ウブレチド[®]錠によるコリン作動性クリーゼの防止を 目的とした医薬品情報提供とその評価

吉田 恵¹, 大谷道輝^{*2}, 野澤 茜², 松元美香², 西村恵里子², 大沢幸嗣²,
並木路広², 篠塚隆一², 山村喜一², 吉田 正¹, 宮崎 滋³
星薬科大学病態生理学教室¹, 東京通信病院薬剤部²
東京通信病院内分泌・代謝内科³

Evaluation of Effectiveness of Displaying Notice in Electronic Medical Records in Preventing Cholinergic Crisis due to Distigmine Bromide Tablets (Ubretid)

Megumi Yoshida¹, Michiteru Ohtani^{*2}, Akane Nozawa², Mika Matsumoto²,
Eriko Nishimura², Kouji Ohsawa², Michihiro Namiki², Ryuichi Shinoduka²,
Yoshikazu Yamamura², Tadashi Yoshida¹ and Shigeru Miyazaki³

Division of Pathophysiology, School of Pharmacy, Hoshi University¹

Division of Hospital Pharmacy, Tokyo Postal Services Agency Hospital²

Division of General, Endocrinology and Metabolism, Tokyo Postal Services Agency Hospital³

[Received September 1, 2009]
[Accepted February 26, 2010]

We evaluated the effectiveness of preventing cholinergic crisis due to Ubretid tablets using a notice in electronic medical records concerning the initial dosage and the correct timing for increasing the dose. We also conducted a survey to investigate doctors' knowledge of the Ubretid tablet and opinions of the method used for displaying the notice in electronic medical records.

Displaying the notice resulted in a 4-fold increase in prescriptions with the proper initial dosage though there was no change in prescriptions giving the correct timing for increasing the dosage. Overall, there was a nine-fold increase in proper prescriptions giving the correct initial dosage and correct timing for increasing the dose. The survey of doctors revealed that they had little knowledge of Ubretid tablets and therefore considered the use of a notice in electronic medical records to be a very useful.

These results suggested that displaying such a notice in electronic medical records could be a useful and an easy way of preventing cholinergic crisis due to Ubretid tablets.

Key words cholinergic crisis, distigmine bromide (Ubretid), electronic medical records, drug information

緒 言

平成 20 年 9 月に東京通信病院(以下, 当院と略す)において, ジスチグミン臭化物錠(ウブレチド[®]錠, 鳥居薬品(株))の投与によりコリン作動性クリーゼによる呼吸と心拍数の低下, および重度の縮瞳を発現した症例を経験した。

ウブレチド[®]錠はカルバメート系の可逆的コリンエステラーゼ(以下, ChE と略す)阻害薬であり, 間接的にアセチルコリンの作用を持続させることにより, 膀胱平滑

筋のムスカリン受容体に作用して膀胱平滑筋の収縮を増強させ, また骨格筋の神経筋接合部のニコチン受容体に作用して筋力を増強させる。そのためウブレチド[®]錠は低緊張性膀胱による排尿困難や重症筋無力症の治療に使用されている。

一方, ChE が必要以上に阻害されると過剰のアセチルコリンが蓄積し, ウブレチド[®]錠の重大な副作用であるコリン作動性クリーゼが引き起こされる。コリン作動性クリーゼとは, 徐脈, 下痢, 腹痛, 発汗, 筋痙攣, 脱力などの初発症状が発現し, さらに呼吸困難, 意識障害を伴う副作用であり, 国内でも死亡例が報告されてい

* 千代田区富士見 2 14 23; 2 14 23, Fujimi, Chiyoda-ku, Tokyo, 102 8798 Japan

る^{1,2)}。昭和43年3月の発売から平成20年3月までに、製薬会社へ報告されたコリン作動性クリーゼは184例で65歳以上の患者が89%を占めており³⁾、特に平成18年から平成20年の2年間で58例と増加していた⁴⁾。これら副作用報告では投与量が10 mg/日以上症例が87%と大部分を占めていた。発現時期では投与開始2週間以内が41%と多く、この一因としてウブレチド[®]錠の血漿中濃度が定常状態に到達するのに2週間を要する³⁾ことが考えられる。これらのことから、ウブレチド[®]錠によるコリン作動性クリーゼの発現を防止するためには、初回投与量を5 mg/日から開始すること、2週間以内は増量しないこと、高齢者への使用は慎重に行うことが推奨される。平成11年7月にはウブレチド[®]錠の医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)が改訂され、用法・用量について「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項に「コリン作動性クリーゼを防ぐため、医師の厳重な監督下のもとに通常成人1日5 mgから投与を開始し、患者の状態を観察しながら症状により適宜増減すること(コリン作動性クリーゼは投与開始2週間以内での発現が多く報告されている)」と記載されており、コリン作動性クリーゼに対して注意が喚起されている。しかしながら、製薬会社の調査では添付文書改訂後約10年間でウブレチド[®]錠の販売錠数は約3割増加し、コリン作動性クリーゼの発症数は2倍以上に増加しているのが現状である。

当院の症例におけるコリン作動性クリーゼの発現原因

としては、初回投与量が20 mg/日と高投与量であったこと、および患者が高齢であったことが考えられた。また、薬剤部では対策前はウブレチド[®]錠の用法・用量に関する疑義照会が徹底されていなかったことも一因であった。そこで、コリン作動性クリーゼの発現防止を目的として、電子カルテを利用した対策を構じたので、その効果について調査した。

方 法

1. 電子カルテ画面への適正使用情報の表示

ウブレチド[®]錠によるコリン作動性クリーゼの発現を防止するため、平成20年10月22日から電子カルテを利用した対策を構じた。その対策の内容は、医師が電子カルテを用いてウブレチド[®]錠を処方すると、電子カルテ画面に自動的に「投与初回は、1日1錠(5 mg)から開始すること、投与開始2週間までは増量しないこと、高齢者には慎重に投与すること」という適正使用情報(図1)を表示するようにした。この表示内容は平成19年4月に改訂されたウブレチド[®]錠の添付文書内容を参考に作成した。

2. 対策前後のウブレチド[®]錠の処方状況

1) 対象患者と調査内容

調査の対象は対策前の平成20年5月1日～平成20年10月21日と対策後の平成20年10月22日～平成21年

図1. 電子カルテのウブレチド[®]錠の適正使用情報画面

3月31日のそれぞれ約6カ月間に、当院で新規にウブレチド[®]錠が処方された患者とした。対象患者数、疾患名、重症度、副作用の下痢の有無、性別、年齢、入院と外来の区分、受診した診療科および処方医などの情報について電子カルテを用いて調査した。

2)ウブレチド[®]錠の処方内容と血液検査の有無

対象患者のウブレチド[®]錠の初回投与量、増量時期、投与歴および薬物間相互作用を電子カルテを用いて調査した。薬物間相互作用は併用禁忌のスキサメトニウム塩化物水和物注および併用注意のアトロピン硫酸水和物、ベタネコール塩化物、ドネペジル塩酸塩について調査した。また、増量時に血清ChE値を測定しているかについても調査した。

3. 医師へのアンケート

ウブレチド[®]錠を処方した経験のある医師16名を対象として、医師がウブレチド[®]錠の適正使用の方法を認識しているか、および電子カルテによる注意喚起などの対策がコリン作動性クリーゼ防止に有用であると考えているかについて、アンケートを作成して調べた。アンケートの質問事項は初回投与量、増量時期、高齢者への慎重投与について知っているか、増量時の血清コリンエステラーゼ測定の有無、および処方時あるいは増量時の電子カルテへの注意事項の表示の6項目とした。

4. 調査結果の統計学的検定

対策前後におけるウブレチド[®]錠の初回投与量が5mg/日の処方の割合、および対策前後におけるウブレチド[®]錠の初回投与量5mg/日、投与開始2週間以内に増量しなかった処方の割合の統計学的検定には二乗検定を用い、危険率を1%とした。

結 果

1. 対象患者と調査内容

1)患者背景、診療科および処方医

対象患者32名の疾患はすべてが排尿困難で、対策前が19名、対策後が13名であり、患者背景は表1に示したとおりであった。年齢は、対策前、対策後ともに65歳以上が70%以上を占め、患者が受診した診療科は対策前、対策後ともに泌尿器科が最も多かったが、一般内科や内分泌・代謝内科など、幅広い診療科でウブレチド[®]錠が処方されていた。処方医は全16名であったが、対策前後いずれも勤務していた医師は6名であった。また、各医師が処方した患者数は最大6名であり、平均は1.7名であった。

2)重症度

排尿困難は残尿量が多い程度重症と診断され、カルテに残尿量の記載があった患者は対策前が57.9%(19名中11名)、対策後が38.5%(13名中5名)であった。残尿量が

300mL未満の患者は対策前が63.6%(11名中7名)、対策後が40.0%(5名中2名)、300mL以上はそれぞれ36.4%(11名中4名)および60.0%(5名中3名)であり、対策前の方が軽度の患者が多かった。

3)副作用の下痢の有無

コリン作動性クリーゼの初期症状の1つである下痢の発現率は、対策前が31.6%(19名中6名)であったのに対し、対策後は23.1%(13名中3名)と有意差はないものの減少傾向が認められた。下痢が発現した患者の初回投与量、増量時期および投与開始から下痢が発現するまでの日数を表2に示した。例数は少ないものの初回投与量が5mgで、2週間以内に増量しなかった患者で下痢が認められたのは1例のみであり、初回投与量が5mgで2週間以内に増量しなかった場合では副作用の下痢の発現率が低かった。下痢の発現後、ウブレチド[®]錠の投与を中止した患者は対策前が6名中5名の83.3%、対策後が3名中2名の66.7%であった。一方、下痢が発現し、投与を中止しなかった患者はいずれも投与量が減量されていた。

2. ウブレチド[®]錠の処方内容

1)初回投与量

ウブレチド[®]錠の初回投与量は、図2に示すように対策前は10mg/日が最も多く47.4%(19例中9例)を占め、次いで5mg/日が21.0%(19例中4例)、15mg/日、20mg/日、7.5mg/日の順であった。一方、対策後は5mg/日が最も多く76.9%(13例中10例)を占め、次いで10mg/日であった。初回投与量5mg/日の処方の割合は、対策後は約4倍に有意に増加していた($p < 0.01$)。なお、重症度の指標である残尿量とウブレチド[®]錠の初回投与量の関係は、対策前では残尿量300mL未満が5~15mg/日で、300mL以上は5~20mg/日と相関関係は認められなかった。対策後においても初回投与量5mgが76.9%と多く、残尿量との間に相関関係は認められなかった。

2)増量時期

ウブレチド[®]錠を増量した患者は、対策前が21.1%(19例中4例)で対策後が46.2%(13例中6例)であった。このうち増量時期が投与開始2週間以内であった患者の割合は、図3に示すように対策前は75.0%(4例中3例)であったのに対し、対策後は83.3%(6例中5例)と逆に若干増加していた。対策後では初回投与量が5mgで、投与開始1~3日以内に増量した患者4名のうち、残尿量が測定されていた患者は1名で300mL以上であり、症状に改善が認められないため1日後に10mgに増量されていた。他の3名について処方医3名に増量理由を確認した結果、すべて医師から十分な効果が認められなかったためとの回答を得た。

初回投与量が5mg/日の処方中、投与開始2週間以内に増量しなかった処方の割合は、対策前は25.0%(4例中1例)であったのに対し、対策後は60.0%(10例中6例)

表 1. 患者背景

分類	患者数 (人)		
	対策前	対策後	計
性別			
男	13	10	23
女	6	3	9
年齢			
30 代	1	0	1
40 代	2	0	2
50 代	0	2	2
60 代	3	2	5
70 代	6	4	10
80 代	6	4	10
90 代	1	1	2
入院／外来区分			
入院	11	7	18
外来	6	4	10
入院／外来	2	2	4
診療科			
一般内科	1	0	1
内分泌・代謝内科	1	0	1
神経内科	2	0	2
循環器内科	0	0	0
消化器内科	1	2	3
呼吸器内科	0	1	1
精神科	3	1	4
一般・消化器外科	1	1	2
呼吸器外科	0	1	1
脳神経外科	1	2	3
泌尿器科	7	4	11
麻酔科	1	0	1
リハビリテーション科	1	1	2
分類	患者の割合 (患者数)		
	対策前	対策後	計
性別			
男	40.6% (13 人)	31.3% (10 人)	71.9% (23 人)
女	18.8% (6 人)	9.4% (3 人)	28.1% (9 人)
年齢			
30 代	3.1% (1 人)	0.0% (0 人)	3.1% (1 人)
40 代	6.3% (2 人)	0.0% (0 人)	6.3% (2 人)
50 代	0.0% (0 人)	6.3% (2 人)	6.3% (2 人)
60 代	9.4% (3 人)	6.3% (2 人)	15.6% (5 人)
70 代	18.8% (6 人)	12.5% (4 人)	31.3% (10 人)
80 代	18.8% (6 人)	12.5% (4 人)	31.3% (10 人)
90 代	3.1% (1 人)	3.1% (1 人)	6.3% (2 人)
入院／外来区分			
入院	34.4% (11 人)	21.9% (7 人)	56.3% (18 人)
外来	18.8% (6 人)	12.5% (4 人)	31.3% (10 人)
入院／外来	6.3% (2 人)	6.3% (2 人)	12.5% (4 人)
診療科			
一般内科	3.1% (1 人)	0.0% (0 人)	3.1% (1 人)
内分泌・代謝内科	3.1% (1 人)	0.0% (0 人)	3.1% (1 人)
神経内科	6.3% (2 人)	0.0% (0 人)	6.3% (2 人)
循環器内科	0.0% (0 人)	0.0% (0 人)	0.0% (0 人)
消化器内科	3.1% (1 人)	6.3% (2 人)	9.4% (3 人)
呼吸器内科	0.0% (0 人)	3.1% (1 人)	3.1% (1 人)
精神科	9.4% (3 人)	3.1% (1 人)	12.5% (4 人)
一般・消化器外科	3.1% (1 人)	3.1% (1 人)	6.3% (2 人)
呼吸器外科	0.0% (0 人)	3.1% (1 人)	3.1% (1 人)
脳神経外科	3.1% (1 人)	6.3% (2 人)	9.4% (3 人)
泌尿器科	21.9% (7 人)	12.5% (4 人)	34.4% (11 人)
麻酔科	3.1% (1 人)	0.0% (0 人)	3.1% (1 人)
リハビリテーション科	3.1% (1 人)	3.1% (1 人)	6.3% (2 人)

表 2 . 下痢を発現した患者のウブレチド®錠の処方状況と発現日

対策前				対策後			
No.	初回投与量 (mg)	増量状況	発現日	No.	初回投与量 (mg)	増量状況	発現日
1	5	2日目 10mg へ	5日目	7	5	増量無	6日目
2	5	2日目 10mg へ	2日目	8	5	3日目 10mg へ 4日目 20mg へ	5日目
3	10	増量無	36日目	9	10	増量無	4日目
4	15	増量無	90日目				
5	20	増量無	2日目				
6	20	増量無	12日目

図 2 . 対策前後におけるウブレチド®錠の初回投与量

図 3 . 対策前後におけるウブレチド®錠の増量時期

と有意差はないものの増加傾向が認められた。

これらのことから、ウブレチド®錠の初回投与量が 5 mg/日で、投与開始 2 週間以内に増量しなかった処方の割合は、対策前は 5.3%(19 例中 1 例)であったのに対し、対策後は 46.2%(13 例中 6 例)と 9 倍に有意に増加してい

た($p < 0.01$)。

3) 併用薬の影響

ウブレチド®錠と同時に併用された薬剤は、対策前の患者で併用注意のベタネコール塩化物を併用していた患者が 3 名、ドネペジル塩酸塩を併用していた患者が 1 名

であり、ドネペジル塩酸塩を併用していた患者はベタネコール塩化物も併用しており、今回コリン作動性クリーゼを発症した患者であった。ベタネコール塩化物のみを併用していた患者では、下痢などの副作用は認められなかった。

4) 血液検査の有無

対策後の処方において増量した6例中1例は血清ChE値を測定し、値が減少していないことを確認した後に増量していた。

3. 医師へのアンケート

ウブレチド®錠を処方した経験のある医師16名にアンケートを行い、11名から回答を得た(回収率68.8%)。

図4に示すように、ウブレチド®錠の初回投与量が5mg/日であることを対策前から知っていた医師は45.5%で、増量は投与開始2週間以降が推奨されていることを対策前から知っていた医師は27.3%にすぎなかった。これに対して高齢者へは慎重投与であることを対策前から知っていた医師は63.6%と半数以上が認識していた。

血清ChE値の測定については、患者に応じて測定している医師は18.2%、測定していない医師が81.8%であった。

注意喚起対策などに関する質問では、「ウブレチド®錠処方時に注意事項が電子カルテに表示されることは有用である」と答えた医師は81.9%であった。また、「投与開始2週間以内の増量時に薬剤師からの問い合わせは

図4.ウブレチド®錠についてのアンケートの結果(n=11)

有用である」と答えた医師は63.6%であった。なお、投与開始2週間以内の増量時に薬剤師からの問い合わせに対し、「必要ない」あるいは「どちらとも言えない」と回答した1名および3名の医師に理由を聞いた結果、すべての医師が患者の症状に応じて速やかに増量する必要があるためとの回答が得られた。

考 察

医薬品の適正使用では処方医が添付文書に記載されている用法・用量に精通していることが不可欠であるが、医薬品数は膨大であり、現実的にはすべての医薬品を適正に使用することは困難な場合が多い。薬剤師においても、処方薬の用法・用量に関する疑義照会が不十分な場合もある。そのため、処方医に対する医薬品の適正使用に関する積極的な情報提供が重要であり、近年、薬剤師の病棟常駐業務における情報提供の有用性が報告されている^{5,6)}。

ウブレチド[®]錠の重大な副作用の1つであるコリン作動性クリーゼは発売から現在までの40年間に184例が報告されているが³⁾、そのうち58例は平成18年から平成20年に発現している⁴⁾。平成11年の添付文書改訂による注意喚起後においてもコリン作動性クリーゼの発現率は4.7倍に増加しており、適正使用の早急な徹底が必要である。当院においても、ウブレチド[®]錠の用法・用量に関する前回処方確認と初回投与量に関する疑義照会、必ずしもすべての薬剤師が行ってはいなかった。

電子カルテ画面への用法・用量に関する注意喚起の表示による対策では、初回投与量が5mg/日で、投与開始2週間以内に増量しなかった処方の割合は対策前に比べて9倍と有意に増加し、適正使用におけるこの対策の有用性が示唆された。当院では、対策後はコリン作動性クリーゼは発現しておらず、加えて初期症状である下痢を発現した患者の割合も、対策前は31.6%であったのに対し、対策後は23.1%と有意差はないものの減少傾向が認められた。

今回の調査で増量時期に関しては、2週間以内に増量した処方のうち対策後の1例は血清ChE値を測定し、値が減少していないことを確認した後に増量していた。しかし、血清ChE値の減少とコリン作動性クリーゼおよびコリン作動性症状が相関していない症例が報告されており⁷⁻⁹⁾、血清ChE値が減少していないことを確認して増量すればコリン作動性クリーゼは発現しないとは限らず、投与開始2週間以内は増量せずに下痢などの初期症状と合わせてコリン作動性クリーゼの発現を防ぐことが大切である。実際、当院では大部分の医師が下痢の発現後、ウブレチド[®]錠の投与を中止しており、下痢の発現をコリン作動性クリーゼの主な指標の1つとしていた。

一方、泌尿器科などの専門医師は投与開始2週間以内

でも残尿量などから増量が必要な場合があり、患者によっては増量しているのが現状である。ウブレチド錠によるコリン作動性クリーゼは2009年11月にわが国で死亡例が確認されている。そのため、薬剤師は患者への服薬説明において初期症状のうち頻度の高い下痢、腹痛、嘔吐、唾液分泌過多などについて十分に説明することで、重篤化を防ぐことが重要である。また、非専門医に対しても、このような高頻度の初期症状について情報提供を積極的にすべきである。

ウブレチド[®]錠は精神科領域において向精神病薬による排尿障害に頻用されているが^{10,11)}、重大な注意を払われることなく安易に投与されており、コリン作動性クリーゼを発現した症例が報告されている¹²⁾。当院においても泌尿器に次いで精神科での処方頻度が高く、また他の診療科でも幅広く使用されている。

アンケートの結果から、ウブレチド[®]錠の適正使用に関して十分に認識されておらず、特に泌尿器科以外の医師での認識が低かった。具体的には泌尿器科の医師は初期投与量については75%(4名中3名)が、増量時期については50%(4名中2名)が認識していたのに対し、それ以外の診療科の医師は、それぞれ29%(7名中2名)、および14%(7名中1名)と低かった。

このように、ウブレチド[®]錠は幅広い診療科で使用されているにもかかわらず、泌尿器科以外の医師には適正使用に関する認識が不足しており、積極的な情報提供が重要であると考えられた。今回のコリン作動性クリーゼ防止を目的とした情報提供の手段として、電子カルテ画面上に用法・用量に関する注意喚起を表示することは、有用かつ簡便であることが示唆された。

注意喚起対策後においても初回の投与量が10mgである処方23%あることを考慮し、今後、ウブレチド[®]錠はすべて処方歴を調べて、初回投与量が5mg/日でない場合には疑義紹介を行うことで、副作用防止に貢献することが大切であると考えられる。

引用文献

- 1) 山中滋木, 藤田一郎, 室田卓之, 川喜田睦司, 松田公志, 臭化ジスチグミン(ウブレチド[®])によるコリン作動性クリーゼを呈した1例, 泌尿器科紀要, **48**, 21-23 (2002).
- 2) 阪本哲一, 三田正樹, 古川律子, 小野達也, 寺西哲也, 豊田昌徳, 大西裕, 黒田祥二, 坂口一彦, 藤澤貴史, 西田英之, 前田光雄, 臭化ジスチグミンによりコリン作動性クリーゼを呈した1例, 総合臨床, **50**, 2643-2645 (2001).
- 3) ウブレチド[®]錠5mg ご使用時の注意事項 2008年度版, 鳥居薬品株式会社, 2008年6月作成
- 4) ウブレチド[®]錠5mg ご使用時の注意事項 2009年度版, 鳥居薬品株式会社, 2009年6月作成
- 5) 郡妙恵, 内海麻希子, 木下淳, 篠原徹, 並木路広, 篠塚隆一, 大谷道輝, 山村喜一, 伊藤敦, 内野克喜, 薬剤師

- の病棟常駐による医療の質的向上への貢献, 医療薬学, **34**, 462-432 (2008).
- 6) 岩本卓也, 佐々木典子, 杉本浩子, 石橋美紀, 川瀬亮介, 奥田真弘, 入院がん化学療法の安全実施に向けた無菌調製担当薬剤師と病棟担当薬剤師との処方鑑査の連携, 日本病院薬剤師会雑誌, **44**, 1065-1069 (2008)
- 7) 大中博晶, 中村敏明, 矢野良一, 政田幹夫, 添付文書だけではわからない薬の情報 No.17 ウブレチド®錠, 薬局, **60**, 2631-2638 (2009).
- 8) 合田庸, 水尾孝子, 内田正美, 宮武孝子, 山根弘文, 桑島実, 当院で経験した薬剤による異常値 - とくに血清コリンエステラーゼの異常低値について -, 日本臨床化学会分析会四国誌, **5**, 149-154 (1988).
- 9) 角徳文, 古賀聖名子, 児玉健, 宮田久嗣, 中村敬, 牛島定信, ジスチグミン(ウブレチド®)によりコリン作動性クリーゼを呈した1例, 東京精神医学会誌, **13**, 28-31 (1995).
- 10) 衛藤龍, 長沼英俊, 藤井薫, 抗うつ薬による排尿困難と臭化ジスチグミン(ウブレチド®錠), 診療と新薬, **26**, 657-660 (1989).
- 11) 角徳文, 向精神病薬による排尿障害, 医薬の門, **48**, 402-406 (2008).
- 12) 田村みずほ, 小原圭司, 本井ゆみ子, 風祭元, 臭化ジスチグミン(ウブレチド®)投与によりコリン作動性クリーゼを生じた1例, 精神医学, **42**, 424-425 (2000).