

精神・神経系副作用における薬学的ケア

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 大坪 博子 (多摩北部医療センター)

当委員会では、フレアボイド報告の「副作用等重篤化回避事例 (様式1)」については、薬剤師関与の度合い (貢献度) と副作用との関連性の確度 (事象の科学的確度) の2つの観点から三段階 (3+, 2+, 1+) で評価しています。そして、薬剤師関与の度合いと副作用との関連性の確度の評価が最も高い (L3+, 3+) を優良事例としています。これらを副作用発現部位別に17に分類していますが、件数が多いのは「代謝-電解質」「消化器」「精神・神経系」の副作用です (詳細は、本誌2008年4月号に掲載)。

今回は精神・神経系の副作用重篤化回避事例のなかでも、検査値などの客観データではなく、薬剤師が副作用を疑い原因薬剤の調査を行ったり、副作用回避のための処方提案をしなければ遷延化につながる危険性があった「患者の主訴や言動」、あるいは「持参薬」から副作用と判断し薬学的ケアを行った事例を紹介します。

事例1は「意味不明の言動や幻覚」、事例2は「腕が痛く、胸が締め付けられる感じ」、事例3は「運動失調、振戦、嘔吐」を薬剤師が副作用の初期症状と考え、原因薬剤を特定、遷延化を防いだ症例です。

◆事例1

薬剤師のアプローチ:

見当識障害や幻覚に対し、過去の文献からヨード系薬剤の過量投与による副作用を疑い医師に提案。薬剤中止し回復した事例。

患者情報: 60歳代, 男性, 身長: 153cm, 体重: 46.3kg

肝機能障害 (-), 腎機能障害 (-), 副作用歴 (-), アレルギー歴 (-)

原疾患: 脊髄損傷

合併症: 褥瘡, 消化性潰瘍, 頻尿

処方情報:

ヨードホルムガーゼ	約20cm	10/22~ 11/7	感染治療・防止
ポピドンヨードゲル	塗布量は不明	10/18~ 11/7	感染治療・防止
エレース®	散布1瓶/日	11/1~ 11/7	化学的デブリドマン
イミペネム・シラスチンNa注	1g/日	10/19~ 10/25	創部感染
レボフロキサシン (100mg)	3T/日	10/26~ 11/9	感染治療
ファモチジン (20mg)	2T/日	継続使用	消化性潰瘍
塩酸プロピペリン (10mg)	2T/日	継続使用	頻尿
補液		10/19~10/31	

臨床経過:

10/18 褥瘡手術 (ポケット開放) 以後, 創部全体にポピドンヨードゲル塗布後, ガーゼ充填。

10/22 ポピドンヨードゲル塗布後, ヨードホルムガーゼ約20cm充填開始。

11/7 「ネズミがいる」「イタチがいる」という幻覚や意味不明の言動が発現していると担当看護師から病棟薬剤師が相談を受ける。

【病棟薬剤師】 薬剤性の幻覚の可能性について調査。過去の文献からヨード系薬剤の過量投与による副作用を疑い医師に提案。

・他田正義ら: 褥瘡患者に生じたヨードホルム中毒, 皮膚臨床, **46**, 2072-2073 (2004).

・堀田健人ら: 褥瘡治療により生じたヨードホルム急性中毒の1例, 脳神経, **54**, 1051-1054 (2002).

併せて血中総ヨウ素濃度の測定を依頼するが, 検査が外注となり不可能。

【主治医】 ポピドンヨードゲルとヨードホルムガーゼを中止。

11/11 意味不明な言動も少なくなり, 回復傾向。

11/13 回復。

《薬剤師のケア》

ヨードホルムは古くから創傷や潰瘍の殺菌・消毒に用いられており, 市販後副作用報告が集積されている。ヨード中毒のなかでも精神神経系の副作用は, 術後の精神障害として見過ごされることも多く, 長期間使用され重篤化した症例も報告されている。2005年4月にはヨードホルムの添付文書が改訂され, 重大な副作用の記載事項にヨード中毒が加わり, 血中総ヨウ素濃度の測定の必要性も追記された。

ヨードホルムガーゼは, 流動パラフィンを添加し10%の濃度としたヨードホルムをガーゼに浸したもので, 1

枚 (30cm×30cm) あたり0.33gのヨードホルムを含む。今回の事例は、投与量は少ないものの投与期間が17日に及んでおり、ポピドンヨードゲルも併用しているため、副作用の可能性があることを薬剤師が医師に提案したものである。血中総ヨウ素濃度の測定はできなかったが、軽症のうちに発見し薬剤を中止したところ、5日目で回復してきている。

褥瘡部位の消毒に関しては意見が分かるところであるが、2005年、日本褥瘡学会の「褥瘡局所治療ガイドライン」には、「洗浄のみで充分であり、通常は必要ないが、明らかな創部の感染を認め、浸出液や膿苔が多い時には洗浄前に消毒をおこなっても良い」と記載されている。

ヨードホルムガーゼやポピドンヨードゲルなどの消毒薬は褥瘡部位だけでなく手術部位にも広く使用されているが、その使い方に関しては医師や医療機関の判断に委ねられている状態である。報告者は今回の事例を踏まえ、院内のヨードホルムガーゼの使用基準を定めて、院内医薬品情報誌を通じてヨウ素関連の消毒薬の副作用情報を提供するなど、再発防止に努めている。

褥瘡を専門に診るスタッフが整っていない施設の薬剤師が難治性の褥瘡を治癒した報告が本誌 (日病薬誌, 44, 136-139 (2008).) に掲載されている。ほかの医療スタッフから意見を求められて判断に悩んだ時、参考にするのもよい。

◆事例2

薬剤師のアプローチ:

パロキセチン・リスペリドンの相互作用によるこわばりの回避。

患者情報: 30歳代, 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: 薬剤性精神病

合併症: 多発性神経障害

処方情報:

パロキセチン (10mg)	2T分1	12/26~	抑うつ状態
		寝る前	
増量	3T分1	1/4~	
増量	4T分1	1/17~	
リスペリドン (2mg)	4T分2	継続	原疾患および合併症状
		朝・夕	
クロナゼパム (0.5mg)	4T分2	継続	原疾患および合併症状
ロラゼパム (1mg)	2T分2	継続	原疾患および合併症状

塩酸ピペリデン (1mg)	2T分2	継続	原疾患および合併症状
プロチゾラム (0.25mg)	1T分1	継続	不眠
フルトラゼパム (2mg)	1T分1	継続	不眠

臨床経過:

1/26 患者から「寝る前の薬が増えてから右腕が痛く、胸が締め付けられる感じがする。夜もよく眠れない」という訴えがあった。

【病棟薬剤師】 患者症状を筋強剛の初期症状と考え、医師に報告。パロキセチンとリスペリドンとの相互作用で副作用の発現が増強されている可能性もあるので、パロキセチンをリスペリドンとの相互作用が少ないフルボキサミンへ切り替えるよう医師に提案。

1/31 パロキセチン3Tに減量。その後も徐々に減量。

2/7 フルボキサミン (25mg) 2T開始。

2/14 パロキセチン中止。

2/16 腕から胸にかけた痛みは消失。フルボキサミン (50mg) 3Tに増量。

《薬剤師のケア》

錐体外路症状は、主に黒質線条体系ドパミン経路が遮断されることにより生じる副作用である。

パロキセチンは肝代謝酵素CYP2D6で代謝されるとともに、CYP2D6の阻害作用も併せ持つ。そのため、用量を増やすと代謝が飽和して血中濃度が非線形に上がるため、減量や離脱時の体調変化も大きいと考えられている。今回の症例ではパロキセチンを最大量使用しているため、パロキセチン単剤での副作用の可能性もある。しかし報告者は、リスペリドンもCYP2D6で代謝されるので、パロキセチンと併用することによりリスペリドンおよび活性代謝物の血中濃度が増加し、副作用が発現した可能性が高いと考えている。また、同じSSRIであるフルボキサミンはCYP2D6で代謝されるが、阻害作用はCYP1A2やCYP2C19で強くCYP2D6は弱いので、フルボキサミンへの切り替えを併せて提案した事例である。なお、本報告はセルトラリン発売前のプレアボイド事例である。

◆事例3

薬剤師のアプローチ:

運動失調, 振戦, 嘔吐などの症状を持参薬およびお薬手帳の情報からリチウム中毒の初期症状と考え迅速に対応し、回復した事例。

患者情報: 70歳代, 男性

肝機能障害 (-), 腎機能障害 (-), 副作用歴 (-)
原疾患: 躁うつ病

合併症：高血圧

処方情報：

炭酸リチウム	400mg/日	入院前から 継続	躁うつ病
イミダプリル	5 mg/日	1/20～	高血圧
ロサルタンカリウム	50mg/日	継続	高血圧
カルバマゼピン	200mg/日	継続	躁うつ病
タスモリン	2 mg/日	継続	副作用防止
バルプロ酸Na徐放錠	200mg/日	継続	躁うつ病
ニトラゼパム	5 mg/日	継続	不眠
ベグタミンB®	不明	継続	不眠

臨床経過：

2/18 徐々にADL低下。自宅では這って移動するような状態となる。飲食は可能。

2/25 突然嘔吐，呼吸困難出現し，救急車にて来院。来院時意識清明，血圧150/80，脈拍40。四肢振戦あり，心電図にて高度房室ブロックあるため一時的にペースメーカー挿入し入院。近医精神科通院し，内服薬を服用中。主治医は薬物中毒疑い血中濃度測定するが，フェノバルビタール血中濃度は8.95 $\mu\text{g/mL}$ ，バルプロ酸Na血中濃度は9 $\mu\text{g/mL}$ で問題なし。内服薬継続指示あり。

【病棟薬剤師】 持参薬確認し，炭酸リチウムを内服していることに気づく。嘔吐や振戦は炭酸リチウムによる中毒の可能性もあると考え，医師に服用中止と血中濃度測定を依頼する。また，お薬手帳により，1/20からイミダプリルが追加されていることを確認。相互作用にてリチウムの血中濃度が増加した可能性があるとして主治医に情報提供。

2/25 炭酸リチウム中止。

2/26 採血，リチウム血中濃度：1.60mEq/L（正常値：0.6～1.2mEq/L），カルバマゼピン血中濃度は問

題なし。

3/2 嘔吐なし，振戦も改善。一時的ペースメーカー抜去。

3/5 リチウム血中濃度：0.27mEq/L。

《薬剤師のケア》

炭酸リチウムの副作用発現濃度は1.50mEq/L以上であるが，長期連用時には，副作用防止の点から上限は0.80mEq/Lとされている。当初，主治医は薬物中毒の可能性を疑って対処しており，リチウム中毒の可能性は考えていなかった。薬剤師が持参薬やお薬手帳を再度確認することにより，最近になってACE阻害薬のイミダプリルを併用していることに気づいている。ACE阻害薬は，腎臓におけるリチウムの再吸収を促進しリチウムの血中濃度を上昇させる可能性がある。そこで，報告者は運動失調や振戦・嘔吐をリチウム中毒の初期症状と考え，迅速に対応し改善できた事例である。

平成20年4月の診療報酬改定により，薬剤管理指導料は対象者の違いにより3つに区分され，重篤な患者に対する評価が引き上げられた。すなわち，救命救急入院料，特定集中治療室管理料，脳卒中ケアユニット入院医療管理料などを算定している患者に対しては，意識がなくてもベッドサイドで薬剤師が総合的な薬学的管理指導を行った場合，1回430点算定可能となったのである。

参考文献

1. 日本褥瘡学会：科学的根拠に基づく褥瘡局所治療ガイドライン(2005).
2. 市岡 滋：感染とはどういう状態？, Expert Nurse, **24**(2), 36-39 (2008).
3. 山本暢朋ほか：精神・神経系障害, 日本臨床, **65**, 増刊号8, 131-135 (2007).
4. 山口 徹ほか：今日の治療指針2008, 医学書院.
・その他，各薬剤の添付文書やインタビューフォーム.