



2012年1月25日放送

## 薬剤師のための漢方服薬指導⑥ 実例から学ぶ服薬指導のポイント I

済生会横浜市東部病院 薬剤部マネージャー  
(現・日本経済大学大学院 教授)

赤瀬 朋秀

実際の処方箋を見ながら、どのように服薬指導をしたらよいか、一緒に考えてみたいと思います。

まず、薬剤師が漢方薬の服薬指導や患者からの質問の際に困った点について、川添先生らのデータを見てみましょう。この報告は、病院または保険薬局に勤務する薬剤師353名を対象にしたアンケート調査ですが、もっとも多かったのが、有効性や処方意図、そして服薬期間に関する質問で、ついで他剤との併用や副作用に関するものが多かったことがわかります。

我々の調査では、漢方薬が単独で処方される処方箋のほうが圧倒的に少ないのですが、日常的な西洋薬との併用に関しては誰が見ても迷うもの、今回は異なる医療機関から発行された複数の処方せんを受けた事例をもとに、服薬指導の実践とその裏づけとなる理論について説明しましょう。

症例は、55歳男性、たびたび起こるこむら返りに対して、かかりつけの医院から芍薬甘草湯が処方されています。今回、他の病院からロキシスロマイシンが処方され、薬局に持参しました。

薬剤師が薬歴を見ると、芍薬甘草湯が処方されており、ルリッドと服薬期間が重複す

ることがわかりました。さて、このまま調剤しても宜しいでしょうか、それとも何か一言付け加えて説明したほうがよろしいでしょうか という事例です。

ポイントは、両者の併用によって互いの薬効にどのような影響を及ぼすか、それとも何の影響もないか ですが、その点について理論的に考えて見ましょう。もちろん、添付文書には両者の併用については何の記載也没有ありません。

添付文書に書いていないから、そのままお渡ししてもいいのか、非常に難しい問題ではあります、薬剤師たるもの、併用に伴い薬効の増強や減弱が起こる可能性があるのであれば、患者さんにきちんと説明をすべきです。

このような事例が本当にあるのか、酸化マグネシウムを例に説明しましょう。例えば、このようなシチュエーションがあったとしましょう。日勤の看護師さんから医師に対して、ある患者さんに排便がなかったという情報提供があったとします。医師は、患者さんを診察し、酸化マグネシウムを処方しました。

ここで、重要なポイントがあります。現在、服用中の薬の中に、下剤と薬物相互作用を惹起する医薬品があるかという点です。本症例の場合、消化器系の薬がいくつか処方されており、そこに酸化マグネシウムをかぶせた形になります。また、酸化マグネシウムだけでは排便のコントロールができない場合は、他の作用機序の下剤が追加処方されることもあります。まず酸化マグネシウムが十分に効果を発揮しているか、薬剤師が薬物相互作用のチェックをする必要があります。

薬物相互作用のチェックをする前に、酸化マグネシウムの作用発現機序について、おさらいをしましょう。酸化マグネシウムは、内服薬として使用されますので、消化管内で化学反応を受けることになります。

まず、第1段階の化学反応として、胃酸中の塩酸2分子と化学反応をおこし塩化マグネシウムと水になります。ついで第2段階として、塩化マグネシウムが腸液中の重炭酸ナトリウム2分子と化学反応をおこし、炭酸水素ナトリウムと2分子のNaClになります。

すなわち、酸化マグネシウムが腸管内で塩類下剤として作用するためには、消化管内での2段階の化学反応を経ることが必要で、その化学反応に必須の生体内化学物質は塩酸と重炭酸ナトリウムになるわけです。

今回の症例について、現在の内服薬の状況を振り返ってみましょう。いくつかの消化器系の医薬品の中に、胃酸分泌を抑えるH<sub>2</sub>ブロッカーであるファモチジンが含まれており、酸化マグネシウムが薬効を発現するために必要な胃酸の分泌を抑制しますので、理論的には酸化マグネシウムの化学変化が起こりにくいので、しゃ下作用は自然と低下するものと考えられます。

しかしながら、酸化マグネシウムの添付文書には、H<sub>2</sub>ブロッカーやプロトンポンプ

阻害薬との併用注意に関する記載はありませんし、逆にファモチジンの添付文書にも酸化マグネシウムとの併用に関する記載はありません。

このように、添付文書には記載がなくても、理論的に併用に注意する組み合わせもあり、薬剤師のチェックが必要になります。薬剤師は、病棟や保険薬局で行われる日常の服薬指導の際にも、無機化学、有機化学、分析化学などを学んだ目でチェックすることが必要になるわけです。

それでは、この症例の服薬指導はどうしたらよいのでしょうか。ポイントは酸化マグネシウムを胃酸と反応させ、第1段階の化学反応をスムーズに進めるという点になります。そのためにも、まずはファモチジンの薬物動態から、血中濃度が服用後何時間程度で最高になるか調べましょう。添付文書上の記載は、服用後2時間で最高血中濃度に達することがわかっております。

また、胃内pHと食事の関係に注目すると、食後は胃内に入った食物の影響により、一過性に胃内pHが中性付近まで上昇します。そして、徐々に胃酸分泌が活発になり、次の食事の前には、胃酸の影響でpHが低くなります。

したがって、これらの情報を総括的に考えると、胃酸分泌が最もさかんで、胃内pHが低くなるタイミングは食直前ということになります。この症例は、他の消化器用薬と一緒に食後服用という指示が出ておりましたので、処方医に「食直前」の用法変更を依頼し、患者さんにも丁寧に説明した上で、酸化マグネシウムだけ食直前服用になることについて説明をしました。結局、その後は酸化マグネシウムだけで排便のコントロールがついたわけですが、薬剤師のインテリジェンスを処方適正化や服薬指導に活用することによって、薬剤の追加もせずに患者満足度の高い薬物療法の実現が可能になるわけです。

さて、最初の処方に戻りますが、抗生物質と漢方薬の併用によって、どのような影響があるかについて、理論的に整理してみたいと思います。

まず、漢方薬に目を向けてみますと、例えば、ダイオウ、カンゾウ、オウゴン、シャクヤクといった代表的な生薬の成分は、それぞれ配糖体という形で生薬中に含まれていることが知られています。配糖体は化学的に安定な物質であり、消化管内で代謝を受けてアグリコンという形で吸収されます。

すなわち、配糖体の分子特性としては、①水溶性、②化学的に安定、③難消化性という3つの特徴があります。わかりやすく言えば、水に溶けやすいがそのままの形では吸収されず、腸内細菌によって代謝され薬理作用を発現するという性質を併せ持っております。

本処方の場合、芍薬甘草湯を構成するカンゾウに、2分子のグルクロン酸が結合したグリチルレチン酸という配糖体成分が含まれています。

これを、経口から服用すると、下部消化管に到達し、ユウバクテリウムが産生するβ

グルクロニダーゼによって、2分子のグルクロン酸がはずされてアグリコンとなり、グリチルリチンという形に変化して作用部位に到達し、抗炎症作用や抗アレルギー作用を発現するわけです。したがって、カンゾウの成分が作用を発現するためには、腸内細菌の関与が必須になるわけです。

ところで、本事例で併用される抗生物質に注目してみましょう。抗生物質は細菌を殺菌する働きがあるわけで、内服したあとに、どのように消化管内に分布し、どのような細菌に作用するのか、インタビューフォームに記載された情報をまとめてみました。

インタビューフォームには、ユウバクテリウムのほか、大腸菌や黄色ブドウ球菌に対する感受性に関する情報も記載されておりますので、抗生物質ごとにまとめてみますと、どの抗生物質がユウバクテリウムに感受性が高いか理解することができます。

本事例の場合は、ロキシスロマイシンの併用になりますが、ロキシスロマイシンはユウバクテリウムに感受性が高いことがわかります。

すなわち、カンゾウなどの生薬成分が薬効を発現する際に必要な腸内細菌に対して殺菌作用を有することになり、理論的には漢方薬の薬効が減弱することになります。ただし、すべての漢方薬、すべての抗生物質に該当するわけではないので、それぞれの医薬品情報を整理して理論を構築することが重要になります。この事例の場合は、ロキシスロマイシンの服薬期間においては、芍薬甘草湯の効果が減弱する可能性があることを説明し、効果がないからといって自己判断で増量などしないよう指導しておくとうよいでしょう。

まとめますと、

- 抗菌剤や抗生物質との併用で漢方薬、特に配糖体成分の薬理作用を減弱させる可能性がある
- 特に、抗生物質で下痢をした経験のある患者は、腸内細菌への影響が大きいと考えられるため、副作用歴の聴取をしておく必要がある
- 抗生物質、抗菌剤の種類や投与の目的にも注意を払う必要がある

こういった点に注意して、服薬指導に必要な医薬品情報を整理しておくとうよいでしょう。

服薬指導の際に、漢方薬成分の吸収のメカニズムと、それに影響を与える因子が西洋薬側に存在するか否か考えながら、服薬指導の理論構築をしていただくのがポイントです。