



薬剤師の病態解析力向上が医薬品有害反応回避の鍵に

🕒 2019年08月23日 08:00

医学教育

医薬品適正使用

学会

薬剤師

薬剤師の働き方

薬剤情報

薬学教育

薬物療法を行う意義は、患者の症状を改善する有益作用にある。一方で、医薬品には有害作用のリスクもあるため、いかに患者の有害反応を防ぐかが課題となる。千葉科学大学薬学部客員教授の宇野勝次氏は、第5回日本医薬品安全性学会（7月27～28日）で、医薬品の安全性を確保するためには、病態生理学に基づいて病態を読み解く「病態解析力」が欠かせないと主張。特に薬剤師の病態解析力向上が必要と訴え、有害反応を防ぐための課題について事例を挙げながら紹介した。



宇野 勝次氏

◎この記事のポイント

薬剤師は有害反応の経過予測が不得意
なぜその患者に有害反応が起こったのか掘り下げを
複数の症状がある場合は全て考察を

薬剤師は有害反応の経過予測が不得意

適切な薬物療法を行うためには、薬剤の有効性と有害性を把握し、有害反応を回避しなければならない。医師は薬剤を治療の手段と考える医薬品の有用性を優先させる傾向にあるが、薬剤師には最終的な薬物療法の安全性を担保する役割がある。そこで同学会では、医薬品安全性専門薬剤師の認定制度を設けたり、薬物療法による有害事例報告を受け付け、学会会員と情報共有して再発防止に役立てるなど、薬物療法の安全性向上に努めてきた。

有害事例報告については、有害反応の重症度、被疑薬との関連性、薬剤有害反応の発症機序だけでなく、個別の発症要因、今後の回避対策についての記載も求められる。しかし、宇野氏は「薬剤師は薬剤情報には詳しいが、医師から伝えられた疾患名から病態を把握したり、有害反応の経過を予測することは不得手であり、患者に起こっている有害反応について十分理解できていないケースがある」と指摘。そのため、薬剤師の病態解析力を向上させる必要があり、それは病態生理学を学ぶことに他ならないという。

なぜその患者に有害反応が起こったのか掘り下げを

同学会では、有害反応の発症機序を「中毒性副作用」「過剰反応性副作用」「代謝障害性副作用」「アレルギー性副作用」に大別している。薬剤は有害性よりも有用性の方が大きくなければ使用できないため、「本来、有害反応が発現するケースは少ないはず」と考えられる。だからこそ、有害反応が生じた場合は「なぜその患者に起こったか」を探り、再発防止に役立てることが重要である。

宇野氏は各有害反応の要因を紹介し（表）、「発症機序と発症要因が解明できなければ、回避策は考案できない」と述べた。

表. 医薬品による有害反応の分類と発症要因

分類	中毒性副作用	過剰反応性副作用	代謝障害性副作用	アレルギー性副作用
定義	薬物の過量投与による有害作用	薬理作用の異常増強による有害作用	薬物の代謝異常による有害作用	薬物が抗原として起こす有害作用
発現様式	非特異的/用量依存性/高頻度/随伴症状:少	特異的/用量依存性 ^{*1} /低頻度/随伴症状:少	特異的/用量依存性 ^{*1} /低頻度/随伴症状:少	特異的/用量依存性/低頻度/随伴症状:多
要因	過量投与	既往歴・原疾患		
		特異体質 ^{*1} /相互作用 ^{*4} /性差/年齢	特異体質 ^{*2} /相互作用 ^{*5} /性差/年齢	特異体質 ^{*3} /アレルギー疾患/アジュバント(感染等)/交差アレルギー
	ポリファーマシー			

^{*1}容量に依存するが、常用量以下でも発現する、^{*2}受容体の遺伝子多型、^{*3}代謝酵素の遺伝子多型、

^{*4}HLAなどの遺伝子多型、^{*5}薬力学的相互作用、^{*6}薬物動態学的相互作用

(宇野勝次氏提供)

複数の症状がある場合は全て考察を

次に宇野氏は、同学会に報告された有害事例を紹介し、回避策のポイントとして、①発症機序と発症要因を混同しない②複数の症状がある場合は全症状について正確に考察する一を挙げた。

【有害事例 1】ST合剤投与で低ナトリウム血症・皮疹が出現

HIVによる免疫不全からニューモシチス肺炎（PCP）に感染した30歳代の男性の症例では、PCPに対してスルファメトキサゾール／トリメトプリム配合剤が処方された。服薬中だったプレドニゾロンを減量、肝機能増悪がなくスルファメトキサゾール／トリメトプリム配合剤の続行を検討したが、尿中ナトリウム排泄が亢進し低ナトリウム血症が疑われた。そのため同配合剤を減量したが、翌日には皮疹も認められた。同配合剤が被疑薬と考えられ投与を中止、薬剤師が代替薬としてサムチレール内用混濁液を提案した。その後皮疹は軽快傾向となり、低ナトリウム血症は改善、スルファメトキサゾール／トリメトプリム配合剤脱感作を行った。PCPに対してはサムチレールのみを継続投与し、プレドニゾロンを終了した。しかし、脱感作最終日（最初の投与から11日後）に皮疹が出現した。

これまでの同学会の有害事例報告書では低ナトリウム血症を有害症状とし、トリメトプリムによる腎集合管や遠位尿細管でのナトリウムチャネル阻害を発症要因としていた。しかしこれは発症機序であり、発症要因はトリメトプリムの高用量投与である。さらに、病態解析が全くなされていなかった皮疹は、スルファメトキサゾール／トリメトプリム配合剤投与11日後に発症したことから、遅延型アレルギー反応が考えられるという。

特に患者はHIVに感染している。HIV感染者ではヘルパーT（Th）細胞が減少し、細胞障害性T（Tc）細胞の相対比が高くなる。Th細胞の中にはTh1、Th2、Th17細胞のようにアレルギー反応を誘発するものがあるが、制御性T細胞（Treg）のようにアレルギー反応を抑制的にするものも存在する。アレルギーの制御に関わる全てのTh細胞の減少により、Tc細胞が関与するアレルギー性の薬疹が発症しやすくなる。そのため、皮疹の発症要因は「HIV感染症およびスルファメトキサゾールのアレルギー性（抗原）性」と予測できる。

【有害事例 2】タンニン酸アルブミンと経腸鉄剤の併用

鉄分を含む経腸栄養剤を服用していた患者が、数カ月下痢症状で苦しんでいた。整腸剤のタンニン酸アルブミン（タンナルビン）が処方されたが、同薬は鉄の吸収を阻害するため併用禁忌であり、薬剤師が医師に疑義照会して同薬を削除したことで、鉄吸収低下は回避できた。しかし、患者が苦しんでいる下痢症状についてのアプローチは行われていない。このケースでは、代替薬またはタンニン酸アルブミンの投与間隔調整の提案が望ましいと考えられた。

宇野氏は「1つ1つの有害反応の発症機序を統合して、要因を正確に解析することが医薬品の安全性を担保する鍵になる。しかし、併用禁忌に関する情報のみにとらわれ、患者の抱える問題が解決されないのは問題であり、医師に処方薬の中止を提案する場合は、代替案を提示すべきだ」と述べた。また、医師に及ばないまでも薬剤師が病態生理学を学ぶ意義はあると強調。「まず患者の病態を見て医薬品の安全性を確認し、その上で症状改善に結び付けることが重要だ」と締めくくった。

この記事はMedical Tribune Webから転載しました

<https://medical-tribune.co.jp/news/2019/0820521103/>