

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23792499

研究課題名(和文)カルバマゼピンの骨代謝改善効果に関する基礎的研究

研究課題名(英文)Improvement effects of chronic administration of carbamazepine on bone metabolism in growing rats.

研究代表者

高橋 温 (TAKAHASHI, Atsushi)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：50333828

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：抗てんかん薬の副作用の一つに硬組織の代謝異常を引き起こすことが知られている。我々は、多くの抗てんかん薬が骨量の減少を引き起こすが、カルバマゼピン(CBZ)については反対に骨量の増加を引き起こすことを見出した。本課題では、CBZの骨量増加作用を検討するために μ CTおよび血清中骨代謝マーカーの評価を行い、併せて、骨減少症モデルラットにおけるCBZの有効性を検討した。その結果、CBZは石灰化に影響を与えることで、骨密度の変化を引き起こしていることが示唆された。また、薬物誘発性骨減少症モデルにおけるCBZ併用による検討では、骨代謝は吸収優位であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Long-term treatment with antiepileptics has been known to cause a variety of bone disorders. We have obtained that carbamazepine (CBZ) had increased bone mineral density (BMD) although various antiepileptic agent had decreased BMD in growing rats. The present study was undertaken to investigate effects of long termed administration of CBZ on bone metabolism in growing rats using 3D-imaging of the tibia and serum bone makers. In addition, the effects of co-administration of CBZ with other antiepileptic also investigated. In the results, it was suggested that CBZ may increase BMD by accelerating bone calcification and co-administration of CBZ may not increase BMD in valproate induced osteopenia.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯科・社会系歯学

キーワード：carbamazepine

1. 研究開始当初の背景

てんかん患者の多くは、てんかん発作の抑制あるいは軽減を目的として、長期にわたる抗てんかん薬の服用を余儀なくされているのが現状である。抗てんかん薬の副作用の一つに骨・歯といった硬組織の代謝異常を引き起こすことが知られている。われわれは、ラットを用いた動物実験で抗てんかん薬であるフェニトイン、バルプロ酸ナトリウムおよびゾニサミドの連用は骨量の減少を引き起こすことを明らかにしてきた。一方で、興味深いことに同じ抗てんかん薬であるカルバマゼピン (CBZ) については前者とは異なり骨量の増加を引き起こすことを見出した。これを受け、本課題では、基礎的実験によりカルバマゼピンが有する骨量増加作用の詳細を明らかにするために μ CT による評価および血清中骨代謝マーカーの検討を行い、併せて、フェニトイン誘発性あるいはバルプロ酸誘発性の骨減少症モデルラットにおける CBZ の有効性を検討した。

てんかん患者はてんかんのほかにも系統的疾患を合併していることも多く、それに附随する疾患特性も骨代謝に不利なリスクファクターを抱えている場合がある。たとえば脳性麻痺を合併している場合、骨に対してのメカニカルストレスの減少や栄養摂取困難などのリスクファクターが存在する。また、近年の高齢化の加速にともない、高齢者における骨粗鬆症患者が増加していることは広く知られており、さらにすでに成人病として浸透している歯周病患者の増加も大きな問題である。CBZ のもつ骨量増加作用はこれらの骨疾患患者に対しても有用である可能性があると考えられることから、本薬物の骨代謝改善薬としての可能性を検討し、骨代謝領域における薬理作用を解明することで新しい骨代謝改善薬の創薬への一助となりえる。したがって本研究は、多くのてんかん患者や精神疾患患者のみならず広く骨代謝に対してリスクファクターを持つ骨粗鬆症患者や歯周病患者を視野に入れ、これらの患者の骨量減少予防、骨量維持、骨量回復を行うために有用な情報を提供することで、骨代謝異常を有する多くの患者の QOL を向上させる意義をもつ。

2. 研究の目的

次の2点を明らかにすることを目的とする。

(1) 成長期ラットに CBZ を用量依存的に投与した場合の脛骨における μ CT による定性的評価および血清中骨代謝マーカーの変動による骨代謝の評価

(2) フェニトイン誘発性あるいはバルプロ酸ナトリウム誘発性骨減少症モデルラットにおける CBZ 併用投与が血清中骨代謝マーカーに与える影響の検討

3. 研究の方法

(1) CBZ の用量依存性の検討 (実験1)

CBZ の骨代謝における用量依存性を検討するために、CBZ 12.5 mg/kg per day, CBZ 25 mg/kg per day, CBZ 50 mg/kg per day, CBZ 100 mg/kg per day の各群を設定した。ラットは70g 雄性 wistar 系ラットを用いて、CBZ を1日1回、背部皮下注射にて投与した。CBZ は0.5% tween80 溶液に suspend し、その都度調整して用いた。投与期間終了後、過剰麻酔下で安楽死させたのちサンプリングを行い、血液の採取並びに脛骨の摘出を行った。脛骨は軟組織を除去したのちホルマリンに浸漬固定を行った。血液は通法に従って遠心分離を行い、血清分離を行った。その後脛骨は μ CT を用いた評価を行い、血清は骨代謝マーカーの測定を行った。

(2) 骨減少症モデルにおける CBZ 併用投与の効果の検討 (実験2)

長期連用で骨減少をきたすことが判明しているフェニトイン (PHT) 誘発性骨減少症ラットあるいはバルプロ酸ナトリウム (VPA) 誘発性骨減少症ラットに対して CBZ を併用投与した場合の骨代謝に与える影響を検討した。実験1と同様に体重70g 雄性 Wistar ラットを用いた。ラットは6群に分け、それぞれ溶媒投与群 (Veh)、PHT20mg/kg per day 投与群 (PHT20)、VPA100mg/kg per day 投与群 (VPA100)、CBZ50mg/kg per day 投与群 (CBZ50)、CBZ50mg/kg + PHT20mg/kg per day 投与群 (CBZ50+PHT20)、CBZ50mg/kg + VPZ100mg/kg per day 投与群 (CBZ50 + VPA100) とした。投与期間終了後、過剰麻酔下で安楽死させたのちサンプリングを行い、血清中骨代謝マーカーの評価を行った。

4. 研究成果

(実験1)

実験終了時の体重において、群間で有意な違いを認めなかった。血清カルシウム、血清リン、副甲状腺ホルモンにおいても、群間における有意差を認めなかった。また、血清 CBZ については 12.5 mg/kg per day および 25 mg/kg per day 投与群で検出限界以下であり、50 mg/kg per day 投与群で 1.67 ± 0.37 、100 mg/kg per day 投与群で 2.35 ± 0.50 (μ g/ml, 平均値 \pm S.D) であった。この値は臨床で用いられる CBZ 濃度と比較して低濃度であり、骨代謝への変化がてんかん発作抑制に先立って引き起こされている可能性が示唆された。 μ CT による3Dにおける定性的評価では骨梁構造に大きな違いを認めなかった。このことから、骨密度の変化は主として石灰化の程度から引き起こされている可能性が示唆された。

実験1 : Typical 3D image of Control group



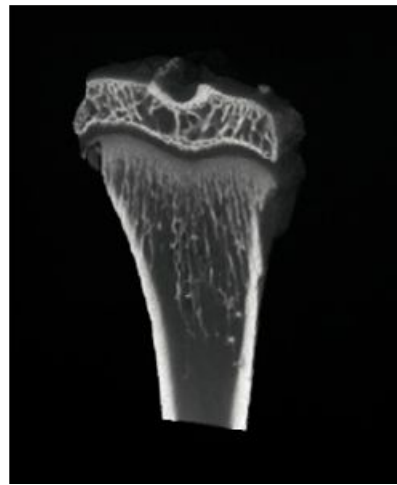
実験1 : Typical 3D image of CBZ 50 mg group



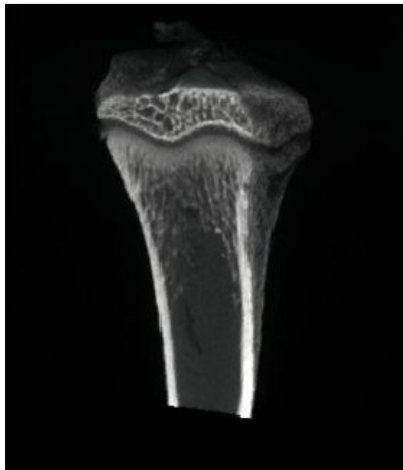
実験1 : Typical 3D image of CBZ 12.5 mg group



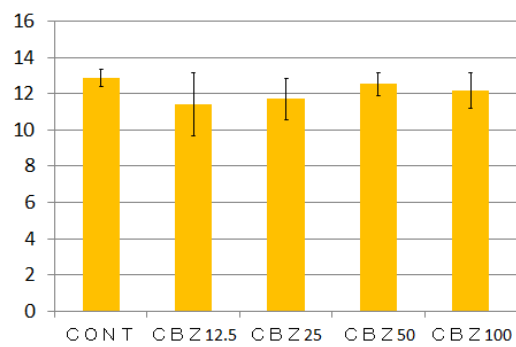
実験1 : Typical 3D image of CBZ 100 mg group



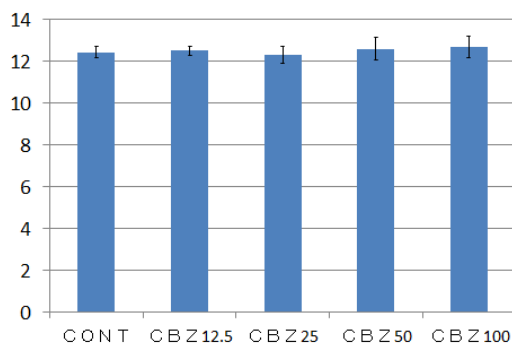
実験1 : Typical 3D image of CBZ 25 mg group



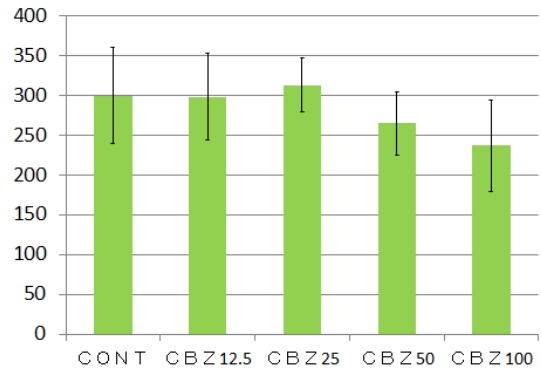
実験1 : 血清中リン濃度 (mg/ml)



実験1 : 血清中カルシウム濃度 (mg/ml)



実験1 : 血清中副甲状腺ホルモン濃度 (pg/ml)



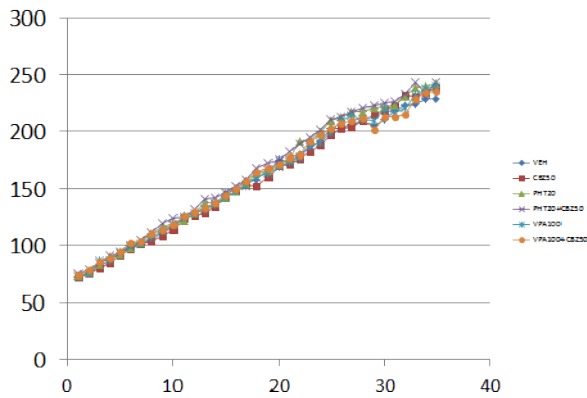
(実験2)

実験1と同様に実験終了時の体重において、群間で有意な違いを認めなかった。

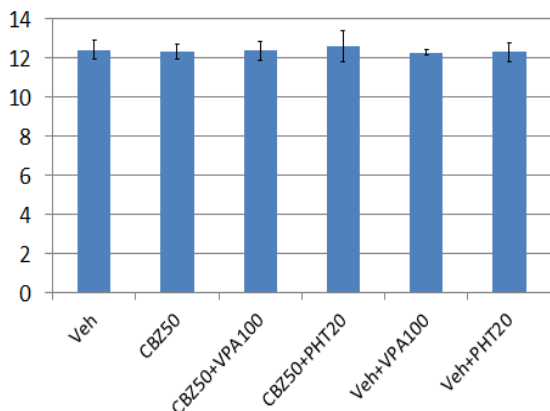
血清カルシウム、血清リンについては群間で有意な違いを認めなかったが、血清副甲状腺ホルモンについては、CBZ50+VPA100の群で血清中濃度の増加が認められた。

また、CBZを投与した3群の血清中CBZ濃度はCBZ50と比較して、CBZ50+VPA100群では血清中CBZ濃度が低下する一方でCBZ50+PHT20群で、変動は認められなかった。計測された値はすべての群で2µg/ml以下であり、報告されている有効濃度以下であった。また、血中PHT濃度および血中VPA濃度は、検出限界近くあるいは検出限界以下であった。以上の結果から、PHTあるいはVPA誘発性の骨減少モデルに対するCBZ併用の効果は、副甲状腺ホルモン濃度の結果から骨増加作用ではなく骨減少作用への影響が強く反映されていると考えられCBZは骨吸収を抑制するとは考えにくい。また、測定した血清中抗てんかん薬濃度はいずれも臨床における濃度より低濃度であったことから、本実験で得られた骨代謝の変化は抗けいれん作用に先行して引き起こされていることが示唆された。この先は、脛骨におけるµCTによる検討をより詳細に行い、総合的にCBZが骨代謝に与える影響を明らかにしていく。

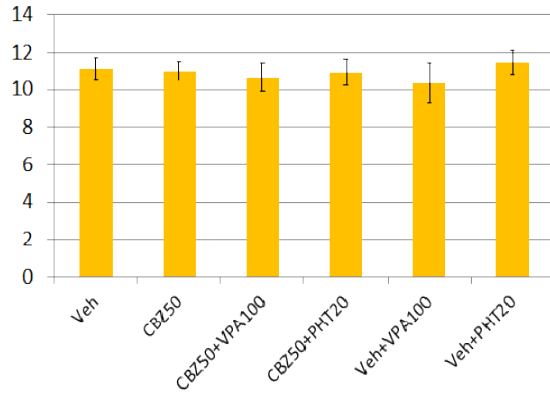
実験2:ラットの成長曲線



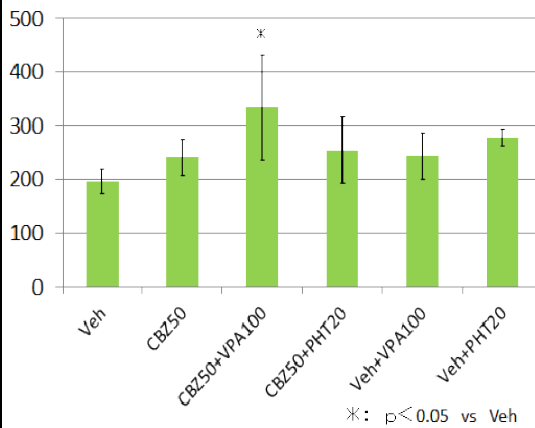
実験2:血清中カルシウム濃度 (mg/ml)



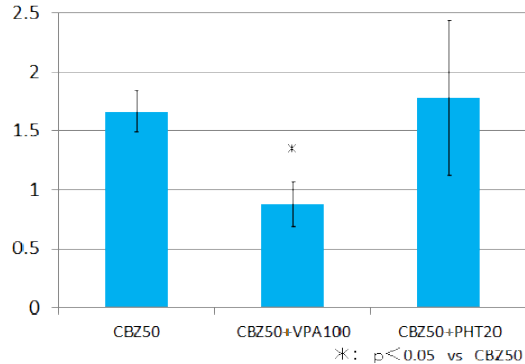
実験2:血清中リン濃度 (mg/ml)



実験2:血清中副甲状腺ホルモン濃度 (pg/ml)



実験2:血清中CBZ濃度 (µg/ml)



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔学会発表〕(計 1件)

高橋 温・伊藤 あゆみ・橋本 恵・石田 直子・長沼 由泰・猪狩 和子・佐々木 啓一、抗てんかん薬誘発性骨減少症ラットにおけるカルバマゼピン併用投与が血清中骨代謝マーカーに与える影響、第31回日本障害者歯科学会学術大会 2014年11月14日 - 2014年11月16日、仙台

6. 研究組織

(1)研究代表者

高橋 温 (TAKAHASHI, Atsushi)

東北大学・病院・助教

研究者番号: 50333828