

平成 21年 5月 7日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間： 2007～2008
 課題番号：19791630
 研究課題名 (和文) 抗てんかん薬カルバマゼピンが骨代謝に与える影響
 研究課題名 (英文) Effects of carbamazepine on bone metabolism
 研究代表者 高橋 温 (TAKAHASHI ATSUSHI)
 東北大学・病院・助教
 研究者番号：50333828

研究成果の概要：

抗てんかん薬カルバマゼピンの慢性投与が骨代謝に与える影響について、骨密度を指標として検討した。その結果、カルバマゼピンの慢性投与により、脛骨海面骨領域において、有意な骨密度の増加を引き起こすことが明らかになった。このことは難治性てんかん治療において、骨代謝改善薬を併用することなく抗てんかん薬のみで骨量減少を抑制できる可能性について検討するための有用な情報となるものである。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,200,000	0	1,200,000
2008年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,800,000	180,000	1,980,000

研究分野：障害者歯科学

科研費の分科・細目：歯学・7410社会系歯科学

キーワード：カルバマゼピン・骨代謝・骨密度・てんかん・骨減少症

1. 研究開始当初の背景

重症心身障害児・者のうち、てんかんを併せ持つものの割合は40～50%にのぼる。てんかんを有する患者のほぼ全ては、てんかん発作の抑制あるいは軽減を目的として、抗てんかん薬の連用を余儀なくされているのが現状である。抗てんかん薬の長期服用による副作用には、諸種皮膚症状、肝障害、血液障害等が知られており、また、歯科領域ではフェニトインによる歯肉増殖症がよく知られている。さらに抗てんかん薬の副作用の一つに骨あるいは歯といった硬組織の代謝異常を引き起こすことが報告されている。われわれは、てんかんの薬物治療で頻度多く用いられて

いるフェニトイン、ゾニサミド及びバルプロ酸ナトリウムについて基礎的な検討を行い、その結果、これらの薬物は in vivo において骨代謝に影響を与え、いわゆる薬物誘発性骨減少症を引き起こすことを明らかにした。

一方で、臨床においてももっとも頻度多く用いられている抗てんかん薬のひとつにカルバマゼピン (CBZ) がある。CBZは多くのタイプのてんかん発作抑制に用いられているだけでなく、顔面口腔領域における三叉神経痛や精神科領域疾患の興奮抑制にも用いられている。しかしながら、CBZの骨代謝に与える影響を検討した報告はほとんどないのが現状であり、この点を明らかに

することは、てんかん患者の骨代謝状態を把握する上で、基礎的にも臨床的にも有用な情報を提供できるものである。

2. 研究の目的

CBZ がラットにおいて骨減少症を引き起こすか否かを明らかにし、もしも本薬物が骨減少症を引き起こす場合、その有効な発症予防手段を確立すること。また、もしも骨代謝異常を引き起こさないなら他の骨減少症ラットにおけるCBZ併用投与が骨減少症の発症にどのような影響があるのかを明らかにすること。

3. 研究の方法

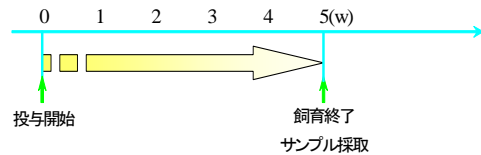
実験動物は4週齢で体重 70g の雄性 wistar 系ラットを用いた。CBZ は 0.5% Tween80 溶液に用時懸濁し、背部皮下注射にて投与した。実験群ならびに対照群は各群を6匹として Drug schedule は次のように設定した。

- 0.5% tween 溶液 (Veh)
- CBZ25mg/kg 投与群(C25)
- CBZ50mg/kg 投与群(C50)
- CBZ100mg/kg 投与群(C100)
- CBZ200mg/kg 投与群(C200)
- CBZ400mg/kg 投与群(C400)

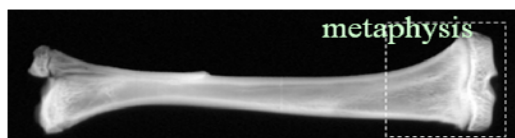
CBZ ならびに溶媒は一日一回、背部皮下注射にて投与し、投与期間は 35 日間とした。飼育終了後、過剰麻酔により致死させた後、脛骨を摘出し 10%中性緩衝ホルマリンにて固定した後、付着軟組織を除去し、軟 X 線写真撮影を行った。その画像解析により骨密度の算出を行い、それぞれの群で比較検討した。

In vivo 実験スケジュール

実験材料: 雄性Wistar系ラット 平均体重 75g
投与方法: カルバマゼピン(20-400mg/kg)を慢性投与。



【骨密度測定部位】

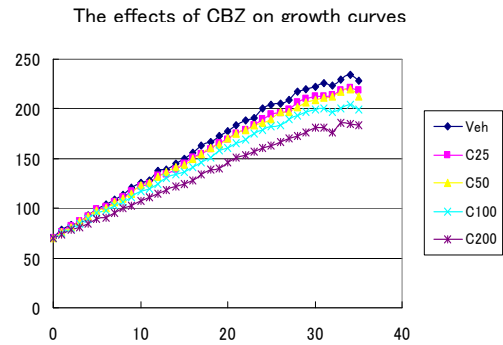


また、同様の実験系でフェニトイン誘発性モデルラットに対して CBZ を併用投与することで、フェニトインのもつ骨減少作用を抑制できるのか否かについての検討も行った。フェニトイン (PHT)は20mg/kg、CBZ は25mg/kg ならびに 50mg/kg の用量で投与した。

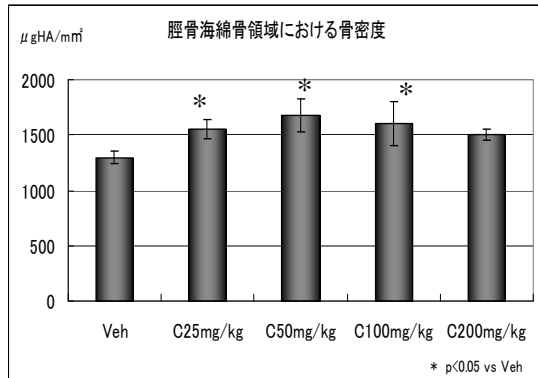
- 0.5% tween 溶液 (Veh)
- PHT 20mg/kg 投与群
- PHT 20mg/kg CBZ 25mg/kg 投与群
- PHT 20mg/kg CBZ 50mg/kg 投与群
- CBZ 25mg/kg 投与群

4. 研究成果

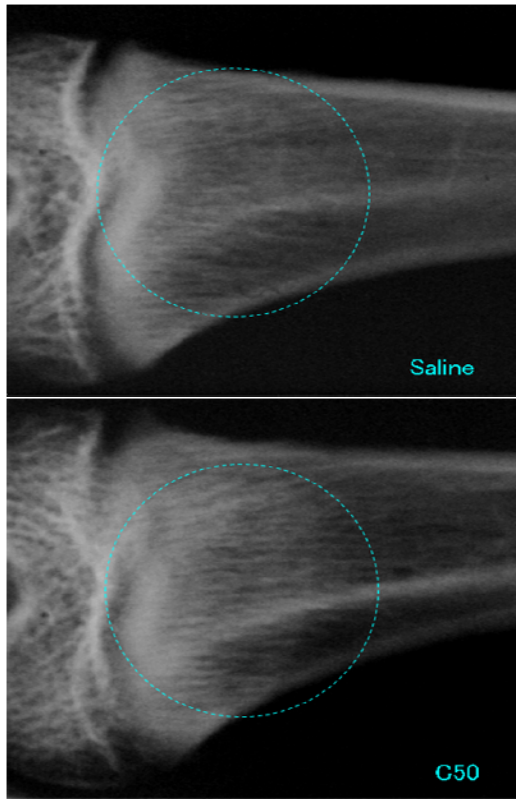
①CBZ の慢性投与が成長曲線に与える影響
CBZ の慢性投与によりすべての群で実験終了時の平均体重において対象と比較して体重減少を認めた。C100、C200の群においては有意な成長抑制が認められた。C400においては実験開始1週間で持続的な体重の減少を認めたためエンドポイントとした。



CBZ の慢性投与により、脛骨海綿骨領域において、対照と比較して有意の骨密度の増加を認めた。増加率は CBZ25mg/kg 投与群で 19%、CBZ50mg/kg 投与群で 29%、CBZ100mg/kg 投与群で 23%、CBZ200mg/kg 投与群で 16%であり、CBZ 投与による骨密度の増加は CBZ50mg/kg でピークとなったのち、以後は用量依存的に減少した。また、CBZ25mg/kg、CBZ50mg/kg および CBZ100mg/kg の投与群において対照と比較して有意な骨密度の増加を認めた。



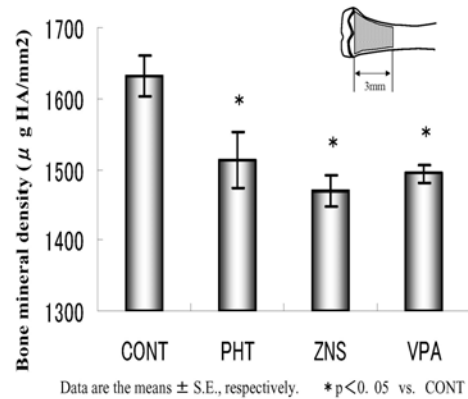
【CBZによる骨密度増加】



また、フェニトイン誘発性骨減少症モデルラットにおける検討においては、フェニトインの作用による骨密度の減少は7%程度認められたが、CBZを併用することでフェニトイン誘発性骨減少症の発症は抑制される傾向を示した。このことはCBZはフェニトイン服用患者においてその骨量減少作用を抑制している可能性を示唆するものであり極めて意義深い知見である。今後は同様の実験系ですでに骨減少をきたすことが明らかになっているゾニサミドあるいはバルプロ酸ナトリウムといったほかの抗てんかん薬とCBZの併用が骨減少の発症を予防できるのか否かについて検討を進める必要がある。

抗てんかん薬による骨密度減少の発生機序は依然として不明である。従来から考えられているいくつかの説としては、肝臓におけるビタミンD3の25位水酸化酵素の阻害による1 α ,25-(OH)2D3の産生の減少、あるいは、ビタミンD3の24位の水酸化が亢進し、活性型ビタミンD3としての作用が低下することや、小腸からのカルシウムの吸収阻害による血清カルシウム値の低下、それに続く副甲状腺機能亢進による骨吸収の亢進などが考えられている。このように、ある種の抗てんかん薬がビタミンD3代謝を阻害することが示唆されてきたことから、従来抗てんかん薬による骨疾患の本態は骨軟化症であるとの報告がなされてきた。われわれはすでに同様の実験系において、抗てんかん薬であるフェニトイン、ゾニサミド、バルプロ酸ナトリウムに対して同様の検討を行った結果、いずれも骨密度の減

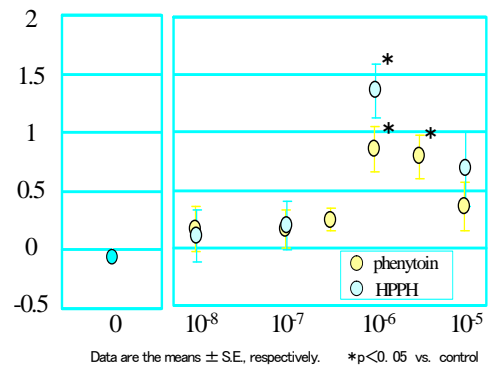
少をきたし、その病態は骨軟化症というよりむしろ骨粗鬆症様の変化をしていることを明らかにしてきた。



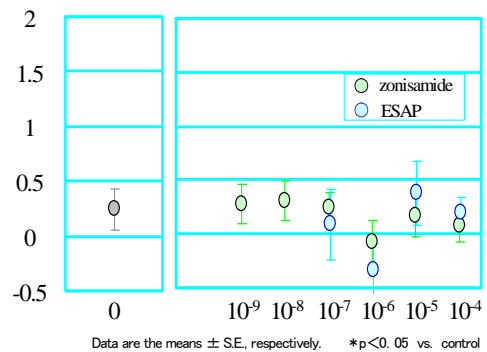
また、血清中の骨代謝マーカースの変化や in vitro における検討から、これらの抗てんかん薬誘発性の骨減少症の成因は薬物間で異なることが判明している。すなわち、フェニトインは骨形成抑制と骨吸収刺激作用を主作用とし、ゾニサミドは骨吸収亢進を主作用とすること、そしてバルプロ酸ナトリウムは骨代謝回転の亢進とそれにもなう相対的な骨吸収促進が主作用であることを見出した。

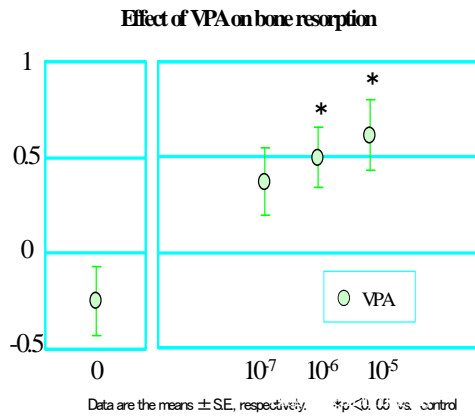
【薬物間での直接骨吸収作用の相違】

Effects of phenytoin and HPPH on bone resorption

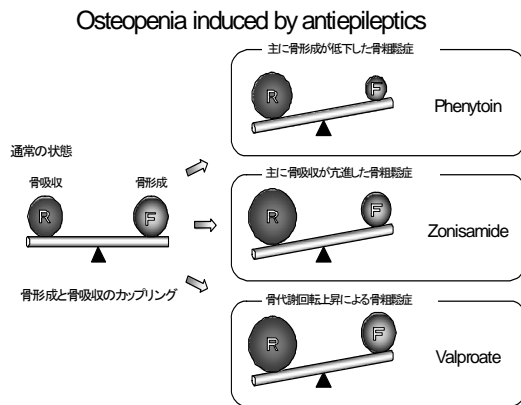


Effects of zonisamide and ESAP on bone resorption





いずれにしても骨軟化症あるいは骨粗鬆症はいずれも骨量減少をきたしていることから、てんかん患者の多くはこれらの薬の連用による骨代謝異常のみならず、メカニカルストレスの欠如、日光暴露の不足といった骨代謝に対して不利な条件が襲いかかっていることが明らかとなった。



そのため、われわれはこのような骨代謝異常に対して効果的な予防法を確立するために各種の骨代謝改善薬をフェニトイン誘発性骨減少症ラットに対して併用投与した結果、活性型ビタミンD3であるアルファカルシドールあるいはカルシトリオール併用投与、ビタミンK誘導体の一つであるメナテロン(メナキノール4)、強力な骨吸収抑制薬であるアレンドロネートといった薬物はこれらの骨減少症の発症を抑制することを見出しててんかん患者の骨代謝改善に対する一つの対応を見出している。しかしながら、本研究題においては、CBZ は骨密度が増加することが判明した。この事実は、CBZ 服薬患者における骨密度維持作用を期待できるのみならず、薬物誘発性骨減少症を考察する上で極めて有用な情報となる。CBZ の、どの構造あるいは作用機序が骨量を増加させるのかを明らかにすることで、新たな骨代謝改善薬としての CBZ という可能性を検討できるものと考えられる。つまり、CBZ

の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。また、脳性麻痺などを合併している患者や難治性てんかん患者といった骨に対してのメカニカルストレスの減少などの様々なリスクファクターを有する患者における薬物誘発性骨減少症や活動量減少による骨減少などの骨リスクファクターに対しても服薬内容を変えずに骨減少に対するリスクを相殺している可能性があり、これらの知見は治療において、骨代謝改善薬を併用することなく抗てんかん薬のみで骨量減少を抑制できる可能性について検討するための極めて有用な情報となるものである。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の一助となり、それにより骨代謝異常を有する多くの患者のQOLの向上に貢献するものである。

一方で、臨床においてもっとも頻度多く用いられている抗てんかん薬のひとつにカルバマゼピン(CBZ)がある。CBZは多くのタイプのもてんかん発作抑制に用いられているだけでなく、顔面口腔領域における三叉神経痛や精神科領域疾患の興奮抑制にも用いられている。しかしながら、CBZ の骨代謝に与える影響を検討した報告はほとんどないのが現状であり、この点を明らかにすることは、てんかん患者の骨代謝状態を把握する上で、基礎的にも臨床的にも有用な情報を提供できるものである。

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2件)

1) H. Wakabayashi, J. Kanda, A. Takahashi and K. Onodera: Effects of immunosuppressants on bone metabolism (bone mineral density, bone vitamin K analogs, and serum osteocalcin and calcium) in rats.: The American Society for bone Mineral Research 29th annual Meeting. Sep.16-19, 2007. Honolulu (USA)

2) 高橋 温・小野寺憲治・猪狩和子: カルバマゼピンが成長期ラット骨密度に与える影響: 第25回日本障害者歯科学会学術大会: 2008年10月10日・11日(東京)

研究組織

(1) 研究代表者

研究代表者 高橋 温 (TAKAHAHI ATSUSHI)

東北大学・病院・助教

研究者番号: 50333828