




報告番号

香大医博乙 第 265 号

学位論文審査の結果の要旨

平成 25 年 10 月 28 日

審査委員	主査	中村 祐 
	副主査	正木 弘 
	副主査	西山 成 
申請者	福岡 憲泰	
論文題目	Dose Adjustment of Phenytoin for Comedication in Japanese Patients with Epilepsy	
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)	
<p>〔要旨〕</p> <p>抗てんかん薬の体内動態や併用薬から受ける影響は、血清中濃度と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') との関係から求められる。フェニトイン (PHT) では、体重換算投与量を用いると年齢や性別などの夾雑因子が影響することを指摘したうえで、それらの影響を排除すること、併用薬の影響を定量することについて報告している。論文では、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換算因子を見出すこと、さらに C_t/D' によらず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た内容を報告している。</p> <p>解析対象は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) で、換算因子として体重および実験式から算出された体表面積、体水分量、細胞外液量 (V_{ecw}) を挙げ、最も好ましいものを探索している。手法は換算因子別の回帰式を比較および重回帰分析を用い、結果として $C_t/(D'/V_{ecw})$ が C_t の1変数のみで関係づけられることを述べ、V_{ecw} を最も好ましい換算因子として提出している。</p> <p>併用薬の影響については、フェノバルビタール (PB) は C_t を上昇させる傾向にあること、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 を有意に上昇させることを確認している。そして、PHT単独投与時の C_t をPB併用後にも維持するためには、PHTの投与量を90%、CBZでは91%、VPAでは89%、ZNSでは84%に減らす必要性を示し、これらの減量割合を定量的な指標として提示している。</p> <p>結論として、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を換算因子に用いること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を示している。すなわち、PHTの換算因子として、細胞外液量は体重よりも好ましく、推奨されている体表面積に勝るとも劣らないことも述べている。</p> <p>本論文で示す細胞外液量による投与設計と減量の割合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、かつ安全管理にも寄与するものと考えられる。</p>		

論文審査委員と指定討論者との質疑応答)

下記の質問に対して適切に回答が行われた。

中村教授)

問) PHTは肝代謝薬物だが、患者群の肝・腎機能は確認したか。

答) 患者を選択する際に、肝・腎機能障害患者は除いた。

正木教授)

問1) PHT単独投与と併用投与の患者割合から推察すると、約3分の1の患者が単独で奏功すると考えてよいか。

答1) 本研究で対象とした患者群ではそのように考えられる。

問2) PHT単独投与に1剤追加した場合の結果が示されているが、さらに1剤追加し2剤を併用した時の検討はしているのか。

答2) 結果は論文に示していないが、2剤以上併用しても1剤併用のときと変わらないことを確認している。これは代謝が同一酵素による経路で行われるので、1剤の併用だけで代謝の減弱効果が現れ2剤目以降では相加、相乗の効果は認められないものとする。

問3) 併用投与ではPHT単独投与で増量し濃度を上げて効かないので1剤を追加すると考えると、併用でのPHT濃度が高くなるのは妥当なことと思われるが。(西山教授からも同質問)

答3) PHT単独と併用療法におけるPHT濃度については差がないことを確認しており、また、換算投与量と濃度の関係において評価しているので、単独と併用での濃度差があったとしても補正されている。

西山教授)

問1) PHTの代謝を考える時にCYP2C9/19の阻害と述べているが、その機序について。

答1) 発表では阻害作用と説明しているが、これは同一酵素における同一経路で代謝されることを示す。したがって、併用薬による競合作用と考えた方が妥当と思われる。

問2) PHTの投与設計における指標が明確に示されているが、臨床現場への周知はどのようにしたのか、あるいはするののか。

答2) 結果については、論文発表後、日常の薬物濃度測定結果を通知する時などにPHTを汎用する診療科や医師に提言した。また、現在作成中の動態解析ソフトにも組み込む予定である。

山口 (指定討論者)

問1) 体重換算投与量では性別差が認められるが、これの原因について。

答1) 動態学的に認められる性別差は体重に占める脂肪の差によるものと思われる。これまでの研究では水溶性の高いバルプロ酸、そして高い脂溶性のPHTで認められた。

問2) PHTの代謝酵素CYP2C9/19については変異が報告されているが、その影響について。

問2) PHTにおいては2C9が主代謝、そしてC19が従代謝を担っている。日本人における変異については、2C9でのpoor metabolizerの発現率が約2%で代謝飽和量が40%低下する。後方視的検討であったので、変異を有する患者の有無は否定できない。しかしながら、その頻度やデータの棄却検定を行ったことから結果を大きく左右するような影響は受けないと考える。一方、2C19についてはオメプラゾールなどの代謝経路であり、今回検討した併用抗てんかん薬が影響する酵素ではないので結果に影響しない。

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

(備考) 要旨は、1,500字以内にまとめてください。