

薬学的ケアによるコリン作動性副作用の重篤化防止

医薬情報委員会

フレアボイド報告評価小委員会

今回のフレアボイド広場では、臭化ジスチグミンによる「コリン作動性副作用」をキーワードに取り上げました。臭化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）を阻害しますので、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用いられています。臭化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、徐脈、腹痛、下痢、発汗、唾液分泌過多、縮瞳、呼吸困難、血清ChEの低下等で、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、2001年8月に使用上の注意改訂が行われています。また、1968年の発売から2003年度までに、企業に報告されたコリン作動性クリーゼ症例105例の解析結果によると、①1日10mg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くなっています。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。

臭化ジスチグミンを被疑薬としたフレアボイド報告は、2002年度12件、2003年度11件でしたが、2004年度は21件に増加し、添付文書改訂の影響が出ているように思います。これら報告の中から、コリン作動性クリーゼの初期症状に気づき、重篤化を未然に防止した事例4例を紹介します。

事例1はNST（nutrition support team：栄養サポートチーム）回診時に、事例2は外来化学療法室での面談時に、事例3は担当病棟での服薬指導時に、事例4は調剤薬局での対応です。いずれも、医師や看護師等が病態や経腸栄養剤、抗がん剤、抗菌薬等に起因するものと考えていた中で、薬剤師が臭化ジスチグミンによる副作用を指摘したものです。患者との対応時に、下痢という症状はよく遭遇する疾病ですが、重大な副作用を見落とさないためにも、今回の事例を参考にしていただけると幸いです。

◆事例1

薬剤師のアプローチ：

NST回診時に、経腸栄養実施中の患者の下痢に対して、薬剤師の副作用を疑い医師に提言。

症状がさらに増悪した場合の対応についても情報提供する。

回避した不利益：下痢、ChEの低下

患者情報：79歳、男性

肝機能障害（-）、腎機能障害（-）、副作用歴（-）、

アレルギー歴（-）、低栄養状態で経腸栄養療法実施中

原疾患：胃がん

合併症：高血圧・前立腺肥大

処方情報：

臭化ジスチグミン20mg

2× 4/19～5/6 排尿障害

塩酸タムスロシン0.2mg

1× 4/19～5/6 前立腺肥大に伴う排尿障害

クエン酸モサプリド15mg

3× 4/21～4/23 腸管運動亢進

臨床経過：

4/19 臭化ジスチグミン20mg/日投与開始。

4/20 便の症状が泥状になる。

4/21 便が泥状から下痢状になり、回数も5回位に増加。腹部不快感を伴う状態が続く。

5/6 NST回診時、消化器外科病棟に入院している本患者から下痢症状の訴えがあった。

【NST薬剤師】 病態および薬物や栄養療法による副作用、合併症を疑い、投与薬、検査値を確認する。臭化ジスチグミンが処方されていること、使用上の注意改訂内容（投与量10mg以上、年齢65歳以上、発現時期2週間以内、ChE低下、下痢症状）と本件が酷似しているため、コリン作動性副作用を疑い主治医に中止を提言。症状がさらに増悪した場合には、硫酸アトロピン0.5～1mgを静脈内投与し、場合によっては人工呼吸または気管切開などを行い、気道確保が必要であることを情報提供する。

4/27のChE値(760IU/L)、5/6のChE値(400IU/L)。

(備考) ChEのこの施設での基準値は3,400～7,800IU/L

【主治医】 泌尿器科医と協議し、臭化ジスチグミン
を中止。前立腺肥大による尿閉には導尿を行う。

5/8 泥状便1回。

5/9 下痢症状なし。

5/12 ChE1,580IU/Lとなり、回復傾向。

《薬剤師のケア》

ChEの測定基準値は用いる基質により異なります。全国で基質を統一する動きはあるようですが、現在のところ各施設で基準値が異なりますので、確認しておく必要があります。しかし、通常ChE活性の残存率が10~0%になると呼吸困難、チアノーゼ、痙攣、意識障害、昏睡などの重篤な副作用（コリン作動性クリーゼ）を引き起こす可能性があります。この患者のChEは著しく低下しており、このまま投与が続けば重篤な結果を招いた可能性が高いと思われます。

NSTというチーム医療の中で、薬剤師が適切な提言を行い、早期に解決できた事例です。

◆事例2

薬剤師のアプローチ：

患者の訴えから副作用を疑い、他科受診を勧め、重篤化を防止。

回避した不利益：下痢、ふらつき

患者情報：60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：左乳がん術後再発

合併症：

肝転移、脳転移、弛緩性神経因性膀胱、症候性てんかん、閉塞性動脈硬化症

処方情報：

臭化ジスチグミン錠10mg

4/24~8/18 弛緩性神経因性膀胱

臭化ジスチグミン錠5mg

8/19~継続中 弛緩性神経因性膀胱

バルプロ酸徐放錠800mg

3/7~ 症候性てんかん

シロスタゾール錠200mg

4/9~ 閉塞性動脈硬化症

ウラピジルカプセル30mg

4/24~ 弛緩性神経因性膀胱

パクリタキセル注60mg

デキサメサゾン注8mg

塩酸ラニチジン注50mg

塩酸ジフェンヒドラミン錠50mg

5/6~9/2
プロトコルに
基づき投与

臨床経過：

4/24 泌尿器科より弛緩性神経因性膀胱に対して臭化ジスチグミン錠1日10mg、ウラピジルカプセル1日30mgの処方が出る。

8/5 外来化学療法中、頻回の下痢、ふらつきの訴えあり。この時の血圧は112/73。

8/12 【薬剤師】 外来化学療法室にて薬剤師面談時、上記訴えを聞く。薬歴から臭化ジスチグミンの副作用を疑い、速やかに泌尿器科受診を指導する。

8/19 患者が泌尿器科受診。臭化ジスチグミン5mgに減量。下痢、ふらつきの症状は消失。

《薬剤師のケア》

外来化学療法中に下痢やふらつきの訴えがあったのですが、医師や看護師は化学療法による副作用を疑っていませんでした。1週間後、外来化学療法室で患者面談時に、薬剤師も患者から頻回の下痢、ふらつきの訴えを聞きます。しかし、薬剤師は他科処方の中に臭化ジスチグミンがあることに気づき、コリン作動性の副作用を疑います。患者に対して、速やかに泌尿器科を受診し医師に報告するよう指導したところ、臭化ジスチグミンは半量に減量になり、下痢、ふらつきの症状は軽快。その後、同様の副作用は認めていません。

抗がん剤の無菌的混合調製を行っている施設も増えていきます。混合調製だけでなく、患者と面談することによって職能が発揮できた事例です。

◆事例3

薬剤師のアプローチ：

副作用を疑い、投与量の減量を提案

回避した不利益：

下痢および止痢剤使用による便秘

患者情報：50歳代、女性

肝機能障害（-）、腎機能障害（+）、副作用歴（-）、アレルギー歴（-）

入院目的：子宮体がん摘出手術

処方情報：

臭化ジスチグミン15mg

3× 7/28~8/10 術後排尿障害

セフジトレンピボキシル300mg

3× 7/30~8/2 術後感染予防

塩酸ロペラミド

頓服 8/1~8/10 下痢止め

臨床経過：

7/22 子宮体がん摘出。

- 7/28 術後排尿障害に対して臭化ジスチグミン投与開始。
 7/30 抗菌薬セフトレンピボキシルの経口投与開始。
 8/1 1日4～5回の下痢出現。塩酸ロペラミドを服用すると症状は治まり、その後便秘。しばらくすると下痢という状態を繰り返している。
 8/2 検査値WBC4,800/ μ l, CRP2.4mg/dL, AST28 U/L, ALT35U/L, 抗菌薬の投与は本日で中止。
【病棟薬剤師】 2004年6月に添付文書の改訂があったばかりであり、臭化ジスチグミンの副作用に注意が向く(報告は2004年8月)。しかし、抗菌薬による下痢の可能性も高いので、数日、様子を見ることにする。
 8/5 **【病棟薬剤師】** 下痢症状は変わらない。塩酸ロペラミド服用後の便秘、下痢発現までの時間などから臭化ジスチグミンによる副作用を疑い、医師に減量を提案。
 8/10 臭化ジスチグミンの投与中止。
 8/11 下痢症状は消失。

《薬剤師のケア》

女性は元来、便秘の人が多く、ある程度の下痢を期待して臭化ジスチグミンが使用されることがあります。前立腺肥大を伴わない術後の排尿障害に対して、臭化ジスチグミンが1日3錠で開始される例も少なくありません。今後も、年齢にかかわらず成人1日5mgから投与を開始し、患者の状態を観察しながら適宜増減するという基本的な情報提供が必要と思われます。

◆事例4

薬剤師のアプローチ：

泌尿器科の開業医から臭化ジスチグミンが処方。その後、かかりつけの内科医から下痢止めが追加されているのを調剤薬局の薬剤師が気づき、臭化ジスチグミンによる副作用ではないかと疑い、情報提供。

回避した不利益：下痢の増悪

患者情報：80歳代、女性

肝機能障害(+)、腎機能障害(-)

副作用歴(+)：

シンバスタチン、アトルバスタチンカルシウム水和物

原疾患：頻尿、狭心症、高血圧、骨粗鬆症

既往症：大腸がん、高脂血症

処方情報：

- 臭化ジスチグミン10mg
 2× 9/8～9/13 頻尿改善
 塩酸プロピペリン10mg
 1× 9/11～9/13 頻尿改善
 カンデサルタンシレキセチル8mg
 1× 継続 高血圧
 硝酸イソソルビド徐放錠80mg
 2× 継続 狭心症
 硝酸イソソルビドテープ40mg
 1× 継続 狭心症
 フロセミド20mg
 1× 継続 むくみ、高血圧

臨床経過：

- 9/8 頻尿のため、かかりつけ内科医に勧められて泌尿器科受診。臭化ジスチグミン服用開始。
 9/11 再度、泌尿器科受診。頻尿が改善されないのが塩酸プロピペリンが追加。
 9/13 かかりつけ内科受診。内科から継続している薬の他に、塩酸ロペラミド1mgカプセルの頓服とビフィズス菌製剤1日3gが処方される。
【調剤薬局薬剤師】 朝から下痢がひどく、頻回にトイレに行っているという訴えを患者から得る。下痢症状は、泌尿器科から処方されている臭化ジスチグミンによる副作用ではないかと疑い、内科医師に情報提供する。
【かかりつけ内科医師】 臭化ジスチグミンが投与されていることは把握しておらず、投与中止。
 9/14 下痢症状は回復。

《薬剤師のケア》

調剤薬局に、内科と泌尿器科の開業医から両方の処方せんが来ていたので気づいたケースです。かかりつけ薬局があれば、重複投与や相互作用だけでなく副作用もチェックできますよという、お手本になる事例です。調剤薬局の場合、医師との連絡がなかなか取り難いのですが、薬剤師の機転で下痢が発現した当日に素早く対応でき、軽症ですんだものと思われれます。

在宅医療が進んでいく中で、かかりつけ薬局の役割は大きくなっています。こうした調剤薬局からのプレアボイド報告も徐々に増えてきています。