

抗てんかん薬の高齢者処方例

1) てんかん患者A氏(69歳男性)の処方例

十数年前に小さな脳梗塞に伴う焦点発作(旧、部分発作)、さらに続く焦点意識減損発作(旧、複雑部分発作)を経て初発の全般発作を起こしたA氏にB病院でバルプロ酸Na徐放錠(テバケンR[®])が処方され十年間以上安定した状態を保っていました。四年ほど前に全般発作が再発したためC病院に救急搬送され処方薬がレベチラセタム(イケブ[®])に全面的に変更になりました。その後B病院に戻ったものの二年以内に焦点発作を起こしたためラコサミド(ピムパ[®])が追加となりましたが焦点発作は治らずある日の時間外にD病院の救急外来を受診、フェノバルビタールの点滴を受けたところ改善すると共に発作時頓用にフェノバール[®]錠が5回分処方されました。その後主治医のいるB病院で処方内容の再検討が行われた結果ラコサミドは併用しレベチラセタム漸減・中止してバルプロ酸Na徐放錠を前回より増量して全面切り替える途中経過の段階のA氏が④)の処方を持ってきて薬局で次のような質問をしました。

①処方内容変更前と直近の処方

ア) D病院救急外来以前のB病院処方

レベチラセタム 500mg 錠	4 錠
ラコサミド 100mg 錠	2 錠
1日2回 朝夕食後	

D病院救急外来
フェノバール 30mg 錠
発作時頓用 5回分

イ) D病院救急外来以降のB病院直近処方

バルプロ酸Na徐放錠 200mg 錠	4 錠
ラコサミド 100mg 錠	2 錠
1日2回 朝夕食後	
レベチラセタム 500mg 錠	1 錠
1日1回 朝食後	

レベチラセタムからバルプロ酸Na更に増量変更中

②A氏からの質問

「先生に聞き忘れたのですが、D病院の救急外来で発作時頓用として渡された薬(フェノバール錠)がまだ残っているのですが焦点発作が起こった時に飲んでも大丈夫ですか？」

③薬剤師としての適切な回答は次のどれだろうか？(二者択一)

- 「フェノバルビタールには酵素誘導作用がありバルプロ酸Naの血中濃度を下げる可能性があります添付文書では併用注意の段階であり、また頓用利用であればその酵素誘導もそれほど起こるとは考えられないので飲んでも大丈夫です」と答える。
- 「フェノバルビタールとバルプロ酸Naは併用注意で禁忌にはなっていないものの、現在焦点発作が起こらないようにしている最中なので医師に疑義照会をしてみます」と答える。

●「適切な回答」と問われればb. しかないと思われます。その背景にあるのは現在焦点発作を起こさないようにしている最中だという点です。焦点発作の存在は、かつて全般発作に進展した体験がある患者にとっては日常生活の特に精神状態に大きなダメージを与えかねません。その情報を薬剤師が患者対応している時にどこまでひきだせるかによって服薬指導や疑義照会のポイントも違ってきます。一般に「併用注意」の場合は主治医に疑義照会せずに「このような症状がでる場合もある」と注意喚起して様子を見る事例が多いと思います。いちいち併用注意を疑義照会しては医師、薬剤師ともに疲弊してしまうからですが今回の例はその例外という事例になるでしょう。

ちなみにA氏は薬剤師だったため実は主治医との間で様々な情報交換が行われていたそうです。

2) 保険薬局の薬剤師が感じるかもしれない疑問(以下文体表現は、いる、いた調)

①なぜA氏はB、C、D病院と3病院を受診したのだろうか？

むやみに病院を変更するのは良くないと言われているが今回はそれとは違うようだ。その地域の救急体制の問題で初回の全般発作の際には救急車でB病院に搬送されたためにB病院の担当医師が主治医になった。2回目の全般発作時の救急担当病院はC病院だったのでC病院の救急担当医はバルプロ酸Naには注射が無いため注射薬があるレベチラセタムが最善と考え救急搬送時に同点滴薬に変更しさらにバルプロ酸Naから全面的にレベチラセタム内服薬に切り替え退院させた。その後B病院の主治医もレベチラセタム単剤を継続した。しかし2年以内に焦点発作が起こるようになり焦点発作に有用なラコサミドを追加併用した。しばらくは平穏だったが2ヵ月を待たずに焦点発作が頻発し始めたためB病院を受診しようとしたが、その日は土曜日でB病院が休診日だったため救急当番病院のD病院の救急外来を受診せざるを得なかった。その地域の救急体制の問題もありA氏は3病院を受診せざるを得なかったが、その度に一から病状経緯を説明せざるを得ず主治医のいるB病院のカルテ情報の共有化が遅れているとA氏は感じたという。情報の共有化は個人情報への漏洩と紙一重ではあるがセキュリティを強化した上で医療DXの推進が望まれるとA氏は強調していた。

②なぜ一度全般発作を起こしたことのあるバルプロ酸に処方切り替えられようとしているのか？

(1)バルプロ酸ナトリウム徐放錠(デパケンR[®])について

主に**全般発作**に利用されるが注射薬はなく内服薬のみ。血中濃度と抗てんかん作用に相関性があり有効血中濃度のチェックが必要(40~120 $\mu\text{g/mL}$; 近年下限は 50 $\mu\text{g/mL}$ とされる)。カルバペネム系とは併用禁忌。フェノバルビタールとは酵素誘導により併用**注意**になっている。バルプロ酸は40%がグルクロン酸抱合、30~35% β 酸化、10%がCYP酸化、他は ω 酸化等が関与しフェノバルビタールによるCYP酵素誘導の影響は少ないと言える。脳内GABA濃度増加作用が抗てんかん作用に関与するとされている。持続性製剤のためTmaxは10時間前後、血中濃度半減期は12時間前後となっている。

(2)レベチラセタム(イケブ[®])について

焦点発作が適応症の最初にててくるが**全般発作**への進展例も含まれる。注射剤もありバイアバ[®]レリティーが100%なので内服薬と1日量は同量。救急外来に対応したD病院医師の印象では**痙攣**を伴うてんかん発作へのレベチラセタムの点滴注射の効果は浅いが幅広いてんかんに効くとのこと。さらに同医師の経験によるとジアゼパム注射が最も痙攣発作に効果があるものの持続時間は短く、フェノバルビタール注射の抗痙攣効果はジアゼパムに劣るものの持続時間が長いという。レベチラセタムは主にシナプス終末小胞蛋白質2A(SV2A)との結合がてんかん発作抑制に関係するとされている。代謝酵素CYPは関与しないが腎排泄型薬なので腎機能低下時には要注意。血中濃度半減期は8時間前後。

(3)ラコサミド(ビムパ[®])について

カルマゼピン(テグレート[®])と同様に**焦点発作**の第一選択薬の位置づけ。全般発作への進展例も含まれる。カルバマゼピンと同じくNaチャネルの抑制作用をもつがカルバマゼピンと異なり緩徐なNaチャネルの不活性化を促進する。臨床効果ではカルバマゼピンとの非劣性効果が確認されている。注射剤もあり本剤もバイアバ[®]レリティーが100%なので内服薬と1日量は同量。一部CYP系代謝酵素が関与するが腎排泄型薬なので腎機能低下時には要注意。血中濃度半減期は14時間前後。

暫定的な回答：Aさんのバルプロ酸単独処方当時の血中濃度は60 $\mu\text{g/mL}$ 前後で治療域ではあったが低めだった。バルプロ酸では十年以上の安定期があった実績があり、また機序的にGABA増強作用と同様のフェノバルビタール点滴が焦点発作にも有効そうであったことなどからレベチラセタムの継続よりは同じGABA増強作用のある再びバルプロ酸の増量に切り替えて部分発作抑制のラコサミドとの併用がAさんの体に合っているのではないかと診断され現在経過観察中とのことである。(終わり)