第20回 日本臨床薬理学会年会 1999年12月3~4日 横浜

小児期におけるジアゼパム尿中代謝物の検討

立石 智 則^{*1} 熊 井 俊 夫^{*1} 渡 辺 実^{*1}
田 中 政 巳^{*1} 中 田 雅 弘^{*2} 中 田 幸之介^{*2}
青 木 正^{*3} 小 林 真 一^{*1}

Cytochrome P450 (CYP)にはいくつかの分子種があるが、肝臓における発現には成長に伴う変化がありそれぞれ分子種により異なることが知られている¹⁾。胎児型 CYP として知られる CYP3A7 は成長に従いその発現量は減少する。CYP1A2 活性は新生児期には認められず幼児期までに出現する。ところで乳児期から麻酔前投薬として用いられる diazepam (DZM) は CYP2C19 と CYP3A により代謝され、それぞれ desmethyldiazepam (DMDZ) と temazepam (TZM) が生ずることが知られている²⁾。CYP3A 活性は出生後比較的速やかに現れるといわれているが CYP2C19 活性については明らかではない。そこで本研究では外単径ヘルニア修復術のために DZM 坐薬の術前投与をうける生後6ヶ月以降の患児を対象に血中 DZM 濃度および尿中 DZM 代謝物濃度を測定し、成長に伴う代謝物生成に変化がみられるか検討した。

〔方 法〕書面により保護者の同意を得た外単径ヘルニアの患児で CYP2C19 遺伝子が EM 型の 32 名 (0.6y-1y 4/3, 1y-3y 4/3, 3y-6y 6/4, 6y-4y 4/4 (M/F)) を対象とした。麻酔前投薬として DZM (0.4-0.7mg/kg) を経直腸投与した。麻酔は笑気・酸素・sevoflurane にて維持した。DZM 投与後およそ3時間目に採血し血中 DZM 濃度を、また投与後12時間まで採尿し尿中 DZM 代謝物濃度を HPLC

で測定した³⁾。いずれの検体も β -glucuronidase にて一晩処理した後測定に用いた。また尿中クレアチニン濃度 (Ucr) を測定し尿中代謝物と Ucr との比を求めた。平均値の差の検定には一元配置分散分析を用い、有意の差を見た場合の群間比較には Bonferroni test を用いた。

〔結 果〕血中 DZM 濃度は平均値でみると年齢が長ずるに従い低下する傾向を示したが、有意差は認められなかった。尿中代謝物として DMDZ, TZM, OZM を認めた。尿中 DMDZ/Ucr 比 (図1) および尿中 TZM/Ucr 比 (図2) は 6mo-1y 患児において他の年齢群に比較して有意に高値であった。尿中 OZM/Ucr 比においても 6mo-1y 患児では3才以上の患児に比して有意に高値であった。しかし尿中 DMDZ/TZM 比は今回対象とした全ての年齢層においておよそ2であり年齢の違いによる差を認めなかった (図3)。

〔考 察〕DZM は CYP2C19 と CYP3A により代謝されそれぞれ DMDZ, TZM が生ずる。従って DMDZ および TZM 生成はそれぞれ生体 CYP2C19 活性および CYP3A 活性を反映すると考えられる。また尿量の変動を除くためにそれぞれの代謝物濃度を尿中クレアチニン濃度により補正した。尿中クレアチニン濃度は新生児期からほぼ 10mg/kg/day と一定している。尿中代謝物/クレアチニン比はいずれにおいても 6mo-1y 患児において有意に高値であり、代謝能は年長児に比し同等以上であると推測された。年齢別に見た血中 DZM 濃度には有意差は認め

^{*1} 聖マリアンナ医科大学薬理学
〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1

^{*2} 聖マリアンナ医科大学小児外科学

^{*3} 聖マリアンナ医科大学麻酔科学

られなかったものの、平均値からみると年齢が長ずるに従い低下する傾向を示した。これは尿中代謝物／クレアチニン比が他の年齢層よりも高値であったことから考えると 6mo-1y 患児においては代謝能が低いために血中濃度が上昇した可能性は少ないと思われる。

生体内 CYP3A 活性の指標となる midazolam 代謝能は出生後比較的早期から出現することが知られている⁴⁾。本研究においても CYP3A により生ずる TZM は最も若い年齢層から見られこれまでの研究結果と一致する。また尿中 DMDZ/TZM 比は年齢の違いによる差を認めなかったことから生後 6 ヶ月以降の児においては生体内 CYP2C19 および CYP3A

活性は十分に存在し、2つの分子種活性の関係に成長に伴う変化はないことが推測された。

[参考文献]

- 1) Tateishi T, Nakura H, Asoh M, et al., A comparison of hepatic cytochrome P450 protein expression between infancy and postinfancy. *Life Sci* 61: 2567-74 (1997).
- 2) Andersson T, Miners JO, Veronese ME, Birkett DJ. Diazepam metabolism by human liver microsomes is mediated by both S-mephenytoin hydroxylase and CYP3A isoforms. *Br J Clin Pharmacol* 38: 131-7 (1994).
- 3) Caraco Y, Tateishi T, Wood AJJ. Interethnic difference in omeprazole's inhibition of diazepam metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 58: 62-72 (1995).
- 4) Mathews HM, Carson IW, Lyons SM, et al., A pharmacokinetic study of midazolam in paediatric patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 61: 302-7 (1988)

図 1

図 2

図 3