

2) 薬剤師による病棟活動と副作用防止

新潟大学医学部附属病院薬剤部

坂爪 重明・小野田学時

堤 幸子・笹原 一久

佐藤 博・丹野 慶紀

Ward Activities of Pharmacists
and Prevention of Adverse ReactionShigeaki SAKAZUME, Gakuji ONODA, Yukiko TUTUMI
Kazuhiisa SASAHARA, Hiroshi SATO and Keiki TANNO*Division of Pharmacy, Niigata University Medical Hospital*

Through our ward activities in the 2nd Department of Internal Medicine since September 1995, we have directed our attention to secondary peptic ulcer caused by steroids as adverse reaction. There was a variety of polypharmacy to treat such a peptic ulcer. Especially, Histamine H2 blockers were used most frequently though, long-term administration of H2 blockers has been reported to cause adverse effects on the primary disease by reducing the protective ability of the gastric mucosa and raising the gastric pH. To prevent adverse effects of such multiple drug therapy, we proposed the re-evaluation of the drug regimen in individual patients to doctor, then, prescriptions were appropriately revised. Our ward activities have a short history, however, we would like to develop them so that we could make greater contribution to medical care in wards through providing information such as adverse effects, drug interactions, and pharmacokinetics at real time.

Key words: ward activities, polypharmacy, H2 blocker

病棟活動, 多剤併用, H2 ブロッカー

1. はじめに

当院薬剤部では、現在第二内科（呼吸器疾患・膠原病・腎症など）、第三内科（消化器疾患・肝臓疾患）で服薬指導、第一外科で高カロリー輸液（IVH）の調製などの病棟業務を行っている。また、第二内科、第三内科においては回診への同行や各カンファレンスへの参加などの臨床薬剤活動を微力ながら展開している。

今回、我々は呼吸器疾患・膠原病・腎症などを専門と

する第二内科において副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン；以下 PSL と略す）による薬剤性潰瘍の治療薬の選択に参画し、消化性潰瘍治療薬の使用状況からその使い方について他剤併用時の相互作用も含めて検討したので報告する。

2. 消化性潰瘍治療薬使用調査

1) 調査方法

調査期間：1996年2月26日～3月3日

Reprint requests to: Shigeaki SAKAZUME,
Division of Pharmacy, Niigata University
Medical Hospital, 1-754, Asahimachi-dori,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1-754
新潟大学医学部附属病院薬剤部
坂爪 重明

調査対象：PSL 服用中の第二内科入院患者と外来患者

調査項目：PSL の用量，消化性潰瘍治療薬の種類

なお，調査期間中の処方箋枚数は307枚であり，その内，PSL 投与患者における処方箋枚数は47枚であった。

2) 調査結果と現状把握

消化性潰瘍治療薬の使用は，PSL 服用患者47名中44名であった。消化性潰瘍治療薬が使用されている患者の内，攻撃因子抑制剤のみ使用が9名(19.1%)，防御因子増強剤のみ使用が11名(23.4%)，両者併用が24名(51.1%)，全く使用しないが3名(6.4%)であった(図1)。また併用薬剤数では2種類併用が21名(47.7%)と最も多く，次に1種類併用14名(31.8%)，3種類併用8名(18.2%)，4種類併用が1名(2.3%)であった(図2)。消化性潰瘍治療薬の種類別の頻度は，攻撃因子抑制剤のH2 ブロッカーが47名中31名(66.0%)と圧倒的

に多かった(図3)。

調査の結果によると，H2 ブロッカーがPSL の投与量の多少に関わらず処方されていた。これは，PSL による薬剤性潰瘍が通常の消化性潰瘍と異なり無症状で経過し，突然，出血や穿孔を起こすので，H2 ブロッカーで積極的に予防投与しているためと思われる。我々はこのことに着目し，添付文書，インタビューフォーム，文献などをもとにPSL 投与患者におけるH2 ブロッカーの使い方を検討した。

3. H2 ブロッカーの使用と注意点

1) ステロイド投与患者の消化性潰瘍の発生頻度と投与量に対する消化性潰瘍治療剤の選択

ステロイド剤による消化性潰瘍の発生頻度は，吉川ら¹⁾によれば9.8%であり，また伊藤ら²⁾は2.7~4.3%，AGMLについては9.6%と原田ら³⁾は報告している。

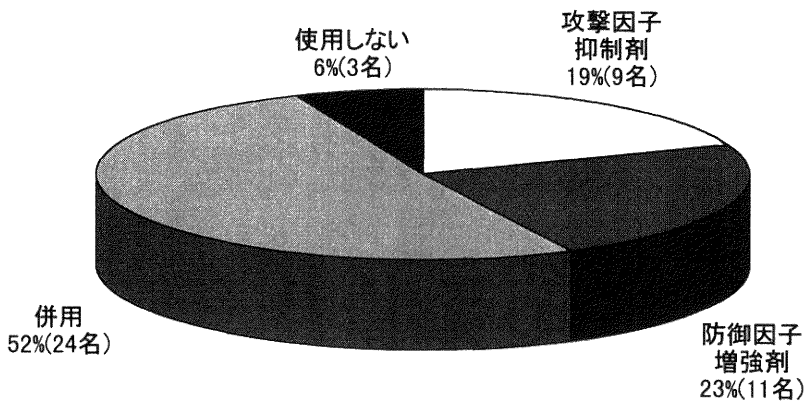


図1 消化性潰瘍剤の使用状況
調査；1996. 2. 26~3. 3 (第二内科)

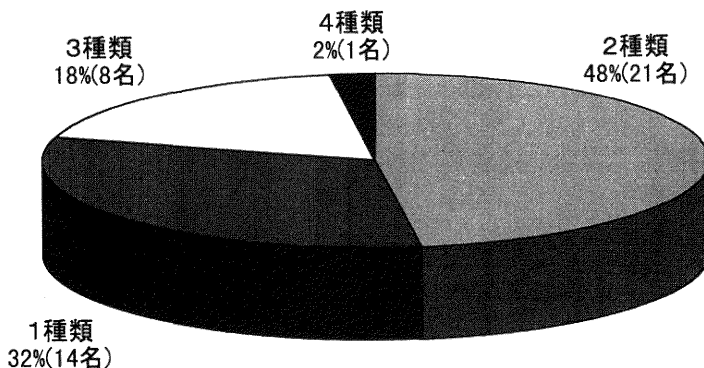


図2 併用薬剤数
調査；1996. 2. 26~3. 3 (第二内科)

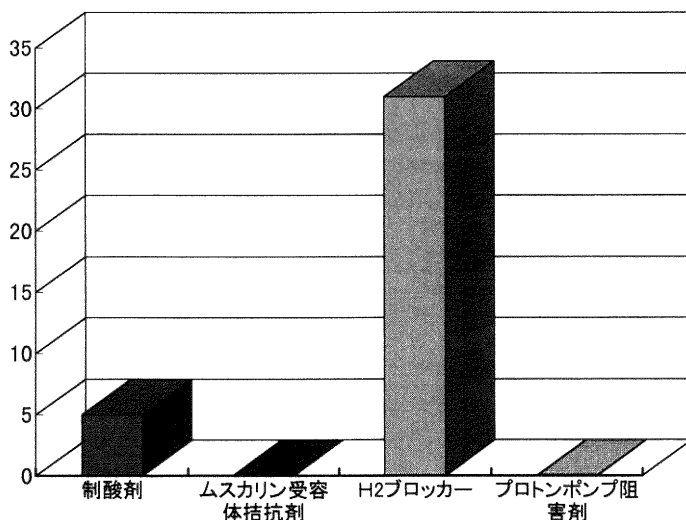


図 3 攻撃因子抑制剤の内訳
調査；1996. 2. 26～3. 3 (第二内科)

また吉田ら⁴⁾は PSL 少量投与 (10 mg/day 以下) ではほとんど潰瘍は発症せず、予防投与は必要ないと報告しており、制酸剤や防御因子製剤などでも、かなりの予防効果が認められているので通常の予防的投与のすべてを H2 ブロッカーで行う必要はないとしている。

2) ステロイドによる消化性潰瘍の発症機序と H2 ブロッカーの効果

ステロイドによる消化性潰瘍は、胃酸分泌の亢進、粘液分泌の減少、胃粘膜血流量の減少、プロスタグランジンの生合成抑制などの攻撃因子の増強と防御因子の抑制により引き起こされるものと考えられている⁵⁾。一方 H2 ブロッカーは、強力な胃酸分泌抑制作用と胃粘膜血流量の増加作用などを合わせ持っており、潰瘍治癒率も高いため、一般の消化性潰瘍に対して第一選択薬として使われてきた。しかし、一旦治癒した潰瘍も投薬中止により高率に再発することが指摘され⁶⁾、安易な投薬が懸念されている。その原因としては acid-rebound、内因性のプロスタグランジンの減少⁷⁾、粘液の生合成活性の低下⁸⁾、治癒過程における再生粘膜の危弱傾向などの要因が考えられている。

3) 併用薬への影響

H2 ブロッカーの胃内 pH の上昇による原疾患の治療薬の吸収動態にも影響を与える可能性があることが報告されている。ステロイド投与患者に処方される頻度の

高い抗真菌剤のイトラコナゾールまた抗血小板薬のジピリダモールは H2 ブロッカーの併用により、吸収阻害を受け、少なからず治療に影響を与えるものと思われる⁹⁾。さらに H2 ブロッカーの中でシメチジンは肝臓の代謝酵素 p-450 の 3A4 により代謝を受けるが、ワルファリン、ジアゼパム、テオフィリン、ニフェジピン、プロカインアミド、エリスロマイシンなどの薬物の代謝酵素を阻害してそれらの血中濃度を高めることが報告されているのでこれらの医薬品を減量するなど慎重に投与することが知られている。

4) 腎障害時の影響

どの H2 ブロッカーも主として腎臓から排泄される。したがって、腎機能が低下している場合は投与量を減じなくてはならない。この注意を怠った場合は当然副作用の発現率は高くなるであろう。

4. 医師への対応

われわれは、以上の情報を医局検討会で説明し、処方医と直接話し合い、処方の見直しをはかっていった。その結果、われわれの提言に対して、処方の変更が少なからずあった。また現在、新入院の患者に対する処方設計を相談され、情報を求められるようになり、病棟での服薬指導・向精神薬管理をはじめとする臨床薬剤活動が広まりつつある。

5. ま と め

平成7年9月から第二内科において病棟活動を行ってきた結果、原疾患治療に使用されるステロイド剤の副作用の1つである消化性潰瘍に着目したところ、消化性潰瘍に対して治療薬剤の多剤併用がみられた。特に H2 ブロッカーが多用されていたが、H2 ブロッカーの長期連用による胃粘膜防御能の低下、胃内 pH の上昇などの副作用により原疾患の治療にも悪影響を及ぼす可能性が考えられた。これら多剤併用の弊害を防止するために患者個々に応じた薬剤の再検討を申し入れ、処方変更が行われた。病棟活動を開始してまだ日が浅いが、副作用・相互作用・体内動態などについて Real time な情報提供を通じた医療への貢献を目指して、今後の病棟活動を展開したいと考える。

参 考 文 献

- 1) 吉川信夫, 笠貫順二, 今泉照恵: ステロイド治療中にみられた胃潰瘍の検討, 日内視鏡会誌, 32: 1887~1891, 1990.
- 2) 伊藤久雄: 薬物・アルコールによる胃粘膜障害, 最新医学, 41: 2830~2835, 1986.
- 3) 原田一道, 並木正義: 薬剤および飲食物による急性胃粘膜病変, 最新医学, 44: 2056~2060, 1989.
- 4) 吉田行雄, 笠野哲夫, 佐藤貴一, 木平 健, 徳山哲, 木村 健, 狩野庄吾: ステロイド起因性上部消化管病変の治療と予防, 臨床消化器内科, 6: 1771~1779, 1991.
- 5) 赤真秀人, 川合眞一, 田中広寿: ステロイドの抗炎症療法, ベインクリニック, 8: 381~389, 1987.
- 6) 大井正人: H2 ブロッカー療法と再発因子消化器科, 13: 640~647, 1990.
- 7) Arakawa, T., Nakamura, H., Chono, S., Satoh, H., Yamada, H., Ono, T. and Kobayashi, K.: Difference in mode of action of cimetidine and gefarunatate on endogenous prostacyclin, prostaglandin E2 and thromboxane in rat gastric mucosa. Tohoku. J. exp. Med., 140: 407~412, 1983.
- 8) 市川尊文, 桑田 肇, 石原和彦: H2 受容体と胃粘液糖蛋白質, 消化器, 13: 549~554, 1990.
- 9) Lim, S.G., Sawyerr, A.M., Hudson, M., Sercombe, J. and Pounder, R.E.: The absorption of fluconazole and itraconazole under conditions of low intragastric acidity Aliment. Pharmacol. Ther., 7: 317~321, 1993.
- 10) 飯塚邦夫, 佐々木克, 松村理一郎, 朝倉 誠, 長倉明人, 公平 宏: ジピリダモール徐放性カプセルの人における薬物動態, 25: 1085~1109, 1991.

司会 私達は、毎回坂爪先生からいろいろ勉強させていただいています。私達の病棟では、ステロイドを使用している患者が非常に多いものですから、半ば無意識的に消化性潰瘍に対する予防を行なっていますが、これについても適切な指導をいただいています。また、消化性潰瘍の専門家方々にも、講義を聴いたり、相談に伺って、勉強しています。

もう1つ、私達の病棟で、今後も問題となるのは癌の患者さんです。最近の化学療法はかなり強力で、副作用も大きいのですが、告知の可否の問題、その後の対応の問題とも関係することにより、極めて大きな問題であります。主治医、ナース、薬剤師が十分対話して、個々のケースで一番良い方針を考える必要があると思います。

このような薬剤師の活動が附属病院の他の病棟で、また各病院でも行われるようになれば良いと思っています。

只今は、一所懸命勉強しておられる2人の薬剤師の方のお話を伺いました。今度は日常最も使用されている薬剤の中から消炎鎮痛薬、降圧薬、漢方薬を選んで、お話を伺うことにします。薬剤の効果と副作用を十分知った上で、いかに上手に使うか、これからお話を聞きたいと思っています。

最初に、「消炎鎮痛薬」について、中野先生にお願いします。