

原 著

インターフェロン (IFN) 療法患者の薬剤管理指導の検討

三条総合病院薬剤部；薬剤師

旅河^{たびかわ}佐知子^{さちこ}、小林^{こばやし} 智子^{ともこ}、井島^{いじま} ゆか、石塚^{いしづか}ほから、菊池^{きくち} 綾子^{りょうこ}
 内山^{うちやま} 一史^{かずふみ}、徳間^{とくま} 一夫^{かずお}

目的：C型肝炎は慢性化しやすく、慢性肝炎は肝硬変、肝癌へと進行する可能性が高いため、早期に効果的な治療を行うことが重要とされている。しかし、わが国ではIFN単独療法の難治例が多く、これらに対し2001年12月よりIFN/リバビリン併用療法の保険適用が認可された。IFN療法の副作用は、投与直後に現れるものから、2~3カ月後に現れるものまであり、治療を継続できるもの、中止しなければならないものなど様々である。注意すべきものに、重篤なうつ状態や自殺企画もあげられる。そのため副作用の早期発見は重要で、患者や家族に副作用について十分に理解できるよう指導する必要がある。限られた入院期間のなかで、効率よく薬剤管理指導を行うための方法を症例より検討する。

症例：症例1.H15.11.10よりイントロンA/レベトール併用療法導入。IFN治療抵抗性と考えられたが、投与9週目にHCV-RNA陰性となり、副作用としても重篤なものは見られなかった。症例2.H16.6.14よりイントロンA/レベトール併用療法導入。過去3回IFN治療施行するも副作用にて完遂できず、陰性化の見られない難治性で、今回も中断となり外来でALT改善を目指す治療法となった。

結論：当院において、IFN/リバビリン併用療法導入患者の副作用チェックや服薬指導など患者個々に合わせた指導について検討し、患者記入用「副作用チェックリスト」を作成した。限られた入院期間のなかで、効率よく薬剤管理指導を行い、さらに患者個々の問題に取り組むに有用であると思われた。

キーワード：C型肝炎ウイルス(HCV)、インターフェロン(IFN)、薬剤管理指導

緒 言

C型慢性肝炎に対しさまざまな治療が行われているが、C型肝炎ウイルス(HCV)の排除が期待できるのはインターフェロン(IFN)療法のみである。しかし、わが国ではIFN単独療法の難治例が多く、これらに対し2001年12月よりIFN/リバビリン併用療法の保険適用が認可された。

IFN療法の副作用は、投与直後に現れるものから、

2~3カ月後に現れるものまであり、治療を継続できるもの、中止しなければならないものなどさまざまである。注意すべきものに、重篤なうつ状態や自殺企画もあげられる。そのため副作用の早期発見は重要で、患者や家族に副作用について十分に理解できるよう指導する必要がある。

今回、IFN/リバビリン併用療法導入患者を2症例経験し、患者個々に対する薬剤管理指導について検討したので報告する。

(1)症例1

61歳、女性。検診(時期不明)にてHCV陽性を指摘されたが受診せず、H15.4月心窩部痛、嘔吐にて当院受診。H15.6月~8月肝機能悪化し精査加療目的にて入院。

ウイルス量(HCV-RNA定量)850 KIU/ml以上、遺伝子型グループ1。

その後内服薬にて外来で経過観察を受けていたが、H15.9月26日、1週間前より食欲低下あり入院。入院時144 cm、42 kg。BUN11.7 mg/dL、Scr0.56 mg/dLと腎機能正常であった。

持参薬処方：Rp ウルソ 100 mg 6錠 分3
 グリチロン錠 6錠 分3
 ガスターD錠 2錠 分2
 コニール錠4 mg 1錠 分1

経過：

強力ミノファゲンC60 ml/日静注を開始し、改善がみられたため減量したところ、入院時と同等まで肝機能悪化を認めた。11月10日よりイントロンA/レベトール併用療法導入。前回入院と同様に、強ミノC静注後、内服薬にて治療可能になり退院できると思っていたのでショックを受けたようであるが、導入前の訪床時には、製薬企業作成のパンフレットを読み返し、食事に関する質問をするなど、IFN療法に意欲的な姿勢が伺えた。導入前のHCV-RNA定量250 KIU/mlであった。

投与直後より、体がほてる感じあり、導入3日目より口角炎出現し食欲低下、頭痛も出現。副作用チェックについて訪床すると、急にいろいろな症状が出現したことにより、不安な様子が見られたが、一過性の症状もあり各々対処薬で様子をみながら、治療を継続していくことを説明した。

2週目、下腹部・大腿に点状発疹出現。搔痒感あり。口角炎は改善傾向にあり。

3週目、発疹はほぼ消失。イントロンA週3回に

減量。

9 週目、自宅より通院可能な地元開業医にて、IFN 治療継続の運びとなり、レボトール内服自己管理へ移行につき訪床。依然としてイントロン A 投与後の全身倦怠感、頭痛等がみられるが、投与後すぐに痛み止め内服にて改善。HCV-RNA 定量 0.5 KIU/ml 未満と陰性化が確認された。

退院時、IFN 療法の 10 週以降、中期における自覚症状も含めた副作用の確認し、今後も状態を経過観察し変動を医師に報告していくこと。感染予防(うがい、手洗い)を励行することを説明。H 16.1.12 イントロン A 筋注後退院。

結果：

IFN 治療抵抗性と考えられたが、投与 9 週目に HCV-RNA 陰性となり、副作用としても重篤なものは見られなかった。

(2)症例 2

69 才、女性。H 4 検診にて肝機能異常を指摘され、7 月当院受診。

H 4、8 月イントロン A 投与、H 9.2 月スミフェロン投与、H 11.6 月フェロン 2 回投与法施行したが、いずれも顆粒球減少、血小板数減少が著しく、また皮下出血、全身倦怠感が強く中断。外来にて強ミノ C 静注にて継続治療してした。H 15.9 月、脂肪肝、糖尿病を併発。

H 16.1 月におけるウ HCV-RNA 定量 570 KIU/ml 以上、遺伝子型グループ 1。

H 16.6.7 イントロン A/レボトール併用療法導入目的にて入院。入院時 155 cm、78 kg。BUN 15.9 mg/dL、Scr 0.56 mg/dL と腎機能正常であった。

持参薬処方：Rp ウルソ 100 mg 9 錠 分 3
 アルタット 75 mg 2 錠 分 2
 セルテクト錠 2 錠 分 2
 ノルバスク錠 2.5 mg 1 錠 分 1
 アクトス 30 mg 1 錠 分 1
 リビトール錠 10 mg 1 錠 分 1
 ハルシオン錠 0.25 mg 1 錠 分 1

経過：

6 月 14 日よりイントロン A/レボトール併用療法導入。今回 4 回目の IFN 療法入院ということで、導入前の訪床時には、前回どのような症状があったかを回想され、IFN による治療に意欲的に取り組む姿勢がみられ、不安な様子は見られなかった。

投与直後より発熱、頭痛あり。導入 4 日目、PLT 42000、WBC 2170 に減少し、イントロン A 300 万単位に減量。Hb は 13.1 mg/dl にてレボトール続行。

2 週目、PLT に減少、イントロン A 休薬。発疹、咽頭痛出現。副作用チェックについて訪床すると、「だるいし、食べられない。前回もそうでした。」と話され、倦怠感強く、横臥したままであった。

1 週間休薬後、6/30 よりイントロン A 600 万単位にて再開。発疹はほぼ消失。

7/6 より PLT、WBC 減少し、イントロン A 300 万単位に減量。7/7 よりイントロン A 休薬。

7/9、HCV-RNA 定量 200 KIU/ml となり、前回値(570)より低下。

7/12 よりイントロン A 600 万にて再開。口内炎出現。

7/20 食欲不振つづき、口角より出血。イントロン A 休薬。

7/29 よりイントロン A 600 万単位隔日投与。

8/3 IFN の副作用とみられる精神症状出現にて中止。

中止後も幻覚症状は完全に消失はしなかったが、8/12 退院。

結果：

過去 3 回 IFN 治療施行するも副作用にて完遂できず、陰性化の見られない難治性で、今回も中断となり外来で ALT 改善を目指す治療法となった。

考 察

患者記入用「副作用チェックリスト」作成の検討
 症例 1、2 ともヘモグロビン濃度の低下は見られず、レボトールの減量は不要であった。高齢者、女性というリスクはあったが、腎機能が正常に保たれていたためと思われる。

症例 2 ではイントロン A の減量、中止を余儀なくされた。また副作用の精神症状消失に時間を要する経験をした。

2 症例とも入院期間が長期化し、IFN 投与後の苦痛のため、横臥していることも多く、副作用の早期発見につながる自覚症状等の情報等を収集しにくいこともあった。また、製薬企業作成のパフレットは IFN 導入後 2~3 週までは読み返す姿が見られたが、入院が長期化するにつれ副作用に対するに患者自身の意識が薄れていくように思われた。治療を続けるために、副作用が起こっていないかを確認する必要性を患者自身に理解してもらい、長期にわたり確認を実行していくことの指導の重要性を感じた。

そこで、患者のベッドサイドに置き、IFN 導入時より患者自身が記入し、副作用の発現の可能性について確認していける「副作用チェックリスト」が有用ではないかと考え作成した(表 1)。簡単な書き込みと丸印の記入で行えるものとし、患者の負担にならないものを考えた。

結 語

PEG-インターフェロンの発売により、IFN 投与間隔が週 3 回から週 1 回となった。副作用は PEG 化により軽度かつ発現頻度も減少と報告されているが、問題となるのは IFN の血中濃度が持続するため重篤な副作用が出た場合、その消失までに時間を要するということである。

PEG-IFN/リバビリン併用療法は入院して導入し、2 週間程度で著変なければ外来での治療継続に移行していく。短期間入院での指導は 3 回が限度と思われる。その中で患者がより深く自覚を持ち、また、患者自身、家族がより早期に副作用を発見できるよう指導していく必要がある。

今回、作成した患者記入用「副作用チェックリスト」は、IFN 療法導入患者に使用することにより、効率的

に指導でき、また患者の状態を把握するのに有用であると考えられる。そして患者自身が記入することにより、治療への意識継続、また退院後も使用することにより医師及び外来スタッフへの情報伝達にも役立つと思われる。薬剤管理指導に利用し、活用後の評価が今後の課題である。

文 献

1. インターフェロン患者向けパンフレット (各製薬企業提供)。
2. 高井奈津子：特集／C型肝炎と薬剤師業務。月刊薬事 2004；46：59。

英 文 抄 録

Original article

Investigation of pharmaceutical guidance in interferon (IFN) treatment

Sanjoh General Hospital, Pharmaceutical department, Pharmacist

Sachiko Tabikawa, Tomoko Kobayashi, Yuka Ijima, Hokara Ishizuka, Rhohko Kikuchi, Kazufumi Uchiyama, Kazuo Tokuma

Objective: Hepatitis C became easily chronic behavior and an early effective treatment was important because following cirrhosis or hepatoma. There were many intractable patients after independent IFN

treatment in our country and the insurance application for combination therapy of IFN $\alpha-2b$ (Intron A) and ribavirin (Rebetol) had been authorized from December, 2001. There were various side effects in IFN treatment, appearing from just after injection to two or three months later, and several patients should discontinued IFN therapy at last. A careful management was recommended for some drug side effects, serious depression and suicide attempt. Therefore early discovery of these side effects was very important and had to be taught to patient's family members enough. In the limited hospitalization periods, we examined an efficient guidance for IFN treatment through our two cases.

Study design: Our first case was prescribed the combination therapy of IFN $\alpha-2b$ and ribavirin from November, 2003. This case was regarded to be IFN resistant but serum HCV-RNA became negative at the ninth week without any dangerous side effects. The second case also took combination therapy from June, 2004. This case had been resistant against previous three IFN treatments because of side effects. The final 4th IFN therapy was also interrupted and a conservative therapy for ALT improvement was done as an outpatient.

Conclusion: We created "check list for side effects" for patients through our combination therapy of IFN. This list was useful to manage these patients in limited hospitalization periods.

Key Words: hepatitis C virus (HCV), interferon (IFN), pharmaceutical guidance

表 1

インターフェロン注射のチェックリスト

氏名 : _____ 生年月日 : _____ カルテ No. _____

*この用紙はあなたの健康状態を把握し、治療に反映させるためのものです。記入し、あてはまるところに○印をつけてください。

発現時期	平成	年	月	投与前	週間目				
				/	/	/	/	/	/
1	体温			℃	℃	℃	℃	℃	℃
				℃	℃	℃	℃	℃	℃
初期 ↓ 中期 ↓ 後期	2								
	3								
	4	筋肉痛になる・関節が痛む							
	5	だるい・疲れやすい							
	6	鼻血や菌茎から血が出る							
	7	食欲がない							
	8	吐き気がする							
	9	便秘する							
	10	発疹がある・体がかゆい							
	11	イライラする							
	12	気分が落ち込む・不安だ							
	13	何もする気が起こらない							
	14	痰が絡まない咳が出る							
15	脈がはやい・おそい								
16	運動時息切れがする								
17	のぼせたり、動悸がする								
18	汗をかきやすい・むくむ								
19	めまいがする・ふらふらする								
20	髪の毛がよく抜ける								
21	物が見えにくい								
22	目がちらつく								
23	目が痛い								
24	その他気になる症状があれば書いてください								

三條総合病院 薬剤部