

薬剤師の目で読む カルテと検査値

～C型肝炎～

国立病院機構長崎医療センター 薬剤科 川野 久美

薬剤管理指導記録

| | | |
|---|---|------------|
| カルテNo. | 登録No. | 状況 |
| 患者名 | | 部屋 |
| 生年月日 | 性別 男 | 自己管理開始日 |
| 担当薬剤師 川野 久美 | 服薬指導 | 管理 |
| 主治医 八橋 担当医 | 入院日 3月11日 | 転帰日 3月28日 |
| 副作用、アレルギー歴 | | |
| 身長 172cm | 入院時体重 78kg | 退院時体重 76kg |
| 《入院時持参薬》 | 《退院時処方薬》 | |
| | レベトール 800mg 分2 朝夕食後 | |
| | ロキソニン 60mg 分1 発熱時使用 | |
| | アモバン 10mg 分1 寝る前 | |
| 《診断》 C型慢性肝炎 | 《嗜好》 《コンプライアンス》 《指導歴》 《常用しているOTC・健康食品など》 | |
| 《入院時経過》 | | |
| ・ 過去に2回IFN治療するも無効。 | | |
| ・ 今回3月16日よりペグイントロン100mgとレベトール800mgで治療を開始。 | | |
| ・ 発熱、溶血性貧血出現も投与継続可能と判断。 | | |
| ・ 3月28日退院。外来投与予定。 | | |

1 はじめに

C型慢性肝炎とは、C型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染によっておこる慢性肝炎である。日本の肝細胞癌患者の8割以上が、HCV感染が原因と推定されている。C型慢性肝炎に対する根本的治療法としては、HCVの体内からの排除を目的としたインターフェロン(IFN)療法が現時点では唯一の方法となる。日本のC型肝炎患者には、IFNが効きにくいとされるHCVジェノタイプIb型の感染者が多く、一般的に日本のC型肝炎はIFNが効かない、根治させにくいと従来考えられてきた。

しかし、2004年12月に、ペグイントロン[®](PEG-IFN α 2b)、レボトルカプセル[®](リバビリン)併用療法が、HCV1型の高ウイルス症例いわゆるIFN難治症例を対象として保険適用となり、画期的な治療効果が期待できるようになった。

今回は当院で、PEG-IFN α 2b、リバビリン療法を導入した症例を取り上げ、その経過と治療について考察する。

2 薬剤について

PEG-IFN α 2b

IFN- α をメキシポリエチレングリコールで修飾して高分子化を図ったものである。主として腎からの排泄が遅延し、生体内での滞留時間が長くなり、持続的な体内動態を示す。従来型のIFNでは血中濃度を維持するために週3回投与が必要であったものがペグ化することで血中濃度が維持されるため週1回での投与が可能となった。体

重別に投与量が設定されており、個々の症例において適切な用量調節を行うことで、より高いウイルス学的効果をめざしながらも副作用が軽減される。基本的用量としては1回1.5 μ g/kgを週1回皮下投与(表1)するが、各種副作用出現時の減量の仕方も具体的に明示されている(表2)。適応は、HCVセログループ1型(ジェノタイプIaまたはIb型)でかつ血中HCV-RNA量はHCVアンプリコア法で100KIU/mL以上またはb-DNA法で1Meq/mL以上の高ウイルス症例である。現時点で日本では、リバビリンとの併用療法時のみ使用が許可され、PEG-IFN α 2bの単独使

用は承認されていない。

リバビリン

IFNと併用することにより抗ウイルス効果の増強作用が認められていることから、難治例では原則IFNとの併用療法を行う。リバビリンは、体重あたりで初期服用量が設定され60kg以下では600mgとする(表3)。体重が重い症例では、その体重に従って増量を行い、800mg、1000mg投与する。60kg以下の症例では具体的な投与量が設定されているわけではないが、体重あたりの用量設定の考えから体重40kg前後の症例については通常1T=200mgを

表1 PEG-IFN α 2bの投与量

| 体 重 | 使用バイアル | 投与量(μ g) | 液量(mL) |
|----------|--------------------|---------------|--------|
| 30~45kg | 100 μ g/0.5mL用 | 60 | 0.3 |
| 46~60kg | | 80 | 0.4 |
| 61~75kg | | 100 | 0.5 |
| 76~90kg | 150 μ g/0.5mL用 | 120 | 0.4 |
| 91~120kg | | 150 | 0.5 |

表2 PEG-IFN α 2bの投与量(減量時)

| 体 重 | 使用バイアル | 投与量(μ g) | 液量(mL) |
|----------|--------------------|---------------|--------|
| 30~45kg | 50 μ g/0.5mL用 | 30 | 0.3 |
| 46~60kg | | 40 | 0.4 |
| 61~75kg | | 50 | 0.5 |
| 76~90kg | 100 μ g/0.5mL用 | 60 | 0.3 |
| 91~120kg | | 75 | 0.35 |

表3 リバビリンの投与量

| 体 重 | 投与量 | 朝食後 | 夕食後 |
|---------------|--------|--------|--------|
| 60kg以下 | 600mg | 1 カプセル | 2 カプセル |
| 60kgを超え80kg以下 | 800mg | 2 カプセル | 2 カプセル |
| 80kgを超える | 1000mg | 2 カプセル | 3 カプセル |

減らした400mgから投与を開始する。単回投与時の半減期は29.5時間といわれているが、定常状態に達したときの半減期は10倍に延長する。血中濃度が定常状態に達するのには8週間以上かかるといわれている。注意事項として、リバビリンは催奇形性を有する薬剤であり、投与期間中はもちろん、投与終了後も6ヵ月間は本人およびパートナーの完全な避妊を必要とする薬剤であり、患者にも厳重にその旨の教育と指導を行う。また、本薬剤の頻度の高い副作用として溶血性貧血が上げられる。溶血性貧血は、リバビリンの血中濃度が安定化する投与開始4~12週目頃にみられることが多い。その機序は、赤血球内にリバビリンが入ってリン酸化を受け、リバビリン三リン酸(RTP)が蓄積することによって生ずる。赤血球には核がなく脱リン酸化が起こらない。そのためRTPが蓄積するが、これがアデノシン三リン酸(ATP)を競合阻害する。貧血の進行状況をみながら適宜、リバビリンの服用量を減量する(表4)。減量、服薬中止しても、その薬物動態の特徴から貧血はすぐには回復しない。特に60歳以上の高齢者もしくは女性の場合には、この減量基準に

到達する前に検査値の推移をみて早めに減量することで高度の貧血に至ることを回避する。現在では、減量してでも可能な限り継続投与することが治療率向上につながると考えられるようになっている。リバビリンは、空腹時投与と食後投与と、朝と夕方では吸収率に差があることから食後投与を原則とする。1日量が奇数カプセルとなる場合には、通常は吸収のよい夕方の量を多くする。

3 PEG-IFN α 2b、リバビリン併用療法の副作用

初期(2週間まで)

- 発熱・頭痛・関節痛：70~90%
主としてIFNの血中濃度が急激に上昇することによって起こり、用量依存性が認められる。症状の程度は個人差が大きい。解熱鎮痛薬の投与で対応する。投与初日に38度以上の発熱を示す症例は、従来型のIFNと比較すると、PEG-IFN α 2bの使用例では(90%から)60%程度に減少したといわれているが、血中濃度の持続に伴い軽度の発熱、頭痛などの症状が、投

与翌日以降に顕著となるケースも少ない。しかし、比較的少量の解熱鎮痛薬を使用することで、これらの副作用としての自覚症状は軽減する。

- 白血球数の減少：90%以上
- 血小板数の減少：50%
白血球数の減少、血小板数の減少は、骨髄での産生が低下するためではなく、IFN投与で体内分布が変化することによって生じる。ただし減少の程度によっては投与量の減量や中止が必要となる。
- 注射部位の皮疹、ほっ赤：40%
程度の差はあれ、注射部位の皮疹、ほっ赤が認められる。ペグ化された高分子体が、注入部位に停滞するのが原因で、通常はかゆみを伴わない。2週間程度経過するとほっ赤は退色して消失する。注射部位として、左右の腕の皮下に交互に投与することで、同一箇所毎週投与しないことが定着している。

中期(2週間~2ヵ月)

- うつ症状：5%
- 不安・イライラ・集中力低下：10%
- 不眠：10%
- 皮膚症状：2%
- 口内炎：1%
- 眼底出血：1%未満
- 血糖上昇：1%未満

後期(2ヵ月~)

- 脱毛：20%
投与終了後もすぐには回復せず、1~2ヵ月は脱毛が持続する。投与終了後6ヵ月前後から新たな育毛が見ら

表4 リバビリンの投与量(減量時)

| | | |
|---------|--|---------|
| 心疾患既往なし | Hb10g/dL未満 | 200mg減量 |
| | Hb8.5g/dL未満 | 中止 |
| 心疾患既往あり | Hb10g/dL未満 投与中、投与前値に比べて 2g/dL以上の低下が4週間持続 | 200mg減量 |
| | Hb8.5g/dL未満 減量後、4週間経過しても 12g/dL未満 | 中止 |

れ、治療前の状況に戻るには、約1年を要する。

● 間質性肺炎：1%未満

発熱は軽度で、痰を伴わない咳が出現し、その後呼吸困難が出現する。1000人に1人前後の発生率だが、生命の危険を伴う重篤な副作用で早期発見が重要である。発生頻度は少ないながらも間質性肺炎を念頭に考えての問診が必要である。

● 甲状腺機能異常：1%未満

甲状腺機能亢進の症状としては、動悸、発汗など。甲状腺機能低下の症状として下腿の浮腫が上げられるも、いずれの場合も多くは無症状であるため本人が気付かないことが多い。

療の概要を教育、指導し、導入初期の自覚症状を伴う副作用については詳細なモニタリングを行いながら対処法を指導する。通院での治療が主体となる本治療法では、中期以降の副作用について患者自身がよく理解しておくことが肝要であり、その理解によって重篤な副作用を回避、早期発見ができるようになる。

IFNの副作用のモニタリングのツールとして、治療を開始する事前の段階に、看護師より患者に、IFN副作用自己チェックリスト(表5)を渡し、患者自身に毎日の自覚症状や副作用の程度を自己評価して記入、記録するように指導している。入院中に毎日チェックを行うことにより、自覚症状としての副作用に対する理解を深めていただくことを目的としている。

また、治療開始時期の発熱の上昇の仕方には個人差があることから、時間

ごとに体温の状況を患者自身が測定し、熱型表(図1)の中に記入することで発熱のパターンを把握していただくよう指導を行っている。IFN投与後、どの程度の時間で発熱しはじめ、また発熱のピークは投与後何時間なのか、またどの時期から自然解熱するのか、一連の体温の変化を患者自身が測定、記入することで、発熱パターンを十分理解できるようになる。また初回投与時には可能な限り解熱剤を用いず、そのままの発熱パターンを把握するように指導するも、倦怠感など自覚症状の強い場合は、無理せず初回投与時にも解熱鎮痛薬を使用することを勧める。ただし、その際も解熱鎮痛薬を服用してから効果を発揮するまでの時間、また解熱効果持続時間なども熱型表の中に体温を記入することにより、患者自身がよく理解できるようになる。

4 薬剤管理指導

当院では治療導入時には2週間程度の入院を原則とする。その期間に、治

表5 インターフェロン治療、副作用自己チェックリスト

高度：◎ 中等度：○ 軽度：△ なし：×

| IFN本数 | 月日 | 最高体温 | 頭痛・頭重感 | 食欲不振 | 食事量 (100%摂取を10として) | | | 消化器症状 | 筋肉痛 | 関節痛 | 不眠 | イライラ | 咽頭痛・咳 | むくみ | フラフラ感 | 動悸・息切れ | その他 |
|-------|------|------|--------|------|-----------------------|----|----|-------|-----|-----|----|------|-------|-----|-------|--------|-----|
| | | | | | 朝 | 昼 | 夕 | | | | | | | | | | |
| 1 | 3/16 | 38.9 | ○ | ○ | 10 | 10 | 0 | ○ | ○ | × | × | × | × | × | × | × | |
| | 3/17 | 38.1 | △ | ○ | 6 | 5 | 6 | △ | ○ | × | △ | × | × | × | × | × | |
| | 3/18 | 37.1 | △ | △ | 8 | 7 | 8 | × | ○ | × | ○ | × | × | × | × | × | |
| | 3/19 | 36.1 | △ | ○ | 8 | 7 | 7 | × | △ | × | ○ | × | × | × | × | × | |
| | 3/20 | 36.0 | × | △ | 9 | 9 | 9 | × | × | × | ○ | × | × | × | × | × | |
| | 3/21 | 36.6 | × | △ | 10 | 9 | 10 | × | × | × | △ | × | × | × | × | × | |
| 2 | 3/22 | 36.3 | × | △ | 10 | 10 | 10 | × | × | × | × | × | × | × | × | × | |
| | 3/23 | 37.5 | △ | △ | 10 | 10 | 6 | △ | △ | × | ○ | × | × | × | × | × | |
| | 3/24 | 37.3 | × | ○ | 6 | 6 | 0 | × | × | × | ○ | × | × | × | × | × | |
| | 3/25 | 36.8 | × | ○ | 8 | 8 | 8 | × | × | × | △ | × | × | × | × | × | |
| | 3/26 | 36.8 | × | △ | 10 | 9 | 9 | × | × | × | × | × | × | × | × | × | |
| | 3/27 | 36.3 | × | △ | 10 | 10 | 10 | × | × | × | × | × | × | × | × | × | |

5 症例提示

50歳代、男性、体重78kg。

過去に2回のIFN治療歴があるも、いずれも治療中は、血中ウイルスは陰性化しなかった経過を有する。今回の治療に対する期待が大きい印象あり。

3月15日

初回の薬剤師面談を行う。

●**薬剤師コメント**:PEG-IFN α 2b、リバビリン併用療法に対する患者自身の

理解度を面談によって確認する。

●**患者コメント**:IFN治療は今回で3回目。IFNの副作用のことはおよそわかっている。前回は非常に熱が高くてきつかった。あとから看護師から、もうひとつ大きい座薬を使えばよかったといわれた。それなら最初から使って欲しかった。

3月16日

プリックテスト陰性確認後、PEG-IFN α 2bを100 μ gの皮下注投与開始予

定。内服処方、リバビリン800mg分2朝夕食後、ロキソニン®(ロキソプロフェンナトリウム)1錠(発熱時内服)で、パンフレットを用いて説明を行った。

●**薬剤師コメント**:PEG-IFN α 2b、リバビリンの投与量は基準どおり。患者は副作用に対する理解はおよそできているが、過去のIFN治療時の発熱の副作用を苦痛に感じている。今回も発熱の程度が高い場合は早めに解熱剤を服用することで、苦痛の軽減を図る必要があると考え、発

図1 熱型表：体温の経時変化

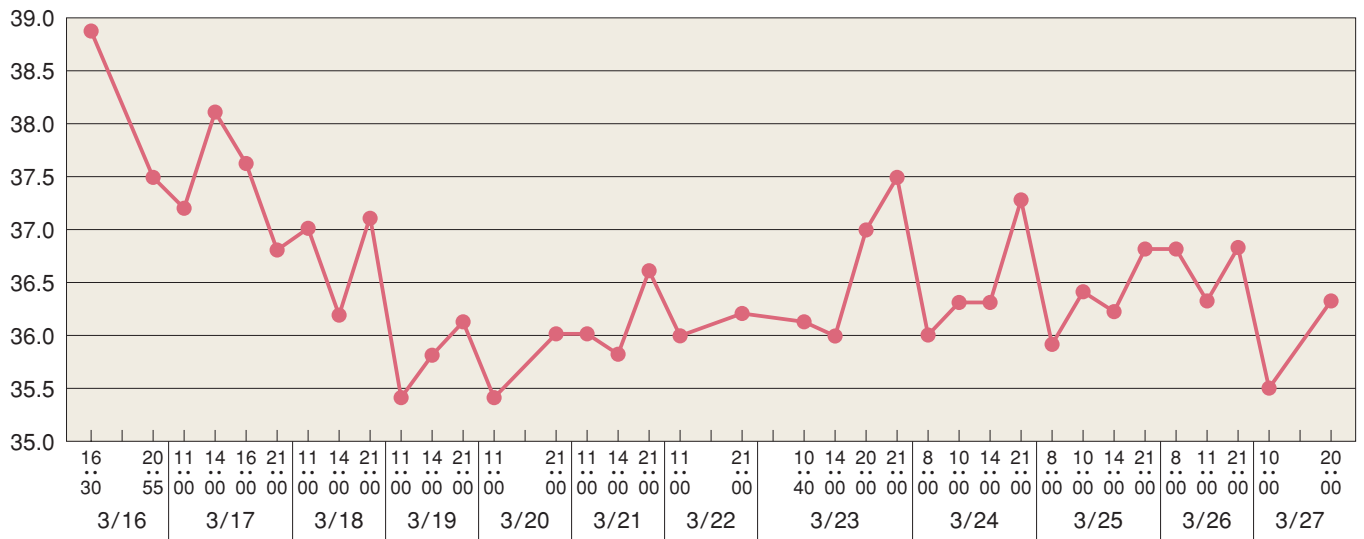
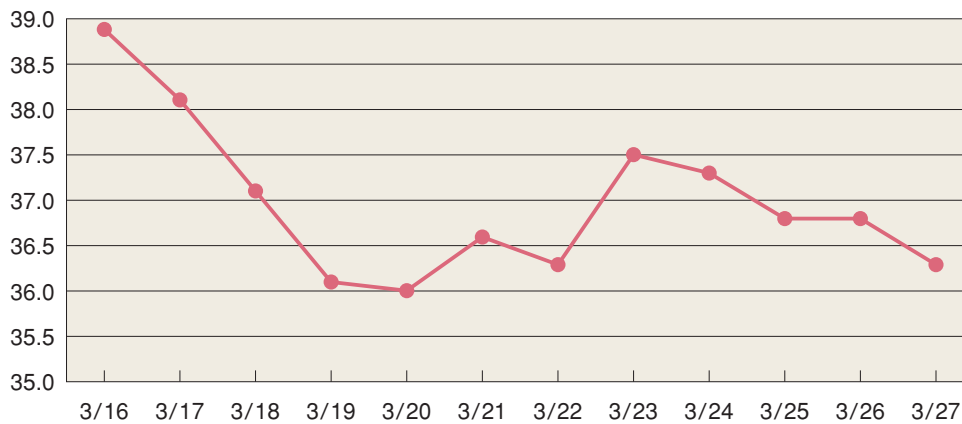


図2 最高体温の変化



熱パターンに応じた解熱鎮痛薬の服用を指導する。

患者の経過:

- 11:50 PEG-IFN α 2b 100 μ g 施行。
- 14:30 悪寒の訴えあり。ナースコールする。
- 16:30 嘔気の訴えあり。
体温38.9℃。
- 17:00 ロキソニン1錠内服する。
- 20:55 体温37.5℃まで解熱する。

(図1)

3月22日

- 患者コメント:前のIFNの時も眠れなかった。睡眠薬を飲んだら眠れた。食事が入らない。病院食がだめみたい。(表5)
- 薬剤師コメント:食欲不振の症状が

みられるも日によって変化している。不眠に対しては主治医から睡眠導入剤のアモバン®10mg 1錠(ゾピクロン)が処方される。アモバンを服用した夜には十分な睡眠はとれるようになる。

3月23日

2回目のPEG-IFN α 2bの投与を行う。当日の21:00には37.5℃の発熱がみられたが、初回投与時の38.5℃に比較して最高体温の上昇の程度は低下しており、患者も初回ほど体温が上昇しないこと、慣れの現象がおきていることを熱型表から理解する(図1、図2)。

3月22日の検査結果で、トータルビリルビン値が4.8mg/dLと上昇していることが判明し、3月24日に再検査を行

う(表6)。トータルビリルビン値4.7mg/dL、直接ビリルビン0.9mg/dLと間接ビリルビン優位の上昇であり、直接ビリルビン/間接ビリルビン=0.24<0.3であることから、鑑別診断として溶血性貧血または体質性黄疸の2つが考えられた。この症例は治療経過からリバビリンによる溶血性貧血と考えられた。その後、この症例は主治医の判断でリバビリン量を減量せずに治療を継続した結果、トータルビリルビン値は自然に低下し、RBC、Hb値ともに低下するも中止基準まで減少することなく推移した。投与継続可能と判断し、3月28日に退院することが決定した。

- 薬剤師コメント:検査値の推移に注意する。退院にむけて服薬の注意など自己管理について指導していく。

表6 検査値の推移

| | 3月11日 | 3月22日 | 3月24日 | 3月28日 | 5月12日 |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| T-Bil | 1.2 | 4.8 | 4.7 | 3.8 | 1.9 |
| D-Bil | | | 0.9 | 0.8 | |
| AST | 61 | 40 | 37 | 29 | 18 |
| ALT | 140 | 82 | 74 | 53 | 25 |
| LD | 217 | 204 | 217 | 206 | 280 |
| ALP | 255 | 167 | | 152 | 164 |
| γ -GTP | 71 | 82 | | 79 | 44 |
| CREA | 0.6 | 0.7 | | 0.7 | 0.6 |
| RETICU | 14 | 11.3 | | 36.1 | 49 |
| WBC | 5.5 | 4.9 | 5.2 | 4.9 | 4.2 |
| RBC | 5.98 | 6 | 5.5 | 5.03 | 3.93 |
| Hb | 17.8 | 17.9 | 16.2 | 14.7 | 12.3 |
| Ht | 51.2 | 51.5 | 47.1 | 42.3 | 36.2 |
| PLT | 231 | 173 | 172 | 212 | 250 |
| Neut% | 45.7 | 28.4 | | 32.7 | 61 |
| 尿タンパク | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| HCVRNA | 1300 | | | | |
| HCVAg | | | | 83.1 | 14.7 |

6 おわりに

PEG-IFN α 2bとリバビリンとの併用療法は48週間という長期にわたる治療法である。病院薬剤師が関われるのは治療導入初期の時期に限定されるが、その時期に、患者自身が薬剤に関して正確な知識と理解を得ておくことは、本治療の継続に極めて重要である。開発試験時の治療成績から、治療中に両薬剤の減量を行ってでも、48週間の投与を継続できた症例の有効率は高いことが判明している。服薬指導を通じて治療をサポートし、精神面で患者を援助していくことも、薬剤師の重要な役割ではないかと考えている。