

平成14年度学術委員会 学術第3小委員会報告

薬剤管理指導業務実施時の問題解決方法の調査・研究

—薬剤管理指導におけるプロブレムリスト作成の手引き—

信州大学医学部附属病院	旭 満里子
済生会横浜市南部病院	加賀谷 肇
医療法人溪仁会手稲溪仁会病院	佐藤 誠二
北里大学病院	高橋 賢成
水見市民病院	中川 輝昭
国際医療福祉大学附属熱海病院	村山 隆之
京都大学医学部附属病院	若杉 博子
日本病院薬剤師会(アドバイザー)	石射 正英

目 的

本委員会は、学術第3小委員会と改名し、平成12～13年度の学術第6小委員会の「薬剤管理指導業務実施時の問題解決方法の調査・研究」を継続するものである。本委員会の主な目的は、薬剤管理指導を開始する初心者を対象に、薬学的管理の目標を明確にし、薬剤師の観点からみたプロブレムリストの作成を標準化させることにある。

これまでの経過

平成12年度は、委員の各施設（7施設）における薬剤管理指導記録の中から、プロブレムリスト作成の実態調査を行った。その結果、プロブレムリスト作成方法や用語については、施設ごとに、また、薬剤師ごとに各自の判断で行われていること、さらには、医師・看護師の立場からみたプロブレムリストと混同して用いられていることなどが明らかとなった。そこで、本委員会では、薬剤師の観点からみたプロブレムリスト作成の指針を検討することにした。

平成13年度は、薬剤管理指導におけるプロブレムリスト作成方法の見本として、基本編と疾患編（消化性潰瘍編）に分けて一定のフォーマットで作成し、委員の各地域における施設（全105施設）にアンケート調査を行った。その結果、97施設から119件の回答があり、床数別では100～299床の施設からの回答が一番多く、薬剤管理指導経験年数

別では2～5年の回答が一番多かった。また、見本については、①全体的な構成、②文章の表現方法、③基本編および疾患編の基本的項目はどれも、普通または分かりやすいとの回答が約80%あった。また、195件のコメントがあり、プロブレムリスト作成方法について標準化されたものがあると助かる、多くの疾患について作成してほしい等の要望があった。当初、「プロブレムリスト作成のためのアルゴリズム」を完成させるつもりであったが、Yes・No方式の単純なものでは作成が困難であり、「アルゴリズム」という用語や「プロブレムの重篤度」の表現が分かりにくいとの回答が多く寄せられた。これらのアンケート調査を参考にして、平成14年3月末にまでに、基本編と7疾患（高血圧、消化性潰瘍、B型慢性活動性肝炎、ネフローゼ症候群、糖尿病、高脂血症、ペインコントロール）編を各委員で分担作成することにした。これらの経過は、1) JJSHP, Vol. 37, No. 1, 161-164, 2001., 2) JJSHP, Vol. 38, No. 1, 103-105, 2002. に報告済みである。

平成14年度の活動報告

平成14年度は、作成した基本編と7疾患編の書式統一と記載内容の見直しを行った。特に、疾患編では「プロブレム抽出のための手引き」「補足説明」「解説」を付記し、「プロブレム抽出のための手引き」の補足的説明と、疾患や治療薬の概要等を記載することにした（表1）。表2～4はSEL

表1 書式内容の統一

1) 疾患編は「プロブレム抽出のための手引き」「補足説明」「解説」の順に、A4用紙5枚程度にまとめる。
2) 疾患編について治療法等が広範囲にわたる場合は、代表的な治療法(例えばCHOP法等)を取り上げて作成する。「解説」にその旨を記載する。
3) 「解説」には、「プロブレム抽出のための手引き」の補足的説明と、疾患や治療薬の概要等を以下の項目順に記載する。 1. 疾患の概要 (疾患の診断基準や疾患を起こす薬剤も含む) <疾患の診断基準><疾患を起こす薬剤>として記載 2. 疾患の薬物治療 3. 相互作用 4. 副作用 5. その他 (特記事項等がある場合) 【参考文献】 表, 疾患治療薬の相互作用 (原則として併用禁忌のみ記載)
4) 「プロブレム抽出のための手引き」欄に、「補足説明」および「解説」に記載した内容が分かるよう関連づける。例えば「補足説明」には#1等の記号をつけ、「解説」には(解説の1参照)等と明記する。

(systemic lupus erythematosus: 全身性エリテマトーデス) 編の「プロブレム抽出のための手引き」と「解説」の抜粋である。

このように「解説」等の記載内容を標準化したうえで、執筆疾患を35疾患編へ拡大することにした。疾患編は、「パーキンソン病, てんかん, 睡眠障害, 鬱病, 気管支喘息, 肺炎, 結核, 心筋梗塞, 高血圧, 心不全, 狭心症, 不整脈, 抗凝血(固)療法, 消化性潰瘍, 潰瘍性大腸炎, B型肝炎, C型肝炎, 胃がん, 便秘, 腎不全, ネフローゼ症候群, 前立腺肥大症, 非ホジキン病, 高脂血症, 高尿酸血症,

表2 プロブレム作成の手引き (SLE)

~(SLE編) プロブレム抽出のための手引き~

入院	プロブレム抽出のためのチェック項目	プロブレムリストの実現 (標準化)	プロブレムの状態
	【患者基本情報 (別紙1) より】 ・ 服薬コンプライアンスの確認→不良 ・ 薬識・病識の確認→認識・知識なし ・ 服薬機能の確認→機能低下あり ・ 投与量の確認→過量・過少投与 ・ 重複投与の確認→重複処方あり	・ 基本編を参照してプロブレムリストを作成	<input type="checkbox"/> 潜在的 <input type="checkbox"/> ハイリスク <input type="checkbox"/> 実在
	・ 服用歴の確認→SLEに影響あり	・ *服用(歴)によるSLEへの影響 *ホルモン *プロカインアミド *ヒドララジン *イソニアジド *抗てんかん薬 *抗リウマチ薬 *抗甲状腺薬 *β遮断薬	<input type="checkbox"/> 潜在的 <input type="checkbox"/> ハイリスク <input type="checkbox"/> 実在
	【患者の病態情報 (カルテ等から)】 ・ 診断基準の確認→あり ・ SLE活動性の確認→あり ・ 重症度・臓器病変別活動性の確認→あり	・ 患者の病態による治療薬の使用制限 #1 診断基準項目 #2 SLE活動性 #3 重症度	<input type="checkbox"/> 潜在的 <input type="checkbox"/> ハイリスク <input type="checkbox"/> 実在
	【SLEの薬物治療開始】 処方内容の確認→不適切処方あり	・ *の不適切な処方による副作用発現 ・ *の不適切な処方による治療効果不良 *NSAIDss *ステロイド *免疫抑制剤 (ミゾリビン, シクロホスファミド, アザチオプリン等)	<input type="checkbox"/> 潜在的 <input type="checkbox"/> ハイリスク <input type="checkbox"/> 実在
	・ 投与禁忌の確認→禁忌あり NSAIDss, ステロイド, 免疫抑制剤 (ミゾリビン, シクロホスファミド, アザチオプリン等)	・ 消化性潰瘍, アスピリン喘息患者へのNSAIDss投与禁忌 ・ 重篤な血液異常, 肝障害, 腎障害, 心機能不全患者へのNSAIDss投与禁忌 ・ 有効な抗感染薬の存在しない感染症患者等へのステロイドの投与原則禁忌 ・ 消化性潰瘍, 糖尿病, 精神症状のある患者へのステロイド使用制限 ・ 白血球数 $3,000/mm^3$ 以下の患者へのミゾリビン, アザチオプリンの投与禁忌 ・ 妊娠へのミゾリビン, アザチオプリンの投与禁忌	<input type="checkbox"/> 潜在的 <input type="checkbox"/> ハイリスク <input type="checkbox"/> 実在
	・ 相互作用の確認→相互作用あり NSAIDss, ステロイド, 免疫抑制剤 (ミゾリビン, シクロホスファミド, アザチオプリン等)	・ NSAIDssとニューキノロン系抗菌薬の相互作用による虚脱発現 ・ NSAIDssとワルファリンの相互作用によるワルファリン作用増強 ・ ステロイドと(1)の相互作用による薬効の変化 ・ 免疫抑制剤と(2), (8)の相互作用による副作用増強 ・ 免疫抑制剤と(3)~(7), (9)の相互作用による薬効の変化	<input type="checkbox"/> 潜在的 <input type="checkbox"/> ハイリスク <input type="checkbox"/> 実在
	・ 副作用の確認→副作用あり NSAIDss, ステロイド, 免疫抑制剤 (ミゾリビン, シクロホスファミド, アザチオプリン等)	・ NSAIDssによる消化性潰瘍, 血液異常, 急性腎不全, 肝障害, 心不全 ・ ステロイドによる感染症, 消化性潰瘍, 精神神経症状 (うつ・不眠・痙攣等), 糖尿病, 高血圧, 骨粗鬆症, 緑内障・白内障, 血栓ムーンフェイス, 皮膚症状 (にきび・多毛・脱毛・色素沈着等) 等 ・ 免疫抑制剤による骨髄抑制, 感染症, 腎障害, 肝障害, 間質性肺炎 ・ シクロホスファミドによる出血性膀胱炎, 消化器症状, 心筋障害	<input type="checkbox"/> 潜在的 <input type="checkbox"/> ハイリスク <input type="checkbox"/> 実在
	・ 検査値の確認→検査値の異常(変動)あり	・ NSAIDss, 免疫抑制剤使用による血液検査値異常 ・ NSAIDss, 免疫抑制剤使用による腎機能検査値異常 ・ NSAIDss, 免疫抑制剤使用による肝機能検査値異常 ・ ステロイド使用による血糖値・血圧異常	<input type="checkbox"/> 潜在的 <input type="checkbox"/> ハイリスク <input type="checkbox"/> 実在
退院	・ 退院時処方の確認→管理の問題	・ 退院後の自己管理に関する問題	<input type="checkbox"/> 潜在的 <input type="checkbox"/> ハイリスク <input type="checkbox"/> 実在

表3 補足説明(SLE)

#1 SLE分類のための1982年改訂基準(アメリカリウマチ協会)

診断基準項目	臨床症状と検査所見
1. 頬部紅斑	頬骨隆起部の偏平, あるいは隆起性の持続性紅斑, 鼻唇溝は避ける傾向あり
2. 円板状皮疹	癒着性, 角化性鱗屑および毛囊角栓を伴う隆起性紅斑. 萎縮性痕跡を残すことがある
3. 光線過敏症	日光光線に対する異常反応による皮疹 (患者の既往歴または医師の観察による)
4. 口腔内潰瘍	通常無痛性の口腔あるいは鼻咽頭潰瘍 (医師の観察による)
5. 関節炎	2ヵ所以上の末梢関節の非破壊性関節炎 (圧痛, 腫脹あるいは関節液貯留を特徴とする)
6. 漿膜炎 (aかb)	(a)胸膜炎: 胸膜痛の確実な既往, あるいは医師による摩擦音の聴取あるいは胸水の証明 (b)心膜炎: 心電図あるいは摩擦音により確認されたもの, または心膜液の証明
7. 腎病変 (aかb)	(a)持続性蛋白尿: 0.5g/日以上, もしくは定性で3(+)以上 (b)細胞性円柱: 赤血球, ヘモグロビン, 顆粒性, 尿管管性, あるいは混合性でもよい
8. 神経障害 (aかb)	(a)痙攣発作: 薬剤あるいは尿毒症, ケトアシドーシス, 電解質不均衡等の代謝異常によるものを除く (b)精神障害: 同上
9. 血液学的異常 (a~dのいずれか)	(a)溶血性貧血: 網赤血球増加を伴う (b)白血球減少: 4,000/mm ³ 未満が2回以上 (c)リンパ球減少: 1,500/mm ³ 未満が2回以上 (d)血小板減少: 100,000/mm ³ 未満 (原因薬剤のないこと)
10. 免疫学的異常 (a~dのいずれか)	(a)LE細胞陽性 (b)抗二本鎖DNA (dsDNA) 抗体の異常高値 (c)抗Sm抗体陽性 (d)梅毒血清反応の生物学的偽陽性. 少なくとも6ヵ月間の持続
11. 抗核抗体	蛍光抗体法, または, それと同等の方法による抗核抗体の高値 (経過中のどの時点でもよい). ただし, 薬剤起因性ループスに関連する薬剤が投与されていないこと

診断の判定: 任意の観察期間中, 同時にあるいは経時的に上記11項目中のいずれか4項目以上が該当すれば, 患者はSLEと診断される

#2 SLE活動性判定基準(厚生省自己免疫疾患調査研究班, 1986)

- ① 発熱 (>37°C)
- ② 関節痛
- ③ 紅斑 (顔面以外も含む)
- ④ 口腔潰瘍または大量脱毛
- ⑤ 赤沈亢進 (1時間30mm) 以上
- ⑥ 低補体血症 (C3 < 60mg/dL, CH50 < 20単位)
- ⑦ 白血球減少症 (4,000/mm³)
- ⑧ 低アルブミン血症 (3.5g/dL)
- ⑨ LE細胞またはLEテスト陽性

上記9項目中, 3項目以上陽性ならば活動期であると判定する

#3 SLE重症度による病型分類

- ① 軽症
円板状エリテマトーデス(DLE), 皮疹, 粘膜症状, 関節炎, 筋炎, レイノー現象, 漿膜炎(少量の貯留液), 尿沈渣異常/間欠的蛋白尿
- ② 中等症
持続性蛋白尿, 溶血性貧血, 血小板減少性紫斑病, 中枢神経症状(脳神経障害, 髄膜炎, 機能的脳症候群等), 漿膜炎(多量の貯留液)
- ③ 重症
ネフローゼ症候群, 腎不全(急速進行性, 慢性), 中枢神経症状(痙攣重積, 意識消失, 器質精神病), 間質性肺炎, 肺出血, 肺高血圧症, 全身性血管炎・血栓症

表4 SLE編の解説

1. 疾患の概要
 - 1) SLEの診断基準
SLE (全身性エリテマトーデス) は, 自己抗体産生という特徴的な免疫異常が起こり, 全身臓器の障害を伴う慢性炎症性の疾患である。SLEの病態は極めて多彩であり, 治療に対する反応性や予後に相違が認められるため, 治療に際しては全般的な活動性の評価に加え, 個々の患者の臓器病変の評価も重要となる。
SLEの診断には, 1982年に改訂されたアメリカリウマチ協会(ACR)の改訂診断(分類)基準が用いられている。任意の観察期間中, 同時にあるいは経時的に11項目中のいずれか4項目以上が該当すれば患者はSLEと診断される。最近, 免疫学的異常所見としてループス抗凝固因子と抗カルジオリピン抗体が新たに追加されている。
 - 2) SLEを起こす薬剤
SLEの活動性はエストロゲン活性の上昇と関連しやすく, 特に月経周期との関連や閉経後にエストロゲン投与を受けた女性のSLE発症リスクが上昇することが知られている。
プロカインアミドやヒドララジン等の薬剤投与によりSLEに類似した臨床症状, および免疫異常を来すことがあり, 薬剤起因性ループス(DRL)症候群と呼ばれる。DRLはSLEと異なり, 多臓器障害を来すことは稀であり, 臨床症状は軽症である。また, 抗dsDNA抗体はSLEに特異性が高く, 疾患標識抗体と呼ばれており, SLEとDRLの鑑別診断に用いられる。
 2. SLEの薬物治療
SLEの病態は多種多様であり, 患者個々の病態や臨床症状に合わせて治療目標が立てられる。従って, 薬物治療も疾患の活動性や重症度に応じて投与薬剤の選択とその用量が設定される。
軽症例では非ステロイド性消炎剤(NSAIDs)と中等量以下のステロイドが用いられる。NSAIDsが無効な場合, 発熱, 皮疹, 関節炎に対し, プレドニゾロン(PSL)に換算して15~30mg/dayのステロイドが用いられる。
ループス腎炎, CNSループス, 血小板減少や溶血性貧血, 漿膜炎(胸膜炎, 心膜炎)等の中等症および重症例では, しばしばステロイド大量投与が行われる。通常PSL40~60mg/dayから開始され, 免疫抑制効果と臓器機能の改善が確認できれば漸減し, 少量の維持療法へと移行する。ステロイド抵抗性の腎炎等の難治性病態やステロイドの大量長期投与が副作用等の問題で実施不能な場合には, ステロイドパルス療法や免疫抑制剤が使用されることがある。ステロイドパルス療法では通常メチルプレドニゾロン1gを3日間点滴静注する。免疫抑制剤としては, ミゾリピン(150mg/day), シクロホスファミド(50~100mg/day), アザチオプリン(50~100mg/day)が用いられる。また, シクロホスファミドパルス療法も行われ, 500~1,000mg/m²を1~2ヵ月に1回投与される。その他, 腎病変に対するシクロスポリンや皮膚病変に対するメトトレキサートも有用性が報告されている。
 3. 相互作用
SLEの治療に使用される薬物と他剤との相互作用は, 副作用増強や薬効の変化等様々であり, これらが併用されていた場合, 臨床症状や検査値でモニターすることが大切である。特に, 免疫抑制剤との併用で骨髄抑制等の副作用を増強させる場合, 時として生命にかかわる重篤な副作用となることがあるので, 早期発見・早期対応が重要である。また, ステロイドと免疫抑制剤を併用すると免疫抑制作用が増強され, SLEの死因の第1位である感染症のリスクが高まるため, 患者への予防の啓蒙(うがい, 手洗い, マスク等)が大切である。
ループス腎炎の治療としてワルファリンが使用されることがあるが, これもまた相互作用の多い薬物であり注意が必要である。
 4. 副作用および検査値異常
 - 1) NSAIDs: 消化性潰瘍, 血液異常, 急性腎不全, 肝障害, 心不全
 - 2) ステロイド: 感染症, 消化性潰瘍, 精神神経症状(うつ・不眠・痙攣等), 糖尿病, 高血圧, 骨粗鬆症, 緑内障, 白内障, 血栓, ムーンフェイス, 皮膚症状(にきび・多毛・脱毛・色素沈着等)等
 - 3) 免疫抑制剤: 骨髄抑制, 感染症, 腎障害, 肝障害, 間質性肺炎
 - 4) シクロホスファミド: 出血性膀胱炎, 消化器症状, 心筋障害
- 【参考文献】
- 1) 薬剤管理指導業務マニュアル改訂第3版, 日本病院薬剤師会監修, ミクス, 2000
 - 2) 分かりやすい内科学, 井村裕夫編, 文光堂, 1999
 - 3) 医学のあゆみVol.199, No.5, 2001

糖尿病, 甲状腺疾患, 慢性関節リウマチ, SLE, 骨粗鬆症, アトピー性皮膚炎, 乳がん, 白内障, 緑内障, ペインコントロール」である。執筆に当たっては, 各委員で分担し, 協力施設へ執筆依頼も行った。これらの件については, 3) JJSHP, Vol. 38, No. 8, 79-84, 2002., 4) JJSHP, Vol. 39, No. 1, 85-88, 2003. で報告済みである。

一方, 平成14年10月に, 日本病院薬剤師会会員から「基本編と7疾患編のプロブレムリスト作成」を入手したいとの要望があり, 日本病院薬剤師会事務局と相談の結果, 日本病院薬剤師会ホームページに搭載し, 「中間報告」として公開した。ここでは, Word (.doc) とExcel (.xls) で入力されているため, 容易にダウンロード可能である。

まとめ (今後の予定)

平成14年度は, 多くの疾患編の作成に当たった

が, 予想以上にフォーマットや用語の標準化に時間がかかり, 執筆者達は忙しい業務の合間を縫って現在も作成に取り組んでいる。本手引き書は, 薬剤管理指導を開始する新人向けの指針として利用でき, また, 多くの薬剤師がダウンロードして追加作成できるため, 有用な資料になると考えている。一部の日本病院薬剤師会会員から, プロブレムがない場合の記載方法を質問されたが, 本手引き書はチェック項目で問題があった場合のプロブレムリスト作成の標準化を目的としているため, この件の記載は省略した。しかし, もし必要とあれば, 「プロブレムの状態」の, 潜在的, ハイリスク, 実在に, 無を追記しようかと考えている。

幸い, 平成15年度も本委員会の継続が認められたので, さらに内容や記載方法を検討し, 充実させたいと考えている。また, 現在, 製本化についても検討中である。