

ダビガトランの消化器系副作用 (Dyspepsia) に対する 薬剤師による服薬指導の影響

福島留美子¹⁾ 大貫薫人²⁾ 少林正彦¹⁾ 福岡勝志¹⁾

EFFECTS OF PATIENT COMPLIANCE INSTRUCTION BY PHARMACISTS FOR
GASTROINTESTINAL DISORDERS (DYSPEPSIA) ON DABIGATRAN

Rumiko FUKUSHIMA¹⁾, Shigehito OONUKE²⁾,
Masahiko KOBAYASHI²⁾ and Katsushi FUKUOKA¹⁾

¹⁾ Educational Training & Medical Information Department, Nihon Chouzai Co., Ltd.

²⁾ Japan Medical Research Institute Co., Ltd.

要 約

新規経口抗凝固薬のダビガトランに起因する消化器系副作用 (Dyspepsia) については、種々の報告がなされている。今回、当該副作用の予防を目的として、薬剤師が数種類の資料を用いて本剤の消化器系副作用に関する服薬指導を行い、その影響を検討した。

本剤を初めて服用する43例に対して介入を行った。再来局時に消化器系の症状を確認したところ、18例においてDyspepsiaが発現していた。症状の評価にはGOS (Global Overall Severity) スケールを用い、GOS = 1 (ぜんぜん困らなかった) およびGOS = 2 (あまり困らなかった—症状を無視できる—) を除く症状発現率は20.9% (9/43) であった。なお、Dyspepsiaが原因と思われる投与中止例は5例であった。

参考までに、本剤の服用継続率について、今回薬剤師による介入を実施しなかったダビガトランを初めて服用する32例と比較したところ、介入群の継続率が高い傾向があった。

キーワード : ダビガトラン, ジスペプシア, 服薬指導

1. はじめに

わが国においてワルファリンが血栓塞栓症の治療・予防を目的に発売されたのは1962年であり、その後、抗凝固薬の代表的薬剤として長年にわたって臨床使用されてきた。その一方でワルファリンには、多数の薬物や納豆などの食品との相互作用が知

られ、その使用に関してはPT-INRを注意深く観察しながら投与量を調節する必要があった。

これらの欠点を克服すべく新規経口抗凝固薬として開発されたのが、直接トロンビン阻害薬のダビガトランである。約18,000例の心房細動患者を対象としたRE-LYスタディ¹⁾では、本剤(300 mg/日)がワルファリンと比較して、有意に脳卒中や全身性塞栓症の発現を抑制した。ただ、同試験では有害事象としてDyspepsiaがダビガトラン300 mg/日投与群で11.3% (688例/6,076例)、220 mg/日群でも

1) 日本調剤株式会社 教育情報部

2) 株式会社日本医薬総合研究所

表1 Dyspepsia 発現状況

	GOS スケール	症状の程度	患者数	症状発現率 (%)
症状なし			25	—
症状あり	1	ぜんぜん困らなかった	8	18.6
	2	あまり困らなかった (症状を無視できる)	1	2.3
	3	少し困った (症状を無視しようと思えば無視できる)	4	9.3
	4	中くらいに困った (症状を無視することはできないが 日常生活に影響を及ぼすほどではない)	2	4.7
	5	かなり困った (症状を無視することができないうえ、 時に日常生活を制限される)	1	2.3
	6	大変困った (症状を無視することができないうえ、 しばしば日常生活を制限される)	1	2.3
	7	我慢できないくらいに困った (症状を無視することができないうえ、 顕著に日常生活を制限される)	1	2.3

11.8% (707/6,015) に発現しており、ワルファリン群の 5.8% (348/6,022) と比較して有意に高値を示している。日本人を対象とした試験においても、本剤に起因する消化器症状が指摘されている^{2)~5)}。

Dyspepsia 等の消化器系副作用は軽視されがちであるが、患者によっては耐えがたく、自己判断で服用中止するケースも想定される。そこで今回、ダビガトラン服用患者を対象に、本剤に起因する Dyspepsia に関する情報提供を行い、その後の本症状の発現状況にどの程度影響を与えるか検討を行った。

2. 方 法

2014年2月～4月の3カ月間に、日本調剤の薬局に来局した、ダビガトランを初めて服用する患者を対象とした。本調査の実施に関して同意が得られた患者に対して、服薬指導時に資料を用いて「発現率」「発現日数」「重症度」「予防法」などのダビガトラン服用に伴う Dyspepsia に関する説明を行った。再来局時には Dyspepsia 発現の有無について確認し、「有」の場合は、Global Overall Severity (GOS) スケール⁶⁾を用いてその重症度を判定した。重症度は

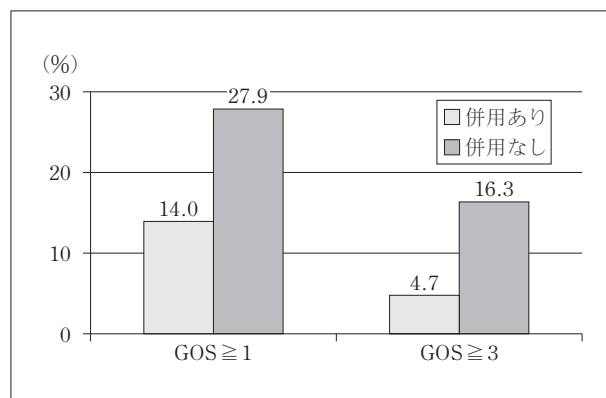


図1 消化器用剤の併用状況と GOS スコアの関係

「1: 全然困らなかった」～「7: 我慢できないくらいに困った」の7段階で測定するとともに、症状発現日までの経過日数を確認した。

なお、調査実施にあたっては、社内倫理審査委員会の承認を得た (承認番号: 2014-002)。

3. 結 果

解析対象は43例 (男26, 女17) で、平均年齢は70.4 ± 10.8歳であった。年齢層の内訳は60歳代が最も多く13例 (30.2%) で、40歳代が2例 (4.7%)、

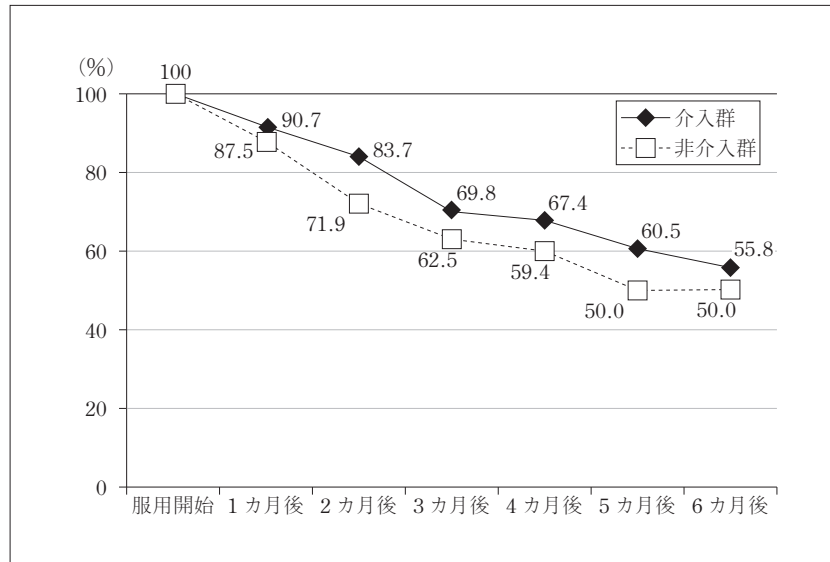


図2 デビガトランの服薬継続率

50歳代が5例(11.6%)、70歳代が12例(27.9%)、80歳代が11例(25.6%)であった。

再来局時におけるDyspepsiaの発現率は41.9%(18/43)で、GOSスケールが「3:少し困った」以上の発現率は20.9%(9/43)であった(表1)。また、Dyspepsiaが発現した18例における症状発現時期は平均5.4(1~9)日であった。そのうち、Dyspepsiaが原因と疑われるデビガトランの投与中止例は5例であり、「咳が出て胸が苦しくなった」「胃痛」「げっぷ」「お腹の張り」が主訴であった。中止例の平均年齢は81.0±3.5歳で、主に高齢者であった。中止例におけるGOSスコアは4~7に分布しており、3以下の患者における中止例はなかった。

デビガトランの服用期間中における消化器用剤の併用率は37.2%(16/43)で、併用例におけるGOSスコアは非併用群と比較して低かった(図1)。併用されていた消化器用剤の内訳は、プロトンポンプインヒビターが11例で最も多く、それ以外では、レバミピドが2例、ファモチジン、モサプリド、市販の胃腸薬が各々1例であった。

4. 考 察

デビガトランに起因する消化器症状は、本剤の吸収率を高めるために添加剤として用いられている酒石酸が原因とされており、その発現頻度については、10.8~35.9%と報告によって異なる^{1)~5)}。今回のDyspepsia発現率(GOS≥1)は41.9%と他の報告と比較しても高い値であったが、症状の評価にGOS

スケールを用いており、他の報告と一概に比較はできない。ただ、GOS=1の程度は「ぜんぜん困らなかった」であり、GOS=2でも「あまり困らなかった(症状を無視できる)」という評価であり、GOS=3の「少し困った(症状を無視しようと思えば無視できる)」をボーダーラインとすると、発現率は20.9%となり、既存の報告とほぼ同様の結果となる。なお、全体の37.2%に消化器用剤が併用されており、併用例はDyspepsiaの発現率が低かったことから、今回の介入効果は同剤の併用効果も差し引いて考える必要がある。雪田ら⁷⁾はデビガトランによる消化器系有害事象の検討において、消化器用剤の併用の有無別に発現率を比較しているが、両群間に差は認めていない。一方で、「多めの水またはぬるま湯(コップ1杯程度)でカプセルを流し込むように服用すること」「用法に従い食後に服用すること」という指導を行った群において、未指導群と比較して有意に上部消化器症状の発現率が低かったことを報告している。また、デビガトラン服用後に食道潰瘍を発現した2例の症例報告⁸⁾では、「150 mL以上の水で飲むこと」「その後坐位を30分維持すること」「食事中に服薬すること」などの指導により、デビガトランの服用を継続しつつ潰瘍も改善している。

そこで、今回の介入の影響を検討する目的で、デビガトランの服薬継続率について、今回介入を行わなかったデビガトランの新患32例と比較した。非介入群の平均年齢は70.4歳、消化器用剤の併用率は46.9%、男性が62.5%であり、介入群の背景因

子とほぼ同様であった。服薬率は月毎の来局状況で評価し、その時系列推移を図2に示した。その結果、いずれの月も介入群の継続率が高い傾向がみられた。ただ、この場合の脱落例は必ずしもDyspepsiaによる服用中止とは限らないため、参考程度にとどめる必要がある。

消化器症状は見逃されがちであり、患者自らは医療従事者に申し出にくい、薬剤師が積極的に介入することで、自覚症状の認識を高めることができ重篤な副作用の早期発見が可能となると考えられる。

文 献

- 1) Connolly SJ, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 ; **361** : 1139-1151.
- 2) 中島弘毅, 他 : 新規抗凝固薬であるダビガトランの使用経験と今後の課題. *日病薬誌* 2013 ; **49** : 391-394.
- 3) 瓜田雷己 : 心房細動症例に対する抗血栓療法の実状—新規経口抗凝固薬の時代を迎えて— . *Prog Med* 2013 ; **33** : 1391-1397.
- 4) 松下浩平 : リバーロキサバン (イグザレルト®) を用いた抗凝固療法における臨床検査値の有用性. *Prog Med* 2014 ; **34** : 2017-2023.
- 5) 江藤琢磨 : 抗凝固療法中の心房細動患者に対するアドヒアランスに関するアンケート調査成績. *Prog Med* 2012 ; **32** : 2677-2685.
- 6) Veldhuyzen van Zanten SJ, Chiba N, Armstrong D, et al : Validation of a 7-point Global Overall Symptom scale to measure the severity of dyspepsia symptoms in clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; **23** : 521-529.
- 7) 雪田 拓, 他 : ダビガトランの服用方法が消化器系有害事象に及ぼす影響. *医療薬学* 2014 ; **40** : 618-624.
- 8) 泉川孝一, 他 : 服薬指導が有用であったダビガトランによる薬剤性食道潰瘍の2例. *日消誌* 2014 ; **111** : 1096-1104.