

症 例 短 報

ER 専従薬剤師のアプローチによってジスチグミン臭化物によるコリン作動性クリーゼの早期診断に至った1例

齋藤 靖弘¹⁾²⁾, 佐藤 洋祐²⁾, 松田 知倫²⁾, 瀧 健治²⁾, 武田 清孝¹⁾

¹⁾札幌東徳洲会病院薬剤部

²⁾札幌東徳洲会病院臨床試験センター医学研究所救急研究部

原稿受付日 2019年3月11日, 原稿受領日 2019年7月24日

はじめに

札幌東徳洲会病院(以下, 当院)薬剤部は2016年3月から救急外来(emergency room; ER)へ平日日勤帯において専従薬剤師(以下, ER専従薬剤師)を配置している。ER専従薬剤師の主な業務内容は, 救急搬送患者への初回面談ならびに持参薬鑑別を実施し, 薬歴を迅速かつ正確に明らかにすることである。当院は毎年約1万例の救急搬送数があり, そのなかには急性薬物中毒患者や薬剤起因性疾患患者も含まれている。これら疾患の鑑別にはトキシドロームに関する知識を要するため, 当院ではこの作業をER専従薬剤師へタスクシフティングすることによって, 救急医は問診や検査などに専念することができている。

ジスチグミン臭化物は排尿困難症状に対して処方される薬剤であるが, その安全域の狭さから日本薬局方で毒薬に指定されている薬剤である。これまでジスチグミン臭化物の常用によるコリン作動性クリーゼの発症報告は, 本邦で多数報告^{1)~5)}されているが, ER専従薬剤師による介入事例は渉猟し得る範囲で皆無であった。

以上の背景を踏まえたうえで, 今回ER専従薬剤

師のトキシドロームからのアプローチによって, ジスチグミン臭化物によるコリン作動性クリーゼの早期診断に至った症例を経験したので報告する。

I 症 例

患者背景: 患者は94歳, 女性。老人健康保健施設入所中であった。某日, 腹部圧迫感・腹痛を主訴に当院へ救急搬送され, 各種検査の結果, 低Na血症・尿路感染症で入院となる(第1病日)。その後, 電解質補正と抗菌薬治療によって, 第15病日にもともと入所していた施設に退院となった。

コリン作動性クリーゼの発症と診断: 退院翌日(本症例の便宜上, 第16病日とする)に嘔吐と意識障害, 縮瞳を主訴に再度当院へ救急搬送された。ER専従薬剤師は救急隊受入れ要請時の患者主訴をトキシドロームに当てはめた結果から薬剤起因性疾患を疑い, ERへの患者搬入と同時に入所していた施設職員へ初回面談, および当院電子カルテを利用して患者薬歴と過去採血結果を確認した。その結果, 患者は神経因性膀胱に伴う排尿困難に対して, 第1病日以前から服用していたジスチグミン臭化物5mg/dayを, 第1~15病日も持参薬として服用していたことが判明した。なお, ジスチグミン臭化物の意図的および不慮の過量内服の可能性は施設職員からの聞き取りから否定的であった。また第1~15病日において, 意識障害と縮瞳は認められていなかったものの, コリンエステラーゼ(cholinesterase;

著者連絡先: 齋藤 靖弘
札幌東徳洲会病院薬剤部
〒065-0033 北海道札幌市東区北33条東14-3-1
E-mail: y8316s6236@yahoo.co.jp

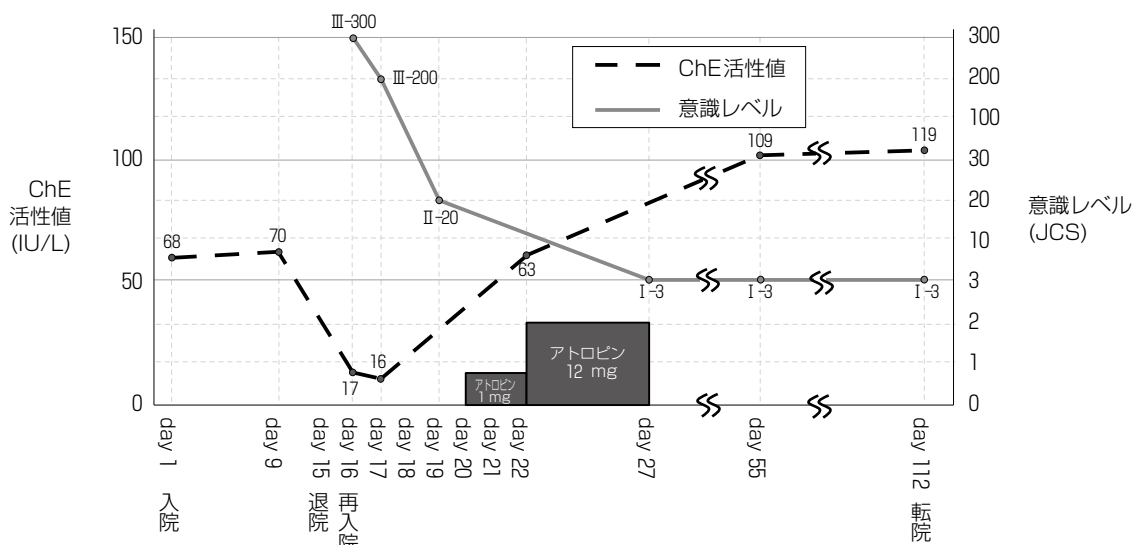


Fig. 1 ChE 活性値の推移と意識レベル変化

ChE) 活性値 (当院基準範囲 : 206~477 IU/L, パニック値 : 20 IU/L 以下) は 100 IU/L を下回っていた。

そこで ER 専従薬剤師は, ①本邦でジスチグミン臭化物によるコリン作動性クリーゼの報告があること, ②患者がジスチグミン臭化物を服用していたこと, ③患者の推定クレアチニンクリアランス (creatinine clearance ; Ccr) が 32.1 mL/min と腎機能障害がありジスチグミン臭化物の排泄遅延による血中薬物濃度上昇が疑われること, ④第 1~15 病日に ChE 活性値が低下し, 第 15 病日に記録上排便回数 6 回/day と増加がみられていたこと, ⑤主訴および①~④からコリン作動性クリーゼを発症している可能性が疑われること, 以上 5 項目を救急医へ報告し, 採血検査項目へ ChE 活性値の追加を進言した。報告・進言の結果, ChE 活性値が追加検査となり, ChE 活性値は 17 IU/L とパニック値であった。その後, コリン作動性クリーゼ以外の鑑別にあがった疾患を除外した結果, コリン作動性クリーゼの早期診断に至った。

入院後経過 : 再搬送された第 16 病日の時点で, ER 専従薬剤師の提案によりジスチグミン臭化物は中止となった。患者意識レベルは, 再搬送前の第 1~15 病日の期間は JCS I-2~II-20 で経過していたが, 再搬送された第 16 病日は JCS III-300 まで悪化していた。その後, 第 16~19 病日まではジスチグ

ミン臭化物の中止と補液管理で経過観察していたが, 第 19 病日の意識レベルは JCS II-20~III-100 の間で推移していた。その後, 第 20 病日からアトロピン硫酸塩注射液 0.5 mg/1 mL を 1 日 2 回投与開始し, 第 22 病日からは同薬剤を 12 mg/day で持続投与開始となった。アトロピン硫酸塩注射液 12 mg/day の持続投与は第 27 病日まで継続され, 同日の意識レベルは JCS I-3 まで回復した。

一方, ChE 活性値としては, 再搬送翌日の第 17 病日の 16 IU/L を最低値として, 第 21 病日に 63 IU/L とパニック値を脱した。ChE 値が 100 IU/L 以上に回復したのは第 55 病日 (109 IU/L) であった (Fig. 1)。なおジスチグミン臭化物中止後, 患者の入院中における排尿コントロールはとくに問題なく経過していた。

患者転帰 : 第 16 病日のコリン作動性クリーゼ発症後, 早期リハビリテーションを実施したものの患者の ADL 低下と廃用の進行が認められ, 主治医-医療ソーシャルワーカー間での協議の結果, もともと入所していた施設への退院は困難との判断となった。その後, 治療と並行して転院調整が行われた結果, 第 113 病日 (ChE : 119 IU/L) に療養病院へ転院となった。

II 考 察

1. 本症例におけるコリン作動性クリーゼ

本症例における ER 搬入時の主訴は、ジスチグミン臭化物によるコリン作動性クリーゼを発症した先行文献^{1)~5)}と類似していた。ただし、今回は血中薬物濃度を測定していないため、ジスチグミン臭化物中毒としては立証できていない。しかし薬剤起因性疾患という視点から患者主訴をトキシドロームに当てはめれば、本症例は典型的なコリン作動性クリーゼの1例であったと考えられる。

2. コリン作動性クリーゼ治療と入院期間が長期化した理由

本症例では、意識レベルが第16病日のJCS III-300から第27病日のI-3まで改善するまで約12日、ChE活性値が第17病日の16 IU/Lから第55病日の109 IU/Lまで回復するのに約39日を要していた。意識レベルの回復に比べてChE活性値の回復が遅い点については早川らの報告¹⁾と一致する。ChE活性値の回復に時間を要した理由としてはジスチグミン臭化物の半減期が約70時間、作用消失まで約1週を要すること¹⁾²⁾がもっとも考えやすい。さらに、腎機能障害を合併することで血中薬物濃度が上昇すること¹⁾²⁾もわかっている。本症例ではジスチグミン臭化物の血中薬物濃度の測定は行っていないため、ジスチグミン臭化物中毒としては証明できていないが、再搬送された第16病日の推定Ccrが32.1 mL/minと腎機能障害が認められたことから、血中薬物濃度上昇が起こっていた可能性が考えられる。また薬物動態学的に、腎機能障害はジスチグミン臭化物の排泄遅延をもたらす、ChE活性値の回復を遅らせた可能性もある。

一方、入院期間が長期化した理由については、①ChE活性値の回復に時間を要したこと、②退院/転院調整に時間を要したことの2点が考えられる。①については前述のとおりであるが、②については入院期間中におけるADL低下と廃用の進行に伴い当初予定していた施設への退院が困難となったことから、退院から転院への方針変更を余儀なくされたこ

とと転院先の調整に苦慮したことが考えられた。

3. コリン作動性クリーゼの予防

本症例のように、コリン作動性クリーゼは一度発症すると入院期間が長期化する恐れがあることから、発症予防が非常に重要となってくる。ウブレチド錠[®]を製造販売している鳥居薬品は、1日投与量が2錠(10 mg)以上、65歳以上、投与開始2週間以内の症例でコリン作動性クリーゼが多く認められ、悪心・嘔吐や腹痛、下痢などの消化器症状が初期症状と報告している³⁾。ほかにも、リバスチグミンなどのカーバメート系薬剤との併用⁴⁾や、イレウスの存在⁵⁾でもコリン作動性クリーゼを発症した報告がある。以上のことから、ジスチグミン臭化物を処方する際には処方量、年齢、処方期間、併用薬、イレウス、ChE活性値、消化器症状を確認する必要がある。

4. 急性中毒および薬剤起因性疾患診療におけるER専従薬剤師の意義

当院には毎年約1万例の救急搬送患者が来院し、そのうち急性中毒で搬送される症例は2017年実績で447例、うち急性薬物中毒が162例であった。すなわち2~3日に1回の割合で急性薬物中毒患者が搬送されていることになる。また寺西らの報告では、救急搬送から入院となった患者の1.4%が常用薬による症状・徴候が原因で入院したとしている⁶⁾。それら急性中毒および薬剤起因性疾患症例が搬送された際は、被疑薬毒物によって一刻を争う状況になり得るため、ERスタッフは迅速に被疑毒物を特定しなければならない。

薬剤師はもともと薬物、化学物質に関する幅広い知識を有している。ER専従薬剤師は、さらにERでさまざまな急性薬物中毒や薬剤起因性疾患を経験できる。今回の症例は、ER専従薬剤師のアプローチで早期診断につながった1例であると考えられる。以上のことから、ER専従薬剤師は、急性中毒および薬剤起因性疾患の早期診断の一助になり得ると考えられる。

結 語

ER 専従薬剤師により迅速にコリン作動性クリーゼを疑える症例を経験した。ER 専従薬剤師が救急搬送患者の鑑別にかかわることは有用である。

[利益相反]

本稿のすべての著者には規定された COI はない。

【文 献】

1) 早川峰司, 丸藤哲, 森本裕二, 他 : 常用量のジスチグミンによるコリン作動性クリーゼ. 日救急医学会誌

2001 ; 12 : 256-60.

2) 方山真朱, 熊澤淳史, 大江恭司, 他 : ジスチグミン臭化物の慢性中毒に伴うコリン作動性クリーゼの一症例. 日集中医誌 2011 ; 18 : 227-31.

3) 鳥居薬品社内資料 ; ウプレチド[®]錠 5 mg 総合製品情報概要 2008.

4) 佐藤史織, 山代栄士, 河村聡志, 他 : コリンエステラーゼ阻害薬 2 剤併用によるコリン作動性クリーゼが疑われた 1 症例. 日臨救急医学会誌 2015 ; 18 : 599-604.

5) 櫻井聖大, 山田周, 北田真己, 他 : 麻痺性イレウスが関与したと思われた臭化ジスチグミンによるコリン作動性クリーゼの一例. 日集中医誌 2014 ; 21 : 635-38.

6) 寺西正充, 森山史就, 原直之, 他 : 常用薬による症状・徴候が原因と考えられる緊急入院症例の解析に基づく薬剤管理指導業務の検討. 日臨救急医学会誌 2014 ; 17 : 670-4.

Summary

I experienced an example of the early diagnosis of cholinergic crisis caused by distigmine bromide by the approach of ER specialized pharmacist. The patient is a 94-year-old woman. The patient had been entering the elderly health care facility. The patient transported to our hospital by emergency transportation because of consciousness disorder and miosis primarily. Immediately, ER specialized pharmacist confirmed medication history,

and examination value. The patient had been taking 5 mg of distigmine bromide tablet. As a result, cholinesterase was 17 IU/L which is abnormally low value. Therefore, ER specialized pharmacist suggested cholinergic crisis to emergency physician, and led to the early diagnosis of cholinergic crisis. ER specialized pharmacist can be useful for discriminating drug-induced diseases.