



検査値と患者の病態を手がかりとした薬物治療効果向上のための処方提案事例

医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会

担当委員 横山威一郎(千葉大学医学部附属病院薬剤部)

検査値は、薬物治療の有効性・安全性の確保を図るための重要な指標です。プレアボイド年度報告において優良事例報告の発見の端緒は、検査値が毎年最も高い割合を占めており、数値化された基準範囲と異常値が明確な検査値を基に副作用を回避するなどの取組みが広く実践されています。

平成28年4月よりプレアボイド報告の新様式として「薬物治療効果の向上による患者不利益回避」(様式3)を新たに設置しました。今回のプレアボイド広場では、検査値と患者の病態を手がかりとして薬物治療効果向上につながったプレアボイド事例を紹介します。

◆事例1 病歴を基に低カリウム血症に対する適切な薬物治療を提案した事例

[薬剤師のアプローチ]

グリチルリチン製剤による低カリウム血症として対応していたが、低カリウム血症の増悪を認め、原疾患による低カリウム血症を疑い、改善に導いた事例

[回避した不利益]

低カリウム血症の重篤化

[患者情報]

70歳，女性，肝機能障害（－），腎機能障害（＋），副作用歴（－），アレルギー歴（－）

[原疾患] シェーグレン症候群

[処方情報]

ニフェジピン徐放錠 20mg/日

レバミピド懸濁点眼液

精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液

[臨床経過]

2009年にシェーグレン症候群と診断され、経過観察中の2010年4月に通院を自己中断した。高血圧症の加療のため通院しているかかりつけの医院にて2014年より軽度の汎血球減少を認め、2015年6月25日に白血球数2,000/ μ L、ヘモグロビン(hemoglobin:以下、Hb)9.9g/dL、血小板数8.3万/ μ Lと汎血球減少が増悪したため千葉大学医学部附属病院血液内科に紹介受診となった。

8/6 骨髄穿刺予定日に急激な肝機能障害を認め(それまでは基準範囲内であった)、消化器内科受診となり、注射用グリチルリチン製剤(以下、SNMC)100mL/日を投与。自己免疫性肝疾患疑い。(血清

カリウム値 3.9mmol/L、アスパラギン酸-アミノトランスフェラーゼ(aspartate aminotransferase:以下、AST)646U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ(alanine aminotransferase:以下、ALT)417U/L、アルカリフォスファターゼ(alkaline phosphatase:以下、ALP)522U/L、総ビリルビン 1.0mg/dL)

8/7 肝逸脱酵素は低下傾向、胆道系酵素は横ばい。SNMCを隔日で継続予定となる。

(血清カリウム値 3.7mmol/L、AST 463U/L、ALT 349U/L、ALP 524U/L、総ビリルビン 1.0mg/dL)

8/9 肝逸脱酵素は低下傾向、胆道系酵素は横ばい。SNMC継続。

(血清カリウム値 3.3mmol/L、AST 285U/L、ALT 240U/L、ALP 558U/L、総ビリルビン 1.2mg/dL)

8/18 血清カリウム値低下および総ビリルビン上昇のため入院。ウルソデオキシコール酸(以下、UDCA)600mg/日で開始。低カリウム血症に対して徐放性カリウム製剤 2400mg/日開始。

(血清カリウム値 2.3mmol/L、AST 352U/L、ALT 173U/L、ALP 521U/L、総ビリルビン 1.8mg/dL)

8/19 **[薬剤師]** 患者訪問。低カリウム血症への対応を医師と協議。SNMC開始後に血清カリウム値が低下しており、グリチルリチンによる低カリウム血症を疑い、被疑薬の中止またはカリウム製剤から

抗アルドステロン薬への変更を提案した。

8/20 SNMCは肝機能障害再燃のリスクを考慮して継続することとなった。カリウム製剤中止となり、スピロラクトン 100mg/日開始となった。

8/27 総ビリルビン以外は改善傾向。黄疸が出てきているため早期の肝生検実施の予定となる。血清カリウム値は軽度改善。
(血清カリウム値 2.6mmol/L, AST 237U/L, ALT 123U/L, ALP 428U/L, 総ビリルビン 2.4mg/dL)

9/3 血清カリウム値再度低下。SNMC継続困難なため中止となり、UDCA 900mg/日へ増量。カリウム製剤再開(徐放性カリウム製剤 2,400mg/日)。さらに注射用カリウム製剤 20mEq連日投与開始。
(血清カリウム値 2.1mmol/L, AST 184U/L, ALT 97U/L, ALP 365U/L, 総ビリルビン 2.2mg/dL)

9/5 血清カリウム値上昇。SNMCのアルドステロン作用の消失によるものか。腎機能低下もあるため高カリウム血症を懸念し、カリウム製剤中止となる。注射用カリウム製剤は本日までで中止となる。
(血清カリウム値 3.0mmol/L)

9/8 血清カリウム値再々度低下。カリウム製剤再開(徐放性カリウム製剤 2400mg/日)。
(血清カリウム値 2.4mmol/L)

9/10 (血清カリウム値 2.7mmol/L)

9/17 肝生検によって自己免疫性肝炎と診断。ステロイドの使用を考慮。

【薬剤師】

9/3にSNMC中止、スピロラクトンおよびカリウム製剤投与するも低カリウム血症遷延。偽アルドステロン症によらない低カリウム血症を疑う。血液ガス分析施行依頼したところ、アニオンギャップ(以下、AG)正常の代謝性アシドーシスを認めた。尿pH7.0-7.5と高値であり、β2-ミクログロブリン高値であることから間質性腎炎、遠位尿細管アシドーシスによるものと考えられた。原疾患に伴う低カリウム血症が疑われるため、膠原病内科への相談および間質性腎炎および自己免疫性肝炎の治療としてステロイドの投与を早期に開始することが望ましいことを医師と協議。

血清カリウム値 3.0mmol/L, 血清ナトリウム値 139mmol/L, 血清クロール値 115mmol/L, アルブミン値(albumin: 以下, Alb) 2.7g/dL, pH7.32, pCO2 33mmHg, pO2 27mmHg, HCO3⁻ 17.0mmol/L,

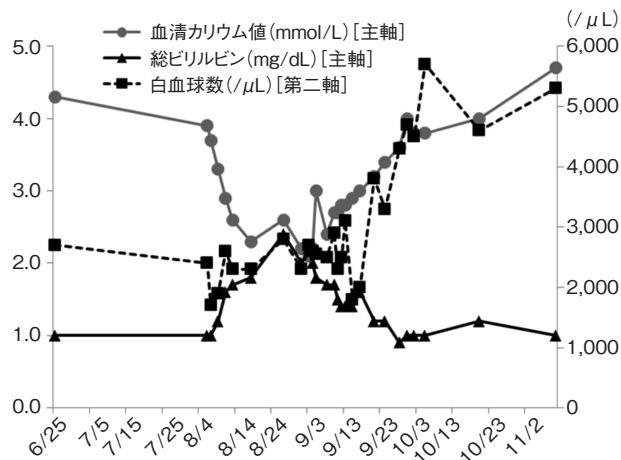


図 各種検査値の推移

BEecf -9.1, AG 7

9/19 プレドニゾロン 30mg/日開始。

9/21 血清カリウム値 3.2mmol/L

9/30 血清カリウム値 4.0mmol/L

11/10 血清カリウム値 4.7mmol/L, 肝機能改善, 血算改善 (図)

《薬剤師のケア》

(1) 偽アルドステロン症による血清カリウム値の一般的な推移

偽アルドステロン症では被疑薬の中止、抗アルドステロン薬の投与が対処方法の基本となる。偽アルドステロン症の低カリウム血症に対してカリウム製剤を投与することも多いが、尿中へのカリウム排泄を増すばかりで、あまり効果がないとされる。

偽アルドステロン症が発症した場合、被疑薬の中止によって血清カリウム値は数日内に速やかに回復する。被疑薬中止のうえ、抗アルドステロン薬とカリウム製剤を併用すると数日で高カリウム血症を呈するため、注意が必要である。

(2) 低カリウム血症の鑑別

偽アルドステロン症の被疑薬の中止や抗アルドステロン薬の投与による反応が乏しいため、別の原因によって血清カリウム値が低下している可能性を検討した。原疾患であるシェーグレン症候群では、間質性腎炎を合併し、結果として遠位尿細管性アシドーシスを伴って低カリウム血症が引き起こされることがある。本症例では、血液ガス分析を施行したところ、pH7.32(基準範囲:7.35-7.45)とHCO3⁻17.0mmol/L(基準範囲:22-26mmol/L)が低下しており代謝性アシドーシスが認められた。また、AGが7(=[Na⁺]-([Cl⁻]+[HCO3⁻]))(基準範囲:

2.5×血清Alb±2)であり、AG正常の代謝性アシドーシスであるため、遠位尿細管性アシドーシスが強く疑われた。

(3) 本症例における薬学的管理の考察

- ① 8/19に介入した際、低カリウム血症の発現時期とSNMC開始時期の整合性がついていたため原因であると思ひ込んでしまった。偽アルドステロン症に対して抗アルドステロン薬に加えてカリウム製剤の併用を継続すると数日で高カリウム血症を発現することがあるため、本症例では抗アルドステロン薬を提案する際にカリウム製剤の中止も提案した。
- ② 副作用に対応する際、常に別の原因である可能性を想定する必要がある。本症例では介入時にGrade4まで低下していたため、偽アルドステロン症でない低カリウム血症を想定する必要がある、カリウム製剤は中止せず継続しておく必要があった。
- ③ 偽アルドステロン症の場合、通常は被疑薬中止後数日以内に血清カリウム値は回復する。9/17に介入した際、被疑薬中止後2週間経過しているが低カリウム血症は遷延していた。別の原因探索を行う際、低カリウム血症の鑑別としては尿中カリウム値の測定が一般的であるが、本症例では原疾患に伴った低カリウム血症が疑われたため血液ガス分析を依頼し、原因の究明に至った。

◆事例2 患者の病態を基に高カルシウム血症に対する適切な薬物治療を提案した事例

【薬剤師のアプローチ】

傾眠の原因をオピオイドの副作用による影響ととらえてオピオイドが中止になったが、患者の病態より高カルシウム血症の増悪を疑い、改善に導いた事例

【回避した不利益】

高カルシウム血症の重篤化回避、オピオイド中止に伴う疼痛増強

【患者情報】

60歳、女性、肝機能障害(－)、腎機能障害(－)、副作用歴(－)、アレルギー歴(－)

【原疾患】胆管がん

【合併症】なし

【処方情報】

フェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤	1mg/日
ナプロキセン製剤	300mg/日
モルヒネ塩酸塩坐剤	10mg/回
ランソプラゾール口腔内崩壊錠	15mg/日

【臨床経過】

胆管がんに対して2/3根治術施行予定していたが、局所進行が強く術式を変更した。術後の十二指腸閉鎖部リークに対してドレーン挿入にて経過観察中。下腹部痛に対して注射用モルヒネ塩酸塩水和物20mg/日を使用していたが、2/26フェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤1mgへ変更。2/27ふらつき、動作緩慢を認めた。2/28眠気、構音障害を認めた。3/1体動後の呼吸困難と身の置き所のなさで時折落ち着かなくなる。そのため、オピオイドによる副作用を疑い、3/2フェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤は中止となった。中止後、今度は疼痛および呼吸困難感が強くなった。

【薬剤師】

この患者は、もともとモルヒネ20mg/日程度のオピオイドの投与は必要であった。患者の状態の悪化についてオピオイド以外の原因を検討したところ、補正カルシウム値の推移が2/23:11.2(Grade1)、2/26:11.6(Grade2)であり上昇時期と症状発現時期が重なった。2/26以降カルシウム値の測定がなかったため、さらなる上昇を懸念し、測定を依頼した。その後、補正カルシウム値は13.0(Grade3)と判明したため、ゾレドロン酸での治療およびオピオイドの再開を提案した。その後カルシウム値は緩やかに回復し、傾眠傾向やふらつきは改善した。

【薬剤師のケア】

(1) オピオイドによる副作用と対策(眠気)

「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014版(緩和医療学会編)」では、「オピオイドによる眠気は投与開始初期や増量時に出現することが多いが、耐性が速やかに生じ、数日以内に自然に軽減ないし消失することが多い。」「相互作用を含む他の薬物、感染症、肝・腎機能障害、中枢神経系の病変、高カルシウム血症など、他の原因を除外する必要がある。」と記載がある。

本症例では、フェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤への切替え後に傾眠傾向となったが、もともと注射用モルヒネ塩酸塩水和物を使用しておりオピオイドとして増量となったわけではないため、別の原因を疑った。ほかの医薬品による可能性は低く、感染症、肝・腎機能障害、中枢神経系の病変もないため高カルシウム血症を疑った。

(2) 高カルシウム血症はオンコロジーエマージェンシー

高カルシウム血症は、進行がん患者において最も頻度の高い生命の危険性がある合併症の1つであり、その頻度は10～20%と言われている^{1,2)}。バソプレシンによる腎尿細管作用の減弱から尿濃縮障害を来して多尿となり、

脱水や腎障害を起こす。また、消化管運動低下による悪心・嘔吐、食欲低下を引き起こし、神経情報伝達機能低下による傾眠、意識障害を起こすことが知られている。

高カルシウム血症の発現頻度は、がん腫や組織型で異なってくる。発現頻度の高いがん種としては、肺がん、乳がん、多発性骨髄腫、腎がん、頭頸部がんが挙げられる^{3,4)}。肺がんの組織型では、扁平上皮がんが多いと報告がある⁵⁾。これは、扁平上皮がんでは副甲状腺ホルモンが腫瘍などから異常に分泌されることがあるためである。

(3) 本症例における薬学的管理の考察

- ① がん患者では、オピオイドによる副作用症状か高カルシウム血症による症状かの鑑別を行うことがある。本症例では、オピオイドの変更時期と症状発現時期が重なったためオピオイドの副作用が疑われたが、オピオイドの使用経過を把握していたため高カルシウム血症の可能性を指摘することができ、速やかに鑑別を行うことができた。
- ② がん患者の緊急入院の原因として、高カルシウム血症が多い。がん患者では症状の有無にかかわらず、定期的に血清カルシウム値を測定することが重要である。経過が急激なことも多いため、つじつまの合わない言動があったり、補正カルシウム値がGrade4を大幅に上回る場合では緊急に対応が必要となる。

◆事例3 病歴を基に貧血に対する適切な薬物治療を提案した事例

【薬剤師のアプローチ】

貧血を鉄欠乏による影響ととらえて鉄剤が開始されたが、病歴より消化酵素補充療法の提案を行い、改善に導いた事例

【回避した不利益】

貧血の増悪

【患者情報】

64歳、男性、肝機能障害（-）、腎機能障害（+）、副作用歴（-）、アレルギー歴（-）

【原疾患】膵管内乳頭状粘液性がん

【合併症】なし

【処方情報】

ランソプラゾール口腔内崩壊錠	15mg/日
耐性乳酸菌	36mg/日
メロキシカム製剤	10mg/日
注射用メロペネム	1.5g/日
トブラマイシン注射液	270mg/日

【臨床経過】

2010年3月膵管内乳頭状粘液性がんにて膵頭十二指腸切除を施行した。2011年8月転移性肺腫瘍に対して左下葉切除および上葉部分切除を施行した。2011年10月肺炎、膿胸にて緊急入院、入院中にくも膜下出血を発症した。気管切開施行。経腸栄養にて管理。入院時Hb10.4g/dLだったが1カ月半経過し、11/30 Hb7.7g/dL (Grade3) まで低下。11/30血清鉄 (Fe) 17 μg/dL (基準範囲：64-187)、不飽和鉄結合能 (unsaturated iron binding capacity：以下、UIBC) 117 μg/dL (基準範囲：140-330)、フェリチン (ferritin：以下、FER) 845ng/mL (基準範囲：50-200)、平均赤血球容積 (mean corpuscular volume：以下、MCV) 91.6fl。血清鉄が低値を示しているため、11/30含糖酸化鉄注射液80mg/日投与開始となった。12/2 Hb7.6g/dLと改善なし。

【薬剤師】

MCV>80、FER高値、UIBC低値のため二次性貧血の可能性が高く、鉄欠乏性貧血ではない可能性を考慮した。Alb 2.2g/dLであり、栄養状態が悪化するとトランスフェリン合成が低下し、鉄欠乏がないにもかかわらずトランスフェリンの不足のために血清鉄濃度が低値を示す。その場合UIBCも下がると思われる。つまり、現在の状況は、栄養状態不良に伴いトランスフェリン合成が低下し貧血を招いている状態と考えた。しかし、悪性腫瘍や感染症によってFERは高値を示すことがあり、またトランスフェリン合成低下によってUIBCが低下している可能性も否定できないため、含糖酸化鉄注射液投与で経過観察とした。また、膵頭十二指腸術後であり、消化酵素不足によるAlb、Hbの低下の可能性を考慮して、入院前に中止となっていた消化酵素薬の再開および追加（パンクレアチン3g再開、消化酵素配合製剤追加）を提案し、12/3より開始となった。

12/10 Hb 9.7g/dL, Alb 2.7g/dL, Fe 84 μg/dL, UIBC 74 μg/dL, FER 992ng/mL

【薬剤師】

Hb改善傾向となり、Feは基準範囲内まで改善した。貧血は鉄欠乏性よりむしろ低栄養によるものと考えられるため、鉄過剰による臓器障害の懸念があるため栄養サポートチーム (nutrition support team：NST) カンファレンスにて含糖酸化鉄注射液の中止を提案し、同日より中止となった。

2/14 Hb 10.4g/dL, Alb 2.9g/dL

Hb, Albともに改善傾向となった。

《薬剤師のケア》

- (1) 貧血の鑑別

貧血ではまずMCVに注目する。①80以下（小球性貧血）、②81-100（正球性貧血）、③101以上（大球性貧血）の3つに分類して鑑別する。代表的疾患はそれぞれ、①は鉄欠乏性貧血と二次性貧血、②は出血性貧血と二次性貧血、③は巨赤芽球性貧血である。本症例では、MCVからは正球性貧血であり、鉄欠乏性貧血と合わない。さらに、鉄欠乏性貧血の典型であるFER低値とUIBC高値が両方とも合わない。しかしながらFERは感染症や悪性腫瘍によって高値を示し、UIBCは栄養状態不良によって低値を示すことがあるため注意が必要である。本症例では、悪性腫瘍、感染症、栄養状態不良による二次性貧血と判断し、栄養状態を改善することによって貧血の進行を防いだ。

(2) 膵消化酵素補充療法

膵頭十二指腸切除によって膵消化酵素の分泌が低下し、脂質などの吸収障害が出現するため栄養障害が引き起こされる。膵消化酵素補充療法を行い、栄養状態（Alb値、血清Hb濃度）が改善した報告⁶⁾があり、本症例においても消化酵素補充療法を行うことで、貧血の進行を防いだ。

(3) 本症例における薬学的管理の考察

- ① 鉄剤は貧血時に頻用されるが、鉄欠乏状態になく鉄剤の適応に当たらない症例に比較的多く遭遇する。鉄剤の漫然投与は臓器障害を引き起こす可能性があり、鉄剤投与中は鉄欠乏を確認するための検査（Fe、UIBC、FER）を定期的に行う必要がある。
- ② 本症例においても、鉄欠乏性貧血の可能性が低い状態（正球性貧血であること、UIBC低値、FER高値）であるにもかかわらず鉄剤が開始され、数日間投与するもHbは横ばいであった。その後消化酵素薬を開始してHbは上昇傾向となったため、鉄剤は10日間で中止の提案を行った。鉄剤中止後もHbの低下は認められなかった。
- ③ 本症例は、膵頭十二指腸切除術を施行しており、消化酵素薬が必要な状態であった。病歴や患者の病態から必要な医薬品を把握しておくことが重要である。

おわりに

3つの事例はすべて、患者の病歴と病態を把握することから適切な薬物治療を実践した事例になります。適切な薬物治療を実践するためには、まず医薬品に焦点を当てて考えますが、同時に患者の病態に焦点を当てて今その患者に必要な薬物治療を考える視点も重要です。従来

の様式1, 2は医薬品の副作用に焦点を当てた内容が対象となります。しかし最近の報告には、患者の病態に焦点を当てた内容が含まれるようになってきたため、新しい様式3を設置することとなりました。どの様式で報告すべきか迷うこともあるかと思いますが、以下の基準を参考にし、引き続き積極的な報告をお待ちしております。

<様式の選択基準>

- 様式1, 2：副作用に対する介入
（様式1：副作用重篤化回避）
（様式2：未然回避）
- 様式3：疾患（患者の病態）に対する介入
（様式3：薬物治療効果の向上）

引用文献

- 1) R.P. Warrell Jr. : Cancer : Principles and Practice of Oncology 5th ed, V.T. Devita Jr., S. Hellman, S.A. Rosenberg (eds), Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, pp. 2486-2493.
- 2) T.J. Rosol, C.C. Capen : Mechanisms of cancer-induced hypercalcemia, *Lab. Invest.*, **67**, 680-720 (1992).
- 3) A.F. Stewart, R. Horst *et al.* : Biochemical evaluation of patients with cancer-associated hypercalcemia:evidence for humoral and nonhumoral groups, *N. Engl. J. Med.*, **303**, 1377-1383 (1980).
- 4) G.R. Mundy, K.J. Ibbotson *et al.* : The hypercalcemia of cancer. Clinical implications and pathogenic mechanisms, *N. Engl. J. Med.* **310**, 1718-1727 (1984).
- 5) M.L. Higdon, J.A. Higdon : Treatment of oncologic emergencies, *Am. Fam. Physician*, **74**, 1873-1880 (2006).
- 6) 今 昭人, 丹藤雄介ほか：膵機能不全患者における膵消化酵素補充療法による栄養指標および血糖コントロールの変化, *栄養-評価と治療*, **26**, 486-490 (2009).

参考文献

1. 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル「偽アルドステロン症」, 2003年11月。
<http://www.pmda.go.jp/files/000145004.pdf>, 2016年8月1日参照
2. “診断に自信がつく検査値の読み方教えます！”, 野口善令編, 羊土社, 東京, 2013.
3. 廣瀬 敬：オンコロジーエマージェンシー, *MEDICAMENT NEWS*, **2167**, 3-5 (2014).
4. 岡田 定：“誰も教えてくれなかった血算の読み方・考え方”, 医学書院, 東京, 2011.