小児における carbamazepine の酸化的薬物 代謝酵素誘導作用

小 西 広 己^{*1} 小 野 彪^{*1} 島 川 治 巳^{*1}
田 中 和 彦^{*2} 島 田 司 巳^{*2}

(受付: 1987年8月6日)

Inducing Effect of Carbamazepine on Oxidative Drug- Metabolizing Enzymes in Children

Hiroki KONISHI^{*1} Takeshi ONO^{*1} Harumi SHIMAKAWA^{*1}
Kazuhiko TANAKA^{*2} and Morimi SHIMADA^{*2}

Hospital Pharmacy^{*1} and Department of Pediatrics,^{*2} Shiga University of
Medical Science, Tsukinowa-cho, Seta, Ohtsu 520-21, Japan

The inducing effect of carbamazepine (CBZ), an antiepileptic agent, on hepatic drug-metabolizing enzymes in children, receiving CBZ with and without phenobarbital (PB), has been studied. The ratio of 6 β -hydroxycortisol (6 β -OHF) to 17-hydroxycorticosteroids (17-OHCS) in urine was measured to evaluate individual oxidative drug-metabolizing capacity.

The ratio in the group receiving CBZ was 0.113 ± 0.048 (mean $\pm$ S.D.) and the group receiving PB was 0.080 ± 0.028 , showing significant elevation from the steady level (0.031 ± 0.008) which was the ratio in the normal group.

In the group receiving CBZ and PB simultaneously, the ratio (0.182 ± 0.074) was over six times that in the normal group; moreover, it was significantly higher than those in the groups receiving CBZ and PB alone.

These results indicate that intensity of enzyme-inducing effect of CBZ, in children, is comparable to that of PB and even more increased by the combined use of PB.

Key words: carbamazepine, phenobarbital, 6 β -hydroxycortisol, enzyme induction

緒 言

Carbamazepine (CBZ) は、大発作ならびに部分発作の発生抑制を目的として、小児科領域において繁用されている。CBZ を小児に投与した場合には、自己代謝酵素誘導作用に関するいくつかの

報告がみられるが^{1,2)}、それが有する薬物代謝酵素誘導の強度については不明な点が多い。さらに、CBZ は phenobarbital (PB) と併用される臨床例が多いにもかかわらず、このような2種の酵素誘導剤の併用に伴う酸化的薬物代謝能の変動に関する知見はほとんど得られていない。

そこで今回、著者らは、CBZ、PB および両薬剤を服用中の小児てんかん患者の酸化的薬物代謝

^{*1} 滋賀医科大学医学部附属病院薬剤部
〒520-21 大津市瀬田月輪町

^{*2} 同 小児科

Tab. 1 Profile of Subjects

Groups	Number (Sex)	Age ^{a)} (years)	Dose ^{a)} (mg/kg/day)	Plasma ^{a)} concentration (μ g/ml)
No medication	13(M) 11(F)	6.0 $\pm$ 2.1	—	—
PB therapy	5(M) 8(F)	5.5 $\pm$ 2.8	2.4 $\pm$ 0.3	10.9 $\pm$ 1.8
CBZ therapy	10(M) 13(F)	10.3 $\pm$ 3.3	10.9 $\pm$ 2.4	8.5 $\pm$ 2.4
Combined therapy (PB+CBZ)	12(M) 2(F)	10.4 $\pm$ 4.4	1.9 $\pm$ 0.7 (PB) 12.7 $\pm$ 2.2 (CBZ)	12.9 $\pm$ 3.3 (PB) 7.4 $\pm$ 1.9 (CBZ)

^{a)} represents mean $\pm$ S. D.

能を測定することにより、それぞれの酵素誘導強度について比較検討を行った。

対象および方法

滋賀医科大学医学部附属病院小児科受診中の小児てんかん患者を、CBZ 服用群 (23 名)、PB 服用群 (13 名) および両剤併用群 (14 名) に分け、健常小児群 (24 名) を加えて、合計 4 群、74 名を対象とした (Tab. 1)。

すべての小児てんかん患者は、少なくとも 4 週間以上継続して抗てんかん薬を服用中で、コンプライアンスは、抗てんかん薬の血中濃度を測定することにより確認した。

酸化的薬物代謝能を測定する目的で採尿し、分析まで -20°C で凍結保存した。朝服薬 2 時間後に、採尿と同時に採血を行い、CBZ および PB の血中濃度を EMIT 法により測定した。

各小児の酸化的薬物代謝能は、尿中 6 β -hydroxycortisol (6 β -OHF) の尿中 17-hydroxycorticosteroids (17-OHCS) に対する比 (6 β -OHF/17-OHCS 比) を指標として評価した。尿中 6 β -OHF、および尿中 17-OHCS の構成成分である tetrahydrocortisol (THF)、tetrahydrocortisone (THE)、allo-tetrahydrocortisol (allo-THF) の定量は、それぞれ前報の方法^{3,4)}にしたがって行った。尿中 17-OHCS は、THF、THE、allo-THF および 6 β -OHF の総和として算出した。

結 果

健常男児および女児の 6 β -OHF/17-OHCS 比を Fig. 1 に示す。6 β -OHF/17-OHCS 比は、男児

Fig. 1 Ratio of 6 β -OHF to 17-OHCS in urine in normal controls. Each column represents the mean $\pm$ S. D.

Fig. 2 Ratio of 6 β -OHF to 17-OHCS in urine obtained from normal children and children on anticonvulsant therapy (mean $\pm$ S. D.). Significant differences were found between the normal group and each of the other three groups ($P < 0.01$), and between the combined therapy group and each of the other three groups ($P < 0.01$). Statistics were performed using unpaired t-test.

0.032±0.008 (平均±標準偏差), 女児 0.031±0.010 であり, 男女間で有意差は認められなかった。

健常小児および抗てんかん薬服用小児の 6 β -OHF/17-OHCS 比を Fig. 2 に示す。6 β -OHF/17-OHCS 比は, CBZ 服用群 0.113±0.048, PB 服用群 0.080±0.028 であり, いずれも健常群 (0.031±0.008) と比較して有意に上昇した ($P<0.01$)。さらに, CBZ・PB 併用群では 6 β -OHF/17-OHCS 比は 0.182±0.074 で, 健常群の 6 倍以上まで上昇し, それぞれの単剤服用群と比較しても有意な高値を示した ($P<0.01$)。

考 察

6 β -OHF は, 内因性 cortisol が肝ミクロソームのチトクロム P-450 によって水酸化を受けて生成した極性代謝物であり, 非抱合体として尿中に排泄される⁵⁾。尿中の 6 β -OHF/17-OHCS 比は, cortisol のみならず他の多くの薬物の水酸化活性をも反映し, ヒトの酸化的薬物代謝能の有用な指標^{6~8)}として, 酵素誘導^{9~11)}ならびに酵素阻害^{12~15)}の研究に広く応用され, すでに, 酵素誘導に伴う 6 β -OHF/17-OHCS 比の上昇とアンチピリンクリアランスの上昇との間には高い相関のあることが見いだされている¹⁶⁾。

Saenger らは, PB または diphenylhydantoin を服用中の小児てんかん患者では, 6 β -OHF/17-OHCS 比がこれらの抗てんかん薬の酵素誘導作用により定常レベルより大きく上昇することを報告している¹⁷⁾。

本研究では, PB 服用群のみならず CBZ 服用群においても 6 β -OHF/17-OHCS 比の有意な上昇が認められた。体重あたりの投与量を比較してみると, CBZ (10.9±2.4 mg/kg/day) は PB (2.4±0.3 mg/kg/day) の約 4 倍であるため, 両薬剤の酵素誘導強度を単純に比較することは困難であった。しかし, CBZ 服用群の 6 β -OHF/17-OHCS 比は PB 服用群のそれよりも高いことが認められたため, 実際の臨床投与量においては, 小児に対し, CBZ は PB に匹敵する酵素誘導能を有すると考えられ, 自己の代謝を促進するのみならず他

の薬物の代謝をも促進する可能性が強く示唆された。

抗てんかん薬服用群では, 各群内の 6 β -OHF/17-OHCS 比には, 各小児間で大きなばらつきが見られた。本研究では, 抗てんかん薬の投与量は症状に応じて設定されているため, 各人に対してそれぞれ異なっている。そこで体重あたりの投与量と 6 β -OHF/17-OHCS 比との相関性を検討したが, 両者の間には有意な相関はみられなかった。また男女差については, CBZ 服用群および PB 服用群のいずれにおいても健常群の場合と同様に, 6 β -OHF/17-OHCS 比に有意差が認められなかったことから, 被誘導性には性差はないと考えられる。したがって, 各群内で認められた 6 β -OHF/17-OHCS 比の大きなばらつきは, 投与量の差や性差に起因するものではなく, 被誘導性に個人差が大きいことを反映しているものと考えられる。

いずれも強力な酵素誘導剤である CBZ と PB を併用した場合の酸化的薬物代謝能を検討したところ, 互いに協力的な増強作用を示すことが認められた。CBZ・PB 併用群と CBZ 単剤服用群の間では, 体重あたりの CBZ 投与量は前者のほうがわずかに多かった。しかし, 投与量と 6 β -OHF/17-OHCS 比の間には有意な相関が認められなかったこと, さらに両群間の投与量の差は 20% にも満たないことを考慮すると, 6 β -OHF/17-OHCS 比の大きな上昇は, PB 併用による増強効果によるものと考えられる。また, 血中 CBZ 濃度を体重あたりの投与量に対する比として求めると, CBZ 服用群で 0.810±0.233, CBZ・PB 併用群では 0.594±0.180 となり, PB 併用により有意に低下することが認められた ($P<0.01$)。これは, PB 併用により CBZ の血中半減期がさらに短縮するという報告^{18~20)}と一致するものであり, PB が CBZ の自己代謝酵素誘導作用を増強することの有力な裏づけになると考えられる。

CBZ は 6 β -OHF の尿中排泄量を高めるという報告がある^{21, 22)}。しかし, CBZ は ACTH 系を介した cortisol 分泌促進作用を有するため²³⁾, 6 β -OHF の尿中排泄量の絶対値のみで酸化的薬物代謝能を論じることは困難であり, 17-OHCS に対

する比を算出する必要がある。従来より、尿中 17-OHCS は Porter-Silber 法²⁴⁾により定量されているが、特異性に乏しく、とくに CBZ 服用患者尿では、その代謝物による呈色妨害のため測定不能となる²⁵⁾。本研究では、新たに改良した螢光液体クロマトグラフ法により尿中 17-OHCS の測定を行った。本法は、CBZ 代謝物による干渉を受けることなく 17-OHCS の構成成分である THF, THE および allo-THF の分別定量が可能な特異性に優れた方法であり、高い精度で 6 β -OHF/17-OHCS 比を算出することができた。

成人において、CBZ は、diphenylhydantoin²⁶⁾, warfarin^{26,27)}, ethosuximide²⁸⁾, tetracycline 系抗生物質²⁹⁾, 経口避妊薬³⁰⁾などの代謝を促進して、クリアランスを増加させるという報告がある。CBZ の小児に対する高い酵素誘導能を考慮すると、小児においても成人の場合と同様の相互作用が惹起されると考えられ、CBZ・PB 併用時には、それらの相互作用がさらに増強されるものと推察される。一方、ヒトにおける cortisol の 6 β 位の水酸化をつかさどるチトクロム P-450 分子種の単一性についてはいまだ十分には解明されていないため、CBZ・PB 併用療法時に見いだされた強力な酵素誘導作用が、個々の薬物の酸化的代謝に演繹できるか否かについては今後の研究課題であろう。しかし、CBZ・PB 併用療法時に他の薬剤を新たに投与する際には、酸化的薬物代謝能が大きく亢進していることを考慮に入れて、慎重に投与設計をする必要があると考えられる。

文 献

- 1) Bertilsson, L., Höjer, B., Tybring, G. et al.: Autoinduction of carbamazepine metabolism in children examined by a stable isotope technique. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **27**: 83-88 (1980).
- 2) Moreland, T. A., Priestman, D. A. and Rylance, G. W.: Saliva carbamazepine levels in children before and during multiple dosing. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **13**: 647-651 (1982).
- 3) Ono, T., Tanida, K., Shibata, H. et al.: High-performance liquid chromatographic determination of 6 β -hydroxycortisol in urine. *Chem. Pharm. Bull.*, **34**: 2522-2527 (1986).
- 4) 小西広己, 小野 彪, 島川治巳: 改良高速液体クロマトグラフ法による尿中 17-hydroxycorticosteroids の定量. *臨床化学*, **16**: 114-119 (1987).
- 5) Burstein, S., Dorfman, R. J. and Nadel, E. M.: 6 β -hydroxycortisol, a new steroid in human urine. *Arch. Biochem. Biophys.*, **53**: 307 (1954).
- 6) Park, B. K.: Assessment of urinary 6 β -hydroxycortisol as an *in vivo* index of mixed-function oxygenase activity. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **12**: 97-102 (1981).
- 7) Park, B. K. and Breckenridge, A. M.: Clinical implications of enzyme induction and inhibition. *Clin. Pharmacokinet.*, **6**: 1-24 (1981).
- 8) Park, B. K.: Assessment of the drug metabolism capacity of the liver. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **14**: 631-651 (1982).
- 9) Saenger, P.: 6 β -hydroxycortisol in random urine samples as an indicator of enzyme induction. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **34**: 818-821 (1983).
- 10) Staiger, Ch., Schlicht, F., Walter, E. et al.: Effect of single and multiple doses of sulphinpyrazone on antipyrine metabolism and urinary excretion of 6-beta-hydroxycortisol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **25**: 797-801 (1983).
- 11) Morita, K., Shibata, H., Ono, T. et al.: Inducing effect of feprazone on hepatic drug-metabolizing enzymes in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **31**: 117-118 (1986).
- 12) Feely, J., Robertson, D., Island, D. P. et al.: Cimetidine alters plasma catecholamine levels and cortisol and aldosterone excretion. *N. Engl. J. Med.*, **306**: 1054 (1982).
- 13) Goto, M., Ohnishi, C., Nakajima, S. et al.: Effects of cimetidine and ranitidine on hepatic monoxygenase activity in humans. *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **14**: 605-611 (1983).
- 14) Morita, K., Konishi, H., Ono, T. et al.: Comparison of the inhibitory effects of famotidine and cimetidine on hepatic oxidative metabolism of cortisol in man. *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **18**: 509-513 (1987).
- 15) Morita, K., Konishi, H., Ono, T. et al.: Comparison of the inhibitory effects of roxatidine acetate hydrochloride and cimetidine on cytochrome P-450-mediated drug-metabolism in mouse hepatic microsomes and in man. *J. Pharmacobio-Dyn.*, **10**: 287-295 (1987).
- 16) Ohnhaus, E. E. and Park, B. K.: Measurement of urinary 6 β -hydroxycortisol excretion as an *in vivo* parameter in the clinical assessment of microsomal enzyme-inducing capacity of antipyrine, phenobarbitone and rifampicin. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **15**: 139-145 (1979).
- 17) Saenger, P., Foster, E. and Kream, J.: 6 β -hydroxycortisol: A noninvasive indicator of enzyme induction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **52**: 381-384 (1981).

- 18) Christiansen, J. and Dam, M.: Influence of phenobarbital and diphenylhydantoin on plasma carbamazepine levels in patients with epilepsy. *Acta. Neurol. Scand.*, **49**: 543-546 (1973).
- 19) Eichelbaum, M., Köthe, K. W., Hoffmann, F. et al.: Kinetics and metabolism of carbamazepine during combined antiepileptic drug therapy. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **26**: 366-371 (1979).
- 20) 三浦寿男, 皆川公夫, 八木二郎: 抗てんかん薬 carbamazepine (Tegretol) の血中濃度に関する研究 (第1報)—血中濃度投与量の相関について—
日本小児科学会雑誌, **79**: 474 (1975).
- 21) Moreland, T. A., Park, B. K. and Rylance, G. W.: Microsomal enzyme induction in children: The influence of carbamazepine treatment on antipyrine kinetics, 6 β -hydroxycortisol excretion and plasma γ -glutamyltranspeptidase activity. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **14**: 861-865 (1982).
- 22) Rapeport, W. G., McInnes, G. T., Thompson, G. G. et al.: Hepatic enzyme induction and leucocyte delta-aminolaevulinic acid synthase activity: Studies with carbamazepine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **16**: 133-137 (1983).
- 23) Rubinow, D. R., Post, R. M., Gold P. W. et al.: Effect of carbamazepine on mean urinary free cortisol excretion in patients with major affective illness. *Psychopharmacology*, **88**: 115-118 (1986).
- 24) Silber, R. H. and Porter, C. C.: The determination of 17, 21-dihydroxy-20-ketosteroids in urine and plasma. *J. Biol. Chem.*, **210**: 923-932 (1954).
- 25) Arisue, K., Katayama, Y., Ogawa, Z. et al.: Mechanism for interference of carbamazepine in Porter-Silber reaction for determination of urinary 17-hydroxycorticosteroids. *Chem. Pharm. Bull.*, **24**: 3093-3096 (1976).
- 26) Hansen, J. M., Nielsen, K. S. and Skovsted, L.: Carbamazepine-induced acceleration of diphenylhydantoin and warfarin metabolism in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **12**: 539-543 (1971).
- 27) Ross, J. R. and Beerey, L.: Interaction between carbamazepine and warfarin. *Br. Med. J.*, **280**: 1415-1416 (1980).
- 28) Warren, J. W., Benmaman, J. D., Wannamaker, B. B. et al.: Kinetics of a carbamazepine-ethosuximide interaction. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **28**: 646-651 (1980).
- 29) Neuvonen, P. J., Penttilä, O., Lehtovaara, R. et al.: Effect of antiepileptic drugs on the elimination of various tetracycline derivatives. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **9**: 147-154 (1975).
- 30) Hempel, E. and Kligler, W.: Drug stimulated biotransformation of hormonal steroid contraceptives: Clinical implications. *Drugs*, **12**: 442-448 (1976).