

抗てんかん薬による情動安定化作用の 発現機序 (第二報)

—急性および慢性投与時のシナプス間隙内伝達物質動態上の差異—

兼 子 直* 岡 田 元 宏*
水 野 和 久* 千 葉 丈 司*
時 永 昇* 近 藤 毅*
大 谷 浩 一* 福 島 裕*

抄録：Carbamazepine (CBZ), zonisamide (ZNS), valproate (VPA) の情動安定化作用機序解明の目的で、急性投与時の3剤の monoamine (MA) 遊離に対する効果、急性および慢性投与による MA, acetylcholine (ACh) 代謝に対する用量依存性効果をラット (N=329) を用いて検討した。治療用量の ZNS, CBZ は細胞外および脳内 MA, 前駆物質濃度を増加した。過剰用量の ZNS, CBZ は MA および前駆物質濃度を低下した。VPA は dopamine (DA) に対しては ZNS, CBZ と同様の効果を示したが、用量依存性に serotonin (5-HT), 前駆物質濃度を増加した。3剤の ACh に対する効果は、治療用量の慢性投与では脳内 ACh 濃度を増加したが、投与量増加に伴い ACh 濃度増加作用は減弱し、過剰用量では ACh 濃度を低下した。これらの成績から、これら MA (DA, 5-HT), ACh 濃度増加作用が3剤の情動安定化作用の発現機序の一部を説明しうるものと考えられる。

精神薬療基金研究年報 第26集：107～117, 1995

Key words : carbamazepine, zonisamide, valproate, monoamine, acetylcholine.

緒 言

Carbamazepine (CBZ), valproate (VPA) および zonisamide (ZNS) は、情動安定化作用を有する抗てんかん薬とされるが、何れも治療濃度範囲内でラット線条体 (STR), 海馬 (HIP) の monoamine (MA) および, acetylcholine (ACh) の脳内濃度, 細胞外濃度を増加させる¹⁶⁾¹⁷⁾。そこでこの効果から3剤の臨床効果発現の作用機序を説明する可能性があるものと考えられるが¹¹⁾, CBZ の抗躁効果の主要作用機序は MA 系機能抑制とする考えも報告されている⁷⁾¹⁹⁾。VPA については MA 合成を亢進し²⁾, CBZ, VPA 両

剤の抗躁効果、情動安定化作用の共通した作用機序は明らかではない。一方、ACh 系機能亢進が抗躁効果、鎮静効果を有することは古くから知られている⁹⁾¹⁷⁾。臨床で用いられる抗精神病薬の中で、ACh 系に対する効果を検討したものは一部の phenothiazine 系薬剤のみであり、しかもこれらでは MA 系機能抑制が抗躁効果の作用機序と考えられている。

本研究では CBZ, ZNS, VPA の情動安定化作用の機序解明のため、3剤の急性および慢性投与のラット STR, HIP の MA, ACh の系機能に対する用量依存性効果を検討した。

* 弘前大学医学部・神経精神医学教室；〒036 弘前市在府町5

* Department of Neuropsychiatry, Hirosaki University School of Medicine, Zaifucho 5, Hirosaki 036, Japan.

Table 1 Plasma concentrations of antiepileptic drugs

		acute administration		chronic administration		acute administration with NSD-1015	
ZNS	20 mg/kg	80.4±	1.9	91.3±	9.3	134.3±	13.6
	50 mg/kg	238.6±	47.0	212.7±	38.0	335.8±	12.9
	100 mg/kg	519.7±	99.1	410.3±	42.0	662.2±	82.0
CBZ	25 mg/kg	33.6±	5.7	23.1±	2.3	70.0±	6.1
	50 mg/kg	139.5±	30.5	84.8±	3.3	173.1±	5.2
	100 mg/kg	226.0±	13.9	107.2±	21.5	277.5±	26.5
VPA	25 mg/kg	624.1±	3.5	356.0±	6.1	529.5±	54.3
	50 mg/kg	1229.7±	194.3	610.2±	74.0	1222.7±	287.8
	100 mg/kg	3112.0±	470.6	1440.0±	510.5	2896.5±	875.0

(μM)

方 法

1. 脳内 MA および ACh 濃度に対する効果

1) CBZ, ZNS, VPA 急性腹腔内投与, 慢性経口投与による脳内 MA, ACh 濃度に対する効果

体重250~300 g の雄性 wistar 系ラットに ZNS (20, 50, 100 mg/kg), CBZ (25, 50, 100 mg/kg), VPA (25, 50, 100 mg/kg) を腹腔内投与2時間後 (N=81), あるいは同容量の3剤を経口投与3週間後 (N=90) に microwave (7 kw×1s) を照射し, STR, HIP を摘出した。各薬剤は dimethylsulfoxide (DMSO:1 ml/kg) にそれぞれ溶解した。

2) MA 合成系に対する効果

体重250~300 g の雄性 wistar 系ラット (N=50) に ZNS, CBZ, VPA を腹腔内投与1時間後に DMSO に溶解した NSD-1015 (100 mg/kg) を腹腔内投与し, その1時間後に STR, HIP を摘出保存し, DOPA, 5-HTP accumulation に対する3剤の効果を検討した。

3) 抽出および濃度測定

0.2N 過塩素酸を用いて MA, 前駆物質, ACh を抽出した後に, 兼子らの方法¹¹⁾ に従い ECD-HPLC を用いて濃度を測定した。

2. CBZ, ZNS 急性腹腔内投与時の細胞外 MA, ACh 濃度に対する効果

1) In vivo microdialysis system

ジェチルエーテル麻酔下で, 雄性 wistar 系ラット (N=108) の STR (A=0.2 mm, L=3.0 mm, V=-3.4 mm), HIP (A=-5.8 mm, L=4.8 mm, V=-4.0 mm) に透析プローベを挿入した。透析液は Na⁺

(145.0 mM), K⁺ (2.7 mM), Ca²⁺ (1.2 mM), Mg²⁺ (1.0 mM), ascorbate (0.2 mM), pH 7.40 の修正リンゲル液 (Rs)¹⁷⁾, Rs に NSD-1015 (10 μM) を加えた NSD-1015含有修正リンゲル液 (NRs) を用い, 細胞外の MA および前駆物質を回収した。プローベ挿入12~36 hr 後に2 μl/min の流量で灌流を開始し, 透析液は20 min 間隔で回収後 ECD-HPLC に注入し, MA 細胞外濃度を測定した¹¹⁾。4回の測定値の平均値を標準偏差で割ったものを CV 値として, CV < 5%を確認後, 薬物投与を開始した。

3. 統計解析

統計計算には, one way analysis of variance (ANOVA), repeated measurement ANOVA, two way ANOVA の分散分析, Tukey's あるいは, Dunnett's multiple comparison を用い, p < 0.05 を統計学的に有意と判定した。

結 果

1. 抗てんかん薬の血中濃度

Table 1 のごとく急性腹腔内投与では, ZNS (20, 50 mg/kg), CBZ (25 mg/kg), VPA (25 mg/kg) は有効濃度範囲内であり, ZNS (100 mg/kg), CBZ (50, 100 mg/kg), VPA (50, 100 mg/kg) は過剰濃度であった。3週間経口投与後では, ZNS (20, 50 mg/kg/day), CBZ (25 mg/kg/day), VPA (25, 50 mg/kg/day) は有効濃度範囲内であり, ZNS (100 mg/kg/day), CBZ (50, 100 mg/kg/day), VPA (50, 100 mg/kg/day) は過剰濃度であった¹³⁾。

2. 細胞外 MA 濃度に対する ZNS, CBZ の効果

今回使用したプローベの回収率は18~22%であっ

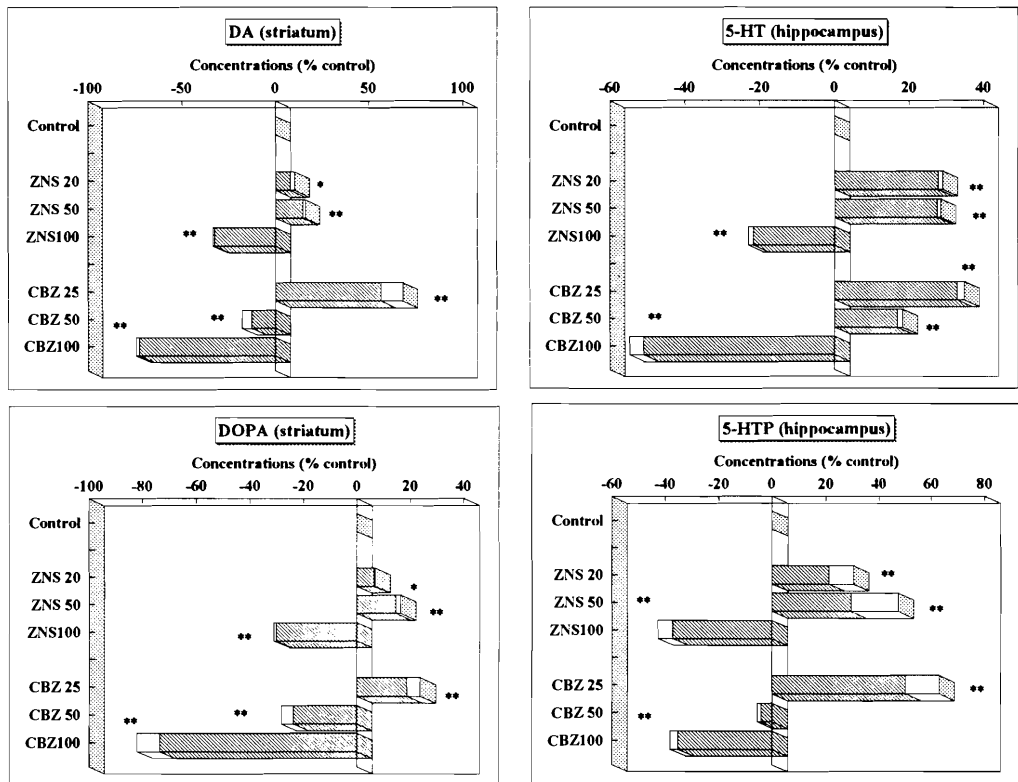


Fig. 1 Effects of zonisamide and carbamazepine on extracellular dopamine, serotonin and their precursors levels in rat striatum and hippocampus.

Dopamine (DA), serotonin (5-HT), 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA) and 5-hydroxytryptophan (5-HTP) were measured in striatal and hippocampal perfusates for 60 min during pre-drug period (control), and for 120 min after zonisamide (ZNS: 20, 50 and 100 mg/kg) or carbamazepine (CBZ: 25, 50 and 100 mg/kg) administration. Abscissa indicates the levels of extracellular DA, DOPA, 5-HT and 5-HTP (% control), and ordinate shows doses of ZNS or CBZ. The data were expressed as % (mean \pm SD, $N = 6$) of controls which were obtained for 60 min before drug. Comparisons were made between mean values obtained before and after ZNS or CBZ administrations (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$). Therapeutic doses of ZNS (20 and 50 mg/kg) and CBZ (25 mg/kg) increased extracellular DA, DOPA, 5-HT and 5-HTP levels in rat striatum and hippocampus. Supratherapeutic doses of ZNS (100 mg/kg) decreased extracellular DA, DOPA, 5-HT and 5-HTP levels in both brain regions. CBZ (50 and 100 mg/kg) decreased striatal extracellular levels of DA and DOPA. Hippocampal extracellular 5-HT and 5-HTP levels were decreased by 100 mg/kg of CBZ, while 50 mg/kg of CBZ increased hippocampal extracellular 5-HT levels, and did not affect hippocampal extracellular 5-HTP levels.

た¹¹⁾¹⁷⁾。また各伝達物質の細胞外濃度の基礎値 (control) は、DA は STR で 55.03 ± 7.19 (f mol/sample), HIP の細胞外 5-HT 濃度は 3.27 ± 0.43 (f mol/sample), STR の DOPA 濃度は 4.47 ± 0.78 (p mol/sample), HIP の 5-HTP 濃度は 0.68 ± 0.30 (p mol/sample) であった。ZNS, CBZ 両剤の細胞外 DA, DOPA, 5-HT, 5-HTP 濃度に対する効果を Fig. 1 に示した。20 および 50 mg/kg の ZNS は STR, HIP 両部位の細胞外 DA 濃度を増加、100 mg/kg では減

少した。25 mg/kg の CBZ は STR, HIP では増加、50 および 100 mg/kg では減少した。DOPA は STR で検討したが、ZNS は 20, 50 mg/kg で増加、100 mg/kg は減少した。CBZ は 25 mg/kg では増加、50, 100 mg/kg は減少した。

5-HT, 5-HTP は HIP で検討した。ZNS は 20, 50 mg/kg で 5-HT を増加したが、100 mg/kg は逆に減少した。CBZ は 25, 50 mg/kg で 5-HT を増加したが、25 mg/kg が 50 mg/kg よりも増加率は高値であった。

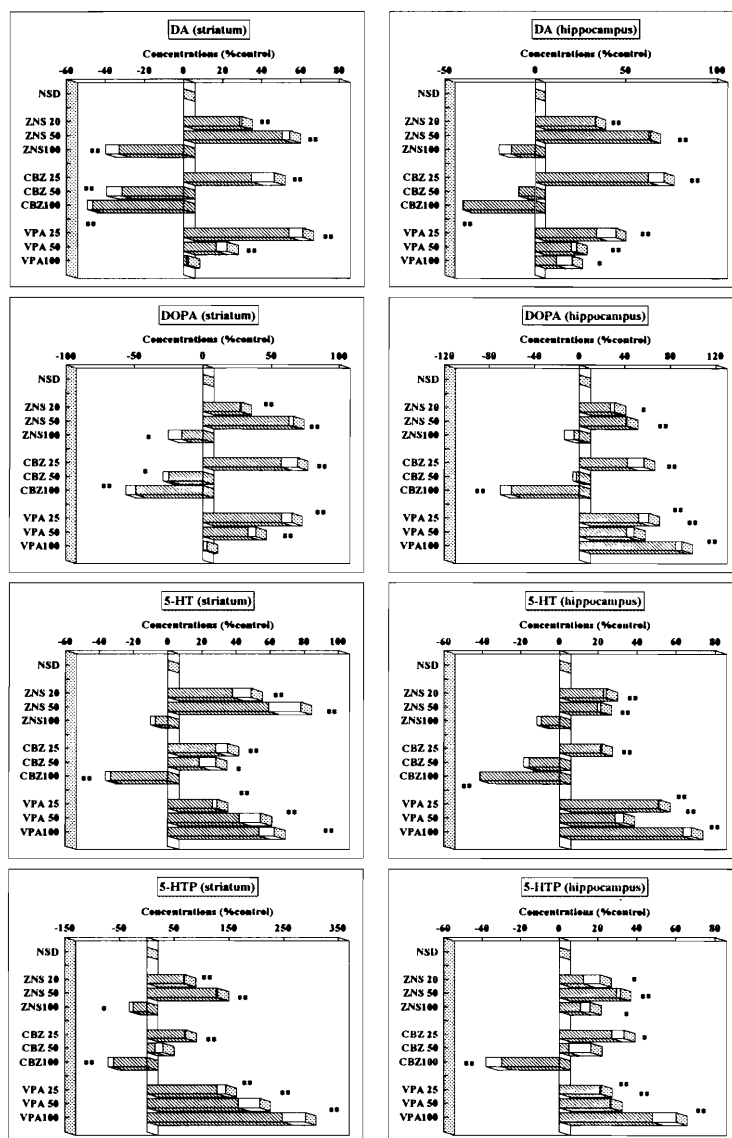


Fig. 2 Intraneuronal dopamine, serotonin and their precursors levels in the rat striatum and hippocampus after 2 hr intraperitoneal administrations of zonisamide, carbamazepine and valproate.

Dopamine (DA), serotonin (5-HT) and their precursors, 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA) and 5-hydroxytryptophan (5-HTP) were measured in striatal and hippocampal brain tissues after 2 hr administration of zonisamide (ZNS: 20, 50 or 100 mg/kg), carbamazepine (CBZ: 25, 50 and 100 mg/kg) or valproate (VPA: 25, 50 and 100 mg/kg). Ordinate indicates the levels of DA, 5-HT and their precursors levels (% control), dimethylsulfoxide (DMSO) administration used as vehicle. Abscissa shows ZNS, CBZ and VPA doses. Comparisons were made between mean values of control and ZNS, CBZ or VPA administration (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$). DMSO showed no change, while therapeutic doses of ZNS (20 and 50 mg/kg) and CBZ (25 mg/kg) and VPA (25 mg/kg) increased all substances determined. Supratherapeutic doses of ZNS (100 mg/kg) decreased the levels of all substances. Fifty mg/kg of CBZ decreased striatal DA, DOPA levels, while those of CBZ increased striatal 5-HT levels. One hundred mg/kg of CBZ decreased all substances levels. VPA (25, 50 and 100 mg/kg) increased all substances levels in both brain regions except for striatal DA and DOPA.

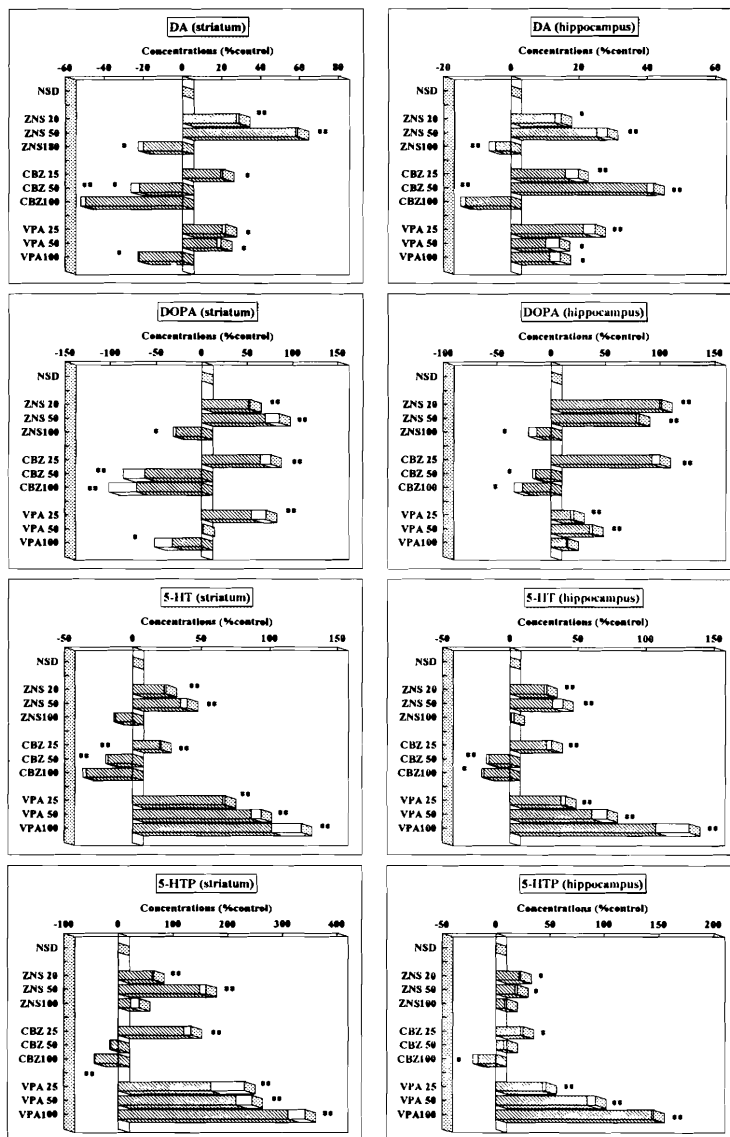


Fig. 3 Intraneuronal dopamine, serotonin and their precursors levels in rat striatum and hippocampus after 3 weeks oral administrations of zonisamide, carbamazepine and valproate. Dopamine (DA), serotonin (5-HT) and their precursors, 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA) and 5-hydroxytryptophan (5-HTP) were measured in striatal and hippocampal brain tissues after 3 weeks treatment with zonisamide (ZNS: 20, 50 and 100 mg/kg/day), carbamazepine (CBZ: 25, 50 and 100 mg/kg/day) or valproate (VPA: 25, 50 and 100 mg/kg/day). Ordinate indicates the levels of DA, 5-HT and their precursors levels (% control), and abscissa shows ZNS, CBZ and VPA doses. Comparisons were made between mean values of control and ZNS, CBZ or VPA administration (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$). Therapeutic doses of ZNS (20 and 50 mg/kg/day), CBZ (25 mg/kg/day) and VPA (25 and 50 mg/kg/day) increased all substances levels. Supratherapeutic doses of ZNS (100 mg/kg/day) decreased DA and DOPA levels, but not affect 5-HT and 5-HTP levels in both brain regions. Fifty mg/kg/day of CBZ decreased striatal DA, DOPA and 5-HT, and hippocampal DOPA and 5-HT levels, but not change the striatal and hippocampal 5-HTP, while increased hippocampal DA levels. One hundred mg/kg/day of CBZ reduced all substances levels. Twenty five and 50 mg/kg/day of VPA increased striatal and hippocampal DA and DOPA levels except for striatal DOPA. One hundred mg/kg/day of VPA increased hippocampal DA levels, while decreased striatal DA and DOPA levels.

100 mg/kg では逆に減少した。5-HTP に対して、ZNS は20, 50 mg/kg で増加し、100 mg/kg では減少した。CBZ は25 mg/kg では増加、50 mg/kg では変化無く、100 mg/kg は減少した。

3. 脳内 MA 濃度に対する ZNS, CBZ, VPA の効果

各測定値の基礎値 (control) は以下のごとくであった。DA は STR で 60.38 ± 7.63 (n mol/g wet weight brain tissue), HIP では 0.384 ± 0.077 であった。5-HT は STR で 3.909 ± 0.354 , HIP では 3.774 ± 0.320 であった。DOPA 濃度は STR で 0.102 ± 0.015 , HIP で 0.084 ± 0.014 であり、5-HTP 濃度は、STR で 0.012 ± 0.002 , HIP で 0.029 ± 0.004 であった。

1) 急性腹腔内投与

ZNS, CBZ, VPA 腹腔内投与 2 時間後の脳内 MA 濃度の変化率を Fig. 2 に示した。ZNS は20, 50 mg/kg では DA, DOPA, 5-HT, 5-HTP 濃度を増加した。100 mg/kg の ZNS は、DA, DOPA 濃度を減少し、5-HT は両部位で変化なく、その他の伝達物質は少なくとも STR, HIP のどちらかで減少した。CBZ は25 mg/kg では測定したすべての伝達物質を増加し、50 mg/kg の CBZ は STR の5-HT を増加したが、その他の伝達物質は50, 100 mg/kg の CBZ により、少なくとも STR, HIP のどちらかで減少し、増加しなかった。すべての用量の VPA は HIP では DA, DOPA, 5-HT, 5-HTP を増加し、STR では5-HT, 5-HTP を増加したが、DA, DOPA は25, 50 mg/kg では増加、100 mg/kg では減少した。

2) 慢性経口投与

ZNS, CBZ, VPA の3週間慢性経口投与後の脳内 MA 濃度の変化率を Fig. 3 に示した。ZNS 20, 50 mg/kg/day および CBZ 25 mg/kg/day は STR, HIP 両部位ですべての伝達物質を増加した。ZNS 100 mg/kg/day は STR の5-HTP, HIP の5-HT, 5-HTP を変化させず、その他の濃度はすべて減少させた。50 mg/kg/day の CBZ は STR の5-HTP, HIP の5-HTP を変化せず、その他の伝達物質は減少し、100 mg/kg/day ではすべての伝達物質の濃度を減少した。VPA は両脳部位の5-HT, 5-HTP, HIP の DA, DOPA の濃度をすべての用量で増加したが、STR の DA は25, 50 mg/kg/day で増加、100 mg/kg/day で減少、DOPA は25 mg/kg/day で増加、50 mg/kg/day では変化せず、100 mg/kg/day で減少した。

3) MA 合成系 (DOPA, 5-HTP accumulation) への効果

DOPA, 5-HTP accumulation の基礎値 (control) は STR では DOPA 濃度が 7.127 ± 0.620 (n mol/g wet weight brain tissue), 5-HTP は 0.198 ± 0.015 , HIP の DOPA は 1.636 ± 0.160 , 5-HTP は 0.597 ± 0.057 であった。

ZNS, CBZ, VPA 投与 1 hr 後に NSD-1015 (100 mg/kg) を腹腔内投与し、その1 hr 後の DOPA, 5-HTP 濃度の変化率を Fig. 4 に示した。ZNS は20, 50 mg/kg では DOPA, 5-HTP 濃度を増加、100 mg/kg では DOPA を低下、5-HTP を増加した。CBZ はすべての用量で DOPA, 5-HTP を低下した。VPA は5-HTP をすべての用量で増加し、DOPA は25 mg/kg では増加、50, 100 mg/kg で減少した。

4. 脳内 ACh 濃度に対する CBZ, ZNS, VPA の慢性および急性効果

脳内 ACh 濃度の基礎値 (control) は STR では 88.88 ± 7.45 (n mol/g wet weight brain tissue), HIP は 40.96 ± 2.15 であった。

3 剤の急性および慢性投与後の STR, HIP の脳内 ACh 濃度の変化率を Fig. 5 に示した。STR で CBZ (25, 50 mg/kg) は慢性および急性投与で脳内 ACh 濃度を増加し、100 mg/kg の CBZ は逆に急性および慢性投与で ACh 濃度を減少させた。VPA (25 mg/kg) は慢性および急性投与では ACh 濃度を増加し、VPA (50, 100 mg/kg) では変化させなかった。ZNS (20 mg/kg) は慢性および急性投与で ACh 濃度を増加、50 mg/kg では変化がなく、100 mg/kg は急性投与で変化がなく、慢性投与では減少した。一方、HIP では ZNS (20 mg/kg), VPA (25, 50 mg/kg) の急性投与で脳内 ACh 濃度が減少し、CBZ (25, 50 mg/kg) では増加を認め、その他の用量では変化がなかった。慢性投与では、ZNS (20, 50 mg/kg), CBZ (25, 50 mg/kg), VPA (25 mg/kg) で ACh 濃度を増加、VPA (50, 100 mg/kg) では減少し、各 AED のその他の用量では変化がなかった。

考 察

治療濃度の ZNS, CBZ, VPA は急性、慢性の投与期間に関わらず、脳内 DOPA, DA 濃度を STR, HIP の両部位で増加しており、DA 系の合成を亢進するものと考えられる。一方、過剰濃度の3剤では、DA 合

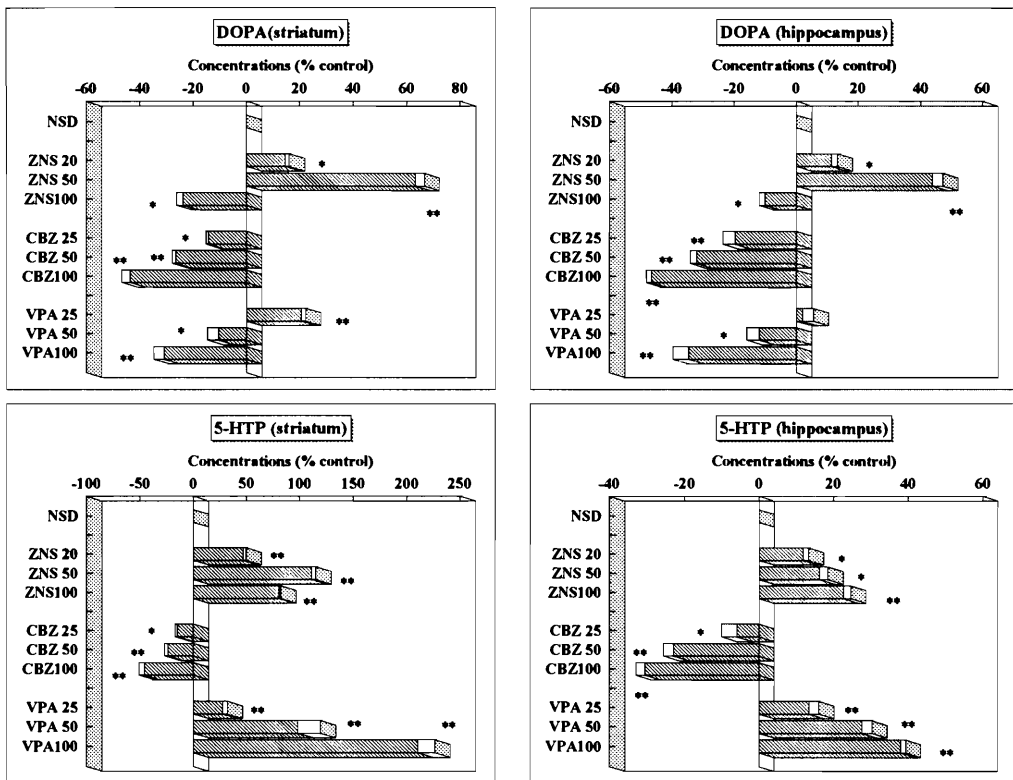


Fig. 4 Effects of zonisamide, carbamazepine and valproate acute administration with NSD-1015 on striatal and hippocampal 3,4-dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan accumulations.

Dopamine precursor, 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA) and serotonin precursor, 5-hydroxytryptophan (5-HTP) accumulations were measured in striatal and hippocampal brain tissues 2 h after zonisamide (ZNS: 20, 50 or 100 mg/kg), carbamazepine (CBZ: 25, 50 and 100 mg/kg) or valproate (VPA: 25, 50 and 100 mg/kg) and NSD-1015 (100 mg/kg) was co-administrated (ip) 1 hr after ZNS, CBZ or VPA. Ordinate indicates the levels of precursors (% control) and abscissa shows ZNS, CBZ and VPA doses. Comparisons were made between mean values of control, NSD 1015 administration without administration of ZNS, CBZ or VPA, and ZNS, CBZ or VPA administration (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$). Therapeutic doses of ZNS (20 and 50 mg/kg) enhanced DOPA and 5-HTP accumulations in striatum and hippocampus, while supratherapeutic doses of ZNS (100 mg/kg) inhibited DOPA and 5-HTP accumulations. CBZ inhibited DOPA and 5-HTP accumulations in both brain regions. VPA enhanced striatal and hippocampal 5-HTP accumulation, while DOPA accumulations enhanced by 25 mg/kg of VPA but inhibited by 50 and 100 mg/kg of VPA.

成を抑制，あるいは合成亢進を示しても治療濃度に比し，その亢進効果は減弱した。

5-HT系に対する効果は，ZNS, CBZはDAと同様に投与期間に関係なく急性および慢性の両投与方法で治療濃度では合成亢進，過剰濃度で抑制した。しかし，VPAはCBZ, ZNSとは異なり，治療濃度，過剰濃度ともに5-HTの合成亢進を示した。しかも，前駆物質の5-HTPはVPAの用量に依存して濃度が増加しており，VPAは5-HT合成を用量依存性に亢進

する。

今回の microdialysis による MA 遊離に対する ZNS, CBZ の効果は，脳内 MA 濃度に対する効果と同様であり，両剤は MA 合成を亢進することにより MA 遊離量を増加するものと考えられる。Biggs らは，VPAは細胞外5-HT濃度を用量依存性に増加し，細胞外DA濃度も同様に増加するが，高用量ではDA増加作用が減弱することを報告しており²⁾，本報告の脳内濃度に対する結果と一致する。

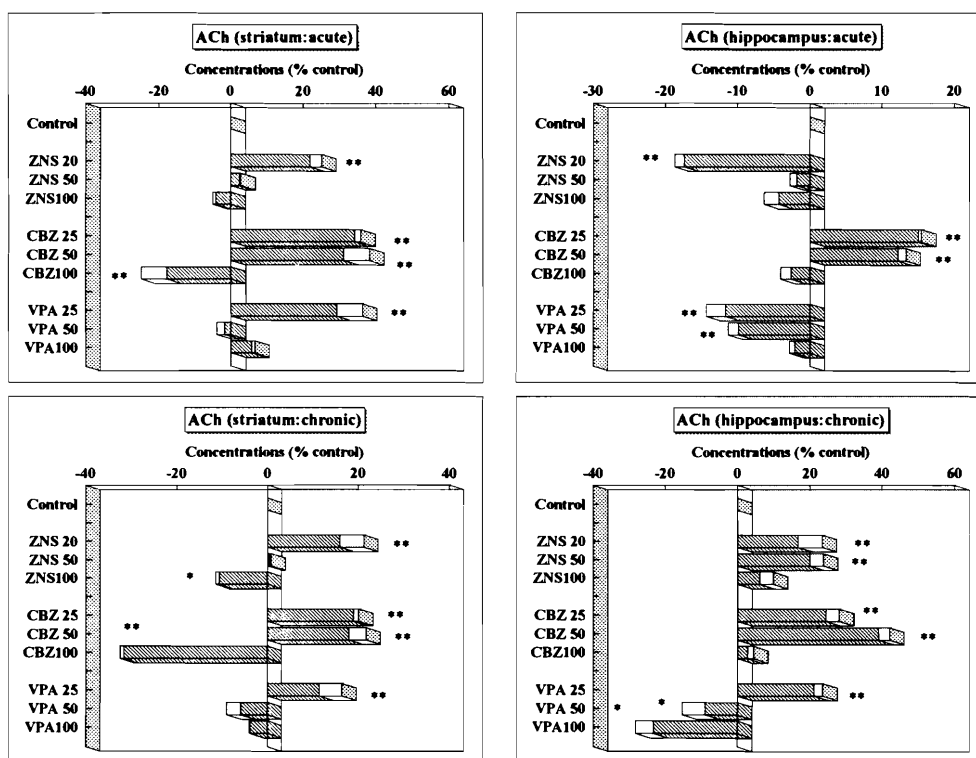


Fig. 5 Effects of acute and chronic administrations of zonisamide, carbamazepine and valproate on striatal and hippocampal acetylcholine levels.

Acetylcholine (ACh) was measured in striatal and hippocampal brain tissues 2 hr or 3 weeks after zonisamide (ZNS: 20, 50 or 100 mg/kg), carbamazepine (CBZ: 25, 50 and 100 mg/kg) or valproate (VPA: 25, 50 and 100 mg/kg). Ordinate indicates the levels of ACh (% control), and abscissa shows ZNS, CBZ and VPA doses. Comparisons were made between mean values control and ZNS, CBZ or VPA administration (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$). Striatal ACh levels were increased by acute and chronic administration of 20 mg/kg of ZNS. Hippocampal ACh levels were decreased by acute administration of 20 mg/kg of ZNS, but increased by chronic administration of 20 mg/kg of ZNS. Acute administration of 100 mg/kg of ZNS decreased the striatal ACh levels. Both acute and chronic administrations of 25 and 50 mg/kg of CBZ increased striatal and hippocampal ACh levels, while acute and chronic administration of 100 mg/kg of CBZ decreased striatal ACh levels.

従来から, *in vivo* の MA 合成能の指標として NSD-1015を用いた MA accumulationが検討されている⁷⁾¹⁹⁾。これに対する効果は ZNS, VPA では単剤投与時の脳内 MA 濃度と同様の結果であったが, すべての用量の CBZ は DOPA そして 5-HTP accumulation を抑制した。かかる結果は Waldmeier, Elphic らの報告⁷⁾¹⁹⁾と同様の結果であり, CBZ は少なくとも NSD-1015を用いた MA accumulation を抑制するものと考えられる。しかし, NSD-1015は CBZ の血漿濃度を増加し, 単剤投与では治療濃度域にあった 25 mg/kg の CBZ も過剰濃度域に達していた。このような薬物動態学的な効果が CBZ の MA 合成能に対する異なっ

た効果を説明するものと考えられる。つまり, 治療用量の CBZ 25 mg/kg が NSD-1015により過剰濃度域に達した結果 MA accumulation が抑制されたものと考えられ, 今後さらに低投与量を用いた, 治療濃度域での CBZ の MA accumulation に対する効果を検討する必要がある。したがって, Waldmeier そして Elphic らの報告とは異なり, 治療濃度の CBZ は DA の合成を亢進するものと結論できよう。

これまで, CBZ の MA 系機能抑制効果が抗躁効果を示すものとされていたが, CBZ の抗躁効果は 8~12 $\mu\text{g/ml}$ のてんかんの治療濃度範囲と近似した濃度で認められている¹⁾。VPA も 50~120 $\mu\text{g/ml}$ で抗躁効

果を示す¹⁵⁾。したがって、少なくともCBZ, VPA両剤の抗躁効果にはMA系機能亢進が関与する可能性があり、D2-blockerが有する鎮静効果⁴⁾とCBZ, VPAの有する抗躁効果、情動安定化作用とは異なるものと考える必要がある。

ACh系に対して、CBZは25, 50 mg/kgでは急性および慢性投与でSTR, HIPの両部位の脳内ACh濃度を増加したが、逆に100 mg/kgでは急性投与では両部位で減少した。100 mg/kgのCBZ慢性投与でSTRのACh濃度は減少、HIPでは変化がなく、MA系に対する効果と同様にCBZの血漿濃度の増加に伴い、脳内ACh増加作用が減弱する傾向が認められるが、ACh濃度増加作用が減弱する血漿濃度がMA系よりも高値であった。一方、VPA, ZNSは急性投与と慢性投与で結果が異なったが、STR, HIPの両部位では低容量の慢性投与ではACh濃度が増加し、高用量では減少あるいは変化を認めず、高用量でACh系機能の抑制を認めた。今後この低容量あるいは治療濃度の3剤のACh濃度増加作用の機序を詳細に検討する必要があるが、ACh受容体に対する拮抗作用は報告されていないことから、これら3剤のACh系への効果は、少なくとも治療濃度範囲内ではACh系機能を亢進するものと考えられる。

ACh系機能の亢進は抗躁効果をもたらす。physostigmine (PSG)は急性投与時は脳内そして細胞外ACh濃度を増加するが、投与期間の延長に伴いACh濃度が減少、すなわちACh系機能を抑制することが知られている。しかも、PSGの抗躁効果は投与直後から急速に発現し、効果持続期間が短いことが知られている⁵⁾。したがって、臨床および薬理学的検討結果からACh系機能の亢進が抗躁効果を示す可能性が高いものと推察される。

CBZの副作用としてparkinsonismなどのMA系機能の抑制あるいはACh系機能の亢進作用を示唆する報告がある¹⁸⁾。しかも、この副作用は必ずしも中毒量で生じるものではなく、治療量で生じることも知られている。われわれの今回の実験から、治療濃度でMA, ACh両系の機能亢進が認められ、しかもCBZのACh系機能亢進はMAに対する効果に比べて血漿濃度域が広い傾向にある。これらの結果から、CBZのparkinsonismの発現機序として、MA系機能の抑制効果ではなく、ACh系機能亢進が関与する可能性が示唆される。また、悪性症候群³⁾、“paradoxical

intoxication”としてのけいれん誘発¹⁰⁾¹⁴⁾²⁰⁾などのCBZの副作用もCBZの過剰投与によるDA系機能の過剰抑制により生じるものと考えられる。一方、CBZは選択的5-HT再取り込み阻害薬との併用でセロトニン症候群を誘発⁶⁾する。VPAは動物実験では単独投与で5-HT系機能亢進により生じるwet dog shakeを誘発する¹²⁾。これらも今回の実験結果と一致するものである。ZNSもCBZ, VPAと同様なMA, ACh系への効果を有することから、今後臨床で使用する場合、parkinsonism, paradoxical intoxication, serotonin syndrome, malignant syndromeなどの副作用の発生には充分留意する必要がある。

以上、検討した3剤のMA (DA, 5-HT) およびACh系機能への効果から、3剤の作用機序としてこれらの神経伝達物質の機能亢進作用が情動安定化作用、副作用の発現機序として重要な役割を果たしているものと考えられる。

文 献

- 1) Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic-depressive illness: A new treatment. *Am. J. Psychiatry*, 1980; 137: 782~790.
- 2) Biggs CS, Pearce BR, Fowler LJ, Whitton PS. Regional effect of sodium valproate on extracellular concentration of 5-hydroxytryptamin, dopamine, and their metabolites in the rat brain: An in vivo microdialysis study. *J. Neurochem.*, 1992; 59: 1702~1708.
- 3) Dalkin T, Lee AS. Carbamazepine and form frust neuroleptic malignant syndrome. *British. J. Psychiat*, 1990; 157: 437~438.
- 4) David CJ. Role of dopamine mechanisms in the affective disorders. In: Meltzer H.Y. ed. *Psychopharmacology*. New York: Raven Press, 1987; 3: 505~511.
- 5) Davis KL, Berger PA, Hollister LE, Defraites E. Physostigmine in mania. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1978; 35: 119~122.
- 6) Dursun SM, Mathew VM, Reveley MA. Toxic serotonin syndrome after fluoxetine plus carbamazepine. *The Lancet*, 1993; 99: 532~536.
- 7) Elphic M. Effects of carbamazepine on dopamine function in rodents. *Psychopharmacol*, 1989; 99: 532~536.
- 8) Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJ. Parasympathetic suppression

- of manic symptoms by physostigmine. Arch. Gen. Psychiatry, 1973; 3: 527~533.
- 9) Janowsky DS, Risch SC. Role of acetylcholine mechanisms in the affective disorders. In: Meltzer H.Y. ed. Psychopharmacology. New York: Revan Press, 1987; 3: 527~533.
 - 10) 久保田修司, 兼子 直, 大谷浩一, 福島 裕. Carbamazepine 中毒としての発作の悪化について. 弘前医学, 1982; 34: 660~665.
 - 11) 兼子 直, 岡田元宏, 水野和久, 時永 昇, 千葉丈司, 近藤 毅, 大谷浩一, 中田伸一, 福島 裕. 抗てんかん薬による情動安定化作用の発現機序(第一報)—急性および慢性投与時の脳内神経伝達物質動態の差異—. 精神薬療基金研究年報, 1994; 25: 117~127.
 - 12) Loscher W, Fisher JE, Nau H, Honack D. Marked increase in anticonvulsant activity but decrease in wet-dog shake behaviour during short-term treatment of amygdala-kindled rats with valproic acid. Eur. J. Pharmacol., 1988; 150: 221~232.
 - 13) Masuda Y, Utsui Y, Shirahashi T, Karasawa T, Yoshida K, Shimizu M. Relationships between plasma concentration of diphenylhydantoin, phenobarbital, carbamazepine and 3-sulfamoylmethyl-1,2-benzisoxazole (AD810), a new anticonvulsant agent, and their anticonvulsant or neurotoxic effects in experimental animals. Epilepsia, 1979; 20: 623~633.
 - 14) Masuda Y, Karasawa T, Shiraishi T, Hori M, Yoshida K, Shimizu M. 3-sulfamoylmethyl-1,2-benzisoxazole, a new type of anticonvulsant drug. Pharmacological profile. Arzneimittel-Forschung Drug Research, 1980; 30: 477~483.
 - 15) McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Hudson JI. Valproate in the treatment of bipolar disorder: Literature review and clinical guidelines. J. Clin. Psychopharmacol., 1992; 12: 42s~52s.
 - 16) Mizuno K, Okada M, Kaneko S, Hirano T, Tokinaga N, Chiba T, Otani K, Fukushima Y. Effects of zonisamide, carbamazepine and valproate on monoamine metabolism in rat striatum and hippocampus. Jpn. J. Psychi. Neurol., 1994; 48: 406~408.
 - 17) Okada M, Kaneko S, Hirano T, Ishida M, Kondo T, Otani K, Fukushima Y. Effect so zonisamide on extracellular levels of monoamine and its metabolite, and on Ca^{2+} dependent dopamine release. Epi. Res., 1992; 13: 113~119.
 - 18) Touw DJ, Gernaat HB, Van der Woude J. Parkinsonism following addition of fluoxetine to the treatment with neuroleptics or carbamazepine. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1992; 15: 332~334.
 - 19) Waldmeier PC, Baumann PA, Fehr B, De Herdt P, Maitre L. Carbamazepine decreased catecholamine turnover in the rat brain. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1984; 231: 166~172.
 - 20) Weaver DF, Camfield P, Fraser A. Massive carbamazepine overdose: clinical and pharmacologic observations in five episodes. Neurology, 1988; 38: 755~759.
 - 21) Whitton PS, Fowler LJ. The effect of valproic acid 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration in hippocampal dialysate in vivo. Eur. J. Pharmacol., 1991; 200: 167~169.
 - 22) Whitton PS, Oreskovic D, Jernej B, Bulat M. Effects of valproic acid 5-hydroxytryptamine turnover in mouse brain. J. Pharm. Pharmacol., 1985; 37: 199~200.

ABSTRACT

Mechanisms of mood stabilizing effects of antiepileptic drugs. : Differences between acute and chronic effects of antiepileptic drugs on monoaminergic and acetylcholinergic functions. (2nd report)

Sunao Kaneko*, Motohiro Okada*, Kazuhisa Mizuno*, Takesi Chiba*, Noboru Tokinaga*, Tuyoshi Kondo*, Koichi Otani*, Yutaka Fukushima*

*Department of Neuropsychiatry, Hirosaki University, School of Medicine, Zaifucho 5, Hirosaki 036, Japan.

Effects of zonisamide, carbamazepine and valproate on extracellular and intraneuronal levels of monoamine, its precursor and acetylcholine were determined in the rat striatum and hippocampus. Acute administrations of therapeutic doses of zonisamide, carbamazepine and valproate increased extracellular and intraneuronal levels of monoamine and acetylcholine, while, supratherapeutic doses of zonisamide, carbamazepine and valproate decreased extracellular and intracellular monoamine as well as acetylcholine levels. Chronic administrations of therapeutic doses of zonisamide, carbamazepine and valproate increased intraneuronal levels of monoamine and acetylcholine, while supratherapeutic doses of zonisamide, carbamazepine and valproate decreased. These results suggest that therapeutic doses of zonisamide, carbamazepine and valproate enhance monoamine turn over and acetylcholine metabolism, while supratherapeutic doses of those anticonvulsants inhibit monoamine and acetylcholine turn over. These effects of antiepileptic drugs on monoamine and acetylcholine metabolism are at least partly involved in the mechanisms of mood stabilizing effects.

(Ann. Rep. Pharmacopsychiat. Res. Found. 1995, 26 : 107~117)