

静脈経腸栄養剤による副作用重篤化回避事例

医薬情報委員会プレアボイド評価小委員会

担当委員 舟越 亮寛 (大船中央病院薬剤部)

近年、チーム医療の名の下、がんセンターボード、感染制御チーム (ICT)、栄養サポートチーム (以下、NST) 等が活動し、担当する医師、薬剤師等、医療に携わる専門職が職種を越えて集まり、患者の症状、状態および治療方針等を意見交換・共有・検討・確認等するためのカンファレンスが活発に行われています。そのため薬歴や検査値からの医師への提案による処方変更の結果報告のみではなく、抗がん剤の副作用に対する具体的対策や抗生剤による薬物血中濃度モニタリング (TDM) による処方設計等の結果、患者がどのような転帰を辿ったかが具体的に明記された優良なプレアボイド報告が多くなってきています。

平成22年度診療報酬改定では、NST等のチーム加算が増加し、抗がん剤等の副作用対策や感染制御以外にも薬剤師の活躍の幅がより拡大しています。

NSTにおける薬剤師の役割は、栄養管理のみに留まらず、静脈経腸栄養剤と薬剤との相互作用の回避、誤投与および副作用の早期発見が重要となり、薬学的ケアを十分に発揮できる領域です。

今回はNSTのチーム加算を機に電解質異常への薬学的ケアだけでなく、静脈経腸栄養剤自体による副作用、また、薬剤との相互作用による副作用の重篤化回避例を紹介します。

◆事例 1

薬剤師のアプローチ:

心房細動治療に伴うワルファリンカリウムと経腸栄養剤の相互作用による国際感度指標 (以下、INR) 減少を回避した事例

患者情報: 70歳代男性

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

原疾患: 心房細動 (非弁膜症性)

合併症: 糖尿病, 腎機能ステージ 2

処方情報:

ワルファリンカリウム (1 mg)

2T 分1 朝食後 9/2~5 心房細動治療

ワルファリンカリウム (1 mg)

3T 分1 朝食後 9/6~8 心房細動治療

ワルファリンカリウム (1 mg)

2T 分1 朝食後 9/9~14 心房細動治療

ラコール®配合経腸用液 (200mL)

3P 分3 毎食後 9/3~4 栄養補助

ラコール®配合経腸用液 (200mL)

6P 分3 毎食後 9/5~7 栄養補助

エンシュア・リキッド® (250mL)

6K 分3 毎食後 9/8~14 栄養補助

臨床経過:

8月下旬、胆のう炎にて入院し、8/30までに軽快された。既往症である無症候性心房細動が未治療で経過観

察中であつたが、9/2より脳梗塞予防のためにもワルファリンカリウムが開始された。また、摂食状況より低栄養状態と診断された。基礎エネルギー消費量 (以下、BEE) より総エネルギー投与量 (以下、TEE) として1,000kcal不足しているため、ラコール®配合経腸用液にて9/3より600kcal、9/5より1,200kcalが栄養補給として投与計画が立てられた。

8/30 プロトロンビン時間国際標準比 (以下、PT-INR) 値1.14

9/2 PT-INR値1.01

ワルファリンカリウム 2 mg内服開始

9/3 ラコール®配合経腸用液600mL内服開始

9/5 ラコール®配合経腸用液1,200mLへ増量

9/6 PT-INR値0.98

ワルファリンカリウム 3 mgへ増量

【薬剤師】

病棟薬剤師はPT-INR値とワルファリンカリウム 3 mgへ増量の処方を確認後、ラコール®配合経腸用液のビタミンK (以下、VK) によるワルファリンカリウム拮抗作用を疑った。

医師へラコール®配合経腸用液のVK含有量は、半消化態栄養剤のなかでもほかの製品に比べて10倍程度 (62.5 μg/100kcal) であり、1,200mL投与されているため、750 μg/日のVKが投与されることになる¹⁾。臨床ではVK250 μgを連日摂取した場合、2~3日後に治療域から逸脱した報告²⁾やVK250 μg/日以上は投与を避ける報



告³⁾もあることを情報提供した。

そのうえでVK含有が少ないエンシュア・リキッド[®]への変更を医師に処方提案し了承された。

9/7 PT-INR値0.90

ラコール[®]配合経腸用液を中止し、エンシュア・リキッド[®]1,500mLへ変更

9/8 PT-INR値1.07

【薬剤師】

病棟薬剤師はPT-INR値の増加を確認し、VKによるワルファリンカリウム拮抗作用が減弱したと考え、医師にワルファリンカリウムを初期導入量の2mgへ減量することを提案し了承された。

9/9 ワルファリンカリウム2mgへ減量

9/10 PT-INR値1.37

9/13 PT-INR値1.58

9/14 ワルファリンカリウム2mgで退院となる

《薬剤師のケア》

病棟薬剤師が医師の心房細動治療へのwarfarinization、PT-INR値の挙動を把握したうえで、薬学的な観点より経腸栄養剤による栄養管理を行い、ワルファリンカリウムと経腸栄養剤の相互作用による検査値異常の重篤化を回避し脳梗塞、出血等を未然に回避した事例です。

心房細動は血栓形成の観点よりリウマチ性弁膜症に伴う心房細動と非弁膜症性心房細動に分けられ、本事例は非弁膜症性心房細動であり、国内では日本循環器学会から公表された「心房細動治療（薬物）ガイドライン」⁴⁾で、日本人に適した治療域として、70歳以上およびリスクを有しない60歳以上の患者ではINR1.6~2.6を目標としています。非弁膜症性心房細動における血栓塞栓症の予防において、ワルファリンカリウムの有用性については一致した見解が得られていますが、血液凝固能のモニタリングが必要であり、また、薬物や食物との相互作用が多いことなど多くの課題があることも知られています。

医師はPT-INR値よりワルファリンカリウムの増量を行います。薬剤師は薬学的観点よりワルファリンカリウムの作用はVK代謝サイクルのVK依存性エポキシドレダクターゼとDT-

ジアフォラーゼの両酵素阻害を介しての抗凝固作用であり、ワルファリンカリウムの血中濃度の上昇が直接抗凝固作用に結びつかず、個人差が大きいことより、安易な増量ではなく、相互作用の可能性の高い薬物、食物等を除外したうえで、PT-INR値をモニタリングする必要があります。

しかし、本事例のように高齢であり、摂食状況より低栄養状態と診断されて栄養管理を受けている症例は少なくありません。栄養剤との相互作用も十分に検討が必要です。栄養管理の視点として、BEEよりTEEが1,000kcal不足しているため、ラコール[®]配合経腸用液にて9/3より600kcal、9/5より1,200kcalが栄養補給として投与計画が立てられました。ワルファリンカリウム(2mg/日)が投与されたにもかかわらずPT-INR値が減少して効果がみられない、また、ラコール[®]配合経腸用液にはVKが多く含有されていることより相互作用を疑い、他剤へ切り替えることが望ましいと担当薬剤師は考えました。

本事例の病棟薬剤師は心房細動治療のwarfarinization導入時のPT-INR値を注意深くモニタリングしていた点と、高齢者における低栄養状態に対する経腸栄養剤による栄養評価を行っていたことで、即時に相互作用を疑い、迅速にPT-INR減少に対応できている点が評価されます。Warfarinizationの一方向からみるのではなく、日本静脈経腸栄養学会（JSPEN）においても提唱されているNSTにおける薬剤師の役割として患者の病態を考慮し、エビデンスに基づいた経腸栄養療法の適正化の推進をする（表1）という別方向からもみることが重要であると再認識できた事例です。

なお、表2のようにVK高含有経腸栄養剤がVK低含有

表1 NSTにおける薬剤師の活動指針

〈文献5〉より引用

1. 静脈栄養、経腸栄養療法における処方支援	①処方設計支援 ②病態に応じた栄養剤の選択 ③無菌調製の実施および指導
2. 栄養療法における適正使用	①栄養療法に用いる器材の適正使用 ②カテーテル関連血流感染対策 ③経腸栄養剤の衛生管理とその指導 ④薬剤の経管投与に関するリスク回避 ⑤経腸栄養・健康食品と薬剤との相互作用の回避 ⑥誤投与および副作用の防止と対策
3. 薬剤管理指導業務と栄養管理の連携	①薬剤および静脈・経腸栄養に関する患者・家族への文書等を用いた情報提供 ②退院時および在宅での栄養管理法に関する患者・家族指導と支援

表2 ラコール[®]、ツインライン[®]の新剤形の要点

	ラコール [®] 配合経腸用液	ラコール [®] NF 配合経腸用液	ツインライン [®] 配合経腸用液	ツインライン [®] NF 配合経腸用液
薬価収載年月日	略	2011年5月20日	略	2011年5月20日
発売開始年月日	2011年8月末 販売中止	2011年7月25日 発売	2011年8月末 販売中止	2011年7月15日 発売
VK (μg) ※100kcalあたり	62.5	6.25	63	6.3

NF：New Formula



品として剤形切替が特例措置により2011年5月に薬価収載されました。切替時はコントロールされていたPT-INR値が増加し、出血等の重篤な副作用が発現する恐れがあります。患者の安全を確保するためにも薬剤師の副作用モニタリングが重要な役割となります。

◆事例2

薬剤師のアプローチ：

中心静脈栄養剤（以下、TPN）によるアレルギーを代替処方設計して重篤化を回避した事例

患者情報：80歳代女性

肝機能障害（－）、腎機能障害（－）、副作用歴（－）、アレルギー歴（－）

原疾患：上行結腸がん

合併症：認知症、脳梗塞

処方情報：

フルカリック[®]1号 2,000mL

6/11 術後栄養補給

フルカリック[®]2号 2,000mL

6/12～13 術後栄養補給

6/18～19 術後栄養補給

ビーフリード[®] 1,500mL

6/13～17 術後栄養補給

ユニカリック[®]N 2,000mL

6/20～ 術後栄養補給

ソルデム[®]3PG 200mL

6/20～ 術後栄養補給

TPN用微量元素

6/11～13, 18～ ビタミン補給

ネオラミン[®]3B

6/20～ ビタミン補給

補正用10% NaCl 20mL

6/20～ 術後電解質補正

dl-クロルフェニラミン注

6/13～15 アレルギー治療

強力ネオミノファーゲンシー[®] 20mL

6/13～15 アレルギー治療

コハク酸メチルプレドニゾロンNa 250mg

6/13～15 アレルギー治療

コハク酸メチルプレドニゾロンNa 125mg

6/16～17 アレルギー治療

臨床経過：

6/10に上行結腸がん切除術施行後、6/11よりTPNを開始となった。6/13に看護師より大腿部の発疹と患者の痒みの訴えの報告を受けた。

【病棟薬剤師】

看護師の報告より病室にて患者の痒みの訴えを確認し、主治医へTPN開始時によるアレルギー症状であることを協議し、TPNの中止が望ましいとの結論に達した。

6/13 TPNの中止、末梢輸液ビーフリード[®]切替、アレルギー症状に対してコハク酸メチルプレドニゾロンNa250mg、強力ネオミノファーゲンシー[®]、dl-クロルフェニラミン注の投与

6/17 発疹並びに掻痒感訴え消失

6/18 TPN再開

6/19 再び発疹並びに掻痒感出現

【病棟薬剤師】

末梢輸液とTPNの相違を評価し、発疹の原因が脂溶性ビタミンの添加による可能性が高いことを主治医へ提言した。主治医の賛同が得られたため、脂溶性ビタミンを抜いた処方設計を行い、主治医へ処方提案を行った。

6/20 TPN切替（ユニカリック[®]N 2,000mL、ソルデム[®]3PG 200mL、TPN用微量元素製剤、ネオラミン[®]3B1A、補正用10% NaCl 10mL）

6/22 掻痒感の消失を確認

6/24 発疹の消失を確認

《薬剤師のケア》

病棟薬剤師がTPN開始初期より患者の身体所見並びに自覚症状の訴えを軽視せず、アレルギー症状を注意深く観察しながら、薬学的な観点よりTPNの処方を再設計し、アレルギー症状の重篤化を回避し、患者の日常生活動作（ADL）並びに生活の質（QOL）低下を未然に回避した事例です。

TPNの導入による初期の副作用としては高血糖や肝臓へのグリコーゲンの肝内異常蓄積によるトランスアミナーゼの上昇などの一過性の肝機能障害が一般的にみられます。肝機能障害はTPNの開始時一過性に、トランスアミナーゼ、ビリルビンおよびアルカリホスファターゼの上昇を示します。遅延型または持続型の値の上昇は、過剰量のアミノ酸から生じるものであるとされています。

本事例は以上のような導入初期に発現する副作用の、間接的に起きる発疹等ではなく、TPNの配合ビタミン剤による直接的な発疹を疑い、TPNに必要なビタミンB1の水溶性ビタミン群以外の脂溶性ビタミンを除外して再設計（表3）しています。

生命維持に必要な栄養管理を行ったうえでアレルギーの可能性のある因子をできる限り排除し迅速にTPN処方の再設計を行った点が評価できます。

TPNに添加するビタミン剤によるアレルギー反応はその頻度は多いものではありませんが、ビタミンB6、B12、



表3 事例2におけるTPN処方再設計前後の組成

製品名	フルカリック®2号 2,000mL	ユニカリック®L 2,000mL ソルデム®3PG 200mL 10% NaCl 10mL
蛋白質量 (g)	60	59.96
脂質量 (g)	-	-
糖質量 (g)	350	350
水分量 (mL)	2,006	2,210
熱量	1,640	1,720 (1,640+80)
Na ⁺	100	105 (80+17+8)
K ⁺	60	61 (54+7)
Cl ⁻	98	135 (118+17)
Ca ²⁺	17	12
Mg ²⁺	20	12
総合ビタミン	ネオラミン®マルチV 1本分	ネオラミン®3B 1A添加
ビタミンA (IU)	3,300	
ビタミンD (IU)	10	
ビタミンB1 (mg)	3	50
ビタミンB2 (mg)	4	
ビタミンB6 (mg)	4	100
ナイアシン (mgNE)	40	
パントテン酸 (mg)	14	
葉酸 (mg)	0.4	
ビタミンB12 (μg)	10	1,000
ビタミンC (mg)	100	
ビタミンK (μg)	2,000	
ビタミンE (mg α-TE)	15	
ビオチン (μg)	15.2	

*微量元素製剤は双方にエレメンミック®注添加

A, C, K1, K2などについても複数例報告されています^{6,7)}。ビタミン剤にも発疹等のみならずアナフィラキシーショックなどの重篤な副作用があることを意識し、アレルギーの初期症状を見逃さないことが重要です。また、既往歴や家族歴で気管支喘息、じんましんなどのアレルギーがある場合は慎重に観察が必要です。

引用文献

- 1) 厚生労働省：“日本人の食事摂取基準（2010年度版）”，第一出版，東京，2009，pp. 135-138.
- 2) B. Karlson, B. Leijd *et al.* : On the influence of vitamin K-rich vegetables and wine on the effectiveness of warfarin treatment, *Acta Med Scand*, **220**, 347-350 (1986).
- 3) 斉木明子, 中村敏明ほか：ワルファリンカリウム服用患者におけるビタミンK含有製剤の投与指針, *医薬ジャーナル*, **39**, 186-193 (2004).
- 4) 外山淳治ほか：心房細動治療（薬物）ガイドライン, *Japan Circulation Journal*, **65**, 979 (2001).
- 5) A. S. P. E. N. Board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force : Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients, *J Parenter Enteral Nutri*, **26** (2002).
- 6) 平谷美智夫ほか：ビタミンB1誘導体によるアナフィラキシー性ショックの1例, *アレルギー臨床*, **12**, 1036-1039 (1992).
- 7) 田中 拓：薬剤性ショックが起こった際の対応とその予防, *クリニカルプラクティス*, **7** (2004).