

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：83801

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08483

研究課題名(和文)大規模コホートをを用いた抗てんかん薬多剤併用時の有害事象発生リスクの解明

研究課題名(英文)Risk factors for adverse events in patients with antiepileptic polypharmacy:
Large-scale cohort study

研究代表者

山本 吉章(Yoshiaki, Yamamoto)

独立行政法人国立病院機構(静岡・てんかん神経医療センター臨床研究部)・その他部局等・その他

研究者番号：60596245

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文): てんかん患者25,419名を対象とした大規模コホートデータを構築した。本コホートにおいて重篤な低ナトリウム血症453例, 血小板減少症516例, 汎血球減少症171例, 重篤な肝障害316例を認めた。血清ナトリウム値は併用抗てんかん薬数が増加するほど有意に低下した。また, カルバマゼピンとバルプロ酸を同時に併用することで重篤な低ナトリウム血症の発症が17倍に上昇し, 抗精神病薬の併用によってさらに4.3倍上昇した。抗てんかん薬の多剤併用で重篤な血小板減少症の発症リスクが3.4倍に上昇した。さらにバルプロ酸およびルフィナミドの併用によって血小板減少症の発症リスクはそれぞれ1.7倍, 4.5倍に上昇した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年, 日本の医療現場では多剤併用(ポリファーマシー)が問題となっている。てんかん患者のうち30~40%は薬剤抵抗性の難治てんかんで, 発作を抑制するために複数の抗てんかん薬を長期間服用する必要がある。一方, 多剤併用は相互作用や有害事象の発生頻度を増加させ, 医療費を増大させる要因となる。本研究は, てんかん患者の大規模コホートを構築し, 抗てんかん薬多剤併用時における重篤な有害事象の発現率とリスク因子を明らかにしたものであり, 有害事象の発症を予測する上で極めて有用な知見を提供すると考えられる。

研究成果の概要(英文): The aim of this study was to evaluate the risk factors and prevalence of adverse events among epilepsy patients. We retrospectively reviewed 25,419 epilepsy patients. The incidence of severe hyponatremia, thrombocytopenia, pancytopenia, liver injury was 1.6% (N=453), 2.0% (N=516), 0.67% (N=171), and 1.2% (N=316), respectively. When severe hyponatremia was defined as a serum sodium level < 130 mEq/L, old age, low body weight, and concomitant use of phenobarbital, benzodiazepines, or antipsychotics were risk factors for hyponatremia. Also, the sodium level decreased as the carbamazepine dose increased. In patients receiving carbamazepine and valproate, there was 17-fold higher prevalence of hyponatremia. When a platelet count less than 100,000/mm was defined as thrombocytopenia, the risk factors were a antiepileptic polypharmacy, concomitant use of valproate and rufinamide. Our findings can help clinicians to avoid adverse events in patients with epilepsy.

研究分野: 医療薬学

キーワード: てんかん ポリファーマシー 薬物相互作用

1. 研究開始当初の背景

てんかんの有病率は約 1%であり、我が国のてんかん患者数は推定 100 万人とされている。てんかん発作治療の主体は薬物療法であり、全般発作には主にバルプロ酸、部分発作にはカルバマゼピンが用いられる。しかし、新規で発症したてんかんのうち、最初に選択した抗てんかん薬で発作がコントロールされるのは 47%で、2 剤目でコントロールされるのは 13%である。最終的に 30~40%は十分量の抗てんかん薬を用いても発作が抑制できない薬剤抵抗性の難治てんかんで、抗てんかん薬の多剤併用を余儀なくされる。近年、日本の医療現場では多剤併用（ポリファーマシー）が問題となっている。多剤併用は相互作用や有害事象の発生頻度を増加させ、医療費を増大させる要因となる。抗てんかん薬単剤で発作がコントロールできない患者は、複数の抗てんかん薬を長期間服用する必要があり、有害事象のリスクマネジメントが極めて重要である。

申請者は、わが国のてんかん治療の拠点である国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターにおいて 2,000~5,000 人規模のコホートデータを利用し、抗てんかん薬による高アンモニア血症と脂質異常症の発症リスクを明らかにしてきた。本研究は約 20,000 人を対象とした大規模な患者コホートデータを収集し、抗てんかん薬による重篤な血液障害、電解質異常、肝障害の発現率とリスク因子を明らかにすることを目的とした。

2. 研究の目的

静岡てんかん・神経医療センターの大規模患者コホートデータを収集して、抗てんかん薬による有害事象（汎血球減少症、肝障害、低ナトリウム血症、血小板減少症）の発症率を調査すると同時に、有害事象発生に寄与する影響因子を同定して、そのリスクを推定する。さらに、薬物血中濃度モニタリングと遺伝子解析によって有害事象発生の要因を詳細に解析する。

3. 研究の方法

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターの倫理委員会承認を得て研究を実施した。2006 年 1 月から 2018 年 12 月までに当センターを受診したてんかん患者 25,419 名 292,088 ポイントの採血データを収集した。患者背景、併用抗てんかん薬の投与量および血中濃度、臨床検査値を収集し、大規模コホートデータを構築した。さらに、710 名の患者から同意を取得し、余剰血からゲノム DNA を得て CYP2C9*3、CYP2C19*2、CYP2C19*3、CYP3A5*3 の遺伝子多型を測定した。

4. 研究成果

コホートデータは当初の計画どおり 2019 年 4 月に集積を終了した。本コホートにおいて重篤な低ナトリウム血症 453 例、血小板減少症 516 例、汎血球減少症 171 例、重篤な肝障害 316 例を認めた。

14,620 名の成人てんかん患者（18~102 歳）を対象として重篤な低ナトリウム血症（血清ナトリウム値 < 130 mEq/L）の発症リスクを明らかにした。血清ナトリウム値は併用抗てんかん薬数が増加するほど有意に低下した。ロジスティック解析においてカルバマゼピンは、用量および血中濃度に依存して血清ナトリウム値を低下させた。カルバマゼピンとバルプロ酸を同時に併用することで発症リスクが 17.1 倍 [95% 信頼区間 11.6-25.1] に上昇した。さらに、抗てんかん薬と抗精神病薬の併用によって重篤な低ナトリウム血症の発症リスクが 4.3 倍 [95% 信頼区間 3.4-5.4] に上昇した。

続いて 23,317 名のてんかん患者（0~103 歳）を対象として重篤な血小板減少症の発症リスクを明らかにした。抗てんかん薬の多剤併用（4 剤以上）で重篤な血小板減少症の発症リスクが 3.4 倍 [95% 信頼区間 1.6-7.0] に上昇した。さらにバルプロ酸およびルフィナマイドの併用によって血小板減少症の発症リスクはそれぞれ 1.7 倍 [95% 信頼区間 1.2-2.4]、4.5 倍 [95% 信頼区間 1.5-12.8] に上昇した。一方、低体重および小児は発症リスクが有意に低下した。

本コホートを用い、ネステッドケースコントロールでこれら重篤な有害事象と遺伝子多型の影響を検討したが、有意な影響因子は認められなかった。

大規模患者コホート研究によって抗てんかん薬の多剤併用は、重篤な有害事象の発症リスクを有意に上昇されることが明らかになった。古くから抗てんかん薬は様々な薬物相互作用を生じることが知られている。例えばカルバマゼピンは CYP3A4 によって活性代謝物のカルバマゼピン 10, 11 エポキシドに代謝される。一方、バルプロ酸はエポキシド水分解酵素を阻害しカルバマゼピン 10, 11 エポキシド濃度を上昇させる。したがって、カルバマゼピンによる低ナトリウム血症は、バルプロ酸の酵素阻害によってそのリスクが大きく上昇したと推定される。同様にバルプロ酸は、カルボキシエステラーゼを阻害してルフィナマイドの血中濃度を上昇させ、血小板減少症の発症に寄与した可能性が考えられる。

本研究は、抗てんかん薬多剤併用時における重篤な有害事象の発現率とリスク因子を明らかにしたものであり、有害事象の発症を予測する上で極めて有用な知見を提供すると思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamamoto Yoshiaki, Takahashi Yukitoshi, Horino Asako, Usui Naotaka, Nishida Takuji, Imai Katsumi, Kagawa Yoshiyuki, Inoue Yushi	4. 巻 40
2. 論文標題 Influence of Inflammation on the Pharmacokinetics of Perampanel	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 1~1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000556	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 山本吉章	4. 巻 12
2. 論文標題 診断と治療 抗てんかん薬療法の問題点 わかりにくい副作用	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Epilepsy	6. 最初と最後の頁 19-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 山本吉章	4. 巻 39
2. 論文標題 Dravet症候群を対象としたスチリペントールの相互作用・薬物動態解析	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床薬理の進歩	6. 最初と最後の頁 125-131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 山本吉章	4. 巻 61
2. 論文標題 抗てんかん薬併用時に注意すべき薬物相互作用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 月刊薬事	6. 最初と最後の頁 639-643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Yoshiaki, Usui Naotaka, Nishida Takuji, Mori Miho, Takahashi Yukitoshi, Imai Katsumi, Kagawa Yoshiyuki, Inoue Yushi	4. 巻 40
2. 論文標題 Influence of renal function on pharmacokinetics of antiepileptic drugs metabolized by CYP3A4 in a patient with renal impairment	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 1~1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000461	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Yoshiaki, Usui Naotaka, Nishida Takuji, Takahashi Yukitoshi, Imai Katsumi, Kagawa Yoshiyuki, Inoue Yushi	4. 巻 39
2. 論文標題 Therapeutic Drug Monitoring for Perampanel in Japanese Epilepsy Patients	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 446 ~ 449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000416	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山本 吉章, 井上 有史	4. 巻 21
2. 論文標題 【反応・副反応予測因子はどこまでわかったか?】 抗てんかん薬の個別化治療の可能性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床精神薬理	6. 最初と最後の頁 227-231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 森 美穂, 山本 吉章	4. 巻 69
2. 論文標題 【Evidence Update 2018 最新の薬物治療のエビデンスを付加的に利用する】 エキスパートが注目する最新エビデンスをアップデート! 抗てんかん薬	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 薬局	6. 最初と最後の頁 89-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山本 吉章	4. 巻 68
2. 論文標題 【再考!服薬アドヒアランス】ハイリスク薬の服薬ノンアドヒアランス! 薬剤師介入の具体的な道筋! 抗てんかん薬	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 薬局	6. 最初と最後の頁 3220-3223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Yoshiaki, Takahashi Yukitoshi, Imai Katsumi, Ohta Akiko, Kagawa Yoshiyuki, Inoue Yushi	4. 巻 73
2. 論文標題 Prevalence and risk factors for hyponatremia in adult epilepsy patients: Large-scale cross-sectional cohort study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Seizure	6. 最初と最後の頁 26 ~ 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.seizure.2019.10.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Yoshiaki, Takahashi Yukitoshi, Ikeda Hiroko, Imai Katsumi, Kagawa Yoshiyuki, Inoue Yushi	4. 巻 42
2. 論文標題 Impact of CYP2C19 Phenotypes on Clinical Efficacy of Stiripentol in Japanese Patients With Dravet Syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 302 ~ 308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000676	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山本吉章	4. 巻 70
2. 論文標題 Evidence Update 2019 エキスパートが注目する最新エビデンスをアップデート! 抗てんかん薬	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 薬局	6. 最初と最後の頁 105-108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山本吉章, 井上有史	4. 巻 55
2. 論文標題 新薬展望2019. 抗てんかん薬	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医薬ジャーナル	6. 最初と最後の頁 247-249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y
2. 発表標題 Identification of risk factors for hyponatremia in adult Japanese epilepsy patients
3. 学会等名 72nd Annual Meeting of the American Epilepsy Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y
2. 発表標題 Risk factors for hyponatremia in Japanese patients with epilepsy
3. 学会等名 the 13th Japan-China International Symposium on Health Sciences (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y.
2. 発表標題 Clinical relevance of therapeutic drug monitoring of perampanel
3. 学会等名 12th Asia Oceania Epilepsy Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本 吉章, 高橋 幸利, 今井 克美, 賀川 義之, 井上 有史
2. 発表標題 Dravet症候群を対象としたスチリペントールの薬物相互作用解析
3. 学会等名 第38回日本臨床薬理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本 吉章
2. 発表標題 TDMに基づくチーム医療の最新展開 TDMを基盤としたてんかん患者に対するチーム医療
3. 学会等名 第34回TDM学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本 吉章
2. 発表標題 小児期からAYA期における抗てんかん薬の薬物治療
3. 学会等名 第27回日本医療薬学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshiaki Yamamoto, Naotaka Usui, Takuji Nishida, Yukitoshi Takahashi, Katsumi Imai, Yushi Inoue
2. 発表標題 Therapeutic drug monitoring for perampanel in Japanese patients with epilepsy
3. 学会等名 32nd International Epilepsy Congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamamoto Y, Terada K, Takahashi Y, Imai K, and Inoue Y
2. 発表標題 Therapeutic drug monitoring for lacosamie in Japanese patients with epilepsy
3. 学会等名 14th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本吉章, 白井直敬, 西田拓司, 今井克美, 賀川義之, 高橋幸利
2. 発表標題 ペランパネルの血中濃度モニタリング 臨床効果と副作用に関する検討
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本吉章, 石川哲也
2. 発表標題 バルブロ酸追加投与した際のラモトリギンの体内動態
3. 学会等名 第27回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本吉章, 高橋幸利, 堀野朝子, 白井直敬, 西田拓司, 今井克美, 賀川義之, 井上有史
2. 発表標題 炎症時のペランパネルの薬物動態
3. 学会等名 第52回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 高橋 幸利 山本 吉章	4. 発行年 2017年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 133
3. 書名 プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック	

1. 著者名 高橋 幸利 山本 吉章	4. 発行年 2019年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 452
3. 書名 新小児てんかん診療マニュアル	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	太田 晶子 (Ohta Akiko)	静岡てんかん神経医療センター臨床研究部 (83801)	