

## 胃酸分泌抑制剤 (H<sub>2</sub>受容体拮抗剤とプロトンポンプ阻害剤) における薬学的ケア

医薬情報委員会フレアボイド報告評価小委員会

担当委員 北岡 晃 (社会福祉法人恩賜財団済生会横浜市南部病院)

今回のフレアボイド広場では、日常診療でよく使用されている胃酸分泌抑制剤 (H<sub>2</sub>受容体拮抗剤とプロトンポンプ阻害剤) を取り上げました。H<sub>2</sub>受容体拮抗剤とプロトンポンプ阻害剤 (以下、PPI) は消化性潰瘍治療剤の中心的存在として使用されていますが、NSAIDs潰瘍の予防や*H. pylori*除菌療法、逆流性食道炎などの治療に幅広く処方されています。また、フレアボイド報告のなかでも有害事象の重篤化を回避した事例が数多く報告されています。これまでもフレアボイド広場では、ファモチジンによる白血球減少症 (日病薬誌, 第38巻11号) などの事例を掲載してきました。両剤の注意点を薬物動態学的な面から分けてみると、H<sub>2</sub>受容体拮抗剤は腎機能障害時に、PPIは肝機能障害時に特に注意する必要があると考えられます。その理由は、H<sub>2</sub>受容体拮抗剤の多くはほぼ未変化体として腎臓から排泄される腎排泄型の薬剤であり、PPIは主に肝臓での代謝による肝代謝型の薬剤であるからです。しかし、例外としてH<sub>2</sub>受容体拮抗剤のラフチジンは主として肝臓で代謝されると考えられています<sup>1)</sup>。また、シメチジンは腎排泄型ですが、CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4などの薬物代謝酵素に対して阻害活性を示すことから<sup>2)</sup>薬物間相互作用にも注意が必要です。

両剤は主として胃酸分泌抑制効果を期待していますので、副作用が生じた場合であっても代替療法が必要な場合が多く、重篤化回避のためにはH<sub>2</sub>受容体拮抗剤からPPIへ、あるいはPPIからH<sub>2</sub>受容体拮抗剤へ変更になるケースも多く見受けられます。今回の事例を通して両薬剤の特徴を理解し、日々の薬学的ケアのなかで役立てていただければ幸いです。

### ◆事例1

薬剤師のアプローチ:

定期処方配薬時の患者の訴えから舌炎・味覚異常を発見し、ランソプラゾールによる副作用を疑い、早期に対処した事例。

回避した不利益:

ランソプラゾールによる舌炎・味覚異常

患者情報: 47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: 肝細胞がん

合併症: なし

処方情報:

|                    |          |        |
|--------------------|----------|--------|
| ランソプラゾール錠15mg分1    | 入院前~2/25 |        |
|                    |          | 胃酸分泌抑制 |
| レバミピド錠300mg分3      | 入院前~     | 胃粘膜保護  |
| ジクロフェナクナトリウム坐剤50mg |          |        |

臨床経過: 肝細胞がんのため入院中

2/22 AST/ALT: 88/86 (IU/L)。

**【病棟薬剤師】** 定期処方を配薬。面談の際に患者より舌のざらつき感、味覚異常の訴えを聴取する。

2/25 **【病棟薬剤師】** ランソプラゾールの副作用として舌炎と味覚異常が生じ、また、肝機能値上昇から

ランソプラゾールの血中濃度が増大している可能性も考えられることから、医師に腎排泄型のファモチジン20mg分2を提案。ランソプラゾールからファモチジンへ変更となる。

2/28 **【病棟薬剤師】** 薬剤師が訪問したところ、舌のざらつき感と味覚異常の症状は消失したとの申し出があった。

### 《薬剤師のケア》

病棟薬剤師は定期処方配薬時に患者の訴えから舌炎・味覚異常の副作用を疑い、ランソプラゾールを被疑薬と考えました。肝細胞がんを背景としてAST/ALT上昇も認めていることから、肝代謝型のランソプラゾールの血中濃度上昇も原因となる可能性を推察しています。舌炎・味覚異常は、利尿剤、降圧剤、抗うつ剤など数多くの薬剤において報告されています<sup>3)</sup>、最近ではPPIによる味覚異常が多いことも報告されています<sup>4)</sup>。多くの薬剤により舌炎・味覚異常が生じることを考えると、被疑薬を特定することは困難ですが、薬剤師が薬学的な介入により原因薬物の推定に協力することは重要です。本事例においてはランソプラゾールの代替薬として腎排泄型のファモチジンを提案し、胃酸分泌抑制効果が途切れないように配慮している点も評価できます。胃酸分泌抑制薬の代謝経路を考慮し、適切に臨床に応用した事例といえます。

## ◆事例2

薬剤師のアプローチ：

診療録に記載されたQT延長・徐脈というキーワードからファモチジンによる副作用を疑い、重篤化を回避した事例。

回避した不利益：ファモチジンによるQT延長・徐脈

患者情報：60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：劇症肝炎，急性腎不全，胃がん術後（5分の4切除）

合併症：MRSA感染症

処方情報：

|                        |          |               |
|------------------------|----------|---------------|
| 50%ブドウ糖500mL           | 10/14～   | 中心静脈栄養        |
| +メナテトレノン注20mg          |          | ビタミンKの補給      |
| +メトクロプラミド注20mg         |          | 消化管機能改善       |
| +KCL注20mEq             |          | 血清カリウムの補正     |
| +アミノフィリン注250mg         |          | 呼吸状態の改善       |
| +高カロリー輸液用総合<br>ビタミン剤1V |          | 総合ビタミン<br>の補給 |
| +ファモチジン注20mg           | 10/14～24 | 出血性胃潰瘍        |
| ピペラシリンナトリウム注4g         |          | 感染症           |
| バンコマイシン塩酸塩注1g          |          | MRSA感染症       |

臨床経過：

- 10/8 劇症肝炎，急性腎不全のため入院となる。入院時の心拍数77（拍/min）。
- 10/14 高カロリー輸液開始（ファモチジン開始）。心拍数10/15：69，10/18：61，10/20：63，10/22：46，10/23：40台（一時30台）。
- 10/23 診療録に「10/22夜から徐脈，心拍数40～50，QT延長の印象あり，電解質異常なし」のコメントあり。
- 10/24 人工透析開始。BUN79mg/dL，血清クレアチニン7.19mg/dL。
- 【病棟薬剤師】** ファモチジンは腎排泄型の薬剤であり，患者のクレアチンクリアランスはCockcroft-Gault計算式より7.33mL/minと求められたため，1日10mgへ減量または隔日投与が推奨と考えた。しかし，ファモチジンには重大な副作用としてQT延長や徐脈が報告されているため，数日間の中止を提案した。
- 10/25 心拍数40～50。ファモチジン，バンコマイシン塩酸塩中止。
- 10/26 心拍数54。
- 10/27 担当医より「心拍数60台，QT延長の改善みられる」との報告あり。

## 《薬剤師のケア》

ファモチジンは腎排泄型の薬剤で，添付文書にはクレアチンクリアランスにより用量が設定されています。病棟薬剤師はQT延長・徐脈の原因がファモチジンによるものと疑い，Cockcroft-Gault計算式よりクレアチンクリアランスを推定しています。その結果，添付文書上の記載から1日10mgもしくは隔日投与が推奨投与量であり過量投与となっていた可能性があること，重大な副作用としてQT延長や徐脈の報告があることから投与中止を提案し，重篤化を回避することができました。薬剤管理指導時に見逃してしまいそうな診療録上の記載から情報を的確に収集し，QT延長・徐脈というキーワードからファモチジンの副作用を疑ったことで早期に対処できた事例です。

## ◆事例3

薬剤師のアプローチ：

見当識障害はがんの病状進行によるものではなくファモチジンによる副作用を疑い，早期に対応した事例。

回避した不利益：ファモチジンによる見当識障害

患者情報：50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：膀胱腫瘍

合併症：なし

処方情報：

|                |          |           |
|----------------|----------|-----------|
| ファモチジン口腔内崩壊錠   | 入院前～6/21 |           |
| 40mg分2         |          | 胃粘膜障害防止   |
| ロキソプロフェンナトリウム錠 | 入院前～6/21 |           |
| 180mg分3        |          | 痛みのコントロール |
| レバミピド錠300mg分3  | 入院前～     | 胃粘膜保護     |
| センノシド錠24mg頓服   | 入院前～     | 便秘        |

臨床経過：

- 膀胱腫瘍にて膀胱全摘，回腸導管を施行しており，肺転移，腎転移を認める患者。化学療法を何度か行ったものの病状進行し，脱水，食欲不振にて入院となった。
- 6/18 看護師より見当識障害あるとの報告あり。医師は脳転移を疑いMRIを施行。脳転移は認められず。BUN63.3mg/dL，血清クレアチニン3.00mg/dL。
- 【病棟薬剤師】** 初回面談にて訪室したところ，以前入院時の面談の際とは異なり会話につじつまの合わない発言がみられた。
- 6/21 BUN49.4mg/dL，血清クレアチニン2.43mg/dL，補正カルシウム12.3mg/dL。
- 【病棟薬剤師】** 見当識障害の原因が腎機能低下によるファモチジンの副作用または高カルシウム

血症によるものではないかと疑い、主治医と相談。肝代謝が主であると考えられるラフチジンへの変更を提案し、ラフチジンに変更となった。また、腎機能低下時にロキソプロフェンが使用されていること、ロキソプロフェンを服用しても右胸部痛を訴えていることを医師に伝え、オピオイドの導入の提案を行った。その結果、フェンタニルパッチ2.5mgが開始となる。

6/24 【病棟薬剤師】 訪室時、見当識障害は観察されなくなった。

#### 《薬剤師のケア》

見当識障害に対して医師は脳転移を疑い、MRIを施行するも脳転移は認められませんでした。一方、病棟薬剤師は初回訪室時に、前回入院時と比べ見当識障害を認めると同時に右胸部痛の訴えを確認しています。そこで病棟薬剤師は、見当識障害の原因として腎機能低下によるファモチジンの血中濃度上昇を疑い、肝代謝が主と考えられているラフチジンへ処方変更を提案しています。その結果、処方変更3日後には見当識障害の症状は消失しました。この事例では、医師は医学的に脳転移による症状を疑って精査を行いましたが、薬剤師は腎機能検査値を評価して薬学的ケアを行っています。本事例は、がんによる複雑な病態のなかから早期にファモチジンによる副作用を推定し、見当識障害を改善できた点が評価できます。また、痛みのコントロールはロキソプロフェンでは不十分で、腎機能障害を助長させることからオピオイド導入を提案しています。このように、患者の病態を総合的な視点で薬物療法にかかわった点が評価できる事例といえます。

#### ◆事例4

薬剤師のアプローチ：

検査値のモニタリングから肝機能障害によるオメプラゾールの代謝遅延と汎血球減少症の可能性を疑い、早期に対処した事例。

回避した不利益：オメプラゾールによる汎血球減少症

患者情報：40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：慢性B型肝炎

合併症：甲状腺機能低下症，神経性食欲不振症

処方情報：

|              |          |        |
|--------------|----------|--------|
| オメプラゾール錠1錠分1 | 入院前～1/21 |        |
| (規格不明)       |          | 十二指腸潰瘍 |
| スルピリド錠50mg分1 | 1/16～    | 食欲不振   |

|             |       |      |
|-------------|-------|------|
| パロキセチン錠1錠分1 | 1/23～ | うつ状態 |
| (規格不明)      |       |      |

|                 |           |  |
|-----------------|-----------|--|
| セフカペンピボキシル錠3錠分3 | 1/17～1/19 |  |
|-----------------|-----------|--|

|        |  |     |
|--------|--|-----|
| (規格不明) |  | 感染症 |
|--------|--|-----|

|                 |       |        |
|-----------------|-------|--------|
| ニザチジンカプセル2Cap分2 | 1/22～ | 十二指腸潰瘍 |
|-----------------|-------|--------|

|        |  |  |
|--------|--|--|
| (規格不明) |  |  |
|--------|--|--|

臨床経過：

1/15 体重減少（入院時体重27kg）と歩行困難を訴えて入院となる。

1/16 白血球2,000（個/ $\mu$ L），血小板39,000（個/ $\mu$ L），赤血球352,000（個/ $\mu$ L），AST/ALT：491/245（IU/L）。

1/19 白血球1,200，血小板14,000，赤血球331,000，AST/ALT：202/140。

1/21 患者よりしびれの訴えあり。

【病棟薬剤師】 薬歴と肝機能値上昇，血球数の低下，患者のしびれの訴えからオメプラゾールによる副作用の可能性を疑い，医師と協議。オメプラゾール中止，ニザチジンへ変更となる。

1/26 白血球2,100，血小板113,000，赤血球227,000，しびれは持続。

1/30 白血球2,300，血小板213,000，赤血球258,000。

#### 《薬剤師のケア》

B型肝炎にて外来フォローされていましたが，体重減少，歩行困難により入院となった症例です。入院時の検査値では肝機能値上昇と汎血球減少，しびれの症状が認められました。

病棟薬剤師は，薬歴より肝代謝型のオメプラゾールの血中濃度上昇を疑い，汎血球減少症としびれがオメプラゾールによる副作用の可能性を疑い医師と協議しています。その結果，医師はオメプラゾールを中止し，腎排泄型のニザチジンを選択しました。特に，オメプラゾールによる血小板減少症は医薬品・医療機器等安全性情報No. 215においても注意喚起されていることから，重篤な経過をたどることが予想されます。しびれの副作用は改善されていませんが，病棟薬剤師が被疑薬を特定し早期に対応した結果，重篤化の回避につながったと考えられます。

#### 参考文献

- 1) 吉田隆久：消化性潰瘍治療薬の種類と使い分け，レジデントノート，**9** (6)，825-836 (2007)。
- 2) C. Martinez *et al.* : Comparative *in vitro* and *in vivo* inhibition of cytochrome P450 CYP1A2, CYP2D6, and CYP3A by H<sub>2</sub>-receptor antagonists, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **65** (4), 369-376 (1999)。
- 3) 齋藤武久：特集薬剤性味覚障害，調剤と情報，**14** (11)，1265-1273 (2008)。
- 4) 平成16年度日本薬剤師会DEM事業報告。