

平成10年度 厚生科学医薬安全総合研究事業

「医薬品の適正使用推進に資する  
薬剤師業務の在り方に関する研究」

## 研究報告書

主任研究者 高橋 隆一

# 目次

1	総括研究報告書 .....	1
2	分担研究報告書 .....	2
3	薬剤師医療実務研修フォーマット－試案－ (抗凝固療法) .....	5
4	参考資料 .....	31
	Anti-coagulant therapy : Drugs in Use – Clinical case studies for pharmacists – ワルファリンカリウム錠 : 医師・歯科医師・薬剤師のための医薬品服薬指導情報集	
5	研究者名簿 .....	66

# 研究報告書

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
総括研究報告書

医薬品の適正使用推進に資する薬剤師業務の在り方に関する研究

主任研究者 高橋 隆一 国立病院東京医療センター・名誉院長

研究要旨

薬剤師として医薬品の適正使用に資するためには、薬歴管理、服薬指導および情報提供などを的確に行い得る資質の向上が必須である。そのためには研修のためのフォーマットが必要である。今回対象として遭遇することの多い心筋梗塞、高血圧、喘息、消化性潰瘍、糖尿病および抗凝固療法について研修のためのフォーマットを作成した。

分担研究者

久保 鈴子 日本薬剤師研修センター・嘱託  
永田 泰造 練馬薬剤師会・副会長  
加賀谷 肇 北里大学病院・課長

A. 研究目的

薬剤師が医薬品の適正使用に資するためには、薬歴管理、服薬指導および情報提供などを的確に行い得る資質の向上が必須であり、病院薬剤師と開局薬剤師が連携して患者本位の医療に携わっていくことが重要である。そのためには医薬品に関する知識ばかりでなく治療の対象となっている疾患とそれに対する実際の薬物療法を十分理解して患者と医師への的確な情報提供をすることが必要である。そのような研修のためには現在の確かな資料がないので、代表的疾患についてのフォーマットを作成して役立てることとした。

B. 研究方法

日常遭遇することが多く、長期間に互って薬物療法の必要な対象である心筋梗塞、高血圧、喘息、消化性潰瘍、糖尿病および抗凝固療法を選び、研修用フォーマットを作成することにした。作成に際しては各対象の患者カルテと薬歴調査を基に Drugs in Use、医薬品服薬指導情報集、日本内科学会雑誌、医学大辞典などを基本的参考資料として普遍性を高めた。また必要に応じて各対象の専門的資料を参考とした。フォーマット案については頻りに検討を重ねた。

C. 研究結果

今回作成した研修用フォーマットは、各対象の入院-外来を通しての治療経過、エッセンシャルドラッグに関する薬

学的管理事項の問題点とその解説、病院薬剤師と開局薬剤師のための臨床的注意事項（主要検査値、注目すべき副作用、服薬指導項目など）のチェックリスト、標準的薬歴簿から成る。

D. 考察

今回作成した研修用フォーマットに基づいて臨床の現場においてフィールド研究を行って使用面での問題点を明らかにする。また各地の病院や保険調剤薬局に対するアンケート調査と患者の満足度調査を合わせて行い、フォーマットの改善に反映する。本フォーマットの改善によって患者は、入院から外来へ移行しても同じレベルで薬学的管理を受けることが可能となる。また薬剤師から医師と患者により良い情報提供が可能となり、薬剤師が医薬品の適正使用に資することが出来る。

E. 結論

薬剤師が医薬品の適正使用に資するためには、薬歴管理、服薬指導および情報提供などを的確に行なうことが出来る資質が必須であり、病院薬剤師と開局薬剤師が連携して患者本位の医療に携わっていくことが重要である。今回そのために必要と考えられる研修フォーマットのモデル案を作成した。

F. 研究発表

1. 単行本  
高橋 隆一編：薬の副作用チェックマニュアル.第2版.中外医学社.1998.
2. 論文  
高橋 隆一：医師の立場からみた報告制度.月刊薬事.39:33.1997.  
高橋 隆一：医薬品の副作用とその反応.総合臨床.47:2605.1998.

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
分担研究報告書

研修ツールの作成および薬剤師業務研修指針に関する研究

分担研究者 久保鈴子 （財）日本薬剤師研修センター

研究要旨

医薬品の適正使用推進に資するための薬剤師の資質向上を支えるために、標準的な疾患別薬剤師研修指針の開発を行う目的で、研修用フォーマットを作成した。

A. 研究目的

薬剤師が医薬品の適正使用を確保する上では、病院薬剤師と開局薬剤師が連携して患者本位の医療に関わっていくことが重要である。その為には、医薬品の知識のみならず疾患とそれに対する実際の薬物療法を理解して、患者と医師への的確な情報提供をする必要がある。

本研究では、疾患別に患者の病状や生活背景を中心として、入院から外来への薬物療法の流れに沿い、薬剤師がどのようなポイントで治療に関わっていくかの標準的研修指針を作成することを目的とした。

B. 研究方法

疾患の中でも長期にわたる薬物療法が必要な疾患である高血圧、心筋梗塞、糖尿病、喘息、十二指腸潰瘍、深部静脈血栓の6疾患を選び、研修用フォーマットを作成することにした。

研修用フォーマットを作成するにあたっては、各疾患の患者カルテと薬歴調査を基に、Drugs in Use、医薬品服薬指導情報集、日本内科学会雑誌、医学大辞典を基本的な参考資料として普遍性を高めた。また、各疾患の専門的資料は必要に応じて信頼性の高い書籍、雑誌を参考とした。

さらに、作成した研修用フォーマットの妥当性を検証するために、全国規模での調査を進めている。

C. 研究結果および考察

参考とした資料は、次のような特徴を備えている。Drugs in Useは、薬物療法に沿って薬剤師が医師や患者と関わるポイントとその考え方。医薬品服薬指導情報集は、患者への服薬指導時の説明内容とそれを裏付ける薬理作用や副作用解説などの豊富な薬学的管理情報。日本内科学会雑誌は、日本における今日の標準的な治療方法の紹介。医学大辞典は、医学用語の的確な解説。これらの優れた部分を参考として、別添に示す研修用フォーマットを作成した。

この研修用フォーマットは、各疾患の入院-外来を通じた治療経過とエッセンシャルドラッグに関する薬学的管理事項のポイント及びその解説、病院薬剤師と開局薬剤師のための薬学的管理事項（主要検査値・注目すべき副作用・服薬指導項目）のチェックリスト、開局における標準的薬歴簿からなる。

これにより、患者は入院中から外来へ移行しても同レベルの薬学的管理を受けることが可能となる。薬剤師側からは良質の情報を患者と医師に提供できるようになり、結果的に医薬品の適正な使用を確保することが可能になると考える。

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
分担研究報告書

保険薬局における症例に関する研究

分担研究者 永田 泰造 桜台薬局

研究要旨

薬歴管理は、開局において医薬品の適正使用及び薬-薬連携を推進する上で重要な業務に位置づけられている。しかし、現在市販されている様式は、個々の薬剤師の能力に任された記入方法が採用されている。この様式では医療に関する知識・技能レベルの差が如実に現れ、必ずしも効果的に活用できるツールとはなっていない。また、医療薬学的知識を補完する資料は多数存在しているが、薬歴管理に的確に活用されているとは言えない。これらのことから既存の資料を補完し、薬歴管理の充実を図れる標準的薬歴簿を考察する。

A. 研究目的

開局における医薬品の適正使用推進の鍵となる薬歴管理、服薬指導、情報提供の在り方を研究する。

B. 研究方法

医療薬学的知識を補完する為の資料として、医薬品服薬指導情報集（日本薬剤師研修センター）を用いた。薬歴簿の基本フォーマットは、各薬局で現在使用されているものを参考にし、基本フォーマットの作成にあたっては、健康保険法上の記載要項を満たすものとした。また、疾病分類から決定されたEssential Drugについて、適正使用及び重大な副作用回避のためのチェック項目を資料より抽出し、一覧性を重視した服薬指導簿を作成する。

C. 研究結果

Essential Drugについて、「標準的な服薬指導内容」及び服薬指導を行う上で発生する問題点・患者からの疑問点を話し言葉で回答したQ&Aを作成した。薬歴管理に使用する薬歴簿は、患者アンケート（各種アレルギー・体質・副作用歴・嗜好・他科処方・生活パターン等）調剤内容、服薬状況、情報提供の内容等が漏れなく記載できる様式とし、副作用相互作用については「重要確認事項」としてチェックリストを作成した。

D. 考察

薬剤師業務において服薬指導（薬歴管理）を充実させることは重要な課題であるが、多くの優れた資料や情報が流通しているにもかかわらず日常業務で薬歴管理に反映されているとはいえない。現在流通している薬歴簿は、処方歴を中心とした自由記入方式であり、指導内容は個々の薬剤師の能力によって左右される。したがって、服薬指導時に確認漏れ・言い忘れ等が発生し、ひいては重大な副作用の初期症状の見落とし等がいつ発生してもおかしくない状況にある。服薬指導時、常に携帯している薬歴簿をマニュアル化しておくことは、指導内容の漏れを補完し、全ての薬剤師が同じ項目を確認することができ、医薬品の適正使用を推進する上で重要なアイテムとなる。

服薬指導の内容についても同様の事がいえる。薬物治療上重要な位置づけにある薬剤の情報を整理・把握しておくことは、服薬指導における内容面で発生する薬剤師間格差を縮小させることができる。また、これらの薬剤について副作用・相互作用をリスト化し管理・確認する事についても同様の事がいえる。さらに、話し言葉で回答した想定問答集は、患者・消費者へ伝達する語法を学べ、同時に薬剤の特性を理解する事ができ、経験の浅い薬剤師にとって有用な資料となり得る。これらのツールは、個々に使用するべきものではなく、総合的に活用し反映させることで薬剤師の資質向上につながり、医薬品の適正使用に貢献できるものとなると考える。

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
分担研究報告書

病院薬局における症例に関する研究

分担研究者 加賀谷 肇

北里大学病院薬剤部

研究要旨

薬剤師の資質を高めるための研修用ツールに関するフォーマットの検討を行った。また、病院薬剤師と開局薬剤師の連携を図る教育的要素を含むツールの考案を試みた。対象疾患として心筋梗塞、高血圧、喘息、抗凝固療法、消化性潰瘍、糖尿病の6疾患で検討した。疾患による標準的な治療の流れについて検討し、患者のカルテ調査を各疾患について30～40例調査し、臨床検査値等の処理と各疾患におけるエッセンシャルドラッグを1～5品目選出した。疾患と薬物治療を理解する上でこのツールの有用性が高いと思われる。

A. 研究目的

薬剤師の資質を高めるための研修用ツールに関するフォーマットの検討を行い、病院薬剤師と開局薬剤師の連携を図る教育的要素を含むツールを考案することを目的とした。

B. 研究方法

- 1) 対象疾患：心筋梗塞、高血圧、喘息、抗凝固療法、消化性潰瘍、糖尿病
- 2) 疾患による標準的な治療の流れについて調査・検討
- 3) カルテ調査：各疾患について30～40例調査し、臨床検査値等のデータ処理
- 4) 各疾患におけるエッセンシャルドラッグの選出。

C. 研究結果及び考察

標準的な治療の流れを理解し、薬学的管理事項における問題点の抽出が、このツールを通して可能になった。また、入院中、外来時チェック、モニター事項、アドヒアランスの確認、予測される合併症や既往歴からみる薬物療法の留意事項などが理解し易い。病院薬剤師と開局薬

剤師の連携がとれ、一環したレベルでの薬学的管理が施行でき、医薬品の適正使用に貢献できると考える。

薬剤師医療実務研修フォーマットー試案ー  
(抗凝固療法)



# 薬剤師医療実務研修フォーマット 疾患別

## 1. 抗凝固療法

厚生科学医薬安全総合研究事業

医薬品の適正使用推進に資する薬剤師業務の在り方に関する研究

抗凝固療法

患者  
63歳、男性、身長170cm、体重71Kg

診断名  
左足深部静脈血栓  
左室不全

現病歴  
健康であったが、1ヶ月前より階段の登りに息切れを感じるようになった。2週間前より歩行時左足が痛くなって歩けなくなるが、しばらく休むとまた歩けると言う状態であった。3日前より歩く距離が100m程度と短くなり、足先の痛みも強くなった。痛み止めの市販薬パファリンエルを1日2回服用していた。今回、左足の発赤と腫脹が出現したため来院した。息切れも強くなってきた。

入院時所見および入院中の合併症  
脈拍正常、呼吸は浅く早い、頸静脈圧上昇、左足のふくらはぎの炎症とつま先までの痛みあり。左大腿部腫脹軽度。ふくらはぎ周囲：左 38.5cm、右 37cm

既往歴  
20年前に十二指腸潰瘍にて内服治療  
現在時々市販の胃薬を飲む程度で処方薬なし

嗜好品  
アルコール：晩酌ほとんど毎日日本酒を1合  
煙草：50歳まで25年間毎日20本程度、50歳時に健康のためにやめた

外来時  
12日目にワルファリン2mgで退院。しかし、19日目にPT-INR1.8にてワルファリン3mgに増量。40日目歯痛出現、歯科が休みのため薬局で痛み止めを買うつもりである。

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	19	40		
使 用 薬 剤	ヘパリン	万単位	3.....1.5・中止												退院		
	ワルファリン	mg	8 8 8 3.....中止 2.....2.....3.....														
	フロセミド	mg	40.....20.....														
	エリスロマイシン	g	1.0.....中止												鎮痛剤が必要		
検 査 値	APTT	sec	120	85													
	PT-INR		4.0		5.4	2.9		2.6		1.8							
	WBC	/mm <sup>3</sup>	6400	9700													
	RBC	x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	430														
	Hb	g/dL	15.8														
	PLT	x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	22.6	18.1		20.3											
	GOT	KU	30											43			
	GPT	KU	12											15			
	Alb	g/dL	3.8											4.5			
	BUN	mg/dL	10											13			
S-Cr	mg/dL	0.8											1.0				
K	mEq/L	4.2	3.8		4.0												
所 見	疼痛(足)		+	+	-												歯痛+
	息苦しさ		+														
	肺炎		+		-												
	出血		-														
薬 学 的 管 理 事 項	エッセシャルドラッグ ：ワルファリン		入院中													外来時	
	問題点の抽出	1	抗凝固療法開始前に注目する検査	12 鎮痛剤の選択													
		2	ヘパリンとワルファリンが併用される理由	13 ワルファリンに関する患者指導内容													
		3	ヘパリン療法時のモニターと過量投与時の対応	薬品名、効果、服用方法、飲み忘れた場合の対応													
		4	ヘパリンとワルファリンの併用期間	飲まなかった場合の危険性、出血の可能性と対応													
		5	ワルファリンの初回負荷量と考慮すべき要因	他の薬が必要になった場合の留意点、他科受診時の留意点、日常生活上の注意													
		6	ワルファリン療法のモニター	14 ワルファリン継続中、観察すべきポイント													
		7	ワルファリンの維持量設定	出血の有無、ワルファリン投与量の変更													
		8	入院前の薬歴を完全に把握する理由	残薬の有無、併用薬の投与量の変更													
		9	INRが高い理由														
		10	INR変動とその管理														
		11	INRが低い理由														
		13	ワルファリンに関する患者指導(退院時指導を含む)	外来時の指導内容に加えて													
		ワルファリン服用意義															
		定期的に外来を受診する必要性と、INRモニターの重要性															
		ワルファリン治療の最終目標															

## 薬学的管理事項

- 1 抗凝固療法を開始する前に、得ておきたい情報と必要な検査は何か？
- 2 ヘパリンとワルファリンが併用される理由は？
- 3 ヘパリン療法時のモニタリングの指標はなにか、また、ヘパリンの過量投与時の対応は？
- 4 ヘパリンとワルファリンの併用期間は？
- 5 ワルファリンの初回投与量は適切か？ その時考慮すべき要因があるか？
- 6 ワルファリン療法時のモニタリングは何を指標とされるのか？
- 7 ワルファリンの維持量はどのように設定されるか？ また、維持量を開始した後、治療をモニターすべきか？
- 8 抗凝固療法を受ける患者の薬歴を完全にすることは理由は？
- 9 6日目の INR が高い理由として考えなければならない要因は何か？
- 10 INR が高い場合はどのように管理すべきか？
- 11 外来へ移行した 19 日目、患者の INR が低い理由として考えられるものは何か？
- 12 外来においてこの患者は歯痛にて痛み止めが必要になった。痛みへの対応をどうすべきか？
- 13 ワルファリン療法について患者指導はどのような内容が最も重要か？
- 14 ワルファリンが継続されている間、薬剤師が観察すべきポイントは？

## 参考文献

- 1 Linda j.Dodds: Drugs in Use 2ed., The pharmaceutical press, 1997
- 2 厚生省医薬安全局医薬安全課 監修：医薬品服薬指導情報集 22 集, 1999
- 3 医学大辞典 第 18 版, 南山堂, 1998
- 4 日本内科学会雑誌 86(6)959-964、1997
- 5 前川正 監修：ワルファリン, 1998
- 6 青崎正彦 他 監修：Warfarin の適正使用情報第 2 版, 1996

## 薬学的管理事項解説

- 1 抗凝固療法を開始する前に、得ておきたい情報と必要な検査は何か？  
1, 5)

治療前に得ておく重要な情報は3点ある。

- 1) すでに抗凝固療法を受けていないこと。
- 2) 凝固系に異常がないこと。
- 3) 出血がないこと。

である。次に示す項目は押さえておきたい検査である。

- ① プロトロンビン時間(PT)、トロンボテスト(TT)：ワルファリン投与後の凝固能の基準値となる。
- ② 活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)：ヘパリン投与時の効果判定の指標となる。
- ③ ヘモグロビン値(Hb)：貧血のある患者では、抗凝固療法によって悪化する恐れがある。基礎ヘモグロビン値は、今後の出血の有無を評価する際にも有用である。
- ④ 血小板(PLT)：血小板の減少は顕著な出血傾向を導く。
- ⑤ 肝機能検査：肝臓は凝固因子の生成とワルファリンの代謝の両方に関与する。したがって抗凝固療法を安全に行うために、肝機能を把握しておくことが必須である。
- ⑥ 尿・便の潜血：抗凝固療法の絶対的禁忌となりうる。

- 2 ヘパリンとワルファリンが併用される理由は？ 1, 4)

本症例には、血栓を予防するために抗凝固療法が必要である。作用の遅いワルファリン経口療法がその抗凝固活性を十分に発揮するまで、凝固阻止因子を活性化させるヘパリンを使用して新たな血栓形成を阻止することが重要である。

ヘパリンはアンチトロンビンⅢ(ATⅢ)の立体構造を変化させることにより、ATⅢを活性化し、トロンビンと活性型凝固第Ⅹ因子の作用を阻害する。ヘパリンの作用は早く半減期も短い為、その作用を速やかに調節することができる。ワルファリンはビタミンK類似物質で、ビタミンK依存性凝固因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ及びⅩの生成を妨げる。ワルファリンはその抗凝固効果を発揮するために3～4日が必要である。

3 ヘパリン療法のモニタリングの指標はなにか、また、ヘパリンの過量投与時の対応は？ (1, 4)

ヘパリンの評価には、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) が用いられる。APTT の正常域は 30~40 秒であるが、効果的な抗凝固療法には正常値の 2.5~3.5 倍になるようにヘパリンの量を調整する。

ヘパリンは急速に作用し、その活性は注入開始後約 4 時間後に評価することができる。半減期が短いため用量変更後も効果の評価には同様の時間設定を適用してよい。1 日 1 回のモニター必要であるが、不安定な患者では随時行われる。ヘパリンが 4 日以上継続される場合は、血小板の減少に注意する。血小板減少は、投与開始後 2~15 日目にみられ、その可能性は 25%とされている。

ヘパリンの過量投与時は、通常、ヘパリンを中止し、APTT 測定を繰り返し行って活性減少を確認する。硫酸プロタミンは出血を伴うヘパリン過量投与時に用いる。プロタミンの投与量は、プロタミン 1 mg がヘパリン 80~100 単位に相当することから計算して決定するが、プロタミン自身が軽度の抗凝固作用を持つことと、アナフィラキシー反応の原因となる可能性から、使用する場合には十分に注意する。

4 ヘパリンとワルファリンとの併用期間は？ (5)

ヘパリンの投与期間は、期待するワルファリンの効果が得られるまで続けられる (通常は 5~6 日間とされている)。この症例では 4 日目の INR 値がワルファリン活性の最初の徴候であり、この値からワルファリンの維持量を決定できる。しかしヘパリン療法は急に中止せず、INR 値が治療域に入ってから少なくとも 2 日間は併用するのがよい。これによってヘパリンにより低下した AT III が正常域に回復するのに要する 3 日間の凝固亢進傾向とワルファリン投与開始直後のプロテイン C の低下による凝固亢進傾向の予防が可能となる。

5 ワルファリンの初回負荷量は適切か？そのとき考慮すべき要因があるか？ (1, 2, 4, 5)

ワルファリンは高い蛋白結合率 (97%) と長い半減期 (約 36 時間) を持つことから初期の負荷投与量は、定常状態に到達する時間を短縮できる。

負荷時のワルファリン開始量は、1日 15 mg,10mg,10mg を3日間とされている。ワルファリンの作用を増強する可能性のある要因を有する場合は、減量すべきであり、考慮されなければならない要因は次のようなものである。(表1)

- (a) 年齢：通常、高齢患者ではワルファリンの効果が増強されるといわれている。60歳以上の患者に投与する場合には開始量を減らすことが推奨される。
- (b) 体重：分布容積は少なくとも一部は体重に関係するため、体重60 kg以下の患者には、開始量を減量するのがよい。
- (c) 血漿蛋白結合能：血漿蛋白の低下している患者や、すでに高い蛋白結合を持つ薬物を投与されている患者の場合は、減量する必要がある。ワルファリンの結合する主な血漿蛋白成分はアルブミンである。
- (d) 現在の病状：ビタミンK不足をきたしやすい小腸疾患・胆汁流出不全・低栄養状態、肝での凝固因子合成自体が低下している肝疾患、肝機能を低下させるうっ血性心不全、血中アルブミンが低下するネフローゼや尿毒症などの疾患はワルファリンの効果を増強させるため、減量が必要である。
- (e) 併用薬剤：ワルファリンは多くの薬物相互作用が報告されている。  
(See 相互作用一覧 文献2)

この症例の場合、左心室不全によりワルファリン効果が増強されることを考え合わせて、開始量は1日 8 mg を3日間に減らしている。もし、患者が上記の要因のうち2つ以上を持っている場合は、開始量はさらに減量すべきであろう。

## 6 ワルファリン治療のモニタリングはなにを指標とされるのか？

ワルファリン活性はプロトロンビン時間 (PT) を測定することによってモニターされる。ワルファリンはPTを延長させる。目標時間は正常値の1.5~2倍が一般的である。しかし、この検査は試薬や測定機器によって結果が異なるという欠点がある。この欠点を調整するために、国際的に標準化する表記方法が提唱された。この標準化された検査結果は、International Normalised Ratio (INR) と呼ばれている。INRの正常値は1.0であり、PTが延長するとINRの値は大きくなる。

各疾患の治療域は表に示されている。(表2)

7 ワルファリンの維持量はどのように設定されるか？また、維持量を開始した後、治療をモニターするべきか？ (1, 5)

維持量は一般的には 2~6mg が多い。この症例では、ワルファリン 1日 3 mg を維持量としているが、この用量は Dobrzanski の方法を用いて計算された量と一致する。この方法による維持量は、3日間にわたる開始量の累積（この症例では 24 mg で、近似値 25 mg）と、4日目に到達した INR 値に相関する。この関係を表に示す（表 3）。ワルファリンの効果に影響を与える要因がある場合は、この相関値を増減して維持量を設定すると良い。

この表を用いる場合、先ず累積開始量を計算し、測定された INR に相当する横の線と、累積維持量が一番上に示されている垂直のカラムが交差する点を見つける。交差する点の数値が推奨される維持量を示す。2、3日後に更にモニターを行う。その後は得られた結果により、測定間隔を次第にのぼすことができるようになる。一般には入院中は週 1 回ごと、外来では 4 週間ごとに行われている。しかし治療上、或いは患者の病態上の変化によっては、より頻繁なモニターが必要となる。大切なことは、患者に負担をかけないために出血などの有害な変化を発見できるよう、十分にモニターをしなければならない。

8 抗凝固療法を受ける患者の薬歴を完全にする理由は？ (1, 5)

多くの薬物がワルファリンと临床上重要な相互作用を起こし得るため、ワルファリンを開始する前に、薬歴の調査は必須である。この症例の患者は処方薬は服用していないが、足の痛みが始まった頃よりアセトアミノフェン含有の OTC 薬：バファリンエル を服用していた。アセトアミノフェンは肝での血液凝固因子の合成を阻害すると考えられており、凝固系のチェックと今後の服用を避けるように説明しておく必要がある。

9 6日目の INR が高い理由として考えなければならない要因はなにか？ (1, 6)

INR が高くなる要因は、フロセミド治療による体液バランスの変化、心不全の悪化、薬物相互作用や正確な量を服用していないことが考えられる。しかしこの症例の場合は、まずエリスロマイシン (EM) とワルファリンの相互作用が最

も疑うべきであろう。EM はワルファリン代謝を阻害することが知られている (See 文献2)。臨床的に EM が必要であれば、INR を測定してワルファリンの投与量を減量する必要がある。健常成人で EM1g/日を8日間併用したところワルファリンのクリアランスが 14%減弱したとの報告がある。この症例のようにワルファリンの作用を増強させる薬剤を併用する場合は、ワルファリンの投与量を1/3として2～3日毎にPTを測定し、維持量を設定するのがよいとされている。したがってこの症例では、ワルファリンを1 mg に減量してコントロールをするべきであったと考えられる。

他の抗生剤を推奨する場合は、NMTT 基 (N-methylthiotetrazole 側鎖) を有しないものを選ぶ必要がある。この側鎖を持つ抗生剤は、ビタミン K 依存性凝固因子合成過程でビタミン K 利用障害作用を有することがわかってきた。

#### 10 INR が高い場合はどのように管理すべきか? 1, 5)

通常は服用を1回やめて INR を調べ、再開時期と開始量が決められる。

文献5では、INR4.5～7.0で出血がない場合は、PTを調べながら1日以上中止する。INR7.0以上では出血のリスクがあるので、ワルファリンを中止してビタミン K 1 1～2mg を経口投与する、としている。

文献1では、出血の危険性を減少させる為ワルファリンの投与1回分を保留させ、それから、少ない量 (今までの投与量の約 50%減) で治療を継続すべきであろう、としている。

この症例の場合、エリスロマイシンが終了したとき、再びワルファリンの用量調節が必要となる。エリスロマイシンが中止されてから少なくとも1週間はモニターを続けるべきであろう。

#### 11 外来へ移行した 19 日目、患者の INR が低い理由として考えられるものはなにか? 1)

エリスロマイシンが終了した時、ワルファリン投与量を増量しなかったことが原因と考えられる。肝酵素阻害効果が完全に回復するには1～2週間かかると思われる。したがって INR モニターとワルファリンの用量調節 (少量の増加) が、必要である。



12 外来でこの患者は歯痛にて痛み止めが必要になった。痛みへの対応をどうすべきか？ 1,6)

市販の鎮痛剤の多くが NSAIDs を含有しているため、選択には苦慮するところである。ほとんどの NSAIDs は血小板凝集抑制作用を持ち、それだけで出血を亢進させるが、これは INR には影響を及ぼさない。しかし多くの NSAIDs は蛋白結合率が高く、ワルファリンの蛋白結合と競合して遊離促進させるといわれている。また NSAIDs は胃腸管粘膜にも影響を及ぼし、消化管出血の副作用を持つ。

この症例の場合、先ず歯科医への受診を勧めるべきであるが、休日などで受診できない場合は、1 回程度であれば服用させることもやむを得ないであろう。ただこの際、連用は出血の可能性が高まることを説明し絶対避けさせる。NSAIDs を含有するパップ剤は、血清移行率が低いため相互作用の危険度も内服ほどではないと考えられる。

病院での処方であれば、ジクロフェナクを選択するのがより適切であろう。ジクロフェナクはワルファリン代謝に影響を及ぼさずワルファリンの蛋白結合への影響も少ない。また鎮痛効果も速く出現し、強い。しかしこの場合も連用を必要とする場合は、ワルファリンの量を注意深くコントロールすべきである。

13 ワルファリン療法について患者指導はどのような内容が最も重要か？

ワルファリンを初めて処方された患者に対する説明は必須である。重要なことが多いため、説明には高度なテクニックと十分な時間が必要である。

次のような内容を、継続されている期間中説明し、また確認することが大切であろう。（各解説は「ワルファリン療法についての患者指導」参照）

- (a) ワルファリンの名前と作用について。
- (b) なぜ、ワルファリンが必要なのか。
- (c) 自分の服用量をいつもチェックする必要があるのはなぜか。
- (d) いつ服用するのかと規則的に服用することの重要性。
- (e) 飲み忘れた場合の対応。
- (f) 飲まなかった場合の危険性。
- (g) 出血の可能性と対応。（副作用としての出血および誤って多く服用した場合を合わせて）

- (h) 日常生活上でワルファリンの作用に影響する因子。食物（特にビタミン K を多く含む食品）、社会的活動性（喫煙、飲酒、旅行、運動）や、OTC 薬などその他の医薬品。
- (i) 抗凝固療法を受けていることを、家人、家庭医、歯科医師、薬剤師に話しておく理由。
- (j) 怪我や風邪など治療中に他の病気にかかってしまった時どうしたらよいか。
- (k) 定期的に受診する必要性と、モニターの重要性。
- (l) 治療の最終目標は何か（患者が服用意義を十分に理解することでコンプライアンスの向上につながり、その結果再発予防の助けになる…入院中に医師と薬剤師が協力して行うのが望ましい）。

14 ワルファリン服用が継続されている間、薬剤師が観察すべきポイントは何？

- ① 出血の有無：副作用の早期発見。ワルファリンの副作用で最も重大なものは出血である。歯茎からの出血、鼻出血、血尿、などの可能性を患者に説明し、患者自身に観察させる。徴候が見られた場合は、直ちに医師または薬剤師に連絡するように指示しておく。
- ② ワルファリン投与量の変更：セルフメディケーションやコンプライアンス低下、食生活の変化などが予測される。原因となった要因を患者から聞きだし、重要な要因の場合は、医師に伝達する。
- ③ 残薬の有無：コンプライアンス確保の必要性。飲めなかった理由を聞き、その理由に対応可能な服用方法を工夫する、また必要に応じて医師と連絡を取り服用方法を変更するなど、患者とのコミュニケーションがより必要となることが考えられる。
- ④ 併用薬の新規追加や中止、また投与量の変更：抗凝固効果に対する影響の予測。相互作用が明らかな薬剤については、直ちに担当医への照会が必要である。

薬剤師の役割は、抗凝固コントロールに明確な変化が起こった後に副作用や薬物相互作用を指摘するのではなく、このような変化を予測して回避することであり、これこそが患者にとって有益となることを忘れてはならない。

表1 ワーファリン効果に影響する因子<sup>5)</sup>

1. 生理的, 日常的因子
増強するもの: 加齢
低下させるもの: 喫煙
2. 疾患
増強されるもの: 発熱, 小腸疾患, 肝疾患, うっ血性心不全
甲状腺機能亢進, 低アルブミン血症, 腎障害, 栄養失調
胎児
減殺されるもの: ネフローゼ症候群, 甲状腺機能低下
妊娠
遺伝性耐性
3. 食品
増強するもの: 急性, 慢性のアルコール過量摂取
減殺するもの: (ビタミンKの多いもの) 納豆, 浅草海苔など海藻類, タバコ, パセリ, 紫蘇

表2 3つの代表的なグループの経口抗凝血薬療法における INR による推奨治療域 (Poller, 1993より改変)

適応	推奨されるプロトロンビン (時間) 比 (INR)		
	British Society for Haematology (1990)	Leuven Conference (1985)	ACCP Consensus (1995)
術後の深部静脈血栓症の予防 (一般外科手術後)	2.0~2.5	1.5~2.5	2.0~3.0
腰部手術, 骨折時における深部静脈血栓症の予防	2.0~3.0	2.0~3.0	
心筋梗塞における静脈血栓症の予防		2.0~4.0	
静脈血栓症			
肺塞栓症	2.0~3.0	?	?
一過性脳虚血発作			
生体弁置換例			
心房細動			
心臓弁膜症			
反復性の深部静脈血栓症, 肺塞栓症	3.0~4.5	2.0~4.0	2.0~3.0, 2.5~3.5 <sup>1)</sup>
心筋梗塞を含む動脈疾患		3.0~4.5	
反復性全身性塞栓症		3.0~4.0	2.0~3.0
機械弁置換例		3.0~4.5	2.0~3.0, ハイリス ク例2.5~3.5 <sup>2)</sup>

INR: International Normalized Ratio, ACCP: the American College of Chest Physicians

<sup>1)</sup>心筋梗塞の再発予防の目的で経口抗凝血薬療法が選択された時には, Food and Drug Administrationの推奨と同じく INR 2.5~3.5の治療域が推奨される。

<sup>2)</sup>1992年より前は機械弁置換例の治療域はすべて INR 3.0~4.5によっていた (第IV章表1の著者注1) 参照)

表3.1)

INR	ワルファリン累積投与量 (mg)						
	15	20	25	30	35*	40*	45*
2.0	3.5	4	5	5.5	6	7	7.5
2.2	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5
2.5	3	3.5	4	4	4.5	5	5.5
3.0	2.5	3	3.5	3.5	4	4	4
3.5	-	2.5	3	3	3.5	-	-
4.0	-	-	3	3	3	-	-
4.5	-	-	2.5	3	3	-	-
5.0	-	-	2.5	2.5	3	-	-

\* 30 mgを越える累積投与量は, 正しい時刻に INRが測定されていないだろう。このような数値は通常使用すべきではない。

相互作用一覧 (文献2より)

薬効分類	本剤の作用が増強することがある	本剤の作用が減弱することがある
催眠鎮静剤	抱水クロラール, トリクロホスナトリウム: 代謝物 trichloroacetic acid が warfarin を血漿蛋白から遊離させることによる。	バルビツール酸誘導体: Barbiturates が肝薬物代謝酵素を誘導するため、本剤代謝が亢進する。
抗てんかん剤	バルプロ酸ナトリウム: Valproic acid が warfarin を血漿蛋白の結合部位から遊離させる。Valproic acid による血液凝固因子 (フィブリノーゲン) の肝合成を減弱させる。 ヒダントイン系製剤 (フェニトイン等): ・ Warfarin の作用増強 (投与初期)。Phenytoin が warfarin を血漿蛋白の結合部位から遊離させる。 ・ Warfarin の作用減弱 (長期投与)。Phenytoin は肝の薬物代謝酵素を誘導し warfarin の代謝を促進する。 ・ ヒダントイン系抗てんかん剤 (特に Phenytoin) の作用増強。Warfarin が hydantoin 系抗てんかん剤 (特に Phenytoin) の肝代謝を阻害することにより、抗てんかん剤の血中濃度上昇および半減期の延長などにより phenytoin 中毒がおこることがある。	カルバマゼピン: Carbamazepin の肝薬物代謝酵素を誘導する作用による。 プリミドン: Primidone は代謝されると phenobarbital に変換される。
解熱鎮痛消炎剤	アスピリン, アセトアミノフェン, イブプロフェン, インドメタシン, ケトプロフェン, サリチル酸類, ジフルニサル, スリダク, トルメチン, ピロキシカム, フェニルブタゾン, フェノプロフェン, プロコーム, フルルビプロフェン, メフェナム酸等 アスピリン及びサリチル酸類: Warfarin を血漿蛋白から遊離させる。血小板凝集抑制作用 (aspirin また salicylates の薬理作用)。胃腸出血 (aspirin, salicylates の副作用)。肝での凝固因子合成阻害 (aspirin 大量投与時)。	
精神神経用剤	塩酸メチルフェニデート 三環系抗うつ剤: 特に amitriptyline, nortriptyline で warfarin の肝での代謝を阻害する。三環系抗うつ剤が腸運動を抑制することにより、dicoumarol (クマリン系抗凝血薬: 日本未発売) の溶解及びその吸収に要する時間を延長し、生物学的利用率を増加するとの報告もある (warfarin の経口吸収は約 100% で影響は受けにくいと考えられる)。 モノアミン酸化酵素阻害剤	
不整脈用剤	アミオダロン: Amiodarone により warfarin の肝の薬物代謝酵素が阻害される。 キニジン: 血液凝固因子の異化を促進する。Warfarin の作用部位への親和性を高める。ビタミン K 依存性血液凝固因子の肝での合成を阻害する。 プロパフェノン	
利尿剤	エタクリン酸	
高脂血症用剤	クリノフィブラート, クロフィブラート, シンフィブラート, ベザフィブラート: 凝固因子合成異化促進。 Warfarin を血漿蛋白から遊離させる。Warfarin の受容体への親和性を高める。 シンバスタチン, デキストラン硫酸ナトリウム	コレステラミン: Cholestyramine は腸管内で warfarin と結合し、その吸収を抑制する。Warfarin の腸肝循環を妨げる。
消化性潰瘍用剤	オメプラゾール シメチジン: Cimetidine により warfarin の肝での薬物代謝酵素が阻害される。	