

入院時持参薬確認，初回面談を契機とした プレアボイド報告について

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 高野 温志（さいたま赤十字病院薬剤部）

前回の平成28年度プレアボイド事業報告の通り，累計報告総数は31万件を超えました。平成28年度の報告件数が過去最多となった要因として，会員数の増加やプレアボイド報告に対するご理解・認識の向上に加え，「病棟薬剤業務実施加算」を算定する施設の増加も関連していると考えます。

「薬剤師の病棟業務の進め方（Ver.1.2）」では，病棟薬剤業務の1つとして，「持参薬の確認とその評価に基づく処方設計と提案」があり¹⁾，副作用の重篤化回避報告（様式1）のうち約20%が，入院時持参薬確認，初回面談といった日常的な病棟業務の一環が副作用発見の契機となっています。また，平成30年の診療報酬改定では，「入院時支援加算」が新設され，その留意事項には，「持参薬の確認」があり，今後より多くの施設で薬剤師による入院患者への早期介入が見込まれます。

そこで今回は，入院時持参薬確認，初回面談を契機としたプレアボイド報告についてご紹介します。

◆事例1

薬剤師のアプローチ：

入院時の持参薬確認と症状よりテオフィリン中毒を疑い，重篤化の回避並びに薬物血中濃度モニタリング（therapeutic drug monitoring：以下，TDM）による治療支援に介入した1例

【患者情報】

80歳代，男性，肝機能障害（+），腎機能障害（-），アレルギー歴（-），副作用歴（-）

【介入の契機】

振戦・呂律不良を認め，入院となった患者の持参薬を病棟薬剤師が確認したところ，テオフィリン錠 400 mg，分2 朝夕食後の服用を確認し，テオフィリン中毒を疑った。

【介入・提案内容】

主治医にテオフィリン血中濃度の測定を依頼し，テオフィリン内服後，約10時間後の血中濃度が21.8 μg/mLと高値であり，過量投与が疑われたため，主治医と協議のうえ，1回分の内服をスキップ，併せてテオフィリン錠 400 mg，分2，朝夕食後から，200 mg，分1，朝食後への減量を提案し，採択された。

【介入の根拠】

テオフィリンの有効血中濃度は，10~20 μg/mLであり，患者症状と併せて，テオフィリン中毒を疑った。

【転帰・結果】

上記テオフィリン減量翌日には振戦も消失した。入院5日目に再度測定したテオフィリンのトラフ値は，5.4

μg/mLと正常値となった。用量変更後も喘息の発作は認めていない。

【薬剤師関与による具体的な効果（アウトカム）】

患者症状と入院時の持参薬確認という薬剤師の早期介入により，テオフィリン中毒の早期発見，TDMによる適正用量への変更かつモニタリングを介し，テオフィリン中毒の重篤化を回避できたと考える。

【コメント】

テオフィリン製剤は，血中濃度の治療域と中毒域が近接しており，副作用の消化器症状（嘔気）は治療域でも生じ，中毒域では頭痛，不眠，頻脈，痙攣，不整脈等の重篤な症状を呈するため，その管理には注意が必要です²⁾。

本事例のように高齢者や肝機能障害のある患者では，テオフィリンのクリアランスが低下し中毒を生じやすいため，血中濃度のモニタリングが推奨されています^{3,4)}。一方，喫煙ではCYP1A2の誘導によりクリアランスの上昇が知られており，治療上の禁煙によりその誘導が解除された結果，クリアランスが低下し，血中濃度の上昇および副作用が現れたとされる報告やそのクリアランス変動が定常状態に達するまでに，1週間程度を要するとの報告もあり，禁煙時には注意が必要です^{5,6)}。

本事例は，入院時の病棟における持参薬確認および初回面談よりテオフィリン中毒を疑い，一時中止・再開時の減量提案による重篤化回避に留まらず，TDMによる治療支援に介入した事例です。

◆事例2

薬剤師のアプローチ：

セントラル業務における持参薬鑑別と検査値よりメトトレキサートを含む抗リウマチ薬による骨髄抑制の早期発見および続発した好中球低下を伴う発熱の治療支援に寄与した1例

【患者情報】

80歳代、女性、肝機能障害（-）、腎機能障害（-）、アレルギー歴（-）、副作用歴（-）

【臨床経過】

2016/2頃 前医にてメトトレキサート、トファシチニブ、イグラチモドの3剤併用開始

2016/4/25 白血球数（white blood cell：以下、WBC）7,740 / μ L、ヘモグロビン（hemoglobin：以下、Hb）9.9 g/dL、好中球 6,192 / μ L

2016/6/1 血糖コントロール目的で入院

【介入の契機】

2016/6/2 セントラル業務における持参薬鑑別にて、上記3剤併用と汎血球減少を確認した。

2016/6/2 WBC 2,330 / μ L、Hb 8.1 g/dL、好中球 1,584 / μ L

【介入・提案内容】

主治医へ持参薬の内容、骨髄抑制のリスクについて情報提供し、上記3剤の中止並びにロイコボリンレスキューを提案した。

【介入の根拠】

高齢者への抗リウマチ薬の併用療法は、添付文書等でも注意喚起が行われており、定期的な血液検査の実施は必須であるが、投与開始から入院までに約1ヵ月があり、おそらくその期間中に骨髄抑制が発現していたと推察した。

【転帰・結果】

2016/6/4 WBC 2,060 / μ L、Hb 8.1 g/dL、好中球 1,194 / μ L、BT 38℃
メトトレキサート、トファシチニブ、イグラチモド中止。

呼吸状態の悪化を認め、好中球低下傾向の発熱のため発熱性好中球減少症に準じてタゾバクタム/ピペラシリン（tazobactam/piperacillin：以下、TAZ/PIPC）を開始。

2016/6/6 WBC 1,410 / μ L、Hb 6.8 g/dL、好中球 1,015 / μ L、BT 39℃
ロイコボリンレスキューと輸血に加えてフィルグラスチム投与。

炎症所見も増悪傾向のため、TAZ/PIPCのみでは感染コントロール不十分と判断し、主治医にバンコマイシン（vancomycin：以下、VCM）追加を提案し開始される。また、処方されていたラベプラゾールとスルファメトキサゾール・トリメトプリムとメトトレキサートとの相互作用についても主治医へ情報提供し中止となる。

2016/6/7 WBC 1,830 / μ L、Hb 8.1 g/dL、好中球 1,317 / μ L

2016/6/9 WBC 2,580 / μ L、Hb 9.3 g/dL、好中球 1,548 / μ L

腹部CTより気腫性膀胱炎を疑われ、尿培養からも*Escherichia coli*（以下、*E. coli*）（ESBL産生株）が検出されたため、起炎菌と判断しVCM中止。

2016/6/10 WBC 5,670 / μ L、Hb 10.5 g/dL、好中球 1,728 / μ L、解熱傾向を認めた。

2016/6/16 炎症所見の改善を認めたため、TAZ/PIPCよりCMZへde-escalation

2016/6/20 尿培養陰性化を確認し、CMZ中止となる（後日の追加結果 6/2 メトトレキサート血中濃度：0.14 μ g/mL）

【薬剤師関与による具体的な効果（アウトカム）】

セントラル業務における入院時持参薬鑑別という比較的早期に、薬剤師が上記の多剤併用に気づき、ロイコボリンレスキュー等の提案や相互作用の情報提供など迅速な対応ができた。好中球低下傾向の発熱を認めるも、抗菌薬の処方提案も含め薬剤師から積極的に情報提供かつ早期に介入したことが、重症化回避に寄与したと考える。

【コメント】

メトトレキサートは、0.1 μ mol/L（=0.0454 μ g/mL）以上が中毒域であり、関節リウマチ治療におけるメトトレキサート診療ガイドラインでは、症状を伴う好中球減少症のような重篤な副作用発現時には、ただちにメトトレキサートを中止し、ロイコボリンレスキューが推奨されています⁷⁾。

また、メトトレキサートの血中濃度が入院時点で中毒域に達していたことから（後日の追加結果）、メトトレキサートの関与が高いと考えられますが、その他の抗リウマチ薬を含む多剤併用が骨髄抑制のリスクをさらに高めたことも否定できません。

本事例のように高齢者に対するメトトレキサートをはじめとする抗リウマチ薬の投与は、各薬剤の添付文書並

びに適正使用ガイド、ガイドラインや文献にも記載されている通り、好中球減少など副作用発現を増加させるため注意が必要です^{8,9)}。

加えて、続発した尿路感染症に対する治療支援において、*E. coli* (ESBL産生株) に対するCMZへde-escalationは、セファマイシン系であるCMZが*in vitro*においてESBLでは分解されないことや感受性を有すること、実臨床においても尿路感染症をはじめとする治療に対する効果が報告されています^{10,11)}。

本事例は、病棟ではなくセントラル業務での持参薬確認を契機に、メトトレキサートの副作用重篤化回避に留まらず、続発した尿路感染症に対しても抗菌薬の抗菌薬適正使用支援 (antimicrobial stewardship) という点についても注目すべき事例です。

おわりに

プレアボイドの契機には、がん領域や感染症領域など専門性の高い事例だけではなく、病棟薬剤業務の一環である持参薬確認や入院時初回面談といった日常業務が少なくありません。

今回ご紹介した2つの事例は、病棟・セントラルと場所は異なりますが、どちらも持参薬を契機とした報告です。

日常業務の中にも薬剤師はその専門性を発揮し、リスクマネジメントに参画していることを再認識いただける内容です。今後も積極的なプレアボイド報告をよろしくお願い致します。

引用文献

- 1) 日本病院薬剤師会：「薬剤師の病棟業務の進め方 (Ver. 1.2)」について。
<http://www.jshp.or.jp/cont/16/0609-2.html>, 2018年2月

- 7) 参照
- 2) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第4版作成委員会編：“COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン”，第4版，一般社団法人日本呼吸器学会，メディカルレビュー社，東京，2013.
- 3) エーザイ株式会社：テオロング錠インタビューフォーム
- 4) 野村文夫，大西久仁彦，大藤正雄，武田 豊，力久忠昭，金久保好男：慢性肝疾患におけるテオフィリンの薬物動態，*臨床病理*，**39**，1093-1097 (1991).
- 5) N Altaie, S Malik, S Robertson : Theophylline Toxicity - A Forgotten Entity, *BJMP*, **4**, a404 (2011).
- 6) MS Faber, U Fuhr. : Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking, *Clin Pharmacol Ther*, **76**, 178-184 (2004).
- 7) 日本リウマチ学会MTX診療ガイドライン策定小委員会編：“関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン 2016”，一般社団法人日本リウマチ学会，羊土社，東京，2016.
- 8) Y Chisaki, S Aoji, Y Yano : Analysis of Adverse Drug Reaction Risk in Elderly Patients Using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **40**, 824-829 (2017).
- 9) 日本老年医学会 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班編 “高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015”，日本老年医学会，メジカルビュー社，東京，2015.
- 10) 村谷哲朗，小林とも子，後藤令子，和田明子，有馬純徳，大隈雅紀ほか：基質特異性拡張型β-lactamase産生*Escherichia coli* に対する各種抗菌薬に対する抗菌力，*日本化学療法学会雑誌*，**52**，556-567 (2004).
- 11) A Doi, T Shimada, S Harada, K Iwata, T Kamiya : The efficacy of cefmetazole against pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae, *Int J Infect Dis*, **17**, e159-e163 (2013).