

## バルプロ酸 Na 増量と血中濃度

### 1) てんかんの年齢別発症頻度

日本でてんかん患者さんの割合はてんかん全体として100人に1人とされており、かなり一般的な病気と位置づけられています。また広島大学の調査研究によると年齢別発症率は下図のようにU字型になっています。出生間もない頃が最も多く成長と共に下がり、中年層から徐々に増加し70歳以上で大幅な増加になっています。

てんかん症状の発現は脳神経の伝達機能の異常によって起こるので、脳神経の発達未熟、脳神経への打撲・事故などによる物理的障害、さらに脳腫瘍や脳梗塞などによる病気が原因となると考えると、生まれた時は脳神経系が未発達状態で成長と共に改善されていくものの、それらが改善されないままであったり、もしくは頭部への打撲事故などもあり0にはならないようです。中年以降になると病的な要因も加わってきて、高血圧、脂質異常症、糖尿病などからくる脳梗塞などの影響、さらに脳腫瘍などの出現により脳神経にダメージが加わり異常な神経伝達の発生によりてんかん症状が発症すると考えられます。

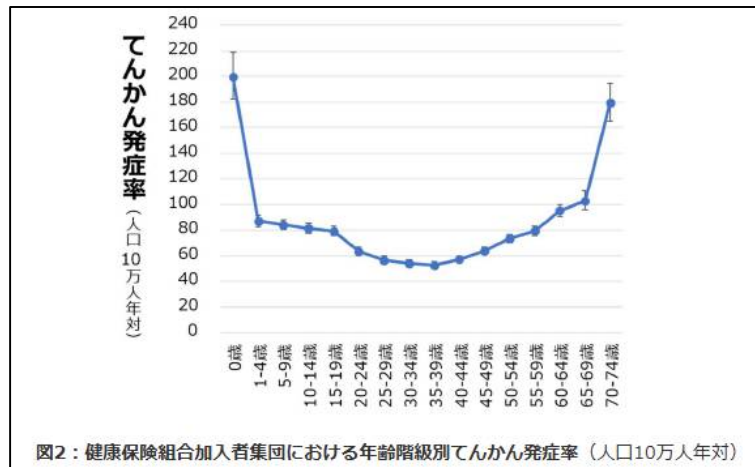


図2: 健康保険組合加入者集団における年齢階級別てんかん発症率 (人口10万人年対)

### 2) バルプロ酸 Na の増量と血中濃度

バルプロ酸 Na (デパケン®) は全般発作に対する第一選択薬の位置づけになっています(てんかん診療ガイドライン 2018年)。2013年の菅野彊先生著「薬物動態学10の鉄則」によるとバルプロ酸 Na は非線形性の薬物と紹介され、さらに増量しても血中濃度の

#### \*16.3.6 蛋白結合率

バルプロ酸の血漿蛋白結合率は90%超であり、総血漿中濃度がおおよそ100 $\mu$ g/mL以上では結合が飽和するとの報告がある<sup>13,19</sup>。蛋白結合率が低下した場合、定常状態では平均総血漿中濃度は低下すると考えられるが、平均遊離型濃度は低下しないとされている<sup>12,20</sup>。

#### 蛋白結合率 (in vitro)

添加濃度 ( $\mu$ g/mL)	20	50	100	150	200
結合率 (%)	91.39 $\pm$ 0.72	91.36 $\pm$ 0.20	88.63 $\pm$ 0.72	85.52 $\pm$ 0.74	80.03 $\pm$ 0.37

平衡透析法による

mean  $\pm$  S.D.

増加が頭打ちになるタイプと紹介されています。上記は2024年12月現在のデパケン® R錠の添付文書の記載になります。表では in vitro のデータが示されていますが、濃いバルプロ酸を添加するほど血清蛋白質(たとえばアルブミン)との結合率が小さくなっています。これはアルブミンとバルプロ酸の結合が飽和状態になっているところへ、次から次へとバルプロ酸を投入しても遊離のバルプロ酸が増えるだけで見かけ上の結合率「結合型/(結合型+遊離型)」は下がるだけの結果を示しています。遊離のバルプロ酸が増えると種々の臓器への吸収がしやすくなり、投与量を増加したにも関わらず血中濃度がさほど上昇しないパターンになります。また時間経過と共に遊離のバルプロ酸が減少してくると結合型バルプロ酸が遊離してくるため血中濃度はある程度持続し薬理作用も持続すると思われま

よく血中濃度と呼んでいますが、詳しくは血液濃度、血漿濃度、血清濃度に分けることができます。

**血液＝血球＋血漿**→血液濃度とは血球内に含まれる薬物量も加味した薬物濃度

**血漿＝フィブリン等＋血清**→血漿濃度とは血液凝固成分に含まれる薬物量も加味した薬物濃度

**血清＝アルブミン等を含む液体成分**→血清濃度とは血液凝固成分以外の蛋白質を含む薬物濃度

一般に血中濃度とは血清中濃度が多いと思います。つまり血清蛋白質との**結合型と遊離型を合算**した薬物濃度になります。ただ薬によっては血漿中濃度の表記もありますし、単に血中濃度の表記もあります。という意識で前図のデパケンR添付文書13.3.6蛋白質結合率を見てください。

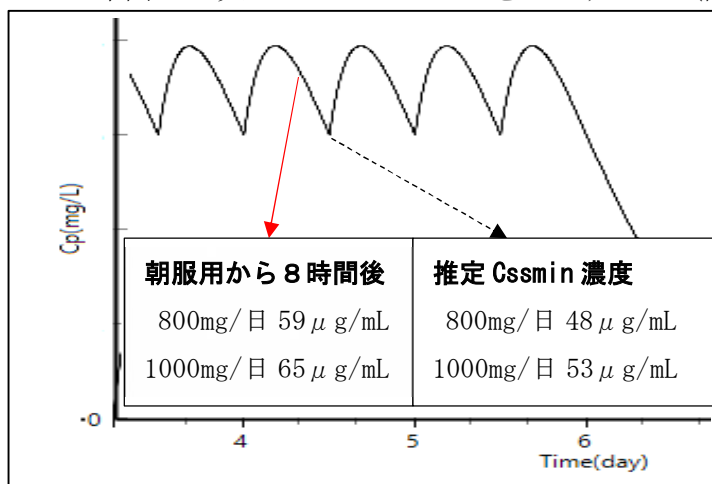
### 3) バルプロ酸Naが1日800mgから1日1000mgに増量された患者さん

バルプロ酸Naが**線形性の薬物**であればこの患者さんの血中濃度は**1.25倍**になるはずですが、本患者さんは午後からの診察になるので採血時間は朝に服用してから約**8時間後**のデータになるのですが、

<b>800mg時</b>	<b>59 μg/mL</b>	増量後は74 μg/mLの予測でしたが
<b>1000mg時</b>	<b>65 μg/mL</b>	と実際には <b>1.1倍</b> でした。

デパケンRは持続性製剤なので今回のシミュレーションに利用したQflexの適応ではないはずですが添付文書には半減期12時間と記載されていたので下図のようにシミュレーションをしてみました(図

は大まかなイメージとしてとらえて下さい)。定常状態部分のみを切り取った図で朝服用8時間後の血中濃度を赤矢印、定常状態の最低血中濃度(Cssmin濃度)を黒破線で示しています。なお**8時間後は実測値**になりますが**最低血中濃度**は別途シミュレーションした時の8時間後濃度と最低血中濃度の比率から求めた**推定濃度**になります。バルプロ酸Naの治療域内濃度は40～120 μg/mL(最近では50～150 μg/mLとも言われています)なので、推定最低血中濃度は治療域内ですが1日800mgでは最近の指標の50 μg/mLを下回っており体調によっては発作が生じるかもしれませんので、最低血中濃度53 μg/mLを示す1日1000mgは本患者にとっては妥当な投与量と判断しても良さそうです。本来は食直前の採血で最低血中濃度が分かるのですが**一般外来では血中濃度の変動しやすい時に採血**が行われるためそれらの影響も考えながら考察する必要があります。ところで、本患者さんの場合は増量以上には血中濃度が上昇しませんでしたから血清蛋白質との飽和に近い状態にあるのでしょうか？デパケン®の添付文書(13.6.3)では血清濃度が**100 μg/mL以上**で結合が飽和するとありました。本患者さんの場合、飽和状態になるにはまだ早い印象があります。検査票から飽和の対象となる血清総蛋白量を教えてもらおうと**6.4g/dl と基準値より低め**でしたから血清蛋白質量の低さが非線形性を早めに出させた原因かと思わせました。しかし薬物結合に大きく関与する**血清アルブミン量は4.0g/dl と基準値内**でした。さてこの現象をどのように考えれば良いのでしょうか？またいつも思うのですが薬局業務の短い服薬指導中に薬物動態の検討は物理的に可能でしょうか？後でゆっくりと検討する例になると思います。



さらにある抗てんかん薬の血中濃度が治療域内にあるからと言ってその薬がベストとは限りません(つまり発作を起こさず)。抗てんかんの有用な指標が無いのが現状で血中濃度は参考値でしかなく、その患者さんが**実際にてんかん発作を起こすかどうか**が指標になりその薬がベストなのか、その用量がベストなのかが決められるのが実情です。逆に言うるとてんかん患者さんはてんかん症状の程度によりますが、いつまた発作が起こるかとは怯えながら日常生活を送っている人もいます。(終わり)