



2012年の神経内科領域の話題

神経内科部長：山本 明史

1. 新規薬剤

①非弁膜症性心房細動（NVAF）の塞栓症予防のリバーロキサバン（イグザレルト）

ワーファリン投与をためらうようなCHA₂DS₂-VASc 1点のNVAF患者には特に有用である。1日1回の服用でよい（ダビガトラン（プラザキサ）は2回）。

世界で初めての経口第Xa因子阻害剤で、ビタミンK（納豆など）の摂取制限なし。

日本人に適した用量設定あり（欧米人の20mg/日に対し、日本人には15mg/日（腎障害患者では10mg/日）が設定された）

ただし、ダビガトランと同じく、NVAFにしか適応なく、肝腎障害などあれば下記のように投与量や禁忌の縛りがあり要注意である。ただし酒石酸を含むダビガトランより消化器症状は少ないとされ、胃薬の併用は原則不要とされる。

ダビガトランは長期投与可能だが、リバーロキサバンは2013年5月までは不可である。



イグザレルト錠

バイエル薬品株式会社HPより

[薬価の比較]

イグザレルト10mg=372.4円、15mg=530.4円

プラザキサ75mg=132.6円、110mg=232.7円

ワーファリン1mg=9.6円

イグザレルト15mgを1日1回1錠は、プラザキサ75mgを1回2錠、1日2回飲んだ時と同じ薬価。ワーファリン3Tに比べ、プラザキサ150mg x 2や、イグザレルト15mgでは、1ヶ月の薬価だけで約18倍、薬4500円(3割負担)も多く支払うことになる。

[リバーロキサバン（イグザレルト）の用法用量]

15mgを1日1回食後に経口投与。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1)クレアチンクリアランス30-49mL/minの患者には、10mgを1日1回投与。

2)クレアチンクリアランス15-29mL/minの患者では、血中濃度が上昇することが示唆されており、有効性及び安全性は確立していないので、慎重に検討し、投与する場合は10mgを1日1回投与。

3)中等度以上の肝障害：Child-Pugh分類のBないしCに該当する場合は禁忌

バイオアベイラビリティ（BA）がほぼ100%であり、個人差は少なく、投与量の2/3が肝臓で代謝され、1/3が未変化体（活性体）のまま腎臓から排泄される。透析で除去されない。

服用を忘れた場合は、気付いた時にすぐ1錠を飲む。その際、必ずしも食後に服用する必要はないが、空腹時に服用した場合にBAが下がることありうる。難溶性であるイグザレルトの吸収が高脂肪食によって亢進することの裏返しか？ 服用の間隔は12時間以上あけること。

プラザキサと同じく、eGFRではなく、必ずクレアチニンクリアランスを算出し、投与の適否、量を判断。プラザキサと異なり、吸湿性はないので1包化できるが、粉碎すると急激に吸収され避けるべとされ、プラザキサと同じく経管投与はできない。

アスピリン等の抗血小板剤との併用については、慎重に判断。

ワーファリンから切り替える場合、ワーファリンを中止してから3日間ほど間隔をあけ、PT-INRが治療域の下限以下になったことを確認してから、イグザレルト投与を開始。

プラザキサから切り替える場合、プラザキサを中止してから12時間以上の間隔をあけて、イグザレルト投与を開始。

手術前24時間は服用しないように指導（中和剤はなく、出血時は濃厚血小板で対応？）し、術後は止血を確認してから投与。

主な副作用は、鼻出血（16.3%）、歯肉出血（8.5%）などの出血で、脳出血などの重篤な出血もありうる。HIVプロテアーゼ阻害剤、アゾール系抗真菌剤と併用禁忌。

②多発性硬化症のフィンゴモリド（ジレニア）：薬価 1日1 Cap（0.5mg）で7922.3円

多発性硬化症の再発予防では、長期安全性のはっきりしているインターフェロンβの注射が第一選択であるが、ジレニアは内服薬であり、その簡便性より、使用が急増している。2012年12月より長期処方が可能になる。副作用として、易感染性の他、黄斑浮腫（特に糖尿病）と、心疾患のある人での徐脈性不整脈などに注意が必要で、初回投与時は入院下の24時間心電図モニターが原則で、投与前後に眼科診察が必要である。長期投与時の安全性はまだ不明であり、催奇形性が指摘されており、妊娠中ないし希望時は使用できない。



ノバルティス ファーマ薬品株式会社HPより

③パーキンソン病のレキップCR（レキップ（ロピニロール）の徐放錠）：薬価2mg：273.6円、8mg：941.4円

まるで従来のレキップ（速放錠）とは、別の薬剤のように効果（持続的ドパミン刺激（CDS）によるためか、ピシフロールからの変更で首下がりが改善した、off時間が短縮したなど）があると話題になっている。なお2013年9月までは長期処方はできない。空腹時服用は嘔気が出やすく食後服用が望ましい。粉碎すると徐放性がなくなるため経管投与はできない。速放錠からの即時切替が可能であり、先に発売されたミラペックス（ピシフロールの徐放錠）と合わせて、今後DAアゴニストはこれら1日1回投与が主流になるといわれている。



グラクソ・スミスクライン薬品株式会社HPより

④アポカイン（アポモルヒネ）：薬価7,550円／筒

進行期パーキンソン病のoff時の、DAアゴニストの自己注によるレスキューという、かなり特殊な適応の薬剤であり、詳細は省略する。

⑤そのほか：薬剤の適応外使用の保険給付承認

テルネリン（チザニジン）：緊張型頭痛 薬価1mg 17.6円

トリプタノール（アミトリプチン）：片頭痛、緊張型頭痛 25mg 9.6円

トフラニール（イミプラミン）：末梢神経障害性疼痛 10mg 9.6円

2. 検査

①検査の適応外使用の保険給付拡大

パーキンソン病やレヴィ小体型認知症の診断におけるMIBG心筋シンチ（3割負担で20100円ぐらい）

②検査の進歩

側頭葉てんかん診断における、てんかんプロトコールMRI：海馬長軸（中隔一側頭葉軸、斜台に平行）に垂直な（冠状断）（および平行な）断面FLAIRで、海馬硬化の検出が向上した。特に3テスラのMRIで有用だが、それでも検出できないことがあるのは注意すべきである。

3. てんかんと運転について

23年4月に栃木県鹿沼市で起きた、てんかん患者による6児童死亡の交通事故を受けて設置された、警察庁の有識者検討会（座長：藤原静雄中央大法科大学院教授）が、24年10月25日国家公安委員長に答申した提言には、「一定の症状」があり、交通事故を起こす危険性が高いにもかかわらず自動車運転をしている場合に、医師が任意で受診者の情報を都道府県公安委員会に届出ができる仕組みの必要性が取り上げられた。これを受けて警察庁は次回通常国会で道路交通法改正案提出を目指すらしい。

「一定の症状」とは、てんかん、統合失調症のほか、再発性の失神、無自覚性の低血糖症、そううつ病、重度の睡眠障害、認知症、アルコールや麻薬の中毒などである。今までは、医師は刑法上の守秘義務もあり、当局への通報はなされてこなかったが、「届出を法律上に位置付けることで、守秘義務や個人情報保護法に反することとならないよう法律関係を整理」するとした。運転免許の取得や更新における、虚偽の申告をした患者に対する罰則の整備や、免許の再取得の簡便化なども含まれている。なお、今回の事故の遺族会は、てんかんの疑いのある受診者や患者のすべて、医師による通報の義務化を求めている。

任意での届出であれば、届出をしたことで患者、家族の利害を損ねかねず、逆に届出をせず、その患者が事故を起こせば、医師も被害者から訴えられるリスクがある。文言上は失神などのてんかん以外の疾患も含まれており、すべての臨床医に降りかかる問題である。

なお、24年10月でのてんかん学会の声明では、2年発作がなければ、1年間隔での運転免許更新をとらわれていたが、合わせて今後どうなるか要注意である。

神経内科部長：山本 明史