

—症例から学ぶ—

包括的てんかん診療における薬剤師業務の展開

浦 裕之^{1,4} 太組 一朗² 藤野 修³ 福田 恵子⁴ 小林 士郎⁵
 吉田 大蔵² 高橋 弘² 寺本 明⁶ 渡辺 雅子⁷ 定本 清美¹

¹東邦大学薬学部臨床病態学研究室

²日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科

³日本医科大学千葉北総病院小児科

⁴日本医科大学千葉北総病院薬剤部

⁵日本医科大学千葉北総病院脳神経外科

⁶日本医科大学付属病院脳神経外科

⁷国立精神・神経センター武蔵病院精神神経科

The Role of Pharmaceutical Care in Intractable Epilepsy

Hiroyuki Ura^{1,4}, Ichiro Takumi², Osamu Fujino³, Keiko Fukuda⁴,
 Shiro Kobayashi⁵, Daizo Yoshida², Hiroshi Takahashi², Akira Teramoto⁶,
 Masako Watanabe⁷ and Kiyomi Sadamoto¹

¹Department of Clinical Pathophysiology, Toho University School of Pharmaceutical Sciences

²Department of Neurosurgery, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

³Department of Pediatrics, Nippon Medical School Chiba Hokuso Hospital

⁴Department of Pharmacy, Nippon Medical School Chiba Hokuso Hospital

⁵Department of Neurosurgery, Nippon Medical School Chiba Hokuso Hospital

⁶Department of Neurosurgery, Nippon Medical School

⁷Department of Psychiatry, National Center of Neurology and Psychiatry

Abstract

Intractable epilepsy can be divided into the following categories: epilepsy refractory to optimal treatment and epilepsy considered refractory but actually inadequately treated. It is important to assess the individual factors that contribute to making epilepsy refractory, because these factors differ between patients. We report on representative pharmaceutical care, in which a pharmacist assists an epileptologist at an outpatient clinic, to demonstrate the importance of pharmaceutical care in epilepsy treatment. The patient, a 29-year-old woman with a history of forceps delivery, first had a generalized tonic-clonic seizure (GTCS) at the age of 26 years. Several months before this first GTCS, she had had frequent sensory seizures characterized by numbness of the left arm. Magnetic resonance imaging revealed mild atrophy and broad degenerative changes in the white matter. Symptomatic localization-related epilepsy was diagnosed, but we had difficulty administering carbamazepine, zonisamide or valproate because they were poorly tolerated. We started treatment with phenytoin. The GTCSs were not controlled at a serum phenytoin level of 20 µg/mL but were controlled at serum levels of

Correspondence to Ichiro Takumi, Department of Neurosurgery, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital, 1-396 Kosugi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki, Kanagawa 211-8533, Japan

E-mail: takumi@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

25 to 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (275 mg/day). However, the patient continued to have sensory seizures twice a month. As a result of consultation between the physician and a pharmacist, gabapentin was also prescribed. Although severe drowsiness developed in the first week after gabapentin was started, the patient could continue treatment by self-tapering the gabapentin dose as the pharmacist had instructed. This pharmaceutical care approach has greatly reduced the frequency of sensory seizures. Thus, it is critically important for pharmacists to administer pharmaceutical care in epilepsy treatment, particularly considering that drug administration is a core element of epilepsy treatment.

(日本医科大学医学会雑誌 2010; 6: 34-39)

Key words: antiepileptic drug, pharmaceutical care, tolerability, intractable epilepsy

緒言

難治てんかんとは、広義には薬物治療によりてんかん発作が十分に抑制されないてんかんのことである。さらに、難治てんかんはその成因により、適切な診断と適切な薬剤選択に基づく薬物治療によってもてんかん発作が抑制されない「真の難治てんかん（薬剤抵抗性てんかん）」と不適切な治療で発作が持続する「見かけの難治てんかん」に大別できる¹。難治てんかんの治療にあたっては、患者ごとに異なる難治化因子を適切に評価し、それらを治療戦略に反映させることがきわめて重要である¹。

1990年代に薬剤師の行動規範のひとつとして薬学的ケア（PC；pharmaceutical care）という概念が提唱された^{2,3}。米国医療薬剤師会（ASHP；American Society of Hospital Pharmacists）では、「PCとは、患者の生活の質（QOL；quality of life）を改善するという成果が目的であり、そのために薬物療法に関する医療を薬剤師が責任をもって直接配慮し、提供することである」と定義されている⁴。見かけの難治てんかんでは、発作型に合わない薬剤選択や投与量不足といった医原性のものが決して少なくない部分を占める¹が、副作用発現などによるQOL低下が誘因となる服薬アドヒアランスの低下も見かけの難治てんかんにおける重要な難治化因子となりうる。そのため、てんかん診療において薬剤師がPCを実践しQOL改善を目的として薬物治療に参画することはきわめて重要である。

今回われわれは、外来てんかん診療で実践している薬学的ケア（PC）の代表的症例を供覧しながら、てんかん患者に対するPCの有用性について検証する。

症例

患者は29歳女性。鉗子分娩にて出生。これまで神経症状はなく、精神発達遅滞もない。短大を卒業し、現在は介護職に就職している。おじが精神遅滞を伴うてんかんである。

現病歴：X年11月、26歳時初発の全身性强直間代発作（GTCS；generalized tonic-clonic seizure）を起し、他院に救急搬送された。GTCSの数カ月前より一過性の左上肢しびれやそれに引き続く間代けいれんを主徴とする頻回の部分発作が認められ、症候性てんかんの診断でバルプロ酸開始後当院へ紹介された。頭部MRI（Fig. 1）にて右大脳半球の軽度萎縮および白質を主体としていると思われる広範な高信号領域を認めた。当院での脳波に明らかでないてんかん性異常は見られなかったが、症状および神経放射線学的所見から症候性局在関連てんかんと診断した。バルプロ酸（VPA；valproate）開始後は大発作はなく感覚発作も減少したが悪心・嘔気のため、カルバマゼピン（CBZ；carbamazepine）は開始直後に皮疹が出現し、ゾニサミド（ZNS；zonisamide）は開始後ふらつきのためいずれも継続使用困難であった。このためX+2年10月よりフェニトイン（PHT；phenytoin）を開始した。PHT血中濃度20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 前後では月5~6回の頻度で感覚発作が見られたため発作抑制不十分であると判断し、25~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （275 mg/day）にて経過観察していた（Fig. 1）。しかし、感覚発作は引き続き月2回程度見られた。PHT導入後の感覚発作はいずれもGTCSに移行することはなかったが、コントロール不良時に見られたGTCS前兆としての発作とはほぼ同じものであった。妊娠可能年齢女性であることも考慮しながら医師・薬剤師でAdd-on療法開始について協議した。クロバザム（CLB；clobazam）、フェノバルビ

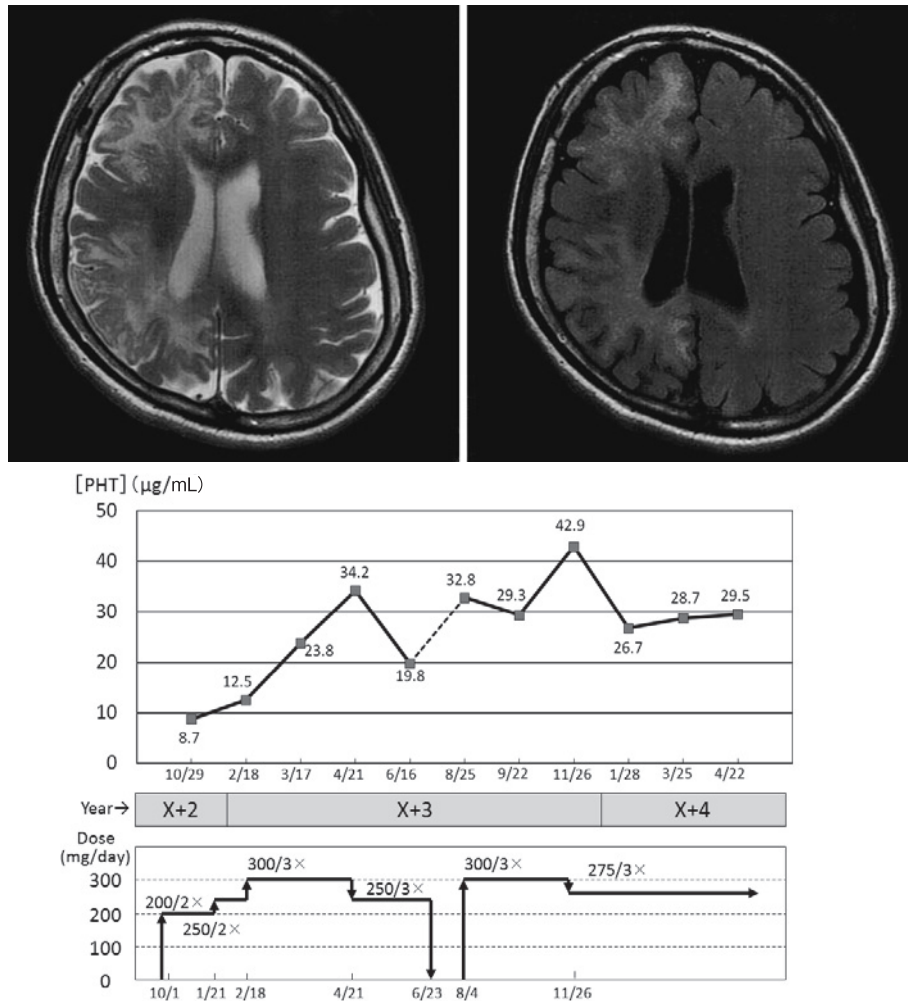


Fig. 1 Clinical illustration is shown in the figure 1. The axial MRI scan shows mild atrophy of cerebral cortex as well as the broad degenerative change in the white matter in the right fronto-temporo-occipital lobe. Slight asymmetric shape and volume of both the skull and the brain is also noted. (Upper left; T2 weighted image, upper right flair image). Chronological change of the serum PHT level and the process of PHT dosage adjustment are shown in the lower panel.

タール (PB; phenobarbital), ガバペンチン (GBP; gabapentin), トピラマト (TPM; topiramate), ラモトリギン (LTG; lamotrigine) といった候補薬を検討した結果, GBP を追加した. 眠気やふらつきの強いときには 1,800 mg/day から 1,200 mg/day, それでも改善しない場合には 1,200 mg/day から 600 mg/day まで GBP を減量するように服薬指導していたところ, GBP 追加後 1 週間で強い眠気が発現したが 600 mg/day まで GBP を漸減し, 治療継続することが可能となった. 感覚発作は 3 カ月に 1 回と大幅に減少した.

解説

1. てんかん薬物治療の原則

てんかん薬物治療の原則はてんかん症候群の発作型分類⁵に応じた薬剤選択であり, 有効性および忍容性 (薬物の有害作用が患者にとってどれだけ耐え得るかの程度を示したもの)などを考慮しながら患者の QOL 改善に最も適した AED を選択することが重要である⁶⁷. 本症例では偽発作との鑑別に有用であるとされる発作時脳波ビデオモニタリング検査⁸⁹を行ったものではないが, 発作は一過性の感覚症状や時には同側の運動症状移行することなどから発作の多くは単純部分発作と考えられること, 前頭葉から頭頂葉に病変が及んでいること, などから部分てんかんと診断した. 日

本てんかん学会ガイドライン⁶における部分てんかんに対する推奨薬であるCBZ, ZNS, PHT, VPAを順次治療に用いたが, PHTを除く3剤ではそれぞれ忍容性が得られなかった。海外の主要ガイドライン¹⁰⁻¹³では新規抗てんかん薬のうちGBP, TPM, LTGが部分てんかんに対する第一選択薬として推奨されているが, 本邦では上記薬剤については単剤治療による保険適応が承認されていない。以上の理由によりPHT単剤治療を開始するに至った。

2. 有効血中濃度の考え方・妊娠可能年齢の女性に対する治療

PHTには有効血中濃度(10~20 µg/mL)が示されており, 通常はPHT有効血中濃度域内での治療が望ましい。ただし, 有効血中濃度は画一的なものではなく, 患者によっては有効血中濃度を超えた濃度ではじめて効果が現れることがある⁶。そのため, 臨床的な最大耐用量を見きわめることは, 本症例のように使用できるAEDに限られる場合には特に重要である^{6,7,10,11,14-16}。本症例では, PHT血中濃度30 µg/mLを超えると日常生活に支障がでるほどの眠気が発現するため, 血中濃度のコントロール目標を25~30 µg/mLに設定した。PHTは非線形薬物¹⁷であるため, 服薬アドヒアランスが比較的良好である2点のデータに基づき, PHT投与量と血中濃度の関係をMichaelis-Menten式¹⁸を用いて予測した¹⁹。その結果, 維持量を275 mg/dayに設定すると定常状態血中濃度(Css; steady state concentration)がコントロール目標に達する(予測値: 28.03 µg/mL)ということが理論的に求められた。

AEDは催奇形性およびその他の重篤な副作用発現リスクを有するため, 可能な限り使用薬剤数および投与量を少なくすることが重要である^{20,21}。本症例のように妊娠可能年齢にある女性に対しては, 葉酸補充の事前指導により催奇形性リスクを軽減させる配慮も大切である²⁰。

3. 軸薬と add-on 薬

本症例ではPHTを最大耐用量まで使用しても感覚発作の完全消失には至らなかったため, PHTを軸薬としたadd-on療法の開始が提案された。海外のエキスパートコンセンサス²²では部分てんかんにおけるPHTを軸薬とした時のadd-on薬としてLTG, TPM, GBP, PB, CLBなどが挙げられている。PB²³やCLB²⁴はPHTの血中濃度に影響を与えるため, 経験的にPHTの投与量を増減することが余儀なくされる。し

かし, 有効性や忍容性で比較して選択順位が同等なadd-on薬が複数存在する場合, CLB以降に本邦で使用可能となった薬物相互作用の少ない新規抗てんかん薬^{25,26}(GBP, TPG, LTG)を薬物相互作用が問題となる候補薬(PBやCLB)に先行して選択すれば, PHTの用量変更を最小限に抑えることができる。難治てんかん治療では, 選択薬剤が無効となった場合も想定した計画的な薬剤選択が重要である。また, PBやCLBは耐性もよく知られている^{27,28}。このような理由によりPBやCLBといったAEDは, PHT血中濃度がクリティカルである本症例では, PHTに対するadd-on第一選択薬としては望ましくないと考えた。GBP, TPM, LTGはいずれも薬物相互作用がほとんど知られておらず, 併用薬として使用しやすいAEDであるが, それぞれ有効性および忍容性が異なる²⁹。本症例では, 低薬剤忍容性により治療に難渋しており「見かけの難治てんかん」という性格を兼ね備えていることから, TPMのような低忍容性薬剤の選択順位は低く設定すべきである。また, TPMは薬物相互作用がほとんど知られていないがPHTに対するadd-onによりPHT血中濃度が上昇する可能性が示唆されている³⁰ため, TPM導入時にはPHTの血中濃度測定がより重要となる。また, GBPとLTGはいずれも忍容性が得られやすい薬剤であり, 今回はGBPを追加薬剤として選択した。GBPはdose titrationに要する時間が短く¹⁶, すぐに効果判定できるという利点がある。

4. てんかん診療における薬剤師の役割

てんかん診療では薬物療法が大きな役割を占めるため, 医師と薬剤師が連携して薬物療法を提供することが理想的である。本症例において薬剤師は, PHTの血中濃度モニタリング, PHTの投与設計, 服薬アドヒアランスの確認, add-on薬の検討, 副作用発現時の対応を含めた服薬指導という形で薬学的管理を実施した。また薬剤師は, 使用されているAEDの種類や投与量が妥当であるか常に検討することが必要である。特に多剤併用療法では, 投薬内容の変更に伴う臨床所見の変化から各AEDの有効性および忍容性を評価し, 必要に応じて投与量や併用薬剤数の増減を医師に提案することで, 患者のQOL向上に貢献すべきである。薬剤抵抗性てんかんでは, 通常のとてんかん治療に比して投薬内容の変更が必然的に多くなり, 治療に対する不信感から服薬アドヒアランスが低下する患者も存在する。このような症例では, 治療変更の必然性を薬剤師によるセカンドオピニオンとして説明することで治療に対する不信感を和らげ, 服薬アドヒアラン

スの低下を防ぐことも重要である。これまでに述べた薬学的管理は適切な薬物療法を実施するためにはいずれも必要不可欠なものであるが、そのほとんどを医師が実施しているというのが現状であり、医師は薬学的管理に多大なる時間をとられることが余儀なくされてきた。また、成人難治てんかんをどの基本診療科が担当するかということは、本邦特有の問題である^{31,32}。本邦ではてんかん専門薬剤師制度はないが、妊娠女性や授乳婦に対する専門薬剤師制度が存在し、専門性の一端を担っている。てんかん薬物療法は専門性の高い薬学的知識を要するため、今後てんかん専門薬剤師制度の設立に関して検討していくことが必要であると考える。本症例では、薬学的管理を薬剤師が分担することで、医師は問診や画像診断により多くの時間を費やすことが可能となった。また、医師・薬剤師という異なる職種間で患者情報を共有し、多角的に薬物療法を検討することは非常に有用であった。

診療のポイント：てんかん診療では、発作抑制効果のみならず QOL 改善を考慮した AED 選択が重要である。薬物治療はてんかん診療におけるひとつの中核となるため、薬剤師にはてんかん診療をサポートする責務がある。

本稿の要旨の一部は、第3回日本てんかん学会関東地方会（平成21年6月20日、於 東京）にて発表した。

文 献

- Aicardi J: Clinical approach to the management of intractable epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1988; 30: 429-440.
- Hepler CD: Pharmaceutical care. *Pharm World Sci* 1996; 18: 233-235.
- Hepler CD, Strand LM: Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 533-543.
- American Society of Hospital Pharmacists: ASHP Statement on pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 1720-1723.
- Commission on Classification and Terminology of the ILAE: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399.
- 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会、井上有史：成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン。てんかん研究 2005; 23: 249-253.
- 日本神経学会てんかん治療ガイドライン作成小委員会：てんかん治療ガイドライン、2002。
- 太組一朗、小泉慎也、小林士郎、藤野 修：てんかん診療における長時間デジタル脳波ビデオモニタリングシステムの導入。日医大医学会誌 2008; 4: 50-51.
- 太組一朗：068. 発作の観察とビデオ脳波モニタリングの注意点は？ てんかん診療のクリニカルケース
- チョン 194. (松浦雅人、原 恵子編)、2009; pp 100-104, 診断と治療社 東京.
- The National Institute for Clinical Excellence (NICE): Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. 2004.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. 2003.
- French JA, Kanner A, Gronseth G: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society-Reply. *Neurology* 2005; 64: 172-172.
- Glaser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E, Tomson T: ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094-1120.
- Livingston JH: Management of intractable epilepsy. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1454-1456.
- Hermanns G, Noachtar S, Tuxhorn I, Holthausen H, Ebner A, Wolf P: Systematic testing of medical intractability for carbamazepine, phenytoin, and phenobarbital or primidone in monotherapy for patients considered for epilepsy surgery. *Epilepsia* 1996; 37: 675-679.
- Panayiotopoulos CP: A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. 2nd Edition, 2007; pp 164, Springer, London.
- Jusko WJ, Koup JR, Alván G: Nonlinear assessment of phenytoin bioavailability. *J Pharmacokinet Biopharm* 1976; 4: 327-336.
- Sawchuk RJ, Rector TS: Steady-state plasma concentrations as a function of the absorption rate and dosing interval for drugs exhibiting concentration-dependent clearance: consequences for phenytoin therapy. *J Pharmacokinet Biopharm* 1979; 7: 543-555.
- Grasela TH, Sheiner LB, Rambeck B, Boenigk HE, Dunlop A, Mullen PW, Wadsworth J, Richens A, Ishizaki T, Chiba K: Steady-state pharmacokinetics of phenytoin from routinely collected patient data. *Clin Pharmacokinet* 1984; 8: 355-364.
- 管るみ子、兼子 直、田中正樹、和田一丸、日本てんかん学会ガイドライン作成委員会：てんかんをもつ妊娠可能年齢の女性に対する治療ガイドライン。てんかん研究 2007; 25: 27-31.
- Aguglia U, Barboni G, Battino D, Cavazzuti GB, Citernesi A, Corosu R, Guzzetta FM, Iannetti P, Mamoli D, Patella A, Pavone L, Perucca E, Primiero F, Pruna D, Savasta S, Specchio LM, Verrotti A: Italian consensus conference on epilepsy and pregnancy, labor and puerperium. *Epilepsia* 2009; 50 Suppl 1: 7-23.
- Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D: Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav* 2005; 7 Suppl 1: S1-S64; quiz S65-67.
- Bazil CW, Pedley TA: Clinical pharmacology of antiepileptic drugs. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26:

- 38-52.
24. Zifkin B, Sherwin A, Andermann F: Phenytoin toxicity due to interaction with clobazam. *Neurology* 1991; 41: 313-314.
 25. Patsalos PN: Properties of antiepileptic drugs in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl 9: 140-148.
 26. Walker MC, Patsalos PN: Clinical pharmacokinetics of new antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther* 1995; 67: 351-384.
 27. Boisse NR, Okamoto M: Physical dependence to barbital compared to pentobarbital. II. Tolerance characteristics. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 204: 507-513.
 28. Robertson MM: Current status of the 1,4- and 1,5-benzodiazepines in the treatment of epilepsy: the place of clobazam. *Epilepsia* 1986; 27 Suppl 1: S27-S 41.
 29. Hovinga CA: Levetiracetam: a novel antiepileptic drug. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1375-1388.
 30. Sachdeo RC, Sachdeo SK, Levy RH, Streeter AJ, Bishop FE, Kunze KL, Mather GG, Roskos LK, Shen DD, Thummel KE, Trager WF, Curtin CR, Dose DR, Gisclon LG, Bialer M: Topiramate and phenytoin pharmacokinetics during repetitive monotherapy and combination therapy to epileptic patients. *Epilepsia* 2002; 43: 691-696.
 31. 大槻泰介: 日本におけるてんかん外科の現状. *Epilepsy: てんかんの総合学術誌* 2007; 1: 23-26.
 32. 山内俊雄: 日本におけるてんかん学・てんかん医療はどうあるべきか. *てんかん研究* 2009; 26: 393-402.

(受付: 2009年10月8日)

(受理: 2009年11月13日)
