

学位論文の内容の要旨

氏 名

福岡 憲泰

論文題目

Dose Adjustment of Phenytoin for Comedication in Japanese Patients with Epilepsy

(論文要旨)

【目的】

抗てんかん薬の体内動態や併用薬から受ける影響を評価するときには、血清中濃度 (C_t) と1日投与量を体重や体表面積などの換算因子で除した投与量 (D') との比 C_t/D' が用いられる。1日投与量を体重で除した換算投与量 ($D'w$) を用いるとき、抗てんかん薬によっては年齢や性別などの夾雑因子が $C_t/D'w$ に影響することが報告されてはいるものの、それらの影響を排除せずに併用薬の影響が調べられてきた。以上のことはフェニトイン (PHT) においても同様であることから、夾雑因子に関係なく PHT の C_t/D' (C_t :血清中PHT濃度) を一義的に評価できるような D' を見出すこと、そして C_t/D' に及ぼす併用抗てんかん薬の影響を定量的に検討することを目的として本研究を行った。

【方法】

2003年4月から2005年11月の間に香川(医科)大学病院、2004年4月から9月の間に倉敷中央病院で測定したPHTの長期間連続服用患者のべ368例(PHT単独128例、他剤併用240例)を解析対象とした。同一患者に同一薬剤が処方されて複数の C_t 値がある場合にはPHT1日投与量、年齢、体重、身長についてもそれらの平均値を用い1例とした。併用薬の影響については併用の有無のみで考慮し、その投与量、血清中濃度は考慮しなかった。PHT単独投与時の D' は重回帰分析によって探索し、併用薬の影響はPHT単独投与と他1剤併用時の (C_t/D') vs. C_t プロットを比較検定した。影響については C_t の治療域内における平均値として定量した。 D' は体重および体表面積、体水分量、細胞外液量 (V_{ecw}) * の実験式から算出し、最も好ましいものを以降の検討に用いることとした。データの解析には統計ソフトNAP (ver.4) を用いた。

【結果】

重回帰分析によって、 $C_t / (D / V_{ECW})$ が C_t の1変数のみで関係づけられることがわかり、 D は D / V_{ECW} として他の抗てんかん薬の影響を検討した。 (C_t / D) vs. C_t についての回帰直線を検定することで、フェノバルビタール (PB) は C_t に影響する傾向にあること、一方でカルバマゼピン (CBZ)、バルプロ酸 (VPA)、ゾニサミド (ZNS) は C_t に有意に影響することがわかった。 C_t の有効域内において PB、CBZ、VPA、ZNS はいずれも C_t を上昇させるので、 C_t 維持のために PB を併用する場合に PHT の投与量を 90%、CBZ では 91%、VPA では 89%、ZNS では 84% に減らす必要性が示された。

【考察】

換算因子はクリアランスの代用であることから、PHT については細胞外液量 (V_{ECW}) を換算因子に用いるのが最も好ましく、これによってクリアランスに年齢や性別の影響が認められなくなることもわかった。すなわち、細胞外液量は体重よりも好ましいこと、また換算因子として推奨されている体表面積に勝るとも劣らないことがわかった。併用薬の影響は1剤併用時について個々に検討するのが望ましいが、本研究では臨床データのバラツキが大きく患者数も限られていたので詳細に検討することはできなかったが、 C_t が上昇したことから肝の代謝酵素阻害によって説明できるものと考えられる。また、併用薬の影響 (変化率) による予測性を検証することはできなかったが、これらの変化率は抗てんかん薬併用療法において包括的に投与量を設定することができ得るので臨床的に有意義なものと考えられる。

$$* \text{細胞外液量 (} V_{ECW} \text{、単位 L)} = 0.068 \times \text{体重 (kg)}^{0.400} \times \text{身長 (cm)}^{0.633}$$

掲載誌名	Therapeutic Drug Monitoring 第 31 巻, 第 1 号		
掲載年月	2009 年 2 月	出版社 (等) 名	Lippicott Williams & Wilkins
Peer Review	○ 有		無

(備考) 論文要旨は、日本語で 1, 500 字以内にまとめてください。