

報告

中毒域到達を指標にした抗てんかん薬 TDM の評価

末丸 克矢^{1)*}, 武市 佳己²⁾, 武智 研志²⁾, 渡邊 真一²⁾, 田中 守²⁾, 阿蘇 寛明¹⁾,
渡辺 雅彦¹⁾, 田中 亮裕²⁾, 荒木 博陽²⁾

¹⁾ 就実大学 薬学部 公衆衛生学研究室, ²⁾ 愛媛大学医学部附属病院 薬剤部

Evaluation of therapeutic drug monitoring for antiepileptic drugs, indexed by attainment of toxic levels

Katsuya Suemaru^{1)*}, Kana Takeichi²⁾, Kenshi Takechi²⁾, Shinichi Watanabe²⁾, Mamoru Tanaka²⁾, Hiroaki Aso¹⁾, Masahiko Watanabe¹⁾, Akihiro Tanaka²⁾, Hiroaki Araki²⁾

¹⁾ *Department of Public Health, School of Pharmacy, Shujitsu University,*

²⁾ *Division of Pharmacy, Ehime University Hospital*

(Received 26 September 2014; accepted 29 October 2014)

Abstract: In this study, we evaluated the clinical practice of therapeutic drug monitoring (TDM) for antiepileptic drugs, indexed by attainment of toxic levels. The rank order for execution of TDM with each drug was as follows: sodium valproate > carbamazepine > phenytoin > phenobarbital. For patients in whom toxic levels were reached, toxicity rates were in the order phenobarbital > phenytoin > carbamazepine > sodium valproate, indicating an inverse correlation between the frequency of TDM and occurrence of drug toxicity. Furthermore, we investigated the medical history of twenty patients who experienced toxicity. Seventeen (85%) were high-risk patients and included those with malignant brain tumors, mental disorders, children with severe learning disabilities, and newborns with congenital anomalies. These results indicate that appropriate TDM is particularly important in high-risk epileptic patients.

Keywords: therapeutic drug monitoring; antiepileptic drugs; toxic levels; high-risk drugs; high-risk patients.

緒言

ハイリスク薬に分類されている抗てんかん薬のリスクは、その効果を十分に発揮することができないことに起因する痙攣発作のリスクと抗てんかん薬の副作用に起因するリスクに大別され

る¹⁾。てんかん薬物療法における薬剤師の役割として、薬剤管理指導業務を介して患者・家族のアドヒアランス向上への支援が必須であるが、さらに薬物療法における安全性を確保するためには、副作用モニタリングや血中濃度を指標にした治

療薬物モニタリング（以下、TDM）が重要となる。

抗てんかん剤に共通してみられる副作用として、眠気、めまい、ふらつきなどがある。これらの副作用は用量依存性の副作用であり、その程度によっては治療薬の選択・調整に大きな影響を及ぼし、薬の減量や中止が必要となる。一般的に、有効とされる血中濃度域（治療血中濃度域）を維持することがてんかん発作の抑制に重要と考えられている。しかし、抗てんかん薬の治療血中濃度域とは、ある血中濃度の範囲では多くの患者で副作用を発現することなく、てんかんの抑制作用が発揮される濃度を統計学的に決めたものであり、患者により治療域以下でも発作が良好にコントロールされる患者もあれば、治療域上限以上の血中濃度のコントロールを必要とする患者もいる^{2,3)}。すなわち、抗てんかん薬による治療は、症例ごとに異なる至適処方を目指すことを目標とするものとされている。

2013年に日本TDM学会は、TDMが専門的な担当者の知識と経験に基づいた業務として行われてきた傾向を否めないとし、医療従事者の一般的な業務としての普及を目指して、日常業務への対応に重点をおいた抗てんかん薬TDMガイドラインを作成した²⁾。そのガイドラインでは、エビデンスレベルを（Ⅰ）システマティックレビュー／ランダム化比較試験のメタアナリシス、（Ⅱ）1つ以上のランダム化比較試験、（Ⅲ）非ランダム化比較試験、（Ⅳ）分析疫学研究、（Ⅴ）記述研究、（Ⅵ）データに基づかない専門家の意見の6段階に分類してまとめられた²⁾。しかし、抗てんかん薬の薬物動態、臨床成績に関連するTDM情報ならびに薬物相互作用などに関してはエビデンスレベルの高い報告が集積されているものの、TDMの日常業務の有用性を総括的に評価した報告は少ない。この背景には、血中薬物濃度測定値による個別投与量管理は確立された技術であるため、分析疫学研究や記述研究の報告が多いことに起因するものと考えられる。

そこで、調査では、抗てんかん薬の有効濃度域の上限を超えた領域、いわゆる中毒域への到達を指標にして、TDMの日常業務の評価を試みた。さらに、中毒域に達した患者背景を詳細に検討した。

方法

愛媛大学医学部附属病院（以下、当院）では、抗てんかん薬のうち、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピンおよびバルプロ酸ナトリウムの4種類について、ARCHITECT[®] アナライザー i1000SR（アボットジャパン）を用いて血中薬物濃度を測定している。対象患者は、フェニトイン（アレビアチン[®]散 10%、アレビアチン[®]錠、ヒダントール錠[®]）、フェノバルビタール（フェノバル[®]散、フェノバルエリキシル[®]）、カルバマゼピン（テグレート[®]細粒、テグレート[®]錠）およびバルプロ酸ナトリウム（セレニカ[®]R 顆粒、セレニカ[®]R 錠、ハイセレニン[®]細粒、デパケン[®]R 錠、デパケン[®]錠、デパケン[®]シロップ）が処方された入院および外来患者とした。調査期間は、2011年1月から同年12月までの1年間とした。電子カルテ情報からCLISTA SEARCH[®]（医用工学研究所）により抗てんかん薬の処方ID数を抽出し、処方患者数とした。当院では、入院患者の持参薬を薬剤師が確認し電子カルテに記録しているため、入院患者の持参薬も含めて調査した。TDMに関するデータは、CLISTA SEARCH[®]から抽出した。複数回のTDMデータが記録されている場合には、血中濃度が最も高い値を示したデータを解析に用いた。なお、本研究は、愛媛大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号1403003）。

中毒域の基準は、2013年に日本TDM学会が作成した抗てんかん薬TDMガイドラインに準拠した。すなわち、フェニトイン（20 µg/mL以上）、フェノバルビタール（35 µg/mL以上）、カルバマゼピン（12 µg/mL以上）およびバルプロ酸ナトリウム（125 µg/mL以上）とした。TDM実施率は、

TDM 測定患者の ID 数を抗てんかん薬処方患者数で除することにより算出した。中毒率は、中毒域に達した患者数を抗てんかんの TDM 実施人数で除することにより算出した。中毒域に達した症例では、その患者背景を調査した。

結果

図1に、抗てんかん薬処方人数と TDM 測定人数を示す。抗てんかん薬の処方人数は、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタールの順に多かった。TDM 測定人数も、抗てんかん薬処方人数と同様の順となった。

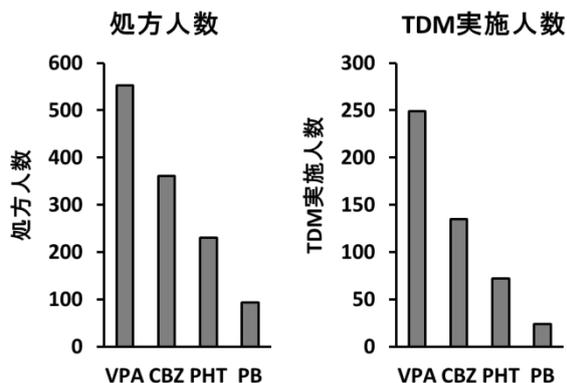


図1 抗てんかん薬の処方人数と TDM 実施人数
VPA:バルプロ酸ナトリウム, CBZ:カルバマゼピン, PHT:フェニトイン, PB:フェノバルビタール

TDM 実施率は、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタールの順に高かった。中毒域到達率は、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタールの順に低かった (図2)。ピアソンの相関係数の検定により、TDM 実施率と中毒域到達率の間に有意な負の相関($r = -0.959$, $p < 0.05$)が認められた。

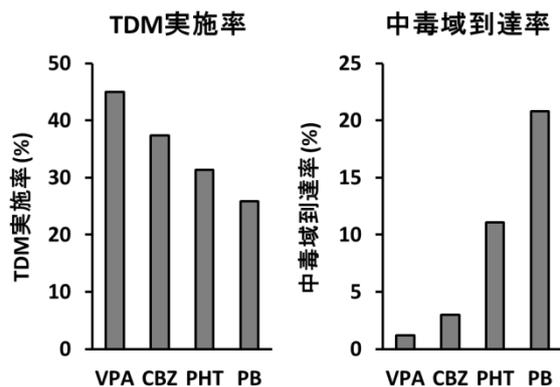


図2 抗てんかん薬の TDM 実施率と中毒域到達率

VPA:バルプロ酸ナトリウム, CBZ:カルバマゼピン, PHT:フェニトイン, PB:フェノバルビタール

表1に、中毒域到達患者数の合計と患者背景の詳細を示す。中毒域に達した患者は、バルプロ酸ナトリウム (3名)、カルバマゼピン (4名)、フェニトイン (8名)、フェノバルビタール (5名)の合計 20名であった。その中には、重症心身障害児 (者) 8名、精神障害者保健福祉手帳の交付を受けている患者 3名、転移性脳腫瘍患者 3名、先天性奇形 (小頭症および全前脳胞症) の乳児 2名および特定疾患に認定されている多発性硬化症患者 1名がみられた。すなわち、中毒域に達したてんかん患者 20名のうち、副作用モニタリングに特に注意を要すると考えられる、いわゆるハイリスク患者が 85%を占めた。

考察

2010年に日本神経学会が作成した「てんかん治療ガイドライン」における薬物濃度モニターの項では、TDMを行うように勧められる“推奨グレード B”として、1) 血中濃度上昇による副作用出現時、2) 薬剤の服用状況の確認時、3) 投与量決定時を挙げている。また、行うことを考慮してもよいが十分な科学的根拠がない“推奨グレード C”として、多剤併用時、妊娠前、妊娠中、てんかん重積状態治療時、肝障害、腎障害等、臨床

表1 中毒域到達患者の背景

抗てんかん薬名	中毒域到達患者数	平均年齢 (年齢範囲)	患者背景の詳細 (てんかん以外)				
			重症心身 障害児 (者)	精神障害 者	脳腫瘍	先天性奇 形の乳児	特定疾患
フェニトイン	8	45(15-71)	1	3	2		
フェノバルビタール	5	20(0-52)	2			2	
カルバマゼピン	4	37(19-63)	2		1		1
バルプロ酸ナトリウム	3	18(4-34)	3				

精神障害者：精神障害者保健福祉手帳の交付を受けている患者

脳腫瘍：転移性脳腫瘍患者

先天性奇形の乳児：小頭症および全前脳胞症

特定疾患：多発性硬化症患者

上必要性があるときとしている³⁾。また、2005年に日本てんかん学会が作成した治療ガイドラインでは⁴⁾、治療に抵抗する患児で服薬のコンプライアンスを確認する際、中毒症状の可能性がある場合や代謝が飽和しやすいフェニトインの薬用量を決定する場合などに、血中濃度のモニターを行うとしている。

Jannuzziらは、ランダム化比較試験により抗てんかん薬のTDMの有用性を検討している⁵⁾。この試験では、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピンおよびバルプロ酸ナトリウムの投与量を有効血中濃度域の到達を目指して設定した群と臨床的診断に基づいて設定した2群を設けている。主要評価項目を12ヵ月間に完全に発作を抑制した患者の割合に設定して前向き研究を行った結果、すべての抗てんかん薬において両群間に差異はみられず、血中薬物濃度のみを指標にした投与設計の有用性は証明されなかった。しかし、この研究において着目すべきことは、患者の登録基準と考えられる。この研究に登録された患者は、新たに部分発作または特発性全般性発作と診断されたてんかん患者で、発作回数が過去4ヵ月間に2回までと重症な患者は含まれていなかった。また、患者の年齢も6-65歳と乳幼児は含まれていなかった。初期治療に選択された抗てんかん薬のうち、カルバマゼピン(111名)、バルプロ酸ナトリウム(40名)、フェノバルビター

ル(40名)が多かったが、フェニトイン(8名)は極端に少ない患者登録数となっていた。すなわち、これらの登録除外患者にこそ、TDMの必要性が高いと考えられる。

本調査において、当院における処方歴ならびに血中薬物濃度の検査歴から中毒率との関係を検討した結果、TDM実施率が低い抗てんかん薬ほど中毒域への到達患者が高くなった。さらに、中毒域到達患者の患者背景を調べた結果、重症心身障害児(者)、精神障害者保健福祉手帳の交付を受けている患者、転移性脳腫瘍患者、先天性奇形(小頭症および全前脳胞症)の乳児、特定疾患に認定されている多発性硬化症患者など、副作用モニタリングに特に注意を要する患者、いわゆるハイリスク患者が多く、中毒域に達したてんかん患者20名のうち85%を占めた。すなわち、今回の症例集積の解析により、ハイリスク患者がハイリスク薬である抗てんかん薬を服用する場合には、血中薬物濃度が中毒域に達するリスクが高いことが推察された。

以上、電子カルテ情報を基にレトロスペクティブな調査を行った結果、抗てんかん薬のTDM業務の有用性が確認された。今後さらに中毒域に到達しなかった群におけるハイリスク患者率等の患者背景を詳細に検討する必要があるが、ハイリスク患者に対して抗てんかん薬のTDMを適切に活用することの重要性が示唆された。

引用文献

- 1) 末丸克矢, 荒木博陽: 抗てんかん剤のリスク, 調剤と情報, 16, 1125-1128 (2010).
- 2) 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会: 抗てんかん薬 TDM ガイドライン, TDM 研究, 30, 53-108 (2013).
- 3) 日本神経学会てんかん治療ガイドライン作成委員会: てんかん治療ガイドライン, 医学書院. 東京(2005).
- 4) てんかん学会ガイドライン作成委員会: 小児てんかんの包括的治療ガイドライン, てんかん研究, 23, 244-248 (2005).
- 5) Jannuzzi G, Cian P, Fattore C, Gatti G, Bartoli A, Monaco F, Perucca E.: A multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients with newly diagnosed epilepsy. The Italian TDM Study Group in Epilepsy, *Epilepsia*, 41, 222-230 (2000).