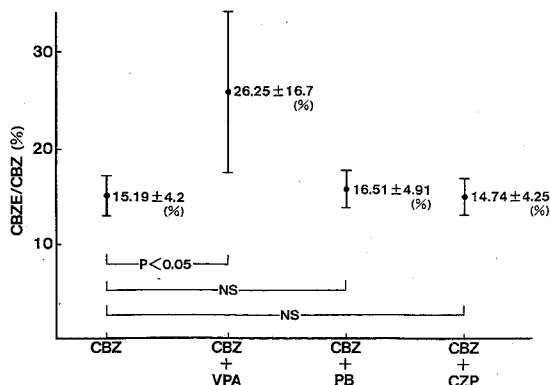


図3 CBZE/CBZ ratio in the 4 subject groups

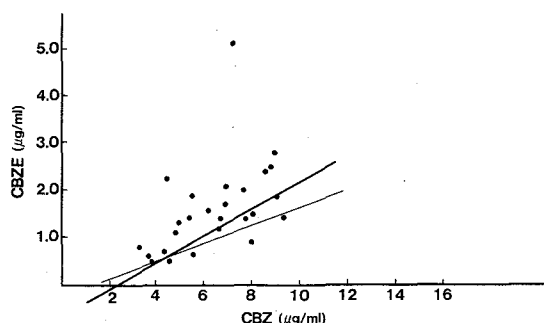


図4 Correlation between serum CBZ and CBZE levels in the comedicated subjects with CBZ and VPA

—: Group A regression curve ($CBZE = 0.192 \times CBZ - 0.26$), - - : Group B regression curve ($CBZE = 0.3707 \times CBZ - 0.59$)

のそれに比して、有意に高値を示していた ($p < 0.01$)。

併用したVPAがCBZE/CBZに及ぼす影響を詳細に検討するために、横軸にCBZ濃度、縦軸にCBZE濃度を取り両者の相関を見た(図4)。VPA併用群の回帰曲線は、単剤群に比し、ばらつきが大きく、正の相関の傾向は認めるものの統計学的に有意ではなかった。また特に、CBZ濃度が高値の場合に、単剤群に比して、VPA併用群でCBZE濃度がより高くなる傾向が認められた。このためVPA併用時にはCBZE濃度が高くなるが、ばらつきが大きいため、CBZ濃度からCBZEの予測することは困難であった。

このCBZE/CBZのばらつきに対するVPA濃度の影響を検討するために、VPA濃度とCBZE/CBZについての相関を検討した(図5)。

統計学的には有意ではなかったが、VPA濃度が上昇するに連れてCBZE/CBZが上昇する傾向を認めた。

5. CBZEと副作用症状

本研究におけるCBZ濃度は 7.4 ± 2.6 (max 15.8), CBZE 1.58 ± 0.92 , (max 5.1) $\mu\text{g/ml}$ であり、既知の報告にあるCBZEの中毒域とされる $3 \mu\text{g/ml}$ を越える症例は4例みられた。しかし眠気、複視、眩暈などの副作用症状を呈した症例は認められなかった。

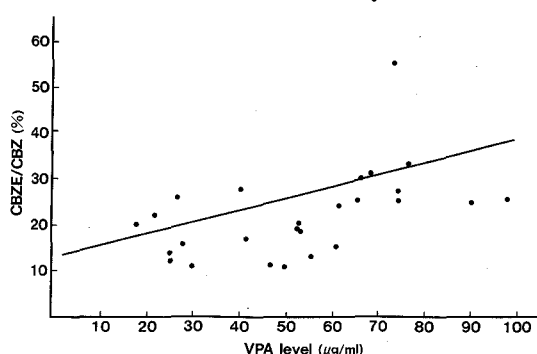


図5 Correlation between CBZE/CBZ ratio and serum VPA level

$CBZE/CBZ(\%) = 0.25 \times VPA(\mu\text{g/ml}) + 13.49$

考 察

CBZは、主に部分てんかんの治療薬として小児科領域でも広く用いられている。その主要代謝物であるCBZEについては、動物実験においてそれ自体抗てんかん作用を示したという報告、また、むしろneurotoxic effectにより、ふらつき、眩暈などを呈するという報告がみられる。そのため、CBZ服用者におけるCBZE濃度の動き、それに及ぼす種々の影響因子、またCBZE濃度と臨床症状との関係などについて検討を行い、CBZEの濃度モニターの臨床的有用性を評価することは意義があろう。今回我々は、CBZによる治療時において、CBZEが児の年齢や併用薬剤によってどのような影響を受けるか、また、CBZEが高値を示した症例における副作用症状出現の有無について検討した。

まず、単剤例においては、CBZ濃度とCBZE濃度は高い正の相関が認められ、CBZE濃度はCBZのその約15%と一定しており、単剤投与例では、CBZE濃度は、CBZ濃度からの予測が可能であると思われた。CBZ投与量とCBZ血中濃度との相関は、CBZ単剤例においても不良であり、個人差が大であったが、投与量とCBZE濃度との間には、弱い正の相関が見られた。Mckauge⁴⁾も同様現象を報告している。これは、CBZEの産生、排泄がCBZ自体の排泄よりも個人差が少ないためと推察している。この現象により、CBZを投与してもCBZ濃度がなかなか上昇しない症例などにお

いて、CBZ 濃度だけでなく、CBZE 濃度を測定することは、その bioavailability をより正しく判断するのに有用と思われた。

CBZE/CBZ 比への年齢の影響については、既知の報告と同様に、低年齢ほど CBZE/CBZ 比が高い傾向がみられた。本研究の対象には、乳児例が含まれておらず、乳児例で時に CBZ 投与後けいれんが悪化する症例などの経験もあり、その事実と CBZE との関連などについての検討も兼ねて、今後は乳児例での検討を加えたい。

次に、併用薬剤の影響であるが、従来の報告では PHT, PB においては、cytochrome P-450 誘導による CBZE の産生増加により CBZE/CBZ 比が増大すること、同様に VPA においても明らかな増大が見られるとされている⁵⁾。今回検討した中では、VPA のみで CBZE/CBZ 比の有意な上昇がみられた。また、VPA 併用例における CBZ 濃度と CBZE 濃度の関係では、単剤例に比べ、ばらつきが非常に大きく、CBZ 濃度が高値の場合に CBZE 濃度が特に高くなる傾向があった。また、VPA 濃度と CBZE 濃度との関係を見てみると、VPA 濃度が上昇するにつれ、CBZE/CBZ 比が上昇する傾向がみられたことより、VPA が、CBZ から CBZE への代謝過程に、何らかの影響を及ぼしていることが考えられる。しかし、PHT, PB と異なり、VPA 自体には酵素誘導作用がないことは広く知られている。VPA との併用により、血清蛋白との結合による競合が起こり、その結果として CBZ の遊離型が上昇し、代謝が亢進するために、CBZE が上昇するといったことが考えられる。よって、VPA 併用例においては、CBZ, CBZE の遊離型濃度をも測定し検討することが必要であろう。

副作用によると思われる臨床症状について、対象症例の診療録を retrospective にチェックしたが、その記載はなかった。特に CBZE が $3\mu\text{g/ml}$ 以上の 4 症例に関しては、再度問診により確かめたが、眠気、眩暈、複視など特に見出されなかった。一方、乳児例などで、CBZ によるけいれんの悪化などを来すことは稀に経験する。最近、CBZ による発作の悪化、非てんかん性ミオクロヌスを来

した症例で CBZE が非常に高値であった症例の報告⁶⁾もあり、今後は、副作用症例、てんかん発作悪性例などで CBZE の測定などを行い、その因果関係などについて追求したい。

今回の検討からは、CBZE 高値と臨床的副作用症状との関係は見出されなかった。CBZ 単剤投与例では一般的には CBZ 濃度から CBZE 濃度の予測は可能であり、CBZE を測定する意義は余りないが、VPA 併用例において原因不明の症状などが出現し、薬剤の副作用などが疑われる場合には、CBZE の測定も必要と思われた。

結 論

当科において治療中のてんかん患者における CBZ, CBZE 濃度につき、年齢、併用薬剤の影響を検討した。加齢とともに CBZE/CBZ 比は低下する傾向を認めた。また、単剤例における CBZE/CBZ 比は約 15% とほぼ一定していた。併用薬剤の影響は、VPA 併用時に有意に変化し、CBZE/CBZ 比が明らかに増大した。CBZE 濃度が臨床症状に及ぼす影響は明らかではなかった。

本論文の要旨は、第 34 回日本小児神経学会総会 1992 年 6 月 11—13 日於：大宮で発表した。

文 献

- 1) Kerr BM, Levy RH: Carbamazepine-carbamazepine epoxide. In *Antiepileptic Drugs*, 3rd ed (Levy RH, Mattson BM, Penry JK et al eds) pp505-520, Raven Press, New York (1989)
- 2) 三浦寿男, 白井宏幸, 砂押 渉: 部分発作に対する carbamazepine 単剤治療の効果—carbamazepine ならびに carbamazepine-10,11-epoxide 血中濃度モニタリングの意義—, 日小児会誌 93: 1365-1373, 1989
- 3) Eichelbaum M, Bertilsson L, Sassen VW et al: In vivo and in vitro biotransformation of carbamazepine in man and rats. In *Metabolism of Antiepileptic Drugs* (Levy RH, Pitrick WH, Eichelbaum M et al eds) pp27-34, Raven Press, New York (1984)
- 4) Mckauge L: Carbamazepine and epoxide levels. *Ther Drug Monit* 3: 63-70, 1981
- 5) 小野常夫, 高野俊夫, 吉島哲也ほか: Carbamazepine の代謝における、その 10,11-epoxide や trans-10,11-diol 濃度への sodium valproate の影響, てんかん研究 4: 58-66, 1986
- 6) Dhuna A, Pascual-Leone A, Talwar D: Exacerbation of partial seizures and onset of nonepileptic myoclonus with carbamazepine. *Epilepsia* 32: 275-278, 1991