

トピラマート（トピナ®）服用中に 腎尿管結石を生じたてんかん患者の2例

福本 亮¹, 片山 欽三¹, 林 哲也¹, 松岡 徹¹
 藤本 宜正¹, 小出 卓生¹, 柏木 博子², 田川 哲三²
 小野寺 隆³, 石田 允⁴
 大阪厚生年金病院泌尿器科¹, 大阪厚生年金病院小児科²
 もとぶ野毛病院³, 石田クリニック⁴

TWO CASES OF UROLITHIASIS INDUCED BY TOPIRAMATE

Ryo FUKUMOTO¹, Kinzo KATAYAMA¹, Tetsuya HAYASHI¹, Akira MATSUOKA¹,
 Nobumasa FUJIMOTO¹, Takuo KOIDE¹, Hiroko KASHIWAGI², Tetsuzou TAGAWA²,
 Takashi ONODERA³ and Mitsuru ISHIDA⁴

¹The Department of Urology, Osaka Kouseinennkin Hospital

²The Department of pediatry, Osaka Kouseinennkin Hospital

³Motobu Noge Hospital, ⁴Ishida Clinic

Topiramate is an antiepileptic medicine that has been used adjunctively in the treatment of refractory seizures in Japan since 2007. Topiramate has been shown to inhibit specific carbonic anhydrase activity in the kidney and may induce a distal type of renal tubular acidosis. Case 1: A 22-year-old male was referred to our hospital after complaining of left flank pain. He developed a seizure disorder and had been using topiramate for 4 months. Drip infusion pyelography showed a left ureteral stone. Case 2: A 7-year-old boy presented with gross hematuria. He developed West syndrome and had been using topiramate for 6 months. A computed tomographic scan showed a right kidney stone.

(Hinyokika Kyo 57 : 125-128, 2011)

Key words : Topiramate, Urolithiasis

緒 言

トピラマート（トピナ®, 以下 TPM）は2007年より本邦で使用されている新規抗てんかん薬である。TPMには炭酸脱水酵素阻害作用があり、結石を生成しやすいと言われているが、本邦では報告されていない。今回われわれは TPM により結石が生成されたと考えられる2例を経験した。若干の文献的考察を加え報告するとともに、薬剤性尿路結石症の新たな原因薬剤としての TPM 投与に際し注意を喚起したい。

症 例

患者1：22歳，男性

主訴：左側腹部痛

既往歴：前頭葉てんかん

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：5歳時に前頭葉てんかんを発症。以後様々な抗てんかん薬が使用されたがコントロール不良であった。2008年4月より TPM 25 mg/day が開始され、発作は消失した。2009年8月、左側腹部痛を認め近医受診。尿管結石の疑いで紹介受診された。

画像所見：2009年8月，KUB を撮像。

Prevesical に米粒大の結石を，左下腎杯に小結石を認めた (Fig. 1)。

すぐに TPM 投与が中止されており，検尿，採血で

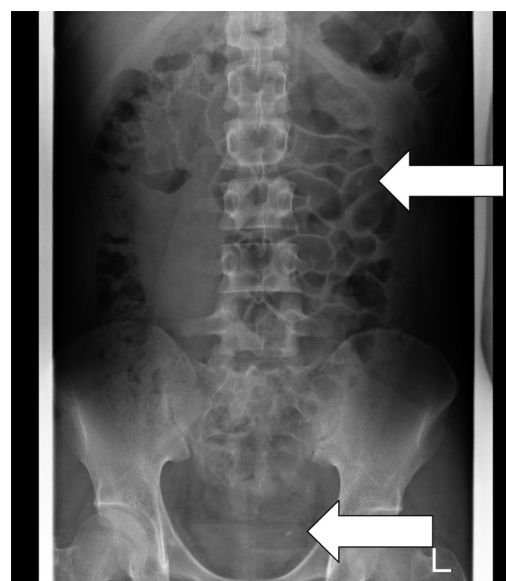


Fig. 1. KUB showed a left ureteral stone.

特に異常を認めなかった。尿路感染を示唆する所見は認めなかった。TPMで結石が生成された可能性を疑い、自然排石を期待してウラジロガシエキスの処方を開始した。9月上旬に自排石を認め、分析結果はカルボネートアパタイトであった。その後残石の増大は認めていない。

患者2：7歳，男児

主訴：肉眼的血尿

既往歴：West症候群

現病歴：生後1カ月半でWest症候群と診断され様々な抗てんかん薬療法が施行されたが、発作のコントロールは困難であった。2007年11月よりTPM 150 mg/dayが追加投与されていた。2008年5月、肉眼的血尿が出現。TPMが中止され、当科に紹介された。TPM中止後のため検尿所見で尿アルカリ化を確認できず、尿路感染もなかった。

画像所見：腹部単純CTにて腎結石が認められた (Fig. 2)。

TPMを中止したまま経過観察中である。

考 察

TPM [(−)-2, 3: 4, 5-Di-O-isopropylidene-β-D-fructopyranose sulfamate] は分子式 $C_{12}H_{21}NO_8S$ 、分子量339.86の白色粉末である (Fig. 3)。2007年9月に本邦で発売され、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作



Fig. 2. CT scan showed a right renal stone.

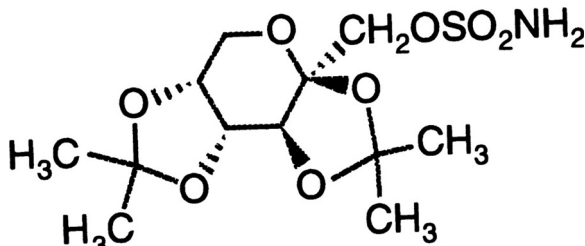


Fig. 3. Molecular structure of topiramate.

Table 1. Pharmacologic actions of topiramate

トピラマートの薬力学的特性

- 一部の GABA 受容体において GABA 活性を増強する。
- カイン酸/AMPA 型グルタミン酸受容体の興奮活性を抑制する。
- 電位依存性ナトリウムチャンネルを抑制する。ただしこの作用はカルバマゼピン、フェニトインなど他の抗てんかん薬と比較すると弱いと考えられる。
- L型高電位開口性カルシウムチャンネルを調節する。
- カリウムコンダクタンスを上昇させる。この作用によってニューロンの興奮性が抑制されるが、この作用は他の抗てんかん薬では認められない。
- 炭酸脱水酵素アイソザイム II および IV を選択的に阻害する。

トピラマートによる結石生成の機序

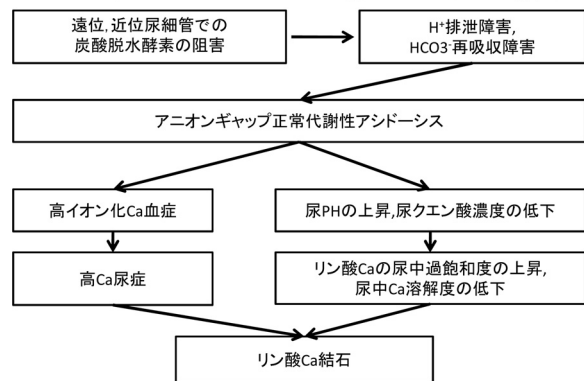


Fig. 4. Mechanism of urolithiasis induced by topiramate.

を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法として適応がある。海外では上記のほか、レノックス・ガストー症候群、気分障害、薬物中毒、片頭痛、糖尿病性神経障害など様々な病状に使われている。

今までの抗てんかん薬と違い、多くのチャンネル機能に作用し、多彩な薬力学的特性を持つことが特徴である (Table 1)。この中で結石生成に寄与するのが炭酸脱水酵素アイソザイム II および IV の阻害作用である。TPM は Fig. 3 のごとくスルファマート構造を有し、このスルファマート構造に由来する炭酸脱水酵素阻害作用を示す。

現在考えられている TPM による結石生成の機序を示す (Fig. 4)^{1,2)}。遠位、近位尿細管での炭酸脱水酵素の阻害により H^+ 排泄障害および HCO_3^- の再吸収障害を生じ、アニオンギャップ正常代謝性アシドーシスを生じる。このため骨吸収が増加し、高イオン化 Ca 血症、高 Ca 尿症を生じる。また、アシドーシスのため尿クエン酸排泄の低下を生じ、アルカリ尿、尿クエン酸量の低下をきたす。さらにリン酸 Ca の尿中過飽和度の上昇、尿中 Ca 溶解度の低下をきたしリン酸 Ca 結石が形成されると言われている。今回報告した 2 症例は当科受診前の TPM 投与中に検尿、尿化学

Table 2. Incidence of urolithiasis treated with topiramate

Author	Year	Type of study	Number of patients	Mean age (years)	Treatment duration (months)	Prevalence (%)
Wasserstein, et al.	1995	Retrospective	1,074			1.50%
Sachdeo, et al.	1997	Prospective	48	34.6		4.17%
Abou-Khalil, et al.	2000	Prospective	292	33	13.7	1.00%
Stephen, et al.	2000	Prospective	170	46.5	6	1.80%
Reife, et al.	2000	Prospective	527	34		1.50%
Coppola, et al.	2002	Prospective	45	15.9	15.8	4.50%
Sarah, et al.	2003	Retrospective	40			7.50%
Bootsma, et al.	2004	Retrospective	470	34.9	13.8	1.10%
Monisha, et al.	2009	Retrospective	24	21.3	36.4	54%

検査, 動脈血ガスなどの検査が行われていなかったが, 海外報告やリン酸カルシウム (カルボネートアパタイト) という結石分析結果などを総合すると, TPM により結石が形成された可能性があると思われる。

事実 TPM による結石生成のリスクについて国内ではわれわれが検索した限り報告はないが, 海外では報告例が散見される (Table 2)^{1,3-10)}。1995年, Wasserstein ら³⁾が1.5%の頻度で結石が生成したと報告したのが最初である。以後発生頻度については同程度の報告が多い。ただし Coppola ら⁸⁾は全体では4.5%の発生率であったが, 小児に限れば5.6%と高頻度に発症したと報告している。Sarah ら⁹⁾の報告も小児に限定しており, 頻度は7.5%と高い。また, Monisha ら¹⁾は長期間フォローし, 尿をチェックすることで54%に結石が認められたと報告している。TPM を内服している患者には小児を含む意志疎通の難しい患者が含まれており, したがって十分な尿量確保のため適正な飲水や水分補給を維持することが難しい症例もあり, このような患者背景が TPM による尿路結石形成頻度を高くしているもう1つの要因かもしれない。無症候性の結石の存在を考慮すると, 今までの報告より結石の頻度は高い可能性も否定できない。

今のところ TPM 投与による結石生成リスクを予防できたとする報告はない。TPM の投与量とアシドーシスには相関関係は認められなかったと報告されており¹¹⁾, TPM 投与量を調節して予防することは難しいと思われる。現段階では結石生成を予防するためにはアシドーシスを発見することが重要と思われる。小児では48%に重炭酸イオン濃度の低下が認められたとの報告がある¹²⁾。また TPM 中止後, アシドーシスは速やかに改善するという報告もあり¹¹⁾, アシドーシスが見つかった時点で TPM の投与を中止すれば結石生成を予防できるかもしれない。血中カリウム値や重炭酸イオン値を測定することが結石を予防するためには有用と考えられる。残念ながら TPM 投与による尿路結石形成機序やリスクに対する理解がまだ充分には浸

透しておらず, 症例 1, 2 を含め酸塩基平衡異常を念頭においた血液, 尿検査が TPM 投与中に観察されていないことが多い。

また, 緑内障の治療で使われるアセタゾラミドが結石を生成することはよく知られている。アセタゾラミドを長期間服用することによって招来される代謝性アシドーシスをアルカリ化剤の内服によって是正すれば結石を予防できると報告されている¹³⁾。TPM も炭酸脱水酵素の阻害というアセタゾラミドと同じ機序で結石を生成すると考えられていることから, 報告はないが TPM でも予防効果は期待できると思われる。

結 語

TPM によって生成されたと思われる結石症例を2例経験した。本邦では報告は初めてであるが, TPM は新規抗てんかん薬であり, 諸外国では結石生成の報告は多い。TPM による結石生成の危険性につき注意を喚起する。

文 献

- 1) Goyal M, Grossberg RI, O' Riordan MA, et al.: Urolithiasis with topiramate in nonambulatory children and young adults. *Pediatr Neurol* **40**: 289-294, 2009
- 2) Ramsay L, Michael E, Dennis H, et al.: Topiramate-induced nephrolithiasis. *J Endourol* **16**: 229-231, 2002
- 3) Wasserstein AG, Ihor R, Reife R, et al.: Nephrolithiasis during treatment with topiramate. *Epilepsia* **36**: 153, 1995
- 4) Sachdeo RC, Reife RA, Lim P, et al.: Topiramate monotherapy for partial onset seizures. *Epilepsia* **38**: 294-300, 1997
- 5) Abou-Khalil B: Topiramate in the long-term management of refractory epilepsy. *Epilepsia* **41**: 72-76, 2000
- 6) Stephen L, Sills G and Brodie M: Topiramate in refractory epilepsy: a prospective observational study. *Epilepsia* **41**: 977-980, 2000

- 7) Reife R, Pledger G and Wu S : Topiramate as add-on therapy : pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia* **41** : 66-71, 2000
- 8) Coppola G, Caliendo G, Veggiotti P, et al. : Topiramate as add-on drug in children, adolescents and young adults with Lennox-Gastaut syndrome : an Italian multicentric study. *Epilepsy Res* **51** : 147-153, 2002
- 9) Sarah M, Anthony H, Gregory L, et al. : Nephrolithiasis and nephrocalcinosis in children taking topiramate for seizures. *Epilepsia* **44** : 90, 2003
- 10) Bootsma H, Coolen F, Aldenkamp A, et al. : Topiramate in clinical practice : long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav* **5** : 380-387, 2004
- 11) Kelly L, Stephen E, John D, et al. : Refractory hypokalemia : a case of toiramate-induced renal tubular acidosis. *NKF Spring Clinical Meetings Abstracts* **144** : A63, 2008
- 12) Garris S and Oles K : Impact of topiramate on serum bicarbonate concentrations in adults. *Ann Pharmacother* **39** : 424-426, 2005
- 13) 武本征人 : 炭酸脱水酵素阻害剤によって誘発される尿路結石の予防に関する臨床的研究. *日泌尿会誌* **69** : 968-987, 1978

(Received on July 5, 2010)

(Accepted on November 14, 2010)