

mature brain. *Epilepsia* 42 : 577-585, 2001
 4) Treiman DM : Therapy of status epilepticus in adults and children. *Curr Opin Neurol* 14 : 203-210, 2001

5) Heinemann U, Buchheim K, Gabriel S, et al : Coupling of electrical and metabolic activity during epileptiform discharges. *Epilepsia* 43 (Suppl 5) : 168-173, 2002

* * *

小児外科

第35巻第2号(2月号)(定価2,700円)

特集 小児の輸血療法

巻頭言 輸血医療の安全保証.....	星 順隆	交換輸血療法.....	川上 義
血液事業の現状.....	安村 敏	自己臍帯血輸血療法.....	緒方 肇
輸血療法における説明と同意.....	峯岸正好	ECMO施行時の輸血療法.....	奥山宏臣
宗教上の輸血拒否と代替療法.....	古川俊治	悪性腫瘍と輸血療法.....	近江園善一
小児に特有な輸血検査.....	渋谷 温	造血幹細胞移植.....	生田孝一郎
小児に特有な輸血用器材と輸血の実際		肝移植と輸血療法.....	上本伸二
.....	長田広司	小児心臓外科領域における輸血療法.....	佐藤 央
小児における輸血副作用, 合併症,		小児外科領域における輸血療法.....	監物久夫
安全管理.....	西川健一	小児における血液浄化療法.....	服部元史
新生児の輸血療法.....	白川嘉雄	液体換気: Liquid ventilation.....	小林紘一

1. けいれんの診療

4. けいれんと脳波

大塚頌子*
Yoko Ohtsuka

Key words: 脳波, てんかん発射, 脳侵襲

小児のけいれんの原因は多彩であり、基盤となる病変の病態生理に基づき、急性けいれんと慢性反復性けいれんに分類される。脳波検査はけいれんの診断、治療のための有力な手段であるため、日常診療に脳波検査をどのように応用するかを熟知する必要がある。

【急性けいれん】

1. 急性脳侵襲と脳波

急性けいれんでは原因が何であれ、急性脳侵襲の程度と脳波所見の間に、図1のような関係があるといわれる¹⁾。ここでいう突発波はてんかんでみられるてんかん発射と意義は異なり、急性脳侵襲に反応性の突発波と考えられるが、波型から両者

を区別することは難しい。そこで、急性けいれんの急性期に突発波が認められたときには、反応性の突発波の可能性と急性脳侵襲の前から存在したてんかん発射の可能性がある。前者であれば、一過性で、経過を追うと消失し、後者では急性期を過ぎても同様に存続する。また、急性期に突発波はなく、のちに出現するときには、後遺症としてのてんかん発射と考えられる。

2. 有熱時けいれん

初めての有熱時けいれんの場合の診断、治療に関する脳波の意義について考えたい。この状況では一般的には以下のような可能性がありうる。①熱性けいれん、②急性脳炎・脳症など中枢神経感染症の初期症状、③てんかんの初発発作、である。

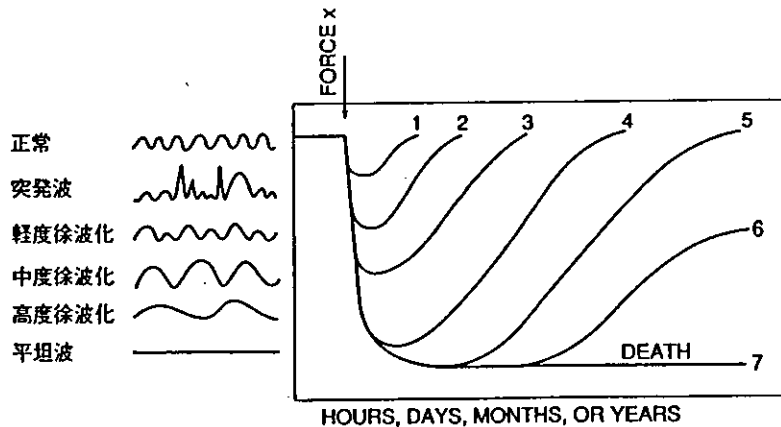


図1 脳侵襲と脳波所見 (Gibbs, Gibbs¹⁾ 1951より一部改変)
図左は侵襲の強さに応じた脳波所見(下にいくほど程度が強い)。図右は侵襲の加わったときの脳波所見の程度と回復過程を示した。矢印のところで侵襲が加わった。

* 岡山大学大学院医歯学総合研究科発達神経病態学 (〒700-8558 岡山市鹿田町 2-5-1)
TEL 086-235-7372 FAX 086-235-7377 E-mail: ohtsuka@md.okayama-u.ac.jp

難治てんかんに対する clobazam の効果と clobazam ならびに 活性代謝物 N-desmethyloclobazam の血中濃度

武井研二, 三浦寿男, 砂押 渉, 片山文彦, 岩崎俊之
北里大学医学部小児科

Clinical Effects of Clobazam on Refractory Epilepsies with Reference to Plasma Levels of
Clobazam and its N-desmethyl Metabolite

Kenji Takei, Hisao Miura, Wataru Sunaoshi, Fumihiko Katayama, Toshiyuki Iwasaki
Department of Pediatrics, Kitasato University, School of Medicine

要 旨

各種抗てんかん薬を使用しても発作の抑制が困難な1～31歳(平均11歳)の難治てんかん患者30例に、多くはclonazepamまたはnitrazepamと置換する形で、clobazam (CLB)を他の抗てんかん薬に付加して用い、その臨床効果をCLBならびに活性代謝物N-desmethyloclobazam (N-desmethyl-CLB)の血中濃度と併せて検討した。CLBは1日2分服で1日量0.2 mg/kgから導入、効果がなければさらに漸増した。現在までの観察期間は6～15か月(平均11か月)である。

その結果、CLBの臨床効果は投与量ならびに血中濃度と相関せず、低用量すなわち導入量で効果を示す例が多い。一方、耐性が出現し、一時的に発作が減少しても、その後短期間で発作が再度増強することがある。CLB導入後6か月の最終効果判定時点では、30例中5例で発作が消失するなど著明な発作頻度の改善がみられ、15例で発作頻度が50%以下に減少し、合わせて67%の症例で発作抑制効果を認めた。

はじめに

Clobazam (CLB)は、複素環1,5位に窒素原子をもつbenzodiazepine (BDZ)系抗てんかん薬で、1979年にGastautら¹⁾が難治てんかんに対する有用性を報告して以来、現在ではおもに難治てんかんに対する付加的な抗てんかん薬として、世界90か国以上で用いられている。本邦においては1990年より抗てんかん薬としての治験が進められ、2000年5月に市販された。

われわれは、各種抗てんかん薬を使用しても発作の抑制が困難な難治てんかん患者30例に、多くはclonazepam (CZP)またはnitrazepam (NZP)と置換する形で、CLBを他の抗てんかん薬に付加して用い、その臨床効果をCLBならびに活性代謝物N-desmethyloclobazam (N-desmethyl-CLB)の血中濃度と併せて検討した。

対象ならびに方法

対象は、CLB導入時年齢が1～31歳(平均11歳0か月)の難治てんかん患者30例で、男18、女12例の全例

が知的障害を伴っていた。てんかん分類別では、潜因性局在関連性てんかん12例、症候性局在関連性てんかん7例、West症候群の既往をもつ者9例(症候性局在関連性てんかん5例、潜因性局在関連性てんかん4例)、Lennox-Gastaut症候群2例(症候性2例)に分類される。これらのてんかん罹病期間は1年0か月～23年1か月(平均9年2か月)、発作頻度は日単位であるもの21例、週単位であるものが9例である。

CLBは、1日朝夕2分服で、1日量0.2 mg/kgから導入、その後0.4 mg/kg、効果がなければさらに0.8 mg/kgまで漸増した。現在までの観察期間は6～15か月(平均11か月)であるが、今回はCZP導入6か月時点での効果を判定した。

治療効果の判定は、まずCLB導入前後3か月を比較し、最終的にはCZP導入前3か月と、CZP導入後4～6か月の3か月間の発作頻度を比較した。そして、発作が完全に消失もしくは発作頻度がCLB導入前の25%以下に減少した場合を著効、次いで発作頻度が50%以下に減少した場合を有効、CLB導入直後3か月時点では発作頻度が減少し、著効または有効であったが、その後CLB付加前の状態に戻った場合を一時的有効、発作頻度が不変または増加した場合を無効とした。発作回数は、母親等保護者に発作をその都度メモさせ、この記載より確認した。

また、CLB導入前3か月以内に併用薬物の血中濃度を測定し、CLB導入3～6か月後の効果判定時には、定常状態でCLBならびに活性代謝物N-desmethyl-CLBの血中濃度を併せて測定した。CLBならびにN-desmethyl-CLBの血中濃度は、Brachet-Liermainら²⁾の方法に準じ、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で、CZP、NZPならびにzonisamide (ZNS)の血中濃度はそれぞれ従来よりわれわれが行っているHPLC^{3,4)}で、sodium valproate (VPA:血中ではvalproic acidとして存在する)、phenobarbital (PB)、phenytoin (PHT)濃度は酵素免疫法(TDX[®])で測定した。血中濃度測定のための個々の採血は、日常診療の便宜上、CLBを含めそれぞれの薬物が日内で最高濃度に近い、朝服薬後2～4時間に行った。

CLBは、多くの場合CZPまたはNZPと置換する形で、他の抗てんかん薬に付加して用いたが、CLB併用前3か

表1 Clobazam導入時の併用薬物

併用薬	症例数
VPA + BDZ	8例
VPA + ZNS	9例
VPA + ZNS + BDZ	7例
VPA + CBZ + PB/PHT	2例
ZNS	2例
ZNS + BDZ	2例

VPA : sodium valproate BDZ : benzodiazepine
 ZNS : zonisamide CBZ : carbamazepine
 PB : phenobarbital PHT : phenytoin

表2 てんかん分類とclobazamの効果

分類	著効	有効	一時有効	無効
潜因性	4 (33%)	4 (33%)	1 (8%)	3 (25%)
症候性	—	7 (100%)	—	—
West	1 (11%)	3 (33%)	2 (22%)	3 (33%)
Lennox	—	1 (50%)	—	1 (50%)
計	5 (17%)	15 (50%)	3 (10%)	7 (23%)

表3 臨床効果とclobazamの投与量との関係

効果	(例数)	投与量 (mg/kg)
著効	(5例)	0.22 ± 0.05
有効	(15例)	0.42 ± 0.16
一時有効	(3例)	0.49 ± 0.09
無効	(7例)	0.78 ± 0.21
計	(30例)	0.48 ± 0.24

月ならびにCLB導入後6か月以内には、前述のCZP, NZPを除いては処方の変更はない。このCLB導入時の併用薬物を表1に示す。表中VPAに併用したBDZ系薬物の内訳はCZP 5例, NZP 3例, VPA+ZNSに併用したBDZ系薬物はCZP 3例, NZP 4例, ZNSに併用したBDZ系薬物は2例ともNZPであった。また、CLB導入時にBDZ系薬物を併用していない症例も、過去にはすべてCZPまたはNZPを使用していた。

結果

最終効果判定時のCLBの1日投与量は0.17～1.05 mg/kg (Mean ± SD : 0.48 ± 0.24 mg/kg), CLBならびにN-desmethyl-CLBの血中濃度はそれぞれ53～454 ng/ml (164 ± 109 ng/ml), 330～5229 ng/ml (1631 ± 1247 ng/ml), N-desmethyl-CLB/CLB血中濃度比は2.4～46.3 (12.2 ±

11.1)であった。また、全体として、CLBの1日投与量とCLBならびにN-desmethyl-CLBの血中濃度、さらにN-desmethyl-CLB/CLB血中濃度比との間には一定の相関を認めなかった。

CLB付加後の効果は、導入後3か月の時点では、30例中7例で発作が消失するなど著明な発作頻度の改善がみられ、15例で発作頻度が50%以下に減少し、合わせて73%の症例で発作抑制効果を認めた。しかし、服用開始後6か月の最終効果判定時点では、30例中著効例が5例に減じ、有効例が15例で、合わせて67%の症例で発作抑制効果を認め、この中には3か月時点では無効であったが、最終的には有効と判定された症例が1例含まれる。したがって、一時有効例が3例で、無効7例中4例ではCLB導入直後1～2か月の時点では一時的に発作頻度が減少したが、その後CLB付加前の状態に戻り、3例では最初から

表4 臨床効果とclobazamならびにN-desmethyloclobazamの血中濃度との関係

効果	(例数)	CLB (ng/ml)	N-desmetyl-CLB (ng/ml)
著効	(5例)	93 ± 33	1686 ± 1042
有効	(15例)	139 ± 67	1044 ± 738
一時有効・無効	(10例)	225 ± 154	2316 ± 1608
計	(30例)	164 ± 109	1631 ± 1247

表5 Clobazam 併用前後の valproic acidならびに zonisamideの血中濃度の変化

併用薬	症例数	血中濃度 (µg/ml)	
		併用前	併用後
VPA	26	98.1 ± 20.4	103.3 ± 18.5
ZNS	20	22.4 ± 7.7	23.7 ± 7.0

VPA : valproic acid ZNS : zonisamide

CLBが無効であった(表2)。てんかん分類別の効果は、症候性局在関連性てんかんではすべてが有効例であったが、著効例は潜因性局在関連性てんかんに限られていた。また、West症候群の既往例のうち、著効例は症候性1例で、有効例は症候性が2例、潜因性が1例であった。すなわち、CLBは潜因性のみならず症候性局在関連性てんかんにも等しく有効で、さらにWest症候群の既往例にも著効、有効例があることは注目されよう。

表3に臨床効果とCLBの1日投与量との関係を示すが、著効例では0.22±0.05 mg/kg、有効例では0.42±0.16 mg/kg、一時有効例と無効例ではそれぞれ0.49±0.09 mg/kg、0.78±0.21 mg/kgで、著効例、有効例は、むしろ低用量で効果を示した。

次に、臨床効果と血中濃度との関係を検討すると、前述の投与量との関係を反映して、著効、有効例のCLB血中濃度は、それぞれ93±33 ng/ml、139±67 ng/mlで、一時有効・無効例の血中濃度225±154 ng/mlより低値であった。また、N-desmetyl-CLB血中濃度は、著効、有効、一時有効・無効例でそれぞれ1686±1042 ng/ml、1044±738 ng/ml、2316±1608 ng/mlであった(表4)。

また、今回の対象はVPAならびにZNSとの併用例が多く、26例にVPA、20例にZNSを併用していたが、CLB併用前後のVPA血中濃度はそれぞれ98.1±20.4 µg/ml、103.3±18.5 µg/ml、ZNS血中濃度は22.4±7.7 µg/mlと23.7±7.0 µg/mlで、VPAならびにZNSの血中濃度にCLB併用前後で全体として変動を認めなかった(表5)。

有意な副作用は、CLB導入直後に一過性に認められた眠気を除けば、増量後に眠気が4例、多動が2例、唾液増加が1例みられたのみであった。

考 察

CLBは、最初に述べたように、わが国では1990年より抗てんかん薬としての治験が進められた。われわれも参加したLennox-Gastaut症候群ならびにその辺縁群の小児難治てんかんを対象としたCZPとの単盲検比較試験(第Ⅲ相臨床試験)⁶⁾では、有効性を解析できたCLB付加投与群34例、CZP付加投与群32例のなかで、50%以上の発作抑制効果が得られた者はそれぞれ61.8%、21.9%で、CLB群が有意に高率であった。また、発作型別の改善率は、CLB群ではミオクロニー発作を除く全発作型で50%以上を示し、治療スペクトルが広いことが示唆された。

副作用は、CLB群36例においては眠気がほとんどで、ほかにふらつき、嘔吐などを計15例(41.7%)に認めたが、重度なものはなかった。一方、CZP群40例では眠気のほか、易怒性などの神経過敏、攻撃反応、多動および喘鳴など重度な症状を含め23例(57.5%)に副作用を認めた。

また、成人の難治てんかん患者83例にCLBを付加投与した前期第Ⅱ相臨床試験⁶⁾では、50%以上の発作頻度減少例は73.1%で、すべての部分発作とほとんどの全般発作に有効であった。

今回の対象は、West症候群の既往をもつ者をも含めた、ほとんどが潜因性または症候性局在関連性てんかんに分類される患者で、全例が知的障害を合併している。そして、CLB導入時あるいは過去に、全例CZPまたはNZPを使用していたが、CLB併用後30例中5例で発作が消失するなど著明な発作頻度の改善がみられ、他に15例で発作頻度が50%以下に減少し、合わせて67%の症例で発作抑制効果を認めた。すなわち、CLBは他のBDZ系薬物が無効な多くの症例に適応を有するといえよう。マウスを用

いた保護係数, すなわち協調運動能低下作用ED₅₀値/抗痙攣作用ED₅₀値は, CZP, NZPなど他のBZP系抗てんかん薬よりも高値を示す⁷⁾。

CLBの臨床効果は投与量ならびに血中濃度と相関せず^{6,8)}, 低用量すなわち導入量で効果を示す例が多い⁹⁾。一方, 耐性が出現し, 一時的に発作が減少しても, その後短期間で発作が再度増強することがある^{6,8~10)}。

このことに関連し, CLBの血中濃度は通常の投与量の範囲内では50~300 ng/ml, N-desmethyl-CLB濃度はCLBの10倍以上を示す⁸⁾。また, N-desmethyl-CLBにはCLBの1/5~1/4の生物学的力価があると考えられ⁷⁾, CLBの効果を血中濃度から評価する際には, CLBのみならずN-desmethyl-CLB濃度も考慮する必要があるが, 実際にはCLBの効果を両者の血中濃度と併せて判断することはきわめて困難である。さらに, CLBの生物学的半減期は10~30時間であるが, N-desmethyl-CLBの半減期は40~120時間と長く⁸⁾, CLBの体内動態が定常状態に達するには長時間を要す。

BDZ系薬物は, 長期間連用すると効果の減弱(耐性)を生ずることがよく知られている。前述のように, CLBでも同様の現象がみられるが, BDZ系以外の薬物でも, 難治な症例では効果の減弱をよく経験することから, これには生体側の要因(てんかん原性の強さ)も考慮すべきであろう。

CLBは肝で代謝され, 主としてCYP3A4で脱メチル化を受けるが, CLBには肝酵素誘導作用はない。相互作用に関し, CLBが併用薬の血中濃度に影響をおよぼすことはないと思われるが⁸⁾, CLBとの併用によりPHT, PB, CBZ, VPAの血中濃度が上昇したとの報告もある¹¹⁾。一方, 肝酵素誘導作用があるPHT, PB, CBZとの併用によりCLBの血中濃度が低下する¹²⁾。また, VPAとの併用によりCLBの血漿蛋白結合比率が低下し, クリアランスが増してCLBの血中濃度が低下することがある^{11,12)}。CLBの血中での蛋白結合比率は, VPAと同様85~90%⁸⁾と高い。

今回の研究では, 併用例が多いVPAとZNSについて, CLB併用前後の血中濃度の変化をみたが, 両薬物ともCLB併用前後の定常状態で血中濃度に変化を認めなかった。

最後に, CLBの副作用^{5,6,8~10)}は, 国内開発治験時に大日本製薬(株)¹¹⁾がまとめた対象小児133例のデータでは, 眠気47例, ふらつき・めまい18例がほとんどで, 他のBDZ系抗てんかん薬に比べ, 多動や喘鳴を認めることは少なかったという。これらは多くの場合一過性と思われるが^{5,6,8~10)}, 今回のわれわれの対象でも, CLBを導入後増量した段階で, 眠気を4例, 多動2例, 唾液増加を1例に認めたのみであった。

CLBは多くの発作型に対してCZPと同等以上の効果を示し, 他のBDZ系抗てんかん薬と比較して中枢神経系の副作用も少ない。しかし, 耐性の出現など既存のBDZ系薬物使用時の問題がすべて解決されたわけではなく, 使用法を熟知する必要がある¹³⁾。

(本論文の要旨は, 2001年9月, 第28回日本小児臨床薬理学会ならびに第35回日本てんかん学会において発表された。)

文 献

- 1) Gastaut H, Low MD. Antiepileptic properties of clobazam, a 1,5-benzodiazepine, in man. *Epilepsia* 1979; 20: 437-446.
- 2) Brachet-Liermain A, Jarry Ch, Faure O, Guyot M, Loiseau P. Liquid chromatography determination of clobazam and its major metabolite N-desmethylclobazam in human plasma. *Ther Drug Monit* 1982; 4: 301-305.
- 3) 三浦寿男, 皆川公夫, 加藤 護, 金子次雄, 須藤芳正. Benzodiazepine系抗てんかん薬 clonazepamの血中濃度に関する研究(予報) —測定方法ならびに血中の濃度/投与量の相関について—. *脳と発達* 1979; 11: 25-34.
- 4) 安保賢一, 三浦寿男, 高梨 栄, 他. HPLCとEIA(MARKIT[®])による zonisamideの血中濃度測定値の相関と zonisamide 血中濃度モニタリングに関する一考察. *TDM研究* 1991; 8: 142-144.
- 5) 山磨康子, 重松秀夫, 小国弘量, 大田原俊輔, 中島光好. 抗てんかん薬 clobazam (NH-15)の第三相臨床試験—小児難治てんかんを対象とした clonazepamとの単盲検比較法による検討—. *てんかん研究* 1997; 15: 110-121.
- 6) 八木和一, 清野昌一, 武田明夫, 河合逸雄, 扇谷明. NH-15 (clobazam)の臨床治験—難治てんかんに対する前期第二相および長期投与試験—. *精神神経薬理* 1995; 17: 161-173.
- 7) 町田幸一, 糸井マナミ, 北条雅一, 吉田洋一. 抗てんかん薬 clobazamの抗けいれん作用(第1報)—マウスを用いた試験—. *基礎と臨床* 1994; 28: 2593-2612.
- 8) Shorvon SD. Benzodiazepines: clobazam. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic Drugs*. 4th ed, Raven Press, New York, 1995; pp. 763-777.
- 9) 渡辺雅子, 八木和一, 大田原俊輔, 清野昌一. 新しい抗てんかん薬クロバザムの有効性および効果耐性発現に関する臨床研究. *てんかん研究* 2002; 20: 11-18.
- 10) 八木和一. 新規抗てんかん薬 clobazam. *臨床精神薬理* 2000; 3: 1273-1280.
- 11) 大日本製薬(株)資料
- 12) Bun H, Monjanel-Mouterde S, Noel F, Durand A, Cano J-P. Effects of age and antiepileptic drugs on plasma levels and kinetics of clobazam and N-desmethylclobazam. *Pharmacol Toxicol* 1990; 67: 136-140.
- 13) 砂押 涉, 三浦寿男. ベンゾジアゼピン系抗てんかん薬: クロバザム. *臨床と薬物治療* 2000; 19: 907-908.

Original article

Long-term effectiveness and side effects of acetazolamide as an adjunct to other anticonvulsants in the treatment of refractory epilepsies

Fumihiko Katayama^{a,b,*}, Hisao Miura^a, Sakae Takanashi^a

^aDepartment of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitasato, Sagamihara, Kanagawa 228-8555, Japan

^bOchiai Medical Clinic, 1016 Nurumizu, Atsugi, Kanagawa 243-0033, Japan

Received 14 May 2001; received in revised form 23 November 2001; accepted 13 December 2001

Abstract

The long-term effectiveness of acetazolamide (AZA) and its side effects, especially the formation of renal calculi, were investigated in a prospective study when AZA was used as an adjunct to other antiepileptic drugs in the treatment of refractory epilepsies. The subjects comprised 37 patients aged from 1 to 17 years (mean age, 8 years and 1 month) whose seizures were hard to control with the use of two or more drugs among sodium valproate, carbamazepine and clonazepam. Thirty-two of the 37 patients were complicated with mental retardation. A daily dose of 10 mg/kg of AZA was first administered and then the dosage was increased up to 20 mg/kg based on the clinical response and side effects. The maintenance daily dosage of AZA (12.2 ± 4.2 mg/kg) produced a steady-state plasma concentration of 6.2 ± 4.5 μ g/ml. Among the 37 patients, complete seizure control for more than 3 years was obtained in four patients. Although there were no significant differences, all of the four patients were classified as having symptomatic localization-related epilepsies. Seizures recurred in five after complete remission for at least 6 months, and six showed >50% decrease in seizure frequency for more than 6 months after the introduction of AZA. Twenty-eight patients, who were taking AZA for 10 months to 14 years (mean, 6 years and 5 months), were examined for the formation of renal calculi. None of them showed evidence of renal calculi. This study reinforces the idea that AZA may be a useful adjunct drug in selected patients with refractory symptomatic localization-related epilepsies. © 2002 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: Acetazolamide; Refractory epilepsy; Long-term effectiveness; Side effects; Renal calculi

1. Introduction

Acetazolamide (AZA), a carbonic anhydrase inhibitor, was first used to treat epilepsy by Bergstrom et al. in 1952 [1]. Since then, the effect of AZA on the treatment of various types of epilepsies has been reported [2,3]. However, the rapid appearance of drug tolerance limits the value of AZA as an anticonvulsant. AZA is also known to impair renal functions and to cause the formation of renal calculi [4].

In this study, we administered AZA to refractory epileptic patients whose seizures were not adequately controlled with the combined administration of two or more drugs among sodium valproate (VPA), carbamazepine (CBZ) and clonazepam (CZP). All of the patients were treated at our pediatric neuropsychiatric outpatient clinic. The long-term efficacy of the AZA addition to conventional therapeutic regimens for controlling epileptic seizures was evaluated

prospectively and the relations between the plasma concentrations and the efficacy of AZA were examined. The adverse effects resulting from this addition were also assessed, particularly regarding the formation of renal calculi.

2. Materials and methods

2.1. Efficacy of AZA

We evaluated the efficacy of AZA in 37 patients. There were 17 males and 20 females. They included 16 patients with symptomatic localization-related epilepsies, four with cryptogenic localization-related epilepsies, five with cryptogenic or symptomatic generalized epilepsies, one with symptomatic generalized epilepsies, and 11 with undetermined epilepsies [5]. Thirty-two patients were complicated with mental retardation. The age of the patients at the time of the introduction of AZA ranged from 1 year and 5 months to 17 years and 1 month (mean age, 8 years and 1 month). The seizures were hard to control using two or more drugs

* Corresponding author. Tel.: +81-46-247-1577; fax: +81-46-247-1577.
E-mail address: fkara@t3.rim.or.jp (F. Katayama).

among VPA, CBZ and CZP. The patients had been epileptic for the time ranging from 5 months to 15 years and 1 month (mean, 5 years and 10 months) before the introduction of the AZA therapy. The period of medical observation after the introduction of AZA ranged from 1 month to 9 years and 10 months (mean, 1 year and 8 months). The starting dose of AZA was 10 mg/kg daily and then the dosage was increased up to 20 mg/kg based on the clinical response and side effects. The following combinations of antiepileptic drugs had been used before the introduction of AZA: (1) VPA + CBZ in five patients; (2) VPA + CZP in one; (3) CBZ + CZP in eight and (4) VPA + CBZ + CZP in 23 patients. Phenobarbital (PB) or phenytoin (PHT) was also used in some patients combined with these regimens. All the patients had shown one or more seizure recurrences every month before the introduction of AZA. We assessed the seizure frequency mainly based on interviews with the patients and their parents.

The plasma concentrations of the anticonvulsants were monitored every 6 months, or more often as required. The plasma levels of the antiepileptic drugs were determined at steady state, that is, after the same therapeutic regimen was administered for at least 4 weeks. AZA and the other antiepileptic drugs were administered twice a day, in the morning and in the evening. Blood specimens for the determination of the plasma drug concentrations were collected 2–4 h after the intake of the antiepileptic drugs in the morning, at which time the drugs reached their peak plasma concentrations during the day. The plasma concentration of AZA was measured by high-performance liquid chromatography according to the modified method described by Bayne et al. [6]. The plasma levels of VPA, CBZ and CZP were measured by one of the following methods: the fluorescence polarization immunoassay method; high-performance liquid chromatography, or gas chromatography. We have been using these techniques for the determination of the plasma concentrations of antiepileptic drugs for several years.

2.2. Side effects of AZA

Among these 37 patients, we evaluated the relationship between the long-term administration of AZA and the formation of renal calculi in 28 patients who were still taking AZA even after our efficacy evaluations of AZA. The age of the 28 patients ranged from 5 years and 5 months to 28 years (mean age, 16 years and 9 months). The age at which AZA was first administered ranged from 1 year and 5 months to 17 years and 1 month (mean, 9 years and 8 months). The duration of the administration of AZA was from 10 months to 14 years and 8 months (mean, 6 years and 5 months).

These patients included those who did not respond to the prescribed dose of AZA in the previous analysis regarding the efficacy of AZA. Some of these patients were subjected to changes in either the dose or the content of the concomi-

tantly administered anticonvulsants. Investigations included history taking, plain abdominal radiography, renal ultrasonography, as well as examinations of the blood and urinary parameters related to the formation of renal calculi. Patients suspected of having renal calculi underwent intravenous pyelography (IVP). Laboratory examinations included the complete blood count (red blood cell count, white blood cell count, hemoglobin, hematocrit, platelet count and white blood cell differential count), liver function tests (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and alkaline phosphatase), renal function tests (blood urea nitrogen and creatinine), serum electrolytes (sodium, potassium, calcium and phosphate), as well as urinalyses (urea nitrogen, creatinine, calcium, phosphate and pH).

We also investigated the other side effects of AZA mainly by interviewing the patients and their parents.

2.3. Statistical analyses

The chi-square test for independence or the two sample *t*-tests were used for the statistical analyses.

3. Results

3.1. Effectiveness of AZA

A daily dose of 10 mg/kg of AZA was first given and then the dosage was increased to 20 mg/kg based on the clinical response and side effects. The maintenance daily dosage of AZA at the time of the estimation of its effectiveness (12.2 ± 4.2 mg/kg) gave the steady-state plasma AZA concentration of 6.2 ± 4.5 μ g/ml. The dosage and plasma levels of VPA, CBZ and CZP before the introduction of AZA were within the therapeutic range for any combination of the drugs, and there were no changes in the plasma levels of VPA, CBZ and CZP after the addition of AZA (Table 1).

The clinical efficacy of AZA on several types of epilepsies is shown in Table 2. We divided the patients into four groups according to the level of seizure control. Among the total of 37 patients, complete seizure control for more than 3 years was obtained in four patients (10.8%). Five patients (13.5%) showed seizure recurrence after complete remission for at least 6 months, and six (16.2%) showed >50% decrease in seizure frequency for more than 6 months. AZA was ineffective in 22 patients (59.5%). The chi-square test for independence between the localization-related epilepsies and other types of epilepsies showed no statistical differences in the efficacy. However, the long-term control of seizures was only possible in the patients who had symptomatic localization-related epilepsies. No long-term control was observed in patients with the other types of epilepsies.

We also evaluated the efficacy of AZA on each type of epileptic seizures (Table 3). According to the chi-square test, there were no differences in the effectiveness between partial seizures, which include secondarily generalized

Table 1
Dosage and plasma levels of acetazolamide and other antiepileptic drugs combined with acetazolamide

Drugs	Number of patients ^a	Daily dosage (mg)	Daily dosage (mg/kg)	Plasma levels (µg/ml)	
				Without AZA	With AZA
VPA	31	805 ± 354	35.3 ± 7.7	83.5 ± 17.9	78.9 ± 17.3
CBZ	36	387 ± 186	16.2 ± 3.2	7.6 ± 2.7	8.0 ± 2.2
CZP	32	2.7 ± 1.7	0.11 ± 0.04	34.4 ± 12.3	31.3 ± 12.5 ^b
AZA	37	230 ± 104	12.2 ± 4.2		6.2 ± 4.5

^a All the patients were treated with two or more drugs other than acetazolamide.

^b Concentration in ng/ml.

seizures, and other seizure types such as myoclonic seizures. However, in our observations, long-term remission was recognized only in the patients with partial seizures.

The relationship between the clinical efficacy of AZA and other concomitantly administered antiepileptic drugs were evaluated (Table 4). The chi-square tests between the combination of CBZ and CZP and other combinations revealed the statistically significant effectiveness of the combination of CBZ and CZP ($P = 0.05$). Among the eight patients in this group, two showed complete control of seizures for more than 3 years. Recurrent seizures developed in three patients after complete control of the epileptic condition for more than 6 months. In one patient, the seizure frequency was reduced to less than 50% for more than 6 months compared with that before the addition of AZA. AZA had no effect on two patients in this group.

The relationship among the clinical efficacy of AZA, its dosage and plasma concentrations were investigated (Table 5, Fig. 1). There were no statistically meaningful differences between the average dosage and the clinical efficacy of AZA. We also found no statistical differences between the average plasma concentrations of AZA and its efficacy.

3.2. Side effects of AZA

Among the 37 subjects, we investigated renal impairments, particularly the formation of renal calculi, in 28 patients. A daily dosage of AZA at the examinations was 10.0 ± 4.1 mg/kg, and the plasma concentration of AZA

was 5.9 ± 3.2 µg/ml. No kidney stones were observed in these patients on a plain abdominal radiography. Two were suspected of having renal calculi on a renal ultrasonography. However, an IVP performed on these two patients failed to confirm the presence of any renal calculi.

A male patient had a past history of passing a renal calculus during antiepileptic treatment using a combination of anticonvulsants including AZA, when he was 21 years old. He had been taking AZA for 6 years and 5 months at the time of the renal calculus passage. The rice-grain sized stone was composed of calcium phosphate and ammonium magnesium phosphate. At that time, the administered daily dose of AZA was 400 mg (10 mg/kg), and its plasma concentration was 7.0 µg/ml. The patient was being treated by AZA in addition to VPA, CBZ and PHT.

Other than a transient episode of drowsiness experienced in some patients immediately after the addition of AZA to the original combinations of drugs, no clinically significant adverse effects were recognized. The blood and urinary biochemical examinations were normal in all of the 28 patients.

4. Discussion

AZA is a carbonic anhydrase inhibitor, which was initially developed as a diuretic. Its anticonvulsant properties were incidentally discovered later, and since then, it has been used as an antiepileptic agent. There are several reports

Table 2
Clinical effects of acetazolamide on each type of epilepsies

Classification of epilepsies	Seizure frequency			
	Long-term remission ^a	Short-term remission ^b	Decreased ^c	No change
Symptomatic localization-related	4	2	2	8
Cryptogenic localization-related		1	2	1
Cryptogenic or symptomatic generalized		1		4
Symptomatic generalized				1
Undetermined		1	2	8
Total	4	5	6	22

^a Complete remission for more than 3 years.

^b Seizure recurrence after complete remission for at least 6 months.

^c > 50% decrease in seizure frequency for more than 6 months.

Table 3
Clinical effects of acetazolamide on each of the seizure types

Classification of epileptic seizures	Seizure frequency				Total ^d
	Long-term remission ^a	Short-term remission ^b	Decreased ^c	No change	
Simple partial	2	2	1	13	18
Complex partial	2	3	6	17	28
Secondarily generalized	3	2	2	8	15
Myoclonic		1		4	5
Clonic				1	1
Tonic		2	2	8	12
Tonic-clonic		1		4	5
Atonic			1	3	4

^a Complete remission for more than 3 years.

^b Seizure recurrence after complete remission for at least 6 months.

^c > 50% decrease in seizure frequency for more than 6 months.

^d Two or more seizure types were seen in many of the patients.

which showed the effectiveness of AZA, either used as monotherapy or as an adjunct, in the treatment of various types of epilepsies [2,3]. AZA is also reported to be effective in partial seizures, absence seizures, generalized tonic-clonic seizures and myoclonic seizures [2,3].

Tolerance, however, develops soon after the administration of AZA, and thus its efficacy is short-lived [2,3]. This characteristic of AZA has led to the impression that its clinical utility in the control of seizures is limited. In 1981, Forsythe et al. [7] reported that the addition of AZA to a conventional regimen of major anticonvulsants was effective in the long-term control of seizures in some children with grand mal or temporal lobe seizures not responding to CBZ. It was also reported that AZA, either administered alone or as a second choice antiepileptic, had significant effectiveness in controlling seizures with partial epilepsy in adults and juvenile myoclonic epilepsy [4,8].

In this study, we investigated the long-term effect of the administration of AZA on epileptic patients and focused on the relationship between the plasma concentrations and the efficacy of AZA. There have been few reports in which the plasma concentrations were monitored and these relations were clearly presented.

Concerning the types of epilepsies and the seizure types, there were no statistical differences in the effectiveness of AZA. However, all of those who obtained complete remission of seizures for more than 3 years were patients with symptomatic localization-related epilepsies and only the patients with partial seizures. This may suggest that AZA is most effective for localization-related epilepsies and in treating partial seizures.

We also examined the statistical differences in the efficacy of AZA when it was used with other anticonvulsants. The combination therapy of CBZ and CZP was more effective than the other combinations. This is in good harmony with a tendency that AZA is successful in controlling localization-related epilepsies or partial seizures.

AZA is thought to have the same effects on the brain as CO₂ by way of the inhibition of carbonic anhydrase [2,3]. Convulsions are usually triggered by a decrease of PCO₂ (alkalosis) and suppressed by an increase in PCO₂ (acidosis). The antiepileptic action of AZA is considered to be produced by the elevation of the cerebral PCO₂, which is mediated by the inhibition of carbonic anhydrase in the brain. The inhibition of intracellular entry of the sodium cation (Na⁺) is also implicated as a possible mechanism for the protective effect of AZA against seizures. However,

Table 4
Clinical effects of acetazolamide and other antiepileptic drugs combined with acetazolamide

Drugs combined with acetazolamide	Seizure frequency			
	Long-term remission ^a	Short-term remission ^b	Decreased ^c	No change
VPA + CBZ	1			4
VPA + CZP				1
CBZ + CZP	2	3	1	2
VPA + CBZ + CZP	1	2	5	15
Total	4	5	6	22

^a Complete remission for more than 3 years.

^b Seizure recurrence after complete remission for at least 6 months.

^c > 50% decrease in seizure frequency for more than 6 months.

Table 5
Clinical effects, dosage and plasma levels of acetazolamide

Seizure frequency	Daily dosage (mg/kg)	Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$)
Long-term remission ^a	8.2 \pm 1.0	11.0 \pm 8.7
Short-term remission ^b	13.0 \pm 2.3	6.4 \pm 3.7
Decreased ^c	9.2 \pm 2.0	7.3 \pm 1.6
No change	12.8 \pm 3.8	4.7 \pm 2.9

^a Complete remission for more than 3 years.

^b Seizure recurrence after complete remission for at least 6 months.

^c > 50% decrease in seizure frequency for more than 6 months.

the pharmacological actions of AZA do not seem to be simply related directly to its plasma concentration [2,3]. In this study, we found no significant differences in the plasma concentrations of AZA between patients in whom AZA was effective and those who did not respond to this medication.

There were no significant differences in the plasma concentrations of VPA, CBZ and CZP before and after the addition of AZA. AZA neither enhances nor inhibits the metabolism of concomitantly administered anticonvulsants because AZA is not metabolized in the liver.

AZA has been reported to have several side effects [2–4,7,8]. Among the side effects, we mainly focused on the renal calculi. A high incidence of renal calculi was reported in patients with juvenile myoclonic epilepsy treated with AZA [4]. Fortunately, the incidence of kidney stones and other serious adverse effects due to AZA have been rarely reported in the pediatric population. Thus, the drug may be considered to be useful as an adjunct in controlling seizures in children who are unresponsive to prevalent antiepileptic drug regimens [9]. In most of our patients, the administration of AZA was begun during childhood. Examinations performed between 10 months and 14 years and 8 months (mean, 6 years and 5 months) after the introduction of the AZA therapy did not show renal stones in any of our 28 patients. Only one patient had a history of passing a stone at the age of 21 while he was taking AZA. We found no other serious side effects due to AZA.

As to the tolerance of AZA, there have been several reports on this drug's tolerance [2,3]. We do not deny the fact that AZA tends to be used less because of its early appearance of tolerance. However, our study showed a possibility of the long-term effectiveness on some groups of epileptic patients.

In conclusion, although AZA is considered to be a classical antiepileptic drug, our findings indicate that AZA is useful in selected patients with refractory epilepsies, espe-

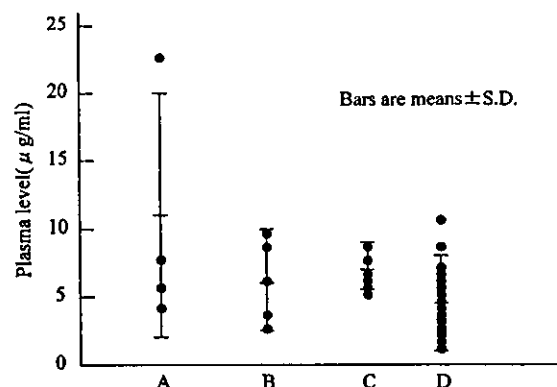


Fig. 1. Clinical effects and plasma levels of acetazolamide. (A) Complete remission for more than 3 years. (B) Seizure recurrence after complete remission for at least 6 months. (C) >50% decrease in seizure frequency for more than 6 months. (D) No change in seizure frequency.

cially those with localization-related epilepsies or with partial seizures.

Our study was based on 37 patients. The sample size was relatively small and the statistical analysis was limited. A double-blind, placebo-control study which includes more cases is expected to be presented.

References

- [1] Bergstrom WH, Garzoli RF, Lombroso C, Davidson DT, Wallace WM. Observations on metabolic and clinical effects of carbonic anhydrase inhibitors in epileptics. *Am J Dis Child* 1952;84:71–73.
- [2] Resor Jr SR, Resor LD, Woodbury DM, Kemp JW. Other antiepileptic drugs: acetazolamide. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. *Antiepileptic drugs*, 4th ed. New York, NY: Raven Press, 1995. pp. 969–985.
- [3] Reiss WG, Oles KS. Acetazolamide in the treatment of seizures. *Ann Pharmacother* 1996;30:514–519.
- [4] Resor Jr SR, Resor LD. Chronic acetazolamide monotherapy in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 1990;40:1677–1681.
- [5] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389–399.
- [6] Bayne WF, Rogers G, Grisologo N. Assay for acetazolamide in plasma. *J Pharm Sci* 1975;64:402–404.
- [7] Forsythe WI, Owens JR, Toothill C. Effectiveness of acetazolamide in the treatment of carbamazepine-resistant epilepsy in children. *Dev Med Child Neurol* 1981;23:761–769.
- [8] Oles KS, Penry JK, Cole DLW, Howard G. Use of acetazolamide as an adjunct to carbamazepine in refractory partial seizures. *Epilepsia* 1989;30:74–78.
- [9] Millichap JG. Acetazolamide therapy. *Neurology* 1991;41:764.

Carbamazepine と zonisamide 併用時の薬物動態学的相互作用

北里大学医学部小児科

岩崎 俊之 三浦 寿男 砂押 渉
細田のぞみ 武井 研二

キーワード： zonisamide, carbamazepine, carbamazepine-10, 11-epoxide, 薬物血中濃度, 薬物相互作用

要 旨

Zonisamide (ZNS) は腸管からの吸収が遅く、血中半減期が長いため、1日1回の投与でも、日内の血中濃度は比較的一定に保たれる。このZNS単剤1日1回投与法を行い、治療濃度域高値を保っても発作の抑制が困難なため、carbamazepine (CBZ) を併用した5~16歳(平均12歳1カ月)の潜因性局在関連性てんかんの患児12例を対象に、両薬物間の相互作用を血中濃度面より検討した。CBZは1日朝夕2回の分服で、血中濃度の測定は、CBZ併用前後で、ZNSの血中濃度が日内で最低および最高濃度となる、朝服薬直前と服薬後4時間に行った。また、このうち9例では、ZNSを漸減中止し、CBZ単剤治療となった後に、朝服薬直前と服薬後4時間のCBZならびにその主要代謝経路の第一次代謝物 carbamazepine-10, 11-epoxide (CBZ-E) の血中濃度を測定した。その結果、CBZ併用により、ZNS血中濃度は日内の最低濃度、最高濃度ともに有意に低下した。しかし、CBZならびにCBZ-E血中濃度には、ZNS併用時とCBZ単剤治療時で明らかな変化を認めなかった。

はじめに

Zonisamide (以下ZNSと略す) は各種てんかん発作型に幅広い適応を有するが^{1)~7)}、ZNSは腸管からの吸収が遅く、血中半減期が長いため^{8)~10)}、1日1回の投与でも、日内の血中濃度は比較的一定に保たれる。この点に関連し、われわれ¹⁰⁾は、明らかな精神運動発達障害あるいは神経学的異常を認めない、部分発作を示す潜因性局在関連性てんかんの患児を対象に、ZNS単剤1日1回投与法を試み、日内の血中濃度の変動ならびに臨床効果について検討してきた。本研究では、抗てんかん薬の体内動態モニタリングに関する研究の一環として、このZNS単剤1日1回投与法が無効で、carbamazepine (以下CBZと略す) を併用した症例を対象に、両薬物間の薬物動態学的相互作用を中心に、CBZ併用後の臨床経過も合わせて検討した。

1. 対象ならびに方法

対象(表1)は、ZNS単剤1日1回投与法を行い、治療濃度域¹¹⁾高値を保っても発作の抑制が困難なため、CBZを併用した5~16歳(平均12歳1カ月)の12例で、患児のてんかん分類¹²⁾はすべて潜因性局在関連性てんかんである。ZNSは1日朝1回の服用で、最初1日量2mg/kgから導入、原則として以後1週ごとに倍増して、8mg/kg/dayを初回維持量としたが、10例ではその後さらに増量している。CBZは1日朝夕2回の分服で、1日量10mg/kgから導入、2週間後に15

表1 Zonisamide単剤治療後にcarbamazepineを併用した症例

Number of patients :	12
Sex (male : female) :	7 : 5
Age (years) : range :	5 ~ 16
mean :	12 : 5
Daily dosage (mg/kg) : ZNS :	11.1 ± 2.5
mean ± SD : CBZ :	15.1 ± 3.0

ZNS : Zonisamide, CBZ : Carbamazepine

(平成13年12月25日受付)(平成14年7月25日受理)
別刷請求先：(〒228-8555)神奈川県相模原市北里1丁目15番1号
北里大学医学部小児科 岩崎 俊之

mg/kg/dayの維持量に増量したが、ZNSはCBZ併用後も1日朝1回投与の同一処方継続した。CBZ併用時のZNSの1日投与量は11.1±2.5mg/kg、CBZの維持量は15.1±3.0mg/kg/dayである。血中濃度の測定はCBZ併用前後それぞれ3カ月以内で、同一処方を4週以上継続後の定常状態 (steady state) で行い、個々の採血は、ZNSの血中濃度が日内で最低および最高濃度となる¹³⁾、朝服薬直前と服薬後4時間に行った。

また、前述の対象12例のうち9例では、その後ZNSを漸減中止し、CBZ単剤治療としたが、これらについて、ZNS減量開始前ならびにCBZ単剤治療となった後に、それぞれ定常状態で、朝服薬直前と服薬後4時間のCBZならびに主要代謝経路の第一次代謝物 carbamazepine-10, 11-epoxide (以下CBZ-Eと略す) の血中濃度を測定した(表2)。これら9例のZNS漸減開始直前のZNSの1日投与量は11.1±2.8mg/kgで、CBZは15.8±2.9mg/kgを継続した。

血中濃度とは、蛋白結合同型と非結合同型(遊離型)濃度を合わせた総血中濃度をいい、ZNSの血中濃度はMARKIT[®]-A Excegranを用いた酵素免疫測定法で、CBZの血中濃度は、CBZ-E濃度と同時に、高速液体クロマトグラフィー¹²⁾で測定した。

II. 結果

対象12例のCBZ併用前のZNSの血中濃度は、日内

表2 Zonisamide と carbamazepine 併用後に carbamazepine 単剤治療に変更した症例

Number of patients :	9
Sex (male : female) :	4 : 5
Age (years) : range :	5 ~ 16
mean :	11 : 6
Daily dosage (mg/kg) : ZNS :	11.1 ± 2.8
mean ± SD : CBZ :	15.8 ± 2.9

ZNS : Zonisamide, CBZ : Carbamazepine

の最低濃度が35.4±10.0μg/ml、最高濃度が43.0±11.3μg/ml、CBZ併用後はそれぞれ22.9±9.8μg/ml、28.1±12.5μg/mlで、CBZの併用によりZNS血中濃度は日内の最低濃度、最高濃度ともに有意に低下した。また、最高/最低血中濃度比は、CBZ併用前が1.23±0.12、併用後が1.29±0.22であった(表3)。

図1に、12例個々のCBZ併用後のZNSの日内の最低ならびに最高血中濃度の変化を示すが、最低血中濃度は、CBZを併用後、すべての症例で低下している。最高血中濃度も、CBZ併用後、1例を除きすべての症例で低下している。

一方、後にCBZ単剤治療となった9例では、ZNSと併用時のCBZ血中濃度は、朝服薬直前が6.14±2.24μg/ml、服薬後4時間が9.09±3.21μg/mlで、CBZ-E血中濃度はそれぞれ1.23±0.16μg/ml、1.60±0.32μg/mlであったが、単剤治療となった後のCBZならびにCBZ-E血中濃度は、朝服薬直前が6.52±2.06μg/mlと1.15±0.19μg/ml、服薬後4時間が9.24±1.91μg/mlと1.50±0.27μg/mlであった(表4)。

図2は、9例個々のZNS併用時と併用中止後のCBZ血中濃度の変化を示す。図左は朝服薬直前の血中濃度値、図右は朝服薬後4時間値を示すが、いずれをみても、ZNSがCBZの血中濃度におよぼす明らかな一定の影響はない。

臨床効果は、CBZを併用後、12例中6例では、それまでの発作抑制期間を上まわる、調査時まで7~33カ月(平均2年1カ月)の観察期間中、発作が完全に抑制されているが、6例ではCBZの血中濃度を治療濃度域に保っても、発作の抑制が困難であった(表5)。CBZ併用後も発作の抑制が困難な6例のうち4例には、さらに他剤を併用し、このうち2例では sodium valproate の併用によりそれぞれ17, 18カ月、1例では clonazepam 併用により6カ月間発作が抑制され、これらはいずれもCBZ併用後の発作抑制期間を上まわる。

表3 Zonisamide の血中濃度の日内変動

Plasma level		Dosage regimen	
		ZNS	ZNS + CBZ
ZNS	trough level (μg/ml)	35.4 ± 10.0 [#]	22.2 ± 9.8 [#]
	peak level (μg/ml)	43.0 ± 11.3 ^{##}	28.1 ± 10.0 ^{##}
	peak/trough ratio	1.23 ± 0.12	1.29 ± 0.2

^{#, ##} p < 0.05 (Wilcoxon T)

n = 12

ZNS : Zonisamide, CBZ : Carbamazepine

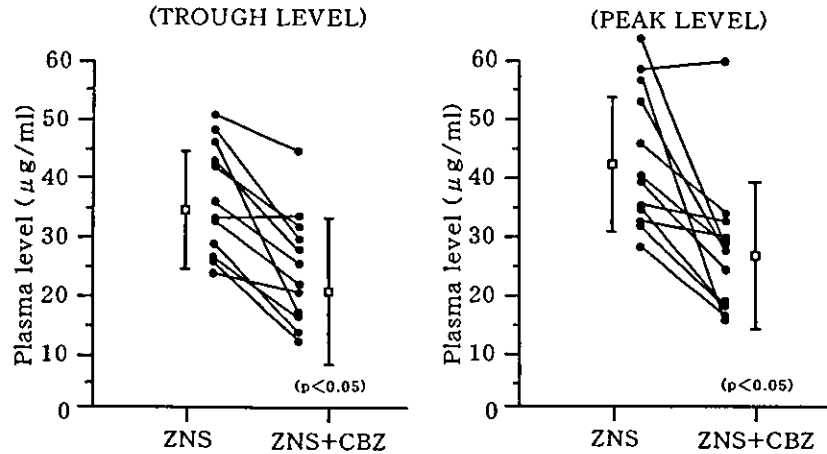


図1 Carbamazepine の併用が zonisamide の血中濃度におよぼす影響

表4 Carbamazepine ならびに carbamazepin-10, 11-epoxide の血中濃度の日内変動

Plasma level		Dosage regimen	
		ZNS + CBZ	CBZ
CBZ	trough level (µg/ml)	6.05 ± 1.98	6.52 ± 2.06
	peak level (µg/ml)	9.06 ± 2.83	9.24 ± 1.91
	peak/trough ratio	1.52 ± 0.24	1.46 ± 0.23
CBZ-E	trough level (µg/ml)*	1.32 ± 0.23	1.15 ± 0.19
	peak level (µg/ml)**	1.61 ± 0.35	1.50 ± 0.27

* Levels before morning dose

** Levels 4 hours after morning dose

n=9

ZNS: Zonisamide, CBZ: Carbamazepine, CBZ-E: Carbamazepine-10, 11-epoxide

III. 考 察

ZNSは、各種てんかん発作型に幅広い適応を有するが¹¹⁻⁷⁾、とくに部分発作に対する効果が期待されている¹³⁾¹⁴⁾。しかしながら、ZNSと併用他剤間の相互作用については、これまで断片的にいくつかの報告^{13)~7)14)}がみられるが、いまだまとまった明確なデータはないと思われる。

ZNSの体内動態におよぼすCBZの影響に関して、Kimuraら¹⁵⁾はラットを用いた実験で、前処置としてCBZを継続投与したラットにZNSを単回投与した場合のZNS血中濃度の推移を、無処置のラットにZNSを投与した場合の血中濃度の推移と比較している。そして、予めCBZを投与中のラットにZNSを投与した

場合には、ZNSの血中半減期 ($t_{1/2}$) ならびに血中濃度時間曲線下面積 (AUC) が有意に低下することを明らかにし、これはCBZがZNSの代謝酵素を誘導した結果であると考察している。その背景として、ラットの血清ならびに赤血球を用いた *in vitro* の実験で、ZNSの血清蛋白結合ならびに赤血球内分布に関しては、CBZの影響がないことを示した。ちなみに、ZNSは1分画が赤血球内に取り込まれ、erythrocyte carbonic anhydrase と結合している。

今回われわれは、ZNS単剤1日1回投与法を行い、高血中濃度を保っても発作の抑制が困難な潜因性局在関連性てんかんの患児にCBZを併用したが、ZNSにCBZを併用すると、ZNS血中濃度は日内の最低血中濃度、最高血中濃度ともに有意に低下した。CBZの併用

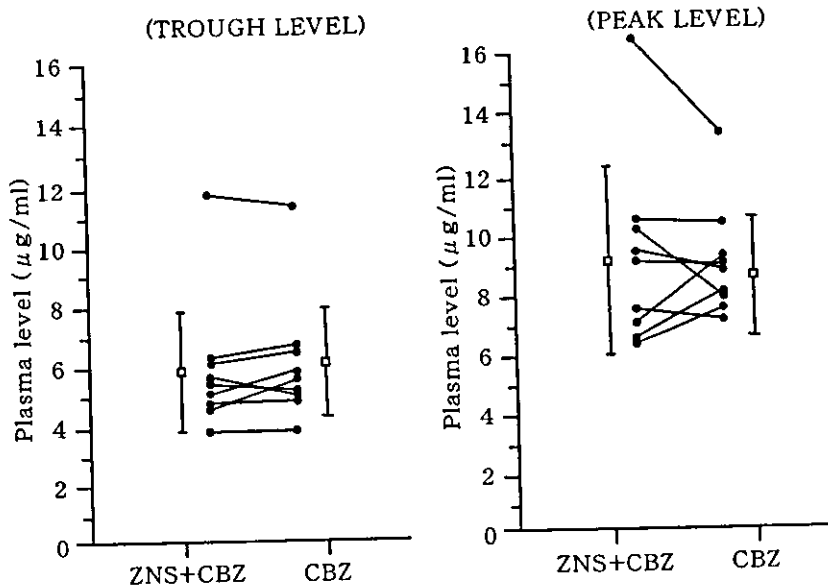


図2 Zonisamideの併用が carbamazepine の血中濃度におよぼす影響

表5 Zonisamide 単剤治療が無効であった症例

Cases (Age)	Seizure type	Daily dosage (mg/kg)		Duration of follow-up (mos) #	Seizure recurrences
		ZNS	CBZ		
S.S. (5:6)	Complex	11.9	14.3	0	+
Y.H. (6:1)	Complex	12.0	14.3	29	-
T.U. (6:1)	Second. GTC	10.0	21.0	33	+
K.M. (11:10)	Complex	15.5	19.4	20	-
R.I. (12:8)	Complex	11.2	14.0	4	+
F.K. (13:8)	Second. GTC	14.5	14.5	33	-
A.O. (13:8)	Complex	12.5	15.0	7	-
I.W. (13:9)	Second. GTC	12.2	10.0	6	+
T.O. (14:0)	Second. GTC	9.1	13.6	3	+
H.H. (14:6)	Second. GTC	7.8	17.8	33	-
M.S. (16:7)	Second. GTC	7.0	14.0	0	+
K.S. (16:10)	Second. GTC	10.2	12.2	23	-

#Duration of follow-up before seizure recurrences after combination of carbamazepine
 Complex: Complex partial seizure. Second. GTC: Secondly generalized seizure

により ZNS の代謝が促進され、血中半減期が短縮して、その血中濃度が低下すれば、血中濃度の日内変動を反映する日内の最高/最低血中濃度比も上昇すると考えられる。しかし、この点に関しては、明らかな結果は得られなかった。ラットとヒトでは ZNS の体内動態が同一ではないが、ヒトにおいて CBZ は肝のミクロゾーム分画にあるチトクローム P450 (cytochrome P

450, CYP) で代謝され、その分子種 CYP 3A4 で代謝される ZNS の代謝を促進する¹⁶⁾。

一方、前述の症例の多くで、その後 ZNS を漸減中止し、CBZ 単剤治療としたが、ZNS 併用時と ZNS 中止後で、朝服薬直前と CBZ の血中濃度が日内で最高濃度¹⁷⁾に近い朝服薬後 4 時間の CBZ ならびに CBZ-E の血中濃度に変化はなく、ZNS が CBZ 血中濃度におよぼす

影響はないと思われた。ZNSには、肝での代謝酵素誘導作用は知られていない。ちなみに、CBZはCBZ-Eに代謝された後、最終代謝物10,11-dihydroxycarbamazepineに代謝されるが、CBZ-Eは薬理的に活性で、ヒトでは抗てんかん作用は明らかではないが、眠気、ふらつきなどの副作用の発現に関与する¹⁹⁾。

なお、最初ZNSに併用し、その後単剤治療としたCBZは、1日朝夕2回の分服としたが、朝服薬後4時間と朝服薬直前の血中濃度の比が、ZNSの日内の最高/最低血中濃度比より大きい(表3,4)。したがって、ZNSは1日1回の投与でも、日内の血中濃度の変動を、CBZの1日2分服時の変動より少なく維持できる。

また、ZNS単剤治療が無効な潜因性局在関連性てんかんの患児に対するCBZの臨床効果は、CBZを併用後半数の症例で発作が完全に抑制されたが、残り半数の症例ではなお発作の抑制が困難であった。この臨床経過については、別に稿を改めて詳述する予定である。

結 語

ZNSと併用他剤間の相互作用については、個々の症例についていくつかの報告がみられるが、いまだまとまった明確なデータはない。今回の検討では、ZNSにCBZを併用するとZNS血中濃度は明らかに低下するが、ZNSがCBZ血中濃度におよぼす影響はないと思われた。このことは、難治な症例で、両剤を併用する場合に、十分留意すべき点と考える。

本研究は、平成6年度厚生省精神・神経疾患研究委託費「難治てんかんの治療法開発に関する研究」の一環として行った。

文 献

- Sackellars JC, Donofrio PD, Wagner JG, et al. Pilot study of zonisamide (1, 2-benzisoxazole-3-methanesulfonamide) in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 1985; 26: 206-211.
- Wilensky AJ, Friel PN, Ojemann LM, et al. Zonisamide in epilepsy: a pilot study. *Epilepsia* 1985; 26: 212-220.
- 上杉秀二, 宮坂松衛, 松浦雅人, 他. Zonisamide (AD-810) によるてんかんの治療. *臨床精神医学* 1986; 15: 2021-2028.
- 八木和一, 清野昌一, 三原忠紘, 他. 新抗てんかん薬ゾニサミド (zonisamide, ZNA) の臨床第二相試験. *精神医学* 1987; 29: 111-119.
- 香坂雅子, 角 哲雄, 千葉達雄, 他. 難治てんかんに対する zonisamide 長期投与の効果. *臨床医薬* 1987; 3: 1343-1352.
- 福島克之, 八木和一, 清野昌一, 他. 小児てんかん患者に行った新抗てんかん薬ゾニサミド (zonisamide, ZNA) の臨床第二相試験. *小児科臨床* 1987; 40: 3389-3397.
- Seino M, Naruto S, Ito T, et al. Other antiepileptic drugs: zonisamide. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic drugs*, 4th ed. New York: Raven Press, 1995: 1011-1023.
- Ito T, Yamaguchi T, Miyazaki, H, et al. Pharmacokinetic studies of AD-810, a new antiepileptic compound: phase I trials. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1982; 32: 1581-1586.
- Kochak GM, Page JG, Buchanan RA, et al. Steady-state pharmacokinetics of zonisamide, an antiepileptic agent for treatment of refractory complex partial seizures. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 166-171.
- 三浦寿男, 細田のぞみ. 小児の部分発作に対するゾニサミド単剤1日1回投与法の効果と血中濃度. 八木和一, 関 亨編. *ゾニサミドの世界—単剤療法と薬理作用の新知見—*. 東京: ライフサイエンス出版, 1996: 43-47.
- Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399.
- 三浦寿男, 皆川公夫, 八木滋郎. 部分発作に対する clonazepam の効果—carbamazepine 無効例に対する臨床薬理学的検討—. *小児科臨床* 1982; 45: 108-115.
- Leppik IE, Willmore LJ, Homan RW, et al. Efficacy and safety of zonisamide: results of a multicenter study. *Epilepsy Res* 1993; 14: 165-173.
- Scmidt D, Jacob R, Loiseau P, et al. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. *Epilepsy Res* 1993; 15: 67-73.
- Kimura M, Tanaka N, Kimura Y, et al. Pharmacokinetic interaction of zonisamide in rats. Effect of other antiepileptics on zonisamide. *J Pharmacobio-Dyn* 1992; 15: 631-639.
- 砂押 涉, 三浦寿男. 抗てんかん薬の相互作用と副作用. *小児内科* 1999; 31: 474-479.
- Wilder BJ, Rangel R. Carbamazepine efficacy in adults with partial and generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 1987; 28 (Suppl 3): S25-S28.
- Kerr BM, Levy RH. Carbamazepine: carba-

抗てんかん薬の発達薬理

三浦寿男*

Hisao Miura

はじめに

周知のように、アメリカでは40年ほど前から臨床薬理学 (clinical pharmacology) といわれる分野が起り、薬物の生体内での動態 (pharmacokinetics) を明らかにし、また、その臨床効果や副作用の機序を解明する薬力学 (pharmacodynamics) など薬理学の原理をふまえて、臨床における薬物の理論と実際について研究する学問が発展している。さらに、成人を中心とした臨床薬理学に対し、発育成長期の個体を対象とする同様の学問をとくに発達薬理学 (developmental pharmacology) とよび、この分野が小児医学のなかで重要な地位を占めつつある。

とくに、各種抗てんかん薬ならびにその代謝物の体液中濃度測定方法の進歩に伴う、抗てんかん

薬の臨床薬理学的事項の解明は、抗てんかん薬物療法に一大進歩をもたらし、現在では臨床の実際において、服用量そのものよりも血中濃度を指標とするほうが、抗てんかん薬物療法をより「合理的」に行うことが明らかになった。

しかし、すべての抗てんかん薬について臨床薬理学的事項が十分に知られているわけではなく、とくに発達薬理学的データはいまだ乏しい。現在知られている範囲内で、小児を対象に抗てんかん薬物療法を的確に行ううえで必要な、主要抗てんかん薬の血漿蛋白との結合比率、体内分布容量、血中半減期、有効血中濃度 (治療濃度域 therapeutic range) および中毒血中濃度を、下表に要約する。

表 小児を中心とした主要抗てんかん薬の蛋白結合比率、分布容量、血中半減期、有効血中濃度および中毒血中濃度

薬物名	蛋白結合比率 (%)	分布容量 (l/kg)	血中半減期 (時間)	有効血中濃度 (μg/ml)	中毒血中濃度 (μg/ml)
phenytoin	85~90	0.5~0.8	10~20 ^{*1}	5~20	>20~25
phenobarbital	40~60	0.7~1	40~70	15~25(40)	>40~50
primidone	(0)~30	0.6	9	5~12 ^{*2}	>15
carbamazepine	70~80	0.8~1.4	8~20	(4)6~10	>15
ethosuximide	none	0.7	30	40~100	>150
sodium valproate	85~95	0.15~0.4	8~12(15)	50~100	—
nitrazepam	55; 85~90	2.4	20~30	—	—
clonazepam	85~90	2.5	24~48	0.02~0.07	>0.08
clobazam	85~90	0.9	10~30	0.05~0.3 ^{*3}	—
zonisamide	50	0.94	60	15~40	>40
acetazolamide	90	0.2	10~15	8~14	—

*¹ 投与量、血中濃度により異なる。*² primidone 由来の phenobarbital 血中濃度も考慮のこと。*³ 活性代謝物 N-desmethyloclobazam の効果と血中濃度に留意のこと。

* 北里大学医学部小児科 [〒228-8555 相模原市北里1-15-1]
TEL 042-778-8111 FAX 042-778-9726 E-mail: miura@med.kitasato-u.ac.jp

1. 血中濃度の評価と採血時間

長期にわたり継続投与を行う抗てんかん薬の効果判定および血中濃度の評価は、急性の中毒症状が疑われる場合を除き、通常定常状態 (steady state) で行う。定常状態とは、反復投与により薬物の吸収、体内分布、代謝、排泄が平衡に達した状態をいい、投薬開始後この定常状態に達するのに要する時間は、投与間隔をそれぞれの薬物の血中半減期 (生物学的半減期 biological half-life) 以下とした場合、半減期の約5倍といわれる。図1は、血中からの消失が一次速度動態 (first order kinetics) をとり、したがって血中半減期が常に一定である薬物の血中濃度が定常状態に至る推移、すなわち“5 half-lives rule”を模式的に示す。

また、定常状態に至った後も薬物の血中濃度は日内で変動し、投与間隔を等しくするかぎり、主として半減期が短いものほど血中濃度の日内変動が大きい。したがって、このような薬物では、有効血中濃度 (治療濃度域) を評価する際に、投与時間、投与間隔と採血時間との関係を明確に規定する必要がある。

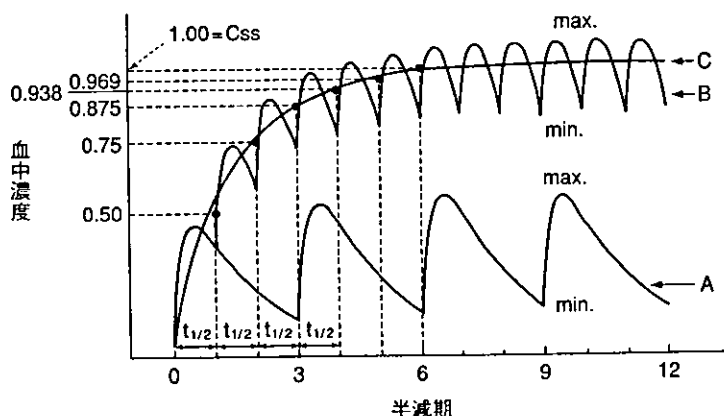
理論上、長期にわたり抗てんかん薬を継続投与し、その効果を血中濃度面より評価する場合には、朝服薬直前に採血した日内の最低血中濃度 (trough or minimum level) を基準とするのが原則である。この時間には単位時間当たりの血中濃

度の変化が最も少ない。主として外来患者を対象とする場合には、診療の便宜上、一般に日内で最高血中濃度 (peak or maximum level) に近い朝服薬後2~4時間に採血することが多いが、厳密に言えば、この時間帯では血中濃度の変動が大きく、最高血中濃度にあるのか、血中濃度がいまだ上昇過程にあるのか、すでに下降過程にあるのかを明確に規定し得ない。いずれにせよ、定常状態では日内の平均血中濃度、ならびにその周辺の血中濃度の変動幅はほぼ一定となる。

II. 血中濃度に影響を及ぼす動態因子

抗てんかん薬療法究極の目的は、てんかん病態に対する脳内作用部位の薬物濃度を一定に保つことにある。脳組織内濃度は血中濃度と平衡関係にあることを前提に血中濃度を評価するが、反復投与により定常状態に至れば、薬物の体内からの消失は一次速度動態を示すために、同じ量を一定の間隔で投与すると、生体内での薬物濃度が一定の振幅で動揺する状態になる。

この場合、血中濃度の振幅の最高点と最低点の平均血中濃度 (C_{ss}) は投与量 (D)、分布容量 (volume of distribution: V_d)、薬物の生体からの消失速度定数 (elimination rate constant: K_{el})、投与間隔 (τ)、吸収率 (生物学的利用率 bioavailability: F) に規定され、次式が成り立つ。



- A : 経口で投与間隔を血中半減期の3倍とした場合。
- B : 経口で投与間隔を血中半減期と等しくした場合。
- C : 持続静脈内投与した場合 : 5 half-lives で定常状態の血中濃度 (C_{ss}) の96.9%に達する。

注) 投与間隔を正しくすれば、適切な投与量により経口でも静脈内投与でも、同じ平均血中濃度 (C_{ss}) が得られる。

図1 反復投与により薬物血中濃度が定常状態に至る推移

(Behrman RE, et al (eds) : Nelson Textbook of Pediatrics, 13th ed, WB Saunders, p 233, 1987)

$$C_{ss} = \frac{F \cdot D}{K_{el} \cdot V_d \cdot \tau}$$

したがって、有効血中濃度 (C_{eff}) を得るための投与量は $D = C_{eff} \cdot K_{el} \cdot V_d \cdot \tau / F$ で表されるが、 K_{el} ならびに V_d により反映される薬物動態には個人差があり、とくに生体ならびに生理機能の発達段階に応じての個人差、年齢差が大きい。分布容量とは、投与薬物が血中濃度と同一濃度で均一に分布するみかけ上の生体液の容積であるが、小児期を通じての細胞外液比の変化に伴って薬物の分布容量が変化する。肝機能、とくに薬物代謝酵素の活性 (誘導性) は代謝過程を介して薬物の生体からの消失速度の年齢差に関わりをもつ。しかし、現在わが国で発売されている抗てんかん薬は大部分が肝で代謝され、直接腎から排泄される割合は少ないので、新生児期を除けば、腎機能の成熟度が薬物の消失速度に及ぼす影響は少ない。さらに、薬物の腸管からの吸収に関しては、乳児期以降年齢差は明らかではないといわれている。

III. 抗てんかん薬の体内動態

前述のように、抗てんかん薬は大部分が肝で代謝されるが、小児においては各年齢によって薬物の代謝速度が異なり、薬物の血中半減期は、新生児期の初期を除き、小児では成人に比較して短い。したがって、新生児期の初期を除けば、同じ血中濃度を得るために、年少なものほど単位体重当たりの投与量が多く必要である。

Zonisamide (ZNS) は腸管からの吸収が遅く、血中半減期が長いので、1日1回の投与でも、日内の血中濃度は比較的一定に保たれるが、本剤を単剤で1日1回服用時の血中濃度の年齢的变化を、図2に示す。ZNSは1日量2 mg/kg から導入、1週ごとに倍増して、8 mg/kg/日を初回維持量とした。血中濃度の測定は定常状態で行い、採血は日内で最低および最高濃度となる朝服薬直前と服薬後4時間に行ったが、最低血中濃度および最高血中濃度で求めた血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)/投与量 (mg/kg/日)・比は、いずれも年少なものほど低値を示す。

一般に用いられる抗てんかん薬の多くでは、ふ

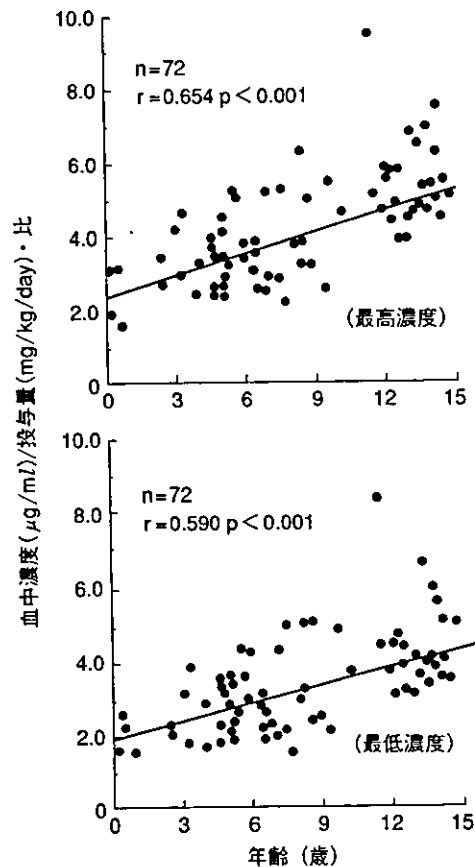


図2 年齢と zonisamide の血中濃度/投与量・比との関係

つう投与量と血中濃度の間には直線関係が得られるが、phenytoin (PHT) は特異な体内動態 (Michaelis-Menten kinetics) を示す。すなわち、治療域の範囲内で、個々に一定の投与量、一定の血中濃度を超えると血中半減期が延長し、以後は少量の投与量の増加に伴い急激に血中濃度が上昇して、容易に中毒濃度に至る危険がある。

さらに、sodium valproate (VPA: 血中では valproic acid として存在する) は高血中濃度にあるときは蛋白結合率が減じ、遊離型の薬物濃度の比率が増加し、これに伴いクリアランスが増して、投与量と血中濃度の関係が直線的でなくなる。

抗てんかん薬の血中濃度とは、通常は蛋白結合型と非結合型 (遊離型) 薬物濃度を合わせた総血中濃度をいうが、実際には蛋白と非結合型で存在する薬物のみが細胞膜を通過して薬理作用を発揮

する。この蛋白結合比率に関しては、血漿蛋白との結合比率が低い新生児期の問題を除けば、年齢的差異はないと思われる。

IV. 有効血中濃度の基礎的概念

有効血中濃度（至適血中濃度 optimum range あるいは治療濃度域 therapeutic range）とは、本来個々の薬物によりてんかん発作を抑制できる薬物血中濃度の下限から、中毒症状発現以前までの濃度を意味する。そして、表に示したように、一般に PHT の有効血中濃度は 5~20 $\mu\text{g/ml}$, phenobarbital (PB) の有効濃度は 15~25(40) $\mu\text{g/ml}$ という場合には、これは大多数の症例において、中毒症状を認めることなく、発作の抑制または発作頻度の著明な改善が可能である、いわば平均的なおおよその範囲を指す。

したがって、個々の症例についてみれば、当然有効血中濃度はそれぞれに異なり、表に示したおのおの薬物の有効血中濃度の下限よりはるかに低濃度で発作が完全に抑制されるものがみられ、これらではそれ以上に投与量を増し、血中濃度を上げる必要はない。

一方、有効血中濃度の上限以上、すなわち中毒症状を呈するに至っても、なお発作が抑制されないものもみられるが、この際には対象発作型に対し適応を有する薬物が選択されているか否かを再検討する必要がある。適剤が選ばれていなければ、血中濃度がどれほど上昇しても、当然発作は抑制されない。しかし、適応薬物が選択されていても、多くの薬物治療に抵抗する例があり、これらの難治な症例では、血中濃度モニタリングにより薬物濃度を「有効血中濃度」に保った場合、どれほど発作が抑制されるかは個々の症例により異なる。

V. 抗てんかん薬間の相互作用と遊離型薬物血中濃度測定の意義

2種以上の抗てんかん薬を併用する場合には、両者間の相互作用 (interaction) が問題になる。抗てんかん薬間の相互作用はほとんどすべてが肝での代謝過程にかかわるもので、肝の microsome 分

画における酵素系 cytochrome P450 を誘導し、併用他剤の代謝を促進して血中濃度を低下させる一方、代謝過程が他剤の代謝と拮抗するなどして抑制されると血中濃度が上昇する。

たとえば、最近広く使用されている carbamazepine (CBZ), VPA, clonazepam (CZP) に、かつての主要抗てんかん薬である PHT, PB あるいは primidone を併用すると、相互作用により肝での代謝が促進されて CBZ, VPA, CZP の血中濃度はいずれも、それぞれの単剤投与時に比べ、明らかに低値を示す。また、CBZ にも肝での酵素誘導作用があり、併用他剤の血中濃度を低下させる。

一方、CBZ には主要代謝経路の第1次代謝物として epoxy 化合物、すなわち carbamazepine-10, 11-epoxide (CBZ-epoxide) が知られているが、CBZ に VPA を併用すると、CBZ の血中濃度は変化しないが、この CBZ-epoxide の血中濃度が上昇する。CBZ-epoxide は薬理的に活性で、抗てんかん作用は明らかではないが、眠気、ふらつきなどの中毒症状の発現に関与する。

VPA と CBZ 間の相互作用はさらに複雑で、VPA は CBZ ならびに CBZ-epoxide と蛋白結合に関して拮抗し、CBZ に VPA を併用すると、総血中濃度に対する遊離型の CBZ ならびに CBZ-epoxide 血中濃度の比率が増す。また、VPA は PHT とも蛋白結合に関して拮抗し、両者を併用すると遊離型 PHT 血中濃度の比率が増す。

先にも述べたが、抗てんかん薬の血中濃度とは、ふつうは蛋白結合型と非結合型 (遊離型) 薬物濃度を合わせた総血中濃度をいい、血中濃度のモニタリングも、通常は蛋白結合比率がそれぞれの薬物でほぼ一定であることを前提に、総血中濃度について行われる。しかし、薬物の治療効果をモニターするうえで、総血中濃度を測定するよりも、薬理作用を有する、蛋白と結合しない遊離型薬物濃度を測定するほうがより理想的である。

CBZ に VPA を併用すると、CBZ の遊離型血中濃度の比率が増加し、さらに CBZ-epoxide の総血中濃度が上昇するのに加え、その総血中濃度に対する遊離型血中濃度の比率も増加する (図 3)。このため、両剤の併用時には、とくに CBZ-epoxide