

PHT中毒を疑い、TDMを有効活用した症例

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 平島 由香 (がん感染症センター都立駒込病院薬剤科)

薬剤管理指導の充実に伴う薬剤師の病棟常駐により、ルーチンで測定した薬物血中濃度の数値評価を行うだけでなく、ベッドサイドで当該薬剤の有効性、副作用を評価し、therapeutic drug monitoring (以下、TDM) の結果を有効活用する薬剤師職能が求められています。

今回のプレアボイド広場は病棟薬剤師がフェニトイン (以下、PHT) 中毒を疑い、TDMを有効活用した症例を紹介します。

症 例

◆事例 1

薬剤師のアプローチ：

処方の内容検討により、PHT中毒を起こす可能性を予見した症例

回避した不利益：PHT中毒

患者情報：70歳代、男性

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

原疾患：胃がん (骨転移、脳転移)

処方情報：

芍薬甘草湯 3包/日

タムスロシン塩酸塩口腔内崩壊錠 0.2mg/日

オロパタジン塩酸塩錠 10mg/日

酸化マグネシウム細粒 2g/日

メコバラミン錠 1,500 μ g/日

PHT錠 300mg/日

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合顆粒 100mg/日

12/26 外来受診

胃がんにてS-1/cisplatin療法施行中。

12/22, 24の2回、右下肢にけいれん様ふるえあり。他院救急に搬送されるが、搬送時には症状消失、精査なし。PHTの予防内服が開始となる。

12/28 自宅にて、けいれん発作、脱力感あり、救急搬送。computed tomography (CT) で左脳に転移あり、緊急入院となり、グリセオール、PHT注射開始となる。

12/30 症状少しずつ軽快。医師は抗けいれん薬の開始直後のけいれんであり、定常状態に達していなかったために発作を起こしたと判断。しばらく

続けるとのカルテ記載あり。

12/31

【薬剤師】

注射調剤時に、(1)内服と注射のPHTが重複、(2)テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合顆粒とPHTの併用を発見。

年末年始の休日中のため、医師と直接連絡をとれないが、休日期間中にPHT中毒を起こす可能性が危惧されたため、病棟看護師に吐き気の症状が出現するようであれば主治医に電話し、薬剤師からPHT注射の中止、内服薬の減量を提案することを伝えるよう引き継ぐ。

1/1 軽度の吐き気出現

1/2 看護師はPHT注射の投与を行わず、医師の来棟を待った。薬剤師よりの提案を伝えた結果、点滴中止。年始あけに血中濃度測定を検討することとなった。

1/4 けいれんなし。右下肢膝折れ、立位ふらふら、集中力、注意力低下がみられる。医師はPHT注射の休薬後も症状が進んでおり、脳転移の症状が進んでいると判断し、内服は継続。

【薬剤師】

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合顆粒併用中であるため、血中濃度急上昇の可能性を指摘し、早急に血中濃度測定を実施するよう依頼。

1/5 せん妄様症状が少しずつ悪化。

PHT血中濃度 52mg/L

医師は週末に発作が起きることを心配し、PHTの中止ではなく減量を指示した。

【薬剤師】

医師の指示、検査値を確認。PHT血中濃度は40mg/Lを超えており、中毒がかなり重篤な状況であることを報告。症状が軽快するまでPHTを一時中止し、テガフル・



ギメラシル・オテラシルカリウム配合顆粒と相互作用のないバルプロ酸を提案，実施となる。

1/10 休薬6日目。

PHT血中濃度 14.6mg/L。

軽度のけいれん1回。筋力低下による立位，歩行後の疲労感は強いが，脱力感，膝折れ等はなし。

混乱の症状もほとんどなくなる。

【薬剤師】

PHTを減量で再開するか，検討。血中濃度有効域内でもけいれんが起きたこと，テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合顆粒の投与クールに併せたこまめなPHTの服用方法の変更は患者が高齢，独居であることから困難と判断。併用可能な現状の薬が継続となる。以後，大きなけいれん発作なし。

《薬剤師のケア》

年末年始の休日の多い期間であり，医師と直接連絡の取りにくい状況であったが，看護師に予測される副作用とその対応を引き継ぐことにより，過量投与による副作用の発現を最小限に抑えることができた。

また，医師に薬物の体内動態の特性を情報提供し，協議することで中毒症状の鑑別を行い，重篤な症状を回避することができた。

◆事例2

薬剤師のアプローチ：

患者の主訴，状況からPHT中毒を疑い，対策を立案し，重篤化を回避した。

回避した不利益：PHT中毒

患者情報：60歳代，男性

アレルギー歴（－），肝機能障害（－），腎機能障害（－），副作用歴（－）

原疾患：甲状腺がん（肺転移，脳転移）

処方情報：

レボチロキシナトリウム錠 125mg/日

PHT錠 300mg/日

ファモチジン口腔内崩壊錠 40mg/日

スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合錠
1錠/日

プレドニゾロン錠 7mg/日

ニフェジピン徐放錠 20mg/日

臨床経過：

8/27 下肢麻痺，歩行障害が出現，胸椎，腰椎手術が必要となり整形外科に緊急入院。除圧術および術中照射（IOR）施行となる。

9/30～10/25 肩胛骨，胸椎に対する放射線療法開始。

放射線治療開始数日後から，徐々に食欲低下，吐き気出現。抗ドパミン薬，抗コリン薬などを使用するが症状の改善には致っていない。

11/2 放射線治療終了1週間後。

徐々に食欲改善するも，吐き気が完全に消失しない。

【薬剤師】

吐き気の原因の一因として，放射線治療以外の要因を検討。高カルシウム血症，肝機能悪化によるPHTの血中濃度上昇等を疑い，血中濃度測定を依頼。

11/4 PHT血中濃度 38.2mg/L

（アルブミン（以下，Alb）値2.8）

→補正濃度57mg/L

（PHTの内服半年以上。入院2カ月前のPHT血中濃度16.3mg/L Alb値4.3）

【薬剤師】

PHTの一時中止を提案。整形外科主治医に休薬の間に脳外科医にけいれんリスクの有無，抗けいれん薬再開の必要性の有無等をコンサルトするよう提案。

11/5 めまい，眼振，立位保持不能，倦怠感，ろれつが回らない，突然の入眠などの症状あり。救急担当の脳神経内科医は，前日の薬剤師コメントよりPHT中毒の一時的な増悪と診断し，補液のみで経過観察。

11/6～8 症状はほとんど軽快するが，吐き気のみ若干残る。

【薬剤師】

歩行障害等の重篤な症状がなくなったので，血中濃度の確認を依頼。

11/10 吐き気はほとんどなく，食欲も徐々に改善。

PHT血中濃度 7.5mg/L（Alb値2.1）

→補正濃度14.1mg/L

発熱のため，抗菌剤開始。

【薬剤師】

PHT減量による再開を脳外科医師に提案。医師は，「脳転移状況から抗けいれん薬の処方が必要であるが，発作の既往がなく，週末の子供の結婚式に可能であれば外出をさせたいため，抗けいれん薬の再開はその後に行う」とのことで再開を延期。

11/14

【薬剤師】

再度，PHT減量による再開を提案。抗菌剤で薬疹を起こしたため，薬疹が消失してから再開する方針とのこと。

11/17 初めてのけいれん発作

11/18 医師と協議のうえ，フェノバルビタール，レベ



チラセタムに変更。以後、けいれんなく経過。

【薬剤師】

患者は初めてけいれん発作を起こしたため、かなり動揺されていたが、抗けいれん薬が副作用のため休薬中であつたこと、他剤による薬疹のため再開時期が遅れたことを説明。抗けいれん薬の再開で発作が再発せず、安心していただくことができた。

《薬剤師のケア》

入院前のPHT血中濃度が良好にコントロールされていたことから、当初は放射線障害による悪心、嘔吐であつたが、食欲不振による脱水、肝機能の低下等により、PHT中毒を起こしたと考えられる。休薬後も一時的に症状は増悪したが、薬剤師の記録を参考に救急当直医師が適切な対応を行うことができた。

PHTの特徴

PHTは中毒症状を起こしやすく、眠気、ふらつき、眼振、運動失調、歩行困難、さらに高濃度になると不整脈などを起こし、生命の危険もあります。有効域は10～20mg/Lと非常に狭く、中毒域20mg/Lと接しているため、添付文書上の常用量の範囲内でも中毒を起こす場合があります。外傷後や脳転移などが原因の2次性てんかん患者では、臨床症状と中毒症状が類似しており、判別が付きにくいいため、中毒症状の鑑別にはTDMが有効です。

有効域に近くて中毒症状が軽度な場合はけいれんのリスクを考慮して減量しますが、歩行困難や運動失調、精神症状のような症状がでて高濃度(40mg/L)の場合、小脳失調を起こす可能性があるため、中毒症状が軽度になるまで休薬が必要です。また、内服で投与されている場合は吸収が遅いため、中止翌日も症状が継続し、一時的に悪化することもあります。

1. 非線形薬物動態を示す^{1,2)}

PHTは低用量では投与量と血中濃度が線形を示しますが、Michaelis constant (Km) 値*である4～6 mg/Lを超えるとクリアランスが大きく変動して血中濃度が急上昇することがあります。治療濃度域は非線形の薬物動態であるため、患者によっては標準用量でも高濃度となり、中毒症状を起こすことがあります。

PHTの半減期は濃度依存性で、高濃度になるほど半減期も長くなります。治療域の半減期は22時間ですが、高濃度では数日になります。

2. タンパク結合率が高い¹⁾

PHTは遊離型が約10%、結合型が約90%と大部分が

血中でAlbと結合しています。そのため、Alb値が低下していると、薬効に関連する遊離型血中濃度が変化しなくても結合型血中濃度が低下するので、測定した総血中濃度も低下します。栄養状況が著しく不良な時や腎障害時などはAlb値の低下がみられるので、中毒域よりも低い血中濃度で中毒が起きることがあり、補正式を用いた補正を行って評価することが必要になります。

○PHT Alb補正式

低Alb血症の場合

$$C_{\text{補正濃度}} = C_{\text{実測値}} / \{(0.9 \times \text{血清Alb値} / 4.4) + 0.1\}$$

透析症例の場合

$$C_{\text{補正濃度}} = C_{\text{実測値}} / \{(0.9 \times 0.48 \times \text{血清Alb値} / 4.4) + 0.1\}$$

3. 薬物相互作用が多い³⁾

PHTは様々なcytochrome P450 (以下、CYP) の酵素誘導を行い、他剤の血中濃度を下げる可能性が高い薬剤です。PHT自身はCYP2C9での代謝に大きく影響を受けます。

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用によりPHT血中濃度が急に上昇することが報告されています。血中濃度上昇の時期は併用開始1～2カ月の報告が多いですが、1～2週間で発現している報告もあり、併用開始1クール目から注意が必要です。

さいごに

新しい抗てんかん薬が発売され、PHTの使用頻度は減りつつあります。しかしながら、注射可能な薬剤は未だに少なく、重症けいれん時には速効性の高い有益な薬剤です。

PHTは非線形薬物動態をとるため、通常のTDMよりもきめ細やかなアプローチが必要とされる薬剤です。血中濃度のトラフ、ピーク等の数値を伝えるだけでなく、相互作用や患者背景を把握した適正使用と副作用の重篤化回避等、薬剤師の能力が十分に発揮できる薬剤だと考えます。

引用文献

- 1) M.E. Winter: “改定ウィンターの臨床薬物動態学の基礎 投与設計の考え方と臨床に役立つ実践法”, 樋口 駿監訳, じほう, 東京, pp. 301-339.
- 2) 八重徹司, 玉川知鮎: “薬局TDM『疑義照会』『副作用の予見・回避に活用できる!』”, 南山堂, 東京, pp. 157-164.
- 3) 大鵬薬品: ティーエスワンカプセル『新医薬品の「使用上の注意」の解説』, p. 49 (2008年7月).

* : Km値: 代謝速度が最大代謝能Vmの1/2時の血中濃度