

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301  
研究種目：奨励研究  
研究期間：2023～2023  
課題番号：23H05279  
研究課題名 抗てんかん薬の脳中濃度における個人間変動要因の解明

## 研究代表者

植田 優花 (UEDA, Yuka)

京都大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 460,000円

研究成果の概要：京都大学医学部附属病院脳神経外科においてペランパネル服用中に覚醒下脳腫瘍摘出術を受けた患者14例を対象とし、手術中に、患者の血清および摘出脳検体（5-30 mg）を採取した。ペランパネルの血中および脳中抗てんかん薬濃度を、液体クロマトグラフ質量分析計（LC-MS/MS）を用いて測定し、血中濃度と脳中濃度の相関性及び脳中移行性を評価した。その結果、実測の血中濃度と脳中濃度は強い正の相関を示した（ $R=0.826$ ,  $R^2=0.683$ ,  $P<0.001$ ）。また、血中濃度と比較して脳中濃度が低くなる傾向があることを明らかとした。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

抗てんかん薬治療の効果や副作用発現の頻度は患者ごとに異なり、それらは患者の治療やQOLにも大きく関係してくる。これらの個人差の要因の一つに抗てんかん薬脳中濃度の個人差が示唆される。今回の研究成果は、抗てんかん薬脳中濃度の個人間変動要因、抗てんかん薬の効果・副作用の個人差の原因解明に繋がると考える。今後ペランパネル以外の薬物についても脳中・血中濃度測定を行い、また、患者の脳組織における薬物トランスポーター発現量などを調べることで個人間変動要因が明らかとなれば、患者個々に最適な抗てんかん薬治療を提供できると考える。

研究分野：薬学

キーワード：薬物動態 抗てんかん薬 脳中濃度測定

## 1. 研究の目的

抗てんかん薬治療では薬物血中濃度が治療域であったとしても、てんかん発作が生じる場合がある。他方、抗てんかん薬には、傾眠、ふらつき等の副作用があるが、患者によって起こる頻度は様々であり、それらの副作用発現は治療や患者の QOL にも大きく関係してくる。これらの個人差の要因の一つに、抗てんかん薬脳中濃度の個人差が示唆される。しかしながら、動物実験では抗てんかん薬の脳中濃度を示した報告は存在するが、臨床研究においては脳中濃度を示した報告は存在せず、血中濃度と脳中濃度の相関関係も未だ解明されていない。また、血液脳関門には P 糖タンパク質 (Pgp) が存在しており、脳から血液側への薬物の排出輸送が行われている。そのため、脳における Pgp 発現量は抗てんかん薬の脳中濃度に影響を及ぼすことにより、てんかん発作や副作用発現に関係している可能性が示唆される。以上のことより、抗てんかん薬脳中濃度の個体間変動とその要因として脳組織における Pgp 発現量を調べることで、てんかん発作発現や抗てんかん薬の副作用発現など実臨床における問題点の原因解明、そして患者個々に最適な抗てんかん薬治療の提供に繋がるのではないかと考え、本研究を着想するに至った。本研究の目的は、抗てんかん薬脳中濃度の個体間変動要因、また、患者の脳組織における Pgp 発現量を調べることで、抗てんかん薬の効果・副作用の個人差の原因解明、そして患者個々に最適な治療を追求することである。本研究は、実測の脳中濃度を用いて抗てんかん薬体内動態の個体間変動要因を明らかにする世界初の試みであるという点で大きな特色を持つ。

## 2. 研究成果

京都大学医学部附属病院脳神経外科においてペランパネル服用中に覚醒下手術を受けた患者 14 例を対象とした。手術中に、患者の血清および摘出脳検体 (5-30 mg) を採取した。脳検体はホモジナイズしたうえで、血中および脳中抗てんかん薬濃度について、液体クロマトグラフ質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて測定した。得られた測定結果を用いて、血中濃度と脳中濃度の相関性及び脳中移行性を評価した。血中及び脳中濃度の相関性評価には Pearson の相関性解析を用いた。その結果、実測の血中濃度と脳中濃度は強い正の相関を示した ( $R=0.826$ ,  $R^2=0.683$ ,  $P<0.001$ )。また、血中濃度と比較して脳中濃度が低くなる傾向があることを明らかとした。なお、この成果については第 33 回日本医療薬学会年会で発表した。現在、Kp の個体間変動因子について解析を継続するとともに脳中の抗てんかん薬濃度が手術中の麻酔効果に与える影響についても解析を行っている。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 植田優花、川田将義、平 大樹、米澤 淳、峰晴陽平、溝田敏幸、山尾幸広、古川恵子、中川俊作、津田真弘、荒川芳輝、寺田智祐
2. 発表標題 ペランパネルの脳中濃度測定に基づく血中濃度との相関性及び脳中移行性の評価
3. 学会等名 第33回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------