

症例報告

薬剤師の介入が薬物療法に有効であった多疾患合併症例

川上 佳織,^{a*} 倉田奈央子,^b 薄井 健介,^{b,d} 大河原雄一,^c 岡田 浩司,^{b,d}
福士 大介,^e 佐藤 賢一,^e 高橋 知子,^a 渡辺 善照^{b,d}

An Active Intervention by a Pharmacist led to Effective Pharmacotherapy for a Patient with Multicomponent Complications during Hospitalization: A Case Report

Kaori KAWAKAMI,^{a*} Naoko KURATA,^b Kensuke USUI,^{b,d} Yuichi OHKAWARA,^c Kouji OKADA,^{b,d}
Daisuke FUKUSHI,^e Kennichi SATOH,^e Tomoko TAKAHASHI,^a and Yoshiteru WATANABE^{b,d}

^aDepartment of Pathophysiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Medical and Pharmaceutical University;

^bDepartment of Pharmacy, Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital; ^cDepartment of Experimental Allergy and Immunology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Medical and Pharmaceutical University;

^dDepartment of Clinical Pharmaceutics and Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Medical and Pharmaceutical University; ^eDepartment of Pharmacy, Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital.

(Received November 20, 2017)

A man in his late 80s with chronic obstructive pulmonary disease, organizing pneumonia, and chronic pulmonary aspergillosis as an anamnesis was admitted to the Gastroenterology ward for the treatment of a drug-induced hemorrhagic gastric ulcer. Although the gastric ulcer was successfully treated, the following issues were noted in pharmacotherapy for this patient: 1) this patient received excessive drug treatments, including unnecessary medicine, 2) he was unable to inhale a combined corticosteroid and β_2 -stimulant inhalant preparation in an appropriate maneuver because the device was not suitable for him, and 3) he was hyperglycemic, which was not diagnosed at his admission. These issues were identified and ameliorated due to active interventions by the pharmacist for the patient and doctor in charge. Patients with multiple diseases visit many medical facilities and receive multiple drug therapy, called polypharmacy. It is important for pharmacists, who have a detailed understanding of drug properties and their side effects, to be more active and have better communication with patients.

Key words — multi-disease patient, pharmacotherapy, intimate communication, polypharmacy

緒 言

我が国の総人口は、平成 28 (2016) 年 10 月 1 日時点、1 億 2,693 万人でありそのうち 65 歳以上の高齢者人口は 3,459 万人である。我が国の 65 歳以上の高齢者人口は、昭和 25 (1950) 年には総人口の 5% に満たなかったが、昭和 45 (1970) 年に 7% を超え、さらに、平成 6 (1994) 年には 14% を超えた。高齢化率は現在 27.3% に達しておりその後も上昇することが予想されている。高齢化の大きな要因としては、死亡率の低下による 65 歳以上人口の増加と少子化の進行による若年人口の減少が

挙げられるが、特に平均寿命の延伸には医療技術の進歩が大きく貢献している。¹⁾ しかし、現在厚生労働省によると、平均寿命は男性で 80.98 歳、女性で 87.14 歳、²⁾ 健康寿命は男性で 71.19 歳、女性で 74.21 歳³⁾ とこれらの寿命に差があり、少なくともその分に関しては医療を必要とする高齢者が多いということがわかっている。特に高齢になるにつれて臓器機能は低下し、慢性的な疾患を多数併発する。そのため、高齢者は多診療科にわたる医療機関をかりつけとして持ち、入院時点ですでに複数の薬を併用していることが多い。それらの薬の中には必要性に乏しく、漫然と投与されている故に患者のコンプライアンスを低下させる原因となるものや経済的負担となるものがある。また、併用する薬が増えるほど相互作用は複雑なものとなり、薬効が減弱したり増強する危険性が高くなる。さらには高齢者において 6 種類以上の薬剤を

^a 東北医科薬科大学薬学部病態生理学教室, ^b 東北医科薬科大学病院薬剤部, ^c 東北医科薬科大学薬学部病態解析学教室, ^d 東北医科薬科大学薬学部病院薬剤学教室, ^e 東北医科薬科大学病院消化器内科

*e-mail: 21751501@is.tohoku-mpu.ac.jp

併用したときに生じる健康被害の頻度が、5種類以下の併用時に比べて有意に上昇するということが報告⁴⁾されている。医療用医薬品添付文書では、個々の薬剤との相互作用に関する情報は記載されているが、複数の薬剤を同時に服用した際の相互作用に関する情報についてはまだ調査されておらず、患者一人一人の併用薬とその数は異なっていることから、多剤併用療法中に出現した薬剤による健康被害を適切に見いだすことは困難である。さらに、複数の診療科で薬物治療を受けている患者では、診療科が増えるごとに併用薬が増える傾向にあるが、その患者個人に使用されている複数の薬物はかかりつけ薬局等で全体的に管理されている場合もあるが、現状は十分に機能していないケースも散見されるため、予期せぬ有害事象や副作用の見落としの危険性が上昇する。

今回、多疾患を有し複数の診療科で薬物治療を受けている高齢患者が出血性胃潰瘍で入院した際、薬剤師として薬物療法に関わることによって、入院となった原疾患のみならずその他多数の合併疾患の薬物治療の総合的な評価と副作用の発見が可能であった症例を経験したので、考察を含めて報告する。

症 例

患者：88歳，男性。

主 訴：突然倒れた。

診断名：出血性胃潰瘍。

既往歴：急性虫垂炎（58年前），気胸（15年前），高血圧（12年前），緑内障（8年前），慢性腎不全，糖尿病（4年前），慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease: COPD），器質化肺炎，狭心症・心不全・経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention: PCI）（3年前），自己免疫性膵炎（2年前），高アンモニア血症・肝性脳症（1年前），特発性血小板減少性紫斑病疑い（1年前），肺アスペルギルス症（4カ月前）。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙あり（20代より1~2箱/日），飲酒あり。

アレルギー歴および副作用歴：特記事項なし。

現病歴：本患者は自宅で妻と二人暮らしで週に2回ほどデイサービスを利用していた。日々の内服薬管理は妻が行っていたが，歩行や食事，排泄などは杖などを利用すれば介助なく自身で行ってい

た。入院2日前より食欲が落ち，入院当日の午後12時半頃トイレのドアノブに手をかけた際，全身の脱力が出現しその場に転倒した。自宅に救急隊が到着した時の意識レベルはJCS I-2で，本人は「なんで倒れてしまったかわからない」と会話可能であったが呂律が回らない状態であった。救急外来到着時の意識レベルはJCS I-2，GCS E4V4M6と見当識障害を認め，Barre兆候は両上肢とも保持困難な状態で確認できなかったが，両上肢とも明らかな麻痺は認められなかった。さらに，頭部CTでは明らかな頭蓋内占拠性病変を認めず，構音障害があるように見えたが妻に確認したところ呂律に関してはいつもと変わらないとのことだった。血液検査で貧血の進行と直腸診で黒色便の付着を認めたため，消化管出血による貧血の進行と考え，即日経過観察のため入院となった。

入院時持参薬

クロピドグレル錠 75 mg

1回1錠 1日1回 朝食後

アスピリン腸溶錠 100 mg

1回1錠 1日1回 朝食後

アゾセミド錠 60 mg

1回1錠 1日1回 朝食前

プレドニゾロン錠 5 mg

1回3錠 1日1回 朝食後

ボリコナゾール錠 50 mg

1回3錠 1日2回 朝・夕食間

スルファメトキサゾール，トリメトプリム合剤配合顆粒

1回1g/包 1日1回 朝食後

リセドロン錠 75 mg

1回1錠 毎月1回 起床時

エルデカルシトールカプセル 0.75 μg

1回1Cap 1日1回 朝食後

ランソプラゾール OD 錠 15 mg

1回1錠 1日1回 朝食後

レバミピド錠 100 mg

1回1錠 1日3回 毎食後

チオトロピウム（スピリーバ[®]）吸入用カプセル 18 μg

1回1Cap 1日1回

サルメテロール，フルチカゾン配合（アドエア[®] ディスカス）60吸入用

1回1吸入 1日2回

テオフィリン錠 50 mg

1回1錠 1日2回 朝・夕食後
 分岐鎖アミノ酸製剤配合顆粒
 1回1包 1日3回 毎食後
 リマプロストアルファデクス錠 5 μ g
 1回1錠 1日3回 毎食後
 トラマドール, アセトアミノフェン配合錠
 1回1錠 1日2回 朝・夕食後
 ザルトプロフェン錠 80 mg
 1回1錠 1日3回 毎食後
 ロキソプロフェンナトリウムテープ
 1日1回 患部に貼付

入院時身体所見

身長 154.5 cm, 体重 54.5 kg, 体温 36.5 $^{\circ}$ C, 血圧 135/69 mmHg, 脈拍 110 回/min, SpO₂ 97%, 意識レベル JCS I-2, GCS E4V4M6.

入院時検査所見

白血球 14,100/ μ L, 赤血球 385 \times 10⁴/ μ L, Hb 8.7 g/dL, Ht 29.0%, 血小板 297 \times 10³/ μ L, MCV 75.3 L, MCH 22.5 pg, MCHC 29.8%, 分節核球 66.0%, 好酸球 2.0%, リンパ球 26.0%, 好中球 9447/ μ L, Dダイマー 1.22 μ g/mL, T-BIL 0.6 U/L, AST 12 U/L, ALT 10 U/L, LDH 253 U/L, ALP 351 U/L, γ -GTP 33 U/L, CK 12 U/L, BUN 83 mg/dL, Cr 2.07 mg/dL, UA 10.9 mg/dL, eGFR 24 mL/min/1.73 m², TP 6.1 g/dL, Alb 3.7 g/dL, 総コレステロール 224 mg/dL, TG 389 mg/dL, Na 138 mEq/L, K 4.3 mEq/L, Cl 104 mEq/L, P 5.3 mEq/L, Ca 9.2 mg/dL, CRP 0.36 mg/dL, 血糖 137 mg/dL.

入院経過

緊急入院後 BUN/Cr 比の上昇, タール便が確認されたことより上部消化管出血が疑われたため緊急で食道胃十二指腸内視鏡検査 (esophagogastroduodenoscopy: EGD) が施行された。明らかな出血は認められなかったが, 胃内遠位前庭部大湾に潰瘍 (H1 stage) が認められた。絶食にて経過観察とし薬剤性胃潰瘍も原因として考えられたため, ザルトプロフェン錠が中止となった。入院翌日昼より食事が開始され夕よりクエン酸第一鉄 Na 錠 50 mg を 200 mg/day で追加された。貧血の進行が見られず症状の悪化がないため, リハビリテーションにより早期離床を促したが食事摂取量が上がりず食欲低下, 意欲低下, ADL 低下傾向となった。入院9日目より血便が認められ, 大腸内視鏡検査を施行したところ直腸か

ら S 状結腸にかけて偽膜性腸炎様所見が認められた。便中 *Clostridium difficile* は陰性であったが, メトロニダゾール内服錠 250 mg を 500 mg/day で 2 日間, 1000 mg/day で 5 日間内服したところ徐々に活気が見られるようになり食事摂取も良好となった。ADL の低下で自宅療養が難しいため療養施設への転院を検討されたが, ポリコナゾール錠は高価であり転院の支障になりうるため入院 17 日目にポリコナゾール錠は中止となった。肺アスペルギルス症および器質化肺炎に対してはプレドニゾロンを 15 mg/day で服用していたが, 胃潰瘍のリスクがあるため入院 18 日目よりプレドニゾロンが 10 mg/day に減量となった。また, 便秘の訴えがあったため聴診器により腸の蠕動運動を聴取し, 腸閉塞などの疾患が潜在している可能性は否定的に考えられた。その後, 入院 16 日目より酸化マグネシウム錠とセンノシド錠が処方された。退院調整しながら経過観察されたが, 入院 27 日目頃より軽度発熱と呼吸数増加, 採血にて炎症反応の増加とアスペルギルス抗原陽性, 右肺浸潤影が見られ肺アスペルギルス症の再燃を認めた。入院 29 日目からイトラコナゾール内服液 1% 20 mL/day 開始, プレドニゾロン 15 mg/day への増量で改善した。その後, 退院に向け使用薬の妥当性を評価し, 必要性に乏しい分岐鎖アミノ酸製剤配合顆粒, リマプロストアルファデクス錠, トラマドール, アセトアミノフェン配合錠, ロキソプロフェンナトリウムテープの 4 剤は中止となった。病室にて看護師による清拭に立ち会い全身状態をアセスメントした際, 患者の口角に白い粉の付着しているのを認めた。午前の吸入薬が適切に使用できているのか疑問であり吸入トレーナー器を使用してデバイスの評価と検討を行った結果, サルメテロール, フルチカゾン (アドエア[®]) ディスカスが吸入できていないことが分かった。そこでサルメテロール, フルチカゾン (アドエア[®]) ディスカスからインダカテロール (オンプレス[®]) ブリーズヘラーに処方変更の提案を行い, 変更となった。また, 患者の家族との会話やベッドサイドの観察から, 菓子類やジュースなどの嗜好品を多量に摂取していることに気づいたため, 主治医に血糖の測定を 1 日 3 回依頼したところ, 昼食前血糖が 273 mg/dL と高血糖が確認された。転院直前であったためインスリン療法は始めず, まずは食事療法となり間食を控えるように指導したところ, 血糖は徐々に低下傾

Table 1. Blood Glucose Level.

	Before breakfast	Before lunch	Before dinner
day 33		273 mg/dL	197 mg/dL
day 34	126 mg/dL	224 mg/dL	179 mg/dL
day 35	104 mg/dL	183 mg/dL	297 mg/dL
day 36	111 mg/dL	157 mg/dL	266 mg/dL
day 37	107 mg/dL	144 mg/dL	188 mg/dL
...			
day 44	91 mg/dL	140 mg/dL	

向となり, 転院直前には昼食前血糖が 140 mg/dL まで低下した (Table 1). その後, 入院 45 日目に ADL が改善したため療養施設に転院となった.

退院時処方

クロピドグレル錠 75 mg
 1 回 1 錠 1 日 1 回 朝食後
 アスピリン腸溶錠 100 mg
 1 回 1 錠 1 日 1 回 朝食後
 アゾセミド錠 60 mg
 1 回 1 錠 1 日 1 回 朝食前
 プレドニゾロン錠 5 mg
 1 回 3 錠 1 日 1 回 朝食後
 イトラコナゾール内用液 1%
 1 回 20 mL 1 日 1 回 朝食間
 (朝食後 2 時間後・空腹時)
 スルファメトキサゾール, トリメトプリム合剤
 配合顆粒
 1 回 1 g/包 1 日 1 回 朝食後
 リセドロン錠 75 mg
 1 回 1 錠 毎月 1 回 起床時
 エルデカルシトールカプセル 0.75 μ g
 1 回 1 Cap 1 日 1 回 朝食後
 ランソプラゾール OD 錠 15 mg
 1 回 1 錠 1 日 1 回 朝食後
 レバミピド錠 100 mg
 1 回 1 錠 1 日 3 回 毎食後
 チオトロピウム (スピリーバ®) 吸入用カプセル
 18 μ g
 1 回 1 Cap 1 日 1 回
 インダカテロール (オンブレス®) 150 μ g
 1 回 1 Cap 1 日 1 回
 ジフェンヒドラミンクリーム 1%
 50 g 1 日数回塗布
 センノシド錠 12 mg

1 回 2 錠 1 日 1 回 寝る前
 酸化マグネシウム錠 330 mg
 1 回 1 錠 1 日 3 回 毎食後

考 察

患者は 3 年前に急性冠動脈, 虚血性心疾患にて PCI でステントを留置しておりその後の抗血小板薬 2 剤併用療法 (dual antiplatelet therapy: DAPT) としてクロピドグレル錠, アスピリン腸溶錠を, 心臓への負荷を軽減する目的でアゾセミド錠が処方されていた. 入院時持参薬は他に 15 種類で, ポリファーマシーである. 本患者の場合, 入院時に持参したお薬手帳から少なくとも 3 カ所の医療施設で処方を受けていたことがわかった. このように, 多疾患合併患者では多数の医療施設を受診し, 各医師の領域での処方から, 結果として薬剤が漫然と投与されることが多いと考えられる. 新たな疾患の誘因となったと推定される本症例は, 典型的なポリファーマシーの弊の 1 つと考えられる. 併用薬が増えることは相互作用のリスク上昇だけでなく, 患者の経済的な圧迫ともなり得るので不必要な併用は控えるべきである. 今回, 消化器疾患として入院となったが, 薬剤性消化管出血が考えられ NSAIDs を中止した. また, 必要性の少ない 4 剤を中止した. 結果として, 入院時持参薬 18 剤から退院時には 14 剤に減ずることができた.

また, 本患者は長期間にわたる喫煙歴を背景とした COPD に対する吸入治療を行っている. 本患者の適切な治療薬を Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2017 (GOLD2017)⁵⁾ から考察すると長時間作用性 β 2 刺激薬 (long acting β 2 agonist: LABA) 単剤か, あるいは長時間作用性抗コリン薬 (long acting muscarinic antagonist: LAMA) と LABA の併用が適当である. 本患者が入院時に使用していた吸入薬は, LABA と吸入ステロイドの配合剤であるアドエア®ディスカスと LAMA であるチオトロピウム (スピリーバ®) ハンディヘラーであるが, 吸入トレーナー器を用いることで, サルメテロール, フルチカゾン (アドエア®) ディスカスは吸入できていないことを確認した. 実験的にはハンディヘラーに比べてディスカスは吸気抵抗が小さいとされているが, 実際は吸気抵抗 (= 吸引圧/吸引流速) が大きいハンディヘラー⁶⁾ は吸入できていたが, 吸気抵抗の小さい

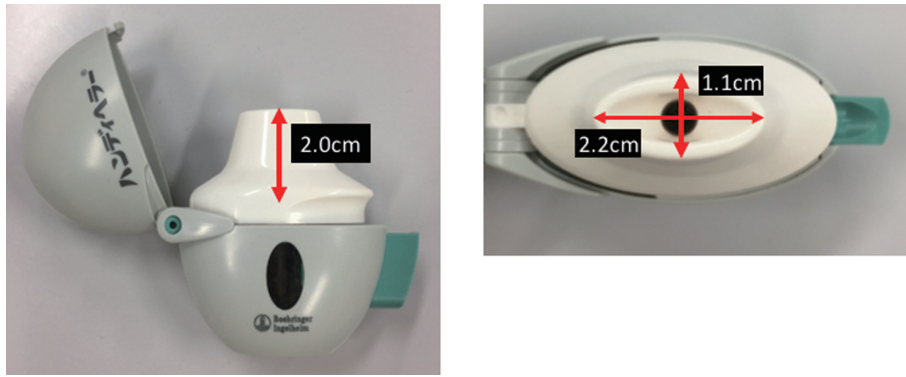


Fig. 1. Diameter of Handyheller



Fig. 2. Diameter of Ddiscus



Fig. 3. Diameter of Breezheller

ディスクスが吸入できていなかった。これは、デバイスの吸入口の形状に原因があったと考える。ハンディヘラー (Fig. 1) は吸入口の径が小さくて深いため吸入口を隙間なくくわえやすいが、ディスクス (Fig. 2) は吸入口が浅く楕円状に広がっているため、くわえた際に口角に隙間が生じて、そこから空気が漏れ出て十分に吸入できないことがある。一方、ブリーズヘラー (Fig. 3) の吸入口はハンディヘラーの形状と類似しており、ディスクスから変更後も吸入できていることを確認できた。

このように、実験的には吸気抵抗が小さくても実際は吸入が容易であるとは限らず、あくまで吸気抵抗は指標であり、患者個人個人の理解度と手技を薬剤師が実践で評価する必要がある。また、本患者はプレドニゾロン錠を内服していたため、吸入用ステロイド剤の必要性は低いと考えられる。以上より、LABA と吸入ステロイドの配合剤であるサルメテロール、フルチカゾン (アドエア®) ディスクスから LABA 単剤であるインダカテロール (オンブレス®) ブリーズヘラーに変更したのは

妥当だったと考える。さらに、インダカテロール（オンブレス®）ブリーズヘラーは吸入時にカプセルが回転し音が出るため、吸入していることが確認できる。さらに、乳糖水和物が添加されている⁷⁾ため、吸入直後にかすかに甘みを感じることができ、加えて、吸入後のカプセルに残薬がないことを目視できることから吸入できたと確認できる。主観的にも客観的にも適切に吸入できているかを評価しやすいため、インダカテロール（オンブレス®）ブリーズヘラーは薬の管理を妻に任せていた本患者にも最適なデバイスであったと考える。本患者は最終的にLAMAとLABAをそれぞれのデバイスで吸入していたことになるので、今後よりコンプライアンスの低下を防ぐために、LAMAとLABAの配合剤であるグリコピロニウム、インダカテロール（ウルティプロ®）ブリーズヘラーへの変更も検討の余地がある。

今回、薬学的管理と指導を含め毎日ベッドサイドを訪れたことで見逃されていた高血糖を発見することができた。もともと甘いものを摂取する方ではなかったが入院してから間食が増え、特にプレドニゾロン錠の苦みのため口直しに甘いものを摂取するようになったと妻から聴取できた。ステロイドの長期的な投与で高血糖を引き起こすのはよく知られた副作用の一つであるが、今まで高血糖が起こっていなかった患者でも、入院することで生活環境や食生活が変化し、高血糖が出現することも十分にあり得る。入院による食生活の変化やベッドサイドの状況、性質上服用しにくい薬の飲み方も観察項目に入れることが重要である。

専門分野が細分化されるほど総合的に薬物治療を管理するのが難しい。多数の専門科にかかって

いる患者にこそ使用薬剤状況を把握し、その副作用も熟知している薬剤師が患者をできる限り毎日訪問して患者の薬物治療を総合的に評価し、他の医療者にフィードバックすることがこれから必要とされる病棟薬剤師の重要な業務であると考えられる。

利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) 内閣府, 平成28年版高齢社会白書. <http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2016/zenbun/pdf/1s1s_1.pdf> (アクセス2017年9月25日).
- 2) 厚生労働省, 平成28年簡易生命表. <<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life16/dl/life16-15.pdf>> (アクセス2017年9月25日).
- 3) 厚生労働省, 健康日本21(第二次)分析評価事業. <http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kenkounippon21/kenkounippon21/dete_detail_01.html#01_01> (アクセス2017年9月25日).
- 4) 日本老年医学会, 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015.
- 5) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD.
- 6) 須田茂明, 今野里緒, 黒澤 一, 田村 弦, *日呼吸誌* **5**, 285-289 (2016).
- 7) オンブレス® 吸入用カプセル 150 µg 医薬品インタビューフォーム第8版 (2015年3月作成).