

薬剤師の目で読む カルテと検査値

～ 潰瘍性大腸炎 ～

名古屋第二赤十字病院 薬剤部 伊藤 由紀
四日市社会保険病院 薬剤部 大井 一弥

患者 ID 氏名	入院時年齢 歳 性別 男性 生年月日 / / 入院日 / / 身長 cm 体重 kg 職業 / 役職 会社員	入院シーケンス 1 医師同意日 / /
病棟名 診療科名		
主病名 潰瘍性大腸炎 副病名 主訴 下血 入院目的 / (治療)		
嗜好 タバコ N / アルコール ビール1本 錠剤鑑別 なし アレルギー 副作用 特になし		
OTC なし 入院前経過 1995年に潰瘍性大腸炎を発症。 これまでに4回再発寛解を繰り返す。重症度は軽症。 下血認め、入院。		
入院前処方 ペンタサ® 9錠 分3 毎食後 プレドニン® 4錠 分2 朝夕食後 ステロネマ® 2本 分2 注腸		
服薬状況 良好		
薬剤部コメント	<以下余白>	

名古屋第二赤十字病院 薬剤部 (発行日: / /)

1 はじめに

潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis; 以下UC)は、原因が解明されていない炎症性疾患であり、特定疾患治療研究対象疾患である。1973年に厚生省(現・厚生労働省)特定疾患・潰瘍性大腸炎調査研究班が発足して以来、診断基準や治療方針の改定が行われている。

薬物療法は根治的なものではなく、いかに軽快に向かわせるかということに治療の重点がおかれる。それゆえに薬剤師がファーマシューティカルの観点から患者の薬物療法に責任を持ち、薬物療法モニタリングを行っていくことが必要である。

不眠を訴えるUC患者の薬物管理指導を通じて、ステロイドの用法・用量の適正化を行った。処方適正化により不眠は解消し、薬剤師の介入により患者のQOLを改善することができた。この症例について紹介し、ステロイドの副作用について述べる。

2 病 態

UCは直腸から連続的びまん性に大腸粘膜に病変を認め、ステロイドや免疫抑制剤が有効であることから、大腸粘膜障害に何らかの免疫異常が関与していると考えられている。また詳細な臨床像の検討とサイトカインの動態などの免疫学的検討により、従来、非特異的炎症性腸疾患(inflammatory bowel

disease: IBD)と総称され、一括して扱われる傾向にあったクローン病(Crohn's disease: CD)とは全く異なった病因、病態の疾患であることが明らかとなってきた。臨床症状から大きく3つに分類される(表1)。

3 薬 物 療 法

本疾患の治療法は臨床的重症判定基準に従い分類される(表1)。薬物療法、栄養療法、心身の安静を含めた内科的治療と内科的治療により症状の軽快が期待されない場合の外科的治療に分類される。

さまざまな治療法が開発されている今日でも、UCの治療にはステロイドがいまだ中心的存在である。

4 症 例

患 者: 50歳代前半、男性

診断名: 潰瘍性大腸炎

主 訴: 下血

現病歴: 1995年に発症、これまでに4回の再燃緩解を繰り返す。潰瘍性大腸炎の重症度は軽症。腹痛はほとんどなし。肉眼的に下血を認めることを気にしている。

アレルギー歴・副作用歴: なし。

入院前の投薬歴:

ペンタサ[®](メサラジン: mesalazine、250mg) 9錠 分3 毎食後

プレドニン[®](プレドニゾロン: predni-

solone) 20mg 分2 朝夕食後
ステロネマ[®](リン酸ベタメタゾンナトリウム: betamethasone sodium phosphate) 2本 分2 注腸

入院後の経過:

2月18日

S: 今回検査した。出血した部分がよくなっていると聞いた。検査後、いつも下血するが、今回はそれが無い。

O: Colonofiberscope(CF)施行、柴苓湯は昨年9月に中止。

A: 疾病歴が長いこともあり、処方薬剤の内容はよく理解できている。今回の再発が前回に比べて早いことを気にしている。

P: 潰瘍性大腸炎の治療薬について再度理解させる。柴苓湯が昨年9月に中止になった理由を説明する。柴苓湯の必要性を医師に上申する。便の回数、下血に注意。

2月25日

S: 調子が良い。昨年、漢方薬を服用しなくなってから、これでいいのかと思っていた。漢方のおかげかな?

O: 2月19日より柴苓湯の内服再開。下血なし、便の回数は1日4回程度。

A: 柴苓湯が中止になった理由がわからず、不安だった様子。柴苓湯の服用意義が理解できたことがよかったのか、服用再開による精神的な効果により病状により影響を与

表1 潰瘍性大腸炎の臨床的重症度判定基準(厚生労働省) 治療薬選択の際の重要な指標である。

症状	程度	重症	中等症	軽症
(1) 排便回数		6回以上	重症と軽症の中間	4回以下
(2) 顕血便		(+++)		(+)-(-)
(3) 発熱		37.5 以上		(-)
(4) 頻脈		90/分以上		(-)
(5) 貧血		Hb 10g/dL以下		(-)
(6) 赤沈		30mm/時以上		正常

注1)軽症の(3)(4)(5)の(-)とは37.5 以上の発熱がないこと、Hb10g/dL以下の貧血がないことを示す。

注2)重症とは1)および2)の他に全身状態である3)または4)のいずれかを満たし、かつ6項目のうち4項目以上を満たすものとする。軽症は6項目すべて満たすものとする。

注3)上記の重症と軽症の中間にあたるものを中等症とする。

注4)重症の中でも特に症状が激しく重篤なものを劇症とし、急性劇症型と再燃劇症型に分ける。劇症の診断基準は以下の5項目をすべて満たすものとする。

重症基準を満たしている。
15回/日以上血性下痢が続いている。
38 以上の持続する高熱がある。
1,000/mm³以上の白血球増多がある。
強い腹痛がある。

Hb: ヘモグロビン

えたのか。

P:再度、潰瘍性大腸炎と薬物療法について概説。経過観察とした。

3月3日

S:また悪くなった。プレドニンの量が増えた。

O:2/26~3/2下血続く。本日は下血なし。便の回数は1日4回程度。明日CF施行予定。

A:CF結果次第で薬物療法の変更の可能性あり。

P:薬物療法の変更がある場合には、変更に対応。患者に変更内容につ

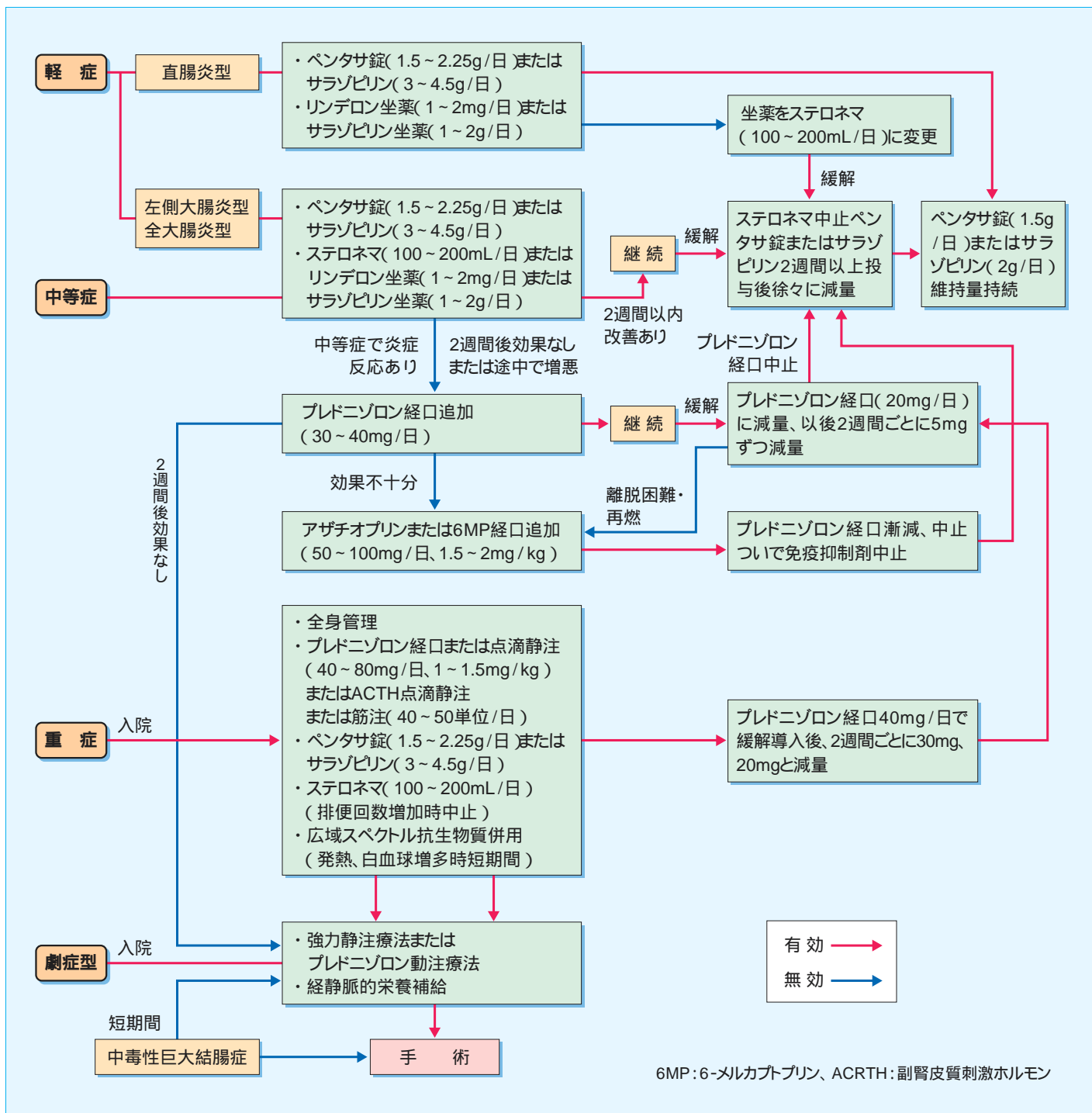
いて説明する。

3月10日

S:今回の入院が一番悪いのではないか？頭ののぼせ感と明朝に疲れが残る。

O:3/3以降下血なし。便の回数は1日

図1 潰瘍性大腸炎の薬物治療指針 病態を考慮して治療の方針や薬剤の選択を決定する。



4回程度。不眠傾向。プレドニンが20mg 分2から40mg 分2へ増量された。

- A: 下血、便の回数はこれまでの入院時の記録と比較しても変動なく、著しい悪化を認めていない。不眠はプレドニン増量後より認める。ステロイドが朝夕と等量に投与されていることから、コルチゾールの日周リズムが乱れ不眠を誘発しているのではないかと推察する。
- P: 便の回数を引き続きモニタリングしていく。ステロイドの朝の薬用量の比重を大きくするよう医師に進言する。

3月17日

- S: 急に調子よくなってきた。睡眠薬は効かない。
- O: 下血なし。便の回数は1日3回に減少、本日は2回。プレドニンの服用方法の変更。30mg 分2(朝20mg、夕10mg)へ。
- A: 下血は2週間認めていないことからステロイド増量が有効であった可能性がある。減量を機会にプレドニンの朝夕の服用量の比重を変更し不眠の解消を期待する。
- P: プレドニンの服用量の変更について説明。不眠の解消をチェック。またUCの症状悪化を認めないことを確認していく。

3月24日

- S: 腸の調子はよい。よく眠れるようになった。
- O: プレドニンの服用方法変更後、睡眠は良好。
- A: ステロイドの朝の薬用量の比重を大きくしたところ、不眠は解消したことから、不眠はコルチゾールの日周リズムの乱れによるものと考えた。
- P: ステロイドの朝の薬用量の比重を大きくした服用方法で内服を継続

する。経過観察していく。

3月29日

退院決定

退院処方:

- ペンタサ(メサラジン: mesalazine、250mg) 9錠 分3 毎食後
- プレドニン(プレドニゾロン: prednisolone) 30mg 分2(朝20mg、夕10mg)
- ステロネマ(リン酸ベタメタゾンナトリウム: betamethasone sodium phosphate) 2本 分2 注腸
- ラックビー®(ビフィズス菌: bifidobacterium) 3.0 分3 毎食後
- 小柴胡湯® 7.5g 分3 毎食前
- ツムラ®(17) 9.0 分3 毎食前

本症例のまとめ:

入院2週間後、プレドニンが20mg分2から40mg分2へ1日量が増量され、UCの治療としては有効であった。1週間後、まったく眠れないと不眠症状を訴える。頭の中のぼせ感と明朝に疲れが残るという訴えであった。不眠解消のため睡眠薬が処方されるが、入眠が浅く、中途覚醒が出現するなど睡眠薬の有効性を認めなかった。さらに精神的な疲労が蓄積した。

ステロイドが朝夕と等量に投与されていることから、コルチゾールの日周

リズムが乱れ不眠を誘発していると考え、朝の薬用量の比重を大きくするよう医師に進言した。ステロイドの減量を機会に朝20mg、夕10mgへ変更したところ、患者の不眠は睡眠薬の有無にかかわらず解消され、薬剤師による処方介入が患者の薬物療法に好影響を与えた。

5 ステロイドの分類と薬効

ステロイドは化学構造上4つの環からなるステロイド骨格を有し、C1、C2間の二重結合やC9位のF基、C16位のメチル基などの導入によって、数々のステロイドが存在している。またこれらの官能基の違いから、半減期、糖質コルチコイド作用、鉱質コルチコイド作用に大きな差異をもたらしている(図2)。

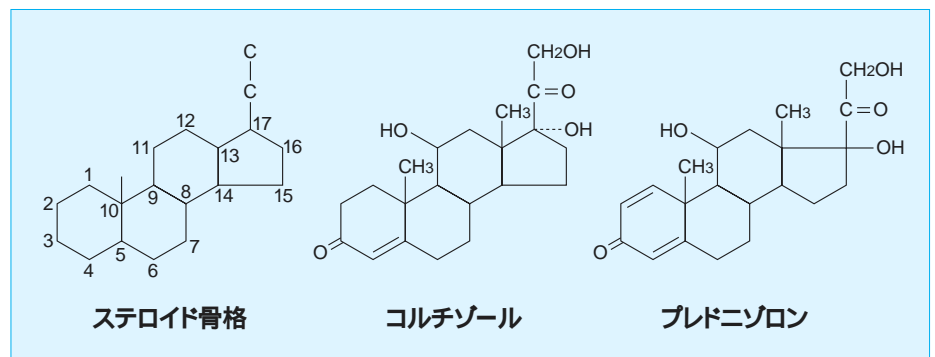
6 コルチゾールの日周リズム

副腎皮質から天然の糖質ステロイドとしてコルチゾールが分泌されている。血液を介して体内循環し、ほとんどのすべての臓器に作用していると考えられている。

コルチゾールの分泌は、視床下部脳下垂体 副腎皮質により調節されている(図3)。視床下部から分泌される副腎皮質刺激ホルモン放出因子(corticotropin-releasing factor: 以下

図2 ステロイド骨格と副腎皮質ホルモンの構造

プレドニゾロンは、コルチゾールの構造に対して、C1C2間の二重結合を導入したものであり、これによって糖質コルチコイド作用は、約4倍増強すると考えられている。



CRF)が脳下垂体前葉の副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotrophic hormon:以下ACTH)の放出を刺激し、ACTHが副腎皮質からのコルチゾールの分泌を刺激する。さらに血清コルチゾールが上昇するとフィードバック制御機構が働き、コルチゾールの分泌が減少する。

血中コルチゾール濃度は、24時間の日周リズムに依存して増減する。内因性のコルチゾールの最小分泌は、おおよそ夜から深夜にかけてであり、分泌は、早朝にもっとも高まる。このことは合成副腎皮質ホルモン剤の投与時の考慮や副作用発現に関して非常に重要である。つまり、プレドニンを大量に夕食後に投与したならば、ACTHの早朝時の分泌が抑制され、副腎萎縮の誘発の可能性がある。

したがって、プレドニンは薬用量にもよるが朝1回に薬用量の比重を大きくするほうが、生理的なACTHのリズムを保持でき、副腎機能の抑制に影響しないと考えられている。

表2 副腎皮質ホルモン剤の副作用分類
Nordinらの報告に従って副作用を分類すると、Major side effectとMinor side effectに分けられる。

<p>Major side effect : ホルモン剤の減量または中止の適応となる</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 感染症誘発および増悪化 ・ 消化性潰瘍 ・ 精神症状 ・ 血管炎、血栓症、塞栓症 ・ 糖尿病 ・ 副腎皮質機能抑制 ・ 突発性(無菌性)骨頭壊死
<p>Minor side effect : 必ずしもホルモン剤の減量または中止の適応とはならない</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 満月様顔貌、中心性肥満 ・ アクネ、多毛、脱毛、皮膚線条 ・ 骨粗鬆症、ミオパチー ・ 白内障、緑内障 ・ 発育遅延、月経異常、高脂血症 ・ 高血圧、浮腫、低カリウム血症 ・ 便通異常、肺炎

7 ステロイドの副作用

ステロイドはIBDの患者の治療には必須の薬剤である。腸管の炎症に対する抗炎症作用や免疫抑制作用を有するため、急性期や維持期に関わらず広く使用される。一方で精神障害、満月様顔貌、ステロイド潰瘍、ステロイド糖尿病、電解質異常、感染症など多様な副作用を有していることが特徴的である。多様な副作用は、Nordinらによって重症度、軽症度分類として分けられている(表2)。

プレドニンの場合、1日量として40mgを超える場合には副作用の発現が高まると考えられている。ステロイドによる精神・神経症状の出現は、重篤なものから軽症のものまでさまざまであり薬用量との相関は得られていないが、1日量が40mgを超える症例は、注意深く副作用モニタリングを行う必要がある。

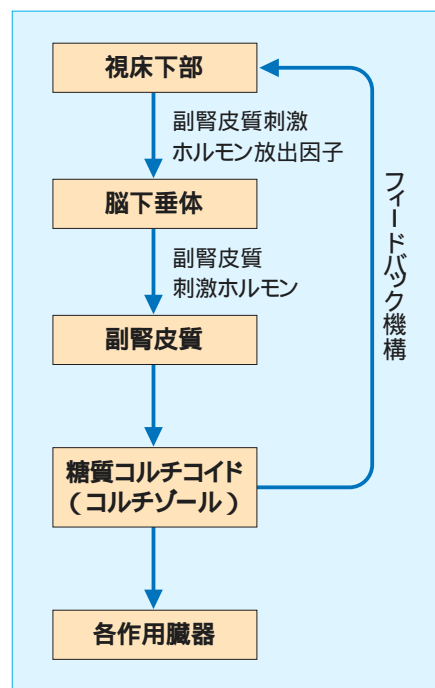
8 おわりに

UC患者において、プレドニンをはじめとしたステロイドの使用は、腸管の抗炎症作用を得る観点から必須の薬剤であるため、使用頻度は高い。それゆえに薬効は期待できるが、副作用発現の可能性も高く、薬剤師による薬物療法モニタリングが必要である。

ステロイドという用語は、患者側では薬効に対する期待と危険で怖い薬剤であるというイメージが形成されているのが特徴である。したがって、薬剤師は患者の副作用に対する不安感を除去することが重要であり、自己判断による薬用量調節は、病態の増悪を助長する可能性があることを理解させることが必要である。内因性のコルチゾールは日周リズムに依存しており、外因性にステロイド剤を投与した場合には、1日の薬用量の用法用量に十分留意する必要がある。つまり、プレドニンが高

図3 糖質コルチコイドの分泌とフィードバック機構

糖質コルチコイドの分泌は、視床下部脳下垂体により調節されており、コルチゾールの分泌過剰でフィードバック機構が働く。



用量の場合は、朝1回の投与であれば問題ないが、朝と夕で等量の投与がなされているような場合は、副作用発現の観点から朝に比重をおいた薬用量の変更について医師と協議する必要がある。

【参考文献】

- 1)大井一弥,伊藤由紀:臨床現場で要求される薬学的基礎知識・9.潰瘍性大腸炎(1)~サラゾルフアピリジンを中心として-. 医薬ジャーナル 38(7):2070-2074,2002.
 - 2)大井一弥,伊藤由紀:臨床現場で要求される薬学的基礎知識・11.潰瘍性大腸炎(2)~プレドニロンを中心として-. 医薬ジャーナル 38(9):2528-2532,2002.
- 表1)棟方昭博:潰瘍性大腸炎診断基準改定案.厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班,96-99,1998より引用改変
- 図1)棟方昭博,下山 孝:潰瘍性大腸炎治療指針改定案.厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班,123-125,1999より
- 図2)新延信吉ほか:副腎皮質ホルモン.ホルモン,廣川書店,東京,111-120,1983より引用改変
- 図3)大沢伸昭:副腎皮質ステロイド剤の過去・現在・未来.免疫薬理 9(1):11-18,1991より
- 表2)Nordin BEC: Side effects of systemic adrenal steroid therapy. Current Literature. 40-47,1959より引用改変