

論文内容要旨

論文題目

Induction of the metabolism of etizolam by carbamazepine in humans

(ヒトにおけるカルバマゼピンによるエチゾラムの代謝の誘導)

責任講座： 発達生体防御学講座
(発達精神医学分野)

氏 名： 近藤 習子

【内容要旨】

【目的】 Thienodiazepine 誘導体である etizolam(ETZ)は diazepam と同様の薬理作用を有し、精神障害の治療に広く用いられている。Cytochrome P450 (CYP)3A4 はいくつかの benzodiazepine の代謝に関与する。最近の研究は CYP3A4 の阻害薬である itraconazole が ETZ の代謝を阻害することを示しているが、この結果は本酵素が ETZ 代謝に関与することを示唆している。一方、carbamazepine(CBZ)は CYP3A4 活性を誘導し、本酵素の基質となる benzodiazepine の代謝を誘導することが示されている。したがって、CBZ は ETZ の代謝も誘導するものと推察される。そこで本研究では、CBZ が単回経口投与後の ETZ の薬物動態に与える影響を検討した。

【方法】 対象は本研究に対して同意の得られた 11 例の健常男性であった。対象に対して、二重盲検乱塊交差法で、CBZ200 mg/day あるいはプラセボを 6 日間投与した。6 日目に ETZ1 mg を単回経口投与し、その後 24 時間にわたり採血と Digit Symbol Substitution Test (DSST)と Stanford Sleepiness Scale (SSS)による精神運動機能評価を行った。ETZ の血漿濃度は HPLC 法により測定した。統計学的解析は paired t test により行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

【結果】 CBZ 治療は 0.25 時間後以外の全時点において血漿 ETZ 濃度を有意に($p < 0.05 \sim 0.001$)減少させた。CBZ は ETZ の最高血漿濃度(C_{max})($p < 0.05$)、総血漿濃度時間曲線下面積(AUC)($p < 0.001$)、排泄半減期($t_{1/2}$)($p < 0.01$)を有意に減少させた。一方、CBZ は DSST と SSS のスコアに有意な変化を与えなかった。

【考察】

CBZ 治療は ETZ のほとんど全時点における血漿濃度、 C_{max} 、AUC、 $t_{1/2}$ を有意に減少させた。これらの結果は CBZ が ETZ の代謝を誘導することを強く示唆している。薬力学的パラメータには有意の変化は見られなかったが、この結果には CBZ の鎮静作用と活性代謝物 1'-hydroxyetizolam の生成増加が関与している可能性が考えられる。

平成 18 年 1 月 18 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 近藤 習子

論文題目： Induction of the metabolism of etizolam by carbamazepine in humans
(ヒトにおけるカルバマゼピンによるエチゾラムの代謝の誘導)

審査委員： 主審査委員

青柳 優 

副審査委員

吉田 匡 

副審査委員

河口 純男 

審査終了日： 平成 18 年 1 月 10 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

エチゾラム(ETZ)はデアゼパムと同様の薬理作用を有し、精神障害の治療に広く用いられている。Cytochrome P450 (CYP3A4)はベンゾジアゼピンの代謝に関与するが、最近の研究はCYP3A4の阻害薬であるイトラコナゾールがETZの代謝を阻害することを示している。一方、カルバマゼピン(CBZ)はCYP3A4活性を誘導し、ベンゾジアゼピンの代謝を誘導することが示されていることから、CBZはETZの代謝も誘導するものと推察される。そこで、近藤習子氏は、CBZがETZの薬物動態に与える影響を検討した。

11名の健常男性を対象として二重盲検乱塊交差法でCBZ200 mg/日あるいはプラセボを6日間投与し、6日目にETZ1 mgを単回経口投与した後、24時間にわたりETZの血漿濃度を測定するとともに、Digit Symbol Substitution TestとStanford Sleepiness Scaleによる精神運動機能評価を行った。

その結果、CBZ投与群では殆どの時点において血漿ETZ濃度が有意に減少し、最高血漿濃度、総血漿濃度時間曲線下面積、排泄半減期も有意に減少した。一方、精神運動機能評価ではCBZ投与群とプラセボ群の間に有意な差は見られなかった。このことよりCBZがETZの代謝を誘導することが強く示唆された。薬力学的パラメータには有意の変化は見られなかったことについては、著者はCBZの鎮静作用と活性代謝物1'-hydroxyetizolamの生成増加が関与している可能性があると考えた。

この研究結果は、CBZがETZの代謝を誘導することを証明した最初の研究であり、臨床的に有為な研究成果であると考えられる。また、本研究における研究計画・方法は、研究目的を追求するのに適切であり、得られた結果は明確で考察も十分であることが認められた。従って、学位審査委員会は、近藤習子氏が学位(医学博士)の最終試験を受けるに値するレベルの研究を実施し、研究成果を挙げたものと判定した。