

主論文の要旨

**The effects of co-medications on lamotrigine clearance
in Japanese children with epilepsy**

日本人の小児てんかん患者における
ラモトリギンのクリアランスに対する併用薬の影響

名古屋大学大学院医学系研究科 健康社会医学専攻
発育・加齢医学講座 小児科学分野

(指導：吉川 史隆 教授)

竹内 智哉

【緒言】

新規抗てんかん薬のラモトリギン (LTG) はそのほとんどが肝内でグルクロン酸抱合によって代謝・排出されるため、本剤のグルクロン酸抱合を誘導または阻害する薬剤を併用すると、そのクリアランスが変化する。抗てんかん薬にはグルクロン酸抱合に影響を与える薬剤が多く、併用により LTG のクリアランスが変動することが欧米より報告されている。本邦では LTG は 2005 年に承認されたが、日本人小児のてんかん患者において、同様の影響がみられるかは明らかになっていない。今回我々は、日本人の小児てんかん患者における、併用薬による LTG クリアランスに対する影響を調査した。

【対象および方法】

てんかんを有する 20 歳未満の日本人で、調査期間内に LTG の血中濃度を測定したものを対象とした。LTG (ラミクタール錠、グラクソ・スミスクライン株式会社) の血中濃度は、名古屋大学医学部附属病院および 9 つの関連病院で、2009 年 1 月から 2014 年 4 月の期間に臨床目的に測定された。最終内服及び血液試料採取の時刻、1 日あたりの LTG 用量及び投与回数、併用薬の種類及び用量、体重、てんかん分類、基礎疾患、LTG の効果と副作用について、診療録をもとに匿名で収集した。血液試料は抗てんかん薬の内服から 2~5 時間後に採取した。LTG の効果は、LTG 開始 2 ヶ月前から最終血液検査時までの発作頻度の減少によって、発作減少が $\geq 50\%$ を有効、 $< 50\%$ を無効と分類した。併用薬を、グルクロン酸抱合阻害薬であるバルプロ酸 (VPA)、グルクロン酸抱合誘導薬 (Inducer) であるフェニトイン (PHT)、カルバマゼピン (CBZ) とフェノバルビタール (PB)、その他の抗てんかん薬に分類した。[LTG 血中濃度] / ([LTG 投与量] / [体重]) の計算式によって LTG の用量補正血中濃度 (LTG-DCC) を算出した。併用する抗てんかん薬によって、患者は次の 5 群に分類された。Group 1 は VPA を併用した群、Group 2 は Inducer である CBZ、PHT、PB を併用した群、Group 3 は VPA および Inducer を除いたその他の抗てんかん薬を併用した群、Group 4 は VPA と Inducer を同時に併用した群、Group 5 は LTG を単独投与した群である。LTG のクリアランスに対する影響が VPA または Inducer に比べ極めて小さいと思われたので、VPA とその他の薬剤を同時に併用した場合は Group 1 に、Inducer と他の薬剤を同時に併用した場合は Group 2 に含んだ。2 種類以上の Inducer を同時に併用した検体は除外した。また、2 種類以上のその他の抗てんかん薬を同時に併用した場合も調査から除外した。効果および副作用を評価した。加えて、併用薬の血中濃度と LTG-DCC の関連を比較評価した。統計解析は、SPSS を用いて、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

【結果】

102 人の症例から 342 機会の検体が得られた。疫学情報およびてんかん分類、基礎疾患、発作型分類の内訳を Table 1 に示す。39 例 (37.9%) が $\geq 50\%$ の、59 例 (57.8%) が $< 50\%$ の発作減少を示した。genetic epilepsy の症例で発作減少率が高かった (50.0%)。発作型では、focal seizure のみを有する患者で発作減少率が高かった

(41.1%)。Structural/metabolic epilepsy の症例において、focal seizure のみ認められる症例は発作減少率が高かった (42.4%)。

LTG の平均血中濃度は、 $\geq 50\%$ の発作減少を得た症例と $< 50\%$ の発作減少を得た症例との間で有意差はみられなかった。副作用は、傾眠が6例、皮膚発疹が1例で観察された。Group 1が109検体、Group 2が103検体、Group 3が46検体、Group 4が15検体、Group 5が38検体であった。Group 3における併用薬の内訳はクロバザムが20検体、レベチラセタムが12検体、クロナゼパムが7検体、ゾニサミドが6検体、エトスクシミドが1検体であった。全てのLTG用量と血中濃度の分布をFigure 1に示す。平均LTG-DCCは、Group 1がGroup 2、3、5と比べて有意に高値であった。Group 2がGroup 3、4、5と比べて有意に低値であった (Figure 2)。Group 2において、PHTまたはPBに比べて、CBZを併用した症例は有意に高かった ($p=0.002$, $p=0.027$)。Group 1とGroup 2は年齢とLTG-DCCの間に有意の相関がみられた ($r=0.35$, $p=0.0002$ と $r=0.55$, $p < 0.0001$) (Figure 3)。治療域のVPAおよびInducerの血中濃度とLTG-DCCとの間に相関はみられなかった (Figure 4、5)。その他の抗てんかん薬には、LTGのクリアランスに対する影響はみられなかった。

【考察】

治療域にあるVPAまたはInducerの血中濃度とLTG-DCCとの間に相関はみられなかった。Gidalらは、VPA血中濃度とLTGクリアランスの抑制率は対数曲線で相関し、VPA血中濃度 $> 20 \mu\text{g/mL}$ で飽和状態になると報告しており、本研究の結果と合致する。本研究において、VPA併用例におけるLTG-DCCはBartoliらによる小児例の報告よりわずかに高値であった。Yamamotoらは、コーカソイドの成人に比べ日本の成人でLTGのクリアランスが緩徐であると報告しており、本研究の結果は、小児例においても同様の傾向がみられることを示唆する。本研究ではVPAはLTG-DCCに強い影響を及ぼしており、同程度のLTG血中濃度を維持するためには、VPA併用を開始あるいは中止する際にLTGの用量を調整する必要がある。一方、VPAの血中濃度が治療域 ($\geq 50 \mu\text{g/mL}$)にある場合、LTG-DCCはVPA血中濃度と相関しないため、LTGの用量を調整する必要がない。本研究において、Inducerの血中濃度はLTG-DCCと相関しなかった。LTGクリアランスに対する効果は、CBZよりPHTで顕著であり、PBもまたCBZより強かった。これは欧米の年長児での先行研究と異なる。本研究に含まれる薬剤耐性てんかんの症例において、ごく高用量 (約 $50 \mu\text{g/mL}$) のPBが投与された。これによって既報と異なるLTGクリアランスを生じることがありえるが、年齢、人種など他の因子が影響することもありえる。通常の治療量の範囲内でInducerの用量を変える場合はLTG濃度に有意の影響を及ぼさないが、Inducerの併用を開始あるいは中止する際はLTGの用量を調整し、血中濃度を前後で調査することが必要である。

【結論】

諸外国から報告されたように、LTG血中濃度は日本人小児においても、併用する抗

てんかん薬により劇的に変化するため、特に注意が必要である。VPA または Inducer の併用を開始あるいは中止するとき、LTG の投与量を調整する必要があるが、治療域において VPA または Inducer の用量を変更する場合には調整は必要ではない。