[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
— 一般論文 —
17(1) 26 — 33 (1991)

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—

鈴木彰人†¹, 湯川栄二*², 大坪健司†², 家入一郎†²,

手嶋大輔†², 樋口 駿†², 青山敏信†²

九州大学薬学部†¹, 九州大学医学部附属病院薬剤部†²

Serum Levels of Carbamazepine and Valproic Acid in Pediatric Patients

—Influence of Age and Drug Combination Therapy on L/D Ratios—

AKITO SUZUKI†¹, EIJI YUKAWA*², KENJI OHTSUBO†², ICHIRO IEIRI†²,

DAISUKE TESHIMA†², SHUN HIGUCHI†², TOSHINOBU AOYAMA†²

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University†¹

Department of Hospital Pharmacy, Kyushu University Hospital†²

(Received June 8, 1990)

The influence of age and drug combination therapy on carbamazepine (CBZ) serum level-dose (L/D) ratio and valproic acid (VPA) L/D ratio was investigated in 442 pediatric patients. The CBZ or VPA L/D ratio increased linearly with the increase in the age of pediatric patients ($p < 0.001$). Concomitant administration of antiepileptic drugs affected those L/D ratios, which were significantly reduced in patients on polypharmacy as compared to those on monopharmacy.

Therefore, routine monitoring of CBZ and VPA serum levels would be extremely useful, especially in pediatric age group and in patients required combined antiepileptic medication.

Keywords—carbamazepine; valproic acid; age; drug combination therapy; pediatric patients; serum level-dose ratio

緒 言

カルバマゼピン (CBZ) は精神運動発作, 痙攣発作の発生抑制に広く用いられている¹⁾. またバルプロ酸 (VPA) は広範なてんかん発作抑制スペクトラムを有し, 特に全汎てんかんの第一次選択薬として有用であるほか, 小児においてはフェノ

バルビタールと同様に熱性痙攣発作に対しても用いられている¹⁾. しかし, CBZ および VPA 単剤投与時あるいは併用時における小児の加齢に伴う血中濃度と投与量の関係についての報告は, 欧米^{2~4)} で多くみられるが, わが国ではあまり報告されていない.

そこで著者らは, 小児の年齢に応じた CBZ, VPA の投与量を設定するための指標を知る目的で, CBZ 単剤, VPA 単剤, その両者の併用並

†^{1,2} 福岡市東区馬出3-1-1; 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812 Japan

びに多剤併用時の投与量と血中濃度の関係について検討したので報告する。

実験の部

1. 対象

対象は当院に通院し、CBZ および VPA を服用し1987年8月から1989年8月までに血中濃度測定を行った患者で、次の項目を満たしているものとした。1)20歳未満の患者、2)てんかん以外の疾患(心疾患、腎疾患、肝疾患、感染、吸収不全等)がない、3)定常状態に達している、4)服薬が正しく守られている、5)採血は服用後2時間から6時間以内に行っている。

CBZ および VPA の血清中濃度は蛍光偏光免疫測定法(TDx®, 日本ダイナボット社)により測定を行った。

2. 検討項目

CBZ および VPA の血中濃度(L; $\mu\text{g/ml}$)と投与量(D; mg/kg/day)の関係(L/D比)に併用薬が与える影響を知るため、患者を薬の種類により次の4つの投与群に分けた。A群:CBZ単剤投与、B群:VPA単剤投与、C群:CBZとVPAを併用、D群:CBZおよびVPAと共に他剤を併用。ここで、他剤とはクロナゼパム、フェニトイン、フェノバルビタールなどの抗てんかん薬を示している。更にL/D比と年齢の関係を検討するため各投与群を6つの年齢群(I群~VI群)に分け、各年齢群のL/D比の平均値について比較を行った。小児と成人の境界を何歳と見なすかは難しい問題であるが、今回の検討では、15歳未満を小児、15歳以上を成人と見なした。各年齢群および患者の詳細はTable 1に示した。

結 果

1. CBZ 血中濃度

CBZ の投与量と血中濃度の相関について、各投与群で直線回帰を行い、併用薬による影響を検討した(Fig.1)。

A群のCBZ L/D比の平均値(M)±標準偏差(SD)は、I群:0.48±0.10、II群:0.47±0.18、III群:0.85±0.25、IV群:0.92±0.28、V

群:0.97±0.16、VI群:1.14±0.25であり、II群とIII群の間($p<0.005$)、V群とVI群の間($p<0.05$)でそれぞれ有意な差が認められた。またCBZ L/D比(y)と年齢(x)の間には、回帰式 $y=0.041x+0.445$ ($n=84$)、相関係数 $r=0.595$ を得た。

C群のCBZ L/D比のM±SDは、I群:0.36±0.14、II群:0.49±0.08、III群:0.70±0.20、IV群:0.64±0.17、V群:0.77±0.21、VI群:0.83±0.22であり、II群とIII群の間には有意な差が認められた($p<0.05$)。CBZ L/D比(y)と年齢(x)の間には、回帰式 $y=0.028x+0.388$ ($n=66$)、相関係数 $r=0.599$ を得た。

D群のCBZ L/D比のM±SDは、I群:0.35±0.19、II群:0.44±0.08、III群:0.46±0.06、IV群:0.46±0.10、V群:0.62±0.25、VI群:0.58±0.27であり、IV群とV群の間には有意な差が認められた($p<0.01$)。またCBZ L/D比(y)と年齢(x)の間には、回帰式 $y=0.014x+0.361$ ($n=92$)、相関係数 $r=0.335$ を得た。

2. VPA 血中濃度

VPA の投与量と血中濃度の相関について、各投与群で直線回帰を行い、併用薬による影響を検討した(Fig.2)。

B群のVPA L/D比のM±SDは、I群:2.88±0.88、II群:3.24±0.83、III群:3.87±0.86、IV群:4.12±1.13、V群:4.57±1.00、VI群:4.75±0.95であり、I群とII群の間($p<0.001$)、II群とIII群の間($p<0.005$)にはそれぞれ有意な差が認められた。VPA L/D比(y)と年齢(x)の間には、回帰式 $y=0.129x+2.762$ ($n=200$)、相関係数 $r=0.556$ を得た。

C群のVPA L/D比のM±SDは、I群:2.33±0.69、II群:2.54±0.56、III群:3.30±0.66、IV群:3.69±0.77、V群:3.67±0.78、VI群:3.39±0.81であり、II群とIII群の間には有意な差が認められた($p<0.05$)。VPA L/D比(y)と年齢(x)の間には、回帰式 $y=0.072x+2.548$ ($n=66$)、相関係数 $r=0.422$ を得た。

D群のVPA L/D比のM±SDは、I群:2.50±0.52、II群:2.02±0.55、III群:2.22±0.45、

Table 1. Patient's Characteristics on CBZ and VPA Therapy

Variable	Age group (years)						All patients
	I (0–2)	II (3–5)	III (6–8)	IV (9–11)	V (12–14)	VI(15–19)	
A) CBZ alone							
No. Patients	6	7	13	31	18	9	84
Age (years)	1.9±0.7 ¹⁾	4.6±0.9	8.0±0.7	10.5±1.0	13.1±0.8	18.4±1.2	10.4±4.3
Weight (kg)	11.8±2.7	16.0±2.3	24.6±4.9	34.5±6.6	46.0±6.6	52.7±8.9	34.2±13.5
Time (hr) ²⁾	4.3±1.2	3.5±1.0	3.9±1.2	3.5±1.0	3.4±1.2	3.3±0.8	3.6±1.1
Dose (mg/kg/day) ³⁾	10.1±3.1	12.7±3.1	7.9±3.2	6.6±2.3	7.2±2.2	6.3±1.9	7.7±3.0
Level (μg/ml) ⁴⁾	4.8±1.6	5.8±1.9	6.2±1.5	5.7±1.4	6.9±2.2	7.0±2.2	6.1±1.8
B) VPA alone							
No. Patients	26	33	40	44	28	29	200
Age (years)	1.5±0.7	4.0±0.9	7.7±0.9	10.4±0.9	13.1±0.7	16.6±1.4	8.9±4.9
Weight (kg)	10.5±2.9	15.7±3.2	25.2±5.4	30.8±7.3	44.1±9.2	49.1±6.8	29.1±14.4
Time (hr)	3.6±1.0	3.8±1.2	3.8±1.2	3.7±1.1	3.7±1.2	3.5±1.0	3.7±1.1
Dose (mg/kg/day) ⁵⁾	17.4±4.5	16.6±4.5	16.9±4.9	15.7±4.6	14.1±3.9	13.4±3.6	15.8±4.6
Level (μg/ml) ⁶⁾	49.7±18.1	52.4±16.2	62.3±17.9	62.0±15.4	62.7±15.6	63.9±20.1	59.6±17.9
C) CBZ+VPA							
No. Patients	6	8	11	17	8	16	66
Age (years)	1.6±1.1	3.9±0.6	7.8±0.6	10.5±1.0	12.8±0.6	16.6±1.2	10.2±4.9
Weight (kg)	10.9±4.5	14.5±3.5	24.4±6.4	30.9±5.1	40.7±12.8	54.1±8.6	32.8±16.4
Time (hr)	3.6±1.4	3.4±1.3	3.9±1.1	3.2±0.8	3.8±1.3	3.3±1.0	3.5±1.1
Dose (mg/kg/day) ³⁾	10.1±3.6	11.2±3.7	8.9±3.1	9.4±2.5	8.8±2.4	9.8±2.7	9.6±2.9
Level (μg/ml) ⁴⁾	3.5±1.2	5.3±1.0	5.8±1.4	5.8±1.3	6.6±1.5	7.8±1.4	6.1±1.8
Dose (mg/kg/day) ⁵⁾	23.0±5.8	22.7±3.7	18.4±3.9	16.0±3.3	15.9±9.4	18.9±6.4	18.6±5.9
Level (μg/ml) ⁶⁾	52.5±15.6	56.2±5.7	59.3±10.3	58.4±14.4	54.6±22.2	60.9±12.7	57.9±13.7
D) CBZ+VPA+others							
No. Patients	3	11	11	19	24	24	92
Age (years)	1.6±1.2	4.2±0.7	7.8±0.9	10.3±0.9	13.8±0.6	18.0±1.3	11.9±5.0
Weight (kg)	9.4±5.1	14.1±2.5	19.1±3.7	24.9±7.9	42.1±11.0	55.0±11.2	34.8±18.0
Time (hr)	3.6±1.4	3.1±0.6	3.3±0.8	3.8±1.1	3.2±1.1	4.1±0.9	3.6±1.0
Dose (mg/kg/day) ³⁾	13.8±7.3	11.8±2.1	12.0±4.5	14.6±3.1	12.0±4.6	9.1±2.6	11.8±4.1
Level (μg/ml) ⁴⁾	4.3±1.7	5.4±1.5	5.5±1.9	6.7±1.6	6.6±1.8	5.0±1.8	5.8±1.9
Dose (mg/kg/day) ⁵⁾	17.6±6.4	28.7±12.2	25.7±7.7	26.0±7.9	23.0±6.8	19.3±5.1	23.5±8.1
Level (μg/ml) ⁶⁾	46.1±25.5	55.8±18.7	56.0±15.4	56.2±14.4	59.6±13.5	52.1±12.6	55.6±14.7

CBZ=carbamazepine, VPA=valproic acid, others=phenytoin, phenobarbital, clonazepam.

1) Values are expressed as mean ± standard deviation.

2) Sampling time from last dosing.

3) CBZ dose. 4) CBZ serum level.

5) VPA dose. 6) VPA serum level.

Fig. 1. Relationship between CBZ Dose and Serum Level

Fig. 2. Relationship between VPA Dose and Serum Level

Fig. 3. CBZ Mean L/D Ratios in Various Age Groups

*1,*2,*3; Significantly different from value of patients taking CBZ alone. *1; $p < 0.001$, *2; $p < 0.005$, *3; $p < 0.05$.

IV 群 : 2.24 ± 0.57 , V 群 : 2.68 ± 0.51 , VI 群 : 2.84 ± 0.84 であり, IV群とV群の間には有意な差が認められた ($p < 0.05$). VPA L/D比(y)と年齢(x)の間には, 回帰式 $y = 0.056x + 1.826$ ($n = 92$), 相関係数 $r = 0.410$ を得た.

各々の年齢群について, 単剤群と併用群のL/D比を比較すると, CBZ については Fig. 3 に示すように, C 群のIV群 ($p < 0.001$), V群 ($p < 0.05$), およびVI群 ($p < 0.005$) で有意な低下, 更に D 群のIII群, IV群, V群, およびVI群でいずれも有意な低下 ($p < 0.001$) が認められた. VPA については, Fig. 4 に示すようにC群のII群, III群, V群 ($p < 0.05$), およびVI群 ($p < 0.001$) で有意な低下が認められた. またD群のI群以外のすべての群で, いずれも有意な低下 ($p < 0.001$) が認められた.

考 察

著者らは, CBZ 単剤投与, VPA単剤投与, CBZ と VPA の併用投与および CBZ と VPA の 2 剤の他に抗てんかん薬を投与した患者群を対象とし, まず投与量と血中濃度の関係について検討し, 更に患者を各年齢群に細分し, 小児の年齢段階別特徴を分析した.

CBZの投与量と血中濃度の関係に関しては, 成人^{5,6)}, 小児^{5~7)} とともに両者の間に相関はないとする報告が多い. 著者らの結果においても, Fig. 1 に示したように両者の間にはばらつきが大きく, 良好な相関は得られなかった. ところが, A群, C群およびD群の有効血中濃度域 ($4 \sim 12 \mu\text{g/ml}$) に着目すると, 併用薬の数が增えるに従い, この血中濃度域を維持するために必要な CBZ の投与量は増加の傾向を示した.

Fig. 4. VPA Mean L/D Ratios in Various Age Groups

*1, *2; Significantly different from value of patients taking VPA alone. *1; $p < 0.001$, *2; $p < 0.05$.

小児と成人を対象とした Battino ら⁵⁾ の L/D 比の報告は、0~3 歳で 0.13, 4~9 歳で 0.22, 10~15 歳で 0.34, 16~18 歳で 0.43, 19~45 歳で 0.43 と、その比は 19 歳まで加齢と共に上昇すると報告している。また、Sanchez ら¹⁰⁾ も L/D 比は 3~6 歳で 0.34, 7~9 歳で 0.47, 10~14 歳で 0.49, 15 歳以上で 0.67 と同様の傾向を報告している。著者らの L/D 比と年齢に関しても、単剤群で加齢に伴い増加する傾向を示し、この関係を各投与群で比較すると、その回帰式の傾きは A 群と D 群の間 ($p < 0.001$), C 群と D 群の間 ($p < 0.05$) でそれぞれ有意に低下する傾向を示した。

VPA に関しては、単剤投与時の個々の患者において VPA の投与量と血中濃度は比例するが、その傾きは個人差が大きいと報告されている⁸⁾。また投与量が多くなると比例関係がなくなり、投与量の割に VPA の濃度は上昇しないという報告

もある⁹⁾。今回、著者らが得た結果を Fig. 2 に示したが、ばらつきが大きく、CBZ と同様に良好な相関は得られなかった。ところが B 群、C 群および D 群の有効血中濃度域 (50~100 µg/ml) に着目すると、併用薬の数が増えるに従い、この血中濃度域を維持するために必要な VPA の投与量は CBZ と同様に増加の傾向を示した。

VPA の年齢と L/D 比についても、単剤群では加齢に伴い増加する傾向を示し、この関係を各投与群で比較すると、その回帰式の傾きは、B 群と C 群の間 ($p < 0.05$), B 群と D 群の間 ($p < 0.001$) でそれぞれ有意に低下する傾向を示した。

CBZ 投与患者および VPA 投与患者の年齢段階別特徴を検討した結果から、いずれも単剤群では加齢に伴い L/D 比が上昇することが明らかとなった。これは同一投与量 (mg/kg/day) でも年長児や成人群 (VI 群) ほど高い CBZ および VPA

血中濃度が得られることを示している。このような加齢に伴う代謝能の変化は、小児期における肝臓と筋肉組織の発育速度が異なり、加齢に伴い肝臓重量の体重に対する相対比が低下し、肝臓自体の薬物代謝が変化しなくても単位体重当たりのクリアランスが減少するためとされている^{11,12)}。

また、単剤群と併用群の比較から、抗てんかん薬の併用は単剤投与に比べて相対的に L/D 比を低下させること、つまり併用時は単剤投与時に比べ同一投与量 (mg/kg/day) でも低い血中濃度が得られること、更に加齢に伴う L/D 比の上昇が併用薬の増加によって妨げられることがわかった。この機序は不明であるが、併用薬の増加につれて薬物代謝酵素が誘導され、見かけ上加齢に伴う代謝能の変化が消失したものと思われる。

以上のことから、CBZ および VPA が①小児に長期にわたって投与される場合、②単剤投与から多剤併用に変更される場合、逆に③多剤併用から単剤投与に変更される場合には、血中濃度の注意深いモニタリングが必要である。また、日常診療で CBZ および VPA を投与するに当たっては各投与群の L/D 比と年齢の回帰式あるいは各年齢群別の L/D 比の平均が参考になると思われる。

引用文献

- 1) 和田豊治, 掛川紀夫, “てんかん薬剤治療の実際” 第2版, 和田豊治編, 大日本製薬株式会社(大阪), 1986, pp.25-38.
- 2) T.A. Bowdle, R.H. Levy and R.E. Cutler, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 26, 629-634 (1979).
- 3) A.M. Baciewicz, *Ther. Drug Monit.*, 8, 305-317 (1986).
- 4) G. Zaccara, A. Messori and F. Moroni, *Clin. Pharmacokinet.*, 15, 367-389 (1988).
- 5) D. Battino, L. Bossi, D. Croci, S. Franceschetti, C. Gomeni, A. Moise and A. Vitali, *Ther. Drug Monit.*, 2, 315-322 (1980).
- 6) L. McKauge, J. H. Tyrer and M. J. Eadie, *Ther. Drug Monit.*, 3, 63-70 (1981).
- 7) A. Rane, B. Höjer and J. T. Wilson, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 19, 276-283 (1976).
- 8) J.G. Nutt and H. J. Kupferberg, *Epilepsia*, 20, 589-592 (1979).
- 9) L. Gram, H. Flachs, A. Wurtz-Jorgensen, J. Parnas and B. Anderson, *Epilepsia*, 20, 303-312 (1979).
- 10) A. Sanchez, J.A. Duran and S. Serano, *Clin. Pharmacokinet.*, 11, 411-414 (1986).
- 11) K. Chiba, T. Ishizaki, H. Miura, K. Minagawa, *J. Pediatr.*, 96, 479-484 (1980).
- 12) 堀了平, 奥村勝彦, 北澤式文, 神代昭, 斉藤侑也, 樋口駿, 水柿道直, 山路昭, 力久忠昭, 谷川原祐介, 薬剤学, 49, 148-156 (1989).