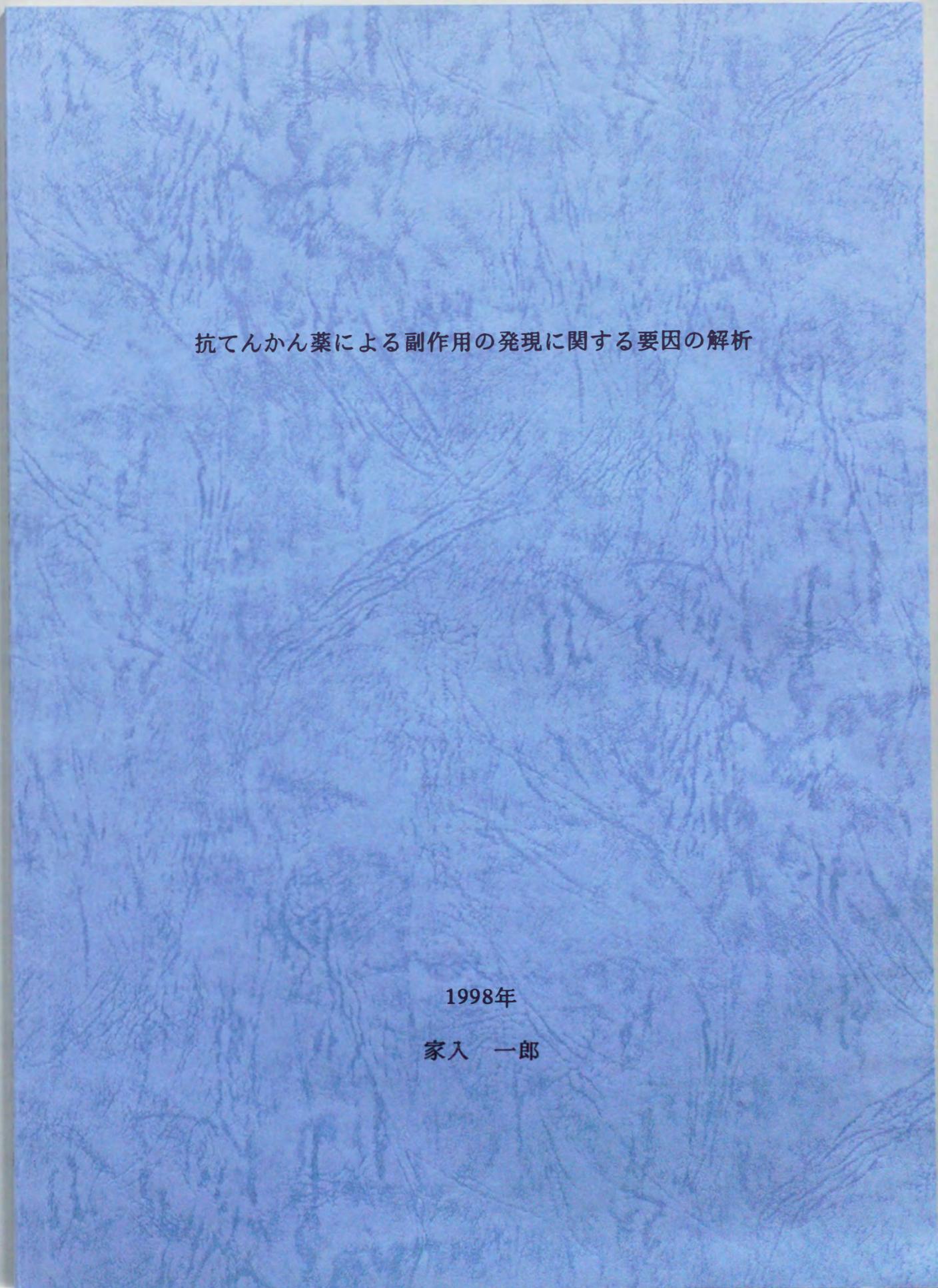


抗てんかん薬による副作用の発現に関する要因の解析

家入, 一郎

<https://doi.org/10.11501/3135153>

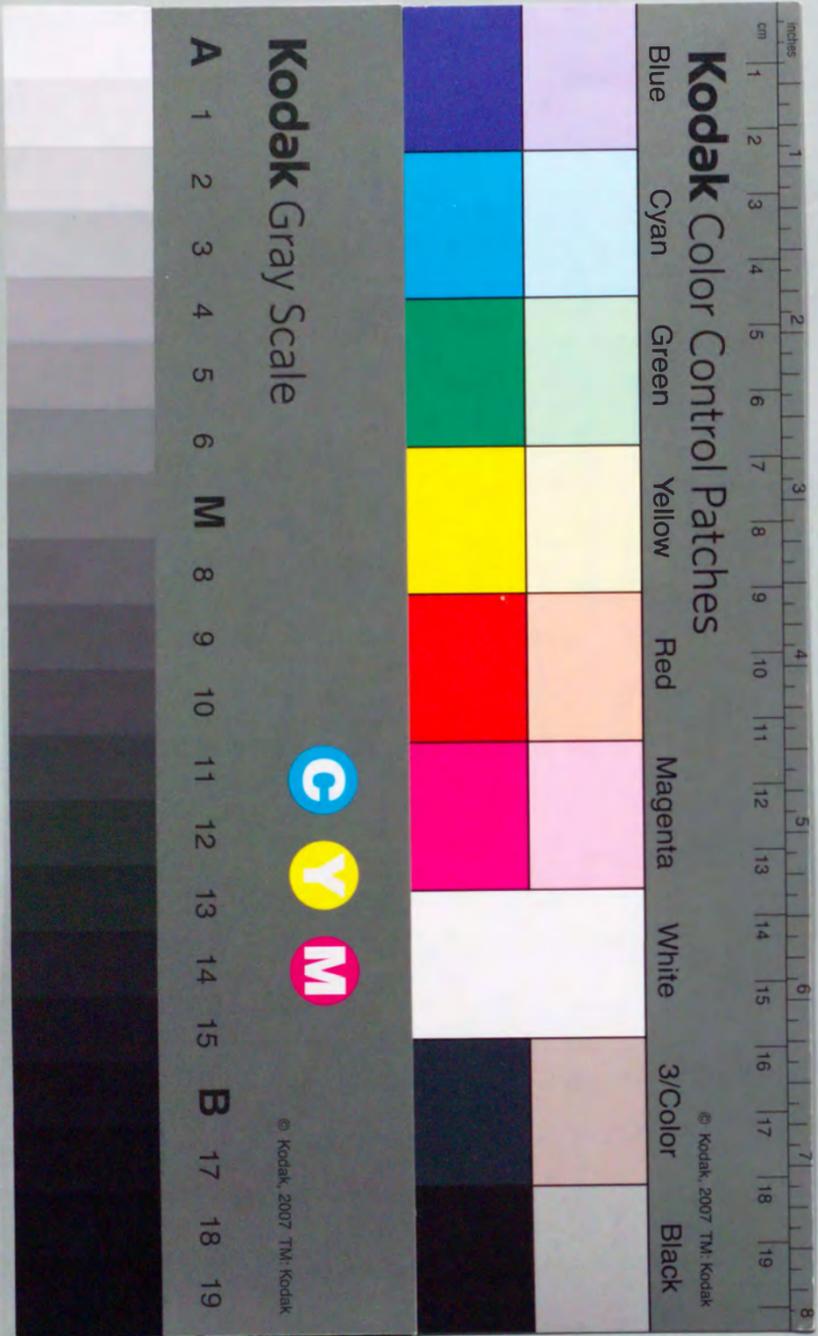
出版情報 : 九州大学, 1997, 博士 (薬学), 論文博士
バージョン :
権利関係 :



抗てんかん薬による副作用の発現に関する要因の解析

1998年

家入 一郎



①

抗てんかん薬による副作用の発現に関する要因の解析

1998年

家入 一郎

目次

序論

第 I 章 抗てんかん薬の副作用発現に関する薬剤疫学的検討

第 1 節 対象患者	2
第 2 節 副作用発現に寄与する薬物要因の検討	
第 1 項 副作用別発現頻度	2
第 2 項 服用薬物別副作用発現率	6
第 3 項 服用薬物数、投与量、血中濃度と副作用発現との関係	6
第 4 項 判別関数分析を用いた副作用発現に關与する要因の検討	11
第 5 項 併用パターンと副作用発現率との関連	15
第 3 節 投与量、血中濃度の副作用発現境界値および患者リスクファクター	15
第 4 節 考察	23
第 5 節 小括	28

第 II 章 フェニトインの光学異性代謝物、5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (p-HPPH)、と慢性歯肉増殖との関連

第 1 節 対象患者	34
第 2 節 p-HPPH 光学異性体血中濃度と副作用発現との関連	35
第 3 節 (R),(S)-p-HPPH 血中濃度の患者分布	35
第 4 節 てんかん患者における p-HPPH 光学異性体血中濃度と歯肉増殖との関連	38
第 5 節 ヒト皮膚繊維芽細胞増殖への p-HPPH 光学異性体の影響	38
第 6 節 考察	41
第 7 節 小括	44

第 III 章 CYP2C19 の遺伝的薬物代謝多型の遺伝子診断とフェニトインの立体選択的水酸化能との関連

第 1 節 対象被検者	46
-------------	----

第2節 CYP2C19の遺伝子診断結果とフェニトインおよび p-HPPH光学異性体の尿中排泄率	49
第3節 オメプラゾール5位水酸化能 (omeprazole hydroxylation index)と フェニトインの4位立体選択的水酸化能との関連	49
第4節 考察	52
第5節 小括	55
総括	56
実験の部	58
引用文献	74
謝辞	88

序論

理想の薬物療法とは、患者個々の症状に合った薬物を選択し、副作用が発現することなく、臨床効果を最大限に得ることと言えよう。現在、薬物療法をサポートする技術として、体液中の薬物濃度(主に血中濃度)を測定し、目標となる有効濃度を参考に投与量の設定や臨床評価などを行う薬物治療モニタリング(Therapeutic Drug Monitoring; TDM)が一部の薬物を対象として活用されている。しかし、体液濃度と臨床効果は常にパラレルに動くとは限らず、特に、ある種の副作用の発現が例として挙げられる。

一般に、薬物の副作用は

- 1) 投与量依存性の副作用
- 2) 投与量非依存性の副作用
- 3) 長期投与に伴う副作用
- 4) 遅発性の副作用

に分類される¹⁾。体液濃度が副作用の指標となるのは1)の投与量依存性の副作用と言える。しかし、2)から4)までの副作用についてはその発現の予測が困難な場合が多く、TDMを遂行する上でも、さらには薬物療法を実施する上でも、大きな問題点と言える。これらの副作用の発現を予測するに必要な情報を得る1つの体系化された学問として、1980年代に入り薬剤疫学(Pharmacoepidemiology)が欧米で導入された²⁾。薬剤疫学の研究対象は、大きく次の3つにまとめることができる³⁾。

- A) 薬物の開発における意義、国民医療に対する経済的・医学的有益性、臨床の場における薬物の正しい治療法の開発・評価を明らかにする。
- B) 疾患の原因に関する知識を深めることで、より本質的な薬物療法を支援する。
- C) 薬物の副作用の早期発見、頻度、因果関係を決定する。

TDMは患者個々を、一方、薬剤疫学は無作意ではない人為的な暴露—特定の薬物や疾患—について多数の患者を対象として取り扱うが、共に理想的な薬物療法を実施する共通の目的を持つものであり、TDMにより集積された情報を、薬剤疫学の対象とすることは早

急の課題と考えられる。

現行のTDMでは、投与した薬物(親薬物)の血中濃度のモニターが行われるが、LADME (Pharmacokinetics) と薬効 (Pharmacodynamics) との関連が明らかになるに伴い、代謝物 (metabolites) と薬効・副作用との関連が注目されている。代謝物が親薬物と同等の薬理活性を有している場合、そのモニターは極めて重要と言える。しかし、親薬物とその活性代謝産物の血中濃度を相互に解釈するための情報—服用する患者の背景や併用薬との関連—や代謝物と副作用との関連についての知見は少ない⁴⁾。先に挙げた2) 投与量非依存性の副作用から4) 遅発性の副作用に対してTDMが十分に活用されない原因の一端とも考えられる。また、親薬物や代謝物に光学異性体 (stereoisomers) がある場合はその臨床的な意義も考慮する必要がある⁵⁾。

- a) 他方の異性体のみ薬理効果が認められる薬物 (例: atenolol)
- b) 両異性体が同一の受容体に同程度に作用する薬物 (例: verapamil)
- c) 両異性体が同一の受容体に作用するものの、その程度に差が認められる薬物 (例: warfarin)
- d) 異性体間で正反対の薬理効果を示す薬物 (例: mianserin)

などが臨床的にも重要と言える。加えて、warfarin などの薬物では2つの異性体間で薬物速度論に差があることが近年の研究⁶⁾で明らかにされている。現在のTDMでは、異性体を個々に測定することはなく、先に挙げた代謝物濃度と同様にルーチンに得られる情報ではない。これらの問題点は古くからTDMの対象となった抗てんかん薬でさえ例外ではない。抗てんかん薬の代謝物やその光学異性体と副作用を含めた薬効との関連についての研究が皆無であることがその背景と言える。

薬物代謝形式を大別すると酸化 (oxidation)、還元 (reduction)、加水分解 (hydrolysis) と抱合 (conjugation) である。チトクロームP450 (以下、CYP) による酸化反応はきわめて多岐にわたり、殆どの脂溶性薬物を代謝することができ、その分子種の多様さとあいまって薬物代謝の中心的役割を演じている。その多くの分子種の中で、CYP2A6、CYP2C19、CYP2D6には遺伝的代謝多型の存在が知られており、先天的に本酵素を欠損する者 (poor

metabolizer, PM) と欠損しない者 (extensive metabolizer, EM) に大別される。酵素欠損者に対して基質となる薬物を投与した場合、その消失が遅れ、高い血中濃度が維持されることにより副作用発現の可能性が高くなることが予想される。特に、CYP2C19の東洋人での酵素欠損者の頻度は20%とされ、高頻度に認められる。本邦における薬物療法を考えた場合、CYP2C19の遺伝的代謝多型の存在は重要な問題と予想されるが、基質となる薬物の詳細が不明であること、欠損の有無の判定が困難であることから、その臨床的意義が明確になっておらず、薬物療法における位置づけが未ださなれていないのが現状と言える。

近年、CYP2C19をコードする遺伝子の構造の一部が明らかとなり、遺伝子上の2箇所の点突然変異の存在により、機能を有さない蛋白が生成されるため、本酵素が欠損することが証明された^{7,8)}。すなわち、点突然変異の有無を診断することで、酵素欠損者の判定が可能となった。

本論文では、上述したTDM、さらには薬物療法における問題点を考慮し、薬物と副作用発現の因果関係を明らかにすることを目的に、TDMの代表的薬物である抗てんかん薬の副作用に注目し、以下の検討を行った。

第I章では、227名のてんかん患者を対象に、副作用の発現した患者の背景を、特に薬物の併用による影響を中心に検討を行った。また、TDMによりのみ得られる血中濃度を1つの要因として取り上げ、薬剤疫学的な検討に組み込むことにより、血中濃度が有効域あるいはそれ以下であるにも拘らず副作用が発現した患者の背景およびTDMを実施する際の指標となる有効血中濃度の見直しを併せて行った。

第II章では、第I章での成績を基に、現在までに検討が加えられていなかったphenytoinの主代謝産物である5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (p-HPPH) の光学異性体と副作用、特にphenytoinの長期服用により発現することの知られている歯肉増殖に注目し、両者の関連をin vivoおよびin vitroの両面から検討を加えた。

第III章では、第II章で得られた知見に基づき、phenytoinの立体選択的水酸化への遺伝的

代謝多型の関与、遺伝的代謝多型の臨床的意義を明らかにする目的で、遺伝子診断により酵素欠損の有無が明らかとなった健常被検者を対象に、phenytoinの代謝についての検討を行った。

本論文の前半では、てんかん治療における薬物療法の問題点を整理し、後半の第II、III章で現行のTDMではあまり意識されることのない、代謝物、遺伝的薬物代謝多型を考慮することで、さらに適切なTDM遂行の可能性を明らかにする。

本論文に関わる公刊済み論文

- 1) Pharmacoepidemiological study on adverse reactions of antiepileptic drugs. **I.Ieiri**, K.Hirata, S.Higuchi, K.Kojima, M.Ikeda, H.Yamada and T.Aoyama, *Chem.Pharm.Bull.* **40**, 1280-1288 (1992).—本論文第I章—
- 2) The effect of 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (p-HPPH) enantiomers, major metabolites of phenytoin, on the occurrence of chronic-gingival hyperplasia: In vivo and in vitro studies. **I.Ieiri**, W.Goto, K.Hirata, A.Toshitani, S.Imayama, Y.Ohyama, H.Yamada, K.Ohtsubo and S.Higuchi, *Eur.J.Clin.Pharmacol.* **49**, 51-56 (1995).—本論文第II章—
- 3) Pharmacokinetics of omeprazole (a substrate of CYP2C19) and comparison with two mutant alleles, CYP2C19m1 in exon 5 and CYP2C19m2 in exon 4, in Japanese. **I.Ieiri**, T.Kubota, A.Urac, M.Kimura, Y.Wada, K.Mamiya, S.Yoshioka, S.Irie, T.Amamoto, K.Nakamura, S.Nakano and S.Higuchi, *Clin.Pharmacol.Ther.* **59**, 647-653 (1996).—本論文第III章—
- 4) Stereoselective 4'-hydroxylation of phenytoin: relationship to (S)-mephenytoin polymorphism in Japanese. **I.Ieiri**, K.Mamiya, A.Urac, Y.Wada, M.Kimura, S.Irie, T.Amamoto, T.Kubota, S.Yoshioka, K.Nakamura, S.Nakano, N.Tashiro, S.Higuchi, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **43**, 441-445 (1997).—本論文第III章—

第 I 章 抗てんかん薬の副作用発現に関する薬剤疫学的検討

1980年、本邦の薬物療法にTDMが導入されて以来、抗てんかん薬は早くからその対象とされてきた。九大病院では、精神科神経科、小児科、神経内科、脳神経外科でてんかんの治療を行っており、その総患者数は2000名に達する。著者も10年以上TDMに携わっているが、適切な実施にあたり最も苦慮する点として、血中濃度を測定し、いかに優れた投与設計の手法を用いても、なおかつ副作用が発現する患者を多く経験することである。現在、抗てんかん薬の治療管理は、一般的に認められる有効血中濃度を参考に行われている。phenytoin (以下、PHT)、carbamazepine (CBZ)、valproic acid (VPA)、phenobarbital (PB)が主な薬物となるが、その有効血中濃度域は、それぞれ10-20 μ g/ml、5-12 μ g/ml、50-100 μ g/ml、20-40 μ g/ml とされ⁹⁾、これらの濃度域の血中濃度を参考として投与量の設計などが行われている。血中濃度が中毒域にある場合、副作用の発現する確率が高くなるのは当然であるが、実際には中毒域より低い値を示す患者に多く副作用が発現する。上述の有効血中濃度は併用薬や合併症などの患者個々の情報が考慮されておらず、いかなる背景を持つ患者に対しても同一の基準として利用されていることが、その原因の一端と考えられる。副作用発現に関与する諸要因の解明や患者の年齢、合併症、併用薬などを考慮した各薬物の有効血中濃度の見直しが重要と思われる。

近年、すでに繁用されている薬物を対象とし、既知の副作用の発現に関わる要因を解明することを主な目的として、薬剤疫学が臨床に導入されている^{2,10)}。本邦においても、抗生物質、高血圧治療薬、利尿薬などで、副作用を発現しやすい患者の背景や併用薬の関与について詳細な検討が報告されている。そこで、まず、本邦においてまったく手が着けられていない抗てんかん薬の副作用の発現に関する薬剤疫学的検討を行った。本章では、1) 服用薬物別の副作用発現頻度、2) 投与量や血中濃度と副作用発現との関連、3) 副作用発現に関与する併用薬の影響、4) 投与量や血中濃度を参考にした場合の副作用発現境界、5) 血中濃度が中毒域以下でも副作用が発現する患者の背景について述べる。

第1節 対象患者

1988年4月より1990年9月までの間に九州大学医学部附属病院精神科神経科外来に通院し、副作用調査（実験の部参照）を行うことのできた、服薬状況が良好と思われる227名のてんかん患者を対象とした。投与量および血中濃度の平均値、範囲をTable 1に、また、患者母集団の基本情報をFig. 1に示す。

227名中20名がPB、PHT、CBZ、VPAのいずれかによる単剤療法を、他の患者は2から7種類の多剤療法を受け、1患者あたりの平均服用薬物数は3.1剤であった。なお、本章ではnitrazepam、clonazepam、diazepamをベンゾジアゼピン系薬物 (benzodiazepines) とした。

各薬物の服用期間は患者間で大きく異なり、1ヶ月から最長20年であった。発作頻度も服用期間と同様に患者間で差が見られた。しかし、90名の患者は副作用調査実施時よりさかのぼり1年以上発作は認められていなかった。採血時間（最終服薬からの経過時間）は平均で4.2時間（2.0-6.5時間）であった。従って、得られる血中濃度は日内変動の中で、ほぼ最高血中濃度を示すと考えられる。

第2節 副作用発現に寄与する薬物要因の検討

第1項 副作用別発現頻度

各副作用の発現頻度をTable 2に示す。

150名の患者（66.1%）に1種類あるいは2種類以上の副作用が発現しており、総数は529件であった。最も発現頻度の高い副作用は中枢神経症状であり、240件であった。その中で、眠気の発現頻度が高く（76件）、知的機能低下（42件）、集中困難（39件）、頭痛（37件）、めまい（18件）、複視などの視覚症状（16件）がこれに続いた。皮膚・結合組織症状は40件であり、歯肉増殖が半数以上を占め23件であった。消化器症状（総数97件）では、口渴（35件）と便秘（34件）がほぼ等しい発現頻度を示し、食欲不振、嘔気・嘔吐がそれぞれ14件であった。その他の副作用では、全身倦怠が75件中47件で最も多く、次いで生理不順が17件であった。全体的には、振戦（7件）、運動失調（5件）、多毛（7件）の発現頻度は低かった。

Table 1 Demographic data of patient population (daily doses and serum concentrations)

Drug / Variable	n	Dose (mg/day)	Total concentration (μ g/ml)	Free concentration (μ g/ml)	Free fraction
Phenytoin	176	211.5 ± 68.5 (30-500)	6.9 ± 4.5 (0.04-21.5)	0.5 ± 0.4 (0.02-1.6)	0.07 ± 0.03 (0.03-0.3)
Phenobarbital	143	66.8 ± 28.0 (8.3-133.3)	11.5 ± 7.1 (0.2-45.9)		
Carbamazepine	117	603.4 ± 252.2 (200-1200)	6.1 ± 2.4 (0.1-19.4)	1.4 ± 0.6 (0.02-4.2)	0.23 ± 0.05 (0.06-0.5)
Valproic acid	57	849.1 ± 380.1 (200-1800)	42.0 ± 21.1 (1.6-87.0)	3.2 ± 2.6 (0.01-15.7)	0.07 ± 0.03 (0.06-0.2)
Primidone	23	495.7 ± 380.2 (200-1500)			
Nitrazepam	18	7.0 ± 3.2 (2-15)			
Clonazepam	45	2.6 ± 1.8 (0.2-6.0)			
Diazepam	8	9.0 ± 5.5 (2-15)			
Acetazolamide	26	121.3 ± 74.2 (20-250)			
Sultiam	15	210.0 ± 147.8 (50-400)			
p-HPPH	176		2.4 ± 1.0 (0.5-7.0)		
p-HPPH/PHT	176		0.5 ± 0.3 (0.1-2.1)		
CBZE	117		1.6 ± 0.9 (0.3-5.0)	0.8 ± 0.7 (0.01-6.1)	0.6 ± 0.2 (0.03-1.9)
CBZE/CBZ	117		0.3 ± 0.1 (0.08-0.7)	0.8 ± 1.7 (0.03-16.0)	

Value indicates mean ± S.D. (range). PHT: phenytoin, CBZ: carbamazepine, p-HPPH: 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin, CBZE: carbamazepine-10,11-epoxide.

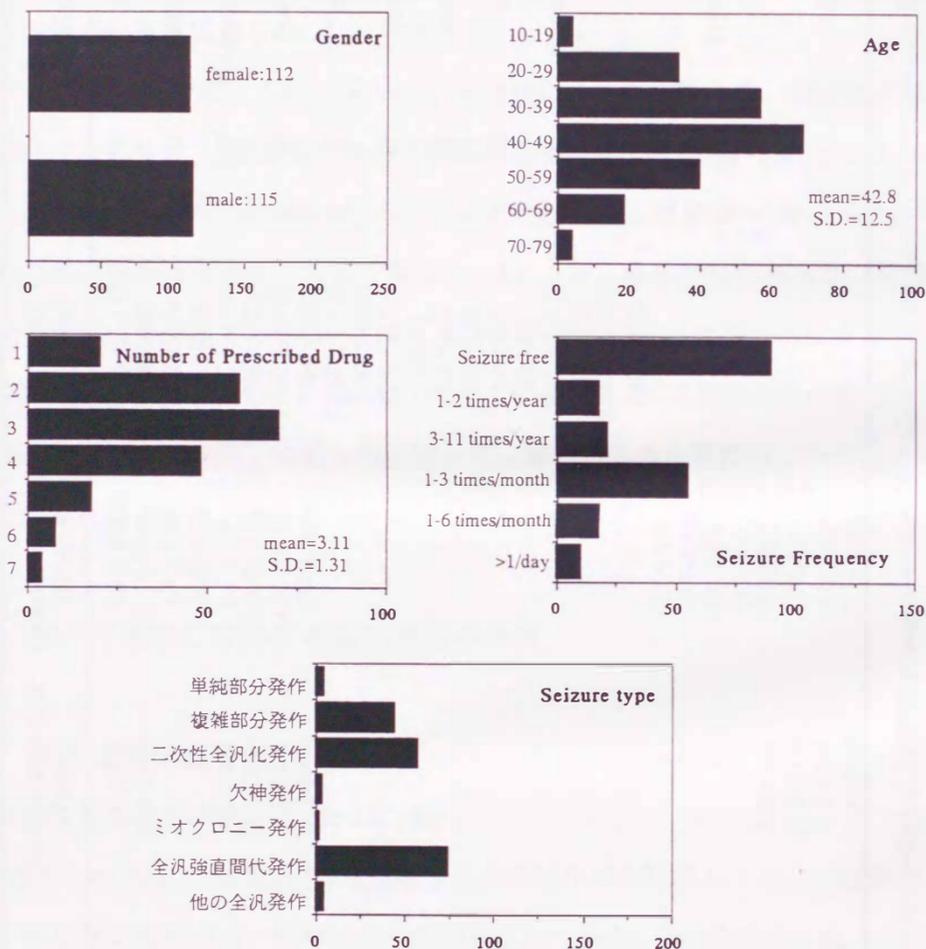


Fig. 1 Distribution histogram of patient's characteristics

Table 2 Summary of side effects and incidences

Side effect	n	(%)	Totals
No side effects	77	33.9	77
Central nervous system			240
Somnolence	76	33.5	
Mental function impairment	42	18.5	
Slowness of mentation	39	17.2	
Headache	37	16.3	
Vertigo	18	7.9	
Diplopia and other ocular disorders	16	7.0	
Tremor	7	3.1	
Ataxia	5	2.2	
Skin and connective tissue			40
Gingival hyperplasia	23	10.1	
Skin rash	10	4.4	
Hypertrichosis	7	3.1	
Digestive tracts			97
Dry mouth	35	15.4	
Constipation	34	15.0	
Anorexia	14	6.2	
Nausea or vomiting	14	6.2	
Miscellaneous			75
General fatigue	47	20.7	
Dysmenorrhea	17	7.5	
Weakness	11	4.8	
Total			529

The sum of the side effects outnumbers the number of patients with side effects (227) because some patients reported two or more than events each.

第2項 服用薬物別副作用発現率

各副作用の発現率を服用薬物別に示す (Fig. 2)。

中枢神経症状の眠気はCBZおよびベンゾジアゼピン系薬物を服用する患者で発現頻度が高く、それぞれの薬物を服用する患者の41.9%、42.7%に認められていた。PHT、アセタゾラミド、PBを服用する患者の発現率は共に30%前後であった。知的機能低下、集中困難、頭痛を発現した患者では、薬物別の発現頻度に大きな差は見られずほぼ20%前後であった。複視などの視覚症状、振戦、運動失調では複視などの視覚症状でアセタゾラミドやベンゾジアゼピン系薬物を服用する患者の発現率が13-15%と比較的高いものの、他の薬物ではいずれも10%以下であった。皮膚・結合組織症状の歯肉増殖はアセタゾラミド、ベンゾジアゼピン系薬物、PHT、PBを服用する患者のほぼ10%以上に見られた。多毛では、アセタゾラミドを服用する患者の発現率が11.5%と高い。消化器症状では、アセタゾラミドを服用する患者で口渇の高い発現率(34.6%)が認められた。一方、その他の副作用では、全身倦怠を発現する患者の薬物別発現率には大きな差は見れず、20%前後であった。

第3項 服用薬物数、投与量、血中濃度と副作用発現との関係

服用薬物数、投与量および血中濃度 - 総濃度と遊離形濃度 (実験の部参照) - を副作用を発現しなかった患者群と発現した患者群で比較し、結果をTable 3 (a)-(c) に示す。

ベンゾジアゼピン系薬物などの向精神薬を含めた1処方箋当りの平均服用薬物数は副作用がまったく発現しなかった患者群で2.8剤であった。一方、何等かの副作用が発現した患者の平均服用薬物数は、いずれの副作用を見ても発現しない患者より多く、3剤以上であった。中でも、眠気、振戦、口渇を発現した患者はそれぞれ3.5剤、4.4剤、3.7剤であり、副作用が発現しない患者に比べ有意 ($p < 0.05$) に多い種類の薬物を服用していた。

中枢神経症状の中で最も発現頻度の高かった眠気を発現した患者の投与量は、副作用が発現しない患者より、PB、PHT、CBZ、VPA、プリミドン、いずれの薬物においても高い傾向にあるが、統計的有意差は見られなかった。総濃度や遊離形濃度についても同様な傾向が認められるが、PHTの遊離形濃度が眠気の発現患者で有意 ($p < 0.05$) に高い結果が得られた。p-HPPH/PHT濃度比では有意差は見られないものの、中枢神経症状の眠気、知的機

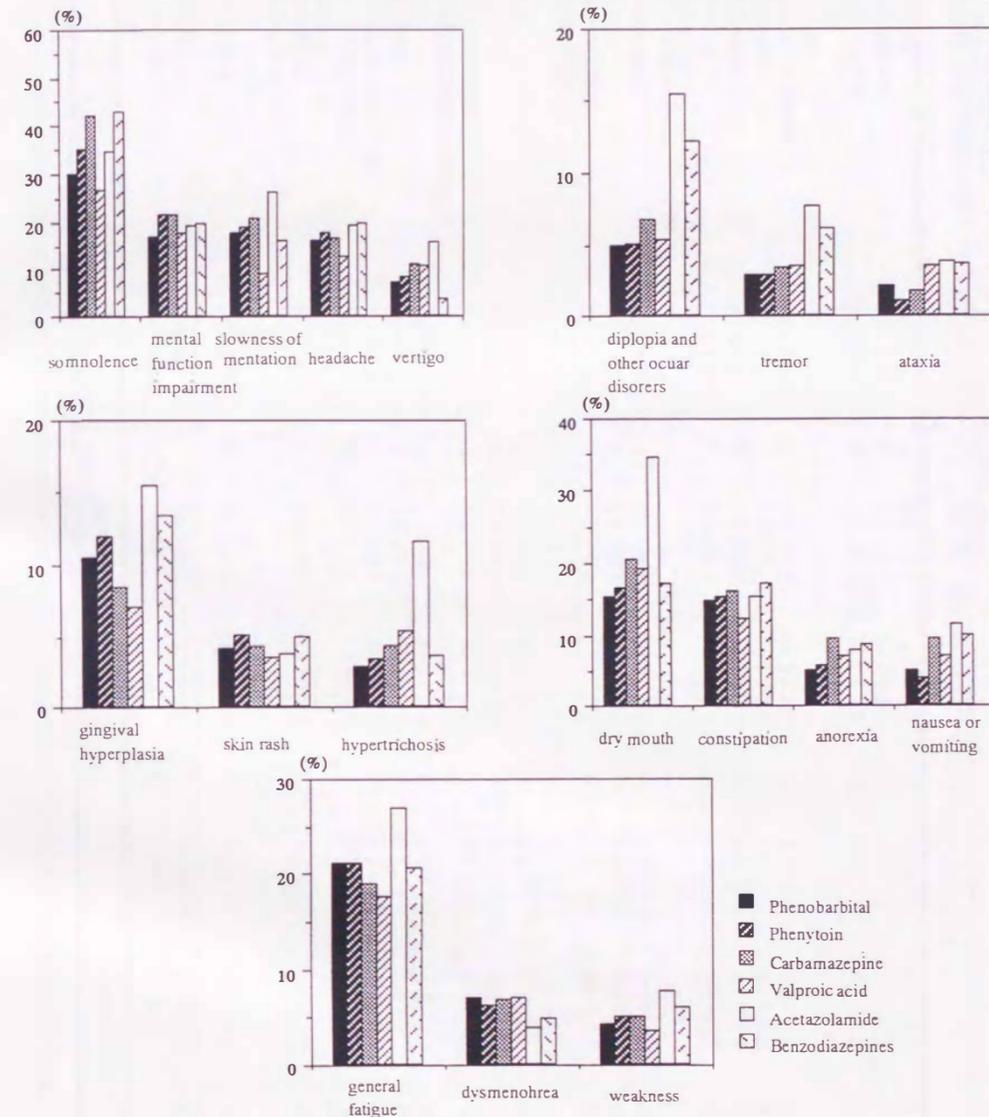


Fig. 2 Frequency of side effects in patients treated with PHT (n=176), PB (n=143), CBZ (n=117), VPA (n=57), acetazolamide (n=26) or benzodiazepines (n=71).

Table 3 (b) Frequency of side effects: daily doses prescribed and serum concentrations reached in the patients with each side effect

Side effect	Carbamazepine				Valproic acid			
	n	dose (mg/kg)	TL (μ g/ml)	FL (μ g/ml)	n	dose (mg/kg)	TL (μ g/ml)	FL (μ g/ml)
Without side effects	36	9.8 \pm 4.7	5.3 \pm 1.9	1.4 \pm 0.5	20	11.5 \pm 5.0	40.4 \pm 21.6	2.7 \pm 1.9
Central nervous system								
Somnolence	49	12.2 \pm 4.3	6.7 \pm 2.2	1.6 \pm 0.7	15	18.8 \pm 7.8	44.4 \pm 23.9	3.6 \pm 2.4
Mental function impairment	25	12.2 \pm 3.8	6.2 \pm 1.9	1.3 \pm 0.6	10	17.7 \pm 7.5	40.7 \pm 23.8	3.4 \pm 2.3
Slowness of mentation	24	11.5 \pm 4.6	6.4 \pm 2.2	1.3 \pm 0.6	5	18.1 \pm 8.4	38.9 \pm 31.7	3.3 \pm 3.1
Headache	19	9.9 \pm 4.3	6.0 \pm 2.1	1.6 \pm 0.5	7	16.5 \pm 7.4	44.5 \pm 29.6	3.8 \pm 3.1
Vertigo	13	10.8 \pm 4.6	5.8 \pm 2.4	1.4 \pm 0.6	6	19.3 \pm 9.6	47.7 \pm 33.3	5.3 \pm 5.0
Diplopia and other ocular disorders	8	9.9 \pm 4.1	5.9 \pm 2.1	1.1 \pm 0.4	3	17.6 \pm 7.1	32.2 \pm 19.5	2.6 \pm 1.4
Tremor	4	9.0 \pm 2.3	6.8 \pm 1.3	1.6 \pm 0.3	2	25.1	73.5	6.7
Ataxia	2	9.1	7.9	1.7	2	14.0	52.1	4.3
Skin and connectives								
Gingival hyperplasia	10	11.6 \pm 4.3	5.4 \pm 1.9	1.3 \pm 0.5	4	18.4 \pm 6.1	47.6 \pm 20.7	6.5 \pm 6.0
Skin rash	5	8.7 \pm 4.5	8.6 \pm 2.0*	1.8 \pm 0.6	2	26.1	57.0	4.7
Hypertrichosis	5	9.7 \pm 5.5	8.4 \pm 6.2	1.5 \pm 0.3	3	10.8 \pm 6.5	45.4 \pm 27.8	8.2 \pm 6.2
Digestive tracts								
Dry mouth	24	10.5 \pm 3.9	6.3 \pm 2.0	1.4 \pm 0.5	11	15.9 \pm 8.5	41.3 \pm 25.2	4.5 \pm 4.1
Constipation	19	12.0 \pm 3.3	7.1 \pm 3.0	1.6 \pm 0.8	7	18.4 \pm 5.0	33.7 \pm 19.5	2.5 \pm 1.5
Anorexia	11	9.4 \pm 3.6	5.3 \pm 1.7	1.1 \pm 0.4	4	15.4 \pm 8.1	53.1 \pm 24.7	6.5 \pm 6.1
Nausea or vomiting	11	10.1 \pm 3.7	5.8 \pm 1.6	1.4 \pm 0.4	4	25.5 \pm 5.5*	44.8 \pm 19.4	3.2 \pm 1.8
Miscellaneous								
General fatigue	22	10.4 \pm 4.8	5.6 \pm 1.7	1.3 \pm 0.4	10	16.8 \pm 7.5	51.6 \pm 24.1	4.7 \pm 4.5
Dysmenorrhea	8	10.8 \pm 5.2	4.6 \pm 3.3	0.8 \pm 0.7	4	22.4 \pm 5.6	37.4 \pm 23.3	2.9 \pm 1.5
Weakness	6	10.2 \pm 2.1	6.0 \pm 2.7	1.1 \pm 0.4	2	24.7	42.2	4.5

Value indicates mean \pm S.D. *, $p < 0.05$ with respect to patients without side effects (ANOVA).
TL, Total concentration in serum; FL, Free concentration in serum.

Table 3 (a) Frequency of side effects: daily doses prescribed and serum concentrations reached in the patients with each side effect

Side effect	No. of prescribed drugs	Phenobarbital			Phenytoin			
		n	dose (mg/kg)	TL (μ g/ml)	n	dose (mg/kg)	TL (μ g/ml)	FL (μ g/ml)
Without side effects	2.8 \pm 1.4	44	1.1 \pm 0.6	10.2 \pm 6.5	56	3.7 \pm 1.1	6.1 \pm 4.5	0.4 \pm 0.3
Central nervous system								
Somnolence	3.5 \pm 1.1*	43	1.3 \pm 0.6	13.1 \pm 8.1	62	4.1 \pm 1.3	7.6 \pm 4.6	0.6 \pm 0.4*
Mental function impairment	3.4 \pm 1.1	24	1.1 \pm 0.7	7.9 \pm 6.5	38	4.3 \pm 1.4	7.6 \pm 4.8	0.6 \pm 0.4
Slowness of mentation	3.3 \pm 1.3	25	1.1 \pm 0.6	10.2 \pm 7.1	33	4.0 \pm 1.5	6.8 \pm 4.3	0.6 \pm 0.4
Headache	3.3 \pm 1.2	23	1.0 \pm 0.5	9.3 \pm 6.0	31	3.7 \pm 1.4	5.4 \pm 3.7	0.4 \pm 0.3
Vertigo	3.4 \pm 0.8	10	1.2 \pm 0.7	11.3 \pm 8.0	14	4.8 \pm 1.5	9.2 \pm 5.4	0.7 \pm 0.4
Diplopia and other ocular disorders	3.8 \pm 0.9	7	1.3 \pm 0.6	12.7 \pm 5.7	9	4.1 \pm 1.5	8.3 \pm 5.4	0.7 \pm 0.4
Tremor	4.4 \pm 1.3*	4	1.0 \pm 0.5	9.6 \pm 5.8	5	3.4 \pm 2.1	4.8 \pm 4.7	0.4 \pm 0.3
Ataxia	3.0 \pm 0.3	3	1.2 \pm 0.4	17.3 \pm 9.5	2	4.4	5.5	0.5
Skin and connectives								
Gingival hyperplasia	3.3 \pm 1.3	15	1.2 \pm 0.5	9.9 \pm 6.1	21	3.9 \pm 1.2	7.5 \pm 4.1	0.7 \pm 0.2*
Skin rash	3.2 \pm 1.5	6	0.9 \pm 0.1	12.1 \pm 5.9	9	3.9 \pm 0.9	9.0 \pm 4.3	0.7 \pm 0.4
Hypertrichosis	3.9 \pm 1.6	4	1.3 \pm 0.5	8.9 \pm 4.3	6	3.4 \pm 1.5	5.8 \pm 4.3	0.4 \pm 0.4
Digestive tracts								
Dry mouth	3.7 \pm 1.3*	22	1.3 \pm 0.5	12.6 \pm 8.7	29	3.9 \pm 1.7	7.2 \pm 4.4	0.5 \pm 0.3
Constipation	3.4 \pm 1.5	21	1.2 \pm 0.6	12.5 \pm 7.3	27	4.0 \pm 1.5	7.1 \pm 4.6	0.5 \pm 0.3
Anorexia	3.8 \pm 1.5	7	1.1 \pm 0.5	12.0 \pm 5.9	10	5.0 \pm 1.7	8.0 \pm 3.9	0.6 \pm 0.3
Nausea or vomiting	3.4 \pm 1.4	7	1.1 \pm 0.5	11.3 \pm 3.8	7	3.9 \pm 2.1	7.5 \pm 4.1	0.6 \pm 0.5
Miscellaneous								
General fatigue	3.3 \pm 1.2	30	1.3 \pm 0.6	11.6 \pm 5.4	37	4.0 \pm 1.6	5.7 \pm 4.1	0.5 \pm 0.3
Dysmenorrhea	3.3 \pm 1.8	10	1.3 \pm 0.7	12.1 \pm 7.8	11	4.8 \pm 1.8	5.5 \pm 3.4	0.4 \pm 0.3
Weakness	3.8 \pm 1.5	6	0.6 \pm 0.4	9.0 \pm 7.6	9	4.7 \pm 2.1	6.7 \pm 4.3	0.5 \pm 0.3

Value indicates mean \pm S.D. *, $p < 0.05$ with respect to patients without side effects (ANOVA).
TL, Total concentration in serum; FL, Free concentration in serum.

能低下、集中困難、めまい、複視やその他の視覚障害が発現した患者で低い傾向が認められた。

次に、消化器症状を見ると、嘔気・嘔吐を発現した患者のVPAの投与量が副作用を発現しない患者の約2倍と有意($p<0.05$)に高いが、他の副作用では投与量に差は認められなかった。また、血中濃度では、食欲不振を発現した患者のVPA総濃度および遊離形濃度が副作用を発現しない患者の値より高い傾向にあった。

皮膚・結合組織症状では、菌肉増殖が発現した患者のPHTの遊離形濃度が副作用を発現しない患者より有意($p<0.05$)に高かった。しかし、多毛を発現した患者では、PHTの総濃度、遊離形濃度とも副作用が発現しない患者の値と有意な差は認められなかった。一方、発疹を発現した患者のCBZの総濃度は副作用が発現しない患者より有意に高い値を示していた($p<0.05$)。

対象患者の血中濃度分布を薬物別に示す (Fig. 3)。一般的有効治療濃度を参考にし、それぞれの薬物の血中濃度分布を見ると、殆ど総ての患者の血中濃度は中毒域になく、総濃度、遊離形濃度ともに有効治療濃度より低いか、その範囲内であった。

第4項 判別関数分析を用いた副作用発現に關与する要因の検討

判別関数分析 (実験の部参照) を用い、各副作用の発現に關与する要因を検討した。解析に使用したデータおよびスコアを Table 4 に示す。性別のスコアについては、他の要因と異なり、女性患者で1を、男性患者で-1を設定した。これは、得られる結果を解釈し易くするためで、判別関数分析で得られる係数が負である場合、男性の関与が強いことを意味する。

眠気、菌肉増殖、全身倦怠、生理不順について關与する要因が得られた。結果を Table 5 に示す。

眠気では、CBZE/CBZ濃度比が最もその発現に強く関与し、次いで、ニトラゼパム、クロナゼパムといったベンゾジアゼピン系薬物の関与が認められた。抗てんかん薬にベンゾジアゼピン系薬物を併用することで、眠気の発現頻度が高くなることが示唆される。

Table 3 (c) Frequency of side effects: daily doses prescribed and serum concentrations reached in the patients with each side effect

Side effect	Primidone			CBZE/CBZ ratio	p-HPPH/PHT ratio	Nitrazepam		Clonazepam		Diazepam		Acetazolamide	
	n	dose (mg/kg)	TL (μ g/ml)			n	dose (mg/kg)	n	dose (mg/kg)	n	dose (mg/kg)	n	dose (mg/kg)
Without side effects	11	8.7 ± 7.5	7.4 ± 6.2	0.26 ± 0.12	0.54 ± 0.29	2	0.11	9	0.05 ± 0.04	3	0.14 ± 0.12	8	2.34 ± 1.25
Central nervous system													
Somnolence	5	12.5 ± 8.4	15.3 ± 9.0	0.27 ± 0.11	0.42 ± 0.23	9	0.13 ± 0.05	24	0.04 ± 0.02	2	0.15	9	1.90 ± 1.25
Mental function impairment	1	4.2	28.3	0.26 ± 0.12	0.43 ± 0.21	2	0.12	13	0.04 ± 0.03	1	0.08	5	2.39 ± 1.45
Slowness of mentation	3	12.9 ± 11.8	17.7 ± 15.0	0.23 ± 0.10	0.44 ± 0.21	1	0.17	11	0.04 ± 0.02	1	0.25	7	1.64 ± 1.15
Headache	2	16.1	28.3	0.23 ± 0.12	0.56 ± 0.26	2	0.17	13	0.05 ± 0.03	1	0.25	5	2.58 ± 1.43
Vertigo	2	15.2	28.3	0.27 ± 0.14	0.40 ± 0.26	0		3	0.04 ± 0.02	0		4	1.99 ± 1.43
Diplopia and other ocular disorders	3	13.0 ± 12.1	13.7 ± 13.3	0.21 ± 0.05	0.27 ± 0.15	3	0.06 ± 0.01	6	0.06 ± 0.04	1	0.08	4	1.93 ± 1.31
Tremor	1	4.6	4.4	0.28 ± 0.16	0.50 ± 0.32	2	0.18	2	0.06	1	0.25	2	1.72
Ataxia	1	2.6	28.3	0.43	0.79	0		3	0.05 ± 0.01	0		1	0.88
Skin and connectives													
Gingival hyperplasia	1	6.0	2.1	0.33 ± 0.15	0.48 ± 0.40	0		9	0.04 ± 0.03	2	0.16	4	1.96 ± 1.90
Skin rash	1	13.8	28.3	0.29 ± 0.09	0.40 ± 0.23	1	0.06	3	0.06 ± 0.02	0		1	1.56
Hypertichosis	1	5.6	2.4	0.31 ± 0.19	0.48 ± 0.34	0							
Digestive tracts													
Dry mouth	4	4.7 ± 2.2	5.4 ± 2.3	0.26 ± 0.12	0.43 ± 0.24	6	0.11 ± 0.04	7	0.04 ± 0.03	1	0.25	9	2.27 ± 1.45
Constipation	2	5.3	3.3	0.24 ± 0.10	0.50 ± 0.20	3	0.13 ± 0.05	11	0.05 ± 0.03	0		4	2.20 ± 1.21
Anorexia	2	4.3	4.4	0.27 ± 0.14	0.60 ± 0.24	3	0.16 ± 0.03	3	0.03 ± 0.01	1	0.25	2	4.40
Nausea or vomiting	1	4.5	4.4	0.23 ± 0.11	0.45 ± 0.32	4	0.14 ± 0.04	3	0.03 ± 0.02	1	0.25	3	1.52 ± 0.62
Miscellaneous													
General fatigue	5	8.4 ± 7.2	14.4 ± 11.3	0.27 ± 0.13	0.49 ± 0.24	5	0.15 ± 0.04	10	0.06 ± 0.04	2	0.26	7	2.51 ± 1.63
Dysmenorrhea	0			0.22 ± 0.01	0.59 ± 0.31	1	0.12	2	0.03	1	0.27	1	1.33
Weakness	0			0.22 ± 0.13	0.50 ± 0.30	1	0.16	3	0.06 ± 0.02	1	0.25	2	1.53

Value indicates mean ± S.D. *, $p<0.05$ with respect to patients without side effects (ANOVA).

TL, Total concentration in serum; CBZE, carbamazepine-10,11-epoxide; p-HPPH, 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin.

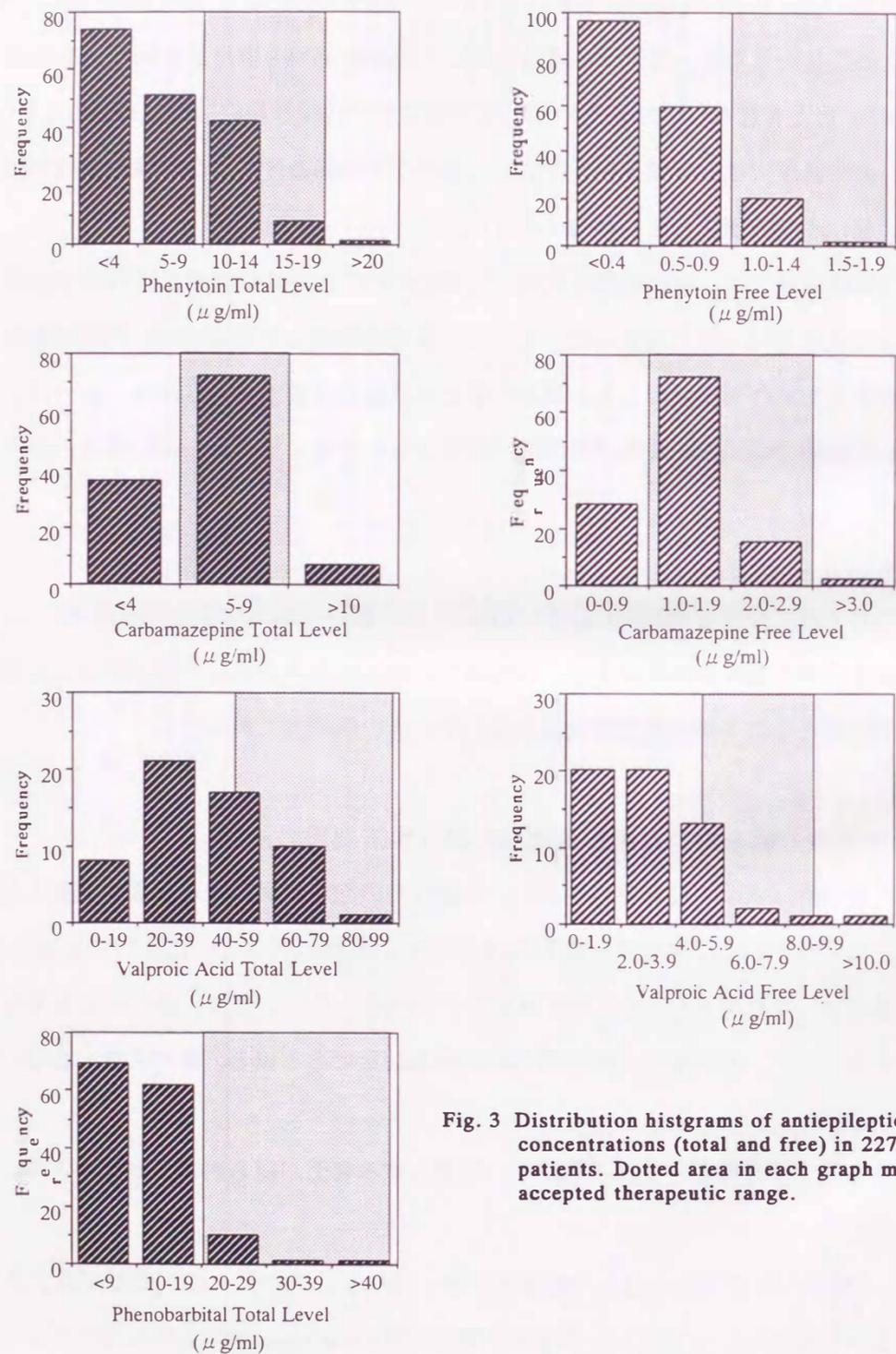


Fig. 3 Distribution histograms of antiepileptic drug serum concentrations (total and free) in 227 epileptic patients. Dotted area in each graph means generally accepted therapeutic range.

Table 4 Variables used for stepwise discriminant function analysis

Variable	Treatment (category)
Gender	1=female, -1=male
Seizure frequency	1=seizure free over 1 year, 2=1-2 times/year, 3=3-11 times/year, 4=1-3 times/month, 5=1-6 times/week, 6=>1 time/day, 7=>10 times/day
Age	1=<20 years, 2=20-<30, 3=30-<40, 4=40-<50, 5=50-<60, 6=60-<70, 7=>70
Classification of seizure	1=SPS, 2=CPS, 3=SGS, 4=GS, 5=Mixed
No. of prescribed drugs	crude data
Phenytoin Phenobarbital Carbamazepine Valproic acid Primidone Nitrazepam Clonazepam	1=absent, 2=present
p-HPPH/PHT level ratio	crude data
CBZE/CBZ level ratio	crude data

SPS, simple partial seizure; CPS, complex partial seizure; GS, generalized seizure; SGS, secondarily generalized seizure; Mixed, mixed types of seizures. p-HPPH, 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin; PHT, phenytoin; CBZE, carbamazepine-10,11-epoxide; CBZ, carbamazepine.

歯肉増殖では、PHTの服用およびp-HPPH/PHT濃度比の2要因の関与が認められた。しかし、これら2要因の係数の符号が異なることから、歯肉増殖はPHTを服用し、かつp-HPPH/PHT濃度比の小さい患者ほど有意に発現しやすくなることが示唆される。

Table 5 Risk factors for incidence of side effects derived from the stepwise discriminant function analysis

Side effect	Variables	Coefficients	χ^2	p
Somnolence	Nitrazepam	+6.053	10.52	0.001
	Clonazepam	+1.857		
	CBZE/CBZ level ratio	+7.634		
	(intercept)	-6.653		
Gingival hyperplasia	PHT	+3.630	11.65	0.0006
	p-HPPH/PHT level ratio	-2.397		
	(intercept)	-4.256		
General fatigue	PB	+3.074	21.72	0.0001
	VPA	+4.287		
	Nitrazepam	+11.517		
	Gender (male)	-1.163		
	(intercept)	-28.951		
Dysmenorrhea	VPA	+11.629	8.26	0.004
	(intercept)	-13.168		

PHT, phenytoin; p-HPPH, 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin; CBZE, carbamazepine-10,11-epoxide; CBZ, carbamazepine; PB, phenobarbital; VPA, valproic acid.

全身倦怠では、ニトラゼパムの服用の有無、次いで、VPA、PBの服用の有無の関与が認められた。また、性別の関与が認められ、係数が負であることから、男性患者での発現頻度が高いと言える。眠気と同様にニトラゼパムの関与が強い。係数の強さより、PB単独投与あるいはVPA単独投与では、その発現の頻度は低いと考えられる。しかし、ニトラゼパムとこれらの抗てんかん薬を併用した場合には、その発現頻度は有意(p=0.0001)に上昇することが示唆される。

生理不順では、唯一、VPAの服用の有無が認められた。VPAを服用する女性患者の発現頻度が有意(p=0.004)に高いことが示唆された。

以上の結果より、抗てんかん薬とベンゾジアゼピン系薬物との併用療法は、これらの副作用発現に最も強く関与していることが示唆された。また、PHTおよびCBZでは代謝能との関連が認められた。

第5項 併用パターンと副作用発現率との関連

てんかんの薬物療法によく用いられるPB、PHT、CBZ、VPA、ベンゾジアゼピン系薬物、アセタゾラミドに注目し、これら6種類のうち、2種類の薬物の併用パターンと副作用発現率との関連について検討を行った。なお、本章第1節で記述したように、本検討では単剤療法を受ける患者が少ないことから、次のような処理を加えた。例えば、PHTとベンゾジアゼピン系薬物の併用による副作用の発現率を検討する場合、ベンゾジアゼピン系薬物の併用を受けていないPHT服用患者とPHTとベンゾジアゼピン系薬物の併用を受ける患者の副作用発現率を比較した。従って、前者ではベンゾジアゼピン系薬物以外の薬物の併用を受ける患者が、また、後者ではベンゾジアゼピン系薬物のみならず、他の薬物の併用を受けるPHT服用患者が含まれることになる。結果をTable 6に示す。

眠気、知的機能低下、口渇、便秘について、その発現に有意に関与する併用パターンを認めた。

眠気の発現はPHTとCBZを併用する患者ならびにPHT、PBあるいはCBZにベンゾジアゼピン系薬物の併用療法を受ける患者で有意に発現することが認められた($\chi^2=5.19-12.6$, p=0.022-0.0004)。この中では、特にPHTとベンゾジアゼピン系薬物の併用による検出力($\chi^2=12.6$, p=0.0004)が最も強い。

知的機能低下や便秘の発現には、ともに1種類の併用パターンの有意な関与が認められた。知的機能低下はPHTとVPAの併用($\chi^2=4.96$, p=0.026)で、また、便秘はCBZとベンゾジアゼピン系薬物の併用($\chi^2=5.20$, p=0.023)により、有意にその発現率は上昇すると考えられる。

口渇の発現については、PBにアセタゾラミドの併用の有無($\chi^2=11.3$, p=0.0008)、PHTにアセタゾラミドの併用の有無($\chi^2=5.16$, p=0.023)の関与が認められた。アセタゾラミドがいずれの併用パターンにも共通した薬物として挙げられる。

第3節 投与量、血中濃度の副作用発現境界値および患者リスクファクター

血中濃度をモニターする代表的抗てんかん薬である、PB、PHT、CBZ、VPAの投与

量と血中濃度および服用薬物数について、発現頻度より求めた発現境界値をTable 7(a)–(d)に副作用ごとに示す。発現境界値を越えた患者では高頻度でその副作用の発現を認めることを意味するが、境界値より低い値を示すにも拘らず、副作用が発現した患者の背景—患者リスクファクターについても同様にTable 7に示す(統計処理は実験の部参照)。

(1) 中枢神経症状

中枢神経症状の結果をTable 7(a)に示す。

眠気では、服用薬物数について発現境界値を4剤で区切った場合、発現頻度に有意差が認められた($\chi^2=5.85, p<0.05$)。従って、ベンゾジアゼピン系薬物も含めた服用薬物数が4剤以上の患者では、眠気が有意に発現し易くなる。一方、服用薬物数が4剤より少ない患者で、眠気が発現する患者と発現しない患者を比較すると、PHTおよびCBZの服用期間に有意差を認めた。このことから、服用薬物数が発現境界値より低いものの、PHTあるいはCBZを服用する患者ではその服用期間の短い患者ほど眠気を発現し易くなることが示唆された。投与量についてはCBZ($\chi^2=5.44, p<0.05$)とPB($\chi^2=4.78, p<0.05$)で発現境界値が認められた。従って、CBZで10.0mg/kg/day、PBで1.25mg/kg/dayを越えた患者では、眠気が有意に発現しやすくなることが予想される。一方、それぞれの発現境界値より低い値を示す患者では、年齢やCBZ総濃度が患者リスクファクターとしてその関与が示唆された。次に、総濃度を見ると、PBの総濃度($\chi^2=5.47, p<0.05$)とCBZ総濃度($\chi^2=4.32, p<0.05$)で発現境界値が認められた。PBの総濃度が11.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上の患者では、有意に発現することが示唆されるが、この濃度より低い患者でも、PHTの併用を受け、かつp-HPPH/PHT濃度比の低い患者、すなわち、PHTの代謝の遅い患者では、同様にその発現頻度が高くなることが予想される。2種類の薬物の併用では、PBとPHT、CBZとPHTの総濃度と遊離形濃度で発現境界値が認められた。PBとPHTの併用では、それぞれの総濃度が10.0 $\mu\text{g/ml}$ 、8.0 $\mu\text{g/ml}$ を越える患者で眠気の頻度が高くなると予想される。また、これらの境界値より低い患者でも、PHTの代謝が遅い患者では、同様に発現頻度が高くなることが予想される。さらに併用による発現境界値の変動を見ると、PBの総濃度単独での境界値が11.0 $\mu\text{g/ml}$ であるの

Table 6 Association of incidence of side effects with drug combination

Side effect	Drug combination	Total No. of patients	Patients with each side effect No. %	χ^2 (d.f.=1)	p
Somnolence	PHT	83	24 (28.9)	5.19	0.023
	PHT+CBZ	73	34 (45.2)		
	PHT	109	30 (27.5)	12.6	0.0004
	PHT+benzodiazepines	45	26 (57.8)		
	PB	90	25 (27.8)	5.22	0.022
	PB+benzodiazepines	32	16 (50.0)		
CBZ	65	23 (35.4)	6.39	0.011	
CBZ+benzodiazepines	32	20 (62.5)			
Mental function impairment	PHT	139	27 (19.4)	4.96	0.026
	PHT+VPA	16	7 (43.8)		
Dry mouth	PB	112	14 (12.5)	11.3	0.0008
	PB+acetazolamide	12	6 (50.0)		
	PHT	141	20 (14.2)		
Constipation	PHT+acetazolamide	13	5 (38.5)	5.16	0.023
	PHT	141	20 (14.2)		
Constipation	CBZ	66	7 (10.6)	5.20	0.023
	CBZ+benzodiazepines	31	9 (29.0)		

Combination patterns include antiepileptic drugs (AEDs) specified with or without other AEDs.
a), Except carbamazepine (CBZ) therapy; b), Except benzodiazepines therapy; c), Except valproic acid (VPA) therapy;
d), Except acetazolamide therapy.

Table 7 (a) The limit (stratifying point) in various drug factors for incidence of side effects and their responsible additional risk factors

Side effect	Variable	Limit ^{a)}	Additional risk factors ^{b)}			
			Variables	with SE	Without SE	
Central nervous system						
Somnolence Male; 36 Female;40	No. drugs ^{c, r)}	4	PHT ther. ^{d)} CBZ ther.	25.0 22.8	61.3 51.6	
	CBZ dose ^{e, r)}	10.0	Age ^{r)}	36.1	46.1	
	PB dose ^{r)}	1.25	CBZ TL ^{f, r)}	7.7	5.4	
	PB TL ^{r)}	11.0	p-HPPH/PHT ^{g, r)}	0.49	0.67	
	CBZ TL ^{r)}	5.0	Age ^{r)} PHT dose ^{r)}	38.0 5.7	47.0 4.0	
	CBZ FL ^{h, r)}	1.6	U.A ^{i, r)}	3.5	4.3	
	PB TL ^{r)} PHT TL	10.0 8.0	p-HPPH/PHT ^{r)}	0.56	0.77	
	CBZ TL ^{r)} PHT TL	7.0 7.5	N.D ^{j)}			
	CBZ FL ^{r)} PHT FL	1.6 0.7	N.D			
	Mentalfunction impairment Male; 22 Female;22	No. drugs ^{o)}	3	N.D		
		VPA FF ^{k, r)}	0.08	PHT dose ^{r)} CBZ dose ^{r)}	5.2 14.2	3.5 7.5
		PHT FF ^{r)}	0.085	No. drugs ^{r)} T.p ^{l, r)}	3.4 6.8	2.8 7.4

a) The significance was tested using χ^2 test with 1 degree of freedom on the basis of observed frequencies across the groups. b) The additional risk factors showing comparisons between patients with each side effect and patients without side effects using Student's t test, and all patients stayed below each limit. c) Number of prescribed drugs. d) Duration of each drug therapy (month). e) daily dose (mg/kg). f) total serum concentration. g) p-HPPH/PHT level ratio. h) free serum concentration. i) uric acid level in serum (mg/dl). j) Not detected significant responsible factors. k) free fraction. l) total protein level in serum (mg/dl). m) albumin level in serum. n) CBZE/CBZ level ratio. o) p<0.001. p) p<0.005. q) p<0.01. r) p<0.05.

Table 7 (a) - (continued)
The limit (stratifying point) in various drug factors for incidence of side effects and their responsible additional risk factors

Side effect	Variables	Limit ^{a)}	Additional risk factors ^{b)}		
			Variables	with SE	Without SE
Central nervous system					
Slowness of mentation Male; 22 Female;17	No. drugs ^{c, r)}	5	N.D ^{j)}		
	PHT FL ^{h, r)}	0.9	N.D		
	PHT FF ^{k, r)}	0.09	N.D		
	CBZ dose ^{e, r)}	16.0	Alb ^{m, r)}	3.8	4.4
	VPA dose ^{r)}	24.0	N.D		
Headache Male; 17 Female;20	PHT FF ^{r)}	0.085	CBZE/CBZ ^{n, r)}	0.51	0.36
	VPA dose ^{p)}	19.0	N.D		
	CBZ dose ^{r)} VPA dose	10.0 15.0	N.D		
Vertigo Male; 6 Female;12	PHT dose ^{p)}	5.5	No. drugs ^{r)} PHT TL ^{f, r)} PHT FL ^{r)}	3.8 9.3 0.7	2.9 6.1 0.4
	PHT FL ^{q)}	1.0	CBZE/CBZ ^{p)}	0.62	0.46

a) The significance was tested using χ^2 test with 1 degree of freedom on the basis of observed frequencies across the groups. b) The additional risk factors showing comparisons between patients with each side effect and patients without side effects using Student's t test, and all patients stayed below each limit. c) Number of prescribed drugs. d) Duration of each drug therapy (month). e) daily dose (mg/kg). f) total serum concentration. g) p-HPPH/PHT level ratio. h) free serum concentration. i) uric acid level in serum (mg/dl). j) Not detected significant responsible factors. k) free fraction. l) total protein level in serum (mg/dl). m) albumin level in serum. n) CBZE/CBZ level ratio. o) p<0.001. p) p<0.005. q) p<0.01. r) p<0.05.

に対し、PHTを併用した場合のPBの境界値は僅かであるが、10.0 μ g/mlへと低下が認められた。一方、CBZとPHT併用時における患者リスクファクターは認められなかった。

知的機能低下でも、眠気と同様に服用薬物数で発現境界値が得られ、3剤以上の服用で有意に発現が予想される ($\chi^2=12.4, p<0.001$)。しかし、3剤より少ない服用薬物数にも拘らず知的機能低下が発現する患者のリスクファクターは検出できなかった。遊離形分画についてはPHTとVPAで境界値が得られ、それぞれ 0.085、0.08 であった。VPAの遊離形分画の患者リスクファクターとしては、PHTとCBZの投与量が挙げられ、例えば、VPAとPHT、あるいはCBZの併用を受ける患者で、PHTの投与量が 5.2mg/kg/day 以上、あるいはCBZの投与量が 14.2mg/kg/day を超える患者では、VPAの遊離形分画が 0.08 より小さくても、知的機能低下は有意に発現する可能性が示唆される。また、PHTの遊離形分画での患者リスクファクターとして、血清中の総蛋白濃度の低下が挙げられた。

集中困難では、服用薬物数 (5剤, $\chi^2=4.14, p<0.05$)、PHTの遊離形濃度 ($0.9 \mu\text{g/ml}$, $\chi^2=4.69, p<0.05$)、遊離形分画 (0.09 , $\chi^2=4.48, p<0.05$)、CBZの投与量 (16.0mg/kg/day , $\chi^2=4.38, p<0.05$)、VPAの投与量 (24.0mg/kg/day , $\chi^2=5.05, p<0.05$) で発現境界値が得られた。また、患者リスクファクターとしてはCBZの投与量で血清アルブミン値が検出され、正常域 4.0-5.0mg/dlより低い値を示す患者では注意が必要と言える。

PHTの遊離形分画が 0.085 以上の患者では、頭痛の発現頻度が有意に増加する ($\chi^2=6.35, p<0.05$)。しかし、CBZの併用を受ける患者でCBZEの濃度の高い患者では、この発現境界値より低い場合でも発現頻度が高くなることが予想される。投与量については、VPAの単独とCBZとの併用での発現境界値が検出された。VPA投与量の境界値を見ると、単独の場合では 19.0mg/kg/day ($\chi^2=8.18, p<0.005$)であるが、CBZ併用時では 15.0mg/kg/day ($\chi^2=4.65, p<0.05$)であり、併用により発現境界値のシフトが観察された。

めまいでは、PHTの投与量 ($\chi^2=8.71, p<0.005$) と遊離形濃度 ($\chi^2=6.92, p<0.01$) で発現境界値が検出された。また、これら発現境界値より低い値を示す患者でも、服用薬物数 (平均 3.8 剤以上)、PHT総濃度 (平均 $9.3 \mu\text{g/ml}$ 以上) および遊離形濃度 (平均 $0.7 \mu\text{g/ml}$ 以上)、あるいはCBZE/CBZ濃度比 (平均 0.62 以上) のリスクファクターを有する患者では、めまいの発現頻度は高くなることが予想される。

(2) 皮膚・結合組織症状

皮膚・結合組織症状では、歯肉増殖のみで発現境界値が検出された [Table 7(b)]。PBとPHTの併用で、それぞれの総濃度が $15.0 \mu\text{g/ml}$ 、 $8.0 \mu\text{g/ml}$ 以上の患者では有意な発現頻度を示すことが予想される ($\chi^2=5.64, p<0.05$)。しかし、これらの発現境界値より低い値を示す患者でもPHTの遊離形濃度が高い患者 (平均 $0.41 \mu\text{g/ml}$) には発現の可能性が示唆された。

Table 7 (b) The limit (stratifying point) in various drug factors for incidence of side effects and their responsible additional risk factors

Side effect	Variables	Limit ^{a)}	Additional risk factors ^{b)}		
			Variables	with SE	Without SE
Skin and connectives					
Gingival hyperplasia	PB TL ^{f, i)}	15.0	PHT FL ^{h, i)}	0.41	0.20
	PHT TL	8.0			
	Male; 12 Female; 11				

a) The significance was tested using χ^2 test with 1 degree of freedom on the basis of observed frequencies across the groups. b) The additional risk factors showing comparisons between patients with each side effect and patients without side effects using Student's t test, and all patients stayed below each limit. c) Number of prescribed drugs. d) Duration of each drug therapy (month). e) daily dose (mg/kg). f) total serum concentration. g) p-HPPH/PHT level ratio. h) free serum concentration. i) uric acid level in serum (mg/dl). j) Not detected significant responsible factors. k) free fraction. l) total protein level in serum (mg/dl). m) albumin level in serum. n) CBZE/CBZ level ratio. o) $p<0.001$. p) $p<0.005$. q) $p<0.01$. r) $p<0.05$.

(3) 消化器症状

消化器症状の結果を Table 7(c) に示す。

口渇では、服用薬物数に発現境界値が認められた。4剤以上の薬物を服用する患者で発現率は有意に上昇する ($\chi^2=7.52, p<0.01$)。また、患者リスクファクターとしてCBZの服用期間が挙げられ、服用期間の短い患者ほど認めやすくなることが予想される。血中濃度では、PBの総濃度で境界値が検出されたが、単独で見た場合の値は $16.0 \mu\text{g/ml}$ ($\chi^2=5.34$,

Table 7 (c) The limit (stratifying point) in various drug factors for incidence of side effects and their responsible additional risk factors

Side effect	Variables	Limit ^{a)}	Additional risk factors ^{b)}		
			Variables	with SE	Without SE
Digestive tracts					
Dry mouth Male; 12 Female; 11	No. drugs ^{c, p)}	4	CBZ ther. ^{d, r)}	1.7	24.7
	PB TL ^{f, r)}	16.0	No. drugs ^{o)}	3.9	2.8
			PHT FL ^{h, r)}	0.52	0.30
			p-HPPH/PHT ^{g, r)}	0.44	0.65
	PB TL ^{r)}	10.0	γ -GTP ^{r, s)}	112.8	54.9
	PHT TL	8.0			
Constipation Male; 11 Female; 23	No. drugs ^{r)}	4	N.D. ⁱ⁾		
	PB TL ^{r)}	16.0	N.D.		
	CBZ TL ^{r)}	8.0	N.D.		
	PB TL ^{r)}	15.0	N.D.		
	PHT TL	5.0			
Anorexia Male; 6 Female; 8	PHT dose ^{e, r)}	6.5	p-HPPH/PHT ^{r)}	3.67	2.45
			γ -GTP ^{r)}	20.13	26.63
			Ht ^{r, t)}	37.76	41.74
Nausea or vomiting Male; 6 Female; 8	VPA dose ^{r)}	15.0	N.D.		

a) The significance was tested using χ^2 test with 1 degree of freedom on the basis of observed frequencies across the groups. b) The additional risk factors showing comparisons between patients with each side effect and patients without side effects using Student's t test, and all patients stayed below each limit. c) Number of prescribed drugs. d) Duration of each drug therapy (month). e) daily dose (mg/kg). f) total serum concentration. g) p-HPPH/PHT level ratio. h) free serum concentration. i) uric acid level in serum (mg/dl). j) Not detected significant responsible factors. k) free fraction. l) total protein level in serum (mg/dl). m) albumin level in serum. n) CBZE/CBZ level ratio. o) $p < 0.001$. p) $p < 0.005$. q) $p < 0.01$. r) $p < 0.05$. s) γ -glutamyl transpeptidase (IU/L). t) hematocrit.

$p < 0.05$)であるのに対し、PHTとの併用の場合は $10.0 \mu\text{g/ml}$ ($\chi^2=4.69, p < 0.05$) と境界値の低下が認められた。得られた患者リスクファクターの関与を見ると、口渇はPBとPHTの併用患者で高頻度に発現する傾向にある。

便秘は口渇と同様に4剤以上の薬物を服用する患者でその発現率が有意に上昇する傾向にある($\chi^2=5.27, p < 0.05$)。血中濃度ではPB($\chi^2=5.86, p < 0.05$)とCBZ($\chi^2=5.05, p < 0.05$)の総濃度にそれぞれ発現境界値が検出された。また、PBとPHTの併用患者における総濃度の発現境界値は $15.0 \mu\text{g/ml}$ 、 $5.0 \mu\text{g/ml}$ であり、PB単独での値より僅かであるが低下が認められた。しかし、いずれの発現境界についても、患者リスクファクターは検出されなかった。

食欲不振では、PHTの投与量(6.5mg/kg/day)で発現境界値が検出された($\chi^2=5.63, p < 0.05$)。一方、発現境界値より低い値を示すにも拘らず副作用を認める患者のリスクファクターとしてPHTの代謝能の関与が示唆された。

嘔気・嘔吐ではVPA投与量のみで発現境界値が検出された($\chi^2=4.76, p < 0.05$)が、患者リスクファクターは認められなかった。

(4) その他の副作用

全身倦怠、脱力の結果をTable 7(d)に示す。

PBの投与量が 1.25mg/kg/day を越える患者($\chi^2=4.07, p < 0.05$)、あるいはPHTの遊離形分画が 0.07 を越える患者($\chi^2=4.71, p < 0.05$)では、有意に全身倦怠の発現頻度が高くなることが予想される。また、前者ではp-HPPH/PHT比、VPAの投与量が患者リスクファクターとして検出され、p-HPPH/PHT濃度比の低い患者やVPAの投与量(PBとの併用)の高い患者ほど認め易くなることが予想される。

脱力では、服用薬物数(5剤以上、 $\chi^2=4.29, p < 0.05$)とPHTの投与量(6.0mg/kg/day 、 $\chi^2=7.23, p < 0.01$)で発現境界値が検出された。また、後者では、発作頻度ならびに発作型が患者リスクファクターとして挙げられ、発作頻度の高い患者(平均で月1回から3回の発作頻度)や複雑部分発作で分類される患者で脱力を高頻度に認める傾向にあると言える。

第4節 考察

今回の検討においては対象患者の66.1%にあたる150名の患者に何等かの副作用発現を認めた。このことは、抗てんかん薬を服用する患者の2名に1名が何等かの副作用を経

Table 7 (d) The limit (stratifying point) in various drug factors for incidence of side effects and their responsible additional risk factors

Side effect	Variables	Limit ^{a)}	Additional risk factors ^{b)}		
			Variables	with SE	Without SE
Miscellaneous					
General fatigue Male: 18 Female:29	PB dose ^{c, r)}	1.25	p-HPPH/PHT ^{g, r)} VPA dose ^{r)}	0.43 16.9	0.57 11.3
	PHT FF ^{k, r)}	0.07	N.D ^{j)}		
Weakness					
Male: 5 Female:6	No. drugs ^{c, p)}	5	N.D		
	PHT dose ^{r)}	6.0	Sei. Freq ^{r, u)} Sei. type ^{r, v)}	4.2 2.4	2.6 4.3

a) The significance was tested using χ^2 test with 1 degree of freedom on the basis of observed frequencies across the groups. b) The additional risk factors showing comparisons between patients with each side effect and patients without side effects using Student's t test, and all patients stayed below each limit. c) Number of prescribed drugs. d) Duration of each drug therapy (month). e) daily dose (mg/kg). f) total serum concentration. g) p-HPPH/PHT level ratio. h) free serum concentration. i) uric acid level in serum (mg/dl). j) Not detected significant responsible factors. k) free fraction. l) total protein level in serum (mg/dl). m) albumin level in serum. n) CBZE/CBZ level ratio. o) $p < 0.001$. p) $p < 0.005$. q) $p < 0.01$. r) $p < 0.05$. u) seizure frequencies. v) seizure types.

験しながら薬物療法を受けていることを意味する。イタリア国内15施設による多施設調査の結果¹¹⁾を見ると、副作用の発現率は平均で31%前後であり、本検討の結果と比較すると約半分の発現率となる。しかし、15施設内での発現率は、6-79%と施設間で大きく異なっている。この施設間での発現率の差は取り扱う副作用の種類や対象患者の年齢、発作型、発作頻度の違いから生じる使用薬剤の種類や数の違いが大きな原因と考えられる。

本検討におけるPB服用患者の副作用発現率は副作用を類別しない場合で5-30%の範囲内にあった。Mattsonら¹²⁾はPB服用患者の24%に中枢神経症状が、11%に消化器症状が見られたことを報告しており、本検討の15-30%、5-15%とほぼ一致した発現率を見る。

PHTでは服用患者の5-35%に何等かの副作用発現を認めた。PHTを服用する患者における歯肉増殖の発現率は13%であり、MillichapとAymatら¹³⁾の12%、BuchananとAllenら¹⁴⁾の15%と一致した結果が得られている。一方、Herranzら¹⁵⁾を始めとし、歯肉増殖の発現とPHT血中濃度の間には相関が見られないとする報告が多い中で、本検討では歯肉増殖を認める患者の遊離形PHT濃度は副作用がまったく発現しなかった患者より有意に高い結果となっている。歯肉増殖とPHTとの関連については、第II章でさらに詳細に検討を加えた。

本検討では、CBZ服用患者の副作用発現率は5-40%の範囲にあり、海外における報告値とほぼ一致した値であった¹⁵⁾。一方、発疹を除き、副作用が発現する患者と副作用をまったく発現しない患者のCBZ血中濃度、投与量を比較すると、いずれの場合でも両者に有意な差は認められず、Troupinらの報告内容¹⁶⁾と一致を見る。消化器症状はCBZ服用患者の10-20%に見られた。この発現率においても海外での単剤¹⁷⁾あるいは多剤療法下¹⁸⁾での報告値とほぼ同程度の発現率であった。

VPAについて見ると、服用患者の5-25%に何等かの副作用発現が認められた。単独投与時の発現率は30-35%と報告¹⁹⁾されており、本検討の対象患者のほとんどが2剤以上の多剤療法を受けていることを考えると比較的低い発現率と言える。VPA服用患者で最も高頻度に見られる副作用は消化器症状であり、多くの報告と一致した知見が得られている。嘔気や嘔吐の発現率は10%であったが血中濃度との関連は見られず、Frosherらの指摘²⁰⁾と一致している。中枢神経症状の発現率は15-20%であったが、中枢神経症状は多剤併用療法開始初期に高頻度に見られることが経験的に知られている²¹⁾。また、本検討においては、生理不順との関連が認められた。若い女性において、一時的な無月経症が治療開始初期に発現したとの報告が散見される。脳下垂体ホルモン分泌低下を伴った思春期発育障害によるもので、GABA関連物質による視床下部への関与が原因と推察される²²⁾。

国内外を問わず、てんかんの薬物療法は良好な発作のコントロールを目的に多剤療法が好まれる傾向にある²³⁾。本検討における服用薬物数と副作用発現率の関係を見ると、ベンゾジアゼピン系薬物やアセタゾラミドを含む抗てんかん薬を3剤以上服用する患者で多くの副作用の発現率が有意に高くなることが明かとなった。1990年に行った調査結果では、

当院精神科に通院するてんかん患者の1処方箋あたりの平均処方薬剤数は3.1剤であった。TDMが導入された1980年では4.1剤であり、この10年間に平均1剤の減少となっている²⁴⁾。この3.1剤はGuelenらがヨーロッパ4カ国で行った調査結果と一致する²⁵⁾。全世界的な傾向である多剤療法を行う理由や功罪についてはReynoldsらのreviewが知られている²⁶⁾。長期に渡る多剤療法は多くの無視できない問題、例えば、慢性副作用の発現や薬物間相互作用、あるいはそれぞれの抗てんかん薬の効果を個々に評価することを困難にするなどの問題を患者に生じさせることが指摘されている^{27,28)}。また、先のイタリアの多施設間調査¹¹⁾では、副作用の発現率は服用薬物数に比例し、3剤以上の薬物を服用する患者で有意に発現を見ることが報告されている。従って、服用薬物数は1剤、あるいは2剤までにすることが、副作用発現を防ぐためには必要と言える。

今回の検討では抗てんかん薬の併用パターンも副作用発現の重要な要因であることが明らかとなった。これは必ずしも血中濃度のみで副作用を説明することが適切でないことを示唆している。事実、臨床的に副作用の発現を認める患者の血中濃度は、一般的に知られる有効血中濃度域内あるいは以下であり (Fig. 3)、これは遊離形濃度でも同様な傾向であった。また、この併用パターンを考える場合、主要な抗てんかん薬であるPB、PHT、CBZ、VPA以外のいわゆる補薬的に用いられるベンゾジアゼピン系薬物やアセタゾラミドの関与に注意が必要と言える。本検討では、眠気、便秘、口渴などの多くの副作用発現にベンゾジアゼピン系薬物やアセタゾラミドの併用の関与が認められた。CBZやベンゾジアゼピン系薬物には、弱い抗コリン作用があることから、消化管運動の低下や唾液分泌の抑制の結果、便秘や口渴を生じやすくなることが知られている。一方、PHT、PBはGABA結合部位において、Cl⁻チャンネルを開口し、Cl⁻流入を促進する。また、ベンゾジアゼピン系薬物はGABAの受容体への結合を増大し、GABA_A受容体機能を亢進する。VPAはGABAトランスアミナーゼを阻害してGABAの分解を抑制する。さらに、GABAの取り込み阻害、GABA受容体へのアゴニスト作用も認められる。いずれの薬物もGABAニューロンの機能を亢進させる働きを持ち、この結果、けいれんを抑制すると考えられている。従って、これらの薬物の併用は、抑制性ニューロンの亢進に強く働くことが考えられる。ベンゾジア

ゼピン系薬物について見ると、判断能力の低下に關与するとの報告²⁹⁾は多い。Sommerbeckら³⁰⁾はクロナゼパムとの併用により判断能力が有意に低下することを指摘している。抗てんかん薬の副作用を考える場合、臨床的には先の主要な抗てんかん薬4種との関連を疑うことが多いが、それ以外のベンゾジアゼピン系薬物あるいはアセタゾラミドなどの、てんかんの治療薬として単独投与が行われることの少ない薬物の関与も考慮する必要がある。

これらの知見に加え、第3節では副作用の発現境界を血中濃度や投与量を中心に検討した。その結果、単剤投与時に得られた境界値が2剤併用により低下することが一部の副作用で観察された。併用することで副作用が発現しやすいことは従来より経験的に知られていたが、本検討では具体的に示した。しかし、いずれの境界値とも中毒域以下や常用量内であった。これらの結果から、一般的に参考とされる有効血中濃度や常用量は必ずしも多剤療法を受ける患者には適応しないこと、副作用を防止することを重視した場合、併用時の血中濃度や投与量は単独時のそれより低めに設定することが望ましいと言える。

2種類の抗てんかん薬の併用は片方あるいは双方の体内動態の変化を招く原因と成り得る。例えば、代謝への影響を見ると、CBZとPHTあるいはVPAとの併用はいずれもCBZの主代謝産物であるCBZEの血中濃度を上昇させるとの報告がある^{31,32)}。CBZEはCBZと同等の抗けいれん作用を持つことが動物実験により認められている³³⁾。一方、臨床検討ではCBZEが副作用の発現に關連することを指摘する報告も散見される。親薬物とその代謝物の血中濃度を臨床的に意義あるものとして同時に評価する方法についての情報は殆ど見られず、また、代謝物自身が有する効果についても十分に検討されていない。このように代謝産物が何等かの活性を有している場合の薬物治療はさらに複雑となる。本検討では、いくつかの副作用の発現に代謝物の関与が示唆された。CBZEの関与を見ると、CBZE/CBZ濃度比と眠気、頭痛、めまいの発現に關連が見られ、いずれの副作用の発現を認める患者においてもCBZE/CBZ濃度比は高い傾向にあった。一方、PHTではp-HPPH/PHT濃度比と眠気、口渴、全身倦怠、歯肉増殖の発現に關連が認められた。p-HPPHにはCBZEで見られるような抗けいれん作用は無い³⁴⁾。これらの副作用が発現する患者の濃度比は副作用を発

現しない患者の値より有意に低いことから、PHT 本体の関与が強いと予想される。従って、PHTの代謝を阻害する方向に作用する併用薬の影響を考慮する必要があると言える。しかし、p-HPPHと副作用との関連についての臨床検討は行われていないことから、第II章では、この点について検討を加える。

本検討では、血中濃度—総濃度および遊離形濃度—あるいは投与量と副作用発現との間に必ずしも明確な関連を認めないことが明かとなった。Thompsonら³⁵⁾も同様な報告を行い、彼らは血中濃度以外に副作用を誘引する要因の存在を指摘している。また、Reynolds³⁶⁾も中毒血中濃度と神経症状との間に相関がなかったことを報告しており、患者間の副作用に対する感受性の違いなど多くの要因が複雑に重なった結果、副作用が生じると論じている。本検討で得られた血中濃度や投与量についての発現境界値の総てが有効域内あるいは常用量の範囲内であったことを考えると、これらの指摘もうなづける結果と言える。しかし、発現境界値以下でも副作用を認める患者の背景（リスクファクター）は、年齢、肝腎機能³⁷⁻³⁸⁾、性別などの患者要因より血中濃度や投与量などの薬物要因で多く認められている。従って、投与される抗てんかん薬がやはり強く副作用の発現に関与していることを示唆する結果と言える。

第5節 小括

227名のてんかん患者を対象として副作用調査を行い、副作用発現に関与する要因を検討した。結果の概略を Table 8 にまとめ、説明を加えた。

以下、簡単に補足説明する。

1) 副作用の発現頻度は、PB、PHT、CBZ、VPAの主要な抗てんかん薬にベンゾジアゼピ

Table 8 本検討で明らかになった結果のまとめ

指標あるいは薬物名	関与する副作用	解説	
投与量			
phenobarbital	眠気 (1.25mg/kg/day以上)	発現境界値は多剤療法時の値。	
phenytoin	めまい (5.5mg/kg/day以上)		
	食欲不振 (6.5mg/kg/day以上)		
carbamazepine	脱力 (6.0mg/kg/day以上)		
	眠気 (10.0mg/kg/day以上)		
valproic acid	集中困難 (16.0mg/kg/day以上)		
	集中困難 (24.0mg/kg/day以上)		
	頭痛 (19.0mg/kg/day以上)		
	悪心・嘔吐(15.0mg/kg/day以上)		
血中濃度			
phenobarbital (総濃度)	眠気 (11.0 μg/ml以上)	発現境界値は一般的有効血中濃度域内あるいはそれ以下であり、血中濃度から副作用の発現を予測、防止することは難しいと言える。	
	口渇 (16.0 μg/ml以上)		
	便秘 (16.0 μg/ml以上)		
phenytoin (遊離形濃度)	集中困難 (0.9 μg/ml以上)		
	めまい (1.0 μg/ml以上)		
carbamazepine (総濃度)	眠気 (5.0 μg/ml以上)		
	便秘 (8.0 μg/ml以上)		
処方薬剤数			
3剤以上	知的機能低下		副作用の防止を考慮した場合、ベンゾジアゼピン系薬物、アセタゾラミドを含めた処方薬剤数は2剤までが望ましい。
4剤以上	眠気、口渇、便秘		
5剤以上	集中困難、脱力		
併用による影響			
(a) パターン			
phenobarbital		副作用の発現頻度は、PB、PHT、CBZ、VPAの主要な抗てんかん薬にベンゾジアゼピン系薬物、アセタゾラミドを併用することで有意に高くなることが明らかとなった。	
+benzodiazepines	全身倦怠、眠気		
+acetazolamide	口渇		
+phenytoin	眠気、歯肉増殖、口渇、便秘		
phenytoin			
+carbamazepine	眠気		
+benzodiazepines	眠気		
+valproic acid	知的機能低下		
+acetazolamide	口渇		
carbamazepine			
+benzodiazepines	眠気、便秘		
+phenytoin	眠気		
+valproic acid	頭痛		
(b) 発現閾値の変化			
phenobarbital	眠気 (+phenytoin) 11.0 → 10.0 μg/ml 口渇 (+phenytoin) 16.0 → 10.0 μg/ml	2剤以上の薬物を併用する場合、血中濃度や投与量の副作用発現境界値は単独で推定した値より低下することが認められた。従って、多剤併用時には、一般的に認められている有効血中濃度や常用量を低めに設定する必要がある	

Table 8 本検討で明らかになった結果のまとめ
(つづき)

指標あるいは薬物名	関与する副作用	解説
(b) 発現閾値の変化		
phenobarbital	便秘 (+phenytoin) 16.0 → 15.0 μg/ml	
valproic acid	頭痛 (+carbamazepine) 19.0 → 15.0mg/kg/day	
単独薬剤での関与が認められた薬物		
phenytoin	歯肉増殖	
valproic acid	生理不順	
代謝物の関与が認められた薬物		
carbamazepine (carbamazepine-10,11-epoxide)	眠気、頭痛、めまい	3種の副作用が発現した患者のCBZE/CBZ血中濃度比は副作用が無かった患者の値より高い傾向にあった。
phenytoin [5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin]	歯肉増殖、眠気、口渇、食欲不振	いずれの副作用の場合においても、p-HPPH/PHT血中濃度比は副作用の発現を認めた患者で低いことから、PHTの関与が示唆される。

ン系薬物あるいはアセタゾラミドを併用することで有意に高くなる。臨床ではこれらの薬物血中濃度は通常測定することはないことから、副作用との関連は血中濃度をモニターする主要4薬物を中心に考えられる傾向にあるが、両薬物の関与を念頭においた薬物療法が望まれる。

2) 併用薬物数は明らかに副作用発現に関与しており、対象とする副作用の種類によって

も異なるが、3から5剤に発現境界があると考えられる。従って、副作用を防止する立場からは、ベンゾジアゼピン系薬物やアセタゾラミドも含めた抗てんかん薬の処方薬剤数は2剤までが望ましいと言える。

- 3) 2剤以上の薬物を併用する場合、血中濃度や投与量の発現境界値は単独投与時の値より低下することが認められた。従って、多剤併用時には、一般的に認められている有効血中濃度や常用量を低めに設定することが必要である。
- 4) 代謝物の副作用発現への関与が示唆された。PHTの主代謝産物であるp-HPPHは歯肉増殖、眠気、口渇、全身倦怠の発現と、CBZの主代謝産物であるCBZEは眠気、頭痛、めまいの発現と関連が認められた。ほとんどの副作用が一般的有効域内より低い血中濃度で認められること、特定の薬物との併用で発現が認められる場合があることを考慮すると、普通血中濃度をモニターしないこれら代謝物も重要な要因であることが考えられる。従って、副作用と代謝物の濃度との関連について、さらに詳細な検討が必要と言える。

第II章 フェニトインの光学異性代謝物、5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (p-HPPH)、と慢性歯肉増殖との関連

歯肉増殖はPHTの長期服用により生じる副作用として知られているが、第I章でも示したように対象患者の約10%に認められ、その発現率が高い。また、その治療は唯一、外科的処置による切除しかなく、特に、女性患者においては、多毛と並びQOLを著しく低下させる副作用の1つである。その発症機序は明らかにされていないが、第I章においても、PHTの関与が明らかに認められた。さらに、長期服用した場合でも、総ての患者に発現するわけではないことから、発現しやすい患者の背景を明らかにすることはてんかんの薬物療法を行う上で重要と言える。

PHTは、臨床導入後、半世紀以上経過した現在においても全般性発作を始めとする多くの発作型の第1選択薬として使用されている^{39,40)}。PHTの有効血中濃度はほぼ10-20 μ g/mlとされる⁴¹⁾。副作用発現濃度については、20 μ g/mlを超えると、眼振、振戦、運動失調などの小脳前庭機能障害を認める患者が増え、30 μ g/mlを超えると、認識力や行動の変化が殆どの患者で見られるようになる。さらに、40 μ g/mlを超えると、昏迷や昏睡が生じ、これらの急性中毒は血中濃度と多くの場合相関を認めるが、歯肉増殖、多毛、骨軟化症などの長期服用による副作用や発疹などの過敏反応は血中濃度との相関も低く、発現しやすい患者の背景など不明な部分が多い。

PHTは大部分が肝で代謝を受け、投与量の5%が未変化体として排泄される^{42,43)}。主な代謝経路は、5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (p-HPPH) と dihydrodiol を生成する経路で、投与量の70-90%を占める (Fig.4)。この経路のアレン酸化を含む第一段階には非線形性が存在し、PHTの臨床での薬物速度論に大きく影響を及ぼしている。アレン酸化物はその消失が急速に行われるため、実際には分離・確認が行われていないが、epoxide hydrolase 阻害剤である1,2-epoxy-3,3,3-trichloropropane (TCPO)を PHTと同時に投与することで、催奇形性が著明に増加することが動物実験により認められている⁴⁴⁾。一方、HPPHも多くがアレン酸化を経て生成され、主に尿中に排泄されるが、p-体が殆どであり、ヒトでのm-体は少

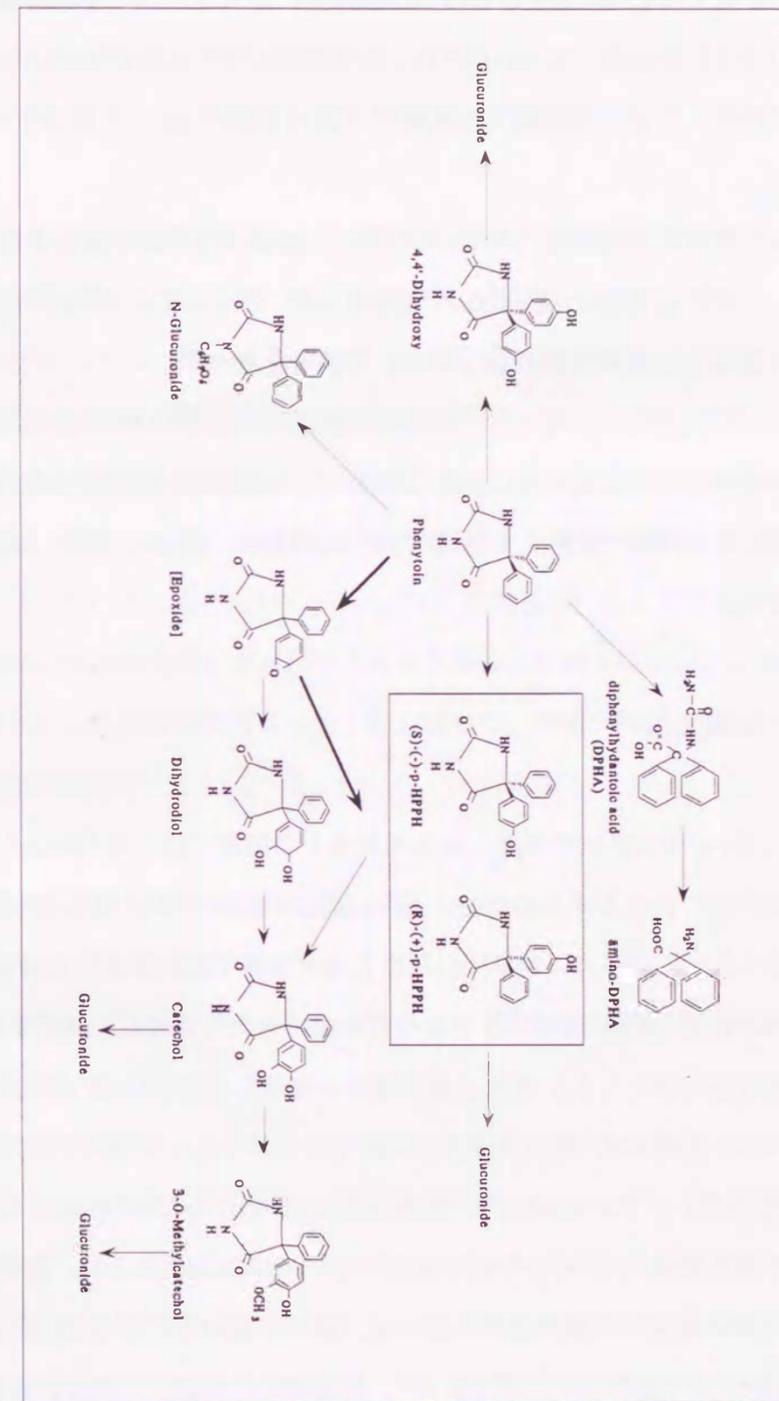


Fig. 4 Partial metabolic pathway of phenytoin (PHT) in human

ない(m-HPPH:p-HPPH=1:400)⁴⁵⁾。さらに、p-HPPHには2種類の光学異性体—(S), (R)-p-HPPH—が存在する。HPPHを含むPHTの代謝物には抗けいれん作用は認められていない。PHTあるいは主代謝産物であるp-HPPHと歯肉増殖に関する研究は多いが、p-HPPHを光学異性体別に検討した研究は皆無である。

本章では、PHTの主代謝物であるp-HPPHの2種類の光学異性体に注目し、第1章において検討した副作用発現との関連を再度評価した。次に、ここで得られた結果より、特に歯肉増殖に注目し、両異性体の関与について検討を加えた。

歯肉増殖との関連では、てんかん患者を対象としたin vivo studyと皮膚繊維芽細胞を用いたin vitro studyに分けて実施し、前者では、立体選択的水酸化能を歯肉増殖が発現した患者と発現しない患者で比較し、後者では、両異性体の細胞増殖能に与える影響について検討を加えた。

第1節 対象患者

(R)-, (S)-p-HPPH血中濃度と副作用発現との関連では、第1章の患者のうち、検体の確保がなされていた175名を対象とした。次に、両異性体と歯肉増殖との関連においては、1988年4月より1994年3月までの間に九州大学医学部附属病院精神科神経科外来に通院し、副作用調査(実験の部参照)を行うことのできた服薬状況が良好と思われる94名のてんかん患者を対象とした。患者は歯肉増殖が発現した患者31名(男性12名)と副作用が発現していない患者63名(男性33名)で、総てフェニトイン(アレビアチン原末、錠—大日本製薬—)を服用し、診療記録より、定常状態に達し、PHTを含めた総ての薬物の処方内容が採血日より最低1ヶ月さかのぼり変更のないものを条件とした。歯肉増殖の診断はFattoreら⁴⁶⁾とBarclayら⁴⁷⁾の診断基準に基づき、同一の歯科医により行った。患者の平均年齢は43.7歳(20-75歳, S.D; 11.1)であった。歯肉増殖を発現した患者群と副作用発現を認めない患者群で、PHT服用期間には差は認められず、てんかん発作のコントロールのため、94名中60名がPBを、39名がCBZを併用していた。採血時間(最終服薬からの経過時間)

は平均3.6時間(2.0-5.0時間)であり、得られた血中濃度は日内変動の中で、ほぼ最高血中濃度を示すと考えられる。

第2節 p-HPPH光学異性体血中濃度と副作用発現との関連

175名の患者より得られた(R), (S)-p-HPPH血中濃度および(R)/(S)濃度比を各副作用ごとに、副作用発現が見られなかった患者と比較し、結果をFig.5に示す。

副作用発現群の(R)/(S)比は、副作用発現が見られなかった患者群に比べ、殆どの副作用で低い値を示した。しかし、統計的有意差は認められないものの、知的機能低下、歯肉増殖、多毛が発現した患者群では逆に高い(R)/(S)比を示した。また、この3種の副作用のなかで、歯肉増殖、多毛が発現した患者の(R)-p-HPPH血中濃度が他の副作用発現患者の値より高い値を示していた。歯肉増殖と多毛はPHTの慢性副作用として知られている。このことから、次節以降は歯肉増殖とp-HPPH光学異性体との関連に注目し、歯肉増殖が発現した患者を中心とした副作用調査を実施した。従って、次節以降は94名のてんかん患者を対象とした検討結果を中心に述べる。

第3節 (R), (S)-p-HPPH血中濃度の患者分布

94名の対象患者の(S)-p-HPPH、(R)-p-HPPH血中濃度およびlog(R)/(S)血中濃度比(log R/S比)の分布状況をFig.6に示す。

(R)、(S)-p-HPPH血中濃度およびR/S比の平均は、それぞれ0.05 μg/ml、1.8 μg/ml、0.026であり、ラセミ体中に占めるR体、S体の割合の平均は、それぞれ2%、98%前後であった。血中に存在するp-HPPHの殆どがS体であった。94名中8名(9%)の患者の(R)-p-HPPH濃度が測定感度以下であった。本検討では、この8名の患者の結果も統計処理に加え、(R)-p-HPPH濃度を測定限界である10 ng/ml、R/S比を算出限界であった0.002に固定し、処理を行った。log R/S比の分布状況を見ると、2相性の分布が観察され、PHTの立体選択

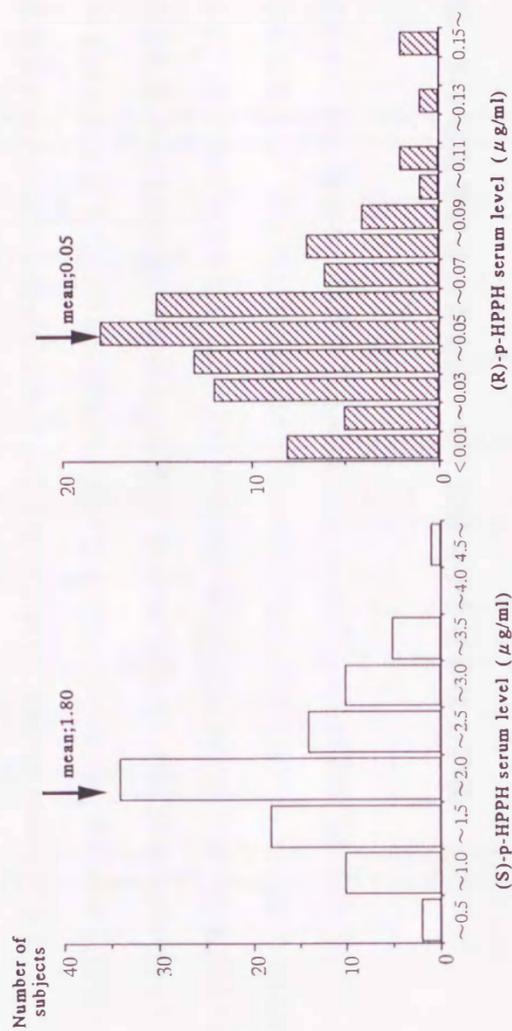


Fig. 6 Frequency histograms of (S)-, (R)-p-HPPH serum concentrations and log R/S p-HPPH enantiomeric ratio in 94 epileptic patients. The bimodal distribution in log R/S enantiomeric ratio was observed because of the undetectable of R-p-HPPH serum concentration in 8 of 94 patients.

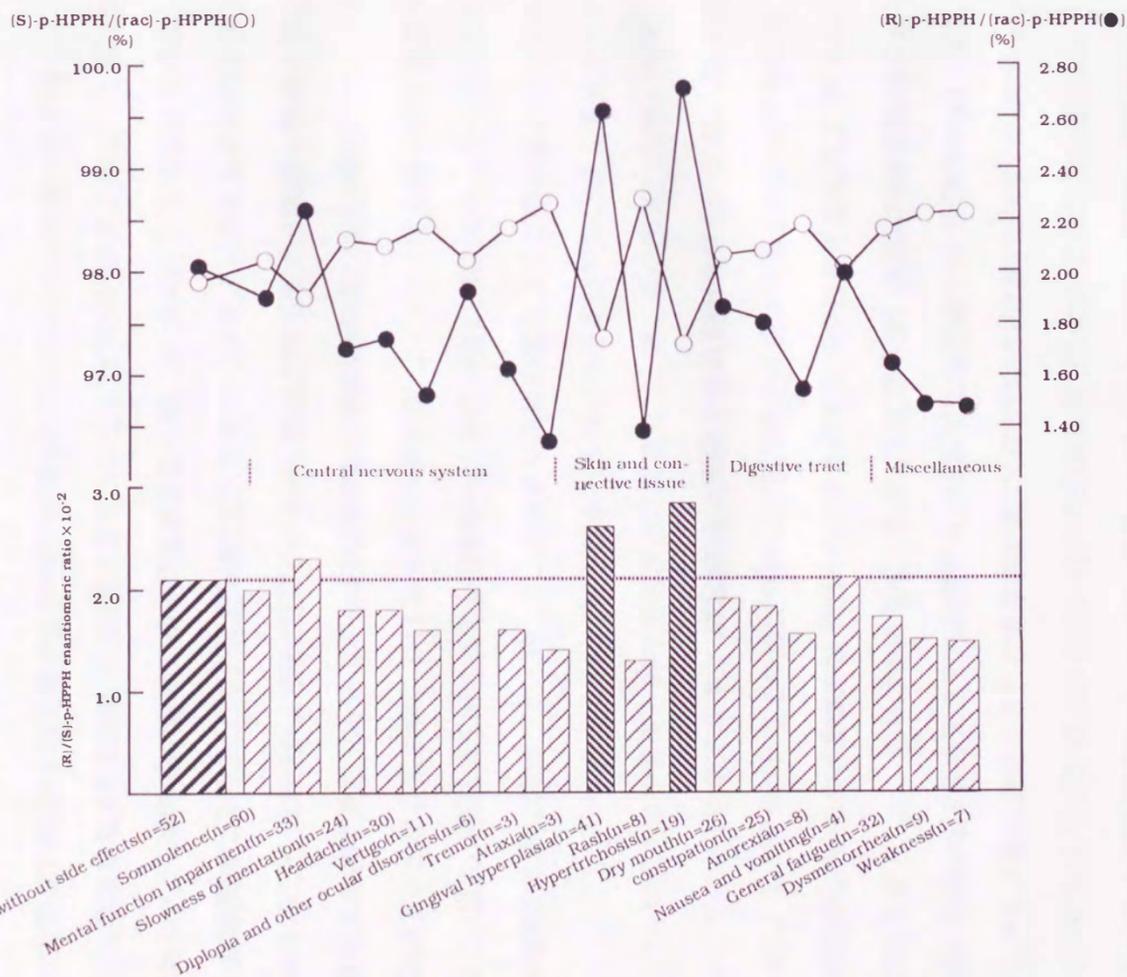
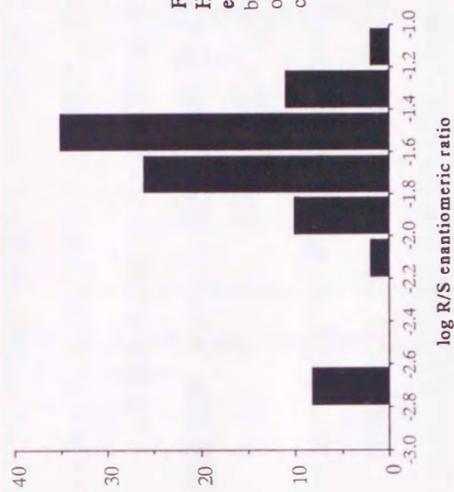


Fig. 5 Comparisons of (S), (R)-p-HPPH serum levels (upper panel) and (R)/(S)-p-HPPH enantiomeric ratio (lower panel) in 175 epileptic patients with respect to various clinically observed side effects. Left column indicates the patients without any side effects (control).

的水酸化能には多型の存在が示唆された。

第4節 てんかん患者におけるp-HPPH光学異性体血中濃度と歯肉増殖との関連

(R)-, (S)-p-HPPH 血中濃度、濃度比、PHT 血中濃度および併用薬物濃度について、歯肉増殖発現群と副作用の発現しなかった患者群で比較し、結果を Table 9 に示す。

(S)-p-HPPH 血中濃度については両群間で差は認められなかったが、歯肉増殖が発現した患者で有意 ($p < 0.05$) に高い (R)-p-HPPH 濃度、(R)/(rac) 濃度比、(R)/(S) 濃度比が得られた。また、歯肉増殖発現患者総てで、(R)-p-HPPH が検出可能であった。検出限界以下の濃度を示す患者は、総て副作用が発現しなかった患者群に含まれた。一方、(R)-p-HPPH とは異なり、PHT 濃度や併用薬の血中濃度については両群で差は認められなかった。

第5節 ヒト皮膚繊維芽細胞増殖へのp-HPPH光学異性体の影響

第4節では、歯肉増殖が発現した患者で (R)-p-HPPH 血中濃度の高値が認められた。そこで、まず、p-HPPH 光学異性体を分割・精製した後、ヒト皮膚繊維芽細胞を用い、p-HPPH 光学異性体ならびに PHT の細胞増殖への直接の影響について検討を加えた。

DNA 合成の指標となる [3H]-thymidine 取り込み量と細胞数の計測を行い、濃度を変えた PHT、p-HPPH 添加後の値を比較した。結果を Fig. 7 に示す。

まず、[3H]-thymidine 取り込み量の結果では、medium のみを添加した場合と比較し、(R)-p-HPPH 2 $\mu\text{g/ml}$ 添加群で取り込み量の有意な増加が認められたが、(S)-p-HPPH、(rac)-p-HPPH、PHT 添加群では、いずれの添加濃度においても大きな変化は見られなかった。さらに、添加濃度別に見ると、2 $\mu\text{g/ml}$ 添加群と比較して、20 $\mu\text{g/ml}$ 添加群で取り込みの低下が観察された。

細胞数の計測の結果では、medium のみを添加した群と比較して、(R)-p-HPPH 2、20 $\mu\text{g/ml}$ 添加群で有意な細胞数の増加を認めた。これに対し、(S)、(rac)-p-HPPH 添加群では、[3H]-thymidine 取り込み量の結果同様、著明な増加は見られなかった。

Table 9 Serum p-HPPH enantiomer levels in patients with and without gingival hyperplasia (GH)

Variable	n	Patients without GH	n	Patients with GH
(S)-p-HPPH ($\mu\text{g/ml}$)	63	1.83 (0.75, 0.39-3.34)	31	1.76 (0.67, 0.58-4.10)
(R)-p-HPPH ($\mu\text{g/ml}$)		0.042 (0.023, 0.010-0.101)		0.055* (0.034, 0.015-0.150)
(R)/(rac) ratio (%)		2.25 (1.22, 0.83-5.40)		3.02* (1.38, 0.74-6.32)
(S)/(rac) ratio (%)		97.75 (1.22, 94.60-99.17)		96.96* (1.38, 93.68-99.26)
(R)/(S) ratio ($\times 100$)		2.32 (1.28, 0.20-5.71)		3.13* (1.48, 0.75-6.75)
PHT level ($\mu\text{g/ml}$)		8.49		9.76
PB level ($\mu\text{g/ml}$)	44	10.9	16	5.24
CBZ level ($\mu\text{g/ml}$)	27	5.47	12	5.24

Mean (SD, range); * $p < 0.05$ between groups (Wilcoxon test); (S), (S)-p-HPPH; (R), (R)-p-HPPH; (rac), p-HPPH racemate; PHT, phenytoin; PB, phenobarbital; CBZ, carbamazepine.

第6節 考察

p-HPPH 光学異性体血中濃度の患者分布を見たところ、R/S 比が 0.002 以下 [(R)-p-HPPH 濃度が検出限界-10 ng/ml-以下] を示す患者が全患者の約 10% に認められた。p-HPPH 光学異性体の生成については代謝酵素の遺伝的多型との関連が指摘されている。安盛ら⁴⁸⁾は (S)-mephenytoin の poor metabolizer (PM) と extensive metabolizer (EM) とで p-HPPH の生成について、ヒト肝マイクロゾームを用いて比較した結果、PM では (R)-p-HPPH 体の生成が EM に比べ有意に低く、その生成は (S)-mephenytoin の遺伝的代謝多型と深く関連があることを指摘している。また、Fritzら⁴⁹⁾はヒトにおける尿中 p-HPPH の (S)-p-HPPH/(R)-p-HPPH 濃度比は密接に (S)-mephenytoin の水酸化能と関係し、PM での S/R 比は 40 以上となり、EM の値より有意に高くなることを報告している。(S)-mephenytoin の4位の水酸化能には、デブリソキンと同様にその代謝に遺伝的多型の存在が知られているが、前者は P-450 の分子種の中の CYP2C19⁵⁰⁾、後者は CYP2D6 により触媒されることが最近明らかとなった。本検討においては、Fritz の検討ほど対象患者に制約を設けなかったが、日本人の約 20% に (S)-mephenytoin の PM が存在すると言われており⁵¹⁾、この頻度は (R)-p-HPPH が検出限界以下を示す患者の頻度 (10%) に近い。血中濃度での知見は、本検討によるものが初めてであるが、p-HPPH 光学異性体血中濃度の患者分布には遺伝的代謝多型の関与が示唆される。

副作用との関連では、歯肉増殖が発現した患者で有意に高い (R)-p-HPPH 濃度を示すことが認められた。歯肉増殖は長期に服用することで発現しやすいことが知られている PHT の代表的慢性副作用である。1939年 Kinball⁵²⁾により初めて報告され、発現率について、Buchanan と Allen¹⁴⁾は PHT 服用患者の 15% に発現するとし、Klarら⁵³⁾は長期服用患者の 50% に見られ、若年層に多く発現すると指摘している。一方、PHT 以外の薬物で見ると、免疫抑制薬であるシクロスポリンやカルシウム拮抗薬であるニフェジピン等の服用によっても生じることが知られている⁵⁴⁻⁵⁶⁾。これらのことから、免疫機能低下⁵⁷⁻⁶⁰⁾、アレルギー反応^{61,62)}、内分泌異常⁶³⁻⁶⁶⁾などが原因とされているが、未だにその発現機序は不明である。また、PHT 服用患者総てに発現する訳ではなく、発現しやすい患者の背景などについても明ら

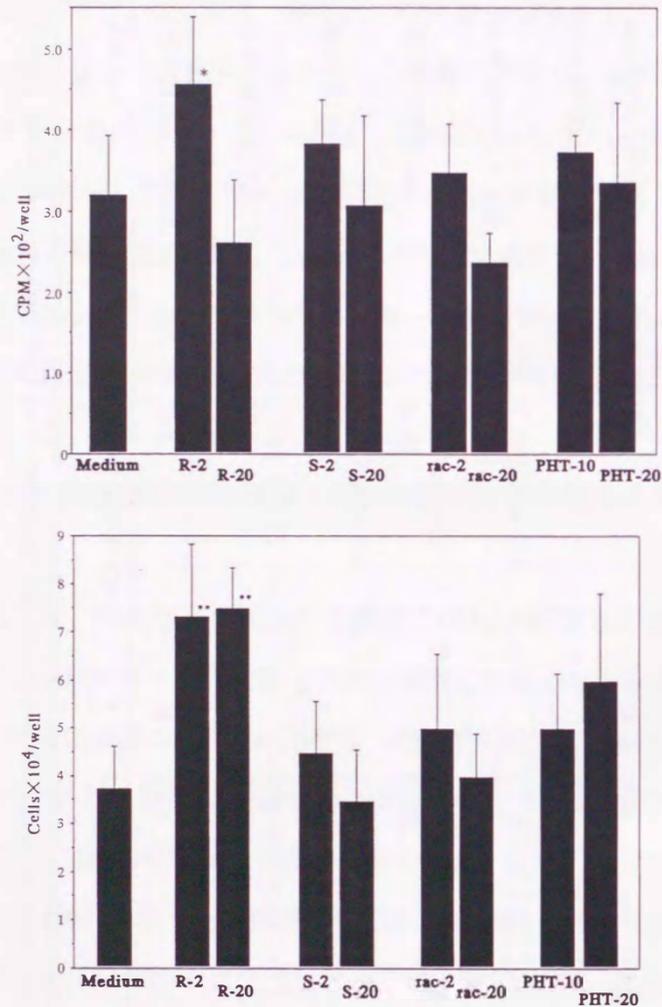


Fig. 7 Effect of p-HPPH enantiomers on the proliferation of normal human dermal fibroblasts.

Upper and lower panel indicate the incorporation of ³H-thymidine and cell numbers, respectively. For each group, N=6. Compared with medium control group: * p<0.05; ** p<0.001. R, (R)-p-HPPH; S, (S)-p-HPPH; rac, (rac)-p-HPPH; PHT, phenytoin; 2, 2 μg/ml; 10, 10 μg/ml; 20, 20 μg/ml.

かにされておらず、発現率の高い副作用であるにも拘らず対応の難しい副作用である。

PHT代謝物と歯肉増殖との関連では、歯科医を中心とし多くの検討が行われている。p-HPPHをネコに経口投与することで、臨床的にも病理組織学的にもPHTをヒトに投与した時と同様な歯肉増殖が認められ、PHTよりp-HPPHの関与が強いとするHasselらの報告^{67,68)}や歯肉細胞の増殖に対する直接作用の影響を検討した報告^{69,70)}があるが、一定の見解は得られていない。これら一連の研究は総て、p-HPPHをラセミ体として使用していることから、本検討では、臨床での検討結果を受けて、p-HPPH光学異性体を分離・精製し、各異性体ごとの関連をin vitroにより検討を行った。

歯肉増殖は、臨床的には歯冠乳頭 (interdental papillae) や歯肉縁 (gingival margins) の大きさの増大や肥大、進行を言う。組織学的には、慢性の炎症性浸潤、固有層内 (lamina propria) の歯肉結合組織の増大などを伴う⁷¹⁾。PHT由来の歯肉増殖への対応は、プラーク (歯の表面に生成される微生物やその生産物の集塊) のコントロールや肥大あるいは増殖した歯肉を外科的に除去する方法があるが、後者は頻回に手術を繰り返す必要があり、外観上も含めて患者のQOLを著しく低下させる副作用と言える。

歯肉増殖の発現機序として、以下の原因が考えられている。

(1)細菌性プラークによる炎症反応

歯科的な予防処置や口腔内の衛生を保つことで、PHT由来の歯肉増殖を予防、低下させることが可能であることを指摘する報告は多い^{71,74)}。従って、この場合はPHTを代表とする薬物の関与は必ずしも強くないことが考えられる。

(2)硫酸グリコサミノグリカンの増加^{75,77)}

(3)免疫系の関与^{78,82)}

(4)歯肉繊維芽細胞のフェノタイプ⁸³⁾

(5)PHTの組織結合性

(6)コラーゲナーゼ活性の低下

最近では、これらの要因が絡み合った場合に生じると考えられ、細菌性のプラークによる炎症が歯肉結合組織の生成を増加させ、細胞内の葉酸の欠乏を招く、また、薬物の投与によっても同様な現象が見られ、この葉酸の欠乏がコラーゲナーゼアクチベーター蛋白や

前駆物質の合成を抑制する結果として発現する機序が支持されているようである⁸⁰⁾。

PHTの上記要因への影響で、Hassellら⁸⁴⁾は、歯肉増殖患者の歯肉細胞、正常細胞で蛋白合成やコラーゲン合成を比較検討した結果、PHTを添加しても両者に差が見られなかったことを報告している。さらに、Vernilloら⁸⁵⁾は、両細胞を用いて蛋白合成、コラーゲン合成、グリコサミノグリカン合成を比較した結果、やはり両者に差が認められなかったと指摘している。本検討においても細胞増殖能には大きな変化はなく、PHTの直接の影響は認められなかった。しかし、細胞培養の条件がPHTによる mitogenic effect の特性に大きく影響する報告も見られる⁸⁶⁾。Benvenistenら⁸⁷⁾は正常細胞および歯肉細胞の両細胞において、PHT添加による影響は、細胞がコンフルエントな状態より増殖期で有意なDNA量の増加を示し、PHTは細胞分化活性の高い時期に影響することを報告している。本検討はコンフルエントな状態での検討であり、Shafer⁸⁸⁾や出口ら⁸⁹⁾の知見と反する結果と言える。

薬物濃度と増殖度との関連では、Modcrrら⁹⁰⁾は歯肉繊維芽細胞においてPHT添加濃度が20 μ g/mlである場合に細胞数およびDNA合成が増加したことを報告している。また、Hassell⁹¹⁾は同様にヒト歯肉繊維芽細胞を用い、PHTの添加濃度が10 μ g/mlでは細胞の増殖は認められないとし、一方、Dillら⁹²⁾は、L-929繊維芽細胞を用いた[3H]-thymidine取り込み実験で、PHTによるDNA合成促進は、PHTの添加濃度が2.5~5 μ g/ml時に最も盛んで、逆に20 μ g/ml時には減少したと報告している。以上の検討結果より、細胞の増殖やDNA合成には、PHT添加濃度が影響することが考えられる。本検討においてもPHT、p-HPPHともに同様な傾向が認められ、至適濃度の存在が示唆される。

代謝物との関連では、検討した報告は少ないが、一致した見解が得られていない。

Modcrrら⁹⁰⁾はp-HPPH添加により蛋白合成には変化が見られなかったことを報告しているのに対し、Hassellら⁷⁰⁾は、p-HPPH存在下でのヒト歯肉細胞の増殖を指摘している。本検討においては、p-HPPHをラセミ体として添加した場合には、細胞数や[3H]-thymidine取り込み量に変化は認められず、この点でModcrrらの知見を支持する結果と言える。しかし、光学異性体に分けてその影響を見た場合、(S)-p-HPPH単独添加時やラセミ体添加時とは異なり、(R)-p-HPPH添加時には細胞増殖やDNA合成の促進が認められた。光学異性体間

で薬理作用が異なったり、強弱に差が認められる薬物の存在が知られており、種々の蛋白の合成作用などについて、さらに検討を加える必要があるが、両光学異性体代謝物の細胞への影響に違いがあることが示唆された。

第7節 小括

94名のPHT服用患者を対象とし、血中 p-HPPH 光学異性体濃度と歯肉増殖との関連を検討した。さらに、ヒト繊維芽細胞に対する p-HPPH 光学異性体の直接の関与について検討を加え、以下に挙げる知見が得られた。

- 1) (R)-p-HPPH、(S)-p-HPPH 濃度の患者分布を見ると、(R)-p-HPPH 濃度が検出限界以下である患者が対象の10%に見られた。また、 $\log(R)/(S)$ 濃度比には、2相性の分布が観察され、(R)-p-HPPH 生成に遺伝的代謝多型の関与が示唆された。
- 2) 歯肉増殖が発現した患者の (R)-p-HPPH 血中濃度は、副作用が発現しなかった患者と比較して有意に高い値を示した。(R)体と歯肉増殖との関連が示唆された。
- 3) ヒト繊維芽細胞の増殖に対する p-HPPH 光学異性体の直接の影響を検討したところ、(R)-p-HPPH 添加群で有意な細胞増殖現象を認めた。また、この作用には添加した薬物の濃度により差が見られ、至適濃度の存在が示唆された。
- 4) 以上の検討より、歯肉増殖と (R)-p-HPPH 濃度になんらかの関連があることが示唆された。また、歯肉増殖の発現は遺伝的代謝多型による酵素欠損の有無により左右される可能性が考えられる。

第3章 CYP2C19の遺伝的薬物代謝多型の遺伝子診断とフェニトインの立体選択的水酸化能との関連

第II章において、歯肉増殖の発現には、(R)-p-HPPHの関与が示唆された。(R)-p-HPPHの生成経路には、CYP2C19の遺伝的代謝多型の関与が指摘されている。酵素欠損者では(R)体の生成能が低いが、正常な酵素を有する患者では、(R)体の生成は正常に行われると考えられる。歯肉増殖が(R)-p-HPPHの関与によって発現する場合、CYP2C19の遺伝的代謝多型により歯肉増殖の発現の有無が左右される可能性が考えられる。すなわち、酵素欠損者より正常な酵素を有する患者ほど、発現の可能性が増大することを意味する。

CYP2C19は、オメプラゾール⁹³⁾、ジアゼパム⁹⁴⁾、イミプラミン⁹⁵⁾、プロプラノロール⁹⁶⁾といった臨床的にも繁用される薬物の代謝を触媒する。本酵素欠損者 (poor metabolizer, PM) の頻度は、白人と比べて東洋人で高く、日本人で人口の約18%、中国人で14%とされ^{51,97,98)}、体内動態のみならず、臨床効果や副作用の発現に大きな個人差や人種差を生じる重要な要因の1つと言える。CYP2C19の酵素欠損の有無は、probeとなる基質薬物、すなわち、mephenytoin (100 mgの投与が一般的である)を投与し、得られる (S)/(R)-mephenytoin 光学異性体濃度比あるいは 4'-hydroxy mephenytoin の尿中回収率により決定される (表現型、phenotyping)。しかし、酵素欠損者では、判定試験中にも神経症状などの副作用が発現し、その実施には問題点が指摘され始めている^{99,100)}。それに加え、mephenytoin は医薬品として認可されていないことから、本邦においては、その判定が困難であり、日本人における CYP2C19に関する研究の展開に大きな壁となっていた。ところが、1994年、de Moraisらの研究グループによりCYP2C19をコードする遺伝子の一部の構造が解明され、酵素欠損の原因となる1塩基点突然変異の存在が証明された^{7,8)}。すなわち、CYP2C19 遺伝子の exon 5 上のグアニン(G)→アデニン(A)変異 (CYP2C19m1) と、exon 4上、636位のグアニン(G)→アデニン(A)変異 (CYP2C19m2) の2種類であり、splicing site の移動やstop codonの変化といっ

た翻訳情報を変化させ、機能を持たない蛋白を合成する。これらの2種類の変異により日本人での酵素欠損の総てが説明でき、PCR増幅法とその後の制限酵素処理により遺伝子診断 (genotyping) を行い、酵素欠損の有無の判定が可能となった。

本章では、PHTの4位水酸化に関与する代謝酵素に関する詳細な検討は少ないことから、遺伝子診断により酵素欠損の有無を判定した被検者を対象とし、PHTの立体選択的水酸化能を比較することで、PHTの代謝に対するCYP2C19の関与や遺伝子診断の有用性、さらには、遺伝的代謝多型の臨床意義について考察を加える。なお、本検討は健常成人を対象とした臨床試験であることから、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」に準拠し、外部機関の臨床試験審査委員会による承認を得た後、正規の臨床実施医療機関において実施した。

第1節 対象被検者

de Moraisらが報告した遺伝子診断法^{7,8)}の一部を改変し(実験の部参照)、酵素欠損(PM)および正常な酵素を有する者(extensive metabolizer, EM)と診断された被検者、それぞれ3名、合計6名を対象とした。被検者の診断結果をFig. 8(a), (b)に示す。

被検者1、2、3、4、5、6の遺伝子型は、exon 5で、それぞれ、(wt/wt)、(wt/wt)、(wt/wt)、(m1/m1)、(m1/m1)、(wt/m1)であり、exon 4で、それぞれ、(wt/m2)、(wt/wt)、(wt/wt)、(wt/wt)、(wt/wt)、(wt/m2)であった。被検者6はcompound hetero型であった。最終的な判定は、被検者1、2、3、4、5、6がそれぞれ、(wt/m2)、(wt/wt)、(wt/wt)、(m1/m1)、(m1/m1)、(m1/m2)であることから、被検者1、2、3がEMで、被検者4、5、6がPMとなる。

一方、(rac)-p-HPPHの生成には、後述する様にCYP2C9の関与が指摘されている^{101,102)}が、CYP2C9にも、その代謝能に関与する遺伝子多型の存在が報告されている^{103,104)}。そこで、現在までに知られているCYP2C9多型の本検討結果への影響を可能な限り排除するため、Wangらの方法¹⁰³⁾を一部変更し、被験者のCYP2C9遺伝子診断を行った。その結果、被験者総ての診断結果は、Arg144Ile359であり、東洋人における野生型であった¹⁰³⁾。

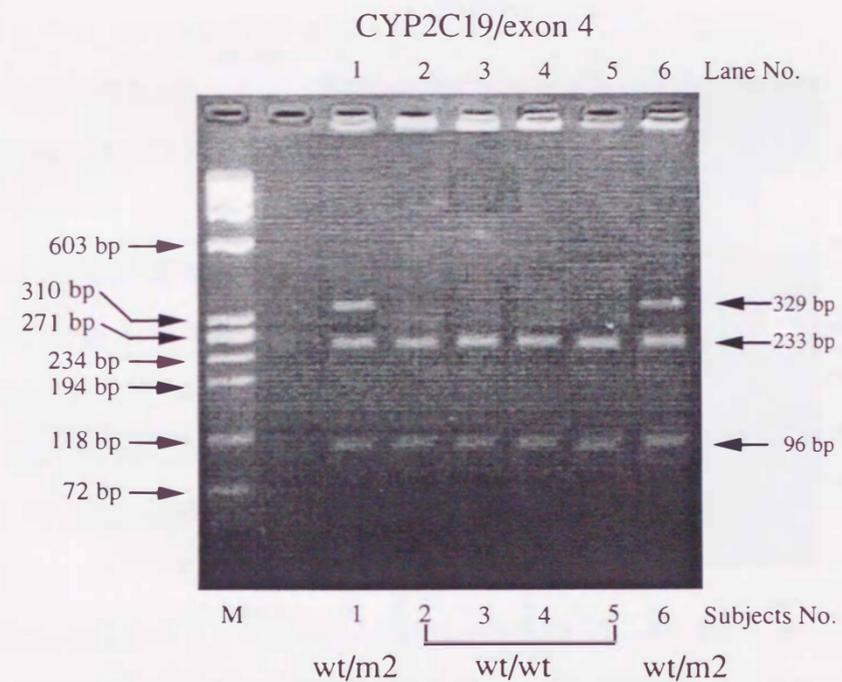


Fig. 8(a) Analysis of DNA in six healthy volunteers for exon 4 in *CYP2C19* gene. The results of PCR amplification and digestion with *Bam*HI to detect *CYP2C19m2* mutation. Arrows to the left of the panels indicate the size of the molecular weight markers shown in lane M.

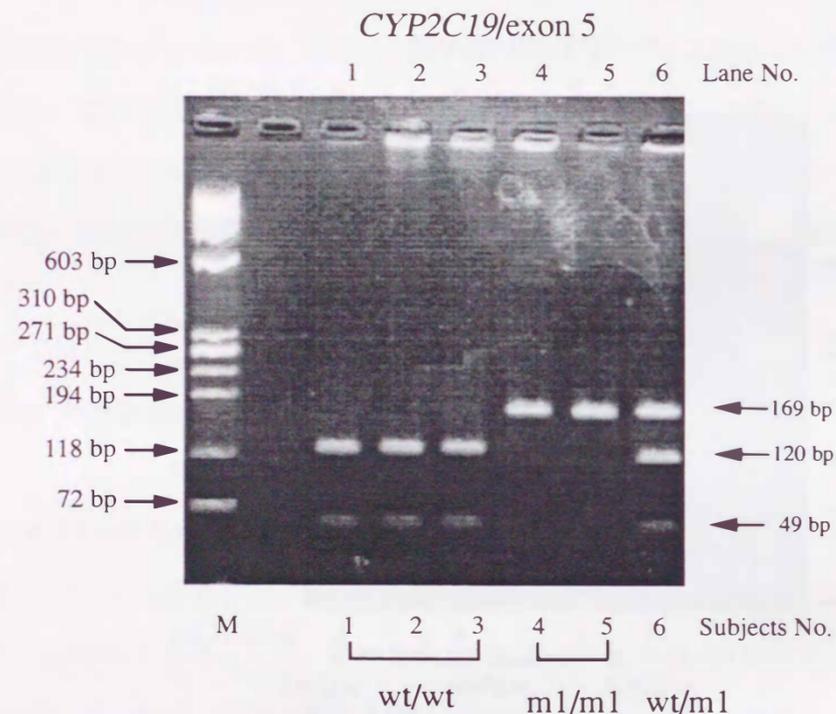


Fig. 8(b) Analysis of DNA in six healthy volunteers for exon 5 in *CYP2C19* gene. The results of PCR amplification and digestion with *Sma*I to detect *CYP2C19m1* mutation. Arrows to the left of the panels indicate the size of the molecular weight markers shown in lane M.

第2節 *CYP2C19*の遺伝子診断結果とフェニトインおよび p-HPPH光学異性体の尿中排泄率

被検者に対し、phenytoin (Aleviatin錠、大日本製薬)を100mg、早朝空腹時に投与し、0-2、2-4、4-8、8-12、12-24、24-36時間で蓄尿を行い、容量を記録すると共に、尿中のPHTおよび(R),(S)-p-HPPH濃度を測定した。なお、臨床試験期間中、PHTが原因と考えられる副作用等の臨床症状は認められなかった。

(R),(S)-p-HPPHの平均累積排泄率(percent of dose)を、PM、EMに分け、差の平均値および差の95%信頼区間も併せて、Fig.9に示す。(S)-p-HPPHの2、4、8時間までの累積排泄率には両群で有意差は見られなかったが、12、24、36時間までの値では、PM群($p < 0.05$)で有意に低い値が得られた。全体的に見ると、いずれのポイントにおいても、PM群で低い傾向にあった。一方、(R)-p-HPPHでは、(S)体より早い時間帯から両群に有意な差が認められ、PM群の累積排泄率は4、8、12、24、36時間までの値でEM群の値より有意($p < 0.05$)に低い値を示した。さらに、(S)体と同様に、蓄尿を行った総ての時間帯でPM群の排泄率は低く、EM群の1/2、ないし1/3であった。

次に、未変化体としてのPHTの累積排泄率をPM群、EM群で比較し、結果をFig.10に示す。p-HPPH光学異性体の挙動とは異なり、PHTの累積排泄率には、両群間で有意な差は認められなかった。

第3節 オメプラゾール5位水酸化能(omeprazole hydroxylation index)とフェニトインの4位立体選択的水酸化能との関連

オメプラゾール(OPZ)の5位水酸化(5-hydroxylation)は*CYP2C19*により触媒されることが知られている^{93,105}。そこで、本検討に先立ち実施したOPZの水酸化能と遺伝子診断との関連についての検討¹⁰⁶より得られた被検者6名のOPZ-5位水酸化能(hydroxylation index, HI)とPHTの立体的水酸化能との関連を評価した。HIは、20 mgのOPZを投与し、3時間後に得ら

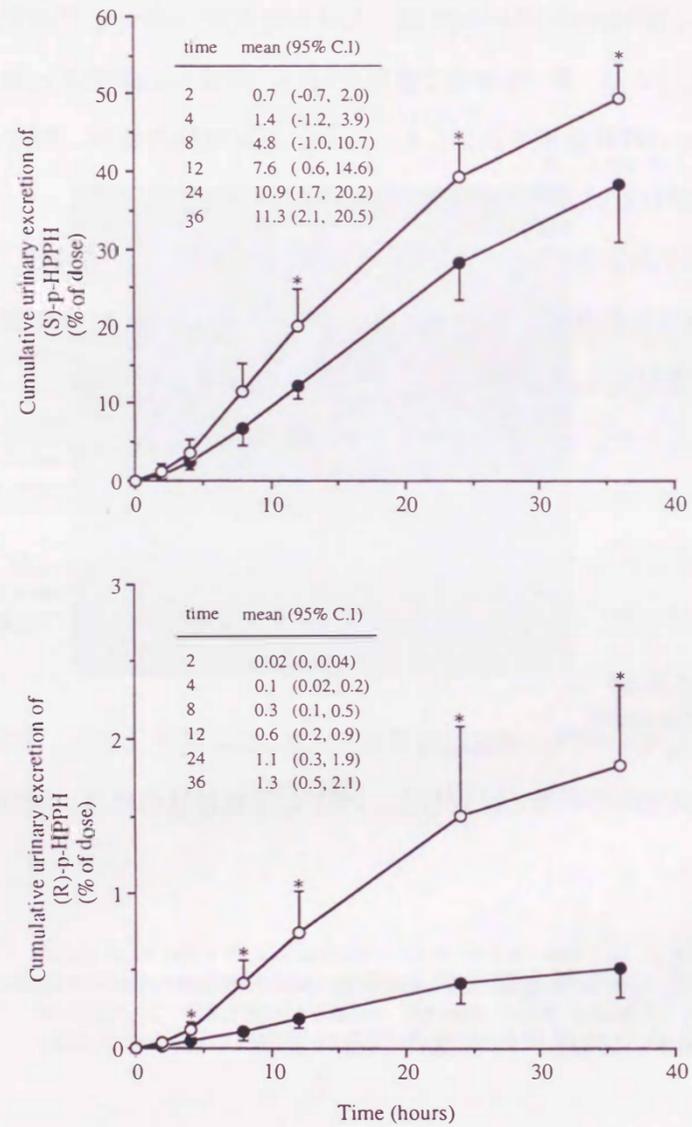


Fig. 9 Cumulative urinary excretion-time data of (S) and (R)-p-HPPH after an oral dose of 100 mg phenytoin administered to three EMs (○) and three PMs (●) of CYP2C19. The mean differences (95% C.I.) between PMs and EMs in (R) and (S)-p-HPPH at each sampling point are also indicated. The data are mean \pm SD. * $p < 0.05$ compared with PMs.

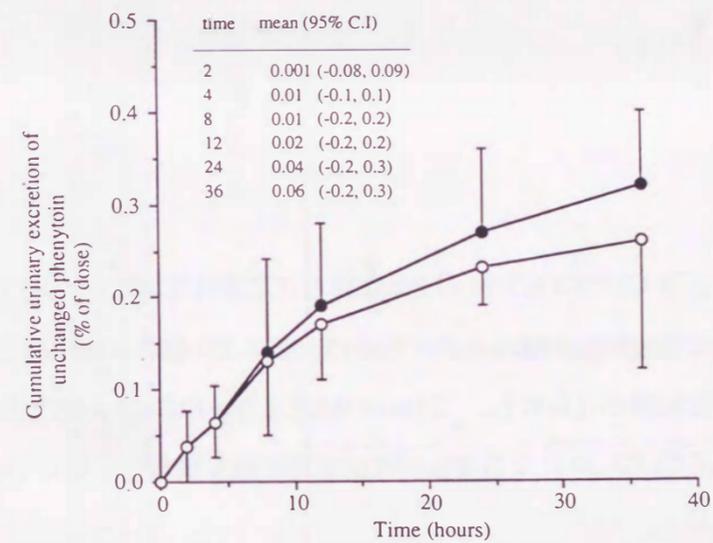


Fig. 10 Cumulative urinary excretion-time data of unchanged PHT after an oral dose of 100 mg phenytoin administered to three EMs (○) and three PMs (●) of CYP2C19. The mean differences (95% C.I.) between PMs and EMs in unchanged PHT at each sampling point are also indicated.

れたOPZと5-hydroxyomeprazole (OPZ-OH) の血中濃度比 (OPZ/OPZ-OH) である。OPZのHIは、CYP2C19の基質薬物である(S)-mephenytoinのHIと良好な相関を示し、個々のCYP2C19の代謝活性を評価する指標として、phenotypingの際に繁用されつつある^{107,108)}。また、PHTの立体的水酸化能は、0-12時間蓄尿から算出した(R)および(S)-p-HPPHの排泄率とした。HIとlog10(R)-, (S)-p-HPPH排泄率との関連を被検者の遺伝子診断結果と共に Fig. 11 に示す。

両異性体の排泄率は、OPZ-HI と負の相関を示し、特に(R)体排泄率との間に有意な相関 ($p < 0.05$) が得られた。一方、統計的に有意ではないものの、(S)体との間にも良好な相関が認められた。このことから、(R)体の生成は(S)体より、より良好にCYP2C19活性を反映するものと考えられる。

第4節 考察

遺伝子診断によりCYP2C19のPM群とEM群と判定された2群で、(R)および(S)-p-HPPHの尿中排泄率に有意な差が認められ、さらに、OPZの5位の水酸化能とPHTの4位の水酸化能には良好な相関が見られた。これらの結果より、PHTのp-HPPHへの立体選択的水酸化経路には、CYP2C19による遺伝的代謝多型が強く関与し、特に(R)体生成にその関与が強いと言える。

PHTのp-HPPH生成には大きな個体差があることが指摘され、Richensら¹⁰⁹⁾やAlbaniら¹¹⁰⁾は、尿中(rac)-p-HPPH/PHT濃度比に1.5-20倍の個人差が、また、Hoppelら¹¹¹⁾、Glazkoら¹¹²⁾、Vermeijら¹¹³⁾は、血中濃度比にも同様に2-20倍の個人差のあることを報告している。そのため、p-HPPHの生成と遺伝的代謝多型との関連が注目されていた。デブリソキン/スパルテイン型代謝多型にはCYP2D6が関与しており、白人の5-10%にPMが存在するとされている^{114,115)}。de Wolffら¹¹⁶⁾はPHTの4位の水酸化が著しく阻害され、重篤な副作用を認めた1症例のCYP2D6の多型タイプについて、また、Steinerら¹¹⁷⁾は、PHT、(rac)-p-HPPHの72時間蓄尿における回収率や(S)-p-HPPHの排泄量をCYP2D6のPM群とEM群で比較検討しているが、いずれの報告においても、CYP2D6の多型との関連は認められていない。一方、CYP2C19との関連で、Fritzら⁴⁹⁾は、PHT投与後の12時間蓄尿の(S)/(R)-p-HPPH濃度比とmephenytoin

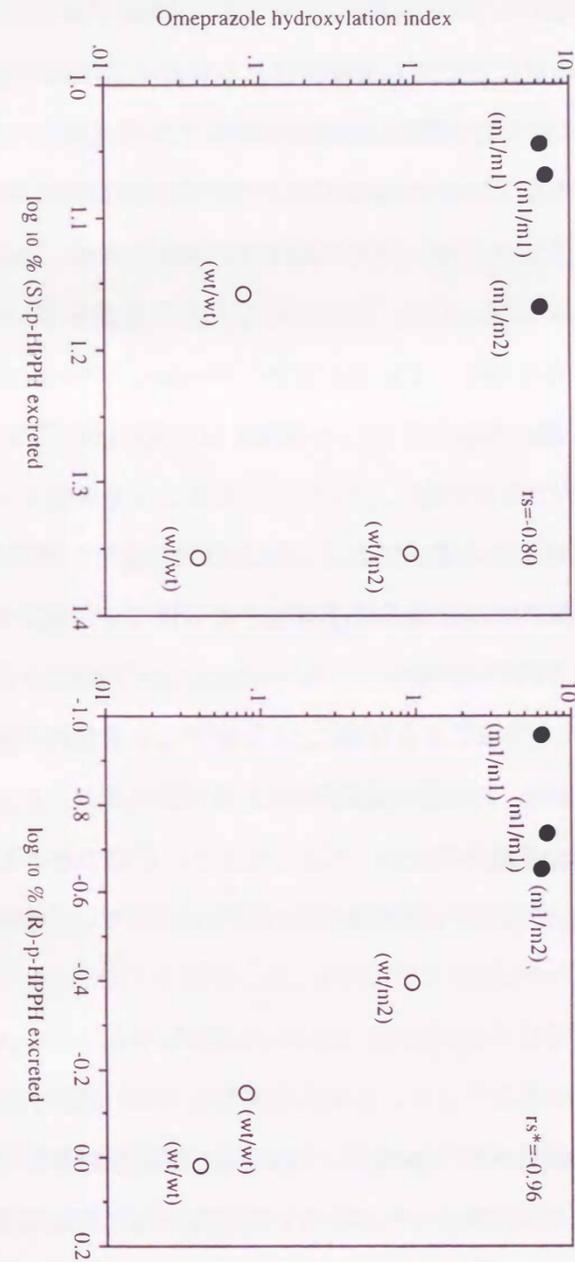


Fig. 11 The relationship between the omeprazole hydroxylation index and the log10 of the percentage of dose excreted as (S)-p-HPPH and (R)-p-HPPH in the urine samples collected from 0 to 12 h after a p.o. dose of 100 mg phenytoin administered to three EMs (○) and three PMs (●) of CYP2C19. Individual CYP2C19 genotypes also indicated: ml, CYP2C19ml; n2, CYP2C19n2; wt, normal wild-type allele (CYP2C19wt); *p<0.05.

HIの間に有意な正の相関があり、PM群で(R)-p-HPPHの生成能が低いことを報告している。さらに、安盛ら⁴⁸⁾は、ヒト肝ミクロゾームを用いた in vitro 実験で、(R)-p-HPPH 生成には CYP2C19 が関与していることを明らかにしている。これらの知見は、遺伝子診断による PM 群で (R)-p-HPPH の尿中累積排泄率が低い値を示す本結果を支持する。しかし、Fig. 9 に示す様に、PM 群においても僅かではあるものの (R) 体の生成が認められており、CYP2C19 のみならず他の酵素の関与があるものと言える。

一方、本検討では、(S)-p-HPPH の尿中累積排泄率においても PM 群で低い結果が得られた。このことから、(R)-p-HPPH ほどでは無いものの、(S) 体生成に対しても CYP2C19 が関与することが示唆された。これに対し、先の安盛らは、(S) 体の生成に CYP2C19 は関与していないことを報告している。また、Doeckeら¹⁰¹⁾や Veroneseら^{102,118)}はヒト肝ミクロゾームを用いた in vitro 実験より (rac)-p-HPPH の生成には CYP2C9 が関与していることを指摘している。p-HPPH の 8-9 割以上が (S) 体であることを考慮すると、CYP2C9 の関与する p-HPPH の大部分は (S) 体と推察される。以上の結果より、PHT の水酸化には、少なくとも CYP2C9 と CYP2C19 の 2 種類の CYP2C 分子種の関与が示唆され、報告文献等を総合すると、(R) 体生成には CYP2C19 が優位に、(S) 体生成には CYP2C9 のより強い関与があるものと考察される。一方、CYP2C19 と同様に、CYP2C9 にも遺伝的代謝多型の存在が認められている^{103,104)}。本検討では、CYP2C19 の関与を出来る限り正確に把握する目的で、CYP2C9 遺伝子の野生型を持つ被験者を対象とした。しかし、CYP2C9 の日本人での遺伝子解析は殆ど行われておらず、本結果への未知変異の関与も含めて、今後検討する必要があると言える。

今回使用した遺伝子診断法は、(S)-mephenytoin を用いた de Morais らの検討^{7,8)}および OPZ を用いた著者らの検討¹⁰⁶⁾より、日本人の多型を 100% 判定可能であることが明らかとなっている。遺伝子診断を行う場合は、1 回の採血により対象者の薬物代謝能の評価あるいは予想が可能であり、従来より行われている基質となる薬物を投与し、血中あるいは尿中の薬物濃度を測定するといった煩雑な作業を必要としない。加えて、その判定の際に、副作用の発現が指摘される場合には、遺伝子診断の有用性が明らかと言える。代謝酵素の多型に関しては、今回の CYP2C19、CYP2C9 の他に、CYP2D6^{119,120)}や CYP2A6^{121,122)}で報告があり、

触媒を受ける薬物や多型の臨床的意義が明らかになるに伴って、ますます、その重要性が増すものと予想される。

最後に、第 I 章、第 II 章において、数種の副作用に、親薬物および代謝物の関与が認められた。特に第 II 章では、PHT の長期服用により発現する副作用である歯肉増殖と (R)-p-HPPH との関連が認められた。(R)-p-HPPH の生成には、CYP2C19 が関与することから、副作用の発現が代謝酵素欠損の有無により左右される可能性が指摘される。遺伝的代謝多型の臨床意義に急性のみならず、慢性の副作用も範疇に入れ、検討を加えていく必要があると言える。

第 5 節 小括

遺伝子診断により CYP2C19 欠損の有無を判定した被験者 6 名を対象とし、PHT の立体選択的水酸化能を比較することで、PHT の代謝に対する CYP2C19 の関与等について検討を加え、以下に挙げる知見を得た。

1. CYP2C19 欠損者 (PM) における (R)-p-HPPH の尿中累積排泄率は、EM の値より有意に低く、1/2 ないし 1/3 であった。さらに、オメプラゾール 5 位水酸化能 (hydroxylation index) と 12 時間蓄尿での (R)-p-HPPH 排泄率との間に有意な相関を認めた。以上の結果より、PHT の (R)-p-HPPH を生成する経路には、CYP2C19 の遺伝的代謝多型が強く関与することが示唆される。
2. (R) 体と同様に、(S)-p-HPPH の尿中累積排泄率にも PM 群と EM 群で差が見られ、PM 群での (S)-p-HPPH 排泄率は低くなる傾向が認められた。(S) 体の生成には、従来より指摘されている CYP2C9 に加え、(R) 体生成ほどではないものの CYP2C19 が関与しているものと考えられる。