

抗不整脈薬による低血糖症

医薬情報委員会フレアボイド報告評価小委員会
担当委員 清水 淳一 (東京都済生会中央病院)

今回のフレアボイド広場は、“抗不整脈薬による低血糖症”を取り上げました。インスリンや経口血糖降下薬以外で、添付文書の「重大な副作用」に“低血糖”の記載がある薬剤はST合剤やニューキノロン系などの抗菌薬をはじめ、アンジオテンシンII受容体拮抗薬や切迫早産治療薬、および今回取り上げる抗不整脈薬などがあります¹⁾。

通常、血糖値は70mg/dL以上が標準です。薬の副作用やインスリンの過剰分泌により血糖値が下がりすぎると様々な低血糖症状が現れ、血糖値が70mg/dL以下になると異常な空腹感や動悸・震えなどの症状が出ることもあります。糖尿病で普段高血糖状態にある場合は、これらの自覚症状は70mg/dL以上でも現れることがあります。また、血糖値の下がるスピードが速い時も、比較的高い血糖値で症状が現れ始めることがあります。

具体的な低血糖の症状を以下に示します。

交感神経症状

通常、血糖値が下がるとインスリンの分泌は減り、血糖を上昇させるホルモン（インスリン拮抗ホルモン:グルカゴン、副腎皮質ステロイド、成長ホルモン、カテコールアミンなど）の分泌が増え、血糖が下がり過ぎないように調節します。この血糖を上昇させるホルモンにより現れる症状（動悸・冷汗・震えなど）は、これ以上血糖が下がると中枢神経の機能が低下して危険だという警告症状でもあります。

中枢神経症状

エネルギー源の多くをブドウ糖に頼っている脳にとって血糖の著しい低下は重大で、通常、血糖値が50mg/dL以下になると脳の機能が低下し、最終的に昏睡に至ると考えられています。そのため、そうなる前に対処することが必要です。

高齢者の場合、明確な低血糖症状を呈することなく痴呆症状に似た症状を呈することもあり、認知機能の低下と誤認識される可能性もあるので、十分な注意が必要となります。

低血糖症の主な症状

血糖値 (mg/dL)	主な症状
70	空腹感、あくび、悪心
50	無気力、倦怠感、計算力低下
40	発汗 (冷汗)、動悸 (頻脈)、震え、顔面蒼白、紅潮
30	意識消失、異常行動
20	痙攣、昏睡

(東京都済生会中央病院糖尿病教室用資料より一部改変)

Vaughan Williams分類でClass I a抗不整脈薬の低血糖は、膵β細胞KATPチャネルのサブユニットKir6.2に直接結合してチャネル活性を抑制することが判明 (SU薬は、もう1つの膵β細胞KATPチャネルのサブユニットSUR1に直接結合してチャネル活性を抑制する) しています。併せて、膵外組織においてもKATPチャネル活性低下を介した作用が想定され、低血糖症に関しては、骨格筋における糖取り込みの亢進や視床下部腹内側核を介したグルカゴン分泌低下などが誘発や遷延の原因と考えられています²⁾。このため、低血糖症の副作用は耐糖能異常のない場合でも発生する可能性があり、注意が必要です。

◆事例1

薬剤師のアプローチ:

検査値から、薬剤性のジソピラミドによる低血糖症の可能性について医師に情報提供し、TDMを依頼したことで迅速な対応が取れた。

回避した不利益:

重症低血糖症の遷延化

患者情報: 80歳代, 女性

アレルギー歴 (-), 肝機能障害 (+), 腎機能障害 (-),

副作用歴 (-)

原疾患：心房細動，閉塞性黄疸

処方情報：

ジソピラミド徐放錠150mg 2錠 10/7～18
ジゴキシン錠0.25mg 1錠 10/7～18
フロセミド錠20mg 1錠 10/7～
ファモチジン錠20mg 1錠 10/7～
カモスタット錠 3錠 10/7～

臨床経過：

10/15 病棟薬剤師が患者検査値を確認したところ，早朝の血糖値が60mg/dLであることに気がついた。
10/16 翌日，再度カルテを確認したところ，血糖値は47mg/dLであったが，患者の自覚症状は重篤なものではなかった。
10/18 **【薬剤師】** 薬剤性の低血糖症を疑い，ジソピラミド徐放錠による副作用の可能性について医師に情報提供し，血中濃度測定を依頼した。
【主治医】 ジソピラミドの血中濃度が4.62 μ g/mLと高値であったため，ジソピラミド徐放錠をただちに中止した。
10/21 血糖値61mg/dL，回復傾向。
10/22 血糖値118mg/dL。ジソピラミド中止による不整脈症状の悪化も認められていない。

《薬剤師のケア》

薬剤師は血糖値から低血糖症を発症していることを知り，低血糖症の原因がジソピラミド徐放錠による副作用の可能性を疑い医師に情報提供，薬物血中濃度測定を依頼しました。ジソピラミド徐放錠の至適血中濃度は1 μ g/mL程度で，ラットの実験でも投与量に依存して血糖値の低下が認められています³⁾。ジソピラミド投与中止後，血糖値は速やかに改善されていることとジソピラミド血中濃度が高値であることから，ジソピラミド徐放錠が低血糖症の原因であったと考えられます。

◆事例2

薬剤師のアプローチ：

腎機能低下患者からの低血糖症状の訴えに対し，シベンゾリンの排泄遅延に伴う副作用の可能性を疑い，医師に情報提供した。

回避した不利益：低血糖症遷延化

患者情報：90歳代，男性

アレルギー歴（-），肝機能障害（-），腎機能障害（+），副作用歴（-）

原疾患：心室性頻拍，狭心症，椎間板ヘルニア

処方情報：

シベンゾリン錠100mg 3錠 他院で開始 ～4/19

ピルジカイノドカプセル50mg 2C 4/20～
ニコランジル錠5mg 3錠 他院で開始 ～現在
プロチゾラム錠0.25mg 1錠 他院で開始 ～現在
ゾピクロン錠10mg 1錠 他院で開始 ～現在

臨床経過：

4/17 他院に通院中であったが，めまい・ふらつきなどの症状が激しいため当院に検査入院となる。75g経口糖負荷試験の結果，空腹時血糖値は52mg/dLと低値であった。

4/19 空腹時血糖値：58mg/dL，BUN：32.9mg/dL，Cr：2.4mg/dL。

【薬剤師】 腎機能低下によるシベンゾリンの排泄遅延による血中濃度上昇が基で低血糖が生じている可能性が高いことを医師に情報提供し，専門医を交え主治医と薬剤の中止・変更等について協議を行った。

4/20 **【主治医】** シベンゾリンからピルジカイノドへ処方を変更。

4/26 4/19のシベンゾリン血中濃度測定の結果は，637.1ng/mLであった。

血糖値：朝104mg/dL，昼80mg/dL，夕95mg/dLと低血糖症は改善し，また，不整脈症状も薬剤変更による影響がなかったため，退院となった。

《薬剤師のケア》

シベンゾリンは，最高血中濃度が800ng/mLを上回る場合に低血糖症や催不整脈が起こりやすい薬剤です⁴⁾。本症例の患者は高齢であり，かつ腎機能も低下していることから，シベンゾリン1日300mg投与は過剰投与の可能性がります。また，75g経口糖負荷試験の結果からも低血糖症は明らかであり，薬剤師はシベンゾリンの副作用と考え，中止・変更について専門医を交え主治医と協議しています。シベンゾリンの排泄遅延に伴う低血糖症の遷延化を回避し，心室性頻拍への治療が途切れないうようにしたことも評価されます。

◆事例3

薬剤師のアプローチ：

患者自覚症状と検査値から薬剤性の低血糖症を疑い，持参薬のシベンゾリンの副作用と考え医師へ報告した。

回避した不利益：低血糖症遷延化

患者情報：80歳代，女性

アレルギー歴（-），肝機能障害（-），腎機能障害（+），副作用歴（-）

原疾患：高血圧，心房細動

処方情報：

シベンゾリン錠100mg	2錠	3/3～3/7
ジソピラミドカプセル100mg	2カプセル	3/9～3/10
ジゴキシン錠0.125mg	0.5錠	入院前より
エナラプリル錠5mg	1錠	入院前より
カンデサルタン錠4mg	1錠	入院前より
フロセミド錠20mg	1錠	入院前より
アスピリン腸溶錠100mg	1mg	入院前より

臨床経過：

3/7 四肢脱力感としびれがあり入院。

3/8 朝食前の血糖値：31mg/dL。

【薬剤師】 持参薬（他院処方分）調査で3/3よりシベンゾリンが開始されていることを調剤した院外薬局からへ情報入手。主治医にシベンゾリンの副作用による低血糖症の疑いが強いことを報告。

【主治医】 抗不整脈剤を同系統のジソピラミドへ変更した。

【薬剤師】 ジソピラミドにも同様の副作用が発現する可能性を報告するが、血糖値をみて考慮するとの回答であった。

3/9 ジソピラミド内服開始。空腹時血糖値：47mg/dL。

3/10 空腹時血糖値：45mg/dL。ジソピラミドでも血糖値の回復がみられないため中止。

3/11 空腹時血糖値：107mg/dL。以後、低血糖症状なし。

《薬剤師のケア》

病棟薬剤師が患者自覚症状と検査値から、不整脈用剤による低血糖症の可能性を早期に発見しました。この患者は既往歴に糖尿病がなく、血糖を下げる目的で使用される薬剤も服用していません。また、本症例は腎機能障害があり、高齢であることから腎排泄型薬剤の排泄遅延があると予想されたものです。薬剤師は低血糖症の原因を持参薬の1つであるシベンゾリンと考え、服用開始時期など院外の保険薬局とともに薬歴を確認し、同剤の可能性を医師に報告しました。また、シベンゾリンに代わる薬剤として処方されたジソピラミドにも同様の副作用があることを医師に報告しました。その後、血糖値は回復せず、ジソピラミドも中止となったことにより、低血糖症の改善がみられました。薬剤師の迅速な対応により低血糖症の遷延化を回避できた症例と考えられます。また、院外保険薬局との薬・薬連携を利用した薬歴調査で、適切な患者情報管理が功を奏した症例と考えられます。

◆事例4

薬剤師のアプローチ：

長期間に渡り血糖が下がってきたのは、がん化学療法による食欲不振が原因と考えられていた低血糖症患者の症状が急激に進行した原因を究明し、医師とともに対処した。

回避した不利益：低血糖症の遷延化

患者情報：70歳代、男性

アレルギー歴（－）、肝機能障害（－）、腎機能障害（－）、副作用歴（－）

原疾患：

非小細胞肺癌、高血圧、糖尿病、脳梗塞、心房細動、白内障

処方情報：

シプロフロキサシン注300mg	1日2回	2007/10/5～10/7
ジソピラミドカプセル100mg	3C	2006/10/11～ 2007/10/15
グリメピリド錠1mg	1T	2006/10/11～ 2007/9/10
ボグリボース錠0.2mg	3T	2007/6/5～9/10
デモカプリル錠2mg	1T	2006/10/11～
ニフェジピン徐放錠10mg	2T	2006/10/11～
ジゴキシン錠0.25mg	0.5T	2006/10/11～
ドキサゾシン錠4mg	1T	2006/10/11～
ランソプラゾール口腔内崩壊錠15mg	1T	2006/10/11～
酸化マグネシウム	2g	2006/10/11～
ロキソプロフェンナトリウム錠60mg	3T	2007/7/9～
レバミピド錠100mg	3T	2007/7/9～
タムスロシン口腔内崩壊錠0.2mg	1T	2007/8/30～
ビフィズス菌製剤	3g	2007/9/25～
プロクロルペラジン錠5mg	3T	2007/9/26～
モルヒネ硫酸塩カプセル30mg	2C	2007/8/22～
カルバゾクロム錠30mg	3T	2007/8/6～
トラネキサム酸カプセル250mg	3C	2007/8/6～

臨床経過：

10/5 シプロフロキサシン注300mg×2開始。

10/6 18時に低血糖症状。血糖値：<80mg/dL。

10/7 医師が前日の低血糖症状に気づき、夕方からシプロフロキサシン注を中止とする。

10/9 血中Cペプチド：6.4ng/mL。

10/14 血糖値：6時73mg/dL, 12時73mg/dL, 18時64mg/dL, 24時48mg/dL。

【薬剤師】 ジソピラミドによる低血糖の可能性を医師に報告。

10/15 血糖値：6時72mg/dL, 12時86mg/dL, 18時98mg/dL, 24時72mg/dL。

【主治医】 ジソピラミドをタより中止。

10/16 血糖値：6時91mg/dL, 12時166mg/dL, 18時185mg/dL。以後、低血糖症状なし。血糖コントロールについて専門医へコンサルテーションしていくこととなる。

《薬剤師のケア》

緩徐に進行していた低血糖症の原因は化学療法による食欲不振と考えられていましたが、シプロフロキサシン注射開始後その症状が急激に進行、中止後も症状の改善がみられなかったため、薬剤師はジソピラミドの関与を疑い報告しました。以前から耐糖能異常があり、食欲不振という低血糖症になりやすい状態にあった本症例の場合、ジソピラミドによる低血糖症の発現リスクは高く、ジソピラミド1剤ではその影響が顕著ではありませんでしたが、同様の副作用を持つシプロフロキサシンの併用により相加的な影響が生じて、低血糖症が強く発症したと推察されます。シプロフロキサシン注中止後も続く低血糖症に対し迅速に薬剤師が対応したことにより、遷延化を防ぐことができた症例と考えます。

ジソピラミドによる低血糖の発現について、市販後調査では低血糖症を起こしやすい背景として、低体重(50kg以下で相対的過量投与になっていたと予想される)、腎機能障害、心不全、高齢者、糖尿病などが挙げられています。また、副作用としての低血糖症の発現時期は、投与1週間以内で相対発現頻度が高かったと報告されています⁴⁾。このことから、ジソピラミドによる低血糖症は入院中に発現する可能性が高い副作用と考えられます。抗不整脈薬の追加や用量変更時には患者の些細な仕草(動作が緩慢になるなど)や態度(怒りっぽくなるなど)の変化を副作用のシグナルとして見落とさずに、検査データを含め総合的に患者の病態を把握し、副作用対策を立案することが大切です。

引用文献

- 1) 医薬品医療機器総合機構ホームページ：「医薬品医療機器情報提供ページ」より。
- 2) 長嶋一昭, 稲垣暢也：抗不整脈薬, *Diabetes Frontier*, **18**, 371-375 (2007-8).
- 3) 中條光章：リスモダン低血糖発現症例の検討, *Prog. Med.*, **19**, 181-185 (1999).
- 4) 丹羽俊朗, 濱本季子ほか：不整脈治療剤シベンゾリンの副作用発現と血漿中濃度, *Ther. Res.*, **25**, 2085-2092 (2004).