

症 例 報 告

薬剤師による持参薬鑑定と病棟での簡易血糖測定依頼により持効型インスリン大量投与が判明した1例

岡本 祥史¹⁾, 中山 祐介²⁾, 井口恵美子¹⁾, 猪股 克彦¹⁾

¹⁾横浜市立みなと赤十字病院薬剤部

²⁾横浜市立みなと赤十字病院救命救急センター

原稿受付日 2020年1月6日, 原稿受領日 2020年7月8日

A case of massive administration of long-acting insulin detected by pharmacist's drug identification and blood glucose measurement in a ward

Akifumi Okamoto¹⁾, Yusuke Nakayama²⁾, Emiko Iguchi¹⁾, Katsuhiko Inomata¹⁾

¹⁾Department of Pharmacy, Minato Red Cross Hospital

²⁾Department of Emergency and Critical Care Medicine, Minato Red Cross Hospital

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2021 ; 34 : 48-52)

A woman in her 50s with diabetes and a psychiatric disorder was transferred to our hospital in a coma. She was admitted with a suspected overdose of psychiatric medications following a urine drug test. When the ward pharmacist identified of drugs brought by the patient, he found an unnaturally bent needle of insulin degludec. Therefore, the patient was suspected of massive insulin administration in an attempted suicide. Her blood glucose was measured by a nurse with a doctor's permission, and the glucose level was below the detection limit. Immediately, the pharmacist reported this to the doctor, and a 50% glucose solution was given. Her glucose level was strictly monitored in HCU, and she received continuous administration of glucose solution. Following this, she did not have a hypoglycemic relapse and was subsequently moved to a psychiatric ward on day 4. She was discharged from hospital without sequelae on day 12. The pharmacist's drug identification and testing including blood glucose measurement might contribute to early detection and diagnosis of a disease due to drugs.

Key words : degludec, overdose, drug identification

はじめに

インスリンデグルデク(デグルデク)は投与後に明らかな血中濃度のピークが存在せず¹⁾24時間以上にわたって安定した血中濃度を示す持効型インスリン製剤である。今回、来院時の血液検査では血糖値

が基準値以内であったため薬物中毒による意識障害で入院となったが、その後の病棟薬剤師による持参薬鑑定でデグルデク過量投与を疑い、簡易血糖測定依頼により低血糖が判明した症例を報告する。本症例は2019年11月に当院の自主臨床研究審査委員会の承認を受けている。

著者連絡先: 岡本 祥史

横浜市立みなと赤十字病院薬剤部

〒231-8682 神奈川県横浜市中区新山下3-12-1

E-mail: okamoto.pharm@yokohama.jrc.or.jp

I 症 例

患 者 : 50歳代女性。身長166cm, 体重82.2kg。

既往歴：2型糖尿病で近医よりデグルデク 15 単位皮下注射，イプラグリフロジン（スーグラ[®]）50 mg/day の内服薬が投与されていた。また，双極2型障害と境界性パーソナリティ障害に対して別の精神科クリニックより炭酸リチウム，クロナゼパム，トラゾドン，バルプロ酸ナトリウム，ラモトリギン，フルニトラゼパムが投与されていた。

現病歴：来院前日の23時頃には食事をする姿を家人が目撃していたが，来院当日の4時頃に再度様子を見に行ったところ，いびきをかいて昏睡状態の患者を発見し救急要請に至った。

来院時現症：意識レベルは Glasgow Coma Scale（以下 GCS）で5点（E1V1M3），呼吸数 20 回/min，SpO₂ 92%（室内気），血圧 88/56 mmHg，心拍数 81 回/min，体温 36.1℃であった。このとき，簡易血糖測定器（スタットストリップ エクスプレス グルコース ケトン[®]）で血糖値は 89 mg/dL と正常値を示していた。意識障害といびき様呼吸を呈していたが，その他明らかな身体所見の異常はみられなかった。

来院時検査所見：血算：WBC 11,000/ μ L，RBC 448 \times 10⁴/ μ L，Hb 14.3 g/dL，plt 35.0 \times 10⁴/ μ L。

生化学：TP 6.8 g/dL，Alb 4.2 g/dL，T-Bil 0.2 IU/L，AST 31 IU/L，ALT 25 IU/L，LDH 212 IU/L， γ -GTP 53 IU/L，CK 47 IU/L，NH₃ 39 μ g/dL，Cre 1.85 mg/dL，BUN 25 g/dL，Na 139 mEq/L，K 4.2 mEq/L，Glu 71 mg/dL，HbA1c 7.2%。

頭部単純 CT：明らかな器質的異常なし。

尿中薬物検出キット（TriageDOA[®]）：BZO（ベンゾジアゼピン類）陽性。

入院後経過：来院約5時間後には意識レベルは GCS 8 点（E2V2M4）まで改善しており，既往歴と投薬歴，尿中薬物検査結果などから精神科処方薬過量内服による意識障害の疑いで入院となった。入院後，乳酸リンゲル液 2,000 mL/day の持続投与が開始されたが，来院時の血糖値が基準値内であり HbA1c も 7.2%であったため糖尿病の病状としても比較的安定しているものと判断され，病棟での定期的な血糖測定は指示されていなかった。その後，家人から患者が使用していた常用薬の提出を受け，来院約



Fig. 1 Insulin degludec brought by patient

10 時間後に病棟薬剤師による患者面談と持参薬鑑定を行った。患者面談では家人による患者の居室内などの搜索で過量服薬を疑わせるような大量の薬の空包は発見できなかったことが判明した。持参薬鑑定では針がついたままのデグルデクを 2 本発見したが，残量がともに 0 で針が不自然にほぼ垂直に折れ曲がっていた（**Fig. 1**）。この状態に違和感を覚えたため患者の病室を訪室したところ，患者の意識レベルが GCS 3 点（E1V1M1）に低下し発汗著明であった。この時点でインスリンの過量投与による意識障害の可能性を疑い，主治医許可の下，看護師に血糖測定を依頼したところ血糖値は血糖測定器の検出限界以下であり，重度の低血糖症が判明した。直ちに主治医に報告し 50%ブドウ糖液 40 mL の投与が行われた。自殺目的の持効型インスリン大量投与が疑われ，より集中的な血糖値モニタリングが必要と判断されたため来院約 12 時間後に HCU へ転棟となり，中心静脈ラインからの 10%ブドウ糖液の持続投与開始と頻回の血糖測定が施行された。その後血糖値は概ね 100 mg/dL 後半で推移し第 2 病日の正午には食事摂取も可能となり，第 4 病日には状態安定した

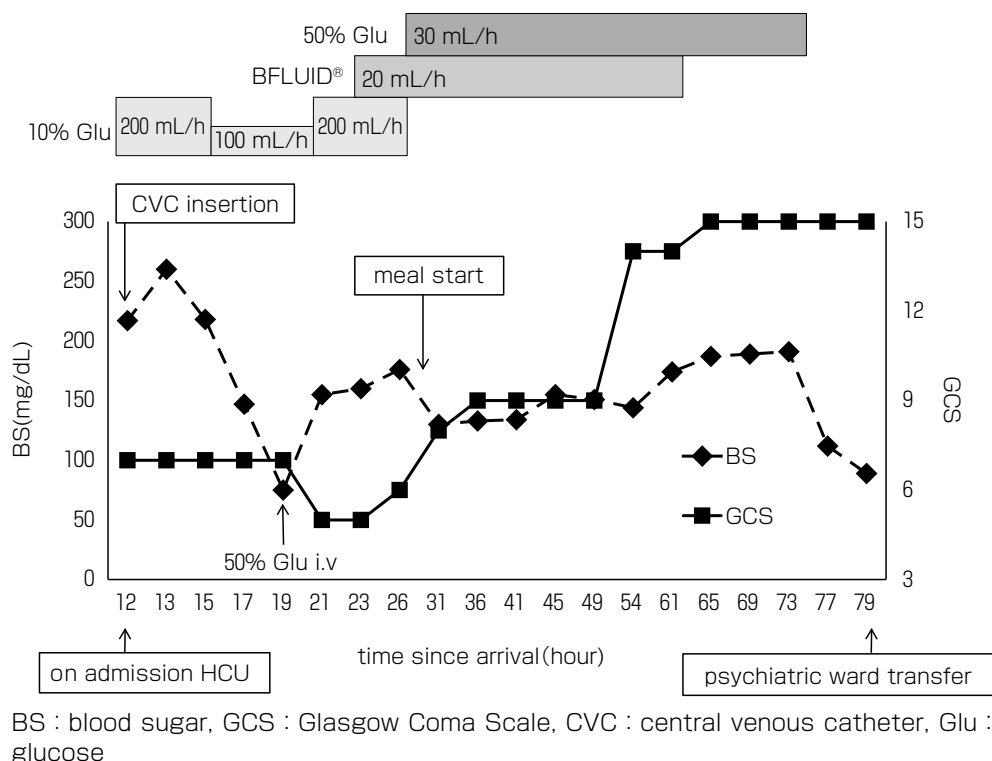


Fig. 2 Clinical course of the patient after the admission to the HCU

ため精神科病棟に転棟，後遺症もなく第12病日に退院となった (Fig. 2)。

II 考 察

デグルデクはグラルギン，デテミルに次ぎ日本で3番目に発売された持効型インスリンアナログ製剤である。デグルデクは投与後に皮下組織内でマルチヘキサマーと呼ばれる多量体を形成した後，モノマーと呼ばれる単量体が緩徐かつ持続的に血中へ遊離する。また，循環血中ではデテミルのように脂肪酸部分がアルブミンに結合した状態で存在することから，24時間にわたり平坦な血糖降下作用を示す²⁾。症候性低血糖の発現頻度がグラルギンと比較して低いことなどから³⁾，2型糖尿病患者における基礎インスリン補充などに広く用いられている。

持効型インスリンアナログ製剤の自殺目的での大量投与症例はグラルギンでの報告が多く，デグルデクでの報告は少ない。過去のデグルデクの自殺目的の過量投与は大部分がBBT (basal bolus therapy) を受けている患者であり，超速効型もしくは速効型インスリンも同時に過量投与している症例であった⁴⁾。本症例ではのちに患者からの聴取により自殺目的で

フルニトラゼパムとクロナゼパムの過量内服とデグルデク600単位の過量投与を確認している。あくまで患者からの申告ではあるが，デグルデク単剤での過量投与と思われる症例報告は少なく⁵⁾，本症例のような600単位もの大量投与を行った症例はきわめて稀である。

デグルデク単剤を大量投与後に半減期が延長し，通常より長時間低血糖が遷延した報告はある⁵⁾が，大量投与後早期の血糖変動を検討した症例報告はわれわれが検索したなかでは認められなかった。デグルデクは連日投与による定常状態下において，24時間にわたってほぼ平坦な血中濃度を示すが，初回投与時は投与後4～6時間で比較的急激な血中濃度の上昇が観察される¹⁾。本症例においてはデグルデクを過量投与した正確な時間は不明であるが搬送時は低血糖を呈していなかったこと，病棟入室後に低血糖をきたしたことを考慮すると来院直前～数時間前に過量服薬とインスリン投与を行ったものと思われる。

本症例では催眠鎮静効果をもつ薬剤を併用していたため，不安やせん妄，意識レベルの変容などの低血糖症状の早期発見に難渋した。両者の併用が疑わ

れるような症例は、より慎重な管理が必要であり、その際には血中 immunoreactive insulin (以下 IRI) 値の測定が有用なことがある。

本症例では来院後約 12 時間後と 64 時間後に血中 IRI 値を測定しており、それぞれ 221 $\mu\text{U}/\text{mL}$ 、171.6 $\mu\text{U}/\text{mL}$ と高値を示していた。IRI 値の正常数値範囲は 2.2~12.4 $\mu\text{U}/\text{mL}$ であるが、IRI 値は内因性由来インスリンだけでなく外因性に投与されたインスリン値の干渉も受ける。本患者は 2 型糖尿病患者のため多少の内因性インスリン分泌はあるかもしれないが、インスリノーマなどの神経内分泌腫瘍の既往歴はないため、本症例の IRI 値は主に外因性に投与されたインスリン値を反映しているものと思われる。さらに、血中 IRI 値は CLIA 法を用いた免疫学的測定法による測定値のため、測定試薬とインスリンアナログ製剤の種類により交差反応率が異なる報告があり⁶⁾、当院で使用している測定試薬のケミルミインスリンはデグルデクとの反応率がわずかに 13% と報告されている⁷⁾ ため、本症例におけるインスリン実測値はかなり高値であったと推測される。

救急・集中治療領域においては薬剤師の積極的な関与が求められており、業務内容は薬品管理から薬物治療の提案、服薬状況確認など多岐にわたるが、患者自身に触れて状態を確認するフィジカルアセスメント業務も行っている薬剤師は少ないのが現状である⁸⁾。血糖測定に関しては 2014 年 3 月 31 日に臨床検査技師法の告示一部改正により院外薬局の検体検査室において、患者自らによる自己血糖測定の簡易検査が可能となった。一方で、厚生労働省医政局長通知の検体測定室における検体採取に関してまとめられたガイドライン(検体測定室ガイドライン)によると、測定時に行われる「指先の穿刺」と「血液の搾り出し」は医行為に当たると判断されており、薬局薬剤師自ら患者の血糖測定を行うことは医療法や医師法などの規定に抵触する可能性があるという厚生労働省の認識である。病院薬剤師も例外ではなく、薬剤師の判断で入院患者の血糖測定を行うことは許されていない。本症例では病棟薬剤師からの依頼で看護師による血糖測定が施行されたが、過量投与症例に限らず糖尿病治療で入院中であつたりその

他の疾患で入院中であつても、経口血糖降下薬やインスリンの使用により低血糖症に陥ることがある。そのような症例においても臨床的に低血糖を疑えば薬剤師の判断のみで血糖測定が可能になれば、より早期の低血糖症状の発見やその後の迅速な治療に結び付けられるものと思われる。

急性薬物中毒疑い症例における尿中薬物検査は、中毒原因薬物の同定に有用な定性検査手段の一つである。しかし、偽陽性も多く検査で陽性反応を示した薬物が必ずしも原因であるとは限らない。とくに急性薬物中毒患者は精神科などから定期処方されている睡眠導入剤や精神安定剤などを過量内服することが多く、尿中薬物検査の結果だけでは通常量の服用と過量内服の鑑別は困難である。また、尿中薬物検査は検出可能な薬物の種類が限られており測定不能な薬物が原因の場合はその同定すら困難である。その場合は、高速液体クロマトグラフィーやガスクロマトグラフィー、質量分析計などの定量・定性分析機器の活用が有用であるが、当院にはこれらの分析機器を設置しておらず、リアルタイムで分析が行える施設は全国的にみてもかなり少ない。ゆえに、これらの分析が行えないような施設では尿中薬物検査結果を参考にしつつ、家族や第一発見者、搬送した救急隊などから詳細な情報を聴取することは中毒原因薬物を同定するうえで重要である。そのなかで薬剤師による持参薬やお薬手帳の確認は、常用薬のなかから被疑薬を推定する重要な判断材料となる。また、薬剤師自らベッドサイドにおいてフィジカルアセスメントを用いてトキシドロームの把握を行うことで、薬物分析を行えない状況下においても迅速な中毒原因薬物の発見・同定に貢献できる可能性がある。

結 語

薬剤師による持参薬鑑定や血糖測定などのフィジカルアセスメントは、薬剤に起因する疾患の早期発見に貢献できる可能性がある。

[利益相反]
開示すべき COI はない。

【文 献】

- 1) ノボノルディスクファーマ：トレシーバ[®]注フレックスタッチ[®]医薬品インタビューフォーム，2016.
- 2) Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, et al : Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res* 2012 ; 29 : 2104-14.
- 3) Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al : Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes : The switch 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2017 ; 318 : 45-56.
- 4) 飯嶋寿江, 加瀬正人, 相良匡昭, 他 : 自殺企図にてインスリンデグルデクとインスリンリスプロを大量に皮下注射した1型糖尿病の1例. *糖尿病* 2015 ; 58 : 707-14.
- 5) Uchida J, Oikawa Y, Katsuki T, et al : Insulin degludec overdose may lead to long-lasting hypoglycaemia through its markedly prolonged half-life. *Diabet Med* 2018 ; 35 : 277-80.
- 6) 小野佳一, 久米幸夫, 金子誠, 他 : 全自動化学発光免疫測定装置 ADVIA Centaur XP による「ケミルミインスリン」「ケミルミ C-ペプチド」試薬の基礎的検討. *日臨検自動化会誌* 2013 ; 38 : 51-56.
- 7) Parfitt C, Church D, Armston A, et al : Commercial insulin immunoassays fail to detect commonly prescribed insulin analogues. *Clin Biochem* 2015 ; 48 : 1354-7.
- 8) 加藤隆寛, 田中聡, 渡邊暁洋, 他 : 救急・集中治療領域での薬剤師業務の現状と将来像. *日臨救急医会誌* 2016 ; 19 : 725-34.

要旨

糖尿病と精神疾患の既往のある50歳代女性が昏睡状態にて救急搬送された。尿中薬物検査結果などから精神科処方薬の過量内服による急性薬物中毒の疑いで入院となった。入院後、病棟薬剤師が持参薬鑑定を行った際に針が不自然に折れ曲がったインスリンデグルデクを確認したため、自殺目的でのインスリン大量投与を疑った。すぐに担当医の許可の下、看護師による血糖測定が行われたところ検出限界以下の表示であった。ただちに主治医に報告し50%ブ

ドウ糖液が投与され、HCUで嚴重な血糖モニタリングと糖液の持続投与を行うこととなった。その後、低血糖の再燃なく血糖値は安定し第4病日に精神科病棟へ転棟、第12病日には後遺症もなく退院となった。

薬剤師による持参薬鑑定や血糖測定等のフィジカルアセスメントは薬剤に起因する疾病の早期発見や診断に貢献できる可能性がある。