

副作用に対する薬剤師の関わり方

中国労災病院

薬剤部長 前田 頼伸

●はじめに●

副作用対策は、薬剤師職能を発揮する分野だといっても過言ではありません。これまでソリブジン事件で薬剤管理指導業務に拍車がかかり、フェニトインによる中毒性表皮壊死症（TEN）で薬剤情報提供業務、エイズ事件で血液製剤管理業務が始まりました。我々の業務と副作用対策は密接に関連しています。実際、病棟業務のなかで多くの患者に副作用が生じているのを経験しました。この経験した症例から法則性を見だし、薬学的に関与することで副作用を回避または軽減できることが少なからずあります。どこの病院でも副作用を専門にしている医師はいません。薬剤師が薬に対して責任を持ち、副作用防止に対して積極的に取り組んでいくことによって医療の場で評価されるようになり、ひいては社会的にも認識され評価されるものと思います。

さて、副作用の発現機序は、中毒性と特異体質性に大別され、さらに特異体質性は代謝障害性とアレルギー性に分けることができます。中毒性副作用は毒性の高い薬物が閾値を超えた場合に発現し、代謝障害性副作用は生体の代謝関連酵素が遺伝的に障害されている場合に惹起され、アレルギー性副作用は薬物またはその代謝産物が抗原として認識され、抗体や感作リンパ球が産生されることに起因します。したがって、副作用の発現機序の解明は、医薬品の副作用防止のために不可欠であり、特に、中毒性副作用の場合には、薬剤師が薬物動態の何に着眼点を置き、処方を適正にするかが重要になります。

そこで、これまで経験した副作用症例の薬物動態解析により処方を適正化することができた事例、すなわち生体内における薬物の吸収、分布、代謝、排泄という一連の移行と変化の過程に着目し、処方を適正化した方法を紹介しますので、今後の薬剤業務の参考にしていただければ幸いです。

●吸収過程●

一般に、胃全摘した状態では、薬は胃での停滞を受けることなく直接小腸上部に到達するため、高濃度の薬物が吸収される状況にあります。しかし、薬物が血中に移行するまでには、

崩壊・溶解・吸収の過程が介在し、胃全摘患者では胃酸分泌がないため薬が溶解できず消化吸収障害の発生に関与しています。ところが、抗がん剤のエトポシドは硬カプセルでマクロゴール600等の溶剤に既に溶解しており、カプセルさえ崩壊すれば主薬が吸収されると考えられます。実際に胃切除の有無によるエトポシドの血中濃度を比較したところ、胃全摘患者において最高血中濃度、AUCとも有意に上昇し、副作用が強く発現したためエトポシドの21日間の服用が完遂できませんでした。したがって、胃切除患者にエトポシドを経口投与する場合には、頻繁に血液毒性の評価を行い、副作用の監視を強化する必要があります。この結果を得て、エトポシドは胃切除の有無にかかわらず吸収過程を経ない点滴静注100mg/m²を3日間という治療法に変更しました。実際、「今日の治療指針1993年」の小細胞肺癌治療では、エトポシド50mg/日を21日間で内服投与が推奨されていましたが、「今日の治療指針2009年」には、エトポシド100mg/m²を第1～3日目に点滴静注すると変更されております。このように病態時の体内動態と製剤的特性を考慮した副作用モニタリングが重要になります。

●分布過程●

バルプロ酸Naを服用している患者に、カルバペネム系抗菌薬を使用した場合、バルプロ酸の血漿中濃度が低下し、てんかん発作の誘発という重篤な副作用が惹起されるため、これらは併用禁忌となっています。しかしながら臨床現場では重症感染により併用を余儀なくされることがあります。我々が遭遇した症例を紹介します。

症候性てんかんのためバルプロ酸Naを服用していた患者が、誤嚥性肺炎によりセフトリアムで治療されたが効果が認められず、イミペネムに変更されていました。バルプロ酸Naとカルバペネム系抗菌薬の併用によりバルプロ酸の血漿中濃度が低下するため、痙攣発作の可能性について医師に相談し、バルプロ酸の血漿中濃度を測定したところ20.7 μg/mLまで低下していました。そのため、抗菌薬をセフトリアキソンに変更することによって、徐々にバルプロ酸の血漿中濃度は上昇し痙攣発作を未然に防ぐことができました。

そこで、カルバペネム系抗菌薬の併用によるバルプロ酸の血漿中濃度低下の機序を解明するために、赤血球中のバルプロ酸濃度を測定したところ、イミペネム併用によって赤血球への分布が上昇していました。つまり、カルバペネム系抗菌薬の併用によりバルプロ酸の赤血球分布が増加し、血漿中濃度が低下することが要因の1つであることが明らかとなりました。対策としては、①他の抗菌薬への変更が可能であれば変更する、②カルバペネム系抗菌薬の変更が困難であれば、頻回にバルプロ酸の血漿中濃度を測定しながらバルプロ酸Naの投与量を増量する、③バルプロ酸Naを他の抗てんかん薬に変更する、などが考えられます。

●代謝過程●

気管支喘息で徐放性テオフィリンを服用中の患者が、単純疱疹となりアシクロビルを開始したところ、テオフィリン血中濃度が上昇しパニックディスオーダーとなった症例を経験しました。この症例の原因を究明するために、テオフィリン代謝過程に着目し、病棟薬剤

師と主治医がテオフィリンとアシクロビルを服用し、アシクロビルがテオフィリン代謝過程のどこを阻害するか調べました。アシクロビルの併用によって尿中の1,3-dimethyl uric acidの排泄量が有意に減少していました。すなわち1,3-dimethyl uric acidへの代謝が約半分には阻害され、血中テオフィリン濃度が上昇することを明らかにすることができました。このように原因を究明し論文によって、テオフィリンとアシクロビルの添付文書が改訂されました。対策としては、初期症状を患者に説明し早期の減量や血中濃度測定による投与設計が重要になります。

●排泄過程●

シベンゾリンの添付文書による用法・用量は、「1日300mg、効果不十分なときは450mg」と記載されています。当院のシベンゾリン平均投与量は200mg/日と添付文書より少ない投与量であったにもかかわらず血中濃度が上昇し、低血糖などの副作用を4症例経験しました。文献的には安全域はピーク値で800ng/mL以下、トラフ値で70~250ng/mLと報告されていますが、これらの副作用が発現した4症例は、トラフ値が概ね400ng/mL以上で発現しており、シベンゾリン投与量を減量し、目標血中濃度としてトラフ値150~250ng/mLに調節したところ、効果が維持でき副作用は認められなくなりました。つまり副作用症例は全て初期投与量が過量であったと考えられました。そこで、シベンゾリンを服用している24例のクレアチンクリアランス (CLcr) と簡易的なシベンゾリンクリアランスとの関連を検討し、この関係式を用いてCLcrと投与量からトラフ血中濃度を算出し、トラフ値が150~250ng/mLで効果の維持と副作用が回避できた結果をふまえ、CLcr当たりの推奨投与量を推測しノモグラムを作成しました。たとえば、体重60kg、男性80歳、血清クレアチニンが1.5mg/dLの時、CLcrは約35mL/minとなり、シベンゾリンは1日100mgとなります。この方法は、医師に対して視覚的に推奨投与量を示すことができ、また既に投与されているときには、実際の投与量と推奨投与量が異なる場合には、血中濃度測定を依頼する資料となり実践的です。添付文書あるいは医師の経験則に基づいた方法では16%しか目標濃度に入らなかったものが、60%の確率で目標濃度に入るようになり、その結果として、低血糖という副作用は認められなくなり、シベンゾリンがより安全に投与できるようになりました。このように腎排泄型薬剤を投与するときには、腎機能を評価し投与量を調節する必要があります。

●おわりに●

臨床現場で活動している薬剤師は、患者のそばにいて様々なことを経験し、未知の副作用や相互作用に直面することがあります。朝日新聞（平成21年12月21日）に「入院患者の調査、薬の被害5人に1人」という見出しの記事が掲載されました。筆者は10年間で8,069人の薬剤管理指導を実施し、そのうち669人に副作用の発現を経験しました。我々薬剤師はこの経験した副作用症例から法則性を見だし、同じ副作用を繰り返さないようにする責務があります。業務を通じて経験したことや副作用、相互作用に対処したこと、またそれらの原因究明を試みたことなどを論文に残していき、薬剤師全体の財産にしていく必要があ

ります。こうして少しでも多くの臨床データを蓄積し活用することが薬剤業務をより充実させることにつながり、薬剤師による薬物治療の戦略を可能にすることができます。実際、業務のなかで、薬剤選択、投与量、投与方法など処方変更に関わることで、薬剤師が担うべき責任は重くなりますが、責任が重くなるから医療における薬剤師の必要性が高まり充実感を味わうことができます。したがって、薬剤師があらゆる戦略で薬物療法を展開することによって、必ず有効性と安全性を向上させることができることを期待します。