



# 水・電解質異常患者に対する薬学的ケア ～カルシウムとマグネシウムに関連したプレアボイド事例から～

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 伊藤 忠明（国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部）

日常の臨床業務において水・電解質異常を有する患者と遭遇する機会は多く、水・電解質異常患者に薬学的ケアを提供するため、輸液療法に関連した知識とスキルは不可欠です。

プレアボイド報告においても、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症などの事例は多く、薬剤師が積極的に水・電解質異常患者に対して薬学的ケアを提供している結果でもありと考えます。

カルシウムおよびマグネシウムの電解質異常について安全性速報や医薬品・医療機器等安全性情報があったこともあり、今回は、カルシウムとマグネシウムに関連したプレアボイド事例を紹介します。

## ◆事例1 低カルシウム血症に関する介入事例

薬剤師のアプローチ：

前立腺がんの骨転移のためデノスマブ皮下注の投与が開始された外来患者に対して、血清カルシウム値（以下、Ca値）のモニタリング時期（外来診察日）を提案。デノスマブ皮下注による低カルシウム血症を早期に発見し、活性型ビタミンDの処方提案を行い低カルシウム血症の重篤化を回避した事例。

回避した不利益：低カルシウム血症の重篤化回避

患者情報：77歳 男性、肝機能障害（－）、腎機能障害（－）、副作用歴（－）、アレルギー歴（－）

原疾患：前立腺がん

合併症：高血圧、前立腺肥大症に伴う排尿障害

処方情報：

- ビカルタミド錠 80 mg/日
- デガレリクス皮下注 80 mg / 4週間
- シロドシン錠 4 mg/日
- ザクラス®配合錠HD（アジルサルタン20 mg、アムロジピン5 mg） 1錠/日
- ロキソプロフェン 180 mg/日

臨床経過：

10/20 前立腺がんの骨転移に対してデノスマブ皮下注の投与が外来で開始された。Ca値 9.1 mg/dL、血清クレアチニン（serum creatinine：以下、Scr）値 0.91 mg/dL。低カルシウム血症予防のため、デノタス®チュアブル配合錠1日2錠が開始された。

### 【薬剤師】

担当薬剤師は、腎機能を推定クレアチニンクリアランス（creatinine clearance：以下、CCr）（Cockcroft-Gault

式）にて評価し推定CCrが60 mL/minであることを確認した（体重60 kg以上）。デノスマブ皮下注投与による低カルシウム血症の予防のため、デノタス®チュアブル配合錠1日2錠の服用、次回Ca値のモニタリング時期（外来診察日）を1週間後とすることを医師と協議した。10/27 Ca値 8.2 mg/dL、Scr値 0.89 mg/dL

### 【薬剤師】

担当薬剤師は、低カルシウム血症を把握したため、患者面談により「手足のふるえ、けいれん、痺れ」の症状がないことを確認した。薬剤師は、天然型ビタミンD製剤を含むデノタス®チュアブル配合錠から活性型ビタミンD製剤であるアルファカルシドールカプセル1 μg/日、カルシウムの補充はアスパラ®-CA錠（200）1200 mg/日への変更を医師に提案し処方された。また、当日の検査では血清アルブミン値（serum albumin：以下、Alb値）の測定がなかったことより、次回の検査でAlb値を測定することを医師に提案し承認された。

11/17 補正Ca値 8.5 mg/dL、Scr値 0.88 mg/dL、Alb値 3.9 g/dL

### 【薬剤師】

担当薬剤師は、補正Ca値を計算し8.5 mg/dLであることを把握した。医師と協議を行い、アルファカルシドールカプセル1 μg/日、アスパラ®-CA錠（200）1200 mg/日を継続のうえ、2回目のデノスマブ皮下注の投与を行った。

### 《薬剤師のケア》

(1) デノスマブ皮下注による低カルシウム血症の発現頻度

2012年9月、安全性速報（ブルーレター）が発出されデノスマブ皮下注による重篤な低カルシウム血症につ

いて注意喚起されました。医薬品・医療機器等安全性情報No.295（2012年10月）では、デノスマブ皮下注による低カルシウム血症の発現率は9.6%（273/2841例）、うち1.4%（41/2841例）が重篤であったと記載されています。

### (2) 低カルシウム血症発現までの日数

ランマーク®皮下注 120 mg（デノスマブ皮下注）の医薬品リスク管理計画の資料の1つである、「ランマーク®の適正使用について」には、デノスマブ皮下注の初回投与から2回目投与前までに低カルシウム血症が発現した501例において、発現時期はデノスマブ皮下注投与開始7日目に40例発現し最も多く発現しています。

がん骨転移患者66例にデノスマブを投与し低カルシウム血症の発現時期と危険因子を検討した池末らの報告<sup>1)</sup>によると、初回投与時にデノスマブによる低カルシウム血症を認めた11例において投与前のCa値（9.8 mg/dL）は、1週目（8.4 mg/dL）から有意に低下し、2週目（8.1 mg/dL）が最低値となった。グレード2以上の低カルシウム血症発現に関して推定糸球体濾過量（glomerular filtration rate:以下、GFR）低値が有意な危険因子であり、腎機能低下患者、特に推定GFRが30 mL/min未満の患者ではデノスマブ投与時および投与開始後2週間は、より頻回なCa値の測定が必要であると推奨しています。

医薬品・医療機器等安全性情報および池末氏らの報告より、デノスマブ投与開始後2週間は、週に2～3回程度の低カルシウム値のモニタリングが望ましいと考えられます。入院患者であればこのような頻度でのモニタリングも可能です。一方、外来患者においては、次回の診察日である14日後や28日後までモニタリングされていない症例もあると推測されます。

本事例を担当した薬剤師は、低カルシウム血症のリスクおよび発現時期と医師の診察日や来院回数増加による患者の負担増等を総合的に考慮して、医師と協議し、次回診察日を7日後に設定（Ca値のモニタリング時期）したことは評価できます。

### (3) 腎機能障害患者のビタミンDとカルシウムの補充

「ランマーク®の適正使用について」には、低カルシウム血症の対策として、「腎機能正常患者の場合は、血清補正カルシウム値が高値でない限り、毎日の補充療法として少なくともカルシウムとして500 mgおよび天然型ビタミンDとして400 IUを補充」、「腎機能障害患者の場合は、毎日の補充療法として腎機能の障害の程度に応じ活性型ビタミンDを使用するとともにカルシウムについては投与の必要性を判断し投与量を適宜調整」と記

載されています。

食事から摂取したビタミンD<sub>3</sub>は肝臓で25位水酸化酵素の働きにより[25(OH)D<sub>3</sub>]になり、[25(OH)D<sub>3</sub>]は腎臓で1位水酸化酵素の働きにより[1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]となり生理作用に重要な活性型ビタミンDとなります。腎機能障害患者では、ビタミンDの活性化が障害されている場合もあるため腎機能障害患者には活性型ビタミンDを使用すると記載されています。

本事例を担当した薬剤師は、デノスマブ皮下注開始時に一度、腎機能を評価していましたが、低カルシウム血症発現時に高齢者でもあり腎機能が低下している可能性を考慮し、腎臓で活性化された形[1α(OH)D<sub>3</sub>]であるアルファカルシドールカプセルを提案し低カルシウム血症の重篤化を回避できたことは評価できます。

## ◆事例2 高カルシウム血症に関する介入事例

薬剤師のアプローチ：

食欲不振のため入院した高齢患者に対して、悪心、嘔気、見当識障害などの症状からアルファカルシドール錠による高カルシウムを疑いアルファカルシドール錠の中止および輸液の処方提案により高カルシウム血症の重篤化を回避した事例

回避した不利益：高カルシウム血症の重篤化回避

患者情報：93歳 女性、肝機能障害（－）、腎機能障害（－）、副作用歴（－）、アレルギー歴（－）

原疾患：骨粗鬆症

合併症：変形性関節症、腹部症状

処方情報：

ランソプラゾールOD錠 15 mg/日

セレコキシブ錠（100） 2錠/日

ジメチコン錠（80 mg） 3錠/日

臨床経過：

11/28 食欲不振にて入院。

### 【薬剤師】

担当薬剤師は、入院時に患者および家族より、悪心、嘔気、歩行困難、見当識障害を有すること、また、持参薬アルファカルシドール錠 1.0 μg/日を服用していることを把握した。

担当薬剤師は、症状よりアルファカルシドール錠による高カルシウム血症を疑い、入院日検査にCa値を追加で測定するよう医師に提案した結果、補正Ca値は12.2 mg/dLであった。

担当薬剤師は、アルファカルシドール錠の中止およびカルシウムを含有しない輸液であるソリタ®-T3号輸液

を提案し処方された。担当医は、高カルシウム血症の治療としてエルカトニン注40単位を開始した。

12/6 補正Ca値 10.8 mg/dL, 食事摂取量の増加は少しであったが、悪心、嘔気、見当識障害は改善し、歩行訓練も行えるようになった。

12/18 退院

《薬剤師のケア》

ワシントンマニュアル（第11版）の水分・電解質の管理、高カルシウム血症の項にCa値が 12.0 mg/dLを超えると臨床症状が出現すると記載されています。臨床症状としては、消化器症状は食欲不振、嘔吐、便秘、神経症状は脱力、疲労、錯乱、昏迷、昏睡などと記載されています。

本事例を担当した薬剤師は、患者の症状から持参薬であるアルファカルシドール錠の副作用を疑いCa値の追加検査を提案し、早期に高カルシウム血症の治療を行った結果、高カルシウム血症の重篤化を回避できたことは評価できます。副作用モニタリングを実施するうえで患者面談の重要性が再認識された事例です。

◆事例3 高マグネシウム血症に関する介入事例

薬剤師のアプローチ：

酸化マグネシウム錠を処方されていた透析患者に対して、血清マグネシウム値（以下、Mg値）が 3.4 mg/dLと高値のため、代替薬としてラクツロースへの変更を医師に提案し便秘の治療を継続しつつ高マグネシウム血症の重篤化を回避した事例

回避した不利益：高マグネシウム血症の重篤化回避

患者情報：50歳 男性、肝機能障害（-）、腎機能障害（+）、副作用歴（-）、アレルギー歴（-）

原疾患：狭心症

合併症：慢性腎不全

処方情報：

アスピリン錠	100 mg/日
ビソプロロール錠	1.25 mg/日
エソメプラゾールカプセル	10 mg/日

臨床経過：

11/15 透析患者に医師が便秘に対して酸化マグネシウム錠（250 mg）6錠/日を処方

11/16 Mg値 2.5 mg/dL

11/18 Mg値 3.4 mg/dL

【薬剤師】

担当薬剤師は透析患者に酸化マグネシウム錠が処方されていたため、Mg値を確認し 3.4 mg/dLと高値である

ことを把握した。担当薬剤師は酸化マグネシウム錠からラクツロースへの変更を医師に提案し処方された。

11/20 Mg値 3.3 mg/dL 酸化マグネシウム錠からラクツロースへの変更により便のコントロールや自覚症状の変化は認められなかった。

11/25 Mg値 2.6 mg/dL

11/27 Mg値 2.2 mg/dL

《薬剤師のケア》

酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症は医薬品・医療機器等安全性情報No.252（2008年11月）で注意喚起され本プレアボイド広場でも腎臓病患者への薬物療法マネジメントとして2012年に紹介しています。

2012年4月～2015年6月の期間に酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症は、29例（うち死亡4例）、このうち19例（うち死亡1例）は酸化マグネシウムの服用と因果関係が否定できない症例であったため、医薬品・医療機器等安全性情報No.328（2015年12月）で再度注意喚起されました。No.328では、「酸化マグネシウムの使用は必要最小限にとどめること、長期投与または高齢者には定期的に血清マグネシウム濃度を測定し高マグネシウム血症の発症に注意すること、高マグネシウム血症の初期症状（嘔吐、徐脈、筋力低下、傾眠等）が認められた場合には服用を中止し医療機関を受診するよう患者に指導すること」と記載されています。

本事例を担当した薬剤師は、医薬品・医療機器等安全性情報の内容を十分に理解し自身の患者に臨床適応しました。その結果、透析患者であり早急な対応を要すると判断し、酸化マグネシウムの服用を把握した当日中にMg値の測定を提案し早期に高マグネシウム血症の重篤化を回避したことは評価できます。

◆事例4 シスプラチンによる腎機能障害を硫酸マグネシウム注射液の投与により未然回避した事例

薬剤師のアプローチ：

1コース目のシスプラチン+5-フルオロウラシル(以下、FP)療法施行後、シスプラチンによる腎機能障害が発現した食道がん患者に対して、2コース目のFP療法施行時に水分負荷の輸液に硫酸マグネシウム注射液を追加投与することにより、腎機能障害を未然に回避し術後補助化学療法の継続が可能となった事例。

回避した不利益：シスプラチンによる腎機能障害の未然回避およびFP療法の中止の回避

患者情報：64歳 男性、肝機能障害（-）、腎機能障害（-）、副作用歴（-）、アレルギー歴（-）

原疾患：食道がん

合併症：高血圧

処方情報：

アムロジピン錠 5 mg/日

臨床経過：

6/21 食道がんの術後補助化学療法として1コース目のFP療法が開始された。FP療法の投与量は、シスプラチン 80 mg/m<sup>2</sup> 1日間、5-フルオロウラシル 800 mg/m<sup>2</sup> 1～5日間で投与した。

検査値 血中尿素窒素 (blood urea nitrogen：以下、BUN) 14 (mg/dL), Scr0.6 (mg/dL), アスパラギン酸-アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase：以下、AST) 17 (IU/L), アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase：以下、ALT) 22 (IU/L), 総ビリルビン (total bilirubin：以下、T-Bil) 0.5 (mg/dL), Na141 (mEq/L), K3.9 (mEq/L), Cl 106 (mEq/L)

血圧は132/91, 全身状態 (performance status：PS) は0であった。

#### 【薬剤師】

担当薬剤師は、レジメンと同様の水分負荷 (シスプラチン投与前に1Lの輸液, シスプラチン投与中に1Lの輸液, シスプラチン投与後に1.5Lの輸液), 制吐剤 (アプレピタントカプセル, デキサメタゾン注射液, パロノセトロン注) とすることを医師に確認した。

6/27 BUN14 (mg/dL), Scr0.7 (mg/dL)

6/29 BUN32 (mg/dL), Scr1.5 (mg/dL)

7/1 BUN24 (mg/dL), Scr1.4 (mg/dL)

7/3 BUN12 (mg/dL), Scr1.0 (mg/dL) まで改善し退院となった。

7/26 2コース目のFP療法が開始となった。

検査値 BUN16 (mg/dL), Scr0.8 (mg/dL), AST18 (IU/L), ALT21 (IU/L), T-Bil0.6 (mg/dL)

#### 【薬剤師】

担当薬剤師は、1コース目のFP療法施行時に腎機能障害が発現したため、シスプラチン投与による腎機能障害を予防するため、シスプラチン投与前の1Lの輸液に硫酸マグネシウム注射液 (20 mEq / 20 mL) を追加し2時間で投与することを提案し処方された。FP療法の投与量は、医師と協議のうえ、1コース目と同量とした。

8/1 BUN17 (mg/dL), Scr0.8 (mg/dL)

8/3 BUN25 (mg/dL), Scr0.8 (mg/dL)

8/4 腎機能障害の発現なく退院となった。

#### 《薬剤師のケア》

シスプラチン施行時にマグネシウム投与を行うことによりCCrの低下を抑制することが海外では1986年から報告<sup>2)</sup>され、国内においては2011年の第49回日本癌治療学会において進行再発食道がん患者を対象にマグネシウム投与の有用性が発表<sup>3)</sup>され注目された経緯があります。

その後、FP療法を施行した食道がんおよび下咽頭がん患者23例を対象にマグネシウム投与によるシスプラチンの腎機能障害予防効果について主要評価項目をScr値として後方視的に検討した国内報告<sup>4)</sup>がありました。その報告は、Scr値 0.5 mg/dL以上の上昇を腎機能障害と定義しており、腎機能障害発現率はマグネシウム投与群0% (0/10例)、マグネシウム非投与群38.5% (5/13例) で統計的有意差を認めました (p=0.038)。

本事例を担当した薬剤師は、シスプラチンによる腎機能障害を予防するため、既報を評価し自身の患者に適應することを医師に提案した結果、術後化学療法であるFP療法を継続できたことは有効性の向上が期待できるため評価できます。

#### おわりに

今回、紹介した事例を担当した薬剤師は、生理学、生化学に加えて患者の生理機能、病態をよく理解したうえで薬学的ケアを提供しています。薬剤師は生理学、生化学は得意な分野です。本事例の薬剤師のように薬学的知識を水・電解質異常患者に対して実践しプレアボイド事例として報告していただくことを希望します。

#### 引用文献

- 1) H Ikesue, T Tsuji, K Hata *et al* : Time Course of Calcium Concentrations and Risk Factors for Hypocalcemia in Patients Receiving Denosumab for the Treatment of Bone Metastases From Cancer, *Ann Pharmacother*, **48**, 1159-1165 (2014).
- 2) JC Willox, EJ McAllister, G Sangster *et al* : Effects of magnesium supplementation in testicular cancer patients receiving cis-platin : A randomised trial, *Br J Cancer*, **54**, 19-23 (1986).
- 3) 宇良 敬, 室 圭, 高張大亮ほか : シスプラチンの腎障害危険因子とMgを含む前投与法による腎障害抑制に関する検討, *日本癌治療学会誌*, **46**, 421 (2011).
- 4) 平井志保, 貝田佐知子, 宇田川晴司ほか : マグネシウム投与による食道癌および下咽頭癌のFP療法の腎障害予防効果の検討, *癌と化学療法*, **40**, 743-747 (2013).