第324回日本内科学会九州地方会教育セミナー

ポリファーマシー，沖縄からの挑戦状

世話人 谷口 純一（熊本大学病院救急・総合診療部）

司会 今井 千春（今井内科医院）

東上里康司（琉球大学医学部附属病院検査・輸血部）

コメンテーター 植田真一郎（琉球大学臨床薬理学講座）

症例1発表者 伊敷 晴香（中頭病院感染症内科・総合内科）

新里 敬（中頭病院感染症内科・総合内科）

症例2発表者 前田 顕子（沖縄県立中部病院総合内科）

尾原 晴雄（沖縄県立中部病院総合内科）

〔日内会誌 109：827～834，2020〕

Key words ポリファーマシー，副作用，がんサバイバー

はじめに

複数の医療機関を受診し，処方薬剤が10を超える患者も稀ではない．ポリファーマシーに関連する問題を共有するため，今回は2症例を提示した．症例1では，内科と精神科通院中の若い男性についてクイズ形式で参加者と討論した．症例2では，高齢のがんサバイバーで次第に薬が増えていく事態について，Webアンケート（クリッカー）を使用し，参加者からの回答が会場スクリーン上に表示される形式をとりながら討論を行った．

症例1

問題：入院の原因となった病態に悪影響を及ぼした薬は何か？

患者：32歳，男性．

主訴：発熱，下腹部痛，背部痛．

既往歴：高血圧症，脂質異常症，高尿酸血症，うつ病，不眠症．

生活歴：機会飲酒．喫煙40本/日×7年，4カ月前に禁煙．

家族歴：家族に高血圧，糖尿病なし．父親が脂質異常症．叔父が40歳代で脳梗塞．

内服薬：A内科診療所より，ベニジピン（コニール®），カンデサルタン（プロプレス®），トリクロルメチアジド（フルイトラン®），アロプリノール（ザイロリック®），プラバスタチン（メバロチン®），B心療内科診療所より，オランザピン（ジプレキサ®），ニトラゼパム（ネルボン®），ブロマゼパム（レキソタン®），エスシタロプラム（レクサプロ®）．

（2019年1月12日（土）：九州大学医学部百年講堂），（専門医部会九州支部 支部部会会長：谷口純一）

Report from 324th Kyushu Chapter Educational Seminar：Polypharmacy, the challenge from Okinawa.

Jun-ichi Taniguchi¹⁾, Chiharu Imai²⁾, Yasushi Higashiuesato³⁾, Shinichiro Ueda⁴⁾, Haruka Ishiki⁵⁾, Takashi Shinzato⁵⁾, Akiko Maeda⁶⁾ and Haruo Obara⁶⁾ : ¹⁾Department of Emergency and General Medicine, Kumamoto University Hospital, Japan, ²⁾Imai Naika Clinic, Japan, ³⁾Division of Clinical Laboratory and Blood Transfusion, University of the Ryukyus Hospital, Japan, ⁴⁾Clinical Pharmacology & Therapeutics, University of the Ryukyus School of Medicine, Japan, ⁵⁾Division of Infectious Diseases and General Internal Medicine, Nakagami General Hospital, Japan and ⁶⁾Division of General Internal Medicine, Okinawa Chubu Hospital, Japan.

図1 症例1：入院時腹部造影CT
 膵周囲脂肪組織の濃度上昇があり、腎周囲脂肪組織まで及んでいた。膵腫大や膵実質内の造影不良域は認められなかった。

現病歴：当院来院前日に発熱と心窩部痛が出現し、食事を摂ると痛みが増悪していた。来院当日の朝からは下腹部痛、下痢ならびに背部痛が出現したため、A内科診療所受診。痛みが強いことから、精査のため当院へ紹介となった。

入院時身体所見：身長162 cm，体重80 kg。BMI 28.3 kg/m²。体温38.2℃。脈拍107/分，整。血圧115/68 mmHg。呼吸数28/分。腹部は膨隆，軟，心窩部圧痛あり，下腹部正中に強い圧痛と反跳痛あり，腸蠕動音やや亢進，CVA叩打痛なし。

血液検査：Hb 16.9 g/dl，Ht 37.2%，白血球 18,070/ μ l，血小板 22.1 万/ μ l。PT-INR 0.93，APTT 30 秒。Alb 3.3 g/dl，BUN 8.7 mg/dl，Cr 1.15 mg/dl，eGFR 61.6 ml/分/1.73 m²，UA 5.2 mg/dl，TG 10,291 mg/dl，HDL-C 5 mg/dl，LDL-C 192 mg/dl，総ビリルビン0.2 mg/dl，AST 異常高値のため測定不可，ALT異常高値のため測定不可，LD 168 IU/l，ALP 296 U/l， γ -GTP 400 U/l，AMY 162 U/l，リパーゼ220 U/l，血糖332 mg/dl，HbA1c 10.6%，Na 118 mEq/l，K 3.6 mEq/l，Cl 80 mEq/l，Ca 9.1 mEq/l，IP

1.5 mg/dl，Mg 1.6 mg/dl，CRP 28.67 mg/dl。

尿検査：清，pH 6.0，蛋白2+，ブドウ糖4+，ケトン体4+，潜血（-），尿比重 1.030，赤血球1以下/視野，白血球1以下/視野，硝子円柱1～4/W，細菌（-）。

動脈血液ガス分析：室内気下 呼吸数28/分，pH 7.412，PCO₂ 37.4 Torr，PO₂ 67.6 Torr，HCO₃⁻ 23.4 mmol/l。

特殊検査：抗IA-2抗体0.4未満 U/ml，血中C-ペプチド1.0 ng/ml，抗GAD抗体5.0未満 U/ml。

画像検査所見：腹部超音波検査は脂肪肝以外には明らかな異常所見なし。腹部造影CT（computed tomography）（**図1**）では膵周囲脂肪組織の濃度上昇があり、腎周囲脂肪組織まで及んでいた。膵腫大や膵実質内の造影不良域は認められなかった。

伊敷：病態のまとめですが，元々，うつ病，高血圧，脂質異常症があるなか，新規に糖尿病を発症し，今回の高中性脂肪血症による急性膵炎になったとその時点では考えました。他に漏れがないかプロブレムリストを挙げてみました。

- #1 急性膵炎
- #2 高中性脂肪血症
- #3 心窩部痛、背部痛、下痢
- #4 肝機能障害
- #5 2型糖尿病 (HbA1c 10.6%)
- #6 低ナトリウム血症
- #7 高血圧
- #8 脂質異常症 (低HDL-C (high density lipoprotein-cholesterol) 血症, 高LDL-C (low density lipoprotein-cholesterol) 血症, 高TG (triglyceride) 血症)
- #9 高尿酸血症
- #10 うつ病, 不眠症

プロブレムの心窩部痛や急性膵炎、肝機能障害については、いくつかの薬剤中止後にAST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine transaminase) がいずれも90台に低下したことから、脂肪肝に薬剤性肝障害が加わったものと考えました。さらに、2型糖尿病と低ナトリウム血症が問題と考えました。さて、入院前の常用薬のなかで、入院の原因となった病態に悪影響を及ぼした薬は何か、皆様で考えていただけないでしょうか。

今井: 挑戦状ありがとうございます。それでは、フロアの皆様、お隣同士で3分ほどディスカッションをお願いします。

どなたか、この薬が何か悪影響を及ぼしているのではないかと、ご意見・ご質問等ありませんか。

参加者A: オランザピンは糖尿病の方には禁忌といいますが、糖尿病を悪化させるという副作用があると思います。さらに、高中性脂肪血症を起こす副作用があったと思います。トリクロルメチアジドも糖尿病に少し悪いのではないのでしょうか。エスシタロプラムも食欲亢進効果があり、体重が増えるため、糖尿病には悪いかと思っています。

今井: すばらしいご回答ありがとうございます。

す。他にこれ、という方はいませんか。

いきなり正解が出てしまい、沖縄からの挑戦状は簡単だったようです。それでは、伊敷先生解説とその後の経過をお願いします。

伊敷: オランザピンには、高血糖、糖尿病性ケトアシドーシスの副作用があり、糖尿病には禁忌です。中性脂肪上昇の副作用もあります。また、サイアザイド系利用薬には、低ナトリウム血症や低カリウム血症、尿酸値上昇、耐糖能低下、LDL-C上昇、中性脂肪上昇の副作用があります。オランザピンとサイアザイドが今回病態を悪化させたのではないかと考えました。

その後の入院経過ですが、急性膵炎が改善した後、糖尿病に対してインスリンを導入、高中性脂肪血症に対してベザフィブラートとイコサペント酸エチルによる治療を行いました。オランザピンは、当院精神科医と相談し、徐々に減量し、入院7日目には中止可能となりました。うつ病、不眠症に対しては、ニトラゼパムのみ継続となりました。今後の治療に関して、心療内科かかりつけ医宛に手紙を書きました。入院後、降圧薬の内服なしで収縮期血圧は100~110 mmHgと正常に推移し、降圧薬は全て中止のまま入院30日後に退院となりました。高尿酸血症に対し、アロプリノールは継続しました。

今井: 伊敷先生、ありがとうございました。入院したら降圧薬が全て中止可能となった驚きの症例でした。この症例に関して、ご質問・ご意見等はございませんでしょうか。

参加者B: 私も精神科の薬を処方後、糖尿病が悪化した症例を経験しております。今回の症例では、オランザピン内服開始後、どのくらい経過してから糖尿病の症状が出現したのでしょうか。

伊敷: オランザピンは、入院1年前に不眠に対し処方されています。その間の検査結果はなく、糖尿病の有無に関しては把握されておらず、今回の入院で初めて糖尿病が明らかになりました。かかりつけの内科と心療内科では、お

互いの通院については知らなかったようです。

参加者C：若年性高血圧症で3剤内服ということで、かかりつけ医では二次性高血圧症の評価はされていたのでしょうか。また、服薬管理や家庭血圧のチェックはどうだったのでしょうか。

伊敷：かかりつけ医では二次性高血圧症の精査はなく、入院中の検査では二次性高血圧症を示唆する所見はありませんでした。家庭では一度も血圧は測ったことはなく、医院での血圧値をもとに血圧の薬を処方していたそうです。今回、退院時に家庭でも血圧を測定するように指導しました。

今井：他にご質問はないでしょうか。それでは、植田先生、コメントをお願いします。

植田：非定型抗精神病薬と薬剤性膵炎について解説します。オランザピンによる急性膵炎の報告では、オランザピン投与後、徐々に血糖値、中性脂肪が増加し、膵炎を発症している例もありますが、中性脂肪は正常であった例もあります。米国食品医薬品局からの自発報告によりますと、ハロペリドールと比較してオランザピンの薬剤性膵炎発症リスクは高いそうです。オランザピンの用量依存性ははっきりせず、多くは半年以内に膵炎を発症しております。1年以上経過してから発症する例も10~20%は報告されているようです。一般的に、薬剤との因果関係の推定は難しいのですが、オランザピンでは、リチャレンジテストの結果、再発が認められたとの報告があります。

サイアザイドについてですが、発売当時は今の8倍の用量が使用されていました。サイアザイドの代謝への影響は用量依存性で、現在使われている低用量では、カリウムや血糖値、中性脂肪、尿酸への影響は大きくないと考えられています。サイアザイドと膵炎に関しては、高用量の時代の報告が多く、今回の膵炎では、サイアザイドが果たした役割は低いと推定します。低用量サイアザイド系利尿薬で上昇する尿酸値については、痛風との関連は弱く、このような

場合は、アロプリノールを追加する必要はないとの報告があります¹⁾。また、アロプリノールも膵炎の原因となります。

市販後の薬剤安全性評価の方法はいくつかありますが、薬剤性膵炎のように非常に稀なものは評価が難しいです。まめに副作用報告を周知することが大切かと思います。

最終診断

オランザピンによる

糖尿病，高中性脂肪血症，薬剤性膵炎

症例1の考察

若年者でも複数の医療機関の通院からポリファーマシーとなり、予期せぬ薬物有害事象を引き起こすことがある。症例1では、オランザピン投与が糖尿病及び高中性脂肪血症を招き、薬剤性膵炎の原因となったと思われる。今回のように、急性期病院で患者が服用していた全ての薬を評価整理し、その情報をかかりつけ医に返すことは有用である。

低ナトリウム血症については、偽性低ナトリウム血症やサイアザイドとエスシタロプラムの併用による悪影響も考えられたが、詳細については今回は割愛した。

解答

オランザピン

症例2

患者：78歳。男性。

主訴：咳嗽，呼吸困難，体重減少。

既往歴：特記すべき事項はなし。

社会歴：妻と息子との3人暮らし。喫煙：1箱×50年，飲酒：ビール1本/日。performance status (PS) 3。

現病歴：来院1カ月前から増悪する咳嗽，呼吸困難ならびに体重減少を主訴に当院初診。左

図2 症例2：入院時検査所見

左：胸部X線写真；左完全無気肺を認めた。

右：肺生検病理所見；気管支粘膜に扁平上皮癌の所見あり。核異型は中等度。

完全無気肺を認め入院。入院中に気管支鏡で生検を施行し、肺扁平上皮癌の診断が得られた。PD-L1 (programmed death-ligand 1) 蛋白は50%発現，高頻度EGFR (epidermal growth factor receptor) 変異は陰性，ALK (anaplastic lymphoma kinase) 陰性であった。画像検査で多発肝転移の所見を認め，stage IVBの診断となった(図2)。

最終診断

- #1 肺扁平上皮癌 T2aN1M1c stage IVB
- #2 糖尿病 (HbA1c 7.1%)
- #3 高血圧

前田：治療経過を示します(図3)。初診日をday 1としました。day 9に扁平上皮癌と診断し，day 18で抗PD-1 (programmed cell death 1) 抗体ペムブロリズマブを開始，その前後でアムロジピンとリナグリプチンを治療開始しています。2回目のペムブロリズマブ投与後には畑仕事ができるまで症状が改善しています。その後は3週間毎にペムブロリズマブ投与を継続し，4回目の投与後，無気肺はほぼ改善しました。5回目の投与を行う予定であったday 109に胸

部X線でわずかにすりガラス陰影を認めました。呼吸器症状はありませんでしたが，薬剤性間質性肺炎を疑い，全ての薬剤を中止しました。day 165の感冒症状出現後に間質陰影の増悪があり，その5日後に呼吸困難と低酸素血症が出現しました。ペムブロリズマブによる薬剤性間質性肺炎と診断し，プレドニゾロン40 mg投与を開始しました。呼吸器症状はステロイド投与開始後速やかに改善しましたが，血糖値は300 mg/dl程度に上昇し，血圧も上昇したため，経口血糖降下薬及び降圧薬の内服調整を行いました。状況をまとめます。

現在のPS：治療開始時のPSは3であったが，現在は0に改善。日常生活にも特に問題ない。

患者の意向：意識は清明で判断能力もある。現在は畑仕事もしており，現在程度の元気が保てればよい。薬の量はできるだけ増やしたくなく，インスリンの導入には拒否あり。

周囲の環境：認知症の妻と息子との3人暮らし，日中の妻の介護は患者本人が担当。

質問1：(会場のフロアの先生方がそれぞれかかりつけ医になったと想定し) かかりつけ医のあなたのもとへ患者が診療情報提供書を持って

図3 症例2：治療経過

PSL：prednisolone

きました。肺癌の患者で、薬剤性間質性肺炎のため癌の治療は中断しています。ステロイド治療開始後に血糖値と血圧が悪化しており、糖尿病と高血圧の加療を依頼されました。さて、あなたはどのような返事を書きますか。

回答：(クリッカーによる)；会場から20名の記述回答あり（複数回答）。

- ・ステロイド治療に関する対応等，十分な情報あれば可 7名
- ・化学療法再開で肺癌の予後にどの程度効果があるのか情報あれば可 7名
- ・状態が悪化した場合，入院を引き受けてくれるのであれば可 6名
- ・患者との信頼関係が築ければ可 5名
- ・緩和ケアも検討しましょう 2名
- ・間質性肺炎が心配なので貴院で治療をお願いします 1名

・糖尿病や高血圧の治療をしても予後には影響を与えないのではないのでしょうか 1名

前田：実際は病院外来で肺癌と糖尿病の治療を行いました。day 190の血糖値は314 mg/dl，HbA1cは8.9%でした。甲状腺機能異常や1型糖尿病を疑わせる所見はありませんでした。内服はプレドニゾロン25 mg，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，アルファカルシドール，アムロジピン，ミチグリニド，リナグリプチンです。ステロイドの減量を行いました，血糖コントロール不良の状態です。高血糖に伴う症状はありません。その後，グリメピリド1 mgを追加しました。一般的なstage IVBの予後は約6カ月ですが，ペムブロリズマブ治療後，PSは0に改善しています。

質問2：かかりつけ医として，血糖コントロールをどうしますか。

図4 症例2：ポリファーマシーの患者マネージメント
(文献2より改変引用)

7つのステップを使用し、漫然と内服を継続せず、治療のゴールを設定する。内服によるリスクと利益、患者の状態や周囲の環境を考慮したうえで内服を調整する。

回答：クリッカーによる回答；会場から41名の回答あり。

1. ミチグリニド中止，グリメピリド増量 5名
2. メトホルミン追加 7名
3. ミチグリニド，グリメピリド中止，
イプラグリフロジン追加 4名
4. インスリン導入 8名
5. 現行治療継続 13名
6. 全て休薬 1名
7. その他 3名

東上里：今の結果に関して、何かご意見ありませんでしょうか。

参加者D：プレドニゾロン減量中で糖尿病の症状もないことから、現行治療継続に投票しました。インスリンを導入すれば内服薬を減らせる点は良いと思いますが、予後半年と言われてるので、本人が拒否しているのに無理に勧めるのもどうかと思いました。

前田：その後、患者は転倒による骨折のため、入院となりました。入院中に血糖値は改善したため、スルホニル尿素薬は中止し、メトホルミン500 mgに変更しました。その後、糖尿病は軽

快し、退院時には全ての血糖降下薬を中止しました。現在、プレドニゾロン12.5 mg内服中ですが、随時血糖150 mg/dlで元気に外来通院しています。

がんサバイバーでは、化学療法によるステロイドの使用や化学療法そのもので血糖コントロールが不良になることがあります。血糖コントロール不良は死亡率を上昇させると言われていますが、年齢や全身状態、周囲の環境等で明確な血糖コントロールの基準は定まっています。今回、ポリファーマシーに陥らないように、7つのステップ（図4）による患者マネージメント²⁾を使用しました。漫然と内服を継続せず、治療のゴールを設定し、内服によるリスクと利益、患者の状態や周囲の環境を考慮したうえで内服調整を行いました。

東上里：前田先生、ありがとうございました。それでは、フロアの方から何かご意見・ご質問はありませんか。

参加者E：75歳以上にはメトホルミンは慎重投与となっています。そのことを患者から尋ねられたらどうしますか。

前田：乳酸ケトアシドーシスや間質性肺炎が心配で、外来で開始するのは躊躇しました。今回は入院中であり、経過をみられるので投与を開始しました。

参加者E：メトホルミンは確かに効いて良いのですが、それでも、添付文書に高齢者の場合は慎重投与と書かれていると、やはり処方躊躇してしまいます。その点はどうか。

植田：添付文書を見ますと、メトホルミンの注意事項が数多く書かれていますが、エビデンスではどうかと言うと、比較的大規模なコホート研究では、メトホルミンは高齢者、心不全、軽度の腎機能低下であれば、むしろ予後を改善します³⁾。乳酸アシドーシスの発症率は10万人に対し4.6人です。この患者に関しては、多発肝転移があることが心配でしたが、入院して常に様子をみながらメトホルミンを開始するので

あれば良いと思います。また、血糖値が高くて
も問題なければえて糖尿病の薬を使わないと
いう選択もあります。

前田：メトホルミンの投与を開始したとき
には、多発肝転移は消えていました。

植田：がんサバイバーでは、家庭の状況
によっては、必ずしもガイドラインどおりの薬が
良いわけではないので、薬によってどのような
メリットと副作用があるのかを考える必要があ
ると思います。糖尿病や高血圧の薬はどんど
ん増えていく傾向があるので、効かない薬は中
止することが必要と考えます。図4のサイクルで
適切に進めれば、薬の副作用に対し、また、薬
剤を投与して薬が増えていくという悪循環はあ
る程度予防できるのではないかと思います。

参加者C：患者への糖尿病の生活指導につ
いては、いかがでしょうか。

前田：当初PS3と食事も摂れない状態から元
気になってきたので、厳しい食事管理は行っ
ておりません。毎日畑仕事をしているので、運
動療法の指示は出しておりません。

東上里：がん患者は薬による副作用が出る可
能性が高いと思います。チーム医療に関して
はいかがでしょうか。

前田：外来では、栄養士に相談したり、薬
剤師に残薬管理をお願いしたりしています。入
院中の患者の状態は、担当看護師がよく把握
しているので、頼りになります。運動能力は、リ
ハビリの先生と連携し、治療にあたっています。

今井：それでは、ポリファーマシー全般につ
いて、ご意見・ご質問はないでしょうか。

参加者F：合剤について質問があります。合
剤は薬の数は減るのですが、微調整ができない
ので、あまり良いとは思えません。今後、ポリ
ファーマシー対策に使われるようになるので
しょうか。

植田：合剤は微調整が終了してから使用する
のが良いかと思います。降圧薬の合剤に使わ
れている利尿薬は単剤ではあまり使われてい
ないので、その点は苦勞するかもしれません。

今井：ありがとうございます。それでは、時
間となりましたので、本日のセミナーを終了
いたします。

症例2の考察とまとめ

薬の副作用に対し、さらに薬剤を投与し、薬
が増えていく悪循環にどう対応するかが話し合
われた。個々の患者において、常に治療のゴ
ールを意識し、診療にあたるのが重要であると
演者は強調した。今後、かかりつけ医もがんサ
バイバーの外来診療を担うことが期待されて
いるなか、会場の参加者からは前向きな意見が多
かった。ポリファーマシーについて、病院とか
かりつけ医、医師と薬剤師の連携も今後の検討
課題と思われた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容
に関連して特に申告なし

文献

- 1) Gurwitz JH, et al : Thiazide diuretics and the initiation of anti-gout therapy. J Clin Epidemiol 50 : 953-959, 1997.
- 2) Barnett NL, et al : Patient-centred management of polypharmacy : a process for practice. Eur J Hosp Pharm 23 : 113-117, 2016.
- 3) Roussel R, et al : Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. Arch Intern Med 170 : 1892-1899, 2010.