

# てんかん学の進歩

No.3—1996

秋元波留夫・山内俊雄 編集

岩崎学術出版社

## 10 薬物療法

### (3) 副作用とその克服

#### ① バルプロ酸の代謝からみた副作用

久原 とみ子

#### はじめに

バルプロ酸 (2-n-propylpentanoic acid あるいは 2-n-propylvaleric acid ; VPA) はそのナトリウム塩 (VPA-Na, 図1) として, 1967年にフランスで1973年に日本で使用開始されて以来, 副作用の少ない優れた抗てんかん薬として広く用いられている。しかし, 副作用が全く無いわけではない。そしてまれに起きる副作用はその抗てんかん作用と同じく, VPA 自身の化学構造上の特徴に起因するものと考えられる。しかし, 大多数の VPA 服用者にとってこの薬がきわめて安全であるという事実がある<sup>2)</sup>。このことは生体がその化学構造の特徴に基づく代謝特性を副作用として表面化するに至らせないための余裕を十分に備えていることを明示している。そしてごく少数の VPA 服用者ではこの余裕が十分ではなくなるような個体側の代謝特性やその他の要因が存在すると考えられる。そこでこの薬物の代謝特性を理解することはまれにみられる VPA の副作用の予防に役立つと思われる。

著者らは VPA のラットにおける代謝経路の研究を幸運にも1970年代の初期に<sup>5,6,7,15)</sup>, その後にヒトにおける先天性代謝異常症の化学診断法の開発研究を手かけたが, いずれもガスクロマトー質量分析法 (GC/MS) による尿中有機酸のいわゆる多成分一斉分析法を分析手段としてきた。多数の VPA 服用者の尿も分析したが VPA 由来の尿中有機酸は多種かつ多量である。これらの VPA 代謝産物と脂肪酸異化中間体, アミノ酸異化中間体, クエン酸回路中間体を含む内在性有機酸を一斉分析し, 1970年代後半から健常, 異常を含む膨大なデータ (いわゆる尿代謝物プロフィール) を蓄積してきた。そして, そのような作業過程で後述する VPA の " $\beta/\omega$ " 比という概念を提唱できた。

本稿では比較的安全性の高い VPA がどのような個体あるいは状況において重篤な副作用を発

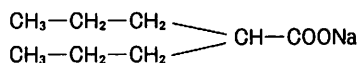


図1 Sodium Valproate の化学構造

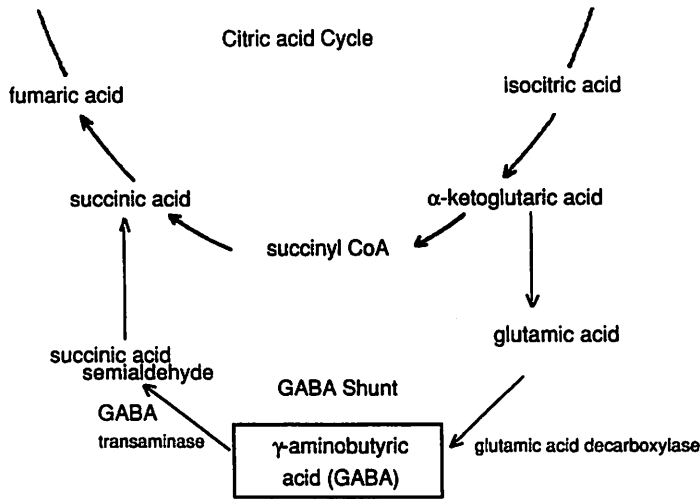


図6 GABA shunt とクエン酸回路

エン酸回路を阻害し、CNS GABA の濃度を増大させる。図6に示すように、クエン酸回路酵素である  $\alpha$ -ケトグルタル酸脱水素酵素複合体は  $\alpha$ -ケトグルタル酸を酸化的脱炭酸によりサクシニル-CoA に変換するが、VPA の  $\beta$ 酸化体はこの酵素を阻害する<sup>13)</sup>。そのため、 $\alpha$ -ケトグルタル酸は GABA shunt を経て GABA 増量をきたすものと考えられる。

## II. 副作用の予防

ごく一部の VPA 服用者で肝障害、高アンモニア血症、Reye's syndrome (ライ症候群) 様の症状をきたすことが最近報告され、注目されている。VPA 服用でアンモニアが上昇するのは成人では多剤服用がほとんどであるが、グリコーゲン貯蔵量が少ない、脂肪動員がかかりやすい、あるいはカルニチン貯蔵量の少ない2歳以下の小児ではまれに単剤でもアンモニアが上昇することがある<sup>16,17)</sup>。また、原因不明の著明なカルニチン低下をきたす小児では注意が必要である。VPA は高濃度の脂肪酸共存下ではその  $\beta$ -酸化を阻害し、ケトン体生成を低下させ、ジカルボン酸尿を起こすので、低年齢での VPA 投与下では空腹、絶食等による脂肪動員をなるべく避けるよう注意する。ホパテなど CoA の機能に影響する可能性の高い薬物との併用も危険であろう。

高アンモニア血症や精神発達遅滞があればんかんとして扱う前に、あるいは VPA 使用を中止するのみでなく、先天性高アンモニア血症や有機酸血症、先天性カルニチン欠損症などの先天代謝異常の有無を調べるのが重要である。

### 1. 先天性高アンモニア血症での使用は危険である

1-3 節で述べた理由から先天性高アンモニア血症での使用は危険である。著者らは高アンモニア血症や Reye 様症状を呈し VPA の副作用を疑った2症例のうち、1例はオルニチン・カル

バモイルトランスフェラーゼ欠損症, 他の1例ではシトルリン血症と化学診断し, 早期にこの2例に対し先天性高アンモニア血症の治療を開始できた。

## 2. アシル-CoA 代謝異常症での使用は危険である

アシル-CoA 代謝異常症ではアセチルカルニチンを多量に生成し, アセチル-CoA 低下傾向を示すことは前節の1-3で述べた。例えばプロピオニル-CoA という一種のアシル-CoA の先天代謝異常症であるプロピオン酸血症でもアセチルカルニチンを多量に生成し, 二次性の高アンモニア血症, 低カルニチン血症をおこす。本症ではミトコンドリアのアシル-CoA/フリーCoA 比は容易に上昇する傾向にあり, VPA の $\beta$ -酸化はこれに負荷をかけ, 高アンモニア血症を誘発する。プロピオニル-CoA がアセチル-CoA のエフェクターとしての機能を直接妨害することもあるが, 1-3で述べたアセチル-CoA の低下そのことの影響が大きいと考えられる。したがって, プロピオン酸血症やメチルマロン酸血症, イソ吉草酸血症などの, 先天性分岐鎖アミノ酸代謝異常症などのアシル-CoA 代謝異常症や脂肪酸アシル-CoA 代謝異常症(多くがいわゆる有機酸血症である)でのVPA使用は危険である。先天代謝異常, 特に有機酸血症のGC/MSによる化学診断の経験の深い検査機関に尿中有機酸分析を依頼するのは重篤な副作用の予防に欠かせない。著者らはVPA服用中に高アンモニア血症を呈しVPAの副作用を疑った1症例の尿をGC/MS分析し, プロピオン酸血症と化学診断している。この症例ではVPAを中止, 分岐鎖アミノ酸制限食による治療にかえ, けいれんの消失と顕著な精神運動発達の改善を認めた。

## 3. ミトコンドリア機能異常症での使用も危険である

従来, VPA の $\omega$ -酸化体の毒性が主に論じられてきた<sup>9</sup>が, 最近 $\beta$ -酸化の面からも盛んに論じられるようになった<sup>18,19</sup>。 $\omega$ -酸化はP-450誘導剤との併用で亢進する<sup>20</sup>が, 何らかの理由で $\beta$ -酸化が抑制されても亢進する<sup>8,10</sup>。著者らは尿中VPAの $\beta$ -酸化による代謝物の総量と $\omega$ -酸化による代謝物の総量の比,  $\beta/\omega$ 比に注目し副作用の発症予防を図っている。一般に, 高年齢では $\beta/\omega$ 比は高く, 6生月未満では有意に低い<sup>21</sup>。 $\beta/\omega$ 比が高い場合は, グリシン値も高い傾向にある。 $\beta/\omega$ 比が極端に低下するのはReye様パターンとして警戒している。

Reye症候群の発症後VPAを初めて服用した小児では,  $\beta$ -酸化体は完全に消失,  $\omega$ -酸化体は著しく増加, グルクロン酸抱合能は正常であった<sup>8</sup>。この場合, ミトコンドリア病ともいえるReye症候群でVPAの $\beta$ -酸化のみが抑制され, 代わりに $\omega$ -酸化が亢進したものと考えられる。West症候群と診断され, VPAとPBにより治療をうけていた3歳の小児が激症肝炎をおこし死亡した。その末期尿で $\omega$ -酸化の異常亢進,  $\beta$ -酸化能とグルクロン酸抱合能の消失を認めた<sup>10</sup>。このような異常な代謝パターンが激症肝炎のどの段階で観察されるのかも本症例における劇症肝炎の原因も不明である。

## 4. 電子伝達系異常症での使用は危険である

ATP 産生に必要な電子伝達系の異常では脂肪の動員が慢性的に起きるのみでなく生じた遊離脂肪酸の $\beta$ -酸化それ自身も障害されるので VPA の使用は危険と推定される。近年、ミトコンドリア脳筋症におけるミトコンドリア DNA 異常が明らかにされているが、これらの疾患では慢性的に脂肪動員が起きるので VPA の使用は危険であろう。したがって、高乳酸血症があればその成因を可能な限り調べておくことが望ましい。

## おわりに

最近、著者らが経過観察した1症例ではあるが、大多量(18g)のVPAを自殺目的で使用し急性中毒による意識障害を呈した19歳の患者では、入院時血中VPA濃度が800 $\mu$ g/mlであった。活性炭を用いた血液灌流(DHP)によるVPAやその代謝物の除去とグルコース投与により、カルニチンの使用なしに神経障害、肝障害を残さず完全に回復し、入院時認めたVPAのReye様パターンもこれと並行して消失した<sup>1)</sup>。この症例はてんかんを除いては健常な成人例とはいえ、通常では起こり得ない異常に高濃度のVPAで生じたReye様変化も少なくとも11時間以内は可逆的で、VPAによるミトコンドリアの機能低下や一過性の $\beta$ -酸化の消失がただちに特異的な $\omega$ -酸化の亢進や劇症肝炎などにつながるものではないことを示唆し、本薬剤のもつ高い安全性をあらためて裏づける結果となった。

しかし、高アンモニア血症やReye様症候群を呈するVPA服用者についてはプロピオン酸血症などの先天性アシル-CoA代謝異常による二次性高アンモニア血症や、オルニチン・カルバモイルトランスフェラーゼ欠損症などの尿素回路異常やその他の先天性高アンモニア血症、脂肪酸代謝異常症や慢性的な脂肪動員を誘起するエネルギー産生系の異常の有無を調べるのが大切である。先天性あるいは一過性のミトコンドリア機能異常にも注意が必要である。

以上、VPAを服用すべきでない患者、長期絶食などの服用に慎重を要する状態あるいは状況について述べた。これ以外にもごく軽度の高アンモニア血症をおこす患者もいるが、大多数の患者ではVPA代謝特性による副作用を出現しないだけの十分なCoAプール、アセチルCoAプールが存在する。前者の副作用が軽度のグループでは内因性あるいは栄養等外因性の、CoA、FAD、NAD、アセチルCoA、グリシンあるいはカルニチンのプールサイズに影響する要因が関与すると思われる。また、上述した代謝異常症の保因者も軽～中度の副作用を呈すると予測される。その意味では保因者の検索も薬害の予防に寄与すると思われる。

## 引用文献

- 1) Baillie, T.A. : Applications of Stable Isotopes to Studies on the Formation of Reactive Drug Metabolites, 医用マス研究会講演集, 9 ; 15-29, 1984.

- 2) Dreifuss, F. E., Langer, D. H., Moline, K. A. & Maxwell, J. E. : Valproic Acid Hepatic Fatalities, II. US Experience since 1984. *Neurology*, 39 ; 201-207, 1989.
- 3) 久木野和暁 峯浦和幸 出口隆志 石井昭男 高平汎志 : 新抗てんかん薬 Sodium Dipropylacetate の研究 : 代謝物と代謝過程の検討. *薬学雑誌*, 92 ; 896, 1972.
- 4) Ito, M., Ikeda, Y., Arnez, J.G., Finocchiaro, G. & Tanaka, K. : The Enzymatic Basis for the Metabolism and Inhibitory Effects of Valproic Acid : Dehydrogenation of Valproyl-CoA by 2-Methyl-Branched-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase. *Biochim. Biophys. Acta*, 1034 ; 213-218, 1990.
- 5) Kuhara, T. & Matsumoto, I. : Metabolism of Branched Medium Chain-Length Fatty Acid :  $\omega$ -Oxidation of Sodium Dipropyl Acetate in Rats. *Biomed. Mass Spectrom.*, 1 (4) ; 291-294, 1974.
- 6) Kuhara, T., Hirokata, Y., Yamada, S. & Matsumoto, I. : Metabolism of Sodium Dipropylacetate in Human. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinetics*, 3 ; 171-177, 1978.
- 7) 久原とみ子 : ガスクロマトグラフィー質量分析によるジプロピル酢酸の代謝に関する研究, 学位論文 (九州大学薬学部) ; 1-98, 1979.
- 8) Kuhara, T., Inoue, Y., Matsumoto, M., Shinka, T., Matsumoto, I., Kitamura, K., Fujii, H. & Sakura, N. : Altered Metabolic Profiles of Valproic Acid in a Patient with Reye's Syndrome. *Clin. Chim. Acta*, 145 ; 135-142, 1985.
- 9) Kuhara, T., Matsumoto, I., Ohno, M. & Ohura, T. : Identification and Quantification of Octanoyl Glucuronide in the Urine of Children who Ingested Medium-Chain Triglycerides. *Biomed. & Environ. Mass Spectrom.*, 13 ; 595-598, 1986.
- 10) Kuhara, T., Inoue, Y., Matsumoto, M., Shinka, T., Matsumoto, I., Kawahara, N. & Sakura, N. : Markedly Increased  $\omega$ -Oxidation of Valproate in Fulminant Hepatic Failure. *Epilepsia*, 31 ; 214-217, 1990.
- 11) 久原とみ子 松本勇 斎木加代子 松本順二 : バルプロ酸大量誤飲による急性中毒症患者の代謝プロファイルの解析. *日本医用マスペクトル学会講演集*, 16 ; 133-136, 1991.
- 12) Li, J., Norwood, D.L., Mao, L.F. & Schulz, H. : Mitochondrial Metabolism of Valproic Acid. *Biochem.*, 30 ; 388-394, 1991.
- 13) Luder, A.S., Parks, J.K., Frerman, F. & Parker, Jr., W.D. : Inactivation of Beef Brain  $\alpha$ -ketoglutarate Dehydrogenase Complex by Valproic Acid and Valproic Acid Metabolites. *J. Clin. Invest.*, 86 ; 1574-1581, 1990.
- 14) Mao, L.F., Millington, D.S. & Schulz, H. : Formation of a Free Acyl Adenylate during the Activation of 2-Propylpentanoic Acid. *J. Biol. Chem.*, 267 (5) ; 3143-3146, 1992.
- 15) Matsumoto, I., Kuhara, T. & Yoshino, M. : Metabolism of Branched Medium Chain Length Fatty Acid:II  $\beta$ -Oxidation of Sodium Dipropylacetate in Rats. *Biomed. Mass Spectrom.*, 3 ; 235-240, 1976.
- 16) Murakami, K., Sugimoto, T., Nishida, N., Kobayashi, Y., Kuhara, T. & Matsumoto, I. : Abnormal Metabolism of Carnitine and Valproate in a Case of Acute Encephalopathy during Chronic Valproate Therapy. *Brain & Development*, 14 ; 178-181, 1992.
- 17) Murakami, K., Sugimoto, T., Nishida, N., Woo, M., Araki, A., Kobayashi, Y., Kuhara, T. & Matsumoto, I. : Carnitine Metabolism in Valproate-Induced Hepatotoxicity. I. Matsumoto (ed.), *Advances in Chemical Diagnosis and Treatment of Metabolic Disorders*, Vol. 1 ; 113-119, John Wiley & Sons, Chichester, 1993.
- 18) Ponchaut, S. & Veitch, K. : Valproate and Mitochondria. *Biochem. Pharmacol.*, 46 (2) ; 199-204, 1993.
- 19) Ponchaut, S., Hoof, F. V. & Veitch, K. : In Vitro Effects of Valproate and Valproate Metabolites on Mitochondrial Oxidations. *Biochem. Pharmacol.*, 43 (11) ; 2435-2442, 1992.
- 20) Rettie, A.E., Rettenmeier, A.W., Howald, W.N. & Baillie, T.A. : Cytochrome P-450-Catalyzed Formation of  $\Delta^4$ -VPA, a Toxic Metabolite of Valproic Acid. *Science*, 235 ; 890-893, 1987.
- 21) Sakura, N., Kishi, T., Eguchi, T., Harada, Y., Kuhara, T. & Matsumoto, I. : Age-Dependent  $\beta$ -Oxidation of Valproic Acid. I. Matsumoto (ed.), *Advances in Chemical Diagnosis and Treatment of Metabolic Disorders*, vol. 1 ; 109-112, John Wiley & Sons, Chichester, 1993.
- 22) 山内俊雄 : バルプロ酸の副作用. *神経精神薬理*, 11 ; 111-119, 1989.