

症例報告

## 薬剤師の在宅訪問によりシロスタゾールの心機能に対する 副作用の可能性を回避できた一例

島中 岳<sup>1)</sup>, 伊藤 良<sup>2)</sup>, 小林靖奈<sup>1)</sup>, 山元俊憲<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 昭和大学薬学部臨床薬学教室

<sup>2)</sup> 医療法人伊藤内科医院

### 要 旨

在宅医療では、医師・看護師・薬剤師らの患者への関わりに制限や限度があるため、薬剤に起因する有害事象が見落とされやすい。シロスタゾールは、脳梗塞発症後の再発予防を目的に在宅医療をはじめ臨床現場で広く汎用されている血小板凝集抑制薬である。本剤は、狭心症に対する警告やうっ血性心不全に対する禁忌などが添付文書上で注意喚起されているため、シロスタゾール服用中の患者は心機能を管理することが極めて重要である。しかし、在宅医療の現場では、薬剤師も含め医療者と患者との関わりが薄く、シロスタゾールの副作用を把握することが難しい。

今回、在宅医療の場において、狭心症や心不全に伴う身体変化のモニタリングを薬剤師が行うことにより処方薬の変更に関与し、シロスタゾールによる有害事象を回避することができた。薬剤師は、在宅医療の現場にも多くの活躍の場があるものと考えられ、医療連携を通じて居宅で医療を受けている患者の薬物治療に介入し、地域医療に貢献することが今後強く求められていくものと期待される。

Key Words : 心機能, シロスタゾール, 薬剤師, 在宅医療, 高齢者

### 緒 言

在宅医療の中心となる高齢者のケアは、医師、看護師、薬剤師らの関わりが月数回に限られているため、処方薬に起因する有害事象を見落としやすい。

脳梗塞は脳の血管が閉塞することにより血流障害を起こし、脳実質が壊死を起こした状態である。脳梗塞急性期では、t-PA製剤であるアルテプラゼの静脈内投与をはじめ、トロンボキサンA<sub>2</sub>合成酵素阻害薬オザグレルの投与など抗血小

板療法が行われる。一方、慢性期では抗血小板療法として、近年、脳梗塞発症後の再発予防を目的にシロスタゾールが在宅医療で広く汎用されている。

シロスタゾールは、主作用である抗血小板作用の他に血管拡張作用も有するが、一方で脈拍数が増加し、狭心症を発現することが知られている<sup>1)</sup>。そのため、胸痛などの狭心症の症状に対するモニタリングを注意深く行わなければならない薬剤の一つである。重大な副作用として、うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍が明記されて

いる<sup>1)</sup>。従って、虚血性心疾患を既往に持つ患者では、脳血管障害発生率が高率となるため<sup>2)</sup>、心機能の管理が重要である。

心不全は加齢とともに罹患率が増加し、高齢化社会を迎えている今日、それを回避または予防することは重要である<sup>3)</sup>。特に高齢者の薬物治療は在宅で行われることが多いので、在宅医療に関わる薬剤師にとって、治療薬の薬効を評価することはもちろん、副作用とそれに伴う患者の症状に注意を払うことは極めて重要である。

今回、薬剤師がシロスタゾールによる治療中の高齢者宅を訪問することで、本剤の副作用の一つである狭心症発症の可能性を回避できた例を経験したので報告する。

## 症 例

性 別：女性

年 齢：80歳代

主病名：脳梗塞後遺症，糖尿病，認知症，骨粗鬆症

障害高齢者自立度：C2<sup>\*4)</sup>

認知症高齢者自立度：I<sup>#4)</sup>

介護状況：医師や薬剤師の訪問日以外は、主介護者や家族にも手術を要する持病などがあり、殆ど短期入所生活介護を利用して介護老人福祉施設へ外泊している。

\* 寝たきりで日中ベッド上で過ごし、排泄、食事、着替えにおいて介助を要する。自力で寝返りが出来ない状態<sup>4)</sup>。

# 何らかの認知症を有するが、日常生活は家庭内及び社会的にほぼ自立している<sup>4)</sup>。

## 経 過 概 略

患者は介護老人福祉施設に短期入所中から胸痛の範囲が一点を指で指すような範囲に定まらず、漫然としていたことから、それを言葉でうまく表現できずにいた。加えて、胸痛の持続時間が短く、家族や介護老人福祉施設のスタッフの前では胸痛がみられなかったことから、患者の訴えは施設のスタッフなどから、さほど注視されてい

なかった。Table1は、本患者宅への医師の訪問記録、薬剤師の訪問記録とそれに伴う処方内容 (Rp.1～Rp.4) を示したものである。

Rp.1 :

退院時処方内容

シロスタゾール1日200mg (1日2回朝食後・夕食後)

トリアゾラム1日0.125mg (1日1回寝る前)

グリメピリド1日1mg (1日1回朝食後)

酸化マグネシウム1日2回2000mg (1日2回朝食後・夕食後)

Rp.2 :

シロスタゾール1日200mg (1日2回朝食後・夕食後)

トリアゾラム1日0.125mg (1日1回寝る前)

グリメピリド1日1mg (1日1回朝食後)

酸化マグネシウム1日2回1000mg (1日2回朝食後・寝る前)

2009年3月6日昼過ぎに主治医による訪問診療時に薬剤師が同行した。主治医とのカンファレンスで医師に提案した内容とその結果は以下の通りである。

1. 家族からの規則正しい生活リズムにより不眠が軽快されたとの報告に伴い、トリアゾラムの中止を医師に提案した。その結果、トリアゾラムの処方では速やかに中止された。患者からの便秘の訴えについては、便の硬度よりも排出困難が主な原因と考えられ、それは長期臥床に伴う弛緩性の便秘であるという判断で見解が一致した。そこで、酸化マグネシウムの減量 (便秘時1回500mg 寝る前) とパンテチン (1日400mg1日2回朝食後・寝る前) を医師に提案し、処方された (Rp. 3)。

Rp.3 :

シロスタゾール1日200mg (1日2回朝食後・夕食後)

グリメピリド1日1mg (1日1回朝食後)

酸化マグネシウム便秘時 (寝る前) 1回500mg (1日1回まで)

パンテチン1日400mg (1日2回朝食後・寝る前)

Table 1. 本患者宅への医師および薬剤師の訪問記録とそれに伴う処方内容

	医 師	薬 剤 師	処 方
2008年11月10日	訪問診療		Rp. 1
2008年11月21日	訪問診療		Rp. 2
2008年12月5日	訪問診療		Rp. 2
2008年12月19日	訪問診療		Rp. 2
2009年1月9日	訪問診療		Rp. 2
2009年1月20日	訪問診療		Rp. 2
2009年2月6日	訪問診療		Rp. 2
2009年2月20日	訪問診療		Rp. 2
2009年3月6日昼過ぎ	訪問診療	医師と同行	Rp. 3
2009年3月6日夜 (シロスタゾール服用後)		居宅療養 管理指導	
2009年3月18日昼過ぎ	訪問診療		
2009年3月18日夜 (シロスタゾール服用後)		単身訪問 (非算定)	薬剤師単身訪問後 にRp. 4へ変更
2009年3月21日夜		居宅療養 管理指導	

本患者宅への医師の訪問記録，薬剤師の訪問記録とそれに伴う処方内容である．薬剤師は3月6日昼過ぎに医師と同行し，同日夜居宅療養管理指導のため，薬剤師のみで患者宅を再び訪問した．約2週間後の3月18日夜の訪問時（非算定），前回よりも胸痛，患側の麻痺，シビレ，見慣れた部屋の見え方の狭窄，短期記憶の低下，睡眠時の息苦しさ，両下肢の黒色化・むくみ（下腿浮腫），四肢の冷感，冷や汗，脈拍数増加が，それぞれ悪化していることを確認した．また，この時点で経皮的動脈血酸素飽和度  $SpO_2$  94%，脈拍数85回前後／分であった．これらから，シロスタゾールによる心機能への影響がより疑われたため，処方変更を提案した．

2009年3月6日夜に薬剤師単独で患者宅を訪問した（居宅療養管理指導）．この時点で患者はシロスタゾールを服用しており，また酸化マグネシウム服用前であった．訪問時，患者との会話からや動作から薬剤師が把握した主な症状として，短期入所前よりも胸痛（持続時間は数分間），患側の麻痺，シビレ，見慣れた部屋の見え方が狭窄，短期記憶の低下，冷や汗，軟便傾向と排便困難を確認した．また，家庭内の血圧測定器で測定したところ，脈拍数は1分間あたり80回前後であった．これらのことから，シロスタゾールによる心機能への影響の他に，本剤の効果が不十分となっていることが疑われた．そこで，シロスタゾールの効果や副作用の計画的なモニタリングが必要であることを主治医へ提案し，採用された．

約2週間後の2009年3月18日夜，居宅療養管理指導前の予備管理指導（非算定）として薬剤師単独で患者宅を訪問した．この時，患者はシロスタゾールを服用した後であり，また酸化マグネシウムを服用する前であった．訪問時点で薬剤師が把

握した患者の主な症状は，前回訪問時と比べ，胸痛や患側の麻痺，シビレ，見慣れた部屋の見え方が狭いと訴えていたこと，短期記憶の低下がみられたこと，睡眠時の息苦しさを訴えていたこと，両下肢の血液の黒色化とむくみ（下腿浮腫）がみられたこと，四肢の冷感，冷や汗などがそれぞれ悪化していた．一方，便の排出困難は改善していた．この時点で経皮的動脈血酸素飽和度  $SpO_2$  は94%，脈拍数は1分間あたり85回前後であった．前回訪問時と比べて脈拍数が増加していたことも考慮し，シロスタゾールによる心機能への影響が疑われた．

Fig.1Aは，薬剤師が3月18日夜に患者宅を訪問した際の健側下肢の写真で，クロピドグレルへの処方変更前のものである．患者は，息苦しさに伴う低酸素の結果と考えられる皮膚の変色（血液の黒色化）が軽微ではあるが認められていた（矢印）．虚血性心疾患における息苦しさ（呼吸困難感）や冷や汗をはじめとした随伴症状は，重度への進展を考慮すべき随伴症状としてガイドラインでも



Fig. 1 A. シロスタゾール服用中の健側下肢

軽微ではあるが、低酸素の結果と考えられる皮膚の変色（血液の黒色化）が認められていた（矢印）。また、足首のむくみ（下腿浮腫）も、軽微ではあるが見られた。



Fig. 1 B. シロスタゾールからクロピドグレルへ変更後の健側下肢

クロピドグレルへ変更後、シロスタゾール服用中に見られた皮膚の変色（血液の黒色化）は改善されていた（矢印）。加えて、家族からは、足首のむくみ（下腿浮腫）などが和らいだとの訴えがあった。

周知されている<sup>5)</sup>。また、シロスタゾールには重大な副作用としてうっ血性心不全の報告がある中<sup>1)</sup>、うっ血性心不全の診断基準の一つとしてあげられる足首のむくみ（下腿浮腫）も、軽微ではあるが見られた<sup>3,6)</sup>。

シロスタゾールには、間質性肺炎以外の呼吸器系の副作用が添付文書に記載されていない<sup>1)</sup>。また、この時点ではトリアゾラムの処方はずでに中止されており、酸化マグネシウムは1日500mg以下の低用量の間欠投与へと減量されていた。さらに、主治医からの情報として血糖コントロールは安定し、低血糖症状に伴う随伴症状は見られず、他の処方薬であるグリメピリドやパンテチンには

直接の作用として呼吸を抑制するなどの報告がないことから<sup>7,8)</sup>、このような患者の症状は、トリアゾラム、酸化マグネシウム、グリメピリド、パンテチンによるものではないと考えられた。そこで、シロスタゾールの心機能への影響が疑われたので<sup>1-3,5)</sup>、主治医へ患者の状況を報告するとともにシロスタゾールからクロピドグレルへと処方変更を提案した（Rp.4）。

Rp.4

クロピドグレル1日75mg（1日1回朝食後）

グリメピリド1日1mg（1日1回朝食後）

酸化マグネシウム便秘時（寝る前）1回500mg（1日1

回まで)

パンテチン1日400mg (1日2回朝食後・寝る前)

処方変更後の2009年3月21日夜、居宅療養管理指導のため患者宅を訪問した。その時点で患者は酸化マグネシウムの服薬前であった。訪問によって薬剤師が把握した主な症状は、胸痛が改善されていたこと、患側の麻痺やシビレが改善されていたこと、部屋の見え方(狭窄)や会話時の短期記憶の低下の進行、睡眠時の息苦しさは見られなくなり、さらに両下肢の黒色化やむくみ、四肢の冷感、冷や汗などがそれぞれ緩和していた。また、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)は96~99%で脈拍は1分間あたり70回前後であった。これらのことから、症状は緩和していると判断した。

Fig.1Bは、シロスタゾールからクロピドグレルへ変更後の本患者の健側下肢の写真である。クロピドグレルへ変更後、シロスタゾール服用中に見られた皮膚の変色(血液の黒色化)は改善されていた(矢印)。

## 考 察

在宅医療での高齢者に対する薬物治療は、医療スタッフの関わりに限界があり、薬剤に起因する有害事象を見落としやすい状況にある。今回の症例では、シロスタゾール服用中の居宅療養中の患者に対する治療について、薬剤師の視点から薬効を評価・判断し、医師へ情報提供することによって処方変更となり、その結果、治療薬による副作用と思われる症状の軽減と回避に貢献することができた。

本患者で見られた症状や訴えが、恐らくシロスタゾールによる副作用であると考えた薬学的根拠は、下記の通りである。①胸痛、患側の麻痺、シビレ、部屋の見え方の狭窄、短期記憶低下、冷や汗といった症状から、シロスタゾールの副作用のほか、その効果が不十分であることを疑うことができたこと。②息苦しきなどの症状を居宅にて把握した時点ではトリアゾラムはすでに中止していたこと。③酸化マグネシウムの用量は1日500mg以下の低用量の間欠的投与であり、酸化マグネシウムの効果発現時間を過ぎた時間帯にも

息苦しさを確認できたことから、高マグネシウム血症に伴う呼吸抑制は否定できると考えられたこと。④低血糖を疑う症状は見られなかったこと。⑤グリメピリドやパンテチンには息切れなどに直接影響する報告が存在しないこと<sup>7,8)</sup>。⑥シロスタゾールと併用薬による相互作用の結果であることが考えにくいこと、などである。シロスタゾールは、主としてCYP3A4、次いで2D6および2C19により代謝されることが知られているが<sup>1)</sup>、本症例では、CYP3A4で代謝されるトリアゾラムの服用をすでに中止していたことから、確認時点においては、シロスタゾールの代謝にかかわるCYPアイソフォームに影響を与える薬剤は服用していなかった。

シロスタゾールは脳梗塞発症後の再発抑制に効果的な抗血小板薬の一つとして広く汎用されているが、その一方で心機能障害を惹起することが知られている<sup>1)</sup>。本剤の動悸や頻脈などの心機能障害発症機序として、心筋細胞のホスホジエステラーゼⅢ(PDEⅢ)活性を阻害する際に、細胞内cAMP量を増加させ、心拍数、心収縮力を高めるためであると考えられている<sup>9)</sup>。そのため、シロスタゾールを使用する際は、胸痛、胸の圧迫感、胸の狭窄感、冷や汗、脈拍数増加をはじめとした心機能障害に伴う身体変化に注意が必要である。

本症例では、心機能への影響に伴う身体変化を薬剤師が確認し、シロスタゾールからクロピドグレルへの変更を提案したことで、心機能への影響を防ぐことができたほか、脳梗塞発症後の再発抑制にも期待される効果も得ることができたと考えられる。虚血性心疾患の患者が脳血管障害を発生することは希ではなく、既往患者が脳血管障害を発生する率は、そうでない人の1.6~2.4倍、心筋梗塞例では2.7~3.7倍、両者合併例では3.8~5.5倍に達すると言われている<sup>2,10)</sup>。また、虚血性心疾患は心房細動の原因ともなり、心不全を合併すれば、心内血栓形成さらに塞栓症発生を助長しうる<sup>2)</sup>。脳出血やラクナ梗塞に比べ、アテローム血栓性脳梗塞と心原性脳塞栓症で冠動脈疾患合併が高率となり、冠動脈疾患の合併は一過性脳虚血発作の既往、心房細動の合併、退院時の要介護状態とともに、退院後の再発と死亡の有意

の予知因子である<sup>2)</sup>。

シロスタゾールは脳梗塞発症後の再発抑制に効果的な抗血小板薬の一つとして広く汎用されていることから、脳機能に注意が向かいやすいと考えられる。一方、シロスタゾールは心機能障害を惹起することが知られているので、本剤を使用する際は脳機能と心機能の両方に注意を払うことが重要である。今回の症例では、薬剤師による介入以前は、シロスタゾールによる心機能への影響や心機能への影響に伴う効果への影響が把握されにくい状況にあった。このことは、医師・看護師・薬剤師ら医療者と患者の関わりに制限や限度がある在宅医療では、薬の専門家である薬剤師が処方薬の効果や副作用を計画的に把握すべきであり、また患者ニーズが潜在していることを示しているものと考えられた。

シロスタゾール投与により把握すべき身体変化として、胸痛、胸の圧迫感、胸の狭窄感、冷や汗、脈拍数増加などがあげられる。しかし、心筋梗塞に比べ、狭心症は症状の継続時間が短く、急性冠症候群による疼痛と考えた場合でも、一点を指すような疼痛とならずに放散しやすい<sup>5)</sup>。また、急性冠症候群へ進展している場合でも非定型的な症状も決して希ではなく、無症状のこともある<sup>5)</sup>。急性心筋梗塞の33%は受診時に胸痛がなく、無胸痛群は胸痛群と比べて、高齢、女性、糖尿病、心不全の既往のある患者で多く認められている<sup>5,11)</sup>。このように、胸痛を伴わない急性冠症候群患者は、病院受診までの時間も長いため、診断も遅れやすく、適切な治療や再灌流療法の施行率も低くなりやすいので、注意が必要である<sup>5)</sup>。その診断には心電図所見とその推移が重要であるが、早期の場合には胸痛があっても心電図変化がまだ現れていない場合や非発作時には心電図が正常な場合も少なくない<sup>5)</sup>。そのため、心電図検査の機会が限られている在宅医療の現場では、心不全や狭心症に伴う身体変化を計画的に把握できることは、心筋梗塞への進展あるいは心筋梗塞を防止する観点からも大変重要である。在宅医療では、患者が検査を受ける機会にも制約があることから、薬剤師自身が薬の効果を判断し、それに応じ

て対応することは重要である。呼吸困難感や冷や汗をはじめとした症状が重度への進展を考慮すべき随伴症状としてガイドラインでも周知されているが<sup>5)</sup>、本症例のように在宅で治療を受ける患者が病院に行き、そこでの検査を受けた後、その結果を待って対処することは、病状の悪化を招きかねない。このことから、検査や医療スタッフとの関わりが制約される在宅では、薬剤師による計画的な関わりが重要である。

薬剤師はそれまで学んだ知識と経験を患者のために活用することがこれまで以上に実践されなければならない。薬剤師からの情報が医療連携を通じて処方設計に活用されることは、居宅での治療を受ける患者とその家族にとって極めて重要である。そのためにも、薬剤師は患者や他の医療者とのコミュニケーションの重要性や限られた情報での臨床的判断能力の必要性をあらためて認識する必要がある。従って、在宅医療の現場にも多くの活躍の場が薬剤師にはあるものと考えられ、医療連携を通じて居宅で医療を受けている患者の薬物治療に介入し、地域医療に貢献することが今後強く求められていくものと期待される。

## 引用文献

- 1) プレタール添付文書情報, 大塚製薬, 2009.
- 2) 脳血管障害, 腎機能障害, 末梢血管障害を合併した心疾患の管理に関するガイドライン, 1468-1473, 2008.
- 3) 急性心不全治療ガイドライン, 4-8, 2006.
- 4) 要介護認定 認定調査員テキスト, 155-157, 2009.
- 5) 急性冠症候群の診療に関するガイドライン, 3-9, 2007.
- 6) Mckee PA, Castelli WP, McNamara PM, et al.: The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.*, 285, 1441-1446, 1971.
- 7) アマリール添付文書情報, サノフィ・アベンティス, 2010.
- 8) パントシン添付文書情報, 第一三共, 2007.
- 9) Shintani,S., Watanabe,K., Kawamura,K., et

- al.:General Pharmacological Properties of Cilostazol, a New Antithrombotic Drug Part II: Effect on the peripheral organs. *Arzneimittelforschung*. 35, 7A, 1163-1172, 1985.
- 10) Kannel W, Wolf P, Verter J.: Manifestation of coronary disease predisposing to stroke: The Framingham Study. *JAMA*, 250, 2942-2946, 1983.
- 11) Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, et al.:Prevalence, clinical characteristics and morality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA*, 283, 3223-3229, 2000.

## Possible Prevention of the Cardiac Adverse Event of Cilostazol by home visit of pharmacist

Takashi Hatanaka <sup>1)</sup>, Ryo Ito <sup>2)</sup>, Yasuna Kobayashi <sup>1)</sup>,  
Toshinori Yamamoto <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Showa University

<sup>2)</sup> Ito Medical Clinic

### **Abstract**

Drug adverse events are often overlooked in home care, because physicians, nurses, and pharmacists have limitations on the relationships with their patients.

Cilostazol is a platelet aggregation inhibitor that has been widely used to prevent recurrences of cerebral infarction in the clinical settings including general home care. The package insert of this drug warns about angina pectoris and contraindicates congestive heart failure. Therefore, it is very important for patients who are taking cilostazol to control the cardiac function. However, since the relationship between home care patients and healthcare professionals including pharmacists is not so interactive, it is difficult to find out adverse drug reactions caused by cilostazol.

In this report, pharmacists get involved in changing prescribed drugs by monitoring patients' conditions. As a result, drug adverse events caused by cilostazol were prevented. It is thought that pharmacists have many chances to play important roles in home care. Through the medical cooperation, they are highly expected to contribute to community medicine by getting involved in medical treatment for home care patients.

Key Words : Heart function, Cilostazol, Pharmacists, Home Care, Elderly Patients

Received 3 September 2010 ; accepted 22 February 2011.