

症 例 短 報

リバスチグミン経皮吸収型製剤の長期使用により コリン作動性クリーゼが生じたと考えられた1症例

吉田 拓也¹⁾, 松島 暁¹⁾, 山本麻里子²⁾,
大林 正和³⁾, 浅田 馨³⁾

¹⁾掛川市・袋井市病院企業団立中東遠総合医療センター救急科

²⁾掛川市・袋井市病院企業団立中東遠総合医療センター薬剤部

³⁾相澤病院集中治療科

原稿受付日 2017年12月12日, 原稿受領日 2018年9月15日

はじめに

日本の超高齢社会が進むにつれて、認知症患者や嚥下機能低下のある患者が増えている。こういった患者に対し、非経口的に投薬可能な方法としてパッチ剤は有効である。一方で、自覚症状を訴えられないことや、在宅や介護施設において適切なモニタリングが行き届かないことにより、過量投与として薬物中毒になり救急搬送される症例が散見される。今回、認知症のある介護施設入所者に長期にわたりリバスチグミン経皮吸収型製剤(パッチ剤)が使用された結果、コリン作動性クリーゼが生じたと考えられた1例を経験したので報告する。

I 症 例

患者は介護施設入所中の96歳女性。身長130 cm, 体重34.6 kgであった。

既往歴: 認知症に対して1年以上にわたりリバスチグミンパッチ剤(18 mg)が投与されていた。この間に往診医による診察はあったが、採血のフォローは受けていなかった。その他、骨粗鬆症および便秘症があり、これらに対して、リセドロン酸ナトリウム75 mg/month, エルデカルシトロール0.75 μg/day, 酸化マグネシウム(頓用)が投与されていた。

著者連絡先: 吉田 拓也

日本赤十字社医療センター救急科
〒150-8935 東京都渋谷区広尾4-1-22
E-mail: takuya.step.by.step@gmail.com

現病歴: 介護施設職員による夜間の見回りの際に、右共同偏視および全身性間代性痙攣をきたしているところを発見され、当院救命救急センターへ搬送された。痙攣は病院到着までに自然消失したが、意識障害が遷延した。これら神経症状に先行する前駆症状は認められていなかった。

来院時現症: Japan Coma Scale 300, 血圧160/87 mmHg, 心拍数120/min, 呼吸数16/min, SpO₂ 100% (酸素8 L/min 投与下)であった。身体所見では瞳孔が両側瞳孔とも縮瞳(pinpoint)を呈しており、口腔内分泌物が多かった。血液検査で血清コリンエステラーゼ値は26 U/Lと低値であった。その他の血液検査データはTP 6.9 g/dL, Alb 3.6 g/dL, T-Bil 0.7 mg/dL, AST 63 U/L, ALT 31 U/L, BUN 7.6 mg/dL, Crea 0.51 mg/dL, eGFR 80.8 mL/min/1.73 m², Na 139 mEq/L, K 3.7 mEq/L, Cl 103 mEq/L, Ca 9.1 mg/dL, Glu 359 mg/dL, CRP 0.10 mg/dL, WBC 119×10³/μL, Hb 13.2 g/dL, Plt 25.3×10⁴/μLであった。動脈血液ガス分析(酸素8 L/min 投与下)ではpH 6.983, PCO₂ 89 mmHg, PO₂ 104 mmHg, base excess -12.7, lactate 7.43 mmol/L, anion gap 22.9であった。胸部X線ではびまん性に網状影を認めた。頭部CTおよびMRIでは明らかな器質的疾患は指摘できなかった。

以上の病歴、身体所見、投薬歴ならびに検査結果からリバスチグミンパッチ剤によるコリン作動性クリーゼと考え、当院救命救急センターへ入室した。

II 入室後経過

入室後、リバスタグミンパッチ剤を剥がしたうえで経過観察を行ったところ、第2病日には意識清明に自然回復し、痙攣の再発は認められなかった。さらに第4病日には血清コリンエステラーゼ値 206 U/Lと正常範囲となり、第8病日に合併症を残さずに退院した。

III 考察

リバスタグミンは可逆的かつ強力なコリンエステラーゼ阻害作用を示し、シナプス間隙中のアセチルコリン濃度を上昇させる。また、中枢移行性が高いことが知られている薬物である¹⁾。このような薬理学的特徴を背景に、リバスタグミンは軽度および中等度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行を抑制するために使用されている。これまでにリバスタグミンおよびジスチグミン臭化物 (distigmine bromide) の併用によるコリン作動性クリーゼが疑われた症例報告²⁾はあるが、リバスタグミン単独による報告は日本では本症例のみである。

コリン作動性クリーゼの本態はコリンエステラーゼ活性の低下に伴う全身性のコリン作動性神経の過活動の状態であるため、副交感神経刺激症状である流涎、縮瞳、徐脈、下痢などが出現する。さらに重症例では、痙攣や意識障害などの神経症状、呼吸不全や循環不全をきたす。

これまでに、脳血管疾患による神経因性膀胱や精神科領域の薬剤性排尿障害などの治療に広く使用されているジスチグミン臭化物によりコリン作動性クリーゼが生じ、人工呼吸器による管理を要した症例や死亡例が報告されている³⁾⁴⁾。本症例では、家族より非侵襲的陽圧換気療法を含めた人工呼吸管理は行わないとの意思表示があった。しかし、口腔内分泌物は多く、また動脈血液ガス分析結果からも急性呼吸不全であり、気道確保と呼吸管理を目的とした挿管による人工呼吸管理が考慮される症例であった。病歴や身体所見、血液検査結果を併せてリバスタグミンパッチ剤によるコリン作動性クリーゼと診断した。

リバスタグミンパッチ剤は添付文書によると1日1回4.5 mgから開始し、4週間おきに1日1回18 mgまで漸増する¹⁾。本症例では、1年以上にわたり施設において18 mg製剤が正しく使用されていたことは確認できたが、本薬の導入量から維持量である18 mgまでステップアップが正しく行われていたかは追跡できなかった。

一方で、リバスタグミンの血漿中濃度は、年齢、性別、肝機能パラメータ (AST, ALT, T-Bil) および腎機能パラメータ (クレアチニンクリアランス) の影響を受けず、体重が定常状態における血漿中濃度に影響を及ぼすことが報告されている⁵⁾。本症例は34.6 kgという低体重であったため、常用量として添付文書に記載されているリバスタグミンパッチ剤 (18 mg/day) の連日投与は、過量であったと推察される。

コリン作動性クリーゼでは下痢、腹痛、嘔吐や唾液分泌過多といった前駆症状が知られている⁶⁾。本症例では介護施設での記録などを参照するかぎり上記のような前駆症状の記載はなく、また誤食などの急性中毒を示唆する病歴もなかったため、コリン作動性クリーゼが生じた原因は特定できなかった。しかし、本症例は認知症患者であり、症状を訴えることが困難であったため、当院へ搬送される以前から前駆症状が認められていたにもかかわらず、その認識に遅れが生じた可能性がある。

本疾患の診断には前駆症状を認識するとともに、血清コリンエステラーゼ値の測定が有用と報告されている⁷⁾。しかしながら、開業医や往診医などの場合は即時に検査結果を得ることが難しい場合が多く、病歴および前述の前駆症状をもとに本疾患を鑑別にあげる必要がある。そのためには、医療者や介護職員が情報共有を行って、早期に前駆症状を積極的に認識すべきであろう。服薬内容、検査データ、診療録や介護記録などを相互にアクセスできる仕組みを医療施設 (病院、調剤薬局) - 介護施設間や地域で構築することをその一つの方法として提案したい。

結 語

今回、リバスタグミンパッチ剤の長期使用により

コリン作動性クリーゼを生じたと考えられた1例を経験した。

現在、日本は超高齢社会の只中にあり、認知症患者や嚥下機能が低下した高齢者が増加している。それに伴い、リバスタグミンパッチ剤の使用患者が増加することが予想される。したがって、副作用のモニタリングを医療者、介護者および介護施設間で情報共有することが重要であると考ええる。

【文 献】

1) 藤井章史, 品川理佳, 茶谷祐司, 他: 新規アルツハイマー型認知症治療剤リバスタグミンパッチ (リバスタッチ[®]パッチ/イクセロン[®]パッチ) の薬理学的特性および臨床試験成績. 日薬理誌 2012 ; 139 : 26-32.

- 2) 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.
- 3) 高橋美琴, 生方智, 佐藤栄三郎, 他: 急性呼吸不全を呈した臭化ジスチグミンによるコリン作動性クリーゼ症例に関する検討. 日呼吸器会誌 2011 ; 49 : 877-83.
- 4) 角徳文, 古賀聖名子, 児玉健, 他: 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. 東京精医学会誌 1995 ; 13 : 28-31.
- 5) 小野薬品工業社内資料 [海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (海外 2320 試験) 薬物動態解析].
- 6) 鳥居薬品社内資料 ウブレチド錠 5 mg 添付文書 2010 年 3 月改定 (第 9 版), 2010.
- 7) 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.

Summary

A 96-year-old female presented to our emergency department experiencing convulsions and disturbance of consciousness. She had been prescribed a transdermal rivastigmine patch formulation, a choline esterase inhibitor, for more than 1 year as treatment for Alzheimer's disease. Upon physical examination, the patient demonstrated pinpoint pupils and significant oral discharge. Laboratory tests revealed that serum choline esterase (Ch-E) level was 26 U/L. We suspected that her symptoms were caused by a cholinergic crisis due to rivastigmine, and the patch was removed after

admission. Disturbance of consciousness resolved by day 2, and serum Ch-E returned to normal on day 4. Currently, Japan is considered a super-aged society, and percutaneous absorption treatments are useful for patients who are elderly or experiencing dementia. However, it is difficult to evaluate whether intoxication occurs, because these patients cannot adequately describe clinical symptoms. Therefore, it is possible that cases of elderly patients with drug intoxication will increase.