

尿中銅排泄量に基づく小児ウイルソン病患者での適切な D-ペニシラミン服用方法

福岡憲泰,^{*,a} 森田修之,^a 濱谷 舟,^b 岡田 仁,^b
近藤真弓,^b 今井 正,^b 大西鐘壽,^b 伊藤 進^b

**Appropriate Administration Schedule of D-Penicillamine for Pediatric
Wilson's Disease Patients Based on Urinary Copper Excretion**

Noriyasu FUKUOKA,^{*,a} Shushi MORITA,^a Shizuka HAMATANI,^b Hitoshi OKADA,^b
Mayumi KONDOH,^b Tadashi IMAI,^b Shoju OHNISHI,^b and Susumu ITOH^b

*Department of Hospital Pharmacy,^a Department of Pediatrics,^b
Kagawa Medical University, Kagawa, Japan*

(Received February 4, 2002; Accepted May 2, 2002)

The purpose of this study was to increase the amount of copper excreted resulting from the administration of D-penicillamine (DP) in pediatric Wilson's disease (WD) patients. By measuring the urinary copper excretion after adjusting the administration schedules, the appropriate timing for DP administration was investigated. The subjects were three brothers with pediatric WD. The initial daily dose of DP was 5 mg/kg/day, and gradually increased to the maintenance dose of 20 mg/kg/day. Until the maintenance daily dose was reached, DP was administered 2 h after the morning and evening meal. After reaching the maintenance daily dose of DP, the appropriate timing for taking DP was investigated in both the morning and evening. Three schedules of DP administration were compared: 2 h after meals; 30 min before meals (with fasting); and 1 h before the morning and 1.5 h before the evening meal (direction 1). The resulting urinary copper excretion on each dosing schedule was compared. Little difference was found in urinary copper excretion on the first two schedules, i. e., 2 h after meals and 30 min before meals. When DP was administered 30 min before meals, urinary copper excretion [$\mu\text{g}/\text{day}$] was 1173 in the first brother, 918 in the second, and 875 in the third. When DP was administered according to direction 1, however, urinary copper excretion was increased significantly to 1701 in the first brother, 2701 in the second, and 3808 in the third. It is known that the efficiency of urinary copper excretion with DP administration depends on the maintenance of chelating ability after absorption from the gastrointestinal tract. Our results indicate that the excretion was lower when DP was administered 2 h after or 30 min before meals (with fasting), as recommended in the package insert. Thus to achieve better copper excretion efficiency, direction 1 is recommended for WD patients.

Key words—Wilson's disease; D-penicillamine; urinary copper excretion; administration schedule

緒 言

ウイルソン病 (WD) は日常摂取した銅が生体内に過剰蓄積し、肝、腎、大脳基底部、角膜など全身諸臓器の組織障害をきたすものである。¹⁾ 本症の症状発現は日常の食事から経口摂取される銅と深く関わっているため、治療は銅の排泄目的から銅キレート薬である D-ペニシラミン (DP) の経口投与が第一選択となる。²⁾

DP の銅排泄効果は DP の血中薬物濃度下面積 (AUC) とよい相関があること、³⁾ また食事によ

て DP の bioavailability が低下すること⁴⁾ がわかっている。したがって DP の銅排泄効果を十分に得るには食事の影響を避けることが必要であるため、食事の前後に数時間をあけて服用することを推奨する報告⁵⁾ がある。一方で、DP の医療用医薬品添付文書 (添付文書) では成人に対する用法として「食前空腹時」の服用方法が記載されている。DP では服用の前後にわたって数時間の空腹状態が必要と考えられるが、添付文書の服用方法には具体的な時間が示されていないことから DP の効果が十分に引き出されていない症例が多いことが考えられる。

WD の発症は早いもので 4 才、遅くとも 15 才までに何らかの症状を呈する。⁶⁾ したがって DP の服

^{a)} 香川医科大学医学部附属病院薬剤部, ^{b)} 同小児科
e-mail: fukuoka@kms.ac.jp

用開始時期はほとんどの症例で小児期であるものと推測される。しかし発症率が20万人に1人という稀な疾患であることなどの理由から小児におけるDP投与臨床試験の詳細な報告はみられない。⁷⁾一方、服用前の絶食によるDPの効果を検討した報告³⁾がみられるが、小児のWD治療が学童期におけることを考えると非現実的な用法となることは避けられない。

今回、著者らはWD患児3兄弟について尿中銅排泄量を頻回に定量することでDPの銅排泄効果を効率よく発揮できる服用時間、とくに食事との関係について確認することができたので報告する。

対象及び方法

1. 患児背景 患児は3男児兄弟であった。まず第3子において1997年、感染症での血液検査上GOT, GPTの高値が認められ、2—4週間毎に治療がなされていた。その後、血清セルロプラスミン低値が認められたため1999年8月上旬、本院へ紹介入院し、入院後の肝生検によってWDと診断された。ついで第1子、第2子ともWDと診断された。いずれの患児とも消化器及び精神症状は認められなかった。

入院時の患児背景及びWDの診断所見をTable 1に示す。いずれの患児とも血液検査においてはGPTの高値及び血清銅の低値、血清セルロプラスミンの低値が認められた。そしてWDの診断所見においては尿中銅排泄量の高値、肝銅含有量の高値などWD特有の臨床所見⁸⁾が認められた。

2. 治療法及び経過 患児は銅制限食(第1子

及び第2子: 1 mg/day以下, 第3子: 0.5 mg/day以下)のもとで第3子は8月17日から, 第1子及び第2子は8月18日からDPの服用を開始した。DP服用量はいずれの患児とも5 mg/kg/dayから漸増し, 2週間後に20 mg/kg/dayの維持量とした。維持量到達までの服用時刻は食事の影響を受けにくいと考えられる10時, 20時の食間服用(朝夕食間)とした。

ここにDPの添付文書には小児への投与についての記載はなく, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与可能な旨が記されている。⁹⁾今回の症例については治療上の有益性が上回ると判断されたことから, 医師がDPの効果について患児保護者に十分に説明することで治療への同意を得てDPを投与した。したがってDPの用法及び用量については治療上の有益性を考慮したうえで決定された。

この間いずれの患児とも併用薬はなかった。そして副作用については第1子に味覚障害がみられたが, 血中亜鉛濃度は正常であり経過観察とした。また第2子では発疹がみられたものの, DPを減量することなく治療を継続することができた。

3. 尿中銅排泄量の定量及び適切な服用方法の検討 尿中銅排泄の定量はDP服用開始後, 服用量変更時に適宜行った。尿中銅排泄量は1日蓄尿中の銅濃度をフレイム原子吸光光度法で測定して求めた。

適切なDP服用方法はDP維持量到達後に検討した。このとき服用方法は維持量到達前までの朝夕食間, ついで添付文書に示されている朝夕食前(食事30分前)空腹時, そして朝食1時間前及び夕食1.5

Table 1. Patient Data and Laboratory Data for WD Diagnosis

	Third brother	Second brother	First brother
Age	6 years 11 months	10 years 11 months	12 years 7 months
Height [cm]	122.3	137.2	161.3
Weight [kg]	21.8	29.0	47.5
Serum copper [$\mu\text{g}/\text{dl}$] (70-130)	16	17	13
Serum ceruloplasmin [mg/dl] (17-37)	<2.0	<2.0	<2.0
Urinary copper excretion [$\mu\text{g}/\text{day}$] (4.3-33.0)	95	94.5	126.5
Urinary copper excretion after DP administration [$\mu\text{g}/\text{day}$] (100-400)	872	899	1378
Hepatic copper contents [$\mu\text{g}/\text{g}$ of dry weight] (<250)	2050	1720	1240
Pathological finding	Chronic hepatitis	Chronic hepatitis	Chronic hepatitis

(): Normal range

時間前（昼食後，約3時間に相当）（用法1）の順に変更した。

結 果

Figure 1 に各患児における DP 服用量，服用時期，尿中銅排泄量の関係を示す。

DP 服用時期と食事との関係は DP の維持量到達前においては，いずれの患児とも服用量増加とともに尿中銅排泄量は増加した。そして維持量到達後の朝夕食間服用と食前服用とを比べると，いずれの患児においても尿中銅排泄量はほとんど変わらなかった。

一方，維持量での朝夕食前服用と用法1の服用においては，尿中銅排泄量 [μg/day] は第1子で 1173→1701，第2子で 918→2071，第3子で 875→3808 と3患児とも大きく増加した。

考 察

WD においては血清中遊離銅を捕捉する目的で DP が服用される。¹⁾ そしてこの効果は服用量とほぼ比例すること，一方で食事によって大きく減弱されることがわかっている。^{4,10)} それは DP が食事の銅や他の金属と結合して DP が吸収されないことによる AUC の低下，若しくは吸収される量が少なくなる結果，キレート能を有する DP の血中濃度が低くなるからである。

このことから食事の影響を避けることのできる DP の服用方法が報告^{3,5)} されているが，DP 服用後の食事の影響の検討，また学童期での継続服用が求められるにもかかわらず現実的な服用時間が検討されていない。したがって著者らは患児が入院中だけでなく，退院後も無理なく DP が継続服用でき，しかも DP の効果を十分に引き出すことのできる適切な服用時間を見出すことを目的として本研究を行った。

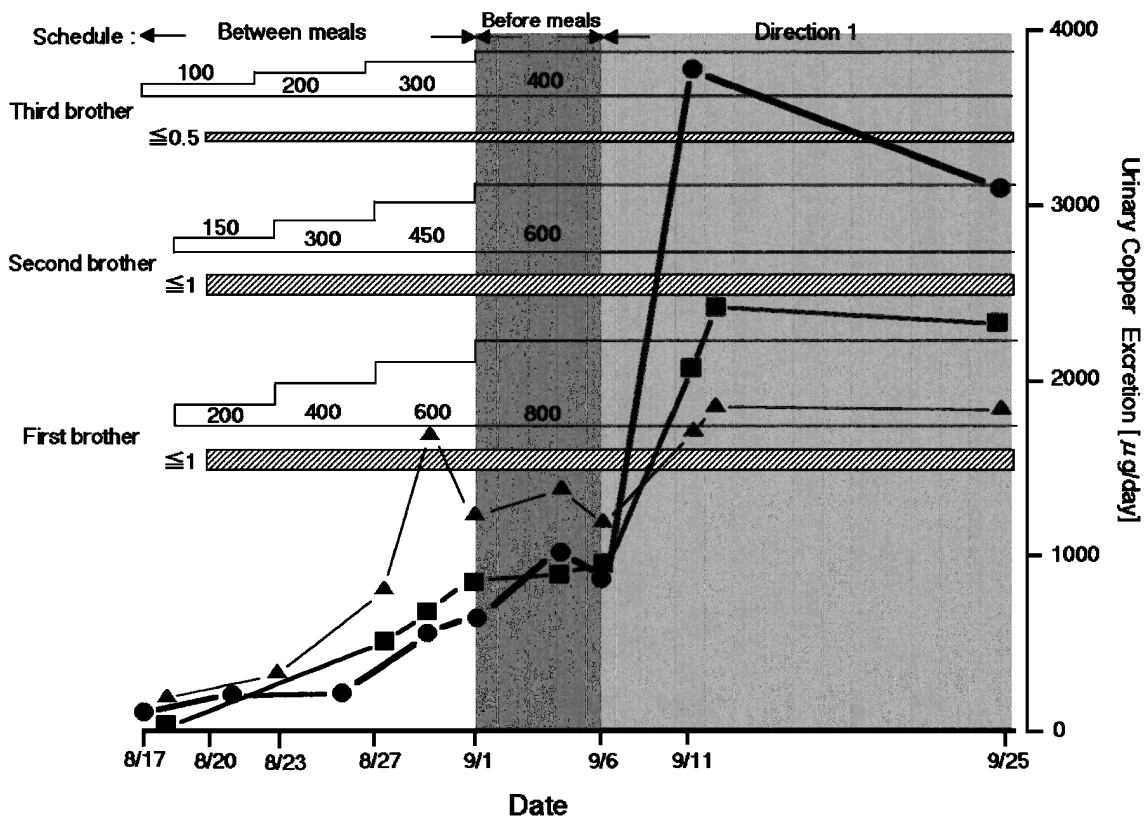


Fig. 1. Profiles of DP Daily Dose, Schedule and Urinary Copper Excretion
 □: DP dose [mg/day] ▨: Copper intake [mg/day]
 Each symbol and line represents urinary copper excretion of patient, respectively.
 ▲—▲: First brother, ■—■: Second brother, ●—●: Third brother.

DP の服用方法は通常、成人において食前空腹時とし以降の用法は個人差に応じて各症例ごとに決定され得ることが記されている。⁹⁾ このことから、各患児に応じた服用方法を決定できるものと判断し、より多くの尿中銅排泄量が得られるような服用方法について検討した。このとき、食間服用については本方法が食事の影響を受けにくいことを示す報告³⁾から、食前空腹時は添付文書に示される用法であることから、そして用法 1 は服用後の食事の影響を避けることを考慮して決定した。一方、DP の分服方法については DP の 1 日量が同じであれば尿中銅排泄量は分服の方法によらずほぼ一定であること¹⁰⁾から、DP の服用は朝夕 2 分服とした。

今回の結果から、1) 食前空腹時といえども食事の 30 分前服用では DP の効果を十分に引き出せないこと、また 2) 食事の影響がないと考えられる食間服用においても同様なことが認められた。1) の理由として、DP は投与後 1—3 時間で最高血中濃度に達する¹¹⁾ので DP の吸収が終わらないうちに消化管内に食事が流入してくること、2) の理由として食後 2 時間では消化管内に食事が残っていることが考えられた。すなわち、いずれの場合も DP が食事の金属とキレート結合することがうかがわれた。以上のことから、適切な DP の服用時期として以下のことが推測できた。

1. 空腹時であること
2. 食事の前であれば DP 服用時期と食事との間を 1 時間以上あけること
3. 食事の後であれば 3 時間以上あけて DP を服用すること (ここで夕食前の DP 服用については昼食後の経過時間に対しても注意しなければならない。)

今回、著者らは尿中銅排泄量を検討するだけの目的で、あえて排泄量減少が予測される服用方法の検討は行わなかった。しかし同時に 3 患児について比較検討することができ、個人差がみられるものの 3 患児とも用法 1 のときに尿中銅排泄量は大きく増加することを認めた。

今回得られた結果だけで DP の服用時期を限定するのは難しいと考えるが、3 患児において同様な結果が得られたことから今回の知見は適切な DP の服用時間を示す 1 つの指標になるのではないかと考える。

服用時期を遵守すべき医薬品については服薬指導が不可欠であり、その情報提供に際しての基本的情報源として添付文書が繁用されている。そして医薬品適正使用の観点からその服用時期が重要な情報であり、具体的に検討する必要性を説く報告¹²⁾がみられる。

小児 WD に対する DP 投与は適用外使用ではあるが、実際には添付文書に基づいて用法が決定される例が多いものと考えられる。著者らの示す結果、すなわち具体的な服用時間の提示は DP の有効性を確保するうえで WD における DP の服薬指導に十分活用できるものとする。

REFERENCES

- 1) Wilson S. A. K., *Brain*, **34**, 295–309 (1912).
- 2) Aoki T., Yamazaki D., *Jpn. J. Pediatr. Med.*, **26**, 112–119 (1994).
- 3) Osman M. A., Patel R. B., Schuna A., Sundstrom W. R., Welling P.G., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **33**, 465–470 (1983).
- 4) Schuna A., Osman M.A., Patel R. B., Welling P. G., Sundstrom W. R., *J. Rheumatol.*, **10**, 95–97 (1983)
- 5) Aoki T., Yamaguchi Y., Shimizu N., Nakasono H., Fujii H., *J. Pediatr. Pract.*, **60**, 78–85 (1997).
- 6) Taira K., Takagawa K., Okawa M., Yoshida H., *Jpn. J. Pediatr. Med.*, **29**, 139–144 (1997).
- 7) Yamamoto M., “New Mook of Pediatrics No. 5,” ed. by Kobayashi N., Baba K., Akatsuka J., Kanehara Shuppan, Tokyo 1979, pp. 197–203.
- 8) Aoki T., “New Mook of Pediatrics No. 33,” ed. by Kobayashi N., Baba K., Akatsuka J., Kanehara Shuppan, Tokyo 1979, pp. 125–136.
- 9) Package Insert of Metalcaptase®. Taisho Pharmaceutical Co. Ltd., (1999).
- 10) Aoki T., Yamaguchi Y., Fujii H., Nakasono H., Shimizu N., *Jpn. J. Pediatr. Med.*, **28**, 350–358 (1996).
- 11) Netter P., Bannwarth B., Pere P., Nicolas A., *Clin. Pharmacokinetics*, **13**, 317–333 (1987).
- 12) Negishi E., Nakajima Y., Endoh R., Yamada Y., Nakamura H., Sato H., Iga T., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **26**, 202–206 (2000).