

## 優良事例

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 菅谷 量俊 (日本医科大学多摩永山病院)

病院・診療所に勤務する薬剤師が臨床薬剤業務を行う場合、その中心となるストラテジーと、スキルとしてファーマシューティカルケアがあります。フレアボイドは薬物療法における患者リスク回避の1つであり、ファーマシューティカルケアの安全面に関する成果報告と位置づけることができます。フレアボイドの端緒として、患者面談時に得られた患者情報に加えて、臨床検査値、薬物血中濃度などの臨床情報を副作用、相互作用の視点で評価することが挙げられます。

臨床検査値の異常は、病状の変化や生理機能の変化、手術・検査等による変化が原因のものもありますが、薬物療法が原因となる場合もあります。

今回のフレアボイド広場では、平成20年度に多くの施設より寄せられたフレアボイド報告より、臨床検査値の異常値に薬剤師が気づいたことで副作用の重症化を防ぐことができた3事例についてご紹介します。

### ◆事例1

薬剤師のアプローチ：

患者検査値の異常値より副作用を疑い、検査値を改善した。

回避した不利益：

偽アルドステロン症 (低カリウム血症)

患者情報：70歳代、女性

アレルギー歴 (-)、肝機能障害 (-)、腎機能障害 (-)、

副作用歴 (-)

現疾患：高血圧緊急症

既往症：C型慢性肝炎、高血圧症

処方情報：

グリチルリチン酸モノアンモニウム・グリシン・

DL-メチオニン配合錠

3錠/日 (入院前より服用。~5/22)

グルコン酸カリウム 4 mEq/日 (入院前より)

オクトチアミン・リボフラビン・ピリドキシリン塩酸塩・

シアノコバラミン配合錠

1錠/日 (入院前より)

バルサルタン 80mg/日 (入院前~6/25外来受診時中止)

リシノプリル 10mg/日 (入院前~6/25外来受診時中止)

フロセミド 20mg/日 (入院前より)

アムロジピン 10mg/日 (5/15入院後~退院後継続)

カルベジロール 5 mg/日 (5/15入院後~退院後継続)

塩酸ヒドラルラジン 50mg/日 (5/17入院後~

7/1外来受診時25mgへ減量)

臨床経過：

C型慢性肝炎にて通院治療中。収縮期血圧：140~160 mmHgにて推移。

5/15 収縮期血圧200mmHg台へ上昇、頭痛、気分不快

があり、精査・加療のため入院となる。

外来時服用薬、降圧剤としてバルサルタン、リシノプリル、下肢浮腫症状にフロセミド等を内服継続。患者症状および収縮期血圧の上昇より、脳出血、クモ膜下出血など脳血管などに急性の障害が生じている可能性を考慮し、ニトログリセリン注射液開始。BUN 18.1mg/dL、血清Cr 0.54mg/dL、血清K 2.1mEq/L。

5/22 ニトログリセリン注射液継続中、血圧160mmHg台。BUN 13.5mg/dL、血清Cr 0.52 mg/dL、血清K 2.4 mEq/L、血漿アルドステロン10pg/mL以下、レニン活性0.2ng/mL/hr。

**【病棟薬剤師】** 薬剤管理指導業務で面談の準備中、患者の臨床検査値を確認。血清K値、血漿アルドステロン値、レニン活性に異常が認められ、服薬歴との照合・評価によりグリチルリチン酸モノアンモニウム・グリシン・DL-メチオニン配合錠による偽アルドステロン症を疑い、受け持ち医へ投与中止を提案。

**【担当医】** グリチルリチン酸モノアンモニウム・グリシン・DL-メチオニン配合錠の投与を中止。

5/30 ニトログリセリン注射液中止後、血圧：140~160 mmHg。退院となる。

6/3 外来受診。BUN 13.1mg/dL、血清Cr 0.50mg/dL、血清K 2.4mEq/L。

6/25 外来受診。BUN 19.0mg/dL、血清Cr 0.62mg/dL、血清K 4.6 mEq/L。血圧：110mmHg台のため、バルサルタンおよびリシノプリル中止。

7/1 外来受診。血圧110mmHg台。塩酸ヒドラルラジン：

25mg/日へ減量。

### 《薬剤師のケア》

薬剤師が薬歴および臨床症状・臨床検査値を総合的に判断して、その原因を薬剤性による副作用によるものと疑い、医師に薬剤中止を提案した事例です。初回面談が遅れたため、カリウム値が低い状態で1週間経過したことは今後の検討課題と言えます。レニン活性やアルドステロンなどルーチンには検査しない項目には注視されていても、血清K値の異常値が軽視される傾向があるのかもしれない。

偽アルドステロン症は、甘草を含む漢方薬やグリチルリチンを含むかぜ薬、胃腸薬、肝臓疾患用薬（市販薬を含む）によって引き起こされる場合があります。現在ではグリチルリチン投与量が150mg/日以下の比較的少量の投与例においても多数報告されています。本副作用の好発時期は、服用早期によるものから数年以上の長期によるものまであり、使用期間との一定の傾向はないと報告されており、また統計的には男女比で男：女＝1：2で女性に多く、年齢では報告例の80%が50～80歳代とされています<sup>1)</sup>。

偽アルドステロン症の初期症状としては、四肢の脱力・筋肉痛・痙攣（こむら返り）、頭重感、全身倦怠感、浮腫、口渇、動悸、悪心・嘔吐などの自覚的症狀があり、他覚的症狀としては血圧上昇、浮腫、体重増加、起立性低血圧、不整脈、心電図異常などがあります<sup>1)</sup>。

副作用の判別基準としては、初期症状に加え、低レニン活性・低アルドステロン血症、低カリウム血症などにより診断されます<sup>1)</sup>。

偽アルドステロン症は、血液検査による血清カリウム値のチェックによる早期発見例も少なくないため、使用期間中の定期的な血清カリウム値のチェックが重要になります。

### ◆事例2

薬剤師のアプローチ：

患者検査値の異常値に薬剤師が早期に気がつき、副作用の重篤化を回避した。

回避した不利益：汎血球減少症（骨髄抑制）

患者情報：60歳代、女性

アレルギー歴（－）、肝機能障害（＋）、腎機能障害（－）、

副作用歴（－）

現疾患：脳動脈瘤破裂

合併症：MRSA感染症

既往症：高血圧症（詳細不明）

処方情報：

リネゾリド注600mg	1,200mg/日	3/30～4/9
電解質維持液	1,000mL/日	3/30～4/11
グリチルリチン酸モノアンモニウム・グリシン・L-システイン塩酸塩水和物注射液	80mL/日	3/30～4/2
ニフェジピン（経口）	20mg/日	1/17～
ジメチコン	240mg/日	2/7～
ファモチジン（経口）	40mg/日	2/24～
フロセミド（経口）	20mg/日	4/1～

臨床経過：

3/29 発熱症状が続くため、シプロフロキサシンにて治療中。VPシャント<sup>\*</sup>チューブ挿入部周辺に発赤あり。

3/30 医師がVPシャントチューブ抜去術施行。VPシャントチューブ培養により、MRSA検出。薬剤感受性試験ではリネゾリド感性。シプロフロキサシン投与中止し、リネゾリド投与開始。

〔臨床検査値〕 体温38.7℃、WBC 12.2×10<sup>3</sup>/μL、RBC 290×10<sup>4</sup>/μL、PLT 36.8×10<sup>4</sup>/μL、AST 45IU/L、ALT 49IU/L、BUN 5.0mg/dL、血清Cr 0.2mg/dL、CRP 16.02mg/dL

4/3 解熱傾向。

〔臨床検査値〕 体温36.9℃、WBC 5.5×10<sup>3</sup>/μL、RBC 273×10<sup>4</sup>/μL、PLT 35.1×10<sup>4</sup>/μL、AST 42IU/L、ALT 30IU/L、BUN 5.0mg/dL、血清Cr 0.2mg/dL、CRP 1.00mg/dL

4/7 〔臨床検査値〕 体温37.2℃、WBC 2.4×10<sup>3</sup>/μL、RBC 269×10<sup>4</sup>/μL、PLT 23.0×10<sup>4</sup>/μL、AST 38IU/L、ALT 33IU/L、BUN 3.0mg/dL、血清Cr 0.3mg/dL、CRP 1.30mg/dL

【病棟薬剤師】 白血球数、赤血球数および血小板数が減少していることを確認し、薬剤による副作用の可能性を検討。医師へリネゾリドによる副作用の可能性を指摘し、投与中止を提案。

4/10 【担当医】 体温36.9℃。CRP 1.30mg/dLと感染症の

\*：VPシャント：脳室腹腔短絡術（のうしつふくくうたんらくじゅつ）、ventriculo-peritoneal shunt（英）略し、VPシャントと呼んでいる。

通例、脳脊髄液の過剰による「水頭症」の治療として、本事例では脳動脈瘤破裂があるので、この脳圧の治療のため、脳脊髄液が貯留している脳室と腹腔（ダグラス窩、横隔膜下など）を医療用チューブでつなぎ、過剰な脳脊髄液が腹腔内へ流入し、腹膜から吸収され体中の循環に戻ります。

改善がみられるため、リネゾリド投与を中止。

4/18 [臨床検査値] 体温36.6℃, WBC  $4.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ , RBC  $286 \times 10^4/\mu\text{L}$ , PLT  $21.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ , AST 56IU/L, ALT 45IU/L, BUN 6.0mg/dL, 血清Cr 0.2mg/dL, CRP 0.21mg/dL

4/23 [臨床検査値] 体温36.4℃, WBC  $4.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ , RBC  $301 \times 10^4/\mu\text{L}$ , PLT  $30.3 \times 10^4/\mu\text{L}$ , AST 34IU/L, ALT 33IU/L, BUN 8.0mg/dL, 血清Cr 0.3mg/dL, CRP 0.02mg/dL

血算データが改善傾向であること、感染症の再燃がないことを確認。

### 《薬剤師のケア》

薬剤師が長期入院患者に併発した重症感染症を治療中の患者について、臨床検査値の経時的チェックにより骨髄抑制の副作用を早期に発見し、医師へ被疑薬の投与中止を提案した事例です。

リネゾリドは、2006年4月にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の適応が追加された薬剤です。有害事象としては、従来の抗MRSA薬と比較しても、特に血小板減少症を含めた骨髄抑制に注意が必要であるとされており、投与開始後2週間前後に好発することも特徴的です<sup>2,3)</sup>。

感染症治療に対するケアと有害事象の早期発見が重篤化回避につながるため、経時的に臨床検査値および臨床症状を把握し、医師との連携を密にすることが肝要と考えます。

### ◆事例3

薬剤師のアプローチ：

患者の検査値より薬物相互作用による有害事象を早期発見し、医師へ処方提案、副作用を回避した。

回避した不利益：

薬物相互作用による抗凝固作用減弱

患者情報：70歳代、女性

アレルギー歴 (-), 肝機能障害 (-), 腎機能障害 (-),

副作用歴 (-)

現疾患：症候性てんかん

合併症：脳梗塞

処方情報：

ワルファリンカリウム錠1mg	2mg/日(使用期間不明)
ワルファリンカリウム錠0.5mg	0.5mg/日(同上)
ジゴキシン錠0.125mg	0.125mg/日(同上)
フロセミド錠40mg	40mg/日(同上)
アロプリノール錠100mg	100mg/日(同上)
ファモチジン錠20mg	40mg/日(同上)
カルバマゼピン錠200mg	400mg/日(8/14~)

臨床経過：

8/14 ワルファリンカリウム2.5mg服用中。PT-INR 2.08。

【担当医】 原疾患に対しカルバマゼピン錠400mgを追加投与開始。

8/22 PT-INR 1.14。カルバマゼピン血中濃度6.6μg/mL。

【担当医】 ワルファリンカリウム0.5mg増量し、3mg/日とする。

8/25 PT-INR 1.17。

【薬剤師】 検査値より薬物相互作用による効果減弱を説明し、ワルファリンカリウム2mgの増量を提案。

【担当医】 ワルファリンカリウム2mgを増量し、5mg/日とする。

9/1 PT-INR 1.53。

9/4 PT-INR 1.68。

9/8 PT-INR 1.83。

### 《薬剤師のケア》

薬剤師がワルファリンカリウムとカルバマゼピンの相互作用による抗凝固作用減弱について説明し、コントロール不良症例に対し適切な投与量について情報提供した結果、早期に良好なコントロールが可能となった事例です。

カルバマゼピンがワルファリンカリウムの代謝酵素である主にCYP2C9を誘導することにより、ワルファリンカリウムの血中濃度が低下し抗凝固作用が減弱するため、併用する場合にはワルファリンカリウムの投与量の増量(2倍量程度)が必要となることがあります<sup>4~6)</sup>。一般に、カルバマゼピンのようなCYPの誘導剤は投与開始後1~2週間で誘導作用が最大に達するので、特にこの期間の薬効の変動等に注意が必要となります。

薬物間相互作用によるPharmacokinetics (PK)/Pharmacodynamics (PD) の変化をよく理解し、副作用回避のために科学的根拠に基づいた用量設定や代替薬の選択について薬剤師が医師へ処方提案していくことが重要です。

### 引用文献

- 1) 重篤副作用疾患別対応マニュアル1：日本医薬情報センター、東京、2007、pp. 123-135.
- 2) ザイボックス注射液600mg・ザイボックス錠600mgインタビューフォーム.
- 3) 重篤副作用疾患別対応マニュアル1：日本医薬情報センター、東京、2007、pp. 277-292.
- 4) P.S. Wells, A.M. Holbrook, N.R. Crowther, *et al.* : Interactions of warfarin with drugs and food, *Ann. Intern. Med.*, **121**, 676-683 (1994).
- 5) C.E. Denbow, H.S. Fraser : Clinically significant hemorrhage due to warfarin-carbamazepine interaction, *South. Med. J.*, **83**, 981 (1990).
- 6) J.R.Y. Ross, L. Beeley : Interaction between carbamazepine and warfarin, *BMJ*, **280** (6229), 1415-1416 (1980).