

処方鑑査における
検査値利用に関する勉強会
第4回 (肝機能・その他)

2014.10.2
千葉大学病院 薬剤部
山崎 香織

本日の内容

肝機能

CPK

Creatine Phosphokinase
クレアチンホスホキナーゼ

TSH

Thyroid-stimulating hormone
甲状腺刺激ホルモン

HbA1c

グリコヘモグロビンA1c
(NGSP*値)

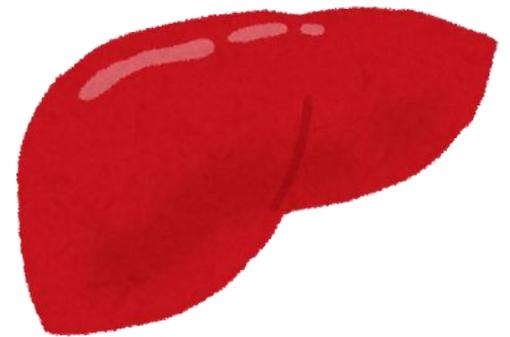
PT-INR

Ptothrombin time(International
Normalized Ratio)
プロトロンビン時間(国際標準比)



*National Glycohemoglobin Standardization Program

肝機能



肝機能を確認する目的

- ①肝機能障害のある方に禁忌または投与量の調節が必要になる薬が投与されている場合
- ②副作用で肝機能障害が起きる場合

肝機能を評価するための 主な検査項目

検査項目	臨床的意義	当院の基準値
GOT※(AST)	代表的な肝機能の指標。肝細胞障害で血中に逸脱するが、骨格筋、心筋、赤血球などの破壊でも上昇する。	13～33U/L
GPT※(ALT)	肝細胞の破壊に伴い血中に逸脱する酵素。ASTよりも肝に特異性が高く、肝炎の病勢指標に用いられる。	8～42U/L
ALP	肝障害、胆汁うっ滞や骨疾患、妊娠等で上昇を示す酵素。	115～359U/L
T-BIL	ヘモグロビンやポルフィリン体の分解産物。肝疾患の診断、黄疸の鑑別に有用。	0.2～1.2mg/dL

GOT:glutamic pyruvate transminase,AST:alanine aminotransferase,
GPT:glutamic transaminase,ALT:asparate aminotransferase,
ALP:alkaline phosphatase,
T-BIL:total bilirubin

※当院ではGOT,GPTで表示します

肝機能を確認する目的

①肝機能障害のある方に禁忌または投与量の調節が必要になる薬が投与されている場合

②副作用で肝機能障害が起きる場合

処方例①

2014/10/2服用開始
肝胆膵外科からの処方

78歳 男性

ウルソ錠100mg	6T	
分3毎食後		90日分
リーバクト配合顆粒 4.15g/包	3包	
分3毎食後		90日分
マイスリー錠10mg	1T	
分1寝る前		30日分

eGFR: 62.3, CRE:0.9, Cys-C:****, K:4.2,
GOT:155 H, GPT:128 H, ALP:403 H, T-BIL:3.1 H,
WBC:4.1, SEG: ****, ST: ****, HGB:12.0, PLT:177,
CPK:199, TSH:****, A1C-NGSP:**** [2014/10/2]

患者さんへ確認



薬剤師

〇〇さん、最近お変わりはありませんか？



患者さん

眠れない時に睡眠薬を飲んでいるんだけど、飲んだ翌朝も眠気が残っているんだよね。



薬剤師

マイスリーは超短時間型の睡眠薬のはず…。翌朝まで眠気が残ってしまうのは何が原因なのかしら・・・？

マイスリーの持ち越し効果？

マイスリーの添付文書

▶ 禁忌

重篤な肝障害のある患者〔代謝機能の低下により血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある。〕(「薬物動態」の項参照)〕

肝障害についての添付文書での 禁忌表現一覧

- 肝障害
- 肝機能障害
- 慢性肝炎における肝機能障害
- 中等度あるいは重度の腎障害
- 高度の肝機能障害
- 重篤な肝障害
- 重篤な肝機能障害
- 重度の肝障害患者
- 重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類C)
- 重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類クラスCの肝硬変に相当)

肝機能障害のgradeは？

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
AST (GOT)	>33-99	>99-165	>165-660	>660
ALT (GPT)	>42-126	>126-210	>210-840	>840
ALP	>359-897.5	>897.5-1795	>1795-7180	>7180
T-BIL	>1.2-1.8	>1.8-3.6	>3.6-12	>12

CTCAE version4.0より

Grade1: 軽症、Grade2: 中等症、Grade3: 重症、
Grade4: 生命を脅かす、Grade5: 死亡

Grade2以下なので、
中等度の肝機能障害と考えることができる

マイスリーの添付文書

➤ 薬物動態

肝機能障害患者（外国人データ）肝硬変患者8例にゾルピデム酒石酸塩錠20mgを経口投与したところ、同年齢の健康成人に比べてC_{max}は2.0倍、AUCは5.3倍大きかった³⁾。（「薬物動態の表」表2参照）

睡眠薬

	一般名	代謝	肝障害に対する記載	
			禁忌	慎重投与
短期作用型	トリアゾラム	CYP3A4	—	肝障害又はその既往
	ゾルピデム 酒石酸塩	CYP3A4,2C9,1A2	重篤な肝障害	肝障害
	ゾピクロン	CYP3A4,2C8	—	肝障害
	エスゾピクロン	CYP3A4,2E1	—	肝機能障害
中期作用型	ブロチゾラム	CYP3A4	—	肝障害
	リルマザホン 塩酸塩水和物	CYP3A4	—	肝障害
	ロルメタゼパム	グルクロン酸抱合	—	肝障害
	フルニトラゼパム	2C19,3A4	—	肝障害

Child-Pughスコアによる重症度分類

項目		スコア(ポイント)		
		1	2	3
肝性脳症		なし	1, 2度 (軽度)	3, 4度 (時々昏睡)
腹水		なし	少量	中等量
血清ビリルビン濃度 (mg/dL)		<2	2~3	>3
血清アルブミン濃度 (g/dL)		>3.5	2.8~3.5	<2.8
プロトロンビン時間 (いずれかの指標で評 価)	延長時間(秒)	<4	4~6	>6
	活性値(%)	>70	40~70	<40
	INR	<1.7	1.7~2.3	>2.3

A: 5~6(軽度)、B: 7~9(中等度)、C: 10~15(重度)

(例) ベシケアの添付文書

➤ 禁忌

重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類C) [血中濃度が過度に上昇するおそれがある。]

➤ 用法及び用量に関連する使用上の注意

1. 中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類B) への投与は1日1回2.5mgから開始し、慎重に投与する。投与量の上限は1日1回5mgまでとする。軽度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類A) への投与は1日1回5mgから開始し……。

肝機能を確認する目的

①肝機能障害のある方に禁忌または投与量の調節が必要になる薬が投与されている場合

②副作用で肝機能障害が起きる場合

処方例②

2014/10/2服用開始

60歳 男性

代謝内科からの処方

ユリノーム錠50mg

1T

分1朝食後

28日分

eGFR:127.9, CRE:0.5, Cys-C:****, K:3.8,
GOT:30, GPT:43, ALP:150, T-BIL:0.2,
WBC:3.8, SEG:****, ST:****, HGB:11.0, PLT:153,
CPK:185, TSH:****, A1C-NGSP:**** [2014/7/15]

(検査情報)

ユリノーム錠50mg

肝機能(GOT, GPT, ALP,T-BIL)

ユリノームの添付文書

➤ 警告

1. 劇症肝炎等の重篤な肝障害が主に投与開始6ヶ月以内に発現し、死亡等の重篤な転帰に至る例も報告されているので、**投与開始後少なくとも6ヶ月間は必ず、定期的に肝機能検査を行うこと。**また、患者の状態を十分観察し、肝機能検査値の異常、黄疸が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2. 副作用として肝障害が発生する可能性があることをあらかじめ患者に説明するとともに、**食欲不振、悪心・嘔吐、全身倦怠感、腹痛、下痢、発熱、尿濃染、眼球結膜黄染等**があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、直ちに受診するよう患者に注意を行うこと。

➤ 禁忌

1. 肝障害のある患者

処方例②の考え方

- 処方が今回初だった場合
- 継続(6ヶ月以内)だった場合
- 継続(6ヶ月以上)だった場合

警告に記載されている 要検査項目について

医薬品名	警告(添付文書)
パナルジン	投与開始後2カ月間は、 原則として2週に1回 、血球算定(白血球分画を含む)、肝機能検査を行う。
ユリノーム	投与開始後少なくとも6ヶ月間は必ず、 定期的に 肝機能検査を行うこと。
ランマーク	本剤の治療開始後数日から、重篤な低カルシウム血症があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。本剤の投与に際しては、 頻回に 血液検査を行い、観察を十分に行うこと。

「定期的に」や「頻回に」など頻度が記載されていない場合は、通院毎の検査を原則。また、いずれの場合も、副作用の初期症状を患者に説明し、早期発見をめざすことが重要。

CPK

Creatine Phosphokinase
クレアチンホスホキナーゼ



CPKとは？

- 骨格筋や心筋の崩壊を反映して上昇する酵素
- 当院基準範囲：男性 62～287U/L
女性 45～163U/L

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
男性	>287-717.5	>717.5-1435	>1435-2870	>2870
女性	>163-407.5	>407.5-815	>815-1630	>1630

CTCAE version4.0より

Grade1: 軽症、Grade2: 中等症、Grade3: 重症、
Grade4: 生命を脅かす、Grade5: 死亡

処方例③

2014/10/2服用開始
代謝内科からの処方

59歳 男性

リピディル錠80mg	1T	
分1朝食後		90日分
リバロOD錠1mg	1T	
分1朝食後		90日分

eGFR:72.8, CRE:0.84, Cys-C:****, , K:4.2,
GOT:22, GPT:14, ALP:173, T-BIL:0.5,
WBC:5.8, SEG: ****, ST: ****, HGB:12.0, PLT:261
CPK:108L, TSH:****, A1C-NGSP:**** [2014/10/2]

(検査情報)

リピディル錠80mg 腎機能(eGFR, CRE, Cys-C)

添付文書からの情報

リピディルの添付文書

➤ 禁忌

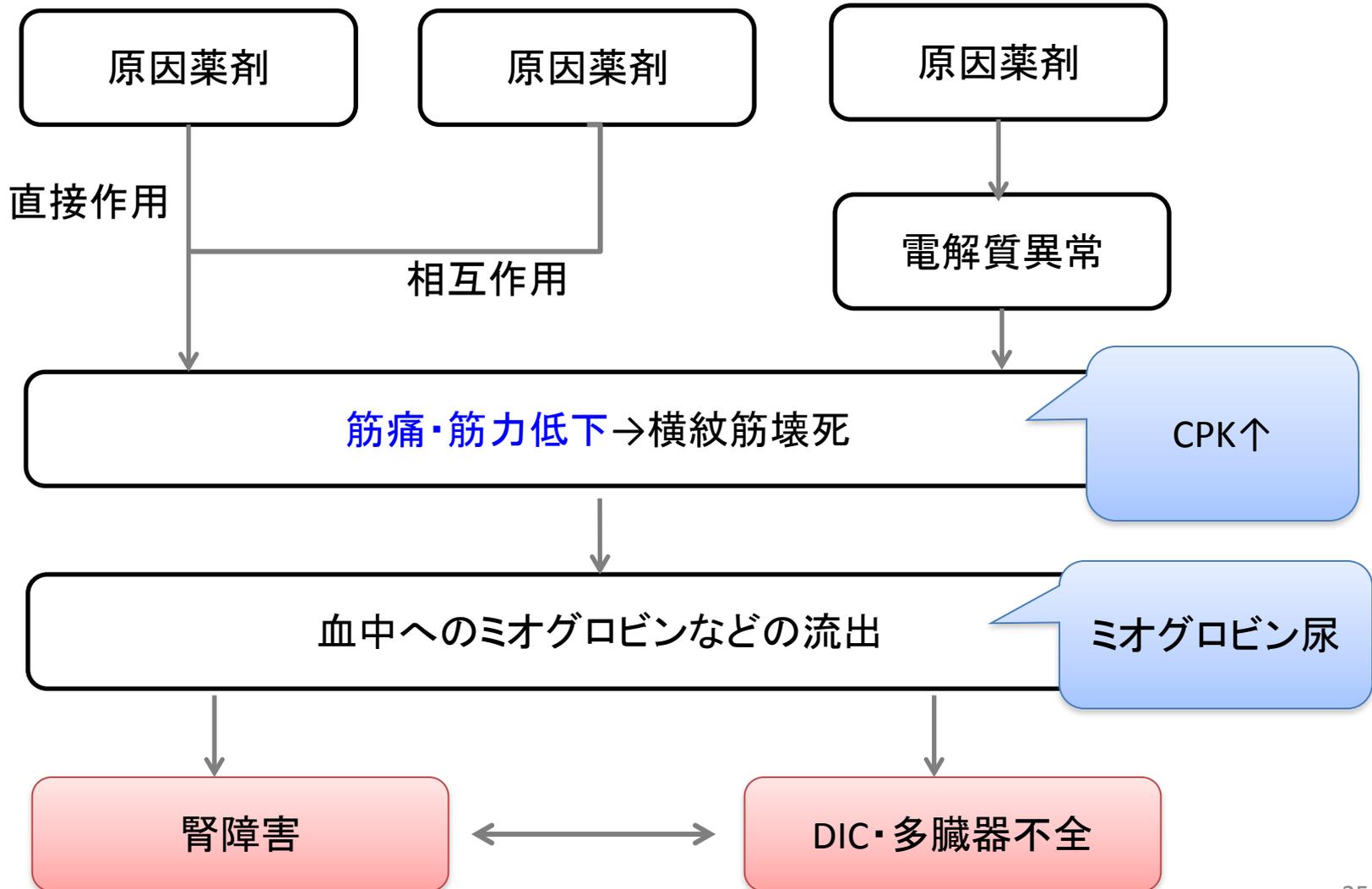
3. 中等度以上の腎機能障害のある患者（目安として血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上）[横紋筋融解症があらわれることがある。]

➤ 原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。

[横紋筋融解症があらわれやすい。]

薬剤性横紋筋融解症とは？



早期発見のポイント

➤ 自覚症状

筋肉の痛み、手足のしびれ、尿の色が赤褐色になる、手足に力が入らない、全身がだるい

➤ 臨床検査値

CPK上昇

腎機能障害

AST、ALT、LDHの上昇



ミオグロビン尿

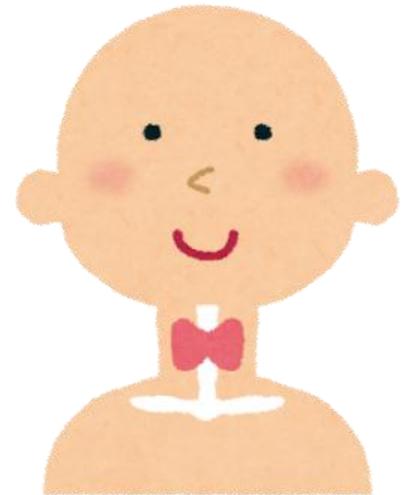
横紋筋融解症を起こしやすい医薬品

- HMG-CoA還元酵素阻害薬
- フィブラート系高脂血症治療薬
- ニューキノロン系抗生物質（投与初期に起きやすい）
- 抗精神病薬、抗パーキンソン病治療薬
- 麻酔薬、筋弛緩剤
- 低カリウム血症などの電解質異常をきたす医薬品

TSH

Thyroid-stimulating hormone

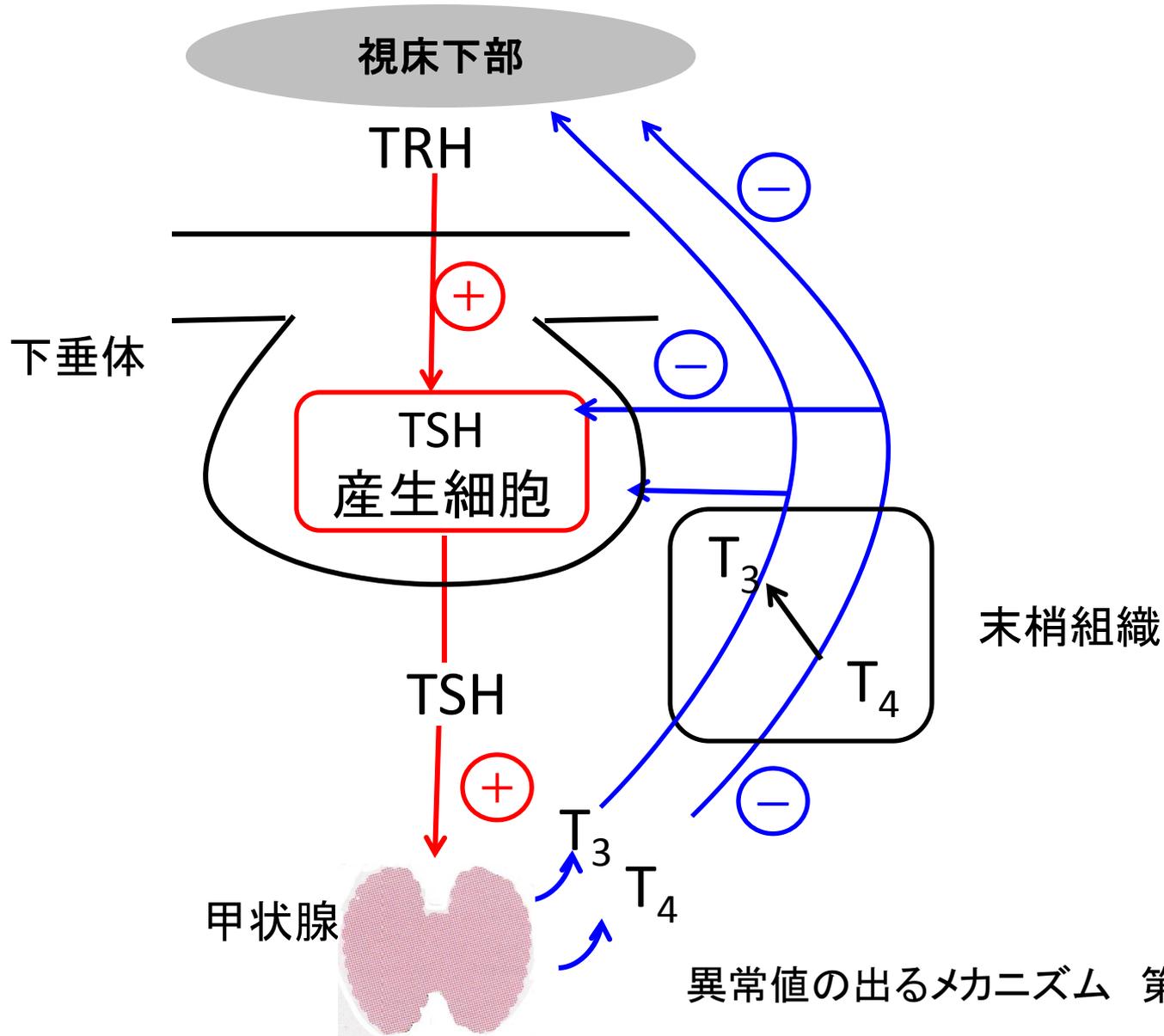
甲状腺刺激ホルモン



TSHとは？

- 下垂体前葉から分泌され、甲状腺ホルモン分泌を刺激する糖蛋白。甲状腺に異常がある場合、まず第一に測定される。
- 基準範囲：0.35～4.94 $\mu\text{IU}/\text{mL}$

TSHの分泌制御



処方例④

2014/10/2 服用開始
循環器内科からの処方

71歳 女性

アンカロン錠100mg
分1朝食後

1T

30日分

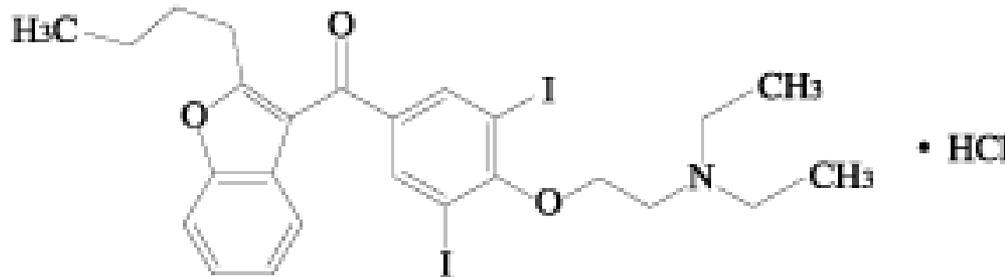
eGFR:11.2, CRE:3.36, Cys-C:****, GOT:13, GPT:6 L,
ALP:186, T-BIL:0.5,

WBC:7.4, SEG: 72.4 H, ST: ****, HGB:9.9 L, PLT:226,K:5.0,

CPK:****, TSH:68.713 H, A1C-NGSP:**** [2014/10/2]

アンカロンの添付文書

構造式



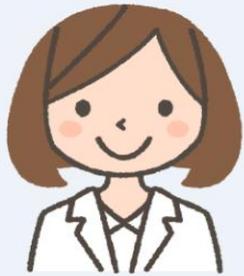
1錠100mg中にヨード37mg含有

重要な基本的注意

(5) 甲状腺

本剤は T_4 から T_3 への末梢での変換を阻害し、甲状腺ホルモンの生合成と代謝に影響を及ぼす。そのため、甲状腺機能検査値についてはほぼ全例で T_3 が上昇するほか、 T_3 の低下、 T_4 の上昇及び低下、TSHの上昇及び低下等があらわれることがある。通常は甲状腺機能検査値が異常を示すだけであるが、甲状腺機能亢進症又は低下症があらわれることがある。甲状腺機能亢進症に伴い、不整脈があらわれることがあるため、十分注意すること。

患者さんへ確認



薬剤師

(TSHが高いな。甲状腺の機能が低下しているということかな。甲状腺機能低下の症状がないか確認してみよう)
〇〇さん、最近特に疲れやすいといった症状はないですか？



患者さん

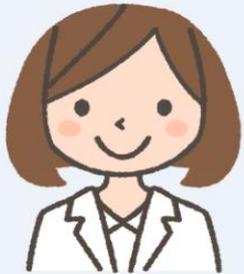
確かに最近ちょっと、疲れやすくて。家族にも元気がないよって言われているんです。



薬剤師

TSHも高いし、甲状腺機能低下の症状も出ているので、医師へ疑義照会してみよう。

疑義照会



薬剤師

〇〇さんはアンカロンを継続されていますが、TSHが上昇してきています。倦怠感などの症状も出ているようなので確認をお願い致します。



医師

こちらでも検査値を確認しましたが、甲状腺の機能が低下しているようです。アンカロンは中止することができないので、チラーヂンSを少量の12.5 μ gから開始しましょう。気づいてくれてありがとうございます。

疑義照会后

チラーヂンS錠25 μ g

0.5T

分1朝食後

7日分

が追加となった。

【治療】

- ・明確な基準は無いがTSHが10~20 μ U/mLを超えるようであれば、慎重にレボチロキシンナトリウム(L-T₄、以下レボチロキシンと略)補充を考慮する。
- ・高齢者や心臓疾患などがある患者では、さらに少量(12.5 μ g/日程度)より慎重に投与する。
- ・アミオダロン自体が致死性・難治性不整脈に使われること、休止してもすぐに甲状腺への影響がなくなるわけではないこと等より、継続使用されるのが通常である。

厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアルより抜粋

服薬指導のポイント

自覚症状

＜甲状腺の機能が低下した場合＞

からだがだるい、動作やしゃべり方が遅い、
むくみ、寒がりになる

＜甲状腺の機能が亢進した場合＞

甲状腺のはれ、不眠、体重が減る、
汗をかきやすい、眼球突出、
胸がドキドキする、手のふるえ

甲状腺機能低下・亢進症を 起こしやすい医薬品

- 甲状腺機能低下症
 - ヨード含有医薬品（アミオダロン、含嗽剤、造影剤など）
 - インターフェロン製剤
 - 炭酸リチウム
- 甲状腺中毒症
 - インターフェロン製剤
 - ヨード含有医薬品（アミオダロン、含嗽剤、造影剤など）
 - 抗HIV薬
 - 甲状腺ホルモン製剤

HbA1c

ヘモグロビンA1c



HbA1cとは？

- 平成24年に日本糖尿病学会(JDS*)よりHbA1c値を従来のJDS値から国際標準とされるNGSP**値へ変更になった。

$$\text{NGSP値(\%)} = 1.02 \times \text{JDS値(\%)} + 0.25\%$$

	HbA1c(NGSP値)	HbA1c(JDS値)
基準範囲	4.6～6.2%	4.3～5.8%
コントロール目標値	<6.9%	<6.5%

* JDS:Japan Diabetes Society

** NGSP : National Glycohemoglobin Standardization Program

処方例⑤

2014/10/2 服用開始

51歳 女性

精神科からの処方

ジプレキサザイデイス錠5mg

1T

分1朝食後

14日分

eGFR:126.4, CRE:0.4, Cys-C:****, K:4.5,

GOT:10, GPT:11, ALP:184, T-BIL:0.1,

WBC:4.4, SEG:****, ST:****, HGB:11.0, PLT:222,

CPK:****, TSH:****, A1C-NGSP:5.5 [2014/10/2]

ジプレキサの添付文書

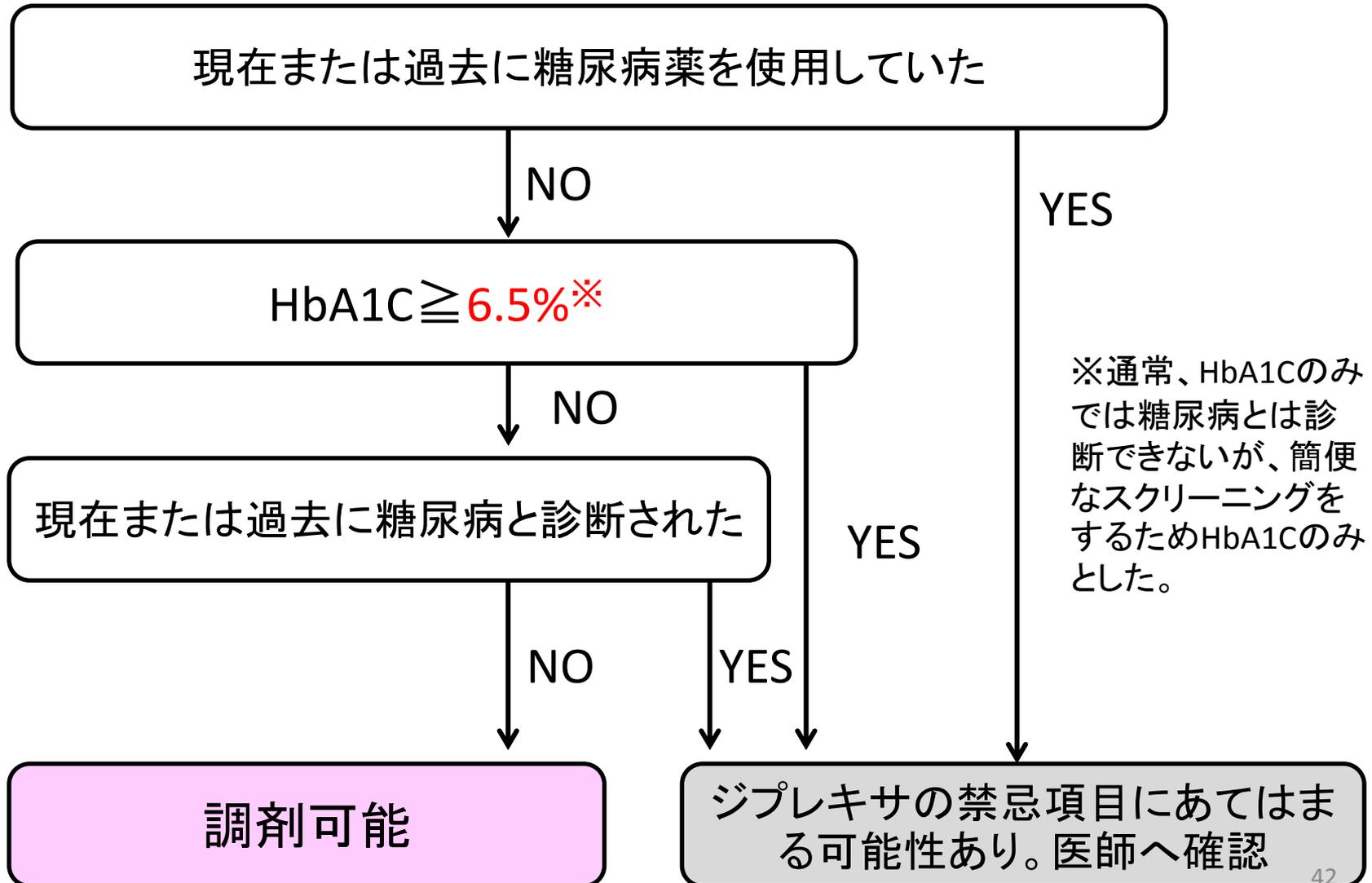
➤ 警告

1. 著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し、死亡に至る場合があるので、本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
2. 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。

➤ 禁忌

- 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者

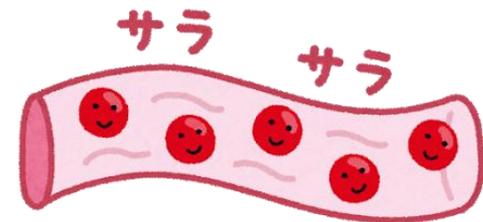
糖尿病の確認方法の一例



PT-INR

International Normalized Ratio

プロトロンビン時間(国際標準比)



PT-INRとは？

- 血液の凝固能を示す検査値。INR値が高いほど凝固時間は延長している。
- 基準範囲：0.86～1.06（抗凝固薬服用していない場合）
- ワルファリンによって治療されている方の推奨されているINRは、疾患によって目標値が異なるが、2.0-3.0の治療域が一般とされている。

処方例⑥

2014/10/2 服用開始
循環器内科からの処方

62歳 男性

ワーファリン錠1mg 4T

分1朝食後 14日分

新 アンカロン錠100mg 2T

分2朝夕食後 14日分

eGFR:62.1, CRE:0.96, Cys-C:****, K:4.4,

GOT:13, GPT:10, ALP:185, T-BIL:0.4,

WBC:5.5, SEG:****, ST:****, HGB:12.0, PLT:220,

CPK:****, TSH:****, A1C-NGSP:**** [2014/10/2]

(検査情報)

ワーファリン錠1mg INR:1.96 H [2014/10/2]

アンカロンの添付文書より

➤ 併用注意

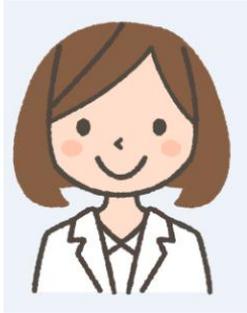
• ワルファリン

– プロトロンビン時間の延長、重大な又は致死的な出血が生じることが報告されているため、抗凝血剤を1/3～1/2に減量し、プロトロンビン時間を厳密に監視すること。

– アンカロンの半減期

血漿からの消失半減期は、19～53日と極めて長かった。

疑義照会



薬剤師

本日アンカロンが追加になりましたが、ワーファリンの量が以前と同じ量です。通常アンカロンを併用する場合はワーファリンの量を1/3-1/2に減量することが推奨されています。



医師

そうでしたね。ワーファリンの量を1mg2T分1朝へ変更をお願いします。

出血傾向の症状

- 手足に点状出血
- あおあざがしやすい
- 皮下出血
- 鼻血
- 過多月経
- 歯ぐきの出血

毎回INRを確認するとともに、患者に出血傾向の初期症状や出血したときの対処法を伝えることが大切。

是非お問い合わせ下さい!

➤ 平日8:30～17:15

医薬品情報室(043-226-2477)

➤ それ以外の時間帯

千葉大代表番号(043-222-7171)

薬剤部当直にまわしてもらって下さい

