

30E16-am10S

成長過程における抗てんかん薬バルプロ酸の薬物動態の変動

○東 夏宵¹, 石崎 純子^{1,2}, 菅 幸生^{1,2}, 荒井 國三^{1,2}, 崔 吉道^{1,3}, 宮本 謙一^{1,3}
(¹金沢大薬, ²金沢大院薬, ³金沢大病院薬)

【目的】抗てんかん薬のバルプロ酸 (VPA) は肝でグルクロン酸抱合を受けて、尿・胆汁中に排泄され腸肝循環を受けることが知られている。我々は VPA の体内動態を 17 週齢の正常ラットと慢性肝不全 (CHF) ラットで比較し、CHF ラットでクリアランスが増大し、このとき VPA の排出トランスポーターである Mrp2 の mRNA 発現は肝で低下しており、VPA 胆汁中排泄量も減少することを明らかにした。一方、VPA は成人より小児の方がクリアランスが大きいことが知られているが、その詳細なメカニズムは不明である。そこで、ラットを用いて成長過程での VPA 体内動態を比較し、その変動要因について検討した。

【方法】Wistar 系雄性ラット (4, 12 週齢) に VPA (バルプロ酸ナトリウムとして 75 mg/kg) を静脈内投与し、経時的に採血と採尿を行った。また、胆管カニュレーション (BDC) 処置ラットに同様の条件で VPA を投与し、採血と胆汁採取を行った。血漿、胆汁、尿中の VPA およびグルクロン酸抱合体の濃度は GC-MS により測定した。Mrp2 の肝臓と腎臓の mRNA 発現量は、Real Time PCR により定量した。

【結果・考察】12 週齢と比較して 4 週齢では、VPA 血漿中濃度が 2 時間以降で有意に低下したが、BDC 処置群では週齢間の差は消失したことより、VPA 体内動態の週齢間の差は腸肝循環が一因であることがわかった。一方、12 週齢と比較して 4 週齢では VPA の胆汁中排泄率、および、肝臓での Mrp2 の mRNA 発現量は低下した。すなわち、肝臓の Mrp2 の発達に伴い VPA の胆汁排泄率が上昇するため、血漿中濃度の消失が遅延すると考えられる。以上のことから、成長過程では薬物トランスポーターの発達に起因して体内動態が変動する可能性が示唆された。