

ジスチグミン臭化物による コリン作動性クリーゼ報告の解析

医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会
担当委員 大坪 博子 (多摩北部医療センター)

ジスチグミン臭化物 (以下、ジスチグミン) は可逆的・持続的にコリンエステラーゼ (以下、ChE) を阻害するので、重症筋無力症や手術後および神経因性膀胱等の低緊張性膀胱による排尿障害に幅広く用いられています。ジスチグミンによりChEが必要以上に阻害された場合、症状が急激に増悪し呼吸困難を伴う危険な状態になることがあり、これをコリン作動性クリーゼといいます。初期症状は下痢、腹痛、悪心・嘔吐、唾液分泌過多、発汗、徐脈、縮瞳、呼吸困難、血清ChE値低下等で、これらの症状に気づいた場合には、ただちに投与を中止し受診を勧めることが重篤化を防ぐことになります。

コリン作動性クリーゼを引き起こさないための措置として製薬会社では、添付文書を改訂するとともに、「コリン作動性クリーゼを防ぐために」という文書を毎年配布し適正使用を促してきました。しかし、1968年3月に発売してから2009年12月までに、コリン作動性クリーゼ症例は死亡10例を含む224例報告されており、その安全対策効果は十分ではありませんでした。そのため、2010年3月に承認事項である「排尿困難」に対する用法・用量を1日5mg (1錠) に変更するとともに、「警告」欄を新設し注意喚起を図ることとなりました¹⁾。

日本病院薬剤師会では1999年度からプレアボイド報告収集事業を開始し、2009年度までに約96,000例の報告を集積するとともにデータベース化しています。今回は11年間に報告された重篤化回避事例の中で、被疑薬が「ジスチグミン」、副作用名が「コリン作動性クリーゼ」に分類された128例のうち、109例について解析したので報告します。

【報告症例の基礎情報】

109例のうち性別不明2例を除いた107例の内訳は、男性51例 (48%)、女性56例 (52%) で、性別による顕著な差はありませんでした。また、109例のうち薬剤師が最初にコリン作動性クリーゼの初期症状に気づいたのは75例 (68%)、硫酸アトロピン注による処置を行った重篤例は5例でした。

【年齢別報告症例】 (図1)

109例のうち70歳代以上が77例 (71%) を占める一

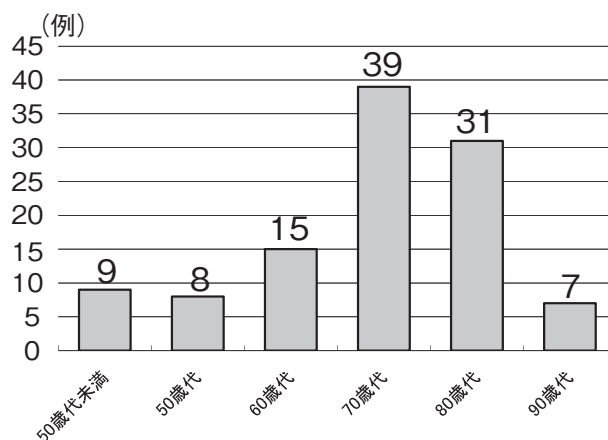


図1 年齢別報告症例数

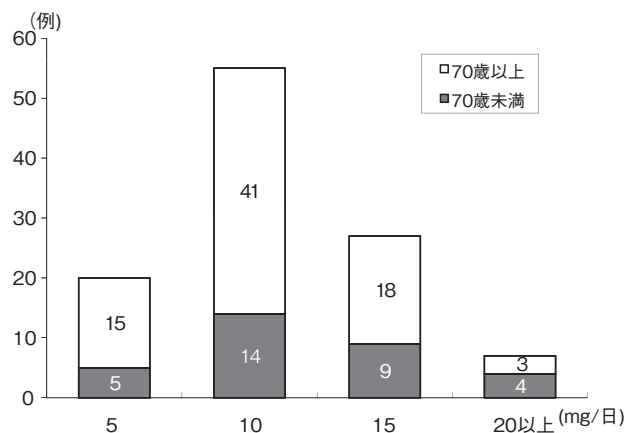


図2 投与量別報告症例数

方、60歳未満の報告も17例 (16%) ありました。製薬会社報告 (2006年4月～2009年12月のコリン作動性クリーゼ症例) では77例のうち70歳代以上が61例 (79%) であり、60歳未満は7例 (9%) にとどまっています。高齢者の発現率が高い点ではプレアボイド報告も製薬会社報告も同様ですが、60歳未満の割合はプレアボイド報告のほうが高くなっています。

【投与量別報告症例】 (図2)

109例のうち1日10mg服用していたのは55例 (50%)、15mgは27例 (25%)、20mg以上は7例 (6%)

であり、1日5mgはわずか20例（19%）でした。この投与量別報告割合は製薬会社報告（2006年4月～2009年3月）とほぼ同様であり、10mg以上の服用で発現頻度が著しく高くなっています。しかし、5mgの投与量であっても70歳以上では70歳未満より副作用の発現頻度が3倍も高く、投与量の増加に伴い副作用の発現は年齢とは関係なく生じています。

【副作用発現までの投与期間】（図3）

109例のうち56例（51%）は投与開始2週間以内に発現しています。製薬会社報告（2006年4月～2009年12月）の66例中26例（39%）より高い割合になっており、プレアボイド報告では、薬剤師の関与により投与早期に発見できていることを示唆しています。また、他院からの持参薬などで投与期間が不明な症例が19例（17%）あり、病院間あるいは保険薬局との連携のなかで、さらなる情報交換や薬歴管理が必要なことを課題として残しています。

【副作用発見に至る端緒（複数回答）】（図4）

130件のうち、「患者症状や患者・家族の訴え」から発見したのが49件で最も多く、次いで「検査値（ChE値低下）」が33件、「持参薬を含む薬歴チェック」が23件、「初期症状指導による患者・家族の訴え」が20件でした。改めて初期症状の指導を含め、薬剤師による服薬指導が副作用の発見に重要であることを示しています。

【コリン作動性クリーゼの初期症状（複数回答）】（図5）

186件のうち、下痢が68件で最も多く、腹痛、発汗、流唾などの症状が次いで多くありました。また、「ChE値の低下」をクリーゼの初期症状と判断した事例40件のうち、発見時にChE値が測定されていたのが33件、医師に測定を依頼しChE値の低下を確認した症例が7件でした。ChE値とコリン作動性クリーゼとの相関性について調べた報告では、いずれもChE値の低下は認めたものの、症状との相関性はなかったとされています²⁾。しかし、コリン作動性クリーゼの初期症状は多様であり、ほかの疾患や副作用と勘違いし、発見が遅れて重篤に至る場合があります。患者症状と併せて判断し、医師に減量や中止を提案できる指標として重要な検査値と考えられます。

【下痢症状の内訳】（図6）

下痢68件について詳細に調査したところ下痢単独は29件（44%）ですが、「下痢+腹痛」8件（12%）など複数の消化器症状を併発している症例が多くありました。また「下痢+ChE低下」が7件（10%）あり、下痢のほかに2種類以上の症状を併発している事例も10件（16%）ありました。

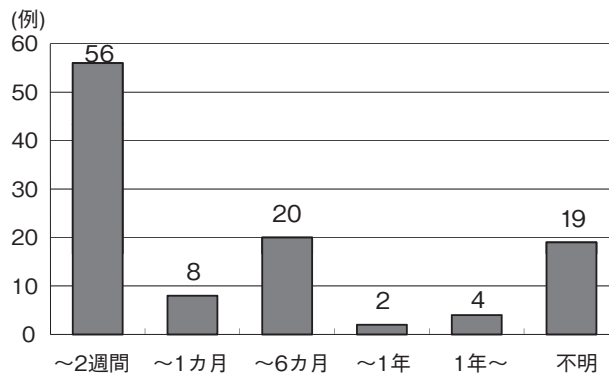


図3 投与開始から発現までの期間別の症例数

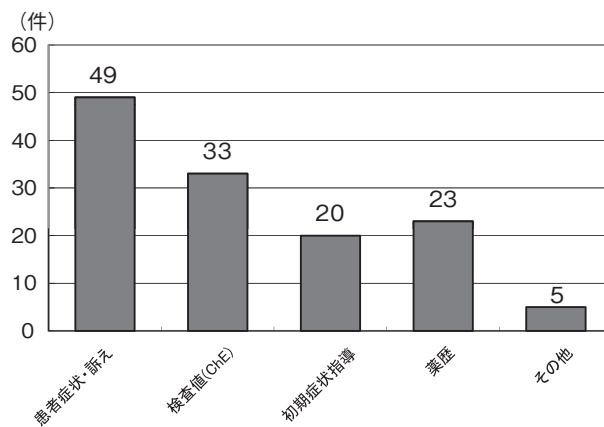


図4 発見の端緒（複数回答：130件）

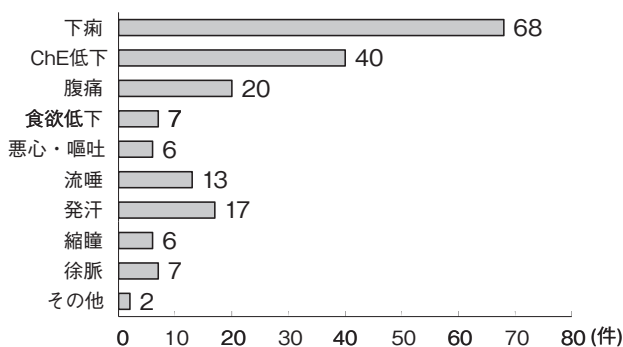


図5 コリン作動性クリーゼの初期症状（複数回答：186件）

【処方用量実態調査】（図7）

プレアボイド報告小委員会委員所属の8病院において、2009年（1～12月）に入院・外来を問わずジスチグミンが処方された際の投与量実態調査を行いました。全処方例1,758例のうち、1日5mg以下の処方が773例（2.5mg 9例を含む）、10mg処方が708例（7.5mg 20例を含む）、15mg処方が267例、20mg以上の処方が10例であり、10mg以上投与されている症例が56%も占めて

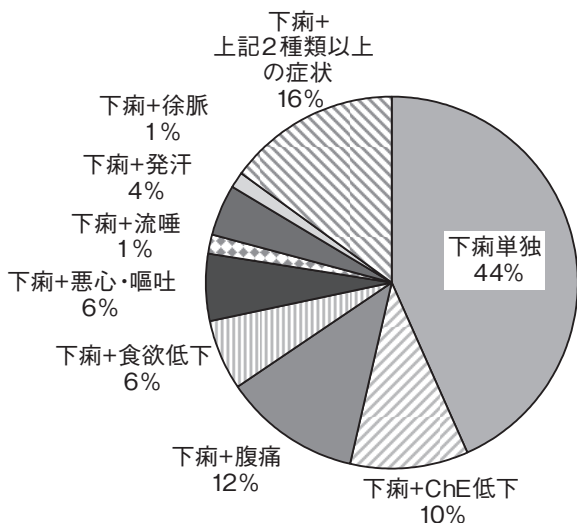


図6 下痢症状68件の内訳

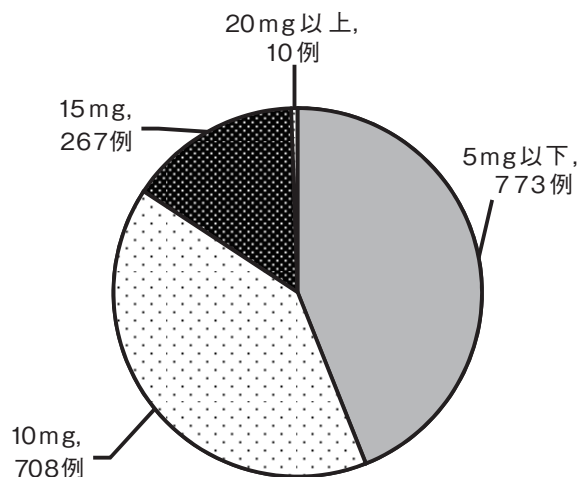


図7 処方実態調査 (1,758例)

いました。この実態調査は、今回の添付文書改訂前に全国の医療機関で処方されていた傾向を示しているものと考えられます。製薬会社の報告では、コリン作動性クリーゼにより死亡に至った10症例の投与量はいずれも10～15mgであり、5mg投与での死亡例はなかったとされています¹⁾。今回の添付文書改訂により、薬剤師は排尿困難に対して1日5mgを超える用量の処方には疑義照会を徹底する必要があります。

プレアボイド報告事業を1999年度に開始して以来、ジスチグミンを被疑薬とする報告は毎年あり、過去にも本誌で薬剤師が積極的に関与し重篤化を回避した優良事例を紹介しました³⁾。

今回の添付文書改訂で排尿困難に対する用量が5mgに変更になり、コリン作動性クリーゼの発現は減少することが期待されます。しかし、イヌの動物実験で絶食時に投与した場合、給餌後投与に比べ C_{max} が約9.4倍、AUCが約6.6倍高くなったという新たな情報も添付文書に追記されています。ヒトでの詳細は不明ですが、食事の有無により血中濃度が変化する可能性も考えられることから、検査や手術などで絶食した状態で服用する場合などには注意が必要となります。また、5mg投与でも特に70歳以上の高齢者への投与では副作用発現の頻度は高くなります。ジスチグミンは泌尿器科以外の専門外の医師により多く継続処方されている現状⁴⁾や、専門外の医

師の適正使用に関する認識不足も指摘されています⁵⁾。さらに、コリン作動性クリーゼの副作用を防止する観点から、排尿困難に対して α_1 遮断薬と併用の際にはジスチグミンの投与は1日5mgで十分コントロール可能という報告もあります⁶⁾。疑義照会や処方提案を通して、ジスチグミンによるコリン作動性クリーゼの予防や早期発見に薬剤師が果たす役割が今後も重要だと考えられます。

引用文献

- 1) 製薬会社資料 (鳥居).
 - ・添付文書 (2010年3月改訂) および改訂のお知らせ.
 - ・ウブレチド錠 5mgご使用時の注意事項 (2010年3月用法・用量変更後).
 - ・医薬品の「使用上の注意」の解説.
- 2) 角徳文, 古賀聖名子ほか: ジスチグミンによりコリン作動性クリーゼを呈した1例, 東京精医会誌, **13**, 28-31, (1995).
- 3) プレアボイド報告評価小委員会: 薬学的ケアによるコリン作動性副作用の重篤化防止, 日本病院薬剤師会雑誌, **42**, 627-629, (2006).
- 4) 大中博品, 中村敏明ほか: 添付文書だけではわからない薬の情報「ウブレチド錠」, 薬局, **60**, 2631-2638, (2009).
- 5) 吉田 恵, 大谷道輝ほか: ウブレチド錠によるコリン作動性クリーゼの防止を目的とした医薬品情報提供とその評価, 医療薬学, **36**, 335-342, (2010).
- 6) 朴 英哲: 高齢者排尿障害患者に対するジスチグミン臭化物の臨床効果, 診療と新薬, **47**, 407-412, (2010).