

抗てんかん薬の血中薬物検査 (ゾニサミド・フェノバルビタール・臭化カリウム)

てんかん発作について

【定義】

てんかん発作を起こす恒久的な素因によって、特徴づけられた脳の疾患と定義されます。

臨床的には、24時間以上の間隔をあけて、少なくとも2回以上の（非誘発性の）てんかん発作が認められる脳の病気です。

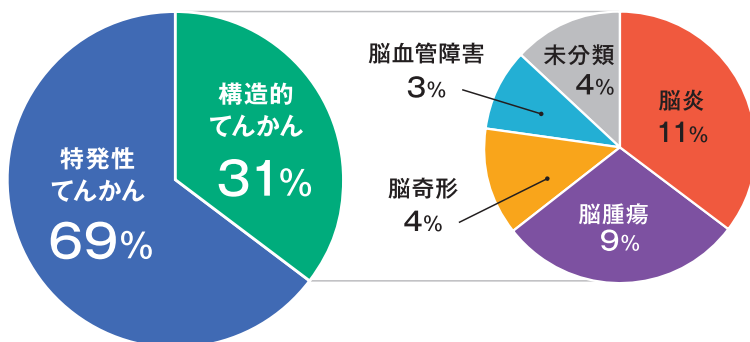
【分類】

大きく分けて以下に分類されます。

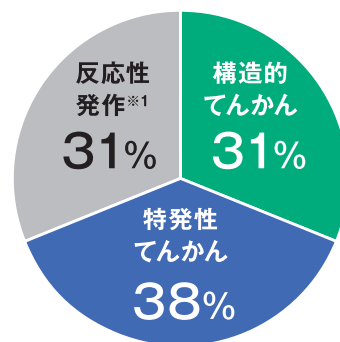
- ① **特発性てんかん** 最も一般的なてんかん。遺伝性・遺伝性疑い・原因不明のてんかんが該当
- ② **構造的てんかん** 頭蓋内または脳の病態が原因。脳梗塞・脳炎・脳奇形等が該当

【図1 分類ごとの発生率】

犬



猫¹⁾



※1 反応性発作とは、発作の原因が頭蓋外である場合で、てんかんとは異なります。
肝性脳症や低血糖などの代謝性疾患や中毒による発作が該当します。

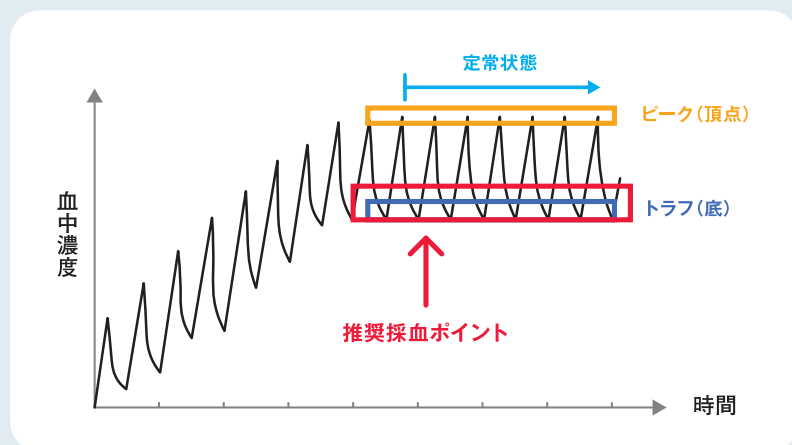
血中濃度について

抗てんかん薬の血中濃度が定常状態（投与直前の血中濃度：トラフ＝底値）および投与後の最高血中濃度（Cmax：ピーク値）がそれぞれ一定の値となっている状態に達するには、ゾニサミドで5日、フェノバルビタールで14日、臭化カリウムでは2～3カ月を要します。

定常状態のモニタリングのための採血にはトラフの時間帯（投与から8～12時間後あるいは次の投薬の前）が理想とされています。

一方で投薬量に応じた副作用をチェックするにはピーク値（投与後3～4時間）が望ましいです。

【図2 血中濃度定常化のイメージ】



【血中濃度測定が推奨されるタイミング】

- ・抗てんかん薬の投与開始時、投与量変更時
- ・副作用と考えられる症状が現れた時
- ・相互作用を有する薬剤の併用を開始および中止した時（表1）
- ・定期的なモニタリング※2＝Therapeutic drug monitoring (TDM)

※2 投与量を変更していなくとも、ゾニサミドと臭化カリウムは6～12カ月おき、フェノバルビタールは6カ月おきの測定が推奨されています。²⁾

【表1 フェノバルビタールに関連する薬物相互作用】

	薬剤	影響
フェノバルビタールが 影響を及ぼす薬剤	フェノバルビタール自身、ベンゾジアゼピン、 ゾニサミド、レベチラセタム、 グルココルチコイド、シクロスポリン、 メトロニダゾール、ジゴキシン など	フェノバルビタールによるチトクロームP450の 誘導により代謝が促進されることで、血中濃度が 上がらない、または作用が減弱するおそれ
フェノバルビタールに 影響を及ぼす薬剤	シメチジン、オメプラゾール、 クロラムフェニコール、 トリメトプリム、フルオロキノロン、 テトラサイクリン、ケトコナゾール、 イトラコナゾール、フルコナゾール、 フルオキセチン	これらの薬剤はチトクロームP450を阻害する ため、フェノバルビタールを含む上段に示した 薬剤（＝チトクロームP450により代謝される もの）の代謝を低下させ、血中濃度の上昇または 中毒症状（副作用）が増強するおそれ

【てんかんの種類における薬剤選択】

- 犬

ゾニサミドは特発性てんかん、構造的てんかん共に第1選択薬として、広く使用されています。日本国内において、動物用医薬品として市販されていることに加え、長期投与による副作用が少ないこと、定常状態に達するまでの期間が短い(5日程度)こともメリットです。

ゾニサミド単剤で発作が十分にコントロールできない場合は、臭化カリウムを併用することで抗てんかん薬作用の増強が期待できます。また、フェノバルビタールはゾニサミド以前から有効性や副作用に関する情報が多く、また価格面でも使用しやすいため、欧米では第1選択薬として多用されています。
- 猫

特発性・構造的てんかん共にフェノバルビタールが推奨されます。これは、猫では犬よりフェノバルビタールの副作用が少ないためです。フェノバルビタール抵抗性の場合は、レベチラセタムやゾニサミドが使用されることもあります。

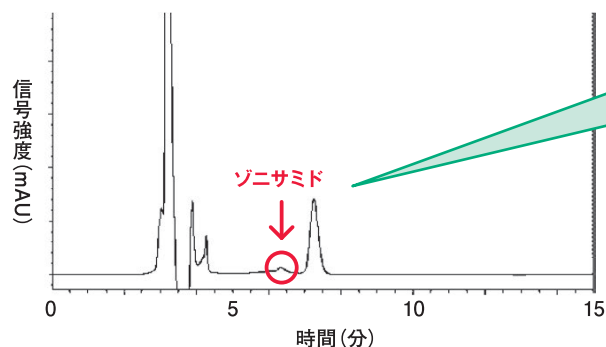
【表2 よく使用される薬剤と投与量目安】

	ゾニサミド	フェノバルビタール	臭化カリウム
タイプ	興奮抑制	抑制増強	抑制増強
初期投与薬	2.5～5.0mg/kg,BID	2～3mg/kg,BID	20～40mg/kg/日
最大投与量	15mg/kg,BID	10mg/kg,BID	60mg/kg/日
定常到達	5日	14日	2～3カ月
有効血中濃度	10～40μg/mL	15～30μg/mL	1～3mg/mL
増量	2～5mg/kgずつ	1～2mg/kgずつ	5～10mg/kgずつ
増量計算(日量)	新投与量＝ (目標濃度×現在投与量) ／現在濃度	新投与量＝ (目標濃度／現在濃度) ×現在1日投与量	追加量＝ (目標濃度－現在濃度) ×0.02
利点	・副作用が少ない ・効果発現が早い ・チトクロームP450を誘導しない	・エビデンスが多い ・スペクトラムが広い	・肝臓で代謝されない
欠点	・エビデンスが少ない	・副作用の懸念(過剰な鎮静または興奮・多飲多尿・多食・肝障害・免疫介在性骨髄抑制など) ・チトクロームP450を誘導するため、相互作用が多い(表1参照) 長期服用で薬物動態が変化する	・副作用の懸念(多飲多尿・多食・運動失調など) ・効果発現が遅い ・食事(塩素含量)の影響を受ける

【表3 結果の解釈】

	ゾニサミド	フェノバルビタール	臭化カリウム
高値	・鎮静、運動失調、肝機能障害 ・ゾニサミド過剰投与 ・特異体質的な高感受性	・肝機能、腎機能障害 ・チトクロームP450阻害剤併用時 ・その他薬剤による代謝異常時 ・特異体質的な高感受性	・腎機能障害
低値	・ゾニサミド投与量不足 ・フェノバルビタール併用時 ・特異体質的な低感受性	・フェノバルビタール投与量不足 ・特異体質的な低感受性	・臭化カリウム投与量不足 ・高クロール食の給餌や輸液 ・特異体質的な低感受性

【図3 ゾニサミドのクロマトグラム】



1.0 μ g/mLの低濃度のゾニサミドを血清添加した場合でも、波形として捉えることが可能です³⁾。

【当社受託検査サービスにおけるゾニサミドの測定方法について】

ゴールドスタンダード法である、HPLC法(高速液体クロマトグラフィー法)を採用することで、5 μ g/mL以下の低域も高感度に測定が可能です。当社にて実施された検査の結果報告数値において、約10%が低域です^{※3}。

※3 n=10,000件以上

【検査規格】

項目名	対象動物	材料／量(mL)	保存方法	測定方法	報告日数	参考基準範囲	単位
ゾニサミド	犬・猫	血清／0.2	冷蔵	HPLC法	～3日	犬:10～40 猫:10～30	μ g/mL
フェノバルビタール	犬・猫	血清／0.3	冷蔵	ラテックス凝集法	～2日	15～30	μ g/mL
臭化カリウム ^{※4}	犬・猫	血清／0.3	冷蔵	比色法	～3日	2.0～3.0	mg/mL

※4 薬剤併用時の臭化カリウム参考基準範囲

ゾニサミド併用時	1.0～3.0mg/mL
フェノバルビタール併用時	0.8～1.8mg/mL

<参考文献>

- 1) Pákozdy A et al. Clinical comparison of primary versus secondary epilepsy in 125 cats. *Journal of feline medicine and surgery* vol. 12,12 (2010): 910-6. doi:10.1016/j.jfms.2010.07.001
- 2) De Risio L and Platt S. [Canine and Feline Epilepsy: Diagnosis and Management]より引用
- 3) Eto D et al. Comparison of performance characteristics between high-performance liquid chromatography and latex agglutination turbidimetric immunoassay for therapeutic drug monitoring of zonisamide. *Journal of clinical laboratory analysis* vol. 33,7 (2019): e22940. doi:10.1002/jcla.22940