

Effect of Carbamazepine-10, 11-epoxide on the concentrations of Monoamines in Rat Brains

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8512

カルバマゼピン-10, 11-エポキシドのラットの 脳内モノアミン含量に与える影響に関する研究

金沢大学医学部神経精神医学講座 (主任: 山口成良教授)

坂 本 宏

神経科精神科領域において治療適応範囲の広いカルバマゼピン (carbamazepine, CBZ) の活性代謝産物であるカルバマゼピン-10, 11-エポキシド (carbamazepine-10, 11-epoxide, CBZ-E) のモノアミン神経系に対する作用機序を解明する一助としてラットを用いた実験を行った。急性実験では CBZ-E 10mg/kg を静脈内投与した後経時的に、慢性実験では 20mg/kg を14日間連続して1日2回腹腔内投与した後に、脳内モノアミンおよびその代謝産物を電気化学検出器付き高速液体クロマトグラフィ法を用いて定量した。測定したノルエピネフリン (norepinephrine, NE), 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルグリコール (3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol, MHPG), ドーパミン (dopamine, DA), 3, 4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (3, 4-dihydroxyphenylacetic acid, DOPAC), ホモバニリン酸 (homovanillic acid, HVA), トリプトファン (tryptophan, TRP), セロトニン (5-hydroxytryptamine, 5-HT), 5-ヒドロキシインドール-3-酢酸 (5-hydroxyindole-3-acetic acid, 5-HIAA) の値を溶媒を投与した対照群と比較することによって、CBZ-E の脳内モノアミン神経系への影響について検討した。急性実験では、CBZ-E を静脈内投与した後、無麻酔下の自由に活動できる状態で経時的に採血して薬物速度論的定数を求め、脳内濃度も測定した。急性実験の CBZ-E 血漿濃度は2-コンパートメントモデルに近似して減衰し、消失相の半減期は4.13時間であった。脳内濃度の極大値は投与10分以内に得られ、脳内濃度と血漿濃度の比は4時間後まで4.14とほぼ一定していた。脳内モノアミンの変動では、投与10分以内に NE 含量が増加し、60分後からは DA も増加したが、5-HT および 5-HIAA 含量は4時間後まで不変であった。このことから、CBZ-E 急性投与実験では、薬物投与後の時間経過はモノアミン代謝の変動に作用する重要な要因のひとつであることが示唆された。慢性投与群では、CBZ-E 脳内濃度は $3.78\mu\text{g/g}$ 組織となり、NE, DA, DOPAC, HVA, 5-HT 含量が増加した。慢性に投与された CBZ-E は DA 代謝回転を増強するとともに、カテコールアミンのみならずインドールアミン代謝にも影響を及ぼすことが示された。急性実験と慢性実験で CBZ-E の脳内濃度に差はなく、モノアミン代謝に及ぼす CBZ-E の急性効果と慢性効果の違いをその脳内濃度の点からは説明できないと思われた。

Key words carbamazepin-10, 11-epoxide, monoamine, pharmacokinetics, rat brain

カルバマゼピン (carbamazepine, CBZ) は、全般性強直-間発作や複雑部分発作抑制効果において第一選択薬の一つであり¹⁾、三叉神経痛の治療²⁾や、躁病治療³⁾および躁うつ病相発現の予防⁴⁾などにも使用され、治療適応範囲の広い薬物である。更に近年では、精神分裂病⁵⁾やうつ病⁶⁾に対しても治療効果を有するとされ、現在の神経科精神科領域の薬物療法において重要な薬物である。

カルバマゼピン-10, 11-エポキシド (carbamazepine-10, 11-epoxide, CBZ-E) は、CBZ の主要な活性代謝産物であり、CBZ 服用者において CBZ-E の血中濃度は CBZ の 10~40% である^{8)~10)}。また CBZ の血漿蛋白結合率が 70~80%^{10)~11)}であるのと比較し、CBZ-E は 28.5~55.2%⁹⁾と低く、実際に薬理作用を発現する蛋白非結合型の濃度は、母薬物の CBZ に近似した値となる。CBZ-E の薬理作用についての研究は少ないが、動物実験

では CBZ と比較して遜色のない抗けいれん作用が認められている^{12)~13)}。また、臨床的にもてんかん治療¹⁴⁾および三叉神経痛の治療¹⁵⁾において、単独投与された CBZ-E が CBZ とほぼ同等に有効であったと報告されている。更に、CBZ による躁うつ病治療時に、血中および脳脊髄液中の CBZ-E 濃度と治療効果とが相関する¹⁶⁾との報告もあり、CBZ の気分安定作用にも CBZ-E が大きく寄与していると考えられている。また、CBZ 投与時の神経系への副作用と CBZ-E との関連性も指摘される一方で^{17)~18)}、CBZ-E を単独で使用した臨床例では高濃度時にも副作用はみられなかったとの報告もあり¹⁴⁾、CBZ 治療時の副作用が真に CBZ-E の高い血中濃度によるものかは断定されていない。以上のように、臨床的に CBZ を使用する場合は、その薬理効果に対する CBZ-E の影響は重要である。

CBZ の作用機序については、抗けいれん作用や気分安定作

平成5年11月22日受付、平成5年12月27日受理

Abbreviations: AD, adenosine; CBZ, carbamazepine; CBZ-E, carbamazepine-10, 11-epoxide; DA, dopamine; DMSO, dimethylsulfoxide; DOPAC, 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid; 5-HIAA, 5-hydroxyindole-3-acetic acid; HPD, haloperidol; 5-HT, 5-hydroxytryptamine; HVA, homovanillic acid; MHPG, 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol; NE, norepinephrine; TRP, tryptophan

用などから、ノルエピネフリン (norepinephrine, NE), ドーパミン (dopamine, DA), およびセロトニン (5-hydroxytryptamine, 5-HT) などの神経伝達物質との関連性について研究されているが、未だに統一した結論には至っていない。その要因の一つとして、活性代謝産物である CBZ-E の関与があげられるが、CBZ-E についての薬理学的研究は少ない^{19,20)}。そこで本研究では、CBZ-E 自体の作用機序を検討するため、CBZ-E をラットに急性および慢性に投与した時の体内動態、および中枢のモノアミン動態への影響について実験を行った。

対象および方法

I. 実験動物および飼育条件

実験にはウイスター系雄性ラット (薬物投与開始時、約 250g) を用いた。飼料および飲水は自由摂取とし、午前 9 時より午後 8 時 30 分まで点灯の明暗サイクルで、普通ケージにて飼育した。急性投与群ではカニューラ処置後は 1 ケージ 1 匹とし、他の群では 3~4 匹を 1 ケージに入れた。

II. 試 薬

CBZ-E 原末は吉富製薬 (福岡) より、フェニトイン原末は大日本製薬 (大阪) より提供を受けた。

ホモバニリン酸 (homovanillic acid, HVA), 3, 4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (3, 4-dihydroxyphenylacetic acid, DOPAC), 5-HT, 5-ヒドロキシインドール-3-酢酸 (5-hydroxyindole-3-acetic acid, 5HIAA) は Sigma (セントルイス, 米国), NE, 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルグリコール (3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol, MHPG), DA, L-トリプトファン (L-tryptophan, TRP) は和光純薬工業 (大阪) より購入した。他の試薬は特級ないし高速液体クロマトグラフィー用を使用した。

III. 薬物投与方法と実験群

1. 急性投与群

前処置として、ラットにペントバルビタール (ネプタール注射液[®] 50mg/ml, ダイナボット, 大阪) を 50mg/kg 腹腔内投与して麻酔した後、Upton の方法²¹⁾ に準拠して右頸静脈から心臓にカニューラを挿入し、ヘパリンロック後留置した。カニューラは、静脈内に挿入する部分にはシリコンチューブ (0.51mmI.D., 0.94mmO.D., サイラスティック, ダウコーニング, ミッドランド, 米国) を用い、皮下を通過する部分にはポリエチレンチューブ (0.58mmI.D., 0.965mmO.D., ベクトン・ディキンソン, パーシパニ, 米国) を用いて、接続部分には 2~3mm の長さに切断した 22G 注射針 (テルモ, 東京) を使用した。術後 8 日目に無麻酔下でラットがケージ内を自由に行動できる状態で薬物投与および採血実験を行った。急性投与群では、溶媒ジメチルスルフォキシド (dimethylsulfoxide, DMSO) に溶解した CBZ-E 10mg/kg (10mg/ml) を急速に静脈内投与し、5, 10, 15, 30, 60, 90 分, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 時間後にカニューラからヘパリン処理した注射筒で採血した。1 回の採血量は約 0.4ml で同一個体よりは 4 回までとした。血液を直ちに冷却遠心機 KUBOTA KR-20000T (久保田製作所, 東京) にて遠心分離 (3000rpm, 10min) した後、-20℃で凍結保存した血漿を CBZ-E 血中濃度用検体とした。脳試料の作成にあたっては、各群 6 匹のラットに CBZ-E 10mg/kg 投与後、10, 30, 60 分, 2, 4 時間後にマイクロ波照射装置 NJE2603-10kw 型 (新日本無線, 東京) にて、頭部に 1.10 秒間, 9kw の照射を行い致死させ、直ちに断頭し摘出した脳を縦に 2 分割し、重量を測定し

た。その後 -80℃で凍結保存し、右半脳を脳内 CBZ-E 定量用、左半脳を脳内モノアミン定量用とした。対照群には DMSO 1mg/kg を静脈内投与した。

2. 慢性投与群

CBZ-E 慢性投与群には CBZ-E 20mg/kg を、対照群には DMSO 2ml/kg を、1 日 2 回 (午前 9 時と午後 4 時) 14 日間連続して腹腔内投与した。各群 (CBZ-E 投与群 8 匹, 対照群 6 匹) とも最終投与 18 時間後に断頭・採血処理をした。

3. 急性離脱群

慢性投与群において最終投与した CBZ-E の影響を検討するため、CBZ-E 20mg/kg を午後 4 時に 1 回腹腔内投与し、18 時間後に断頭・採血処理を施行した。急性離脱群 (9 匹) を設けた。DMSO を用いて同様の処置をした群 (8 匹) を対照とした。

IV. 測 定 法

1. 血中および脳内 CBZ-E 濃度の測定

CBZ-E 濃度は、木戸らの方法²²⁾を一部改変した高速液体クロマトグラフィー法にて測定した。

ラット血漿 0.4ml に 0.01N 水酸化ナトリウム 0.1ml, 内部標準フェニトイン 2μg およびジエチルエーテル 3ml を加え、30 分間振盪後、10 分間 3000 回転で冷却遠心し、上層の有機層をロータリーエバポレータ RE-21 (ヤマト科学, 東京) にて揮発させた。残渣に移動相 100μl を加えて再溶解し、その 10~30μl を高速液体クロマトグラフに注入した。脳内 CBZ-E の抽出については、脳試料の 10 倍量のモジュネート 1ml に 10N 水酸化ナトリウム 1ml, 内部標準フェニトイン 10μg およびジエチルエーテル 7ml を加えて後、血漿からの抽出と同様に行った。

高速液体クロマトグラフは、LC-3A 型送液ユニット (島津製作所, 京都) に SIL-6A 型システムコントローラおよびオートインジェクター (島津製作所) を装着し、カラムは Zorbax ODS カラム (4.6mmφ×25cm) (Dupont, 京都) を用いた。検出には紫外分光光度計検出器 SPD-2A (島津製作所) を用い、吸収波長を 210nm とした。クロマトパック C-R3A (島津製作所) にて記録し、ピークの高さを算出した。

移動相は、0.01M リン酸 1 ナトリウム緩衝液 (pH5.0), メタノール, アセトニトリルを 3.0:1.8:1.0 の比率で混合したものを用い、流速は 1.0ml/min で測定を行った。CBZ-E 血漿および脳内濃度は、内部標準物質に対する CBZ-E のピーク高さ比から求めた。

ラット対照血漿および脳における検量線を図 1, 2 に示した。血漿では 0.5~10.0μg/ml の範囲で、相関係数 0.99, $y=0.45x+0.03$ の回帰直線を得た。脳内濃度では 0.1~3.0μg/g 組織の範囲で、相関係数 0.99, 回帰直線は $y=2.24x-0.05$ となり、何れも良好な直線性を示した。

2. 脳内モノアミンおよびその代謝産物の測定

長谷川²³⁾および Kido ら²⁴⁾の方法に従い電気化学検出器付き高速液体クロマトグラフィー法を用いた。

V. 統計処理

得られた成績はすべて平均値±標準偏差で示した。脳内モノアミンおよびその代謝産物含量の比較には、急性投与群では、繰り返しのある二元配置分散分析を行い、有意差を認めた場合 Scheffé の多重比較法を用いた。急性離脱群、慢性投与群においては、CBZ-E 投与群と溶媒投与群との比較に Student の t 検定を用いた。慢性実験において、CBZ-E 投与群、DMSO 投与群および無処置群のラット体重の比較には一元配置分散分析を

行い、有意差を認めた場合 Scheffé の多重比較法を用い、いずれも危険率 5 % 以下を統計学的に有意とした。

成績

1. CBZ-E のラット体内動態

1. 急性投与群

CBZ-E 10mg/kg を静脈内投与した後の各時点における CBZ-E 血漿濃度および脳内濃度の実測値の平均値と標準偏差を図 3, 4 に示した。血漿濃度は、投与後約 10 分までの急速な分布相とその後の緩徐な消失相の二相性を示しながら減衰した。各時点の平均血漿濃度を 2-コンパートメント・モデルにあてはめてマルチプログラムに従って算出した薬物速度論的定数を表 1 に示した。またモデル非依存性のモーメント解析法によって得た血漿濃度曲線下面積は $442 \pm 27 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ 、定常状態分布容積は $4.39 \pm 0.65 \text{L}/\text{kg}$ 、全身クリアランスは $22.6 \pm 1.4 \text{ml}/\text{min}/\text{kg}$ であり、これら定数から消失相における CBZ-E の半減期を求めると 4.13 時間であった。脳内濃度は 10 分後の測定開始時が最高値となり、その後は血漿濃度にほぼ平行して減少した。投与 10 分後から 4 時間後までの間、脳内濃度を血漿濃度で割ったみかけの脳・血漿間分配率は、 4.14 ± 0.45 とほぼ一定値を得た。

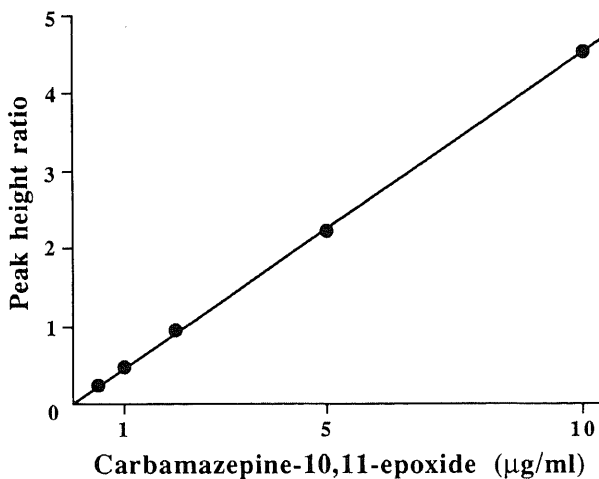


Fig. 1. Calibration curves for carbamazepine-10, 11-epoxide (CBZ-E) in plasma samples by high-performance liquid chromatography (HPLC) method.

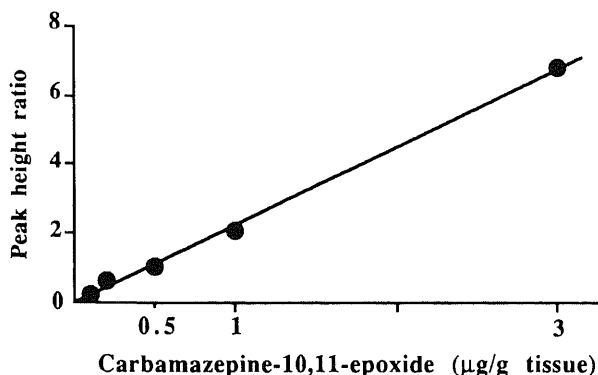


Fig. 2. Calibration curves for CBZ-E in brain samples by HPLC method.

2. 急性離脱群、慢性投与群

急性離脱群では、血漿および脳内において CBZ-E は検出されなかった。慢性投与群では、脳内濃度は $3.78 \pm 0.40 \mu\text{g}/\text{g}$ 組織であったが、血漿内に CBZ-E は検出されなかった。

II. ラット体重の変化

慢性投与実験において、処置前、1 週間後、2 週間後のラッ

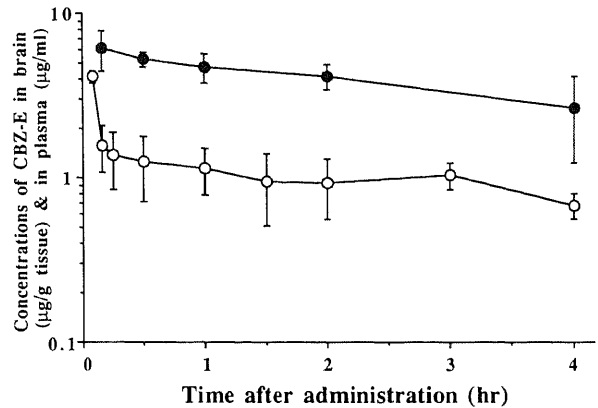


Fig. 3. Time course of CBZ-E concentrations in brain and plasma after intravenous administration of CBZ-E at a dose of 10 mg/kg body weight in rats. ●, brain; ○, plasma. Values represent mean $\pm$ S.D. ($n=5-10$).

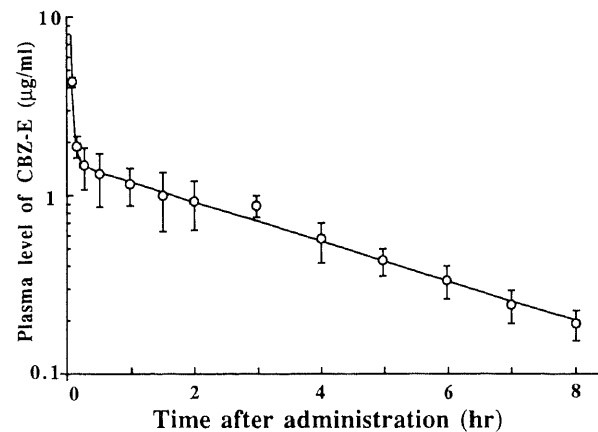


Fig. 4. Simulated and observed values of CBZ-E in plasma after intravenous administration of CBZ-E at a dose of 10 mg/kg body weight in rats. The solid line is the simulated value based on a two-compartment open model and each point represents the mean $\pm$ S.D. of the observed values of rats ($n=5-10$).

Table 1. Pharmacokinetic parameters calculated from a two-compartment open model after intravenous administration of carbamazepine-10, 11-epoxide (CBZ-E) in rats

$$C_p = A \cdot \exp^{-\alpha \cdot t} + B \cdot \exp^{-\beta \cdot t}$$

C_p , plasma concentration of CBZ-E; A, intercept of monoexponential distribution slope α with ordinate ($20.7 \pm 16.6 \mu\text{g}/\text{ml}$); α , hybrid fast disposition rate constant ($0.412 \pm 0.148 \text{min}^{-1}$); B, intercept of backextrapolated elimination slope β with ordinate ($1.53 \pm 0.099 \mu\text{g}/\text{ml}$); β , hybrid fast disposition rate constant ($0.00427 \pm 0.00024 \text{min}^{-1}$); t, time after intravenous administration of CBZ-E.

ト体重の変動を調べた。処置前の体重は、CBZ-E 投与群 (250.6±12.9g), 溶媒として用いた DMSO 投与群 (258.3±8.2g), 無処置群 (251.7±10.4g) の3群間に有意差はなかった。

1週間後, 処置した2群の体重は CBZ-E 投与群 (250.0±14.9g), DMSO 投与群 (242.5±21.4g) 共に投与前と差はなく, 無処置群 (286.7±2.9g) と比べて有意に少なかった ($F=7.49$; $df=2, 14$; $P<0.01$)。2週間後にはさらに無処置群 (320.0±5.0g) との差は大きくなり ($F=11.64$; $df=2, 14$; $P<0.01$), 処置群の体重増加は明らかに抑制されたが, CBZ-E 投与群 (260.0±13.1g) と DMSO 投与群 (260.0±28.6g) とに有意差はなかった。

Ⅲ. ラット脳内モノアミンに及ぼすCBZ-Eの影響

1. 急性投与群

急性投与群の脳内モノアミンおよびそれらの代謝産物含量の変化を表2に示した。対照群と比較して, NE 含量は測定開始の10分後には有意な増加がみられ, その後も高値を示して240分後の測定終了時まで有意差 ($F=26.82$; $df=1, 50$; $P<0.01$) を

認めた。MHPG も対照群に比し増加がみられ, 120, 240分後に有意差 ($F=17.59$; $df=1, 50$; $P<0.01$) を認めた。DA 含量は60分後より240分後まで有意に高値 ($F=21.32$; $df=1, 50$; $P<0.01$) を示した。DOPAC, HVA, 5HT, 5HIAA については, CBZ-E 投与群と対照群との間に有意差を認めなかった。TRP 含量は時間と共に減少したが両群間に有意を認めなかった。NE, DA, 5-HT 系について, MHPG/NE, DOPAC×HVA/DA, 5-HIAA/5-HT 値を代謝回転の指標として CBZ-E 投与群と対照群とを比較したが, 有意な変化はみられなかった。

2. 急性離脱群

急性離脱実験では, 表3に示したように, CBZ-E 投与群は対照群に比し, DA, 5-HT 含量は有意に低値 ($P<0.05$) であり, DOPAC×HVA/DA, 5-HIAA/5-HT 値は大 ($P<0.05$) となった。

3. 慢性投与群

慢性投与群では, 対照群と比較して, NE, DA, DOPAC, HVA および 5-HT 含量は有意に高値 ($P<0.01$) を示した。

Table 2. Acute effects of carbamazepine-10, 11-epoxide (CBZ-E) on the concentrations of catecholamines, indoleamines and their metabolites in the rat brain

Time ^{a)} (min)	Group ^{b)}	Concentration (mean±S.D., ng/g tissue) of							
		NE ^{c)}	MHPG	DA	DOPAC	HVA	TRP	5-HT	5-HIAA
10	C	315±25**	38±10	723±79	98±20	98±20	5355±652	694±43	556±60
	T	365±28**	47±7	771±46	144±58	124±43	5889±554	775±58	578±159
30	C	349±29**	40±8	750±102	107±19	111±21	5057±380	693±38	560±45
	T	385±22**	46±13	780±88	110±26	112±36	5636±1134	793±73	599±117
60	C	342±45*	32±5	670±75**	93±20	82±21	5071±760	656±80	582±102
	T	374±28*	40±14	760±55**	96±20	88±14	4928±553	721±42	546±35
120	C	336±31**	36±9	638±65**	108±26	94±24	4491±310	660±58	543±33
	T	443±96**	82±33**	818±156**	111±38	103±26	3984±327	687±126	501±58
240	C	387±48**	36±7	702±38**	89±10	91±20	3726±545	647±92	546±50
	T	475±65**	68±21**	838±33**	106±15	99±16	3337±468	678±118	508±27

a) Time after either CBZ-E or dimethylsulfoxide (DMSO) administration.

b) C, DMSO (1ml/kg) was administrated intravenously (control); T, CBZ-E (10mg/kg) was administrated intravenously. n=6.

c) NE, norepinephrine; MHPG, 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol; DA, dopamine; DOPAC, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid; HVA, homovanillic acid; TRP, tryptophan; 5-HT, 5-hydroxytryptamine; 5-HIAA, 5-hydroxyindole-3-acetic acid.

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs. control by a two-way repeated-measures ANOVA followed by Scheffé's multiple comparison procedure.

Table 3. Concentrations of catecholamines, indoleamines and their metabolites in the rat brain 18hr after CBZ-E injection

Group ^{a)}	Number of rats used	Concentration (mean±S.D., ng/g tissue) of							
		NE	MHPG	DA	DOPAC	HVA	TRP	5-HT	5-HIAA
C	8	275 ±23	23 ±4	628 ±50	90 ±8	60 ±8	5723 ±591	500 ±47	334 ±34
T	9	265 ±12	27 ±8	555* ±55	94 ±9	69 ±14	5326 ±763	445* ±39	352 ±49

a) Two groups of rats were injected intraperitoneally either CBZ-E (20 mg/kg) (treated, T) or DMSO (2 ml/kg) (control, C) and 18hr after the injection rats were sacrificed by means of microwave irradiation focussed on the brain.

* $P<0.05$ vs. control by Student's t-test.

Table 4. Chronic effect of CBZ-E on the concentrations of catecholamines, indoleamines and their metabolites in the rat brain

Group ^{a)}	Number of rats used	Concentration (mean $\pm$ S.D., ng/g tissue) of							
		NE	MHPG	DA	DOPAC	HVA	TRP	5HT	5HIAA
C	6	307 $\pm$ 24	55 $\pm$ 11	749 $\pm$ 81	86 $\pm$ 13	68 $\pm$ 9	6892 $\pm$ 529	710 $\pm$ 80	694 $\pm$ 104
T	8	449** $\pm$ 55	59 $\pm$ 9	1030** $\pm$ 105	109** $\pm$ 15	86** $\pm$ 6	6899 $\pm$ 387	879** $\pm$ 80	775 $\pm$ 60

a) Two groups of rats were injected intraperitoneally either CBZ-E (20 mg/kg) (treated, T) or DMSO (2 ml/kg) (control, C) twice daily for 14 days and 18 hr after the last injection rats were sacrificed by means of microwave irradiation focussed on the brain.

** $P < 0.01$ vs. control by Student's t-test.

MHPG, TRP, 5-HIAA 含量には有意差はみられなかった (表 4)。また MHPG/NE, DOPAC/HVA/DA, 5-HIAA/5-HT 値には両群間で有意差を認めなかった。

考 察

CBZ と他の抗てんかん薬とを併用すると CBZ 血漿濃度が治療域にあるにもかかわらず副作用が出現しやすいこと、その際 CBZ-E 濃度が高値であること、特に CBZ-E の代謝を阻害するバルプロ酸を併用すると CBZ-E 血漿濃度が高値となり副作用も増強することなどから、CBZ 治療時の副作用に高濃度の CBZ-E が関与するとされている⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾。一方、Post ら⁽¹⁹⁾は、CBZ 治療中の感情障害患者において、臨床効果が脳脊髄液中の CBZ-E 濃度と相関し、血漿濃度とも相関する傾向があることを示し、その際の脳脊髄液濃度の平均値は $0.91 \mu\text{g/ml}$ 、血漿濃度の平均値は $1.44 \mu\text{g/ml}$ と報告している。また電気ショックによるけいれんに対する CBZ と CBZ-E の抑制効果を比較したラットの実験で Faigle ら⁽¹³⁾は、CBZ と CBZ-E は共に抗けいれん効果を有していること、CBZ-E 血中濃度と抗けいれん効果は相関関係にあること、完全にけいれんを抑制するためには CBZ-E 血中濃度を $3 \mu\text{g/ml}$ 以上必要とすることを示している。以上から、CBZ の臨床薬理効果に対する CBZ-E の影響は重要であると考えられる。さらに CBZ-E の作用を検討する上で、その生体内利用率、血漿および脳内濃度との関連性の検討、つまり薬物速度論的な観点から考察することが必要である。

今回、ラットを用いて CBZ-E の脳内モノアミン代謝への影響を調べたが、CBZ-E 体内動態の関与を検討するために、血漿および脳内濃度を測定し、薬物速度論的な定数を得た。薬物の体内動態には生体の生理状態が影響すること、すなわち薬物の代謝活性や糞尿の排泄などに変化をきたすことから、今回は無麻酔下で制縛せずに自由に行動できる状態で実験を行った。急性投与群の CBZ-E 血漿濃度については、2-コンパートメントモデルによるコンピューターシミュレーションが可能であり、CBZ-E 血漿濃度は $4.14 \mu\text{g/ml}$ から $0.18 \mu\text{g/ml}$ までの範囲であったが、これは臨床で CBZ を常用量使用した時に得られる CBZ-E 血漿濃度とほぼ一致していた。また脳内濃度の極大値が投与後10分以内に得られ、その後の脳内濃度・血漿濃度比はほぼ一定であった。このことは、静脈内投与された CBZ-E が速やかに脳に移行し平衡状態に至ることを示している。したがって、静脈内投与4時間後までは、血漿濃度は脳内濃度を知るための良好な指標となると考えられた。CBZ-E を単独で投

与して体内動態を調べた報告が少ない中で、Sprague-Dawley ラットに CBZ-E を 4mg 静注した実験を行った Chang らの報告⁽²⁰⁾では、血漿半減期が2.64時間と今回の値より低値であるが、これには制縛の有無など実験中のラットの生理状態の違い、ラットの種差や薬物の投与量の違いが関与しているのかもしれない。ヒトに経口投与した報告⁽¹⁸⁾と比較すると、今回の実験で得られた全身クリアランスはヒトの約10倍となったが、血漿中の CBZ-E の半減期は4.13時間となり、CBZ-E 経口投与時の血漿濃度半減期6.1時間とは類似した値となった。

臨床的に CBZ で治療され、その経過中に脳外科手術を施行された5例の患者を対照にした Friis らの報告⁽²¹⁾では、摘出された脳実質内の CBZ-E 濃度とその血漿濃度とは直線的に相関し、その比は平均1.2で、平均脳内濃度は $3.02 \mu\text{g/g}$ であった。脳内・血漿濃度比について急性投与ラットでは4.14とヒトより高値であったが、CBZ-E 脳内濃度については、今回の慢性投与実験で得られた脳内濃度 $3.78 \mu\text{g/g}$ 組織はヒトでの濃度に匹敵する値と言える。一方、慢性投与群では、血漿内に CBZ-E は検出されなかったが、脳内に蓄積していることが判明した。本実験では、急性投与群の30分～4時間値と慢性投与群とは、CBZ-E の脳内濃度に有意差は認められず、本実験での CBZ-E 脳内濃度の変動幅は CBZ 治療を受けている臨床例のそれとほぼ相同と考えられた。

さて治療適応範囲の広い CBZ の作用機序について、抗うつ薬のイミプラミンと類似の三環系構造を有していることから、脳内モノアミン神経系に及ぼす CBZ の作用に関する研究が近年なされているが、統一した結論は得られていない。CBZ-E は CBZ の主要な活性代謝産物であり、CBZ の臨床効果に影響を及ぼすことで重要視されているが、CBZ-E の中枢作用機序に関する検討は少なく、ことにモノアミン神経系に対する作用について薬理学的な追及はほとんど行われていない。そこで本研究では、CBZ-E のモノアミン神経系に及ぼす影響を探ることを目的に、急性および慢性投与実験を行い、その薬理学的な効果についてモノアミンならびにその代謝産物の脳内含量の点から検討した。

今回の実験で対照群と比較して CBZ-E 投与群のラット脳内モノアミン含量に有意な変動がみられたことから、CBZ のみならず CBZ-E 自身にも脳内モノアミン神経系に対する作用が確認され、しかも急性および慢性投与でその作用が異なることが明らかとなった。すなわち NE, DA, 5-HT の各神経系に対する CBZ-E の作用は一律ではなく、急性投与では主に NE, DA

神経系に、慢性投与では 5-HT 神経系にも影響を及ぼすことが判明した。そこで、各神経系に対する CBZ-E の作用について、主に CBZ-E の母薬物である CBZ と比較しながら考察をすすめていくことにする。

まず急性投与実験についてみると、NE 神経系に対して CBZ-E は投与後 10 分の測定開始から最終測定までの 4 時間に渡って NE 含量を増加させ、MHPG 含量も当初から増加傾向を示し、2 時間後から有意に増加した。この成績は、急性投与された CBZ-E が脳内の NE 神経系に投与早期から影響を及ぼすことを示しており、NE 合成やシナプス小胞からの遊離を増加して代謝を亢進させ、NE 神経活動を賦活する可能性が示唆される。さらに、脳内に CBZ-E が検出できなかった急性離脱群では NE 代謝に変化はみられず、この賦活作用は脳内に存在する CBZ-E に依存するのではないかと考えられる。

CBZ について、その NE 神経系への作用に関する研究は多くなされているが、それらの結果は複雑で相反する報告もあり、いまだ一定の見解を得るには到っていない。薬理学的研究では、まず Purdy ら²⁸⁾は、ウサギの脳内シナプトゾームへの作用において、三環系抗うつ薬のイミプラミンよりは弱い、CBZ が NE の再取込みを阻害することを報告した。ラット脳内アミンへの影響を CBZ の血漿および脳内濃度と平行して経時的に調べた Morselli ら²⁷⁾の研究で、50mg/kg を腹腔内投与された CBZ の脳内濃度の最高値は 1 時間以内に得られ、2 時間後に脳内 MHPG-SO₄ 含量が増加したことから、CBZ は NE 代謝回転を亢進させるとしている。また CBZ 20mg/kg を腹腔内投与 2 時間後にラット脳脊髄液中の NE 含量に増加傾向がみられたという報告もあり²⁹⁾、これらは CBZ が NE 神経系促進作用を有することを示す成績であると考えられている。

一方、Waldmeier ら²⁹⁾は、CBZ の NE 代謝に及ぼす影響についてラットを用いて詳細な検討を行っている。それによると、CBZ の 30mg/kg 腹腔内投与ではみられなかったが、100mg/kg を投与すると 2～4 時間後に脳内 MHPG-SO₄ 含量が増加し、同時に CBZ が脳からの MHPG-SO₄ 排出を阻害しないことを示し、脳内 NE 含量も増加した。さらに、カテコールアミン合成阻害剤を投与すると NE 含量は減少するが、CBZ はその反応を遅延させるという拮抗的な作用がみられた。これから、CBZ は神経終末内小胞への NE 貯蔵および遊離を阻害し、NE 代謝回転を抑制させると考察している。

このように CBZ の NE 神経系への作用について、これまでの生化学的研究の成績からは結論は得られておらず論議的となっているが、いずれの研究でも高用量の CBZ を必要としている点、また投与後 NE 代謝に変動がみられるまである程度の時間を要する点などから、投与量や投与方法および薬物代謝などとの関係、すなわち薬物速度論的観点からの検討が必要であると考えられる。50mg/kg の CBZ をラットに腹腔内投与した実験で、CBZ の脳内最高濃度は 30～60 分後に約 30 μ g/g と極めて高濃度となり³⁰⁾、35mg/kg 腹腔内投与した実験では、脳脊髄液中での CBZ の最高濃度は 0.7 時間後、CBZ-E は 2.3 時間後に得られ、また 2 時間後の両薬物の脳内濃度は各々 17.9 (4.5)、20.7 (5.2) μ mol/kg (μ g/g) とほぼ等量になることが観察されている³¹⁾。このように腹腔内投与された CBZ の脳への移行は速やかであり、50mg/kg 以上を投与された場合には脳内 CBZ は 1 時間以内に極めて高濃度になると推測できる一方、これまでの多くの報告^{27)～29)}では、NE 代謝の変化はそれより遅れ 2 時間後

になって出現しており、その時点では脳内に CBZ-E も CBZ とほぼ同濃度存在すると考えられる。以上から、CBZ の最高濃度時点と NE 代謝の変化時点との時間的ずれを再検討すると、CBZ 投与後にみられる NE 代謝の変化が高濃度存在する CBZ 自身の作用かどうか疑問であるが、過去の研究では CBZ-E の影響についてはほとんど触れられていない。今回の成績により、臨床的濃度の CBZ-E 自身が投与後極めて早期から NE 代謝を亢進させることが明らかとなったことから、これまで報告されている CBZ の NE 代謝への作用には、CBZ-E が多大に関与していると考えられる。

また電気生理学的研究では、ラットを用いた実験で 6-ヒドロキシドーパミンによって脳内カテコールアミンが減少すると電気けいれん発作の閾値は低下し、同時に CBZ の抗けいれん効果は抑制されること³²⁾、さらに NE 神経系を保護するとその閾値の低下および CBZ の抗けいれん効果の抑制を防げること³³⁾が知られている。また電気けいれん発作において、NE 遊離を阻害する α 2 自己受容体の作動薬であるクロニジン (clonidine) は CBZ の抗けいれん効果を阻害し、 α 2 受容体拮抗薬のヨヒンビン (yohimbine) は増強することが報告されている³⁴⁾。一方、扁桃核キンドリングの実験では、CBZ の抗けいれん効果に対して、クロニジンは増強、ヨヒンビンは阻害という反対の現象が観察されている³⁵⁾。これらから、ラットにおけるけいれん調節機序、特に CBZ の抗けいれん作用に NE 神経系が複雑に関与していると考えられている。今回単独の CBZ-E に NE 神経系増強作用がみられたことは、この現象が CBZ-E の抗けいれん効果と関連する可能性を示しており、CBZ-E の存在を考慮して上述したような NE 神経系に対する CBZ の錯綜した効果を再検討すべきであると考えられる。

DA 神経系に対して、CBZ-E は静脈内投与 60 分後から DA 含量を増加させたが、代謝産物の DOPAC、HVA には影響を与えなかった。CBZ について Kaneko ら³⁶⁾は、50mg/kg 腹腔内投与後 30 分から 120 分にかけてマウス脳での DA 含量の増加を報告している。20mg/kg の CBZ が 2 時間後にラット脳脊髄液中の DA 含量を増加したことから、Kowalik ら²⁸⁾は CBZ は DA の取込み、放出または代謝に影響を与えるのではないかと推論している。急性投与された CBZ が DA 作動性行動を賦活することから、Barros ら³⁷⁾は、ラット線条体スライスを用いた実験を行い、CBZ は DA 再取込みにはほとんど影響せず、主に DA 遊離を増強することを確かめた。さらに、近年開発されたマイクロダイアリス法により、脳内の特定部位における細胞外液中の DA およびその代謝産物濃度を、脳内灌流液を用いて測定した成績が報告されている^{38,39)}。CBZ を 25mg/kg 腹腔内投与したラットで、20 分後から線条体灌流液中の DA、DOPAC、HVA の増加がみられ³⁸⁾、また他の報告では CBZ を 12.5mg/kg、25mg/kg 腹腔内投与時には同部位の DA および代謝産物は増加したが、50mg/kg を投与したラットでは逆にそれらは減少したという興味ある成績が得られている³⁹⁾。以上は、CBZ の DA 神経系賦活作用を支持する報告と考えられる。一方、Waldmeier ら²⁹⁾はラットに CBZ を 50mg/kg 腹腔内投与した実験で、線条体でのカテコールアミン合成阻害薬による DA 減少を CBZ が遅延させると報告し、さらに同一の実験で、脳からの排出を阻害するプロベネシド (probenecid) を使用しても線条体内 HVA および DOPAC 含量に変化が認められなかったことなどから、CBZ は DA 遊離を抑制し、DA 合成を抑制すること

で DA 代謝回転を減弱させると述べている。この成績は、CBZ 投与量と DA 代謝との関連において Kinoshita ら³⁹⁾の報告に合致し、50mg/kg と高用量の CBZ によってもたらされた DA 代謝抑制ではないかと推測される。これから、急性投与された CBZ は線条体における DA 遊離を増強して代謝回転を亢進させるが、その作用は投与量に影響され、高用量では消失または反対に代謝を減弱させる可能性が示唆され、その際には CBZ-E も関与しているのではないかと考えられる。しかも、CBZ-E が代謝産物には影響せず DA 含量のみ増加させたことは、高用量投与時の CBZ と同様に DA 利用を低下させていることを示している可能性がある。

また CBZ は DA 受容体結合能を持たないことが知られている⁴⁰⁾が、CBZ-E に関しての報告は著者の知る限りなく、急性投与された CBZ-E がいかなる機序によって DA 代謝に影響を与えるのか不明である。近年、中脳辺縁系の DA 神経細胞が $\alpha 2$ 受容体を介して NE 神経系の支配を受けていること^{41,42)}、NE 神経系の活動性亢進と共に青斑核の DA、DOPAC 含量が増加すること⁴³⁾などから、DA 神経系と NE 神経系との相互作用が注目されている。本研究において、CBZ-E 投与後早期から出現した NE 神経系の変化に比べ、DA 神経系の変化が遅延したことは、この相互作用と関係する現象である可能性がある。このように急性投与された CBZ は DA 代謝に影響すると思われ、今回の成績から CBZ-E もその作用に関与している可能性が示唆された。

5-HT 神経系に関して、急性投与された CBZ-E は 5-HT 含量を増加する傾向を示したが、対照群と比べて有意とはならず、TRP および 5-HIAA 含量にも影響を与えなかったことから、CBZ-E の 5-HT 神経系への作用は、NE および DA 神経系への作用と比較し軽微であると考えられる。この成績は、CBZ が 5-HT 受容体⁴⁴⁾および再取込み部位⁴⁵⁾に結合能を示さず、また 20mg/kg の CBZ によってラット脳脊髄液中の 5-HT 代謝産物に変化がみられなかったとの報告³¹⁾と矛盾しない。また、ラットを用いた実験で 5-HT 脳内含量の上昇と電気けいれん閾値の上昇とは相関すると報告されている⁴⁶⁾が、5-HT 神経系の中核である縫線核の破壊は CBZ の抗けいれん効果に影響しない⁴⁶⁾。これから、CBZ の抗けいれん作用と 5-HT 神経系との関連性は乏しいと考えられ、今回急性投与された CBZ-E によって 5-HT 代謝に有意な変化がみられなかったことから、CBZ-E の抗けいれん効果も CBZ と同様に 5-HT 神経系と関係しないのではないかと推察された。

さて、Pratt ら⁴⁷⁾はマウスに CBZ を 50mg/kg および 100mg/kg 腹腔内投与し、1 時間後の脳内 5-HT および 5-HIAA 含量は増加するが、5-HT 合成は不変であったこと、5-HT 合成阻害薬の存在下で 5-HT 減少を抑制したことなどから、CBZ には 5-HT 利用を低下させる作用があると推測した。一方、Elphick ら⁴⁸⁾は、CBZ の 5-HT 神経系機能に及ぼす影響について、マウスやラットを用いて生化学的および行動薬理学的な実験を行っている。それによると、CBZ を 50mg/kg 急性投与した後、ラット海馬において 5-HT 前駆物質である 5-ヒドロキシトリプトファン合成量が減少したこと、この TRP の水酸化が 5-HT 合成の律速段階とされていること、および試験管内の実験では 5-HT 遊離が不変であったことから、急性投与された CBZ には 5-HT の遊離には影響を及ぼさないが 5-HT 合成を阻害する作用があるとし、前シナプス機能を減弱させるの

ではないかと推察している。また同じく CBZ の急性投与によってマウスの 5-HT 神経刺激に関連する行動が抑制されたことが CBZ の鎮静効果と関係するのではないかと推測している。いずれの実験でも投与された CBZ は高用量であり、薬物の脳内濃度は考慮されていないが、前述のように CBZ-E も同時に脳内に存在すると推測される。今回の CBZ-E 単独投与の結果から、CBZ について報告されている 5-HT 神経系への急性効果に対しては CBZ-E の関与は少なく、高用量の CBZ 自身による作用であると思われ、臨床的に高濃度時にみられる中毒作用と関連するのかもしれない。

さて、臨床的には抗けいれん効果や抗疼痛効果に比較し、CBZ の抗躁効果や抗うつ効果の発現はより遅いことが知られており、この効果発現時期の違いから CBZ の作用期間による異なる薬理作用機序の存在が推測されている³⁹⁾。CBZ による被治療者の脳内には CBZ-E も少なからず存在している²⁹⁾ことから、長期投与された CBZ の総合的な臨床効果にとって CBZ-E は重要な役割を担っていると思われる。そこで、本研究では、脳内モノアミン神経系に及ぼす効果について、CBZ-E を単独で慢性投与した実験も施行しその結果について検討した。

CBZ-E の慢性投与で NE 含量が増加し、MHPG 含量には影響を与えなかったこと、急性離脱実験では NE、MHPG に変化がみられなかったことから、CBZ-E は NE 神経系に対して慢性投与によっても薬理学的作用を有することが示された。しかも、急性投与群と異なり、シナプス間隙の NE を反映する MHPG は変化せず、NE 含量のみ増加したことから、慢性投与された CBZ-E は NE 遊離を抑制し、代謝回転を減弱する可能性が示唆される。CBZ-E の脳内濃度は投与直後の 10 分値を除いた急性投与群と慢性投与群とで両群間に差はなく、CBZ-E の脳内濃度からは、NE 代謝に対する CBZ-E の急性効果と慢性効果の違いを説明できないと考えられる。

CBZ については、NE 神経系に関して慢性投与実験の報告は少ないが、Morselli ら²⁹⁾は 50mg/kg を 12 時間毎に 6 日間腹腔内投与したラットで、有意ではないが脳内 MHPG-SO4 含量の上昇がみられたと報告している。しかし慢性投与実験としては問題点があり、CBZ の投与期間は 6 日間と比較的短期間の実験である点、投与量も多く中毒量である可能性、さらに最終投与 2 時間後の成績であるため急性投与の影響なども考慮しなければならない。また抗けいれん効果のヒトにおける治療域とされている血中濃度を得ることのできる相当量の CBZ を 12 日間経口投与されたラットの実験では、多くの抗うつ薬で認められる β 受容体数の減少がみられないと報告されており⁴⁹⁾、NE 神経系に対しての作用はそれら抗うつ薬より弱い、抗うつ薬とは異なる作用機序の存在が疑われる。今回 NE 代謝への影響が認められたことから今後 CBZ-E 自身についても受容体への影響などの検討が必要と思われる。また慢性投与群では、無処置群に比べ CBZ-E 投与群と DMSO 投与群はともに体重増加が著しく抑制され、両処置群間に差はみられなかった。この体重抑制は溶媒として用いた DMSO の影響である可能性があり、その機序は不明だが処置群のラットは相当のストレスを 2 週間受けていたと推測できる。ストレス状況下におけるラット脳内 NE 神経系活動について、神経伝達物質の変化を調べた実験で、当初亢進していた NE 代謝回転がストレスに適応する過程で減弱することが報告されている⁵⁰⁾。ストレスの内容は同一ではないが CBZ-E の NE 代謝への作用が急性で亢進、慢性的で減弱と

異なると思われることはこのことと関係するのかもしれない。さらに、慢性的にストレスを負荷されると NE 合成が促進され脳内 NE 含量が増加してくることが動物実験で認められていること⁵¹⁾、今回 CBZ-E 慢性投与により脳内 NE 含量が増加したことから、CBZ-E は慢性ストレスに対する適応過程を補助するのではないとも推測される。一方、感情障害患者の NE 神経系に対する CBZ の影響を調べた研究⁵²⁾で、CBZ の慢性投与では、脳脊髄液中および血漿中の NE、MHPG には変化がみられなかったが、投与前の NE 基礎値が大である 4 人の患者では CBZ 投与後に NE が減少したとの報告もある。以上から、CBZ の臨床作用に NE 神経系は何らかの形で関与していると思われ、今回急性および慢性に投与され臨床的な脳内濃度を得た CBZ-E によって、NE 代謝に変動が観察されたことから、CBZ の NE 神経系を介した薬理効果を検討する際には、CBZ-E の影響を慎重に考慮する必要があると考えられる。

CBZ-E 慢性投与群では対照群に比べ、DA、DOPAC、HVA のいずれもが増加しており、慢性に投与された CBZ-E は DA 代謝を亢進し DA 神経系を賦活するのではないかと推測される。一方では急性離脱群において DA の減少と代謝回転の亢進がみられたことから、慢性投与群の DA 代謝の亢進は、CBZ-E が DA 合成を増加した結果とも考えられる。CBZ の DA 神経系への作用について、Elphick ら⁵³⁾はラットを用いた行動薬理学的実験を行い、14日間経口投与された CBZ は、前シナプスにある DA 自己受容体の感受性を低下させ、そのために DA 遊離が増加すると同時に、後シナプスの DA 受容体には影響せず、一方では神経遮断薬とは対照的に DA 合成を減少させる、との成績を報告している。また CBZ の神経内分泌に及ぼす影響を健康成人について調べた研究で⁵⁴⁾、10日間 CBZ を投与された群では、DA 作動薬のアポモルフィンに対する成長ホルモンの反応の増強を認める結果となったが、それは CBZ が視床下部における DA 代謝回転を減弱したために、後シナプス性 DA 受容体の感受性が亢進したことによると説明されている。さらに CBZ 治療を受けた感情障害患者において排泄阻害剤を使用した場合、脳脊髄液中の HVA 含量が減少したことから、CBZ は DA 代謝回転を減弱させると Post ら⁵⁵⁾は報告し、この点において Elphick ら⁵³⁾の動物実験と合致し、CBZ 投与時に錐体外路系の副作用を認めないことと関連するのではないかと述べている。以上は、慢性投与された CBZ が DA 代謝を抑制すること、それが DA 神経系に及ぼす作用において神経遮断薬と CBZ が異なることを説明する機序であるとしている。しかし、DA 神経遮断作用を有するハロペリドール (haloperidol, HPD) と DA 代謝との関係については、急性投与では代謝回転を亢進させるが、慢性投与すると DA 遊離は減少し、代謝回転は減弱することが知られている^{56,57)}。また Barros ら⁵⁸⁾は HPD の慢性投与によってアポモルフィンに対する DA 受容体の過感受性が形成されるが、その発展を CBZ が妨害することが報告されている。したがって、慢性投与された場合の CBZ と HPD の作用の違いを単に DA 代謝におよぼす影響、ことに DA 代謝の減弱という点では説明できないと思われる。さらに、HPD 慢性投与ラットにおいて薬物誘発性のけいれん閾値が低下したことから、DA 代謝回転の減弱による後シナプス DA 受容体の過感受性がけいれん準備性の形成に関与していると推測されている⁵⁹⁾。これらのことから、CBZ-E 慢性投与により HPD とは逆に DA 代謝回転の亢進が示された今回の成績は、CBZ と

HPD との臨床的作用の相違および精神分裂病治療において HPD と CBZ を併用すると錐体外路性副作用が少ないこと⁶⁰⁾と関係するのではないかと、さらに CBZ-E 自身の抗けいれん作用を一部説明できるのではないかと考えられた。また、電気ショックの反復処置がラット線条体において DA 代謝にどのような影響を及ぼすか、マイクロダイアリス法を用いた研究で、灌流液中の DA、DOPAC、HVA の増加が認められたことから、Zis ら⁶¹⁾はこれは DA 合成および、または DA 代謝が亢進していることを示していると結論付けた。この成績から、測定部位および対象の違いはあるものの DA 代謝の亢進は、臨床的に電気ショック治療と CBZ に共通してみられる抗精神病作用と関連するのではないかと推測され、CBZ-E もその一翼を担っているかもしれない。

以上のように、慢性投与された CBZ は DA 神経系に対して何らかの影響を及ぼしていることは確かであるが、その作用は複雑であり、CBZ のみならず CBZ-E の作用も反映されていると考えられる。さらに DA およびその代謝産物の変動でみると、CBZ-E の DA 神経系に対する作用は急性投与と慢性投与とで作用が必ずしも同一ではないことが本研究の成績から窺われる。

慢性投与群では脳内 5-HT 含量の増加が認められたが代謝産物の 5-HIAA 含量には影響を与えない結果となり、これは 5-HT 合成の増加、および、または 5-HT 利用の低下を表しているのではないかと、少なくとも代謝は亢進させないのではないかと考えられ、慢性に投与された場合、CBZ-E は 5-HT 神経系に対しても急性投与時にはみられなかった影響を及ぼすことが示された。また急性離脱群では 5-HT 含量が減少したことから、CBZ-E は 5-HT 神経系に対して複雑に作用しているものと考えられ、これが CBZ の 5-HT 神経系への作用について統一した結論が得られていない要因の一つと推測される。

慢性に投与された CBZ の 5-HT 神経系に及ぼす効果について、前述の Elphick らの報告⁶²⁾によると、急性投与群と逆に慢性投与群では前シナプスの 5-HT 機能を増強する作用が見いだされている。すなわち、CBZ 慢性投与群のマウスでは 5-HT 前駆物質によって 5-HT₂ 受容体関連性の行動が活性化され、またラット海馬においてカリウム刺激性の 5-HT 遊離が増強されたことを報告し、同時に CBZ による 5-HT 神経後シナプスへの影響はみられなかったと述べている。CBZ-E が脳内 5-HT 含量を増加したことは、CBZ 投与時にみられた 5-HT 前シナプスの増強作用と関係するかもしれない。また黒質線条体において DA 受容体遮断薬による DA 代謝亢進作用を 5-HT 拮抗薬が減弱させるとの報告⁶³⁾から、5-HT 神経系と DA 神経系の拮抗的な相互作用が考えられており、今回みられた 5-HT 含量の増加が 5-HT 神経系の抑制を表しているならば、同時に観察された DA 代謝の亢進と関連した現象の可能性もある。ラット大脳皮質 5-HT 神経終末に存在する NE α_2 -ヘテロ受容体の 5-HT 遊離に対する調節作用について、抗うつ薬の慢性投与の影響を検討した Ellison ら⁶⁴⁾の研究では、抗うつ薬によって内因性 NE が増加することで、 α_2 作動薬の作用、すなわち前シナプスからの 5-HT 遊離抑制作用が減弱すると結論付けている。このように慢性投与でみられた 5-HT 代謝の変動は他の神経系との相互作用によってもたらされたものであるかもしれない。

以上より、本実験のように CBZ の作用機序を探索する目的で、モノアミン神経系に及ぼす影響について、ラットを用いて

研究する場合、今回 CBZ-E 自体にラット脳内モノアミン代謝への作用が認められたこと、およびヒトと比べラットでは脳内の CBZ-E/CBZ 濃度比が大であることから、CBZ-E の影響をより重視しなければならないことが本研究で示された。更に急性投与実験でみられたように薬物投与後の測定時間の違いによって、変動するモノアミン神経系が異なることから、薬物速度論的観点からの検討が不可欠であると考えられた。薬物作用部位である脳内の薬物濃度の影響を考慮するべく、本実験においては脳内 CBZ-E 濃度も測定したが、CBZ-E 濃度とアミン代謝との関連性は認められなかった。また臨床的観点からは、CBZ 治療中の感情障害患者において、その治療効果と脳脊髄液中の CBZ-E 濃度とに相関関係が認められた事象¹⁹⁾について、CBZ-E 自身がモノアミン代謝を変化させることによって臨床作用を発揮しているのではないかという可能性が本実験によって示唆された。

さて CBZ-E がラット脳内モノアミン含量を変化させることは示されたが、モノアミンの代謝において、合成、貯蔵、遊離、再取り込み、分解、排出のどの過程に CBZ-E が作用を及ぼすのかについては、薬物投与後に脳内モノアミンおよびその代謝産物含量を測定するという生化学的方法のみでは十分に解明できず、今後のより系統的かつ包括的な研究を必要とする。さらに脳内アミン含量の変化が CBZ-E の一次的な作用によるものか、その場合まずどの神経系に作用を及ぼすのか、または他の神経伝達系、細胞間イオン輸送系や後シナプスの細胞内伝達系を介しての作用なのかについても解明されることが切望される。近年、神経伝達系の相互作用については注目を浴びており、神経解剖学的研究^{92,93)}、5-HT 神経細胞体が局在している背側縫線核から、DA 神経線維が前皮質などに投射していることを免疫組織学的に証明した研究⁶⁴⁾、NE 神経系の β 受容体数の減少に及ぼす 5-HT 神経系の影響^{65,66)}、神経内分泌学的研究⁵⁴⁾、中脳 DA 神経系細胞への 5-HT 受容体拮抗薬の作用⁶⁷⁾や背側縫線核の電気刺激に対する黒質線条体系 DA 神経細胞の反応をみた電気生理学的研究⁶⁸⁾、脳内モノアミン代謝に関する研究^{61,69)}などが報告されている。これらから何らかの作用が単一の神経系にのみ留まるとは考えがたく、今回 CBZ-E に認められた複数のモノアミン代謝への影響についても、モノアミン神経間の相互作用による結果であろうことが推測される。また他の神経伝達系の関与では、CBZ について、近年、神経伝達を抑制的に調節するとされるアデノシン (adenosine, AD) との関連が注目されている⁷⁰⁾。AD は神経伝達物質の合成や放出に関与し、鎮静、催眠、抗けいれん効果を有し、その受容体には cAMP を減少させる A1 受容体と、増加させる A2 受容体が確認されている^{71,72)}。慢性投与された CBZ は、A1 受容体数を増加し、A2 受容体数を減少させると報告され、AD 受容体に対して作動薬または拮抗薬として一次的に作用していると考えられている⁷⁰⁾。電気生理学的に AD の作用に対する CBZ の影響を調べた研究において、CBZ の用量の多寡によって作用が逆転するという現象を Phillis⁷³⁾ は報告している。それによると、CBZ 20mg/kg をラット腹腔内に投与すると AD の神経細胞の発火抑制作用は増強されるが、60mg/kg の高用量を投与すると反対に AD の作用は抑制された。これは、CBZ を低用量 (12.5, 25mg/kg) 急性投与時に DA 代謝は亢進し³⁹⁾、高用量 (50mg/kg) では減弱⁴⁰⁾したと関連するのかもしれない。同様に、今回みられた CBZ-E の DA 代謝への作用は、AD を介する薬

理学的効果ではないかとも考えられ、今後この方面からの研究が重要であると考えられる。

結 論

治療適応範囲の広い CBZ の活性代謝産物である CBZ-E を急性および慢性した時の、CBZ-E の体内動態および中枢モノアミン神経伝達物質の代謝への影響についてラットを用いて検討し以下の結果を得た。

1. 急性投与実験において CBZ-E 10mg/kg を静脈内投与した時の血漿内濃度は、投与後10分までの急速な分布相とその後の緩徐な消失相の二相性を示しながら減衰し、2-コンパートメントモデルで近似された。薬物速度論的定数としては、血漿内濃度曲線下面積は $442 \pm 27 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ 、分布容積は $4.39 \pm 0.65 \text{ L/kg}$ 、全身クリアランスは $22.6 \pm 1.4 \text{ ml}/\text{min}/\text{kg}$ となり、消失相の半減期は4.13時間であった。また、CBZ-E 脳内濃度は10分後に最高値となり、その後は血漿濃度にほぼ平行して減少し、みかけの脳・血漿間分配率は 4.14 ± 0.45 であった。

2. 慢性投与実験では CBZ-E 20mg/kg を1日2回、14日間腹腔内投与し、最終投与18時間後の CBZ-E 脳内濃度は、 $3.78 \pm 0.40 \mu\text{g}/\text{g tissue}$ となり急性実験の脳内濃度と差はなかったが、血漿内には検出されなかった。急性離脱実験では、CBZ-E 20mg/kg を1回腹腔内投与し、18時間後に脳内および血漿内の CBZ-E 濃度を測定したが検出されなかった。

3. CBZ-E 急性投与によって NE は10分後から有意に増加し、MHPG も増加傾向を示し120分後から有意となり、DA は60分後から、それぞれ240分の測定終了時まで対照群と比較して増加がみられた。TRP, 5-HT, 5-HIAA, DOPAC, HVA は有意な変動は認められなかった。MHPG/NE, DOPAC×HVA/DA, 5HIAA/5-HT 値にも有意差はなかった。

4. CBZ-E 慢性投与によって DA, DOPAC, HVA, NE, 5-HT は有意に増加し、MHPG, TRP, 5-HIAA, MHPG/NE, DOPAC×HVA/DA, 5-HIAA/5-HT 値には対照群と差を認めなかった。急性離脱群では DA, 5-HT の減少および DOPAC×HVA/DA, 5-HIAA/5-HT 値の増加がみられた。

以上の結果より、急性静脈内投与された CBZ-E は速やかに脳内に移行し、早期から NE 代謝を亢進させると考えられ、また慢性投与では DA 代謝を亢進させ、5-HT 神経系にもその作用が及ぶことが示された。これらの成績はモノアミン神経系に対する CBZ の知見とは一部異なることから、CBZ-E は CBZ のモノアミン神経系を介した臨床作用に複雑な影響を与えることが示唆された。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜った金沢大学医学部神経精神医学教室の恩師山口成良教授に謹んで感謝の意を表します。また直接御助言、御指導を頂いた木戸日出喜博士に深く感謝致します。本研究に御協力頂いた教室の長谷川充博士、住吉太幹博士、浦崎晃司学士、ならびに教員各位、さらに薬物速度論的解析について御教示頂いた金沢大学医学部附属病院薬剤部の横川弘一博士および統計処理に関して御指導頂いた本学衛生学教室の橋本和夫教授に深謝致します。

本論文の要旨は第20回 (1990.10.18 甲府) および第21回神経精神薬理学会年会 (1991.10.31 前橋) において発表した。

文 献

- 1) Mattson, R. H., Cramer, J. A., Collins, J. F.,

- Smith, D. B., Delgado-Escueta, A. V., Browne, T. R., Williamson, P. D., Treiman, D. M., McNamara, J. O., McCutchen, C. B., Homan, R. W., Crill, W. E., Lubozynski, M. F., Rosenthal, N. P. & Mayersdorf, A.: Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N. Engl. J. Med.*, 313, 145-151 (1985).
- 2) Blom, S.: Tic douloureux treated with new anticonvulsant. Experiences with G 32883. *Arch. Neurology*, 9, 285-290 (1963).
- 3) 竹崎治彦, 花岡正憲: 躁うつ病および症候性躁一, うつ状態に対する Carbamazepine (Tegretol) の効果. *精神医学*, 13, 173-183 (1971).
- 4) Post, R. M., Uhde, T. W., Ballenger, J. C. & Squillace, K. M.: Prophylactic efficacy of carbamazepine in manic-depressive illness. *Am. J. Psychiatry*, 140, 1602-1604 (1983).
- 5) Hakola, H. P. A. & Laulumaa, V. A.: Carbamazepine in treatment of violent schizophrenics. *Lancet*, 12, 1358 (1982).
- 6) Dose, M., Apelt, S. & Emrich, H. M.: Carbamazepine as an adjunct of antipsychotic therapy, *Psychiatry Res.*, 22, 303-310 (1987).
- 7) Post, R. M., Uhde, T. W., Roy-Byrne, P. P. & Joffe, R. T.: Antidepressant effects of carbamazepine. *Am. J. Psychiatry*, 143, 29-34 (1986).
- 8) Bertilsson, L.: Clinical pharmacokinetics of carbamazepine. *Clin. Pharmacokinet.*, 3, 128-143 (1978).
- 9) 木戸日出喜, 倉田孝一, 田端 修, 岸谷和之, 山口成良, 横川弘一, 市村藤雄: Carbamazepine 血中濃度の日内変動—その薬物速度論的検討と carbamazepine-10, 11-epoxide 血中濃度との関連—. *てんかん研究*, 3, 151-157 (1985).
- 10) 木戸日出喜, 岸谷和之, 倉田孝一, 山口成良, 横川弘一, 市村藤雄, 田端 修: Carbamazepine-10, 11-epoxide の血中動態. *TDM 研究*, 2, 97-98 (1985).
- 11) Riva, R., Albani, F., Ambrossetto, G., Contin, M., Cortelli, P., Perucca, E. & Baruzzi, A.: Diurnal fluctuations in free and total steady-state plasma levels of carbamazepine and correlation with intermittent side effects. *Epilepsia*, 25, 476-481 (1984).
- 12) Albright, P. S. & Bruni, J.: Effect of carbamazepine and its epoxide metabolite on amygdala-kindled seizures in rats. *Neurology*, 34, 1383-1386 (1984).
- 13) Faigle, J. W., Feldmann, K. F. & Baltzer, V.: Anticonvulsant effect of carbamazepine. An attempt to distinguish between the potency of the parent drug and its epoxide metabolite. In C. Gardner-Thorpe, D. Janz, H. Meinardi & C. E. Pippeger (eds.), *Antiepileptic Drug Monitoring*, 1st ed., p104-109, Pitman Press, Avon, 1977.
- 14) Tomson, T., Almkvist, O., Nilsson, B. Y., Svensson, J.-O. & Bertilsson, L.: Carbamazepine-10, 11-epoxide in epilepsy. A pilot study. *Arch. Neurology*, 47, 888-892 (1990).
- 15) Tomson, T. & Bertilsson, L.: Potent therapeutic effect of carbamazepine-10, 11-epoxide in trigeminal neuralgia. *Arch. Neurology*, 41, 598-601 (1984).
- 16) Post, R. M., Uhde, T. W., Ballenger, J. C., Chatterji, D. C., Greene, R. F. & Bunney, W. E.: Carbamazepine and its-10, 11-epoxide metabolite in plasma and CSF. *Arch. Gen. Psychiatry*, 40, 673-676 (1983).
- 17) Patsalos, P. N., Stephenson, T. J., Krishna, S., Elyas, A. A., Lascelles, P. T. & Wiles, C. M.: Side-effects induced by carbamazepine-10, 11-epoxide. *Lancet*, 31, 496 (1985).
- 18) Rambeck, B., Sälke-Treumann, A., May, Th. & Boenigk, H. E.: Valproic acid-induced carbamazepine-10, 11-epoxide toxicity in children and adolescents. *Eur. Neurol.*, 30, 79-83 (1990).
- 19) Tomson, T., Tybring, G. & Bertilsson, L.: Single-dose kinetics and metabolism of carbamazepine-10, 11-epoxide. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 33, 58-65 (1983).
- 20) Chang, S.-L. & Levy, R. H.: Inhibitory effect of valproic acid on the disposition of carbamazepine and carbamazepine-10, 11-epoxide in the rat. *Drug Metab. Dispos.*, 14, 281-286 (1986).
- 21) Upton, R. A.: Simple and reliable method for serial sampling of blood from rats. *J. Pharm. Sci.*, 64, 112-114 (1975).
- 22) 木戸日出喜, 田端 修, 岸谷和之, 倉田孝一, 山口成良, 越野 裕: 蛍光偏光イムノアッセイ法による血中抗てんかん薬濃度の測定. *てんかん研究*, 3, 18-23 (1985).
- 23) 長谷川充: クロミプラミンのカテコールアミン, インドールアミンの濃度に及ぼす影響—ラット脳11部位での検討—. *十全医会誌*, 98, 1021-1031 (1989).
- 24) Kido, H., Hasegawa, M., Sakamoto, H., Yamaguchi, N., Kurata, K. & Kurachi, M.: Effects of clomipramine on the concentrations of catecholamines, indoleamines and their metabolites in 11 rat brain regions. *Jpn. J. Psychiatr. Neurol.*, 42, 885-896 (1991).
- 25) Friis, M. L., Christiansen, J. & Hvidberg, E. F.: Brain concentrations of carbamazepine and carbamazepine-10, 11-epoxide in epileptic patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 14, 47-51 (1978).
- 26) Purdy, R. E., Julien, R. M., Fairhurst, A. S. & Terry, M. D.: Effect of carbamazepine on the in vitro uptake and release of norepinephrine in adrenergic nerves of rabbit aorta and in whole brain synaptosomes. *Epilepsia*, 18, 251-257 (1977).
- 27) Morselli, P. L., Calderini, G., Consolazione, A., Riva, E. & Altamura, C.: Effect of carbamazepine on brain mediators in control and cobalt-treated rats. In H. Meinardi & A. J. Rowan (eds.), *Advances in Epileptology*, 1st ed., p176-182, Awets and Zeilinger Press, Amsterdam, 1977.
- 28) Kowalik, S., Levitt, M. & Barkai, A. I.: Effects of carbamazepine and anti-depressant drugs on endogenous catecholamine levels in the cerebroventricular compartment of the rat. *Psychopharmacology*, 83, 169-171 (1984).
- 29) Waldmeier, P. C., Baumann, P. A., Fehr, B., De Herdt, P. & Maitre, L.: Carbamazepine decreases

catecholamine turnover in the rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **231**, 166-172 (1984).

- 30) Pantarotto, C., Crunelli, V., Lanzoni, J., Frigerio, A. & Quattrone, A.: Quantitative determination of carbamazepine and carbamazepine-10, 11-epoxide in rat brain areas by multiple ion detection mass fragmentography. *Analyt. Biochem.*, **93**, 115-123 (1979).
- 31) Sokomba, E. N., Patsalos, P. N., Lolín, Y. I. & Curzon, G.: Concurrent monitoring of central carbamazepine and transmitter amine metabolism and motor activity in individual unrestrained rats using repetitive withdrawal of cerebrospinal fluid. *Neuropharmacology*, **27**, 409-415 (1988).
- 32) Quattrone, A. & Samanin, R.: Decreased anticonvulsant activity of carbamazepine in 6-hydroxydopamine-treated rats. *Eur. J. Pharmacol.*, **41**, 333-336 (1977).
- 33) Quattrone, A., Crunelli, V. & Samanin, R.: Seizure susceptibility and anticonvulsant activity of carbamazepine, diphenylhydantoin and phenobarbital in rats with selective depletions of brain monoamines. *Neuropharmacology*, **17**, 643-647 (1978).
- 34) Crunelli, V., Cervo, L. & Samanin, R.: Evidence for a preferential role of central noradrenergic neurons in electrically induced convulsions and activity of various anticonvulsants in the rat. *In* P. L. Morselli, K. G. Lloyd, W. Löscher, B. Meldrum & E. H. Reynolds (eds.), *Neurotransmitters, Seizures and Epilepsy*, 1st ed., p195-202, Raven Press, New York, 1981.
- 35) Post, R. M.: Time course of clinical effects of carbamazepine: implications for mechanisms of action. *J. Clin. Psychiatry*, **49** (Suppl. 4), 35-46 (1988).
- 36) Kaneko, S., Fukushima, Y., Sato, T., Hiramatsu, M. & Mori, A.: Effects of carbamazepine on catecholamine brain. *IRCS Medical Science*, **9**, 80-81 (1981).
- 37) Barros, H. M. T., Braz, S. & Leite, J. R.: Effect of carbamazepine on dopamine release and reuptake in rat striatal slices. *Epilepsia*, **27**, 534-537 (1986).
- 38) 岡田元弘, 金子 直, 石田正之, 平野敬之, 三原一雄, 笹博, 大谷浩一, 福島 裕: Zonisamide (ZNS) および carbamazepine (CBZ) の monoamine (MA) 遊離に対する効果. *薬物・精神・行動*, **11**, 478 (1991).
- 39) Kinoshita, N., Nibuya, M., Kanba, S., Suzuki, E., Shintani, F., Yagi, G., Nakai, T. & Kato, R.: Changes of monoaminergic turnover by carbamazepine in the rat brain. *Jpn. J. Psychiatr. Neurol.*, **46**, 557 (1992).
- 40) Marangos, P. J., Post, R. M., Patel, J., Zander, K., Parma, A. & Weiss, S.: Specific and potent interactions of carbamazepine with brain adenosine receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, **93**, 175-182 (1983).
- 41) Pycock, C.: Noradrenergic involvement in dopamine-dependent stereotyped and cataleptic responses in the rat. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **298**, 15-22 (1977).
- 42) Willner, P.: Dopamine and depression: a review of recent evidence. II. Theoretical approaches. *Brain Res. Rev.*, **6**, 225-236 (1983).
- 43) Curet, O., Dennis, T. & Scatton, B.: The formation of deaminated metabolites of dopamine in the locus coeruleus depends upon noradrenergic neuronal activity. *Brain Res.*, **335**, 297-301 (1985).
- 44) Paranzatelli, M. R.: Effect of antiepileptic and antimyoclonic drugs on serotonin receptors in vitro. *Epilepsia*, **29**, 412-419 (1988).
- 45) Löscher, W., Pagliusi, S. R. & Müller, F.: L-5-hydroxytryptophan. Correlation between anticonvulsant effect and increases in levels of 5-hydroxyindoles in plasma and brain. *Neuropharmacology*, **23**, 1041-1048 (1984).
- 46) Crunelli, V., Bernasconi, S. & Samanin, R.: Evidence against serotonin involvement in the tonic component of electrically induced convulsions and in carbamazepine anticonvulsant activity. *Psychopharmacology*, **66**, 79-85 (1979).
- 47) Pratt, J. A., Jenner, P. & Marsden, C. D.: Comparison of the effects of benzodiazepines and other anticonvulsant drugs on synthesis and utilization of 5-HT in mouse brain. *Neuropharmacology*, **24**, 59-68 (1985).
- 48) Elphick, M., Anderson, S. M. P., Hallis, K. F. & Grahame-Smith, D. G.: Effects of carbamazepine on 5-hydroxytryptamine function in rodents. *Psychopharmacology*, **100**, 49-53 (1990).
- 49) Joffe, R. T., Post, R. M., Sulser, F. & Weiss, S. R. B.: Effects of thyroid alterations and carbamazepine on cortical beta-adrenergic receptors in the rat. *Neuropharmacology*, **27**, 171-174 (1988).
- 50) 津田 彰, 井田能成, 辻丸秀策, 佐藤洋美, 西村 浩, 田中正敏: ストレッサーのコントロール可能性とラット脳内 noradrenaline 代謝との関連性. *薬物・精神・行動*, **7**, 363-374 (1987).
- 51) Stone, E. A.: Stress and catecholamines. *In* A. J. Freidhoff (ed.), *Catecholamines and Behavior*, 1st ed., Vol. 2, p31-72, Plenum Press, New York, 1975.
- 52) Post, R. M., Rubinow, D. R., Uhde, T. W., Ballenger, J. C., Lake, C. R., Linnoila, M., Jimerson, D. C. & Reus, V.: Effects of carbamazepine on noradrenergic mechanisms in affectively ill patients. *Psychopharmacology*, **87**, 59-63 (1985).
- 53) Elphick, M.: Effects of carbamazepine on dopamine function in rodents. *Psychopharmacology*, **99**, 532-536 (1989).
- 54) Elphick, M., Yang, J.-D. & Cowen, P. H.: Effects of carbamazepine on dopamine- and serotonin-mediated neuroendocrine responses. *Arch. Gen. Psychiatry*, **47**, 135-140 (1990).
- 55) Post, R. M., Rubinow, D. R., Uhde, T. W., Ballenger, J. C. & Linnoila, M.: Dopaminergic effects of carbamazepine. Relationship to clinical response in affective illness. *Arch. Gen. Psychiatry*, **43**, 392-396 (1986).
- 56) Sternberg, D. E., Bowers, M. B. Jr., Heninger, G. R. & Charney, D. S.: Lithium prevents adaptation of brain dopamine systems to haloperidol in schizophrenic patients. *Psychiatry Res.*, **10**, 79-86 (1983).

- 57) Davila, R., Manero, E., Zumarraga, M., Andia, I., Schweitzer, J. W. & Friedhoff, A. J.: Plasma homovanillic acid as a predictor of response to neuroleptics. *Arch. Gen. Psychiatry*, **45**, 564-567 (1988).
- 58) Barros, Helena M. T. & Leite, J. R.: Effects of acute and chronic carbamazepine administration on apomorphine-elicited stereotypy. *Eur. J. Pharmacol.*, **123**, 345-349 (1986).
- 59) 関本正規, 牛島逸子, 水木 泰, 山田通夫: β -Carboline 誘導体誘発座嚙に対する haloperidol 反復投与の影響について. *薬物・精神・行動*, **12**, 121-127 (1992).
- 60) Zis, A. P., Nomikos, G. G., Damsma, G. & Fibiger, H. C.: In vivo neurochemical effects of electroconvulsive shock studied by microdialysis in the rat striatum. *Psychopharmacology*, **103**, 343-350 (1991).
- 61) Waldmeier, P. C. & Delini-Stula, A. A.: Serotonin-dopamine interactions in the nigrostriatal system. *Eur. J. Pharmacol.*, **55**, 363-373 (1979).
- 62) Ellison, D. W. & Cambell, I. C.: Studies on the role of α_2 -adrenoceptors in the control of synaptosomal [3 H] 5-hydroxytryptamine release: effects of antidepressant drugs. *J. Neurochem.*, **46**, 218-223 (1986).
- 63) Aston-Jones, G., Ennis, M., Pieribone, V. A., Nickell, W. T. & Shipley, M. T.: The brain nucleus locus coeruleus: restricted afferent control of a broad efferent network. *Science*, **234**, 734-737 (1986).
- 64) Stratford, T. R. & Wirtshafter, D.: Ascending dopaminergic projections from the dorsal raphe nucleus in the rat. *Brain Res.*, **511**, 173-176 (1990).
- 65) Stockmeier, C. A., Martino, A. M. & Kellar, K. J.: A strong influence of serotonin axons on β -adrenergic receptors in rat brain. *Science*, **18**, 323-325 (1985).
- 66) Janowsky, A., Okada, F., Manier, D. H., Applegate, C. D. & Sulser, F.: Role of serotonergic input in the regulation of the β -adrenergic receptor-coupled adenylate cyclase system. *Science*, **218**, 900-901 (1982).
- 67) Ugedo, L., Grenhoff, J. & Svensson, T. H.: Ritanerol, a 5-HT₂ receptor antagonist, activates midbrain dopamine neurons by blocking serotonergic inhibition. *Psychopharmacology*, **98**, 45-50 (1989).
- 68) Kelland, M. D., Freeman, A. S. & Chiodo, L. A.: Serotonergic afferent regulation of the basic physiology and pharmacological responsiveness of nigrostriatal dopamine neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **253**, 803-811 (1990).
- 69) Przeglasiński, E., Kordecka-Magiera, A., Mogilnicka, E. & Maj, J.: Chronic treatment with some atypical antidepressants increases the brain level of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) in rats. *Psychopharmacology*, **74**, 187-190 (1981).
- 70) Elphick, M., Taghavi, Z., Powell, T. & Godfrey, P. P.: Chronic carbamazepine down-regulates adenosine A₂ receptors: studies with the putative selective adenosine antagonists PD115,199 and PD116,948. *Psychopharmacology*, **100**, 522-529 (1990).
- 71) Dunwiddie, T. V. & Fredholm, B. B.: Adenosine A₁ receptors inhibit adenylate cyclase activity and neurotransmitter release and hyperpolarize pyramidal neurons in rat hippocampus. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **249**, 31-37 (1989).
- 72) Zetterström, T. & Fillenz, M.: Adenosine agonists can both inhibit and enhance in vivo striatal dopamine release. *Eur. J. Pharmacol.*, **180**, 137-143 (1990).
- 73) Phillis, J. W.: Interactions of the anticonvulsants diphenylhydantoin and carbamazepine with adenosine on cerebral cortical neurons. *Epilepsia*, **25**, 765-772 (1984).

Effect of Carbamazepine-10, 11-epoxide on the concentrations of Monoamines in Rat Brains Hiroshi Sakamoto, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920-J. Jusen Med Soc., 103, 57-69 (1994)

Key words carbamazepine-10, 11-epoxide, monoamine, pharmacokinetics, rat brain

Abstract

The action of carbamazepine-10, 11-epoxide (CBZ-E), an active metabolite of carbamazepine (CBZ), has not been well documented, although CBZ is known to have a broad spectrum of clinical efficacy in neuropsychiatric diseases. To clarify the role of CBZ-E in the central monoaminergic system, this study examined the effects of CBZ-E on the concentrations of norepinephrine (NE), 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG), dopamine (DA), 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), homovanillic acid (HVA), tryptophan (TRP), 5-hydroxytryptamine (5-HT) and 5-hydroxyindole-3-acetic acid (5-HIAA). These compounds were measured in the rat whole brain after acute and chronic CBZ-E administration using a high-performance liquid chromatographic system with an electro-chemical detector. The time course of CBZ-E levels in the brain was followed after an acute intravenous administration of 10 mg/kg CBZ-E, and its pharmacokinetic parameters in plasma were also obtained with serial blood sampling from conscious and freely moving rats. Plasma kinetics of CBZ-E fitted a two-compartment model with elimination half-life of 4.13 hr. The peak brain concentration of this compound was reached within 10 min and its mean brain/plasma ratio was about 4.14 during 4 hr after CBZ-E dosing. The brain concentrations of NE increased within 10 min of an acute CBZ-E treatment, whereas those of DA were elevated at 60 min postinjection. The brain concentrations of 5-HT and 5-HIAA were unchanged during 4 hr after injection. In rats receiving chronic CBZ-E injection (14 days, 40 mg/kg/day, i.p.), its mean brain level was $3.78 \mu\text{g/g}$ tissue which was similar to CBZ-E brain levels in acute experiment and the brain concentrations of NE, DA, DOPAC, HVA and 5-HT were significantly increased. The present study suggests that sampling time after acute CBZ-E administration is one of the important factors which influence the brain monoamine function. The present results also indicate that chronic CBZ-E treatment increases DA turnover and alters the metabolism of both catecholamines and indoleamines. It is suggested that the concentration of brain CBZ-E cannot account for the differences between acute and chronic effects of CBZ-E on the metabolism of brain monoamine.