

『症例解析&文献評価ワークショップ 2016 : てんかん』

診療ガイドラインには目を通したが、目の前の患者に対する最適な薬物治療法を提案する自信がない。有名医学雑誌に弱く、どんな論文の結果も雑誌名だけで信じてしまう。このような不安を抱える医療者は少なくありません。もしあなたにも思い当たることがあるなら、本ワークショップがあなたの不安を解消する助けになるでしょう。今回のワークショップでは、薬剤選択や用法用量の設定に苦勞の多い「てんかん」をテーマに、皆さんの「**症例の治療を評価する力**」と「**文献を批判的に吟味する力**」を補強します。また、高齢者てんかんの比率も高くなっていることから、高齢者の症例も検討し、高齢者が抱えている薬物治療の問題点も検討します

コースの概要

症例解析：自覚症状や各種検査データから患者の病態を適切に評価したうえで、患者の抱える問題点の把握、根拠に基づいた薬剤選択、PK/PD 理論に基づく用法用量の設計、的確な治療モニタリング計画の立案、望ましい効果が得られない場合の対応など、臨床薬学サービスの基本的な思考と実践的スキルを学びます。

文献評価：臨床研究論文を読む際に注目すべきポイントを学び、論文データの正しい読み取り方（統計学的視点も含む）や批判的吟味の思考を習得します。英語論文を扱い、英語が苦手な方でも論文を評価できることを目指します。

ワークショップ認定指導者制度の発足に伴い、プリセプターとしての参加者も募集します。

プリセプター参加の場合、演習課題の準備や指導方針などの事前打ち合わせ（主にメール）にも加わります。認定指導者制度の詳細については学会ホームページをご覧ください。

開催日時：2016年12月10日（土）13:00～17:30、11日（日）9:30～17:00

開催場所：武蔵野大学 有明キャンパス <http://www.musashino-u.ac.jp/guide/campus/>

定員：症例解析コース 30名、文献評価コース 30名

プリセプター 10名（症例解析5名、文献評価5名）

参加費：正会員・準会員 7,000円、非会員 13,000円、学生 1,000円（いずれも当日払い）

※当日欠席された場合や5月31日以降にキャンセルされた場合には、後ほど会費全額をお支払いいただきます。

申込方法：メールでお申し込みください。メールの件名を「薬物治療ワークショップ 2016 参加希望」とし、

- 1) 氏名（ふりがな）、2) 所属、3) 参加希望コース（一般かプリセプターかも含む）、
- 4) 会員種別、5) 情報交換会への参加希望の有無を明記してください。

申込先：apusera.workshop@gmail.com

※本ワークショップは、日病薬病院薬学認定薬剤師制度の研修会、日本医療薬学会薬物療法専門薬剤師認定制度の講習会・教育セミナーおよび日本薬剤師研修センターの集合研修会に申請予定です。

お問い合わせ先：「症例解析&文献評価ワークショップ 2016」組織委員会

久保田洋子（日本薬科大学） apusera.workshop@gmail.com

日本アプライド・セラピューティクス学会 <http://www.applied-therapeutics.org/>

研究デザイン	方法	結果																																																																						
<p>目的: 徐放性カルバマゼピン(CBZ-CR)を対照薬とした</p> <p>Levetiracetam(LEV)単独療法の有効性と忍容性の評価</p> <p>試験の分類: 無作為化、2重盲検、実薬対照平行群間比較、多施設、国際共同、非劣性試験</p> <p>試験の期間: 2002年6月～2005年7月</p> <p>試験の規模: ITT(厳密にはmITT) N=576例(LEV:285例 CBZ-CR:291例)</p> <p>対象集団: LEV vs CBZ-CR てんかんのタイプ LEV群(部分発作80%、焦点のない強直間代発作20%) CBZ-CR(部分発作79.7%、焦点のない強直間代発作20.3%) 年齢 Mean(SD) 39.5(16.5) 39.6(16.2) 人種:アジア人 0%、1.3% 体重 Mean(SD) 73.6(16.7)、73.5(15.4) 罹病期間 Median(Q1-3) 0.7(0.3-2.2) 0.7(0.3-2.4)</p>	<p>組み入れ基準: 1年以内に48時間以上間隔の空いた誘発原因のない発作を2回以上経験し、そのうち少なくとも1回は3か月間以内発生。</p> <p>16歳以上の新たに診断された、焦点のはっきりしている部分発作、全般発作または、焦点のはっきりしない強直間代発作のある患者</p> <p>除外基準: 偽発作、群発発作、脳波所見で特発性全般てんかんを示す患者</p> <p>主要エンドポイント: 6か月間の発作消失率</p> <p>副次エンドポイント: 1年間の発作消失率、各用量群(DL1、DL2、DL3)での6か月間または1年間の発作消失率、6か月間の発作消失率のベースラインの発作頻度の影響、副作用(忍容性と安全性)</p> <p>定義: 主要/副次エンドポイント 受診毎に発作回数とタイプ、副作用症状を評価</p> <ul style="list-style-type: none"> 発作の回数とタイプ、副作用症状: 患者自身が毎日記録カードに記録。副作用評価は統一されていない。 アドヒアランス: 血中濃度測定、残数確認による所定量の80%-120%以内 <p>非劣性限界値 6か月間の発作消失率非劣性マージン: -15% 1年間の発作消失率の非劣性マージンの設定なし</p> <p>治療群: Fig.1【LEV群】 500mg/dayより投与開始。2週間後にDL1: 500mg1日2回へ増量。増量後、1週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で継続する。評価期間中に発作が起こった場合は、中間量として1500mgを2週間投与後DL2: 1000mg1日2回へ増量。増量後は1週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で継続する。評価期間中に発作が起こった場合は、中間量として2500mgを2週間投与後DL3: 1500mg1日2回へ増量。週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で継続する。</p> <p>【CBZ-CR群】 200mg/dayより投与開始。2週間後にDL1: 200mg1日2回へ増量。増量後、1週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で継続する。評価期間中に発作が起こった場合は、中間量として600mgを2週間投与後DL2: 400mg1日2回へ増量。増量後は1週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で継続する。評価期間中に発作が起こった場合は、中間量として1000mgを2週間投与後DL3: 1200mg1日2回へ増量。週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で継続する。また両群共に26週間での評価期間中に発作が認められなかった場合は、維持期間として同量を試験終了まで投与される。</p>	<p>主要エンドポイント: Fig.2</p> <table border="1" data-bbox="1108 204 2004 327"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">6か月間の発作消失率 LEV-CBZ-CR</th> </tr> <tr> <th>absolute reduction</th> <th>[95%CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PP population(主要評価)</td> <td>0.2</td> <td>-7.8%,8.2%</td> </tr> <tr> <td>ITT population</td> <td>0.1</td> <td>-7.4%,7.5%</td> </tr> </tbody> </table> <p>6か月間の発作消失はLEV: 73%、CBZ-CR: 72.8% 信頼区間の下限值が非劣性マージン>-15%よりLEVはCBZ-CRに対し非劣性</p> <p>副次エンドポイント:</p> <p>・1年間の発作消失率(Fig.2)</p> <table border="1" data-bbox="1400 418 2027 510"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>LEV(%)</th> <th>CBZ-CR(%)</th> <th>有意差</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PP</td> <td>56.6</td> <td>58.5</td> <td>n.s</td> </tr> <tr> <td>ITT</td> <td>49.8</td> <td>53.3</td> <td>n.s</td> </tr> </tbody> </table> <p>・各用量群での6か月または1年間の発作消失率(Fig.4)</p> <table border="1" data-bbox="1108 566 2060 689"> <thead> <tr> <th rowspan="2">用量</th> <th colspan="2">6か月間</th> <th colspan="2">1年間</th> </tr> <tr> <th>LEV(%)</th> <th>CBZ-CR(%)</th> <th>LEV(%)</th> <th>CBZ-CR(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DL1</td> <td>59.1</td> <td>62.1</td> <td>48.7</td> <td>52.2</td> </tr> <tr> <td>DL2+DL3</td> <td>13.9</td> <td>10.7</td> <td>7.9</td> <td>6.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>・6か月間の発作消失率の期間(Fig3) ⇒両群において有意な差なし baselineの発作頻度に対する影響⇒割り付け前3か月で3回以上の発作が起こっていた患者は、2回以下の発作を起こしていた患者より有意に6か月間発作消失率に達しなかった。 LEV群 63.8% 81.8%、CBZ-CR群 62.9% 79.7%</p> <p>有害作用 (AE):</p> <table border="1" data-bbox="1102 896 2072 1114"> <thead> <tr> <th>事象</th> <th>LEV群(%)</th> <th>CBZ-CR群(%)</th> <th>備考</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AEの発現</td> <td>79.6</td> <td>80.8</td> <td>主に軽度、中等度</td> </tr> <tr> <td>AEによる中止</td> <td>14.4</td> <td>19.2</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>体重増加(7%以上)</td> <td>7.8</td> <td>13.4</td> <td>P=0.038</td> </tr> <tr> <td>抑うつ</td> <td>6.3</td> <td>2.1</td> <td>RR=3.06 [1.23-7.61]</td> </tr> <tr> <td>不眠</td> <td>6.0</td> <td>2.4</td> <td>RR=2.48 [1.04-5.89]</td> </tr> <tr> <td>背部痛</td> <td>2.8</td> <td>6.9</td> <td>RR=0.41 [0.18-0.91]</td> </tr> </tbody> </table> <p>限界: 患者が40歳前後で比較的若い患者での試験であること。日本人、アジア人の組み入れが少ない試験である。併用薬剤、併存疾患など患者情報が十分でない。発作の種類、頻度、副作用発現が患者自身の記録であり客観性にかける。併用薬剤の情報が少ないことから、それらが結果に与える影響を推測できない。DL2,3用量の患者数が少なく、高用量での治療効果、安全性は検証が不十分。1年間以上の治療効果は不明。</p> <p>結論:</p> <ul style="list-style-type: none"> 初発部分発作の患者に対する6か月間の発作消失率についてLEVはCBZ-CRと比較して非劣勢が示された。 		6か月間の発作消失率 LEV-CBZ-CR		absolute reduction	[95%CI]	PP population(主要評価)	0.2	-7.8%,8.2%	ITT population	0.1	-7.4%,7.5%	Population	LEV(%)	CBZ-CR(%)	有意差	PP	56.6	58.5	n.s	ITT	49.8	53.3	n.s	用量	6か月間		1年間		LEV(%)	CBZ-CR(%)	LEV(%)	CBZ-CR(%)	DL1	59.1	62.1	48.7	52.2	DL2+DL3	13.9	10.7	7.9	6.3	事象	LEV群(%)	CBZ-CR群(%)	備考	AEの発現	79.6	80.8	主に軽度、中等度	AEによる中止	14.4	19.2	ns	体重増加(7%以上)	7.8	13.4	P=0.038	抑うつ	6.3	2.1	RR=3.06 [1.23-7.61]	不眠	6.0	2.4	RR=2.48 [1.04-5.89]	背部痛	2.8	6.9	RR=0.41 [0.18-0.91]
	6か月間の発作消失率 LEV-CBZ-CR																																																																							
	absolute reduction	[95%CI]																																																																						
PP population(主要評価)	0.2	-7.8%,8.2%																																																																						
ITT population	0.1	-7.4%,7.5%																																																																						
Population	LEV(%)	CBZ-CR(%)	有意差																																																																					
PP	56.6	58.5	n.s																																																																					
ITT	49.8	53.3	n.s																																																																					
用量	6か月間		1年間																																																																					
	LEV(%)	CBZ-CR(%)	LEV(%)	CBZ-CR(%)																																																																				
DL1	59.1	62.1	48.7	52.2																																																																				
DL2+DL3	13.9	10.7	7.9	6.3																																																																				
事象	LEV群(%)	CBZ-CR群(%)	備考																																																																					
AEの発現	79.6	80.8	主に軽度、中等度																																																																					
AEによる中止	14.4	19.2	ns																																																																					
体重増加(7%以上)	7.8	13.4	P=0.038																																																																					
抑うつ	6.3	2.1	RR=3.06 [1.23-7.61]																																																																					
不眠	6.0	2.4	RR=2.48 [1.04-5.89]																																																																					
背部痛	2.8	6.9	RR=0.41 [0.18-0.91]																																																																					

研究デザイン	方法	結果												
<p>目的: 高齢初発部分てんかん患者での徐放カルバマゼピン(CR-CBZ)の有用性をラモトリギン(LTG)とレベチラセタム(LEV)と有効性の比較</p> <p>試験の分類: ランダム化, 二重盲検, 並行群, 多施設共同, mITT</p> <p>試験の期間: 4年5か月</p> <p>試験の規模: N=359(ITT) 検出力 84.7%</p> <p>対象集団: 年齢: 平均71.4歳 (60-95歳) 性別: 女性 40.1% 人種: 白人 ランダム化時けいれん発作回数: 中央値2.0回 1回 42.1% 2回 25.3% 3-5回 19.8% > 5回 10.6% 前兆: 20.1% 原因: 血管性 65.9% 腫瘍 3.8% 炎症 1.1% 神経変性 1.1% 感染性 0.5% 代謝性 0.3% その他 9.3% 不明 17.9% てんかん性EEG: 28.6% 異常MRI: 80.3% 薬物治療数: 平均5.1 合併症数: 平均5.8</p>	<p>組み入れ基準: ・60歳以上の初発部分てんかん患者で治療が必要 てんかんの定義: 6か月以内の2つの自発性発作、1つの発作に脳波検査でてんかん性放電を伴う、あるいは画像で持続性の関連病変を伴う ・抗けいれん薬の前治療を受けていない、あるいは4週以内の治療歴なし</p> <p>除外基準: ・急性脳傷害後2週未満の症候性てんかん ・バルプロ酸の4週以内の使用 (LTG群で肝クリアランス減少による相互作用を避けるため) ・その他: 腎不全 (GFR<50 ml/min), 肝酵素, ビリルビン, 認知症, 薬物・アルコール依存, 法的保護が必要な精神疾患, 悪性疾患のため余命1年未満</p> <p>主要エンドポイント: 58週時点での治療維持率</p> <p>副次エンドポイント: ・30週, 58週時点の無けいれん発作率 ・Day1からの最初のけいれん発作時期 ・Day1からの最初の薬物関連有害事象発現時期 ・あらかじめ明記したサブグループ解析 組み入れ前けいれん発作回数による治療維持率 ・安全性, 忍容性 (有害事象, 重症度, 薬物との因果関係, 血液, 生化学, バイタルサイン, 診察所見)</p> <p>定義: ・有害事象はICH国際医薬用語集でコードし、器官別大分類で表す。</p> <p>治療群: 徐放カルバマゼピン (n=121), ラモトリギン(n=118), レベチラセタム(n=122) 1 : 1 : 1 用量増量期間 6 週, mg/日, 2 回に分散 CR-CBZ 400, LTG 100, LEV 1,000 維持用量期間52週 (7-58週), 用量調節は忍容性, けいれん発作調節によって以下の範囲で許容される, mg/日 CR-CBZ 200-1200, LTG 50-300, LEV 500-3000</p>	<p>主要エンドポイント:</p> <table border="1" data-bbox="1144 209 2089 539"> <tr> <td colspan="4">58週時点での治療維持率% (95%CI) Kaplan-Meierプロットによる治療中断の推移図 (図2) と併せて</td> </tr> <tr> <th>CR-CBZ (n=55)</th> <th>LTG (n=65)</th> <th>LEV (n=75)</th> <th>p</th> </tr> <tr> <td>45.8 (36.9-54.7)</td> <td>55.6 (46.6-64.6)</td> <td>61.5 (52.8-70.1)</td> <td>0.048 (全体) 0.02 (CR-CBZ vs LEV) 0.15 (CR-CBZ vs LTG) 0.36 (LTG vs LEV) 多重性の補正の記載なし</td> </tr> </table> <p>副次エンドポイント: ・30週, 58週時点の無けいれん発作率は群間で有意差なし (P=0.25, 0.33)。 ・Kaplan-Meierプロットによる最初のけいれん発作時期は群間で差はなかった (P=0.0617)。 ・有害事象はCR-CBZ, LTG, LEVの順に早く出現した (18, 27, 24日, P=0.06)。 ・サブグループ解析では組み入れ前けいれん発作回数が1回で脳波検査でてんかん性放電を伴う、あるいは画像で持続性の関連病変を伴うグループで、LEV群はCR-CBZ, LTGに比べて高い治療維持率を示した (P=0.013, 表S2)。</p> <p>有害作用: ・有害事象の大部分は軽度から中等度で、めまい、疲労、頭痛の頻度が高かった。 ・有害事象のうち因果関係があると考えられた割合は、CR-CBZ, LTG, LEVで52.7, 39.2, 38.6%であった。 ・γ-GTP上昇がCR-CBZ (n=22)でLTG(n=6), LEV(n=8)に比べて多く見られた。</p> <p>限界: ・LTG群を含めたこと。症例数のパワー検定においてCR-CBZとLEV群間での治療維持率の違いが20%と仮定して求めたが、LTG群との違いは考慮していない。 ・腎機能がGFR≥50ml/minの患者にしている。 ・併用薬剤としてベンゾジアゼピン系薬剤を認めており、結果に与える影響が否定できない。 ・BMIが平均26と日本人の高齢者と患者背景がかけ離れたている項目がある。</p> <p>結論: ・1年間の治療維持率はLEV群でCR-CBZ群に比べ高く、これはLEVの効果でなく忍容性の特性によることが示された。 ・研究結果は、LEVは高齢初発部分てんかん患者の第一選択薬であることを支持する。</p>	58週時点での治療維持率% (95%CI) Kaplan-Meierプロットによる治療中断の推移図 (図2) と併せて				CR-CBZ (n=55)	LTG (n=65)	LEV (n=75)	p	45.8 (36.9-54.7)	55.6 (46.6-64.6)	61.5 (52.8-70.1)	0.048 (全体) 0.02 (CR-CBZ vs LEV) 0.15 (CR-CBZ vs LTG) 0.36 (LTG vs LEV) 多重性の補正の記載なし
58週時点での治療維持率% (95%CI) Kaplan-Meierプロットによる治療中断の推移図 (図2) と併せて														
CR-CBZ (n=55)	LTG (n=65)	LEV (n=75)	p											
45.8 (36.9-54.7)	55.6 (46.6-64.6)	61.5 (52.8-70.1)	0.048 (全体) 0.02 (CR-CBZ vs LEV) 0.15 (CR-CBZ vs LTG) 0.36 (LTG vs LEV) 多重性の補正の記載なし											

研究デザイン	方法	結果																																																																						
<p>目的: 新たなてんかん患者徐放性カルバマゼピン(CBZ-CR)を対照薬とした Levetiracetam(LEV)単独療法の有効性と忍容性の評価</p> <p>試験の分類: 無作為化、2重盲検、実薬対照平行群間比較、多施設、国際共同、非劣性試験</p> <p>試験の期間: 2002年6月～2005年7月</p> <p>試験の規模: ITT N=576例(LEV:285例 CBZ-CR:291例)</p> <p>対象集団: LEV vs CBZ-CR てんかんのタイプ LEV群(部分発作80%、焦点のない強直間代発作20%) CBZ-CR(部分発作79.7%、焦点のない強直間代発作20.3%) 年齢 Mean(SD) 39.5(16.5) 39.6(16.2) 人種: アジア人 0%、1.3% 体重 Mean(SD) 73.6(16.7)、73.5(15.4) 罹病期間 Median(Q1-3) 0.7(0.3-2.2) 0.7(0.3-2.4)</p>	<p>組み入れ基準: 1年以内に48時間以上間隔の空いた誘発原因のない発作を2回以上経験し、そのうち少なくとも1回は3か月間以内発生。16歳以上の新たに診断された、焦点のはっきりしている部分発作、全般発作または、焦点のはっきりしない強直間代発作のある患者</p> <p>除外基準: 偽発作、群発発作、脳波所見で特発性全般てんかんを示す患者</p> <p>主要エンドポイント: 6か月間の発作フリー到達率</p> <p>副次エンドポイント: 1年間の発作フリー到達率、各用量群(DL1、DL2、DL3)での6か月間または1年間の発作フリー到達率、6か月間の発作フリー到達率へのベースラインの発作頻度の影響、離脱への時間、副作用(忍容性と安全性)</p> <p>定義: 主要/副次エンドポイント 受診毎に発作回数とタイプ、副作用症状を評価</p> <ul style="list-style-type: none"> 発作の回数とタイプ、副作用症状: 患者自身が毎日記録カードに記録。副作用評価は統一されていない。 アドヒアランス: 血中濃度測定、残数確認による所定量の80%-120%以内 <p>非劣性限界値 6か月間の発作消失率非劣性マージン: -15% 1年間の発作消失率非劣性マージンの設定なし</p> <p>治療群: Fig.1【LEV群】 500mg/dayより投与開始。2週間後にDL1: 500mg1日2回へ増量。増量後、1週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で継続する。評価期間中に発作が起こった場合は、中間量として1500mgを2週間投与後DL2: 1000mg1日2回へ増量。増量後は1週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で継続する。評価期間中に発作が起こった場合は、中間量として2500mgを2週間投与後DL3: 1500mg1日2回へ増量。週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で継続する。</p> <p>【CBZ-CR群】 200mg/dayより投与開始。2週間後にDL1: 200mg1日2回へ増量。増量後、1週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で継続する。評価期間中に発作が起こった場合は、中間量として600mgを2週間投与後DL2: 400mg1日2回へ増量。増量後は1週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で継続する。評価期間中に発作が起こった場合は、中間量として1000mgを2週間投与後DL3: 1200mg1日2回へ増量。週間の安定化期間と26週間の評価期間を同量で継続する。また両群共に26週間での評価期間中に発作が認められなかった場合は、維持期間として同量を試験終了まで投与される。</p>	<p>主要エンドポイント: Fig.2</p> <table border="1" data-bbox="1126 236 2022 359"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">6か月間の発作フリー到達率 LEV—CBZ-CR</th> </tr> <tr> <th>absolute reduction</th> <th>[95%CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PP population (主要評価)</td> <td>0.2</td> <td>-7.8%,8.2%</td> </tr> <tr> <td>ITT population</td> <td>0.1</td> <td>-7.4%,7.5%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Fig.4の折れ線: 6か月間の発作フリー到達率はLEV: 73%、CBZ-CR: 72.8% 信頼区間の下限値が非劣性マージン>-15%よりLEVはCBZ-CRに対し非劣性</p> <p>副次エンドポイント:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1年間の発作フリー到達率 (Fig.2) <table border="1" data-bbox="1413 435 2033 528"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>LEV(%)</th> <th>CBZ-CR(%)</th> <th>有意差</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PP</td> <td>56.6</td> <td>58.5</td> <td>n.s</td> </tr> <tr> <td>ITT</td> <td>49.8</td> <td>53.3</td> <td>n.s</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> 各用量群での6か月または1年間の発作フリー到達率(Fig.4) <table border="1" data-bbox="1111 580 2069 703"> <thead> <tr> <th rowspan="2">用量</th> <th colspan="2">6か月間</th> <th colspan="2">1年間</th> </tr> <tr> <th>LEV(%)</th> <th>CBZ-CR(%)</th> <th>LEV(%)</th> <th>CBZ-CR(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DL1</td> <td>59.1</td> <td>62.1</td> <td>48.7</td> <td>52.2</td> </tr> <tr> <td>DL2+DL3</td> <td>13.9</td> <td>10.7</td> <td>7.9</td> <td>6.3</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> 6か月間の発作フリー到達率の期間(Fig.3) ⇒両群において有意な差なし baselineの発作頻度に対する影響⇒割り付け前3か月で3回以上の発作が起こっていた患者は、2回以下の発作を起こしていた患者より有意に6か月発作フリー到達率に達しなかった。 LEV群 63.8% 81.8%、CBZ-CR群 62.9% 79.7% <p>有害作用(AE): Table 2.3</p> <table border="1" data-bbox="1106 906 2074 1123"> <thead> <tr> <th>事象</th> <th>LEV群(%)</th> <th>CBZ-CR群(%)</th> <th>備考</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AEの発現</td> <td>79.6</td> <td>80.8</td> <td>主に軽度、中等度</td> </tr> <tr> <td>AEによる中止</td> <td>14.4</td> <td>19.2</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>体重増加(7%以上)</td> <td>7.8</td> <td>13.4</td> <td>P=0.038</td> </tr> <tr> <td>抑うつ</td> <td>6.3</td> <td>2.1</td> <td>RR=3.06 [1.23-7.61]</td> </tr> <tr> <td>不眠</td> <td>6.0</td> <td>2.4</td> <td>RR=2.48 [1.04-5.89]</td> </tr> <tr> <td>背部痛</td> <td>2.8</td> <td>6.9</td> <td>RR=0.41 [0.18-0.91]</td> </tr> </tbody> </table> <p>限界: 日本人、アジア人の組み入れが少ない試験である。今回の用法用量を当てはめるのはどうか。体格、CYP活性差が影響するかもしれない。併用薬剤、併存疾患など患者情報が十分にない。腎機能の表示がない。高用量での治療効果、安全性は検証が不十分。最高用量の設定が日本人に当てはまるか。副作用のインタビュー方法が客観的でない、重症度の定義がない。CRのカルバマゼピンはない。</p> <p>結論: 新たな16歳以上のてんかん患者で6か月間の発作フリー到達率の有効性はLEV群ではCBZ群に比べ劣らなかった。安全性、忍容性に両群で差はなかった。</p>		6か月間の発作フリー到達率 LEV—CBZ-CR		absolute reduction	[95%CI]	PP population (主要評価)	0.2	-7.8%,8.2%	ITT population	0.1	-7.4%,7.5%	Population	LEV(%)	CBZ-CR(%)	有意差	PP	56.6	58.5	n.s	ITT	49.8	53.3	n.s	用量	6か月間		1年間		LEV(%)	CBZ-CR(%)	LEV(%)	CBZ-CR(%)	DL1	59.1	62.1	48.7	52.2	DL2+DL3	13.9	10.7	7.9	6.3	事象	LEV群(%)	CBZ-CR群(%)	備考	AEの発現	79.6	80.8	主に軽度、中等度	AEによる中止	14.4	19.2	ns	体重増加(7%以上)	7.8	13.4	P=0.038	抑うつ	6.3	2.1	RR=3.06 [1.23-7.61]	不眠	6.0	2.4	RR=2.48 [1.04-5.89]	背部痛	2.8	6.9	RR=0.41 [0.18-0.91]
	6か月間の発作フリー到達率 LEV—CBZ-CR																																																																							
	absolute reduction	[95%CI]																																																																						
PP population (主要評価)	0.2	-7.8%,8.2%																																																																						
ITT population	0.1	-7.4%,7.5%																																																																						
Population	LEV(%)	CBZ-CR(%)	有意差																																																																					
PP	56.6	58.5	n.s																																																																					
ITT	49.8	53.3	n.s																																																																					
用量	6か月間		1年間																																																																					
	LEV(%)	CBZ-CR(%)	LEV(%)	CBZ-CR(%)																																																																				
DL1	59.1	62.1	48.7	52.2																																																																				
DL2+DL3	13.9	10.7	7.9	6.3																																																																				
事象	LEV群(%)	CBZ-CR群(%)	備考																																																																					
AEの発現	79.6	80.8	主に軽度、中等度																																																																					
AEによる中止	14.4	19.2	ns																																																																					
体重増加(7%以上)	7.8	13.4	P=0.038																																																																					
抑うつ	6.3	2.1	RR=3.06 [1.23-7.61]																																																																					
不眠	6.0	2.4	RR=2.48 [1.04-5.89]																																																																					
背部痛	2.8	6.9	RR=0.41 [0.18-0.91]																																																																					

■ 症例 1

【患者】 75 歳、男性

【主訴】 時々、右手がガクガク震えるときがある。ほっとくと治る。

【臨床診断名】 症候性てんかん

【現病歴】 3 週間前に散歩中に手足の感覚がいつもと異なり、呂律が回らない気がして、近くの病院を自力で受診。診察の結果、脳出血の診断で入院となる。保存的加療にて症状軽快し、リハビリ目的で 2 週間前にリハビリテーション病棟に転棟。一日前から右手がガクガクするような部分発作を数回起こしたため、脳出血後の症候性てんかんの発症予防目的でレベチラセタムが処方された。なお、CT、MRI を再度施行したが、脳梗塞や脳出血の再発は見られなかった。

【既往歴】

高血圧 (10 年前から)

脳出血 (3 週間前)

CKD (2 年前から)

【家族歴】 特になし

【社会歴】 妻と二人暮らし

【生活習慣】 喫煙：なし、飲酒：なし

趣味；1 日 1 時間程度、夫婦で散歩すること

【身体所見】 身長： 170cm、体重： 50kg、BMI： 17.3kg/m²

バイタルサイン 血圧： 140/70mmHg、脈拍： 70bpm、整、体温 36.5℃

脳波 (正常)

タンパク尿 (—)

【薬歴】

レベチラセタム(500) 1 回 1 錠 1 日 2 回朝夕食後 (本日より開始)

イミダプリル(5) 1 回 2 錠 1 日 1 回朝食後 (9 年前から開始)

ゾルピデム(5) 1 回 1 錠 1 日 1 回就寝前 (2 週間前から開始)

【検査値】

TP g/dL	7.2	AST U/L	22
T-Bil mg/dL	0.9	ALT U/L	20
Alb g/dL	3.5	LDH IU/L	378
血糖 mg/dL	103	ALP IU/L	262
HbA1c (NGSP) %	6.0	γ-GTP IU/L	20
T-Chol mg/dL	151	Na mEq/L	134
HDL-C mg/dL	40	Cl mEq/L	102
LDL-C mg/dL	76	K mEq/L	3.5
TG mg/dL	41	WBC /mm ³	7200
UA mg/dL	5.6	RBC ×10 ⁴ /mm ³	420
BUN mg/dL	20.0	Hb g/dL	14.2
Scr mg/dL	1.2 ↑	Ht %	45.0
CK U/L	210 ↑	Plt ×10 ⁴ /mm ³	28

<課題 1> レベチラセタム処方時の Problem List 及び Problem 毎に SOAP を作成してください。

参考文献

1. 日本神経治療学会、標準的神経治療：高齢発症てんかん (<https://www.jsnt.gr.jp/guideline/img/ktenkan.pdf>)
2. 日本神経学会、てんかん治療ガイドライン 2010、(<https://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan.html>)
3. 日本神経学会、てんかん治療ガイドライン 2010 追補版(2012 年度)、(https://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan_tuiho.html)
4. 日本神経学会、てんかん治療ガイドライン 2010 追補版(2014 年度)、(https://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan_tuiho_2014.html)
5. 日本アプライドセラピューティクス学会・編、2 ページで理解する標準薬物治療ファイル改訂 2 版、南山堂、pp62-63、2015
6. 日本アプライドセラピューティクス学会・編、病棟に行く前に知っておきたい Common Disease 外さない症例解析で薬物治療に強くなる!、じほう、月刊薬事 2016 年 4 月増刊号 pp299-311、2016
7. Healthcare Improvement Scotland, SIGN 143・Diagnosis and management of epilepsy in adults, 2015, pp27-30, <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN143.pdf>
8. Eduardo Cumbo , Leonarda D. Ligorì, Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease, *Epilepsy & Behavior* 17 (2010) 461-466
9. Werhahn KJ, Trinka E, *et al.*. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia*. 2015 Mar;56(3):450-9.

症例2（症例1の続き（外来症例））

入院時は腎機能低下のためレベチラセタム 500 mg/日で開始し、外来通院にて経過観察していた。しかし、てんかん発作を抑えることができなかったことから、1,500 mg/日まで増量した。受診3日前（退院後1か月経過）から、右手がガクガク震える発作があり、その際に呼びかけに対する反応が低下することがあったため、本日、妻に付き添われ、外来受診した。また、自宅では眠気が強い状態であった。CTやMRIで前回と著変を認めず、症候性てんかんの複雑部分発作と診断され、レベチラセタムはラモトリギンに変更となった。

【薬歴】

ラモトリギン(25) 1回1錠 1日1回朝食後

イミダプリル(5) 1回2錠 1日1回朝食後

【身体所見】

バイタルサイン 血圧：137/69 mmHg、脈拍：70bpm、体温 36.4℃

脳波（正常）、タンパク尿（-）

【検査値】

TP g/dL	7.0	AST U/L	19
T-Bil mg/dL	0.9	ALT U/L	18
Alb g/dL	3.4	LDH IU/L	330
血糖 mg/dL	100	ALP IU/L	259
HbA1c (NGSP) %	6.0	γ-GTP IU/L	19
T-Chol mg/dL	150	Na mEq/L	135
HDL-C mg/dL	39	Cl mEq/L	103
LDL-C mg/dL	78	K mEq/L	3.6
TG mg/dL	50	WBC /mm ³	7000
UA mg/dL	5.6	RBC ×10 ⁴ /mm ³	400
BUN mg/dL	20.5	Hb g/dL	14.1
Scr mg/dL	1.2 ↑	Ht %	46.2
CK U/L	180		

<課題2>ラモトリギン処方時の Problem List 及び Problem 毎に SOAP を作成してください。

参考文献

1. 日本神経治療学会、標準的神経治療：高齢発症てんかん
(<https://www.jsnt.gr.jp/guideline/img/ktenkan.pdf>)
2. 日本神経学会、てんかん治療ガイドライン 2010、
(<https://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan.html>)
3. 日本神経学会、てんかん治療ガイドライン 2010 追補版(2012 年度)、
(https://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan_tuiho.html)
4. 日本神経学会、てんかん治療ガイドライン 2010 追補版(2014 年度)、
(https://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan_tuiho_2014.html)
5. 日本アプライドセラピューティクス学会・編、2 ページで理解する標準薬物治療ファイル改訂 2 版、南山堂、pp62-63、2015
6. 日本アプライドセラピューティクス学会・編、病棟に行く前に知っておきたい Common Disease 外さない症例解析で薬物治療に強くなる!、じほう、月刊薬事 2016 年 4 月増刊号 pp299-311、2016
7. Healthcare Improvement Scotland, SIGN 143・Diagnosis and management of epilepsy in adults, 2015, pp27-30, <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN143.pdf>
8. Eduardo Cumbo , Leonarda D. Ligori, Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease, *Epilepsy & Behavior* 17 (2010) 461-466
9. Werhahn KJ, Trinka E, *et al.*. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia*. 2015 Mar;56(3):450-9.

症例3

【患者】 30 才女性

【搬送状況(主訴に代えて)】自宅で夕食中に強直間代発作を起こし、ご主人に伴われて救急搬送。

【臨床診断名】 複雑部分発作二次性全般化

【現病歴(付き添いで来院したご主人からの聴取より)】

夕食中からふさぎ込み、食事を食べやめ、突然話もしなくなった。そのうち右手の動きが緩慢になり痙攣が出現。徐々に右半身から全身痙攣へと進展したため救急車を要請した。

【来院後の薬物治療】

来院時も発作継続のためジアゼパム 5mg iv、5 分後発作抑制できずさらに 5mg iv 追加。徐脈なし。発作継続のため、フォスフェニトイン 750mg 2A iv、投与後も痙攣おさまらずさらにジアゼパム 10mg 投与し、発作は消失。CT 検査へ。

【既往歴(ご主人より)】既往歴なし。本人からはこれまでてんかんの既往があるとは聞いたことはない。

【家族歴】不明

【社会歴】昨年結婚し、間もなくご主人の東京転勤のため仕事をやめて 2 ヶ月前に一緒に上京してきた。子どもなし、二人暮らし。

【生活習慣】喫煙:なし、飲酒:機会飲酒程度

【身体所見】

155cm、40kg

搬送時 JCS II-20、努力呼吸なし、四肢冷感なし、冷汗なし、橈骨動脈触知可、心電図(異常なし)

CRT 2 秒以下、瞳孔 右左差なし 2.0(+)

体温 36.4 度、RR 22、血圧 124/70、HR 82、酸素 4L 投与下で SPO2 100%

脳波(重積発作収束後、脳波検査施行);(左片側性同期性発射を認める。右は α 波を認め、ベースはほぼ正常)

【薬歴】なし

【検査結果(救急治療中に戻ってきたもの)】

血液ガス:pH 7.41, PaO₂ 100 mmHg, PaCO₂ 37.6 mmHg, HCO₃⁻ 23.4mmol/L

血算:白血球数 4880/mcL, ヘモグロビン 11.8 g/dL, 血小板数 16.1 万/mcL,

生化:アルブミン 4.6g/dL, CRP 定量 0.19 mg/dL, ALT 13U/L, AST 9U/L, 総ビリルビン 0.6 mg/dL, CK 85 U/L, クレアチニン 0.73 mg/dL, BUN 23.0 mg/dL, アンモニア 12 mcg/dL, Na 142 mEq/L, K 4.4 mEq/L, Cl 105 mEq/L, Ca 9.3 mEq/L, P 3.7 mEq/L, Mg 1.9 mEq/L、血糖 95 mg/dL

CT 所見:出血性変化なし

<課題3>痙攣発作消失後の一次介入について SOAP を作成してください。

(捕捉情報)

翌日本人の意識も回復したため、病歴について問診を行う。

中学生のころ、急に上腹部のこみ上げるような不快感、デジャ・ブ(既視感)を感じることもあり、引き続いて理由もなく悲しい感じがあった。今回のはそれに似ていた。高校に入った頃は気にならなくなっていたが、昨夜食事中に突然悲しい感じにおそわれ、胃部不快感もあったためご主人との受け答えがめんどうになり黙り込んでしまった。そのうち意識がぼんやりしてきて、茶碗を取り落としたところまでは覚えているが、その後は覚えていない。

症例1—1班

プロブレムリスト

- #1 ; 脳出血後の症候性てんかん
- #2 ; CKD
- #3 ; 高血圧
- #4 ; 不眠症

症例1—1班

Epilepsy SOAPチャート

Subjective & Objectives	Drug Therapy Assessment (A)	Action / Intervention (P)
<p>#1症候性てんかん 部分発作(レベチラセタム) S)時々、右手がガクガク震えるときがある。ほっとくと治る。 O) 【経過】脳出血(3週間前)保存的加療、新規脳出血の所見なし 75歳、男性 脳梗塞保存療法 リハビリ入院中 右手に時々痙攣症状、広がりがなし 自然消失 【バイタルサイン】 Ht170 Wt50 BMI17.3 BP140/70 HR 70 (整) BT36.5 脳波(正常) タンパク尿(-) 【検査値】 Alb3.5 ↓ LDH378 ↑ AST22 ALT20 t-Bil0.9 γ-GTP20 CK210 ↑ BUN20 Cr1.2 ↑ (CLcr 37.6 eGFR=46.0ml/min/m2=41.4ml/min ※¹ Na134 Cl 102 K3.5,BS103,HbA1c6.0,WBC7200,H b14.2,Plt28,Hr45 ※¹ BSA1.56m² (症例の体表面積)で換算 【生活習慣】 喫煙(-) 飲酒(-) 不眠(+) 社会歴:妻と二人暮らし 入院前ADL自立 入院後ADLは不明 趣味:1日1時間程度、夫婦で散歩すること(生活リズムは整っている) 運転している?? Medications: レベチラセタム(500)1回1錠 1日2回朝夕食後(本日~) イミダプリル(5)1回2錠 1日1回朝食後(9年前~) ゾルピデム(5)1回1錠 1日1回就寝前(2週間前~)</p>	<p>Risk Factors: 改善可能: 外的刺激・ストレス(環境変化光刺激(一?)、生活リズム(-))・高熱(-)・脱水(-)・不眠(+) 不可改善: 飲酒(-)・喫煙(+) 不可改善: 薬物依存(-?) 不可改善: 代謝性疾患(低血糖(-)、電解質異常(-)) 不可改善: 器質性疾患(脳出血)、高血圧(+) 不可改善: 高齢、腎機能低下(CKD) Severity / Stage: 高齢者部分発作・合併症あり(CKD :G3aA1) Non-pharmacological Therapy: 生活指導(規則正しい基本的な生活を送る、睡眠コントロール(朝起きる時間を同じにする)、散歩は継続(脱水予防に水分補給)) Pharmacological Therapy: 治療の必要性 症状出現が複数回あり、高齢者で再発リスクが高いので、初回から薬物治療が必要 発作型: 高齢者部分発作・合併症(CKD)あり 推奨薬剤: レベチラセタム、ラモトリギン、ガバペンチン、カルバマゼピン ※推奨の根拠: (日本のてんかんガイドライン、高齢者てんかんガイドライン、根拠; 2ページSOAP) ガバペンチン; 併用療法のみが適応であるため、今回は不適 カルバマゼピン; 高齢者でCKDの合併症がある。用量依存的な副作用(認知機能、低ナトリウム血症の低下がある)、現在のADLが不明だが歩行は可能?? 薬価は安い。自宅退院はできそう。→副作用・相互作用のリスクがあるため、今回は選択しない。 レベチラセタムとラモトリギンの選択 レベチラセタム; 高齢者でCKDの合併症がある。薬価が高い(LEV 250mg: 123.7円 500mg: 202円)。相互作用は知られていない。 ラモトリギン; 高齢者でCKDの合併症がある。薬価が高い(LTG25mg: 87円 100mg: 232.7円)。8週間はSJS等の重篤皮疹のリスクが高く、はじめは使いにくい。錠剤の大きさはレベチラセタムに比べて小さい。バルプロ酸との相互作用があり、服用方法が複雑であり、アドヒアランスに懸念がある。 今回は予防投与を目的に使用を開始するので、リスクベネフィットの観点から安全性を重視した方がよい→レベチラセタムを選択する レベチラセタムの用法用量の設定 Binding insensitive であり、総薬物濃度と非結合型薬物濃度は同じ動き方をする。肝・腎排泄型(肝43%腎57%)・血漿タンパク結合非依存型。血漿中濃度にアルブミン変動の影響は出ない。LEVの腎固有CLは、CLcrに比例して変化する。肝固有CLは、CLcrの低下に伴いおおそ50%程度低下する。(中等度腎機能低下患者でのCL/Fは正常患者に比べて薬50%低下しているため、添付文書上の用法用量中等度腎機能低下1日500~1500mg)を参考にして、1日500mgから開始する。参考: 臓器障害がない患者の開始量が1回500mgとした場合、患者の場合の1回量は、500mg*{(0.43*約0.5)+ (0.57*37.6/100)}=約215mg となる。) 現行処方では投与量が多いと考えられることから、1回250mg 1日2回に減量することを提案する</p> <p>Adverse Drug Reactions: レベチラセタム; 眠気・異常行動 Drug Interactions: レベチラセタム; ゾルピデム(眠気の増加、意識レベルへの影響、転倒・転落の懸念、せん妄(異常行動の悪化))</p>	<p>Goal: 短期: ・発作の消失、回数の低減とその維持。 ・副作用、うつ症状がない。 ・生活に支障がない。 長期: 薬の中止でてんかん発作が発症しない。 Care Plan: <推奨治療計画> 非薬物治療; 生活指導 薬物治療: 1回量を250mgに減量することを医師に提案 ・レベチラセタム(250)1回1錠 1日2回朝夕食後 効果が得られない場合 ・レベチラセタム(500)1回1錠 1日2回朝夕食後へ増量 又はラモトリギンを併用する レベチラセタム継続に不都合な事態が発生した場合の代替薬剤 ・レベチラセタムを漸減しながらラモトリギンを併用 Monitoring Plan: <治療効果モニタリング> 自覚症状: 発作の有無・頻度・状況・重症度・発作誘発因子・本人の感じている困難(生活習慣に支障のあること)・服薬状況 他覚所見: 発作の有無・頻度・状況・重症度・発作誘発因子・ゾルピデム内服状況・服薬状況 <副作用モニタリング> 自覚症状: ふらつき・眠気、食思の変化 他覚所見: 意識レベル・認知度の変化、異常行動の有無、血算、電解質、肝腎機能 Educational Plan: 可能な限り、妻もいる時間帯に指導 ・危険因子があれば、その説明 ・車に乗るのであれば、乗らないように指導 ・内服の必要性を説明する。 ・内服継続の必要性を説明する。 ・眠気・ふらつき・気分の変容などの代表的な副作用を説明する。 ・退院後の内服管理と生活をイメージしてもらう。</p>

症例2—3班

Problem List

優先順位

#1 レベチラセタムの効果不十分の複雑部分発作

#2 眠気

症例2-3班

SOAPチャート

Subjective & Objectives	Drug Therapy Assessment (A)	Action / Intervention (P)
<p>Problem #1: レベチラセタムの効果不十分の複雑部分発作</p> <p>#2</p> <p>S)</p> <p>O)</p> <p>採血検査問題なし CT・脳出血の再燃無し</p> <p><u>Medications:</u></p>	<p><u>欲しい情報</u></p> <p>睡眠を夜にとれているか 残った睡眠薬を服用していないか 生活リズムは乱れていないか・昼夜逆転 増量されたのはいつか→カルテを確認 異常行動(易怒性)はないか 1000mg/日服用時の発作・眠気の有無</p> <p><u>Risk Factors:</u></p> <p><u>Severity / Stage:</u></p> <p>レベチラセタム1500mg/日 服用時においても、てんかん発作時に意識障害が生じるようになっており、複雑部分発作となっている。</p> <p><u>Non-pharmacological Therapy:</u></p> <p><u>Pharmacological Therapy:</u></p> <p>1500mg (Ccr 30-50の最高投与量;添付文書)へ増量しているが、効果が不十分であり、また、傾眠はレベチラセタムによる副作用と考えられ、速やかな減量中止が望ましい。 薬剤変更が必要。</p> <p>変更後はラモトリギンとする。</p> <p>○ラモトリギン: <+>アレルギー歴なしのため皮膚障害のリスク高くない。 <->ふらつきの副作用。皮膚障害の頻度は他薬より高い。</p> <p>○カバペンチン: 併用でのみ使用 ○トピラマート: 体重減少の副作用があり、本患者ではBMI低。併用でのみ使用。 ○ゾニサミド: 認知機能低下の副作用あり</p> <p>レベチラセタム中止によるてんかん発作の増悪、てんかん重積発作のリスクを避けるため、レベチラセタムにラモトリギンを加え、2週間後ラモトリギンを増量する。効果が認められる量に達したら、レベチラセタムを漸減する。</p> <p>漸減とするのは、緊急時でなければ2週間以上かけて漸減が望ましい(添付文書)とされ、海外臨床試験で中止した場合、重篤例を含むけいれん発作が認められた(審査報告書、平成22年5月13日) p62)と報告されているため。</p> <p>聞き取りの結果、レベチラセタム1500mg/日増量時と1000mg/日で発作改善に違いがなく、増量により眠気が認められたようであれば、1000mg/日まで減量し、ラモトリギンを加え、効果が認められる量に達したら、レベチラセタムを漸減する。</p> <p><u>Adverse Drug Reactions:</u></p> <p>ラモトリギン: メリット: アレルギー歴なしのため皮膚障害のリスクは高くない。 デメリット: ふらつきの副作用。皮膚障害の頻度は高い。</p> <p>眠気が強い状態であり、ラモトリギンを併用する期間、より強くなる可能性がある。ふらつきや転倒により注意する必要がある。</p> <p><u>Drug Interactions:</u></p>	<p><u>Goal:</u></p> <p>短期目標: 発作が生じない、眠気の改善</p> <p><u>Care Plan:</u></p> <p>レベチラセタム 1500mg/日 分2 ラモトリギン 25mg/日 1日1回 2週間</p> <p>または、 レベチラセタム 1000mg/日 分2 ラモトリギン 25mg/日 1日1回 2週間</p> <p><u>Monitoring Plan:</u></p> <p><u>Educational Plan:</u></p> <p>レベチラセタムとラモトリギン併用中は眠気、転倒の副作用増強の恐れがあるため、本人、家族へは特に注意するように説明する。</p>

症例3—2班 #1 Epilepsy SOAPチャート

Subjective & Objectives	Drug Therapy Assessment (A)	Action / Intervention (P)
<p>Problem #1: 妊娠可能年齢の女性の部分てんかん(S)</p> <p>夫)夕食時、突然話をしなくなった。右手の動きが緩慢になり痙攣が出現し、右半身から全身痙攣へと進展。</p> <p>本人)中学生時に似た症状(不快感、デジャブ、悲しい感じ)あり。</p> <p>食事中に突然悲しい感じ、胃部不快感、意識がぼんやりしてきて、その後覚えていない。</p> <p>【社会歴】夫と二人暮らし、昨年結婚、夫の東京転勤のため退職、2ヶ月前上京</p> <p>【生活習慣】 飲酒:機会飲酒 喫煙(-)</p> <p>O)</p> <p>30歳、女性</p> <p>【身体所見】 155cm, 40kg 搬送時 JCS II-20 体温:36.4度 血圧:124/70 HR:82 心電図:異常なし 脳波:重積発作終息後、左片側性同期性発射</p> <p>【検査値】 アルブミン:4.6g/dL ALT:13U/L AST:9U/L 総ビリルビン:0.6mg/dL クレアチニン:0.73mg/dL BUN:23.0mg/dL CT所見:出血性所見なし</p> <p>Medications: 重積発作に対しジアゼパム計20mg、ホスフェニトイン1500mg投与され、けいれん消失</p>	<p>Risk Factors: 【改善可能】外的刺激(結婚・退職・引越しに伴うストレス)、高熱(-)、脱水(-)、アルコール(-)、薬物(-)、代謝性疾患(-)、器質性疾患(-) 【改善不可能】中学生のときに不快感、デジャブ</p> <p>Severity / Stage: 【発作型】複雑部分発作二次性全般化 【頻度】中学時てんかん様症状を疑うエピソード以来、初めて発現(初回?)</p> <p>Non-pharmacological Therapy: 生活指導、妊娠出産の相談</p> <p>Pharmacological Therapy: 【治療の必要性】 初回かどうかは不明。 初発ではない可能性(15年以上経過後)、脳波異常(+)より再発リスク高、重積発作なので予防が必要 ・てんかん発作により受胎頻度が減少する可能性 ・無治療では自然流産・胎児発育遅延など、てんかん発作自体が影響する有害事象あり。 ・全般性間代性痙攣やけいれん重積は胎児の低酸素や心拍数低下などの影響があり、切迫流産、早産の原因になる。催奇形性の低い薬物でコントロールした方が、無治療より最終的に胎児への影響が少ない。</p> <p>【薬の選択】 カルバマゼピン(2.2-5.2)、ラモトリギン(1.9-5.4)、レベチラセタム(0-0.7)、トピラマート(3.4-4.8) 催奇形性が3%未満かで判断する→レベチラセタム 1回500mg、1日2回 妊娠時は血中濃度が低下する(GFR増大)→血中濃度を測定(妊娠前、妊娠後)して用量調節・・・妊婦で治療効果が得られなかった場合の転帰が重大 代替薬:ラモトリギン 1回25mg 1日1回</p> <p>Adverse Drug Reactions: 【高頻度】眠気(国内III:32.4%) 【重大】TEN, SJS, 血液障害、肝不全、膵炎、精神症状・自殺企図、横紋筋融解症、急性腎不全</p> <p>Drug Interactions: 避妊薬との相互作用→レベチラセタムは無し(ラモトリギンは低下)。 葉酸の消費が高まる→妊婦では葉酸補充(通常0.4mg/日)</p>	<p>Goal: 【短期】 ・発作の消失とその維持 ・副作用のない状態(眠気・異常行動)の維持 【長期】 ・妊娠の希望の場合一無事な出産、期間中の発作も抑える ・2~5年発作がなければ治療終了</p> <p>Care Plan: レベチラセタム 1回500mg、1日2回 →発作があれば増量:2週間後に1回750mg、1日2回 最大1日3000mg</p> <p>Monitoring Plan: 【効果】 自覚症状:発作の頻度、重篤度、突然の不安感、上腹部不快感 他覚所見:治療効果、MRI画像、脳波、血中濃度(測定する場合) 【副作用】 自覚症状:眠気、異常行動(易刺激性) 他覚所見:血液検査(Cr、ALTなど腎肝機能関連)、血算(血液毒性のモニター)</p> <p>Educational Plan: ・規則正しく服用(退院後も考えて) ・効果が感じられなくてもやめないで ・内服・その継続の必要性 ・危険を伴う作業(自動車運転)はやめる ・催奇形性など胎児毒性について説明。発作そのものの胎児毒性についても説明 ・妊娠を希望する場合は連絡(血中濃度減少)。血中濃度を測定します ・妊娠後に勝手に中止しない ・重大な副作用の初期症状</p>

『ワークショップに参加して』

『症例解析&文献評価ワークショップ 2016：てんかん』：症例コースに参加して

所属：星薬科大学

氏名：米川史織

参加のきっかけは、病院実習の際に誘って頂いたことでした。

薬剤師としての評価の仕方として大きく分けて2つの見方があるように感じました。薬物自体の評価と患者への使用後の評価です。これらのバランスが医療人に求められると感じました。

薬物の評価を行うにあたっては薬物動態学の理解と薬物治療を評価が実際に行われる治療に与える影響が大きいことを感じました。これまで大学で学んだことをどのように生かせるか。これから求められる役割を果たすために現場の薬剤師が取り組んでいることは何か。より多くの医療現場での様子を少しでも感じ、お話を伺えるのではという期待がありました。この機会に現場で働く様々な立場の薬剤師の先生方から話を聞き、目標をもって最後の大学生活を過せればと考えました。

実習期間中に脳神経外科病棟にいさせて頂く機会が多かったのですが、てんかんの症例を経験していませんでした。また、てんかんに対して苦手意識があったためこの機会に少しでも臨症的な事例から具体化できたら理解できることが増えるのではないかという受け身的な思考で参加を決めたのも事実です。

今回、ワークショップでは、班の先生方が臨床現場で頭の中で構成されていくようなベースとなることから細かく書きだし、実際に考えるべきことを教えてくださいました。例えば SOAP を書く際に治療の最終目標を設定すること、目標の設定期間によっても具体的に定めることなどです。中でもは薬の切り替え時の考察が最も印象的でした。ベースの専門的な知識が同じであるにも関わらず、これまでの経験・薬剤への評価基準・何を重視するかなどの違いから、先生によって様々な方針の案が出ました。その中で何が最良か、実際に正解かはわからなくても議論を尽くしていました。大学での SGD の際は『模範解答は何だろうか』と考えてしまっていたのですが、患者さんを目の前にしてその発想自体が根本的に成立しないということを先生たちが示してくれたように感じました。

参加を決めたものの、どこまで議論に参加できるか不安でした。

終わってみると、わからないことも聞きやすく、知識面での不足をフォローして頂けたので非常に分かりやすかったです。また、現場での対応や実際に同様の症例での対処を直接教えていただき、充実した時間を過ごすことができました。本学会会長の緒方先生をはじめ、参加する機会を与えてくださった先生方に深く感謝申し上げます。

『症例解析&文献評価ワークショップ 2016：てんかん』：症例解析コースに参加して

関東労災病院 薬剤部

落合 有美香

平成 28 年 12 月 10 日（土）、11 日（日）の 2 日間『症例解析&文献評価ワークショップ 2016：てんかん』が開催され、1 日目に「てんかんの病態評価と標準薬物治療」と「抗てんかん薬の薬物動態」の講義、2 日目に症例検討として SGD を受講しました。私は脳神経外科・神経内科の病棟を主に担当しているため、高齢者で脳卒中後に症候性てんかんを発症する方、難治性てんかんで入退院を繰り返す方など様々な症例をみます。その中で、この患者にはこの薬でいいのだろうかと考えたり、血中濃度が下がっているけれども増量した方がいいかなど、判断に迷うことがよくあります。そのため、少しでも日々の業務に生かせればと思い今回このワークショップに参加させていただくことに決めました。

「抗てんかん薬の薬物動態」の講義では、遊離型薬物濃度を推定するための考え方を学びました。緒方先生の講義をまた受ける機会を頂けたことは大変勉強になりましたが、もともと薬物動態が苦手のため、各概念を理解するにはもう少し時間がかかりそうです。抗てんかん薬のうち、フェニトインなどの binding sensitive の薬は測定

された血中濃度の解釈に気をつけなければいけないと思いました。肝障害、腎障害や妊娠時など、動態が変化すると予想される場合には遊離型血中濃度の推移を予測し、投与量設計やモニタリングに活かせるよう勉強していきたいと思います。

SGDのために予習をして参加しましたが、必要な知識が不足していたり、ワークシートの使い方があまり分かっていなかったためプリセプターの先生方には大変ご迷惑をおかけしました。個々の患者に合わせた適正な薬物治療をどのように考えるか、頭の中で情報が散乱していましたが、「てんかん薬の病態評価と標準薬物治療」の講義で必要な知識を学習し、SGDでプリセプターの先生に適切な方向へ導いて頂けたことで段階的に理解が深まったと実感しています。SGDという参加型の勉強会だからこそ、様々な先生方との意見交換の場となる貴重な機会となりました。日常業務で時間に追われるばかりで1つ1つの症例を深く考えられていませんでしたが、少しずつ今回学んだ考え方ができるよう継続して取り組めるようにしたいと思います。今回、ご講義をいただきました先生方をはじめワークショップの運営に携われた先生方に心より感謝申し上げます。

『症例解析&文献評価ワークショップ2016：てんかん』：文献評価コースに参加して

所属：武蔵野大学 薬学部

氏名：益戸 智香子

昨年4月より武蔵野大学の教員として加わらせて頂くこととなり、質の高い文献評価能力は薬学生を指導するに当たり必要不可欠と実感する毎日です。また、自ら論文を書くにおいても同様と感じ、今回念願かなって当ワークショップに初参加させて頂くこととなりました。

予習当初は苦戦を強いられましたが、予習資料がわかり易く、また予習期間も十分に設けられていたため、曖昧ながらも文献評価シートを作成しワークショップに臨みました。

SGDは少人数であったため、各自の意見を発表しプリセプターの先生が総括して下さるという流れでした。実際に意見を求められると、単に英語論文を訳しているだけに近い自分に気付かされ、「論文を読む」という概念自体を根底から覆される思いでした。Methodでは対象患者の併用薬・合併症の記載がなかったり、Resultでは結果としているインタビューが主観的なものであったり、Discussionでは副次Endpointについての記載ばかりだったり…論文の限界点が浮き彫りになっていく様は圧巻でした。

些細な疑問に対してもプリセプターの先生が丁寧に対応して下さった点が非常に良く、大変に贅沢な内容でした。反省点は多々ありますが、統計に対する知識不足が否めず、次回は予習を積んで臨みたいと思います。

当ワークショップに参加した2日間は、とても有意義で貴重な時間となりました。ただ曖昧に論文を読んで終わってしまっていた今迄と、客観的に評価できる新たな視点を得た今とでは、雲泥の差があると感じています。今回のワークショップ参加をきっかけに、5月に開催される糖尿病のワークショップにも是非参加し、定着した力を養っていかれたらと思っています。また、今回学んだ事を薬学生に指導し、伝えていければと思います。

最後になりましたが、緒方先生、三原先生、藤田先生をはじめ温かく御指導頂いた先生方、心より御礼申し上げます。

『症例解析&文献評価ワークショップ2016：てんかん』文献コースに参加して

所属：横浜総合病院

氏名：倉田 武徳

今回、2日間でてんかんのワークショップに参加させていただき、たくさんのことを勉強させていただきました。1日目はてんかんの病態評価と薬物治療の講義をしていただきました。講義を聴講し、ガイドラインに推奨されている薬剤や、その推奨されるに至った文献を理解した上で薬物治療を支援することが必要であり、実践していくことが重要であると感じました。1日目の後半は文献の講義をしていただきました。文献コースの目的として、文献の批判的吟味能力を身につけることでした。文献を検索する前に調べ方も講義していただき、自分の疑問を明確化するツールとして、PECOを活用すること、また情報収集の機関を紹介していただきました。自分の疑問があった時の、文献に至るまでの過程を学び、実際の業務で行うことができそうだと感じました。実践しようと思います。自分は文献には苦手意識があり、なかなか読むことができなかったのですが、文献の構成を理解し、キーワードをおさえることですべて読む必要はないことが分かり、そのポイントを教えていただいて、少し苦手意識が薄らいだように感じます。2日目は実際に文献評価シートを用い2論文を読みました。文献評価シートは、その論文の質を評価するため、introduction、method、result、discussionの記載事項の確認、またそれぞれの限界点を理解することに有用で、それぞれ確認していくことで、論文を客観的に評価するポイントが身につくので、自分が文献を調べる際は利用させていただこうと思いました。文献評価シートにそって論文を読んだのですが、途中で不明点や、疑問点は一緒に参加している先生とディスカッションを行いながら、またファシリテーターの先生からいろんなアドバイスや、解説をしていただき、その都度疑問を解決することができ、今回の文献コースに楽しく参加することができました。

今回の文献は、症例コースの薬剤の検討の際、検索した文献2例を抽出していただいていたので、より実務にそって考えていただいております。今回学んだことを患者さんに還元しなければいけないと感じています。教えていただいた先生方本当にありがとうございました。