Jpn. J. Hosp. Pharm.
— 一般論文 —
15(6) 398—403 (1989)

てんかん患者の遊離型バルプロ酸濃度に及ぼす 血清中アルブミンと年齢の影響^{*1}

河合 優, 五島至道, 鬼頭幸夫
名古屋第一赤十字病院薬剤部^{*2}

Effects of Serum Albumin and Age on Free Levels of Valproic Acid in Epileptic Patients^{*1}

MASARU KAWAI, SIDO GOSHIMA, YUKIO KITO

The Japanese Red Cross Nagoya First Hospital, Department of Pharmacy^{*2}

(Received August 4, 1989)

The serum protein binding of valproic acid (VPA) was examined with samples collected from 88 epileptic patients whose ages ranged from 3 to 78 years. Blood samples were usually collected within one to six hours after a dose in the morning. The free fraction of VPA was obtained with a microultrafiltration devices (Molcut II®) which was developed by Nihon Millipore Ltd., Tokyo, Japan. The free and total VPA levels in serum were determined by fluorescence polarization immunoassay (TDX®). The serum albumin levels were determined by the procedure of ionophoresis.

Total VPA levels were positively correlated with free fraction ($Y=0.13X+6.39$, $n=88$, $r=0.67$), and a negative correlation between serum albumin levels and free fraction of VPA ($Y=-6.99X+48.49$, $n=88$, $r=0.54$) was observed in the epileptic patients. We found that the serum albumin levels were decreased with the aging, and the total VPA levels were higher in younger children. The increases of free fraction in the children (8 patients in Lennox Syndrome) and the elderly (11 patients in Hypoalbuminemia) might be results from the protein binding saturation.

Keywords—valproic acid; protein binding; free levels; free fraction; serum albumin levels; the aging; children; elderly

目 的

薬理作用部位が中枢神経系に存在する抗てんかん剤において、その血清（血漿）中濃度の中で血清蛋白と結合していない遊離型薬物が臨床効果を与えと考えられている¹⁻³⁾。また肝代謝が主要な排泄部位である代謝能依存形薬物において、血漿蛋白結合が顕著な場合、その体内動態を予測することは困難であるといわれている⁴⁾。

バルプロ酸(VPA)は肝代謝が主要な排泄部位であり、85~95%の高い蛋白結合率^{5,6)}をもつ抗てんかん剤である。われわれはVPAを服用しているてんかん患者の血清中総濃度、遊離型濃度、血清中アルブミン濃度を測定し、総濃度と遊離型濃度の関係を分析した。また、遊離型分画に及ぼす血清中アルブミン濃度の影響、てんかん患者の年齢とそれに付随する基礎疾患の影響についても検討を行ったので報告する。

対 象 と 方 法

1. 対 象

対象はVPAを単独服用しているてんかん患者88名

^{*1} 本論文は日本薬学会第109年会(1989年4月, 名古屋市)にて発表。

^{*2} 名古屋市中村区道下町3-35; 3-35, Michishita-cho, Nakamura-ku, Nagoya-shi, 453 Japan

(年齢：3歳～78歳，入院：19名，外来：69名)である。服薬状況はわれわれが採血前に患者に会い，服薬漏れの無いことを確認した。血清中濃度はいずれの患者も定常状態にあり，採血時間は朝服薬後1時間から6時間の間であった。

2. 測定方法

患者の血液は室温で2時間放置後，血清分離した。VPA の血清中総濃度と遊離型濃度の測定は FPIA 法

(Abbott-TDX®)を用いた。遊離型濃度は限外ろ過法であるモルカットⅡ® LGC Type を用い，血清のろ過液を測定して得た。血清中アルブミン濃度は電気泳動法(オリンパス AES600®)にて同一検体から測定した。

3. 遊離型濃度の測定

測定手順を Fig. 1 に示す。モルカットⅡ® (Nihon Millipore Ltd.) LGC Type は加圧式の微量限外ろ過ユニットである。限外ろ過膜は NMW10,000 を使用した。

Fig. 1. モルカットⅡ® による遊離型バルプロ酸の測定法

Fig. 2. 年齢と血清中アルブミン濃度の関係

4. 統計処理

測定値の回帰分析は線形が単回帰分析 ($p < 0.001$), 非線形は非線形最小二乗法に基づくプログラム MULTI を用いて, 修正 Marquardt 法で解析した. 有意差検定は t -検定 ($p < 0.05$) により行った.

結 果

① Fig. 2 に年齢と血清中アルブミン濃度の関係を示す. 血清中アルブミン濃度は20歳未満までは加齢に従って上昇する傾向が見られ, 20歳以上からは加齢に従っ

Fig. 3. バルプロ酸の総濃度と遊離型濃度の関係

Fig. 4. バルプロ酸の総濃度と遊離型分画の関係

て低下する傾向が見られた。また、入院患者の血清中アルブミン濃度は20歳未満の小児群において外来患者と差が見られず、50歳以上の高齢者群では外来患者よりも低下した。

② Fig. 3 に VPA の血清中総濃度と遊離型濃度の関係を示す。総濃度の上昇によって遊離型濃度が非線形的 ($y=0.0017x^2+1.81$) に上昇する傾向が見られた。

③ Fig. 4 に VPA の血清中総濃度と遊離型分画の関係を示す。両者の間に統計的な相関があり ($p<0.001$)、正の直線的な関係が見られた。

④ Fig. 5 に血清中アルブミン濃度と VPA の遊離型分画の関係を示す。両者の間に統計的な相関があり ($p<0.001$)、負の直線的な関係が見られた。

⑤ 3つの年齢群 (20歳未満〔I群〕, 20歳以上50歳未満〔II群〕, 50歳以上〔III群〕) に分類した。投与量と総濃度, 遊離型濃度と遊離型分画, 血清中アルブミン濃度を Table 1 に示す。また投与量と総濃度, 遊離型分画と血中アルブミン濃度について年齢群毎に比較した結果を Fig. 6, Fig. 7 に示した。

Fig. 6 のII群とIII群の関係から, VPA の投与量と総

Fig. 5. 血清中アルブミン濃度と遊離型分画の関係

Table 1. 年齢群によるデータ分析

Age Groups	20歳未満〔I群〕	20歳以上50歳未満〔II群〕	50歳以上〔III群〕
Date Number	53	15	20
Age(Year)	9.9 ± 4.7	37.8 ± 8.8	59.8 ± 7.7
Dose(mg/kg)	24.6 ± 16.6	14.0 ± 5.2	15.0 ± 4.8
Total Level (μg/ml)	79.4 ± 40.1	58.6 ± 26.6	54.2 ± 13.9
Free Level (μg/ml)	15.2 ± 15.9	7.0 ± 4.0	8.8 ± 3.2
Free Fraction (%)	16.0 ± 7.6	11.4 ± 2.9	16.2 ± 5.4
Serum Albumin (g/dl)	4.9 ± 0.3	5.0 ± 0.3	4.2 ± 0.7

Data : Mean ± SD

Fig. 6. 遊離型分画に及ぼす総濃度と血清中アルブミン濃度の年齢群による比較 (II群とIII群)

Fig. 7. 遊離型分画に及ぼす総濃度と血清中アルブミン濃度の年齢群による比較 (II群とI群)

濃度に有意差は見られず、血清中アルブミン濃度はII群よりIII群が有意に小さく ($p < 0.05$)、遊離型分画はII群よりIII群が有意に大きく ($p < 0.05$) になった。

Fig. 7 のII群とI群の関係から、両者の血清中アルブミン濃度に有意差は見られず、VPAの投与量と総濃度はII群よりI群が有意に大きく ($p < 0.05$)、遊離型分画はII群よりI群が大きく ($p < 0.05$) になった。

考 察

われわれはVPAの遊離型分画に及ぼす血清中アルブミン濃度の影響と年齢に付随する基礎疾患について以下

のような考察を行った。

遊離型薬物濃度の測定法として、加圧式の限外ろ過法であるモルカットII®は平衡透析法のように長時間を要することなく、希釈による誤差も考慮する必要がない簡便な測定法である。また、ろ過膜からの血漿蛋白の漏れや、ろ過膜などへの吸着はOhshimaら⁷⁾によって問題がないと報告されている。

年齢と血清中アルブミン濃度の関係は20歳未満までは加齢に従ってアルブミン濃度が上昇し、以後加齢に従って低下する傾向が見られた。肝臓におけるアルブミン合成能は成長期において増加し、成熟期、老齢期において

低下する⁹⁾こと、また20歳以上の年齢群において年齢と血清中アルブミン濃度との間に負の相関関係があることが報告されている⁹⁾。われわれの結果もこれらの報告と一致している。

総濃度と遊離型濃度の非線形的上昇関係は総濃度の上昇に従って VPA の蛋白結合に飽和が起こり、遊離型濃度がさらに上昇したと推定される。総濃度と遊離型分画の関係は正の直線関係が見られ、また血清中アルブミン濃度と遊離型分画の関係は負の直線関係が見られた。これは VPA の遊離型分画が血清中の総濃度とアルブミン濃度によって影響を受けることを示唆している。

3つの年齢群において遊離型分画に及ぼす血清中の総濃度とアルブミン濃度の影響を比較検討すると、50歳以上の高齢者群は20歳以上50歳未満の成人群と比較して、血清中アルブミン濃度の低下が原因で VPA の遊離型分画は増加したと推定される。血清中アルブミン濃度の正常値は約 3.5~5.0g/dl であり、高齢者群の中には入院中のねたきり老人に見られるような低アルブミン血症の患者を11名含んでいた。このような疾患も遊離型分画を増加させた原因と思われる。Perucca ら¹⁰⁾も高齢者において血清中アルブミンと VPA の遊離型分画に負の相関があることを報告している。

次に、20歳未満の小児と青年群は20歳以上50歳未満の成人群と比較して、VPA の総濃度の上昇が原因で遊離型分画は増加したと推定される。対象の小児はレノックス症候群等の難治性てんかん患児を8名含んでおり、VPA の高投与量、高濃度が遊離型分画を増加させた原因と思われる。

従来より、VPA の遊離型分画に影響を与える生体内因子として遊離脂肪酸が報告されている^{11,12)}。この遊離脂肪酸は妊婦において増加し、食事により変動することが報告されている¹³⁾。われわれの対象患者に妊婦は含まれていない。また、食事の影響を考慮することは必要であるが、このことを把握することは困難であり、遊離型濃度のばらつきに影響していると思われる。

VPA の遊離型分画の変動と臨床効果の関係については今回検討を加えることができなかった。しかし、遊離型分画の変動が総濃度や Pharmacokinetic Parameter に影響を与えることは Barre ら¹⁴⁾によって報告されている。今後、てんかん患者の血清中アルブミン濃度も含めた遊離型濃度の測定と臨床効果の解析が必要と思われる。

結 語

われわれは VPA を単独服用しているてんかん患者に

おいて、血清中総濃度と遊離型濃度、血清中アルブミン濃度を測定し、以下の結果を得た。

① VPA の遊離型分画に影響を与える因子は、VPA の総濃度と血清中アルブミン濃度であった。

② 50歳以上の高齢者群において、VPA の遊離型分画は血清中アルブミン濃度の低下が原因で増加した。

③ 20歳未満の小児と青年群において、VPA の遊離型分画は総濃度の上昇が原因で増加した。

このような患者に VPA の TDM を行う場合、遊離型濃度と血清中アルブミン濃度に留意する必要があると思われる。

謝辞 この論文を作成するにあたりご指導いただきました岸和田市民病院薬剤部長、上能伊公雄先生に深く感謝いたします。

引用文献

- 1) M. Rowland, *Ther. Drug Monit.*, 2, 29-37 (1988).
- 2) M. Wandell, W. L. Wilcox-Thole, "Applied clinical pharmacokinetics", Raven Press, New York, 1983, p.17~48.
- 3) R. H. Levy, *Ther. Drug Monit.*, 5, 243-244 (1983).
- 4) 後藤 茂, 中山太二, "病態と薬物(薬物動態論)", ファルマシアレビュー, 8, 23-36 (1982).
- 5) K. Wulff, H. Flachs, A. Wurtz-Jorgense, L. Gram, *Epilepsia*, 18, 149-157 (1977).
- 6) R. Gugler & G. Mueller, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 5, 441-446 (1978).
- 7) T. Ohshima, I. John, S. Kitazawa, *Ther. Drug Monit.*, 10, 310-315 (1988).
- 8) L. A. Pagliaro, A. M. Pagliaro, "Pharmacologic aspects of aging", The C. V. Mosby Company, 1983, p.128-139.
- 9) R. K. Verbeeck, S. M. Wallance, *Clin. Pharmacokin.*, 12, 41-72 (1987).
- 10) E. Perucca, R. Grimaldi, G. Gatti, S. Pirracchio, F. Crema, G. M. Frigo, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 17, 665-669 (1984).
- 11) C. L. Zimmerman, I. H. Patel, R. H. Levy, D. Edwards, S. D. Nelson, H. Hutchinson, *Epilepsia*, 22, 11-17 (1981).
- 12) T. A. Bowdle, I. H. Patel, R. H. Levy, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 23, 343-347 (1982).
- 13) R. Riva, F. Albari, M. Contin, A. Baruzzi, M. Altomare, G. P. Merlini, E. Perucca, *Ther. Drug Monit.*, 6, 25-30 (1984).
- 14) J. Barre, F. Didey, F. Delion, J. P. Tillement, *Ther. Drug Monit.*, 10, 133-143 (1988).