

筋・骨格系の有害事象に薬剤師が早期対応した事例

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 高野 賢児 (順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター)

日本整形外科学会が提唱する運動器不安定症とは、高齢者においてバランス能力および移動歩行能力の低下が生じることによる閉じこもり、転倒リスクが高まった状態を表し、その原疾患の治療と適切な運動療法が重要となります。この運動器不安定症はその診断基準として骨折などの整形外科的疾患に加え神経筋疾患、長期臥床後の運動器廃用、高頻度転倒者が含まれており、その背景には薬剤性の運動器障害によってもたらされた有害事象が潜在しているのではないかと危惧されます。

過去にフレアボイドに報告された筋・骨格系の有害事象は、患者の初期の訴えとして脱力感（肩挙上困難、手に力はいらない、歩行困難、起立困難など）、筋肉痛（大腿部、全身、両下肢の付け根など）、アキレス腱部の腫脹・しびれ感・疼痛など徴候が非定型であり、薬剤性の副作用として判断するには十分な病歴・薬歴と身体所見の分析、そして除外診断を行うことが必要です。低頻度な副作用であるが故に、診断基準に合致しなくても特徴的臨床所見から早期にリスクマージンをとることが大切と考えます。

今回のフレアボイド広場では薬剤師が介入したことにより薬剤性の有害事象として関連付けられ、医師が早期に対処することが可能となった4つの事例を紹介します。

◆事例1

薬剤師のアプローチ：

患者の訴えと除外診断に基づき薬剤性の有害事象を疑い、薬剤の適正使用を提案し対処した事例。

回避した不利益：

薬剤性ミオパチー

患者情報：81歳、女性

アレルギー歴（-）、肝機能障害（-）、腎機能障害（+）、
高血圧症、認知症疑い

原疾患：両下肢筋力低下

処方情報：

アムロジピン口腔内崩壊錠 5mg 1錠 2014/3/2～

オルメサルタン錠 20mg 1錠 2014/3/7～

アスピリン錠 100mg 1錠 2013/10/18～

フェノフィブラート錠 8mg 1錠 2013/10/18～
2014/3/7

ロスバスタチン錠 5mg 1錠 2.5mg錠：2013/10/18～
5mg錠：2014/2/4～3/7

エチゾラム錠 0.5mg 3錠 2013/10/18～

ゾルピデム酒石酸錠 10mg 1錠 2013/10/18～

臨床経過：

3/1 トイレに起きた際、力が入らず這って移動するも間に合わず尿失禁。朝になっても改善せず救急要請。医師の問診により、数年前から下肢の筋力低下があり、最近はこのまま移動することがほとんど

であったとの状態。入院となり経過観察、持参薬継続。

3/2 Creatine kinase（以下、CK）値669IU/L。

3/3 CK値738IU/L, low density lipoprotein（以下、LDL）値112mg/dL, triglyceride（以下、TG）値90mg/dL。

3/4 血圧高値にてアムロジピン口腔内崩壊錠 5mgが開始となり服薬指導実施。面談時、下肢の脱力が観察された。

3/6 整形外科受診にて問題を認めず。

3/7 血圧高値にてオルメサルタン錠20mgが追加となり服薬指導実施。

【薬剤師】

医師に対し整形外科的に問題ないことから持参薬のフェノフィブラート錠とロスバスタチン錠の併用によるミオパチーを疑う。また、患者は中等度腎機能低下（推算糸球体濾過量（eGFR）32mL/min）を示しており、ロスバスタチン錠は慎重投与、かつフェノフィブラート錠との併用は原則禁忌であることから、両剤の服用継続指示に対し減量・中止の提案をする。

3/8 フェノフィブラート錠、ロスバスタチン錠、中止。

3/13 CK値109IU/L。

3/15 退院。

3/25 外来受診。突然の筋力低下なく、杖歩行で日常生活可能。CK値75IU/L。

4/22 外来受診。CK値116IU/L, LDL値172mg/dL, TG

値236mg/dL。

《薬剤師のケア》

担当医師は筋力低下が整形外科的問題として経過観察の対応をとりましたが、薬剤師の介入により腎機能の低下した高齢者に対する併用禁忌薬剤の投与と患者の症状から因果関係が否定できないものとして薬剤性ミオパチーを疑うに至りました。その情報提供を基に医師が被疑薬を中止し、検査値および症状の改善につながり患者の不利益を回避しました。

ミオパチーを疑った場合、筋電図や筋生検を施行し筋ジストロフィーや多発性筋炎・皮膚筋炎、ミトコンドリア脳筋症などの様々な筋疾患の鑑別診断を行います。その前に薬剤性の因果関係が否定できなければ、被偽薬を早期に減量・中止することが必要です。筋線維壊死の程度は個人差があり、本事例では下肢の筋力低下とCK値の軽度上昇のみでしたが、ミオグロビン尿を認めなくても自覚症状として筋痛や筋痙攣が現れることもあれば、無症候でCK値のみ高値を示すもの、CK値上昇がなくとも筋生検で異常を認める場合なども報告されており¹⁾、多様な徴候を示します。

スタチン系高脂血症薬によるミオパチーの発症リスク因子は、高齢者、女性、腎機能低下、甲状腺機能低下などがあり、高用量ほどリスクが増大します。血清LDL・TG高値ではスタチン系が使用されますが、TG値低下が不十分なためフィブラート系が併用される場合、ミオパチーの発症リスクが増大するので慎重を要します。

◆事例2

薬剤師のアプローチ：

持参薬から検査値異常の原因を特定し、被疑薬の中止にて運動機能に影響を及ぼす要因を排除した事例。

回避した不利益：

低カリウム血症に伴うCK値上昇

患者情報：80歳代、女性

肝機能障害（-）、腎機能障害（-）、アレルギー歴（-）

原疾患：脳梗塞疑い

処方情報：

ニフェジピン徐放錠錠20mg

ロキソプロフェンNa錠

カンデサルタン錠 8 mg

ラフチジン錠 5 mg

シロスタゾール口腔内崩壊錠50mg

パロキセチン錠 5 mg

プラバスタチンNa錠 5 mg

メダゼパム錠 2 mg

芍薬甘草湯

臨床経過：

4/23 脳梗塞疑いにて入院。

【薬剤師】

持参薬および入院時検査値を確認。血清K値2.0mEq/L、CK値8,702IU/L。芍薬甘草湯とプラバスタチンNa錠の服用歴から、甘草による低K血症あるいは3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A（HMG-CoA）還元酵素阻害薬に起因したCK上昇の可能性があるため被疑薬の中止を検討する旨を、医師に依頼。

4/24 芍薬甘草湯、中止。

4/26 血清カリウム（以下、K）値1.4mEq/L、CK値11,400 IU/L。プラバスタチンNa錠、中止。

4/27 血清K値2.5mEq/L、CK値7,101IU/L。

5/1 血清K値3.1mEq/L、CK値323IU/L。

5/7 血清K値5.3mEq/L、CK値92IU/L。

《薬剤師のケア》

薬剤師が検査値異常に関連性がある薬剤の副作用情報を提供したことにより、医師がその薬剤を中止する対応を図りました。その結果、低K血症およびCK高値が改善しました。

本事例は脳梗塞の疑いのため入院しましたが、筋力低下などを伴う何らかの運動麻痺に類似した運動機能障害があった可能性があります。低K血症が起因する筋障害として周期性四肢麻痺と横紋筋融解症があります。前者は運動や炭水化物の過食後による発作性の四肢の弛緩性麻痺といった特異的な発症を呈しますが、後者は低K血症が遷延化することにより筋形質膜の興奮性が破綻した結果、筋線維壊死を引き起こした状態です。低K血症性のミオパチーの多くは近位筋優位の筋力低下を呈しますが、稀に呼吸筋障害に至る場合もあるため注意が必要です。甘草以外にもチアジド系・ループ利尿剤、副腎皮質ステロイド剤など、低K血症を来す薬剤では定期的な血清電解質の測定と、筋力低下や筋痛など筋症状の徴候に注意し、早期に対応して横紋筋融解症への進展を回避することが重要です。

◆事例3

薬剤師のアプローチ：

不定愁訴の多い患者の訴えから見過ごされていた症状に対し薬剤性の副作用を疑い、症状の重篤化を回避した事例。

回避した不利益：

アキレス腱炎

患者情報：60歳代、女性



原疾患：関節リウマチ

処方情報：

プレドニゾロン錠 5mg/日 継続服用中

臨床経過：

3/29 発熱にてレボフロキサシン点滴静注500mgが開始。

4/2 患者がレボフロキサシン点滴のため体調が悪化していると訴え、薬剤師との面談を希望しているとの看護師からの連絡あり。

【薬剤師】

状況把握のため看護記録を確認。3/31より両アキレス腱部痛の訴えがあり、夜間睡眠が確保できないほどの痛みであるとのこと。患者との面談にてレボフロキサシン開始後より症状が出現していることを確認。主治医に対してレボフロキサシンには腱断裂やアキレス腱炎などの副作用報告があり、60歳以上の患者、コルチコステロイド薬を併用している患者で出現しやすいことを情報提供。医師はレボフロキサシンによる治療継続の是非について検討し投与中止。

4/5 アキレス腱部痛改善。

《薬剤師のケア》

ほかの医療従事者は患者のアキレス腱部の疼痛を把握していましたが、問題視されることなくレボフロキサシン点滴による治療はその後2日間継続されました。薬剤師が介入したことによりその事象が薬剤性の副作用として関連付けて対応したことにより、腱断裂に至るような重篤化を未然に回避できた事例です。

フルオロキノロン系薬の腱炎、腱断裂はアキレス腱部が最も多く、ほかにも肩回旋筋腱板、手、二頭筋、親指の部位でも報告されており、腱断裂に至れば外科的修復を要する場合があります。発現時期はフルオロキノロン系薬の治療中または治療終了後、治療終了後から数ヵ月経過後の事例もあります。そのリスク要因として、60歳以上の患者や副腎皮質ステロイド剤使用患者、心臓・腎臓・肺の移植患者が挙げられます²⁾。

腱部の疼痛や腫脹、炎症の初期症状が出現した時点でフルオロキノロン系薬の服用を中止し、腱断裂を起こさないように患部を動かすことや患部に体重を掛けることを避けるなどの対応が必要です。

◆事例4

薬剤師のアプローチ：

患者の訴えから薬剤性の副作用を疑い、その被疑薬を情報提供したことにより医師の診断に寄与した事例。

回避した不利益：

関節痛、筋肉痛、四肢痛、嘔気

患者情報：50歳、女性

肝機能障害(+),腎機能障害(-),アレルギー歴(-)

原疾患：自己免疫性肝炎

処方情報：

プレドニゾロン錠 5mg 6錠 3/31~4/7

4錠 4/8~

ラベプラゾールNaパリエット10mg 1錠 3/31~

ミノドロン酸錠50mg 1錠/4週ごと

臨床経過：

3/31 自己免疫性肝炎の治療としてプレドニゾロン錠 30mg内服開始。

4/8 ステロイド骨粗鬆症の予防目的としてミノドロン酸錠を初回内服。

4/9

【薬剤師】

患者より軽い全身の筋肉痛の訴えを聴取。医師へ報告済みとのこと。CK値、LDH値は正常。麻痺や感覚障害は認めず。

【医師】

筋炎、ステロイドミオパチーなどの可能性を考え、他科へ紹介。

【薬剤師】

医師へミノドロン酸錠による筋・骨格系の副作用として筋肉痛・四肢痛などが報告されており、その発現時期は内服開始後1~2日目に多く、経過としてほとんどの症例は1~2週間で回復・軽快していることを情報提供し、数日様子を見ることを提案。

4/11 疼痛軽減。

4/12 疼痛消失、嘔気なし。

《薬剤師のケア》

当初、医師の診断では多発筋炎・皮膚筋炎、あるいはステロイドミオパチーを疑い、その精査を試みようとなりました。しかし、薬剤師がビスホスホネート製剤による急性期反応について情報提供し、医師が把握できたことにより、必要以上の検査を回避しその後の診断に寄与しました。

ステロイドミオパチーは骨格筋蛋白の異化亢進による筋萎縮が生じており、主に上下肢近位筋にみられるため、椅子からの立ち上がり、歩行・荷物挙上困難などのADL障害が特徴であり、その発症時期はステロイド投与1ヵ月以降に多くみられます³⁾。一方、ビスホスホネート製剤の急性期反応は骨吸収抑制の過程におけるメバロン酸代謝経路の一部を阻害することによるイソペンテニルピロリン酸の増加がサイトカイン (tumor necrosis factor



(TNF)- α , interleukin (以下, IL)- α , IL-6) の合成を引き起こすことにより生じると考えられています⁴⁾。いわば骨吸収抑制作用が得られている正常な反応であり、一過性の発熱、背部痛、関節痛、筋痛などのインフルエンザ様症状が投与後3日以内に発生し多くは1週間程で消失します。また、反復投与しても症状は徐々に軽減し消失に至ります。

本患者は自己免疫性肝炎の治療として副腎皮質ステロイドの長期投与が必須となります。そのためステロイド骨粗鬆症の予防が必要とされる条件 (1)副腎皮質ステロイドを3ヵ月以上投与中あるいは投与予定, (2)プレドニゾロン換算で5 mg/日以上以上の投与量) に該当することから、第一選択薬としてビスホスホネート製剤が推奨されます⁵⁾。本製剤を使用開始する患者には急性期反応のリスクと有用性を十分に説明すると同時に、副作用の忍容性を患者と確認しながら、月1回製剤を継続するか週1回あるいは1日製剤に変更するか考慮し、服薬アドヒアランスを維持することが大切となります。

おわりに

筋・骨格系の副作用並びに有害事象は患者のADLを障害しますが、薬剤に起因する事象であるか関連付けて検討しなければ初期症状が見過ごされ、放置されてしまいがちであり、症状が重篤に至ってから医療機関に受診されることが問題であると考えます。その主な要因は症状

が非定型を呈することが多く、副作用として認識する診断基準が確立されていないため因果関係を判断することが困難であること、そして副作用発現が低頻度であるため患者・医療スタッフ間の情報共有が十分に至らないことなどが推察されます。筋・骨格系の有害事象に関しては特に患者に対して疑わしき徴候には早期に医師・薬剤師へ連絡するよう十分な指導と、薬剤師としては些細な徴候でも薬剤との因果関係が積極的に否定できなければ、早期に減量・中止などを医師と協議して除外診断に務めることが重要です。

引用文献

- 1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 横紋筋融解症 (2006年11月).
- 2) 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部：医薬品安全性情報Vol. 6 No. 16 (2008年8月7日).
- 3) H. Kohsaka : Mechanism, diagnosis, and treatment of steroid myopathy, *Brain and Nerve*, **65**, 1375-1380 (2013).
- 4) O. Bock *et al.* : Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in patients with osteoporosis and ways for their prevention, *J Musculoskelet Neuronal Interact*, **7**, 144-148 (2007).
- 5) Y. Suzuki, H. Nawata *et al.* : Guidelines on the management and treatment of Glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese society for bone and mineral research : 2014 updata, *J Bone Miner Metb*, **32** (2014).