



基礎に立ちかえった薬剤師のプレアボイド活動

医薬品情報委員会プレアボイド報告評価小委員会

担当委員 平島 由香（東京都立小児総合医療センター薬剤科）

先日の新聞に、骨折の治療で入院してきた患者に対して、他院で治療中の脳腫瘍治療薬テモゾロミドを抗がん剤であることを十分に認識しないで39日連続投与し死亡した医療事故の報道がありました。詳細は不明ですが、薬剤師が入院患者に対して持参薬確認、処方監査、病棟薬剤業務など様々な側面に関与し薬剤師職能を発揮できれば防げたのではないかと考えると残念でなりません。

入院後に、病態の変化による薬物体内動態の変化やコンプライアンスの改善により、以前より継続されている薬剤であっても副作用が発現することもあり、薬剤師として持参薬確認、その後のモニターは重要な業務の1つです。今回は、過去のプレアボイド広場で特集を組まれている事例のうち、最近の会員報告でも報告の多い持参薬による副作用の重篤化回避において薬剤師が貢献した症例を紹介します。

◆事例1

薬剤師のアプローチ：

腎機能から高マグネシウム血症を疑い、徐脈の悪化を防いだ事例

貢献した利益：

徐脈の治療を目的としたペースメーカー植込み術を回避できた。

患者情報：82歳 男性

原疾患：糖尿病、高尿酸血症、心不全、下肢閉塞性動脈硬化症、慢性腎不全

処方情報：

インスリンリスプロ注	1日3回
インスリングルルギン注	1日1回
プレガバリンカプセル	50 mg/日
クロピドグレル硫酸塩錠	50 mg/日
ワルファリンカリウム錠	2 mg/日
リナグリプチン錠	5 mg/日
フェブキソスタット錠	10 mg/日
ミチグリニドカルシウム錠	30 mg/日
フロセミド錠	80 mg/日
スピロラクトン錠	25 mg/日
酸化マグネシウム細粒	2.0 g/日

臨床経過：

12/23 救急外来にて徐脈が発見され入院となる。

入院時、血清クレアチニン（serum creatinine：以下、Scr）：1.92 mg/dL

以前から服用中の酸化マグネシウム細粒が継続指示となる。

12/25 入院後の心電図モニターで徐脈継続。ペース

メーカー植込み術が検討される。

12/26 [薬剤師]

慢性腎不全の併存症があり、血中マグネシウム測定を医師に提案。

12/27 採血結果。Scr：2.19 mg/dL Mg：3.9 mg/dL

[薬剤師]

酸化マグネシウムの中止と代替薬としてセンノシドの提案。

12/29 ホルター心電図で心拍数（heart rate：以下、HR）40/分以下の徐脈を認めず、ペースメーカー植込み術の適用にはならないと判断される。

1/12 退院

【薬剤師の介入ポイント】

酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症は、2008年11月医薬品・医療機器等安全性情報（以下、安全性情報）No.252で注意喚起されましたが、その後も死亡症例を含む因果関係が否定できない症例の報告があり、2015年10月に安全性情報No.328で再度注意喚起されています。厚生労働省は、添付文書の「慎重投与」の項に高齢者を追記し、投与量と共に、血清マグネシウム濃度を定期的に測定するように使用上の注意を改めるよう製造販売業者に指示しています^{1,2)}。

本症例では、緊急入院後に手術まで検討されている状況下で薬剤師による持参薬確認と腎機能から徐脈の要因となる高マグネシウム血症を疑い、不要なペースメーカー植込み術を回避できました。本事例は、一般に高マグネシウム血症の症状が発現すると報告されている濃度より低値でしたが、心不全の併存症もあり徐脈がみられたと考えられます。

表1 高マグネシウム血症時の症状

血中マグネシウム濃度	症状
4.9 mg/dL ~	悪心・嘔吐，起立性低血圧，徐脈，皮膚潮紅，筋力低下，傾眠全身倦怠感，無気力，腱反射の減弱など
6.1 ~ 12.2 mg/dL	ECG異常（PR，QT延長）など
9.7 mg/dL ~	腱反射消失，随意筋麻痺，嚥下障害，房室ブロック，低血圧など
18.2 mg/dL ~	昏睡，呼吸筋麻痺，血圧低下，心停止など

ECG：electrocardiogram，PR：pulse rate

〈文献3〉より引用

◆事例2

薬剤師のアプローチ：

持参薬による催不整脈，低血糖症の可能性を医師に情報提供し，迅速な対応が取れた事例

貢献した利益：

不整脈，重症低血糖の回避

患者情報：66歳 男性

原疾患：不整脈

既往：前立腺がん，S状結腸がん，慢性膵炎，脂質異常症，
脳梗塞，狭心症，慢性腎不全

処方情報：

アスピリン腸溶錠	100 mg/日
アムロジピンベシル酸塩錠	5 mg/日
シベンゾリンコハク酸塩錠	300 mg/日
ランソプラゾールOD錠	15 mg/日
フェブキソスタット錠	10 mg/日
アルファカルシドール錠	0.5 μg/日
フロセミド錠	20 mg/日
カモスタットメシル酸塩錠	300 mg/日
アセトアミノフェン錠	1,200 mg/日
センノシド錠	12 mg/日
ポリスチレンスルホン酸カルシウム20%ゼリー	25 g 3個/日

臨床経過：

6/15 自宅にて倒れているところを介護ヘルパーに発見され，緊急搬送される。
独居で，最近では食事摂取量の減少傾向にあった。来院時，意識レベル低下を認め，その時の採血にて血糖値：30 mg/dL，K：7.0 mmol/Lを確認，心電図ではP波の喪失，時にVTを認めたため，同日緊急入院となった。

6/16 [薬剤師]

入院時持参薬確認において，シベンゾリンコハク酸塩錠300 mg/日を内服していることを確認した。併存症として慢性腎不全（入院時採血Scr：4.41 mg/dL）があり，シベンゾリンの過

量投与による催不整脈，低血糖症の可能性を疑い，シベンゾリン中止と血中濃度測定を主治医へ依頼した。血中シベンゾリン濃度1,462 ng/mLと高値であり，その後も血糖低下を繰り返し，10%ブドウ糖注射液を持続投与して対応した。

6/21 血中シベンゾリン濃度19 ng/mL以下になっていることを確認し10%ブドウ糖注射液持続投与を中止。その後，血糖値：90～120 mg/dLで経過。シベンゾリン中止後も頻脈は認めず，再投与は行わない方針となった。

【薬剤師の介入ポイント】

シベンゾリンは，最高血中濃度が800 ng/mLを上回る場合に低血糖症や催不整脈の副作用が起こりやすく，トラフ濃度250 ng/mL，ピーク濃度800 ng/mL以下の濃度が推奨されています。2012年7月に過剰投与例による死亡例の報告もあり添付文書が改訂され注意喚起を行っています。その後も重篤な副作用報告が続き2015年には再度，適正使用情報で①腎障害の程度に応じ投与量を減じること，②高齢者では，少量（例えば1日150 mg）から開始すること，③本剤投与中は，臨床検査を定期的に行い必要に応じて適宜血中濃度を測定することを提唱するとともに，医療現場に腎機能を指標としたシベンゾリン初期投与ノモグラム，血中濃度シミュレーションなどの情報提供を行っています^{1,4)}。

本症例の患者は，不整脈，低血糖で緊急入院した後，他院にて処方された持参薬の確認時に病歴から慢性腎不全の併存症を知り，シベンゾリン1日300 mgの過剰投与を発見した症例です。

◆事例3

薬剤師のアプローチ：

病棟薬剤業務時に心電図モニターよりコリン作動性クリーゼを発見，対処した事例

貢献した利益：

コリン作動性クリーゼの回避

患者情報：86歳 男性
 原疾患：頸椎症性脊髄症，前立腺肥大，排尿障害
 処方情報：

ジスチグミン臭化物錠	5 mg/日
プレガバリン錠	75 mg/日
ロキソプロフェン錠	180 mg/日
レバミピド錠	300 mg/日
酸化マグネシウム錠	250 mg/日

臨床経過：

12/7 整形外科で頸椎症性脊髄症の頸椎椎弓形成術目的に入院し，持参薬が継続指示となる。

入院前採血（抜粋） Scr：0.80 mg/dL 血中尿素窒素（blood urea nitrogen：以下，BUN）：24.5 mg/dL アルブミン（albumin：以下，Alb）：3.4 mg/dL

1/6 〔薬剤師〕

病棟ナースステーションで心電図モニターよりHR30台/分の患者を発見する。

当日採血（抜粋） Scr：0.74 mg/dL BUN：25.7 mg/dL Alb：3.6 mg/dL

・薬剤性徐脈の可能性を評価することを目的にカルテ閲覧

カルテから年末より「冷や汗」，「嘔吐」，「徐脈」が継続との記載あり，ジスチグミンによるコリン作動性クリーゼの可能性を疑い，主治医に残血にて血清コリンエステラーゼ（choline esterase：以下，ChE）測定を提案した。

ChE：62 U/Lと低値であった結果を踏まえ，泌尿器科医師に報告し，ジスチグミン中止，治療薬としてアトロピン硫酸塩0.5 mg筋注を提案した。

1/7 悪心軽減。徐々に症状が軽減していった。

1/11 泌尿器科よりジスチグミン5 mg/日からシロドシン錠8 mg/日へ処方変更となった。

【薬剤師の介入ポイント】

ジスチグミンは，可逆的かつ持続的なコリンエステラーゼ阻害作用により，排尿筋の緊張を高め，手術後，神経因性膀胱などの低緊張性膀胱による排尿困難を改善する薬剤です。ChEが必要以上に阻害された場合には，アセチルコリンの過剰を来し重篤な副作用である「コリン作動性クリーゼ」を来すことがあります。初期症状としては，徐脈，腹痛，下痢，発汗，唾液分泌過多，縮瞳，呼吸困難等で，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。

2001年8月に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使用上の注意改訂が行われています。1968年の発売から2003年度に報告されたコリン作動性クリーゼ症例105例について企業において解析され，①1日10 mg以上の投与量（87%），②投与2週間以内（47%），③65歳以上（84%）で発現のリスクが高いことが示されました。この内容を具体的に使用上の注意に盛り込み，2004年6月に添付文書を大幅に改訂し，再度注意を喚起しています^{5~7)}。

本症例は病棟ナースステーションで心電図モニターされている患者の内服薬から徐脈となっているジスチグミンによるコリン作動性クリーゼを疑い，対処した症例です。

入院前後での腎機能に変化はみられず，自宅でのジスチグミンを含むノンコンプライアンスが疑われます。年末年始で早期に発見できなかったのは残念ですが，整形外科病棟で心電図モニターを付けている患者に気づき，医薬品による副作用の可能性を疑い，さらに，発見後の治療薬の提案など優秀事例といえる事例と思います。

まとめ

今回紹介した症例は，どの報告症例も副作用としては有名なもので適正使用情報が数回出ている既知のものです。プレアボイド報告も年間数例必ず報告されており，本プレアボイド広場でも高齢者，腎機能，持参薬確認，副作用症状など様々な角度から紹介されていました。これらの症例が絶えず報告されていることは薬剤師のチェックが適切に行われていることであると思います。新人の薬剤師にも今後頑張っていたいただきたいと思い，基本的な事例ですが紹介致しました。

今回，過去を振り返って特集を見直すうちに，我々の情報提供が会員の皆様に役立てていただけていることをうれしく思いました。また，過去の特集を組んでいた委員の視点到敬意を表します。これまで以上に，新規薬剤の副作用，平成28年より新設されたプレアボイド報告様式3「薬物治療効果の向上」等の新たな視点での報告を会員の皆様と共有し，職能を最大限に発揮するために多数の報告をお待ちしています。

引用文献

- 1) プレアボイド報告評価小委員会 大野能之：腎臓病患者への薬物療法マネジメント，日本病院薬剤師会雑誌，48，301-304 (2012)。
- 2) プレアボイド報告評価小委員会 伊藤忠明：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～, 日本病院薬剤師会雑誌, **53**, 33-36 (2017).

3) 酸化マグネシウム製剤製造販売会社: 酸化マグネシウム製剤適正使用に関するお願い～高マグネシウム血症

4) プレアボイド報告評価小委員会 清水淳一: 抗不整脈薬による低血糖症, 日本病院薬剤師会雑誌, **45**, 1191-1194 (2009).

5) 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).

6) プレアボイド報告評価小委員会 大坪博子: 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, 日本病院薬剤師会雑誌, **46**, 1493-1495 (2010).

7) プレアボイド報告評価小委員会 舟越良寛: 高齢者の多疾患・多剤処方における減薬による薬学的ケア, 日本病院薬剤師会雑誌, **52**, 874-876 (2016).