

# 採血データからみるジスチグミン臭化物投与患者におけるコリン作動性クリーゼ発症の危険性の検討

齋藤 靖弘<sup>1)2)</sup>, 成田 拓弥<sup>1)</sup>, 徳留 章<sup>1)</sup>,  
丸藤 哲<sup>2)</sup>, 武田 清孝<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>札幌東徳洲会病院薬剤部

<sup>2)</sup>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 2020年1月6日, 原稿受領日 2020年10月15日

## はじめに

コリン作動性クリーゼとはコリンエステラーゼ阻害薬投与中に起こる呼吸困難を伴うアセチルコリン過剰状態の急激な悪化とされ, 人工呼吸を要する状態を指す<sup>1)</sup>。われわれは救急初療室専従薬剤師<sup>2)</sup>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例を経験した<sup>3)</sup>。しかしジスチグミン臭化物投与患者のうち, どの程度の割合がコリン作動性クリーゼ発症の危険性を伴うかはわかっていない。そこで今回, 採血データからジスチグミン臭化物投与患者のコリン作動性クリーゼ発症の危険性を検討したので報告する。

## I 方法

診療情報は診療録より後方視的に取得した。本調査は徳洲会グループ共同倫理審査委員会の承認を受けて実施した(承認番号:TGE01350-012, 2019年11月29日)。調査期間は2017年1月1日~2019年6月30日とした。調査対象は調査期間中に当院にてジスチグミン臭化物が投与された患者とした。処方期間前・中で血清コリンエステラーゼ(ChE)値および血清アルブミン(albumin; Alb)値を測定し

ていなかった患者は除外とした。調査対象の年齢, 性別, 体重, ジスチグミン臭化物の1回投与量を調査した。ジスチグミン臭化物処方開始前の直近採血点(Point A), およびジスチグミン臭化物投与期間(administration period)内におけるChE値が最低値であった時点(Point B)を後方視的に検索した。Point A・Point BのChE値, Alb値, 血清クレアチニン(serum creatinine; Scr)値を調査した。Point A-B間のChE値変化量( $\Delta$ ChE)および処方開始点-Point B間の期間(Period A), Point A・BそれぞれにおけるChE/Albを計算した。コリン作動性クリーゼ発症の危険性指標は刈米らの報告<sup>4)</sup>よりChE/Alb比 $\leq 42.7$ とした。Point BにおけるChE値およびAlb値からChE/Alb比を求め, 対象をChE/Alb $\leq 42.7$ 群, ChE/Alb $> 42.7$ 群に分けた。上記2群間の名義変数の解析にFischerの正確検定法, 連続変数の解析にMann-Whitney U-testを用いた。測定値は中央値(25th~75th, 四分位), あるいは百分率で記載し, 検定の有意水準は0.05とした。統計解析手法はEZR(Saitama Medical Center, Jichi Medical University, version 1.32)を用いた<sup>5)</sup>。

## II 結果

本調査で得られたデータをTable 1に示す。調査期間中, ジスチグミン臭化物投与患者は50例, うち除外20例(ChE値未測定13例, Alb値未測定

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

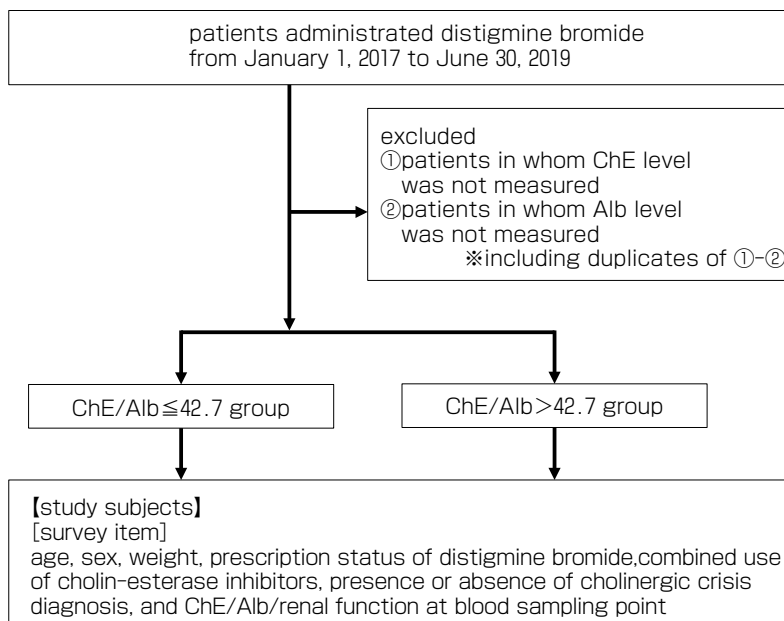


Fig. 1 Flowchart of study subjects

Table 1 Summary of patient data

|  | ChE/Alb ≤ 42.7   | ChE/Alb > 42.7   | p value |
|--|------------------|------------------|---------|
| cases (n)                                  | 23 (76.7%)       | 7 (23.3%)        |         |
| age  | 84 (81~89)       | 85 (82~86)       | 0.883   |
| male n (%)                                 | 13 (56.5%)       | 3 (42.9%)        | 0.675   |
| body weight                                | 46.1 (42.6~60.2) | 50.0 (47.1~58.1) | 0.447   |
| hospitalized patient                       | 20 (87.0%)       | 5 (71.4%)        | 0.565   |
| [Point A]                                  |                  |                  |         |
| ChE (IU/L)                                 | 150 (123~194)    | 169 (161~206)    | 0.270   |
| Alb (g/dL)                                 | 3.2 (2.7~3.4)    | 3.0 (2.6~3.3)    | 0.658   |
| ChE/Alb                                    | 53.1 (40.9~64.3) | 56.3 (55.8~68.5) | 0.144   |
| Scr (mg/dL)                                | 0.77 (0.67~1.03) | 0.56 (0.51~0.69) | 0.070   |
| Ccr (mL/min)                               | 47.6 (33.2~55.9) | 68.2 (49.8~73.4) | 0.111   |
| [Point B]                                  |                  |                  |         |
| ChE (IU/L)                                 | 82 (48~112)      | 147 (115~156)    | 0.004   |
| ΔChE (IU/L)                                | 78 (57~118)      | 30 (19~64)       | 0.035   |
| Alb (g/dL)                                 | 2.9 (2.7~3.3)    | 2.9 (2.6~3.3)    | 0.883   |
| Scr (mg/dL)                                | 0.78 (0.60~1.03) | 0.66 (0.48~0.74) | 0.202   |
| Ccr (mL/min)                               | 44.4 (29.8~64.7) | 53.8 (48.4~76.9) | 0.158   |
| [Period]                                   |                  |                  |         |
| Period A (day)                             | 11 (6~21)        | 4 (3~5)          | 0.011   |
| administration period (day)                | 25 (12~80)       | 14 (7~56)        | 0.418   |
| [prescribed dose]                          |                  |                  |         |
| 1 tablet a day                             | 21 (91.3%)       | 6 (85.7%)        | 1.000   |
| half tablet a day                          | 2 (8.7%)         | 1 (14.3%)        | 1.000   |
| combined use of cholin-esterase inhibitors | 3 (13.0%)        | 0 (0%)           | 1.000   |

ChE, choline-esterase ; Alb, albumin ; Scr, serum creatinine ; Ccr, creatinine clearance

Definitions of points A and B are described in the legend of Figure1.

16例, 重複含む), 検討対象は30例であった。検討対象30例のうち Point Bにおいて ChE/Alb ≤ 42.7 となったのは23症例(76.7%), Point A-B間で ChEが1/2以下になったのは14例(46.7%)で

あった。検討対象30例中1例がコリン作動性クリーゼを発症していた (ChE/Alb : 4.8, Period A : 15日)。以上の結果から, 本調査における [ChE/Alb ≤ 42.7] 特異度は24.1%であり, 感度は [ChE/

Alb>42.7] かつコリン作動性クリーゼを発症した症例がなく算出できなかった。

### III 考 察

ジスチグミン臭化物は排尿困難治療薬<sup>6)</sup>であり、排尿困難は高齢者の多くにみられる疾患である。本調査の対象も大半は80歳以上の高齢者であった。また、高齢者ではアルツハイマー型認知症治療薬であるコリンエステラーゼ阻害薬を使用する患者もあり、ジスチグミン臭化物との併用によりコリン作動性クリーゼを発症した報告もある<sup>1)</sup>。今回の調査では上記薬剤の併用はChE/Alb $\leq$ 42.7群・ChE/Alb>42.7群間に有意な差を認めなかったが、併用されている患者についてはとくにChE値を確認する必要がある。しかしChE値やAlb値は当院でルーチン検査項目ではないため、本調査でも調査対象全50例中20例がChE値またはAlb値未測定のため除外、測定されていた症例も頻回ではなかった印象を受けた。このため本調査結果が症例のChE最低値を表すことができているかは定かではない。以上を鑑みると、ジスチグミン臭化物投与患者ではChE値とAlb値の測定を薬剤師から医師へ働きかける必要がある。

刈米らはChE/Alb $\leq$ 42.7でコリン作動性クリーゼの感度・特異度ともに90%であると報告している<sup>4)</sup>。この指標にあてはめると、採血データ上でジスチグミン臭化物投与患者の4人に3人がコリン作動性クリーゼ発症の危険性がある可能性が示唆された。しかし、本調査のうちコリン作動性クリーゼの診断は1例のみであり、刈米らの報告<sup>4)</sup>のChE/Alb $\leq$ 42.7のコリン作動性クリーゼ特異度90%に対して、本調査は24.1%と大きく差が生じている。この原因として、今回の調査対象の大半が入院患者であったことが考えられる。入院患者では経管栄養や薬剤性、感染性腸炎などによる下痢がみられやすい。このことがコリン作動性クリーゼの初期症状<sup>6)</sup>の消化器症状がマスクされ、診断に至っていない可能性が考えられる。一方で、刈米らの報告にあるコリン作動性クリーゼは「下痢、腹痛、嘔吐、発汗、ふらつきなどのいずれかの症状を有し、かつAlbの低下

がないにもかかわらずChE活性がジスチグミン投与開始前に比べて投与後に半分以下となったものを指す」とあり、必ずしも呼吸困難を伴い人工呼吸を要する状態を指す<sup>1)</sup>ものではなかった。また、本調査結果を刈米らのコリン作動性クリーゼの基準に照らし合わせ、Point A-B間でChEが1/2以下になった14例をコリン作動性クリーゼ疑いと仮定しても、特異度は43.8%であり、刈米らの報告にある90%とは得られた特異度に大きな差がある。両報告とも単施設のretrospective検討であるため、今後はprospectiveな多施設共同研究としてコリン作動性クリーゼ診断のためのChEの至適閾値に関して検証的調査を検討する必要がある。

### 結 語

感度90%/特異度90%の判断指標(ChE/Alb $\leq$ 42.7)に照らし合わせた結果、ジスチグミン臭化物投与患者の3/4がコリン作動性クリーゼの危険性であることがわかった。ジスチグミン臭化物投与患者ではChE値とAlb値の測定は頻回に実施すべきである。

〔利益相反〕

丸藤哲は旭化成ファーマ株式会社から講演料を受領している。その他の者は申告すべきCOIはない。

### 【文 献】

- 1) 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.
- 2) 齋藤靖弘, 成田拓弥, 徳留章, 他: ER専従薬剤師による持参薬鑑別の有用性. 日臨救急医学会誌 2019; 22: 493-8.
- 3) 齋藤靖弘, 佐藤洋祐, 松田知倫, 他: 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. 中毒研究 2020; 33: 56-9.
- 4) 刈米和子, 島谷佳見, 栗原利和, 他: コリン作動性クリーゼのリスク回避指標の探索. 臨病理 2010; 58: 972-8.
- 5) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. Bone Marrow Transplant 2013; 48: 452-8.
- 6) 鳥居薬品株式会社: ウプレチド<sup>®</sup>錠5mg; 医薬品インタビューフォーム, 2014年2月改訂(第8版).