第17回 日本臨床薬理学会 1996年11月1～2日 東京・京王プラザホテル

てんかん患者における血清中結合形
カルバマゼピン濃度の予測児 玉 庸 夫*¹ 倉 成 正 恵*¹ 児 玉 裕 文*³
藤 井 薫*² 武 山 正 治*¹

カルバマゼピン(CBZ)と血清蛋白との結合に対する併用薬物による影響は少ないとされる。今回、我々はCBZ単独服用時における血清蛋白との結合パラメータを用い、多剤併用時における血清中結合形CBZ濃度を予測し、その予測性について検討した。

対象・方法：肝・腎機能正常で、コンプライアンス良好な定常状態にあるてんかん患者46名(男24名、女22名)(年齢1～81歳；平均±SD：20.2±18.0歳；<18歳：28名、18～50歳：15名、>50歳：3名)より得られた血液46検体を測定試料とした。

患者はCBZと1種類(18名)もしくは2種類以上(28名)の他の抗てんかん薬(バルプロ酸、フェニトイン、フェノバルビタール、クロナゼパム、ニトラゼパム、ジアゼパム、アセタゾラミド、エトスクシミド、プリミドン、もしくはスルチアム)とを同時に服用した。ここで、バルプロ酸併用(1群)：25検体；バルプロ酸非併用(2群)：21検体であった。

採血はAM11頃に行い、非結合形CBZはMPS-3(アミコン)を用い、25℃にて血清から限外濾過液を分離した。CBZ濃度の測定はHPLC法にて行なった。血清中結合形CBZ濃度の予測には式(1)を用いた。結合パラメータとして、CBZ単独服用のてんかん患者において報告した値¹⁾を用いた。

$$Cb = \frac{K_1 P_1 Cf}{1 + K_1 Cf} + \frac{K_2 P_2 Cf}{1 + K_2 Cf} \quad (1)$$

ここで、Cbは血清中結合形濃度、Cfは血清中非結合形濃度、 K_1 と P_1 はそれぞれCBZと α_1 -酸性糖蛋白との結合における結合定数(0.071 L/ μ mol)と総結合部位濃度(48.4 μ mol/L)、および K_2 と P_2 はそれぞれCBZとアルブミンとの結合における結合定数(0.00052 L/ μ mol)と総結合部位濃度(2352.8 μ mol/L)を示す。

血清中結合形濃度の実測値と予測値の間で単回帰分析を行ない、危険率(p)<0.05を有意とした。予測性はME(mean prediction error)、MAE(mean absolute prediction error)、およびRMSE(root mean squared error)を算出して評価した。また、予測に及ぼすバルプロ酸併用および非併用の影響についても併せて検討した。

結果：CBZの血清中総濃度の平均±SDは、22.7±8.6 μ mol/L(範囲：6.3～41.1 μ mol/L)、また、結合形濃度の実測値の平均±SDは、17.0±6.4 μ mol/L(範囲：4.7～31.7 μ mol/L)であった。一方、式(1)による結合形濃度の予測値の平均±SDは、20.3±6.9 μ mol/L(範囲：5.6～38.4 μ mol/L)を示した。

結合形濃度の実測値と予測値の間には、正の有意な相関がみられた($r=0.914$, $p=0.0001$)。また、非結合形濃度と予測誤差との間には、極端な予測誤差はみられなかった(Fig.)。次に、ME(95%信頼区間)は3.300(2.464, 4.136) μ mol/Lと過大評価の予測傾向を示した。また、MAEは3.609(2.896, 4.321) μ mol/L、およびRMSEは4.319(3.412, 5.066)

*¹ 大分医科大学医学部附属病院薬剤部
〒879-55 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘 1-1

*² 大分医科大学医学部附属病院精神神経医学

*³ 宮崎医科大学医学部附属病院薬剤部

$\mu\text{mol/L}$ を示した。

次に、予測絶対誤差として $>4.2 \mu\text{mol/L}$ ($1 \mu\text{g/ml}$)もしくは $>8.4 \mu\text{mol/L}$ ($2 \mu\text{g/ml}$)を示す試料数と全試料に対する割合は、 $>4.2 \mu\text{mol/L}$ の場合には15検体 (32.6%)、一方、 $>8.4 \mu\text{mol/L}$ の場合は3検体 (6.5%)であった。

さらに、予測絶対誤差が実測値に対して占める割合の頻度は、予測絶対誤差が実測値の10%以内にある試料数は15検体、30%以内にある試料数は29検体、50%以内にある試料数は42検体、および50%以上の試料数は4検体を示した。

予測に及ぼすバルプロ酸併用の有無による影響では、1群と2群のME(95%信頼区間)は、1群： $3.708(2.353, 5.063) \mu\text{mol/L}$ ；2群： $2.814(1.851, 3.777) \mu\text{mol/L}$ といずれも過大評価の予測傾向を示した。また、MAEおよびRMSEは、1群： $3.964(2.745, 5.183) \mu\text{mol/L}$ および $4.907(3.423, 6.037) \mu\text{mol/L}$ ；2群： $3.186(2.521, 3.851) \mu\text{mol/L}$ および $3.491(2.774, 4.085) \mu\text{mol/L}$ を示した。

考察：全試料およびバルプロ酸併用の有無により分類した各試料群において、過大評価の予測傾向が認められた。この理由として、併用した他の抗てんかん薬によるCBZの血清蛋白結合に及ぼす影響が考えられた。

CBZの血清蛋白結合に対して、フェニトイン、フェノバルビタール、クロナゼパム、エトスクシミド、スルチアム、およびジアゼパムは有意な影響を及ぼさない。²⁾ また、このことはプリミドンおよびニトラゼパムによる影響も有意ではないことを意味すると考えられる。一方、アセタゾラミドによる影響については、一定の見解が得られていない。次に、バルプロ酸による影響については、影響を及ぼさない、³⁾ もしくは結合率を低下させる、⁴⁾ のいずれも報告されている。

我々の結果はこれらとは対照的に、バルプロ酸併用および非併用群のいずれにも過大評価の予測傾向が認められ、しかも予測に及ぼす影響は、バルプロ酸併用群の方が非併用群より大きいことを示した。このことは、他の抗てんかん薬との併用により、CBZの血清蛋白に対する結合親和性は変化するが、その程度はバルプロ酸併用群の方が非

Fig. Scatter diagram of bound CBZ prediction error versus unbound CBZ concentration

併用群より大きいことを示唆すると考えられた。

結論：過大評価の予測傾向が認められ、予測性が低いことが示されたため、単独服用時と多剤併用時においては、CBZの血清蛋白結合性に差があることが示唆された。また、バルプロ酸併用群は、非併用群に比べ予測に及ぼす影響が大きいことを示した。

文 献

- 1) Kodama, Y., Kuranari, M., Kodama, H., Fujii, I., Takeyama, M. : In vivo determinations of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide binding parameters to serum proteins in monotherapy patients. *J. Clin. Pharmacol.*, 33 : 851-855 (1993).
- 2) Hooper, W. D., Dubetz, D. K., Bochner, F., Cotter, L. M., Smith, G. A., Eadie, M. J., Tyrer, J. H. : Plasma protein binding of carbamazepine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 17 : 433-440 (1975).
- 3) Pisani, F., Oteri, G., Diperrì, R. : Valproic acid fails to displace phenobarbitone and carbamazepine from plasma protein binding sites in epileptic patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 12 : 81-83 (1981).
- 4) Mattson, G. F., Mattson, R. H., Cramer, J. A. : Interaction between valproic acid and carbamazepine : an in vitro study of protein binding. *Ther. Drug Monit.*, 4 : 181-184 (1982).