

## 持参薬の確認とTDMの実施が発見の発端となった 重篤化回避事例

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 齊藤真一郎 (独立行政法人国立病院機構東京医療センター)

今回は基本的な薬剤であるジゴキシンを中心に、持参薬チェックによる情報に加え患者情報およびTDMを活用し、副作用の重篤化を防いだ事例を紹介します。

入院時に持参した抗リウマチ薬の過量投与の医療事故が発端となり、平成17年1月31日に日本病院薬剤師会から「入院時患者持参薬に関する薬剤師の対応について」の通知が発出されています。薬剤師の持参薬チェックについては薬剤業務委員会からも提言されていますが、持参薬に関連した医療事故の発生防止はDPC導入等によりニーズが増加する一方です。プレアボイドの未然回避報告件数は平成17年度が9,757件、平成18年度が11,002件であり、前年度比12.8%の伸びでした。そのうち、持参薬チェックに関連した報告件数は1,230件から1,745件と41.8%の増加を示しており、持参薬の薬学的管理が広く浸透していることがプレアボイド報告件数からも推察されます。プレアボイド未然回避報告の発端としては、薬歴 (20.2%)、処方せん (17.0%)、持参薬チェック (11.1%)、カルテ等情報 (11.0%) であり、持参薬チェックは未然回避の情報源の1つとして重要であり、今後も薬物療法の安全確保を担保するために完全実施を目指し、積極的に取り組むべき業務であることがわかります (日本病院薬剤師会雑誌第45巻3号より)。

### ◆事例1

薬剤師のアプローチ：

患者の主訴・検査値からジゴキシシン中毒を疑い、重篤化を回避した。

回避した不利益：ジゴキシシン中毒

患者情報：80歳代，女性

アレルギー歴（－），肝機能障害（－），腎機能障害（＋），副作用歴（－）

原疾患：うっ血性心不全，高血圧症，慢性腎不全

処方情報：

メチルジゴキシシン錠	0.1mg/日	(心不全)
フロセミド錠	40mg/日	(心不全，腎不全)
スピロラクトン錠	25mg/日	(同上)
デノパミン錠	3錠/日	(心不全)
バルサルタン錠	40mg/日	(高血圧症)
アムロジピン錠	5mg/日	(高血圧症)

臨床経過：

9/26 1ヵ月前より食欲低下，4～5回/日の下痢が続き，腎機能の悪化がみられるため，透析について検討が必要とのことから紹介入院となる。

**【薬剤師】** 入院時に服用薬の持参はなく，薬剤師が「お薬の説明書」，紹介状と患者との面談で服用薬を確認した。カルテに脈拍50台の記載，メチルジゴキシ0.1mg継続投与の指示あり。腎機能低下，食欲低下，下痢

などの症状からジゴキシシン中毒を疑い，担当医師に減量を提言するも指示変更なし。医師に血中濃度の測定を依頼。

9/27 看護師より脈拍30～40台の連絡あり。測定の結果，ジゴキシシン濃度2.4ng/mLと判明したため，医師に処方中止を要請。

9/28 メチルジゴキシシン中止。

10/1 ジゴキシシン濃度は1.6ng/mLまで低下し，脈拍60～70台に回復，下痢：1日0～1回に改善された。

### 《薬剤師のケア》

患者が持参した「お薬の説明書」，紹介状から服用薬を確認，患者の主訴とあわせてジゴキシシン中毒を疑った事例です。血中濃度を院内で測定できなかったことからメチルジゴキシシンの中止が2日後になっていますが，薬剤師による提言がなければ，さらに重篤化していたと思われる事例です。

### ◆事例2

薬剤師のアプローチ：

患者の主訴・検査値からジゴキシシン中毒を疑い，重篤化を回避した。

回避した不利益：ジゴキシシン中毒

患者情報：80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：膀胱がん

処方情報：

ジゴキシン	0.25mg/日
アロプリノール	100mg/日
ニコランジル	5mg/日
ニフェジピン徐放錠	10mg/日
クロチアゼパム	5mg/日
バルプロ酸ナトリウム徐放錠	400mg/日
ジピリダモール	50mg/日
ジルチアゼム	60mg/日
モサプリド	15mg/日
ドンペリドン	30mg/日
ゲファルナート	300mg/日
フロセミド	40mg/日（9/5～）

臨床経過：

9/5 食欲不振にて、精査目的のため泌尿器科に入院となる。

**【薬剤師】** カルテに目のかすみ・食欲不振の訴えについて記載されていることを確認。入院時持参薬確認にて、他医院で処方されたジゴキシン0.25mg服用を確認。SCr：1.75mg/dL，K：5.4mEq/L。本人の話では、以前から食欲不振・嘔気あったとのこと。ジゴキシンの服用目的・期間など詳細は不明であるが、ジゴキシン中毒を疑い、担当医に血中濃度測定を依頼。

**【担当医】** ラシックス40mg/日を処方、次回外来での濃度測定を予定。

9/7 患者の強い希望があり、退院。

9/21 食欲不振・嘔吐にて再入院となる。

9/25 **【薬剤師】** 外来でのジゴキシン血中濃度測定結果が2.7ng/mLと判明、担当医へ一時中止を提言。27日の退院が予定されており、その後の血中濃度低下を確認できなかった。

**【担当医】** 他医院の処方処方意図も不明のため、半量（0.125mg/日）に減量して継続を指示。

9/27 退院、かかりつけ医院で治療継続。その後、現在まで再入院なし。

### 《薬剤師のケア》

膀胱がんにて当院泌尿器科へ通院しており、食欲不振・嘔吐のため入院となったが、泌尿器科担当医はジゴキシン中毒について念頭がなく、薬剤師の情報提供にて判明した事例です。原因は腎機能低下によるものと考えられ、併用薬であるジルチアゼムも相互作用により血中濃度上昇に寄与している可能性が考えられます。

高齢者の場合は腎機能が低下していることが多く、腎機能低下の程度に応じて投与量を減量し、血中濃度をモニタリングするなどの基本的な対策を薬剤師として積極的に提言し、適正使用を支援することの重要性を再認識できる事例です。

### ◆事例3

薬剤師のアプローチ：

患者の主訴・検査値からノンコンプライアンスを疑い、対策立案、併せて服薬率向上によるジゴキシン中毒の重篤化を回避した。

回避した不利益：ジゴキシン中毒

患者情報：70歳代、女性

アレルギー歴（-）、肝機能障害（-）、腎機能障害（+）、副作用歴（-）

原疾患：右変形股関節症

処方情報：

ジゴキシン	0.25mg/日（10年以上、心房細動）
L-カルボシステイン（500）	2錠/2×
ベニジピン（2）	1錠/1×朝
ロサルタン（25）	2錠/1×朝
ラロキシフェン（60）	1錠/1×朝
ベラプロスト（20μg）	2錠/2×

臨床経過：

12/7 右人工股関節置換術施行のため入院となる。持参薬からジゴキシン（0.25）1錠/日を確認。患者の予測クレアチニンクリアランスは50mL/minであり、過量となる可能性が高いことを医師に情報提供し、血中濃度の測定を依頼。

12/9 ジゴキシン血中濃度0.9ng/mL。血中濃度に問題はないが、腎機能から推測した血中濃度に比べ実測値が低すぎることから、服薬コンプライアンスが不良であった可能性を考慮し患者に確認したところ、「毎日きちんと服用していた」との返答あり。患者の思い込みを懸念し、持参薬を看護師管理とする一方、服薬コンプライアンス向上に伴い血中濃度が上昇した場合は副作用発現が懸念されることから、下痢、食欲不振、脈拍等をモニタリングした。

1/20 副作用と考えられる症状は出現しなかったが、再度、血中濃度の測定を依頼。

1/22 ジゴキシン血中濃度2.1ng/mL。血中濃度が高値であることを医師に情報提供。循環器内科へと診察依頼。

1/23 ジゴキシン0.125mg/日へと減量となった。

1/29 ジゴキシシ血中濃度1.0ng/mL。

### 《薬剤師のケア》

患者の腎機能、血中濃度からノンコンプライアンスを疑い、服薬率向上後に発現する可能性のある中毒症状を注意しながら観察した事例です。自覚症状は出現しなかったものの血中濃度は中毒域に達しており、薬剤師の洞察力と予見性が重篤化を回避した事例といえます。

ジゴキシシ中毒に関しては平成16年度以降、51件報告されており、決して少ない事例ではありません。ジゴキシシ中毒の初期症状としては、嘔気、嘔吐、食欲不振などの消化器症状が主要なものとなっています。報告事例51例中、自覚症状のない事例は5例、消化器症状以外の訴えは5例のみで、ほかの報告はすべて消化器症状が発見の端緒となっていました。また、患者年齢は60歳代4名、70歳代18名、80歳代21名、90歳代6名であり、50歳代以下は2名でした。このような背景からも、特にジゴキシシを服用している高齢の患者については、ジゴキシシ中毒の初期症状として消化器症状を確認することが重要と考えられます。

### ジゴキシシの血中濃度について

ジゴキシシの有効血中濃度は0.8~2.0ng/mL、中毒域は2.0ng/mL以上とされています。しかしながら、心室機能を評価対象とした場合、収縮力は1.4ng/mLでプラトーに達することが示されています<sup>1)</sup>。また、ジゴキシシは中毒域と有効域との間にオーバーラップ領域があることも知られており、71歳以上の高齢者において1.4~2.0ng/mLの有効域における副作用発現率が25.6%と高頻度であることが報告<sup>2)</sup>されています。ジゴキシシ濃度が0.5~0.8ng/mLの低濃度において死亡率は低下し、より高濃度の場合には死亡率を増加させる可能性が示唆<sup>3)</sup>されています。さらに、0.5~0.9ng/mL濃度において、より高濃度の場合と同程度に心不全を悪化させなかったと報告<sup>4~5)</sup>されています。これらの結果から、ジゴキシシは低濃度で効果がみられ、逆に高濃度では真の効果がみられないことを示すものであり、慢性心不全治療ガイドライン（2005年改訂版）においても「左室駆出率が45%以下の心不全患者の至適血中濃度として0.5~0.8ng/mLが提案されている」とRathoreらの文献<sup>3)</sup>を紹介しています。臨床に用いられて長い歴史のあるジゴキシシですが、用量設定の難しい薬物であることをプレアボイドの報告件数は示しています。ジゴキシシを安全に使用するうえで、初回投与量は非常に重要です。ジゴキシシ初期投与量の設計支援

表1 ジゴキシシ初期投与ノモグラム<sup>6)</sup>から引用

(A) Age < 70yr				(B) Age ≥ 70yr					
Ccr (mL/min)	Body weight (kg)				Ccr (mL/min)	Body weight (kg)			
	< 50	50~59	60~69	70 ≤		< 50	50~59	60~69	70 ≤
< 10	投与量 (mg/day)				< 10	投与量 (mg/day)			
10~19	0.0625		0.1		10~19	0.0625			
20~29	0.1				20~29			0.1	
30~39			0.125		30~39				
40~49					40~49				
50~59					50~59			0.125	
60~69			0.2		60~69				
70~79					70~79				
80~89					80~89				
90~99			0.25		90~99				
100 ≤					100 ≤			70 ≤ Age < 80 0.2 Age ≥ 80 0.125	

として、腎機能、年齢と体重を考慮したノモグラム（表1）が報告<sup>6)</sup>されていますので、業務の参考にしてください。

### ◆事例4

薬剤師のアプローチ：

入院時の持参薬を確認し、低血糖の原因薬を特定した。

回避した不利益：ジソピラミドによる低血糖

患者情報：90歳代、女性

アレルギー歴（-）、肝機能障害（-）、腎機能障害（-）、

副作用歴（-）

原疾患：食思不振

既往歴：上室性期外収縮、高血圧症

処方情報：

ジソピラミド	300mg	上室性期外収縮
ジルチアゼム	90mg	高血圧症
プラバスタチンナトリウム	5 mg	高脂血症
オメプラゾン	10mg	胃潰瘍
酸化マグネシウム	660mg	便秘症

臨床経過：

10/20 高血圧、上室性期外収縮にて近医通院中の患者。食思不振、嘔吐あり、紹介受診し入院となった。入院時採血にて血糖値22mg/dL。薬剤師が持参薬を確認し、ジソピラミド300mg/日 内服していたことを把握。すでに中止の指示が出されていたが、低血糖はジソピラミドによる副作用が疑われること、高齢であることからジソピラミド中毒が疑われること、以上からジソピラミド血中濃度の測定を依頼。

10/24 入院後は食事摂取量にムラがあるものの、血糖値100~160mg/dLと低血糖はみられず。入院時採血でのジソピラミド血中濃度は5.2 μg/mLと高値

であることを確認。

10/28 ジソピラミド中止後も上室性期外収縮はみられず。食思不振も改善し、ほぼ全量摂取できるようになった。ジソピラミドおよびジルチアゼムは中止のまま退院。血糖値は100～160mg/dLで、低血糖はみられなかった。

#### 《薬剤師のケア》

低血糖、食思不振とジソピラミド血中濃度に相関が認められるかを完全に明らかにすることはできませんが、症例経過と薬歴を考慮し、高齢者であることからジソピラミド中毒を疑い、血中濃度測定により副作用の原因を確認した事例です。

ジソピラミドは抗コリン作用に起因する口渇、排尿障害などが頻度の高い副作用として添付文書に記載されており、低血糖は0.09%に過ぎません。しかしながら、平成16年度からジソピラミドによるブレイクアウト事例は9件報告されており、排尿障害が5件、低血糖は4件でした。ブレイクアウトの重篤化回避報告件数において排尿障害と低血糖がほぼ同数であり、添付文書に記載されている頻度は低くても重大な副作用でもあることから、十分注意する必要があります。また、ジソピラミドは腎機能低下時では強力な抗コリン作用を有する活性代謝物の蓄積による口渇、排尿障害などへの影響も知られているため、測定されたジソピラミド血中濃度が中毒域でなくとも十分な注意が必要となります。

#### おわりに

平成20年度の診療報酬改定により、薬剤管理指導料は3つの区分に分類されました。救命救急入院料を算定し

ている患者に対して行った場合、特に安全管理が必要な医薬品（ハイリスク医薬品）が投与された場合は従来の350点より高い診療報酬を算定できます。このことはチーム医療において、薬剤師にはハイリスク医薬品の適正使用、ハイリスク患者の重点管理が求められており、それに対する職能が認められたことを意味します。スキルミックスが話題となっていますが、専門薬剤師が専門領域の薬物血中濃度測定や臨床検査のオーダーを積極的に提言して、処方情報だけではなく総合的に患者を評価し、薬学的観点から問題点を解決する能力を身につけることが重要と考えます。

#### 引用文献

- 1) R.A. Kelly, T.W. Smith : Use and misuse of digitalis blood levels, *Heart Dis Stroke*, **1**, 117-122 (1992).
- 2) T. Miura *et al.* : Effect of aging on the incidence of digoxin toxicity, *Ann. Pharmacother.*, **34**, 427-432 (2000).
- 3) S.S. Rathore *et al.* : Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure, *JAMA*, **289**, 871-878 (2003).
- 4) M. Packer *et al.* : Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study, *N. Engl. J. Med.*, **329**, 1-7 (1993).
- 5) B.F. Uretsky *et al.* : Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure : results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **22**, 955-962 (1993).
- 6) 上野和行, 田中秀子 : 日本人のジゴキシン体内動態の解析と初期投与ノモグラムの作成, *老年医学*, **40**, 835-841 (2002).